

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成29年4月20日(2017.4.20)

【公表番号】特表2016-515526(P2016-515526A)

【公表日】平成28年5月30日(2016.5.30)

【年通号数】公開・登録公報2016-033

【出願番号】特願2016-503224(P2016-503224)

【国際特許分類】

C 07 D 233/64	(2006.01)
C 07 D 235/12	(2006.01)
C 07 D 235/04	(2006.01)
C 07 D 277/64	(2006.01)
C 07 D 263/56	(2006.01)
C 07 D 277/24	(2006.01)
C 07 D 471/04	(2006.01)
A 61 K 31/4184	(2006.01)
A 61 K 31/428	(2006.01)
A 61 K 31/423	(2006.01)
A 61 K 31/4196	(2006.01)
A 61 K 31/426	(2006.01)
A 61 K 31/437	(2006.01)
A 61 P 25/16	(2006.01)
A 61 P 25/28	(2006.01)
A 61 P 25/00	(2006.01)
A 61 P 25/08	(2006.01)
A 61 P 27/02	(2006.01)
A 61 P 35/00	(2006.01)
A 61 P 25/14	(2006.01)
A 61 P 27/16	(2006.01)
A 61 P 9/00	(2006.01)
A 61 P 11/00	(2006.01)
A 61 P 3/10	(2006.01)
C 07 D 249/08	(2006.01)
A 61 K 31/4164	(2006.01)
A 61 K 31/496	(2006.01)

【F I】

C 07 D 233/64	1 0 3
C 07 D 235/12	C S P
C 07 D 235/04	
C 07 D 277/64	
C 07 D 263/56	
C 07 D 277/24	
C 07 D 471/04	1 0 7 Z
A 61 K 31/4184	
A 61 K 31/428	
A 61 K 31/423	
A 61 K 31/4196	
A 61 K 31/426	
A 61 K 31/437	

A 6 1 P 25/16
 A 6 1 P 25/28
 A 6 1 P 25/00
 A 6 1 P 25/08
 A 6 1 P 27/02
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 P 25/14
 A 6 1 P 27/16
 A 6 1 P 9/00
 A 6 1 P 11/00
 A 6 1 P 3/10
 C 0 7 D 249/08 5 1 4
 A 6 1 K 31/4164
 A 6 1 K 31/496

【手続補正書】

【提出日】平成29年3月14日(2017.3.14)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

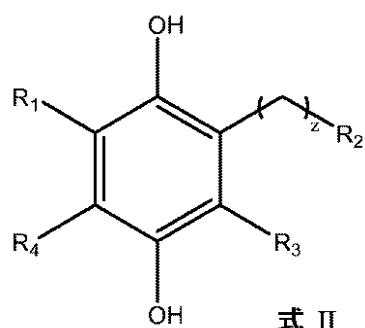
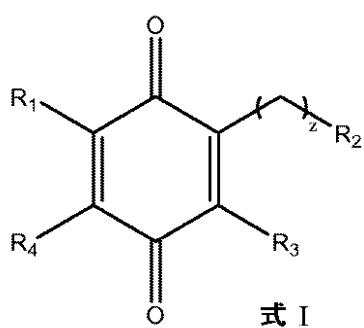
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式Iもしくは式IIの化合物：

【化54】



(式中、

R₁、R₃およびR₄は、独立して、C₁～C₆アルキルまたは-O-C₁～C₆アルキルであり、

R₂は、ハロ、-CH₃、CF₃、-OCH₃、および-C(O)-N(R₅)(R₆)からなる群から独立して選択される1つまたは2つの置換基で場合によって置換されているヘテロアリールであり、該置換基は、独立して、該ヘテロアリール内の-C-または-N-のいずれかにより該ヘテロアリールに連結されており、

R₅およびR₆は、独立して、-H、-C₁～C₆アルキル、および-C₁～C₆アルキル-ヒドロキシからなる群から選択されるか、またはR₅およびR₆は、それらが結合しているNと一緒にになって、N、O、およびSからなる群からそれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの追加のヘテロ原子を場合によって含んでいる飽和または不飽和の3～8員環を形成し、該環は-C₁～C₆アルキルで場合によって置換されており、

zは、3、2、1、または4である)

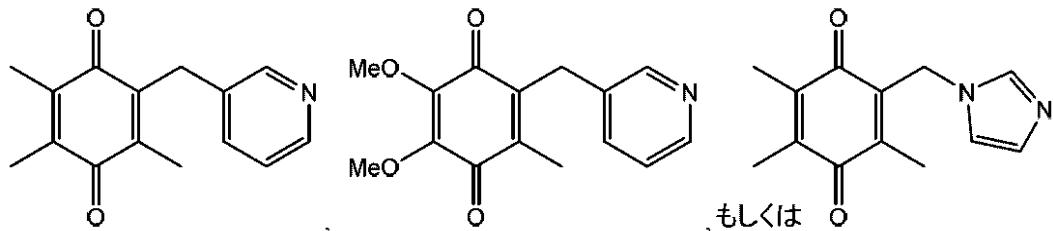
またはその立体異性体、立体異性体の混合物、溶媒和物、水和物、薬学的に許容される

塩もしくはプロドラッグエステルであり、

ただし、該化合物が式 I I による化合物である場合、z は、2、3、または4 であり、

ただし、該化合物は

【化 5 5 - 1】



, もしくは

あるいは、その立体異性体、立体異性体の混合物、溶媒和物、水和物、薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグエステルではない、化合物またはその立体異性体、立体異性体の混合物、溶媒和物、水和物、薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグエステル。

【請求項 2】

R_2 が、ハロ、-CH₃、-CF₃、および-OCH₃ からなる群から独立して選択される1つまたは2つの置換基で場合によって置換されているヘテロアリールであり、該置換基が、独立して、該ヘテロアリール内の-C-または-N-のいずれかにより該ヘテロアリールに連結されている、請求項1に記載の化合物。

【請求項 3】

z が3である、請求項1から2のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 4】

z が2である、請求項1から2のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5】

前記化合物は式 I による化合物であり、z が1である、請求項1から2のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 6】

z が4である、請求項1から2のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7】

R_1 、 R_3 および R_4 が、独立して C₁ ~ C₄ アルキルである、請求項1から6のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8】

R_1 、 R_3 および R_4 が、独立して C₁ ~ C₂ アルキルである、請求項1から6のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 9】

R_1 、 R_3 および R_4 が -CH₃ である、請求項1から6のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 10】

R_1 および R_4 が独立して -O-C₁ ~ C₂ アルキルであり、 R_3 が C₁ ~ C₄ アルキルである、請求項1から6のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 11】

R_1 および R_4 が -OCH₃ であり、 R_3 が -CH₃ である、請求項1から6のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 12】

R_2 が、ベンゾイミダゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾオキサゾール、チアゾール、オキサゾールおよびトリアゾールからなる群から選択されるヘテロアリールであり、前記ヘテロアリールは、独立して、ハロ、-CH₃、-CF₃、-OCH₃、および-C(O)-N(R₅)(R₆) からなる群から選択される1つまたは2つの置換基で場合によって置換されており、ここで、該置換基は、独立して、該ヘテロアリール内の-C-または

- N - のいずれかにより該ヘテロアリールに連結されている、請求項 1 から 1_1 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 3】

R₂ が、独立して、ハロ、- C H₃、- C F₃、- O C H₃、および- C (O) - N (R₅) (R₆) からなる群から選択される 1 つまたは 2 つの置換基で場合によって置換されたピリジンであり、ここで、該置換基は、独立して、該ピリジン内の - C - または - N - のいずれかにより該ピリジンに連結されている、請求項 1 から 1_1 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 4】

R₂ が、独立して、ハロ、- C H₃、- C F₃、- O C H₃、および- C (O) - N (R₅) (R₆) からなる群から選択される 1 つまたは 2 つの置換基で場合によって置換されたピラジンであり、ここで、該置換基は、独立して、該ピラジン内の - C - または - N - のいずれかにより該ピラジンに連結されている、請求項 1 から 1_1 のいずれか一項に記載の化合物。

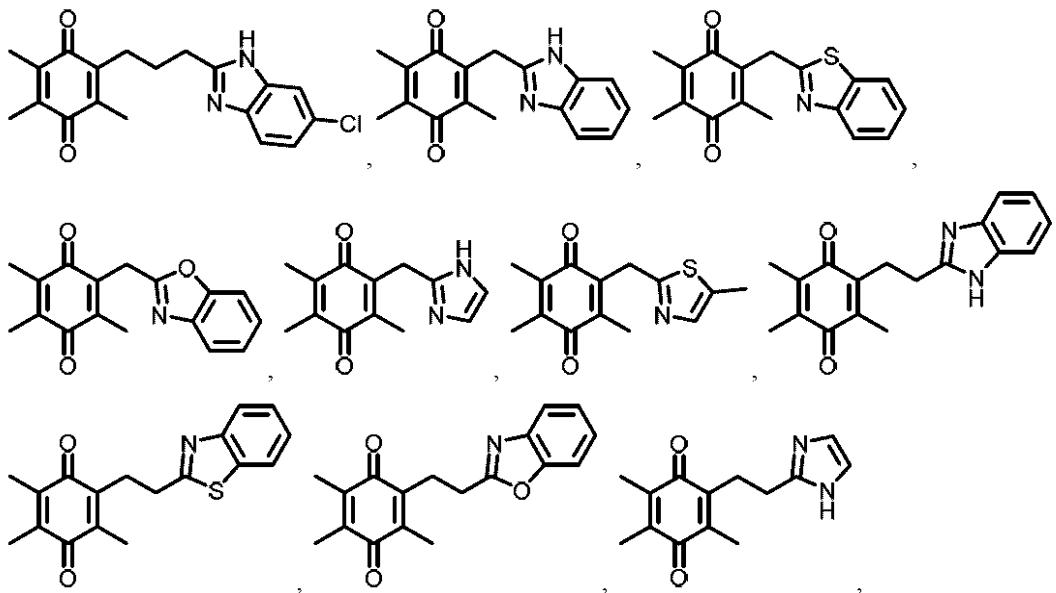
【請求項 1 5】

前記化合物は、式 I の化合物である、請求項 1 から 1_4 のいずれか一項に記載の化合物またはその立体異性体、立体異性体の混合物、溶媒和物、水和物もしくは薬学的に許容される塩。

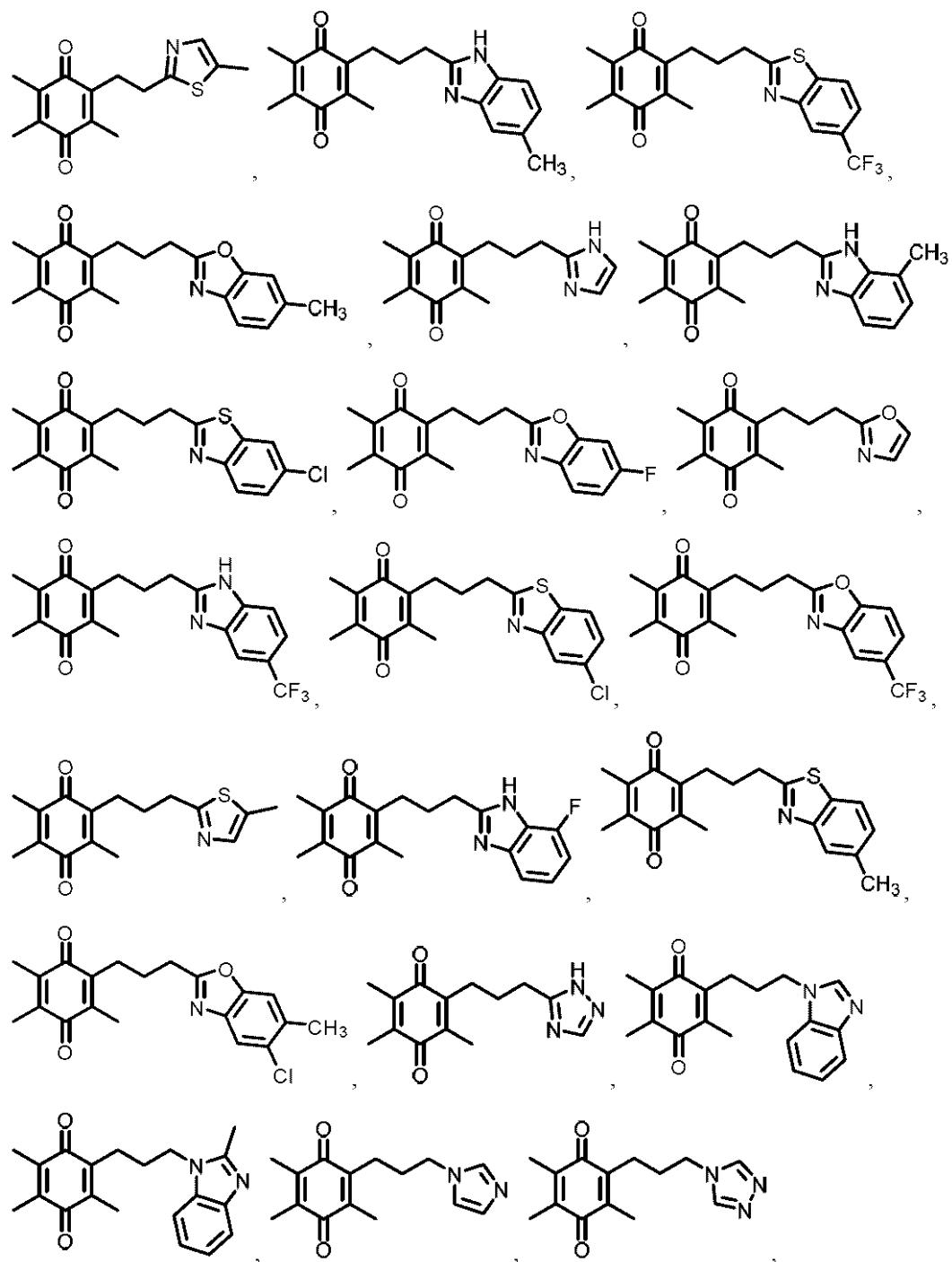
【請求項 1 6】

前記化合物は、

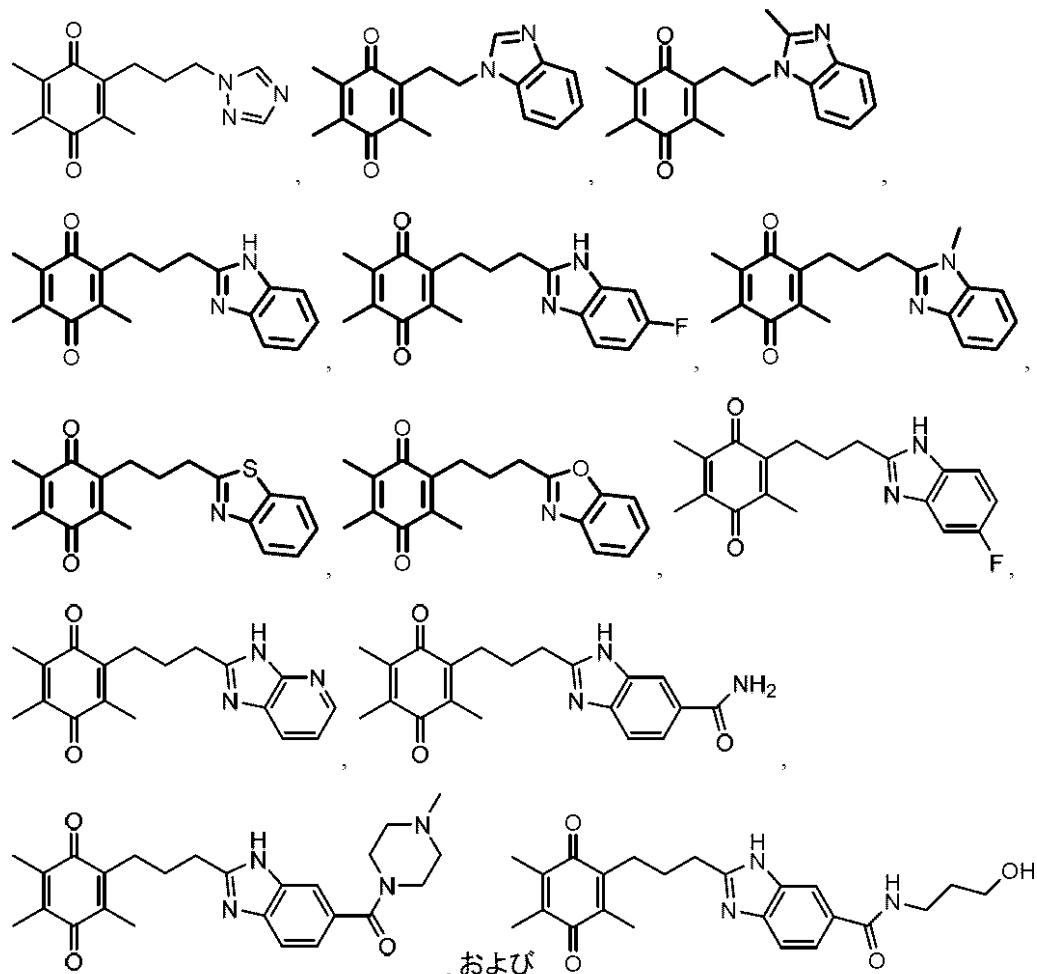
【化 1 0 1】



【化 1 0 2】



【化 1 0 3】

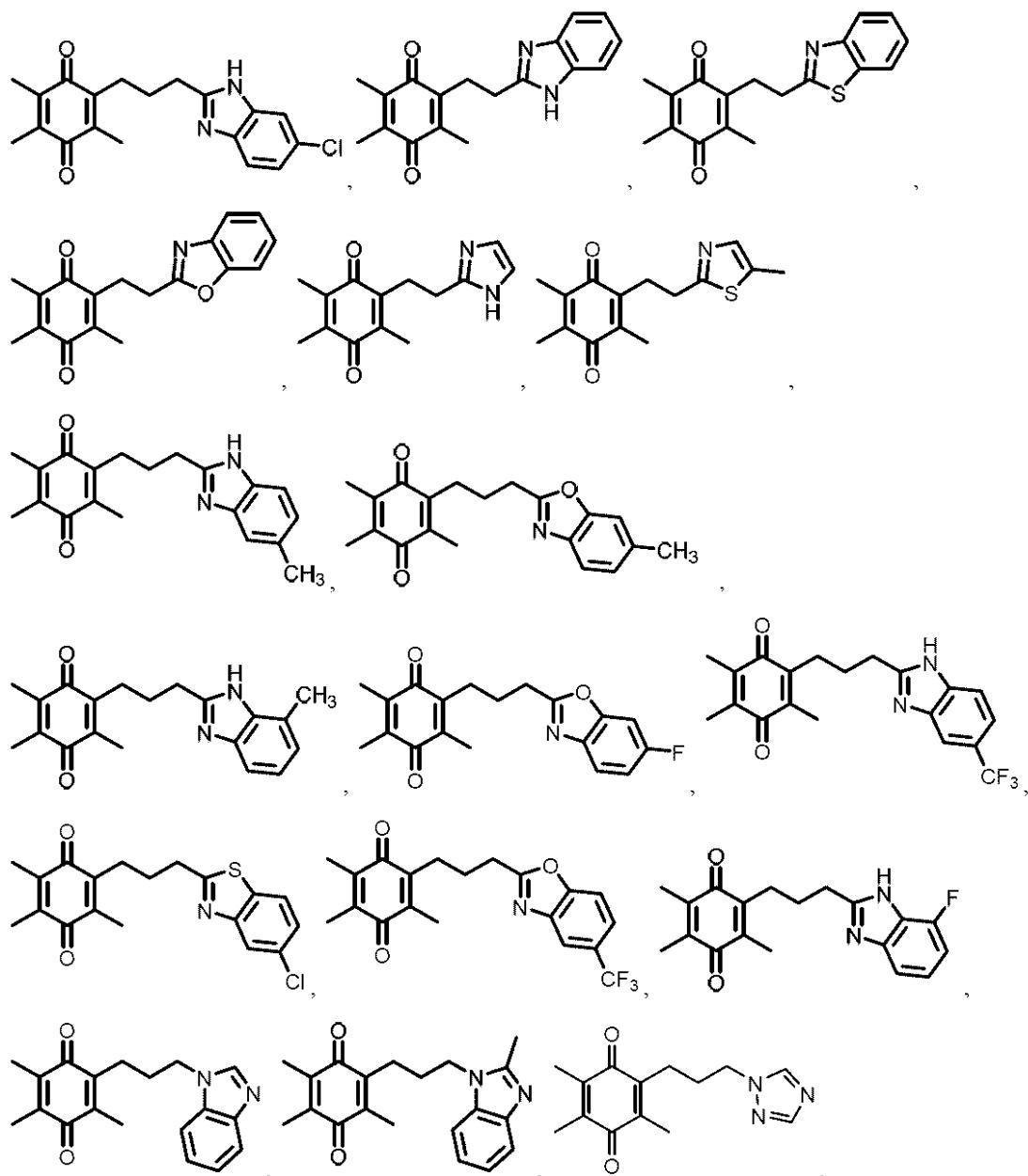


からなる群から選択される請求項 1 に記載の化合物またはその溶媒和物、水和物、薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグエステル。

