(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2022-516086
(P2022-516086A)
(43)公表日　令和4年2月24日(2022.2.24)

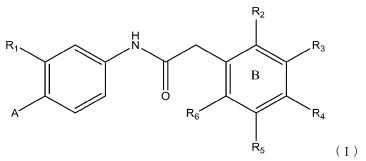
(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
C07D 263/32	*(2006.01)*	C07D	263/32	CSP　4C055
C07D 213/40	*(2006.01)*	C07D	213/40	4C076
A61K 31/421	*(2006.01)*	A61K	31/421	4C086
A61K 31/44	*(2006.01)*	A61K	31/44	
A61P 27/02	*(2006.01)*	A61P	27/02	

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全56頁）　最終頁に続く

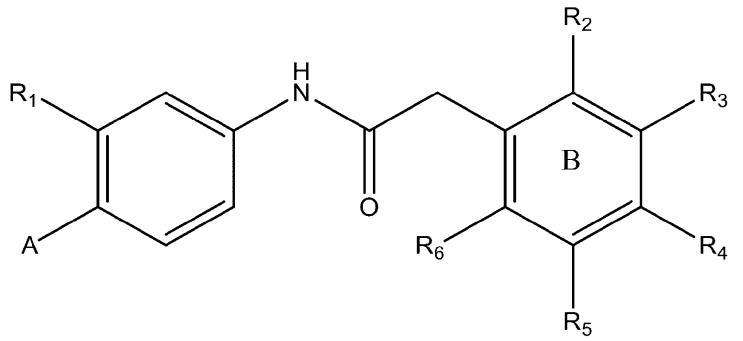
(21)出願番号　特願2021-537220(P2021-537220)
(86)(22)出願日　令和1年12月27日(2019.12.27)
(85)翻訳文提出日　令和3年8月23日(2021.8.23)
(86)国際出願番号　PCT/US2019/068759
(87)国際公開番号　WO2020/140043
(87)国際公開日　令和2年7月2日(2020.7.2)
(31)優先権主張番号　16/235,543
(32)優先日　平成30年12月28日(2018.12.28)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,
最終頁に続く

(71)出願人　521278818
エンドジーナ セラペウティクス インコーポレーテッド
ＥＮＤＯＧＥＮＡ ＴＨＥＲＡＰＥＵＴＩＣＳ， ＩＮＣ．
アメリカ合衆国，９４１１１ カリフォルニア州，サン フランシスコ，パインストリート １１１
(74)代理人　110001999
特許業務法人はなぶさ特許商標事務所
(72)発明者　スティーガー，マティアス
スイス，ＣＨ－８０５５ チューリッヒ，エーミル－リュッティ－ウェグ ２
(72)発明者　ミュラー，アレックス
スイス，ＣＨ－８０５５ チューリッヒ
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　神経網膜疾患の治療および／または予防における治療活性物質として使用するための化合物

(57)【要約】
【課題】
網膜前駆細胞の増殖を刺激する新規化合物を提供すること。
【解決手段】
本発明は式（Ｉ）
【化１】

（Ｉ）
［式中
Ａは、５－オキサゾリル残基またはピリジン－４－イル残基であり、Ｒ１は、フッ素原子および塩素原子からなる群から選択され；フェニル環ＢのＲ２、Ｒ３、Ｒ４、Ｒ５およびＲ６は、互いに独立して、水素原子、１乃至４個の炭素原子を有する直鎖状または分岐鎖状のアルキル基、トリフルオロメチル基、２，２，２－トリフルオロエチル基、メチルスルファニル基、エチルスルファニル基、メチルスルホニル基、エチルスルホニル基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、フッ素原子、臭素原子、塩素原子、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基、ヒドロキシ基およびアミノ基からなる群から選択され；そして

【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（Ｉ）
【化１】



（Ｉ）

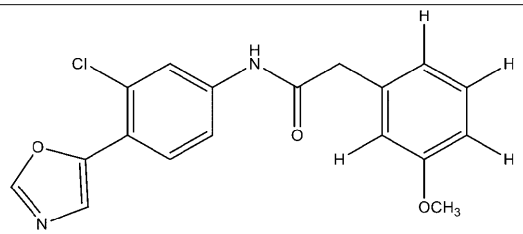
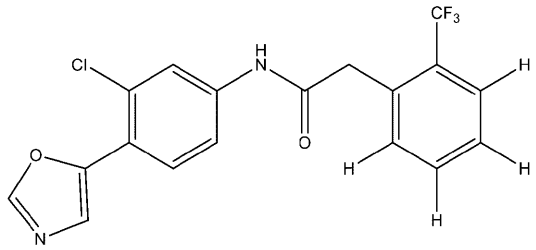
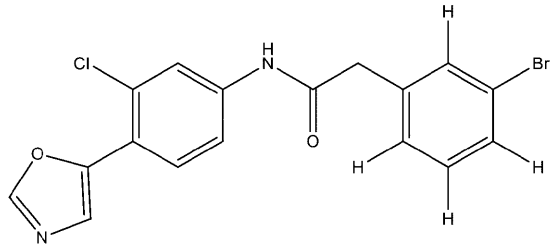
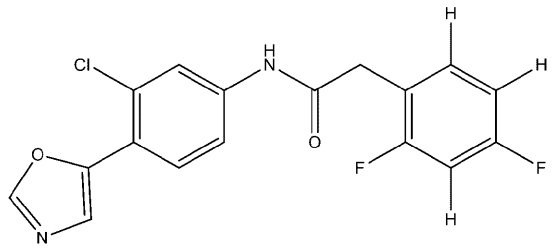
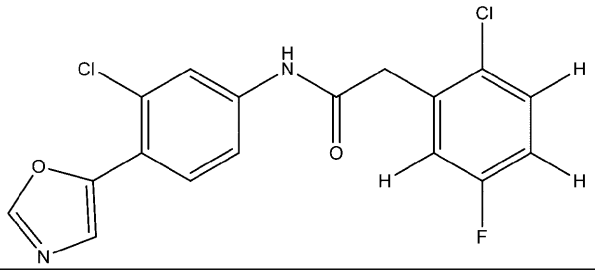
[式中
Ａは、５－オキサゾリル残基またはピリジン－４－イル残基であり、
Ｒ１は、フッ素原子および塩素原子からなる群から選択され；
フェニル環ＢのＲ２、Ｒ３、Ｒ４、Ｒ５およびＲ６は、互いに独立して、水素原子、１乃至４個の炭素原子を有する直鎖状または分岐鎖状のアルキル基、トリフルオロメチル基、２，２，２－トリフルオロエチル基、メチルスルファニル基、エチルスルファニル基、メチルスルホニル基、エチルスルホニル基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、フッ素原子、臭素原子、塩素原子、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基、ヒドロキシ基およびアミノ基からなる群から選択され；そして
Ｒ２、Ｒ３、Ｒ４、Ｒ５およびＲ６のうち少なくとも２つが水素原子であり、ただし、Ｒ１が塩素原子の場合、Ｒ５はメトキシ基ではない。]で表される化合物、または、それらの薬学的に許容される塩。
【請求項２】
Ｒ１が塩素原子である、請求項１に記載の化合物。
【請求項３】
Ａが５－オキサゾリル残基である、請求項１に記載の化合物。
【請求項４】
フェニル環Ｂが一置換または二置換されている、請求項１に記載の化合物。
【請求項５】
フェニル環Ｂが一置換されている、請求項１に記載の化合物。
【請求項６】
Ｒ２が、メチル基、トリフルオロメチル基、メチルスルファニル基、メチルスルホニル基、ジフルオロメトキシ基、フッ素原子、臭素原子、塩素原子、メトキシ基およびエトキシ基、好ましくはジフルオロメトキシ基または塩素原子からなる群から選択される、請求項５に記載の化合物。
【請求項７】
Ｒ３またはＲ４が、トリフルオロメチル基、ジフルオロメトキシ基、メトキシ基、好ましくはトリフルオロメチル基およびジフルオロメトキシ基からなる群から選択される、請求項５に記載の化合物。
【請求項８】
フェニル環Ｂが二置換されている、請求項１に記載の化合物。
【請求項９】
Ｒ２がフッ素原子、臭素原子、および塩素原子からなる群から選択され、Ｒ３、Ｒ４またはＲ５のうちの１つがフッ素原子、臭素原子、および塩素原子からなる群から選択される、請求項８に記載の化合物。
【請求項１０】

Ｒ２が塩素原子であり、Ｒ５がフッ素原子であるか、またはＲ２およびＲ４の両方がフッ素原子である、請求項１０に記載の化合物。

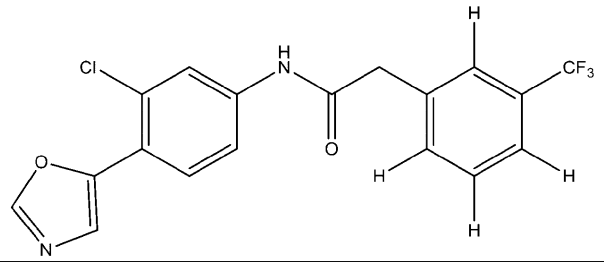
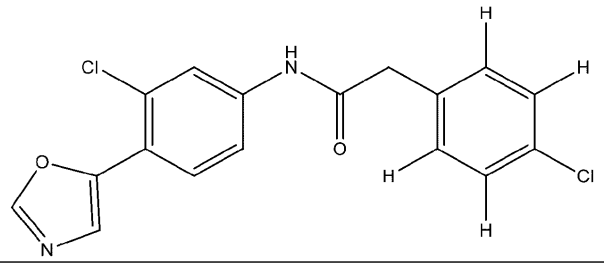
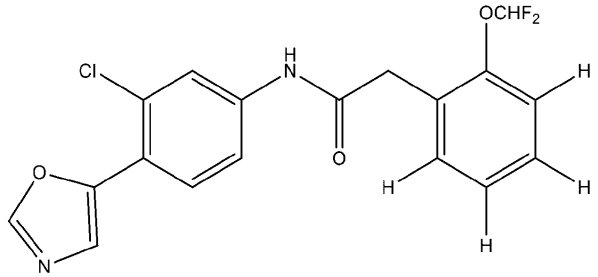
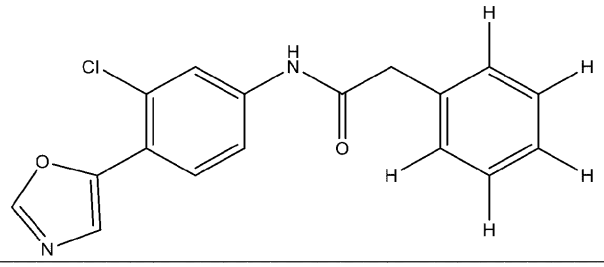
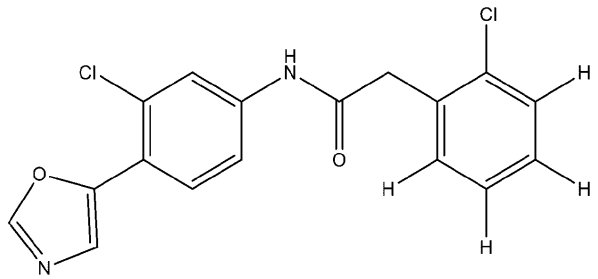
【請求項１１】

前記化合物が下記からなる群より選択される、前記請求項のいずれかに記載の式（Ｉ）の化合物。

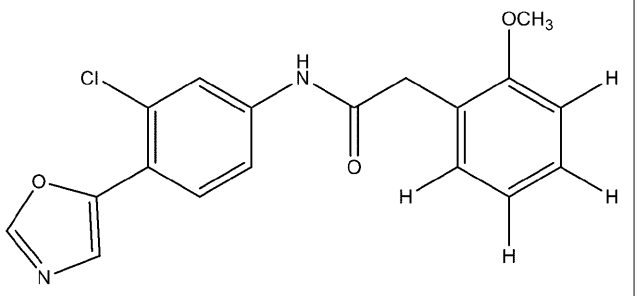
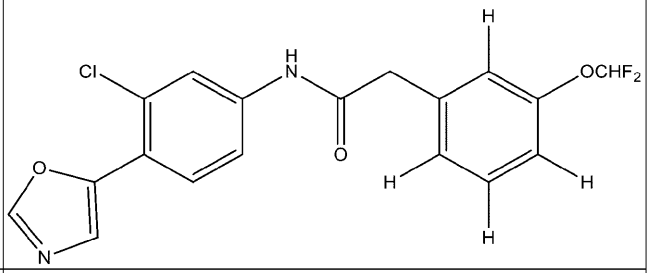
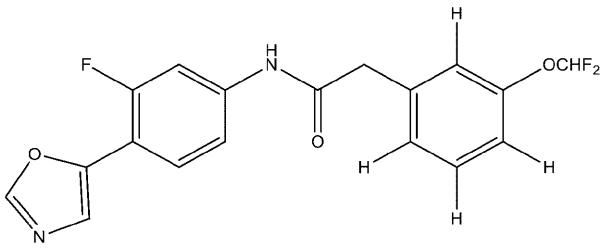
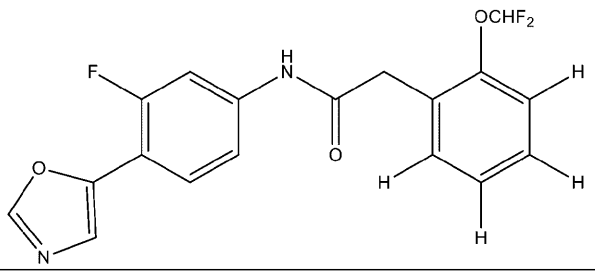
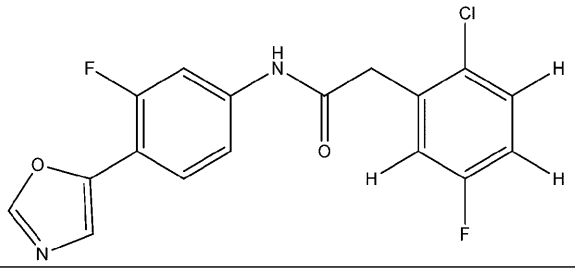
【表１】

化合物番号	化学式
1	
2	
3	
4	
5	

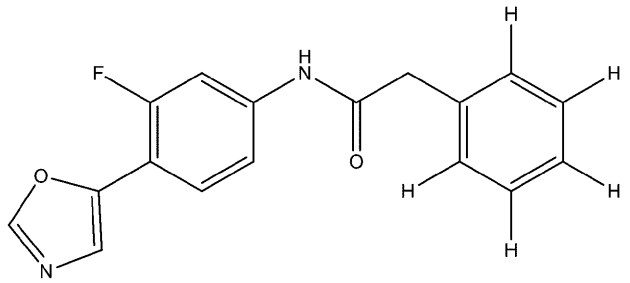
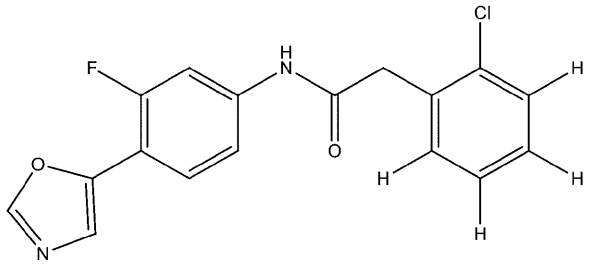
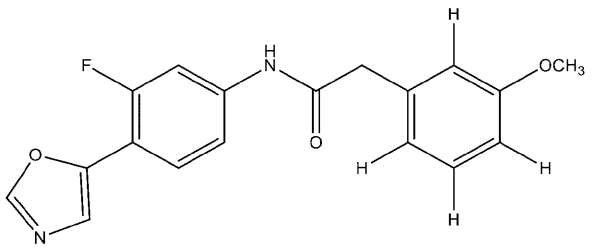
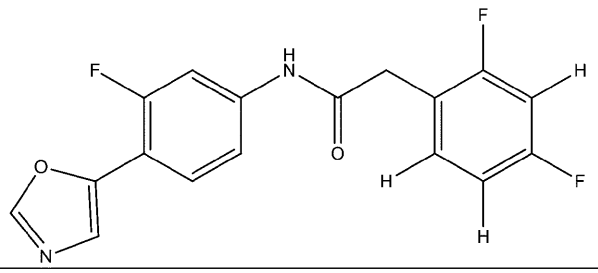
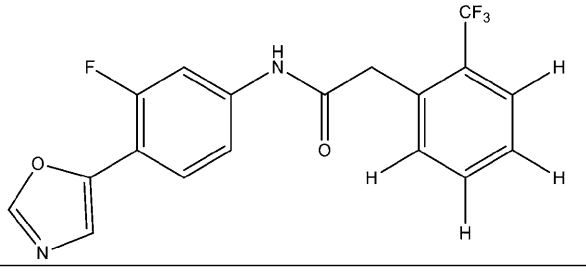
【表２】

6	
7	
8	
9	
１０	

【表３】

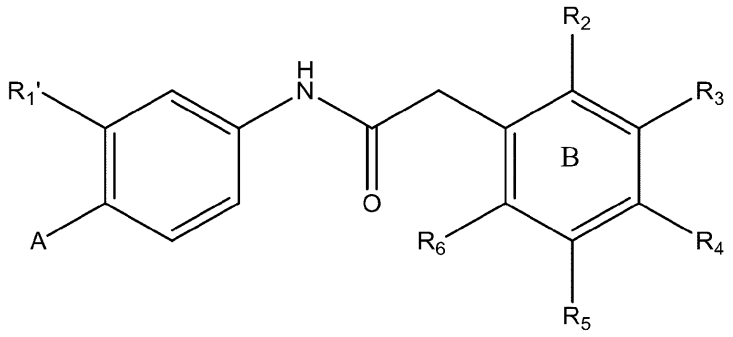
１１	
１２	
１３	
１４	
１５	

【表４】

１６	
１７	
１８	
１９	
２０	

【請求項１２】
網膜の光受容体層の光受容体喪失または分解をもたらす原発性神経網膜疾患の治療および／または予防に使用するための治療活性物質としての式（Ｉａ）

【化２】



（Ｉａ）

［式中、
Ａは５－オキサゾリル残基またはピリジン－４－イル残基であり、
Ｒ１’は、メトキシ基、水素原子、フッ素原子、塩素原子からなる群から選択され；
フェニル環ＢのＲ２、Ｒ３、Ｒ４、Ｒ５およびＲ６は、互いに独立して、水素原子、１乃至４個の炭素原子を有する直鎖状または分岐鎖状のアルキル基、トリフルオロメチル基、２，２，２－トリフルオロエチル基、メチルスルファニル基、エチルスルファニル基、メチルスルホニル基、エチルスルホニル基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、フッ素原子、臭素原子、塩素原子、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基、ヒドロキシ基およびアミノ基からなる群から選択され；そして
Ｒ２、Ｒ３、Ｒ４、Ｒ５およびＲ６のうち少なくとも２つが水素原子であり、ただし、Ｒ１’が水素原子またはメトキシ基の場合、Ａはピリジン－４－イル残基である。］の化合物を含む医薬組成物。

【請求項１３】

請求項１２に記載の使用のための組成物であって、該使用が、遺伝性網膜ジストロフィー、後天性または薬物誘発性光受容体変性、感染性眼疾患および炎症性眼疾患からなる群から選択され、前記医薬組成物が、投与されると、網膜前駆細胞の増殖を誘導することによって網膜疾患を治療し、好ましくは、症候群型および非症候群型、Ｘ染色体連鎖型、劣性型、優性型並びに散発型を含む網膜色素変性症（ＲＰ）、桿体錐体ジストロフィー、アッシャー症候群、シュタルガルト病、錐体桿体ジストロフィー、錐体ジストロフィー、色覚異常、青錐体一色型色覚異常、Ｓ錐体増強症候群、桿体ジストロフィー、 先天性脈絡膜欠如、レーバー先天性黒内障、若年性Ｘ染色体連鎖網膜分離症(ＪＸＬＲ)、白点状眼底、白点状網膜炎、神鳥斑点網膜、ビエッティ結晶網膜ジストロフィー、有窓光沢型網膜黄斑ジストロフィー、成人発症型卵黄様黄斑ジストロフィー、バッテン病、先天性停止性夜盲、家族性滲出性硝子体網膜症(ＦＥＶＲ)、眼白皮症、眼皮膚白皮症、中心窩低形成、無ベータリポ蛋白血症、スティックラー症候群、網膜ジストロフィー(ボスニア型)、結晶黄斑症(薬物関連、高シュウ酸尿症、シスチン症、シェーグレン・ラルソン症候群)、西アフリカ結晶黄斑症、日光網膜症、タルク網膜症、糖尿病性網膜症、鎌状赤血球網膜症、黄斑部毛細血管拡張症、イールズ病、網膜剥離、網膜離断、末梢網膜分離症、網膜中心動脈閉塞症／網膜動脈分枝閉塞症（ＣＲＡＯ／ＢＲＡＯ）、網膜中心静脈閉塞症／網膜静脈分枝閉塞症（ＣＲＶＯ／ＢＲＶＯ）、出血閉塞性網膜血管炎（ＨＯＲＶ）、クロロキン、ヒドロキシクロロキン、フェノチアジン、硫酸キニーネ、チオリダジン、クロファジミン、クロルプロマジン、デフェロキサミン、クロロキン誘導体、シスプラチン、カルムスチン、クロファジミンおよびビガバトリンを含む薬物誘発性黄斑症；タモキシフェン、タルク、カンタキサンチン、メトキシフルランおよびニトロフラントインを含む結晶誘発性黄斑症；エピネフリン、ラタノプロスト、ニコチン酸、進行性網膜外層壊死（ＰＯＲＮ）、急性網膜壊死（ＡＲＮ）、ＣＭＶ－網膜炎、サルコイドーシス、急性梅毒性後部板状脈絡網膜炎、結核脈絡網膜炎、トキソプラズマ性脈絡網膜炎、後部ブドウ膜炎および網膜血管炎を含む類嚢胞黄斑浮腫（ＣＭＥ）、中間部ブドウ膜炎、扁平部炎＋／－ＣＭＥ、眼内炎(前部および/または後部)、後部強膜炎、仮面症候群、多巣性脈絡膜炎および汎ぶどう膜炎（Ｍ

