(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2023-532134
(P2023-532134A)
(43)公表日　令和5年7月26日(2023.7.26)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
C07D 459/00 (2006.01)		C07D	459/00	A	4C086
A61P 27/02 (2006.01)		A61P	27/02		
A61K 31/475 (2006.01)		C07D	459/00	HCSP	
A61K 31/498 (2006.01)		A61K	31/475		
A61K 31/473 (2006.01)		A61K	31/498		

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全96頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2022-581456(P2022-581456)
(86)(22)出願日　令和3年7月1日(2021.7.1)
(85)翻訳文提出日　令和5年2月27日(2023.2.27)
(86)国際出願番号　PCT/US2021/040157
(87)国際公開番号　WO2022/006439
(87)国際公開日　令和4年1月6日(2022.1.6)
(31)優先権主張番号　63/047,858
(32)優先日　令和2年7月2日(2020.7.2)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,
最終頁に続く

(71)出願人　514144836
ザ ユナイテッド ステイツ オブ アメリカ， アズ リプレゼンテッド バイ ザ セクレタリー， デパートメント オブ ヘルス アンド ヒューマン サービシーズ
アメリカ合衆国 メリーランド ２０８９２－７６６０，ベセスダ， エグゼキュティブ ブールバード ６０１１，スイート ３２５，エムエスシー ７６６０，
オフィス オブ テクノロジー トランスファー ナショナル インスティテューツ オブ ヘルス
(74)代理人　100078282
弁理士　山本 秀策
(74)代理人　100113413
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　網膜変性の処置において使用するための環式化合物

(57)【要約】
それを必要とする対象の網膜変性を処置するための方法の実施形態が開示される。一部の実施形態では、方法は、治療有効量の３－（ジブチルアミノ）－１－（１，３－ジクロロ－６－（トリフルオロメチル）フェナントレン－９－イル）プロパン－１－オールヒドロクロリド、あるいは本明細書に記載される式Ｉ、ＩＩまたはＩＩＩから選択される式に従う構造を有する化合物から選択される化合物、および／または薬学的に許容されるその塩、プロドラッグ、溶媒和物、水和物もしくは互変異性体を対象に投与するステップを含む。いくつかの非限定的な例では、対象は、網膜色素変性、ＬＣＡ、シュタルガルト黄斑ジストロフィー、錐体桿体ジストロフィー、全脈絡膜萎縮または加齢黄斑変性を有している。

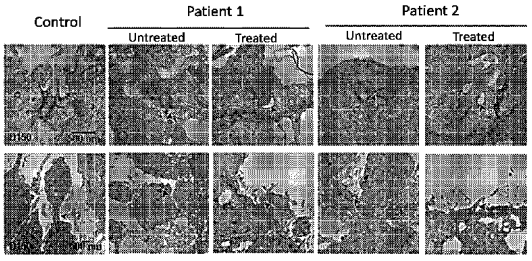
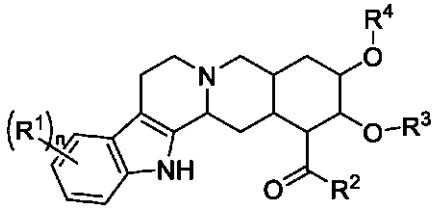
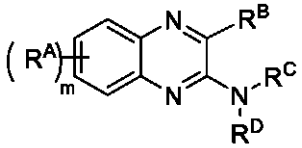


FIG. 10F

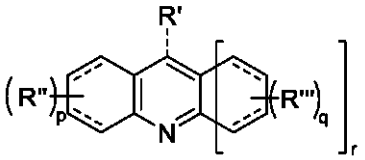
【特許請求の範囲】
【請求項１】
対象の網膜変性を処置する方法であって、前記対象に、治療有効量の化合物を投与し、それによって、前記対象の前記網膜変性を処置するステップを含み、前記化合物が、式Ｉ、ＩＩ、またはＩＩＩから選択される式に従う構造を有する化合物
【化５５】



式 I



式 II

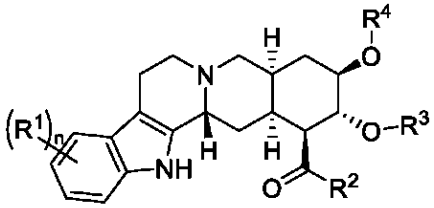


式 III,

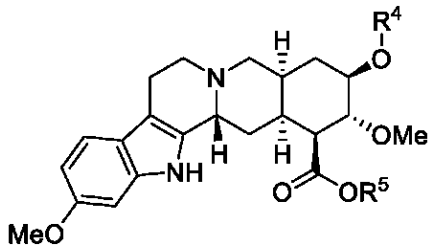
または薬学的に許容されるその塩、プロドラッグ、溶媒和物、水和物もしくは互変異性体、あるいは３－（ジブチルアミノ）－１－（１，３－ジクロロ－６－（トリフルオロメチル）フェナントレン－９－イル）プロパン－１－オールヒドロクロリド、またはその別の薬学的に許容される塩、もしくはプロドラッグ、溶媒和物、水和物もしくは互変異性体から選択される、方法
［式中、
（ｉ）式Ｉに関して、
R^1は、ヘテロ脂肪族であり、
R^2は、OR^5またはNR^6R^7であり、R^5、R^6、およびR^7のそれぞれは、独立に、脂肪族、水素、芳香族、または有機官能基から選択され、
R^3は、脂肪族、芳香族、アシル、またはスルホニルから選択され、
R^4は、アシル、脂肪族、芳香族、またはスルホニルから選択され、
ｎは、０～４から選択される整数であり、
（ｉｉ）式ＩＩに関して、
R^Aは、ハロゲン、ヘテロ脂肪族、ハロ脂肪族、または有機官能基から選択され、
R^Bは、芳香族であり、
R^CおよびR^Dのそれぞれは、独立に、水素、脂肪族、またはヘテロ脂肪族から選択され、
ｍは、０～４から選択される整数であり、
（ｉｉｉ）式ＩＩＩに関して、
Ｒ’は、脂肪族、芳香族、ハロゲン、ヘテロ脂肪族、ハロ脂肪族、または有機官能基から選択され、
各Ｒ’’は、独立に、ハロゲン、ヘテロ脂肪族、またはアミノから選択され、
各Ｒ’’’は、独立に、ハロゲン、ヘテロ脂肪族、またはアミノから選択され、
ｐは、０～４から選択される整数であり、
ｑは、０～４から選択される整数であり、
ｒは、０または１から選択される整数である］。
【請求項２】
前記対象が、網膜色素変性、ＬＣＡ、シュタルガルト黄斑ジストロフィー、錐体桿体ジストロフィー、全脈絡膜萎縮または加齢黄斑変性を有する、請求項１に記載の方法。

【請求項３】
前記化合物が、経口投与される、請求項１または請求項２に記載の方法。
【請求項４】
前記化合物が、前記対象の目に局所投与される、請求項１または請求項２に記載の方法。
【請求項５】
前記化合物が、前記対象の目に硝子体内投与される、請求項４に記載の方法。
【請求項６】
前記対象が、ヒトである、請求項１～５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項７】
前記化合物が、前記対象の目の網膜における光受容体の顆粒層の厚さを維持する、請求項１～６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項８】
前記化合物が、前記対象の網膜におけるオプシンの発現を増大させる、請求項１～７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項９】
前記光受容体オプシンが、錐体オプシン、ロドプシン、または桿体環状ＧＭＰホスホジエステラーゼ６β（ＰＤＥ６β）を含む光伝達タンパク質である、請求項８に記載の方法。
【請求項１０】
前記化合物が、前記対象の光受容細胞の数を増大させる、請求項１～９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１１】
前記対象の視覚を評価するステップをさらに含む、請求項１～１０のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１２】
前記対象に対して網膜電図検査を実施するステップを含む、請求項１１に記載の方法。
【請求項１３】
前記化合物が、式ＩＡ、ＩＣまたはＩＥのいずれか１つ、または薬学的に許容されるその塩、プロドラッグ、溶媒和物、水和物もしくは互変異性体に従う構造を有する、請求項１～１２のいずれか一項に記載の方法。

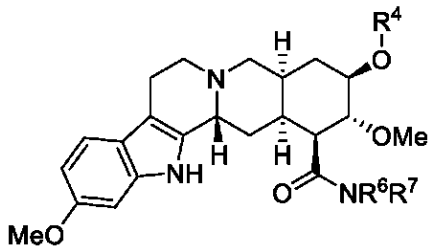
【化５６】



式 IA



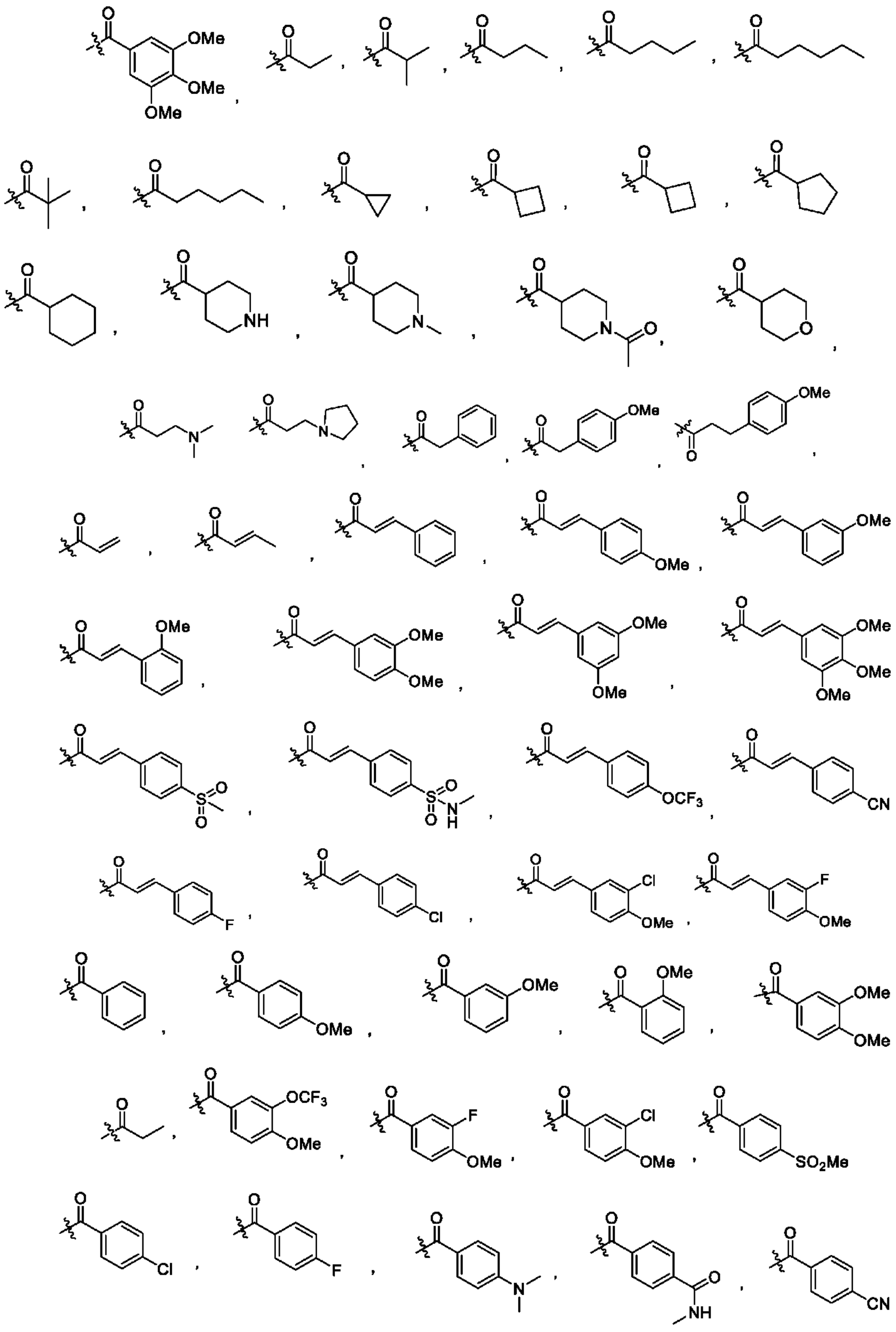
式 IC



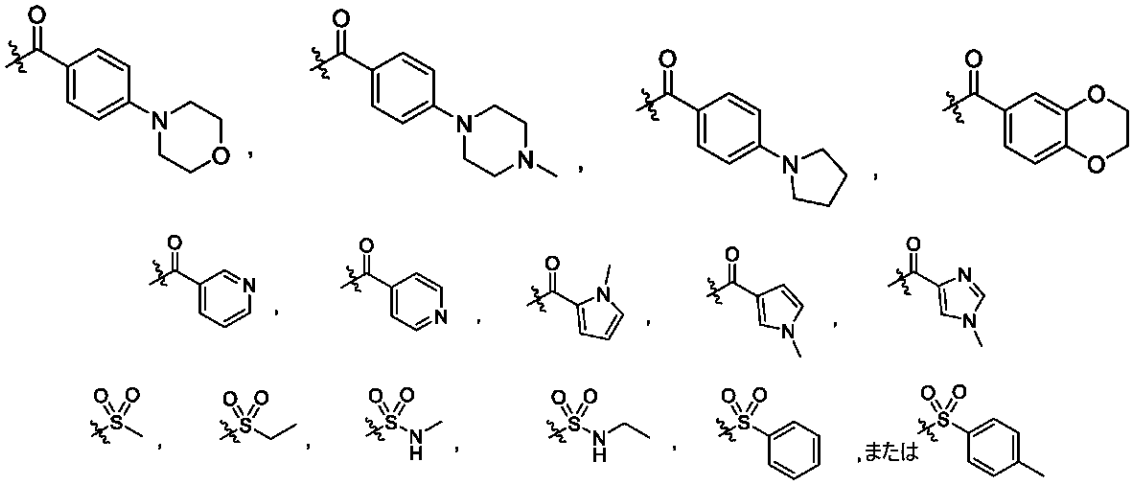
式 IE

【請求項１４】
前記化合物は、
R^1が、アルコキシであり、
R^2が、－OR^5または－NR^6R^7であり、R^5、R^6、およびR^7のそれぞれは、独立に、アルキル、水素、ヘテロアリール、またはアリールから選択され、
R^3が、アルキル、ヘテロアリール、アリール、スルホニル、またはアシルから選択され、
R^4が、アシル、アルキル、ヘテロアリール、アリール、またはスルホニルから選択され、
ｎが、０、１、２、３、または４である、
式Ｉ、ＩＡ、ＩＣまたはＩＥ、または薬学的に許容されるその塩、プロドラッグ、溶媒和物、水和物もしくは互変異性体に従う構造を有する、請求項１～１３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１５】
前記化合物は、
R^4が、

【化５７－１】



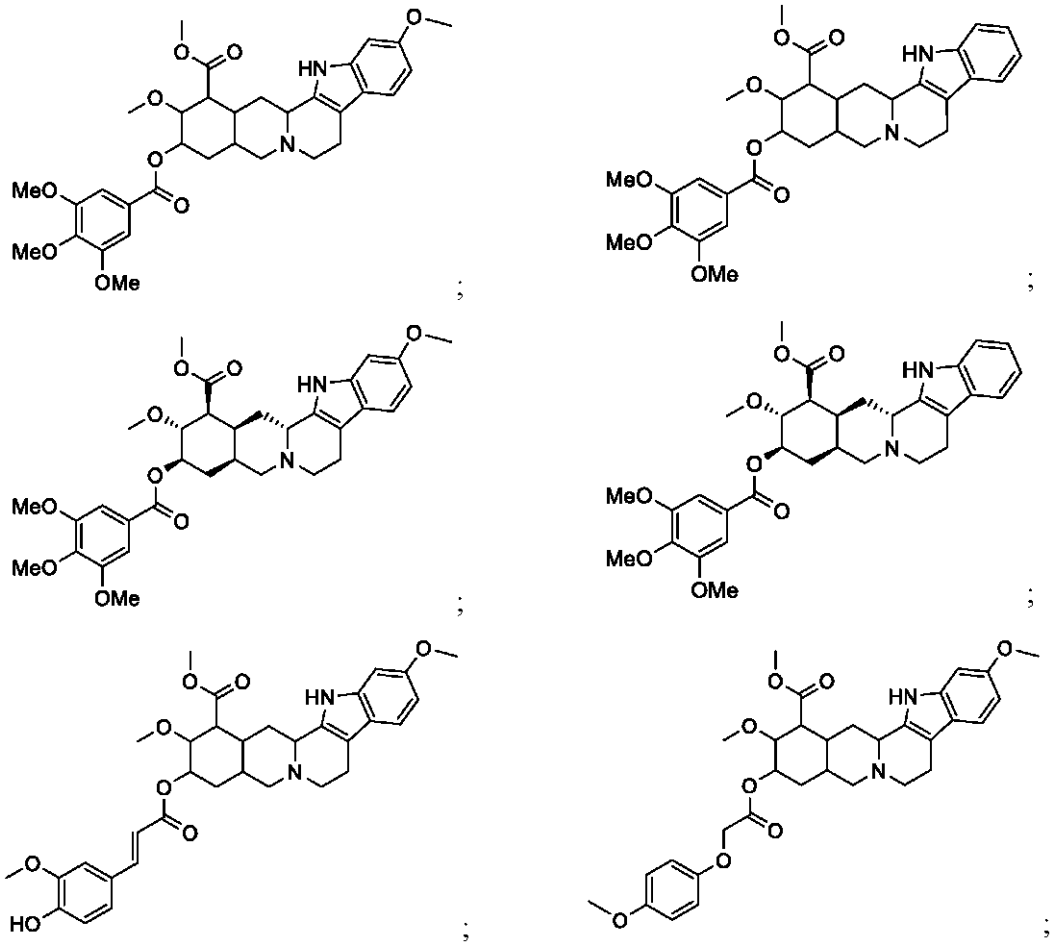
【化５７－２】



から選択される、
式Ｉ、ＩＡ、ＩＣまたはＩＥ、または薬学的に許容されるその塩、プロドラッグ、溶媒和物、水和物もしくは互変異性体に従う構造を有する、請求項１～１４のいずれか一項に記載の方法。

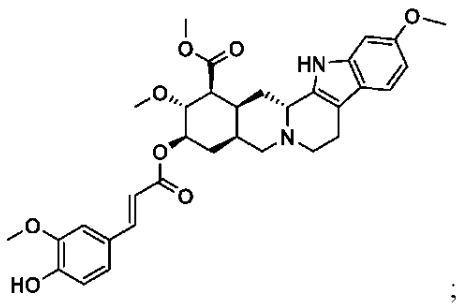
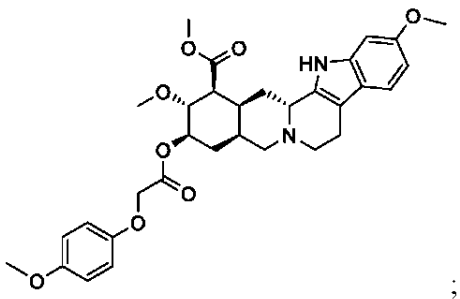
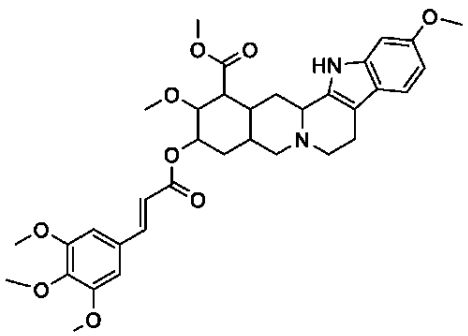
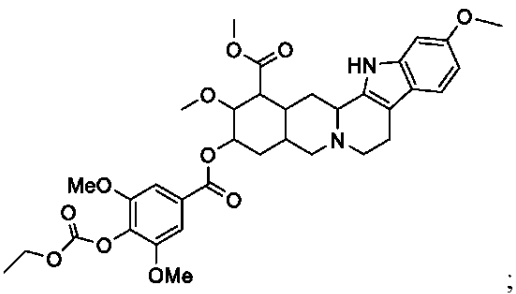
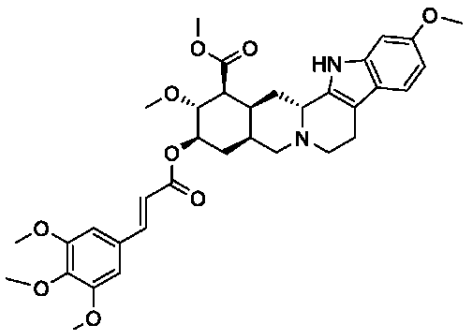
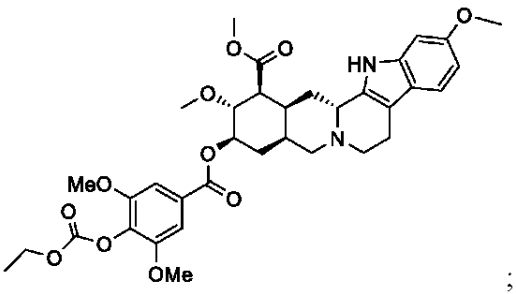
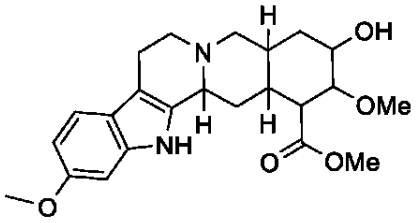
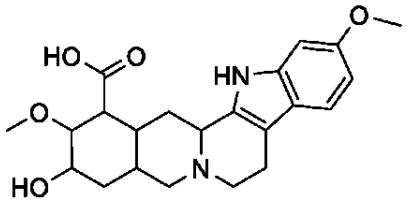
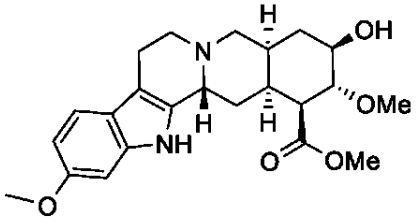
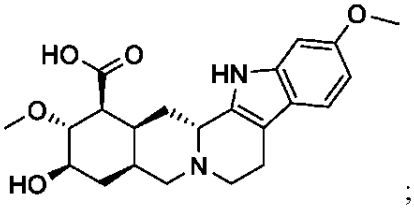
【請求項１６】
前記化合物が、

【化５８－１】



;

【化５８－２】

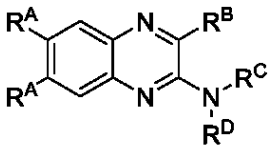

;

;

;

;

;

;

;


;

;

または薬学的に許容されるその塩、プロドラッグ、溶媒和物、水和物もしくは互変異性体から選択される、請求項１～１５のいずれか一項に記載の方法。

【請求項１７】

前記化合物が、式ＩＩＡ、

【化５９】



式 IIA

または薬学的に許容されるその塩、プロドラッグ、溶媒和物、水和物もしくは互変異性体に従う構造を有する、請求項１～１２のいずれか一項に記載の方法。

【請求項１８】

前記化合物は、

各R^Aが、独立に、ハロゲン、－ＯＭｅ、－ＣＮ、または－CF_3から選択され、

R^Bが、アリール；ハロゲン、－CF_3、－ＣＮ、－ＯＨ、アルキル、またはアルコキシから選択される１つまたは複数の置換基を含むアリール；ヘテロアリール；ハロゲン、－CF_3、－ＣＮ、－ＯＨ、アルキル、またはアルコキシから選択される１つまたは複数の置換基を含むヘテロアリールから選択され、

R^CおよびR^Dのそれぞれが、独立に、水素、アルキル、またはアミノから選択され、

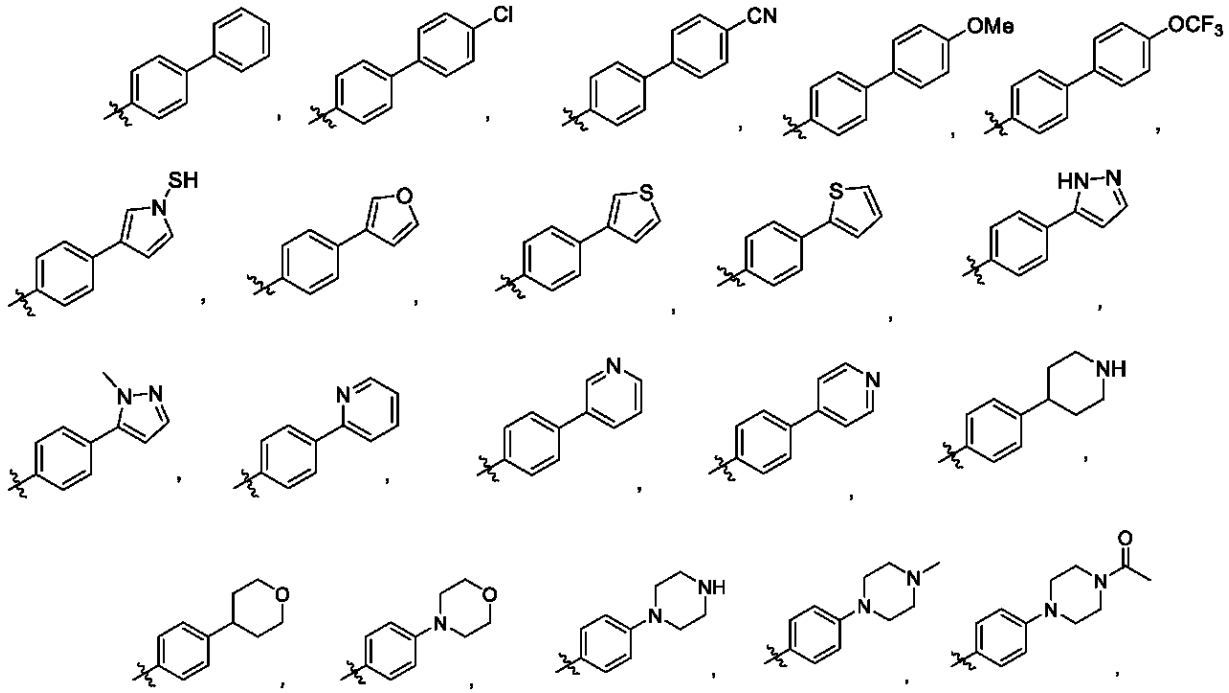
ｍが、０、１、２、３、または４である、

式ＩＩまたはＩＩＡ、または薬学的に許容されるその塩、プロドラッグ、溶媒和物、水和物もしくは互変異性体に従う構造を有する、請求項１～１２または１７のいずれか一項に記載の方法。

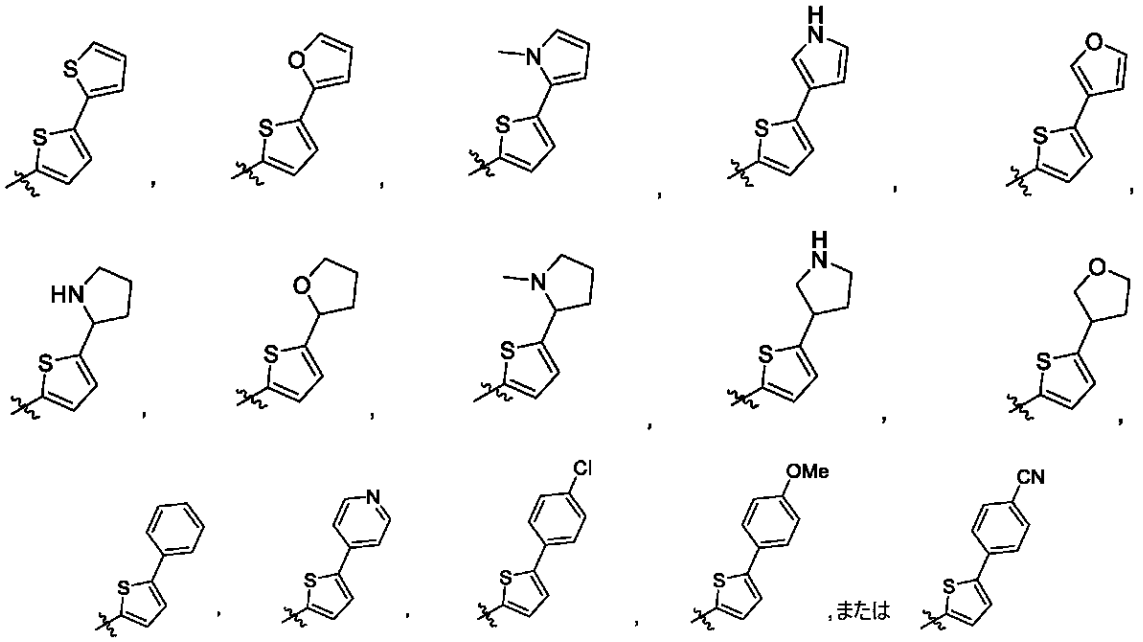
【請求項１９】

前記化合物が、式ＩＩまたはＩＩＡ、または薬学的に許容されるその塩、プロドラッグ、溶媒和物、水和物もしくは互変異性体に従う構造を有し、R^Bが、

【化６０－１】



【化６０－２】

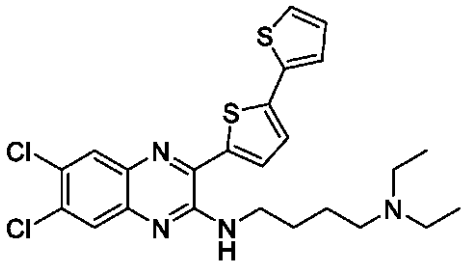


から選択される、請求項１～１２、１７、または１８のいずれか一項に記載の方法。

【請求項２０】

前記化合物が、

【化６１】

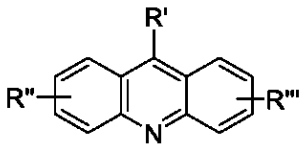


または薬学的に許容されるその塩、プロドラッグ、溶媒和物、水和物もしくは互変異性体である、請求項１～１２または１７～１９のいずれか一項に記載の方法。

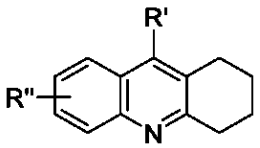
【請求項２１】

前記化合物が、式ＩＩＩＡ～ＩＩＩＤ、

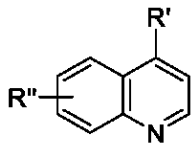
【化６２】



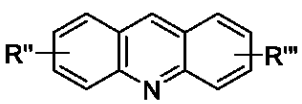
式 IIIA;



式 IIIB;



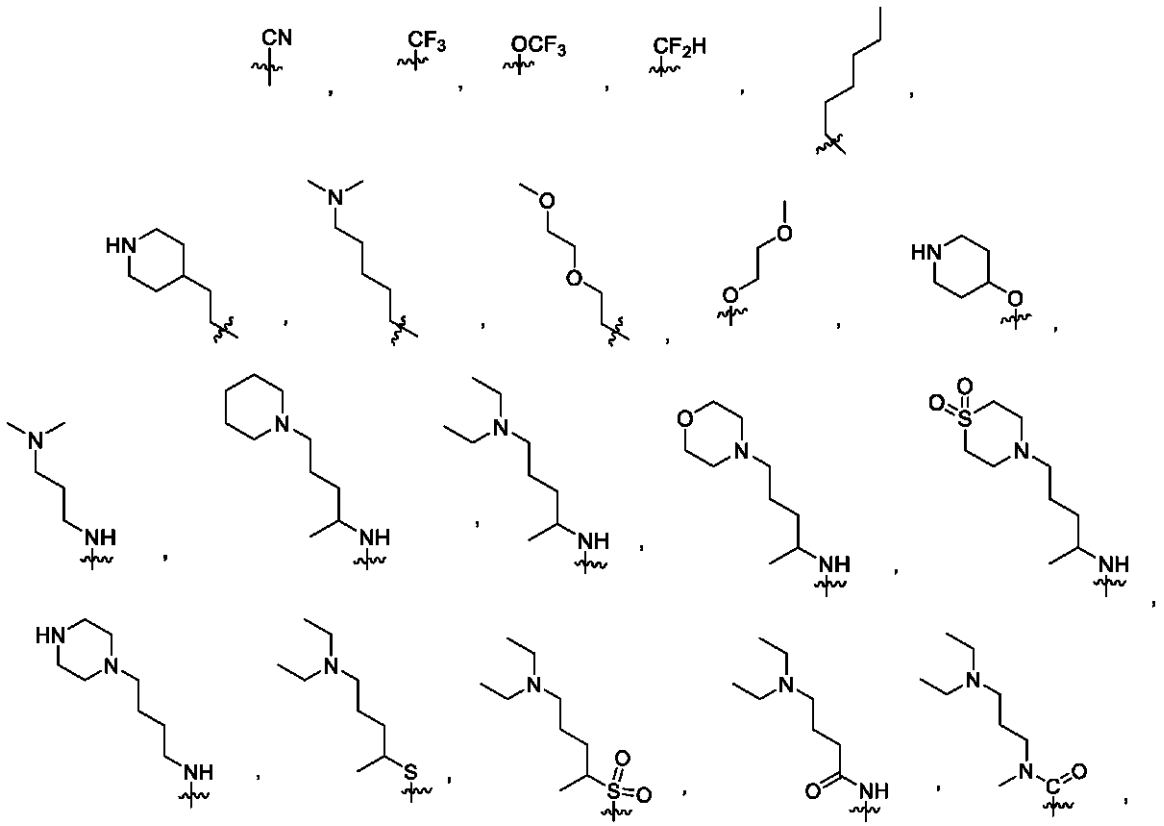
式 IIIC; または



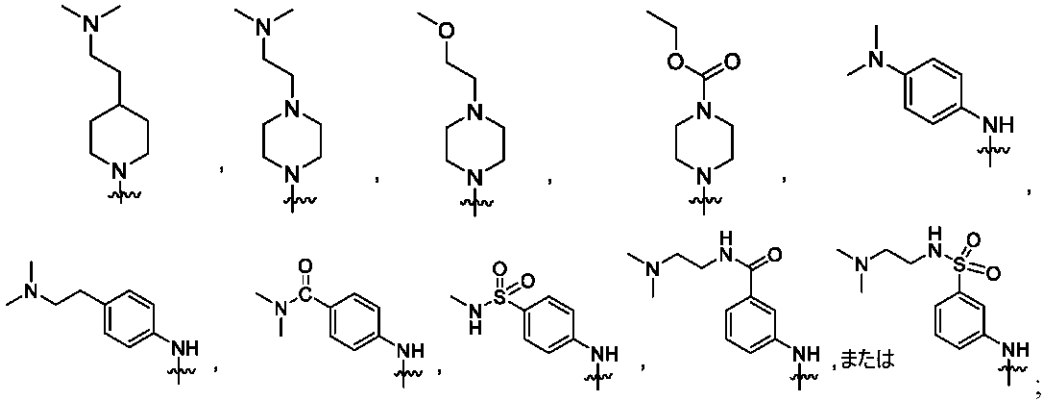
式 IIID

または薬学的に許容されるその塩、プロドラッグ、溶媒和物、水和物もしくは互変異性体に従う構造を有する、請求項１～１２のいずれか一項に記載の方法。

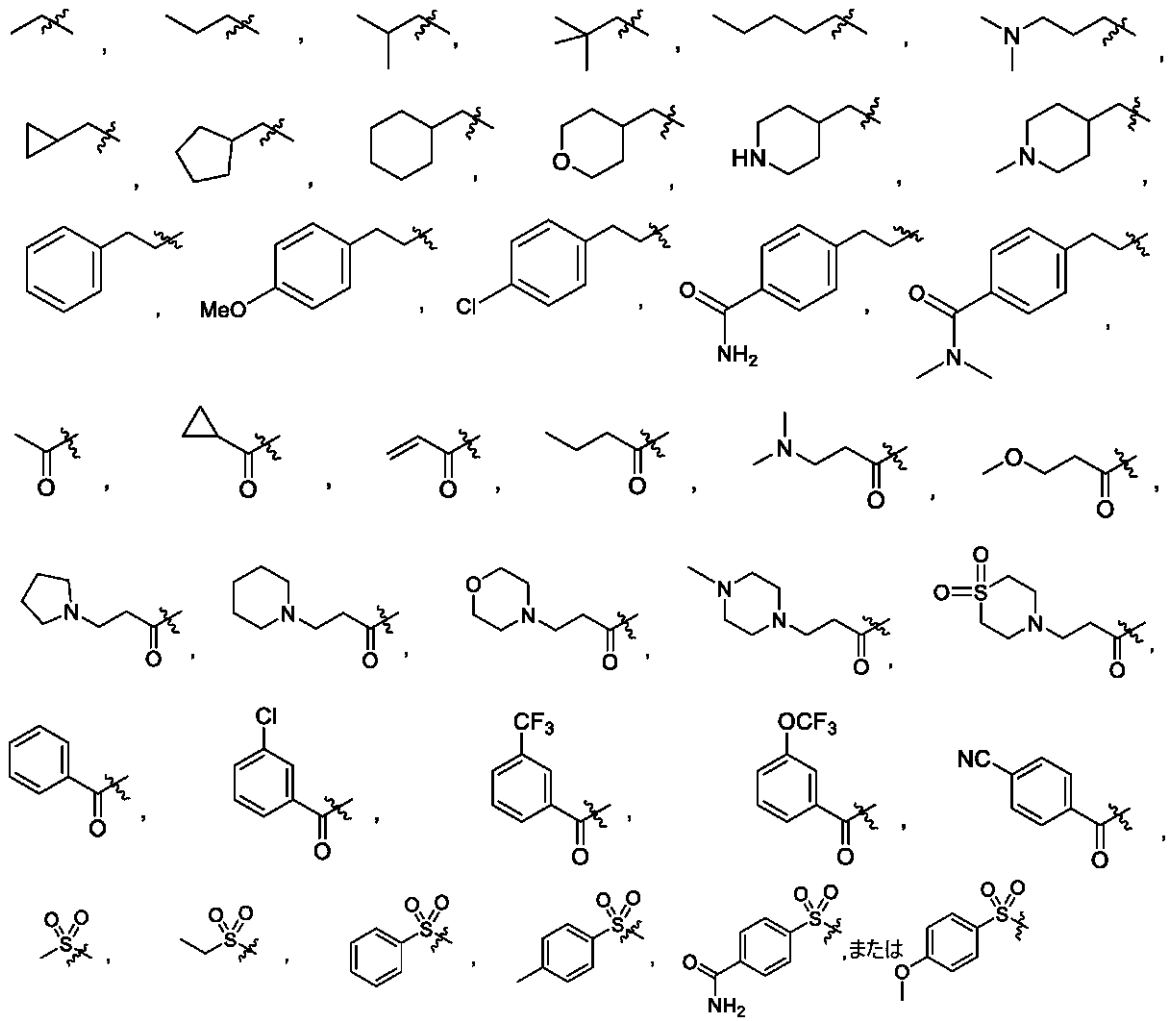
【請求項２２】
前記化合物は、
Ｒ’が、ハロ、－ＣＮ；－ＣＦ$_3$；－ＯＣＦ$_3$；アルキル；１つもしくは複数の窒素原子、１つもしくは複数の酸素原子、１つもしくは複数の硫黄原子、またはそれらの組合せを含むヘテロアルキル；あるいはアミノアリールから選択され、
Ｒ’’が、ハロゲン、アルコキシ、または－ＮＲ^a’Ｒ^b’から選択され、Ｒ^a’およびＲ^b’のそれぞれは、独立に、アルキル、ヘテロアルキル、ベンジル、アシル、スルホニルから選択され、
Ｒ’’’が、ハロゲン、アルコキシ、または－ＮＲ^a’Ｒ^b’から選択され、Ｒ^a’およびＲ^b’のそれぞれは、独立に、アルキル、ヘテロアルキル、ベンジル、アシル、またはスルホニルから選択され、
ｐおよびｑが、独立に、０、１、２、３、または４から選択される整数であり、
ｒが、０または１である、
式ＩＩＩまたはＩＩＩＡ～ＩＩＩＤ、または薬学的に許容されるその塩、プロドラッグ、溶媒和物、水和物もしくは互変異性体に従う構造を有する、請求項１～１２または２１のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２３】
前記化合物は、
Ｒ’が、
【化６３－１】



【化６３－２】

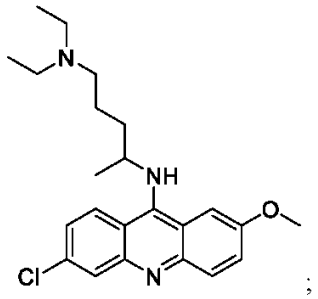


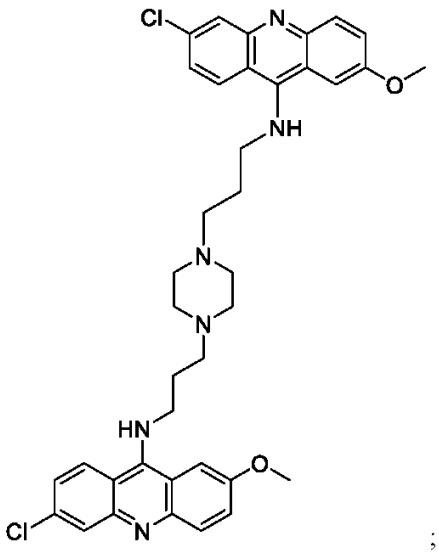
から選択され、
Ｒ’’およびＲ’’’が、独立に、ａ－ＩＲ’であり、Ｒ^{a}’およびＲ^{b}’の一方は、Ｈであり、他方は、
【化６４】

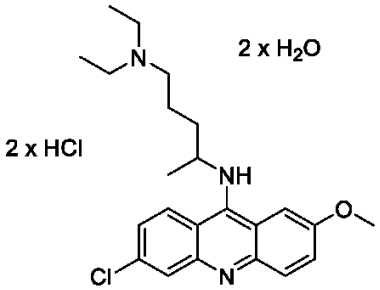


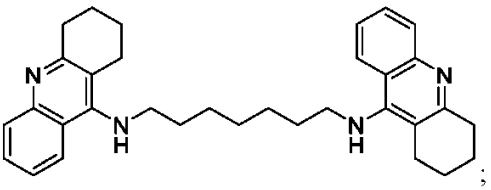
から選択される、
式ＩＩＩまたはＩＩＩＡ～ＩＩＩＤ、または薬学的に許容されるその塩、プロドラッグ、溶媒和物、水和物もしくは互変異性体に従う構造を有する、請求項１～１２、２１、または２２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２４】
前記化合物が、

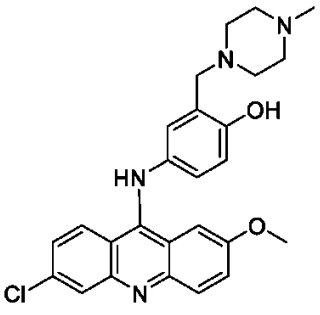
【化６５－１】

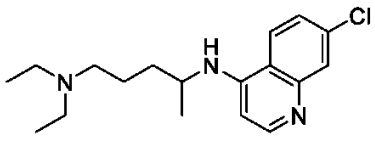

;

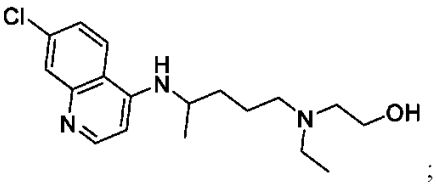

;

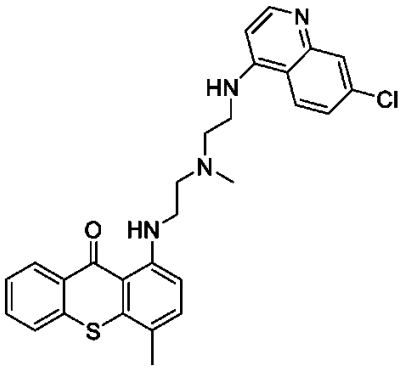


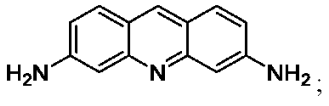

;


;

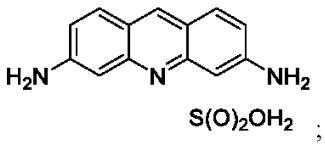

;


