

【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3年12月9日(2021.12.9)

【公表番号】特表2021-501779(P2021-501779A)

【公表日】令和3年1月21日(2021.1.21)

【年通号数】公開・登録公報2021-003

【出願番号】特願2020-524769(P2020-524769)

【国際特許分類】

C 0 7 D	233/64	(2006.01)
A 6 1 P	25/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	29/00	(2006.01)
A 6 1 P	37/02	(2006.01)
A 6 1 P	31/12	(2006.01)
A 6 1 P	17/00	(2006.01)
A 6 1 P	7/00	(2006.01)
A 6 1 P	13/12	(2006.01)
A 6 1 P	27/02	(2006.01)
A 6 1 P	27/16	(2006.01)
A 6 1 P	21/00	(2006.01)
A 6 1 P	3/00	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 K	31/4245	(2006.01)
A 6 1 K	31/4439	(2006.01)
C 0 7 D	401/12	(2006.01)
C 0 7 D	413/12	(2006.01)
C 0 7 D	249/08	(2006.01)
A 6 1 K	31/417	(2006.01)
A 6 1 K	31/4196	(2006.01)

【F I】

C 0 7 D	233/64	1 0 6
A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	37/02	
A 6 1 P	31/12	
A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	7/00	
A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	27/16	
A 6 1 P	21/00	
A 6 1 P	3/00	
A 6 1 P	43/00	1 0 5
A 6 1 K	31/4245	
A 6 1 K	31/4439	
C 0 7 D	401/12	
C 0 7 D	413/12	
C 0 7 D	249/08	5 3 5

A 6 1 K 31/417
A 6 1 K 31/4196

【手続補正書】

【提出日】令和3年10月28日(2021.10.28)

【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

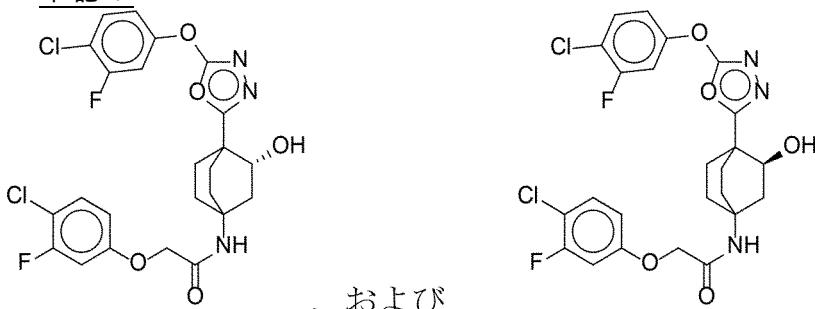
【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記：



から選択される化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項2】

請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩と薬学的に許容される担体とを含む、薬学的に許容される組成物。

【請求項3】

対象における神経変性疾患、白質ジストロフィー、がん、炎症性疾患、自己免疫疾患、ウイルス感染症、皮膚疾患、線維性疾患、ヘモグロビン病、腎疾患、難聴、眼疾患、筋骨格系疾患、代謝疾患、あるいはミトコンドリア性疾患の治療に使用するための、請求項2に記載の薬学的組成物。

【請求項4】

神経変性疾患、白質ジストロフィー、がん、炎症性疾患、自己免疫疾患、ウイルス感染症、皮膚疾患、線維性疾患、ヘモグロビン病、腎疾患、難聴、眼疾患、筋骨格系疾患、代謝疾患、もしくはミトコンドリア性疾患、またはeIF2B、eIF2、またはeIF2経路もしくはISR経路の構成因子の機能障害に関連する疾患あるいは障害を治療するための第2の薬剤と併用して使用される、請求項3に記載の薬学的組成物。

【請求項5】

eIF2Bの活性またはレベル、eIF2の活性またはレベル、あるいはeIF2経路もしくはISR経路の構成因子の活性またはレベルの調節に関連する疾患の治療に使用するための、請求項2に記載の薬学的組成物。

【請求項6】

前記調節が、eIF2Bの活性またはレベルの増加、eIF2の活性またはレベルの増加、あるいはeIF2経路もしくはISR経路の構成因子の活性またはレベルの増加を含む、請求項5に記載の薬学的組成物。

【請求項7】

前記疾患が、eIF2経路（例えば、eIF2シグナル伝達経路）の構成因子に関連する遺伝子またはタンパク質の配列に対する変異によって生じ得る、請求項5に記載の薬学的組成物。

【請求項8】

免疫療法剤と併用される、対象におけるがんの治療のための医薬の調製における、請求

項1に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0068

【補正方法】変更

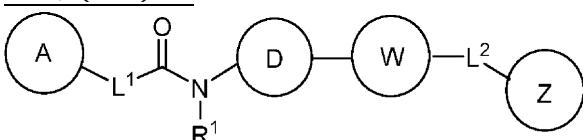
【補正の内容】

【0068】

別の態様において、本発明は、タンパク質合成を調節する（例えば、減少させる）遺伝子または遺伝子産物（例えば、RNAまたはタンパク質）におけるアミノ酸変異（例えば、アミノ酸欠失、アミノ酸付加、またはアミノ酸置換）に関連する疾患または障害の治療に使用するための組成物を特徴とする。いくつかの実施形態において、式(I)の化合物を含む組成物は、対象における変異型GEF複合体の残留GEF活性を増強する。

[本発明1001]

式(I)：



式(I)

の化合物であって、

式中、

Dは、架橋二環式シクロアルキル、架橋二環式ヘテロシクリル、もしくはキュバニルであり、ここで、それぞれの架橋二環式シクロアルキル、架橋二環式ヘテロシクリル、もしくはキュバニルは、1~4個のR^Xで置換されていてもよく、前記架橋二環式ヘテロシクリルが、置換可能な窒素部分を含有する場合、前記置換可能な窒素部分はR^{N1}によって置換されていてもよく、

L¹及びL²はそれぞれ独立に、C₁~C₆アルキレン、2~7員ヘテロアルキレン、もしくは-O-であり、ここで、それぞれのC₁~C₆アルキレンもしくは2~7員ヘテロアルキレンは、1~5個のR^Xによって置換されていてもよく、

R¹は水素またはC₁~C₆アルキルであり、

R^{N1}は、水素、C₁~C₆アルキル、ヒドロキシ-C₂~C₆アルキル、ハロ-C₂~C₆アルキル、アミノ-C₂~C₆アルキル、シアノ-C₂~C₆アルキル、-C(O)NR^BR^C、-C(O)R^D、-C(O)OR^D、及び-S(O)₂R^Dからなる群より選択され、

A及びWはそれぞれ独立に、フェニルもしくは5~6員ヘテロアリールであり、ここで、それぞれのフェニルもしくは5~6員ヘテロアリールは、1~5個のR^Yで置換されていてもよく、

Zは水素、フェニル、もしくは5~6員ヘテロアリールであり、ここで、それぞれのフェニルもしくは5~6員ヘテロアリールは、1~5個のR^Yで置換されていてもよく、

それぞれのR^Xは独立に、C₁~C₆アルキル、ヒドロキシ-C₁~C₆アルキル、ハロ-C₁~C₆アルキル、アミノ-C₁~C₆アルキル、シアノ-C₁~C₆アルキル、オキソ、ハロ、シアノ、-OR^A、-NR^BR^C、-NR^BC(O)R^D、-C(O)NR^BR^C、-C(O)R^D、-C(O)OH、-C(O)OR^D、-SR^E、-S(O)R^D、及び-S(O)₂R^Dからなる群より選択され、

