

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2022-527025

(P2022-527025A)

(43)公表日 令和4年5月27日(2022.5.27)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 487/04 (2006.01)	C 0 7 D 487/04	1 4 0 4 C 0 5 0
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1 4 C 0 8 4
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/16	Z N A 4 C 0 8 6
A 6 1 P 25/14 (2006.01)	A 6 1 P 25/14	
A 6 1 P 21/02 (2006.01)	A 6 1 P 21/02	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全292頁) 最終頁に続く		

(21)出願番号 特願2021-560413(P2021-560413)	(71)出願人 521441825
(86)(22)出願日 令和2年4月3日(2020.4.3)	ミトキニン インコーポレイテッド
(85)翻訳文提出日 令和3年11月25日(2021.11.25)	アメリカ合衆国 9 4 1 0 7 カリフォル
(86)国際出願番号 PCT/US2020/026732	ニア州 サンフランシスコ インディアン
(87)国際公開番号 WO2020/206363	ストリート 9 5 3
(87)国際公開日 令和2年10月8日(2020.10.8)	(74)代理人 100102978
(31)優先権主張番号 62/879,794	弁理士 清水 初志
(32)優先日 令和1年7月29日(2019.7.29)	(74)代理人 100102118
(33)優先権主張国・地域又は機関 米国(US)	弁理士 春名 雅夫
(31)優先権主張番号 62/828,995	(74)代理人 100160923
(32)優先日 平成31年4月3日(2019.4.3)	弁理士 山口 裕孝
(33)優先権主張国・地域又は機関 米国(US)	(74)代理人 100119507
(31)優先権主張番号 62/933,632	弁理士 刑部 俊
最終頁に続く	(74)代理人 100142929
	弁理士 井上 隆一
	最終頁に続く

(54)【発明の名称】 神経変性疾患及びミトコンドリア病の治療のための組成物及びその使用方法

(57)【要約】

本開示は、窒素含有ヘテロアリアル類似体、窒素含有類似体を作製する方法、ならびに、これらの類似体を使用して、神経変性疾患、ミトコンドリア病、線維症、及び／または心筋症を含むがこれらに限定されないPINK1キナーゼ活性に関連する障害を治療する方法を対象とする。この要約は、特定分野での検索を目的とする選別手段であることを意図し、本発明を限定することを意図しない。

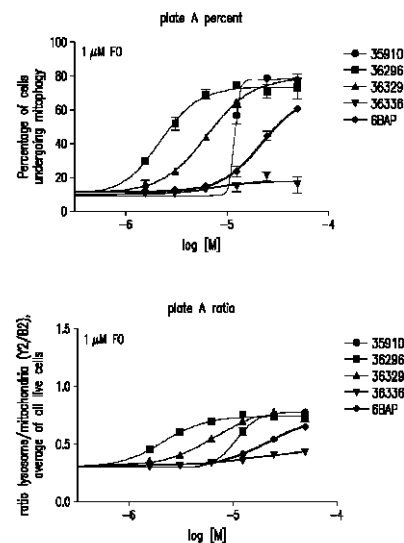


FIG. 1A

【請求項 5】

Q 1 は C H であり、且つ R 3 は C 1 ～ C 6 ハロアルキル、C 1 ～ C 6 ハロアルコキシ、または C 1 ～ C 6 ハロヒドロキシアルキルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6】

Q 1 は C H であり、且つ R 3 は C 1 ～ C 6 ハロアルキルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 7】

Q 1 は C R 1 であり、且つ R 3 は水素である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 8】

Q 2 は N である、請求項 1 に記載の化合物。

10

【請求項 9】

Q 3 は N H である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 10】

R 2 は C 1 ～ C 6 アルキルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 11】

R 2 はブチルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 12】

R 2 は - C R 1 1 a R 1 1 b C y 1 または C y 1 である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 13】

R 2 は - C R 1 1 a R 1 1 b C y 1 である、請求項 1 に記載の化合物。

20

【請求項 14】

R 2 は C y 1 である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 15】

R 1 1 a 及び R 1 1 b はそれぞれ、存在する場合、水素である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 16】

R 1 1 a 及び R 1 1 b のそれぞれは一緒に、3 員シクロアルキルを構成する、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 17】

R 1 1 a は水素であり、R 1 1 b は C 1 ～ C 5 アルキルである、請求項 1 に記載の化合物。

30

【請求項 18】

C y 1 は、存在する場合、ハロゲン、- C N、- N H 2、- O H、- N O 2、- C (O) (C 1 ～ C 4 アルキル)、C 1 ～ C 4 アルキル、C 2 ～ C 4 アルケニル、C 1 ～ C 4 ハロアルキル、C 1 ～ C 4 シアノアルキル、C 1 ～ C 4 ヒドロキシアルキル、C 1 ～ C 4 ハロアルコキシ、C 1 ～ C 4 アルコキシ、C 1 ～ C 4 アルキルアミノ、及び (C 1 ～ C 4) (C 1 ～ C 4) ジアルキルアミノから独立して選択される 0、1、2、3、または 4 個の基で置換された 9 ～ 10 員炭素環である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 19】

C y 1 は、存在する場合、ハロゲン、- C N、- N H 2、- O H、- N O 2、- C (O) (C 1 ～ C 4 アルキル)、C 1 ～ C 4 アルキル、C 2 ～ C 4 アルケニル、C 1 ～ C 4 ハロアルキル、C 1 ～ C 4 シアノアルキル、C 1 ～ C 4 ヒドロキシアルキル、C 1 ～ C 4 ハロアルコキシ、C 1 ～ C 4 アルコキシ、C 1 ～ C 4 アルキルアミノ、及び (C 1 ～ C 4) (C 1 ～ C 4) ジアルキルアミノから独立して選択される 0、1、2、3、または 4 個の基で置換された 9 ～ 10 員複素環である、請求項 1 に記載の化合物。

40

【請求項 20】

C y 1 は、存在する場合、ハロゲン、- C N、- N H 2、- O H、- N O 2、- C (O) (C 1 ～ C 4 アルキル)、C 1 ～ C 4 アルキル、C 2 ～ C 4 アルケニル、C 1 ～ C 4 ハロアルキル、C 1 ～ C 4 シアノアルキル、C 1 ～ C 4 ヒドロキシアルキル、C 1 ～ C 4 ハロアルコキシ、C 1 ～ C 4 アルコキシ、C 1 ～ C 4 アルキルアミノ、及び (C 1 ～ C 4) (

50

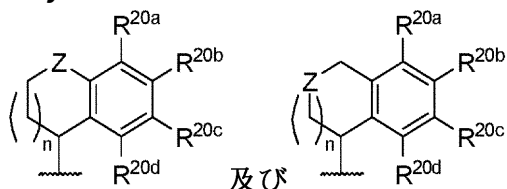
C 1 ～ C 4) ジアルキルアミノから独立して選択される 0、1、2、3、または 4 個の基で置換された 6 員アリールである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 2 1】

C y 1 は、存在する場合、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)$ (C 1 ～ C 4 アルキル)、C 1 ～ C 4 アルキル、C 2 ～ C 4 アルケニル、C 1 ～ C 4 ハロアルキル、C 1 ～ C 4 シアノアルキル、C 1 ～ C 4 ヒドロキシアルキル、C 1 ～ C 4 ハロアルコキシ、C 1 ～ C 4 アルコキシ、C 1 ～ C 4 アルキルアミノ、及び (C 1 ～ C 4) (C 1 ～ C 4) ジアルキルアミノから独立して選択される 0、1、2、3、または 4 個の基で置換された 6 ～ 10 員ヘテロアリールである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 2 2】

C y 1 は、存在する場合、



から選択される式によって表される構造であり、

式中、Z は、O、CH₂、または NR³⁰ であり、

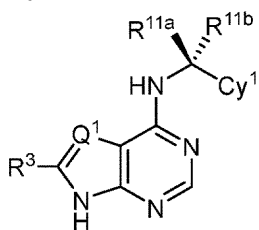
R³⁰ は、存在する場合、 $-C(O)$ (C 1 ～ C 4 アルキル)、C 1 ～ C 4 アルキル、及び C 2 ～ C 4 アルケニルから選択され、

n は 0 または 1 であり、

R^{20a}、R^{20b}、R^{20c}、及び R^{20d} はそれぞれ、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)$ (C 1 ～ C 4 アルキル)、C 1 ～ C 4 アルキル、C 2 ～ C 4 アルケニル、C 1 ～ C 4 ハロアルキル、C 1 ～ C 4 シアノアルキル、C 1 ～ C 4 ヒドロキシアルキル、C 1 ～ C 4 ハロアルコキシ、C 1 ～ C 4 アルコキシ、C 1 ～ C 4 アルキルアミノ、及び (C 1 ～ C 4) (C 1 ～ C 4) ジアルキルアミノから独立して選択される、請求項 1 に記載の化合物。

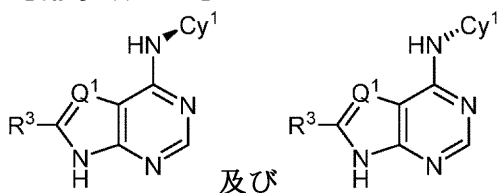
【請求項 2 3】

式：



によって表される構造を有する、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 2 4】



から選択される式によって表される構造を有する、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 2 5】

式：

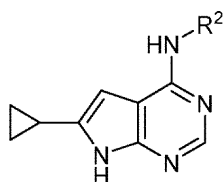
10

20

30

40

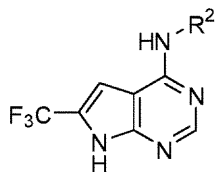
50



によって表される構造を有する、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 2 6】

式：

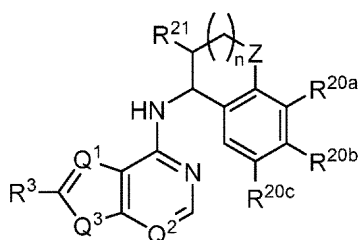


10

によって表される構造を有する、請求項 1 に記載の化合物化合物。

【請求項 2 7】

式：



20

〔式中、Z は、O、CH₂、または NR³⁰ であり、

R³⁰ は、存在する場合、-C(O)(C₁~C₄アルキル)、C₁~C₄アルキル、及び C₂~C₄アルケニルから選択され、

n は 0 または 1 であり、

R²⁰ᵃ、R²⁰ᵇ、R²⁰ᶜ、及び R²⁰ᵈ はそれぞれ、水素、ハロゲン、-CN、-NH₂、-OH、-NO₂、-C(O)(C₁~C₄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、

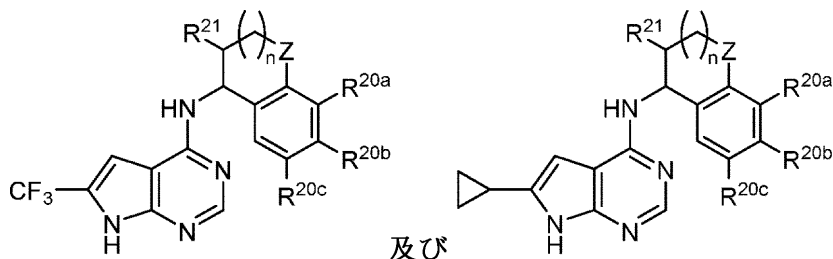
30

R²¹ は、水素、ハロゲン、-CN、-NH₂、-OH、-NO₂、-C(O)(C₁~C₄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選択される〕

40

によって表される構造を有する、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 2 8】



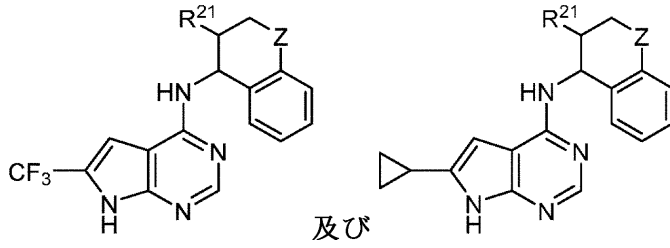
及び

50

から選択される式によって表される構造を有する、請求項 27 に記載の化合物。

【請求項 29】

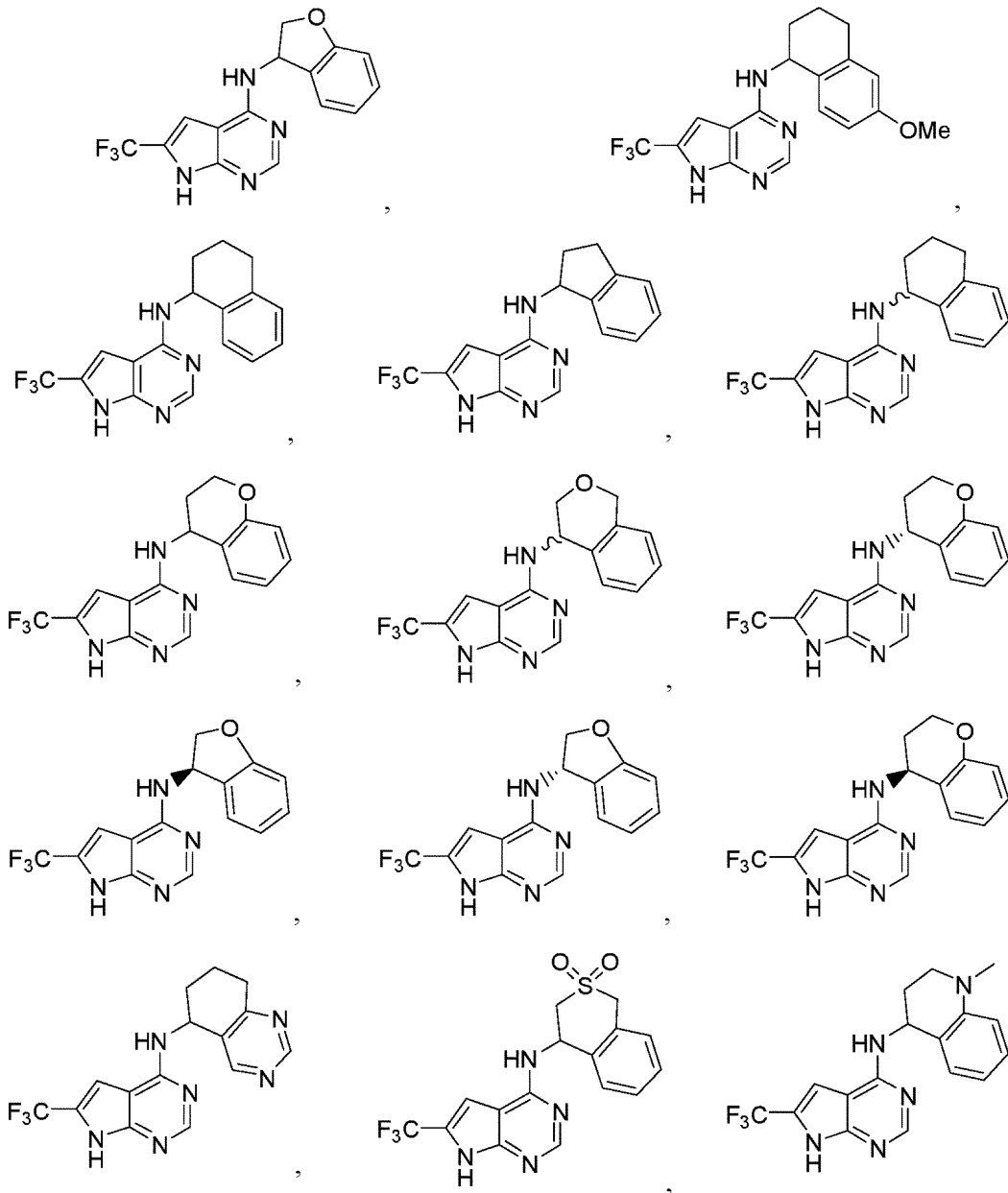
式：



10

によって表される構造を有する、請求項 27 に記載の化合物。

【請求項 30】

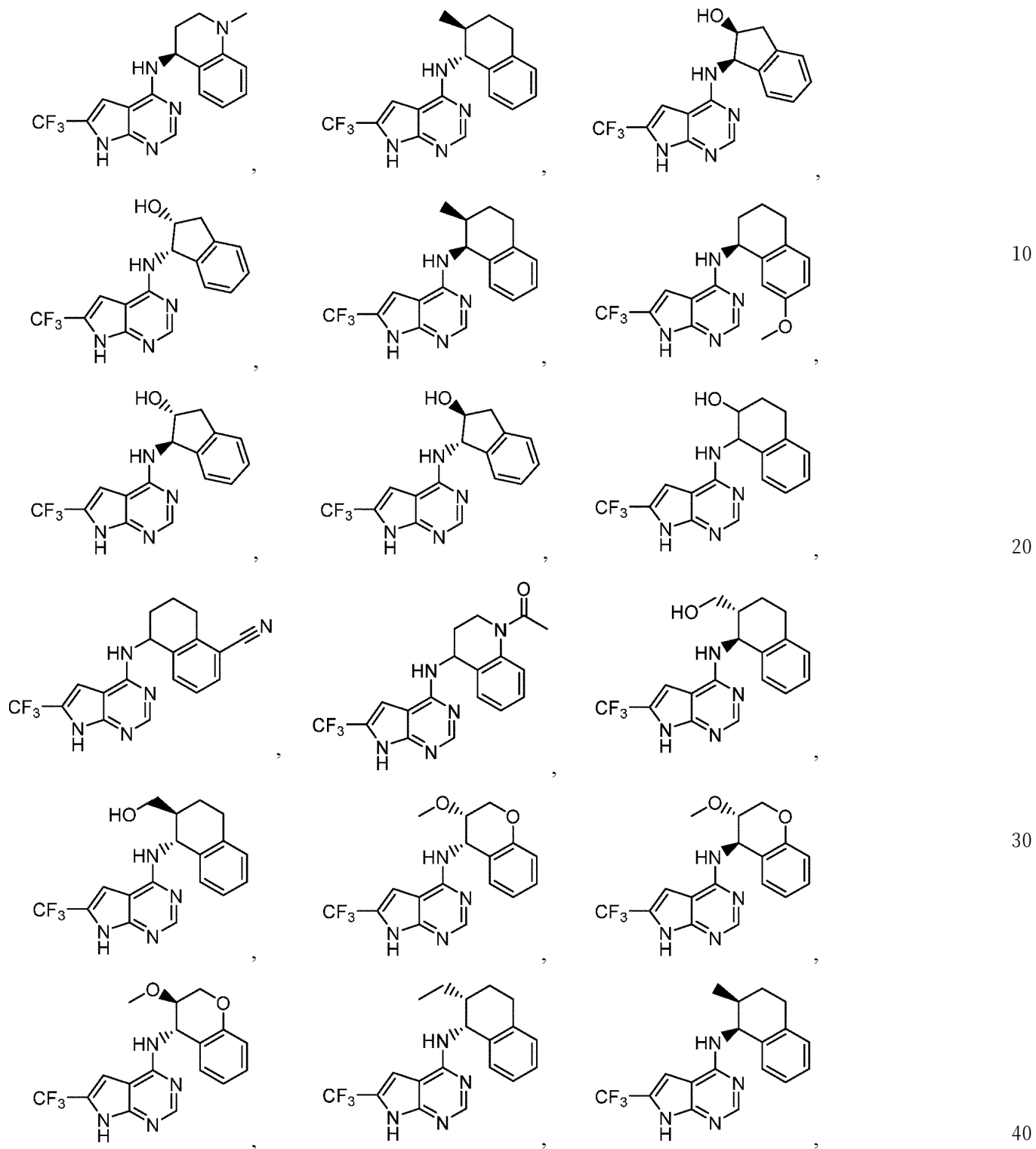


20

30

40

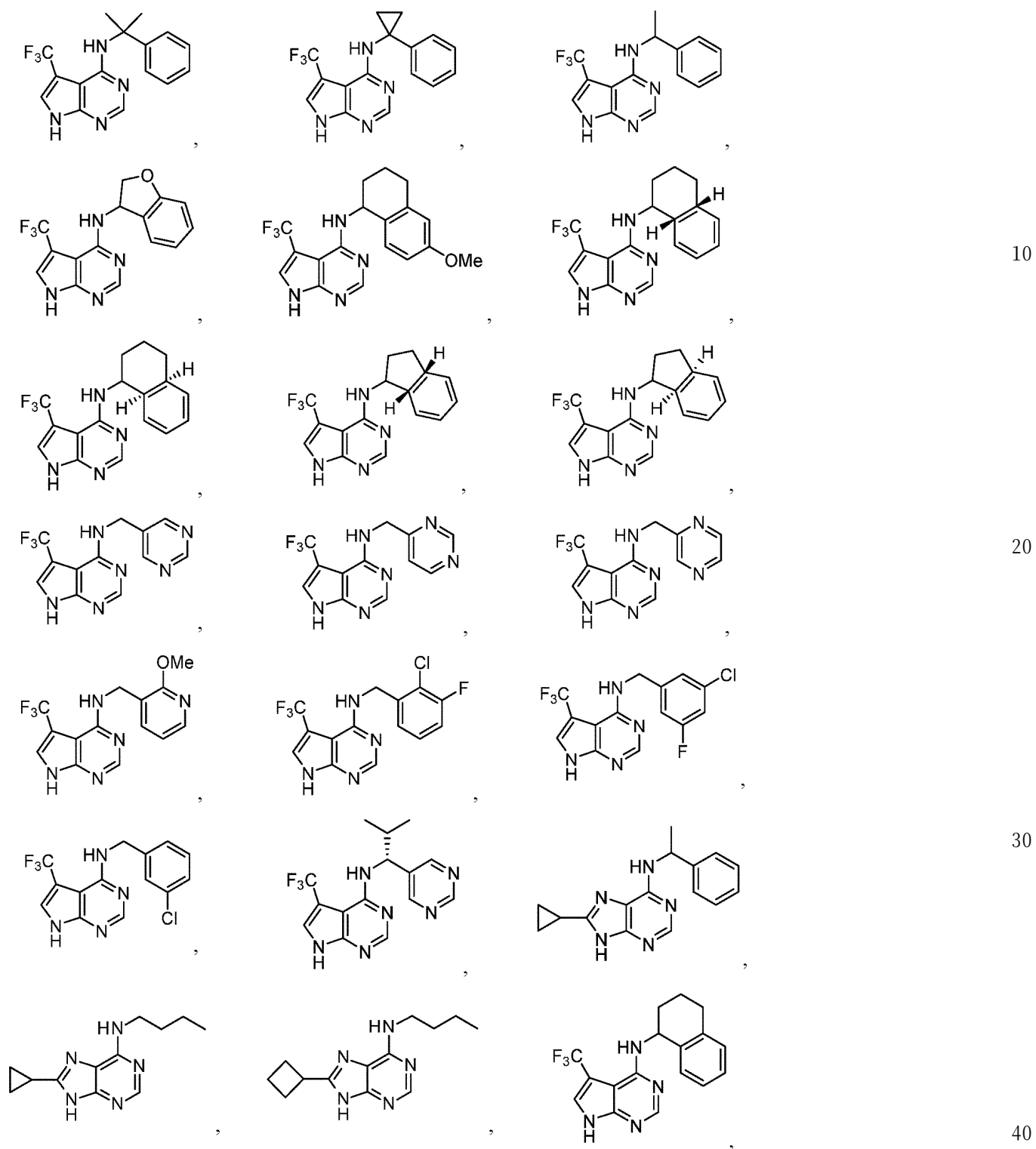
50

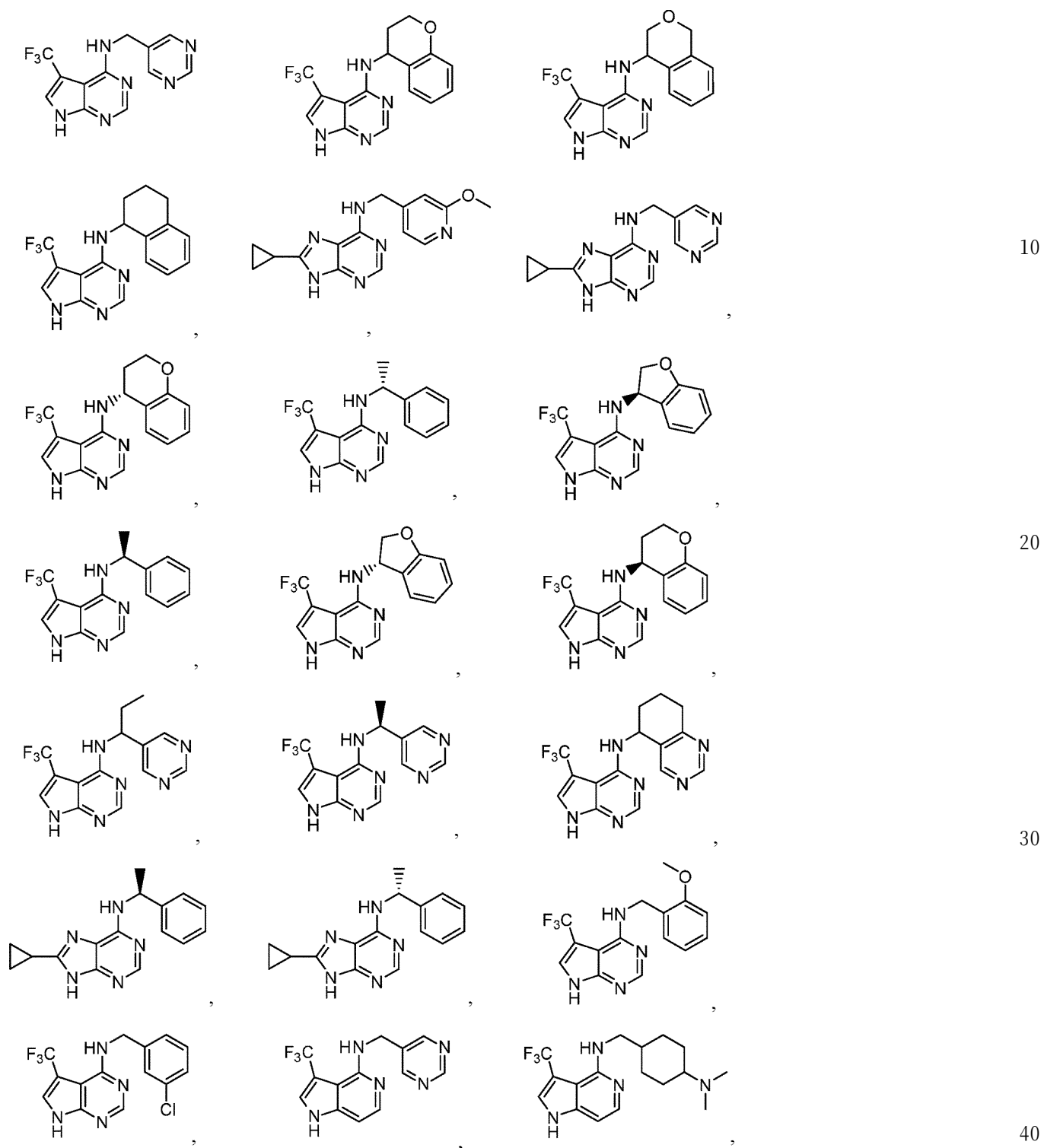


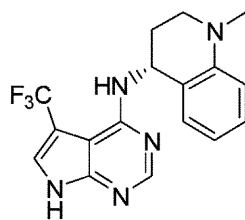
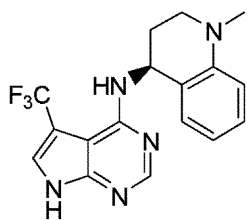
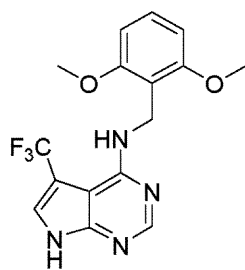
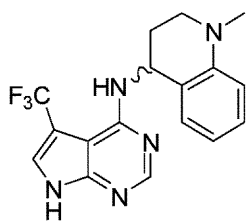


【請求項 3 1】

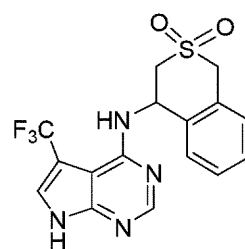
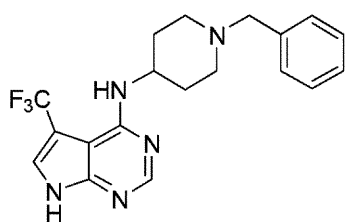




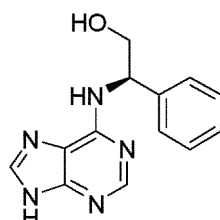
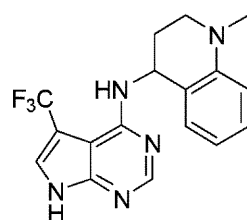




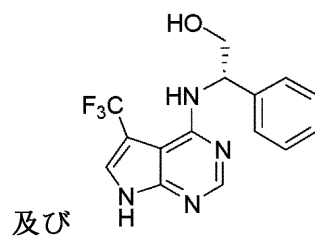
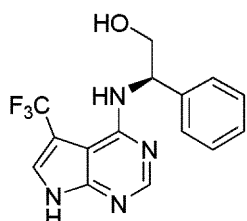
10



20



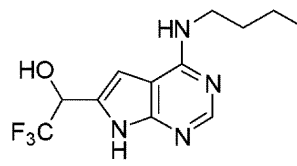
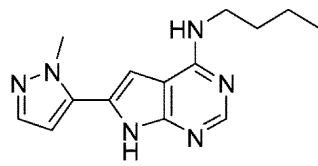
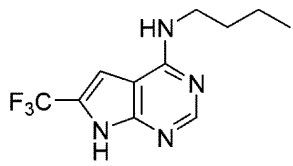
30



及び

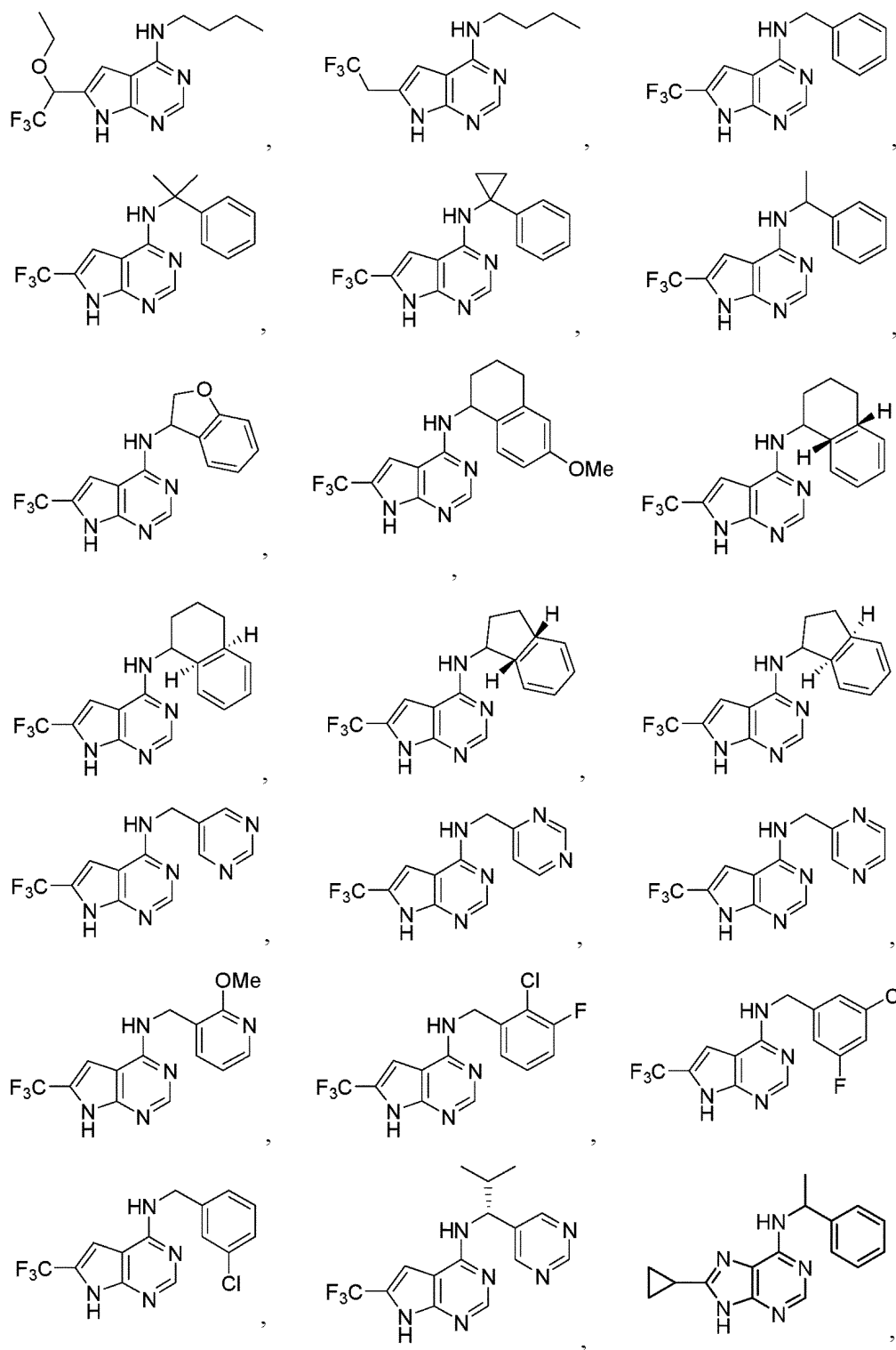
から選択される構造を有する、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩

【請求項 3 2】



40

50



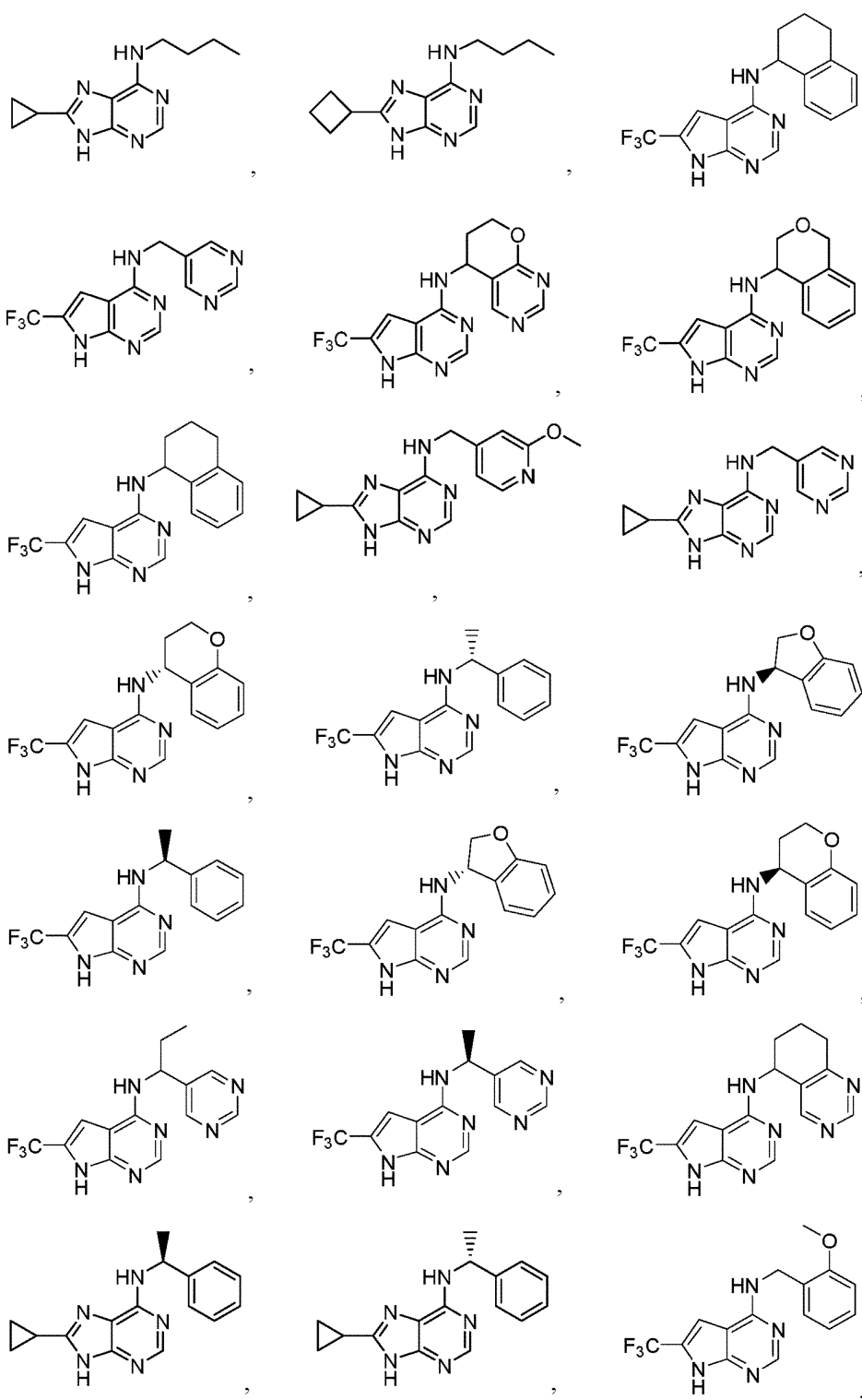
10

20

30

40

50



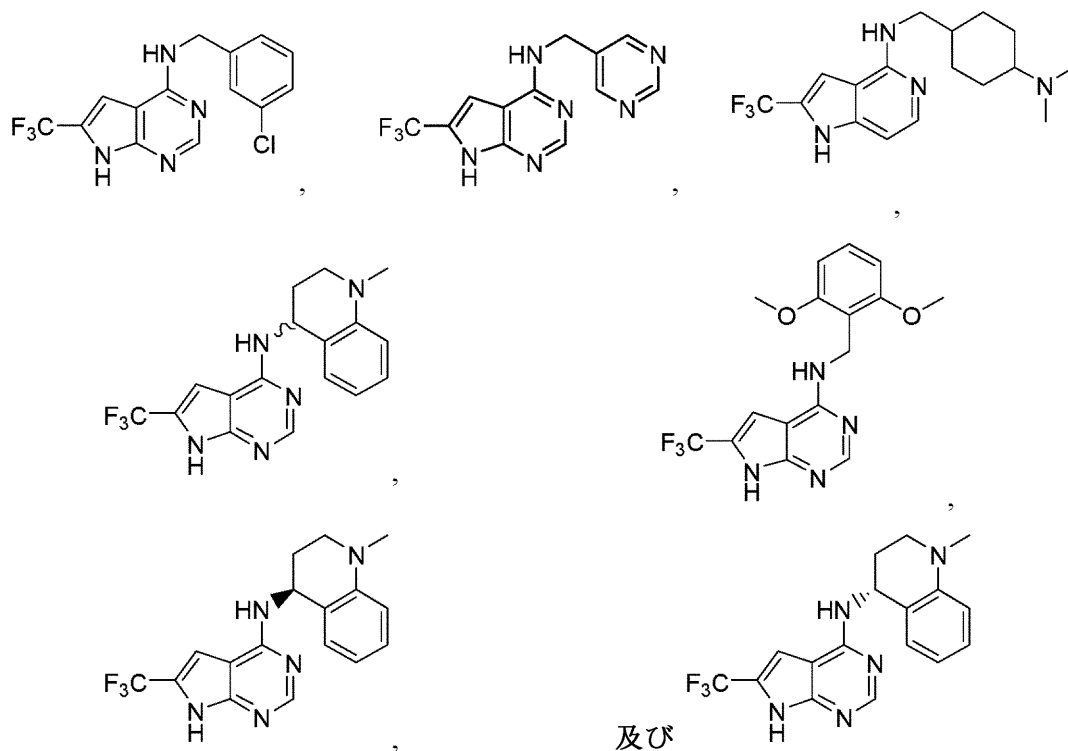
10

20

30

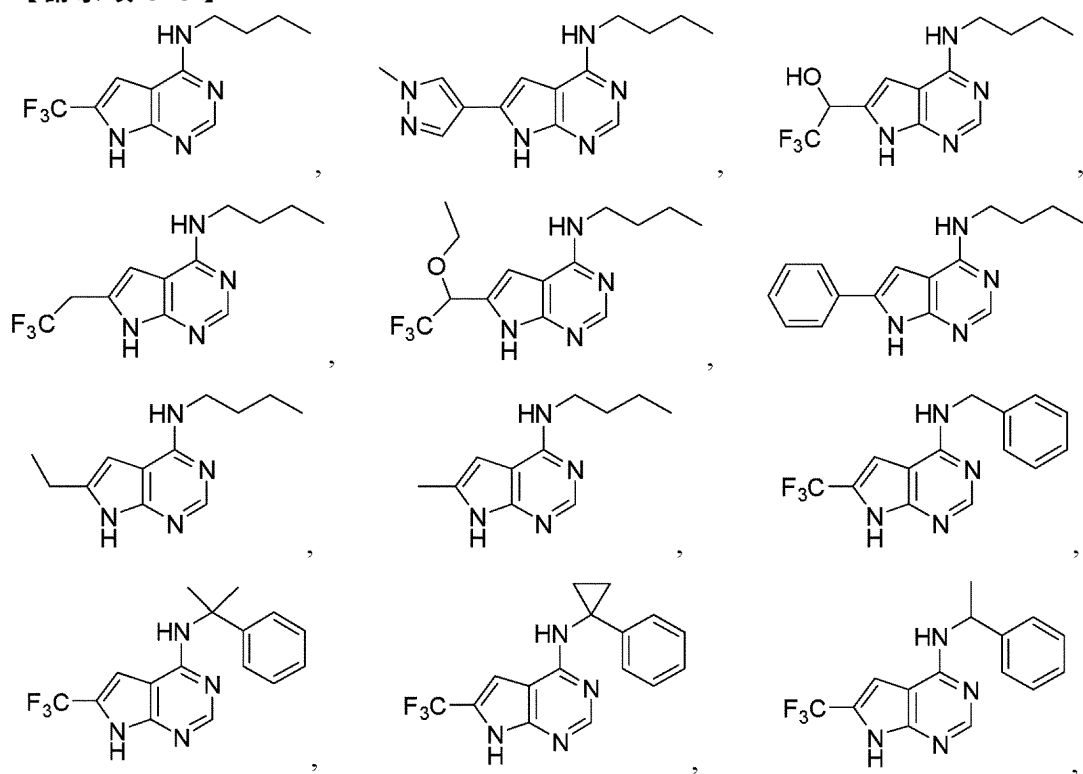
40

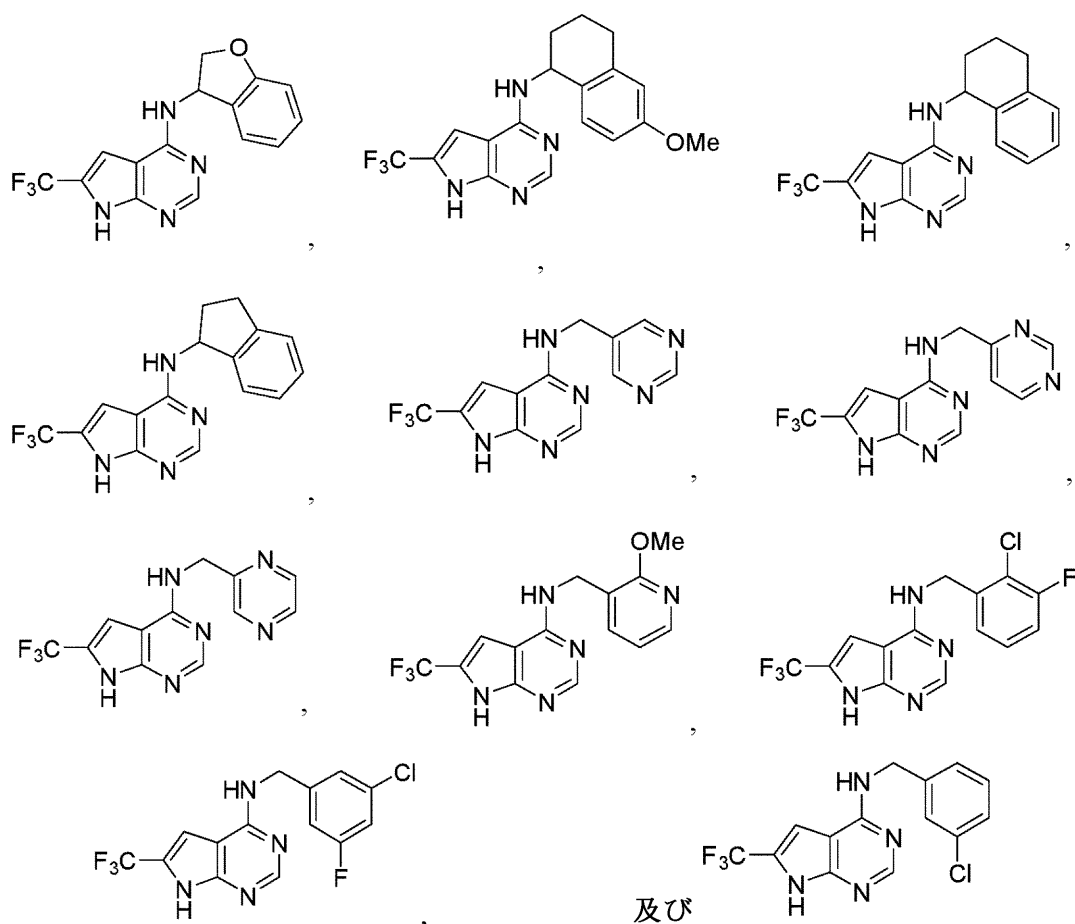
50



から選択される構造を有する、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

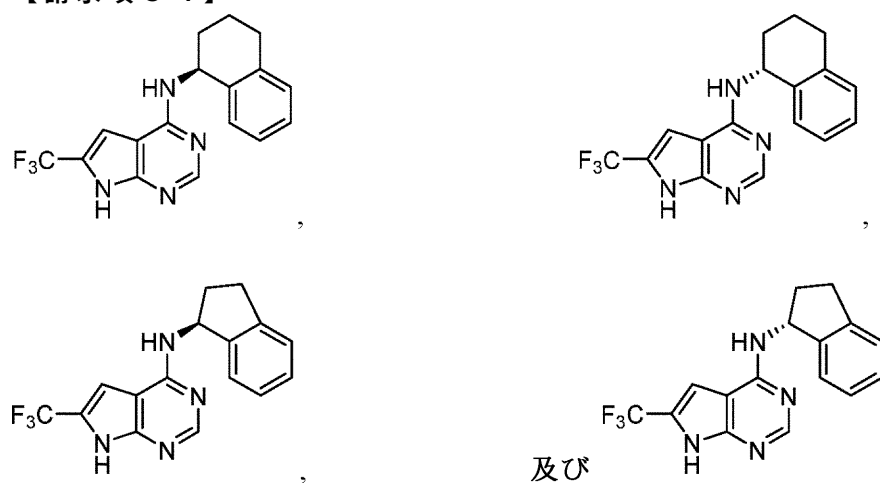
【請求項 33】





から選択される構造を有する、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

【請求項 3 4】



から選択される構造を有する、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

【請求項 3 5】

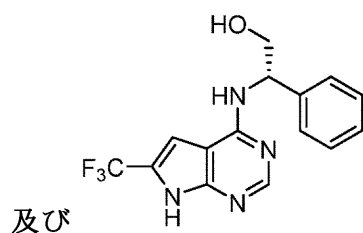
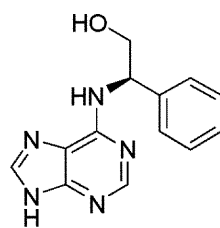
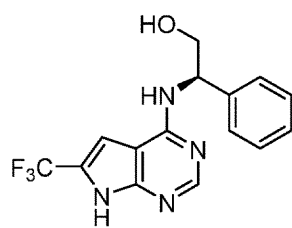
10

20

30

40

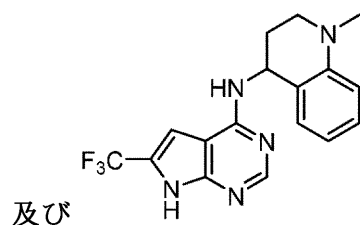
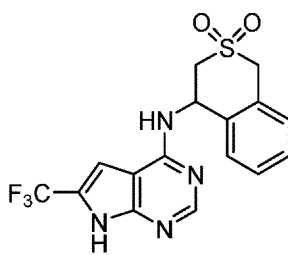
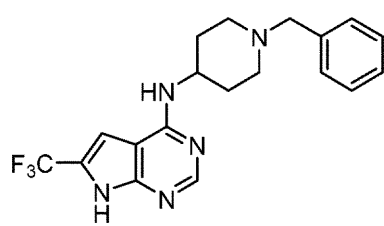
50



10

から選択される構造を有する、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

【請求項 3 6】

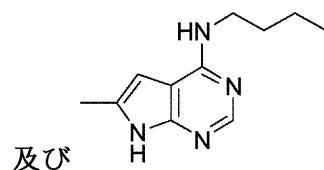
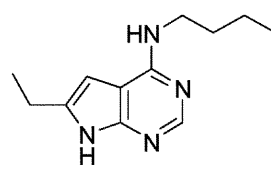
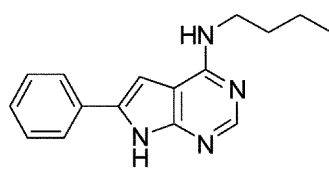
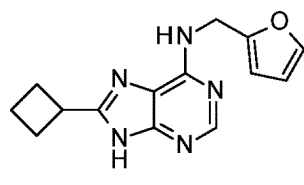


20

30

から選択される構造を有する、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

【請求項 3 7】

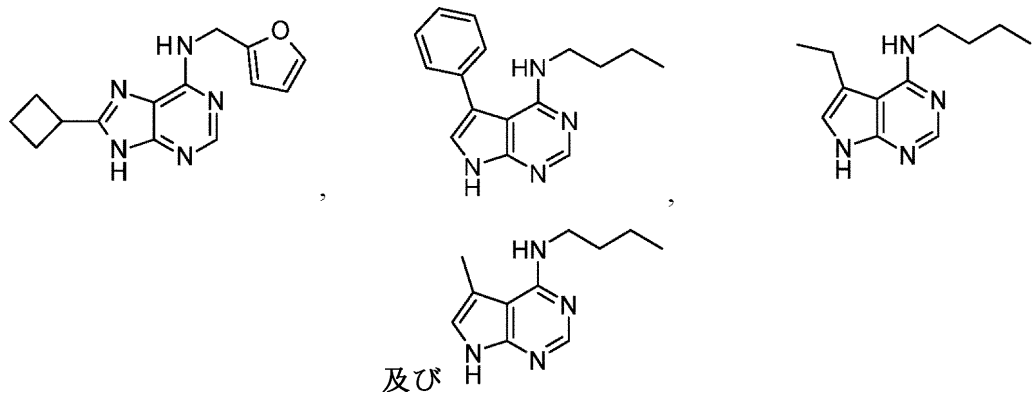


40

から選択される構造を有する、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

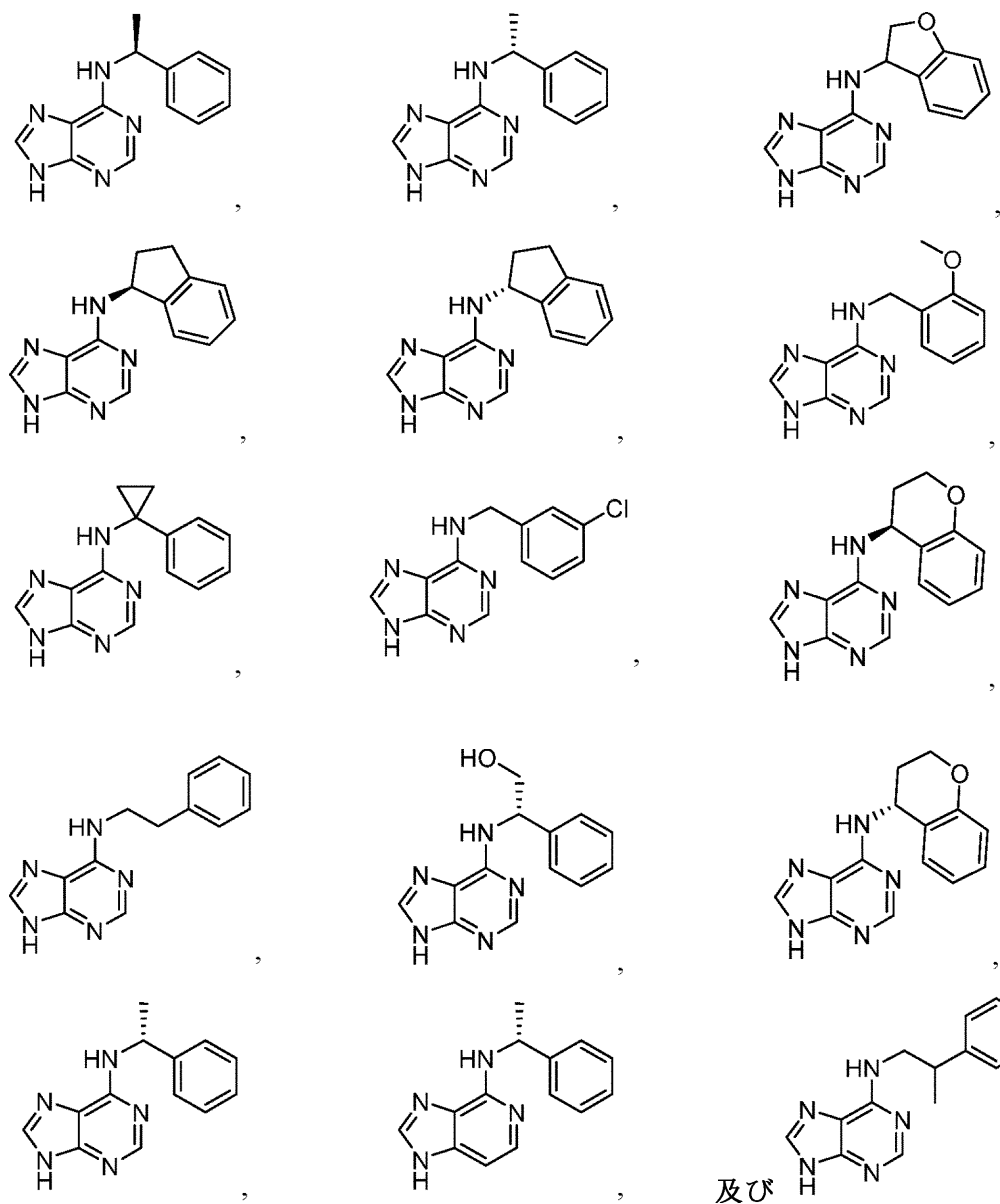
【請求項 3 8】

50



から選択される化合物、またはその薬学上許容される塩。

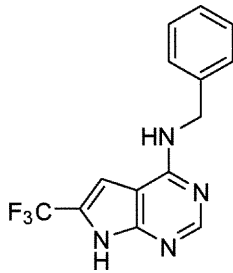
【請求項 39】



から選択される化合物、またはその薬学上許容される塩。

【請求項 40】

化合物：



またはその薬学上許容される塩。

【請求項 4 1】

治療上有効量の請求項 1 ～ 4 0 のいずれか 1 項に記載の化合物、及び薬学上許容されるキャリアを含む、医薬組成物。

【請求項 4 2】

P I N K 1 キナーゼ活性の調整をそれを必要とする対象において行う方法であって、それを必要とする前記対象に、有効量の請求項 1 ～ 4 0 のいずれか 1 項に記載の化合物を投与する工程を含む、前記方法。

【請求項 4 3】

前記調整は活性化である、請求項 4 2 に記載の方法。

【請求項 4 4】

少なくとも 1 つの細胞における P I N K 1 キナーゼ活性を調整する方法であって、有効量の請求項 1 ～ 4 0 のいずれか 1 項に記載の化合物と前記細胞を接触させる工程を含む、前記方法。

【請求項 4 5】

前記細胞は哺乳動物細胞である、請求項 4 4 に記載の方法。

【請求項 4 6】

前記細胞は、前記接触させる工程の前に哺乳動物から単離されたものである、請求項 4 5 に記載の方法。

【請求項 4 7】

前記細胞は、機能不全 P I N K 1 キナーゼ活性を含む、請求項 4 4 に記載の方法。

【請求項 4 8】

前記接触させる工程はインビトロで行われる、請求項 4 4 に記載の方法。

【請求項 4 9】

障害の治療をそれを必要とする対象において行う方法であって、それを必要とする前記対象に、有効量の請求項 1 ～ 4 0 のいずれか 1 項に記載の化合物を投与する工程を含み、前記障害は、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。

【請求項 5 0】

前記対象は哺乳動物である、請求項 4 9 に記載の方法。

【請求項 5 1】

前記対象はヒトである、請求項 4 9 に記載の方法。

【請求項 5 2】

前記対象は、前記投与する工程の前に前記障害と診断されている、請求項 4 9 に記載の方法。

【請求項 5 3】

前記投与は、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、くも膜下腔内投与、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、請求項 4 9 に記載の方法。

【請求項 5 4】

前記投与する工程は、本明細書で開示される化合物を約 1 ～ 約 2 0 0 0 マイクログラム投

10

20

30

40

50

与することを含む、請求項 49 に記載の方法。

【請求項 55】

前記神経変性障害は、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 49 に記載の方法。

【請求項 56】

請求項 1～40 のいずれか 1 項に記載の化合物と、

(a) 神経変性障害、ミトコンドリア障害、線維症、及び心筋症の治療で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、もしくは心筋症に関連して前記化合物を投与するための説明書、ならびに／または、任意選択で、

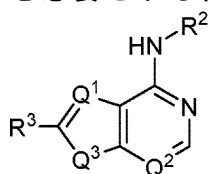
10

(c) 前記障害を治療するための説明書

のうちの 1 つまたは複数とを含む、キット。

【請求項 57】

P I N K 1 キナーゼ活性の調整をそれを必要とする対象において行う方法であって、それを必要とする前記対象に、有効量の、式：

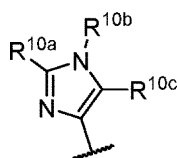


20

〔式中、Q¹ は、N もしくは CH であり、且つ R³ は、3～6 員シクロアルキル、C 1～C 6 ハロアルキル、C 1～C 6 ハロアルコキシ、もしくは C 1～C 6 ハロヒドロキシアルキルであるか、

または、Q¹ は C R 1 であり、且つ R³ は水素であり、

R 1 は、C 1～C 6 ハロアルキル、C 1～C 6 ハロアルコキシ、C 1～C 6 ハロヒドロキシアルキル、または式：



30

(式中、R 10 a、R 10 b、及び R 10 c はそれぞれ、存在する場合、水素及び C 1～C 4 アルキルから独立して選択される)

によって表される構造であり、

Q 2 は、CH または N であり、

Q 3 は、CH₂ または NH であり、

R 2 は、C 1～C 6 アルキル、-C R 11 a R 11 b C y 1、または C y 1 である

(式中、R 11 a 及び R 11 b はそれぞれ、存在する場合、水素、C 1～C 5 アルキル、及び C 1～C 4 ヒドロキシアルキルから独立して選択されるか、

40

または、R 11 a 及び R 11 b のそれぞれは、存在する場合、一緒に、3 員シクロアルキルを構成し、

C y 1 は、存在する場合、3～10 員炭素環、3～10 員複素環、6～10 員アリアル、及び 6～10 員ヘテロアリアルから選択され、且つハロゲン、-C N、-N H ₂、-O H、-N O ₂、-C (O) (C 1～C 4 アルキル)、C 1～C 4 アルキル、C 2～C 4 アルケニル、C 1～C 4 ハロアルキル、C 1～C 4 シアノアルキル、C 1～C 4 ヒドロキシアルキル、C 1～C 4 ハロアルコキシ、C 1～C 4 アルコキシ、C 1～C 4 アルキルアミノ、及び (C 1～C 4) (C 1～C 4) ジアルキルアミノから独立して選択される 0、1、2、3、または 4 個の基で置換されている) 〕

によって表される構造を有する化合物、またはその薬学上許容される塩を投与する工程を

50

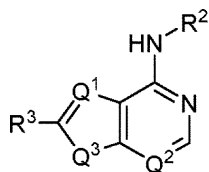
含む、前記方法。

【請求項 5 8】

前記調整は活性化である、請求項 5 7 に記載の方法。

【請求項 5 9】

少なくとも 1 つの細胞における P I N K 1 キナーゼ活性を調整する方法であって、有効量の、式：

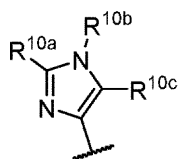


10

〔式中、Q¹は、NもしくはCHであり、且つR³は、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、もしくはC¹～C⁶ハロヒドロキシアルキルであるか、

または、Q¹はCR¹であり、且つR³は水素であり、

R¹は、C¹～C⁶ハロアルキル、C¹～C⁶ハロアルコキシ、C¹～C⁶ハロヒドロキシアルキル、または式：



20

（式中、R^{10a}、R^{10b}、及びR^{10c}はそれぞれ、存在する場合、水素及びC¹～C⁴アルキルから独立して選択される）

によって表される構造であり、

Q²は、CHまたはNであり、

Q³は、CH₂またはNHであり、

R²は、C¹～C⁶アルキル、-CR^{11a}R^{11b}Cy¹、またはCy¹である

（式中、R^{11a}及びR^{11b}はそれぞれ、存在する場合、水素、C¹～C⁵アルキル、及びC¹～C⁴ヒドロキシアルキルから独立して選択されるか、

または、R^{11a}及びR^{11b}のそれぞれは、存在する場合、一緒に、3員シクロアルキルを構成し、

Cy¹は、存在する場合、3～10員炭素環、3～10員複素環、6～10員アリール、及び6～10員ヘテロアリールから選択され、且つハロゲン、-CN、-NH₂、-OH、-NO₂、-C(O)(C¹～C⁴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、3、または4個の基で置換されている）

40

によって表される構造を有する化合物、またはその薬学上許容される塩と前記細胞を接触させる工程を含む、前記方法。

【請求項 6 0】

前記細胞は哺乳動物細胞である、請求項 5 9 に記載の方法。

【請求項 6 1】

前記細胞は、前記接触させる工程の前に哺乳動物から単離されたものである、請求項 6 0 に記載の方法。

【請求項 6 2】

前記細胞は、機能不全P I N K 1 キナーゼ活性を含む、請求項 5 9 に記載の方法。

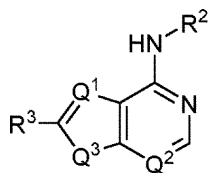
【請求項 6 3】

50

前記接触させる工程はインビトロで行われる、請求項 59 に記載の方法。

【請求項 64】

障害の治療をそれを必要とする対象において行う方法であって、それを必要とする前記対象に、有効量の、式：

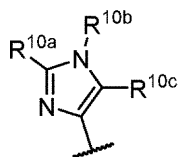


10

〔式中、Q¹は、NもしくはCHであり、且つR³は、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、もしくはC¹～C⁶ハロヒドロキシアルキルであるか、

または、Q¹はCR¹であり、且つR³は水素であり、

R¹は、C¹～C⁶ハロアルキル、C¹～C⁶ハロアルコキシ、C¹～C⁶ハロヒドロキシアルキル、または式：



20

〔式中、R¹⁰ᵃ、R¹⁰ᵇ、及びR¹⁰ᶜはそれぞれ、存在する場合、水素及びC¹～C⁴アルキルから独立して選択される〕

によって表される構造であり、

Q²は、CHまたはNであり、

Q³は、CH₂またはNHであり、

R²は、C¹～C⁶アルキル、-CR¹¹ᵃR¹¹ᵇCy¹、またはCy¹である

〔式中、R¹¹ᵃ及びR¹¹ᵇはそれぞれ、存在する場合、水素、C¹～C⁵アルキル、及びC¹～C⁴ヒドロキシアルキルから独立して選択されるか、

または、R¹¹ᵃ及びR¹¹ᵇのそれぞれは、存在する場合、一緒に、3員シクロアルキルを構成し、

30

Cy¹は、存在する場合、3～10員炭素環、3～10員複素環、6～10員アリール、及び6～10員ヘテロアリールから選択され、且つハロゲン、-CN、-NH₂、-OH、-NO₂、-C(O)(C¹～C⁴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、3、または4個の基で置換されている〕

によって表される構造を有する化合物、またはその薬学上許容される塩を投与する工程を含み、前記障害は、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、

40

前記方法。

【請求項 65】

前記対象は哺乳動物である、請求項 64 に記載の方法。

【請求項 66】

前記対象はヒトである、請求項 64 に記載の方法。

【請求項 67】

前記対象は、前記投与する工程の前に前記障害と診断されている、請求項 64 に記載の方法。

【請求項 68】

前記投与は、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

50

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、くも膜下腔内投与、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、請求項 6 4 に記載の方法。

【請求項 6 9】

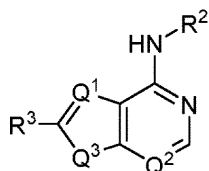
前記投与する工程は、本明細書で開示される化合物を約 1 ～ 約 2 0 0 0 マイクログラム投与することを含む、請求項 6 4 に記載の方法。

【請求項 7 0】

前記神経変性障害は、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 6 4 に記載の方法。

【請求項 7 1】

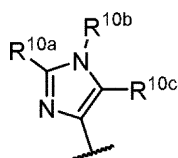
式：



〔式中、Q 1 は、N もしくは CH であり、且つ R 3 は、3 ～ 6 員シクロアルキル、C 1 ～ C 6 ハロアルキル、C 1 ～ C 6 ハロアルコキシ、もしくは C 1 ～ C 6 ハロヒドロキシアルキルであるか、

または、Q 1 は CR 1 であり、且つ R 3 は水素であり、

R 1 は、C 1 ～ C 6 ハロアルキル、C 1 ～ C 6 ハロアルコキシ、C 1 ～ C 6 ハロヒドロキシアルキル、または式：



（式中、R 1 0 a、R 1 0 b、及び R 1 0 c はそれぞれ、存在する場合、水素及び C 1 ～ C 4 アルキルから独立して選択される）

によって表される構造であり、

Q 2 は、CH または N であり、

Q 3 は、CH 2 または NH であり、

R 2 は、C 1 ～ C 6 アルキル、-CR 1 1 a R 1 1 b Cy 1、または Cy 1 である

（式中、R 1 1 a 及び R 1 1 b はそれぞれ、存在する場合、水素、C 1 ～ C 5 アルキル、及び C 1 ～ C 4 ヒドロキシアルキルから独立して選択されるか、

または、R 1 1 a 及び R 1 1 b のそれぞれは、存在する場合、一緒に、3 員シクロアルキルを構成し、

Cy 1 は、存在する場合、3 ～ 1 0 員炭素環、3 ～ 1 0 員複素環、6 ～ 1 0 員アリール、及び 6 ～ 1 0 員ヘテロアリールから選択され、且つハロゲン、-CN、-NH 2、-OH、-NO 2、-C(O)(C 1 ～ C 4 アルキル)、C 1 ～ C 4 アルキル、C 2 ～ C 4 アルケニル、C 1 ～ C 4 ハロアルキル、C 1 ～ C 4 シアノアルキル、C 1 ～ C 4 ヒドロキシアルキル、C 1 ～ C 4 ハロアルコキシ、C 1 ～ C 4 アルコキシ、C 1 ～ C 4 アルキルアミノ、及び (C 1 ～ C 4)(C 1 ～ C 4) ジアルキルアミノから独立して選択される 0、1、2、3、または 4 個の基で置換されている）

によって表される構造を有する化合物、またはその薬学上許容される塩と、

(a) 神経変性障害、ミトコンドリア障害、線維症、及び心筋症の治療で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、もしくは心筋症に関連して前記化合物を投与するための説明書、ならびに／または

10

20

30

40

50

(c) 前記障害を治療するための説明書のうちの1つまたは複数とを含む、キット。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2019年4月3日に提出された米国出願第62/828,995号、2019年7月29日に提出された米国出願第62/879,794号、及び2019年11月11日に提出された米国出願第62/933,632号に基づく利益を主張し、これらの内容全体を本明細書に参照として援用するものである。

10

【0002】

配列表の参照

名称「37930__0004P1__ST25.txt」、作成日2020年3月31日、サイズ15,539バイトのテキストファイルとして2020年4月3日に提出された配列表は、37 C. F. R. § 1.52(e)(5)に準じて本明細書に参照として援用される。

【背景技術】

【0003】

ミトコンドリア機能の維持は、心筋細胞、肝細胞、腎細胞及びニューロンなどの多数の細胞型の健康及び生存に不可欠である。ミトコンドリアの質のコントロール異常は、神経変性疾患、腎疾患、及び心筋症の発症において重要な要因であることが示されている (Schapira, A. H. Mitochondrial disease. Lancet 379, 1825-1834, (2012) (非特許文献1) 及び Chen, Y. and Dorn, G. PINK1-Phosphorylated Mitofusins Is a Parkin Receptor for Culling Damaged Mitochondria. Science 340, 471-475, (2013) (非特許文献2))。ミトコンドリアキナーゼであるPTEN誘導性キナーゼ1 (PINK1) は、個々のミトコンドリアのレベルで損傷に応答することにより、ミトコンドリアの質のコントロール過程において重要な役割を果たす。PINK1経路は、ミトコンドリア新生の誘導と、重要なことに、ミトコンドリアが誘導するアポトーシスの低減にも関連付けられている。例えば、Narendra, D. P. et al. PINK1 is selectively stabilized on impaired mitochondria to activate Parkin. PLoS Biol 8, e1000298 (2010) (非特許文献3)、Wang, X., (2011). et al. PINK1 and Parkin target Miro for phosphorylation and degradation to arrest mitochondrial motility. Cell 147, 893-906, (2011) (非特許文献4)、及び Shin, J. H. et al. PARIS (ZNF746) repression of PGC-1alpha contributes to neurodegeneration in Parkinson's disease. Cell 144, 689-702, (2011) (非特許文献5) を参照のこと。

20

30

40

【0004】

パーキンソン病 (PD) は最も多くみられる神経変性障害のうちの1つであるが、PDを治療する疾患修飾療法で現在承認されているものはない。環境因子と遺伝因子の両方が、ドーパミン作動性ニューロンの進行性アポトーシス、ドーパミンレベル低下、そして最終的にはPDの原因となる。PINK1キナーゼ活性は、その神経保護活性を媒介するようである。ミトコンドリアの運動、分布、及びクリアランスの制御は、ニューロンの酸化ストレス応答の重要な一部である。これらの制御経路の破壊は、慢性神経変性疾患に寄与す

50

ることが示されている。上記の Schapira 及び Chen を参照のこと。

【0005】

心筋症とは心筋組織の疾患を意味し、米国で既に心不全と診断されている5～6百万人の患者の5～10%を心筋症が占めると推定されている。世界保健機関は、病因学及び病態生理学に基づき、拡張型心筋症、肥大型心筋症、拘束型心筋症、不整脈原性右室心筋症、及び分類不能型心筋症を含む、心筋症型の分類法を作成した。例えば、Richards on P, et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of card iomyopathies. Circulation 1996;93:841 (非特許文献6)を参照のこと。PINK1キナーゼ活性は、その心臓保護活性を媒介するようである。ミトコンドリアの運動、分布、及びクリアランスの制御は、心臓細胞の酸化ストレス応答の一部である。これらの制御経路の破壊は、心筋症に寄与することが示されている。上記の Schapira 及び Chen を参照のこと。

10

【0006】

神経の病状はミトコンドリアの機能不全から高頻度で生じ、リー症候群 (LS) は多くみられる臨床表現型である。LS、または亜急性壊死性エンセファロパシーは、生産児40,000人に1人が罹患する進行性神経変性障害である。LSは最も多くみられる乳児性ミトコンドリア障害とされ、ほとんどの患者が生後1ヶ月前に症状を呈する。例えば、W ang, X., (2011) et al. PINK1 and Parkin targ et Miro for phosphorylation and degradat ion to arrest mitochondrial motility Cel l 147, 893-906, (2011) (非特許文献4) 及び Richardson P, et al. Report of the 1995 World Health O rganization/International Society and Fe deration of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. Circulation 1996;93:841 (非特許文献6)を参照のこと。いくつかの成人発症型LSの症例も近年報告されている。例えば、L ongo, D, et al. Harrison's Internal Medicine . 18th ed. (online), Ch. 238 (2011) (非特許文献7)、P etit, A. et al. Wild-type PINK1 prevents basal and induced neuronal apoptosis, a protective effect abrogated by Parkinson disease-related mutations. J Biol Chem 280, 34025-34032 (2005) (非特許文献8)、Koh, H. & Chung, J. PINK1 as a molecular checkpoint in the maintenance of mitochondrial function and integrity, Mol Cells 34, 7-13, (2012) (非特許文献9)、Martins-Branco, D. et al. Ubiquitin proteasome system in Parkinson's disease: a keeper or a witness? Exp Neurol 238, 89-99, (2012) (非特許文献100)、及び Geisler, S. et al. The PINK1/Parkin-mediated mitophagy is compromised by PD-associated mutations. Autophagy 6, 871-878, (2010) (非特許文献11)を参照のこと。MRIなどのインビロイメーシング技術により、LS患者の基底核、視床、黒質、脳幹、小脳白質及び皮質、大脳白質、または脊髄において、両側性の高信号病変が明らかになっている。例えば、上述のLongo、ならびにShin, J. H. et al. PARIS (Z

20

30

40

50

NF746) repression of PGC-1 α contributes to neurodegeneration in Parkinson's disease. *Cell* 144, 689–702, (2011) (非特許文献5)、Henchcliffe, C. & Beal, M. F. Mitochondrial biology and oxidative stress in Parkinson disease pathogenesis. *Nat Clin Pract Neurol* 4, 600–609 (2008) (非特許文献12)、Pridgeon, J. W., Olzmann, J. A., Chin, L. S. & Li, L. PINK1 Protects against Oxidative Stress by Phosphorylating Mitochondrial Chaperone TRAP1. *PLoS Biol* 5, e172 (2007) (非特許文献13)、及び Haque, M. E. et al. Cytoplasmic Pink1 activity protects neurons from dopaminergic neurotoxin MPTP. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105, 1716–1721 (2008) (非特許文献14)を参照のこと。病変は通常、グリオシス、脱髄、毛細血管増殖、及び／または壊死と関連する。Geisler, S. et al. The PINK1/Parkin-mediated mitophagy is compromised by PD-associated mutations. *Autophagy* 6, 871–878, (2010) (非特許文献11)及び Gauthier, C. A., Kitada, T. & Shen, J. Loss of PINK1 causes mitochondrial functional defects and increased sensitivity to oxidative stress. *Proc Natl Acad Sci USA* 105, 11364–11369 (2008) (非特許文献15)を参照のこと。LS患者の行動症状として、(多種多様な臨床像を伴う) 発達遅滞、緊張低下、運動失調、痙縮、異緊張症、虚弱、視神経萎縮、目または眼瞼の運動障害、聴覚障害、呼吸異常、構音障害、嚥下困難、発育不良、及び胃腸管の問題を挙げることができる。例えば、上述のWang及びRichardson、ならびに Samaranch, L. et al. PINK1-linked Parkinsonism is associated with Lewy body pathology. *Brain* 133, 1128–1142, (2010) (非特許文献16)及び Merrick, K. A. et al. Switching Cdk2 on or off with small molecules to reveal requirements in human cell proliferation. *Mol Cell* 42, 624–636, (2011) (非特許文献17)を参照のこと。ほとんどのLS症例において死因は不明であり、疾患進行及び死因を研究するための遺伝的モデルが存在しないため、適正な治療の開発が妨げられてきた。LS (及びミトコンドリア機能不全に起因するほとんどの疾患) の予後はきわめて不良である。治癒することはなく、治療は無効であることが多い。

【0007】

PINK1経路に関連する障害は広く蔓延しているにもかかわらず、この経路を選択的に標的とすることによって、この経路に関連する障害を治療することのできる化合物は、未だ実現に至っていない。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0008】

【非特許文献1】Schapira, A. H. Mitochondrial disease. *Lancet* 379, 1825–1834, (2012)

【非特許文献2】Chen, Y. and Dorn, G. PINK1-Phosphorylated Mitofusins-2 Is a Parkin Receptor for Culling Damaged Mitochondria. *Science*

e 340, 471–475, (2013)

【非特許文献3】Narendra, D. P. et al. PINK1 is selectively stabilized on impaired mitochondria to activate Parkin. *PLoS Biol* 8, e1000298 (2010)

【非特許文献4】Wang, X., (2011). et al. PINK1 and Parkin target Miro for phosphorylation and degradation to arrest mitochondrial motility. *Cell* 147, 893–906, (2011)

【非特許文献5】Shin, J. H. et al. PARIS (ZNF746) repression of PGC-1alpha contributes to neurodegeneration in Parkinson's disease. *Cell* 144, 689–702, (2011)

【非特許文献6】Richardson P, et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. *Circulation* 1996;93:841

【非特許文献7】Longo, D, et al. Harrison's Internal Medicine. 18th ed. (online), Ch. 238 (2011)

【非特許文献8】Petit, A. et al. Wild-type PINK1 prevents basal and induced neuronal apoptosis, a protective effect abrogated by Parkinson disease-related mutations. *J Biol Chem* 280, 34025–34032 (2005)

【非特許文献9】Koh, H. & Chung, J. PINK1 as a molecular checkpoint in the maintenance of mitochondrial function and integrity, *Mol Cells* 34, 7–13, (2012)

【非特許文献10】Martins-Branco, D. et al. Ubiquitin proteasome system in Parkinson's disease: a keeper or a witness? *Exp Neurol* 238, 89–99, (2012)

【非特許文献11】Geisler, S. et al. The PINK1/Parkin-mediated mitophagy is compromised by PD-associated mutations. *Autophagy* 6, 871–878, (2010)

【非特許文献12】Henchcliffe, C. & Beal, M. F. Mitochondrial biology and oxidative stress in Parkinson disease pathogenesis. *Nat Clin Pract Neurol* 4, 600–609 (2008)

【非特許文献13】Pridgeon, J. W., Olzmann, J. A., Chin, L. S. & Li, L. PINK1 Protects against Oxidative Stress by Phosphorylating Mitochondrial Chaperone TRAP1. *PLoS Biol* 5, e172 (2007)

【非特許文献14】Haque, M. E. et al. Cytoplasmic Pink1 activity protects neurons from dopaminergic neurotoxin MPTP. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105, 1716–1721 (2008)

10

20

30

40

50

【非特許文献15】Gautier, C. A., Kitada, T. & Shen, J. Loss of PINK1 causes mitochondrial functional defects and increased sensitivity to oxidative stress. Proc Natl Acad Sci USA 105, 11364–11369 (2008)

【非特許文献16】Samaranch, L. et al. PINK1-linked Parkinsonism is associated with Lewy body pathology. Brain 133, 1128–1142, (2010)

【非特許文献17】Merrick, K. A. et al. Switching Cdk 2 on or off with small molecules to reveal requirements in human cell proliferation. Mol Cell 42, 624–636, (2011)

10

【発明の概要】

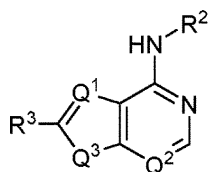
【0009】

本明細書に盛り込まれ概説されている本発明の目的（複数可）に従い、本発明は、いくつかの実施形態において、例えば神経変性疾患、ミトコンドリア病、線維症、及び／または心筋症など、PINK1キナーゼ活性に関連する障害の治療に有用である、置換N含有ヘテロアリアル化合物に関する。

【0010】

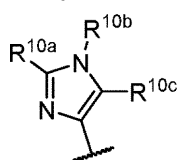
したがって、本明細書で提供されるのは、式：

20



【式中、Q1は、NもしくはCHであり、且つR3は、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、もしくはC1～C6ハロヒドロキシアルキルであるか、または、Q1はCR1であり、且つR3は水素であり、R1は、C1～C6ハロアルキル、C1～C6ハロアルコキシ、C1～C6ハロヒドロキシアルキル、または式：

30



（式中、R10a、R10b、及びR10cはそれぞれ、存在する場合、水素及びC1～C4アルキルから独立して選択される）

によって表される構造であり、Q2は、CHまたはNであり、Q3は、CH2またはNHであり、R2は、C1～C6アルキル、-CR11aR11bCy1、またはCy1

40

（式中、R11a及びR11bはそれぞれ、存在する場合、水素、C1～C5アルキル、及びC1～C4ヒドロキシアルキルから独立して選択されるか、または、R11a及びR11bのそれぞれは、存在する場合、一緒に、3員シクロアルキルを構成し、Cy1は、存在する場合、3～10員炭素環、3～10員複素環、6～10員アリアル、及び6～10員ヘテロアリアルから選択され、且つハロゲン、-CN、-NH2、-OH、-NO2、-C(O)(C1～C4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、3、または4個の基で置換されている）

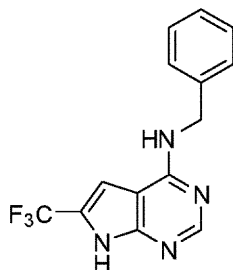
50

であるが、但し、 R^1 がC1～C6ハロアルキルであり且つ R^2 がCy1であるとき、Cy1は6員炭素環でも9員ヘテロアリールでもないことを条件とし、且つ R^2 が $-CR^{11a}R^{11b}Cy1$ またはCy1であり、 R^{11a} 及び R^{11b} の一方または両方が、存在する場合、水素であり、Cy1が6員アリールまたはフラニルであるとき、 Q^1 はCHであり、 R^3 はC1～C6ハロアルキルではないことを条件とする]