;


;

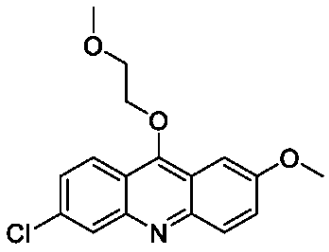


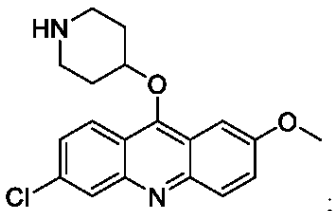
;



;

【化６５－２】


;

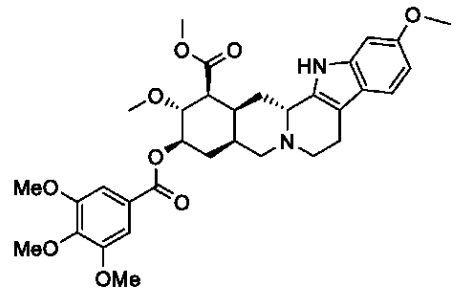

;

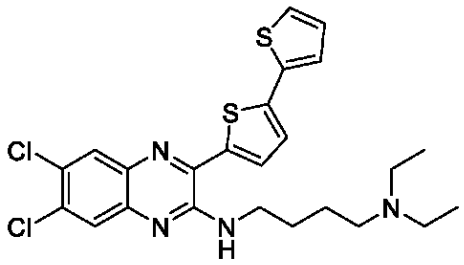
または薬学的に許容されるその塩、プロドラッグ、溶媒和物、水和物もしくは互変異性体から選択される、請求項１～１２または２１～２３のいずれか一項に記載の方法。

【請求項２５】

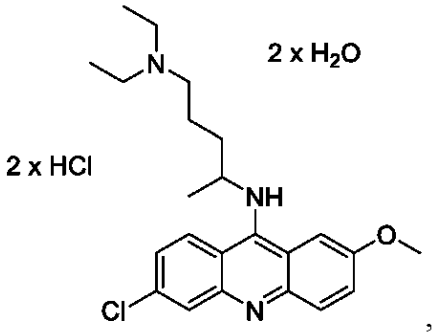
前記化合物が、

【化６６】

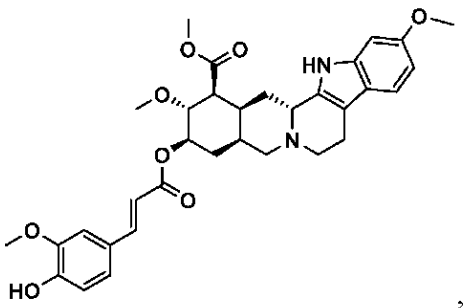




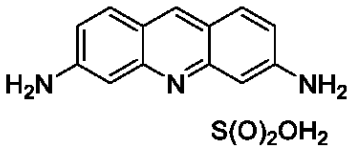
,



,



, または



から選択される、請求項１に記載の方法。

【請求項２６】

対象の網膜変性の処置において使用するための、請求項１または１３～２５のいずれか一項に記載の治療有効量の化合物を含む組成物。

【請求項２７】

経口投与のために製剤化されている、請求項２６に記載の組成物。

【請求項２８】

剤形に含まれる、請求項２７に記載の組成物。

【請求項２９】

目への局所投与のために製剤化されている、請求項２６に記載の組成物。

【請求項３０】

硝子体内投与のために製剤化されている、請求項２９に記載の組成物。

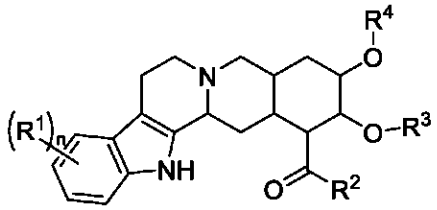
【請求項３１】

治療的に許容される賦形剤をさらに含む、請求項２６～３０のいずれか一項に記載の組成物。

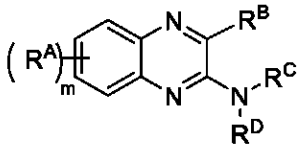
【請求項３２】

請求項１～２５のいずれか一項に記載の方法において使用するための治療有効量の化合物を含む組成物であって、前記化合物が、式Ｉ、ＩＩ、またはＩＩＩから選択される式に従う構造を有する化合物

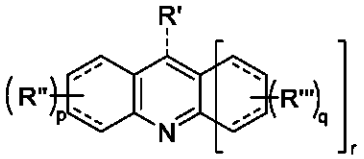
【化６７】



式 I



式 II



式 III,

または薬学的に許容されるその塩、プロドラッグ、溶媒和物、水和物もしくは互変異性体、あるいは３－（ジブチルアミノ）－１－（１，３－ジクロロ－６－（トリフルオロメチル）フェナントレン－９－イル）プロパン－１－オールヒドロクロリド、またはその別の薬学的に許容される塩、もしくはプロドラッグ、溶媒和物、水和物もしくは互変異性体から選択される、組成物

［式中、

（ｉ）式Ｉに関して、

R^1は、ヘテロ脂肪族であり、

R^2は、OR^5またはNR^6R^7であり、R^5、R^6、およびR^7のそれぞれは、独立に、脂肪族、水素、芳香族、または有機官能基から選択され、

R^3は、脂肪族、芳香族、アシル、またはスルホニルから選択され、

R^4は、アシル、脂肪族、芳香族、またはスルホニルから選択され、

ｎは、０～４から選択される整数であり、

（ｉｉ）式ＩＩに関して、

R^Aは、ハロゲン、ヘテロ脂肪族、ハロ脂肪族、または有機官能基から選択され、

R^Bは、芳香族であり、

R^CおよびR^Dのそれぞれは、独立に、水素、脂肪族、またはヘテロ脂肪族から選択され、

ｍは、０～４から選択される整数であり、

（ｉｉｉ）式ＩＩＩに関して、

Ｒ’は、脂肪族、芳香族、ハロゲン、ヘテロ脂肪族、ハロ脂肪族、または有機官能基から選択され、

各Ｒ’’は、独立に、ハロゲン、ヘテロ脂肪族、またはアミノから選択され、

各Ｒ’’’は、独立に、ハロゲン、ヘテロ脂肪族、またはアミノから選択され、

ｐは、０～４から選択される整数であり、

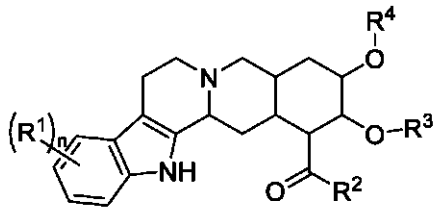
ｑは、０～４から選択される整数であり、

ｒは、０または１から選択される整数である］。

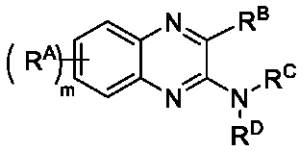
【請求項３３】

対象の網膜変性を処置するための方法における医薬として使用するための化合物であって、前記方法が、治療有効量の化合物を前記対象に投与し、それによって、前記対象の網膜変性を処置するステップを含み、前記化合物が、式Ｉ、ＩＩ、またはＩＩＩから選択される式に従う構造を有する化合物

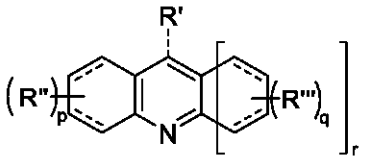
【化６８】



式 I



式 II



式 III,

または薬学的に許容されるその塩、プロドラッグ、溶媒和物、水和物もしくは互変異性体、あるいは３－（ジブチルアミノ）－１－（１，３－ジクロロ－６－（トリフルオロメチル）フェナントレン－９－イル）プロパン－１－オールヒドロクロリド、またはその別の薬学的に許容される塩、もしくはプロドラッグ、溶媒和物、水和物もしくは互変異性体から選択される、化合物

［式中、

（ｉ）式Ｉに関して、

R^1は、ヘテロ脂肪族であり、

R^2は、OR^5またはNR^6R^7であり、R^5、R^6、およびR^7のそれぞれは、独立に、脂肪族、水素、芳香族、または有機官能基から選択され、

R^3は、脂肪族、芳香族、アシル、またはスルホニルから選択され、

R^4は、アシル、脂肪族、芳香族、またはスルホニルから選択され、

ｎは、０～４から選択される整数であり、

（ｉｉ）式ＩＩに関して、

R^Aは、ハロゲン、ヘテロ脂肪族、ハロ脂肪族、または有機官能基から選択され、

R^Bは、芳香族であり、

R^CおよびR^Dのそれぞれは、独立に、水素、脂肪族、またはヘテロ脂肪族から選択され、

ｍは、０～４から選択される整数であり、

（ｉｉｉ）式ＩＩＩに関して、

Ｒ’は、脂肪族、芳香族、ハロゲン、ヘテロ脂肪族、ハロ脂肪族、または有機官能基から選択され、

各Ｒ’’は、独立に、ハロゲン、ヘテロ脂肪族、またはアミノから選択され、

各Ｒ’’’は、独立に、ハロゲン、ヘテロ脂肪族、またはアミノから選択され、

ｐは、０～４から選択される整数であり、

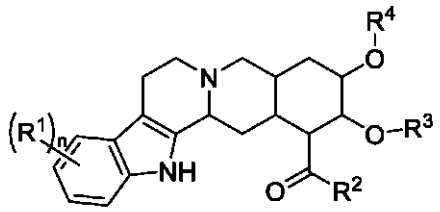
ｑは、０～４から選択される整数であり、

ｒは、０または１から選択される整数である］。

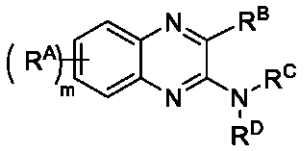
【請求項３４】

対象の網膜変性を処置するための方法において使用するための化合物であって、前記方法が、治療有効量の化合物を前記対象に投与し、それによって、前記対象の網膜変性を処置するステップを含み、前記化合物が、式Ｉ、ＩＩ、またはＩＩＩから選択される式に従う構造を有する化合物

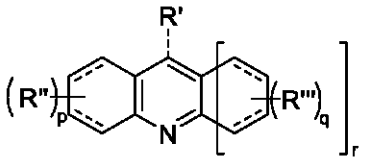
【化６９】



式 I



式 II



式 III,

または薬学的に許容されるその塩、プロドラッグ、溶媒和物、水和物もしくは互変異性体、あるいは３－（ジブチルアミノ）－１－（１，３－ジクロロ－６－（トリフルオロメチル）フェナントレン－９－イル）プロパン－１－オールヒドロクロリド、またはその別の薬学的に許容される塩、もしくはプロドラッグ、溶媒和物、水和物もしくは互変異性体から選択される、化合物

［式中、

（ｉ）式Ｉに関して、

R^1は、ヘテロ脂肪族であり、

R^2は、OR^5またはNR^6R^7であり、R^5、R^6、およびR^7のそれぞれは、独立に、脂肪族、水素、芳香族、または有機官能基から選択され、

R^3は、脂肪族、芳香族、アシル、またはスルホニルから選択され、

R^4は、アシル、脂肪族、芳香族、またはスルホニルから選択され、

ｎは、０～４から選択される整数であり、

（ｉｉ）式ＩＩに関して、

R^Aは、ハロゲン、ヘテロ脂肪族、ハロ脂肪族、または有機官能基から選択され、

R^Bは、芳香族であり、

R^CおよびR^Dのそれぞれは、独立に、水素、脂肪族、またはヘテロ脂肪族から選択され、

ｍは、０～４から選択される整数であり、

（ｉｉｉ）式ＩＩＩに関して、

Ｒ’は、脂肪族、芳香族、ハロゲン、ヘテロ脂肪族、ハロ脂肪族、または有機官能基から選択され、

各Ｒ’’は、独立に、ハロゲン、ヘテロ脂肪族、またはアミノから選択され、

各Ｒ’’’は、独立に、ハロゲン、ヘテロ脂肪族、またはアミノから選択され、

ｐは、０～４から選択される整数であり、

ｑは、０～４から選択される整数であり、

ｒは、０または１から選択される整数である］。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

関連出願の相互参照

本願は、２０２０年７月２日出願の米国仮特許出願第６３／０４７，８５８号の最先の優先日の利益を主張するものであり、その全体は参照により本明細書に組み込まれる。

【０００２】

政府支援への謝辞

本発明は、米国国立眼病研究所によって授与されたＺＩＡＥＹ０００４７４およびＺＩＡＥＹ０００５４６の下で米国政府支援を受けた。米国政府は、本発明においてある特定の権利を有する。

【０００３】

分野

本開示は、網膜変性疾患の分野に関し、特に網膜変性を処置するために使用される化合物に関する。

【背景技術】

【０００４】

背景

網膜は、脊椎動物の目の内表面に位置する、特殊な感光性神経組織の層である。角膜、水晶体および硝子体液を通過した後に網膜に到達した光は、神経インパルスを誘発する化学的および電気的事象に変換される。光をこれらの生物学的プロセスに変換するためのプロセスである伝達に関与する細胞が、光受容細胞と呼ばれる特殊なニューロンである。網膜の感光性ニューロンである光受容体の機能不全および／または変性は、世界的に、不可逆的な失明に著しく寄与する網膜疾患における顕著な特色である。

【０００５】

多くの眼疾患、例えば（加齢）黄斑変性、黄斑ジストロフィー、例えばシュタルガルト病およびシュタルガルト様病、ベスト病（卵黄様黄斑ジストロフィー）、成人型卵黄様ジストロフィー（vitelliform dystrophy）、錐体桿体ジストロフィー、レーバー先天黒内障および網膜色素変性は、網膜の機能不全、変性または悪化と関連する。一部の動物モデルでは、ＲＰＥ細胞の網膜下移植によってまたは遺伝子治療によって、視覚機能の光受容体救出および保存が達成され得ることが実証されたが、網膜変性疾患の処置のために使用する化合物が必要である。

【発明の概要】

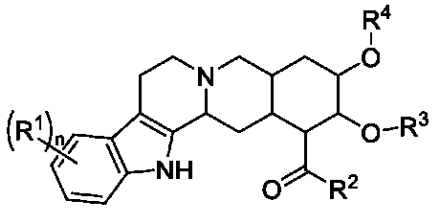
【課題を解決するための手段】

【０００６】

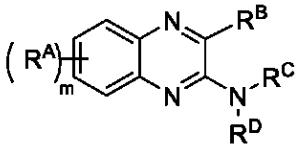
概要

本明細書では、対象の網膜変性を処置するための方法の実施形態が開示される。一部の実施形態では、方法は、対象に、治療有効量の３－（ジブチルアミノ）－１－（１，３－ジクロロ－６－（トリフルオロメチル）フェナントレン－９－イル）プロパン－１－オールヒドロクロリド、あるいは式Ｉ、ＩＩまたはＩＩＩから選択される式に従う構造を有する化合物

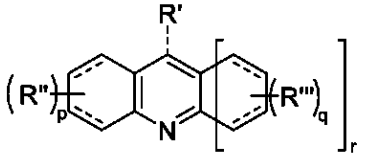
【化１】



式 I



式 II



式 III;

を投与し、それによって、対象の網膜変性を処置するステップを含む［式中、

式Ｉに関して、

R^1は、ヘテロ脂肪族であり、
R^2は、OR^5またはNR^6R^7であり、R^5、R^6、およびR^7のそれぞれは、独立に、水素、脂肪族もしくは芳香族、または有機官能基から選択され、
R^3およびR^4のそれぞれは、独立に、脂肪族、芳香族、アシル、またはスルホニルから選択され、
ｎは、０～４から選択される整数であり得、
式ＩＩに関して、
R^Aは、ハロゲン、ヘテロ脂肪族、ハロ脂肪族、または有機官能基から選択され、
R^Bは、芳香族であり、
R^CおよびR^Dのそれぞれは、独立に、水素、脂肪族、またはヘテロ脂肪族から選択され、
ｍは、０～４から選択される整数であり、
式ＩＩＩに関して、
Ｒ’は、脂肪族、芳香族、ハロゲン、ヘテロ脂肪族、ハロ脂肪族、または有機官能基から選択され、
各Ｒ’’は、独立に、ハロゲン、ヘテロ脂肪族、またはアミノから選択され、
各Ｒ’’’は、独立に、ハロゲン、ヘテロ脂肪族、またはアミノから選択され、
ｐは、０～４から選択される整数であり、
ｑは、０～４から選択される整数であり、
ｒは、０または１から選択される整数である］。

【０００７】

本開示の前述のおよび他の目的および特色は、添付の図を参照しながら進められる以下の詳細な説明から、より明らかになろう。

【図面の簡単な説明】

【０００８】

【図１】図１Ａおよび１Ｂは、網膜繊毛関連疾患と関連する典型的なオートファジー経路を示す模式図（図１Ａ）および網膜繊毛関連疾患と関連する典型的なオートファジー経路を示す模式図である。図１Ｂは開示される化合物の実施形態の作用機序の提案モデル（図１Ｂ）である。

【図２－１】図２Ａ～２Ｇは、ＣＥＰ２９０－ＬＣＡ対象の人工多能性幹細胞由来の網膜オルガノイドにおける疾患関連表現型の分析から得られた結果を示す。図２Ａは、ＲＨＯ（ロドプシン、赤紫色）、ＯＰＮ１ＳＷ（Ｓオプシン、赤色）、ＯＰＮ１Ｍ／ＬＷ（Ｌ／Ｍオプシン、緑色）の免疫染色を示し、図２Ｂは、ＲＨＯ（ロドプシン、緑色）、およびＡＲＬ１３Ｂ（ＡＤＰリボシル化因子様タンパク質１３Ｂ、赤色）の免疫染色を示し、ここで核をＤＡＰＩによって染色し、画像は、対象ごとに２種の細胞株の代表的画像であり、そのそれぞれは少なくとも６回の実験を受けており、各実験に少なくとも６つの網膜オルガノイドを備えていた。図２Ｃは、Ｄ６７日目、Ｄ９０日目、Ｄ１２０日目およびＤ１５０日目の対照および対象のｉＰＳＣ由来の網膜オルガノイドの遺伝子プロファイルの主成分分析を示す。図２Ｄは、発達にわたる対照のオルガノイドと対象のオルガノイドの間の、差次的発現（ＤＥ）遺伝子の概要を示す。図２Ｅは、対照および対象の試料の、発達および年齢をマッチさせたペアワイズ比較におけるＤＥ遺伝子を示すベン図を提供する。図２Ｆは、対象の試料におけるＣＥＰ２９０突然変異にユニークなＤＥ遺伝子のＫＥＧＧおよびＲｅａｃｔｏｍｅ経路分析を示す。図２Ｇは、光伝達遺伝子の発現が、対象のオルガノイドにおいてほとんど下方調節されたことを示す。

【図２－２】同上。

【図２－３】同上。

【図２－４】同上。

【図２－５】同上。

【図３】図３は、化合物発見パイプラインの模式図を示し、ここで、様々な濃度のおよそ６０００種の化合物を、ｒｄ１６マウス（ＣＥＰ２９０－ＬＣＡモデル）網膜オルガノイ

ドからの光受容体を含む解離細胞に施与し、推定上の化合物の実施形態を様々な基準によって選択し、そのヒットを、マウス網膜オルガノイドを使用し、次にヒト網膜オルガノイドを使用して検証した（トランスクリプトーム分析を実施して、それらの作用機序を解明し、それらの効果を、変性マウス網膜においてｉｎ　ｖｉｖｏで試験する）。

【図４－１】図４Ａ～４Ｄは、ｒｄ１６人工多能性幹細胞（ｉＰＳＣ）由来の網膜オルガノイドにおける光受容体の発達を改善した化合物の実施形態と関連する結果を示す。図４Ａは、ｒｄ１６網膜オルガノイドにおける、小分子処置の模式図を示す。図４Ｂは、ロドプシン（緑色）およびＳオプシン（赤色）の免疫染色を示し、ここで核はＤＡＰＩによって染色され、画像は少なくとも３回の実験の代表的画像であり、実験はそれぞれ、少なくとも３つの網膜オルガノイドを備えていた。図４Ｃおよび４Ｄは、少なくとも３回の実験（実験はそれぞれ、少なくとも３つの網膜オルガノイドを備えていた）からの未処置および処置ｒｄ１６網膜オルガノイドのロドプシン（図４Ｃ）およびＳオプシン染色（図４Ｄ）の蛍光強度の定量化を示す。

【図４－２】同上。

【図５－１】図５Ａ～５Ｃは、対象の人工多能性幹細胞（ｉＰＳＣ）由来の網膜オルガノイドにおける化合物の実施形態による光受容体および繊毛の生合成の改善を確認する結果を示す。図５Ａは、対象の網膜オルガノイドにおける、小分子処置の模式図を示す。図５Ｂは、桿体細胞マーカーであるロドプシン（緑色）および繊毛軸糸マーカーであるＡＲＬ１３Ｂ（赤色）の免疫染色を示す。図５Ｃは、Ｓ錐体およびＬ／Ｍ錐体が、ＯＰＮ１Ｌ／ＭＷ（緑色）およびＯＰＮ１ＳＷ（赤色）の免疫染色によって示されたことを示し、ここで核はＤＡＰＩによって染色され、画像は対象ごとに２種の細胞株の代表的画像であり、そのそれぞれは少なくとも３回の実験を受けており、各回少なくとも３つの網膜オルガノイドを備えていた。

【図５－２】同上。

【図６】図６Ａおよび６Ｂは、注射した化合物の実施形態（レセルピン）が、ｉｎ　ｖｉｖｏ投与した場合にｒｄ１６マウスの外側顆粒層を維持したことを確認する結果を示す。図６Ａは、ｒｄ１６マウスにおける硝子体内注射の模式図を示す。図６Ｂは、桿体細胞マーカーであるロドプシン（赤紫色）、ＰＤＥβ（赤色）およびＧＦＰ（緑色）の免疫染色を示し、ここでＧＦＰ（緑色）は、外側顆粒層における桿体光受容体を示し、ロドプシン（赤紫色）およびＰＤＥβ（赤色）は、光受容体の外節に位置する繊毛タンパク質である（核はＤＡＰＩによって染色され、画像は、注射された３匹の動物のうち２匹の代表的画像である）。

【図７－１】図７Ａ～７Ｅは、対象の網膜オルガノイドに対する薬物効果の評価から得られた結果を示す。図７Ａは、ＣＥＰ２９０－ＬＣＡ（ＩＶＳ２６＋１６５５Ａ＞Ｇ　ｐ．Ｃ９９８Ｘ；ｃ．５６６８Ｇ＞Ｔ　ｐ．Ｇ１８９０Ｘ）に対する薬物処置のタイムラインを示す。図７Ｂは、対象のオルガノイドにおけるロドプシンレベルのウエスタンブロット分析を示す。図７Ｃは、対象のオルガノイドにおけるロドプシンレベルを定量化する、用量関数としての相対的倍率変化のグラフを示す。図７Ｄおよび７Ｅは、それぞれ対象１および２について桿体（ロドプシン、緑色）、Ｓ錐体（Ｓオプシン、赤色）、Ｌ／Ｍ錐体（Ｌ／Ｍ－オプシン、赤紫色）光受容体（上パネル）および繊毛軸糸（ＡＲＬ１３Ｂ、赤色）（下パネル）の免疫染色から得られた画像を示す（核は、ＤＡＰＩによって染色され、画像は、少なくとも３回の実験の代表的画像であり、実験はそれぞれ、少なくとも３つの網膜オルガノイドを備えていた。矢頭は、関連する染色を示す）。

【図７－２】同上。

【図８－１】図８Ａ～８Ｇは、対象のオルガノイドにおけるオートファジーの誤調節の分析から得られた結果を示す。図８Ａは、オートファジーの簡素化された模式図を示す。図８Ｂは、分析のためのタイムラインを示す。図８Ｃは、対象のオルガノイドにおけるある特定のオートファジー成分（ｐ－ＵＬＫ１　Ｓｅｒ７５７、ＵＬＫ１、ｐ６２、およびＬＣ３－ＩＩ）のウエスタンブロット分析を示す。図８Ｄ～８Ｇは、対象のオルガノイドにおけるこれらのオートファジー成分の定量化を示す、時間関数としてのタンパク質の相対

量の棒グラフである。
【図８－２】同上。
【図９】図９Ａおよび９Ｂは、対象のオルガノイドへのオートファジー阻害剤の施与と関連する結果を示す。図９Ａは、対象のオルガノイドへのＦＤＡ承認オートファジー阻害剤薬物の施与の効果を示す模式図を示す。図９Ｂは、桿体（ロドプシン、緑色）、Ｓ錐体（Ｓオプシン、赤色）およびＬ／Ｍ錐体（Ｌ／Ｍ－オプシン、赤紫色）光受容体の免疫染色から得られた結果を示す（核は、ＤＡＰＩによって染色され、画像は、２回の実験の代表的画像であり、実験はそれぞれ、少なくとも６つの網膜オルガノイドを備えていた）。
【図１０－１】図１０Ａ～１０Ｇは、レセルピンの薬物効果のためのメディエーターとして作用するｐ６２の能力の分析から得られた結果を示す。図１０Ａは、ｐ６２およびＬＣ３－ＩＩのウエスタンブロット分析を示す。図１０Ｂは、ｐ６２およびＬＣ３－ＩＩの定量化を示す、処置状況の関数としてのタンパク質の相対量の棒グラフを含む。図１０Ｃは、処置された対象のオルガノイドにおけるｐ６２およびアセチル化チューブリン（ＤＭ１Ｔ）の免疫染色の結果を示す（核は、ＤＡＰＩによって染色され、画像は、少なくとも２回の実験の代表的画像であり、実験はそれぞれ、少なくとも３つの網膜オルガノイドを備えていた）。図１０Ｄは、処置されたオルガノイドにおける、ｐ６２の相互作用パートナー／繊毛分解のキードライバーであるＨＤＡＣ６、ならびにＩＦＴ８８（鞭毛内輸送）、ＢＢＳ６およびＣＥＰ１６４（繊毛形成の開始のための遠位付属器成分）を含めた他の繊毛調節タンパク質のウエスタンブロット分析および定量化を示す。図１０Ｅは、これらのタンパク質の定量化を示す、処置状況の関数としてのタンパク質の相対量の棒グラフを含む。図１０Ｆは、オルガノイドのＴＥＭ画像を示しており、この画像は、レセルピンを用いる処置に起因する、前繊毛（preciliary）小胞のドッキングおよび繊毛膜の形成の欠陥の低減を示し（上パネル）、処置された光受容体において繊毛軸糸がより長いことを示す（下パネル）。図１０Ｇは、オルガノイド、およびオルガノイド培養物において希少な、十分に組織化されたディスクのような構造のＴＥＭ画像を示しており、外節（光受容体の一次繊毛）の発達に対するレセルピンの好ましい効果を示している。
【図１０－２】同上。
【図１０－３】同上。
【図１１】図１１Ａおよび１１Ｂは、ＣＥＰ２９０－ＬＣＡ対象の人工多能性幹細胞由来の網膜オルガノイドの短期処置後の、改善された光受容体形態を示す結果を示す。図１１Ａは、ＣＥＰ２９０－ＬＣＡ網膜オルガノイドのための小分子処置パラダイムを示す模式図である。図１１Ｂは、桿体細胞（緑色）、Ｓ錐体（赤色）およびＬ／Ｍ錐体（赤紫色）の免疫染色を示す（核は、ＤＡＰＩによって染色され、画像は、２回の実験の代表的画像であり、実験はそれぞれ、少なくとも３つの網膜オルガノイドを備えていた）。
【発明を実施するための形態】
【０００９】
詳細な説明
Ｉ．用語の説明
以下の用語の説明は、本開示をより良く説明し、本開示を実施できるよう当業者を導くために提供される。本明細書で使用される場合、「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」は、「含む（ｉｎｃｌｕｄｉｎｇ）」を意味し、単数形「１つの（ａ）」または「１つの（ａｎ）」または「その（ｔｈｅ）」は、文脈によって別段明示されない限り、複数の言及対象を含む。「または」という用語は、文脈により別段明示されない限り、記述された代替要素の単一要素、または２つもしくはそれよりも多い要素の組合せを指す。
【００１０】
別段説明されない限り、本明細書で使用されるすべての技術用語および科学用語は、本開示が属する分野の当業者に一般に理解される意味と同じ意味を有する。本明細書に記載されるものに類似のまたは均等な方法および材料を、本開示の実施または試験に使用することができるが、適切な方法および材料を以下に記載する。材料、方法、および例は、別段の指示がない限り、単なる例であり、限定することを企図されない。本開示の他の特色

は、以下の詳細な説明および特許請求の範囲から明らかである。

【００１１】

別段の指示がない限り、成分の量、分子量、パーセンテージ、温度、時間などを表すすべての数値は、本明細書または特許請求の範囲で使用される場合、「約」という用語によって修正されると理解されるべきである。したがって別段の指示がない限り、暗示的にも明確にも、記載される数値パラメーターは、求められる所望の特性および／または標準試験条件／方法下での検出限界に応じて変わることができる近似である。論じられている従来技術から実施形態を直接的に明確に区別する場合の実施形態の数値は、「約」という用語が列挙されていない限り、近似ではない。さらに、本明細書に列挙されるすべての代替物が均等物であるというわけではない。

【００１２】

本明細書に開示される化合物の実施形態は、１つまたは複数の不斉要素、例えば、不斉中心、不斉軸など、例えば不斉炭素原子を含有することができ、したがって、様々な立体異性体で化学コンジュゲートが存在することができる。これらの化合物の実施形態は、例えば、ラセミ体または光学的に活性な形態であってもよい。加えて、２つまたはそれよりも多い不斉要素を有する化合物の実施形態について、これらの化合物の実施形態は、ジアステレオマーの混合物であってもよい。不斉中心を有する化合物の実施形態について、純粋形態のすべての光学異性体およびそれらの混合物は、文脈により別段明示されていないか、または異性体を除く明確な記述が提供されていない限り、対応する一般式によって包含される。こうした文脈では、単一鏡像異性体、すなわち光学的に活性な形態は、当業者に公知の方法、例えば不斉合成、光学的に純粋な前駆体からの合成によって、またはラセミ体の分割によって得ることができる。またラセミ体の分割は、例えば、従来の方法、例えば分割剤の存在下での結晶化、または例えばキラルＨＰＬＣカラムを使用するクロマトグラフィーによって達成することができる。本明細書では、異性体を得るために使用される方法に関わらず、すべての異性体が考慮される。

【００１３】

活性剤のすべての形態（例えば、溶媒和物、光学異性体、鏡像異性体、多形、遊離化合物および塩）が、単独または組合せのいずれかで用いられ得る。本明細書で使用される立体化学の定義および慣習は、一般に、S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York、およびEliel, E. and Wilen, S., Stereochemistry of Organic Compounds (1994) John Wiley & Sons, Inc., New Yorkに従う。多くの有機化合物が、光学的に活性な形態で存在し、すなわち、平面偏光の平面を回転させる能力を有している。光学的に活性な化合物の記載において、そのキラル中心周りの分子の絶対配置を示すために、接頭辞（＋／－）ＤおよびＬまたはＲおよびＳが使用される。接頭辞ｄおよびｌまたは（＋）および（－）は、化合物による平面偏光の回転符号を指定するために用いられ、（－）またはｌは、化合物が左旋性であることを意味する。接頭辞（＋）またはｄを有する化合物は、右旋性である。

【００１４】

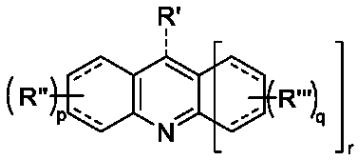
本開示の様々な実施形態の概説を促進するために、具体的な用語の説明を以下に提供する。ある特定の、官能基についての用語には、定義された官能基が、それが結合する化合物にまたはその中にどのように結合するかを示すために使用される記号「－」が含まれる。

【００１５】

また、本明細書に記載されるある特定の式において使用される、破線で示された結合（すなわち、「－－－」）は、結合（および一部の実施形態では置換基）が存在していても存在していなくてもよいという意味で、水素以外の式の置換基または原子との「必要に応じた」結合を示す。破線で示された結合を含む任意の式において、必要に応じた結合および／または任意の対応する置換基が存在しない場合には、それに結合している任意の原子の原子価の要件は、水素原子との結合によって満たされる。単なる例として、次式におい

て、ピリジン環の炭素原子とＲ’基との間の破線で示された結合は、存在していてもよく、またはこの結合およびＲ’置換基は存在していなくてもよく、その代わりに水素原子との結合が存在する。また、式の縮合環における破線で示された結合は、二重結合が存在していても存在していなくてもよく、存在しない場合には単結合が存在し、対応する炭素原子が、それに既に結合している任意の他の置換基に加えて水素原子に結合していることを示す。さらに、この特定の式に関して、ｒが０である場合には（本明細書で提供される通り）、ピリジンの各炭素原子の原子価は、その代わり縮合環とは反対に水素との結合によって満たされる。

【化２】



【００１６】

記号「

【化３】

〰

」は、本明細書で提供される簡略構造／式における結合の中断を示すために使用される。当業者は、以下に提供される定義ならびに本明細書に含まれる化合物および式が、許容されない置換パターン（例えば、５個の異なる基で置換されているメチルなど）を含むことを企図されないことを認識されよう。このような許容されない置換パターンは、当業者によって容易に認識される。本明細書に開示される式および化合物において、官能基または他の原子がどこにも示されていなくても、水素原子が存在しており、任意の正式な原子価の要件を満たしている（しかし、必ずしも示されていないことがある）。例えば、

【化４】



として図示されるフェニル環は、水素原子が示されていなくても、「ａ」の炭素以外のフェニル環の各炭素原子に結合している水素原子を含んでいる。本明細書に開示されるかつ／または先に定義される任意の官能基は、本明細書で別段の指示がない限り、置換されていても置換されていなくてもよい。本明細書に記載される任意の化合物の実施形態は、本明細書で別段の指示がない限り、重水素化されていても重水素化されていなくてもよい。化合物を重水素化することができる適切な位置は、当業者によって容易に認識される。

【００１７】

当業者は、化合物が、互変異性、立体配座異性、幾何異性、および／または光学異性の現象を示し得ることを認識されよう。例えば、開示されるある特定の化合物は、１つまたは複数のキラル中心および／または二重結合を含むことができ、結果として、立体異性体、例えば二重結合異性体（すなわち、幾何異性体）、鏡像異性体、ジアステレオマー、およびそれらの混合物、例えばラセミ混合物として存在することができる。別の例として、開示されるある特定の化合物は、エノール型、ケト型、およびそれらの混合物を含めたいくつかの互変異性体で存在することができる。本明細書および特許請求の範囲における様々な化合物の名称、式および化合物の図は、可能な互変異性体、立体配座異性体、光学異性体、または幾何異性体の１つだけを表すことができるので、当業者は、開示される化合物が、本明細書に記載される化合物の任意の互変異性体、立体配座異性体、光学異性体、および／または幾何異性体、ならびにこれらの様々な異なる異性体の混合物を包含することを認識されよう。鏡像異性体および／または立体異性体の混合物を含めた、異なる異性体の混合物は、特に本発明の利益を受ける当業者に公知の技術を使用して分離して、それ

ぞれ別個の鏡像異性体および／または立体異性体を提供することができる。回転が制御されている場合、例えば、アミド結合の周り、またはピリジニル環、ビフェニル基などの直接結合している２つの環の間では、アトロプ異性体も可能であり、やはり本明細書に開示される化合物に特に含まれる。

【００１８】

任意の実施形態では、化合物に、または化合物の特定の基もしくは部分に存在するありとあらゆる水素は、重水素またはトリチウムによって置き換えられていてもよい。したがって、アルキルの列挙には、重水素化されたアルキルが含まれ、その場合、存在する１個から最大個数の水素が、重水素によって置き換えられていてもよい。例えば、メチルは、CH_3、またはCD_xH_{3-x}などにおいて１～３個の水素が重水素によって置き換えられているCH_3の両方を指す。

【００１９】

本明細書で使用される場合、「置換されている」という用語は、ある用語においてそれに続くすべての修飾語句を指し、例えば「置換されている脂肪族－芳香族」という用語において、置換は、「脂肪族」部分、「芳香族」部分または脂肪族－芳香族基の両方の部分上で生じ得る。

【００２０】

「置換されている」とは、特定の基または部分を修飾するために使用される場合、特定の基または部分の少なくとも１個、おそらくは２個またはそれよりも多い水素原子が、独立に、同じまたは異なる置換基で置き換えられていることを意味する。特定の実施形態では、基、部分、または置換基は、「置換されていない」または「置換されている」のいずれかとして明確に定義されていない限り、置換されていても置換されていなくてもよい。したがって、本明細書で特定される官能基のいずれも、文脈により別段指定されないか、または特定の構造式が置換を除外していない限り、置換されていても置換されていなくてもよい。特定の実施形態では、置換基は、置換されているとして明確に定義されていてもされていなくてもよいが、やはり、必要に応じて置換されていることが考慮される。例えば、「脂肪族」または「環式」部分は、置換されていても置換されていなくてもよいが、「置換されていない脂肪族」または「置換されていない環式」は、置換されていない。一実施形態では、置換されている基は、少なくとも１個の置換基から、特定の部分について可能な最大数までの置換基、例えば１個の置換基、２個の置換基、３個の置換基、または４個の置換基を有する。

【００２１】

本明細書で定義される任意の基または部分は、その基または部分と構造のその他の部分との結合が明確に記述されていないか、または文脈によって暗示されていない限り、例えば原子価の規則を考慮し、例示的な種と比較し、および／または官能性を考慮することによって当業者に理解され得る通り、開示される構造、例えば親またはコア構造の任意の他の部分に結合していてもよい。

【００２２】

アシル：－Ｃ（Ｏ）R^a（R^aは、脂肪族、ヘテロ脂肪族、ハロ脂肪族、ハロ複素芳香族、芳香族、または有機官能基から選択される）。

【００２３】

ハロゲン化アシル：－Ｃ（Ｏ）Ｘ（Ｘは、ハロゲン、例えばＢｒ、Ｆ、Ｉ、またはＣｌである）。

【００２４】

加齢黄斑変性（ＡＭＤ）：米国および他の先進工業国における失明の主原因である疾患。（Evans J, Wormald R., British Journal Ophthalmology 80:9-14, 1996、Klein R, Klein B E K, Linton K L P, Ophthalmology 99:933-943, 1992、Vingerling J R, Ophthalmology 102:205-210, 1995）。初期ＡＭＤは、網膜色素上皮（ＲＰＥ）の真下に位置する、タンパク質、脂質、および細胞片の細胞外沈着物であるドルーゼンによって臨床的に特徴付けられる（Hageman

Ｇ Ｓ, Ｍｕｌｌｉｎｓ Ｒ Ｆ, Ｍｏｌ Ｖｉｓ 5:28, 1999）。ＲＰＥは、その上を覆う光受容体のために栄養的、代謝的、および食作用的機能を提供する。著しい視覚喪失は、ＡＭＤの後期と関連する、黄斑における光受容体の機能不全または死滅（網膜色素上皮細胞の地図状萎縮および網膜下新血管新生）から生じる。

【００２５】

アルデヒド：－Ｃ（Ｏ）Ｈ。

【００２６】

脂肪族：少なくとも１個の炭素原子～５０個の炭素原子（$Ｃ_{1～50}$）、例えば１～２５個の炭素原子（$Ｃ_{1～25}$）、または１～１０個の炭素原子（$Ｃ_{1～10}$）を有し、アルカン（またはアルキル）、アルケン（またはアルケニル）、アルキン（またはアルキニル）を含む（その環式基を含み、さらに直鎖および分枝鎖配置、ならびにすべての立体異性体および位置異性体も同様に含む）、炭化水素基。

【００２７】

アルケニル：少なくとも２個の炭素原子～５０個の炭素原子（$Ｃ_{2～50}$）、例えば２～２５個の炭素原子（$Ｃ_{2～25}$）、または２～１０個の炭素原子（$Ｃ_{2～10}$）、および少なくとも１個の炭素－炭素二重結合を有する、一価の不飽和炭化水素（一価の不飽和炭化水素は、親アルケンの１個の炭素原子から１個の水素原子を除去することにより誘導することができる）。アルケニル基は、分枝、直鎖、環式（例えば、シクロアルケニル）、シス、またはトランス（例えば、ＥまたはＺ）であってもよい。

【００２８】

アルコキシ：－Ｏ－脂肪族、例えば－Ｏ－アルキル、－Ｏ－アルケニル、－Ｏ－アルキニル。例示的な実施形態には、メトキシ、エトキシ、ｎ－プロポキシ、イソプロポキシ、ｎ－ブトキシ、ｔ－ブトキシ、ｓｅｃ－ブトキシ、ｎ－ペントキシが含まれるが、それらに限定されない（このような基の脂肪族成分のいずれかは、二重結合も三重結合も含むことができないか、または１つもしくは複数の二重結合および／もしくは三重結合を含むことができる）。

【００２９】

アルキル：少なくとも１個の炭素原子～５０個の炭素原子（$Ｃ_{1～50}$）、例えば１～２５個の炭素原子（$Ｃ_{1～25}$）、または１～１０個の炭素原子（$Ｃ_{1～10}$）を有する、一価の飽和炭化水素（一価の飽和炭化水素は、親化合物（例えば、アルカン）の１個の炭素原子から１個の水素原子を除去することにより誘導することができる）。アルキル基は、分枝、直鎖、または環式（例えば、シクロアルキル）であってもよい。

【００３０】

アルキニル：少なくとも２個の炭素原子～５０個の炭素原子（$Ｃ_{2～50}$）、例えば２～２５個の炭素原子（$Ｃ_{2～25}$）、または２～１０個の炭素原子（$Ｃ_{2～10}$）、および少なくとも１個の炭素－炭素三重結合を有する、一価の不飽和炭化水素（一価の不飽和炭化水素は、親アルキンの１個の炭素原子から１個の水素原子を除去することにより誘導することができる）。アルキニル基は、分枝、直鎖、または環式（例えば、シクロアルキニル）であってもよい。

【００３１】

アミド：－Ｃ（Ｏ）$ＮＲ^{a}Ｒ^{b}$または$－ＮＲ^{a}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{b}$（$Ｒ^{a}$および$Ｒ^{b}$のそれぞれは、独立に、水素、脂肪族、ヘテロ脂肪族、ハロ脂肪族、ハロ複素芳香族、芳香族、または有機官能基から選択される）。

【００３２】

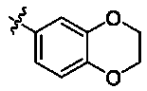
アミノ：$－ＮＲ^{a}Ｒ^{b}$（$Ｒ^{a}$および$Ｒ^{b}$のそれぞれは、独立に、水素、脂肪族、ヘテロ脂肪族、ハロ脂肪族、ハロ複素芳香族、芳香族、または有機官能基から選択される）。

【００３３】

芳香族：別段特定されない限り、単一の環（例えば、フェニル）または複数の縮合環（そのうちの少なくとも１つの環は、芳香族（例えば、ナフチル、インドリル、またはピラゾロピリジニル）であり、すなわち、少なくとも１つの環、および必要に応じて複数の縮

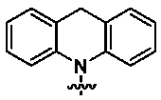
合環は、連続的な非局在化π電子系を有する）を有する、５～１５個の環原子のコンジュゲートした環式基または環式部分。典型的に、面外π電子の数は、ヒュッケル則（４ｎ＋２）に対応する。親構造への結合点は、典型的に、縮合環系の芳香族部分を介する。例えば、

【化５】



。しかし、ある特定の例では、文脈または明確な開示により、結合点が縮合環系の非芳香族部分を介することが示されることがある。例えば、

【化６】



。芳香族基または芳香族部分は、アリール基もしくはアリール部分などにおいて、環中に炭素原子だけを含み得るか、またはヘテロアリール基もしくはヘテロアリール部分などにおいて、１つもしくは複数の環炭素原子、および孤立電子対を含む１つもしくは複数の環ヘテロ原子（例えば、Ｓ、Ｏ、Ｎ、Ｐ、またはＳｉ）を含み得る。芳香族基は、水素以外の１つまたは複数の基、例えば脂肪族、ヘテロ脂肪族、ハロ脂肪族、ハロ複素芳香族、芳香族、または有機官能基で置換されていてもよい。