ＣＰ）、点状脈絡膜内層症（ＰＩＣ）、散弾状脈絡網膜症、急性黄斑神経網膜症（ＡＭＮ）並びに急性帯状潜在性網膜外層症（ＡＺＯＯＲ）からなる群からの網膜疾患の治療に使用される組成物。

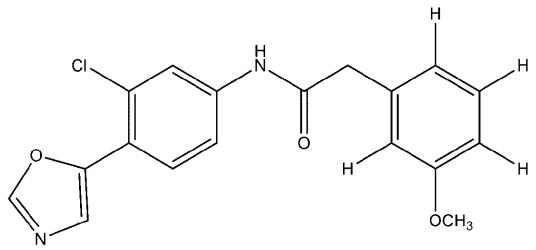
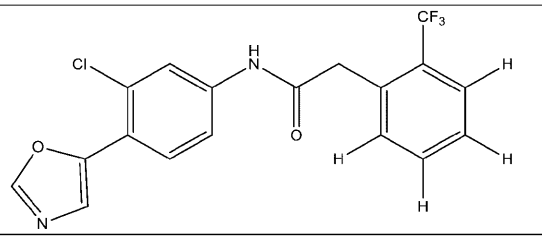
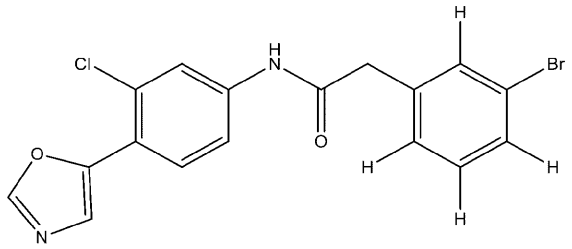
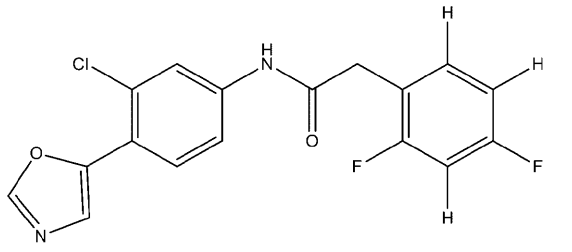
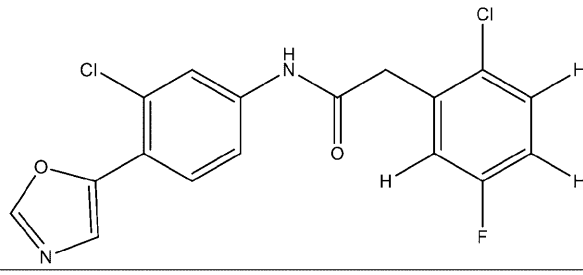
【請求項１４】

遺伝性網膜ジストロフィーの治療および／または予防、好ましくは網膜色素変性症（ＲＰ）の治療に使用するための請求項１２または１３に記載の使用のための組成物。

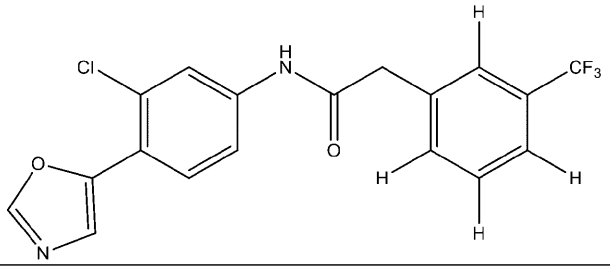
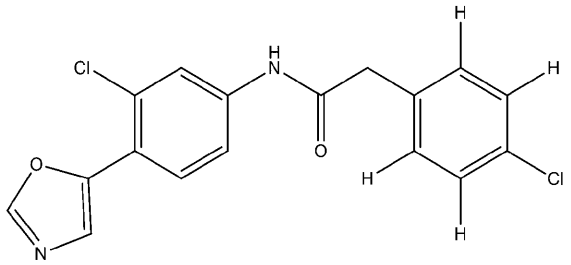
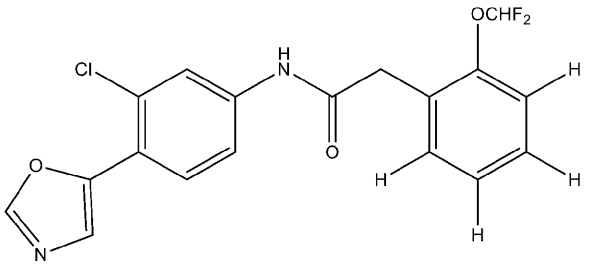
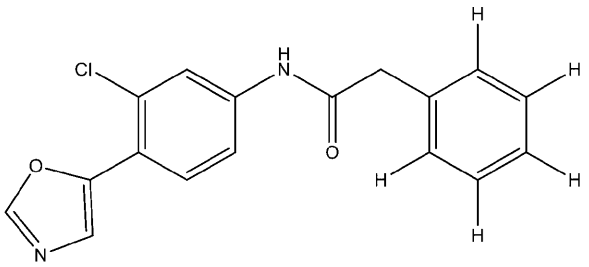
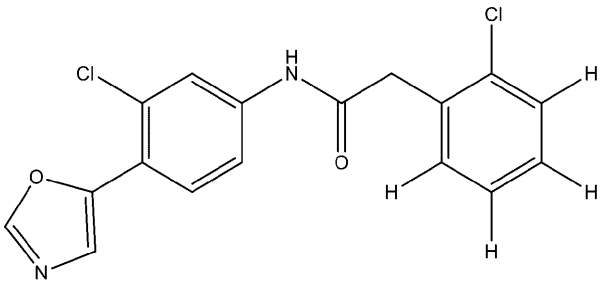
【請求項１５】

下記からなる群から選択される、請求項１１から請求項１４のいずれかに記載の使用のための組成物。

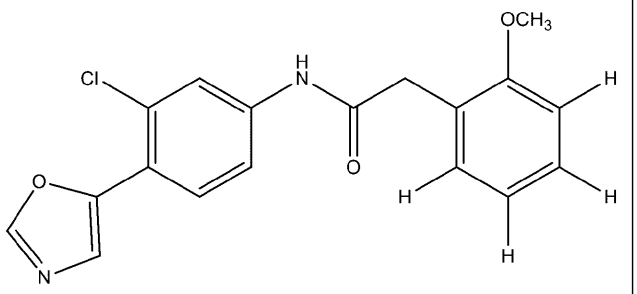
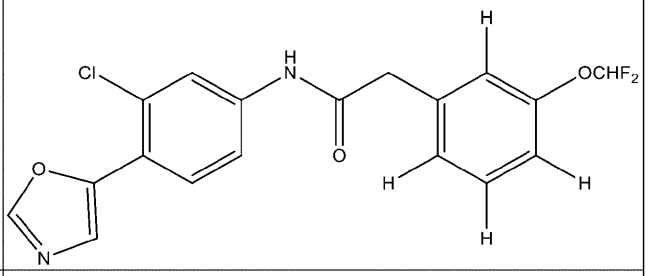
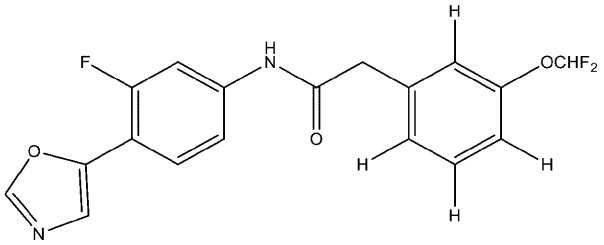
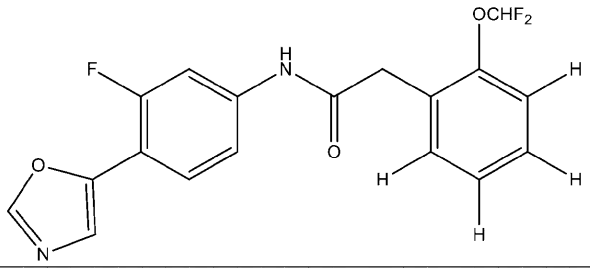
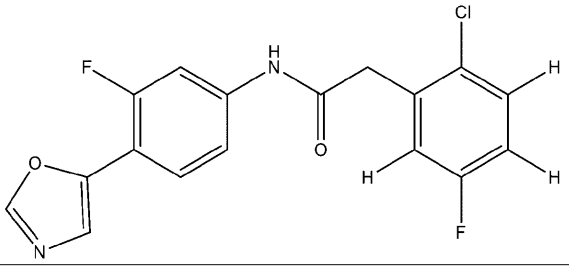
【表５】

1	
2	
3	
4	
5	

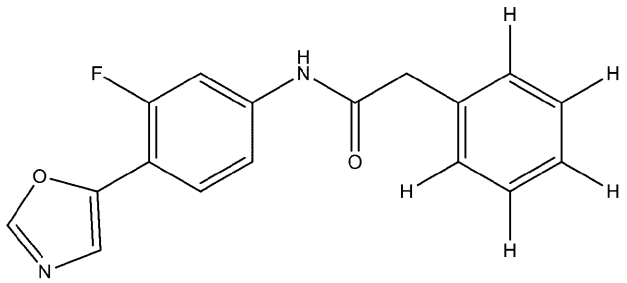
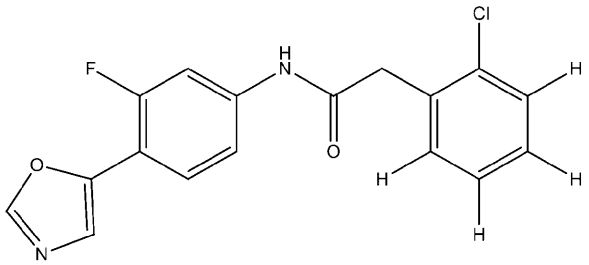
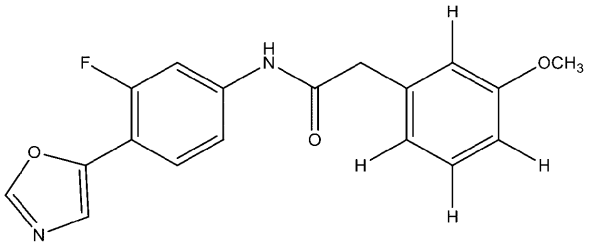
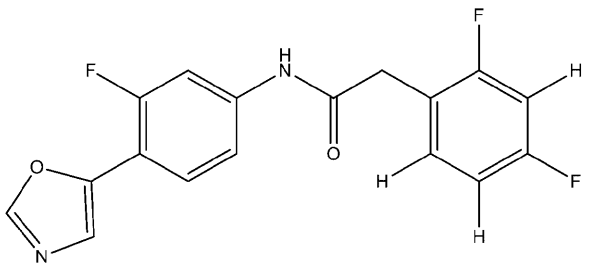
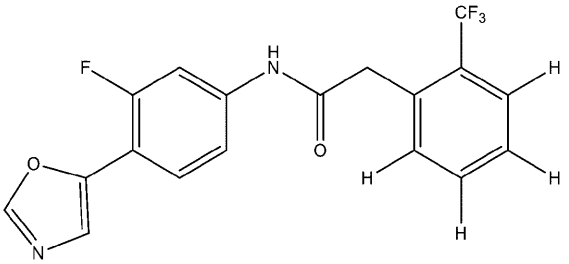
【表６】

6	
7	
8	
9	
１０	

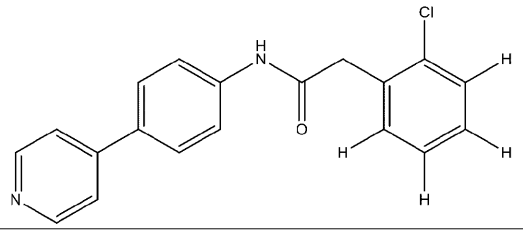
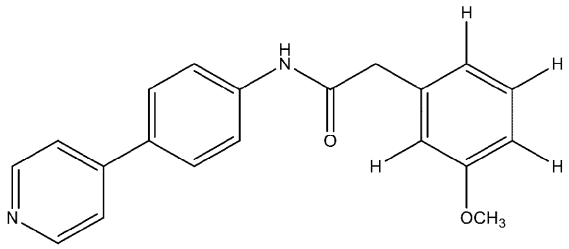
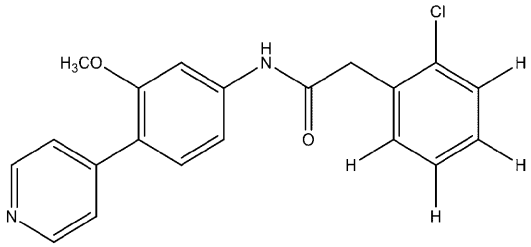
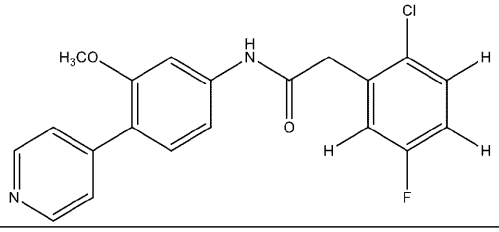
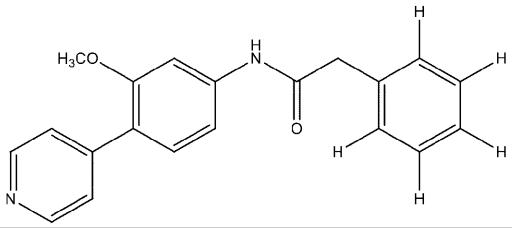
【表７】

１１	
１２	
１３	
１４	
１５	

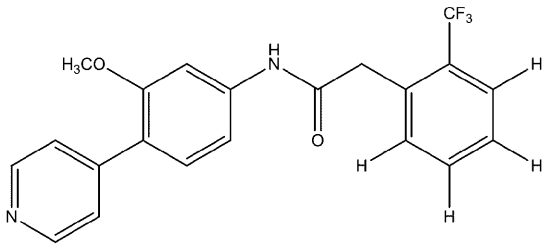
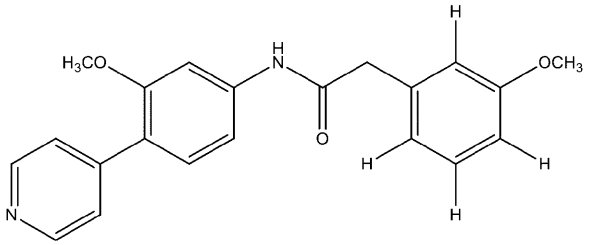
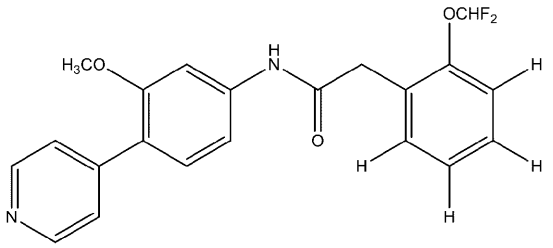
【表８】

１６	
１７	
１８	
１９	
２０	

【表９】

２１	
２２	
２３	
２４	
２５	

【表１０】

２６	
２７	
２８	

【請求項１６】
前記組成物が眼内注射に適している、請求項１０乃至請求項１５に記載の使用のための組成物。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、神経網膜疾患の治療および／または予防において、特に網膜外層の光受容体の損失または変性をもたらす神経網膜疾患の治療および／または予防において治療活性物質として使用するための化合物に関する。
【背景技術】
【０００２】
神経変性疾患の主な特徴は、神経細胞の減少が進み、様々な神経症状が生じることである。この疾患は、人生の様々な時期に発生し、びまん性または全身性に進行し、特定のパターンの損傷を生じる。
【０００３】
特に重要なのは、目の神経変性疾患である。網膜変性は、網膜の崩壊であり、最終的に網膜の細胞の死をもたらし得る。網膜変性の最も重要な形態の１つは、いわゆる網膜色素変性症（ＲＰ）、または網膜色素変性障害とも呼ばれる。網膜の主な機能は、桿体と錐体によって光を神経信号に変換することである。網膜色素変性症は、網膜の桿体に色素の異常沈着を伴う慢性の網膜変性症である。この疾患は、周辺視野の進行性の低下を引き起こし、側方視野の機能不全をもたらす。最終的に、網膜色素変性症を有する人は、まっすぐ前方しか見ることができないので、患者は「トンネルビジョン」として知られる状態を経験する。
【０００４】
網膜細胞の損傷によって引き起こされる視力喪失を治療するための治療戦略は様々だが、

それらはすべて、網膜細胞を回復または再生することによって病気により引き起こされる損傷を修復させるのではなく、損傷を引き起こす病気を制御することを目的としている。
【０００５】
国際公開第２０１６／０７３９３１号には、眼球の錐体細胞死を減少させる治療有効量のＮ－アセチルシステインアミド（ＮＡＣＡ）をヒトに投与することを含む、ヒトの網膜色素変性症の治療方法が開示されている。
【０００６】
欧州特許第２７３４２０２号には、α２アドレナリン受容体を調節するために、４－ブロモ－Ｎ－（イミダゾリジン－２－イリデン）－１Ｈ－ベンズイミダゾール－５－アミンを有効成分として含む医薬組成物が開示されている。前記化合物は、青色光による損傷を軽減し、網膜を保護することが示された。
【０００７】
米国特許出願公開第２０１５／２９０２１５号明細書には、酸化ストレスによって引き起こされる網膜障害を治療するための、クロザピン、ｎ－デスメチルクロザピン、オランザピンまたはそれらの誘導体を含む組成物が開示されている。
【０００８】
米国特許出願公開第２０１６／０２１３６７１号明細書は、活性剤としてバロシン含有タンパク質の阻害剤（ＶＣＰ阻害剤）を含む、タンパク質フォールディング障害に基づかない、神経変性疾患の治療または予防のための医薬組成物に関する。
【０００９】
国際公開第２０１４／０７９８５０号には、成体神経幹細胞を刺激すると考えられている置換複素環式化合物と、該化合物が複数の異なる疾患に使用され得ることの両方が開示されている。しかし、神経幹細胞はいくつかの細胞型に分化する能力を持っているが、上記の新しい細胞型が同じ化合物によって刺激されるかどうかは予測できない。しかし、神経幹細胞を刺激するかなりの数の化合物は、網膜前駆細胞などの他の細胞型に関して、活性がないか、弱い活性しかない。
【００１０】
米国特許第６，１１７，６７５号には、哺乳動物の網膜から単離された幹細胞およびこれらの幹細胞から分化した網膜細胞、並びに哺乳動物の網膜色素上皮層から細胞を取得するための方法が開示されている。
【００１１】
現在、網膜への恒久的な損傷を元に戻し、視力を回復する方法はない。薬物治療は、網膜へのさらなる損傷を防ぐために、病気とその症状を治療することに焦点を当てている。新たな網膜細胞を内因的に生成するか、または網膜細胞を移植することによって、網膜への損傷を修復させ、視力を回復させる必要がある。
【００１２】
「前駆細胞」という用語は、この文脈において、目のさらに分化した機能組織を生じさせることができる幹細胞それ自体および前駆細胞などのあらゆる形態の増殖性および非増殖性細胞を包含する。そのような前駆細胞には、特に網膜前駆細胞が含まれる。
【発明の概要】
【発明が解決しようとする課題】
【００１３】
したがって、本発明の課題は、網膜前駆細胞の増殖を刺激する新規化合物を提供することである。
【課題を解決するための手段】
【００１４】
かかる課題は、式（Ｉ）および（Ｉａ）の化合物によって解決される。さらに好ましい実施形態は、従属請求項の対象である。
【００１５】
式（Ｉ）および（Ｉａ）の化合物は、哺乳動物の網膜前駆細胞の産生を刺激することが示

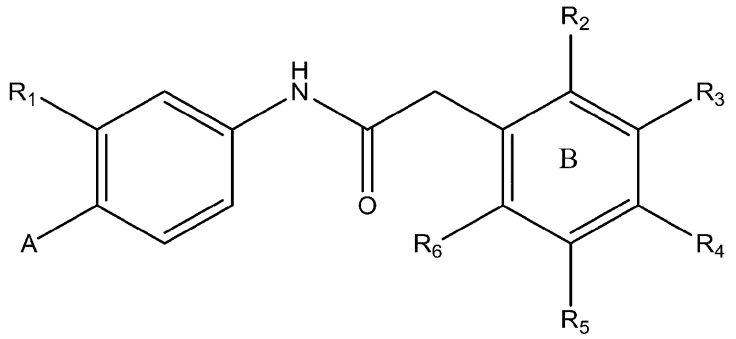
されている。内因性前駆細胞の選択的活性化は、網膜の制御された修復と再生を可能にする。したがって、本発明による化合物によって内因的に新しい前駆細胞を生成することによって視力を回復することが可能である。したがって、前記化合物は、神経網膜疾患の治療における治療活性物質として、すなわち薬剤として有用である。

