

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2015-505536

(P2015-505536A)

(43) 公表日 平成27年2月23日(2015.2.23)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 213/38 (2006.01)	C O 7 D 213/38	4 C O 2 3
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	4 C O 3 7
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	4 C O 5 5
A 6 1 P 25/02 (2006.01)	A 6 1 P 25/02 1 O 1	4 C O 6 3
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	4 C O 8 6
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 176 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2014-553488 (P2014-553488)	(71) 出願人	514183167 アクセラ インク. アメリカ合衆国 98101 ワシントン 州 シアトル スイート・1900 セカ ンド・アベニュー 1301
(86) (22) 出願日	平成25年1月18日 (2013.1.18)	(74) 代理人	100082072 弁理士 清原 義博
(85) 翻訳文提出日	平成26年9月18日 (2014.9.18)	(72) 発明者	ククサ, ウラディミール, エー. アメリカ合衆国 98012 ワシントン 州 ボセル 203番・プレイス・エスイ ー 417
(86) 国際出願番号	PCT/US2013/022304	(72) 発明者	オーム, マーク., ダブリュ. アメリカ合衆国 98133 ワシントン 州 シアトル パラティン・アベニュー・ ノース 10715
(87) 国際公開番号	W02013/109991	最終頁に続く	
(87) 国際公開日	平成25年7月25日 (2013.7.25)		
(31) 優先権主張番号	61/589, 108		
(32) 優先日	平成24年1月20日 (2012.1.20)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

(54) 【発明の名称】 疾患の処置のための置換された複素環化合物

(57) 【要約】

本発明は一般的に、神経変性の疾患及び障害、特に目の疾患及び障害を処置するための組成物及び方法に関するものである。本明細書には、置換された複素環式アミン誘導体化合物、及び該化合物を含む医薬組成物が提供される。該組成物は、加齢黄斑変性 (AMD) 又はスタルガルド病を含む、眼の疾患及び障害を処置及び予防するのに有用である。

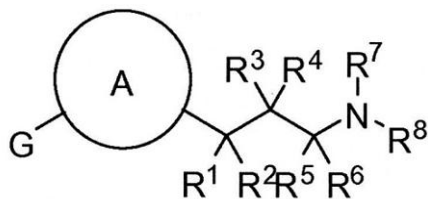
【選択図】無し

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (A) の化合物、又はその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又は N - オキシドであって：

【化 1】



式 (A)

10

式中、

環 A は、1, 3 - 二置換のヘテロ環から選択され；

G は - X - Y であり；

X は、 $-O-C(R^9)_2-$ 、 $-O-C(=O)-$ 、 $-S-C(R^9)_2-$ 、 $-S(O)-C(R^9)_2-$ 、 $-S(O)_2-C(R^9)_2-$ 、 $-SO_2(NR^9)-$ 、 $-NR^9-C(R^9)_2-$ 、 $-NR^9-C(=O)-$ 、 $-NR^9-S(O)_2-$ 、 $-C(R^9)_2-C(R^9)_2-$ 、 $-C(=O)-C(R^9)_2-$ 、 $-C(R^9)_2-C(=O)-$ 、 $-C(R^9)=C(R^9)-$ 、 $-C-C-$ 、 $-C(=O)-N(R^9)-$ 、 $-C(=O)-O-$ 、 $-C(R^9)_2-O-$ 、及び $-C(R^9)_2-NR^9$ から選択され；

20

Y は、 C_3-C_{15} アルキル、カルボシクリル、カルボシクリルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、又はアラルキルから選択され；

R^1 及び R^2 は各々、水素、ハロゲン、アルキル、フルオロアルキル、 $-OR^9$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、又はカルボシクリルから独立して選択され；又は R^1 と R^2 はオキシを形成し；或いは随意に、 R^1 と R^3 は共に、二重結合を提供するため直接の結合を形成し；或いは随意に、 R^1 と R^3 は共に直接の結合を形成し、 R^2 と R^4 は共に、三重結合を提供するため直接の結合を形成し；

R^3 及び R^4 は各々、水素、ハロゲン、 C_1-C_5 アルキル、フルオロアルキル、 $-OR^9$ 、又は $-NR^{10}R^{11}$ から独立して選択され；又は R^3 と R^4 は共にオキシを形成し；

30

R^5 及び R^6 は各々、水素、アルキル、アルケニル、フルオロアルキル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリル、又は C 付加のヘテロシクリルから独立して選択され；又は R^5 及び R^6 は、それらが付けられる炭素原子と共に、カルボシクリル又はヘテロシクリルを形成し；或いは、 R^5 と R^6 は共にイミノを形成し；

R^7 及び R^8 は各々、水素、アルキル、カルボシクリル、 $-C(=O)R^{13}$ 、 SO_2R^{13} 、 CO_2R^{13} 、又は $SO_2NR^{10}R^{11}$ から独立して選択され；又は R^7 及び R^8 は、それらが付けられる窒素原子と共に、N - ヘテロシクリルを形成し；

各 R^9 は独立して、水素又はアルキルであり；

各 R^{10} 及び R^{11} は、水素、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、 $-C(=O)R^{13}$ 、 SO_2R^{13} 、 CO_2R^{13} 、又は $SO_2NR^{10}R^{11}$ から独立して選択され；又は R^{10} 及び R^{11} は、それらが付けられる窒素原子と共に、N - ヘテロシクリルを形成し；及び

40

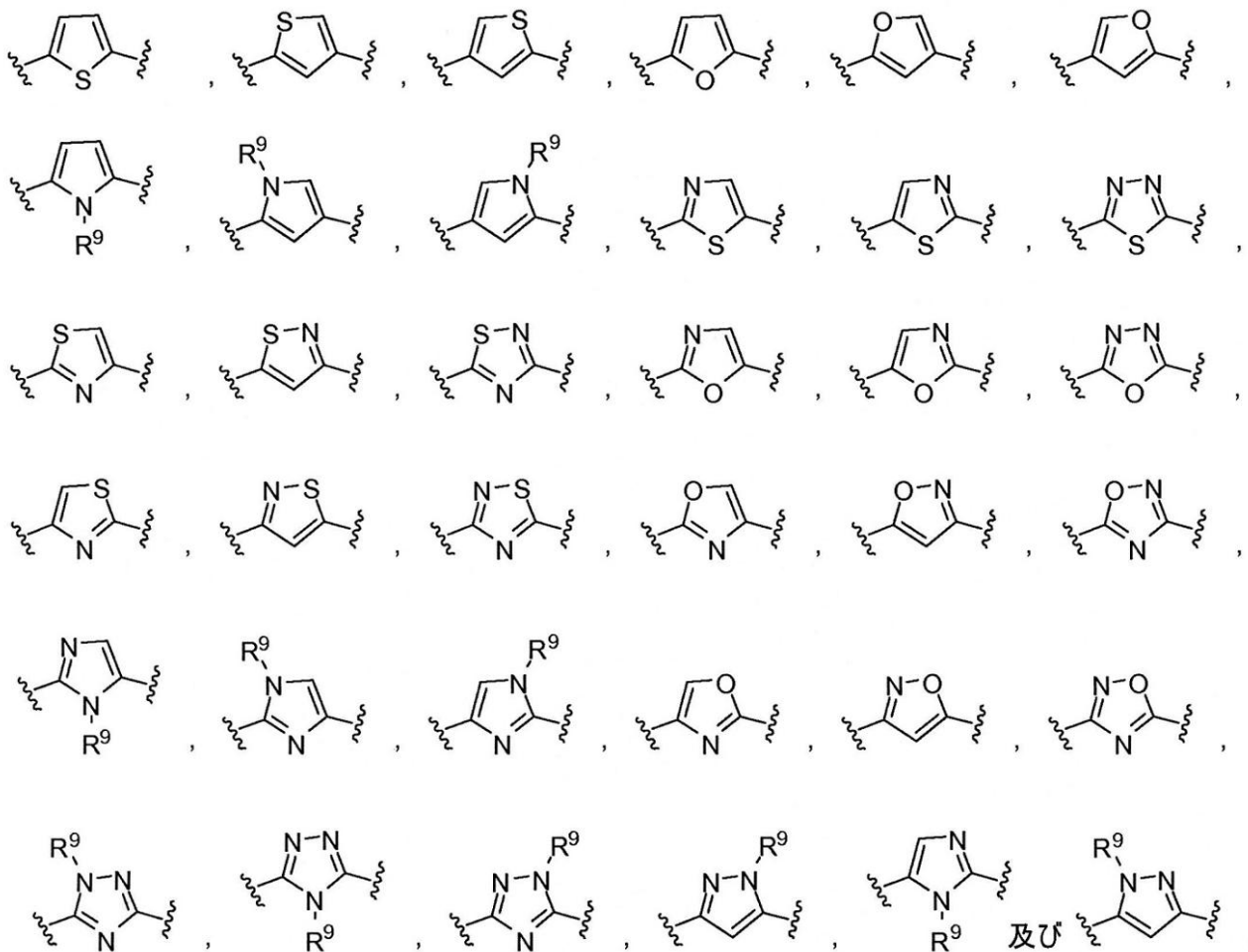
各 R^{13} は、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アリール、アラルキル、カルボシクリル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルから独立して選択される

ことを特徴とする、式 (A) の化合物、又はその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又は N - オキシド。

【請求項 2】

環 A は以下のものから選択される、ことを特徴とする請求項 1 に記載の化合物。

【化 2】



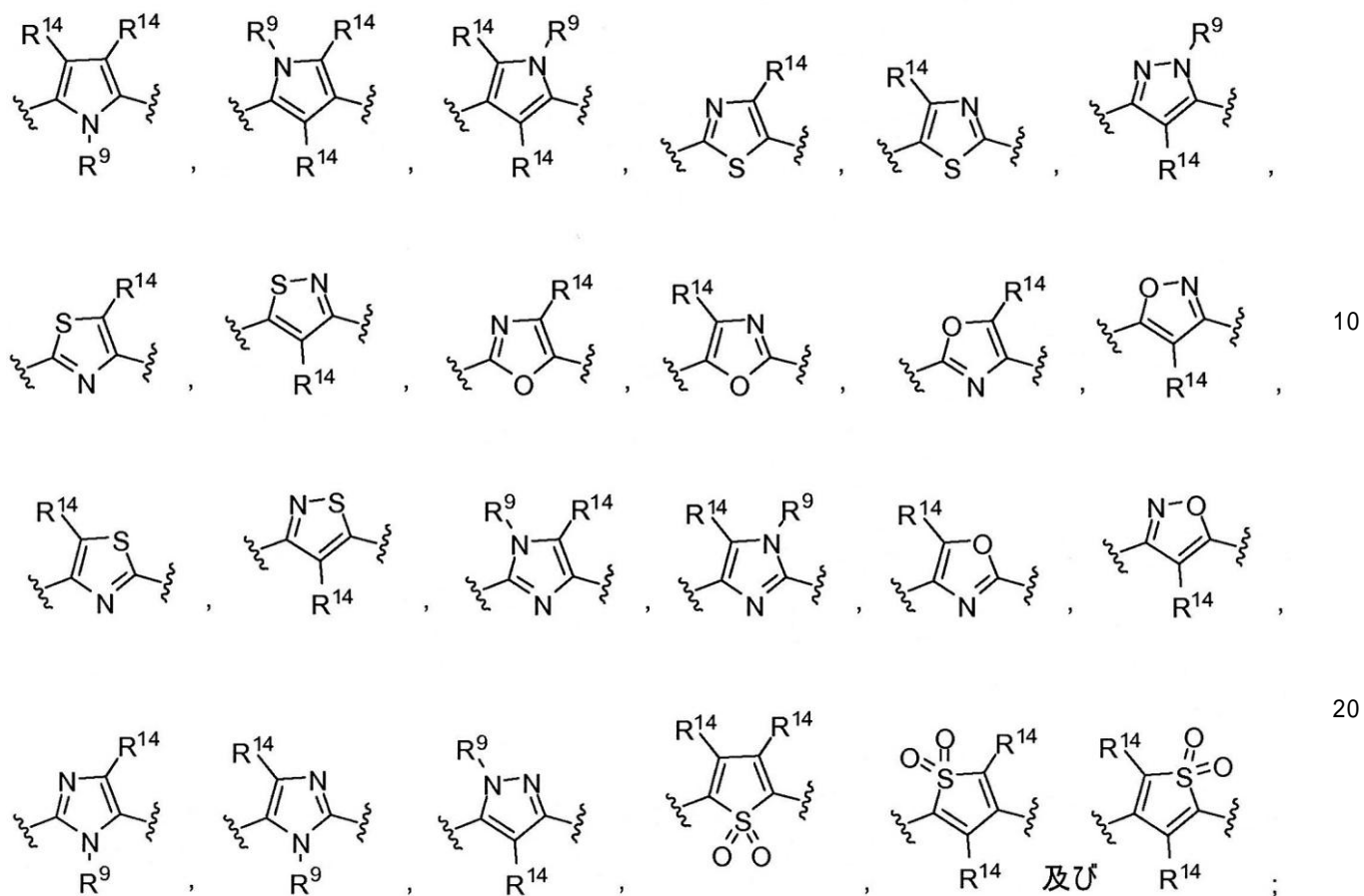
10

20

【請求項 3】

環 A は以下のものから選択され：

【化 3】

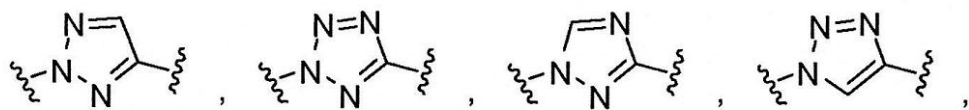
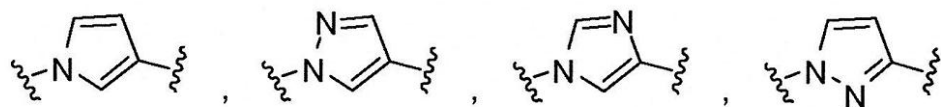


各 R^{14} は、水素、ハロゲン、 OR^9 、アルキル、又はフルオロアルキルから独立して選択される、ことを特徴とする請求項 1 に記載の化合物。

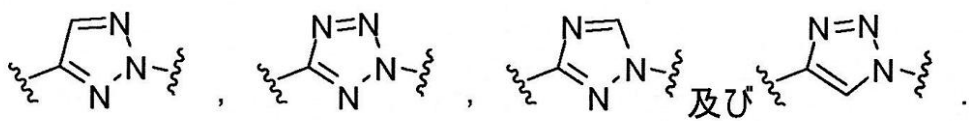
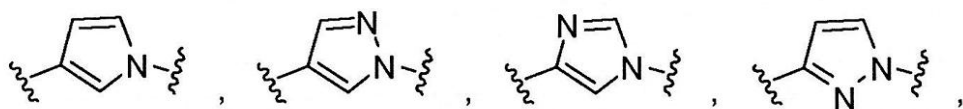
【請求項 4】

環 A は以下のものから選択される、ことを特徴とする請求項 1 に記載の化合物。

【化 4】



10

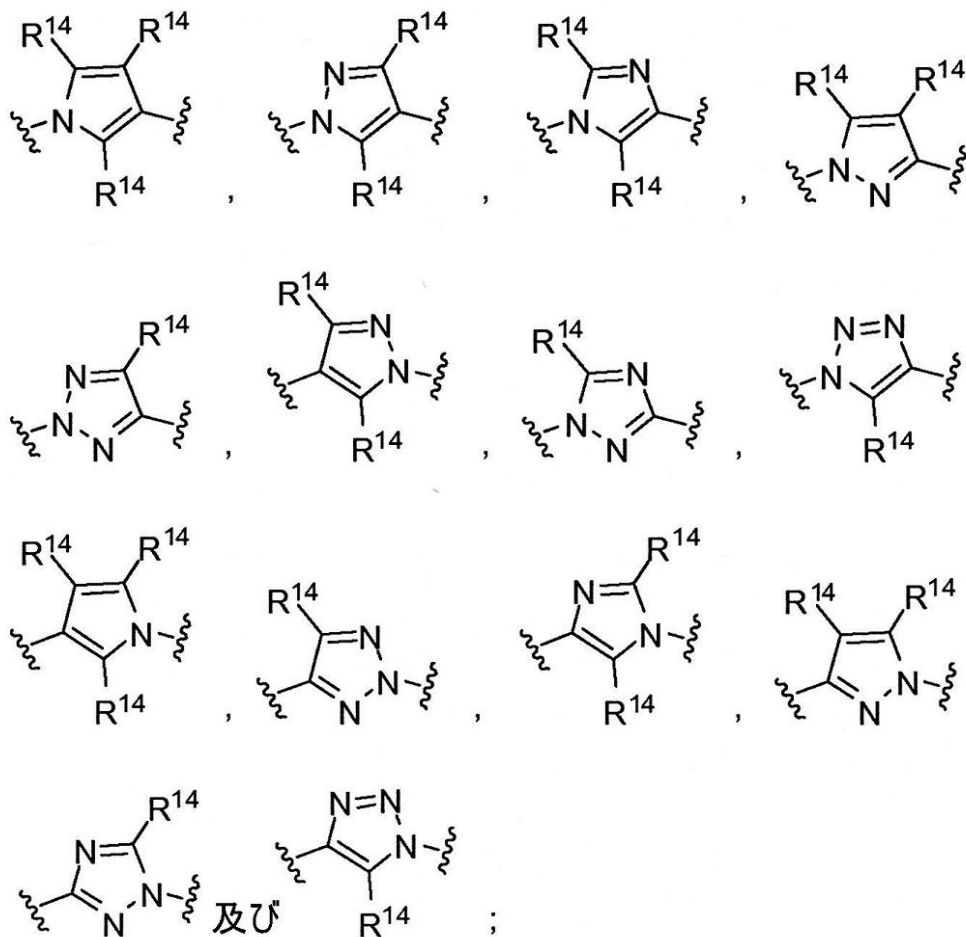


20

【請求項 5】

環 A は以下のものから選択され：

【化 5】



10

20

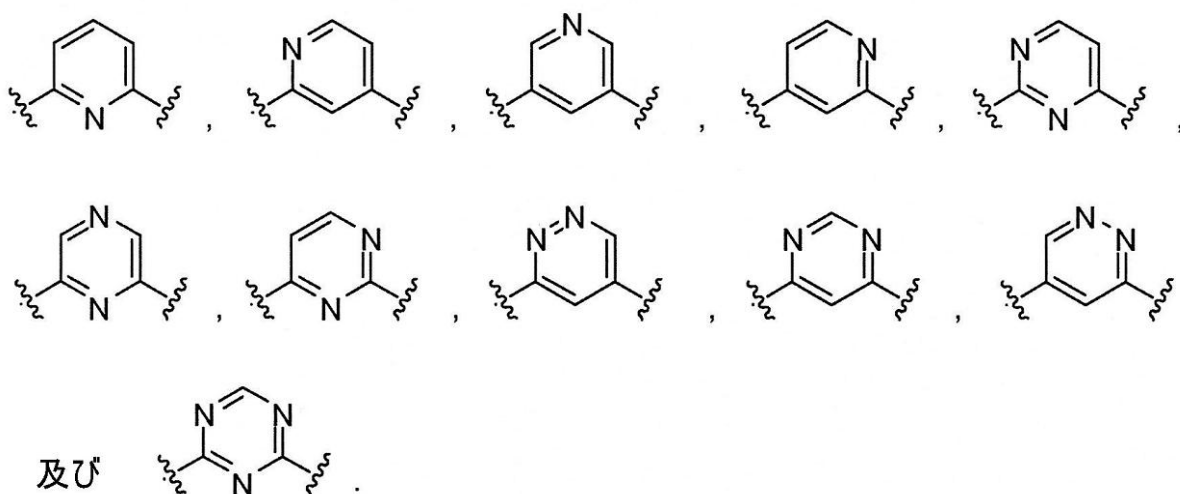
各 R^{14} は、水素、ハロゲン、 OR^9 、アルキル、又はフルオロアルキルから独立して選択される、ことを特徴とする請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6】

環 A は以下のものから選択される、ことを特徴とする請求項 1 に記載の化合物。

30

【化 6】

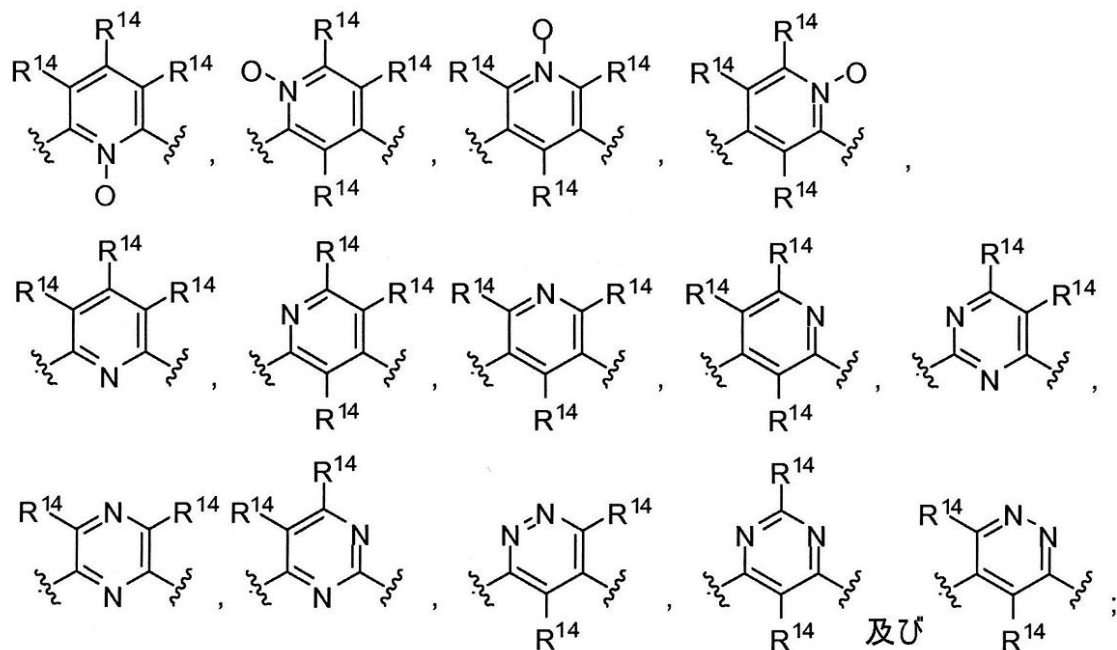


40

【請求項 7】

環 A は以下のものから選択され：

【化 7】



10

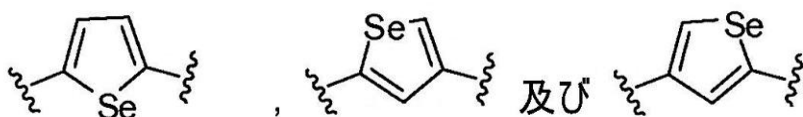
各 R¹⁴ は、水素、ハロゲン、OR⁹、アルキル、又はフルオロアルキルから独立して選
 択される、ことを特徴とする請求項 1 に記載の化合物。

20

【請求項 8】

環 A は以下のものから選択される、ことを特徴とする請求項 1 に記載の化合物。

【化 8】

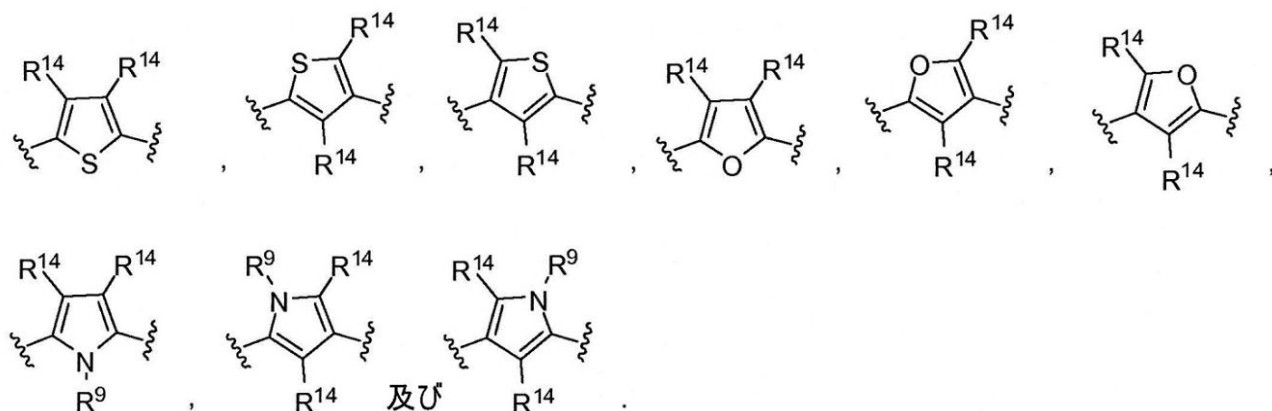


【請求項 9】

環 A は以下のものから選択される、ことを特徴とする請求項 1 に記載の化合物。

30

【化 9】

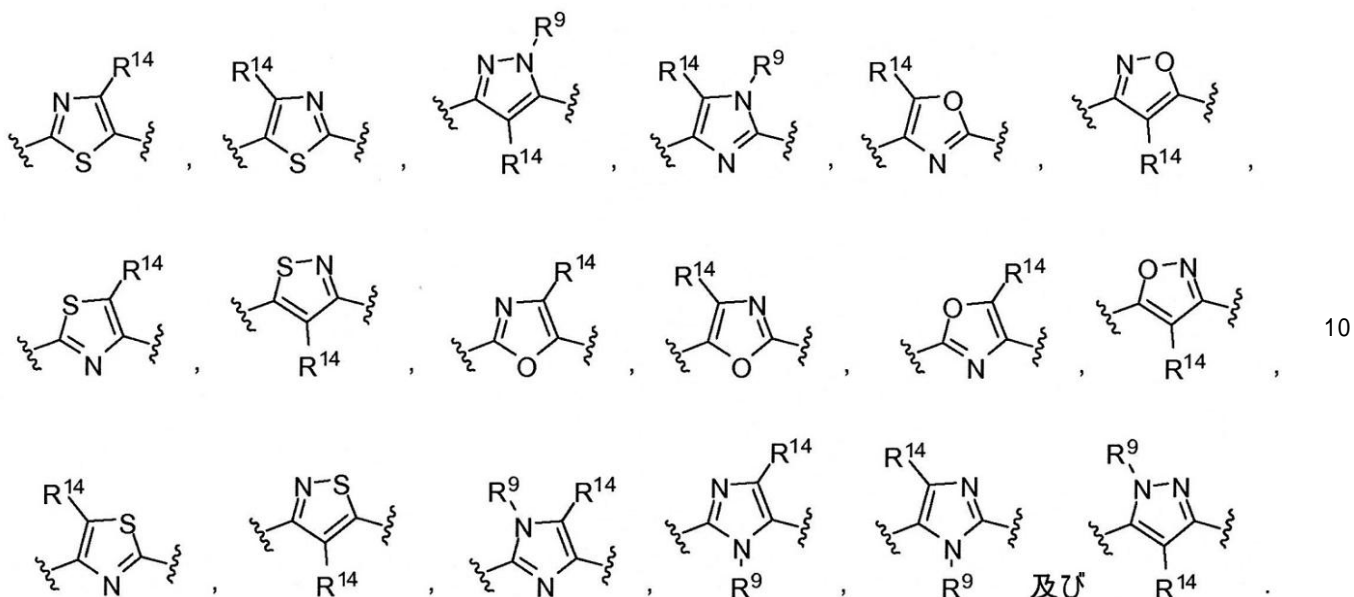


40

【請求項 10】

環 A は以下のものから選択される、ことを特徴とする請求項 3 に記載の化合物。

【化 1 0】

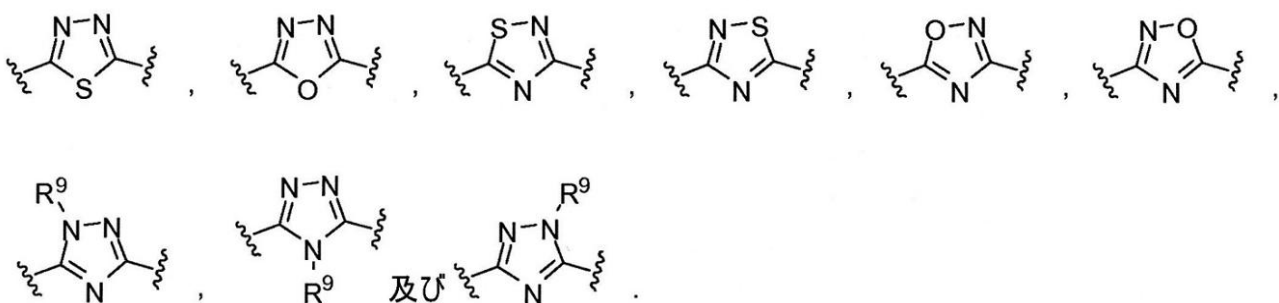


【請求項 1 1】

環 A は以下のものから選択される、ことを特徴とする請求項 2 に記載の化合物。

20

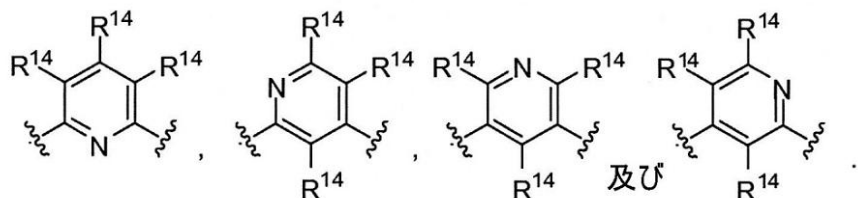
【化 1 1】



【請求項 1 2】

環 A は以下のものから選択される、ことを特徴とする請求項 7 に記載の化合物。

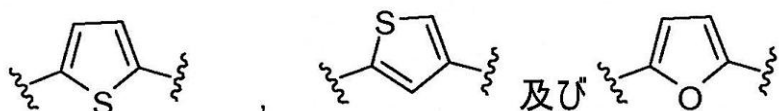
【化 1 2】



【請求項 1 3】

環 A は以下のものから選択される、ことを特徴とする請求項 2 に記載の化合物。

【化 1 3】



【請求項 1 4】

Y は、アルキル、カルボシクリル、又はヘテロシクリルである、ことを特徴とする請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 5】

50

Y は - C (R ^{1 6}) (R ^{1 7}) (R ^{1 8}) であり ;

R ^{1 6} 及び R ^{1 7} は各々、水素、C ₁ - C ₁₃ アルキル、ハロ、又はフルオロアルキルから独立して選択され ; 又は R ^{1 6} 及び R ^{1 7} は、それらが付けられる炭素と共に、カルボシクリル又はヘテロシクリルを形成し ; 及び

R ^{1 8} は、水素、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、又はフルオロアルキルから選択される

ことを特徴とする請求項 14 に記載の化合物。

【請求項 16】

R ^{1 6} 及び R ^{1 7} は、それらが付けられる炭素と共に、カルボシクリル又はヘテロシクリルを形成する、ことを特徴とする請求項 15 に記載の化合物。

10

【請求項 17】

R ^{1 6} 及び R ^{1 7} は、それらが付けられる炭素と共に、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、又はシクロオクチルを形成し、R ^{1 8} は水素又はヒドロキシである、ことを特徴とする請求項 16 に記載の化合物。

【請求項 18】

R ^{1 6} 及び R ^{1 7} は、それらが付けられる炭素と共に、シクロペンチル、シクロヘキシル、又はシクロヘプチルを形成し、R ^{1 8} は水素又はヒドロキシである、ことを特徴とする請求項 17 に記載の化合物。

【請求項 19】

R ^{1 6} 及び R ^{1 7} は、C ₁ - C ₁₃ アルキルから独立して選択され ; 及び R ^{1 8} は水素、ヒドロキ、又はアルコキシである、ことを特徴とする請求項 15 に記載の化合物。

20

【請求項 20】

X は、- O - C (R ⁹) ₂ -、- S (O) ₂ - C (R ⁹) ₂ -、- S O ₂ (N R ⁹) -、- N R ⁹ - C (R ⁹) ₂ -、- N R ⁹ - C (= O) -、及び - N R ⁹ - S (O) ₂ - から選択される、ことを特徴とする請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 21】

X は、- C (R ⁹) ₂ - C (R ⁹) ₂ -、- C (R ⁹) = C (R ⁹) -、- C - C -、- C (= O) - N (R ⁹) -、- C (R ⁹) ₂ - O -、及び - C (R ⁹) ₂ - N R ⁹ から選択される、ことを特徴とする請求項 1 に記載の化合物。

30

【請求項 22】

X は - O - C (R ⁹) ₂ -、又は - C (R ⁹) ₂ - C (R ⁹) ₂ - から選択される、ことを特徴とする請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 23】

R ³ 及び R ⁴ の両方は水素である、ことを特徴とする請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 24】

R ⁵ 及び R ⁶ の両方は水素である、ことを特徴とする請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 25】

R ³、R ⁴、R ⁵、及び R ⁶ は水素である、ことを特徴とする請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 26】

R ¹ 及び R ² の両方は水素である、ことを特徴とする請求項 1 に記載の化合物。

40

【請求項 27】

R ¹ は水素であり、R ² は - O H である、ことを特徴とする請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 28】

R ¹ 及び R ² は共にオキソを形成する、ことを特徴とする請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 29】

R ⁷ 及び R ⁸ の両方は水素である、ことを特徴とする請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 30】

R ⁷ は水素であり、R ⁸ は - C (= O) R ^{1 3} 又は C O ₂ R ^{1 3} である、ことを特徴とする請求項 1 に記載の化合物。

50

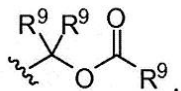
【請求項 3 1】

R^{1 3} はアルキルである、ことを特徴とする請求項 3 0 に記載の化合物。

【請求項 3 2】

R⁸ は CO₂R^{1 3} であり、R^{1 3} は以下の式である、ことを特徴とする請求項 3 0 に記載の化合物。

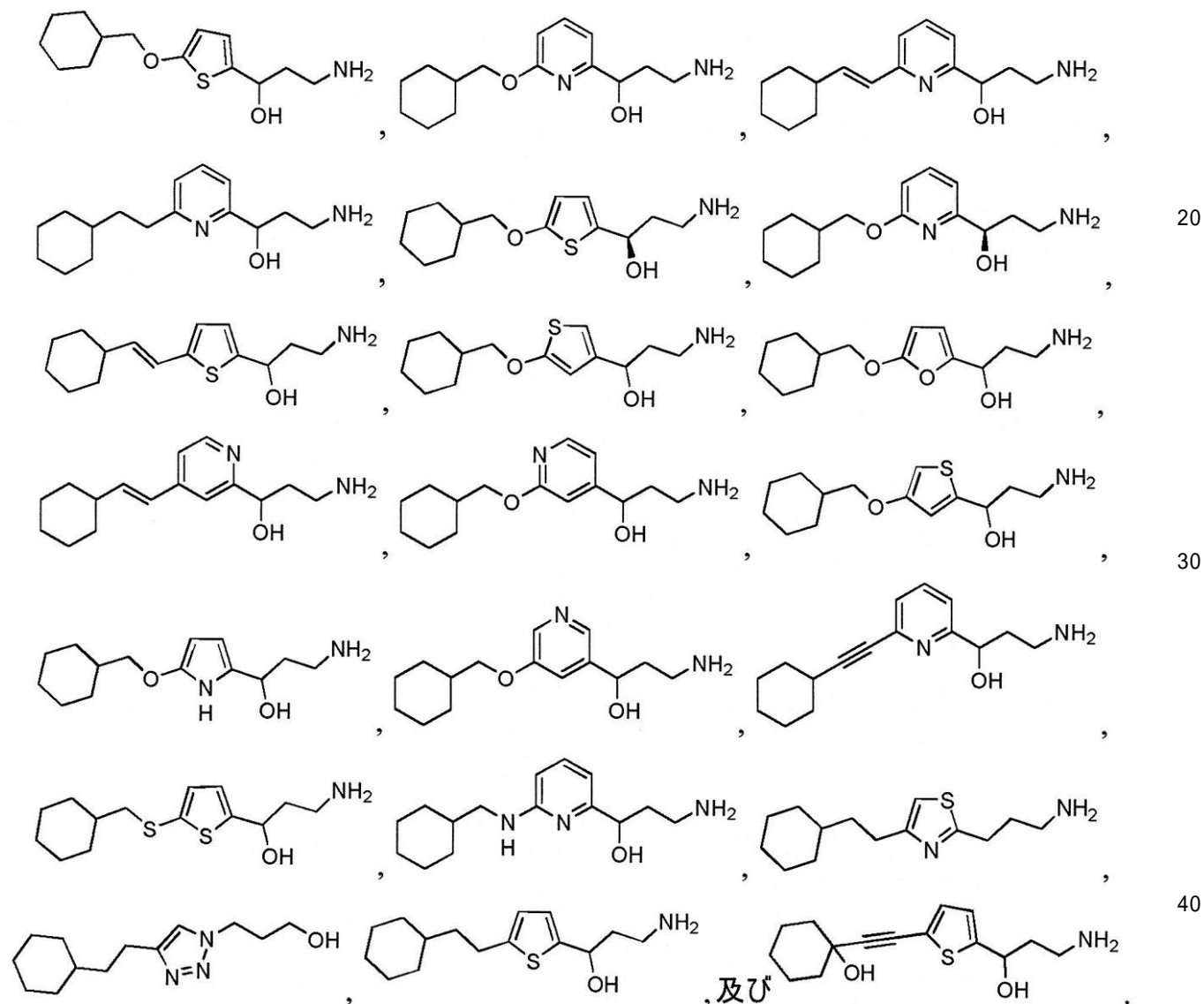
【化 1 4】



【請求項 3 3】

以下の群から選択される、化合物、又はその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又は N - オキシド。

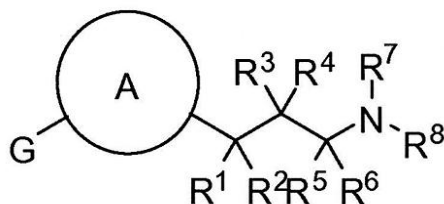
【化 1 5】



【請求項 3 4】

薬学的に許容可能な担体、及び式 (A) の化合物、又はその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又は N - オキシドを含む医薬組成物であって：

【化 1 6】



式 (A)

式中、

10

環 A は、1, 3 - 二置換のヘテロ環から選択され；

G は - X - Y であり；

X は、 $-O-C(R^9)_2-$ 、 $-O-C(=O)-$ 、 $-S-C(R^9)_2-$ 、 $-S(O)-C(R^9)_2-$ 、 $-S(O)_2-C(R^9)_2-$ 、 $-SO_2(NR^9)-$ 、 $-NR^9-C(R^9)_2-$ 、 $-NR^9-C(=O)-$ 、 $-NR^9-S(O)_2-$ 、 $-C(R^9)_2-C(=O)-$ 、 $-C(R^9)_2-C(=O)-C(R^9)_2-$ 、 $-C(R^9)_2-C(=O)-N(R^9)-$ 、 $-C(=O)-O-$ 、 $-C(R^9)_2-O-$ 、及び $-C(R^9)_2-NR^9$ から選択され；

Y は、 C_3-C_{15} アルキル、カルボシクリル、カルボシクリルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、又はアラルキルから選択され；

20

R^1 及び R^2 は各々、水素、ハロゲン、アルキル、フルオロアルキル、 $-OR^9$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、又はカルボシクリルから独立して選択され；又は R^1 と R^2 はオキソを形成し；或いは随意に、 R^1 と R^3 は共に、二重結合を提供するため直接の結合を形成し；或いは随意に、 R^1 と R^3 は共に直接の結合を形成し、 R^2 と R^4 は共に、三重結合を提供するため直接の結合を形成し；

R^3 及び R^4 は各々、水素、ハロゲン、 C_1-C_5 アルキル、フルオロアルキル、 $-OR^9$ 、又は $-NR^{10}R^{11}$ から独立して選択され；又は R^3 と R^4 は共にオキソを形成し；

R^5 及び R^6 は各々、水素、アルキル、アルケニル、フルオロアルキル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリル、又は C 付加のヘテロシクリルから独立して選択され；又は R^5 及び R^6 は、それらが付けられる炭素原子と共に、カルボシクリル又はヘテロシクリルを形成し；或いは、 R^5 と R^6 は共にイミノを形成し；

30

R^7 及び R^8 は各々、水素、アルキル、カルボシクリル、 $-C(=O)R^{13}$ 、 SO_2R^{13} 、 CO_2R^{13} 、又は $SO_2NR^{10}R^{11}$ から独立して選択され；又は R^7 及び R^8 は、それらが付けられる窒素原子と共に、N - ヘテロシクリルを形成し；

各 R^9 は独立して、水素又はアルキルであり；

各 R^{10} 及び R^{11} は、水素、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、 $-C(=O)R^{13}$ 、 SO_2R^{13} 、 CO_2R^{13} 、又は $SO_2NR^{10}R^{11}$ から独立して選択され；又は R^{10} 及び R^{11} は、それらが付けられる窒素原子と共に、N - ヘテロシクリルを形成し；及び

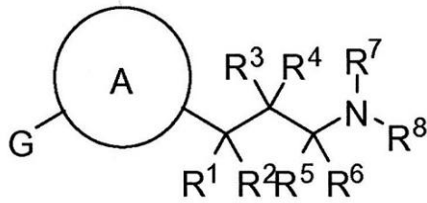
40

各 R^{13} は、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アリール、アラルキル、カルボシクリル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルから独立して選択されることを特徴とする医薬組成物。

【請求項 35】

被験体の眼の疾患又は障害を処置するための方法であって、該方法は、式 (A) の化合物、又はその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又は N - オキシドを含む医薬組成物を被験体に投与する工程を含み；

【化 17】



式 (A)

式中、

環 A は、1, 3 - 二置換のヘテロ環から選択され；

G は - X - Y であり；

X は、- O - C (R ⁹) ₂ - 、 - O - C (= O) - 、 - S - C (R ⁹) ₂ - 、 - S (O) - C (R ⁹) ₂ - 、 - S (O) ₂ - C (R ⁹) ₂ - 、 - S O ₂ (N R ⁹) - 、 - N R ⁹ - C (R ⁹) ₂ - 、 - N R ⁹ - C (= O) - 、 - N R ⁹ - S (O) ₂ - 、 - C (R ⁹) ₂ - C (R ⁹) ₂ - 、 - C (= O) - C (R ⁹) ₂ - 、 - C (R ⁹) ₂ - C (= O) - 、 - C (R ⁹) = C (R ⁹) - 、 - C - C - 、 - C (= O) - N (R ⁹) - 、 - C (= O) - O - 、 - C (R ⁹) ₂ - O - 、及び - C (R ⁹) ₂ - N R ⁹ から選択され；

Y は、C₃ - C₁₅ アルキル、カルボシクリル、カルボシクリルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、又はアラルキルから選択され；

R¹ 及び R² は各々、水素、ハロゲン、アルキル、フルオロアルキル、- O R⁹、- N R¹⁰ R¹¹、又はカルボシクリルから独立して選択され；又は R¹ と R² はオキソを形成し；或いは随意に、R¹ と R³ は共に、二重結合を提供するため直接の結合を形成し；或いは随意に、R¹ と R³ は共に直接の結合を形成し、R² と R⁴ は共に、三重結合を提供するため直接の結合を形成し；

R³ 及び R⁴ は各々、水素、ハロゲン、C₁ - C₅ アルキル、フルオロアルキル、- O R⁹、又は - N R¹⁰ R¹¹ から独立して選択され；又は R³ と R⁴ は共にオキソを形成し；

R⁵ 及び R⁶ は各々、水素、アルキル、アルケニル、フルオロアルキル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリル、又は C 付加のヘテロシクリルから独立して選択され；又は R⁵ 及び R⁶ は、それらが付けられる炭素原子と共に、カルボシクリル又はヘテロシクリルを形成し；或いは、R⁵ と R⁶ は共にイミノを形成し；

R⁷ 及び R⁸ は各々、水素、アルキル、カルボシクリル、- C (= O) R¹³、S O₂ R¹³、C O₂ R¹³、又は S O₂ N R¹⁰ R¹¹ から独立して選択され；又は R⁷ 及び R⁸ は、それらが付けられる窒素原子と共に、N - ヘテロシクリルを形成し；

各 R⁹ は独立して、水素又はアルキルであり；

各 R¹⁰ 及び R¹¹ は、水素、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、- C (= O) R¹³、S O₂ R¹³、C O₂ R¹³、又は S O₂ N R¹⁰ R¹¹ から独立して選択され；又は R¹⁰ 及び R¹¹ は、それらが付けられる窒素原子と共に、N - ヘテロシクリルを形成し；及び

各 R¹³ は、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アリール、アラルキル、カルボシクリル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルから独立して選択されることを特徴とする方法。

【請求項 36】

眼の疾患又は障害は、加齢黄斑変性又はスタルガルド黄斑ジストロフィーである、ことを特徴とする請求項 35 に記載の方法。

【請求項 37】

眼の疾患又は障害は、網膜剥離、出血性網膜症、色素性網膜炎、錐体杆体変性、ソースビー眼底変性症、視神経症、炎症性網膜疾患、糖尿病性網膜症、糖尿病黄斑症、網膜血管閉塞、未熟児網膜症、又は網膜損傷に関連する虚血再灌流、増殖性硝子体網膜症、網膜ジストロフィー、遺伝性視神経症、ブドウ膜炎、網膜損傷、アルツハイマー病に関連する網

10

20

30

40

50

膜障害、多発性硬化症に関連する網膜障害、パーキンソン病に関連する網膜障害、ウィルス感染に関連する網膜障害、光の過剰露出に関連する網膜障害、近視、及びA I D Sに関連する網膜障害から選択される、ことを特徴とする請求項35に記載の方法。

【請求項38】

被験体の眼に蓄積されるリポフスチン色素の減少をもたらす、請求項36又は37に記載の方法。

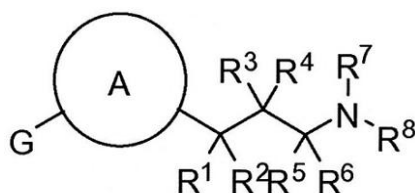
【請求項39】

リポフスチン色素は、N - レチニリデン - N - レチニル - エタノールアミン (A 2 E) である、ことを特徴とする請求項38に記載の方法。

【請求項40】

レチノイドサイクルにおける発色団の流動を調節するための方法であって、該方法は、式 (A) の化合物、その互変異性体、立体異性体、幾何異性体、或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又はN - オキシドを含む医薬組成物を被験体に投与する工程を含み：

【化18】



式 (A)

式中、

環 A は、1, 3 - 二置換のヘテロ環から選択され；

G は - X - Y であり；

X は、- O - C (R ⁹) ₂ - 、 - O - C (= O) - 、 - S - C (R ⁹) ₂ - 、 - S (O) - C (R ⁹) ₂ - 、 - S (O) ₂ - C (R ⁹) ₂ - 、 - S O ₂ (N R ⁹) - 、 - N R ⁹ - C (R ⁹) ₂ - 、 - N R ⁹ - C (= O) - 、 - N R ⁹ - S (O) ₂ - 、 - C (R ⁹) ₂ - C (R ⁹) ₂ - 、 - C (= O) - C (R ⁹) ₂ - 、 - C (R ⁹) ₂ - C (= O) - 、 - C (R ⁹) = C (R ⁹) - 、 - C - C - 、 - C (= O) - N (R ⁹) - 、 - C (= O) - O - 、 - C (R ⁹) ₂ - O - 、及び - C (R ⁹) ₂ - N R ⁹ から選択され；

Y は、C₃ - C₁₅ アルキル、カルボシクリル、カルボシクリルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、又はアラルキルから選択され；

R¹ 及び R² は各々、水素、ハロゲン、アルキル、フルオロアルキル、- O R⁹、- N R¹⁰ R¹¹、又はカルボシクリルから独立して選択され；又は R¹ と R² はオキシを形成し；或いは随意に、R¹ と R³ は共に、二重結合を提供するため直接の結合を形成し；或いは随意に、R¹ と R³ は共に直接の結合を形成し、R² と R⁴ は共に、三重結合を提供するため直接の結合を形成し；

R³ 及び R⁴ は各々、水素、ハロゲン、C₁ - C₅ アルキル、フルオロアルキル、- O R⁹、又は - N R¹⁰ R¹¹ から独立して選択され；又は R³ と R⁴ は共にオキシを形成し；

R⁵ 及び R⁶ は各々、水素、アルキル、アルケニル、フルオロアルキル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリル、又はC付加のヘテロシクリルから独立して選択され；又は R⁵ 及び R⁶ は、それらが付けられる炭素原子と共に、カルボシクリル又はヘテロシクリルを形成し；或いは、R⁵ と R⁶ は共にイミノを形成し；

R⁷ 及び R⁸ は各々、水素、アルキル、カルボシクリル、- C (= O) R¹³、S O₂ R¹³、C O₂ R¹³、又は S O₂ N R¹⁰ R¹¹ から独立して選択され；又は R⁷ 及び R⁸ は、それらが付けられる窒素原子と共に、N - ヘテロシクリルを形成し；

各 R⁹ は独立して、水素又はアルキルであり；

各 R¹⁰ 及び R¹¹ は、水素、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、- C (=

10

20

30

40

50

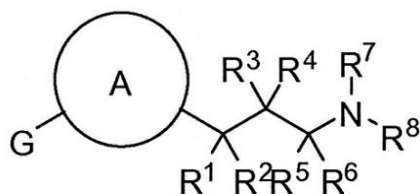
O) R^{13} 、 $SO_2 R^{13}$ 、 $CO_2 R^{13}$ 、又は $SO_2 NR^{10} R^{11}$ から独立して選択され；又は R^{10} 及び R^{11} は、それらが付けられる窒素原子と共に、N-ヘテロシクリルを形成し；及び

各 R^{13} は、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アリール、アラルキル、カルボシクリル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルから独立して選択されることを特徴とする方法。

【請求項 41】

網膜の杆体視細胞の暗順応を阻害するための方法であって、該方法は、式(A)の化合物、その互変異性体、立体異性体、幾何異性体、或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又はN-オキシドを、網膜に接触させる工程を含み；

【化 19】



式(A)

式中、

環 A は、1, 3 - 二置換のヘテロ環から選択され；

G は - X - Y であり；

X は、 $-O-C(R^9)_2-$ 、 $-O-C(=O)-$ 、 $-S-C(R^9)_2-$ 、 $-S(O)-C(R^9)_2-$ 、 $-S(O)_2-C(R^9)_2-$ 、 $-SO_2(NR^9)-$ 、 $-NR^9-C(R^9)_2-$ 、 $-NR^9-C(=O)-$ 、 $-NR^9-S(O)_2-$ 、 $-C(R^9)_2-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-C(R^9)_2-$ 、 $-C(R^9)_2-C(=O)-$ 、 $-C(R^9)=C(R^9)-$ 、 $-C-C-$ 、 $-C(=O)-N(R^9)-$ 、 $-C(=O)-O-$ 、 $-C(R^9)_2-O-$ 、及び $-C(R^9)_2-NR^9$ から選択され；

Y は、 C_3-C_{15} アルキル、カルボシクリル、カルボシクリルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、又はアラルキルから選択され；

R^1 及び R^2 は各々、水素、ハロゲン、アルキル、フルオロアルキル、 $-OR^9$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、又はカルボシクリルから独立して選択され；又は R^1 と R^2 はオキシを形成し；或いは随意に、 R^1 と R^3 は共に、二重結合を提供するため直接の結合を形成し；或いは随意に、 R^1 と R^3 は共に直接の結合を形成し、 R^2 と R^4 は共に、三重結合を提供するため直接の結合を形成し；

R^3 及び R^4 は各々、水素、ハロゲン、 C_1-C_5 アルキル、フルオロアルキル、 $-OR^9$ 、又は $-NR^{10}R^{11}$ から独立して選択され；又は R^3 と R^4 は共にオキシを形成し；

R^5 及び R^6 は各々、水素、アルキル、アルケニル、フルオロアルキル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリル、又はC付加のヘテロシクリルから独立して選択され；又は R^5 及び R^6 は、それらが付けられる炭素原子と共に、カルボシクリル又はヘテロシクリルを形成し；或いは、 R^5 と R^6 は共にイミノを形成し；

R^7 及び R^8 は各々、水素、アルキル、カルボシクリル、 $-C(=O)R^{13}$ 、 $SO_2 R^{13}$ 、 $CO_2 R^{13}$ 、又は $SO_2 NR^{10} R^{11}$ から独立して選択され；又は R^7 及び R^8 は、それらが付けられる窒素原子と共に、N-ヘテロシクリルを形成し；

各 R^9 は独立して、水素又はアルキルであり；

各 R^{10} 及び R^{11} は、水素、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、 $-C(=O)R^{13}$ 、 $SO_2 R^{13}$ 、 $CO_2 R^{13}$ 、又は $SO_2 NR^{10} R^{11}$ から独立して選択され；又は R^{10} 及び R^{11} は、それらが付けられる窒素原子と共に、N-ヘテロシクリルを形成し；及び

各 R^{13} は、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アリール、アラルキル、カルボ

10

20

30

40

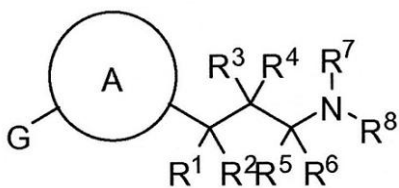
50

シクリル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルから独立して選択されることを特徴とする方法。

【請求項 4 2】

網膜の杆体視細胞におけるロドプシンの再生を阻害するための方法であって、該方法は、式 (A) の化合物、その互変異性体、立体異性体、幾何異性体、或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又は N - オキシドを、網膜に接触させる工程を含み：

【化 2 0】



式 (A)

10

式中、

環 A は、1, 3 - 二置換のヘテロ環から選択され；

G は - X - Y であり；

X は、- O - C (R ⁹) ₂ - 、 - O - C (= O) - 、 - S - C (R ⁹) ₂ - 、 - S (O) - C (R ⁹) ₂ - 、 - S (O) ₂ - C (R ⁹) ₂ - 、 - S O ₂ (N R ⁹) - 、 - N R ⁹ - C (R ⁹) ₂ - 、 - N R ⁹ - C (= O) - 、 - N R ⁹ - S (O) ₂ - 、 - C (R ⁹) ₂ - C (R ⁹) ₂ - 、 - C (= O) - C (R ⁹) ₂ - 、 - C (R ⁹) ₂ - C (= O) - 、 - C (R ⁹) = C (R ⁹) - 、 - C - C - 、 - C (= O) - N (R ⁹) - 、 - C (= O) - O - 、 - C (R ⁹) ₂ - O - 、及び - C (R ⁹) ₂ - N R ⁹ から選択され；

20

Y は、C ₃ - C ₁₅ アルキル、カルボシクリル、カルボシクリルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、又はアラルキルから選択され；

R ¹ 及び R ² は各々、水素、ハロゲン、アルキル、フルオロアルキル、- O R ⁹、- N R ¹⁰ R ¹¹、又はカルボシクリルから独立して選択され；又は R ¹ と R ² はオキソを形成し；或いは随意に、R ¹ と R ³ は共に、二重結合を提供するため直接の結合を形成し；或いは随意に、R ¹ と R ³ は共に直接の結合を形成し、R ² と R ⁴ は共に、三重結合を提供するため直接の結合を形成し；

30

R ³ 及び R ⁴ は各々、水素、ハロゲン、C ₁ - C ₅ アルキル、フルオロアルキル、- O R ⁹、又は - N R ¹⁰ R ¹¹ から独立して選択され；又は R ³ と R ⁴ は共にオキソを形成し；

R ⁵ 及び R ⁶ は各々、水素、アルキル、アルケニル、フルオロアルキル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリル、又は C 付加のヘテロシクリルから独立して選択され；又は R ⁵ 及び R ⁶ は、それらが付けられる炭素原子と共に、カルボシクリル又はヘテロシクリルを形成し；或いは、R ⁵ と R ⁶ は共にイミノを形成し；

R ⁷ 及び R ⁸ は各々、水素、アルキル、カルボシクリル、- C (= O) R ¹³、S O ₂ R ¹³、C O ₂ R ¹³、又は S O ₂ N R ¹⁰ R ¹¹ から独立して選択され；又は R ⁷ 及び R ⁸ は、それらが付けられる窒素原子と共に、N - ヘテロシクリルを形成し；

40

各 R ⁹ は独立して、水素又はアルキルであり；

各 R ¹⁰ 及び R ¹¹ は、水素、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、- C (= O) R ¹³、S O ₂ R ¹³、C O ₂ R ¹³、又は S O ₂ N R ¹⁰ R ¹¹ から独立して選択され；又は R ¹⁰ 及び R ¹¹ は、それらが付けられる窒素原子と共に、N - ヘテロシクリルを形成し；及び

各 R ¹³ は、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アリール、アラルキル、カルボシクリル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルから独立して選択されることを特徴とする方法。

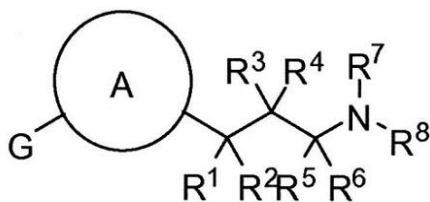
【請求項 4 3】

被験体の眼における虚血を減少するための方法であって、該方法は、式 (A) の化合物

50

、その互変異性体、立体異性体、幾何異性体、或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又はN - オキシドを含む医薬組成物を被験体に投与する工程を含み：

【化 2 1】



式 (A)

10

式中、

環 A は、1, 3 - 二置換のヘテロ環から選択され；

G は - X - Y であり；

X は、 $-O-C(R^9)_2-$ 、 $-O-C(=O)-$ 、 $-S-C(R^9)_2-$ 、 $-S(O)-C(R^9)_2-$ 、 $-S(O)_2-C(R^9)_2-$ 、 $-SO_2(NR^9)-$ 、 $-NR^9-C(R^9)_2-$ 、 $-NR^9-C(=O)-$ 、 $-NR^9-S(O)_2-$ 、 $-C(R^9)_2-C(=O)-$ 、 $-C(R^9)_2-C(=O)-C(R^9)_2-$ 、 $-C(R^9)_2-C(=O)-N(R^9)-$ 、 $-C(R^9)_2-O-$ 、及び $-C(R^9)_2-NR^9$ から選択され；

Y は、 $C_3 - C_{15}$ アルキル、カルボシクリル、カルボシクリルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、又はアラルキルから選択され；

20

R^1 及び R^2 は各々、水素、ハロゲン、アルキル、フルオロアルキル、 $-OR^9$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、又はカルボシクリルから独立して選択され；又は R^1 と R^2 はオキシを形成し；或いは随意に、 R^1 と R^3 は共に、二重結合を提供するため直接の結合を形成し；或いは随意に、 R^1 と R^3 は共に直接の結合を形成し、 R^2 と R^4 は共に、三重結合を提供するため直接の結合を形成し；

R^3 及び R^4 は各々、水素、ハロゲン、 $C_1 - C_5$ アルキル、フルオロアルキル、 $-OR^9$ 、又は $-NR^{10}R^{11}$ から独立して選択され；又は R^3 と R^4 は共にオキシを形成し；

R^5 及び R^6 は各々、水素、アルキル、アルケニル、フルオロアルキル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリル、又は C 付加のヘテロシクリルから独立して選択され；又は R^5 及び R^6 は、それらが付けられる炭素原子と共に、カルボシクリル又はヘテロシクリルを形成し；或いは、 R^5 と R^6 は共にイミノを形成し；

30

R^7 及び R^8 は各々、水素、アルキル、カルボシクリル、 $-C(=O)R^{13}$ 、 SO_2R^{13} 、 CO_2R^{13} 、又は $SO_2NR^{10}R^{11}$ から独立して選択され；又は R^7 及び R^8 は、それらが付けられる窒素原子と共に、N - ヘテロシクリルを形成し；

各 R^9 は独立して、水素又はアルキルであり；

各 R^{10} 及び R^{11} は、水素、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、 $-C(=O)R^{13}$ 、 SO_2R^{13} 、 CO_2R^{13} 、又は $SO_2NR^{10}R^{11}$ から独立して選択され；又は R^{10} 及び R^{11} は、それらが付けられる窒素原子と共に、N - ヘテロシクリルを形成し；及び

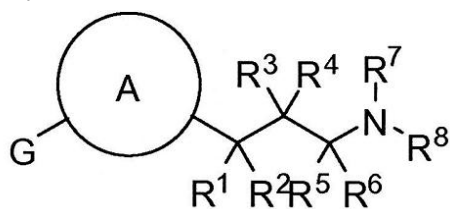
40

各 R^{13} は、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アリール、アラルキル、カルボシクリル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルから独立して選択されることを特徴とする方法。

【請求項 4 4】

被験体の眼の網膜における新生血管形成を阻害するための方法であって、該方法は、式 (A) の化合物、その互変異性体、立体異性体、幾何異性体、或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又はN - オキシドを含む医薬組成物を被験体に投与する工程を含み：

【化 2 2】



式 (A)

式中、

環 A は、1, 3 - 二置換のヘテロ環から選択され；

G は - X - Y であり；

X は、 $-O-C(R^9)_2-$ 、 $-O-C(=O)-$ 、 $-S-C(R^9)_2-$ 、 $-S(O)-C(R^9)_2-$ 、 $-S(O)_2-C(R^9)_2-$ 、 $-SO_2(NR^9)-$ 、 $-NR^9-C(R^9)_2-$ 、 $-NR^9-C(=O)-$ 、 $-NR^9-S(O)_2-$ 、 $-C(R^9)_2-C(=O)-$ 、 $-C(R^9)_2-C(=O)-C(R^9)_2-$ 、 $-C(R^9)_2-C(=O)-N(R^9)-$ 、 $-C(R^9)_2-O-$ 、及び $-C(R^9)_2-NR^9$ から選択され；

Y は、 C_3-C_{15} アルキル、カルボシクリル、カルボシクリルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、又はアラルキルから選択され；

R^1 及び R^2 は各々、水素、ハロゲン、アルキル、フルオロアルキル、 $-OR^9$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、又はカルボシクリルから独立して選択され；又は R^1 と R^2 はオキソを形成し；或いは随意に、 R^1 と R^3 は共に、二重結合を提供するため直接の結合を形成し；或いは随意に、 R^1 と R^3 は共に直接の結合を形成し、 R^2 と R^4 は共に、三重結合を提供するため直接の結合を形成し；

R^3 及び R^4 は各々、水素、ハロゲン、 C_1-C_5 アルキル、フルオロアルキル、 $-OR^9$ 、又は $-NR^{10}R^{11}$ から独立して選択され；又は R^3 と R^4 は共にオキソを形成し；

R^5 及び R^6 は各々、水素、アルキル、アルケニル、フルオロアルキル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリル、又は C 付加のヘテロシクリルから独立して選択され；又は R^5 及び R^6 は、それらが付けられる炭素原子と共に、カルボシクリル又はヘテロシクリルを形成し；或いは、 R^5 と R^6 は共にイミノを形成し；

R^7 及び R^8 は各々、水素、アルキル、カルボシクリル、 $-C(=O)R^{13}$ 、 SO_2R^{13} 、 CO_2R^{13} 、又は $SO_2NR^{10}R^{11}$ から独立して選択され；又は R^7 及び R^8 は、それらが付けられる窒素原子と共に、N - ヘテロシクリルを形成し；

各 R^9 は独立して、水素又はアルキルであり；

各 R^{10} 及び R^{11} は、水素、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、 $-C(=O)R^{13}$ 、 SO_2R^{13} 、 CO_2R^{13} 、又は $SO_2NR^{10}R^{11}$ から独立して選択され；又は R^{10} 及び R^{11} は、それらが付けられる窒素原子と共に、N - ヘテロシクリルを形成し；及び

各 R^{13} は、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アリール、アラルキル、カルボシクリル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルから独立して選択されることを特徴とする方法。

【請求項 4 5】

網膜における網膜細胞の変性を阻害するための方法であって、該方法は、式 (A) の化合物、その互変異性体、立体異性体、幾何異性体、或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又は N - オキシドを、網膜に接触させる工程を含み；

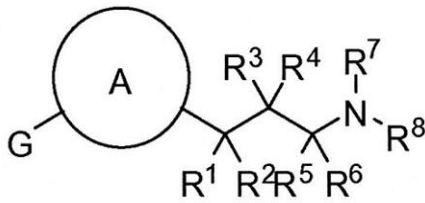
10

20

30

40

【化 2 3】



式 (A)

式中、

環 A は、1, 3 - 二置換のヘテロ環から選択され；

G は - X - Y であり；

X は、- O - C (R ⁹) ₂ - 、 - O - C (= O) - 、 - S - C (R ⁹) ₂ - 、 - S (O) - C (R ⁹) ₂ - 、 - S (O) ₂ - C (R ⁹) ₂ - 、 - S O ₂ (N R ⁹) - 、 - N R ⁹ - C (R ⁹) ₂ - 、 - N R ⁹ - C (= O) - 、 - N R ⁹ - S (O) ₂ - 、 - C (R ⁹) ₂ - C (R ⁹) ₂ - 、 - C (= O) - C (R ⁹) ₂ - 、 - C (R ⁹) ₂ - C (= O) - 、 - C (R ⁹) = C (R ⁹) - 、 - C - C - 、 - C (= O) - N (R ⁹) - 、 - C (= O) - O - 、 - C (R ⁹) ₂ - O - 、及び - C (R ⁹) ₂ - N R ⁹ から選択され；

Y は、C ₃ - C ₁₅ アルキル、カルボシクリル、カルボシクリルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、又はアラルキルから選択され；

R ¹ 及び R ² は各々、水素、ハロゲン、アルキル、フルオロアルキル、- O R ⁹、- N R ¹⁰ R ¹¹、又はカルボシクリルから独立して選択され；又は R ¹ と R ² はオキソを形成し；或いは随意に、R ¹ と R ³ は共に、二重結合を提供するため直接の結合を形成し；或いは随意に、R ¹ と R ³ は共に直接の結合を形成し、R ² と R ⁴ は共に、三重結合を提供するため直接の結合を形成し；

R ³ 及び R ⁴ は各々、水素、ハロゲン、C ₁ - C ₅ アルキル、フルオロアルキル、- O R ⁹、又は - N R ¹⁰ R ¹¹ から独立して選択され；又は R ³ と R ⁴ は共にオキソを形成し；

R ⁵ 及び R ⁶ は各々、水素、アルキル、アルケニル、フルオロアルキル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリル、又は C 付加のヘテロシクリルから独立して選択され；又は R ⁵ 及び R ⁶ は、それらが付けられる炭素原子と共に、カルボシクリル又はヘテロシクリルを形成し；或いは、R ⁵ と R ⁶ は共にイミノを形成し；

R ⁷ 及び R ⁸ は各々、水素、アルキル、カルボシクリル、- C (= O) R ¹³、S O ₂ R ¹³、C O ₂ R ¹³、又は S O ₂ N R ¹⁰ R ¹¹ から独立して選択され；又は R ⁷ 及び R ⁸ は、それらが付けられる窒素原子と共に、N - ヘテロシクリルを形成し；

各 R ⁹ は独立して、水素又はアルキルであり；

各 R ¹⁰ 及び R ¹¹ は、水素、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、- C (= O) R ¹³、S O ₂ R ¹³、C O ₂ R ¹³、又は S O ₂ N R ¹⁰ R ¹¹ から独立して選択され；又は R ¹⁰ 及び R ¹¹ は、それらが付けられる窒素原子と共に、N - ヘテロシクリルを形成し；及び

各 R ¹³ は、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アリール、アラルキル、カルボシクリル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルから独立して選択される

ことを特徴とする方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、2012年1月20日に出願された米国仮出願第61/589,108号の利益を主張し、該仮出願は、その全体において引用により本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【0002】

緑内障、黄斑変性、及びアルツハイマー病など神経変性疾患は、世界の至る所で何百万

10

20

30

40

50

もの患者に影響を及ぼす。これら疾患に関連したクオリティオブライフの損失が重要であるため、この領域における薬物の研究及び開発は非常に重要である。加齢黄斑変性（AMD）は、アメリカ合衆国において1000万から1500万の間の患者に影響を及ぼし、世界中の高齢人口における失明の主な原因である。AMDは中心視覚に影響し、斑と呼ばれる網膜の中央部位における光受容細胞の損失を引き起こす。AMDに苦しむ患者の多くの満たされていない医療の必要性のため、新たな処置は非常に需要がある。

【発明の概要】

【0003】

必要性は、上記に記載のものを含む眼の機能不全を結果として生じる、眼の疾患又は障害の効果的な処置のための技術分野に存在する。特に、進行性の網膜変性、LCA様の疾病、夜盲症、又は全身性のビタミンA欠乏症などの、更に望まれない副作用を引き起こすことなく、スタルガルト病及び加齢黄斑変性（AMD）を処置するための組成物及び方法の、差し迫った必要性が存在する。必要性はまた、網膜に悪影響を及ぼす他の眼の疾患及び障害に効果的な処置のための技術分野に存在する。

10

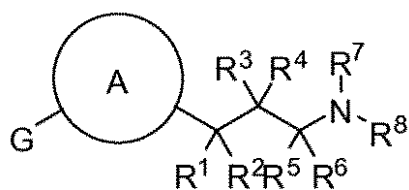
【0004】

1つの実施形態は、式（A）の化合物、又はその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又はN-オキシドを提供し：

【0005】

【化1】

20



式(A)

【0006】

式中、

環Aは、1, 3 - 二置換のヘテロ環から選択され；

Gは - X - Yであり；

30

Xは、 $-O-C(R^9)_2-$ 、 $-O-C(=O)-$ 、 $-S-C(R^9)_2-$ 、 $-S(O)-C(R^9)_2-$ 、 $-S(O)_2-C(R^9)_2-$ 、 $-SO_2(NR^9)-$ 、 $-NR^9-C(R^9)_2-$ 、 $-NR^9-C(=O)-$ 、 $-NR^9-S(O)_2-$ 、 $-C(R^9)_2-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-C(R^9)_2-$ 、 $-C(R^9)_2-C(=O)-$ 、 $-C(R^9)=C(R^9)-$ 、 $-C-C-$ 、 $-C(=O)-N(R^9)-$ 、 $-C(=O)-O-$ 、 $-C(R^9)_2-O-$ 、及び $-C(R^9)_2-NR^9-$ から選択され；

Yは、 C_3-C_{15} アルキル、カルボシクリル、カルボシクリルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、又はアラルキルから選択され；

R^1 及び R^2 は各々、水素、ハロゲン、アルキル、フルオロアルキル、 $-OR^9$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、又はカルボシクリルから独立して選択され；又は R^1 と R^2 はオキソを形成し；或いは随意に、 R^1 と R^3 は共に、二重結合を提供するため直接の結合を形成し；或いは随意に、 R^1 と R^3 は共に直接の結合を形成し、 R^2 と R^4 は共に、三重結合を提供するため直接の結合を形成し；

40

R^3 及び R^4 は各々、水素、ハロゲン、 C_1-C_5 アルキル、フルオロアルキル、 $-OR^9$ 、又は $-NR^{10}R^{11}$ から独立して選択され；又は R^3 と R^4 は共にオキソを形成し；

R^5 及び R^6 は各々、水素、アルキル、アルケニル、フルオロアルキル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリル、又はC付加のヘテロシクリルから独立して選択され；又は R^5 及び R^6 は、それらが付けられる炭素原子と共に、カルボシクリル又はヘテロシクリルを形成し；或いは、 R^5 と R^6 は共にイミノを形成し；

50

R^7 及び R^8 は各々、水素、アルキル、カルボシクリル、 $-C(=O)R^{13}$ 、 SO_2R^{13} 、 CO_2R^{13} 、又は $SO_2NR^{10}R^{11}$ から独立して選択され；又は R^7 及び R^8 は、それらが付けられる窒素原子と共に、N-ヘテロシクリルを形成し；

各 R^9 は独立して、水素又はアルキルであり；

各 R^{10} 及び R^{11} は、水素、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、 $-C(=O)R^{13}$ 、 SO_2R^{13} 、 CO_2R^{13} 、又は $SO_2NR^{10}R^{11}$ から独立して選択され；又は R^{10} 及び R^{11} は、それらが付けられる窒素原子と共に、N-ヘテロシクリルを形成し；及び

各 R^{13} は、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アリール、アラルキル、カルボシクリル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルから独立して選択される。

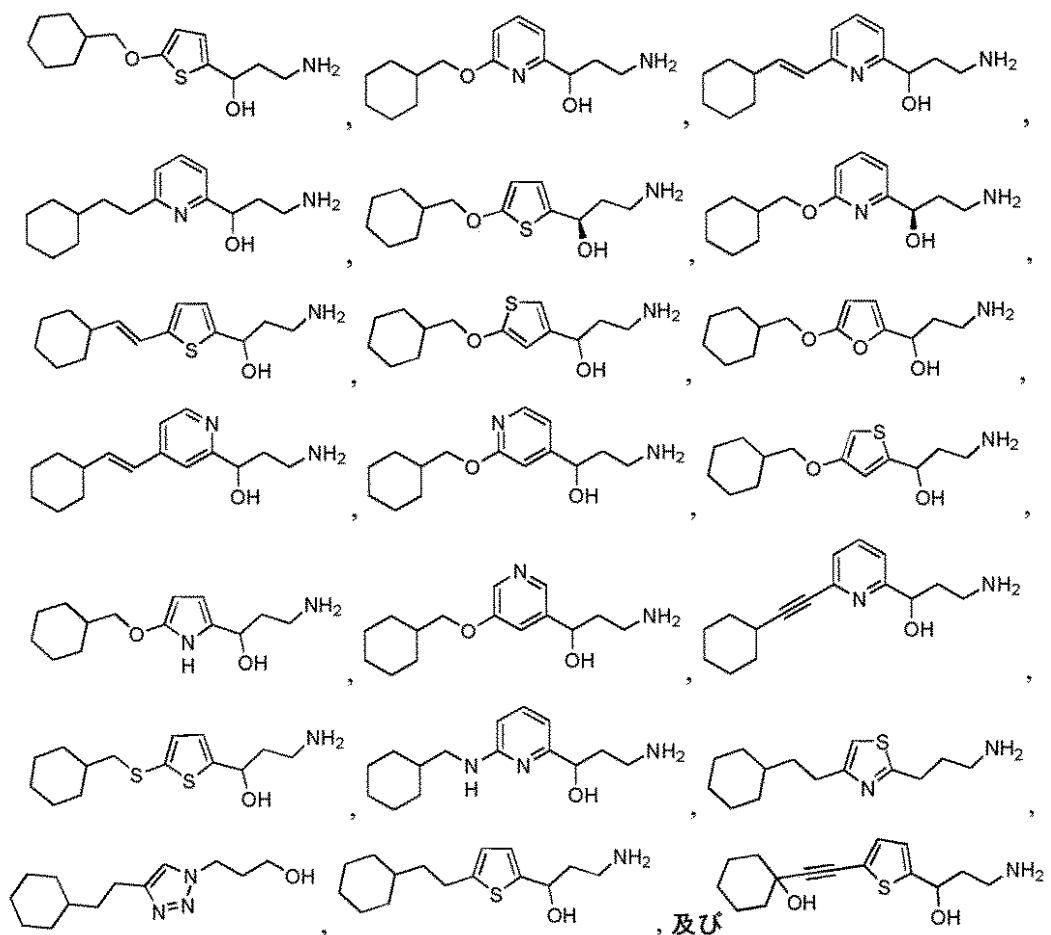
10

【0007】

1つの実施形態は、以下のものから成る群から選択される、化合物、又はその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又はN-オキsidを提供する：

【0008】

【化2】



20

30

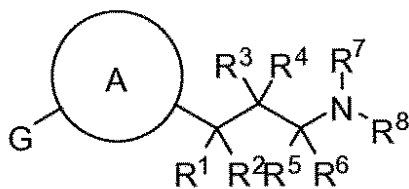
40

【0009】

1つの実施形態は、薬学的に許容可能な担体、及び式(A)の化合物、又はその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又はN-オキsidを含む医薬組成物を提供し；

【0010】

【化 3】



式 (A)

【 0 0 1 1 】

式中、

10

環 A は、1, 3 - 二置換のヘテロ環から選択され；

G は - X - Y であり；

X は、 $-O-C(R^9)_2-$ 、 $-O-C(=O)-$ 、 $-S-C(R^9)_2-$ 、 $-S(O)-C(R^9)_2-$ 、 $-S(O)_2-C(R^9)_2-$ 、 $-SO_2(NR^9)-$ 、 $-NR^9-C(R^9)_2-$ 、 $-NR^9-C(=O)-$ 、 $-NR^9-S(O)_2-$ 、 $-C(R^9)_2-C(=O)-$ 、 $-C(R^9)_2-C(=O)-C(R^9)_2-$ 、 $-C(R^9)_2-C(=O)-N(R^9)-$ 、 $-C(=O)-O-$ 、 $-C(R^9)_2-O-$ 、及び $-C(R^9)_2-NR^9-$ から選択され；