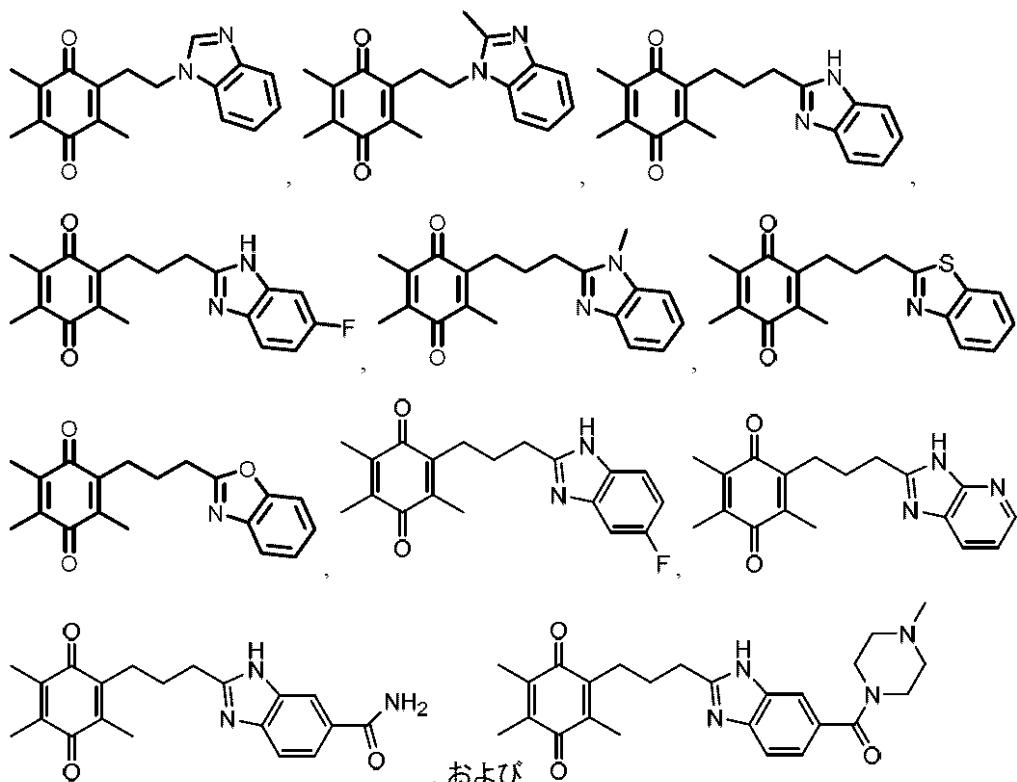
【請求項 1 7】

前記化合物は、

【化 104】



【化105】



からなる群から選択される請求項1に記載の化合物またはその溶媒和物、水和物、薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグエステル。

【請求項18】

請求項1から17のいずれか一項に記載の化合物と薬学的に許容される添加剤とを含む医薬製剤。

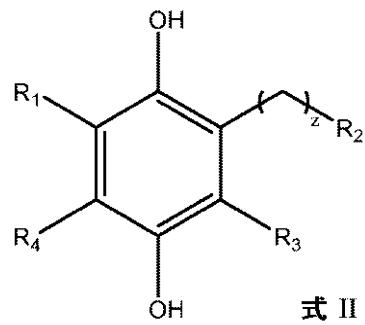
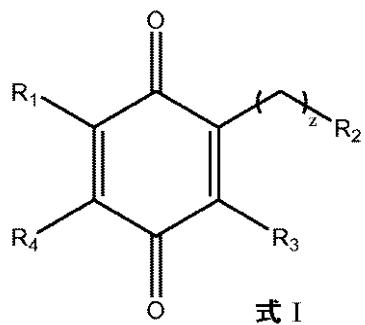
【請求項19】

酸化ストレス障害を処置もしくは抑制するための、1種もしくは複数のエネルギーバイオマーカーをモジュレートするための、1種もしくは複数のエネルギーバイオマーカーを正常化するための、または1種もしくは複数のエネルギーバイオマーカーを強化するための組成物であって、該組成物は、治療有効量または有効量の化合物またはその立体異性体、立体異性体の混合物、溶媒和物、水和物、薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグエステルあるいは請求項18に記載の医薬製剤を含み、ここで、前記化合物は、請求項1～17のいずれか一項に記載の化合物である、組成物。

【請求項20】

酸化ストレス障害を処置もしくは抑制するための、1種もしくは複数のエネルギーバイオマーカーをモジュレートするための、1種もしくは複数のエネルギーバイオマーカーを正常化するための、または1種もしくは複数のエネルギーバイオマーカーを強化するための組成物であって、該組成物は治療有効量または有効量の式(I)もしくは式(II)の化合物：

【化 6 6】



(式中、

R_1 、 R_3 および R_4 は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $-O-C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

R_2 は、ハロ、-CH₃、-CF₃、-OCH₃、および-C(O)-N(R₅)(R₆)からなる群から独立して選択される1つまたは2つの置換基で場合によって置換されているヘテロアリールであり、該置換基が、独立して、該ヘテロアリール内の-C-または-N-のいずれかにより該ヘテロアリールに連結されており、

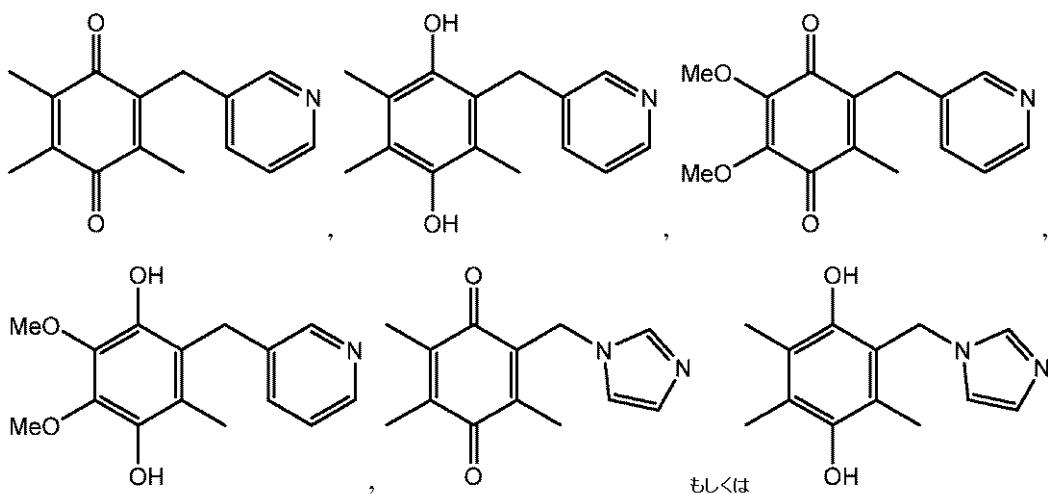
R_5 および R_6 は、独立して、-H、-C₁~C₆アルキル、および-C₁~C₆アルキル-ヒドロキシからなる群から選択されるか、または R_5 および R_6 は、それらが結合しているNと一緒にになって、N、O、およびSからなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの追加のヘテロ原子を場合によって含んでいる飽和または不飽和の3~8員環を形成し、該環は-C₁~C₆アルキルで場合によって置換されており、

z は、 3、 2、 1、 または 4 である)

またはその立体異性体、立体異性体の混合物、溶媒和物、水和物、薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグエステルを含み、

ただし、該化合物が

【化 6 7】

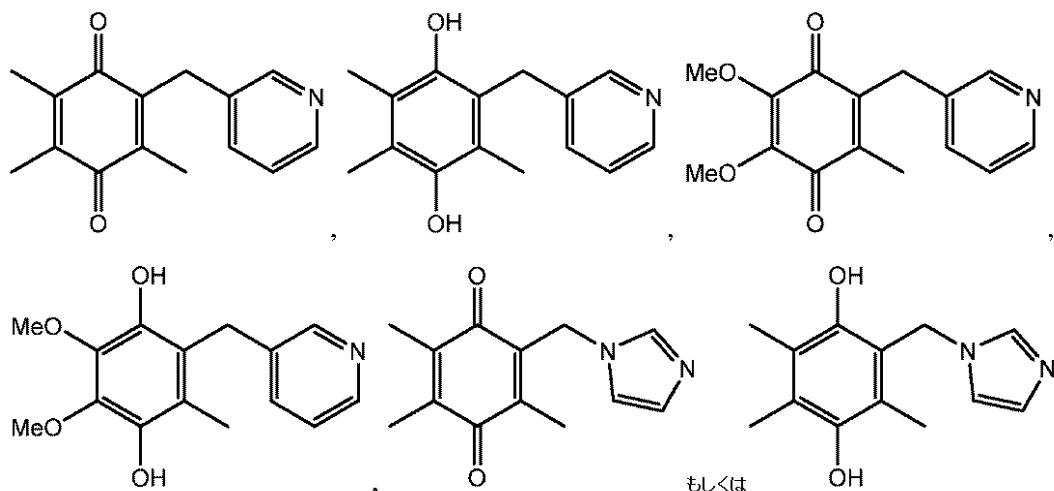


またはその立体異性体、立体異性体の混合物、溶媒和物、水和物、薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグエステルである場合、該酸化ストレス障害は、脳卒中、虚血またはがんではない、組成物。

【請求項 21】

前記化合物が、

【化74】



またはその立体異性体、立体異性体の混合物、溶媒和物、水和物、薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグエステルではない、請求項20に記載の組成物。

【請求項22】

前記組成物は、ミトコンドリア障害；遺伝性ミトコンドリア病；アルパース病；バース症候群；酸化欠陥；カルニチン-アシル-カルニチン欠損症；カルニチン欠損症；クレアチニン欠損症症候群；コエンザイムQ10欠損症；複合体I欠損症；複合体II欠損症；複合体III欠損症；複合体IV欠損症；複合体V欠損症；COX欠損症；慢性進行性外眼筋麻痺(CPEO)；CPTI欠損症；CPTII欠損症；フリードライヒ運動失調症(FA)；グルタル酸尿症II型；ケアーンズセイラー症候群(KSS)；乳酸アシドーシス；長鎖アシルCoAデヒドロゲナーゼ欠損症(LCAD)；LCMAD；リー症候群；リー様症候群；レーベル遺伝性視神經萎縮症(LHON)；致命的な乳児性心筋症(LIC)；ルフト病；多種アシルCoAデヒドロゲナーゼ欠損症(MADD)；中鎖アシルCoAデヒドロゲナーゼ欠損症(MCAD)；ミトコンドリア脳筋症、ラクトアシドーシス、脳卒中症候群(MELAS)；赤色ぼろ線維を伴うミオクローヌスでんかん(MERRF)；ミトコンドリア劣性運動失調症候群(MIRAS)；ミトコンドリア細胞症、ミトコンドリアDNA欠失；ミトコンドリア脳症；ミトコンドリアミオパシー；ミトコンドリア神経胃腸性障害および脳症(MNGIE)；ニューロパシー、運動失調、および網膜色素変性症(NARP)；ピアソン症候群；ピルビン酸カルボキシラーゼ欠損症；ピルビン酸デヒドロゲナーゼ欠損症；POLG突然変異体；呼吸鎖障害；短鎖アシルCoAデヒドロゲナーゼ欠損症(SCAD)；SCHAD；超長鎖アシルCoAデヒドロゲナーゼ欠損症(VLCAD)；ミオパシー；心筋症；脳筋症；神経変性疾患；パーキンソン病；アルツハイマー病；筋萎縮性側索硬化症(ALS)；運動ニューロン疾患；神経疾患；でんかん；老化に伴う疾患；黄斑変性；糖尿病；メタボリックシンドローム；がん；脳がん；遺伝性疾患；ハンチントン病；気分障害；統合失調症；双極性障害；広汎性発達障害；自閉症性障害；アスペルガー症候群；小児期崩壊性障害(CDD)；レット症候群；特定不能の広汎性発達障害(PDD-NOS)；脳血管発作；脳卒中；視力機能障害；視神経症；優性遺伝性若年性視神經萎縮症；有毒薬剤により引き起こされた視神經症；緑内障；シュタルガルト黄斑ジストロフィー；糖尿病性網膜症；糖尿病性黄斑症；未熟児網膜症；虚血再灌流関連の網膜損傷；酸素毒作用；ヘモグロビン異常症；サラセミア；鎌状赤血球性貧血；発作；虚血；尿細管性アシドーシス；注意欠陥/多動性障害(ADHD)；聴力または平衡機能障害をもたらす神経変性障害；優性視神經萎縮症(DOA)；母系遺伝性糖尿病および難聴(MIDD)；慢性疲労；造影剤誘発性腎障害；造影剤誘発性網膜症損傷；無リボタンパク質血症；網膜色素変性症；ウォフラム病；トゥレット症候群；コバラミンC型欠陥；メチルマロン酸尿症；グリア芽細胞腫；ダウン症候群；急性尿細管壊死

；筋ジストロフィー；白質ジストロフィー；進行性核上性麻痺；脊髄性筋萎縮症；聴覚損失；ノイズ誘発性聴覚損失；外傷性脳傷害；若年性ハンチントン病；多発性硬化症；N G L Y 1；多系統萎縮症；副腎白質ジストロフィー；および副腎脊髄神経障害からなる群から選択される酸化ストレス障害を処置するための組成物である、請求項 20 または 21 に記載の組成物。

【請求項 23】

R₂ が、独立して、ハロ、-CH₃、-CF₃、-OCH₃、および-C(O)-N(R₅)(R₆)からなる群から選択される 1 つまたは 2 つの置換基で場合によって置換されたイミダゾールであり、該置換基は、独立して、該イミダゾール内の -C- または -N- のいずれかにより該イミダゾールに連結されている、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 24】

R₂ が、独立して、ハロ、-CH₃、-CF₃、-OCH₃、および-C(O)-N(R₅)(R₆)からなる群から選択される 1 つまたは 2 つの置換基で場合によって置換されたイミダゾールではなく、該置換基は、独立して、該ヘテロアリール内の -C- または -N- のいずれかにより該ヘテロアリールに連結されている、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 25】

R₂ が、独立して、ハロ、-CH₃、-CF₃、-OCH₃、および-C(O)-N(R₅)(R₆)からなる群から選択される 1 つまたは 2 つの置換基で場合によって置換されたピリジンではなく、該置換基は、独立して、該ヘテロアリール内の -C- または -N- のいずれかにより該ヘテロアリールに連結されている、請求項 1 に記載の化合物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0037

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0037】

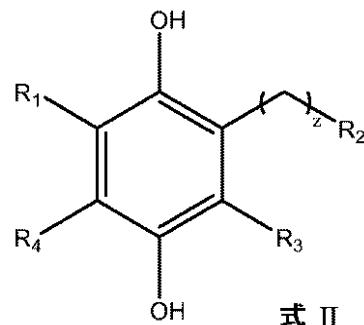
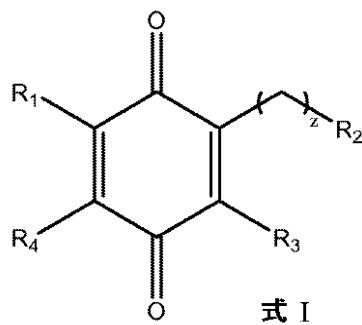
本明細書に記載されているすべての組成物、および本明細書に記載されている組成物を使用するすべての方法に対して、組成物は、列挙された構成要素もしくはステップを含むことができるか、または列挙された構成要素もしくはステップ「から本質的になる」ことができる。組成物が列挙された構成要素「から本質的になる」と記載されている場合、この組成物は、列挙された構成要素を含有し、処置されている状態に実質的に影響を及ぼさない他の構成要素を含有してもよいが、明示的に列挙されたこれらの構成要素を除いて、処置されている状態に実質的に影響を及ぼす任意の他の構成要素を含有しない；または、組成物が処置されている状態に実質的に影響を及ぼす列挙されているもの以外の追加の構成要素を含有する場合、この組成物は、処置されている状態に実質的に影響を及ぼす追加の構成要素の十分な濃度または量を含有しない。方法が列挙されたステップ「から本質的になる」と記載されている場合、この方法は列挙されたステップを含有し、処置されている状態に実質的に影響を及ぼさない他のステップを含有してもよいが、この方法は、明示的に列挙されたステップを除いて、処置されている状態に実質的に影響を及ぼす任意の他のステップを含有しない。非限定的な具体例として、組成物が構成要素「から本質的になる」と記載されている場合、この組成物は、任意の量の薬学的に許容される担体、ビヒクル、または賦形剤、および処置されている状態に実質的に影響を及ぼさない他のこのような構成要素をさらに含有していてもよい。