【発明を実施するための形態】

【００１６】

したがって、本発明は、式（Ｉ）

【化１】



（Ｉ）

［式中

Ａは、５－オキサゾリル残基またはピリジン－４－イル残基であり、

Ｒ１は、フッ素原子および塩素原子からなる群から選択され；

フェニル環ＢのＲ２、Ｒ３、Ｒ４、Ｒ５およびＲ６は、互いに独立して、水素原子、１乃至４個の炭素原子を有する直鎖状または分岐鎖状のアルキル基、トリフルオロメチル基、２，２，２－トリフルオロエチル基、メチルスルファニル基、エチルスルファニル基、メチルスルホニル基、エチルスルホニル基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、フッ素原子、臭素原子、塩素原子、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基、ヒドロキシ基およびアミノ基からなる群から選択され；そして

Ｒ２、Ｒ３、Ｒ４、Ｒ５およびＲ６のうち少なくとも２つが水素原子であり、ただし、Ｒ１が塩素原子の場合、Ｒ５はメトキシ基ではない。]で表される化合物、または、それらの薬学的に許容される塩に関する。

【００１７】

「薬学的に許容される塩」という用語は、本発明による化合物が形成することができる、治療的に活性で非毒性の酸性塩形態を意味する。

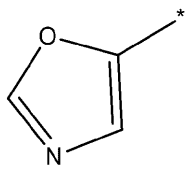
【００１８】

基としての「アルキル」という用語は、１乃至４個の炭素原子を含む直鎖または分岐した炭化水素鎖を指す。本願明細書で使用される「アルキル基」の例には、メチル基、エチル基、ｎ－プロピル基、イソプロピル基、ｎ－ブチル基、イソブチル基、ｓｅｃ－ブチル基およびｔｅｒｔ－ブチル基が含まれる。

【００１９】

残基Ａは、式（ＩＩ）の５－オキサゾリル基であってもよい。

【化２】



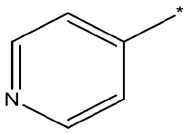
（ＩＩ）

ここで、「＊」は、分子の残りの部分への結合点を示す。

【００２０】

あるいは、残基Ａは、式（ＩＩＩ）のピリジン基であってもよい。

【化３】



（ＩＩＩ）

ここで、「＊」は、分子の残りの部分への結合点を示す。

【００２１】

好ましくは、本発明の化合物におけるフェニル環Ｂは一置換または二置換であるが、Ｒ２、Ｒ３、Ｒ４、Ｒ５およびＲ６の全てが水素原子であることも可能である。「一置換」という用語は、Ｒ２、Ｒ３、Ｒ４、Ｒ５およびＲ６の１つが水素原子でないことを意味する。「二置換」という用語は、Ｒ２、Ｒ３、Ｒ４、Ｒ５およびＲ６のうちの２つが水素原子でないことを意味する。

【００２２】

好ましくは、本発明の化合物において、Ｒ１は塩素原子である。前記化合物は、優れた生物活性を示す。

【００２３】

本発明の一実施形態では、Ｒ１は上記で定義された残基であり、フェニル環Ｂは置換されていない、すなわち、Ｒ２、Ｒ３、Ｒ４、Ｒ５およびＲ６のすべてが水素原子である。

【００２４】

本発明の別の実施形態では、Ｒ１は上記で定義された残基であり、フェニル環Ｂは一置換されている、すなわち、Ｒ２、Ｒ３、Ｒ４、Ｒ５およびＲ６のうちの１つは水素原子ではない。

【００２５】

フェニル環Ｂが一置換である場合、Ｒ２は好ましくはメチル基、トリフルオロメチル基、メチルスルファニル基、メチルスルホニル基、ジフルオロメトキ基シ、フッ素原子、臭素原子、塩素原子、メトキシ基およびエトキシ基からなる群より選択され、最も好ましくはジフルオロメトキシ基および塩素原子であり、Ｒ２、Ｒ３、Ｒ４、Ｒ５およびＲ６は水素原子である。かさ高い残基Ｒ２を有するそのような一置換フェニル環Ｂは、網膜前駆細胞を特に良好に刺激する結果となる。

【００２６】

あるいは、フェニル環Ｂが一置換されている場合、Ｒ２は水素原子であり、Ｒ３、Ｒ４、Ｒ５およびＲ６のうちの１つは、好ましくは、トリフルオロメチル基、ジフルオロメトキシ基、メトキシ基、好ましくはトリフルオロメチル基およびジフルオロメトキシ基からなる群から選択される。

【００２７】

本発明の別の実施形態では、フェニル環Ｂは二置換されており、すなわち、Ｒ２、Ｒ３、Ｒ４、Ｒ５およびＲ６のうちの２つは水素原子ではない。二置換はオルト、メタまたはパラ置換であってもよい。

【００２８】

好ましくは、Ｒ２はフッ素原子、臭素原子および塩素原子からなる群から選択され、Ｒ３、Ｒ４またはＲ５のうちの１つはフッ素原子、臭素原子および塩素原子からなる群から選択される。水素原子と異なる２つの残基は、互いに同じであっても異なっていてもよい。好ましくは、Ｒ２は塩素原子であり、Ｒ５はフッ素原子であり、その結果、パラ置換となるか、またはＲ２とＲ４の両方がフッ素原子であり、その結果、メタ置換となる。

【００２９】

好ましくは、式（Ｉ）の化合物は、Ａ、Ｒ１、Ｒ２、Ｒ３、Ｒ４、Ｒ５およびＲ６が下記のとおりである式（Ｉ）の化合物からなる群から選択される。

【００３０】

【表１】

第１表:						
A	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	R_6
5-オキサゾリル	Cl	Cl	H	H	H	H
5-オキサゾリル	Cl	H	Cl	H	H	H
5-オキサゾリル	Cl	H	H	Cl	H	H
5-オキサゾリル	Cl	H	H	H	Cl	H
5-オキサゾリル	Cl	F	H	H	H	H
5-オキサゾリル	Cl	H	F	H	H	H
5-オキサゾリル	Cl	H	H	F	H	H
5-オキサゾリル	Cl	H	H	H	F	H
5-オキサゾリル	Cl	Br	H	H	H	H
5-オキサゾリル	Cl	H	Br	H	H	H
5-オキサゾリル	Cl	H	H	Br	H	H
5-オキサゾリル	Cl	H	H	H	Br	H
5-オキサゾリル	Cl	CF_3	H	H	H	H
5-オキサゾリル	Cl	H	CF_3	H	H	H
5-オキサゾリル	Cl	H	H	CF_3	H	H
5-オキサゾリル	Cl	H	H	H	CF_3	H
5-オキサゾリル	Cl	OCH_3	H	H	H	H
5-オキサゾリル	Cl	H	OCH_3	H	H	H
5-オキサゾリル	Cl	H	H	OCH_3	H	H
5-オキサゾリル	Cl	H	H	H	OCH_3	H
5-オキサゾリル	Cl	CH_3	H	H	H	H
5-オキサゾリル	Cl	H	CH_3	H	H	H
5-オキサゾリル	Cl	H	H	CH_3	H	H
5-オキサゾリル	Cl	H	H	H	CH_3	H
5-オキサゾリル	Cl	$OCHF_2$	H	H	H	H
5-オキサゾリル	Cl	H	$OCHF_2$	H	H	H
5-オキサゾリル	Cl	H	H	$OCHF_2$	H	H
5-オキサゾリル	Cl	H	H	H	$OCHF_2$	H
5-オキサゾリル	Cl	SO_2CH_3	H	H	H	H
5-オキサゾリル	Cl	H	SO_2CH_3	H	H	H
5-オキサゾリル	Cl	H	H	SO_2CH_3	H	H
5-オキサゾリル	Cl	H	H	H	SO_2CH_3	H

【表２】

5-オキサゾリル	F	Cl	H	H	H	H
5-オキサゾリル	F	H	Cl	H	H	H
5-オキサゾリル	F	H	H	Cl	H	H
5-オキサゾリル	F	H	H	H	Cl	H
5-オキサゾリル	F	F	H	H	H	H
5-オキサゾリル	F	H	F	H	H	H
5-オキサゾリル	F	H	H	F	H	H
5-オキサゾリル	F	H	H	H	F	H
5-オキサゾリル	F	Br	H	H	H	H
5-オキサゾリル	F	H	Br	H	H	H
5-オキサゾリル	F	H	H	Br	H	H
5-オキサゾリル	F	H	H	H	Br	H
5-オキサゾリル	F	CF_3	H	H	H	H
5-オキサゾリル	F	H	CF_3	H	H	H
5-オキサゾリル	F	H	H	CF_3	H	H
5-オキサゾリル	F	H	H	H	CF_3	H
5-オキサゾリル	F	OCH_3	H	H	H	H
5-オキサゾリル	F	H	OCH_3	H	H	H
5-オキサゾリル	F	H	H	OCH_3	H	H
5-オキサゾリル	F	H	H	H	OCH_3	H
5-オキサゾリル	F	CH_3	H	H	H	H
5-オキサゾリル	F	H	CH_3	H	H	H
5-オキサゾリル	F	H	H	CH_3	H	H
5-オキサゾリル	F	H	H	H	CH_3	H
5-オキサゾリル	F	$OCHF_2$	H	H	H	H
5-オキサゾリル	F	H	$OCHF_2$	H	H	H
5-オキサゾリル	F	H	H	$OCHF_2$	H	H
5-オキサゾリル	F	H	H	H	$OCHF_2$	H
5-オキサゾリル	F	SO_2CH_3	H	H	H	H
5-オキサゾリル	F	H	SO_2CH_3	H	H	H
5-オキサゾリル	F	H	H	SO_2CH_3	H	H
5-オキサゾリル	F	H	H	H	SO_2CH_3	H
5-オキサゾリル	F	F	H	F	H	H
5-オキサゾリル	F	F	H	H	F	H
5-オキサゾリル	F	F	H	Cl	H	H
5-オキサゾリル	F	F	H	H	Cl	H

【表３】

5-オキサゾリル	Cl	F	H	F	H	H
5-オキサゾリル	Cl	F	H	H	F	H
5-オキサゾリル	Cl	F	H	Cl	H	H
5-オキサゾリル	Cl	F	H	H	Cl	H
ピリジン-4-イル	Cl	Cl	H	H	H	H
ピリジン-4-イル	Cl	H	Cl	H	H	H
ピリジン-4-イル	Cl	H	H	Cl	H	H
ピリジン-4-イル	Cl	H	H	H	Cl	H
ピリジン-4-イル	Cl	F	H	H	H	H
ピリジン-4-イル	Cl	H	F	H	H	H
ピリジン-4-イル	Cl	H	H	F	H	H
ピリジン-4-イル	Cl	H	H	H	F	H
ピリジン-4-イル	Cl	Br	H	H	H	H
ピリジン-4-イル	Cl	H	Br	H	H	H
ピリジン-4-イル	Cl	H	H	Br	H	H
ピリジン-4-イル	Cl	H	H	H	Br	H
ピリジン-4-イル	Cl	CF_3	H	H	H	H
ピリジン-4-イル	Cl	H	CF_3	H	H	H
ピリジン-4-イル	Cl	H	H	CF_3	H	H
ピリジン-4-イル	Cl	H	H	H	CF_3	H
ピリジン-4-イル	Cl	OCH_3	H	H	H	H
ピリジン-4-イル	Cl	H	OCH_3	H	H	H
ピリジン-4-イル	Cl	H	H	OCH_3	H	H
ピリジン-4-イル	Cl	CH_3	H	H	H	H
ピリジン-4-イル	Cl	H	CH_3	H	H	H
ピリジン-4-イル	Cl	H	H	CH_3	H	H
ピリジン-4-イル	Cl	H	H	H	CH_3	H
ピリジン-4-イル	Cl	$OCHF_2$	H	H	H	H
ピリジン-4-イル	Cl	H	$OCHF_2$	H	H	H
ピリジン-4-イル	Cl	H	H	$OCHF_2$	H	H
ピリジン-4-イル	Cl	H	H	H	$OCHF_2$	H
ピリジン-4-イル	Cl	SO_2CH_3	H	H	H	H
ピリジン-4-イル	Cl	H	SO_2CH_3	H	H	H
ピリジン-4-イル	Cl	H	H	SO_2CH_3	H	H
ピリジン-4-イル	Cl	H	H	H	SO_2CH_3	H

【表４】

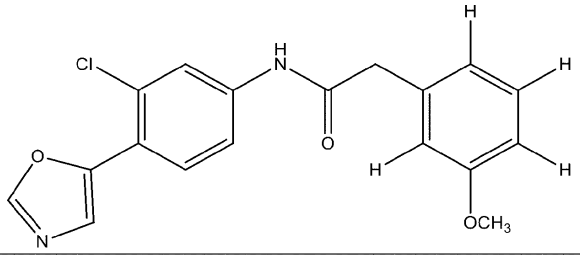
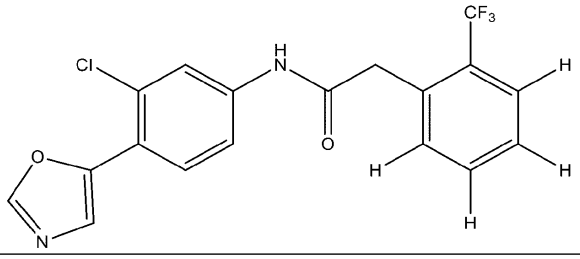
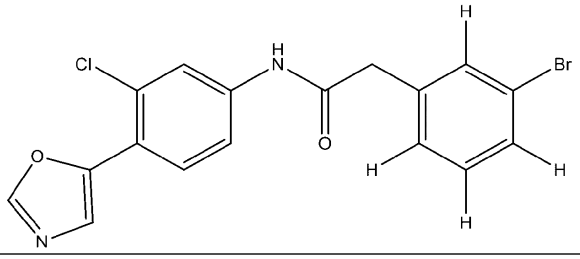
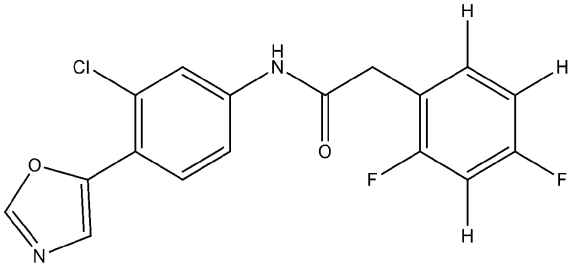
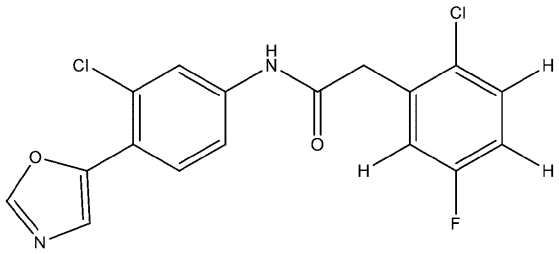
ピリジン-4-イル	F	Cl	H	H	H	H
ピリジン-4-イル	F	H	Cl	H	H	H
ピリジン-4-イル	F	H	H	Cl	H	H
ピリジン-4-イル	F	H	H	H	Cl	H
ピリジン-4-イル	F	F	H	H	H	H
ピリジン-4-イル	F	H	F	H	H	H
ピリジン-4-イル	F	H	H	F	H	H
ピリジン-4-イル	F	H	H	H	F	H
ピリジン-4-イル	F	Br	H	H	H	H
ピリジン-4-イル	F	H	Br	H	H	H
ピリジン-4-イル	F	H	H	Br	H	H
ピリジン-4-イル	F	H	H	H	Br	H
ピリジン-4-イル	F	CF_3	H	H	H	H
ピリジン-4-イル	F	H	CF_3	H	H	H
ピリジン-4-イル	F	H	H	CF_3	H	H
ピリジン-4-イル	F	H	H	H	CF_3	H
ピリジン-4-イル	F	OCH_3	H	H	H	H
ピリジン-4-イル	F	H	OCH_3	H	H	H
ピリジン-4-イル	F	H	H	OCH_3	H	H
ピリジン-4-イル	F	H	H	H	OCH_3	H
ピリジン-4-イル	F	CH_3	H	H	H	H
ピリジン-4-イル	F	H	CH_3	H	H	H
ピリジン-4-イル	F	H	H	CH_3	H	H
ピリジン-4-イル	F	H	H	H	CH_3	H
ピリジン-4-イル	F	$OCHF_2$	H	H	H	H
ピリジン-4-イル	F	H	$OCHF_2$	H	H	H
ピリジン-4-イル	F	H	H	$OCHF_2$	H	H
ピリジン-4-イル	F	H	H	H	$OCHF_2$	H
ピリジン-4-イル	F	SO_2CH_3	H	H	H	H
ピリジン-4-イル	F	H	SO_2CH_3	H	H	H
ピリジン-4-イル	F	H	H	SO_2CH_3	H	H
ピリジン-4-イル	F	H	H	H	SO_2CH_3	H
ピリジン-4-イル	F	F	H	F	H	H
ピリジン-4-イル	F	F	H	H	F	H
ピリジン-4-イル	F	F	H	Cl	H	H
ピリジン-4-イル	F	F	H	H	Cl	H
ピリジン-4-イル	Cl	F	H	F	H	H
ピリジン-4-イル	Cl	F	H	H	F	H
ピリジン-4-イル	Cl	F	H	Cl	H	H
ピリジン-4-イル	Cl	F	H	H	Cl	H

【００３１】

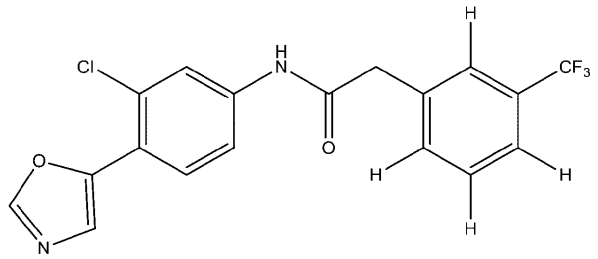
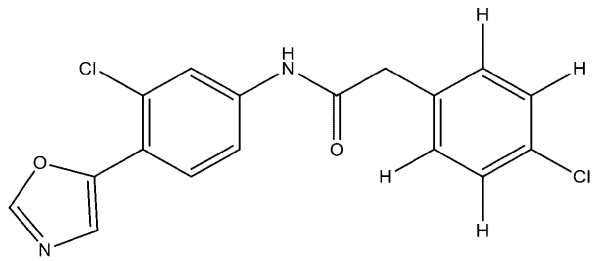
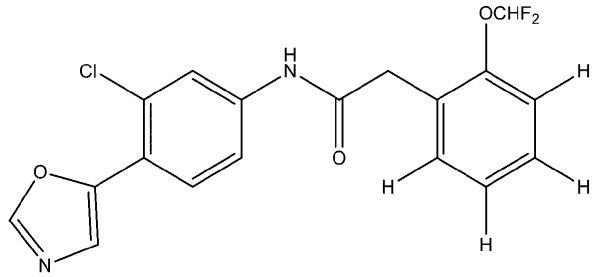
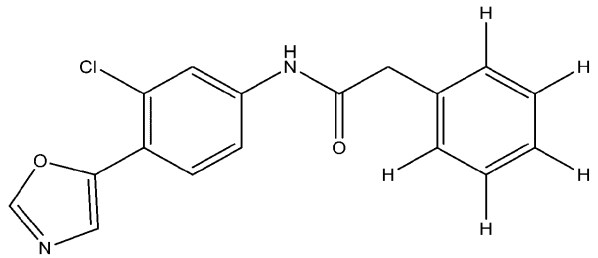
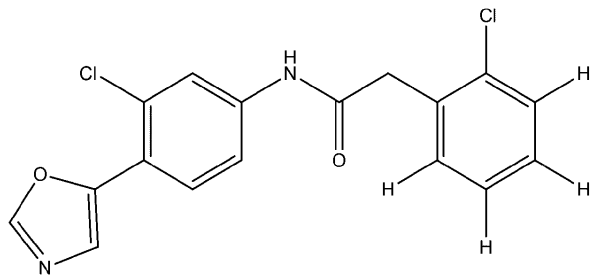
本発明による以下の化合物によって、特に良好な結果が得られた。