それぞれのR^Yは独立に、水素、C₁~C₆アルキル、ヒドロキシ-C₁~C₆アルキル、ハロ-C₁~C₆アルキル、ハロ-C₁~C₆アルコキシ、アミノ-C₁~C₆アルキル、シアノ-C₁~C₆アルキル、オキソ、ハロ、シアノ、-OR^A、-NR^BR^C、-NR^BC(O)R^D、-C(O)NR^BR^C、-C(O)R^D、-C(O)OH、-C(O)OR^D、-SR^E、-S(O)R^D、及びG¹からなる群より選択されるか、または

隣接する原子上の2個のR^Y基が、それらが結合する原子と共に、1~5個のR^Xで置換されていてもよい3~7員縮合シクロアルキル、3~7員縮合ヘテロシクリル、アリール、もしくは5~6員縮合ヘテロアリールを形成し、

それぞれのG¹は独立に、3~7員シクロアルキル、3~7員ヘテロシクリル、アリール、もしくは5~6員ヘテロアリールであり、ここで、それぞれの3~7員シクロアルキル、3~7員ヘテロシクリル、アリール、もしくは5~6員ヘテロアリールは、1~3個のR^Zで置換されていてもよく、

それぞれのR^Zは独立に、C₁~C₆アルキル、ヒドロキシ-C₁~C₆アルキル、ハロ-C₁~C₆アルキル、ハロ、シアノ、-OR^A、-N(R^B)₂R^C、-N(R^B)₂C(O)R^D、-C(O)NR^BR^C、-C(O)R^D、-C(O)OH、-C(O)OR^D、及び-S(O)₂R^Dからなる群より選択され、

R^Aは独立に、各存在について、水素、C₁~C₆アルキル、ハロ-C₁~C₆アルキル、-C(O)NR^BR^C、-C(O)R^D、もしくは-C(O)OR^Dであり、

R^B及びR^Cのそれぞれは独立に、水素もしくはC₁~C₆アルキルであるか、またはR^B及びR^Cは、それらが結合する原子と共に、1~3個のR^Zで置換されていてもよい3~7員ヘテロシクリル環を形成し、

それぞれのR^Dは独立に、C₁~C₆アルキルもしくはハロ-C₁~C₆アルキルであり、

それぞれのR^Eは独立に、水素、C₁~C₆アルキル、もしくはハロ-C₁~C₆アルキルであり、

それぞれのR^Fは独立に、水素、C₁~C₆アルキル、もしくはハロであり、

mは、R^Fが水素もしくはC₁~C₆アルキルの場合に1であり、R^FがC₁~C₆アルキルの場合に3であり、またはR^Fがハロの場合に5である、

前記化合物、あるいはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、または立体異性体。

[本発明1002]

Dが、

それが1~4個のR^X基で置換されていてもよい、架橋二環式シクロアルキル、架橋二環式ヘテロシクリル、またはキュバニルである、本発明1001の化合物。

[本発明1003]

Dが、

それが1~4個のR^X基で置換されていてもよい、5~8員架橋二環式シクロアルキルもしくはヘテロシクリル、またはキュバニルである、本発明1001または1002の化合物。

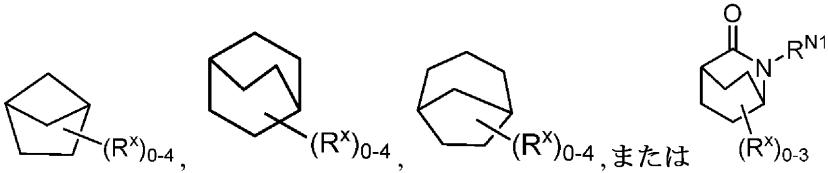
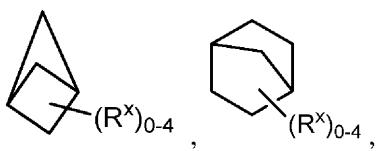
[本発明1004]

Dが、

それが1~4個のR^X基で置換されていてもよい、ビシクロ[1.1.1]ペンタン、ビシクロ[2.2.1]ヘプタン、ビシクロ[2.1.1]ヘキサン、ビシクロ[2.2.2]オクタン、ビシクロ[3.2.1]オクタン、または2-アザビシクロ[2.2.2]オクタンである、本発明1001~1003のいずれかの化合物。

[本発明1005]

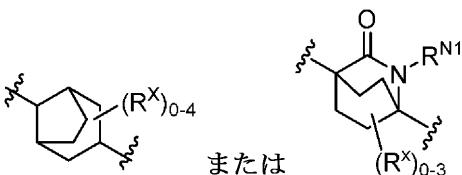
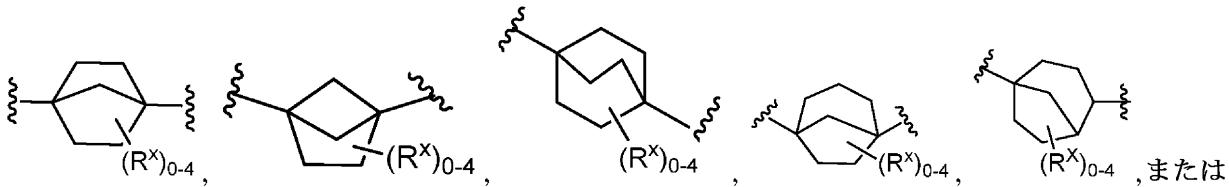
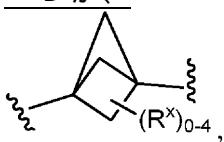
Dが、



である、本発明1001～1004のいずれかの化合物。

[本発明1006]

D が、



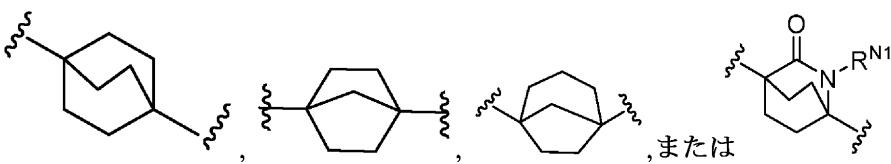
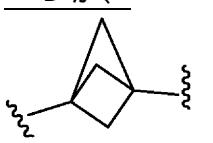
である、本発明1001～1005のいずれかの化合物。

[本発明1007]

D が R^x で置換されていない、本発明1001～1006のいずれかの化合物。

[本発明1008]

D が、



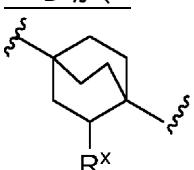
である、本発明1001～1007のいずれかの化合物。

[本発明1009]

D が1個の R^x で置換されている、本発明1001～1006のいずれかの化合物。

[本発明1010]

D が、



である、本発明1001～1006及び1009のいずれかの化合物。

[本発明1011]