Y は、 C_3-C_{15} アルキル、カルボシクリル、カルボシクリルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、又はアラルキルから選択され；

20

R^1 及び R^2 は各々、水素、ハロゲン、アルキル、フルオロアルキル、 $-OR^9$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、又はカルボシクリルから独立して選択され；又は R^1 と R^2 はオキソを形成し；或いは随意に、 R^1 と R^3 は共に、二重結合を提供するため直接の結合を形成し；或いは随意に、 R^1 と R^3 は共に直接の結合を形成し、 R^2 と R^4 は共に、三重結合を提供するため直接の結合を形成し；

R^3 及び R^4 は各々、水素、ハロゲン、 C_1-C_5 アルキル、フルオロアルキル、 $-OR^9$ 、又は $-NR^{10}R^{11}$ から独立して選択され；又は R^3 と R^4 は共にオキソを形成し；

R^5 及び R^6 は各々、水素、アルキル、アルケニル、フルオロアルキル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリル、又は C 付加のヘテロシクリルから独立して選択され；又は R^5 及び R^6 は、それらが付けられる炭素原子と共に、カルボシクリル又はヘテロシクリルを形成し；或いは、 R^5 と R^6 は共にイミノを形成し；

30

R^7 及び R^8 は各々、水素、アルキル、カルボシクリル、 $-C(=O)R^{13}$ 、 SO_2R^{13} 、 CO_2R^{13} 、又は $SO_2NR^{10}R^{11}$ から独立して選択され；又は R^7 及び R^8 は、それらが付けられる窒素原子と共に、N - ヘテロシクリルを形成し；

各 R^9 は独立して、水素又はアルキルであり；

各 R^{10} 及び R^{11} は、水素、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、 $-C(=O)R^{13}$ 、 SO_2R^{13} 、 CO_2R^{13} 、又は $SO_2NR^{10}R^{11}$ から独立して選択され；又は R^{10} 及び R^{11} は、それらが付けられる窒素原子と共に、N - ヘテロシクリルを形成し；及び

40

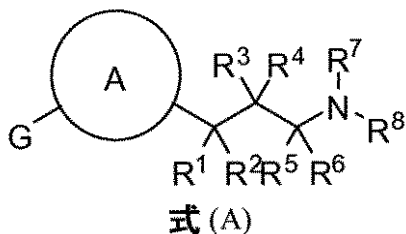
各 R^{13} は、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アリール、アラルキル、カルボシクリル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルから独立して選択される。

【 0 0 1 2 】

1 つの実施形態は、被験体の眼の疾患又は障害を処置するための方法を提供し、該方法は、式 (A) の化合物、又はその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又は N - オキシドを含む医薬組成物を被験体に投与する工程を含み；

【 0 0 1 3 】

【化 4】



【0014】

式中、

10

環 A は、1, 3 - 二置換のヘテロ環から選択され；

G は - X - Y であり；

X は、 $-O-C(R^9)_2-$ 、 $-O-C(=O)-$ 、 $-S-C(R^9)_2-$ 、 $-S(O)-C(R^9)_2-$ 、 $-S(O)_2-C(R^9)_2-$ 、 $-SO_2(NR^9)-$ 、 $-NR^9-C(R^9)_2-$ 、 $-NR^9-C(=O)-$ 、 $-NR^9-S(O)_2-$ 、 $-C(R^9)_2-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-C(R^9)_2-$ 、 $-C(R^9)_2-C(=O)-$ 、 $-C(R^9)=C(R^9)-$ 、 $-C-C-$ 、 $-C(=O)-N(R^9)-$ 、 $-C(=O)-O-$ 、 $-C(R^9)_2-O-$ 、及び $-C(R^9)_2-NR^9-$ から選択され；

Y は、 C_3-C_{15} アルキル、カルボシクリル、カルボシクリルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、又はアラルキルから選択され；

20

R^1 及び R^2 は各々、水素、ハロゲン、アルキル、フルオロアルキル、 $-OR^9$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、又はカルボシクリルから独立して選択され；又は R^1 と R^2 はオキソを形成し；或いは随意に、 R^1 と R^3 は共に、二重結合を提供するため直接の結合を形成し；或いは随意に、 R^1 と R^3 は共に直接の結合を形成し、 R^2 と R^4 は共に、三重結合を提供するため直接の結合を形成し；

R^3 及び R^4 は各々、水素、ハロゲン、 C_1-C_5 アルキル、フルオロアルキル、 $-OR^9$ 、又は $-NR^{10}R^{11}$ から独立して選択され；又は R^3 と R^4 は共にオキソを形成し；

R^5 及び R^6 は各々、水素、アルキル、アルケニル、フルオロアルキル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリル、又は C 付加のヘテロシクリルから独立して選択され；又は R^5 及び R^6 は、それらが付けられる炭素原子と共に、カルボシクリル又はヘテロシクリルを形成し；或いは、 R^5 と R^6 は共にイミノを形成し；

30

R^7 及び R^8 は各々、水素、アルキル、カルボシクリル、 $-C(=O)R^{13}$ 、 SO_2R^{13} 、 CO_2R^{13} 、又は $SO_2NR^{10}R^{11}$ から独立して選択され；又は R^7 及び R^8 は、それらが付けられる窒素原子と共に、N - ヘテロシクリルを形成し；

各 R^9 は独立して、水素又はアルキルであり；

各 R^{10} 及び R^{11} は、水素、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、 $-C(=O)R^{13}$ 、 SO_2R^{13} 、 CO_2R^{13} 、又は $SO_2NR^{10}R^{11}$ から独立して選択され；又は R^{10} 及び R^{11} は、それらが付けられる窒素原子と共に、N - ヘテロシクリルを形成し；及び

40

各 R^{13} は、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アリール、アラルキル、カルボシクリル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルから独立して選択される。

【0015】

1 つの実施形態は、被験体の眼の疾患又は障害を処置するための方法を提供し、ここで、眼の疾患又は障害は、加齢黄斑変性又はスタルガルド黄斑ジストロフィーである。

【0016】

1 つの実施形態は、被験体の眼の疾患又は障害を処置するための方法を提供し、ここで、眼の疾患又は障害は、網膜剥離、出血性網膜症、色素性網膜炎、錐体杆体変性、ソースビー眼底変性症、視神経症、炎症性網膜疾患、糖尿病性網膜症、糖尿病黄斑症、網膜血管閉塞、未熟児網膜症、又は網膜損傷に関連する虚血再灌流、増殖性硝子体網膜症、網膜ジ

50

ストロフィー、遺伝性視神経症、ブドウ膜炎、網膜損傷、アルツハイマー病に関連する網膜障害、多発性硬化症に関連する網膜障害、パーキンソン病に関連する網膜障害、ウイルス感染に関連する網膜障害、光の過剰露出に関連する網膜障害、近視、及びA I D Sに関連する網膜障害から選択される。

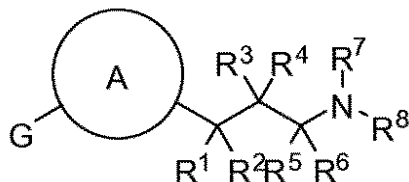
【 0 0 1 7 】

1つの実施形態は、レチノイドサイクルにおける発色団の流動 (f l u x) を調節するための方法を提供し、該方法は、式 (A) の化合物、その互変異性体、立体異性体、幾何異性体、或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又はN - オキシドを含む医薬組成物を被験体に投与する工程を含み：

【 0 0 1 8 】

10

【 化 5 】



式 (A)

【 0 0 1 9 】

式中、

20

環 A は、1, 3 - 二置換のヘテロ環から選択され；

G は - X - Y であり；

X は、- O - C (R ⁹) ₂ - 、 - O - C (= O) - 、 - S - C (R ⁹) ₂ - 、 - S (O) - C (R ⁹) ₂ - 、 - S (O) ₂ - C (R ⁹) ₂ - 、 - S O ₂ (N R ⁹) - 、 - N R ⁹ - C (R ⁹) ₂ - 、 - N R ⁹ - C (= O) - 、 - N R ⁹ - S (O) ₂ - 、 - C (R ⁹) ₂ - C (R ⁹) ₂ - 、 - C (= O) - C (R ⁹) ₂ - 、 - C (R ⁹) ₂ - C (= O) - 、 - C (R ⁹) = C (R ⁹) - 、 - C - C - 、 - C (= O) - N (R ⁹) - 、 - C (= O) - O - 、 - C (R ⁹) ₂ - O - 、及び - C (R ⁹) ₂ - N R ⁹ - から選択され；

Y は、C ₃ - C ₁₅ アルキル、カルボシクリル、カルボシクリルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、又はアラルキルから選択され；

30

R ¹ 及び R ² は各々、水素、ハロゲン、アルキル、フルオロアルキル、- O R ⁹、- N R ¹⁰ R ¹¹、又はカルボシクリルから独立して選択され；又は R ¹ と R ² はオキソを形成し；或いは随意に、R ¹ と R ³ は共に、二重結合を提供するため直接の結合を形成し；或いは随意に、R ¹ と R ³ は共に直接の結合を形成し、R ² と R ⁴ は共に、三重結合を提供するため直接の結合を形成し；

R ³ 及び R ⁴ は各々、水素、ハロゲン、C ₁ - C ₅ アルキル、フルオロアルキル、- O R ⁹、又は - N R ¹⁰ R ¹¹ から独立して選択され；又は R ³ と R ⁴ は共にオキソを形成し；

R ⁵ 及び R ⁶ は各々、水素、アルキル、アルケニル、フルオロアルキル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリル、又はC付加のヘテロシクリルから独立して選択され；又は R ⁵ 及び R ⁶ は、それらが付けられる炭素原子と共に、カルボシクリル又はヘテロシクリルを形成し；或いは、R ⁵ と R ⁶ は共にイミノを形成し；

40

R ⁷ 及び R ⁸ は各々、水素、アルキル、カルボシクリル、- C (= O) R ¹³、S O ₂ R ¹³、C O ₂ R ¹³、又はS O ₂ N R ¹⁰ R ¹¹ から独立して選択され；又は R ⁷ 及び R ⁸ は、それらが付けられる窒素原子と共に、N - ヘテロシクリルを形成し；

各 R ⁹ は独立して、水素又はアルキルであり；

各 R ¹⁰ 及び R ¹¹ は、水素、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、- C (= O) R ¹³、S O ₂ R ¹³、C O ₂ R ¹³、又はS O ₂ N R ¹⁰ R ¹¹ から独立して選択され；又は R ¹⁰ 及び R ¹¹ は、それらが付けられる窒素原子と共に、N - ヘテロシクリルを形成し；及び

50

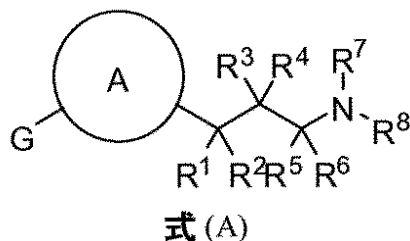
各 R^{1-3} は、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アリール、アラルキル、カルボシクリル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルから独立して選択される。

【0020】

1つの実施形態は、網膜の杆体視細胞の暗順応を阻害するための方法を提供し、該方法は、式(A)の化合物、その互変異性体、立体異性体、幾何異性体、或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又はN-オキシドを、網膜に接触させる工程を含み：

【0021】

【化6】



10

【0022】

式中、

環Aは、1, 3-二置換のヘテロ環から選択され；

Gは、-X-Yであり；

Xは、 $-O-C(R^9)_2-$ 、 $-O-C(=O)-$ 、 $-S-C(R^9)_2-$ 、 $-S(O)-C(R^9)_2-$ 、 $-S(O)_2-C(R^9)_2-$ 、 $-SO_2(NR^9)-$ 、 $-NR^9-C(R^9)_2-$ 、 $-NR^9-C(=O)-$ 、 $-NR^9-S(O)_2-$ 、 $-C(R^9)_2-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-C(R^9)_2-$ 、 $-C(R^9)_2-C(=O)-$ 、 $-C(R^9)=C(R^9)-$ 、 $-C-C-$ 、 $-C(=O)-N(R^9)-$ 、 $-C(=O)-O-$ 、 $-C(R^9)_2-O-$ 、及び $-C(R^9)_2-NR^9-$ から選択され；

20

Yは、 C_3-C_{15} アルキル、カルボシクリル、カルボシクリルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、又はアラルキルから選択され；

R^1 及び R^2 は各々、水素、ハロゲン、アルキル、フルオロアルキル、 $-OR^9$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、又はカルボシクリルから独立して選択され；又は R^1 と R^2 はオキシを形成し；或いは随意に、 R^1 と R^3 は共に、二重結合を提供するため直接の結合を形成し；或いは随意に、 R^1 と R^3 は共に直接の結合を形成し、 R^2 と R^4 は共に、三重結合を提供するため直接の結合を形成し；

30

R^3 及び R^4 は各々、水素、ハロゲン、 C_1-C_5 アルキル、フルオロアルキル、 $-OR^9$ 、又は $-NR^{10}R^{11}$ から独立して選択され；又は R^3 と R^4 は共にオキシを形成し；

R^5 及び R^6 は各々、水素、アルキル、アルケニル、フルオロアルキル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリル、又はC付加のヘテロシクリルから独立して選択され；又は R^5 及び R^6 は、それらが付けられる炭素原子と共に、カルボシクリル又はヘテロシクリルを形成し；或いは、 R^5 と R^6 は共にイミノを形成し；

R^7 及び R^8 は各々、水素、アルキル、カルボシクリル、 $-C(=O)R^{13}$ 、 SO_2R^{13} 、 CO_2R^{13} 、又は $SO_2NR^{10}R^{11}$ から独立して選択され；又は R^7 及び R^8 は、それらが付けられる窒素原子と共に、N-ヘテロシクリルを形成し；

40

各 R^9 は独立して、水素又はアルキルであり；

各 R^{10} 及び R^{11} は、水素、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、 $-C(=O)R^{13}$ 、 SO_2R^{13} 、 CO_2R^{13} 、又は $SO_2NR^{10}R^{11}$ から独立して選択され；又は R^{10} 及び R^{11} は、それらが付けられる窒素原子と共に、N-ヘテロシクリルを形成し；及び

各 R^{1-3} は、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アリール、アラルキル、カルボシクリル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルから独立して選択される。

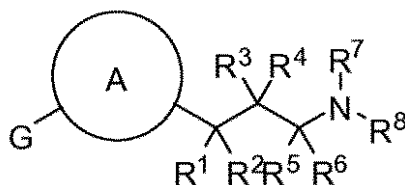
【0023】

50

1つの実施形態は、網膜の杆体視細胞におけるロドプシンの再生を阻害するための方法を提供し、該方法は、式(A)の化合物、その互変異性体、立体異性体、幾何異性体、或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又はN - オキシドを、網膜に接触させる工程を含み：

【0024】

【化7】



式(A)

10

【0025】

式中、

環Aは、1, 3 - 二置換のヘテロ環から選択され；

Gは - X - Yであり；

Xは、 $-O-C(R^9)_2-$ 、 $-O-C(=O)-$ 、 $-S-C(R^9)_2-$ 、 $-S(O)-C(R^9)_2-$ 、 $-S(O)_2-C(R^9)_2-$ 、 $-SO_2(NR^9)-$ 、 $-NR^9-C(R^9)_2-$ 、 $-NR^9-C(=O)-$ 、 $-NR^9-S(O)_2-$ 、 $-C(R^9)_2-C(=O)-$ 、 $-C(R^9)_2-C(=O)-C(R^9)_2-$ 、 $-C(R^9)_2-C(=O)-N(R^9)-$ 、 $-C(=O)-O-$ 、 $-C(R^9)_2-O-$ 、及び $-C(R^9)_2-NR^9-$ から選択され；

20

Yは、 C_3-C_{15} アルキル、カルボシクリル、カルボシクリルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、又はアラルキルから選択され；

R^1 及び R^2 は各々、水素、ハロゲン、アルキル、フルオロアルキル、 $-OR^9$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、又はカルボシクリルから独立して選択され；又は R^1 と R^2 はオキシを形成し；或いは随意に、 R^1 と R^3 は共に、二重結合を提供するため直接の結合を形成し；或いは随意に、 R^1 と R^3 は共に直接の結合を形成し、 R^2 と R^4 は共に、三重結合を提供するため直接の結合を形成し；

30

R^3 及び R^4 は各々、水素、ハロゲン、 C_1-C_5 アルキル、フルオロアルキル、 $-OR^9$ 、又は $-NR^{10}R^{11}$ から独立して選択され；又は R^3 と R^4 は共にオキシを形成し；

R^5 及び R^6 は各々、水素、アルキル、アルケニル、フルオロアルキル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリル、又はC付加のヘテロシクリルから独立して選択され；又は R^5 及び R^6 は、それらが付けられる炭素原子と共に、カルボシクリル又はヘテロシクリルを形成し；或いは、 R^5 と R^6 は共にイミノを形成し；

R^7 及び R^8 は各々、水素、アルキル、カルボシクリル、 $-C(=O)R^{13}$ 、 SO_2R^{13} 、 CO_2R^{13} 、又は $SO_2NR^{10}R^{11}$ から独立して選択され；又は R^7 及び R^8 は、それらが付けられる窒素原子と共に、N - ヘテロシクリルを形成し；

40

各 R^9 は独立して、水素又はアルキルであり；

各 R^{10} 及び R^{11} は、水素、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、 $-C(=O)R^{13}$ 、 SO_2R^{13} 、 CO_2R^{13} 、又は $SO_2NR^{10}R^{11}$ から独立して選択され；又は R^{10} 及び R^{11} は、それらが付けられる窒素原子と共に、N - ヘテロシクリルを形成し；及び

各 R^{13} は、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アリール、アラルキル、カルボシクリル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルから独立して選択される。

【0026】

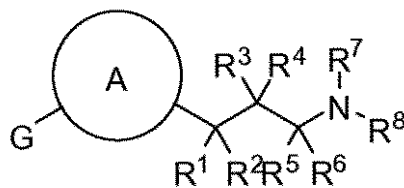
1つの実施形態は、被験体の眼における虚血を減少するための方法を提供し、該方法は、式(A)の化合物、その互変異性体、立体異性体、幾何異性体、或いは薬学的に許容可

50

能な溶媒和物、水和物、塩、又はN - オキシドを含む医薬組成物を被験体に投与する工程を含み：

【0027】

【化8】



式(A)

10

【0028】

式中、

環Aは、1, 3 - 二置換のヘテロ環から選択され；

Gは - X - Yであり；

Xは、 $-O-C(R^9)_2-$ 、 $-O-C(=O)-$ 、 $-S-C(R^9)_2-$ 、 $-S(O)-C(R^9)_2-$ 、 $-S(O)_2-C(R^9)_2-$ 、 $-SO_2(NR^9)-$ 、 $-NR^9-C(R^9)_2-$ 、 $-NR^9-C(=O)-$ 、 $-NR^9-S(O)_2-$ 、 $-C(R^9)_2-C(R^9)_2-$ 、 $-C(=O)-C(R^9)_2-$ 、 $-C(R^9)_2-C(=O)-$ 、 $-C(R^9)=C(R^9)-$ 、 $-C-C-$ 、 $-C(=O)-N(R^9)-$ 、 $-C(=O)-O-$ 、 $-C(R^9)_2-O-$ 、及び $-C(R^9)_2-NR^9-$ から選択され；

20

Yは、 C_3-C_{15} アルキル、カルボシクリル、カルボシクリルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、又はアラルキルから選択され；

R^1 及び R^2 は各々、水素、ハロゲン、アルキル、フルオロアルキル、 $-OR^9$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、又はカルボシクリルから独立して選択され；又は R^1 と R^2 はオキシを形成し；或いは随意に、 R^1 と R^3 は共に、二重結合を提供するため直接の結合を形成し；或いは随意に、 R^1 と R^3 は共に直接の結合を形成し、 R^2 と R^4 は共に、三重結合を提供するため直接の結合を形成し；

R^3 及び R^4 は各々、水素、ハロゲン、 C_1-C_5 アルキル、フルオロアルキル、 $-OR^9$ 、又は $-NR^{10}R^{11}$ から独立して選択され；又は R^3 と R^4 は共にオキシを形成し；

30

R^5 及び R^6 は各々、水素、アルキル、アルケニル、フルオロアルキル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリル、又はC付加のヘテロシクリルから独立して選択され；又は R^5 及び R^6 は、それらが付けられる炭素原子と共に、カルボシクリル又はヘテロシクリルを形成し；或いは、 R^5 と R^6 は共にイミノを形成し；

R^7 及び R^8 は各々、水素、アルキル、カルボシクリル、 $-C(=O)R^{13}$ 、 SO_2R^{13} 、 CO_2R^{13} 、又は $SO_2NR^{10}R^{11}$ から独立して選択され；又は R^7 及び R^8 は、それらが付けられる窒素原子と共に、N - ヘテロシクリルを形成し；

各 R^9 は独立して、水素又はアルキルであり；

各 R^{10} 及び R^{11} は、水素、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、 $-C(=O)R^{13}$ 、 SO_2R^{13} 、 CO_2R^{13} 、又は $SO_2NR^{10}R^{11}$ から独立して選択され；又は R^{10} 及び R^{11} は、それらが付けられる窒素原子と共に、N - ヘテロシクリルを形成し；及び

40

各 R^{13} は、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アリール、アラルキル、カルボシクリル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルから独立して選択される。

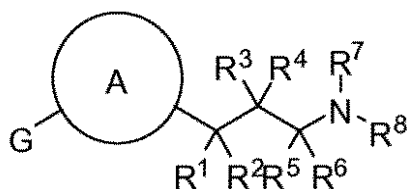
【0029】

1つの実施形態は、被験体の眼の網膜における新生血管形成を阻害するための方法を提供し、該方法は、式(A)の化合物、その互変異性体、立体異性体、幾何異性体、或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又はN - オキシドを含む医薬組成物を被験体に投与する工程を含み；

50

【 0 0 3 0 】

【 化 9 】



式 (A)

【 0 0 3 1 】

10

式中、

環 A は、1, 3 - 二置換のヘテロ環から選択され；

G は - X - Y であり；

X は、 $-O-C(R^9)_2-$ 、 $-O-C(=O)-$ 、 $-S-C(R^9)_2-$ 、 $-S(O)-C(R^9)_2-$ 、 $-S(O)_2-C(R^9)_2-$ 、 $-SO_2(NR^9)-$ 、 $-NR^9-C(R^9)_2-$ 、 $-NR^9-C(=O)-$ 、 $-NR^9-S(O)_2-$ 、 $-C(R^9)_2-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-C(R^9)_2-$ 、 $-C(R^9)_2-C(=O)-$ 、 $-C(R^9)=C(R^9)-$ 、 $-C-C-$ 、 $-C(=O)-N(R^9)-$ 、 $-C(=O)-O-$ 、 $-C(R^9)_2-O-$ 、及び $-C(R^9)_2-NR^9-$ から選択され；

Y は、 C_3-C_{15} アルキル、カルボシクリル、カルボシクリルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、又はアラルキルから選択され；

R^1 及び R^2 は各々、水素、ハロゲン、アルキル、フルオロアルキル、 $-OR^9$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、又はカルボシクリルから独立して選択され；又は R^1 と R^2 はオキソを形成し；或いは随意に、 R^1 と R^3 は共に、二重結合を提供するため直接の結合を形成し；或いは随意に、 R^1 と R^3 は共に直接の結合を形成し、 R^2 と R^4 は共に、三重結合を提供するため直接の結合を形成し；

R^3 及び R^4 は各々、水素、ハロゲン、 C_1-C_5 アルキル、フルオロアルキル、 $-OR^9$ 、又は $-NR^{10}R^{11}$ から独立して選択され；又は R^3 と R^4 は共にオキソを形成し；

R^5 及び R^6 は各々、水素、アルキル、アルケニル、フルオロアルキル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリル、又は C 付加のヘテロシクリルから独立して選択され；又は R^5 及び R^6 は、それらが付けられる炭素原子と共に、カルボシクリル又はヘテロシクリルを形成し；或いは、 R^5 と R^6 は共にイミノを形成し；

R^7 及び R^8 は各々、水素、アルキル、カルボシクリル、 $-C(=O)R^{13}$ 、 SO_2R^{13} 、 CO_2R^{13} 、又は $SO_2NR^{10}R^{11}$ から独立して選択され；又は R^7 及び R^8 は、それらが付けられる窒素原子と共に、N - ヘテロシクリルを形成し；

各 R^9 は独立して、水素又はアルキルであり；

各 R^{10} 及び R^{11} は、水素、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、 $-C(=O)R^{13}$ 、 SO_2R^{13} 、 CO_2R^{13} 、又は $SO_2NR^{10}R^{11}$ から独立して選択され；又は R^{10} 及び R^{11} は、それらが付けられる窒素原子と共に、N - ヘテロシクリルを形成し；及び

各 R^{13} は、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アリール、アラルキル、カルボシクリル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルから独立して選択される。

【 0 0 3 2 】

1 つの実施形態は、網膜における網膜細胞の変性を阻害するための方法を提供し、該方法は、式 (A) の化合物、その互変異性体、立体異性体、幾何異性体、或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又は N - オキシドを、網膜に接触させる工程を含み；

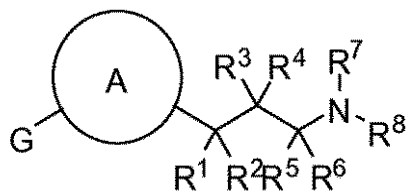
【 0 0 3 3 】

20

30

40

【化 10】



式 (A)

【0034】

式中、

10

環 A は、1, 3 - 二置換のヘテロ環から選択され；

G は - X - Y であり；

X は、 $-O-C(R^9)_2-$ 、 $-O-C(=O)-$ 、 $-S-C(R^9)_2-$ 、 $-S(O)-C(R^9)_2-$ 、 $-S(O)_2-C(R^9)_2-$ 、 $-SO_2(NR^9)-$ 、 $-NR^9-C(R^9)_2-$ 、 $-NR^9-C(=O)-$ 、 $-NR^9-S(O)_2-$ 、 $-C(R^9)_2-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-C(R^9)_2-$ 、 $-C(R^9)_2-C(=O)-$ 、 $-C(R^9)=C(R^9)-$ 、 $-C-C-$ 、 $-C(=O)-N(R^9)-$ 、 $-C(=O)-O-$ 、 $-C(R^9)_2-O-$ 、及び $-C(R^9)_2-NR^9-$ から選択され；

Y は、 C_3-C_{15} アルキル、カルボシクリル、カルボシクリルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、又はアラルキルから選択され；

20

R^1 及び R^2 は各々、水素、ハロゲン、アルキル、フルオロアルキル、 $-OR^9$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、又はカルボシクリルから独立して選択され；又は R^1 と R^2 はオキソを形成し；或いは随意に、 R^1 と R^3 は共に、二重結合を提供するため直接の結合を形成し；或いは随意に、 R^1 と R^3 は共に直接の結合を形成し、 R^2 と R^4 は共に、三重結合を提供するため直接の結合を形成し；

R^3 及び R^4 は各々、水素、ハロゲン、 C_1-C_5 アルキル、フルオロアルキル、 $-OR^9$ 、又は $-NR^{10}R^{11}$ から独立して選択され；又は R^3 と R^4 は共にオキソを形成し；

R^5 及び R^6 は各々、水素、アルキル、アルケニル、フルオロアルキル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリル、又は C 付加のヘテロシクリルから独立して選択され；又は R^5 及び R^6 は、それらが付けられる炭素原子と共に、カルボシクリル又はヘテロシクリルを形成し；或いは、 R^5 と R^6 は共にイミノを形成し；

30

R^7 及び R^8 は各々、水素、アルキル、カルボシクリル、 $-C(=O)R^{13}$ 、 SO_2R^{13} 、 CO_2R^{13} 、又は $SO_2NR^{10}R^{11}$ から独立して選択され；又は R^7 及び R^8 は、それらが付けられる窒素原子と共に、N - ヘテロシクリルを形成し；

各 R^9 は独立して、水素又はアルキルであり；

各 R^{10} 及び R^{11} は、水素、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、 $-C(=O)R^{13}$ 、 SO_2R^{13} 、 CO_2R^{13} 、又は $SO_2NR^{10}R^{11}$ から独立して選択され；又は R^{10} 及び R^{11} は、それらが付けられる窒素原子と共に、N - ヘテロシクリルを形成し；及び

40

各 R^{13} は、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アリール、アラルキル、カルボシクリル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルから独立して選択される。

【0035】

引用による組み込み

本明細書で言及される全ての刊行物、特許、及び特許出願は、あたかも個々の刊行物、特許、又は特許出願が引用によって組み込まれるよう具体的且つ個別に示されるかのよう、同じ程度まで引用により本明細書に組み込まれる。

【発明を実施するための形態】

【0036】

本明細書及び添付の請求項において使用されるように、単数形「a」、「an」、及び

50

「the」は、文脈が明確に別段に指定していない限り、複数の指示対象を含む。故に、例えば、「薬剤」への言及は、複数のそのような薬剤を含み、「細胞」への言及は、1以上の細胞（又は複数の細胞）、及び当業者に既知の同等物などへの言及を含む。範囲が、分子量などの物理的特性、又は化学式などの化学的特定について本明細書で使用されると、全ての範囲及びその中の特異的な実施形態の組み合わせ及びサブの組み合わせがすべて含まれるように意図される。用語「約」は、数又は数値域への言及が、言及される数又は数値域を意味する場合、実験的な可変性内の（又は統計的実験誤差内の）概算であり、故に、数又は数値域は、明示された数又は数値域の1%と15%の間で変わり得る。用語「含んでいる（comprising）」（並びに、「含む（comprise）」又は「含む（comprises）」、或いは「有しているhaving）」又は「含んでいる（including）」などの関連語）は、他の実施形態において、例えば、本明細書に記載される任意の合成物、組成物、方法、又はプロセスの実施形態などが、記載された特徴「から成る」又はそれら「から本質的に成る」場合があるものを除外するようには意図されない。

10

【0037】

定義

本明細書及び添付の請求項で使用されるように、次の用語は、以下に示される意味を有する。

【0038】

本明細書及び添付の請求項において使用されるように、単数形「a」、「an」、及び「the」は、文脈が明確に別段に指定していない限り、複数の指示対象を含む。故に、例えば、「化合物」への言及は、複数のそのような化合物を含み、「細胞」への言及は、1以上の細胞（又は複数の細胞）、及び当業者に既知の同等物などへの言及を含む。範囲が、分子量などの物理的特性、又は化学式などの化学的特定について本明細書で使用されると、全ての範囲及びその中の特異的な実施形態の組み合わせ及びサブ組み合わせがすべて含まれるように意図される。用語「約」は、数又は数値域への言及が、言及される数又は数値域を意味する場合、実験的な可変性内の（又は統計的実験誤差内の）概算であり、故に、数又は数値域は、明示された数又は数値域の1%と15%の間で変わり得る。用語「含んでいる（comprising）」（並びに、「含む（comprise）」又は「含む（comprises）」、或いは「有しているhaving）」又は「含んでいる（including）」などの関連語）は、他の実施形態において、例えば、本明細書に記載される任意の合成物、組成物、方法、又はプロセスの実施形態などが、記載された特徴「から成る」又はそれら「から本質的に成る」場合があるものを除外するようには意図されない。

20

30

【0039】

「アミノ」は -NH₂ ラジカルを指す。

【0040】

「シアノ」は -CN ラジカルを指す。

【0041】

「ニトロ」は -NO₂ ラジカルを指す。

40

【0042】

「オキサ」は -O- ラジカルを指す。

【0043】

「オキソ」は =O ラジカルを指す。

【0044】

「チオキソ」は =S ラジカルを指す。

【0045】

「イミノ」は =N-H ラジカルを指す。

【0046】

「ヒドラジノ」は =N-NH₂ ラジカルを指す。

50

【 0 0 4 7 】

「アルキル」は、単に炭素原子と水素原子から成る直鎖又は分枝鎖の炭化水素鎖ラジカルを指し、不飽和を含まず、1乃至15の炭素原子（例えば、 $C_1 - C_{15}$ アルキル）を有する。特定の実施形態において、アルキルは1～13の炭素原子（例えば $C_1 - C_{13}$ アルキル）を含む。特定の実施形態において、アルキルは1～8の炭素原子（例えば $C_1 - C_8$ アルキル）を含む。他の実施形態において、アルキルは1～5の炭素原子（例えば $C_1 - C_5$ アルキル）を含む。他の実施形態において、アルキルは1～4の炭素原子（例えば $C_1 - C_4$ アルキル）を含む。他の実施形態において、アルキルは1～3の炭素原子（例えば $C_1 - C_3$ アルキル）を含む。他の実施形態において、アルキルは1～2の炭素原子（例えば $C_1 - C_2$ アルキル）を含む。他の実施形態において、アルキルは1の炭素原子（例えば C_1 アルキル）を含む。他の実施形態において、アルキルは5～15の炭素原子（例えば $C_5 - C_{15}$ アルキル）を含む。他の実施形態において、アルキルは5～8の炭素原子（例えば $C_5 - C_8$ アルキル）を含む。他の実施形態において、アルキルは2～5の炭素原子（例えば $C_2 - C_5$ アルキル）を含む。他の実施形態において、アルキルは3～5の炭素原子（例えば $C_3 - C_5$ アルキル）を含む。他の実施形態において、アルキル基は、メチル（Me）、エチル（Et）、1-プロピル（n-プロピル）、1-メチルエチル（iso-プロピル）、1-ブチル（n-ブチル）、1-メチルプロピル（s-ブチル）、2-メチルプロピル（i-ブチル）、1,1-ジメチルエチル（t-ブチル）、又はn-ペンチルから選択される。アルキルは、単結合により分子の残りに付けられる。本明細書において具体的に別段の定めが無い限り、アルキル基は、以下の置換基の1以上によって随意に置換される：ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、チオキソ、トリメチルシラニル、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$ （tは1又は2である）、 $-S(O)_tOR^a$ （tは1又は2である）、及び $-S(O)_tN(R^a)_2$ （tは1又は2である）、ここで、各 R^a は独立して、水素、アルキル、フルオロアルキル、カルボシクリル、カルボシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、又はヘテロアリールアルキルである。

10

20

30

40

50

【 0 0 4 8 】

「アルケニル」は、単に炭素原子及び水素原子からなる直鎖又は分枝鎖の炭化水素鎖ラジカル基を指し、少なくとも1つの二重結合を含み、且つ2～12の炭素原子を有する。特定の実施形態において、アルケニルは2～8の炭素原子を含む。他の実施形態において、アルケニルは2～4の炭素原子を含む。アルケニルは、単結合、例えば、エテニル（即ちビニル）、prop-1-エニル（即ちアリル）、but-1-エニル、pent-1-エニル、penta-1,4-ジエニルなどにより、分子の残りに付けられる。本明細書において具体的に別段の定めが無い限り、アルケニル基は、以下の置換基の1以上によって随意に置換される：ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、チオキソ、トリメチルシラニル、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$ （tは1又は2である）、 $-S(O)_tOR^a$ （tは1又は2である）、及び $-S(O)_tN(R^a)_2$ （tは1又は2である）、ここで、各 R^a は独立して、水素、アルキル、フルオロアルキル、カルボシクリル、カルボシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、又はヘテロアリールアルキルである。

【 0 0 4 9 】

「アルキニル」は、単に炭素原子及び水素原子からなる直鎖又は分枝鎖の炭化水素鎖ラジカル基を指し、少なくとも1つの三重結合を含み、且つ2～12の炭素原子を有する。特定の実施形態において、アルキニルは2～8の炭素原子を含む。他の実施形態において、アルキニルは2～4の炭素原子を含む。アルキニルは、単結合、例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニルなどにより、分子の残りに付けられる。本

明細書において具体的に別段の定めが無い限り、アルキニル基は、以下の置換基の1以上によって随意に置換される：ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、チオキソ、トリメチルシラニル、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (t は1又は2である)、 $-S(O)_tOR^a$ (t は1又は2である)、及び $-S(O)_tN(R^a)_2$ (t は1又は2である)、ここで、各 R^a は独立して、水素、アルキル、フルオロアルキル、カルボシクリル、カルボシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、又はヘテロアリールアルキルである。

【0050】

「アルキレン」又は「アルキレン鎖」は、分子の残りをラジカル基に連結させる直鎖又は分子の二価炭化水素鎖を指し、単に炭素及び水素から成り、不飽和を含まず、1～12の炭素原子、例えば、メチレン、エチレン、プロピレン、 n -ブチレンなどを有する。アルキレン鎖は、単結合を介して分子の残りに、及び単結合を介してラジカル基に付けられる。幾つかの実施形態において、アルキレン鎖の分子の残り及びラジカル基への付着の点は、アルキレン鎖における1つの炭素を通じる。他の実施形態において、アルキレン鎖の分子の残り及びラジカル基への付着の点は、アルキレン鎖内の任意の2つの炭素を通じる。本明細書において具体的に別段の定めが無い限り、アルキレン鎖は、以下の置換基の1以上によって随意に置換される：ハロ、シアノ、ニトロ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、オキソ、チオキソ、トリメチルシラニル、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-N(R^a)COR^a$ 、 $-N(R^a)_tR^a$ (t は1又は2である)、 $-S(O)_tOR^a$ (t は1又は2である)、及び $-S(O)_tN(R^a)_2$ (t は1又は2である)、ここで、各 R^a は独立して、水素、アルキル、フルオロアルキル、カルボシクリル、カルボシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、又はヘテロアリールアルキルである。

【0051】

「アルケニレン」又は「アルケニレン鎖」は、分子の残りをラジカル基に連結させる直鎖又は分子の二価炭化水素鎖を指し、単に炭素及び水素から成り、少なくとも1つの二重結合を含み、且つ2～12の炭素原子、例えば、エテニレン、プロペニレン、 n -ブテニレンなどを有する。アルケニレン鎖は、二重結合又は単結合を介して分子の残りに、及び二重結合又は単結合を介してラジカル基に付けられる。幾つかの実施形態において、アルケニレン鎖の分子の残り及びラジカル基への付着の点は、1つの炭素を通じる。他の実施形態において、アルケニレン鎖の分子の残り及びラジカル基への付着の点は、鎖内の任意の2つの炭素を通じる。本明細書において具体的に別段の定めが無い限り、アルケニレン鎖は、以下の置換基の1以上によって随意に置換される：ハロ、シアノ、ニトロ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、オキソ、チオキソ、トリメチルシラニル、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-N(R^a)COR^a$ 、 $-N(R^a)_tR^a$ (t は1又は2である)、 $-S(O)_tOR^a$ (t は1又は2である)、及び $-S(O)_tN(R^a)_2$ (t は1又は2である)、ここで、各 R^a は独立して、水素、アルキル、フルオロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール(1以上のハロ基により随意に置換される)、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、又はヘテロアリールアルキルであり、ここで、上記置換基の各々は、別段の定めが無い限り置換されない。

【0052】

「アリール」は、環状の炭素原子から水素原子を取り除くことにより、芳香族単環式又は多環式の炭化水素環系から得られるラジカルを指す。芳香族単環式又は多環式の炭化水素環系は、6乃至18の炭素原子環から水素及び炭素のみを含み、ここで、系における環

10

20

30

40

50

の少なくとも1つは完全に不飽和であり、即ち、ヒュッケルの理論に従った環式の、非局在化 ($4n + 2$) - 電子系を含む。アリール基は、限定されないが、フェニル、フルオレニル、及びナフチルなどの基を含む。本明細書において具体的に別段の定めが無い限り、用語「アリール」又は接頭辞「ar-」（「アラルキル」におけるものなど）は、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、フルオロアルキル、シアノ、ニトロ、随意に置換したアリール、随意に置換したアラルキル、随意に置換したアラルケニル、随意に置換したアラルキニル、随意に置換したカルボサイクリ、随意に置換したカルボシクリルアルキル、随意に置換したヘテロシクリル、随意に置換したヘテロシクリルアルキル、随意に置換したヘテロアリール、随意に置換したヘテロアリールアルキル、 $-R^b - OR^a$ 、 $-R^b - OC(O) - R^a$ 、 $-R^b - N(R^a)_2$ 、 $-R^b - C(O)R^a$ 、 $-R^b - C(O)OR^a$ 、 $-R^b - C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b - O - R^c - C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b - N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-R^b - N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-R^b - N(R^a)S(O)_tR^a$ (t は1又は2である)、 $-R^b - S(O)_tOR^a$ (t は1又は2である)、及び $-R^b - S(O)_tN(R^a)_2$ (t は1又は2である)から独立して選択される1以上の置換基により随意に置換される、アリールラジカルを含むように意図され、ここで、各 R^a は独立して、水素、アルキル、フルオロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール（1以上のハロ基により随意に置換される）、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、又はヘテロアリールアルキルであり、各 R^b は独立して、直接の結合、或いは直鎖又は分枝鎖のアルキレン又はアルケニレン鎖であり、 R^c は直鎖又は分枝鎖のアルキレン又はアルケニレン鎖であり、ここで、上記置換基の各々は、別段の定めが無い限り置換されない。

【0053】

「アラルキル」は、式 $-R^c$ -アリールのラジカルを指し、ここで、 R^c は、例えばベンジル、ジフェニルメチルなど、上記に定義されるようなアルキレン鎖である。アラルキルラジカルは、アルキレン鎖部分、アルキレン鎖について上記に記載されるように、随意に置換される。アラルキルラジカルは、アリール部分、アリール基について上記に記載されるように、随意に置換される。

【0054】

「アラルケニル」は、式 $-R^d$ -アリールのラジカルを指し、ここで、 R^d は上記に定義されるようなアルケニレン鎖である。アラルケニルラジカルは、アリール基部分、アリール基について上記に記載されるように、随意に置換される。アラルケニルラジカルは、アルケニレン鎖部分、アルケニレン基について上記に定義されるように、随意に置換される。

【0055】

「アラルキニル」は、式 $-R^e$ -アリールのラジカルを指し、ここで、 R^e は上記に定義されるようなアルキニレン鎖である。アラルキニルラジカルは、アリール基部分、アリール基について上記に記載されるように、随意に置換される。アラルキニルラジカルは、アルキニレン鎖部分、アルキニレン鎖について上記に定義されるように、随意に置換される。

【0056】

「カルボシクリル」は、単に炭素原子及び水素原子からなる安定した非芳香族単環式又は多環式の炭化水素ラジカルを指し、これは、融合又は架橋した環系を含み、3～15の炭素原子を有する。特定の実施形態において、カルボシクリルは3～10の炭素原子を含む。他の実施形態において、カルボシクリルは5～7の炭素原子を含む。カルボシクリルは、単結合により分子の残りに付けられる。カルボシクリルは、飽和（即ち、単一のC-C結合のみを含む）、又は不飽和（即ち、1以上の二重結合又は三重結合を含む）である。完全に飽和したカルボシクリルラジカルも「シクロアルキル」と呼ばれる。単環式シクロアルキルの例は、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、及びシクロオクチルを含む。不飽和のカルボシクリルも「シクロアルケニル」と呼ばれる。単環式のシクロアルケニルの例は、例えば、シクロペンテニ

10

20

30

40

50

ル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、及びシクロオクテニルを含む。多環式のカルボシクリルラジカルは、例えば、アダマンチル、ノルボルニル（即ち、ビシクロ〔2・2・1〕ヘプタニル）、ノルボルネニル、デカリニル（decalinyl）、7,7-ジメチル-ビシクロ〔2・2・1〕ヘプタニルなどを含む。本明細書において具体的に他に明示されない限り、用語「カルボシクリル」は、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、フルオロアルキル、オキソ、チオキソ、シアノ、ニトロ、随意に置換したアリール、随意に置換したアラルキル、随意に置換したアラルケニル、随意に置換したアラルキニル、随意に置換したカルボシクリル、随意に置換したカルボシクリルアルキル、随意に置換したヘテロシクリル、随意に置換したヘテロシクリルアルキル、随意に置換したヘテロアリール、随意に置換したヘテロアリールアルキル、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-SR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ （ t は1又は2である）、 $-R^b-S(O)_tOR^a$ （ t は1又は2である）、及び $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ （ t は1又は2である）から独立して選択される1以上の置換基により随意に置換される、カルボシクリルラジカルを含むように意図され、ここで、各 R^a は独立して、水素、アルキル、フルオロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、又はヘテロアリールアルキルであり、各 R^b は独立して、直接の結合、或いは直鎖又は分枝鎖のアルキレン又はアルケニレン鎖であり、 R^c は直鎖又は分枝鎖のアルキレン又はアルケニレン鎖であり、ここで、上記置換基の各々は、別段の定めが無い限り置換されない。

10

20

【0057】

「カルボシクリル」は、式 $-R^c$ -カルボシクリルのラジカルを指し、ここで、 R^c は上記に定義されるようなアルキレン鎖である。アルキレン鎖及びカルボシクリルラジカルは、上記に定義されるように随意に置換される。

【0058】

「ハロ」又は「ハロゲン」は、ブロモ、クロロ、フルオロ、又はヨードの置換基を指す。

【0059】

「フルオロアルキル」は、上記に定義されるように、1以上のフルオロラジカルにより置換される、上記に定義されるようなアルキルラジカルを指し、例えば、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、2,2,2-トリフルオロエチル、1-フルオロメチル-2-フルオロエチルなどである。フルオロアルキルラジカルは、アルキル基について上記に定義されるように、随意に置換される。

30

【0060】

「ヘテロシクリル」は、窒素、酸素、及び硫黄から選択される2～12の炭素原子及び1～6のヘテロ原子を含む、安定した3～18員環の非芳香環ラジカルを指す。本明細書において具体的に別段の定めが無い限り、ヘテロシクリルラジカルは、単環式、二環式、三環式、又は四環式の環系であり、融合又は架橋した環系を含む。ヘテロシクリルラジカルにおけるヘテロ原子は随意に酸化する。1以上の窒素原子は、存在する場合、随意に4分割される。ヘテロシクリルラジカルは、部分的又は完全に飽和される。ヘテロシクリルは、環の任意の原子を介して分子の残りに付けられる。そのようなヘテロシクリルラジカルの例は、限定されないが、ジオキサニル、チエニル〔1,3〕ジチアニル、デカヒドロイソキノリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、イソチアゾリジニル、イソキサゾリジニル、モルホリニル、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロイソインドリル、2-オキソピペラジニル、2-オキソピペリジニル、2-オキソピロリジニル、オキサゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、4-ピペリジニル（piperidinyl）、ピロリジニル、ピラゾリジニル、キヌクリジニル、チアゾリジニル、テトラヒドロフラニル、トリチアニル、テトラヒドロピラニル、チオモルホリニル、チアモルホリニル、1-オキソ-チオモルホリニル、及び1,1-ジオキソ-チオモルホリニルを含む。本明細書に

40

50

において具体的に別段の定めが無い限り、用語「ヘテロシクリル」は、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、フルオロアルキル、オキソ、チオキソ、シアノ、ニトロ、随意に置換したアリール、随意に置換したアラルキル、随意に置換したアラルケニル、随意に置換したアラルキニル、随意に置換したカルボシクリル、随意に置換したカルボシクリルアルキル、随意に置換したヘテロシクリル、随意に置換したヘテロシクリルアルキル、随意に置換したヘテロアリール、随意に置換したヘテロアリールアルキル、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-SR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (t は1又は2である)、 $-R^b-S(O)_tOR^a$ (t は1又は2である)、及び $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (t は1又は2である)から選択される1以上の置換基により随意に置換される、上記に定義されるようなヘテロシクリルラジカルを含むように意図され、ここで、各 R^a は独立して、水素、アルキル、フルオロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、又はヘテロアリールアルキルであり、各 R^b は独立して、直接の結合、或いは直鎖又は分枝鎖のアルキレン又はアルケニレン鎖であり、 R^c は直鎖又は分枝鎖のアルキレン又はアルケニレン鎖であり、ここで、上記置換基の各々は、別段の定めが無い限り置換されない。

10

【0061】

「N - ヘテロシクリル」又は「N付加のヘテロシクリル」は、少なくとも1つの窒素を含む上記に定義されるようなヘテロシクリルラジカルを指し、ヘテロシクリルラジカル分子の残りへの付着点は、ヘテロシクリルラジカル窒素原子を介する。N - ヘテロシクリルラジカルは、ヘテロシクリルラジカルについて上記に記載されるように、随意に置換される。そのようなN - ヘテロシクリルラジカル例は、限定されないが、1 - モルホリニル、1 - ピペリジニル、1 - ピペラジニル、1 - ピロリジニル、ピラゾリジニル、イミダゾリニル、及びイミダゾリジニルを含む。

20

【0062】

「C - ヘテロシクリル」又は「C付加のヘテロシクリル」は、少なくとも1つのヘテロ原子を含む上記に記載されるようなヘテロシクリルラジカルを指し、ヘテロシクリルラジカル分子の残りへの付着点は、ヘテロシクリルラジカル炭素原子を介する。C - ヘテロシクリルラジカルは、ヘテロシクリルラジカルについて上記に記載されるように、随意に置換される。そのようなC - ヘテロシクリルラジカル例は、限定されないが、2 - モルホリニル、2 - 又は3 - 又は4 - ピペリジニル、2 - ピペラジニル、2 - 又は3 - ピロリジニルなどを含む。

30

【0063】

「ヘテロシクリルアルキル」は、式 $-R^c$ - ヘテロシクリルのラジカルを指し、ここで、 R^c は上記に定義されるようなアルキレン鎖である。ヘテロシクリルがヘテロシクリルを含む窒素である場合、ヘテロシクリルは、窒素原子にてアルキルラジカルに随意に付着する。ヘテロシクリルアルキルラジカルアルキレン鎖は、アルキレン鎖について上記に定義されるように、随意に置換される。ヘテロシクリルアルキルラジカルヘテロシクリル部分は、ヘテロシクリル基について上記に定義されるように、随意に置換される。

40

【0064】

「ヘテロアリール」は、窒素、酸素、及び硫黄から選択される2 ~ 17の炭素原子及び1 ~ 6のヘテロ原子を含む、3 ~ 18員環の芳香環ラジカルから得たラジカルを指す。本明細書に使用されるように、ヘテロアリールラジカルは、単環式、二環式、三環式、又は四環式の環系であり、ここで、環系における環の少なくとも1つは完全に不飽和であり、即ち、ヒュッケルの理論に従った環式の、非局在化($4n+2$) - 電子系を含む。ヘテロアリールは融合又は架橋した環系を含む。ヘテロアリールラジカルにおけるヘテロ原子は随意に酸化する。1以上の窒素原子は、存在する場合、随意に4分割される。ヘテロアリールは、環の任意の原子を介して分子の残りに付けられる。ヘテロアリールの例は、限

50

定されないが、アゼピニル、アクリジニル、ベンズイミダゾリル、ベンズインドリル、1, 3 - ベンゾジオキサソリル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾ [d] チアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾ [b] [1, 4] ジオキセピニル、ベンゾ [b] [1, 4] オキサジニル、1, 4 - ベンゾジオキサニル、ベンゾナフトフラニル、ベンズオキサゾリル、ベンゾジオキサソリル、ベンゾジオキサシニル、ベンゾピラニル、ベンゾピラニル、ベンゾフラニル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル (ベンゾチオフェニル)、ベンゾチエノ [3, 2 - d] ピリミジニル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾ [4, 6] イミダゾ [1, 2 - a] ピリジニル、カルバゾリル、シンノリニル、シクロペンタ [d] ピリミジニル、6, 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [4, 5] チエノ [2, 3 - d] ピリミジニル、5, 6 - ジヒドロベンゾ [h] キナゾリニル、5, 6 - ジヒドロベンゾ [h] シンノリニル、6, 7 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [6, 7] シクロヘプタ [1, 2 - c] ピリダジニル、ジベンゾフラニル、ジベンゾチオフェニル、フラニル、フラニル、フロ [3, 2 - c] ピリジニル、5, 6, 7, 8, 9, 10 - ヘキサヒドロシクロオクタ [d] ピリミジニル、5, 6, 7, 8, 9, 10 - ヘキサヒドロシクロオクタ [d] ピリダジニル、5, 6, 7, 8, 9, 10 - ヘキサヒドロシクロオクタ [d] ピリジニル、イソチアゾリル、イミダゾリル、インダゾリル、インドリル、インダゾリル、イソインドリル、インドリニル、イソインドリニル、イソキノリル、インドリジニル、イソキサゾリル、5, 8 - メタノ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキナゾリニル、ナフチリジニル、1, 6 - ナフチリジニル、オキサジアゾリル、2 - オキサアゼピニル、オキサゾリル、オキシラニル、5, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10, 10 a - オクタヒドロベンゾ [h] キナゾリニル、1 - フェニル - 1 H - ピロリル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、フタラジニル、プテリジニル、プリニル、ピロリル、ピラゾリル、ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジニル、ピリジニル、ピリド [3, 2 - d] ピリミジニル、ピリド [3, 4 - d] ピリミジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピロリル、キナゾリニル、キノキサリニル、キノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキナゾリニル、5, 6, 7, 8 - テトラヒドロベンゾ [4, 5] チエノ [2, 3 - d] ピリミジニル、6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [4, 5] チエノ [2, 3 - d] ピリミジニル、5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド [4, 5 - c] ピリダジニル、チアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、トリアジニル、チエノ [2, 3 - d] ピリミジニル、チエノ [3, 2 - d] ピリミジニル、チエノ [2, 3 - d] ピリジニル、及びチオフェニル (即ち、チエニル) を含む。本明細書において具体的に別段の定めが無い限り、用語「ヘテロアリール」は、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、フルオロアルキル、オキソ、ハロアルケニル、ハロアルキニル、オキソ、チオキソ、シアノ、ニトロ、随意に置換したアリール、随意に置換したアラルキル、随意に置換したアラルケニル、随意に置換したアラルキニル、随意に置換したカルボシクリル、随意に置換したカルボシクリルアルキル、随意に置換したヘテロシクリル、随意に置換したヘテロシクリルアルキル、随意に置換したヘテロアリール、随意に置換したヘテロアリールアルキル、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-SR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (t は 1 又は 2 である)、 $-R^b-S(O)_tOR^a$ (t は 1 又は 2 である)、及び $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (t は 1 又は 2 である) から選択される 1 以上の置換基により随意に置換される、上記に定義されるようなヘテロアリーラジカルを含むように意図され、ここで、各 R^a は独立して、水素、アルキル、フルオロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、又はヘテロアリールアルキルであり、各 R^b は独立して、直接の結合、或いは直鎖又は分枝鎖のアルキレン又はアルケニレン鎖であり、 R^c は直鎖又は分枝鎖のアルキレン又はアルケニレン鎖であり、ここで、上記置換基の各々は、別段の定めが無い限り置換されない。

10

20

30

40

50

【0065】

「N - ヘテロアリアル」は、少なくとも1つの窒素を含む上記に定義されるようなヘテロアリアルラジカルを指し、ヘテロアリアルラジカルの分子の残りへの付着点は、ヘテロアリアルラジカルの窒素原子を介する。N - ヘテロアリアルラジカルは、ヘテロアリアルラジカルについて上記に記載されるように、随意に置換される。

【0066】

「C - ヘテロアリアル」は、上記に記載されるようなヘテロアリアルラジカルを指し、ヘテロアリアルラジカルの分子の残りへの付着点は、ヘテロアリアルラジカルの炭素原子を介する。C - ヘテロアリアルラジカルは、ヘテロアリアルラジカルについて上記に記載されるように、随意に置換される。

10

【0067】

「ヘテロアリアルアルキル」は、式 - R^c - ヘテロアリアルラジカルを指し、ここで、R^c は上記に定義されるようなアルキレン鎖である。ヘテロアリアルがヘテロアリアルを含む窒素である場合、ヘテロアリアルは、窒素原子にてアルキルラジカルに随意に付着する。ヘテロアリアルアルキルラジカルのアルキレン鎖は、アルキレン鎖について上記に定義されるように、随意に置換される。ヘテロアリアルアルキルラジカルのヘテロアリアル部分は、ヘテロアリアル基について上記に定義されるように、随意に置換される。

【0068】

化合物、又はその薬学的に許容可能な塩は、幾つかの実施形態において、1以上の不斉中心を含み、故に、アミノ酸に関して(R) - 又は(S) - として、或いは(D) - 又は(L) - として、絶対立体化学の用語において定義される、エナンチオマー、ジアステレオマー、及び他の立体異性体を生じさせる。本明細書に記載される化合物がオレフィンの二重結合又は幾何学的な不斉の他の中心を含む場合、及び別段の定めが無い限り、化合物がE及びZの幾何異性体(例えば、シス又はトランス)の両方を含むことが意図される。同様に、全ての可能な異性体、同じくそれらのラセミ体及び光学的に純粋な形態、並びに全ての互変異性体も含まれるように意図される。

20

【0069】

「立体異性体」は、同じ結合によって結合される同じ原子で構成されるが、異なる三次元構造を有する化合物を指し、それは交換可能ではない。それ故、様々な立体異性体及びその混合物は「エナンチオマー」を含み、その分子が互いに重ねることのできない(non superimposable)鏡像である、2つの立体異性体を指すことが考慮される。

30

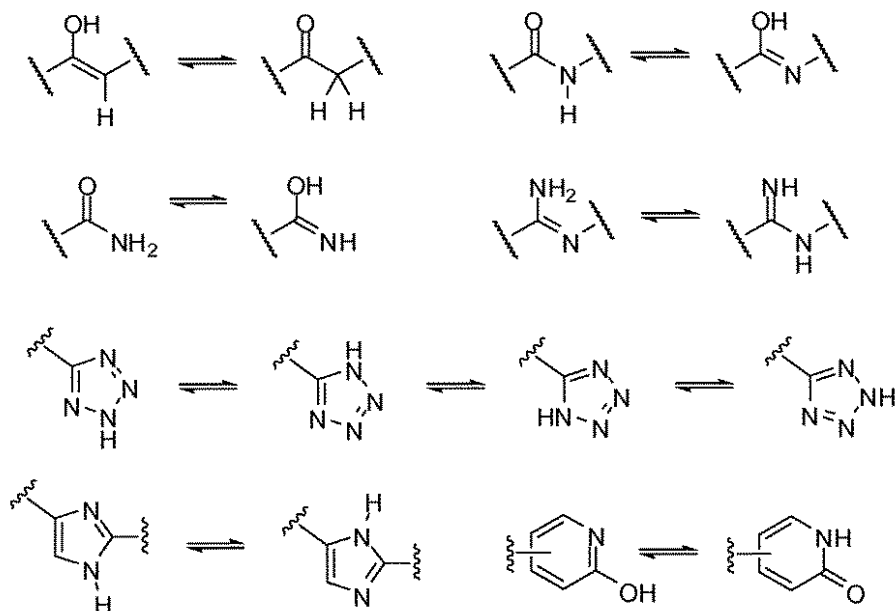
【0070】

本明細書で提示される化合物は、幾つかの実施形態において、互変異性体として存在する。「互変異性体」は、隣接した二重結合の異性化に付随する、分子の1つの原子から同じ分子の別の原子へのプロトン移動を指す。互変異性化が可能である配列を結合する際に、互変異性体の化学平衡が存在する。本明細書に開示される化合物の全ての互変異性体が考慮される。互変異性体の正確な比率は、温度、溶媒、及びpHを含む様々な因子に依存する。互変体の相互転換の幾つかの例は次のものを含む：

【0071】

40

【化 1 1】



10

【0072】

「随意の」又は「随意に」は、後に記載される事象又は状況が生じる又は生じない場合があり、この記載が、事象又は状況が生じる場合の例を含むことを意図する。例えば、「随意に置換したアリール」は、アリールラジカルが置換される又は置換されない場合があり、この記載が、置換されたアリールラジカル及び置換を有さないアリールラジカルの両方を含むことを意味する。

20

【0073】

「薬学的に許容可能な塩」は、酸性及び塩基性の両方の追加の塩を含む。本明細書に記載される、置換された複素環式アミン誘導体化合物の任意の1つの薬学的に許容可能な塩は、任意の及び全ての薬学的に適切な塩の形態を包含するように意図される。本明細書に記載される化合物の好ましい薬学的に許容可能な塩は、薬学的に許容可能な酸付加塩及び薬学的に許容可能な塩基付加塩である。

30

【0074】

「薬学的に許容可能な酸付加塩」は、遊離塩基の生物学的効果及び特性を保持する塩を指し、それは、生物学的に望ましくない又は他に望ましくないものであり、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、ヨウ化水素酸、フッ化水素酸、亜リン酸などの無機酸により形成される。また、脂肪族モノカルボン酸及びジカルボン酸、フェニル置換のアルカン酸、ヒドロキシアルカン酸、アルカン二酸 (alkanedioic acids)、芳香族酸、脂肪族及び芳香族スルホン酸などの有機酸により形成される塩も含まれ、例えば、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸などを

含む。典型的な塩は故に、硫酸塩、ピロ硫酸塩、重硫酸塩、亜硫酸塩、重亜硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、リン酸一水素、リン酸二水素、メタリン酸塩、ピロリン酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、プロピオン酸塩、カプリル酸塩、イソブチラート、シュウ酸塩、マロナート、コハク酸塩、スベリン酸塩、セバシン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、安息香酸塩、クロロベンゾエート、安息香酸メチル、ジニトロベンゾエート、フタラート、ベンゼンスルフォナート、トルエンスルフォナート、フェニルアセテート、クエン酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、メタンスルフォナートなどを含む。また、アルギン酸塩、グルコン酸塩、及びガラクトウロン酸塩などのアミノ酸の塩も考慮される (例えば、全体において引用により本明細書に組み込まれる、

「Berge S. M. et al., "Pharmaceutical Salt

40

50

s, " Journal of Pharmaceutical Science, 66: 1 - 19 (1997)」を参照)。塩基性化合物の酸付加塩は、当業者が精通する方法及び技術に従って塩を生成するために、遊離塩基形態を所望の酸の十分な量と接触させることにより、調製される。

【0075】

「薬学的に許容可能な塩基付加塩」は、遊離酸の生物学的効果及び特性を保持する塩を指し、それは、生物学的に望ましくない又は他に望ましくないものである。これらの塩は、無機塩基又は有機塩基の遊離酸への追加から調製される。薬学的に許容可能な塩基付加塩は、アルカリ及びアルカリ性土類金属又は有機アミンなどの、金属又はアミンにより形成される。無機塩基に由来する塩は、限定されないが、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、マンガン、アルミニウム塩などを含む。有機塩基由来の塩は、限定されないが、第一、第二、及び第三アミン、自然に生じる置換アミンを含む置換アミン、環状アミン及び塩基イオン交換樹脂、例えば、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、2 - ジメチルアミノエタノール、2 - ジエチルアミノエタノール、ジシクロヘキシルアミン、リジン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、プロカイン、クロロプロカイン、ヒドラバミン、コリン、ベタイン、エチレンジアニリン、N - メチルグルカミン、グルコサミン、メチルグルカミン、テオプロミン、プリン、ピペラジン、ペペリジン、N - エチルピペリジン、ポリアミン樹脂などの塩を含む。上述の Berge et al. を参照。

10

20

【0076】

「非レチノイド化合物」は、レチノイドでない任意の化合物を指す。レチノイドは、トリメチルシクロヘキセニル環、及び極の末端基で終了するポリエン鎖を持つジテルペン骨格を有する化合物である。レチノイドの例は、レチンアルデヒド及び誘導されたイミン/ヒドラジド/オキシム、レチノール及び任意の誘導されたエステル、レチニルアミン及び任意の誘導されたアミド、レチノイン酸及び任意の誘導されたエステル又はアミドを含む。幾つかの実施形態において、非レチノイド化合物は、内在的な環式基（例えば芳香族基）を随意に含む。

【0077】

本明細書で使用されるように、「処置」、「処置すること」、「軽減すること」、又は「寛解すること」は、本明細書で互換的に使用される。これらの用語は、限定されないが治療効果及び/又は予防的な効果を含む、有益な又は所望の結果を得るための方法を指す。「治療効果」は、処置されている根本的な障害の根絶又は寛解を意味する。また、治療効果は、患者が未だに根本的な障害による影響を受け得ることににもかかわらず、患者の改善が観察されるように、根本的な障害に関連した生理学的症状の1以上の根絶又は寛解により達成される。予防効果に関して、組成物は、疾患の診断が行われなくとも、特定の疾患を進行する危険のある患者に、又は、疾患の1以上の生理学的な症状を報告する患者に投与され得る。

30

【0078】

「プロドラッグ」は、生理学的条件下で、又はソルボリシスによって、本明細書に記載される生物活性化合物に変換され得る化合物を示すことを意味する。故に、用語「プロドラッグ」は、薬学的に許容可能な生物活性化合物の前駆物質を指す。プロドラッグは、被験体に投与される時は不活性であり得るが、例えば加水分解により、活性化合物にインビトロで変換される。プロドラッグ化合物は頻繁に、哺乳動物生物体における可溶性、組織的合成、又は遅延放出の利点を提供する（例えば、「Bundgaard, H., Design of Prodrugs (1985), pp. 79, 2124 (Elsevier, Amsterdam)」を参照)。

40

【0079】

プロドラッグの議論は、「Higuchi, T., et al., " Prodrugs as Novel Delivery Systems, " A.C.S.