【００３２】

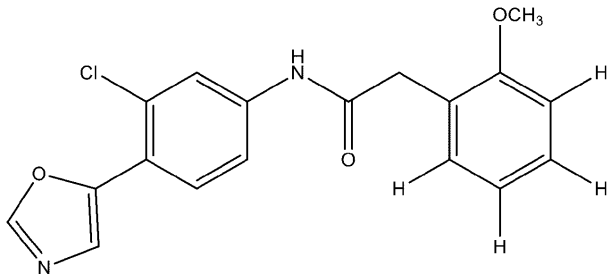
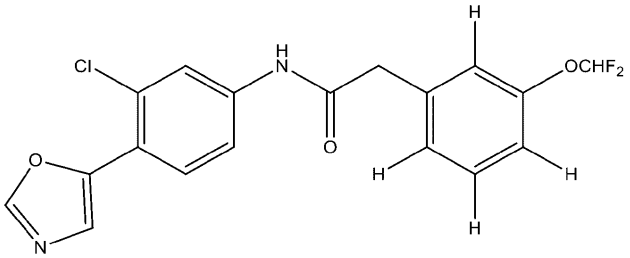
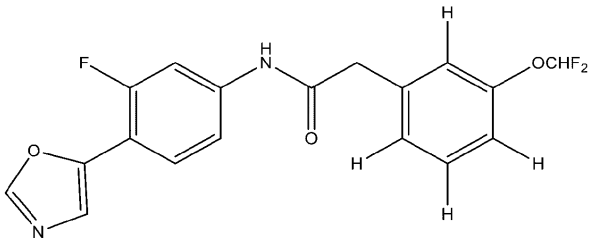
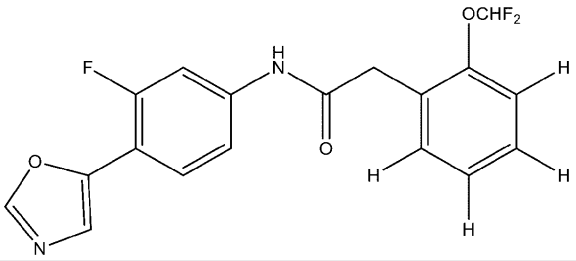
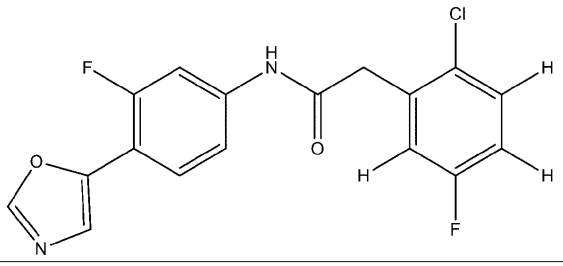
【表５】

第２表：		
化合物番号	化学構造	1週間以内の細胞増殖[%]
1		２０３
2		１４２
3		１４３
4		１５７
5		１２１

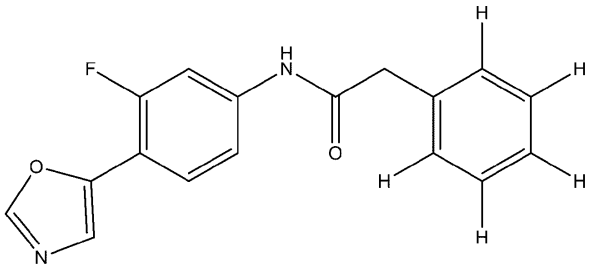
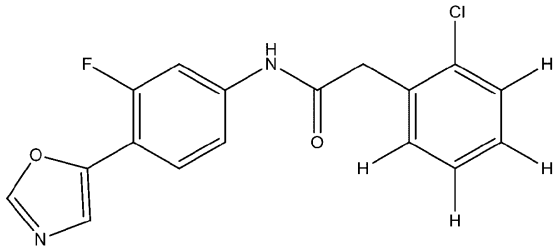
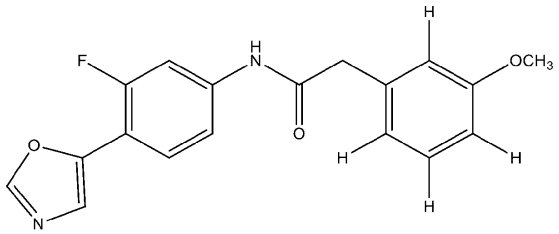
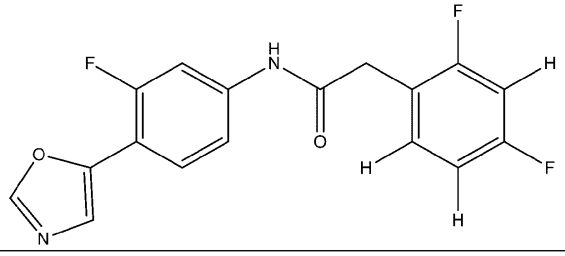
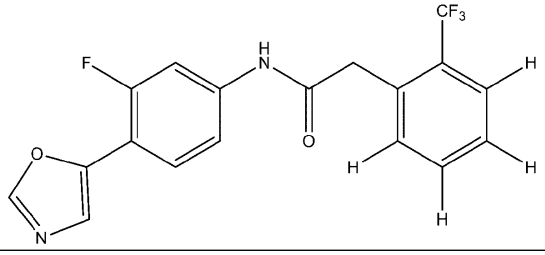
【表６】

6		１３４
7		１３３
8		１３５
9		１４９
１０		１５８

【表７】

１１		１２８
１２		１２２
１３		１２０
１４		１１９
１５		１３３

【表８】

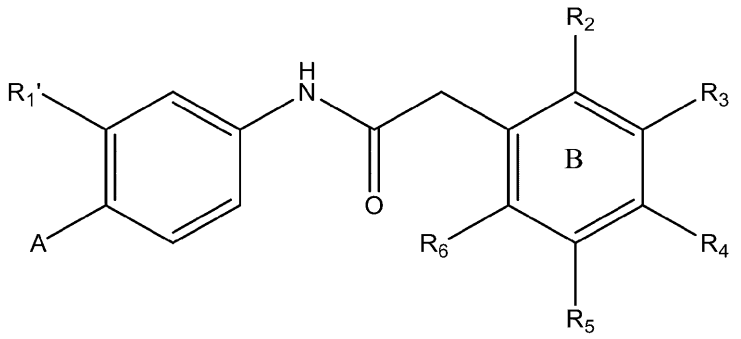
１６		１２３
１７		１３７
１８		１２７
１９		１４０
２０		１１８
Ｃ＊	---	１００

Ｃ＊　＝　対照実験（本発明による化合物の不在）

【００３３】
特に、式（１）、（１０）、（４）、（９）、（３）および（２）の化合物は、前駆細胞、特に網膜前駆細胞の刺激に関して優れた結果を示している。１週間以内に、式（１）の化合物は１０３％、式（１０）の化合物は５８％、式（４）の化合物は５７％、式（９）の化合物は４９％、式（３）の化合物は４３％、式（２）の化合物は４２％の細胞増殖の増加を示した。

【００３４】
さらなる実施形態において、本発明は、薬学的に許容されるキャリアおよび/またはアジュバント；および、治療活性物質としての式（Ｉａ）

【化４】



（Ｉａ）

［式中、
Ａは５－オキサゾリル残基またはピリジン－４－イル残基であり、
Ｒ１’は、メトキシ基、水素原子、フッ素原子、塩素原子からなる群から選択され；
フェニル環ＢのＲ２、Ｒ３、Ｒ４、Ｒ５およびＲ６は、互いに独立して、水素原子、１乃至４個の炭素原子を有する直鎖状または分岐鎖状のアルキル基、トリフルオロメチル基、２，２，２－トリフルオロエチル基、メチルスルファニル基、エチルスルファニル基、メチルスルホニル基、エチルスルホニル基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、フッ素原子、臭素原子、塩素原子、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基、ヒドロキシ基およびアミノ基からなる群から選択され；そして
Ｒ２、Ｒ３、Ｒ４、Ｒ５およびＲ６のうち少なくとも２つが水素原子であり、ただし、Ｒ１’が水素原子またはメトキシ基の場合、Ａはピリジン－４－イル残基である。］の化合物を含む医薬組成物またはその薬学的に許容される塩に関する。

【００３５】

式（Ｉａ）の化合物の定義は、フッ素原子および塩素原子からなる群からのみ選択されたＲ１の代わりに、Ｒ１’がメトキシ基、水素原子、フッ素原子および塩素原子からなる群から選択される点で、式（Ｉ）の化合物の定義と異なる。

【００３６】

「予防」という用語は、神経網膜疾患に関連する兆候および症状、特に、疾患を発症するリスクがある被験者において、網膜の光受容体層の光受容体の損失または変性をもたらす原発性神経網膜疾患の兆候および症状の予防または軽減を指す。これらの被験者では、素因は保持されていても、疾患の兆候および／または症状は発生しないか、または発症するまでに著しく時間がかかりうる。さらに、疾患が発生した後の症状のさらなる悪化を防ぐことも含まれる。

【００３７】

本明細書で使用される「医薬組成物」という用語は、疾患の治療のためにヒト患者に投与するのに適した組成物を意味する。前記医薬組成物は、患者の内因性網膜前駆細胞の増殖、遊走、または増殖と遊走の両方を効率的に刺激する。

【００３８】

本発明の好ましい実施形態では、医薬組成物は、薬学的に許容されるキャリアおよび／またはアジュバント；および上記で定義された式（Ｉ）の化合物、特に第１表および／または第２表に開示された式（Ｉ）の化合物を含む。

【００３９】

本発明の別の実施形態では、医薬組成物は、Ｒ１、Ｒ２、Ｒ３、Ｒ４、Ｒ５およびＲ６が下記のとおりである式（Ｉａ）の化合物を含む。

【００４０】

【表９】

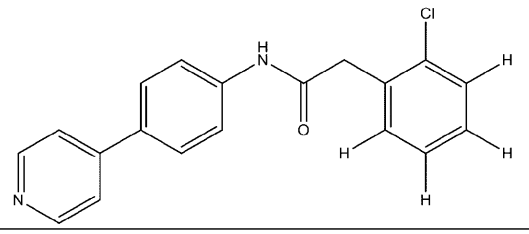
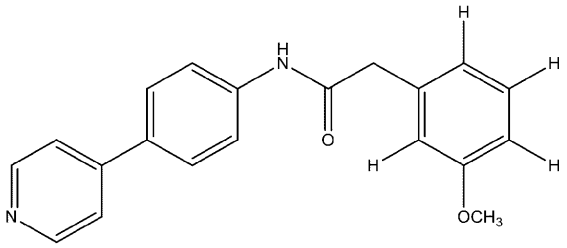
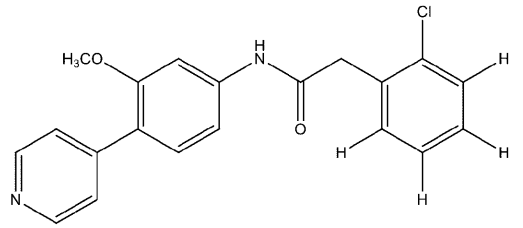
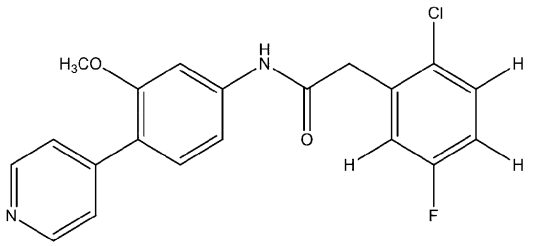
第３表：						
A	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	R_6
ピリジン-4-イル	OCH_3	Cl	H	H	H	H
ピリジン-4-イル	OCH_3	H	Cl	H	H	H
ピリジン-4-イル	OCH_3	H	H	Cl	H	H
ピリジン-4-イル	OCH_3	H	H	H	Cl	H
ピリジン-4-イル	OCH_3	F	H	H	H	H
ピリジン-4-イル	OCH_3	H	F	H	H	H
ピリジン-4-イル	OCH_3	H	H	F	H	H
ピリジン-4-イル	OCH_3	H	H	H	F	H
ピリジン-4-イル	OCH_3	Br	H	H	H	H
ピリジン-4-イル	OCH_3	H	Br	H	H	H
ピリジン-4-イル	OCH_3	H	H	Br	H	H
ピリジン-4-イル	OCH_3	H	H	H	Br	H
ピリジン-4-イル	OCH_3	CF_3	H	H	H	H
ピリジン-4-イル	OCH_3	H	CF_3	H	H	H
ピリジン-4-イル	OCH_3	H	H	CF_3	H	H
ピリジン-4-イル	OCH_3	H	H	H	CF_3	H
ピリジン-4-イル	OCH_3	OCH_3	H	H	H	H
ピリジン-4-イル	OCH_3	H	OCH_3	H	H	H
ピリジン-4-イル	OCH_3	H	H	OCH_3	H	H
ピリジン-4-イル	OCH_3	H	H	H	OCH_3	H
ピリジン-4-イル	OCH_3	CH_3	H	H	H	H
ピリジン-4-イル	OCH_3	H	CH_3	H	H	H
ピリジン-4-イル	OCH_3	H	H	CH_3	H	H
ピリジン-4-イル	OCH_3	H	H	H	CH_3	H
ピリジン-4-イル	OCH_3	$OCHF_2$	H	H	H	H
ピリジン-4-イル	OCH_3	H	$OCHF_2$	H	H	H
ピリジン-4-イル	OCH_3	H	H	$OCHF_2$	H	H
ピリジン-4-イル	OCH_3	H	H	H	$OCHF_2$	H
ピリジン-4-イル	OCH_3	SO_2CH_3	H	H	H	H
ピリジン-4-イル	OCH_3	H	SO_2CH_3	H	H	H
ピリジン-4-イル	OCH_3	H	H	SO_2CH_3	H	H
ピリジン-4-イル	OCH_3	H	H	H	SO_2CH_3	H
ピリジン-4-イル	OCH_3	F	H	F	H	H
ピリジン-4-イル	OCH_3	F	H	H	F	H
ピリジン-4-イル	OCH_3	F	H	Cl	H	H
ピリジン-4-イル	OCH_3	F	H	H	Cl	H

【００４１】

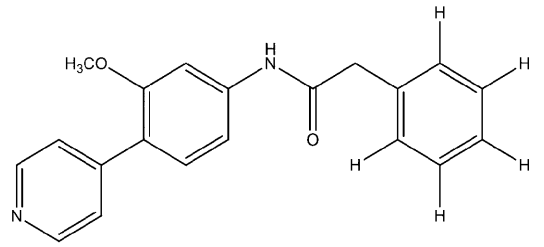
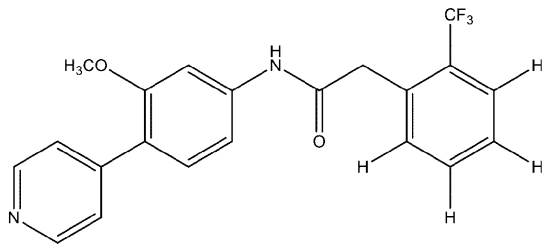
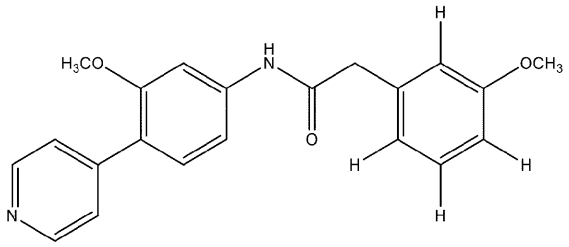
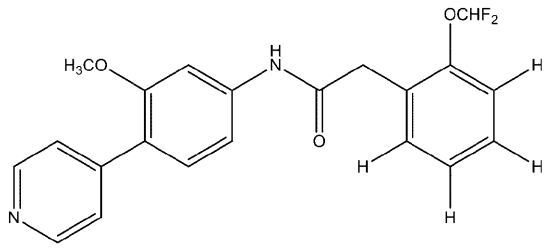
本発明による以下の化合物により、特に良好な結果を得ることができた。

【００４２】

【表１０】

２１		１４４
２２		１３５
２３		１４８
２４		１３４

【表１１】

２５		１３０
２６		１１３
２７		１４０
２８		１２１

【００４３】
特に、式（２３）、（２１）、（２２）、（２４）および（２７）の化合物は、前駆細胞、特に網膜前駆細胞の刺激に関して、優れた結果を示している。１週間以内に、式（２３）の化合物は４８％、式（２１）の化合物は４４％、式（２２）の化合物は３５％、式（２４）の化合物は３４％および式（２７）の化合物は４０％の細胞増殖の増加を示した。

【００４４】
すでに述べたように、本発明による化合物および本発明による組成物は、網膜前駆細胞の増殖を刺激することを示すことができた。したがって、それらは、神経網膜疾患、特に、網膜の光受容体層における光受容体の損失または変性をもたらす原発性神経網膜疾患の治療および／または予防に適している。

【００４５】
本発明による化合物および組成物は、症候群型および非症候群型、Ｘ染色体連鎖型、劣性型、優性型並びに散発型を含む網膜色素変性症（ＲＰ）を含む遺伝性網膜ジストロフィー、桿体錐体ジストロフィー、アッシャー症候群、シュタルガルト病、錐体桿体ジストロフィー、錐体ジストロフィー、色覚異常、青錐体一色型色覚異常、Ｓ錐体増強症候群、桿体ジストロフィー、先天性脈絡膜欠如、レーバー先天性黒内障、若年性Ｘ染色体連鎖網膜分離症(ＪＸＬＲ)、白点状眼底、白点状網膜炎、神鳥斑点網膜、ビエッティ結晶網膜ジストロフィー、有窓光沢型網膜黄斑ジストロフィー、成人発症型卵黄様黄斑ジストロフィー、バッテン病、先天性停止性夜盲、家族性滲出性硝子体網膜症(ＦＥＶＲ)、眼白皮症、眼皮

膚白皮症、中心窩低形成、無ベータリポ蛋白血症、スティックラー症候群および網膜ジストロフィー(ボスニア型)からなる群より選択される疾患の治療および／または予防における使用に適している。最も好ましくは、本発明の化合物は、症候群型および非症候群型、Ｘ染色体連鎖型、劣性型、優性型並びに散発型を含む網膜色素変性症（ＲＰ）の治療に使用される。

【００４６】

本発明による化合物および組成物は、結晶黄斑症(薬物関連、高シュウ酸尿症、シスチン症、シェーグレン・ラルソン症候群)、西アフリカ結晶黄斑症、日光網膜症、タルク網膜症、糖尿病性網膜症、鎌状赤血球網膜症、黄斑部毛細血管拡張症、イールズ病、網膜剥離、網膜離断、末梢網膜分離症からなる群から選択される後天性変性の治療および／または予防における使用に適している。

【００４７】

本発明による化合物および組成物は、網膜中心動脈閉塞症／網膜動脈分枝閉塞症（ＣＲＡＯ／ＢＲＡＯ）、網膜中心静脈閉塞症／網膜静脈分枝閉塞症（ＣＲＶＯ／ＢＲＶＯ）、出血閉塞性網膜血管炎（ＨＯＲＶ）からなる群より選択される血管関連網膜変性の治療および／または予防における使用に適している。

【００４８】

本発明による化合物および組成物は、クロロキン、ヒドロキシクロロキン、フェノチアジン、硫酸キニーネ、チオリダジン、クロファジミン、クロルプロマジン、デフェロキサミン、クロロキン誘導体、シスプラチン、カルムスチン、クロファジミンおよびビガバトリンからなる群から選択される薬物誘発性黄斑症、タモキシフェン、タルク、カンタキサンチン、メトキシフルラン、ニトロフラントインを含む結晶誘発性黄斑症、並びにエピネフリン、ラタノプロストおよびニコチン酸を含む類嚢胞黄斑浮腫（ＣＭＥ）の治療および／または予防における使用に適している。

【００４９】

本発明による化合物および組成物は、進行性網膜外層壊死（ＰＯＲＮ）、急性網膜壊死（ＡＲＮ）、ＣＭＶ－網膜炎、サルコイドーシス、急性梅毒性後部板状脈絡網膜炎、結核脈絡網膜炎、トキソプラズマ性脈絡網膜炎、後部ブドウ膜炎および網膜血管炎、中間部ブドウ膜炎、扁平部炎＋／－ＣＭＥ、眼内炎(前部および/または後部)、後部強膜炎および仮面症候群からなる群より選択される感染性および/または炎症性眼疾患の治療および／または予防における使用に適している。

【００５０】

本発明による化合物および組成物は、多巣性脈絡膜炎および汎ぶどう膜炎（ＭＣＰ）、点状脈絡膜内層症（ＰＩＣ）、散弾状脈絡網膜症、急性黄斑神経網膜症（ＡＭＮ）および急性帯状潜在性網膜外層症（ＡＺＯＯＲ）からなる群から選択される白点症候群の治療および／または予防における使用に適している。

【００５１】

本発明による化合物または組成物は、単独で、または１つまたは複数の追加の治療薬と組み合わせて、患者に投与することができる。本明細書で使用される「患者」には、ヒト、非ヒト霊長類、ラット、マウス、ウサギ、ノウサギ、イヌ、ネコ、ウマ、ウシおよびブタなどの哺乳類が含まれ、好ましくはヒトである。

【００５２】

本発明による医薬組成物は、１つまたは複数の追加の治療薬を含み得る。

【００５３】

好ましくは、このような医薬組成物は、放出制御特性を提供する。本明細書において「放出制御医薬組成物」という用語は、本発明の化合物を含み、同量の同じ薬物を含む対応する即時放出組成物の投与後に通常経験されるよりも、剤形の投与後の薬理学的反応の持続時間が長くなるように配合された、任意の組成物または剤形を意味する。放出制御は、使用するマトリックスに応じて、数ヶ月まで延長することができる。好ましくは、本発明による化合物の放出は、最大で１２ヶ月間、最も好ましくは最大で６ヶ月間行われる。この