R^X がオキソまたはOHである、本発明1009～1010のいずれかの化合物。

[本発明1012]

L^1 及び L^2 の両方が独立に、2～7員ヘテロアルキレンまたは-O-であり、それぞれの2～7員ヘテロアルキレンは1～5個の R^X によって置換されていてもよい、本発明1001～1011のいずれかの化合物。

[本発明1013]

L^1 が2～7員ヘテロアルキレンであり、 L^2 が2～7員ヘテロアルキレンまたは-O-であり、それぞれの2～7員ヘテロアルキレンは1～5個の R^X によって置換されていてもよい、本発明1001～1012のいずれかの化合物。

[本発明1014]

L^1 が2～7員ヘテロアルキレンであり、 L^2 が2～7員ヘテロアルキレンまたは-O-であり、それぞれの2～7員ヘテロアルキレンは R^X によって置換されていない、本発明1001～1013のいずれかの化合物。

[本発明1015]

それぞれの L^1 及び L^2 が独立に、 CH_2O- *、 CH_2OCH_2- *、または-O-から選択され、「-*」はそれぞれAまたはZへの結合点を示す、本発明1001～1014のいずれかの化合物。

[本発明1016]

L^1 が CH_2O- *または CH_2OCH_2- *であり、 L^2 が CH_2O- *、 CH_2OCH_2- *、または-O-から選択され、「-*」はそれぞれAまたはZへの結合点を示す、本発明1001～1015のいずれかの化合物。

[本発明1017]

R^1 が水素である、本発明1001～1016のいずれかの化合物。

[本発明1018]

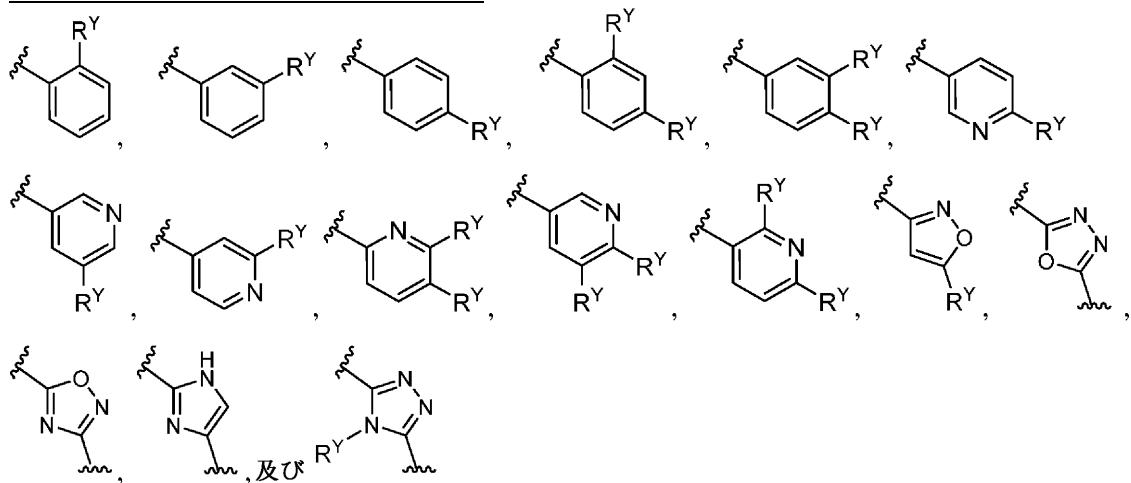
それぞれのA及びWが独立にフェニルまたは5～6員ヘテロアリールであり、Zが水素、フェニル、または5～6員ヘテロアリールであり、ここで、それぞれのフェニルまたは5～6員ヘテロアリールが1～5個の R^Y で置換されていてもよく、それぞれの R^Y が独立に、 C_1-C_6 アルキル、ハロ-C₁～C₆アルキル、ハロ、シアノ、-OR^A、またはG¹である、本発明1001～1017のいずれかの化合物。

[本発明1019]

A、W、及びZのそれぞれが独立に、フェニル、ピリジル、オキサジアゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、またはイソオキサジアゾリルであり、これらのそれぞれが1～5個の R^Y 基で置換されていてもよい、本発明1001～1018のいずれかの化合物。

[本発明1020]

A、W、及びZのそれぞれが、



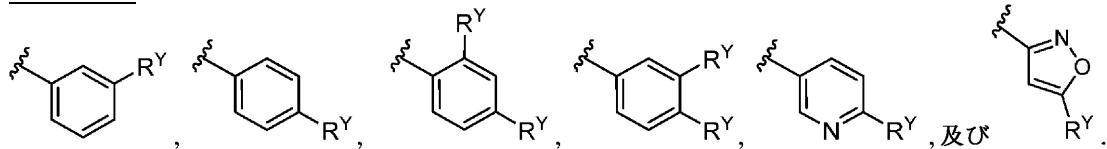
から選択される、本発明1001～1019のいずれかの化合物。

[本発明1021]

Aがフェニル、ピリジル、またはイソオキサゾリルであり、これらのそれが1~2個のR^Y基で置換されていてもよい、本発明1001~1020のいずれかの化合物。

[本発明1022]

Aが、



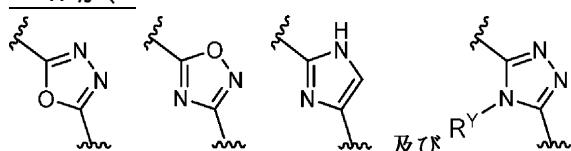
から選択される、本発明1001~1021のいずれかの化合物。

[本発明1023]

Wがオキサジアゾリル、イミダゾリル、またはトリアゾリルである、本発明1001~1022のいずれかの化合物。

[本発明1024]

Wが、



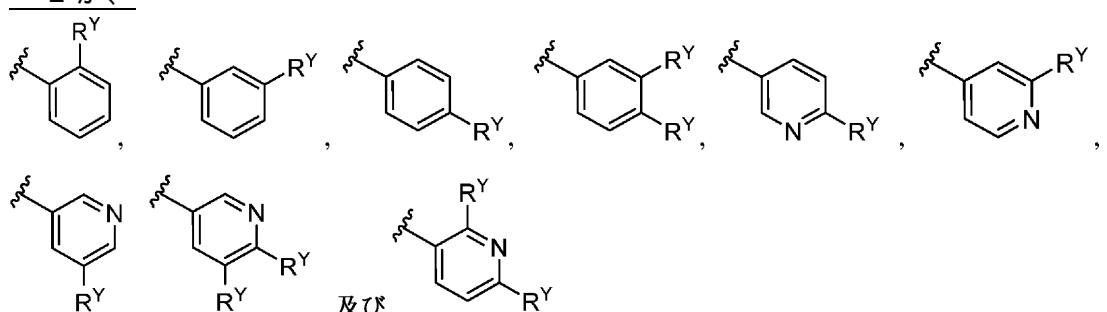
から選択される、本発明1001~1023のいずれかの化合物。

[本発明1025]

Zがフェニルまたはピリジルであり、これらのそれが1~2個のR^Y基で置換されていてもよい、本発明1001~1024のいずれかの化合物。

[本発明1026]