によって表される構造を有する化合物、またはその薬学上許容される塩である。

【0011】

同じく提供されるのは、構造：

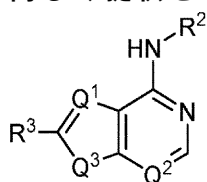


10

を有する化合物、またはその薬学上許容される塩である。

【0012】

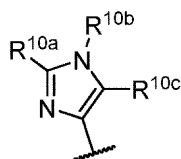
同じく提供されるのは、式：



20

[式中、 Q^1 は、NもしくはCHであり、且つ R^3 は、3～6員シクロアルキルもしくはC1～C6ハロアルキル、C1～C6ハロアルコキシ、C1～C6ハロヒドロキシ、 CF_3 、 CCl_3 、 CBr_3 であるか、または、 Q^1 はCR1であり、且つ R^3 は水素であり、 R^1 は、C1～C6ハロアルキル、C1～C6ハロアルコキシ、C1～C6ハロヒドロキシ、または式：

30



(式中、 R^{10a} 、 R^{10b} 、及び R^{10c} はそれぞれ、存在する場合、水素及びC1～C4アルキルから独立して選択される)

によって表される構造であり、 Q^2 は、CHまたはNであり、 Q^3 は、 CH_2 またはNHであり、 R^2 は、C1～C6アルキル、 $-CR^{11a}R^{11b}Cy1$ 、またはCy1

(式中、 R^{11a} 及び R^{11b} はそれぞれ、存在する場合、水素、C1～C5アルキル、及びC1～C5ヒドロキシアルキルから独立して選択されるか、または、 R^{11a} 及び R^{11b} のそれぞれは一緒に、3員シクロアルキルを構成し、Cy1は、存在する場合、3～10員炭素環、3～10員複素環、6～10員アリール、及び6～10員ヘテロアリールから選択され、且つハロゲン、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、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独立して選択される0、1、2、3、または4個の基で置換されている)

40

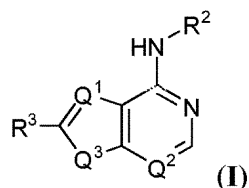
であるが、但し、 R^1 がC1～C6ハロアルキルであり且つ R^2 がCy1であるとき、Cy1は6員炭素環でも9員ヘテロアリールでもないことを条件とする]

50

によって表される構造を有する化合物、またはその薬学上許容される塩である。

【0013】

同じく提供されるのは、式 I :

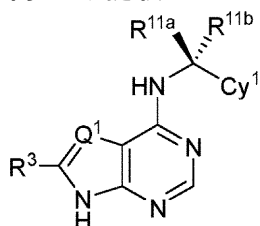


[式中、Q¹は、NもしくはCHであり、且つR³は、3～6員シクロアルキルもしくはC₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆ハロアルコキシ、C₁～C₆ハロヒドロキシル、CF₃、CCl₃、CBr₃であるか、または、Q¹はCR¹であり、且つR³は水素であり、Q²は、CHまたはNであり、Q³は、CH₂またはNHであり、R¹は、(C₁～C₆)アルキル、ハロ(C₁～C₄)アルキル、(C₁～C₄)アルコキシ、ハロ(C₁～C₄)アルコキシ、5員もしくは6員ヘテロアリール、またはフェニルであり、前記C₁～C₆アルキル及びハロ(C₁～C₄)アルキルはそれぞれ、任意選択で且つ独立して、OR^a基で置換されており、前記フェニル及び5員もしくは6員ヘテロアリールはそれぞれ、任意選択で且つ独立して、R^bから独立して選択される1～3個の基で置換されており、R^aは、存在する場合、H、(C₁～C₄)アルキル、または(C₁～C₄)アルコキシであり、R^bの各事例は、存在する場合、独立してハロ、ハロ(C₁～C₄)アルキル、(C₁～C₄)アルコキシ、またはハロ(C₁～C₄)アルコキシであり、R²は、(C₁～C₆)アルキル、9員酸素含有縮合複素環、または9～10員炭素環であり、前記(C₁～C₆)アルキルは、R^cから独立して選択される1個または2個の基で任意選択で置換されており、前記9員酸素含有縮合複素環及び9～10員炭素環はそれぞれ、任意選択で且つ独立して、R^dから独立して選択される1～3個の基で置換されており、R^cの各事例は、存在する場合、フェニル、3員もしくは4員シクロアルキル、または5員もしくは6員ヘテロアリールであり、前記フェニル及び5員もしくは6員ヘテロアリールはそれぞれ、任意選択で且つ独立して、R^eから独立して選択される1～3個の基で置換されており、R^d及びR^eの各事例は、存在する場合、独立してハロ、ハロ(C₁～C₄)アルキル、(C₁～C₄)アルコキシ、またはハロ(C₁～C₄)アルコキシであり、R³は、水素、ハロゲン、(C₁～C₄)アルキル、または3～6員シクロアルキルである]

によって表される構造を有する化合物、またはその薬学上許容される塩である。これらの化合物は、PINK1キナーゼ活性に関連する状態の治療において有用である。そのような状態として、例えば、神経変性疾患、ミトコンドリア病、線維症、及び心筋症が挙げられる。

【0014】

同じく提供されるのは、式：



によって表される構造を有する化合物である。

【0015】

同じく提供されるのは、

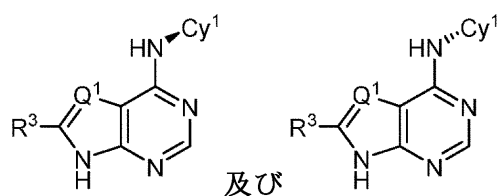
10

20

30

40

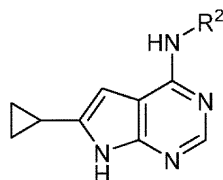
50



から選択される式によって表される構造を有する化合物である。

【0016】

同じく提供されるのは、式：

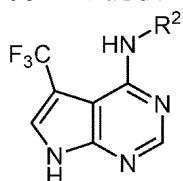


10

によって表される構造を有する化合物である。

【0017】

同じく提供されるのは、式：

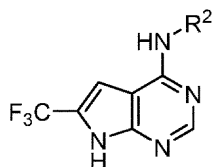


20

によって表される構造を有する化合物である。

【0018】

同じく提供されるのは、式：

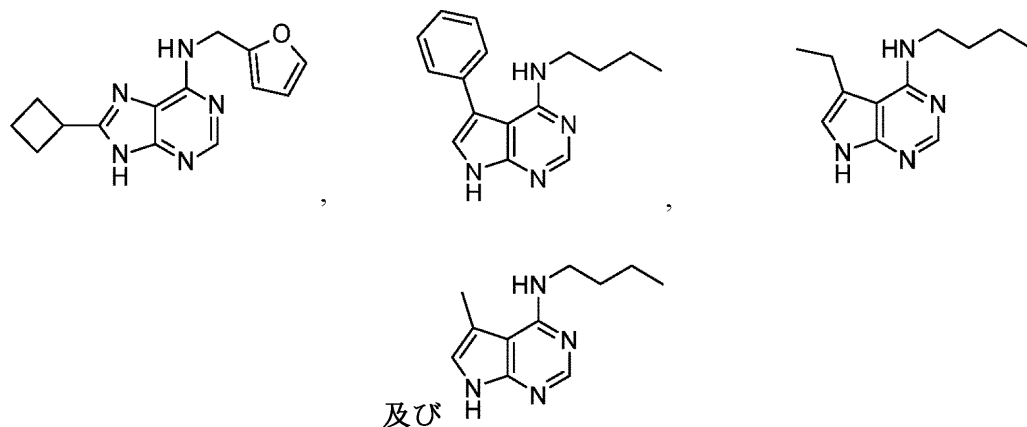


30

によって表される構造を有する化合物である。

【0019】

同じく提供されるのは、



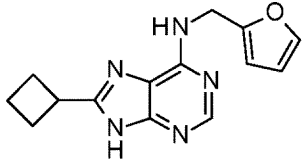
40

から選択される化合物、またはその薬学上許容される塩である。

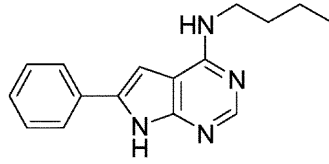
【0020】

50

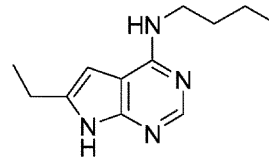
同じく提供されるのは、



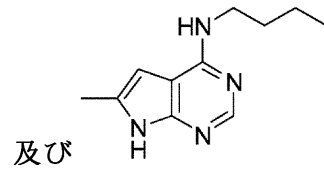
,



,



,



及び

10

から選択される化合物、またはその薬学上許容される塩である。

【 0 0 2 1 】

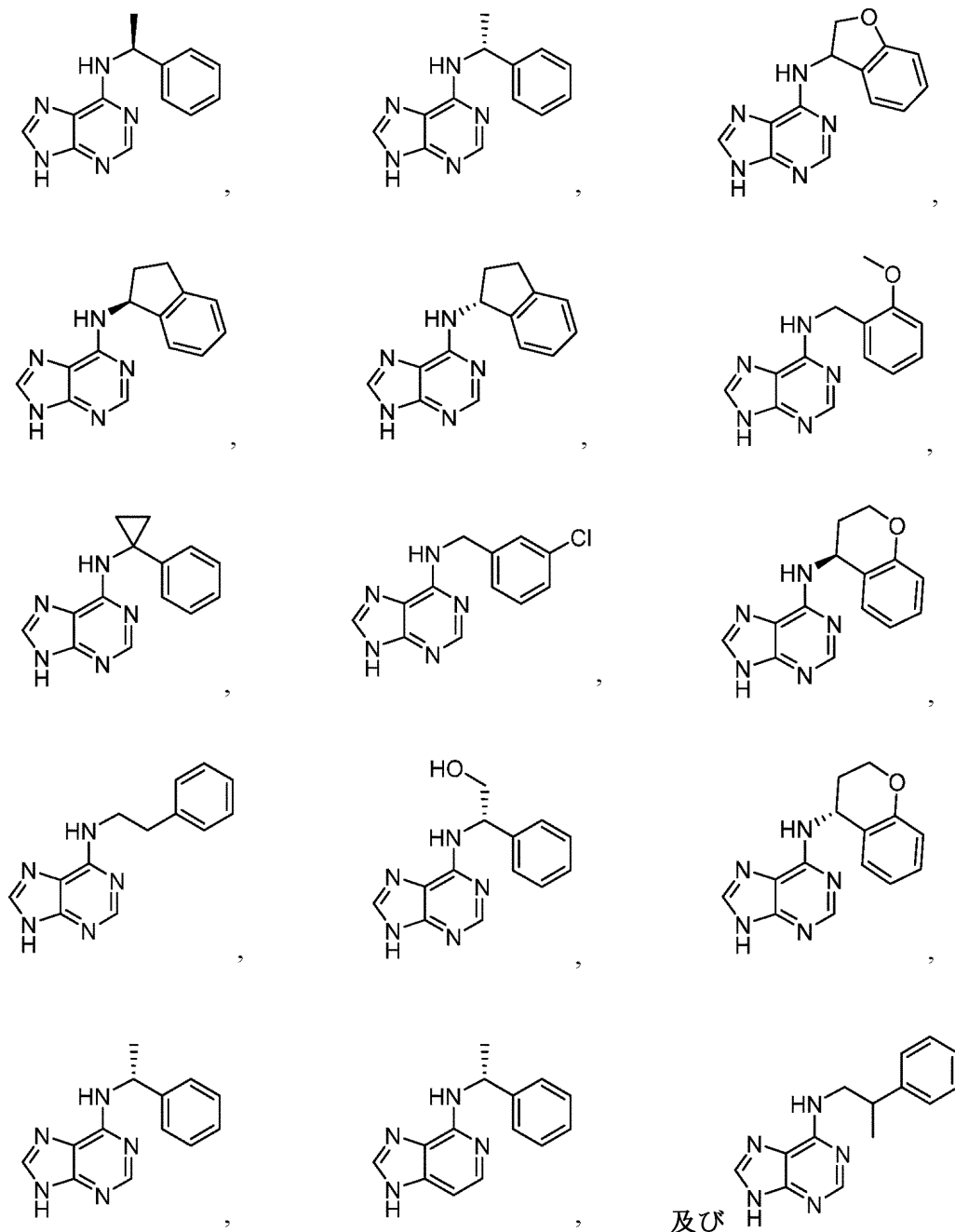
同じく提供されるのは、

20

30

40

50



10

20

30

及び

から選択される化合物、またはその薬学上許容される塩である。

【0022】

理論に束縛されることを望むものではないが、本明細書に記載の化合物の利点は、それらが改善された効力及び低減した毒性を有することである。例えば、開示される化合物は、80%超のミトファジーと5%未満の毒性を呈し得る。例えば、表2の化合物番号12及び表3の化合物番号23を参照のこと。

40

【0023】

同じく提供されるのは、開示される化合物を作製する方法である。

【0024】

同じく提供されるのは、治療上有効量の開示される化合物及び薬学上許容されるキャリアを含む医薬組成物である。

【0025】

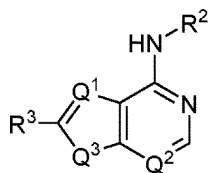
同じく提供されるのは、PINK1キナーゼ活性の調整をそれを必要とする対象において行う方法であって、それを必要とする対象に、有効量の少なくとも1つの開示される化

50

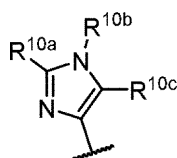
物を投与する工程を含む方法である。

【0026】

同じく提供されるのは、PINK1キナーゼ活性の調整をそれを必要とする対象において行う方法であって、それを必要とする対象に、有効量の、式：



〔式中、Q¹は、NもしくはCHであり、且つR³は、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、もしくはC¹～C⁶ハロヒドロキシアルキルであるか、または、Q¹はCR¹であり、且つR³は水素であり、R¹は、C¹～C⁶ハロアルキル、C¹～C⁶ハロアルコキシ、C¹～C⁶ハロヒドロキシアルキル、または式：



（式中、R¹⁰ᵃ、R¹⁰ᵇ、及びR¹⁰ᶜはそれぞれ、存在する場合、水素及びC¹～C⁴アルキルから独立して選択される）

によって表される構造であり、Q²は、CHまたはNであり、Q³は、CH₂またはNHであり、R²は、C¹～C⁶アルキル、-CR¹¹ᵃR¹¹ᵇCy¹、またはCy¹である

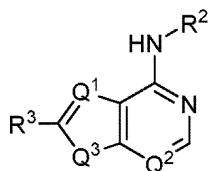
（式中、R¹¹ᵃ及びR¹¹ᵇはそれぞれ、存在する場合、水素、C¹～C⁵アルキル、及びC¹～C⁴ヒドロキシアルキルから独立して選択されるか、または、R¹¹ᵃ及びR¹¹ᵇのそれぞれは、存在する場合、一緒に、3員シクロアルキルを構成し、Cy¹は、存在する場合、3～10員炭素環、3～10員複素環、6～10員アリール、及び6～10員ヘテロアリールから選択され、且つハロゲン、-CN、-NH₂、-OH、-NO₂、C¹～C⁴アルキル、C²～C⁴アルケニル、C¹～C⁴ハロアルキル、C¹～C⁴シアノアルキル、C¹～C⁴ヒドロキシアルキル、C¹～C⁴ハロアルコキシ、C¹～C⁴アルコキシ、C¹～C⁴アルキルアミノ、及び（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、3、または4個の基で置換されている）によって表される構造を有する化合物、またはその薬学上許容される塩を投与する工程を含む、方法である。

【0027】

同じく開示されるのは、少なくとも1つの細胞におけるPINK1キナーゼ活性を調整する方法であって、有効量の少なくとも1つの開示される化合物と細胞を接触させる工程を含む方法である。

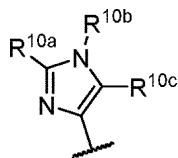
【0028】

同じく開示されるのは、少なくとも1つの細胞におけるPINK1キナーゼ活性を調整する方法であって、有効量の、式：



〔式中、Q¹は、NもしくはCHであり、且つR³は、3～6員シクロアルキル、C¹～

C 6 ハロアルキル、C 1 ~ C 6 ハロアルコキシ、もしくは C 1 ~ C 6 ハロヒドロキシアルキルであるか、または、Q 1 は C R 1 であり、且つ R 3 は水素であり、R 1 は、C 1 ~ C 6 ハロアルキル、C 1 ~ C 6 ハロアルコキシ、C 1 ~ C 6 ハロヒドロキシアルキル、または式：



(式中、R 1 0 a、R 1 0 b、及び R 1 0 c はそれぞれ、存在する場合、水素及び C 1 ~ C 4 アルキルから独立して選択される)

によって表される構造であり、Q 2 は、C H または N であり、Q 3 は、C H 2 または N H であり、R 2 は、C 1 ~ C 6 アルキル、- C R 1 1 a R 1 1 b C y 1、または C y 1 である

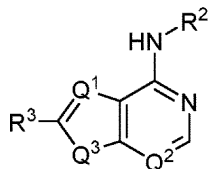
(式中、R 1 1 a 及び R 1 1 b はそれぞれ、存在する場合、水素、C 1 ~ C 5 アルキル、及び C 1 ~ C 4 ヒドロキシアルキルから独立して選択されるか、または、R 1 1 a 及び R 1 1 b のそれぞれは、存在する場合、一緒に、3 員シクロアルキルを構成し、C y 1 は、存在する場合、3 ~ 10 員炭素環、3 ~ 10 員複素環、6 ~ 10 員アリール、及び 6 ~ 10 員ヘテロアリールから選択され、且つハロゲン、- C N、- N H 2、- O H、- N O 2、C 1 ~ C 4 アルキル、C 2 ~ C 4 アルケニル、C 1 ~ C 4 ハロアルキル、C 1 ~ C 4 シアノアルキル、C 1 ~ C 4 ヒドロキシアルキル、C 1 ~ C 4 ハロアルコキシ、C 1 ~ C 4 アルコキシ、C 1 ~ C 4 アルキルアミノ、及び (C 1 ~ C 4) (C 1 ~ C 4) ジアルキルアミノから独立して選択される 0、1、2、3、または 4 個の基で置換されている)]
によって表される構造を有する化合物、またはその薬学上許容される塩と細胞を接触させる工程を含む、方法である。

【0029】

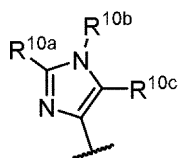
同じく提供されるのは、障害の治療をそれを必要とする対象において行う方法であって、それを必要とする対象に、有効量の少なくとも 1 つの開示される化合物を投与する工程を含み、当該障害は、神経変性障害、ミトコンドリア障害、線維症、または心筋症である方法である。

【0030】

同じく提供されるのは、障害の治療をそれを必要とする対象において行う方法であって、それを必要とする対象に、有効量の、式：



[式中、Q 1 は、N もしくは C H であり、且つ R 3 は、3 ~ 6 員シクロアルキル、C 1 ~ C 6 ハロアルキル、C 1 ~ C 6 ハロアルコキシ、もしくは C 1 ~ C 6 ハロヒドロキシアルキルであるか、または、Q 1 は C R 1 であり、且つ R 3 は水素であり、R 1 は、C 1 ~ C 6 ハロアルキル、C 1 ~ C 6 ハロアルコキシ、C 1 ~ C 6 ハロヒドロキシアルキル、または式：



(式中、R 1 0 a、R 1 0 b、及び R 1 0 c はそれぞれ、存在する場合、水素及び C 1 ~

C 4 アルキルから独立して選択される)

によって表される構造であり、Q 2 は、CH または N であり、Q 3 は、CH₂ または NH であり、R 2 は、C 1 ~ C 6 アルキル、-C R 1 1 a R 1 1 b C y 1、または C y 1 である

(式中、R 1 1 a 及び R 1 1 b はそれぞれ、存在する場合、水素、C 1 ~ C 5 アルキル、及び C 1 ~ C 4 ヒドロキシアルキルから独立して選択されるか、または、R 1 1 a 及び R 1 1 b のそれぞれは、存在する場合、一緒に、3 員シクロアルキルを構成し、C y 1 は、存在する場合、3 ~ 10 員炭素環、3 ~ 10 員複素環、6 ~ 10 員アリール、及び 6 ~ 10 員ヘテロアリールから選択され、且つハロゲン、-CN、-NH₂、-OH、-NO₂、C 1 ~ C 4 アルキル、C 2 ~ C 4 アルケニル、C 1 ~ C 4 ハロアルキル、C 1 ~ C 4 シ

10

アノアルキル、C 1 ~ C 4 ヒドロキシアルキル、C 1 ~ C 4 ハロアルコキシ、C 1 ~ C 4 アルコキシ、C 1 ~ C 4 アルキルアミノ、及び (C 1 ~ C 4) (C 1 ~ C 4) ジアルキルアミノから独立して選択される 0、1、2、3、または 4 個の基で置換されている)]

によって表される構造を有する少なくとも 1 つの化合物、またはその薬学上許容される塩

を投与する工程を含み、当該障害は、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、方法である。

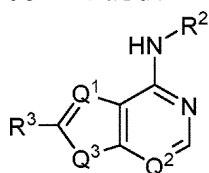
【0031】

同じく提供されるのは、開示される化合物と、(a) 神経変性障害、ミトコンドリア障害、線維症、及び心筋症の治療で知られている少なくとも 1 つの薬剤、(b) 神経変性障害、ミトコンドリア障害、線維症、もしくは心筋症に関連して化合物を投与するための説明書、ならびに／または (c) 障害を治療するための説明書、のうちの 1 つまたは複数とを含む、キットである。

20

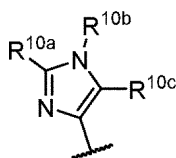
【0032】

同じく提供されるのは、式：



30

[式中、Q 1 は、N もしくは CH であり、且つ R 3 は、3 ~ 6 員シクロアルキル、C 1 ~ C 6 ハロアルキル、C 1 ~ C 6 ハロアルコキシ、もしくは C 1 ~ C 6 ハロヒドロキシアルキルであるか、または、Q 1 は C R 1 であり、且つ R 3 は水素であり、R 1 は、C 1 ~ C 6 ハロアルキル、C 1 ~ C 6 ハロアルコキシ、C 1 ~ C 6 ハロヒドロキシアルキル、または式：



40

(式中、R 1 0 a、R 1 0 b、及び R 1 0 c はそれぞれ、存在する場合、水素及び C 1 ~ C 4 アルキルから独立して選択される)

によって表される構造であり、Q 2 は、CH または N であり、Q 3 は、CH₂ または NH であり、R 2 は、C 1 ~ C 6 アルキル、-C R 1 1 a R 1 1 b C y 1、または C y 1 である

(式中、R 1 1 a 及び R 1 1 b はそれぞれ、存在する場合、水素、C 1 ~ C 5 アルキル、及び C 1 ~ C 4 ヒドロキシアルキルから独立して選択されるか、または、R 1 1 a 及び R 1 1 b のそれぞれは、存在する場合、一緒に、3 員シクロアルキルを構成し、C y 1 は、存在する場合、3 ~ 10 員炭素環、3 ~ 10 員複素環、6 ~ 10 員アリール、及び 6 ~ 10 員ヘテロアリールから選択され、且つハロゲン、-CN、-NH₂、-OH、-NO₂

50

、C 1～C 4アルキル、C 2～C 4アルケニル、C 1～C 4ハロアルキル、C 1～C 4シアノアルキル、C 1～C 4ヒドロキシアルキル、C 1～C 4ハロアルコキシ、C 1～C 4アルコキシ、C 1～C 4アルキルアミノ、及び(C 1～C 4)(C 1～C 4)ジアルキルアミノから独立して選択される0、1、2、3、または4個の基で置換されている〕によって表される構造を有する化合物、またはその薬学上許容される塩と、(a)神経変性障害、ミトコンドリア障害、線維症、及び心筋症の治療で知られている少なくとも1つの薬剤、(b)神経変性障害、ミトコンドリア障害、線維症、もしくは心筋症に関連して化合物を投与するための説明書、ならびに／または(c)障害を治療するための説明書、のうちの1つまたは複数とを含む、キットである。

【0033】

本開示のさらに他の目的及び利点は、以下の詳細な説明から当業者には容易に明らかとなるであろう。この説明では、好ましい実施形態のみが示され説明されるが、これは最適な態様の例示にすぎない。当然のことながら、本開示は、他の異なる実施形態の余地があり、その複数の詳細は、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、説明は、本質的に例示と見なされるべきであり、限定するものではない。

【図面の簡単な説明】

【0034】

添付の図面は、本明細書に援用されるとともに本明細書の一部を構成するものであり、いくつかの実施形態を図示し、説明と合わせて本発明の原理を説明する役割を果たす。

【0035】

【図1A】図1A～Eは、毒素の非存在下(FOなし)または1μMのFCCP／オリゴマイシンによって6～7時間処理した後の化合物番号EP-0035910、EP-0036296、EP-0036329、及びEP-0036336の効力及び毒性を示す代表的データを示す。DAPI染色により測定される細胞死の対照としてH₂O₂処理を行った。

【図1B】図1Aの説明を参照。

【図1C】図1Aの説明を参照。

【図1D】図1Aの説明を参照。

【図1E】図1Aの説明を参照。

【図2A】図2A～Eは、1μMのFCCP／オリゴマイシンの存在下または毒素なし(FOなし)でH₂O₂によって1時間処理した後の化合物番号EP-0035910、EP-0036002、EP-0036004、及びEP-0036022の効力及び毒性を示す代表的データを示す。DAPI染色により測定される細胞死の対照としてH₂O₂処理を行った。EP-0035006はバッチ3、EP-0035910はバッチ2のものである。

【図2B】図2Aの説明を参照。

【図2C】図2Aの説明を参照。

【図2D】図2Aの説明を参照。

【図2E】図2Aの説明を参照。

【図3A】図3A～Fは、毒素の非存在下(FOなし)または1μMのFCCP／オリゴマイシンによって6～7時間処理した後の化合物番号EP-0035910、EP-0036032、EP-0036050、及びEP-0036061の効力及び毒性を示す代表的データを示す。DAPI染色により測定される細胞死の対照としてH₂O₂処理を行った。EP-0035910はバッチ2のものである。

【図3B】図3Aの説明を参照。

【図3C】図3Aの説明を参照。

【図3D】図3Aの説明を参照。

【図3E】図3Aの説明を参照。

【図3F】図3Aの説明を参照。

【図4A】図4A～Dは、毒素の非存在下(FOなし)または1μMのFCCP／オリゴ

10

20

30

40

50

マイシンによって6～7時間処理した後の化合物番号EP-0035910、EP-0036032、EP-0036050、EP-0036061、EP-0036078、EP-0036079、及びEP-0036080の効力及び毒性を示す代表的データを示す。DAPI染色により測定される細胞死の対照としてH₂O₂処理を行った。EP-0035910はバッチ2のものである。

【図4B】図4Aの説明を参照。

【図4C】図4Aの説明を参照。

【図4D】図4Aの説明を参照。

【図5A】図5A～Gは、毒素の非存在下（FOなし）または1 μMのFCCP／オリゴマイシンによって5.5～6時間処理した後の化合物番号EP-0036195、EP-0036194、EP-0036193、及びEP-0035910の効力及び毒性を示す代表的データを示す。DAPI染色により測定される細胞死の対照としてH₂O₂処理を行った。EP-0035910はバッチ2のものである。

10

【図5B】図5Aの説明を参照。

【図5C】図5Aの説明を参照。

【図5D】図5Aの説明を参照。

【図5E】図5Aの説明を参照。

【図5F】図5Aの説明を参照。

【図5G】図5Aの説明を参照。

【図6A】図6A～Eは、毒素の非存在下（FOなし）または1 μMのFCCP／オリゴマイシンによって6時間処理した後の化合物番号EP-0035910、EP-0036202、EP-0036296、及びEP-0036297の効力及び毒性を示す代表的データを示す。DAPI染色により測定される細胞死の対照としてH₂O₂処理を行った。EP-0035910はバッチ2のものである。

20

【図6B】図6Aの説明を参照。

【図6C】図6Aの説明を参照。

【図6D】図6Aの説明を参照。

【図6E】図6Aの説明を参照。

【図7A】図7A～Gは、毒素の非存在下（FOなし）または1 μMのFCCP／オリゴマイシンによって6時間処理した後の化合物番号EP-0035910、EP-0036404、EP-0036405、及びEP-0036406の効力及び毒性を示す代表的データを示す。DAPI染色により測定される細胞死の対照としてH₂O₂処理を行った。いずれの化合物も、50 μMで結晶化を示すことも、異常な円形細胞をもたらすこともなかった。

30

【図7B】図7Aの説明を参照。

【図7C】図7Aの説明を参照。

【図7D】図7Aの説明を参照。

【図7E】図7Aの説明を参照。

【図7F】図7Aの説明を参照。

【図7G】図7Aの説明を参照。

40

【図8A】図8A～Dは、毒素の非存在下（FOなし）または1 μMのFCCP／オリゴマイシンによって6時間処理した後の化合物番号EP-0035910、EP-0036411、EP-0036413、及びEP-0036414の効力及び毒性を示す代表的データを示す。DAPI染色により測定される細胞死の対照としてH₂O₂処理を行った。いずれの化合物も、50 μMで結晶化を示すことも、異常な円形細胞をもたらすこともなかった。

【図8B】図8Aの説明を参照。

【図8C】図8Aの説明を参照。

【図8D】図8Aの説明を参照。

【図9A】図9A～Fは、毒素の非存在下（FOなし）または1 μMのFCCP／オリゴ

50

マイシンによって6.5～7時間処理した後の化合物番号EP-0035910、EP-0036422、EP-0036425、EP-0036426、EP-0036428、及びEP-0036437の効力及び毒性を示す代表的データを示す。DAPI染色により測定される細胞死の対照としてH₂O₂処理を行った。いずれの化合物も、50 µMで結晶化を示すことはなかった。

【図9B】図9Aの説明を参照。

【図9C】図9Aの説明を参照。

【図9D】図9Aの説明を参照。

【図9E】図9Aの説明を参照。

【図9F】図9Aの説明を参照。

10

【図10A】図10A～Fは、毒素の非存在下（FOなし）または1 µMのFCCP／オリゴマイシンによって6.5～7時間処理した後の化合物番号EP-0035910、EP-0036438、EP-0036439、EP-0036451、及びEP-0036453の効力及び毒性を示す代表的データを示す。DAPI染色により測定される細胞死の対照としてH₂O₂処理を行った。いずれの化合物も、50 µMで結晶化を示すことはなかった。

【図10B】図10Aの説明を参照。

【図10C】図10Aの説明を参照。

【図10D】図10Aの説明を参照。

【図10E】図10Aの説明を参照。

20

【図10F】図10Aの説明を参照。

【図11A】図11Aおよび図11Bは、毒素の非存在下（FOなし）または1 µMのFCCP／オリゴマイシンによって6.5～7時間処理した後の化合物番号EP-0035910、EP-0036422、EP-0036425、EP-0036426、EP-0036428、EP-0036437、EP-0036438、EP-0036439、EP-0036451、及びEP-0036453の効力及び毒性を示す代表的データを示す。DAPI染色により測定される細胞死の対照としてH₂O₂処理を行った。いずれの化合物も、50 µMで結晶化を示すことはなかった。

【図11B】図11Aの説明を参照。

【図12A】図12A～Hは、毒素の非存在下（FOなし）または1 µMのFCCP／オリゴマイシンによって6.5～7時間処理した後の化合物番号EP-0035910、EP-0036463、EP-0036468、EP-0036477、及びEP-0035764の効力及び毒性を示す代表的データを示す。DAPI染色により測定される細胞死の対照としてH₂O₂処理を行った。いずれの化合物も、50 µMで結晶化を示すことも、異常な円形細胞をもたらすこともなかった。

30

【図12B】図12Aの説明を参照。

【図12C】図12Aの説明を参照。

【図12D】図12Aの説明を参照。

【図12E】図12Aの説明を参照。

【図12F】図12Aの説明を参照。

40

【図12G】図12Aの説明を参照。

【図12H】図12Aの説明を参照。

【図13A】図13A～Hは、毒素の非存在下（FOなし）または1 µMのFCCP／オリゴマイシンによって6時間処理した後の化合物番号EP-0035985、EP-0036837、EP-0036847、及びEP-0036848の効力及び毒性を示す代表的データを示す。DAPI染色により測定される細胞死の対照としてH₂O₂処理を行った。

【図13B】図13Aの説明を参照。

【図13C】図13Aの説明を参照。

【図13D】図13Aの説明を参照。

50

【図 1 3 E】図 1 3 A の説明を参照。

【図 1 3 F】図 1 3 A の説明を参照。

【図 1 3 G】図 1 3 A の説明を参照。

【図 1 3 H】図 1 3 A の説明を参照。

【図 1 4 A】図 1 4 A および図 1 4 B は、インビトロの P I N K 1 キナーゼアッセイの結果を例示する代表的データを示す。細胞を 0.5 μ M の F O の存在下で E P - 0 0 3 5 9 8 5 により（他の例示的化合物とともに）処理すると、p S 6 5 U b シグナルが増加する。

【図 1 4 B】図 1 4 A の説明を参照。

【図 1 5】図 1 5 は、L P S アッセイにおける例示的化合物の活性を例示する代表的データを示す。

【図 1 6】図 1 6 は、d O T C アッセイにおける例示的化合物の活性を例示する代表的データを示す。この細胞株では、ドキサイクリン（D O X）処理により、ミトコンドリア基質において不溶性タンパク質凝集体を形成し、C C C P / F C C P のような強力な脱分極剤を用いずに P I N K 1 / パーキン経路を活性化するタンパク質である、d O T C の発現が誘導される。E P - 0 0 3 5 9 8 5 のような例示的化合物は、蓄積した d O T C タンパク質を低減させることができる。当業者には理解されるであろうが、d O T C アッセイは、ミトコンドリア凝集体アッセイの一種であり、したがって、このアッセイは、ミトコンドリアのクリアランスを誘導する方法、及びミトコンドリアタンパク質凝集に関連する障害（例えば、アルツハイマー病、パーキンソン病、レビー小体型認知症、筋萎縮性側索硬化症など）の治療に関連がある。

【図 1 7】図 1 7 A 及び図 1 7 B は、インビトロで E P - 0 0 3 5 9 8 5 添加後に観察された P I N K 1 基質リン酸化の増加を例示する代表的データを示す。具体的には、A は、化合物の添加が P I N K 1 W t 細胞においては p S 6 5 U b の有意な増加を推進するが、P I N K 1 k o 細胞株においては p S 6 5 U b の有意な増加を推進しないことを示す。B は、p S 6 5 U b のイムノブロッティング分析が E L I S A 結果を裏付けることを示す。

【図 1 8】図 1 8 は、E P - 0 0 3 5 9 8 5 の添加が、生細胞イメージングによって測定した場合、P I N K 1 W t においてはパーキンの動員率を上昇させるが、P I N K 1 k o 細胞においてはパーキンの動員率を上昇させないことを例示する代表的データを示す。

【図 1 9】図 1 9 は、E P - 0 0 3 5 9 8 5 の添加が、F A C S m K e i m a によって測定した場合、P I N K 1 W t においてはマイトファジーを増加させるが、P I N K 1 k o 細胞株ではマイトファジーを増加させないことを例示する代表的データを示す。

【図 2 0】図 2 0 A 及び図 2 0 B は、E P - 0 0 3 5 9 8 5 の添加がドキサイクリン添加により誘導されるデルタ O T C 凝集体をミトコンドリアから低減させることを例示する代表的データを示す。

【図 2 1】図 2 1 は、E P - 0 0 3 5 9 8 5 の添加がヒトヒト i P S C 由来ニューロンから p S 1 2 9 α -シヌクレインを有意に低減させることを例示する代表的データを示す。

【図 2 2 A】図 2 2 A ~ C は、E P - 0 0 3 5 9 8 5 のインビトロでの添加が病的シヌクレインを減少させることを例示する代表的データを示す。具体的には、図 2 2 A 及び図 2 2 B は、化合物の添加が、P F F 添加によって推進される病的なホスホセリン 1 2 9 シヌクレイン（p S 1 2 9）の増加を 9 8 1 nM の E C 5 0 で減少させることを示す。図 2 2 C は、E P - 0 0 3 5 9 8 5 が P I N K 1 k o 細胞株において p S 1 2 9 シヌクレインを減少させないことを示す。

【図 2 2 B】図 2 2 A の説明を参照。

【図 2 2 C】図 2 2 A の説明を参照。

【図 2 3】図 2 3 は、E P - 0 0 3 5 9 8 5 のインビボ薬物動態特性を例示する代表的データを示す。

【図 2 4】図 2 4 は、微量透析法によって測定した場合に E P - 0 0 3 5 9 8 5 が脳内で良好な遊離画分を示すことを例示する代表的データを示す。

10

20

30

40

50

【図 25】図 25 は、側面図（左画像）及び断面図（右画像）から注射部位（同側線条体、対側線条体、及び腹側中脳の切片）を表す代表的画像を示す。

【図 26】図 26 A 及び図 26 B は、マウス P F F モデルを使用した、E P - 0 0 3 5 9 8 5 の経口投与が α -シヌクレイン（14 k D A）の C 末端切断型の減少を推進することを例示する、同側線条体の代表的な生化学的分析を示す。B を参照すると、棒グラフの柱は（左から右に）、P B S ビヒクル同側線条体、P F F ビヒクル（V e h）同側線条体 5 μ g（2.5 μ g / μ l）、P F F 50 m g / k g 同側線条体、P F F 20 m g / k g 同側線条体、P F F 10 m g / k g 同側線条体、及び P F F 5 m g / k g 同側線条体を表す。

【図 27】図 27 A 及び図 27 B は、マウス p S 1 2 9 α -シヌクレイン P F F モデルを使用した、化合物 E P - 0 0 3 5 9 8 5 の経口投与が α -シヌクレインの p S 1 2 9 モノマーの減少を推進することを例示する、同側線条体の代表的な生化学的分析を示す。B を参照すると、棒グラフの柱は（左から右に）、P B S ビヒクル同側線条体、P F F ビヒクル同側線条体 5 μ g（2.5 μ g / μ l）、P F F 50 m g / k g 同側線条体、P F F 20 m g / k g 同側線条体、P F F 10 m g / k g 同側線条体、及び P F F 5 m g / k g 同側線条体を表す。

【図 28】図 28 A 及び図 28 B は、マウス P F F モデルを使用した、E P - 0 0 3 5 9 8 5 の経口投与が α -シヌクレインの全モノマーの減少を推進することを例示する、同側線条体の代表的な生化学的分析を示す。B を参照すると、棒グラフの柱は（左から右に）、P B S ビヒクル同側線条体、P F F ビヒクル同側線条体 5 μ g（2.5 μ g / μ l）、P F F 50 m g / k g 同側線条体、P F F 20 m g / k g 同側線条体、P F F 10 m g / k g 同側線条体、及び P F F 5 m g / k g 同側線条体を表す。

【図 29 A】図 29 A ~ F は、E P - 0 0 3 5 9 8 5 の経口投与が最大 50 m g / k g で分析したすべての種の α -シヌクレインの減少を推進することを例示する、同側線条体の代表的な生化学的分析を示す。図 29 A（上から下）及び図 29 B ~ F（左から右）を参照すると、棒グラフの柱は、P B S ビヒクル同側線条体、P F F ビヒクル同側線条体 5 μ g（2.5 μ g / μ l）、P F F 50 m g / k g 同側線条体、P F F 20 m g / k g 同側線条体、P F F 10 m g / k g 同側線条体、及び P F F 5 m g / k g 同側線条体を表す。

【図 29 B】図 29 A の説明を参照。

【図 29 C】図 29 A の説明を参照。

【図 29 D】図 29 A の説明を参照。

【図 29 E】図 29 A の説明を参照。

【図 29 F】図 29 A の説明を参照。

【図 30 A】図 30 A ~ F は、E P - 0 0 3 5 9 8 5 の経口投与が最大 50 m g / k g で分析したすべての種の α -シヌクレインの減少を推進することを例示する、対側線条体の代表的な生化学的分析を示す。図 30 A（上から下）及び図 30 B ~ F（左から右）を参照すると、棒グラフの柱は、P B S ビヒクル対側線条体、P F F ビヒクル対側線条体 5 μ g（2.5 μ g / μ l）、P F F 50 m g / k g 対側線条体、P F F 20 m g / k g 対側線条体、P F F 10 m g / k g 対側線条体、及び P F F 5 m g / k g 対側線条体を表す。

【図 30 B】図 30 A の説明を参照。

【図 30 C】図 30 A の説明を参照。

【図 30 D】図 30 A の説明を参照。

【図 30 E】図 30 A の説明を参照。

【図 30 F】図 30 A の説明を参照。

【図 31 A】図 31 A ~ F は、E P - 0 0 3 5 9 8 5 の経口投与が最大 50 m g / k g で分析したすべての種の α -シヌクレインの減少を推進することを例示する、腹側中脳の代表的な生化学的分析を示す。図 31 A（上から下）及び図 31 B ~ F（左から右）を参照すると、棒グラフの柱は、P B S ビヒクル腹側中脳、P F F ビヒクル腹側中脳 5 μ g（2

・ $5 \mu\text{g} / \mu\text{l}$)、PFF $50 \text{mg} / \text{kg}$ 腹側中脳、PFF $20 \text{mg} / \text{kg}$ 腹側中脳、PFF $10 \text{mg} / \text{kg}$ 腹側中脳、及びPFF $5 \text{mg} / \text{kg}$ 腹側中脳を表す。

【図31B】図31Aの説明を参照。

【図31C】図31Aの説明を参照。

【図31D】図31Aの説明を参照。

【図31E】図31Aの説明を参照。

【図31F】図31Aの説明を参照。

【図32A】図32A～Cは、EP-0035985と他の治療パラダイムの比較を例示する代表的画像を示す。図32A（左から右）を参照すると、棒グラフの柱は、PBSビヒクル腹側中脳、PFFビヒクル腹側中脳 $5 \mu\text{g}$ ($2.5 \mu\text{g} / \mu\text{l}$)、PFF $50 \text{mg} / \text{kg}$ 腹側中脳、PFF $20 \text{mg} / \text{kg}$ 腹側中脳、PFF $10 \text{mg} / \text{kg}$ 腹側中脳、及びPFF $5 \text{mg} / \text{kg}$ 腹側中脳を表す。

10

【図32B】図32Aの説明を参照。

【図32C】図32Aの説明を参照。

【図33A】図33A～Cは、EP-0035985がPINK1のレベルを上昇させることを例示する代表的データを示す。図33Aを参照すると、 $2.8 \mu\text{M}$ のEP-0035985及び0.5、1.0、または $2.0 \mu\text{M}$ のFCCPでのHeLa細胞の処理により、 $7 \mu\text{M}$ のPhosTag試薬の添加を用いてポリアクリルアミドゲル電気泳動により数量化した場合のPINK1リン酸のレベルが有意に上昇した。図33Bを参照すると、PINK1リン酸の割合(%)の数量化が示されている。理論に束縛されることを望むものではないが、0.5、1、または $2 \mu\text{M}$ のFCCPでは有意な増加が認められる。図33Cを参照すると、0.5、 $1 \mu\text{M}$ のFCCPではpS65ユビキチンの有意な増加が認められる。*** $p < 0.0001$ 、* $p < 0.05$ 。

20

【図33B】図33Aの説明を参照。

【図33C】図33Aの説明を参照。

【図34】図34は、EP-0035985の経口投与がミトコンドリア病マーカーGDF15の発現を低減させることを例示する代表的データを示す。具体的には、シスプラチンの腹腔内(i.p.)注射は、ミトコンドリア病マーカーGDF15の増加を推進するミトコンドリア損傷を誘導する。EP-0035984の $20 \sim 50 \text{mg} / \text{kg}$ での経口投与は、qPCRにより数量化した場合のGDF15の発現を有意に低減させる。*** $p < 0.0001$ 、** $p < 0.01$ 。

30

【0036】

本発明のさらなる利点は、一部は以下の説明に記載され、一部は説明から明らかとなるか、または本発明を実践することにより知ることができる。本発明の利点は、特に添付のクレームで指摘されている要素及び組み合わせによって実現され、且つ達成されるであろう。前述の全般的な説明と以下の詳細な説明はいずれも例示及び説明にすぎず、特許請求される発明を限定するものではないと理解すべきである。

【発明を実施するための形態】

【0037】

詳細な説明

本発明は、以下の本発明の詳細な説明及び同説明に含まれる実施例を参照することにより、より容易に理解することができる。

40

【0038】

本発明の化合物、組成物、物品、システム、デバイス、及び／または方法を開示及び説明する前に、合成法や試薬は当然ながら様々であり得るので、特に指定がない限り具体的な合成法に限定されることもなければ、特に指定がない限り特定の試薬に限定されることもないことを理解されたい。また、本明細書において使用される用語は、特定の実施形態を説明する目的のためのものにすぎず、限定であることを意図されないことを理解されたい。本明細書に記載のものと同様または等価な任意の方法及び材料を本発明の実践または試験において使用することができるが、例示的な方法及び材料をここに記載する。

50

【0039】

本発明の実施形態を特定の法定分類、例えばシステムクラスにおいて説明し権利請求することが可能であるものの、これは単に便宜上のものであり、当業者なら、本発明の各実施形態があらゆる法定分類において説明され権利請求され得ることを理解するであろう。特に明記しない限り、本明細書に記載のいずれの方法または実施形態も、その工程を特定の順序で行う必要があるものとして解釈されることを意図するものでは断じてない。したがって、請求項または説明において、方法クレームの工程を特定の順序に限定すべきことが具体的に記載されていない場合、いかなる点においても順序を暗示する意図は断じてない。これは、工程もしくは操作フローの配置に関する論理事項、文法構成もしくは句読点から生じる単純解釈、または本明細書に記載される実施形態の数もしくはタイプを含め、あらゆる可能な非明記の解釈根拠についても同様である。

10

【0040】

本出願全体を通じて、各種刊行物が参照される。これら刊行物の開示は、本出願が関与する分野の状況をより十分に説明する目的で、そのまま全体が、本明細書により参照として本出願に援用される。開示される参照は、その参照に含まれる、その参照が依拠される文章において説明されている材料についても、個別に及び具体的に、本明細書中参照として援用される。明細書中、本発明を、先行発明を理由にそのような刊行物に先行する権利がないとする承認として解釈されるべきものはなにもない。さらに、本明細書中提示される公開日は、実際の公開日とは異なる可能性があり、個別に確認する必要性が生じる可能性がある。

20

【0041】

A. 定義

以下に列挙するのは、本発明を説明するのに使用される様々な用語の定義である。これらの定義は、個別であるか、より大きな集団の一部としてかに関わらず、特定の事例において特に限定されない限り、本明細書全体を通じて、それらの用語が使用される場合に適用される。

【0042】

本明細書で使用する場合、「a」または「an」という用語は、文脈上特に明記されていない限り、「少なくとも1つ」または「1つまたは複数」を意味する。「及び／または」という語句は、本明細書及び特許請求の範囲で使用される場合、その語句で繋がれた要素の「いずれかまたは両方」、すなわち、ある場合には結合して存在し、またある場合には分離して存在する要素を意味するものと理解されたい。特に明記しない限り、「及び／または」という句によって具体的に識別された要素以外の要素が、具体的に識別された要素に関連するか無関係であるかを問わず、任意選択で存在してもよい。したがって、非限定的な例として、「A及び／またはB」についての記述は、「含む (comprising)」などの開放型文言と併せて使用される場合、様々な実施形態において、BなしのA (B以外の要素を任意選択で含む) を示し得、別の実施形態において、AなしのB (A以外の要素を任意選択で含む) を示し得、なおもさらなる実施形態において、AとBの両方 (他の要素を任意選択で含む) を示し得る、などということである。

30

【0043】

本明細書で使用される「または」という用語は、排他性の用語である「いずれか」、「のうちの1つ」、「のうちの1つのみ」、または「のうちの1つだけ」が付く場合、排他的選択肢 (すなわち、「一方または他方、但し両方ではない」) を示すという以外の解釈をしてはならない。

40

【0044】

本明細書で使用する場合、「含む (comprising)」 (ならびに「含む (comprise)」、「含む (comprises)」及び「含まれる (comprised)」など、含む (comprising) の任意形態)、「有する (having)」 (ならびに「有する (have)」及び「有する (has)」など、有する (having) の任意形態)、「含む (including)」 (ならびに「含む (include

50

s)」及び「含む (include)」など、含む (including) の任意形態)、または「含有する (containing)」(ならびに「含有する (contains)」及び「含有する (contain)」など、含有する (containing) の任意形態) は、包括的すなわち開放型であり、列挙されていない追加の要素または方法工程を除外しない。

【0045】

本明細書で使用する場合、「約」という用語は、数値が概算であり、わずかな変化であれば開示される実施形態の実践に著しく影響しないことを意味する。数値限定が使用される場合、文脈上別段の記載がない限り、「約」は、数値が $\pm 10\%$ 、 $\pm 5\%$ 、 $\pm 2\%$ または $\pm 1\%$ 変化してもよく、依然として開示される実施形態の範囲内にあることを意味する。

10

【0046】

本明細書で使用される略語は、化学分野及び生物学分野における従来の意味を有する。本明細書に記載される化学構造及び化学式は、化学分野において知られる化学結合価の標準規則に従って構築されている。

【0047】

本明細書及び結びの特許請求の範囲における、組成物中の特定要素または成分の重量部についての記述は、その要素または成分と、組成物または物品中の重量部で表される任意の他の要素または成分との重量関係を示す。すなわち、2重量部の成分X及び5重量部の成分Yを含有する化合物において、X及びYは、重量比2:5で存在し、さらなる成分が化合物に含有されているかどうかに関わらず、そのような比で存在する。

20

【0048】

成分の重量パーセント(重量%)は、特に否定されない限り、その成分が含まれている配合物または組成物の合計重量に基づく。

【0049】

本明細書で使用する場合、「任意選択の」または「任意選択で」という用語は、それに続いて記載される事象または状況が生じる可能性も生じない可能性もあること、ならびに前記事象または状況が生じる場合及び生じない場合がその記載に含まれることを意味する。

【0050】

本明細書で使用する場合、「診断された」という用語は、当業者、例えば医師による身体検査を受けており、本明細書で開示される化合物、組成物、または方法によって診断または治療され得る状態を有することがわかっていることを意味する。開示される方法のいくつかの実施形態において、対象は、投与工程の前に、PINK1キナーゼ活性に関連する障害、例えば神経変性疾患、ミトコンドリア病、線維症、及び／または心筋症などの治療が必要であると診断されている。本明細書で使用する場合、「障害の治療が必要であると同定された」などの語句は、障害の治療の必要性に基づいた対象の選択を示す。同定は、いくつかの実施形態において、診断を下す者とは異なる者が行ってよいことが企図される。また、さらなる実施形態において、投与は、その後に投与を行う者によって行ってよいことが企図される。

30

【0051】

本明細書で使用する場合、「投与する」及び「投与」という用語は、対象に医薬調製物を提供する任意の方法を示す。そのような方法は、当業者に周知であり、そのような方法として、経口投与、経皮投与、吸入投与、経鼻投与、局所投与、腔内投与、点眼、耳内投与、脳内投与、直腸投与、ならびに静脈内投与、動脈内投与、筋肉内投与、及び皮下投与などの注射をはじめとする非経口投与が挙げられるが、これらに限定されない。投与は、連続的でも断続的でも可能である。様々な実施形態において、調製物は、治療的に投与することができる;すなわち、既存の疾患または状態を治療するために投与される。さらなる様々な実施形態において、調製物は、予防的に投与することができる;すなわち、疾患または症状の防止のために投与される。

40

【0052】

「接触させる」という用語は、本明細書中使用される場合、開示される化合物と、細胞、

50

標的受容体、または他の生物学的実体とを、化合物が標的（例えば、受容体、細胞など）の活性に影響を及ぼすことが可能な様式で、一緒にすることを示し、これは、直接的；すなわち、標的自体と相互作用することによるか、または間接的；すなわち、標的の活性が依存している別の分子、共因子、因子、またはタンパク質と相互作用することによるかを問わない。

【0053】

本明細書で使用する場合、「IC₅₀」は、タンパク質、サブユニット、細胞小器官、リボ核タンパク質などを含め、生物学的過程、または過程の構成要素を50%阻害するために必要な物質（例えば、化合物または薬物）の濃度を示すことを意図する。いくつかの実施形態において、IC₅₀は、本明細書中他の箇所でさらに定義されるとおり、インビボで50%阻害するために必要な物質の濃度を示し得る。

10

【0054】

本明細書で使用する場合、「EC₅₀」は、タンパク質、サブユニット、細胞小器官、リボ核タンパク質などを含め、生物学的過程、または過程の構成要素の最大の半数が応答すること（すなわち最大の応答の50%）をもたらす物質（例えば、化合物または薬物）の濃度を示すことを意図する。いくつかの実施形態において、EC₅₀は、本明細書中他の箇所でさらに定義されるとおり、インビボで最大の応答の50%を達成するのに必要な物質の濃度を示し得る。

【0055】

本開示による化合物は、ヒドロキシルまたはアミノ官能基で、アルコキシ、アミノ酸などの基をプロドラッグ形成部分として使用して、プロドラッグを形成することができる。例えば、ヒドロキシメチルの位置は、モノ、ジ、またはトリホスファートを形成することができ、繰り返すが、これらのホスファートはプロドラッグを形成することができる。そのようなプロドラッグ誘導体の調製は、様々な文献で説明されている（例えば：Alexander et al., J. Med. Chem. 1988, 31, 318、Aligas-Martin et al., PCT WO 2000/041531, p. 30）。こうした誘導体の調製で変換される窒素官能基は、本開示の化合物の窒素原子のうちの1つ（または複数）である。

20

【0056】

ある実施形態において、開示される組成物及び医薬組成物は、本明細書で開示される化合物の誘導体を1つまたは複数含む。本明細書で開示される化合物の「誘導体」とは、薬学上許容される塩、プロドラッグ、重水素化形、放射性標識化形、異性体、溶媒和物、及びそれらの組み合わせである。この文脈において言及される「組み合わせ」は、以下の群のうち少なくとも2種に属する誘導体を示す：薬学上許容される塩、プロドラッグ、重水素化形、放射性標識化形、異性体、及び溶媒和物。放射性標識化形の例として、トリチウム、リン-32、ヨウ素-129、炭素-11、フッ素-18などで標識された化合物が挙げられる。

30

【0057】

「脱離基」という用語は、結合電子を考慮した上で、安定種として置き換わることが可能な電子求引能力を持つ原子（または原子の集団）を示す。安定脱離基の例として、トリフラート、メシラート、トシラート、プロシラートをはじめとするスルホン酸エステル、及びハライドが挙げられる。

40

【0058】

本明細書で使用する場合、「置換された」という用語は、有機化合物のすべての許容される置換基を含むことが企図される。広範な実施形態において、許容される置換基には、有機化合物の非環式及び環式、分岐及び非分岐、炭素環式及び複素環式、ならびに芳香族及び非芳香族の置換基が含まれる。例示的な置換基としては、例えば、以下に記載されるものが挙げられる。許容される置換基は、適切な有機化合物に対して1つまたは複数であってもよく、同じであってもまたは異なってもよい。本開示の目的に関して、窒素などのヘテロ原子は、ヘテロ原子の原子価を満たす、本明細書に記載の有機化合物の水素置換基

50

、及び／または任意の許容される置換基を有することができる。本開示を有機化合物の許容される置換基により限定する意図は断じてない。また、「置換」または「～で置換された」という用語は、そのような置換が、置換される原子及び置換基の許容される原子価に従っていること、ならびに置換が、安定化合物、例えば、転位、環化、脱離などにより自発的に変換を起こすことがない化合物をもたらすことという暗黙の条件を含む。いくつかの実施形態において、別途明白に否定されない限り、個々の置換基は、さらに任意選択で置換されていてもよい（すなわち、さらに置換されているか、または無置換である）ことも企図される。

【0059】

様々な用語の定義において、「A1」、「A2」、「A3」、及び「A4」が、本明細書中、様々な特定置換基を表す総称記号として使用される。これらの記号は、本明細書で開示されるものに限定されず、任意の置換基であることが可能であり、1つの事例である特定の置換基であると定義されていても、別の事例では、それらは何らかの他の置換基として定義される場合がある。

10

【0060】

「ハロ」及び「ハロゲン」という用語は、本明細書で使用する場合、フッ素（フルオロ、-F）、塩素（クロロ、-Cl）、臭素（ブロモ、-Br）、及びヨウ素（ヨード、-I）から選択される原子を示す。

【0061】

「アルキル」という用語は、本明細書で使用する場合、特に指定がない限り1～6個の炭素原子を有する、一価の飽和、直鎖または分岐鎖の炭化水素ラジカルを示す。アルキルラジカルの例として、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、n-ペンチル、tert-ペンチル、ネオペンチル、sec-ペンチル、3-ペンチル、sec-イソペンチル、ヘキシル、2-メチルペンタン、3-メチルペンタン、2,2-ジメチルブタン、2,3-ジメチルブタンなどが挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0062】

「ハロアルキル」という用語は、モノハロアルキル基、ポリハロアルキル基、及びペルハロアルキル基を含み、ここでハロゲンは、フッ素、塩素、臭素、及びヨウ素から独立して選択される。

30

【0063】

「アルコキシ」は、酸素リンカーを介して別の部分に結合したアルキル基（-O（アルキル））である。非限定的な例として、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、及びブトキシが挙げられる。

【0064】

「ハロアルコキシ」は、酸素原子を介して別の部分に結合したハロアルキル基であり、例えば-OCH₂CF₂または-OCF₃などであるが、これらに限定されない。

【0065】

「9～10員カルボシクリル」という用語は、飽和または部分的に不飽和の、9員もしくは10員の単環式、二環式（例えば、架橋またはスピロ二環式環）、多環式（例えば、三環式）、または縮合炭化水素環系を意味する。「9～10員カルボシクリル」という用語はまた、1つまたは複数の芳香族あるいは部分的に飽和の炭化水素環と縮合した、飽和または部分的に不飽和の炭化水素環（例えば、ジヒドロインデニル及びテトラヒドロナフタレニル）を含む。架橋二環式シクロアルキル基としては、限定するものではないが、ビシクロ[4.3.1]デカニルなどが挙げられる。スピロ二環式シクロアルキル基としては、例えば、スピロ[3.6]デカニル、スピロ[4.5]デカニル、スピロ[4.4]ノニルなどが挙げられる。縮合シクロアルキル環としては、例えば、デカヒドロナフタレニル、ジヒドロインデニル、デカヒドロアズレニル、オクタヒドロアズレニル、テトラヒドロナフタレニルなどが挙げられる。当然のことながら、指定されている場合、カルボシクリル上の任意選択の置換基（例えば、任意選択で置換されたシクロアルキルの場合）が、

40

50

任意の置換可能な位置に存在してもよく、これには例えば、カルボシクリル基が結合する位置が含まれる。

【0066】

シクロアルキルは、完全に飽和した炭素環であり、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、及びシクロオクチルを含む。

【0067】

「9員縮合ヘテロシクリル」という用語は、少なくとも1個の酸素ヘテロ原子と、任意選択で、N、O、及びSから独立して選択される2～4個のさらなるヘテロ原子とを含む、9員の飽和または部分的に不飽和の縮合単環式複素環式環を意味する。「複素環」、「ヘテロシクリル」、「ヘテロシクリル環」、「複素環式基」、「複素環式部分」、及び「複素環式ラジカル」という用語は、本明細書では同義に使用される。ヘテロシクリル環は、安定構造をもたらす任意のヘテロ原子または炭素原子において、そのペンダント基に結合していてもよい。少なくとも1個の酸素原子を含む縮合した飽和または部分的に不飽和の複素環式ラジカルの例としては、限定するものではないが、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロフロピリジニル、オクタヒドロベンゾフラニルなどが挙げられる。任意選択で置換されたという指定がある場合、ヘテロシクリル上の置換基（例えば、任意選択で置換されたヘテロシクリルの場合）が、任意の置換可能な位置に存在してもよく、これには例えば、ヘテロシクリル基が結合する位置が含まれる。

10

【0068】

「5員もしくは6員ヘテロアリール」という用語は、N、O、及びSから選択される1～4個のヘテロ原子を含有する5員もしくは6員の芳香族ラジカルを示す。非限定的な例として、チエニル、フラニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニルなどが挙げられる。指定のある場合、ヘテロアリール基上の任意選択の置換基が、任意の置換可能な位置に存在してもよく、これには例えば、ヘテロアリールが結合する位置が含まれる。

20

【0069】

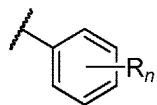
本明細書に記載されるとおり、本発明の化合物は、「任意選択で置換された」部分を含む場合がある。一般に、「置換された」という用語は、「任意選択で」という用語が先行するかどうかに関わらず、指定された部分の1つまたは複数の水素が、適切な置換基と置き換わっていることを意味する。特に記載がない限り、「任意選択で置換された」基は、その基の置換可能な位置それぞれで適切な置換基を有することができ、任意の所定の構造中の複数の位置で、指定された基から選択される複数の置換基により置換可能である場合、置換基は各位置において同じであっても異なってもよい。本発明が想定する置換基の組み合わせは、好ましくは、安定化合物または化学的に実現可能な化合物の形成をもたらすものである。また、いくつかの実施形態において、別途明白に否定されない限り、個々の置換基が、さらに任意選択で置換されていてもよい（すなわち、さらに置換されているか、または無置換である）ことが企図される。

30

【0070】

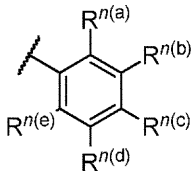
いくつかの実施形態において、化合物の構造は、式：

40



によって表すことができ、
これは、式：

50



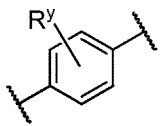
と等価であると理解され、

式中、 n は、典型的には整数である。すなわち、 R^n は、5つの独立した置換基、 $R^n(a)$ 、 $R^n(b)$ 、 $R^n(c)$ 、 $R^n(d)$ 、 $R^n(e)$ を表すと理解される。そのような場合のそれぞれにおいて、5つの R^n はそれぞれ、水素または列挙された置換基であることが可能である。「独立した置換基」は、各 R 置換基を独立して定義することが可能であることを意味する。例えば、一例において、 $R^n(a)$ がハロゲンである場合、その例において $R^n(b)$ は、必ずしもハロゲンではない。

10

【0071】

なおもさらなる実施形態のいくつかにおいて、化合物の構造は、式：



によって表すことができ、

20

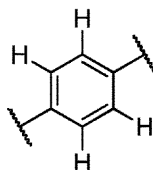
式中、 R^y は、例えば、 A_1 、 A_2 、及び A_3 から選択される0～2個の独立した置換基を表し、この式は、式の群：

30

40

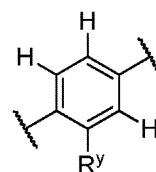
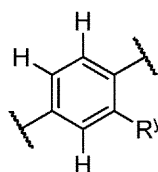
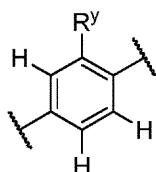
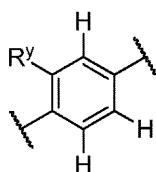
50

式中、 R^y が0個の独立した置換基を表す場合



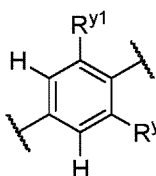
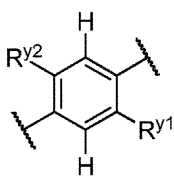
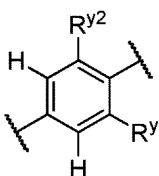
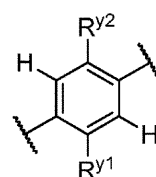
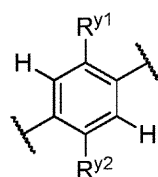
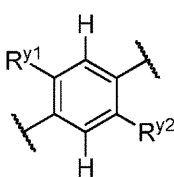
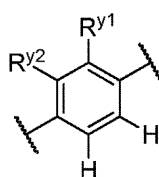
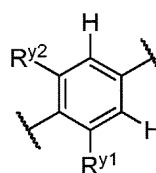
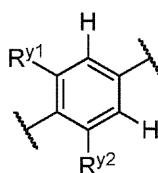
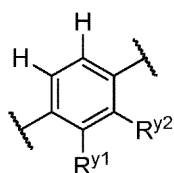
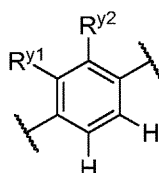
10

式中、 R^y が1個の独立した置換基を表す場合



20

式中、 R^y が2個の独立した置換基を表す場合



30

40

と等価であると理解される。

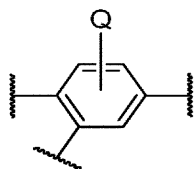
【0072】

繰り返すが、「独立した置換基」は、各 R 置換基を独立して定義することが可能であることを意味する。例えば、一例において、 R^{y1} がA1である場合、その例において R^{y2} は、必ずしもA1ではない。

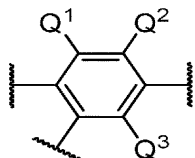
【0073】

さらなる実施形態のいくつかにおいて、化合物の構造は、式、

50



により表すことができ、式中、例えば、Qは、水素及びAから独立して選択される3つの置換基を含み、これは、式：



10

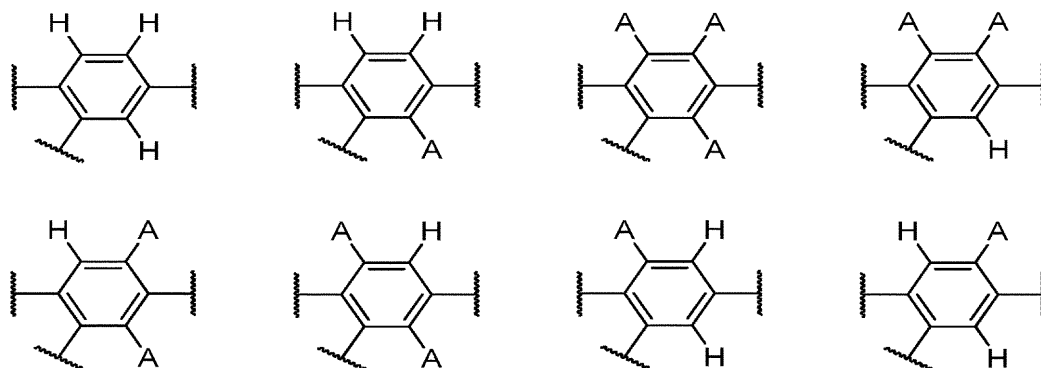
と等価であると理解される。

【0074】

繰り返すが、「独立した置換基」は、各Q置換基が独立して水素またはAであると定義されることを意味し、これは、式の群：

式中、QがH及びAから独立して選択される3個の置換基を含む場合

20



30

と等価であると理解される。

【0075】

ある実施形態において、開示される化合物は、幾何異性体として存在する。「幾何異性体」とは、シクロアルキル環との関係で置換基原子の配向が異なる異性体、すなわちシス異性体またはトランス異性体を示す。開示される化合物が特定のシスまたはトランス幾何異性体形を示さずに命名または表示される場合は、その名称または構造に、他の幾何異性体、幾何異性体の混合物、またはその対応する幾何異性体に比して1つの幾何異性体に富んでいる混合物を含まない、1つの幾何異性体が包含されることを理解されたい。特定の、すなわちシスまたはトランスの幾何異性体が表示される場合、表示される異性体は、他方の幾何異性体に比して少なくとも60重量%、70重量%、80重量%、90重量%、99重量%または99.9重量%純粋である。

40

【0076】

本明細書に記載の化合物は、薬学上許容される塩の形態で存在してもよい。医薬において使用される場合、本明細書に記載の化合物の塩は、無毒の「薬学上許容される塩」を示す。薬学上許容される塩形態には、薬学上許容される酸性／アニオン性または塩基性／カチオン性の塩が含まれる。本明細書に記載の化合物の適切な薬学上許容される酸付加塩として、例えば、無機酸（例えば、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硝酸、及び硫酸）、及び有機酸（例えば、酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、メタンスルホン酸、及びp-トルエ

50

ンスルホン酸)の塩が挙げられる。薬学上許容される塩基付加塩の例としては、例えば、ナトリウム、カリウム、カルシウム、アンモニウム、有機アミノ、またはマグネシウムの塩が挙げられる。

【0077】

「薬学上許容されるキャリア」という用語は、共に配合される化合物の薬理学的活性を無効にすることのない無毒のキャリア、アジュバント、またはビヒクルを示す。本明細書に記載の組成物に使用してもよい薬学上許容される担体、アジュバントまたはビヒクルとしては、限定するものではないが、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、ヒト血清アルブミンなどの血清タンパク質、リン酸塩などの緩衝物質、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、硫酸プロタミンなどの飽和植物脂肪酸、水、塩または電解質の部分グリセリド混合物、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイド状シリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロース系物質、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレンーポリオキシプロピレンーブロックポリマー、ポリエチレングリコール及び羊毛脂が挙げられる。

10

【0078】

本明細書で使用する場合、「薬学上許容される」という語句は、安全な医学的判断の範囲内で、ヒト及び動物の組織と接触させて使用するのに適切な化合物、材料、組成物、及び／または剤形を意味する。いくつかの実施形態において、「薬学上許容される」とは、連邦政府もしくは州政府の規制機関によって承認されていること、または米国薬局方、もしくは動物、より特定するとヒトにおける使用について一般に認識されている他の薬局方に記載されていることを意味する。

20

【0079】

疾患、障害、及び状態は、本明細書では同義に使用される。

【0080】

本明細書で使用する場合、「治療」、「治療する」、及び「治療すること」という用語は、本明細書に記載の疾患または障害、あるいはその1つまたは複数の症状を逆転させる、軽減する、その発症を遅延させる、あるいはその進行を阻害することを示す。いくつかの実施形態において、治療は、1つまたは複数の症状が発生した後に投与される、すなわち治療的処置であり得る。他の実施形態において、治療は、症状がない状態で投与されてもよい。例えば、治療は、症状の発症前に（例えば、症状歴を考慮して、及び／または特定の生物もしくは他の易罹患性因子への曝露を考慮して）易罹患性の個体に投与される、すなわち予防的処置であってもよい。治療はまた、症状が解消した後に、例えばその再発を遅延させるために継続してもよい。

30

【0081】

本明細書で使用する場合、「防止する」または「防止すること」という用語は、ある物事が発生することを、特に事前の行為によって、不可能にする、回避する、未然に防ぐ、食い止める、停止させる、または妨害することを示す。当然のことながら、低減させる、阻害する、または防止するが本明細書で 사용되는場合、別段の記載がない限り、他の2つの用語の使用も明確に開示される。「防止すること」という用語は、疾患、障害、及び／または状態の素因を有する可能性があるが、そうであると診断されたことがまだないヒトまたは動物において、疾患、障害、または状態の発生を防止すること、及び／または疾患、障害、もしくは状態を阻害すること、すなわち、その発生を抑止することを示す。

40

【0082】

「有効量」または「治療上有効量」という用語は、所望の結果を達成するのに十分な量（例えば、対象の生物学的または医学的な応答を誘起する量；例えば、0.01～100 mg/kg体重/日の投薬量）、または望まれない状態に効果を及ぼすのに十分な量を示す。例えば、「治療上有効量」は、所望の治療結果を達成するのに十分、または望まれない症状に効果を及ぼすのに十分であるが、有害副作用を引き起こすには一般に不十分である量を示す。任意の特定患者に関する具体的な治療上有効量レベルは、各種要因に依存する

50

ことになり、そのような要因として、治療される障害及び障害の重篤度；使用される特定組成物；患者の年齢、体重、全体的な健康状態、性別、及び食事；投与時間；投与経路；使用される特定化合物の排出速度；治療期間；使用される特定化合物と組み合わせてまたは同時発生的に使用される薬物、ならびに医薬分野で周知の要因などが挙げられる。例えば、化合物の用量を、所望の治療効果を達成するために必要なものより低いレベルで開始し、所望の効果が達成されるまで投薬量を漸増していくことは、十分当業者の技術内にある。所望であれば、有効な一日量を投与の目的で複数用量に分割することができる。その結果、1回の用量の組成物は、そのような量、すなわち一日量を構成するその約数の量を含むことができる。投薬量は、任意の禁忌事象において個々の医師により調節可能である。投薬量は変更可能であり、1日間または数日間、1日1回または複数回の用量投与で投与することができる。指針は、所与のクラスの医薬製品の適切な投薬量に関する文献に見出すことができる。さらなる様々な実施形態において、調製物は、「予防上有効量」、すなわち疾患または状態の防止に有効な量で投与することができる。

10

【0083】

本明細書で使用する場合、「塩」という用語は、本開示の方法において使用される化合物の酸塩または塩基塩を示す。許容される塩の具体例は、鉱酸（塩酸、臭化水素酸、リン酸など）の塩、有機酸（酢酸、プロピオン酸、グルタミン酸、クエン酸など）の塩、第四級アンモニウム（ヨウ化メチル、ヨウ化エチルなど）の塩である。

【0084】

「対象」及び「患者」という用語は、同義に使用される場合があり、治療を必要とする哺乳動物、例えば、コンパニオンアニマル（例えば、イヌ、ネコなど）、家畜（例えば、ウシ、ブタ、ウマ、ヒツジ、ヤギなど）、及び実験動物（例えば、ラット、マウス、モルモットなど）を意味する。いくつかの実施形態において、対象は、治療を必要とするヒトである。いくつかの実施形態において、対象は、ミトコンドリア病と診断されている。いくつかの実施形態において、対象は、ミトコンドリア病と診断されたことがない、またはミトコンドリア病の症状がないものである。

20

【0085】

「関連する (associated)」または「に関連する (associated with)」という用語は、疾患（例えば、タンパク質に関連する疾患、心筋症に関連する症状、神経変性疾患、またはパーキンソン病に関連する症状）に関連する物質または物質の活性もしくは機能という文脈において、疾患（例えば、心筋症、神経変性疾患、またはパーキンソン病）が（全体的または部分的に）物質または物質の活性もしくは機能によって引き起こされること、あるいは疾患の症状が（全体的または部分的に）物質または物質の活性もしくは機能によって引き起こされることを意味する。例えば、PINK1活性レベルの低下に関連する疾患または状態の症状は、PINK1活性レベルの低下（例えば、機能喪失突然変異または遺伝子欠失またはPINK1シグナル伝達経路の調整）から（全体的または部分的に）生じる症状であり得る。本明細書で使用する場合、疾患に関連するとして説明されるものは、原因物質である場合、疾患の治療標的であり得る。例えば、PINK1に関連する疾患は、PINK1の活性レベルを上昇させるのに有効な薬剤（例えば、本明細書に記載の化合物）で治療することができる。

30

40

【0086】

「対照」または「対照実験」は、その平易な通常の意味に従って使用され、実験の対象または試薬が、実験の手順、試薬、または変数の省略を除き、並列実験として処理される実験を示す。いくつかの事例において、対照は、実験効果の評価における比較の基準として使用される。

【0087】

「接触させる」は、その平易な通常の意味に従って使用され、少なくとも2つの別個の種（例えば、生体分子を含む化学化合物、または細胞）が、反応する、相互作用する、または物理的に接するのに十分近接することを可能にするプロセスを示す。しかしながら、得られる反応性生物は、添加される試薬同士の反応から直接生成されてもよく、あるいは添

50

加される試薬のうちの1つまたは複数に由来する中間体であって、反応混合物において生成され得る中間体から生成されてもよいことが理解されるべきである。「接触させる」という用語は、2つの種を反応させる、相互作用させる、または物理的に接するようにすることを含んでもよく、この2つの種は、本明細書に記載の化合物及びタンパク質または酵素（例えば、PINK1）であり得る。いくつかの実施形態において、接触させることには、本明細書に記載の化合物を、シグナル伝達経路に関与するタンパク質または酵素と相互作用させることが含まれる。

【0088】

本明細書で定義するように、タンパク質と阻害剤（例えば、アンタゴニスト）の相互作用に関する「阻害」、「阻害する」、「阻害すること」などの用語は、タンパク質の活性または機能に、阻害剤の非存在下でのタンパク質の活性または機能に比して負の影響を与える（例えば、減少させるまたは消失させる）ことを意味する。いくつかの実施形態において、阻害は、疾患または疾患の症状の低減を示す。いくつかの実施形態において、阻害は、シグナル伝達経路またはシグナル伝達経路の活性の低減を示す。したがって、阻害は、少なくとも部分的に、刺激を部分的もしくは全体的に遮断すること、活性化を減少させる、防止する、もしくは遅延させること、またはシグナル伝達もしくは酵素活性もしくはタンパク質の量を不活性化させる、減感させる、もしくは下方制御することを含む。

【0089】

「」

という記号は、分子または化学式の残りの部分への化学的部分の結合点を表す。

【0090】

本明細書で定義するように、タンパク質と活性化因子（例えば、アゴニスト）の相互作用に関する「活性化」、「活性化する」、「活性化すること」などの用語は、タンパク質（例えば、PINK1）の活性または機能に、活性化因子（例えば、本明細書に記載の化合物）の非存在下でのタンパク質の活性または機能に比して正の影響を与える（例えば、増加させる）ことを意味する。いくつかの実施形態において、活性化は、シグナル伝達経路またはシグナル伝達経路（例えば、PINK1経路）の活性の増加を示す。したがって、活性化は、少なくとも部分的に、刺激を部分的もしくは全体的に増加させること、活性化を増加させるもしくは可能にすること、または疾患状態で減少するシグナル伝達もしくは酵素活性もしくはタンパク質の量（例えば、心筋症もしくはパーキンソン病などの神経変性疾患に関連するPINK1活性またはタンパク質のレベル低下）を活性化させる、増感させる、もしくは上方制御することを含み得る。活性化は、少なくとも部分的に、刺激を部分的もしくは全体的に増加させること、活性化を増加させるもしくは可能にすること、または、別のタンパク質のレベルを調整するか、もしくは細胞生存率を増加させることのできるシグナル伝達もしくは酵素活性もしくはタンパク質（例えば、PINK1）の量を活性化させる、増感させる、もしくは上方制御することを含み得る（例えば、PINK1活性の増加は、非疾患対照に比してPINK1活性が低減していてもしていなくてもよい細胞において、細胞生存率を増加させ得る）。

【0091】

「調整因子」という用語は、標的分子のレベルまたは標的分子の機能を上昇または低下させる組成物を示す。いくつかの実施形態において、調整因子は、PINK1の調整因子である。いくつかの実施形態において、調整因子は、PINK1の調整因子であり、PINK1に関連する疾患の1つまたは複数の症状の重篤度を低減させる（例えば、心筋症、パーキンソン病などの神経変性疾患に関連するPINK1活性またはタンパク質のレベルを低下させる）化合物である。いくつかの実施形態において、調整因子は、PINK1（例えば、PINK1機能の喪失）によって引き起こされることも特徴付けられることもないが、PINK1活性の調整（例えば、PINK1またはPINK1の活性レベルの上昇）が有効であり得る、心筋症または神経変性疾患の1つまたは複数の症状の重篤度を低減させる化合物である。

【0092】

「患者」または「それを必要とする対象」は、本明細書で提供されるように化合物または医薬組成物の投与によって治療することができる疾患または状態を患っているか、または罹患しやすい生体を示す。非限定的な例としては、ヒト、他の哺乳動物、非ヒト霊長類、ウシ (bovine)、ラット、マウス、イヌ、サル、ヤギ、ヒツジ、ウシ (cow)、シカ、及び哺乳動物以外の動物が挙げられる。いくつかの実施形態において、患者はヒトである。

【0093】

「疾患」または「状態」は、本明細書で提供される化合物、医薬組成物、または方法で治療することができる患者または対象の存在状態または健康状態を示す。いくつかの実施形態において、疾患は、PINK1レベルの低下に関連する（例えば、それによって特徴付けられる）疾患である。いくつかの実施形態において、疾患は、ドーパミン産生細胞の喪失によって特徴付けられる疾患（例えば、パーキンソン病）である。いくつかの実施形態において、疾患は、神経変性によって特徴付けられる疾患である。いくつかの実施形態において、疾患は、神経細胞の死によって特徴付けられる疾患である。いくつかの実施形態において、疾患は、PINK1活性レベルの低下によって特徴付けられる疾患である。いくつかの実施形態において、疾患はパーキンソン病である。いくつかの実施形態において、疾患は神経変性疾患である。いくつかの実施形態において、疾患は心筋症である。

【0094】

本明細書で使用する場合、「心筋症」という用語は、心臓細胞組織に有害な影響を及ぼし、心筋機能（例えば、収縮機能、拡張機能）の測定可能な悪化をもたらす病態を示す。拡張型心筋症は、収縮機能不全を伴い、肥大を伴わない心室腔拡大によって特徴付けられる。肥大型心筋症は、常染色体優性形質として伝わる遺伝疾患である。肥大型心筋症は、拡張はなく肥大した左心室によって形態学的に特徴付けられる。拘束型心筋症は、拡張も肥大もない形態だが、心室容積の減少により心室充満障害をきたすことによって特徴付けられる。不整脈原性右室心筋症は、心筋の電氣的不安定性によって特徴付けられる遺伝性心疾患である。分類不能型心筋症は、他の型のいずれの特徴にも一致しない心筋症のカテゴリである。分類不能型心筋症は、複数の型の特徴を有するか、または例えば、線維弾性症、心筋緻密化障害、もしくは収縮機能不全の特徴を有し、拡張はごくわずかである場合がある。