【００３４】

アリール：少なくとも５個の炭素原子～１５個の炭素原子（C_5～C_{15}）、例えば５～１０個の炭素原子（C_5～C_{10}）を含み、単一の環または複数の縮合環（縮合環は、本明細書に開示される化合物の残りの位置への結合点が、芳香族炭素環式基の原子を介するという条件で、芳香族であっても芳香族でなくてもよい）を有する、芳香族炭素環式基。アリール基は、水素以外の１つまたは複数の基、例えば脂肪族、ヘテロ脂肪族、ハロ脂肪族、ハロ複素芳香族、芳香族、または有機官能基で置換されていてもよい。

【００３５】

アロキシ（aroxy）：－Ｏ－芳香族。

【００３６】

アゾ：－Ｎ＝ＮＲ^{a}（Ｒ^{a}は、水素、脂肪族、ヘテロ脂肪族、ハロ脂肪族、ハロ複素芳香族、芳香族、または有機官能基である）。

【００３７】

カルバメート：－ＯＣ（Ｏ）ＮＲ^{a}Ｒ^{b}（Ｒ^{a}およびＲ^{b}のそれぞれは、独立に、水素、脂肪族、ヘテロ脂肪族、ハロ脂肪族、ハロ複素芳香族、芳香族、または有機官能基から選択される）。

【００３８】

カルボキシル：－Ｃ（Ｏ）ＯＨ。

【００３９】

カルボキシレート：－Ｃ（Ｏ）Ｏ$^{-}$またはその塩（カルボキシレート基の負電荷は、対イオンＭ$^{+}$と平衡状態であり得、Ｍ$^{+}$は、アルカリイオン、例えばＫ$^{+}$、Ｎａ$^{+}$、Ｌｉ$^{+}$、アンモニウムイオン、例えば$^{+}$Ｎ（Ｒ^{b}）$_4$（Ｒ^{b}は、Ｈ、脂肪族、ヘテロ脂肪族、ハロ脂肪族、ハロ複素芳香族または芳香族である）、またはアルカリ土類イオン、例えば［Ca^{2+}］$_{0.5}$、［Mg^{2+}］$_{0.5}$もしくは［Ba^{2+}］$_{0.5}$であってもよい）。

【００４０】

担体：本明細書に記載される化合物を送達することができる成分として働く賦形剤。一部の実施形態では、担体は、懸濁助剤、溶解補助剤、またはエアロゾル化助剤であってもよい。一般に、担体の性質は、用いられる特定の投与方法に応じて決まる。例えば、非経口製剤は、通常、ビヒクルとして薬学的および生理的に許容される流体、例えば水、生理

食塩水、平衡塩溶液、ブドウ糖水溶液、グリセロールなどを含む、注射可能な流体を含む。いくつかの例では、薬学的に許容される担体は、対象への投与（例えば、非経口、筋肉内、または皮下注射による）に適したものになるように滅菌され得る。投与されることになる医薬製剤は、生物学的に中性の担体に加えて、少量の非毒性補助物質、例えば湿潤剤または乳化剤、防腐剤、およびｐＨ緩衝剤など、例えば酢酸ナトリウムまたはモノラウリン酸ソルビタンを含有することができる。

【００４１】

全脈絡膜萎縮（Ｃｈｏｒｉｏｄｅｒｅｍｉａ）：男性に影響を及ぼす遺伝性網膜変性のＸ連鎖性劣性形態。この疾患は、小児期の夜盲から始まる漸進的失明を引き起こし、続いて周辺視野が喪失し、後年に中心視野の喪失に進行する。全脈絡膜萎縮は、Ｒａｂタンパク質の脂質修飾に関与するタンパク質であるＲａｂエスコートタンパク質１（ＲＥＰ１）をコードするＣＨＭ遺伝子の機能喪失型突然変異によって引き起こされる。全脈絡膜萎縮の前触れを有する多くの個体の初期症状は、夜間視力の著しい喪失である。周辺視野の喪失は、徐々に生じ、視覚喪失の一環として始まり、続いて成人期の「トンネル状視野」に進行する。全脈絡膜萎縮を有する個体は、４０歳代までは良好な視覚を維持する傾向があるが、最終的に５０～７０歳になるときにはすべての視力を喪失する。

【００４２】

錐体桿体ジストロフィー：小児期に生じることが多い錐体桿体ジストロフィーの初期徴候および症状は、通常、視覚の鮮明さ（視力）の低下および光への感受性の増大（羞明）である。典型的に、これらの特色に続いて、色覚障害（色弱）、視野中心の盲点（暗点）、および部分的な側面（周辺）視野喪失が生じる。罹患した個体は、経時的に夜盲およびそれらの周辺視野の悪化を発症し、それによって一人での移動が制限されることがある。錐体ジストロフィーは、暗順応機能の保存を伴う、明順応系の進行性機能不全によって特徴付けられる。異常な桿体機能は、初発症状の一部であり得るが、桿体関与は、重症度が低いか、または錐体機能不全よりも遅く生じ得る。３０種類を超える錐体桿体ジストロフィーが存在し、それらの遺伝的原因、ならびにそれらの遺伝パターン：常染色体劣性、常染色体優性およびＸ連鎖性によって区別される。３０種類を超える遺伝子の突然変異が、錐体桿体ジストロフィーを引き起こすことが公知である。これらの遺伝子のうちのおよそ２０種類は、常染色体劣性パターンの遺伝性の錐体桿体ジストロフィーの形態と関連する。ＧＵＣＹ２ＤおよびＣＲＸ遺伝子の突然変異は、この疾患の常染色体優性型の約半分を占める。

【００４３】

シアノ：－ＣＮ。

【００４４】

ジスルフィド：－ＳＳＲ^{a}（Ｒ^{a}は、水素、脂肪族、ヘテロ脂肪族、ハロ脂肪族、ハロ複素芳香族、芳香族、または有機官能基から選択される）。

【００４５】

ジチオカルボン酸：－Ｃ（Ｓ）ＳＲ^{a}（Ｒ^{a}は、水素、脂肪族、ヘテロ脂肪族、ハロ脂肪族、ハロ複素芳香族、芳香族、または有機官能基から選択される）。

【００４６】

有効量：薬剤で処置される対象または細胞において所望の効果を達成するのに十分な、特定の医薬品または治療剤の量。核酸分子などの薬剤の有効量は、以下に限定されないが、処置される対象または細胞、および治療組成物の投与方式を含めたいくつかの因子に依存して決まる。有効量は、網膜症を有する対象を処置するのに十分な量であり得る。

【００４７】

エステル：－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{a}または－ＯＣ（Ｏ）Ｒ^{a}（Ｒ^{a}は、脂肪族、ヘテロ脂肪族、ハロ脂肪族、ハロ複素芳香族、芳香族、または有機官能基から選択される）。

【００４８】

エーテル：－脂肪族－Ｏ－脂肪族、－脂肪族－Ｏ－芳香族、－芳香族－Ｏ－脂肪族、または－芳香族－Ｏ－芳香族。

【００４９】
ハロ（またはハライドまたはハロゲン）：フルオロ、クロロ、ブロモ、またはヨード。
【００５０】
ハロ脂肪族：１つまたは複数の水素原子、例えば１～１０個の水素原子が、独立に、ハロゲン原子、例えばフルオロ、ブロモ、クロロ、またはヨードで置き換えられている、脂肪族基。
【００５１】
ハロアルキル：１つまたは複数の水素原子、例えば１～１０個の水素原子が、独立に、ハロゲン原子、例えばフルオロ、ブロモ、クロロ、またはヨードで置き換えられている、アルキル基。独立な実施形態では、ハロアルキルは、CX_3基（各Ｘは、独立に、フルオロ、ブロモ、クロロ、またはヨードから選択することができる）であってもよい。
【００５２】
ヘテロ脂肪族：以下に限定されないが、基における酸素、窒素、硫黄、ケイ素、ホウ素、セレン、亜リン酸、およびそれらの酸化形態から選択することができる少なくとも１個のヘテロ原子～２０個のヘテロ原子、例えば１～１５個のヘテロ原子、または１～５個のヘテロ原子を含む脂肪族基。アルコキシ、エーテル、アミノ、ジスルフィド、ペルオキシ、およびチオエーテル基は、ヘテロ脂肪族の例示的な（ただし非限定的な）例である。一部の実施形態では、例えばヘテロ脂肪族基が複素環式基である場合、フルオロフォアは、本明細書ではヘテロ脂肪族基と記載することもできる。
【００５３】
ヘテロアリール：以下に限定されないが、環における酸素、窒素、硫黄、ケイ素、ホウ素、セレン、亜リン酸、およびそれらの酸化形態から選択することができる少なくとも１個のヘテロ原子～６個のヘテロ原子、例えば１～４個のヘテロ原子を含むアリール基。このようなヘテロアリール基は、単一の環または複数の縮合環（縮合環は、結合点が、芳香族ヘテロアリール基の原子を介するという条件で、芳香族であっても芳香族でなくてもよく、かつ／またはヘテロ原子を含有していても含有していなくてもよい）を有することができる。ヘテロアリール基は、水素以外の１つまたは複数の基、例えば脂肪族、ヘテロ脂肪族、ハロ脂肪族、ハロ複素芳香族、芳香族、または有機官能基で置換されていてもよい。一部の実施形態では、フルオロフォアは、本明細書ではヘテロアリール基と記載することもできる。
【００５４】
ヘテロ原子：炭素または水素以外の原子、例えば（以下に限定されない）酸素、窒素、硫黄、ケイ素、ホウ素、セレン、または亜リン酸。特に開示される実施形態では、例えば原子価の制約により認められない場合、ヘテロ原子は、ハロゲン原子を含まない。
【００５５】
阻害：例えば、網膜症、例えば以下に限定されないがＬＣＡまたはＡＭＤなどの疾患のリスクがある対象において、疾患または状態の完全な発症を阻害すること。
【００５６】
眼内投与：薬剤を、例えば硝子体もしくは前房に送達することによって、または網膜下に、局所的に目に直接的に投与すること。間接的眼内送達（例えば、角膜を介する拡散による）は、目への直接投与ではない。
【００５７】
硝子体内投与：薬剤を硝子体腔に投与すること。硝子体腔は、その前縁として水晶体およびその懸垂系（チン小帯）を有し、周縁として網膜およびその被膜を有する、目の中核の体積の大部分を占める空間である。硝子体内投与は、注射、ポンプ注入、またはインプラントによって達成することができる。
【００５８】
レーバー先天黒内障（ＬＣＡ）：出生時または人生の初期段階（乳児期または幼児期）に出現し、主に網膜に影響を及ぼす、遺伝性の眼の希少疾患。その症状は、複数の遺伝子と関連するため、ばらつきがあり得る。しかし、眼振、羞明、遅鈍または瞳孔応答なし、

および重症の視覚喪失または失明によって特徴付けられる。一般的な遺伝様式は、常染色体劣性および常染色体優性である。

【００５９】

通常、目に入ってくる光の量に応答して伸縮する瞳孔が、光に対して正常に反応しない。その代わり、瞳孔は、正常状態よりもゆっくり伸縮するか、または光に対して全く応答できなくなる。加えて、目の前面の透明な被覆（角膜）が錐体形になり、異常に薄くなることがあり、これは円錐角膜として公知の状態である。

【００６０】

Ｆｒａｎｃｅｓｃｈｅｔｔｉの目－手指徴候（oculo-digital sign）と呼ばれる特異的挙動は、レーバー先天黒内障の特徴である。この徴候は、指関節または手指で目をつつく、押す、および擦ることからなる。

【００６１】

オプシン：網膜の光受容細胞に見出されるレチナール発色団（またはバリアント）により感光性にされたタンパク質群の一員。オプシンは、光伝達タンパク質である。哺乳動物のオプシンは、Ｇタンパク質受容体スーパーファミリーの７回膜貫通タンパク質である。脊椎動物および刺胞動物に見出される繊毛（ｃ）オプシンは、桿体および錐体などの繊毛構造に結合している。感桿型オプシンは、感桿分体と呼ばれる集光小器官に結合している。繊毛オプシン（またはｃオプシン）は、繊毛の光受容細胞に発現し、これには脊椎動物の視覚型オプシンおよび脳のオプシンが含まれる。これらのオプシンは、細胞膜を隔てて電荷の差が増大する（過分極）ことによって作用する環式ヌクレオチド依存性イオンチャネルを介して、光信号を神経インパルスに変換する。脊椎動物は、典型的に、最初の脊椎動物から遺伝した（したがって最初の脊椎動物よりも前に存在する）４種の錐体オプシン（長波感受性（ＬＷＳ）、短波感受性（ＳＷＳ）１、ＳＷＳ２、およびロドプシン様（Ｒｈ）２）、ならびに桿体オプシン、ロドプシン（Ｒｈ１）を有する。ヒトでは、ＲＨＯは、桿体細胞に発現するオプシンである。ヒト錐体細胞は、以下を発現する。

ａ）長波感受性（ＯＰＮ１ＬＷ）オプシン：電磁スペクトルの黄色－緑色領域における５６０ｎｍのλｍａｘ、「赤色オプシン」、「赤錐体色素（erythrolabe）」、「Ｌオプシン」または「ＬＷＳオプシン」とも呼ばれる。

ｂ）中波感受性（ＯＰＮ１ＭＷ）オプシン：電磁スペクトルの緑色領域における５３０ｎｍのλｍａｘ、「緑色オプシン」、「緑錐体色素（chlorolabe）」、「Ｍオプシン」または「ＭＷＳオプシン」とも呼ばれる。

ｃ）短波感受性（ＯＰＮ１ＳＷ）オプシン：電磁スペクトルの青色領域における４３０ｎｍのλｍａｘ、「青色オプシン」、「青錐体色素（cyanolabe）」、「Ｓオプシン」、「オプシン－Ｓ」または「ＳＷＳオプシン」とも呼ばれる。

【００６２】

有機官能基：脂肪族、ヘテロ脂肪族、芳香族、ハロ脂肪族、および／またはハロ複素芳香族基の任意の組合せによって提供され得るか、あるいは以下に限定されないが、アルデヒド、アロキシ、ハロゲン化アシル、ニトロ、シアノ、アジド、カルボキシル（またはカルボキシレート）、アミド、アシル、カーボネート、イミン、アゾ、カルバメート、ヒドロキシル、チオール、スルホニル（またはスルホネート）、オキシム、エステル、チオシアネート、チオアシル、チオカルボン酸、チオエステル、ジチオカルボン酸もしくはジチオカルボン酸エステル、ホスホネート、ホスフェート、シリルエーテル、スルフィニル、チアール、またはそれらの組合せから選択され得る官能基。

【００６３】

オキシム：－ＣＲ^{a}＝ＮＯＨ（Ｒ^{a}は、水素、脂肪族、ヘテロ脂肪族、ハロ脂肪族、ハロ複素芳香族、芳香族、または有機官能基である）。

【００６４】

ペルオキシ：－Ｏ－ＯＲ^{a}（Ｒ^{a}は、水素、脂肪族、ヘテロ脂肪族、ハロ脂肪族、ハロ複素芳香族、芳香族、または有機官能基である）。

【００６５】

薬学的に許容される賦形剤：化合物の製剤に含まれる、化合物以外の物質。本明細書で使用される場合、賦形剤は、医薬組成物の粒子内に組み込まれていてもよく、または医薬組成物の粒子と物理的に混合されていてもよい。賦形剤はまた、溶液、懸濁液、エマルションなどの形態であってもよい。賦形剤は、例えば、活性剤を希釈するため、および／または医薬組成物の特性を修正するために使用することができる。賦形剤には、抗接着剤、結合剤、コーティング、腸溶コーティング、崩壊剤、香味剤、甘味剤、着色剤、滑沢剤、流動促進剤、吸着剤、防腐剤、アジュバント、担体またはビヒクルが含まれていてもよいが、それらに限定されない。賦形剤は、デンプンおよび加工デンプン、セルロースおよびセルロース誘導体、糖類およびそれらの誘導体、例えば二糖類、多糖類および糖アルコール、タンパク質、合成ポリマー、架橋ポリマー、抗酸化剤、アミノ酸または防腐剤であり得る。例示的な賦形剤として、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、植物性ステアリン酸、スクロース、ラクトース、デンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、キシリトール、ソルビトール、マルチトール、ゼラチン、ポリビニルピロリドン（ＰＶＰ）、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）、トコフェリルポリエチレングリコール１０００コハク酸塩（ビタミンＥ　ＴＰＧＳ、またはＴＰＧＳとしても公知）、カルボキシメチルセルロース、ジパルミトイルホスファチジルコリン（ＤＰＰＣ）、ビタミンＡ、ビタミンＥ、ビタミンＣ、パルミチン酸レチニル、セレン、システイン、メチオニン、クエン酸、クエン酸ナトリウム、メチルパラベン、プロピルパラベン、糖、シリカ、タルク、炭酸マグネシウム、デンプングリコール酸ナトリウム、タートラジン、アスパルテーム、塩化ベンザルコニウム、ゴマ油、没食子酸プロピル、メタ重亜硫酸ナトリウムまたはラノリンが挙げられるが、それらに限定されない。独立な実施形態では、水は、薬学的に許容される賦形剤として企図されない。

【００６６】

薬学的に許容される塩：当業者に公知の通り、様々な有機および無機対イオンから誘導され、単なる例として、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アンモニウム、テトラアルキルアンモニウムなどが含まれ、分子が塩基性官能基を含有する場合には、有機または無機酸の塩、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、酒石酸塩、メシル酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、シュウ酸塩などが含まれる、本明細書に記載される化合物の薬学的に許容される塩。「薬学的に許容される酸付加塩」は、酸パートナーによって形成されると同時に、遊離塩基の生物学的効果を保持している、「薬学的に許容される塩」のサブセットである。特に、開示される化合物の実施形態は、以下に限定されないが、無機酸、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸など、ならびに有機酸、例えばギ酸、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、ケイ皮酸、マンデル酸、ベンゼンスルホン酸、イセチオン酸、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めた、薬学的に許容される様々な酸と塩を形成する。「薬学的に許容される塩基付加塩」は、無機塩基から誘導される「薬学的に許容される塩」、例えばナトリウム、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のサブセットである。例示的な塩は、アンモニウム、カリウム、ナトリウム、カルシウム、およびマグネシウム塩である。薬学的に許容される有機塩基から誘導される塩には、第一級、第二級および第三級アミン、自然に存在する置換アミンを含めた置換アミン、環式アミン、ならびに塩基性イオン交換樹脂、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、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、リシン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、プロカイン、ヒドラバミン、コリン、ベタイン、エチレンジアミン、グルコサミン、メチルグルカミン、テオブロミン、プリン、ピペラジン、ピペリジン、Ｎ－エチルピペリジン、ポリアミン樹脂の塩などが含まれるが、それらに限定されない。例示的な有機塩基は、イソプロピルアミン、ジエチルアミン、エタノールアミン、トリメチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、コリン、およびカフェインである。（例えば、参照により本明細書に

組み込まれるS. M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci., 1977; 66:1-19を参照されたい）。

【００６７】

ホスフェート：－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ^{a}）$_{2}$（各Ｒ^{a}は、独立に、水素、脂肪族、ヘテロ脂肪族、ハロ脂肪族、ハロ複素芳香族、芳香族もしくは有機官能基であり、または１つもしくは複数のＲ^{a}基は、存在せず、したがってホスフェート基は、対イオンＭ$^{+}$によって平衡状態になり得る少なくとも１つの負電荷を有し、各Ｍ$^{+}$は、独立に、アルカリイオン、例えばＫ$^{+}$、Ｎａ$^{+}$、Ｌｉ$^{+}$、アンモニウムイオン、例えば$^{+}$Ｎ（Ｒ^{b}）$_{4}$（Ｒ^{b}は、Ｈ、脂肪族、ヘテロ脂肪族、ハロ脂肪族、ハロ複素芳香族または芳香族である）、またはアルカリ土類イオン、例えば［Ｃａ$^{2+}$］$_{0.5}$、［Ｍｇ$^{2+}$］$_{0.5}$もしくは［Ｂａ$^{2+}$］$_{0.5}$であってもよい）。

【００６８】

ホスホネート：－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ^{a}）$_{2}$（各Ｒ^{a}は、独立に、水素、脂肪族、ヘテロ脂肪族、ハロ脂肪族、ハロ複素芳香族、芳香族もしくは有機官能基であり、または１つもしくは複数のＲ^{a}基は、存在せず、したがってホスフェート（phosphate）基は、対イオンＭ$^{+}$によって平衡状態になり得る少なくとも１つの負電荷を有し、各Ｍ$^{+}$は、独立に、アルカリイオン、例えばＫ$^{+}$、Ｎａ$^{+}$、Ｌｉ$^{+}$、アンモニウムイオン、例えば$^{+}$Ｎ（Ｒ^{b}）$_{4}$（Ｒ^{b}は、Ｈ、脂肪族、ヘテロ脂肪族、ハロ脂肪族、ハロ複素芳香族または芳香族である）、またはアルカリ土類イオン、例えば［Ｃａ$^{2+}$］$_{0.5}$、［Ｍｇ$^{2+}$］$_{0.5}$もしくは［Ｂａ$^{2+}$］$_{0.5}$であってもよい）。

【００６９】

光網膜症：太陽放射または他の明るい光、例えばレーザーまたはアーク溶接機への長時間曝露による網膜、例えば黄斑への損傷。この用語は、日光、レーザー、および溶接機の網膜症を含む。一部の実施形態では、光網膜症は、強烈な人工光または太陽光によって引き起こされる。光は、紫外線（ＵＶ－Ｂ、２９５～３２０ｎｍ；ＵＶ－Ａ、３２０～４００ｎｍ）または可視光線（４００～７００ｎｍ）であってもよい。光毒性損傷は、網膜色素上皮細胞、脈絡膜、および桿体外節で生じることがある。光網膜症は、長期間にわたる視力低下、および中心暗点または傍中心暗点をもたらす。眼底変化は、通常（常にではないが）、両側性である。

【００７０】

プロドラッグ：最も典型的には、例えば腸内加水分解または酵素的変換によってｉｎｖｉｖｏで変換されて、生物学的に活性な化合物、特に親化合物をもたらす、本明細書に開示される化合物の実施形態。プロドラッグ部分の一般的な例として、カルボン酸部分を担持する活性形態を有する化合物の、薬学的に許容されるエステルおよびアミド形態が挙げられるが、それらに限定されない。本開示の化合物の実施形態の薬学的に許容されるエステルの例として、ホスフェート基およびカルボン酸のエステル、例えば脂肪族エステル、特にアルキルエステル（例えばＣ$_{1～6}$アルキルエステル）が挙げられるが、それらに限定されない。他のプロドラッグ部分には、リン酸エステル、例えば－ＣＨ$_{2}$－Ｏ－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ^{a}）$_{2}$またはその塩（Ｒ^{a}は、水素または脂肪族（例えば、Ｃ$_{1～6}$アルキル）である）が含まれる。許容されるエステルには、シクロアルキルエステルおよびアリールアルキルエステル、例えばベンジルも含まれるが、それに限定されない。本開示の化合物の実施形態の薬学的に許容されるアミドの例として、第一級アミド、ならびに第二級および第三級アルキルアミド（例えば１～６個の間の炭素を有する）が挙げられるが、それらに限定されない。本開示による化合物の実施形態の、開示される例示的な実施形態のアミドおよびエステルは、従来の方法に従って調製することができる。プロドラッグの徹底的な議論は、T. Higuchi and V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol 14 of the A.C.S. Symposium Series、およびBioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987に提供されており、これらは共に参照により本明細書に組み込まれる。

【００７１】

網膜：光に対する光受容体（錐体および桿体）を含有する、光（光子）に感受性の目の部分。網膜の層は、ａ）内境界膜、ｂ）視神経線維層、ｃ）神経節細胞層、ｄ）内網状層、ｅ）内顆粒層、ｆ）外網状層、ｇ）外顆粒層、ｈ）外境界（limtans）膜、ｉ）桿体錐体層（光受容体の内節および外節）、およびｊ）網膜色素上皮を含む。野生型（非疾患状態の）成人ヒトでは、網膜全体は、直径約２２ｍｍの球のおよそ７２％である。網膜全体は、約７００万の錐体および７５００万～１．５億の桿体を含有する。桿体および錐体は、視覚サイクルを開始する光伝達タンパク質である感光性色素の使用により光を知覚し、したがって、桿体および錐体は、視覚（vison）を形成する光受容体である。感光性色素には、オプシンと呼ばれるタンパク質およびビタミンＡのバリアントであるレチナールと呼ばれる発色団が含まれる。桿体はロドプシンを含有し、一方錐体は、錐体オプシン、例えばＳオプシン、Ｍオプシンおよびオプシンを含有する。桿体および錐体は、網膜の出力細胞および神経節細胞において神経放電を誘発する連続的ニューロンを介して信号を伝達する。視覚信号は、視神経によって外側膝状体に伝えられ、そこから視覚信号が視覚野（後頭葉）に伝わり、視覚刺激として登録される。「桿体細胞」または「桿体」は、目の網膜の光受容細胞であるが、視覚光受容体の他方の種類の錐体細胞よりも強烈でない光において機能することができる。桿体は、網膜の外縁に集中しており、周辺視野で使用される。桿体は、錐体よりもわずかに長く細いが、同じ構造基盤を有する。オプシンまたは色素は、網膜色素上皮に隣接して外側に存在し、細胞のホメオスタシスを完成させる。この上皮の端部は、スタックされた多くのディスクを含有している。桿体は、視色素のための大きな領域を有しており、したがって実質的な光吸収効率を有する。桿体細胞は、錐体と同様に、シナプス終末、内節、および外節を有する。シナプス終末は、別のニューロン、例えば双極細胞とシナプスを形成する。内節および外節は、末節に一列に並んでいる結合繊毛によって結合している。内節は、小器官および細胞核を含有しており、一方、眼の後部に向かう桿体外節は、光を吸収する物質を含有している。光による感光色素の活性化は、桿体細胞を過分極させることによって信号を送り、桿体細胞がその神経伝達物質を送らないようにし、それが双極細胞につながり、次にその伝達物質を双極神経節シナプスで放出し、シナプスを興奮させる。「錐体細胞」または「錐体」は、色覚に関与する光受容体であり、相対的に明るい光で最も良好に機能する。錐体細胞は、中心窩に高密度に詰まっており、この中心窩は、桿体を含まない直径０．３ｍｍの領域であり、非常に細く高密度に詰まっている錐体（網膜末梢に向かって数が急速に減少する）を有する。ヒトの目には、約６００～７００万の錐体が存在し、黄斑に向かって最も集中している。錐体は、網膜の桿体細胞（微光レベルで視覚を支える）よりも光に対して感受性が低いが、色の知覚を可能にする。錐体はまた、刺激に対するそれらの応答時間が、桿体の応答時間よりも急速なので、画像のより微細な詳細およびより急速な変化を知覚することができる。ヒトでは、錐体は、普通、それぞれ異なる色素を有する３種類、すなわちＳ－錐体、Ｍ－錐体およびＬ－錐体のうちの１種である。したがって各錐体は、短波長、中波長および長波長光に対応する可視波長の光に対して感受性がある。３種類は、個体に応じて、それぞれ４２０～４４０ｎｍ、５３４～５４５ｎｍおよび５６４～５８０ｎｍに近いピーク波長を有する。

【００７２】

網膜色素上皮：哺乳動物においてｉｎ　ｖｉｖｏで存在する、下層の脈絡膜に結合している感覚神経網膜のすぐ外側にある六角形細胞の色素上皮層。これらの細胞は、色素顆粒が高密度に詰まっており、入射光から網膜を保護する。網膜色素上皮はまた、脈絡膜の血液媒介性物質に対する堅固なバリアであり続けながら、小分子、例えばアミノ酸、アスコルビン酸およびＤ－グルコースを供給することによって、網膜環境を維持する輸送制限因子として働く。

【００７３】

網膜色素変性（ＲＰ）：網膜の桿体光受容細胞の進行性変性に起因して重症の視覚機能障害を引き起こす、眼の遺伝性変性疾患。この形態の網膜ジストロフィーは、年齢とは独

立な初期症状を現す。網膜色素変性の初期の網膜変性症状は、夜間視力の低下（夜盲症）および中心～周辺視野の喪失によって特徴付けられる。微光視覚に関与し、網膜末梢に配向されている桿体光受容細胞は、この疾患の非症候性形態の間に最初に影響を受ける網膜プロセスである。視覚低下は、遠周辺視野において相対的に急速に進行し、最終的にはトンネル状視野が増大すると中心視野にまで及ぶ。視力および色覚は、中心視野の色覚、視力、および視界に関与する錐体光受容細胞において随伴する異常に起因して損なわれることがある。疾患症状の進行は、対称な様式で進行し、左目および右目の両方が類似の速度で症状を経験する。変異すると網膜色素変性の表現型を引き起こすことがある、複数の遺伝子が存在する。ＲＰの遺伝パターンは、常染色体優性、常染色体劣性、Ｘ連鎖性、および母方から（ミトコンドリアを通じて）獲得されたものとして特定されており、親世代に存在する特異的ＲＰ遺伝子突然変異に依存して決まる。

【００７４】

ロドプシン：視覚光伝達に関与する感光性Ｇタンパク質共役受容体タンパク質。ロドプシンは、桿体視覚オプシンとも呼ばれるタンパク質分子と、レチナールと呼ばれる共有結合により結合した補因子の、２種の成分からなる。桿体視覚オプシンは、タンパク質の７回膜貫通ドメインを使用して細胞膜の脂質二重層に包埋されている、感光性Ｇタンパク質共役受容体であるオプシンである。これらのドメインはポケットを形成しており、そのポケットに、光反応性発色団であるレチナールが細胞膜と水平に並んでおり、このタンパク質の７回膜貫通ドメインのリシン残基に連結している。数千ものロドプシン分子が、ホスト桿体細胞の各外節ディスクに見出される。レチナールは、食事性ベーターカロテン由来のビタミンＡから、網膜で生成される。光による１１－ｃｉｓ－レチナールからａｌｌ－ｔｒａｎｓ－レチナールへの異性化は、オプシンにおいて一連のコンフォメーション変化（「漂白」）を始動させ、最終的にはそれをメタロドプシンＩＩ（メタＩＩ）と呼ばれる形態にし、これが関連Ｇタンパク質であるトランスデューシンを活性化して、環状グアノシン一リン酸（ｃＧＭＰ）のセカンドメッセンジャーカスケードを誘発する。例示的なヒトロドプシンタンパク質配列は、参照により本明細書に組み込まれる、２０２０年６月１日に入手可能になったＧＥＮＢＡＮＫ（登録商標）受託番号ＮＰ＿０００５３０に開示されており、ヒトロドプシンをコードする例示的なｍＲＮＡは、参照により本明細書に組み込まれる、２０２０年６月１日に入手可能になったＧＥＮＢＡＮＫ（登録商標）受託番号ＮＭ＿０００５３９に開示されている。

【００７５】

桿体環状ＧＭＰホスホジエステラーゼ６β（ＰＤＥ６β）：ＰＤＥ６Ｂ遺伝子によってコードされるタンパク質複合体ＰＤＥ６のベータサブユニット。ＰＤＥ６は、視覚信号の伝達および増幅において非常に重要であり、このサブユニットの突然変異は、網膜色素変性または先天性停止性（statutory）夜盲などにおける網膜変性（degermation）の原因となる。例示的なヒトオルソログは、例えば、参照により本明細書に組み込まれる、２０２０年６月１日に入手可能になったＧＥＮＢＡＮＫ（登録商標）受託番号ＮＭ＿０００２８３（ｍＲＮＡ）およびＮＰ＿０００２７４（タンパク質）に開示されている。

【００７６】

シリルエーテル：－ＯＳｉＲ^{a}Ｒ^{b}（Ｒ^{a}およびＲ^{b}のそれぞれは、独立に、水素、脂肪族、ヘテロ脂肪族、ハロ脂肪族、ハロ複素芳香族、芳香族、または有機官能基から選択される）。

【００７７】

シュタルガルト病：最も一般的な単一遺伝子の遺伝性網膜疾患である若年性黄斑変性としても公知の疾患。シュタルガルト病は、通常、ＡＢＣＡ４遺伝子の突然変異によって引き起こされる常染色体劣性遺伝を有している。シュタルガルト病は、まれに、ＥＬＯＶＬ４またはＰＲＯＭ１遺伝子の欠陥に起因する常染色体優性遺伝を有している。シュタルガルト病は、小児期、青年期または成人期に始まり、進行性失明をもたらす黄斑変性によって特徴付けられる。

【００７８】

症状は、通常、小児期または青年期に生じるが、症状に関して年齢の上限はない。主な症状は、眼鏡では矯正不可能な視力喪失である。視覚喪失は、通常、読むまたは遠くの物を見るときの、微細な詳細を見る能力の喪失として現れる。症状は、典型的に、２０歳よりも前に発症し（発生の年齢中央値：約１７歳）、症状には見え方の波状歪み（ｗａｖｙ ｖｉｓｉｏｎ）、盲点、かすみ、奥行き知覚の喪失、まぶしさに対する感受性、色覚障害、および薄暗い光への順応障害（暗順応の遅延）が含まれる。周辺視野は、通常、緻密な中心（窩）視野ほどは影響を受けない。

【００７９】

対象：哺乳動物および他の動物、例えばヒト、ペット（例えば、イヌ、ネコ、ウサギなど）、役畜、および飼育動物。したがって、開示される方法は、ヒト治療および獣医学的適用の両方に適用できる。

【００８０】

スルフィニル：－Ｓ（Ｏ）Ｒ^{a}（Ｒ^{a}は、水素、脂肪族、ヘテロ脂肪族、ハロ脂肪族、ハロ複素芳香族、芳香族、または有機官能基から選択される）。

【００８１】

スルホニル：－ＳＯ$_{2}$Ｒ^{a}（Ｒ^{a}は、水素、脂肪族、ヘテロ脂肪族、ハロ脂肪族、ハロ複素芳香族、芳香族、または有機官能基から選択される）。

【００８２】

スルホンアミド：－ＳＯ$_{2}$ＮＲ^{a}Ｒ^{b}または－Ｎ（Ｒ^{a}）ＳＯ$_{2}$Ｒ^{b}（Ｒ^{a}およびＲ^{b}のそれぞれは、独立に、水素、脂肪族、ヘテロ脂肪族、ハロ脂肪族、ハロ複素芳香族、芳香族、または有機官能基から選択される）。

【００８３】

スルホネート：－ＳＯ$_{3}^{-}$（スルホネート基の負電荷は、対イオンＭ$^{+}$と平衡状態であり得、Ｍ$^{+}$は、アルカリイオン、例えばＫ$^{+}$、Ｎａ$^{+}$、Ｌｉ$^{+}$、アンモニウムイオン、例えば$^{+}$Ｎ（Ｒ^{b}）$_{4}$（Ｒ^{b}は、Ｈ、脂肪族、ヘテロ脂肪族、ハロ脂肪族、ハロ複素芳香族または芳香族である）、またはアルカリ土類イオン、例えば［Ｃａ$^{2+}$］$_{0.5}$、［Ｍｇ$^{2+}$］$_{0.5}$もしくは［Ｂａ$^{2+}$］$_{0.5}$であってもよい）。

【００８４】

治療有効量：特定の障害もしくは疾患を処置するか、あるいは疾患または障害、例えば網膜変性の症状の１つもしくは複数を緩和もしくは根絶するおよび／またはその発生を防止するのに十分な、化合物の量。「治療有効量」を構成する化合物の量は、化合物、病状およびその重症度、処置される対象の年齢などに応じて変わる。治療有効量は、当業者によって決定することができる。

【００８５】

チアール：－Ｃ（Ｓ）Ｈ。

【００８６】

チオアシル：－Ｃ（Ｓ）Ｒ^{a}（Ｒ^{a}は、水素、脂肪族、ヘテロ脂肪族、ハロ脂肪族、ハロ複素芳香族、芳香族、または有機官能基から選択される）。

【００８７】

チオカルボン酸：－Ｃ（Ｏ）ＳＨ、または－Ｃ（Ｓ）ＯＨ。

【００８８】

チオシアネート：－Ｓ－ＣＮまたは－Ｎ＝Ｃ＝Ｓ。

【００８９】

チオエステル：－Ｃ（Ｏ）ＳＲ^{a}または－Ｃ（Ｓ）ＯＲ^{a}（Ｒ^{a}は、水素、脂肪族、ヘテロ脂肪族、ハロ脂肪族、ハロ複素芳香族、芳香族、または有機官能基から選択される）。

【００９０】

チオエーテル：－Ｓ－脂肪族または－Ｓ－芳香族、例えば－Ｓ－アルキル、－Ｓ－アルケニル、－Ｓ－アルキニル、－Ｓ－アリールもしくは－Ｓ－ヘテロアリール、または－脂肪族－Ｓ－脂肪族、－脂肪族－Ｓ－芳香族、－芳香族－Ｓ－脂肪族もしくは－芳香族－Ｓ

－芳香族。

【００９１】

処置する、処置、および治療：任意の客観的または主観的パラメーター、例えば回復、寛解、症状を軽減させることもしくは状態を対象がより耐えられるものにすること、変性もしくは減退の速度を緩徐すること、変性の最終点における衰弱を少なくすること、対象の身体もしくは精神の幸福を改善すること、または視覚を改善することを含めた、傷害、病理または状態の減弱または緩和の任意の成功または成功の兆候。処置は、身体検査、神経学的検査、または精神医学的評価の結果を含めた客観的または主観的パラメーターによってアセスメントされ得る。疾患または病理学的状態に言及する「緩和」という用語は、処置の任意の観察可能な有益な効果を指す。有益な効果は、例えば、感受性のある対象における疾患の臨床症状の発生遅延、疾患の一部もしくはすべての臨床症状の重症度の低減、より緩慢な疾患進行、対象の全体的健康もしくは幸福の改善、または特定の疾患に特異的な当技術分野で周知の他のパラメーター、例えば視覚の改善によって証明することができる。「予防的」処置は、病理を発症するリスクを低減する目的で、疾患の徴候を示していないか、またはごく初期の徴候を示している対象に投与される処置である。

【００９２】

本明細書で使用される場合、「疾患」および「状態」という用語は、交換可能に使用することができ、または特定の病弊もしくは状態が、公知の原因物質を有していないと思われ（したがって、まだ病因が決定されていない）、したがって、まだ疾患としては認識されていないが、単に望ましくない状態もしくは症候群として認識されている（程度の差はあれ、症状の特異的な組が臨床医によって特定されている）という点で、異なっていてもよい。

【００９３】

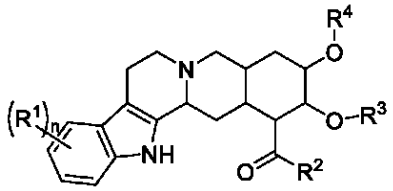
ＩＩ．導入

本明細書では、対象の網膜変性を処置および／または防止するための化合物が開示される。一部の実施形態では、化合物は、光受容体の生存を維持することができる。例えば、一部の実施形態では、化合物は、ロドプシンの発現および極性を改善し、かつ／または錐体光受容体におけるＳオプシンの発現および極性化を増大させる。またさらなる実施形態では、化合物は、光受容体における繊毛タンパク質を増大させることができる。一部の実施形態では、化合物は、オートファジー阻害剤であり、オートファジー経路を低減することができ、したがって網膜変性疾患において、繊毛の生合成を改善し、光受容体の生存を維持する。網膜の繊毛関連疾患において、オートファジー経路は、繊毛欠陥（例えば、内節における外節タンパク質の誤った局在化）から生じるストレスによって活性化される。その後、タンパク質分解の加速に起因してｐ６２レベルが低下し、繊毛分解のドライバーである光受容体ＨＤＡＣ６におけるその相互作用パートナーの増大に至る（図１Ａ）。本開示の化合物の実施形態は、リソソームとのオートファゴソームの融合を阻害し、それによってｐ６２を増大させ、ＨＤＡＣ６の分解を修復する（図１Ｂ）。化合物の実施形態は、オートファジー経路の低減およびその後の繊毛生合成の改善により、網膜変性疾患、例えば（以下に限定されない）ＬＣＡまたは網膜色素変性において、光受容体の生存を維持することができる。

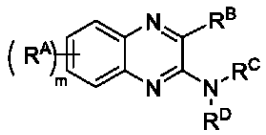
【００９４】

それを必要とする対象の網膜変性を処置するための方法の実施形態も開示される。一部の実施形態では、方法は、対象に、本明細書で提供される治療有効量の３－（ジブチルアミノ）－１－（１，３－ジクロロ－６－（トリフルオロメチル）フェナントレン－９－イル）プロパン－１－オールヒドロクロリド、または式Ｉ、ＩＩもしくはＩＩＩから選択される式に従う構造を有する化合物を投与するステップを含む。いくつかの非限定的な例では、対象は、網膜色素変性、ＬＣＡ、シュタルガルト黄斑ジストロフィー、錐体桿体ジストロフィー、全脈絡膜萎縮または加齢黄斑変性を有している。薬学的に許容されるその塩、プロドラッグ、溶媒和物、水和物、および／または互変異性体を含むさらなる化合物の実施形態が、その化合物を含む組成物の実施形態と共に、本明細書に記載される。

【００９５】
ＩＩＩ．化合物の実施形態
本開示の化合物の実施形態は、薬学的に許容されるその塩、プロドラッグ、溶媒和物、水和物、または互変異性体を含めて、以下に示される式Ｉ～ＩＩＩのいずれか１つに従う構造を有することができる。
【化７－１】

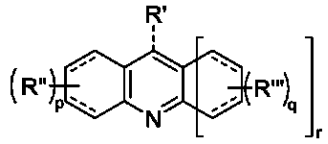


式 I



式 II

【化７－２】

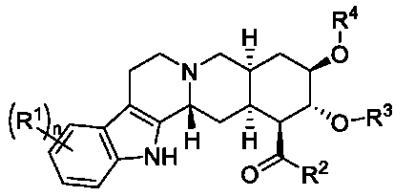


式 III

【００９６】
式Ｉに関して、以下の変数の列挙を適用することができる：
R^1は、存在する場合（例えば、ｎが０以外の整数である場合）、ヘテロ脂肪族であってもよく、
R^2は、OR^5またはNR^6R^7から選択することができ、R^5、R^6、およびR^7のそれぞれは、独立に、水素、脂肪族もしくは芳香族、または有機官能基から選択され、
R^3およびR^4のそれぞれは、独立に、脂肪族、芳香族、アシル、またはスルホニルから選択することができ、
ｎは、０～４から選択される整数であり得る。
【００９７】
式Ｉの実施形態では、ｎが０である場合、当業者は、そうでなければ任意のR^1基に結合するはずの炭素原子のいずれかの原子価を満たすために、水素原子が存在することを認識されよう。
【００９８】
式ＩＩに関して、以下の変数の列挙を適用することができる：
R^Aは、存在する場合（例えば、ｍが０以外の整数である場合）、ハロゲン、ヘテロ脂肪族、ハロ脂肪族、または有機官能基から選択することができ、
R^Bは、芳香族であってもよく、
R^CおよびR^Dのそれぞれは、独立に、水素、脂肪族、もしくはヘテロ脂肪族から選択することができ、またはR^CおよびR^Dは、それらが結合している窒素原子と一緒になって、複素環式（heterocylic）環系を形成することができ、
ｍは、０～４から選択される整数であり得る。
【００９９】
式ＩＩの実施形態では、ｍが０である場合、当業者は、そうでなければ任意のR^A基に結合するはずの炭素原子のいずれかの原子価を満たすために、水素原子が存在することを認識されよう。
【０１００】
式ＩＩＩに関して、以下の変数の列挙を適用することができる：
Ｒ’は、存在する場合（例えば、破線によって表される必要に応じた結合が存在する場合）、脂肪族、芳香族、ハロゲン、ヘテロ脂肪族、ハロ脂肪族、または有機官能基から選択