Zが、



から選択される、本発明1001~1025のいずれかの化合物。

[本発明1027]

Aがフェニル、ピリジル、またはイソオキサゾリルであり、Wがオキサジアゾリル、イミダゾリル、またはトリアゾリルであり、Zがフェニルまたはピリジルであり、ここで、それぞれのフェニル、ピリジル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、イミダゾリル、及びイソオキサゾリルが1~5個のR^Yで置換されていてもよく、それぞれのR^Yが独立に、C₁~C₆アルキル、ハロ-C₁~C₆アルキル、ハロ、シアノ、-OR^A、またはG¹である、本発明1001~1026のいずれかの化合物。

[本発明1028]

Zが水素である、本発明1001~1018及び1021~1024のいずれかの化合物。

[本発明1029]

それぞれのR^Yが独立に、クロロ、フルオロ、CF₃、CH₃、CH₂CH₃、CH(C₆H₅)₂、OC₂H₅、OC₂H(C₆H₅)₂、CN、またはG¹である、本発明1001~1027のいずれかの化合物。

[本発明1030]

それぞれのA及びZが独立に、隣接する原子上の2個のR^Yで置換されており、前記2個のR^Yが、それらが結合する原子と共に、1~5個のR^Xで置換されていてもよい3~7員縮

合へテロシクリル環または5~6員縮合へテロアリール環を形成する、本発明1001~1027のいずれかの化合物。

[本発明1031]

前記2個のR^Yが、それらが結合する原子と共に、フラニル環、ピロリル環、またはジオキソラニル環を形成し、これらのそれぞれが1~5個のR^Xで置換されていてもよい、本発明1030の化合物。

[本発明1032]

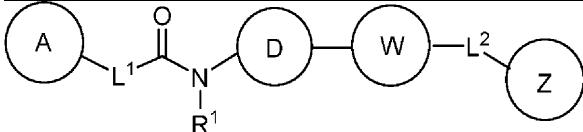
それぞれのR^Xが独立にフルオロである、本発明1031の化合物。

[本発明1033]

G¹が、1~5個のR^Zで置換されていてもよいシクロプロピルである、本発明1001~1027及び1029~1032のいずれかの化合物。

[本発明1034]

前記式(I)の化合物が、式(I-a)：



式(I-a)

の化合物であって、

式中、

Dは、ビシクロ[1.1.1]ペンタニルまたはビシクロ[2.2.2]オクタニルであり、これらのそれぞれが1~4個のR^X基で置換されていてもよく、

L¹及びL²はそれぞれ独立に、CH₂O-*、CH₂OCH₂-*、または-O-であり、`-*`はそれぞれAまたはZへの結合点を示し、

R¹は水素であり、

A及びWはそれぞれ独立に、フェニル、ピリジル、オキサジアゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、またはイソオキサゾリルであり、これらのそれぞれが1~5個のR^Y基で置換されていてもよく、

Zは水素、フェニル、またはピリジルであり、ここで、それぞれのフェニルまたはピリジルが1~5個のR^Y基で置換されていてもよく、

それぞれのR^Xは、フルオロ、オキソ、またはOHであり、

それぞれのR^Yは独立に、クロロ、フルオロ、CF₃、CH₃、CH₂CH₃、CH(CH₃)₂、OCH₃、OCH(CH₃)₂、CN、またはG¹であるか、または

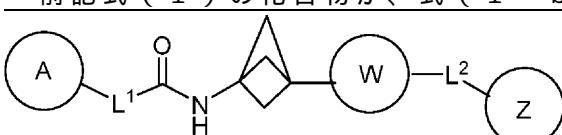
隣接する原子上の2個のR^Y基が、それらが結合する原子と共に、フラニル環、ピロリル環、またはジオキソラニル環を形成し、これらのそれぞれが1~2個のR^Xで置換されていてもよく、

G¹はシクロプロピルである、

前記化合物である、本発明1001~1033のいずれかの化合物、あるいはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、または立体異性体。

[本発明1035]

前記式(I)の化合物が、式(I-b)：

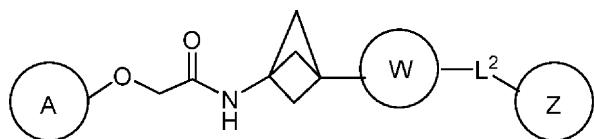


式(I-b)

の化合物である、本発明1001~1034のいずれかの化合物、あるいはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、または立体異性体。

[本発明1036]

前記式(I)の化合物が、式(I-c)：

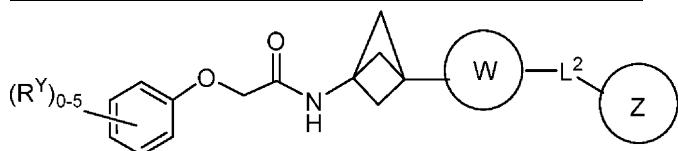


式(I-c)

の化合物である、本発明1001～1035のいずれかの化合物、あるいはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、または立体異性体。

[本発明1037]

前記式(I)の化合物が、式(I-d)：

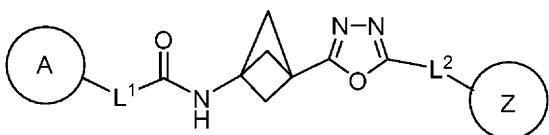


式(I-d)

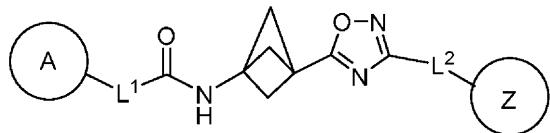
の化合物である、本発明1001～1036のいずれかの化合物、あるいはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、または立体異性体。

[本発明1038]

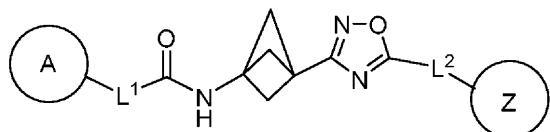
前記式(I)の化合物が、式(I-e-1)、式(I-e-2)、式(I-e-3)、式(I-e-4)、または式(I-e-5)：



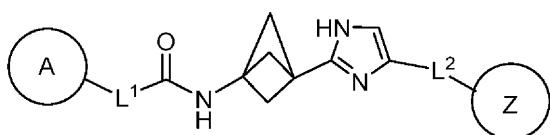
式 (I-e-1)



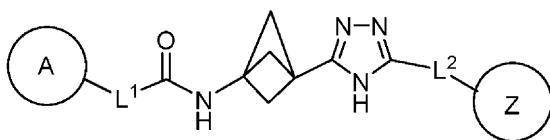
式 (I-e-2)



式 (I-e-3)



式 (I-e-4)

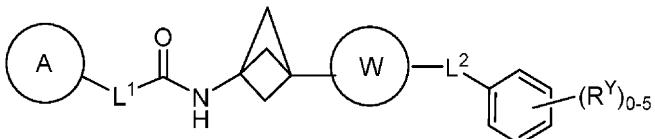


式 (I-e-5)

の化合物である、本発明1001～1035のいずれかの化合物、あるいはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、または立体異性体。

[本発明1039]

前記式 (I) の化合物が、式 (I-f) :