本発明の実施形態において、例えば以下の項目が提供される。

(項目 1)

式 I もしくは式 II の化合物：

【化 5 4】



(式中、

R₁、R₃ および R₄ は、独立して、C₁ ~ C₆ アルキルまたは -O-C₁ ~ C₆ アルキルであり、

R_2 は、ハロ、-CH₃、CF₃、-OCH₃、および-C(O)-N(R₅)(R₆)からなる群から独立して選択される1つまたは2つの置換基で場合によって置換されているヘテロアリールであり、該置換基は、独立して、該ヘテロアリール内の-C-または-N-のいずれかにより該ヘテロアリールに連結されており、

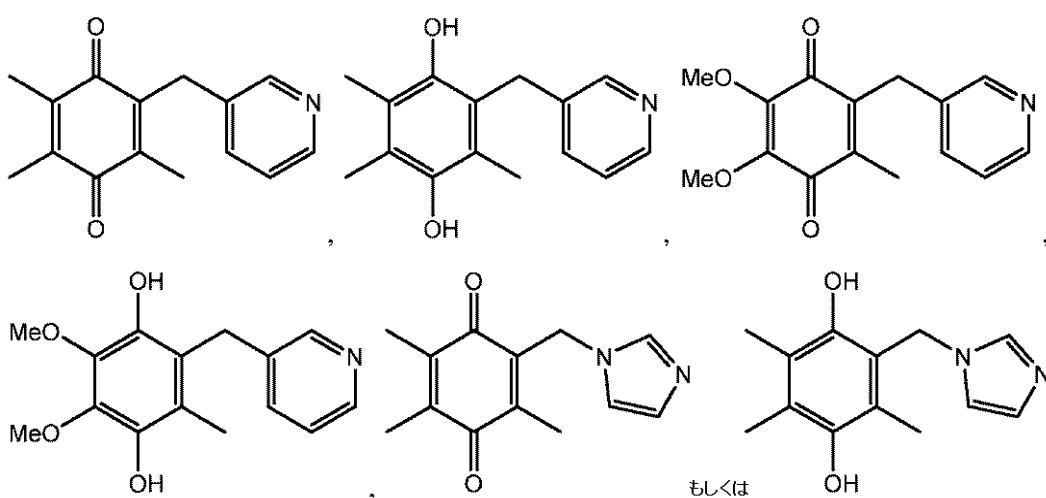
R₅ および R₆ は、独立して、-H、-C₁~C₆ アルキル、および-C₁~C₆ アルキルヒドロキシからなる群から選択されるか、または R₅ および R₆ は、それらが結合している N と一緒にになって、N、O、および S からなる群からそれぞれ独立して選択される 1 つ、2 つまたは 3 つの追加のヘテロ原子を場合によって含んでいる飽和または不飽和の 3~8 員環を形成し、該環は-C₁~C₆ アルキルで場合によって置換されており、

z は、3、2、1、4、5、または6である)

またはその立体異性体、立体異性体の混合物、溶媒和物、水和物、薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグエステルであり。

ただし、該化合物は

【化 5 5】



でも、その立体異性体、立体異性体の混合物、溶媒和物、水和物、薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグエステルでもない、化合物。

(項目2)

R₂が、ハロ、-CH₃、-CF₃、および-OCH₃からなる群から独立して選択される1つまたは2つの置換基で場合によって置換されているヘテロアリールであり、該置換基が、独立して、該ヘテロアリール内の-C-または-N-のいずれかにより該ヘテロアリールに連結されている、項目1に記載の化合物。

(項目3)

zが3である、項目1から2のいずれか一項に記載の化合物。

(項目4)

zが2である、項目1から2のいずれか一項に記載の化合物。

(項目5)

zが1である、項目1から2のいずれか一項に記載の化合物。

(項目6)

zが4である、項目1から2のいずれか一項に記載の化合物。

(項目7)

zが5である、項目1から2のいずれか一項に記載の化合物。

(項目8)

zが6である、項目1から2のいずれか一項に記載の化合物。

(項目9)

zが、2、3、4、5、または6である、項目1から2のいずれか一項に記載の化合物。

。

(項目10)

R₁、R₃およびR₄が、独立してC₁～C₆アルキルである、項目1から9のいずれか一項に記載の化合物。

(項目11)

R₁、R₃およびR₄が、独立してC₁～C₄アルキルである、項目1から9のいずれか一項に記載の化合物。

(項目12)

R₁、R₃およびR₄が、独立してC₁～C₂アルキルである、項目1から9のいずれか一項に記載の化合物。

(項目13)

R₁、R₃およびR₄が-C₁H₃である、項目1から9のいずれか一項に記載の化合物。

。

(項目14)

R₁およびR₄が独立して-O-C₁～C₄アルキルであり、R₃がC₁～C₄アルキルである、項目1から9のいずれか一項に記載の化合物。

(項目15)

R₁およびR₄が独立して-O-C₁～C₂アルキルであり、R₃がC₁～C₄アルキルである、項目1から9のいずれか一項に記載の化合物。

(項目16)

R₁、R₃およびR₄が-OCH₃である、項目1から9のいずれか一項に記載の化合物。

(項目17)

R₁およびR₄が-OCH₃であり、R₃が-CH₃である、項目1から9のいずれか一項に記載の化合物。

(項目18)

前記ヘテロアリールが、ベンゾイミダゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾオキサゾール、チアゾール、オキサゾール、イミダゾールおよびトリアゾールからなる群から選択される、項目1から17のいずれか一項に記載の化合物。

(項目19)

前記ヘテロアリールが、ベンゾイミダゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾオキサゾール、チアゾール、オキサゾールおよびトリアゾールからなる群から選択される、項目1から17のいずれか一項に記載の化合物。

(項目20)

前記ヘテロアリールがピリジンではない、項目1から17のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 2 1)

前記ヘテロアリールがイミダゾールではない、項目 1 から 17 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 2 2)

R₂ が置換されていない、項目 1 から 21 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 2 3)

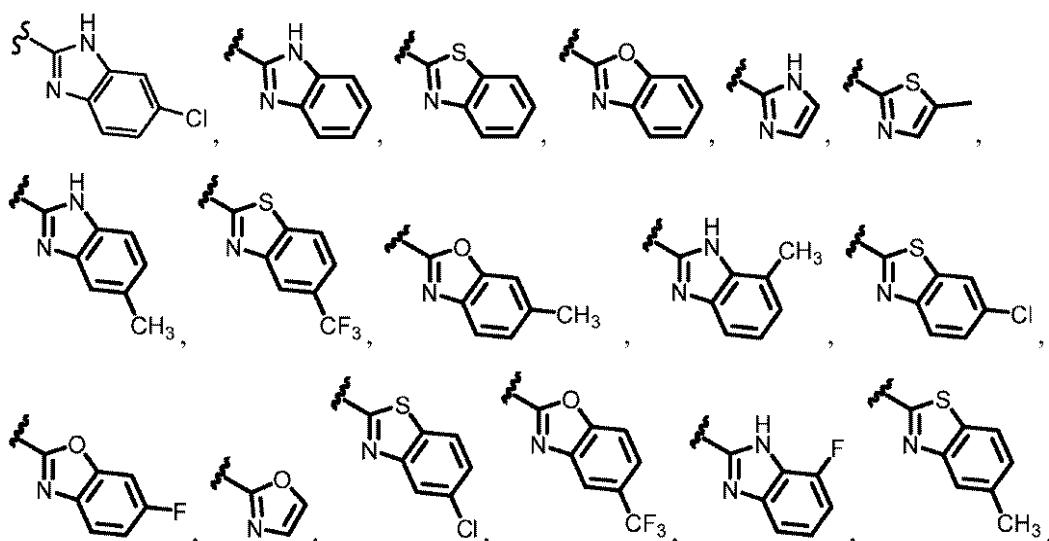
R₂ が、単一の置換基で置換されている、項目 1 から 21 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 2 4)

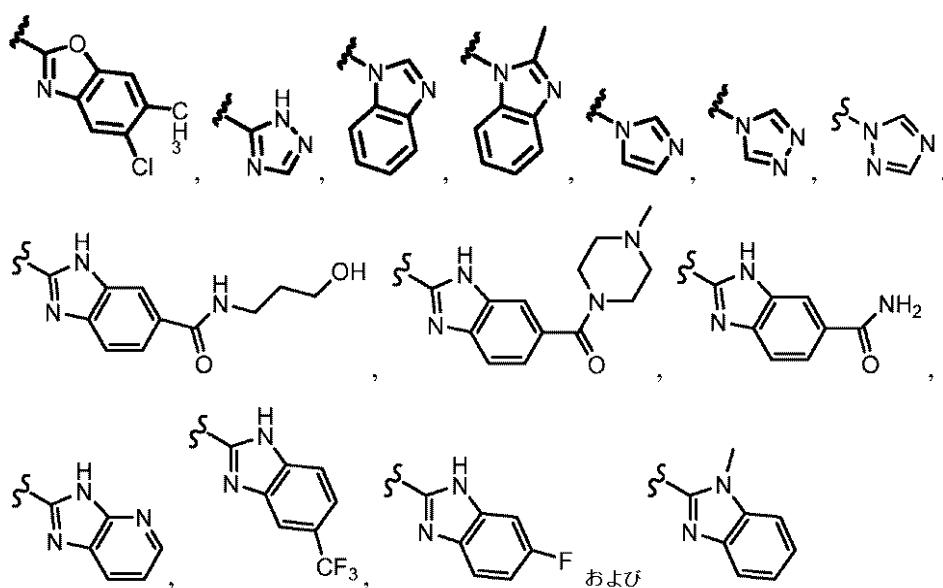
R₂ が、2 つの置換基で置換されている、項目 1 から 21 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 2 5)

R₂ が、
【化 56-1】



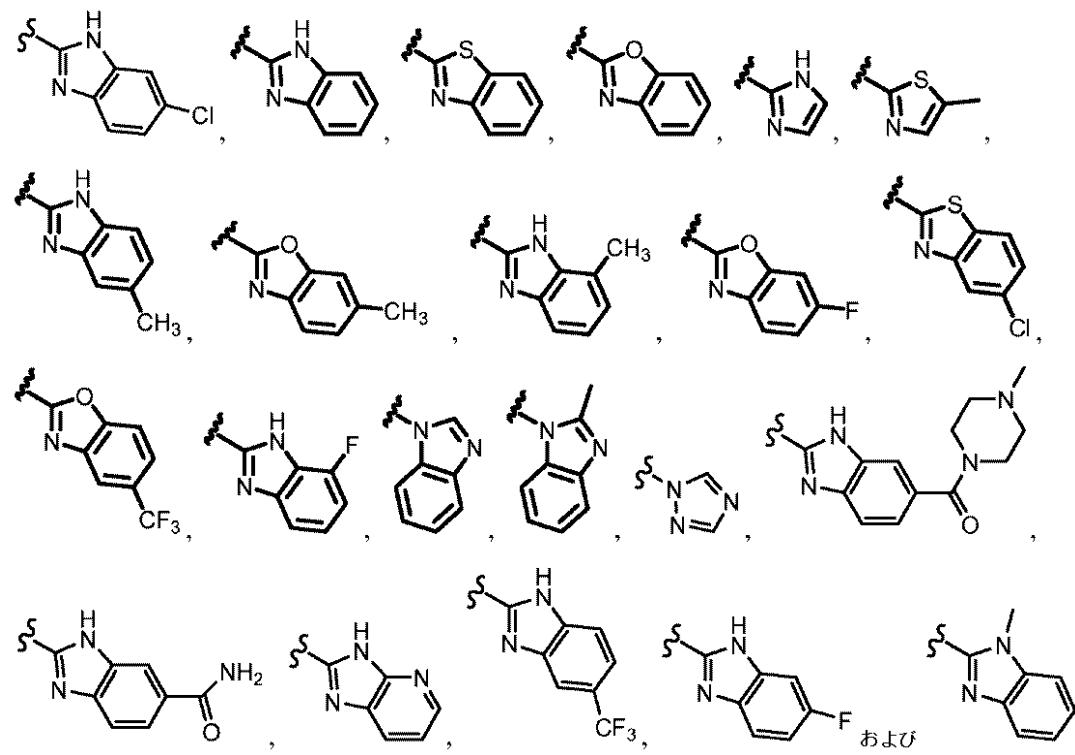
【化 56-2】



からなる群から選択される、項目 1 から 17 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 2 6)

R₂ が、
【化 5 7】

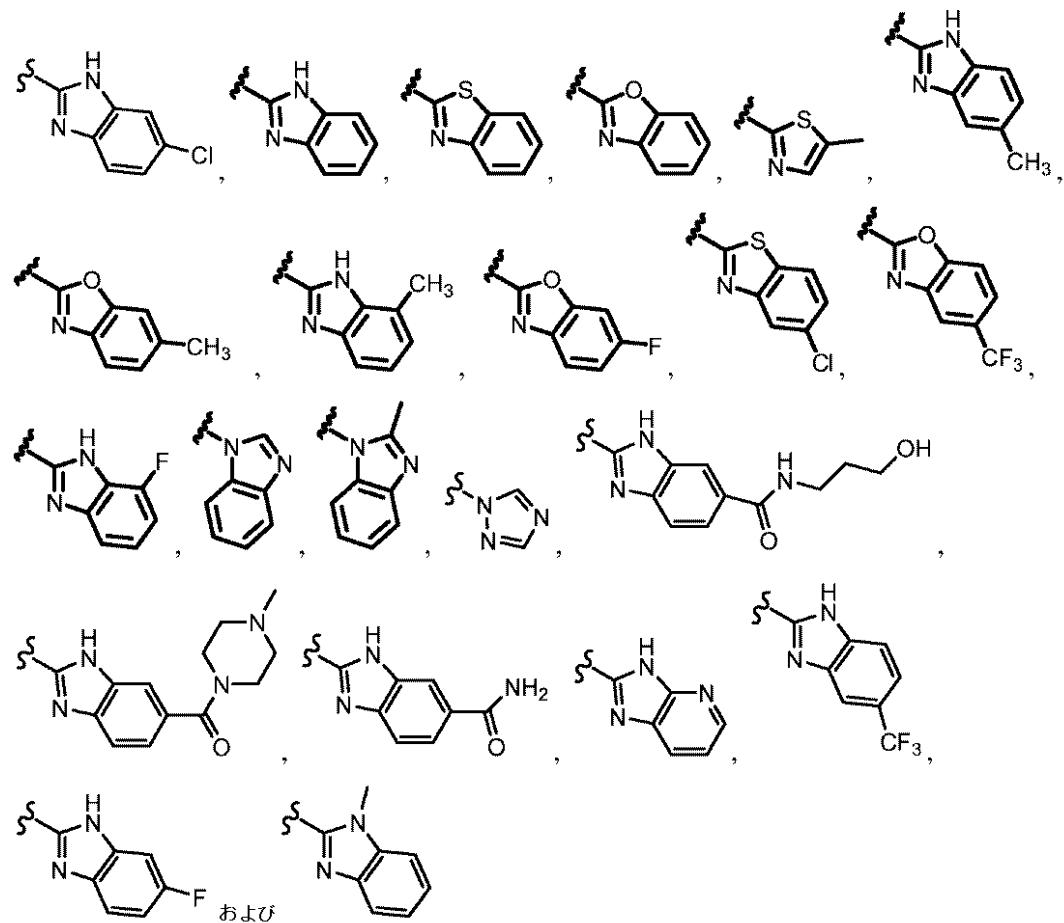


からなる群から選択される、項目 1 から 17 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 2 7)