することができ、
各Ｒ’’は、存在する場合（例えば、ｐが０以外の整数である場合）、独立に、ハロゲン、ヘテロ脂肪族、またはアミノから選択することができ、
各Ｒ’’’は、存在する場合（例えば、ｑが０以外の整数であり、ｒが１である場合）、独立に、ハロゲン、ヘテロ脂肪族、またはアミノから選択することができ、
ｐは、０～４から選択される整数であり、
ｑは、０～４から選択される整数であり、
ｒは、０または１から選択される整数である。
【０１０１】
式ＩＩＩの実施形態では、ｐおよび／またはｑが０である場合、当業者は、そうでなければ任意のＲ’またはＲ’’基に結合するはずの炭素原子のいずれかの原子価を満たすために、水素原子が存在することを認識されよう。当業者はまた、ｒが０である場合には、縮合環がそうでなければ結合するはずの炭素原子のそれぞれの原子価が、水素原子によって満たされることをさらに認識されよう。また、当業者は、式ＩＩＩの破線によって表される必要に応じた結合のいずれも存在しない場合には、式の対応する炭素原子の原子価が、水素原子との結合によって満たされることを認識されよう。
【０１０２】
式Ｉ（および以下の任意の式ＩＡ～ＩＥを含む）の特定の実施形態では、以下の変数の列挙を適用することができる：
R^1は、アルコキシ、例えば－ＯＭｅ、－ＯＥｔ、－ＯＰｒ、－ＯｉＰｒ、－ＯｎＢｕ、－O_tＢｕなどであってもよく、
R^2は、－OR^5または－NR^6R^7であってもよく、R^5、R^6、およびR^7のそれぞれは、独立に、水素、アルキル（例えば、$C_{1\sim6}$アルキルまたは$C_{3\sim6}$シクロアルキル）、ヘテロアリール（例えば、$C_{3\sim6}$ヘテロアリール）、またはアリール（例えば、$C_{6\sim10}$アリール）から選択することができ、
R^3およびR^4のそれぞれは、独立に、アルキル（例えば、$C_{1\sim6}$アルキルまたは$C_{3\sim6}$シクロアルキル）；ヘテロアリール（例えば、$C_{3\sim10}$ヘテロアリール）；アリール（例えば、$C_{6\sim10}$アリール）；またはスルホニルもしくはアシルから選択される有機官能基から選択することができる。一部の実施形態では、スルホニル基は、式$-SO_2R^9$を有することができ、R^9は、脂肪族、アミン、または芳香族から選択することができる。一部の実施形態では、アシル基は、式－Ｃ（Ｏ）R^8を有することができ、R^8は、アルキル（例えば、$C_{1\sim10}$アルキル、$C_{1\sim10}$シクロアルキル、$C_{1\sim10}$アルケニル、または$C_{1\sim10}$シクロアルケニル）；ヘテロアリール（例えば、$C_{4\sim10}$ヘテロアリール）；ハロゲン、－CF_3、－ＣＮ、－ＯＨ、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{1\sim6}$アルコキシ、スルホニル、スルホンアミド（例えば、$C_{1\sim6}$アルキルスルホニルアミノ、例えば－$SO_2NHC_{1\sim6}$アルキル）、アミド（例えば、$C_{1\sim6}$アルキルアミノカルボニル、例えば－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$C_{1\sim6}$アルキル）から選択される１つまたは複数の置換基を含むヘテロアリール（例えば、$C_{4\sim10}$ヘテロアリール）；アリール（例えば、$C_{6\sim10}$アリール）；ハロゲン、－CF_3、－ＣＮ、－ＯＨ、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{1\sim6}$アルコキシ、スルホニル、スルホンアミド（例えば、$C_{1\sim6}$アルキルスルホニルアミノ、例えば－$SO_2NHC_{1\sim6}$アルキル）、アミド（例えば、$C_{1\sim6}$アルキルアミノカルボニル、例えば－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$C_{1\sim6}$アルキル）から選択される１つまたは複数の置換基を含むアリール（例えば、$C_{6\sim10}$アリール）から選択することができ、
ｎは、０、１、２、３、または４である。
【０１０３】
式Ｉの一部の実施形態では、化合物は、薬学的に許容されるその塩、プロドラッグ、溶媒和物、水和物、または互変異性体を含めて、以下の式ＩＡに示される立体化学を有することができる。

【化８】

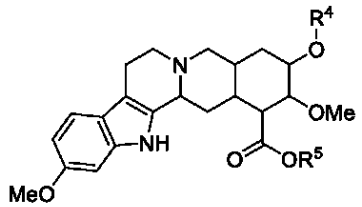


式 IA

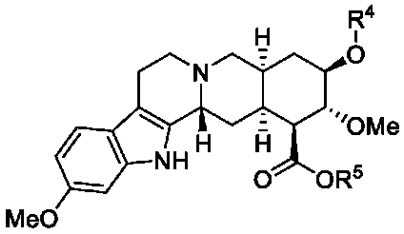
【０１０４】

一部の実施形態では、式Ｉおよび／またはＩＡの化合物の実施形態は、薬学的に許容されるその塩、プロドラッグ、溶媒和物、水和物、または互変異性体を含めて、以下の式ＩＢ、ＩＣ、ＩＤ、またはＩＥに従う構造をさらに有することができる。

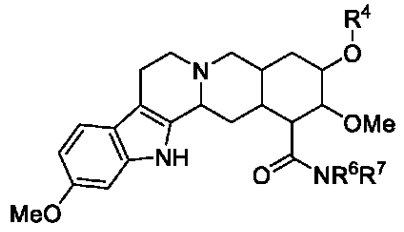
【化９】



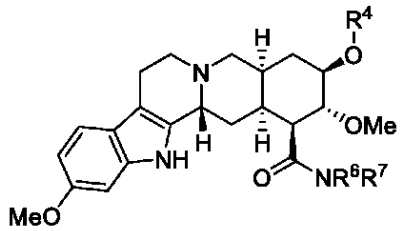
式 IB



式 IC



式 ID

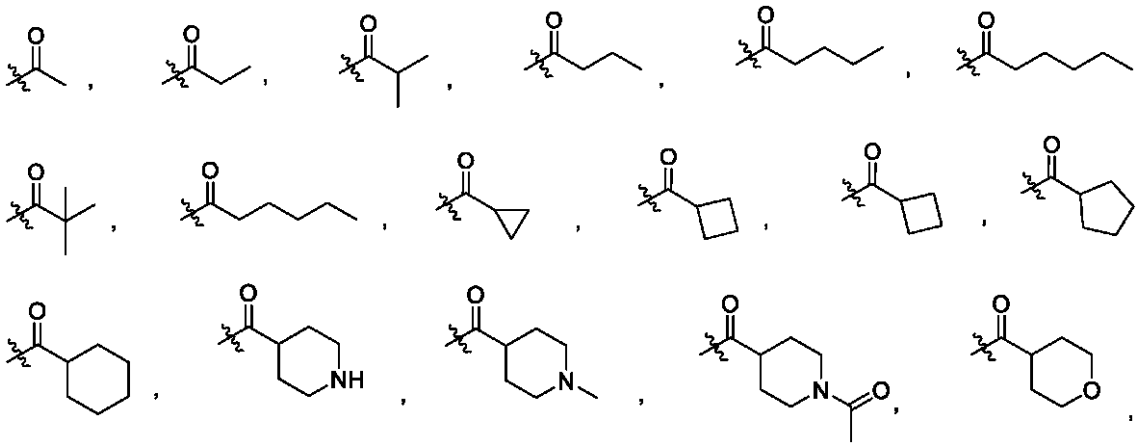


式 IE

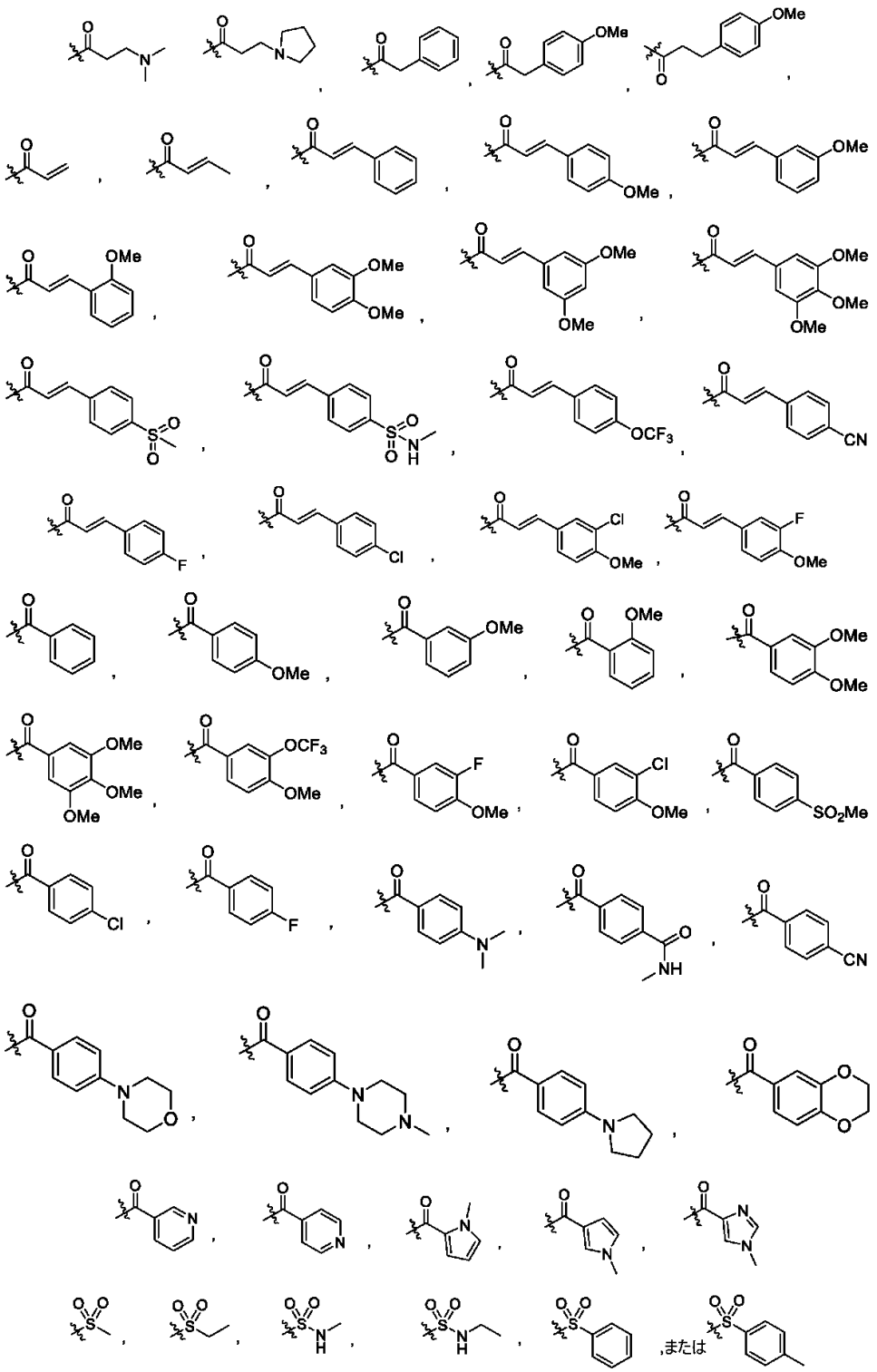
【０１０５】

式ＩまたはＩＡ～ＩＥのいずれかの一部のさらなる実施形態では、Ｒ^{4}は、以下の基のいずれかから選択することができる。

【化１０－１】



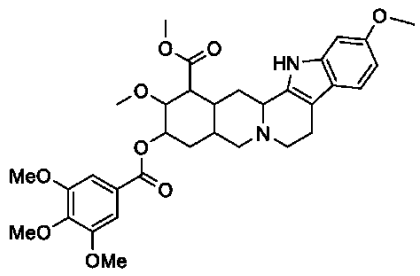
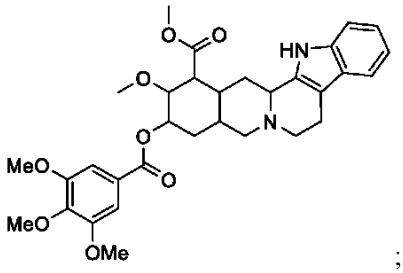
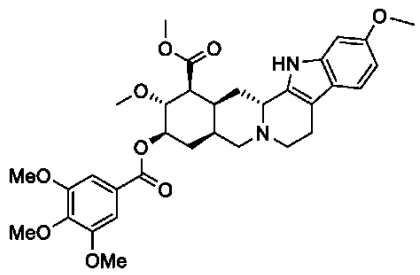
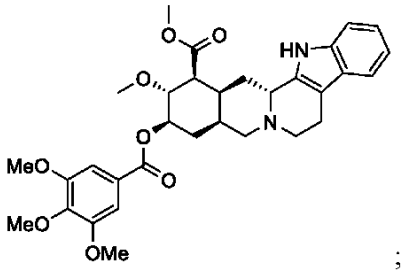
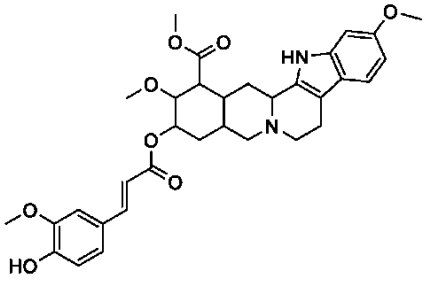
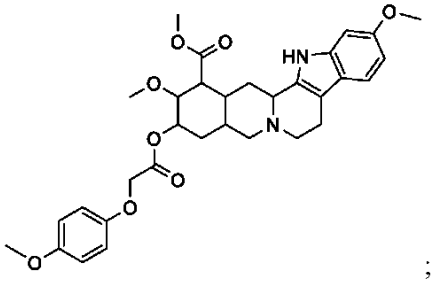
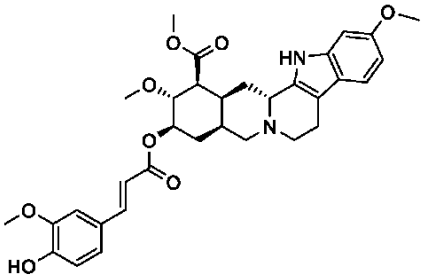
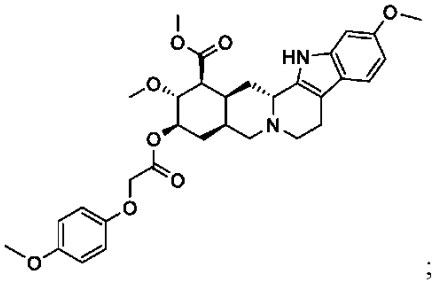
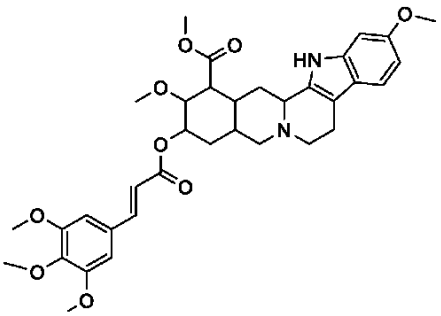
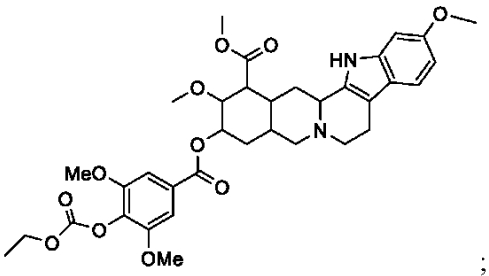
【化１０－２】



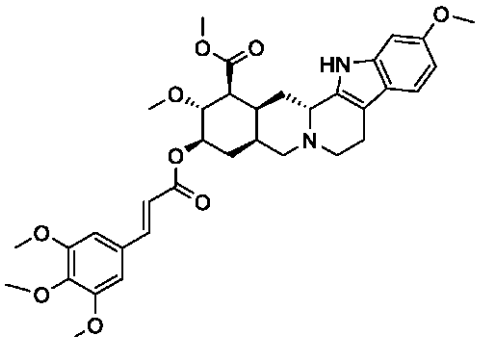
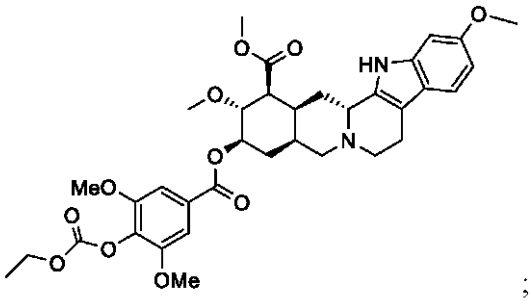
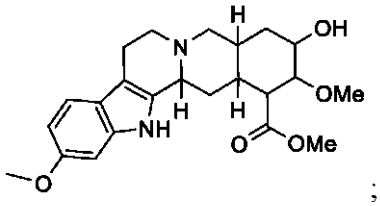
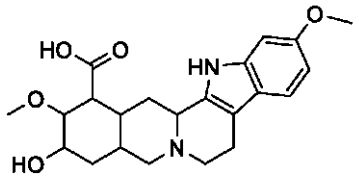
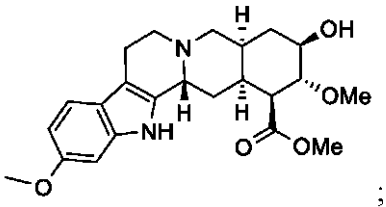
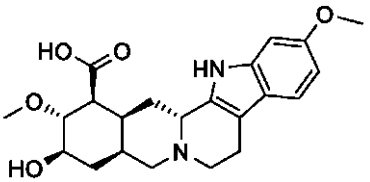
【０１０６】

代表的な実施形態では、R^1およびR^2は、共に－ＯＭｅであり、R^3はメチルであり、R^4は、先に示される基のいずれかから選択される。特定の実施形態では、式Ｉの化合物は、任意の薬学的に許容されるその塩、プロドラッグ、溶媒和物、水和物、または互変異性体を含めて、以下のいずれかから選択される。

【化１１－１】


;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

【化１１－２】


;

;

;


;または


【０１０７】

一部の実施形態では、化合物は、薬学的に許容されるその塩、プロドラッグ、溶媒和物、水和物、または互変異性体を含めて、以下のいずれかから選択することができる：

メチル（１Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４ａＳ，１３ｂＲ，１４ａＳ）－２，１１－ジメトキシ－３－（（３，４，５－トリメトキシベンゾイル）オキシ）－１，２，３，４，４ａ，５，７，８，１３，１３ｂ，１４，１４ａ－ドデカヒドロインドロ［２’，３’：３，４］ピリド［１，２－ｂ］イソキノリン－１－カルボキシレート（本明細書では「レセルピン」または「ＮＣＧＣ００９１２５０」とも呼ばれる）；

メチル（１Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４ａＳ，１３ｂＲ，１４ａＳ）－２－メトキシ－３－（（３，４，５－トリメトキシベンゾイル）オキシ）－１，２，３，４，４ａ，５，７，８，１３，１３ｂ，１４，１４ａ－ドデカヒドロインドロ［２’，３’：３，４］ピリド［１，２－ｂ］イソキノリン－１－カルボキシレート；

メチル（１Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４ａＳ，１３ｂＲ，１４ａＳ）－３－（（（Ｅ）－３－（４－ヒドロキシ－３－メトキシフェニル）アクリロイル）オキシ）－２，１１－ジメトキシ－１，２，３，４，４ａ，５，７，８，１３，１３ｂ，１４，１４ａ－ドデカヒドロインドロ［２’，３’：３，４］ピリド［１，２－ｂ］イソキノリン－１－カルボキシレート（本明細書では「レシメトール」または「ＮＣＧＣ００２５３６０４」とも呼ばれる）；

メチル（１Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４ａＳ，１３ｂＲ，１４ａＳ）－２，１１－ジメトキシ－３－（２－（４－メトキシフェノキシ）アセトキシ）－１，２，３，４，４ａ，５，７，８，１３，１３ｂ，１４，１４ａ－ドデカヒドロインドロ［２’，３’：３，４］ピリド［１，２－ｂ］イソキノリン－１－カルボキシレート；

メチル（１Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４ａＳ，１３ｂＲ，１４ａＳ）－２，１１－ジメトキシ－３－（（（Ｅ）－３－（３，４，５－トリメトキシフェニル）アクリロイル）オキシ）－１，２，３，４，４ａ，５，７，８，１３，１３ｂ，１４，１４ａ－ドデカヒドロインドロ［２’，３’：３，４］ピリド［１，２－ｂ］イソキノリン－１－カルボキシレート；

メチル（１Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４ａＳ，１３ｂＲ，１４ａＳ）－３－（（４－（（エトキシカルボニル）オキシ）－３，５－ジメトキシベンゾイル）オキシ）－２，１１－ジメト

キシ－１，２，３，４，４ａ，５，７，８，１３，１３ｂ，１４，１４ａ－ドデカヒドロインドロ［２’，３’：３，４］ピリド［１，２－ｂ］イソキノリン－１－カルボキシレート；
メチル（１Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４ａＳ，１３ｂＲ，１４ａＳ）－３－ヒドロキシ－２，１１－ジメトキシ－１，２，３，４，４ａ，５，７，８，１３，１３ｂ，１４，１４ａ－ドデカヒドロインドロ［２’，３’：３，４］ピリド［１，２－ｂ］イソキノリン－１－カルボキシレート；
（１Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４ａＳ，１３ｂＲ，１４ａＳ）－３－ヒドロキシ－２，１１－ジメトキシ－１，２，３，４，４ａ，５，７，８，１３，１３ｂ，１４，１４ａ－ドデカヒドロインドロ［２’，３’：３，４］ピリド［１，２－ｂ］イソキノリン－１－カルボン酸；
メチル２，１１－ジメトキシ－３－（（３，４，５－トリメトキシベンゾイル）オキシ）－１，２，３，４，４ａ，５，７，８，１３，１３ｂ，１４，１４ａ－ドデカヒドロインドロ［２’，３’：３，４］ピリド［１，２－ｂ］イソキノリン－１－カルボキシレート；
メチル２－メトキシ－３－（（３，４，５－トリメトキシベンゾイル）オキシ）－１，２，３，４，４ａ，５，７，８，１３，１３ｂ，１４，１４ａ－ドデカヒドロインドロ［２’，３’：３，４］ピリド［１，２－ｂ］イソキノリン－１－カルボキシレート；
メチル（Ｅ）－３－（（３－（４－ヒドロキシ－３－メトキシフェニル）アクリロイル）オキシ）－２，１１－ジメトキシ－１，２，３，４，４ａ，５，７，８，１３，１３ｂ，１４，１４ａ－ドデカヒドロインドロ［２’，３’：３，４］ピリド［１，２－ｂ］イソキノリン－１－カルボキシレート；
メチル２，１１－ジメトキシ－３－（２－（４－メトキシフェノキシ）アセトキシ）－１，２，３，４，４ａ，５，７，８，１３，１３ｂ，１４，１４ａ－ドデカヒドロインドロ［２’，３’：３，４］ピリド［１，２－ｂ］イソキノリン－１－カルボキシレート；
メチル（Ｅ）－２，１１－ジメトキシ－３－（（３－（３，４，５－トリメトキシフェニル）アクリロイル）オキシ）－１，２，３，４，４ａ，５，７，８，１３，１３ｂ，１４，１４ａ－ドデカヒドロインドロ［２’，３’：３，４］ピリド［１，２－ｂ］イソキノリン－１－カルボキシレート；
メチル３－（（４－（（エトキシカルボニル）オキシ）－３，５－ジメトキシベンゾイル）オキシ）－２，１１－ジメトキシ－１，２，３，４，４ａ，５，７，８，１３，１３ｂ，１４，１４ａ－ドデカヒドロインドロ［２’，３’：３，４］ピリド［１，２－ｂ］イソキノリン－１－カルボキシレート；
メチル３－ヒドロキシ－２，１１－ジメトキシ－１，２，３，４，４ａ，５，７，８，１３，１３ｂ，１４，１４ａ－ドデカヒドロインドロ［２’，３’：３，４］ピリド［１，２－ｂ］イソキノリン－１－カルボキシレート；または
３－ヒドロキシ－２，１１－ジメトキシ－１，２，３，４，４ａ，５，７，８，１３，１３ｂ，１４，１４ａ－ドデカヒドロインドロ［２’，３’：３，４］ピリド［１，２－ｂ］イソキノリン－１－カルボン酸。

【０１０８】

式ＩＩ（または以下の式ＩＩＡ）の特定の実施形態では、以下の変数の列挙を適用することができる：

各R^Aは、独立に、ハロゲン（例えば、Ｃｌ、Ｆ、Ｂｒ、またはＩ）、－ＯＭｅ、－ＣＮ、または－CF_3から選択することができ、

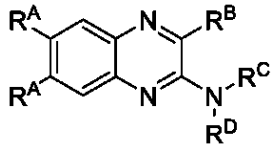
R^Bは、アリール（例えば、$C_{6\sim10}$アリール）；ハロゲン、－CF_3、－ＣＮ、－ＯＨ、アルキル（例えば、$C_{1\sim6}$アルキル）、アルコキシ（例えば、$C_{1\sim6}$アルコキシ）から選択される１つまたは複数の置換基を含むアリール（例えば、$C_{6\sim10}$アリール）；ヘテロアリール（例えば、$C_{4\sim10}$ヘテロアリール）；ハロゲン、－CF_3、－ＣＮ、－ＯＨ、アルキル（例えば、$C_{1\sim6}$アルキル）、アルコキシ（例えば、$C_{1\sim6}$アルコキシ）から選択される１つまたは複数の置換基を含むヘテロアリール（例えば、C_4

～１０ヘテロアリール）から選択することができ、
R^CおよびR^Dのそれぞれは、独立に、水素、アルキル（例えば、Ｃ１～１２アルキルまたはＣ３～８シクロアルキル）、アミノ（例えば、Ｃ１～１２アルキルアミノアルキル、例えばＮ，Ｎ－ジエチルアミノブタニル、またはＣ３～８シクロアルキルアミノアルキル）から選択することができ、またはR^CおよびR^Dは一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に、芳香族および非芳香族環系を含む４員、５員、６員、または７員の複素環式環系を形成することができ、
ｍは、０、１、２、３、または４である。

【０１０９】

一部の実施形態では、式ＩＩの化合物の実施形態はさらに、薬学的に許容されるその塩、プロドラッグ、溶媒和物、水和物、または互変異性体を含めて、式ＩＩＡに従う構造を有することができる。

【化１２】

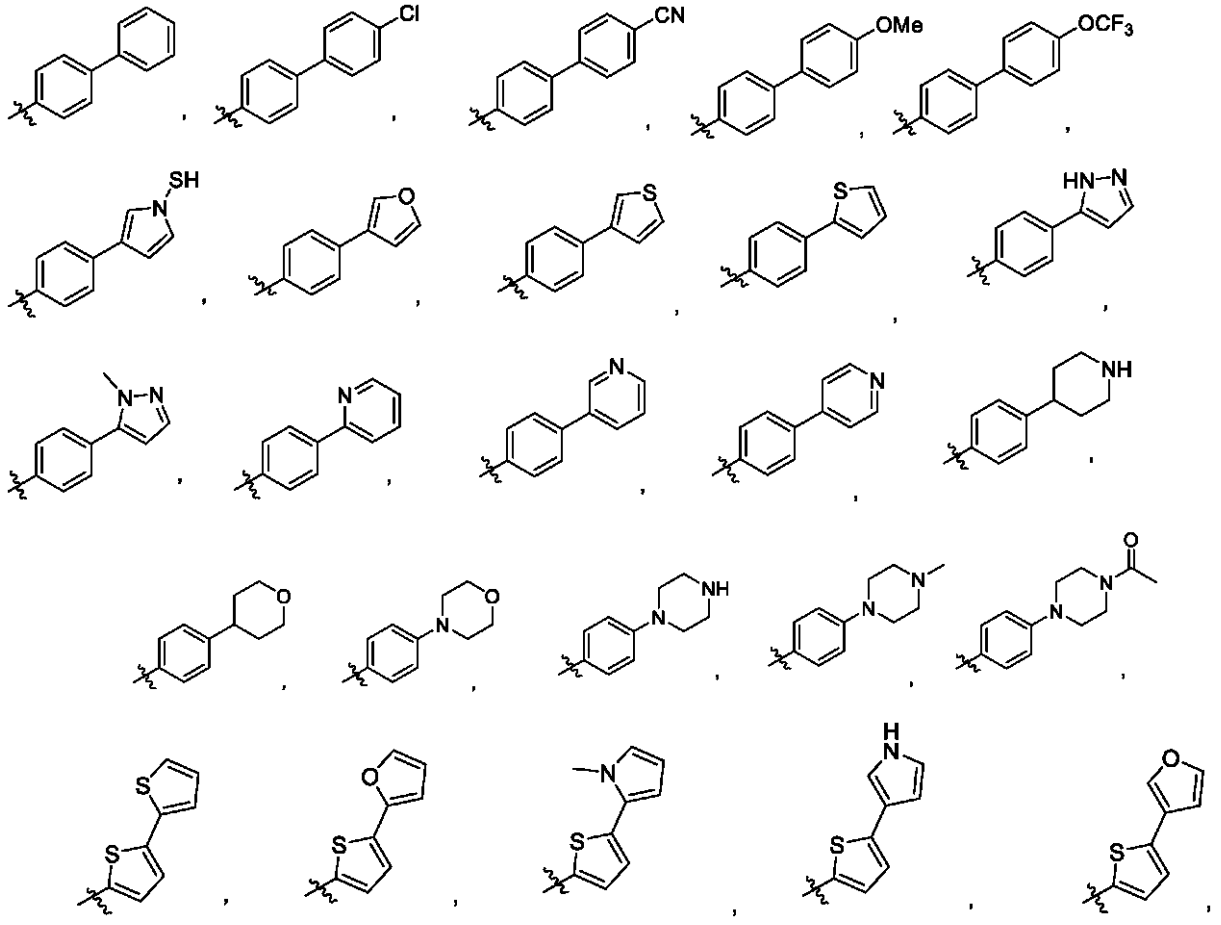


式 IIA

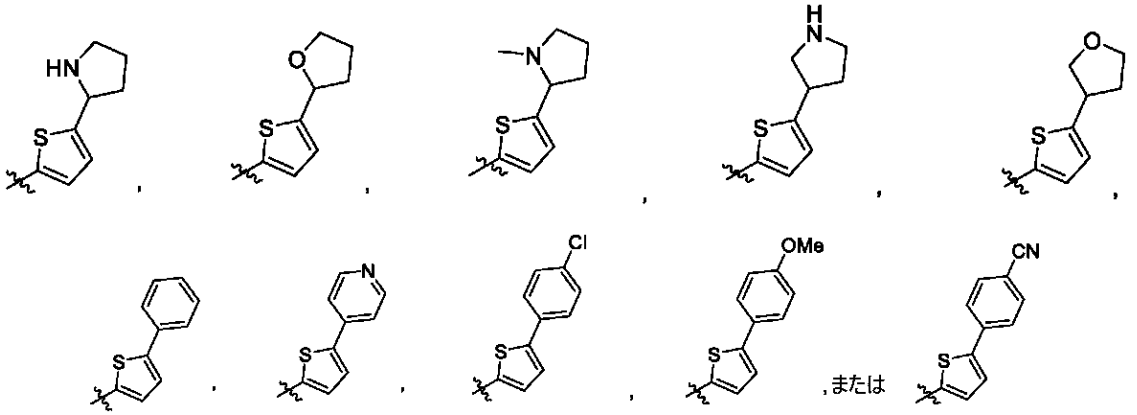
【０１１０】

式ＩＩまたはＩＩＡのいずれかの一部のさらなる実施形態では、R^Bは、以下の基のいずれかから選択することができる。

【化１３－１】



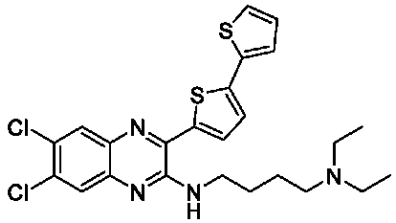
【化１３－２】



【０１１１】

代表的な実施形態では、ｍは２であり、各R^Aは、独立に、ハロゲン（例えば、Ｃｌ）であり、R^Bは存在しないか、またはビチオフェン基であり、R^CおよびR^Dの一方は水素であり、他方はＮ，Ｎ－ジエチルアミノブタニルである。特定の実施形態では、化合物は、

【化１４】



Ｎ１－（３－（［２，２’－ビチオフェン］－５－イル）－６，７－ジクロロキノキサリン－２－イル）－Ｎ４，Ｎ４－ジエチルブタン－１，４－ジアミン（本明細書では「ＮＣＧＣ００２６３１２８」とも呼ばれる）
または任意の薬学的に許容されるその塩、プロドラッグ、溶媒和物、水和物もしくは互変異性体である。

【０１１２】

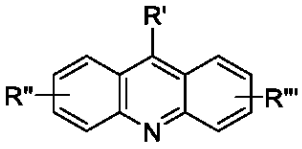
式ＩＩＩ（または式ＩＩＩＡ～ＩＩＩＤのいずれか１つ）の特定の実施形態では、以下の変数の列挙を適用することができる：
Ｒ’は、存在する場合、ハロ、－ＣＮ、－CF_3、－OCF_3、アルキル（例えば、$C_{1～12}$アルキル）、ヘテロアルキル（例えば、１つもしくは複数の窒素原子、１つもしくは複数の酸素原子、１つもしくは複数の硫黄原子、またはそれらの組合せを含み、その環式および非環式ヘテロアルキルを含めた$C_{1～12}$ヘテロアルキル）、アミノアリール（例えば、－$NR^{a'}$－アリール、またはハロゲン、－ＣＮ、－CF_3、－OCF_3、アミノ、ヘテロアルキル、アミドもしくはスルホンアミドから選択される１つもしくは複数の置換基を含む－$NR^{a'}$－アリール）から選択することができ、
Ｒ’’は、存在する場合、ハロゲン、アルコキシ、または－$NR^{a'}R^{b'}$から選択することができ、$R^{a'}$および$R^{b'}$のそれぞれは、独立に、アルキル（例えば、$C_{1～12}$アルキル）、ヘテロアルキル（例えば、$C_{1～12}$ヘテロアルキル）、ベンジル（例えば、－CH_2芳香族、またはアルコキシ、ハロゲンもしくはアミドから選択される１つもしくは複数の置換基を含む－CH_2芳香族）、アシル（例えば、－Ｃ（Ｏ）アルキル、－Ｃ（Ｏ）アルケニル、－Ｃ（Ｏ）ヘテロアルキル、－Ｃ（Ｏ）芳香族；アルキル、ハロゲン、－CF_3、－OCF_3、または－ＣＮから選択される１つまたは複数の置換基を含む－Ｃ（Ｏ）芳香族）、スルホニル（例えば、－SO_2R^a、ここでR^aは、水素、アルキル、芳香族；アルキル、アミド、またはアルコキシから選択される１つまたは複数の置換基を含む芳

香族から選択される）から選択され、
Ｒ’’’は、存在する場合、ハロゲン、アルコキシ、または－ＮＲ^{a}’Ｒ^{b}’から選択することができ、Ｒ^{a}’およびＲ^{b}’のそれぞれは、独立に、アルキル（例えば、Ｃ$_{1}$～$_{12}$アルキル）、ヘテロアルキル（例えば、Ｃ$_{1}$～$_{12}$ヘテロアルキル）、ベンジル（例えば、－ＣＨ$_{2}$芳香族、またはアルコキシ、ハロゲンもしくはアミドから選択される１つまたは複数の置換基を含む－ＣＨ$_{2}$芳香族）、アシル（例えば、－Ｃ（Ｏ）アルキル、－Ｃ（Ｏ）アルケニル、－Ｃ（Ｏ）ヘテロアルキル（heteralkyl）、－Ｃ（Ｏ）芳香族；アルキル、ハロゲン、－ＣＦ$_{3}$、－ＯＣＦ$_{3}$、または－ＣＮから選択される１つまたは複数の置換基を含む－Ｃ（Ｏ）芳香族）、スルホニル（例えば、－ＳＯ$_{2}$Ｒ^{a}、ここでＲ^{a}は、水素、アルキル、芳香族；アルキル、アミド、またはアルコキシから選択される１つまたは複数の置換基を含む芳香族から選択される）から選択され、
ｐおよびｑのそれぞれは、独立に、０、１、２、３、または４から選択される整数であり、
ｒは、０または１である。

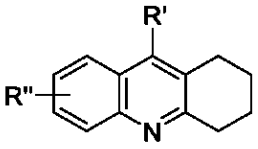
【０１１３】

一部のさらなる実施形態では、Ｒ’は存在し、Ｒ’’は存在し、Ｒ’’’は存在せず、ｒは０である。他の一部の実施形態では、Ｒ’、Ｒ’’、およびＲ’’’のそれぞれが存在し、Ｒ’’およびＲ’’’は同じである。さらに追加の一部の実施形態では、Ｒ’’およびＲ’’’のそれぞれが存在し、Ｒ’は存在しない。さらに追加の一部の実施形態では、Ｒ’は存在し、Ｒ’’またはＲ’’’はいずれも存在せず、このような一部の実施形態では、ｒは１であってもよく、生じた環は、飽和していてもよい。特定の実施形態では、Ｒ’’およびＲ’’’のそれぞれは、同じであっても異なっていてもよい。これらの選択肢の少なくともいくつかに示される例示的な式は、以下に示される。

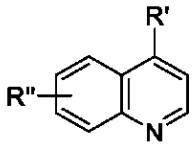
【化１５】



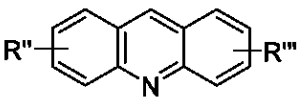
式 IIIA



式 IIIB



式 IIIC

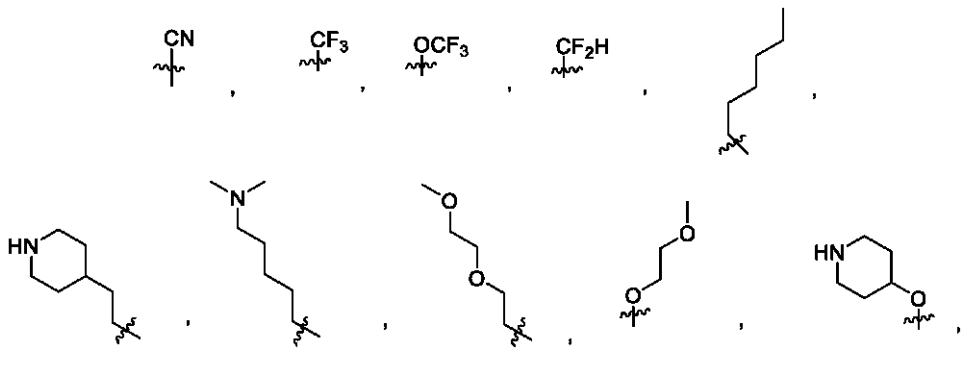


式 IIID

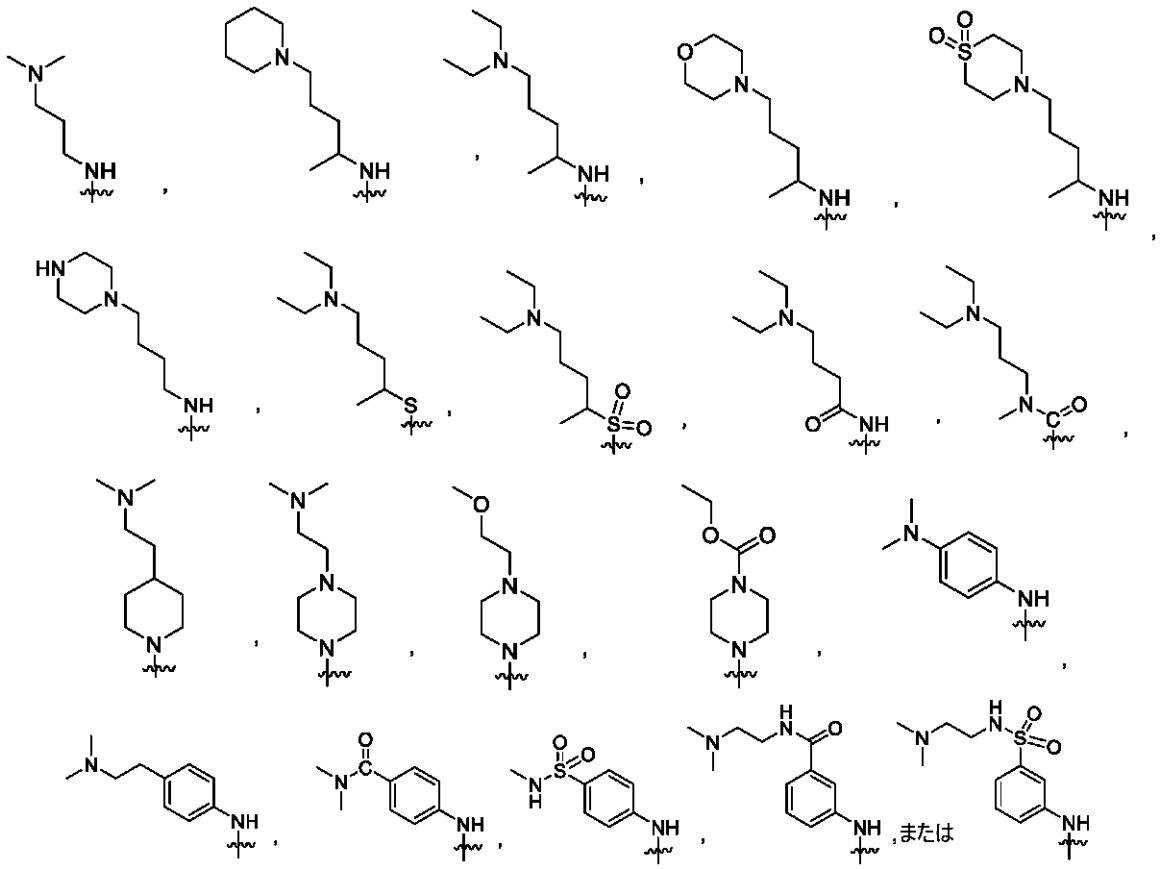
【０１１４】

式ＩＩＩＡ～ＩＩＩＤのいずれかの一部のさらなる実施形態では、Ｒ’は、以下の基のいずれかから選択することができる。

【化１６－１】



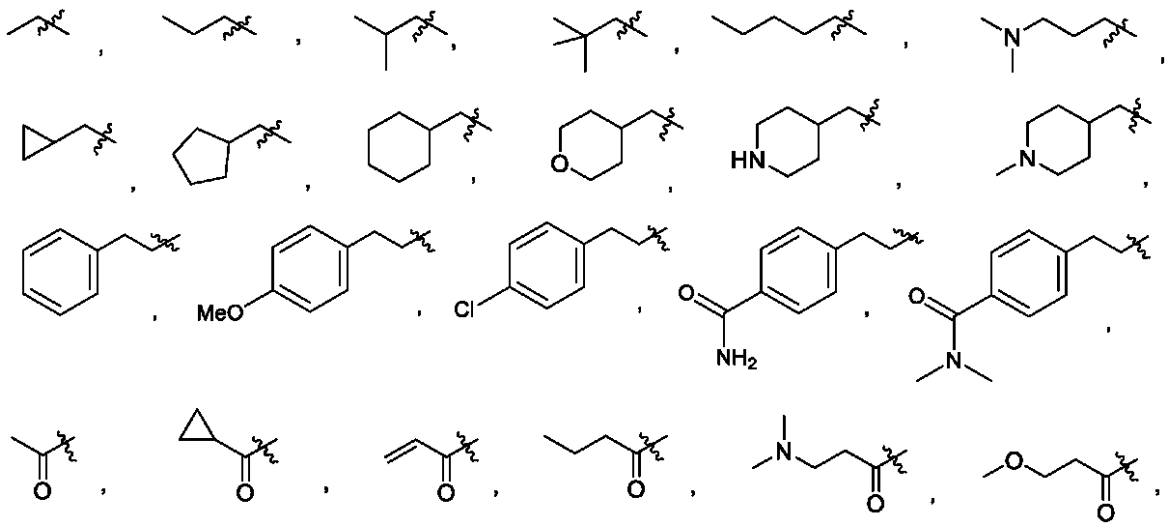
【化１６－２】



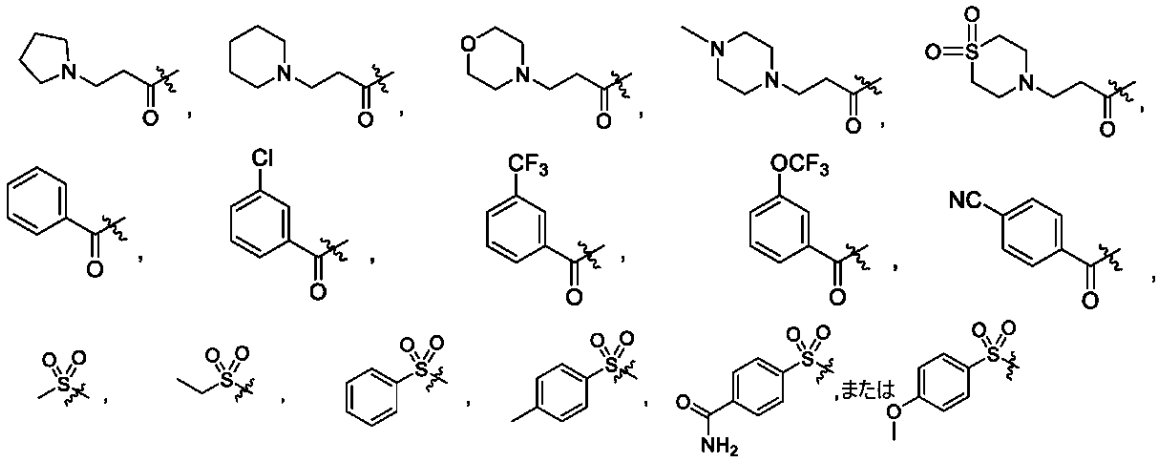
【０１１５】

Ｒ’’および／またはＲ’’’が－ＮＲ^{a}Ｒ^{b}’である実施形態では、Ｒ^{a}’および／またはＲ^{b}’のそれぞれは、以下の基のいずれかおよび水素から選択することができる。