50

Symposium Series, Vol. 14, and in Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987」にて提供され、その両方は引用により完全に本明細書に組み込まれる。

【0080】

用語「プロドラッグ」はまた、そのようなプロドラッグが哺乳動物被験体に投与される時、インビボで活性化化合物を放出する、任意の共有結合した担体を含むことも意味する。活性化化合物のプロドラッグは、本明細書に記載されるように、ルーチン操作又はインビボの何れかで、修飾物が親の活性化化合物に切断されるような方法で、活性化化合物に存在する官能基の修飾により調製され得る。プロドラッグは化合物を含み、ここで、ヒドロキシ、アミノ、又はメルカプト基は、活性化化合物のプロドラッグが哺乳動物被験体に投与される場合、遊離ヒドロキシ、遊離アミノ、又は遊離メルカプト基にそれぞれ切断される任意の基に結合される。プロドラッグの例は、限定されないが、活性化化合物におけるアルコール又はアミン官能基の酢酸塩、ギ酸塩、及び安息香酸塩の誘導体などを含む。

10

【0081】

加齢黄斑変性（AMD）は、アメリカ合衆国において1000万から1500万の間の患者に影響を及ぼし、世界中の高齢人口における失明の主な原因である。AMDは中心視覚に影響し、斑と呼ばれる網膜の中央部位における光受容細胞の損失を引き起こす。黄斑変性は2つのタイプに分類することができる：乾季型及び湿潤型。乾季型は湿潤型より一般的である；加齢黄斑変性患者の約90%は乾季型と診断される。疾患の湿潤型及び地図状萎縮は、乾季型AMDの最終段階の表現型であり、最も重篤な視力喪失を引き起こす。湿潤型AMDを進行する全ての患者は、以前に長期間、乾季型AMDを進行したと考えられる。AMDの正確な原因は未知である。AMDの乾季型は、黄斑の網膜色素上皮における色素の析出に関連する、黄斑の組織の老衰及び菲薄化から生じ得る。湿潤型AMDにおいて、新たな血管は、網膜下で増殖し、瘢痕組織を形成し、出血し、液体を漏らす。重なる網膜は激しく損傷を受け、中心視覚において「盲目の」領域を作る場合がある。

20

【0082】

AMDの乾季型を有している患者の大部分のため、効果的な処置は未だに利用可能ではない。AMDの乾季型がAMDの湿潤型の進行に先行するため、乾季型AMDにおける疾患進行を防ぐ又は遅らせる治療的介入は、AMDの乾季型を持つ患者に恩恵を与え、AMDの湿潤型の発生を減少させ得る。

30

【0083】

患者によって認識される視覚の衰退、又はルーチンの眼の診断中に眼科医によって検知される特性は、AMDの第1指標であり得る。「結晶腔」の形成、又は斑の網膜色素上皮下の膜質のデブリは頻繁に、AMDが進行している第1身体的徴候である。遅発性症状は、直線状の認識された変形を含み、進行した場合には、暗くて不明瞭な領域、又は損失した視覚を有する領域が視心に現われる；及び/又は、色覚異常が存在し得る。

【0084】

遺伝的に関連した黄斑変性の異なる形態はまた、より若い患者に生じ得る。他の黄斑症において、その疾患における要因は、遺伝性、栄養上、外傷性、感染、又は他の生態学の要因である。

40

【0085】

緑内障は、通常兆候がない、ゆっくりと進行する視野損失を引き起こす、疾患の群について説明するために使用される広義語である。症状の欠如は、疾患の末期までの緑内障の診断の遅れに通じ得る。緑内障の流行は、アメリカ合衆国で220万であると推測され、盲目の約120,000のケースが疾病に起因する。疾患は、日本で特に流行し、400万の事例が報告された。世界の大半において、処置は、アメリカ合衆国と日本ではあまり利用可能なものではなく、故に緑内障は、世界中の盲目の主要原因として位置付けられる。緑内障で苦しんだ被験体が盲目にならなくても、被験体の視覚は大抵著しく損なわれる

50

。

【0086】

緑内障における周辺視野の進行性の損失は、網膜における神経節細胞の死滅によって引き起こされる。神経節細胞は、脳に眼を接続する投射神経細胞の特定の型である。緑内障には通常、眼内圧の増加が付随する。現在の処置は、眼内圧を低下させる薬物の使用を含む；しかし、眼内圧を低下させる現代の方法は、疾患進行を完全に止めるにはしばしば不十分である。神経節細胞は圧力に敏感であると考えられ、眼内圧の低下前に恒久的な変性を被る場合がある。正常眼圧緑内障の症例の増加は、神経節細胞が、眼内圧における増加を観察することなく変性する場合に観察される。現在の緑内障薬物は眼内圧を処置するだけであり、神経節細胞の変性を防ぐ又は逆転する効果がない。

10

【0087】

最近の報告は、緑内障が、明確に網膜神経細胞に影響することを除き、脳におけるアルツハイマー病とパーキンソン病に類似する、神経変性疾患であることを示唆する。眼の網膜神経細胞は、脳の間脳神経細胞から生じる。網膜神経細胞は大抵誤って、脳の一部でないと考えられるが、網膜細胞は、光を感知する細胞からの信号を解釈する中枢神経系の重要な構成要素である。

【0088】

アルツハイマー病 (AD) は、高齢者の中の痴呆の最も共通する型である。痴呆は、日周活動を行なう人の能力にひどく影響を及ぼす脳障害である。アルツハイマー病は、アメリカ合衆国だけで400万の人々に影響を及ぼす疾患である。それは、記憶及び他の精神機能に不可欠な脳の領域における神経細胞の損失を特徴とする。現在利用可能な薬物は、比較的限りのある期間でAD症状を寛解することができるが、疾患を治療し、又は精神機能における進行性の衰退を完全に止める薬物は利用可能でない。最近の研究は、ニューロン又は神経細胞を支持するグリア細胞がADに悩む人における異常を有し得ることを示唆するが、ADの原因は未知のままである。ADを持つ個体は、緑内障と加齢黄斑変性の発生率がより高いと思われ、これは、類似の病因が眼と脳のこれらの神経変性疾患の基礎となり得ることを示す。(「Giasson et al., Free Radic. Biol. Med. 32:1264-75 (2002); Johnson et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 99:11830-35 (2002); Dentchev et al., Mol. Vis. 9:184-90 (2003)」を参照)。

20

30

【0089】

神経細胞死は、これら疾患の病状の基礎となる。あいにく、網膜の神経細胞の細胞生存 (特に、光受容細胞生存) を増強する組成物及び方法は、ほとんど発見されていない。必要性はそれ故、病因において初期の又は関連する要素として神経細胞死を有する多くの網膜の疾患及び障害の処置及び予防に使用され得る組成物を、同定且つ開発するために存在する。

【0090】

脊椎動物の光受容細胞において、光子の発光は、11-シス-レチニリデン発色団のオール-トランス-レチニリデンへの異性化、及び視覚のオプシン受容体からの脱共役を引き起こす。この光異性化は、オプシンの構造変化を引き起こし、次々に、光形質導入と称される反応の生化学的な鎖を発生させる (Filipek et al., Annu. Rev. Physiol. 65:851-79 (2003))。視覚色素の再生は、発色団が、レチノイド (視覚) サイクルと称されるプロセスにおいて、変換されて11-シス-配置に戻ることを必要とする (例えば、「McBee et al., Prog. Retin. Eye Res. 20:469-52 (2001)」を参照)。最初に、発色団はオプシンから放出され、レチノールデヒドロゲナーゼによって光受容体が減少させられる。生成物、オール-トランス-レチノールは、レチノソーム (retinosomes) として知られる細胞下構造における不溶性の脂肪酸エステル形態で、隣接した網膜色素上皮 (RPE) に閉じ込められる (Imanishi et al.,

40

50

, J. Cell Biol. 164:373-87 (2004))。

【0091】

スタルガルト病 (Allikmets et al., Nat. Genet. 15:236-46 (1997)) において、フリッパーゼとして作用する、ABCR輸送体における突然変異に関係する疾患、オール-トランス-レチナールの蓄積は、網膜色素上皮細胞に対して有毒であり、進行性の網膜変性及び結果的に視力喪失を引き起こす、リポフスチン色素、A2Eの形成が原因となる場合がある (Mata et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 97:7154-59 (2000); Weng et al., Cell 98:13-23 (1999))。レチノールデヒドロゲナーゼの阻害剤、13-シス-RA (イソトレチノイン、Accutane (登録商標)、ロッシュ) による患者の処置は、A2Eの形成を予防及び遅くし、且つ通常の視角を維持する予防的特性を有し得る治療と見なされた (Radu et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 100:4742-47 (2003))。13-シス-RAは、11-シス-RdHの阻害により、11-シス-レチナールの合成を遅くするために使用されたが (Law et al., Biochem. Biophys. Res. Commun. 161:825-9 (1989))、その使用も、有意な夜盲症に関係し得る。他には、13-シスRAが、RPE65、眼における異性化法に不可欠なタンパク質を結合することにより発色団の再生を防ぐために機能することが提唱された (Golllapalli et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 101:10030-35 (2004))。Golllapalliらは、13-シス-RAが、A2Eの形成を遮断したことを報告し、この処置が、リポフスチン蓄積を阻害し得る、故に、網膜色素に関連するリポフスチン蓄積に関係するスタルガルト病又は加齢黄斑変性における視力喪失の何れかの発症を遅らせ得ることを示唆した。しかし、レチノイドサイクルの遮断及びリガンド非結合のオプシンは、より重度の結果及び患者の予後の悪化をもたらし得る (例えば、「Van Hooser et al., J. Biol. Chem. 277:19173-82 (2002); Woodruff et al., Nat. Genet. 35:158-164 (2003)」を参照)。発色団の形成の欠損は、進行性の網膜変性に通じ得、且つ、誕生の直後の子に影響する非常に珍しい遺伝疾病であるレーベル先天黒内障 (LCA) に類似する表現型をもたらし得る。

【0092】

置換された複素環式アミン誘導体化合物

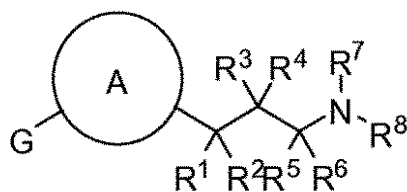
レチノイドサイクルの異性化工程を阻害する、置換された複素環式アミン誘導体化合物が、本明細書に記載される。これら化合物、及びこれらの化合物を含む組成物は、網膜細胞の悪化を阻害する、又は網膜細胞生存を増強するのに役立つ。それ故、本明細書に記載される化合物は、加齢性黄斑変性及びスタルガルト病などの網膜の疾患又は障害を含む、眼の疾患及び障害を処置するのに役立つ。

【0093】

1つの実施形態は、式(A)の化合物、又はその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又はN-オキシドを提供し：

【0094】

【化12】



式(A)

【0095】

10

20

30

40

50

式中、

環 A は、1, 3 - 二置換のヘテロ環から選択され；

G は - X - Y であり；

X は、 $-O-C(R^9)_2-$ 、 $-O-C(=O)-$ 、 $-S-C(R^9)_2-$ 、 $-S(O)-C(R^9)_2-$ 、 $-S(O)_2-C(R^9)_2-$ 、 $-SO_2(NR^9)-$ 、 $-NR^9-C(R^9)_2-$ 、 $-NR^9-C(=O)-$ 、 $-NR^9-S(O)_2-$ 、 $-C(R^9)_2-C(R^9)_2-$ 、 $-C(=O)-C(R^9)_2-$ 、 $-C(R^9)_2-C(=O)-$ 、 $-C(R^9)=C(R^9)-$ 、 $-C-C-$ 、 $-C(=O)-N(R^9)-$ 、 $-C(=O)-O-$ 、 $-C(R^9)_2-O-$ 、及び $-C(R^9)_2-NR^9-$ から選択され；

Y は、 C_3-C_{15} アルキル、カルボシクリル、カルボシクリルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、又はアラルキルから選択され；

R^1 及び R^2 は各々、水素、ハロゲン、アルキル、フルオロアルキル、 $-OR^9$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、又はカルボシクリルから独立して選択され；又は R^1 と R^2 はオキソを形成し；或いは随意に、 R^1 と R^3 は共に、二重結合を提供するため直接の結合を形成し；或いは随意に、 R^1 と R^3 は共に直接の結合を形成し、 R^2 と R^4 は共に、三重結合を提供するため直接の結合を形成し；

R^3 及び R^4 は各々、水素、ハロゲン、 C_1-C_5 アルキル、フルオロアルキル、 $-OR^9$ 、又は $-NR^{10}R^{11}$ から独立して選択され；又は R^3 と R^4 は共にオキソを形成し；

R^5 及び R^6 は各々、水素、アルキル、アルケニル、フルオロアルキル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリル、又は C 付加のヘテロシクリルから独立して選択され；又は R^5 及び R^6 は、それらが付けられる炭素原子と共に、カルボシクリル又はヘテロシクリルを形成し；或いは、 R^5 と R^6 は共にイミノを形成し；

R^7 及び R^8 は各々、水素、アルキル、カルボシクリル、 $-C(=O)R^{13}$ 、 SO_2R^{13} 、 CO_2R^{13} 、又は $SO_2NR^{10}R^{11}$ から独立して選択され；又は R^7 及び R^8 は、それらが付けられる窒素原子と共に、N - ヘテロシクリルを形成し；

各 R^9 は独立して、水素又はアルキルであり；

各 R^{10} 及び R^{11} は、水素、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、 $-C(=O)R^{13}$ 、 SO_2R^{13} 、 CO_2R^{13} 、又は $SO_2NR^{10}R^{11}$ から独立して選択され；又は R^{10} 及び R^{11} は、それらが付けられる窒素原子と共に、N - ヘテロシクリルを形成し；及び

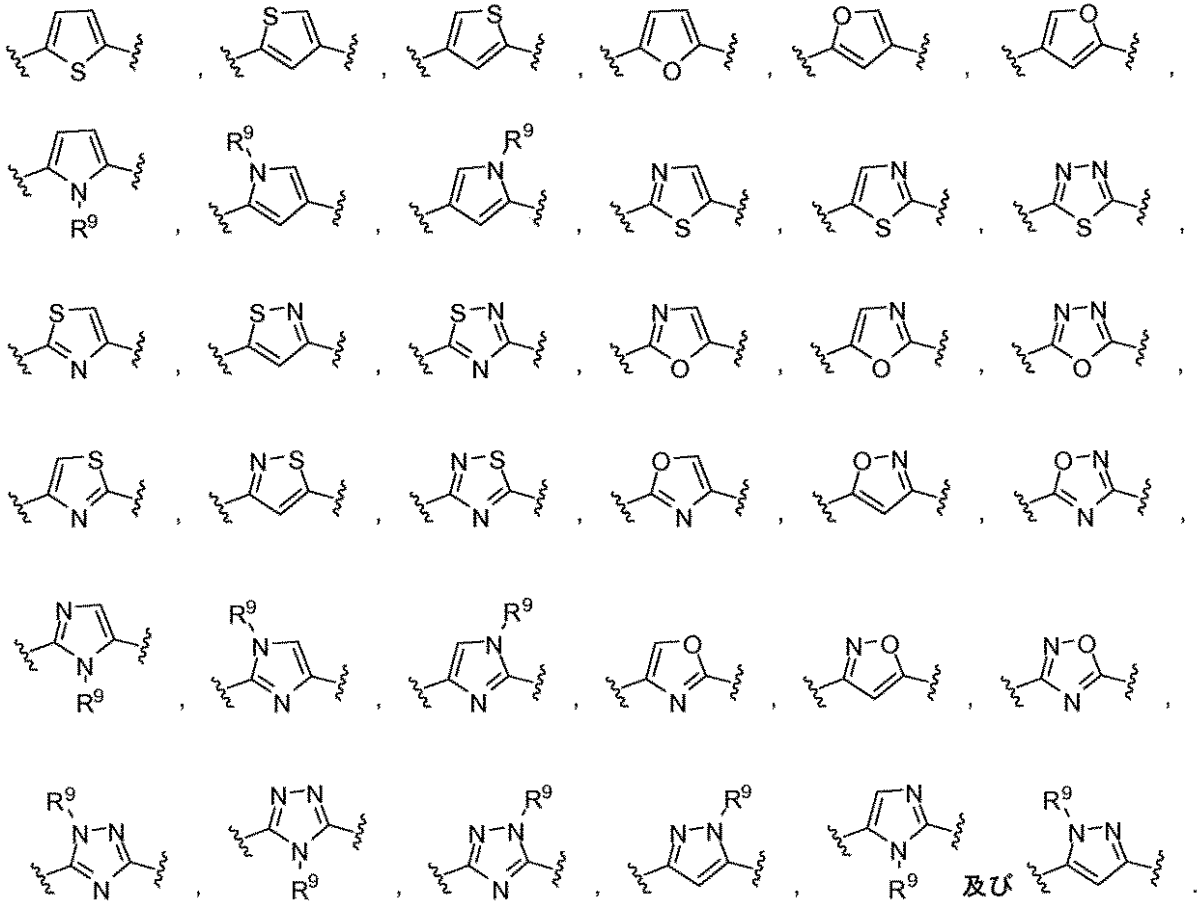
各 R^{13} は、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アリール、アラルキル、カルボシクリル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルから独立して選択される。

【0096】

実施形態の何れか及び全てに関して、置換基は、記載した代替物のサブセットの中から選択され得る。例えば、幾つかの実施形態において、式 (A) の化合物、又はその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又は N - オキシドが提供され、環 A は次のものから選択される：

【0097】

【化 1 3】



10

20

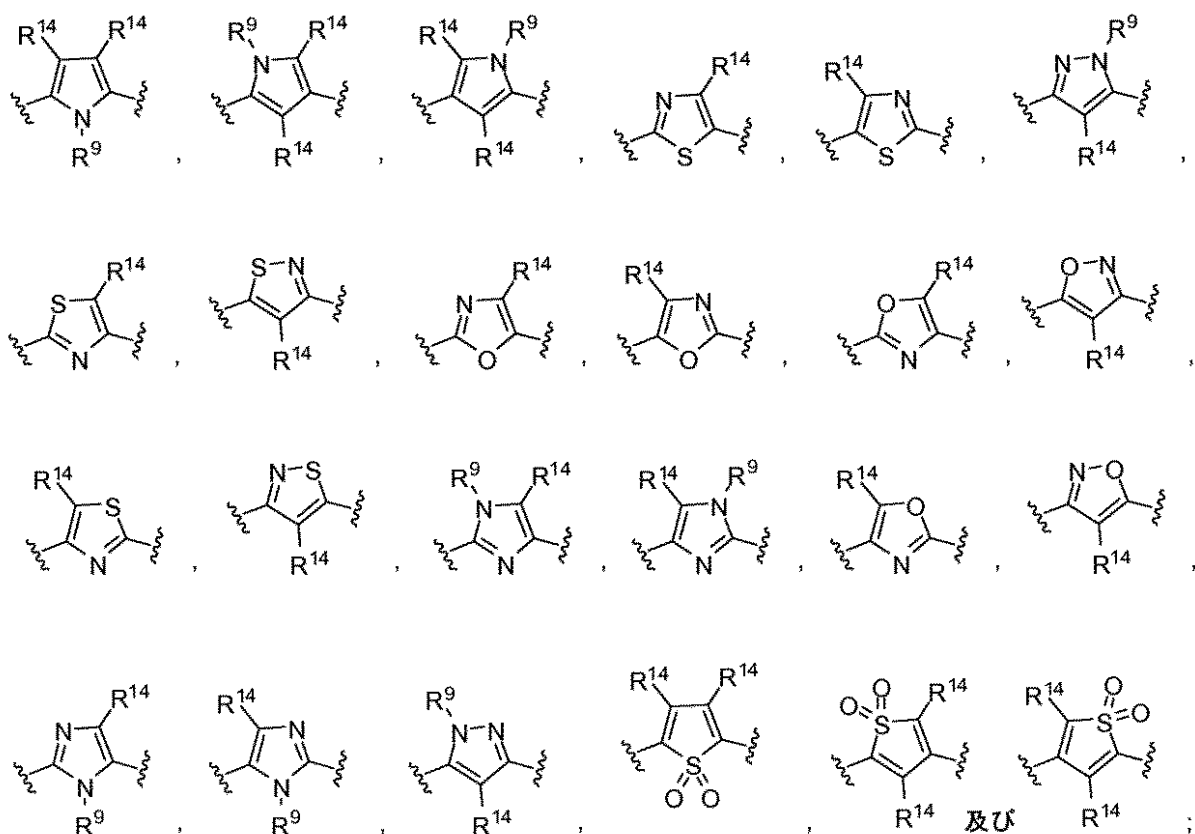
【0098】

別の実施形態は、式(A)の化合物、又はその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又はN-オキシドを提供し、環Aは次のものから選択され：

30

【0099】

【化 1 4】



10

20

【0100】

各 R^{14} は、水素、ハロゲン、 OR^9 、アルキル、又はフルオロアルキルから独立して選択される。

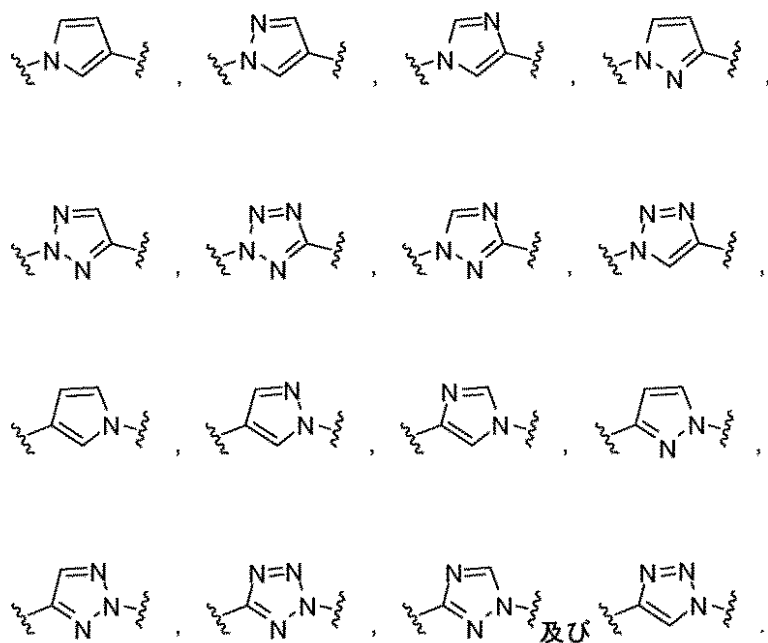
【0101】

別の実施形態は、式(A)の化合物、又はその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又はN-オキシドを提供し、環Aは次のものから選択される：

30

【0102】

【化 1 5】



40

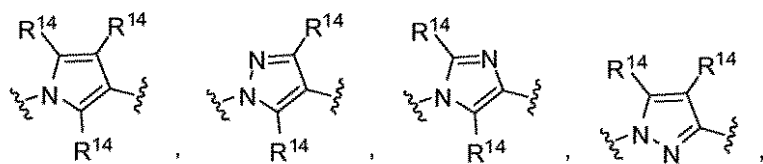
50

【 0 1 0 3 】

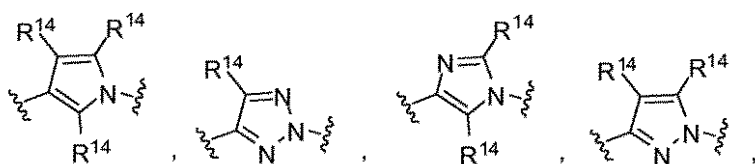
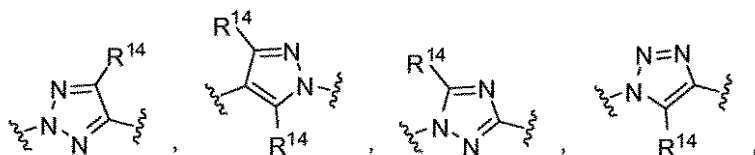
別の実施形態は、式（A）の化合物、又はその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又はN - オキシドを提供し、環Aは次のものから選択され：

【 0 1 0 4 】

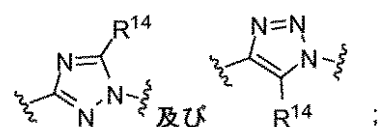
【 化 1 6 】



10



20



【 0 1 0 5 】

各 R^{14} は、水素、ハロゲン、 OR^9 、アルキル、又はフルオロアルキルから独立して選択される。

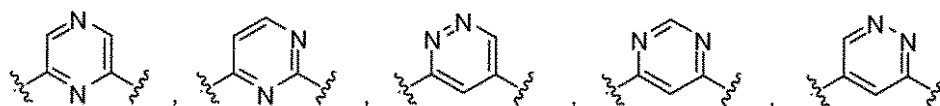
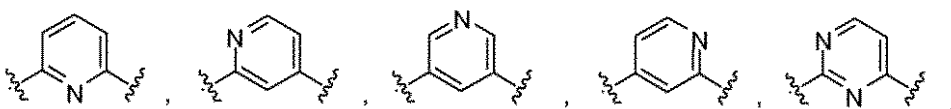
【 0 1 0 6 】

30

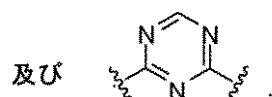
別の実施形態は、式（A）の化合物、又はその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又はN - オキシドを提供し、環Aは次のものから選択される：

【 0 1 0 7 】

【 化 1 7 】



40



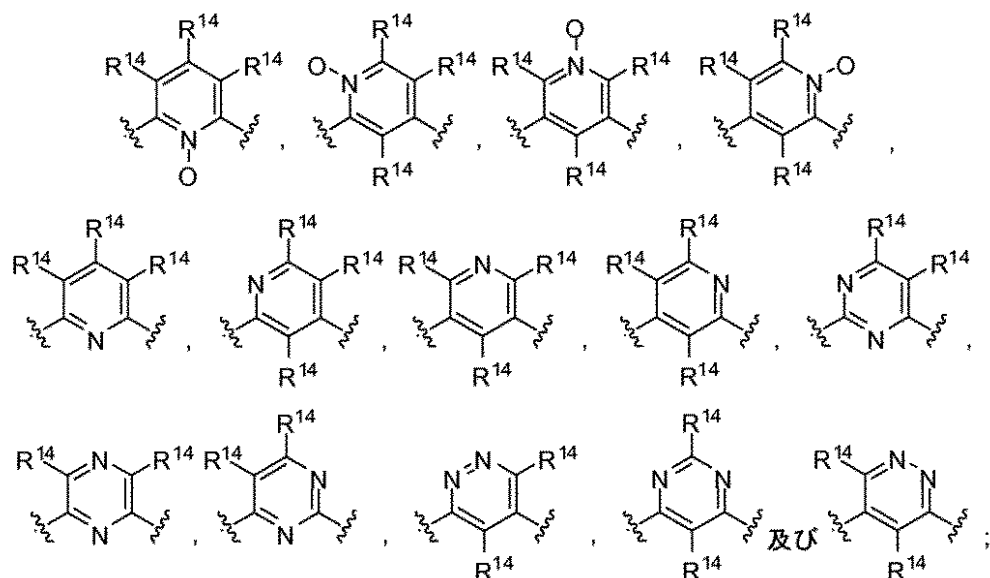
【 0 1 0 8 】

別の実施形態は、式（A）の化合物、又はその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又はN - オキシドを提供し、環Aは次のものから選択され：

50

【 0 1 0 9 】

【 化 1 8 】



10

【 0 1 1 0 】

各 R¹⁴ は、水素、ハロゲン、OR⁹、アルキル、又はフルオロアルキルから独立して選

20

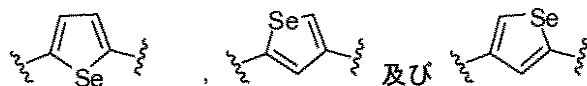
択される。

【 0 1 1 1 】

別の実施形態は、式 (A) の化合物、又はその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又は N - オキシドを提供し、環 A は次のものから選択される：

【 0 1 1 2 】

【 化 1 9 】



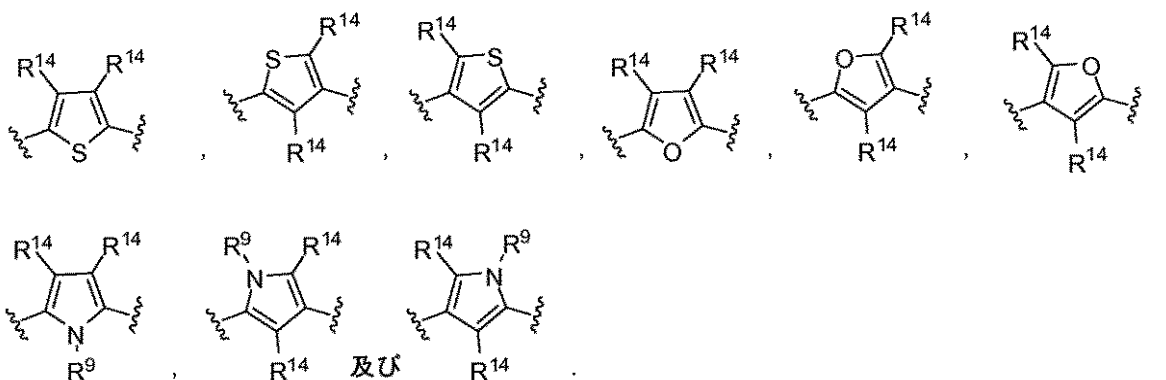
30

【 0 1 1 3 】

別の実施形態は、式 (A) の化合物、又はその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又は N - オキシドを提供し、環 A は次のものから選択される：

【 0 1 1 4 】

【 化 2 0 】



40

【 0 1 1 5 】

別の実施形態は、式 (A) の化合物、又はその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、




50

【 0 1 1 6 】

Chemical structures 1-6 are shown, representing various heterocyclic systems with substituents R^{14} and wavy lines indicating attachment points.


別の実施形態は、式 (A) の化合物、又はその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又は N - オキシドを提供し、環 A は次のものから選択される：

【化 2-2】



 及び
 

別の実施形態は、式 (A) の化合物、又はその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又は N - オキシドを提供し、環 A は次のものから選択される：

【化 2 3】



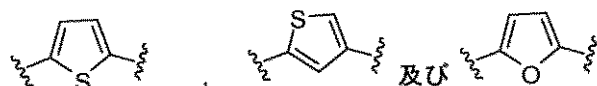
The figure displays four chemical structures of pyridine rings, each with substituents R^{14} and wavy lines indicating attachment points. The structures are separated by commas, and the text "及及び" (and) is placed between the third and fourth structures.

- Structure 1: A pyridine ring with R^{14} at positions 2, 4, and 6. Wavy lines are at positions 3 and 5.
- Structure 2: A pyridine ring with R^{14} at positions 2, 4, and 6. Wavy lines are at positions 3 and 5.
- Structure 3: A pyridine ring with R^{14} at positions 2, 4, and 6. Wavy lines are at positions 3 and 5.
- Structure 4: A pyridine ring with R^{14} at positions 2, 4, and 6. Wavy lines are at positions 3 and 5.

別の実施形態は、式 (A) の化合物、又はその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又は N - オキシドを提供し、環 A は次のものから選択される：

【 0 1 2 2 】

【化 2 4】



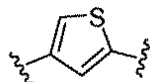
【0 1 2 3】

実施形態の何れか及び全てに関して、置換基は、記載した代替物のサブセットの中から選択され得る。例えば、1つの実施形態において、式(A)の化合物、又はその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又はN - オキシドが提供され、環Aは次のものである：

【0 1 2 4】

10

【化 2 5】



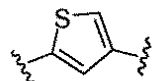
【0 1 2 5】

別の実施形態は、式(A)の化合物、又はその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又はN - オキシドを提供し、環Aは次のものである：

【0 1 2 6】

【化 2 6】

20



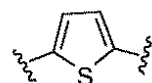
【0 1 2 7】

別の実施形態は、式(A)の化合物、又はその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又はN - オキシドを提供し、環Aは次のものである：

【0 1 2 8】

【化 2 7】

30



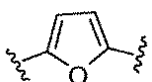
【0 1 2 9】

別の実施形態は、式(A)の化合物、又はその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又はN - オキシドを提供し、環Aは次のものである：

【0 1 3 0】

【化 2 8】

40

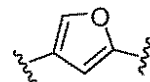


【0 1 3 1】

別の実施形態は、式(A)の化合物、又はその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又はN - オキシドを提供し、環Aは次のものである：

【0 1 3 2】

【化 2 9】



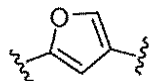
50

【 0 1 3 3 】

別の実施形態は、式（A）の化合物、又はその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又はN - オキシドを提供し、環Aは次のものである：

【 0 1 3 4 】

【 化 3 0 】



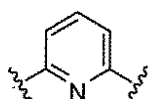
【 0 1 3 5 】

10

別の実施形態は、式（A）の化合物、又はその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又はN - オキシドを提供し、環Aは次のものである：

【 0 1 3 6 】

【 化 3 1 】



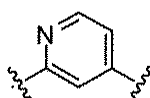
【 0 1 3 7 】

20

別の実施形態は、式（A）の化合物、又はその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又はN - オキシドを提供し、環Aは次のものである：

【 0 1 3 8 】

【 化 3 2 】



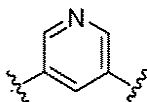
【 0 1 3 9 】

30

別の実施形態は、式（A）の化合物、又はその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又はN - オキシドを提供し、環Aは次のものである：

【 0 1 4 0 】

【 化 3 3 】



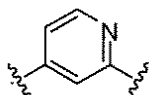
【 0 1 4 1 】

40

別の実施形態は、式（A）の化合物、又はその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又はN - オキシドを提供し、環Aは次のものである：

【 0 1 4 2 】

【 化 3 4 】



【 0 1 4 3 】

実施形態の何れか及び全てに関して、置換基は、記載した代替物のサブセットの中から

50

選択され得る。例えば、幾つかの実施形態において、式 (A) の化合物、又はその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又は N - オキシドが提供され、Y は、アルキル、カルボシクリル、又はヘテロシクリルである。

【0144】

別の実施形態は、式 (A) の化合物、又はその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又は N - オキシドを提供し、Y は、アルキル、カルボシクリル、又はヘテロシクリルである。

【0145】

別の実施形態は、式 (A) の化合物、又はその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又は N - オキシドを提供し、Y は - C (R¹⁶) (R¹⁷) (R¹⁸) であり；

R¹⁶ 及び R¹⁷ は各々、水素、C₁ - C₁₃ アルキル、ハロ、又はフルオロアルキルから独立して選択され；又は R¹⁶ 及び R¹⁷ は、それらが付けられる炭素と共に、カルボシクリル又はヘテロシクリルを形成し；及び

R¹⁸ は、水素、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、又はフルオロアルキルから選択される。

【0146】

別の実施形態は、式 (A) の化合物、又はその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又は N - オキシドを提供し、R¹⁶ 及び R¹⁷ は、それらが付けられる炭素と共に、カルボシクリル又はヘテロシクリルを形成する。

【0147】

別の実施形態は、式 (A) の化合物、又はその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又は N - オキシドを提供し、R¹⁶ 及び R¹⁷ は、それらが付けられる炭素と共に、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、又はシクロオクチルを形成し、R¹⁸ は水素又はヒドロキシである。

【0148】

別の実施形態は、式 (A) の化合物、又はその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又は N - オキシドを提供し、R¹⁶ 及び R¹⁷ は、それらが付けられる炭素と共に、シクロペンチル、シクロヘキシル、又はシクロヘプチルを形成し、R¹⁸ は水素又はヒドロキシである。

【0149】

別の実施形態は、式 (A) の化合物、又はその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又は N - オキシドを提供し、R¹⁶ 及び R¹⁷ は、C₁ - C₁₃ アルキルから独立して選択され；及び R¹⁸ は水素、ヒドロキシ、又はアルコキシである。

【0150】

別の実施形態は、式 (A) の化合物、又はその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又は N - オキシドを提供し、ここで、X は、- O - C (R⁹)₂、- S (O)₂ - C (R⁹)₂ -、- SO₂ (NR⁹) -、- NR⁹ - C (R⁹)₂ -、- NR⁹ - C (=O) -、及び - NR⁹ - S (O)₂ - から選択される。

【0151】

別の実施形態は、式 (A) の化合物、又はその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又は N - オキシドを提供し、ここで、X は、- C (R⁹)₂ - C (R⁹)₂ -、- C (R⁹) = C (R⁹) -、- C - C -、- C (=O) - N (R⁹) -、- C (R⁹)₂ - O -、及び - C (R⁹)₂ - NR⁹ - から選択される。

10

20

30

40

50

【 0 1 5 2 】

別の実施形態は、式 (A) の化合物、又はその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、
 或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又は N - オキシドを提供し、X は - O
 - C (R ⁹) ₂ - 、又は - C (R ⁹) ₂ - C (R ⁹) ₂ - から選択される。

【 0 1 5 3 】

別の実施形態は、式 (A) の化合物、又はその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、
 或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又は N - オキシドを提供し、X は - C
 (R ⁹) ₂ - C (R ⁹) ₂ - である。

【 0 1 5 4 】

別の実施形態は、式 (A) の化合物、又はその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、
 或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又は N - オキシドを提供し、X は - O
 C (R ⁹) ₂ - である。

10

【 0 1 5 5 】

実施形態の何れか及び全てに関して、置換基は、記載した代替物のサブセットの中から
 選択され得る。例えば、幾つかの実施形態において、式 (A) の化合物、又はその互変異
 性体、立体異性体、幾何異性体、或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又は
 N - オキシドが提供され、R ³ 及び R ⁴ の両方は水素である。

【 0 1 5 6 】

別の実施形態は、式 (A) の化合物、又はその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、
 或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又は N - オキシドを提供し、R ⁵ 及び
 R ⁶ の両方は水素である。

20

【 0 1 5 7 】

別の実施形態は、式 (A) の化合物、又はその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、
 或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又は N - オキシドを提供し、R ³ 、 R
⁴ 、 R ⁵ 、及び R ⁶ は水素である。

【 0 1 5 8 】

別の実施形態は、式 (A) の化合物、又はその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、
 或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又は N - オキシドを提供し、R ¹ 及び
 R ² の両方は水素である。

30

【 0 1 5 9 】

別の実施形態は、式 (A) の化合物、又はその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、
 或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又は N - オキシドを提供し、R ¹ は水
 素であり、R ² は - OH である。

【 0 1 6 0 】

別の実施形態は、式 (A) の化合物、又はその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、
 或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又は N - オキシドを提供し、R ¹ 及び
 R ² は共にオキソを形成する。

【 0 1 6 1 】

別の実施形態は、式 (A) の化合物、又はその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、
 或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又は N - オキシドを提供し、R ⁷ 及び
 R ⁸ の両方は水素である。

40

【 0 1 6 2 】

別の実施形態は、式 (A) の化合物、又はその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、
 或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又は N - オキシドを提供し、R ⁷ は水
 素であり、R ⁸ は - C (= O) R ^{1 3} 又は C O ₂ R ^{1 3} である。

【 0 1 6 3 】

別の実施形態は、式 (A) の化合物、又はその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、
 或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又は N - オキシドを提供し、R ^{1 3} は
 アルキルである。

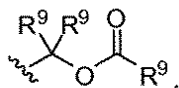
【 0 1 6 4 】

50

別の実施形態は、式 (A) の化合物、又はその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又は N - オキシドを提供し、 R^8 は CO_2R^{13} であり、 R^{13} は以下の式である。

【0165】

【化35】



【0166】

様々な可変性のための上述の基の任意の組み合わせが、本明細書で考慮される。本明細書を通じて、基とその置換基は、安定した部分と化合物を提供するため当業者によって選択される。

10

【0167】

実施形態の何れか及び全てに関して、置換基は、記載した代替物のサブセットの中から選択され得る。例えば、幾つかの実施形態において、式 (A) の化合物、又はその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又は N - オキシドが提供され、ここで、Y は $-C(R^{16})(R^{17})(R^{18})$ であり；

R^{16} 及び R^{17} は各々、水素、 $C_1 - C_{13}$ アルキル、ハロ、又はフルオロアルキルから独立して選択され；又は R^{16} 及び R^{17} は、それらが付けられる炭素と共に、カルボシクリル又はヘテロシクリルを形成し；

20

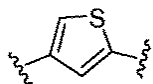
R^{18} は、水素、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、又はフルオロアルキルから選択され；

X は、 $-O-C(R^9)_2-$ 、又は $-C(R^9)_2-C(R^9)_2-$ から選択され；及び

環 A は以下の式である：

【0168】

【化36】



30

【0169】

別の実施形態は、式 (A) の化合物、又はその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又は N - オキシドを提供し、Y は $-C(R^{16})(R^{17})(R^{18})$ であり；

R^{16} 及び R^{17} は各々、水素、 $C_1 - C_{13}$ アルキル、ハロ、又はフルオロアルキルから独立して選択され；又は R^{16} 及び R^{17} は、それらが付けられる炭素と共に、カルボシクリル又はヘテロシクリルを形成し；

R^{18} は、水素、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、又はフルオロアルキルから選択され；

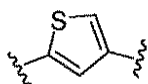
40

X は、 $-O-C(R^9)_2-$ 、又は $-C(R^9)_2-C(R^9)_2-$ から選択され；及び

環 A は以下の式である：

【0170】

【化37】



【0171】

50

別の実施形態は、式(A)の化合物、又はその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、
或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又はN-オキシドを提供し、Yは - C
(R¹⁶)(R¹⁷)(R¹⁸)であり；

R¹⁶及びR¹⁷は各々、水素、C₁-C₁₃アルキル、ハロ、又はフルオロアルキル
から独立して選択され；又はR¹⁶及びR¹⁷は、それらが付けられる炭素と共に、カル
ボシクリル又はヘテロシクリルを形成し；

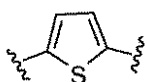
R¹⁸は、水素、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、又はフルオロアルキルか
ら選択され；

Xは、-O-C(R⁹)₂-、又は-C(R⁹)₂-C(R⁹)₂-から選択され；及
び

環Aは以下の式である：

【0172】

【化38】



【0173】

別の実施形態は、式(A)の化合物、又はその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、
或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又はN-オキシドを提供し、Yは - C
(R¹⁶)(R¹⁷)(R¹⁸)であり；

R¹⁶及びR¹⁷は各々、水素、C₁-C₁₃アルキル、ハロ、又はフルオロアルキル
から独立して選択され；又はR¹⁶及びR¹⁷は、それらが付けられる炭素と共に、カル
ボシクリル又はヘテロシクリルを形成し；

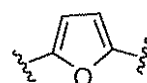
R¹⁸は、水素、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、又はフルオロアルキルか
ら選択され；

Xは、-O-C(R⁹)₂-、又は-C(R⁹)₂-C(R⁹)₂-から選択され；及
び

環Aは以下の式である：

【0174】

【化39】



【0175】

別の実施形態は、式(A)の化合物、又はその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、
或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又はN-オキシドを提供し、Yは - C
(R¹⁶)(R¹⁷)(R¹⁸)であり；

R¹⁶及びR¹⁷は各々、水素、C₁-C₁₃アルキル、ハロ、又はフルオロアルキル
から独立して選択され；又はR¹⁶及びR¹⁷は、それらが付けられる炭素と共に、カル
ボシクリル又はヘテロシクリルを形成し；

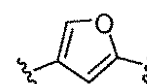
R¹⁸は、水素、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、又はフルオロアルキルか
ら選択され；

Xは、-O-C(R⁹)₂-、又は-C(R⁹)₂-C(R⁹)₂-から選択され；及
び

環Aは以下の式である：

【0176】

【化40】



10

20

30

40

50

【 0 1 7 7 】

別の実施形態は、式 (A) の化合物、又はその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又は N - オキシドを提供し、Y は - C (R ^{1 6}) (R ^{1 7}) (R ^{1 8}) であり；

R ^{1 6} 及び R ^{1 7} は各々、水素、C ₁ - C ₁₃ アルキル、ハロ、又はフルオロアルキルから独立して選択され；又は R ^{1 6} 及び R ^{1 7} は、それらが付けられる炭素と共に、カルボシクリル又はヘテロシクリルを形成し；

R ^{1 8} は、水素、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、又はフルオロアルキルから選択され；

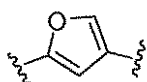
X は、- O - C (R ⁹) ₂ -、又は - C (R ⁹) ₂ - C (R ⁹) ₂ - から選択され；及
び

10

環 A は以下の式である：

【 0 1 7 8 】

【 化 4 1 】



【 0 1 7 9 】

別の実施形態は、式 (A) の化合物、又はその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又は N - オキシドを提供し、Y は - C (R ^{1 6}) (R ^{1 7}) (R ^{1 8}) であり；

20

R ^{1 6} 及び R ^{1 7} は各々、水素、C ₁ - C ₁₃ アルキル、ハロ、又はフルオロアルキルから独立して選択され；又は R ^{1 6} 及び R ^{1 7} は、それらが付けられる炭素と共に、カルボシクリル又はヘテロシクリルを形成し；

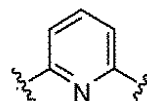
R ^{1 8} は、水素、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、又はフルオロアルキルから選択され；

X は、- O - C (R ⁹) ₂ -、又は - C (R ⁹) ₂ - C (R ⁹) ₂ - から選択され；及
び

環 A は以下の式である：

【 0 1 8 0 】

【 化 4 2 】



【 0 1 8 1 】

別の実施形態は、式 (A) の化合物、又はその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又は N - オキシドを提供し、Y は - C (R ^{1 6}) (R ^{1 7}) (R ^{1 8}) であり；

40

R ^{1 6} 及び R ^{1 7} は各々、水素、C ₁ - C ₁₃ アルキル、ハロ、又はフルオロアルキルから独立して選択され；又は R ^{1 6} 及び R ^{1 7} は、それらが付けられる炭素と共に、カルボシクリル又はヘテロシクリルを形成し；

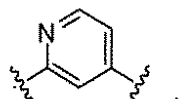
R ^{1 8} は、水素、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、又はフルオロアルキルから選択され；

X は、- O - C (R ⁹) ₂ -、又は - C (R ⁹) ₂ - C (R ⁹) ₂ - から選択され；及
び

環 A は以下の式である：

【 0 1 8 2 】

【化 4 3】



【0183】

別の実施形態は、式(A)の化合物、又はその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又はN - オキシドを提供し、Yは - C(R¹⁶)(R¹⁷)(R¹⁸)であり；

R¹⁶及びR¹⁷は各々、水素、C₁ - C₁₃アルキル、ハロ、又はフルオロアルキルから独立して選択され；又はR¹⁶及びR¹⁷は、それらが付けられる炭素と共に、カルボシクリル又はヘテロシクリルを形成し；

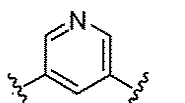
R¹⁸は、水素、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、又はフルオロアルキルから選択され；

Xは、- O - C(R⁹)₂ -、又は - C(R⁹)₂ - C(R⁹)₂ - から選択され；及び

環Aは以下の式である：

【0184】

【化 4 4】



【0185】

別の実施形態は、式(A)の化合物、又はその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又はN - オキシドを提供し、Yは - C(R¹⁶)(R¹⁷)(R¹⁸)であり；

R¹⁶及びR¹⁷は各々、水素、C₁ - C₁₃アルキル、ハロ、又はフルオロアルキルから独立して選択され；又はR¹⁶及びR¹⁷は、それらが付けられる炭素と共に、カルボシクリル又はヘテロシクリルを形成し；

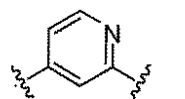
R¹⁸は、水素、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、又はフルオロアルキルから選択され；

Xは、- O - C(R⁹)₂ -、又は - C(R⁹)₂ - C(R⁹)₂ - から選択され；及び

環Aは以下の式である：

【0186】

【化 4 5】



【0187】

実施形態の何れか及び全てに関して、置換基は、記載した代替物のサブセットの中から選択され得る。例えば、幾つかの実施形態において、式(A)の化合物、又はその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又はN - オキシドが提供され、ここで、

R¹は水素であり、R²は - OHであり、R³、R⁴、R⁵、及びR⁶は水素であり；

Yは - C(R¹⁶)(R¹⁷)(R¹⁸)であり；

R¹⁶及びR¹⁷は各々、水素、C₁ - C₁₃アルキル、ハロ、又はフルオロアルキルから独立して選択され；又はR¹⁶及びR¹⁷は、それらが付けられる炭素と共に、カル

ボシクリル又はヘテロシクリルを形成し；

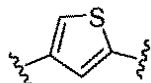
R^{18} は、水素、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、又はフルオロアルキルから選択され；

X は、 $-O-C(R^9)_2-$ 、又は $-C(R^9)_2-C(R^9)_2-$ から選択され；及び

環 A は以下の式である：

【0188】

【化46】



10

【0189】

別の実施形態は、式(A)の化合物、又はその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又はN-オキシドを提供し、ここで、

R^1 は水素であり、 R^2 は $-OH$ であり、 R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 は水素であり；

Y は $-C(R^{16})(R^{17})(R^{18})$ であり；

R^{16} 及び R^{17} は各々、水素、 C_1-C_{13} アルキル、ハロ、又はフルオロアルキルから独立して選択され；又は R^{16} 及び R^{17} は、それらが付けられる炭素と共に、カルボシクリル又はヘテロシクリルを形成し；

20

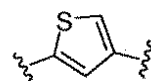
R^{18} は、水素、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、又はフルオロアルキルから選択され；

X は、 $-O-C(R^9)_2-$ 、又は $-C(R^9)_2-C(R^9)_2-$ から選択され；及び

環 A は以下の式である：

【0190】

【化47】



30

【0191】

別の実施形態は、式(A)の化合物、又はその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又はN-オキシドを提供し、ここで、

R^1 は水素であり、 R^2 は $-OH$ であり、 R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 は水素であり；

Y は $-C(R^{16})(R^{17})(R^{18})$ であり；

R^{16} 及び R^{17} は各々、水素、 C_1-C_{13} アルキル、ハロ、又はフルオロアルキルから独立して選択され；又は R^{16} 及び R^{17} は、それらが付けられる炭素と共に、カルボシクリル又はヘテロシクリルを形成し；

R^{18} は、水素、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、又はフルオロアルキルから選択され；

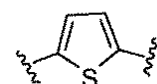
40

X は、 $-O-C(R^9)_2-$ 、又は $-C(R^9)_2-C(R^9)_2-$ から選択され；及び

環 A は以下の式である：

【0192】

【化48】



【0193】

50

別の実施形態は、式(A)の化合物、又はその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、
 或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又はN-オキシドを提供し、ここで、
 R^1 は水素であり、 R^2 は -OH であり、 R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 は水素であり；
 Y は $-C(R^{16})(R^{17})(R^{18})$ であり；

R^{16} 及び R^{17} は各々、水素、 $C_1 - C_{13}$ アルキル、ハロ、又はフルオロアルキル
 から独立して選択され；又は R^{16} 及び R^{17} は、それらが付けられる炭素と共に、カル
 ボシクリル又はヘテロシクリルを形成し；

R^{18} は、水素、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、又はフルオロアルキルか
 ら選択され；

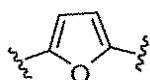
X は、 $-O-C(R^9)_2-$ 、又は $-C(R^9)_2-C(R^9)_2-$ から選択され；及
 び

10

環 A は以下の式である：

【0194】

【化49】



【0195】

別の実施形態は、式(A)の化合物、又はその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、
 或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又はN-オキシドを提供し、ここで、
 R^1 は水素であり、 R^2 は -OH であり、 R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 は水素であり；
 Y は $-C(R^{16})(R^{17})(R^{18})$ であり；

20

R^{16} 及び R^{17} は各々、水素、 $C_1 - C_{13}$ アルキル、ハロ、又はフルオロアルキル
 から独立して選択され；又は R^{16} 及び R^{17} は、それらが付けられる炭素と共に、カル
 ボシクリル又はヘテロシクリルを形成し；

R^{18} は、水素、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、又はフルオロアルキルか
 ら選択され；

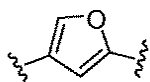
X は、 $-O-C(R^9)_2-$ 、又は $-C(R^9)_2-C(R^9)_2-$ から選択され；及
 び

環 A は以下の式である：

30

【0196】

【化50】



【0197】

別の実施形態は、式(A)の化合物、又はその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、
 或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又はN-オキシドを提供し、ここで、
 R^1 は水素であり、 R^2 は -OH であり、 R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 は水素であり；
 Y は $-C(R^{16})(R^{17})(R^{18})$ であり；

40

R^{16} 及び R^{17} は各々、水素、 $C_1 - C_{13}$ アルキル、ハロ、又はフルオロアルキル
 から独立して選択され；又は R^{16} 及び R^{17} は、それらが付けられる炭素と共に、カル
 ボシクリル又はヘテロシクリルを形成し；

R^{18} は、水素、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、又はフルオロアルキルか
 ら選択され；

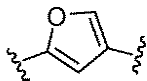
X は、 $-O-C(R^9)_2-$ 、又は $-C(R^9)_2-C(R^9)_2-$ から選択され；及
 び

環 A は以下の式である：

【0198】

50

【化 5 1】



【 0 1 9 9 】

別の実施形態は、式 (A) の化合物、又はその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、
 或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又は N - オキシドを提供し、ここで、
 R^1 は水素であり、 R^2 は - OH であり、 R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 は水素であり；
 Y は - C (R^{16}) (R^{17}) (R^{18}) であり；

R^{16} 及び R^{17} は各々、水素、 $C_1 - C_{13}$ アルキル、ハロ、又はフルオロアルキルから
 独立して選択され；

又は R^{16} 及び R^{17} は、それらが付けられる炭素と共に、カルボシクリル又はヘテロシ
 クリルを形成し；

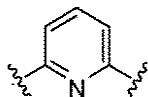
R^{18} は、水素、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、又はフルオロアルキルから
 選択され；

X は、- O - C (R^9)₂ -、又は - C (R^9)₂ - C (R^9)₂ - から選択され；

及び、環 A は以下の式である：

【 0 2 0 0 】

【化 5 2】



【 0 2 0 1 】

別の実施形態は、式 (A) の化合物、又はその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、
 或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又は N - オキシドを提供し、ここで、

R^1 は水素であり、 R^2 は - OH であり、 R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 は水素であり；

Y は - C (R^{16}) (R^{17}) (R^{18}) であり；

R^{16} 及び R^{17} は各々、水素、 $C_1 - C_{13}$ アルキル、ハロ、又はフルオロアルキル
 から独立して選択され；又は R^{16} 及び R^{17} は、それらが付けられる炭素と共に、カル
 ボシクリル又はヘテロシクリルを形成し；

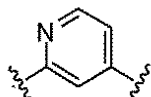
R^{18} は、水素、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、又はフルオロアルキルか
 ら選択され；

X は、- O - C (R^9)₂ -、又は - C (R^9)₂ - C (R^9)₂ - から選択され；及
 び

環 A は以下の式である：

【 0 2 0 2 】

【化 5 3】



【 0 2 0 3 】

別の実施形態は、式 (A) の化合物、又はその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、
 或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又は N - オキシドを提供し、ここで、

R^1 は水素であり、 R^2 は - OH であり、 R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 は水素であり；

Y は - C (R^{16}) (R^{17}) (R^{18}) であり；

R^{16} 及び R^{17} は各々、水素、 $C_1 - C_{13}$ アルキル、ハロ、又はフルオロアルキル
 から独立して選択され；又は R^{16} 及び R^{17} は、それらが付けられる炭素と共に、カル

ボシクリル又はヘテロシクリルを形成し；

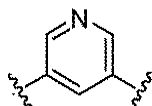
R^{18} は、水素、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、又はフルオロアルキルから選択され；

X は、 $-O-C(R^9)_2-$ 、又は $-C(R^9)_2-C(R^9)_2-$ から選択され；及び

環 A は以下の式である：

【0204】

【化54】



10

【0205】

別の実施形態は、式(A)の化合物、又はその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又はN-オキシドを提供し、ここで、

R^1 は水素であり、 R^2 は $-OH$ であり、 R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 は水素であり；

Y は $-C(R^{16})(R^{17})(R^{18})$ であり；

R^{16} 及び R^{17} は各々、水素、 C_1-C_{13} アルキル、ハロ、又はフルオロアルキルから独立して選択され；又は R^{16} 及び R^{17} は、それらが付けられる炭素と共に、カルボシクリル又はヘテロシクリルを形成し；

20

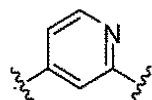
R^{18} は、水素、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、又はフルオロアルキルから選択され；

X は、 $-O-C(R^9)_2-$ 、又は $-C(R^9)_2-C(R^9)_2-$ から選択され；及び

環 A は以下の式である：

【0206】

【化55】



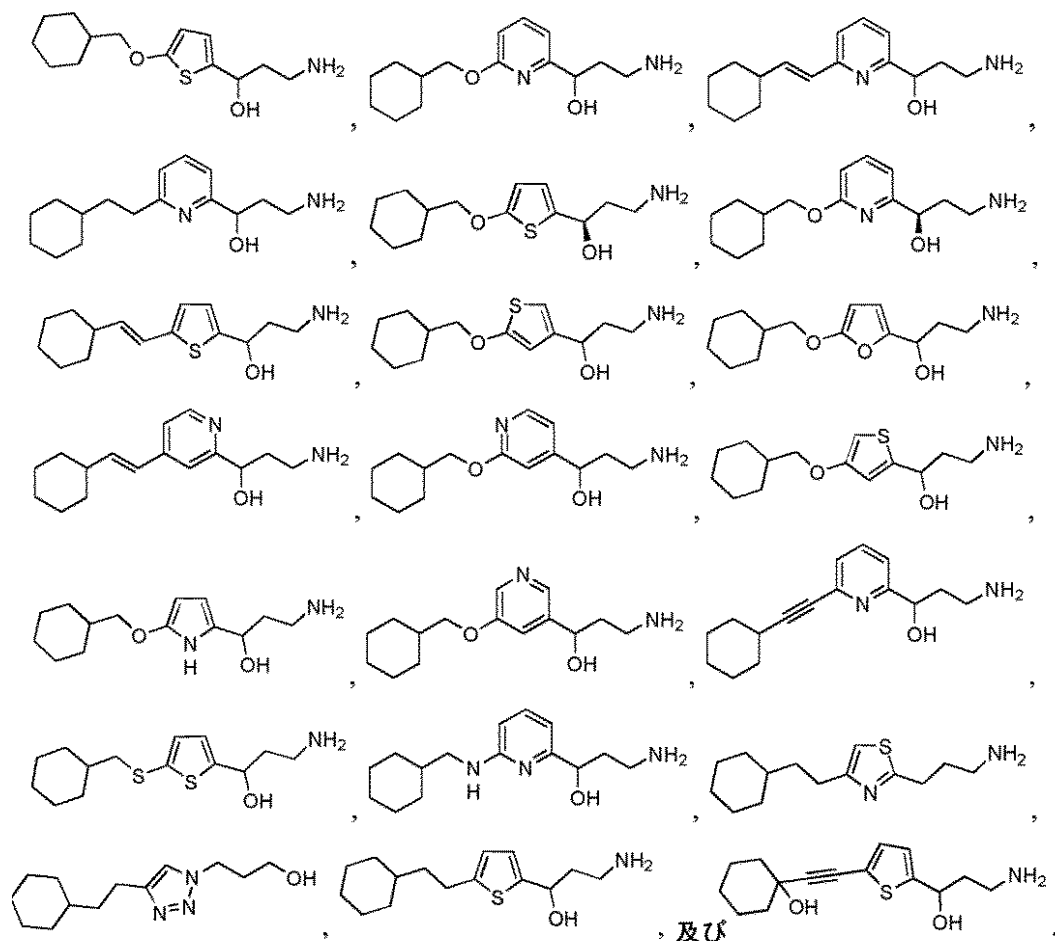
30

【0207】

1つの実施形態は、以下の式から成る群から選択される、化合物、又はその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又はN-オキシドを提供する；

【0208】

【化 5 6】



10

20

【 0 2 0 9 】

幾つかの実施形態において、本明細書に開示される式 (A) の化合物は、表 1 A で提供される構造を有する。

【 0 2 1 0 】

30

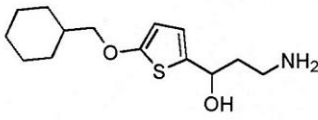
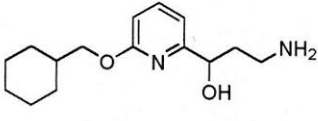
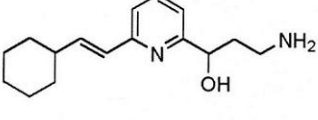
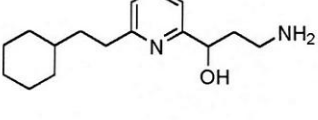
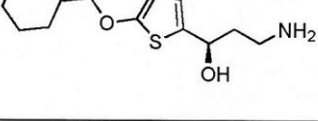
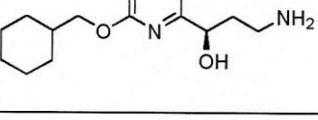
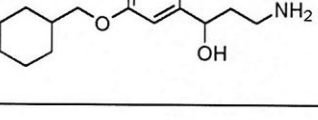
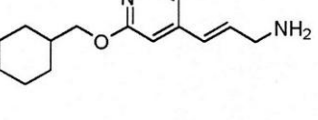
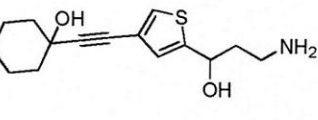
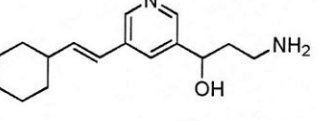
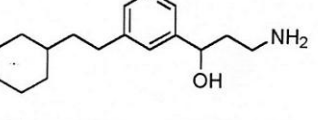
【表 1 - 1】

表1A

合成例	構造	名称
-----	----	----

【 0 2 1 1 】

【表 1 - 2】

1		3-アミノ-1-(5-(シクロヘキシルメトキシ)-チオフェン-2-イル)プロパン-1-オール
2		3-アミノ-1-(6-(シクロヘキシルメトキシ)-ピリジン-2-イル)プロパン-1-オール
3		(E)-3-アミノ-1-(6-(2-シクロヘキシルビニル)ピリジン-2-イル)プロパン-1-オール
4		3-アミノ-1-(6-(2-シクロヘキシルエチル)ピリジン-2-イル)プロパン-1-オール
5		(R)-3-アミノ-1-(5-(シクロヘキシルメトキシ)チオフェン-2-イル)プロパン-1-オール
6		(R)-3-アミノ-1-(6-(シクロヘキシルメトキシ)ピリジン-2-イル)プロパン-1-オール
7		3-アミノ-1-(2-(シクロヘキシルメトキシ)ピリジン-4-イル)プロパン-1-オール
8		(E)-3-(2-(シクロヘキシルメトキシ)ピリジン-4-イル)prop-2-エン-1-アミン
9		1-(5-(3-アミノ-1-ヒドロキシプロピル)チオフェン-3-イル)エチニルシクロヘキサノール
10		(E)-3-アミノ-1-(5-(2-シクロヘキシルビニル)ピリジン-3-イル)プロパン-1-オール
11		3-アミノ-1-(5-(2-シクロヘキシルエチル)ピリジン-3-イル)プロパン-1-オール

【表 1 - 3】

12		3-アミノ-1-(4-(シクロヘキシルメトキシ)ピリジン-2-イル)プロパン-1-オール
13		(E)-3-アミノ-1-(4-(2-シクロヘキシルビニル)チオフェン-2-イル)プロパン-1-オール
14		(E)-3-アミノ-1-(5-(2-シクロヘキシルビニル)フラン-2-イル)プロパン-1-オール
15		3-アミノ-1-(5-(2-シクロヘキシルエチル)テトラヒドロフラン-2-イル)プロパン-1-オール
16		1-(2-(5-(3-アミノ-1-ヒドロキシプロピル)チオフェン-3-イル)エチル)シクロヘキサノール
17		3-アミノ-1-(4-(2-シクロヘキシルエチル)チオフェン-2-イル)プロパン-1-オール
18		3-アミノ-1-(4-(シクロヘキシルメトキシ)チオフェン-2-イル)プロパン-1-オール
19		(R)-3-アミノ-1-(6-(2-(2-プロピルペンチル)オキシ)ピリジン-2-イル)プロパン-1-オール
20		(E)-3-アミノ-1-(5-(2-シクロヘキシルビニル)チオフェン-3-イル)プロパン-1-オール
21		3-アミノ-1-(5-(2-シクロヘキシルエチル)チオフェン-3-イル)プロパン-1-オール
22		(E)-3-アミノ-1-(4-(2-シクロヘキシルビニル)フラン-2-イル)プロパン-1-オール

10

20

30

40

【表 1 - 5】

34		(R) - 3 - アミノ - 1 - (6 - (シクロヘプチルオキシ) ピリジン - 2 - イル) プロパン - 1 - オール
35		(R) - エチル 4 - (((6 - (3 - アミノ - 1 - ヒドロキシプロピル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) メチル) ピペリジン - 1 - カルボン酸塩
36		(R) - ベンジル 4 - (((6 - (3 - アミノ - 1 - (ヒドロキシプロピル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) メチル) ピペリジン - 1 - カルボン酸塩
37		3 - アミノ - 1 - (6 - ((2 - プロピルペンチル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) プロパン - 1 - オール
38		3 - アミノ - 1 - (6 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メトキシ) ピリジン - 2 - イル) プロパン - 1 - オール
39		(S) - 3 - アミノ - 1 - (6 - ((2 - プロピルペンチル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) プロパン - 1 - オール
40		(R) - 3 - アミノ - 1 - (6 - (ピペリジン - 4 - イルメトキシ) ピリジン - 2 - イル) プロパン - 1 - オール
41		(R) - 3 - アミノ - 1 - (6 - フェネトキシピリジン - 2 - イル) プロパン - 1 - オール
42		3 - (6 - (シクロヘキシルメトキシ) ピリジン - 2 - イル) prop - 2 - yn - 1 - アミン

【表 1 - 6】

43		3-(メチルアミノ)-1-(6-((2-プロピルペンチル)オキシ)ピリジン-2-イル)プロパン-1-オール
44		N-(3-(3-ヒドロキシ-3-(6-((2-プロピルペンチル)オキシ)ピリジン-2-イル)プロピル)アセトアミド
45		3-アミノ-1-(2-(シクロヘキシルメトキシ)ピリミジン-4-イル)プロパン-1-オール
46		(R)-3-アミノ-1-(4-(シクロヘキシルメトキシ)ピリミジン-2-イル)プロパン-1-オール

10

【0216】

20

別の実施形態において、次のものから成る基から選択される化合物が開示される：

3-アミノ-1-(5-(シクロヘキシルメトキシ)チオフェン-2-イル)プロパン-1-オール；

3-アミノ-1-(6-(シクロヘキシルメトキシ)ピリジン-2-イル)プロパン-1-オール；

(E)-3-アミノ-1-(6-(2-シクロヘキシルビニル)ピリジン-2-イル)プロパン-1-オール；

3-アミノ-1-(6-(2-シクロヘキシルエチル)ピリジン-2-イル)プロパン-1-オール；

(R)-3-アミノ-1-(5-(シクロヘキシルメトキシ)チオフェン-2-イル)プロパン-1-オール；

30

(R)-3-アミノ-1-(6-(シクロヘキシルメトキシ)ピリジン-2-イル)プロパン-1-オール；

3-アミノ-1-(2-(シクロヘキシルメトキシ)ピリジン-4-イル)プロパン-1-オール；

(E)-3-(2-(シクロヘキシルメトキシ)ピリジン-4-イル)prop-2-エン-1-アミン；

1-(5-(3-アミノ-1-ヒドロキシプロピル)チオフェン-3-イル)エチニルシクロヘキサノール；

(E)-3-アミノ-1-(5-(2-シクロヘキシルビニル)ピリジン-3-イル)プロパン-1-オール；

40

3-アミノ-1-(5-(2-シクロヘキシルエチル)ピリジン-3-イル)プロパン-1-オール；

3-アミノ-1-(4-(シクロヘキシルメトキシ)ピリジン-2-イル)プロパン-1-オール；

(E)-3-アミノ-1-(4-(2-シクロヘキシルビニル)チオフェン-2-イル)プロパン-1-オール；

(E)-3-アミノ-1-(5-(2-シクロヘキシルビニル)フラン-2-イル)プロパン-1-オール；

3-アミノ-1-(5-(2-シクロヘキシルエチル)テトラヒドロフラン-2-イル)

50

- プロパン - 1 - オル ;
- 1 - (2 - (5 - (3 - アミノ - 1 - ヒドロキシプロピル) チオフェン - 3 - イル) エチル) シクロヘキサノール ;
- 3 - アミノ - 1 - (4 - (2 - シクロヘキシルエチル) チオフェン - 2 - イル) プロパン - 1 - オル ;
- 3 - アミノ - 1 - (4 - (シクロヘキシルメトキシ) チオフェン - 2 - イル) プロパン - 1 - オル ;
- (R) - 3 - アミノ - 1 - (6 - ((2 - プロピルペンチル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) プロパン - 1 - オル ;
- (E) - 3 - アミノ - 1 - (5 - (2 - シクロヘキシルビニル) チオフェン - 3 - イル) プロパン - 1 - オル ;
- 3 - アミノ - 1 - (5 - (2 - シクロヘキシルエチル) チオフェン - 3 - イル) プロパン - 1 - オル ;
- (E) - 3 - アミノ - 1 - (4 - (2 - シクロヘキシルビニル) フラン - 2 - イル) プロパン - 1 - オル ;
- 3 - アミノ - 1 - (5 - (シクロヘキシルエチニル) フラン - 2 - イル) プロパン - 1 - オル ;
- 3 - アミノ - 1 - (5 - (シクロヘキシルメトキシ) フラン - 2 - イル) プロパン - 1 - オル ;
- (R) - 3 - アミノ - 1 - (6 - ((シクロヘキシルメチル) チオ) ピリジン - 2 - イル) プロパン - 1 - オル ;
- (R) - 3 - アミノ - 1 - (6 - (シクロヘキシルオキシ) ピリジン - 2 - イル) プロパン - 1 - オル ;
- (R) - 3 - アミノ - 1 - (6 - ((シクロヘキシルメチル) スルフォニル) ピリジン - 2 - イル) プロパン - 1 - オル ;
- (R , E) - 5 - (2 - (6 - (3 - アミノ - 1 - ヒドロキシプロピル) ピリジン - 2 - イル) ビニル) ノナン - 5 - オル ;
- (R) - 5 - (2 - (6 - (3 - アミノ - 1 - ヒドロキシプロピル) ピリジン - 2 - イル) エチル) ノナン - 5 - オル ;
- 3 - アミノ - 1 - (6 - (2 - エチルブトキシ) ピリジン - 2 - イル) プロパン - 1 - オル ;
- (R) - 3 - アミノ - 1 - (6 - (シクロヘブチルメトキシ) ピリジン - 2 - イル) プロパン - 1 - オル ;
- (R) - 3 - アミノ - 1 - (5 - ((2 - プロピルペンチル) オキシ) フラン - 2 - イル) プロパン - 1 - オル ;
- (R) - 3 - アミノ - 1 - (6 - (シクロペンチルメトキシ) ピリジン - 2 - イル) プロパン - 1 - オル ;
- (R) - 3 - アミノ - 1 - (6 - (シクロヘブチルオキシ) ピリジン - 2 - イル) プロパン - 1 - オル ;
- (R) - エチル 4 - ((6 - (3 - アミノ - 1 - ヒドロキシプロピル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) メチル) ピペリジン 1 - カルボン酸塩 ;
- (R) - ベンジル 4 - ((6 - (3 - アミノ - 1 - ヒドロキシプロピル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) メチル) ピペリジン 1 - カルボン酸塩 ;
- 3 - アミノ - 1 - (6 - ((2 - プロピルペンチル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) プロパン - 1 - one ;
- 3 - アミノ - 1 - (6 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メトキシ) ピリジン - 2 - イル) プロパン - 1 - オル ;
- (S) - 3 - アミノ - 1 - (6 - ((2 - プロピルペンチル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) プロパン - 1 - オル ;
- (R) - 3 - アミノ - 1 - (6 - (ピペリジン - 4 - イルメトキシ) ピリジン - 2 - イル

) プロパン - 1 - オル ;

(R) - 3 - アミノ - 1 - (6 - フェネトキシピリジン - 2 - イル) プロパン - 1 - オル ;

3 - (6 - (シクロヘキシルメトキシ) ピリジン - 2 - イル) p r o p - 2 - y n - 1 - アミン ;

3 - (メチルアミノ) - 1 - (6 - ((2 - プロピルペンチル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) プロパン - 1 - オル ;

N - (3 - ヒドロキシ - 3 - (6 - ((2 - プロピルペンチル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) プロピル) アセトアミド ;

3 - アミノ - 1 - (2 - (シクロヘキシルメトキシ) ピリミジン - 4 - イル) プロパン - 1 - オル ; 及び

10

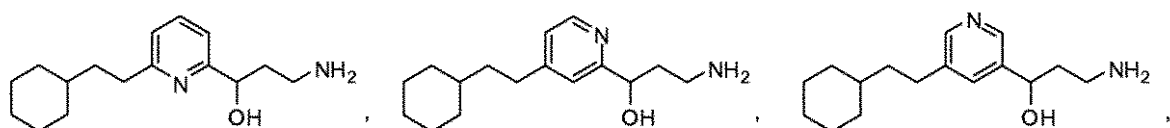
(R) - 3 - アミノ - 1 - (4 - (シクロヘキシルメトキシ) ピリミジン - 2 - イル) プロパン - 1 - オル。

【 0 2 1 7 】

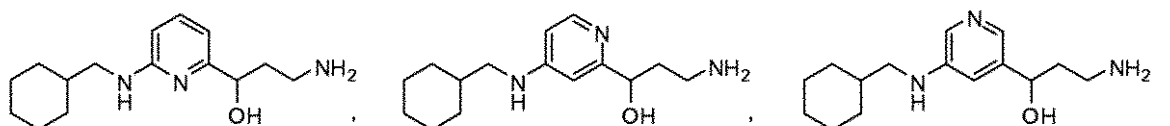
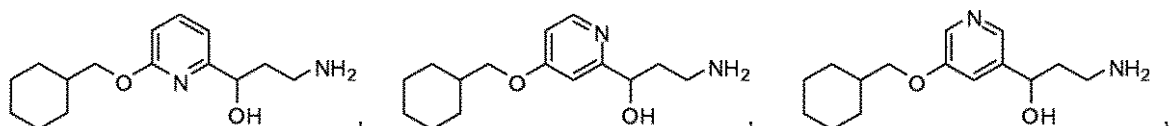
更なる実施形態において、式 (A) の化合物は、以下の式から成る群から選択される :

【 0 2 1 8 】

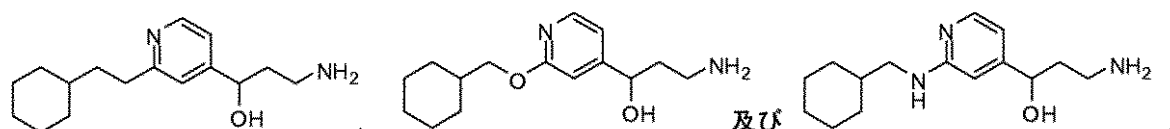
【 化 5 7 】



20



30



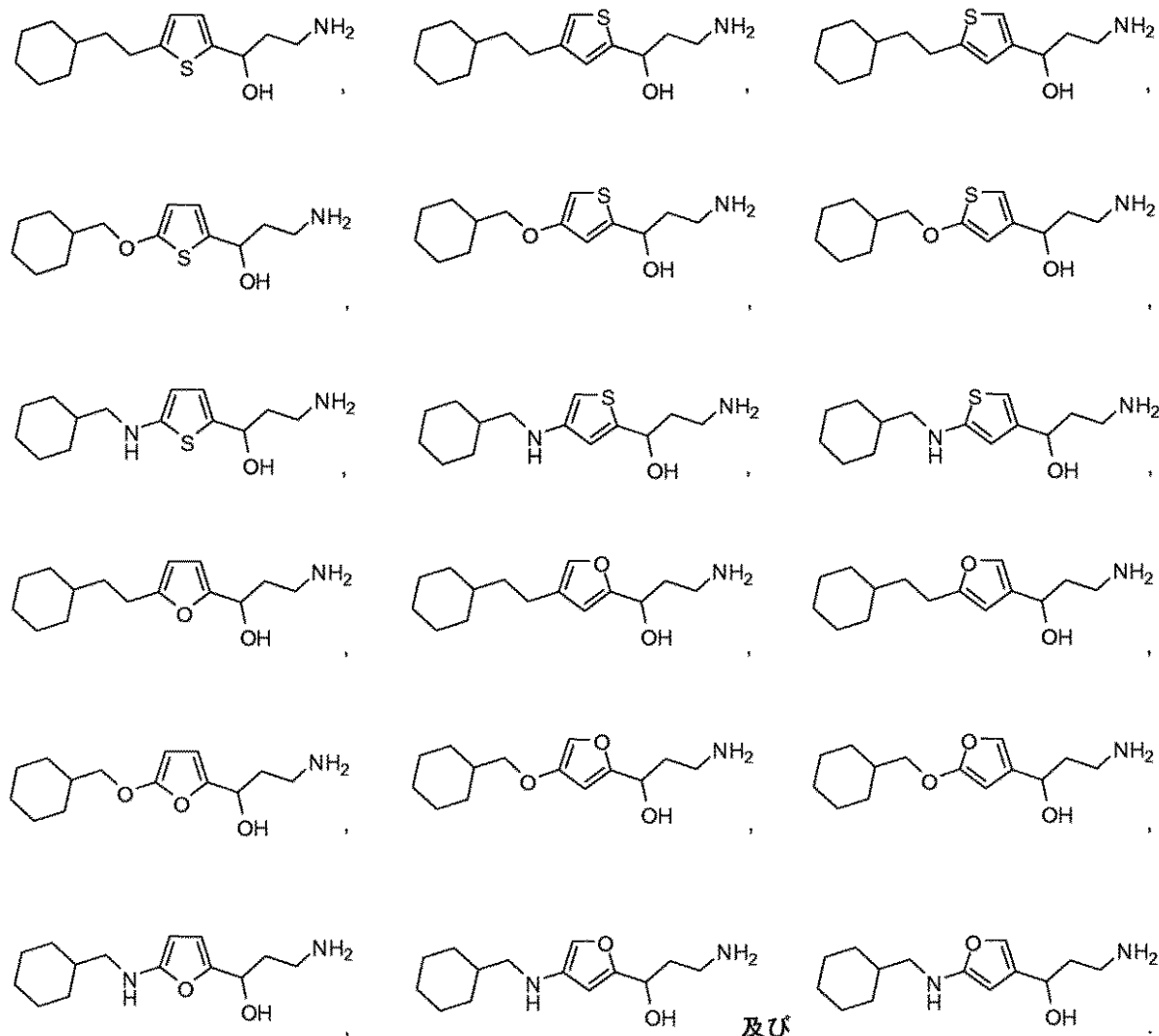
及び

【 0 2 1 9 】

更なる実施形態において、式 (A) の化合物は、以下の式から成る群から選択される :

【 0 2 2 0 】

【化 5 8】



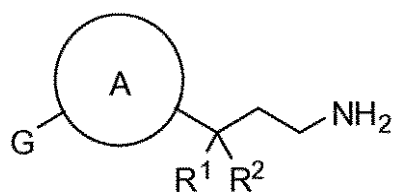
【 0 2 2 1】

30

1つの実施形態は、式(B)の化合物、又はその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又はN-オキシドを提供し：

【 0 2 2 2】

【化 5 9】



式(B)

40

【 0 2 2 3】

式中、

環 A は、1, 3 - 二置換のヘテロ環から選択され；

G は - X - Y であり；

X は、- O -、- S -、- NH -、又は - CH₂ - から選択され；

Y は、カルボシクリル、又はヘテロシクリルから選択され；

及び、R¹ 及び R² は各々、水素、又は - OH から独立して選択され；又は、R¹ 及び R² はオキソを形成する。

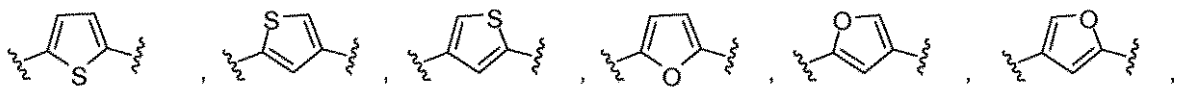
【 0 2 2 4】

50

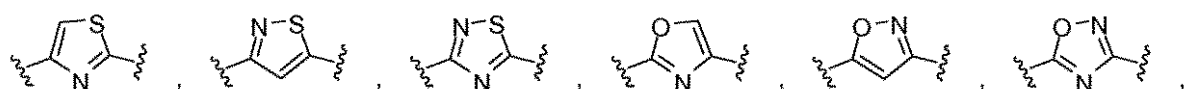
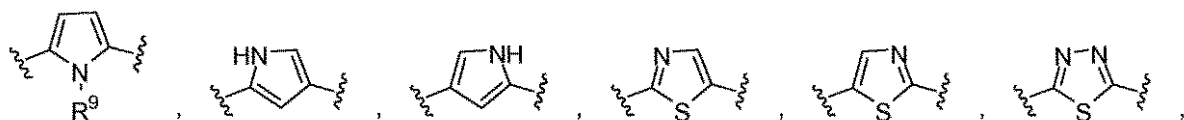
実施形態の何れか及び全てに関して、置換基は、記載した代替物のサブセットの中から選択され得る。例えば、幾つかの実施形態において、式(B)の化合物、又はその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又はN-オキシドが提供され、環Aは次の式から選択される：

【0225】

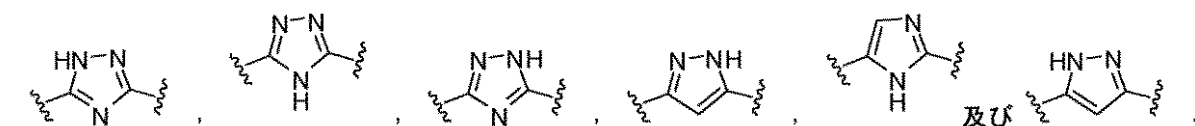
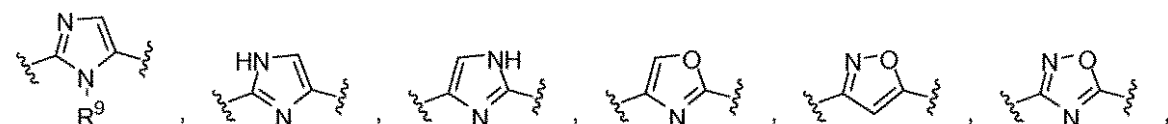
【化60】



10



20



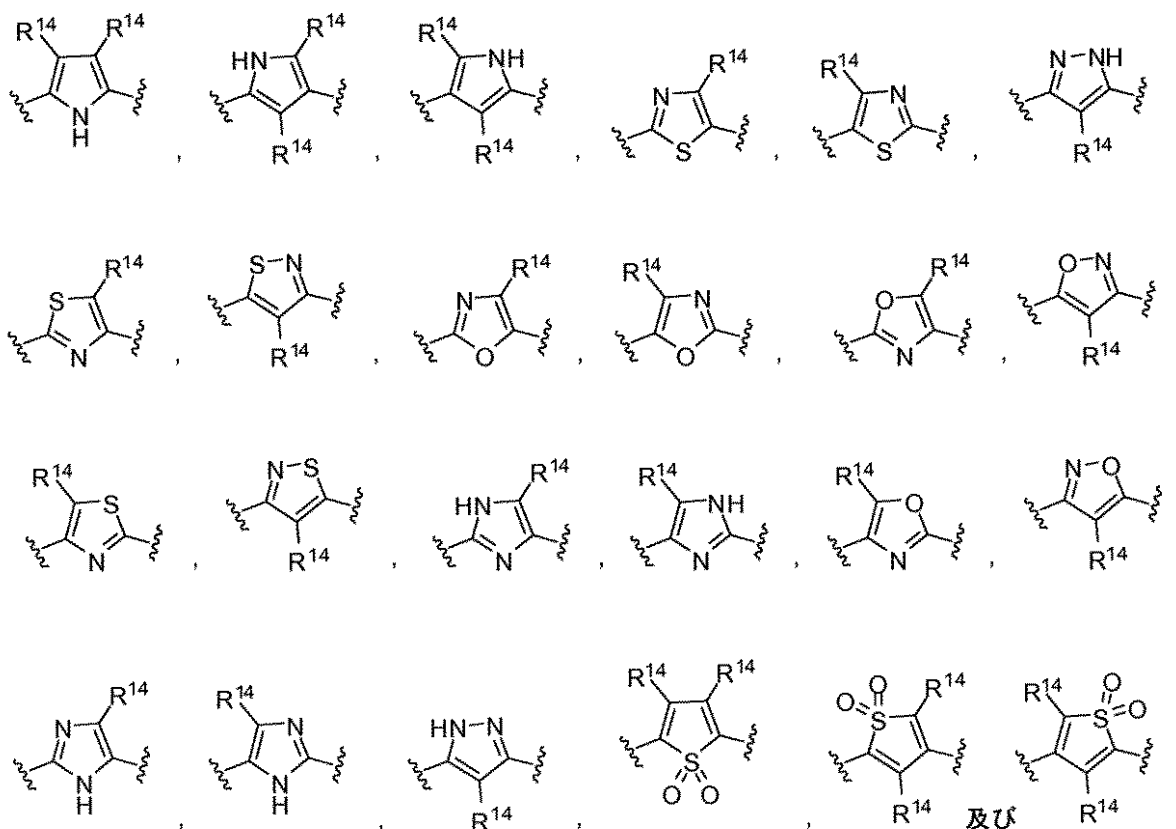
30

【0226】

別の実施形態は、式(B)の化合物、又はその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又はN-オキシドを提供し、環Aは次の式から選択され：

【0227】

【化 6 1】



10

20

【 0 2 2 8 】

各 R¹⁻⁴ は、水素、ハロゲン、OR⁹、アルキル、又はフルオロアルキルから独立して選択される。

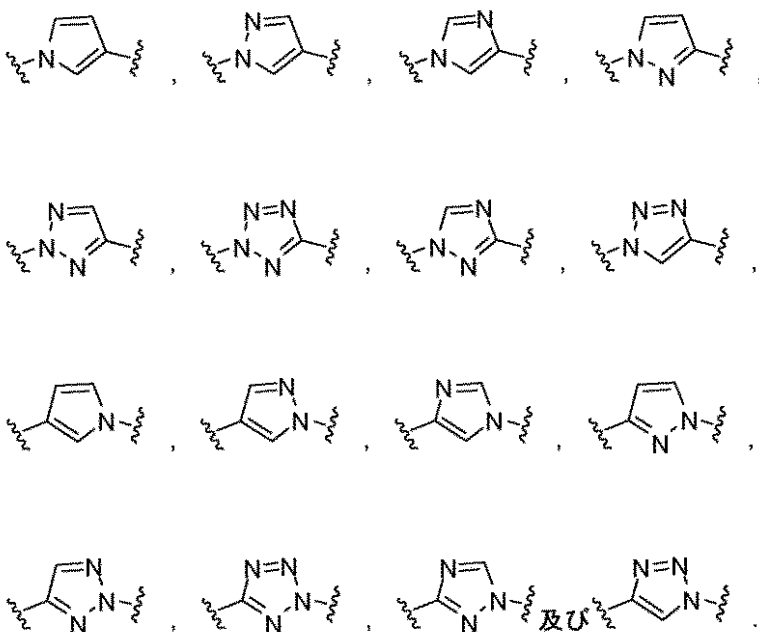
【 0 2 2 9 】

別の実施形態は、式 (B) の化合物、又はその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又は N - オキシドを提供し、環 A は次の式から選択される：