ような放出制御製剤は、患者の快適性を向上させ、コストを大幅に削減することができる。

【００５４】

本発明に係る医薬組成物に使用されるマトリックス材料は、疎水性放出制御剤を含むことができる。好ましくは、ポリ酢酸ビニル分散液、エチルセルロース、酢酸セルロース、セルロースプロピオネート(低分子量、中分子量または高分子量)、酢酸セルロースプロピオネート、酢酸セルロースブチレート、酢酸セルロースフタレート、セルローストリアセテート、ポリ（メチルメタクリレート）、ポリ（エチルメタクリレート）、ポリ（ブチルメタクリレート）、ポリ（イソブチルメタクリレート）およびポリ（ヘキシルメタクリレート）、ポリ（イソデシルメタクリレート）、ポリ（ラウリルメタクリレート）、ポリ（フェニルメタクリレート）、ポリ（メチルアクリレート）、ポリ（イソプロピルアクリレート）、ポリ（イソブチルアクリレート）、ポリ（オクタデシルアクリレート）、蜜蝋、カルナバワックス、パラフィンワックス、微結晶ワックスおよびオゾケライトなどのワックス；セトステアリルアルコール、ステアリルアルコール、セチルアルコールおよびミリスチルアルコールなどの脂肪アルコール；およびグリセリルモノステアレートなどの脂肪酸エステル;グリセロールモノオレエート、アセチル化モノグリセリド、トリステアリン、トリパルミチン、セチルエステルワックス、グリセリルパルミトステアレート、ベヘン酸グリセリル、または水素化植物油から選択されるが、これらに限定されない。

【００５５】

本発明の化合物は、眼への局所的な適用、または例えば硝子体または網膜下（光受容体間）空間への眼内注射；眼を取り巻く組織への挿入または注射による局所的な適用；経口経路または皮下、静脈内、筋肉内注射による全身的な適用；またはカテーテルまたはインプラントを介した適用を含む様々な経路で眼に送達することができるが、これらに限定されない。最も好ましくは、本発明の化合物は眼内注射によって送達される。本発明の化合物は、眼の手術中など、病態の発生を予防するために、その病態の発症前、病態の発症直後、または急性もしくは遅延性病態の発生中に投与することができる。

【００５６】

意図する投与方法に応じて、本発明による化合物は、例えば、溶液、懸濁液、乳液を含む液体、錠剤、坐剤、丸薬、カプセル、粉末などの薬学的に許容される任意の剤形に組み込むことができ、好ましくは、正確な投与量の単回投与に適した剤形、または連続的に制御された投与のための徐放性剤形に組み込むことができる。最も好ましいのは液体である。

【００５７】

液体の薬学的に投与可能な剤形は、例えば、溶液、懸濁液または乳液であり得、好ましくは、本発明の化合物およびキャリア中の任意の薬学的アジュバント（例えば、水、生理食塩水、水性デキストロース、グリセロール、エタノール、ＤＭＳＯなど）を含む溶液であり得、それによって溶液または懸濁液を形成する。必要に応じて、投与される医薬組成物はまた、少量の無毒な補助物質（例えば、湿潤剤または乳化剤、ｐＨ緩衝剤など）を含み得る。そのような補助物質の典型的な例は、酢酸ナトリウム、ソルビタンモノラウレート、トリエタノールアミン、酢酸ナトリウムおよびオレイン酸トリエタノールアミンである。

【００５８】

本発明はまた、光受容体の損失または網膜外層変性をもたらす神経網膜疾患を治療する方法であって、式（Ｉａ）の化合物またはその薬学的に許容される塩を、網膜疾患を有する患者に、網膜疾患を治療するのに有効な量で患者の眼に送達されるように投与することを含む方法に関する。式（Ｉａ）の化合物は、上記で詳細に定義されている。

【実施例】

【００５９】

本発明の化合物の調製

式（Ｉ）の化合物は、有機化学の分野で知られている合成方法、または当業者によく知られている修飾とともに、以下に記載の方法によって調製することができる。本明細書で

使用される出発物質は、市販されているか、または、「Ｃｏｍｐｅｎｄｉｕｍ ｏｆ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｔｉｃ Ｍｅｔｈｏｄｓ，Ｖｏｌ．Ｉ－ＸｌＮ」（Ｗｉｌｅｙ－ｌｎｔｅｒｓｃｉｅｎｃｅ社発行、ＩＳＳＮ：１９３４－４７８３）などの標準的な参考書に記載されている方法など、当技術分野で知られている通常の方法で調製することができる。好ましい方法としては、以下に記載の方法が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【００６０】

これらのスキームは、本発明の化合物および裏付けとなる実施例を合成するのに有用な方法の代表例である。それらはいずれにしても本発明の範囲を制限するものではない。

【００６１】

分取ＨＰＬＣ

以下の実施例および調製例で反応産物を精製するために使用した分取高圧液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）は、特定の実施例で変更されていない限り、以下の方法に従って行われた。ＹＭＣ Ｔｒｉａｒｔ Ｃ１８（２５０×２１．２ｍｍ，５μ）カラムを備えたＷａｔｅｒｓ自動精製装置を、室温で１６ｍＬ／分の流速で操作した。サンプルを水（移動相Ａ）およびアセトニトリル（移動相Ｂ）中の２０ｍＭ重炭酸アンモニウムで溶出し、最初に７０％Ａおよび３０％Ｂ、次に３分間で４５％Ａおよび５５％Ｂのグラジエントプロファイルを用い、２０分間で２０％Ａおよび８０％Ｂに適合させ、次に２１分間で５％Ａおよび９５％Ｂに適合させ、２分間一定に保持した。純粋な画分を濃縮し、最終生成物を得た。

【００６２】

分析用ＨＰＬＣ

以下の実施例および調製例で使用された分析用超高速液体クロマトグラフィー（ＵＰＬＣ）は、特定の実施例で変更がない限り、以下の方法に従って実施した。Ｃｈｒｏｍｅｇａｂｏｎｄ ＷＲ Ｃ１８（３ｃｍ×３．２ｍｍ、３μ）カラムを１．５ｍＬ/分の流速で操作した。移動相として、水中０．０２％ＴＦＡ（移動相Ｃ）およびＣＨ３ＣＮ中０．０２％ＴＦＡ（移動相Ｄ）を、９０％Ｃおよび１０％Ｄから始まるグラジエントで使用し、３．０分で１０％Ｃおよび９０％Ｄに変化させた後、４．０分で９０％Ｃおよび１０％Ｄに変化させ、５．１分まで一定に保った。

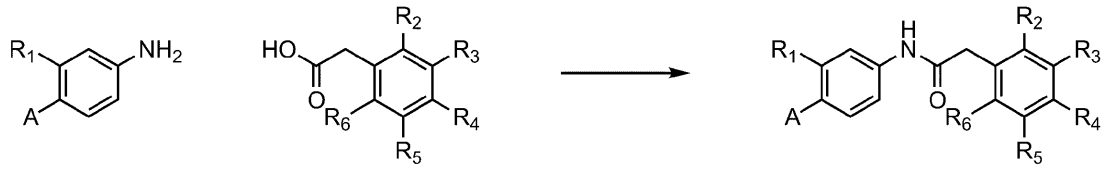
【００６３】

一般的な方法－合成

方法１：

スキーム１:

【化５】



IV V I

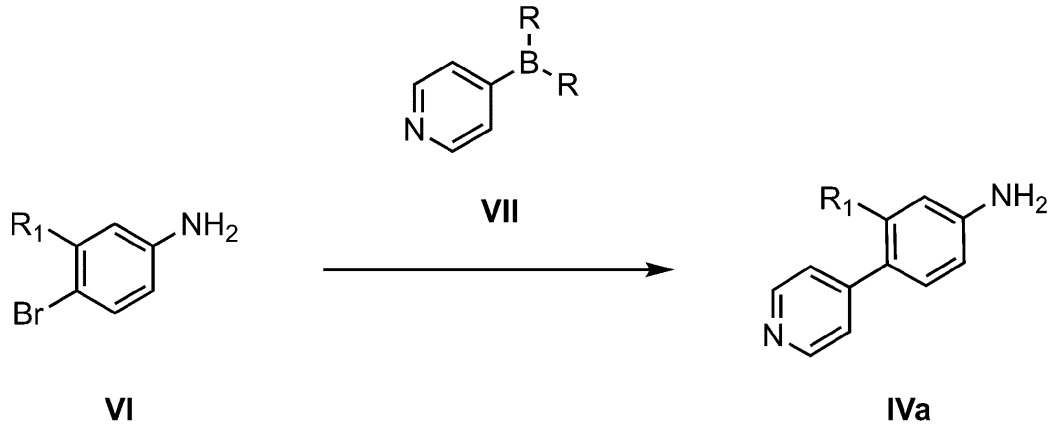
ここで、Ｒ１、Ｒ２、Ｒ３、Ｒ４、Ｒ５、Ｒ６は、式Ｉに記載されている通りである。一般式Ｉ（スキーム１）の化合物は、当業者の化学者に知られている手順を使用して、一般式ＩＶの化合物を一般式Ｖのカルボン酸と反応させることによって調製することができる。

【００６４】

方法２：

スキーム２：

【化６】



VII

VI IVa

ここで、Ｒ１は式Ｉに記載の通りであり、Ｒはヒドロキシ基であるか、またはＲがホウ素原子と一緒になって４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン基を形成する。

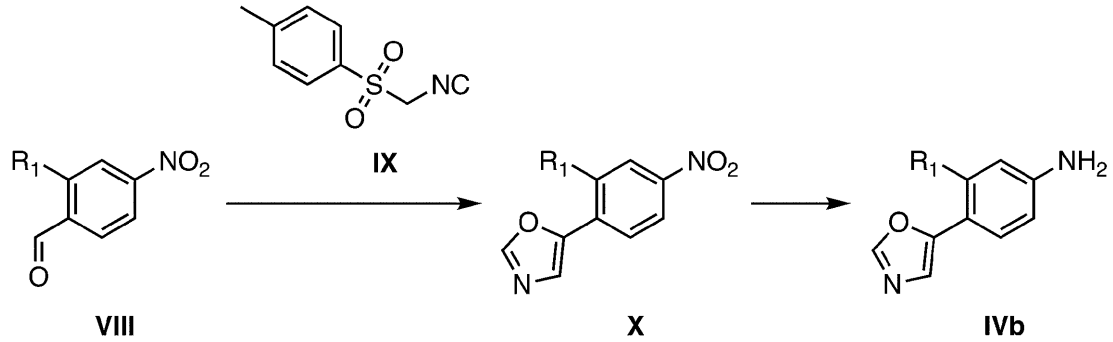
一般式ＩＶａ（スキーム２）の化合物は、一般式ＶＩおよびＶＩＩの化合物から、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）などのパラジウム触媒と炭酸カリウムなどの塩基の存在下、または有機合成の技術に熟練した化学者に公知の他の鈴木宮浦カップリング反応の条件で調製することができる。

【００６５】

方法３：

スキーム３：

【化７】



VIII X IVb

ここで、Ｒ１は、式Ｉに記載の通りである。

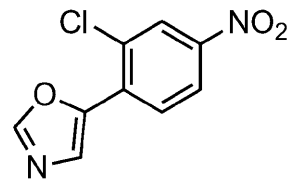
一般式ＩＶｂ（スキーム３）の化合物は、当業者の化学者に知られている手順を使用して、一般式Ｘの化合物中のニトロ基を還元することによって調製することができる。一般式Ｘの化合物は、（イソシアノメタン）スルホニル－４－メチルベンゼン（ＩＸ）などの試薬の存在下で、炭酸カリウムなどの塩基の存在下で反応させることにより、一般式ＶＩＩＩのアルデヒドから調製することができる。

【００６６】

５－オキサゾリル残基を含む化合物の合成

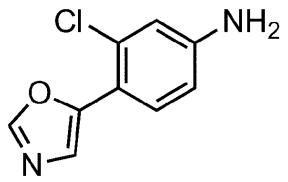
中間体１：

【化８】



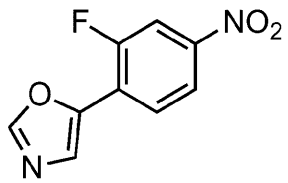
５－（２－クロロ－４－ニトロフェニル）オキサゾール
メタノール（２０ｍＬ）中の２－クロロ－４－ニトロベンズアルデヒド（３．００ｇ、１６．２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、１－（イソシアノメタン）スルホニル－４－メチルベンゼン（３．８０ｇ、１９．５ｍｍｏｌ）、続いてK_2CO_3（８．００ｇ、５８．０ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を８０℃に加熱し、２時間かけて室温に冷却した。反応終了後、反応産物を飽和$NaHCO_3$水溶液（２０ｍＬ）に注ぎ、酢酸エチル（３×２００ｍＬ）で抽出した。有機層を水、塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮して粗製物を得、これをシリカ（１００－２００）を用いたカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中３０％酢酸エチルで溶出）で精製して、５－（２－クロロ－４－ニトロフェニル）１，３－オキサゾール（中間体１）（２．９ｇ、８０％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：２２５．２（Ｍ＋Ｈ）。

【００６７】
中間体２：
【化９】



３－クロロ－４－（１，３－オキサゾール－５－イル）アニリン
ＥｔＯＨ（４０ｍＬ）中の５－（２－クロロ－４－ニトロフェニル）－１，３－オキサゾール（中間体１）（３ｇ、１３．３９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、０℃で$SnCl_2$二水和物（１２．０８ｇ、５３．５７ｍｍｏｌ）および濃塩酸（５ｍＬ）を滴下して加え、反応混合物を８０℃で３０分間撹拌した。反応終了後、反応産物を２Ｎ　ＮａＯＨ水溶液で中和し、酢酸エチル（２×５０ｍＬ）で抽出した。有機層を水で十分に洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮して、３－クロロ－４－（１，３－オキサゾール－５－イル）アニリン（中間体２）（１．５ｇ、５７％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：１９５（Ｍ＋Ｈ）。

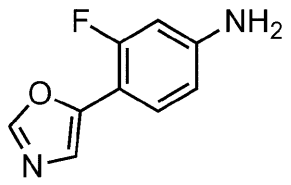
【００６８】
中間体３：
【化１０】



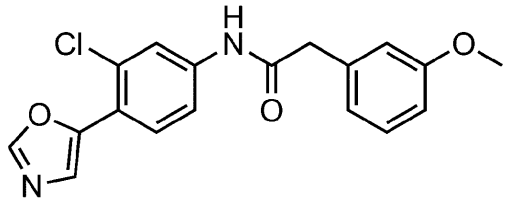
５－（２－フルオロ－４－ニトロフェニル）オキサゾール
ＭｅＯＨ（３５ｍＬ）中の２－フルオロ－４－ニトロベンズアルデヒド（５ｇ、２９．５６ｍｍｏｌ）および１－（イソシアノメタン）スルホニル－４－メチルベンゼン（７．５ｇ、３８．４３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、K_2CO_3（１６．３ｇ、１１８．２７ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を２時間８０℃に加熱した。反応終了後、反応産物を飽和$NaHCO_3$水溶液（５０ｍＬ）に注ぎ、酢酸エチル（２×５０ｍＬ）で抽出した。有機層を水、塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた後、真空下で濃縮して粗製物を得、これをシリカ（１００－２００）を用いたカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中の３０％酢酸エチルで溶出）で精製して、５－（２－フルオロ－４－ニトロフェニル）－１，３－オキサゾール（中間体３）（２．５ｇ、４０％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：２０９．２（Ｍ＋Ｈ）。

【００６９】

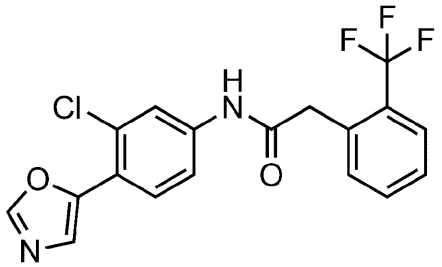
中間体４：
【化１１】



３－フルオロ－４－（オキサゾール－５－イル）アニリン
ＥｔＯＨ（３５ｍＬ）中の５－（２－フルオロ－４－ニトロフェニル）－１，３－オキサゾール（中間体３）（７００ｍｇ、３．３６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、０℃で塩化スズ（ＩＩ）$SnCl_2$二水和物（３．０３ｇ、１３．４６ｍｍｏｌ）および濃塩酸（２ｍＬ）を滴下して加え、反応混合物を８０℃で３０分間撹拌した。反応終了後、反応産物を２ＮＮａＯＨ水溶液で中和し、酢酸エチル（２×５０ｍＬ）で抽出した。有機層を水で十分に洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮して、３－フルオロ－４－（１，３－オキサゾール－５－イル）アニリン（中間体４）（３５０ｍｇ、５３％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：１７９（Ｍ＋Ｈ）。
【００７０】
化合物（１）の合成：
【化１２】



Ｎ－（３－クロロ－４－（オキサゾール－５－イル）フェニル）－２－（３－メトキシフェニル）アセトアミド
ＤＭＦ（１ｍＬ）中の３－クロロ－４－（オキサゾール－５－イル）アニリン（中間体２）（１００ｍｇ、０．５１ｍｍｏｌ）と２－（３－メトキシフェニル）酢酸（１１１ｍｇ、０．６７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、室温でＤＩＰＥＡ（０．２６ｍＬ）とＨＡＴＵ（３９１．９ｍｇ、１．０３ｍｍｏｌ）を加え、反応物を室温で１６時間撹拌した。反応終了後、反応産物を分取ＨＰＬＣで精製して、Ｎ－（３－クロロ－４－（オキサゾール－５－イル）フェニル）－２－（３－メトキシフェニル）アセトアミド（化合物（１））(４６ｍｇ、２６％)を得た。ＵＰＬＣ　Ｒｔ：１．５０分；ＭＳ：３４３．１（Ｍ＋Ｈ）。
【００７１】
化合物（２）の合成：
【化１３】



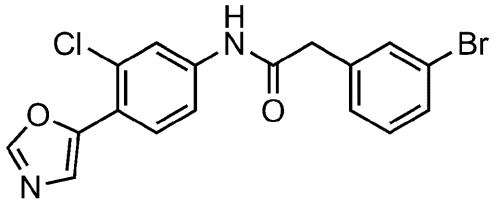
Ｎ－（３－クロロ－４－（オキサゾール－５－イル）フェニル）－２－（２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド
ＤＭＦ（１ｍＬ）中の３－クロロ－４－（オキサゾール－５－イル）アニリン（中間体２）（１００ｍｇ、０．５１ｍｍｏｌ）と２－（２－（トリフルオロメチル）フェニル）酢

酸（１３７ｍｇ、０．６７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、室温でＤＩＰＥＡ（０．２６ｍＬ）とＨＡＴＵ（３９１．９ｍｇ、１．０３ｍｍｏｌ）を加え、反応物を室温で１６時間撹拌した。反応終了後、反応産物を分取ＨＰＬＣで精製して、Ｎ－（３－クロロ－４－（オキサゾール－５－イル）フェニル）－２－（２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド（化合物（２））（６８ｍｇ、３５％）を得た。ＵＰＬＣ　Ｒｔ：１．７４分；ＭＳ：３８１．１（Ｍ＋Ｈ）。

【００７２】

化合物（３）の合成：

【化１４】



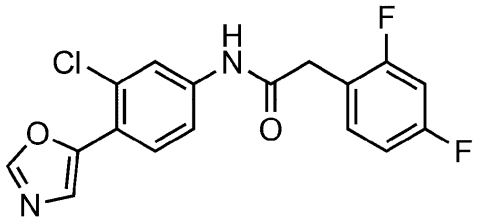
２－（３－ブロモフェニル）－Ｎ－（３－クロロ－４－（オキサゾール－５－イル）フェニル）アセトアミド

ＤＭＦ（１ｍＬ）中の３－クロロ－４－（オキサゾール－５－イル）アニリン（中間体２）（１００ｍｇ、０．５１ｍｍｏｌ）および（２－クロロ－５－フルオロ－フェニル）酢酸（１４４ｍｇ、０．６７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、室温でＤＩＰＥＡ（０．２６ｍＬ）およびＨＡＴＵ（３９１．９ｍｇ、１．０３ｍｍｏｌ）を加え、反応物を室温で１６時間撹拌した。反応終了後、反応産物を分取ＨＰＬＣで精製して、２－（３－ブロモフェニル）－Ｎ－（３－クロロ－４－（オキサゾール－５－イル）フェニル）アセトアミド（化合物（３））（６２ｍｇ、３１％）を得た。ＵＰＬＣ　Ｒｔ：１．７７分；ＭＳ：３９３．１（Ｍ＋Ｈ）。

【００７３】

化合物（４）の合成：

【化１５】



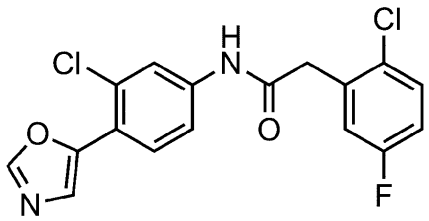
Ｎ－（３－クロロ－４－（オキサゾール－５－イル）フェニル）－２－（２，４－ジフルオロフェニル）アセトアミド

ＤＭＦ（１ｍＬ）中の３－クロロ－４－（オキサゾール－５－イル）アニリン（中間体２）（１００ｍｇ,０．５１ｍｍｏｌ）および（２－クロロ－５－フルオロ－フェニル）酢酸（１１５ｍｇ、０．６７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、室温でＤＩＰＥＡ（０．２６ｍＬ）およびＨＡＴＵ（３９１．９ｍｇ、１．０３ｍｍｏｌ）を加え、反応物を室温で１６時間撹拌した。反応終了後、反応産物を分取ＨＰＬＣで精製して、Ｎ－（３－クロロ－４－（オキサゾール－５－イル）フェニル）－２－（２，４－ジフルオロフェニル）アセトアミド（化合物（４））（５７ｍｇ、３２％）を得た。ＵＰＬＣ　Ｒｔ：１．５９分；ＭＳ：３４９．１（Ｍ＋Ｈ）。