【化１７－１】



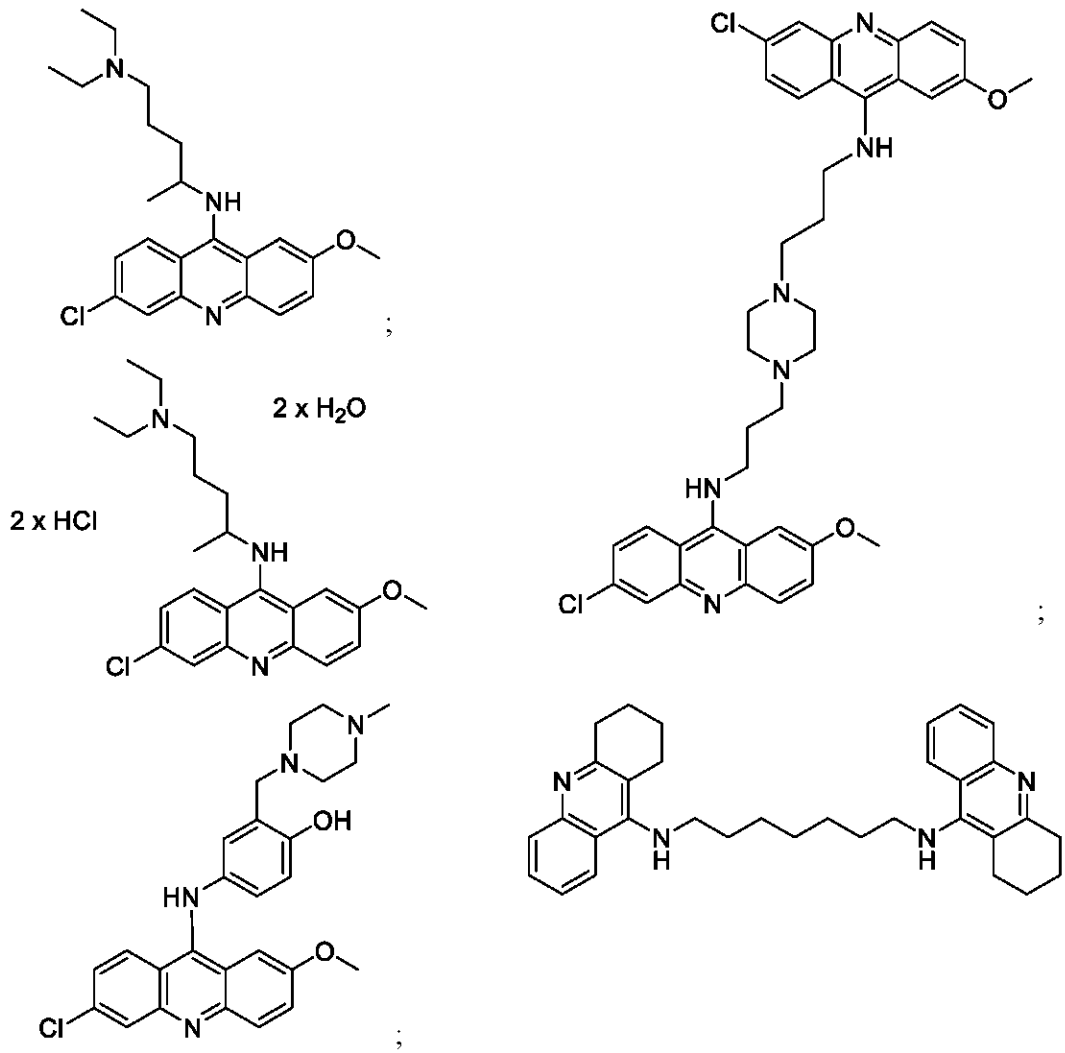
【化１７－２】



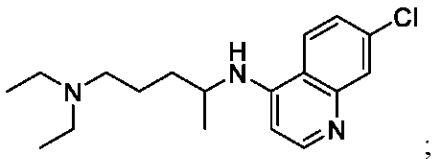
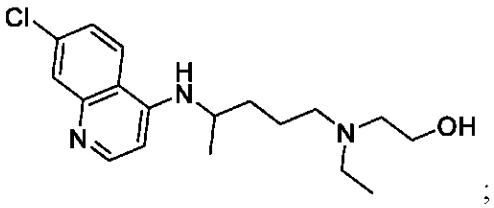
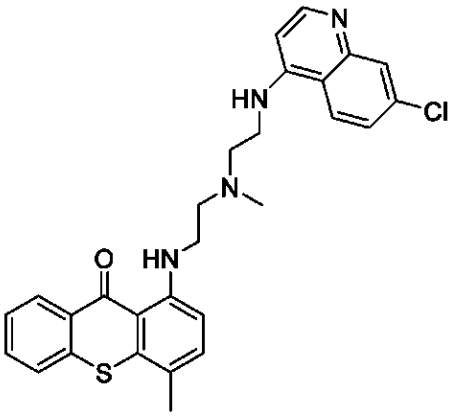
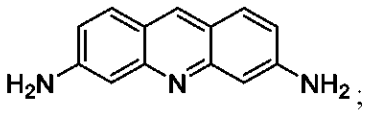
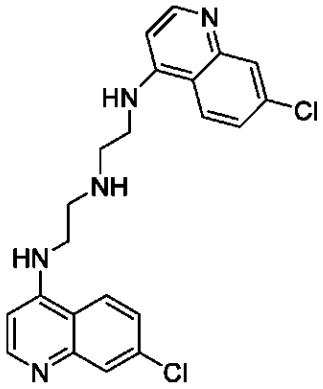
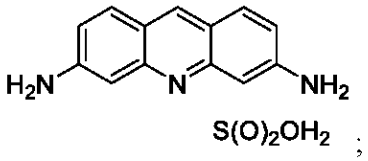
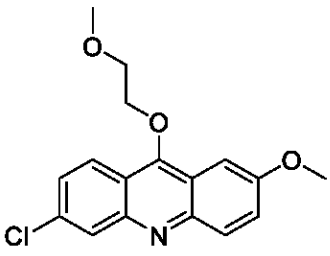
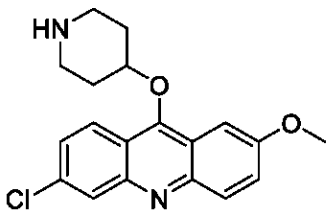
【０１１６】

代表的な実施形態では、Ｒ’はヘテロアルキルであり、Ｒ’’およびＲ’’’は存在し、それぞれＣｌおよびＯＭｅである。特定の実施形態では、式ＩＩＩの化合物は、任意の薬学的に許容されるその塩、プロドラッグ、溶媒和物、水和物、または互変異性体を含めて、以下から選択される。

【化１８－１】



【化１８－２】


;

;

;

;

;

;

;

.

【０１１７】

一部の実施形態では、化合物は、以下のいずれかから選択することができる：

Ｎ４－（６－クロロ－２－メトキシアクリジン－９－イル）－Ｎ１，Ｎ１－ジエチルペンタン－１，４－ジアミン；

Ｎ，Ｎ’－（ピペラジン－１，４－ジイルビス（プロパン－３，１－ジイル））ビス（６－クロロ－２－メトキシアクリジン－９－アミン）；

Ｎ４－（６－クロロ－２－メトキシアクリジン－９－イル）－Ｎ１，Ｎ１－ジエチルペンタン－１，４－ジアミンジヒドロクロリド二水和物（本明細書では「キナクリンジヒドロクロリド二水和物」または「ＮＣＧＣ００１５８７４」とも呼ばれる）；

Ｎ，Ｎ’－（ピペラジン－１，４－ジイルビス（プロパン－３，１－ジイル））ビス（６－クロロ－２－メトキシアクリジン－９－アミン）；

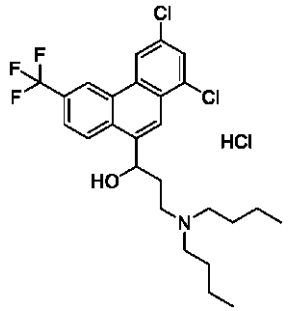
Ｎ１，Ｎ７－ビス（１，２，３，４－テトラヒドロアクリジン－９－イル）ヘプタン－１，７－ジアミン；

Ｎ４－（７－クロロキノリン－４－イル）－Ｎ１，Ｎ１－ジエチルペンタン－１，４－ジアミン（本明細書では「クロロキン」とも呼ばれる）；
２－（（４－（（７－クロロキノリン－４－イル）アミノ）ペンチル）（エチル）アミノ）エタン－１－オール（本明細書では「ヒドロキシクロロキン」とも呼ばれる）；
１－（（２－（（２－（（７－クロロキノリン－４－イル）アミノ）エチル）（メチル）アミノ）エチル）アミノ）－４－メチル－９Ｈ－チオキサンテン－９－オン（本明細書では「ＲＯＣ－３２５」とも呼ばれる）；
アクリジン－３，６－ジアミン；
アクリジン－３，６－ジアミンヘミサルフェート（本明細書では「プロフラビンヘミサルフェート」とも呼ばれる）；
６－クロロ－２－メトキシ－９－（２－メトキシエトキシ）アクリジン；
Ｎ１－（７－クロロキノリン－４－イル）－Ｎ２－（２－（（７－クロロキノリン－４－イル）アミノ）エチル）エタン－１，２－ジアミン（本明細書では「Ｌｙｓ０５」とも呼ばれる）；または
６－クロロ－２－メトキシ－９－（ピペリジン－４－イルオキシ）アクリジン。

【０１１８】

独立な実施形態では、化合物は、３－（ジブチルアミノ）－１－（１，３－ジクロロ－６－（トリフルオロメチル）フェナントレン－９－イル）プロパン－１－オールヒドロクロリド（または薬学的に許容されるその塩、プロドラッグ、溶媒和物、水和物もしくは互変異性体）であってもよく、構造

【化１９】

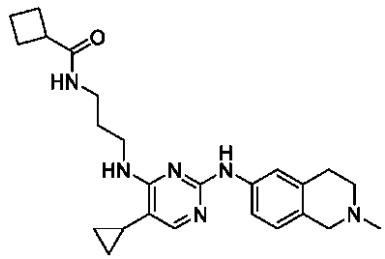


を有する。

【０１１９】

別の独立な実施形態では、化合物は、Ｎ－［３－［［５－シクロプロピル－２－［（２－メチル－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル）アミノ］ピリミジン－４－イル］アミノ］プロピル］シクロブタンカルボキサミド（または薬学的に許容されるその塩、プロドラッグ、溶媒和物、水和物もしくは互変異性体）であってもよく、構造

【化２０】



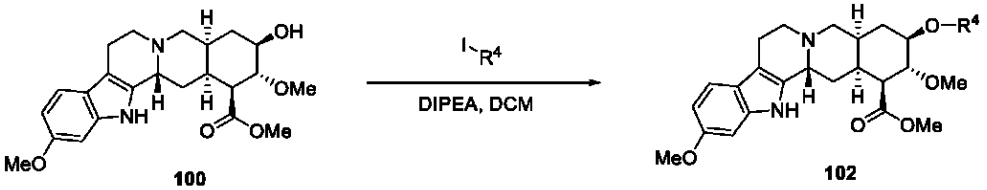
を有する。

【０１２０】

ＩＶ．化合物の実施形態を作製する方法

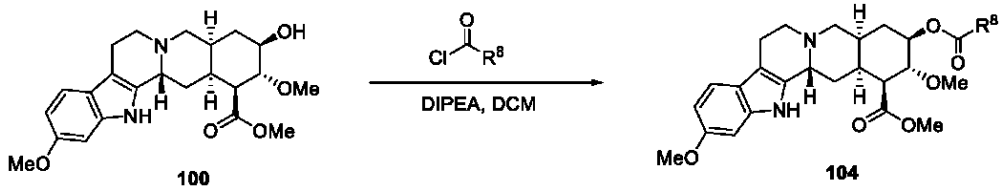
本開示の化合物の実施形態を作製するための方法の実施形態も記載される。例示的な方法の実施形態は、本開示の実施例に記載されている。

【０１２１】
一部の実施形態では、式Ｉに従う化合物を作製するための方法は、以下に記載される通り作製することができる。
【０１２２】
式Ｉの化合物を作製するための一部の実施形態では、メチル（１Ｓ，２Ｒ，３Ｒ，４ａＳ，１３ｂＲ，１４ａＳ）－３－ヒドロキシ－２，１１－ジメトキシ－１，２，３，４，４ａ，５，７，８，１３，１３ｂ，１４，１４ａ－ドデカヒドロインドロ［２’，３’：３，４］ピリド［１，２－ｂ］イソキノリン－１－カルボキシレートを、出発材料として使用することができる（以下のスキーム１の化合物１００）。特定の実施形態では、R^4基は、以下の方法の実施形態のいずれかを使用して、この出発化合物上に組み入れることができる。いずれかのこのような方法はさらに、式ＩおよびＩＡ～ＩＥのいずれかについて前述の通り、R^3基を提供するために使用することができる。
【０１２３】
一部の実施形態では、ある特定のR^4基を、１００とのハロゲン化アルキルの反応から、ウィリアムソンエーテル合成を使用してスキーム１に示される塩基条件下で組み入れ、それによって生成物１０２を提供することができる。さらなる実施形態を以下に提供し、代表的な方法は、実施例の節に記載される。
【化２１】

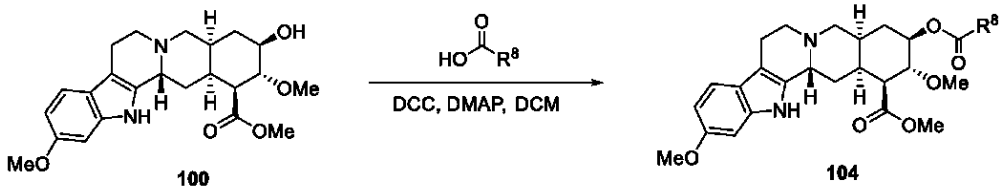


スキーム 1

【０１２４】
他の実施形態では、ある特定のR^4基を、スキーム１Ａおよび１Ｂにそれぞれ示される通り、対応するハロゲン化アシルまたはカルボン酸との１００の反応によって組み入れ、それによって生成物１０４を提供することができる。
【化２２】



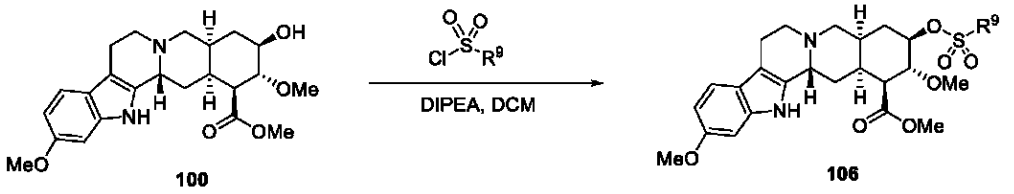
スキーム 1A



スキーム 1B

【０１２５】
さらなる他の実施形態では、ある特定のR^4基を、スキーム１Ｃに示される通り、対応する塩化スルホニルとの１００の反応によって組み入れ、それによって生成物１０６を提供することができる。

【化２３】

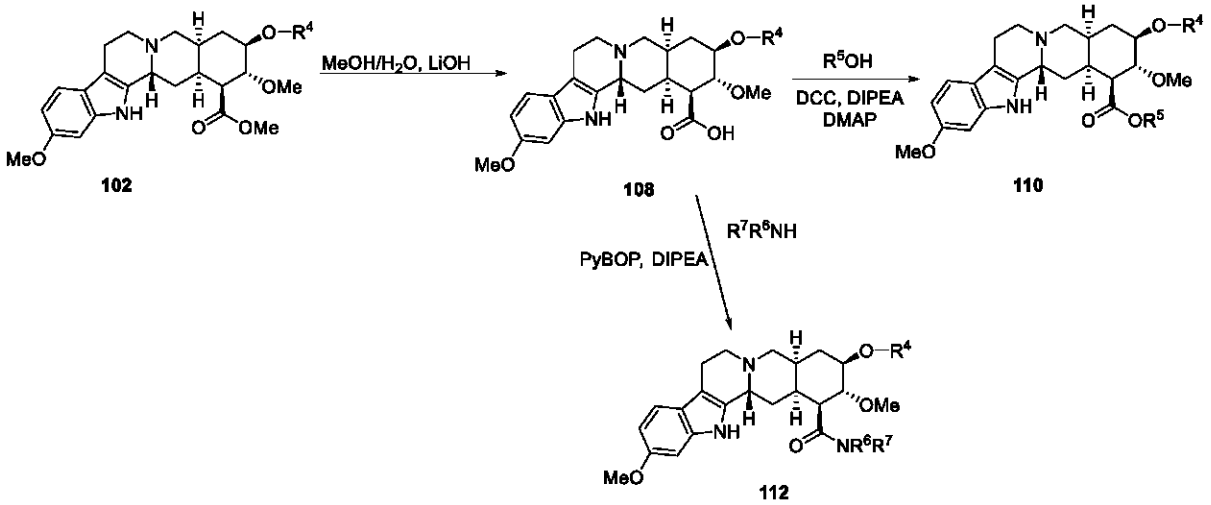


スキーム 1C

【０１２６】

一部の実施形態では、異なるＲ２基（スキーム１および１Ａ～１Ｃに示されるメチルエステル基とは異なる）を含む上述の式Ｉの化合物は、生成物１１０または１１２を提供するスキーム１Ｄに示される以下の方法の実施形態に従って作製することができる。

【化２４】

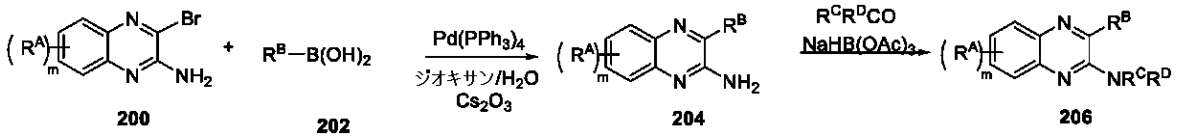


スキーム 1D

【０１２７】

また、式ＩＩ（および／または式ＩＩＡ）によって表される化合物を作製するための方法の実施形態が開示される。このような実施形態では、方法は、以下のスキーム２に示される出発材料２００を使用し、それを対応するパラジウムカップリング試薬２０２とカップリングさせ、それによってＲＢ基を提供するステップを含むことができる。スキーム２は、ボロン酸カップリングパートナー（２０２）を使用するパラジウムベースのカップリング反応を示しているが、スティルベースのカップリング（例えば、ＲＢＳｎ（Ｂｕ）４（ＲＢは、定義の節に記載されるＲＢ基から選択することができる）または根岸ベースのカップリング（例えば、ＲＢＺｎＸ’（ＲＢは、定義の節に記載されるＲＢ基から選択することができ、Ｘ’は、ハロゲン、トリフレート、エステルなどであってもよい）に適したものを含めた、他のカップリングパートナーを使用することもできる。さらなる実施形態は、以下に提供され、代表的な方法は、実施例の節に記載される。

【化２５】

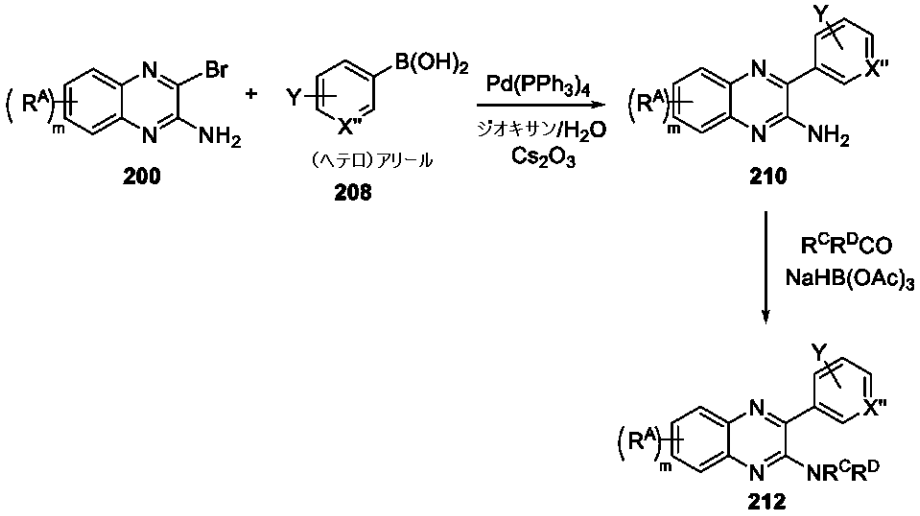


スキーム 2

【０１２８】

一部の実施形態では、方法は、スキーム２Ａに概説されるものなどのステップを含むことができ、ここで、Ｘ’’は、ＣＨまたはＮ（またはその酸化形態）であってもよく、Ｙは、芳香族（例えば、アリールまたはヘテロアリール）；ハロゲン、－ＣＮ、アルコキシ、－ＯＣＦ$_3$から選択される１つもしくは複数の置換基を含む芳香族（例えば、アリールまたはヘテロアリール）；または脂肪族（例えば、環式脂肪族）から選択することができる。

【化２６】

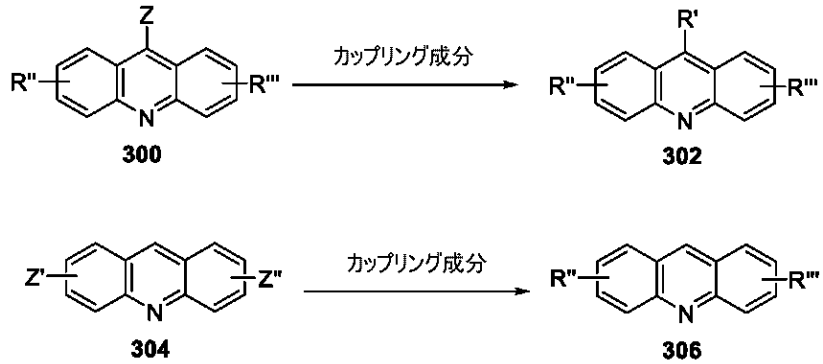


スキーム 2A

【０１２９】

また、式ＩＩＩ（および／または式ＩＩＩＡ～ＩＩＩＤ）によって表される化合物を作製するための方法の実施形態が開示される。このような実施形態では、方法は、前駆体化合物３００（Ｚは、ハロゲン、例えばクロロである）を、適切なカップリング条件下で適切なカップリング成分と反応させて、生成物３０２を提供するか、または前駆体化合物３０４（Ｚ’およびＺ’’のそれぞれは、独立に、アミン基またはヒドロキシ基であってもよい）を、適切なカップリング条件下で適切なカップリング成分と反応させて、生成物３０６を提供するステップを含むことができる。さらなる実施形態は、以下に提供され、代表的な方法は、実施例の節に記載される。

【化２７】

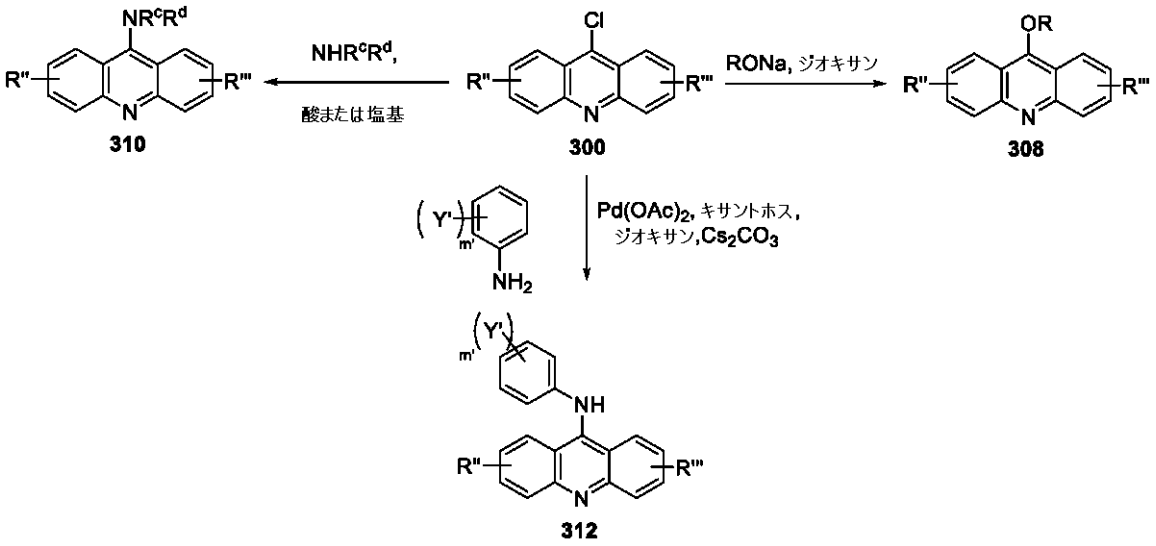


スキーム 3

【０１３０】

一部の実施形態では、方法は、スキーム３Ａに概説されるものなどのステップを含むことができ、ここで、ＲＯＮａ試薬のＲ基は、アルキルまたはヘテロアルキルであってもよく、各Ｙ’は、アミノ、ヘテロ脂肪族、アミド、またはスルホンアミドから選択することができ、ｍ’は、０～５から選択される整数である。

【化２８】



スキーム 3A

【０１３１】

一部の実施形態では、方法は、スキーム３Ｂに概説されるものなどのステップを含むことができ、このスキームは、出発材料３１４（出発材料は、任意のＲ$^{a'}$またはＲ$^{b'}$基に加えて、示されるアミン基のそれぞれに結合した少なくとも１個の水素原子を含む）を使用することを含み、その出発材料に、同じまたは異なるアシル基および／またはスルホニル基のうちの２つを、対応するアシルまたはスルホニルカップリング試薬（例えば、ハロゲン化アシルおよび／またはハロゲン化スルホニル）を使用してカップリングさせることができる。スキーム３Ｂを参照すると、生成物３１６の各アミンに結合しているＲ$^{a'}$またはＲ$^{b'}$基の少なくとも一方は、アシル基またはスルホニル基である。各ＮＲ$^{a'}$Ｒ$^{b'}$基が同じである生成物３１６の対称生成物を作製することができ、または各ＮＲ$^{a'}$Ｒ$^{b'}$基が異なっている生成物３１６の非対称生成物を作製することができる。

【化２９】

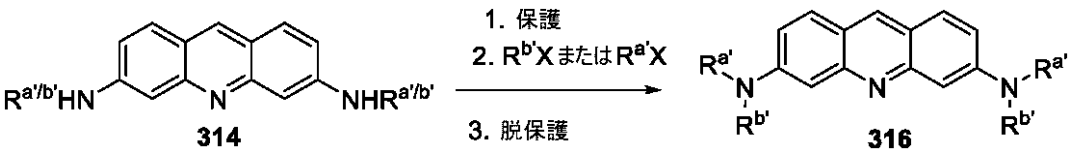


スキーム 3B

【０１３２】

さらに追加の一部の実施形態では、方法は、スキーム３Ｃに概説されるものなどのステップを含むことができ、ここで、出発材料３１４は、一連の保護、付加、および脱保護ステップを使用して生成物３１６に変換される。このような実施形態は、ある特定の例において、アミン窒素が少なくとも１個の脂肪族、ヘテロ脂肪族、ハロ脂肪族、または芳香族基に結合している化合物を提供するために使用することができる。

【化３０】



スキーム 3C

【０１３３】
Ｖ．使用方法
本明細書では、対象の網膜変性を処置および／または防止するための方法の実施形態が開示される。方法の実施形態は、網膜変性を有する対象、または網膜変性のリスクがある対象を選択するステップを含むことができる。一般に、本明細書に開示される治療有効量の化合物が投与される。一部の実施形態では、化合物は、３－（ジブチルアミノ）－１－（１，３－ジクロロ－６－（トリフルオロメチル）フェナントレン－９－イル）プロパン－１－オールヒドロクロリド、または３－（ジブチルアミノ）－１－（１，３－ジクロロ－６－（トリフルオロメチル）フェナントレン－９－イル）プロパン－１－オールの別の薬学的に許容される塩、プロドラッグ、溶媒和物、水和物、および／もしくは互変異性体であってもよい。さらなる実施形態では、化合物は、式Ｉ、ＩＩ、またはＩＩＩのうちの１つ、または任意の薬学的に許容されるその塩、プロドラッグ、溶媒和物、水和物もしくは互変異性体を含む、本明細書に開示される化合物のいずれかに従う構造を有することができる。この投与は、網膜変性を処置、阻害および／または防止するのに十分である。一部の実施形態では、対象は、進行中の光受容体変性を有する。さらなる実施形態では、方法は、対象の網膜変性を処置する。
【０１３４】
本明細書に開示される化合物の実施形態を使用することによって、目の様々な状態が処置または防止され得る。その状態には、網膜機能不全もしくは劣化、網膜傷害、および／または網膜色素上皮の喪失と一般に関連する網膜疾患または障害が含まれる。開示される方法は、網膜変性疾患、網膜（または網膜色素）上皮機能不全、網膜劣化、網膜（または網膜色素）上皮損傷を処置するために使用される。開示される方法はまた、網膜色素上皮の喪失を処置するために使用される。方法は、対象の目に化合物の実施形態（またはその組成物）を投与する、例えば局所投与するステップを含む。
【０１３５】
一部の実施形態では、網膜変性疾患は、シュタルガルト黄斑ジストロフィー、網膜色素変性、加齢黄斑変性、糖尿病性網膜症、レーバー先天黒内障（ＬＣＡ）、遅発性網膜変性、遺伝性黄斑もしくは後天性網膜変性、全脈絡膜萎縮、ベスト病、ソースビー眼底変性症、脳回転状萎縮、全脈絡膜萎縮、パターンジストロフィー、または錐体桿体ジストロフィーである。非限定的な特定の例では、対象は、網膜色素変性、ＬＣＡ、シュタルガルト黄斑ジストロフィー、錐体桿体ジストロフィー、全脈絡膜萎縮、または加齢黄斑変性を有する。
【０１３６】
一部の実施形態では、方法は、処置のための対象を選択するステップを含むことができる。一部の実施形態では、方法は、シュタルガルト黄斑ジストロフィー、網膜色素変性、加齢黄斑変性、糖尿病性網膜症、レーバー先天黒内障、遅発性網膜変性、遺伝性黄斑もしくは後天性網膜変性、全脈絡膜萎縮、ベスト病、ソースビー眼底変性症、脳回転状萎縮、全脈絡膜萎縮、パターンジストロフィー、または錐体桿体ジストロフィーを有する対象を選択するステップを含むことができる。非限定的な特定の例では、対象は、網膜色素変性、ＬＣＡ、シュタルガルト黄斑ジストロフィー、錐体桿体ジストロフィー、全脈絡膜萎縮または加齢黄斑変性を有する。したがって、方法は、網膜変性を有する対象、例えば、以下に限定されないが、網膜色素変性、ＬＣＡ、シュタルガルト黄斑ジストロフィー、錐体桿体ジストロフィー、全脈絡膜萎縮または加齢黄斑変性を有する対象を選択するステップを含むことができる。さらなる実施形態では、対象は、糖尿病性網膜症を有していることがある。方法は、糖尿病性網膜症を有する対象、または糖尿病性網膜症のリスクがある対象、例えば糖尿病対象を選択するステップを含むことができる。対象は、選択された後に、本明細書に開示される実施形態の、任意の薬学的に許容されるその塩、プロドラッグ、溶媒和物、水和物、または互変異性体を含む有効量の１種または複数の化合物を投与される。
【０１３７】

ある特定の実施形態では、本開示の方法の実施形態は、いかなる種類の網膜色素変性を処置するためにも使用することができる。一部の実施形態では、網膜色素変性は、ロドプシン遺伝子、ペリフェリン遺伝子、および／または桿体に発現した他の遺伝子の突然変異によって引き起こされる。網膜色素変性は、常染色体優性、常染色体劣性またはＸ連鎖性様式で遺伝した遺伝的状態の結果であってもよい。Ｘ連鎖性の網膜色素変性は、劣性、男性影響性（affecting males）、または優性であってもよく、したがって男性にも女性にも影響を及ぼす。網膜色素変性は、中心黄斑色素変化（標的黄斑症）と共に存在する桿体錐体網膜変性と関連していてもよい。網膜色素変性は、Ｘ連鎖性劣性網膜変性疾患である全脈絡膜萎縮であってもよい。一般に、網膜色素変性（ＲＰ）は、進行性の光受容細胞喪失によって特徴付けられる。

【０１３８】

さらなる実施形態では、本開示の方法は、加齢黄斑変性（ＡＭＤ）を防止または処置するために使用することができる。一部の実施形態では、対象は、萎縮型ＡＭＤ（「乾燥」ＡＭＤとも呼ばれる）を有しており、その対象は、網膜委縮に起因する中心視覚喪失を有している。他の実施形態では、対象は、滲出型ＡＭＤを有している。

【０１３９】

さらなる実施形態では、開示される方法は、ＬＣＡを有する対象を処置するために使用される。さらなる実施形態では、開示される方法は、ＣＥＰ２９０タンパク質に欠陥を有しており、したがって、繊毛タンパク質の輸送に欠陥を有していることがあるＬＣＡを処置するために使用される。

【０１４０】

さらなる他の実施形態では、対象は、シュタルガルト黄斑ジストロフィーを有している。さらなる実施形態では、対象は、錐体桿体ジストロフィーを有している。さらなる実施形態では、対象は、全脈絡膜萎縮を有している。

【０１４１】

診断は、眼底を検査し、および／または視野を評価する試験を利用することができる。これらには、網膜電図、蛍光血管造影（fluorangiography）、および視覚検査が含まれる。眼底検査は、網膜の状態を評価し、網膜表面上の特徴的な色素斑の存在について評価することを目的とする。視野の検査により、光刺激に対する網膜の様々な部分の感受性を評価することが可能になる。特定の光刺激に対して応答する網膜の電気的活動を記録し、２つの異なる種類の光受容体（例えば、錐体細胞および桿体細胞）の機能性を別個に評価することができる網膜電図（ＥＲＧ）を使用することができる。

【０１４２】

相乗的に作用する組合せを含めた、化合物の組合せを使用することができる。したがって、開示される方法のいずれにおいても、２種、３種、４種またはそれよりも多い種類の化合物を投与することができる。

【０１４３】

一部の実施形態では、化合物は、１０日間、１５日間、２０日間、２５日間、または３０日間、投与される。さらなる実施形態では、化合物は、少なくとも１カ月間、少なくとも２カ月間、少なくとも３カ月間、少なくとも４カ月間、少なくとも５カ月間、少なくとも６カ月間、少なくとも７カ月間、少なくとも８カ月間、少なくとも９カ月間、少なくとも１０カ月間、少なくとも１１カ月間または少なくとも１２カ月間、投与される。さらなる実施形態では、化合物は、６カ月間まで、または１年間まで、２年間まで、３年間まで、またはそれよりも長期間まで、投与することができる。いくつかの例では、化合物は、特定された期間の間、１日１回、２日に１回、３日に１回、または週１回、投与することができる。持続放出製剤、例えば化合物を放出する薬物デポー、または持続放出インプラントもしくはデバイスを使用することもできる。いくつかの例では、化合物は、１日１回投与される。

【０１４４】

全身投与方法には、経口および非経口経路が含まれる。非経口経路には、例えば、静脈

内、動脈内、筋肉内、皮内、皮下、鼻腔内および腹腔内経路が含まれる。全身投与される化合物は、以下に限定されないが硝子体内投与などのように、成分を目に標的化するように修正または製剤化され得る。他の実施形態では、化合物は、経口投与される。

【０１４５】

化合物の適切な経口製剤は、例えば、約１０ｍｇ／ｋｇ、約２０ｍｇ／ｋｇ、約３０ｍｇ／ｋｇまたは約４０ｍｇ／ｋｇの化合物を含有する錠剤またはカプセル剤、好ましくは錠剤である。一部の実施形態では、化合物は、１日当たり約２０ｍｇ／ｋｇ～約１６０ｍｇ／ｋｇ、例えば約２０ｍｇ／ｋｇ～約８０ｍｇ／ｋｇ、例えば、約２０ｍｇ／ｋｇ～約４０ｍｇ／ｋｇの範囲の用量で、単一用量または分割用量のいずれかとして投与することができる。非限定的な特定の例では、この用量は、１日１回投与される。

【０１４６】

他の実施形態では、化合物は、約１０ｍｇ／ｋｇ～約８０ｍｇ／ｋｇの用量で経口投与される。他の実施形態では、化合物は、約４０ｍｇ／ｋｇ～約８０ｍｇ／ｋｇの用量で経口投与される。いくつかの例では、化合物は、約４０ｍｇ／ｋｇ、約４５ｍｇ／ｋｇ、約５０ｍｇ／ｋｇ、約５５ｍｇ／ｋｇ、約６０ｍｇ／ｋｇ、約６５ｍｇ／ｋｇ、約７０ｍｇ／ｋｇ、約７５ｍｇ／ｋｇまたは約８０ｍｇ／ｋｇの用量で経口投与される。特定の非限定的な例では、この用量は、１日１回投与される。

【０１４７】

ヒトについてのさらなる実施形態では、化合物は、約０．８ｍｇ／ｋｇ～約６．５ｍｇ／ｋｇ（約１０ｍｇ／ｋｇ／日、成人ヒトにおける０．８１ｍｇ／ｋｇ／日の用量にほぼ等価）の用量で１日１回経口投与される。いくつかの非限定的な例では、化合物は、１ｋｇ当たり約３．２ｍｇ／ｋｇ～約６．５ｍｇの用量で１日１回経口投与される。適切な用量には、約０．８ｍｇ／ｋｇ、約０．９ｍｇ／ｋｇ、約１ｍｇ／ｋｇ、約１．１ｍｇ／ｋｇ、約１．２ｍｇ／ｋｇ、約１．３ｍｇ／ｋｇ、約１．４ｍｇ／ｋｇ、約１．５ｍｇ／ｋｇ、約１．６ｍｇ／ｋｇ、約１．７ｍｇ／ｋｇ、約１．８ｍｇ／ｋｇ、約１．９ｍｇ／ｋｇ、約２ｍｇ／ｋｇ、約２．１ｍｇ／ｋｇ、約２．２ｍｇ／ｋｇ、約２．３ｍｇ／ｋｇ、約２．４ｍｇ／ｋｇ、約２．５ｍｇ／ｋｇ、約２．６ｍｇ／ｋｇ、約２．７ｍｇ／ｋｇ、約２．８ｍｇ／ｋｇ、約２．９ｍｇ／ｋｇ、約３ｍｇ／ｋｇ、約３．１ｍｇ／ｋｇ、約３．２ｍｇ／ｋｇ、約３．３ｍｇ／ｋｇ、約３．４ｍｇ／ｋｇ、約３．５ｍｇ／ｋｇ、約３．６ｍｇ／ｋｇ、約３．７ｍｇ／ｋｇ、約３．８ｍｇ／ｋｇ、約３．９ｍｇ／ｋｇ、約４．０ｍｇ／ｋｇ、約４．１ｍｇ／ｋｇ、約４．２ｍｇ／ｋｇ、約４．３ｍｇ／ｋｇ、約４，４ｍｇ／ｋｇ、約４．５ｍｇ／ｋｇ、約４．６ｍｇ／ｋｇ、約４．７ｍｇ／ｋｇ、約４．８ｍｇ／ｋｇ、約４．９ｍｇ／ｋｇ、約５．０ｍｇ／ｋｇ、約５．１ｍｇ／ｋｇ、約５．２ｍｇ／ｋｇ、約５．３ｍｇ／ｋｇ、約５．４ｍｇ／ｋｇ、約５．５ｍｇ／ｋｇ、約５．６ｍｇ／ｋｇ、約５．７ｍｇ／ｋｇ、約５．８ｍｇ／ｋｇ、約４．９ｍｇ／ｋｇ、約６．０ｍｇ／ｋｇ、約６．１ｍｇ／ｋｇ、約６．２ｍｇ／ｋｇ、約６．３ｍｇ／ｋｇ、約６．４ｍｇ／ｋｇおよび約６．５ｍｇ／ｋｇが含まれるが、それらに限定されない。化合物は、固体または液体製剤を含めた任意の経口製剤で投与するために製剤化することができる。化合物は、１日１回投与することができる。

【０１４８】

非限定的な一例では、化合物は、最短で１カ月間、２カ月間、３カ月間、４カ月間、５カ月間、６カ月間、７カ月間、８カ月間、９カ月間、１０カ月間、１１カ月間または１２カ月間、約４０ｍｇ／ｋｇ～約８０ｍｇ／ｋｇの用量で１日１回経口投与される。他の非限定的な一例では、化合物は、最短で１カ月間、２カ月間　３カ月間、４カ月間、５カ月間、６カ月間、７カ月間、８カ月間、９カ月間、１０カ月間、１１カ月間または１２カ月間、約０．８ｍｇ／ｋｇ～約６．５ｍｇ／ｋｇの用量で１日１回経口投与される。さらなる実施形態では、化合物は、６カ月まで、または１年間まで、２年間まで、３年間まで、またはそれよりも長期間まで、約０．８ｍｇ／ｋｇ～約６．５ｍｇ／ｋｇの用量で１日１回経口投与することができる。いくつかの例では、化合物は、特定された期間の間、１日１回、２日に１回、３日に１回、または週１回、経口投与することができる。いくつかの