30

【 0 2 3 0 】

【化 6 2】



40

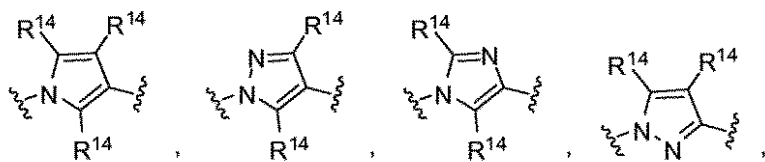
50

【 0 2 3 1 】

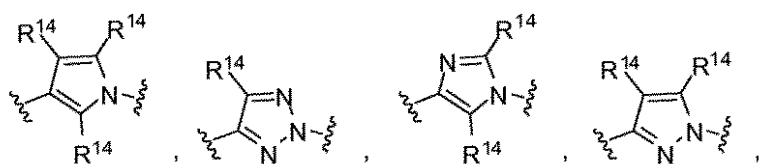
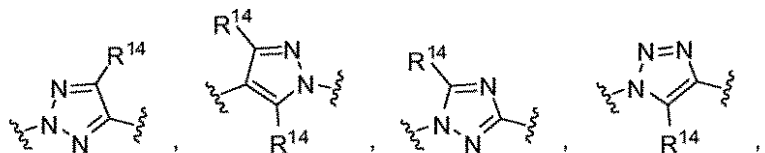
別の実施形態は、式 (B) の化合物、又はその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又は N - オキシドを提供し、環 A は次の式から選択され：

【 0 2 3 2 】

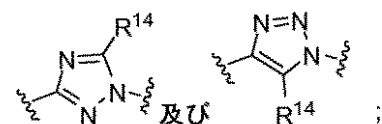
【 化 6 3 】



10



20



【 0 2 3 3 】

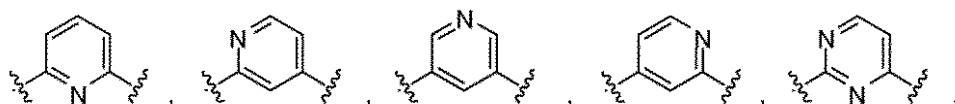
各 R¹⁴ は、水素、ハロゲン、OR⁹、アルキル、又はフルオロアルキルから独立して選択される。

【 0 2 3 4 】

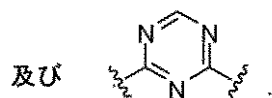
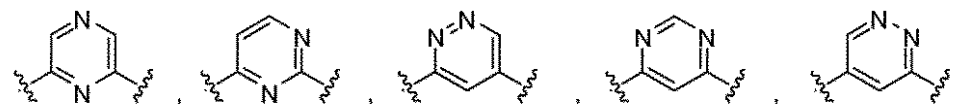
別の実施形態は、式 (B) の化合物、又はその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又は N - オキシドを提供し、環 A は次の式から選択される：

【 0 2 3 5 】

【 化 6 4 】



40



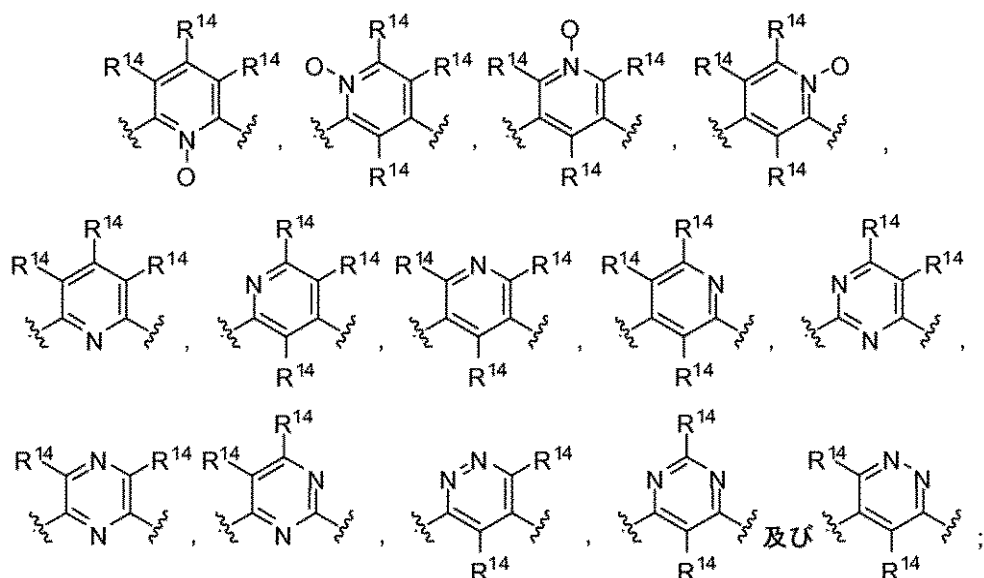
【 0 2 3 6 】

別の実施形態は、式 (B) の化合物、又はその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又は N - オキシドを提供し、環 A は次の式から選択され：

50

【 0 2 3 7 】

【 化 6 5 】



10

【 0 2 3 8 】

各 R¹⁴ は、水素、ハロゲン、OR⁹、アルキル、又はフルオロアルキルから独立して選

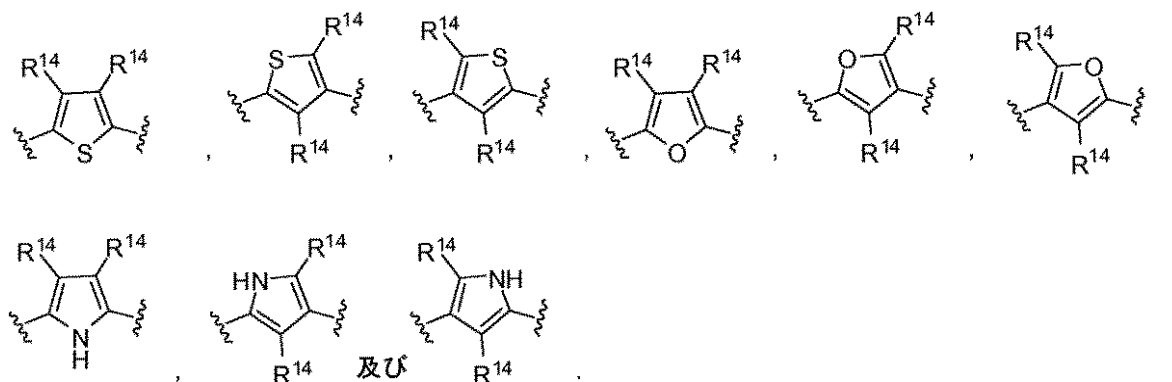
20

【 0 2 3 9 】

別の実施形態は、式 (B) の化合物、又はその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、
或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又は N - オキシドを提供し、環 A は次
の式から選択される：

【 0 2 4 0 】

【 化 6 6 】



30

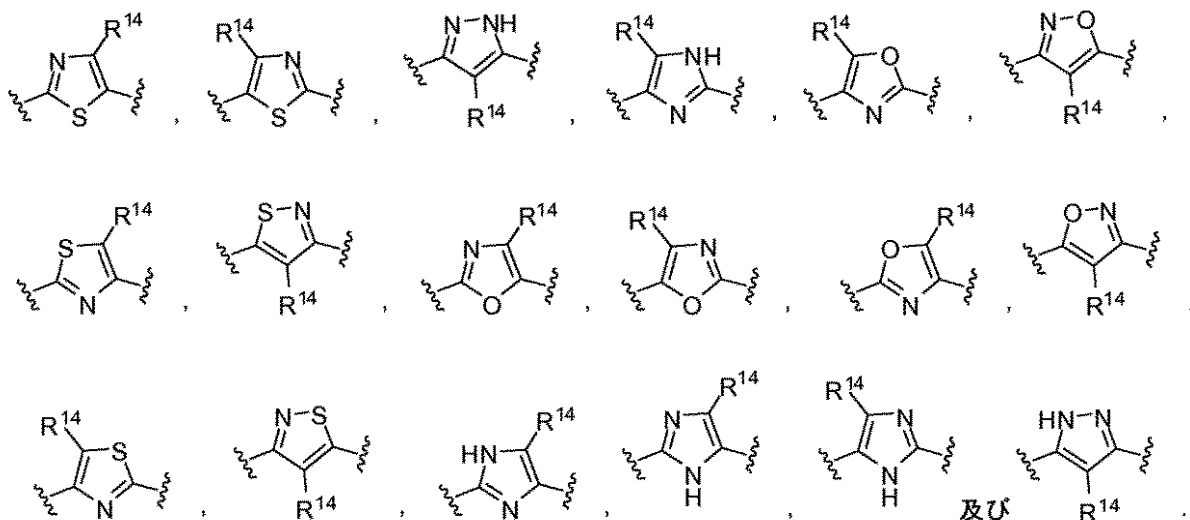
【 0 2 4 1 】

別の実施形態は、式 (B) の化合物、又はその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、
或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又は N - オキシドを提供し、環 A は次
の式から選択される：

40

【 0 2 4 2 】

【化 6 7】



10

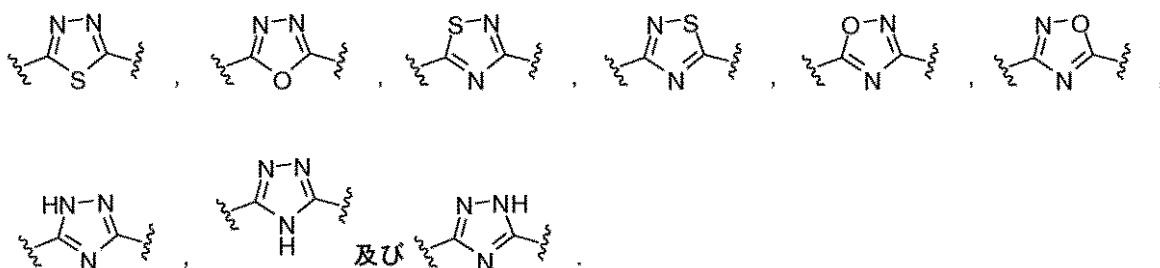
【 0 2 4 3】

別の実施形態は、式 (B) の化合物、又はその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又は N - オキシドを提供し、環 A は次の式から選択される：

20

【 0 2 4 4】

【化 6 8】



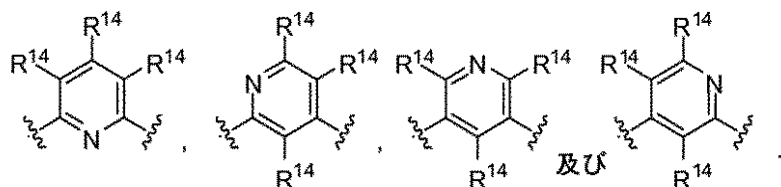
30

【 0 2 4 5】

別の実施形態は、式 (B) の化合物、又はその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又は N - オキシドを提供し、環 A は次の式から選択される：

【 0 2 4 6】

【化 6 9】



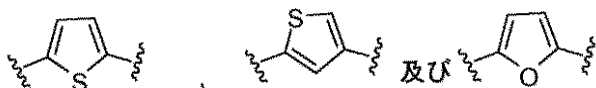
40

【 0 2 4 7】

別の実施形態は、式 (B) の化合物、又はその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又は N - オキシドを提供し、環 A は次の式から選択され：

【 0 2 4 8】

【化 7 0】



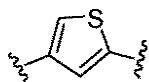
【 0 2 4 9】

別の実施形態は、式 (B) の化合物、又はその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又は N - オキシドを提供し、環 A は次の式である：

【 0 2 5 0】

【化 7 1】

10



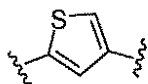
【 0 2 5 1】

別の実施形態は、式 (B) の化合物、又はその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又は N - オキシドを提供し、環 A は次の式である：

【 0 2 5 2】

【化 7 2】

20



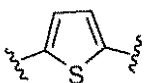
【 0 2 5 3】

別の実施形態は、式 (B) の化合物、又はその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又は N - オキシドを提供し、環 A は次の式である：

【 0 2 5 4】

【化 7 3】

30



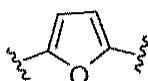
【 0 2 5 5】

別の実施形態は、式 (B) の化合物、又はその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又は N - オキシドを提供し、環 A は次の式である：

【 0 2 5 6】

【化 7 4】

40

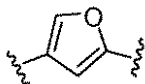


【 0 2 5 7】

別の実施形態は、式 (B) の化合物、又はその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又は N - オキシドを提供し、環 A は次の式である：

【 0 2 5 8】

【化 7 5】

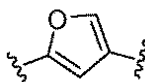


【0 2 5 9】

別の実施形態は、式 (B) の化合物、又はその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又は N - オキシドを提供し、環 A は次の式である：

【0 2 6 0】

【化 7 6】



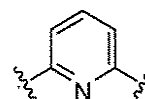
10

【0 2 6 1】

別の実施形態は、式 (B) の化合物、又はその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又は N - オキシドを提供し、環 A は次の式である：

【0 2 6 2】

【化 7 7】



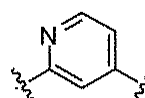
20

【0 2 6 3】

別の実施形態は、式 (B) の化合物、又はその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又は N - オキシドを提供し、環 A は次の式である：

【0 2 6 4】

【化 7 8】



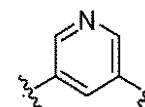
30

【0 2 6 5】

別の実施形態は、式 (B) の化合物、又はその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又は N - オキシドを提供し、環 A は次の式である：

【0 2 6 6】

【化 7 9】



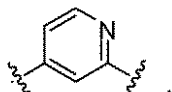
40

【0 2 6 7】

別の実施形態は、式 (B) の化合物、又はその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又は N - オキシドを提供し、環 A は次の式である：

【0 2 6 8】

【化 8 0】



【0 2 6 9】

実施形態の何れか及び全てに関して、置換基は、記載した代替物のサブセットの中から選択され得る。例えば、幾つかの実施形態において、式 (B) の化合物、又はその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又は N - オキシドが提供され、Y はカルボシクリルである。別の実施形態は、式 (B) の化合物、又はその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又は N - オキシドを提供し、Y は、4 員環、5 員環、6 員環、又は 7 員環のカルボシクリルである。別の実施形態は、式 (B) の化合物、又はその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又は N - オキシドを提供し、Y は、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、又はシクロヘプチルである。

10

【0 2 7 0】

別の実施形態は、式 (B) の化合物、又はその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又は N - オキシドを提供し、X は - O - から選択される。

【0 2 7 1】

別の実施形態は、式 (B) の化合物、又はその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又は N - オキシドを提供し、X は - S - から選択される。

20

【0 2 7 2】

別の実施形態は、式 (B) の化合物、又はその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又は N - オキシドを提供し、X は - N H - から選択される。

【0 2 7 3】

別の実施形態は、式 (A) の化合物、又はその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又は N - オキシドを提供し、X は - C H₂ - である。

30

【0 2 7 4】

別の実施形態は、式 (B) の化合物、又はその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又は N - オキシドを提供し、X は - O - から選択され、Y はカルボシクリルである。別の実施形態は、式 (B) の化合物、又はその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又は N - オキシドを提供し、X は - O - から選択され、Y は、4 員環、5 員環、6 員環、又は 7 員環のカルボシクリルである。別の実施形態は、式 (B) の化合物、又はその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又は N - オキシドを提供し、式中、X は - O - から選択され、Y は、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、又はシクロヘプチルである。

40

【0 2 7 5】

別の実施形態は、式 (B) の化合物、又はその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又は N - オキシドを提供し、式中、R¹ 及び R² の両方は水素である。

【0 2 7 6】

別の実施形態は、式 (B) の化合物、又はその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又は N - オキシドを提供し、式中、R¹ 及び R² の両方は水素であり、X は - O - から選択され、Y はカルボシクリルである。別の実施形態は、式 (B) の化合物、又はその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、或

50

いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又はN - オキシドを提供し、式中、 R^1 及び R^2 の両方は水素であり、X は - O - から選択され、Y は、4 員環、5 員環、6 員環、又は7 員環のカルボシクリルである。別の実施形態は、式 (B) の化合物、又はその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又はN - オキシドを提供し、式中、 R^1 及び R^2 の両方は水素であり、X は - O - から選択され、Y は、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、又はシクロヘプチルである。

【0277】

別の実施形態は、式 (B) の化合物、又はその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又はN - オキシドを提供し、式中、 R^1 は水素であり、 R^2 は - OH である。

10

【0278】

別の実施形態は、式 (B) の化合物、又はその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又はN - オキシドを提供し、式中、 R^1 は水素であり、 R^2 は - OH であり、X は - O - から選択され、Y はカルボシクリルである。別の実施形態は、式 (B) の化合物、又はその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又はN - オキシドを提供し、式中、 R^1 は水素であり、 R^2 は - OH であり、X は - O - から選択され、Y は、4 員環、5 員環、6 員環、又は7 員環のカルボシクリルである。別の実施形態は、式 (B) の化合物、又はその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又はN - オキシドを提供し、式中、 R^1 は水素であり、 R^2 は - OH であり、X は - O - から選択され、Y は、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、又はシクロヘプチルである。

20

【0279】

別の実施形態は、式 (B) の化合物、又はその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又はN - オキシドを提供し、式中、 R^1 及び R^2 は共にオキソを形成する。

【0280】

別の実施形態は、式 (B) の化合物、又はその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又はN - オキシドを提供し、式中、 R^1 及び R^2 は共にオキソを形成し、X は - O - から選択され、Y はカルボシクリルである。別の実施形態は、式 (B) の化合物、又はその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又はN - オキシドを提供し、式中、 R^1 及び R^2 は共にオキソを形成し、X は - O - から選択され、Y は、4 員環、5 員環、6 員環、又は7 員環のカルボシクリルである。別の実施形態は、式 (B) の化合物、又はその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又はN - オキシドを提供し、式中、 R^1 及び R^2 は共にオキソを形成し、X は - O - から選択され、Y は、4 員環、5 員環、6 員環、又は7 員環のカルボシクリルである。

30

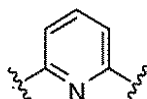
【0281】

別の実施形態は、式 (B) の化合物、又はその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又はN - オキシドを提供し、式中、X は - O - から選択され、環 A は以下の式である：

40

【0282】

【化81】



【0283】

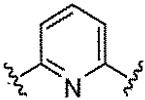
別の実施形態は、式 (B) の化合物、又はその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、

50

或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又はN - オキシドを提供し、式中、Yはカルボシクリルであり、環Aは以下の式である：

【0284】

【化82】

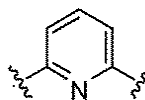


【0285】

別の実施形態は、式(B)の化合物、又はその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又はN - オキシドを提供し、式中、Yは、4員環、5員環、6員環、又は7員環のカルボシクリルであり、環Aは以下の式である：

【0286】

【化83】

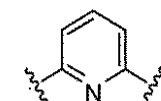


【0287】

別の実施形態は、式(B)の化合物、又はその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又はN - オキシドを提供し、式中、Yは、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、又はシクロヘプチルであり、環Aは以下の式である：

【0288】

【化84】

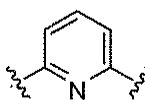


【0289】

別の実施形態は、式(B)の化合物、又はその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又はN - オキシドを提供し、式中、Xは - O - から選択され、Yはカルボシクリルであり、環Aは以下の式である：

【0290】

【化85】



【0291】

別の実施形態は、式(B)の化合物、又はその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又はN - オキシドを提供し、式中、Xは - O - から選択され、Yは、4員環、5員環、6員環、又は7員環のカルボシクリルであり、環Aは以下の式である：

【0292】

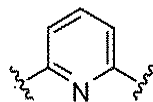
10

20

30

40

【化 8 6】



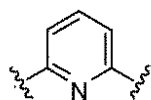
【0 2 9 3】

別の実施形態は、式 (B) の化合物、又はその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、
 或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又は N - オキシドを提供し、式中、X
 は - O - から選択され、Y は、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、又はシ
 クロヘプチルであり、環 A は以下の式である：

10

【0 2 9 4】

【化 8 7】



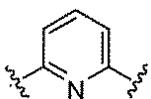
【0 2 9 5】

別の実施形態は、式 (B) の化合物、又はその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、
 或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又は N - オキシドを提供し、式中、R
¹ は水素であり、R² は - OH であり、X は - O - から選択され、Y はカルボシクリルで
 あり、環 A は以下の式である：

20

【0 2 9 6】

【化 8 8】



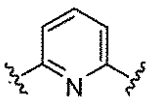
【0 2 9 7】

別の実施形態は、式 (B) の化合物、又はその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、
 或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又は N - オキシドを提供し、式中、R
¹ は水素であり、R² は - OH であり、X は - O - から選択され、Y は、4 員環、5 員環
 、6 員環、又は 7 員環のカルボシクリルであり、環 A は以下の式である：

30

【0 2 9 8】

【化 8 9】



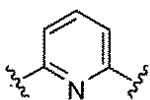
【0 2 9 9】

別の実施形態は、式 (B) の化合物、又はその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、
 或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又は N - オキシドを提供し、式中、R
¹ は水素であり、R² は - OH であり、X は - O - から選択され、Y は、シクロブチル、
 シクロペンチル、シクロヘキシル、又はシクロヘプチルであり、環 A は以下の式である：

40

【0 3 0 0】

【化 9 0】



【0 3 0 1】

様々な可変性のための上述の基の任意の組み合わせが、本明細書で考慮される。本明細

50

書を通じて、基とその置換基は、安定した部分と化合物を提供するため当業者によって選択される。

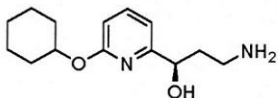
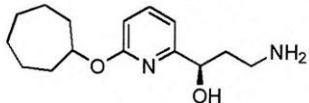
【 0 3 0 2 】

幾つかの実施形態において、本明細書に開示される式 (B) の化合物は、表 1 B で提供される構造を有する。

【 0 3 0 3 】

【 表 2 】

表 1 B

合成例	構造	名称
26		(R) - 3 - アミノ - 1 - (6 - (シクロヘキシルオキシ) ピリジン - 2 - イル) プロパン - 1 - オール
34		(R) - 3 - アミノ - 1 - (6 - (シクロヘプチルオキシ) ピリジン - 2 - イル) プロパン - 1 - オール

10

20

【 0 3 0 4 】

置換した複素環式アミン誘導体化合物の調製

本明細書に記載される反応物において使用される化合物は、当業者に既知の化学文献の有機合成技術によって作られ、商業上利用可能な化合物から、及び / 又は化学文献に記載される化合物からスタートする。「商業上利用可能な化学物質」は、Acros Organics (Pittsburgh PA)、Aldrich Chemical (Milwaukee WI, including Sigma Chemical and Fluka)、Apin Chemicals Ltd. (Milton Park UK)、Avocado Research (Lancashire U.K.)、BDH Inc. (Toronto, Canada)、Bionet (Cornwall, U.K.)、Chemservice Inc. (West Chester PA)、Crescent Chemical Co. (Hauppauge NY)、Eastman Organic Chemicals、Eastman Kodak Company (Rochester NY)、Fisher Scientific Co. (Pittsburgh PA)、Fisons Chemicals (Leicestershire UK)、Frontier Scientific (Logan UT)、ICN Biomedicals, Inc. (Costa Mesa CA)、Key Organics (Cornwall U.K.)、Lancaster Synthesis (Windham NH)、Maybridge Chemical Co. Ltd. (Cornwall U.K.)、Parish Chemical Co. (Orem UT)、Pfaltz & Bauer, Inc. (Waterbury CN)、Polyorganix (Houston TX)、Pierce Chemical Co. (Rockford IL)、Riedel de Haen AG (Hanover, Germany)、Spectrum Quality Product, Inc. (New Brunswick, NJ)、TCI America (Portland OR)、Trans World Chemicals, Inc. (Rockville MD)、及び Wako Chemicals USA, Inc. (Richmond VA) を含む標準の商業上のソースから得られる。

30

40

50

【0305】

当業者に既知の方法は、様々な参考図書及びデータベースを介して識別される。本明細書に記載される化合物の調製に有用な反応物の合成を詳述する、又はその調製を記載する記事への言及を提供する、適切な参考図書及び論文は、例えば、次のものを含む：“Synthetic Organic Chemistry”, John Wiley & Sons, Inc., New York; S. R. Sandler et al., “Organic Functional Group Preparations,” 2nd Ed., Academic Press, New York, 1983; H. O. House, “Modern Synthetic Reactions”, 2nd Ed., W. A. Benjamin, Inc. Menlo Park, Calif. 1972; T. L. Gilchrist, “Heterocyclic Chemistry”, 2nd Ed., John Wiley & Sons, New York, 1992; J. March, “Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure”, 4th Ed., Wiley Interscience, New York, 1992。本明細書に記載される化合物の調製に有用な反応物の合成を詳述する、又はその調製を記載する記事への言及を提供する、更なる適切な参考図書及び論文は、例えば、次のものを含む：Fuhrhop, J. and Penzlin G. “Organic Synthesis: Concepts, Methods, Starting Materials”, Second, Revised and Enlarged Edition (1994) John Wiley & Sons ISBN: 3 527-29074-5; Hoffman, R.V. “Organic Chemistry, An Intermediate Text” (1996) Oxford University Press, ISBN 0-19-509618-5; Larock, R. C. “Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations” 2nd Edition (1999) Wiley-VCH, ISBN: 0-471-19031-4; March, J. “Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure” 4th Edition (1992) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-60180-2; Otera, J. (editor) “Modern Carbonyl Chemistry” (2000) Wiley-VCH, ISBN: 3-527-29871-1; Patai, S. “Patai’s 1992 Guide to the Chemistry of Functional Groups” (1992) Interscience ISBN: 0-471-93022-9; Quin, L.D. et al. “A Guide to Organophosphorus Chemistry” (2000) Wiley-Interscience, ISBN: 0-471-31824-8; Solomons, T. W. G. “Organic Chemistry” 7th Edition (2000) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-19095-0; Stowell, J.C., “Intermediate Organic Chemistry” 2nd Edition (1993) Wiley-Interscience, ISBN: 0-471-57456-2; “Industrial Organic Chemicals: Starting Materials and Intermediates: An Ullmann’s Encyclopedia” (1999) John Wiley & Sons, ISBN: 3-527-29645-X, in 8 volumes; “Organic Reactions” (1942-2000) John Wiley & Sons, in over

10

20

30

40

50

55 volumes ; 及び、 “ Chemistry of Functional Groups ” John Wiley & Sons , in 73 volumes 。

【 0 3 0 6 】

特異的な及びアナログの反応物も、全米化学協会のケミカル・アブストラクツ・サービスによって調製される既知の化学物質の指数を介して識別され得、それは、大半の公共の及び大学の図書館において、同様にオンラインのデータベースを通じて利用可能である（全米化学協会（ワシントン D . C . ）にて、より詳細についての連絡が取れる場合がある）。既知であるが、カタログにおいて商業上利用可能でない化学物質は、慣習化学合成室（custom chemical synthesis house）によって調製され得、そこでは、標準の化学供給室（例えば、上記に記載のもの）の多くは、慣習合成サービスを提供する。本明細書に記載される、置換された複素環式アミン誘導体化合物の薬学的な塩の調製及び選択についての参照は、「 P . H . Stahl & C . G . Wermuth “ Handbook of Pharmaceutical Salts ” , Verlag Helvetica Chimica Acta , Zurich , 2002 」である。

10

【 0 3 0 7 】

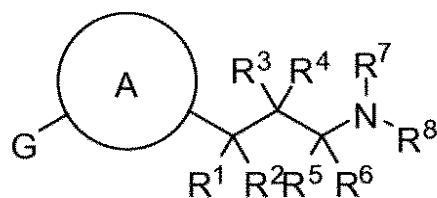
眼の疾患及び障害の処置

1 つの実施形態は、被験体の眼の疾患又は障害を処置するための方法を提供し、該方法は、式（ A ）の化合物、又はその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又は N - オキシドを含む医薬組成物を被験体に投与する工程を含み：

20

【 0 3 0 8 】

【 化 9 1 】



式 (A)

30

【 0 3 0 9 】

式中、

環 A は、 1 , 3 - 二置換のヘテロ環から選択され；

G は - X - Y であり；

X は、 - O - C (R ⁹) ₂ - 、 - O - C (= O) - 、 - S - C (R ⁹) ₂ - 、 - S (O) - C (R ⁹) ₂ - 、 - S (O) ₂ - C (R ⁹) ₂ - 、 - S O ₂ (N R ⁹) - 、 - N R ⁹ - C (R ⁹) ₂ - 、 - N R ⁹ - C (= O) - 、 - N R ⁹ - S (O) ₂ - 、 - C (R ⁹) ₂ - C (R ⁹) ₂ - 、 - C (= O) - C (R ⁹) ₂ - 、 - C (R ⁹) ₂ - C (= O) - 、 - C (R ⁹) = C (R ⁹) - 、 - C - C - 、 - C (= O) - N (R ⁹) - 、 - C (= O) - O - 、 - C (R ⁹) ₂ - O - 、及び - C (R ⁹) ₂ - N R ⁹ - から選択され；

40

Y は、 C ₃ - C ₁₅ アルキル、カルボシクリル、カルボシクリルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、又はアラルキルから選択され；

R ¹ 及び R ² は各々、水素、ハロゲン、アルキル、フルオロアルキル、 - O R ⁹ 、 - N R ¹⁰ R ¹¹ 、又はカルボシクリルから独立して選択され；又は R ¹ と R ² はオキソを形成し；或いは随意に、 R ¹ と R ³ は共に、二重結合を提供するため直接の結合を形成し；或いは随意に、 R ¹ と R ³ は共に直接の結合を形成し、 R ² と R ⁴ は共に、三重結合を提供するため直接の結合を形成し；

R ³ 及び R ⁴ は各々、水素、ハロゲン、 C ₁ - C ₅ アルキル、フルオロアルキル、 - O

50

R^9 、又は $-NR^{10}R^{11}$ から独立して選択され；又は R^3 と R^4 は共にオキソを形成し；

R^5 及び R^6 は各々、水素、アルキル、アルケニル、フルオロアルキル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリル、又は C 付加のヘテロシクリルから独立して選択され；又は R^5 及び R^6 は、それらが付けられる炭素原子と共に、カルボシクリル又はヘテロシクリルを形成し；或いは、 R^5 と R^6 は共にイミノを形成し；

R^7 及び R^8 は各々、水素、アルキル、カルボシクリル、 $-C(=O)R^{13}$ 、 SO_2R^{13} 、 CO_2R^{13} 、又は $SO_2NR^{10}R^{11}$ から独立して選択され；又は R^7 及び R^8 は、それらが付けられる窒素原子と共に、N-ヘテロシクリルを形成し；

各 R^9 は独立して、水素又はアルキルであり；

10

各 R^{10} 及び R^{11} は、水素、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、 $-C(=O)R^{13}$ 、 SO_2R^{13} 、 CO_2R^{13} 、又は $SO_2NR^{10}R^{11}$ から独立して選択され；又は R^{10} 及び R^{11} は、それらが付けられる窒素原子と共に、N-ヘテロシクリルを形成し；及び

各 R^{13} は、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アリール、アラルキル、カルボシクリル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルから独立して選択される。

【0310】

1つの実施形態は、被験体の眼の疾患又は障害を処置するための方法を提供し、ここで、眼の疾患又は障害は、加齢黄斑変性又はスタルガルド黄斑ジストロフィーである。

【0311】

20

1つの実施形態は、被験体の眼の疾患又は障害を処置するための処置する方法を提供し、ここで、眼の疾患又は障害は、網膜剥離、出血性網膜症、色素性網膜炎、錐体杆体変性、ソースビー眼底変性症、視神経症、炎症性網膜疾患、糖尿病性網膜症、糖尿病黄斑症、網膜血管閉塞、未熟児網膜症、又は網膜損傷に関連する虚血再灌流、増殖性硝子体網膜症、網膜ジストロフィー、遺伝性視神経症、ブドウ膜炎、網膜損傷、アルツハイマー病に関連する網膜障害、多発性硬化症に関連する網膜障害、パーキンソン病に関連する網膜障害、ウィルス感染に関連する網膜障害、光の過剰露出に関連する網膜障害、近視、及び AID S に関連する網膜障害から選択される。

【0312】

別の実施形態は、被験体の眼に蓄積したりポフスチン色素の減少を結果として生じる、被験体の眼の疾患又は障害を処置する方法を提供する。

30

【0313】

別の実施形態は、被験体の眼に蓄積したりポフスチン色素の減少を結果として生じる、被験体の眼の疾患又は障害を処置する方法を提供し、ここで、リポフスチン色素は、N-レチニリデン-N-レチニル-エタノールアミン(A2E)である。

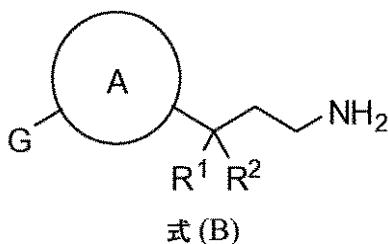
【0314】

1つの実施形態は、被験体の眼の疾患又は障害を処置するための方法を提供し、該方法は、式(B)の化合物、又はその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又はN-オキシドを含む医薬組成物を被験体に投与する工程を含み；

40

【0315】

【化92】



【0316】

50

式中、

環 A は、1, 3 - 二置換のヘテロ環から選択され；

G は - X - Y であり；

X は、- O -、- S -、- NH -、又は - CH₂ - から選択され；

Y は、カルボシクリル、又はヘテロシクリルから選択され；及び

R¹ 及び R² は各々、水素、又は - OH から独立して選択され；又は、R¹ 及び R² はオキソを形成する。別の実施形態は、被験体の眼の疾患又は障害を処置するための方法を提供し、該方法は、式 (B) の化合物、又はその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又は N - オキシドを含む医薬組成物を被験体に投与する工程を含み、ここで、眼の疾患又は障害は、加齢性黄班変性又はスルガルド黄班ジストロフィーである。

10

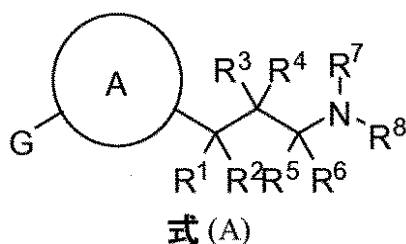
【0317】

1 つの実施形態は、レチノイドサイクルにおける発色団の流動を調節するための方法を提供し、該方法は、式 (A) の化合物、その互変異性体、立体異性体、幾何異性体、或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又は N - オキシドを含む医薬組成物を被験体に投与する工程を含み；

【0318】

【化93】

20



【0319】

式中、

環 A は、1, 3 - 二置換のヘテロ環から選択され；

G は - X - Y であり；

X は、- O - C (R⁹)₂ -、- O - C (= O) -、- S - C (R⁹)₂ -、- S (O) - C (R⁹)₂ -、- S (O)₂ - C (R⁹)₂ -、- SO₂ (NR⁹) -、- NR⁹ - C (R⁹)₂ -、- NR⁹ - C (= O) -、- NR⁹ - S (O)₂ -、- C (R⁹)₂ - C (R⁹)₂ -、- C (= O) - C (R⁹)₂ -、- C (R⁹)₂ - C (= O) -、- C (R⁹) = C (R⁹) -、- C - C -、- C (= O) - N (R⁹) -、- C (= O) - O -、- C (R⁹)₂ - O -、及び - C (R⁹)₂ - NR⁹ - から選択され；

30

Y は、C₃ - C₁₅ アルキル、カルボシクリル、カルボシクリルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、又はアラルキルから選択され；

R¹ 及び R² は各々、水素、ハロゲン、アルキル、フルオロアルキル、- OR⁹、- NR¹⁰R¹¹、又はカルボシクリルから独立して選択され；又は R¹ と R² はオキソを形成し；或いは随意に、R¹ と R³ は共に、二重結合を提供するため直接の結合を形成し；或いは随意に、R¹ と R³ は共に直接の結合を形成し、R² と R⁴ は共に、三重結合を提供するため直接の結合を形成し；

40

R³ 及び R⁴ は各々、水素、ハロゲン、C₁ - C₅ アルキル、フルオロアルキル、- OR⁹、又は - NR¹⁰R¹¹ から独立して選択され；又は R³ と R⁴ は共にオキソを形成し；

R⁵ 及び R⁶ は各々、水素、アルキル、アルケニル、フルオロアルキル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリル、又は C 付加のヘテロシクリルから独立して選択され；又は R⁵ 及び R⁶ は、それらが付けられる炭素原子と共に、カルボシクリル又はヘテロシクリルを形成し；或いは、R⁵ と R⁶ は共にイミノを形成し；

R⁷ 及び R⁸ は各々、水素、アルキル、カルボシクリル、- C (= O) R¹³、SO₂

50

R^{13} 、 CO_2R^{13} 、又は $SO_2NR^{10}R^{11}$ から独立して選択され；又は R^7 及び R^8 は、それらが付けられる窒素原子と共に、N-ヘテロシクリルを形成し；

各 R^9 は独立して、水素又はアルキルであり；

各 R^{10} 及び R^{11} は、水素、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、 $-C(=O)R^{13}$ 、 SO_2R^{13} 、 CO_2R^{13} 、又は $SO_2NR^{10}R^{11}$ から独立して選択され；又は R^{10} 及び R^{11} は、それらが付けられる窒素原子と共に、N-ヘテロシクリルを形成し；及び

各 R^{13} は、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アリール、アラルキル、カルボシクリル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルから独立して選択される。

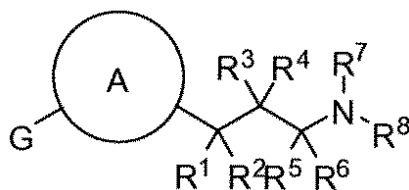
【0320】

10

1つの実施形態は、網膜の杆体視細胞の暗順応を阻害するための方法を提供し、該方法は、式(A)の化合物、その互変異性体、立体異性体、幾何異性体、或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又はN-オキシドを、網膜に接触させる工程を含み；

【0321】

【化94】



式(A)

20

【0322】

式中、

環Aは、1, 3-二置換のヘテロ環から選択され；

Gは $-X-Y$ であり；

Xは、 $-O-C(R^9)_2-$ 、 $-O-C(=O)-$ 、 $-S-C(R^9)_2-$ 、 $-S(O)-C(R^9)_2-$ 、 $-S(O)_2-C(R^9)_2-$ 、 $-SO_2(NR^9)-$ 、 $-NR^9-C(R^9)_2-$ 、 $-NR^9-C(=O)-$ 、 $-NR^9-S(O)_2-$ 、 $-C(R^9)_2-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-C(R^9)_2-$ 、 $-C(R^9)_2-C(=O)-$ 、 $-C(R^9)=C(R^9)-$ 、 $-C-C-$ 、 $-C(=O)-N(R^9)-$ 、 $-C(=O)-O-$ 、 $-C(R^9)_2-O-$ 、及び $-C(R^9)_2-NR^9-$ から選択され；

30

Yは、 C_3-C_{15} アルキル、カルボシクリル、カルボシクリルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、又はアラルキルから選択され；

R^1 及び R^2 は各々、水素、ハロゲン、アルキル、フルオロアルキル、 $-OR^9$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、又はカルボシクリルから独立して選択され；又は R^1 と R^2 はオキソを形成し；或いは随意に、 R^1 と R^3 は共に、二重結合を提供するため直接の結合を形成し；或いは随意に、 R^1 と R^3 は共に直接の結合を形成し、 R^2 と R^4 は共に、三重結合を提供するため直接の結合を形成し；

R^3 及び R^4 は各々、水素、ハロゲン、 C_1-C_5 アルキル、フルオロアルキル、 $-OR^9$ 、又は $-NR^{10}R^{11}$ から独立して選択され；又は R^3 と R^4 は共にオキソを形成し；

40

R^5 及び R^6 は各々、水素、アルキル、アルケニル、フルオロアルキル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリル、又はC付加のヘテロシクリルから独立して選択され；又は R^5 及び R^6 は、それらが付けられる炭素原子と共に、カルボシクリル又はヘテロシクリルを形成し；或いは、 R^5 と R^6 は共にイミノを形成し；

R^7 及び R^8 は各々、水素、アルキル、カルボシクリル、 $-C(=O)R^{13}$ 、 SO_2R^{13} 、 CO_2R^{13} 、又は $SO_2NR^{10}R^{11}$ から独立して選択され；又は R^7 及び R^8 は、それらが付けられる窒素原子と共に、N-ヘテロシクリルを形成し；

各 R^9 は独立して、水素又はアルキルであり；

50

各 R^{10} 及び R^{11} は、水素、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、 $-C(=O)R^{13}$ 、 SO_2R^{13} 、 CO_2R^{13} 、又は $SO_2NR^{10}R^{11}$ から独立して選択され；又は R^{10} 及び R^{11} は、それらが付けられる窒素原子と共に、N-ヘテロシクリルを形成し；及び

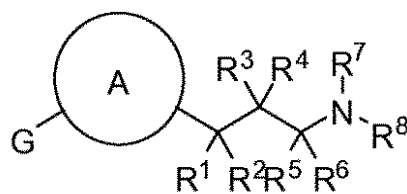
各 R^{13} は、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アリール、アラルキル、カルボシクリル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルから独立して選択される。

【0323】

1つの実施形態は、網膜の杆体視細胞におけるロドプシンの再生を阻害するための方法を提供し、該方法は、式(A)の化合物、その互変異性体、立体異性体、幾何異性体、或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又はN-オキシドを、網膜に接触させる工程を含み；

【0324】

【化95】



式(A)

【0325】

式中、

環Aは、1, 3-二置換のヘテロ環から選択され；

Gは $-X-Y$ であり；

Xは、 $-O-C(R^9)_2-$ 、 $-O-C(=O)-$ 、 $-S-C(R^9)_2-$ 、 $-S(O)-C(R^9)_2-$ 、 $-S(O)_2-C(R^9)_2-$ 、 $-SO_2(NR^9)-$ 、 $-NR^9-C(R^9)_2-$ 、 $-NR^9-C(=O)-$ 、 $-NR^9-S(O)_2-$ 、 $-C(R^9)_2-C(=O)-$ 、 $-C(R^9)_2-C(=O)-C(R^9)_2-$ 、 $-C(=O)-C(R^9)_2-$ 、 $-C(R^9)_2-C(=O)-$ 、 $-C(R^9)=C(R^9)-$ 、 $-C-C-$ 、 $-C(=O)-N(R^9)-$ 、 $-C(=O)-O-$ 、 $-C(R^9)_2-O-$ 、及び $-C(R^9)_2-NR^9-$ から選択され；

Yは、 C_3-C_{15} アルキル、カルボシクリル、カルボシクリルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、又はアラルキルから選択され；

R^1 及び R^2 は各々、水素、ハロゲン、アルキル、フルオロアルキル、 $-OR^9$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、又はカルボシクリルから独立して選択され；又は R^1 と R^2 はオキシを形成し；或いは随意に、 R^1 と R^3 は共に、二重結合を提供するため直接の結合を形成し；或いは随意に、 R^1 と R^3 は共に直接の結合を形成し、 R^2 と R^4 は共に、三重結合を提供するため直接の結合を形成し；

R^3 及び R^4 は各々、水素、ハロゲン、 C_1-C_5 アルキル、フルオロアルキル、 $-OR^9$ 、又は $-NR^{10}R^{11}$ から独立して選択され；又は R^3 と R^4 は共にオキシを形成し；

R^5 及び R^6 は各々、水素、アルキル、アルケニル、フルオロアルキル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリル、又はC付加のヘテロシクリルから独立して選択され；又は R^5 及び R^6 は、それらが付けられる炭素原子と共に、カルボシクリル又はヘテロシクリルを形成し；或いは、 R^5 と R^6 は共にイミノを形成し；

R^7 及び R^8 は各々、水素、アルキル、カルボシクリル、 $-C(=O)R^{13}$ 、 SO_2R^{13} 、 CO_2R^{13} 、又は $SO_2NR^{10}R^{11}$ から独立して選択され；又は R^7 及び R^8 は、それらが付けられる窒素原子と共に、N-ヘテロシクリルを形成し；

各 R^9 は独立して、水素又はアルキルであり；

各 R^{10} 及び R^{11} は、水素、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、 $-C(=O)R^{13}$ 、 SO_2R^{13} 、 CO_2R^{13} 、又は $SO_2NR^{10}R^{11}$ から独立して選択

10

20

30

40

50

され；又は R^{10} 及び R^{11} は、それらが付けられる窒素原子と共に、N - ヘテロシクリルを形成し；及び

各 R^{13} は、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アリール、アラルキル、カルボシクリル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルから独立して選択される。

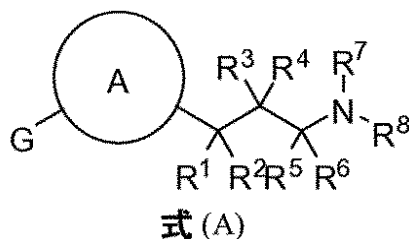
【0326】

1つの実施形態は、被験体の眼における虚血を減少するための方法を提供し、該方法は、式(A)の化合物、その互変異性体、立体異性体、幾何異性体、或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又はN - オキシドを含む医薬組成物を被験体に投与する工程を含み；

【0327】

10

【化96】



【0328】

式中、

20

環Aは、1, 3 - 二置換のヘテロ環から選択され；

Gは - X - Yであり；

Xは、 $-O-C(R^9)_2-$ 、 $-O-C(=O)-$ 、 $-S-C(R^9)_2-$ 、 $-S(O)-C(R^9)_2-$ 、 $-S(O)_2-C(R^9)_2-$ 、 $-SO_2(NR^9)-$ 、 $-NR^9-C(R^9)_2-$ 、 $-NR^9-C(=O)-$ 、 $-NR^9-S(O)_2-$ 、 $-C(R^9)_2-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-C(R^9)_2-$ 、 $-C(R^9)_2-C(=O)-$ 、 $-C(R^9)=C(R^9)-$ 、 $-C-C-$ 、 $-C(=O)-N(R^9)-$ 、 $-C(=O)-O-$ 、 $-C(R^9)_2-O-$ 、及び $-C(R^9)_2-NR^9-$ から選択され；

Yは、 C_3-C_{15} アルキル、カルボシクリル、カルボシクリルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、又はアラルキルから選択され；

30

R^1 及び R^2 は各々、水素、ハロゲン、アルキル、フルオロアルキル、 $-OR^9$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、又はカルボシクリルから独立して選択され；又は R^1 と R^2 はオキソを形成し；或いは随意に、 R^1 と R^3 は共に、二重結合を提供するため直接の結合を形成し；或いは随意に、 R^1 と R^3 は共に直接の結合を形成し、 R^2 と R^4 は共に、三重結合を提供するため直接の結合を形成し；

R^3 及び R^4 は各々、水素、ハロゲン、 C_1-C_5 アルキル、フルオロアルキル、 $-OR^9$ 、又は $-NR^{10}R^{11}$ から独立して選択され；又は R^3 と R^4 は共にオキソを形成し；

R^5 及び R^6 は各々、水素、アルキル、アルケニル、フルオロアルキル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリル、又はC付加のヘテロシクリルから独立して選択され；又は R^5 及び R^6 は、それらが付けられる炭素原子と共に、カルボシクリル又はヘテロシクリルを形成し；或いは、 R^5 と R^6 は共にイミノを形成し；

40

R^7 及び R^8 は各々、水素、アルキル、カルボシクリル、 $-C(=O)R^{13}$ 、 SO_2R^{13} 、 CO_2R^{13} 、又は $SO_2NR^{10}R^{11}$ から独立して選択され；又は R^7 及び R^8 は、それらが付けられる窒素原子と共に、N - ヘテロシクリルを形成し；

各 R^9 は独立して、水素又はアルキルであり；

各 R^{10} 及び R^{11} は、水素、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、 $-C(=O)R^{13}$ 、 SO_2R^{13} 、 CO_2R^{13} 、又は $SO_2NR^{10}R^{11}$ から独立して選択され；又は R^{10} 及び R^{11} は、それらが付けられる窒素原子と共に、N - ヘテロシクリルを形成し；及び

50

各 R^1 R^3 は、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アリール、アラルキル、カルボシクリル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルから独立して選択される。

【0329】

別の実施形態は、被験体の眼における虚血を減少するための方法を提供し、該方法は、式 (A) の化合物、その互変異性体、立体異性体、幾何異性体、或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又は N - オキシドを含む医薬組成物を被験体に投与する工程を含み、ここで、医薬組成物は、杆体視細胞の暗順応を阻害し、それにより眼の虚血を減少するのに十分な条件及び時間の下で投与される。

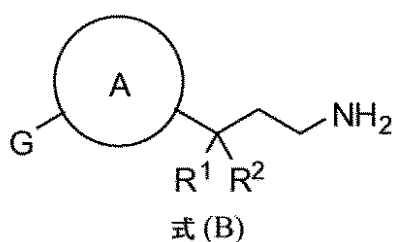
【0330】

1 つの実施形態は、レチノイドサイクルにおける発色団の流動を調節するための方法を提供し、該方法は、式 (B) の化合物、その互変異性体、立体異性体、幾何異性体、或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又は N - オキシドを含む医薬組成物を被験体に投与する工程を含み：

10

【0331】

【化97】



20

【0332】

式中、

環 A は、1, 3 - 二置換のヘテロ環から選択され；

G は - X - Y であり；

X は、- O -、- S -、- NH -、又は - CH₂ - から選択され；

Y は、カルボシクリル、又はヘテロシクリルから選択され；及び

R^1 及び R^2 は各々、水素、又は - OH から独立して選択され；又は、 R^1 及び R^2 はオキシを形成する。

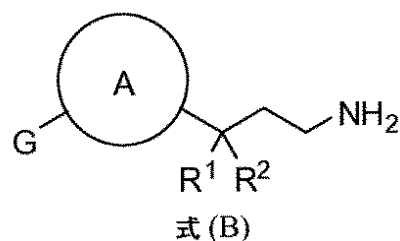
30

【0333】

1 つの実施形態は、網膜の杆体視細胞の暗順応を阻害するための方法を提供し、該方法は、式 (B) の化合物、その互変異性体、立体異性体、幾何異性体、或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又は N - オキシドを、網膜に接触させる工程を含み：

【0334】

【化98】



40

【0335】

式中、

環 A は、1, 3 - 二置換のヘテロ環から選択され；

G は - X - Y であり；

X は、- O -、- S -、- NH -、又は - CH₂ - から選択され；

Y は、カルボシクリル、又はヘテロシクリルから選択され；及び

R^1 及び R^2 は各々、水素、又は - OH から独立して選択され；又は、 R^1 及び R^2 は

50

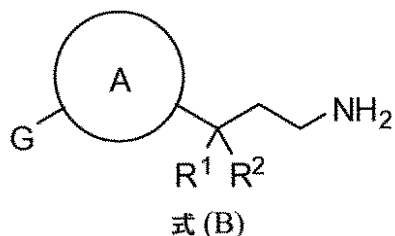
オキシソを形成する。

【 0 3 3 6 】

1つの実施形態は、網膜の杆体視細胞におけるロドプシンの再生を阻害するための方法を提供し、該方法は、式 (B) の化合物、その互変異性体、立体異性体、幾何異性体、或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又は N - オキシドを、網膜に接触させる工程を含み：

【 0 3 3 7 】

【 化 9 9 】



10

【 0 3 3 8 】

式中、

環 A は、1, 3 - 二置換のヘテロ環から選択され；

G は - X - Y であり；

X は、- O -、- S -、- NH -、又は - CH₂ - から選択され；

Y は、カルボシクリル、又はヘテロシクリルから選択され；及び

R¹ 及び R² は各々、水素、又は - OH から独立して選択され；又は、R¹ 及び R² はオキシソを形成する。

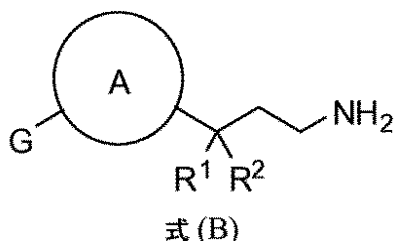
20

【 0 3 3 9 】

1つの実施形態は、被験体の眼における虚血を減少するための方法を提供し、該方法は、式 (B) の化合物、その互変異性体、立体異性体、幾何異性体、或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又は N - オキシドを含む医薬組成物を被験体に投与する工程を含み：

【 0 3 4 0 】

【 化 1 0 0 】



30

【 0 3 4 1 】

式中、

環 A は、1, 3 - 二置換のヘテロ環から選択され；

G は - X - Y であり；

X は、- O -、- S -、- NH -、又は - CH₂ - から選択され；

Y は、カルボシクリル、又はヘテロシクリルから選択され；及び

R¹ 及び R² は各々、水素、又は - OH から独立して選択され；又は

R¹ 及び R² はオキシソを形成する。

40

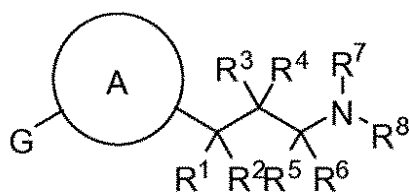
【 0 3 4 2 】

1つの実施形態は、被験体の眼の網膜における新生血管形成を阻害するための方法を提供し、該方法は、式 (A) の化合物、その互変異性体、立体異性体、幾何異性体、或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又は N - オキシドを含む医薬組成物を被験体に投与する工程を含み：

50

【 0 3 4 3 】

【 化 1 0 1 】



式 (A)

【 0 3 4 4 】

10

式中、

環 A は、1, 3 - 二置換のヘテロ環から選択され；

G は - X - Y であり；

X は、 $-O-C(R^9)_2-$ 、 $-O-C(=O)-$ 、 $-S-C(R^9)_2-$ 、 $-S(O)-C(R^9)_2-$ 、 $-S(O)_2-C(R^9)_2-$ 、 $-SO_2(NR^9)-$ 、 $-NR^9-C(R^9)_2-$ 、 $-NR^9-C(=O)-$ 、 $-NR^9-S(O)_2-$ 、 $-C(R^9)_2-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-C(R^9)_2-$ 、 $-C(R^9)_2-C(=O)-$ 、 $-C(R^9)=C(R^9)-$ 、 $-C-C-$ 、 $-C(=O)-N(R^9)-$ 、 $-C(=O)-O-$ 、 $-C(R^9)_2-O-$ 、及び $-C(R^9)_2-NR^9-$ から選択され；

Y は、 C_3-C_{15} アルキル、カルボシクリル、カルボシクリルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、又はアラルキルから選択され；

R^1 及び R^2 は各々、水素、ハロゲン、アルキル、フルオロアルキル、 $-OR^9$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、又はカルボシクリルから独立して選択され；又は R^1 と R^2 はオキソを形成し；或いは随意に、 R^1 と R^3 は共に、二重結合を提供するため直接の結合を形成し；或いは随意に、 R^1 と R^3 は共に直接の結合を形成し、 R^2 と R^4 は共に、三重結合を提供するため直接の結合を形成し；

R^3 及び R^4 は各々、水素、ハロゲン、 C_1-C_5 アルキル、フルオロアルキル、 $-OR^9$ 、又は $-NR^{10}R^{11}$ から独立して選択され；又は R^3 と R^4 は共にオキソを形成し；

R^5 及び R^6 は各々、水素、アルキル、アルケニル、フルオロアルキル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリル、又は C 付加のヘテロシクリルから独立して選択され；又は R^5 及び R^6 は、それらが付けられる炭素原子と共に、カルボシクリル又はヘテロシクリルを形成し；或いは、 R^5 と R^6 は共にイミノを形成し；

R^7 及び R^8 は各々、水素、アルキル、カルボシクリル、 $-C(=O)R^{13}$ 、 SO_2R^{13} 、 CO_2R^{13} 、又は $SO_2NR^{10}R^{11}$ から独立して選択され；又は R^7 及び R^8 は、それらが付けられる窒素原子と共に、N - ヘテロシクリルを形成し；

各 R^9 は独立して、水素又はアルキルであり；

各 R^{10} 及び R^{11} は、水素、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、 $-C(=O)R^{13}$ 、 SO_2R^{13} 、 CO_2R^{13} 、又は $SO_2NR^{10}R^{11}$ から独立して選択され；又は R^{10} 及び R^{11} は、それらが付けられる窒素原子と共に、N - ヘテロシクリルを形成し；及び

各 R^{13} は、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アリール、アラルキル、カルボシクリル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルから独立して選択される。

【 0 3 4 5 】

1 つの実施形態は、被験体の眼の網膜における新生血管形成を阻害するための方法を提供し、該方法は、式 (A) の化合物、その互変異性体、立体異性体、幾何異性体、或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又は N - オキシドを含む医薬組成物を被験体に投与する工程を含み、ここで、医薬組成物は、杆体視細胞の暗順応を阻害し、それにより網膜の新生血管形成を阻害するのに十分な条件及び時間の下で投与される。

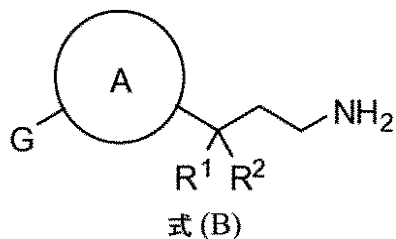
【 0 3 4 6 】

50

1つの実施形態は、被験体の眼の網膜における新生血管形成を阻害するための方法を提供し、該方法は、式(B)の化合物、その互変異性体、立体異性体、幾何異性体、或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又はN - オキシドを含む医薬組成物を被験体に投与する工程を含み：

【0347】

【化102】



10

【0348】

式中、

環Aは、1, 3 - 二置換のヘテロ環から選択され；

Gは - X - Yであり；

Xは、- O -、- S -、- NH -、又は - CH₂ - から選択され；

Yは、カルボシクリル、又はヘテロシクリルから選択され；及び

R¹ 及び R² は各々、水素、又は - OH から独立して選択され；又は、R¹ 及び R² はオキシを形成する。

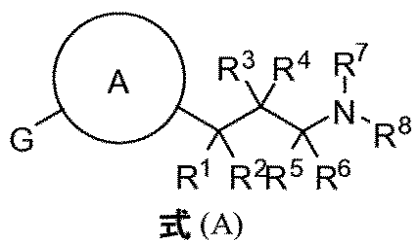
20

【0349】

1つの実施形態は、網膜における網膜細胞の変性を阻害するための方法を提供し、該方法は、式(A)の化合物、その互変異性体、立体異性体、幾何異性体、或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又はN - オキシドを、網膜に接触させる工程を含み：

【0350】

【化103】



30

【0351】

式中、

環Aは、1, 3 - 二置換のヘテロ環から選択され；

Gは - X - Yであり；

Xは、- O - C(R⁹)₂ -、- O - C(=O) -、- S - C(R⁹)₂ -、- S(O) - C(R⁹)₂ -、- S(O)₂ - C(R⁹)₂ -、- SO₂(NR⁹) -、- NR⁹ - C(R⁹)₂ -、- NR⁹ - C(=O) -、- NR⁹ - S(O)₂ -、- C(R⁹)₂ - C(R⁹)₂ -、- C(=O) - C(R⁹)₂ -、- C(R⁹)₂ - C(=O) -、- C(R⁹) = C(R⁹) -、- C - C -、- C(=O) - N(R⁹) -、- C(=O) - O -、- C(R⁹)₂ - O -、及び - C(R⁹)₂ - NR⁹ - から選択され；

40

Yは、C₃ - C₁₅ アルキル、カルボシクリル、カルボシクリルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、又はアラルキルから選択され；

R¹ 及び R² は各々、水素、ハロゲン、アルキル、フルオロアルキル、- OR⁹、- NR¹⁰R¹¹、又はカルボシクリルから独立して選択され；又はR¹ と R² はオキシを形成し；或いは随意に、R¹ と R³ は共に、二重結合を提供するため直接の結合を形成し；或いは随意に、R¹ と R³ は共に直接の結合を形成し、R² と R⁴ は共に、三重結合を提

50

供するため直接の結合を形成し；

R^3 及び R^4 は各々、水素、ハロゲン、 $C_1 - C_5$ アルキル、フルオロアルキル、 $-O$ R^9 、又は $-NR^{10}R^{11}$ から独立して選択され；又は R^3 と R^4 は共にオキソを形成し；

R^5 及び R^6 は各々、水素、アルキル、アルケニル、フルオロアルキル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリル、又は C 付加のヘテロシクリルから独立して選択され；又は R^5 及び R^6 は、それらが付けられる炭素原子と共に、カルボシクリル又はヘテロシクリルを形成し；或いは、 R^5 と R^6 は共にイミノを形成し；

R^7 及び R^8 は各々、水素、アルキル、カルボシクリル、 $-C(=O)R^{13}$ 、 SO_2R^{13} 、 CO_2R^{13} 、又は $SO_2NR^{10}R^{11}$ から独立して選択され；又は R^7 及び R^8 は、それらが付けられる窒素原子と共に、N - ヘテロシクリルを形成し；

各 R^9 は独立して、水素又はアルキルであり；

各 R^{10} 及び R^{11} は、水素、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、 $-C(=O)R^{13}$ 、 SO_2R^{13} 、 CO_2R^{13} 、又は $SO_2NR^{10}R^{11}$ から独立して選択され；又は R^{10} 及び R^{11} は、それらが付けられる窒素原子と共に、N - ヘテロシクリルを形成し；及び

各 R^{13} は、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アリール、アラルキル、カルボシクリル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルから独立して選択される。

【0352】

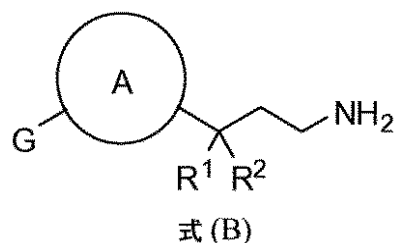
1つの実施形態は、網膜における網膜細胞の変性を阻害するための方法を提供し、該方法は、式(A)の化合物、その互変異性体、立体異性体、幾何異性体、或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又はN - オキシドを、網膜に接触させる工程を含み、ここで、網膜細胞は、網膜神経細胞である。1つの実施形態は、網膜における網膜細胞の変性を阻害するための方法を提供し、該方法は、式(A)の化合物、その互変異性体、立体異性体、幾何異性体、或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又はN - オキシドを、網膜に接触させる工程を含み、ここで、網膜神経細胞は、光重要細胞である。

【0353】

1つの実施形態は、網膜における網膜細胞の変性を阻害するための方法を提供し、該方法は、式(B)の化合物、その互変異性体、立体異性体、幾何異性体、或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又はN - オキシドを、網膜に接触させる工程を含み；

【0354】

【化104】



【0355】

式中、

環Aは、1, 3 - 二置換のヘテロ環から選択され；

Gは $-X-Y$ であり；

Xは、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NH-$ 、又は $-CH_2-$ から選択され；

Yは、カルボシクリル、又はヘテロシクリルから選択され；及び

R^1 及び R^2 は各々、水素、又は $-OH$ から独立して選択され；又は、 R^1 及び R^2 はオキソを形成する。

【0356】

式(A)又は式(B)に説明されるような構造、及びその下部構造を有する化合物、並びに眼の疾患又は障害の処置に有用な本明細書に記載の特異的な置換された複素環式アミ

ン化合物を含む、本明細書に詳述されるような置換された複素環式アミン誘導体化合物は、例えば、視覚サイクルトランス - シスイソメラーゼ（視覚サイクルトランス - シスイソメロヒドロラーゼも含む）の機能的な活性を阻害又は遮断することにより、視覚サイクルの1以上の工程を阻害する。本明細書に記載されている化合物は、視覚サイクルの異性化工程を阻害、遮断、又は幾つかの方法でそれを妨害する。特定の実施形態において、化合物は、オール - トランス - レチニルエステルの異性化を阻害する；特定の実施形態において、オール - トランス - レチニルエステルは、オール - トランス - レチノールの脂肪酸エステルであり、化合物は、11 - シス - レチノールへのオール - トランス - レチノールの異性化を阻害する。化合物は、少なくとも1つの視覚サイクルのイソメラーゼ活性に結合し、又は幾つかの方法で相互に作用し、及び阻害し、それはまた、レチナールデヒドイソメラーゼ又はイソメロヒドロラーゼとして、本明細書及び当該技術分野で称される。化合物は、イソメラーゼへのオール - トランス - レチニルエステル基質の結合を遮断又は阻害する。代替的に又は付加的に、化合物は、イソメラーゼの触媒部位又は領域に結合し、それにより、オール - トランスレチニルエステル基質の異性化を触媒する酵素の能力を阻害する。現在までの科学的資料に基づいて、オール - トランスレチニルエステルの異性化を触媒する少なくとも1つのイソメラーゼは、RPE細胞の細胞質にあると考えられる。本明細書に議論されるように、視覚サイクルの各工程、酵素、基質、中間体、及び生成物は、未だに説明されない（例えば、Moiseyev et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 102:12413-18 (2004); Chen et al., Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 47:1177-84 (2006); 上述のLamb et al.を参照）。

10

20

【0357】

イソメラーゼ活性に対する化合物の効果を測定する方法は、本明細書及び当該技術分野で記載されるようにインビトロで行われる（Stecher et al., J Biol Chem 274:8577-85 (1999); また、Golczak et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 102:8162-67 (2005)も参照）。動物（例えば、ウシ、ブタ、ヒトなど）から分離された網膜色素上皮（RPE）ミクロゾーム膜は、イソメラーゼのソースとして機能し得る。イソメラーゼを阻害するための置換された複素環式アミン誘導体化合物の能力も、インビボのネズミのイソメラーゼアッセイによって決定される。極度の光への眼の簡潔な曝露（視色素の「光退色」、又は単に「脱色」）は、網膜においてほぼ全ての11 - シス - レチナールを光異性化すると知られる。脱色後の11 - シス - レチナールの回復は、インビボでイソメラーゼの活性を評価するために使用され得る（例えば、Maeda et al., J. Neurochem 85:944-956 (2003); Van Hooser et al., J Biol Chem 277:19173-82, 2002を参照）。網膜電図検査（ERG）記録が、以前に記載したように実行され得る（Haeseleer et al., Nat. Neurosci. 7:1079-87 (2004); Sugitomo et al., J. Toxicol. Sci. 22 Suppl 2:315-25 (1997); Keating et al., Documenta Ophthalmologica 100:77-92 (2000)）。また、Deigner et al., Science, 244:968-971 (1989); Gollapalli et al., Biochim Biophys Acta. 1651:93-101 (2003); Parish, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95:14609-13 (1998); Radu, et al., Proc Natl Acad Sci USA 101:5928-33 (2004)も参照。特定の実施形態において、本明細書に記載の眼及び網膜の疾患又は障害の何れか1つを進行する危険がある被験体を処置するのに有用な化合物は、本明細書に記載のイソメラーゼアッセイで測定されるような又は約1 μ M未満であると当該技術分野に

30

40

50

て既知の、 IC_{50} レベル（イソメラーゼ活性の 50 % が阻害される化合物濃度）を有し；他の実施形態において、測定された IC_{50} レベルは約 10 nM 未満であり；他の実施形態において、測定された IC_{50} レベルは約 50 nM 未満であり；特定の実施形態において、測定された IC_{50} レベルは約 100 nM 未満であり；他の特定の実施形態において、測定された IC_{50} レベルは約 10 μ M 未満であり；他の実施形態において、測定された IC_{50} レベルは約 50 μ M 未満であり；他の特定の実施形態において、測定された IC_{50} レベルは約 100 μ M 未満又は 500 μ M 未満であり；他の実施形態において、測定された IC_{50} レベルは約 1 μ M と 10 μ M の間であり；他の実施形態において、測定された IC_{50} レベルは約 1 nM と 10 nM の間である。被験体に投与されると、本発明の 1 以上の化合物は、11 - シスレチノールの産生を結果としてもたらすイソメラーゼ反応の阻害によって確認されるように、約 5 mg / kg、5 mg / kg 以下の ED_{50} 値を示す。幾つかの実施形態において、被験体に投与されると、本発明の化合物は約 1 mg / kg の ED_{50} 値を有する。他の実施形態において、被験体に投与されると、本発明の化合物は約 0.1 mg / kg の ED_{50} 値を有する。 ED_{50} 値は、被験体に化合物又はその医薬組成物を投与して、約 2 時間後、4 時間後、6 時間後、8 時間後、又はそれより長い時間の後で測定され得る。

【0358】

本明細書に記載される化合物は、眼の疾患又は障害、特に、加齢黄斑変性又はスタルガルド黄斑ジストロフィーなどの網膜の疾患又は障害を持つ被験体を処置するのに役立つ。1 つの実施形態において、本明細書に記載される化合物は、眼における、リボフスチン色素及びリボフスチン関連分子及び / 又はリボフスチン関連性分子の蓄積を阻害する（即ち、防ぐ、減少させる、遅くする、抑止する、又は最小限にする）。別の実施形態において、化合物は、眼における N - レチニリデン - N - レチニルエタノールアミン（A2E）の蓄積を阻害する（即ち、防ぐ、減少させる、遅くする、抑止する、又は最小限にする）。眼の疾患は、少なくとも部分的に、眼におけるリボフスチン色素蓄積及び / 又は A2E の蓄積から結果として生じる。従って、特定の実施形態において、被験体の眼におけるリボフスチン色素及び / 又は A2E の蓄積を阻害する又は防ぐための方法が、提供される。これら方法は、薬学的に許容可能又は適切な賦形剤（即ち、薬学的に許容可能又は適切な担体）、及び、式（A）又は式（B）に説明されるような構造及びその下部構造を有する化合物、及び本明細書に記載の特異的な置換された複素環アミン誘導体化合物を含む、本明細書に詳述されるような置換された複素環アミン誘導体化合物を含む組成物を、被験体に投与する工程を含む。

【0359】

網膜色素上皮（RPE）細胞におけるリボフスチン色素の蓄積は、加齢黄斑変性を含む、失明を結果として生じる網膜疾患の進行に関連付けられた（De Laey et al., Retina 15:399-406 (1995)）。リボフスチン顆粒は、自家蛍光リソソームの残余小体（年齢色素とも称される）である。リボフスチンの主要な蛍光性の種は、A2E（オレンジ色発光蛍光団）であり、それは、ホスファチジルエタノールアミン（2:1 の比率）を伴うオール - トランスレチナルデヒドによって形成される、正に荷電したシッフ塩基縮合物の生成物である（例えば、Eldred et al., Nature 361:724-6 (1993)；また、Sparrow, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 100:4353-54 (2003) を参照）。不消化のリボフスチン色素の多くは、光受容細胞に由来すると考えられる；RPE が光受容細胞によって毎日廃棄される膜質のデブリを内面化するため、RPE における沈積が生じる。この化合物の形成は、任意の酵素による触媒作用ではなく、むしろ自発的な環化反応による A2E の形成によって生じると考えられる。加えて、A2E は、一旦形成されると酵素の崩壊に耐性を持つ、ビリジニウムビスレチノイド（bisretinoid）構造を有する。リボフスチン、及び故に A2E は、ヒトの眼の老化と共に蓄積し、スタルガルト病と呼ばれる黄斑変性の幼形、及び他の様々な先天性の網膜ジストロフィーにも蓄積する。

10

20

30

40

50

【0360】

A2Eは、様々な異なる機構を介して網膜への損傷を誘発し得る。低濃度で、A2Eは、リソソームにおける通常のタンパク質分解を阻害する(Holz et al., Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 40:737-43 (1999))。より高く十分な濃度にて、A2Eは、細胞膜を溶解する正に荷電したリソソーム(lysosomotropic)洗浄剤として作用し得、リソソーム機能を変更し、ミトコンドリアからアポトーシス促進性タンパク質を放出し、最終的にRPE細胞を死滅させ得る(例えば、上述のEldred et al.; Sparrow et al., Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 40:2988-95 (1999); 上述のHolz et al.; Finneman et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 99:3842-347 (2002); Suter et al., J. Biol. Chem. 275:39625-30 (2000)を参照)。A2Eは光毒性であり、RPE細胞において青色光により誘発されるアポトーシスを発生させる(例えば、Sparrow et al., Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 43:1222-27 (2002)を参照)。青色光への曝露後、DNAを含む細胞高分子を傷つける、A2Eの光酸化生成物が、形成される(例えばエポキシド)(Sparrow et al., J. Biol. Chem. 278(20):18207-13 (2003))。A2Eは、炭素炭素二重結合にてエポキシドを生じさせるためにA2Eと反応する一重項酸素を、自身で生じさせる(上述のSparrow et al.)。A2Eの光励起後の酸素反応種の生成は、細胞に酸化的障害を引き起こし、頻繁に細胞死を結果としてもたらす。A2E(オール-トランス-レチナール)の直接の前駆物質の生合成の阻害によりA2Eの形成を遮断する間接法が、記載された(米国特許出願公報第2003/0032078号を参照)。しかし、オール-トランスレチナールの生成が視覚サイクルの重大な構成要素であるため、そこに記載される方法の有用性は制限される。記載される他の治療は、超氧化物不均化酵素ミメティックの使用(例えば、米国特許出願公報第2004/0116403号を参照)、及び負に荷電したリン脂質を有する網膜細胞においてA2Eにより誘発されたチトクロームC酸化酵素の阻害(例えば、米国特許出願公報第2003/0050283号を参照)により、酸化のラジカル種によって引き起こされる損傷を中和する工程を含む。

10

20

30

【0361】

本明細書に記載される置換された複素環式アミン誘導体化合物は、A2E及びRPEにおけるA2E関連性及び/又は由来の分子の蓄積(即ち沈着)を防ぐ、縮小する、阻害する、又は減少させるのに役立つ。理論に縛られることなく、RPEが光受容細胞の完全性の維持に重要であるため、RPEへの損傷を防ぐ、減らす、阻害することは、網膜神経細胞、特に光受容細胞の悪化(即ち、生存を増強する、又は細胞生存率を増加又は延ばす)を阻害し得る。A2E、A2E関連性及び/又は由来の分子に特異的に結合する又は相互に作用する、或いは、A2Eの形成又は蓄積に影響を及ぼす化合物はまた、網膜ニューロンの細胞(光受容細胞を含む)の損傷、損失、又は神経変性、或いは幾つかの様式では網膜神経細胞の生存率の減少を結果としてもたらす、A2E又はA2E関連性及び/又は由来の分子の1つ以上の毒性効果を縮小、阻害、予防、又は減少させ得る。そのような毒性効果は、アポトーシスの誘発、一重項酸素の自然発生、及び酸素反応種の生成;結果として細胞内DNAを傷つけ且つ細胞傷害を誘発する、DNA損傷を誘発するA2Eエポキシドを形成するための一重項酸素の自然発生;細胞膜の溶解;リソソーム機能の変更;及び、ミトコンドリアからアポトーシス促進性タンパク質の放出を達成することを含む。

40

【0362】

他の実施形態において、本明細書に記載される化合物は、他の眼の疾患又は障害、例えば、緑内障、錐体杆体ジストロフィー、網膜剥離、出血性又は高血圧の網膜症、色素性網膜炎、視神経症、炎症性の網膜疾患、増殖性硝子体網膜症、遺伝性網膜ジストロフィー、視神経への外傷(物理的傷害、過度の光曝露、又はレーザー光線などによる)、遺伝性の

50

視神経症、毒剤による又は副作用或いはビタミン欠乏症によって引き起こされる神経病、ソースビー眼底変性症、ブドウ膜炎、アルツハイマー病に関連した網膜障害、多発性硬化症に関連した網膜障害；ウィルス感染（サイトメガロウィルス又は単純性疱疹ウィルス）に関連した網膜障害、パーキンソン病に関連した網膜障害、AIDSに関連した網膜障害、又は進行性網膜萎縮の他の形態を処置するのに役立つ。別の特異的な実施形態において、疾患又は障害は、機械的損傷、化学的又は薬剤誘発性の損傷、熱障害、放射線障害、軽傷、レーザー損傷に起因する。表題化合物は、遺伝性及び非遺伝性の両方の網膜ジストロフィーを処置するのに役立つ。これらの方法はまた、光誘発性の酸化の網膜障害、レーザーで誘起された網膜障害、「閃光爆弾損傷」、又は「光による目まい」、近視を含むがこれに限定されない屈折障害などの環境要因から眼の損傷を防ぐのに役立つ（例えば、Quinn G E et al. Nature 1999; 399: 113 - 114; Zadnik K et al. Nature 2000; 404: 143 - 144; Gwiazda J et al. Nature 2000; 404: 144を参照）。

10

【0363】

他の実施形態において、方法は、式（A）又は式（B）に説明される構造、その下部構造、及び本明細書に記載される特異的な置換された複素環式アミン誘導体化合物を含む、本明細書に詳述されるような置換された複素環式アミン誘導体化合物の任意の1以上を使用して、網膜における血管新生（新脈管のグリコマ（glycoma）を含むが、これらに限定されない）を阻害するための方法が、提供される。特定の他の実施形態において、本明細書に記載される化合物を使用して網膜における低酸素を減少させるための方法が、提供される。これら方法は、薬学的に許容可能又は適切な賦形剤（即ち、薬学的に許容可能又は適切な担体）、及び、式（A）に説明されるような構造、その下部構造、及び本明細書に記載の置換された複素環アミン誘導体化合物を有する化合物を含む、本明細書に詳述されるような置換された複素環アミン誘導体化合物を含む組成物を、必要とする被験体に投与する工程を含む。

