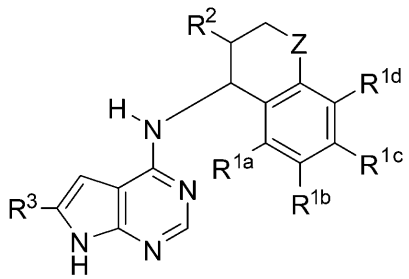
【公報種別】特許法第１７条の２の規定による補正の掲載
【部門区分】第３部門第２区分
【発行日】令和6年9月18日(2024.9.18)

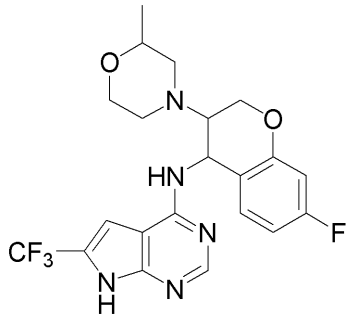
【国際公開番号】WO2021/168446
【公表番号】特表2023-515101(P2023-515101A)
【公表日】令和5年4月12日(2023.4.12)
【年通号数】公開公報(特許)2023-068
【出願番号】特願2022-550119(P2022-550119)
【国際特許分類】
C07D487/04(2006.01)
A61P 43/00(2006.01)
A61P 25/00(2006.01)
A61P 9/00(2006.01)
A61P 25/16(2006.01)
A61P 25/14(2006.01)
A61P 21/02(2006.01)
A61K 45/00(2006.01)
A61K 31/519(2006.01)
A61K 31/5377(2006.01)
C07D519/00(2006.01)
A61K 31/5386(2006.01)
A61K 31/553(2006.01)
A61K 31/541(2006.01)
【FI】
C07D487/04 140
C07D487/04 CSP
A61P 43/00 111
A61P 25/00 ZNA
A61P 43/00 105
A61P 9/00
A61P 25/16
A61P 25/14
A61P 21/02
A61P 43/00 121
A61K 45/00
A61K 31/519
A61K 31/5377
C07D519/00 301
A61K 31/5386
A61K 31/553
A61K 31/541

【手続補正書】
【提出日】令和6年9月5日(2024.9.5)
【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】
以下の式で表される構造：



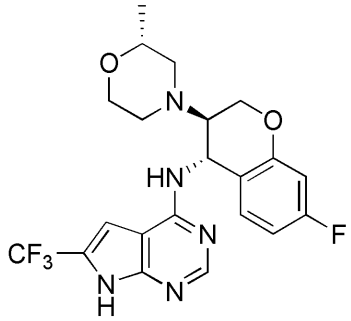
を有する化合物であって、
式中、
Ｚが、Ｏ、ＮＲ^{12}、またはＣＨ$_2$であり、
Ｒ^{1a}、Ｒ^{1b}、Ｒ^{1c}、及びＲ^{1d}が各々独立して、水素、ハロゲン、－ＣＮ、－ＮＨ$_2$、－ＯＨ、－ＮＯ$_2$、Ｃ１－Ｃ４アルキル、Ｃ２－Ｃ４アルケニル、Ｃ１－Ｃ４ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ４シアノアルキル、Ｃ１－Ｃ４ヒドロキシアルキル、Ｃ１－Ｃ４ハロアルコキシ、Ｃ１－Ｃ４アルコキシ、Ｃ１－Ｃ４アルキルアミノ、及び（Ｃ１－Ｃ４）（Ｃ１－Ｃ４）ジアルキルアミノから選択され、
Ｒ^{2}が、－（ＣＨ$_2$）$_n$Ｃｙ^{1}、－Ｏ（ＣＨ$_2$）$_n$Ｃｙ^{1}、－ＮＲ^{13}（ＣＨ$_2$）$_n$Ｃｙ^{1}、－ＣＨ（ＯＨ）Ｃｙ^{1}、及びＣｙ^{1}から選択され、
式中、
ｎが、存在する場合、０、１、または２であり、
Ｒ^{13}が、存在する場合、水素及びＣ１－Ｃ４アルキルから選択され、
Ｃｙ^{1}が、Ｃ４－Ｃ９シクロアルキル、少なくとも１個のＯ、Ｓ、もしくはＮ原子を有するＣ３－Ｃ９複素環、または少なくとも１個のＯ、Ｓ、もしくはＮ原子を有するＣ２－Ｃ９ヘテロアリールであり、かつハロゲン、－ＣＮ、－ＮＨ$_2$、－ＯＨ、－ＮＯ$_2$、＝Ｏ、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル、Ｃ２－Ｃ５ヘテロシクロアルキル、Ｃ１－Ｃ４アルキル、Ｃ２－Ｃ４アルケニル、Ｃ１－Ｃ４ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ４シアノアルキル、Ｃ１－Ｃ４ヒドロキシアルキル、Ｃ１－Ｃ４ハロアルコキシ、Ｃ１－Ｃ４アルコキシ、－（Ｃ１－Ｃ４）－Ｏ－（Ｃ１－Ｃ４アルキル）、－Ｃ（Ｏ）（Ｃ１－Ｃ４アルキル）、－Ｓ（Ｏ）Ｒ^{14}、Ｃ１－Ｃ４アルキルアミノ、及び（Ｃ１－Ｃ４）（Ｃ１－Ｃ４）ジアルキルアミノから独立して選択される０、１、２、もしくは３個の基で置換されており、
Ｒ^{14}が、存在する場合、－ＯＨ、－ＮＨ$_2$、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ４アルキル）、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ４アルキル）、及び－Ｎ（Ｃ１－Ｃ４アルキル）（Ｃ１－Ｃ４アルキル）から選択され、
Ｒ^{3}が、３～６員シクロアルキル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルコキシ、またはＣ１－Ｃ６ハロヒドロキシアルキルである、前記化合物、
またはその薬学的に許容される塩。
【請求項２】
化合物が、



またはその薬学的に許容される塩である、請求項１に記載の化合物。

【請求項３】

化合物が、



またはその薬学的に許容される塩である、請求項１に記載の化合物。

【請求項４】

請求項１～３のいずれかの化合物の治療有効量と、薬学的に許容される担体と、を含む、医薬組成物。

【請求項５】

障害の治療を必要とする対象における障害の治療用の薬剤の製造のための、請求項１～３のいずれかに記載の化合物、または請求項４に記載の組成物の使用であって、治療が、それを必要とする前記対象に、請求項１～３のいずれかに記載の化合物、または請求項４に記載の組成物の有効量を投与することを含み、かつ前記障害が、神経変性障害、ミトコンドリア障害、線維症、または心筋症である、使用。

【請求項６】

前記対象が哺乳動物である、請求項５に記載の使用。

【請求項７】

前記対象がヒトである、請求項５に記載の使用。

【請求項８】

前記対象が、前記投与ステップ前に前記障害であると診断されている、請求項５～７のいずれか一項に記載の使用。

【請求項９】

前記神経変性障害が、パーキンソン病、ハンチントン病、または筋萎縮性側索硬化症である、請求項５～８のいずれか一項に記載の使用。

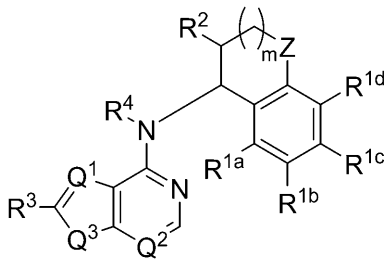
【請求項１０】

前記神経変性障害が、パーキンソン病である、請求項５～８のいずれか一項に記載の使用。

【請求項１１】

請求項１～３のいずれかの化合物の治療有効量を含む、障害の治療を必要とする対象における障害の治療用の医薬組成物であって、治療が、それを必要とする前記対象に、請求項１～３のいずれかに記載の化合物、または請求項４に記載の組成物の有効量を投与する

ことを含み、かつ前記障害が、神経変性障害、ミトコンドリア障害、線維症、または心筋症である、医薬組成物。
【請求項１２】
前記対象がヒトである、請求項１１に記載の医薬組成物。
【請求項１３】
前記神経変性障害が、パーキンソン病、ハンチントン病、または筋萎縮性側索硬化症である、請求項１１～１２のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項１４】
前記神経変性障害が、パーキンソン病である、請求項１１～１３のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【手続補正２】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００２０
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００２０】
[本発明１００１]
以下の式で表される構造：



を有する化合物であって、
式中、
mが、０または１であり、
Q^1及びQ^2が各々独立して、ＮまたはＣＨであり、
Q^3が、CH_2またはNHであり、
Ｚが、$CR^{11a}R^{11b}$、NR^{12}、またはＯであり、
式中、
R^{11a}及びR^{11b}が各々、存在する場合、独立して、水素、ハロゲン、－ＯＨ、及びＣ１－Ｃ４アルキルオキシから選択されるか、または
R^{11a}及びR^{11b}が各々、存在する場合、一緒に＝Ｏを構成し、
R^{12}が、存在する場合、水素、Ｃ１－Ｃ４アルキル、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル、または－（Ｃ１－Ｃ４アルキル）（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）であり、
R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、及びR^{1d}が各々独立して、水素、ハロゲン、－ＣＮ、$-NH_2$、－ＯＨ、$-NO_2$、Ｃ１－Ｃ４アルキル、Ｃ２－Ｃ４アルケニル、Ｃ１－Ｃ４ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ４シアノアルキル、Ｃ１－Ｃ４ヒドロキシアルキル、Ｃ１－Ｃ４ハロアルコキシ、Ｃ１－Ｃ４アルコキシ、Ｃ１－Ｃ４アルキルアミノ、及び（Ｃ１－Ｃ４）（Ｃ１－Ｃ４）ジアルキルアミノから選択され、
R^2が、$-(CH_2)_nCy^1$、$-O(CH_2)_nCy^1$、$-NR^{13}(CH_2)_nCy^1$、－ＣＨ（ＯＨ）Cy^1、及びCy^1から選択され、
式中、
ｎが、存在する場合、０、１、または２であり、
R^{13}が、存在する場合、水素及びＣ１－Ｃ４アルキルから選択され、

Ｃｙ^{1}が、Ｃ４－Ｃ９シクロアルキル、少なくとも１個のＯ、Ｓ、もしくはＮ原子を有するＣ３－Ｃ９複素環、または少なくとも１個のＯ、Ｓ、もしくはＮ原子を有するＣ２－Ｃ９ヘテロアリールであり、かつハロゲン、－ＣＮ、－ＮＨ$_{2}$、－ＯＨ、－ＮＯ$_{2}$、＝Ｏ、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル、Ｃ２－Ｃ５ヘテロシクロアルキル、Ｃ１－Ｃ４アルキル、Ｃ２－Ｃ４アルケニル、Ｃ１－Ｃ４ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ４シアノアルキル、Ｃ１－Ｃ４ヒドロキシアルキル、Ｃ１－Ｃ４ハロアルコキシ、Ｃ１－Ｃ４アルコキシ、－（Ｃ１－Ｃ４）－Ｏ－（Ｃ１－Ｃ４アルキル）、－Ｃ（Ｏ）（Ｃ１－Ｃ４アルキル）、－Ｓ（Ｏ）Ｒ^{14}、Ｃ１－Ｃ４アルキルアミノ、及び（Ｃ１－Ｃ４）（Ｃ１－Ｃ４）ジアルキルアミノから独立して選択される０、１、２、もしくは３個の基で置換されており、

Ｒ^{14}が、存在する場合、－ＯＨ、－ＮＨ$_{2}$、－Ｏ（Ｃ１－Ｃ４アルキル）、－ＮＨ（Ｃ１－Ｃ４アルキル）、及び－Ｎ（Ｃ１－Ｃ４アルキル）（Ｃ１－Ｃ４アルキル）から選択され、

Ｒ^{3}が、３～６員シクロアルキル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルコキシ、またはＣ１－Ｃ６ハロヒドロキシアルキルであり、

Ｒ^{4}が、水素及びＣ１－Ｃ４アルキルから選択される、前記化合物、

またはその薬学的に許容される塩。

[本発明１００２]

Ｒ^{2}が、－Ｏ（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$Ｃｙ^{1}、－ＮＲ$_{13}$（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$Ｃｙ^{1}、及びＣｙ^{1}から選択され、Ｃｙ^{1}が、少なくとも１個のＯ、Ｓ、またはＮ原子を有しかつハロゲン、－ＣＮ、－ＮＨ$_{2}$、－ＯＨ、－ＮＯ$_{2}$、＝Ｏ、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル、Ｃ２－Ｃ５ヘテロシクロアルキル、Ｃ１－Ｃ４アルキル、Ｃ２－Ｃ４アルケニル、Ｃ１－Ｃ４ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ４シアノアルキル、Ｃ１－Ｃ４ヒドロキシアルキル、Ｃ１－Ｃ４ハロアルコキシ、Ｃ１－Ｃ４アルコキシ、Ｃ１－Ｃ４アルキルアミノ、及び（Ｃ１－Ｃ４）（Ｃ１－Ｃ４）ジアルキルアミノから独立して選択される０、１、２、または３個の基で置換されたＣ３－Ｃ９複素環、であり、Ｒ^{4}が、水素である、本発明１００１の化合物。

[本発明１００３]

ｍが１である、本発明１００１の化合物。

[本発明１００４]

Ｑ^{1}がＣＨである、本発明１００１の化合物。

[本発明１００５]

Ｑ^{2}がＮである、本発明１００１の化合物。

[本発明１００６]

Ｑ^{3}がＮＨである、本発明１００１の化合物。

[本発明１００７]

Ｑ^{1}がＣＨであり、Ｑ^{2}がＮであり、Ｑ^{3}がＮＨである、本発明１００１の化合物。

[本発明１００８]

ＺがＣＨ$_{2}$である、本発明１００１の化合物。

[本発明１００９]

Ｒ^{1a}、Ｒ^{1b}、Ｒ^{1c}、及びＲ^{1d}が各々独立して、水素、ハロゲン、またはＣ１－Ｃ４アルキルである、本発明１００１の化合物。

[本発明１０１０]

Ｒ^{2}が、－Ｏ（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$Ｃｙ^{1}、－ＮＲ^{13}（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$Ｃｙ^{1}、－ＣＨ（ＯＨ）Ｃｙ^{1}、及びＣｙ^{1}から選択される、本発明１００１の化合物。

[本発明１０１１]

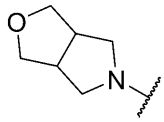
Ｒ^{2}がＣｙ^{1}である、本発明１００１の化合物。

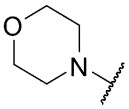
[本発明１０１２]

Ｃｙ^{1}が、少なくとも１個のＯ、Ｓ、またはＮ原子を有しかつ非置換のＣ３－Ｃ９複素環、である、本発明１０１１の化合物。

[本発明１０１３]

Ｃｙ^{1}が、以下から選択される式で表される構造：



及び 

である、本発明１０１１の化合物。

[本発明１０１４]

Ｃｙ^{1}が、少なくとも１個のＯ、Ｓ、またはＮ原子を有するＣ３－Ｃ９複素環である、本発明１００１の化合物。

[本発明１０１５]

前記Ｃ３－Ｃ９複素環が単環式複素環である、本発明１０１４の化合物。

[本発明１０１６]

前記Ｃ３－Ｃ９複素環が二環式複素環である、本発明１０１４の化合物。

[本発明１０１７]

前記Ｃ３－Ｃ９複素環がスピロ環式複素環である、本発明１０１４の化合物。

[本発明１０１８]

前記Ｃ３－Ｃ９複素環が縮合複素環である、本発明１０１４の化合物。

[本発明１０１９]

Ｃｙ^{1}が、少なくとも１個のＯ、Ｓ、またはＮ原子を有するＣ２－Ｃ９ヘテロアリールである、本発明１００１の化合物。

[本発明１０２０]

Ｃｙ^{1}が、少なくとも１個のＯ、Ｓ、またはＮ原子を有しかつハロゲン、－ＣＮ、－ＮＨ$_{2}$、－ＯＨ、－ＮＯ$_{2}$、＝Ｏ、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル、Ｃ２－Ｃ５ヘテロシクロアルキル、Ｃ１－Ｃ４アルキル、Ｃ２－Ｃ４アルケニル、Ｃ１－Ｃ４ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ４シアノアルキル、Ｃ１－Ｃ４ヒドロキシアルキル、Ｃ１－Ｃ４ハロアルコキシ、Ｃ１－Ｃ４アルコキシ、Ｃ１－Ｃ４アルキルアミノ、及び（Ｃ１－Ｃ４）（Ｃ１－Ｃ４）ジアルキルアミノから独立して選択される０、１、２、または３個の基で置換されたＣ３－Ｃ９複素環、である、本発明１００１の化合物。

[本発明１０２１]

Ｒ^{3}が、３～６員シクロアルキルまたはＣ１－Ｃ６ハロアルキルである、本発明１００１の化合物。

[本発明１０２２]

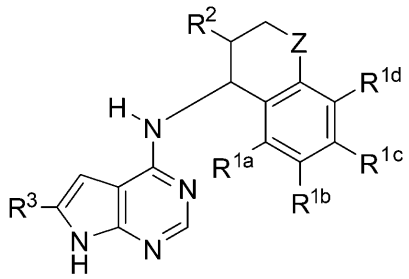
Ｒ^{3}が、３員シクロアルキルまたは－ＣＦ$_{3}$である、本発明１００１の化合物。

[本発明１０２３]

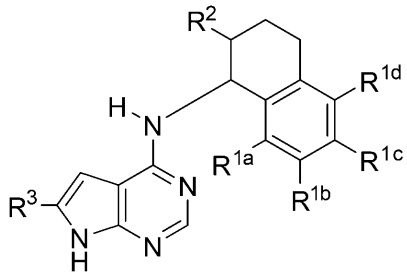
Ｒ^{4}が水素である、本発明１００１の化合物。

[本発明１０２４]

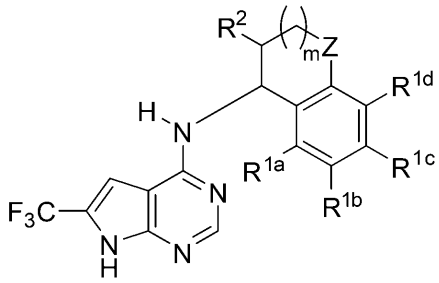
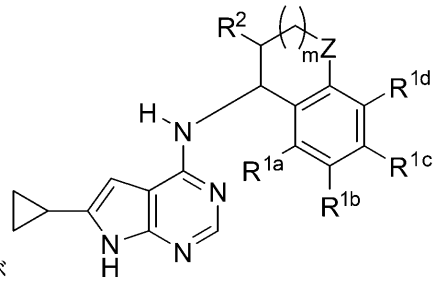
以下の式で表される構造：



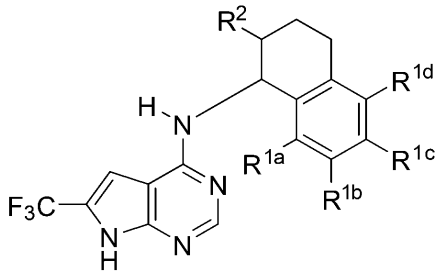
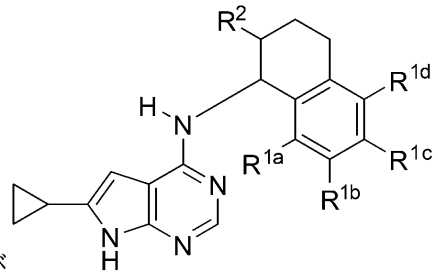
を有する、本発明１００１の化合物。
[本発明１０２５]
以下の式で表される構造：



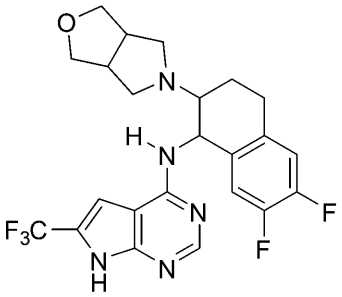
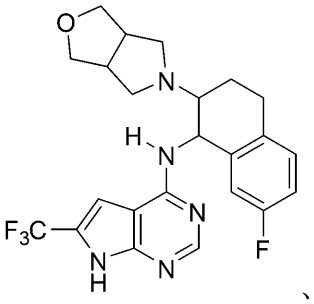
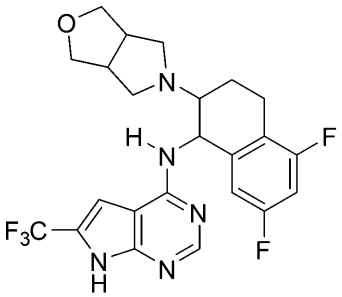
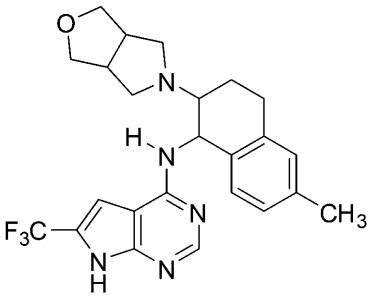
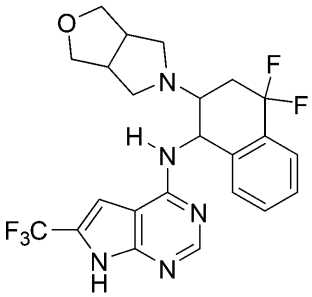
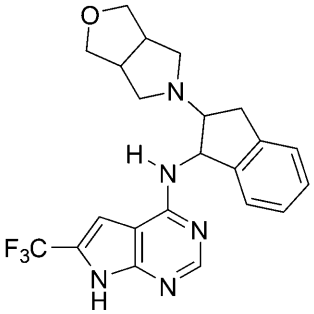
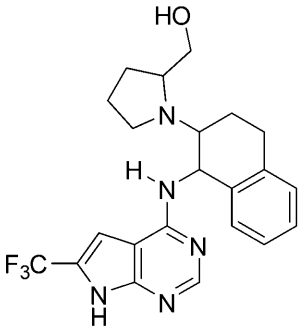
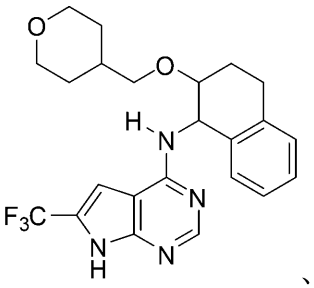
を有する、本発明１００１の化合物。
[本発明１０２６]
以下から選択される式で表される構造：