【0095】

本明細書で使用する場合、「神経変性疾患」という用語は、対象の神経系の機能が損なわれる疾患または状態を示す。本明細書に記載の化合物または方法を用いて治療することのできる神経変性疾患の例としては、アレキサンダー病、アルパーズ病、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、毛細管拡張性運動失調、バッテン病（別名Spiegelmeier-Vogt-Sjogren-Batten病）、ウシ海綿状脳症（BSE）、カナヴァン病、コケイン症候群、皮質基底核変性、クロイツフェルトヤコブ病、てんかん、フリートライヒ運動失調、前頭側頭型認知症、ゲルストマン・シュトロイスラー・シャインカー症候群、ハンチントン病、HIV関連認知症、ケネディ病、クラッペ病、クーラー、リー病（リー症候群）、レビー小体認知症、マシャド・ジョセフ病（脊髄小脳失調症3型）、多発性硬化症、多系統萎縮症、ナルコレプシー、神経ボレリア症、パーキンソン病、ペリツェウス・メルツバッハー病、ピック病、原発性側索硬化症、プリオン病、レフサム病、サンドホフ病、シルダー病、シャイ・ドレーガー症候群、悪性貧血に続発する脊髄の亜急性連合性変性、統合失調症、脊髄小脳失調症（特徴の異なる複数の型）、脊髄性筋萎縮症、スチール・リチャードソン・オルゼウスキー病、脊髄ろう、薬剤性パーキンソニズム、進行性核上性麻痺、皮質基底核変性、多系統萎縮症、特発性パーキンソン病、常染色体優性パーキンソン病、家族性パーキンソン病1型（PARK1）、常染色体優性レビー小体パーキンソン病3型（PARK3）、常染色体優性レビー小体パーキンソン病4型（PARK4）、パーキンソン病5型（PARK5）、常染色体劣性早期発症パーキンソン病6型（PARK6）、常染色体劣性若年性パーキンソン病2型（PARK2）、常染色体

10

20

30

40

50

劣性早期発症パーキンソン病 7 型 (PARK 7)、パーキンソン病 8 型 (PARK 8)、パーキンソン病 9 型 (PARK 9)、パーキンソン病 10 型 (PARK 10)、パーキンソン病 11 型 (PARK 11)、パーキンソン病 12 型 (PARK 12)、パーキンソン病 13 型 (PARK 13)、またはミトコンドリアパーキンソン病が挙げられる。いくつかの実施形態において、自律神経障害は、神経変性疾患ではない。

【0096】

「シグナル伝達経路」という用語は、本明細書で使用する場合、細胞成分及び場合により細胞外成分（例えばタンパク質、核酸、小分子、イオン、脂質）間の一連の相互作用で、1つの成分における変化を1つ以上の他の成分に伝え、次にこれが変化をさらなる成分に伝えることができ、この変化が場合により他のシグナル伝達経路成分に伝播されるものを示す。

10

【0097】

「調製物」という用語は、活性化合物と、キャリアとしての封入材料との配合物で、活性成分（他のキャリアの有無を問わない）がキャリアに包囲されることによってキャリアと会合しているカプセルとなったものを含むことを意図する。同様に、カシェー及びロゼンジ剤が含まれる。錠剤、散剤、カプセル剤、丸剤、カシェー、及びロゼンジ剤を、経口投与に適切な固体剤形として使用してもよい。

【0098】

本明細書で使用する場合、「投与」という用語は、経口投与、坐剤としての投与、局所接触、静脈内、非経口、腹腔内、筋肉内、病巣内、くも膜下腔内、頭蓋内、鼻腔内もしくは皮下の各種投与、または徐放性デバイス、例えば小型浸透圧ポンプの対象への植え込みを意味する。投与は、非経口及び経粘膜（例えば、頬側、舌下、口蓋、歯肉、経鼻、膈内、直腸、または経皮）を含む任意の経路による。非経口投与としては、例えば、静脈内、筋肉内、細動脈内、皮内、皮下、腹腔内、心室内、及び頭蓋内が挙げられる。他の送達様式としては、リボソーム配合物、静脈内注入、経皮パッチなどの使用が挙げられるが、これらに限定されない。「共投与」とは、本明細書に記載の組成物が、1つまたは複数のさらなる療法（例えば、心筋症療法、例えば、アンギオテンシン変換酵素阻害剤（例えば、エナリプリル、リシノプリル）、アンギオテンシン受容体遮断薬（例えば、ロサルタン、バルサルタン）、ベータ遮断薬（例えば、ロプレッサ、トプロロール-XL）、ジゴキシンなど、または利尿薬（例えば、ラシックス；またはパーキンソン病療法、例えば、レボドパ、ドーパミンアゴニスト（例えば、プロモクリプチン、ペルゴリド、プラミペキソール、ロピニロール、ピリベジル、カベルゴリン、アポモルヒネ、リスリド）、MAO-B阻害剤（例えば、セレギリンまたはラサギリン）、アマンタジン、抗コリン作用薬、統合失調症治療薬（例えば、クロザピン）、コリンエステラーゼ阻害剤、モダフィニル、または非ステロイド系抗炎症薬などの投与と同時に、その直前に、またはその直後に投与されることを意味する。

20

30

【0099】

本開示の化合物は、患者に、単独で投与することも、共投与することもできる。共投与は、個別の、または組み合わせ（複数の化合物または薬剤）の化合物の同時投与または連続投与を含むことが意図される。したがって、調製物は、所望であれば、他の活性物質と（例えば、代謝分解を低減させるために）組み合わせることもできる。本開示の組成物は、アプリケーションスティック、溶液、懸濁液、乳濁液、ゲル、クリーム、軟膏、ペースト、ゼリー、塗料、粉末、及びエロゾルとして配合し、経皮的に、局所経路によって送達することができる。経口調製物としては、患者による摂取に適切な錠剤、丸剤、粉末、糖衣錠、カプセル、液体、ロゼンジ剤、カシェー、ゲル、シロップ、スラリー、懸濁液などが挙げられる。固形調製物としては、粉末、錠剤、丸剤、カプセル、カシェー、坐剤、及び分散性顆粒が挙げられる。液体調製物としては、溶液、懸濁液、及び乳濁液、例えば、水または水／プロピレングリコール溶液が挙げられる。本開示の組成物は、持続放出及び／または快適さを提供するための成分をさらに含んでもよい。かかる成分としては、高分子量アニオン性粘液様ポリマー、ゲル化多糖類、及び微粉化薬物キャリア基質が挙げられる。

40

50

これらの成分は、米国特許第4,911,920号、同第5,403,841号、同第5,212,162号、及び同第4,861,760号により詳細に記載されている。これらの特許の全内容は、その全体があらゆる目的で本明細書に参照として援用される。本開示の組成物はまた、徐放用のミクロスフェアとして身体に送達することもできる。例えば、ミクロスフェアは、皮下で徐放する薬物含有ミクロスフェアの皮内注射によって（Ra o, J. Biomater Sci. Polym. Ed. 7: 623-645, 1995 参照；生分解性の注射用ゲル配合物として（例えば、Gao Pharm. Res. 12: 857-863, 1995 参照）；または経口投与用のミクロスフェアとして（例えば、Eyles, J. Pharm. Pharmacol. 49: 669-674, 1997 参照）、投与することができる。いくつかの実施形態において、本開示の組成物の配合物は、細胞膜と融合するか、または取り込まれるリポソームの使用によって、すなわち、リポソームに付加され、細胞の表面膜タンパク質受容体に結合し、飲食作用をもたらす受容体リガンドを用いることによって、送達することができる。リポソームを使用することによって、特に、リポソーム表面が標的細胞に特異的な受容体リガンドを有するか、または別様に特定の器官に優先的に方向付けられる場合、本開示の組成物の送達を、インビボで標的細胞へ集中することができる。（例えば、Al-Muhammed, J. Microencapsul. 13: 293-306, 1996、Chonn, Curr. Opin. Biotechnol. 6: 698-708, 1995、Ostro, Am. J. Hosp. Pharm. 46: 1576-1587, 1989を参照のこと）。本開示の組成物は、ナノ粒子として送達することもできる。

10

20

【0100】

本開示によって提供される医薬組成物には、活性成分（例えば、実施形態または実施例を含め、本明細書において説明される化合物）が、治療上有効量で、すなわち、その意図される目的を達成するのに有効な量で含有される組成物が含まれる。特定の用途に有効な実際の量は、とりわけ、治療される状態に依存する。疾患を治療する方法において投与されるとき、かかる組成物は、所望の結果、例えば、標的分子（例えば、PINK1）の活性の調整、及び／または疾患の症状（例えば、心筋症または神経変性の症状、例えばパーキンソン病の症状）の低減、消失、もしくはその進行の緩徐化を達成するのに有効な量の活性成分を含有することになる。本開示の化合物の治療上有効量の決定は、特に本明細書の詳細な開示を考慮すれば、十分当業者の能力の範囲内にある。

30

【0101】

哺乳動物に投与される投薬量及び頻度（単回または複数回用量）は、各種要因、例えば、その哺乳動物が別の疾患を患っているか、及びその投与経路；レシピエントのサイズ、年齢、性別、健康状態、体重、体型指数、及び食事；治療されている疾患の症状の性質及び程度（例えば、心筋症またはパーキンソン病などの神経変性の症状、及びかかる症状の重篤度）、併用治療の種類、治療されている疾患に由来する合併症、または他の健康関連問題に応じて様々であり得る。他の治療レジメンまたは薬剤を、出願人の開示の方法及び化合物と併せて使用してもよい。確立された投与法（例えば、頻度及び継続期間）の調節及び操作は、十分に当業者の能力の範囲内にある。

【0102】

本明細書に記載されるいずれの化合物についても、治療上有効量は最初に細胞培養アッセイから決定することができる。標的濃度は、本明細書に記載されるか、または当該技術分野で知られる方法を使用して測定したときに、本明細書に記載される方法を達成することができる活性化合物（複数可）の濃度となる。

40

【0103】

当該技術分野において周知であるとおり、ヒトに使用される治療上有効量は、動物モデルから決定することもできる。例えば、ヒトに用いられる用量は、動物において有効であることがわかっている濃度を達成するように処方することができる。ヒトにおける投薬量は、化合物の有効性をモニタリングし、投薬量を上述のように上方または下方に調節することによって調節することができる。上述の方法及び他の方法に基づき、用量を調節してヒ

50

トにおける最大効力を達成することは、十分に当業者の能力の範囲内にある。

【0104】

投薬量は、患者及び用いられる化合物の要件に応じて様々であり得る。患者に投与される用量は、本開示との関連では、患者において有益な治療応答を経時的にもたらすのに十分であるべきである。用量の規模も、有害副作用の存在、性質、及び程度によって決定されることになる。特定の状況に適した投薬量の決定は、医師の技術の範囲内にある。概して、治療は、化合物の最適用量より少ない少量の投薬量で開始される。その後、投薬量は、その状況下で最適な効果に達するまで少しずつ増加される。

【0105】

投薬の量及び間隔は、治療される特定の臨床兆候に有効な投与化合物のレベルをもたらすように、個別に調節することができる。これにより、個々の病状の重篤度に見合った治療レジメンが提供される。

10

【0106】

本明細書で提供する教示を用いれば、実質的な毒性をもたらさないうえに、特定の患者に認められる臨床症状を治療するのに有効である、有効な予防レジメンまたは治療レジメンを計画できる。この計画には、化合物の効力、相対的バイオアベイラビリティ、患者の体重、有害副作用の存在及び重篤度、好ましい投与方法、ならびに選択した薬剤の毒性プロファイルのような要因を考慮することによって、活性化化合物を慎重に選択することが伴わなければならない。

20

【0107】

本明細書に記載の化合物は、相互に組み合わせて使用してもよく、疾患関連神経変性の治療において有用であると知られている他の活性作用剤（例えば、パーキンソン病治療薬、例えばレボドパ、ドーパミンアゴニスト（例えば、プロモクリプチン、ペルゴリド、プラミペキソール、ロピニロール、ピリベジル、カベルゴリン、アポモルヒネ、リスリド）、MAO-B阻害剤（例えば、セレギリンまたはラサギリン）、アマンタジン、抗コリン作用薬、統合失調症治療薬（例えば、クロザピン）、コリンエステラーゼ阻害剤、モダフィニル、または非ステロイド系抗炎症薬）と組み合わせて使用してもよく、または単独では有効でない場合があるが活性作用剤の効力に寄与し得る補助剤と組み合わせて使用してもよい。

30

【0108】

本明細書に記載の化合物は、相互に組み合わせて使用してもよく、心筋症の治療において有用であると知られている活性作用剤、例えばアンギオテンシン変換酵素阻害剤（例えば、エナリプリル、リシノプリル）、アンギオテンシン受容体遮断薬（例えば、ロサルタン、バルサルタン）、ベータ遮断薬（例えば、ロプレッサ、トプロロール-XL）、ジゴキシン、もしくは利尿薬（例えば、ラシックス疾患関連神経変性（例えば、パーキンソン病治療薬、例えばレボドパ、ドーパミンアゴニスト（例えば、プロモクリプチン、ペルゴリド、プラミペキソール、ロピニロール、ピリベジル、カベルゴリン、アポモルヒネ、リスリド）、MAO-B阻害剤（例えば、セレギリンまたはラサギリン）、アマンタジン、抗コリン作用薬、統合失調症治療薬（例えば、クロザピン）、コリンエステラーゼ阻害剤、モダフィニル、または非ステロイド系抗炎症薬）と組み合わせて使用してもよく、または単独では有効でない場合があるが活性作用剤の効力に寄与し得る補助剤と組み合わせて使用してもよい。

40

【0109】

いくつかの実施形態において、共投与は、1つの活性作用剤を、第2の活性作用剤の0.5、1、2、4、6、8、10、12、16、20、または24時間以内に投与することを含む。共投与は、2つの活性作用剤を、同時に、ほぼ同時（例えば、互いの約1、5、10、15、20、または30分以内）に、または任意の順序で連続して投与することを含む。いくつかの実施形態において、共投与は、合剤化、すなわち、両方の活性作用剤を含む単一の医薬組成物を調製することによって達成され得る。他の実施形態において、活性作用剤は、別々に配合され得る。いくつかの実施形態において、活性作用剤及び／また

50

は補助剤は、互いに連結または共役されてもよい。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の化合物は、手術などの神経変性治療と組み合わせてもよい。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の化合物は、手術などの心筋症治療と組み合わせてもよい。

【0110】

「PINK1」は、その一般的な通常の意味に従って使用され、同一または同様の名称のタンパク質、ならびにその機能的断片及び相同体を示す。この用語は、PINK1の組換え型または自然発生型を含む（例えば、「PTEN誘導推定キナーゼ1」；Entrez Gene 65018、OMIM 608309、UniProtKB Q9BXM7、及び／またはRefSeq（タンパク質）NP_115785.1）。この用語は、PINK1及びPINK1活性（例えば、PINK1と比較して少なくとも30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、または100%以内の活性）を維持するそのバリエーションを含む。

10

【0111】

「ネオ基質」という用語は、タンパク質または酵素が通常機能を果たす際のタンパク質または酵素の基質である組成物と構造が類似しているが、タンパク質または酵素の通常基質とは構造が明確に異なる組成物を示す。いくつかの実施形態において、ネオ基質は、タンパク質または酵素の通常基質と比べて良好な基質である（例えば、反応動態が良好（例えば、速い）、結合が強い、回転率が高い、反応の生産性が高い、平衡状態が生成物の形成に有利である、など）。いくつかの実施形態において、ネオ基質は、アデニン、アデノシン、AMP、ADP、またはATPの誘導体である。いくつかの実施形態において、ネオ基質は、PINK1の基質である。いくつかの実施形態において、ネオ基質は、N6置換アデニン、アデノシン、AMP、ADP、またはATPである。

20

【0112】

ホスファートを含有する、モノホスファート、ジホスファート、またはトリホスファート基または部分に適用される「誘導体」という用語は、かかる基の化学修飾を示し、この修飾は、ホスファートを含有する、モノホスファート、ジホスファート、またはトリホスファート基または部分の1つまたは複数の原子の付加、除去、または置換を含み得る。いくつかの実施形態において、かかる誘導体は、ホスファートを含有する、モノホスファート、ジホスファート、またはトリホスファート基または部分のプロドラッグであり、対象、患者、細胞、生体試料への投与後に、または対象、患者、細胞、生体試料、もしくはタンパク質（例えば、酵素）との接触後に、誘導体から、ホスファートを含有する、モノホスファート、ジホスファート、またはトリホスファート基または部分に変換される。一実施形態において、トリホスファート誘導体は、ガンマーチオトリホスファートである。一実施形態において、誘導体は、ホスホロアミダートである。いくつかの実施形態において、ホスファートを含有する、モノホスファート、ジホスファート、またはトリホスファート基または部分の誘導体は、Murakami et al., J. Med. Chem., 2011, 54, 5902、Sofia et al., J. Med. Chem. 2010, 53, 7202、Lam et al. ACC, 2010, 54, 3187、Chang et al., ACS Med Chem Lett., 2011, 2, 130、Furman et al., Antiviral Res., 2011, 91, 120、Vernachio et al., ACC, 2011, 55, 1843、Zhou et al., AAC, 2011, 44, 76、Reddy et al., BMCL, 2010, 20, 7376、Lam et al., J. Virol., 2011, 85, 12334、Sofia et al., J. Med. Chem., 2012, 55, 2481、Hecker et al., J. Med. Chem., 2008, 51, 2328、またはRautio et al., Nature Rev. Drug. Discov. 2008, 7, 255に記載されているようなものであり、これらはすべて、その全体があらゆる目的で本明細書に参照として援用される。

30

40

【0113】

「ミトコンドリア機能不全」という用語は、その通常の意味に従って使用され、例えば、

50

異常な呼吸鎖活性、活性酸素種レベル、カルシウム恒常性、ミトコンドリアによって媒介されるプログラム細胞死、ミトコンドリアの融合、ミトコンドリアの分裂、マイトファジー、ミトコンドリア膜内の脂質濃度、ミトコンドリアタンパク質輸送、ミトコンドリアの複製、転写、翻訳、及び／またはミトコンドリア膜透過性遷移を含め、ミトコンドリアの異常な活性または機能を示す。

【0114】

本明細書で使用する場合、「ミトコンドリア病」という用語は、対象のミトコンドリアの機能が損なわれる、または機能不全になる疾患、障害、または状態を示す。本明細書に記載の化合物または方法を用いて治療することのできるミトコンドリア病の例としては、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、アスベルガー障害、自閉性障害、双極性障害、がん、心筋症、シャルコー・マリー・トゥース病（2b型及び2b型CMTなどの様々なサブタイプを含むCMT）、小児期崩壊性障害（CDD）、糖尿病、糖尿病性腎症、てんかん、フリートライヒ運動失調（FA）、遺伝性運動感覚ニューロパチー（HMSN）、ハンチントン病、カーズ・セイヤー症候群（KSS）、レーベル遺伝性視神経症（LHON、別称レーベル病、レーベル視神経萎縮症（LOA）、またはレーベル視神経症（LON））、リー病またはリー症候群、黄斑変性、MELAS（ミトコンドリア性筋障害、ラクトアシドーシス、及び脳卒中）、ミトコンドリア神経性胃腸管系脳筋症（MNGIE）、運動ニューロン疾患、赤色ぼろ線維を伴うミオクロヌステんかん（MERRF）、NARP（ニューロパチー、運動失調、網膜色素変性症、及び眼瞼下垂）、パーキンソン病、腓骨筋萎縮症（PMA）、特定不能の広汎性発達障害（PDD-NOS）、尿細管性アシドーシス、レット障害、統合失調症、及び各種脳卒中が挙げられる。

10

20

【0115】

「酸化ストレス」という用語は、その通常の意味に従って使用され、活性酸素種の異常なレベルを示す。

【0116】

本明細書で使用する場合、「動物」という用語は、ヒト及び非ヒト脊椎動物、例えば野生動物、飼育動物、及び家畜を含むが、これらに限定されない。

【0117】

本明細書で使用する場合、「キャリア」という用語は、化合物とともに投与される希釈剤、アジュバント、または賦形剤を意味する。薬学的キャリアは、液体、例えば、水、及び石油性、動物性、植物性または合成由来のものを含む油、例えば、ピーナッツ油、ダイズ油、鉱油、ゴマ油などであり得る。薬学的キャリアは、生理食塩水、アカシアゴム、ゼラチン、デンプンペースト、タルク、ケラチン、コロイド状シリカ、尿素などであってもよい。さらに、助剤、安定化剤、増粘剤、潤滑剤、及び着色剤を使用してもよい。

30

【0118】

本明細書で使用する場合、「含む（comprising）」（ならびに「含む（comprise）」、「含む（comprises）」、及び「含まれる（comprise）」など、含む（comprising）の任意形態）、「有する（having）」（ならびに「有する（have）」及び「有する（has）」など、有する（having）の任意形態）、「含む（including）」（ならびに「含む（include）」及び「含む（include）」など、含む（including）の任意形態）、「含有する（containing）」（ならびに「含有する（contain）」及び「含有する（contain）」など、含有する（containing）の任意形態）は、包括的すなわち開放型であり、列挙されていない追加の要素または方法工程を除外しない。

40

【0119】

本明細書で使用する場合、「接触させる」という用語は、インビトロ系またはインビボ系において2つの要素を一緒にすることを意味する。例えば、本明細書で開示される化合物を個体または患者または細胞と「接触させる」ことには、化合物をヒトなどの個体または患者に投与することのほかに、例えば、本明細書で開示される化合物または医薬組成物を

50

含有する細胞調製物または精製調製物を含有する試料に化合物を導入することが含まれる。

【0120】

本明細書で使用する場合、「個体」、「対象」または「患者」という用語は、同義に使用され、哺乳動物、例えばマウス、ラット、他の齧歯類、ウサギ、イヌ、ネコ、ブタ、ウシ、ヒツジ、ウマ、またはヒトなどの霊長類を含め、任意の動物を意味する。

【0121】

本明細書で使用する場合、酵素活性または受容体活性などの「活性を阻害すること」という語句は、PINK1のあらゆる測定可能な量の活性を低減させることを意味する。

【0122】

本明細書で使用する場合、「それを必要とする」という語句は、動物または哺乳動物が特定の方法または治療を必要とするものとして同定されていることを意味する。いくつかの実施形態において、同定は、任意の診断手段によるものであり得る。本明細書に記載の方法及び治療のいずれにおいても、動物または哺乳動物は、それを必要とするものであり得る。いくつかの実施形態において、動物または哺乳動物は、特定の疾患、障害、もしくは状態が蔓延している環境下にあるか、またはかかる環境に移動する予定がある。

【0123】

本明細書で使用する場合、「X～Yの整数」という語句は、両端点を含む任意の整数を意味する。例えば、「1～5の整数」という語句は、1、2、3、4、または5を意味する。

【0124】

本明細書で使用する場合、「単離された」という用語は、本明細書に記載の化合物が、(a) 植物もしくは細胞などの天然源、または(b) 合成有機化学反応混合物のいずれかの他の成分から、例えば従来の技術によって分離されていることを意味する。

【0125】

本明細書で使用する場合、「哺乳動物」という用語は、齧歯類（すなわちマウス、ラット、またはモルモット）、サル、ネコ、イヌ、ウシ、ウマ、ブタ、またはヒトを意味する。いくつかの実施形態において、哺乳動物は、ヒトである。

【0126】

本明細書で使用する場合、「プロドラッグ」という用語は、既知の直接作用型薬物の誘導体であり、同薬物と比較して増強した送達特性及び治療的価値を有し、酵素または化学プロセスによって活性薬物に転換される誘導体を意味する。本明細書に記載の化合物には、修飾が常法による操作またはインビボのいずれかで切断されて親化合物になるような方法で、化合物中に存在する官能基を修飾することによって調製され得る、プロドラッグといわれる誘導体も含まれる。プロドラッグの例としては、化合物のヒドロキシル、アミノ、スルフヒドリル、またはカルボキシル基に付加された1つまたは複数の分子部分を含有し、患者に投与されるとインビボで切断されて、それぞれ遊離ヒドロキシル、アミノ、スルフヒドリル、またはカルボキシル基を形成する、本明細書に記載される本開示の化合物が挙げられる。プロドラッグの例としては、本開示の化合物中のアルコール及びアミン官能基の酢酸誘導体、ギ酸誘導体、及び安息香酸誘導体が挙げられるが、これらに限定されない。プロドラッグの調製及び使用については、T. Higuchi et al., "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 of the A. C. S. Symposium Series、及びBioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987に記載されており、これらはいずれも、その全体が本明細書に参照として援用される。

【0127】

本明細書で使用する場合、「精製された」という用語は、単離物が単離されたとき、単離物の重量基準で本明細書に記載の化合物を少なくとも90%、少なくとも95%、少なく

10

20

30

40

50

とも 98%、または少なくとも 99% 含有することを意味する。

【0128】

本明細書で使用する場合、「可溶化剤」という語句は、薬物のミセル溶液または真溶液の形成をもたらす薬剤を意味する。

【0129】

本明細書で使用する場合、「溶液／懸濁液」という用語は、活性作用剤の第 1 の部分が溶解して存在し、活性作用剤の第 2 の部分が微粒子形態で液体マトリクス中に懸濁して存在する、液体組成物を意味する。

【0130】

本明細書で使用する場合、「実質的に単離された」という語句は、化合物が形成または検出された環境から少なくとも部分的にまたは実質的に分離している化合物を意味する。

10

【0131】

本明細書で使用する場合、「治療上有効量」という語句は、研究者、獣医師、医師、または他の臨床医によって組織、系、動物、個体、またはヒトにおいて求められている生物学的または薬物的応答を誘起する、活性化合物または医薬品の量を意味する。治療効果は、治療される障害または所望される生物学的効果に依存する。したがって、治療効果は、障害に関連する症状の重篤度の減少及び／または障害の進行の阻害（部分的または完全）、または治療の改善、治癒、障害もしくは副作用の防止もしくは消失であり得る。治療応答を誘起するのに必要な量は、対象の年齢、健康状態、サイズ、及び性別に基づいて決定することができる。最適な量はまた、治療に対する対象の応答のモニタリングに基づいて決定することができる。

20

【0132】

これも当然のことながら、本明細書に記載される特定の特徴は、明確にするために別個の実施形態との関連で説明しているが、組み合わせて単一の実施形態として提供することもできる。逆に、様々な特徴を簡潔にするために単一の実施形態との関連で説明しているが、これらは別個に提供することも任意の適切な部分的組み合わせで提供することもできる。

【0133】

本発明の実施形態はいずれも、発明の主題の権利を主張する目的で、1つまたは複数の実施形態を任意選択で除外してもよいことに留意されたい。

30

【0134】

いくつかの実施形態において、化合物またはその塩は、実質的に単離されている。部分的な分離は、例えば、本開示の化合物に富んでいる組成物を含み得る。実質的な分離は、本開示の化合物またはその塩を少なくとも約 50 重量%、少なくとも約 60 重量%、少なくとも約 70 重量%、少なくとも約 80 重量%、少なくとも約 90 重量%、少なくとも約 95 重量%、少なくとも約 97 重量%、または少なくとも約 99 重量% 含有する組成物を含み得る。化合物及びその塩を単離する方法は、当該技術分野において常法である。

【0135】

B. 化合物

様々な実施形態において、本発明は、例えば、神経変性疾患、ミトコンドリア病、線維症、及び／または心筋症などの PINK1 キナーゼ活性に関連する障害を治療するのに有用な化合物に関する。

40

【0136】

様々な実施形態において、化合物は、哺乳動物における PINK1 キナーゼ活性に関連する障害を治療するのに有用である。さらなる実施形態において、化合物は、ヒトにおける PINK1 キナーゼ活性に関連する障害を治療するのに有用である。

【0137】

開示される誘導体はそれぞれ、任意選択でさらに置換されていてもよいことが企図される。任意の 1つまたは複数の誘導体が、任意選択で本発明から省略可能であることも企図される。当然のことながら、開示される化合物は、開示される方法により提供可能である。

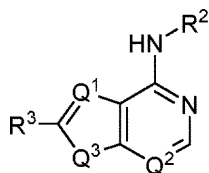
50

同じく当然のことながら、開示される化合物は、開示される使用法において使用可能である。

【0138】

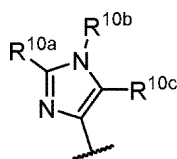
1. 構造

いくつかの実施形態において提供されるのは、式：



10

〔式中、Q¹は、NもしくはCHであり、且つR³は、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、もしくはC¹～C⁶ハロヒドロキシアルキルであるか、または、Q¹はCR¹であり、且つR³は水素であり、R¹は、C¹～C⁶ハロアルキル、C¹～C⁶ハロアルコキシ、C¹～C⁶ハロヒドロキシアルキル、または式：



20

（式中、R¹⁰ᵃ、R¹⁰ᵇ、及びR¹⁰ᶜはそれぞれ、存在する場合、水素及びC¹～C⁴アルキルから独立して選択される）

によって表される構造であり、Q²は、CHまたはNであり、Q³は、CH₂またはNHであり、R²は、C¹～C⁶アルキル、-CR¹¹ᵃR¹¹ᵇCy¹、またはCy¹

（式中、R¹¹ᵃ及びR¹¹ᵇはそれぞれ、存在する場合、水素、C¹～C⁵アルキル、及びC¹～C⁴ヒドロキシアルキルから独立して選択されるか、または、R¹¹ᵃ及びR¹¹ᵇのそれぞれは、存在する場合、一緒に、3員シクロアルキルを構成し、Cy¹は、存在する場合、3～10員炭素環、3～10員複素環、6～10員アリール、及び6～10員ヘテロアリールから選択され、且つハロゲン、-CN、-NH₂、-OH、-NO₂、-C(O)(C¹～C⁴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、3、または4個の基で置換されている）

30

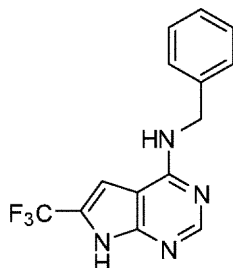
であるが、但し、R¹がC¹～C⁶ハロアルキルであり且つR²がCy¹であるとき、Cy¹は6員炭素環でも9員ヘテロアリールでもないことを条件とし、且つR²が-CR¹¹ᵃR¹¹ᵇCy¹またはCy¹であり、R¹¹ᵃ及びR¹¹ᵇの一方または両方が、存在する場合、水素であり、Cy¹が6員アリールまたはフラニルであるとき、Q¹はCHであり、R³はC¹～C⁶ハロアルキルではないことを条件とする〕

40

によって表される構造を有する化合物、またはその薬学上許容される塩である。

【0139】

いくつかの実施形態において提供されるのは、構造：

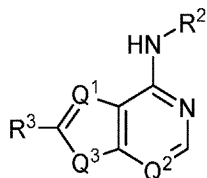


50

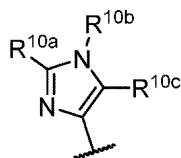
を有する化合物、またはその薬学上許容される塩である。

【0140】

いくつかの実施形態において提供されるのは、式：



〔式中、Q¹は、NもしくはCHであり、且つR³は、3～6員シクロアルキルもしくはC¹～C⁶ハロアルキル、C¹～C⁶ハロアルコキシ、C¹～C⁶ハロヒドロキシル、CF₃、CCl₃、CBr₃であるか、または、Q¹はCR¹であり、且つR³は水素であり、R¹は、C¹～C⁶ハロアルキル、C¹～C⁶ハロアルコキシ、C¹～C⁶ハロヒドロキシ、または式：



（式中、R¹⁰ᵃ、R¹⁰ᵇ、及びR¹⁰ᶜはそれぞれ、存在する場合、水素及びC¹～C⁴アルキルから独立して選択される）

によって表される構造であり、Q²は、CHまたはNであり、Q³は、CH₂またはNHであり、R²は、C¹～C⁶アルキル、-CR¹¹ᵃR¹¹ᵇCy¹、またはCy¹

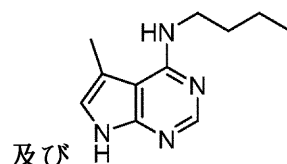
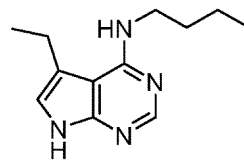
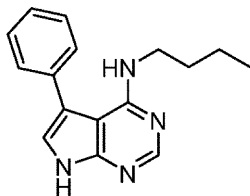
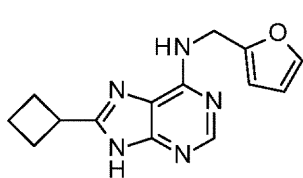
（式中、R¹¹ᵃ及びR¹¹ᵇはそれぞれ、存在する場合、水素、C¹～C⁵アルキル、及びC¹～C⁵ヒドロシアルキルから独立して選択されるか、または、R¹¹ᵃ及びR¹¹ᵇのそれぞれは一緒に、3員シクロアルキルを構成し、Cy¹は、存在する場合、3～10員炭素環、3～10員複素環、6～10員アリール、及び6～10員ヘテロアリールから選択され、且つハロゲン、-CN、-NH₂、-OH、-NO₂、C¹～C⁴アルキル、C²～C⁴アルケニル、C¹～C⁴ハロアルキル、C¹～C⁴シアノアルキル、C¹～C⁴ヒドロシアルキル、C¹～C⁴ハロアルコキシ、C¹～C⁴アルコキシ、C¹～C⁴アルキルアミノ、及び（C¹～C⁴）（C¹～C⁴）ジアルキルアミノから独立して選択される0、1、2、3、または4個の基で置換されている）

であるが、但し、R¹がC¹～C⁶ハロアルキルであり且つR²がCy¹であるとき、Cy¹は6員炭素環でも9員ヘテロアリールでもないことを条件とする〕

によって表される構造を有する化合物、またはその薬学上許容される塩である。

【0141】

いくつかの実施形態において提供されるのは、



及び

10

20

30

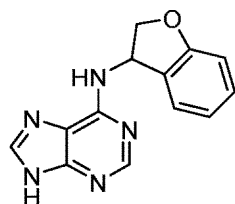
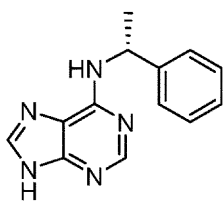
40

50

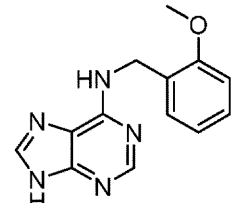
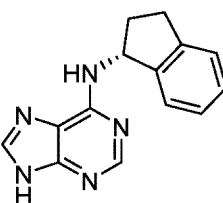
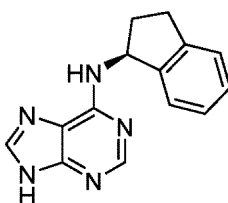
【 0 1 4 2 】



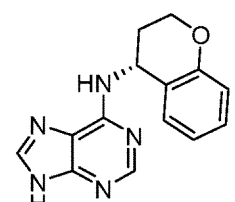
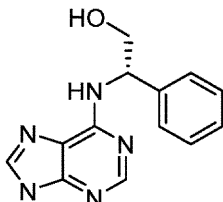
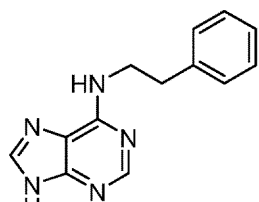
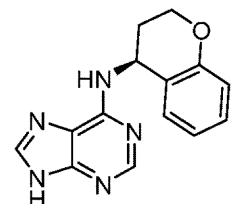
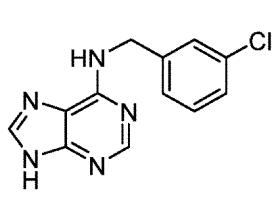
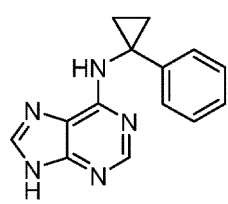
The chemical structure shows a 1H-imidazo[4,5-b]pyridine core. The nitrogen at position 1 of the imidazole ring is substituted with a 1-phenylethyl group. The ethyl group is shown with a wedge bond, indicating stereochemistry. The phenyl ring is attached to the chiral carbon of the ethyl group.



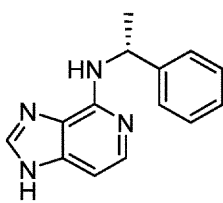
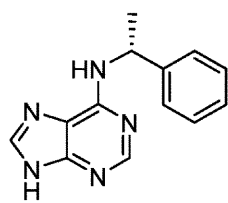
10



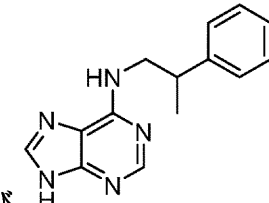
20



30

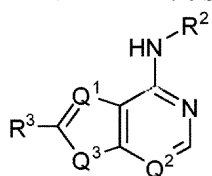


及び



【 0 1 4 3 】

40



(I)

50

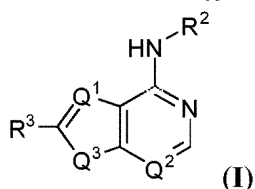
ロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロヒドロキシル、 CF_3 、 CCl_3 、 CBr_3 であるか、または、 Q^1 は CR^1 であり、且つ R^3 は水素であり、 Q^2 は、 CH または N であり、 Q^3 は、 CH_2 または NH であり、 R^1 は、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、ハロ $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシ、ハロ $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシ、5 員もしくは 6 員ヘテロアリール、またはフェニルであり、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル及びハロ $(C_1 \sim C_4)$ アルキルはそれぞれ、任意選択で且つ独立して、 OR^a 基で置換されており、前記フェニル及び 5 員もしくは 6 員ヘテロアリールはそれぞれ、任意選択で且つ独立して、 R^b から独立して選択される 1 ～ 3 個の基で置換されており、 R^a は、存在する場合、 H 、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、または $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシであり、 R^b の各事例は、存在する場合、独立してハロ、ハロ $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシ、またはハロ $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシであり、 R^2 は、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、9 員酸素含有縮合複素環、または 9 ～ 10 員炭素環であり、前記 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルは、 R^c から独立して選択される 1 個または 2 個の基で任意選択で置換されており、前記 9 員酸素含有縮合複素環及び 9 ～ 10 員炭素環はそれぞれ、任意選択で且つ独立して、 R^d から独立して選択される 1 ～ 3 個の基で置換されており、 R^c の各事例は、存在する場合、フェニル、3 員もしくは 4 員シクロアルキル、または 5 員もしくは 6 員ヘテロアリールであり、前記フェニル及び 5 員もしくは 6 員ヘテロアリールはそれぞれ、任意選択で且つ独立して、 R^e から独立して選択される 1 ～ 3 個の基で置換されており、 R^d 及び R^e の各事例は、存在する場合、独立してハロ、ハロ $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシ、またはハロ $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシであり、 R^3 は、水素、ハロゲン、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、3 ～ 6 員シクロアルキル、ハロ、ハロ $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、ハロ $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシである。

10

20

【0144】

したがって、様々な実施形態において、本開示は、式 I：



30

の化合物またはその薬学上許容される塩を提供し、式中、変数は上記に定義したとおりである。

【0145】

さらなる実施形態において、式 I の化合物中の R^1 は、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、ハロ $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、5 員もしくは 6 員ヘテロアリール、またはフェニルであり、前記ハロ $(C_1 \sim C_4)$ アルキルは、 OR^a 基で任意選択で置換されており、前記 5 員もしくは 6 員ヘテロアリールは、 R^b 基で任意選択で置換されており、 R^a は、存在する場合、 H または $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシであり、 R^b は、存在する場合、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキルであり、 R^d 及び R^e の各事例は、存在する場合、ハロ及び $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシから独立して選択され、残りの変数は、式 I について上述したとおりである。

40

【0146】

さらなる実施形態において、式 I の化合物中の R^1 は、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、ハロ $(C_1 \sim C_3)$ アルキル、5 員窒素含有ヘテロアリール、またはフェニルであり、前記ハロ $(C_1 \sim C_3)$ アルキルは、 OR^a 基で任意選択で置換されており、前記 5 員窒素含有ヘテロアリールは、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル基で任意選択で置換されており、残りの変数は、式 I または第 2 の実施形態について上述したとおりである。

【0147】

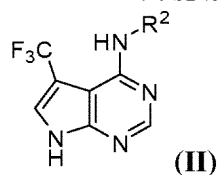
さらなる実施形態において、 R^1 は、メチル、エチル、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、1, 1, 1-トリフルオロプロパノール-3-イル、2-エトキシ-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-3-イル、フェニル、またはピラゾリルであり、前記ピラゾリルは、メチル

50

基で任意選択で置換されており、残りの変数は、式 I または第 2 もしくは第 3 の実施形態について上述したとおりである。

【0148】

さらなる実施形態において、式 I の化合物は、式 I I :

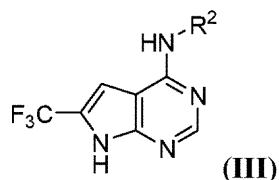


10

の化合物またはその薬学上許容される塩であり、式中、変数は、式 I または第 2 の実施形態について上述したとおりである。

【0149】

さらなる実施形態において、式 I の化合物は、式 I I I :



20

の化合物またはその薬学上許容される塩であり、式中、変数は、式 I または第 2 の実施形態について上述したとおりである。

【0150】

さらなる実施形態において、式 I、I I、または I I I の化合物中の R^2 は、($\text{C}_1 - \text{C}_4$) アルキル、ベンゾフラニル、ジヒドロ-1H-インデニル、またはテトラヒドロナフタレニルであり、前記 ($\text{C}_1 - \text{C}_4$) アルキルは、 R^c 基で任意選択で置換されており、前記ベンゾフラニル、ジヒドロ-1H-インデニル、及びテトラヒドロナフタレニルはそれぞれ、任意選択で且つ独立して、 R^d から独立して選択される 1~3 個の基で置換されており、残りの変数は、式 I または第 2、第 3、もしくは第 4 の実施形態について上述したとおりである。

30

【0151】

さらなる実施形態において、式 I、I I、I I I の化合物中の R^c の各事例は、存在する場合、フェニル、シクロプロピル、ピリジニル、ピラジニル、またはピリミジニルであり、これらはそれぞれ、任意選択で且つ独立して、 R^e から独立して選択される 1~2 個の基で置換されており、残りの変数は、式 I または第 2、第 3、第 4、もしくは第 6 の実施形態について上述したとおりである。

【0152】

さらなる実施形態において、式 I、I I、または I I I の化合物中の R^e の各事例は、存在する場合、クロロ、フルオロ、またはメトキシであり、残りの変数は、式 I または第 2、第 3、第 4、第 6、もしくは第 7 の実施形態について上述したとおりである。

40

【0153】

さらなる実施形態において、式 I、I I、または I I I の化合物中の R^d の各事例は、存在する場合、($\text{C}_1 - \text{C}_4$) アルコキシであり、残りの変数は、式 I または第 2、第 3、第 4、第 6、第 7、もしくは第 8 の実施形態について上述したとおりである。あるいは、式 I、I I、または I I I の化合物中の R^d の各事例は、存在する場合、メトキシであり、残りの変数は、式 I または第 2、第 3、第 4、第 6、第 7、もしくは第 8 の実施形態について上述したとおりである。

【0154】

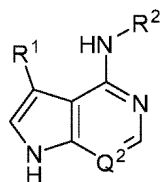
さらなる実施形態において、式 I、I I、または I I I の化合物中の R^2 は、フェニルまたはピリミジン-5-イルで任意選択で置換された ($\text{C}_1 - \text{C}_4$) アルキルであり、前記

50

フェニルは、1～2個の独立して選択されるハロ基で任意選択で置換されており、残りの変数は、式Iまたは第2、第3、第4、第6、もしくは第7の実施形態について上述したとおりである。

【0155】

さらなる実施形態において提供されるのは、式：

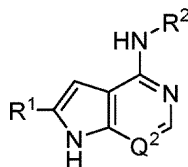


10

によって表される構造を有する化合物である。

【0156】

さらなる実施形態において提供されるのは、式：



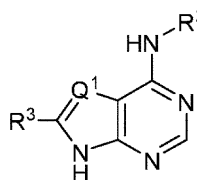
20

によって表される構造を有する化合物である。

式中、R1は、3～6員シクロアルキルまたはC1～C6ハロアルキル、C1～C6ハロアルコキシ、C1～C6ハロヒドロキシルである。いくつかの実施形態において、R1は、CCl3、CF3、またはCBr3から独立して選択される。

【0157】

さらなる実施形態において提供されるのは、式：

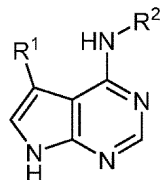


30

によって表される構造を有する化合物である。

【0158】

さらなる実施形態において提供されるのは、式：

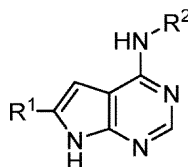


40

によって表される構造を有する化合物である。

【0159】

さらなる実施形態において提供されるのは、式：



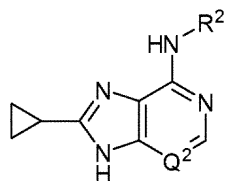
50

によって表される構造を有する化合物である。

式中、 R^1 は、3～6員シクロアルキルまたはC1～C6ハロアルキル、C1～C6ハロアルコキシ、C1～C6ハロヒドロキシルである。いくつかの実施形態において、 R^1 は、 CCl_3 、 CF_3 、または CBr_3 から独立して選択される。

【0160】

さらなる実施形態において提供されるのは、式：

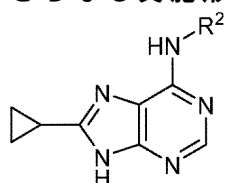


10

によって表される構造を有する化合物である。

【0161】

さらなる実施形態において提供されるのは、式：

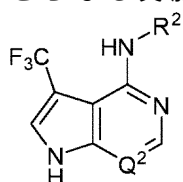


20

によって表される構造を有する化合物である。

【0162】

さらなる実施形態において提供されるのは、式：

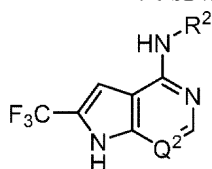


30

によって表される構造を有する化合物である。

【0163】

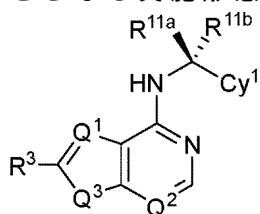
さらなる実施形態において提供されるのは、式：



によって表される構造を有する化合物である。

【0164】

さらなる実施形態において提供されるのは、式：



40

[式中、 R^{11a} 及び R^{11b} はそれぞれ、水素、C1～C5アルキル、及びC1～C5

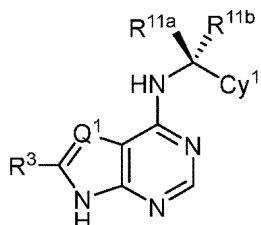
50

ヒドロキシアルキルから独立して選択されるか、または、 R^{11a} 及び R^{11b} のそれぞれと一緒に、3員シクロアルキルを構成し、 Cy^1 は、存在する場合、3～10員炭素環、3～10員複素環、6～10員アリール、及び6～10員ヘテロアリールから選択され、且つハロゲン、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $C_1\sim C_4$ アルキル、 $C_2\sim C_4$ アルケニル、 $C_1\sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1\sim C_4$ シアノアルキル、 $C_1\sim C_4$ ヒドロキシアルキル、 $C_1\sim C_4$ ハロアルコキシ、 $C_1\sim C_4$ アルコキシ、 $C_1\sim C_4$ アルキルアミノ、及び $(C_1\sim C_4)(C_1\sim C_4)$ ジアルキルアミノから独立して選択される0、1、2、3、または4個の基で置換されている]によって表される構造を有する化合物である。

【0165】

10

さらなる実施形態において提供されるのは、式：

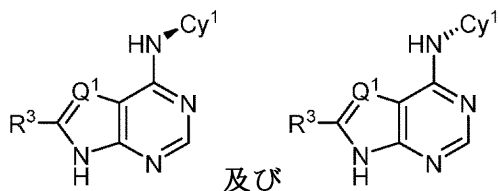


によって表される構造を有する化合物である。

【0166】

20

さらなる実施形態において提供されるのは、

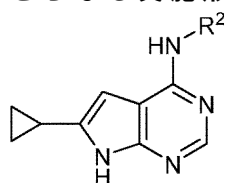


から選択される式によって表される構造を有する化合物である。

【0167】

30

さらなる実施形態において提供されるのは、式：

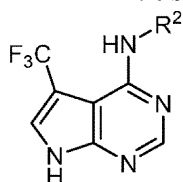


によって表される構造を有する化合物である。

【0168】

40

さらなる実施形態において提供されるのは、式：

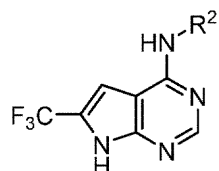


によって表される構造を有する化合物である。

【0169】

さらなる実施形態において提供されるのは、式：

50



によって表される構造を有する化合物である。

【0170】

さらなる実施形態において、Q1はNであり、R3は3～6員シクロアルキルである。なおさらなる実施形態において、Q1はNであり、R3は3～4員シクロアルキルである。

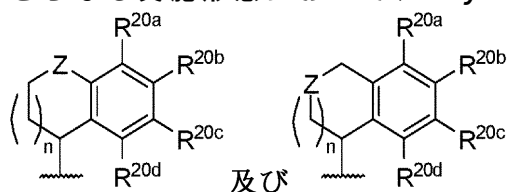
10

【0171】

さらなる実施形態において、Q1はCR1であり、R3は水素である。

【0172】

さらなる実施形態において、Cy1は、存在する場合、



及び

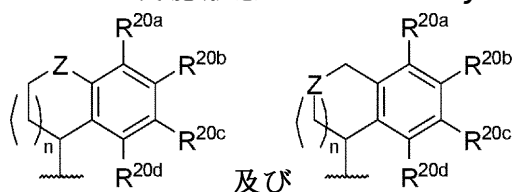
20

から選択される式によって表される構造であり、

式中、Zは、OまたはCH2であり、nは0または1であり、R20a、R20b、R20c、及びR20dはそれぞれ、水素、ハロゲン、-CN、-NH2、-OH、-NO2、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。

【0173】

さらなる実施形態において、Cy1は、存在する場合、



及び

30

から選択される式によって表される構造であり、

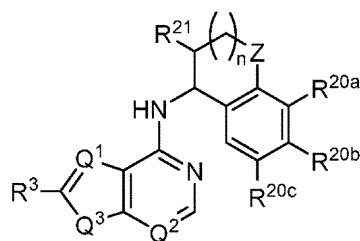
式中、Zは、O、CH2、またはNR30であり、R30は、存在する場合、-C(O)(C1～C4アルキル)、C1～C4アルキル、及びC2～C4アルケニルから選択され、nは0または1であり、R20a、R20b、R20c、及びR20dはそれぞれ、水素、ハロゲン、-CN、-NH2、-OH、-NO2、-C(O)(C1～C4アルキル)、C1～C4アルキル、C2～C4アルケニル、C1～C4ハロアルキル、C1～C4シアノアルキル、C1～C4ヒドロキシアルキル、C1～C4ハロアルコキシ、C1～C4アルコキシ、C1～C4アルキルアミノ、及び(C1～C4)(C1～C4)ジアルキルアミノから独立して選択される。

40

【0174】

さらなる実施形態において、化合物は、式：

50



によって表される構造を有し、

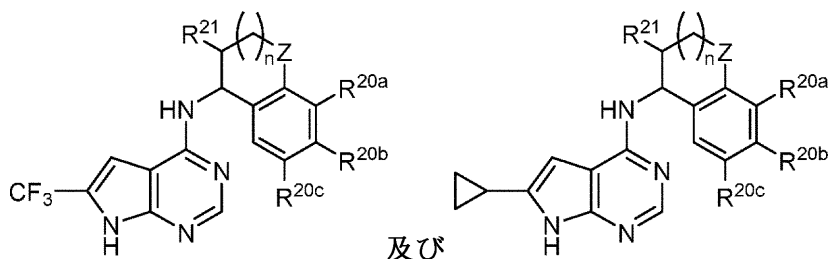
式中、Zは、O、CH₂、またはNR₃₀であり、R₃₀は、存在する場合、-C(O)
(C1~C4アルキル)、C1~C4アルキル、及びC2~C4アルケニルから選択され
、nは0または1であり、R_{20a}、R_{20b}、R_{20c}、及びR_{20d}はそれぞれ、水
素、ハロゲン、-CN、-NH₂、-OH、-NO₂、-C(O)(C1~C4アルキル)
)、C1~C4アルキル、C2~C4アルケニル、C1~C4ハロアルキル、C1~C4
シアノアルキル、C1~C4ヒドロキシアルキル、C1~C4ハロアルコキシ、C1~C
4アルコキシ、C1~C4アルキルアミノ、及び(C1~C4)(C1~C4)ジアルキ
ルアミノから独立して選択され、R₂₁は、水素、ハロゲン、-CN、-NH₂、-OH
、-NO₂、-C(O)(C1~C4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選択される。

10

20

【0175】

さらなる実施形態において、化合物は、

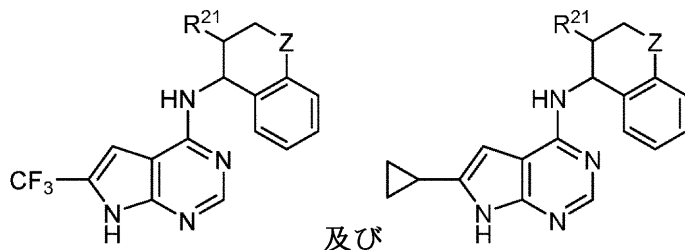


30

から選択される式によって表される構造を有する。

【0176】

さらなる実施形態において、化合物は、式：



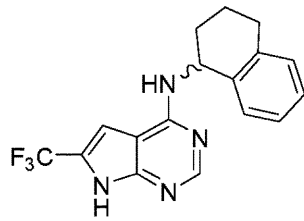
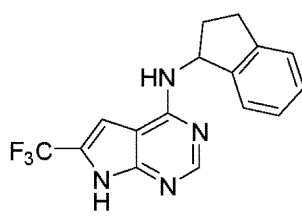
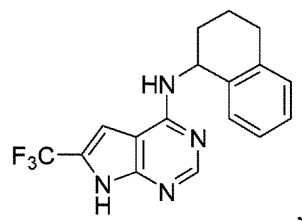
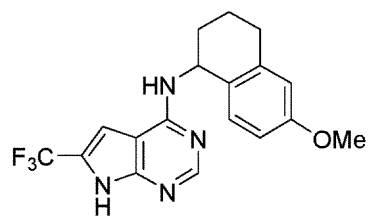
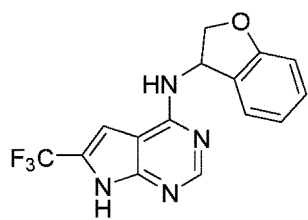
40

によって表される構造を有する。

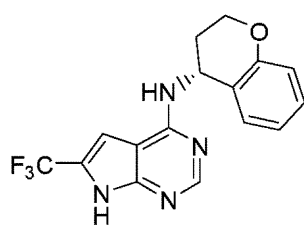
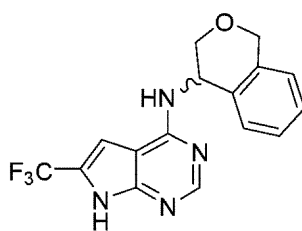
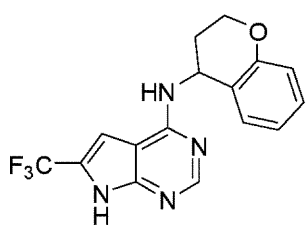
【0177】

さらなる実施形態において、化合物は、

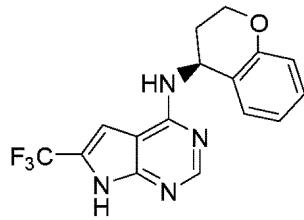
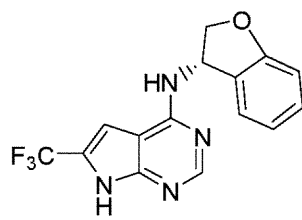
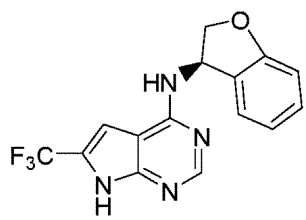
50



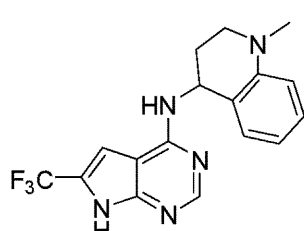
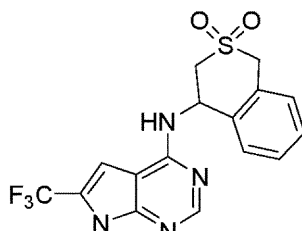
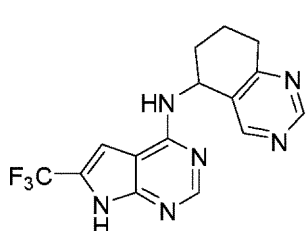
10



20

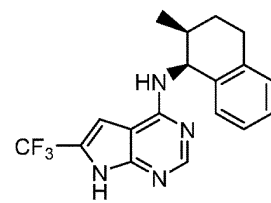


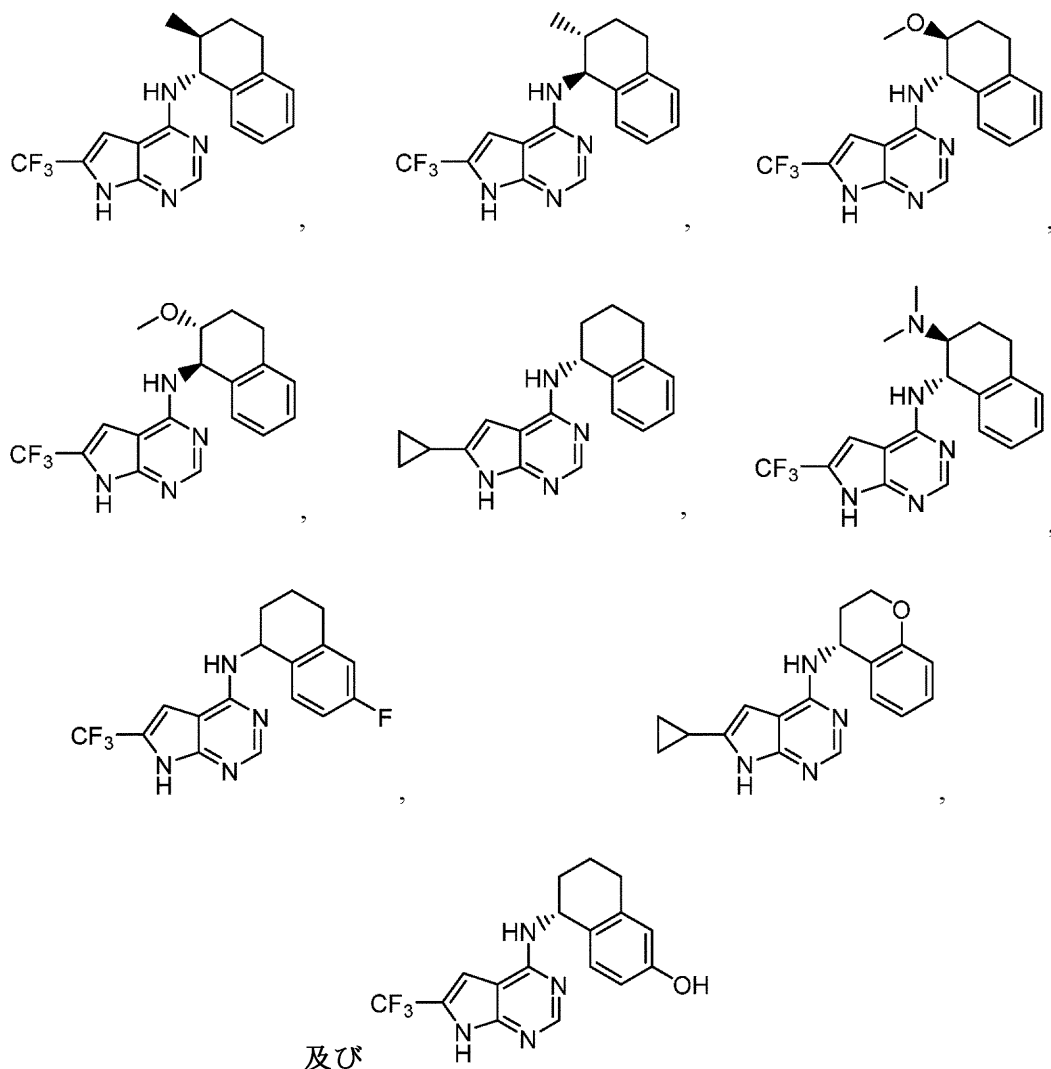
30



40

50



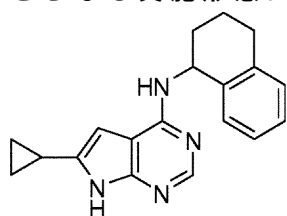


から選択される構造を有する。

30

【0178】

さらなる実施形態において、化合物は、構造：

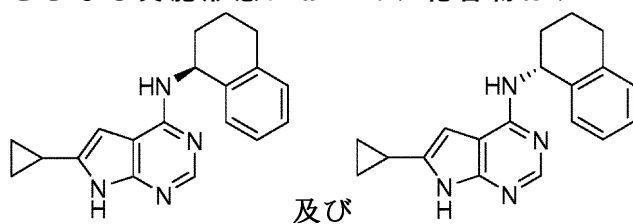


を有する。

40

【0179】

さらなる実施形態において、化合物は、

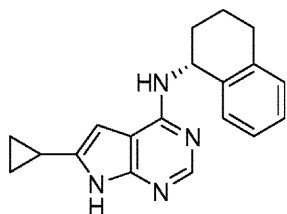


から選択される構造を有する。

50

【0180】

さらなる実施形態において、化合物は、構造：



を有する。

10

【0181】

したがって、いくつかの実施形態において、 n は0または1である。さらなる実施形態において、 n は0である。なおもさらなる実施形態において、 n は1である。

【0182】

化合物の具体例は、実施例のセクションで提供され、本明細書に含まれる。これらの化合物の薬学上許容される塩ならびに中性形態も含まれる。

【0183】

a. Q^1 基、 Q^2 基、及び Q^3 基

いくつかの実施形態において、 Q^1 はNである。いくつかの実施形態において、 Q^1 はCR¹である。

20

【0184】

いくつかの実施形態において、 Q^2 はCHまたはNである。さらなる実施形態において、 Q^2 はCHである。なおもさらなる実施形態において、 Q^2 はNHである。

【0185】

いくつかの実施形態において、 Q^3 はCH₂またはNHである。さらなる実施形態において、 Q^3 はCH₂である。さらなる実施形態において、 Q^3 はNHである。

【0186】

b. Z基

いくつかの実施形態において、Zは、O、CH₂、またはNR³⁰である。さらなる実施形態において、Zは、OまたはCH₂である。なおもさらなる実施形態において、Zは、OまたはNR³⁰である。なおもさらなる実施形態において、Zは、CH₂またはNR³⁰である。なおもさらなる実施形態において、ZはOである。なおもさらなる実施形態において、ZはCH₂である。なおもさらなる実施形態において、ZはNR³⁰である。

30

【0187】

c. R^a基

いくつかの実施形態において、R^aは、存在する場合、H、(C₁–C₄)アルキル、または(C₁–C₄)アルコキシである。さらなる実施形態において、R^aは、存在する場合、H、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、メトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ、またはイソプロポキシである。なおもさらなる実施形態において、R^aは、存在する場合、H、メチル、エチル、メトキシ、またはエトキシである。なおもさらなる実施形態において、R^aは、存在する場合、H、メチル、またはメトキシである。

40

【0188】

さらなる実施形態において、R^aは、存在する場合、Hである。

【0189】

様々な実施形態において、R^aは、存在する場合、Hまたは(C₁–C₄)アルキルである。さらなる実施形態において、R^aは、存在する場合、H、メチル、エチル、 n -プロピル、またはイソプロピルである。なおもさらなる実施形態において、R^aは、存在する場合、H、メチル、またはエチルである。なおもさらなる実施形態において、R^aは、存在する場合、Hまたはエチルである。なおもさらなる実施形態において、R^aは、存在する場合、Hまたはメチルである。

50

【0190】

様々な実施形態において、 R^a は、存在する場合、 $(C_1 - C_4)$ アルキルである。さらなる実施形態において、 R^a は、存在する場合、メチル、エチル、 n -プロピル、またはイソプロピルである。なおもさらなる実施形態において、 R^a は、存在する場合、メチルまたはエチルである。なおもさらなる実施形態において、 R^a は、存在する場合、エチルである。なおもさらなる実施形態において、 R^a は、存在する場合、メチルである。

【0191】

d. R^b 基

いくつかの実施形態において、 R^b の各事例は、存在する場合、ハロ、ハロ $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $(C_1 - C_4)$ アルコキシ、またはハロ $(C_1 - C_4)$ アルコキシである。

さらなる実施形態において、 R^b の各事例は、存在する場合、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH(CH_3)CH_2F$ 、 $-CH_2CH_2CH_2F$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2CCl_3$ 、 $-CH_2CHCl_2$ 、 $-CH_2CH_2Cl$ 、 $-CH(CH_3)CH_2Cl$ 、 $-CH_2CH_2CH_2Cl$ 、メトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ、イソプロポキシ、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2CH_2F$ 、 $-OCH(CH_3)CH_2F$ 、 $-OCH_2CH_2CH_2F$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2CH_2Cl$ 、 $-OCH(CH_3)CH_2Cl$ 、または $-OCH_2CH_2CH_2Cl$ である。なおもさらなる実施形態において、 R^b の各事例は、存在する場合、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2CH_2Cl$ 、メトキシ、エトキシ、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2CH_2F$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCH_2Cl$ 、または $-OCH_2CH_2CH_2Cl$ である。なおもさらなる実施形態において、 R^b の各事例は、存在する場合、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2Cl$ 、メトキシ、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、または $-OCH_2Cl$ である。

【0192】

様々な実施形態において、 R^b の各事例は、存在する場合、ハロまたはハロ $(C_1 - C_4)$ アルキルである。さらなる実施形態において、 R^b は、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH(CH_3)CH_2F$ 、 $-CH_2CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2CH_2Cl$ 、 $-CH(CH_3)CH_2Cl$ 、または $-CH_2CH_2CH_2Cl$ である。なおもさらなる実施形態において、 R^b の各事例は、存在する場合、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2Cl$ 、または $-CH_2CH_2CH_2Cl$ である。なおもさらなる実施形態において、 R^b の各事例は、存在する場合、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-CH_2F$ 、または $-CH_2Cl$ である。

【0193】

様々な実施形態において、 R^b の各事例は、存在する場合、 $(C_1 - C_4)$ アルコキシまたはハロ $(C_1 - C_4)$ アルコキシである。さらなる実施形態において、 R^b の各事例は、存在する場合、メトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ、イソプロポキシ、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2CH_2F$ 、 $-OCH(CH_3)CH_2F$ 、 $-OCH_2CH_2CH_2F$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2CH_2Cl$ 、 $-OCH(CH_3)CH_2Cl$ 、または $-OCH_2CH_2CH_2Cl$ である。なおもさらなる実施形態において、 R^b の各事例は、存在する場合、メトキシ、エトキシ、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2CH_2F$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCH_2Cl$ 、または $-OCH_2CH_2CH_2Cl$ である。なおもさらなる実施形態において、 R^b の各事例は、存在する場合、メトキシ、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、または $-OCH_2Cl$ である。

【0194】

様々な実施形態において、 R^b の各事例は、存在する場合、ハロである。さらなる実施形態において、 R^b の各事例は、存在する場合、 $-F$ 、 $-Cl$ 、または $-Br$ である。なおもさらなる実施形態において、 R^b の各事例は、存在する場合、 $-F$ または $-Cl$ である。

。なおもさらなる実施形態において、R^bの各事例は、存在する場合、－Fである。なおもさらなる実施形態において、R^bの各事例は、存在する場合、－C¹である。

【0195】

e. R^c基

いくつかの実施形態において、R^cの各事例は、存在する場合、フェニル、3員もしくは4員シクロアルキル、または5員もしくは6員ヘテロアリールであり、前記フェニル及び5員もしくは6員ヘテロアリールはそれぞれ、任意選択で且つ独立して、R^eから独立して選択される1～3個の基で置換されている。さらなる実施形態において、R^cの各事例は、存在する場合、フェニル、3員もしくは4員シクロアルキル、または5員もしくは6員ヘテロアリールであり、前記フェニル及び5員もしくは6員ヘテロアリールはそれぞれ、任意選択で且つ独立して、R^eから独立して選択される1～2個の基で置換されている。なおもさらなる実施形態において、R^cの各事例は、存在する場合、フェニル、3員もしくは4員シクロアルキル、または5員もしくは6員ヘテロアリールであり、前記フェニル及び5員もしくは6員ヘテロアリールはそれぞれ、無置換である。

10

【0196】

様々な実施形態において、R^cの各事例は、存在する場合、R^eから独立して選択される1～3個の基で任意選択で置換されたフェニルである。さらなる実施形態において、R^cの各事例は、存在する場合、R^eから独立して選択される1～2個の基で任意選択で置換されたフェニルである。なおもさらなる実施形態において、R^cの各事例は、存在する場合、R^eから選択される基で任意選択で一置換されたフェニルである。なおもさらなる実施形態において、R^cの各事例は、存在する場合、無置換のフェニルである。

20

【0197】

様々な実施形態において、R^cの各事例は、存在する場合、3員もしくは4員シクロアルキルである。さらなる実施形態において、R^cの各事例は、存在する場合、3員シクロアルキルである。なおもさらなる実施形態において、R^cの各事例は、存在する場合、4員シクロアルキルである。なおもさらなる実施形態において、R^cの各事例は、存在する場合、－または4員シクロアルキルであり、無置換である。

30

【0198】

様々な実施形態において、R^cの各事例は、存在する場合、R^eから独立して選択される1～3個の基で任意選択で置換された5員もしくは6員ヘテロアリールである。5員もしくは6員ヘテロアリールの例としては、チエニル、フラニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、及びピラジニルが挙げられるが、これらに限定されない。さらなる実施形態において、R^cの各事例は、存在する場合、R^eから独立して選択される1～2個の基で任意選択で置換された5員もしくは6員ヘテロアリールである。なおもさらなる実施形態において、R^cの各事例は、存在する場合、R^eから選択される基で任意選択で一置換された5員もしくは6員ヘテロアリールである。なおもさらなる実施形態において、R^cの各事例は、存在する場合、無置換の5員もしくは6員ヘテロアリールである。

40

【0199】

様々な実施形態において、R^cの各事例は、存在する場合、R^eから独立して選択される1～3個の基で任意選択で置換された5員ヘテロアリールである。さらなる実施形態において、R^cの各事例は、存在する場合、R^eから独立して選択される1～2個の基で任意選択で置換された5員ヘテロアリールである。なおもさらなる実施形態において、R^cの各事例は、存在する場合、R^eから選択される基で任意選択で一置換された5員ヘテロアリールである。なおもさらなる実施形態において、R^cの各事例は、存在する場合、無置換の5員ヘテロアリールである。

50

【0200】

様々な実施形態において、 R^C の各事例は、存在する場合、 R^e から独立して選択される1～3個の基で任意選択で置換された6員ヘテロアリアルである。さらなる実施形態において、 R^C の各事例は、存在する場合、 R^e から独立して選択される1～2個の基で任意選択で置換された6員ヘテロアリアルである。なおもさらなる実施形態において、 R^C の各事例は、存在する場合、 R^e から選択される基で任意選択で一置換された6員ヘテロアリアルである。なおもさらなる実施形態において、 R^C の各事例は、存在する場合、無置換の6員ヘテロアリアルである。

【0201】

様々な実施形態において、 R^C の各事例は、存在する場合、ピリジニル、ピリミジニル、またはピラジニルであり、 R^e から独立して選択される1～3個の基で任意選択で置換されている。さらなる実施形態において、 R^C の各事例は、存在する場合、ピリジニル、ピリミジニル、またはピラジニルであり、 R^e から独立して選択される1～2個の基で任意選択で置換されている。なおもさらなる実施形態において、 R^C の各事例は、存在する場合、ピリジニル、ピリミジニル、またはピラジニルであり、 R^e から選択される基で任意選択で一置換されている。なおもさらなる実施形態において、 R^C の各事例は、存在する場合、ピリジニル、ピリミジニル、またはピラジニルであり、無置換である。

10

【0202】

f. R^d 基及び R^e 基

いくつかの実施形態において、 R^d 及び R^e の各事例は、存在する場合、独立してハ口、ハ口(C_1-C_4)アルキル、(C_1-C_4)アルコキシ、またはハ口(C_1-C_4)アルコキシである。さらなる実施形態において、 R^d 及び R^e の各事例は、存在する場合、独立して $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH(CH_3)CH_2F$ 、 $-CH_2CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2CH_2Cl$ 、 $-CH(CH_3)CH_2Cl$ 、 $-CH_2CH_2CH_2Cl$ 、メトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ、イソプロポキシ、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2CH_2F$ 、 $-OCH(CH_3)CH_2F$ 、 $-OCH_2CH_2CH_2F$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2CH_2Cl$ 、 $-OCH(CH_3)CH_2Cl$ 、または $-OCH_2CH_2CH_2Cl$ である。なおもさらなる実施形態において、 R^d 及び R^e の各事例は、存在する場合、独立して $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2CH_2Cl$ 、メトキシ、エトキシ、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2CH_2F$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCH_2Cl$ 、または $-OCH_2CH_2Cl$ である。なおもさらなる実施形態において、 R^d 及び R^e の各事例は、存在する場合、独立して $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2Cl$ 、メトキシ、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、または $-OCH_2Cl$ である。

20

30

【0203】

様々な実施形態において、 R^d 及び R^e の各事例は、存在する場合、独立してハ口またはハ口(C_1-C_4)アルキルである。さらなる実施形態において、 R^d 及び R^e の各事例は、存在する場合、独立して $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH(CH_3)CH_2F$ 、 $-CH_2CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2CH_2Cl$ 、 $-CH(CH_3)CH_2Cl$ 、または $-CH_2CH_2CH_2Cl$ である。なおもさらなる実施形態において、 R^d 及び R^e の各事例は、存在する場合、独立して $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2Cl$ 、または $-CH_2CH_2Cl$ である。なおもさらなる実施形態において、 R^d 及び R^e の各事例は、存在する場合、独立して $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-CH_2F$ 、または $-CH_2Cl$ である。

40

【0204】

様々な実施形態において、 R^d 及び R^e の各事例は、存在する場合、独立して(C_1-C_4)アルコキシまたはハ口(C_1-C_4)アルコキシである。さらなる実施形態において、 R^d 及び R^e の各事例は、存在する場合、独立してメトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ、イソプロポキシ、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2CH_2F$ 、

50

—OCH(CH₃)CH₂F、—OCH₂CH₂CH₂F、—OCCl₃、—OCHCl₂、—OCH₂Cl、—OCH₂CH₂Cl、—OCH(CH₃)CH₂Cl、または—OCH₂CH₂CH₂Clである。なおもさらなる実施形態において、R^d及びR^eの各事例は、存在する場合、独立してメトキシ、エトキシ、—OCF₃、—OCHF₂、—OCH₂F、—OCH₂CH₂F、—OCCl₃、—OCHCl₂、—OCH₂Cl、または—OCH₂CH₂Clである。なおもさらなる実施形態において、R^d及びR^eの各事例は、存在する場合、独立してメトキシ、—OCF₃、—OCHF₂、—OCH₂F、—OCCl₃、—OCHCl₂、または—OCH₂Clである。

【0205】

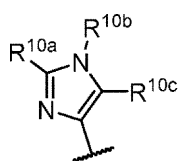
様々な実施形態において、R^d及びR^eの各事例は、存在する場合、独立してハロである。さらなる実施形態において、R^d及びR^eの各事例は、存在する場合、独立して—F、—Cl、または—Brである。なおもさらなる実施形態において、R^d及びR^eの各事例は、存在する場合、独立して—Fまたは—Clである。なおもさらなる実施形態において、R^d及びR^eの各事例は、存在する場合、—Fである。なおもさらなる実施形態において、R^d及びR^eの各事例は、存在する場合、—Clである。

10

【0206】

g. R¹基

いくつかの実施形態において、R¹は、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆ハロアルコキシ、C₁～C₆ハロヒドロキシ、または式：

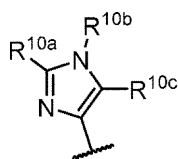


20

によって表される構造である。

【0207】

さらなる実施形態において、R¹は、C₁～C₃ハロアルキル、C₁～C₃ハロアルコキシ、C₁～C₃ハロヒドロキシ、または式：



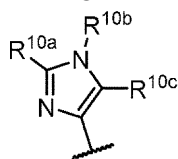
30

によって表される構造である。

【0208】

なおもさらなる実施形態において、R¹は、—CF₃、—CHF₂、—CH₂F、—CH₂CF₃、—CH₂CHF₂、—CH₂CH₂F、—CCl₃、—CHCl₂、—CH₂Cl、—CH₂CCl₃、—CH₂CHCl₂、—CH₂CH₂Cl、—CH(OCH₃)CF₃、—CH(OCH₃)CHF₂、—CH(OCH₃)CH₂F、—CH(OCH₃)CCl₃、—CH(OCH₃)CHCl₂、—CH(OCH₃)CH₂Cl、—CH(OH)CF₃、—CH(OH)CHF₂、—CH(OH)CH₂F、—CH(OH)CCl₃、—CH(OH)CHCl₂、—CH(OH)CH₂Cl、または式：

40



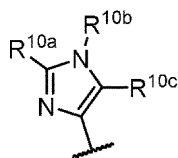
によって表される構造である。

【0209】

なおもさらなる実施形態において、R¹は、—CF₃、—CHF₂、—CH₂F、—CCl₃、—CHCl₂、—CH₂Cl、または式：

50

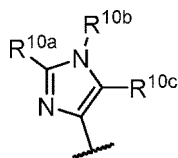
l₃、-CHCl₂、-CH₂Cl、または式：



によって表される構造である。

【0210】

様々な実施形態において、R¹は、式：



によって表される構造である。

【0211】

様々な実施形態において、R¹は、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆ハロアルコキシ、またはC₁～C₆ハロヒドロキシである。さらなる実施形態において、R¹は、C₁～C₃ハロアルキル、C₁～C₃ハロアルコキシ、またはC₁～C₃ハロヒドロキシである。なおもさらなる実施形態において、R¹は、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-CH₂CF₃、-CH₂CHF₂、-CH₂CH₂F、-CCl₃、-CHCl₂、-CH₂Cl、-CH₂CCl₃、-CH₂CHCl₂、-CH₂CH₂Cl、-CH(OCH₃)CF₃、-CH(OCH₃)CHF₂、-CH(OCH₃)CH₂F、-CH(OCH₃)CCl₃、-CH(OCH₃)CHCl₂、-CH(OCH₃)CH₂Cl、-CH(OH)CF₃、-CH(OH)CHF₂、-CH(OH)CH₂F、-CH(OH)CCl₃、-CH(OH)CHCl₂、または-CH(OH)CH₂Clである。なおもさらなる実施形態において、R¹は、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-CCl₃、-CHCl₂、または-CH₂Clである。

【0212】

様々な実施形態において、R¹は、C₁～C₆ハロアルコキシまたはC₁～C₆ハロヒドロキシである。さらなる実施形態において、R¹は、-CH(OCH₂CH₃)CF₃、-CH(OCH₂CH₃)CHF₂、-CH(OCH₂CH₃)CH₂F、-CH(OCH₂CH₃)CCl₃、-CH(OCH₂CH₃)CHCl₂、-CH(OCH₂CH₃)CH₂Cl、-CH₂CH(OH)CF₃、-CH₂CH(OH)CHF₂、-CH₂CH(OH)CH₂F、-CH₂CH(OH)CCl₃、-CH₂CH(OH)CHCl₂、または-CH₂CH(OH)CH₂Clである。なおもさらなる実施形態において、R¹は、-CH(OCH₃)CF₃、-CH(OCH₃)CHF₂、-CH(OCH₃)CH₂F、-CH(OCH₃)CCl₃、-CH(OCH₃)CHCl₂、-CH(OCH₃)CH₂Cl、-CH(OH)CF₃、-CH(OH)CHF₂、-CH(OH)CH₂F、-CH(OH)CCl₃、-CH(OH)CHCl₂、または-CH(OH)CH₂Clである。なおもさらなる実施形態において、-CH(OCH₂CH₃)CF₃または-CH(OH)CF₃である。

【0213】

様々な実施形態において、R¹は、C₁～C₆ハロアルキルである。さらなる実施形態において、R¹は、C₁～C₃ハロアルキルである。なおもさらなる実施形態において、R¹は、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-CH₂CF₃、-CH₂CHF₂、-CH₂CH₂F、-CCl₃、-CHCl₂、-CH₂Cl、-CH₂CCl₃、-CH₂CHCl₂、または-CH₂CH₂Clである。なおもさらなる実施形態において、R¹は、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-CCl₃、-CHCl₂、または-CH₂Clである。なおもさらなる実施形態において、R¹は、-CF₃または-CCl₃である。