20

【0364】

単に説明としてであり、任意の理論に縛られることなく、且つ本明細書に更に詳しく議論されるように、暗順応の杆体光受容体は、非常に高い代謝性要求（即ち、エネルギーの消費（ATP消費）及び酸素の消費）を発生させる。結果として生じた低酸素は、網膜変性を引き起こす及び/又は悪化させ得、それは、限定されないが、糖尿病性網膜症、黄斑浮腫、糖尿病黄斑症、網膜血管閉塞（網膜の静脈閉塞及び網膜の動脈閉塞を含む）、未熟児網膜症、虚血再灌流関連の網膜損傷、同様に加齢黄斑変性（AMD）の湿潤形態などの疾病を含む、網膜の血管が既に危険にさらされている疾病の下で恐らく悪化される。更に、網膜変性及び低酸素症は、網膜変性の範囲を次々に悪化させ得る血管新生に繋がり得る。幾つかの実施形態において、視覚サイクルを調節する、本明細書に記載される置換された複素環式アミン誘導体化合物は、杆体光受容細胞の暗順応を予防、阻害、及び/又は遅延するために投与され、結果として代謝要求を減少させ、それにより低酸素症を減少させ且つ血管新生を阻害する。

30

【0365】

背景的に、酸素は、哺乳動物の網膜機能の保全に重要な代謝物質であり、網膜の低酸素症は、構成要素として虚血を有する多くの網膜の疾患及び障害における因子であり得る。網膜への2重の脈管の供給を伴う大半の哺乳動物（ヒトを含む）において、内部の網膜の酸化は、RPEと光受容体に酸素を供給する脈絡毛細管板と比較して希薄である網膜内の微小血管系を通して達成される。異なる脈管の供給網は、網膜の厚さにわたって一様でない酸素張力を生成する（Cringale et al., Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 43: 1922 - 27 (2002)）。網膜の層をわたる酸素変動は、異なる毛細血管密度、及び網膜神経細胞及びグリアによる酸素消費における不均衡の両方に関係する。

40

【0366】

50

局所の酸素張力は、例えば、血管内皮成長因子（VEGF）を含む多くの血管作用薬の調製により、網膜及びその微小血管系に著しく影響を及ぼす場合がある。（例えば、Weirdich et al., Exp. Eye Res. 79:623 (2004); Arden et al., Br. J. Ophthalmol. 89:764 (2005)を参照）。杆体光受容体は、身体における任意の細胞の中で最も高い代謝率を有すると考えられる（例えば、上述のArden et al.を参照）。暗順応中、杆体光受容体は、ナトリウムイオンと水の付随的な排出を伴うcGMPゲート化カルシウムチャネルを介して、それらの高い細胞質のカルシウム濃度を回復する。細胞からのナトリウムの流出は、網膜神経細胞が、明順応の（即ち光に適用される）条件と比較して暗順応の（即ち暗所に適用される）条件下で、およそ5倍の酸素までを消費するような、ATP依存性のプロセスである。故に、光受容体の特有の暗順応中、高い代謝要求は、暗順応の網膜における酸素レベルの有意な局所的な減少に通じる（Ahmed et al., Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 34:516 (1993)）。

【0367】

任意の1つの理論に縛られることなく、網膜の低酸素症は、例えば、網膜の血管が既に損なわれている網膜中心静脈閉塞などの疾患又は疾病を有する被験体の網膜において、更に増加され得る。低酸素症の増加は、視界を脅かす網膜血管新生に対する感受率を増加させ得る。血管新生は、赤血球灌流を伴う新たな機能的な微小血管網の形成であり、限定されないが糖尿病性網膜症、未熟児網膜症、滲出型AMD、及び網膜中心静脈閉塞を含む網膜の変性疾患の特徴である。杆体光受容細胞の暗順応を予防又は阻害し、それにより、エネルギーの消費及び酸素の消費を減少させること（即ち、代謝要求を減少すること）は、網膜変性を阻害又は遅延する場合があります、及び/又は、杆体光受容細胞及び網膜色素上皮（RPE）細胞を含む網膜細胞の再生を促進し得、低酸素症を減少させ得、且つ、血管新生を阻害し得る。

【0368】

網膜細胞（本明細書に記載されるような網膜神経細胞及びRPE細胞を含む）の変性を阻害（即ち、生物学的又は統計的に有意な方式で、減少、予防、遅延、又は抑制）するため、及び/又は網膜虚血を減少（即ち、生物学的又は統計的に有意な方式で、予防又は遅延、阻害、抑止）するための方法が、本明細書に記載される。眼、特に網膜における血管新生を阻害（即ち、生物学的又は統計的に有意な方式で、減少、予防、遅延、又は抑制）するための方法も、本明細書に記載される。そのような方法は、網膜の杆体光受容細胞の暗順応を予防、阻害、又は遅延し得る条件又は時間にて、網膜を接触させる工程、及び故に、網膜細胞（杆体光受容細胞などの網膜神経細胞、及びRPE細胞を含む）を、少なくとも1つの視覚サイクリトランス-シスイソメラーゼを阻害する（オール-トランス-レチニルエステルの異性化の阻害を含み得る）、本明細書に記載される置換された複素環式アミン誘導体化合物の少なくとも1つに接触させる工程を含む。本明細書に更に詳述されるように、特定の実施形態において、網膜に接触する化合物は、網膜中のRPE細胞におけるイソメラーゼ酵素又は酵素の複合体に相互に作用し、イソメラーゼの触媒活性を阻害、遮断、又は幾つかの方式で妨害する。故に、オール-トランス-レチニルエステルの異性化は、阻害又は減少される。少なくとも1つの置換された複素環式アミン誘導体化合物（又は少なくとも1つの化合物を含む組成物）は、眼の疾患又は障害を進行及び明らかにした、或いは眼の疾患又は障害を進行する危険のある被験体に、又は、網膜血管新生又は網膜虚血などの疾病を示す或いはその危険性がある被験体に、投与される。

【0369】

背景的に、視覚サイクル（レチノイドサイクルとも称される）は、眼の光受容体及び網膜色素上皮（RPE）細胞に生じる、レチノール/レチナールの11-シス及びオール-トランスの形態の間の、酵素及び光を媒介とする転換のシリーズを指す。脊椎動物の光受容細胞において、光子は、11-シス-レチニリデン発色団の、視覚のオプシン受容体に結合されるオール-トランス-レチニリデンへの異性化を引き起こす。この光異性化は、

オブシンの構造変化を引き起し、次々に、光形質導入と称される反応の生化学的な鎖を発生させる (Filipek et al., Annu. Rev. Physiol. 65: 851-79 (2003))。光の吸収及びオール-トランスレチナルへの11-シス-レチナルの光異性化の後、視覚の発色団の再生は、光受容体をそれらの暗順応状態に戻すことにおいて重要な工程である。視色素の再生は、発色団が、変換されて11-シス-配置に戻ることを必要とする (McBee et al., Prog. Retin. Eye Res. 20: 469-52 (2001)) にてレビューされる)。発色団はオブシンから放出され、レチノールデヒドロゲナーゼによって光受容体が減少させられる。生成物、オール-トランス-レチノールは、レチノソームとして知られる細胞下構造における不溶性の脂肪酸エステルで、隣接した網膜色素上皮 (RPE) に閉じ込められる (Imanishi et al., J. Cell Biol. 164: 373-78 (2004))。

10

【0370】

杆体受容器細胞における視覚サイクル中、ロドプシンと呼ばれる、視色素分子内の11-シス-レチナル発色団は、光の光子を吸収し、オール-トランス構成に異性化され、それにより、光形質導入カスケードを活性化する。ロドプシンは、細胞外及び細胞質のループによって相互に連結される、7つの膜貫通の螺旋から成る、Gタンパク質結合受容体 (GPCR) である。レチノイドのオール-トランス形態が色素分子に未だに共有結合される場合、色素は、異なる形態に存在するメタロドプシン (例えば、メタロドプシンI及びメタロドプシンII) と呼ばれる。その後、オール-トランスレチノイドは加水分解され、視色素は、当該技術分野と本明細書において、apo-ロドプシンと呼ばれるアポタンパク質の形態にある。このオール-トランスレチノイドは、光受容細胞から、細胞外液腔にわたってRPE細胞へと輸送される又はシャペロン処理され (chaperoned)、ここで、レチノイドは11-シス異性体に変換される。RPEと光受容細胞の間のレチノイドの移動は、細胞型の各々における異なるシャペロンポリペプチドによって達成されると考えられる。Lamb et al., Progress in Retinal and Eye Research 23: 307-80 (2004) を参照。

20

【0371】

光条件下で、ロドプシンは、3つの形態、ロドプシン、メタロドプシン、及びapo-ロドプシンを通して絶えず移行する。視色素の大半がロドプシン形態 (即ち、11-シス-レチナルと結合される) にある場合、杆体光受容細胞は「暗順応の」状態である。視色素が優勢的にメタロドプシン形態 (即ち、オール-トランス-レチナルと結合される) にある場合、光受容細胞の状態は、「明順応」と称され、視色素がapo-ロドプシン (又はオブシン) であり且つもはや発色団を結合していない場合、光受容細胞の状態は「ロドプシンが枯渇した」と称される。光受容細胞の3つの状態の各々は、異なるエネルギー必要量を有し、ATP及び酸素の異なるレベルが消費される。暗順応状態において、ロドプシンは、開放しているカチオンチャンネルに対する調節作用を有さず、陽イオン (Na^+ / K^+ 及び Ca^{2+}) の流入を結果としてもたらず。暗状態中に細胞におけるこれらの陽イオンの適切なレベルを維持するために、光受容細胞は、ATP依存性のポンプを介して細胞から外へと陽イオンを活発に輸送する。故に、この「暗電流」の維持は、大量のエネルギーを必要とし、高い代謝性要求を結果としてもたらず。明順応の状態において、メタロドプシンは、光受容細胞膜における陽イオンに特異的なチャンネルを次々に閉じる、GMPの加水分解を結果としてもたらず酵素のカスケード法を誘発する。ロドプシンが枯渇した状態において、発色団は、メタロドプシンから加水分解され、杆体光受容細胞が、暗順応状態における光受容体と比較して弱体化された電流を示すようにカチオンチャンネルを部分的に調節し、中程度の代謝要求を結果としてもたらず、アポタンパク質、オブシン (apo-ロドプシン) を形成する。

30

40

【0372】

標準の光条件下で、暗順応状態における杆体光受容体の発生は少なく、一般的に2%以下であり、細胞は主として、暗順応の状態における細胞と比べて比較的低い代謝要求を全

50

体的に結果としてもたらず、明順応の状態又はロドプシンが枯渇した状態にある。しかし、夜に、暗順応の光受容体状態の相対的な発生は、明順応の欠如のため、及び、11-シス-レチナールを杆体光受容細胞に補充するRPE細胞における「暗い」視覚サイクルの継続操作のため、大いに増加する。杆体光受容体の暗順応へのこの推移は、代謝要求の増加（即ち、ATPと酸素消費の増加）を引き起こし、網膜の低酸素症及びその後の血管新生の開始に最終的に通じる。それ故、網膜の大半の虚血性の損傷は、夜に、例えば睡眠中の夜に生じる。

【0373】

任意の理論に縛られることなく、「暗い」視覚サイクル中の治療的介入は、暗順応の杆体光受容細胞における高い代謝活性によって引き起こされる、網膜の低酸素症及び血管新生を予防し得る。単なる一例として、イソメラーゼ阻害剤、即ちロドプシン（即ち、11-シス-レチナール結合）である、本明細書に記載される化合物の任意の1つの投与による「暗い」視覚サイクルの変更は、減少又は消耗され得、杆体光受容体の暗順応を防ぐ又は阻害する。これは次々に網膜の代謝要求を減少させ得、網膜虚血と血管新生の夜間危険性を弱化し、それにより網膜変性を阻害又は遅延する。

10

【0374】

1つの実施形態において、例えば、統計的又は生物学的に有意な方式で、視覚サイクルのイソメラーゼの触媒活性を遮断、減少、阻害、又は幾つかの様式で弱化する、本明細書に記載される化合物の少なくとも1つ（即ち、式（A）又は式（B）で述べられるような構造及びその下部構造を有する化合物、並びに本明細書に記載される特異的な置換された複素環式アミン誘導体化合物を含む、本明細書に詳述されるような置換された複素環式アミン誘導体化合物）は、光受容細胞の暗順応を予防、阻害、又は遅延し、それにより、眼の網膜の網膜細胞の変性（又は網膜細胞の生存を増強する）を阻害する（即ち、統計的又は生物学的に有意な方式でその進行を減少、抑止、予防、遅延し、又は減少する）。別の実施形態において、置換された複素環式アミン誘導体化合物は、杆体光受容細胞の暗順応を予防又は阻害し、それにより、虚血を減少させる（即ち、統計的又は生物学的に有意な方式で、虚血の進行を低下、予防、阻害、遅延する）。また別の実施形態において、本明細書に記載される置換された複素環式アミン誘導体化合物は、杆体光受容細胞の暗順応を防ぎ、それにより、眼の網膜の血管新生を阻害する。従って、網膜細胞変性を阻害するため、被験体の眼の網膜の血管新生を阻害するため、及び被験体の眼の虚血を減少させるための方法が、本明細書に提供され、ここで、該方法は、杆体光受容細胞の暗順応を予防、阻害、又は遅延するのに十分な条件下及び時間で、本明細書に記載される少なくとも1つの置換された複素環式アミン誘導体化合物を投与する工程を含む。それ故、これらの方法及び組成物は、限定されないが糖尿病性網膜症、糖尿病黄斑症、網膜血管閉塞、未熟児網膜症、又は網膜損傷に関連する虚血再灌流を含む、眼の疾患又は障害を処置するのに役立つ。

20

30

【0375】

本明細書に記載される置換された複素環式アミン誘導体化合物（即ち、式（A）又は式（B）に述べられるような構造及びその下部構造を有する化合物、並びに本明細書に記載される特異的な置換された複素環式アミン誘導体化合物を含む、本明細書に詳述されるような置換された複素環式アミン誘導体化合物）は、視色素発色団の回復を予防し（即ち、遅延、遅らせる、阻害する、又は低下させる）、それは、レチナールの形成を予防、阻害、又は妨害し、且つレチニルエステルのレベルを増加させ、視覚サイクルを混乱させてロドプシンの再生を阻害し、及び、杆体光受容細胞の暗順応を予防、遅延、遅らせる、又は阻害する。特定の実施形態において、杆体光受容細胞の暗順応が化合物の存在下で予防される場合、暗順応は十分に防がれ、ロドプシンを消耗し且つ明順応の杆体光受容細胞の数又は割合は、薬剤の不在時にロドプシンを消耗し且つ明順応の細胞の数又は割合と比較して、増加する。故に、特定の実施形態において、杆体光受容細胞の暗順応が予防される（即ち、十分に予防される）場合、杆体光受容細胞の少なくとも2%のみが、暗順応であり、これは、標準の光条件中に暗順応状態にある細胞の割合又は数に類似する。他の特定の

40

50

実施形態において、杆体光受容細胞の少なくとも 5 - 10 %、10 - 20 %、20 - 30 %、30 - 40 %、40 - 50 %、50 - 60 %、又は 60 - 70 % は、薬剤の投与後に暗順応である。他の実施形態において、化合物は、暗順応を遅らせるために作用し、化合物の存在下で、杆体光受容体の暗順応は、化合物の不在下の杆体光受容体の暗順応と比較して、30 分、1 時間、2 時間、3 時間、又は 4 時間遅れる。対照的に置換された複素環式アミン誘導体化合物が投与され、結果、化合物が明順応状態中に基質の異性化を効果的に阻害すると、化合物は、暗順応である杆体光受容細胞（例えば、杆体光受容体の 2 %、5 %、10 %、20 %、又は 25 % だけが暗順応である）の割合を最小限にするような方式で投与される、（例えば、米国特許出願公報第 2006 / 0069078 号；特許出願番号 PCT / US 2007 / 002330 を参照）。

10

【0376】

少なくとも 1 つの置換された複素環式アミン誘導体化合物の存在下での網膜において、杆体光受容細胞におけるロドプシンの再生は阻害され、又は、再生の速度は、少なくとも部分的に、レチナールの形成を予防し、レチナールのレベルを減少し、及び / 又はレチニルエステルのレベルを増加させることにより、減少される（即ち、統計的に又は生物学的に有意な方式で、阻害、減少、又は低下される）。杆体光受容細胞におけるロドプシンの再生のレベルを決定するために、（第 1 レベルと称され得る）ロドプシンの再生のレベルは、化合物と網膜の間の接触を許容する前（即ち、薬剤の投与前）に決定される。化合物、網膜、及び網膜の細胞が相互に作用するのに十分な時間の後（即ち、化合物の投与後）、（第 2 レベルと称され得る）ロドプシンの再生のレベルが、決定される。第 1 レベルと比較した第 2 レベルの減少は、化合物がロドプシンの再生を阻害することを示す。ロドプシン生成のレベルは、各用量、又は任意の数の用量の後に測定され、ロドプシンの再生に対する薬剤の効果を特徴づけるための治療レジメンの全体にわたって進行中であり得る。

20

【0377】

特定の実施形態において、本明細書に記載される処置を必要とする被験体は、網膜においてロドプシンを再生する杆体光受容体の能力の欠陥をもたらす又は引き起こす疾患又は障害を有する。一例として、ロドプシン再生の阻害（又は、ロドプシン再生の速度の減少）は、糖尿病患者において症候性であり得る。本明細書に記載される置換された複素環式アミン誘導体化合物の投与前後に糖尿病を有する被験体のロドプシンの再生のレベルを決定することに加えて、化合物の効果も、化合物を投与される第 1 被験体（又は、複数の被験体の第 1 群）におけるロドプシン再生の阻害を、糖尿病を有するが薬剤を受け入れない第 2 被験体（又は、複数の被験体の第 2 群）のものと比較することにより、特徴化される。

30

【0378】

別の実施形態において、網膜における杆体光受容細胞（又は、複数の杆体光受容細胞）の暗順応を予防又は阻害するための方法が提供され、該方法は、薬剤と網膜細胞（RPE 細胞など）に存在するイソメラーゼとの間の相互作用を許容するのに十分な条件下及び時間で、網膜と、本明細書に記載される置換された複素環式アミン誘導体化合物（即ち、式（A）又は式（B）に述べられるような構造及びその下部構造を有する化合物、並びに本明細書に記載される特異的な置換された複素環式アミン誘導体化合物を含む、本明細書に詳述されるような化合物）を接触させる工程を含む。化合物の存在下の杆体光受容細胞の 11 - シス - レチナールの第 1 レベルが決定され、化合物の欠如化の杆体光受容細胞の 11 - シス - レチナールの第 2 レベルと比較される。11 - シス - レチナールの第 1 レベルが 11 - シス - レチナールの第 2 レベル未満である場合、杆体光受容細胞の暗順応の予防又は阻害が示される。

40

【0379】

ロドプシンの再生の阻害はまた、化合物の欠如化の RPE 細胞に存在する 11 - シス - レチニルエステルのレベルと比較して（即ち、薬剤の投与前）、化合物の存在下の RPE 細胞に存在する 11 - シス - レチニルエステルのレベルを増加させる工程を含む。2 つの光子撮像技術は、構造がレチニルエステルを蓄えと考えられる RPE のレチノソーム（

50

retinosome) 構造を視察且つ分析するために使用される (例えば、Imanishi et al., J. Cell Biol. 164:373-83 (2004), Epub 2004 January 26. を参照)。レチニルエステルの第1レベルは、化合物の投与前に決定され得、レチニルエステルの第2レベルは、第1用量又は任意の後の用量の投与後に決定され得、ここで、第1レベルと比較して第2レベルにおける増加は、化合物がロドプシンの再生を阻害することを示す。

【0380】

レチニルエステルは、当該技術分野で実行された方法に従った勾配HPLCによって分析される (例えば、Mata et al., Neuron 36:69-80 (2002); Trevino et al., J. Exp. Biol. 208:4151-57 (2005) を参照)。11-シス及びオール-トランスレチナルを測定するために、レチノイドは、均一濃度のHPLC上で分析される前に (例えば、上述の Trevino et al. を参照)、ホルムアルデヒド法 (例えば、Suzuki et al., Vis. Res. 28:1061-70 (1988); Okajima and Pepperberg, Exp. Eye Res. 65:331-40 (1997) を参照) 又はヒドロキシルアミン法 (例えば、Groenendijk et al., Biochim. Biophys. Acta. 617:430-38 (1980) を参照) によって抽出される。レチノイドは分光測光法で監視される (例えば、Maeda et al., J. Neurochem. 85:944-956 (2003); Van Hooser et al., J. Biol. Chem. 277:19173-82 (2002) を参照)。

【0381】

眼の疾患又は障害を処置するため、網膜細胞の変性を阻害するため (又は網膜細胞の生存を増強する)、血管新生を阻害するため、及び網膜の虚血を減少するための、本明細書に記載の方法の別の実施形態において、網膜の杆体光受容細胞の暗順応の予防又は阻害は、光受容細胞におけるapo-ロドプシン (オブシンとも称される) のレベルを増加する工程を含む。視色素のレベルの合計は、ロドプシンとapo-ロドプシンの合計に近似し、合計のレベルは一定のままである。それ故、杆体光受容細胞の暗順応を予防、遅延、又は阻害することは、apo-ロドプシンとロドプシンの比率を変更し得る。特定の実施形態において、本明細書に記載される置換された複素環式アミン誘導体化合物の投与により、暗順応を予防、遅延、又は阻害することは、(例えば薬剤の投与前に) 薬剤の欠如化の比率と比較して、ロドプシンとapo-ロドプシンのレベルの比率を増加させ得る。apo-ロドプシンとロドプシンの比率の増加 (即ち、統計的又は生物学的に有意な増加) 増加は、ロドプシンを消耗した杆体光受容細胞の割合又は数が増やされ、暗順応の杆体光受容細胞の割合又は数が減少することを示す。apo-ロドプシンとロドプシンの比率は、薬剤の効果を監視するための治療の課程の至る所で決定され得る。

【0382】

杆体光受容細胞の暗順応を予防、遅延、又は阻害するための化合物の能力を決定又は特徴づけることは、動物モデル研究において決定され得る。ロドプシンのレベル及びapo-ロドプシンとロドプシンの比率は、薬剤を受け入れなかった動物の網膜のapo-ロドプシンのレベルより大きいことを決定及び実証するため、薬剤の投与前 (それぞれ、第1レベル又は第1比率と称され得る)、及びその後、薬剤の第1又は任意の後の用量の投与後 (それぞれ、第2レベル又は第2比率と称され得る) に、決定され得る。杆体光受容細胞におけるロドプシンのレベルは、当該技術分野で実行された及び本明細書で提供される方法に従って実行され得る (例えば、Yan et al., J. Biol. Chem. 279:48189-96 (2004) を参照)。

【0383】

そのような処置を必要とする被験体は、眼の疾患又は障害の進行した症状を有する、又は、眼の疾患又は障害を進行する危険のある、ヒト、或いは非ヒト霊長類又は他の動物 (即ち、獣医学の使用) である。非ヒト霊長類及び他の動物の例は、限定されないが、家畜

、ペット、及び動物園動物（例えば、ウマ、雌牛、水牛、ラマ、ヤギ、ウサギ、ネコ、イヌ、チンパンジー、オランウータン、ゴリラ、サル、ゾウ、クマ、大型のネコなど）を含む。

【0384】

また、本明細書には、網膜神経細胞生存の変性を阻害する（減少、遅延、予防する）及び増強する（又は細胞生存度を延ばす）ための方法が提供され、該方法は、薬学的に許容可能な担体と、式（A）又は式（B）に述べられるような構造の何れか1つ及びその下部構造を有する化合物、及び本明細書に引用される置換された複素環式アミン誘導体化合物を含む、本明細書に詳述される置換された複素環式アミン誘導体化合物とを含む組成物を、被験体に投与する工程を含む。網膜神経細胞は、光受容細胞、両極細胞、水平細胞、神経節細胞、及びアマクリン細胞を含む。別の実施形態において、生存度を増強するため、又は、RPE細胞又はミューラーのグリア細胞などの成熟した網膜細胞の変性を阻害するための方法が、提供される。他の実施形態において、被験体の眼の光受容体の悪化を予防又は阻害するための方法が、提供される。光受容体の悪化を予防又は阻害する方法は、被験体の眼に光受容体機能を再格納する方法を含み得る。そのような方法は、被験体に、本明細書に記載されるような置換された複素環式アミン誘導体化合物及び薬学的に許容可能な担体（即ち、賦形剤又はビヒクル）を含む組成物を投与する工程を含む。より具体的に、これら方法は、被験体に、薬学的に許容可能な賦形剤と、式（A）又は式（B）に述べられる構造又はその下部構造を有する化合物、又は本明細書に記載される置換された複素環式アミン誘導体化合物を投与する工程を含む。理論に縛られることなく、本明細書に記載される化合物は、レチノイドサイクル（即ち、視覚サイクル）の異性化工程を阻害し、及び/又は眼のレチノイドサイクルにおける発色団流入を遅くし得る。

【0385】

眼の疾患は、少なくとも部分的に、眼におけるリボフスチン色素の蓄積及び/又はNレチニリデン-N-レチニルエタノールアミンの蓄積から結果として生じ得る。従って、特定の実施形態において、被験体の眼におけるリボフスチン色素及び/又はA2Eの蓄積を阻害する又は防ぐための方法が、提供される。これら方法は、薬学的に許容可能な担体と、式（A）に述べられるような構造又はその下部構造を有する化合物を含む、本明細書に詳述されるような置換された複素環式アミン誘導体化合物とを含む組成物を、被験体に投与する工程を含む。

【0386】

幾つかの実施形態において、置換された複素環式アミン誘導体化合物は、眼に過剰なレチノイドを持つ（例えば、過剰な11-シス-レチノール又はまたは11-シス-レチナール）、過剰なレチノイド老廃物を持つ、又はオール-トランスレチナールの再利用を仲介する被験体に投与される。本明細書に記載され、当該技術分野で実行される方法は、本明細書に記載される化合物の何れか1つの投与中又はその後、被験体の1以上の内因性レチノイドのレベルが変更される（統計的に有意な又は生物学的に有意な方式で増加又は減少される）かどうかを決定するために使用され得る。タンパク質オプシン及びレチナール（ビタミンA形態）で構成されるロドプシンは、眼の網膜の光受容細胞の膜にあり、視覚における唯一の光感受性の工程を触媒する。11-シス-レチナール発色団は、タンパク質のポケットにあり、光が吸収される場合、オール-トランスレチナールへと異性化される。網膜の異性化は、ロドプシンの形状の変化に繋がり、それは、視神経により脳に送信される神経衝撃に通じる反応のカスケードを引き起こす。

【0387】

脊椎動物の眼における内因性レチノイドレベル、及びそのようなレチノイドの過多又は不足を決定する方法は、例えば、米国特許出願公報第2005/0159662（その開示は、その全体において引用により本明細書に組み込まれる）に開示される。被験体における内因性レチノイドレベルを決定する他の方法は、そのようなレチノイドのレベルが正常範囲より上にあるかどうかを決定するのに有用であり、例えば、被験体の生体サンプルにおけるレチノイドの高圧液体クロマトグラフィー（HPLC）による分析を含む。例え

ば、レチノイドレベルは、被験体からの血液サンプル（血清又は血漿を含む）である生体サンプルにおいて決定され得る。生体サンプルはまた、硝子体液、眼房液、眼内液、網膜下液、又は涙液を含み得る。

【0388】

例えば、血液サンプルは被験体から得ることができ、異なるレチノイド化合物、及びサンプルにおけるレチノイド化合物の1以上のレベルは、正常相高压液体クロマトグラフィー（HPLC）（例えば、1.4 ml / 分の流量で10%の酢酸エチル/90%ヘキサンを使用する、HP1100 HPLC、及びBeckman, Ultrasphere-Si、4.6 mm x 250 mmのカラムによる）によって分離され、分析され得る。レチノイドは、例えば、ダイオードアレイ検出器及びHP Chemstation A.03.03ソフトウェアを使用する、325 nmでの検知によって検知され得る。レチノイドの過多は、標準の被験体のサンプルを有するサンプルにおける、レチノイドの特性（即ち、質、例えば、特異的な化合物の同一性、及び量、例えば、個々の特異的な化合物のレベル）の比較によって、決定され得る。当業者は、そのようなアッセイ及び技術に精通しており、適切な制御が含まれることを容易に理解するであろう。

【0389】

本明細書で使用されるように、11-シス-レチノール又は11-シス-レチナールなどの内因性レチノイドのレベルの増加又は過剰なレベルは、同じ種の若い脊椎動物の健全な眼において見出されるものより高い、内因性レチノイドのレベルを指す。置換された複素環式アミン誘導体化合物の投与は、内因性レチノイドのための必要性を減少又は排除することができる。特定の実施形態において、内因性レチノイドのレベルは、被験体の内因性レチノイドのレベルに対する化合物の効果を決定するため、置換された複素環式アミン誘導体化合物の任意の1以上の用量が被験体に投与される前後に比較され得る。

【0390】

別の実施形態において、眼の疾患又は障害を処置するため、血管新生を阻害するため、及び網膜の虚血を減少するための、本明細書に記載される方法は、本明細書に記載される置換された複素環式アミン誘導体化合物の少なくとも1つを投与する工程を含み、それにより、杆体光受容細胞におけるATP消費及び酸素消費の減少を達成する工程を含む、代謝性の要求における減少を達成する。本明細書に記載されるように、暗順応の杆体光受容細胞におけるATP及び酸素の消費は、明順応である又はロドプシンが消耗した杆体光受容細胞におけるものよりも大きい；故に、本明細書に記載される方法における化合物の使用は、暗順応の杆体光受容細胞（化合物の投与又は化合物との接触前の細胞、又は化合物に決して暴露されない細胞など）と比較して、暗順応を予防、阻害、又は遅延される杆体光受容細胞におけるATPの消費を削減する。

【0391】

本明細書に記載される方法は、杆体光受容細胞の暗順応を予防又は阻害し、それ故、網膜の低酸素症を減少させる（即ち、統計的又は生物学的に有意な方式で減少させる）。例えば、低酸素症のレベル（第1レベル）は、処置レジメンの開始前、即ち、化合物（又は化合物を含む、本明細書に記載されるような組成物）の最初の投与前に、決定され得る。低酸素症のレベル（例えば第2レベル）は、処置レジメンの全体にわたって低酸素症を監視且つ特徴づけるために、第1投薬後、及び/又は任意の第2或いは後の投薬の後に決定され得る。最初の投与前の低酸素症のレベルと比較された低酸素症の第2の（又は任意に後の）レベルにおける減少（低下）は、化合物及び処置レジメンが、杆体光受容細胞の暗順応を予防し、眼の疾患及び障害を処置するために使用され得ることを示す。酸素の消費、網膜の酸化、及び/又は網膜の低酸素症は、当該技術分野で実行された方法を使用して決定され得る。例えば、網膜の酸化は、網膜のフラビンタンパク質の蛍光を測定することにより決定され得る（例えば、米国特許第4,569,354号を参照）。別の典型的な方法は、視神経円板の近くの網膜の大血管における血液酸素飽和度を測定する、網膜の酸素測定である。そのような方法は、網膜の血管構造における変化が検知され得る前に、網膜の低酸素症の範囲を識別且つ決定するために使用され得る。

【0392】

生体サンプルは、血液サンプル（血清又は血漿からのものが調製され得る）、生検試料、体液（例えば硝子体液、眼房液、眼内液、網膜下液、又は涙液）、組織外植片、器官培養物、又は被験体又は生物源からの他の組織或いは細胞調製物である。サンプルは更に、例えば、解剖、解離、可溶化、分画、均質化、生化学的又は化学的抽出、微粉碎、凍結乾燥、音波処理、又は被験体或いは生物源由来のサンプルを処理するための他の手段によって、形態的な完全性又は身体状態が妨害される、組織又は細胞調製に言及する。被験体又は生物源は、ヒト又は非ヒト動物、初代細胞培養（例えば、網膜細胞培養）、又は培養に適用される細胞株（限定されないが、染色体性に統合された或いはエピソームの組み換え型核酸配列を含み得る、遺伝子学的に設計された細胞株、不死化した又は不死の細胞株、融合体細胞の細胞株、分化した又は分化可能な細胞株、形質転換細胞株などを含む）であり得る。網膜神経細胞、RPE細胞、及びミューラーのグリア細胞を含む成熟した網膜細胞は、本明細書に記載されるような生体サンプルに存在し、又はそこから分離され得る。例えば、成熟した網膜細胞は、初期又は長期的な細胞培養から得られ得、又は、被験体（ヒト又は非ヒト動物）から得た生体サンプルに存在する、或いはそこから分離され得る。

10

【0393】

網膜細胞

網膜は、眼の硝子体とコロイドの間にある神経組織の薄層である。網膜の主な目印は、窩、斑、及び視神経円板である。網膜は、後部の近くで最も厚く、末梢の近くでより薄くなる。斑は後部の網膜にあり、窩と小窩を含む。小窩は、最大の錐体密度の領域を含み、故に、網膜で最も高い視力を与える。小窩は、斑の中に含まれる窩の中に含まれる。

20

【0394】

網膜の周辺部分は視野を増加させる。辺縁の網膜は毛様体よりも前方に伸び、4つの領域に分けられる：近くの末梢（最も後部）、中央の末梢、遠くの末梢、及び鋸状縁（最も前方）。鋸状縁は、網膜の終端を示す。

【0395】

当該技術分野で理解される及び本明細書で使用されるような用語「ニューロン（又は神経細胞）」は、神経上皮細胞前駆物質から生じる細胞を示す。成熟神経細胞（即ち、完全に分化した細胞）は、様々な特異的な抗原マーカ―を表示する。ニューロンは、4つの群に機能的に分類され得る：（1）意識的な知覚及び運動神経のため脳に情報を送信する求心性ニューロン（又は感覚性ニューロン）；（2）筋肉と腺に命令を送信する運動ニューロン；（3）局所の回路構成の原因である介在ニューロン；及び（4）脳の1つの領域から別の領域へ情報を中継し、それ故、長い軸索を有する、突出介在ニューロン。介在ニューロンは、脳の特異的な小区域内の情報を処理し、比較的より短い軸索を有する。ニューロンは典型的に、4つに定義された領域を有する：細胞体（又は体質）；軸索；樹枝状結晶；及びシナプス前末端。樹枝状結晶は、他の神経系細胞からの情報の初期の入力として機能する。軸索は、他のニューロン又は効果器官へ、細胞体において開始する電気信号を運ぶ。シナプス前末端にて、ニューロンは、別のニューロン、筋細胞、又は分泌細胞であり得る、別の細胞（シナプス後部の細胞）へ情報を送信する。

30

【0396】

網膜は、様々なタイプの神経細胞で構成される。本明細書に記載されるように、この方法によりインビトロで培養され得る網膜神経細胞のタイプは、両極細胞、水平細胞、及びアマクリン細胞などの、光受容細胞、神経節細胞、及び介在ニューロンを含む。光受容体は、特異的な光反応性の神経系細胞であり、2つの主要な種類、杆体及び錐体を含む。杆体は、暗順応又は下向光軸の視覚に関係する一方で、明順応視覚又は明所視は錐体に由来する。失明をもたらす、AMDなどの多くの神経変性疾患は、光受容体に影響を及ぼす。

40

【0397】

それらの細胞体から伸びると、光受容体は、2つの形態学的に異なる領域、内節及び外節を有する。外節は、光受容細胞体から最も離れており、光入射エネルギーを電気的インパルスに変換する（光形質導入）盤を含む。外節は、非常に小さく脆弱な繊毛を有する内

50

節に付けられる。外節の大きさ及び形状は、杆体と錐体の間で変わり、網膜内の位置に依存する。Hogan, "Retina" in Histology of the Human Eye: an Atlas and Text Book (Hogan et al. (eds). WB Saunders; Philadelphia, PA (1971)); Eye and Orbit, 8th Ed., Bron et al., (Chapman and Hall, 1997)を参照。

【0398】

神経節細胞は、網膜の介在ニューロン（水平細胞、両極細胞、アマクリン細胞を含む）から脳まで情報を伝える、出力ニューロンである。両極細胞は、その形態に従って名付けられ、光受容体からの入力を受け取り、アマクリン細胞に接続し、神経節細胞へ出力を放射状に送る。アマクリン細胞は、網膜の平面と平行なプロセスを有しており、神経節細胞への典型的に抑制性の出力を有する。アマクリン細胞は頻繁に、神経伝達物質、神経修飾物質、又はペプチド（カルレチニン又はカルビンジンなど）によって下位分類され、互いに、両極細胞と、及び光受容体と相互に作用する。両極細胞は、その形態に従って名付けられる網膜の介在ニューロンである；両極細胞は光受容体から入力を受け、神経節細胞へ入力を送る。水平細胞は、大量の光受容体からの視覚情報を調節且つ変形し、水平的統合を有する（一方で両極細胞は、網膜を通して情報を放射状に中継する）。

10

【0399】

本明細書に記載される網膜細胞培養物に存在し得る他の網膜細胞は、ミユラーのグリア細胞などのグリア細胞、及び網膜色素上皮細胞（RPE）を含む。グリア細胞は、神経細胞体と軸索を囲む。グリア細胞は電気的インパルスを運ばないが、正常脳機能の維持に寄与する。ミユラーのグリア細胞、網膜内のグリア細胞の主なタイプは、網膜の構造的な支持を提供し、網膜の代謝（例えば、イオン濃度の制御、神経伝達物質の崩壊に寄与する）に関係し、特定の代謝物質を除去する（例えば、Kljavin et al., J. Neurosci., 11:2985 (1991)）を参照）。ミユラー繊維（網膜の支持繊維としても知られる）は、内境界膜から、網膜の厚さを通して接合部複合体の列を形成する杆体と錐体の基部までを通る、網膜の支持神経膠細胞である。

20

【0400】

網膜色素の上皮（RPE）細胞は、ブルック膜によって血管の豊富な脈絡膜から分離される、網膜の最外層を形成する。RPE細胞は、網膜の光受容体の直下に位置する、マクローファージ様の幾つかの機能を有する、一種の食細胞の上皮細胞である。RPE細胞の背面は、杆体の端部へ緊密に並置され、盤が杆体外節から脱落させると、それらはRPE細胞によって内面化され、消化される。類似のプロセスが、錐体の表面に生じる。RPE細胞はまた、光受容体の正常機能及び生存に寄与する様々な因子をもたらし、蓄え、及び輸送する。RPE細胞の別の機能は、視覚サイクルとして知られるプロセスにおいて、明順応と暗順応中に光受容体とRPEの間で移動するように、ビタミンAを再利用することである。

30

【0401】

本明細書には、少なくとも2 - 4週間、2か月以上、又は6か月の間、網膜神経細胞を含む成熟した網膜細胞の培養物において生存を許容且つ促進する、典型的な長期インビトロの細胞培養システムが記載される。細胞培養システムは、眼の疾患又は障害を処置又は予防するため、又はリポフスチン及び/又はA2Eの眼における蓄積を予防又は阻害するための本明細書に記載される方法に役立つ、置換された複素環式アミン誘導体化合物を識別且つ特徴づけるために使用され得る。網膜細胞は、非胚の、非腫瘍形成性の組織から分離され、例えば、形質転換又は腫瘍ウィルスによる感染などの任意の方法によって不死化されなかった。細胞培養システムは、主要な網膜神経細胞のタイプ（光受容体、両極細胞、水平細胞、アマクリン細胞、及び神経節細胞）を全て含み、網膜色素上皮細胞及びミユラーのグリア細胞などの他の成熟した網膜細胞も含み得る。

40

【0402】

例えば、血液サンプルは被験体から得ることができ、異なるレチノイド化合物、及びサ

50

ンプルにおけるレチノイド化合物の1以上のレベルは、正常相高圧液体クロマトグラフィー（HPLC）（例えば、1.4 ml / 分の流量で10%の酢酸エチル / 90%ヘキサンを使用する、HP1100 HPLC、及びBeckman, Ultrasphere-Si、4.6 mm x 250 mmのカラムによる）によって分離され、分析され得る。レチノイドは、例えば、ダイオードアレイ検出器及びHP Chemstation A.03.03ソフトウェアを使用する、325 nmでの検知によって検知され得る。レチノイドの過多は、標準の被験体のサンプルを有するサンプルにおける、レチノイドの特性（即ち、質、例えば、特異的な化合物の同一性、及び量、例えば、個々の特異的な化合物のレベル）の比較によって、決定され得る。当業者は、そのようなアッセイ及び技術に精通しており、適切な制御が含まれることを容易に理解するであろう。

10

【0403】

本明細書で使用されるように、11-シス-レチノール又は11-シス-レチナールなどの内因性レチノイドのレベルの増加又は過剰なレベルは、同じ種の若い脊椎動物の健全な眼において見出されるものより高い、内因性レチノイドのレベルを指す。幾つかの実施形態において、置換された複素環式アミン誘導体化合物の投与は、内因性レチノイドのための要求を減少又は排除する。

【0404】

化合物の治療有効性を決定するためのインビボ及びインビトロの方法

1つの実施形態において、網膜の神経細胞の細胞生存及びRPE細胞生存を含む、網膜細胞生存を増強する又は延ばすため、本明細書に記載される化合物を使用するための方法が、提供される。また、本明細書には、本明細書に記載される化合物を使用して、網膜神経細胞（例えば、光受容細胞、アマクリン細胞、水平細胞、両極細胞、及び神経節細胞）、及び網膜色素上皮細胞並びにミュラーのグリア細胞などの他の成熟した網膜細胞を含む、網膜細胞の悪化を阻害又は予防するための方法が提供される。そのような方法は、特定の実施形態において、本明細書に記載されるような置換された複素環式アミン誘導体化合物の投与を含む。そのような化合物は、光受容細胞生存及び網膜色素変性生存を含む網膜細胞生存の増強、網膜細胞の悪化の阻害又は遅延、及び故に、網膜細胞生存度の増加に有用であり、結果として、本命足書に記載される眼の疾患又は障害、或いは網膜損傷の進行を遅くする又は停止する。

20

【0405】

網膜細胞生存（及び / 又は網膜細胞変性）に対する置換された複素環式アミン誘導体化合物の効果は、細胞培養モデル、動物モデル、及び本明細書に記載される且つ当業者によって実行される他の方法の使用により決定され得る。一例として、限定されないが、そのような方法及びアッセイは、Ogglivie et al., Exp. Neurol. 161: 675-856 (2000); 米国特許第6,406,840号; WO01/81551; WO98/12303; 米国特許出願第2002/0009713号; WO00/40699; 米国特許第6,117,675号; 米国特許第5,736,516号; WO99/29279; WO01/83714; WO01/42784; 米国特許第6,183,735号; 米国特許第6,090,624号; WO01/09327; 米国特許第5,641,750号; 米国特許出願公報第2004/0147019号; 及び米国特許出願公報第2005/0059148号に記載されるものを含む。

30

40

【0406】

（網膜の疾患又は障害を含む）眼の疾患又は障害を処置するのに有用な、本明細書に記載される化合物は、視覚サイクル（本明細書及び当該技術分野ではレチノイドサイクルとも称される）における1以上の工程を、阻害、遮断、悪化、又は幾つかの方式で妨害する。特定の理論に縛られることなく、置換された複素環式アミン誘導体化合物は、例えば、視覚サイクルトランス-シスイソメラーゼの機能的な活性の阻害又は遮断により、視覚サイクルにおける異性化工程を阻害又は遮断する。本明細書に記載される化合物は、直接または間接的に、11-シス-レチノールへのオール-トランスレチノールの異性化を阻害する。化合物は、網膜細胞における少なくとも1つのイソメラーゼのイソメラーゼ活性に

50

結合し、幾つかの方式でそれを妨害し、及びそれを阻害する。本明細書に記載される化合物はまた、直接又は間接的に、視覚サイクルに係るイソメラーゼの活性を阻害又は減少させる。化合物は、限定されないがオール - トランスレチニルエステル基質又はオール - トランスレチノールを含む、1以上の基質に結合するイソメラーゼの能力を遮断又は阻害する。代替的に又は付加的に、化合物は、イソメラーゼの触媒部位又は領域に結合し、それにより、少なくとも1つの基質の異性化を触媒するための酵素の能力を阻害し得る。現在までの科学的資料に基づいて、視覚サイクル中の基質の異性化を触媒する少なくとも1つのイソメラーゼは、RPE細胞の細胞質にあると考えられる。本明細書で議論されるように、視覚サイクルの各工程、酵素、基質、中間体、及び生成物は、未だに説明されていない。RPE細胞において結合された細胞質及び膜に見出された、RPE65と呼ばれるポリペプチドが、イソメラーゼ活性を有すると仮定される一方で（及び、当該技術分野において、イソメロヒドロラーゼ活性を有しているとも称される）（例えば、Moiseyev et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 102:12413-18 (2004); Chen et al., Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 47:1177-84 (2006)を参照）、他の当業者は、RPE65が主としてオール - トランス - レチニルエステルとして作用すると考えている（例えば、上述のLamb et al.を参照）。

10

【0407】

典型的な方法は本明細書に記載され、本明細書に記載される化合物の何れか1つの存在下で視覚サイクルイソメラーゼの酵素活性のレベルを決定するため、当業者によって実行される。イソメラーゼ活性を減少させる化合物は、眼の疾患又は障害を処置するのに役立つ。故に、イソメラーゼ活性の阻害を検知するための方法が本明細書に提供され、該方法は、イソメラーゼを含む生体サンプルと、本明細書に記載される置換された複素環式アミン誘導体化合物を接触させる（即ち、組み合わせる、混合する、又は幾つかの様式で化合物とイソメラーゼが相互作用することを許容する）工程、及びイソメラーゼの酵素活性のレベルを決定する工程を含む。当業者は、対照として、イソメラーゼの酵素活性を変更しないと知られる、化合物の欠如下又は化合物の存在下のイソメラーゼの活性のレベルが決定され、且つ化合物の存在下の活性のレベルと比較され得ることを理解する。化合物の欠如下のイソメラーゼ活性のレベルと比較して、化合物の存在下のイソメラーゼ活性のレベルにおける減少は、化合物が、加齢黄斑変性又はスタルガルト病など眼の疾患又は障害を処置するのに役立つことを示す。化合物の欠如下のイソメラーゼ活性のレベルと比較して、化合物の存在下のイソメラーゼ活性のレベルにおける減少は、化合物がまた、暗順応を阻害又は予防するため、血管新生を阻害するため、及び低酸素症を減少させるための本明細書に記載される方法に有用であり、故に、眼の疾患又は障害（例えば、糖尿病性網膜症、糖尿病黄斑症、網膜血管閉塞、未熟児網膜症、又は網膜損傷に関連した虚血再灌流）に有用であることを示す。

20

30

【0408】

ロドプシンの再生の阻害により杆体光受容細胞の暗順応を阻害又は予防するための、本明細書に記載される置換された複素環式アミン誘導体化合物の能力は、インビトロのアッセイ及び/又はインビボの動物モデルによって決定され得る。一例として、再生の阻害は、糖尿病のような疾病が化学的に誘発されるマウスモデル、又は糖尿病のマウスモデルにおいて決定される（例えば、Phipps et al., Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 47:3187-94 (2006); Ramsey et al., Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 47:5116-24 (2006)を参照）。ロドプシンのレベル（第1レベル）は、薬剤の投与前に動物の網膜において（例えば、分光測光法で）決定され、且つ、薬剤の投与後に動物の網膜において測定されたロドプシンのレベル（第2レベル）と比較され得る。ロドプシンの第1レベルと比較した、ロドプシンの第2レベルの減少は、薬剤がロドプシンの再生を阻害することを示す。ロドプシンの再生が統計的に有意な又は生物学的に有意な方式で阻害されるかどうかを決定するための適切な制御及び研究設計は、当業者

40

50

によって容易に決定且つ実施され得る。

【0409】

ヒトを含む哺乳動物の杆体光受容細胞における暗順応及びロドプシン再生に対する、本明細書に記載される化合物の何れか1つの効果を決定する又は特徴づける方法及び技術は、本明細書に記載され且つ当該技術分野で実行される手順に従って行なわれ得る。例えば、感光（即ち、光退色）後の視覚刺激対暗さにおける時間の検知は、化合物の第1用量の投与前、及び第1用量及び/又は任意の後の用量の後に、決定され得る。杆体光受容細胞による暗順応の予防又は阻害を決定するための第2方法は、例えばa波及びb波を含む、少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、又はそれ以上の網膜電位図構成要素の振幅の測定を含む。例えば、上述のLamb et al.; Asi et al., Documenta Ophthalmologica 79:125-39 (1992)を参照。

10

【0410】

本明細書に記載される置換された複素環式アミン誘導体化合物によりロドプシンの再生を阻害する工程は、RPE細胞にてもたらされ且つ存在する、発色団、11-シス-レチナールを減少する工程、及び、光受容細胞に存在する11-シス-レチナールのレベルを結果的に減少する工程を含む。故に、化合物は、適切な条件下で、及び杆体光受容細胞の暗順応を予防し且つ杆体光受容細胞におけるロドプシンの再生を阻害するのに十分な時間で、網膜を接触させることを許容される場合に、杆体光受容細胞の11-シス-レチナールのレベルの減少（即ち、統計的に有意な又は生物学的に有意な減少）を達成する。即ち、杆体光受容細胞の11-シス-レチナールのレベルは、第1及び/又は任意の化合物の投与後の光受容細胞における11-シス-レチナールのレベルと比較すると、化合物の投与前でより大きい。11-シス-レチナールの第1レベルは化合物の投与前に決定され得、11-シス-レチナールの第2レベルは、化合物の効果を監視するため、第1用量又は任意の後の用量の投与後に決定され得る。第1レベルと比較された第2レベルにおける減少は、化合物がロドプシンの再生を阻害し、故に杆体光受容細胞の暗順応を阻害又は予防することを示す。

20

【0411】

網膜の低酸素症を減少させる置換された複素環式アミン誘導体化合物の能力を決定する又は特徴づけるための典型的な方法は、例えば、酸素圧力における変化を測定するため磁気共鳴映像法(MRI)によって、網膜の酸化のレベルを測定する工程を含む（例えば、Luan et al., Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 47:320-28 (2006)を参照）。方法はまた、網膜細胞の変性を阻害するための本明細書に記載される化合物の能力を決定する又は特徴づけるため、利用可能であり、且つ当該技術分野にて慣例的に実行される（例えば、Wenzel et al., Prog. Retin. Eye Res. 24:275-306 (2005)を参照）。

30

【0412】

動物モデルは、網膜の疾患及び障害を処置するために使用され得る化合物を特徴づけ且つ識別するために使用され得る。近年発達した動物モデルは、黄斑変性の処置を評価するのに役立ち得ると、Ambatiらによって記載された(Nat. Med. 9:1390-97 (2003); Epub 2003 Oct 19)。この動物モデルは、網膜の疾患又は障害の進行又は発達を処置する（予防する工程を含む）際に使用するための、化合物又は任意の分子の評価に現在利用可能である、ほんの少数の典型的な動物モデルの1つである。中にあるABCR遺伝子が光受容体外節盤の縁にあるATP結合カセット輸送体をコード化する動物モデルは、化合物の効果を評価するために使用され得る。ABCR遺伝子における突然変異はスタルガルト病に関係し、ABCRにおけるヘテロ接合の突然変異はAMDに関係する。従って、動物には、ABCR機能の部分的又は総合的な損失が生じ、且つ、本明細書に記載される置換された複素環式アミン誘導体化合物を特徴づけるために使用され得る。（例えば、Mata et al., Invest.

40

50

Ophthalmol. Sci. 42:1685-90 (2001); Weng et al., Cell 98:13-23 (1999); Mata et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 97:7154-49 (2000); US 2003/0032078; 米国特許第6,713,300号を参照)。他の動物モデルは、リボフスチン蓄積、電気生理現象、及び光受容体変性を測定するための突然変異体ELOVL4トランスジェニックマウスの使用、又はそれらの予防或いは阻害を含む(例えば、Karan et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 102:4164-69 (2005)を参照)。

【0413】

本明細書に記載される化合物の何れか1つの効果は、Luan et al.に記載されるように、糖尿病性網膜症動物モデルにおいて決定され得、又は、正常動物モデルにおいて決定され得、その中で、動物は本明細書に記載される化合物の何れか1つの存在下及び欠如下で明順応又は暗順応であった。網膜の低酸素症を減少させる薬剤の能力を決定するための別の典型的な方法は、ヒドロキシプローブ(hydroxyprobe)の沈着により網膜の低酸素症を測定する(例えば、de Gooyer et al. (Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 47:5553-60 (2006)を参照)。そのような技術は、本明細書に記載される少なくとも1つの化合物が、少なくとも1つの化合物の存在下及び欠如化で動物の群に投与される、Rho-/Rho-ノックアウトマウス(上述のde Gooyer et al.を参照)を使用して、動物モデルにおいて行なわれ得、又は、本明細書に記載される少なくとも1つの化合物が、少なくとも1つの化合物の存在下及び欠如化で動物の群に投与される、通常の野生型動物において行われ得る。他の動物モデルは、網膜電図検査(ERG)の振動電位を測定するラットモデルなど、光受容体機能を決定するためのモデルを含む(例えば、Liu et al., Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 47:5447-52 (2006); Akula et al., Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 48:4351-59 (2007); Liu et al., Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 47:2639-47 (2006); Dembinska et al., Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 43:2481-90 (2002); Penn et al., Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 35:3429-35 (1994); Hancock et al., Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 45:1002-1008 (2004)を参照)。

【0414】

イソメラーゼ活性に対する化合物の効果を測定する方法は、本明細書及び当該技術分野で記載されるようにインビトロで行われる(Stecher et al., J. Biol. Chem. 274:8577-85 (1999); また、Golczak et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 102:8162-67 (2005)を参照。動物(例えば、ウシ、ブタ、ヒトなど)から分離された網膜色素上皮(RPE)ミクロゾーム膜は、イソメラーゼのソースとして機能する。イソメラーゼを阻害するための置換された複素環式アミン誘導体化合物の能力も、インビボのネズミのイソメラーゼアッセイによって決定される。極度の光への眼の簡潔な曝露(視色素の「光退色」、又は単に「脱色」)は、網膜においてほぼ全ての11-シス-レチナールを光異性化すると知られる。脱色後の11-シス-レチナールの回復は、インビボでイソメラーゼの活性を評価するために使用され得る(例えば、Maeda et al., J. Neurochem. 85:944-956 (2003); Van Hooser et al., J. Biol. Chem. 277:19173-82, 2002を参照)。網膜電図検査(ERG)記録が、以前に記載したように実行される(Haeseler et al., Nat. Neurosci. 7:1079-87 (2004); Sugitomo et al., J. Tox

10

20

30

40

50

icol. Sci. 22 Suppl 2:315-25 (1997); Keating et al., Documenta Ophthalmologica 100:77-92 (2000)。また、Deigner et al., Science, 244:968-971 (1989); Gollapalli et al., Biochim. Biophys. Acta 1651:93-101 (2003); Parish, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95:14609-13 (1998); Radu et al., Proc Natl Acad Sci USA 101:5928-33 (2004)も参照。

【0415】

10

本明細書に記載される方法などの細胞培養方法はまた、網膜の神経細胞の細胞生存に対する、本明細書に記載される化合物の効果を決定するのにも役立つ。典型的な細胞培養モデルは本明細書に記載され、且つ、米国特許出願公報第US2005-0059148号及び米国特許出願公報第US2004-0147019号(その全体において引用により組み込まれる)に詳述され、神経細胞(特に網膜神経細胞)及び網膜色素上皮細胞の生存を増強する又は延ばすための、及び、眼、網膜又はその網膜細胞、或いはRPEの悪化を阻害、予防、遅延、又は妨害するための本明細書に記載される置換された複素環式アミン誘導体化合物の能力を決定するのに役立ち、化合物は、眼の疾患及び障害を処置するのに有用である。

【0416】

20

細胞培養モデルは、網膜神経細胞(例えば、光受容細胞、アマクリン細胞、神経節細胞、水平細胞、及び両極細胞)を含む、成熟した網膜細胞の長期的又は拡張された培養を含む。細胞培養システムを生成するための細胞培養システム及び方法は、光受容細胞の拡張された培養を提供する。細胞培養システムはまた、網膜色素の上皮(RPE)細胞及びミューラーのグリア細胞を含み得る。

【0417】

網膜細胞培養システムはまた、細胞ストレッサーを含み得る。ストレッサーの適用又は存在は、網膜の疾患又は障害において観察される疾患病状を研究するのに役立つ方法で、インビトロで、網膜神経細胞を含む成熟した網膜細胞に影響する。細胞培養モデルは、一般的に神経系疾患又は障害の処置、及び特に眼と脳の消耗性疾患の処置に適した置換された複素環式アミン誘導体化合物の同定及び生物学的検査に役立つ、インビトロの神経細胞培養システムを提供する。ストレッサーの存在下で長時間にわたる網膜神経細胞を含む、成熟した網膜組織から初期のインビトロの培養細胞を維持する能力は、細胞間相互作用の検査、神経刺激性の化合物及び物質の選択並びに分析、インビトロのCNS及び眼の試験のための制御された細胞培養システムの使用、及び、一貫した網膜細胞集団からの単細胞に対する効果の分析を可能にする。

30

【0418】

細胞培養システム及び網膜細胞応力モデルは、培養された成熟した網膜細胞、網膜神経細胞、及び網膜細胞ストレッサーを含み、それらは、疾患により損傷を受けたCNS組織の再生を誘発又は刺激する能力を持つ置換された複素環式アミン誘導体化合物をスクリーニングし且つ特徴づけるために使用され得る。細胞培養システムは、成熟した網膜神経細胞及び非ニューロン網膜細胞の混合物である、成熟した網膜細胞培養物を提供する。細胞培養システムは、主要な網膜神経細胞のタイプ(光受容体、両極細胞、水平細胞、アマクリン細胞、及び神経節細胞)を全て含み、RPE及びミューラーのグリア細胞などの他の成熟した網膜細胞も含み得る。インビトロの培養システムにこれら異なるタイプの細胞を組み込むことによって、システムは本質的に、網膜のインビボの状態での性質により類似する「人工臓器」に似ている。

40

【0419】

網膜組織から分離され(採取され)、且つ組織培養のために蒔かれる、成熟した網膜細胞タイプの1以上の生存度は、例えば2週から6か月まで長期間、維持され得る。網膜細胞

50

胞の生存度は、本明細書に記載される及び当該技術分野で既知の方法によって決定される。一般的に神経細胞に類似する網膜神経細胞は、インビボで細胞を活動的に分割せず、故に、網膜神経細胞の細胞分裂は、必ずしも生存度を示さない。細胞培養システムの利点は、長期間、アマクリン細胞、光受容体、及び関連する神経節投射ニューロン及び他の成熟した網膜細胞を培養する能力であり、それにより、網膜疾患の処置のため本明細書に記載される置換された複素環式アミン誘導体化合物の効果を決定するための機会を提供する。

【0420】

網膜細胞又は網膜組織の生物源は、哺乳類（例えば、ヒト、非ヒト霊長類、有蹄類、げっ歯類、イヌ、ブタ、ウシ、又は他の哺乳類源）、鳥類、又は他の類に由来し得る。出生後の非ヒト霊長類、出生後のブタ、又は出生後のニワトリの網膜神経細胞を含む網膜細胞が使用され得るが、任意の成体又は出生後の網膜組織が、この網膜細胞培養システムで使用するのに適する場合がある。

10

【0421】

特定の例において、細胞培養システムは、非網膜組織に由来する、そこから分離される、又はそこから精製される細胞を含むことなく、網膜細胞の強健な長期生存を提供し得る。そのような細胞培養システムは、単に眼の網膜から分離された細胞を含み、故に、毛様体、虹彩、脈絡膜、及びガラス質などの、網膜から分離される眼の他の部分又は領域のタイプが実質的にない。他の細胞培養方法は、毛様体細胞及び／又は幹細胞（網膜の幹細胞であり得る、又はそうではない場合もある）及び／又は追加の精製されたグリア細胞などの、非網膜細胞の追加を含む。

20

【0422】

本明細書に記載されるインビトロの網膜細胞培養システムは、網膜の生理機能の態様を特徴づけるために使用され得る、生理学的な網膜のモデルとして機能し得る。この生理学的な網膜のモデルも、より広い一般的な神経生物学モデルとして使用され得る。細胞ストレスは、モデル細胞培養システムに含まれ得る。本明細書に記載されるように網膜細胞ストレスである細胞ストレスは、細胞培養システムにおいて、網膜神経細胞のタイプを含む異なる網膜細胞タイプの1以上の生存度に悪影響を及ぼす、又は減少させる。当業者は、本明細書に記載されるように、生存度の減少を示す網膜細胞が、網膜細胞が細胞培養システム中で生存する時間の長さが減少又は低下される（寿命の減少）ことを意味し、及び／又は、適切な対照細胞システム（例えば、細胞ストレスの無い、本明細書に記載される細胞培養システム）にて培養される網膜細胞と比較して、網膜細胞が、生物学的又は生化学的機能の低下、障害、又は副作用（例えば、低下した又は異常な代謝；アポトーシスの開始など）を示すことを、容易に認識且つ理解する。網膜細胞の生存度の減少は、細胞死；細胞構造又は形態における変更又は変化；アポトーシスの誘発及び／又は進行；網膜神経細胞の神経変性（又は神経細胞損傷）の開始、増強、及び／又は加速によって示され得る。

30

【0423】

細胞の生存率を決定するための方法及び技術は、本明細書に詳述され、当業者が精通するものである。細胞の生存率を決定するためのこれら方法及び技術は、細胞培養システムにおいて網膜細胞の健康及び状態を監視するため、及び、網膜細胞又は網膜色素上皮細胞の生存度、或いは網膜細胞生存を変更する（好ましくは、増加、延長、増強、改善）ための、本明細書に記載される置換された複素環式アミン誘導体化合物の能力を決定するために使用され得る。

40

【0424】

細胞培養システムへの細胞ストレスの追加は、ストレスの効果を抑止、障害、排除、又は和らげるための、置換された複素環式アミン誘導体化合物の能力を決定するのに役立つ。網膜細胞培養システムは、化学的である（例えば、A2E、タバコの煙の濃縮物）；生物学的である（例えば、トキシン曝露；ベータアミロイド；リポ多糖類）；又は、非化学的である（物理的ストレス、環境的ストレス、又は機械的な力（例えば

50

、圧上昇或いは光曝露)など)、細胞ストレッサーを含み得る(例えば、US 2005-0059148を参照)。

【0425】

網膜細胞ストレッサーモデルシステムはまた、限定されないが、異なる波長及び強度の光を含むがこれに限定されない、疾患又は障害の危険因子であり得る或いは疾患又は障害の進行又は発達に起因し得るストレッサー; A2E; タバコの煙の凝縮物への曝露; 酸化ストレス(例えば、過酸化水素、ニトロプルシド、 Zn^{++} 、又は Fe^{++} の存在又はそれらへの曝露に係るストレス); 圧上昇(例えば、大気圧又は静水圧)、グルタミン酸塩又はグルタミン酸塩アゴニスト(例えば、N-メチル-D-アスパルタート(NMDA); アルファ-アミノ-3-ヒドロキシ-5-メチルイソキサゾール-4-プロピオナート(propionate)(AMPA); カイニン酸; キスカル酸; イボテン酸; キノリン酸; アスパルテート; トランス-1-アミノシクロペンチル-1,3-ジカルボン酸(ACPD); アミノ酸(例えば、アスパルテート、L-システイン; ベータ-N-メチルアミン-L-アラニン); 重金属(鉛など); 様々な毒素(例えば、ミトコンドリア毒素(例えばマロナート、3-ニトロプロピオン酸; ロテノン、シアニド)); その活性且つ有毒な代謝物質MPP+(1-メチル-4-フェニルピリジン)に代謝する、MPTP(1-メチル-4-フェニル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン); 6-ヒドロキシドーパミン; アルファ-シヌクレイン; プロテインキナーゼC活性化体(例えば、ホルボールミリスチン酸アセテート); 生物起源のアミノ興奮剤(amino stimulants)(例えば、メタンフェタミン、MDMA(3-4メチレンジオキシメタンフェタミン)); 又は、1以上のストレッサーの組み合わせなどの、細胞ストレッサーを含み得る。有用な網膜細胞ストレッサーは、本明細書に記載される成熟した網膜細胞の何れか1以上に影響する神経変性疾患を模倣するものを含む。大半の神経変性疾患が慢性であるため、慢性疾患モデルは特に重要である。このインビトロの細胞培養システムの使用を通じて、細胞の分析に長期間も利用可能であるため、長期的な疾患進行プロセスにおける最も早期の事象が、識別され得る。

【0426】

網膜細胞ストレッサーは、網膜神経細胞及びRPE細胞を含む網膜細胞の生存の変更、又は網膜神経細胞及び/又はRPE細胞の神経変性の変更などにより、網膜細胞の生存度を変更し得る(即ち、統計的に有意な方式で増加又は減少する)。好ましくは、網膜細胞ストレッサーは、網膜神経細胞又はRPE細胞に悪影響を及ぼし、その結果、網膜神経細胞又はRPE細胞の生存は減少され又は悪影響を及ぼされ(即ち、細胞が生存可能な時間の長さが、ストレッサーの存在下で減少する)、又は細胞の神経変性(又は神経細胞損傷)が増加される又は増強される。ストレッサーは、網膜細胞培養において単一の網膜細胞タイプにのみ影響を及ぼし、又はストレッサーは、2、3、4、又はそれ以上の異種細胞タイプに影響を及ぼし得る。例えば、ストレッサーは、光受容細胞の生存度及び生存を変更し得るが、全ての他の主要な細胞タイプ(例えば、神経節細胞、アマクリン細胞、水平細胞、両極細胞、RPE、及びミユラーのグリア)に影響を及ぼさない。ストレッサーは、(インビボ又はインビトロで)網膜細胞の生存期間を短くし、網膜細胞の神経変性の速度又は範囲を増加し、又は他の幾つかの方法において、網膜細胞の生存度、形態、成熟、又は寿命に悪影響を及ぼし得る。

【0427】

細胞培養システムにおける網膜細胞の生存度に対する細胞ストレッサー(置換された複素環式アミン誘導体化合物の存在下及び欠如下の)の効果は、異なる網膜細胞タイプの1以上について決定され得る。細胞の生存率の決定は、長時間にわたる間隔で、又は網膜細胞培養物が調製された後の特定の時点で継続的に、網膜細胞の構造及び/又は機能を評価する工程を含み得る。1以上の異なる網膜細胞タイプ又は1以上の異なる網膜神経細胞タイプの生存率或いは長期生存は、形態的か又は構造的な変更の観察前に、アポトーシス又は代謝機能の減少など生存率の減少を示す、1以上の生化学的又は生物学的パラメーターによって検査され得る。

10

20

30

40

50

【0428】

化学的、生物学的、又は物理的な細胞ストレッサーは、長期細胞培養を維持するための本明細書に記載の条件下でストレッサーが細胞培養物に加えられると、細胞培養システムに存在する網膜細胞タイプの1以上の生存度を減少し得る。代替的に、1以上の培養条件は、網膜細胞に対するストレッサーの効果をより容易に観察することができるように、調製され得る。例えば、ウシ胎仔血清の濃度又は割合は、細胞が特定の細胞ストレッサーに暴露される場合に、減少される、或いは細胞培養物から排除され得る（例えば、US 2005-0059148を参照）。代替的に、細胞の維持のため特定の濃度で血清を含む培地にて培養された網膜細胞は、任意のレベルの血清を含まない培地に、急激に暴露され得る。

10

【0429】

網膜細胞培養物は、網膜細胞培養システムにおいて1以上の網膜細胞の生存度を減少させるために決定される期間、細胞ストレッサーに暴露され得る。細胞は、網膜組織から分離後、網膜細胞を蒔いた直後に、細胞ストレッサーに暴露され得る。代替的に、網膜細胞培養は、培養物が確立された後、又はその語の任意の時間で、ストレッサーに暴露され得る。2以上の細胞ストレッサーが網膜細胞培養システムに含まれる場合、各ストレッサーは、細胞培養システムへと同時に且つ同じ時間の長さで加えられ、又は、網膜細胞システムの培養の間、同じ時間の長さ又は異なる時間の長さで、異なる時点で別々に加えられ得る。置換された複素環式アミン誘導体化合物は、網膜細胞培養が細胞ストレッサーに暴露される前に加えられ、細胞ストレッサーと同時に加えられ、又は、網膜細胞培養のストレッサーへの曝露後に加えられ得る。

20

【0430】

光受容体は、オプシン、ペリフェリンなどの光受容体に特異的なタンパク質に特異的に結合する抗体を使用して、識別され得る。細胞培養物中の光受容体はまた、pan-neuronal markerの使用により免疫細胞科学的に標識化した細胞の形態学的亜群であると識別され得、又は、生きた培養物の増強されたコントラスト像において形態学的に識別され得る。外節は、光受容体への結合として形態学的に検知され得る。

【0431】

光受容体を含む網膜細胞も、機能分析によって検知され得る。例えば、電気生理学的方法及び技術は、光に対する光受容体の反応の測定のために使用され得る。光受容体は、光に対する段階的反応において、特異的なカインेटクスを示す。カルシウム感受性の色素も、活性な光受容体を含む培養物内での光に対する段階的反応を検知するために使用され得る。ストレス誘発性の化合物又は可能な神経治療の分析のため、網膜細胞培養物は、免疫細胞化学のために処理され得、光受容体及び/又は他の網膜細胞は、手により、又は光顕微鏡法及び撮像技術を使用するコンピューターソフトウェアによって数えられ得る。当該技術分野で既知である他の免疫学的アッセイ（例えば、ELISA、免疫プロット法、フローサイトメトリー）はまた、本明細書に記載される細胞培養モデルシステムの網膜細胞及び網膜神経細胞を識別する及び特徴づけるのに役立ち得る。

30

【0432】

網膜細胞培養応力モデルはまた、本明細書に記載されるような置換された複素環式アミン誘導体化合物などの対象の生物活性薬剤による、直接的且つ間接的な薬理的な薬剤の同定に役立ち得る。例えば、1以上の網膜細胞ストレッサーの存在下で細胞培養システムに加えられる生物活性薬剤は、他の細胞タイプの生存を増強する又は減少させる方式で、1つの細胞型を刺激し得る。細胞/細胞の相互作用及び細胞/細胞外成分の相互作用は、疾患の機構及び薬物機能を理解することにおいて重要であり得る。例えば、1つの神経細胞型は、別の神経細胞型の増殖又は生存に影響する栄養因子を分泌し得る（例えば、WO 99/29279を参照）。

40

【0433】

別の実施形態において、置換された複素環式アミン誘導体化合物は、スクリーニングアッセイに組み込まれ、該アッセイは、化合物が、複数の網膜細胞の生存度を増加させる又

50

は延ばす（即ち、統計的に有意な又は生物学的に有意な方式で増加させる）かどうか、及び／又はそのレベル又は程度がどのくらいかを決定するための、本明細書に記載される網膜細胞培養応力モデルシステムを含む。当業者は、本明細書に記載されるように、生存度の増加を示す網膜細胞が、網膜細胞が細胞培養システム中で生存する時間の長さが増加される（寿命の増加）ことを意味し、及び／又は、適切な対照細胞システム（例えば、化合物の無い、本明細書に記載される細胞培養システム）にて培養される網膜細胞と比較して、網膜細胞が、生物学的又は生化学的機能（標準の代謝及び細胞器官の機能；アポトーシスの欠如など）を維持することを、容易に認識且つ理解する。網膜細胞の生存度の増加は、遅延した細胞の死滅、或いは死滅した又は死滅しつつある細胞の数の減少；構造及び／又は形態の維持；アポトーシスの開始の欠如又は遅延；網膜神経細胞の神経変性の遅延、10 10 阻害、遅い進行、及び／又は停止、或いは神経細胞損傷の効果の遅延、停止、又は予防によって、示され得る。網膜細胞の生存度、及び故に網膜細胞が生存度の増加を示すかどうかを決定するための方法及び技術は、本明細書にてより詳しく記載され、且つ当業者に知られている。

【0434】

特定の実施形態において、置換された複素環式アミン誘導体化合物が光受容細胞の生存を増強するかどうかを決定するための方法が、提供される。1つの方法は、網膜神経細胞と化合物の間の相互作用を許容するのに十分な条件下及び時間で、本明細書に記載されるような網膜細胞培養システムと、置換された複素環式アミン誘導体化合物とを接触させる工程を含む。増強された生存（延長された生存）は、ロドプシンの発現を検知する工程を20 20 含む、本明細書に記載される及び当該技術分野で既知の方法に従って測定される。

【0435】

網膜細胞の生存度を増加させるため、及び／又は細胞生存を増強、促進、又は延ばすため（即ち、網膜神経細胞を含む網膜細胞が生存可能である期間を拡張するため）、及び／又は、本明細書に記載されたストレスの直接又は間接的な結果としての悪化を減じる、阻害する、又は妨害する、置換された複素環式アミン誘導体化合物の能力は、当業者に既知の様々な方法の何れか1つによって決定され得る。例えば、化合物の欠如下及び存在下の細胞形態学の変化は、顕微鏡検査、共焦点顕微鏡、又は当該技術分野で既知の他の顕微鏡検査方法などの目視検査によって測定され得る。細胞の生存はまた、例えば、生存可能及び／又は発育不可能な細胞を数えることにより測定され得る。免疫化学的又は免疫組織学的な技術（固定細胞染色又はフローサイトメトリーなど）は、（例えば、グリア細胞繊維性酸性タンパク質、フィブロネクチン、アクチン、ビメンチン、チューブリンなどの細胞骨格タンパク質に特異的な抗体の使用により）細胞骨格構造を識別及び評価するため、又は本明細書に記載されるような細胞マーカーの発現を評価するために使用され得る。細胞の統合性、形態、及び／又は生存に対する置換された複素環式アミン誘導体化合物の効果はまた、神経細胞のポリペプチド（例えば、細胞骨格のポリペプチド）のリン酸化状態の測定により決定され得る（例えば、Sharma et al., J. Biol. Chem. 274:9600-06 (1999); Li et al., J. Neurosci. 20:6055-62 (2000)を参照）。細胞生存、又は代替的に細胞死はまた、アポトーシス（例えば、アネキシンV結合、DNA断片化アッセイ、カスパーゼ活性化、標識分析、例えば、ポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼ(PARP)など）の測定のため、本明細書に記載され且つ当該技術分野で既知の方法に従って決定され得る。30 30 40 40

【0436】

脊椎動物の眼、例えば哺乳動物の眼において、A2Eの形成は、光依存性のプロセスであり、その蓄積は眼における多くの負の効果に繋がる。これらは、網膜色素上皮(RPE)膜の不安定化、青色光の損傷に対する細胞の感受性化、及びリン脂質の損われた崩壊を含む。分子酸素(オキシラン)によるA2E(及びA2Eに関連する分子)の酸化の生成物は、培養されたRPE細胞においてDNAの損傷を誘発すると示された。これら全ての因子は、視力の段階的な減少及び最終的に視力喪失に繋がる。視覚プロセスの間にレチナ50 50

ールの形成を減少させることが可能である場合、この減少は、眼の A 2 E の量の減少に通じる。理論に縛られることなく、A 2 E の蓄積の減少は、R P E と網膜における変性のプロセスを減少させ得る又は遅らせ得、故に、萎縮型 A M D とスタルガルト病における視力喪失を遅くし得る又は予防し得る。

【 0 4 3 7 】

別の実施形態において、神経変性の網膜疾患及び眼の疾患、並びに本明細書に記載されるような網膜の疾患及び障害を含む、変性疾患及び障害を処置及び / 又は予防するための方法が、提供される。そのような処置を必要とする被験体は、変性網膜疾患の症状を進行した、又は変性網膜疾患を進行する危険のある、ヒト、非ヒト霊長類、又は他の動物である。本明細書に記載されるように、薬学的に許容可能な担体と、置換された複素環式アミン誘導体化合物（例えば、式（ A ）又は式（ B ）の構造及びその下部構造を有する化合物）を含む組成物を、被験体に投与することにより、眼の疾患又は障害を処置する（予防する工程又は予防法を含む）ための方法が、提供される。本明細書に記載されるよう二置換された複素環式アミン誘導体化合物を含む、本明細書に記載される組成物を投与することにより、光受容体細胞を含む網膜神経細胞などの神経細胞の生存を増強するため、及び / 又は網膜神経細胞の変性を阻害するための方法が、提供される。