及び


を有する、本発明１００１の化合物。
[本発明１０２７]
以下から選択される式で表される構造：


及び


を有する、本発明１００１の化合物。
[本発明１０２８]
以下：


、

、

、

、

、

、

、

、

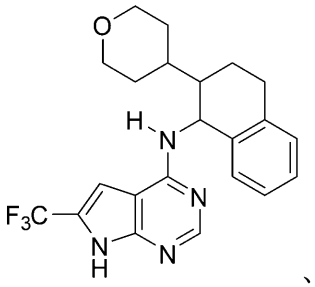
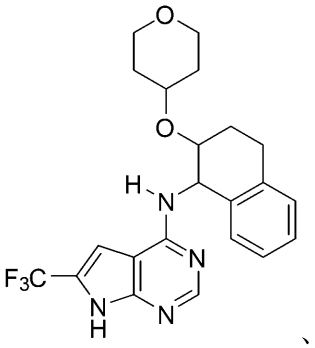
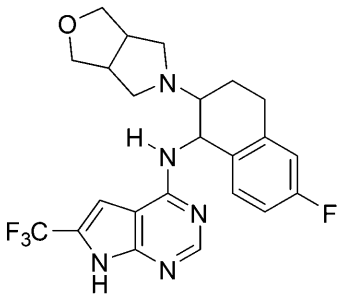
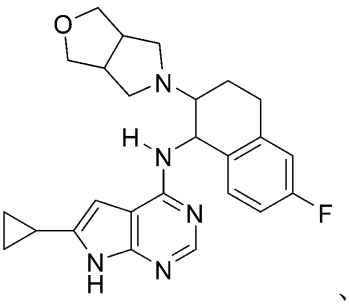
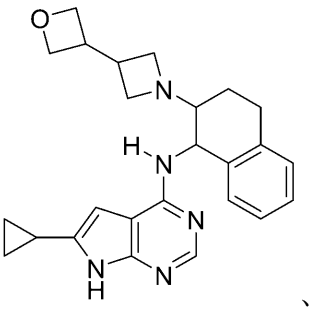
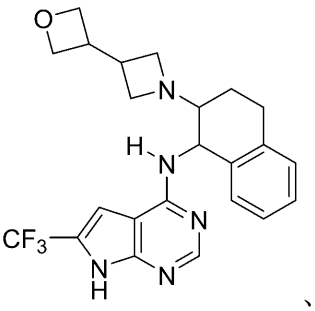
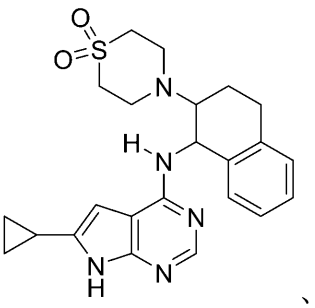
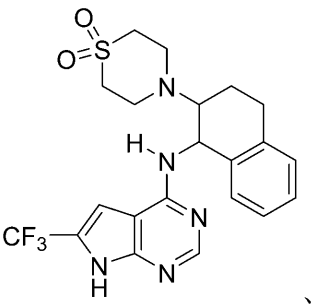
10

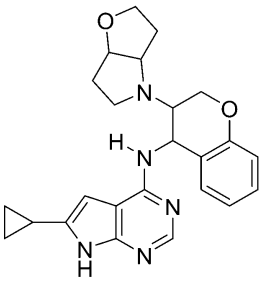
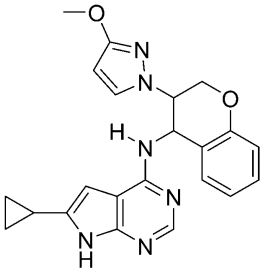
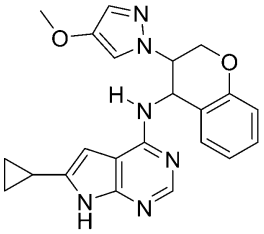
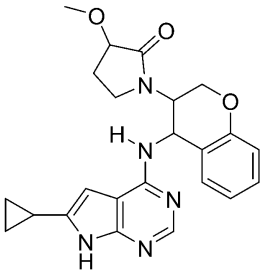
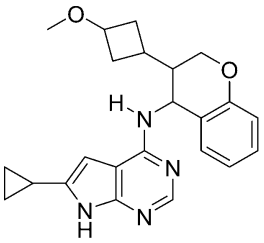
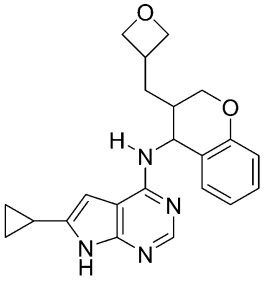
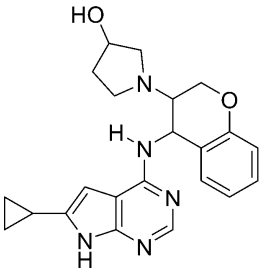
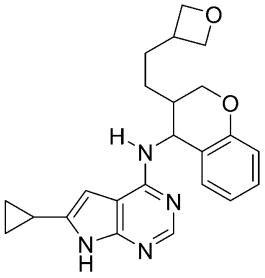
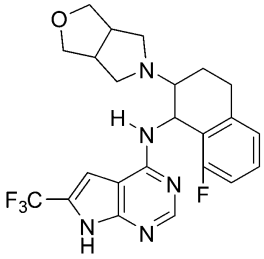
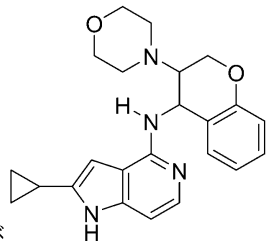
20

30

40

50

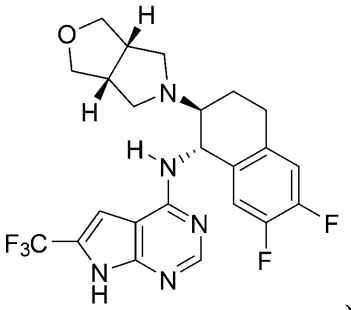
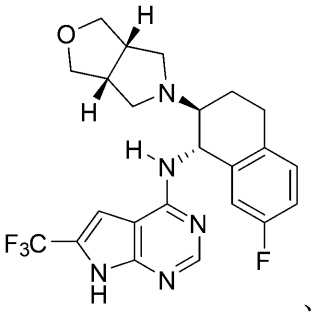
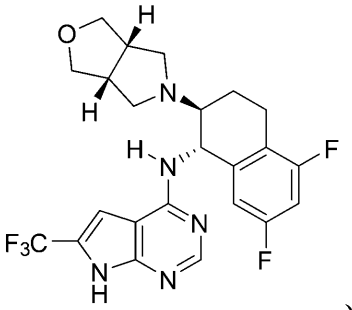
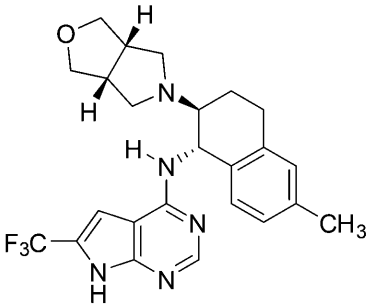
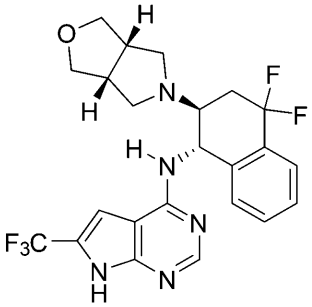
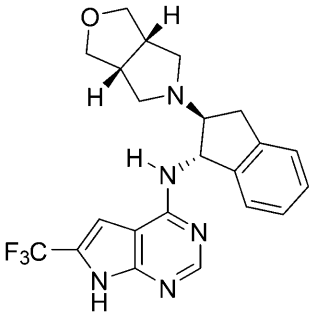
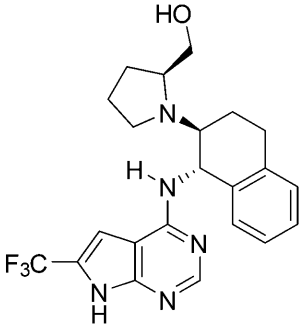
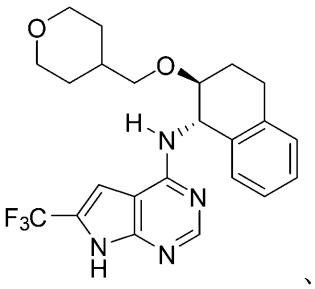

、

、

、

、

、

、

、

、


、

、

、

、

、

、

、

、

、
及び


から選択される、本発明１００１の化合物。

[本発明１０２９]

以下：


、

、

、

、

、

、

、

、

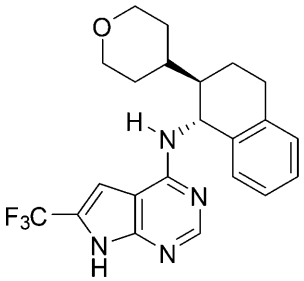
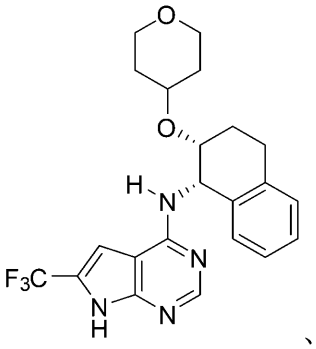
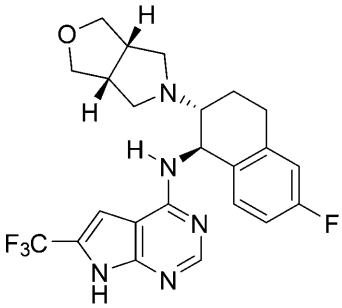
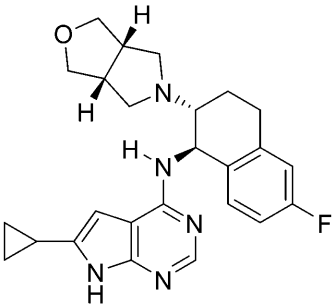
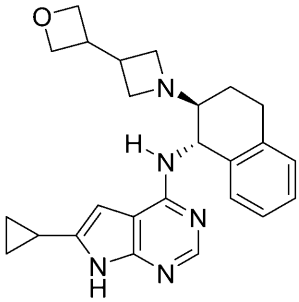
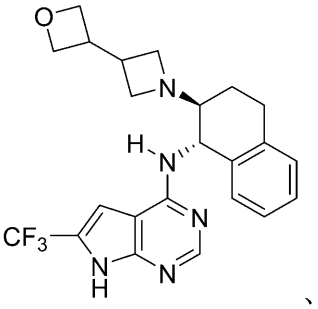
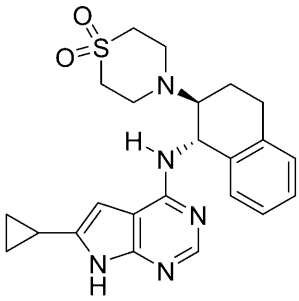
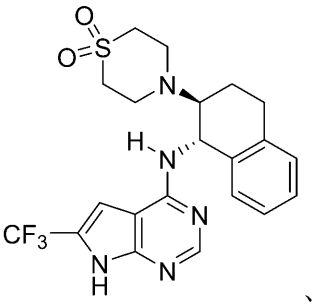
10

20

30

40

50


、

、

、

、

、

、

、

、

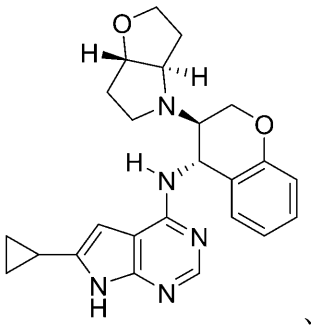
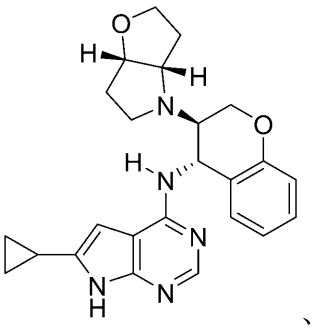
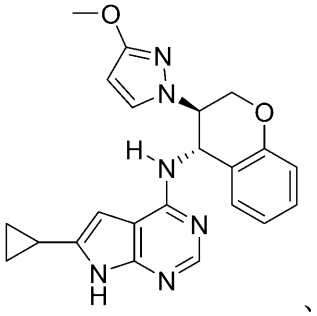
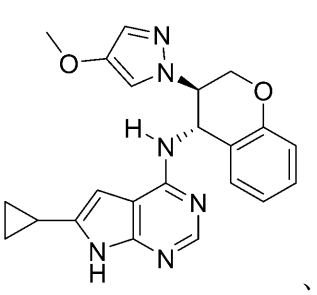
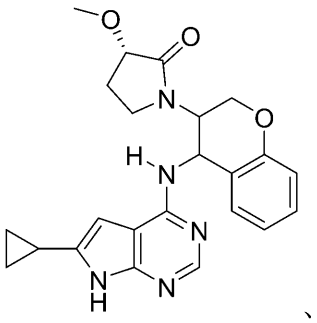
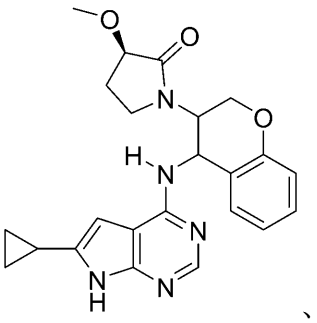
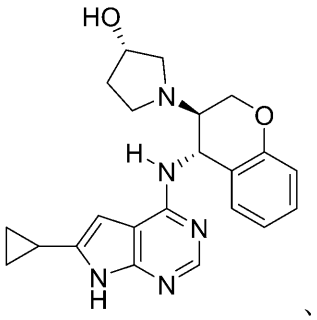
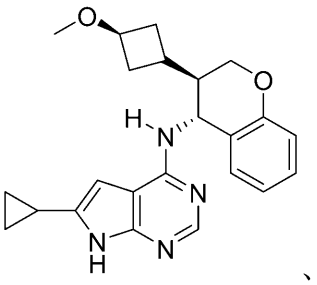
10

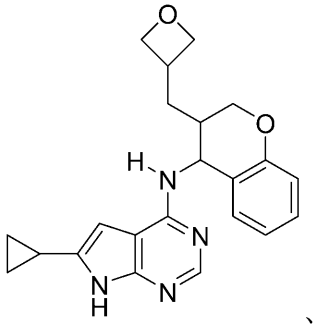
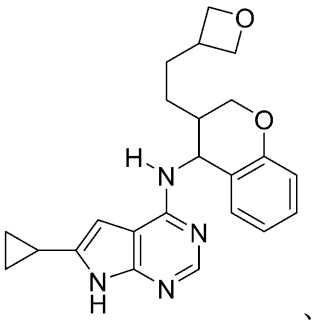
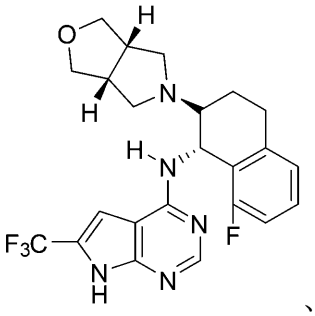
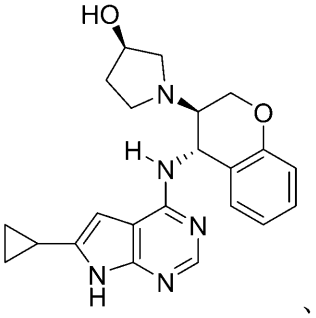
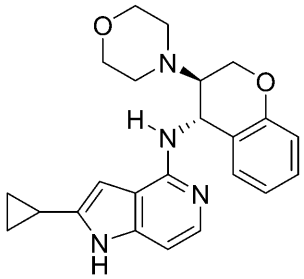
20

30

40

50

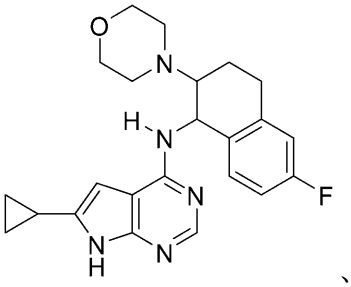
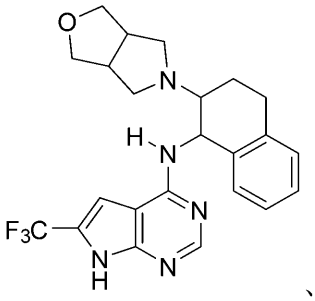
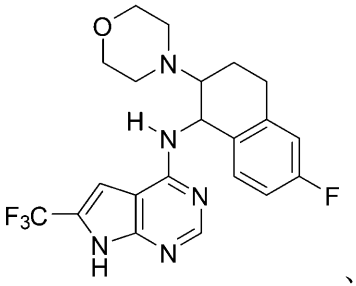
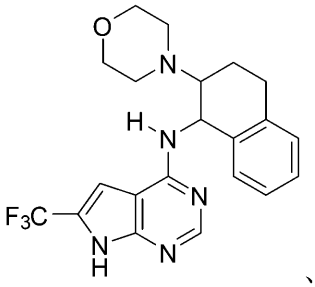
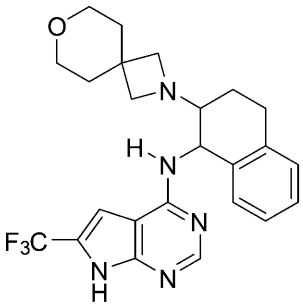
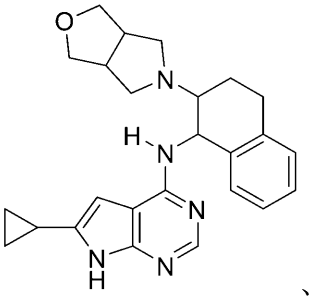
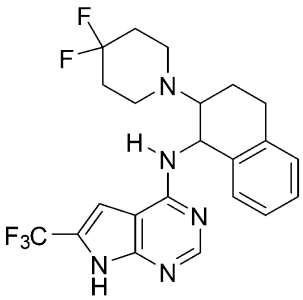
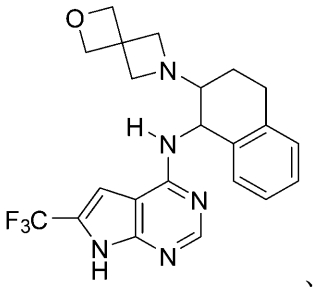

、

、

、

、

、

、

、

、


、

、

、

、

及び

から選択される、本発明１００１の化合物。

[本発明１０３０]

以下：


、

、

、

、

、

、

、

、

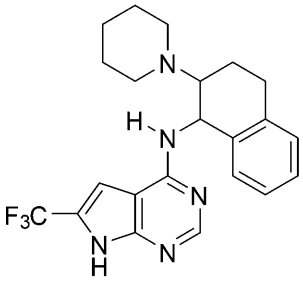
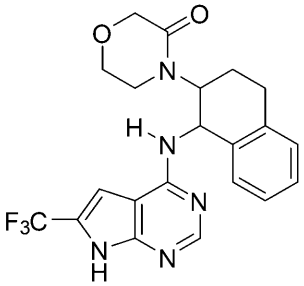
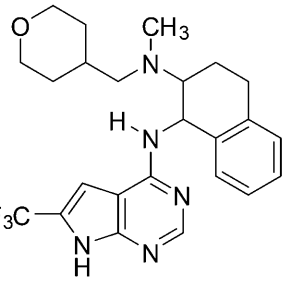
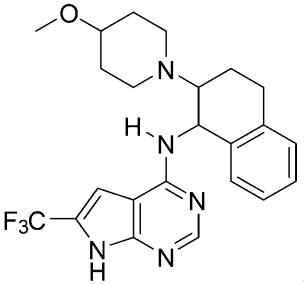
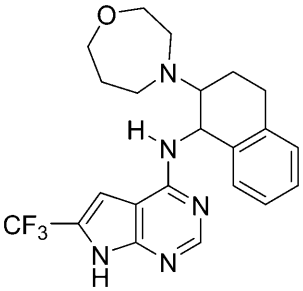
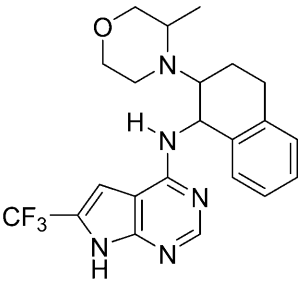
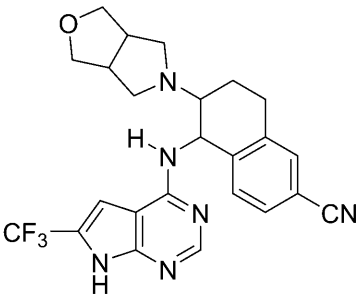
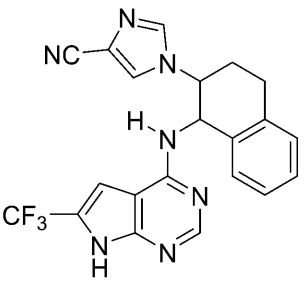
10