10

20

30

40

50

なおもさらなる実施形態において、 R^1 は $-CF_3$ である。

【0214】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、 (C_1-C_6) アルキル、ハロ (C_1-C_4) アルキル、 (C_1-C_4) アルコキシ、ハロ (C_1-C_4) アルコキシ、5員もしくは6員ヘテロアリアル、またはフェニルであり、前記 (C_1-C_6) アルキル及びハロ (C_1-C_4) アルキルはそれぞれ、任意選択で且つ独立して、 OR^a 基で置換されており、前記フェニル及び5員もしくは6員ヘテロアリアルはそれぞれ、任意選択で且つ独立して、 R^b から独立して選択される1~3個の基で置換されている。

【0215】

様々な実施形態において、 R^1 は、 (C_1-C_6) アルキル、ハロ (C_1-C_4) アルキル、 (C_1-C_4) アルコキシ、ハロ (C_1-C_4) アルコキシ、5員もしくは6員ヘテロアリアル、またはフェニルである。さらなる実施形態において、 R^1 は、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH(CH_3)CH_2F$ 、 $-CH_2CH_2CH_2F$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2CCl_3$ 、 $-CH_2CHCl_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2Cl$ 、 $-CH(CH_3)CH_2Cl$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2Cl$ 、メトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ、イソプロポキシ、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2CH_2F$ 、 $-OCH(CH_3)CH_2F$ 、 $-OCH_2CH_2CH_2F$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2CH_2CH_2Cl$ 、 $-OCH(CH_3)CH_2Cl$ 、 $-OCH_2CH_2CH_2CH_2Cl$ 、5員もしくは6員ヘテロアリアル、またはフェニルである。なおもさらなる実施形態において、 R^1 は、メチル、エチル、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2CCl_3$ 、 $-CH_2CHCl_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2Cl$ 、メトキシ、エトキシ、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2CH_2F$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2CH_2CH_2Cl$ 、5員もしくは6員ヘテロアリアル、またはフェニルである。

【0216】

様々な実施形態において、 R^1 は、 (C_1-C_6) アルキル、ハロ (C_1-C_4) アルキル、 (C_1-C_4) アルコキシ、またはハロ (C_1-C_4) アルコキシである。さらなる実施形態において、 R^1 は、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH(CH_3)CH_2F$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2F$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2CCl_3$ 、 $-CH_2CHCl_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2Cl$ 、 $-CH(CH_3)CH_2Cl$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2Cl$ 、メトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ、イソプロポキシ、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2CH_2F$ 、 $-OCH(CH_3)CH_2F$ 、 $-OCH_2CH_2CH_2CH_2F$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2CH_2CH_2CH_2Cl$ 、または $-OCH_2CH_2CH_2CH_2Cl$ である。なおもさらなる実施形態において、 R^1 は、メチル、エチル、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2CCl_3$ 、 $-CH_2CHCl_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2Cl$ 、メトキシ、エトキシ、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2CH_2F$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCH_2Cl$ 、または $-OCH_2CH_2CH_2CH_2Cl$ である。なおもさらなる実施形態において、 R^1 は、メチル、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、メトキシ、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、または $-OCH_2Cl$ である。

10

20

30

40

50

【0217】

様々な実施形態において、R¹は、(C₁ - C₆)アルキルまたはハロ(C₁ - C₄)アルキルであり、任意選択で且つ独立して、OR^a基で置換されている。さらなる実施形態において、R¹は(C₁ - C₆)アルキルまたはハロ(C₁ - C₄)アルキルであり、無置換である。

【0218】

様々な実施形態において、R¹は、5員もしくは6員ヘテロアリアル、またはフェニルである。5員もしくは6員ヘテロアリアル例としては、チエニル、フラニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、及びピラジニルが挙げられるが、これらに限定されない。したがって、様々な実施形態において、R¹は5員ヘテロアリアルまたはフェニルである。さらなる実施形態において、R¹は6員ヘテロアリアルまたはフェニルである。なおもさらなる実施形態において、R¹は5員ヘテロアリアルである。なおもさらなる実施形態において、R¹は6員ヘテロアリアルである。なおもさらなる実施形態において、R¹はフェニルである。

10

【0219】

様々な実施形態において、R¹は、5員もしくは6員ヘテロアリアル、またはフェニルであり、任意選択で且つ独立して、R^bから独立して選択される1~3個の基で置換されている。さらなる実施形態において、R¹は、5員もしくは6員ヘテロアリアル、またはフェニルであり、任意選択で且つ独立して、R^bから独立して選択される1~2個の基で置換されている。なおもさらなる実施形態において、R¹は、5員もしくは6員ヘテロアリアル、またはフェニルであり、R^b基で任意選択で一置換されている。なおもさらなる実施形態において、R¹は、5員もしくは6員ヘテロアリアル、またはフェニルであり、無置換である。

20

【0220】

様々な実施形態において、R¹は、(C₁ - C₆)アルキルまたは(C₁ - C₄)アルコキシである。さらなる実施形態において、R¹は、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、またはイソプロポキシである。なおもさらなる実施形態において、R¹は、メチル、エチル、メトキシ、またはエトキシである。なおもさらなる実施形態において、R¹は、メチルまたはメトキシである。

30

【0221】

様々な実施形態において、R¹は、ハロ(C₁ - C₄)アルキルまたはハロ(C₁ - C₄)アルコキシである。さらなる実施形態において、R¹は、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-CH₂CF₃、-CH₂CHF₂、-CH₂CH₂F、-CH(CH₃)CH₂F、-CH₂CH₂CH₂F、-CCl₃、-CHCl₂、-CH₂Cl、-CH₂CCl₃、-CH₂CHCl₂、-CH₂CH₂Cl、-CH(CH₃)CH₂Cl、-CH₂CH₂CH₂Cl、-OCF₃、-OCHF₂、-OCH₂F、-OCH₂CH₂F、-OCH(CH₃)CH₂F、-OCH₂CH₂CH₂F、-OCCl₃、-OCHCl₂、-OCH₂Cl、-OCH₂CH₂Cl、-OCH(CH₃)CH₂Cl、または-OCH₂CH₂CH₂Clである。なおもさらなる実施形態において、R¹は、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-CH₂CF₃、-CH₂CHF₂、-CH₂CH₂F、-CCl₃、-CHCl₂、-CH₂Cl、-CH₂CCl₃、-CH₂CHCl₂、-CH₂CH₂Cl、-OCF₃、-OCHF₂、-OCH₂F、-OCH₂CH₂F、-OCCl₃、-OCHCl₂、-OCH₂Cl、または-OCH₂CH₂Clである。なおもさらなる実施形態において、R¹は、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-CCl₃、-CHCl₂、-CH₂Cl、-OCF₃、-OCHF₂、-OCH₂F、-OCCl₃、-OCHCl₂、または-OCH₂Clである。

40

【0222】

様々な実施形態において、R¹は、ハロ(C₁ - C₄)アルキルである。さらなる実施形

50

態において、 R^1 は、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH(CH_3)CH_2F$ 、 $-CH_2CH_2CH_2F$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2CCl_3$ 、 $-CH_2CHCl_2$ 、 $-CH_2CH_2Cl$ 、 $-CH(CH_3)CH_2Cl$ 、または $-CH_2CH_2CH_2Cl$ である。なおもさらなる実施形態において、 R^1 は、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2CCl_3$ 、 $-CH_2CHCl_2$ 、または $-CH_2CH_2Cl$ である。なおもさらなる実施形態において、 R^1 は、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CHCl_2$ 、または $-CH_2Cl$ である。

【0223】

様々な実施形態において、 R^1 は、 $-CF_3$ または $-CH_2CF_3$ である。さらなる実施形態において、 R^1 は $-CH_2CF_3$ である。なおもさらなる実施形態において、 R^1 は $-CF_3$ である。

【0224】

h. R^2 基

いくつかの実施形態において、 R^2 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-CR^{11}aR^{11}bCy^1$ 、または Cy^1 である。さらなる実施形態において、 R^2 は、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-CR^{11}aR^{11}bCy^1$ 、または Cy^1 である。なおもさらなる実施形態において、 R^2 は、メチル、エチル、 $-CR^{11}aR^{11}bCy^1$ 、または Cy^1 である。なおもさらなる実施形態において、 R^2 は、メチル、 $-CR^{11}aR^{11}bCy^1$ 、または Cy^1 である。

【0225】

さらなる実施形態において、 R^2 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。なおもさらなる実施形態において、 R^2 は、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、 sec -ブチル、または $tert$ -ブチルである。なおもさらなる実施形態において、 R^2 は、メチル、エチル、 n -プロピル、またはイソプロピルである。なおもさらなる実施形態において、 R^2 は、メチルまたはエチルである。なおもさらなる実施形態において、 R^2 は n -ブチルである。

【0226】

さらなる実施形態において、 R^2 は、 $-CR^{11}aR^{11}bCy^1$ または Cy^1 である。なおもさらなる実施形態において、 R^2 は $-CR^{11}aR^{11}bCy^1$ である。なおもさらなる実施形態において、 R^2 は、 $-CH_2Cy^1$ 、 $-CH(CH_3)Cy^1$ 、または $-C(CH_3)_2Cy^1$ である。なおもさらなる実施形態において、 R^2 は Cy^1 である。

【0227】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、9員酸素含有縮合複素環、または9～10員炭素環であり、前記 $(C_1 - C_6)$ アルキルは、 R^c から独立して選択される1個または2個の基で任意選択で置換されており、前記9員酸素含有縮合複素環及び9～10員炭素環はそれぞれ、任意選択で且つ独立して、 R^d から独立して選択される1～3個の基で置換されている。

【0228】

様々な実施形態において、 R^2 は、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、9員酸素含有縮合複素環、または9～10員炭素環である。さらなる実施形態において、 R^2 は、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、9員酸素含有縮合複素環、または9～10員炭素環である。なおもさらなる実施形態において、 R^2 は、メチル、エチル、9員酸素含有縮合複素環、または9～10員炭素環である。なおもさらなる実施形態において、 R^2 は、メチル、9員酸素含有縮合複素環、または9～10員炭素環である。

【0229】

様々な実施形態において、 R^2 は、 R^c から独立して選択される1個または2個の基で任意選択で置換された $(C_1 - C_6)$ アルキルである。さらなる実施形態において、 R^2 は、 R^c 基で任意選択で一置換された $(C_1 - C_6)$ アルキルである。なおもさらなる実施

10

20

30

40

50

形態において、 R^2 は、無置換の($C_1 - C_6$)アルキルである。

【0230】

様々な実施形態において、 R^2 は、($C_1 - C_6$)アルキルである。さらなる実施形態において、 R^2 は、($C_1 - C_4$)アルキルである。なおもさらなる実施形態において、 R^2 は、メチル、エチル、 n -プロピル、またはイソプロピルである。なおもさらなる実施形態において、 R^2 は、メチルまたはエチルである。なおもさらなる実施形態において、 R^2 は、エチルである。なおもさらなる実施形態において、 R^2 は、メチルである。

【0231】

様々な実施形態において、 R^2 は、9員酸素含有縮合複素環または9～10員炭素環であり、任意選択で且つ独立して、 R^d から独立して選択される1～3個の基で置換されている。さらなる実施形態において、 R^2 は、9員酸素含有縮合複素環または9～10員炭素環であり、任意選択で且つ独立して、 R^d から独立して選択される1～2個の基で置換されている。なおもさらなる実施形態において、 R^2 は、9員酸素含有縮合複素環または9～10員炭素環であり、 R^d 基で任意選択で一置換されている。なおもさらなる実施形態において、 R^2 は、9員酸素含有縮合複素環または9～10員炭素環であり、無置換である。

10

【0232】

様々な実施形態において、 R^2 は、9員酸素含有縮合複素環または9～10員炭素環である。さらなる実施形態において、 R^2 は、9員酸素含有縮合複素環である。なおもさらなる実施形態において、 R^2 は、9～10員炭素環である。なおもさらなる実施形態において、 R^2 は、9員炭素環である。なおもさらなる実施形態において、 R^2 は、10員炭素環である。

20

【0233】

i. R^3 基

いくつかの実施形態において、 R^3 は、3～6員シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロヒドロキシアルキルである。さらなる実施形態において、 R^3 は、3～6員シクロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルコキシ、または $C_1 \sim C_4$ ハロヒドロキシアルキルである。なおもさらなる実施形態において、 R^3 は、3～6員シクロアルキル、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2CCl_3$ 、 $-CH_2CHCl_2$ 、 $-CH_2CH_2Cl$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-OCH_2CHF_2$ 、 $-OCH_2CH_2F$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2CCl_3$ 、 $-OCH_2CHCl_2$ 、 $-OCH_2CH_2Cl$ 、 $-CH(OH)CF_3$ 、 $-CH(OH)CHF_2$ 、 $-CH(OH)CH_2F$ 、 $-CH(OH)CCl_3$ 、 $-CH(OH)CHCl_2$ 、または $-CH(OH)CH_2Cl$ である。なおもさらなる実施形態において、 R^3 は、3～6員シクロアルキル、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、または $-OCH_2Cl$ である。

30

【0234】

いくつかの実施形態において、 R^3 は、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロヒドロキシアルキルである。さらなる実施形態において、 R^3 は、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルコキシ、または $C_1 \sim C_4$ ハロヒドロキシアルキルである。なおもさらなる実施形態において、 R^3 は、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2CCl_3$ 、 $-CH_2CHCl_2$ 、 $-CH_2CH_2Cl$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-OCH_2CHF_2$ 、 $-OCH_2CH_2F$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2CCl_3$ 、 $-OCH_2CHCl_2$ 、 $-OCH_2CH_2Cl$ 、 $-CH(OH)CF_3$ 、 $-CH(OH)CHF_2$ 、 $-CH(OH)CH_2F$ 、 $-CH(OH)CCl_3$ 、 $-CH(OH)CHCl_2$ 、または $-CH(OH)CH_2Cl$ である。

40

50

) CHCl_2 、または $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{Cl}$ である。なおもさらなる実施形態において、 R^3 は、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CHCl}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCCl}_3$ 、 $-\text{OCHCl}_2$ 、または $-\text{OCH}_2\text{Cl}$ である。

【0235】

いくつかの実施形態において、 R^3 は $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ハロアルキルである。さらなる実施形態において、 R^3 は、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ ハロアルキルである。なおもさらなる実施形態において、 R^3 は、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CHCl}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHCl}_2$ 、または $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ である。なおもさらなる実施形態において、 R^3 は、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CHCl}_2$ 、または $-\text{CH}_2\text{Cl}$ である。

10

【0236】

いくつかの実施形態において、 R^3 は、3～6員シクロアルキルである。なおもさらなる実施形態において、 R^3 は、3～5員シクロアルキルである。なおもさらなる実施形態において、 R^3 は、3～4員シクロアルキルである。なおもさらなる実施形態において、 R^3 は、3員シクロアルキルである。なおもさらなる実施形態において、 R^3 は、4員シクロアルキルである。

【0237】

いくつかの実施形態において、 R^3 は水素である。

20

【0238】

いくつかの実施形態において、 R^3 は、水素、ハロゲン、 $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ アルキル、または 3～6員シクロアルキルである。さらなる実施形態において、 R^3 は水素である。

【0239】

さらなる実施形態において、 R^3 は、水素、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、または 3～6員シクロアルキルである。なおもさらなる実施形態において、 R^3 は、水素、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、メチル、エチル、または 3～6員シクロアルキルである。なおもさらなる実施形態において、 R^3 は、水素、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、メチル、または 3～6員シクロアルキルである。

【0240】

さらなる実施形態において、 R^3 は、水素または $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ アルキルである。なおもさらなる実施形態において、 R^3 は、水素、メチル、エチル、 n -プロピル、またはイソプロピルである。なおもさらなる実施形態において、 R^3 は、水素、メチル、またはエチルである。なおもさらなる実施形態において、 R^3 は、水素またはエチルである。なおもさらなる実施形態において、 R^3 は、水素またはメチルである。

30

【0241】

さらなる実施形態において、 R^3 は、 $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ アルキルである。なおもさらなる実施形態において、 R^3 は、メチル、エチル、 n -プロピル、またはイソプロピルである。なおもさらなる実施形態において、 R^3 は、メチルまたはエチルである。なおもさらなる実施形態において、 R^3 は、エチルである。なおもさらなる実施形態において、 R^3 は、メチルである。

40

【0242】

さらなる実施形態において、 R^3 は、 $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ アルキルである。なおもさらなる実施形態において、 R^3 は、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、ハロゲン化メチル、ハロゲン化エチル、ハロゲン化プロピル、 CF_3 、 CCl_3 、または CBr_3 である。なおもさらなる実施形態において、 R^3 は、メチルまたはエチルである。なおもさらなる実施形態において、 R^3 は、エチルである。なおもさらなる実施形態において、 R^3 は、メチルである。なおもさらなる実施形態において、 R^3 は、 CF_3 、 CCl_3 、または CBr_3 である。

【0243】

50

さらなる実施形態において、R³は、水素またはハロゲンである。なおもさらなる実施形態において、R³は、水素、-F、-Cl、または-Brである。なおもさらなる実施形態において、R³は、水素、-F、または-Clである。なおもさらなる実施形態において、R³は、水素または-Fである。なおもさらなる実施形態において、R³は、水素または-Clである。

【0244】

さらなる実施形態において、R³はハロゲンである。なおもさらなる実施形態において、R³は、-F、-Cl、または-Brである。なおもさらなる実施形態において、R³は、-Fまたは-Clである。なおもさらなる実施形態において、R³は、-Fである。なおもさらなる実施形態において、R³は、-Clである。

10

【0245】

さらなる実施形態において、R³は、水素または3～6員シクロアルキルである。なおもさらなる実施形態において、R³は、水素、シクロプロピル、シクロブチル、またはシクロペンチルである。なおもさらなる実施形態において、R³は、水素、シクロプロピル、またはシクロブチルである。なおもさらなる実施形態において、R³は、水素またはシクロプロピルである。いくつかの実施形態において、R³は、メチル、エチル、またはブチルではない。いくつかの実施形態において、R³は、約1～約5個の置換または無置換の炭素を含む非環式アルキル鎖ではない。

【0246】

さらなる実施形態において、R³は、3～6員シクロアルキルである。なおもさらなる実施形態において、R³は、3～5員シクロアルキルである。なおもさらなる実施形態において、R³は、3～4員シクロアルキルである。なおもさらなる実施形態において、R³は、シクロヘキシルである。なおもさらなる実施形態において、R³は、シクロペンチルである。なおもさらなる実施形態において、R³は、シクロブチルである。なおもさらなる実施形態において、R³は、シクロプロピルである。

20

【0247】

j. R^{10a}基、R^{10b}基、及びR^{10c}基 (R¹⁰基)

いくつかの実施形態において、R^{10a}、R^{10b}、及びR^{10c}はそれぞれ、存在する場合、水素及びC₁～C₄アルキルから独立して選択される。さらなる実施形態において、R^{10a}、R^{10b}、及びR^{10c}はそれぞれ、存在する場合、水素、メチル、エチル、n-プロピル、及びイソプロピルから独立して選択される。なおもさらなる実施形態において、R^{10a}、R^{10b}、及びR^{10c}はそれぞれ、存在する場合、水素、メチル、及びエチルから独立して選択される。なおもさらなる実施形態において、R^{10a}、R^{10b}、及びR^{10c}はそれぞれ、存在する場合、水素及びメチルから独立して選択される。

30

【0248】

いくつかの実施形態において、R¹⁰の各事例は、存在する場合、独立して水素または(C₁～C₄)アルキルである。さらなる実施形態において、R¹⁰の各事例は、存在する場合、水素である。

【0249】

さらなる実施形態において、R¹⁰の各事例は、存在する場合、独立して水素、メチル、エチル、n-プロピル、またはイソプロピルである。なおもさらなる実施形態において、R¹⁰の各事例は、存在する場合、独立して水素、メチル、またはエチルである。なおもさらなる実施形態において、R¹⁰の各事例は、存在する場合、独立して水素またはエチルである。なおもさらなる実施形態において、R¹⁰の各事例は、存在する場合、独立して水素またはメチルである。

40

【0250】

さらなる実施形態において、R¹⁰の各事例は、存在する場合、(C₁～C₄)アルキルである。なおもさらなる実施形態において、R¹⁰の各事例は、存在する場合、独立してメチル、エチル、n-プロピル、またはイソプロピルである。なおもさらなる実施形態に

50

において、 R_{10} の各事例は、存在する場合、独立してメチルまたはエチルである。なおもさらなる実施形態において、 R_{10} の各事例は、存在する場合、エチルである。なおもさらなる実施形態において、 R_{10} の各事例は、存在する場合、メチルである。

【0251】

k. R_{11a} 基及び R_{11b} 基 (R_{11} 基)

いくつかの実施形態において、 R_{11a} 及び R_{11b} はそれぞれ、存在する場合、水素、 $C_1 \sim C_5$ アルキル、及び $C_1 \sim C_5$ ヒドロキシアルキルから独立して選択される。さらなる実施形態において、 R_{11a} 及び R_{11b} はそれぞれ、存在する場合、水素、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH(CH_3)CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2CH_2OH$ 、 $-CH(CH_3)CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH(CH_3)CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2OH$ 、及び $-C(CH_3)_2CH_2OH$ から独立して選択される。なおもさらなる実施形態において、 R_{11a} 及び R_{11b} はそれぞれ、存在する場合、水素、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH(CH_3)CH_2OH$ 、及び $-CH_2CH_2CH_2OH$ から独立して選択される。なおもさらなる実施形態において、 R_{11a} 及び R_{11b} はそれぞれ、存在する場合、水素、メチル、エチル、 $-CH_2OH$ 、及び $-CH_2CH_2OH$ から独立して選択される。なおもさらなる実施形態において、 R_{11a} 及び R_{11b} はそれぞれ、存在する場合、水素、メチル、及び $-CH_2OH$ から独立して選択される。なおもさらなる実施形態において、 R_{11a} 及び R_{11b} はそれぞれ、存在する場合、水素である。

10

20

【0252】

いくつかの実施形態において、 R_{11a} 及び R_{11b} はそれぞれ、存在する場合、水素及び $C_1 \sim C_5$ アルキルから独立して選択される。さらなる実施形態において、 R_{11a} 及び R_{11b} はそれぞれ、存在する場合、水素、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、及び*tert*-ブチルから独立して選択される。なおもさらなる実施形態において、 R_{11a} 及び R_{11b} はそれぞれ、存在する場合、水素、メチル、エチル、*n*-プロピル、及びイソプロピルから独立して選択される。なおもさらなる実施形態において、 R_{11a} 及び R_{11b} はそれぞれ、存在する場合、水素、メチル、及びエチルから独立して選択される。なおもさらなる実施形態において、 R_{11a} 及び R_{11b} はそれぞれ、存在する場合、水素及びメチルから独立して選択される。

30

【0253】

いくつかの実施形態において、 R_{11a} 及び R_{11b} はそれぞれ、存在する場合、水素及び $C_1 \sim C_5$ ヒドロキシアルキルから独立して選択される。さらなる実施形態において、 R_{11a} 及び R_{11b} はそれぞれ、存在する場合、水素、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH(CH_3)CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2CH_2OH$ 、 $-CH(CH_3)CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH(CH_3)CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2OH$ 、及び $-C(CH_3)_2CH_2OH$ から独立して選択される。なおもさらなる実施形態において、 R_{11a} 及び R_{11b} はそれぞれ、存在する場合、水素、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH(CH_3)CH_2OH$ 、及び $-CH_2CH_2CH_2OH$ から独立して選択される。なおもさらなる実施形態において、 R_{11a} 及び R_{11b} はそれぞれ、存在する場合、水素、 $-CH_2OH$ 、及び $-CH_2CH_2OH$ から独立して選択される。なおもさらなる実施形態において、 R_{11a} 及び R_{11b} はそれぞれ、存在する場合、水素及び $-CH_2OH$ から独立して選択される。

40

【0254】

いくつかの実施形態において、 R_{11a} 及び R_{11b} のそれぞれは一緒に、3員シクロアルキルを構成する。

【0255】

いくつかの実施形態において、 R_{11} は、水素または($C_1 \sim C_5$)アルキルである。さ

50

らなる実施形態において、R 1 1 は水素である。

【0256】

さらなる実施形態において、R 1 1 は、水素、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、またはtert-ブチルである。なおもさらなる実施形態において、R 1 1 は、水素、メチル、エチル、n-プロピル、またはイソプロピルである。なおもさらなる実施形態において、R 1 1 は、水素、メチル、またはエチルである。なおもさらなる実施形態において、R 1 1 は、水素またはメチルである。

【0257】

l. R 2 0 a 基、R 2 0 b 基、R 2 0 c 基、及び R 2 0 d 基

いくつかの実施形態において、R 2 0 a、R 2 0 b、R 2 0 c、及び R 2 0 d はそれぞれ、水素、ハロゲン、-CN、-NH₂、-OH、-NO₂、-C(O)(C₁~C₄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。さらなる実施形態において、R 2 0 a、R 2 0 b、R 2 0 c、及び R 2 0 d はそれぞれ、水素、F、-Cl、-CN、-NH₂、-OH、-NO₂、-C(O)CH₃、-C(O)CH₂CH₃、-C(O)CH(CH₃)CH₃、-C(O)CH₂CH₂CH₃、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、エテニル、プロペニル、-CH₂F、-CH₂CH₂F、-CH(CH₃)CH₂F、-CH₂CH₂CH₂F、-CH₂Cl、-CH₂CH₂Cl、-CH(CH₃)CH₂Cl、-CH₂CH₂CH₂Cl、-CH₂CN、-CH₂CH₂CN、-CH(CH₃)CH₂CN、-CH₂CH₂CH₂CN、-CH₂OH、-CH₂CH₂OH、-CH(CH₃)CH₂OH、-CH₂CH₂CH₂OH、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、-OCF₃、-OCHF₂、-OCH₂F、-OCH₂CH₂F、-OCH(CH₃)CH₂F、-OCH₂CH₂CH₂F、-OCCl₃、-OCHCl₂、-OCH₂Cl、-OCH₂CH₂Cl、-OCH(CH₃)CH₂Cl、-OCH₂CH₂CH₂Cl、-NHCH₃、-NHCH₂CH₃、-NHCH(CH₃)CH₃、-NHCH₂CH₂CH₃、-N(CH₃)₂、-N(CH₃)CH₂CH₃、-N(CH₃)CH(CH₃)CH₃、及び-N(CH₃)CH₂CH₂CH₃から独立して選択される。なおもさらなる実施形態において、R 2 0 a、R 2 0 b、R 2 0 c、及び R 2 0 d はそれぞれ、水素、F、-Cl、-CN、-NH₂、-OH、-NO₂、-C(O)CH₃、-C(O)CH₂CH₃、メチル、エチル、エテニル、-CH₂F、-CH₂CH₂F、-CH₂Cl、-CH₂CH₂Cl、-CH₂CN、-CH₂CH₂CN、-CH₂OH、-CH₂CH₂OH、メトキシ、エトキシ、-OCF₃、-OCHF₂、-OCH₂F、-OCH₂CH₂F、-OCCl₃、-OCHCl₂、-OCH₂Cl、-OCH₂CH₂Cl、-NHCH₃、-NHCH₂CH₃、-N(CH₃)₂、及び-N(CH₃)CH₂CH₃から独立して選択される。なおもさらなる実施形態において、R 2 0 a、R 2 0 b、R 2 0 c、及び R 2 0 d はそれぞれ、水素、F、-Cl、-CN、-NH₂、-OH、-NO₂、-C(O)CH₃、メチル、-CH₂F、-CH₂Cl、-CH₂CN、-CH₂OH、メトキシ、-OCF₃、-OCHF₂、-OCH₂F、-OCCl₃、-OCHCl₂、-OCH₂Cl、-NHCH₃、及び-N(CH₃)₂から独立して選択される。

【0258】

いくつかの実施形態において、R 2 0 a、R 2 0 b、R 2 0 c、及び R 2 0 d はそれぞれ、水素、ハロゲン、-CN、-NH₂、-OH、-NO₂、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。さらなる実施形態において、R 2 0 a、R 2 0 b、R 2 0 c、及び R 2 0 d はそれぞれ

、水素、F、 $-Cl$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、エテニル、プロペニル、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH(CH_3)CH_2F$ 、 $-CH_2CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2CH_2Cl$ 、 $-CH(CH_3)CH_2Cl$ 、 $-CH_2CH_2CH_2Cl$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-CH_2CH_2CN$ 、 $-CH(CH_3)CH_2CN$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CN$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH(CH_3)CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2CH_2OH$ 、メトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ、イソプロポキシ、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2CH_2F$ 、 $-OCH(CH_3)CH_2F$ 、 $-OCH_2CH_2CH_2F$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2CH_2Cl$ 、 $-OCH(CH_3)CH_2Cl$ 、 $-OCH_2CH_2CH_2Cl$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-NHCH_2CH_3$ 、 $-NHCH(CH_3)CH_3$ 、 $-NHCH_2CH_2CH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-N(CH_3)CH_2CH_3$ 、 $-N(CH_3)CH(CH_3)CH_3$ 、及び $-N(CH_3)CH_2CH_2CH_3$ から独立して選択される。なおもさらなる実施形態において、 R^{20a} 、 R^{20b} 、 R^{20c} 、及び R^{20d} はそれぞれ、水素、F、 $-Cl$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、メチル、エチル、エテニル、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2CH_2Cl$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-CH_2CH_2CN$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、メトキシ、エトキシ、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2CH_2F$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2CH_2Cl$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-NHCH_2CH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、及び $-N(CH_3)CH_2CH_3$ から独立して選択される。なおもさらなる実施形態において、 R^{20a} 、 R^{20b} 、 R^{20c} 、及び R^{20d} はそれぞれ、水素、F、 $-Cl$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、メチル、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-CH_2OH$ 、メトキシ、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-NHCH_3$ 、及び $-N(CH_3)_2$ から独立して選択される。

10

20

【0259】

さらなる実施形態において、 R^{20a} 、 R^{20b} 、 R^{20c} 、及び R^{20d} はそれぞれ、水素である。

【0260】

様々な実施形態において、 R^{20a} 、 R^{20b} 、 R^{20c} 、及び R^{20d} はそれぞれ、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $C_1 \sim C_4$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシから独立して選択される。さらなる実施形態において、 R^{20a} 、 R^{20b} 、 R^{20c} 、及び R^{20d} はそれぞれ、水素、F、 $-Cl$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH(CH_3)CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2CH_2OH$ 、メトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ、イソプロポキシ、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2CH_2F$ 、 $-OCH(CH_3)CH_2F$ 、 $-OCH_2CH_2CH_2F$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2CH_2Cl$ 、 $-OCH(CH_3)CH_2Cl$ 、及び $-OCH_2CH_2CH_2Cl$ から独立して選択される。なおもさらなる実施形態において、 R^{20a} 、 R^{20b} 、 R^{20c} 、及び R^{20d} はそれぞれ、水素、F、 $-Cl$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、メトキシ、エトキシ、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2CH_2F$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCH_2Cl$ 、及び $-OCH_2CH_2Cl$ から独立して選択される。なおもさらなる実施形態において、 R^{20a} 、 R^{20b} 、 R^{20c} 、及び R^{20d} はそれぞれ、水素、F、 $-Cl$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-CH_2OH$ 、メトキシ、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、及び $-OCH_2Cl$ から独立して選択される。

30

40

【0261】

様々な実施形態において、 R^{20a} 、 R^{20b} 、 R^{20c} 、及び R^{20d} はそれぞれ、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ、及び $(C_1 \sim C_4)(C_1 \sim C_4)$ ジアルキルアミノから独立して選択される。さらなる実施

50

形態において、R 2 0 a、R 2 0 b、R 2 0 c、及びR 2 0 dはそれぞれ、水素、F、-C l、-C N、-N H 2、-O H、-N O 2、-N H C H 3、-N H C H 2 C H 3、-N H C H (C H 3) C H 3、-N H C H 2 C H 2 C H 3、-N (C H 3) 2、-N (C H 3) C H 2 C H 3、-N (C H 3) C H (C H 3) C H 3、及び-N (C H 3) C H 2 C H 2 C H 3から独立して選択される。なおもさらなる実施形態において、R 2 0 a、R 2 0 b、R 2 0 c、及びR 2 0 dはそれぞれ、水素、F、-C l、-C N、-N H 2、-O H、-N O 2、-N H C H 3、-N H C H 2 C H 3、-N (C H 3) 2、及び-N (C H 3) C H 2 C H 3から独立して選択される。なおもさらなる実施形態において、R 2 0 a、R 2 0 b、R 2 0 c、及びR 2 0 dはそれぞれ、水素、F、-C l、-C N、-N H 2、-O H、-N O 2、-N H C H 3、及び-N (C H 3) 2から独立して選択される。

10

【0262】

様々な実施形態において、R 2 0 a、R 2 0 b、R 2 0 c、及びR 2 0 dはそれぞれ、水素、ハロゲン、-C N、-N H 2、-O H、-N O 2、C 1~C 4ハロアルキル、及びC 1~C 4シアノアルキルから独立して選択される。さらなる実施形態において、R 2 0 a、R 2 0 b、R 2 0 c、及びR 2 0 dはそれぞれ、水素、F、-C l、-C N、-N H 2、-O H、-N O 2、-C H 2 F、-C H 2 C H 2 F、-C H (C H 3) C H 2 F、-C H 2 C H 2 C H 2 F、-C H 2 C l、-C H 2 C H 2 C l、-C H (C H 3) C H 2 C l、-C H 2 C H 2 C H 2 C l、-C H 2 C N、-C H 2 C H 2 C N、-C H (C H 3) C H 2 C N、及び-C H 2 C H 2 C H 2 C Nから独立して選択される。なおもさらなる実施形態において、R 2 0 a、R 2 0 b、R 2 0 c、及びR 2 0 dはそれぞれ、水素、F、-C l、-C N、-N H 2、-O H、-N O 2、-C H 2 F、-C H 2 C l、及び-C H 2 C Nから独立して選択される。

20

【0263】

様々な実施形態において、R 2 0 a、R 2 0 b、R 2 0 c、及びR 2 0 dはそれぞれ、水素、ハロゲン、-C N、-N H 2、-O H、-N O 2、C 1~C 4アルキル、及びC 2~C 4アルケニルから独立して選択される。さらなる実施形態において、R 2 0 a、R 2 0 b、R 2 0 c、及びR 2 0 dはそれぞれ、水素、F、-C l、-C N、-N H 2、-O H、-N O 2、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、エテニル、及びプロペニルから独立して選択される。なおもさらなる実施形態において、R 2 0 a、R 2 0 b、R 2 0 c、及びR 2 0 dはそれぞれ、水素、F、-C l、-C N、-N H 2、-O H、-N O 2、メチル、エチル、及びエテニルから独立して選択される。なおもさらなる実施形態において、R 2 0 a、R 2 0 b、R 2 0 c、及びR 2 0 dはそれぞれ、水素、F、-C l、-C N、-N H 2、-O H、-N O 2、及びメチルから独立して選択される。

30

【0264】

様々な実施形態において、R 2 0 a、R 2 0 b、R 2 0 c、及びR 2 0 dはそれぞれ、水素及びC 1~C 4アルキルから独立して選択される。さらなる実施形態において、R 2 0 a、R 2 0 b、R 2 0 c、及びR 2 0 dはそれぞれ、水素、メチル、エチル、n-プロピル、及びイソプロピルから独立して選択される。なおもさらなる実施形態において、R 2 0 a、R 2 0 b、R 2 0 c、及びR 2 0 dはそれぞれ、水素、メチル、及びエチルから独立して選択される。なおもさらなる実施形態において、R 2 0 a、R 2 0 b、R 2 0 c、及びR 2 0 dはそれぞれ、水素及びメチルから独立して選択される。

40

【0265】

様々な実施形態において、R 2 0 a、R 2 0 b、R 2 0 c、及びR 2 0 dはそれぞれ、水素及びハロゲンから独立して選択される。さらなる実施形態において、R 2 0 a、R 2 0 b、R 2 0 c、及びR 2 0 dはそれぞれ、水素、F、-C l、及び-B rから独立して選択される。なおもさらなる実施形態において、R 2 0 a、R 2 0 b、R 2 0 c、及びR 2 0 dはそれぞれ、水素、F、及び-C lから独立して選択される。なおもさらなる実施形

50

態において、R 2 0 a、R 2 0 b、R 2 0 c、及び R 2 0 d はそれぞれ、水素及び - C l から独立して選択される。なおもさらなる実施形態において、R 2 0 a、R 2 0 b、R 2 0 c、及び R 2 0 d はそれぞれ、水素及び - F から独立して選択される。

【 0 2 6 6 】

m. R 2 1 基

いくつかの実施形態において、R 2 1 は、水素、ハロゲン、- C N、- N H 2、- O H、- N O 2、- C (O) (C 1 ~ C 4 アルキル)、C 1 ~ C 4 アルキル、C 2 ~ C 4 アルケニル、C 1 ~ C 4 ハロアルキル、C 1 ~ C 4 シアノアルキル、C 1 ~ C 4 ヒドロキシアルキル、C 1 ~ C 4 ハロアルコキシ、C 1 ~ C 4 アルコキシ、C 1 ~ C 4 アルキルアミノ、及び (C 1 ~ C 4) (C 1 ~ C 4) ジアルキルアミノから選択される。さらなる実施形態において、R 2 1 は、水素、F、- C l、- C N、- N H 2、- O H、- N O 2、- C (O) C H 3、- C (O) C H 2 C H 3、- C (O) C H (C H 3) C H 3、- C (O) C H 2 C H 2 C H 3、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、エテニル、プロペニル、- C H 2 F、- C H 2 C H 2 F、- C H (C H 3) C H 2 F、- C H 2 C H 2 C H 2 F、- C H 2 C l、- C H 2 C H 2 C l、- C H (C H 3) C H 2 C l、- C H 2 C H 2 C H 2 C l、- C H 2 C N、- C H 2 C H 2 C N、- C H (C H 3) C H 2 C N、- C H 2 C H 2 C H 2 C N、- C H 2 O H、- C H 2 C H 2 O H、- C H (C H 3) C H 2 O H、- C H 2 C H 2 C H 2 O H、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、- O C F 3、- O C H F 2、- O C H 2 F、- O C H 2 C H 2 F、- O C H (C H 3) C H 2 F、- O C H 2 C H 2 C H 2 F、- O C C l 3、- O C H C l 2、- O C H 2 C l、- O C H 2 C H 2 C l、- O C H (C H 3) C H 2 C l、- O C H 2 C H 2 C H 2 C l、- N H C H 3、- N H C H 2 C H 3、- N H C H (C H 3) C H 3、- N H C H 2 C H 2 C H 3、- N (C H 3) 2、- N (C H 3) C H 2 C H 3、- N (C H 3) C H (C H 3) C H 3、及び - N (C H 3) C H 2 C H 2 C H 3 から選択される。なおもさらなる実施形態において、e R 2 1 は、水素、F、- C l、- C N、- N H 2、- O H、- N O 2、- C (O) C H 3、- C (O) C H 2 C H 3、メチル、エチル、エテニル、- C H 2 F、- C H 2 C H 2 F、- C H 2 C l、- C H 2 C H 2 C l、- C H 2 C N、- C H 2 C H 2 C N、- C H 2 O H、- C H 2 C H 2 O H、メトキシ、エトキシ、- O C F 3、- O C H F 2、- O C H 2 F、- O C H 2 C H 2 F、- O C C l 3、- O C H C l 2、- O C H 2 C l、- O C H 2 C H 2 C l、- N H C H 3、- N H C H 2 C H 3、- N (C H 3) 2、及び - N (C H 3) C H 2 C H 3 から選択される。なおもさらなる実施形態において、R 2 1 は、水素、F、- C l、- C N、- N H 2、- O H、- N O 2、- C (O) C H 3、メチル、- C H 2 F、- C H 2 C l、- C H 2 C N、- C H 2 O H、メトキシ、- O C F 3、- O C H F 2、- O C H 2 F、- O C C l 3、- O C H C l 2、- O C H 2 C l、- N H C H 3、及び - N (C H 3) 2 から選択される。

【 0 2 6 7 】

いくつかの実施形態において、R 2 1 は、水素、ハロゲン、- C N、- N H 2、- O H、- N O 2、C 1 ~ C 4 アルキル、C 2 ~ C 4 アルケニル、C 1 ~ C 4 ハロアルキル、C 1 ~ C 4 シアノアルキル、C 1 ~ C 4 ヒドロキシアルキル、C 1 ~ C 4 ハロアルコキシ、C 1 ~ C 4 アルコキシ、C 1 ~ C 4 アルキルアミノ、及び (C 1 ~ C 4) (C 1 ~ C 4) ジアルキルアミノから独立して選択される。さらなる実施形態において、R 2 1 は、水素、F、- C l、- C N、- N H 2、- O H、- N O 2、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、エテニル、プロペニル、- C H 2 F、- C H 2 C H 2 F、- C H (C H 3) C H 2 F、- C H 2 C H 2 C H 2 F、- C H 2 C l、- C H 2 C H 2 C l、- C H (C H 3) C H 2 C l、- C H 2 C H 2 C H 2 C l、- C H 2 C N、- C H 2 C H 2 C N、- C H (C H 3) C H 2 C N、- C H 2 C H 2 C H 2 C N、- C H 2 O H、- C H 2 C H 2 O H、- C H (C H 3) C H 2 O H、- C H 2 C H 2 C H 2 O H、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、- O C F 3、- O C H F 2、- O C H 2 F、- O C H 2 C H 2 F、- O C H (C H 3) C H 2 F、- O C H 2 C H 2 C H 2 F、- O C C l 3、- O C H C l 2、- O C H 2 C l、- O C H 2 C H 2 C l、- O C H (C H 3) C H 2 C l

、 $-OCH_2CH_2CH_2Cl$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-NHCH_2CH_3$ 、 $-NHCH(CH_3)CH_3$ 、 $-NHCH_2CH_2CH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-N(CH_3)CH_2CH_3$ 、 $-N(CH_3)CH(CH_3)CH_3$ 、及び $-N(CH_3)CH_2CH_2CH_3$ から独立して選択される。なおもさらなる実施形態において、 R^{21} は、水素、F、 $-Cl$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、メチル、エチル、エテニル、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2CH_2Cl$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-CH_2CH_2CN$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、メトキシ、エトキシ、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2CH_2F$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2CH_2Cl$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-NHCH_2CH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、及び $-N(CH_3)CH_2CH_3$ から独立して選択される。なおもさらなる実施形態において、 R^{21} は、水素、F、 $-Cl$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、メチル、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-CH_2OH$ 、メトキシ、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-NHCH_3$ 、及び $-N(CH_3)_2$ から選択される。

10

【0268】

さらなる実施形態において、 R^{21} は水素である。

【0269】

様々な実施形態において、 R^{21} は、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $C_1 \sim C_4$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシから選択される。さらなる実施形態において、 R^{21} は、水素、F、 $-Cl$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH(CH_3)CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2CH_2OH$ 、メトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ、イソプロポキシ、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2CH_2F$ 、 $-OCH(CH_3)CH_2F$ 、 $-OCH_2CH_2CH_2F$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2CH_2Cl$ 、 $-OCH(CH_3)CH_2Cl$ 、及び $-OCH_2CH_2CH_2Cl$ から選択される。なおもさらなる実施形態において、 R^{21} は、水素、F、 $-Cl$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、メトキシ、エトキシ、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2CH_2F$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCH_2Cl$ 、及び $-OCH_2CH_2CH_2Cl$ から選択される。なおもさらなる実施形態において、 R^{21} は、水素、F、 $-Cl$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-CH_2OH$ 、メトキシ、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、及び $-OCH_2Cl$ から選択される。

20

30

【0270】

様々な実施形態において、 R^{21} は、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ、及び $(C_1 \sim C_4)(C_1 \sim C_4)$ ジアルキルアミノから選択される。さらなる実施形態において、 R^{21} は、水素、F、 $-Cl$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-NHCH_2CH_3$ 、 $-NHCH(CH_3)CH_3$ 、 $-NHCH_2CH_2CH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-N(CH_3)CH_2CH_3$ 、 $-N(CH_3)CH(CH_3)CH_3$ 、及び $-N(CH_3)CH_2CH_2CH_3$ から選択される。なおもさらなる実施形態において、 R^{21} は、水素、F、 $-Cl$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-NHCH_2CH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、及び $-N(CH_3)CH_2CH_3$ から選択される。なおもさらなる実施形態において、 R^{21} は、水素、F、 $-Cl$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-NHCH_3$ 、及び $-N(CH_3)_2$ から選択される。

40

【0271】

様々な実施形態において、 R^{21} は、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、及び $C_1 \sim C_4$ シアノアルキルから選択される。さらなる実施形態において、 R^{21} は、水素、F、 $-Cl$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH(CH_3)CH_2F$ 、 $-CH_2CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2CH_2Cl$ 、 $-CH(CH_3)CH_2Cl$ 、 $-CH_2CH_2$

50

CH_2Cl 、 $-\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CN}$ 、及び $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ から選択される。なおもさらなる実施形態において、 R^{21} は、水素、 F 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CN}$ 、及び $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ から選択される。なおもさらなる実施形態において、 R^{21} は、水素、 F 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、及び $-\text{CH}_2\text{CN}$ から選択される。

【0272】

様々な実施形態において、 R^{21} は、水素、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $\text{C}1\sim\text{C}4$ アルキル、及び $\text{C}2\sim\text{C}4$ アルケニルから選択される。さらなる実施形態において、 R^{21} は、水素、 F 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、エテニル、及びプロペニルから選択される。なおもさらなる実施形態において、 R^{21} は、水素、 F 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、メチル、エチル、及びエテニルから選択される。なおもさらなる実施形態において、 R^{21} は、水素、 F 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、及びメチルから選択される。

10

【0273】

様々な実施形態において、 R^{21} は、水素及び $\text{C}1\sim\text{C}4$ アルキルから選択される。さらなる実施形態において、 R^{21} は、水素、メチル、エチル、 n -プロピル、及びイソプロピルから選択される。なおもさらなる実施形態において、 R^{21} は、水素、メチル、及びエチルから選択される。なおもさらなる実施形態において、 R^{21} は、水素及びメチルから選択される。

20

【0274】

様々な実施形態において、 R^{21} は、水素及びハロゲンから選択される。さらなる実施形態において、 R^{21} は、水素、 F 、 $-\text{Cl}$ 、及び $-\text{Br}$ から選択される。なおもさらなる実施形態において、 R^{21} は、水素、 F 、及び $-\text{Cl}$ から選択される。なおもさらなる実施形態において、 R^{21} は、水素及び $-\text{Cl}$ から選択される。なおもさらなる実施形態において、 R^{21} は、水素及び $-\text{F}$ から選択される。

【0275】

n ． R^{30} 基

いくつかの実施形態において、 R^{30} は、存在する場合、 $-\text{C}(\text{O})$ ($\text{C}1\sim\text{C}4$ アルキル)、 $\text{C}1\sim\text{C}4$ アルキル、及び $\text{C}2\sim\text{C}4$ アルケニルから選択される。さらなる実施形態において、 R^{30} は、存在する場合、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、エテニル、及びプロペニルから選択される。なおもさらなる実施形態において、 R^{30} は、存在する場合、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、メチル、エチル、及びエテニルから選択される。なおもさらなる実施形態において、 R^{30} は、存在する場合、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 及びメチルから選択される。

30

【0276】

いくつかの実施形態において、 R^{30} は、存在する場合、 $\text{C}1\sim\text{C}4$ アルキル及び $\text{C}2\sim\text{C}4$ アルケニルから選択される。さらなる実施形態において、 R^{30} は、存在する場合、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、エテニル、及びプロペニルから選択される。なおもさらなる実施形態において、 R^{30} は、存在する場合、メチル、エチル、及びエテニルから選択される。なおもさらなる実施形態において、 R^{30} は、存在する場合、メチルである。

40

【0277】

いくつかの実施形態において、 R^{30} は、存在する場合、 $-\text{C}(\text{O})$ ($\text{C}1\sim\text{C}4$ アルキル)である。さらなる実施形態において、 R^{30} は、存在する場合、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$ 、及び $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ から選択される。なおもさらなる実施形態において、 R^{30} は、存在する場合、

50

—C(O)CH₃ 及び —C(O)CH₂CH₃ から選択される。なおもさらなる実施形態において、R³⁰ は、存在する場合、—C(O)CH₃ である。

【0278】

o. Cy¹ 基

いくつかの実施形態において、Cy¹ は、存在する場合、3～10員炭素環、3～10員複素環、6～10員アリール、及び6～10員ヘテロアリールから選択され、且つハロゲン、—CN、—NH₂、—OH、—NO₂、—C(O)(C₁～C₄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、3、または4個の基で置換されている。さらなる実施形態において、Cy¹ は、存在する場合、3～10員炭素環、3～10員複素環、6～10員アリール、及び6～10員ヘテロアリールから選択され、且つハロゲン、—CN、—NH₂、—OH、—NO₂、—C(O)(C₁～C₄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個の基で置換されている。なおもさらなる実施形態において、Cy¹ は、存在する場合、3～10員炭素環、3～10員複素環、6～10員アリール、及び6～10員ヘテロアリールから選択され、且つハロゲン、—CN、—NH₂、—OH、—NO₂、—C(O)(C₁～C₄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、または2個の基で置換されている。なおもさらなる実施形態において、Cy¹ は、存在する場合、3～10員炭素環、3～10員複素環、6～10員アリール、及び6～10員ヘテロアリールから選択され、且つハロゲン、—CN、—NH₂、—OH、—NO₂、—C(O)(C₁～C₄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選択される0個または1個の基で置換されている。なおもさらなる実施形態において、Cy¹ は、存在する場合、3～10員炭素環、3～10員複素環、6～10員アリール、及び6～10員ヘテロアリールから選択され、且つハロゲン、—CN、—NH₂、—OH、—NO₂、—C(O)(C₁～C₄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選択される基で一置換されている。

【0279】

いくつかの実施形態において、Cy¹ は、存在する場合、3～10員炭素環、3～10員複素環、6～10員アリール、及び6～10員ヘテロアリールから選択され、且つハロゲン、—CN、—NH₂、—OH、—NO₂、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、3、または4個の基で置換されている。さらなる実施形態において、Cy¹ は、存在する場合、3～10員炭素環、3～10員複素環、6～10員アリール、及び6～10員ヘテロアリールから選択され、且つハロゲン、—CN、—NH₂、—OH、—NO₂、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

、C 1～C 4アルキルアミノ、及び(C 1～C 4)(C 1～C 4)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個の基で置換されている。なおもさらなる実施形態において、Cy 1は、存在する場合、3～10員炭素環、3～10員複素環、6～10員アリール、及び6～10員ヘテロアリールから選択され、且つハロゲン、-CN、-NH₂、-OH、-NO₂、C 1～C 4アルキル、C 2～C 4アルケニル、C 1～C 4ハロアルキル、C 1～C 4シアノアルキル、C 1～C 4ヒドロキシアルキル、C 1～C 4ハロアルコキシ、C 1～C 4アルコキシ、C 1～C 4アルキルアミノ、及び(C 1～C 4)(C 1～C 4)ジアルキルアミノから独立して選択される0、1、または2個の基で置換されている。なおもさらなる実施形態において、Cy 1は、存在する場合、3～10員炭素環、3～10員複素環、6～10員アリール、及び6～10員ヘテロアリールから選択され、且つハロゲン、-CN、-NH₂、-OH、-NO₂、C 1～C 4アルキル、C 2～C 4アルケニル、C 1～C 4ハロアルキル、C 1～C 4シアノアルキル、C 1～C 4ヒドロキシアルキル、C 1～C 4ハロアルコキシ、C 1～C 4アルコキシ、C 1～C 4アルキルアミノ、及び(C 1～C 4)(C 1～C 4)ジアルキルアミノから選択される0個または1個の基で置換されている。なおもさらなる実施形態において、Cy 1は、存在する場合、3～10員炭素環、3～10員複素環、6～10員アリール、及び6～10員ヘテロアリールから選択され、無置換である。

10

20

【0280】

様々な実施形態において、Cy 1は、存在する場合、3～10員炭素環及び3～10員複素環から選択され、ハロゲン、-CN、-NH₂、-OH、-NO₂、C 1～C 4アルキル、C 2～C 4アルケニル、C 1～C 4ハロアルキル、C 1～C 4シアノアルキル、C 1～C 4ヒドロキシアルキル、C 1～C 4ハロアルコキシ、C 1～C 4アルコキシ、C 1～C 4アルキルアミノ、及び(C 1～C 4)(C 1～C 4)ジアルキルアミノから独立して選択される0、1、2、3、または4個の基で置換されている。さらなる実施形態において、Cy 1は、存在する場合、3～10員炭素環及び3～10員複素環から選択され、ハロゲン、-CN、-NH₂、-OH、-NO₂、C 1～C 4アルキル、C 2～C 4アルケニル、C 1～C 4ハロアルキル、C 1～C 4シアノアルキル、C 1～C 4ヒドロキシアルキル、C 1～C 4ハロアルコキシ、C 1～C 4アルコキシ、C 1～C 4アルキルアミノ、及び(C 1～C 4)(C 1～C 4)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個の基で置換されている。なおもさらなる実施形態において、Cy 1は、存在する場合、3～10員炭素環及び3～10員複素環から選択され、ハロゲン、-CN、-NH₂、-OH、-NO₂、C 1～C 4アルキル、C 2～C 4アルケニル、C 1～C 4ハロアルキル、C 1～C 4シアノアルキル、C 1～C 4ヒドロキシアルキル、C 1～C 4ハロアルコキシ、C 1～C 4アルコキシ、C 1～C 4アルキルアミノ、及び(C 1～C 4)(C 1～C 4)ジアルキルアミノから独立して選択される0、1、または2個の基で置換されている。なおもさらなる実施形態において、Cy 1は、存在する場合、3～10員炭素環及び3～10員複素環から選択され、ハロゲン、-CN、-NH₂、-OH、-NO₂、C 1～C 4アルキル、C 2～C 4アルケニル、C 1～C 4ハロアルキル、C 1～C 4シアノアルキル、C 1～C 4ヒドロキシアルキル、C 1～C 4ハロアルコキシ、C 1～C 4アルコキシ、C 1～C 4アルキルアミノ、及び(C 1～C 4)(C 1～C 4)ジアルキルアミノから選択される0個または1個の基で置換されている。なおもさらなる実施形態において、Cy 1は、存在する場合、3～10員炭素環及び3～10員複素環から選択され、ハロゲン、-CN、-NH₂、-OH、-NO₂、C 1～C 4アルキル、C 2～C 4アルケニル、C 1～C 4ハロアルキル、C 1～C 4シアノアルキル、C 1～C 4ヒドロキシ

30

40

50

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る基で一置換されている。なおもさらなる実施形態において、C_y1は、存在する場合、3～10員炭素環及び3～10員複素環から選択され、無置換である。

【0281】

様々な実施形態において、C_y1は、存在する場合、ハロゲン、-CN、-NH₂、-OH、-NO₂、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、3、または4個の基で置換された3～10員炭素環である。さらなる実施形態において、C_y1は、存在する場合、ハロゲン、-CN、-NH₂、-OH、-NO₂、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3～10員炭素環である。なおもさらなる実施形態において、C_y1は、存在する場合、ハロゲン、-CN、-NH₂、-OH、-NO₂、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、または2個の基で置換された3～10員炭素環である。なおもさらなる実施形態において、C_y1は、存在する場合、ハロゲン、-CN、-NH₂、-OH、-NO₂、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る0個または1個の基で置換された3～10員炭素環である。なおもさらなる実施形態において、C_y1は、存在する場合、ハロゲン、-CN、-NH₂、-OH、-NO₂、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る基で一置換された3～10員炭素環である。なおもさらなる実施形態において、C_y1は、存在する場合、無置換の3～10員炭素環である。

【0282】

様々な実施形態において、C_y1は、存在する場合、ハロゲン、-CN、-NH₂、-OH、-NO₂、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、3、または4個の基で置換された9～10員炭素環である。さらなる実施形態において、C_y1は、存在する場合、ハロゲン、-CN、-NH₂、-OH、-NO₂、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9～10員炭素環である。なおもさらなる実施形態において、C_y1は、存在する場合、ハロゲン、-CN、-NH₂、-OH、-NO₂、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、または2個の基で置換された9～10員炭素環である。なお

10

20

30

40

50

もさらなる実施形態において、C_y¹は、存在する場合、ハロゲン、-CN、-NH₂、-OH、-NO₂、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る0個または1個の基で置換された9～10員炭素環である。なおもさらなる実施形態において、C_y¹は、存在する場合、ハロゲン、-CN、-NH₂、-OH、-NO₂、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る基で一置換された9～10員炭素環である。なおもさらなる実施形態において、C_y¹は、存在する場合、無置換の9～10員炭素環である。

【 0 2 8 3 】

様々な実施形態において、Cy¹は、存在する場合、ハロゲン、-CN、-NH₂、-OH、-NO₂、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、3、または4個の基で置換された3~10員複素環である。さらなる実施形態において、Cy¹は、存在する場合、ハロゲン、-CN、-NH₂、-OH、-NO₂、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3~10員複素環である。なおもさらなる実施形態において、Cy¹は、存在する場合、ハロゲン、-CN、-NH₂、-OH、-NO₂、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、または2個の基で置換された3~10員複素環である。なおもさらなる実施形態において、Cy¹は、存在する場合、ハロゲン、-CN、-NH₂、-OH、-NO₂、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る0個または1個の基で置換された3~10員複素環である。なおもさらなる実施形態において、Cy¹は、存在する場合、無置換の3~10員複素環である。

【 0 2 8 4 】

様々な実施形態において、C_y¹は、存在する場合、ハロゲン、-CN、-NH₂、-OH、-NO₂、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、3、または4個の基で置換された9~10員複素環である。さらなる実施形態において、C_y¹は、存在する場合、ハロゲン、-CN、-NH₂、-OH、-NO₂、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

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9～10員複素環である。なおもさらなる実施形態において、Cy1は、存在する場合、ハロゲン、-CN、-NH₂、-OH、-NO₂、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、または2個の基で置換された9～10員複素環である。なおもさらなる実施形態において、Cy1は、存在する場合、ハロゲン、-CN、-NH₂、-OH、-NO₂、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る0個または1個の基で置換された9～10員複素環である。なおもさらなる実施形態において、Cy1は、存在する場合、ハロゲン、-CN、-NH₂、-OH、-NO₂、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る基で一置換された9～10員複素環である。なおもさらなる実施形態において、Cy1は、存在する場合、無置換の9～10員複素環である。

10

20

【0285】

様々な実施形態において、Cy1は、存在する場合、6～10員アリアル及び6～10員ヘテロアリアルから選択され、且つハロゲン、-CN、-NH₂、-OH、-NO₂、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、3、または4個の基で置換されている。さらなる実施形態において、Cy1は、存在する場合、6～10員アリアル及び6～10員ヘテロアリアルから選択され、且つハロゲン、-CN、-NH₂、-OH、-NO₂、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個の基で置換されている。なおもさらなる実施形態において、Cy1は、存在する場合、6～10員アリアル及び6～10員ヘテロアリアルから選択され、且つハロゲン、-CN、-NH₂、-OH、-NO₂、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、または2個の基で置換されている。なおもさらなる実施形態において、Cy1は、存在する場合、6～10員アリアル及び6～10員ヘテロアリアルから選択され、且つハロゲン、-CN、-NH₂、-OH、-NO₂、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る0個または1個の基で置換されている。なおもさらなる実施形態において、Cy1は、存在する場合、6～10員アリアル及び6～10員ヘテロアリアルから選択され、且つハロゲン、-CN、-NH₂、-OH、-NO₂、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る基で一置換されている。

30

40

50

10

20

30

40

50

O₂、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る0個または1個の基で置換された6員アリアルである。なおもさらなる実施形態において、Cy¹は、存在する場合、ハロゲン、-CN、-NH₂、-OH、-NO₂、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る基で一置換された6員アリアルである。なおもさらなる実施形態において、Cy¹は、存在する場合、無置換の6員アリアルである。

10

【0288】

様々な実施形態において、Cy¹は、存在する場合、ハロゲン、-CN、-NH₂、-OH、-NO₂、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、3、または4個の基で置換された6～10員ヘテロアリアルである。6～10員ヘテロアリアルの例としては、インドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、トリアゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、ピリジニル、キノリニル、及びイソキノリニルが挙げられるが、これらに限定されない。さらなる実施形態において、Cy¹は、存在する場合、ハロゲン、-CN、-NH₂、-OH、-NO₂、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、または3個の基で置換された6～10員ヘテロアリアルである。なおもさらなる実施形態において、Cy¹は、存在する場合、ハロゲン、-CN、-NH₂、-OH、-NO₂、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、または2個の基で置換された6～10員ヘテロアリアルである。なおもさらなる実施形態において、Cy¹は、存在する場合、ハロゲン、-CN、-NH₂、-OH、-NO₂、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る0個または1個の基で置換された6～10員ヘテロアリアルである。なおもさらなる実施形態において、Cy¹は、存在する場合、無置換の6～10員ヘテロアリアルである。

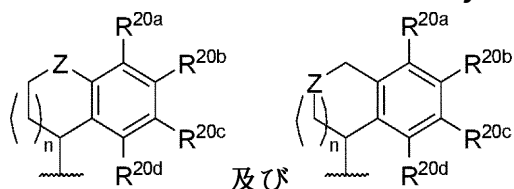
20

30

40

【0289】

さらなる実施形態において、Cy¹は、存在する場合、



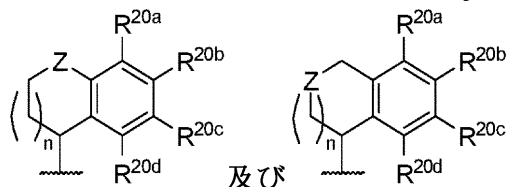
50

から選択される式によって表される構造であり、

式中、Zは、O、CH₂、またはNR³⁰であり、R³⁰は、存在する場合、-C(O)(C₁~C₄アルキル)、C₁~C₄アルキル、及びC₂~C₄アルケニルから選択され、nは0または1であり、R^{20a}、R^{20b}、R^{20c}、及びR^{20d}はそれぞれ、水素、ハロゲン、-CN、-NH₂、-OH、-NO₂、-C(O)(C₁~C₄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。

【0290】

さらなる実施形態において、Cy¹は、存在する場合、



から選択される式によって表される構造であり、

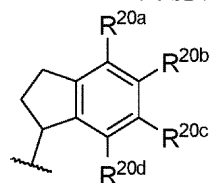
式中、Zは、OまたはCH₂であり、nは0または1であり、R^{20a}、R^{20b}、R^{20c}、及びR^{20d}はそれぞれ、水素、ハロゲン、-CN、-NH₂、-OH、-NO₂、C₁~C₄アルキル、C₂~C₄アルケニル、C₁~C₄ハロアルキル、C₁~C₄シアノアルキル、C₁~C₄ヒドロキシアルキル、C₁~C₄ハロアルコキシ、C₁~C₄アルコキシ、C₁~C₄アルキルアミノ、及び(C₁~C₄)(C₁~C₄)ジアルキルアミノから独立して選択される。

【0291】

したがって、いくつかの実施形態において、nは0または1である。さらなる実施形態において、nは0である。なおもさらなる実施形態において、nは1である。

【0292】

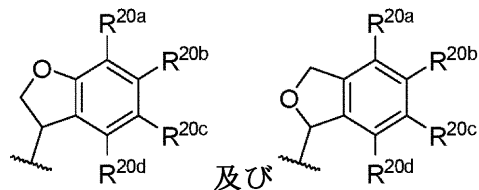
さらなる実施形態において、Cy¹は、存在する場合、式：



によって表される構造である。

【0293】

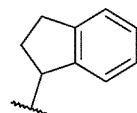
さらなる実施形態において、Cy¹は、存在する場合、



から選択される式によって表される構造である。

【0294】

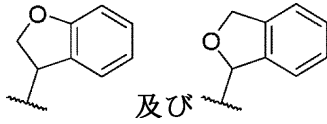
さらなる実施形態において、Cy¹は、存在する場合、式：



によって表される構造である。

【0295】

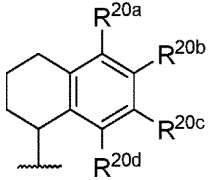
さらなる実施形態において、Cy 1 は、存在する場合、



から選択される式によって表される構造である。

【0296】

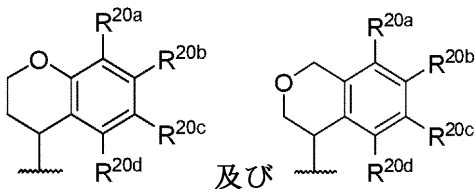
さらなる実施形態において、Cy 1 は、存在する場合、



から選択される式によって表される構造である。

【0297】

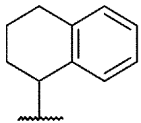
さらなる実施形態において、Cy 1 は、存在する場合、



から選択される式によって表される構造である。

【0298】

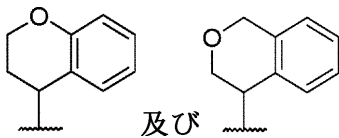
さらなる実施形態において、Cy 1 は、存在する場合、



から選択される式によって表される構造である。

【0299】

さらなる実施形態において、Cy 1 は、存在する場合、



から選択される式によって表される構造である。

【0300】

2. 化合物例

いくつかの実施形態において、化合物は、以下の構造：

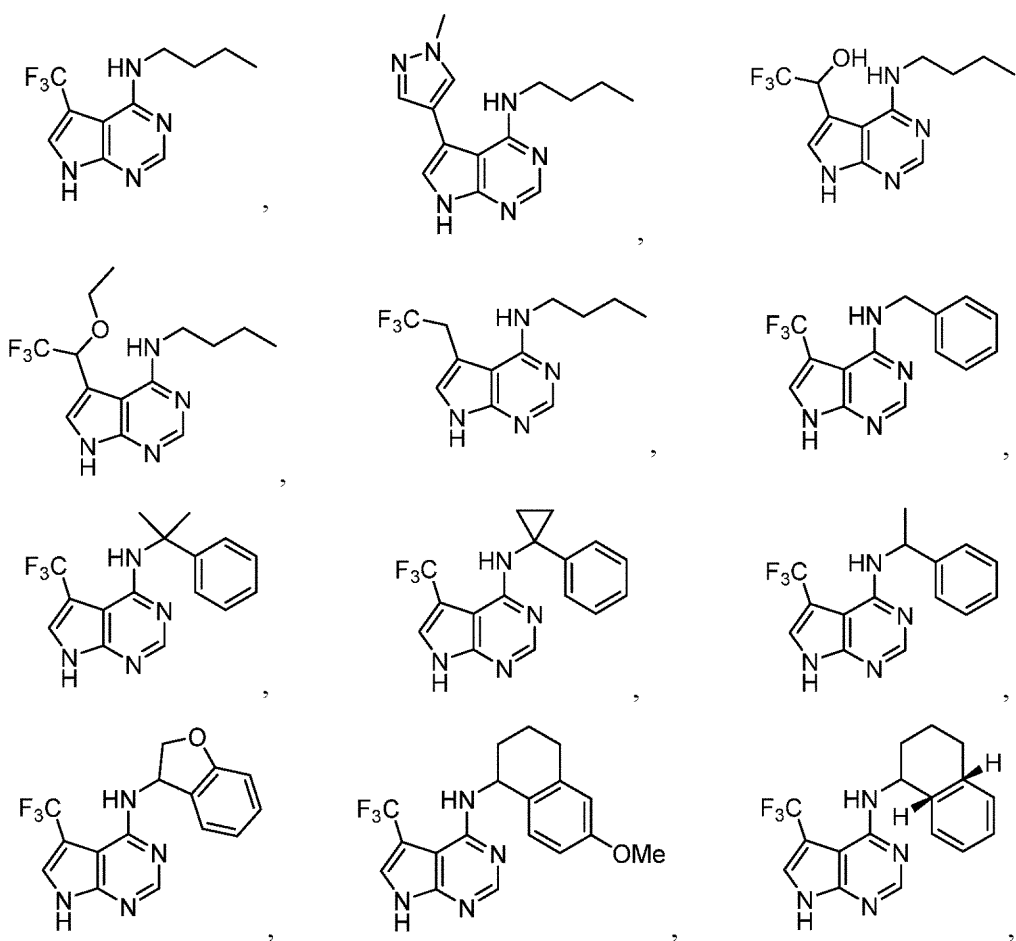
10

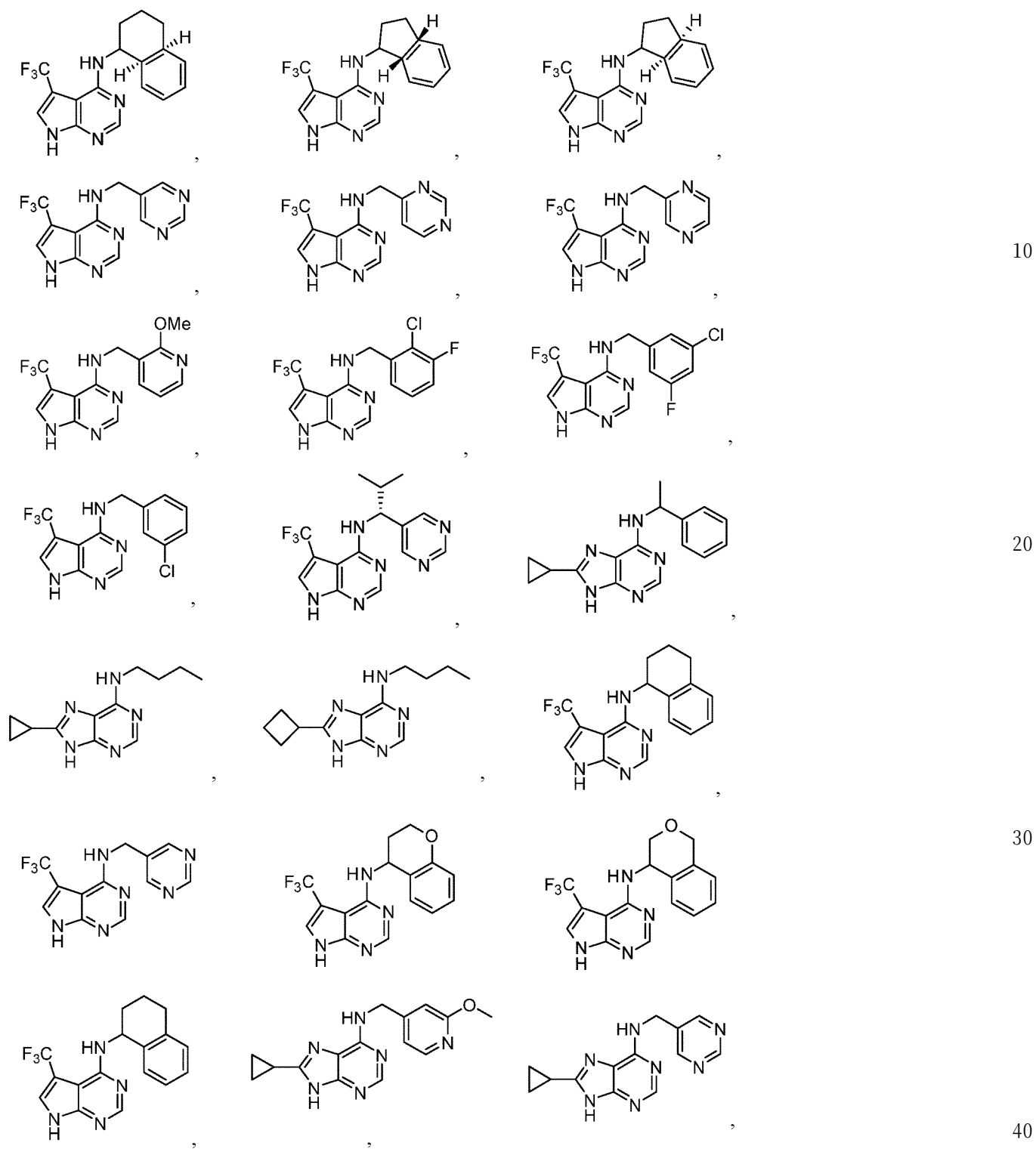
20

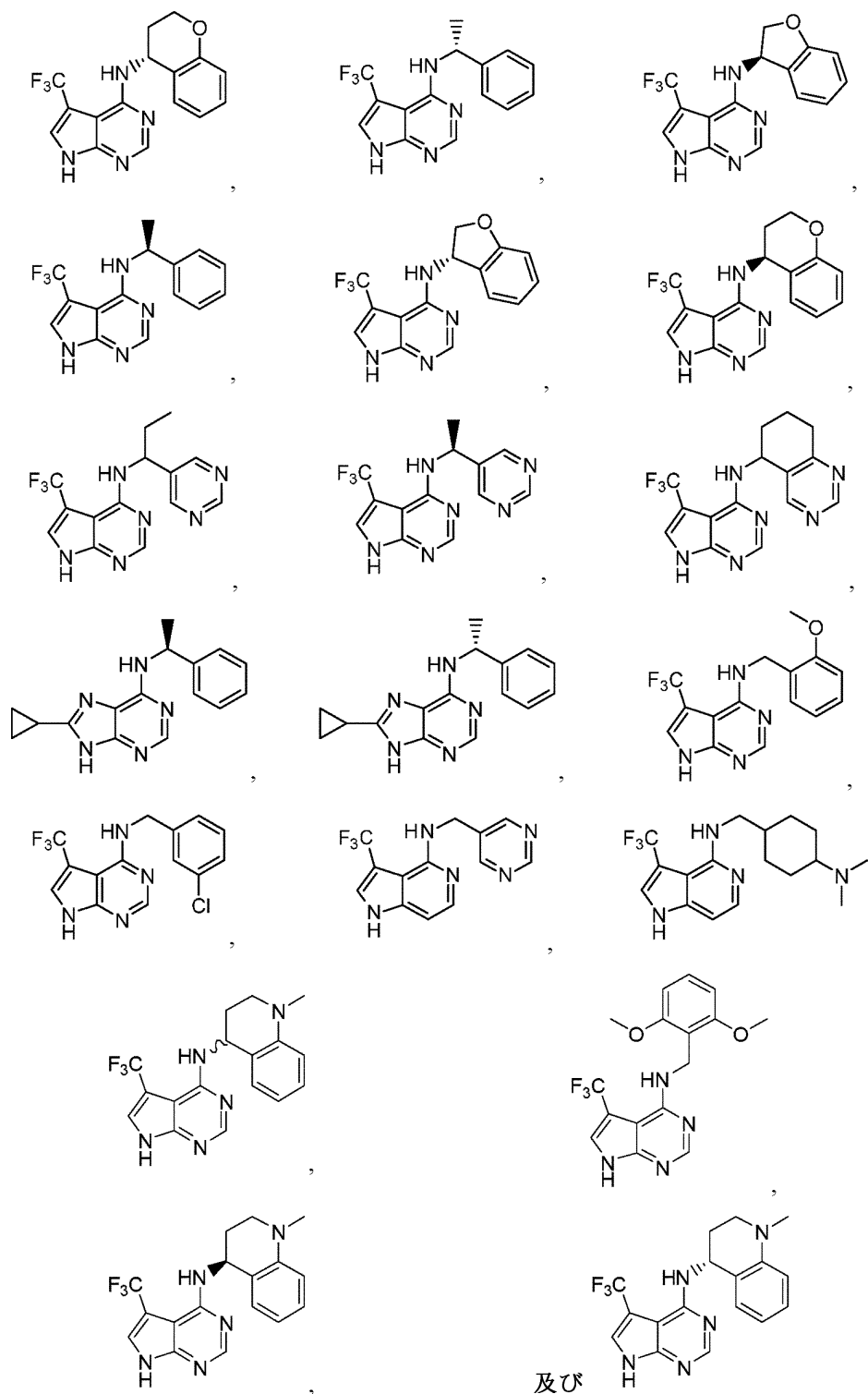
30

40

50





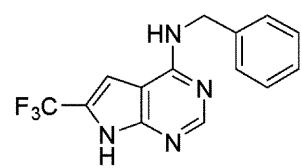
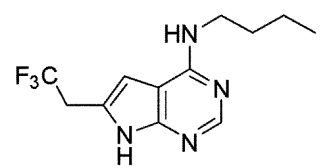
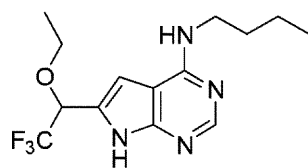
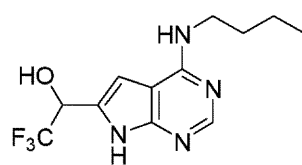
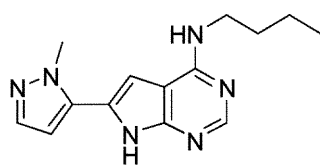
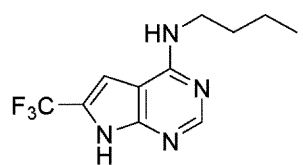


及び

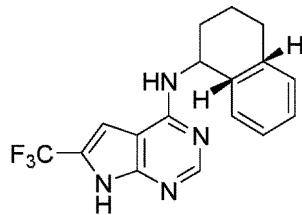
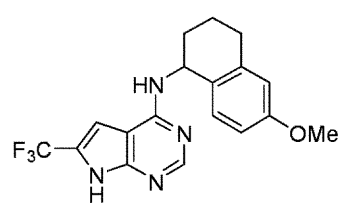
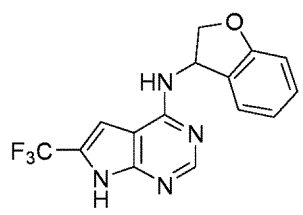
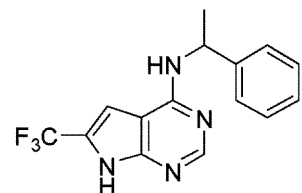
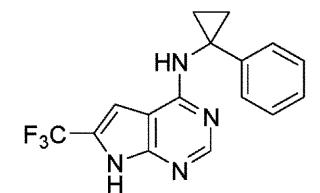
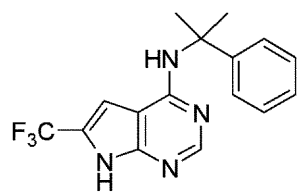
のうちの1つまたは複数、またはその薬学上許容される塩として存在することができる。

【0301】

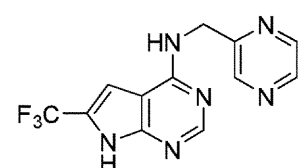
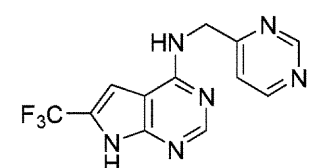
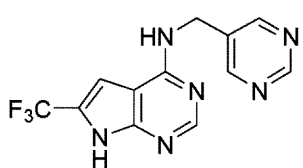
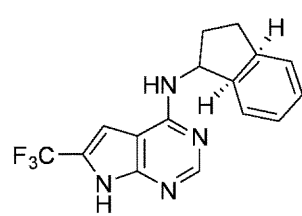
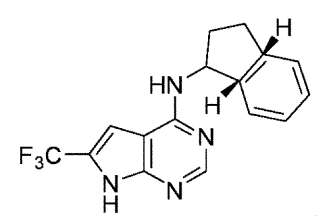
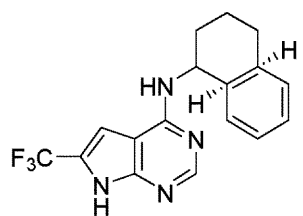
いくつかの実施形態において、化合物は、以下の構造：



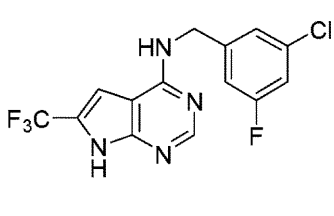
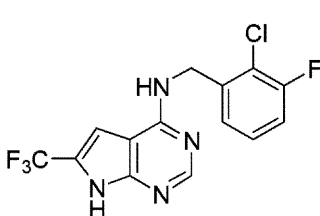
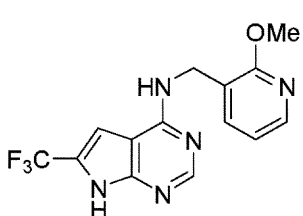
10



20

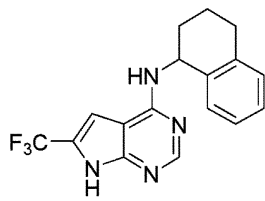
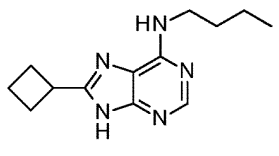
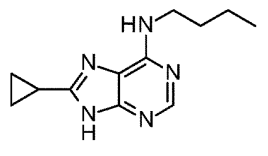
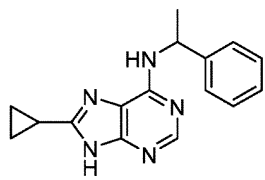
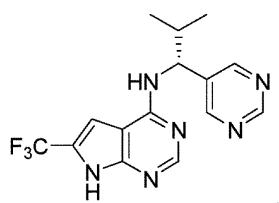
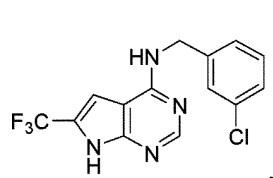