例では、化合物は、１日１回、経口投与される。いくつかの非限定的な例では、化合物は、少なくとも３カ月間、少なくとも４カ月間、少なくとも５カ月間、少なくとも６カ月間、少なくとも７カ月間、少なくとも８カ月間、少なくとも９カ月間、少なくとも１０カ月間、少なくとも１１カ月間または少なくとも１２カ月間、約４０ｍｇ／ｋｇ～約８０ｍｇ／ｋｇの用量で１日１回経口投与される。さらに非限定的な例では、化合物は、少なくとも３カ月間、少なくとも４カ月間、少なくとも５カ月間、少なくとも６カ月間、少なくとも７カ月間、少なくとも８カ月間、少なくとも９カ月間、少なくとも１０カ月間、少なくとも１１カ月間または少なくとも１２カ月間、約０．８ｍｇ／ｋｇ～約６．５ｍｇ／ｋｇの用量で１日１回経口投与される。

【０１４９】

化合物は、目に局所投与することができる。局所投与方法には、例えば、眼内、眼窩内、結膜下、テノン嚢下、網膜下または経強膜経路が含まれる。一実施形態では、局所（例えば、硝子体内）投与される場合、全身（例えば、静脈内）投与される場合と比較して著しく少量（全身アプローチと比較して）の成分により、効果が発揮され得る。一実施形態では、化合物は、例えば、網膜下注射によって網膜下に送達される。網膜下注射は、例えば、黄斑下注射によって黄斑に直接行われ得る。例示的な方法には、眼内注射（例えば、眼球後、網膜下、黄斑下、硝子体内および脈絡膜内（intrachoridal））、イオン導入、点眼薬、および眼内注入（例えば、硝子体内、テノン嚢下および結膜下）が含まれる。

【０１５０】

一実施形態では、本明細書に開示されるシステムは、硝子体内注射によって送達される。硝子体内注射は、網膜剥離のリスクが相対的に低い。目に薬剤を投与するための方法は、医療分野で公知であり、本明細書に記載される成分を投与するために使用することができる。

【０１５１】

投与は、単一投与、周期的ボーラス、または持続注入として提供され得る。一部の実施形態では、投与は、内部リザーバーから（例えば、眼内または外眼位置に配置されたインプラントから、例えば、関連部分が参照により本明細書に組み込まれる米国特許第５，４４３，５０５号および同５，７６６，２４２号を参照されたい）または外部リザーバーから（例えば、点滴用バッグから）行われる。成分は、目の内壁に固定された徐放薬物送達デバイスから、または脈絡膜への標的化された経強膜制御放出により、特定の期間にわたって連続的放出によって投与することができる（例えば、関連部分が参照により本明細書に組み込まれるＰＣＴ／ＵＳ００／００２０７、ＰＣＴ／ＵＳ０２／１４２７９、Ambati et al., Invest. Opthalmol. Vis. Sci. 41:1181-1185, 2000およびAmbati et al., Invest. Opthalmol. Vis. Sci. 41:1186-1191, 2000を参照されたい）。目の内側に成分を局所投与するのに適した様々なデバイスが、当技術分野で公知であり、本開示において使用するために選択することができる。例えば、関連部分が参照により本明細書に組み込まれる米国特許第６，２５１，０９０号、米国特許第６，２９９，８９５号、米国特許第６，４１６，７７７号、米国特許第６，４１３，５４０号、およびＰＣＴ出願ＰＣＴ／ＵＳ００／２８１８７を参照されたい。

【０１５２】

投薬処置は、先に特定された量を最終的に送達するための、単回投薬スケジュールまたは複数回投薬スケジュールであり得る。投薬は、間欠的であってもよい。さらに、対象は、必要な回数の用量を投与され得る。一部の実施形態では、対象は、状態の発生前に化合物を投与される。

【０１５３】

個々の用量は、典型的に、少なくとも対象に対して測定可能な効果をもたらすのに必要な量であり、主題の組成物またはその副生成物の吸収、分布、代謝、および排出（「ＡＤＭＥ」）についての薬物動態および薬理作用に基づいて、したがって対象における組成物の性質に基づいて決定され得る。これには、投与経路および投薬量の考慮が含まれ、それらは、局所および全身（例えば、経口）適用に合わせて調整され得る。有効投薬量および

／または投薬レジメンは、前臨床アッセイから、安全性および漸増および用量範囲治験、個々の臨床医と患者の関係、ならびにｉｎ　ｖｉｔｒｏおよびｉｎ　ｖｉｖｏアッセイから経験的に、容易に決定することができる。一般に、これらのアッセイは、網膜変性、または網膜変性に影響を及ぼす生物学的成分（サイトカイン、特異的炎症性細胞、ミクログリアなど）の発現を評価する。一部の実施形態では、用量は、（ｉ）ｉｎ　ｖｉｔｒｏでの２０μＭもしくは３０μＭの間欠的高用量、または（ｉｉ）ロドプシン染色および／もしくは繊毛軸糸発達の改善における化合物の有効性を決定するために使用されるＣＥＰ２９０－ＬＣＡのｉｎ　ｖｉｔｒｏアッセイで投与される場合には、ｉｎ　ｖｉｔｒｏでの１０μＭの持続的低用量に対応するｉｎ　ｖｉｖｏ用量であり得る。

【０１５４】

一部の実施形態では、主題の方法は、治療利益をもたらし、例えば、網膜変性の発症を防止し、網膜変性の進行を停止し、かつ／または網膜変性の進行を逆行させる。対象は、先に開示される通り、網膜変性のいかなる形態を有していてもよい。

【０１５５】

一部の実施形態では、方法は、治療利益が達成されたことを検出するステップを含む。治療有効性の尺度は、修飾される特定の疾患に適用することができ、本開示の利益を受ける、少なくとも当技術分野における通常の技術を有する技術者は、治療有効性を測定するために使用するのに適した検出方法を認識されよう。さらなる実施形態では、本明細書に開示される化合物の実施形態（任意の薬学的に許容されるその塩、プロドラッグ、溶媒和物、水和物、または互変異性体を含む）は、対照と比較して、網膜における光受容体の数を増大させることができる。さらなる他の実施形態では、本明細書に開示される化合物の実施形態（任意の薬学的に許容されるその塩、プロドラッグ、溶媒和物、水和物、または互変異性体を含む）を用いる処置は、網膜における光受容体の顆粒層の厚さを、経時的に維持することができる。さらなる実施形態では、本明細書に開示される化合物の実施形態（任意の薬学的に許容されるその塩、プロドラッグ、溶媒和物、水和物、または互変異性体を含む）は、対照と比較して、光伝達タンパク質、例えばオプシン、ロドプシン、および／または桿体環状ＧＭＰホスホジエステラーゼ６β（ＰＤＥ６β）の発現を増大させることができる。一部の実施形態では、本明細書に開示される化合物の実施形態（任意の薬学的に許容されるその塩、プロドラッグ、溶媒和物、水和物、または互変異性体を含む）は、対照と比較して、ロドプシンおよび／またはＳオプシンの発現を増大させることができる。さらなる実施形態では、本明細書に開示される化合物の実施形態（任意の薬学的に許容されるその塩、プロドラッグ、溶媒和物、水和物、または互変異性体を含む）は、対照と比較して、光伝達タンパク質、例えば光受容体（それに限定されない）を増大させることができる。またさらなる実施形態では、本明細書に開示される化合物の実施形態（任意の薬学的に許容されるその塩、プロドラッグ、溶媒和物、水和物、または互変異性体を含む）は、繊毛軸糸の生成および／もしくは伸長、繊毛生合成（例えば、繊毛ポケット形成）、ならびに／またはｐ６２発現を改善（例えば、増大）することができる。またさらなる実施形態では、本明細書に開示される化合物の実施形態（任意の薬学的に許容されるその塩、プロドラッグ、溶媒和物、水和物、または互変異性体を含む）は、リソソームとのオートファゴソームの融合を阻害し、それによって、ｐ６２発現を増大させ、ＨＤＡＣ６分解を修復することができる。適切な対照には、標準値、化合物で処置されていない対象の平均値、または処置前の対象の値が含まれる。適切な例示的な試験は、実施例に開示される。

【０１５６】

一部の実施形態では、治療有効性は、眼底撮影法またはＥＲＧ応答の評価によって観察することができる。方法は、主題の組成物の投与後の検査結果を、主題の組成物の投与前の検査結果と比較するステップを含むことができる。

【０１５７】

別の例として、進行性錐体機能不全の処置における治療有効性は、錐体機能不全の進行速度の低下として、錐体機能不全の進行の休止として、または錐体機能の改善として観察

され得、その効果は、例えば網膜電図検査（ＥＲＧ）および／もしくはｃＥＲＧ、色覚検査、機能的補償光学測定（functional adaptive optics）、ならびに／または視力検査によって、例えば、主題の組成物の投与後の検査結果を、主題の組成物の投与前の検査結果と比較し、錐体の生存率および／または機能の変化を検出することによって、観察され得る。一部の実施形態では、本明細書に開示される化合物の実施形態（任意の薬学的に許容されるその塩、プロドラッグ、溶媒和物、水和物、または互変異性体を含む）は、光受容体の喪失を先延ばしにし、光受容体の機能低下を低減し、かつ／または視覚機能喪失を低減する。

【０１５８】

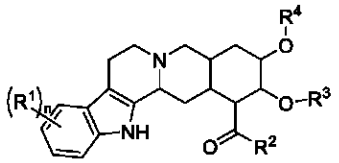
別の例では、視覚異常の処置における治療有効性は、個体の視覚、例えば赤色波長、緑色波長、および／または青色波長の知覚の変化として示されることがある。このような効果は、ｃＥＲＧおよび色覚検査を使用することによって、例えば、本開示の化合物の対象への投与後に得られた検査結果を、本開示の化合物の投与前に得られた検査結果と比較し、錐体および桿体の生存率および／または機能の変化を検出することによって、観察することができる。一部の実施形態では、方法は、形態および構造保持の評価、ならびに／またはＥＲＧを含む。

【０１５９】

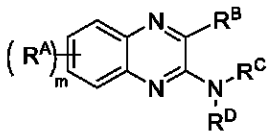
ＶＩ．いくつかの実施形態の概要

本明細書では、対象の網膜変性を処置する方法の実施形態であって、対象に、治療有効量の化合物を投与し、それによって、対象の網膜変性を処置するステップを含み、化合物が、式Ｉ、ＩＩ、またはＩＩＩから選択される式に従う構造を有する化合物

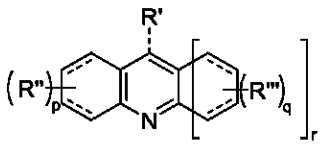
【化３１】



式 I



式 II



式 III,

または薬学的に許容されるその塩、プロドラッグ、溶媒和物、水和物もしくは互変異性体、３－（ジブチルアミノ）－１－（１，３－ジクロロ－６－（トリフルオロメチル）フェナントレン－９－イル）プロパン－１－オールヒドロクロリド、またはその別の薬学的に許容される塩、もしくはプロドラッグ、溶媒和物、水和物もしくは互変異性体から選択される、方法の実施形態が開示される

［式中、

（ｉ）式Ｉに関して、

R^1は、ヘテロ脂肪族であり、

R^2は、OR^5またはNR^6R^7であり、R^5、R^6、およびR^7のそれぞれは、独立に、脂肪族、水素、芳香族、または有機官能基から選択され、

R^3は、脂肪族、芳香族、アシル、またはスルホニルから選択され、

R^4は、アシル、脂肪族、芳香族、またはスルホニルから選択され、

ｎは、０～４から選択される整数であり、

（ｉｉ）式ＩＩに関して、

R^Aは、ハロゲン、ヘテロ脂肪族、ハロ脂肪族、または有機官能基から選択され、

R^Bは、芳香族であり、

R^CおよびR^Dのそれぞれは、独立に、水素、脂肪族、またはヘテロ脂肪族から選択され、
mは、０～４から選択される整数であり、
（ｉｉｉ）式ＩＩＩに関して、
Ｒ’は、脂肪族、芳香族、ハロゲン、ヘテロ脂肪族、ハロ脂肪族、または有機官能基から選択され、
各Ｒ’’は、独立に、ハロゲン、ヘテロ脂肪族、またはアミノから選択され、
各Ｒ’’’は、独立に、ハロゲン、ヘテロ脂肪族、またはアミノから選択され、
ｐは、０～４から選択される整数であり、
ｑは、０～４から選択される整数であり、
ｒは、０または１から選択される整数である］。

【０１６０】
一部の実施形態では、対象は、網膜色素変性、ＬＣＡ、シュタルガルト黄斑ジストロフィー、錐体桿体ジストロフィー、全脈絡膜萎縮または加齢黄斑変性を有する。

【０１６１】
上述の実施形態のいずれかまたはすべてでは、化合物は、経口投与される。

【０１６２】
上述の実施形態のいずれかまたはすべてでは、化合物は、対象の目に局所投与される。

【０１６３】
上述の実施形態のいずれかまたはすべてでは、化合物は、硝子体内投与される。

【０１６４】
上述の実施形態のいずれかまたはすべてでは、対象は、ヒトである。

【０１６５】
上述の実施形態のいずれかまたはすべてでは、化合物は、対象の目の網膜における光受容体の顆粒層の厚さを維持する。

【０１６６】
上述の実施形態のいずれかまたはすべてでは、化合物は、対象の目における光受容体繊毛オプシンおよび／または光伝達タンパク質の発現を増大させる。

【０１６７】
上述の実施形態のいずれかまたはすべてでは、光受容体繊毛オプシンは、ロドプシンもしくはＳオプシン、または桿体環状ＧＭＰホスホジエステラーゼ６β（ＰＤＥ６β）である。

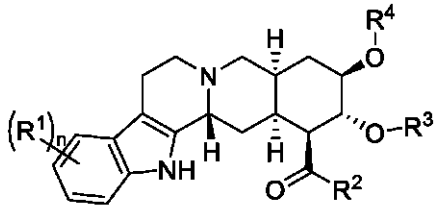
【０１６８】
上述の実施形態のいずれかまたはすべてでは、化合物は、対象の光受容細胞の数を増大させる。

【０１６９】
上述の実施形態のいずれかまたはすべてでは、方法は、対象の視覚を評価するステップをさらに含む。

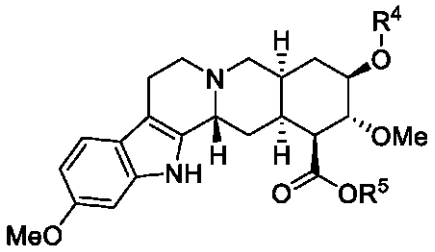
【０１７０】
上述の実施形態のいずれかまたはすべてでは、方法は、対象に対して網膜電図検査を実施するステップを含む。

【０１７１】
上述の実施形態のいずれかまたはすべてでは、化合物は、式ＩＡ、ＩＣまたはＩＥのいずれか１つ、または薬学的に許容されるその塩、プロドラッグ、溶媒和物、水和物もしくは互変異性体に従う構造を有する。

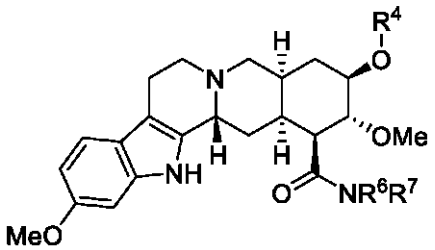
【化３２】



式 IA



式 IC



式 IE

【０１７２】

上述の実施形態のいずれかまたはすべてでは、化合物は、

R^1が、アルコキシであり、

R^2が、－OR^5または－NR^6R^7であり、R^5、R^6、およびR^7のそれぞれは、独立に、水素、アルキル、ヘテロアリール、またはアリールから選択され、

R^3が、アルキル、ヘテロアリール、アリール、スルホニル、またはアシルから選択され、

R^4が、アシル、アルキル、ヘテロアリール、アリール、またはスルホニルから選択され、

ｎが、０、１、２、３、または４である、

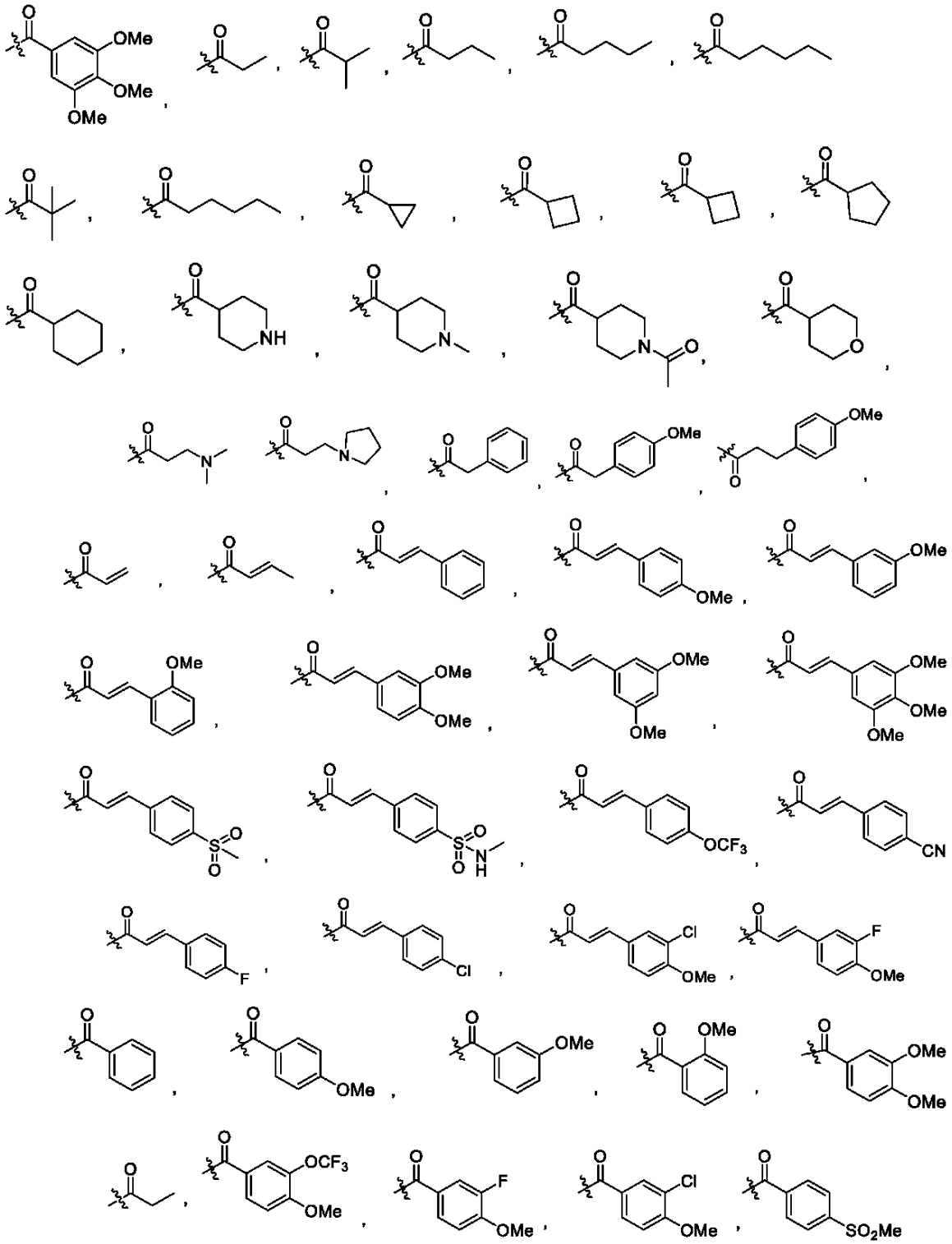
式Ｉ、ＩＡ、ＩＣまたはＩＥ、または薬学的に許容されるその塩、プロドラッグ、溶媒和物、水和物もしくは互変異性体に従う構造を有する。

【０１７３】

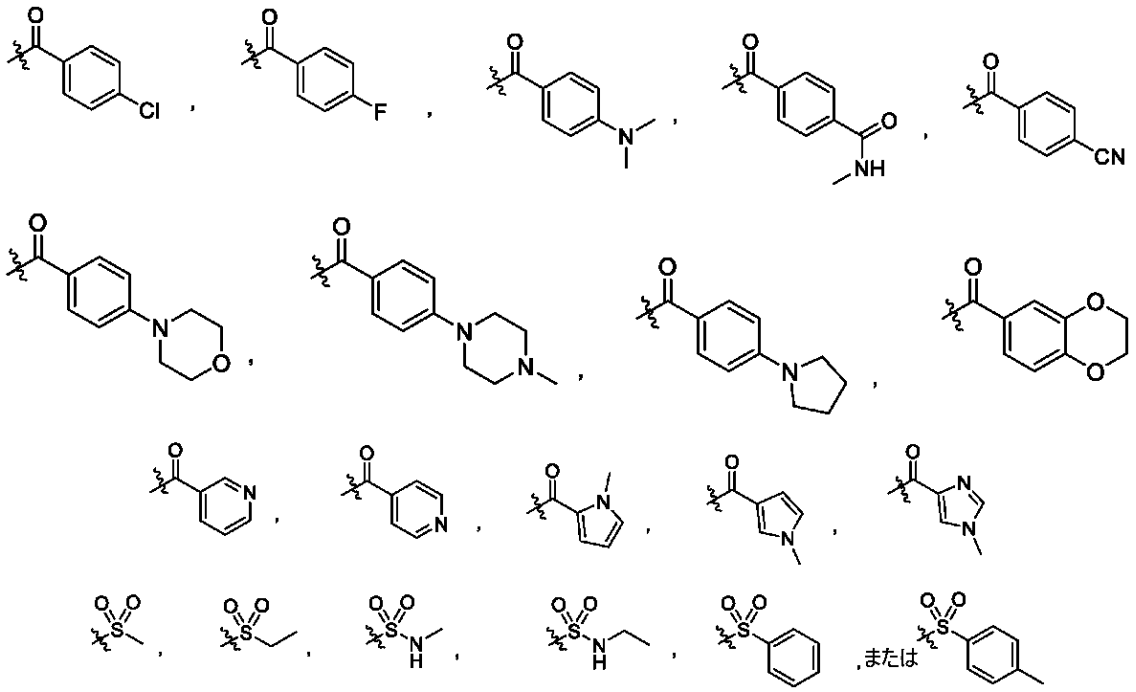
上述の実施形態のいずれかまたはすべてでは、化合物は、

R^4が、

【化３３－１】


OMe
OMe
OMe
NH
N
N
O
N
O
OMe
OMe
OMe
OMe
OMe
OMe
OMe
OMe
OMe
S
O
O
O
S
O
O
N
H
OCF3
CN
F
Cl
Cl
OMe
F
OMe
OMe
OMe
OMe
OMe
OMe
OCF3
OMe
F
OMe
Cl
OMe
SO2Me

【化３３－２】

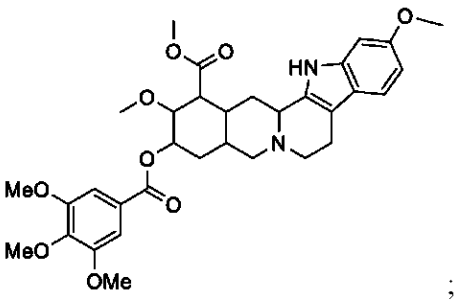


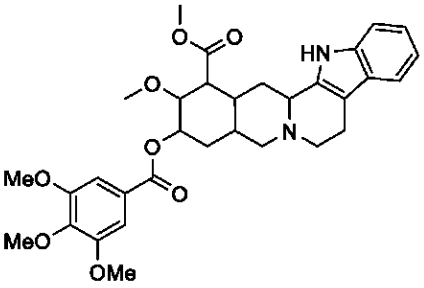
から選択される、
式Ｉ、ＩＡ、ＩＣまたはＩＥ、または薬学的に許容されるその塩、プロドラッグ、溶媒和物、水和物もしくは互変異性体に従う構造を有する。

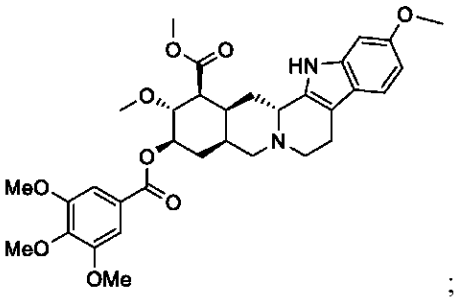
【０１７４】

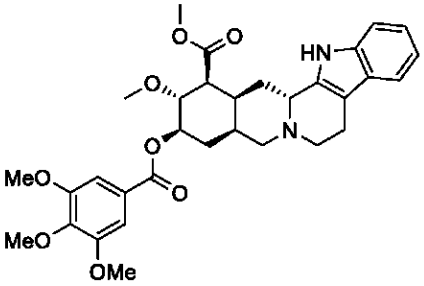
上述の実施形態のいずれかまたはすべてでは、化合物は、

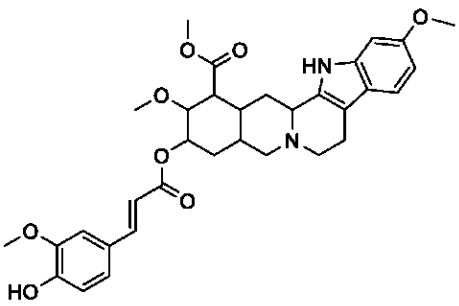
【化３４－１】

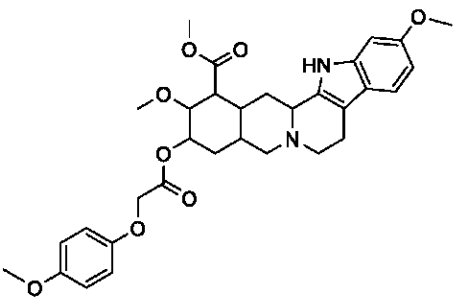

;


;

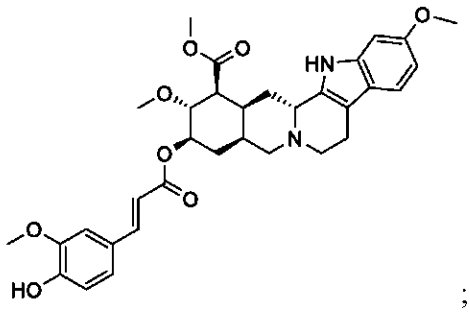
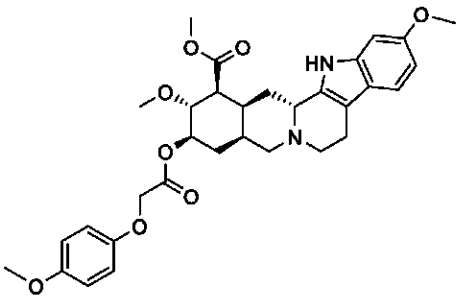
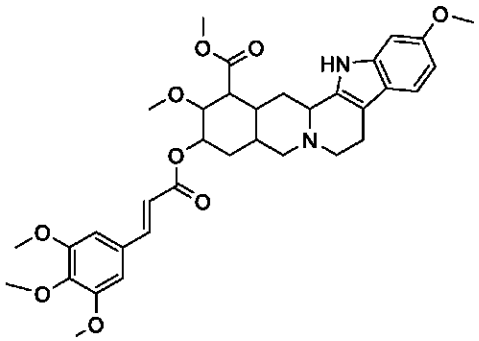
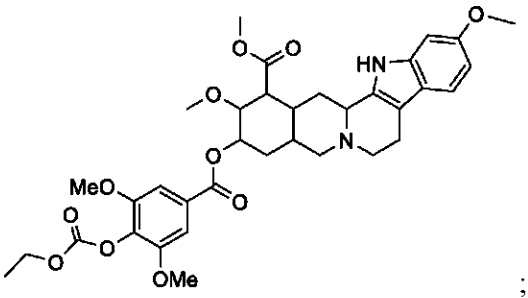
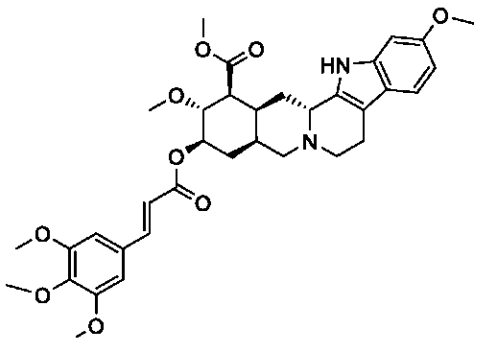
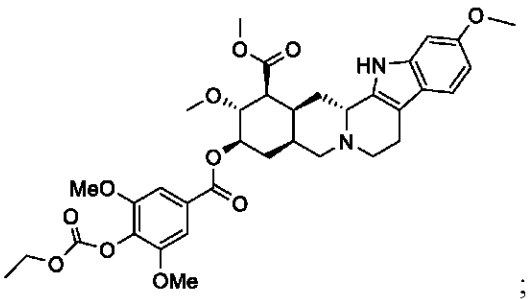
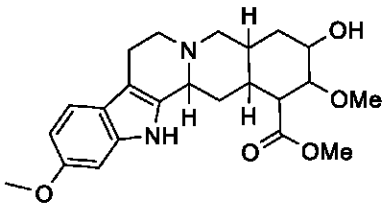
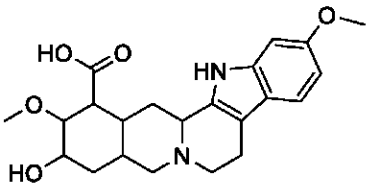
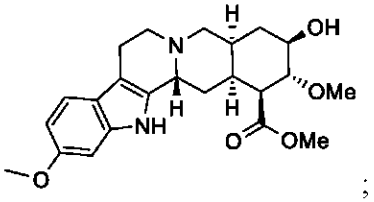
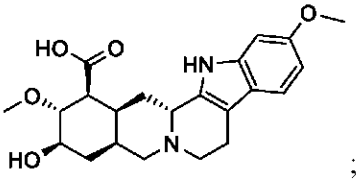

;


;


;


;

【化３４－２】

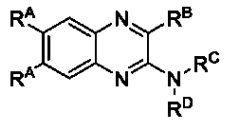

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

または薬学的に許容されるその塩、プロドラッグ、溶媒和物、水和物もしくは互変異性体から選択される。

【０１７５】

上述の実施形態のいずれかまたはすべてでは、化合物は、式ＩＩＡ、または薬学的に許容されるその塩、プロドラッグ、溶媒和物、水和物もしくは互変異性体に従う構造を有する。

【化３５】



式 IIA

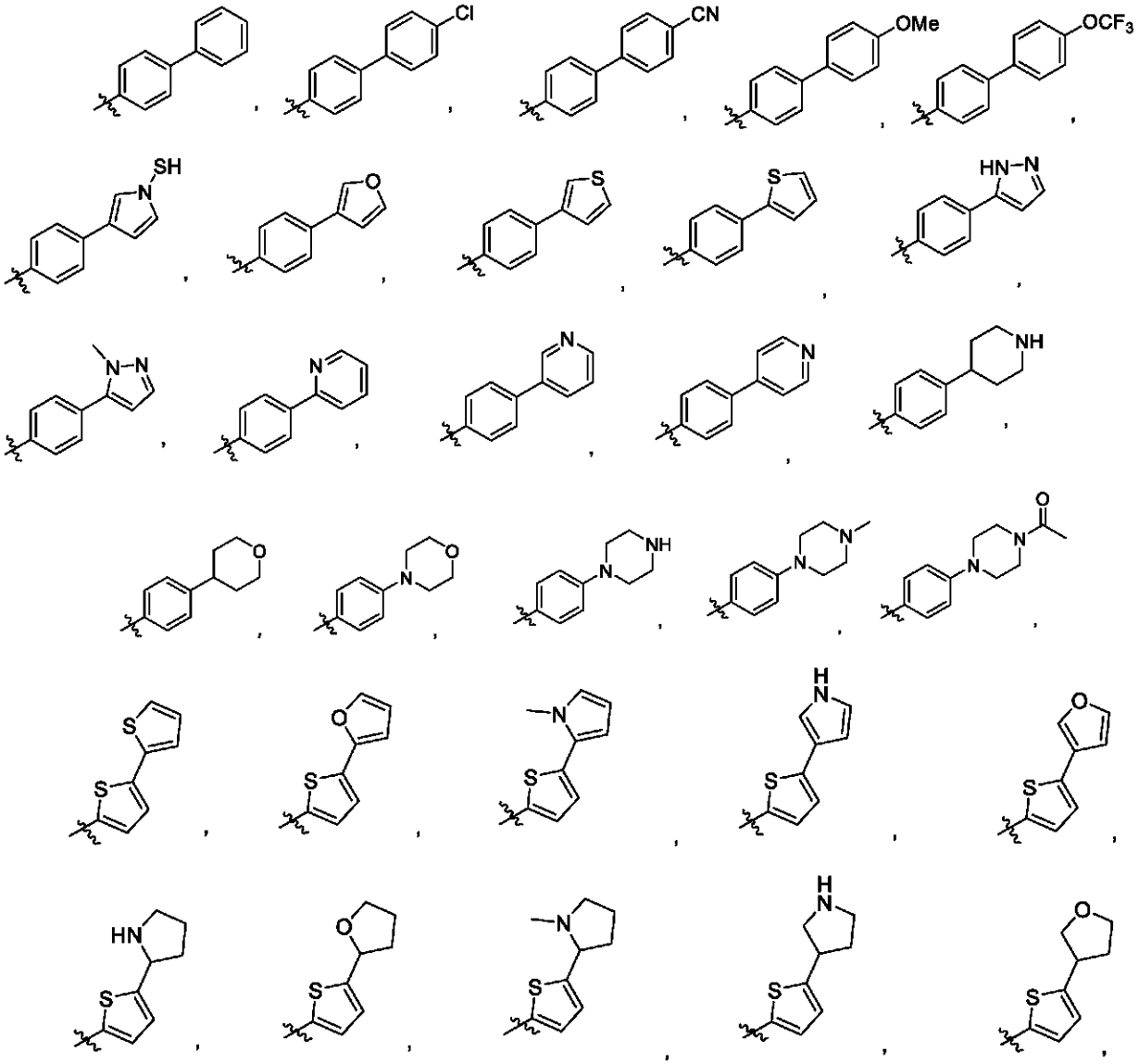
【０１７６】

上述の実施形態のいずれかまたはすべてでは、化合物は、
各R^Aが、独立に、ハロゲン、－ＯＭｅ、－ＣＮ、または－CF_3から選択され、
R^Bが、アリール；ハロゲン、－CF_3、－ＣＮ、－ＯＨ、アルキル、またはアルコキシから選択される１つまたは複数の置換基を含むアリール；ヘテロアリール；ハロゲン、－CF_3、－ＣＮ、－ＯＨ、アルキル、またはアルコキシから選択される１つまたは複数の置換基を含むヘテロアリールから選択され、
R^CおよびR^Dのそれぞれが、独立に、水素、アルキル、またはアミノから選択され、
ｍが、０、１、２、３、または４である、
式ＩＩまたはＩＩＡ、または薬学的に許容されるその塩、プロドラッグ、溶媒和物、水和物もしくは互変異性体に従う構造を有する。

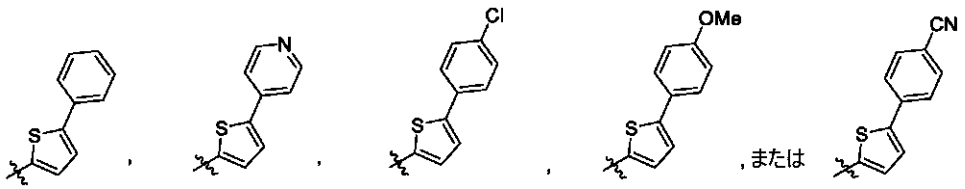
【０１７７】

上述の実施形態のいずれかまたはすべてでは、化合物は、式ＩＩまたはＩＩＡ、または薬学的に許容されるその塩、プロドラッグ、溶媒和物、水和物もしくは互変異性体に従う構造を有し、R^Bは、

【化３６－１】



【化３６－２】

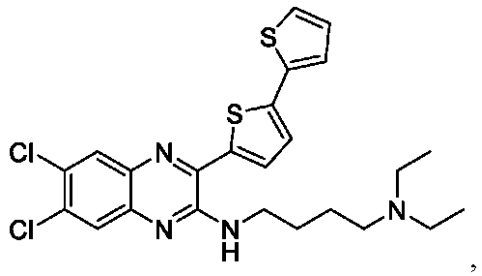


から選択される。

【０１７８】

上述の実施形態のいずれかまたはすべてでは、化合物は、

【化３７】



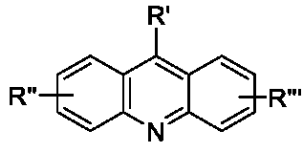
,

または薬学的に許容されるその塩、プロドラッグ、溶媒和物、水和物もしくは互変異性体である。

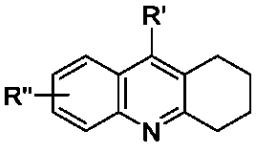
【０１７９】

上述の実施形態のいずれかまたはすべてでは、化合物は、式ＩＩＩＡ～ＩＩＩＤ、または薬学的に許容されるその塩、プロドラッグ、溶媒和物、水和物もしくは互変異性体に従う構造を有する。

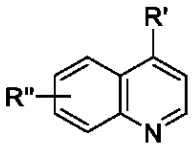
【化３８】



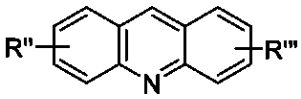
式 IIIA;



式 IIIB;



式 IIIC; または



式 IIID

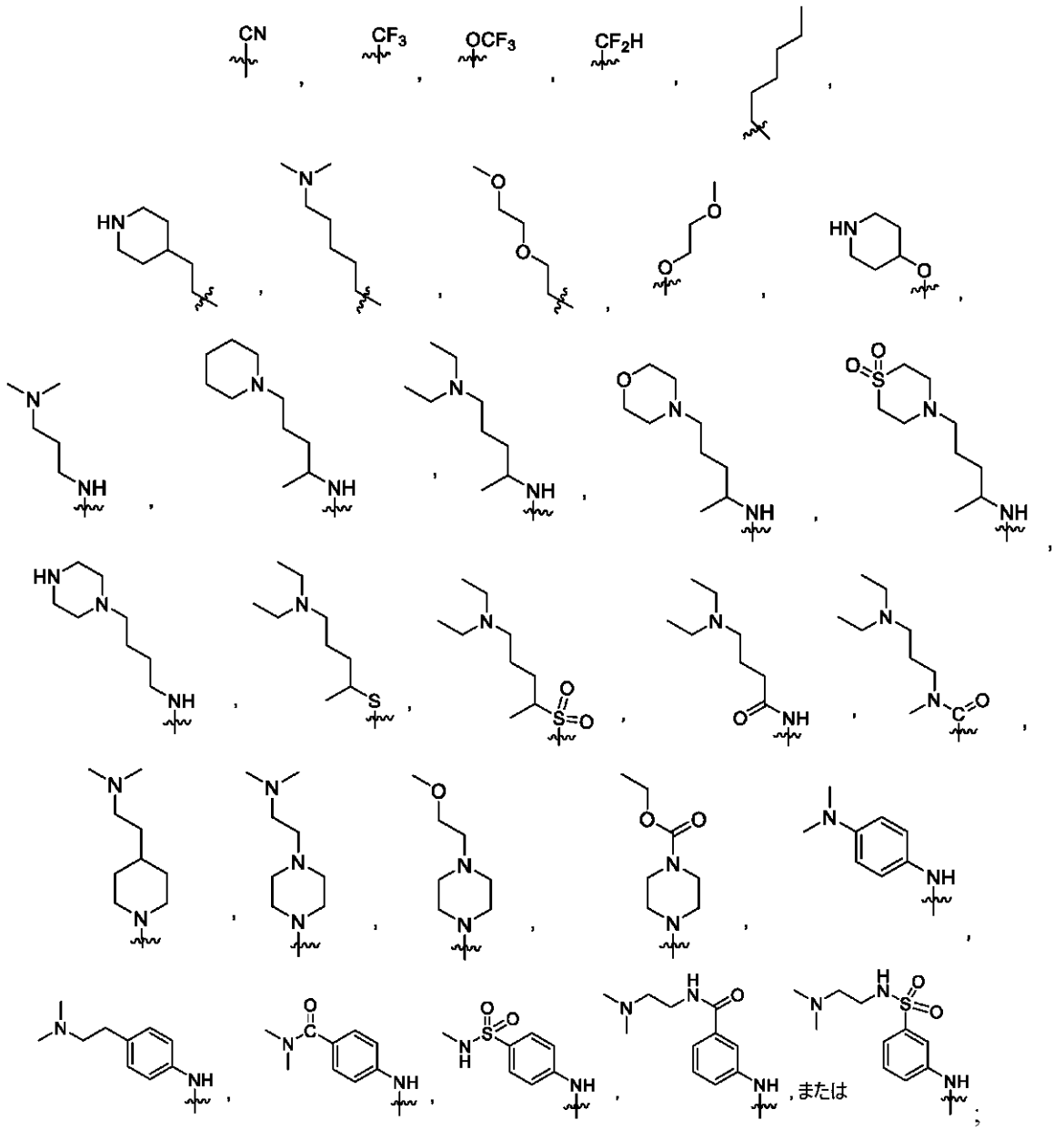
【０１８０】

上述の実施形態のいずれかまたはすべてでは、化合物は、
Ｒ’が、ハロ、－ＣＮ；－ＣＦ$_3$；－ＯＣＦ$_3$；アルキル；１つもしくは複数の窒素原子、１つもしくは複数の酸素原子、１つもしくは複数の硫黄原子、またはそれらの組合せを含むヘテロアルキル；あるいはアミノアリールから選択され、
Ｒ’’が、ハロゲン、アルコキシ、または－ＮＲ^a’Ｒ^b’から選択され、Ｒ^a’およびＲ^b’のそれぞれは、独立に、アルキル、ヘテロアルキル、ベンジル、アシル、スルホニルから選択され、
Ｒ’’’が、ハロゲン、アルコキシ、または－ＮＲ^a’Ｒ^b’から選択され、Ｒ^a’およびＲ^b’のそれぞれは、独立に、アルキル、ヘテロアルキル、ベンジル、アシル、またはスルホニルから選択され、
ｐおよびｑが、独立に、０、１、２、３、または４から選択される整数であり、
ｒが、０または１である、
式ＩＩＩまたはＩＩＩＡ～ＩＩＩＤ、または薬学的に許容されるその塩、プロドラッグ、溶媒和物、水和物もしくは互変異性体に従う構造を有する。