20

30

40

50


、

、

、

、

、

、

、

、

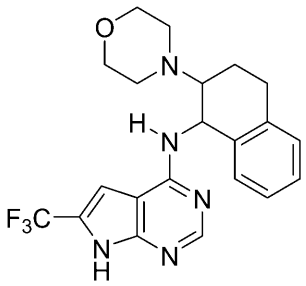
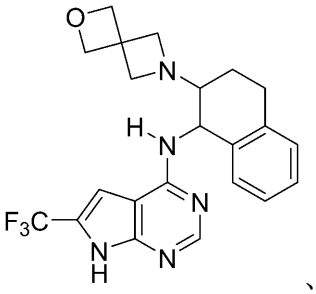
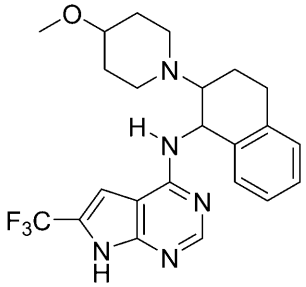
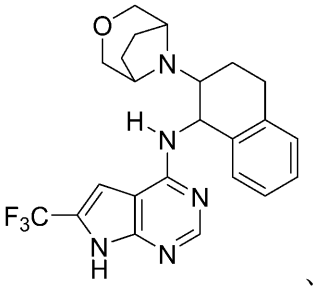
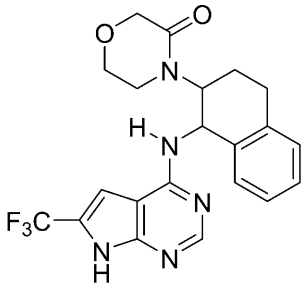
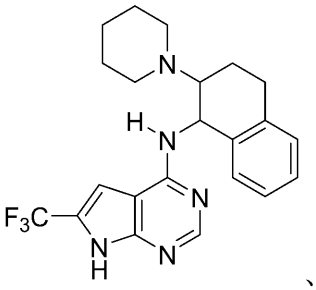
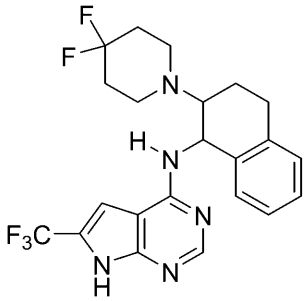
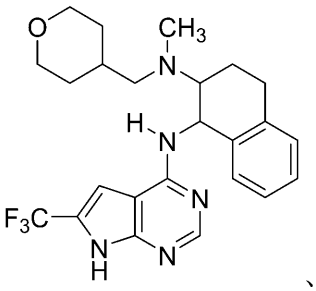
10

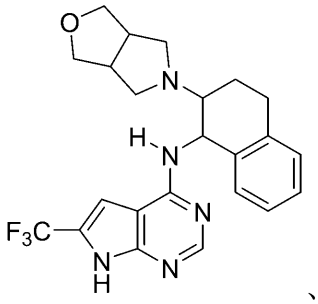
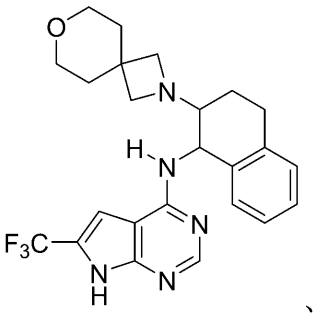
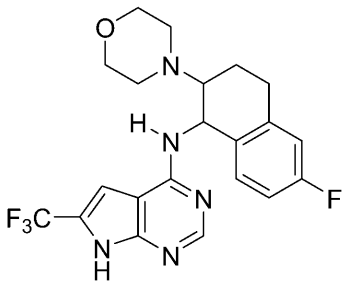
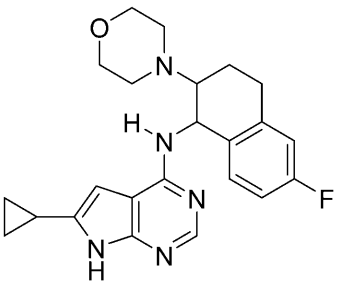
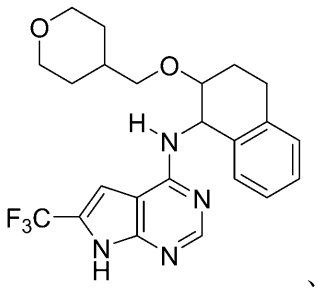
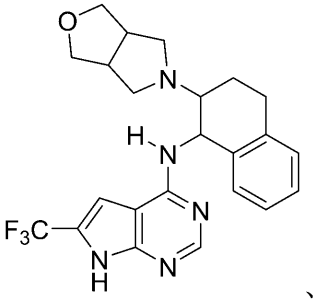
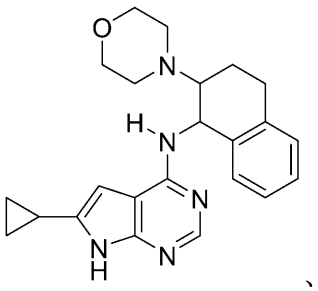
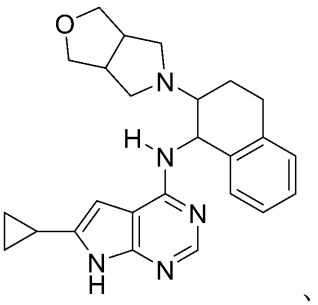
20

30

40

50


、

、

、

、

、

、

、

、


、

、

、

、

、

、

、

、

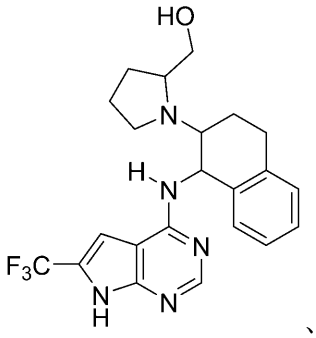
10

20

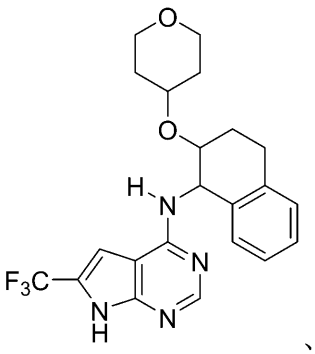
30

40

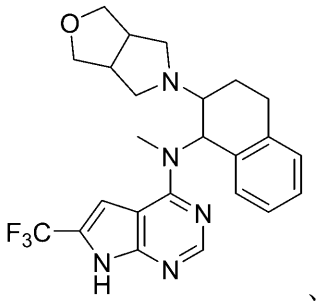
50



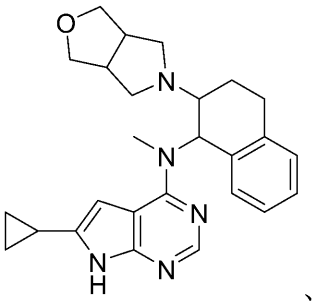
、



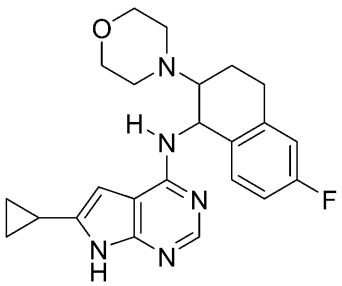
、



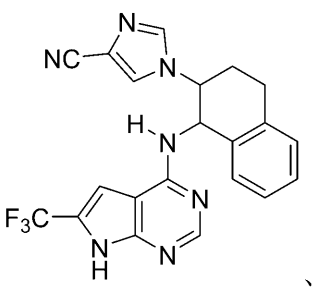
、



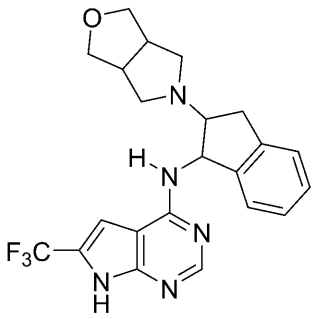
、



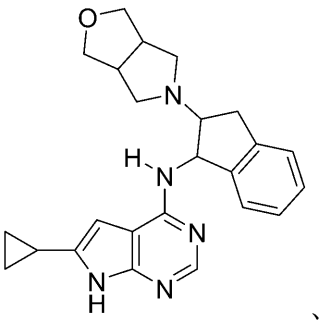
、



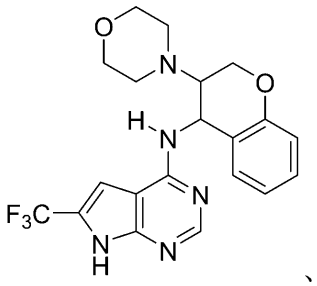
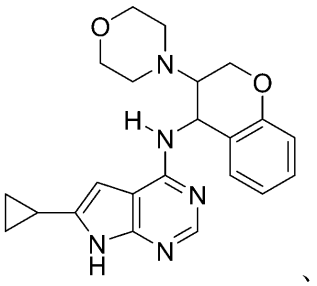
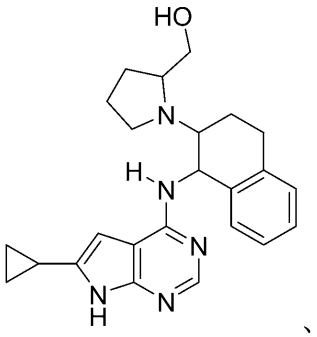
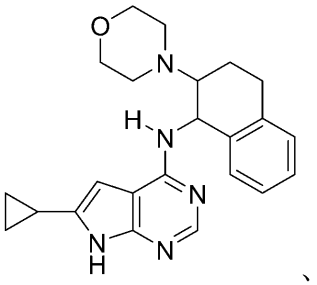
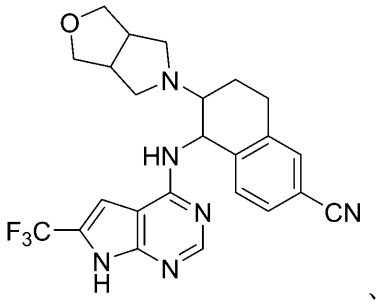
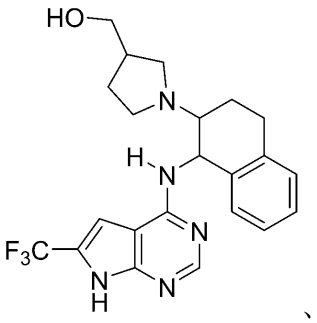
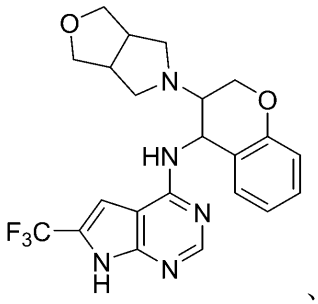
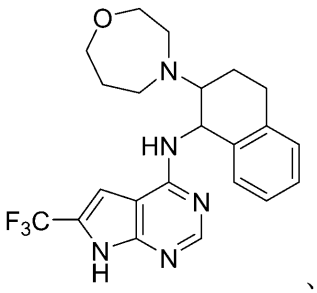
、



、



、


、

、

、

、

、

、

、

、

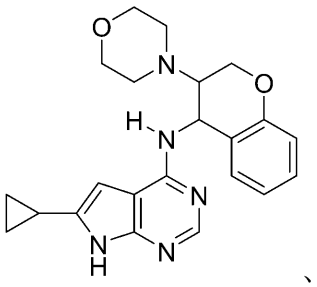
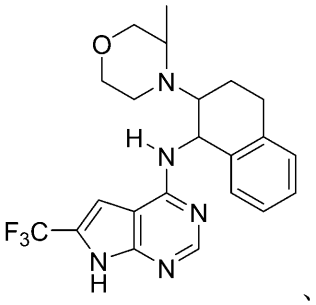
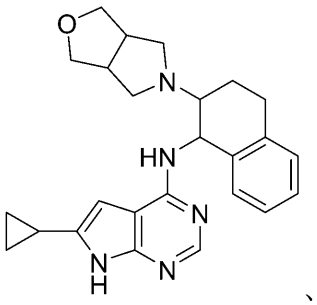
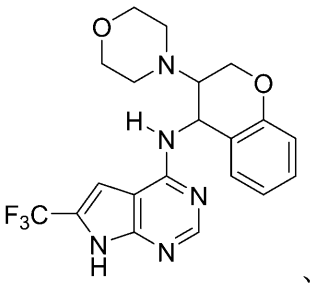
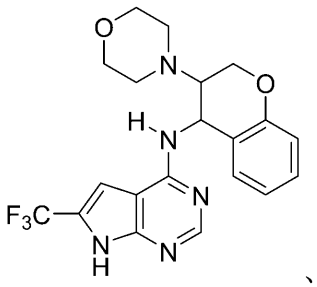
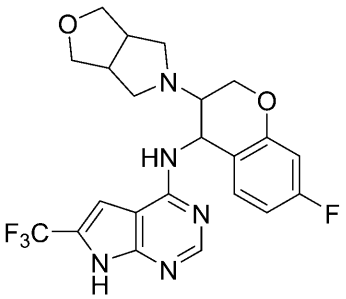
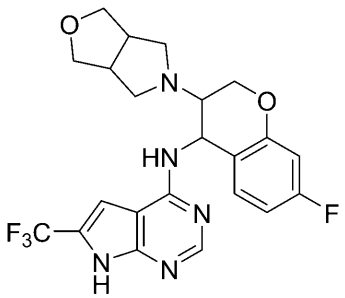
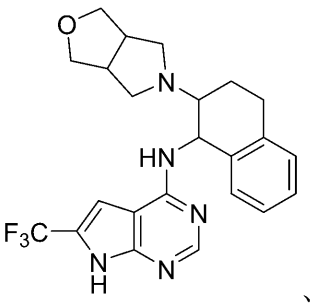
10

20

30

40

50


、

、

、

、

、

、

、

、

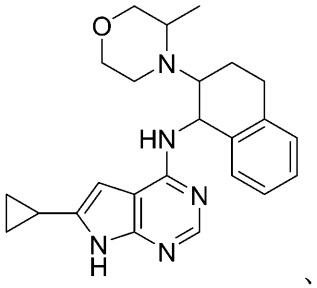
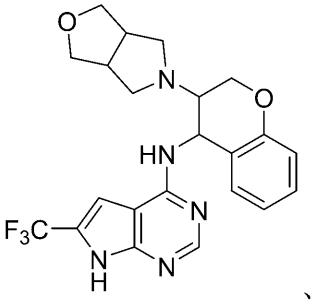
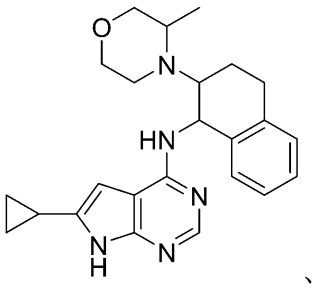
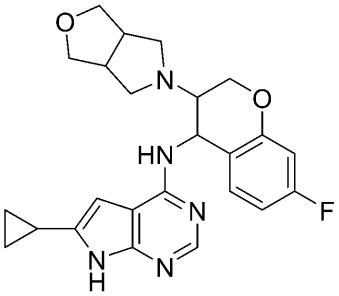
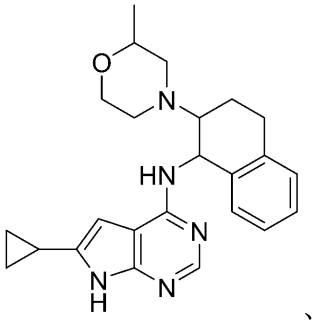
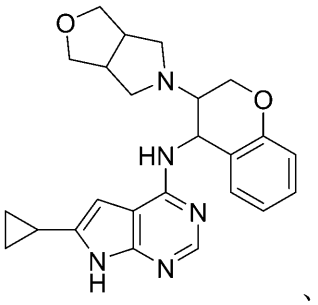
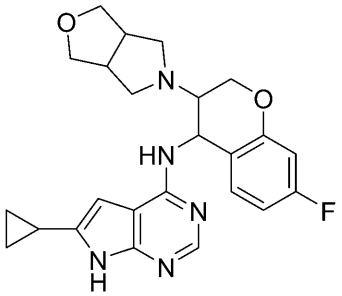
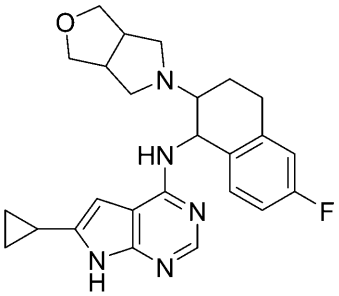
10

20

30

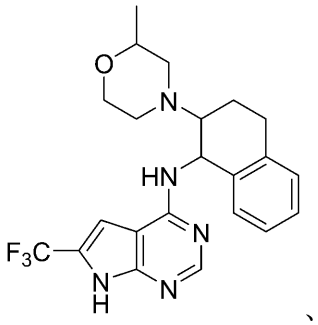
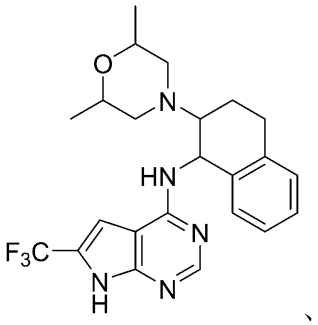
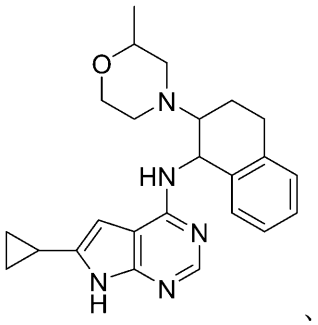
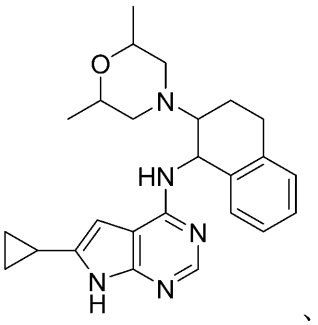
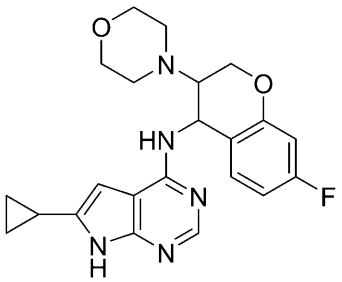
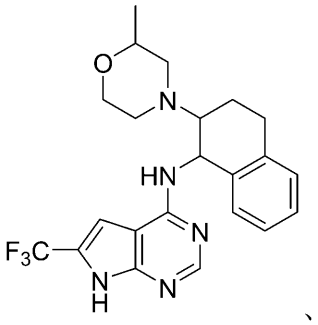
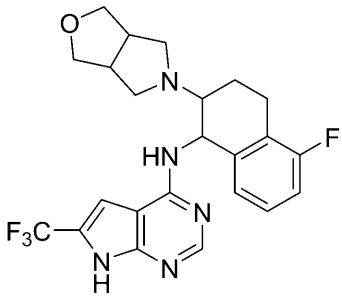
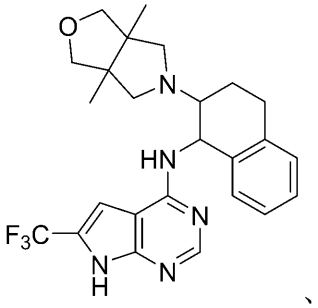
40

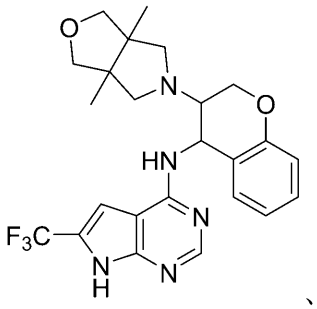
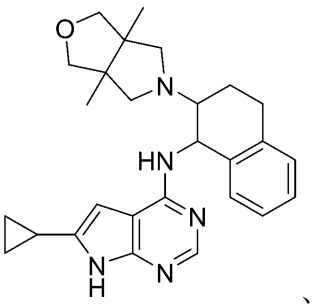
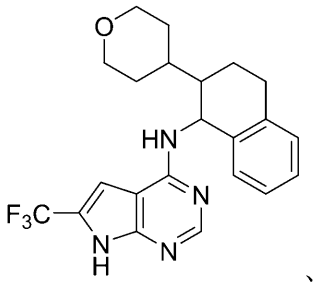
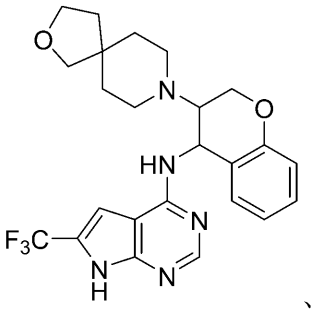
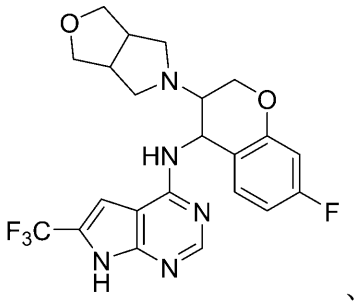
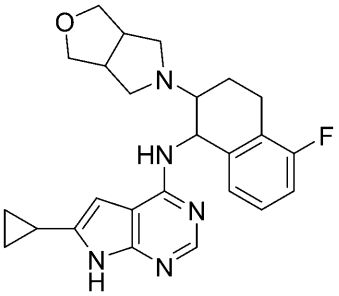
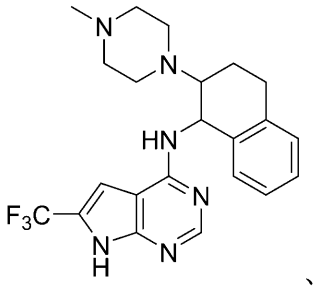
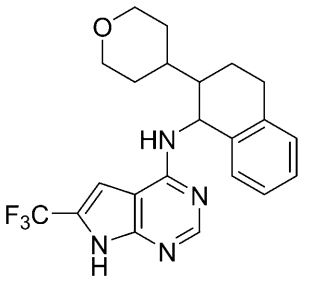
50