R₂ が、

【化 5 8】

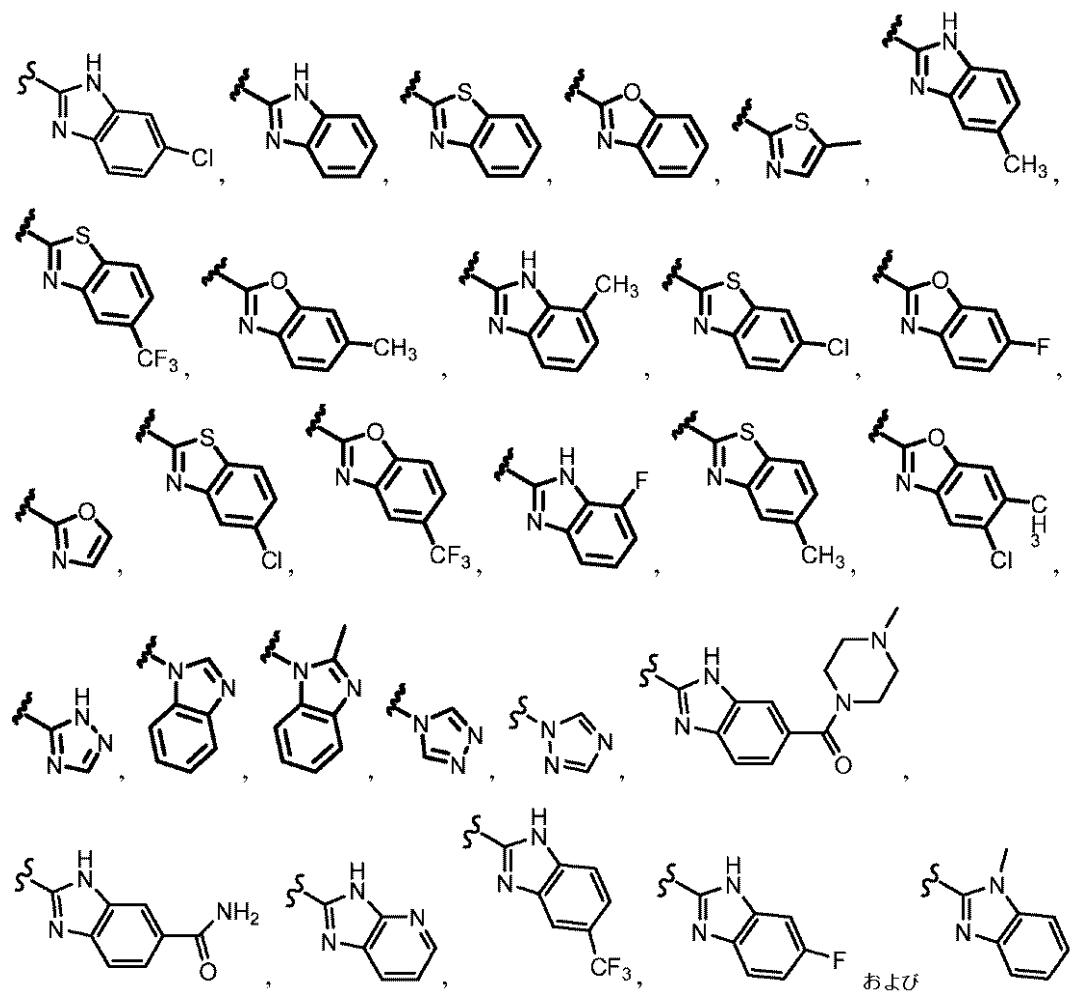


からなる群から選択される、項目 1 から 17 のいずれか一項に記載の化合物。

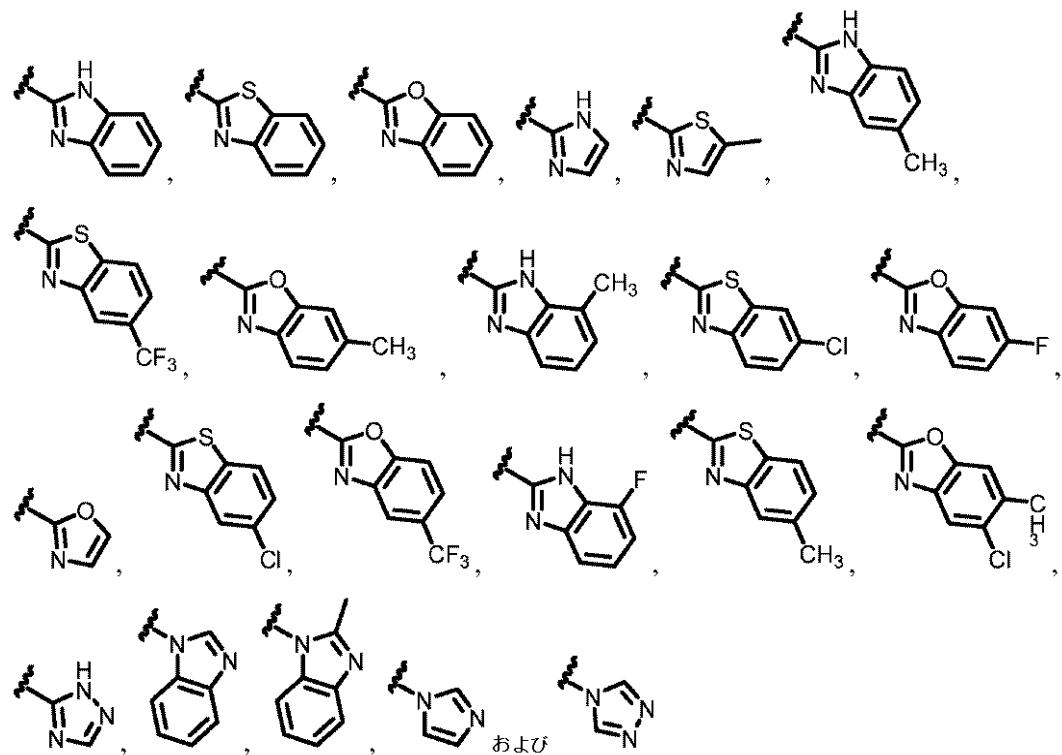
(項目 2 8)

R₂ が、

【化 5 9】



【化 6 0】

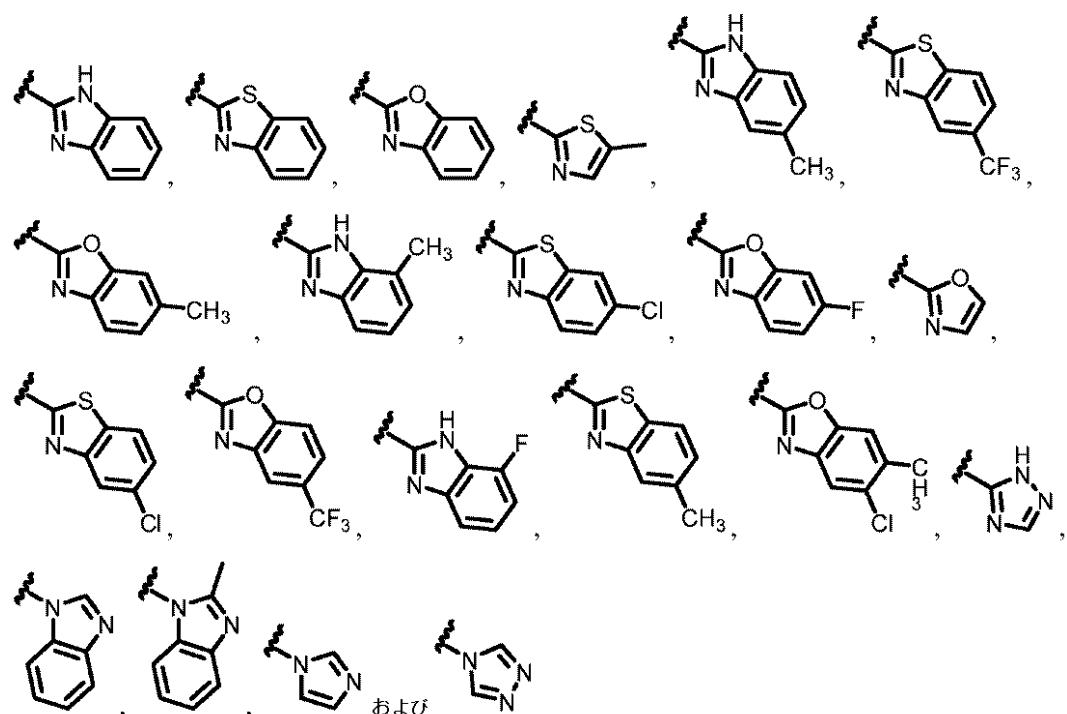


からなる群から選択される、項目 1 から 17 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 3 0)

R₂ が、

【化 6 1】



からなる群から選択される、項目 1 から 17 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 3 1)

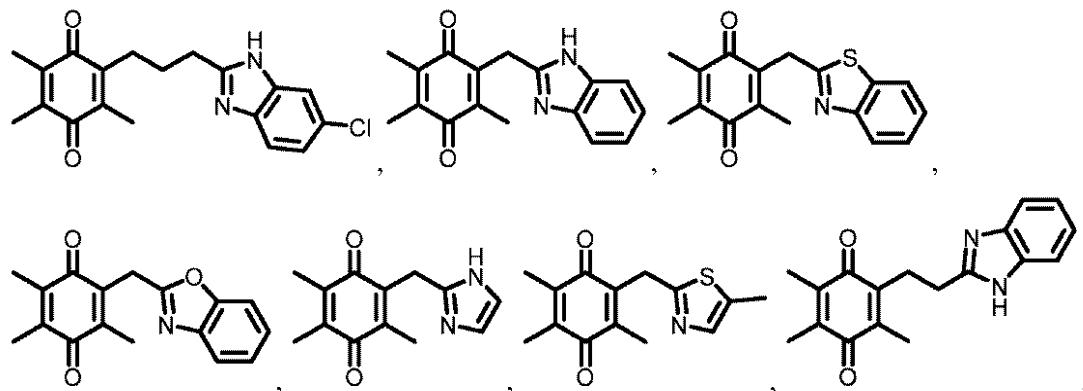
式 I の化合物、またはその立体異性体、立体異性体の混合物、溶媒和物、水和物もしくは薬学的に許容される塩である、項目 1 から 30 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 32)

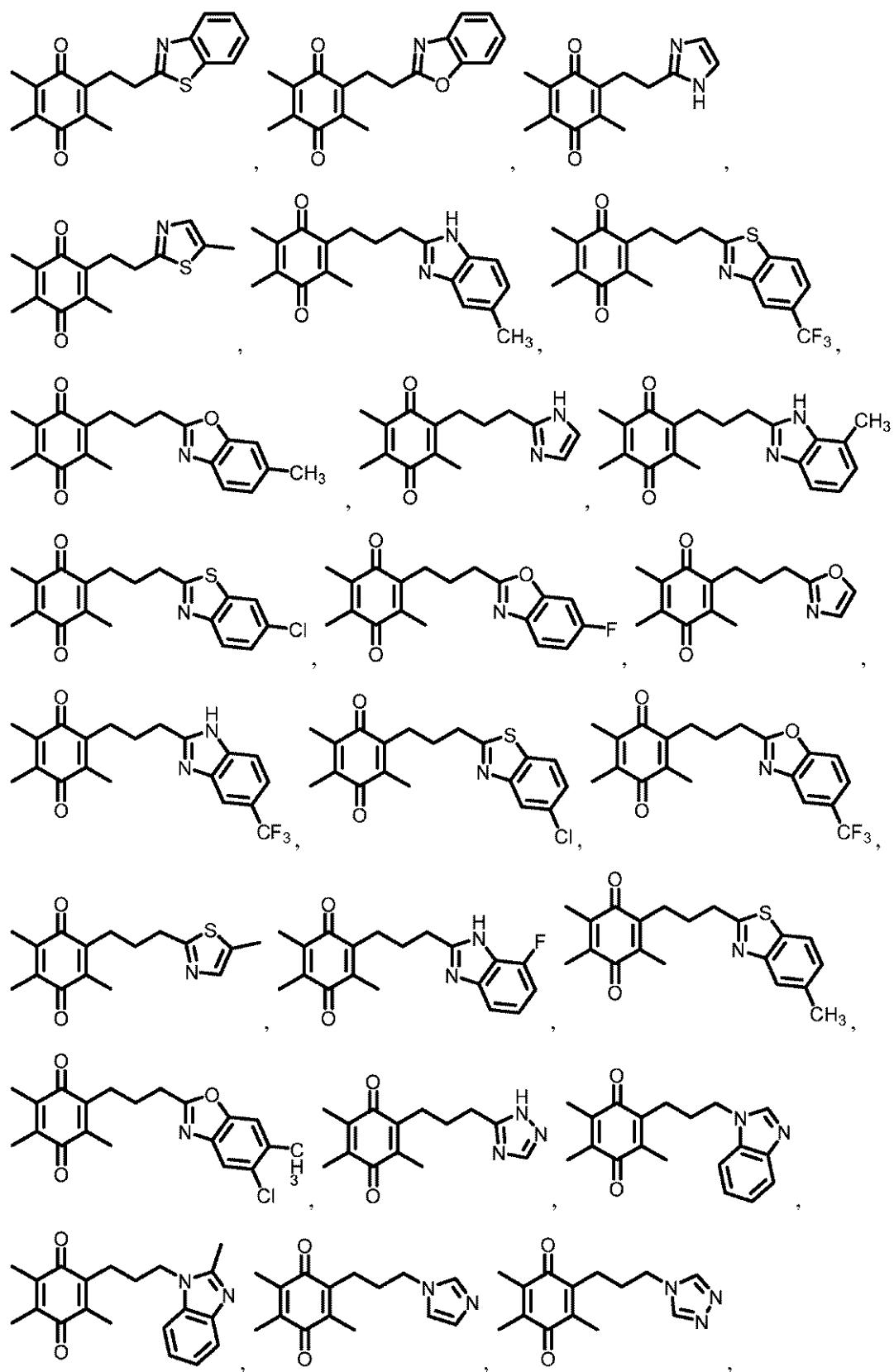
式 II の化合物、またはその立体異性体、立体異性体の混合物、溶媒和物、水和物、薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグエステルである、項目 1 から 30 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 33)

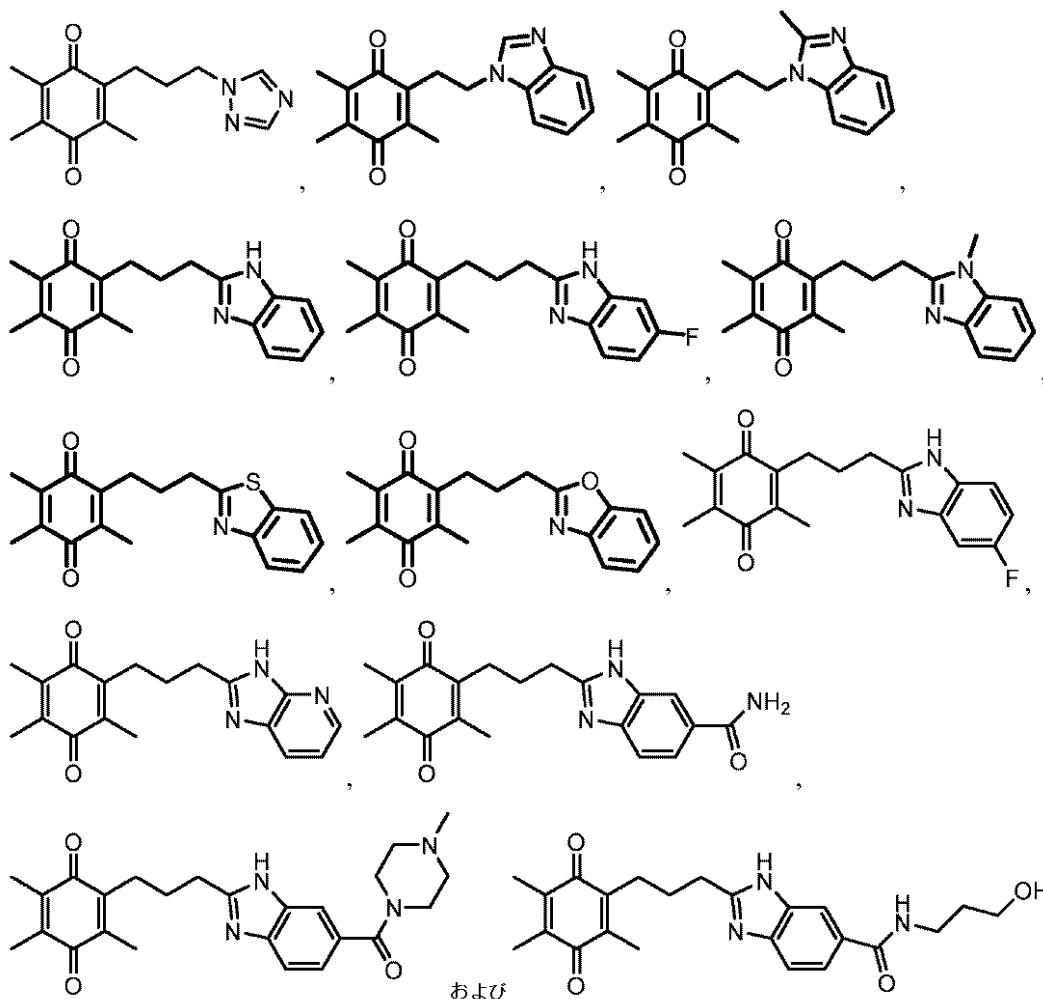
【化 62-1】



【化 6 2 - 2】



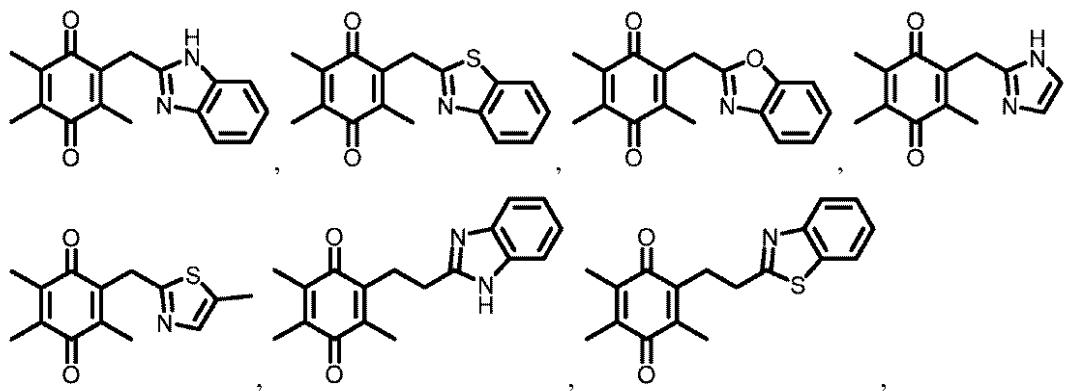
【化 6 2 - 3】



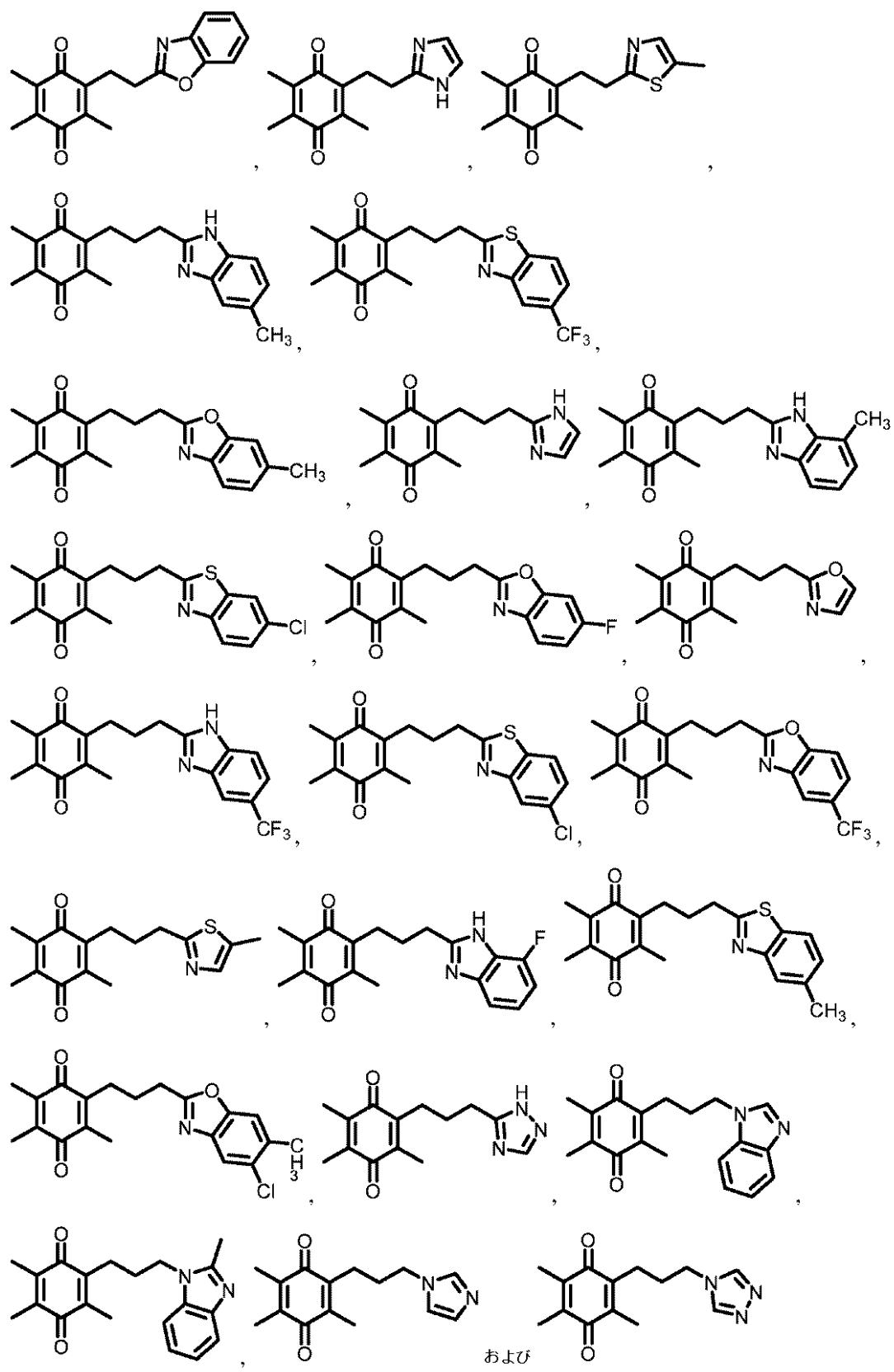
からなる群から選択される項目 1 に記載の化合物またはその立体異性体、立体異性体の混合物、溶媒和物、水和物、薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグエステル。