【 0 4 3 8 】

置換された複素環式アミン誘導体化合物の存在下の 1 以上の網膜細胞の生存の増強（又は、生存の延長又は拡張）は、化合物が、神経変性の網膜の疾患又は障害を含む変性疾患（特に、網膜の疾患又は障害）の処置に効果的な薬剤であることを示す。細胞生存及び増強した細胞生存は、生存率測定、及び網膜細胞標識タンパク質の発現の検知のためのアッセイを含む、本明細書に記載され且つ当業者に既知の方法に従って、決定され得る。光受容細胞の生存の増強を決定するために、オプシンが検知され得、例えば、杆体によって発現されるタンパク質ロドプシンを含む。

【 0 4 3 9 】

別の実施形態において、被験体は、スタルガルト病又はスタルガルド黄斑変性の処置を受けている。A B C A 4（A B C Rとも称される）輸送体における突然変異に係するスタルガルト病において、オール - トランス - レチナールの蓄積は、網膜細胞に対して有毒であり、且つ網膜変性及び結果的に視力喪失を引き起こす、リボフスチン色素（A 2 E）の形成の原因であると提唱された。

【 0 4 4 0 】

別の実施形態において、被験体は加齢黄斑変性（A M D）の処置を受けている。様々な実施形態において、A M Dは湿潤型又は乾季型であり得る。A M Dにおいて、視力喪失は主として、疾患における合併症の遅れが、新しい血管を斑又は斑の委縮（macular atrophies）の下で成長させる場合に生じる。任意の特定の理論によって縛られることなく、オール - トランス - レチナールの蓄積は、リボフスチン色素、N - レチニリデン - N - レチニルエタノールアミン（A 2 E）、及びA 2 Eに関連する分子の形成の原因であると提唱され、それらは、R P E及び網膜細胞に対して有毒であり、網膜変性及び結果的に視力喪失を引き起こす。

【 0 4 4 1 】

本明細書に記載される化合物及び方法が、疾患又は障害の症状を処置、治療、予防、緩和するため、又はその進行を遅らす、阻害する、又は止めるために使用され得る、神経変性の網膜の疾患又は障害は、視覚障害の原因である、網膜神経細胞喪失に繋がる又はそれにより特徴化される疾患又は障害である。そのような疾患又は障害は、限定されないが、加齢黄斑変性（黄斑変性の乾季型及び湿潤型を含む）、及びスタルガルド黄斑ジストロフィーを含む。

【 0 4 4 2 】

本明細書に記載されるような加齢黄斑変性は、斑（網膜の中央部）に影響し、且つ中心視覚の衰退及び損失を結果としてもたらす障害である。加齢黄斑変性は典型的に、55歳より上の固体に生じる。加齢黄斑変性の病因論は、環境の影響及び遺伝学的な構成要素の

10

20

30

40

50

両方を含み得る（例えば、Lyengar et al., Am. J. Hum. Genet. 74:20-39 (2004) (Epub 2003 December 19); Kenealy et al., Mol. Vis. 10:57-61 (2004); Gorin et al., Mol. Vis. 5:29 (1999)を参照）。より稀に、黄斑変性は、小児と幼児を含む、より若い個体に生じ、一般的に、これら障害は遺伝子突然変異から生じる。若年性黄斑変性のタイプは、スタルガルト病（例えば、Glazer et al., Ophthalmol. Clin. North Am. 15:93-100, viii (2002); Weng et al., Cell 98:13-23 (1999)を参照); Doynneの蜂巣網膜ジストロフィー(honeycomb retinal dystrophy)（例えば、Kermani et al., Hum. Genet. 104:77-82 (1999)を参照); Sorsbyの基底部ジストロフィー、Malattia Levintinese、黄色斑眼底、及び常染色体優性の出血性黄斑ジストロフィー（また、Seddon et al., Ophthalmology 108:2060-67 (2001); Yates et al., J. Med. Genet. 37:83-7 (2000); Jaakson et al., Hum. Mutat. 22:395-403 (2003)も参照)を含む。RPEの地図状萎縮は、非新生血管の乾式加齢黄斑変性の進行型であり、脈絡毛細管板、RPE、及び網膜の萎縮症に関係する。

10

20

30

40

50

【0443】

スタルガルト黄斑変性、即ち変性の遺伝病は、小児の遺伝性の失明病である。スタルガルト病における初期の病理学の異常はまた、網膜色素上皮(RPE)の細胞におけるA2Eなどの有毒なリポフスチン色素の蓄積である。この蓄積は、スタルガルト病の患者に見出される、光受容体死及び重度の視力喪失の原因であると考えられる。本明細書に記載される化合物は、視覚サイクルにおけるイソメラーゼの阻害により、11-シス-レチナルデヒド(11cRAL又はレチナール)の合成及びロドプシンの再生を遅くする。ロドプシンの光活性化は、A2E生合成において第1反応物を構成するオール-トランス-レチナールの放出を結果としてもたらず。置換された複素環式アミン誘導体化合物による処置は、リポフスチン蓄積を阻害し、故に置換された複素環式アミン誘導体化合物による処置を排除する毒性効果がないスタルガルト病及びAMDの患者における、視力喪失の発症を遅らせる。本明細書に記載される化合物は、リポフスチン蓄積に関連した網膜又は黄斑の変性の他の形態の効果的な処置に使用される。

【0444】

被験体への置換された複素環式アミン誘導体化合物の投与は、網膜細胞に対して有毒であり且つ網膜変性を引き起こす、リポフスチン色素、A2E（及びA2Eに関連する分子）の形成を予防し得る。特定の実施形態において、置換された複素環式アミン誘導体化合物の投与は、老廃物（例えば、リポフスチン色素、A2E（及びA2Eに関連する分子）の生産を減少させ、AMD（例えば、乾季型）及びスタルガルト病の進行を改善し、並びに、視力喪失（例えば、脈絡膜血管新生及び/又は網脈絡膜萎縮）を減少させる又は遅らせる。以前の研究において、13-シス-レチノイン酸(Accutane（登録商標）又はイソトレチノイン）と共に、ざ瘡の処置に共通して使用される薬物、及び11-シス-レチノールデヒドロゲナーゼの阻害剤は、RPEにおけるA2E蓄積を予防するため患者に投与された。しかし、この提案された処置の主な欠点は、13-シス-レチノイン酸がオール-トランス-レチノイン酸へと容易に異性化し得ることである。オール-トランス-レチノイン酸は、細胞の増殖及び発達に悪影響を及ぼす、非常に強力な催奇性の化合物である。レチノイン酸はまた肝臓に蓄積し、肝臓病の要因であり得る。

【0445】

また他の実施形態において、置換された複素環式アミン誘導体化合物は、眼のABCA4輸送体において突然変異を持つヒトなどの被験体に投与される。幾つかの実施形態において、置換された複素環式アミン誘導体化合物は、年齢をとった被験体に投与される。本明

細書で使用されるように、年齢をとったヒト被験体は、典型的に少なくとも45、少なくとも50、少なくとも60、又は少なくとも65歳である。A B C A 4 輸送体における突然変異に係するスタルガルト病において、オール - トランス - レチナールの蓄積は、網膜細胞に対して有毒であり、且つ網膜変性及び結果的に視力喪失を引き起こす、リポフスチン色素、A 2 E (及びA 2 Eに関連する分子)の形成の原因であると提唱された。理論に縛られることなく、本明細書に記載される置換された複素環式アミン誘導体化合物は、視覚サイクルに係するイソメラーゼの強力な阻害剤である。本明細書に記載されるような置換された複素環式アミン誘導体化合物による患者の処置は、A 2 E (及びA 2 Eに関連する分子)の形成を予防又は遅くし、正常視力のための保護特性を有する。

【0446】

他の特定の実施形態において、本明細書に記載される化合物の1つ以上は、他の眼の疾患又は障害を処置するために使用され、前記疾患又は障害は、例えば、緑内障、網膜剥離、出血性の網膜症、色素性網膜炎、炎症性の網膜疾患、増殖性硝子体網膜症、網膜ジストロフィー、遺伝性の視神経症、S o r s b yの基底部ジストロフィー、ブドウ膜炎、網膜損傷、視覚の神経病、アルツハイマー病、多発性硬化症、パーキンソン病などの他の神経変性疾患に関連した網膜障害、又は脳細胞に影響する他の神経変性疾患、ウイルス感染に関連した網膜障害、又はA I D S等の他の疾病である。網膜障害はまた、光暴露の増加(即ち、光への過剰な暴露)、例えば、手術中の協力又は極度の光暴露;砂漠又は雪で覆われた土地などでの、強力な、極度の、長引く日光曝露;戦闘中に、例えば、炎又は爆発を見た時、或いはレーザデバイスからなどの暴露に関連する、網膜に対する光損傷を含む。網膜疾患は、退行性又は非退行性の性質であり得る。退行性の網膜疾患の限定しない例は、加齢黄斑変性及びスタルガルド黄斑ジストロフィーを含む。非退行性の網膜疾患の例は、限定されないが、出血性の網膜症、色素性網膜炎、視神経症、炎症性の網膜疾患、糖尿病性網膜症、糖尿病黄斑症、網膜血管閉塞、未熟児網膜症、又は虚血再灌流に関連する網膜損傷、増殖性硝子体網膜症、網膜ジストロフィー、遺伝性の視神経症、S o r s b yの基底部ジストロフィー、ブドウ膜炎、網膜損傷、アルツハイマー病に関連した網膜障害、多発性硬化症に関連した網膜障害、パーキンソン病に関連した網膜障害、ウイルス感染に関連した網膜障害、光の過剰暴露に係する網膜障害、及びA I D Sに係する網膜障害を含む。

【0447】

他の特定の実施形態において、本明細書に記載される化合物の少なくとも1つは、特定の眼の疾患及び障害の症状を処置、治療、予防、緩和するため、又はその進行を遅くする、阻害する、又は止めるために使用され、前記疾患及び障害は、限定されないが、糖尿病性網膜症、糖尿病黄斑症、糖尿病性黄斑浮腫、網膜虚血、虚血再灌流に関連する網膜損傷、及び網膜血管閉塞(静脈閉塞と動脈閉塞を含む)を含む。

【0448】

糖尿病性網膜症は、ヒトの失明の主要原因であり、糖尿病の合併症である。糖尿病が網膜の内部の血管を傷つけると、糖尿病性網膜症が生じる。非増殖性網膜症は、一般的に視覚を妨害しない、共通の通常は穏やかな形態である。異常性は網膜に限定され、斑が関係する場合のみ、視覚が損なわれる。未処置のままであると、網膜症は、増殖性網膜症、即ち糖尿病性網膜症のより重度の形態を進行し得る。増殖性網膜症は、新たな血管が網膜中及びその周囲に増殖する場合に生じる。結果的に、ガラス質への出血、網膜の膨張、及び/又は網膜剥離が生じ、失明に繋がり得る。

【0449】

本明細書に記載される方法及び組成物を使用して処置され得る他の眼の疾患及び障害は、網膜の虚血に係する、それにより悪化する、又はそれにより引き起こされる、疾患、障害、及び疾病を含む。網膜虚血は、内部の網膜及び外部の網膜の虚血を含む。網膜虚血は、網膜中心又は網膜分枝の視覚閉塞、膠原血管病、及び血小板減少性紫斑病などの、脈絡膜又は網膜の血管疾患から生じ得る。網膜の血管炎及び閉塞は、イールズ病と全身性エリトマトーデスと共に見られる。

【 0 4 5 0 】

網膜虚血は、網膜血管閉塞に関係し得る。アメリカ合衆国において、網膜分枝及び網膜中心の静脈閉塞は、糖尿病性網膜症の後に2番目に一般的な網膜の血管疾患である。1つの眼に網膜静脈閉塞性疾患を有する患者の約7% - 10%は、結局は両側性疾患を有する。視野の損失は一般的に、血管内皮成長因子の放出によって誘発された盤又は網膜の血管新生に次ぐ、黄斑浮腫、虚血、又は硝子体出血から生じる。

【 0 4 5 1 】

網膜動静脈交差の部位（動脈と静脈が共通の外膜鞘を共有する領域）での細動脈硬化症は、交差動脈により網膜静脈の壁の収縮を引き起こす。収縮は、静脈の血栓形成及び続発性閉塞を結果としてもたらす。塞がった静脈は、静脈によって流出する領域における血液網膜閉塞の破壊、静脈の流れの混乱による循環の混乱、内皮障害、及び虚血に次いで、黄斑浮腫及び出血に繋がり得る。臨床的に、虚血の網膜の領域は、綿花状白斑と呼ばれる羽毛状の白斑として現われる。

【 0 4 5 2 】

大量の虚血による網膜静脈分枝閉塞症は、関係する網膜の四分円の位置に対応する、急性の中央及び中心傍の視野損失を引き起こす。虚血による網膜血管新生は、硝子体出血及び亜急性又は急性の視力喪失に繋がり得る。

【 0 4 5 3 】

2つのタイプの網膜中心静脈閉塞、虚血性のもの及び非虚血性のものは、広範囲の網膜虚血が存在するかどうかに依存して生じ得る。非虚血のタイプにおいてさえ、斑は未だに虚血性であり得る。およそ25%の網膜中心静脈閉塞が虚血性である。網膜中心静脈閉塞の診断は通常、全ての四分円、拡大した蛇行状の静脈、及び綿花状白斑における網膜出血を含む、特徴的な検眼鏡使用の発見物に基づいて、行われ得る。黄斑浮腫及び中心窩虚血は視力喪失に繋がり得る。細胞外液は、間質性の圧力を増加させ、それは、網膜毛細血管閉鎖（即ち、まだら状の虚血性の網膜の白化）の領域、又は毛様網膜動脈の閉塞を結果としてもたらし得る。

【 0 4 5 4 】

虚血性の網膜中心静脈閉塞の患者は、おそらく視力喪失の突然発症とともに存在し、且つ、蛍光眼底血管造影法の後に、20/200未満の視力、相対的求心性瞳孔反射異常、大量の網膜内出血、及び広範囲な無灌流を有する。虚血性の網膜中心静脈閉塞の自然歴は、貧しい結果に関係する：結局、虚血性の網膜中心静脈閉塞を有する患者のおよそ3分の2は視覚の血管新生を有し、3分の1は血管新生緑内障を有する。後者の疾病は、急速な視野及び視力の喪失、二次的な上皮侵食による角膜の上皮浮腫、及び細菌性の角膜炎、激痛、悪心嘔吐、及び最終的に眼球癆（光感覚を持たない眼球の萎縮症）への素因に繋がり得る、緑内障の重症型である。

【 0 4 5 5 】

本明細書で使用されるように、患者（又は被験体）は、眼の疾患又は障害を含む神経変性の疾患又は疾病に苦しむ、又は検知可能な疾患の無い場合のある、ヒトを含む任意の哺乳動物である。従って、処置は、既存の疾患を有する被験体に施され、又は処置は、疾患又は疾病を進行する危険性のある被験体に予防的に投与され得る。処置すること、又は処置は、減退；緩解；症状を縮小すること、又は損傷、病状、又は疾病を患者に対してより耐容可能にすること；悪化又は衰退の速度を遅くすること；悪化の最終点をあまり消耗しなくすること；又は、被験体の肉体的又は精神的な健康を向上させることなどの、任意の他覚的或いは主観的なパラメーターを含む、損傷、病状、又は疾病の処置又は回復における成功の任意の徴候を指す。

【 0 4 5 6 】

症状の処置又は回復は、身体検査の結果を含む他覚的又は主観的なパラメーターに基づき得る。従って、用語「処置すること」は、疼痛、痛覚過敏症、異痛症、又は痛覚の事象を処置するため、及び、疼痛、痛覚過敏症、異痛症、又は痛覚の事象に関連する症状又は疾病、或いは他の障害の進行を予防又は遅らせるため、緩和するため、或いは阻止又は阻

10

20

30

40

50

害するための、本明細書に記載される化合物又は薬物の投与を含む。用語「治療効果」は、被験体の疾患、疾患の症状、又は疾患の後遺症の減少、排除、又は予防を指す。処置はまた、経時的に測定されるように（例えば、数週又は数か月で測定されるように）、例えば、視力及び視野の試験など、脊椎動物の視覚系において網膜神経細胞機能（光受容体機能を含む）を復元する又は改善する工程を含む。処置はまた、疾患進行を安定させる工程（即ち、眼の疾患及び随伴症状の進行を遅くする、最小限にする、又は停止する）、及び脊椎動物の視覚系の更なる変性を最小限にする工程を含む。処置はまた、予防処置を含み、被験体の脊椎のある視覚系の変性、更なる変性、変質、又は更なる変質を防ぐため、及び被験体の疾患及び／又は関連する症状及び後遺症の進行を予防又は阻害するための、被験体への置換された複素環式アミン誘導体化合物の投与を指す。

10

【0457】

病状を測定及び評価し、且つ治療レジメンを査定するための、医療及び眼科学分野における当業者により実行される、様々な方法及び技術は、例えば、フルオレセイン血管造影図法、眼底撮影、脈絡膜の循環系のインドシアニンググリーン色素追跡、検眼鏡検査、光妨害断層撮影（OCT）、及び視力検査を含む。

【0458】

フルオレセイン血管造影図法は、フルオレセイン色素を静脈内に注入し、その後、それが眼を通して循環するよう、色素の任意の漏出を観察する工程を含む。インドシアニンググリーン色素の静脈注射も、眼の血管が、特に網膜のちょうど後ろにある脈絡膜の循環系において損われるかどうか判定するために使用され得る。眼底撮影は、視神経、斑、血管、網膜、及びガラス質の検査のために使用され得る。微細動脈瘤は、疾患においてデジタル基底部画像で早期に検知され得る、糖尿病性網膜症において目視可能な病巣である（例えば、米国特許出願公報第2007/0002275号を参照）。検眼鏡は、網膜及びガラス質を診察するために使用され得る。検眼鏡検査は通常、眼の内部の最良の視界を可能にするために散大瞳孔により行なわれる。2つのタイプ：直接のおよび間接的な検眼鏡が使用され得る。直像検眼鏡は、視神経と中心網膜を視察するために一般的に使用される。末梢、又は全網膜は、倒像検眼鏡の使用により視察され得る。光妨害断層撮影（OCT）は、体組織の高解像度、高速、非侵襲性の、横断面画像を生成する。OCTは非侵襲性であり、組織における破壊の微視的な初期徴候の検知を提供する。

20

【0459】

被験体又は患者は、本明細書に記載の組成物を投与される、任意の脊椎動物又は哺乳動物の患者又は被験体を指す。用語「脊椎動物の」又は「哺乳動物の」は、ヒト及び非ヒト霊長類、同様に、ウサギ、ラット、及びマウスなどの実験動物、家庭のペット（ネコ、イヌ、ウマなど）、家畜、及び動物園動物を含む。本明細書に記載される方法を使用する処置を必要とする被験体は、本明細書に記載される眼の疾患又は疾病に関連した危険因子又は症状を測定するため、又は被験体の既存の眼の疾患又は疾病の状態を測定するために利用される、医療分野において受け入れられたスクリーニング法に従って、同定され得る。これら及び他のルーチン方法により、臨床医は、本明細書に記載される方法及び製剤を使用して、治療を必要とする患者を選択することが可能となる。

30

【0460】

医薬組成物

特定の実施形態において、置換された複素環式アミン誘導体化合物は純粋な化学物質として投与される。他の実施形態において、置換された複素環式アミン誘導体化合物は、例えば、「Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro, 21st Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005))」（その開示は、その全体において引用により本明細書に組み込まれる）に記載されるような選択された投与経路及び標準の薬務に基づいて選択される、薬学的に適切又は許容可能な担体（本明細書では、薬学的に適切な（又は許容可能な）賦形剤、生理学的に適切な（又は許容可能な）賦形剤、又は生理学的に適切な（又は許容可能な）担体）と組み合わせられる。

40

50

【 0 4 6 1 】

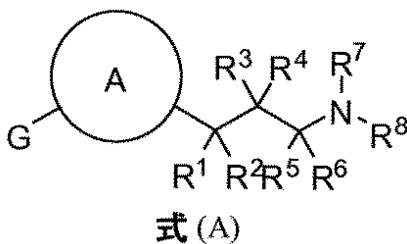
従って、本明細書には、医薬組成物が提供され、該医薬組成物は、1以上の薬学的に許容可能な担体、そして随意に他の治療成分及び/又は予防成分と共に、本明細書に記載される化合物の、1以上の置換された複素環式アミン誘導体化合物、又はその立体異性体、プロドラッグ、薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、酸性塩水和物 (acid salt hydrate)、N - オキシド、又は同形の結晶形態を含む。担体が組成物の他の成分に適合可能であり、組成物のレシピエント (即ち、被験体) に有害でない場合、担体 (又は賦形剤) は許容可能且つ適切である。薬学的に許容可能又は適切な組成物は、眼科学的に許容可能又は適切な組成物を含む。

【 0 4 6 2 】

1つの実施形態は、薬学的に許容可能な担体、及び式 (A) の化合物、又はその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又はN - オキシドを含む医薬組成物を提供し：

【 0 4 6 3 】

【 化 1 0 5 】



【 0 4 6 4 】

式中、

環 A は、1, 3 - 二置換のヘテロ環から選択され；

G は - X - Y であり；

X は、- O - C (R⁹)₂ -、- O - C (= O) -、- S - C (R⁹)₂ -、- S (O) - C (R⁹)₂ -、- S (O)₂ - C (R⁹)₂ -、- SO₂ (NR⁹) -、- NR⁹ - C (R⁹)₂ -、- NR⁹ - C (= O) -、- NR⁹ - S (O)₂ -、- C (R⁹)₂ - C (R⁹)₂ -、- C (= O) - C (R⁹)₂ -、- C (R⁹)₂ - C (= O) -、- C (R⁹) = C (R⁹) -、- C - C -、- C (= O) - N (R⁹) -、- C (= O) - O -、- C (R⁹)₂ - O -、及び - C (R⁹)₂ - NR⁹ - から選択され；

Y は、C₃ - C₁₅ アルキル、カルボシクリル、カルボシクリルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、又はアラルキルから選択され；

R¹ 及び R² は各々、水素、ハロゲン、アルキル、フルオロアルキル、- OR⁹、- NR¹⁰R¹¹、又はカルボシクリルから独立して選択され；又は R¹ と R² はオキソを形成し；或いは随意に、R¹ と R³ は共に、二重結合を提供するため直接の結合を形成し；或いは随意に、R¹ と R³ は共に直接の結合を形成し、R² と R⁴ は共に、三重結合を提供するため直接の結合を形成し；

R³ 及び R⁴ は各々、水素、ハロゲン、C₁ - C₅ アルキル、フルオロアルキル、- OR⁹、又は - NR¹⁰R¹¹ から独立して選択され；又は R³ と R⁴ は共にオキソを形成し；

R⁵ 及び R⁶ は各々、水素、アルキル、アルケニル、フルオロアルキル、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリル、又はC付加のヘテロシクリルから独立して選択され；又は R⁵ 及び R⁶ は、それらが付けられる炭素原子と共に、カルボシクリル又はヘテロシクリルを形成し；或いは、R⁵ と R⁶ は共にイミノを形成し；

R⁷ 及び R⁸ は各々、水素、アルキル、カルボシクリル、- C (= O) R¹³、SO₂ R¹³、CO₂ R¹³、又はSO₂ NR¹⁰R¹¹ から独立して選択され；又は R⁷ 及び R⁸ は、それらが付けられる窒素原子と共に、N - ヘテロシクリルを形成し；

各 R⁹ は独立して、水素又はアルキルであり；

10

20

30

40

50

各 R^{10} 及び R^{11} は、水素、アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、 $-C(=O)R^{13}$ 、 SO_2R^{13} 、 CO_2R^{13} 、又は $SO_2NR^{10}R^{11}$ から独立して選択され；又は R^{10} 及び R^{11} は、それらが付けられる窒素原子と共に、N-ヘテロシクリルを形成し；及び

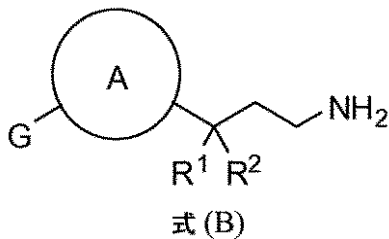
各 R^{13} は、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アリール、アラルキル、カルボシクリル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルから独立して選択される。

【0465】

1つの実施形態は、薬学的に許容可能な担体、及び式(B)の化合物、又はその互変異性体、立体異性体、幾何異性体、或いは薬学的に許容可能な溶媒和物、水和物、塩、又はN-オキシドを含む医薬組成物を提供し；

【0466】

【化106】



【0467】

式中、

環Aは、1, 3-二置換のヘテロ環から選択され；

Gは、 $-X-Y$ であり；

Xは、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NH-$ 、又は $-CH_2-$ から選択され；

Yは、カルボシクリル、又はヘテロシクリルから選択され；及び

R^1 及び R^2 は各々、水素、又は $-OH$ から独立して選択され；又は、 R^1 及び R^2 はオキソを形成する。

【0468】

医薬組成物（例えば、経口投与又は注入或いは組み合わせたデバイスによる送達のための、又は、点眼薬としての適用のための）は、液体又は固体の形態であり得る。液体医薬組成物は、例えば、下記の1つ以上を含み得る：注射用水、生理食塩水、好ましくは生理的食塩水、リンガー溶液、等張食塩水、溶媒又は懸濁培地として役立つ固定油、ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコール、又は他の溶媒などの無菌の希釈剤；抗菌剤；抗酸化剤；キレート剤；塩化ナトリウム又はデキストロースなどの強直性の調製のためのバッファー及び薬剤。非経口の調製物は、ガラス又はプラスチックで作られたアンプル、使い捨て注射器、又は多人数用バイアルに包まれる場合がある。生理的食塩水は、賦形剤として一般に使用され、医薬組成物又は視覚に送達される注射可能な組成物は、好ましくは無菌である。

【0469】

特定の実施形態において、化合物は、例えば合成法の工程の1以上において作られる汚染中間体又は副産物など他の有機小分子の約5%未満又は約1%未満、或いは約0.1%未満を含むという点で、ほぼ純粋である。他の実施形態において、1以上の置換された複素環式アミン誘導体化合物の組み合わせが投与される。

【0470】

幾つかの実施形態において、置換された複素環式アミン誘導体化合物は、任意の適切な手段、例えば、経口、非経口、眼内、静脈内、腹腔内、鼻腔内（又は、例えば鼻、喉、及び気管支の粘膜への送達方法）、眼への局所投与、又は眼内或いは眼周囲のデバイスなどによって、被験体に送達される。局所投与の様式は例えば、点眼、眼内の注入、又は眼周囲の注入を含む。眼周囲の注入は典型的に、結膜下での、又はテノン隙への（眼に重なる繊維組織の下）、合成異性化阻害剤、即ち、置換された複素環式アミン誘導体化合物の注

10

20

30

40

50

入に関する。眼内の注入は典型的に、ガラス質への置換された複素環式アミン誘導体化合物の注入に関する。特定の実施形態において、投与は、点眼又は経口投薬形態などにより、又は組み合わせたデバイスとして非侵襲性である。

【0471】

幾つかの実施形態において、置換された複素環式アミン誘導体化合物は、薬学的に許容可能な（適切な）担体又はビヒクル、同様に当該技術分野で規定通りに使用される技術を使用する投与のために処方される。薬学的に許容可能又は適切な担体は、眼科学的に適切な又は許容可能な担体を含む。担体は、置換された複素環式アミン誘導体化合物の溶解度に従って選択される。適切な眼科学の組成物は、点眼、注入等により、眼に局所的に投与可能なものを含む。点眼の場合、製剤はまた、例えば、塩化ナトリウム、濃縮したグリセリンなどの等張化剤のような眼科的に互換性をもつ薬剤；リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウムなどの緩衝剤；ポリオキシエチレンソルビタンモノオレイン酸塩（ポリソルベート80とも称される）、ステアリン酸ポリオキシシル40、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油などの界面活性剤；クエン酸ナトリウム、エドト酸ナトリウムなどの安定剤；塩化ベンザルコニウム、パラベンなどの防腐剤；及び他の成分を含む。防腐剤は、例えば約0.001から約1.0%の重量/容量までのレベルで、利用され得る。製剤のpHは通常、約pH4乃至8の範囲内など、眼科の製剤に許容可能な範囲内にある。

10

【0472】

注入のため、置換された複素環式アミン誘導体化合物は、注射可能なりボソーム溶液、持続放出のポリマーシステムなどの形態で、注入等級の生理食塩水において提供される。眼内及び眼周囲の注入は当業者に既知であり、例えば「Spaeth, Ed., Ophthalmic Surgery: Principles of Practice, W. B. Sanders Co., Philadelphia, Pa., 85-87, 1990」を含む多くの刊行物に記載される。

20

【0473】

鼻の経路、喉、及び気管支への送達を含む、粘膜経路を介する本明細書に記載される化合物の少なくとも1つを含む組成物の送達のため、組成物は、エアロゾルの形態で送達され得る。化合物は、粘膜内送達のための液体又は粉末の形態でもよい。例えば、組成物は、炭化水素推進薬（例えば、プロパン、ブタン、イソブテン）などの適切な推進薬を伴う、加圧されたエアゾール容器を介して送達され得る。組成物は、ネブライザー又はアトマイザーなどの加圧されていない送達システムを介して送達され得る。

30

【0474】

適切な経口投薬形態は、例えば、堅い又は柔らかいゼラチン、メチルセルロース、又は消化管にて容易に溶解する別の適切な物質で作られた、錠剤、丸剤、匂い袋、又はカプセルを含む、例えば、マンニトール、ラクトース、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、ナトリウムサッカリン、滑石、セルロース、グルコース、スクロース、炭酸マグネシウムなどの製薬の等級を含む、適切な無毒な固形担体を使用され得る。（例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro, 21st Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005)を参照。）

40

【0475】

本明細書に記載される置換された複素環式アミン誘導体化合物は、幾つかの実施形態において、持続放出又は遅延放出のために処方される。そのような組成物は、周知の技術を使用して一般的に調製され、例えば経口、眼周囲、眼内、直腸、又は皮下の移植により、又は所望の標的部位での移植によって投与される。徐放性製剤は、担体マトリックス中で分散され及び/又は律速膜に囲まれたリザーバ内に含まれる薬剤を含み得る。そのような製剤との使用のための賦形剤は生物適合性であり、生物分解性でもよく；好ましくは製剤は、比較的一定のレベルの有効成分の放出を提供する。徐放性製剤内に含まれる活性化合物の量は、移植部位、放出される速度及び予期される持続時間、及び処置又は予防されるべき疾病の性質に依存する。

50

【0476】

視覚経路を介して投与される薬物又は組成物の全身性の薬物吸収は、当業者に既知である（例えば、Lee et al., Int. J. Pharm. 233:1-18 (2002)を参照）。1つの実施形態において、置換された複素環式アミン誘導体化合物は、局所的な視覚の送達方法によって送達される（例えば、Curr. Drug Metab. 4:213-22 (2003)を参照）。組成物は、幾つかの実施形態において、水性点眼剤、水性の眼科用懸濁液剤、非水性の点眼剤、及び非水性の眼科用懸濁液剤、ゲル剤、眼軟膏剤のような、点眼薬、膏薬、又は軟膏などの形態である。調製のため、ゲル、例えば、カルボキシビニルポリマー、メチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、エチレン無水マレイン酸ポリマーなどが使用され得る。

10

【0477】

本明細書に記載される置換された複素環式アミン誘導体化合物の少なくとも1つを含む組成物の用量は、患者（例えばヒト）の状態、即ち、疾患の段階、一般的な健康状態、年齢、及び用量を決定するために医療分野における当業者が使用するであろう他の要因に依存して異なる。組成物が点眼剤として使用されると、例えば、単位容量当たりの1又は幾つかの滴剤、好ましくは1又は2の滴剤（1つの滴剤につき約50 µl）が、毎日約1乃至約6回、適用され得る。

【0478】

医薬組成物は、医療分野における当業者によって決定されるような、処置（又は予防）されるべき疾患に適切な方式で投与され得る。適切な用量及び投与の適切な持続時間並びに頻度は、患者の疾病、患者の疾患のタイプ及び重症度、活性成分の特定の形態、及び投与方法などの因子によって、決定される。一般的に、適切な用量及び処置レジメンは、治療上及び/又は予防的な利益（例えば、より頻繁な完全又は部分的な寛解、又はより長く疾患が無い及び/又は全生存、或いは症状の重症度の緩和などの、向上した臨床結果）を提供するのに十分な量で、組成物を提供する。予防的使用のため、用量は、網膜神経細胞の神経変性及び/又はRPE細胞などの他の成熟した網膜細胞の変性に関連する疾患の発症を予防、遅延する、又は該疾患の重症度を減らすのに十分でなくてはならない。最適な容量は一般的に、実験モデル及び/又は臨床試験を使用して決定され得る。最適な容量は、患者の体質量、重量、又は血液量に依存し得る。

20

30

【0479】

置換された複素環式アミン誘導体化合物の用量は、被験体の臨床状態、疾病、及び年齢、剤形などに依存して、適切に選択される。点眼剤の場合、置換された複素環式アミン誘導体化合物は、例えば、単一の用量につき約0.01 mg、約0.1 mg、又は約1 mgから、約25 mg、約50 mg、約90 mgまで投与される。点眼剤は、必要とされるように、1日1回以上投与される。注射剤の場合、適切な用量は、週に1乃至7回の、置換された複素環式アミン誘導体化合物の例えば約0.0001 mg、約0.001 mg、約0.01 mg、又は約0.1 mgから、約10 mg、約25 mg、約50 mg、又は約90 mgまでである。他の実施形態においては、約1.0乃至約30 mgの置換された複素環式アミン誘導体化合物が、週に1乃至7回時投与される。

40

【0480】

経口用量は典型的に、1日につき1乃至4回、1.0乃至1000 mgの範囲に及ぶ。経口投与のための典型的な投薬の範囲は、1日につき1乃至3回、10乃至250 mgである。組成物が液体製剤である場合、組成物は、担体の単位容量につき特定の質量又は重量（例えば、1.0乃至1000 mg）、例えば、約2%乃至約60%で、少なくとも0.1%の活性化合物を含む。

【0481】

特定の実施形態において、本明細書に記載される少なくとも1つの置換された複素環式アミン誘導体化合物は、杆体光受容体細胞の暗順応を阻害又は予防する条件下及び時間で、投与される。特定の実施形態において、化合物は、睡眠前に少なくとも30分（0.5

50

時間)、60分(1時間)、90分(1.5時間)、又は120分(2時間)、被験体に投与される。特定の実施形態において、化合物は、被験体が眠る前の夜に投与される。他の実施形態において、光刺激は、光が除かれる環境に被験体を置くこと(暗くした部屋に被験体を入れることなど)、又は被験体の眼を覆うアイマスクを適用することにより、日中に、又は通常の光条件下で、遮断又は除かれ得る。光刺激がそのような方式で、又は当該技術分野で考慮される他の手段によって除かれる場合、薬剤は睡眠前に投与され得る。

【0482】

杆体光受容体細胞の暗順応を予防又は阻害するために投与される化合物の用量は、被験体の臨床状態、疾病、及び年齢、剤形などに依存して、適切に選択され得る。点眼剤の場合、化合物(又は該化合物を含む組成物)は、例えば、単一の用量につき約0.01mg、約0.1mg、又は約1mgから、約25mg、約50mg、約90mgまで投与され得る。注射剤の場合、適切な用量は、睡眠前、又は全ての光源から被験体を回避させる前に、1日に1乃至7回の間の任意の数で投与される、化合物の例えば約0.0001mg、約0.001mg、約0.01mg、又は約0.1mgから、約10mg、約25mg、約50mg、又は約90mgまでである。特定の他の実施形態において、点眼剤又は注入による化合物の投与のため、用量は、1-10mg(化合物)/kg(被験体の体重)の間にある(即ち、例えば重さ80kgの被験体については、1つの用量当たりの80-800mgの合計)。他の実施形態において、約1.0乃至約30mgの化合物が、週に1乃至7回時投与される。経口容量は典型的に、週に1乃至7日の間の任意の数で投与される、約1.0から約1000mgまでの範囲に及ぶ。経口投与のための典型的な投薬の範囲は、睡眠前に1日につき1回、約10乃至約800mgである。他の実施形態において、組成物は硝子体内投与によって送達される。

【0483】

また、本明細書に記載される化合物及び医薬組成物を製造する方法が提供される。薬学的に許容可能な賦形剤又は担体と、本明細書に記載される少なくとも1つの置換された複素環式アミン誘導体化合物を含む組成物は、本明細書に記載される又は当該技術分野において実行される方法の何れか1つに従って化合物を合成し、その後、薬学的に許容可能な担体で化合物を処方することにより、調製される。組成物の処方は、限定されないが送達経路、用量、及び化合物の安定性を含む様々な因子に適切であり、それらに依存する。

【0484】

他の実施形態及び使用は、本開示に照らして、当業者に明白となる。以下の実施例は、単に様々な実施形態の実例として提供され、任意の方法で本発明を制限するようには解釈されない。

【実施例】

【0485】

1. 化学合成

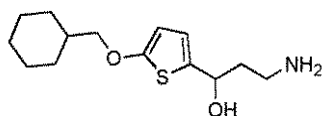
他に特に明記のない限り、試薬および溶媒を、商用サプライヤーから受け取って使用した。無水溶媒および炉乾燥したガラス製品を、湿気及び/又は酸素に敏感な合成変換に使用した。収率を最適化しなかった。反応時間はおおよそであり、最適化されなかった。他に特に明記のない限り、フラッシュカラムクロマトグラフィーおよび薄層クロマトグラフィー(TLC)を、シリカゲル上で実行した。プロトンおよび炭素の核磁気共鳴スペクトルを、プロトンに対して400MHzで、Varian VnmrJ 400によって得た。スペクトルは、ppm()で与えられ、結合定数(J)は、Hertzで報告される。プロトンスペクトルについては、溶媒ピークを、参照ピークとして使用した。HPLC/LC-MSを、以下の方法を使用して行った:エレクトロスプレーイオン化(ESI+)のモードを使用する質量スペクトル検出による0.05%のTFA(15分間で10%-70%、2分間で70%-95%、3分間で95%、その後4分間で10%)での、Phenomenex Gemini 4.6x150mm 5 μ カラム、移動相CH₃CN-H₂O上の220nmでのダイオードアレイ検出によるAgilent HP 1100システム。

【 0 4 8 6 】

実施例 1 . 3 - アミノ - 1 - (5 - (シクロヘキシルメトキシ) チオフェン - 2 - イル)
プロパン - 1 - オルの調製

【 0 4 8 7 】

【 化 1 0 7 】



【 0 4 8 8 】

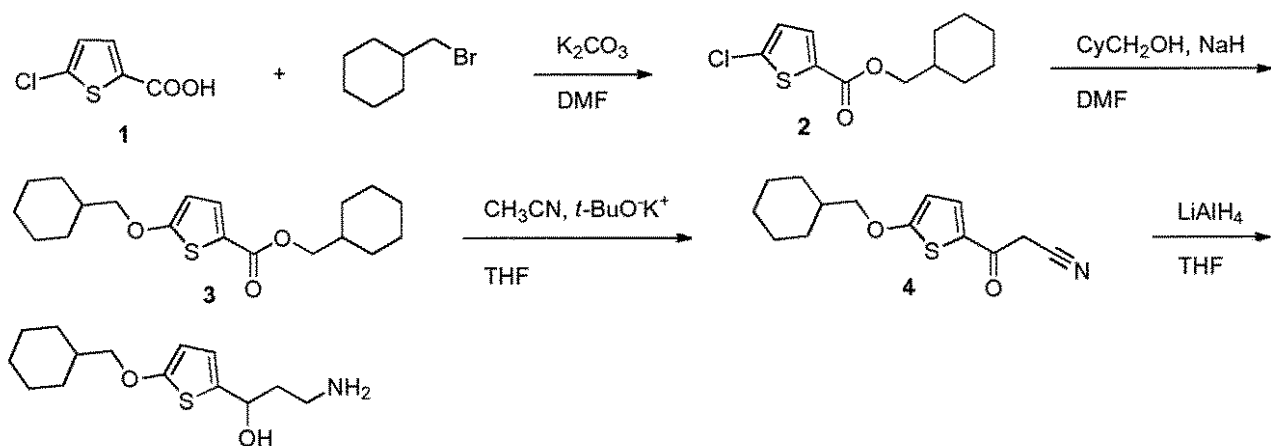
10

3 - アミノ - 1 - (5 - (シクロヘキシルメトキシ) チオフェン - 2 - イル) プロパン
- 1 - オルを、模式図 1 に示す方法に従って調製した。

【 0 4 8 9 】

【 化 1 0 8 】

模式図 1



20

【 0 4 9 0 】

30

工程 1 : 5 - クロロチオフェン - 2 - カルボン酸 (3 . 0 1 g 、 1 9 . 0 m m o l) 、
臭化シクロヘキシルメチル (3 . 5 1 g 、 1 9 . 8 m m o l) および炭酸カリウム (2 .
8 1 g 、 2 0 . 3 3 m m o l) の混合物を、3日間 + 8 5 で Ar 下で攪拌し、室温まで
冷却した。反応混合物を、水で希釈し、ヘキサンで3回抽出した。混合した有機質層を、
無水の M g S O ₄ によって乾燥し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (
2 % - 1 5 % の E t O A c - ヘキサン勾配) による精製は、無色の油として、シクロヘキ
シルメチル 5 - クロロチオフェン - 2 - カルボン酸塩を与えた。収率 (4 . 7 6 g 、 9 7
%) ; ¹ H N M R (4 0 0 M H z 、 C D C l ₃) 7 . 5 6 - 7 . 6 0 (m 、 1 H) 、
6 . 9 0 - 6 . 9 4 (m 、 1 H) 、 4 . 0 8 (d 、 J = 6 . 1 0 H z 、 2 H) 、 1 . 6 4
- 1 . 8 2 (m 、 6 H) 、 1 . 1 0 - 1 . 3 4 (m 、 3 H) 、 0 . 9 7 - 1 . 1 0 (m
、 2 H) 。

40

【 0 4 9 1 】

工程 2 : シクロヘキシルメタノール (1 . 0 m L 、 8 . 1 3 m m o l) を、無水の D M
F (3 m L) 中の Na H (0 . 1 9 g 、 7 . 9 2 m m o l) の攪拌懸濁液に室温で Ar 下
で加えた。混合物を、5時間攪拌し、その後、塩化物 (2) (1 . 2 0 g 、 4 . 6 4 m m
o l) を加えた。反応混合物を、1時間 + 6 5 で攪拌し、水性の 2 5 % の N H ₄ C l で
クエンチし、M B T E によって2回抽出した。混合した有機質層を、ブラインで洗浄し、
減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (1 % - 5 % の E t O A c - ヘキサン
勾配) による精製は、淡黄色固形物としてエーテル (3) を与えた。収率 (0 . 9 0 g 、
5 8 %) ; ¹ H N M R (4 0 0 M H z 、 D M S O - d ₆) 7 . 4 9 - 7 . 5 3 (m 、
1 H) 、 6 . 3 8 - 6 . 4 3 (m 、 1 H) 、 3 . 9 8 (d , J = 6 . 0 7 H z 、 2 H) 、

50

3.94 (d、 $J = 5.87 \text{ Hz}$ 、2H)、1.56 - 1.80 (m、12H)、1.17 - 1.28 (m、6H)、0.90 - 1.16 (m、4H)。

【0492】

工程3：無水の CH_3CN (0.07 mL、1.34 mmol) を、 $t\text{-BuO}^-\text{K}^+$ (1 M / THF、1.5 mL、1.5 mmol) の冷たい (-50°C) 溶液に Ar 下で加え、混合物を10分間攪拌し、その後、無水のTHF (2 mL) 中のエステル (3) (0.303 g、0.90 mmol) の溶液を加えた。反応混合物を、3時間にわたって0℃まで徐々に暖めながら、Ar 下で攪拌し、その後、1時間氷浴上で攪拌した。5%の水性の NaHSO_4 を、反応混合物に加え、結果として生じた混合物を、EtOAcで2回抽出した。混合した有機質層を、ブラインで洗浄した。フラッシュクロマトグラフィー (5% - 30% の EtOAc - ヘキサン勾配) による精製は、白色固形物としてケトニトリル (4) を与えた。収率 (0.12 g、51%) ; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) 7.75 - 7.79 (m、1H)、6.51 - 6.55 (m、1H)、4.52 (s、2H)、4.00 (d、 $J = 6.10 \text{ Hz}$ 、2H)、1.58 - 1.80 (m、6H)、1.10 - 1.27 (m、3H)、0.96 - 1.08 (m、2H)。

10

【0493】

工程4： LiAlH_4 (1 M / THF、0.7 mL、0.7 mmol) の溶液を、Ar 下の0℃での無水のTHF (8 mL) 中のケトニトリル (4) (0.12 g、0.456 mmol) の溶液に Ar 下で加えた。反応混合物を、0℃で30分間攪拌し、飽和した水性の Na_2SO_4 をゆっくり加えることによってクエンチした。セライトを介してろ過し、その後、減圧下で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー精製 (2% - 20% の $7\text{N NH}_3 / \text{MeOH} - \text{CH}_2\text{Cl}_2$ 勾配) は、淡黄色固形物として実施例1を与えた。収率 (0.015 g、12%) ; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 CD_3OD) 6.54 - 6.59 (m、1H)、6.00 - 6.40 (m、1H)、4.77 (t、 $J = 7.24 \text{ Hz}$ 、1H)、3.80 (d、 $J = 5.87 \text{ Hz}$ 、2H)、2.86 - 2.77 (m、2H)、1.65 - 1.96 (m、8H)、1.18 - 1.36 (m、3H)、1.00 - 1.12 (m、2H) ; RP-HPLC $t_R = 10.12$ 分 ; ESI-MS m/z 252.2 $[\text{M} - \text{H}_2\text{O} + \text{H}]^+$ 。

20

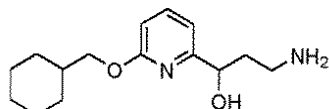
【0494】

実施例2. 3-アミノ-1-(6-(シクロヘキシルメトキシ)ピリジン-2-イル)プロパン-1-オルの調製

30

【0495】

【化109】



【0496】

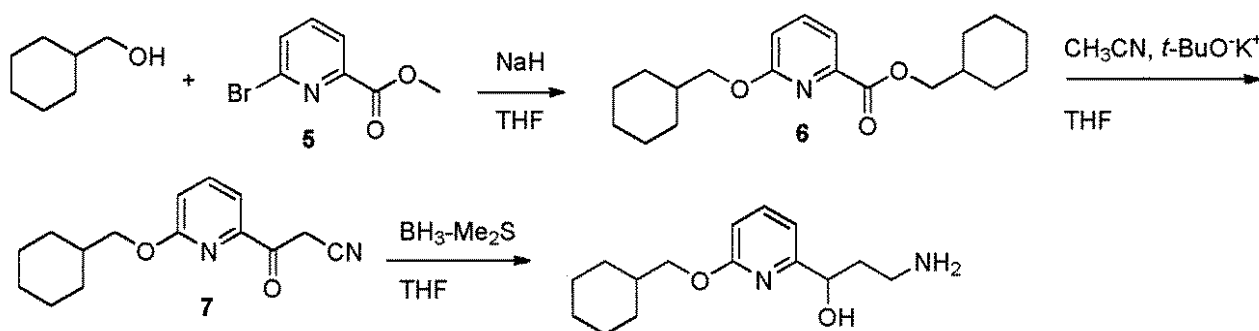
3-アミノ-1-(6-(シクロヘキシルメトキシ)ピリジン-2-イル)プロパン-1-オルを、模式図2に示す方法に従って調製した。

【0497】

40

【化 1 1 0】

模式図 2



10

【 0 4 9 8】

工程 1: NaH (0.15 g、6.90 mmol) を、室温で無水の THF (20 mL) 中のシクロヘキシルメタノール (0.79 g、6.90 mmol) の溶液に加えた。反応混合物を、1 時間 60 で攪拌し、その後、メチル 6 - プロモピコリン酸 (5) (1.0 g、4.60 mmol) を加えた。反応混合物を、18 時間 60 で攪拌し、室温まで冷却し、セライトを介してろ過し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (30% - 50% の EtOAc - ヘキサン勾配) による精製は、無色の油としてエーテル (6) を与えた。収率 (0.60 g、41%) ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.83 (t, J = 8.0 Hz, 1H)、7.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H)、7.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、4.08 (d, J = 6.0 Hz, 2H)、3.79 (d, J = 6.0 Hz, 2H)、1.84 - 1.58 (m, 12H)、0.88 - 1.26 (m, 10H)。

20

【 0 4 9 9】

工程 2: CH₃CN (0.22 g、5.46 mmol) を、-35 で THF (20 mL) 中のカリウム *tert* - ブトキシド (1 M / THF、6.4 mL、6.40 mmol) の溶液に加えた。反応混合物を、15 分間この温度で攪拌し、その後、THF (15 mL) 中のエステル (6) (0.6 g、1.84 mmol) を、滴下で加えた。反応混合物を、1 時間 0 で攪拌し、酢酸 (0.42 mL、6.4 mmol) でクエンチし、飽和した NH₄Cl (30 mL) で希釈した。混合物を、酢酸エチル (50 mL) で抽出し、無水の Na₂SO₄ によって乾燥し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (30% - 50% の EtOAc - ヘキサン勾配) による精製は、黄色油としてケトニトリル (7) を与えた。収率 (0.20 g、42%) ; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.12 (t, J = 8.0 Hz, 1H)、7.67 (d, J = 7.2 Hz, 1H)、6.99 (d, J = 8.0 Hz, 1H)、4.26 (s, 2H)、1.88 - 1.64 (m, 6H)、1.08 - 1.02 (m, 5H)。

30

【 0 5 0 0】

工程 3: BH₃Me₂S (0.22 g、2.96 mmol) を、無水の THF (20 mL) 中のケトニトリル (7) (0.2 g、0.74 mmol) の攪拌溶液に加えた。反応混合物を、2 時間 60 で攪拌し、60 時間室温で、3 N HCl (pH = 0) をクエンチした。結果として生じた混合物を、12 時間室温で攪拌し、水 (20 mL) および MTBE (40 mL) で希釈し、pH を、濃縮した NaOH によって 14 に調整した。有機質層を、分離し、Na₂SO₄ によって乾燥し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (5% - 20% の 7 N NH₃ - MeOH - CH₂Cl₂ 勾配) による精製は、黄色油として実施例 2 を与えた。収率 (0.05 g、4%) ; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 7.64 (t, J = 8.0 Hz, 1H)、7.03 (d, J = 7.6 Hz, 1H)、6.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H)、4.72 - 4.66 (m, 1H)、4.06 (d, J = 6.4 Hz, 2H)、2.86 (t, J = 6.1 Hz, 2H)、1.92 - 1.68 (m, 8H)、1.38 - 1.02 (m, 5H) ; RP - HPLC

40

50

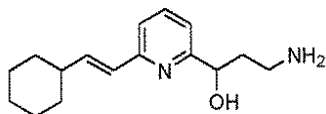
$t_R = 9.02$ 分; ESI-MS m/z 265.2 $[M+H]^+$ 。

【0501】

実施例 3. (E)-3-アミノ-1-(6-(2-シクロヘキシルビニル)ピリジン-2-イル)プロパン-1-オールの調製

【0502】

【化111】



10

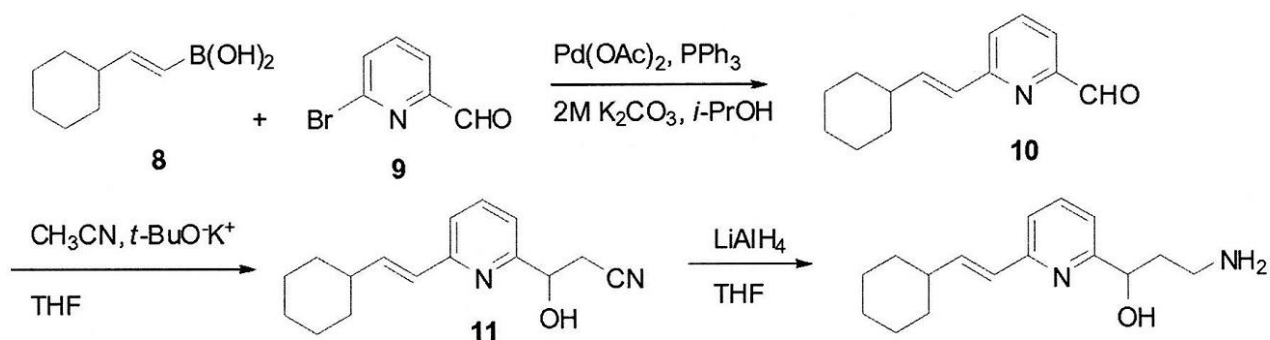
【0503】

(E)-3-アミノ-1-(6-(2-シクロヘキシルビニル)ピリジン-2-イル)プロパン-1-オールを、模式図 3 に示す方法に従って調製した。

【0504】

【化112】

模式図 3



20

【0505】

工程 1: (E)-6-(2-シクロヘキシルビニル)ボロン酸 (8) (2.74 g、16.0 mmol)、6-ブロモピコリン酸アルデヒド (9) (3.0 g、16 mmol)、Pd(OAc)₂ (0.04 g、0.18 mmol)、K₂CO₃ (i-PrOH 中に 2 M、30 mmol) のアルゴン飽和した混合物に、PPh₃ (0.20 g、0.76 mmol) を加えた。反応混合物を、N₂ 下に 20 時間 70 で攪拌し、減圧下で濃縮し、H₂O (80 ml) と酢酸エチル (80 ml) との間で分割した。有機質層を、無水の Na₂SO₄ によって乾燥し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (30% - 50% の EtOAc - ヘキサン勾配) による精製は、浅黄色油としてアルケン (10) を与えた。収率 (3.1 g、90%) ; ¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 9.34 (s、1H)、7.93 (t、J = 7.6 Hz、1H)、7.71 (d、J = 8.4 Hz、1H)、7.69 (d、J = 8.4 Hz、1H)、7.86 (dd、J = 6.8、6.16 Hz、1H)、6.54 (d、J = 16 Hz、1H)、2.26 - 2.16 (m、1H)、1.84 - 1.58 (m、5H)、1.36 - 1.10 (m、5H)。

30

40

【0506】

工程 2: CH₃CN (0.56 g、15.8 mmol) を、-35 で THF (20 ml) 中のカリウム tert-ブトキシド (THF 中に 1 M、15 mL、15.0 mmol) の溶液に加えた。反応混合物を、15 分間この温度で攪拌し、その後、無水の THF (15 ml) 中のアルデヒド (10) (1.0 g、4.6 mmol) を、滴下で加えた。反応混合物を、30 分間 -35 で攪拌し、水性の NH₄Cl (30 ml) でクエンチし、酢酸エチル (50 ml) で抽出し、無水の Na₂SO₄ によって乾燥し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (30% - 50% の EtOAc - ヘキサン勾配) に

50

よる精製は、黄色油としてヒドロキシニトリル (11) を与えた。収率 (0.55 g、46%) ; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 CDCl_3) 7.37 (t、 $J = 7.6 \text{ Hz}$ 、1H)、7.34 (d、 $J = 7.6 \text{ Hz}$ 、1H)、7.28 (d、 $J = 7.6 \text{ Hz}$ 、1H)、6.73 (dd、 $J = 6.8$ 、 16.0 Hz 、1H)、6.40 (d、 $J = 16 \text{ Hz}$ 、1H)、6.16 - 6.06 (m、1H)、4.90 - 4.80 (m、1H)、3.04 - 2.87 (m、2H)、2.21 - 2.08 (m、1H)、1.82 - 1.58 (m、5H)、1.36 - 1.10 (m、5H)。

【0507】

工程3: LiAlH_4 (THF中に1M、2.6 mL、2.6 mmol) を、アルゴン流下の0 でジエチルエーテル (20 mL) 中のヒドロキシニトリル (11) (0.55 g、2.15 mmol) の溶液に加えた。反応混合物を、20分間0 で攪拌し、飽和した Na_2SO_4 をゆっくり加えることによってクエンチし、2時間室温で攪拌した。有機質層を、分離し、 Na_2SO_4 によって乾燥し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (5% - 20%の7N NH_3 - MeOH - CH_2Cl_2 勾配) による精製は、浅黄色油として実施例3を与えた。収率 (0.3 g、54%) ; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 CD_3OD) 7.71、7.34 - 7.30 (m、2H)、6.66 (dd、 $J = 16$ および 6.8 Hz 、1H)、6.45 (d、 $J = 16 \text{ Hz}$ 、1H)、6.16 - 6.06 (m、1H)、4.78 - 4.76 (m、1H)、2.24 - 2.16 (m、2H)、2.21 - 2.08 (m、1H)、2.04 - 1.66 (m、5H)、1.44 - 1.16 (m、5H) ; RP-HPLC $t_R = 6.54$ 分 ; ESI-MS m/z 261.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

10

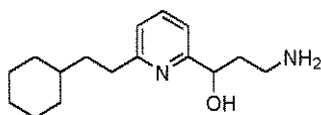
20

【0508】

実施例4. 3-アミノ-1-(6-(2-シクロヘキシルエチル)ピリジン-2-イル)プロパン-1-オルの調製

【0509】

【化113】



30

【0510】

3-アミノ-1-(6-(2-シクロヘキシルエチル)ピリジン-2-イル)プロパン-1-オルを、以下に記載される方法に従って調製した。

【0511】

工程1: Pd/C (10% wt、0.015 g) を、アルゴンで飽和したMeOH (20 mL) 中の実施例3 (0.28 g、1.22 mmol) の溶液に加えた。結果として生じた混合物を、20時間 H_2 (1 atm) 下で攪拌した。反応混合物をろ過し、濾液を減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (5% - 20%の7N NH_3 / MeOH - CH_2Cl_2 勾配) による精製は、浅黄色油として実施例4を与えた。収率 (0.20 g、71%) ; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 CD_3OD) 7.71 (t、 $J = 7.6 \text{ Hz}$ 、1H)、7.35 (d、 $J = 7.6 \text{ Hz}$ 、1H)、7.13 (d、 $J = 8.0 \text{ Hz}$ 、1H)、4.78 - 4.76 (m、1H)、2.83 - 2.76 (m、4H)、1.84 - 1.56 (m、9H)、1.36 - 0.95 (m、6H) ; RP-HPLC $t_R = 6.46$ 分 ; ESI-MS m/z 263.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

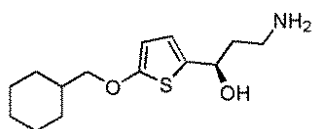
40

【0512】

実施例5. (R)-3-アミノ-1-(5-(シクロヘキシルメトキシ)チオフェン-2-イル)プロパン-1-オルの調製

【0513】

【化 1 1 4】



【0 5 1 4】

(R) - 3 - アミノ - 1 - (5 - (シクロヘキシルメトキシ) チオフェン - 2 - イル) プロパン - 1 - オルを、実施例 1 および以下に記載される方法に従って調製した。

【0 5 1 5】

工程 1 : (1 R , 2 R) - RuCl (TsDPEN) (p - シメン) (6 . 3 mg 、 0 . 0 1 mmol) を、HCOOH : Et₃N (1 : 1 、 EtOH 中に 4 . 0 M) 中の 3 - (5 - (シクロヘキシルメトキシ) チオフェン - 2 - イル) - 3 - オキシプロパンニトリル (4) (0 . 2 7 g 、 1 . 0 3 mmol) の脱気した溶液に加え、反応混合物を、24 時間室温で撹拌した。水性の NH₄Cl (25 %) を加え、混合物を MTBE で 2 回抽出した。混合した有機質層を、ブラインで洗浄し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーによる精製は、次の工程で直接使用された、オフホワイト固形物として、(R) - 3 - (5 - (シクロヘキシルメトキシ) チオフェン - 2 - イル) - 3 - ヒドロキシプロパンニトリルを与えた。収率 (0 . 2 1 g 、 77 %) ; ¹H NMR (400 MHz 、 CD₃OD) 6 . 6 4 - 6 . 7 8 (m 、 1 H) 、 6 . 0 2 - 6 . 1 0 (m 、 1 H) 、 4 . 9 9 - 5 . 0 9 (m 、 1 H) 、 3 . 7 9 - 3 . 8 8 (m 、 2 H) 、 2 . 7 9 - 2 . 9 1 (m 、 2 H) 、 1 . 6 2 - 1 . 9 0 (m 、 6 H) 、 1 . 1 2 - 1 . 3 9 (m 、 3 H) 、 0 . 9 8 - 1 . 1 2 (m 、 2 H) 。

【0 5 1 6】

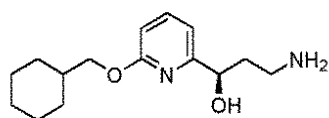
工程 2 : 実施例 1 で使用される方法に従う (R) - 3 - (5 - (シクロヘキシルメトキシ) チオフェン - 2 - イル) - 3 - ヒドロキシプロパンニトリルの還元は、Et₂O を溶媒として使用したことを除いて、フラッシュクロマトグラフィー (4 % - 20 % の 7 N NH₃ / MeOH - CH₂Cl₂ 勾配) による精製後に、無色の油として実施例 5 を与えた。収率 (0 . 0 1 8 5 g 、 9 %) ; ¹H NMR (400 MHz 、 CD₃OD) 6 . 5 4 - 6 . 5 9 (m 、 1 H) 、 6 . 0 0 - 6 . 4 0 (m 、 1 H) 、 4 . 7 7 (t 、 J = 7 . 2 Hz 、 1 H) 、 3 . 8 0 (d 、 J = 5 . 9 Hz 、 2 H) 、 2 . 8 6 - 2 . 7 7 (m 、 2 H) 、 1 . 6 5 - 1 . 9 6 (m 、 8 H) 、 1 . 1 8 1 - 1 . 3 6 (m 、 3 H) 、 1 . 0 0 - 1 . 1 2 (m 、 2 H) ; RP - HPLC t_R = 10 . 0 1 分 ; ESI - MS m/z 252 . 2 [M - H₂O + H] + 。

【0 5 1 7】

実施例 6 . (R) - 3 - アミノ - 1 - (6 - (シクロヘキシルメトキシ) ピリジン - 2 - イル) プロパン - 1 - オルの調製

【0 5 1 8】

【化 1 1 5】



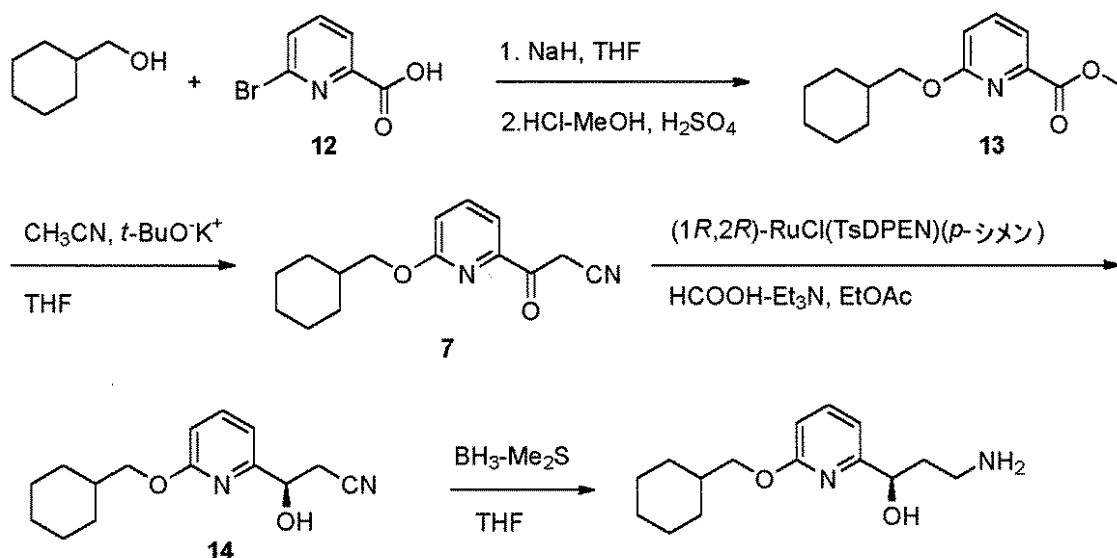
【0 5 1 9】

(R) - 3 - アミノ - 1 - (6 - (シクロヘキシルメトキシ) ピリジン - 2 - イル) プロパン - 1 - オルを、模式図 4 に示す方法に従って調製した。

【0 5 2 0】

【化 1 1 6】

模式図 4



10

【0521】

工程 1: NaH (0.355 g、15 mmol) を、室温で THF (20 mL) 中の 6-ブロモピコリン酸 (12) (1.0 g、4.9 mmol) およびシクロヘキシルメタノール (0.79 g、6.90 mmol) の懸濁液に加えた。反応混合物を、18 時間 60 で攪拌し、その後、減圧下で濃縮した。メタノール (20 mL) を、残留物に加え、その後、1.25 M の HCl / MeOH (10 mL) および濃縮した H₂SO₄ を加えた。結果として生じた混合物を、18 時間 60 で攪拌し、減圧下で濃縮し、飽和した NaHCO₃ (50 mL) および酢酸エチル (100 mL) の間で分割した。有機質層を、分離し、無水の Na₂SO₄ によって乾燥し、減圧下で濃縮した。未精製のメチル 6-(シクロヘキシルメトキシ)ピコリン酸 (13) を、精製なしで次の反応に使用した。収率 (1.22 g、適量); ¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 7.84 (t、J = 8.0 Hz、1H)、7.63 (d、J = 8.0 Hz、1H)、7.03 (d、J = 8.4 Hz、1H)、4.08 (d、J = 6.0 Hz、2H)、3.84 (s、3H)、1.84 - 1.58 (m、6H)、0.88 - 1.26 (m、5H)。

20

30

【0522】

工程 2: CH₃CN (0.41 g、10 mmol) を、-35 で THF (20 mL) 中のカリウム tert-ブトキシド (THF 中に 1 M、11 mL、11 mmol) の溶液に加えた。反応混合物を、15 分間この温度で攪拌した。THF (15 mL) 中のメチル 6-(シクロヘキシルメトキシ)ピコリン酸 (4.9 mmol) を、反応混合物に滴下で加えた。反応混合物を、1 時間 0 で攪拌し、水性の HCl (1 M、11 mL、11 mmol) の付加によってクエンチし、飽和した水性の NH₄Cl (30 mL) で洗浄し、酢酸エチル (50 mL) で抽出した。混合した有機質層を、無水の Na₂SO₄ によって乾燥し、減圧下で濃縮した。未精製のケトニトリル 7 を、精製なしで次の工程で使用した。収率 (1.26 g、適量); ¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 7.90 (t、J = 7.6 Hz、1H)、7.60 (d、J = 7.6 Hz、1H)、7.13 (d、J = 8.4 Hz、1H)、4.66 (s、2H)、4.15 (d、J = 6.4 Hz、2H)、1.84 - 1.58 (m、6H)、0.88 - 1.26 (m、5H)。

40

【0523】

工程 3: EtOH (5 mL) 中の HCOOH-Et₃N (4 M) の溶液を、EtOAc (5 mL) 中のケトニトリル 7 (4.9 mmol) の溶液に加え、その後、トリエチルアミン (1 mL) および (1R,2R)-RuCl(TsDPEN)(p-シメン) (30 mg、0.047 mmol) を加えた。混合物を、アルゴンで飽和し、18 時間室温で攪

50

拌し、水性のHCl (1N、11ml、11mmol)の付加によってクエンチし、飽和したNH₄Cl (30ml)で洗浄し、酢酸エチル (50ml)で抽出し、無水のNa₂SO₄によって乾燥し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (30% - 50%のEtOAc - ヘキサン勾配)による精製は、浅黄色油として(R) - ヒドロキシニトリル14を与えた。収率 (1.1g、87%) ; ¹H NMR (400MHz、CD₃OD) 7.66 (t、J = 7.6Hz、1H)、7.11 (d、J = 7.6Hz、1H)、6.67 (d、J = 8.0Hz、1H)、4.88 (t、J = 5.2Hz、1H)、4.09 (d、J = 6.8Hz、2H)、3.04 - 2.86 (m、2H)、1.88 - 1.66 (m、6H)、1.38 - 1.02 (m、5H)。

【0524】

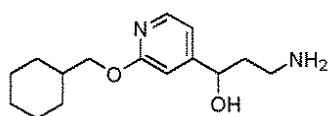
工程4：実施例2で使用される方法に従うBH₃ - Me₂Sによる(R) - ヒドロキシニトリル14の還元は、無色の油として実施例6を与えた。収率 (1.0g、89%) ; ¹H NMR (400MHz、CD₃OD) 7.63 (t、J = 7.6Hz、1H)、7.02 (d、J = 7.2Hz、1H)、6.61 (d、J = 8.0Hz、1H)、4.69 - 4.66 (m、1H)、4.07 (d、J = 6.4Hz、2H)、2.79 (t、J = 6.4Hz、2H)、1.92 - 1.64 (m、8H)、1.38 - 1.02 (m、5H) ; RP - HPLC t_R = 8.99分 ; ESI - MS m/z 265.2 [M + H]⁺。

【0525】

実施例7.3 - アミノ - 1 - (2 - (シクロヘキシルメトキシ)ピリジン - 4 - イル)プロパン - 1 - オルの調製

【0526】

【化117】



【0527】

3 - アミノ - 1 - (2 - (シクロヘキシルメトキシ)ピリジン - 4 - イル)プロパン - 1 - オルを、実施例2および6に記載される方法に従って調製した。

【0528】

工程1：実施例6で使用される方法に従う2 - プロモイソニコチン酸とシクロヘキシルメタノールの間の反応は、さらなる精製なしで次の工程で使用されるメチル2 - (シクロヘキシルメトキシ)イソニコチン酸を与えた。収率 (1.27g、適量) ; ¹H NMR (400MHz、DMSO - d₆) 8.31 (d、J = 4.2Hz、1H)、7.38 - 7.40 (m、1H)、7.17 (s、1H)、4.08 (d、J = 6.4Hz、2H)、3.86 (m、3H)、1.80 - 1.54 (m、6H)、1.30 - 0.96 (m、5H)。

【0529】

工程2：実施例2で使用される方法に従うメチル2 - (シクロヘキシルメトキシ)イソニコチン酸へのCH₃CNの付加は、フラッシュクロマトグラフィー精製 (50% - 60%のEtOAc - ヘキサン勾配)後に、黄色油として3 - (2 - (シクロヘキシルメトキシ)ピリジン - 4 - イル) - 3 - オキソプロパニトリルを与えた。収率 (0.65g、51%) ; ¹H NMR (400MHz、CD₃OD) 8.29 (d、J = 5.2Hz、1H)、7.34 (d、J = 5.6Hz、1H)、7.23 (s、1H)、4.13 (d、J = 6.0Hz、2H)、3.34 - 3.30 (m、2H)、1.88 - 1.64 (m、6H)、1.08 - 1.02 (m、5H)。

【0530】

工程3：実施例2に記載される方法に従う3 - (2 - (シクロヘキシルメトキシ)ピリ

10

20

30

40

50

ジン - 4 - イル) - 3 - オキシプロパンニトリルの還元は、フラッシュクロマトグラフィー精製 (5% - 20% の 7N NH_3 / $\text{MeOH} - \text{CH}_2\text{Cl}_2$ 勾配) 後に、黄色油として実施例 7 および実施例 8 (以下を参照) を与えた。収率 (0.16 g、24%) ; ^1H NMR (400 MHz、 CD_3OD) 8.02 - 8.00 (m、1H)、6.92 (d、 $J = 5.2$ Hz、1H)、6.79 (s、1H)、4.76 - 4.71 (m、1H)、4.04 - 4.01 (m、2H)、2.78 (t、 $J = 6.8$ Hz、2H)、1.90 - 1.66 (m、8H)、1.40 - 1.02 (m、5H) ; RP - HPLC $t_R = 6.79$ 分 ; ESI - MS m/z 265.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

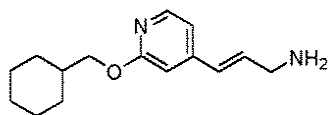
【0531】

実施例 8 . (E) - 3 - (2 - (シクロヘキシルメトキシ)ピリジン - 4 - イル)プロブ - 2 - エン - 1 - アミンの調製

10

【0532】

【化118】



【0533】

(E) - 3 - (2 - (シクロヘキシルメトキシ)ピリジン - 4 - イル)プロブ - 2 - エン - 1 - アミンを、実施例 7 に記載される方法に従って調製した。

20

【0534】

工程 1 : 実施例 8 を、実施例 7 で使用される方法に従って調製し、工程 3 のクロマトグラフィー中に分離した (上記参照)。収率 (0.04 g、6%) ; ^1H NMR (400 MHz、 CD_3OD) 7.98 (d、 $J = 5.2$ Hz、1H)、6.97 (d、 $J = 5.6$ Hz、1H)、6.73 (s、1H)、6.63 - 6.53 (m、1H)、6.47 (d、 $J = 1.6$ Hz、1H)、4.01 (d、 $J = 5.6$ Hz、2H)、3.41 (d、 $J = 6.0$ Hz、2H)、1.88 - 1.66 (m、6H)、1.38 - 1.02 (m、5H) ; RP - HPLC $t_R = 7.79$ 分 ; ESI - MS m/z 247.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

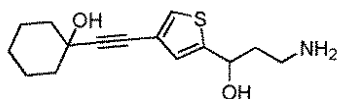
【0535】

30

実施例 9 . 1 - ((5 - (3 - アミノ - 1 - ヒドロキシプロピル)チオフェン - 3 - イル)エチニル)シクロヘキサノールの調製

【0536】

【化119】



【0537】

1 - ((5 - (3 - アミノ - 1 - ヒドロキシプロピル)チオフェン - 3 - イル)エチニル)シクロヘキサノールを、以下に記載される方法に従って調製した。

40

【0538】

工程 1 : 実施例 2 で使用される方法に従う 4 - プロモチオフェン - 2 - カルバルデヒドへの CH_3CN の付加は、さらなる精製なしで次の工程で使用される茶褐色油として、3 - (4 - プロモチオフェン - 2 - イル) - 3 - ヒドロキシプロパンニトリルを与えた。収率 (1.95 g、80%)。

【0539】

工程 2 : 実施例 1 で使用される方法に従う 3 - (4 - プロモチオフェン - 2 - イル) - 3 - ヒドロキシプロパンニトリルの LiAlH_4 還元は、フラッシュクロマトグラフィー精製 (2% - 10% の 7N NH_3 / $\text{MeOH} - \text{CH}_2\text{Cl}_2$ 勾配) 後に、次の工程で直

50

接使用される 3 - アミノ - 1 - (4 - ブロモチオフェン - 2 - イル) プロパン - 1 - オル
を与えた。¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) 7.26 (d、J = 1.5 Hz
、1 H)、6.85 - 6.92 (m、1 H)、4.94 (t、J = 5.0 Hz、1 H)、
2.70 - 2.80 (m、2 H)、1.86 - 1.94 (m、2 H)。

【 0 5 4 0 】

工程 3：3 - アミノ - 1 - (4 - ブロモチオフェン - 2 - イル) プロパン - 1 - オルお
よびトリフルオロ酢酸エチル (2.0 mL) を、一晚室温で CH₂Cl₂ (10 mL) 中
で撹拌した。減圧下の濃縮は、さらなる精製なしで次の工程で使用される、N - (3 - (4 -
ブロモチオフェン - 2 - イル) - 3 - ヒドロキシプロピル) - 2, 2, 2 - トリフル
オロアセトアミドを与えた。収率 (0.77 g、3つの工程において 28%)；¹H N
MR (400 MHz、DMSO - d₆) (br. s、1 H)、7.51 (d、J = 1.
5 Hz、1 H)、6.90 - 7.00 (m、1 H)、5.86 (d、J = 5.0 Hz、1
H)、4.75 - 4.83 (m、1 H)、3.20 - 3.30 (m、2 H)、1.80 -
1.94 (m、2 H)。