、

、

、

、

、

、

、

、

40

50


、

、

、

、

、

、

、

、


、

、

、

、

、


、


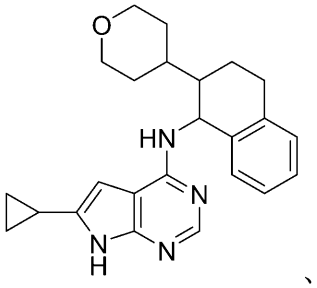
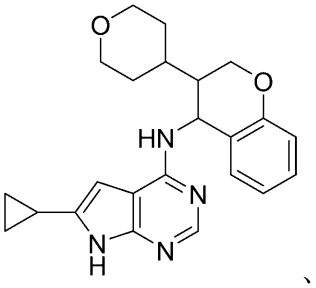
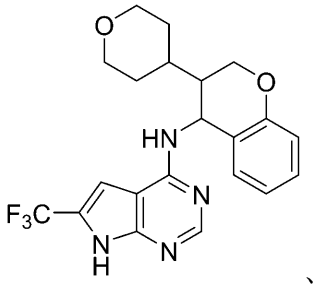
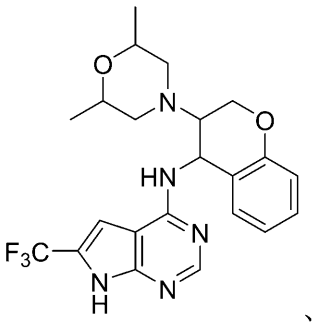
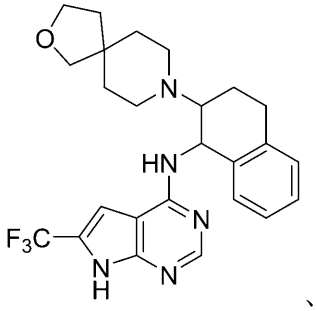
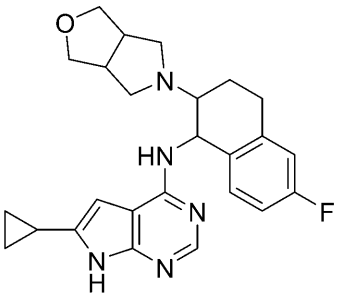
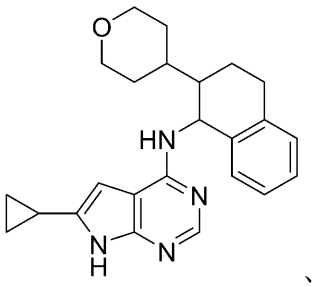
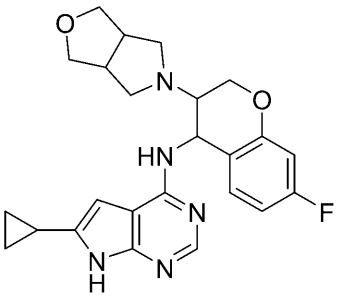
10

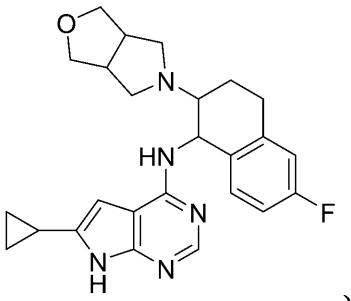
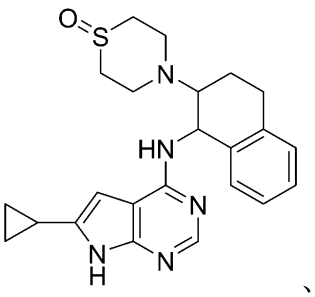
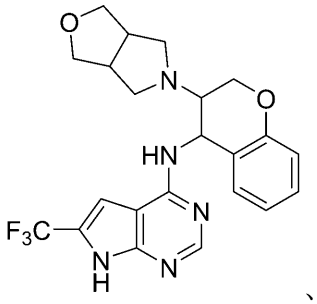
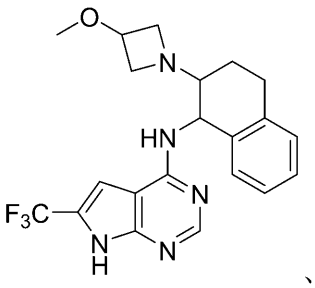
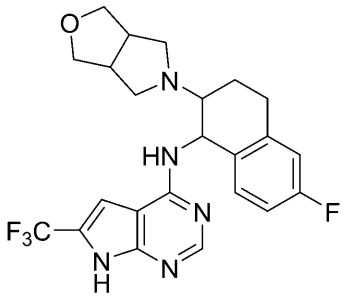
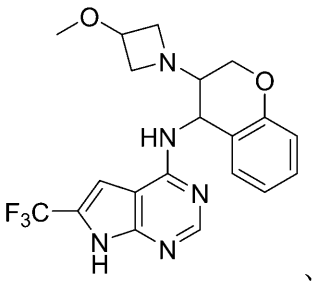
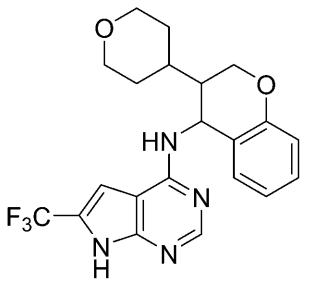
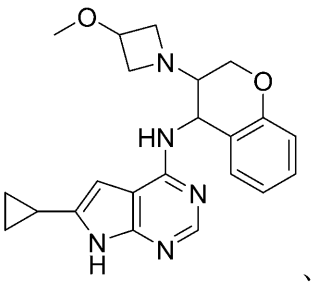
20

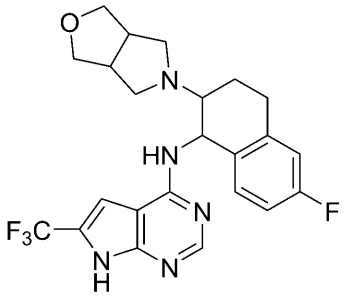
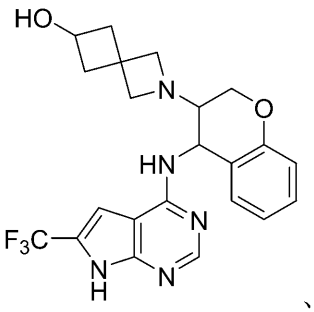
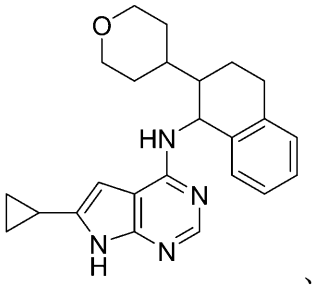
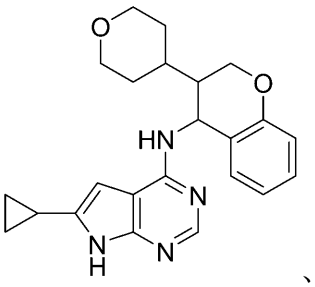
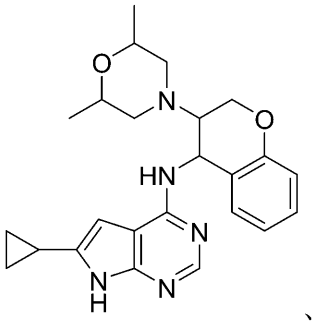
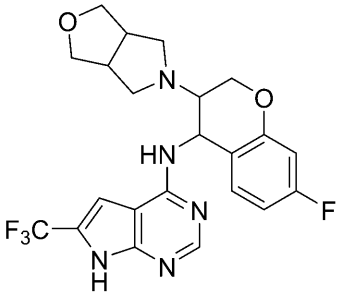
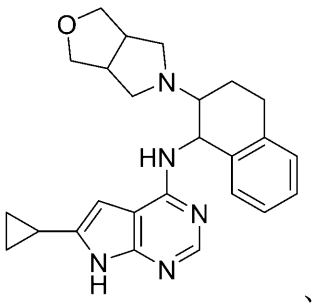
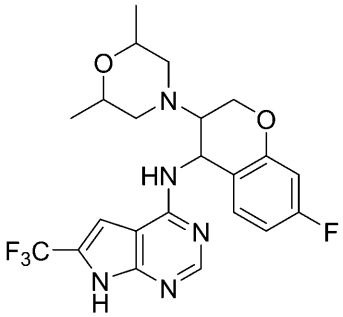
30

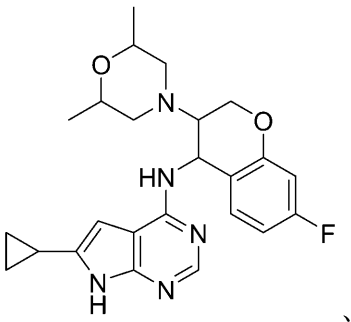
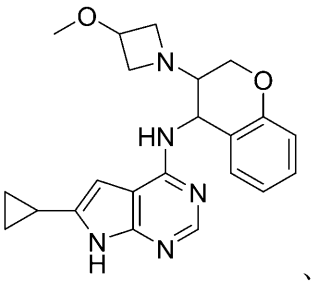
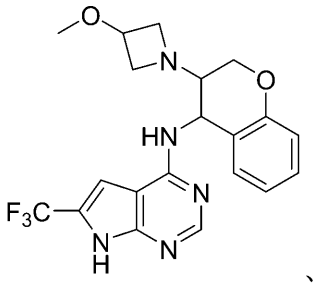
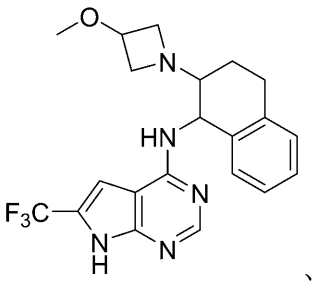
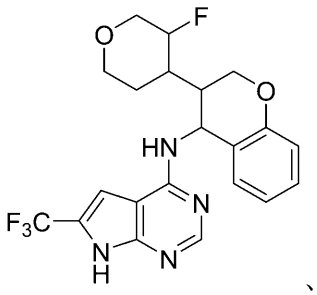
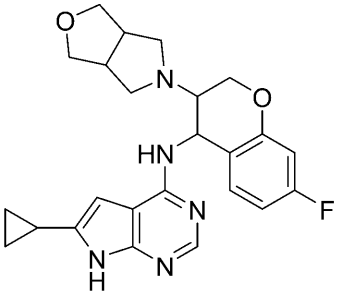
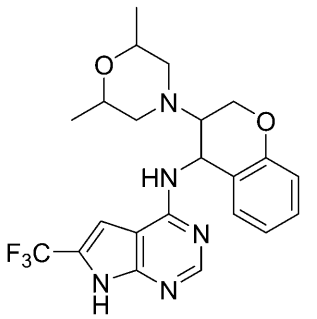
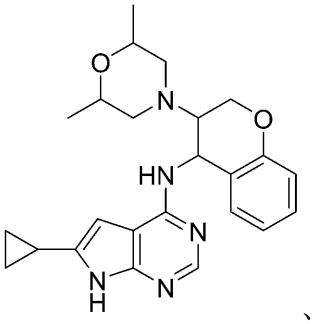
40

50

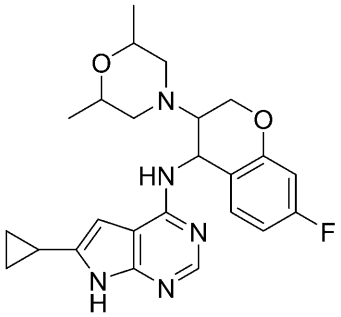

、

、

、

、

、

、

、

、

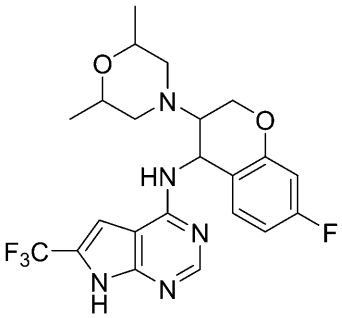

、

、

、

、

、

、


、

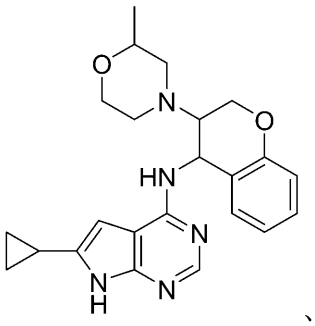

、

、

、

、

、

、

、


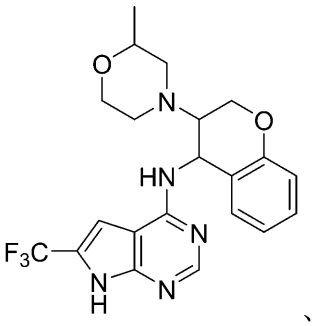

、

、

、

、

、



、

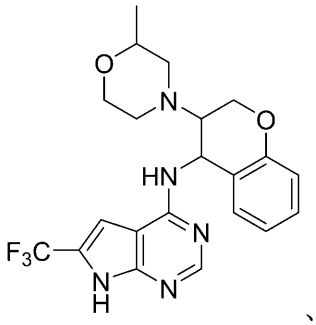
10 20 30 40 50

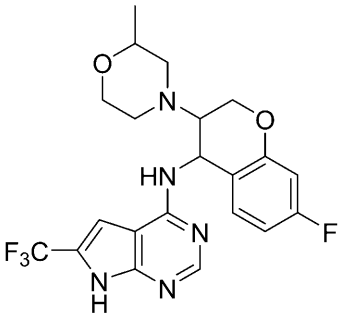


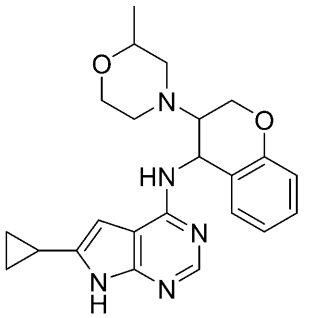


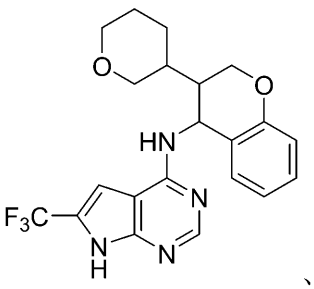


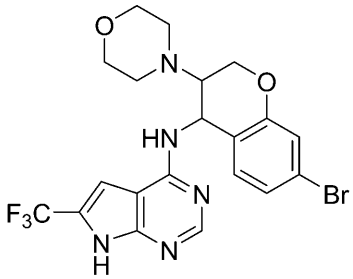




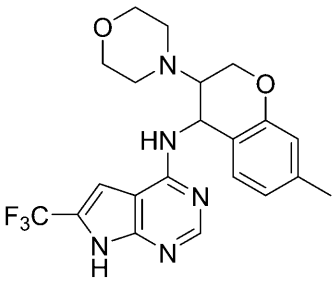




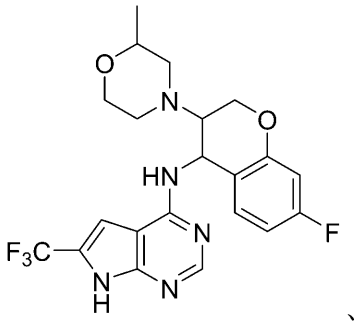




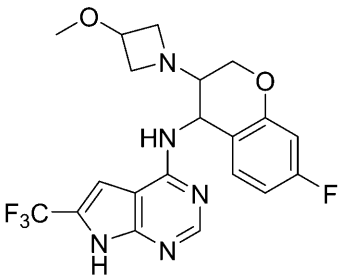
、



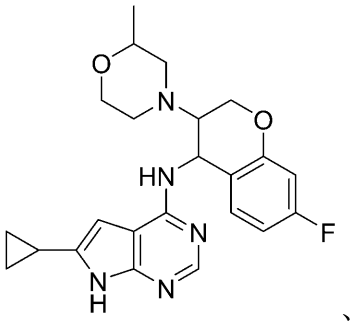
、



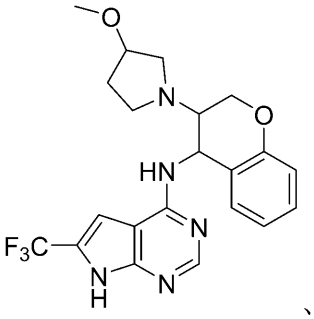
、



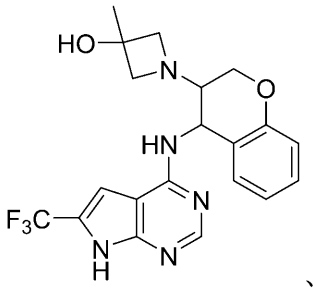
、



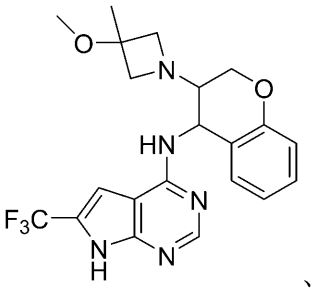
、



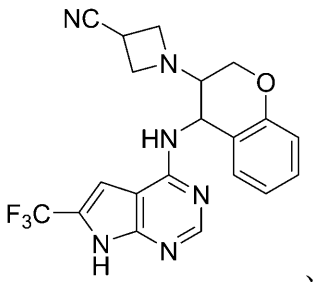
、



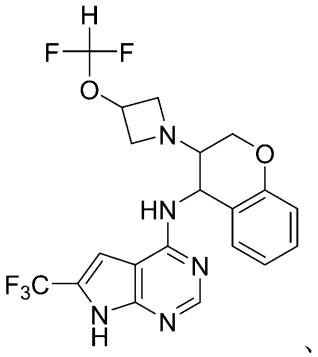
、



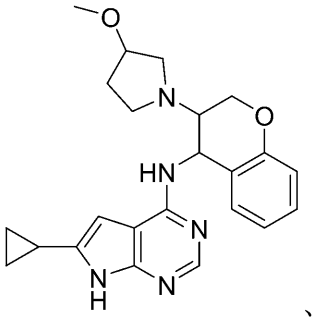
、


NC
N
O
HN
N
F3C
N
N
H

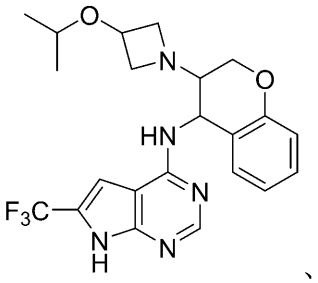
、


H
F
F
O
N
O
HN
N
F3C
N
N
H

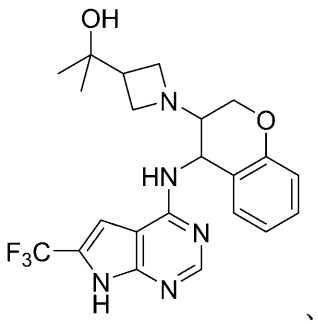
、


O
N
O
HN
N
N
N
H

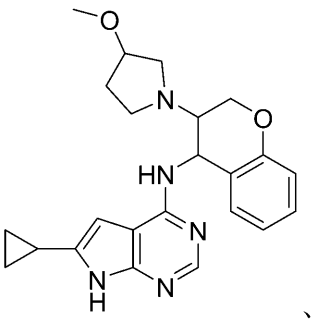
、


O
N
O
HN
N
F3C
N
N
H

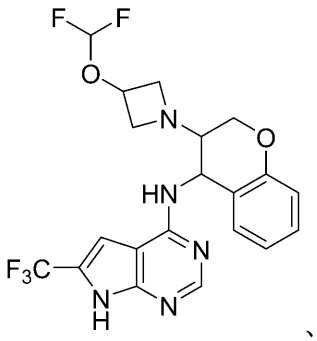
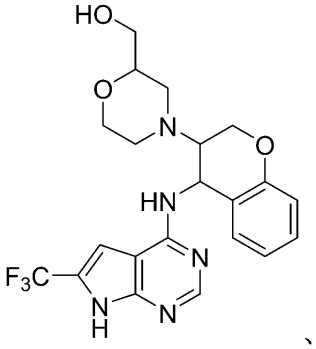
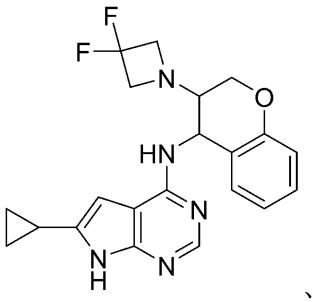
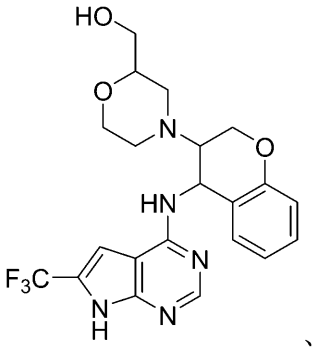
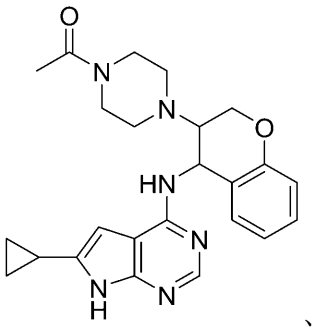
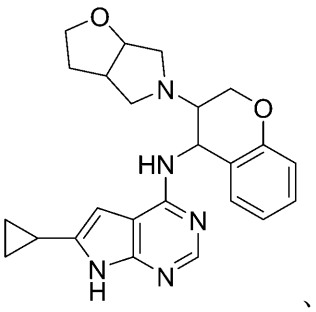
、