【００７４】

化合物（５）の合成：

【化１６】



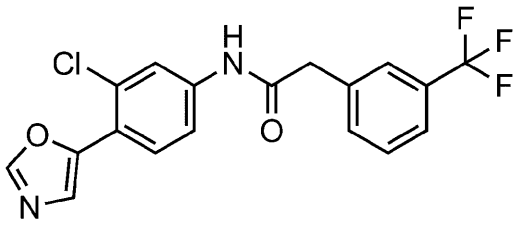
Ｎ－（３－クロロ－４－（オキサゾール－５－イル）フェニル）－２－（２－クロロ－５－フルオロフェニル）アセトアミド

ＤＭＦ（１ｍＬ）中の３－クロロ－４－（オキサゾール－５－イル）アニリン(中間体２)（１００ｍｇ、０．５１ｍｍｏｌ）および（２－クロロ－５－フルオロ－フェニル）酢酸（１２６ｍｇ、０．６７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、室温でＤＩＰＥＡ（０．２６ｍＬ）およびＨＡＴＵ（３９１．９ｍｇ、１．０３ｍｍｏｌ）を加え、反応物を室温で１６時間撹拌した。反応終了後、反応産物を分取ＨＰＬＣで精製して、Ｎ－（３－クロロ－４－（オキサゾール－５－イル）フェニル）－２－（２－クロロ－５－フルオロフェニル）アセトアミド（化合物（５））（３４ｍｇ、１８％）を得た。ＵＰＬＣ　Ｒｔ：１．６４分；ＭＳ：３６５（Ｍ＋Ｈ）。

【００７５】

化合物（６）の合成：

【化１７】



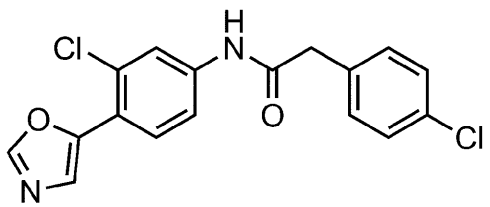
Ｎ－（３－クロロ－４－（オキサゾール－５－イル）フェニル）－２－（３－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド

ＤＭＦ（１ｍＬ）中の３－クロロ－４－（オキサゾール－５－イル）アニリン（中間体２）（１００ｍｇ、０．５１ｍｍｏｌ）および（３－トリフルオロメチル－フェニル）酢酸（１３６ｍｇ、０．６７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、室温でＤＩＰＥＡ（０．２６ｍＬ）およびＨＡＴＵ（３９２ｍｇ、１．０３ｍｍｏｌ）を加え、反応物を室温で１６時間撹拌した。反応終了後、反応産物を分取ＨＰＬＣで精製して、Ｎ－（３－クロロ－４－（オキサゾール－５－イル）フェニル）－２－（３－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド（化合物（６））（２６ｍｇ、１３％）を得た。ＵＰＬＣ　Ｒｔ：１．７６分；ＭＳ：３８１（Ｍ＋Ｈ）。

【００７６】

化合物（７）の合成：

【化１８】



Ｎ－（３－クロロ－４－（オキサゾール－５－イル）フェニル）－２－（４－クロロフェニル)アセトアミド

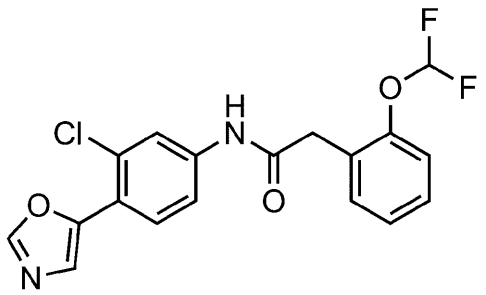
ＤＭＦ（１ｍＬ）中の３－クロロ－４－（オキサゾール－５－イル）アニリン（中間体２

）（１００ｍｇ、０．５１ｍｍｏｌ）および（４－クロロ－フェニル）酢酸（１１４ｍｇ、０．６７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、室温でＤＩＰＥＡ（０．２６ｍＬ）およびＨＡＴＵ（３９１．９ｍｇ、１．０３ｍｍｏｌ）を加え、反応物を室温で１６時間撹拌した。反応終了後、反応産物を分取ＨＰＬＣで精製して、Ｎ－（３－クロロ－４－（オキサゾール－５－イル）フェニル）－２－（４－クロロフェニル）アセトアミド（化合物（７））（２１ｍｇ、１１％）を得た。ＵＰＬＣ　Ｒｔ：１．６８分；ＭＳ：３４７．２（Ｍ＋Ｈ）。

【００７７】

化合物（８）の合成：

【化１９】



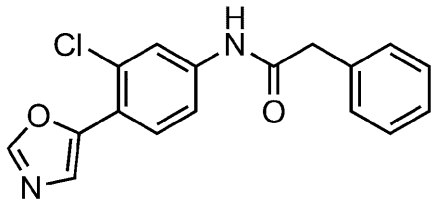
Ｎ－（３－クロロ－４－（オキサゾール－５－イル）フェニル）－２－（２－（ジフルオロメトキシ）フェニル）アセトアミド

ＤＭＦ（１．５ｍＬ）中の３－クロロ－４－（オキサゾール－５－イル）アニリン（中間体２）（１５０ｍｇ、０．７７ｍｍｏｌ）および２－（ジフルオロメトキシ）フェニル酢酸（２０３ｍｇ、１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、室温でＤＩＰＥＡ（０．３９ｍＬ）およびＨＡＴＵ（５８８ｍｇ、１．５５ｍｍｏｌ）を加え、反応物を室温で１６時間撹拌した。反応終了後、反応産物を分取ＨＰＬＣで精製して、Ｎ－（３－クロロ－４－（オキサゾール－５－イル）フェニル）－２－（２－（ジフルオロメトキシ）フェニル）アセトアミド（化合物（８））（５６ｍｇ、１９％）を得た。ＵＰＬＣ　Ｒｔ：１．５９分；ＭＳ：３７９．２（Ｍ＋Ｈ）。

【００７８】

化合物（９）の合成：

【化２０】



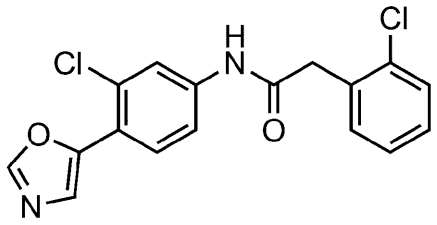
Ｎ－（３－クロロ－４－（オキサゾール－５－イル）フェニル）－２－フェニルアセトアミド

ＤＭＦ（１．５ｍＬ）中の３－クロロ－４－（オキサゾール－５－イル）アニリン（中間体２）（１５０ｍｇ、０．７７ｍｍｏｌ）およびフェニル酢酸（１３６．８５ｍｇ、１．００ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、室温でＤＩＰＥＡ（０．３９ｍＬ）およびＨＡＴＵ（５８８ｍｇ、１．５５ｍｍｏｌ）を加え、反応物を室温で１６時間撹拌した。反応終了後、反応産物を分取ＨＰＬＣで精製して、Ｎ－（３－クロロ－４－（オキサゾール－５－イル）フェニル）－２－フェニルアセトアミド（化合物（９））（６９ｍｇ、２８％）を得た。ＵＰＬＣ　Ｒｔ：１．４６分；ＭＳ：３１３．２（Ｍ＋Ｈ）。

【００７９】

化合物（１０）の合成：

【化２１】



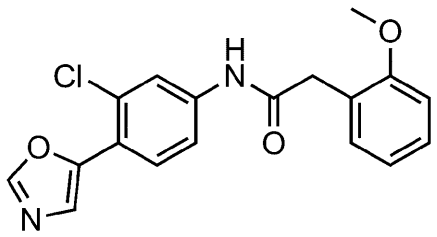
Ｎ－（３－クロロ－４－（オキサゾール－５－イル)フェニル）－２－（２－クロロフェニル）アセトアミド

ＤＭＦ（１．５ｍＬ）中の３－クロロ－４－（オキサゾール－５－イル）アニリン（中間体２）（１５０ｍｇ、０．７７ｍｍｏｌ）および２－クロロフェニル酢酸（１７１ｍｇ、１．００ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、室温でＤＩＰＥＡ（０．３９ｍＬ）およびＨＡＴＵ（５８８ｍｇ、１．５５ｍｍｏｌ）を加え、反応物を室温で１６時間撹拌した。反応終了後、反応産物を分取ＨＰＬＣで精製して、Ｎ－（３－クロロ－４－（オキサゾール－５－イル)フェニル）－２－（２－クロロフェニル）アセトアミド（化合物（１０））（７３ｍｇ、２７％）を得た。ＵＰＬＣ　Ｒｔ：１．５９分；ＭＳ：３４７．１（Ｍ＋Ｈ）。

【００８０】

化合物（１１）の合成：

【化２２】



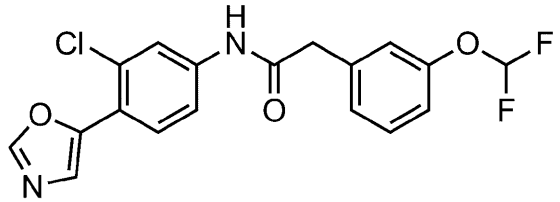
Ｎ－（３－クロロ－４－（オキサゾール－５－イル）フェニル）－２－（２－メトキシフェニル）アセトアミド

ＤＭＦ（１．５ｍＬ）中の３－クロロ－４－（オキサゾール－５－イル）アニリン（中間体２）（１５０ｍｇ、０．７７ｍｍｏｌ）および２－メトキシ－フェニル酢酸（１６７ｍｇ、１．００ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、室温でＤＩＰＥＡ（０．３９ｍＬ）およびＨＡＴＵ（５８８ｍｇ、１．５５ｍｍｏｌ）を加え、反応物を室温で１６時間撹拌した。反応終了後、反応産物を分取ＨＰＬＣで精製して、Ｎ－（３－クロロ－４－（オキサゾール－５－イル）フェニル）－２－（２－メトキシフェニル）アセトアミド（化合物（１１））（８４ｍｇ、３０％）を得た。ＵＰＬＣ　Ｒｔ：１．４８分；ＭＳ：３４３．２（Ｍ＋Ｈ）。

【００８１】

化合物（１２）の合成：

【化２３】



Ｎ－（３－クロロ－４－（オキサゾール－５－イル）フェニル）－２－（３－（ジフルオロメトキシ）フェニル）アセトアミド

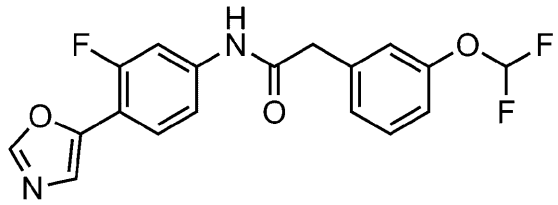
ＤＭＦ（２ｍＬ）中の３－クロロ－４－（オキサゾール－５－イル）アニリン（中間体２）（２００ｍｇ、１．０３ｍｍｏｌ）および３－（ジフルオロメトキシ）フェニル酢酸（２７０．９３ｍｇ、１．３４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、室温でＤＩＰＥＡ（０．５２ｍＬ

）およびＨＡＴＵ（７８４ｍｇ、２．０６ｍｍｏｌ）を加え、反応物を室温で１６時間撹拌した。反応終了後、反応産物を分取ＨＰＬＣで精製して、Ｎ－（３－クロロ－４－（オキサゾール－５－イル)フェニル）－２－（３－（ジフルオロメトキシ）フェニル）アセトアミド（化合物（１２））（３４ｍｇ、１８％）を得た。ＵＰＬＣ　Ｒｔ：１．６６分；ＭＳ：３７９．２（Ｍ＋Ｈ）。

【００８２】

化合物（１３）の合成：

【化２４】



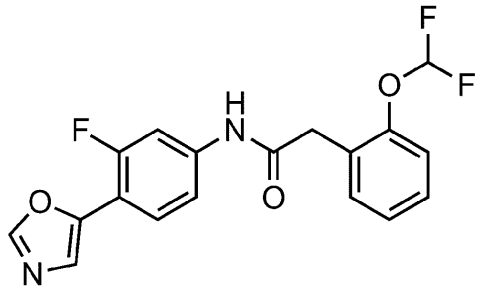
２－（３－（ジフルオロメトキシ）フェニル）－Ｎ－（３－フルオロ－４－（オキサゾール－５－イル）フェニル）アセトアミド

ＤＭＦ（２ｍＬ）中の３－フルオロ－４－（オキサゾール－５－イル）アニリン（中間体４）（２００ｍｇ、１．１２ｍｍｏｌ）および２－（３－（ジフルオロメトキシ）フェニル）酢酸（２９５．３ｍｇ、１．４６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、室温でＤＩＰＥＡ（０．５８ｍＬ）およびＨＡＴＵ（８５４．４ｍｇ、２．２４ｍｍｏｌ）を加え、反応物を室温で１６時間撹拌した。反応終了後、反応産物を分取ＨＰＬＣで精製して、２－（３－（ジフルオロメトキシ）フェニル）－Ｎ－（３－フルオロ－４－（オキサゾール－５－イル）フェニル）アセトアミド（化合物（１３））（１０４ｍｇ、２５％）を得た。ＵＰＬＣ　Ｒｔ：１．５５分；ＭＳ：３６３．２（Ｍ＋Ｈ）。

【００８３】

化合物（１４）の合成：

【化２５】



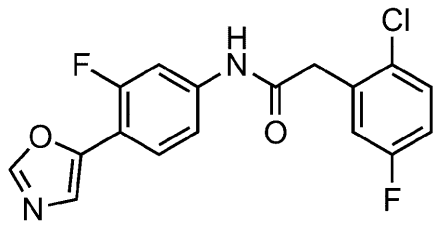
２－（２－（ジフルオロメトキシ）フェニル）－Ｎ－（３－フルオロ－４－（オキサゾール－５－イル）フェニル）アセトアミド

ＤＭＦ（２ｍＬ）中の３－フルオロ－４－（オキサゾール－５－イル）アニリン（中間体４）（２００ｍｇ、１．１２ｍｍｏｌ）および２－（ジフルオロメトキシ）フェニル酢酸（２９５．３ｍｇ、１．４６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、室温でＤＩＰＥＡ（０．５８ｍＬ）およびＨＡＴＵ（８５４．４ｍｇ、２．２４ｍｍｏｌ）を加え、反応物を室温で１６時間撹拌した。反応終了後、反応産物を分取ＨＰＬＣで精製して、２－（２－（ジフルオロメトキシ）フェニル）－Ｎ－（３－フルオロ－４－（オキサゾール－５－イル）フェニル）アセトアミド（化合物（１４））（１４７ｍｇ、３６％）を得た。ＵＰＬＣ　Ｒｔ：１．５０分；ＭＳ：３６３．２（Ｍ＋Ｈ）。

【００８４】

化合物（１５）の合成：

【化２６】



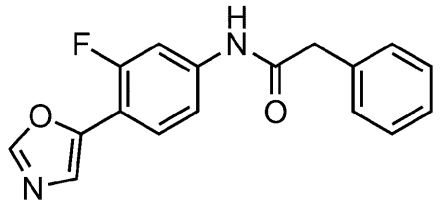
２－（２－クロロ－５－フルオロフェニル）－Ｎ－（３－フルオロ－４－（オキサゾール－５－イル）フェニル）アセトアミド

ＤＭＦ（２ｍＬ）中の３－フルオロ－４－（オキサゾール－５－イル）アニリン（中間体４）（２００ｍｇ、１．１２ｍｍｏｌ）および（２－クロロ－５－フルオロフェニル）酢酸（２７５．５ｍｇ、１．４６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、室温でＤＩＰＥＡ（０．５８ｍＬ）およびＨＡＴＵ（８５４．４ｍｇ、２．２４ｍｍｏｌ）を加え、反応物を室温で１６時間撹拌した。反応終了後、反応産物を分取ＨＰＬＣで精製して、２－（２－クロロ－５－フルオロフェニル）－Ｎ－（３－フルオロ－４－（オキサゾール－５－イル）フェニル）アセトアミド（化合物（１５））（１３７ｍｇ、３４％）を得た。ＵＰＬＣ　Ｒｔ：１．５７分；ＭＳ：３４９．２（Ｍ＋Ｈ）。

【００８５】

化合物（１６）の合成：

【化２７】



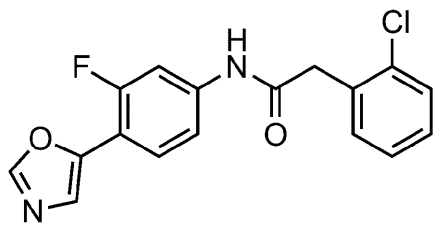
Ｎ－（３－フルオロ－４－（オキサゾール－５－イル）フェニル）－２－フェニルアセトアミド

ＤＭＦ（１ｍＬ）中の３－フルオロ－４－（オキサゾール－５－イル）アニリン（中間体４）（１００ｍｇ、０．５６ｍｍｏｌ）および２－フェニル酢酸（９９．４ｍｇ、０．７３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、室温でＤＩＰＥＡ（０．２９ｍＬ）およびＨＡＴＵ（４２７ｍｇ、１．１２ｍｍｏｌ）を加え、反応物を室温で１６時間撹拌した。反応終了後、反応産物を分取ＨＰＬＣで精製して、Ｎ－（３－フルオロ－４－（オキサゾール－５－イル）フェニル）－２－フェニルアセトアミド（化合物（１６））（４３ｍｇ、２５％）を得た。ＵＰＬＣ　Ｒｔ：１．３６分；ＭＳ：２９７．２（Ｍ＋Ｈ）。

【００８６】

化合物（１７）の合成：

【化２８】



２－（２－クロロフェニル）－Ｎ－（３－フルオロ－４－（オキサゾール－５－イル）フェニル）アセトアミド

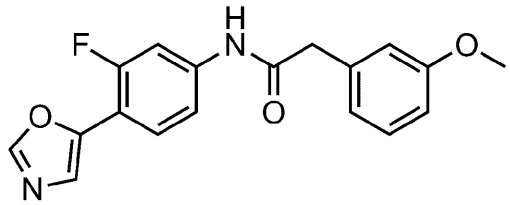
ＤＭＦ（１．５ｍＬ）中の３－フルオロ－４－（オキサゾール－５－イル）アニリン（中間体４）（１５０ｍｇ、０．８４ｍｍｏｌ）および２－（２－クロロフェニル）酢酸（１

８６．９ｍｇ、１．０９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、室温でＤＩＰＥＡ（０．４４ｍＬ）およびＨＡＴＵ（６４１ｍｇ、１．６８ｍｍｏｌ）を加え、反応物を室温で１６時間撹拌した。反応終了後、反応産物を分取ＨＰＬＣで精製して、２－（２－クロロフェニル）－Ｎ－（３－フルオロ－４－（オキサゾール－５－イル）フェニル）アセトアミド（化合物（１７））（１２３ｍｇ、４４％）を得た。ＵＰＬＣ　Ｒｔ：１．５０分；ＭＳ：３３１．２（Ｍ＋Ｈ）。

【００８７】

化合物（１８）の合成：

【化２９】



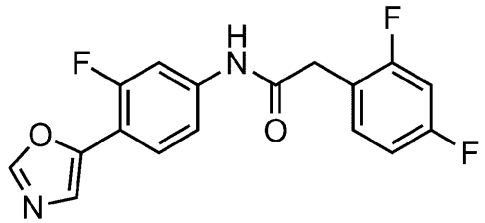
Ｎ－（３－フルオロ－４－（オキサゾール－５－イル）フェニル）－２－（３－メトキシフェニル）アセトアミド

ＤＭＦ（１．５ｍＬ）中の３－フルオロ－４－（オキサゾール－５－イル）アニリン（中間体４）（１５０ｍｇ、０．８４ｍｍｏｌ）および３－メトキシ－フェニル酢酸（１８２．１ｍｇ、１．０９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、室温でＤＩＰＥＡ（０．４４ｍＬ）およびＨＡＴＵ（６４１ｍｇ、１．６８ｍｍｏｌ）を加え、反応物を室温で１６時間撹拌した。反応終了後、反応産物を分取ＨＰＬＣで精製して、Ｎ－（３－フルオロ－４－（オキサゾール－５－イル）フェニル）－２－（３－メトキシフェニル）アセトアミド（化合物（１８））（８７ｍｇ、３１％）を得た。ＵＰＬＣ　Ｒｔ：１．３７分；ＭＳ：３２７．２（Ｍ＋Ｈ）。

【００８８】

化合物（１９）の合成：

【化３０】



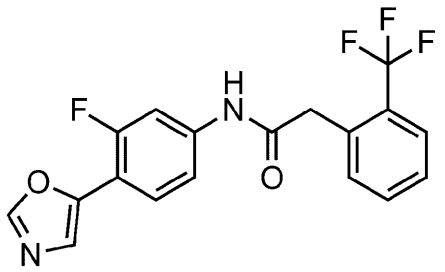
２－（２，４－ジフルオロフェニル）－Ｎ－（３－フルオロ－４－（オキサゾール－５－イル）フェニル）アセトアミド