30

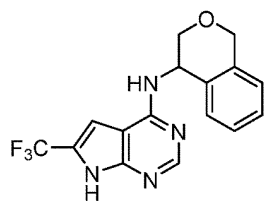
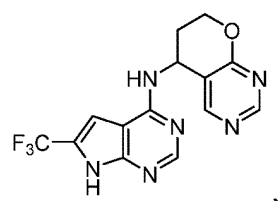
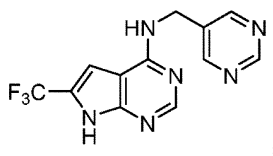


40

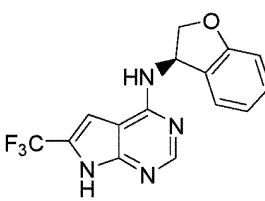
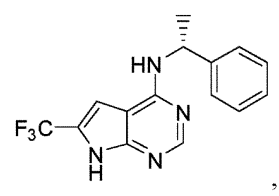
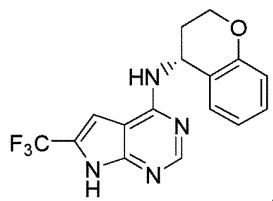
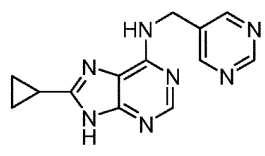
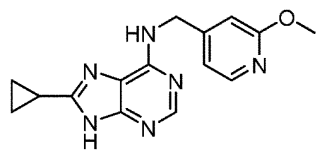
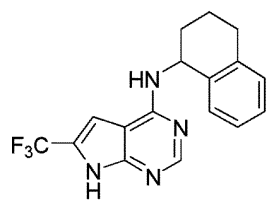
50



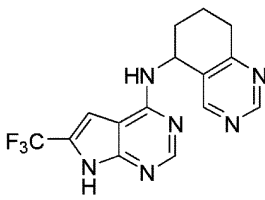
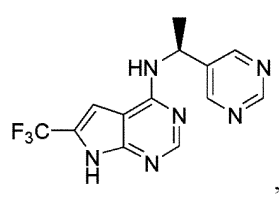
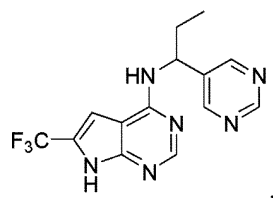
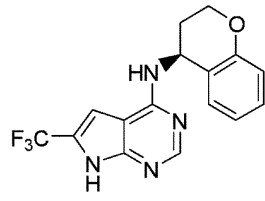
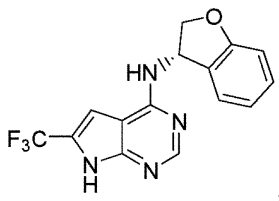
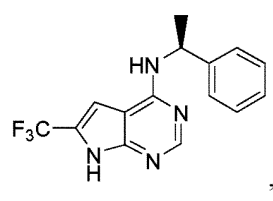
10



20

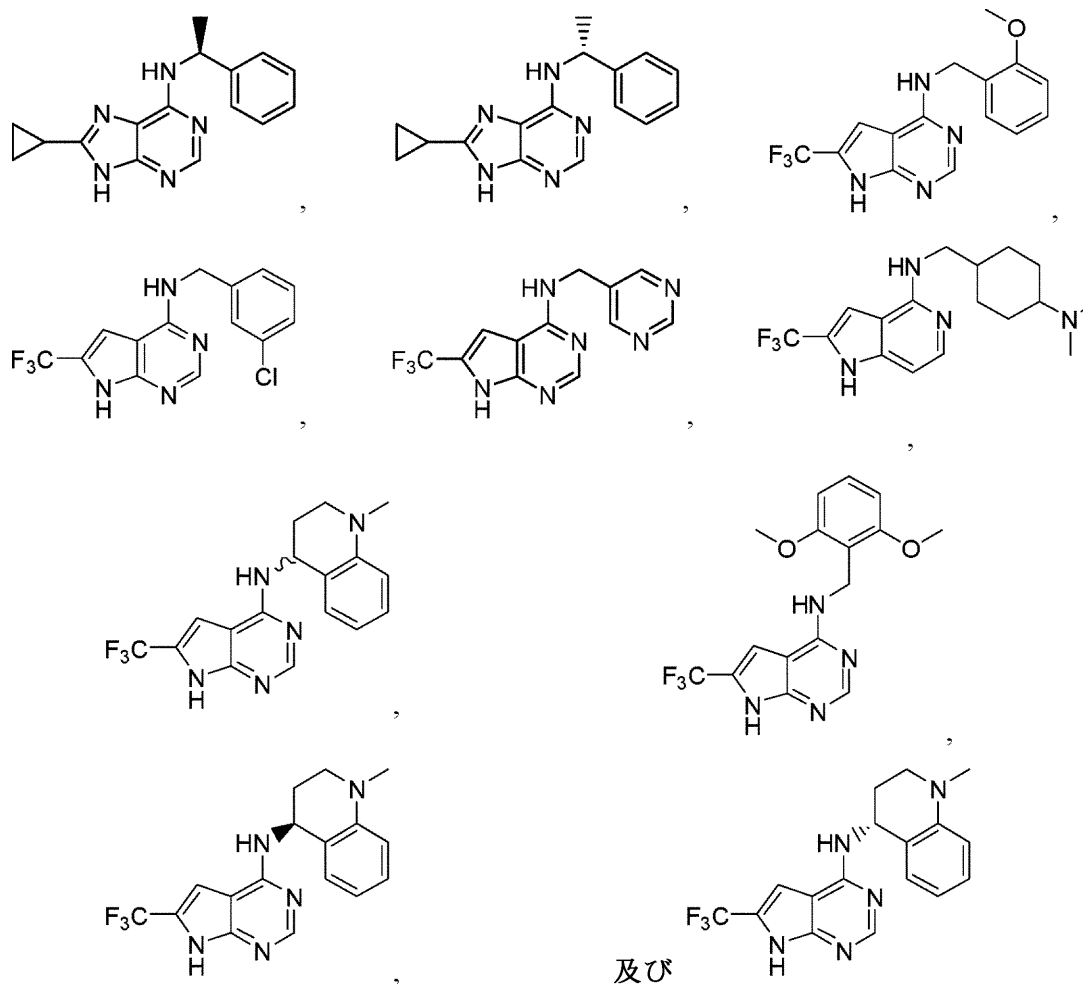


30



40

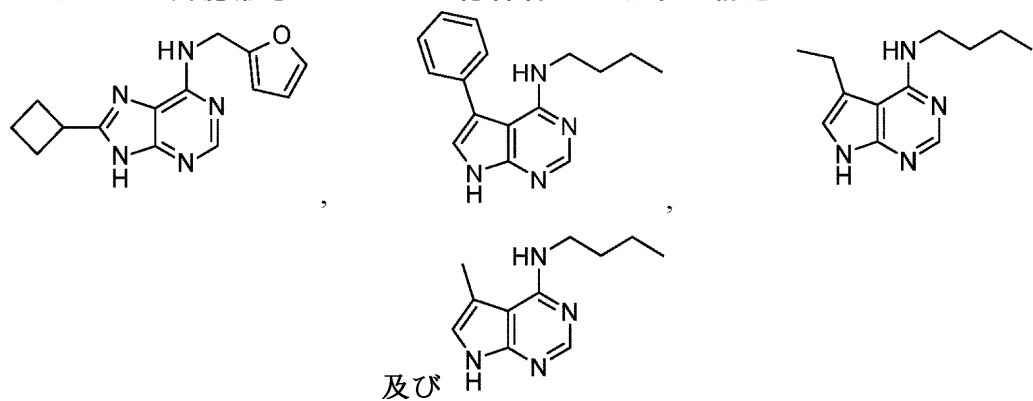
50



のうちの1つまたは複数、またはその薬学上許容される塩として存在することができる。

【0302】

いくつかの実施形態において、化合物は、以下の構造：



のうちの1つまたは複数、またはその薬学上許容される塩として存在することができる。

【0303】

いくつかの実施形態において、化合物は、以下の構造：

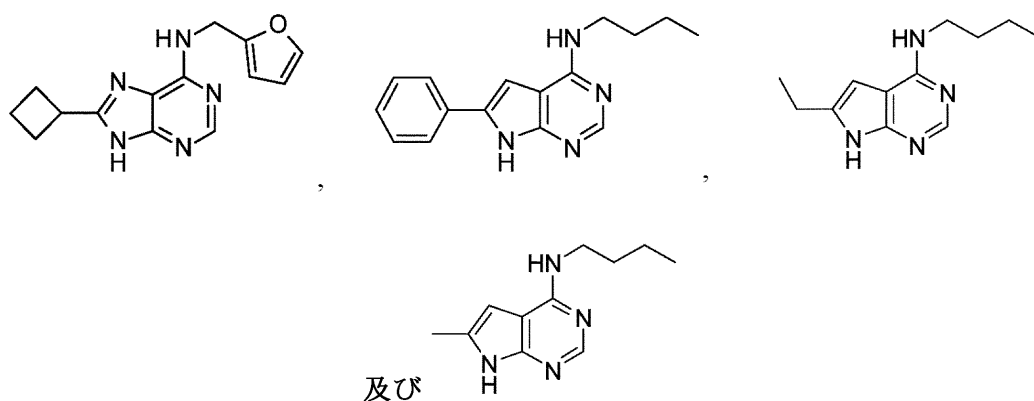
10

20

30

40

50

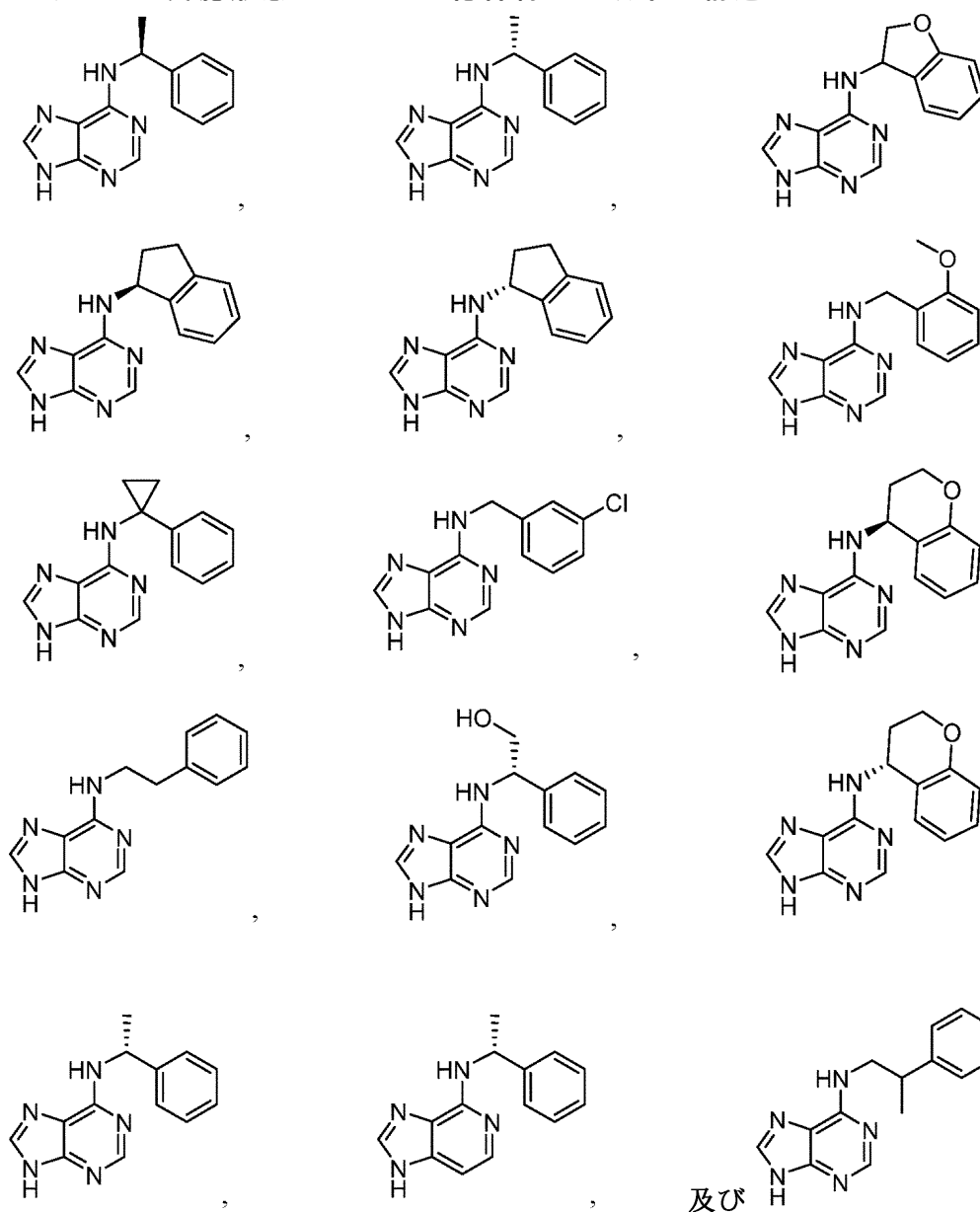


10

のうちの1つまたは複数、またはその薬学上許容される塩として存在することができる。

【0304】

いくつかの実施形態において、化合物は、以下の構造：



20

30

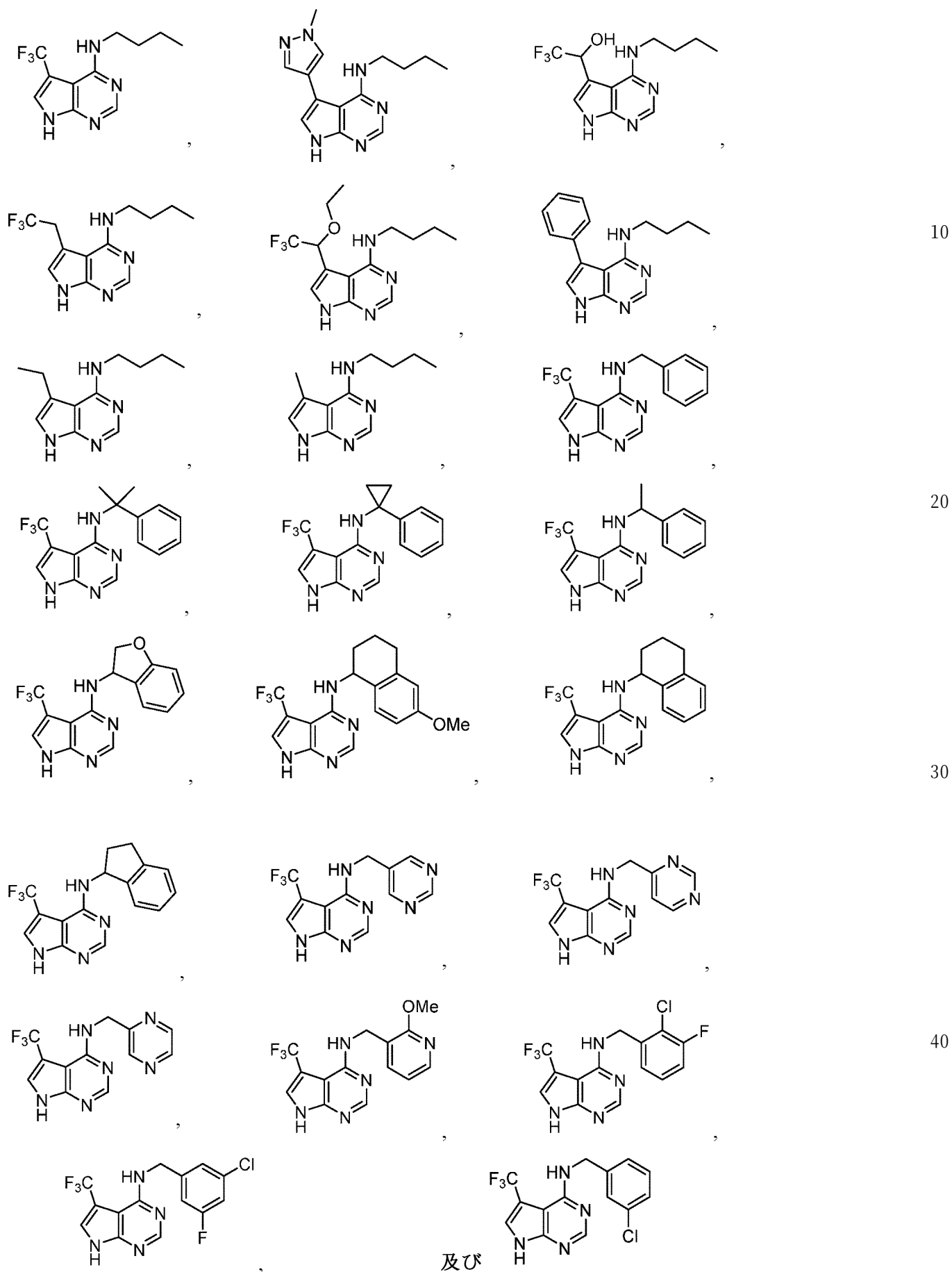
40

のうちの1つまたは複数、またはその薬学上許容される塩として存在することができる。

【0305】

50

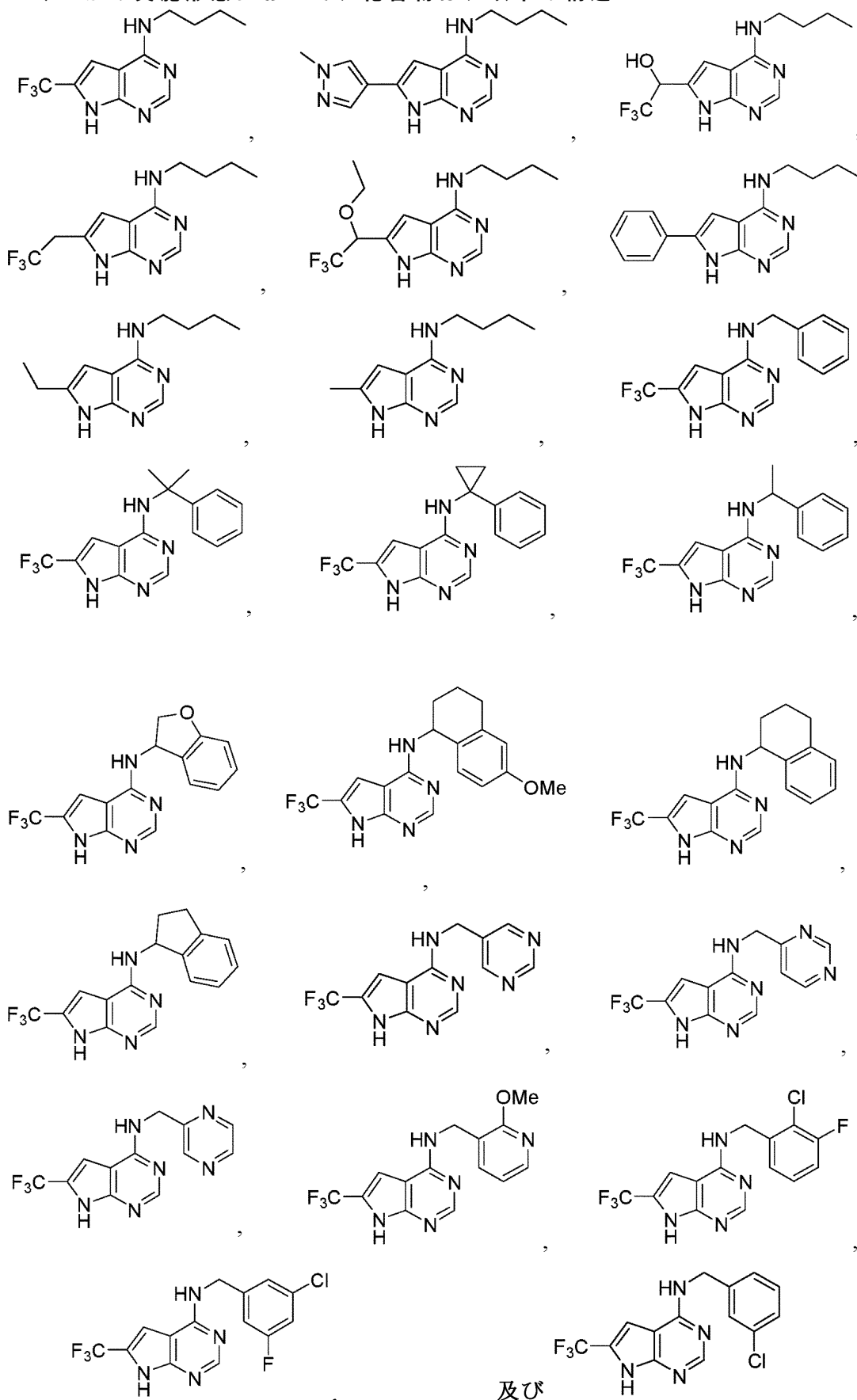
いくつかの実施形態において、化合物は、以下の構造：



のうちの1つまたは複数、またはその薬学上許容される塩として存在することができる。

【0306】

いくつかの実施形態において、化合物は、以下の構造：



10

20

30

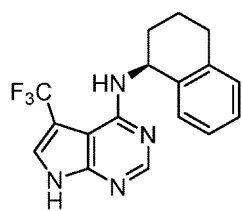
40

50

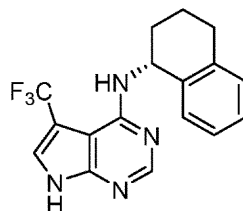
のうちの1つまたは複数、またはその薬学上許容される塩として存在することができる。

【0307】

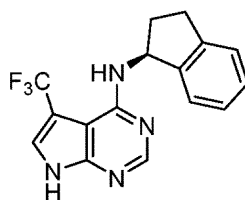
いくつかの実施形態において、化合物は、以下の構造：



,

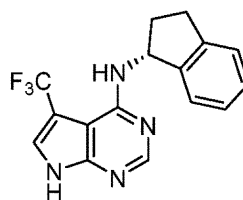


,



,

及び

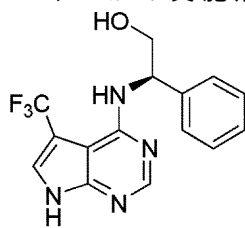


10

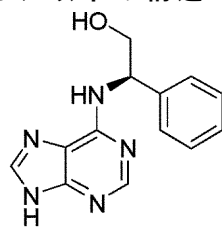
のうちの1つまたは複数、またはその薬学上許容される塩として存在することができる。

【0308】

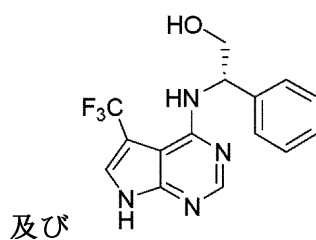
いくつかの実施形態において、化合物は、以下の構造：



,



,



及び

20

30

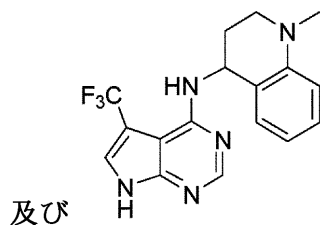
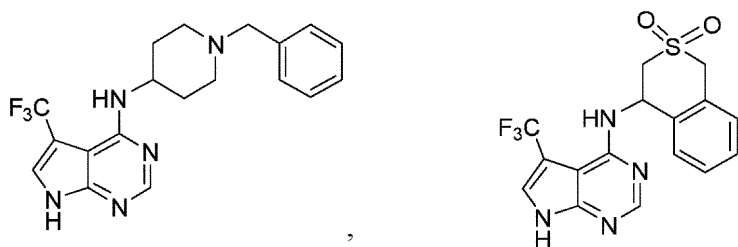
のうちの1つまたは複数、またはその薬学上許容される塩として存在することができる。

【0309】

いくつかの実施形態において、化合物は、以下の構造：

40

50



10

のうちの1つまたは複数、またはその薬学上許容される塩として存在することができる。

【0310】

いくつかの実施形態において、化合物は、以下の構造：



20

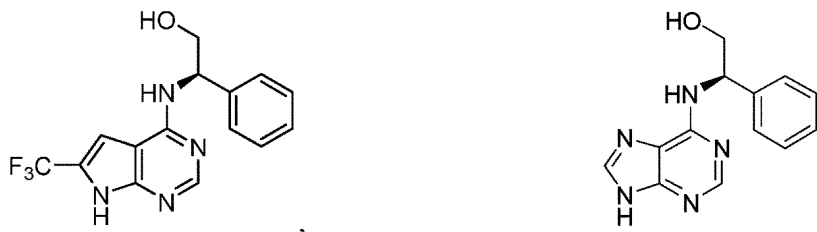


30

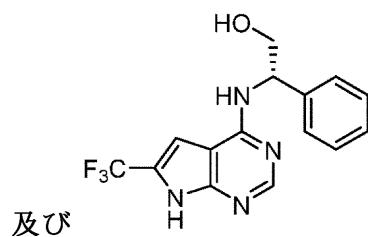
のうちの1つまたは複数、またはその薬学上許容される塩として存在することができる。

【0311】

いくつかの実施形態において、化合物は、以下の構造：



40

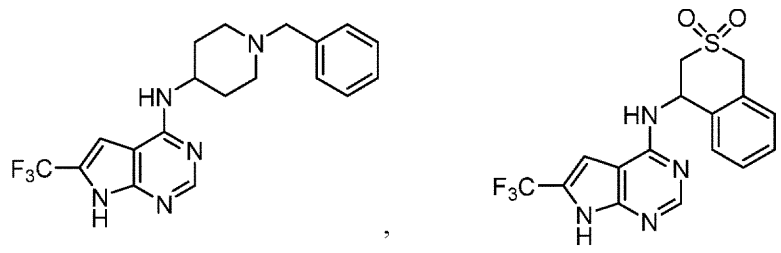


のうちの1つまたは複数、またはその薬学上許容される塩として存在することができる。

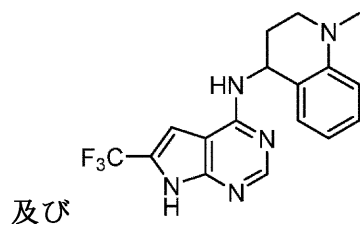
50

【 0 3 1 2 】

いくつかの実施形態において、化合物は、以下の構造：



10



及び

のうちの1つまたは複数、またはその薬学上許容される塩として存在することができる。

20

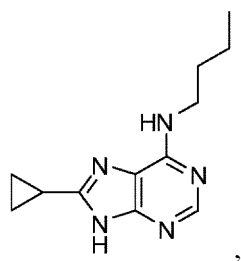
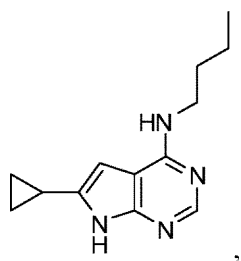
【 0 3 1 3 】

いくつかの実施形態において、化合物は、以下の構造：

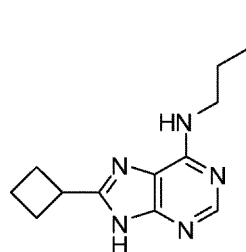
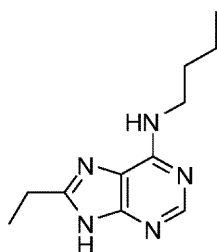
30

40

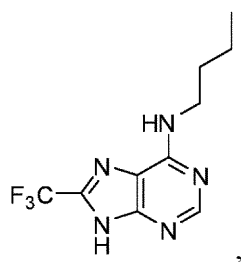
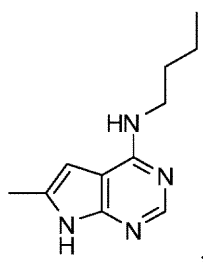
50



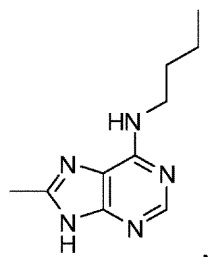
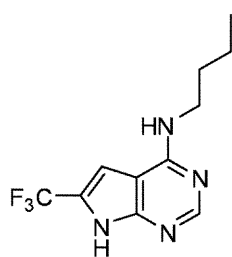
10



20

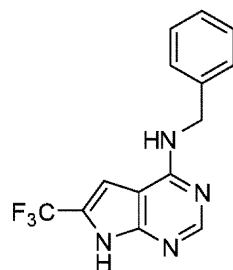
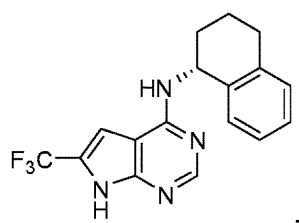
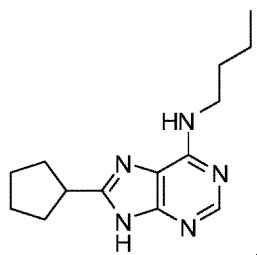
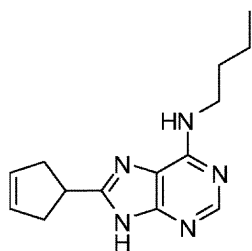


30

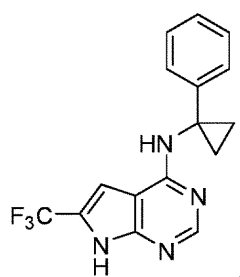
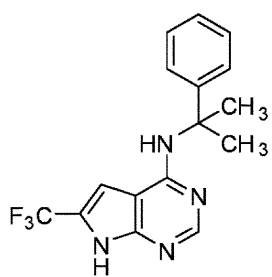


40

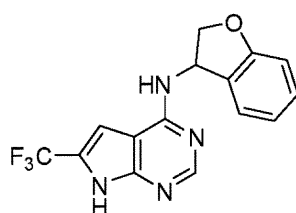
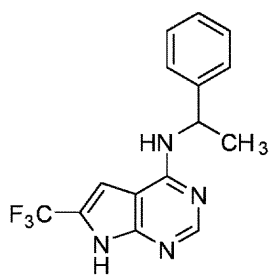
50



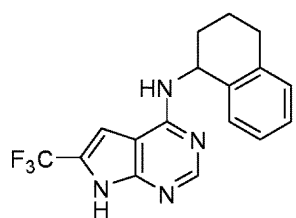
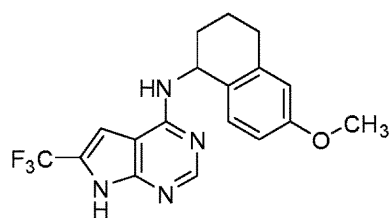
10



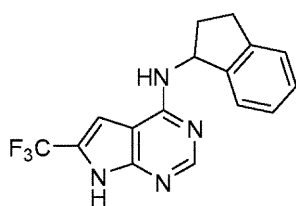
20



30



40



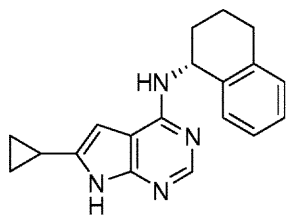
及び

のうちの1つまたは複数、またはその薬学上許容される塩として存在することができる。

【0314】

50

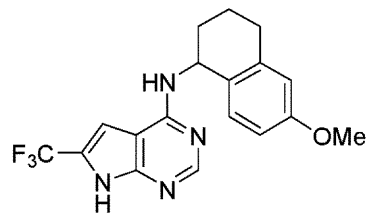
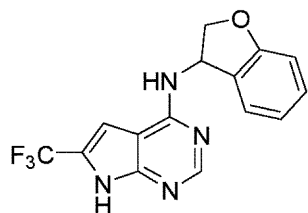
いくつかの実施形態において、化合物は、



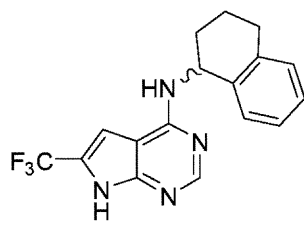
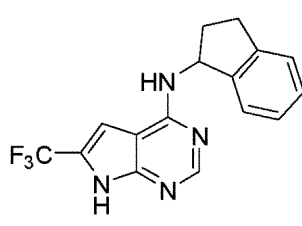
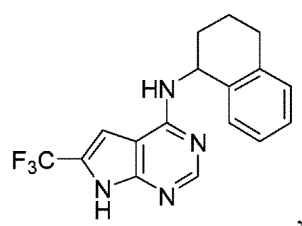
として存在することができる：

【0315】

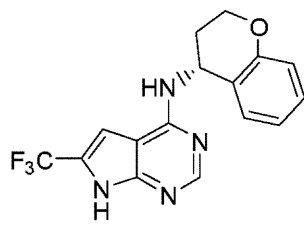
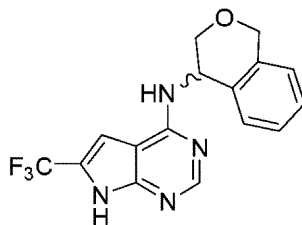
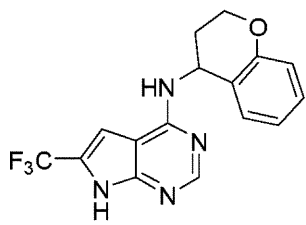
いくつかの実施形態において、化合物は、



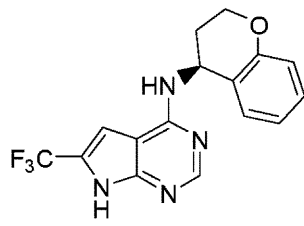
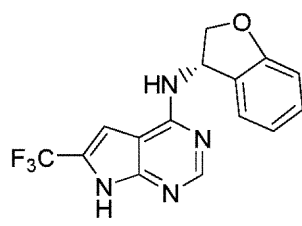
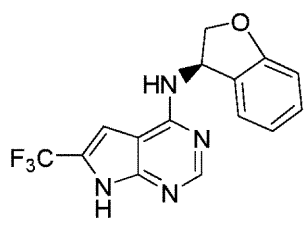
10



20

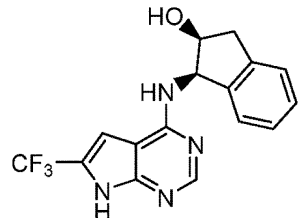
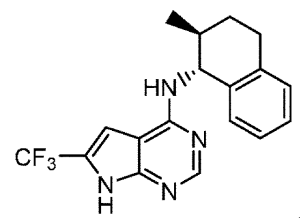
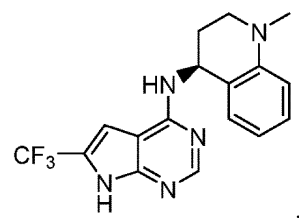
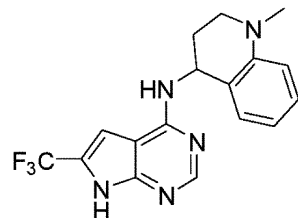
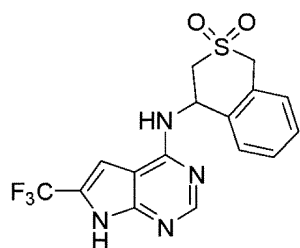
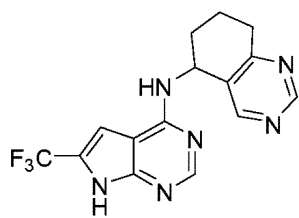


30

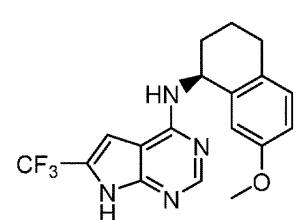
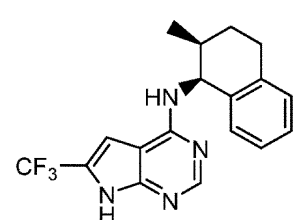
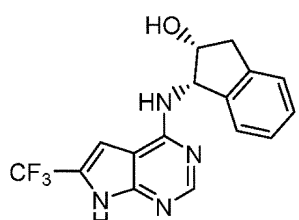


40

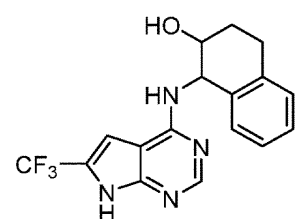
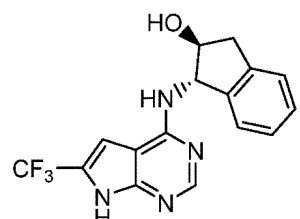
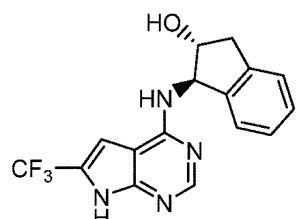
50



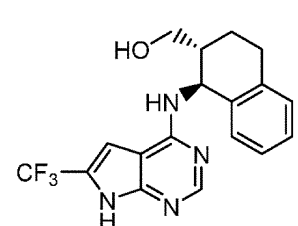
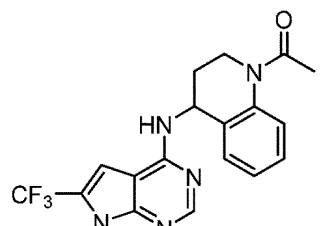
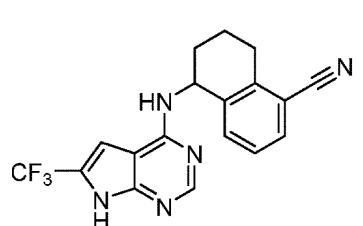
10



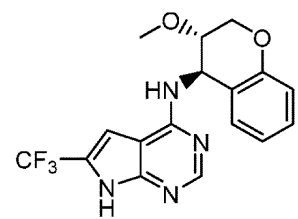
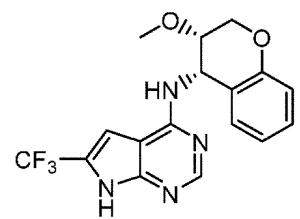
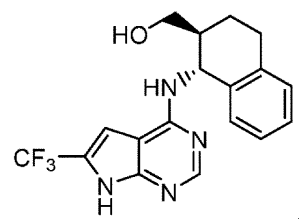
20



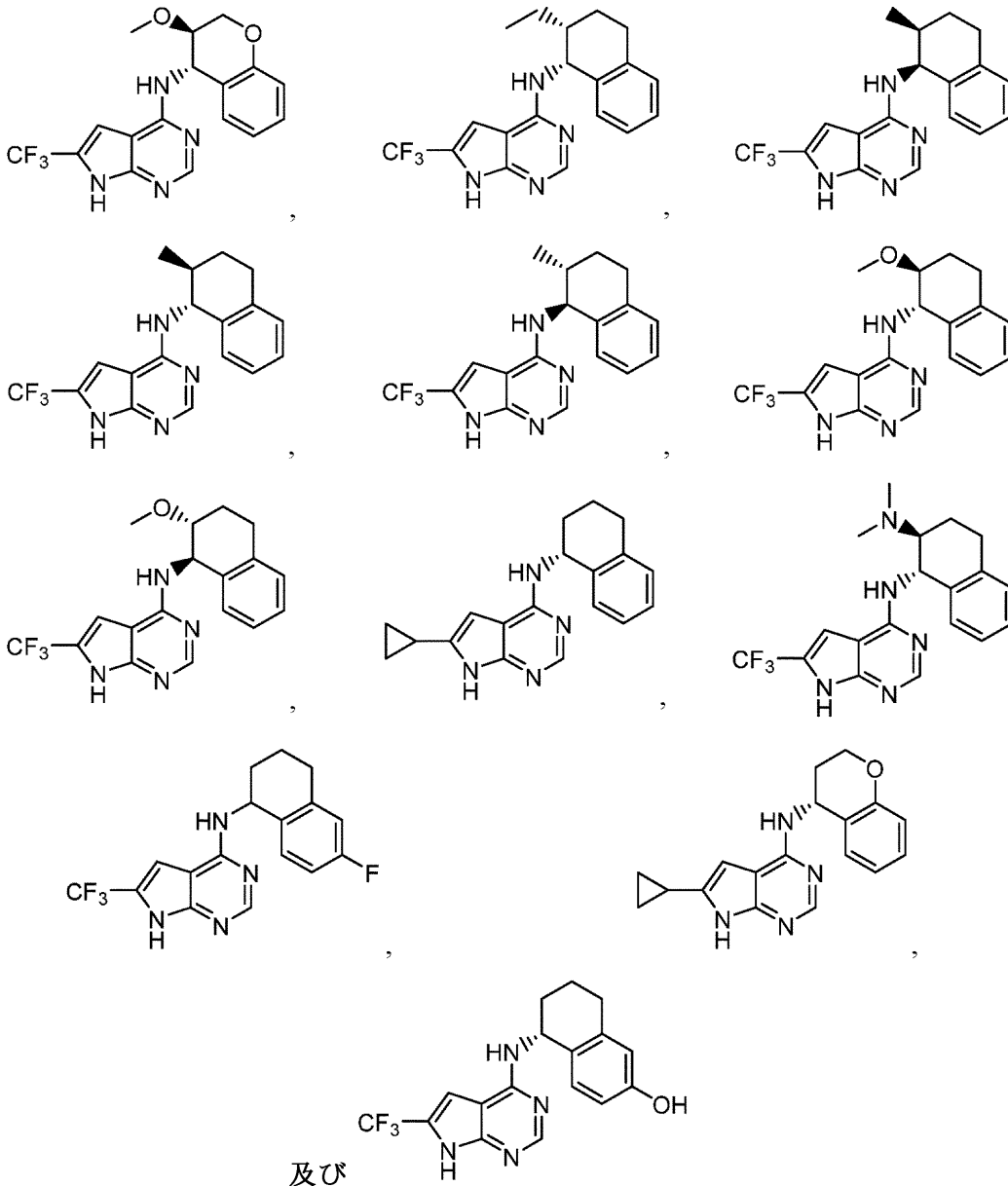
30



40



50



として存在することができる：

【0316】

C. 医薬組成物

本明細書で同じく提供されるのは、開示される化合物、またはその薬学上許容される塩、及び薬学上許容されるキャリアを含む、医薬組成物である。したがって、様々な実施形態において開示されるのは、治療上有効量の少なくとも1つの開示される化合物及び薬学上許容されるキャリアを含む、医薬組成物である。さらなる実施形態において、治療上有効量の少なくとも1つの開示される化合物を含む医薬組成物の提供が可能である。なおもさらなる実施形態において、予防上有効量の少なくとも1つの開示される化合物を含む医薬組成物の提供が可能である。なおもさらなる実施形態において、本発明は、薬学上許容されるキャリア及び化合物を含む医薬組成物であって、化合物が有効量で存在する医薬組成物に関する。

【0317】

したがって、様々な実施形態において、本明細書で提供されるのは、治療上有効量の、式：

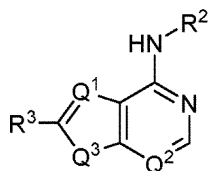
10

20

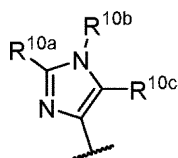
30

40

50



〔式中、Q¹は、NもしくはCHであり、且つR³は、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、もしくはC¹～C⁶ハロヒドロキシアルキルであるか、または、Q¹はCR¹であり、且つR³は水素であり、R¹は、C¹～C⁶ハロアルキル、C¹～C⁶ハロアルコキシ、C¹～C⁶ハロヒドロキシアルキル、または式：



（式中、R^{10a}、R^{10b}、及びR^{10c}はそれぞれ、存在する場合、水素及びC¹～C⁴アルキルから独立して選択される）

によって表される構造であり、Q²は、CHまたはNであり、Q³は、CH₂またはNHであり、R²は、C¹～C⁶アルキル、-CR^{11a}R^{11b}Cy¹、またはCy¹

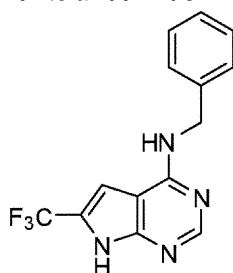
（式中、R^{11a}及びR^{11b}はそれぞれ、存在する場合、水素、C¹～C⁵アルキル、及びC¹～C⁴ヒドロキシアルキルから独立して選択されるか、または、R^{11a}及びR^{11b}のそれぞれは、存在する場合、一緒に、3員シクロアルキルを構成し、Cy¹は、存在する場合、3～10員炭素環、3～10員複素環、6～10員アリール、及び6～10員ヘテロアリールから選択され、且つハロゲン、-CN、-NH₂、-OH、-NO₂、-C(O)(C¹～C⁴アルキル)、C¹～C⁴アルキル、C²～C⁴アルケニル、C¹～C⁴ハロアルキル、C¹～C⁴シアノアルキル、C¹～C⁴ヒドロキシアルキル、C¹～C⁴ハロアルコキシ、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、3、または4個の基で置換されている）

であるが、但し、R¹がC¹～C⁶ハロアルキルであり且つR²がCy¹であるとき、Cy¹は6員炭素環でも9員ヘテロアリールでもないことを条件とし、且つR²が-CR^{11a}R^{11b}Cy¹またはCy¹であり、R^{11a}及びR^{11b}の一方または両方が、存在する場合、水素であり、Cy¹が6員アリールまたはフラニルであるとき、Q¹はCHであり、R³はC¹～C⁶ハロアルキルではないことを条件とする〕

によって表される構造を有する化合物、またはその薬学上許容される塩、及び薬学上許容されるキャリアを含む、医薬組成物である。

【0318】

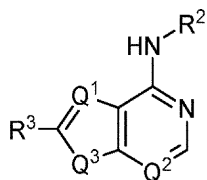
本明細書で同じく提供されるのは、治療上有効量の、構造：



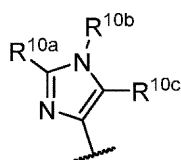
を有する化合物、またはその薬学上許容される塩、及び薬学上許容されるキャリアを含む、医薬組成物である。

【0319】

本明細書で同じく提供されるのは、治療上有効量の、式：



〔式中、Q¹は、NもしくはCHであり、且つR³は、3～6員シクロアルキル、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、CF₃、CBr₃もしくはCCl₃であるか、または、Q¹はCR¹であり、且つR³は水素であり、R¹は、C¹～C⁶ハロアルキル、C¹～C⁶ハロアルコキシ、C¹～C⁶ハロヒドロキシ、または式：



（式中、R¹⁰ᵃ、R¹⁰ᵇ、及びR¹⁰ᶜはそれぞれ、存在する場合、水素及びC¹～C⁴アルキルから独立して選択される）

によって表される構造であり、Q²は、CHまたはNであり、Q³は、CH₂またはNHであり、R²は、C¹～C⁶アルキル、-CR¹¹ᵃR¹¹ᵇCy¹、またはCy¹

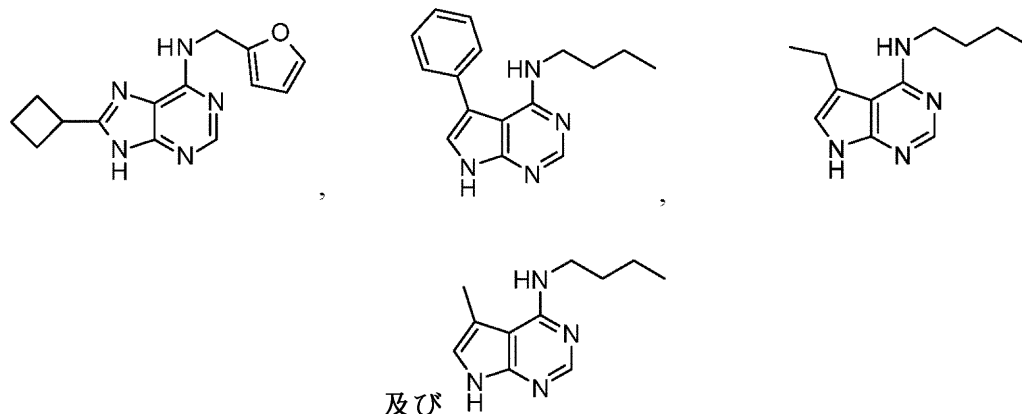
（式中、R¹¹ᵃ及びR¹¹ᵇはそれぞれ、存在する場合、水素、C¹～C⁵アルキル、及びC¹～C⁵ヒドロキシアルキルから独立して選択されるか、または、R¹¹ᵃ及びR¹¹ᵇのそれぞれは一緒に、3員シクロアルキルを構成し、Cy¹は、存在する場合、3～10員炭素環、3～10員複素環、6～10員アリール、及び6～10員ヘテロアリールから選択され、且つハロゲン、-CN、-NH₂、-OH、-NO₂、C¹～C⁴アルキル、C²～C⁴アルケニル、C¹～C⁴ハロアルキル、C¹～C⁴シアノアルキル、C¹～C⁴ヒドロキシアルキル、C¹～C⁴ハロアルコキシ、C¹～C⁴アルコキシ、C¹～C⁴アルキルアミノ、及び（C¹～C⁴）（C¹～C⁴）ジアルキルアミノから独立して選択される0、1、2、3、または4個の基で置換されている）

であるが、但し、R¹がC¹～C⁶ハロアルキルであり且つR²がCy¹であるとき、Cy¹は6員炭素環でも9員ヘテロアリールでもないことを条件とする〕

によって表される構造を有する化合物、またはその薬学上許容される塩、及び薬学上許容されるキャリアを含む、医薬組成物である。

【0320】

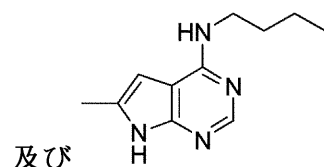
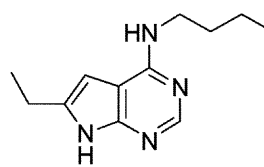
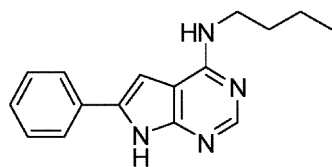
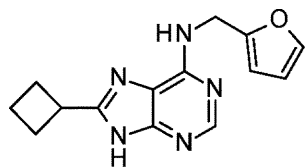
本明細書で同じく提供されるのは、治療上有効量の、



から選択される化合物、またはその薬学上許容される塩、及び薬学上許容されるキャリアを含む、医薬組成物である。

【 0 3 2 1 】

本明細書で同じく提供されるのは、治療上有効量の、



及び

から選択される化合物、またはその薬学上許容される塩、及び薬学上許容されるキャリアを含む、医薬組成物である。

【 0 3 2 2 】

本明細書で同じく提供されるのは、治療上有効量の、

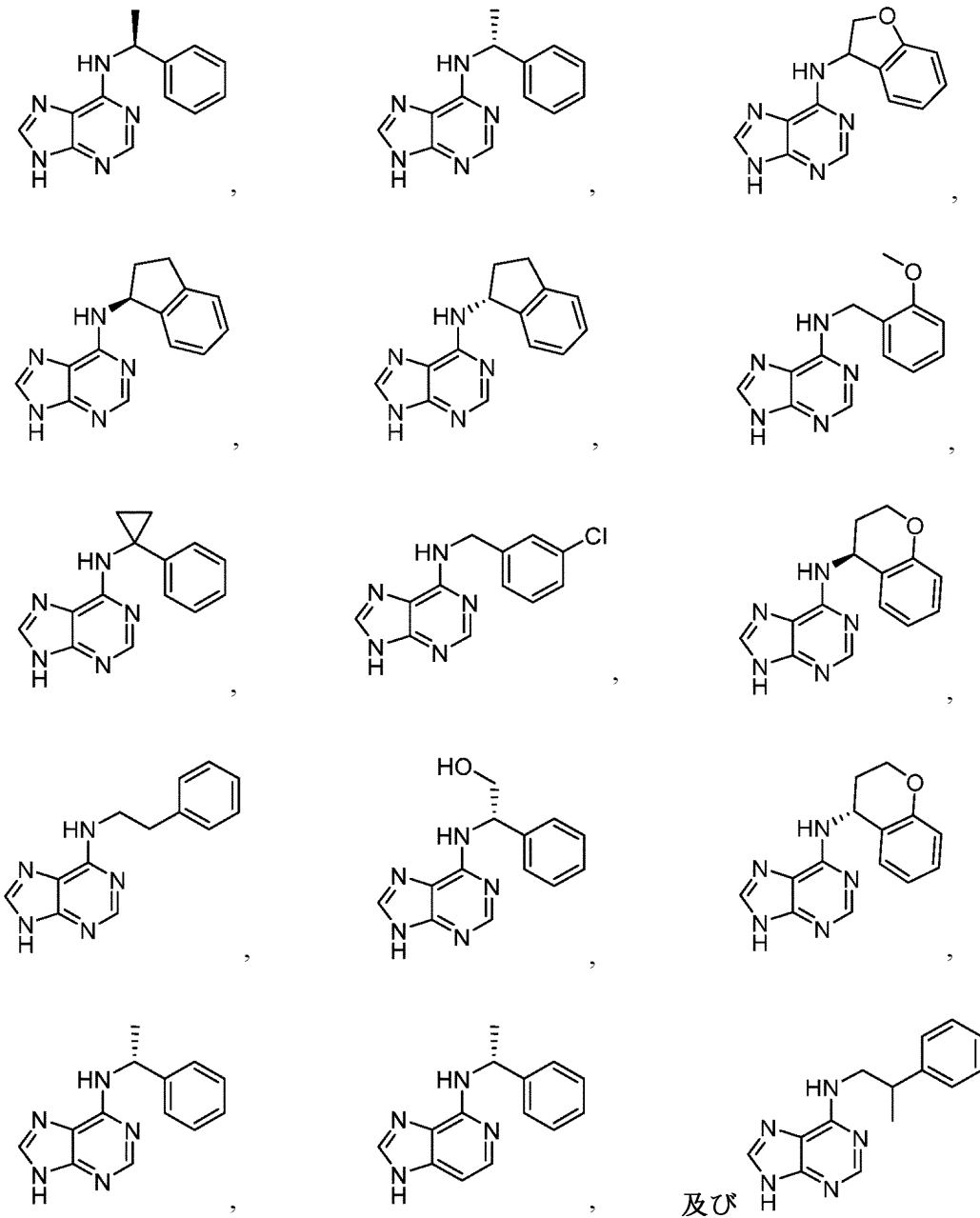
10

20

30

40

50



10

20

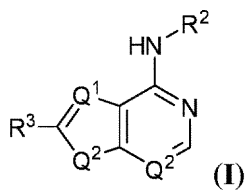
30

及び

から選択される化合物、またはその薬学上許容される塩、及び薬学上許容されるキャリアを含む、医薬組成物である。

【0323】

本明細書で同じく提供されるのは、治療上有効量の、式 I :



40

によって表される構造を有する化合物、またはその薬学上許容される塩、及び薬学上許容されるキャリアを含む、医薬組成物であり

式中、Q¹は、NもしくはCHであり、且つR³は、3～6員シクロアルキルもしくはC₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆ハロアルコキシ、C₁～C₆ハロヒドロキシル、CF₃、CCl₃、CBr₃であるか、または、Q¹はCR¹であり、且つR³は水素であり

50

、 Q^2 は、 CH または N であり、 Q^3 は、 CH_2 または NH であり、 R^1 は、(C_1-C_6)アルキル、ハロ(C_1-C_4)アルキル、(C_1-C_4)アルコキシ、ハロ(C_1-C_4)アルコキシ、5員もしくは6員ヘテロアリアル、またはフェニルであり、前記 C_1-C_6 アルキル及びハロ(C_1-C_4)アルキルはそれぞれ、任意選択で且つ独立して、 OR^a 基で置換されており、前記フェニル及び5員もしくは6員ヘテロアリアルはそれぞれ、任意選択で且つ独立して、 R^b から独立して選択される1~3個の基で置換されており、 R^a は、存在する場合、 H 、(C_1-C_4)アルキル、または(C_1-C_4)アルコキシであり、 R^b の各事例は、存在する場合、独立してハロ、ハロ(C_1-C_4)アルキル、(C_1-C_4)アルコキシ、またはハロ(C_1-C_4)アルコキシであり、 R^2 は、(C_1-C_6)アルキル、9員酸素含有縮合複素環、または9~10員炭素環であり、前記(C_1-C_6)アルキルは、 R^c から独立して選択される1個または2個の基で任意選択で置換されており、前記9員酸素含有縮合複素環及び9~10員炭素環はそれぞれ、任意選択で且つ独立して、 R^d から独立して選択される1~3個の基で置換されており、 R^c の各事例は、存在する場合、フェニル、3員もしくは4員シクロアルキル、または5員もしくは6員ヘテロアリアルであり、前記フェニル及び5員もしくは6員ヘテロアリアルはそれぞれ、任意選択で且つ独立して、 R^e から独立して選択される1~3個の基で置換されており、 R^d 及び R^e の各事例は、存在する場合、独立してハロ、ハロ(C_1-C_4)アルキル、(C_1-C_4)アルコキシ、またはハロ(C_1-C_4)アルコキシであり、 R^3 は、水素、ハロゲン、(C_1-C_4)アルキル、または3~6員シクロアルキルである。

10

20

【0324】

いくつかの実施形態において、開示される医薬組成物は、本明細書に列挙される式を有する化合物を含有することができ、この化合物は、約0.01 μM ~約5.0 μM 、約0.01 μM ~約4.0 μM 、約 μM ~約3.0 μM 、約0.01 μM ~約2.0 μM 、約0.01 μM ~約1.0 μM 、約0.01 μM ~約0.5 μM 、約0.1 μM ~約5.0 μM 、約0.5 μM ~約5.0 μM 、約1.0 μM ~約5.0 μM 、約2.0 μM ~約5.0 μM 、約3.0 μM ~約5.0 μM 、約4.0 μM ~約5.0 μM 、約0.1 μM ~約4.0 μM 、約0.1 μM ~約3.0 μM 、約0.1 μM ~約2.0 μM 、約0.1 μM ~約1.0 μM 、約0.1 μM ~約0.5 μM 、または約0.2 μM ~約0.5 μM のEC₅₀を有する。

30

【0325】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載の化合物は、薬学上許容される塩の形態で存在してもよい。医薬において使用される場合、本明細書に記載の化合物の塩は、無毒の「薬学上許容される塩」を示す。薬学上許容される塩形態には、薬学上許容される酸性／アニオン性または塩基性／カチオン性の塩が含まれる。本明細書に記載の化合物の適切な薬学上許容される酸付加塩として、例えば、無機酸（例えば、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硝酸、及び硫酸）、及び有機酸（例えば、酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、メタンスルホン酸、及びp-トルエンスルホン酸）の塩が挙げられる。薬学上許容される塩基付加塩の例としては、例えば、ナトリウム、カリウム、カルシウム、アンモニウム、有機アミノ、またはマグネシウムの塩が挙げられる。「薬学上許容されるキャリア」という用語は、共に配合される化合物の薬理学的活性を無効にすることのない無毒のキャリア、アジュバント、またはビヒクルを示す。本明細書に記載の組成物に使用してもよい薬学上許容される担体、アジュバントまたはビヒクルとしては、限定するものではないが、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、ヒト血清アルブミンなどの血清タンパク質、リン酸塩などの緩衝物質、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、硫酸プロタミンなどの飽和植物脂肪酸、水、塩または電解質の部分グリセリド混合物、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイド状シリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロース系物質、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレンーポリオキシプロピレンーブロックポリマー、ポリエチレングリコール及び羊毛

40

50

脂が挙げられる。いくつかの実施形態において、「薬学上許容されるキャリア」には、所望される特定の剤形に適した、あらゆる溶媒、分散媒、希釈剤、または他の液体ビヒクル、分散補助剤または懸濁補助剤、表面活性作用剤、等張化剤、増粘剤または乳化剤、保存剤、固体結合剤、潤滑剤などが含まれる。Remington's The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition, A. R. Gennaro, (Lippincott, Williams & Wilkins, Baltimore, Md., 2006) は、医薬組成物を配合するのに使用される様々な賦形剤及びその調製のための公知技術を開示している。いずれかの従来の賦形剤が、何らかの望ましくない生物学的作用をもたらす、ないしは別様に医薬組成物のいずれかの他の成分（複数可）と有害な様式で相互作用することなどにより、物質またはその誘導体と不適合である場合を除き、その使用は、本発明の範囲内にあると企図される。いくつかの実施形態において、薬学上許容される賦形剤またはキャリアは、少なくとも 95%、96%、97%、98%、99%、または 100% 純粋である。いくつかの実施形態において、賦形剤は、ヒトにおける使用及び獣医学的使用について承認されている。いくつかの実施形態において、賦形剤は、米国食品医薬品局によって承認されている。いくつかの実施形態において、賦形剤は医薬品グレードである。いくつかの実施形態において、賦形剤は、米国薬局方（USP）、欧州薬局方（EP）、英国薬局方、及び／または国際薬局方の基準を満たす。医薬組成物の製造において使用される薬学上許容される賦形剤としては、不活性希釈剤、分散剤及び／または造粒剤、表面活性作用剤及び／または乳化剤、崩壊剤、結合剤、保存剤、緩衝剤、潤滑剤、及び／または油が挙げられるが、これらに限定されない。かかる賦形剤は、本発明の配合物に任意選択で含まれ得る。組成物には、製剤者の判断により、カカオバター及び坐剤ワックスなどの賦形剤、着色剤、コーティング剤、甘味剤、香味剤、ならびに芳香剤が存在してもよい。例示的な希釈剤としては、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、リン酸カルシウム、リン酸二カルシウム、硫酸カルシウム、リン酸水素カルシウム、リン酸ナトリウムラクトース、スクロース、セルロース、結晶セルロース、カオリン、マンニトール、ソルビトール、イノシトール、塩化ナトリウム、乾燥デンプン、コーンデンプン、粉糖など、及びそれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。例示的な造粒剤及び／または分散剤としては、ジャガイモデンプン、コーンデンプン、タピオカデンプン、デンプングリコール酸ナトリウム、クレイ、アルギン酸、グアーガム、シトラスパルプ、寒天、ベントナイト、セルロース及び木製品、天然海綿、カチオン交換樹脂、炭酸カルシウム、ケイ酸塩、炭酸ナトリウム、架橋ポリ（ビニルピロリドン）、（クロスポビドン）、カルボキシメチルナトリウムデンプン（デンプングリコール酸ナトリウム）、カルボキシメチルセルロース、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム（クロスカルメロース）、メチルセルロース、アルファ化デンプン（スターチ 1500）、結晶性デンプン、非水溶性デンプン、カルボキシメチルセルロースカルシウム、ケイ酸アルミニウムマグネシウム（Veegum）、ラウリル硫酸ナトリウム、第四級アンモニウム化合物など、ならびにそれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。例示的な表面活性作用剤及び／または乳化剤としては、天然の乳化剤（例えばアカシア、寒天、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、トラガカント、コンドラックス（chondrux）、コレステロール、キサンタン、ペクチン、ゼラチン、卵黄、カゼイン、羊毛脂、コレステロール、ワックス、及びレシチン）、コロイド状クレイ（例えばベントナイト [ケイ酸アルミニウム] 及び Veegum [ケイ酸アルミニウムマグネシウム]）、長鎖アミノ酸誘導体、高分子量アルコール（例えばステアリルアルコール、セチルアルコール、オレイルアルコール、モノステアリン酸トリアセチン、ジステアリン酸エチレングリコール、モノステアリン酸グリセリル、及びモノステアリン酸プロピレングリコール、ポリビニルアルコール）、カルボマー（例えばカルボキシポリメチレン、ポリアクリル酸、アクリル酸ポリマー、及びカルボキシビニルポリマー）、カラゲナン、セルロース誘導体（例えばカルボキシメチルセルロースナトリウム、粉末セルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース）、ソルビタン脂肪酸エステル（例えばモノラウリン酸ポリ

10

20

30

40

50

オキシエチレンソルビタン [T w e e n 20]、ポリオキシエチレンソルビタン [T w e e n 60]、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン [T w e e n 80]、モノパルミチン酸ソルビタン [S p a n 40]、モノステアリン酸ソルビタン [S p a n 60]、トリステアリン酸ソルビタン [S p a n 65]、モノオレイン酸グリセリル、モノオレイン酸ソルビタン [S p a n 80])、ポリオキシエチレンエステル (例えばモノステアリン酸ポリオキシエチレン [M y r j 45]、ポリオキシエチレン水添ヒマシ油、ポリエトキシ化ヒマシ油、ステアリン酸ポリオキシメチレン、及び S o l u t o l)、スクロース脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル (例えば C r e m o p h o r)、ポリオキシエチレンエーテル (例えばポリオキシエチレンラウリルエーテル [B r i j 30])、ポリ (ビニルピロリドン)、モノラウリン酸ジエチレングリコール、オレイン酸トリエタノールアミン、オレイン酸ナトリウム、オレイン酸カリウム、オレイン酸エチル、オレイン酸、ラウリン酸エチル、ラウリル硫酸ナトリウム、P l u r o n i c F 68、ポロクサマー188、臭化セトリモニウム、塩化セチルピリジニウム、塩化ベンザルコニウム、ドキュセートナトリウムなど、及び／またはそれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。例示的な結合剤としては、デンプン (例えばコーンデンプン及びデンプンペースト) ;ゼラチン;糖 (例えばスクロース、グルコース、ブドウ糖、デキストリン、糖蜜、ラクトース、ラクチトール、マンニトール) ;天然及び合成のガム (例えばアカシア、アルギン酸ナトリウム、アイルランドゴケの抽出物、パンワール (p a n w a r) ガム、ガッチガム、イサポール (i s a p o l) 外皮の粘液、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、結晶セルロース、酢酸セルロース、ポリ (ビニルピロリドン)、ケイ酸アルミウムマグネシウム (V e e g u m)、及びカラマツアラボガラクタン) ;アルギン酸塩;ポリエチレンオキシド;ポリエチレングリコール;無機カルシウム塩;ケイ酸;ポリメタクリル酸;ワックス;水、アルコールなど、ならびにそれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。

10

20

30

40

50

【0326】

化合物の薬学上許容される塩は、化合物の生物学的有効性及び特性を保持しており、適切な無毒の有機酸もしくは無機酸または有機塩基もしくは無機塩基から形成される、従来の酸付加塩または塩基付加塩である。酸付加塩の例として、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、スルファミド酸、リン酸、及び硝酸などの無機酸、ならびにp-トルエンスルホン酸、サリチル酸、メタンスルホン酸、シュウ酸、コハク酸、クエン酸、リンゴ酸、乳酸、フマル酸などの有機酸に由来するものが挙げられる。塩基付加塩の例として、アンモニウム、カリウム、ナトリウム、及び第四級アンモニウム水酸化物、例えば、水酸化テトラメチルアンモニウムなどに由来するものが挙げられる。医薬化合物を化学修飾して塩にすることは、化合物の物理的及び化学的な安定性、吸湿性、流動性、ならびに溶解性を改善する公知技術である。例えば、H. A n s e l e t a l. , P h a r m a c e u t i c a l D o s a g e F o r m s a n d D r u g D e l i v e r y S y s t e m s (6 t h E d . 1 9 9 5) の p p . 1 9 6 及び 1 4 5 6 - 1 4 5 7 を参照のこと。

【0327】

医薬組成物は、薬学上許容されるキャリア中に化合物を含む。薬学上許容されるキャリアは、滅菌の水性または非水性の、溶液、懸濁液、または乳濁液、ならびに使用直前に滅菌注射液または分散剤へと再構築するための滅菌粉末を示す。適切な水性及び非水性の、キャリア、希釈剤、溶媒、またはビヒクルの例として、水、エタノール、ポリオール (例えば、グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールなど)、カルボキシメチルセルロース及びそれらの適切な混合物、植物油 (例えば、オリーブ油など)、ならびにオレイン酸エチルなどの注射用有機エステルが挙げられる。化合物は、薬学上許容されるキャリアまたは希釈剤、ならびに任意の他の公知のアジュバント及び賦形剤とともに、従来技術、例えば R e m i n g t o n : T h e S c i e n c e a n d P r a c t i c e o f P h a r m a c y , 1 9 t h E d i t i o n , G e n n a r o , E d .

， M a c k P u b l i s h i n g C o . ， E a s t o n ， P a . ， 1 9 9 5 に開示されるものに従って、配合することができる。

【0328】

さらなる実施形態において、医薬組成物は、哺乳動物に投与される。なおもさらなる実施形態において、哺乳動物はヒトである。なおもさらなる実施形態において、ヒトは、患者である。

【0329】

さらなる実施形態において、医薬組成物は、P I N K 1キナーゼ活性に関連する障害の治療を必要とする哺乳動物の同定後に投与される。なおもさらなる実施形態において、哺乳動物は、投与工程の前に、P I N K 1キナーゼ活性に関連する障害の治療が必要であると診断されている。

10

【0330】

様々な実施形態において、開示される医薬組成物は、活性成分としての開示される化合物（その薬学上許容される塩（複数可）を含む）、薬学上許容されるキャリア、及び任意選択で、他の治療成分またはアジュバントを含む。本発明の組成物は、経口、直腸、局所、及び非経口（皮下、筋肉内、及び静脈内を含む）投与に適切なものを含むが、どのような症例であれ、最適な経路は、その特定宿主、ならびに活性成分の投与理由である状態の性質及び重篤度に依存することになる。医薬組成物は、都合よく単位剤形で存在させることができ、薬学分野で周知である任意の方法により製剤することができる。

20

【0331】

キャリアの選択は、部分的には、組成物の投与に使用される特定方法により決定されることになる。したがって、本発明の医薬組成物には多種多様な適切な配合物が存在する。以下の、経口、エーロゾル、非経口、皮下、静脈内、動脈内、筋肉内、腹腔内、くも膜下腔内、直腸、及び腔投与用配合物は、例示にすぎず、いかなるやり方でも制限をかけない。

【0332】

経口投与に適した配合物は、（a）液剤、例えば、有効量の化合物が、希釈剤、例えば、水、生理食塩水、またはオレンジジュースに溶解したものなど；（b）カプセル剤、サシェ剤、錠剤、ロゼンジ剤、及びトローチ剤、これらはそれぞれ、固体または顆粒として、所定量の活性成分を含有する；（c）散剤；（d）適切な液体に加えた懸濁剤；ならびに（e）適切な乳濁剤、からなることが可能である。液状配合物は、希釈剤、例えば、水、シクロデキストリン、ジメチルスルホキシド、及びアルコール、例えば、エタノール、ベンジルアルコール、プロピレングリコール、グリセリン、及びポリエチレングリコールを含むポリエチレナルコールなどを、薬学上許容される界面活性剤、懸濁化剤、または乳化剤の添加の有無に関わらず、含むことができる。カプセル剤形は、例えば、界面活性剤、潤滑剤、及び不活性充填材、例えば、ラクトース、スクロース、リン酸カルシウム、及びコーンデンプンを含む一般的な硬または軟ゼラチン殻型のものであることが可能である。錠剤形は、以下のうちの1種または複数を含むことができる：ラクトース、スクロース、マンニトール、コーンデンプン、ジャガイモデンプン、アルギン酸、結晶セルロース、アカシア、ゼラチン、グアーガム、コロイド状二酸化ケイ素、クロスカルメロースナトリウム、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸亜鉛、ステアリン酸、及び他の賦形剤、着色剤、希釈剤、緩衝剤、崩壊剤、湿潤剤、保存剤、香味剤、及び薬理学的に混和性のキャリア。ロゼンジ剤形は、風味剤、通常はスクロースとアカシアまたはトラガカントとの中に活性成分を含むことができ、ならびにトローチ剤は、不活性基材、例えば、ゼラチン及びグリセリン、またはスクロース及びアカシア中に活性成分を含み、ならびにゲル剤は、不活性基材、例えば、ゼラチン及びグリセリン、またはスクロース及びアカシア中に活性成分を加えて含有し、ならびにゲル剤は、活性成分の他に、当該分野で既知であるキャリアなどを含有する。

30

40

【0333】

本開示の化合物は、単独でまたは他の適切な成分と組み合わせて、吸入を介して投与するためのエーロゾル配合物にすることができる。こうしたエーロゾル配合物は、加圧された

50

許容される噴射剤、例えば、ジクロロジフルオロメタン、プロパン、及び窒素など中に入れることができる。これらは、例えば、ネブライザーまたはアトマイザーに入った非加圧製剤用の医薬として、配合することもできる。

【0334】

非経口投与に適した配合物として、水性及び非水性の等張性滅菌注射液ならびに水性及び非水性の滅菌懸濁剤が挙げられ、注射液は、抗酸化剤、緩衝剤、静菌剤、及び配合物を目的のレシピエントの血液と等張性にする溶質を含有することができ、懸濁剤は、懸濁化剤、可溶化剤、増粘剤、安定剤、及び保存剤を含有することができ、化合物は、滅菌液体または液体混合物などの薬学的キャリア中の生理学的に許容される希釈剤に入れられて投与することができ、液体として、例えば、水、生理食塩水、ブドウ糖水溶液及び関連糖水溶液、アルコール、例えば、エタノール、イソプロパノール、またはヘキサデシルアルコールなど、グリコール、例えば、プロピレングリコールまたはポリ（エチレングリコール）400などのポリエチレングリコールなど、グリセロールケタール、例えば、2，2-ジメチル-1，3-ジオキソラン-4-メタノールなど、エーテル、油、脂肪酸、脂肪酸エステルまたはグリセリド、またはアセチル化脂肪酸グリセリドが挙げられ、これらは、薬学上許容される界面活性剤、例えば、石鹼または洗剤など、懸濁化剤、例えば、ペクチン、カルボマー、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、またはカルボキシメチルセルロースなど、あるいは乳化剤、及び他の薬学的アジュバントの添加の有無を問わない。

10

【0335】

非経口配合物に使用可能な油として、石油、動物油、植物油、または合成油が挙げられる。油の具体例として、ピーナッツ油、ダイズ油、ゴマ油、綿実油、コーン油、オリーブ油、石油、及び鉱油が挙げられる。非経口配合物における使用に適切な脂肪酸としては、オレイン酸、ステアリン酸、及びイソステアリン酸が挙げられる。オレイン酸エチル及びミリスチン酸イソプロピルは、適切な脂肪酸エステルの例である。非経口配合物で使用するのに適した石鹼として、脂肪アルカリ金属、アンモニウム、及びトリエタノールアミン塩が挙げられ、適切な界面活性剤として、（a）カチオン性界面活性剤、例えば、ジメチルジアルキルアンモニウムハライド、及びアルキルピリジニウムハライドなど、（b）アニオン性界面活性剤、例えば、アルキル、アリアル、及びオレフィンスルホン酸塩、アルキルオレフィン、エーテル、及びモノグリセリド硫酸塩、ならびにスルホコハク酸塩など（c）非イオン性界面活性剤、例えば、脂肪アミノオキシド、脂肪酸アルカノールアミド、及びポリオキシエチレンポリプロピレン共重合体など、（d）両性界面活性剤、例えば、 β -アミノプロピオン酸アルキル、及び2-アルキルイミダゾリン第四級アンモニウム塩など、ならびに（e）それらの混合物が挙げられる。

20

30

【0336】

非経口配合物は、典型的には、約0.5重量%～約25重量%の活性成分を溶液中に含有する。適切な保存剤及び緩衝剤を、そのような配合物に使用することができる。注射部位での刺激を最小限に抑えるまたは排除する目的で、そのような組成物は、親水性親油性バランス（HLB）が約12～約17である非イオン性界面活性剤を1種または複数含有することができる。そのような配合物中の界面活性剤の量は、約5重量%～約15重量%の範囲である。適切な界面活性剤として、ポリエチレンソルビタン脂肪酸エステル、例えば、モノオレイン酸ソルビタンなど、及びプロピレンオキシドとプロピレングリコールの縮合により形成される、エチレンオキシドと疎水性塩基の高分子量付加体が挙げられる。

40

【0337】

薬学上許容される賦形剤も、当業者に周知である。賦形剤の選択は、部分的には、特定化合物により、ならびに組成物を投与するのに使用される特定方法により決定されることになる。したがって、本発明の医薬組成物には多種多様な適切な配合物が存在する。以下の方法及び賦形剤は、例示にすぎず、いかなるやり方でも制限をかけない。薬学上許容される賦形剤は、好ましくは、活性成分の作用を邪魔せず、かつ有害副作用を引き起こさない。適切なキャリア及び賦形剤として、溶媒、例えば、水、アルコール、及びプロピレング

50

リコールなど、固形吸収剤及び希釈剤、表面活性作用剤、懸濁化剤、錠剤結合剤、潤滑剤、香味剤、及び着色剤が挙げられる。

【0338】

配合物は、アンプル及びバイアルなどの単位用量または複数用量の密閉容器に入れて提供することができ、また、使用直前に、注射用の滅菌液状賦形剤、例えば、水を加えるだけでいい凍結乾燥 (lyophilized) 条件で貯蔵することができる。即時注射液及び懸濁剤は、滅菌粉末、顆粒、及び錠剤から調製することができる。注射用組成物に有効な薬学的キャリアの必要条件は、当業者に周知である。Pharmaceuticals and Pharmacy Practice, J. B. Lippincott Co., Philadelphia, PA, Banker and Chalmers, Eds., 238-250 (1982) 及び ASHP Handbook on Injectable Drugs, Toissel, 4th ed., 622-630 (1986) を参照。

10

【0339】

局所投与に適した配合物として、活性成分を香味剤、通常はスクロース及びアカシアまたはトラガカントの中に含む、ロゼンジ剤；活性成分を、不活性基材、例えば、ゼラチン及びグリセリン、またはスクロース及びアカシア中に含む、トローチ剤；ならびに活性成分を適切な液状キャリア中に含む、洗口液；ならびに、活性成分の他に、当該分野で既知であるキャリアを含有する、クリーム剤、乳濁剤、及びゲル剤が挙げられる。

【0340】

さらに、直腸投与に適した配合物は、様々な基材、例えば、乳化基材または水溶性基材などと混合することにより、坐剤として提供することができる。膣投与に適した配合物は、ペッサリー、タンポン、クリーム、ゲル、ペースト、フォーム、またはスプレー配合物として提供することができ、そのような配合物は、活性成分の他に、当該分野で適切であると既知であるキャリアを含有する。

20

【0341】

当業者には、動物に本開示の化合物を体外から投与する適切な方法が利用可能であり、特定化合物を投与するのに複数の経路を利用可能であるものの、ある特定の経路は、別の経路よりも即時的且つ有効な反応をもたらし得ることが理解されよう。

【0342】

これらの用途に関して、本発明の方法は、動物、特定すると哺乳動物、より特定するとヒトに、PINK1キナーゼ活性に関連する障害の処置（例えば、予防または治療）に有効な化合物を治療上有効量で投与する工程を含む。本方法は、PINK1キナーゼ活性に関連する障害に罹患する素因を有する患者の治療のために、治療上有効量の化合物を投与することも含む。本発明との関連で、動物、特定するとヒトに投与される用量は、合理的な時間枠にわたり動物において治療応答をもたらすのに十分であるべきである。当業者には、投薬量が、動物の状態、動物の体重、ならびに障害の重篤度及び段階をはじめとする様々な要因に依存することが理解されよう。

30

【0343】

典型的な治療で投与される本開示の化合物の合計量は、一日量あたり、好ましくはマウスの場合で約 5 mg / 体重 kg ~ 約 80 mg / 体重 kg、5 mg / 体重 kg ~ 約 70 mg / 体重 kg、5 mg / 体重 kg ~ 約 60 mg / 体重 kg、5 mg / 体重 kg ~ 約 50 mg / 体重 kg、5 mg / 体重 kg ~ 約 40 mg / 体重 kg、5 mg / 体重 kg ~ 約 30 mg / 体重 kg、5 mg / 体重 kg ~ 約 20 mg / 体重 kg、5 mg / 体重 kg ~ 約 10 mg / 体重 kg、10 mg / 体重 kg ~ 約 80 mg / 体重 kg、20 mg / 体重 kg ~ 約 80 mg / 体重 kg、30 mg / 体重 kg ~ 約 80 mg / 体重 kg、40 mg / 体重 kg ~ 約 80 mg / 体重 kg、50 mg / 体重 kg ~ 約 80 mg / 体重 kg、60 mg / 体重 kg ~ 約 80 mg / 体重 kg、または 70 mg / 体重 kg ~ 約 80 mg / 体重 kg、及びヒトの場合で約 0.5 mg / 体重 kg ~ 約 20 mg / 体重 kg、0.5 mg / 体重 kg ~ 約 15 mg / 体重 kg、0.5 mg / 体重 kg ~ 約 10 mg / 体重 kg、0.5 mg / 体重 kg ~ 約

40

50

5 mg / 体重 kg、0.5 mg / 体重 kg ~ 約 1 mg / 体重 kg、1 mg / 体重 kg ~ 約 20 mg / 体重 kg、5 mg / 体重 kg ~ 約 20 mg / 体重 kg、10 mg / 体重 kg ~ 約 20 mg / 体重 kg、または 15 mg / 体重 kg ~ 約 20 mg / 体重 kg である。この合計量は、典型的には、疾患の持続期間にわたって継続する、約 1 日 1 回 ~ 約 1 日 3 回の一定期間にわたる一連の用量として投与されるが、必ずしもそうである必要はない。

【0344】

用量の規模も、投与の経路、タイミング、及び頻度、ならびに化合物の投与に付随する可能性がある任意の有害副作用の存在、性質、及び程度、ならびに所望の生理効果により決定されることになる。当業者には理解されるであろうが、様々な状態または病状、特に慢性の状態または病状は、複数回の投与が関与する長期治療を必要とする可能性がある。

10

【0345】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載の組成物は、かかる組成物を必要とする患者に投与するために配合される。本明細書に記載の組成物は、経口的に、非経口的に、吸入噴霧によって、局所的に、直腸的に、経鼻的に、頬側に、腔に、または植え込みリザーバを介して投与され得る。本明細書で使用する場合、「非経口」という用語は、皮下、静脈内、筋肉内、関節内、滑液内、胸骨内、くも膜下腔内、肝内、病巣内、及び頭蓋内の注射または注入技術を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、経口的に、腹腔内に、または静脈内に投与される。本明細書に記載の組成物の滅菌注射用形態は、水性または油性の懸濁液であってもよい。これらの懸濁液は、適切な分散剤または湿潤剤及び懸濁化剤を使用して、当該技術分野で知られる技術に従って配合され得る。