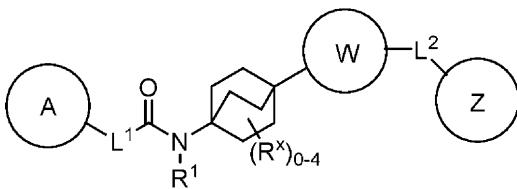


式 (I-f)

の化合物である、本発明1001～1035のいずれかの化合物、あるいはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、または立体異性体。

[本発明1040]

前記式 (I) の化合物が、式 (I-g) :



式(I-g)

の化合物である、本発明1001～1034のいずれかの化合物、あるいはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、または立体異性体。

[本発明1041]

表1に記載の任意の化合物から選択される、本発明1001～1040のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、もしくは立体異性体。

[本発明1042]

本発明1001～1041のいずれかの化合物と薬学的に許容される担体とを含む、薬学的に許容される組成物。

[本発明1043]

本発明1001～1041のいずれかの式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、もしくは立体異性体を含む、対象における神経変性疾患、白質ジストロフィー、がん、炎症性疾患、自己免疫疾患、ウイルス感染症、皮膚疾患、線維性疾患、ヘモグロビン病、腎疾患、難聴、眼疾患、筋骨格系疾患、代謝疾患、あるいはミトコンドリア性疾患の治療に使用するための組成物。

[本発明1044]

前記神経変性疾患が、白質ジストロフィー、白質脳症、ミエリン形成不全もしくは脱髓疾患、知的障害症候群、認知障害、グリア細胞機能障害、または脳損傷（例えば、外傷性脳損傷もしくは毒素誘発性脳損傷）を含む、本発明1043の組成物。

[本発明1045]

前記神経変性疾患が、白質消失病、中枢神経系ミエリン形成不全を伴う小児運動失調症、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、クロイツフェルト・ヤコブ病、前頭側頭型認知症、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病、ハンチントン病、認知症（例えば、H I V関連認知症もしくはレビー小体型認知症）、クールー病、多発性硬化症、パーキンソン病、またはプリオൺ病を含む、本発明1043または1044の組成物。

[本発明1046]

前記神経変性疾患が白質消失病を含む、本発明1043～1045のいずれかの組成物。

[本発明1047]

前記がんが、膵臓癌、乳癌、多発性骨髄腫、または分泌細胞のがんを含む、本発明1043の組成物。

[本発明1048]

前記炎症性疾患が、術後認知機能障害、関節炎（例えば、関節リウマチ、乾癬性関節炎、もしくは若年性特発性関節炎）、全身性エリテマトーデス（SLE）、重症筋無力症、糖尿病（例えば、若年発症型糖尿病もしくは1型糖尿病）、ギラン・バレー症候群、橋本脳炎、橋本甲状腺炎、強直性脊椎炎、乾癬、シェーグレン症候群、血管炎、糸球体腎炎、自己免疫性甲状腺炎、ベーチェット病、クローン病、潰瘍性大腸炎、水疱性類天疱瘡、サルコイドーシス、魚鱗癬、グレーブス眼症、炎症性腸疾患、アジソン病、白斑、喘息（例えば、アレルギー性喘息）、尋常性ざ瘡、セリアック病、慢性前立腺炎、骨盤内炎症性疾患、再灌流傷害、サルコイドーシス、移植拒絶反応、間質性膀胱炎、アテローム性動脈硬化症、またはアトピー性皮膚炎を含む、本発明1043の組成物。

[本発明1049]

前記筋骨格系疾患が、筋ジストロフィー（例えば、デュシェンヌ型筋ジストロフィー、ベッカー型筋ジストロフィー、遠位筋ジストロフィー、先天性筋ジストロフィー、エメリー・ドレフュス型筋ジストロフィー、顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー、もしくは筋強直

性筋ジストロフィー)、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、原発性側索硬化症、進行性筋萎縮症、進行性球麻痺、仮性球麻痺、脊髄性筋萎縮症、進行性球脊髄性筋萎縮症、脊髄痙攣、脊髄性筋萎縮症、重症筋無力症、神経痛、線維筋痛症、マシャド・ジョセフ病、筋痙攣・線維束性収縮症候群、フリードリヒ運動失調症、筋消耗性障害(例えば、筋萎縮症、サルコペニア、悪液質)、封入体筋炎、運動ニューロン疾患、または麻痺を含む、本発明1043の組成物。

[本発明1050]

前記代謝疾患が、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)、非アルコール性脂肪性肝疾患(NALD)、肝線維症、肥満、心疾患、アテローム性動脈硬化症、関節炎、シスチン症、糖尿病(例えば、I型糖尿病、II型糖尿病、もしくは妊娠性糖尿病)、フェニルケトン尿症、増殖性網膜症、またはカーンズ・セイヤー病を含む、本発明1043の組成物。

[本発明1051]

前記ミトコンドリア性疾患が、ミトコンドリア機能障害、1種以上のミトコンドリアタンパク質変異、もしくは1種以上のミトコンドリアDNA変異に関連するか、またはその結果である、本発明1043の組成物。

[本発明1052]

前記ミトコンドリア性疾患がミトコンドリア筋症である、本発明1043または1051の組成物。

[本発明1053]

前記ミトコンドリア性疾患が、バース症候群、慢性進行性外眼筋麻痺(CPEO)、カーンズ・セイヤー症候群(KSS)、リー症候群(例えば、MILS、すなわち母系遺伝リー症候群)、ミトコンドリアDNA枯渇症候群(MDDS、例えば、アルバース症候群)、ミトコンドリア脳筋症(例えば、ミトコンドリア脳筋症・乳酸アシドーシス・脳卒中様症候群(MELAS))、ミトコンドリア神経性胃腸管系脳筋症(MNGIE)、赤色ぼろ線維を伴うミオクローヌスてんかん(MERRF)、ニューロパチー、運動失調、網膜色素変性症(NARP)、レーベル遺伝性視神経症(LHON)、及びピアソン症候群からなる群より選択される、本発明1043及び1051~1052のいずれかの組成物。

[本発明1054]