ＤＭＦ（１．５ｍＬ）中の３－フルオロ－４－（オキサゾール－５－イル）アニリン（中間体４）（１５０ｍｇ、０．８４ｍｍｏｌ）および２，４－ジフルオロフェニル酢酸（１８８．５６ｍｇ、１．０９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、室温でＤＩＰＥＡ（０．４４ｍＬ）およびＨＡＴＵ（６４１ｍｇ、１．６８ｍｍｏｌ）を加え、反応物を室温で１６時間撹拌した。反応終了後、反応産物を分取ＨＰＬＣで精製して、２－（２，４－ジフルオロフェニル）－Ｎ－（３－フルオロ－４－（オキサゾール－５－イル）フェニル）アセトアミド（化合物（１９））（１２５ｍｇ、４４％）を得た。ＵＰＬＣ　Ｒｔ：１．５２分；ＭＳ：３３３．２（Ｍ＋Ｈ）。

【００８９】

化合物（２０）の合成：

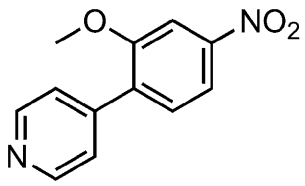
【化３１】



Ｎ－（３－フルオロ－４－（オキサゾール－５－イル）フェニル）－２－（２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド
ＤＭＦ（１．５ｍＬ）中の３－フルオロ－４－（オキサゾール－５－イル）アニリン（中間体４）（１５０ｍｇ、０．８４ｍｍｏｌ）および２－（トリフルオロメチル）フェニル酢酸（２２３．６ｍｇ、１．０９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、室温でＤＩＰＥＡ（０．４４ｍＬ）およびＨＡＴＵ（６４１ｍｇ、１．６８ｍｍｏｌ）を加え、反応物を室温で１６時間撹拌した。反応終了後、反応産物を分取ＨＰＬＣで精製して、Ｎ－（３－フルオロ－４－（オキサゾール－５－イル）フェニル）－２－（２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド（化合物（２０））（１２５ｍｇ、４０％）を得た。ＵＰＬＣ　Ｒｔ：１．６９分；ＭＳ：３６５（Ｍ＋Ｈ）。

【００９０】

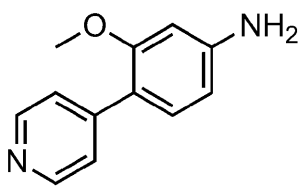
ピリジン－４－イル残基を含む化合物の合成
中間体５：
【化３２】



４－（２－メトキシ－４－ニトロフェニル）ピリジン
１．４－ジオキサン（５０ｍｌ）および水（１０ｍｌ）中の１－ブロモ－２－メトキシ－４－ニトロベンゼン（５ｇ、２１．５５ｍｍｏｌ)の撹拌溶液に、（ピリジン－４－イル）ボロン酸（３．９７ｇ、３２．３２ｍｍｏｌ）およびK_2CO_3（８．９２ｇ、６４．６５ｍｍｏｌ）を加えた。窒素で１０分間脱気した後、Ｐｄ（$Ph_3P)_4$（０．４９８ｇ、０．４３１ｍｍｏｌ）を加え、フラスコを窒素で再度脱気し、次いで反応混合物を８５－９０℃で１２時間撹拌した。反応終了後、反応混合物を酢酸エチル（１００ｍｌ）で希釈し、次いで酢酸エチル層を水（２×５０ｍｌ）および塩水（２×５０ｍｌ）で順次洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥し、濃縮乾固し、粗産物を１５％のＥ．Ａ－ヘキサンで溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、４－（２－メトキシ－４－ニトロフェニル）ピリジン（中間体５）（２．５ｇ、５０．４％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ：２３０（Ｍ＋Ｈ）。

【００９１】

中間体６：
【化３３】

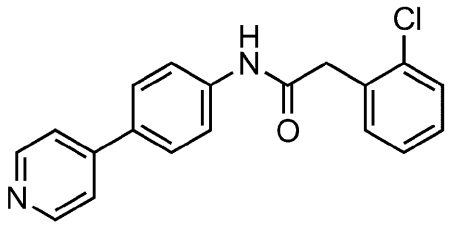


３－メトキシ－４－（ピリジン－４－イル）アニリン
４－（２－メトキシ－４－ニトロフェニル）ピリジン（中間体５）（２．５ｇ、１０．８ｍｍｏｌ）を含むフラスコにＮ２をフラッシュし、１０％ｐｄ／ｃ（２．３ｇ、２１．７ｍｍｏｌ）を加えた。酢酸エチル（５０ｍＬ）を混合物に加え、Ｎ２供給をＨ２に置き換え、黒色懸濁液をＨ２下で５時間撹拌し、その後反応を完了させた。懸濁液をセライトで濾過し、酢酸エチルで洗浄し、真空下で濃縮して、３－メトキシ－４－（ピリジン－４－イル）アニリン（中間体６）（１．４２ｇ、６５．２％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：２００（Ｍ＋Ｈ）。

【００９２】

化合物（２１）の合成：

【化３４】

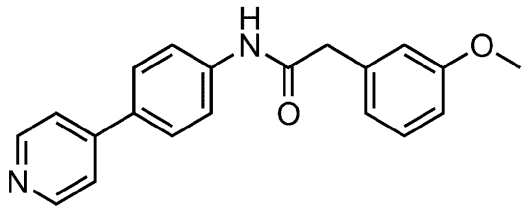


２－（２－クロロフェニル）－Ｎ－（４－（ピリジン－４－イル）フェニル）アセトアミド
ＤＭＦ（３ｍＬ）中の４－（ピリジン－４－イル）アニリン（７５ｍｇ、０．４４１ｍｍｏｌ）および２－（２－クロロフェニル）酢酸（１１２．５ｍｇ、０．６６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、室温でＤＩＰＥＡ（０．１６９ｍＬ）およびＨＡＴＵ（２５２．７ｍｇ、０．６６ｍｍｏｌ）を加え、反応物を室温で１２時間撹拌した。反応終了後、反応混合物を分取ＨＰＬＣで精製して、２－（２－クロロフェニル）－Ｎ－（４－（ピリジン－４－イル）フェニル）アセトアミド（化合物（２１））（５１．３ｍｇ、３６％）を得た。ＵＰＬＣ　Ｒｔ：０．９２分；ＭＳ：３２３．２（Ｍ＋Ｈ）。

【００９３】

化合物（２２）の合成：

【化３５】

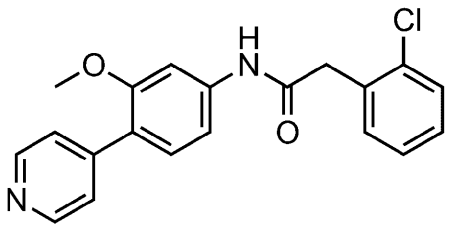


２－（３－メトキシフェニル）－Ｎ－（４－（ピリジン－４－イル）フェニル）アセトアミド
ＤＭＦ（３ｍＬ）中の４－（ピリジン－４－イル）アニリン（７５ｍｇ、０．４４１ｍｍｏｌ）および２－（３－メトキシフェニル）酢酸（１１０ｍｇ、０．６６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、室温でＤＩＰＥＡ（０．１６９ｍＬ）およびＨＡＴＵ（２５２．７ｍｇ、０．６６ｍｍｏｌ）を加え、反応物を室温で１２時間撹拌した。反応終了後、反応混合物を分取ＨＰＬＣで精製して、２－（３－メトキシフェニル）－Ｎ－（４－（ピリジン－４－イル）フェニル）アセトアミド（化合物（２２））（５６ｍｇ、４０％）を得た。ＵＰＬＣ　Ｒｔ：０．８６分；ＭＳ：３１９．２（Ｍ＋Ｈ）。

【００９４】

化合物（２３）の合成：

【化３６】



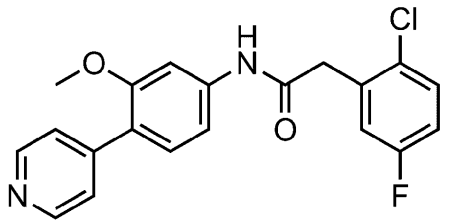
２－（２－クロロフェニル）－Ｎ－（３－メトキシ－４－（ピリジン－４－イル）フェニル）アセトアミド

ＤＭＦ（２ｍＬ）中の３－メトキシ－４－（ピリジン－４－イル）アニリン（中間体６）（７５ｍｇ、０．３７５ｍｍｏｌ）および２－（２－クロロフェニル）酢酸（９６ｍｇ、０．５６３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、室温でＤＩＰＥＡ（０．１４４ｍＬ）およびＨＡＴＵ（２１４．８ｍｇ、０．５６３ｍｍｏｌ）を加え、反応物を室温で１２時間撹拌した。反応終了後、反応混合物を分取ＨＰＬＣで精製して、２－（２－クロロフェニル）－Ｎ－（３－メトキシ－４－（ピリジン－４－イル）フェニル）アセトアミド（化合物（２３））（２０ｍｇ、１５％）を得た。ＵＰＬＣ　Ｒｔ：０．９６分；ＭＳ：３５３．２５（Ｍ＋Ｈ）。

【００９５】

化合物（２４）の合成：

【化３７】



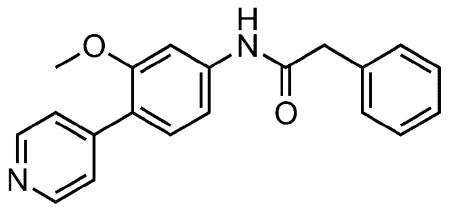
２－（２－クロロ－５－フルオロフェニル）－Ｎ－（３－メトキシ－４－（ピリジン－４－イル）フェニル）アセトアミド

ＤＭＦ（２ｍＬ）中の３－メトキシ－４－（ピリジン－４－イル）アニリン（中間体６）（７５ｍｇ、０．３７５ｍｍｏｌ）および２－（２－クロロ－５－フルオロフェニル）酢酸（１０５．７ｍｇ、０．５６３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、室温でＤＩＰＥＡ（０．１４４ｍＬ）およびＨＡＴＵ（２１４．８ｍｇ、０．５６３ｍｍｏｌ）を加え、反応物を室温で１２時間撹拌した。反応終了後、反応混合物を分取ＨＰＬＣで精製して、２－（２－クロロ－５－フルオロフェニル）－Ｎ－（３－メトキシ－４－（ピリジン－４－イル）フェニル）アセトアミド（化合物（２４））（６９ｍｇ、５０％）を得た。ＵＰＬＣ　Ｒｔ：１．０５分；ＭＳ：３７１．２（Ｍ＋Ｈ）。

【００９６】

化合物（２５）の合成：

【化３８】



Ｎ－（３－メトキシ－４－（ピリジン－４－イル）フェニル）－２－フェニルアセトアミド

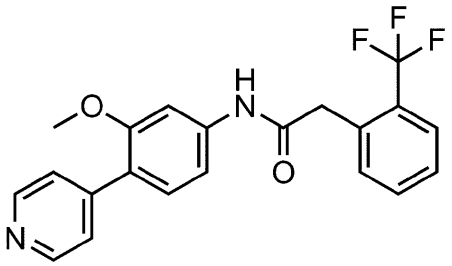
ＤＭＦ（２ｍＬ）中の３－メトキシ－４－（ピリジン－４－イル）アニリン（中間体６）

（７５ｍｇ、０．３７５ｍｍｏｌ）および２－フェニル酢酸（７３．１ｍｇ、０．５６３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、室温でＤＩＰＥＡ（０．１４４ｍＬ）およびＨＡＴＵ（２１４．８ｍｇ、０．５６３ｍｍｏｌ）を加え、反応物を室温で１２時間撹拌した。反応終了後、反応混合物を分取ＨＰＬＣで精製して、Ｎ－（３－メトキシ－４－（ピリジン－４－イル）フェニル）－２－フェニルアセトアミド（化合物（２５））（４６ｍｇ、３９％）を得た。ＵＰＬＣ　Ｒｔ：０．８８分；ＭＳ：３１９．２（Ｍ＋Ｈ）。

【００９７】

化合物（２６）の合成：

【化３９】



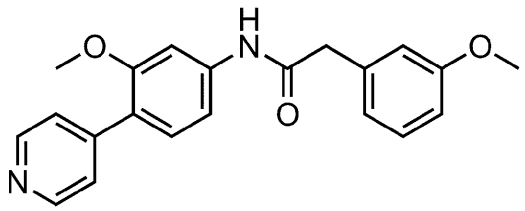
Ｎ－（３－メトキシ－４－（ピリジン－４－イル）フェニル）－２－（２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド

ＤＭＦ（２ｍＬ）中の３－メトキシ－４－（ピリジン－４－イル）アニリン（中間体６）（７５ｍｇ、０．３７５ｍｍｏｌ）および２－（２－（トリフルオロメチル）フェニル）酢酸（１１４．９ｍｇ、０．５６３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、室温でＤＩＰＥＡ（０．１４４ｍＬ）およびＨＡＴＵ（２１４．８ｍｇ、０．５６３ｍｍｏｌ）を加え、反応物を室温で１２時間撹拌した。反応終了後、反応混合物を分取ＨＰＬＣで精製して、Ｎ－（３－メトキシ－４－（ピリジン－４－イル）フェニル）－２－（２－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド（化合物（２６））（１１８ｍｇ、８１％）を得た。ＵＰＬＣ　Ｒｔ：１．１３分；ＭＳ：３８７．３（Ｍ＋Ｈ）。

【００９８】

化合物（２７）の合成：

【化４０】



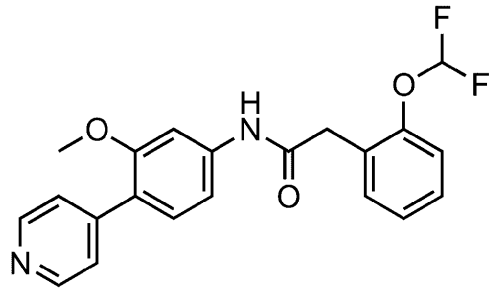
Ｎ－（３－メトキシ－４－（ピリジン－４－イル）フェニル）－２－（３－メトキシフェニル）アセトアミド

ＤＭＦ（２ｍＬ）中の３－メトキシ－４－（ピリジン－４－イル）アニリン（中間体６）（７５ｍｇ、０．３７５ｍｍｏｌ）および２－（３－メトキシフェニル）酢酸（９３．３ｍｇ、０．５６３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、室温でＤＩＰＥＡ（０．１４４ｍＬ）およびＨＡＴＵ（２１４．８ｍｇ、０．５６３ｍｍｏｌ）を加え、反応物を室温で１２時間撹拌した。反応終了後、反応混合物を分取ＨＰＬＣで精製して、Ｎ－（３－メトキシ－４－（ピリジン－４－イル）フェニル）－２－（３－メトキシフェニル）アセトアミド（化合物（２７））（６８ｍｇ、５２％）を得た。ＵＰＬＣ　Ｒｔ：０．９１分；ＭＳ：３４９．３（Ｍ＋Ｈ）。

【００９９】

化合物（２８）の合成：

【化４１】



２－（２－（ジフルオロメトキシ）フェニル）－Ｎ－（３－メトキシ－４－（ピリジン－４－イル）フェニル）アセトアミド
ＤＭＦ（２ｍＬ）中の３－メトキシ－４－（ピリジン－４－イル）アニリン（中間体６）（７５ｍｇ、０．３７５ｍｍｏｌ）および２－（２－（ジフルオロメトキシ）フェニル）酢酸（１１３．６ｍｇ、０．５６３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、室温でＤＩＰＥＡ（０．１４４ｍＬ）およびＨＡＴＵ（２１４．８ｍｇ、０．５６３ｍｍｏｌ）を加え、反応物を室温で１２時間撹拌した。反応終了後、反応混合物を分取ＨＰＬＣで精製して、２－（２－（ジフルオロメトキシ）フェニル）－Ｎ－（３－メトキシ－４－（ピリジン－４－イル）フェニル）アセトアミド（化合物（２８））（７５．３ｍｇ、５２％）を得た。ＵＰＬＣ Ｒｔ：１．０３分；ＭＳ：３８５．３（Ｍ＋Ｈ）。

【０１００】
解剖液と酵素液の調製
キヌレン酸（０．２ｍｇ／ｍＬ）、トリプシン（１．３３ｍｇ/ｍＬ）、およびヒアルロニダーゼ（０．６７ｍｇ／ｍＬ）を秤量し、３７℃で高マグネシウム／低カルシウム人工脳脊髄液（ａＣＳＦ）に溶解した。線維芽細胞成長因子２（ＦＧＦ２；１０ｎｇ／ｍＬ）およびヘパリン（２μｇ／ｍＬ）を１００ｍＬの無血清培地（ＳＦＭ）に添加した。オボムコイドトリプシン阻害剤（１ｍｇ／ｍＬ）を温かいＳＦＭに溶解し、滅菌ろ過（２２μｍ）した。

【０１０１】
眼の毛様体上皮からの網膜前駆細胞の単離および一次スフィアアッセイ
解剖顕微鏡、冷光源および滅菌手術器具を滅菌生物学的安全キャビネット（ＢＳＣ）内に設置した。哺乳類の眼を摘出し、低温滅菌ａＣＳＦを入れたペトリ皿に入れた。解剖顕微鏡下で、毛髪、結合組織、および背側と腹側の斜筋を、２組の鉗子で強膜／角膜の境界から除去した。次に、湾曲した、または角度のついたマイクロ解剖ハサミを使って、残っている眼球外筋組織、視神経を切断し、眼球を左右対称に切り分けた；視神経が残した穴から切り始め、切り終えた。２組の鉗子を使って角膜を把持し、２つの半分の眼球を剥離した。水晶体、視神経、硝子体を眼球から分離し、眼球を新しいペトリ皿（冷やした滅菌ａＣＳＦも含む）に移した。毛様体上皮（ＣＥ）を分離するために、眼球は右に角膜、左に網膜色素上皮（ＲＰＥ）を置くようにした。真っ直ぐな鉗子を使ってＲＰＥ側の眼球を固定しながら、メスの刃をＣＥと虹彩の間に挿入し、圧力をかけて虹彩／角膜側を残りの眼球部分から切り離した。次に、メスをＣＥとＲＰＥの境界に沿って動かし、組織の薄い片状として分離されたＣＥを得た。その後、ＣＥ片を２ｍＬのジスパーゼ溶液（Ｓｉｇｍａ；Ｔ１００５）を含む３５ｍｍディッシュに移し、３７℃で１０分間培養した。次に、該片をジスパーゼから、２ｍＬの滅菌濾過キヌレン酸、トリプシン、およびヒアルロニダーゼ溶液を含む３５ｍｍディッシュに移し、３７℃で１０分間培養した。培養後、ディッシュを解剖顕微鏡に戻し、ＣＥ片を真っ直ぐな鋸歯状でない鉗子で固定し、鋸歯状でない湾曲した鉗子を使用して、下にある強膜からＣＥをこすり落とした。その後、剥き出しになった強膜片を廃棄し、ＣＥ細胞のみを酵素溶液中に残した。火炎研磨された綿栓付きガラスピペットを用いて、細胞と酵素溶液を１５ｍＬチューブに移し、約４５回粉砕して組織を分解した。１５ｍＬのチューブ／細胞懸濁液を１５００ｒｐｍで５分間遠心分離した。

火炎研磨された綿栓付きガラスピペットを使用して、得られたペレットから上澄みを静かに吸引し、２ｍＬのトリプシン阻害剤溶液をペレットに加えた。小さな穴の開いた、火炎研磨された綿栓付きガラスピペットを使用して、サンプルが単一細胞懸濁液になるまで約４５回粉砕した。１５ｍＬチューブ／細胞懸濁液を１５００ｒｐｍで５分間遠心分離した。得られたペレットから上澄みを静かに吸引し、ＦＧＦ２およびヘパリン（平板培地）を含む１乃至２ｍＬのＳＦＭを加えた。均一な細胞懸濁液になるように細胞と培地を混合し、１０μＬのサンプルを採取して細胞密度を測定した。次いで、細胞を播種し、培養処理したプレートまたはフラスコ中で１０ｃ／μＬで培養した。１週間後、約５００個中１個の細胞が増殖し、直径８０μｍ以上の自由に浮遊するクローンスフィアを形成した。

【０１０２】

スフィア継代とハイスループット薬物スクリーニング

キヌレン酸、トリプシン、ヒアルロニダーゼの酵素溶液に、コラゲナーゼＩ（０．５ｍｇ／ｍＬ）、コラゲナーゼＩＩ（０．５ｍｇ／ｍＬ）、エラスターゼ（０．１ｍｇ／ｍＬ）を加えたものを用いて、ヒト由来のスフィアを継代した。マウス由来のスフィアを、アキュターゼ溶液（Ｓｉｇｍａ;ＳＣＲ００５）に溶解したヒアルロニダーゼ（０．６７ｍｇ／ｍＬ）、コラゲナーゼＩ（０．５ｍｇ／ｍＬ）、コラゲナーゼＩＩ（０．５ｍｇ／ｍＬ）を用いて継代した。培養プレートまたはフラスコからスフィアを一括して回収し、１本または複数の５０ｍＬチューブに移し、１５００ｒｐｍで５分間遠心分離した。ペレットから上澄みを静かに吸引し、ペレットに２乃至５ｍＬの酵素溶液を加えて十分に混合した。２乃至５ｍＬの酵素およびスフィアの懸濁液を１５ｍＬのチューブに移し、３７℃で４５分間自動ロッカーに水平に置いた。培養後、スフィアを含む酵素溶液を約４５回粉砕して、スフィアを機械的に解離させた。細胞懸濁液を１５００ｒｐｍで５分間遠心分離した。上澄みを静かに吸引し、１乃至２ｍＬのトリプシン阻害剤溶液をペレットに加え、約４５回粉砕した。細胞懸濁液を１５００ｒｐｍで５分間遠心分離した。得られたペレットから上澄みを静かに吸引し、ＦＧＦ２およびヘパリン（平板培地）を含む１乃至２ｍＬのＳＦＭを加えた。均一な細胞懸濁液になるように細胞と培地を混合し、１０μＬのサンプルを採取して該サンプルから細胞密度を測定した。その後、残った細胞を、０．１％ＤＭＳＯまたは０．１％ＤＭＳＯ中に選択された濃度の薬剤を加えて調製した９６ウェルプレートまたは２４ウェルプレートに１０ｃ／μＬにて播種して培養した。細胞を１週間増殖させた後、核を生染色した（Ｈｏｅｃｈｓｔ　３３２５８；１０μｇ／ｍＬ）。マウス組織については、アクチン－緑色蛍光タンパク質（ＧＦＰ）トランスジェニックマウス系統（ＦＶＢ．Ｃｇ－Ｔｇ（ＣＡＧ－ＥＧＦＰ）Ｂ５Ｎａｇｙ／Ｊ）を使用し、核とＧＦＰベースの定量化に基づいて細胞数の比較を行った。ヒト組織には、緑色蛍光細胞生存率色素であるカルセインＡＭ（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ　Ｃ３１００ＭＰ；２μＭ）を使用し、核とカルセインの蛍光ベースの定量化に基づいて細胞数の比較を行った。