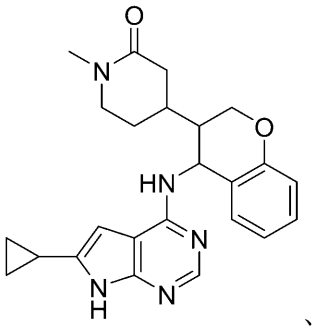

OH
N
O
HN
N
F3C
N
N
H

、

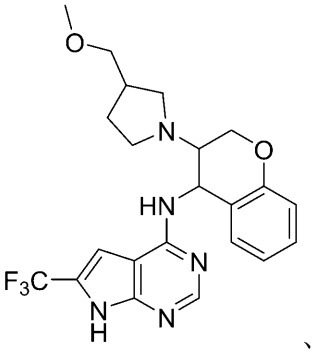

O
N
O
HN
N
N
N
H

、

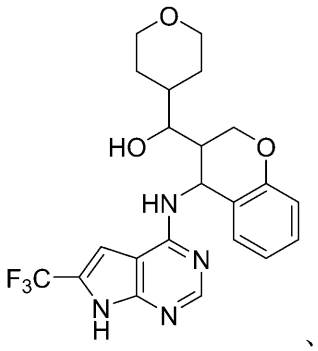

、

、

、

、

、

、



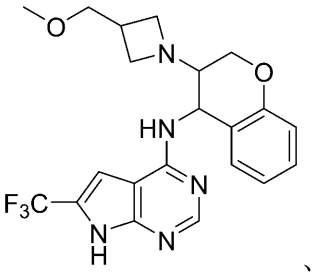
、



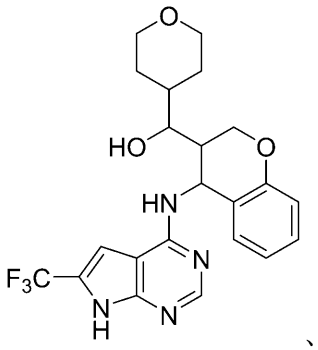
、



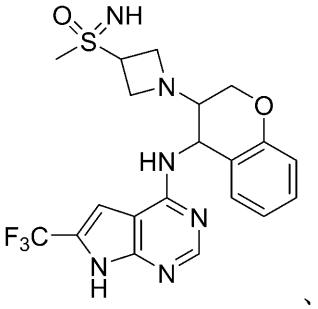
、



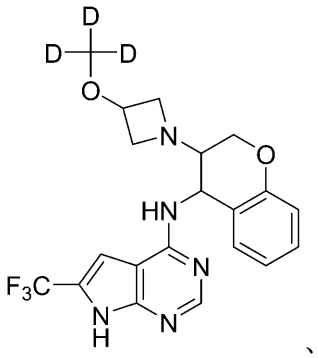
、



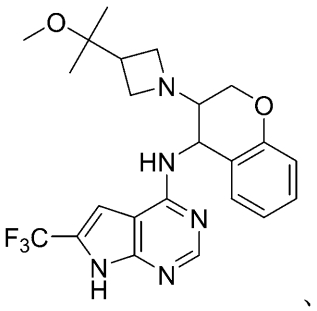
、



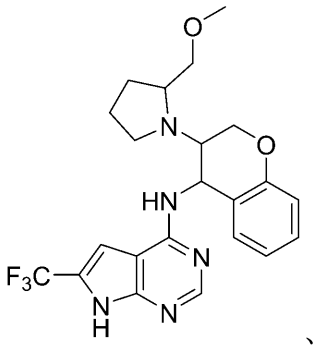
、



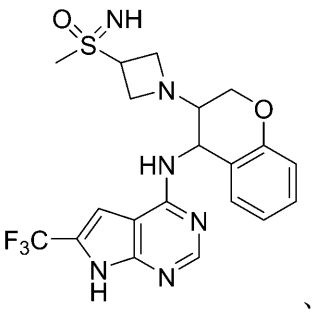
、



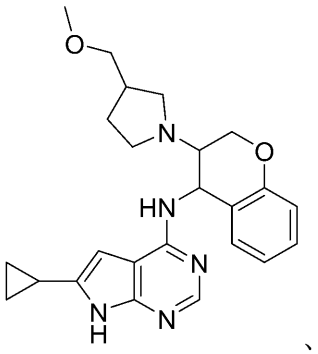
、



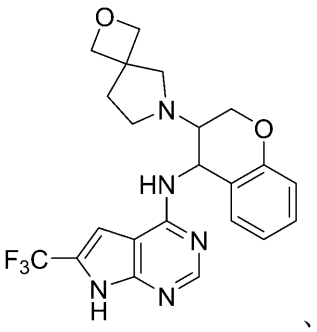
、



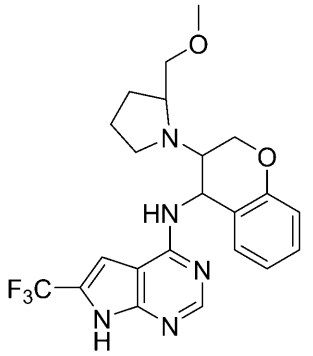
、



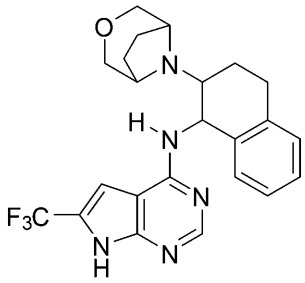
、



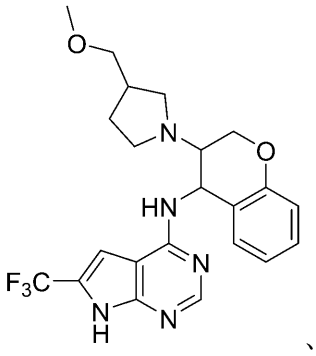
、



及び



及び

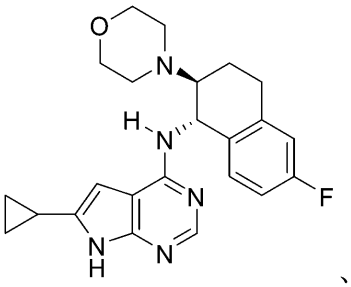
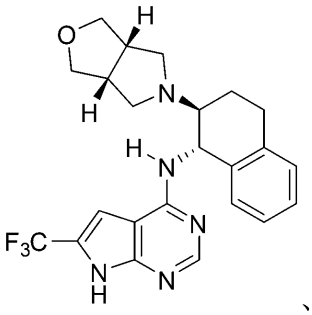
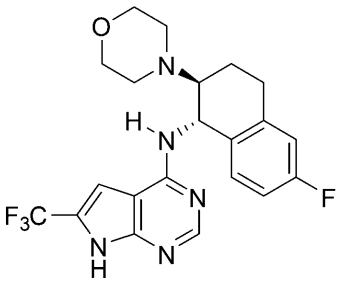
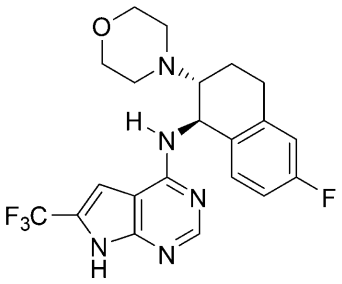
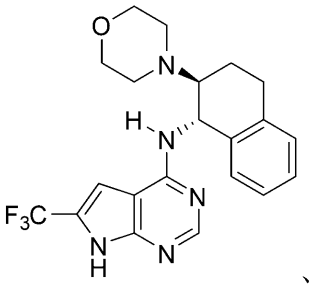
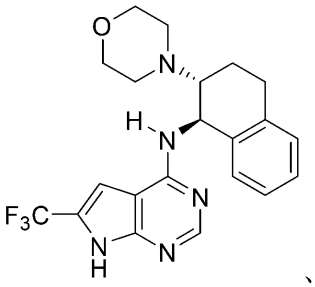
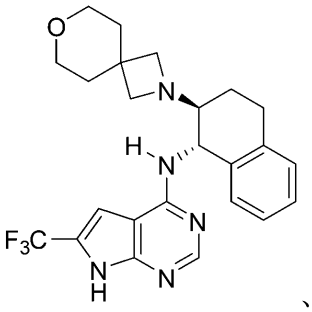
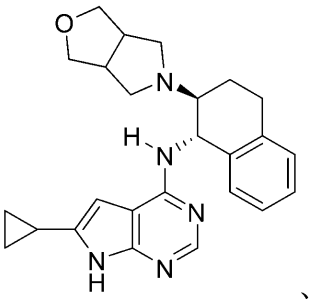


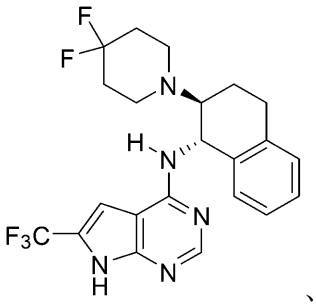
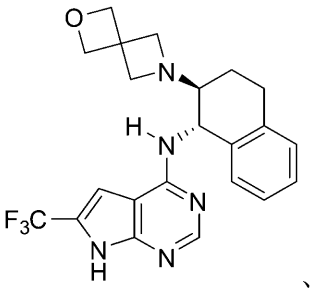
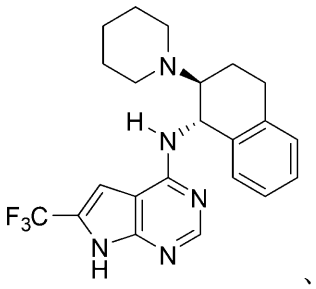
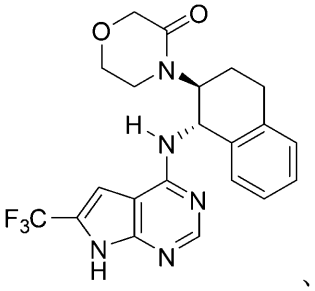
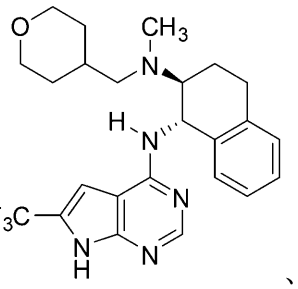
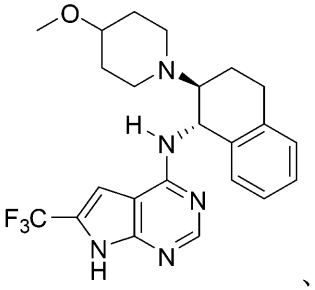
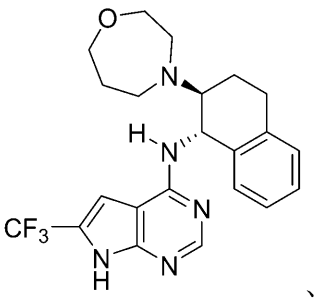
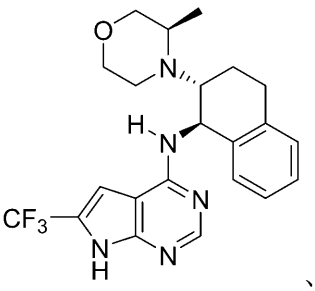
、

から選択される、本発明１００１の化合物。

[本発明１０３１]

以下：


、

、

、

、

、

、

、

、


、

、

、

、

、

、

、

、

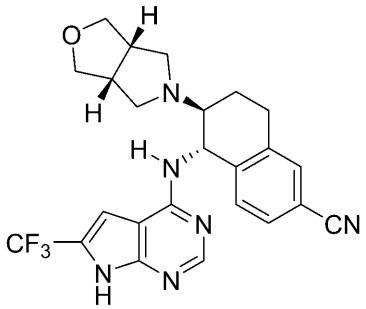
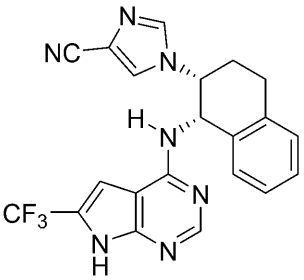
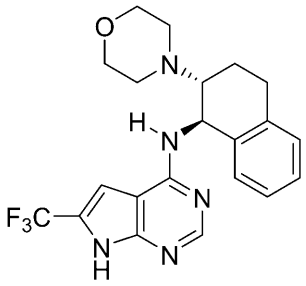
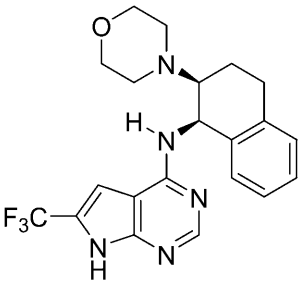
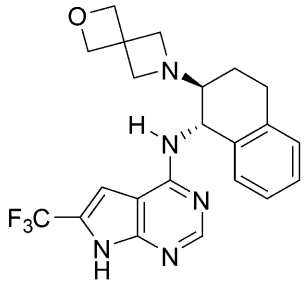
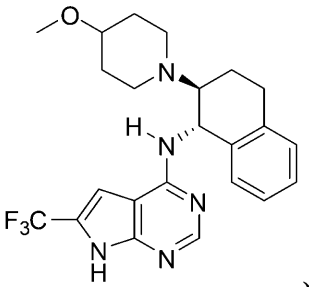
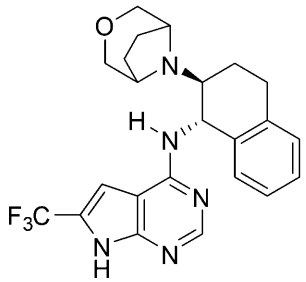
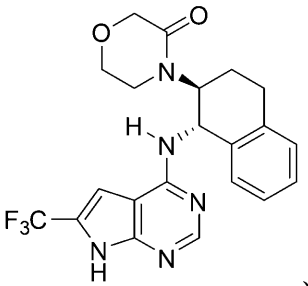
10

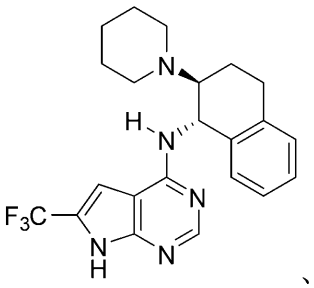
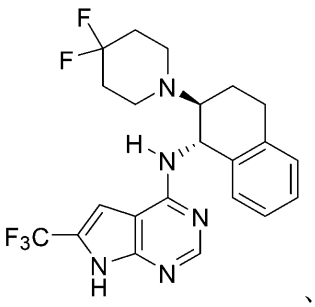
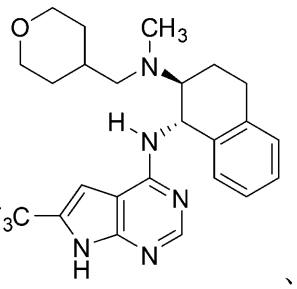
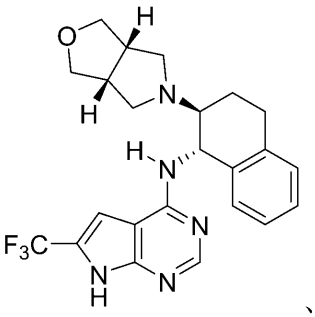
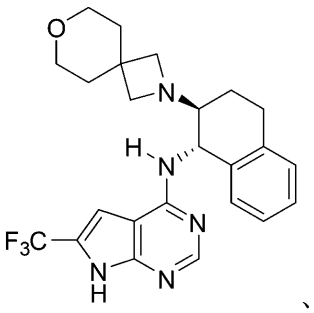
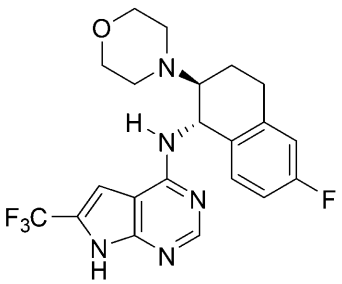
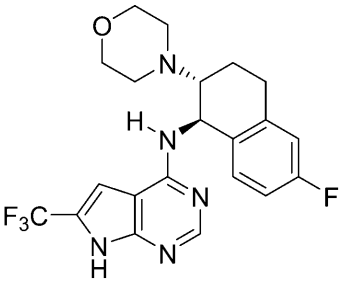
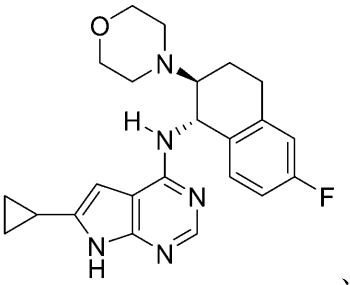
20

30

40

50


、

、

、

、

、

、

、

、


、

、

、

、

、

、

、

、

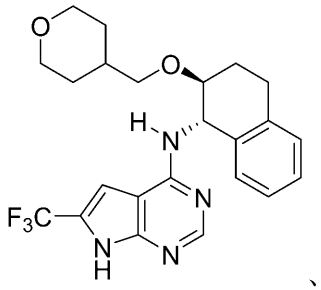
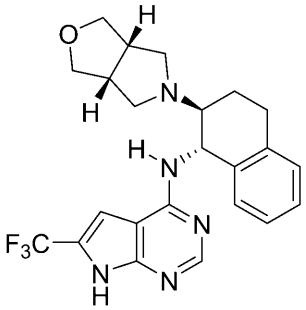
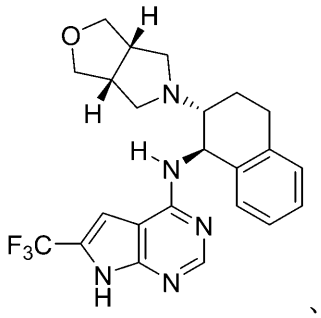
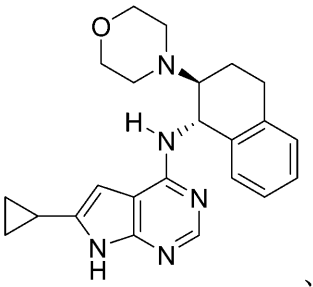
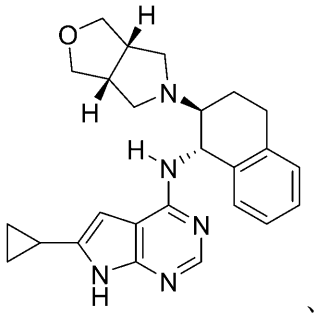
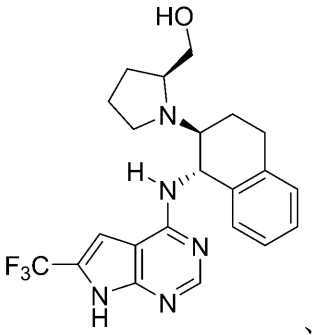
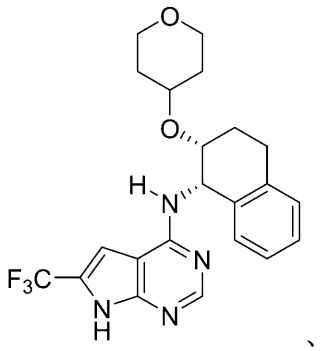
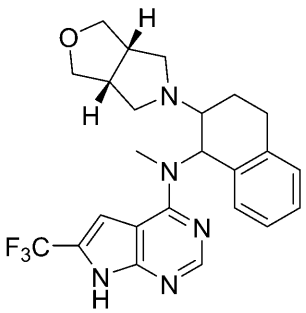
10

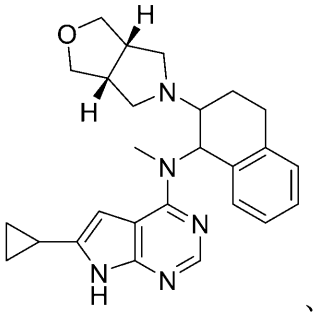
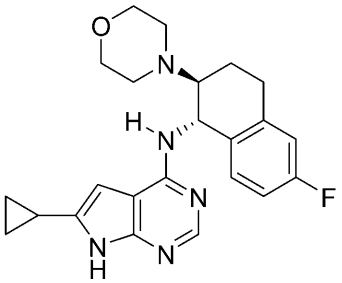
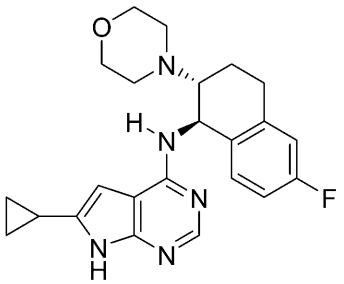
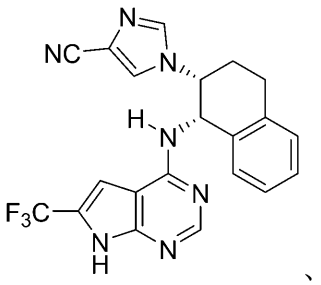
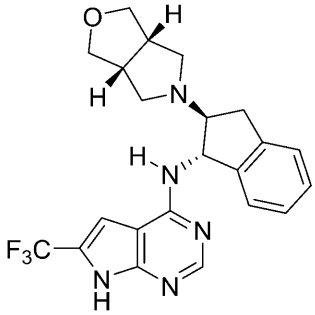
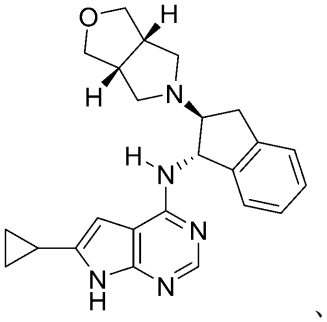
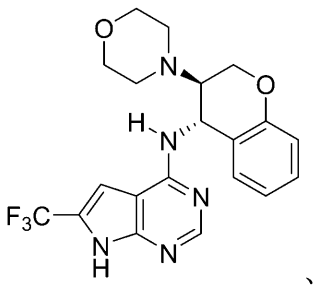
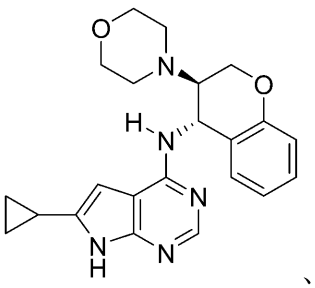
20