10

【 0 5 4 1 】

工程 4：Et₃N (10 mL) 中の N - (3 - (4 - ブロモチオフェン - 2 - イル) -
3 - ヒドロキシプロピル) - 2, 2, 2 - トリフルオロアセトアミド (0.77 g、2.
32 mmol) および 1 - エチニルシクロヘキサノール (0.48 g、3.87 mmol)
の溶液を、5 分間 Ar を泡立たせることによって脱気した。CuI (0.0482 g、
0.253 mmol) および PdCl₂ (Ph₃P)₂ (0.0874 g、0.125 m
mol) を、反応混合物に加え、真空 / Ar を 1 回交代することによって脱気した。反応
混合物を、一晚 + 80 で撹拌し、EtOAc と水性の NH₄Cl (25%) との間で分
割した。水層を、EtOAc でさらに抽出し、混合した有機質層を、ブラインで洗浄した
。減圧下で濃縮した後にフラッシュクロマトグラフィー精製 (10% - 75% の EtOAc
- ヘキサン勾配) を行うことで、淡黄色油として 2, 2, 2 - トリフルオロ - N - (3
- ヒドロキシ - 3 - (4 - ((1 - ヒドロキシシクロヘキシル) エチニル) チオフェン -
2 - イル) プロピル) アセトアミドを得た。収率 (0.52 g、60%)；¹H NMR
(400 MHz、DMSO - d₆) 9.37 (br. s、1 H)、7.52 (d、J =
1.3 Hz、1 H)、6.92 (d、J = 1.3 Hz、1 H)、5.78 (d、J = 4.
7 Hz、1 H)、5.34 (s、1 H)、4.74 - 4.81 (m、1 H)、3.20 -
3.30 (m、2 H)、1.84 - 1.91 (m、2 H)、1.74 - 1.84 (m、2
H)、1.56 - 1.65 (m、2 H)、1.38 - 1.56 (m、6 H)。

20

30

【 0 5 4 2 】

工程 5：MeOH : H₂O (3 : 1、16 mL) 中の 2, 2, 2 - トリフルオロ - N -
(3 - ヒドロキシ - 3 - (4 - ((1 - ヒドロキシシクロヘキシル) エチニル) チオフェ
ン - 2 - イル) プロピル) アセトアミド (0.52 g、1.39 mmol) および K₂C
O₃ (0.43 g、3.11 mmol) の混合物を、一晚室温で撹拌し、減圧下で濃縮し
た。フラッシュクロマトグラフィー (7% - 20% の 7N NH₃ / MeOH - CH₂Cl₂
勾配) による精製は、淡黄色油として実施例 9 を与えた。収率 (0.105 g、27
%)；¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) 7.37 (d、J = 1.5 Hz、1
H)、6.94 (s、1 H)、4.93 (dd、J = 5.8、7.3 Hz、1 H)、2.
70 - 2.80 (m、2 H)、1.86 - 2.00 (m、4 H)、1.67 - 1.76 (m、2 H)、1.52
1.67 (m、5 H)、1.22 - 1.36 (m、1 H)；RP
- HPLC t_R = 6.98 分；ESI - MS m/z 280.2 [M - H₂O + H]⁺
。

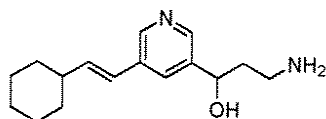
40

【 0 5 4 3 】

実施例 10. (E) - 3 - アミノ - 1 - (5 - (2 - シクロヘキシルビニル) ピリジン -
3 - イル) プロパン - 1 - オルの調製

【 0 5 4 4 】

【化 1 2 0】



【0 5 4 5】

(E)-3-アミノ-1-(5-(2-シクロヘキシルビニル)ピリジン-3-イル)プロパン-1-オールを、実施例 3 および以下に記載される方法に従って調製した。

【0 5 4 6】

工程 1：実施例 3 で使用される方法に従う、(E)-(2-シクロヘキシルビニル)ピロン酸の 5-プロモニコチンアルデヒドとの結合は、黄色油として、(E)-5-(2-シクロヘキシルビニル)ニコチンアルデヒドを与えた。収率(0.8 g、69%)；¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) 10.08(s、1H)、8.32(s、1H)、8.75(s、1H)、8.28(s、1H)、6.51-6.38(m、2H)、2.26-2.13(m、1H)、1.88-1.58(m、5H)、1.42-1.18(m、5H)。

10

【0 5 4 7】

工程 2：実施例 3 で使用される方法に従う、(E)-5-(2-シクロヘキシルビニル)ニコチンアルデヒドへの CH₃CN の付加は、黄色油として、(E)-3-(5-(2-シクロヘキシルビニル)ピリジン-3-イル)-3-ヒドロキシプロパンニトリルを与えた。収率(0.9 g、95%)；¹H NMR(400 MHz、CDCl₃) 8.43(s、1H)、8.41(s、1H)、7.93(s、1H)、6.42(s、2H)、5.05(t、J = 5.6 Hz、1H)、2.98-2.82(m、2H)、2.24-2.12(m、1H)、1.88-1.66(m、5H)、1.42-1.18(m、5H)。

20

【0 5 4 8】

工程 3：実施例 3 で使用される方法に従う、(E)-3-(5-(2-シクロヘキシルビニル)ピリジン-3-イル)-3-ヒドロキシプロパンニトリルの LiAlH₄ 還元は、フラッシュクロマトグラフィー精製(10%-30%の 7N NH₃/MeOH-CH₂Cl₂ 勾配)後に、淡黄色油として実施例 10 を与えた。収率(0.5 g、59%)；¹H NMR(400 MHz、CD₃OD) 8.37(d、J = 2.0 Hz、1H)、8.33(d、J = 1.5 Hz、1H)、7.85(t、J = 2.0 Hz、1H)、6.40-6.38(m、2H)、4.84-4.76(m、1H)、2.86-2.78(m、2H)、2.24-2.08(m、1H)、1.98-1.66(m、7H)、1.44-1.28(m、5H)；RP-HPLC t_R = 6.23 分；ESI-MS m/z 261.2 [M+H]⁺。

30

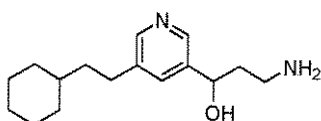
【0 5 4 9】

実施例 11. 3-アミノ-1-(5-(2-シクロヘキシルエチル)ピリジン-3-イル)プロパン-1-オールの調製

【0 5 5 0】

40

【化 1 2 1】



【0 5 5 1】

3-アミノ-1-(5-(2-シクロヘキシルエチル)ピリジン-3-イル)プロパン-1-オールを、実施例 10 および下記に記載される方法に従って調製した。

【0 5 5 2】

工程 1：メタノール(20 ml)中の(E)-3-アミノ-1-(5-(2-シクロヘ

50

キシルビニル)ピリジン-3-イル)プロパン-1-オル(0.40 g、1.54 mmol)、Pd/C(10% wt、30 mg)の溶液を、室温で且つ18時間、水素雰囲気下で撹拌した。反応混合物を、ろ過し、減圧下で濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー(20%-30%の7N NH₃/MeOH-CH₂Cl₂(勾配))によって精製し、浅黄色油として実施例11を得た。収率(0.14 g、34%)；¹H NMR(400 MHz、CD₃OD) 8.30(s、1H)、8.24(s、1H)、7.50(s、1H)、4.70-4.67(m、1H)、2.64-2.60(m、4H)、1.78-1.56(m、8H)、1.50-1.38(m、2H)、1.24-0.95(m、5H)、0.98-0.82(m、2H)；RP-HPLC t_R = 6.28分；ESI-MS：m/z 263.2 [M+H]⁺。

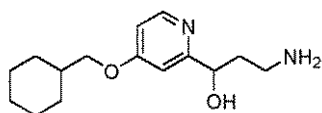
10

【0553】

実施例12. 3-アミノ-1-(4-(シクロヘキシルメトキシ)ピリジン-2-イル)プロパン-1-オルの調製

【0554】

【化122】



【0555】

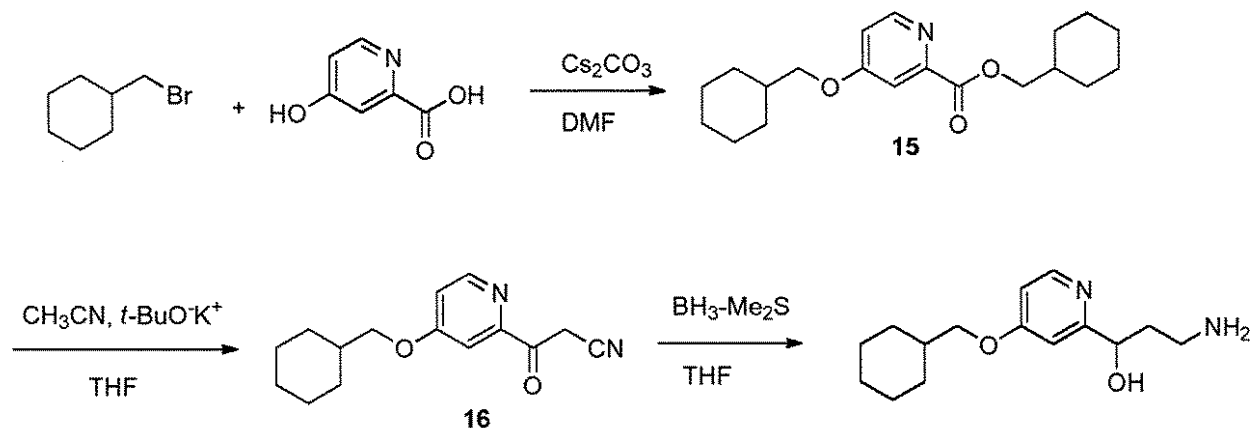
20

3-アミノ-1-(4-(シクロヘキシルメトキシ)ピリジン-2-イル)プロパン-1-オルを、模式図5に示す方法に従って調製した。

【0556】

【化123】

模式図5



30

【0557】

40

工程1：Cs₂CO₃(11.8 g、36.7 mmol)を、DMF(30 ml)中の4-ヒドロキシピコリン酸(1.0 g、7.2 mmol)および(ブロモメチル)シクロヘキサン(3.25 g、18.4 mmol)の混合物に加えた。結果として生じた混合物を、18時間80℃で撹拌し、減圧下で濃縮した。EtOAc(50 ml)を、残留物に加え、超音波処理し、ろ過し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(50%-75%のEtOAc-ヘキサン勾配)による精製は、無色の油としてエステル15を与えた。収率(0.66 g、28%)；¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆)

8.46(d、J = 4.9 Hz、1H)、7.46(d、J = 2.3 Hz、1H)、7.18(dd、J = 5.5、2.3 Hz、1H)、4.08(d、J = 6.2 Hz、2H)、3.92(d、J = 6.2 Hz、2H)、1.82-1.58(m、12H)、1.28-1.00(m、10H)。

50

【 0 5 5 8 】

工程 2：実施例 2 で使用される方法に従う、エステル 1 5 への CH_3CN の付加は、黄色油としてケトニトリル 1 6 を与えた。収率 (0 . 3 0 g、5 9 %) ; $^1\text{H NMR}$ (4 0 0 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) 8 . 4 7 (d、 $J = 4 . 9 \text{ Hz}$ 、1 H)、7 . 4 6 (d、 $J = 2 . 3 \text{ Hz}$ 、1 H)、7 . 1 8 (dd、 $J = 5 . 5$ 、 $2 . 3 \text{ Hz}$ 、1 H)、4 . 4 8 (s、2 H)、3 . 9 4 (d、 $J = 5 . 8 \text{ Hz}$ 、2 H)、1 . 8 2 - 1 . 5 8 (m、6 H)、1 . 2 8 - 1 . 0 2 (m、5 H)。

【 0 5 5 9 】

工程 3：実施例 2 で使用される方法に従う、3 - (4 - (シクロヘキシルメトキシ) ピリジン - 2 - イル) - 3 - オキソプロパンニトリルのボラン - 硫化ジメチルとの還元は、フラッシュクロマトグラフィー精製 (2 0 % - 3 0 % の 7 N NH_3 / $\text{MeOH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 勾配) 後に、黄色油として実施例 1 2 を与えた。収率 (0 . 1 3 g、4 3 %) ; $^1\text{H NMR}$ (4 0 0 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) 8 . 2 2 (d、 $J = 4 . 5 \text{ Hz}$ 、1 H)、6 . 9 8 (d、 $J = 2 . 3 \text{ Hz}$ 、1 H)、6 . 7 6 (dd、 $J = 5 . 9$ 、 $2 . 8 \text{ Hz}$ 、1 H)、4 . 6 2 - 4 . 5 8 (m、1 H)、3 . 9 4 (d、 $J = 5 . 8 \text{ Hz}$ 、2 H)、2 . 7 2 - 2 . 5 8 (m、2 H)、1 . 8 8 - 1 . 5 8 (m、8 H)、1 . 4 0 - 1 . 0 2 (m、5 H) ; RP - HPLC $t_R = 5 . 9 1$ 分 ; ESI - MS m/z 2 6 5 . 2 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 。

10

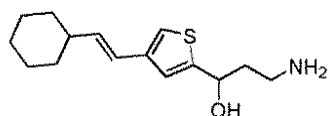
【 0 5 6 0 】

実施例 1 3 . (E) - 3 - アミノ - 1 - (4 - (2 - シクロヘキシルビニル) チオフェン - 2 - イル) プロパン - 1 - オルの調製

20

【 0 5 6 1 】

【 化 1 2 4 】



【 0 5 6 2 】

(E) - 3 - アミノ - 1 - (4 - (2 - シクロヘキシルビニル) チオフェン - 2 - イル) プロパン - 1 - オルを、実施例 3 に記載される方法に従って調製した。

30

【 0 5 6 3 】

工程 1：実施例 3 で使用される方法に従う、(E) - (2 - シクロヘキシルビニル) ボロン酸の 4 - プロモチオフェン - 2 - カルバルデヒドとの結合は、フラッシュクロマトグラフィー精製 (3 0 % - 4 0 % の EtOAc - ヘキサン勾配) 後に、黄色油として、(E) - 4 - (2 - シクロヘキシルビニル) チオフェン - 2 - カルバルデヒドを与えた。収率 (1 . 2 g、9 1 %) ; $^1\text{H NMR}$ (4 0 0 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) 9 . 8 8 (d、 $J = 1 . 6 \text{ Hz}$ 、1 H)、8 . 1 5 (d、 $J = 1 . 6 \text{ Hz}$ 、1 H)、7 . 8 9 (s、1 H)、6 . 3 7 (d、 $J = 1 6 . 8 \text{ Hz}$ 、1 H)、6 . 2 2 (dd、 $J = 1 6 . 8$ 、 $6 . 8 \text{ Hz}$ 、1 H)、2 . 0 8 - 2 . 0 2 (m、1 H)、1 . 8 0 - 1 . 5 8 (m、5 H)、1 . 3 2 - 1 . 1 8 (m、5 H)。

40

【 0 5 6 4 】

工程 2：実施例 3 で使用される方法に従う、(E) - 4 - (2 - シクロヘキシルビニル) チオフェン - 2 - カルバルデヒドへの CH_3CN の付加は、フラッシュクロマトグラフィー精製 (1 0 % - 5 0 % の EtOAc - ヘキサン勾配) 後に、黄色油として、(E) - 3 - (4 - (2 - シクロヘキシルビニル) チオフェン - 2 - イル) - 3 - ヒドロキシプロパンニトリルを与えた。収率 (1 . 2 g、8 4 %) ; $^1\text{H NMR}$ (4 0 0 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) 7 . 1 9 (s、1 H)、7 . 1 7 (s、1 H)、6 . 2 7 (d、 $J = 1 6 . 8 \text{ Hz}$ 、1 H)、6 . 2 9 - 6 . 2 6 (m、1 H)、6 . 0 0 (dd、 $J = 1 6 . 0$ 、 $6 . 4 \text{ Hz}$ 、1 H)、5 . 0 5 (q、 $J = 5 . 6 \text{ Hz}$ 、1 H)、3 . 0 - 2 . 8 6 (m、2 H)、2 . 2 4 - 2 . 1 2 (m、1 H)、1 . 7 8 - 1 . 5 6 (m、5 H)、1 . 3 8

50

- 1.08 (m, 5H)。

【0565】

工程3：実施例3で使用される方法に従う、(E)-2-(4-(2-シクロヘキシルビニル)チオフェン-2-イル)-2-ヒドロキシアセトニトリルのLiAlH₄還元は、フラッシュクロマトグラフィー精製(20%-30%の7N NH₃/MeOH-CH₂Cl₂勾配)後に、淡黄色油として実施例13を与えた。収率(0.44g、36%)；¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) 7.19(s、1H)、7.13(s、1H)、6.25(d、J=16.8Hz、1H)、5.98(dd、J=16.0、6.4Hz、1H)、4.84(t、J=6.0Hz、1H)、2.72-2.58(m、2H)、2.24-2.08(m、1H)、1.78-1.58(m、7H)、1.38-1.02(m、5H)；RP-HPLC t_R=10.49分；ESI-MS m/z 219.1.2[M+H]⁺。

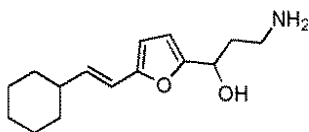
10

【0566】

実施例14：(E)-3-アミノ-1-(5-(2-シクロヘキシルビニル)フラン-2-イル)プロパン-1-オルの調製

【0567】

【化125】



20

【0568】

(E)-3-アミノ-1-(5-(2-シクロヘキシルビニル)フラン-2-イル)プロパン-1-オルを、実施例3および以下に記載される方法に従って調製した。

【0569】

工程1：無水のDMF(3.0mL)中の5-ブロモフラン-2-カルバルデヒド(1.03g、5.89mmol)、ビニルシクロヘキサン(0.86g、7.80mmol)、P(o-Tol)3(0.089g、0.29mmol)、Pd(OAc)₂(0.070g、0.31mmol)およびEt₃N(2.0mL)の混合物を、Arを泡立たせ、その後、真空/Arを3回交代することによって脱気した。反応混合物を、20時間+90℃で不活性雰囲気下で加熱し、室温まで冷却した。水性のNH₄Clを、反応混合物に加え、混合物を、ヘキサンおよびEtOAcで2回抽出した。混合した有機質層を、ブラインで洗浄し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(3%-8%のEtOAc-ヘキサン勾配)による精製は、黄色油として、(E)-5-(2-シクロヘキシルビニル)フラン-2-カルバルデヒドを与えた。収率(0.40g、33%)；¹H NMR(400MHz、CDCl₃) 9.53(s、1H)、7.19(d、J=3.8Hz、1H)、6.55(dd、J=7.0、16.1Hz、1H)、6.34(d、J=3.5Hz、1H)、6.19-6.26(m、1H)、2.10-2.19(m、1H)、1.52-1.92(m、6H)、1.101-1.42(m、4H)。

30

40

【0570】

工程2：実施例3で使用される方法に従う、(E)-5-(2-シクロヘキシルビニル)フラン-2-カルバルデヒドへのアセトニトリルの付加は、フラッシュクロマトグラフィー精製(10%-50%のEtOAc-ヘキサン勾配)後に、黄色油として、(E)-3-(5-(2-シクロヘキシルビニル)フラン-2-イル)-3-ヒドロキシプロパンニトリルを与えた。収率(0.45g、94%)；¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) 6.32(d、J=2.9Hz、1H)、6.23(d、J=3.5Hz、1H)、6.15(m、1H)、6.05(dd、J=3.9、17.6Hz、1H)、4.76-4.87(m、1H)、2.84-3.00(m、2H)、2.02-2.14(m、1H)、1.40-1.80(m、4H)、1.02-1.36(m、6H)。

50

【0571】

工程3：実施例1で使用される方法に従う、(E)-3-(5-(2-シクロヘキシルビニル)フラン-2-イル)-3-ヒドロキシプロパンニトリルの還元は、Et₂Oを溶媒として使用したということを除いて、フラッシュクロマトグラフィー精製(2%-16%の7N NH₃/MeOH-CH₂Cl₂勾配)後に、以下に記載されるようにさらに精製された、未精製の(E)-3-アミノ-1-(5-(2-シクロヘキシルビニル)フラン-2-イル)プロパン-1-オールを与えた。収率(0.25g、55%)。

【0572】

工程4：(E)-3-アミノ-1-(5-(2-シクロヘキシルビニル)フラン-2-イル)プロパン-1-オール(0.25g、1.0mmol)を、CH₂Cl₂(5mL)中に溶解し、トリフルオロ酢酸エチル(0.5mL)を加えた。反応混合物を、30分間室温で攪拌し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(10%-50%のEtOAc-ヘキサン勾配)による精製は、無色の油として、(E)-N-(3-(5-(2-シクロヘキシルビニル)フラン-2-イル)-3-ヒドロキシプロピル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミドを与えた。収率(0.26g、75%)。(E)-N-(3-(5-(2-シクロヘキシルビニル)フラン-2-イル)-3-ヒドロキシプロピル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド(0.15g、0.434mmol)を、MeOH:H₂O(3:1、8mL)中に溶解し、K₂CO₃(0.13g、0.94mmol)を加えた。反応混合物を、一晚室温で攪拌し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー精製(2%-16%の7N NH₃/MeOH-CH₂Cl₂勾配)は、淡黄色油として実施例14を与えた。収率(0.025g、23%)；¹H NMR(400MHz、CD₃OD) 6.00-6.40(m、4H)、4.64-4.74(m、1H)、2.70-2.80(m、2H)、2.01-2.14(m、1H)、1.90-2.00(m、2H)、1.50-1.80(m、5H)、1.10-1.40(m、5H)；RP-HPLC t_R=10.06分；ESI-MS m/z 232.2[M-H₂O+H]⁺。

10

20

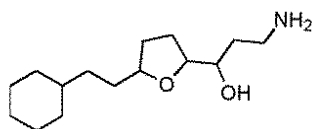
【0573】

実施例15.3-アミノ-1-(5-(2-シクロヘキシルエチル)テトラヒドロフラン-2-イル)プロパン-1-オールの調製

【0574】

30

【化126】



【0575】

3-アミノ-1-(5-(2-シクロヘキシルエチル)テトラヒドロフラン-2-イル)プロパン-1-オールを、実施例14および下記に記載される方法に従って調製した。

【0576】

工程1：EtOAc(10mL)中の(E)-N-(3-(5-(2-シクロヘキシルビニル)フラン-2-イル)-3-ヒドロキシプロピル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド(0.11g、0.319mmol)およびPd/C(10%wt、0.037g)の混合物を、真空/H₂を3回交代することによって脱気し、その後、40時間室温でH₂空気下で攪拌し、セライトを介してろ過し、減圧下で濃縮して、さらなる精製なしで次の工程で直接使用される、N-(3-(5-(2-シクロヘキシルエチル)テトラヒドロフラン-2-イル)-3-ヒドロキシプロピル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミドを得た。

40

【0577】

工程2：実施例14で使用される方法に従う、N-(3-(5-(2-シクロヘキシルエチル)テトラヒドロフラン-2-イル)-3-ヒドロキシプロピル)-2,2,2-ト

50

リフルオロアセトアミドの脱保護は、フラッシュクロマトグラフィー精製（４％ - １６％の 7N NH₃ / MeOH - CH₂Cl₂ 勾配）後に、無色の油として実施例 15 を与えた。収率（０．０３３ｇ、４０％）；¹H NMR（４００MHz、CD₃OD） ３．６２ - ３．８４（m、２H）、３．４５ - ３．５７（m、２H）、２．７１ - ２．８８（m、２H）、１．８０ - ２．０５（m、２H）、１．３９ - １．８０（m、１０H）、１．３０９ - １．３７（m、６H）、０．８７ - ０．９９（m、２H）；RP - HPLC t_R = ９．７５分；ESI - MS m/z 256.3 [M + H]⁺。

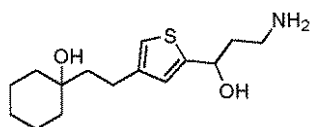
【０５７８】

実施例 16．１ - （２ - （５ - （３ - アミノ - １ - ヒドロキシプロピル）チオフェン - ３ - イル）エチル）シクロヘキサノールの調製

10

【０５７９】

【化 127】



【０５８０】

１ - （２ - （５ - （３ - アミノ - １ - ヒドロキシプロピル）チオフェン - ３ - イル）エチル）シクロヘキサノールを、実施例 11 に記載される方法に従って調製した。

【０５８１】

20

工程 1：実施例 15 で使用される方法に従う実施例 9 の水素の付加は、EtOH を溶媒として使用したことを除いて、セライトを介するろ過および減圧下での濃縮後に、無色の油として実施例 16 を与えた。収率（０．０５５ｇ、７７％）；¹H NMR（４００MHz、CD₃OD） ６．８８（s、１H）、６．８５（s、１H）、４．９１（dd、J = ５．８、７．８Hz、１H）、２．６８ - ２．８０（m、２H）、２．５８ - ２．６８（m、２H）、１．８６ - ２．０５（m、２H）、１．４０ - １．７８（m、１２H）、１．２ - １．４（m、１H）；RP - HPLC t_R = ７．２５分；ESI - MS m/z 284.2 [M + H]⁺。

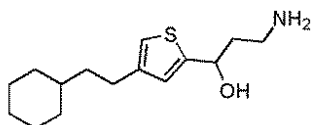
【０５８２】

実施例 17．３ - アミノ - １ - （４ - （２ - シクロヘキシルエチル）チオフェン - ２ - イル）プロパン - １ - オールの調製

30

【０５８３】

【化 128】



【０５８４】

３ - アミノ - １ - （４ - （２ - シクロヘキシルエチル）チオフェン - ２ - イル）プロパン - １ - オールを、実施例 11 および 13 に記載される方法に従って調製した。

40

【０５８５】

実施例 11 で使用される方法に従う、（E） - ３ - アミノ - １ - （４ - （２ - シクロヘキシルビニル）チオフェン - ２ - イル）プロパン - １ - オール（実施例 13）の水素付加は、浅黄色油として実施例 17 を与えた。収率（０．３ｇ、７５％）；¹H NMR（４００MHz、DMSO - d₆） ６．８９（s、１H）、６．７３（s、１H）、４．８２（t、J = ６．０Hz、１H）、２．７２ - ２．５８（m、４H）、１．７８ - １．５６（m、９H）、１．４６ - １．３６（m、２H）、１．２４ - １．０６（m、５H）、０．９８ - ０．８０（m、２H）；RP - HPLC t_R = １０．８５分；ESI - MS m/z 221.2 [M + H]⁺。

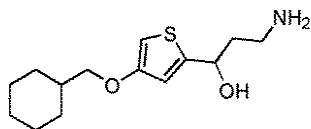
【０５８６】

50

実施例 18 . 3 - アミノ - 1 - (4 - (シクロヘキシルメトキシ) チオフェン - 2 - イル) プロパン - 1 - オルの調製

【 0 5 8 7 】

【 化 1 2 9 】



【 0 5 8 8 】

3 - アミノ - 1 - (4 - (シクロヘキシルメトキシ) チオフェン - 2 - イル) プロパン - 1 - オルを、実施例 1、2 および以下に記載される方法に従って調製した。

10

【 0 5 8 9 】

工程 1 : 無水の CH_2Cl_2 (10 mL) 中の塩化オキサリル (1 . 4 mL、16 . 1 mmol) の溶液を、30 分にわたって、無水の CH_2Cl_2 (40 mL) 中の 4 - ブロモチオフェン - 2 - カルボン酸 (3 . 08 g、14 . 9 mmol) および DMF (0 . 2 mL) の溶液に滴下で加えた。反応混合物を、35 分間室温で攪拌し、その後、減圧下で濃縮した。 CH_2Cl_2 (30 mL) を、残留物に加え、その後、シクロヘキシルメタノール (1 . 9 mL、15 . 44 mmol) および Et_3N (2 . 5 mL、17 . 94 mmol) を加えた。反応混合物を、一晚室温で攪拌し、 EtOAc と水性の 25 % の NH_4Cl との間で分割した。有機質層を、ブラインで洗浄し、減圧下で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (2 % - 20 % の EtOAc - ヘキサン勾配) によって精製して、次の工程で直接使用される無色の油として、シクロヘキシルメチル 4 - ブロモチオフェン - 2 - カルボン酸塩を得た。収率 (3 . 61 g、80 %) 。

20

【 0 5 9 0 】

工程 2 : シクロヘキシルメタノール (0 . 50 mL、4 . 06 mmol) を、無水の THF (5 mL) 中の NaH (0 . 080 g、3 . 33 mmol) の懸濁液に加えた。その後、シクロヘキシルメチル 4 - ブロモチオフェン - 2 - カルボン酸塩 (0 . 56 g、1 . 847 mmol) を、反応混合物に加え、その後、 CuI (0 . 34 g、1 . 79 mmol) を加えた。反応混合物を、12 日間室温で攪拌し、その後、水性の NH_4Cl (25 %) を加えた。水層を、 EtOAc で抽出し、混合した有機質層を、ブラインで洗浄し、無水の MgSO_4 によって乾燥し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー精製 (2 % - 10 % の EtOAc - ヘキサン勾配) は、無色の油として、シクロヘキシルメチル 4 - (シクロヘキシルメトキシ) チオフェン - 2 - カルボン酸塩を与えた。収率 (0 . 17 g、27 %) ; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 CD_3OD) 7 . 35 (d、 J = 1 . 7 Hz、1 H)、6 . 75 (d、 J = 1 . 7 Hz、1 H)、4 . 07 (d、 J = 6 . 3 Hz、2 H)、3 . 78 (d、 J = 6 . 3 Hz、2 H)、1 . 65 - 1 . 90 (m、12 H)、1 . 15 - 1 . 38 (m、6 H)、1 . 00 - 1 . 15 (m、4 H) 。

30

【 0 5 9 1 】

工程 3 : 実施例 1 で使用される方法に従う、シクロヘキシルメチル 4 - (シクロヘキシルメトキシ) チオフェン - 2 - カルボン酸塩へのアセトニトリルの付加は、フラッシュクロマトグラフィー精製 (5 % - 20 % の EtOAc - ヘキサン勾配) 後に、白色固形物として、3 - (4 - (シクロヘキシルメトキシ) チオフェン - 2 - イル) - 3 - オキシプロパンニトリルを与えた。収率 (0 . 084 g、63 %) ; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 CDCl_3) 7 . 38 (d、 J = 2 Hz、1 H)、6 . 72 (d、 J = 1 . 5 Hz、1 H)、3 . 93 (s、2 H)、3 . 76 (d、 J = 5 . 9 Hz、2 H)、1 . 67 - 1 . 86 (m、6 H)、1 . 13 - 1 . 38 (m、3 H)、0 . 95 - 1 . 13 (m、2 H) 。

40

【 0 5 9 2 】

工程 4 : 実施例 2 で使用される方法に従う、3 - (4 - (シクロヘキシルメトキシ) チオフェン - 2 - イル) - 3 - オキシプロパンニトリルのボラン - 硫化ジメチル還元は、フ

50

ラッシュクロマトグラフィー精製（２％－２０％の７Ｎ ＮＨ₃ / Ｍｅ Ｏ Ｈ - Ｃ Ｈ₂ Ｃ ｌ₂ 勾配）の後に、無色の油として実施例 18 を与えた。収率（０．０３７ ｇ、４３％）；¹ Ｈ Ｎ Ｍ Ｒ（４００ Ｍ Ｈ ｚ、Ｃ Ｄ₃ Ｏ Ｄ） ６．６２（ｄ、 J ＝１ Ｈ ｚ、１ Ｈ）、６．２２（ｄ、 J ＝１．４ Ｈ ｚ、１ Ｈ）、４．８５（ｍ、１ Ｈ）、３．７１（ｄ、 J ＝６．３ Ｈ ｚ、２ Ｈ）、２．７１－２．７８（ｍ、２ Ｈ）、１．６４－１．９７（ｍ、８ Ｈ）、１．１５－１．３７（ｍ、３ Ｈ）、１．０５－１．１５（ｍ、２ Ｈ）；ＲＰ－ＨＰＬＣ t_R ＝９．６３ 分；ＥＳＩ－ＭＳ m/z ２２３．１ [Ｃ₁₃ Ｈ₁₈ Ｏ Ｓ₂・＋ Ｈ]⁺ または [Ｍ－Ｈ₂ Ｏ－Ｃ Ｈ₂ Ｎ Ｈ₂＋ Ｈ]⁺。

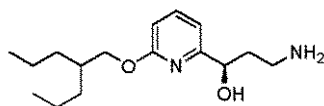
【 ０ ５ ９ ３ 】

実施例 19．（Ｒ）－３－アミノ－１－（６－（（２－プロピルペンチル）オキシ）ピリジン－２－イル）プロパン－１－オルの調製

10

【 ０ ５ ９ ４ 】

【 化 1 3 0 】



【 ０ ５ ９ ５ 】

（Ｒ）－３－アミノ－１－（６－（（２－プロピルペンチル）オキシ）ピリジン－２－イル）プロパン－１－オルを、実施例 6 に記載される方法に従って調製した。

20

【 ０ ５ ９ ６ 】

工程 1：実施例 6 で使用される方法に従う、６－ブロモピコリン酸の２－プロピルペンタン－１－オルとの反応は、さらなる精製なしで次の反応で直接使用されるオフホワイト固形物として、メチル 6－（（２－プロピルペンチル）オキシ）ピコリン酸を与えた。収率（１．２９ ｇ、適量）；¹ Ｈ Ｎ Ｍ Ｒ（４００ Ｍ Ｈ ｚ、ＤＭＳＯ－ d_6 ） ７．８４（ t 、 J ＝８．３ Ｈ ｚ、１ Ｈ）、７．６３（ d 、 J ＝７．２ Ｈ ｚ、１ Ｈ）、７．０４（ d 、 J ＝８．４ Ｈ ｚ、１ Ｈ）、４．１８（ d 、 J ＝６．０ Ｈ ｚ、２ Ｈ）、３．８４（ s 、３ Ｈ）、１．８４－１．５８（ m 、１ Ｈ）、１．４０－１．２０（ m 、８ Ｈ）、０．９１－０．８０（ m 、６ Ｈ）。

【 ０ ５ ９ ７ 】

30

工程 2：実施例 6 で使用される方法に従う、メチル 6－（（２－プロピルペンチル）オキシ）ピコリン酸への Ｃ Ｈ₃ Ｃ Ｎ の付加は、さらなる精製なしで次の反応で直接使用される固形物としての定量的収率で、３－オキソ－３－（６－（（２－プロピルペンチル）オキシ）ピリジン－２－イル）プロパンニトリルを与えた。

【 ０ ５ ９ ８ 】

工程 3：実施例 6 で使用される方法に従う、３－オキソ－３－（６－（（２－プロピルペンチル）オキシ）ピリジン－２－イル）プロパンニトリルのキラル還元は、さらなる精製なしで次の反応で直接使用されるオフホワイト固形物として、（Ｒ）－３－ヒドロキシ－３－（６－（（２－プロピルペンチル）オキシ）ピリジン－２－イル）プロパンニトリルを与えた。収率（１．３４ ｇ、適量）；¹ Ｈ Ｎ Ｍ Ｒ（４００ Ｍ Ｈ ｚ、ＤＭＳＯ－ d_6 ） ７．６９（ t 、 J ＝８．０ Ｈ ｚ、１ Ｈ）、７．０９（ d 、 J ＝６．８ Ｈ ｚ、１ Ｈ）、６．６８（ d 、 J ＝８．４ Ｈ ｚ、１ Ｈ）、６．０９（ d 、 J ＝５．２ Ｈ ｚ、１ Ｈ）、４．８０－４．７５（ m 、１ Ｈ）、４．２０－４．０８（ m 、２ Ｈ）、３．０１－２．８１（ m 、２ Ｈ）、１．８０－１．６８（ m 、１ Ｈ） １．４０－１．２１（ m 、８ Ｈ）、０．９２－０．８０（ m 、６ Ｈ）。

40

【 ０ ５ ９ ９ 】

工程 4：実施例 6 で使用される方法に従う、（Ｒ）－３－ヒドロキシ－３－（６－（（２－プロピルペンチル）オキシ）ピリジン－２－イル）プロパンニトリルの還元は、無色の油として実施例 19 を与えた。収率（０．５ ｇ、３９％）；¹ Ｈ Ｎ Ｍ Ｒ（４００ Ｍ Ｈ ｚ、ＤＭＳＯ－ d_6 ） ７．６２（ t 、 J ＝８．０ Ｈ ｚ、１ Ｈ）、７．０２（ d 、 J ＝７

50

. 6 H z、1 H)、6.58 (d、J = 8.0 H z、1 H)、4.56 - 4.52 (m、1 H)、4.08 - 4.11 (m、2 H)、3.18 - 3.44 (br. m、2 H)、2.65 - 2.74 (m、2 H)、1.78 - 1.84 (m、2 H)、1.64 - 1.56 (m、1 H)、1.38 - 1.20 (m、10 H)、0.92 - 0.78 (m、6 H) ; R P - H P L C t_R = 10.56 分 ; E S I - M S m/z 281.3 [M + H]⁺。

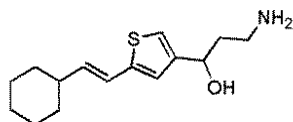
【0600】

実施例 20 . (E) - 3 - アミノ - 1 - (5 - (2 - シクロヘキシルビニル)チオフェン - 3 - イル)プロパン - 1 - オルの調製

【0601】

【化 131】

10



【0602】

(E) - 3 - アミノ - 1 - (5 - (2 - シクロヘキシルビニル)チオフェン - 3 - イル)プロパン - 1 - オルを、実施例 3 に記載される方法に従って調製した。

【0603】

工程 1 : 実施例 3 で使用される方法に従う、テトラブチルアンモニウムブロミド (1.2 g、3.72 mmol) の存在下での、(E) - (2 - シクロヘキシルビニル)ボロン酸の 5 - クロロチオフェン - 3 - カルバルデヒドとの結合は、フラッシュクロマトグラフィー精製 (10% - 50% の EtOAc - ヘキサン勾配) 後に、黄色油として、(E) - 5 - (2 - シクロヘキシルビニル)チオフェン - 3 - カルバルデヒドを与えた。収率 (0.4 g、53%) ; ¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) 9.77 (s、1 H)、8.38 (s、1 H)、7.29 (s、1 H)、6.55 (d、J = 8.0 H z、1 H)、6.13 (dd、J = 16.4、6.8 H z、1 H)、2.08 - 2.02 (m、1 H)、1.80 - 1.58 (m、5 H)、1.38 - 1.08 (m、5 H)。

20

【0604】

工程 2 : 実施例 3 で使用される方法に従う、(E) - 5 - (2 - シクロヘキシルビニル)チオフェン - 3 - カルバルデヒドへの CH₃CN の付加は、さらなる精製なしで次の工程で使用される黄色油として、(E) - 3 - (5 - (2 - シクロヘキシルビニル)チオフェン - 3 - イル) - 3 - ヒドロキシプロパンニトリルを与えた。収率 (0.47 g、適量)。

30

【0605】

工程 3 : 実施例 3 で使用される方法に従う、(E) - 3 - (5 - (2 - シクロヘキシルビニル)チオフェン - 3 - イル) - 3 - ヒドロキシプロパンニトリルの LiAlH₄ 還元は、淡黄色油として実施例 20 を与えた。収率 (0.2 g、49%) ; ¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) 6.99 (s、1 H)、6.88 (s、1 H)、6.45 (d、J = 16.8 H z、1 H)、5.91 (dd、J = 16.0、6.8 H z、1 H)、4.60 (t、J = 6.4 H z、1 H)、2.66 - 2.56 (m、2 H)、2.18 - 2.08 (m、1 H)、1.78 - 1.58 (m、7 H)、1.38 - 1.02 (m、5 H) ; R P - H P L C t_R = 10.62 分 ; E S I - M S m/z 219.1 [M + H]⁺。

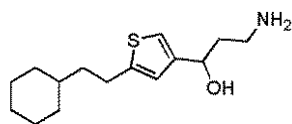
40

【0606】

実施例 21 . 3 - アミノ - 1 - (5 - (2 - シクロヘキシルエチル)チオフェン - 3 - イル)プロパン - 1 - オルの調製

【0607】

【化 1 3 2】



【0608】

3 - アミノ - 1 - (5 - (2 - シクロヘキシルエチル) チオフェン - 3 - イル) プロパン - 1 - オルを、実施例 20 および 11 に記載される方法に従って調製した。

【0609】

工程 1：実施例 11 で使用される方法に従う、(E) - 3 - アミノ - 1 - (5 - (2 - シクロヘキシルビニル) チオフェン - 3 - イル) プロパン - 1 - オルの水素付加は、浅黄色油として実施例 21 を与えた。収率 (0 . 08 g、90%) ; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、DMSO - d_6) 6 . 99 (s、1H)、6 . 78 (s、1H)、4 . 72 (t、 $J = 6 . 0\text{ Hz}$ 、1H)、2 . 82 - 2 . 68 (m、4H)、1 . 98 - 1 . 82 (m、2H)、1 . 81 - 1 . 61 (m、6H)、1 . 58 - 1 . 46 (m、2H)、1 . 38 - 1 . 06 (m、3H)、0 . 98 - 0 . 80 (m、2H) ; RP - HPLC $t_R = 10 . 78$ 分 ; ESI - MS m/z 221 . 1 [$M + H$] $^+$ 。

10

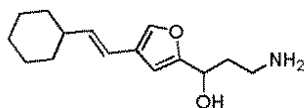
【0610】

実施例 22 . (E) - 3 - アミノ - 1 - (4 - (2 - シクロヘキシルビニル) フラン - 2 - イル) プロパン - 1 - オルの調製

20

【0611】

【化 1 3 3】



【0612】

(E) - 3 - アミノ - 1 - (4 - (2 - シクロヘキシルビニル) フラン - 2 - イル) プロパン - 1 - オルを、実施例 1 および 3 に記載される方法に従って調製した。

【0613】

工程 1：実施例 3 で使用される方法に従う、(E) - (2 - シクロヘキシルビニル) ボロン酸と 4 - ブロモフラン - 2 - カルバルデヒドとの間のスズキ (Suzuki) 結合は、フラッシュクロマトグラフィー精製 (1% - 15% の EtOAc - ヘキサン勾配) の後に、黄色の油として、(E) - 4 - (2 - シクロヘキシルビニル) フラン - 2 - カルバルデヒドを与えた。収率 (0 . 18 g、21%)。

30

【0614】

工程 2：実施例 3 で使用される方法に従う、(E) - 4 - (2 - シクロヘキシルビニル) フラン - 2 - カルバルデヒドへのアセトニトリルの付加は、フラッシュクロマトグラフィー精製 (10% - 50% の EtOAc - ヘキサン勾配) の後に、淡黄色油として、(E) - 3 - (4 - (2 - シクロヘキシルビニル) フラン - 2 - イル) - 3 - ヒドロキシプロパンニトリルを与えた。収率 (0 . 13 g、60%) ; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、CD₃OD) 7 . 38 (s、1H)、6 . 53 (s、1H)、6 . 17 (d、 $J = 16 . 1\text{ Hz}$ 、1H)、5 . 90 (dd、 $J = 6 . 9$ 、 $16 . 2\text{ Hz}$ 、1H)、4 . 90 (t、 $J = 6 . 3\text{ Hz}$ 、1H)、2 . 84 - 2 . 97 (m、2H)、1 . 99 - 2 . 12 (m、1H)、1 . 63 - 1 . 81 (m、5H)、1 . 10 - 1 . 40 (m、5H)。

40

【0615】

工程 3：実施例 1 で使用される方法に従う、(E) - 3 - (4 - (2 - シクロヘキシルビニル) フラン - 2 - イル) - 3 - ヒドロキシプロパンニトリルの LiAlH₄ 還元は、フラッシュクロマトグラフィー精製 (2% - 20% の 7N NH₃ / MeOH - CH₂Cl₂ 勾配) 後に、無色の油として実施例 22 を与えた。収率 (0 . 07 g、53%) ; 1

50

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 7.34 (s, 1H)、6.41 (s, 1H)、6.17 (d, J = 17.2 Hz, 1H)、5.88 (dd, J = 7.3, 16.1 Hz, 1H)、4.67 (t, J = 6.9 Hz, 1H)、2.67 - 2.80 (m, 2H)、2.00 - 2.10 (m, 1H)、1.90 - 2.00 (m, 2H)、1.63 - 1.81 (m, 5H)、1.10 - 1.40 (m, 5H); RP-HPLC t_R = 10.42 分; ESI-MS m/z 232.2 [M - H₂O + H]⁺。

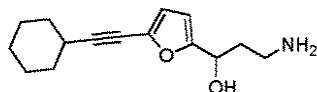
【0616】

実施例 23. 3 - アミノ - 1 - (5 - (シクロヘキシルエチニル)フラン - 2 - イル)プロパン - 1 - オルの調製

【0617】

10

【化134】



【0618】

3 - アミノ - 1 - (5 - (シクロヘキシルエチニル)フラン - 2 - イル)プロパン - 1 - オルを、実施例 1 および以下に記載される方法に従って調製した。

【0619】

工程 1: 無水の NMP 中の 5 - ブロモフラン - 2 - カルボン酸 (2.64 g, 13.8 mmol)、(シクロヘキシルメチル)プロミド (2.62 g, 14.8 mmol)、K₂CO₃ (2.30 g, 16.64 mmol) の混合物を、8 時間 +70 °C で Ar 下で攪拌し、その後、さらなる (シクロヘキシルメチル)プロミド (1.55 g, 8.75 mmol) を加えた。攪拌を一晩続け、その後、反応混合物を減圧下で濃縮した。残留物を、水性の NaHCO₃ (10%) とヘキサンとの間で分割し、その後、水層をヘキサンで抽出した。混合した有機質層を、ブラインで洗浄し、無水の MgSO₄ によって乾燥し、減圧下に濃縮して、淡黄色油として、シクロヘキシルメチル 5 - ブロモフラン - 2 - カルボン酸塩を得た。収率 (2.22 g, 56%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.10 (d, J = 3.9 Hz, 1H)、6.44 (d, J = 3.4 Hz, 1H)、4.10 (d, J = 6.4 Hz, 2H)、1.64 - 1.84 (m, 6H)、1.12 - 1.34 (m, 3H)、0.95 - 1.09 (m, 2H)。

20

30

【0620】

工程 2: Et₃N (10 mL) 中のシクロヘキシルメチル 5 - ブロモフラン - 2 - カルボン酸塩 (0.63 g, 2.19 mmol) およびエチニルシクロヘキサン (0.32 g, 2.96 mmol) の混合物を、Ar を泡立たせることによって脱気した。CuI (0.023 g, 0.119 mmol) および PdCl₂(Ph₃P)₂ (0.0412 g, 0.0587 mmol) を加え、反応混合物を、真空 / Ar を 3 回交代することによって脱気した。反応混合物を、一晩 Ar 下で +70 °C で攪拌し、減圧下で濃縮した。残留物を、ヘキサンと水性の NH₄Cl (25%) との間で分割し、水層を、ヘキサンで 2 回抽出した。混合した有機質層を、ブラインで洗浄し、活性炭で処理し、無水の MgSO₄ によって乾燥した。減圧下での濃縮は、さらなる精製なしで次の工程で直接使用されるオレンジ固形物として、シクロヘキシルメチル 5 - (シクロヘキシルエチニル)フラン - 2 - カルボン酸塩を与えた。収率 (0.75 g, 適量); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.10 (d, J = 3.9 Hz, 1H)、6.50 (d, J = 3.9 Hz, 1H)、4.10 (d, J = 6.4 Hz, 2H)、1.56 - 2.66 (m, 1H)、1.63 - 1.84 (m, 9H)、1.42 - 1.60 (m, 4H)、1.10 - 1.40 (m, 6H)、0.96 - 1.10 (m, 2H)。

40

【0621】

工程 3: 実施例 1 で使用される方法に従う、シクロヘキシルメチル 5 - (シクロヘキシルエチニル)フラン - 2 - カルボン酸塩へのアセトニトリルの付加は、フラッシュクロマ

50

トグラフィー精製（１０％－７５％のＥｔＯＡｃ－ヘキサン勾配）後に、さらなる精製なしで次の工程で直接使用されるオレンジ固形物として、３－（５－（シクロヘキシルエチニル）フラン－２－イル）－３－オキソプロパンニトリルを与えた。収率（０．６４ｇ、適量）。

【０６２２】

工程４：実施例１で使用される方法に従う、３－（５－（シクロヘキシルエチニル）フラン－２－イル）－３－オキソプロパンニトリルの LiAlH_4 還元は、フラッシュクロマトグラフィー精製（２％－２０％の７Ｎ NH_3 ／ $\text{MeOH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 勾配）と、続く活性炭での処理の後に、淡黄色油として実施例２３を与えた。収率（０．１４ｇ、２６％）； $^1\text{H NMR}$ （４００MHz、 CD_3OD ） ６．３９（d、 $J=3.4\text{Hz}$ 、１H）、６．２４（d、 $J=3.9\text{Hz}$ 、１H）、４．６８（t、 $J=6.8\text{Hz}$ 、１H）、２．６９－２．７９（m、２H）、２．５６－２．６４（m、１H）、１．９０－１．９８（m、２H）、１．８１－１．９０（m、２H）、１．６８１－１．８０（m、２H）、１．２８－１．６８（m、６H）；RP-HPLC $t_R=9.95$ 分；ESI-MS m/z 230.2 $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$ 。

10

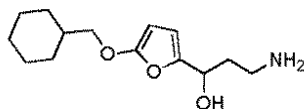
【０６２３】

実施例２４．３－アミノ－１－（５－（シクロヘキシルメトキシ）フラン－２－イル）プロパン－１－オルの調製

【０６２４】

【化１３５】

20



【０６２５】

３－アミノ－１－（５－（シクロヘキシルメトキシ）フラン－２－イル）プロパン－１－オルを、実施例１、２３および以下に記載される方法に従って調製した。

【０６２６】

工程１：シクロヘキシルメタノール（１．６０ｇ、１４．０mmol）を、 Ar 下で無水のNMP（５mL）中の水素化ナトリウム（０．３０ｇ、１２．５mmol）の冷却された（０）懸濁液にゆっくり加えた。無水のNMP（６mL）中のシクロヘキシルメチル５－プロモフラン－２－カルボン酸塩（１．７９ｇ、６．２３mmol）の溶液を、反応混合物に加え、室温で一晩撹拌した。反応混合物を、水性の NH_4Cl （２５％）とヘキサンとの間で分割した。水層を、ヘキサンで抽出し、混合した有機質層を、ブラインで洗浄し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー（２％－１０％のＥｔＯＡｃ－ヘキサン勾配）による精製は、無色の油として、シクロヘキシルメチル５－（シクロヘキシルメトキシ）フラン－２－カルボン酸塩を与えた。収率（１．０５ｇ、５３％）； $^1\text{H NMR}$ （４００MHz、 CDCl_3 ） ７．１０（d、 $J=3.4\text{Hz}$ 、１H）、５．２７（d、 $J=3.9\text{Hz}$ 、１H）、４．０５（d、 $J=6.4\text{Hz}$ 、２H）、３．９１（d、 $J=5.9\text{Hz}$ 、１H）、１．６２－１．８５（m、１２H）、１．１０－１．３３（m、６H）、０．９４－１．１０（m、４H）。

30

40

【０６２７】

工程２：実施例１で使用される方法に従う、シクロヘキシルメチル５－（シクロヘキシルメトキシ）フラン－２－カルボン酸塩の LiAlH_4 還元は、フラッシュクロマトグラフィー精製（１０％－５０％のＥｔＯＡｃ－ヘキサン勾配）後に、さらなる精製なしで次の工程で使用されるシクロヘキシルメタノールとの混合物として、（５－（シクロヘキシルメトキシ）フラン－２－イル）メタノールを与えた。収率（０．７５ｇ、適量）； $^1\text{H NMR}$ （４００MHz、 $\text{DMSO}-d_6$ ） ６．０９（d、 $J=3.4\text{Hz}$ 、１H）、５．１７（d、 $J=2.9\text{Hz}$ 、１H）、４．９８（t、 $J=5.4\text{Hz}$ 、１H）、４．１９（d、 $J=5.9\text{Hz}$ 、２H）、３．７７（d、 $J=5.9\text{Hz}$ 、２H）、１．５５

50

- 1.77 (m, 6H)、1.05 - 1.25 (m, 3H)、0.94 - 1.05 (m, 2H)。

【0628】

工程3：無水の CH_2Cl_2 (16 mL) 中の (5 - (シクロヘキシルメトキシ) フラン - 2 - イル) メタノールおよびシクロヘキシルメタノール (0.75 g) および MnO_2 (3.16 g、36.3 mmol) の混合物を、3日間室温で撹拌した。反応混合物を、セライトを介してろ過し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー精製 (10% - 50% の EtOAc - ヘキサン勾配) は、淡黄色としての不純物としてのシクロヘキシルメタノールを有する 5 - (シクロヘキシルメトキシ) フラン - 2 - カルバルデヒドを与えた。収率 (0.68 g、99%) ; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$)

9.20 (s, 1H)、7.52 (d、 $J = 3.8 \text{ Hz}$ 、1H)、5.79 (d、 $J = 3.8 \text{ Hz}$ 、1H)、4.03 (d、 $J = 5.8 \text{ Hz}$ 、2H)、1.55 - 1.80 (m、6H)、0.96 - 1.25 (m、5H)。

【0629】

工程4：実施例3で使用される方法に従う、5 - (シクロヘキシルメトキシ) フラン - 2 - カルバルデヒドへのアセトニトリルの付加は、フラッシュクロマトグラフィー精製 (10% - 50% の EtOAc - ヘキサン勾配) と、続く活性炭での処置後に、次の工程で直接使用される無色の油として、3 - (5 - (シクロヘキシルメトキシ) フラン - 2 - イル) - 3 - ヒドロキシプロパンニトリルを与えた。収率 (0.56 g、69%)。

【0630】

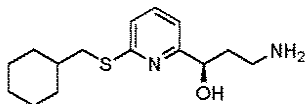
工程5：実施例1で使用される方法に従う、3 - (5 - (シクロヘキシルメトキシ) フラン - 2 - イル) - 3 - ヒドロキシプロパンニトリルの LiAlH_4 還元は、フラッシュクロマトグラフィー精製 (2% - 20% の 7N NH_3 / $\text{MeOH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 勾配) 後に、静置 (standing) 後に凝固した淡黄色油として実施例24を与えた。収率 (0.26 g、46%) ; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 CD_3OD) 6.11 (d、 $J = 3.4 \text{ Hz}$ 、1H)、5.10 (d、 $J = 3.4 \text{ Hz}$ 、1H)、4.56 (t、 $J = 6.8 \text{ Hz}$ 、1H)、3.79 (d、 $J = 6.3 \text{ Hz}$ 、2H)、2.65 - 2.77 (m、2H)、1.82 - 1.96 (m、2H)、1.66 - 1.82 (m、6H)、1.15 - 1.37 (m、3H)、1.00 - 1.13 (m、2H) ; $\text{ESI-MS } m/z$ 254.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【0631】

実施例25：(R) - 3 - アミノ - 1 - (6 - ((シクロヘキシルメチル) チオ) ピリジン - 2 - イル) プロパン - 1 - オルの調製

【0632】

【化136】



【0633】

(R) - 3 - アミノ - 1 - (6 - ((シクロヘキシルメチル) チオ) ピリジン - 2 - イル) プロパン - 1 - オルを、実施例6および以下に記載される方法に従って調製した。

【0634】

工程1：DMF中の(プロモメチル)シクロヘキサン (0.95 g、5.4 mmol) および AcSK (0.65、5.4 mmol) の懸濁液を、 Ar を泡立たせることによって脱気し、4時間60 で撹拌した。その後、 Cs_2CO_3 (3.1 g、10.8 mmol) に続いて、 MeOH (1 mL) および 6 - プロモピコリン酸 (1.0 g、4.9 mmol) を、反応混合物に加えた。撹拌を、18時間70 で継続した。反応混合物を、セライトを介してろ過し、減圧下で濃縮した。メタノール (20 mL) に続いて、1.25 Mの $\text{HCl}-\text{MeOH}$ (10 mL) および濃縮した 2SO_4 (1 mL) を、残留物に加え

た。結果として生じた混合物を、18時間60 で撹拌し、濃縮し、飽和した NaHCO_3 (50 ml) と酢酸エチル (100 ml) との間で分割した。有機質層を、分離し、無水の Na_2SO_4 によって乾燥し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (30% - 50% の EtOAc - ヘキサン勾配) による精製は、メチル6 - ((シクロヘキシルメチル)チオ)ピコリン酸を与えた。収率 (0.6 g、46%) ; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 CDCl_3) 7.76 (d、 $J = 8.0 \text{ Hz}$ 、1H)、7.58 (t、 $J = 8.0 \text{ Hz}$ 、1H)、7.31 (d、 $J = 8.0 \text{ Hz}$ 、1H)、3.96 (s、3H)、3.14 (d、 $J = 6.4 \text{ Hz}$ 、2H)、1.96 - 1.84 (m、2H)、1.78 - 1.58 (m、4H)、1.26 - 1.00 (m、5H)。

【0635】

10

工程2：実施例6で使用される方法に従う、メチル6 - ((シクロヘキシルメチル)チオ)ピコリン酸への CH_3CN の付加は、さらなる精製なしで次の工程で使用される黄色油として、3 - (6 - ((シクロヘキシルメチル)チオ)ピリジン - 2 - イル) - 3 - オキソプロパンニトリルを与えた。収率 (0.63 g、適量)。

【0636】

工程3：実施例6に記載される方法に従う、3 - (6 - ((シクロヘキシルメチル)チオ)ピリジン - 2 - イル) - 3 - オキソプロパンニトリルのキラル還元は、さらなる精製なしで次の工程で使用される黄色油として、(R) - 3 - (6 - ((シクロヘキシルメチル)チオ)ピリジン - 2 - イル) - 3 - ヒドロキシプロパンニトリルを与えた。収率 (0.63 g、適量)。

20

【0637】

工程4：実施例6に記載される方法に従う(R) - 3 - (6 - ((シクロヘキシルメチル)チオ)ピリジン - 2 - イル) - 3 - ヒドロキシプロパンニトリルの還元は、フラッシュクロマトグラフィー精製 (15% - 20% の7N NH_3 / $\text{MeOH} - \text{CH}_2\text{Cl}_2$ 勾配) 後に、無色の油として実施例25を与えた。収率 (0.3 g、43%) ; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 CD_3OD) 7.56 (t、 $J = 7.6 \text{ Hz}$ 、1H)、7.17 (d、 $J = 7.6 \text{ Hz}$ 、1H)、7.09 (d、 $J = 8.0 \text{ Hz}$ 、1H)、4.75 - 4.72 (m、1H)、3.04 (d、 $J = 7.2 \text{ Hz}$ 、2H)、2.80 - (t、 $J = 7.6 \text{ Hz}$ 、2H)、2.03 - 1.98 (m、1H)、1.94 - 1.54 (m、7H)、1.30 - 0.99 (m、5H) ; $\text{RP-HPLC } t_R = 9.63 \text{ 分}$; $\text{ESI-MS } m/z \text{ } 281.2 [\text{M} + \text{H}]^+$ 。

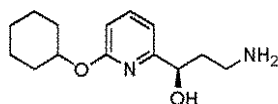
30

【0638】

実施例26 . (R) - 3 - アミノ - 1 - (6 - (シクロヘキシルオキシ)ピリジン - 2 - イル)プロパン - 1 - オルの調製

【0639】

【化137】



40

【0640】

(R) - 3 - アミノ - 1 - (6 - (シクロヘキシルオキシ)ピリジン - 2 - イル)プロパン - 1 - オルを、実施例6に記載される方法に従って調製した。

【0641】

工程1：実施例6で使用される方法に従う、6 - プロモピコリン酸のシクロヘキサノールとの反応は、さらなる精製なしの次の工程で使用される黄色油としての、メチル6 - (シクロヘキシルオキシ)ピコリン酸を与えた。収率 (1.15 g、適量)。

【0642】

工程2：実施例6に記載される方法に従うメチル6 - (シクロヘキシルオキシ)ピコリン酸への CH_3CN の付加は、さらなる精製なしで次の工程で使用される黄色油として、

50

3 - (6 - (シクロヘキシルオキシ) ピリジン - 2 - イル) - 3 - オキソプロパンニトリルを与えた。収率 (1 . 2 g、適量)。

【 0 6 4 3 】

工程 3 :

実施例 6 に記載される方法に従う、3 - (6 - (シクロヘキシルオキシ) ピリジン - 2 - イル) - 3 - オキソプロパンニトリルのキラル還元は、さらなる精製なしで次の工程で使用される黄色油として、(R) - 3 - (6 - (シクロヘキシルオキシ) ピリジン - 2 - イル) - 3 - ヒドロキシプロパンニトリルを与えた。収率 (1 . 2 g、適量) ; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、DMSO- d_6) 7 . 77 (t、J = 7 . 6 Hz、1 H)、7 . 06 (d、J = 7 . 6 Hz、1 H)、6 . 63 (d、J = 8 . 4 Hz、1 H)、6 . 07 (d、J = 5 . 2 Hz、1 H)、5 . 02 - 4 . 92 (m、1 H)、4 . 76 (q、J = 5 . 6 Hz、1 H)、3 . 0 - 2 . 86 (m、2 H)、2 . 0 - 1 . 06 (m、10 H)。

10

【 0 6 4 4 】

工程 4 : 実施例 6 に記載される方法に従う、(R) - 3 - (6 - (シクロヘキシルオキシ) ピリジン - 2 - イル) - 3 - ヒドロキシプロパンニトリルの還元は、フラッシュクロマトグラフィー精製 (15 % - 25 % の 7 N NH_3 / $\text{MeOH} - \text{CH}_2\text{Cl}_2$ 勾配) 後に、無色の油として実施例 26 を与えた。収率 (0 . 4 g、33 %) ; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 CD_3OD) 7 . 61 (t、J = 7 . 8 Hz、1 H)、7 . 00 (d、J = 7 . 6 Hz、1 H)、6 . 58 (d、J = 8 . 4 Hz、1 H)、5 . 50 - 4 . 96 (m、1 H)、4 . 40 - 4 . 28 (m、1 H)、2 . 84 (t、J = 6 . 8 Hz、2 H)、2 . 08 - 1 . 74 (m、6 H)、1 . 62 - 1 . 32 (m、6 H) ; RP - HPLC t_R = 7 . 04 分 ; ESI - MS m/z 251 . 2 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 。

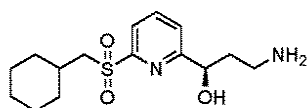
20

【 0 6 4 5 】

実施例 27 . (R) - 3 - アミノ - 1 - (6 - ((シクロヘキシルメチル) スルフォニル) ピリジン - 2 - イル) プロパン - 1 - オルの調製

【 0 6 4 6 】

【 化 1 3 8 】



30

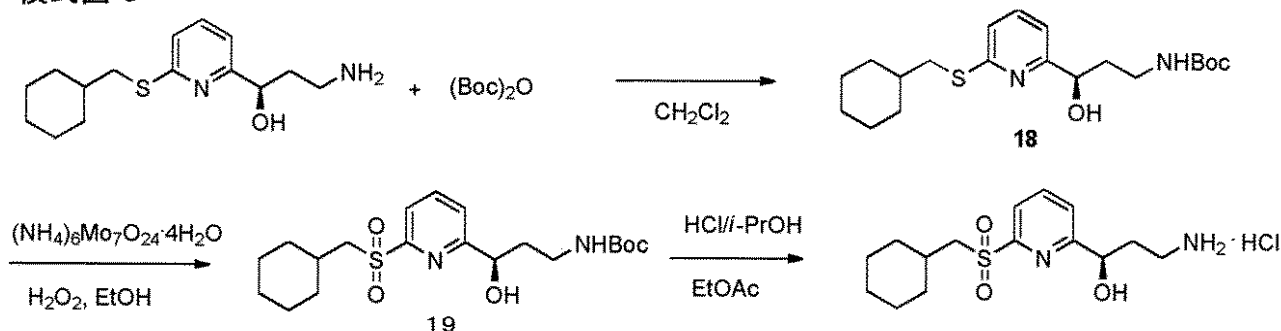
【 0 6 4 7 】

(R) - 3 - アミノ - 1 - (6 - ((シクロヘキシルメチル) スルフォニル) ピリジン - 2 - イル) プロパン - 1 - オルを、模式図 6 に示す方法に従って調製した。

【 0 6 4 8 】

【 化 1 3 9 】

模式図 6



40

【 0 6 4 9 】

工程 1 : DCM (10 ml) 中の実施例 25 (0 . 2 g、0 . 71 mmol) およびジ - tert - ブチルカーボネート (0 . 17 g、0 . 78 mmol) の混合物を、18 時

50

間室温で撹拌した。減圧下での濃縮は、さらなる精製なしで次の工程で使用される浅黄色油として、カルバマート18を与えた。収率(0.27g、適量)。

【0650】

工程2: 過酸化水素(1ml、30%)を、エタノール(10ml)中のチオエーテル18(0.27g、0.71mmol)およびモリブデン酸アンモニウム四水和物(0.28g、0.22mmol)の混合物に加えた。反応混合物を、18時間室温で撹拌し、水(15ml)で希釈し、減圧下で濃縮した。水層を、EtOAc(3×20ml)で抽出し、混合した有機質層を、無水のNa₂SO₄によって乾燥し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(60%-75%のEtOAc-ヘキサン勾配)による精製は、無色の油としてスルホン19を与えた。収率(0.16g、55%); ¹H NMR (400MHz、CD₃OD) 8.10(t、J=7.6Hz、1H)、7.95(d、J=7.6Hz、1H)、7.83(d、J=7.6Hz、1H)、4.84-4.81(m、1H)、3.47-3.42(m、2H)、3.30-3.12(m、2H)、2.10-1.98(m、1H)、1.94-1.54(m、7H)、1.43(s、9H)、1.30-0.99(m、5H)。

10

【0651】

工程3: EtOAc(5ml)中のカルバマート19(0.16g、0.39mmol)およびHCl/i-PrOH(2.0ml、11mmol)の混合物を、18時間室温で撹拌し、減圧下で濃縮して、無色の油として実施例27の塩酸塩を得た。収率(0.12g、88%); ¹H NMR (400MHz、CD₃OD) 8.10(t、J=6.8Hz、1H)、7.95(d、J=7.2Hz、1H)、7.83(d、J=8.0Hz、1H)、4.94-4.86(m、1H)、3.14-3.04(m、2H)、2.24-2.14(m、1H)、2.06-1.96(m、1H)、1.94-1.54(m、7H)、1.30-0.99(m、6H)。RP-HPLC t_R=7.82分; ESI-MS: m/z 313.2[M+H]⁺。

20

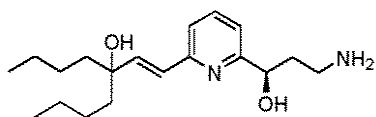
【0652】

実施例28. (R,E)-5-(2-(6-(3-アミノ-1-ヒドロキシプロピル)ピリジン-2-イル)ビニル)ノナン-5-オルの調製

【0653】

【化140】

30



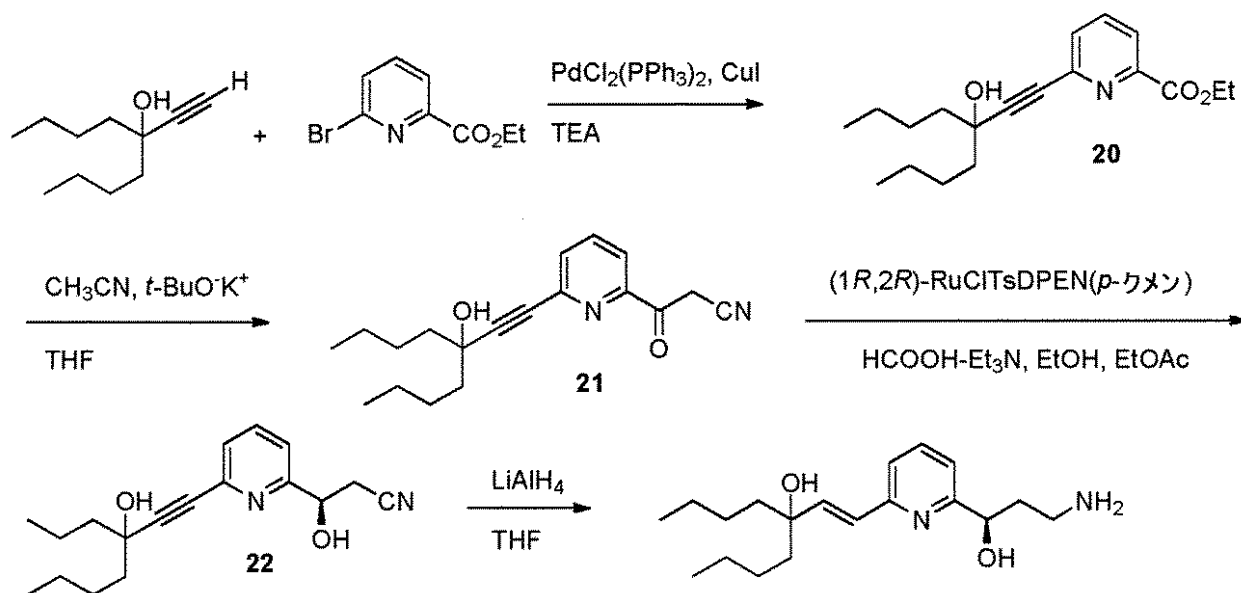
【0654】

(R,E)-5-(2-(6-(3-アミノ-1-ヒドロキシプロピル)ピリジン-2-イル)ビニル)ノナン-5-オルを、模式図7に示す方法に従って調製した。

【0655】

【化 1 4 1】

模式図 7



10

【0 6 5 6】

20

工程 1: CuI (0.07 g、0.37 mmol) を、TEA (20 ml) 中の 5-エチニルノナン-5-オール (0.76 g、5.0 mmol)、エチル 6-ブロモピコリン酸 (1.0 g、5.0 mmol) および $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.1 g、0.14 mmol) の混合物に加えた。反応混合物を、アルゴンによって泡立たせ、その後、18 時間 + 70 で攪拌し、室温まで冷却し、EtOAc (40 ml) で希釈し、セライトを介してろ過した。減圧下での濃縮は、さらなる精製なしで次の工程で使用されるアルキン 20 を与えた。収率 (1.59 g、適量)。

【0 6 5 7】

工程 2: 実施例 6 に記載される方法に従うエステル 20 への CH_3CN の付加は、さらなる精製なしで次の工程で使用される黄色油としてケトニトリル 21 を与えた。収率 (1.63 g、適量)。

30

【0 6 5 8】

工程 3: 実施例 6 で使用される方法に従う、ケトニトリル 21 のキラル還元は、フラッシュクロマトグラフィー (35% - 50% の EtOAc - ヘキサン勾配) による精製後に、白色固形物として (R) - ヒドロキシニトリル 22 を与えた。収率 (1.20 g、70%) ; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、DMSO- d_6) 7.85 (t、 $J = 8.0$ Hz、1H)、7.49 (d、 $J = 7.6$ Hz、1H)、7.33 (d、 $J = 8.0$ Hz、1H)、4.88 - 4.82 (m、1H)、3.02 - 2.82 (m、2H)、1.66 - 1.52 (m、4H)、1.50 - 1.34 (m、4H)、1.32 - 1.22 (m、4H)、0.92 - 0.80 (m、6H)。

40

【0 6 5 9】

工程 4: 実施例 3 で使用される方法に従う、(R) - ヒドロキシニトリル 22 の LiAlH_4 還元は、フラッシュクロマトグラフィー精製 (20% - 30% の 7N NH_3 / MeOH- CH_2Cl_2 勾配) 後に、淡黄色油として実施例 28 を与えた。収率 (0.23 g、21%) ; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、DMSO- d_6) 7.65 (t、 $J = 7.80$ Hz、1H)、7.26 - 7.20 (m、2H)、6.63 (d、 $J = 16$ Hz、1H)、6.50 (d、 $J = 16$ Hz、1H)、4.65 - 4.56 (m、1H)、2.72 - 2.58 (m、2H)、1.82 - 1.72 (m、2H)、1.50 - 1.38 (m、4H)、1.32 - 1.10 (m、8H)、0.86 - 0.76 (m、6H) ; RP-HPLC $t_R = 7.62$ 分 ; ESI-MS m/z 321.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

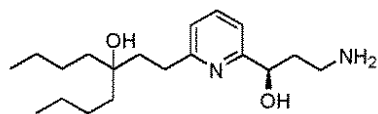
50

【0660】

実施例29. (R)-5-(2-(6-(3-アミノ-1-ヒドロキシプロピル)ピリジン-2-イル)エチル)ノナン-5-オルの調製

【0661】

【化142】



【0662】

(R)-5-(2-(6-(3-アミノ-1-ヒドロキシプロピル)ピリジン-2-イル)エチル)ノナン-5-オルを、実施例11および以下に記載される方法に従って調製した。

【0663】

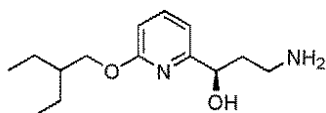
工程1：実施例11で使用される方法に従う実施例28の水素付加は、浅黄色油として実施例29を与えた。収率(0.09g、90%)；¹H NMR(400MHz、DM SO-d₆) 7.60(t、J=7.80Hz、1H)、7.24(d、J=8.0Hz、1H)、7.04(d、J=8.0Hz、1H)、4.65-4.56(m、1H)、2.72-2.58(m、4H)、1.84-1.68(m、2H)、1.66-1.54(m、2H)、1.36-1.26(m、4H)、1.25-1.14(m、8H)、0.88-0.78(m、6H)；RP-HPLC t_R=7.50分；ESI-MS m/z 323.3[M+H]。

【0664】

実施例30. (R)-3-アミノ-1-(6-(2-エチルブトキシ)ピリジン-2-イル)プロパン-1-オルの調製

【0665】

【化143】



【0666】

(R)-3-アミノ-1-(6-(2-エチルブトキシ)ピリジン-2-イル)プロパン-1-オルを、実施例6に記載される方法に従って調製した。

【0667】

工程1：実施例6で使用される方法に従う6-ブロモピコリン酸の2-エチルブタン-1-オルとの反応は、さらなる精製なしで次の工程で使用される黄色油として、メチル6-(2-エチルブトキシ)ピコリン酸を与えた。収率(1.19g、適量)；¹H NMR(400MHz、DM SO-d₆) 7.83(t、J=8.0Hz、1H)、7.62(d、J=7.6Hz、1H)、7.02(d、J=8.0Hz、1H)、4.18(d、J=6.0Hz、2H)、3.82(s、3H)、1.66-1.56(m、1H)、1.42-1.32(m、4H)、0.86(t、J=7.6Hz、6H)。

【0668】

工程2：実施例6に記載される方法に従う、メチル6-(2-エチルブトキシ)ピコリン酸へのCH₃CNの付加は、さらなる精製なしで次の工程で使用される黄色油として、3-(6-(2-エチルブトキシ)ピリジン-2-イル)-3-オキソプロパンニトリルを与えた。収率(1.2g、適量)。

【0669】

工程3：実施例6に記載される方法に従う3-(6-(2-エチルブトキシ)ピリジン-2-イル)-3-オキソプロパンニトリルのボラン還元は、フラッシュクロマトグラフ

10

20

30

40

50

イー精製（25% - 30%の7N NH₃ / MeOH - CH₂Cl₂ 勾配）後に、無色の油として実施例30を与えた。収率（0.11g、25%）；¹H NMR（400MHz、DMSO-d₆） 7.61（t、J = 7.6Hz、1H）、7.0（d、J = 7.6Hz、1H）、6.57（d、J = 8.4Hz、1H）、4.57 - 4.50（m、1H）、4.15 - 4.06（m、2H）、2.70 - 2.58（m、2H）、1.84 - 1.76（m、1H）、1.64 - 1.52（m、2H）、1.42 - 1.28（m、4H）、0.85（t、J = 7.2Hz、6H）；RP - HPLC t_R = 8.51分；ESI - MS m/z 253.2 [M + H]⁺。

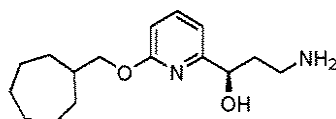
【0670】

実施例31. (R) - 3 - アミノ - 1 - (6 - (シクロヘブチルメトキシ)ピリジン - 2 - イル)プロパン - 1 - オルの調製

10

【0671】

【化144】



【0672】

(R) - 3 - アミノ - 1 - (6 - (シクロヘブチルメトキシ)ピリジン - 2 - イル)プロパン - 1 - オルを、実施例6に記載される方法に従って調製した。

20

【0673】

工程1：実施例6で使用される方法に従う、6 - プロモピコリン酸のシクロヘブチルメタノールとの反応は、さらなる精製なしで次の工程で使用される黄色油として、メチル6 - (シクロヘブチルメトキシ)ピコリン酸を与えた。収率（2.0g、適量）；¹H NMR（400MHz、DMSO-d₆） 7.82（t、J = 8.0Hz、1H）、7.61（d、J = 7.2Hz、1H）、7.03（d、J = 8.0Hz、1H）、4.05（d、J = 6.4Hz、2H）、3.82（s、3H）、1.99 - 1.01（m、13H）。

【0674】

工程2：実施例6で使用される方法に従う、メチル6 - (シクロヘブチルメトキシ)ピコリン酸へのCH₃CNの付加は、さらなる精製なしで次の工程で使用される黄色の油として、3 - (6 - (シクロヘブチルメトキシ)ピリジン - 2 - イル) - 3 - オキシプロパンニトリルを与えた。収率（2.12g、適量）。

30

【0675】

工程3：実施例6に記載される方法に従う3 - (6 - (シクロヘブチルメトキシ)ピリジン - 2 - イル) - 3 - オキシプロパンニトリルのキラル還元は、フラッシュクロマトグラフィー（30% - 50%のEtOAc - ヘキサン勾配）による精製後に、黄色油として、(R) - 3 - (6 - (シクロヘブチルメトキシ)ピリジン - 2 - イル) - 3 - ヒドロキシプロパンニトリルを与えた。収率（0.77g、36%）；¹H NMR（400MHz、DMSO-d₆） 7.67（t、J = 8.0Hz、1H）、7.06（d、J = 7.4Hz、1H）、6.66（d、J = 8.2Hz、1H）、6.05（d、J = 5.0Hz、1H）、4.78 - 4.70（m、1H）、4.18 - 3.96（m、2H）、3.01 - 2.82（m、2H）、1.99 - 1.01（m、13H）。

40

【0676】

工程4：実施例1に記載される方法に従う、(R) - 3 - (6 - (シクロヘブチルメトキシ)ピリジン - 2 - イル) - 3 - ヒドロキシプロパンニトリルのLiAlH₄還元は、フラッシュクロマトグラフィー精製（20% - 30%の7N NH₃ / MeOH - CH₂Cl₂ 勾配）後に、無色の油として実施例31を与えた。収率（0.11g、25%）；¹H NMR（400MHz、DMSO-d₆） 7.60（t、J = 8.0Hz、1H）、7.00（d、J = 6.8Hz、1H）、6.67（d、J = 7.6Hz、1H）、

50

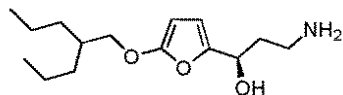
4.56 - 4.50 (m, 1H)、4.02 - 3.98 (m, 2H)、2.72 - 2.60 (m, 2H)、1.92 - 1.6 (m, 15H); RP-HPLC t_R = 9.59分; ESI-MS m/z 279.2 [M+H]⁺。

【0677】

実施例32. (R)-3-アミノ-1-(5-((2-プロピルペンチル)オキシ)フラン-2-イル)プロパン-1-オルの調製

【0678】

【化145】



10

【0679】

(R)-3-アミノ-1-(5-((2-プロピルペンチル)オキシ)フラン-2-イル)プロパン-1-オルを、実施例5、18および以下に記載される方法に従って調製した。

【0680】

工程1: 実施例18で使用される方法に従う、5-ブロモフラン-2-カルボン酸の2-プロピルペンタン-1-オルとのエステル化は、フラッシュクロマトグラフィー精製(5%-20%のEtOAc-ヘキサン勾配)後に、無色の油として、2-プロピルペンチル5-ブロモフラン-2-カルボン酸塩を与えた。収率(4.85g、98%); ¹H NMR(400MHz、CDCl₃) 7.07(d、J=3.9Hz、1H)、6.43(d、J=3.4Hz、1H)、4.18(d、J=5.9Hz、2H)、1.70-1.80(m、1H)、1.25-1.40(m、8H)、0.83-0.95(m、6H)。

20

【0681】

工程2: 実施例18で使用される方法に従う、2-プロピルペンタン-1-オルと2-プロピルペンチル5-ブロモフラン-2-カルボン酸塩との間の反応は、NMPを溶媒として使用し、CuIを使用せず、および反応混合物を1.5時間Ar下で+50で加熱したことを除いて、フラッシュクロマトグラフィー精製(2%-5%のEtOAc-ヘキサン勾配)後に、無色の油として、2-プロピルペンチル5-((2-プロピルペンチル)オキシ)フラン-2-カルボン酸塩を与えた。収率(0.62g、48%); ¹H NMR(400MHz、CD₃OD) 7.15(d、J=3.9Hz、1H)、5.47(d、J=3.9Hz、1H)、4.14(d、J=5.9Hz、2H)、4.06(d、J=5.9Hz、2H)、1.70-1.84(m、2H)、1.28-1.44(m、16H)、0.86-0.97(m、12H)。

30

【0682】

工程3: 無水のMeOH(75mL)中の2-プロピルペンチル5-((2-プロピルペンチル)オキシ)フラン-2-カルボン酸塩(0.62g、1.76mmol)、NaOMe(MeOH中に30%、2mL)を、一晚室温で攪拌し、その後、減圧下で濃縮した。残留物を、水性のNH₄Cl(25%)とヘキサンとの間で分割した。有機質層を、ブラインで洗浄し、無水のMgSO₄によって乾燥し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー精製(5%-20%のEtOAc-ヘキサン勾配)は、無色の油として、メチル5-((2-プロピルペンチル)オキシ)フラン-2-カルボン酸塩を与えた。収率(0.38g、85%); ¹H NMR(400MHz、CDCl₃) 7.12(d、J=4.0Hz、1H)、5.27(d、J=3.5Hz、1H)、3.99(d、J=5.9Hz、2H)、3.03(s、3H)、1.74-1.83(m、1H)、1.20-1.40(8H)、0.86-0.94(m、6H)。

40

【0683】

工程4: 無水のCH₃CN(0.15mL、2.87mmol)を、不活性雰囲気下で-75でLiHMDS(1M/THF、3.0mL、3.0mmol)の溶液に加え、

50

反応混合物を5分間撹拌した。無水のTHF(7mL)中のメチル5-((2-プロピルペンチル)オキシ)フラン-2-カルボン酸塩(1.337mmol)の溶液を、反応混合物に加え、反応混合物を、75分にわたって0℃までゆっくり暖めながら、不活性雰囲気下で撹拌した。反応混合物を、水性のNaHSO₄(10%)とEtOAcとの間で分割した。有機質層を、ブラインで洗浄し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー精製(10%-50%のEtOAc-ヘキサン勾配)は、オフホワイト固形物として、3-オキソ-3-(5-((2-プロピルペンチル)オキシ)フラン-2-イル)プロパンニトリルを与えた。収率(0.23g、66%)；¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) 7.57(d、J=3.8Hz、1H)、5.78(d、J=3.8Hz、1H)、4.30(s、2H)、4.08(d、J=5.6Hz、2H)、1.69-1.79(m、1H)、1.23-1.35(m、8H)、0.80-0.88(m、6H)。

10

【0684】

工程5：実施例5で使用される方法に従う、3-オキソ-3-(5-((2-プロピルペンチル)オキシ)フラン-2-イル)プロパンニトリルのキラル低減は、フラッシュクロマトグラフィー精製(20%-100%のEtOAc-ヘキサン勾配)の後に、黄色油として、(R)-3-ヒドロキシ-3-(5-((2-プロピルペンチル)オキシ)フラン-2-イル)プロパンニトリルを与えた。収率(0.14g、61%)；¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) 6.19(d、J=2.4Hz、1H)、5.86(d、J=5.4Hz、1H)、5.22(d、J=3.4Hz、1H)、4.67(q、J=5.8Hz、1H)、3.84(d、J=5.4Hz、2H)、2.77-2.91(m、2H)、1.64-1.75(m、1H)、1.20-1.35(m、8H)、0.78-0.90(m、6H)。

20

【0685】

工程6：実施例1で使用される方法に従う、(R)-3-ヒドロキシ-3-(5-((2-プロピルペンチル)オキシ)フラン-2-イル)プロパンニトリルのLiAlH₄還元は、フラッシュクロマトグラフィー精製(2%-20%の7N NH₃/MeOH-CH₂Cl₂勾配)後に、無色の油として実施例32を与えた。収率(0.080g、61%)；¹H NMR(400MHz、CD₃OD) 6.11(d、J=2.9Hz、1H)、5.11(d、J=2.9Hz、1H)、4.56(t、J=6.9Hz、1H)、3.88(d、J=5.9Hz、2H)、2.65-2.78(m、2H)、1.88-1.96(m、2H)、1.70-1.80(m、1H)、1.30-1.44(m、8H)、0.85-0.97(m、6H)；ESI-MS 270.2 m/z [M+H]⁺。

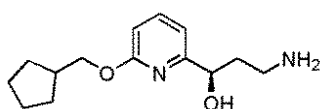
30

【0686】

実施例33：(R)-3-アミノ-1-(6-(シクロペンチルメトキシ)ピリジン-2-イル)プロパン-1-オルの調製

【0687】

【化146】



40

【0688】

(R)-3-アミノ-1-(6-(シクロペンチルメトキシ)ピリジン-2-イル)プロパン-1-オルを、実施例6に記載される方法に従って調製した。

【0689】

工程1：実施例6で使用される方法に従う、6-プロモピコリン酸のシクロペンチルメタノールとの反応は、さらなる精製なしで次の工程で使用される黄色油として、メチル6-(シクロペンチルメトキシ)ピコリン酸を与えた。収率(1.1g、適量)；¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) 7.83(t、J=8.0Hz、1H)、7.