【０１０３】

薬物スクリーニング結果の統計的評価

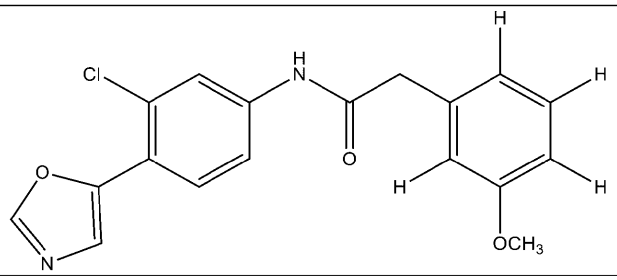
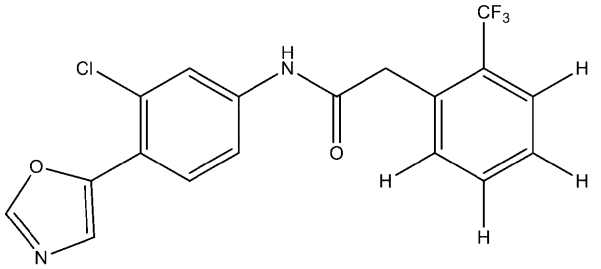
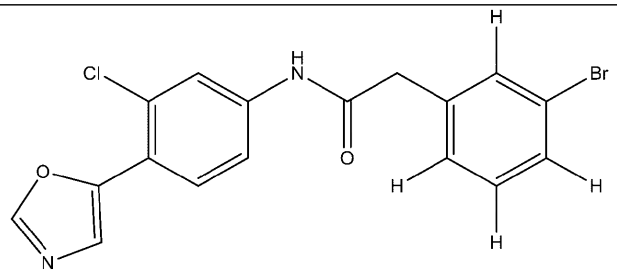
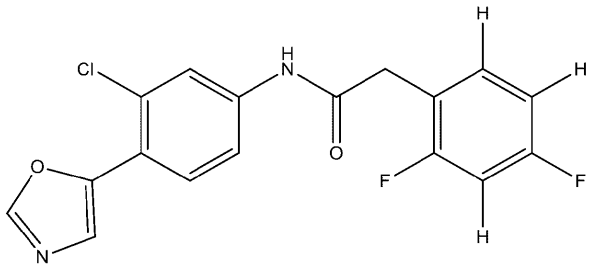
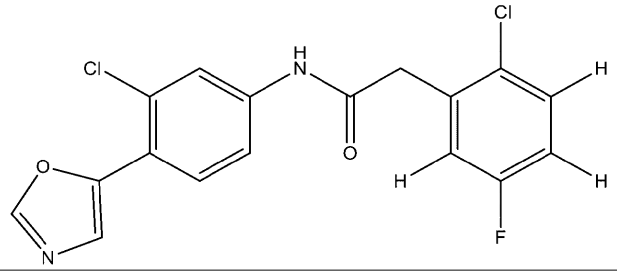
統計学的有意性は、薬剤を投与せず、培地にＤＭＳＯを同等の濃度で添加した対照ウェルを用いて、プレート間ベースで評価した。対照ウェルの最小数は、９６ウェルプレートについては８であり、２４ウェルプレートについては６であった。平均値および標準偏差を決定し、対照値周辺の３つの標準偏差の範囲外の細胞数を有する化合物ウェルをヒットとして分類した。各プレートの個々の化合物処理条件は、結果の妥当性を内部的に検証するために、常に少なくとも二重に存在していた。その後、各化合物の数値を平均した。

【０１０４】

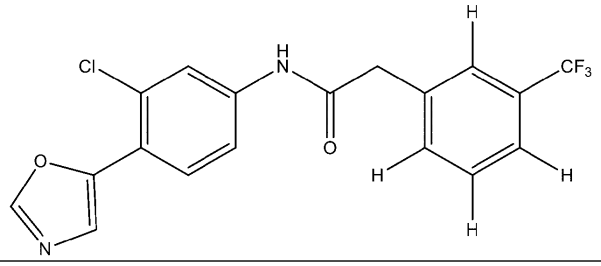
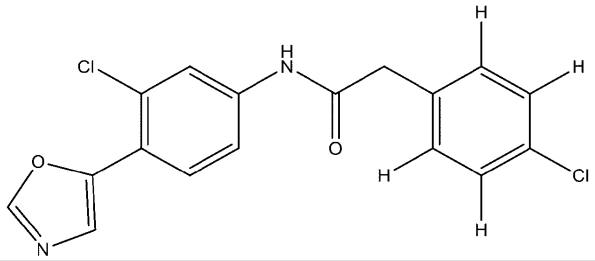
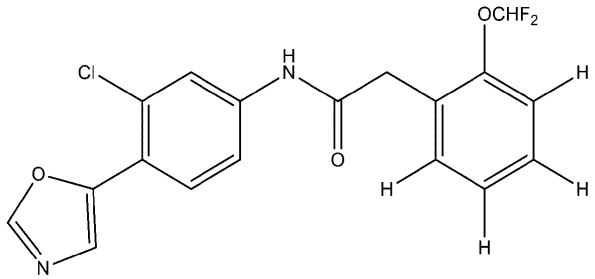
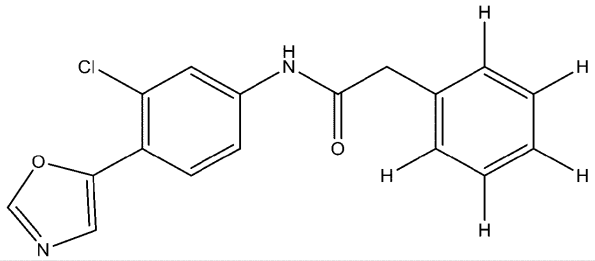
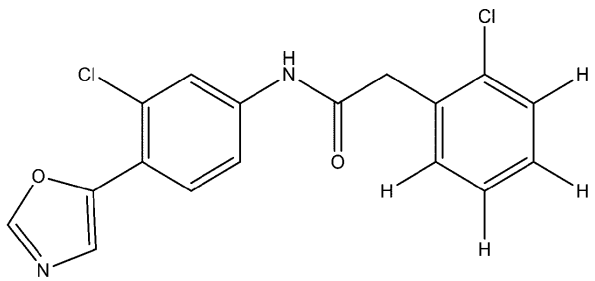
結果：

【０１０５】

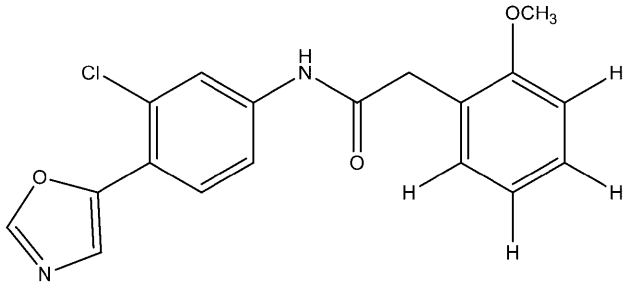
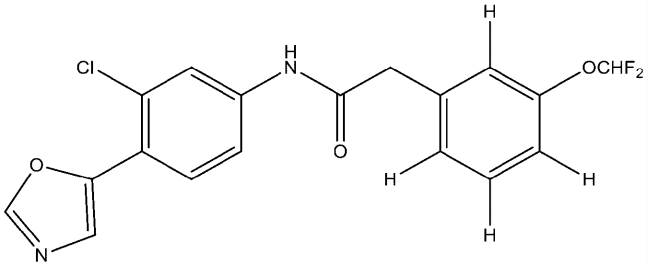
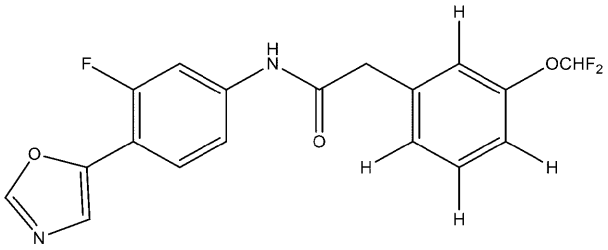
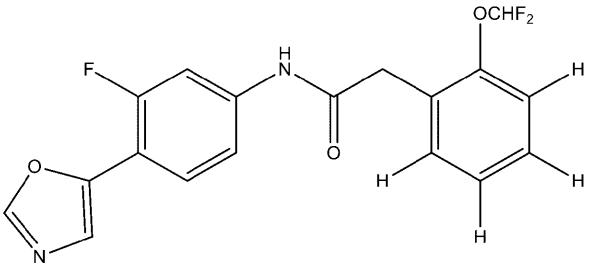
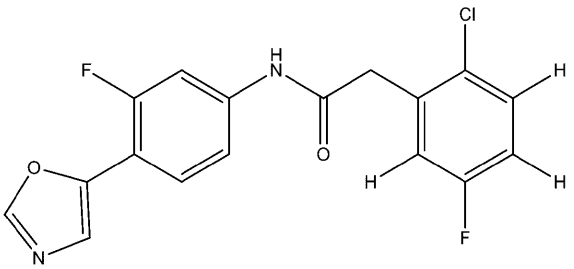
【表１２】

第４表：		
化合物番号	化学構造	1週間以内の細胞増殖[%]
1		２０３
2		１４２
3		１４３
4		１５７
5		１２１

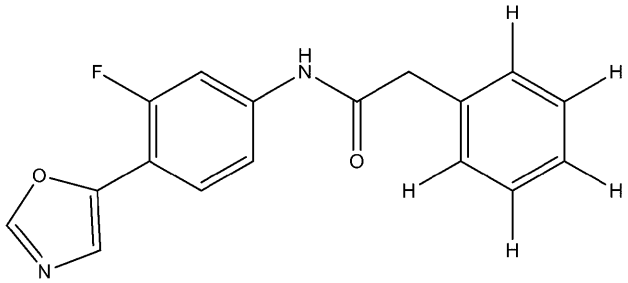
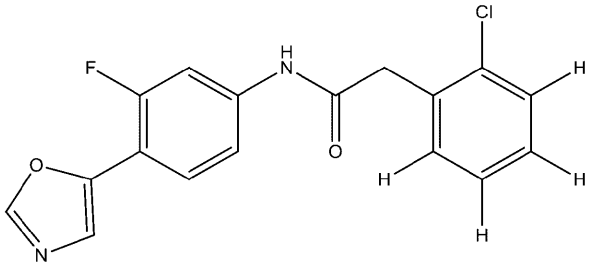
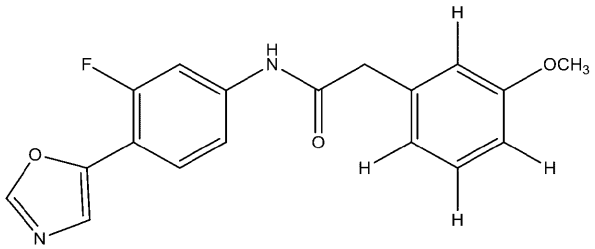
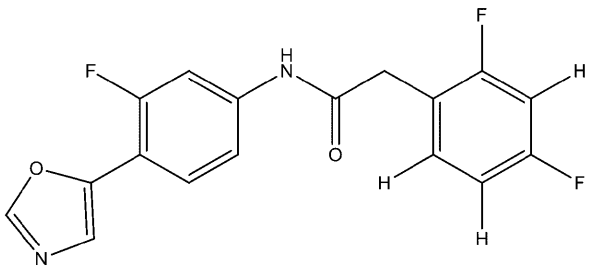
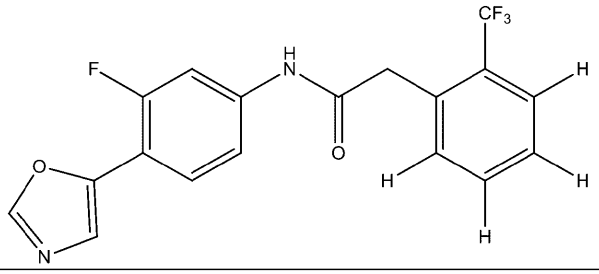
【表１３】

6		１３４
7		１３３
8		１３５
9		１４９
１０		１５８

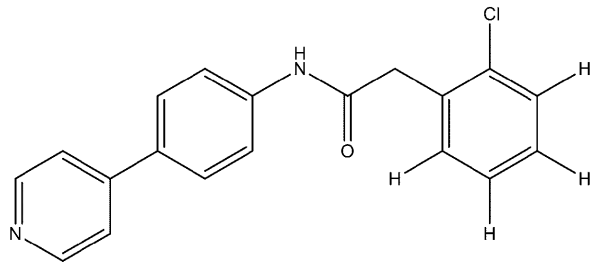
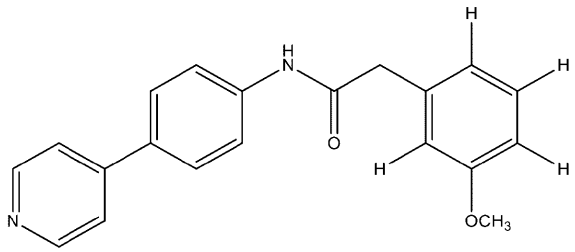
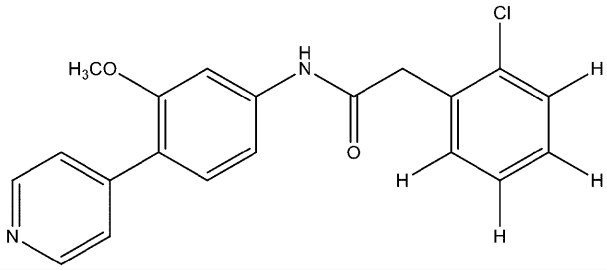
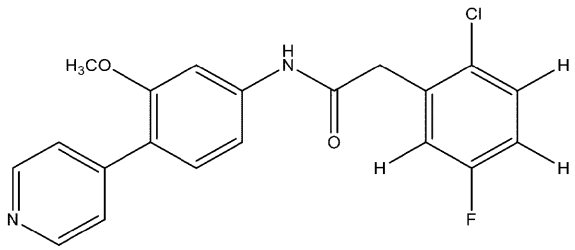
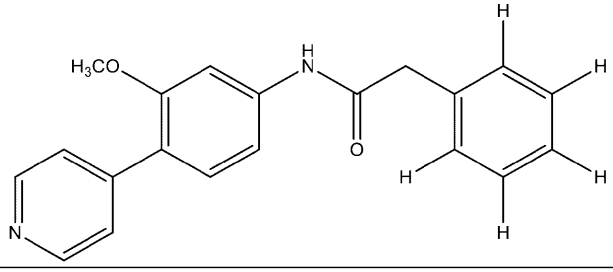
【表１４】

１１		１２８
１２		１２２
１３		１２０
１４		１１９
１５		１３３

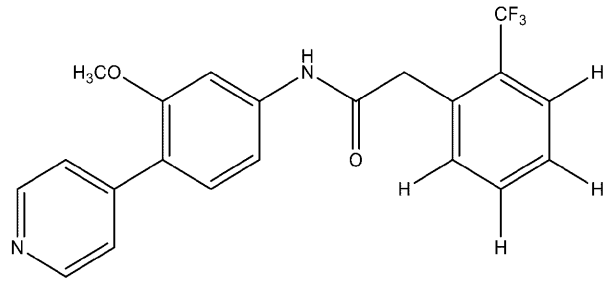
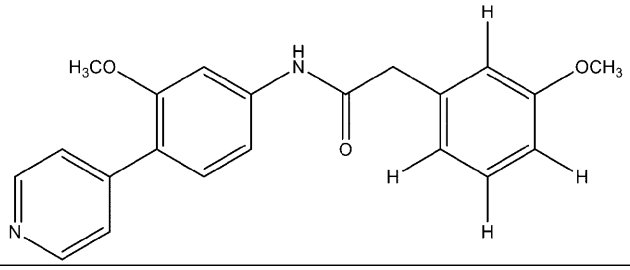
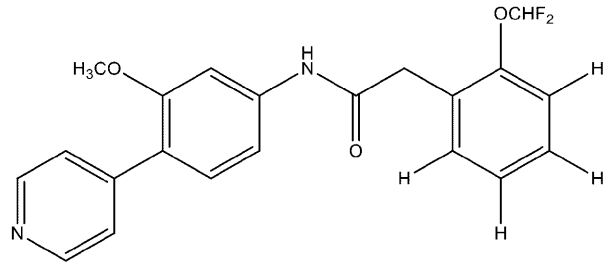
【表１５】

１６		１２３
１７		１３７
１８		１２７
１９		１４０
２０		１１８

【表１６】

２１		１４４
２２		１３５
２３		１４８
２４		１３４
２５		１３０

【表１７】

２６		１１３
２７		１４０
２８		１２１
Ｃ＊	---	１００

Ｃ＊＝対照実験（本発明による化合物の不在）

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2019/068759

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61P27/02 C07D213/40 C07D263/32 A61K31/4164 A61K31/4409
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61P C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2014/079850 A1 (HOFFMANN LA ROCHE [CH]; HOFFMANN LA ROCHE [US]) 30 May 2014 (2014-05-30) cited in the application Whole document, particularly compound 79 in p. 38	1-7, 11-16
A	WO 2013/029338 A1 (GLAXO GROUP LTD [GB]; WANG YONGHUI [CN] ET AL.) 7 March 2013 (2013-03-07) claims and examples	1-16
A	WO 2009/075874 A1 (AMGEN INC [US]; HITCHCOCK STEPHEN [US] ET AL.) 18 June 2009 (2009-06-18) claim 1 and examples	1-16

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
5 March 2020	11/03/2020

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Sahagún Krause, H

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2019/068759

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2014079850 A1	30-05-2014	AR 093576 A1	10-06-2015
		TW 201425296 A	01-07-2014
		WO 2014079850 A1	30-05-2014
WO 2013029338 A1	07-03-2013	NONE	
WO 2009075874 A1	18-06-2009	AU 2008335709 A1	18-06-2009
		CA 2707492 A1	18-06-2009
		CN 101896461 A	24-11-2010
		EP 2231602 A1	29-09-2010
		JP 2011506445 A	03-03-2011
		US 2011166132 A1	07-07-2011
		WO 2009075874 A1	18-06-2009

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(51)国際特許分類			FＩ			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｐ	*31/04*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	31/04		
Ａ６１Ｐ	*29/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	29/00		
Ａ６１Ｐ	*43/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１０７	
Ａ６１Ｋ	*9/08*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/08		

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

，ゴールドブルネン－ストラッセ １４２

(72)発明者　マリゴ，マウロ

スイス，ＣＨ－８０５５ チューリッヒ，マルグリット－ライナー－ストラッセ １５

(72)発明者　ファッシング，ベルンハルト

フランス，６８３００ サン－ルイ，リュ ドゥ ラ シャリテ ２２

(72)発明者　モカディ，ダフナ

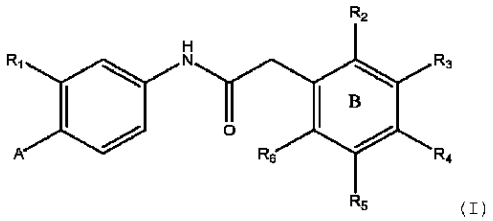
カナダ，Ｍ６Ａ１Ｔ６ オンタリオ州，トロント，スルタナ アヴェニュー １２１

Ｆターム（参考）　4C055　AA01 BA01 CA01 DA28 DB01 DB07 DB08 FA15

4C076　AA12 BB24 CC26 FF70

4C086　AA01 AA02 AA03 BC17 BC69 GA13 MA01 MA04 MA17 MA66 NA14 ZA33 ZB11 ZB22 ZB31

【要約の続き】



(I)

Ｒ２、Ｒ３、Ｒ４、Ｒ５およびＲ６のうち少なくとも２つが水素原子であり、ただし、Ｒ１が塩素原子の場合、Ｒ５はメトキシ基ではない。]で表される化合物、または、それらの薬学的に許容される塩に関する。前記化合物は神経網膜疾患の治療および／または予防、特に網膜外層の光受容体の損失または変性をもたらす神経網膜疾患の治療および／または予防に治療活性物質として有用である。

【選択図】なし