（項目34）

【化 6 3 - 1】

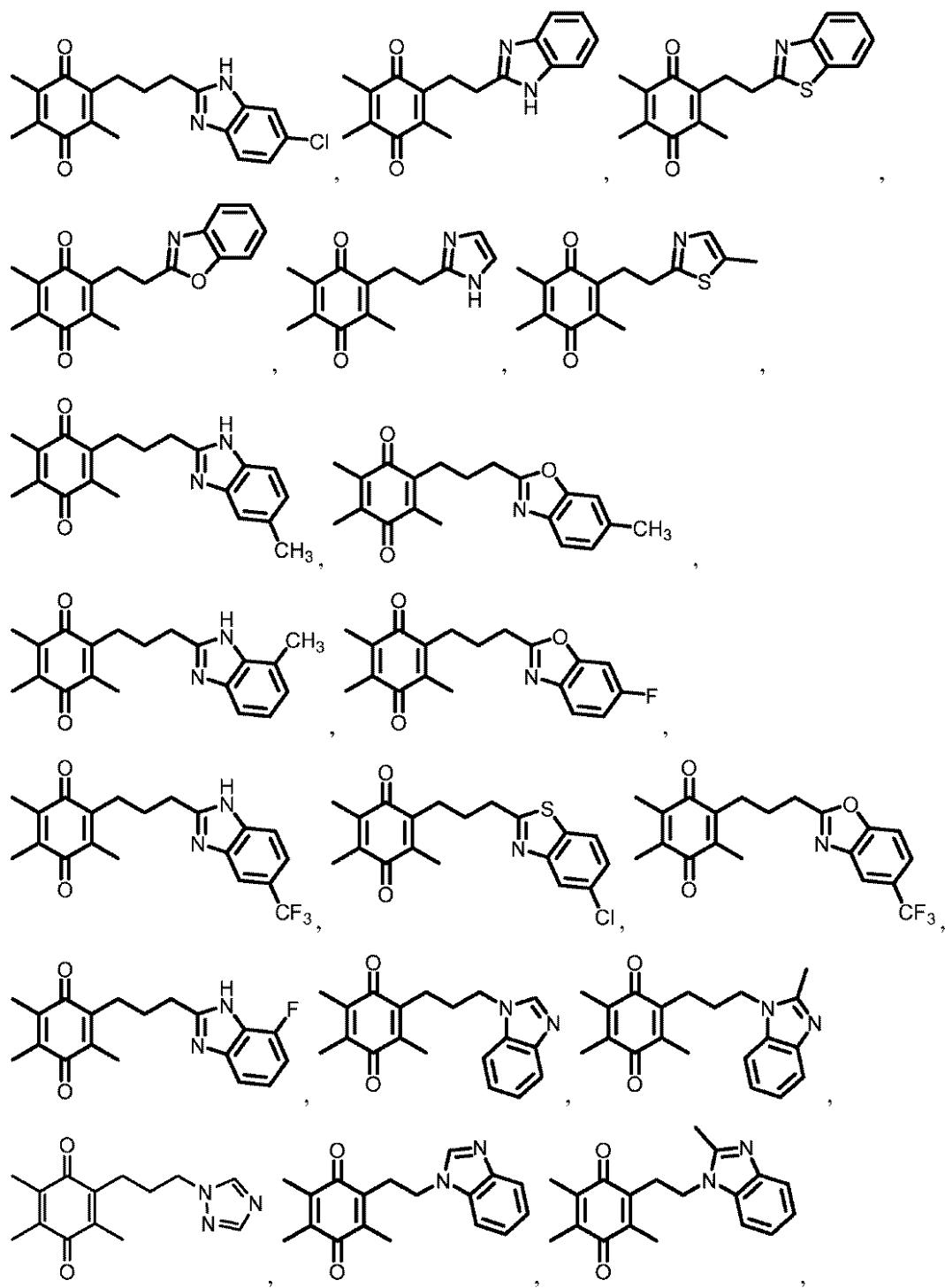


【化 6 3 - 2】

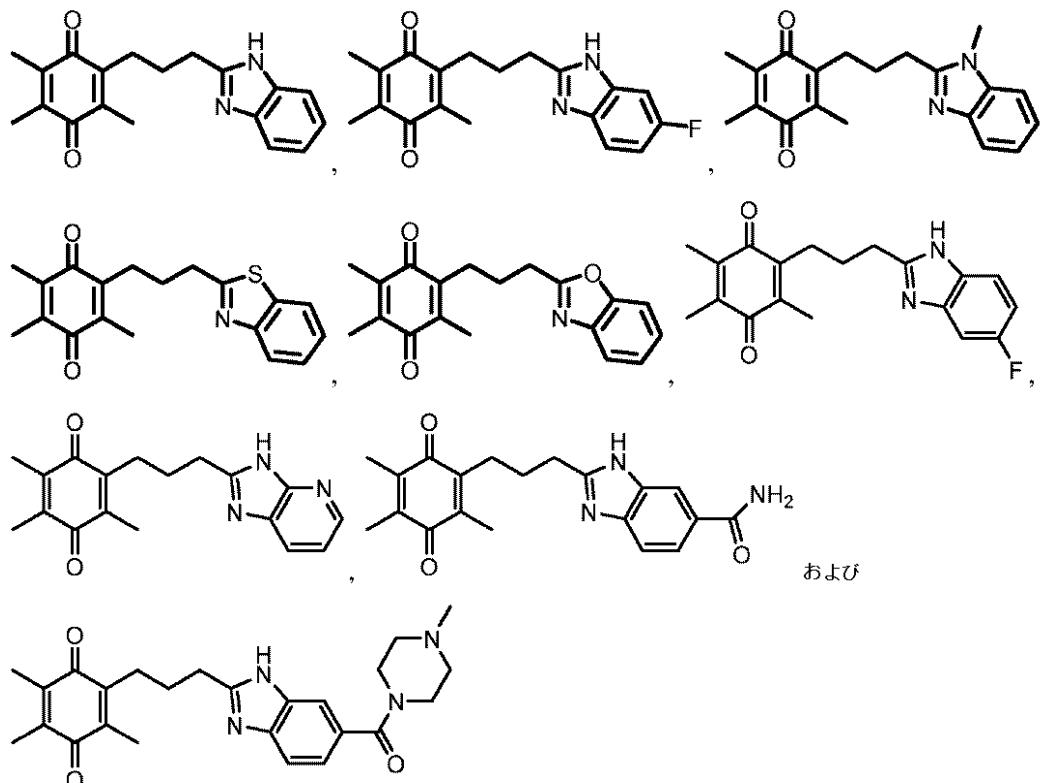


からなる群から選択される項目 1 に記載の化合物またはその立体異性体、立体異性体の混合物、溶媒和物、水和物、薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグエステル。
 (項目 3 5)

【化 6 4 - 1】



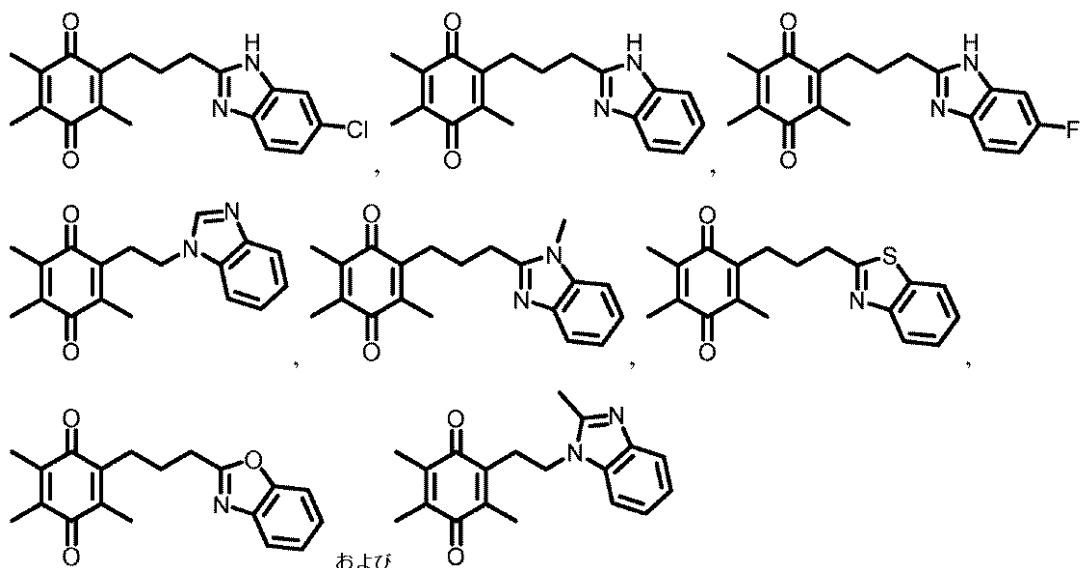
【化 6 4 - 2】



からなる群から選択される項目 1 に記載の化合物またはその立体異性体、立体異性体の混合物、溶媒和物、水和物、薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグエステル。

(項目 3 6)

【化 6 5】



からなる群から選択される項目 1 に記載の化合物またはその立体異性体、立体異性体の混合物、溶媒和物、水和物、薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグエステル。

(項目 3 7)

実施例 1 ~ 6 のいずれか 1 つに記載されているアッセイで測定した場合、約 1 μ M 未満の EC₅₀ を有する、項目 1 から 3 6 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目38)

実施例1～6のいずれか1つに記載されているアッセイで測定した場合、約500nM未満のEC₅₀を有する、項目1から36のいずれか一項に記載の化合物。

(項目39)

実施例1～6のいずれか1つに記載されているアッセイで測定した場合、約250nM未満のEC₅₀を有する、項目1から36のいずれか一項に記載の化合物。

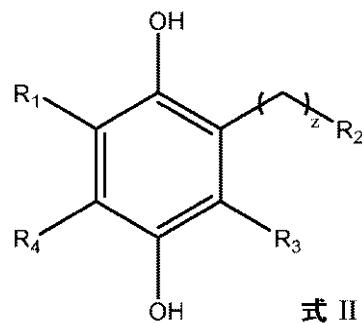
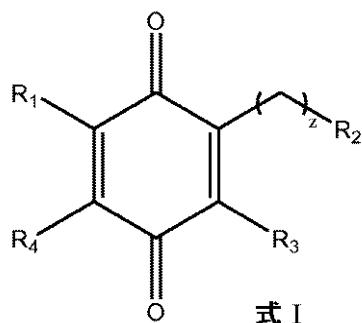
(項目40)

項目1から39のいずれか一項に記載の化合物と薬学的に許容される添加剤とを含む医薬製剤。

(項目41)

酸化ストレス障害を処置もしくは抑制する方法、1種もしくは複数のエネルギーバイオマーカーをモジュレートする方法、1種もしくは複数のエネルギーバイオマーカーを正常化する方法、または1種もしくは複数のエネルギーバイオマーカーを強化する方法であつて、該方法は治療有効量または有効量の式(I)もしくは式(II)の化合物：

【化66】



(式中、

R₁、R₃およびR₄は、独立して、C₁～C₆アルキルまたは-O-C₁～C₆アルキルであり、

R₂は、ハロ、-CH₃、-CF₃、-OCH₃、および-C(O)-N(R₅)(R₆)からなる群から独立して選択される1つまたは2つの置換基で場合によって置換されているヘテロアリールであり、該置換基が、独立して、該ヘテロアリール内の-C-または-N-のいずれかにより該ヘテロアリールに連結されており、

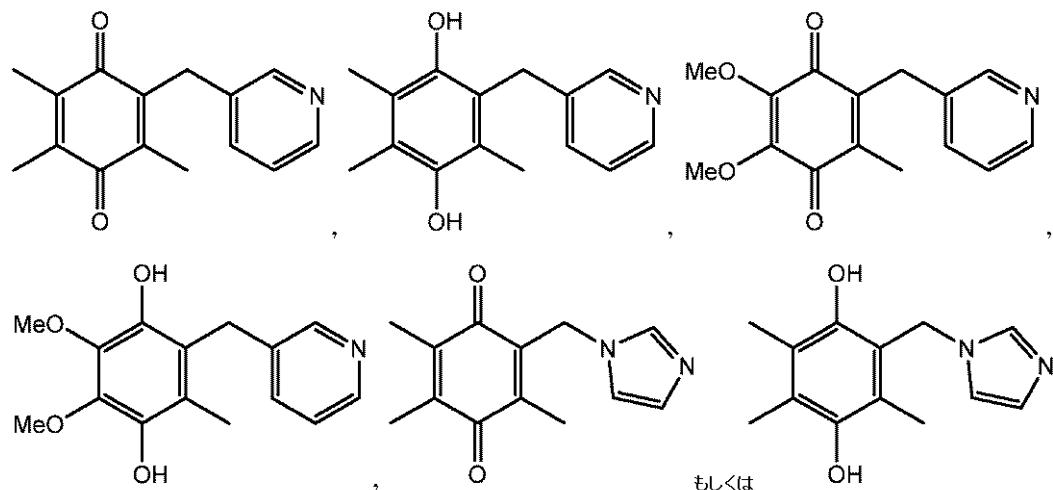
R₅およびR₆は、独立して、-H、-C₁～C₆アルキル、および-C₁～C₆アルキルヒドロキシからなる群から選択されるか、またはR₅およびR₆は、それらが結合しているNと一緒にになって、N、O、およびSからなる群からそれぞれ独立して選択される1つ、2つまたは3つの追加のヘテロ原子を場合によって含んでいる飽和または不飽和の3～8員環を形成し、該環は-C₁～C₆アルキルで場合によって置換されており、

zは、3、2、1、4、5、または6である)

またはその立体異性体、立体異性体の混合物、溶媒和物、水和物、薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグエステルを対象に投与するステップを含み、

ただし、該化合物が

【化67】



またはその立体異性体、立体異性体の混合物、溶媒和物、水和物、薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグエステルである場合、該酸化ストレス障害は、脳卒中、虚血またはがんではない、方法。

(項目42)

R_2 が、ハロ、-CH₃、-CF₃、および-OCH₃ からなる群から独立して選択される1つまたは2つの置換基で場合によって置換されているヘテロアリールであり、該置換基が、独立して、該ヘテロアリール内の-C-または-N-のいずれかにより該ヘテロアリールに連結されている、請求41に記載の方法。

(項目43)

z が3である、項目41から42のいずれか一項に記載の方法。

(項目44)

z が2である、項目41から42のいずれか一項に記載の方法。

(項目45)

z が1である、項目41から42のいずれか一項に記載の方法。

(項目46)

z が4である、項目41から42のいずれか一項に記載の方法。

(項目47)

z が6である、項目41から42のいずれか一項に記載の方法。

(項目48)

z が6である、項目41から42のいずれか一項に記載の方法。

(項目49)

z が、2、3、4、5、または6である、項目41から42のいずれか一項に記載の方法。

(項目50)

R_1 、 R_3 および R_4 が、独立してC₁～C₆アルキルである、項目41から49のいずれか一項に記載の方法。

(項目51)

R_1 、 R_3 および R_4 が、独立してC₁～C₄アルキルである、項目41から49のいずれか一項に記載の方法。

(項目52)

R_1 、 R_3 および R_4 が、独立してC₁～C₂アルキルである、項目41から49のいずれか一項に記載の方法。

(項目53)

R_1 、 R_3 および R_4 が -CH₃ である、項目41から49のいずれか一項に記載の方法。

法。

(項目54)

R₁ および R₄ が独立して -O-C₁ ~ C₄ アルキルであり、 R₃ が C₁ ~ C₄ アルキルである、項目41から49のいずれか一項に記載の方法。

(項目55)

R₁ および R₄ が独立して -O-C₁ ~ C₂ アルキルであり、 R₃ が C₁ ~ C₄ アルキルである、項目41から49のいずれか一項に記載の方法。

(項目56)

R₁、 R₃ および R₄ が -OCH₃ である、項目41から49のいずれか一項に記載の方法。

(項目57)

R₁ および R₄ が -OCH₃ であり、 R₃ が -CH₃ である、項目41から49のいずれか一項に記載の方法。

(項目58)

前記ヘテロアリールが、ベンゾイミダゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾオキサゾール、チアゾール、オキサゾール、イミダゾールおよびトリアゾールからなる群から選択される、項目41から57のいずれか一項に記載の方法。

(項目59)

前記ヘテロアリールが、ベンゾイミダゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾオキサゾール、チアゾール、オキサゾールおよびトリアゾールからなる群から選択される、項目41から57のいずれか一項に記載の方法。

(項目60)