前記自己免疫疾患が、アカラシア、アジソン病、成人スタイル病、無ガンマグロブリン血症、円形脱毛症、アミロイドーシス、強直性脊椎炎、抗GBM/抗TBM腎炎、抗リン脂質症候群、自己免疫性血管浮腫、自己免疫性自律神経障害、自己免疫性脳脊髄炎、自己免疫性肝炎、自己免疫性内耳疾患(AIED)、自己免疫性心筋炎、自己免疫性卵巣炎、自己免疫性精巣炎、自己免疫性脾炎、自己免疫性網膜症、自己免疫性じんましん、軸索型及びニューロン型ニューロパチー(AMAN)、バロー病、ベーチェット病、良性粘膜類天疱瘡、水疱性類天疱瘡、キャッスルマン病(CD)、セリアック病、シャーガス病、慢性炎症性脱髓性多発ニューロパチー(CIDP)、慢性再発性多巣性骨髄炎(CRMO)、チャーグ・ストラウス症候群(CSS)すなわち好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(EGPA)、瘢痕性類天疱瘡、コーガン症候群、寒冷凝集素症、先天性心プロック、コクサッキー心筋炎、CREST症候群、クローン病、疱疹状皮膚炎、皮膚筋炎、デビック病(視神経脊髄炎)、円板状エリテマトーデス、ドレスラー症候群、子宮内膜症、好酸球性食道炎(EoE)、好酸球性筋膜炎、結節性紅斑、本態性混合型クリオグロブリン血症、エバנס症候群、線維筋痛症、線維性肺胞炎、巨細胞性動脈炎(側頭動脈炎)、巨細胞性心筋炎、糸球体腎炎、グッドパスチャーリー症候群、多発性血管炎性肉芽腫症、グレーブス病、ギラン・バレー症候群、橋本甲状腺炎、溶血性貧血、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病(HSP)、妊娠性ヘルペスまたは妊娠性類天疱瘡(PG)、化膿性汗腺炎(HS)(反対型ざ瘡)、低ガンマグロブリン血症、IgA腎症、IgG4関連硬化性疾患、免疫性血小板減少性紫斑病(ITP)、封入体筋炎(IBM)、間質性膀胱炎(IC)、若年性関節炎、若年性糖尿病(1型糖尿病)、若年性筋炎(JM)、川崎病、ランバート・イートン症候群、白血球破碎性血管炎、扁平苔癬、硬化性苔癬、木質性結膜炎、線状IgA病(LAD)、ループス、慢性ライム病、メニエール病、顕微鏡的多発性血管炎(MPA)、混合

性結合組織病（MCTD）、モーレン潰瘍、ムッハ・ハーバーマン病、多巣性運動ニューロパチー（MMN）またはMMNCB、多発性硬化症、重症筋無力症、筋炎、ナルコレプシー、新生児ループス、視神経脊髄炎、好中球減少症、眼瘢痕性類天疱瘡、視神経炎、パリンドロームリウマチ（PR）、PANDAS、腫瘍隨伴性小脳変性症（PCD）、発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）、パリー・ロンバーグ症候群、毛様体扁平部炎（周辺部ブドウ膜炎）、パーソネージ・ターナー症候群、天疱瘡、末梢性ニューロパチー、静脈周囲性脳脊髄炎、悪性貧血（PA）、POEMS症候群、結節性多発動脈炎、多腺性自己免疫症候群I型、多腺性自己免疫症候群II型、多腺性自己免疫症候群III型、リウマチ性多発筋痛、多発性筋炎、心筋梗塞後症候群、心膜切開後症候群、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎、プロゲステロン皮膚炎、乾癬、乾癬性関節炎、赤芽球ろう（PCA）、壞疽性膿皮症、レイノー現象、反応性関節炎、反射性交感神経性ジストロフィー、再発性多発軟骨炎、むずむず脚症候群（RLS）、後腹膜線維症、リウマチ熱、関節リウマチ、サルコイドーシス、シユミット症候群、強膜炎、強皮症、シェーグレン症候群、精子及び精巢に対する自己免疫、全身硬直症候群（SPS）、亜急性細菌性心内膜炎（SBE）、スザック症候群、交感性眼炎（SO）、高安動脈炎、側頭動脈炎／巨細胞性動脈炎、血小板減少性紫斑病（TTP）、トロサ・ハント症候群（THS）、横断性脊髄炎、1型糖尿病、潰瘍性大腸炎（UC）、未分化結合組織病（UCTD）、ブドウ膜炎、血管炎、白斑、フォークト・小柳・原田病、ならびにウェゲナー肉芽腫症（すなわち多発性血管炎を伴う肉芽腫症（GPA））からなる群より選択される、本発明1043の組成物。

[本発明1055]

前記ウイルス感染症が、インフルエンザ、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）、及びヘルペスからなる群より選択される、本発明1043の組成物。

[本発明1056]

前記皮膚疾患が、ざ瘡、円形脱毛症、基底細胞癌、ボーエン病、先天性赤血球生成性ポルフィリン症、接触性皮膚炎、ダリ工病、播種状表在性光線性汗孔角化症、栄養障害型表皮水疱症、湿疹（アトピー性湿疹）、乳房外パジエット病、単純性表皮水疱症、赤血球生成性プロトボルフィリン症、爪の真菌感染症、ヘイリー・ヘイリー病、単純ヘルペス、化膿性汗腺炎、多毛症、多汗症、魚鱗癬、膿瘍疹、ケロイド、毛孔性角化症、扁平苔癬、硬化性苔癬、黒色腫、黒皮症、粘膜類天疱瘡、類天疱瘡、尋常性天疱瘡、苔癬状粋糠疹、毛孔性紅色粋糠疹、足底疣贅（いぼ）、多形日光疹、乾癬、尋常性乾癬、壞疽性膿皮症、酒さ、疥癬、強皮症、帶状疱疹、扁平上皮細胞癌、スヴィート症候群、じんましん及び血管浮腫、ならびに白斑からなる群より選択される、本発明1043の組成物。

[本発明1057]

前記線維性疾患が、癒着性関節包炎、動脈硬化、関節線維症、心房線維症、心臓線維症、肝硬変、先天性肝線維症、クローン病、囊胞性線維症、デュピュイトラン拘縮、心内膜心筋線維症、グリア瘢痕、C型肝炎、肥大型心筋症、過敏性肺実質炎、特発性肺線維症、特発性間質性肺炎、間質性肺疾患、ケロイド、縦隔線維症、骨髄線維症、腎性全身性線維症、非アルコール性脂肪性肝疾患、陳旧性心筋梗塞、ペロニー病、じん肺症、肺実質炎、進行性塊状線維症、肺線維症、放射線誘発性肺損傷、後腹膜線維症、強皮症／全身性硬化症、珪肺症、及び心室リモデリングからなる群より選択される、本発明1043の組成物。

[本発明1058]

前記ヘモグロビン病が、「優性遺伝」 - サラセミア、後天性（中毒性）メトヘモグロビン血症、カルボキシヘモグロビン血症、先天性ハイソツ小体型溶血性貧血、HbH病、HbS/-サラセミア、HbE/-サラセミア、HbSC病、ホモ接合型⁺-サラセミア（⁰-サラセミアの表現型）、Hbバルツ病を伴う胎児性水腫、鎌状赤血球貧血／鎌状赤血球症、鎌状赤血球形質、鎌状 - サラセミア疾患、⁺-サラセミア、⁰-サラセミア、骨髄異形成症候群を伴う - サラセミア、 - サラセミア／精神遅滞（ATR）症候群、⁰-サラセミア、⁺-サラセミア、 - サラセミア、 - サラセミア、重症型 - サラセミア、中間型 - サラセミア、 - サラセミア、及び - サラセミアからなる群より選択される、本発明1043の組成物。

[本発明1059]