20

【0346】

任意の特定患者に対する具体的な投薬量及び治療レジメンは、各種要因に依存することとなり、そのような要因として、用いられる特定の化合物の活性、年齢、体重、全体的な健康状態、性別、食事、投与時間、排出速度、薬物の組み合わせ、及び治療する医師の判断、及び治療される特定疾患の重篤度などが挙げられる。組成物における本明細書に記載の化合物の量はまた、組成物中の特定の化合物に依存することになる。

【0347】

本明細書に記載の化合物は、単独で投与されてもよく、または追加の治療剤と共に投与されてもよい。したがって、調製物は、所望であれば、他の活性物質と（例えば、代謝分解を低減させるために）組み合わせることもできる。追加の治療剤としては、疾患関連神経変性の治療において有用であると知られている他の活性作用剤（例えば、パーキンソン病治療薬、例えばレボドパ）、ドーパミンアゴニスト（例えば、プロモクリプチン、ペルゴリド、プラミペキソール、ロピニロール、ピリベジル、カベルゴリン、アポモルヒネ、リスリド）、MAO-B 阻害剤（例えば、セレギリンまたはラサギリン）、アマンタジン、抗コリン作用薬、統合失調症治療薬（例えば、クロザピン）、コリンエステラーゼ阻害剤、モダフィニル、または非ステロイド系抗炎症薬）、アンギオテンシン変換酵素阻害剤（例えば、エナリプリル、リシノプリル）、アンギオテンシン受容体遮断薬（例えば、ロサルタン、バルサルタン）、ベータ遮断薬（例えば、ロプレッサ、トプロロール-XL）、ジゴキシン、または利尿薬が挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0348】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載の化合物は、小胞、特にリポソームにおいて送達され得る (Langer, Science, 1990, 249, 1527-1533; Treat et al., in Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer, Lopez-Berestein and Fidler (eds.), Liss, New York, pp. 353-365 (1989); Lopez-Berestein, 同書, pp. 317-327 を参照のこと; 同書を全般的に参照のこと)。

40

【0349】

適切な組成物としては、経口非吸収組成物が挙げられるが、これらに限定されない。適切な組成物としては、生理食塩水、水、シクロデキストリン溶液、及び pH 3 ~ 9 の緩衝液

50

も挙げられるが、これらに限定されない。

【0350】

本明細書に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩は、多数の賦形剤と配合することができ、賦形剤としては、精製水、プロピレングリコール、PEG 400、グリセリン、DMA、エタノール、ベンジルアルコール、クエン酸／クエン酸ナトリウム（pH 3）、クエン酸／クエン酸ナトリウム（pH 5）、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン HCl（pH 7.0）、0.9%生理食塩水、及び1.2%生理食塩水、ならびにそれらの任意の組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、賦形剤は、プロピレングリコール、精製水、及びグリセリンから選択される。

【0351】

いくつかの実施形態において、配合物は、固体へと凍結乾燥され、使用前に例えば水で再構成されてもよい。

【0352】

哺乳動物に（例えば、獣医学的使用のために動物に、または臨床的使用のためにヒトに）投与されるとき、化合物は、単離形態で投与されてもよい。

【0353】

ヒトに投与されるとき、化合物は無菌であり得る。水は、式 I の化合物を静脈内投与するときに適切なキャリアである。生理食塩水ならびにブドウ糖水溶液及びグリセロール水溶液を、特に注射液のための液体キャリアとして用いることもできる。適切な薬学的キャリアには、賦形剤、例えばデンプン、グルコース、ラクトース、スクロース、ゼラチン、麦芽、コメ、小麦粉、チョーク、シリカゲル、ステアリン酸ナトリウム、モノステアリン酸グリセロール、タルク、塩化ナトリウム、乾燥スキムミルク、グリセロール、プロピレン、グリコール、水、エタノールなども含まれる。本発明の組成物は、所望であれば、少量の湿潤剤もしくは乳化剤、または pH 緩衝剤を含有することもできる。

【0354】

本明細書に記載の組成物は、溶液、懸濁液、乳濁液、錠剤、丸剤、ペレット、カプセル剤、液体含有カプセル剤、粉末、持続放出配合物、坐剤、エーロゾル、スプレー、または使用に適切な任意の他の形態をとることができる。適切な薬学的キャリアの例は、Remington's Pharmaceutical Sciences, A. R. Gennaro (Editor) Mack Publishing Co に記載されている。

【0355】

いくつかの実施形態において、化合物は、常法の手順に従い、ヒトへの投与に適合した医薬組成物として配合される。典型的には、化合物は、滅菌等張性水性緩衝液中の溶液である。必要な場合、組成物は可溶化剤を含むこともできる。静脈内投与用の組成物は、注射部位における疼痛を緩和するために、リドカインなどの局所麻酔剤を任意選択で含み得る。概して、成分は、単位剤形で、例えば、活性作用剤の量を示すアンプルもしくはサシェなどの気密封止容器内に、乾燥した凍結乾燥粉末または水不含濃縮物として、別々に供給されるか、あるいは一緒に混合されて供給される。化合物が注入によって投与される場合、例えば、無菌の医薬品グレードの水または生理食塩水を含有する注入ボトルを用いて、それを分注することができる。化合物が注射によって投与される場合、成分が投与前に混合され得るように、注射用の滅菌水または生理食塩水のアンプルが提供されてもよい。

【0356】

医薬組成物は、単位剤形にあってもよい。かかる形態において、組成物は、適切な量の活性成分を含有する単位用量に分割され得る。単位剤形は、パッケージングされた調製物で、パッケージが個別量の調製物を含有するもの、例えば、小分けになった錠剤、カプセル剤、及びバイアルまたはアンプル内の粉末であり得る。単位剤形は、カプセル剤、カシェー、もしくは錠剤そのものであってもよく、または、適切な数の、これらのパッケージ形態のうちのいずれかであってもよい。

【0357】

いくつかの実施形態において、本開示の組成物は液体形態にあり、活性作用剤は、溶解し

10

20

30

40

50

て、懸濁して、乳濁液として、または溶液／懸濁液として存在する。いくつかの実施形態において、液体組成物はゲルの形態にある。他の実施形態において、液体組成物は水性である。他の実施形態において、組成物は軟膏の形態にある。

【0358】

いくつかの実施形態において、組成物は固体物品の形態にある。例えば、いくつかの実施形態において、眼用組成物は、例えば、米国特許第3,863,633号、米国特許第3,867,519号、米国特許第3,868,445号、米国特許第3,960,150号、米国特許第3,963,025号、米国特許第4,186,184号、米国特許第4,303,637号、米国特許第5,443,505号、及び米国特許第5,869,079号に記載されるように、目の適切な位置、例えば目とまぶたとの間、または結膜嚢内に挿入されて活性作用剤を放出することのできる、固体物品である。かかる物品からの放出は、通常、角膜に対するものであり、角膜の表面を浸す涙液を介して放出されるか、または固体物品が概して密着している角膜自体に直接放出されるかのいずれかである。そのような様式で目に植え込むのに適切な固体物品は、一般に、ポリマーから主に構成され、生体分解可能であっても生体分解不可能であってもよい。本明細書に記載の化合物のうちの1つまたは複数を有する眼内インプラントを本開示に従って調製するのに使用することのできる生体分解可能ポリマーとしては、ポリ(グリコリド)、ポリ(ラクチド)、ポリ(イブシロン-カプロラクトン)、ポリ(ヒドロキシブチラート)及びポリ(ヒドロキシバレラート)、ポリアミノ酸、ポリオルトエステル、ポリ酸無水物、脂肪族ポリカーボネート及びポリエーテルラクトンのポリマー及びコポリマーなどの脂肪族ポリエステルが挙げられるが、これらに限定されない。適切な生体分解不可能ポリマーとしては、シリコーンエラストマーが挙げられる。

10

20

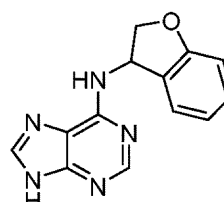
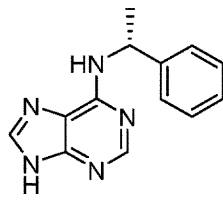
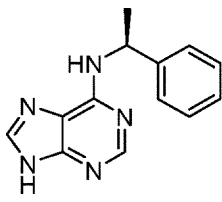
【0359】

本明細書に記載の組成物は、保存剤を含有し得る。適切な保存剤としては、フェニル水銀塩（例えば、酢酸フェニル水銀、ホウ酸フェニル水銀、及び硝酸フェニル水銀）及びチメロサルなどの水銀含有物質；安定化二酸化塩素；塩化ベンザルコニウム、臭化セチルトリメチルアンモニウム、及び塩化セチルピリジニウムなどの第四級アンモニウム化合物；イミダゾリジニル尿素；メチルパラベン、エチルパラベン、プロピルパラベン及びブチルパラベンなどのパラベン類、ならびにそれらの塩；フェノキシエタノール；クロロフェノキシエタノール；フェノキシプロパノール；クロロブタノール；クロロクレゾール；フェニルエチルアルコール；EDTA二ナトリウム；ならびにソルビン酸及びその塩が挙げられるが、これらに限定されない。

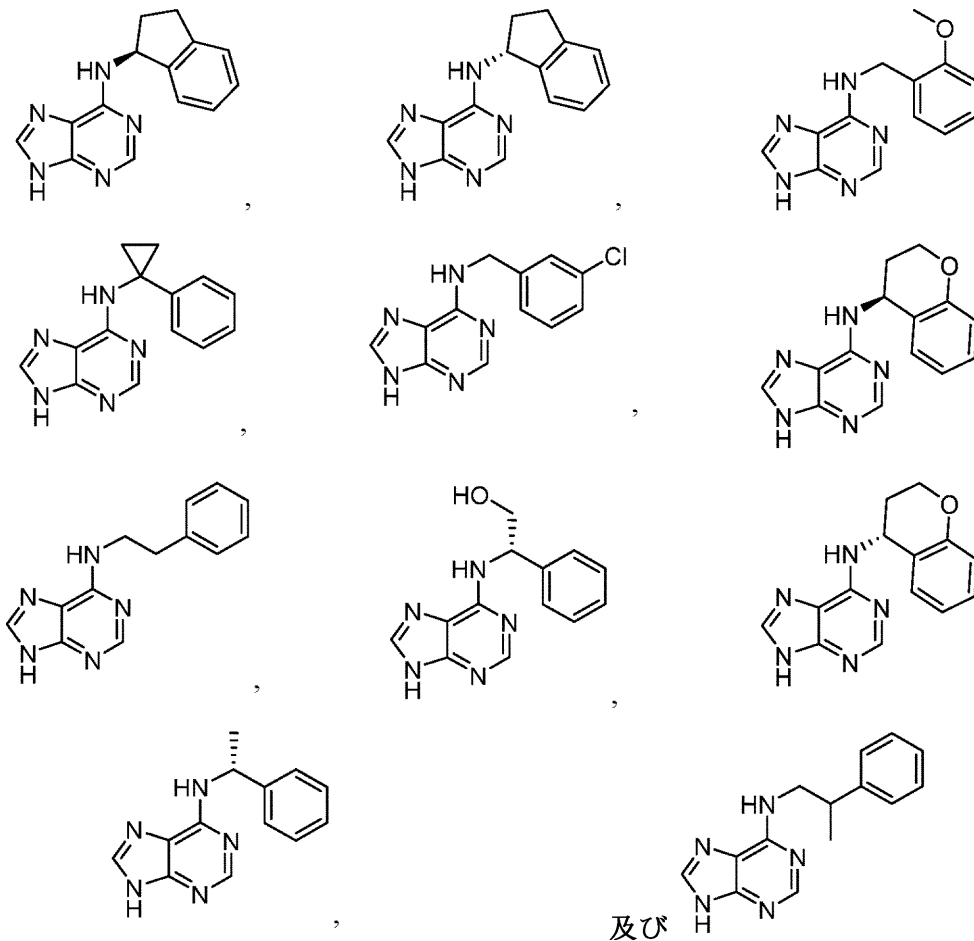
30

【0360】

いくつかの実施形態において、本明細書で開示される化合物を含む、化合物もしくは医薬組成物、または本明細書における薬学上許容される塩は、例えば以下の化合物：



40



などのPINK1のネオ基質である

【0361】

いくつかの実施形態において、ネオ基質は、カイネチンではない。いくつかの実施形態において、ネオ基質は、カイネチンリボシドではない。いくつかの実施形態において、ネオ基質は、カイネチンリボシド5'モノホスファートではない。いくつかの実施形態において、ネオ基質は、カイネチンリボシド5'ジホスファートではない。いくつかの実施形態において、ネオ基質は、カイネチンリボシド5'トリホスファートではない。いくつかの実施形態において、ネオ基質は、カイネチン、カイネチンリボシド、カイネチンリボシド5'モノホスファート、カイネチンリボシド5'ジホスファート、またはカイネチンリボシド5'トリホスファートの誘導体（例えば、プロドラッグ）ではない。いくつかの実施形態において、ネオ基質は、N6-(デルタ2-イソペンテニル)-アデニンではない。いくつかの実施形態において、ネオ基質は、N6-(デルタ2-イソペンテニル)-アデノシン、N6-(デルタ2-イソペンテニル)-アデノシン5'モノホスファート、N6-(デルタ2-イソペンテニル)-アデノシン5'ジホスファート、N6-(デルタ2-イソペンテニル)-アデノシン5'トリホスファート、またはそれらの誘導体（例えば、プロドラッグ）ではない。いくつかの実施形態において、ネオ基質は、サイトカニンではない。いくつかの実施形態において、ネオ基質は、サイトカニンリボシド、サイトカニンリボシド5'モノホスファート、サイトカニンリボシド5'ジホスファート、サイトカニンリボシド5'トリホスファート、またはそれらの誘導体（例えば、プロドラッグ）ではない。

【0362】

同じく提供されるのは、上述の組成物のうちの1つまたは複数を、循環器障害及び／またはミトコンドリア障害の治療のための他の薬物と組み合わせて投与することにより、任意の心筋症、線維症またはミトコンドリア障害を治療する方法である。これらの他の薬物と

しては、ドネペジル (A r i c e p t)、ガランタミン (R a z a d y n e) 及びリバスチグミン (E x e l o n) などのコリンエステラーゼ阻害剤、またはそれらの類似体；メマンチン (N a m e n d a)；ならびにシタロプラム (C e l e x a)、エスシタロプラム (L e x a p r o)；フルオキセチン (P r o z a c、S a r a f e m、S e l f e m r a、P r o z a c W e e k l y)；フルボキサミン (L u v o x)；パロキセチン (P a x i l、P a x i l C R、P e x e v a)；セルトラリン (Z o l o f t)；ボルチオキセチン (T r i n t e l l i x、旧称 B r i n t e l l i x) 及びビラゾドン (V i i b r y d) などの抗うつ薬が挙げられる。併用療法では、循環器障害及び／またはミトコンドリア障害の治療の効力を増加させ、これらの治療薬の高用量に関連する副作用を低減させるために、1つまたは複数の化合物または組成物が、循環器障害及び／またはミトコンドリア障害の治療のための1つまたは複数の薬物と共投与される。上述の併用療法は、相乗的及び加算的な治療効果を有する。相乗作用とは、2種以上の薬剤の合わさった作用がそれらの個別の作用の和よりも高くなるような相互作用と定義される。例えば、疾患の治療における薬物A単独の作用は25%であり、疾患の治療における薬物B単独の作用は25%であるが、2種の薬物を合わせると疾患の治療における作用が75%である場合、AとBの作用は相乗的である。加算性とは、2種以上の薬剤の合わさった効果がそれらの個別の効果の和と同じであるような相互作用と定義される。例えば、疾患の治療における薬物A単独の作用は25%であり、疾患の治療における薬物B単独の作用は25%であるが、2種の薬物を合わせると疾患の治療における作用が50%である場合、AとBの作用は加算的である。薬物治療レジメンの改善は、2種以上の薬剤の合わさった作用が、併用療法で使用される一方または両方の薬剤の有害事象 (A E) の発生率を低減させるような相互作用と説明することができる。こうした有害作用の発生率の低減は、例えば、併用療法で使用される一方または両方の薬剤をより低い投薬量で投与することの結果であり得る。例えば、薬物A単独の作用は25%であり、有害事象発生率は指示用量で45%であり、薬物B単独の作用は25%であり、有害事象発生率は指示用量で30%であるが、2種の薬物をそれぞれの指示用量より低い用量で合わせたときに、全体的作用が35%であり (改善ではあるが、相乗的でも加算的でもない)、有害事象発生率が20%である場合、薬物治療レジメンの改善がある。

【0363】

いくつかの実施形態によれば、有効量の1つまたは複数の本発明の化合物 (複数可) を、例えば、薬学上許容される希釈剤、保存剤、可溶化剤、乳化剤、アジュバント及び／または他のキャリアと一緒に含む、医薬組成物が提供される。かかる組成物は、様々な緩衝剤内容 (例えば、T R I S または他のアミン、炭酸塩、リン酸塩、アミノ酸、例えば、グリシンアミド塩酸塩 (特に生理学的 pH 範囲のもの)、N-グリシルグリシン、リン酸ナトリウムまたはリン酸カリウム (二塩基性、三塩基性) など、または T R I S - H C l もしくは酢酸塩)、pH 及びイオン強度の希釈剤；界面活性剤及び可溶化剤などの添加物 (例えば、P l u r o n i c s、Tween 20、Tween 80 (P o l y s o r b a t e 80)、C r e m o p h o r、ポリオール、例えばポリエチレングリコール、プロピレングリコールなどのような界面活性剤)、抗酸化剤 (例えば、アスコルビン酸、メタ重亜硫酸ナトリウム)、保存剤 (例えば、T h i m e r s o l、ベンジルアルコール、パラベンなど) 及び増量物質 (例えば、スクロース、ラクトース、マンニトールのような糖、ポリビニルピロリドンまたはデキストランのようなポリマーなど)；及び／またはポリ乳酸、ポリグリコール酸などのポリマー化合物の微粒子調製物中にもしくはリポソーム中に組み込まれた物質を含む。ヒアルロン酸を使用してもよい。かかる組成物は、本発明の化合物の物理的状態、安定性、インビボ放出の速度、及びインビボクリアランスの速度に影響を与えるために用いられ得る。例えば、本明細書に参照として援用される R e m i n g t o n ' s P h a r m a c e u t i c a l S c i e n c e s, 18th Ed. (1990, Mack Publishing Co., Easton, Pa. 18042) pages 1435-1712 を参照のこと。組成物は、例えば、液体形態で調製されてもよく、または凍結乾燥形態などの乾燥粉末状であってもよい。かかる組成物を投与す

10

20

30

40

50

る特定の方法を以下に記載する。緩衝剤が本発明の配合物に含まれる場合、緩衝剤は、酢酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、クエン酸、グリシルグリシン、ヒスチジン、グリシン、リジン、アルギニン、リン酸二水素ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸ナトリウム、及びトリス（ヒドロキシメチル）－アミノメタン、またはそれらの混合物からなる群から選択される。これらの具体的な緩衝剤はそれぞれ、本発明の代替的な実施形態を構成する。本発明の好ましい実施形態において、緩衝剤はグリシルグリシン、リン酸二水素ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸ナトリウムまたはそれらの混合物である。薬学上許容される保存剤が本発明の配合物に含まれる場合、保存剤は、フェノール、*m*-クレゾール、*p*-ヒドロキシ安息香酸メチル、*p*-ヒドロキシ安息香酸プロピル、2-フェノキシエタノール、*p*-ヒドロキシ安息香酸ブチル、2-フェニルエタノール、ベンジルアルコール、クロロブタノール、及びチオメロサール、またはそれらの混合物からなる群から選択される。これらの具体的な保存剤はそれぞれ、本発明の代替的な実施形態を構成する。本発明の好ましい実施形態において、保存剤はフェノールまたは*m*-クレゾールである。

10

20

30

40

50

【0364】

本発明のさらなる実施形態において、保存剤は、約0.1mg/ml～約50mg/mlの濃度、より好ましくは約0.1mg/ml～約25mg/mlの濃度、最も好ましくは約0.1mg/ml～約10mg/mlの濃度で存在する。医薬組成物における保存剤の使用については、当業者には周知である。便宜上、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th edition, 1995を参照する。本発明のさらなる実施形態において、配合物はキレート剤をさらに含んでもよく、キレート剤は、エチレンジアミン四酢酸（EDTA）、クエン酸、及びアスパラギン酸の各種塩、ならびにそれらの混合物から選択され得る。これらの具体的なキレート剤はそれぞれ、本発明の代替的な実施形態を構成する。

【0365】

本発明のさらなる実施形態において、キレート剤は、0.1mg/ml～5mg/mlの濃度で存在する。本発明のさらなる実施形態において、キレート剤は、0.1mg/ml～2mg/mlの濃度で存在する。本発明のさらなる実施形態において、キレート剤は、2mg/ml～5mg/mlの濃度で存在する。

【0366】

医薬組成物におけるキレート剤の使用については、当業者には周知である。便宜上、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th edition, 1995を参照する。

【0367】

本発明のさらなる実施形態において、配合物は、高分子量ポリマーまたは低分子化合物の群から選択される安定剤をさらに含んでもよく、かかる安定剤としては、ポリエチレングリコール（例えばPEG 3350）、ポリビニルアルコール（PVA）、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロース、各種塩（例えば塩化ナトリウム）、*L*-グリシン、*L*-ヒスチジン、イミダゾール、アルギニン、リジン、イソロイシン、アスパラギン酸、トリプトファン、トレオニン及びそれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。これらの具体的な安定剤はそれぞれ、本発明の代替的な実施形態を構成する。本発明の好ましい実施形態において、安定剤は、*L*-ヒスチジン、イミダゾール及びアルギニンからなる群から選択される。

【0368】

本発明のさらなる実施形態において、高分子量ポリマーは、0.1mg/ml～50mg/mlの濃度で存在する。本発明のさらなる実施形態において、高分子量ポリマーは、0.1mg/ml～5mg/mlの濃度で存在する。本発明のさらなる実施形態において、高分子量ポリマーは、5mg/ml～10mg/mlの濃度で存在する。本発明のさらなる実施形態において、高分子量ポリマーは、10mg/ml～20mg/mlの濃度で存在する。本発明のさらなる実施形態において、高分子量ポリマーは、20mg/ml～3

0 mg / ml の濃度で存在する。本発明のさらなる実施形態において、高分子量ポリマーは、30 mg / ml ~ 50 mg / ml の濃度で存在する。

【0369】

本発明のさらなる実施形態において、低分子量化合物は、0.1 mg / ml ~ 50 mg / ml の濃度で存在する。本発明のさらなる実施形態において、低分子量化合物は、0.1 mg / ml ~ 5 mg / ml の濃度で存在する。本発明のさらなる実施形態において、低分子量化合物は、5 mg / ml ~ 10 mg / ml の濃度で存在する。本発明のさらなる実施形態において、低分子量化合物は、10 mg / ml ~ 20 mg / ml の濃度で存在する。本発明のさらなる実施形態において、低分子量化合物は、20 mg / ml ~ 30 mg / ml の濃度で存在する。本発明のさらなる実施形態において、低分子量化合物は、30 mg / ml ~ 50 mg / ml の濃度で存在する。

10

【0370】

医薬組成物における安定剤の使用については、当業者には周知である。便宜上、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th edition, 1995を参照する。

【0371】

本発明のさらなる実施形態において、本発明の配合物は界面活性剤をさらに含んでもよく、界面活性剤は、洗剤、エトキシ化ヒマシ油、ポリグリコール化グリセリド、アセチル化モノグリセリド、ソルビタン脂肪酸エステル、ポロキサマー、例えば188及び407、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、アルキル化誘導体及びアルコキシル化誘導体などのポリオキシエチレン誘導体（Tween類、例えばTween-20、またはTween-80）、モノグリセリドまたはそのエトキシ化誘導体、ジグリセリドまたはそのポリオキシエチレン誘導体、グリセロール、コール酸またはその誘導体、レシチン、アルコール及びリン脂質、グリセロリン脂質（レシチン、ケファリン、ホスファチジルセリン）、グリセロ糖脂質（ガラクトピラノシド）、スフィンゴリン脂質（スフィンゴミエリン）、及びスフィンゴ糖脂質（セラミド、ガングリオシド）、DSS（ドキュセートナトリウム、ドキュセートカルシウム、ドキュセートカリウム、SDS（ドデシル硫酸ナトリウムまたはラウリル硫酸ナトリウム）、ジパルミトイルホスファチジン酸、カプリル酸ナトリウム、胆汁酸及びその塩ならびにグリシンまたはタウリンコンジュゲート、ウルソデオキシコール酸、コール酸ナトリウム、デオキシコール酸ナトリウム、タウロコール酸ナトリウム、グリココール酸ナトリウム、N-ヘキサデシル-N, N-ジメチル-3-アンモニオ-1-プロパンスルホナート、アニオン性（アルキル-アリール-スルホナート）一価界面活性剤、パルミトイルリゾホスファチジル-L-セリン、リゾリン脂質（例えば、エタノールアミン、コリン、セリンまたはトレオニンの1-アシル-sn-グリセロ-3-リン酸エステル）、リゾホスファチジル及びホスファチジルコリンのアルキル誘導体、アルコキシル（アルキルエステル）誘導体、アルコキシ（アルキルエーテル）誘導体、例えばリゾホスファチジルコリン、ジパルミトイルホスファチジルコリンのラウロイル誘導体及びミリストイル誘導体、ならびにコリン、エタノールアミン、ホスファチジン酸、セリン、トレオニン、グリセロール、イノシトール、及び正に帯電したDODAC、DOTMA、DCP、BISHOP、リゾホスファチジルセリン及びリゾホスファチジルトレオニンである極性頭部の修飾形態、双性イオン性界面活性剤（例えばN-アルキル-N, N-ジメチルアンモニオ-1-プロパンスルホナート、3-コールアミド-1-プロピルジメチルアンモニオ-1-プロパンスルホナート、ドデシルホスホコリン、ミリストイルリゾホスファチジルコリン、鶏卵リゾレシチン）、カチオン性界面活性剤（第四級アンモニウム塩基）（例えば臭化セチルトリメチルアンモニウム、塩化セチルピリジニウム）、非イオン性界面活性剤、ポリエチレンオキシド／ポリプロピレンオキシドブロックコポリマー（Pluronic／Tetronic、Triton X-100、ドデシルβ-D-グルコピラノシド）またはポリマー界面活性剤（Tween-40、Tween-80、Brij-35）、フシジン酸誘導体（例えばタウロージヒドロフシジン酸ナトリウムなど）、C6~C12長鎖脂肪酸及びその塩（例えばオレイン酸及びカプリ

20

30

40

50

ル酸)、アシルカルニチン及び誘導体、リジン、アルギニンもしくはヒスチジンのN α -アシル化誘導体、またはリジンもしくはアルギニンの側鎖アシル化誘導体、リジン、アルギニンまたはヒスチジン及び中性または酸性のアミノ酸の任意の組み合わせを含むジペプチドのN α -アシル化誘導体、中性アミノ酸及び2つの荷電アミノ酸の任意の組み合わせを含むトリペプチドのN α -アシル化誘導体から選択されてもよく、あるいは界面活性剤は、イミダゾリン誘導体、またはそれらの混合物の群から選択されてもよい。これらの具体的な界面活性剤はそれぞれ、本開示の代替的な実施形態を構成する。

【0372】

医薬組成物における界面活性剤の使用については、当業者には周知である。便宜上、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th edition, 1995を参照する。薬学上許容される甘味剤は、好ましくは少なくとも1つの強力な甘味剤、例えばサッカリン、サッカリンナトリウムもしくはサッカリンカルシウム、アスパルテーム、アセスルファムカリウム、シクラミン酸ナトリウム、アリタム、ジヒドロカルコン甘味剤、モネリン、ステビオシドまたはスクラロース(4, 1', 6'-トリクロロ-4, 1', 6'-トリデオキシガラクトスクロース)、好ましくはサッカリン、サッカリンナトリウムもしくはサッカリンカルシウム、及び任意選択で、ソルビトール、マンニトール、フルクトース、スクロース、マルトース、イソマルト、グルコース、水添グルコースシロップ、キシリトール、カラメルまたはハチミツなどのバルク甘味剤を含む。

【0373】

いくつかの実施形態において、本開示は、ミトコンドリア病の治療のための、(i)治療上有効量の、本明細書で開示される1つまたは複数の化合物、及び(ii)薬学上許容されるキャリアを含む、医薬組成物に関する。

【0374】

当然ながら、開示される組成物は、開示される化合物から調製することができる。同じく当然ながら、開示される組成物は、開示される使用法で使用するすることができる。

【0375】

D. 化合物を作製する方法

様々な実施形態において、本発明は、PINK1キナーゼ活性に関連する障害を治療するのに有用な化合物を作製する方法に関する。したがって、いくつかの実施形態において、開示される化合物を作製する方法が開示される。

【0376】

本開示による化合物は、例えば、以下に概略を示す複数の方法により調製可能である。当業者なら、保護基の適切な使用[Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesisを参照]及び有機合成の標準方法を使用した文献に見つかる既知化合物の調製がわかるだろう。推奨される合成工程の順序を再配置する必要が時折生じるかもしれないが、有機合成の分野の当該化学者の判断により明らかとなるだろう。以下の例は、本発明がより十分に理解され得るように提供されるものであり、例示にすぎず、限定として解釈されるべきではない。

【0377】

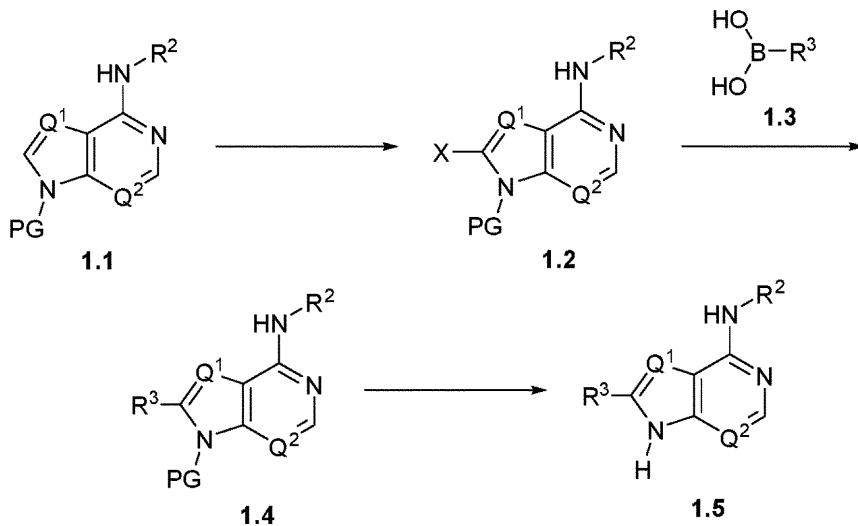
いくつかの実施形態において、開示される化合物は、本明細書に記載される合成法の生成物を含む。さらなる実施形態において、開示される化合物は、本明細書に記載される合成法によって生成される化合物を含む。なおもさらなる実施形態において、本発明は、開示される方法の生成物を治療上有効量で含み、薬学上許容されるキャリアを含む、医薬組成物を含む。なおもさらなる実施形態において、本発明は、医薬を製造する方法を含み、本方法は、任意の開示される化合物のうち少なくとも1つの化合物または開示される方法の少なくとも1つの生成物を、薬学上許容されるキャリアまたは希釈剤と組み合わせることを含む。

【0378】

1. 経路I

いくつかの実施形態において、N含有ヘテロアリール類似体は、以下に示すように調製され得る。

スキーム 1 A .

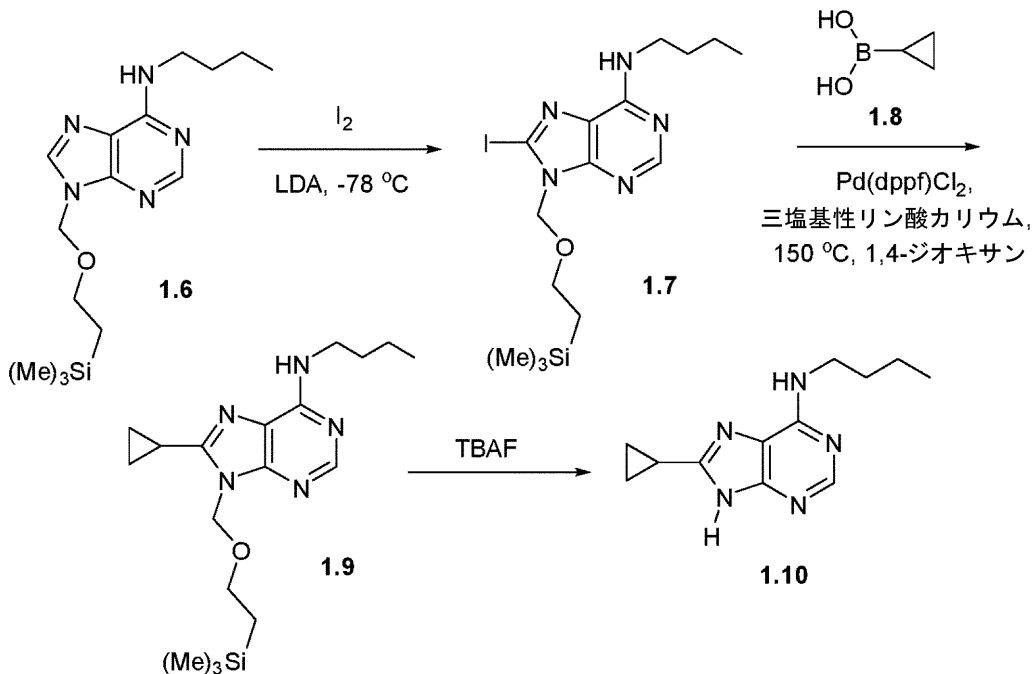


10

【0379】

化合物は一般形で表されており、式中、Xはハロゲンであり、PGはアミン保護基であり、置換基は、本明細書中いずれかの箇所での化合物の説明に記載されるとおりである。より具体的な例を、以下に示す。

スキーム 1 B .



20

30

40

【0380】

いくつかの実施形態において、タイプ 1. 5 の化合物、及び同様の化合物は、上記の反応スキーム 1 B に従って調製することができる。したがって、適切なアデニン類似体、例えば、上記に示す 1. 6 のハロゲン化反応により、タイプ 1. 7 の化合物を調製することができる。適切なアデニン類似体は、市販されているか、そうでなければ、当業者に公知の方法により調製される。ハロゲン化反応は、適切なハロゲン化物源、例えばヨード、及び適切な塩基、例えばリチウムジイソプロピルアミド (LDA) の存在下で、適切な温度、例えば -78°C で行われる。タイプ 1. 9 の化合物は、適切なハロゲン化物、例えば、上

50

記に示す 1. 7 と、適切なボロン酸、例えば、上記に示す 1. 8 とのカップリング反応によって調製することができる。適切なボロン酸は、市販されているか、そうでなければ、当業者に公知の方法により調製される。カップリング反応は、適切な溶媒、例えば 1, 4-ジオキサン中、適切な触媒、例えば [1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン] ジクロロパラジウム (II)、及び適切なリガンド、例えば三塩基性リン酸カリウムの存在下で、適切な温度、例えば 150 °C で行われる。適切な保護アミン、例えば、上記に示す 1. 9 の脱保護により、タイプ 1. 10 の化合物を調製することができる。脱保護は、適切な脱保護剤、例えばフッ化テトラブチルアンモニウム (TBAF) の存在下で行われる。当業者ならわかるとおり、上記の反応は、一般化されたアプローチの例を提供し、ここでは、上記の特定反応体に構造が類似した化合物 (タイプ 1. 1、1. 2、1. 3、及び 1. 4 の化合物に類似した化合物) を、反応中に置換することにより、式 1. 5 に類似した置換 N 含有ヘテロアリアル類似体を得ることができる。

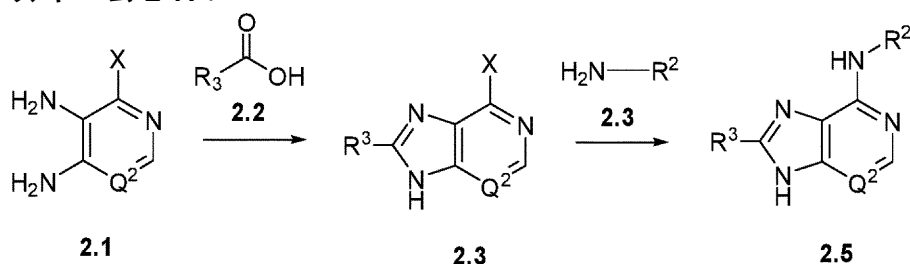
10

【0381】

2. 経路 I I

いくつかの実施形態において、N 含有ヘテロアリアル類似体は、以下に示すように調製され得る。

スキーム 2 A .

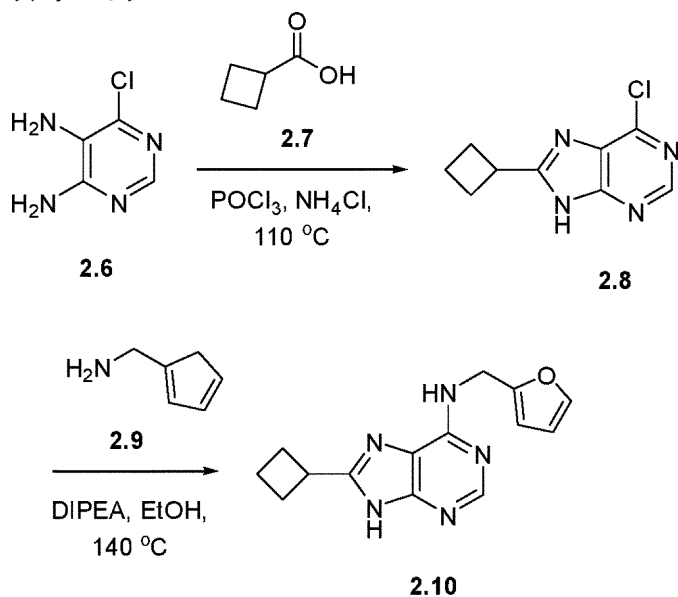


20

【0382】

化合物は一般形で表されており、式中、X はハロゲンであり、置換基は、本明細書中いずれかの箇所での化合物の説明に記載されるとおりである。より具体的な例を、以下に示す。

スキーム 2 B .



30

40

【0383】

いくつかの実施形態において、タイプ 2. 5 の化合物、及び同様の化合物は、上記の反応スキーム 2 B に従って調製することができる。したがって、適切なジアミン、例えば、上

50

記に示す 2. 6 と、適切なカルボン酸、例えば、上記に示す 2. 7 との環化反応により、タイプ 2. 8 の化合物を調製することができる。適切なジアミン及び適切なカルボン酸は、市販されているか、そうでなければ、当業者に公知の方法により調製される。環化反応は、適切な酸化剤、例えばオキシ塩化リン、及び適切な塩基、例えば塩化アンモニウムの存在下で、適切な温度、例えば 110 °C で行われる。タイプ 2. 10 の化合物は、適切なハロゲン化物、例えば、上記に示す 2. 8 と、適切なアミン、例えば、上記に示す 2. 9 とのカップリング反応によって調製することができる。適切なアミンは、市販されているか、そうでなければ、当業者に公知の方法により調製される。カップリング反応は、適切な溶媒、例えばエタノール中、適切な塩基、例えばジイソプロピルエチルアミン (DIPEA) の存在下で、適切な温度、例えば 140 °C で行われる。当業者ならわかるとおり、上記の反応は、一般化されたアプローチの例を提供し、ここでは、上記の特定反応体に構造が類似した化合物 (タイプ 2. 1、2. 2、2. 3、及び 2. 4 の化合物に類似した化合物) を、反応中に置換することにより、式 2. 5 に類似した置換 N 含有ヘテロアリール類似体を得ることができる。

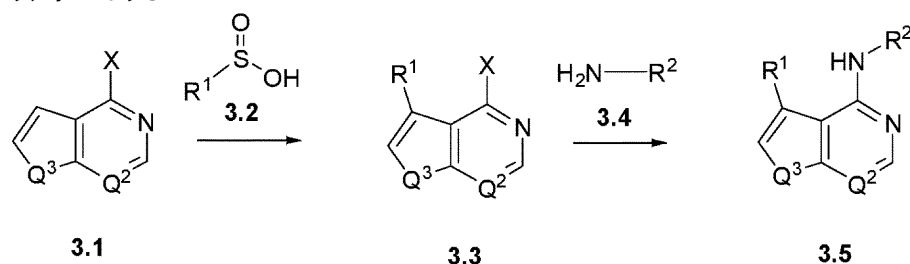
10

【0384】

3. 経路 I I I

いくつかの実施形態において、N 含有ヘテロアリール類似体は、以下に示すように調製され得る。

スキーム 3 A .



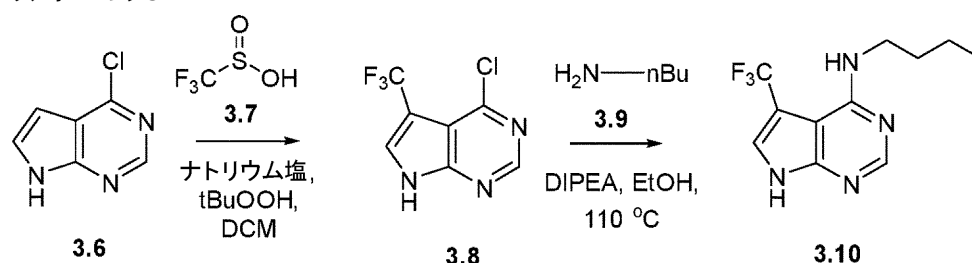
20

【0385】

化合物は一般形で表されており、式中、Z はハロゲンであり、置換基は、本明細書中いずれかの箇所での化合物の説明に記載されたとおりである。より具体的な例を、以下に示す。

30

スキーム 3 B .



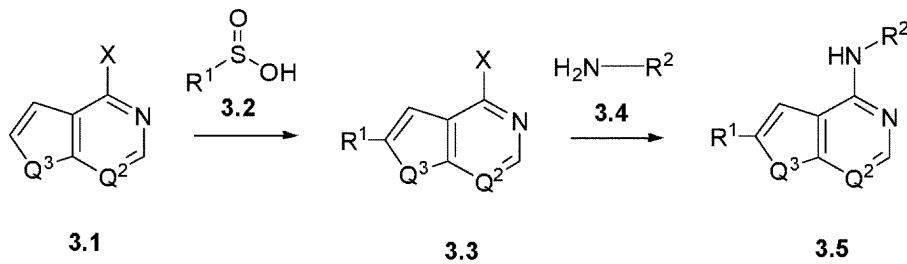
40

【0386】

いくつかの実施形態において、N 含有ヘテロアリール類似体は、以下に示すように調製され得る。

スキーム 3 A .

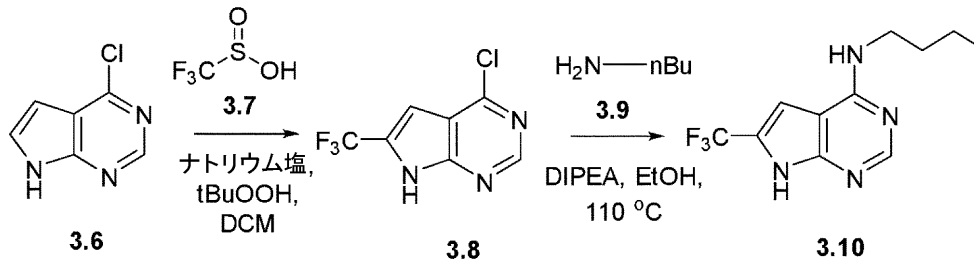
50



【0387】

化合物は一般形で表されており、式中、Zはハロゲンであり、置換基は、本明細書中いずれかの箇所で化合物の説明に記載されるとおりである。より具体的な例を、以下に示す。

スキーム3B.



【0388】

いくつかの実施形態において、タイプ3.5の化合物、及び同様の化合物は、上記の反応スキーム3Bに従って調製することができる。したがって、適切なアデニン類似体、例えば、上記に示す3.6と、適切なスルホン酸、例えば、上記に示す3.7との間の置換反応により、タイプ3.3の化合物を調製することができる。適切なアデニン類似体及び適切なスルホン酸は、市販されているか、そうでなければ、当業者に公知の方法により調製される。置換反応は、適切な溶媒、例えばジクロロメタン(DCM)中、適切な塩、例えばナトリウム塩、及び適切な過氧化物、例えば過酸化水素tert-ブチルの存在下で行われる。タイプ3.10の化合物は、適切なハロゲン化物、例えば、上記に示す3.8と、適切なアミン、例えば、上記に示す3.9とのカップリング反応によって調製することができる。適切なアミンは、市販されているか、そうでなければ、当業者に公知の方法により調製される。カップリング反応は、適切な溶媒、例えばエタノール中、適切な塩基、例えばジイソプロピルエチルアミン(DIPEA)の存在下で、適切な温度、例えば110 °Cで行われる。当業者ならわかるとおり、上記の反応は、一般化されたアプローチの例を提供し、ここでは、上記の特定反応体に構造が類似した化合物(タイプ3.1、3.2、3.3、及び3.4の化合物に類似した化合物)を、反応中に置換することにより、式3.5に類似した置換N含有ヘテロアリアル類似体を得ることができる。

【0389】

本明細書に記載の化合物及び組成物は、概して、PINK1の活性を調整するのに有用である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の化合物及び組成物は、PINK1の活性を阻害する。

【0390】

E. 化合物を使用する方法

本発明の化合物及び医薬組成物は、PINK1キナーゼ活性に関連する障害を治療またはコントロールするのに有用である。障害を治療またはコントロールするため、化合物及び化合物を含む医薬組成物は、それを必要とする対象、例えば、脊椎動物、例えば、哺乳動物、魚、鳥、爬虫類、または両生類などに投与される。対象は、ヒト、非ヒト霊長類、ウマ、ブタ、ウサギ、イヌ、ヒツジ、ヤギ、ウシ、ネコ、モルモット、または齧歯類であることが可能である。この用語は、特定の年齢または性別を示さない。すなわち、成人及び

新生児対象、ならびに胎児が、男性女性を問わず、包含されることを意図する。対象は、好ましくは、ヒトなどの哺乳動物である。対象は、化合物または組成物の投与の前に、PINK1キナーゼ活性に関連する障害の治療が必要であると診断されている場合がある。

【0391】

化合物または組成物は、任意の方法に従って、対象に投与され得る。そのような方法は、当業者に周知であり、そのようなものとして、経口投与、経皮投与、吸入による投与、経鼻投与、局所投与、腔内投与、点眼、耳内投与、脳内投与、直腸投与、舌下投与、頬側投与、ならびに静脈内投与、動脈内投与、筋肉内投与、及び皮下投与などの注射を含む非経口投与が挙げられるが、これらに限定されない。投与は、連続的でも断続的でも可能である。調製物は、治療的に投与することができる；すなわち、既存の疾患または状態を処置するために投与される。調製物は、予防的に投与することもできる；すなわち、疾患または状態の防止のために投与される。

10

【0392】

化合物の治療上有効量または投薬量は、広範囲の限度内で変更可能である。そのような投薬量は、各特定症例の個別の必要条件に合わせて調節され、そのような条件として、投与される特定化合物（複数可）、投与経路、治療される症状、ならびに治療される患者が挙げられる。一般に、体重約70Kg以上の成人に対する経口または非経口投与の場合、約10mg～約10,000mg、好ましくは約200mg～約1,000mgという1日投薬量が適切であるに違いないが、上限を超える可能性はある。1日投薬量は、単回用量として、または分割用量で、あるいは非経口投与の場合、持続点滴として、投与することができる。単回用量組成物は、まとめて一日量となるような化合物または組成物の量、またはその分割量を含むことができる。投薬量は、任意の禁忌事象において、個別の医師により調節可能である。投薬量は変更可能であり、毎日の1回または複数の用量の投与において、1日間または数日間の間、投与される。

20

【0393】

1. 治療方法

本明細書で開示される化合物は、PINK1キナーゼ活性に関連する障害を治療またはコントロールするのに有用である。したがって、開示される化合物を含む組成物を治療上有効量で対象に投与する工程を含む方法が提供される。

【0394】

したがって、いくつかの実施形態において、本開示は、本明細書に記載の化合物のうちのいずれか1つの、1つまたは複数の化合物、またはその薬学上許容される塩、あるいは、本明細書に記載の化合物のうちの1つもしくは複数またはその薬学上許容される塩を含む医薬組成物を投与する工程を含む、対象のパーキンソン病を治療または防止する方法を提供する。いくつかの実施形態において、本開示は、本明細書に記載の化合物のうちのいずれか1つの、1つまたは複数の化合物、またはその薬学上許容される塩、あるいは、本明細書に記載の化合物のうちの1つもしくは複数またはその薬学上許容される塩を含む医薬組成物を投与する工程を含む、対象のリー病を治療または防止する方法を提供する。いくつかの実施形態において、パーキンソン病またはリー病の治療は、PINK1または突然変異型PINK1を刺激することによって症状を寛解させることを含む。

30

40

【0395】

いくつかの実施形態において、対象における以下のミトコンドリア病のうちの1つまたは複数を経験する方法が提供される：LHON、MELAS、及びシャルコー・マリー・トゥース。いくつかの実施形態において、本方法は、本明細書に記載の1つまたは複数の化合物、またはその薬学上許容される塩、あるいは本明細書に記載の1つまたは複数の化合物またはその薬学上許容される塩を含む医薬組成物を対象に投与する工程を含む。いくつかの実施形態において、本方法は、PINK1基質として機能する化合物またはその薬学上許容される塩を、本明細書に記載の1つまたは複数の化合物、またはその薬学上許容される塩、あるいは本明細書に記載の1つまたは複数の化合物またはその薬学上許容される塩を含む医薬組成物とともに対象に投与する工程を含む。いくつかの実施形態において、

50

コレステロール治療薬はナイアシンまたはアシフランである。いくつかの実施形態において、対象は、それを必要とする対象である。

【0396】

いくつかの実施形態において、本開示は、1つまたは複数の：(i) 本明細書で開示される化合物；または(ii) 本明細書で開示される化合物を含む組成物もしくは医薬組成物を、1つまたは複数の細胞と接触させる工程を含む、ミトコンドリア凝集を阻害する方法に関する。いくつかの実施形態において、本方法は、1つまたは複数の化合物を含む化合物、組成物または医薬組成物を、細胞におけるミトコンドリア凝集を阻害するのに十分な期間及び条件で、細胞と相互作用または接触させることをさらに含む。

【0397】

組成物は、PINK1阻害剤に良好に応答する任意のミトコンドリア障害（例えば、神経変性疾患、筋症または線維症を治療するのに有用である。静脈内注射は、急性ミトコンドリア障害を治療する非限定的な方法の1つである。かかる方法は、治療上有効量の1つまたは複数の化合物を、対象またはそれを必要とする対象に投与する工程を含むことになる。ミトコンドリア障害の例として、筋症、アルツハイマー病、バトン病、リー病、急性側索硬化症、及びHuntington病が挙げられるが、これらに限定されない。

【0398】

本開示は、治療上有効量の1つまたは複数の化合物を、対象またはそれを必要とする対象に投与する工程を含む、ミトコンドリア病を治療及び／または防止する方法にも関する。本開示は、ミトコンドリア病の治療のための本明細書で開示されるいずれか1つまたは複数の化合物を含む医薬を製造する方法に関する。

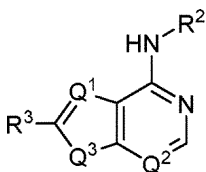
【0399】

a. PINK1活性に関連する障害の治療

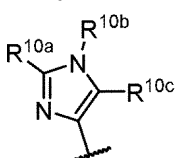
いくつかの実施形態において、本明細書に記載の化合物及び組成物は、PINK1機能に関連する障害を治療するのに有用である。したがって、本明細書で提供されるのは、治療上有効量の、本明細書に記載の化合物、もしくはその薬学上許容される塩、または開示される化合物もしくはその薬学上許容される塩を含む組成物を、それを必要とする対象に投与する工程を含む、PINK1機能に関連する障害を治療する方法である。本発明の化合物及び組成物によって治療可能な障害としては、例えば、神経変性疾患、ミトコンドリア病、線維症、または筋症が挙げられる。

【0400】

したがって、様々な実施形態において開示されるのは、障害の治療をそれを必要とする対象において行う方法であって、それを必要とする対象に、有効量の、式：



【式中、Q1は、NもしくはCHであり、且つR3は、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、もしくはC1～C6ハロヒドロキシアルキルであるか、または、Q1はCR1であり、且つR3は水素であり、R1は、C1～C6ハロアルキル、C1～C6ハロアルコキシ、C1～C6ハロヒドロキシアルキル、または式：



（式中、R10a、R10b、及びR10cはそれぞれ、存在する場合、水素及びC1～

C 4 アルキルから独立して選択される)

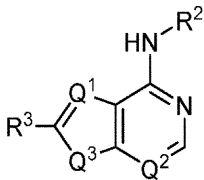
によって表される構造であり、Q 2 は、CH または N であり、Q 3 は、CH₂ または NH であり、R 2 は、C 1 ~ C 6 アルキル、-C R 1 1 a R 1 1 b C y 1、または C y 1 である

(式中、R 1 1 a 及び R 1 1 b はそれぞれ、存在する場合、水素、C 1 ~ C 5 アルキル、及び C 1 ~ C 4 ヒドロキシアルキルから独立して選択されるか、または、R 1 1 a 及び R 1 1 b のそれぞれは、存在する場合、一緒に、3 員シクロアルキルを構成し、C y 1 は、存在する場合、3 ~ 10 員炭素環、3 ~ 10 員複素環、6 ~ 10 員アリール、及び 6 ~ 10 員ヘテロアリールから選択され、且つハロゲン、-C N、-N H 2、-O H、-N O 2、-C (O) (C 1 ~ C 4 アルキル)、C 1 ~ C 4 アルキル、C 2 ~ C 4 アルケニル、C 1 ~ C 4 ハロアルキル、C 1 ~ C 4 シアノアルキル、C 1 ~ C 4 ヒドロキシアルキル、C 1 ~ C 4 ハロアルコキシ、C 1 ~ C 4 アルコキシ、C 1 ~ C 4 アルキルアミノ、及び (C 1 ~ C 4) (C 1 ~ C 4) ジアルキルアミノから独立して選択される 0、1、2、3、または 4 個の基で置換されている)

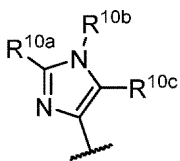
によって表される構造を有する化合物、またはその薬学上許容される塩を投与する工程を含み、当該障害は、神経変性障害、ミトコンドリア障害、線維症、または心筋症である方法である。

【0401】

様々な実施形態において開示されるのは、障害の治療をそれを必要とする対象において行う方法であって、それを必要とする対象に、有効量の、式：



[式中、Q 1 は、N もしくは CH であり、且つ R 3 は、3 ~ 6 員シクロアルキル、C 1 ~ C 4 ハロアルキル、C 1 ~ C 4 シアノアルキル、C 1 ~ C 4 ヒドロキシアルキル、C 1 ~ C 4 ハロアルコキシ、C F 3、C B r 3 もしくは C C l 3 であるか、または、Q 1 は C R 1 であり、且つ R 3 は水素であり、R 1 は、C 1 ~ C 6 ハロアルキル、C 1 ~ C 6 ハロアルコキシ、C 1 ~ C 6 ハロヒドロキシ、または式：



(式中、R 1 0 a、R 1 0 b、及び R 1 0 c はそれぞれ、存在する場合、水素及び C 1 ~ C 4 アルキルから独立して選択される)

によって表される構造であり、Q 2 は、CH または N であり、Q 3 は、CH₂ または NH であり、R 2 は、C 1 ~ C 6 アルキル、-C R 1 1 a R 1 1 b C y 1、または C y 1

(式中、R 1 1 a 及び R 1 1 b はそれぞれ、存在する場合、水素、C 1 ~ C 5 アルキル、及び C 1 ~ C 5 ヒドロキシアルキルから独立して選択されるか、または、R 1 1 a 及び R 1 1 b のそれぞれは一緒に、3 員シクロアルキルを構成し、C y 1 は、存在する場合、3 ~ 10 員炭素環、3 ~ 10 員複素環、6 ~ 10 員アリール、及び 6 ~ 10 員ヘテロアリールから選択され、且つハロゲン、-C N、-N H 2、-O H、-N O 2、C 1 ~ C 4 アルキル、C 2 ~ C 4 アルケニル、C 1 ~ C 4 ハロアルキル、C 1 ~ C 4 シアノアルキル、C 1 ~ C 4 ヒドロキシアルキル、C 1 ~ C 4 ハロアルコキシ、C 1 ~ C 4 アルコキシ、C 1 ~ C 4 アルキルアミノ、及び (C 1 ~ C 4) (C 1 ~ C 4) ジアルキルアミノから独立して選択される 0、1、2、3、または 4 個の基で置換されている)

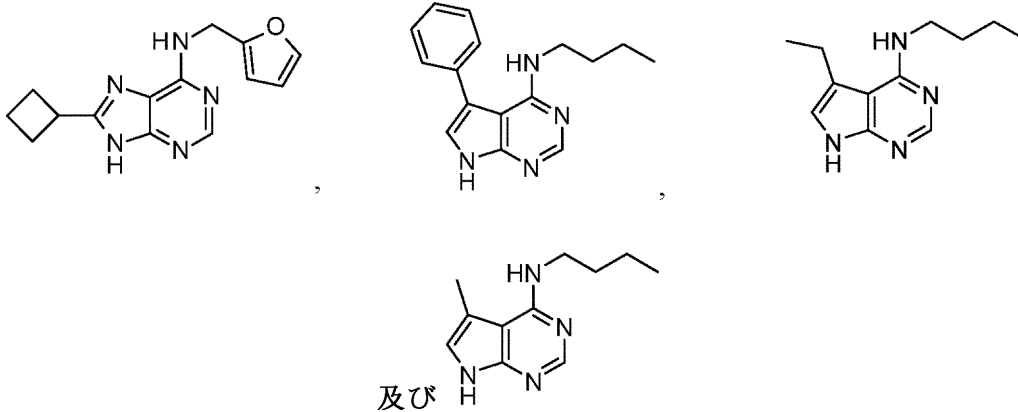
であるが、但し、R 1 が C 1 ~ C 6 ハロアルキルであり且つ R 2 が C y 1 であるとき、C

y 1 は 6 員炭素環でも 9 員ヘテロアリアルでもないことを条件とする]

によって表される構造を有する化合物、またはその薬学上許容される塩を投与する工程を含み、当該障害は、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方法である。

【0402】

様々な実施形態において開示されるのは、障害の治療をそれを必要とする対象において行う方法であって、それを必要とする対象に、有効量の、



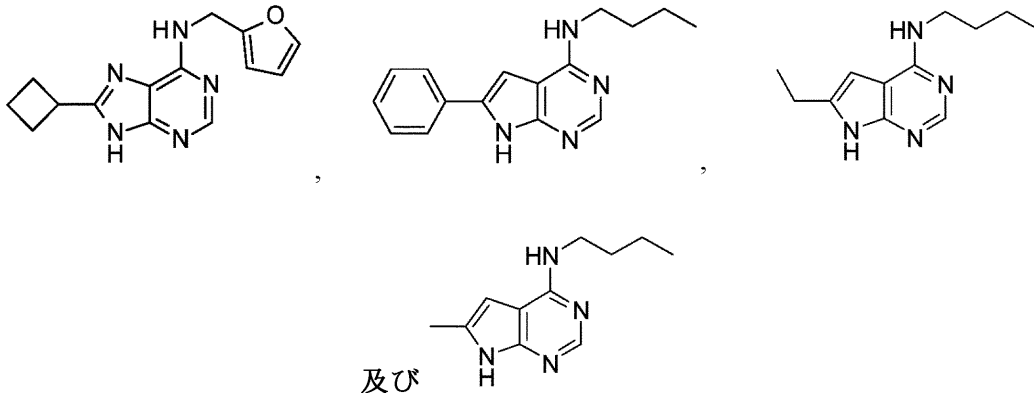
10

から選択される化合物、またはその薬学上許容される塩を投与する工程を含み、当該障害は、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方法である。

20

【0403】

様々な実施形態において開示されるのは、障害の治療をそれを必要とする対象において行う方法であって、それを必要とする対象に、有効量の、



30

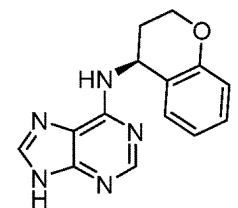
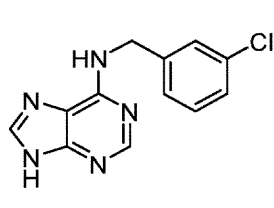
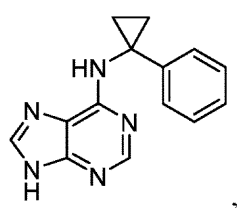
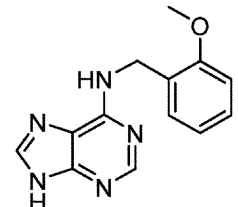
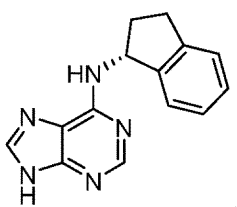
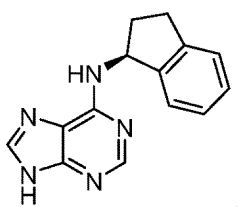
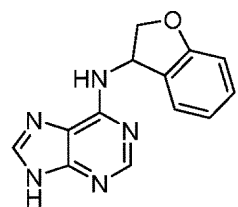
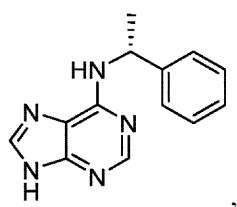
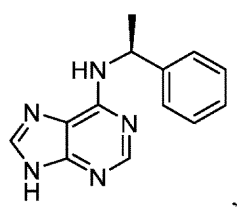
から選択される化合物、またはその薬学上許容される塩を投与する工程を含み、当該障害は、神経変性障害、ミトコンドリア障害、線維症、または心筋症である方法である。

【0404】

様々な実施形態において開示されるのは、障害の治療をそれを必要とする対象において行う方法であって、それを必要とする対象に、有効量の、

40

50



10

20

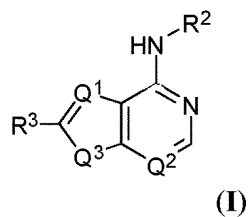
30

及び

から選択される化合物、またはその薬学上許容される塩を投与する工程を含み、当該障害は、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方法である。

【0405】

様々な実施形態において開示されるのは、対象におけるPINK1キナーゼ活性に関連する障害を治療する方法であって、有効量の、式I：



40

によって表される構造を有する化合物、またはその薬学上許容される塩を投与する工程を含む方法であり、

式中、Q¹は、NもしくはCHであり、且つR³は、3～6員シクロアルキル、C¹～C

50

4 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、CF₃、CBr₃、もしくはCCl₃であるか、または、Q¹はCR¹であり、且つR³は水素であり、Q²は、CHまたはNであり、Q³は、CH₂またはNHであり、R¹は、(C₁～C₆)アルキル、ハロ(C₁～C₄)アルキル、(C₁～C₄)アルコキシ、ハロ(C₁～C₄)アルコキシ、5員もしくは6員ヘテロアリアル、またはフェニルであり、前記C₁～C₆アルキル及びハロ(C₁～C₄)アルキルはそれぞれ、任意選択で且つ独立して、OR^a基で置換されており、前記フェニル及び5員もしくは6員ヘテロアリアルはそれぞれ、任意選択で且つ独立して、R^bから独立して選択される1～3個の基で置換されており、R^aは、存在する場合、H、(C₁～C₄)アルキル、または(C₁～C₄)アルコキシであり、R^bの各事例は、存在する場合、独立してハロ、ハロ(C₁～C₄)アルキル、(C₁～C₄)アルコキシ、またはハロ(C₁～C₄)アルコキシであり、R²は、(C₁～C₆)アルキル、9員酸素含有縮合複素環、または9～10員炭素環であり、前記(C₁～C₆)アルキルは、R^cから独立して選択される1個または2個の基で任意選択で置換されており、前記9員酸素含有縮合複素環及び9～10員炭素環はそれぞれ、任意選択で且つ独立して、R^dから独立して選択される1～3個の基で置換されており、R^cの各事例は、存在する場合、フェニル、3員もしくは4員シクロアルキル、または5員もしくは6員ヘテロアリアルであり、前記フェニル及び5員もしくは6員ヘテロアリアルはそれぞれ、任意選択で且つ独立して、R^eから独立して選択される1～3個の基で置換されており、R^d及びR^eの各事例は、存在する場合、独立してハロ、ハロ(C₁～C₄)アルキル、(C₁～C₄)アルコキシ、またはハロ(C₁～C₄)アルコキシであり、R³は、水素、ハロゲン、(C₁～C₄)アルキル、または3～6員シクロアルキルである。

10

20

30

40

50

【0406】

本明細書に記載の化合物または組成物を用いて治療することのできる神経変性疾患の例としては、アレキサンダー病、アルパーズ病、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、毛細管拡張性運動失調、バッテン病（別名Spieelmeyer-Vogt-Sjogren-Batten病）、ウシ海綿状脳症（BSE）、カナヴァン病、コケイン症候群、皮質基底核変性、クロイツフェルトヤコブ病、てんかん、フリートライヒ運動失調、前頭側頭型認知症、ゲルストマン・シュトロイスラー・シャインカー症候群、ハンチントン病、HIV関連認知症、ケネディ病、クラッペ病、クーラー、リー病（リー症候群）、レビー小体認知症、マシャド・ジョセフ病（脊髄小脳失調症3型）、多発性硬化症、多系統萎縮症、ナルコレプシー、神経ボレリア症、パーキンソン病、ペリツェーウス・メルツバッハー病、ピック病、原発性側索硬化症、プリオン病、レフサム病、サンドホフ病、シルダー病、シャイ・ドレーガー症候群、悪性貧血に続発する脊髄の亜急性連合性変性、統合失調症、脊髄小脳失調症（特徴の異なる複数の型）、脊髄性筋萎縮症、スチール・リチャードソン・オルゼウスキー病、脊髄ろう、薬剤性パーキンソニズム、進行性核上性麻痺、皮質基底核変性、多系統萎縮症、特発性パーキンソン病、常染色体優性パーキンソン病、家族性パーキンソン病1型（PARK1）、常染色体優性レビー小体パーキンソン病3型（PARK3）、常染色体優性レビー小体パーキンソン病4型（PARK4）、パーキンソン病5型（PARK5）、常染色体劣性早期発症パーキンソン病6型（PARK6）、常染色体劣性若年性パーキンソン病2型（PARK2）、常染色体劣性早期発症パーキンソン病7型（PARK7）、パーキンソン病8型（PARK8）、パーキンソン病9型（PARK9）、パーキンソン病10型（PARK10）、パーキンソン病11型（PARK11）、パーキンソン病12型（PARK12）、パーキンソン病13型（PARK13）、またはミトコンドリアパーキンソン病が挙げられる。いくつかの実施形態において、自律神経障害は、神経変性疾患ではない。

【0407】

本明細書に記載の化合物または組成物を用いて治療することのできるミトコンドリア病の例としては、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、アスペルガー障害、自閉性障害、双極性障害、がん、心筋症、シャルコー・マリー・トゥース病（2b型及び2b型CMT

などの様々なサブタイプを含むCMT)、小児期崩壊性障害(CDD)、糖尿病、糖尿病性腎症、てんかん、フリートライヒ運動失調(FA)、遺伝性運動感覚ニューロパチー(HMSN)、ハンチントン病、カーンズ・セイヤー症候群(KSS)、レーベル遺伝性視神経症(LHON、別称レーベル病、レーベル視神経萎縮症(LOA)、またはレーベル視神経症(LON))、リー病またはリー症候群、黄斑変性、MELAS(ミトコンドリア性筋障害、ラクトアシドーシス、及び脳卒中)、ミトコンドリア神経性胃腸管系脳筋症(MNGIE)、運動ニューロン疾患、赤色ぼろ線維を伴うミオクロヌスてんかん(MERRF)、NARP(ニューロパチー、運動失調、網膜色素変性症、及び眼瞼下垂)、パーキンソン病、腓骨筋萎縮症(PMA)、特定不能の広汎性発達障害(PDD-NOS)、尿細管性アシドーシス、レット障害、統合失調症、及び各種脳卒中が挙げられる。

10

【0408】

心筋症とは、心臓細胞組織に有害な影響を及ぼし、心筋機能(例えば、収縮機能、拡張機能)の測定可能な悪化をもたらす病態を示す。拡張型心筋症は、収縮機能不全を伴い、肥大を伴わない心室腔拡大によって特徴付けられる。肥大型心筋症は、常染色体優性形質として伝わる遺伝疾患である。肥大型心筋症は、拡張はなく肥大した左心室によって形態学的に特徴付けられる。拘束型心筋症は、拡張も肥大もない形態だが、心室容積の減少により心室充満障害をきたすことによって特徴付けられる。不整脈原性右室心筋症は、心筋の電気的不安定性によって特徴付けられる遺伝性心疾患である。分類不能型心筋症は、他の型のいずれの特徴にも一致しない心筋症のカテゴリーである。分類不能型心筋症は、複数の型の特徴を有するか、または例えば、線維弾性症、心筋緻密化障害、もしくは収縮機能不全の特徴を有し、拡張はごくわずかである場合がある。

20

【0409】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載の化合物及び組成物は、レビー小体の産生を減少させること、アルファシヌクレインの蓄積を減少させること、細胞死を減少させること、ドーパミン生成細胞の喪失を減少させること、黒質の細胞の喪失を減少させること、ドーパミン産生の喪失を減少させること、パーキンソン病の症状を減少させること、運動機能の喪失を減少させること、ふるえを減少させる、もしくはふるえ(振戦)の増加を緩徐化すること、硬直もしくは硬直の増加を減少させること、動きの緩慢さ(動作緩慢)もしくは動きの緩徐化を減少させること、感覚症状を減少させること、不眠症を減少させること、眠気を減少させること、精神衛生を高めること、精神機能を高めること、精神機能の減少を緩徐化すること、認知症を減少させること、認知症の発症を遅延させること、認知スキルを改善すること、認知スキルの喪失を減少させること、記憶を改善すること、記憶の劣化を減少させること、または生存期間を延長させることにより、パーキンソン病を治療するために使用され得る。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の化合物及び組成物は、心機能を高めること、運動耐性を改善すること、心不全を防止すること、血中酸素含有量を増加させること、または呼吸機能を改善することにより、心筋症を治療するために使用され得る。

30

【0410】

いくつかの実施形態において、開示される化合物または組成物によって治療される疾患は、PINK1レベルの低下によって特徴付けられるものである。いくつかの実施形態において、疾患は、ドーパミン産生細胞の喪失によって特徴付けられるもの(例えば、パーキンソン病)である。いくつかの実施形態において、疾患は、神経変性によって特徴付けられるものである。いくつかの実施形態において、疾患は、神経細胞の死によって特徴付けられるものである。いくつかの実施形態において、疾患は、PINK1活性レベルの低下によって特徴付けられるものである。いくつかの実施形態において、疾患はパーキンソン病である。いくつかの実施形態において、疾患は神経変性疾患である。いくつかの実施形態において、疾患は心筋症である。

40

【0411】

さらなる実施形態において、神経変性障害は、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。

50

50

(式中、R^{10a}、R^{10b}、及びR^{10c}はそれぞれ、存在する場合、水素及びC¹～C⁴アルキルから独立して選択される)

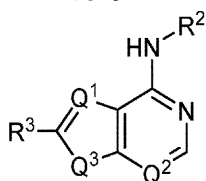
によって表される構造であり、Q²は、CHまたはNであり、Q³は、CH₂またはNHであり、R²は、C¹～C⁶アルキル、-CR^{11a}R^{11b}Cy¹、またはCy¹である

(式中、R^{11a}及びR^{11b}はそれぞれ、存在する場合、水素、C¹～C⁵アルキル、及びC¹～C⁴ヒドロキシアルキルから独立して選択されるか、または、R^{11a}及びR^{11b}のそれぞれは、存在する場合、一緒に、3員シクロアルキルを構成し、Cy¹は、存在する場合、3～10員炭素環、3～10員複素環、6～10員アリール、及び6～10員ヘテロアリールから選択され、且つハロゲン、-CN、-NH₂、-OH、-NO₂、-C(O)(C¹～C⁴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、3、または4個の基で置換されている)

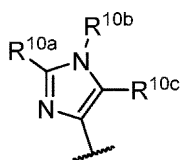
によって表される構造を有する化合物、またはその薬学上許容される塩を投与する工程を含む方法である。

【0419】

様々な実施形態において開示されるのは、PINK1キナーゼ活性の調整をそれを必要とする対象において行う方法であって、それを必要とする対象に、有効量の、式：



[式中、Q¹は、NもしくはCHであり、且つR³は、3～6員シクロアルキル、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、CF₃、CBr₃もしくはCCl₃であるか、または、Q¹はCR¹であり、且つR³は水素であり、R¹は、C¹～C⁶ハロアルキル、C¹～C⁶ハロアルコキシ、C¹～C⁶ハロヒドロキシ、または式：



(式中、R^{10a}、R^{10b}、及びR^{10c}はそれぞれ、存在する場合、水素及びC¹～C⁴アルキルから独立して選択される)

によって表される構造であり、Q²は、CHまたはNであり、Q³は、CH₂またはNHであり、R²は、C¹～C⁶アルキル、-CR^{11a}R^{11b}Cy¹、またはCy¹

(式中、R^{11a}及びR^{11b}はそれぞれ、存在する場合、水素、C¹～C⁵アルキル、及びC¹～C⁵ヒドロキシアルキルから独立して選択されるか、または、R^{11a}及びR^{11b}のそれぞれは一緒に、3員シクロアルキルを構成し、Cy¹は、存在する場合、3～10員炭素環、3～10員複素環、6～10員アリール、及び6～10員ヘテロアリールから選択され、且つハロゲン、-CN、-NH₂、-OH、-NO₂、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、3、または4個の基で置換されている)

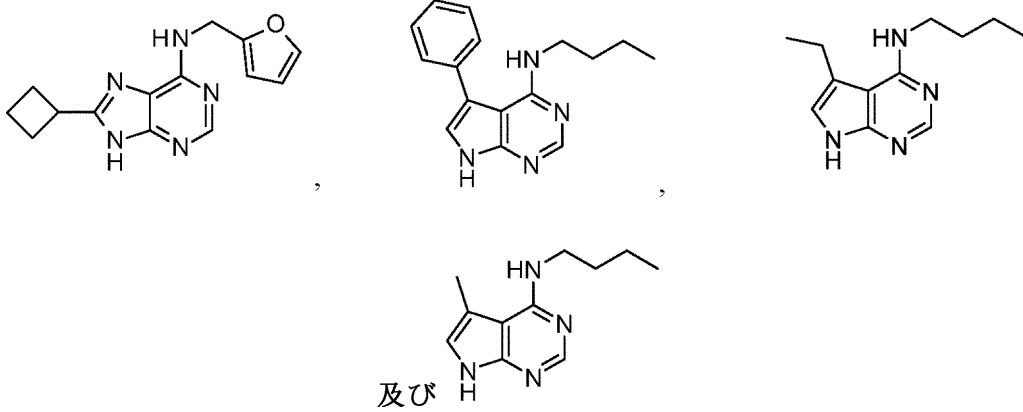
であるが、但し、R¹がC¹～C⁶ハロアルキルであり且つR²がCy¹であるとき、C

y 1 は 6 員炭素環でも 9 員ヘテロアリールでもないことを条件とする]

によって表される構造を有する化合物、またはその薬学上許容される塩を投与する工程を含む方法である。

【0420】

様々な実施形態において開示されるのは、PINK1 キナーゼ活性の調整をそれを必要とする対象において行う方法であって、それを必要とする対象に、有効量の、



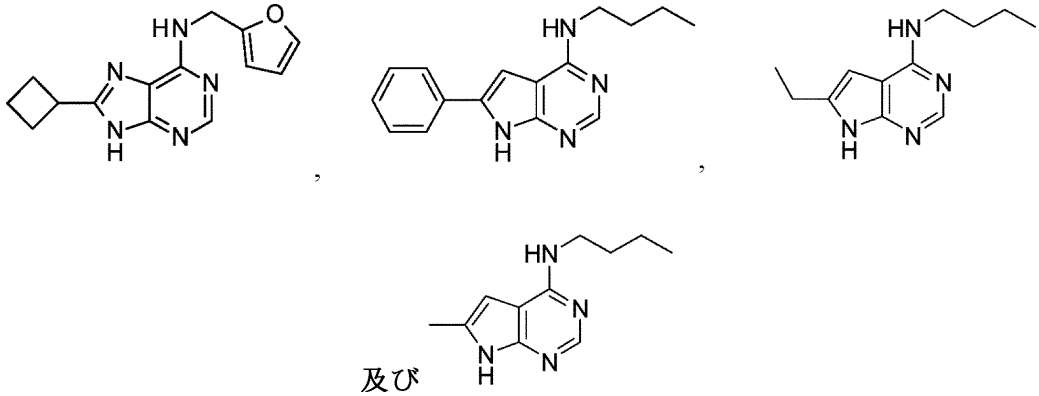
10

から選択される化合物、またはその薬学上許容される塩を投与する工程を含む方法である。

20

【0421】

様々な実施形態において開示されるのは、PINK1 キナーゼ活性の調整をそれを必要とする対象において行う方法であって、それを必要とする対象に、有効量の、

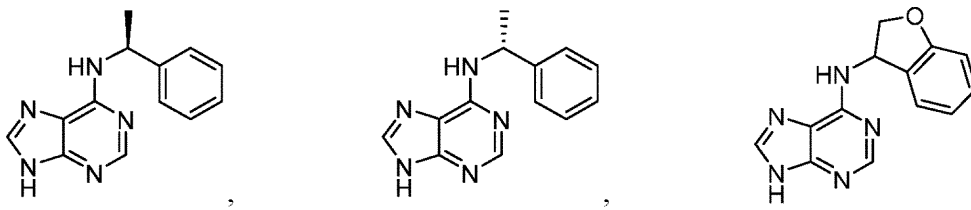


30

から選択される化合物、またはその薬学上許容される塩を投与する工程を含む方法である。

【0422】

様々な実施形態において開示されるのは、PINK1 キナーゼ活性の調整をそれを必要とする対象において行う方法であって、それを必要とする対象に、有効量の、



40

50

10

20

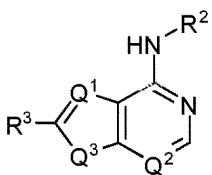
及び

30

から選択される化合物、またはその薬学上許容される塩を投与する工程を含む方法である。

【0423】

様々な実施形態において開示されるのは、哺乳動物におけるPINK1キナーゼ活性を調整する方法であって、哺乳動物に、有効量の、式I：



(I)

40

によって表される構造を有する化合物、またはその薬学上許容される塩を投与する工程を含む方法であり、

式中、Q¹は、NもしくはCHであり、且つR³は、3～6員シクロアルキル、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、CF₃、CBr₃、もしくはCCl₃であるか、または、Q¹はCR¹であり、且つR³は水素であり、Q²は、CHまたはNであり、Q³は、CH₂またはNHであり、R¹は、(C₁～C₆)アルキル、ハロ(C₁～C₄)アルキル、(C₁～C₄)アルコキシ、ハロ(C₁～C₄)アルコキシ、5員もしくは6員ヘテロアリール、またはフェニルであり、前記C₁～C₆アルキル及びハロ(C₁～C₄)アルキルはそれ

50

それ、任意選択で且つ独立して、 $O R^a$ 基で置換されており、前記フェニル及び5員もしくは6員ヘテロアリールはそれぞれ、任意選択で且つ独立して、 R^b から独立して選択される1～3個の基で置換されており、 R^a は、存在する場合、 H 、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、または $(C_1 - C_4)$ アルコキシであり、 R^b の各事例は、存在する場合、独立してハロ、ハロ $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $(C_1 - C_4)$ アルコキシ、またはハロ $(C_1 - C_4)$ アルコキシであり、 R^2 は、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、9員酸素含有縮合複素環、または9～10員炭素環であり、前記 $(C_1 - C_6)$ アルキルは、 R^c から独立して選択される1個または2個の基で任意選択で置換されており、前記9員酸素含有縮合複素環及び9～10員炭素環はそれぞれ、任意選択で且つ独立して、 R^d から独立して選択される1～3個の基で置換されており、 R^c の各事例は、存在する場合、フェニル、3員もしくは4員シクロアルキル、または5員もしくは6員ヘテロアリールであり、前記フェニル及び5員もしくは6員ヘテロアリールはそれぞれ、任意選択で且つ独立して、 R^e から独立して選択される1～3個の基で置換されており、 R^d 及び R^e の各事例は、存在する場合、独立してハロ、ハロ $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $(C_1 - C_4)$ アルコキシ、またはハロ $(C_1 - C_4)$ アルコキシであり、 R^3 は、水素、ハロゲン、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、または3～6員シクロアルキルである。