ヘテレオアリールがピリジンではない、項目41から57のいずれか一項に記載の方法。

。

(項目61)

前記ヘテロアリールがイミダゾールではない、項目41から57のいずれか一項に記載の方法。

(項目62)

R₂ が置換されていない、項目41から57のいずれか一項に記載の方法。

(項目63)

R₂ が、単一の置換基で置換されている、項目41から57のいずれか一項に記載の方法。

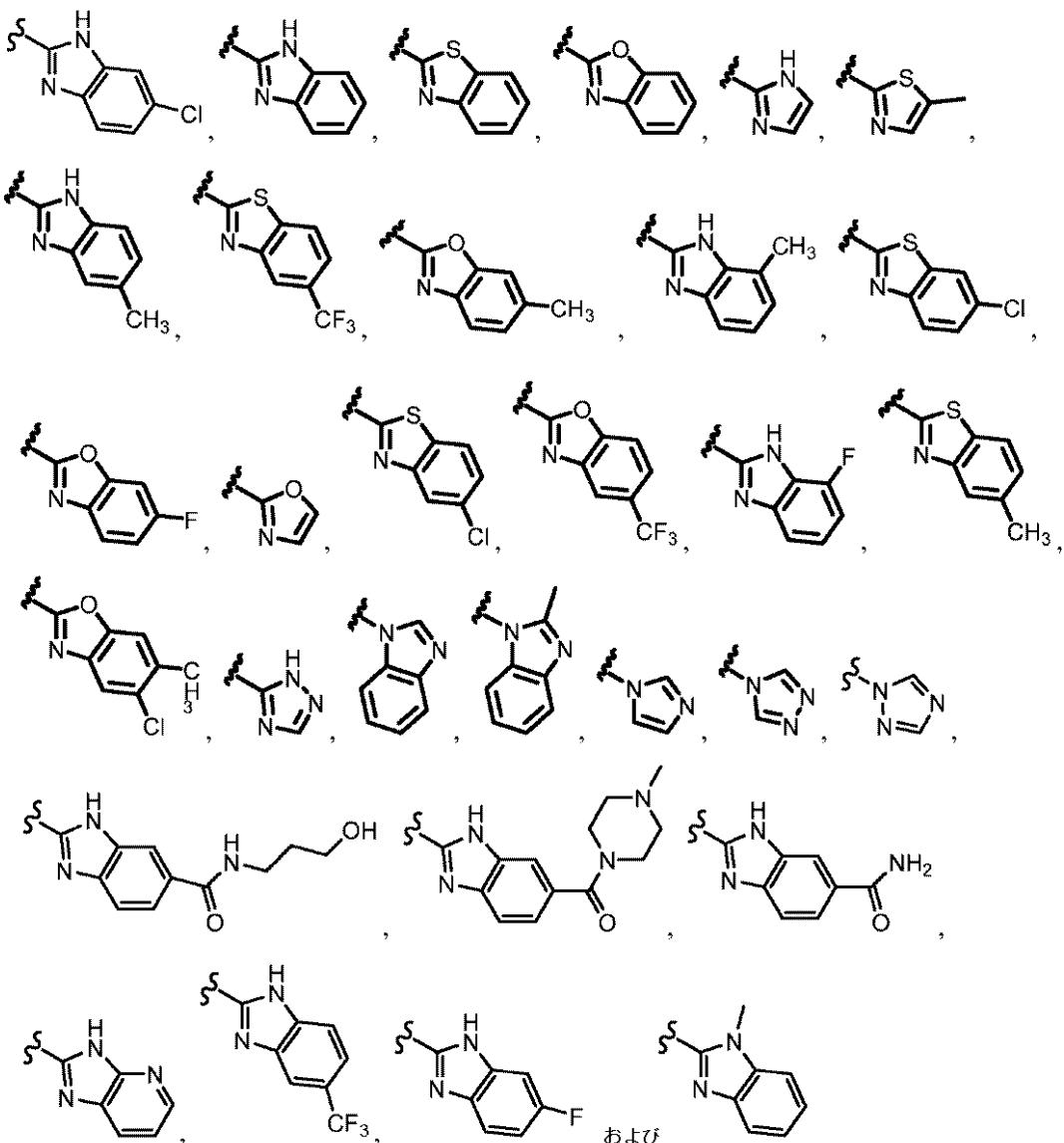
(項目64)

R₂ が、2つの置換基で置換されている、項目41から57のいずれか一項に記載の方法。

(項目65)

R₂ が、

【化 6 8】

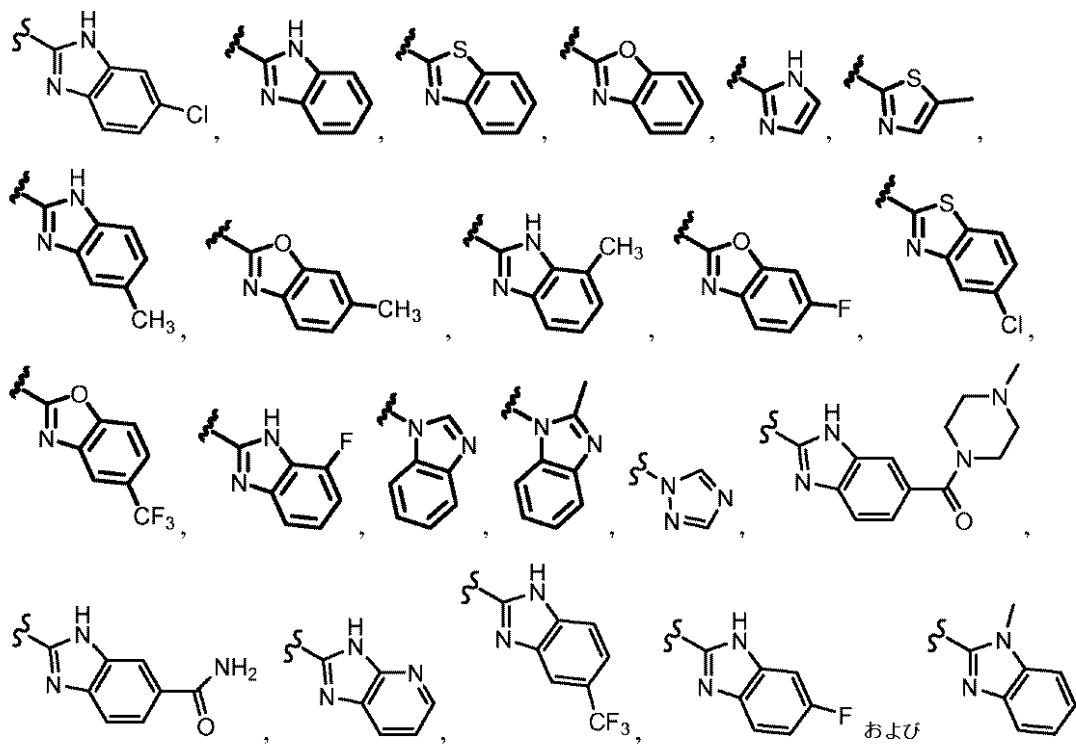


からなる群から選択される、項目41から57のいずれか一項に記載の方法。

(項目66)

R₂ が、

【化 6 9】

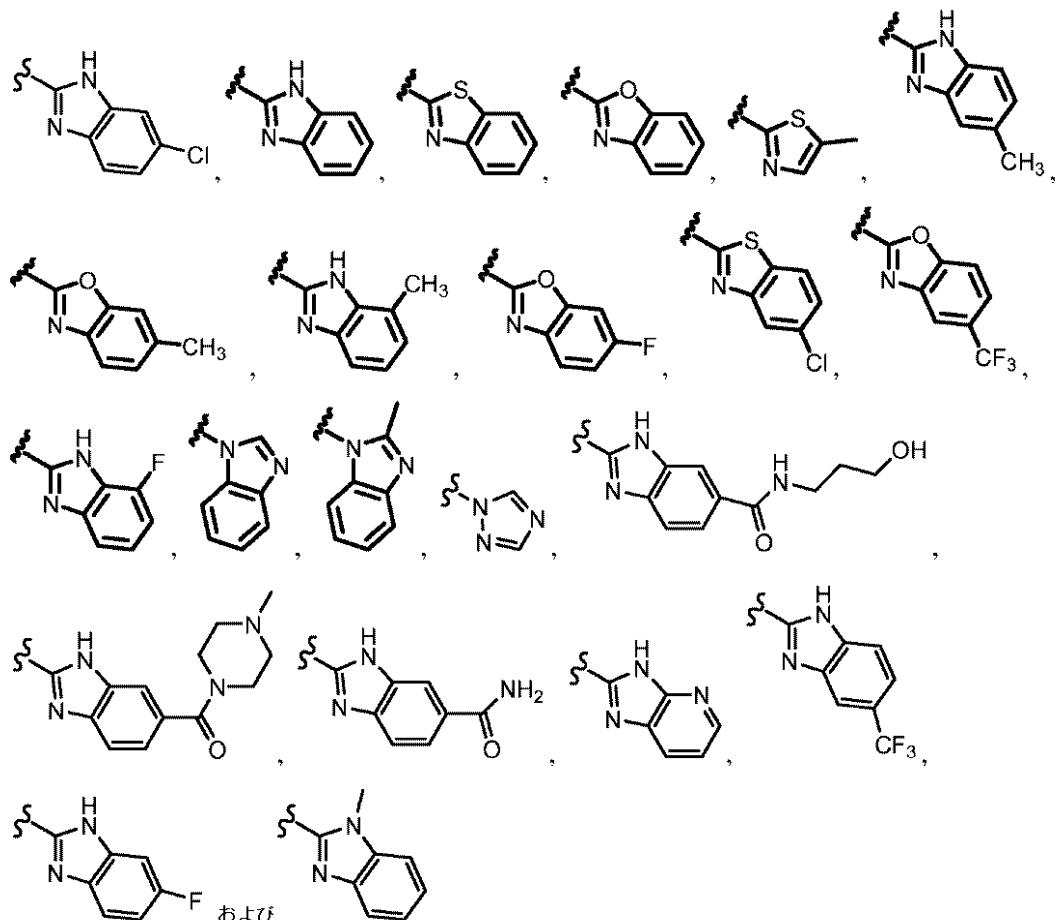


からなる群から選択される、項目 41 から 57 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 6 7)

R₂ が、

【化 7 0】

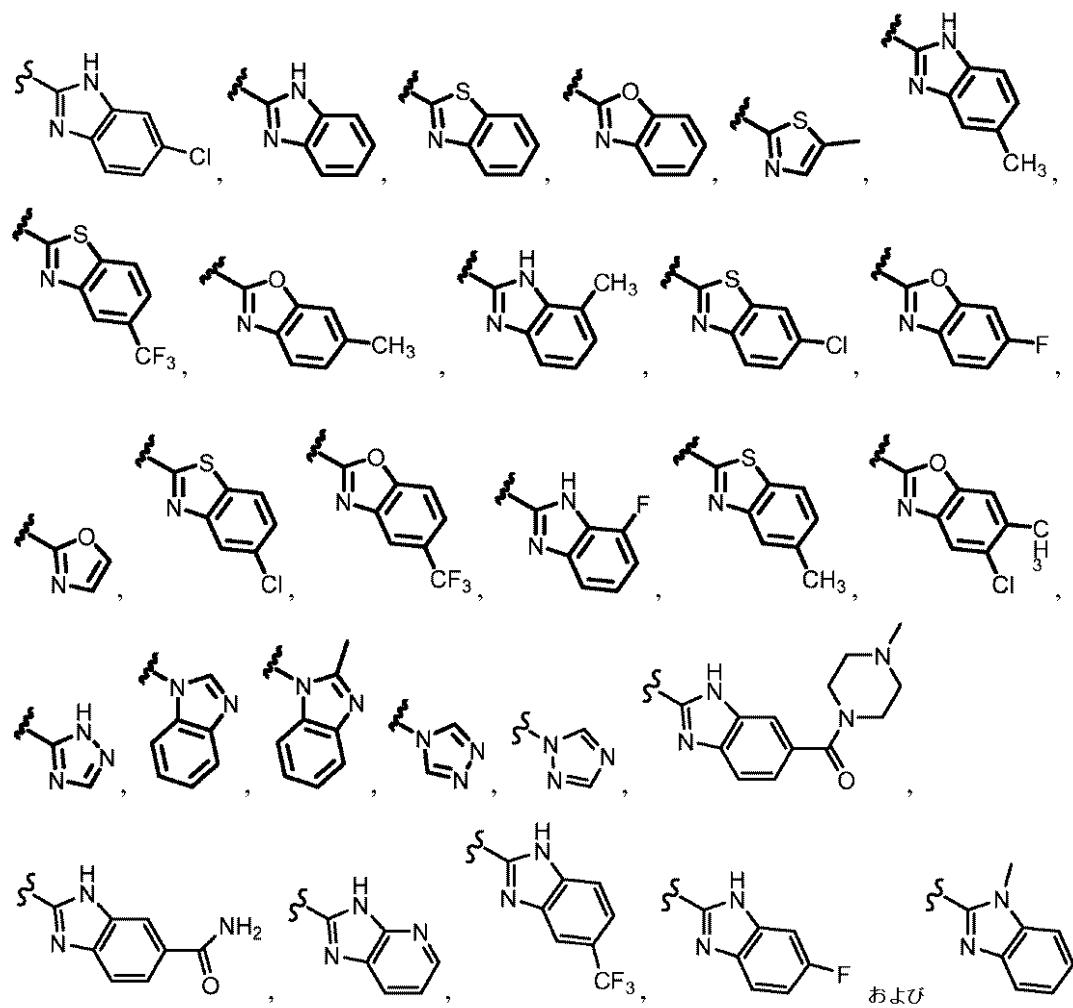


からなる群から選択される、項目 4 1 から 5 7 のいずれか一項に記載の方法。

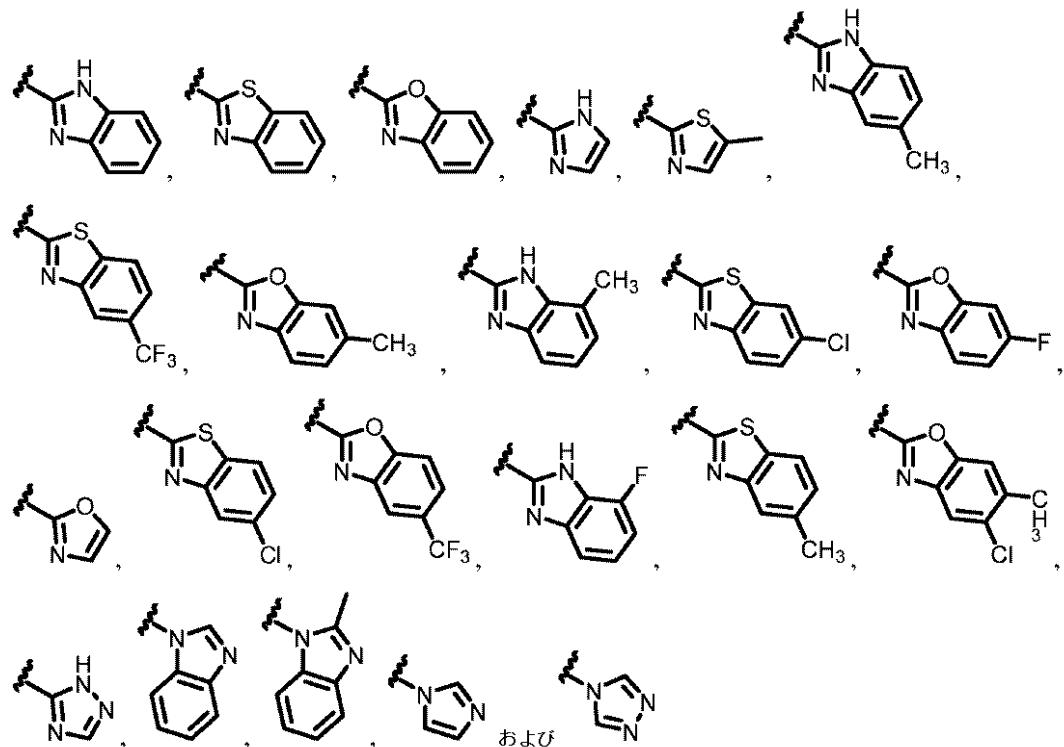
(項目 6 8)

R₂ が、

【化 7 1】

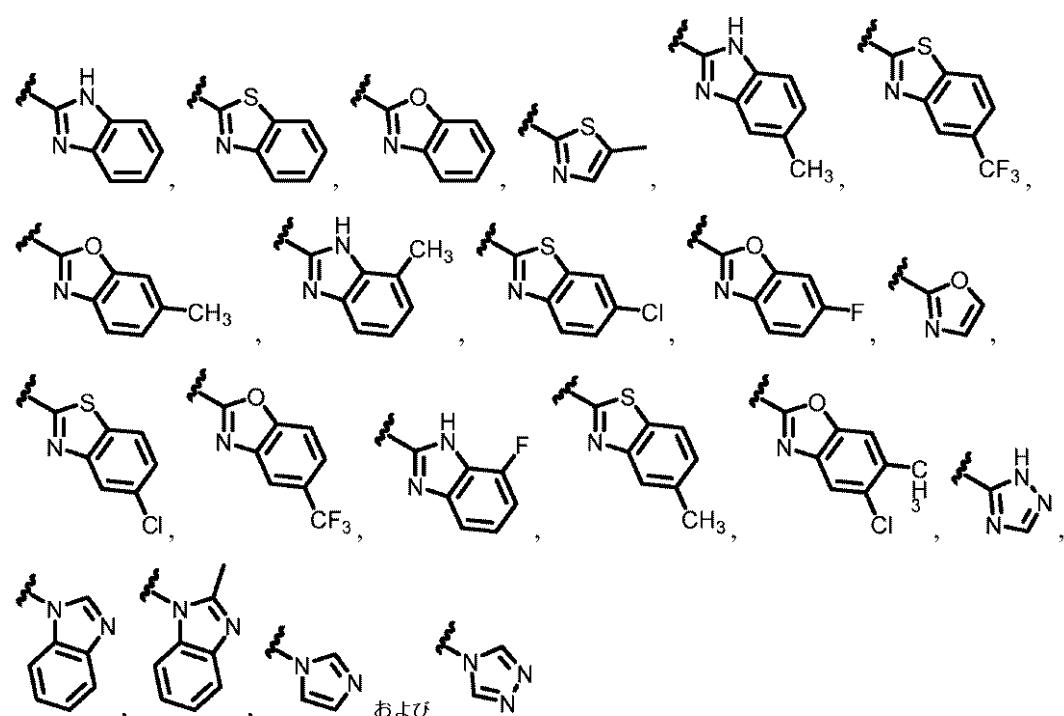


【化72】



からなる群から選択される、項目41から57のいずれか一項に記載の方法。

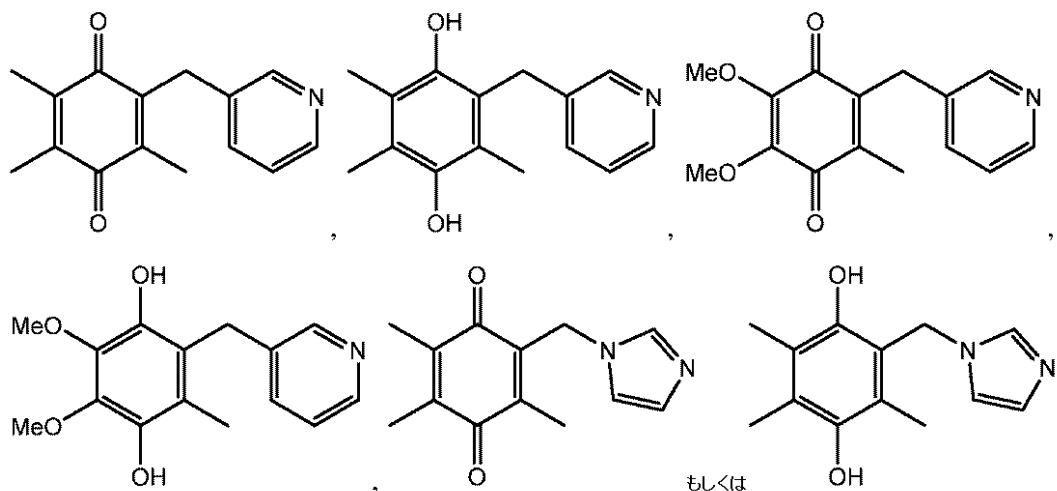
(項目70)