50

6.2 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.14 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.32 - 2.22 (m, 1H), 1.80 - 1.62 (m, 2H), 1.60 - 1.44 (m, 4H), 1.38 - 1.21 (m, 2H)。

【0690】

工程2：実施例6に記載される方法に従う、メチル6-(シクロペンチルメトキシ)ピコリン酸へのCH₃CNの付加は、さらなる精製なしで次の工程で使用される黄色油として、3-(6-(シクロペンチルメトキシ)ピリジン-2-イル)-3-オキソプロパンニトリルを与えた。収率(1.22 g、適量)。

【0691】

工程3：実施例6に記載される方法に従う、3-(6-(シクロペンチルメトキシ)ピリジン-2-イル)-3-オキソプロパンニトリルのキラル還元は、さらなる精製なしで次の工程で使用される黄色油として、(R)-3-(6-(シクロペンチルメトキシ)ピリジン-2-イル)-3-ヒドロキシプロパンニトリルを与えた。収率(1.22 g、適量)；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.68 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.06 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.78 - 4.72 (m, 1H), 4.18 - 4.04 (m, 2H), 3.01 - 2.82 (m, 2H), 2.32 - 2.02 (m, 1H), 1.78 - 1.62 (m, 2H), 1.60 - 1.42 (m, 4H), 1.36 - 1.21 (m, 2H)。

【0692】

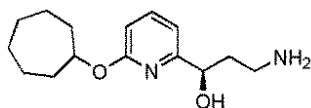
工程4：実施例1に記載される方法に従う、(R)-3-(6-(シクロペンチルメトキシ)ピリジン-2-イル)-3-ヒドロキシプロパンニトリルのLiAlH₄還元は、フラッシュクロマトグラフィー精製(20% - 30%の7N NH₃/MeOH-CH₂Cl₂勾配)後に、無色の油として実施例33を与えた。収率(0.33 g、24%)；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.60 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.57 - 4.51 (m, 1H), 4.10 - 4.04 (m, 2H), 2.71 - 2.58 (m, 2H), 2.30 - 2.02 (m, 1H), 1.82 - 1.21 (m, 10H)；RP-HPLC t_R = 7.71分；ESI-MS m/z 251.3 [M+H]⁺。

【0693】

実施例34：(R)-3-アミノ-1-(6-(シクロヘプチルオキシ)ピリジン-2-イル)プロパン-1-オルの調製

【0694】

【化147】



【0695】

(R)-3-アミノ-1-(6-(シクロヘプチルオキシ)ピリジン-2-イル)プロパン-1-オルを、実施例6に記載される方法に従って調製した。

【0696】

工程1：実施例6で使用される方法に従う、6-ブロモピコリン酸のシクロヘプタノールとの反応は、さらなる精製なしで次の工程で使用される黄色油として、メチル6-(シクロヘプチロキシ)ピコリン酸を与えた。収率(1.24 g、適量)；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.80 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.255.15 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.0 - 1.82 (m, 2H), 1.76 - 1.40 (m, 10H)。

【0697】

工程 2 : 実施例 6 に記載される方法に従う、メチル 6 - (シクロヘブチロキシ) ピコリン酸への CH_3CN の付加は、さらなる精製なしで次の工程で使用される黄色油として、3 - (6 - (シクロヘブチロキシ) ピリジン - 2 - イル) - 3 - オキソプロパンニトリルを与えた。収率 (1.29 g、適量)。

【0698】

工程 3 : 実施例 6 に記載される方法に従う、3 - (6 - (シクロヘキシルオキシ) ピリジン - 2 - イル) - 3 - オキソプロパンニトリルのキラル還元は、さらなる精製なしで次の工程で使用される黄色油として、(R) 3 - (6 - (シクロヘブチロキシ) ピリジン - 2 - イル) 3 - ヒドロキシプロパンニトリルを与えた。収率 (1.29 g、適量)。

【0699】

10

工程 4 : 実施例 1 に記載される方法に従う、(R) 3 - (6 - (シクロヘブチロキシ) ピリジン - 2 - イル) - 3 - ヒドロキシプロパンニトリルの LiAlH_4 還元は、フラッシュクロマトグラフィー精製 (20% - 30% の 7N NH_3 / $\text{MeOH} - \text{CH}_2\text{Cl}_2$ 勾配) 後に、無色の油として実施例 34 を与えた。収率 (0.19 g、14%) ; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) 7.58 (t、 $J = 8.0 \text{ Hz}$ 、1H)、6.97 (d、 $J = 7.2 \text{ Hz}$ 、1H)、6.51 (d、 $J = 8.0 \text{ Hz}$ 、1H)、5.165.08 (m、1H)、4.56 - 4.48 (m、1H)、2.72 - 2.56 (m、2H)、1.98 - 1.36 (m、14H) ; $\text{RP-HPLC } t_R = 7.98$ 分 ; $\text{ESI-MS } m/z$ 265.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$

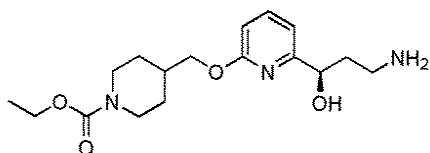
【0700】

20

実施例 35 . (R) - エチル 4 - ((6 - (3 - アミノ - 1 - ヒドロキシプロピル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) メチル) ピペリジン 1 - カルボン酸塩の調製

【0701】

【化 148】



【0702】

30

(R) - エチル - 4 - ((6 - (3 - アミノ - 1 - ヒドロキシプロピル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) メチル) ピペリジン - 1 - カルボン酸塩を、実施例 6 および以下に記載される方法に従って調製した。

【0703】

工程 1 : 実施例 6 で使用される方法に従う、6 - プロモピコリン酸のピペリジン - 4 - イルメトキシとの反応は、黄色油として、メチルに 6 - (ピペリジン - 4 - イルメタノール) ピコリン酸を与えた。収率 (0.3 g、24%) ; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) 7.82 (t、 $J = 8.0 \text{ Hz}$ 、1H)、7.62 (d、 $J = 7.4 \text{ Hz}$ 、1H)、7.02 (d、 $J = 8.0 \text{ Hz}$ 、1H)、4.08 (d、 $J = 6.4 \text{ Hz}$ 、2H)、3.82 (s、3H)、2.98 - 2.86 (m、2H) 2.51 - 2.28 (m、2H)、1.84 - 1.71 (m、1H)、1.66 - 1.58 (m、2H)、1.20 - 1.06 (m、24H)。

40

【0704】

工程 2 : DCM (10 ml) 中のメチル 6 - (ピペリジン - 4 - イルメトキシ) ピコリン酸 (0.3 g、1.2 mmol)、 Et_3N (0.2 g、1.8 mmol) の混合物に、0 でクロロギ酸エチル (0.2 g、1.8 mmol) を加えた。反応物を、室温まで暖め、1N の HCl (20 ml) で洗浄し、 Na_2SO_4 によって乾燥し、減圧下で濃縮して、さらなる精製なしで次の工程で使用される、メチル 6 - ((1 - (エトキシカルボニル) ピペリジン - 4 - イル) メトキシ) ピコリン酸を得た。収率 (0.38 g、適量)

50

【0705】

工程3：実施例6に記載される方法に従う、メチル6-((1-(エトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル)メトキシ)ピコリン酸への CH_3CN の付加は、さらなる精製なしで次の工程で使用される、酢酸エチル溶液中のエチル4-(((6-(2-シアノアセチル)ピリジン-2-イル)オキシ)メチル)ピペリジン-1-カルボン酸塩を与えた。

【0706】

工程4：実施例6に記載される方法に従う、エチル4-(((6-(2-シアノアセチル)ピリジン-2-イル)オキシ)メチル)ピペリジン-1-カルボン酸塩のキラル還元は、フラッシュクロマトグラフィー精製(20%-75%のEtOAc-ヘキサン勾配)後に、黄色油として、(R)-エチル4-(((6-(2-シアノ-1-ヒドロキシエチル)ピリジン-2-イル)オキシ)メチル)ピペリジン-1-カルボン酸塩を与えた。

収率(0.27g、81%)； $^1\text{H NMR}$ (400MHz、DMSO- d_6) 7.67(t、 $J=8.0\text{Hz}$ 、1H)、7.12(d、 $J=7.2\text{Hz}$ 、1H)、6.68(d、 $J=8.4\text{Hz}$ 、1H)、4.92-4.83(m、1H)、4.21-4.04(m、6H)、3.02-2.68(m、4H)、2.04-1.98(m、1H)、1.88-1.78(m、2H)、1.38-1.21(m、5H)。

【0707】

工程5：7N NH_3 / MeOH(20ml)中の、(R)-エチル4-(((6-(2-シアノ-1-ヒドロキシエチル)ピリジン-2-イル)オキシ)メチル)ピペリジン-1-カルボン酸塩(0.27g、0.81mmol)、スポンジニッケル触媒A-4000(0.1g、Johnson Matthey)の混合物を、18時間、Parrの水素化装置において50の、50psiの圧力で H_2 下で振とうし、室温まで冷却し、ろ過し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(20%-30%の7N NH_3 / MeOH- CH_2Cl_2 勾配)による精製は、淡黄色油として実施例35を与えた。

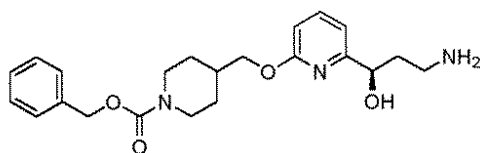
収率(0.26g、95%)； $^1\text{H NMR}$ (400MHz、 CD_3OD) 7.64(t、 $J=8.4\text{Hz}$ 、1H)、7.04(d、 $J=8.4\text{Hz}$ 、1H)、6.63(d、 $J=8.0\text{Hz}$ 、1H)、4.70-4.62(m、1H)、4.18-4.08(m、6H)、2.82-2.78(m、4H)、2.08-1.81(m、5H)、1.25-1.21(m、5H)；RP-HPLC $t_R=6.99$ 分；ESI-MS m/z 338.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0708】

実施例36：(R)-ベンジル4-(((6-(3-アミノ-1-ヒドロキシプロピル)ピリジン-2-イル)オキシ)メチル)ピペリジン1-カルボン酸塩の調製

【0709】

【化149】



40

【0710】

(R)-ベンジル4-(((6-(3-アミノ-1-ヒドロキシプロピル)ピリジン-2-イル)オキシ)メチル)ピペリジン1-カルボン酸塩を、実施例6および35に記載される方法に従って調製した。

【0711】

工程1：実施例35に記載される方法に従う、メチル6-(ピペリジン-4-イルメトキシ)ピコリン酸のクロロギ酸ベンジルオキシ(benzoyloxychloroformate)との反応は、フラッシュクロマトグラフィー精製(30%-50%のEtOAc-ヘキサン勾配)後に、メチル6-((1-((ベンジルオキシ)カルボニル)ピペリジ

50

ン - 4 - イル) メトキシ) ピコリン酸を与えた。収率 (1 . 5 g、6 1 %) ; $^1\text{H NMR}$ (4 0 0 MHz、DMSO - d_6) 7 . 8 4 (t、J = 8 . 4 Hz、1 H)、7 . 6 3 (d、J = 8 . 0 Hz、1 H)、7 . 3 6 - 7 . 2 4 (m、5 H)、7 . 0 4 (d、J = 8 . 0 Hz、1 H)、5 . 0 4 (s、2 H)、4 . 1 2 (d、J = 6 . 8 Hz、2 H)、4 . 0 7 - 3 . 9 6 (m、4 H)、3 . 0 2 (s、3 H)、2 . 0 1 - 1 . 8 1 (m、1 H)、1 . 7 8 - 1 . 6 6 (m、2 H)、1 . 2 1 - 1 . 1 2 (m、2 H)。

【 0 7 1 2 】

工程 2 : 実施例 6 に記載される方法に従う、6 - ((1 - ((ベンジルオキシ) カルボニル) ピペリジン - 4 - イル) メトキシ) ピコリン酸への CH_3CN の付加は、さらなる精製なしで次の工程で使用される、ベンジル 4 - (((6 - (2 - シアノアセチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) メチル) ピペリジン - 1 - カルボン酸塩を与えた。収率 (1 . 5 3 g、適量)。

10

【 0 7 1 3 】

工程 3 : 実施例 6 に記載される方法に従う、ベンジル 4 - (((6 - (2 - シアノアセチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) メチル) ピペリジン - 1 - カルボン酸塩のキラル還元は、フラッシュクロマトグラフィー精製 (5 0 % - 7 5 % の EtOAc - ヘキサン勾配) 後に、黄色の油として、(R) - ベンジル 4 - (((6 - (2 - シアノ - 1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) メチル) ピペリジン - 1 - カルボン酸塩を与えた。収率 (1 . 0 g、6 5 %) ; $^1\text{H NMR}$ (4 0 0 MHz、 CD_3OD) 7 . 6 6 (t、J = 8 . 0 Hz、1 H)、7 . 3 6 - 7 . 2 5 (m、5 H)、7 . 1 2 (d、J = 7 . 2 Hz、1 H)、6 . 6 7 (d、J = 8 . 4 Hz、1 H)、5 . 1 0 (s、2 H)、4 . 8 7 (t、J = 6 . 0 Hz、1 H)、4 . 2 1 - 4 . 1 0 (m、4 H)、3 . 0 2 - 2 . 7 6 (m、4)、2 . 0 6 - 1 . 9 8 (m、1 H)、1 . 9 0 - 1 . 7 8 (m、2 H)、1 . 3 6 - 1 . 2 0 (m、2 H)。

20

【 0 7 1 4 】

工程 4 : 実施例 2 に記載される方法に従う、(R) - ベンジル 4 - (((6 - (2 - シアノ - 1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) メチル) ピペリジン - 1 - カルボン酸塩のボラン - 硫化ジメチルの還元は、フラッシュクロマトグラフィー精製 (3 0 % - 4 0 % の 7 N NH_3 / MeOH - CH_2Cl_2 勾配) 後に、無色の油として実施例 3 6 を与えた。収率 (0 . 2 7 g、2 7 %) ; $^1\text{H NMR}$ (4 0 0 MHz、 CD_3OD) 7 . 6 3 (t、J = 8 . 4 Hz、1 H)、7 . 3 8 - 7 . 2 5 (m、5 H)、7 . 0 3 (d、J = 7 . 2 Hz、1 H)、6 . 6 2 (d、J = 8 . 0 Hz、1 H)、5 . 1 0 (s、2 H)、4 . 7 0 - 4 . 6 2 (m、1 H)、4 . 2 1 - 4 . 1 0 (m、4 H)、2 . 8 8 - 2 . 7 8 (m、4 H)、2 . 0 2 - 1 . 7 0 (m、5 H)、1 . 3 4 - 1 . 2 0 (m、2 H) ; RP - HPLC t_R = 9 . 4 0 分 ; ESI - MS m/z 4 0 0 . 3 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 。

30

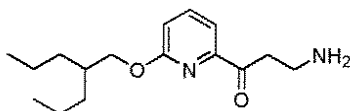
【 0 7 1 5 】

実施例 3 7 . 3 - アミノ - 1 - (6 - ((2 - プロピルペンチル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) プロパン - 1 - オンの調製

【 0 7 1 6 】

40

【 化 1 5 0 】



【 0 7 1 7 】

3 - アミノ - 1 - (6 - ((2 - プロピルペンチル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) プロパン - 1 - オンを、実施例 2 7 および以下で使用される方法に従って調製した。

【 0 7 1 8 】

工程 1 : 実施例 2 7 に記載される方法に従う、実施例 1 9 のジ - t e r t - ブチルカー

50

ボネートとの反応は、18時間室温でPCC(0.16g、0.76mmol)によってインサイツで処理される溶液中で、(R)-tert-ブチル(3-ヒドロキシ-3-(6-((2-プロピルペンチル)オキシ)ピリジン-2-イル)プロピル)カルバマートを与えた。反応混合物を、セライトを介してろ過し、減圧下で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(50%-75%のEtOAc-ヘキサン勾配)によって精製して、さらなる精製なしで浅黄色油として、tert-ブチル(3-オキソ-3-(6-((2-プロピルペンチル)オキシ)ピリジン-2-イル)プロピル)カルバマートを得た。収率(0.03g、21%); $^1\text{H NMR}$ (400MHz、 CD_3OD) 7.80 (t、 $J=8.4\text{Hz}$ 、1H)、7.58 (d、 $J=7.2\text{Hz}$ 、1H)、6.97 (d、 $J=8.0\text{Hz}$ 、1H)、4.31 (d、 $J=5.6\text{Hz}$ 、2H)、3.48-3.40 (m、2H)、3.38-3.32 (m、2H)、1.91-1.84 (m、1H)、1.48-1.35 (m、17H)、0.92-0.82 (m、6H)。

【0719】

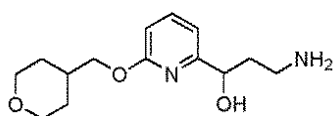
工程2：実施例27に記載される方法に従う、tert-ブチル(3-オキソ-3-(6-((2-プロピルペンチル)オキシ)ピリジン-2-イル)プロピル)カルバマートの脱保護は、無色の油として実施例37の塩酸塩を与えた。収率(0.01g、38%); $^1\text{H NMR}$ (400MHz、 CD_3OD) 7.84 (t、 $J=8.4\text{Hz}$ 、1H)、7.66 (d、 $J=8.0\text{Hz}$ 、1H)、7.04 (d、 $J=8.4\text{Hz}$ 、1H)、4.30 (d、 $J=5.6\text{Hz}$ 、2H)、3.60 (t、 $J=6.4\text{Hz}$ 、2H)、3.38-3.32 (m、2H)、1.92-1.82 (m、1H)、1.54-1.35 (m、8H)、0.92-0.82 (m、6H); RP-HPLC $t_R=11.33$ 分; ESI-MS m/z 279.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0720】

実施例38. 3-アミノ-1-(6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)プロパン-1-オルの調製

【0721】

【化151】



【0722】

3-アミノ-1-(6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)プロパン-1-オルを、実施例2および6で使用される方法に従って調製する。

【0723】

工程1：実施例6で使用される方法に従う、(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メタノールとNaHとの間の反応に続いて、6-プロモピコリン酸12の付加は、HCl/MeOHとのエステル化後に、メチル6-(6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メトキシ)ピコリン酸を与える。

【0724】

工程2：実施例6で使用される方法に従う、メチル6-(6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メトキシ)ピコリン酸と CH_3CN との間の反応は、3-オキソ-3-(6-(6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)プロパンニトリルを与える。

【0725】

工程3：実施例2で使用される方法に従う、 LiAlH_4 による3-オキソ-3-(6-(6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)プロパンニトリルの還元は、実施例38を与える。

【0726】

10

20

30

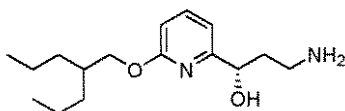
40

50

実施例 39 . (S) - 3 - アミノ - 1 - (6 - ((2 - プロピルペンチル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) プロパン - 1 - オルの調製

【0727】

【化152】



【0728】

(S) - 3 - アミノ - 1 - (6 - ((2 - プロピルペンチル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) プロパン - 1 - オルを、実施例 6 で使用される方法に従って調製した。

10

【0729】

工程 1 : 触媒として (1S, 2S) - RuCl (TsDPEN) (p - シメン) を使用する、実施例 6 で使用される方法に従う、3 - オキシ - 3 - (6 - ((2 - プロピルペンチル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) プロパンニトリルのキラル還元は、精製なしで直接次の工程で使用されるオフホワイト固形物として、(S) - 3 - ヒドロキシ - 3 - (6 - ((2 - プロピルペンチル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) プロパンニトリルを与えた。収率 (0.83 g、適量)。

【0730】

工程 2 : 実施例 6 で使用される方法に従う、(S) - 3 - ヒドロキシ - 3 - (6 - ((2 - プロピルペンチル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) プロパンニトリルの還元において、HCl - MeOH による処理は、無色の油として実施例 39 を与えた。収率 (0.25 g、39%) ; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、DMSO - d_6) 7.63 (t、J = 8.4 Hz、1H)、7.03 (d、J = 8.0 Hz、1H)、6.62 (d、J = 7.6 Hz、1H)、4.70 - 4.66 (m、1H)、4.20 - 4.14 (m、2H)、2.82 - 2.78 (m、2H)、2.02 - 1.78 (m、3H)、1.44 - 1.38 (m、8H)、0.98 - 0.84 (m、6H) ; RP - HPLC t_R = 10.38 分 ; ESI - MS m/z 281.2 [M + H] $^+$ 。

20

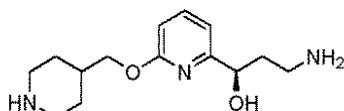
【0731】

実施例 40 . (R) - 3 - アミノ - 1 - (6 - (ピペリジン - 4 - イルメトキシ) ピリジン - 2 - イル) プロパン - 1 - オルの調製

30

【0732】

【化153】



【0733】

(R) - 3 - アミノ - 1 - (6 - (ピペリジン - 4 - イルメトキシ) ピリジン - 2 - イル) プロパン - 1 - オルを、実施例 6 および以下に記載される方法に従って調製した。

【0734】

工程 1 : 実施例 27 で使用される方法に従う、実施例 36 のジ - tert - ブチルカーボネートとの反応は、フラッシュクロマトグラフィー精製 (50% - 75% の EtOAc - ヘキサン勾配) 後に、無色の油として、(R) - ベンジル 4 - ((6 - (3 - (tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 1 - ヒドロキシプロピル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) メチル) ピペリジン - 1 - カルボン酸塩を与えた。収率 (0.3 g、61%) ; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、CD $_3$ OD) 7.62 (t、J = 8.4 Hz、1H)、7.36 - 7.28 (m、5H)、7.01 (d、J = 7.6 Hz、1H)、6.61 (d、J = 7.6 Hz、1H)、5.10 (s、2H)、4.64 - 4.57 (m、1H)、4.21 - 4.04 (m、4H)、3.22 - 3.08 (m、2H)、2.98 - 2.78 (m、2H)、2.08 - 1.98 (m、1H)、1.88 - 1.66 (m、2H)

40

50

)、1.36 - 1.08 (m、2H)。

【0735】

工程2：実施例11で使用される方法に従う、水素付加による(R)-ベンジル4-(
(6-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-1-ヒドロキシプロピル)
ピリジン-2-イル)オキシ)メチル)ピペリジン-1-カルボン酸塩の脱保護は、無
色の油として、(R)-tert-ブチル(3-ヒドロキシ-3-(6-(ピペリジン-
4-イルメトキシ)ピリジン-2-イル)プロピル)カルバマートを与えた。収率(0.
25g、適量)；¹H NMR(400MHz、CD₃OD) 7.62(t、J=8.
4Hz、1H)、7.02(d、J=6.8Hz、1H)、6.61(d、J=7.6Hz、1H)、4.64-4.58(m、1H)、4.18-4.12(m、2H)、3.
10-3.06(m、2H)、2.72-2.61(m、2H)、2.06-1.84(m、3H)、1.86-1.78(m、4H)、1.45-1.20(m、11H)；
ESI-MS m/z 366.3[M+H]⁺。

10

【0736】

工程3：実施例27に記載される方法に従う、(R)-tert-ブチル(3-ヒドロ
キシ-3-(6-(ピペリジン-4-イルメトキシ)ピリジン-2-イル)プロピル)カル
バマートの脱保護は、溶媒として2MのHCl-Et₂OおよびCH₂Cl₂を使用し
たことを除いて、無色の油として実施例40の塩酸塩を与えた。収率(0.16g、86
%)；¹H NMR(400MHz、CD₃OD) 8.30(t、J=8.0Hz、1
H)、7.47(d、J=7.6Hz、1H)、7.34(d、J=8.8Hz、1H)、
5.06-5.03(m、1H)、4.38(d、J=6.4Hz、2H)、3.52-3.44(m、2H)、3.18-3.14(m、2H)、3.10-3.04(m、
2H)、2.36-2.02(m、5H)、1.78-1.64(m、2H)；RP-H
PLC t_R=1.69分；ESI-MS m/z 266.2[M+H]⁺。

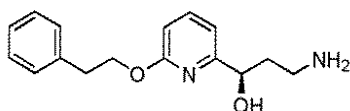
20

【0737】

実施例41。(R)-3-アミノ-1-(6-フェネトキシピリジン-2-イル)プロパ
ン-1-オルの調製

【0738】

【化154】



30

【0739】

(R)-3-アミノ-1-(6-フェネトキシピリジン-2-イル)プロパン-1-オルを、実施例6に記載される方法に従って調製した。

【0740】

工程1：実施例6の中で使用される方法に従う、6-ブロモピコリン酸の2-フェニル
エタノールとの反応は、さらなる精製なしで次の工程で使用される黄色の油として、メチ
ル6-フェネトキシピコリン酸を与えた。収率(1.28g、適量)；¹H NMR(4
00MHz、DMSO-d₆) 7.85(t、J=8.4Hz、1H)、7.65(d
、J=8.4Hz、1H)、7.15-7.35(m、5H)、7.04(d、J=8.
0Hz、1H)、4.48(t、J=7.2Hz、2H)、3.84(s、3H)、3.
04(t、J=6.8Hz、2H)。

40

【0741】

工程2：実施例6に記載される方法に従う、メチル6-フェネトキシピコリン酸へのC
H₃CNの付加は、さらなる精製なしで次の工程で使用される黄色油として、3-オキシ
-3-(6-フェネトキシピリジン-2-イル)プロパニトリルを与えた。収率(1.
33g、適量)。

【0742】

50

工程 3 : 実施例 6 に記載される方法に従う、3 - オキソ - 3 - (6 - フェネトキシピリジン - 2 - イル) プロパンニトリルのキラル還元は、フラッシュクロマトグラフィー精製 (40 % - 50 % の EtOAc - ヘキサン勾配) 後に、無色の油として、(R) - 3 - ヒドロキシ - 3 - (6 - フェネトキシピリジン - 2 - イル) プロパンニトリルを与えた。収率 (0.6 g、45 %) ; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 CD_3OD) 7.66 (t、 $J = 8.0 \text{ Hz}$ 、1 H)、7.30 - 7.15 (m、5 H)、7.11 (d、 $J = 8.0 \text{ Hz}$ 、1 H)、6.65 (d、 $J = 8.0 \text{ Hz}$ 、1 H)、4.90 - 4.86 (m、1 H)、4.55 - 4.51 (m、2 H)、3.08 - 2.84 (m、4 H)。

【 0743 】

工程 4 :

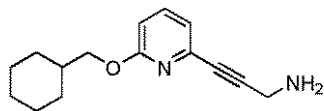
実施例 1 に記載される方法に従う、(R) - 3 - ヒドロキシ - 3 - (6 - フェネトキシピリジン - 2 イル) プロパンニトリルの LiAlH_4 還元は、フラッシュクロマトグラフィー精製 (20 % - 30 % の 7 N NH_3 / MeOH - CH_2Cl_2 勾配) 後に、無色の油として実施例 41 を与えた。収率 (0.13 g、21 %) ; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、DMSO - d_6) 7.62 (t、 $J = 8.0 \text{ Hz}$ 、1 H)、7.28 - 7.16 (m、5 H)、7.02 (d、 $J = 8.0 \text{ Hz}$ 、1 H)、6.60 (d、 $J = 8.0 \text{ Hz}$ 、1 H)、4.70 - 4.68 (m、1 H)、4.78 (t、 $J = 7.2 \text{ Hz}$ 、2 H)、3.05 (t、 $J = 7.2 \text{ Hz}$ 、2 H)、2.78 (t、 $J = 6.8 \text{ Hz}$ 、2 H)、2.04 - 1.82 (m、2 H) ; RP - HPLC $t_R = 7.83$ 分 ; ESI - MS m/z 273.2 [$\text{M} + \text{H}$]⁺。

【 0744 】

実施例 42 . 3 - (6 - (シクロヘキシルメトキシ) ピリジン - 2 - イル) プロブ - 2 - イン - 1 - アミンの調製

【 0745 】

【 化 155 】



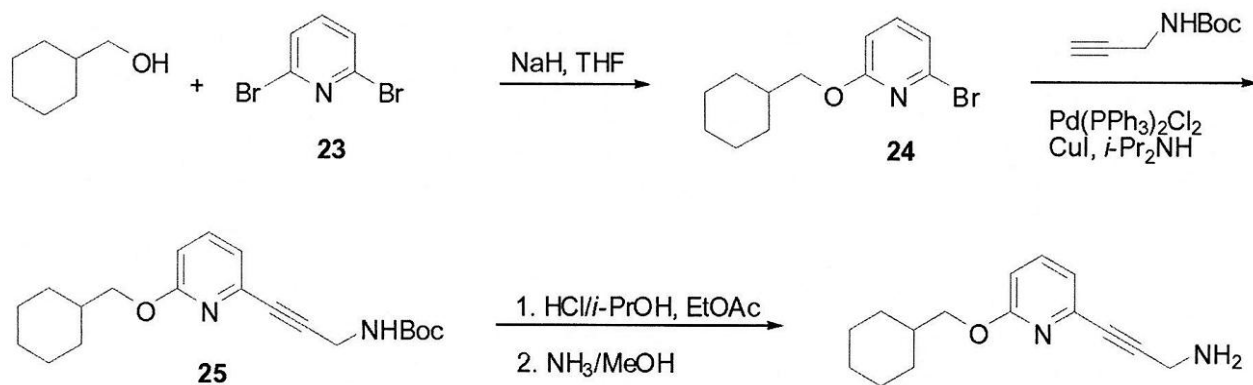
【 0746 】

3 - (6 - (シクロヘキシルメトキシ) ピリジン - 2 - イル) プロブ - 2 - イン - 1 - アミンを、模式図 8 に示す方法に従って調製した。

【 0747 】

【 化 156 】

模式図 8



【 0748 】

工程 1 : 実施例 6 で使用される方法に従う、2,6 - ジブロモピリジンのシクロヘキシルメタノールとの反応は、さらなる精製なしで次の工程で使用される黄色油として、アルコキシピリジン 24 を与えた。収率 (1.34 g、適量) ; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz

、DMSO- d_6) 7.61 (t、 $J = 8.0$ Hz、1H)、7.17 (d、 $J = 8.0$ Hz、1H)、6.82 (d、 $J = 8.4$ Hz、1H)、4.00 (d、 $J = 6.0$ Hz、2H)、1.80 - 1.61 (m、6H)、1.24 - 0.98 (m、5H)。

【0749】

工程2：i-Pr₂NH (15 ml) 中の、2-ブロモピリジン24 (0.68 g、2.53 mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.09 g、0.12 mmol)、CuI (0.03 g、0.15 mmol) の溶液を、窒素によって飽和し、tert-ブチル-2-イン-1-イルカルバマート (0.35 g、2.25 mmol) を、反応混合物に加えた。結果として生じた混合物を、18時間50 で攪拌し、減圧下で濃縮し、1NのHCl (10 ml)、NH₄Cl (30 ml) およびEtOAc (80 ml) との間で分割した。有機質層を、Na₂SO₄ によって乾燥し、減圧下で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (50% - 75% のEtOAc - ヘキサン勾配) によって精製して、淡黄色油としてプロパルギルピリジン25を得た。収率 (0.38 g、44%) ; ¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) 7.59 (t、 $J = 8.0$ Hz、1H)、7.01 (d、 $J = 7.2$ Hz、1H)、6.72 (d、 $J = 8.4$ Hz、1H)、4.08 - 4.02 (m、4H)、1.88 - 1.66 (m、6H)、1.46 (s、9H)、1.38 - 1.02 (m、5H)。

10

【0750】

工程3：実施例3で使用される方法に従う、カルバマート25の塩化水素の脱保護は、ヒドロキシニトリルのLiAlH₄ 脱保護は、フラッシュクロマトグラフィー精製 (15% - 25% の7N NH₃ / MeOH - CH₂Cl₂ 勾配) 後に、黄色油として実施例42を与えた。収率 (0.03 g、27%) ; ¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) 7.62 (t、 $J = 8.0$ Hz、1H)、7.36 (d、 $J = 7.6$ Hz、1H)、6.64 (d、 $J = 8.8$ Hz、1H)、4.09 (d、 $J = 6.4$ Hz、2H)、3.54 (s、2H)、1.86 - 1.64 (m、6H)、1.28 - 1.02 (m、5H) ; RP-HPLC t_R = 10.42分 ; ESI-MS m/z 281.1 [M+H]⁺。

20

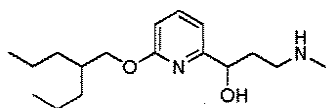
【0751】

実施例43. 3-(メチルアミノ)-1-(6-((2-プロピルペンチル)オキシ)ピリジン-2-イル)プロパン-1-オルの調製

30

【0752】

【化157】



【0753】

3-(メチルアミノ)-1-(6-((2-プロピルペンチル)オキシ)ピリジン-2-イル)プロパン-1-オルを、実施例6に記載される方法に従って調製した。

【0754】

40

工程1：実施例6で使用される方法に従う、3-オキソ-3-(6-((2-プロピルペンチル)オキシ)ピリジン-2-イル)プロパニトリルの還元は、フラッシュクロマトグラフィー (20% - 30% の7N NH₃ / MeOH - CH₂Cl₂ 勾配) の後に、無色の油として、3-アミノ-1-(6-((2-プロピルペンチル)オキシ)ピリジン-2-イル)プロパン-1-オルを与えた。収率 (0.16 g、28%) ; ¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) 7.63 (t、 $J = 8.4$ Hz、1H)、7.03 (d、 $J = 8.0$ Hz、1H)、6.62 (d、 $J = 8.0$ Hz、1H)、4.70 - 4.67 (m、1H)、4.21 - 4.14 (m、2H)、2.82 - 2.78 (m、2H)、2.06 - 1.78 (m、3H)、1.48 - 1.28 (m、8H)、0.98 - 0.86 (m、6H) ; ESI-MS m/z 281.2 [M+H]⁺。

50

【 0 7 5 5 】

工程 2：実施例 27 に記載される方法に従う、3 - アミノ - 1 - (6 - ((2 - プロピルペンチル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) プロパン - 1 - オルのジ - t e r t - ブチルカーボネートとの反応は、フラッシュクロマトグラフィー精製 (5 0 % - 7 5 % の E t O A c - ヘキサン勾配) 後に、精製のない次の工程で使用される無色の油として、t e r t - ブチル (3 - ヒドロキシ - 3 - (6 - ((2 - プロピルペンチル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) プロピル) カルバマートを与えた。収率 (0 . 0 9 g、4 1 %)。

【 0 7 5 6 】

工程 3：実施例 1 に記載される方法に従う、t e r t - ブチル (3 - ヒドロキシ - 3 - (6 - ((2 - プロピルペンチル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) プロピル) カルバマートの L i A l H ₄ 還元は、フラッシュクロマトグラフィー精製 (3 0 % - 4 0 % の 7 N N H ₃ / M e O H - C H ₂ C l ₂ 勾配) 後に、無色の油として実施例 43 を与えた。収率 (0 . 0 4 g、6 2 %) ; ¹ H N M R (4 0 0 M H z、D M S O - d ₆) 7 . 6 3 (t、J = 8 . 4 H z、1 H)、7 . 0 3 (d、J = 8 . 0 H z、1 H)、6 . 6 2 (d、J = 8 . 0 H z、1 H)、4 . 6 9 - 4 . 6 6 (m、1 H)、4 . 1 8 - 4 . 1 6 (m、2 H)、2 . 7 6 - 2 . 7 2 (m、2 H)、2 . 4 0 (s、3 H)、2 . 1 0 - 1 . 6 8 (m、3 H)、1 . 4 6 - 1 . 2 6 (m、8 H)、0 . 9 6 - 0 . 8 8 (m、6 H) ; R P - H P L C t_R = 1 0 . 6 6 分 ; E S I - M S m / z 2 9 5 . 3 [M + H]⁺。

10

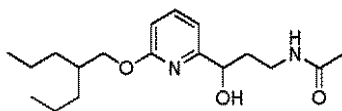
【 0 7 5 7 】

実施例 44 . N - (3 - ヒドロキシ - 3 - (6 - ((2 - プロピルペンチル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) プロピル) アセトアミドの調製

20

【 0 7 5 8 】

【 化 1 5 8 】



【 0 7 5 9 】

N - (3 - ヒドロキシ - 3 - (6 - ((2 - プロピルペンチル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) プロピル) アセトアミドを、実施例 43 および以下で使用される方法に従って調製する。

30

【 0 7 6 0 】

工程 1：適切な溶媒中の、E t ₃ N などの第三級塩基の存在下での、3 - アミノ - 1 - (6 - ((2 - プロピルペンチル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) プロパン - 1 - オルの A c ₂ O または A c C l とのアセチル化は、実施例 44 を与える。

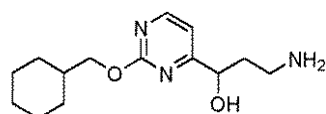
【 0 7 6 1 】

実施例 45 . 3 - アミノ - 1 - (2 - (シクロヘキシルメトキシ) ピリミジン - 4 - イル) プロパン - 1 - オルの調製

【 0 7 6 2 】

【 化 1 5 9 】

40



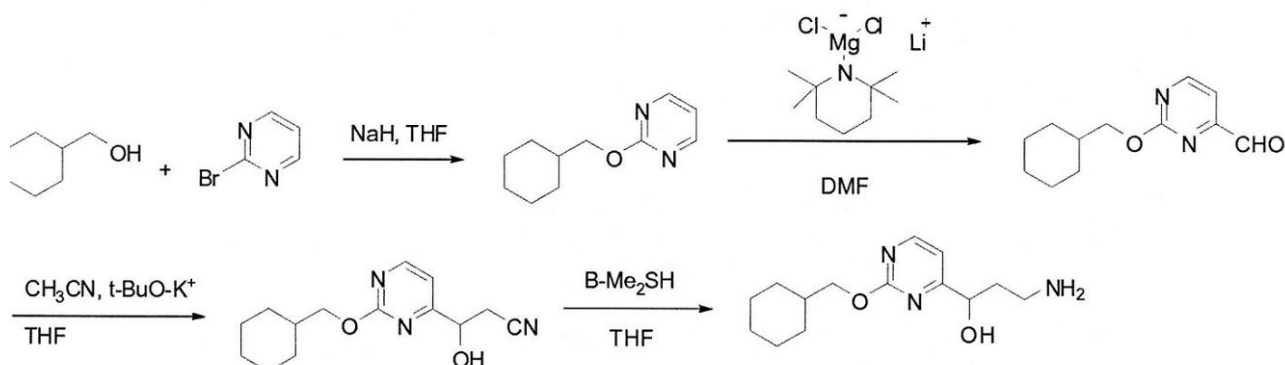
【 0 7 6 3 】

3 - アミノ - 1 - (2 - (シクロヘキシルメトキシ) ピリミジン - 4 - イル) プロパン - 1 - オルを、実施例 6 に記載される且つ模式図 9 に示す方法に従って調製する。

【 0 7 6 4 】

【化 1 6 0】

模式図 9



10

【0 7 6 5】

工程 1 : NaH (1 . 1 当量) を、 THF 中の 2 - プロモピリミジンおよびシクロヘキシルメタノールの等モルの混合物に加える。反応混合物を、18 時間 + 60 で攪拌し、室温まで冷却し、 H_2O と酢酸エチルとの間で分割する。有機部分を、分離し、無水の Na_2SO_4 によって乾燥し、減圧下で濃縮して、2 - (シクロヘキシルメトキシ)ピリミジンを得る。

【0 7 6 6】

工程 2 : ノッセル・ハウザー試薬 (2 , 2 , 6 , 6 - 塩化テトラメチルピペリジニルマグネシウム 塩化リチウム複合体) を、- 78 で THF 中の 2 - (シクロヘキシルメトキシ)ピリミジンの混合物に加え、15 分間攪拌し、その後、 DMF を加える。反応混合物を、- 30 で攪拌し、水性の NH_4Cl によってクエンチし、酢酸エチルで抽出する。混合した有機質層を、無水の Na_2SO_4 によって乾燥し、減圧下で濃縮して、2 - (シクロヘキシルメトキシ) - ピリミジン - 4 - カルバルデヒドを得る。

20

【0 7 6 7】

工程 3 : 実施例 6 に記載される方法に従う、2 - (シクロヘキシルメトキシ)ピリミジン - 4 - カルバルデヒドへの CH_3CN 付加は、3 - (2 - (シクロヘキシルメトキシ)ピリミジン - 4 - イル) - 3 - ヒドロキシプロパンニトリルを与える。

30

【0 7 6 8】

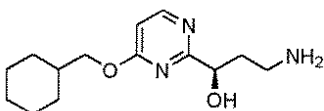
工程 4 : 実施例 2 に記載される方法に従う、3 - (2 - (シクロヘキシルメトキシ)ピリミジン - 4 - イル) - 3 - ヒドロキシプロパンニトリルの $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ との還元は、実施例 45 を与える。

【0 7 6 9】

実施例 46 . (R) - 3 - アミノ - 1 - (4 - (シクロヘキシルメトキシ)ピリミジン - 2 - イル)プロパン - 1 - オルの調製

【0 7 7 0】

【化 1 6 1】



40

【0 7 7 1】

(R) - 3 - アミノ - 1 - (4 - (シクロヘキシルメトキシ)ピリミジン - 2 - イル)プロパン - 1 - オルを、を、実施例 6 に記載される方法に従って調製する。

【0 7 7 2】

工程 1 : 実施例 6 に記載される方法に従う、シクロヘキシルメタノールと 4 - プロモピリミジン - 2 - カルボン酸との反応は、メチル 4 - (シクロヘキシルメトキシ)ピリミジン - 2 - カルボン酸塩を与える。

50

【0773】

工程2：実施例6に記載される方法に従う、メチル4-(シクロヘキシルメトキシ)ピリミジン-2-カルボン酸塩への CH_3CN 付加は、3-(4-(シクロヘキシルメトキシ)ピリミジン-2-イル)-3-オキソプロパンニトリルを与える。

【0774】

工程3：実施例6に記載される方法に従う、3-(4-(シクロヘキシルメトキシ)ピリミジン-2-イル)-3-オキソプロパンニトリルのキラル還元は、(R)-3-(4-(シクロヘキシルメトキシ)ピリミジン-2-イル)-3-ヒドロキシプロパンニトリルを与える。

【0775】

10

工程4：実施例2に記載される方法に従う、(R)-3-(4-(シクロヘキシルメトキシ)ピリミジン-2-イル)-3-ヒドロキシプロパンニトリルの $\text{BH}_3\text{-Me}_2\text{S}$ との還元は、実施例46を与える。

【0776】

II. 生物学的評価

実施例1-インビトロでのイソメラーゼ阻害

視覚サイクルのイソメラーゼの活性を阻害する本明細書に開示される化合物の能力を決定した。特に、ヒトのインビトロでのイソメラーゼアッセイを、本質的に、Golczak et al., Proc. Natl. Acad. Sci. (2005) 102, 8162-8167, および in Imanishi, et al., J. Cell Biol. (2004), 164, 373-383でのように実行した。

20

【0777】

ヒトアポ細胞レチナルデヒド結合タンパク質(CRALBP)の分離

組換え型ヒトアポ細胞レチナルデヒド結合タンパク質(CRALBP)を、クローニングし、標準的な分子生物学の方法によって発現した(Crabb et al., Protein Science 7:746-57 (1998); Crabb et al., J. Biol. Chem. 263:18688-92 (1988)を参照)。簡単には、合計のRNAを、コンフルエントなARPE19細胞から調製し(American Type Culture Collection, Manassas, VA)、cDNAを、オリゴ(dT)12-18プライマーを使用して合成し、その後、DNAをコード化するCRALBPを、2つの連続するポリメラーゼ連鎖反応によって増幅した(Crabb et al., J. Biol. Chem. 263:18688-92 (1988); Intres, et al., J. Biol. Chem. 269:25411-18 (1994); GenBank Accession No. L34219.1を参照)。PCR産物を、製造業者のプロトコルに従って、pTrcHis2-TOPO TAベクターへとサブクローニングし(Invitrogen Inc., Carlsbad, CA; catalog no. K4400-01)、その後、標準的なヌクレオチド配列決定技術に従って、配列を確認した。組換え型の6xHisをタグ付けしたヒトCRALBPを、One Shot TOP 10の化学的に有効な大腸菌細胞(Invitrogen)において発現し、組換え型ポリペプチドを、HPLCに対するニッケル(Ni) Sepharose XK16-20カラムを使用して、ニッケル親和性クロマトグラフィーによって大腸菌細胞の溶解物から分離した(Amersham Bioscience, Pittsburgh, PA; catalog no. 17-5268-02)。精製した6xHisをタグ付けしたヒトCRALBPを、10mMのビス-トリス-プロパン(BTP)に対して透析し、SDS-PAGEによって分析した。組換え型ヒトCRALBPの分子量は、およそ39kDaであった。

30

40

【0778】

イソメラーゼアッセイ

本明細書に開示される化合物および対照化合物を、エタノール中で0.1Mに再構成した。各々の化合物のエタノール中の、10倍の連続希釈(10^{-2} 、 10^{-3} 、 10^{-4}

50

、 10^{-5} 、 10^{-6} M) を、イソメラーゼアッセイにおける分析のために調製した。

【0779】

組換え型ヒトRPE65およびLRATを発現するHEK293細胞クローンのホモジェネートは、視覚的な酵素のソースであり、外因性のオール-トランス-レチノール(約 $20\mu\text{M}$)を、基質として使用した。組換え型ヒトCRALBP(約 $80\mu\text{g/mL}$)を、11-シス-レチナールの形成を増強するために加えた。 $200\mu\text{L}$ のビス-トリスのリン酸緩衝液(10mM 、 $\text{pH}7.2$)ベースの反応混合物はまた、 0.5% のBSA、および 1mM のNaPPiを含んでいる。このアッセイでは、反応を、1時間に2回繰り返して37で行い、 $300\mu\text{L}$ のメタノールの付加によって終了した。反応生成物、11-シス-レチノールの量を、反応混合物のヘプタン抽出に従うHPLC分析によって決定した。HPLCクロマトグラム中の11-シス-レチノールに対応するピーク面積単位(PAU)を記録し、濃度依存性の曲線を、 IC_{50} 値に対してGraphPad Prismによって分析した。異性化反応を阻害する本明細書に開示される化合物の能力を、定量化し、それぞれの IC_{50} 値を決定した。下記の表2は、上に記載されるように決定される本明細書に開示される様々な化合物の IC_{50} 値を要約する。

【0780】

【表3】

表2. ヒトのインビトロでの阻害データ

IC ₅₀ (μM)	実施例番号
≤0.1 μM	1, 2, 3, 4, 5, 6, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 28, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 39, 41, 43
>0.1 μM - ≤1 μM	7, 8, 9, 15, 27, 29
>1 μM - ≤10 μM	40
>10 μM	
検出可能な活性なし	

【0781】

実施例2. インビボでのネズミのイソメラーゼアッセイ

イソメラーゼを阻害する本明細書に記載される化合物の能力を、インビボでのネズミのイソメラーゼアッセイによって決定した。強い光への眼の簡単な曝露(視色素の「光退色」、または単に「脱色」)が、網膜においてほぼすべての11-シス-レチナールを光異性化すると知られる。脱色後の11-シス-レチナールの回復を、インビボでのイソメラーゼの活性を推定するために使用した。遅れた回復は、より低い11-シス-レチナールのオキシムレベルによって表わされるように、異性化反応の阻害を示す。本質的に、Golczak et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 102: 8162-67 (2005)によって記載されるように、手順を実行した。Deigener et al., Science, 244: 968-71 (1989); Gollapalli et al., Biochim Biophys Acta. 1651: 93-101 (2003); Parish, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 14609-13 (1998); Radu, et al., Proc Natl Acad Sci USA 101: 5928-33 (2004)も参照。

【0782】

6週齢の暗順応のCD-1(アルビノ)の雄マウスに、 10% のエタノールを含む10

0 μ l のトウモロコシ油 (1 群当たり 5 匹の動物) 中に溶解された化合物 (0 . 0 3 - 3 m g / k g) によって経口胃管栄養法を施した。暗所で 2 - 2 4 時間後、マウスを、1 0 分間 5 , 0 0 0 l u x の白色光の光退色に曝した。マウスは、暗所で 2 時間後に回復した。その後、動物を、二酸化炭素吸引によって屠殺した。レチノイドを、眼から抽出し、1 1 - シス - レチナールの再生を、様々な時間間隔で評価した。

【 0 7 8 3 】

眼のレチノイド抽出

すべての工程を、最小限の赤灯照明 (必要に応じて、スポット照明用の弱光の暗室光および赤色フィルターのフラッシュライト) を伴う暗闇で行った (例えば、M a e d a e t a l . , J . N e u r o c h e m 8 5 : 9 4 4 - 9 5 6 , 2 0 0 3 ; V a n H o o s e r e t a l . , J B i o l C h e m 2 7 7 : 1 9 1 7 3 - 8 2 , 2 0 0 2 を参照) 。マウスを屠殺した後、眼をすぐに取り除き、保存用に液体窒素に入れた。

【 0 7 8 4 】

眼を、5 0 0 μ L のビス - トリスプロパン緩衝剤 (1 0 m M 、p H ~ 7 . 3) および 2 0 μ L の 0 . 8 M ヒドロキシルアミン (p H ~ 7 . 3) に入れた。眼を、小さな虹彩はさみで小片に切り、その後、可視の組織が残なくなるまで、チューブにおいて機械的なホモジェナイザー (P o l y t r o n P T 1 3 0 0 D) によって 3 0 0 0 0 r p m で徹底的に均質化した。5 0 0 μ L のメタノールおよび 5 0 0 μ L のヘプタンを、各チューブに加えた。中身が室温で 1 5 分間完全に混合されるように、チューブをボルテクサー (v o r t e x e r) に取り付けた。有機相を、1 3 K r p m 、4 で、1 0 分間遠心分離によって水相から分離した。最上層 (有機相) から 2 4 0 μ L の溶液を、取り除き、ガラスピペットを使用して、H P L C バイアル中のきれいな 3 0 0 μ l のガラスインサートに移動し、バイアルを、圧着して、しっかりと閉じた。

【 0 7 8 5 】

サンプルを、正常な相カラム : S I L I C A (B e c k m a n C o u t l i e r 、d p 5 μ m 、4 . 6 m M x 2 5 0 m M) によって A g i l e n t 1 1 0 0 H P L C システム上で分析した。この実行方法には 1 . 5 m l / 分の流速が伴い、溶媒成分は、1 5 % の溶媒 1 (酢酸エチル中に 1 % のイソプロパノール) 、および 8 5 % の溶媒 2 (1 0 0 % のヘキサン) である。各サンプルに対する充填量は、1 0 0 μ l であり、検出波長は、3 6 0 n m である。1 1 - シス レチナールオキシムに対する曲線下面積を、A g i l e n t C h e m s t a t i o n のソフトウェアによって計算し、手動で記録した。データ処理を、P r i z m のソフトウェアを使用して行った。

【 0 7 8 6 】

十分に暗順応した陽性対照マウス (化合物は投与されない) を、屠殺し、眼のレチノイドを分析した。光 (脱色した) 対照のマウス (化合物は投与されない) を、屠殺し、レチノイドを分離し、光線療法直後に分析した。

【 0 7 8 7 】

時間的経過の研究を、試験化合物のイソメラーゼ阻害の活性を決定するために行った。雄の B a l b / c マウス (4 / 群) は、経口胃管栄養法によって試験化合物を受け取る。その後、動物を、投薬の 2 、4 、8 、1 6 および 2 4 時間後に「光退色し」 (1 0 分間で 5 0 0 0 l u x の白色光) 、暗闇に戻して、眼の 1 1 - シス - レチナールの中身を回復させた。マウスを、脱色の 2 時間後に屠殺し、眼を摘出し、レチノイドの中身を、H P L C によって分析した。

【 0 7 8 8 】

回復制御のマウス (ビヒクルのみでの処置) を、光線治療し、屠殺および分析前に、暗所で 2 時間回復するまで放置した。光量制御のマウス (ビヒクルのみでの処置) を、光退色の直後の分析のために屠殺した。

【 0 7 8 9 】

表 3 は、示される用量および時間点での本明細書に開示される様々な化合物のインビボでのネズミのイソメラーゼアッセイ結果を提供する。

10

20

30

40

50

【 0 7 9 0 】

【 表 4 】

表3. インビボでのネズミのイソメラーゼアッセイデータ

合成例	阻害 , %	用量 (mg/kg)	時間 (hour)
1	0	1	2
1	0	1	4
3	0	1	2
4	29.3±4.3	1	2
5	0	1	2
6	68.9±6.5	1	2
6	37.7±14.9	1	4
6	93.2±0.9	3	2
6	85.5±2.9	3	4
6	62.3±3.8	3	6
6	30.8±9.9	3	8
6	0	3	16
6	0	3	24
9	8.6±4.2	1	2
12	0	1	2
19	98.2±2.3	1	4
19	90.7±3.3	1	8

【 0 7 9 1 】

実施例 3 . インビボでの光損傷 (L i g h t D a m a g e) のマウスモデル

本実施例は、インビボでの光損傷のマウスモデルにおける本明細書に開示される化合物の効果に記載する。

【 0 7 9 2 】

強い白色光に対する眼の曝露は、網膜に対する光傷害をもたらしかねない。光線療法後の損傷の程度を、眼内で細胞質のヒストン関連のDNAフラグメント(モノヌクレオソームとオリゴヌクレオソーム)の中身を測定することによって評価する(例えば、Wenzel et al., Prog. Retin. Eye Res. 24:275-306

(2005)を参照)。

【0793】

暗順応した雄BALB/c(アルビノ、10/群)マウスに、様々な用量(0.03、0.1、0.3、1、および3mg/kg)で試験化合物によって胃管栄養法を施すか、またはビヒクルのみを投与する。投薬の6時間後に、動物を、光線療法(1時間で8,000luxの白色光)にさらす。マウスを、暗所での40時間の回復後に屠殺し、網膜を解剖する。細胞死検出のELISAアッセイを、製造業者の指示に従って行う(ROCHE APPLIED SCIENCE, Cell Death Detection ELISA plus Kit)。網膜中の断片化されたDNAの中身を、試験化合物の網膜保護の活性を推測するために測定する。

10

【0794】

実施例4 - 網膜電図検査(ERG)の研究

ERG実験を、両方の性別の11-16週齢のBALB/cマウスを使用して行う(n=5)。すべての研究は、暗順応した(暗所視の、かん体優性の(rod-dominated))、および明順応した(明所視の、錐体優性の(cone-dominated))ERG反応の薬理学的評価を含んでいる。実験を、試験化合物を使用して行う。すべての記録手順を、同じプロトコルに従って、および同じ機器によって行う。データを、簡略なグラフを生み出すために、個々の研究にわたって集める。

【0795】

(トウモロコシ油中に溶解された)試験化合物の単一の経口投与の4時間後に、4つの独立した研究からの結果を組み合わせ、試験化合物の投与と暗所視のb波(0.01cd.s/m²)の振幅の変化との間の用量反応性(dose-response function)を構築する。

20

【0796】

錐体系に対する効果を、明所視の条件下でERG b波の強度反応性(intensity-response function)の記録および測定に基づいて推測する。そのような研究では、典型的に、2つのパラメーターを評価する：マイクロボルトで測定された最大の反応(V_{max})、およびcd.s/m²で測定された半飽和定数(k)。

【0797】

3つの独立した研究からの結果を組み合わせ、明所視のERG(両方の性別の11-16週齢のBALB/cマウス、n=5)に対する試験化合物の単回投与の効果を推測する。

30

【0798】

III. 剤形の調製

実施例1：非経口組成物

注入による投与に適した非経口医薬組成物を調製するために、式(A)の化合物の100mgの水溶性塩を、滅菌水中に溶解し、その後、0.9%の無菌食塩水10mLと混合する。混合物を、注入による投与に適した投与ユニット形態に組み込む。

【0799】

実施例2：経口組成物

40

経口送達用の医薬組成物を調合するために、100mgの式(A)の化合物を、750mgのスターチと混合する。混合物を、経口投与に適している、硬ゼラチンカプセルなどの経口投与ユニットに組み込む。

【0800】

実施例3：舌下(硬ロゼンジ)組成物

硬ロゼンジなどの、口腔送達用の医薬組成物を調製するために、100mgの式(A)の化合物を、420mgの粉末状砂糖、1.6mLのライトコーンシロップ、2.4mLの蒸留水、および0.42mLのミント抽出物と混合する。混合物を軽く混ぜ、型に流し込むことで、口腔投与に適したロゼンジを形成する。

【0801】

50

実施例 4：速崩壊性舌下錠剤

速崩壊性舌下錠剤を、48.5重量%の式(A)の化合物、44.5重量%の微結晶性セルロース(KG-802)、5重量%の低置換したヒドロキシプロピルセルロース(50 μ m)、および2重量%のステアリン酸マグネシウムを混合することによって調製する。錠剤を、直圧縮によって調製する(AAPS PharmSciTech, 2006; 7(2):E41)。圧縮錠剤の総重量を、150mgで維持する。製剤を、4.5分間、三次元の手動式混合管(Inversina(登録商標), Bioengineering AG, Switzerland)を使用することによって、式(A)の化合物の量を、微結晶性セルロース(MCC)の合計量および低置換したヒドロキシプロピルセルロース(L-HPCC)の量の3分の2と混合することによって調製する。ステアリン酸マグネシウム(MS)のすべて及びL-HPCCの量の残りの3分の1を、混合が終了する30秒前に加える。

【0802】**実施例 5：吸入用組成物**

吸入送達用の医薬組成物を調製するために、20mgの式(A)の化合物を、50mgの無水クエン酸および0.9%の塩化ナトリウム溶液100mLと混合する。混合物を、吸入投与に適している、噴霧器などの吸入送達用ユニットに組み込む。

【0803】**実施例 6：腸ゲル組成物**

直腸送達用の医薬組成物を調製するために、100mgの式(A)の化合物を、2.5gのメチルセルロース(1500mPa)、100mgのメチルパラベン、5gのグリセリンおよび100mLの精製水と混合する。結果として生じたゲル混合物を、その後、直腸投与に適している、注射器などの直腸送達用ユニットに組み込む。

【0804】**実施例 7：局所ゲル組成物**

医薬的局所ゲル組成物を調製するために、100mgの式(A)の化合物を、1.75gのヒドロキシプロピルセルロース、10mLのプロピレングリコール、10mLのミリスチン酸イソプロピル、および100mLの精製アルコールUSPと混合する。結果として生じるゲル混合物を、その後、局所投与に適している、チューブなどの容器に組み込む。

【0805】**実施例 8：点眼溶液組成物**

医薬的点眼溶液組成物を調製するために、100mgの式(A)の化合物を、100mLの精製水中で0.9gのNaClと混合し、0.2ミクロンのフィルターを使用してろ過する。結果として生じた等張液を、その後、点眼投与に適している、点眼薬容器などの点眼用の送達ユニットに組み込む。

【0806】**実施例 9：鼻腔用スプレー溶液**

医薬的鼻腔用スプレー溶液を調製するために、10gの式(A)の化合物を、0.05Mのリン酸緩衝液(pH4.4)30mLと混合する。溶液を、各適用に対して100 μ lのスプレーを送達するように設計された鼻腔投与器(nasal administrator)に入れる。

【0807】**VI. 臨床試験****実施例 1 - 安全性および薬力学的効果に関する相1A研究**

暗順応の網膜電位図(ERG)によって測定された、3-アミノ-1-(6-(2-シクロヘキシルエチル)ピリジン-2-イル)プロパン-1-オール(実施例4)などの、式(A)の化合物の単回経口投与の安全性および薬力学的効果を決定するための、単一施設、無作為化、二重マスク化、プラセボ対照、用量漸増の相1Aの研究を、実行する。研究参加者は、両方の性別、55-80歳、50乃至110kgの体重の健康なボランティア

10

20

30

40

50

である。主な除外基準は、他の視覚の疾病（例えば、白内障、緑内障、ブドウ膜炎、糖尿病性網膜症、進行中の結膜炎）、先行する28日以内での処方慣性的な薬剤の変化、過去1年間のレチノイド化合物での処置、過去1週間の、クエン酸シルデナフィル、タダラフィル、またはクエン酸バルデナフィルでの処置、あるいは催眠薬、抗うつ薬、精神活性物質、ジギタリス配糖体、L-DOPA、クロロキン、水酸化クロロキン、全身性のコルチコステロイド、局所性の抗緑内障薬剤、または滲出型AMDの処置用の薬剤による付随する処置、を含む。8つのコホートを、5:1/薬物:プラセボで無作為化し、2mg、7mg、10mg、20mg、40mg、60mg、および75mgの投与量コホートに割り当てる。血漿濃度対時間を決定する。ピーク血漿濃度(C_{max})、ピーク血漿濃度の時間(T_{max})および平均の最終排泄相の半減期($t_{1/2}$)を、すべての用量にわたって決定する。

10

【0808】

ERG研究を、投薬前に、投薬の4-6時間後(Day 1 ERG)、24時間後(Day 2 ERG)、Day 4、およびDay 7に行う。プラセボを与えた患者に関して、約20分で反応が90%回復するような振幅の急な上昇のために、ERG読取り(readout)をモニタリングする。3-アミノ-1-(6-(2-シクロヘキシルエチル)ピリジン-2-イル)プロパン-1-オール(実施例4)などの、式(A)の試験化合物を与えた患者に関して、明らかな回復率の用量相関性の遅延(すなわち、回復機能の傾きが、用量を増加するにつれて遅くなった)のために、ERG読取りをモニタリングする。

20

【0809】

実施例2 - 乾季型の年齢に関連する黄斑変性の処置

乾季型の年齢に関連する黄斑変性と診断された個体を、3-アミノ-1-(6-(2-シクロヘキシルエチル)ピリジン-2-イル)プロパン-1-オール(実施例4)などの、5mgの式(A)の試験化合物の経口投与で処置する。2、4、6、8、12、18、24および30日目に、個体を、網膜電位図の測定にさらして、処置反応を評価し、個体を、全身性の副作用と同様に、遅れた暗順応および色盲の症例のためにモニタリングする。

【0810】

範囲が、分子量などの物理的特性、または化学式などの化学的特性について本明細書で使用されるときに、範囲およびその具体的な実施形態のすべての組み合わせ及び副次的な組み合わせが含まれるように意図される。

30

【0811】

本明細書に記載される様々な実施形態は、さらなる実施形態を提供するために組み合わせられてもよい。本明細書で言及される及び/又はApplication Data Sheetで列挙される、すべての米国特許、米国特許出願公開、米国特許出願、外国特許、外国特許出願、および非特許公開は、それら全体が引用によって本明細書に組み込まれる。

【0812】

以上から、具体的な実施形態が例証目的で本明細書に記載されているが、様々な変更がなされ得ることが認識されるであろう。当業者は、慣習的な実験を使用するだけで、本明細書に記載される具体的な実施形態に対する多くの同等物を認識するか、または確認することができる。そのような同等物は、以下の請求項によって包含されることが意図される。一般に、以下の請求項では、使用される用語は、明細書および請求項で開示される具体的な実施形態に請求項を限定するようには解釈されるべきでないが、そのような請求項が与えられる同等物の十分な範囲とともに、すべての可能な実施形態をすべて含めるように解釈されるべきである。したがって、請求項は、本開示によって限定されない。

40

【0813】

本発明の好ましい実施形態が、本明細書に示され記載されているが、このような実施形態が、ほんの一例として提供されることは当業者に明白となるであろう。ここで、本発明から逸脱することなく、多数の変更、変化、および置換がなされることが、当業者によって理解される。本明細書に記載される本発明の実施形態の様々な代替案が、本発明を実行

50

する際に利用され得ることを理解されたい。以下の特許請求の範囲が本発明の範囲を定義するものであり、これらの特許請求の範囲およびそれらの同等物の範囲内の方法および構造が、それによって包含されることが意図される。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2013/022304

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61K 31/44 (2013.01) USPC - 514/351 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) IPC(8) - A61K 31/341, 381, 40, 4192, 426, 44 (2013.01) USPC - 514/252.01, 255.05, 256, 345, 351, 357, 362, 364, 365, 372, 374, 378, 381, 383, 399, 438, 471 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched CPC - A61K 31/341, 381, 40, 4192, 426, 44 (2013.01) Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PatBase, Orbit.com, STN, PubChem, Google Scholar		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2008/0167307 A1 (TOZAWA et al) 10 July 2008 (10.07.2008) entire document	1-45
A	US 2011/0003895 A1 (KUBOTA et al) 06 January 2011 (06.01.2011) entire document	1-45
A	US 2011/0082181 A1 (SEIDERS et al) 07 April 2011 (07.04.2011) entire document	1-45
A	US 2010/0081702 A1 (SHIMOZATO et al) 01 April 2010 (01.04.2010) entire document	1-45
A	US 2009/0088435 A1 (MATA et al) 02 April 2009 (02.04.2009) entire document	1-45
A	US 2005/0043386 A1 (NISHI et al) 24 February 2005 (24.02.2005) entire document	1-45
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>		
* 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 28 February 2013		Date of mailing of the international search report 25 MAR 2013
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201		Authorized officer: Blaine R. Copenheaver PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT QSP: 571-272-7774

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 0 5
C 0 7 D 333/32 (2006.01)	C 0 7 D 333/32	C S P
A 6 1 K 31/381 (2006.01)	A 6 1 K 31/381	
C 0 7 D 213/64 (2006.01)	C 0 7 D 213/64	
A 6 1 K 31/44 (2006.01)	A 6 1 K 31/44	
C 0 7 D 333/20 (2006.01)	C 0 7 D 333/20	
C 0 7 D 307/52 (2006.01)	C 0 7 D 307/52	
A 6 1 K 31/341 (2006.01)	A 6 1 K 31/341	
C 0 7 D 307/58 (2006.01)	C 0 7 D 307/58	
C 0 7 D 213/70 (2006.01)	C 0 7 D 213/70	
C 0 7 D 213/71 (2006.01)	C 0 7 D 213/71	
C 0 7 D 401/12 (2006.01)	C 0 7 D 401/12	
A 6 1 K 31/4545 (2006.01)	A 6 1 K 31/4545	
C 0 7 D 405/12 (2006.01)	C 0 7 D 405/12	
A 6 1 K 31/4433 (2006.01)	A 6 1 K 31/4433	
C 0 7 D 239/34 (2006.01)	C 0 7 D 239/34	
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/506	
C 0 7 D 307/14 (2006.01)	C 0 7 D 307/14	

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, 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, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, 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, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, 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, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC

(72)発明者 ホン, フェン
 アメリカ合衆国 9 8 0 0 4 ワシントン州 ベルビュー アプト. 3 0 1 メイン・ストリート
 1 0 0 4 2

(72)発明者 窪田 良
 アメリカ合衆国 9 8 1 0 1 ワシントン州 シアトル スイート・1 9 0 0 セカンド・アベニ
 ュー 1 3 0 1

F ターム(参考) 4C023 CA04 FA03
 4C037 CA10 HA23
 4C055 AA01 BA02 BA03 BA06 BA27 BA42 BA47 BB02 BB03 BB08
 BB15 CA01 CA03 CA06 CA27 CB02 DA01 DA27 DA42 DB02
 4C063 AA01 BB08 CC12 CC78 DD10 DD12 EE01
 4C086 AA01 AA02 AA03 BA03 BB02 BC17 BC21 BC42 GA02 GA07
 GA08 NA14 ZA21 ZA33 ZA36 ZB21 ZC21