【０１８１】

上述の実施形態のいずれかまたはすべてでは、化合物は、
Ｒ’が、

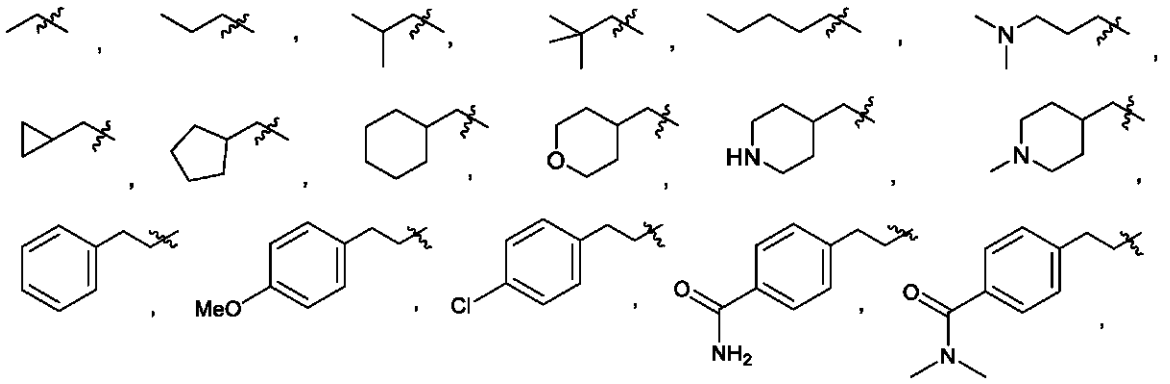
【化３９】



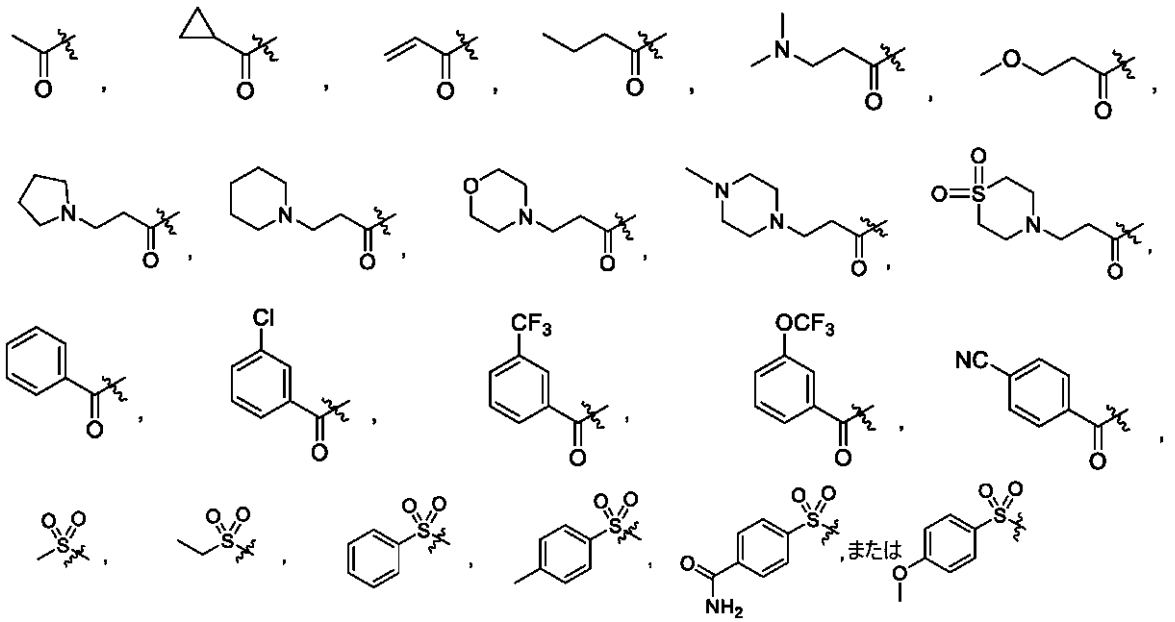
から選択され、

$R^{a'''}$および$R^{b'''}$が、独立に、$R^{a'}$または$R^{b'}$であり、$R^{a'}$および$R^{b'}$の一方は、Ｈであり、他方は、

【化４０－１】



【化４０－２】

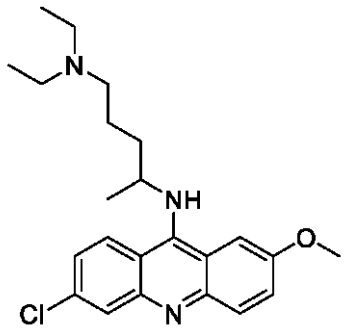


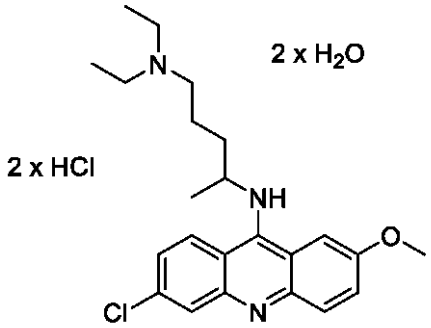
から選択される、
式ＩＩＩまたはＩＩＩＡ～ＩＩＩＤ、または薬学的に許容されるその塩、プロドラッグ、溶媒和物、水和物もしくは互変異性体に従う構造を有する。

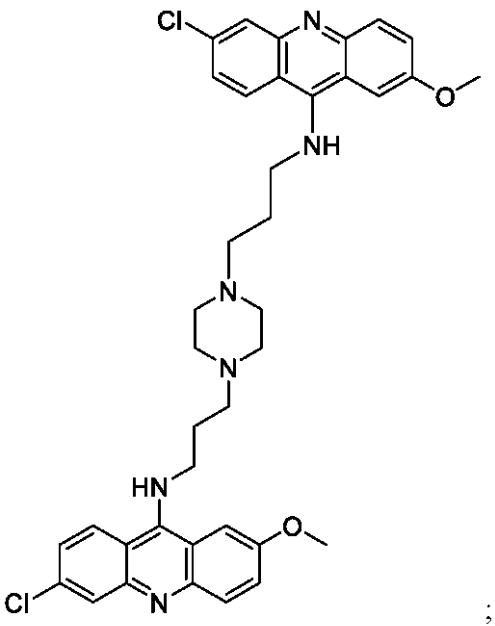
【０１８２】

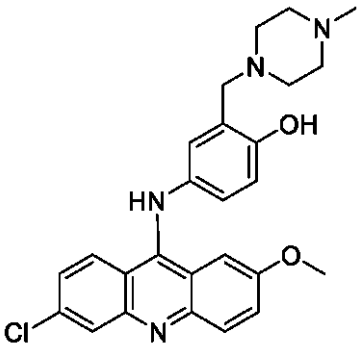
上述の実施形態のいずれかまたはすべてでは、化合物は、

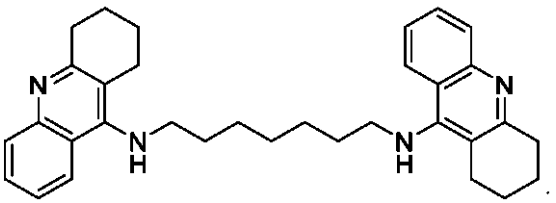
【化４１－１】


;

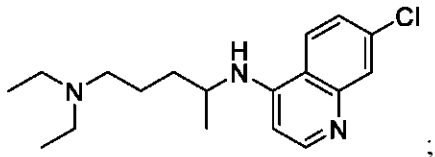
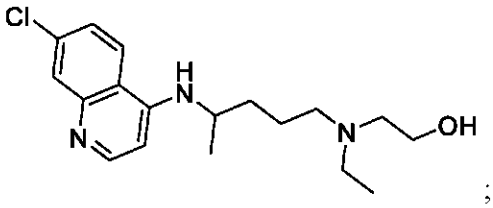
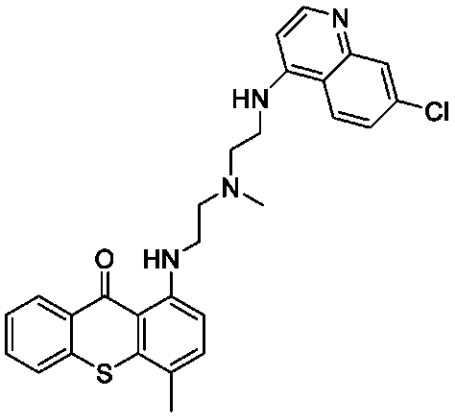
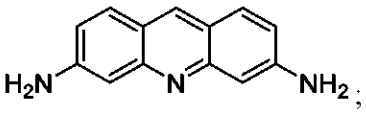
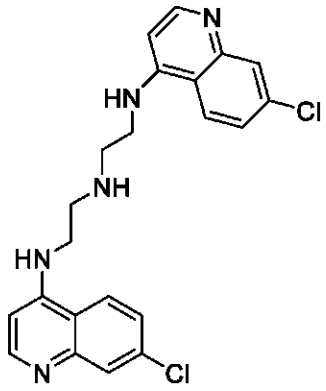
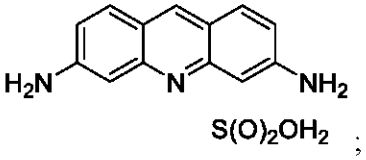
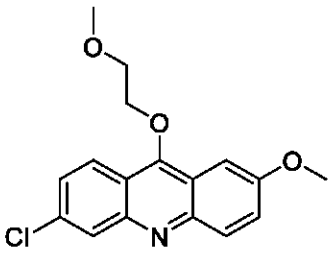
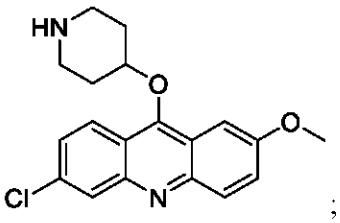



;


;


;

【化４１－２】

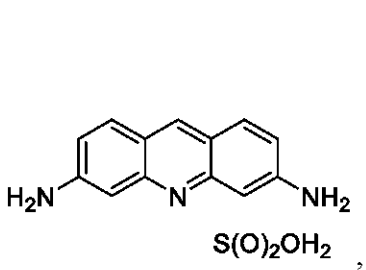

;

;

;

;

;

;

;

;

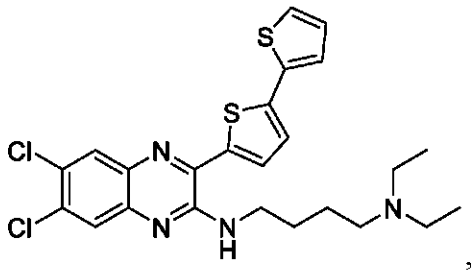
または薬学的に許容されるその塩、プロドラッグ、溶媒和物、水和物もしくは互変異性体から選択される。

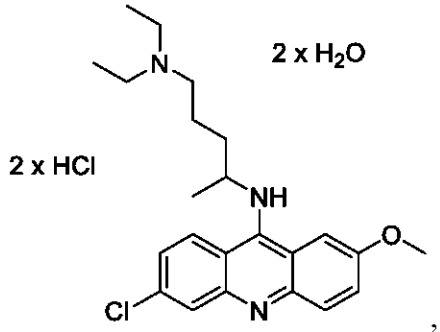
【０１８３】

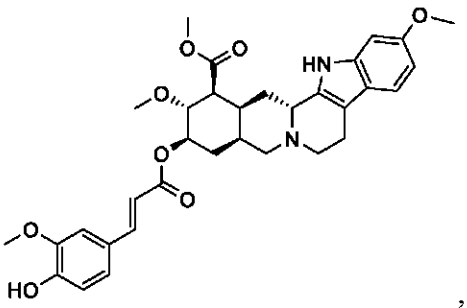
上述の実施形態のいずれかまたはすべてでは、化合物は、

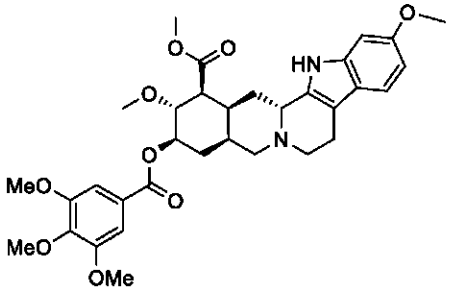
【化４２】



,


,


,


, または


から選択される。

【０１８４】

また本明細書では、対象の網膜変性の処置において使用するための、治療有効量の上述の実施形態のいずれかまたはすべてによる化合物を含む組成物の実施形態が開示される。

【０１８５】

上述の実施形態のいずれかまたはすべてでは、組成物は、経口投与のために製剤化されている。

【０１８６】

上述の実施形態のいずれかまたはすべてでは、組成物は、剤形に含まれる。

【０１８７】

上述の実施形態のいずれかまたはすべてでは、組成物は、目への局所投与のために製剤化されている。

【０１８８】

上述の実施形態のいずれかまたはすべてでは、組成物は、硝子体内投与のために製剤化されている。

【０１８９】

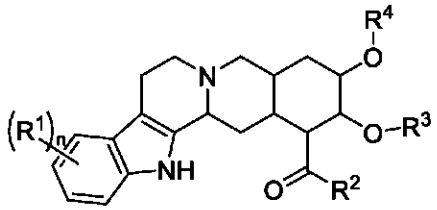
上述の実施形態のいずれかまたはすべてでは、組成物は、治療的に許容される賦形剤をさらに含む。

【０１９０】

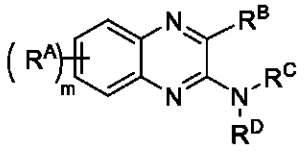
また本明細書では、上述の実施形態のいずれかまたはすべてのいずれか１つの方法において使用するための治療有効量の化合物を含む組成物の実施形態であって、化合物が、３－（ジブチルアミノ）－１－（１，３－ジクロロ－６－（トリフルオロメチル）フェナントレン－９－イル）プロパン－１－オールヒドロクロリド、またはその別の薬学的に許容される塩、もしくはプロドラッグ、溶媒和物、水和物もしくは互変異性体、あるいは式Ｉ

、ＩＩまたはＩＩＩから選択される式に従う構造を有する化合物

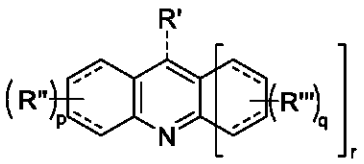
【化４３】



式Ｉ



式 II



式 III,

または薬学的に許容されるその塩、プロドラッグ、溶媒和物、水和物もしくは互変異性体から選択される、組成物の実施形態が開示される

［式中、

式Ｉに関して、

Ｒ^{1}は、ヘテロ脂肪族であり、

Ｒ^{2}は、ＯＲ^{5}またはＮＲ^{6}Ｒ^{7}であり、Ｒ^{5}、Ｒ^{6}、およびＲ^{7}のそれぞれは、独立に、脂肪族、水素、芳香族、または有機官能基から選択され、

Ｒ^{3}は、脂肪族、芳香族、アシル、またはスルホニルから選択され、

Ｒ^{4}は、アシル、脂肪族、芳香族、またはスルホニルから選択され、

ｎは、０～４から選択される整数であり、

式ＩＩに関して、

Ｒ^{A}は、ハロゲン、ヘテロ脂肪族、ハロ脂肪族、または有機官能基から選択され、

Ｒ^{B}は、芳香族であり、

Ｒ^{C}およびＲ^{D}のそれぞれは、独立に、水素、脂肪族、またはヘテロ脂肪族から選択され、

ｍは、０～４から選択される整数であり、

式ＩＩＩに関して、

Ｒ’は、脂肪族、芳香族、ハロゲン、ヘテロ脂肪族、ハロ脂肪族、または有機官能基から選択され、

各Ｒ’’は、独立に、ハロゲン、ヘテロ脂肪族、またはアミノから選択され、

各Ｒ’’’は、独立に、ハロゲン、ヘテロ脂肪族、またはアミノから選択され、

ｐは、０～４から選択される整数であり、

ｑは、０～４から選択される整数であり、

ｒは、０または１から選択される整数である］。

【実施例】

【０１９１】

ＶＩＩ．実施例

本開示は、以下の非限定的な実施例によって示される。

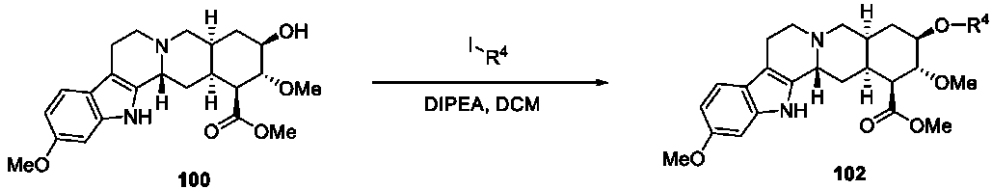
【０１９２】

（実施例１）

エーテルアナログを、ウィリアムソンエーテル合成により、塩基条件（１）下でハロゲン化アルキルと１００の反応から調製する。アシル官能化アナログを、カップリング試薬（３）または対応する塩化アシル（２）の下で１００とカルボン酸の反応から合成する。スルホニルアナログを、１００と対応する塩化スルホニル（４）の反応から生成する。

【化４４】

ウィリアムソンエーテルアナログ



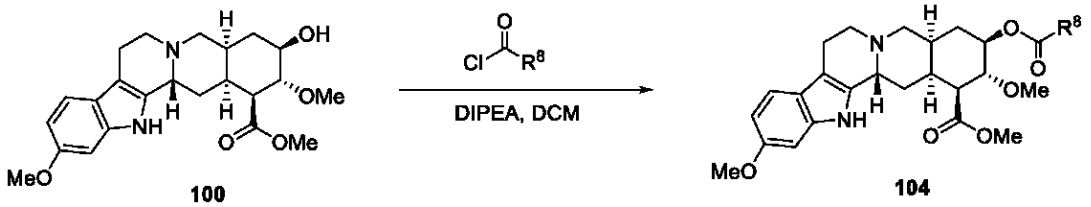
100 102

【０１９３】

具体的な例では、レセルプ酸メチルエステル１００を、トルエンに溶解させ、次にＲ^{4}ＩおよびＡｇ$_2$Ｏを添加し、生じた混合物を８０℃の油浴中で６～１２時間加熱し、その後、出発材料１００の大部分が変換する。次に、生成物を濾過し、濾液を収集し、濃縮し、ＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）精製系を使用して精製する。

【化４５】

アシルアナログ

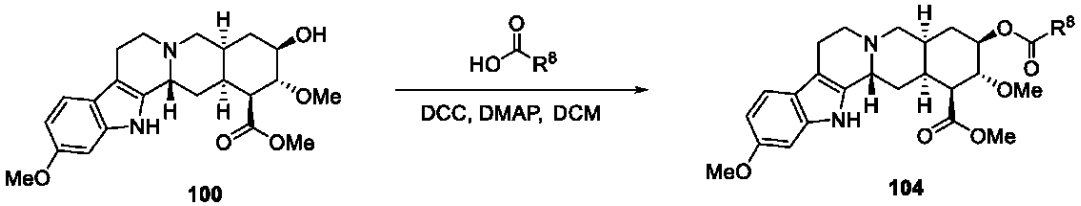


100 104

【０１９４】

レセルプ酸メチルエステル１００およびＤＩＰＥＡを、ＤＣＭに溶解させ、生じた混合物を、氷水浴中４℃で冷却する。ハロゲン化アシル試薬（商業的供給源からか、または当技術分野で公知の手順に従って作製するかのいずれかにより得られる）を、５分間にわたって滴下添加する（ＤＣＭ溶液として）。次に、反応混合物を、１～５時間にわたって室温に加温する。反応が終了したら（すべての出発材料が変換したことを確認するためにＬＣＭＳによってモニタリングする）、それを濾過して不溶性塩を除去し、濾液を収集し、濃縮し、ＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）精製系を使用して精製する。

【化４６】

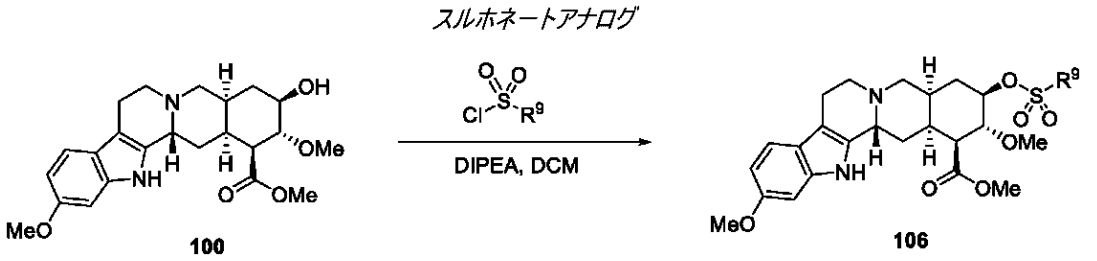


100 104

【０１９５】

氷水浴中４℃に冷却したカルボン酸、カップリング試薬（ＤＣＣ、ＥＤＣ）、ＤＩＰＥＡおよびＤＰＡＭのＤＣＭ溶液に、レセルプ酸メチルエステル１００を添加する。次に、反応混合物を、１２～２４時間にわたって室温に加温する。反応が終了したら（すべての出発材料が変換したことを確認することによってモニタリングする）、それを濾過して不溶性塩を除去し、濾液を収集し、濃縮し、ＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）精製系を使用して精製する。

【化４７】



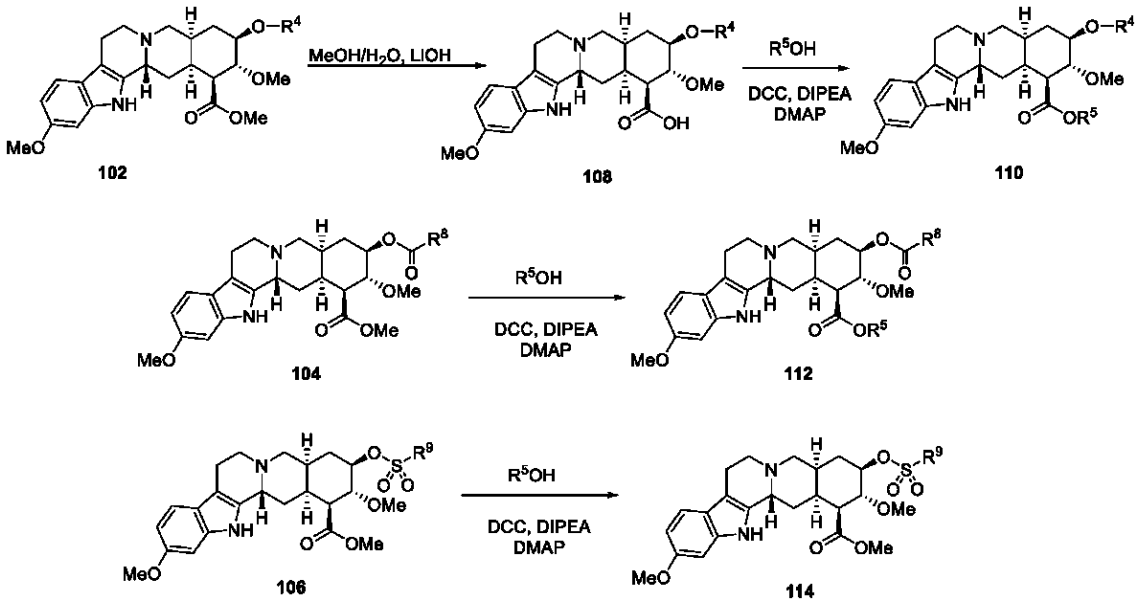
【０１９６】

レセルプ酸メチルエステル１００およびＤＩＰＥＡを、ＤＣＭに溶解させ、生じた混合物を、氷水浴中４℃で冷却する。塩化スルホニル試薬（商業的供給源からか、または当技術分野で公知の手順に従って作製するかのいずれかにより得られる）のＤＣＭ溶液を、５分間にわたって滴下添加する。反応混合物を、１～５時間にわたって室温に加温する。反応が終了したら（すべての出発材料が変換したことを確認することによってモニタリングする）、それを濾過して不溶性塩を除去し、濾液を収集し、濃縮し、ＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）精製系を使用して精製する。

【０１９７】

（実施例２）

【化４８】



ＭｅＯＨ／Ｈ$_2$Ｏで溶解させた前駆体（１０２、１０４、または１０６）の溶液に、ＬｉＯＨを添加する。生じた混合物を、出発材料の大部分が変換するまで室温で２０～４８時間撹拌する。混合物を濃縮し、ＤＣＭ／水で溶解させ、ＨＣｌによって酸性にし、次に有機相を収集し、それをＮａ$_2$ＳＯ$_4$下で乾燥させ、濾過し、濃縮し、高真空下で乾燥させ、次のステップでさらなる精製なしに使用するために準備する。上述のスキームは、対応するエステル生成物（１１０、１１２、および１１４）を調製するための方法を示しているが、アルコール試薬（Ｒ^{5}ＯＨ）を、アミン試薬（例えば、Ｒ^{6}Ｒ^{7}ＮＨ）およびＤＩＰＥＡおよびベンゾトリアゾール－１－イル－オキシトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート（または「ＰｙＢＯＰ」）で置き換えることによって、アミドを調製することもできる。

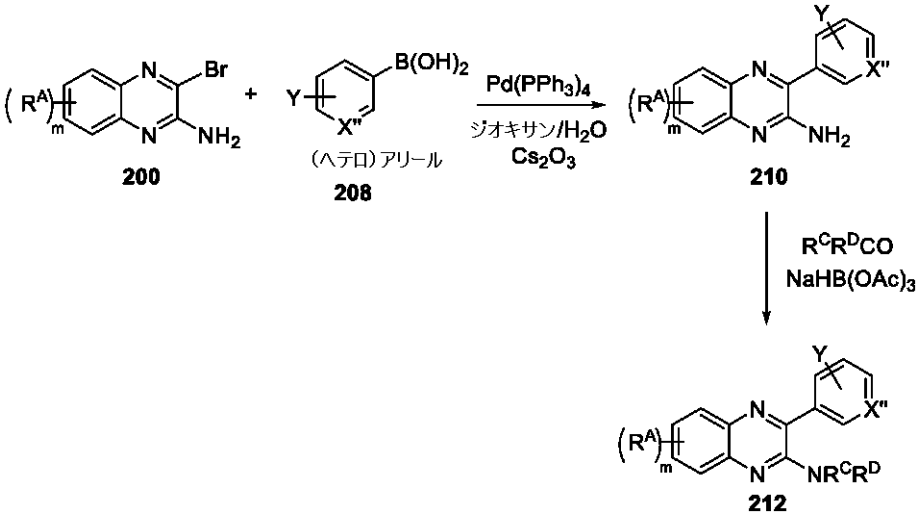
【０１９８】

（実施例３）

この実施例では、式ＩＩに従う化合物を調製する。いくつかの例では、前駆体２００を

、ボロン酸２０８との鈴木カップリングにおいて使用するが、ボロン酸は商業的に入手可能であるか、または本開示の利益を受ける当業者に公知の方法を使用して調製することができる。Cs_2CO_3およびボロン酸２０８を、ジオキサン／H_2O＝１０：１中、前駆体２００に添加し、それを窒素ガスの通気によって脱気し、それに$Pd(PPh_3)_4$を添加する。反応混合物にキャップをし、マイクロ波を８０℃で１時間照射する。得られた溶液を濾過し、濃縮し、ＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）精製系を使用して精製して、生成物２１０を提供する。２１０のＤＣＥ溶液に、アルデヒド試薬および$NaBH(OAc)_3$を添加する。生じた混合物を、１２～２４時間撹拌し、ＬＣＭＳによってモニタリングする。混合物を濃縮し、ＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）精製系を使用して精製して、生成物２１２を提供する。

【化４９】

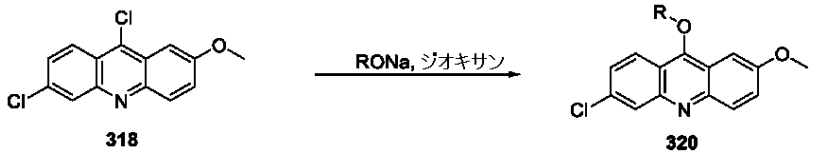


【０１９９】

（実施例４）

この実施例では、式ＩＩＩの化合物を作製する。いくつかの例では、前駆体３１８を、生成物３２０に変換することができる（Ｒは、スキーム３Ａについて本明細書に列挙される通りである）。「ＲＯＮａ」試薬は、商業的に購入するか、または対応するアルコールをＮａもしくはＮａＯＨと反応させることによって調製することができる。次に、前駆体３１８のジオキサン溶液に、ＲＯＮａを添加し、反応容器にキャップをし、反応混合物を１００～１２０℃で１０～２４時間加熱した。反応混合物を濃縮し、次にＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）精製系を使用して精製して、生成物３２０を提供する。

【化５０】



【０２００】

いくつかのさらなる例では、アミン官能化スキームの化合物３１０などの化合物（スキーム３Ａ）は、スキーム３Ａに示される方法を使用して作製することができる。いくつかの例では、出発材料３１８のＤＭＦ溶液に、K_2CO_3および所望のアミン試薬を添加する。反応容器にキャップをし、反応混合物を、１００～１２０℃で１０～２４時間加熱する。反応混合物を濃縮し、次にＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）精製系を使用して精製して、スキーム３Ａの式３１０に従う生成物を提供する。

【０２０１】

いくつかの他の例では、出発材料３１８のＥｔＯＨ溶液に、ジオキサンに溶解させたＨＣｌおよび所望のアミン試薬を添加する。反応容器にキャップをし、反応混合物を、１０

０～１２０℃で１０～２４時間加熱する。反応混合物を濃縮し、次にＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）精製系を使用して精製して、スキーム３Ａの式３１０に従う生成物を提供する。

【０２０２】

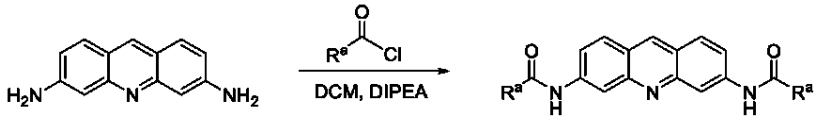
またさらなる例では、出発材料３１８の溶液に、ジオキサン中、Cs_2CO_3およびアリールアミンカップリングパートナーを添加する。反応容器を、窒素ガスの通気によって脱気し、次に$Pd(OAc)_2$およびキサントホスを添加する。次に、反応容器にキャップをし、マイクロ波を８０℃で１時間照射する。反応混合物を濾過し、濃縮し、次にＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）精製系を使用して精製して、スキーム３Ａの式３１２に従う生成物を提供する。

【０２０３】

（実施例５）

この実施例では、スキーム３Ｂに従う化合物を作製する。特定の実施形態では、式３１６を有する化合物（スキーム３Ｂ）を、ＤＣＭに溶解させたアクリジン－３，６－ジアミンおよびＤＩＰＥＡの溶液を提供し、それを氷水浴中４℃に冷却することによって作製する。次に、所望の塩化アシルまたは塩化スルホニルを、５分間にわたって滴下添加する。反応物を室温に加温し、さらに１～３時間撹拌する。反応混合物を濾過して不溶性塩を除去し、濾液を収集し、濃縮し、次にＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）精製系を使用して、スキーム３Ｂの式３１６に従う生成化合物に精製する。これらの実施形態では、化合物３１６は、対称性アミンである。

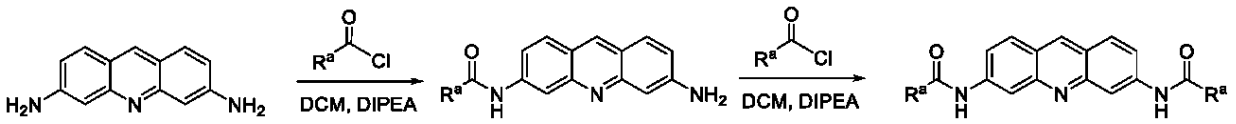
【化５１】



【０２０４】

非対称性アミンは、以下のスキームに示される通り、異なるカップリングパートナーを使用することによって作製することができる。

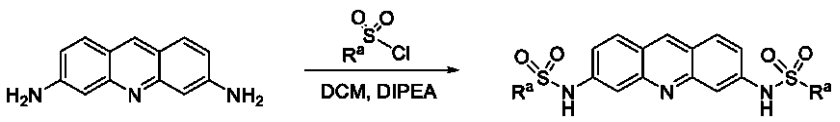
【化５２】



【０２０５】

スルホニル含有化合物は、以下に示される通り作製される。特定の実施形態では、ＤＣＭに溶解させたアクリジン－３，６－ジアミンおよびＤＩＰＥＡの溶液を、氷水浴中４℃に冷却し、スルホン酸塩化物を、５分間にわたって滴下添加する。反応物を室温に加温し、さらに１～３時間撹拌する。反応混合物を濾過して不溶性塩を除去し、濾液を収集し、濃縮し、次にＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）精製系を使用して精製して、スルホニル含有生成物を提供する。

【化５３】

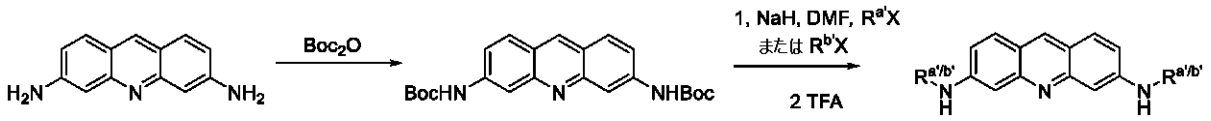


【０２０６】

またさらなる例では、他のアミン化合物は、ＴＨＦ／水に溶解させたアクリジン－３，６－ジアミンおよび$NaHCO_3$の溶液を、Boc_2Oと混合することによって作製することができる。生じた混合物を一晩撹拌し、抽出して、粗製Ｂｏｃ－保護アクリジン－３，６－ジアミンを提供する。ＮａＨを使用して脱プロトン化し、所望のR^a'またはR^b'

基を付加する。次に、ＴＦＡを使用してＢｏｃ保護基を除去する。

【化５４】



【０２０７】

（実施例６）

ＣＥＰ２９０－ＬＣＡ対象の人工多能性幹細胞（ｉＰＳＣ）から誘導したオルガノイドの神経網膜は、疾患関連欠陥を示す。レーバー先天黒内障（ＬＣＡ）は、２０種を超える様々な遺伝子の欠陥によって引き起こされる、早期発症型の遺伝性失明疾患である。ＬＣＡと関連する遺伝的欠陥は、光受容体の発達および／または機能に加えて、他の組織に影響を及ぼし、症候性臨床表現型を呈することがある。ＣＥＰ２９０は、移行帯の非常に重要な成分であり、繊毛タンパク質の輸送を制御する可能性が高い繊毛－中心体タンパク質である。ＣＥＰ２９０の欠陥は、ＬＣＡがより軽度のスペクトルに向かうと思われる複数の症候性表現型をもたらすことがある。

【０２０８】

胚幹細胞（ＥＳＣ）およびｉＰＳＣを含めたヒト多能性幹細胞（ＰＳＣ）は、層状神経網膜を有する網膜オルガノイドおよび外節のような未発達構造を有する光受容体に分化することができる。ヒトオルガノイド培養系が、ＣＥＰ２９０－ＬＣＡ対象に観察される疾患関連表現型を再現することができるか否かを研究するために、表現型的に正常な母（対照）およびその２種のＬＣＡ子孫（ＬＣＡ１およびＬＣＡ２）から構成されたファミリーを動員した。対照および対象のｉＰＳＣを、線維芽細胞から再プログラム化し、網膜オルガノイドに分化させた。異常表現型を、対象の網膜オルガノイドにおいて、対照と比較して特定した。対照オルガノイドでは、桿体光受容体オプシンであるロドプシンが、分化（Ｄ）１２０日目に明らかになり、続いて、Ｄ１５０日目に神経網膜の頂端側に極性化し、Ｄ２００日目までには外節領域に輸送された（図２Ａ）。しかし、ＬＣＡ１オルガノイドでは、ロドプシンを発達中ずっと観察することができたが、外節には送達されず、細胞体に誤って局在化したままであった。ＬＣＡ２オルガノイドは、ロバストなロドプシン発現がなかったことによって示される通り、さらにより重症の表現型を示した。錐体オプシンであるＯＰＮ１ＳＷおよびＯＰＮ１ＭＷは、対照の神経網膜と比較してあまりロバストでなかったが、対照のオルガノイドと対象のオルガノイドの間で、錐体光受容体に有意な形態学的相違を観察することはできなかった。結合繊毛および繊毛軸糸マーカーであるＡＲＬ１３Ｂの免疫染色により、対象のオルガノイドにおいて、光受容体の繊毛欠陥によって光受容体の異常発達が引き起こされたことが明らかになった（図２Ｂ）。ＡＲＬ１３Ｂ染色は、対照の光受容体の結合繊毛に集中しており、外節が発達すると分化プロセスに従って伸長した。それとは対照的に、その光受容体は、両方の対象のオルガノイドで結合繊毛の異常発達を一貫して実証し、外節の生合成がなかった。

【０２０９】

疾患機序を理解し、有効な処置を評価することを目指して、ＣＥＰ２９０－ＬＣＡ対象のオルガノイドにおける遺伝子／シグナル伝達経路シグネチャーを決定するために、対照および対象のオルガノイド試料を、Ｄ６７日目、Ｄ９０日目、Ｄ１２０日目およびＤ１５０日目に採取し、トランスクリプトーム分析を実施した。主成分分析により、対照および対象のオルガノイド試料が、分化にわたって２群に大まかに分けられたことが示されたが、このことは、対照の試料と対象の試料の間の遺伝子プロファイルに矛盾があることを示唆している（図２Ｃ）。差次的発現分析では、対照の試料と対象の試料の間に、Ｄ９０日目およびＤ１２０日目に最も大きな矛盾が生じていたことが明らかになり、差次的発現（ＤＥ）遺伝子は、Ｄ６７日目の１６２およびＤ１５０日目の１９０と比較して、それぞれ２０２６および１９１１であった（図２Ｄ）。発達ではなく突然変異によって引き起こされたＤＥ遺伝子を単離するために、対照のトランスクリプトームと対象のトランスクリプ

トームの間で、年齢をマッチさせたペアワイズ比較を実施し、発達段階に起因していたＤＥ遺伝子を除去した（図２Ｅ）。この分析のうち７７９種のユニークな遺伝子が、小胞体におけるタンパク質の代謝、小胞媒介輸送、膜輸送、翻訳、クエン酸回路およびタンパク質プロセシングと関連するシグナル伝達経路に属していた（図２Ｆ）。特に、光受容体機能にとって重要な光伝達遺伝子の発現は、対象のオルガノイドにおいてほとんど下方調節された（図２Ｇ）。

【０２１０】

（実施例７）

マウス網膜オルガノイドにおけるハイスループット表現型スクリーニングにより、桿体光受容体の生存を維持する化合物の実施形態を特定した。網膜変性を処置する、特に網膜繊毛関連疾患（ＣＥＰ２９０欠陥と関連する疾患を含む）を処置するのに有用な化合物として、本開示の化合物の実施形態を特定するための代表的な方法を、図３に示す。ＣＥＰ２９０関連疾患の発症機序は、ほとんど不明なので、光受容体の生存を維持する化合物の実施形態を特定するために、非標的ハイスループットスクリーニング（ＨＴＳ）を実施することに決めた。網膜オルガノイドへのヒトｉＰＳＣの分化は、技術的困難により、ＨＴＳでの細胞の大規模必要量をほとんど満たすことができなかった。繊毛の生合成は、マウスとヒトの間で大規模に保存されているので（Soares et al., 2 Cells, 8, 2019）、Ｎｒｌ－ＧＦＰ　ｒｄ１６マウス（ＣＥＰ２９０－ＬＣＡモデル（Chang et al., Hum Mol Genet, 15, 1847-57, 2006））のｉＰＳＣから誘導した網膜オルガノイドを使用して、多重化ＨＴＳプラットフォームを設定した。これらのオルガノイドは、比較するとはるかに短い分化時間で、ｉＰＳＣから効率的に産生することができた（Chen et al., Mol Vis, 22, 1077-1094, 2016）。桿体光受容体の初回分裂終了マーカーであるＮｒｌのプロモーターの制御下のＧＦＰタグにより（Akimoto et al., Proc Natl Acad Sci USA, 103, 3890-5, 2006）、オルガノイド培養物における桿体細胞の生合成をモニタリングするためのツールを提供した。Ｎｒｌ－ＧＦＰ　ｒｄ１６　ｉＰＳＣ由来の網膜オルガノイドにおける＞３０％低いＧＦＰ＋細胞および＞５０％低い生存率に基づいて、ＧＦＰおよび核染色４’，６－ジアミジノ－２－フェニルインドール（ＤＡＰＩ）の蛍光強度を増大させる化合物の実施形態を特定するための選別に続いて、マウス網膜オルガノイドにおけるヒットの検証により、桿体光受容体の生存率を維持するための化合物発見パイプラインを開発した。そのヒットを、トランスクリプトーム分析、対象のｉＰＳＣ由来の網膜オルガノイド、およびｉｎ　ｖｉｖｏでのｒｄ１６マウス網膜によってさらに確認した（図３）。

【０２１１】

一次選別では、光受容体の繊毛が成長し始め、異常表現型を観察することができたＤ２６日目のｒｄ１６網膜オルガノイドを、単細胞（桿体光受容体となるＧＦＰ＋細胞）に解離し、１，５３６ウェルプレートに４，０００細胞／ウェルの密度で蒔いた。Ｄ３０日目に、正の対照として網膜オルガノイドも蒔いた。２４時間後、Ｓｉｇｍａ　ＬＯＰＡＣのライブラリーからのおよそ６０００の小分子、ＦＤＡ承認薬物、ならびに主要細胞シグナル伝達経路のアゴニストおよびアンタゴニストを、ＤＭＳＯ（小分子のための溶媒）を対照として用いて、７つの異なる濃度で細胞に施与した。４８時間のインキュベーション後に、処置した細胞を固定し、ＤＡＰＩで染色した。未処置群でゲートすることによって、およそ１００種の化合物が、ＧＦＰおよびＤＡＰＩシグナル強度に対してプラス効果を示したように見えた。化合物の自己蛍光に起因する偽陽性ヒットを除去するために、一次選別からのこれらの初期のヒットを、ＧＦＰマーカーを持っていない親ＰＳＣ由来のオルガノイドから分化した、解離したＤ２６日目のオルガノイドに施与した。次に、高い自己蛍光シグナルを有する化合物を、その後の実験から除外した。ＤＭＳＯ対照で標準化した後、ヒルの式のモデルから誘導した最大半量活性の濃度として計算したそれらの効力に基づいて、１４種の化合物の実施形態を選択した。

【０２１２】

（実施例８）

ロドプシンおよびＳオプシンの発現は、化合物の実施形態で処置したｒｄ１６網膜オルガノイドにおいて増大した。次に、１４種の化合物の実施形態を、インタクトなｒｄ１６網膜オルガノイド培養物で、ＡＣ５０およびＡＣ５０の半分で試験して、それらの毒性および効果を評価した。０．５×ＡＣ５０で網膜オルガノイドの解離または光受容体の死滅をもたらした小分子を、その後の検証から除去することができた。化合物を、Ｄ２２日目に培養物に直接施与し、Ｄ２５日目に除去した。処置したオルガノイドを、Ｄ２８日目に化合物を除去した７２時間後に採取した（図４Ａ）。５種の化合物の実施形態（ＮＣＧＣ００９１２５０、レセルピン；ＮＣＧＣ００２５３６０４、レシメトール；ＮＣＧＣ００２６３１２８、ＣＨＥＭＢＬ３９７４０；ＮＣＧＣ０００１５８７４、キナクリン二塩酸塩二水和物；ＮＣＧＣ００１６６２４５、プロフラビンヘミ硫酸塩）により、ｒｄ１６オルガノイド培養物における桿体および／錐体光受容体のためのマーカーのより高い免疫染色が実証された。図４Ｂに示される通り、未処置ｒｄ１６光受容体におけるロドプシンの免疫染色は、かなりおぼろげであり、神経網膜の頂端側では極性が消失している。これらの化合物の実施形態を用いる処置により、可変効力でロドプシンの発現および極性が改善された。特に、錐体光受容体の生合成は、Ｄ２８日目にはＷＴオルガノイドでも損なわれたが、一部の化合物の実施形態、例えばＮＣＧＣ００９１２５０は、錐体光受容体におけるＳオプシンの発現および極性化を増大させることができ、Ｓ錐体に対しても同様に好ましい効果があることを示唆した。マウス網膜オルガノイドの高い変動性を説明するために、ほとんどの画素を取り込み、免疫染色のバックグラウンドを回避する画像処理アルゴリズムを使用して、すべての未処置および処置神経網膜におけるロドプシンおよびＳオプシン染色の蛍光強度（図４Ｃ）を定量化した。ｒｄ１６網膜オルガノイドにおける桿体および／または錐体光受容体に対する改善を、選択した化合物の実施形態で確認した。ＮＣＧＣ００２５３６０４は、ＮＣＧＣ００９１２５０の誘導体であるが、ＮＣＧＣ００９１２５０ほど強力ではなく、マウス網膜オルガノイドにおいてロドプシ染色の境界域の改善しか示さない。