前記腎疾患が、アブデルハルデン・カウフマン・リグナック症候群（腎症性シスチン症）、腹部コンパートメント症候群、アセトアミノフェン誘発性腎毒性、急性腎不全／急性腎傷害、急性葉性ネフロニア、急性リン酸腎症、急性尿細管壞死、アデニンホスホリボシリトランスフェラーゼ欠損症、アデノウイルス腎炎、アラジール症候群、アルポート症候群、アミロイドーシス、心内膜炎及び他の感染症に関連するANCA血管炎、血管筋脂肪腫、鎮痛薬腎症、神経性無食欲症と腎疾患、アンジオテンシン抗体と巣状分節性糸球体硬化症、抗リン脂質症候群、抗TNF- α 療法関連糸球体腎炎、APOL1変異、見かけの鉱質コルチコイド過剰症候群、アリストロキア酸腎症、漢方薬腎症、バルカン風土病性腎症、泌尿器官の動脈奇形及び瘻孔、常染色体優性低カルシウム血症、バルデー・ビードル症候群、バーター症候群、入浴剤と急性腎傷害、ビール多飲症、ビート尿、-サラセニア腎障害、胆汁円柱腎症、生得の腎臓におけるBK型ポリオーマウイルス腎症、膀胱破裂、膀胱括約筋失調症、膀胱タンポナーデ、ボーダー・クロッサー（Border-Crosser's）腎症、バー・ボンウイルスと急性腎傷害、燃やしたサトウキビの収穫と急性腎機能障害、バイエッタと腎不全、C1q腎症、C3糸球体症、单クローン性免疫グロブリン血症を伴うC3糸球体症、C4糸球体症、カルシニューリン阻害剤腎毒性、カリレピス・ラウレオラ（Callilepis Laureola）中毒、カンナビノイド悪阻急性腎不全、心腎症候群、カルフィルゾミブ誘発性腎傷害、CFHR5腎症、糸球体症を伴うシャルコー・マリー・トゥース病、漢方薬と腎毒性、チェリー濃縮物と急性腎傷害、コレステロール塞栓症、チャーグ・ストラウス症候群、乳び尿症、纖毛病、コカインと腎臓、寒冷利尿、コリスチン腎毒性、膠原線維糸球体症、虚脱性糸球体症、CMVに関連する虚脱性糸球体症、併用抗レトロウイルス療法（cART）関連腎症、先天性腎尿路異常（CAKUT）、先天性ネフローゼ症候群、うっ血性腎不全、腎錐体症候群（マインツァー・サルディーノ症候群またはサルディーノ・マインツァー病）、造影剤腎症、硫酸銅中毒症、腎皮質壞死、クリゾチニブ関連急性腎傷害、結晶クリオグロブリン血症、クリオグロブリン血症、結晶グロブリン誘発性腎症、結晶誘発性急性腎傷害、結晶蓄積性組織球症、後天性囊胞性腎疾患、シスチン尿症、ダサチニブ誘発性のネフローゼ領域のタンパク尿症、デンスデポジット病（MPGN2型）、デント病（X連鎖劣性腎結石症）、DHA結晶性腎症、透析不均衡症候群、糖尿病と糖尿病性腎疾患、尿崩症、栄養補助食品と腎不全、びまん性メサンギウム硬化症、利尿、ジリン豆（Djenkol Bean）中毒（ジリン豆中毒（Djenkolisim））、ダウン症候群と腎疾患、依存性薬物と腎疾患、重複尿管、EAST症候群、エボラと腎臓、異所性腎、異所性尿管、浮腫、腫脹、エルドハイム・チエスター病、ファブリー病、家族性低カルシウム尿性高カルシウム血症、ファンコニ症候群、フレーザー症候群、フィプロネクチン糸球体症、原線維性糸球体腎炎とイムノタクトイド糸球体症、フレーリー症候群、水分過負荷、循環血液量過多症、巣状分節性糸球体硬化症、巣状硬化症、巣状糸球体硬化症、ギャロウェイ・モワト症候群、腎臓関与を伴う巨細胞性（側頭）動脈炎、妊娠性高血圧症、ギテルマン症候群、糸球体疾患、糸球体尿細管逆流、腎性糖尿、グッドパスチャー症候群、グリーンスムージー浄化腎症、HANAC症候群、ハーボニー（レジパスビル／ソホスブル合剤）誘発性腎傷害、染毛剤の摂取と急性腎傷害、ハンタウイルス感染によるポドサイトパチー、熱ストレス腎症、血尿（尿中血液）、溶血性尿毒症症候群（HUS）、非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS）、血球貪食症候群、出血性膀胱炎、腎症候性出血熱（HFRS、ハンタウイルス腎疾患、韓国型出血熱、流行性出血熱、流行性腎症）、ヘモジデリン尿症、発作性夜間血色素尿症及び溶血性貧血に関連するヘモジデリン沈着症、肝性糸球体症、肝性静脈閉塞症、類洞閉塞症候群、C型肝炎関連腎疾患、肝細胞核因子1関連腎疾患、肝腎症候群、ハーブサプリメントと腎疾患、高地腎症候群、高血圧と腎疾患、HIV関連免疫複合体性腎疾患（HIVICK）、HIV関連腎症（HIVAN）、HNFB関連常染色体優性尿細管間質性腎疾患、馬蹄腎（融合腎）、ハンナー潰瘍、ヒドロキシクロロキン誘発性腎リン脂質症、高アルドステロン症、高カルシウム血症、高カリウム血症、高マグネシウム血症、高ナトリウム血症、高シュウ酸尿症、高リン酸血症、低カルシウム血症、低補体血症性