R₂が、
【化73】

からなる群から選択される、項目41から57のいずれか一項に記載の方法。

(項目71)

前記化合物が、
【化74】



またはその立体異性体、立体異性体の混合物、溶媒和物、水和物、薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグエステルではない、項目41から70のいずれか一項に記載の方法。

(項目72)

前記化合物が、式Iの化合物、またはその立体異性体、立体異性体の混合物、溶媒和物、水和物もしくは薬学的に許容される塩である、項目41から71のいずれか一項に記載の方法。

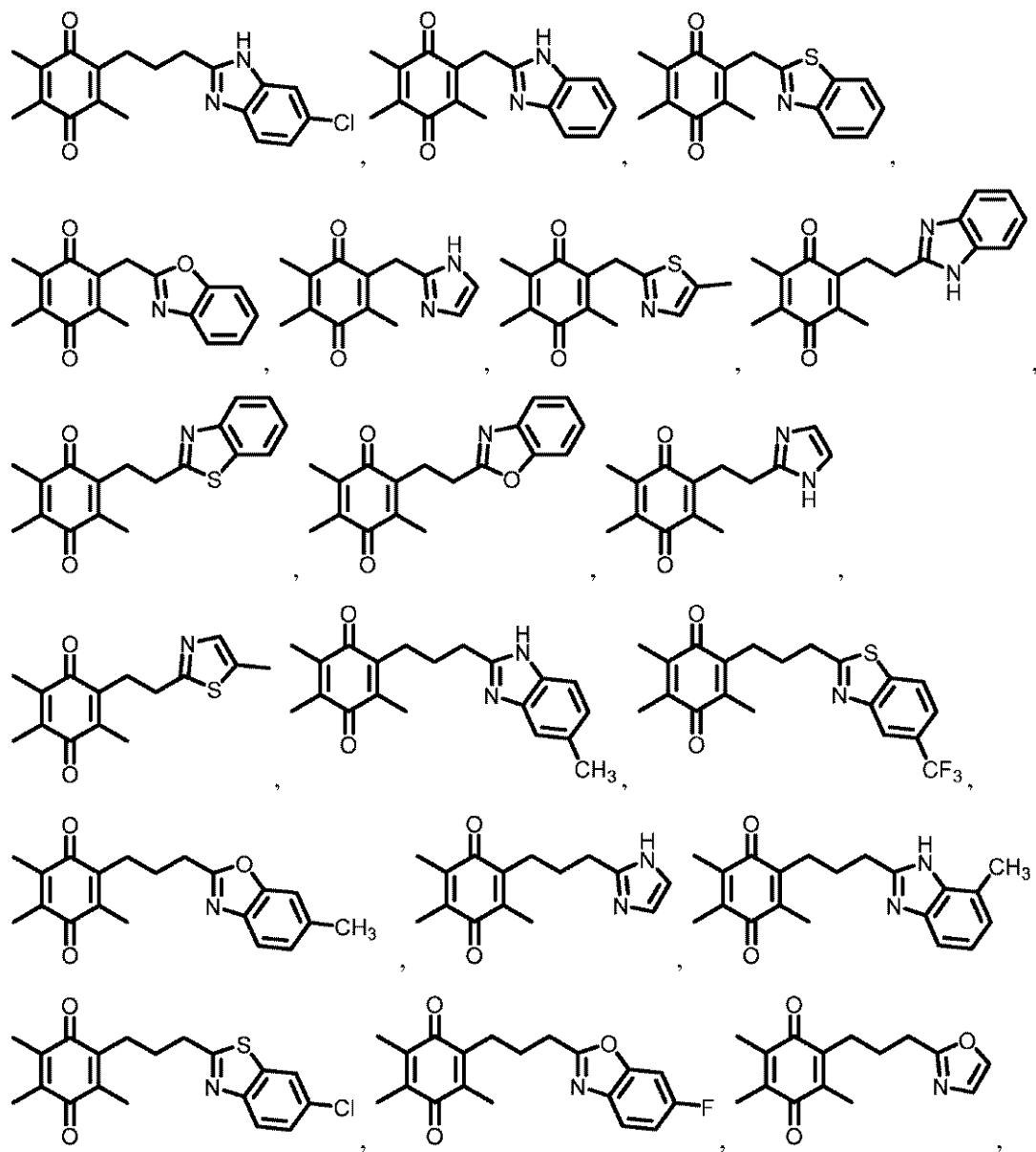
(項目73)

前記化合物が、式IIの化合物、またはその立体異性体、立体異性体の混合物、溶媒和物、水和物、薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグエステルである、項目41から71のいずれか一項に記載の方法。

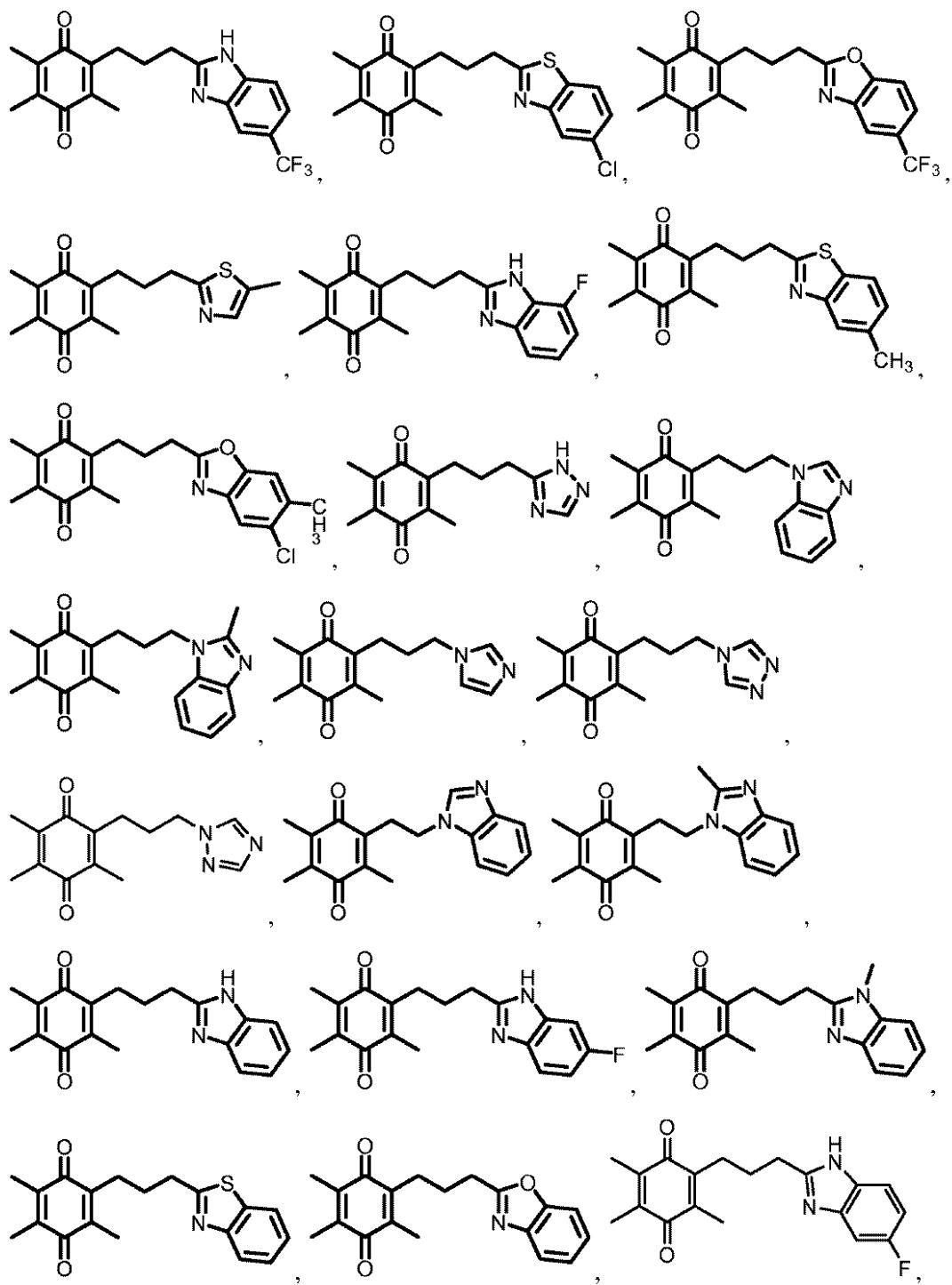
(項目74)

前記化合物が、

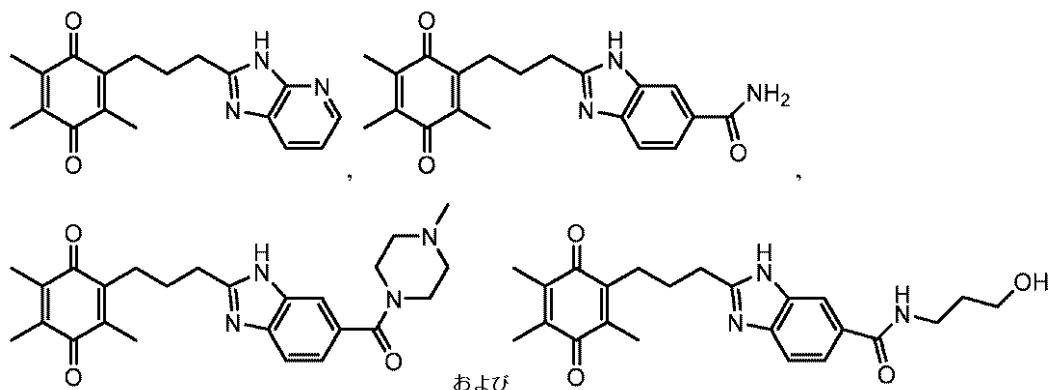
【化 7 5 - 1】



【化 7 5 - 2】



【化 7 5 - 3】

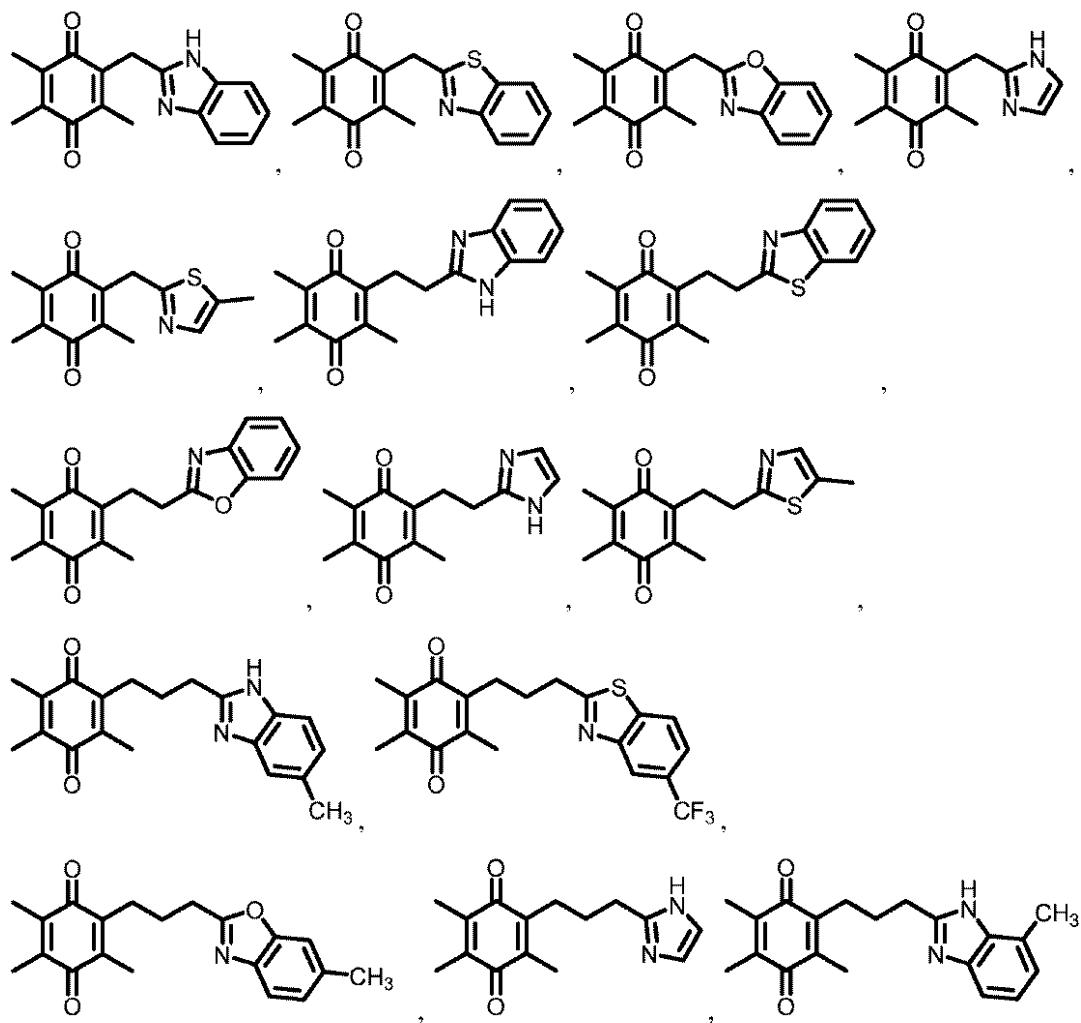


からなる群から選択されるか、またはその立体異性体、立体異性体の混合物、溶媒和物、水和物、薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグエステルである、項目 4 1 に記載の方法。

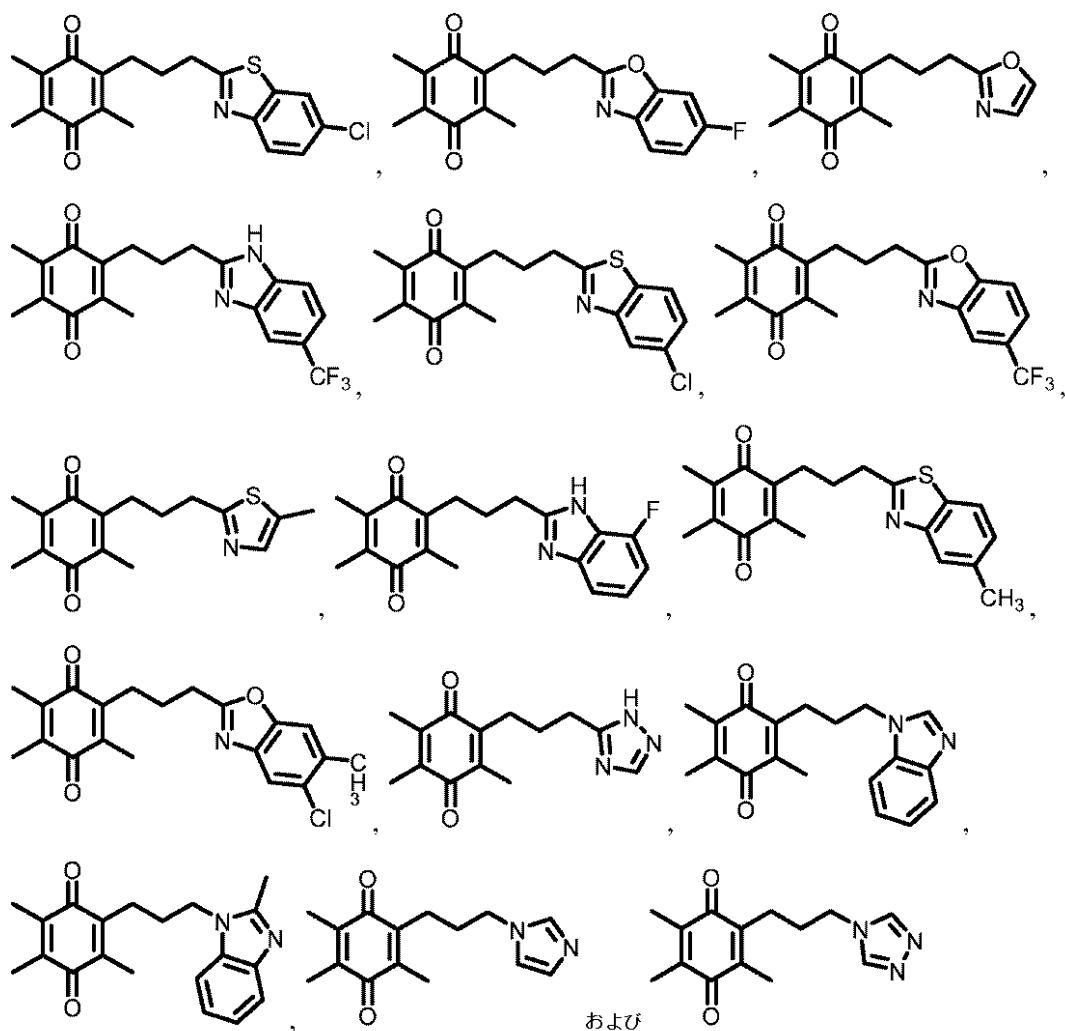
(項目 7 5)