【０２１３】

（実施例９）

対象のｉＰＳＣ由来の網膜オルガノイドは、化合物の実施形態での処置後に光受容体の生合成の改善を示した。５種の化合物の実施形態をさらに検証するために、ＬＣＡ対象のｉＰＳＣを、網膜オルガノイドに分化させ、選択された小分子で処置した。対照および対象の網膜オルガノイドの遺伝子プロファイルのトランスクリプトーム比較分析により、最も劇的なダイバージェンスがＤ１２０日目に観察されたことが示された（図２Ｄ）。したがって、薬物処置をＤ１１０日目およびＤ１３５日目に施与し、それぞれ３日間継続し、網膜オルガノイドを、免疫染色による光受容体および繊毛の生合成の評価のためにＤ１２５日目およびＤ１５０日目に採取した（図５Ａ）。小分子の様々な感受性およびマウスとヒトの網膜オルガノイドの神経網膜の反転構成に起因して、５～４０μＭの各化合物を、対象のオルガノイドで再評価した。１種の化合物の実施形態、ＮＣＧＣ００１６６２４５により、対象の１つのオルガノイドにおける毒性がこの範囲内で実証され、これをさらなる妥当性実験から除去した。残りの４種を、対象のオルガノイド培養物に施与した。Ｄ１５０日目の対象のオルガノイドは、かろうじて検出可能なロドプシンを有しており、繊毛軸糸の発達が制限されていたが、これは様々な小分子での処置によって改善された（図５Ｂ）。錐体光受容体は、対象のオルガノイドにおいて劇的には影響を受けなかったが、錐体細胞の改善が、２種の小分子処置（ＮＣＧＣ００９１２５０、ＮＣＧＣ００１５８７４）で、対象のオルガノイドにおいて認められ、これはマウスオルガノイドに対するそれらの効果と一致している（図５Ｃ）。ＮＣＧＣ００９１２５の誘導体であるＮＣＧＣ００２５３６０４での処置により、マウスと比較してヒト桿体光受容体に対してより強力な効果があったことが実証された。

【０２１４】

（実施例１０）

ｒｄ１６マウスへの化合物の実施形態の硝子体内注射により、光受容体の外側顆粒層の

厚さが維持された。ｉｎ　ｖｉｖｏでの化合物の実施形態を検証するために、硝子体内注射を実施して、化合物をＮｒｌ－ＧＦＰ　ｒｄ１６マウス網膜に送達し、外側顆粒層（ＯＮＬ）における光受容体の生存をアセスメントした。野生型とｒｄ１６マウスの網膜の相違は、生後（Ｐ）６日目もの早期に現れるので、化合物をＰ４日目に硝子体内に送達し、一方の目にはＤＭＳＯ（対照）を投与し、他方の目には候補化合物を投与した。Ｐ２１日目に両目を採取した（図６Ａ）。注射技術を含めた技術的な問題、化合物の濃度および毒性を系統的にアセスメントするために、実験を１種の化合物ＮＣＧＣ００９１２５０で開始し、それによって、マウスおよびヒトのオルガノイドにおいて最も著しい効果が明らかになった。注射された動物３匹のうち２匹において、４０μＭのＮＣＧＣ００９１２５０の注射により、ＧＦＰ（桿体細胞）およびＤＡＰＩ（図６Ｂ）によって示される通り、処置なしの対照の目と比較して、Ｐ２１日目にＯＮＬの厚さが維持されていた。桿体に特異的なタンパク質であるロドプシン（ＲＨＯ）および環状ＧＭＰホスホジエステラーゼβ（ＰＤＥ６β）を含めた光受容体繊毛タンパク質は、外節領域に輸送された。処置された網膜には、未処置網膜と比較してより多い繊毛タンパク質が、より長い外節に一貫して位置していた。注射されたすべての３匹のマウスにおいて、明らかな毒性は観察されなかった。

【０２１５】

（実施例１１）

対象の網膜オルガノイドに対する薬物効果の評価。ＣＥＰ２９０－ＬＣＡ（ＩＶＳ２６＋１６５５Ａ＞Ｇ　ｐ．Ｃ９９８Ｘ；ｃ．５６６８Ｇ＞Ｔ　ｐ．Ｇ１８９０Ｘ）に対する薬物処置のタイムラインを、図７Ａに示す。対象の人工多能性幹細胞（ｉＰＳＣ）由来の網膜オルガノイドを使用し、（１）間欠的高用量（２０μＭおよび３０μＭ）および（２）持続的低用量（１０μＭ）の２つの処置モジュールを評価した。処置を開始して３日後に、対象のオルガノイドにおいて異常表現型を観察することができ（Ｄ１１７日目）、分析のためにオルガノイドをＤ１５０日目に採取した。薬物ビヒクルであるＤＭＳＯを、対照として１％未満の濃度（ｖ／ｖ）で添加した。図７Ｂおよび７Ｃは、それぞれ対象のオルガノイドにおけるウエスタンブロット分析およびロドプシンレベルの定量化を示す。データを、２回の実験からの平均±標準偏差として表し、実験はそれぞれ、少なくとも２つの網膜オルガノイドを備えていた。ベーター－アクチン（ＡＣＴＢ）をローディングコントロールとして使用した。データから決定される通り、両方の対象からの網膜オルガノイドは、家族性対照由来のもの（図７Ｂおよび７Ｃにおいて「Ｃ」として標識した）と比較して、より低いロドプシン発現を有しており、桿体光受容体に欠陥があることを示唆した。様々な濃度のレセルピンによる処置（図７Ａ～７Ｃにおいて「Ｒ」として標識した）は、ロドプシン染色を改善することができた。この実施例において、対象１では３０μＭのレセルピンがプラス効果を示したのに対して、対象２では１０μＭで十分であったが、このことはおそらく、対象または細胞株に変動があることを示している。図７Ｄおよび７Ｅに示される画像により、レセルピンが、対象のオルガノイドにおける光受容体および繊毛軸糸の両方の改善を示したというウエスタンブロットの結果が確認された。

【０２１６】

（実施例１２）

対象のオルガノイドにおけるオートファジーの誤調節の評価。ｒｄ１６オルガノイドマウスにおけるすべての陽性ヒットの一般経路がオートファジー阻害であったので、対象の網膜オルガノイドのオートファジーレベルをアセスメントした。オートファジーは、細胞のホメオスタシス機序であり、その開始は、ストレスによって誘導され、ＵＬＫ１のリン酸化をもたらし得る（図８Ａを参照されたい）。ｐ－ＵＬＫ１は、他のオートファジー成分ＡＴＧ１０１およびＡＴＧ１３と一緒になって、小胞体膜が拡張したものである隔離膜の形成を誘発する。非常に重要なオートファジーアダプターであるｐ６２は、ユビキチン化細胞成分に結合し、それらを隔離膜に送達して、オートファゴソームと呼ばれる密閉された小胞を形成する。オートファゴソームの標準マーカーであるＬＣ３－ＩＩを、新生オートファゴソームＬＣ３－ＩＩの表面上のホスファチジルエタノールアミン（ＰＥ）と細

胞質のＬＣ３－Ｉのコンジュゲーションによって産生する。オートファゴソームの細胞成分は、リソソームとの融合によって分解される。対象のオルガノイドにおける全体的なオートファジー状態を評価するために、ｐ－ＵＬＫ１、ＵＬＫ１、ｐ６２およびＬＣ３を含めたプロセスのいくつかの成分を評価した。図８Ｂは、この実施例における評価のために使用したタイムラインを概説する。繊毛の生合成および光受容体の成熟は、ほぼＤ９０日目に開始するので、対照および対象のオルガノイドをＤ６０日目およびＤ１２０日目に採取して、細胞オートファジーに対する繊毛欠陥の影響を評価した。図８Ｃおよび８Ｄ～８Ｇは、それぞれ対象のオルガノイドにおけるウエスタンブロット分析およびオートファジー成分の定量化を示す（データは、２回の実験からの平均±標準偏差として表し、実験はそれぞれ、少なくとも３つの網膜オルガノイドを備えていた）。ベーター－アクチン（ＡＣＴＢ）をローディングコントロールとして使用した。Ｄ６０日目に、対照のオルガノイドと対象のオルガノイドの間に、試験したオートファジー成分の有意差は見出されなかった。しかし、ｐ－ＵＬＫ１の上方調節によって示される通り、増強されたオートファジーの開始を、対象のオルガノイドにおいて観察することができた。ｐ６２の著しい下方調節およびＬＣ３－ＩＩの上方調節は、対照と比較して、対象のオルガノイドにおいてオートファジーフラックスの誤調節があったことを一貫して示した。

【０２１７】

（実施例１３）

オートファジー阻害剤のドラッグリパーパシング。対象の光受容体の救出に対するオートファジー阻害の効果を確認し、このプロセスに関与する非常に重要なオートファジー分子を特定するために、様々なＦＤＡ承認オートファジー阻害剤薬物を、報告されたそれらのＡＣ$_{50}$および２×ＡＣ$_{50}$でオルガノイド培養物上に施与した（図９Ａに概説）。ＭＲＴ６８９２１およびＬｙｓ０５は、ＵＬＫ１のリン酸化を阻害する。クロロキン（Ｑ）、ヒドロキシクロロキン（ＨＱ）およびＲＯＣ－３２５は、リソソームのｐＨを上昇させて、リソソームとオートファゴソームの融合を防止する。ＭＲＴ６８９２１およびＬｙｓ０５は、０．５×ＡＣ５０でも高い毒性を示し（データ示さず）、したがってその後の分析では除外した。図９Ｂは、桿体（ロドプシン、緑色）、Ｓ錐体（Ｓオプシン、赤色）およびＬ／Ｍ錐体（Ｌ／Ｍ－オプシン、赤紫色）光受容体の免疫染色の結果を示す。免疫染色分析により、様々な有効性ではあるものの、対象の光受容体に対するすべてのオートファジー阻害剤のプラス効果が明らかになったが、このことは、オートファジー阻害が、網膜変性疾患における光受容体の維持／改善において役割を果たすことを示唆している。

【０２１８】

（実施例１４）

ｐ６２による媒介。この実施例では、処置された対象のオルガノイドにおけるレセルピンによるｐ６２の増大を評価した。図１０Ａおよび１０Ｂは、それぞれウエスタンブロット分析、ならびにｐ６２およびＬＣ３－ＩＩの定量化を示す。図１０Ｂから分かる通り、一方の対象でＬＣ３－ＩＩレベルが低下したが、他方の対象では低下しなかった。特に、レセルピン処置に対してより応答性の対象において、ｐ６２のより有意な変化が観察された。図１０Ｃは、処置された対象のオルガノイドにおけるｐ６２およびアセチル化チューブリン（ＤＭ１Ｔ）の免疫染色の結果を示しており、この免疫染色を実施して、レセルピンおよびヒドロキシクロロキン（ＨＱ）によって処置された対象のオルガノイドにおける光受容体のｐ６２の増大を確認した。ＤＭ１Ｔ染色はまた、処置された対象の光受容体において、より十分に発達した繊毛軸糸を示した。図１０Ｄおよび１０Ｅは、処置されたオルガノイドにおける、ｐ６２の相互作用パートナーおよび繊毛分解のキードライバーであるＨＤＡＣ６、ならびにＩＦＴ８８（鞭毛内輸送）、ＢＢＳ６およびＣＥＰ１６４（繊毛形成の開始のための遠位付属器成分）を含めた他の繊毛調節タンパク質のウエスタンブロット分析および定量化を示す。レセルピンで処置した対象のオルガノイドにおいて、ＨＤＡＣ６の下方調節およびＣＥＰ１６４の上方調節が観察された。ＨＤＡＣ６は、繊毛の生合成のための主要ドライバーであり、ＣＥＰ１６４は、繊毛形成の開始のための前繊毛小胞のドッキングの遠位付属器に位置しているので、透過型電子顕微鏡（ＴＥＭ）を実施し

て、未処置対象および処置対象のオルガノイドにおける光受容体のさらなる詳細を明らかにした。前繊毛小胞のドッキングの欠陥および繊毛膜の形成は、ＣＥＰ２９０－ＬＣＡ対象の網膜オルガノイドにおける初期表現型であることが報告されており、このような欠陥は、レセルピンの処置によって軽減することができた（図１０Ｆ、上パネルを参照されたい）。ＴＥＭ分析により、処置された光受容体において、より長い繊毛軸糸も明らかになった（図１０Ｆ、下パネルを参照されたい）。特に、オルガノイド培養物において希少な、十分に組織化されたディスクのような構造を、対象のオルガノイドにおいて観察することができたが（図１０Ｇを参照されたい）、このことは、外節（光受容体の一次繊毛）の発達に対するレセルピンの好ましい効果を示唆している。

【０２１９】

（実施例１５）

ＣＥＰ２９０－ＬＣＡ対象の人工多能性幹細胞（ｉＰＳＣ）由来の網膜オルガノイドの短期処置後の、改善された光受容体形態。様々な突然変異によって引き起こされる対象のオルガノイドに対するレセルピンの効果を評価するために、ＣＥＰ２９０－ＬＣＡの最も一般的な突然変異であるホモ接合性ＩＶＳ２６＋１６５５Ａ＞Ｇ　ｐ．Ｃ９９８Ｘによって引き起こされるＣＥＰ２９０－ＬＣＡ対象のオルガノイドに対して、レセルピンの短期処置を実施した。図１１Ａは、この実施例のために使用したＣＥＰ２９０－ＬＣＡ網膜オルガノイドのための小分子処置パラダイムを示す模式図を提供する。図１１Ｂは、桿体細胞（緑色）、Ｓ錐体（赤色）およびＬ／Ｍ錐体（赤紫色）の免疫染色から得られた画像を示す。画像により、ＩＶＳ２６＋１６５５Ａ＞Ｇ　ｐ．Ｃ９９８Ｘについてホモ接合性のＣＥＰ２９０－ＬＣＡ網膜オルガノイドが、光受容体の発達において欠陥を示し、レセルピンによる処置が、培養物において桿体光受容体を改善することができたことが確認される。

【０２２０】

多くの可能な実施形態に本開示の原理が適用され得ることを考慮して、示される実施形態は、単に好ましい例であり、本開示の範囲を限定するものとして解釈されるべきではないことを認識されたい。むしろ本開示の範囲は、以下の特許請求の範囲によって定義される。したがって本発明者らは、これらの特許請求の範囲および思想内に該当するすべてを、本発明として特許請求する。

【図面】
【図１】

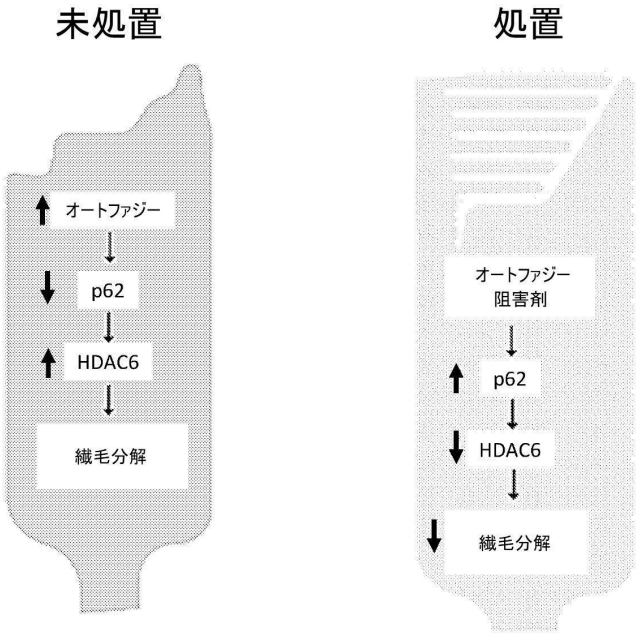


FIG. 1A

FIG. 1B

【図２－１】

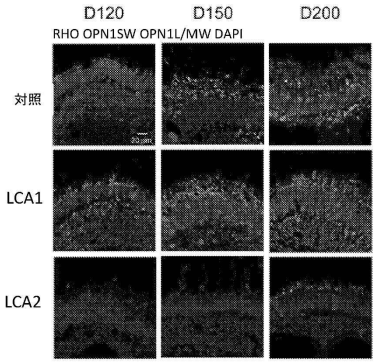


FIG. 2A

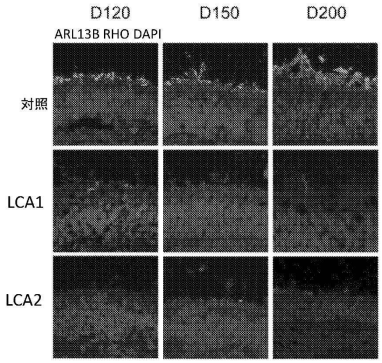


FIG. 2B

【図２－２】

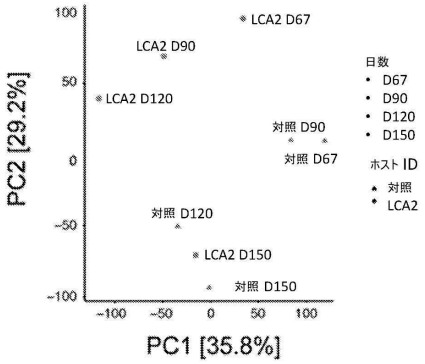
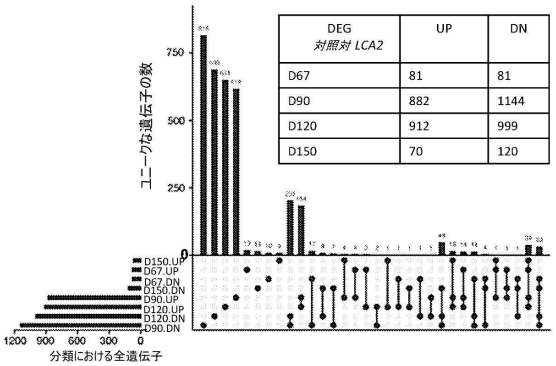


FIG. 2C



DEG *対照対 LCA2*	UP	DN
D67	81	81
D90	882	1144
D120	912	999
D150	70	120

FIG. 2D

【図２－３】

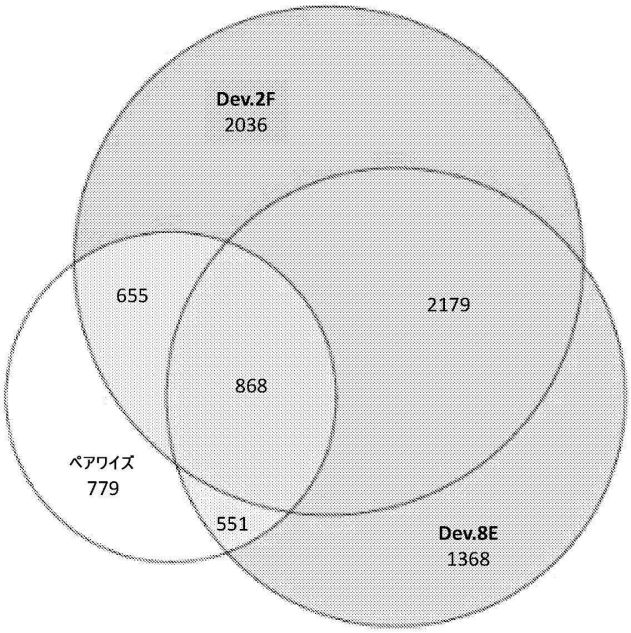


FIG. 2E

【図２－４】

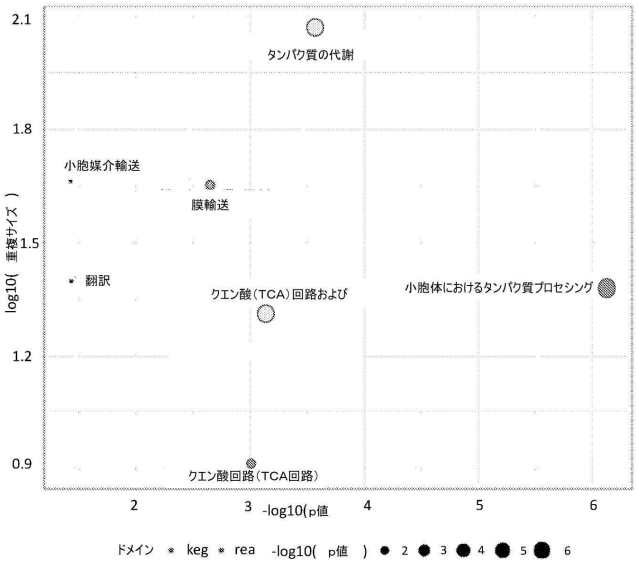


FIG. 2F

【図２－５】

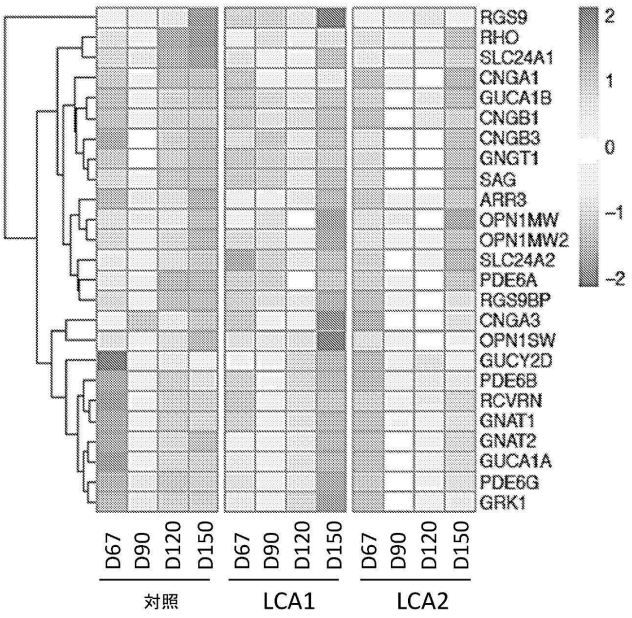


FIG. 2G

【図３】

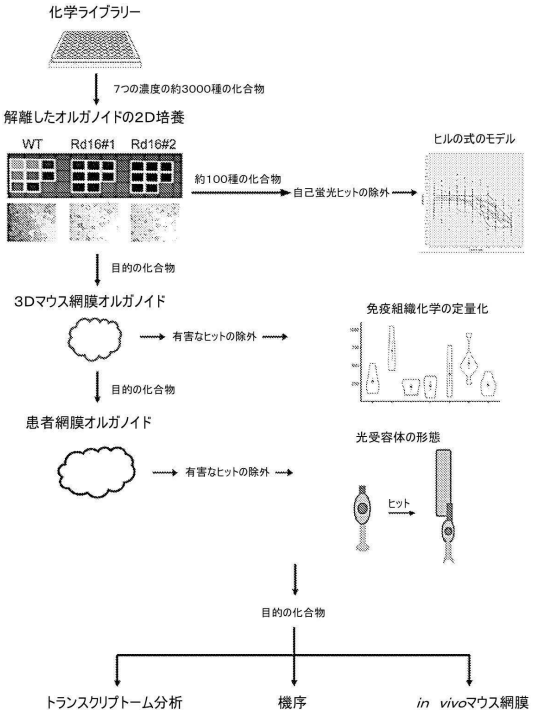


FIG. 3

【図４－１】



FIG. 4A

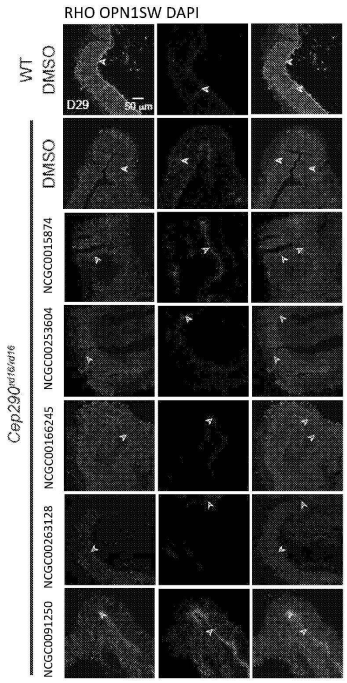


FIG. 4B

【図４－２】

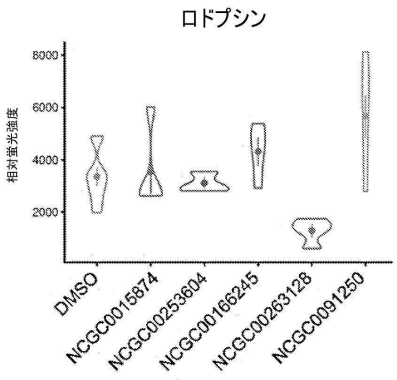


FIG. 4C

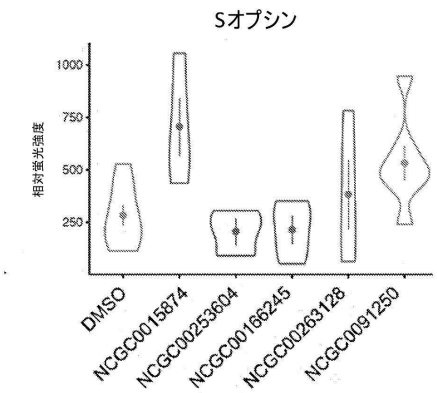


FIG. 4D

【図５－１】

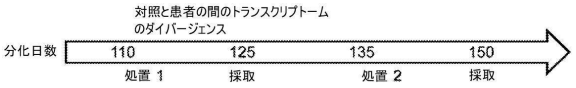


FIG. 5A

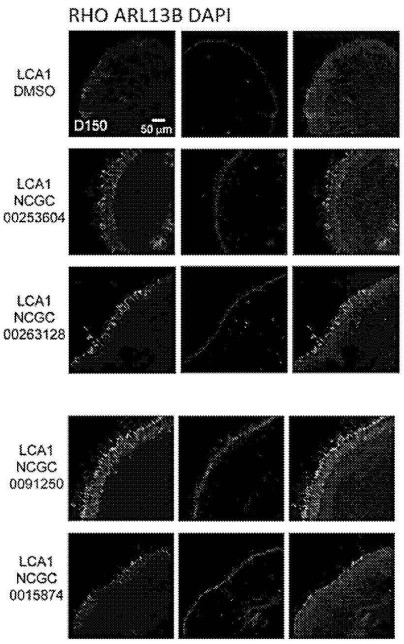


FIG. 5B

【図５－２】

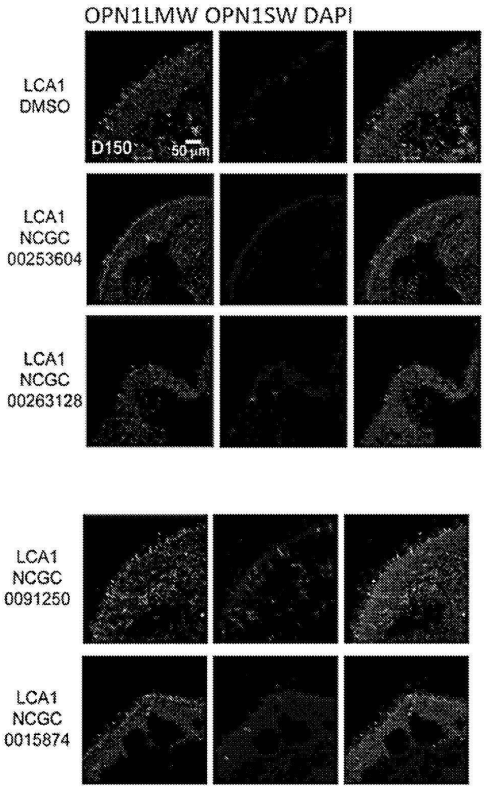


FIG. 5C

【図６】

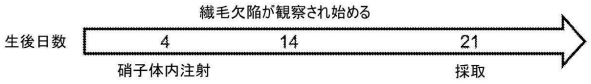


FIG. 6A

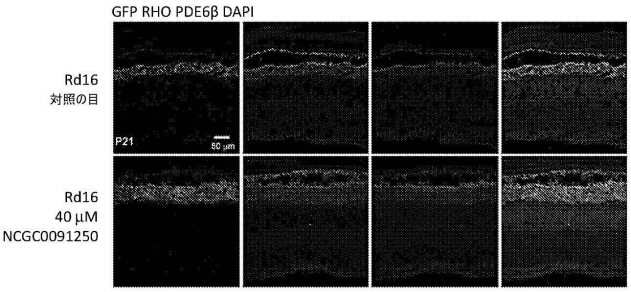


FIG. 6B

【図７－１】



FIG. 7A

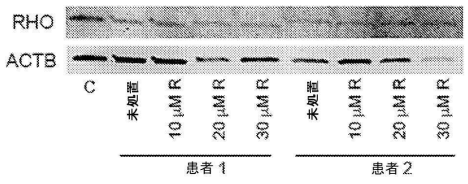


FIG. 7B

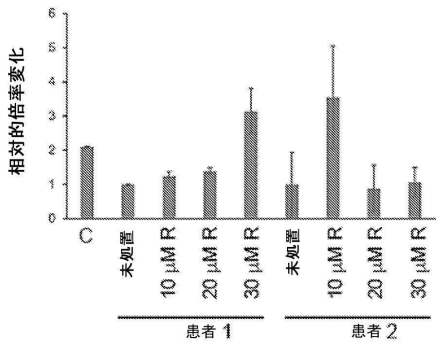


FIG. 7C

【図７－２】

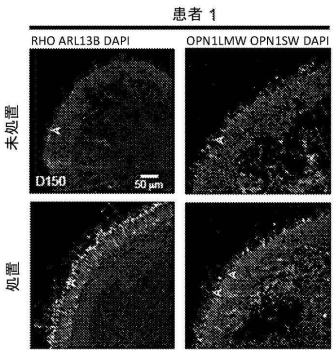


FIG. 7D

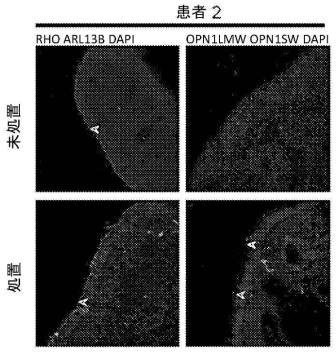


FIG. 7E

【図８－１】

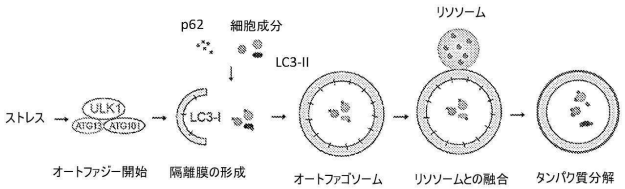


FIG. 8A



FIG. 8B

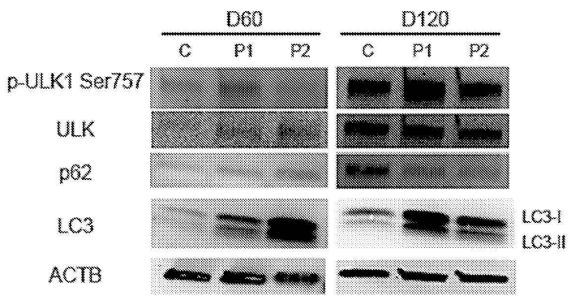


FIG. 8C

【図８－２】

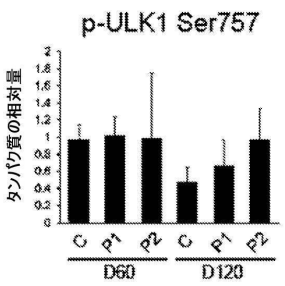


FIG. 8D

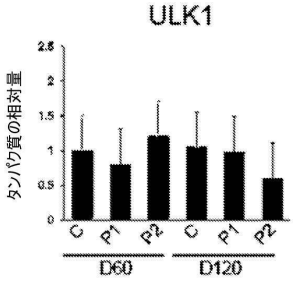


FIG. 8E

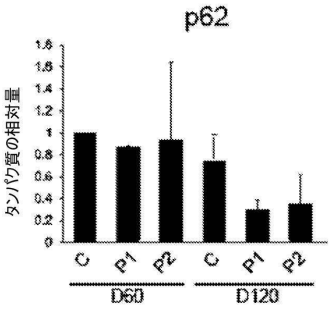


FIG. 8F

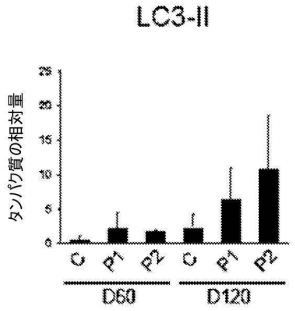


FIG. 8G

【図９】

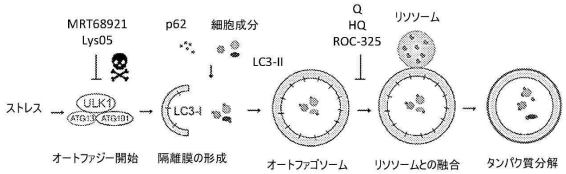


FIG. 9A

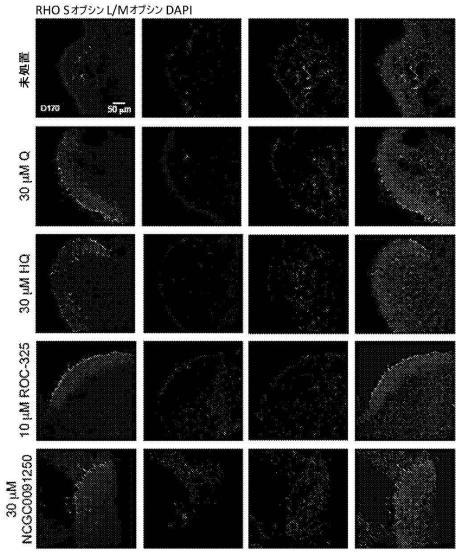


FIG. 9B

【図１０－１】

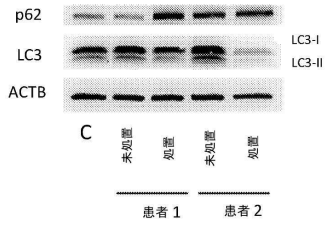


FIG. 10A

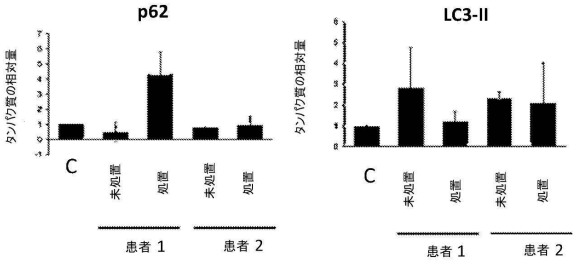


FIG. 10B

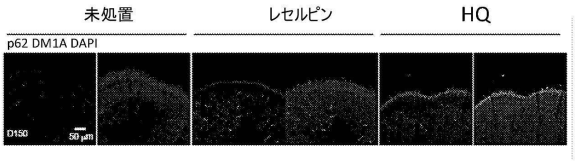


FIG. 10C

【図１０－２】

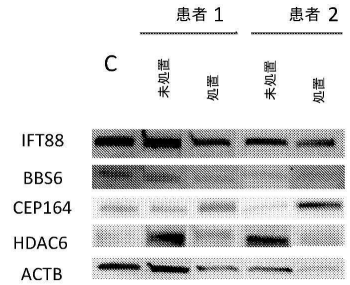


FIG. 10D

【図１０－３】

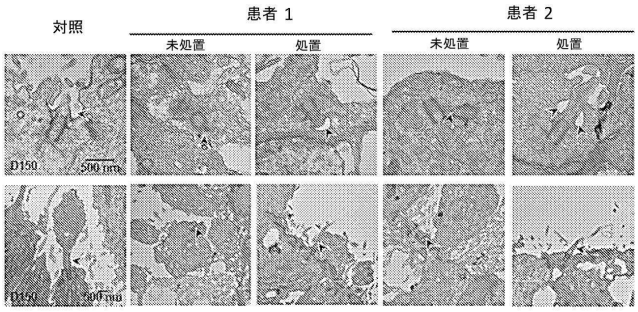


FIG. 10F

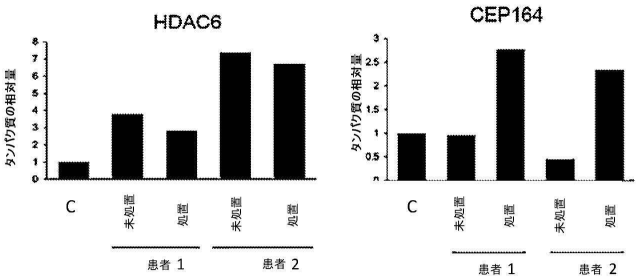


FIG. 10E

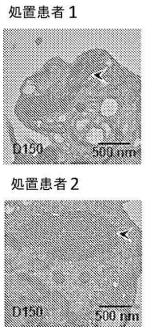


FIG. 10G

【図１１】



FIG. 11A

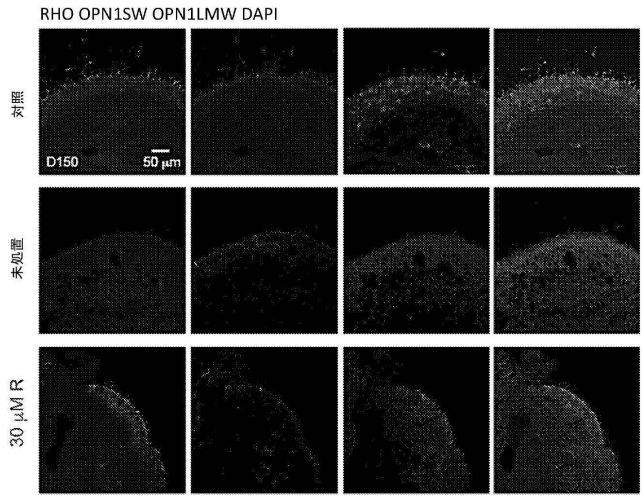


FIG. 11B

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2021/040157

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/473 A61K31/475 A61K31/498 A61P27/02 A61K31/137
ADD.

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K A61P

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2016/044219 A1 (UNIV BOSTON [US]) 24 March 2016 (2016-03-24) claims 1, 44, 46 paragraphs [0061], [0268], [0413] - [0416]	1-16, 25-34
A	WO 2007/118276 A1 (PRANA BIOTECHNOLOGY LTD [AU]; BUSH ASHLEY [AU] ET AL.) 25 October 2007 (2007-10-25) Table 8 in particular PB1043 claims 1-6	1-16, 26-34
A	WO 2009/035534 A2 (CLEVELAND CLINIC FOUNDATION [US]; SEARS JONATHAN E [US] ET AL.) 19 March 2009 (2009-03-19) claims 29-39	1-16, 26-34

-/--

[x] Further documents are listed in the continuation of Box C. [x] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
19 October 2021	20/12/2021

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

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2021/040157

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	YUANYUAN CHEN ET AL: "A novel small molecule chaperone of rod opsin and its potential therapy for retinal degeneration", NATURE COMMUNICATIONS, vol. 9, no. 1, 17 May 2018 (2018-05-17), XP055537253, DOI: 10.1038/s41467-018-04261-1 the whole document	1-16, 26-34
A	WO 2015/120115 A1 (UNIV OKLAHOMA [US]) 13 August 2015 (2015-08-13) the whole document	1-16, 26-34
A	WO 2016/146669 A1 (EBERHARD KARLS UNIVERSITÄT TÜBINGEN [DE]; PJ GAILLARD B V [NL] ET AL.) 22 September 2016 (2016-09-22) the whole document	1-16, 26-34

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2021/040157

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims;; it is covered by claims Nos.:

13-16(completely); 1-12, 25-34(partially)

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/US2021/040157

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 13-16(completely); 1-12, 25-34(partially)

A compound of formula (I) for use in the treatment of retinal degeneration

---

2. claims: 17-20(completely); 1-12, 25-34(partially)

A compound of formula (II) for use in the treatment of retinal degeneration

---

3. claims: 1-12, 21-34(all partially)

An acridine compound of formula (III) (three rings) for use in the treatment of retinal degeneration

---

4. claims: 1-12, 21-24, 26-34(all partially)

A quinoline compound of formula (III) (two rings) for use in the treatment of retinal degeneration

---

5. claims: 1-12, 26-34(all partially)

Halofantrine HCl (= 3-(dibutylamino)-1-(1,3-dichloro-6-(trifluoromethyl)phenanthren-9-yl)propan-1-ol hydrochloride) for use in the treatment of a retinal degeneration

---

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2021/040157

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2016044219 A1	24-03-2016	US 2017274075 A1	28-09-2017
		WO 2016044219 A1	24-03-2016
WO 2007118276 A1	25-10-2007	AU 2007240120 A1	25-10-2007
		AU 2010206074 A1	19-08-2010
		BR PI0710737 A2	10-05-2011
		BR PI0722382 A2	05-06-2012
		CA 2683756 A1	25-10-2007
		CN 101534826 A	16-09-2009
		CN 101987849 A	23-03-2011
		CN 102225930 A	26-10-2011
		DK 2012789 T3	16-12-2013
		EP 2012789 A1	14-01-2009
		EP 2514423 A2	24-10-2012
		ES 2437997 T3	15-01-2014
		IL 207495 A	31-05-2015
		JP 5290147 B2	18-09-2013
		JP 2009533356 A	17-09-2009
		KR 20080109096 A	16-12-2008
		KR 20100110396 A	12-10-2010
		NZ 572591 A	12-01-2012
		NZ 590271 A	22-12-2011
		US 2010144693 A1	10-06-2010
		US 2011071167 A1	24-03-2011
		US 2014088122 A1	27-03-2014
		WO 2007118276 A1	25-10-2007
		ZA 200809493 B	25-08-2010
		ZA 201005922 B	25-09-2013
WO 2009035534 A2	19-03-2009	NONE	
WO 2015120115 A1	13-08-2015	US 2017007589 A1	12-01-2017
		WO 2015120115 A1	13-08-2015
WO 2016146669 A1	22-09-2016	CA 2983358 A1	22-09-2016
		EP 3270889 A1	24-01-2018
		JP 6744046 B2	19-08-2020
		JP 2018508585 A	29-03-2018
		US 2018085311 A1	29-03-2018
		WO 2016146669 A1	22-09-2016

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

フロントページの続き

(51)国際特許分類	FI	テーマコード（参考）
C07D 241/44 (2006.01)	A61K 31/473	
C07D 219/06 (2006.01)	C07D 241/44	
C07D 219/08 (2006.01)	C07D 219/06	
	C07D 219/08	

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

弁理士　森下 夏樹
(74)代理人　100181674
弁理士　飯田 貴敏
(74)代理人　100181641
弁理士　石川 大輔
(74)代理人　230113332
弁護士　山本 健策
(72)発明者　スワループ， アナンド
アメリカ合衆国 メリーランド ２０８９２－０６１０， ベセスダ， センター ドライブ ６， ビルディング ６， ルーム ３３８， ナショナル アイ インスティテュート
(72)発明者　チェン， ユー ホリー
アメリカ合衆国 メリーランド ２０８９２－０６１０， ベセスダ， センター ドライブ ６， ビルディング ６， ルーム ３０８， ナショナル アイ インスティテュート
(72)発明者　スワループ， マンジュ
アメリカ合衆国 メリーランド ２０８５０， ロックビル， メディカル センター ドライブ ９８００， ビルディング ９８００シー， ルーム ３１０ダブリュー， エヌシーエーティーエス
(72)発明者　ジェン， ウェイ
アメリカ合衆国 メリーランド ２０８５０， ロックビル， メディカル センター ドライブ ９８００， ビルディング ９８００シー， ルーム ３１１， エヌシーエーティーエス
(72)発明者　タワ， グレゴリー
アメリカ合衆国 メリーランド ２０８５０， ロックビル， メディカル センター ドライブ ９８００， ビルディング ９８００シー， ルーム ２２０， エヌシーエーティーエス
(72)発明者　モンダル， アヌパム
アメリカ合衆国 メリーランド ２０８９２， ベセスダ， センター ドライブ ６， ビルディング ６， ルーム ３０３， ナショナル アイ インスティテュート
(72)発明者　ペイパル， サマンサ
アメリカ合衆国 メリーランド ２０８９２－０６１０， ベセスダ， センター ドライブ ６， ビルディング ６， ルーム ３０８， ナショナル アイ インスティテュート
(72)発明者　ファン， ウェンウェイ
アメリカ合衆国 メリーランド ２０８５０， ロックビル， メディカル センター ドライブ ９８００， エヌシーエーティーエス
(72)発明者　ルオ， ジジ
アメリカ合衆国 メリーランド ２０８５０， ロックビル， メディカル センター ドライブ ９８００， エヌシーエーティーエス

Ｆターム（参考）　4C086　AA01 AA02 AA03 BC28 BC52 CB19 GA08 MA01 MA04 NA14 ZA33