30

40

50


、

、

、

、

、

、

、

、


、

、

、

、

、

、

、

、

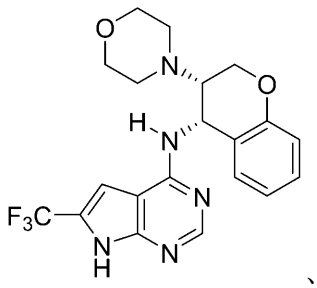
10

20

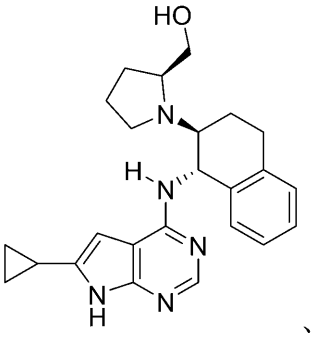
30

40

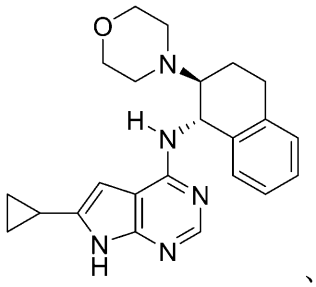
50



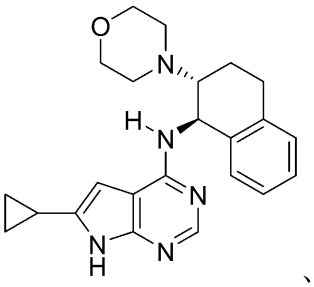
、



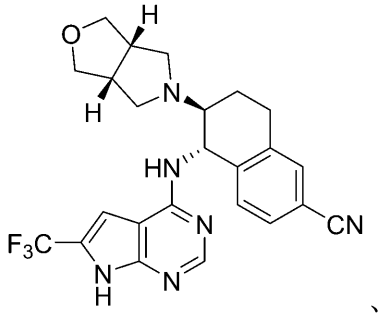
、



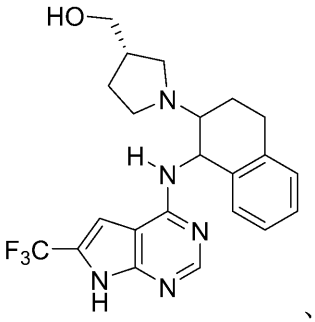
、



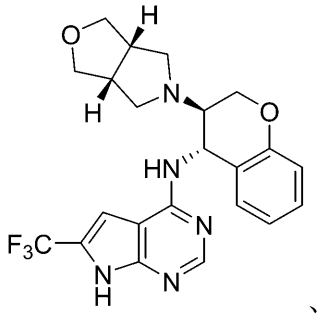
、



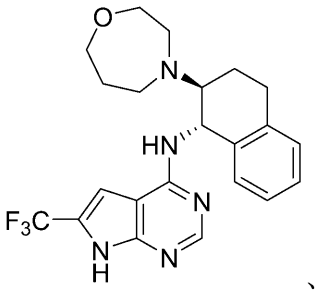
、



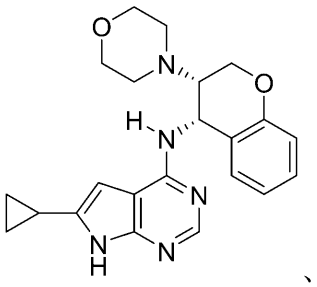
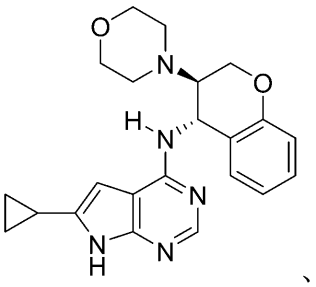
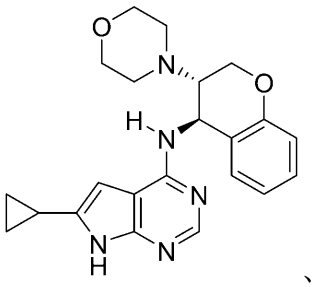
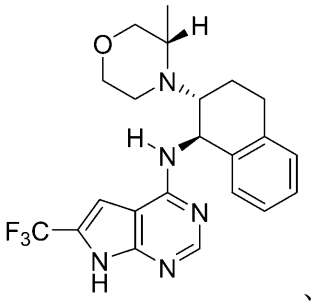
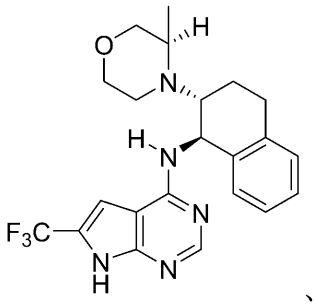
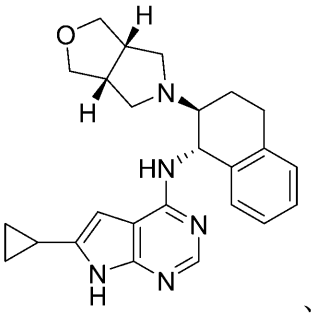
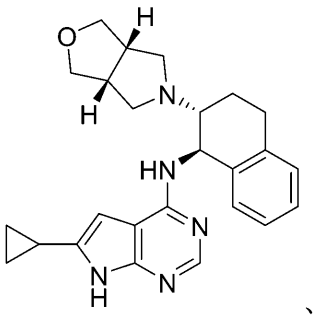
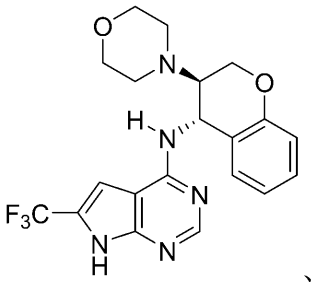
、

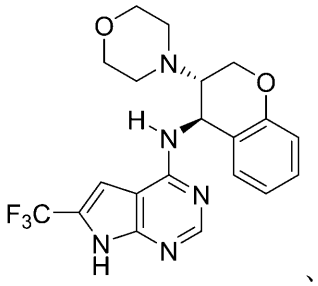
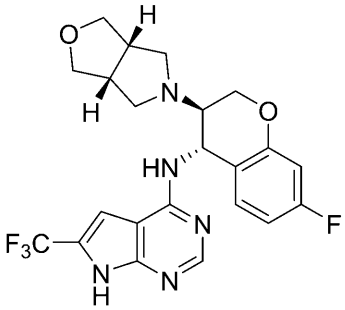
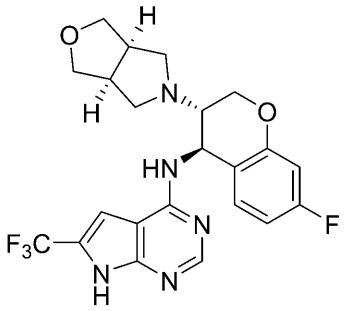
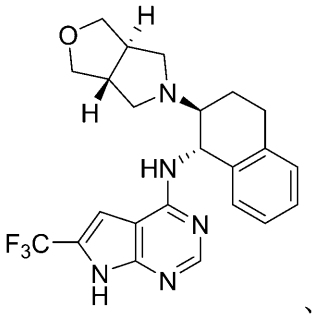
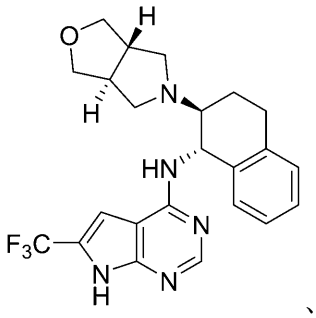
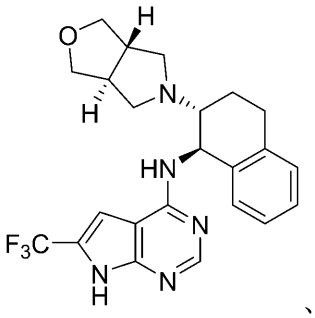
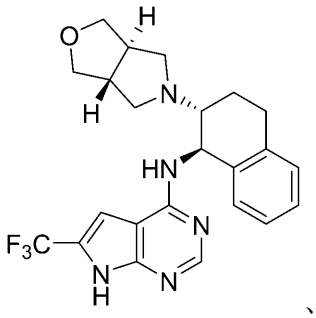
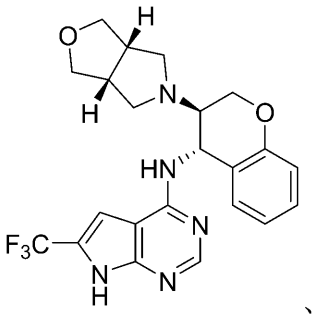


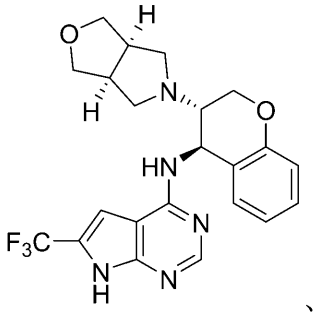
、



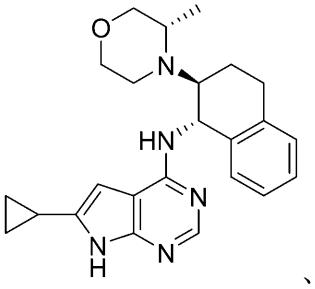
、


、

、

、

、

、

、

、

、

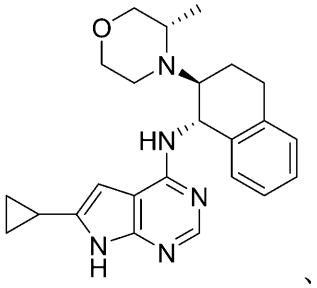

、

、

、

、

、

、

、

、



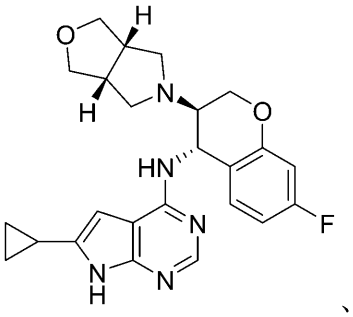
、



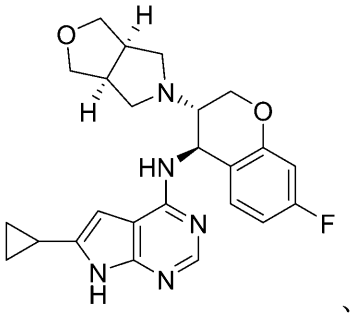
、



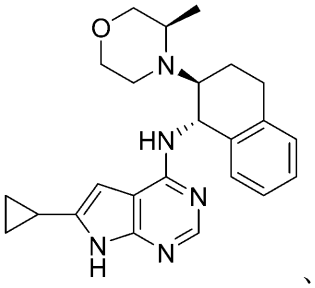
、



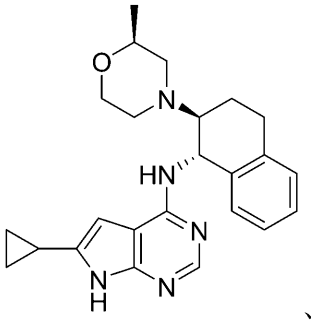
、



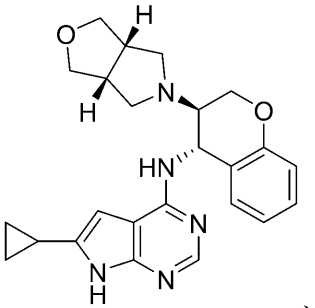
、



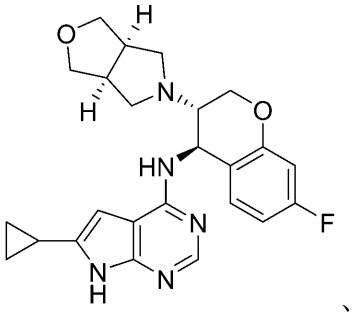
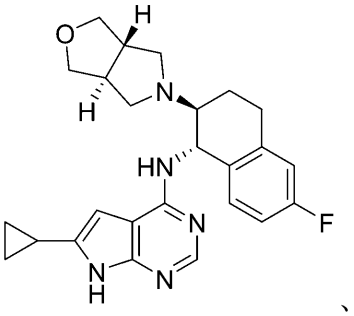
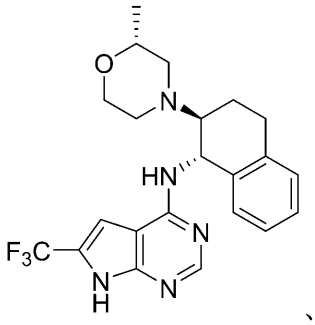
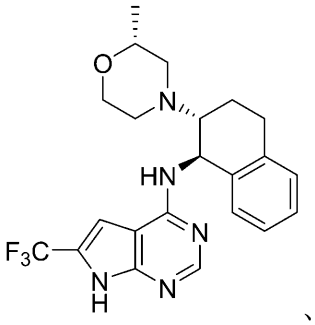
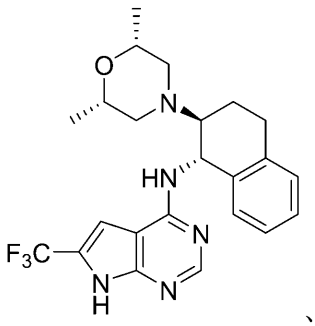
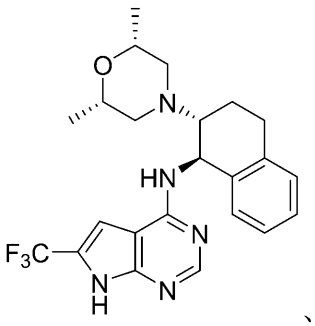
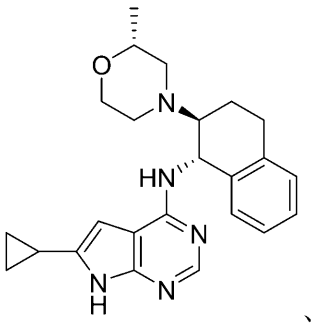
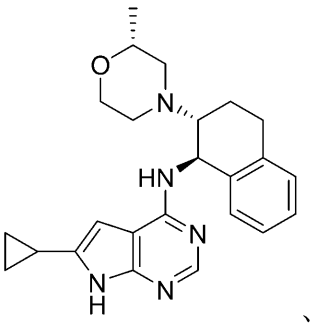
、

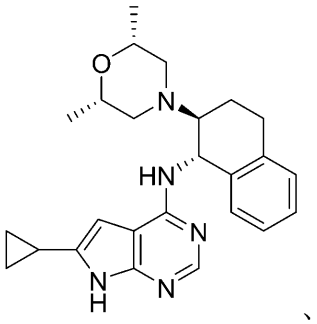
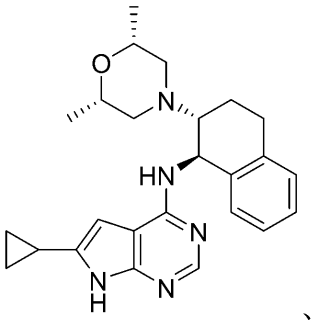
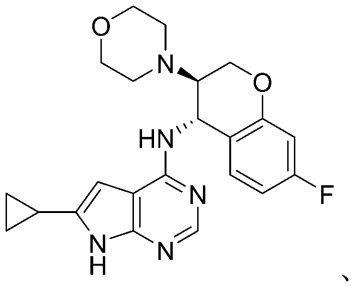
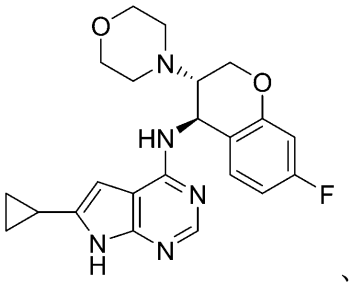
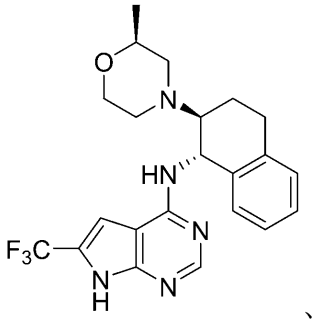
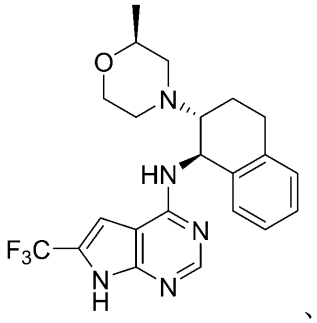
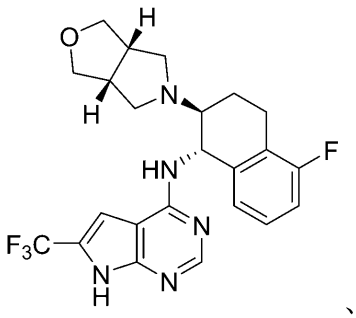
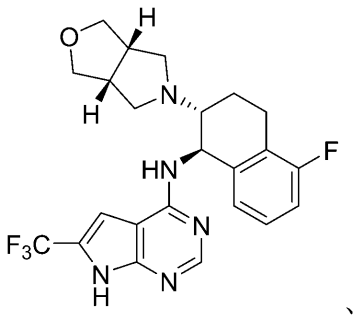


、



、


、

、

、

、

、

、

、

、


、

、

、

、

、

、

、

、

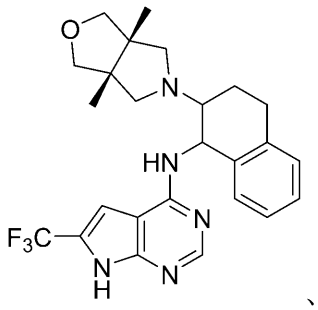
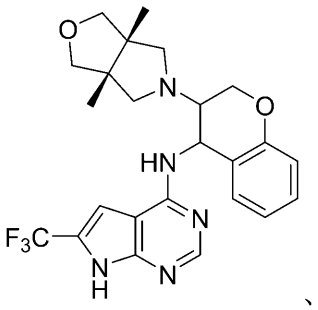
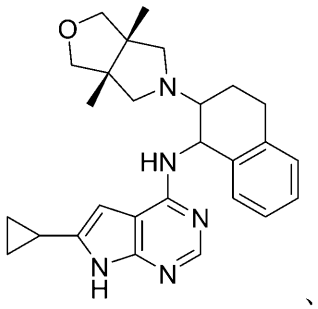
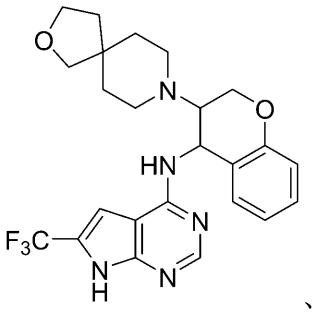
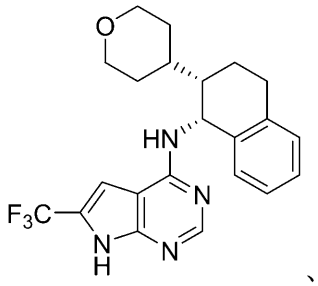
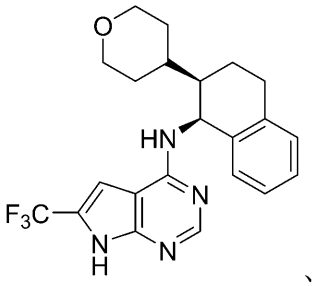
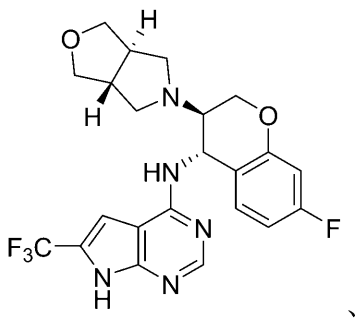
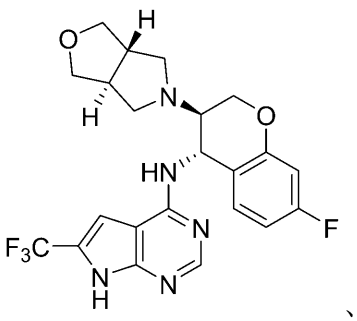
10

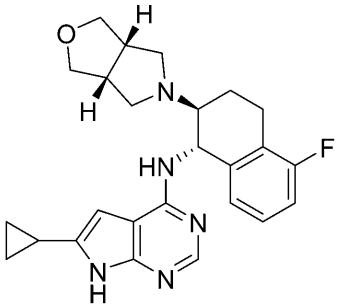
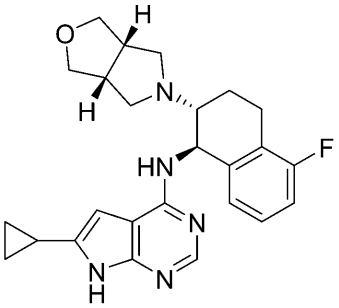
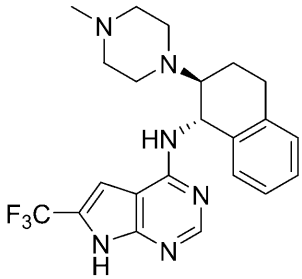
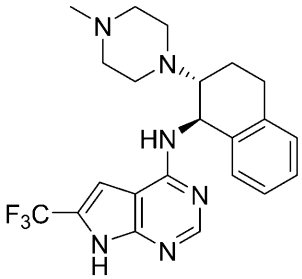
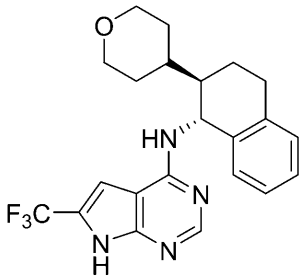
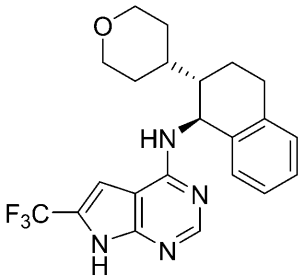
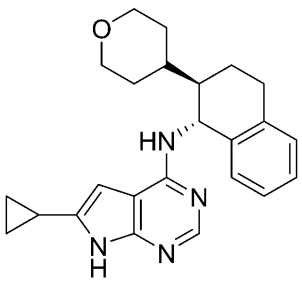
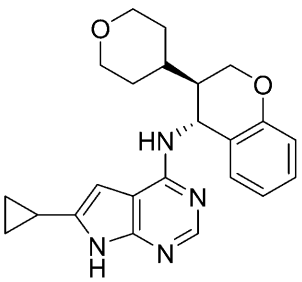
20