前記化合物が、

【化 7 6 - 1】



【化 7 6 - 2】

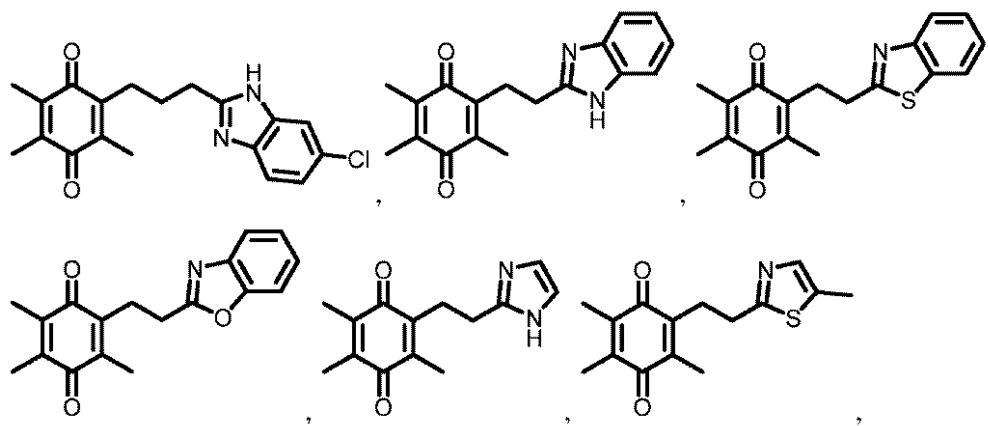


からなる群から選択されるか、またはその立体異性体、立体異性体の混合物、溶媒和物、水和物、薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグエステルである、項目41に記載の方法。

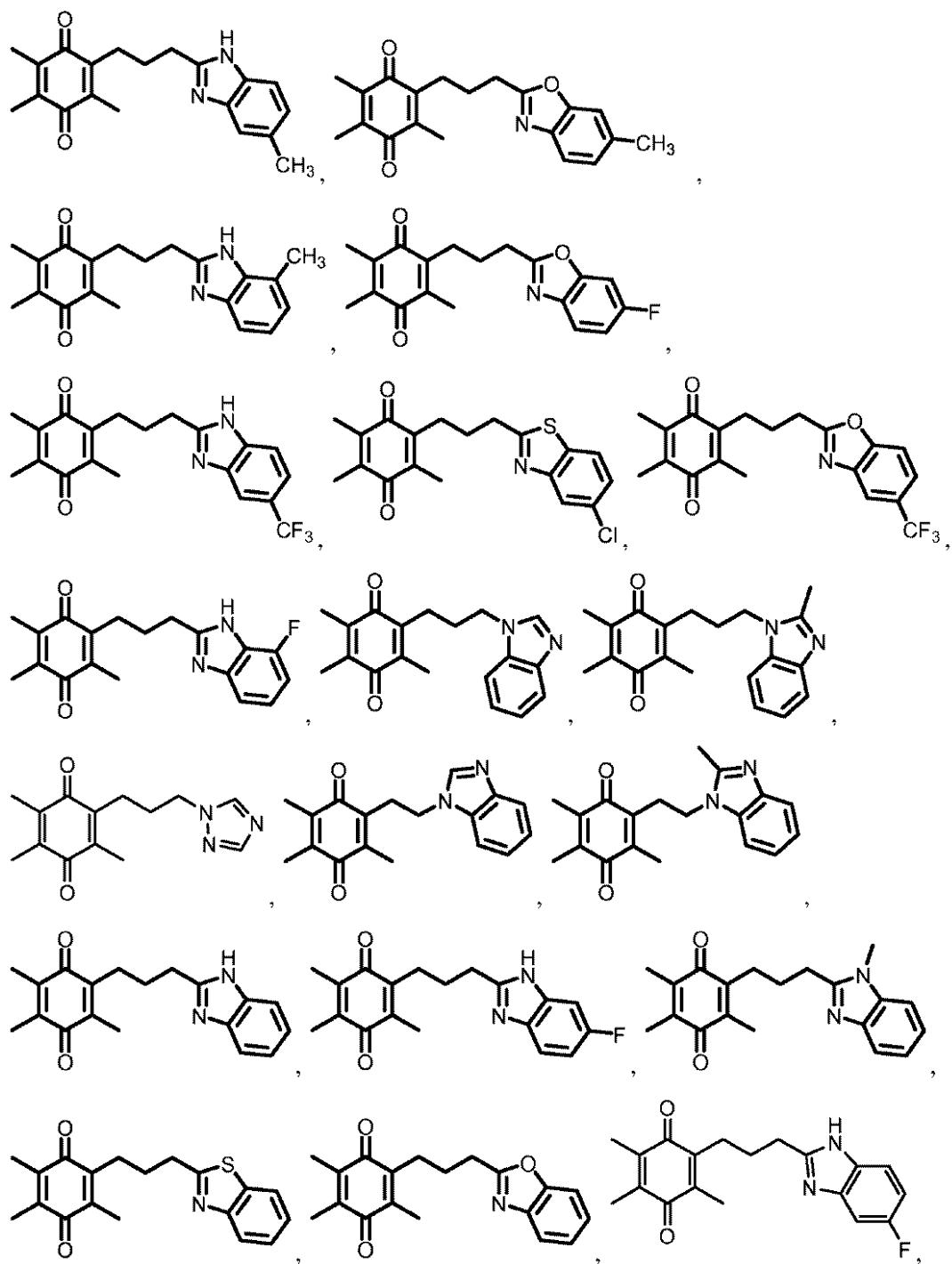
(項目76)

前記化合物が、

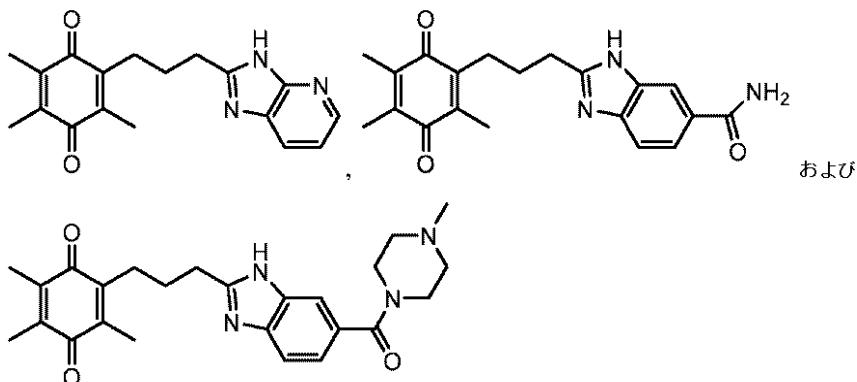
【化77-1】



【化 7 7 - 2】



【化77-3】

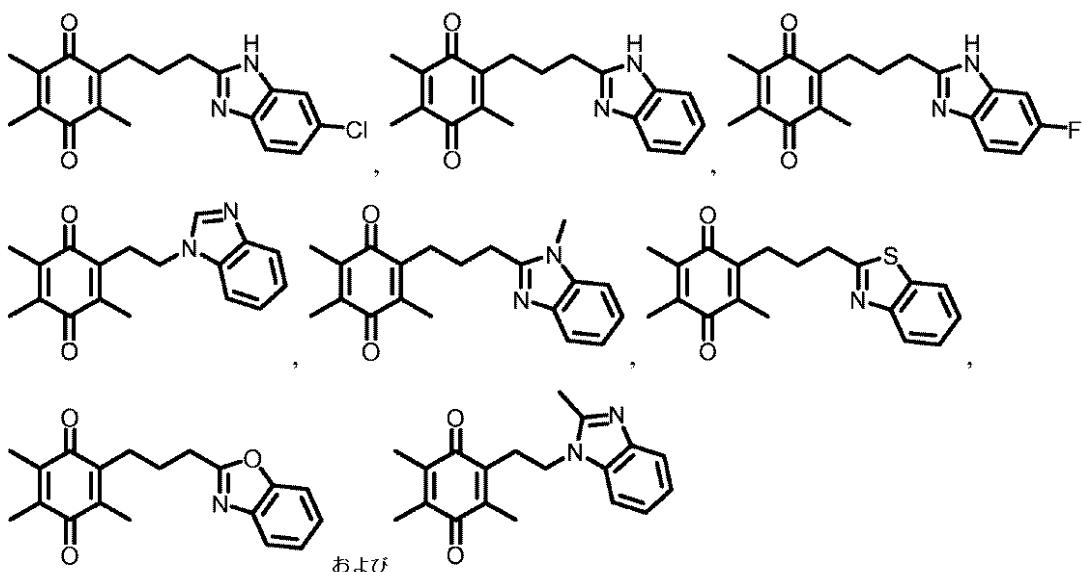


からなる群から選択されるか、またはその立体異性体、立体異性体の混合物、溶媒和物、水和物、薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグエステルである、項目41に記載の方法。

(項目77)

前記化合物が、

【化78】



からなる群から選択されるか、またはその立体異性体、立体異性体の混合物、溶媒和物、水和物、薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグエステルである、項目41に記載の方法。

(項目78)

前記化合物が、実施例1～6のいずれか1つに記載されているアッセイで測定した場合、約1μM未満のEC₅₀を有する、項目41から77のいずれか一項に記載の方法。

(項目79)

前記化合物が、実施例1～6のいずれか1つに記載されているアッセイで測定した場合、約500nM未満のEC₅₀を有する、項目41から77のいずれか一項に記載の方法。

(項目80)

前記化合物が、実施例1～6のいずれか1つに記載されているアッセイで測定した場合、約250nM未満のEC₅₀を有する、項目41から77のいずれか一項に記載の方法。

。

(項目 8 1)

前記化合物が、前記化合物と薬学的に許容される添加剤とを含む医薬製剤として投与される、項目 4 1 から 8 0 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 8 2)

ミトコンドリア障害；遺伝性ミトコンドリア病；アルパース病；バース症候群；酸化欠陥；カルニチン - アシル - カルニチン欠損症；カルニチン欠損症；クレアチン欠損症症候群；コエンザイム Q 10 欠損症；複合体 I 欠損症；複合体 I II 欠損症；複合体 I III 欠損症；複合体 IV 欠損症；複合体 V 欠損症；COX 欠損症；慢性進行性外眼筋麻痺 (CPEO)；CPT I 欠損症；CPT II 欠損症；フリードライヒ運動失調症 (FA)；グルタル酸尿症 II 型；ケアーンズセイヤー症候群 (KSS)；乳酸アシドーシス；長鎖アシル CoA デヒドロゲナーゼ欠損症 (LCAD)；LCMAD；リー病；リー様症候群；レーベル遺伝性視神經萎縮症 (LHON)；致命的な乳児性心筋症 (LIC)；ルフト病；多種アシル CoA デヒドロゲナーゼ欠損症 (MAD)；中鎖アシル CoA デヒドロゲナーゼ欠損症 (MCAD)；ミトコンドリア脳筋症、ラクトアシドーシス、脳卒中症候群 (MELAS)；赤色ぼろ線維を伴うミオクローヌステンかん (MERRF)；ミトコンドリア劣性運動失調症候群 (MIRAS)；ミトコンドリア細胞症、ミトコンドリア DNA 欠失；ミトコンドリア脳症；ミトコンドリアミオパシー；ミトコンドリア神経胃腸性障害および脳症 (MNGIE)；ニューロパシー、運動失調、および網膜色素変性症 (NARP)；ピアソン症候群；ビルビン酸カルボキシラーゼ欠損症；ビルビン酸デヒドロゲナーゼ欠損症；POLG 突然変異体；呼吸鎖障害；短鎖アシル CoA デヒドロゲナーゼ欠損症 (SCAD)；SCHAD；超長鎖アシル CoA デヒドロゲナーゼ欠損症 (VLCAD)；ミオパシー；心筋症；脳筋症；神経変性疾患；パーキンソン病；アルツハイマー病；筋萎縮性側索硬化症 (ALS)；運動ニューロン疾患；神経疾患；てんかん；老化に伴う疾患；黄斑変性；糖尿病；メタボリックシンドローム；がん；脳がん；遺伝性疾患；ハンチントン病；気分障害；統合失調症；双極性障害；広汎性発達障害；自閉症性障害；アスペルガー症候群；小児期崩壊性障害 (CDD)；レット症候群；特定不能の広汎性発達障害 (PDD-NOS)；脳血管発作；脳卒中；視力機能障害；視神経症；優性遺伝性若年性視神經萎縮症；有毒薬剤により引き起こされた視神經症；緑内障；シユタルガルト黄斑ジストロフィー；糖尿病性網膜症；糖尿病性黄斑症；未熟児網膜症；虚血再灌流関連の網膜損傷；酸素毒作用；ヘモグロビン異常症；サラセミア；鎌状赤血球性貧血；発作；虚血；尿細管性アシドーシス；注意欠陥 / 多動性障害 (ADHD)；聴力または平衡機能障害をもたらす神経変性障害；優性視神經萎縮症 (DOA)；母系遺伝性糖尿病および難聴 (MIDD)；慢性疲労；造影剤誘発性腎障害；造影剤誘発性網膜症損傷；無リポタンパク質血症；網膜色素変性症；ウォフラム病；トウレット症候群；コバラミン C 型欠陥；メチルマロン酸尿症；グリア芽細胞腫；ダウン症候群；急性尿細管壊死；筋ジストロフィー；白質ジストロフィー；進行性核上性麻痺；脊髄性筋萎縮症；聴覚損失；ノイズ誘発性聴覚損失；外傷性脳傷害；若年性ハンチントン病；多発性硬化症；NGLY1；多系統萎縮症；副腎白質ジストロフィー；および副腎脊髄神経障害からなる群から選択される酸化ストレス障害を処置する方法である、項目 4 1 から 8 1 のいずれか 1 つに記載の方法。

(項目 8 3)

前記酸化ストレス障害がミトコンドリア障害である、項目 8 2 に記載の方法。

(項目 8 4)

前記酸化ストレス障害が遺伝性ミトコンドリア病である、項目 8 2 に記載の方法。

(項目 8 5)

前記酸化ストレス障害がフリードライヒ運動失調症 (FA) である、項目 8 2 に記載の方法。

(項目 8 6)

前記酸化ストレス障害がケアーンズセイヤー症候群 (KSS) である、項目 8 2 に記載の方法。

(項目 8 7)

前記酸化ストレス障害がリー病またはリー様症候群である、項目82に記載の方法。

(項目88)

前記酸化ストレス障害がレーベル遺伝性視神経萎縮症（LHON）である、項目82に記載の方法。

(項目89)

前記酸化ストレス障害がミトコンドリア脳筋症、ラクトアシドーシス、脳卒中症候群（MELAS）である、項目82に記載の方法。

(項目90)

前記酸化ストレス障害が赤色ぼろ線維を伴うミオクローヌステンかん（MERRF）である、項目82に記載の方法。

(項目91)

前記酸化ストレス障害がパーキンソン病である、項目82に記載の方法。

(項目92)

前記酸化ストレス障害がアルツハイマー病である、項目82に記載の方法。

(項目93)

前記酸化ストレス障害が筋萎縮性側索硬化症（ALS）である、項目82に記載の方法

。

(項目94)

前記酸化ストレス障害がてんかんである、項目82に記載の方法。

(項目95)

前記酸化ストレス障害が黄斑変性である、項目82に記載の方法。

(項目96)

前記酸化ストレス障害が脳がんである、項目82に記載の方法。

(項目97)

前記酸化ストレス障害がハンチントン病である、項目82に記載の方法。

(項目98)

前記酸化ストレス障害が自閉症性障害である、項目82に記載の方法。

(項目99)

前記酸化ストレス障害がレット症候群である、項目82に記載の方法。

(項目100)

前記酸化ストレス障害が脳卒中である、項目82に記載の方法。

(項目101)

前記酸化ストレス障害が母系遺伝性糖尿病および難聴（MIDD）である、項目82に記載の方法。

(項目102)

前記酸化ストレス障害が慢性疲労である、項目82に記載の方法。

(項目103)

前記酸化ストレス障害が造影剤誘発性腎障害である、項目82に記載の方法。

(項目104)

前記酸化ストレス障害が造影剤誘発性網膜症損傷である、項目82に記載の方法。

(項目105)

前記酸化ストレス障害がコバラミンC型欠陥である、項目82に記載の方法。

(項目106)

1種もしくは複数のエネルギーバイオマーカーをモジュレートする方法、1種もしくは複数のエネルギーバイオマーカーを正常化する方法、または1種もしくは複数のエネルギーバイオマーカーを強化するための方法であって、該1種または複数のエネルギーバイオマーカーが、全血、血漿、脳脊髄液、または脳室液のいずれかの中の乳酸（ラクテート）レベル；全血、血漿、脳脊髄液、または脳室液のいずれかの中のピルビン酸（ピルベート）レベル；全血、血漿、脳脊髄液、または脳室液のいずれかの中の乳酸／ピルビン酸比；全血、血漿、リンパ球、脳脊髄液、または脳室液のいずれかの中の総、還元型もしくは酸

化型グルタチオンレベル、または還元型 / 酸化型グルタチオン比；全血、血漿、リンパ球、脳脊髄液、または脳室液のいずれかの中の総、還元型もしくは酸化型システインレベル、または還元型 / 酸化型システイン比；クレアチニンリン酸レベル、NADH (NADH + H⁺) レベル；NADPH (NADPH + H⁺) レベル；NAD レベル；NADP レベル；ATP レベル；還元型補酵素Q (CoQ^{reduced}) レベル；酸化型補酵素Q (CoQ^{oxidized}) レベル；総補酵素Q (CoQ^{total}) レベル；酸化型シトクロムC レベル；還元型シトクロムC レベル；酸化型シトクロムC / 還元型シトクロムC 比；アセトアセテートレベル、ヒドロキシ酪酸レベル、アセトアセテート / ヒドロキシ酪酸比、8'-ヒドロキシ-2'-デオキシグアノシン (8'-OHdG) レベル；反応性酸素種のレベル；酸素消費量 (VO₂) レベル；二酸化炭素排出量 (VCO₂) レベル；呼吸商 (VCO₂ / VO₂)；運動耐容能；および嫌気性閾値からなる群から選択される、項目41から81のいずれか1項に記載の方法。