じんましん様血管炎症候群、低カリウム血症、低カリウム血症誘発性腎機能障害、低カリウム血症性周期性四肢麻痺、低マグネシウム血症、低ナトリウム血症、低リン酸血症、大麻使用者における低リン酸血症、高血圧症、一遺伝子性高血圧症、アイスティー腎症、イホスファミド腎毒性、IgA腎症、IgG4腎症、浸水利尿、免疫チェックポイント療法関連間質性腎炎、インフリキシマブ関連腎疾患、間質性膀胱炎、膀胱痛症候群（質問票）、間質性腎炎、核巨大化（Karyomegalic）間質性腎炎、アイプマーク症候群、JCウイルス腎症、ジュベール症候群、ケタミン関連膀胱機能障害、腎臓結石、腎結石症、コンブチャティー毒性、鉛腎症及び鉛関連腎毒性、レシチンコレステロールアシルトランスフェラーゼ欠損症（LCAT欠損症）、レブトスピラ症性腎疾患、軽鎖沈着症、單クローナル性免疫グロブリン沈着症、軽鎖近位尿細管症、リドル症候群、ライトウッド・オルブライト症候群、リポタンパク糸球体症、リチウム腎毒性、LMX1B変異が引き起こす遺伝性FSGS、腰痛・血尿症、ループス、全身性エリテマトーデス、ループス性腎疾患、ループス性腎炎、抗好中球細胞質抗体血清陽性を伴うループス腎炎、ループスボドサイトパチー、ライム病関連糸球体腎炎、リシン尿性タンパク不耐性、リゾチーム腎症、マラリア腎症、悪性腫瘍関連腎疾患、悪性高血圧症、マラコプラキア、マックキトリック・ウィーロック症候群、MDMA（モリー；エクスタシー；3,4-メチレンジオキシメタンフェタミン）と腎不全、外尿道口狭窄、髓質囊胞性腎疾患、ウロモジュリン関連腎症、若年性高尿酸血症性腎症1型、海綿腎、巨大尿管、メラミン毒性及びその腎臓、MELAS症候群、膜性増殖性糸球体腎炎、膜性腎症、マスクされたIgG沈着を伴う膜様糸球体症、メソアメリカ腎症、代謝性アシドーシス、代謝性アルカローシス、メトトレキサート関連腎不全、顕微鏡的多発性血管炎、ミルク・アルカリ症候群、微小変化型疾患、腎障害を伴う单クローナル性免疫グロブリン血症、タンパク異常血症、マウスウォッシュ毒性、MUC1腎症、多囊胞性異形成腎、多発性骨髄腫、骨髄増殖性新生物と糸球体症、爪膝蓋骨症候群、NARP症候群、腎石灰化症、腎性全身性線維症、腎下垂症（遊走腎、腎下垂（Renal Ptosis））、ネフローゼ症候群、神経因性膀胱、9/11及び腎疾患、結節性糸球体硬化症、非淋菌性尿道炎、くるみ割り症候群、寡巨大糸球体症、口顔面指症候群、オロチン酸尿症、起立性低血圧症、起立性タンパク尿症、浸透圧性利尿、浸透圧性ネフローゼ、卵巣過剰刺激症候群、シュウ酸腎症、ページ腎、乳頭壞死、乳頭腎症候群（腎コロボーマ症候群、孤立性腎低形成）、PARN変異と腎疾患、バルボウイルスB19と腎臓、腹膜・腎症候群、POEMS症候群、後部尿道弁、足細胞陷入糸球体症、感染後糸球体腎炎、溶連菌感染後糸球体腎炎、非典型感染後糸球体腎炎、擬IgA腎症感染後糸球体腎炎（IgA優性）（Post-Infectious Glomerulonephritis (IgA-Dominant) Mimicking IgA Nephropathy）、結節性多発動脈炎、多発性囊胞腎疾患、後部尿道弁、閉塞後利尿、子瘤前症、プロポフォール注入症候群、单クローナル性IgG沈着を伴う増殖性糸球体腎炎（Nasr病）、プロポリス（ミツバチ樹脂）関連腎不全、タンパク尿症（尿中タンパク質）、偽性高アルドステロン症、偽性低重炭酸塩血症、偽性副甲状腺機能低下症、肺腎症候群、腎孟腎炎（腎感染症）、膿腎症、ピリジウムと腎不全、放射線腎症、ラノラジンと腎臓、再栄養症候群、逆流性腎症、急速進行性糸球体腎炎、腎膿瘍、腎周囲膿瘍、腎無形成、腎弓状静脈微小血栓関連急性腎傷害、腎動脈瘤、突発性腎動脈解離、腎動脈狭窄症、腎細胞癌、腎囊胞、運動誘発性急性腎不全を伴う腎性低尿酸血症、腎梗塞、腎性骨ジストロフィー、腎尿細管性アシドーシス、レニン変異、常染色体優性尿細管間質性腎疾患、レニン分泌腫瘍（傍糸球体細胞腫）、リセットオスモスタッフ、下大静脈後尿管、後腹膜線維症、横紋筋融解症、肥満外科手術に関連する横紋筋融解症、関節リウマチ関連腎疾患、サルコイドーシス腎症、腎臓及び大脳の塩類喪失、住血吸虫症と糸球体疾患、シムケ免疫性骨形成不全、強皮症腎クリーゼ、蛇行性腓骨・多囊胞腎（Serpentine Fibula-Polyzystic Kidney）症候群、エクスナー（Exner）症候群、鎌状赤血球腎症、シリカ曝露及び慢性腎疾患、スリランカ農民の腎疾患、シェーグレン症候群及び腎疾患、合成大麻の使用と急性腎傷害、造血細胞移植後の腎疾患、幹細胞移植に関連する腎疾患、TAFRO症候群、お茶とトースト低ナトリウム血症、テノホビル誘

発性腎毒性、菲薄基底膜病、良性家族性血尿、单クローン性免疫グロブリン血症関連血栓性微小血管症、戦争腎炎、膀胱三角部炎、泌尿生殖器結核、結節性硬化症、尿細管形成不全症、近位尿細管刷子縁に対する自己抗体起因の免疫複合体性尿細管間質性腎炎、腫瘍溶解症候群、尿毒症、尿毒症性視神経症、囊胞性尿管炎、尿管瘤、尿道カルンクル、尿道狭窄症、尿失禁、尿路感染症、尿路閉塞、泌尿生殖器瘻、ウロモジュリン関連腎疾患、バンコマイシン関連円柱腎症、血管運動性腎症、膀胱腸瘻、膀胱尿管逆流症、V G E F 阻害と腎血栓性微小血管症、揮発性麻酔薬と急性腎傷害、フォン・ヒッペル・リンドウ病、ワルデンストレームマクログロブリン血症性糸球体腎炎、ワルファリン関連腎症、蜂刺傷と急性腎傷害、ウェゲナー肉芽腫症、多発性血管炎性肉芽腫症、ウエストナイルウイルスと慢性腎疾患、ワンダーリッヒ症候群、ゼルウィガー症候群、または脳肝腎症候群からなる群より選択される、本発明1043の組成物。

[本発明1060]

前記難聴が、ミトコンドリア遺伝非症候群性難聴及び聽覚消失、有毛細胞死、加齢性難聴、騒音性難聴、遺伝子的または遺伝性難聴、聽毒性曝露の結果として経験される難聴、疾患に起因する難聴、ならびに外傷に起因する難聴からなる群より選択される、本発明1043の組成物。

[本発明1061]

前記眼疾患が、白内障、緑内障、小胞体(E R)ストレス、オートファジー欠損、加齢性黄斑変性(A M D)、または糖尿病性網膜症である、本発明1043の組成物。

[本発明1062]

第2の薬剤(例えば、神経変性疾患、白質ジストロフィー、がん、炎症性疾患、自己免疫疾患、ウイルス感染症、皮膚疾患、線維性疾患、ヘモグロビン病、腎疾患、難聴、眼疾患、筋骨格系疾患、代謝疾患、もしくはミトコンドリア性疾患、またはe I F 2 B、e I F 2、またはe I F 2経路もしくはI S R 経路の構成因子の機能障害に関連する疾患あるいは障害を治療するための薬剤)をさらに含む、本発明1043~1061のいずれかの組成物。

[本発明1063]

本発明1001~1041のいずれかの式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、もしくは立体異性体を含む、e I F 2 B の活性またはレベル、e I F 2 の活性またはレベル、あるいはe I F 2経路もしくはI S R 経路の構成因子の活性またはレベルの調節に関連する疾患の治療に使用するための組成物。

[本発明1064]

前記調節が、e I F 2 B の活性またはレベルの増加、e I F 2 の活性またはレベルの増加、あるいはe I F 2経路もしくはI S R 経路の構成因子の活性またはレベルの増加を含む、本発明1063の組成物。

[本発明1065]

前記疾患が、e I F 2経路(例えば、e I F 2 シグナル伝達経路)の構成因子に関連する遺伝子またはタンパク質の配列に対する変異によって生じ得る、本発明1063の組成物。

[本発明1066]

対象におけるがんの治療方法であって、式(I)の化合物を免疫療法剤との併用で前記対象に投与することを含む、前記方法。