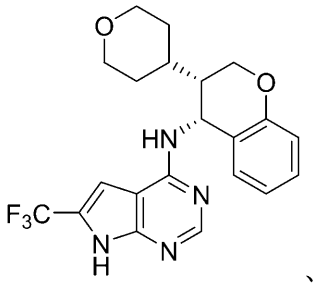
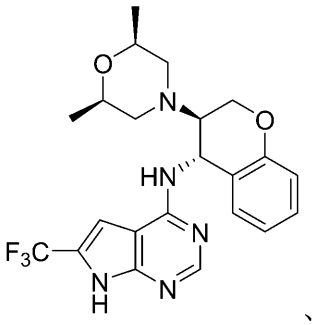
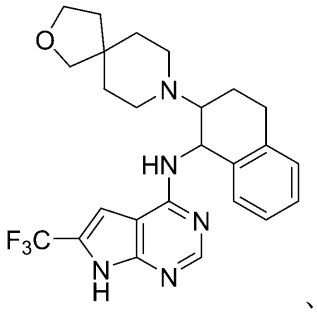
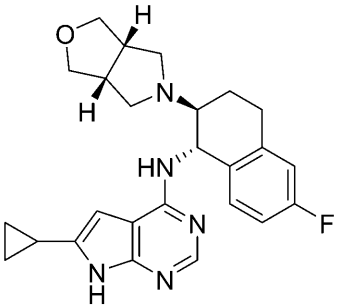
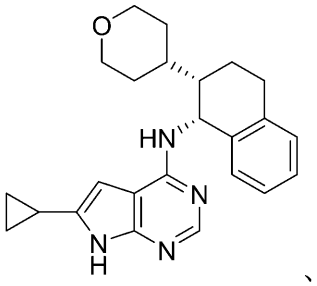
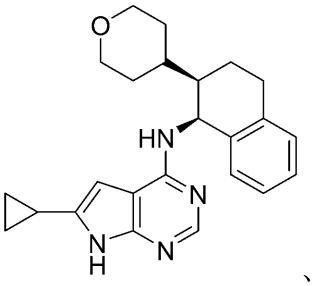
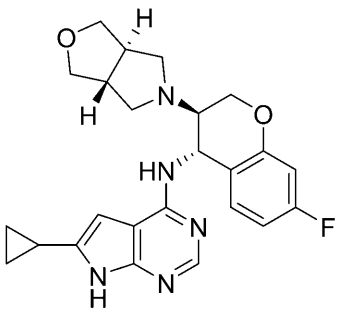
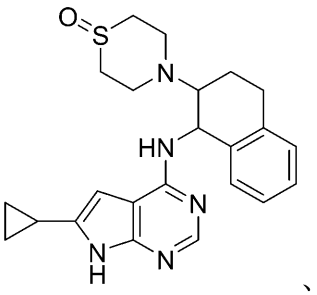
30

40

50


、

、

、

、

、

、

、

、


、

、

、

、

、

、

、

、


、

、

、

、

、

、

、

、

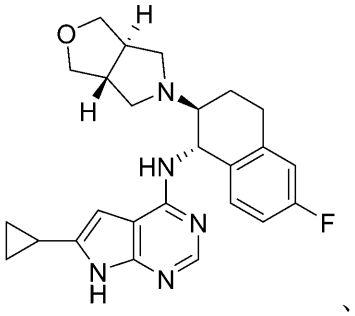
10

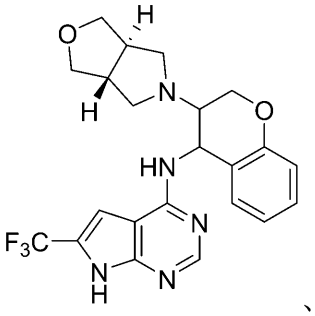
20

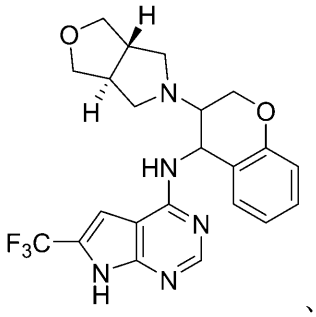
30

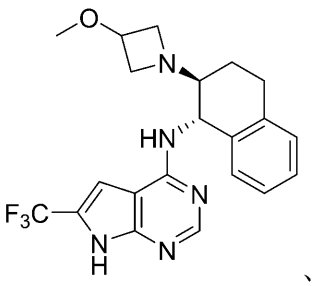
40

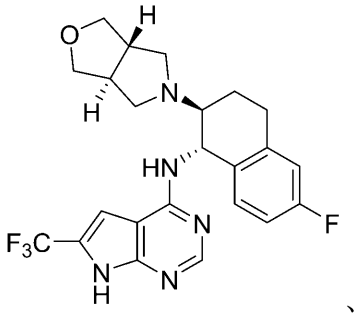
50

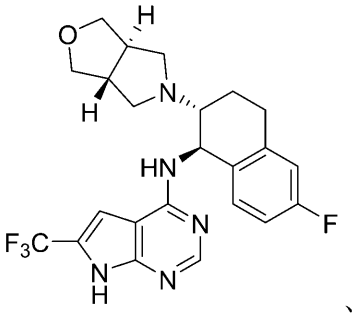

、

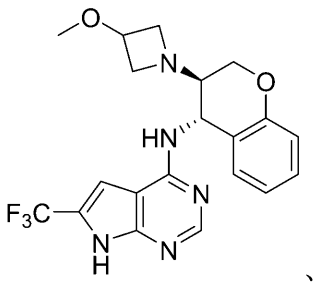

、

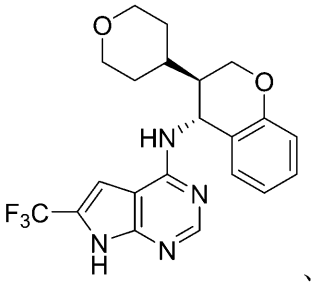

、

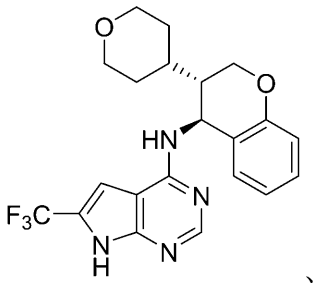

、


、

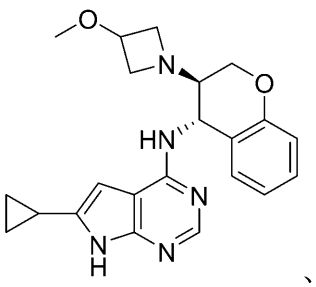

、


、

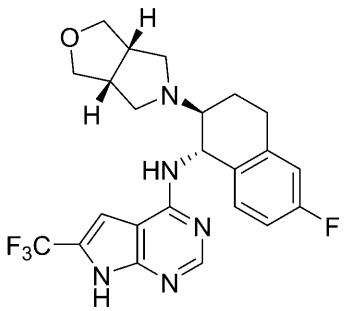

、



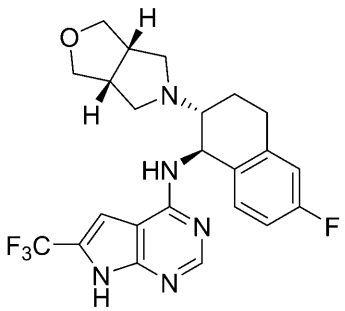
、



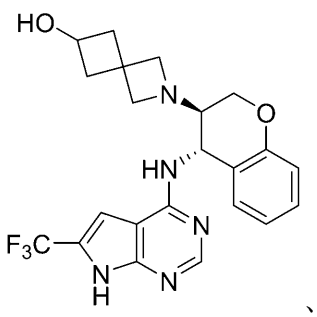
、



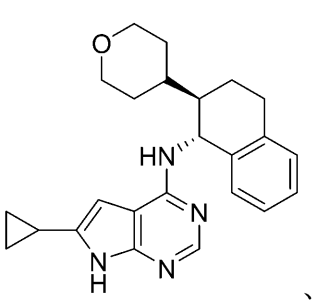
、



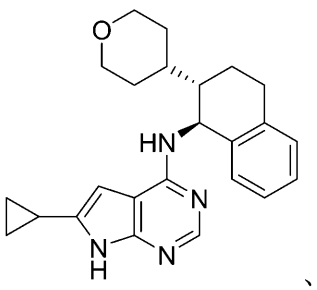
、



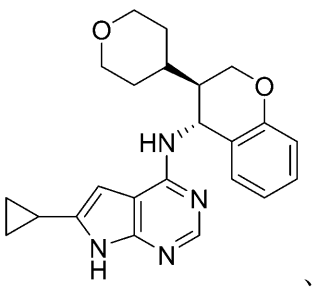
、



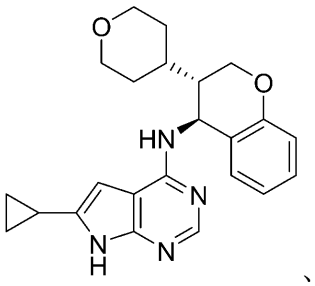
、



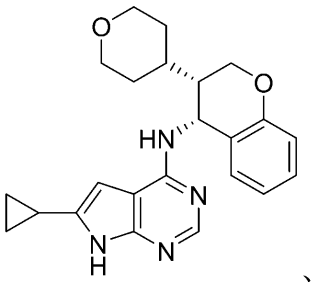
、



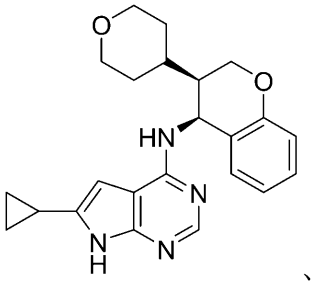
、



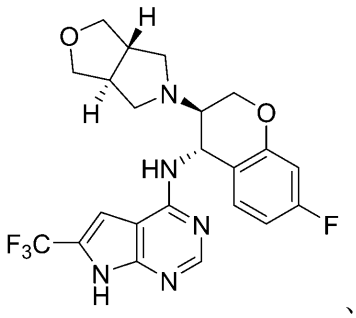
、



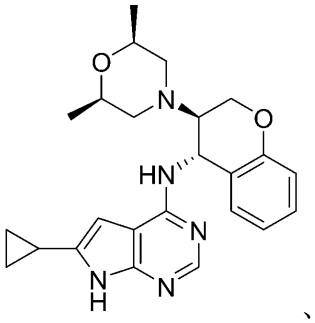
、



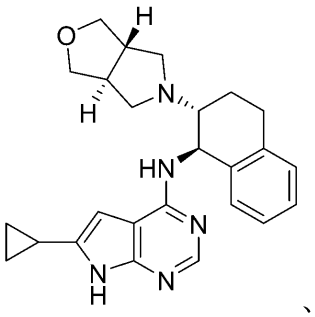
、



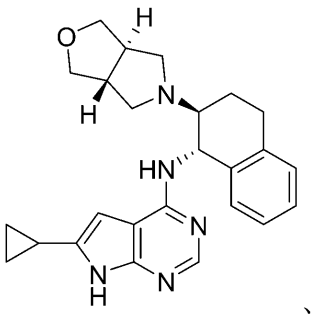
、



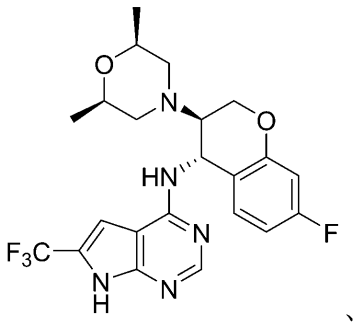
、



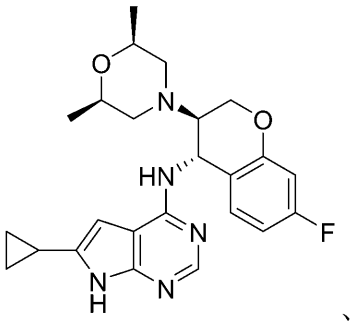
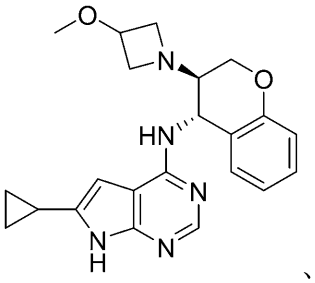
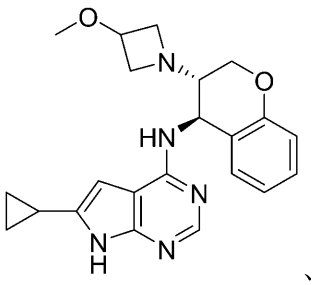
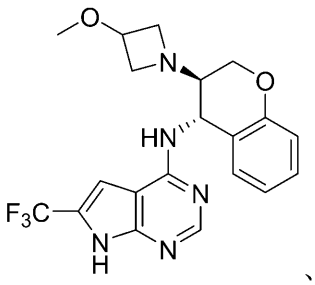
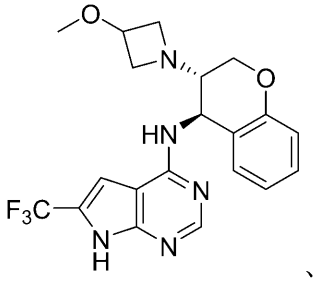
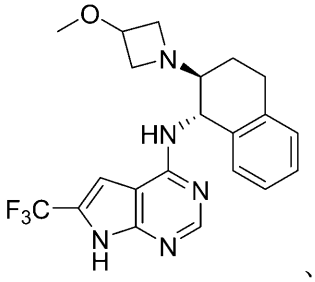
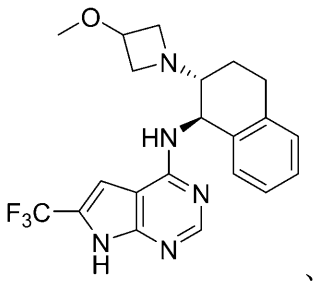
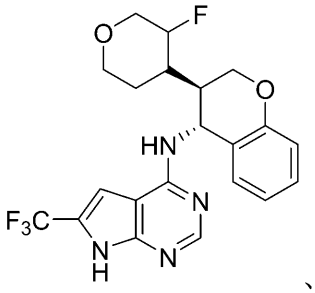
、

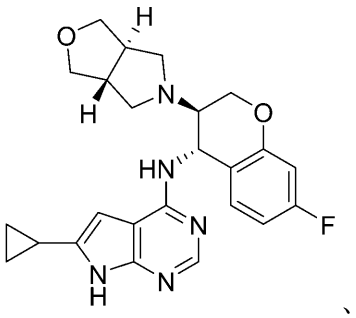
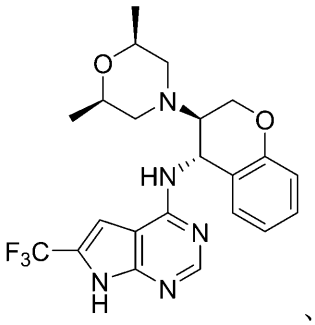
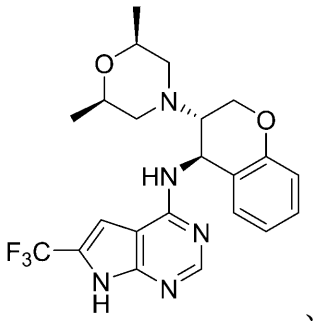
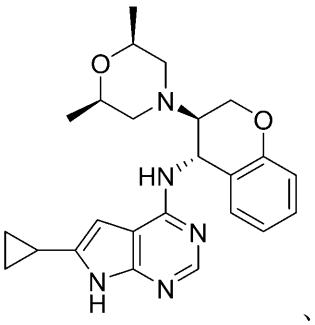
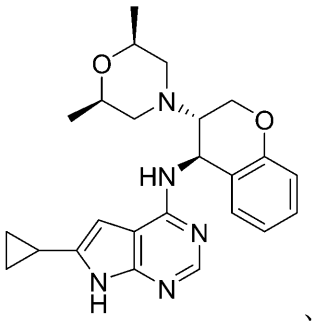
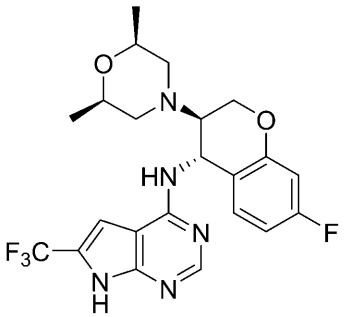
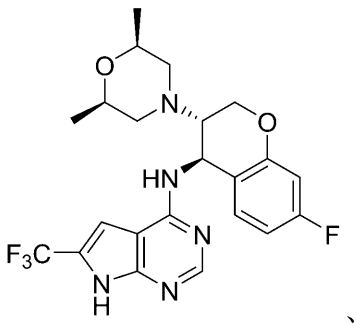
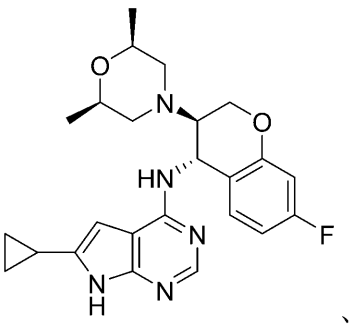


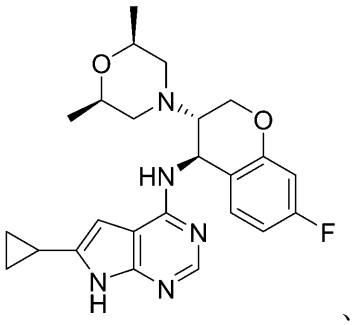
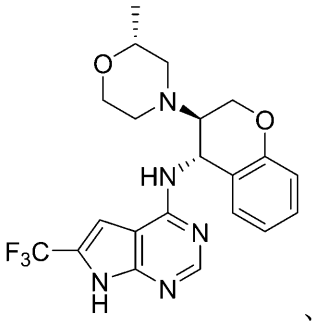
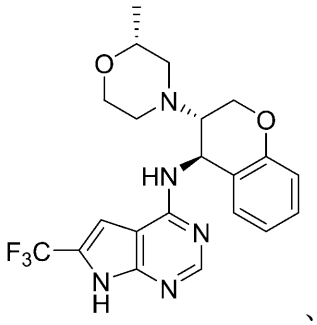
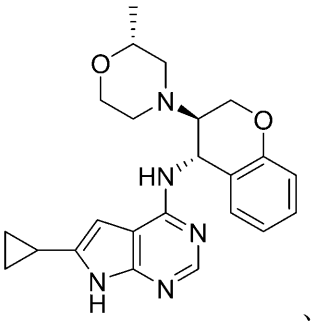
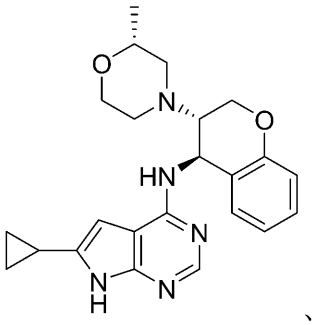
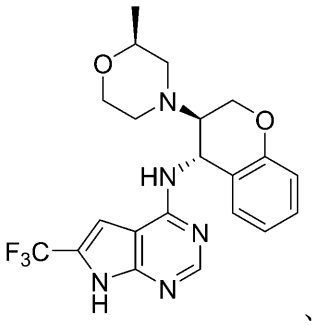
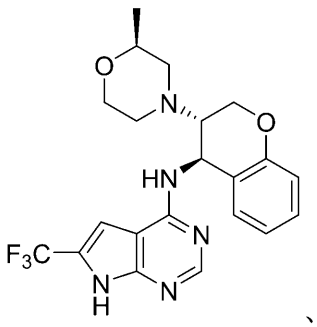
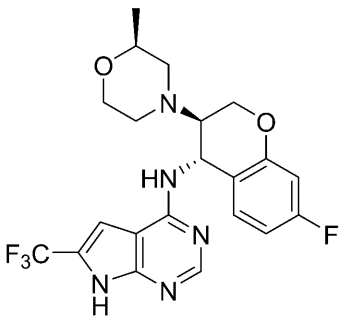
、