10

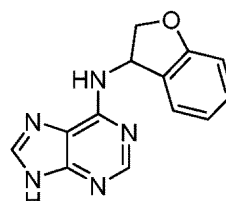
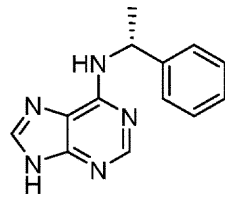
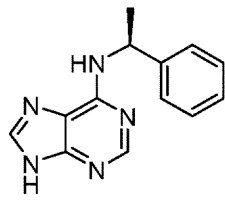
【0424】

本明細書で使用する場合、「調整」は、特定の活性の阻害または増強のいずれかを示し得る。例えば、 $PINK1$ 活性の調整は、パーキンの動員の減少または増加など、 $PINK1$ 依存性活性の阻害及び／または活性化を示し得る。いくつかの実施形態において、調整は、パーキンの動員の阻害または活性化を示す。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の化合物は、 $PINK1$ 活性を約1%～約50%の率で活性化させる。 $PINK1$ の活性は、本明細書に記載の方法を含むがこれらに限定されない任意の方法によって測定することができる。

20

【0425】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載の化合物は、例えば以下の化合物：



30

40

50



30

40

50

態において、化合物は、R50を約7%～約50%の率で低減させる。いくつかの実施形態において、化合物は、R50を約8%～約50%の率で低減させる。いくつかの実施形態において、化合物は、R50を約9%～約50%の率で低減させる。いくつかの実施形態において、化合物は、R50を約10%～約50%の率で低減させる。いくつかの実施形態において、化合物は、R50を約15%～約50%の率で低減させる。いくつかの実施形態において、化合物は、R50を約20%～約50%の率で低減させる。いくつかの実施形態において、化合物は、R50を約25%～約50%の率で低減させる。いくつかの実施形態において、化合物は、R50を約30%～約50%の率で低減させる。いくつかの実施形態において、化合物は、R50を約35%～約50%の率で低減させる。いくつかの実施形態において、化合物は、R50を約40%～約50%の率で低減させる。いくつかの実施形態において、化合物は、R50を約45%～約50%の率で低減させる。いくつかの実施形態において、化合物は、R50を約10%～約40%の率で低減させる。いくつかの実施形態において、化合物は、R50を約10%～約30%の率で低減させる。いくつかの実施形態において、化合物は、R50を約10%～約20%の率で低減させる。

10

【0428】

PINK1を発現するプラスミドを単離細胞にトランスフェクトし、単離細胞において発現させ、細胞に由来する膜において発現させ、組織において、または動物において発現させてもよい。例えば、神経細胞、免疫系細胞、形質転換細胞、または膜を使用して、上述のPINK1活性を試験することができる。調整は、本明細書に記載のインビトロアッセイまたはインビボアッセイのうちの1つを使用して試験される。一般に知られている他のアッセイを使用して化合物を試験することもできる。シグナル伝達は、溶解状態または固相での反応を用い、異種シグナル伝達ドメインに共有結合した受容体の細胞外ドメイン、あるいは受容体の膜貫通ドメイン及びまたは細胞質ドメインに共有結合した異種細胞外ドメインなどのキメラ分子を使用して、インビトロで調べることもできる。さらに、目的のタンパク質のリガンド結合ドメインをインビトロの溶解状態または固相での反応において使用して、リガンド結合についてアッセイすることもできる。

20

【0429】

リガンド結合は、溶液中で、二分子膜中で、固相に結合させて、脂質単分子層中で、または小胞中で行うことができる。例えば、アッセイにおいて、天然リガンドのその受容体に対する結合は、本明細書に記載の化合物などの候補調整因子の存在下で測定される。あるいは、候補調整因子の結合を天然リガンドの存在下で測定してもよい。多くの場合、天然リガンドの受容体に対する結合と競合する化合物の能力を測定する競合アッセイが使用される。結合は、例えば、分光学的特性（例えば、蛍光、吸光、屈折率）の変化、水力学的（例えば、形状）変化、またはクロマトグラフィーもしくは溶解特性の変化を測定することによって試験することができる。

30

【0430】

いくつかの実施形態において、PINK1を活性化させる化合物の活性は、パーキンの動員が関わるアッセイを使用して測定することもできる。パーキンは、ミトコンドリアの質をコントロールする制御性タンパク質であり、健康なミトコンドリアを有し活性PINK1を有しない細胞の細胞質全体に分布している。ミトコンドリア損傷が生じると、損傷したミトコンドリアにパーキンがPINK1活性によって動員される。したがって、PINK1化合物治療がミトコンドリア表面へのパーキンの動員に及ぼす影響を測定することは、PINK1の活性を上昇させる化合物の能力を測定することになる。いくつかの実施形態において、これは、標識されたパーキン融合タンパク質（例えば、パーキン-黄色蛍光タンパク質（YFP））を細胞にトランスフェクトし、共焦点顕微鏡を使用してパーキンの分布をモニタリングすることによって行われる（例えば、Narendra et al., PLOS Biol. 2010 8(1): e1000298を参照のこと。さらに他の実施形態において、YFPパーキンを発現する細胞を安定トランスフェクション及びG418（Geneticin）またはピューロマイシンでの選択によって細胞に導入

40

50

してもよく、安定発現細胞を使用してパーキンの動員レベルを数量化してもよい。PINK1 活性化化合物の適用後、ミトコンドリア上の YFP-パーキンのレベルによって PINK1 のレベルが読み取られる。

【0431】

細胞中の PINK1 活性を評価するために使用され得る別の技術は、ホスホ-ユビキチン酵素結合免疫吸着アッセイ (ELISA) である。PINK1 が活性化すると、ミトコンドリア上のホスホセリン 65 (pS65) ユビキチンのレベルが劇的に上昇する。いくつかの実施形態において、これは、当業者が熟知している従来のウェスタンブロッティング技術を使用して行われる。いくつかの実施形態において、pS65 ユビキチン捕捉抗体により、目的の化合物で処理した細胞の細胞溶解物からホスホ-ユビキチンを沈降させる。洗浄後、検出抗体を適用してシグナルを読み取る。Hou et al. Autophagy 2018, 14, NO. 8, 1404-1418 に記載の方法を使用して ELISA をデザインし作製して、PINK1 活性を調整する化合物の効果を測定してもよい。化合物での処理後に p65 ユビキチンの増加がウェスタンブロットまたは ELISA のいずれかで認められれば、その化合物が PINK1 活性を増加させたことが示される。

【0432】

別の実施形態において、転写レベルを測定して、PINK1 活性化に対する試験化合物の効果を評価することができる。目的のタンパク質を含有する宿主細胞をミトコンドリア損傷因子の存在下で試験化合物によって処理し、次いで遺伝子発現のレベルを測定する。いくつかの実施形態において、試験遺伝子は、GDF15、TNFRSF12a、PLK3、PINK1、PARKIN、及び／または ATF3 である。かかる相互作用を生じるまでの時間量は、例えば、時間経過を観察し、転写のレベルを時間の関数として測定することにより、経験的に決定することができる。転写量は、適切であることが当業者に知られている任意の方法を使用して測定することができる。例えば、定量的 PCR アッセイを使用して目的のタンパク質の mRNA 発現を検出してもよいし、またはイムノアッセイを使用してそのポリペプチド産物を同定してもよい。あるいは、本明細書に参照として援用される米国特許第 5,436,128 号に記載されているように、レポーター遺伝子を使用した転写ベースのアッセイを使用してもよい。レポーター遺伝子の例としては、クロラムフェニコールアセチルトランスフェラーゼ、ホタルルシフェラーゼ、細菌ルシフェラーゼ、β-ガラクトシダーゼ、及びアルカリホスファターゼが挙げられる。さらに、目的のタンパク質を緑色蛍光タンパク質などの第 2 のレポーターへの結合を介して間接的レポーターとして使用してもよい (例えば、Mistili & Spector, Nature Biotechnology 15:961-964 (1997) を参照のこと)。次いで、その転写量を、試験化合物非存在下の同じ細胞における転写量と比較するか、あるいは目的のタンパク質を欠く実質的に同一の細胞における転写量と比較してもよい。実質的に同一の細胞は、組換え細胞の調製源となった細胞と同じだが異種 DNA の導入によって修飾されていない細胞に由来し得る。転写量に差があれば、試験化合物が何らかのかたちで目的のタンパク質の発現レベルを変化させたことが示される。

【0433】

さらなるアッセイを使用することもできる。例えば、化合物の活性は、ミトコンドリアと、マイトファジーの指標であるリソソームとの共局在を測定し得る、細胞ベースのアッセイにおいて測定可能である。例えば、受入番号 AB209969 などの mKeima をコードする核酸分子を発現ベクターに組み込み、細胞にトランスフェクトするか、または形質転換してもよい。いくつかの実施形態において、発現ベクターは、プラスミドまたはウイルスである。いくつかの実施形態において、核酸分子の発現は、ミトコンドリアの局在化を確実にするために、ミトコンドリア局在化配列に作動可能に連結している。プロモーターは、構成的であってもよいし、または、発現がコントロールされ得るように薬物もしくは他の応答要素に応答してもよい。発現ベクターのタイプは重要ではなく、細胞型に適切な任意の発現ベクターを使用することができる。いくつかの実施形態において、細胞は、ATCC CCL-2 または SKOV3 HTB-77 から入手可能な哺乳動物細胞様

10

20

30

40

50

HeLa細胞である。レポータータンパク質の発現は、安定細胞株が選択され得るように、安定してよい。安定に発現するレポーター細胞株の選択は、G418 (Geneticin) またはピューロマイシン下での発現の選択のように、常法に従って行うことができる。レポータータンパク質の発現は、一過性であってもよい。

【0434】

リソソーム局在化レポーター「mKeima」が細胞で発現された後、この細胞を適切な細胞プレート内の適切な培地で増殖させることができる。細胞は、例えば5000~10000細胞/ウェルで384ウェルプレートにプレーティングすることができる。いくつかの実施形態において、細胞は、約1000、2000、3000、4000、5000、6000、7000、8000、9000、または10000細胞/ウェルでプレーティングされる。プレートは任意の数のウェルを有してよく、細胞数はこれに従って変更してよい。次いで、細胞を本特許に記載の化合物とミトコンドリア毒素で処理した後、当業者に公知の技術によって分析することができる。いくつかの実施形態において、細胞をトリプシン処理し、蛍光活性化細胞分取によって分析してもよい。他の実施形態において、細胞を顕微鏡で分析して、ミトコンドリアのレポータータンパク質の位置及び細胞内区画のpHを可視化してもよい。化合物での処理により誘導されたリソソームにおけるミトコンドリア局在化の増加は、マイトファジーのレベルの上昇を示すことになる。

【0435】

別の実施形態は、マウス由来の一次ニューロンにおいて、 α -シヌクレイン分子（複数可）（例えば α -シヌクレインのモノマー、小凝集体、オリゴマー、または原線維）の凝集を阻害（防止、停止）する方法である。この実施形態において、事前形成 α -シヌクレイン原線維などの凝集した α -シヌクレイン分子を、有効量のPINK1増強化合物とともに一次海馬ニューロンに適用する。 α -シヌクレイン分子は、溶液中にあってよく、または培養物もしくは対象における細胞内にあってよく、一実施形態において、オリゴマーまたは小凝集体である α -シヌクレイン分子の接触により、本明細書に記載の化合物の医薬組成物によって遮断され得る α -シヌクレイン分子の高度に凝集した形態（オリゴマー化、さらなるオリゴマー化、及び/または原線維形成）が生じる。いくつかの実施形態において、次いで細胞を固定し、回収し、処理して、リン酸化した病原性 α -シヌクレインのレベルを分析してもよい。いくつかの実施形態において、 α -シヌクレインのレベルをイムノブロットングによって評価してもよい。他の実施形態において、 α -シヌクレインのレベルを免疫蛍光によって評価してもよい。さらに他の実施形態において、 α -シヌクレインのレベルをELISAによって評価してもよい。

【0436】

別の実施形態は、医薬品形態の本発明の化合物を注射したマウスの脳において、 α -シヌクレイン分子（複数可）（例えば α -シヌクレインのモノマー、小凝集体、オリゴマー、または原線維）の凝集を阻害（防止、停止）する方法である。この実施形態において、事前形成 α -シヌクレイン原線維などの凝集した α -シヌクレイン分子をマウスの線条体に注射し、このマウスを有効量の本発明の医薬組成物の経口投与によって処置する。 α -シヌクレイン分子は、マウスに注射するとき、溶液中にあってよく、一実施形態において、オリゴマーまたは小凝集体である α -シヌクレイン分子の接触により、本明細書に記載の化合物の医薬組成物によって遮断され得る α -シヌクレイン分子の高度に凝集した形態（オリゴマー化、さらなるオリゴマー化、及び/または原線維形成）が生じる。いくつかの実施形態において、次いで脳を回収し、処理して、病原性のリン酸化した α -シヌクレインのレベルを分析してもよい。いくつかの実施形態において、 α -シヌクレインのレベルをイムノブロットングによって評価してもよい。他の実施形態において、 α -シヌクレインのレベルを免疫蛍光によって評価してもよい。さらに他の実施形態において、 α -シヌクレインのレベルをELISAによって評価してもよい。

【0437】

いくつかの実施形態において、PINK1の調整に対する化合物の効果は、突然変異体及び野生型のPINK1を発現する細胞を使用して測定される。PINK1については一般

に知られている。いくつかの実施形態において、酵素レスキューを測定する。酵素レスキュー実験とは、酵素活性が低減または欠損した突然変異型のPINK1を発現する細胞を本発明の化合物と接触させ、突然変異型PINK1酵素活性を再活性化させることを可能にする実験である。PINK1分子については公知である。いくつかの実施形態において、本発明の化合物は、以下のアミノ酸配列を有するヒトPINK1（受入番号NM_032409.3、この全体は参照として援用される）を酵素的にレスキューすることができる：

MAVRQALGRGLQLGRALLLRFPKPGPVSGWGKPGPGAAGWGRGERPGRVSSPGAQ
PRPLGLPLPDRYRFFRQSVAGLAARIQRQFVVRARGGAGPCGRAVFLAFGLGLGLIEE
KQAESRRAASACQEIQAIFTQKNKQVSDPLDTRRWQGFRLDYLGQAIGKGCNAAV
YEATMPTLPQHLEKAKHLGLLGKGPDVVSKGADGEQAPGAPAFPFAIKMMWNISAG
SSSEAILS KM SQELVPASRMALDGEYGAVTYRRSRDGPQLAPHPNIIRVFRAFTSSV
PLLPGALADYPDMLPPHYYPEGLGHGRTLFLVMKNYPCTLRQYLEEQTPSSRLATM
MTLQLLEGVDHLVQQGIAHRDLKSDNILVEWDSGCPWLVISDFGCCLADERVGLQ
LPFNSSSVVERGGNGSLMAPEVSTAHS GPHAVIDYSKADTWAVGAIAYEIFGLANPFY
GQGS AHLESRSYQEAQLPEMPKSVPPETRQLVRSLLQREANKRPSARIAANVLHLSL
WGEHLLALKNLKLDKMIAWLLQSAATLLADRLREKSCVETKLQMLFLANLECEAL
CQAALLSSWRAAP（配列番号1）。

10

【0438】

ある実施形態において、本発明の化合物は、以下のアミノ酸配列を有するマウスPINK1（受入番号NM_026880.2、この全体は参照として援用される）を酵素的にレスキューすることができる：

20

MAVRQALGRGLQLGRALLLRFPKPGPLFGWGKPGPAAAWWGRGERPGQVVSPGAQ
PRPVGLPLPDRYRFFRQSVAGLAARIQRQFMVVRARGGAGPCGRAVFLAFGLGLGLIE
EKQAEGRRAASACQEIQAIFTQKTKRVSDPLDTRCWQGFRLDYLGQAIGKGCNA
VYEATMPTLPQHLEKAKHLGLIGKGPDVVLKGADGEQAPGTPTFPFAIKMMWNISA
GSSSEAILS KM SQELVPASRVALAGEYGAVTYRRSRDGPQLAPHPNIIRVFRAFTSS
VPLLPGALADYPDMLPPHYYPEGLGHGRTLFLVMKNYPCTLRQYLEEQTPSSRLAT
MMTLQLLEGVDHLVQQGIAHRDLKSDNILVEWDSGCPWLVISDFGCCLADQHVGL
RLPFNSSSVVERGGNGSLMAPEVSTAHS GPSAVIDYSKADTWAVGAIAYEIFGLANPF
YGQGS AHLESRSYQEAQLPEMPESVPPEARLVRSLQREASKRPSARLAANVLHLS
LWGEHLLALKNLKLDKMIAWLLQSAATLLADRLREKSCVETKLQMLFLANLECEA
LCQAALLSSWRAAP（配列番号2）。

30

【0439】

いくつかの実施形態において、本発明の化合物は、以下のアミノ酸配列を有するラットPINK1（受入番号BC169047.1、この全体は参照として援用される）を酵素的にレスキューすることができる：

MAVRQALGRGLQLGRALLLRFPKPGPVSGWGKPGPGAAGWGRGERPGRVSSPGAQ
PRPLGLPLPDRYRFFRQSVAGLAARIQRQFVVRARGGAGPCGRAVFLAFGLGLGLIEE
KQAESRRAASACQEIQAIFTQKNKQVSDPLDTRRWQGFRLDYLGQAIGKGCNAAV
YEATMPTLPQHLEKAKHLGLLGKGPDVVSKGADGEQAPGAPAFPFAIKMMWNISAG
SSSEAILS KM SQELVPASRMALDGEYGAVTYRRSRDGPQLAPHPNIIRVFRAFTSSV
PLLPGALADYPDMLPPHYYPEGLGHGRTLFLVMKNYPCTLRQYLEEQTPSSRLATM
MTLQLLEGVDHLVQQGIAHRDLKSDNILVEWDSGCPWLVISDFGCCLADERVGLQ
LPFNSSSVVERGGNGSLMAPEVSTAHS GPHAVIDYSKADTWAVGAIAYEIFGLANPFY
GQGS AHLESRSYQEAQLPEMPKSVPPETRQLVRSLLQREANKRPSARIAANVLHLSL
WGEHLLALKNLKLDKMIAWLLQSAATLLADRLREKSCVETKLQMLFLANLECEAL
CQAALLSSWRAAP（配列番号3）。

40

【0440】

さらなる実施形態において、調整は阻害である。なおもさらなる実施形態において、調整

50

は減少である。

【0441】

さらなる実施形態において、化合物は、約30 μM未満のIC₅₀でPINK1キナーゼ活性の阻害を呈する。なおもさらなる実施形態において、化合物は、約25 μM未満のIC₅₀でPINK1キナーゼ活性の阻害を呈する。なおもさらなる実施形態において、化合物は、約20 μM未満のIC₅₀でPINK1キナーゼ活性の阻害を呈する。なおもさらなる実施形態において、化合物は、約15 μM未満のIC₅₀でPINK1キナーゼ活性の阻害を呈する。なおもさらなる実施形態において、化合物は、約10 μM未満のIC₅₀でPINK1キナーゼ活性の阻害を呈する。なおもさらなる実施形態において、化合物は、約5 μM未満のIC₅₀でPINK1キナーゼ活性の阻害を呈する。なおもさらなる実施形態において、化合物は、約1 μM未満のIC₅₀でPINK1キナーゼ活性の阻害を呈する。なおもさらなる実施形態において、化合物は、約0.5 μM未満のIC₅₀でPINK1キナーゼ活性の阻害を呈する。

10

【0442】

さらなる実施形態において、調整は活性化である。なおもさらなる実施形態において、調整は増加である。さらなる実施形態において、化合物は、約30 μM未満のEC₅₀でPINK1キナーゼ活性の活性化を呈する。なおもさらなる実施形態において、化合物は、約25 μM未満のEC₅₀でPINK1キナーゼ活性の活性化を呈する。なおもさらなる実施形態において、化合物は、約20 μM未満のEC₅₀でPINK1キナーゼ活性の活性化を呈する。なおもさらなる実施形態において、化合物は、約15 μM未満のEC₅₀でPINK1キナーゼ活性の活性化を呈する。なおもさらなる実施形態において、化合物は、約10 μM未満のEC₅₀でPINK1キナーゼ活性の活性化を呈する。なおもさらなる実施形態において、化合物は、約5 μM未満のEC₅₀でPINK1キナーゼ活性の活性化を呈する。なおもさらなる実施形態において、化合物は、約1 μM未満のEC₅₀でPINK1キナーゼ活性の活性化を呈する。なおもさらなる実施形態において、化合物は、約0.5 μM未満のEC₅₀でPINK1キナーゼ活性の活性化を呈する。さらなる実施形態において、対象は哺乳動物である。なおもさらなる実施形態において、対象はヒトである。

20

【0443】

さらなる実施形態において、対象は、投与工程の前に、PINK1キナーゼ機能不全に関連する障害の治療が必要であると診断されている。なおもさらなる実施形態において、本方法は、障害の治療の前に、PINK1キナーゼ機能不全に関連する障害に感染するリスクのある対象を同定する工程をさらに含む。

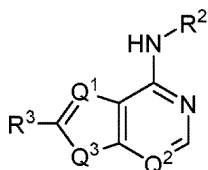
30

【0444】

3. 少なくとも1つの細胞におけるPINK1キナーゼ活性を調整する方法

いくつかの実施形態において開示されるのは、少なくとも1つの細胞におけるPINK1キナーゼ活性を調整する方法であって、少なくとも1つの細胞を、有効量の少なくとも1つの開示される化合物またはその薬学上許容される塩と接触させる工程を含む方法である。したがって、様々な実施形態において開示されるのは、少なくとも1つの細胞におけるPINK1キナーゼ活性を調整する方法であって、有効量の、式：

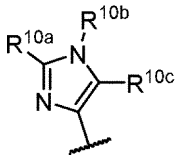
40



【式中、Q¹は、NもしくはCHであり、且つR³は、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、もしくはC₁～C₆ハロヒドロキシアルキルであるか、または、Q¹はCR¹であり、且つR³は水素であり、R¹は、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆ハロアルコキシ、C₁～C₆ハロヒドロキシアルキル、また

50

は式：



(式中、R^{10a}、R^{10b}、及びR^{10c}はそれぞれ、存在する場合、水素及びC¹～C⁴アルキルから独立して選択される)

によって表される構造であり、Q²は、CHまたはNであり、Q³は、CH₂またはNHであり、R²は、C¹～C⁶アルキル、-CR^{11a}R^{11b}Cy¹、またはCy¹である

10

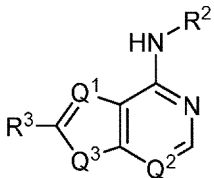
(式中、R^{11a}及びR^{11b}はそれぞれ、存在する場合、水素、C¹～C⁵アルキル、及びC¹～C⁴ヒドロキシアルキルから独立して選択されるか、または、R^{11a}及びR^{11b}のそれぞれは、存在する場合、一緒に、3員シクロアルキルを構成し、Cy¹は、存在する場合、3～10員炭素環、3～10員複素環、6～10員アリール、及び6～10員ヘテロアリールから選択され、且つハロゲン、-CN、-NH₂、-OH、-NO₂、-C(O)(C¹～C⁴アルキル)、C¹～C⁴アルキル、C²～C⁴アルケニル、C¹～C⁴ハロアルキル、C¹～C⁴シアノアルキル、C¹～C⁴ヒドロキシアルキル、C¹～C⁴ハロアルコキシ、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、3、または4個の基で置換されている)

20

によって表される構造を有する化合物、またはその薬学上許容される塩と細胞を接触させる工程を含む方法である。

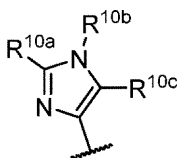
【0445】

様々な実施形態において開示されるのは、少なくとも1つの細胞におけるPINK1キナーゼ活性を調整する方法であって、有効量の、式：



30

[式中、Q¹は、NもしくはCHであり、且つR³は、3～6員シクロアルキル、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、CF₃、CBr₃もしくはCCl₃であるか、または、Q¹はCR¹であり、且つR³は水素であり、R¹は、C¹～C⁶ハロアルキル、C¹～C⁶ハロアルコキシ、C¹～C⁶ハロヒドロキシ、または式：



40

(式中、R^{10a}、R^{10b}、及びR^{10c}はそれぞれ、存在する場合、水素及びC¹～C⁴アルキルから独立して選択される)

によって表される構造であり、Q²は、CHまたはNであり、Q³は、CH₂またはNHであり、R²は、C¹～C⁶アルキル、-CR^{11a}R^{11b}Cy¹、またはCy¹

(式中、R^{11a}及びR^{11b}はそれぞれ、存在する場合、水素、C¹～C⁵アルキル、及びC¹～C⁵ヒドロキシアルキルから独立して選択されるか、または、R^{11a}及びR^{11b}のそれぞれは一緒に、3員シクロアルキルを構成し、Cy¹は、存在する場合、3～10員炭素環、3～10員複素環、6～10員アリール、及び6～10員ヘテロアリール

50

ルから選択され、且つハロゲン、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_2 \sim C_4$ アルケニル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ シアノアルキル、 $C_1 \sim C_4$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ、及び $(C_1 \sim C_4)$ $(C_1 \sim C_4)$ ジアルキルアミノから独立して選択される0、1、2、3、または4個の基で置換されている)

であるが、但し、 R^1 が $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルであり且つ R^2 が Cy^1 であるとき、 Cy^1 は6員炭素環でも9員ヘテロアリールでもないことを条件とする]

によって表される構造を有する化合物、またはその薬学上許容される塩と細胞を接触させる工程を含む方法である。

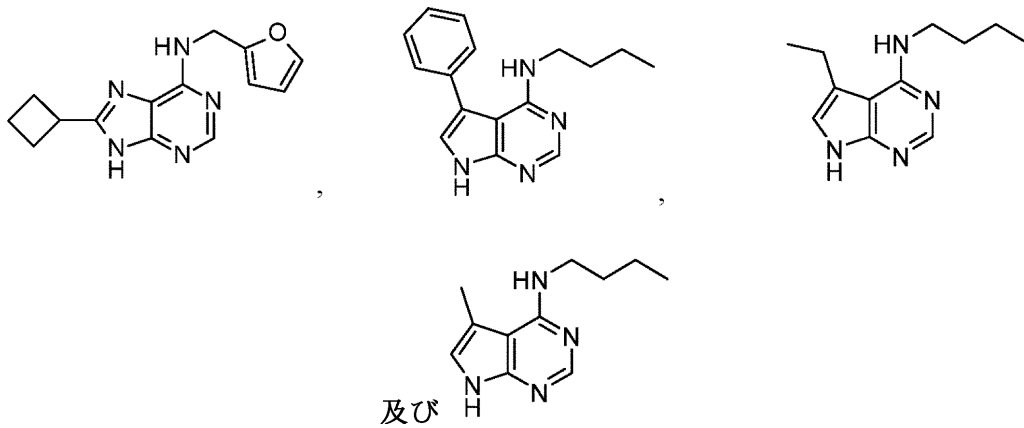
【0446】

10

いくつかの実施形態において、 Q^1 はNまたはCHである。

【0447】

様々な実施形態において開示されるのは、少なくとも1つの細胞におけるPINK1キナーゼ活性を調整する方法であって、有効量の、



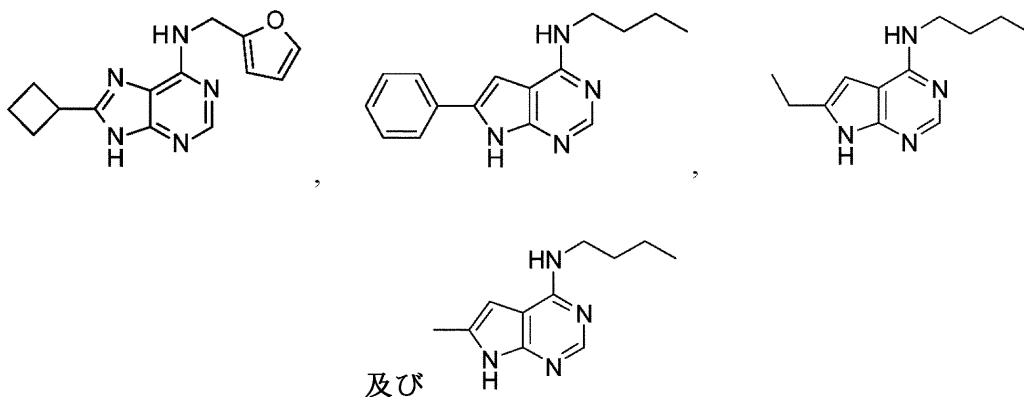
20

から選択される化合物、またはその薬学上許容される塩と細胞を接触させる工程を含む方法である。

【0448】

様々な実施形態において開示されるのは、少なくとも1つの細胞におけるPINK1キナーゼ活性を調整する方法であって、有効量の、

30



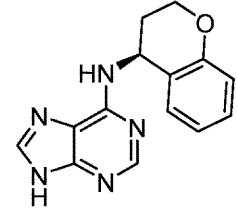
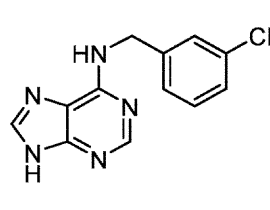
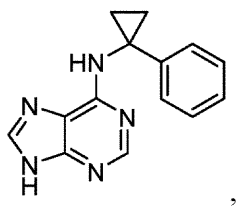
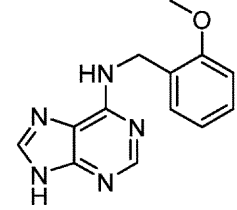
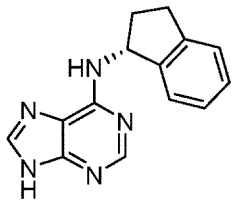
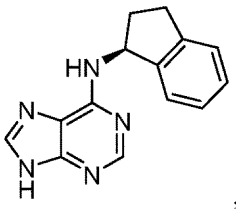
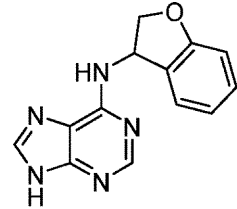
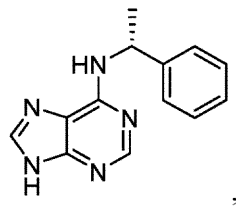
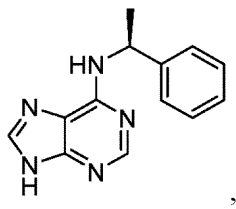
40

から選択される化合物、またはその薬学上許容される塩と細胞を接触させる工程を含む方法である。

【0449】

様々な実施形態において開示されるのは、少なくとも1つの細胞におけるPINK1キナーゼ活性を調整する方法であって、有効量の、

50



10

20

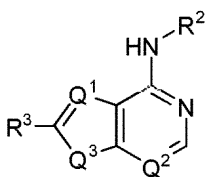
30

及び

から選択される化合物、またはその薬学上許容される塩と細胞を接触させる工程を含む方法である。

【0450】

様々な実施形態において開示されるのは、少なくとも1つの細胞におけるPINK1キナーゼ活性に関連する障害を治療する方法であって、少なくとも1つの細胞を、有効量の、式I：



(I)

40

によって表される構造を有する化合物、またはその薬学上許容される塩と接触させる工程

50

を含む方法であり、

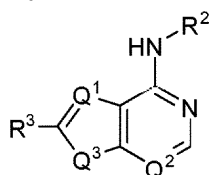
式中、 Q^1 は、N または CH であり、 R^3 は、3～6 員シクロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ シアノアルキル、 $C_1 \sim C_4$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルコキシ、 CF_3 、 CBr_3 または CCl_3 であり、 Q^2 は、CH または N であり、 Q^3 は、 CH_2 または NH であり、 R^1 は、($C_1 - C_6$) アルキル、ハロ ($C_1 - C_4$) アルキル、($C_1 - C_4$) アルコキシ、ハロ ($C_1 - C_4$) アルコキシ、5 員もしくは 6 員ヘテロアリール、またはフェニルであり、前記 $C_1 - C_6$ アルキル及びハロ ($C_1 - C_4$) アルキルはそれぞれ、任意選択で且つ独立して、OR^a 基で置換されており、前記フェニル及び 5 員もしくは 6 員ヘテロアリールはそれぞれ、任意選択で且つ独立して、R^b から独立して選択される 1～3 個の基で置換されており、R^a は、存在する場合、H、($C_1 - C_4$) アルキル、または ($C_1 - C_4$) アルコキシであり、R^b の各事例は、存在する場合、独立してハロ、ハロ ($C_1 - C_4$) アルキル、($C_1 - C_4$) アルコキシ、またはハロ ($C_1 - C_4$) アルコキシであり、R² は、($C_1 - C_6$) アルキル、9 員酸素含有縮合複素環、または 9～10 員炭素環であり、前記 ($C_1 - C_6$) アルキルは、R^c から独立して選択される 1 個または 2 個の基で任意選択で置換されており、前記 9 員酸素含有縮合複素環及び 9～10 員炭素環はそれぞれ、任意選択で且つ独立して、R^d から独立して選択される 1～3 個の基で置換されており、R^c の各事例は、存在する場合、フェニル、3 員もしくは 4 員シクロアルキル、または 5 員もしくは 6 員ヘテロアリールであり、前記フェニル及び 5 員もしくは 6 員ヘテロアリールはそれぞれ、任意選択で且つ独立して、R^e から独立して選択される 1～3 個の基で置換されており、R^d 及び R^e の各事例は、存在する場合、独立してハロ、ハロ ($C_1 - C_4$) アルキル、($C_1 - C_4$) アルコキシ、またはハロ ($C_1 - C_4$) アルコキシであり、R³ は、水素、ハロゲン、($C_1 - C_4$) アルキル、または 3～6 員シクロアルキルである。

10

20

【0451】

様々な実施形態において開示されるのは、少なくとも 1 つの細胞における PINK1 キナーゼ活性に関連する障害を治療する方法であって、少なくとも 1 つの細胞を、有効量の、式 I：



(I)

30

によって表される構造を有する化合物、またはその薬学上許容される塩と接触させる工程を含む方法であり、

式中、 Q^1 は、N もしくは CH であり、且つ R^3 は、3～6 員シクロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ シアノアルキル、 $C_1 \sim C_4$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルコキシ、 CF_3 、 CBr_3 、もしくは CCl_3 であるか、または、 Q^1 は CR¹ であり、且つ R^3 は水素であり、 Q^2 は、CH または N であり、 Q^3 は、 CH_2 または NH であり、 R^1 は、($C_1 - C_6$) アルキル、ハロ ($C_1 - C_4$) アルキル、($C_1 - C_4$) アルコキシ、ハロ ($C_1 - C_4$) アルコキシ、5 員もしくは 6 員ヘテロアリール、またはフェニルであり、前記 $C_1 - C_6$ アルキル及びハロ ($C_1 - C_4$) アルキルはそれぞれ、任意選択で且つ独立して、OR^a 基で置換されており、前記フェニル及び 5 員もしくは 6 員ヘテロアリールはそれぞれ、任意選択で且つ独立して、R^b から独立して選択される 1～3 個の基で置換されており、R^a は、存在する場合、H、($C_1 - C_4$) アルキル、または ($C_1 - C_4$) アルコキシであり、R^b の各事例は、存在する場合、独立してハロ、ハロ ($C_1 - C_4$) アルキル、($C_1 - C_4$) アルコキシ、またはハロ ($C_1 - C_4$) アルコキシであり、R² は、($C_1 - C_6$) アルキル、9 員酸素含有縮合複素環、または 9～10 員炭素環であり、前記 ($C_1 - C_6$) アルキルは、R^c から独立して選択さ

40

50

れる1個または2個の基で任意選択で置換されており、前記9員酸素含有縮合複素環及び9～10員炭素環はそれぞれ、任意選択で且つ独立して、R^dから独立して選択される1～3個の基で置換されており、R^cの各事例は、存在する場合、フェニル、3員もしくは4員シクロアルキル、または5員もしくは6員ヘテロアリールであり、前記フェニル及び5員もしくは6員ヘテロアリールはそれぞれ、任意選択で且つ独立して、R^eから独立して選択される1～3個の基で置換されており、R^d及びR^eの各事例は、存在する場合、独立してハロ、ハロ(C₁－C₄)アルキル、(C₁－C₄)アルコキシ、またはハロ(C₁－C₄)アルコキシであり、R³は、水素、ハロゲン、(C₁－C₄)アルキル、または3～6員シクロアルキルである。

【0452】

さらなる実施形態において、細胞は、哺乳動物細胞である。なおもさらなる実施形態において、細胞は、ヒト細胞である。なおもさらなる実施形態において、細胞は、接触工程の前に哺乳動物から単離されたものである。さらなる実施形態において、調整は阻害である。なおもさらなる実施形態において、調整は減少である。さらなる実施形態において、調整は活性化である。なおもさらなる実施形態において、調整は増加である。さらなる実施形態において、接触は、哺乳動物への投与を介する。さらなる実施形態において、接触の工程は、インビトロで行われる。

【0453】

4. 化合物の使用

本明細書で同じく提供されるのは、本明細書に記載の障害を治療する医薬を製造するための、本明細書に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩、または開示される化合物もしくはその薬学上許容される塩を含む組成物の使用である。同じく提供されるのは、本明細書に記載の障害を治療するのに使用される、本明細書に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩、または開示される化合物もしくはその薬学上許容される塩を含む組成物である。

【0454】

したがって、いくつかの実施形態において、本発明は、開示される化合物または開示される方法の生成物の使用に関する。さらなる実施形態において、使用は、哺乳動物におけるPINK1キナーゼ活性に関連する障害を治療するための医薬の製造に関する。

【0455】

同じく提供されるのは、開示される化合物及び生成物の使用である。いくつかの実施形態において、本発明は、少なくとも1つの開示される化合物、またはその薬学上許容される塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形体の使用に関する。さらなる実施形態において、使用される化合物は、開示される作製方法の生成物である。

【0456】

さらなる実施形態において、使用は、医薬として使用するための、開示される化合物または開示される作製方法の生成物、あるいはその薬学上許容される塩、溶媒和物、または多形体を治療上有効量で含む、医薬組成物の調製プロセスに関する。さらなる実施形態において、使用は、開示される化合物または開示される作製方法の生成物、あるいはその薬学上許容される塩、溶媒和物、または多形体を治療上有効量で含む、医薬組成物の調製プロセスであって、薬学上許容されるキャリアが、治療上有効量の化合物または開示される作製方法の生成物と密接に混合される、調製プロセスに関する。

【0457】

様々な実施形態において、使用は、哺乳動物におけるPINK1キナーゼ活性に関連する障害の治療に関する。いくつかの実施形態において、使用は、哺乳動物がヒトであることを特徴とする。いくつかの実施形態において、使用は、PINK1キナーゼ活性に関連する障害が神経変性疾患、ミトコンドリア病、線維症、及び／または心筋症であることを特徴とする。

【0458】

さらなる実施形態において、使用は、哺乳動物におけるPINK1キナーゼ活性に関連す

10

20

30

40

50

る障害を治療するための医薬の製造に関する。当然のことながら、開示される使用は、開示される化合物、開示される作製方法の生成物、方法、組成物、及びキットとの関連で用いられ得る。さらなる実施形態において、本発明は、哺乳動物における P I N K 1 キナーゼ活性に関連する障害を治療するための医薬の製造における、開示される化合物または開示される生成物の使用に関する。

【0459】

5. 医薬の製造

いくつかの実施形態において、本発明は、哺乳動物における P I N K 1 キナーゼ活性に関連する障害を治療するための医薬の製造方法に関し、本方法は、治療上有効量の開示される化合物または開示される方法の生成物を、薬学上許容されるキャリアまたは希釈剤と組み合わせることを含む。いくつかの実施形態において、本発明は、哺乳動物におけるミトコンドリア病を治療するための医薬の製造方法に関し、本方法は、治療上有効量の開示される化合物または開示される方法の生成物を、薬学上許容されるキャリアまたは希釈剤と組み合わせることを含む。

10

【0460】

これらの用途に関して、本発明の方法は、治療を必要とする動物または対象、特定すると哺乳動物、より特定するとヒトに、P I N K 1 キナーゼ活性に関連する障害の治療において有効な化合物を治療上有効量で投与する工程を含む。本発明との関連で、動物、特にヒトに投与される用量は、合理的な時間枠にわたり動物において治療応答をもたらすのに十分であるべきである。当業者なら、投薬量が、動物の状態及び動物の体重をはじめとする様々な要因に依存するとわかるだろう。

20

【0461】

典型的な治療で投与される本開示の化合物の合計量は、一日量あたり、好ましくはマウスの場合で約 10 mg / 体重 kg ~ 約 1000 mg / 体重 kg、ならびにヒトの場合は約 100 mg / 体重 kg ~ 約 500 mg / 体重 kg、及びより好ましくは 200 mg / 体重 kg ~ 約 400 mg / 体重 kg である。この合計量は、典型的には、約 24 ヶ月間にわたり約 1 日 1 回 ~ 約 1 日 3 回、好ましくは約 12 ヶ月間にわたり 1 日 2 回、一連のより少ない用量として投与されるが、必ずしもそうである必要はない。

【0462】

用量の規模も、投与の経路、タイミング、及び頻度、ならびに化合物の投与に付随する可能性がある任意の有害副作用の存在、性質、及び程度、ならびに所望の生理効果により決定されることになる。当業者には理解されるであろうが、様々な状態または病状、特に慢性的の状態または病状は、複数回の投与が関与する長期治療を必要とする可能性がある。

30

【0463】

本明細書に記載の用途に用いられる任意の医薬を、上述の組成物との併用療法、共投与、または合剤に使用することができる。かかる追加の医薬としては、コレステロールに対する医薬、例えば、限定するものではないがナイアシン、アシフラン、スタチン、例えば、限定するものではないがロバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、ピタバスタチン、ロスバスタチン、シンバスタチンなどが挙げられる。他の追加の医薬としては、エゼチミブ、T r i l i p i x (フェノフィブリン酸)などが挙げられるが、これらに限定されない。他の医薬及び組成物としては、魚油、紅麹、オメガ脂肪酸などが挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0464】

追加の医薬は、本明細書に記載の化合物のうちの 1 つまたは複数との併用療法（合剤を含む）において投与され得る。

【0465】

いくつかの実施形態において、治療に対する疾患または障害の応答をモニタリングし、かかるモニタリングを考慮して必要であれば治療レジメンを調節する。

【0466】

投与の頻度は、典型的には、投与間隔、例えば、覚醒時間中の、ある投与と次の投与との

50

間の時間が、約 2 ～ 約 12 時間、約 3 ～ 約 8 時間、または約 4 ～ 約 6 時間となるようにする。当業者には理解されるであろうが、適切な投与間隔は、選択された組成物が対象及び／または標的組織において化合物（複数可）の濃度（例えば、EC₅₀ 超（受容体の活性を 90 % 調整する化合物の最低濃度）を維持することができる時間の長さにある程度依存する。濃度は、投与間隔の少なくとも 100 % にわたって EC₅₀ 超の状態を保つのが理想的である。これが達成できない場合は、濃度は、投与間隔の少なくとも約 60 % にわたって EC₅₀ 超の状態を保つか、または投与間隔の少なくとも約 40 % にわたって EC₅₀ 超の状態を保つのが望ましい。

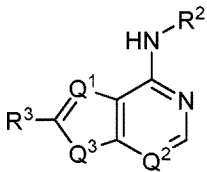
【0467】

したがって、いくつかの実施形態において、本発明は、開示される化合物または開示される作製方法の生成物、あるいはその薬学上許容される塩、溶媒和物、または多形体を、薬学上許容されるキャリアまたは希釈剤と組み合わせることを含む、医薬の製造に関する。

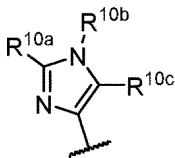
【0468】

6. キット

いくつかの実施形態において開示されるのは、式：



〔式中、Q¹ は、N もしくは CH であり、且つ R³ は、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、もしくは C₁ ～ C₆ ハロヒドロキシアルキルであるか、または、Q¹ は CR¹ であり、且つ R³ は水素であり、R¹ は、C₁ ～ C₆ ハロアルキル、C₁ ～ C₆ ハロアルコキシ、C₁ ～ C₆ ハロヒドロキシアルキル、または式：



（式中、R^{10a}、R^{10b}、及び R^{10c} はそれぞれ、存在する場合、水素及び C₁ ～ C₄ アルキルから独立して選択される）

によって表される構造であり、Q² は、CH または N であり、Q³ は、CH₂ または NH であり、R² は、C₁ ～ C₆ アルキル、-CR^{11a}R^{11b}Cy¹、または Cy¹ である

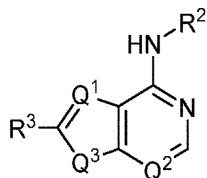
（式中、R^{11a} 及び R^{11b} はそれぞれ、存在する場合、水素、C₁ ～ C₅ アルキル、及び C₁ ～ C₄ ヒドロキシアルキルから独立して選択されるか、または、R^{11a} 及び R^{11b} のそれぞれは、存在する場合、一緒に、3 員シクロアルキルを構成し、Cy¹ は、存在する場合、3 ～ 10 員炭素環、3 ～ 10 員複素環、6 ～ 10 員アリール、及び 6 ～ 10 員ヘテロアリールから選択され、且つハロゲン、-CN、-NH₂、-OH、-NO₂、-C(O)(C₁ ～ C₄ アルキル)、C₁ ～ C₄ アルキル、C₂ ～ C₄ アルケニル、C₁ ～ C₄ ハロアルキル、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、3、または 4 個の基で置換されている）

によって表される構造を有する化合物、またはその薬学上許容される塩と、（a）神経変性障害、ミトコンドリア障害、線維症、及び心筋症の治療で知られている少なくとも 1 つの薬剤、（b）神経変性障害、ミトコンドリア障害、線維症、もしくは心筋症に関連して化合物を投与するための説明書、ならびに／または（c）障害を治療するための説明書、

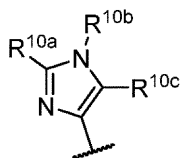
のうちの1つまたは複数とを含む、キットである。

【0469】

いくつかの実施形態において開示されるのは、式：



〔式中、Q¹は、NもしくはCHであり、且つR³は、3～6員シクロアルキル、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、CF₃、CBr₃もしくはCCl₃であるか、または、Q¹はCR¹であり、且つR³は水素であり、R¹は、C¹～C⁶ハロアルキル、C¹～C⁶ハロアルコキシ、C¹～C⁶ハロヒドロキシ、または式：



（式中、R¹⁰ᵃ、R¹⁰ᵇ、及びR¹⁰ᶜはそれぞれ、存在する場合、水素及びC¹～C⁴アルキルから独立して選択される）

によって表される構造であり、Q²は、CHまたはNであり、Q³は、CH₂またはNHであり、R²は、C¹～C⁶アルキル、-CR¹¹ᵃR¹¹ᵇCy¹、またはCy¹

（式中、R¹¹ᵃ及びR¹¹ᵇはそれぞれ、存在する場合、水素、C¹～C⁵アルキル、及びC¹～C⁵ヒドロキシアルキルから独立して選択されるか、または、R¹¹ᵃ及びR¹¹ᵇのそれぞれは一緒に、3員シクロアルキルを構成し、Cy¹は、存在する場合、3～10員炭素環、3～10員複素環、6～10員アリール、及び6～10員ヘテロアリールから選択され、且つハロゲン、-CN、-NH₂、-OH、-NO₂、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、3、または4個の基で置換されている）

であるが、但し、R¹がC¹～C⁶ハロアルキルであり且つR²がCy¹であるとき、Cy¹は6員炭素環でも9員ヘテロアリールでもないことを条件とする〕

によって表される構造を有する化合物、またはその薬学上許容される塩と、（a）神経変性障害、ミトコンドリア障害、線維症、及び心筋症の治療で知られている少なくとも1つの薬剤、（b）神経変性障害、ミトコンドリア障害、線維症、もしくは心筋症に関連して化合物を投与するための説明書、ならびに／または（c）障害を治療するための説明書、のうちの1つまたは複数とを含む、キットである。

【0470】

いくつかの実施形態において開示されるのは、

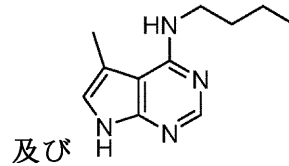
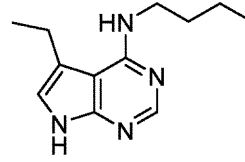
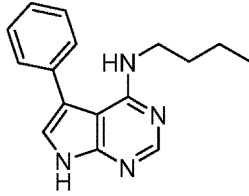
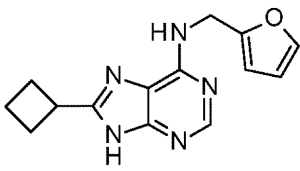
10

20

30

40

50

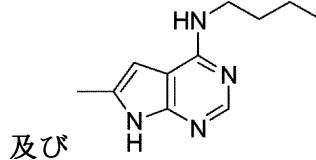
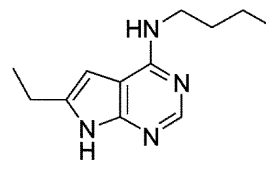
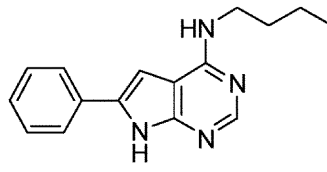
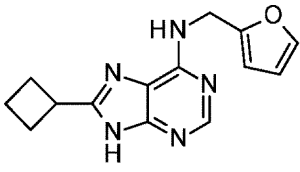


及び

から選択される化合物、またはその薬学上許容される塩と、（a）神経変性障害、ミトコンドリア障害、線維症、及び心筋症の治療で知られている少なくとも1つの薬剤、（b）神経変性障害、ミトコンドリア障害、線維症、もしくは心筋症に関連して化合物を投与するための説明書、ならびに／または（c）障害を治療するための説明書、のうちの1つまたは複数とを含む、キットである。

【0471】

いくつかの実施形態において開示されるのは、



及び

から選択される化合物、またはその薬学上許容される塩と、（a）神経変性障害、ミトコンドリア障害、線維症、及び心筋症の治療で知られている少なくとも1つの薬剤、（b）神経変性障害、ミトコンドリア障害、線維症、もしくは心筋症に関連して化合物を投与するための説明書、ならびに／または（c）障害を治療するための説明書、のうちの1つまたは複数とを含む、キットである。

【0472】

いくつかの実施形態において開示されるのは、

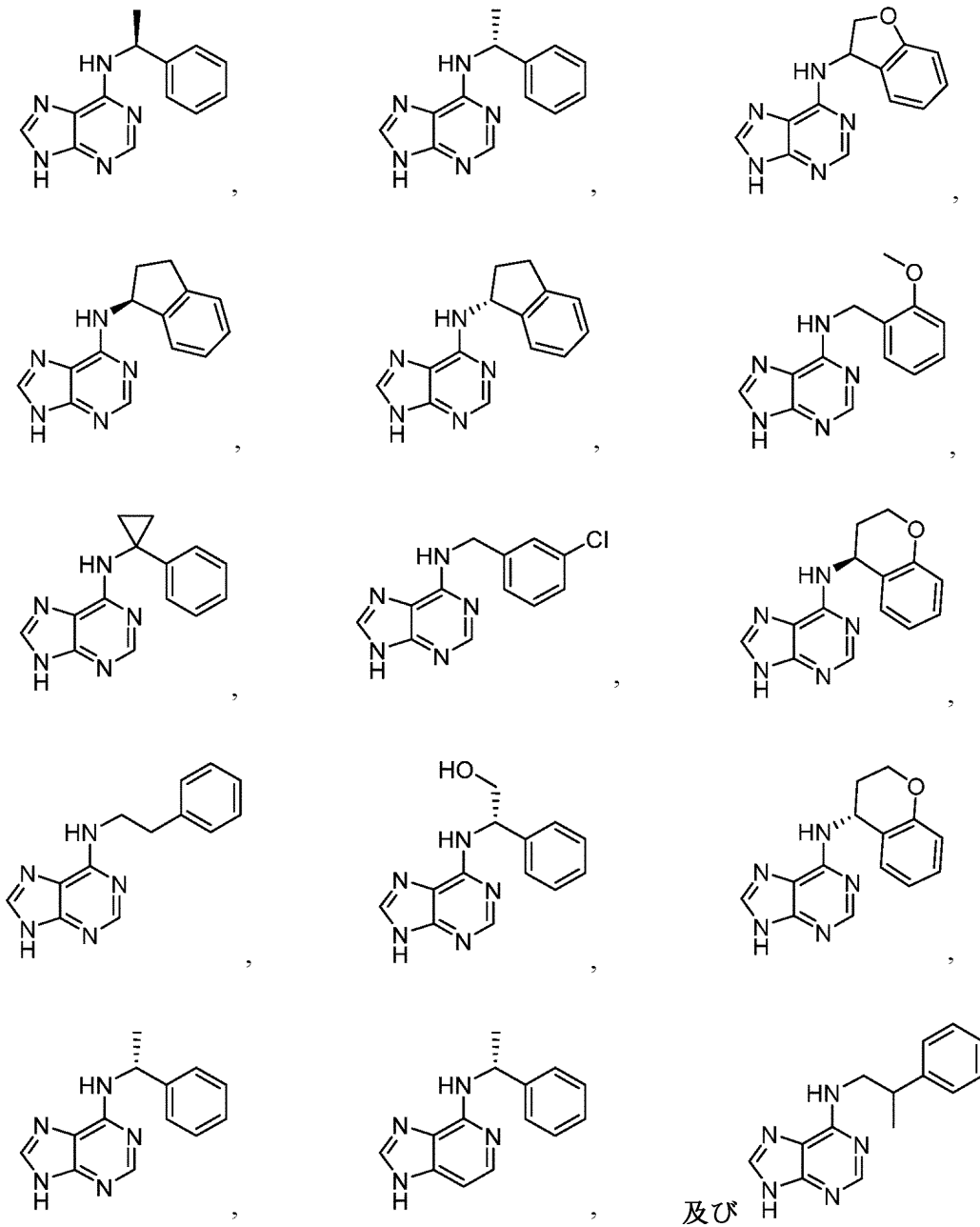
10

20

30

40

50



10

20

30

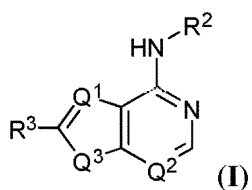
及び

から選択される化合物、またはその薬学上許容される塩と、(a) 神経変性障害、ミトコンドリア障害、線維症、及び心筋症の治療で知られている少なくとも1つの薬剤、(b) 神経変性障害、ミトコンドリア障害、線維症、もしくは心筋症に関連して化合物を投与するための説明書、ならびに／または(c) 障害を治療するための説明書、のうちの1つまたは複数とを含む、キットである。

40

【0473】

いくつかの実施形態において開示されるのは、式 I :



によって表される構造を有する化合物

【式中、Q¹は、NまたはCHであり、R³は、3～6員シクロアルキル、C¹～C⁴ハ

50

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、CF₃、CBr₃またはCCl₃であり、Q²は、CHまたはNであり、Q³は、CH₂またはNHであり、R¹は、(C₁～C₆)アルキル、ハロ(C₁～C₄)アルキル、(C₁～C₄)アルコキシ、ハロ(C₁～C₄)アルコキシ、5員もしくは6員ヘテロアリール、またはフェニルであり、前記C₁～C₆アルキル及びハロ(C₁～C₄)アルキルはそれぞれ、任意選択で且つ独立して、OR^a基で置換されており、前記フェニル及び5員もしくは6員ヘテロアリールはそれぞれ、任意選択で且つ独立して、R^bから独立して選択される1～3個の基で置換されており、R^aは、存在する場合、H、(C₁～C₄)アルキル、または(C₁～C₄)アルコキシであり、R^bの各事例は、存在する場合、独立してハロ、ハロ(C₁～C₄)アルキル、(C₁～C₄)アルコキシ、またはハロ(C₁～C₄)アルコキシであり、R²は、(C₁～C₆)アルキル、9員酸素含有縮合複素環、または9～10員炭素環であり、前記(C₁～C₆)アルキルは、R^cから独立して選択される1個または2個の基で任意選択で置換されており、前記9員酸素含有縮合複素環及び9～10員炭素環はそれぞれ、任意選択で且つ独立して、R^dから独立して選択される1～3個の基で置換されており、R^cの各事例は、存在する場合、フェニル、3員もしくは4員シクロアルキル、または5員もしくは6員ヘテロアリールであり、前記フェニル及び5員もしくは6員ヘテロアリールはそれぞれ、任意選択で且つ独立して、R^eから独立して選択される1～3個の基で置換されており、R^d及びR^eの各事例は、存在する場合、独立してハロ、ハロ(C₁～C₄)アルキル、(C₁～C₄)アルコキシ、またはハロ(C₁～C₄)アルコキシであり、R³は、水素、ハロゲン、(C₁～C₄)アルキル、または3～6員シクロアルキルである」、またはその薬学上許容される塩と、(a)神経変性疾患、ミトコンドリア病、線維症、及び／または心筋症の治療で知られている少なくとも1つの薬剤、(b)神経変性疾患、ミトコンドリア病、線維症、及び／または心筋症の治療に関連して化合物を投与するための説明書、及び(c)神経変性疾患、ミトコンドリア病、線維症、及び／または心筋症を治療するための説明書、のうちの1つまたは複数とを含む、キットである。

【0474】

さらなる実施形態において、薬剤は、神経変性障害の治療で知られているものである。神経変性障害の治療で知られている薬剤の例として、コリンエステラーゼ阻害剤、抗うつ薬、メマンチン、リルテック、ラジカヴァ、レボドパ、カルビドパ、ドーパミンアゴニスト、MAO-B阻害剤、カテコール-O-メチルトランスフェラーゼ阻害剤、抗コリン作用薬、スピラザ、テトラベナンジン、抗精神病剤、レベチラセタム、クロナゼパム、抗精神病剤、精神安定剤、及びアマンタジンが挙げられるが、これらに限定されない。

【0475】

さらなる実施形態において、薬剤は、ミトコンドリア病の治療で知られているものである。ミトコンドリア病の治療で知られている薬剤の例として、補酵素Q10、ビタミンB複合体(例えば、チアミン(B1)及びリボフラビン(B2))、アルファリポ酸、L-カルニチン(Carnitor)、クレアチン、及びL-アルギニンなどのビタミン類及びサプリメントが挙げられるが、これらに限定されない。

【0476】

さらなる実施形態において、薬剤は、線維症、例えば、特発性肺線維症(IPF)、非アルコール性脂肪肝疾患(NASH)、肝線維症、心線維症、縦隔線維症、骨髄線維症、後腹膜腔線維症、及び腎線維症などの治療で知られているものである。線維症の治療で知られている薬剤の例として、ビルフェニドン、ニンテダニブ、プロスタグランジン、例えばラタノプロスト及びビマトプロストなど、ベータ遮断薬、例えばチモロール及びベタキソロールなど、アルファアドレナリンアゴニスト、例えばアブラクロニジン及びブリモニジンなど、炭酸脱水酵素阻害剤、例えばドルゾラミド及び布林ゾラミドなど、縮腫薬またはコリン作用薬、例えばピロカルピンなど、利尿薬、アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害剤、アンジオテンシンII受容体遮断薬、抗炎症剤、ならびに抗線維化剤が挙げられるが、これらに限定されない。

10

20

30

40

50

【0477】

さらなる実施形態において、薬剤は、心筋症の治療で知られているものである。心筋症の治療で知られている薬剤の例として、ACE阻害剤、アンジオテンシンII受容体遮断薬、ベータ遮断薬、カルシウムチャネル遮断薬、ジゴキシン、及び抗不整脈薬が挙げられるが、これらに限定されない。様々な実施形態において、心筋症の治療で知られている薬剤は、例えば、植え込み式電気除細動器（ICD）、補助心臓装置（VAD）、またはペースメーカーなどの医療デバイスである。さらなる実施形態において、少なくとも1つの化合物及び少なくとも1つの薬剤は、合剤化される。さらなる実施形態において、少なくとも1つの化合物及び少なくとも1つの薬剤は、同一パッケージに入れられる。

【0478】

さらなる実施形態において、化合物及び薬剤は、連続して投与される。なおもさらなる実施形態において、化合物及び薬剤は、同時に投与される。

【0479】

キットは、他の成分とともに同一パッケージに入れられた、合剤化された、及び／または共送達される化合物及び／または生成物を含むこともできる。例えば、製薬企業、薬品販売業者、医師、調剤薬局、または薬剤師は、開示される化合物及び／または生成物、ならびに患者に送達するための別の要素を含むキットを提供することができる。

【0480】

当然ながら、開示されるキットは、開示される化合物、生成物、及び医薬組成物から調製することができる。同じく当然ながら、開示されるキットは、開示される使用方法に関連して使用することができる。

【0481】

上記の説明は、本開示を例示及び説明する。また、本開示は、好適な実施形態のみを示し説明しているが、上記のとおり、当然のことながら、様々な他の組み合わせ、修飾、及び環境で使用することが可能であり、上記の教示及び／または関連分野の技術または知識に相応して、本明細書中表現されたとおりの本発明の概念の範囲内で変更または修飾することが可能である。本明細書中上記に記載される実施形態は、さらに、本出願者が知るかぎりの最適な態様を説明すること、及び他の当業者がそのような実施形態または他の実施形態において、その特定の応用または用途によって必要となる様々な修飾とともに本開示を利用することを可能にすることを意図する。したがって、本説明は、本明細書中開示される形式に本発明を限定することを意図しない。また、添付の特許請求の範囲は、代替的な実施形態を含むように解釈されることを意図する。

【0482】

本明細書に引用されるすべての刊行物及び特許出願は、その全体において、且つありとあらゆる目的で、各個別の刊行物または特許出願が参照により援用されることが具体的且つ個別に記載されているのと同程度に、本明細書に参照として援用される。本開示と、本明細書に参照として援用される刊行物または特許出願のいずれかとの間に矛盾が存在する場合、本開示が優先する。

【実施例】

【0483】

F. 実施例

開示される化合物の代表例を、以下の非限定的な方法、スキーム、及び実施例に例示する。

【0484】

1. 一般的実験方法

使用した一般的な出発物質は、特に記載がない限り、商業的供給源から得たか、または他の実施例で調製した。すべての温度はセ氏温度（℃）であり、補正されていない。試薬グレードの化学物質及び無水溶媒は商業的供給源から購入したものであり、特に記載がない限り、さらなる精製を行わずに使用した。生成物の名称は、Biovia電子実験ノートに含まれていた名称決定ソフトウェアを使用して決定した。シリカゲルクロマトグラフィ

10

20

30

40

50

ーは、Teledyne Isco機器を用いてパッケージング済みの使い捨てSiO₂固定相カラムを使用して行い、溶離液流速範囲は15～200mL/分とし、UV検出(254及び280nm)を用いた。逆相分取HPLCは、C18カラム、UV検出(214及び254nm)を使用して行い、MeCN/H₂O(0.03%(NH₄)₂CO₃/0.375% NH₄OH、高pH)またはMeCN/H₂O(0.1% HCOOH、低pH)のグラジエントで溶出した。分析的HPLCクロマトグラムは、Agilent 1100シリーズ機器をDAD検出器(190nm～300nm)とともに使用して行った。質量スペクトルはWaters Micromass ZQ検出器を用いて130℃で記録した。質量分析計は、陽イオンモードで操作されるエレクトロスプレーイオン源(ESI)を備えており、m/z 150～750、0.3秒のスキャン時間でスキャンするように設定されていた。生成物及び中間体は、1.8mL/分にて2.5分間で5%から100%のMeCN/H₂O(0.03%(NH₄)₂CO₃/0.375% NH₄OH)の高pH緩衝液グラジエントを使用したGemini-NX(5μM、2.0×30mm)による実行時間3.5分のHPLC/MS(B05)、及び2.2mL/分にて2.5分間で5%から100%のMeCN/H₂O(0.1% HCOOH)の低pH緩衝液グラジエントを使用したEVO C18(5μM、3.0×50mm)による実行時間3.5分のHPLC/MS(A05)によって分析した。¹H NMRスペクトルはBruker UltraShield 500MHz/54mm機器(BZH 43/500/70B、D221/54-3209)で記録した。化学シフトは溶媒ピークを基準にしており、¹H NMRの溶媒ピークは、CDCl₃では7.26ppm、DMSO-d₆では2.50、CD₃ODでは3.31ppmで現れる。

10

20

【0485】

以下の略語は、示される意味を有する。

aq. 水溶液

(Bpin)₂ ビス(ピナコラト)ジボロン

Comins 試薬 N-ビス(トリフルオロメタンスルホンイミド)

DBDMH 1,3-ジブロモ-5,5-ジメチルヒダントイン

DMF N,N-ジメチルホルムアミド

DMSO ジメチルスルホキシド

Et₂O ジエチルエーテル

30

EtOAc 酢酸エチル

EtOH エタノール

eq. またはequiv. 当量

h 時間(複数可)

HPLC 高速液体クロマトグラフィー

LCMS 液体クロマトグラフィー質量分析

LiHMDS リチウムビス(トリメチルシリル)アミド

MeOH メタノール

m 分(複数可)

MS 質量分析

40

NaHMDS ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド

NMP N-メチルピロリドン

NMR 核磁気共鳴

23℃ 室温

sat. 飽和

SFC 超臨界流体クロマトグラフィー

THF テトラヒドロフラン

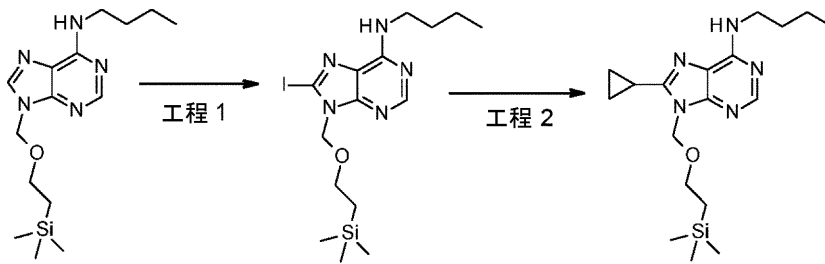
OTf トリフルオロメタンスルホナート。

【0486】

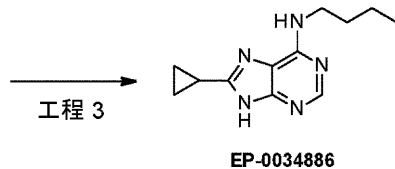
2-N-ブチル-8-シクロプロピル-9H-プリン-6-アミン(EP-003488

50

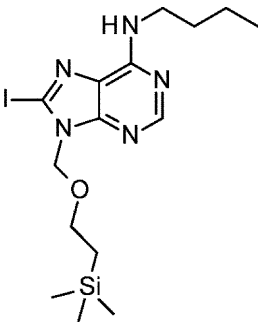
6) の合成



10



a. 工程 1：N-ブチル-8-ヨード-9-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)プリン-6-アミン



20

N-ブチル-9-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)プリン-6-アミン (150 mg、0.47 mmol) を THF (7.50 mL) に溶解させ、窒素雰囲気下で -78°C まで冷却した後、リチウムジイソプロピルアミド (THF 中 1.00 M、2.33 mL、2.33 mmol) を滴加した。この混合物を -78°C で 1 時間攪拌した。ヨウ素 (0.22 g、0.86 mmol) を含む THF (2.00 mL) を滴加し、この溶液を -78°C で 16 時間攪拌した。この溶液を飽和 NH_4Cl (15.0 mL) で希釈した。層を分離し、水層を EtOAc (3×20.0 mL) で抽出した。合わせた有機層を飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (50.0 mL)、ブライン (50.0 mL) で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。この残留物を、ヘキサン及び EtOAc (0-60%) で溶出するシリカゲルクロマトグラフィー (12 g カートリッジ) によって精製して、標題化合物 (48 mg、23%) を油状物として得た。 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.32 (s, 1H), 5.67 (s, 1H), 5.51 (s, 2H), 3.69 - 3.59 (m, 4H), 1.70 - 1.62 (m, 2H), 1.45 (dd, $J = 15.1, 7.5$ Hz, 2H), 1.00 - 0.90 (m, 5H), -0.02 - -0.05 (m, 9H); m/z (ES^+): $[\text{M} + \text{H}]^+ = 447.3$; HPLC (B05) $t_R = 2.14$ m.

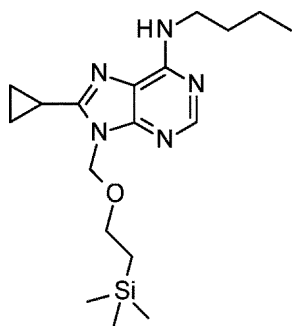
30

40

【0487】

b. 工程 2：N-ブチル-8-シクロプロピル-9-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)プリン-6-アミン

50



10

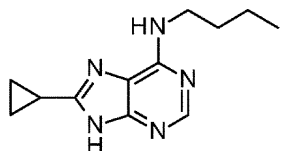
N-ブチル-8-ヨード-9-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)プリン-6-アミン(48.0mg、0.11mmol)を、2mLマイクロウェーブバイアル中で1,4-ジオキサン(1.00mL)に溶解させ、シクロプロピルボロン酸(18.7μL、0.16mmol)、三塩基性リン酸カリウム(68.3mg、0.32mmol)、及びPd(dppf)Cl₂(3.93mg、0.006mmol)を加えた。この溶液をN₂で15分間脱気してから、マイクロウェーブにおいて150℃まで2時間にわたり輻射加熱した。この溶液を飽和NH₄Cl(10.0mL)で希釈した。層を分離し、水層をEtOAc(3×10.0mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(50.0mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。この残留物を、ヘキサン及びEtOAc(0-70%)で溶出するシリカゲルクロマトグラフィー(4gカートリッジ)によって精製して、標題化合物(24mg、62%)を油状物として得た。¹H NMR(500 MHz, CDCl₃) δ 8.29 (s, 1H), 5.64 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.64 - 3.58 (m, 2H), 2.17 (tt, J = 8.2, 5.0 Hz, 1H), 1.72 - 1.63 (m, 2H), 1.45 (dd, J = 15.0, 7.4 Hz, 2H), 1.22 - 1.09 (m, 4H), 0.95 (dt, J = 16.4, 7.7 Hz, 5H), -0.02 - -0.06 (m, 9H); m/z (ES⁺): [M+H]⁺ = 361.6; HPLC(A05) t_R = 1.90 m.

20

【0488】

c. 工程3: N-ブチル-8-シクロプロピル-9H-プリン-6-アミン(EP-0034886)

30



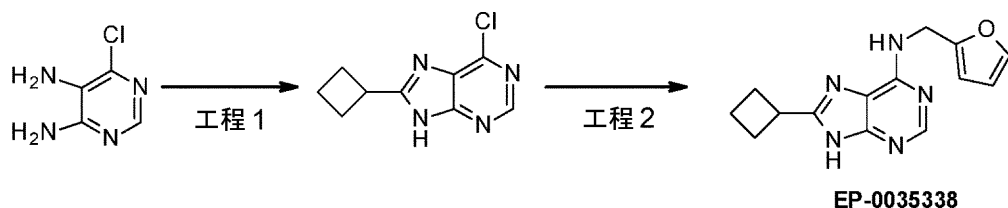
N-ブチル-8-シクロプロピル-9-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)プリン-6-アミン(24.0mg、0.06mmol)をTHF(0.50mL)に溶解させ、TBAF(THF中1.00M、79.7μL、0.08mmol)を加えた。この溶液を窒素雰囲気下75℃で4時間攪拌した。この溶液を水(5.00mL)で希釈した。層を分離し、水層をEtOAc(3×10.0mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(20.0mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。この残留物を、ヘキサン及びEtOAc(0-100%)で溶出するシリカゲルクロマトグラフィー(4gカートリッジ)によって精製して、標題化合物(5.0mg、33%)を固体として得た。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 8.23 (s, 1H), 3.61 (s, 2H), 2.21 - 2.13 (m, 1H), 1.75 - 1.64 (m, 2H), 1.48 (dq, J = 14.8, 7.5 Hz, 2H), 1.23 - 1.15 (m, 2H), 1.13 (dd, J = 7.7, 2.9 Hz, 2H), 1.00 (t, J = 7.4 Hz, 3H); m/z (ES⁺): [M+H]⁺ = 231.7; HPLC(B05) t_R = 1.56 m.

40

50

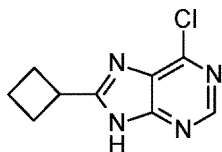
【0489】

3. 8-シクロブチル-N-(2-フリルメチル)-9H-プリン-6-アミン (EP-0035338) の合成



10

a. 工程1: 6-クロロ-8-シクロブチル-9H-プリン

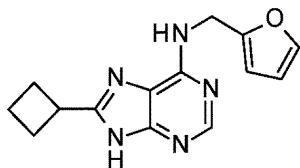


6-クロロピリミジン-4,5-ジアミン (345 mg、2.39 mmol) の POCl_3 溶液 (9.20 mL) に、 NH_4Cl (766 mg、14.3 mmol) 及びシクロブタンカルボン酸 (239 mg、2.39 mmol) を加えた。この混合物を、 110°C で 16 時間攪拌した。この溶液を水 (200 mL) 及び飽和 K_2CO_3 (100 mL) で希釈した。水層を DCM (4×50.0 mL) で抽出し、合わせた有機抽出物を乾燥させ (MgSO_4)、濾過し、減圧下で濃縮した。この残留物を、DCM 及び MeOH (0-10%) で溶出するシリカゲルクロマトグラフィー (40 g シリカカートリッジ) によって精製して、標題化合物 (430 mg、86%) を固体として得た。m/z (ESI⁺): [M+H]⁺ = 209.3; HPLC (A05) t_R = 1.92 m.

20

【0490】

b. 工程2: 8-シクロブチル-N-(2-フリルメチル)-9H-プリン-6-アミン (EP-0035338)



30

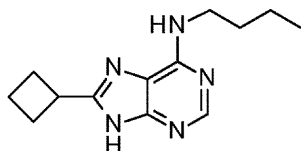
6-クロロ-8-シクロブチル-9H-プリン (35.0 mg、0.17 mmol) を、2 mL マイクロウェーブバイアル中で EtOH (1.50 mL) に溶解させ、その後、2-フリルメチルアミン (0.02 mL、0.25 mmol) 及び DIPEA (0.04 mL、0.22 mmol) を加えた。この溶液を、マイクロウェーブにおいて 140°C で 1.2 時間にわたり輻射加熱した。この混合物を減圧下で濃縮し、この残留物を、DCM 及び MeOH (0-10%) で溶出するシリカゲルクロマトグラフィー (12 g シリカカートリッジ) によって精製して、標題化合物を固体として得た (17.0 mg、38%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.68 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.69 (s, 2H), 3.66 (p, J = 8.9 Hz, 1H), 2.44 - 2.26 (m, 4H), 2.10 - 1.97 (m, 1H), 1.94 - 1.83 (m, 1H); m/z (ESI⁺): [M+H]⁺ = 270.2; HPLC (A05) t_R = 2.06 m.

40

【0491】

4. N-ブチル-8-シクロブチル-9H-プリン-6-アミン (EP-0035339)

50



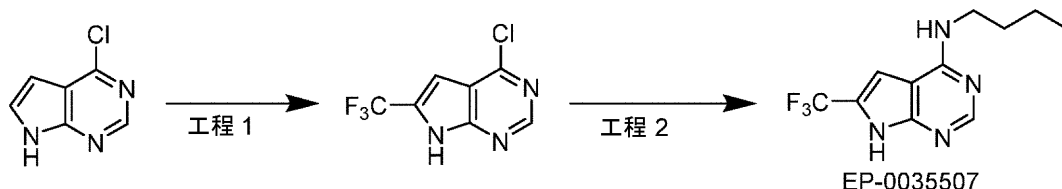
6-クロロ-8-シクロブチル-9H-プリン (28.0 mg、0.13 mmol) を EtOH (1.50 mL) に溶解させ、n-ブチルアミン (19.9 μ L、0.20 mmol) 及び DIPEA (30.4 μ L、0.17 mmol) を加えた。この溶液を、マイクロウェーブにおいて 120℃ で 1.2 時間にわたり輻射加熱した。この混合物を減圧下で濃縮し、この残留物を、DCM 及び MeOH (0-10%) で溶出するシリカゲルクロマトグラフィー (12 g シリカカートリッジ) によって精製して、標題化合物を固体として得た (17.0 mg、52%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.58 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 3.64 (p, J = 8.7 Hz, 1H), 3.46 (s, 2H), 2.44 - 2.23 (m, 4H), 2.14 - 1.93 (m, 1H), 1.93 - 1.77 (m, 1H), 1.67 - 1.48 (m, 2H), 1.40 - 1.26 (m, 2H), 0.90 (t, J = 7.4 Hz, 3H); m/z (ES⁺): [M+H]⁺ = 245.9; HPLC (A05) t_R = 2.14 m.

10

【0492】

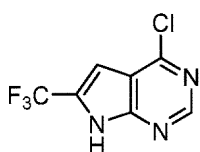
5. N-ブチル-5-(トリフルオロメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン (EP-0035507) の合成

20



a. 工程 1: 4-クロロ-5-(トリフルオロメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン

30



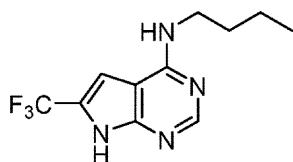
4-クロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン (11.0 g、71.6 mmol) 及びトリフルオロメタンスルフィン酸ナトリウム塩 (33.5 g、215 mmol) を含む DCM (250 mL) と水 (100 mL) の混合溶液に、0℃ の tert-ブチルヒドロペルオキシド (46.1 mL、358 mmol) を 17 mL/時の速度で加えた。この溶液を、この温度で 1 時間攪拌し、室温まで 96 時間温めた。この混合物を飽和炭酸水素ナトリウム (100 mL) で希釈し、水相を DCM (3×70.0 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。この混合物を、ヘキサン及び EtOAc (0-50%) で溶出するシリカゲルクロマトグラフィー (120 g シリカカートリッジ) によって精製して、標題化合物 (4.85 g、31%) を固体として得た。m/z (ES⁺): [M+H]⁺ = 222.7; HPLC (A05) t_R = 2.30 m.

40

【0493】

b. 工程 2: N-ブチル-5-(トリフルオロメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン (EP-0035507)

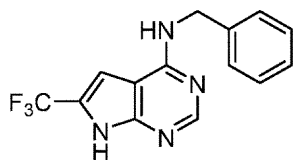
50



2 mL マイクロウェーブバイアルにおいて、4-クロロ-5-(トリフルオロメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(16.0 mg、72.2 μ mol)のEtOH溶液(1.50 mL)に、n-ブチルアミン(10.7 μ L、0.11 mmol)及びDIPEA(31.6 μ L、0.18 mmol)を加えた。この溶液を110℃で14時間攪拌した。この溶液を減圧下で濃縮し、この残留物を、DCM及びMeOH(0-10%)で溶出するシリカゲルクロマトグラフィー(12 g シリカカートリッジ)によって精製して、標題化合物を固体として得た(11.0 mg、59%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.69 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 3.57 - 3.39 (m, 2H), 1.69 - 1.45 (m, 2H), 1.46 - 1.26 (m, 2H), 0.91 (t, J = 7.3 Hz, 3H); m/z (ES⁺): [M+H]⁺ = 259.7; HPLC (A05) t_R = 2.31 m.

【0494】

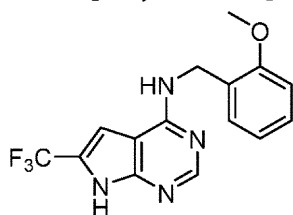
6. N-ベンジル-5-(トリフルオロメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン (EP-0035640)



4-クロロ-5-(トリフルオロメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(30.0 mg、0.14 mmol)をEtOH(0.48 mL)に溶解させ、ベンジルアミン(16.3 mL、0.149 mmol)及びDIPEA(0.05 mL、0.27 mmol)を加えた。この溶液を150℃で16時間加熱した。この溶液を減圧下で濃縮し、この残留物を、DCM及びMeOH(0-6%)で溶出するシリカゲルクロマトグラフィー(12 g カートリッジ)によって精製して、標題化合物(23.9 mg、60%)を固体として得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.78 (s, 1H), 8.35 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.39 - 7.28 (m, 4H), 7.24 (dt, J = 9.2, 4.3 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 4.73 (d, J = 6.0 Hz, 2H); m/z (ES⁺): [M+H]⁺ = 293.7; HPLC (B05) t_R = 2.43 分.