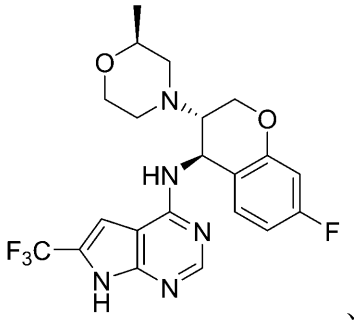


、

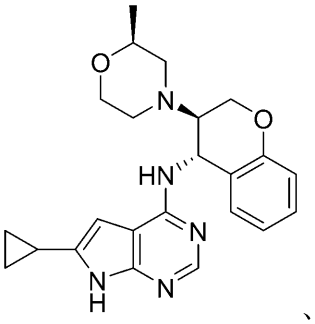

、

、

、

、

、

、

、

、


、

、

、

、

、

、

、

、

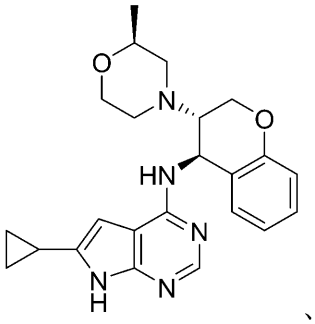

、

、

、

、

、

、

、

、



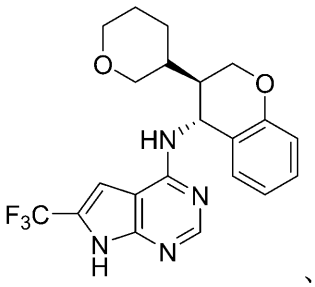
、



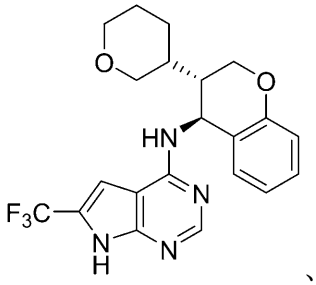
、



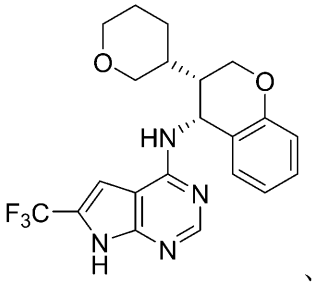
、



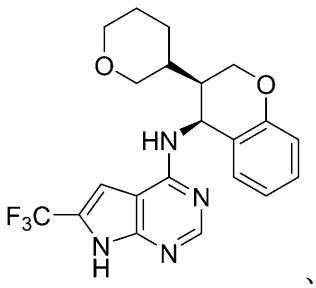
、



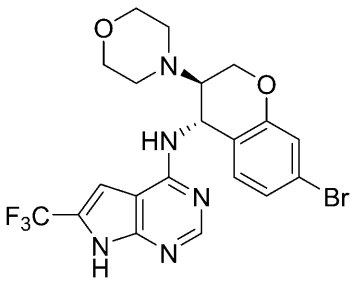
、



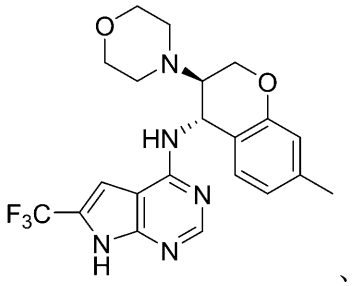
、



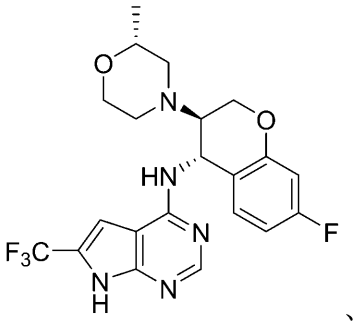
、



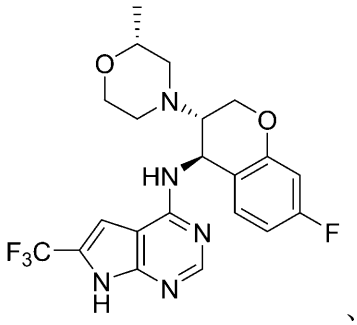
、



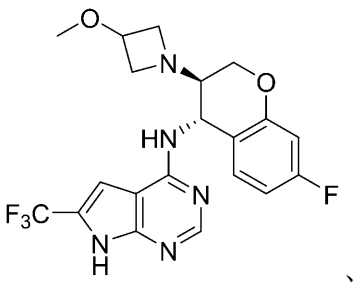
、



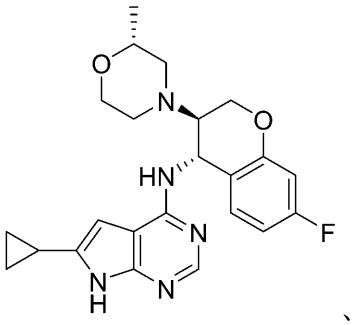
、



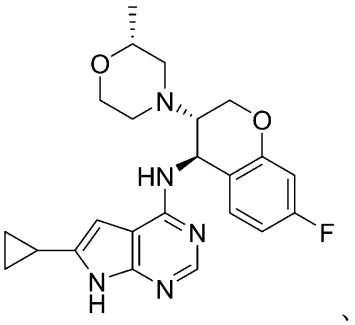
、



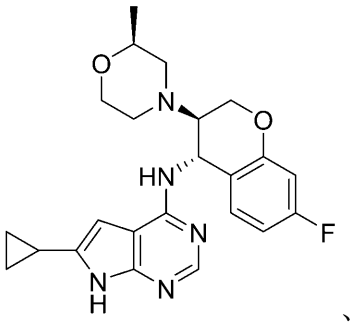
、



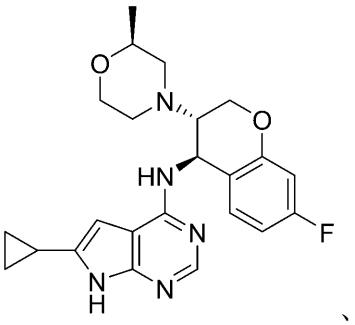
、



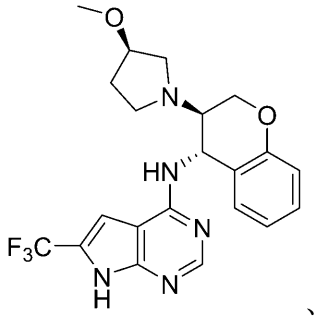
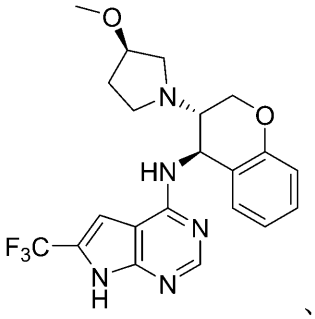
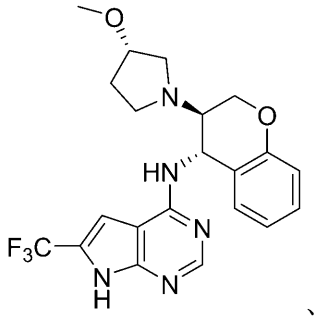
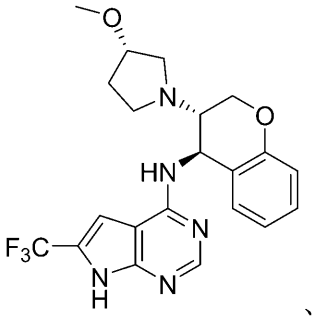
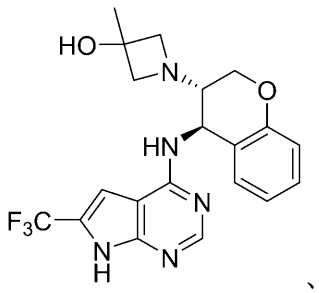
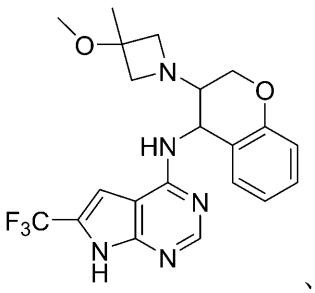
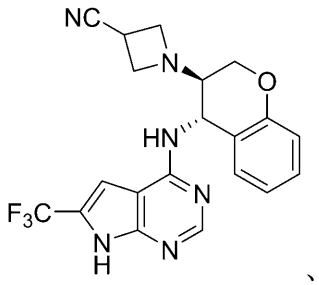
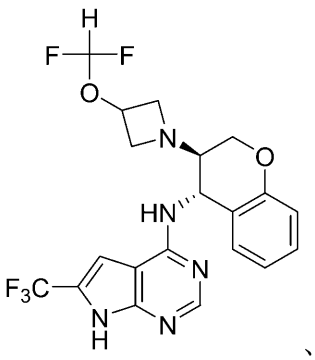
、

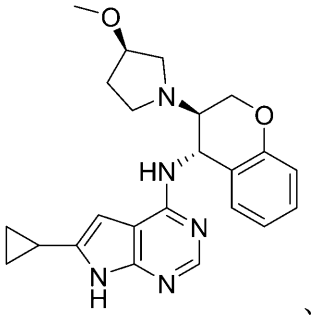


、

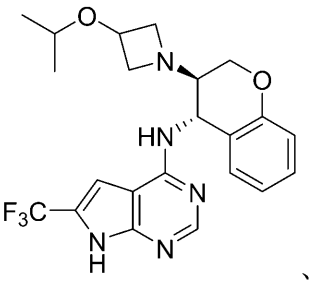


、

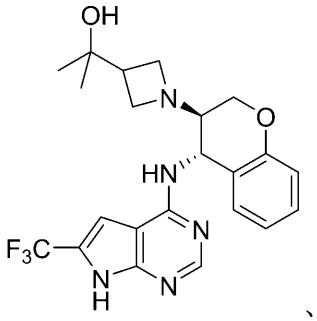

、

、

、

、

、

、

、

、



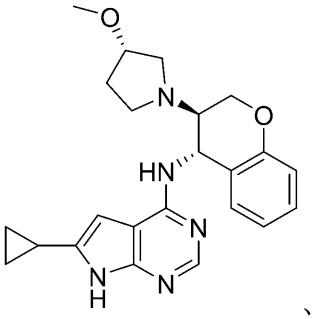
、



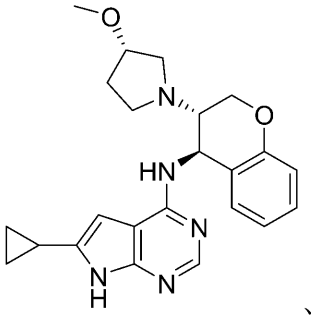
、



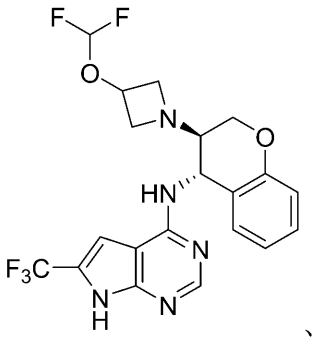
、



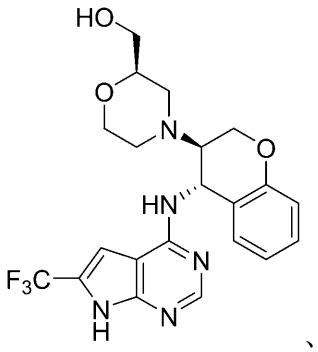
、



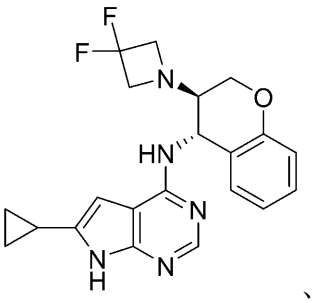
、



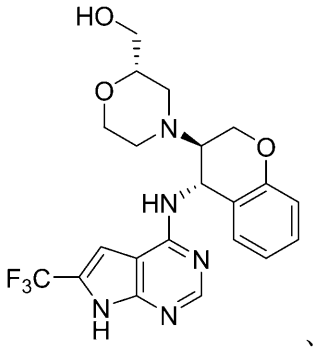
、



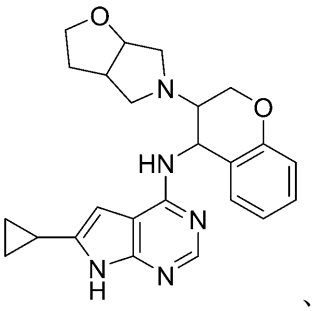
、



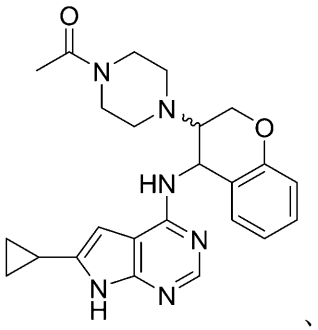
、



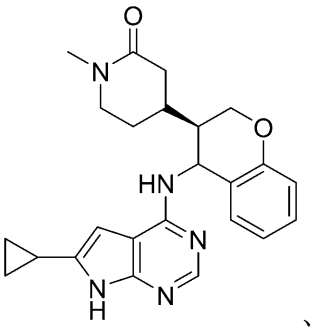
、



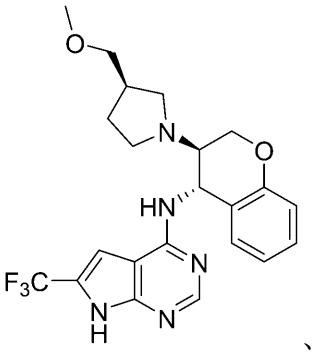
、



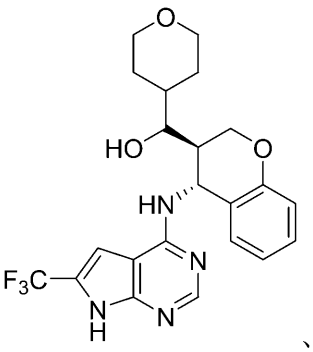
、



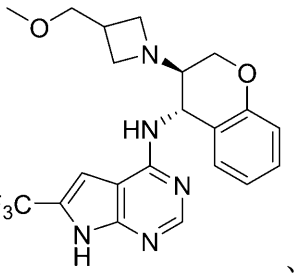
、



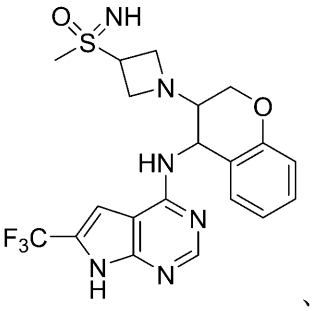
、



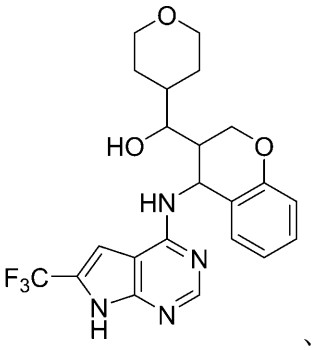
、



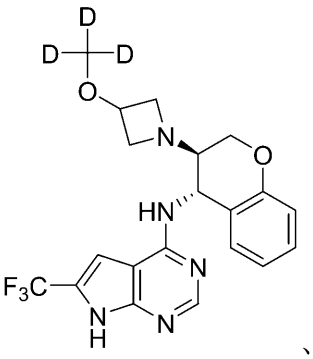
、



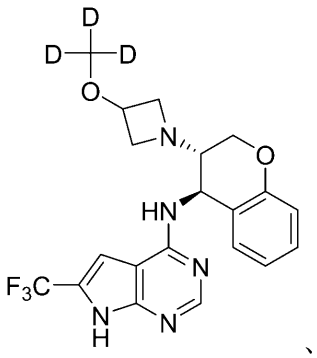
、



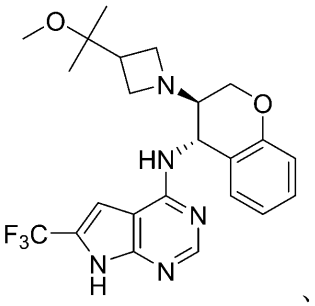
、



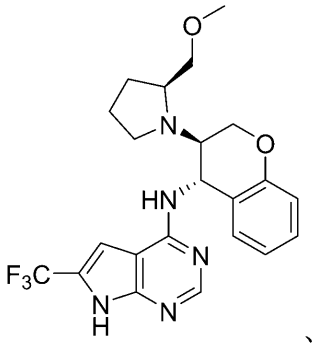
、



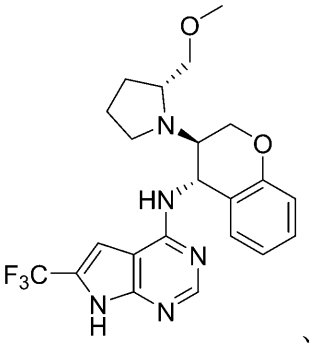
、



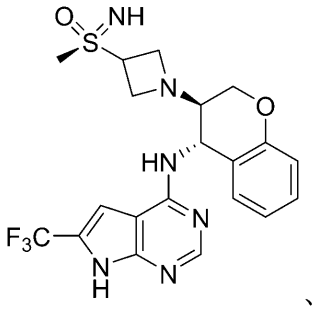
、



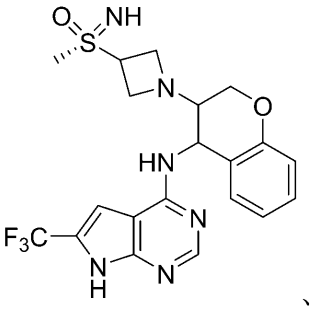
、



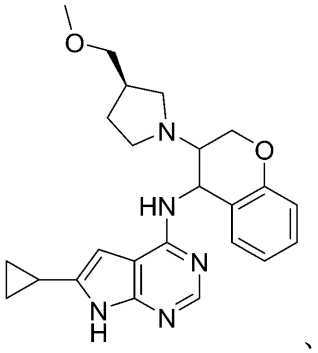
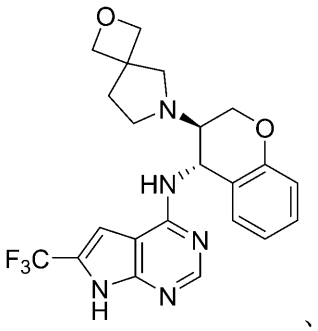
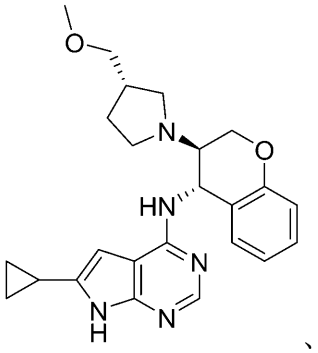
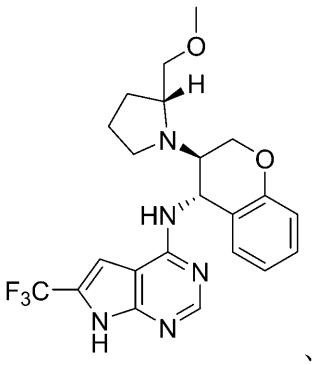
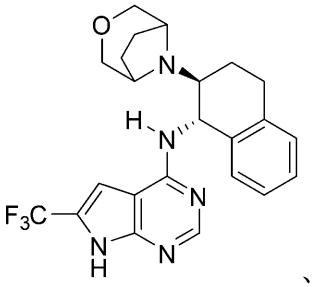
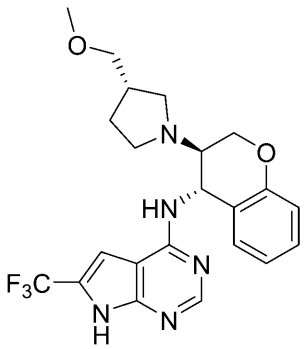
、



、



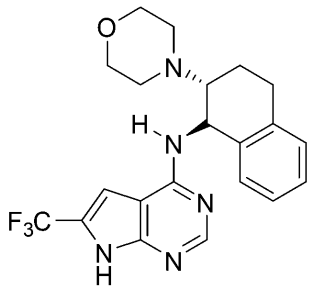
、


、

、

、

、

、
及び


から選択される、本発明１００１の化合物。

[本発明１０３２]

以下：



である、本発明１００１の化合物。

[本発明１０３３]

本発明１００１～１０３２のいずれかの化合物の治療有効量と、薬学的に許容される担体と、を含む、医薬組成物。

[本発明１０３４]
ＰＩＮＫ１キナーゼ活性の調節を必要とする対象におけるＰＩＮＫ１キナーゼ活性を調節する方法であって、それを必要とする前記対象に、本発明１００１～１０３２のいずれかの化合物の有効量を投与することを含む、前記方法。
[本発明１０３５]
前記調節が阻害である、本発明１０３４の方法。
[本発明１０３６]
少なくとも１つの細胞におけるＰＩＮＫ１キナーゼ活性を調節する方法であって、前記細胞を、本発明１００１～１０３２のいずれかの化合物の有効量と接触させることを含む、前記方法。
[本発明１０３７]
前記細胞が哺乳類細胞である、本発明１０３６の方法。
[本発明１０３８]
前記細胞が前記接触ステップ前に哺乳動物から単離されている、本発明１０３７の方法。
[本発明１０３９]
前記細胞がＰＩＮＫ１キナーゼ活性機能障害を含む、本発明１０３６の方法。
[本発明１０４０]
前記接触ステップがインビトロで行われる、本発明１０３６の方法。
[本発明１０４１]
障害の治療を必要とする対象における障害を治療する方法であって、それを必要とする前記対象に、本発明１００１～１０３２のいずれかの化合物の有効量を投与することを含み、前記障害が、神経変性障害、ミトコンドリア障害、線維症、または心筋症である、前記方法。
[本発明１０４２]
前記対象が哺乳動物である、本発明１０４１の方法。
[本発明１０４３]
前記対象がヒトである、本発明１０４１の方法。
[本発明１０４４]
前記対象が、前記投与ステップ前に前記障害であると診断されている、本発明１０４１の方法。
[本発明１０４５]
前記投与することが、経口投与、非経口投与、舌下投与、経皮投与、直腸投与、経粘膜投与、局所投与、吸入、頬側投与、胸膜内投与、静脈内投与、動脈内投与、腹腔内投与、皮下投与、筋肉内投与、鼻腔内投与、髄腔内投与、及び関節内投与、またはそれらの組み合わせによって達成される、本発明１０４１の方法。
[本発明１０４６]
前記投与することが、約１～約２０００マイクログラムの発現可能な核酸配列を投与することを含む、本発明１０４１の方法。
[本発明１０４７]
前記神経変性障害が、パーキンソン病、ハンチントン病、または筋萎縮性側索硬化症である、本発明１０４１の方法。
[本発明１０４８]
本発明１００１～１０３２のいずれかの化合物と、
（ａ）神経変性障害、ミトコンドリア障害、線維症、及び心筋症の治療用に知られている少なくとも１つの薬剤、
（ｂ）前記神経変性障害、ミトコンドリア障害、線維症、または心筋症に関連する前記化合物の投与に関する説明書、及び／または
（ｃ）前記障害の治療に関する説明書
のうちの１つ以上と

を含む、キット。

本開示のさらに他の目的及び利点は、最良の形態の単なる例証として好ましい実施形態のみが示され、かつ説明される以下の発明を実施するための形態から当業者に容易に明らかになるであろう。認識されるであろうように、本開示は、他の異なる実施形態の余地があり、そのいくつかの詳細は、本開示から逸脱することなく、様々な明白な点で修飾の余地がある。したがって、本記述は、本質的には例証するものとみなされるべきであり、限定するものではない。