【0495】

7. N-[(2-メトキシフェニル)メチル]-5-(トリフルオロメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン (EP-0035764)

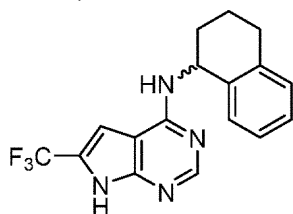


4-クロロ-5-(トリフルオロメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(30.0 mg、0.14 mmol)をEtOH(0.48 mL)に溶解させ、(2-メトキシフェニル)メタンアミン(0.02 mL、0.14 mmol)及びDIPEA(0.05 mL、0.27 mmol)を加えた。この溶液を150℃で16時間加熱した。この溶

液を減圧下で濃縮し、この残留物を、DCM及びMeOH（0－6％）で溶出するシリカゲルクロマトグラフィー（12 gカートリッジ）によって精製して、標題化合物（22.5 mg、52％）を固体として得た。¹H NMR（500 MHz，DMSO-d₆） δ 12.71（s，1H），8.20（s，1H），8.17（t，J = 5.7 Hz，1H），7.27－7.18（m，3H），7.01（d，J = 7.5 Hz，1H），6.87（td，J = 7.4，1.0 Hz，1H），4.68（d，J = 5.9 Hz，2H），3.83（s，3H）；m/z（ES⁺）：[M+H]⁺ = 323.5；HPLC（B05）t_R = 2.49 分。

【0496】

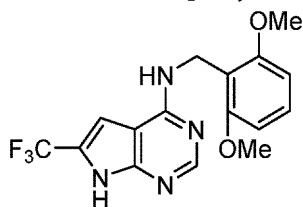
8. N-（1-フェニルシクロプロピル）-5-（トリフルオロメチル）-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン（EP-0035788）



4-クロロ-5-（トリフルオロメチル）-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン（30.0 mg、0.14 mmol）をEtOH（0.48 mL）に溶解させ、テトラリン-1-アミン（0.02 mL、0.14 mmol）及びDIPEA（0.05 mL、0.27 mmol）を加えた。この溶液を150℃で16時間加熱した。この溶液を減圧下で濃縮し、この残留物を、DCM及びMeOH（0－6％）で溶出するシリカゲルクロマトグラフィー（12 gカートリッジ）によって精製して、標題化合物（20.4 mg、45％）を固体として得た。¹H NMR（500 MHz，DMSO-d₆） δ 12.73（s，1H），8.27（s，1H），8.14（d，J = 8.5 Hz，1H），7.27－7.08（m，5H），5.66－5.56（m，1H），2.90－2.72（m，2H），2.11－1.90（m，2H），1.89－1.73（m，2H）；m/z（ES⁺）：[M+H]⁺ = 333.9；HPLC（B05）t_R = 2.75 分。

【0497】

9. N-〔（2,6-ジメトキシフェニル）メチル〕-5-（トリフルオロメチル）-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン（EP-0035855）

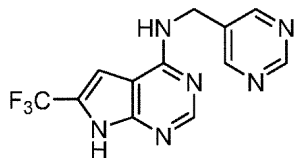


4-クロロ-5-（トリフルオロメチル）-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン（16.0 mg、72.2 μ mol）をEtOH（1.50 mL）に溶解させ、（2,6-ジメトキシフェニル）メタンアミン（12.1 mg、72.2 μ mol）及びDIPEA（31.6 μ L、0.18 mmol）を加えた。この溶液を110℃で15時間攪拌した。この溶液を減圧下で濃縮し、この残留物を、DCM及びMeOH（0－10％）で溶出するシリカゲルクロマトグラフィー（12 gシリカカートリッジ）によって精製して、標題化合物を固体として得た（15.0 mg、59％）。¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆） δ 12.64（s，1H），8.27（s，1H），7.50（s，1H），7.38－7.18（m，2H），6.70（d，J = 8.4 Hz，2H），4.59（d，J = 4.1 Hz，2H）；m/z（ES⁺）：

[M+H]⁺ = 253.9; HPLC (A05) t_R = 2.49 m.

[0498]

10. N-(ピリミジン-5-イルメチル)-5-(トリフルオロメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン (EP-0035910)



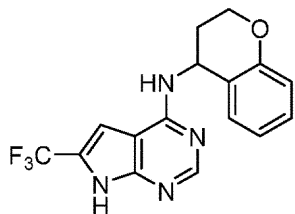
4-クロロ-5-(トリフルオロメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン (30.0 mg、0.14 mmol) を EtOH (0.48 mL) に溶解させ、ピリミジン-5-イルメタンアミン (0.02 mL、0.16 mmol) 及び DIPEA (0.05 mL、0.27 mmol) を加えた。この溶液を 150℃ で 16 時間加熱した。この溶液を減圧下で濃縮し、この残留物を、DCM 及び MeOH (0-6%) で溶出するシリカゲルクロマトグラフィー (12 g カートリッジ) によって精製して、標題化合物 (28.1 mg、71%) を固体として得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.85 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.81 (s, 2H), 8.45 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.14 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.74 (d, J = 5.8 Hz, 2H); m/z (ES⁺): [M+H]⁺ = 295.2; HPLC (B05) t_R = 2.05 分.

10

20

[0499]

11. N-クロマン-4-イル-5-(トリフルオロメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン (EP-0035987)



4-クロロ-5-(トリフルオロメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン (30.0 mg、0.14 mmol) を EtOH (0.48 mL) に溶解させ、クロマン-4-アミン (0.02 mL、0.16 mmol) 及び DIPEA (0.05 mL、0.27 mmol) を加えた。この溶液を 150℃ で 16 時間加熱した。この溶液を減圧下で濃縮し、この残留物を、DCM 及び MeOH (0-6%) で溶出するシリカゲルクロマトグラフィー (12 g カートリッジ) によって精製して、標題化合物 (19.5 mg、43%) を固体として得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.79 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.18 (ddd, J = 11.2, 9.6, 4.3 Hz, 3H), 6.86 (ddd, J = 14.2, 10.2, 4.7 Hz, 2H), 5.59 (dd, J = 13.3, 5.7 Hz, 1H), 4.31 - 4.23 (m, 2H), 2.17 (dq, J = 18.9, 5.5 Hz, 1H), 2.09 - 2.01 (m, 1H); m/z (ES⁺): [M+H]⁺ = 335.2; HPLC (B05) t_R = 2.46 分.

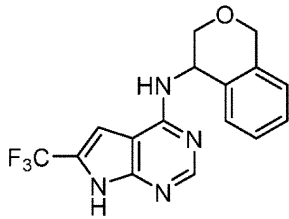
30

40

[0500]

12. N-イソクロマン-4-イル-5-(トリフルオロメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン (EP-0036023)

50



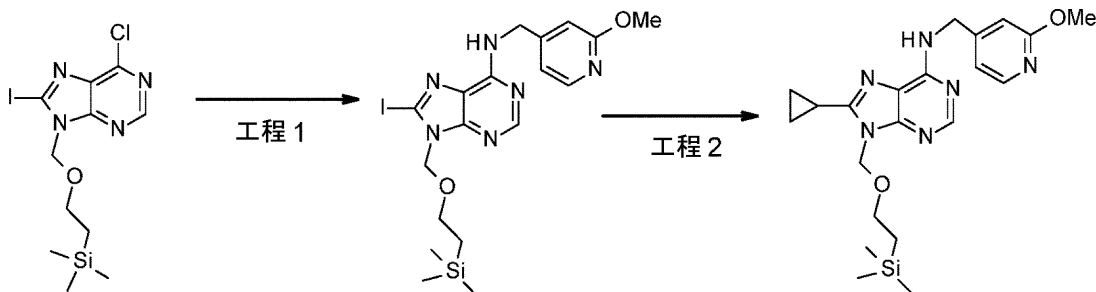
4-クロロ-5-(トリフルオロメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(30.0mg、0.14mmol)をEtOH(0.48mL)に溶解させ、イソクロマン-4-イル塩化アンモニウム(30.0mg、0.16mmol)及びDIPEA(0.05mL、0.27mmol)を加えた。この溶液を150℃で16時間加熱した。この溶液を減圧下で濃縮し、この残留物を、DCM及びMeOH(0-6%)で溶出するシリカゲルクロマトグラフィー(12gカートリッジ)によって精製して、標題化合物(30.5mg、67%)を固体として得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.73 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.16 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.32 - 7.16 (m, 4H), 7.14 - 7.03 (m, 1H), 5.55 - 5.49 (m, 1H), 4.74 (q, J = 15.2 Hz, 2H), 3.97 (dd, J = 11.4, 4.4 Hz, 1H), 3.82 (dd, J = 11.4, 5.4 Hz, 1H); m/z (ES⁺): [M+H]⁺ = 335.4; HPLC (B05) t_R = 2.41 分。

10

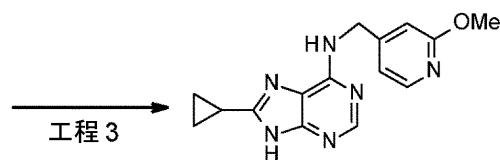
20

【0501】

13. 8-シクロプロピル-N-[(2-メトキシ-4-ピリジル)メチル]-9H-プリン-6-アミン(EP-0036032)の合成



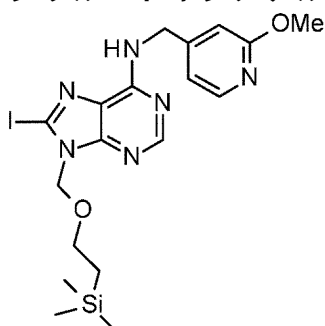
30



EP-0036032

a. 工程1: 8-ヨード-N-(ピリミジン-5-イルメチル)-9-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)プリン-6-アミン

40

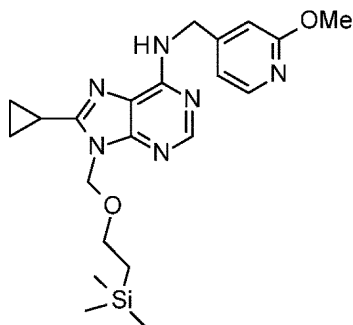


50

2-[(6-クロロ-8-ヨードプリン-9-イル)メトキシ]エチルトリメチルシラン(610mg、1.49mmol)、ピリミジン-5-イルメタンアミン(259mg、2.38mmol)、及びDIPEA(0.65mL、3.74mmol)をEtOH(10.0mL)に溶解させた。この混合物を110℃まで加熱し、16時間攪拌した。この混合物を減圧下で濃縮し、この残留物を、ヘキサン及びEtOAc(0-100%)で溶出するシリカゲルクロマトグラフィー(25gシリカカートリッジ)によって精製して、標題化合物を固体として得た(645mg、90%)。m/z (ES⁺): [M+H]⁺ = 484.2 HPLC; (A05) t_R = 2.25 m.

【0502】

b. 工程2: 8-シクロプロピル-N-(ピリミジン-5-イルメチル)-9-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)プリン-6-アミン



10

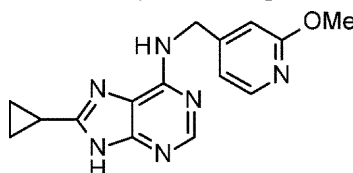
20

8-ヨード-N-(ピリミジン-5-イルメチル)-9-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)プリン-6-アミン(100mg、0.21mmol)を1,4-ジオキサン(3.00mL)に溶解させ、シクロプロピルボロン酸(35.5mg、0.41mmol)、リン酸三カリウム(66.0mg、0.31mmol)、及びPd(dppf)Cl₂(7.57mg、0.01mmol)を加えた。この混合物をN₂で15分間排気及びバックフィルしてから、マイクロウェーブにおいて150℃まで2時間にわたり輻射加熱した。この溶液を飽和NH₄Cl(5.00mL)で希釈した。層を分離し、水層をEtOAc(3×10.0mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(50.0mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。この残留物を、DCM及びMeOH(0-100%)で溶出するシリカゲルクロマトグラフィー(12gシリカカートリッジ)によって精製して、標題化合物を油状物として得た(50.0mg、61%)。m/z (ES⁺): [M+H]⁺ = 398.4; HPLC (A05) t_R = 2.38 m.

30

【0503】

c. 工程3: EP-0036032、8-シクロプロピル-N-[(2-メトキシ-4-ピリジル)メチル]-9-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)プリン-6-アミン



40

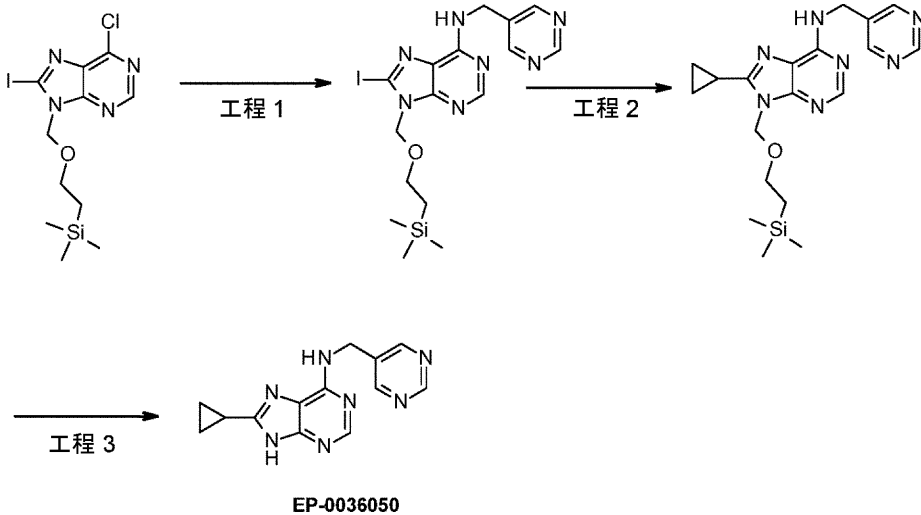
TFA(3.00mL)を、8-シクロプロピル-N-[(2-メトキシ-4-ピリジル)メチル]-9-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)プリン-6-アミン(120mg、0.28mmol)の無水DCM溶液(2.00mL)に加えた。この溶液を室温で16時間、N₂下で攪拌した。この溶液をNaOH(2.5M、20.0mL)で希釈し、水相をEtOAc(3×15.0mL)で抽出した。合わせた有機相を減圧下で濃縮し、この残留物を、ヘキサン及びEtOAc(0-100%)で溶出するシリカゲルクロマトグラフィー(25gシリカカートリッジ)と、水及びMeOH(0-80%)で溶出

50

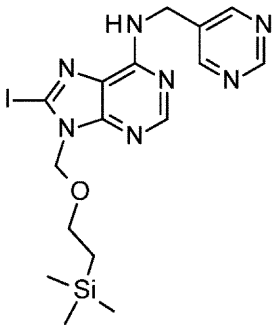
する逆相クロマトグラフィー（25 g C18カートリッジ）によって精製して、標題化合物を固体として得た（35.5 mg、43%）。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 12.69（s, 1H）, 8.08 – 8.02（m, 2H）, 8.00（s, 1H）, 6.91（d, J = 5.2 Hz, 1H）, 6.66（s, 1H）, 4.63（s, 2H）, 3.79（s, 3H）, 2.07（s, 1H）, 1.11 – 0.96（m, 4H）; m/z（ES⁺）: [M+H]⁺ = 297.2; HPLC（A05）t_R = 2.00 m.

【0504】

14. 8-シクロプロピル-N-(ピリミジン-5-イルメチル)-9H-プリン-6-アミン（EP-0036050）の合成



a. 工程 1：8-ヨード-N-(ピリミジン-5-イルメチル)-9-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)プリン-6-アミン



2-[(6-クロロ-8-ヨードプリン-9-イル)メトキシ]エチルトリメチルシラン（610 mg、1.49 mmol）、ピリミジン-5-イルメタンアミン（259 mg、2.38 mmol）、及び DIPEA（0.65 mL、3.74 mmol）を EtOH（10.0 mL）に溶解させた。この混合物を 110℃まで加熱し、16 時間攪拌した。この溶液を減圧下で濃縮し、この残留物を、ヘキサン及び EtOAc（0-100%）で溶出するシリカゲルクロマトグラフィー（25 g シリカカートリッジ）によって精製して、標題化合物を固体として得た（645 mg、90%）。m/z（ES⁺）: [M+H]⁺ = 484.2; HPLC（A05）t_R = 2.25 m.

【0505】

b. 工程 2：8-シクロプロピル-N-(ピリミジン-5-イルメチル)-9-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)プリン-6-アミン

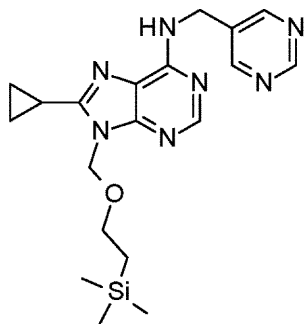
10

20

30

40

50



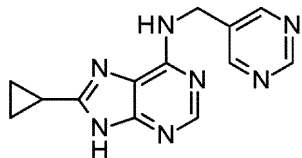
10

8-ヨード-N-(ピリミジン-5-イルメチル)-9-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)プリン-6-アミン(100mg、0.21mmol)を1,4-ジオキサン(3.00mL)に溶解させ、シクロプロピルボロン酸(35.5mg、0.41mmol)、リン酸三カリウム(65.9mg、0.31mmol)、及びPd(dppf)Cl₂(7.57mg、0.01mmol)を加えた。この混合物をN₂で15分間排気及びバックフィルしてから、マイクロウェーブにおいて150℃で2時間にわたり輻射加熱した。この溶液を飽和NH₄Cl(5.00mL)で希釈した。層を分離し、水層をEtOAc(3×10.0mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(50.0mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。この残留物を、DCM及びMeOH(0-10%)で溶出するシリカゲルクロマトグラフィー(12gシリカカートリッジ)によって精製して、標題化合物を油状物として得た(50.0mg、61%)。m/z (ES⁺): [M+H]⁺ = 398.4; HPLC (A05) t_R = 2.38 m.

20

【0506】

c. 工程3: 8-シクロプロピル-N-(ピリミジン-5-イルメチル)-9H-プリン-6-アミン(EP-0036050)



30

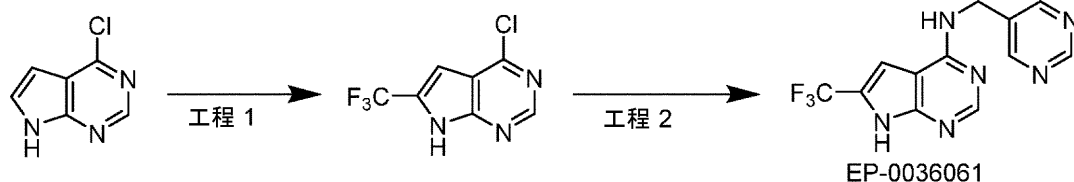
8-シクロプロピル-N-(ピリミジン-5-イルメチル)-9-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)プリン-6-アミン(中間体5)(50.0mg、0.126mmol)を無水DCM(2.00mL)に溶解させた溶液に、TFA(3.00mL)を加えた。この溶液を室温で16時間、N₂下で攪拌した。この混合物をNaOH(2.5M、5.00mL)で希釈し、水相をEtOAc(3×5.00mL)で抽出した。合わせた有機相を減圧下で濃縮し、この残留物を、水及びMeOH(0-80%)で溶出するシリカゲルクロマトグラフィー(25g C₁₈カートリッジ)によって精製して、標題化合物を固体として得た(12.0mg、36%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.63 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.77 (s, 2H), 8.11 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 4.69 (s, 2H), 2.07 (m, 1H), 1.09 - 0.96 (m, 4H). m/z (ES⁺): [M+H]⁺ = 268.1; HPLC (A05) t_R = 1.82 m.

40

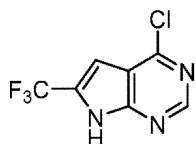
【0507】

15. N-(ピリミジン-5-イルメチル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-アミン(EP-0036061)の合成

50



a. 工程 1 : 4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン :



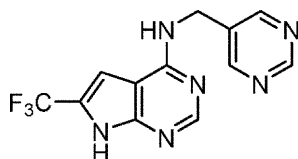
10

Tertブチルヒドロペルオキシド (3.80 mL、29.5 mmol) を、0℃の4-クロロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン (900 mg、5.90 mmol) 及びトリフルオロメタンスルフィン酸ナトリウム塩 (3.15 g、20.2 mmol) のTPGS-750-M溶液 (30.0 mL、2重量%溶液) に加えた。この溶液を30分間攪拌し、室温まで96時間温めた。この混合物を飽和炭酸水素ナトリウム (50.0 mL) で希釈し、水相をDCM (3×50.0 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。この残留物を、ヘキサン及びEtOAc (0-50%) で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物 (190 mg、12%) を固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.21 (s, 1H), 8.15 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 5.8, 0.8 Hz, 1H), 7.22 - 7.15 (m, 1H); m/z (ES⁺): [M+H]⁺ = 221.0; HPLC (A05) t_R = 2.02 m.

20

【0508】

b. 工程 2 : N-(ピリミジン-5-イルメチル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-アミン (EP-0036061)



30

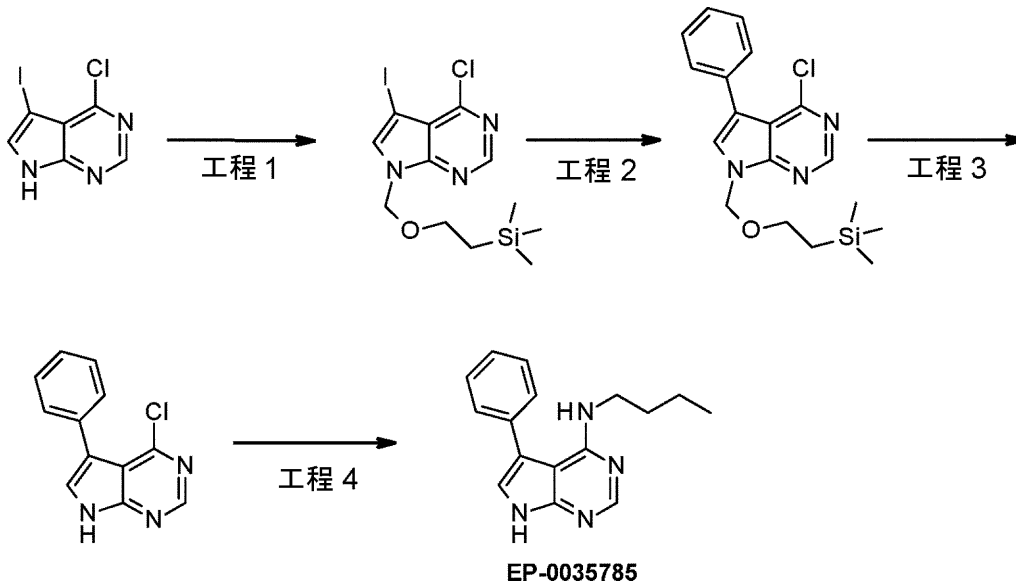
4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン (33.0 mg、0.15 mmol)、ピリミジン-5-イルメタンアミン (22.1 mg、0.23 mmol) 及びK₂CO₃ (66.2 mg、0.48 mmol) を含む無水の脱気した1,4-ジオキサン溶液 (2.00 mL) に、Xphos Pd G2 (15.2 mg、18.0 μmol) を加えた。この溶液を窒素下100℃で15時間攪拌した。この混合物をDCM (10.0 mL) ですすぎながらセライトで濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。この残留物を、水 (1%ギ酸アンモニウム) 及びACN (0-100%) で溶出する逆相カラムクロマトグラフィー、続いて分取HPLC (BEH C18 30×150 mm AmBicarb及びACN 25-45%) によって精製して、標題化合物を固体として得た (3.50 mg、8%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.37 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.78 (s, 2H), 7.71 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.67 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.67 (d, J = 5.8 Hz, 2H); m/z (ES⁺): [M+H]⁺ = 294.1; HPLC (A05) t_R = 1.57 m.

40

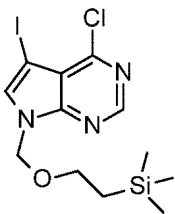
【0509】

50

16. 化合物の代替的な合成

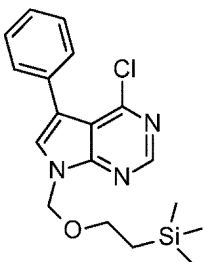


a. 工程1: 2-[(4-クロロ-5-ヨード-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)メトキシ]エチルトリメチルシラン



4-クロロ-5-ヨード-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン (7.08 g、25.3 mmol) を含む無水DMF (100 mL) に、N₂ 下で0℃のNaH (1.11 g、27.9 mmol) を加えた。この溶液を30分間攪拌した後、2-(クロロメトキシ)エチルトリメチルシラン (6.73 mL、38.0 mmol) を加え、この溶液を室温で16時間攪拌した。この混合物をNaOH (1 M、100 mL) で希釈し、濾過し、得られた固体を減圧下で乾燥させて標題生成物 (10.0 g、89%) を得た。m/z (ES⁺): [M+H]⁺ = 410.1; HPLC (A05) t_R = 2.73 m. [0510]

b. 工程2: 2-[(4-クロロ-5-フェニル-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)メトキシ]エチルトリメチルシラン

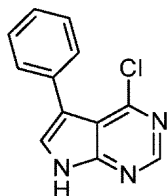


マイクロウェーブバイアルにおいて、2-[(4-クロロ-5-ヨード-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)メトキシ]エチルトリメチルシラン (700 mg、1.71 mmol) の無水1,4-ジオキサン溶液 (15.0 mL) に、K₂CO₃ (708 mg、5.13 mmol)、フェニルボロン酸 (229 mg、1.88 mmol)、及びPd(dppf)Cl₂ (150 mg、0.21 mmol) を加えた。この溶液を脱気

し、 N_2 でバックフィルした。この溶液を 90°C で16時間攪拌した。この混合物を MeOH (15.0 mL)ですすぎながらセライトで濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、ヘキサン及び EtOAc (0–80%)で溶出するフラッシュクロマトグラフィー (25 g シリカカートリッジ) によって精製して、標題生成物 (475 mg、77%) を固体として得た。 m/z (ES^+): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 360.9$; HPLC (A05) $t_R = 2.92$ m.

【0511】

c. 工程3: 4-クロロ-5-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン



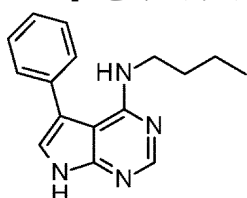
10

2-[(4-クロロ-5-フェニル-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)メトキシ]エチルトリメチルシラン (370 mg、1.03 mmol) を無水 DCM (5.00 mL) に溶解させた溶液に、 TFA (5.00 mL) を加えた。この溶液を室温で16時間、 N_2 下で攪拌した。この溶液を減圧下で濃縮し、この残留物を MeOH (5.00 mL) 及び NH_4OH (3.00 mL) に溶解させた。この溶液を室温で6時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮して、標題生成物を固体として得た (43 mg)。 m/z (ES^+): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 230.7$; HPLC (A05) $t_R = 2.42$ m.

20

【0512】

d. 工程4: EP-0035785、N-ブチル-5-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン



30

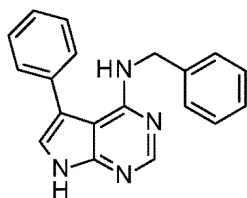
4-クロロ-5-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン (43.0 mg、0.19 mmol) を、5 mL マイクロウェーブバイアル中で EtOH (1.50 mL) に溶解させ、その後、ブタン-1-アミン (13.7 mg、0.19 mmol) 及び DIEA (82.0 μL 、0.47 mmol) を加えた。この溶液に蓋をし、 110°C で15時間攪拌した。この溶液を減圧下で濃縮し、この残留物を、 DCM 及び MeOH (0–10%) で溶出するフラッシュクロマトグラフィー (12 g シリカカートリッジ) によって精製して、標題生成物を固体として得た (12.0 mg、24%)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.79 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.55–7.42 (m, 4H), 7.42–7.30 (m, 1H), 7.21 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 5.23 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 3.47–3.39 (m, 2H), 1.54–1.40 (m, 2H), 1.34–1.20 (m, 2H), 0.86 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H); m/z (ES^+): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 267.8$; HPLC (A05) $t_R = 2.49$ m.

40

【0513】

17. N-ベンジル-5-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン (EP-0035786)

50



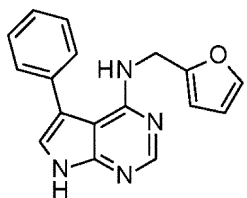
4-クロロ-5-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(43.0mg、0.19mmol)を、5mLマイクロウェーブバイアル中でEtOH(1.50mL)に溶解させ、その後、フェニルメタンアミン(20.1mg、0.19mmol)及びDIPEA(82.0μL、0.47mmol)を加えた。この溶液に蓋をし、110℃で15時間攪拌した。この溶液を減圧下で濃縮し、得られた固体をアセトニトリル(15.0mL)で洗浄し、固体を濾過することによって残留物を精製して、標題生成物を固体として得た(12.0mg、21%)。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.86(s, 1H), 8.19(s, 1H), 7.51–7.45(m, 2H), 7.45–7.39(m, 2H), 7.34–7.28(m, 5H), 7.26–7.19(m, 2H), 5.80–5.74(m, 1H), 4.68(d, J = 5.8 Hz, 2H); m/z (ES⁺): [M+H]⁺ = 301.3; HPLC(A05) t_R = 2.50 m.

10

【0514】

18. N-(2-フリルメチル)-5-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン(EP-0035787)

20



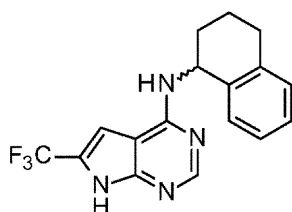
4-クロロ-5-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(47.0mg、0.21mmol)を、5mLマイクロウェーブバイアル中でEtOH(1.50mL)に溶解させ、その後、2-フリルメタンアミン(19.9mg、0.21mmol)及びDIPEA(89.7μL、0.52mmol)を加えた。この溶液に蓋をし、110℃で15時間攪拌した。この溶液を減圧下で濃縮し、この残留物を、DCM及びMeOH(0–10%)で溶出するフラッシュクロマトグラフィー(12gシリカカートリッジ)によって精製して、標題生成物を固体として得た(16.0mg、27%)。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.89(s, 1H), 8.23(s, 1H), 7.56(dd, J = 1.8, 0.9 Hz, 1H), 7.49–7.43(m, 4H), 7.38–7.30(m, 1H), 7.26(d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.37(dd, J = 3.2, 1.9 Hz, 1H), 6.23(dd, J = 3.2, 0.8 Hz, 1H), 5.64(t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.68(d, J = 5.6 Hz, 2H); m/z (ES⁺): [M+H]⁺ = 291.1; HPLC(A05) t_R = 2.44 m.

30

40

【0515】

19. N-(1-フェニルシクロプロピル)-6-(トリフルオロメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン(EP-0035788)



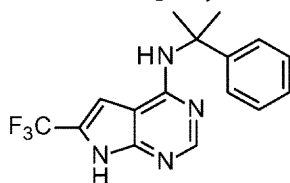
50

4-クロロ-6-(トリフルオロメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(30.0mg、0.14mmol)を、2mLのマイクロウェーブバイアル中でEtOH(0.48mL)に溶解させ、その後、テトラリン-1-アミン(0.02mL、0.14mmol)及びDIPEA(0.05mL、0.27mmol)を加えた。次いで、この溶液を150℃で16時間加熱した。この溶液を減圧下で濃縮し、この残留物を、DCM及びMeOH(0-6%)で溶出するフラッシュクロマトグラフィー(12gカートリッジ)によって精製して、標題生成物(20.4mg、45%)を固体として得た。¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.73 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.14 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.27 - 7.08 (m, 5H), 5.66 - 5.56 (m, 1H), 2.90 - 2.72 (m, 2H), 2.11 - 1.90 (m, 2H), 1.89 - 1.73 (m, 2H); m/z (ES⁺): [M+H]⁺ = 333.9; HPLC (B05) t_R = 2.75 分。

10

【0516】

20. N-(1-メチル-1-フェニル-エチル)-6-(トリフルオロメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン (EP-0035836)



20

4-クロロ-6-(トリフルオロメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(30.0mg、0.14mmol)を、2mLのマイクロウェーブバイアル中でEtOH(0.48mL)に溶解させ、その後、2-フェニルプロパン-2-アミン(0.02mL、0.16mmol)及びDIPEA(0.05mL、0.27mmol)を加えた。次いで、この溶液を150℃で16時間加熱した。この溶液を減圧下で濃縮し、この残留物を、DCM及びMeOH(0-6%)で溶出するフラッシュクロマトグラフィー(12gカートリッジ)によって精製して、標題生成物(5.00mg、12%)を固体として得た。¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.66 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.35 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 2H), 7.24 (dd, J = 10.5, 5.0 Hz, 2H), 7.13 (dd, J = 10.3, 4.2 Hz, 1H), 1.78 (s, 6H); m/z (ES⁺): [M+H]⁺ = 321.7; HPLC (B05) t_R = 2.63 分。

30

【0517】

21. N-[(3,5-ジフルオロフェニル)メチル]-6-(トリフルオロメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン (EP-0035837)



40

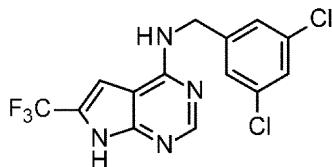
4-クロロ-6-(トリフルオロメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(30.0mg、0.14mmol)を、2mLのマイクロウェーブバイアル中でEtOH(0.48mL)に溶解させ、その後、(3,5-ジフルオロフェニル)メタンアミン(0.02mL、0.14mmol)及びDIPEA(0.05mL、0.27mmol)を加えた。次いで、この溶液を150℃で16時間加熱した。この溶液を減圧下で濃縮し、この残留物を、DCM及びMeOH(0-6%)で溶出するフラッシュクロマトグラフィー

50

ー（12 g カートリッジ）によって精製して、標題生成物（28.6 mg、64%）を固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ （500 MHz, DMSO- d_6 ） δ 12.61（s, 1H）, 8.40（s, 1H）, 8.23（s, 1H）, 7.16（s, 1H）, 7.13 – 7.00（m, 3H）, 4.74（d, J = 6.0 Hz, 2H）; m/z （ES $^+$ ）: $[M+H]^+$ = 329.9; HPLC（B05） t_R = 2.57 分。

【0518】

22. N-[(3,5-ジクロロフェニル)メチル]-6-(トリフルオロメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン（EP-0035838）



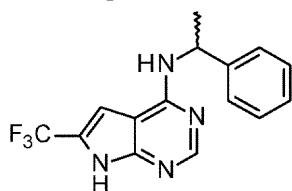
10

4-クロロ-6-(トリフルオロメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン（30.0 mg、0.14 mmol）を、2 mL のマイクロウェーブバイアル中で EtOH（0.48 mL）に溶解させ、その後、（3,5-ジクロロフェニル）メタンアミン（0.02 mL、0.14 mmol）及び DIPEA（0.05 mL、0.27 mmol）を加えた。次いで、この溶液を 150℃ で 16 時間加熱した。この溶液を減圧下で濃縮し、この残留物を、DCM 及び MeOH（0-6%）で溶出するフラッシュクロマトグラフィー（12 g カートリッジ）によって精製して、標題生成物（23.1 mg、63%）を固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ （500 MHz, DMSO- d_6 ） δ 12.34（s, 1H）, 8.42（t, J = 6.0 Hz, 1H）, 8.24（s, 1H）, 7.48（t, J = 1.9 Hz, 1H）, 7.39（t, J = 2.8 Hz, 2H）, 7.17（d, J = 1.0 Hz, 1H）, 4.73（d, J = 6.0 Hz, 2H）; m/z （ES $^+$ ）: $[M+H]^+$ = 361.8; HPLC（B05） t_R = 2.75 分。

20

【0519】

23. N-(1-フェニルエチル)-6-(トリフルオロメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン（EP-0035839）



30

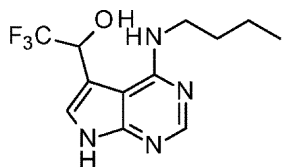
4-クロロ-6-(トリフルオロメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン（30.0 mg、0.14 mmol）を、2 mL のマイクロウェーブバイアル中で EtOH（0.48 mL）に溶解させ、その後、1-フェニルエタンアミン（0.02 mL、0.14 mmol）及び DIPEA（0.05 mL、0.27 mmol）を加えた。次いで、この溶液を 150℃ で 16 時間加熱した。この溶液を減圧下で濃縮し、この残留物を、DCM 及び MeOH（0-6%）で溶出するフラッシュクロマトグラフィー（12 g カートリッジ）によって精製して、標題生成物（8.90 mg、22%）を固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ （500 MHz, DMSO- d_6 ） δ 12.56（s, 1H）, 8.17（s, 1H）, 8.14（d, J = 8.1 Hz, 1H）, 7.40（d, J = 7.3 Hz, 2H）, 7.33 – 7.27（m, 3H）, 7.21（t, J = 7.3 Hz, 1H）, 5.55 – 5.43（m, 1H）, 1.52（d, J = 7.0 Hz, 3H）; m/z （ES $^+$ ）: $[M+H]^+$ = 307.8; HPLC（B05） t_R = 2.60 分。

40

50

【0520】

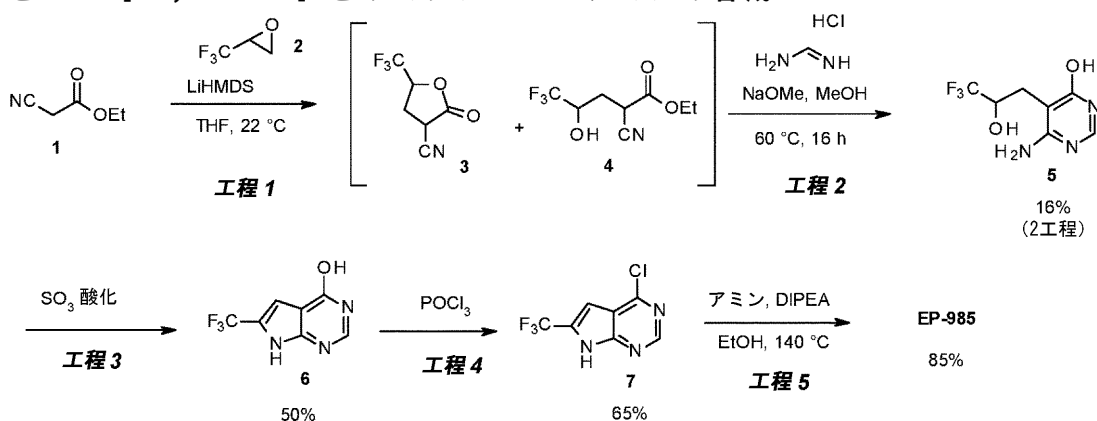
24. 1- [4- (ブチルアミノ) - 7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-5-イル] - 2, 2, 2-トリフルオロ-エタノール (EP-0035851)



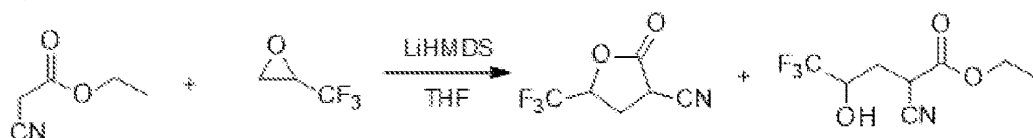
1- [4- (ブチルアミノ) - 7- (2-トリメチルシリルエトキシメチル) ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-5-イル] - 2, 2, 2-トリフルオロ-エタノール (40.0 mg、0.005 mmol) を無水DCM (5.00 mL) に溶解させた溶液に、TFA (5.00 mL) を加えた。この溶液を室温で15時間、N₂下で攪拌した。この溶液を減圧下で濃縮し、この残留物をMeOH (5.00 mL) 及びNH₄OH (5.00 mL) に溶解させた。この溶液を室温で6時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮し、この残留物を、DCM及びMeOH (0-10%) で溶出するフラッシュクロマトグラフィー (12 g シリカカートリッジ) によって精製して、標題生成物 (8.00 mg、58%) を固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.64 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.81 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.44 - 5.24 (m, 1H), 3.59 - 3.38 (m, 2H), 1.61 - 1.45 (m, 2H), 1.46 - 1.28 (m, 2H), 0.98 - 0.81 (m, 3H); m/z (ES⁺): [M+H]⁺ = 288.1; HPLC (A05) t_R = 2.23 m.

【0521】

25. N- [(1R) - テトラリン-1-イル] - 6- (トリフルオロメチル) - 7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-アミンの合成



a. 工程1: 2-オキソ-5- (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-3-カルボニトリル及び2-シアノ-5, 5, 5-トリフルオロ-4-ヒドロキシーペンタン酸エチル

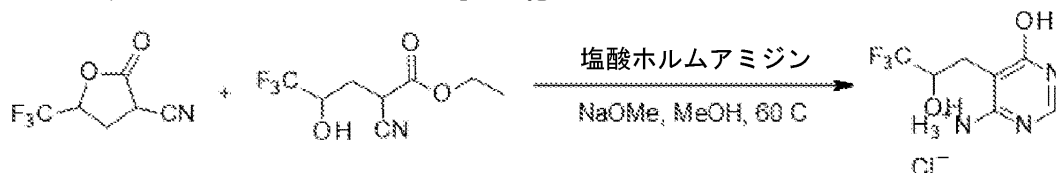


2-シアノ酢酸エチル (329 mL、3.09 mol) を、不活性雰囲気下0 °Cで、LiHMDSの溶液 (THF中1 M、3.09 L、3.09 mol) に滴加した。この混合物を30分間攪拌し、2- (トリフルオロメチル) オキシラン (266 mL、3.09 mol)

l) を滴加した。この溶液を 23℃まで4時間温め、さらに20時間攪拌した。この混合物を0℃まで冷却し、3M HCl水溶液(2.00L)を2.5時間にわたりゆっくりと加えた。この混合物を23℃まで温め、EtOAc(2.50L)を加えた。この混合物を1時間攪拌し、層を分離した。水層をEtOAc(2×500mL)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。この残留物をMeOH(250mL)に溶解させ、減圧下で濃縮した。この手順を5回繰り返した。この残留物をさらに精製することなく次の反応で使用した(616g)。

【0522】

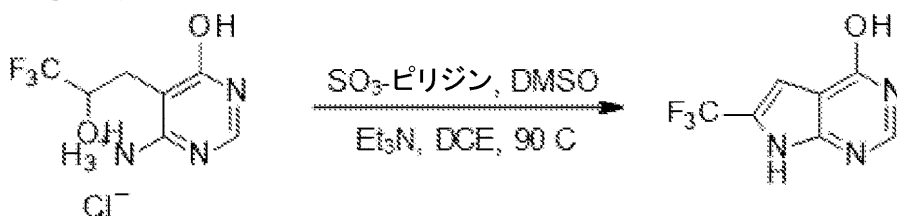
b. 工程2: [6-ヒドロキシ-5-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキープロピル)ピリミジン-4-イル]塩化アンモニウム



2-オキソ-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-3-カルボニトリル(616g、3.09mol)をMeOH(2.10L)に溶解させ、塩酸ホルムアミジン(249g、3.09mol)及びNaOMe(1.06L、3.09mol)を加えた。この混合物を60℃まで加熱し、24時間攪拌した。この混合物を23℃まで冷却し、SiO₂(500g)を加えた。この混合物を減圧下で濃縮乾固させた。この残留物をEtOAc/DCM 7/3(5.00L)の混合物中で攪拌し、5時間攪拌した。この混合物を濾過し、固体をMeOH(5.00L)中で16時間攪拌した。この混合物を濾過し、固体をMeOH(2.00L)で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮した。固体をジオキサン(2.00L)に溶解させ、濾過した。HClを含むジオキサン(4M、800mL)を0℃で濾液にゆっくりと加えた。この混合物を減圧下で濃縮して1Lの体積にし、濾過した。固体をジオキサン(200mL)で洗浄し、減圧下で48時間40℃で乾燥させて、標題化合物を固体として得た(118g、2工程で16%)。¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) (OHシグナル視認不可能) δ 8.21 (s, 1H), 7.19 (br, 3H), 4.16 – 4.07 (m, 1H), 2.67 (dd, J = 14.2, 3.4 Hz, 1H), 2.56 (dd, J = 14.2, 9.5 Hz, 1H). m/z: (ES⁺) [M-H]⁺ = 224.2; LCMS (A05); t_R = 0.87 m.

【0523】

c. 工程3: 6-(トリフルオロメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オール

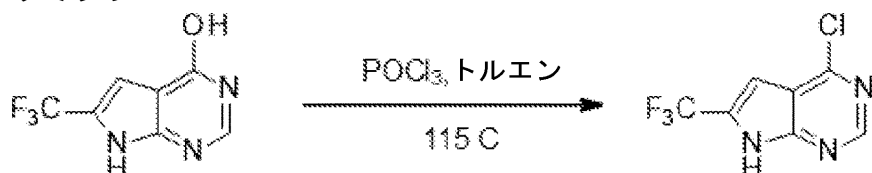


三酸化硫黄ピリジン複合体(337g、2.12mol)を、[6-ヒドロキシ-5-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキープロピル)ピリミジン-4-イル]塩化アンモニウム(118g、0.455mol)及び無水TEA(0.369L、2.65mol)の混合物を含む無水DCE(1.50L)及び無水DMSO(0.376L、5.29mol)に、窒素下22℃で加えた。この混合物を90℃まで加熱し、2時間攪拌した。この混合物を水(6.80L)で希釈した。水相をDCM(2×6.00L)で洗浄し、EtOAc(3×3.40L)で抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥さ

せ、濾過し、減圧下で濃縮した。この残留物をブライン（800 mL）中で攪拌し、濾過し、固体を水（500 mL）で洗浄し、乾燥させて、標題化合物を固体として得た（46.4 g、50.0%）。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 13.16（s, 1H）, 12.11（s, 1H）, 8.01（d, J = 3.7 Hz, 1H）, 7.01（s, 1H）。¹⁹F NMR（376 MHz, DMSO-d₆）δ -59.03（d, J = 0.8 Hz）。m/z: (ES⁻) [M-H]⁻ = 202.08; LCMS（A05）; t_R = 1.83 m.

【0524】

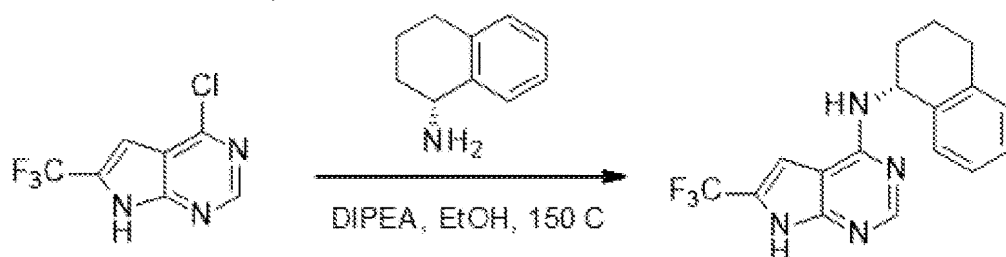
d. 工程4: 4-クロロ-6-(トリフルオロメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン



POCl₃（60.0 mL、655 mmol）を、6-(トリフルオロメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オール（95.0%、45.9 g、215 mmol）を含む無水ジメチルホルムアミド（1.66 mL、21.5 mmol）と無水トルエン（1.20 L）の混合物に、窒素下22℃で加えた。この混合物を125℃まで加熱し、24時間攪拌した。この混合物を22℃まで冷却し、減圧下で濃縮した。この残留物をEtOAc（1.00 L）で希釈し、混合物を勢いよく攪拌しながら氷/水浴に滴加した。この混合物を2時間攪拌し、層を分離した。水相をEtOAc（1.00 L）で抽出し、合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、標題化合物を固体として得た（37.9 g、68%、85%純度）。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 13.92（s, 1H）, 8.80（s, 1H）, 7.31（s, 1H）。¹⁹F NMR（376 MHz, DMSO-d₆）δ -60.23（s）。m/z: (ES⁺) [M+H]⁺ = 333.20; LCMS（A05）; t_R = 2.59 m.

【0525】

e. 工程5: N-[(1R)-テトラリン-1-イル]-6-(トリフルオロメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン



(1R)-テトラリン-1-アミン（9.55 g、64.9 mmol）及びDIPEA（14.1 mL、82.6 mmol）を、4-クロロ-6-(トリフルオロメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン（13.1 g、59.0 mmol）のEtOH溶液（49.0 mL）に加えた。圧力容器を密閉し、混合物を150℃まで16時間加熱した。この混合物を23℃まで冷却し、減圧下で濃縮した。この残留物を高温のMeOH（270 mL）に溶解させた。活性炭（13.0 g）を加え、この混合物を室温で20分攪拌した。この混合物をセライトで濾過し、パッドをEt₂O（2.5 L）で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、高温のMeOH（270 mL）に溶解させた。水（810 mL）を滴加した。この懸濁液を濾過し、固体を高温のMeOHに溶解させ、濾過した。濾液を環境温度で取っておき、結晶を生じさせた。結晶を濾過し、取っておいた。濾液を濃縮し、この

10

20

30

40

50

残留物を高温の MeOH に溶解させた。この混合物を環境温度で取っておき、結晶を生じさせた。これらの結晶を同様に収集し、この手順を最後に 1 回繰り返した。合わせた結晶を乳鉢及び乳棒で粉末にし、50℃の真空オーブンで 16 時間乾燥させて、標題生成物を固体として得た (10.6 g、53%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.75 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.14 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.22 – 7.08 (m, 4H), 5.60 (br s, 1H), 2.91 – 2.71 (m, 2H), 2.10 – 1.90 (m, 2H), 1.90 – 1.69 (m, 2H). m/z (ES⁺) [M+H]⁺ = 333.1; HPLC (C18 5–100% ACN/AmForm 10 mM pH4) t_R = 1.70 分.

10

【0526】

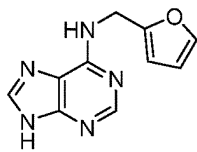
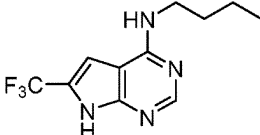
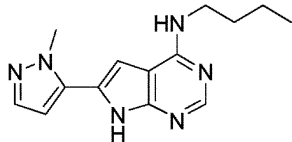
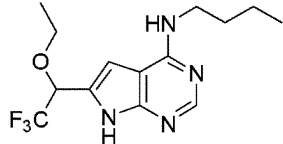
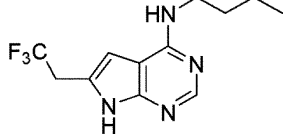
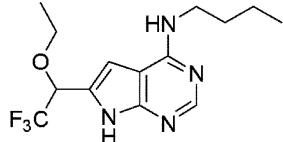
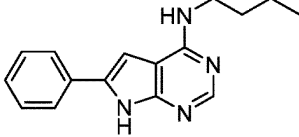
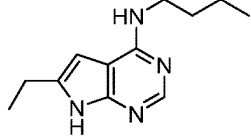
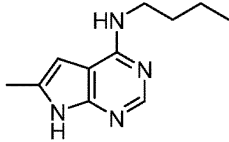
26. N 含有ヘテロアリアル類似体の PINK1 キナーゼ活性についての評価
(表 1)

20

30

40

50

No.	化合物	1 μ MのF/O毒素での効力	毒性 (50 μ MでのDAPI 取り込み陽性%)
カイネチン		n/d	4.9%
1 (EP-0035507)		42.3%	4.6%
2		15.0%	94.6%
3		25.9%	15.8%
4		13.9%	24.8%
5		17.9%	47.4%
6		52.0%	90.0%
7		14.0%	93.4%
8		43.4%	15.4%

*効力は、マイトファジー活性化のEC₅₀または6.3 μ M化合物処理におけるマイトファジー活性化%と定義する。

【0527】

(表2)

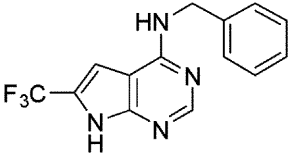
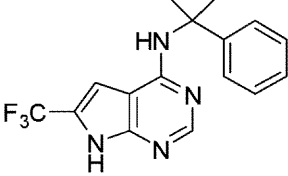
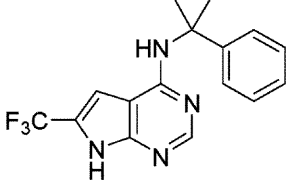
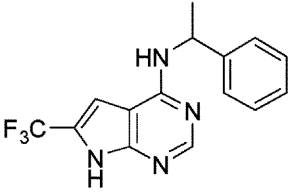
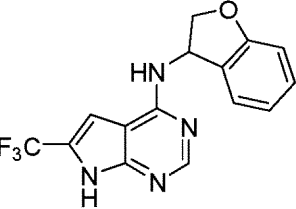
10

20

30

40

50

No.	化合物	1 μ MのF/O毒素での効力*	毒性 (50 μ MでのDAPI 取り込み陽性%)
9 (EP-0035640)		35.1%	50.4%
10		17.0%	5.6%
11		20.8%	80.5%
12 (EP-0036084)		88.4%	2.4%
13 (EP-0035941)		52.5%	39.7%

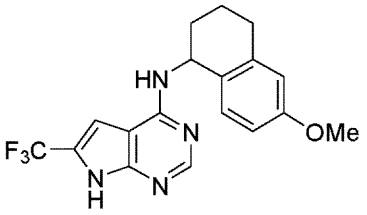
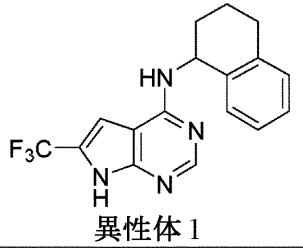
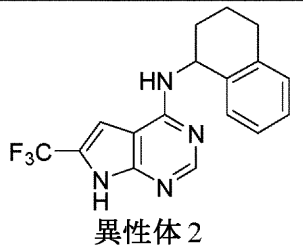
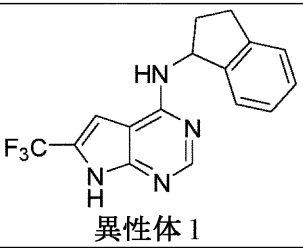
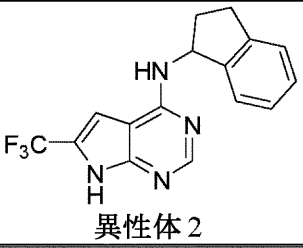
10

20

30

40

50

No.	化合物	1 μ MのF/O毒素での効力*	毒性 (50 μ MでのDAPI 取り込み陽性%)
14		29.8%	95.5%
15 (EP - 0035985)	 異性体 1	55.5% EC ₅₀ = 0.44 ± 0.12 μ M (N=128ランから)	2.1%
16	 異性体 2	10.1%	4.5%
17	 異性体 1	14.8%	2.3%
18	 異性体 2	14.3%	1.7%

*効力は、マイトファジー活性化のEC₅₀または1.6 μ M化合物処理におけるマイトファジー活性化%と定義する。

【0528】
(表3)

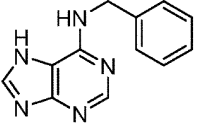
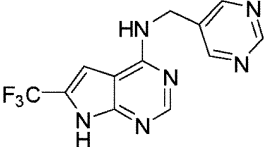
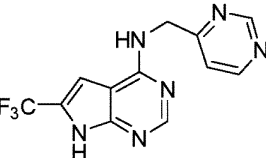
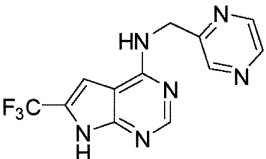
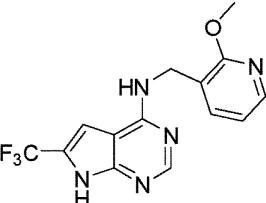
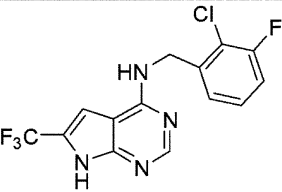
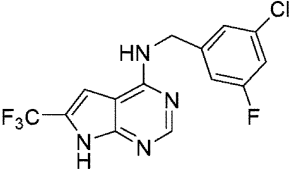
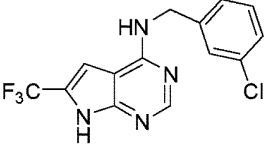
10

20

30

40

50

No.	化合物	1 μ MのF/O毒素 での効力*	毒性 (50 μ Mでの DAPI取り込み 陽性%)
6- ベンジルアミノプリン (6BAP)		n.d.	
19 (EP-0035910)		50.3%	1.7%
20		7.9%	1.5%
21		9.1%	0.9%
22		18.5%	7.6%
23		87.7%	4.5%
24		51.2%	4.8%
25		49.9%	20.3%

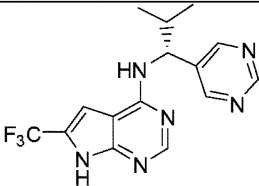
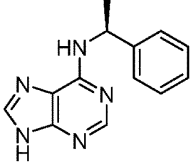
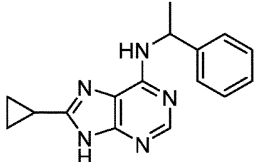
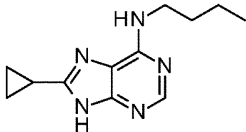
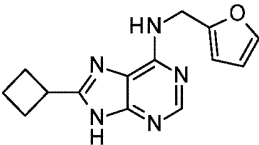
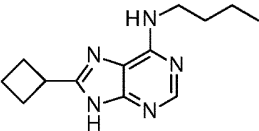
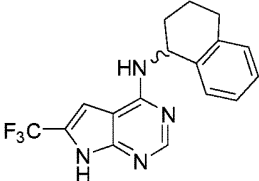
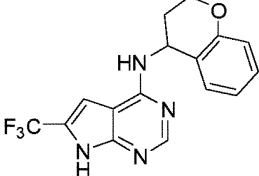
10

20

30

40

50

No.	化合物	1 μ MのF/O毒素 での効力*	毒性 (50 μ Mでの DAPI取り込み 陽性%)
26 (EP-0036336)		EC ₅₀ = 6.9 μ M	6.8%
27 (EP-0036296)		EC ₅₀ = 2.0 μ M	11.7%
28 (EP-0036329)		EC ₅₀ = 6.3 μ M	18.3%
29 (EP-0034886)		EC ₅₀ = 18.8 μ M	16.2%
30 (EP-0035338)		>50 μ M	3.0%
31 (EP-0035339)		>50 μ M	6.1%
32 (EP-0035788)		>50 μ M	27.1%
33 (EP-0035987)		EC ₅₀ = 3.5 μ M	22.3%

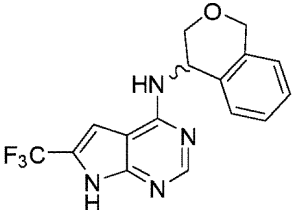
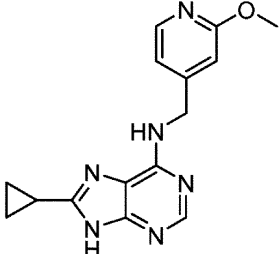
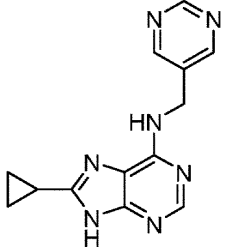
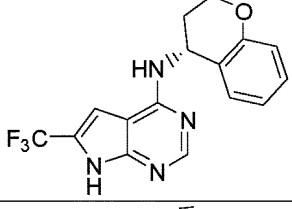
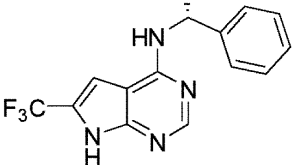
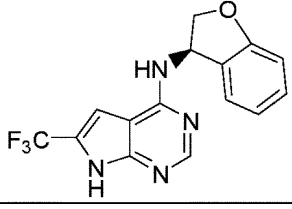
10

20

30

40

50

No.	化合物	1 μ MのF/0毒素 での効力*	毒性 (50 μ Mでの DAPI取り込み 陽性%)
34 (EP-0036023)		>50 μ M	42.9%
35 (EP-0036032)		>50 μ M	7.1%
36 (EP-0036050)		>50 μ M	7.1%
37 (EP-0036081)		EC ₅₀ = 6.3 μ M	21.1
38 (EP-0036082)		EC ₅₀ = 3.1 μ M	63.7%
39 (EP-0036078)		EC ₅₀ = 1.4 μ M	22.8%

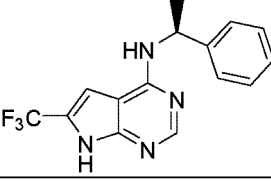
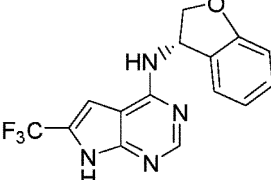
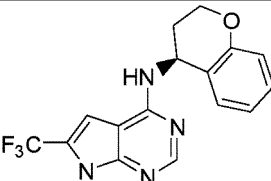
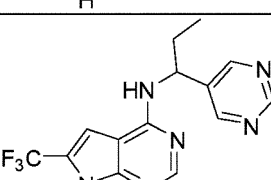
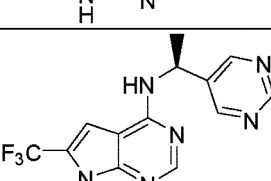
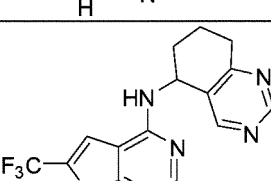
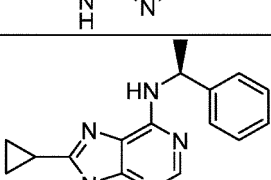
10

20

30

40

50

No.	化合物	1 μ MのF/O毒素 での効力*	毒性 (50 μ Mでの DAPI取り込み 陽性%)
40 (EP-0036083)		EC ₅₀ = 0.3 μ M	90.8%
41 (EP-0036079)		EC ₅₀ = 14.9 μ M	29.2%
42 (EP-0036080)		EC ₅₀ = 5.6 μ M	37.7%
43 (EP-0036193)		EC ₅₀ = 18.8 μ M	15.9%
44 (EP-0036194)		EC ₅₀ = 3.1 μ M	23.7%
45 (EP-0036404)		>50 μ M	12.0%
46 (EP-0036438)		EC ₅₀ = 3.2 μ M	27.6%

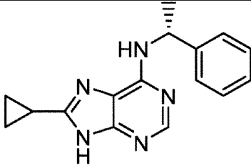
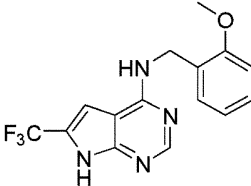
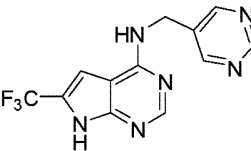
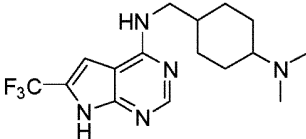
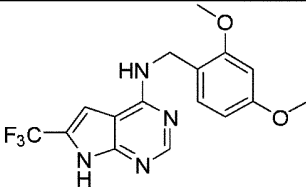
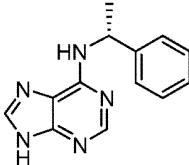
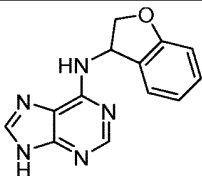
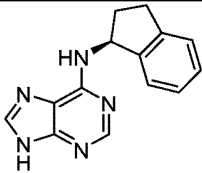
10

20

30

40

50

No.	化合物	1 μ MのF/0毒素 での効力*	毒性 (50 μ Mでの DAPI取り込み 陽性%)
47 (EP-0036439)		>50 μ M	12.3%
48 (EP-0035764)		EC ₅₀ = 2.0 μ M	24.7%
49 (EP-0036061)		EC ₅₀ = 11.7 μ M	23.0%
50 (EP-0036198)		>50 μ M	5.2%
51 (EP-0035855)		EC ₅₀ = 2.1 μ M	42.6%
52 (EP-0036297)		>50 μ M	10.1%
53 (EP-0036405)		EC ₅₀ = 6.1 μ M	21.0%
54 (EP-0036406)		EC ₅₀ = 4.4 μ M	16.2%

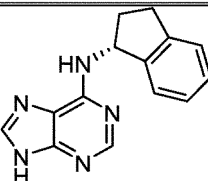
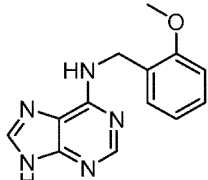
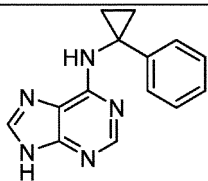
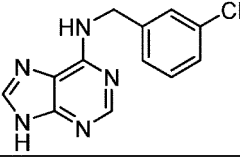
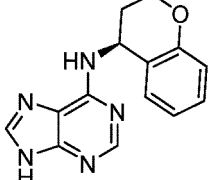
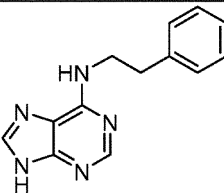
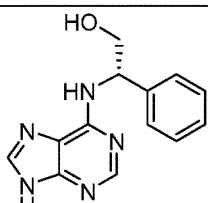
10

20

30

40

50

No.	化合物	1 μ MのF/0毒素 での効力*	毒性 (50 μ Mでの DAPI取り込み 陽性%)
55 (EP-0036407)		>50 μ M	10.3%
56 (EP-0036408)		EC ₅₀ = 10.8 μ M	12.4%
57 (EP-0036409)		>50 μ M	13.4%
58 (EP-0036411)		EC ₅₀ = 16.0 μ M	12.5%
59 (EP-0036413)		EC ₅₀ = 1.8 μ M	17.0%
60 (EP-0036414)		EC ₅₀ = 2.8 μ M	19.7
61 (EP-0036451)		>50 μ M	8.9%

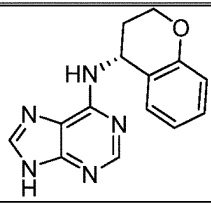
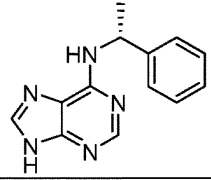
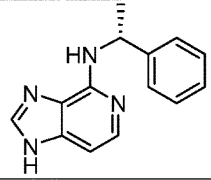
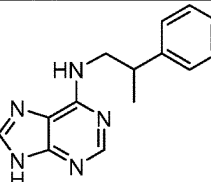
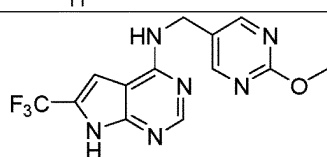
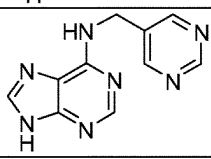
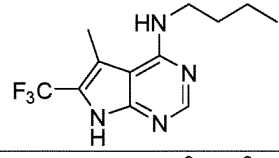
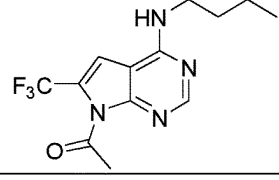
10

20

30

40

50

No.	化合物	1 μ MのF/0毒素 での効力*	毒性 (50 μ Mでの DAPI取り込み 陽性%)
62 (EP-0036453)		>50 μ M	16.0%
63 (EP-0036422)		EC ₅₀ = 47.4 μ M	11.5%
64 (EP-0036425)		>50 μ M	7.6%
65 (EP-0036426)		EC ₅₀ = 3.6 μ M	28.9%
66 (EP-0036002)		EC ₅₀ = 10.6 μ M	5.8%
67 (EP-0036004)		EC ₅₀ = 4.4 μ M	5.3%
68 (EP-0036022)		>50 μ M	11.9
69 (EP-0036025)		>50 μ M	36.6%

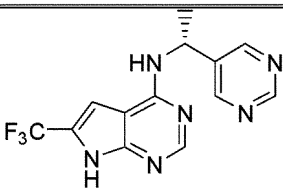
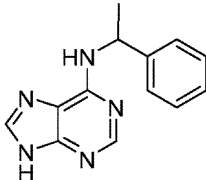
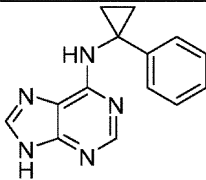
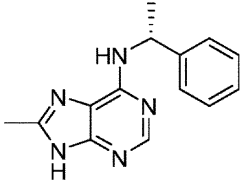
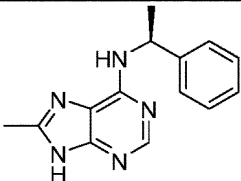
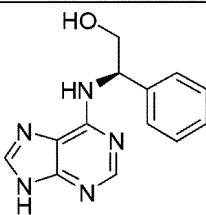
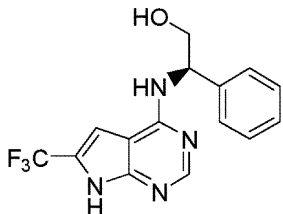
10

20

30

40

50

No.	化合物	1 μ MのF/O毒素 での効力*	毒性 (50 μ Mでの DAPI取り込み 陽性%)
70 (EP-0036195)		EC ₅₀ = 21.6 μ M	22.9%
71 (EP-0036202)		EC ₅₀ = 3.5 μ M	18.2%
72 (EP-0036410)		>50 μ M	13.4%
73 (EP-0036428)		>50 μ M	9.7%
74 (EP-0036437)		EC ₅₀ = 4.6 μ M	31.9%
75 (EP-0036463)		EC ₅₀ = 3.5 μ M	14.5%
76 (EP-0036468)		EC ₅₀ = 14.7 μ M	30.4%

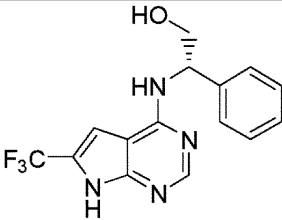
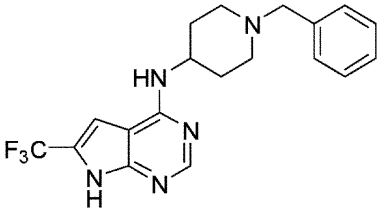
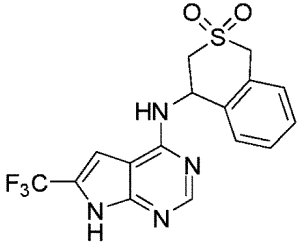
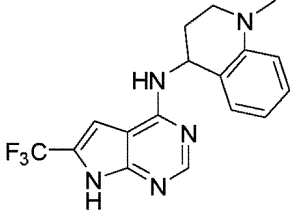
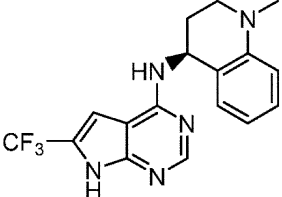
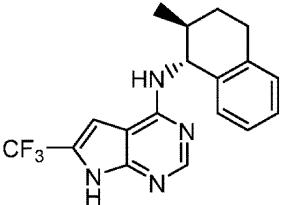
10

20

30

40

50

No.	化合物	1 μ MのF/O毒素 での効力*	毒性 (50 μ Mでの DAPI取り込み 陽性%)
77 (EP-0036477)		EC ₅₀ = 4.4 μ M	30.3
78 (EP-0036837)		EC ₅₀ = 21.4 μ M	43.9%
79 (EP-0036847)		>50 μ M	13.2%
80 (EP-0036848)		EC ₅₀ = 1.9 μ M	28.1%
81 (EP-0037056)		EC ₅₀ = 1.7 μ M	59.0
82 (EP-0037059)		EC ₅₀ = 1.0 μ M	28.3%

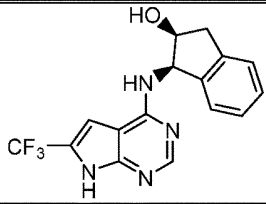
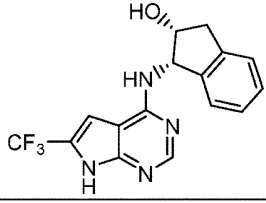
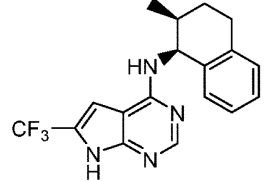
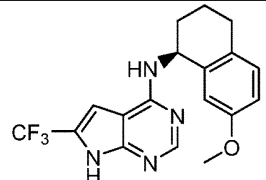
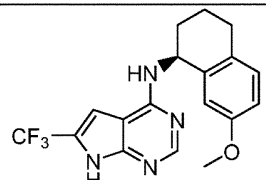
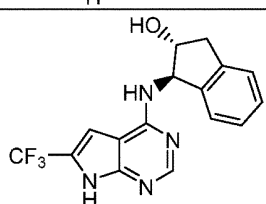
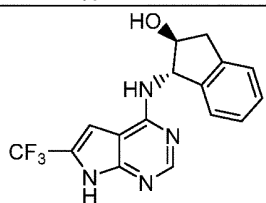
10

20

30

40

50

No.	化合物	1 μ MのF/O毒素 での効力*	毒性 (50 μ Mでの DAPI取り込み 陽性%)
83 (EP-0037085)		>50 μ M	21.2%
84 (EP-0037092)		EC ₅₀ = 9.0 μ M	35.6%
85 (EP-0037094)		EC ₅₀ = 1.1 μ M	31.4%
86 (EP-0037130)		EC ₅₀ = 4.0 μ M	3.2%
87 (EP-0037131)		EC ₅₀ = 9.5 μ M	5.9%
88 (EP-0037154)		EC ₅₀ = 15.1 μ M	7.6%
90 (EP-0037155)		EC ₅₀ = 18.5 μ M	14.4%

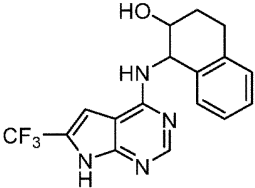
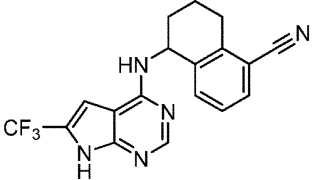
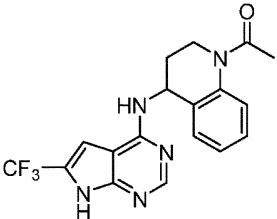
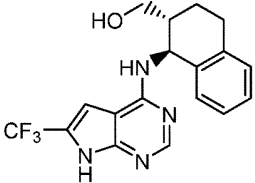
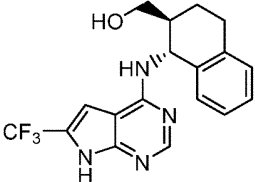
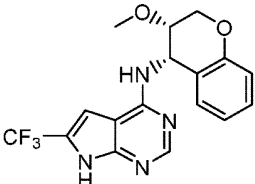
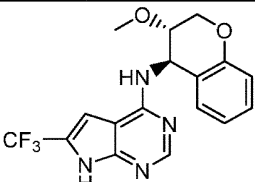
10

20

30

40

50

No.	化合物	1 μ MのF/O毒素 での効力*	毒性 (50 μ Mでの DAPI取り込み 陽性%)
91 (EP-0037178)		>50 μ M	12.8%
92 (EP-0037214)		EC ₅₀ = 3.0 μ M	71.2%
93 (EP-0037845)		EC ₅₀ = 17.3 μ M	6.9
94 (EP-0037852)		EC ₅₀ = 1.1 μ M	59.5%
95 (EP-0037853)		EC ₅₀ = 5.5 μ M	30.9%
96 (EP-0037861)		EC ₅₀ = 1.6 μ M	12.1%
97 (EP-0037862)		EC ₅₀ = 6.3 μ M	10.6%

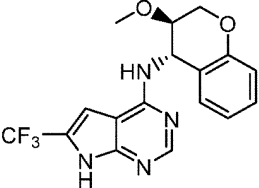
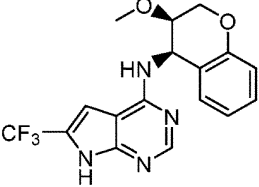
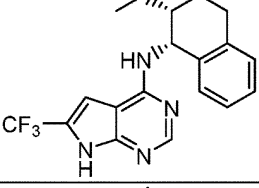
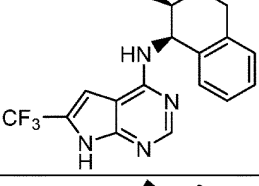
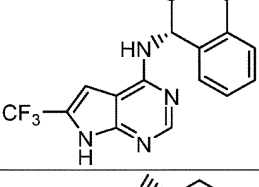
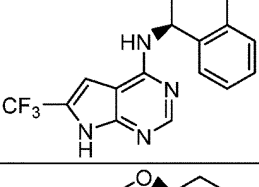
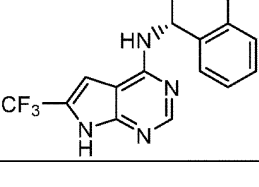
10

20

30

40

50

No.	化合物	1 μ MのF/O毒素 での効力*	毒性 (50 μ Mでの DAPI取り込み 陽性%)
98 (EP-0037863)		EC ₅₀ = 4.0 μ M	15.9%
99 (EP-0037871)		EC ₅₀ = 13.3 μ M	3.6%
100 (EP-0037880)		EC ₅₀ = 1.8 μ M	8.7%
101 (EP-0037881)		>50 μ M	12.0%
102 (EP-0037882)		EC ₅₀ = 0.6 μ M	13.3%
103 (EP-0037883)		EC ₅₀ = 4.2 μ M	23.8
104 (EP-0037962)		EC ₅₀ = 1.5 μ M	7.7%

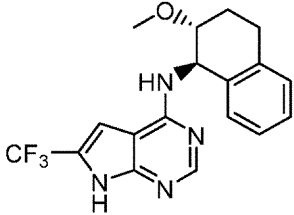
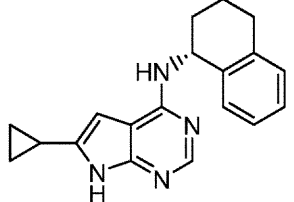
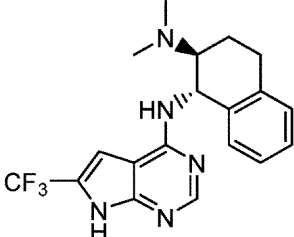
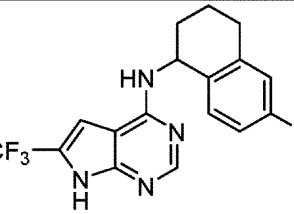
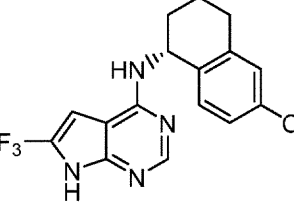
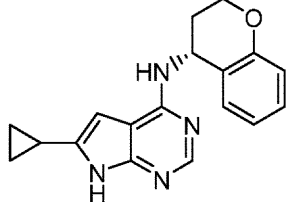
10

20

30

40

50

No.	化合物	1 μM の F/0 毒素 での効力*	毒性 (50 μM での DAPI 取り込み 陽性%)
105 (EP-0037963)		$\text{EC}_{50} = 22.1 \mu\text{M}$	18.4%
107 (EP-0038205)		$\text{EC}_{50} = 0.48 \mu\text{M}$	16.6%
108 (EP-0038252)		$>50 \mu\text{M}$	79.3%
109 (EP-0038313)		$>50 \mu\text{M}$	30.1%
110 (EP-0038508)		$\text{EC}_{50} = 4.4 \mu\text{M}$	11.0%
111 (EP-0039729)		$\text{EC}_{50} = 2.0 \mu\text{M}$	17.3%

*効力は、マイトファジー活性化の EC_{50} または 6.3 μM 化合物処理におけるマイトファジー活性化%と定義する。

【 0 5 2 9 】

(表 3 補足 A)

10

20

30

40

50

No.	効力 (EC ₅₀ 最大マイトファジー) (μ M)*	毒性 (50 μ Mでの DAPI取り込み陽性%)*
EP-0035338	>25	3.04
EP-0035339	>25	6.13
EP-0035764	2.01	10.93
EP-0035788	>25	27.12
EP-0035855	2.08	42.56
EP-0035987	3.24	26.04
EP-0036002	10.59	5.76
EP-0036004	4.42	5.33
EP-0036022	>25	11.94
EP-0036023	>25	42.92
EP-0036023	>25	36.65
EP-0036032	>25	7.06
EP-0036050	>25	7.06
EP-0036061	11.67	22.97
EP-0036078	1.49	27.32
EP-0036079	14.93	29.25
EP-0036080	5.64	37.66
EP-0036081	6.28	21.05
EP-0036082	3.62	52.58
EP-0036083	0.02	92.03
EP-0036193	18.79	15.86
EP-0036194	3.15	23.68
EP-0036195	21.58	22.95
EP-0036198	0.01	5.16
EP-0036202	2.69	22.24
EP-0036296	2.09	13.52
EP-0036297	>25	10.14
EP-0036329	6.32	18.26
EP-0036336	6.85	6.82
EP-0036404	>25	11.97
EP-0036405	6.11	20.95
EP-0036406	4.38	16.16
EP-0036407	>25	10.31
EP-0036408	10.79	12.42
EP-0036409	n/a	n/a
EP-0036410	>25	13.38
EP-0036411	15.96	12.54
EP-0036413	1.69	19.76
EP-0036414	2.26	23.09
EP-0036422	>25	11.51
EP-0036425	>25	7.63
EP-0036426	3.61	28.92
EP-0036428	>25	9.69
EP-0036437	4.65	31.93

10

20

30

40

50

No.	効力 (EC ₅₀ 最大マイトファジー) (μ M)*	毒性 (50 μ Mでの DAPI取り込み陽性%)*
EP-0036438	3.17	27.61
EP-0036439	>25	12.33
EP-0036451	>25	8.9
EP-0036453	>25	15.96
EP-0036463	3.48	14.49
EP-0036468	14.69	30.45
EP-0036477	4.41	30.27
EP-0036837	21.43	43.86
EP-0036847	>25	13.18
EP-0036848	1.81	8.7

10

20

30

40

50

【 0 5 3 0 】
(表 3 補 足 B)

分子名	マイトファジーEC50 (HeLa mKeima アッセイ) (uM)	25uMの化合物、 1uMのF0での 最大細胞死 (%)	25 μ M (F0なし) での 細胞死 (%)
EP-0035985	0.44 $\pm$ 0.12 μ M (N=128ランから)	10.7	2.59
EP-0036081	6.25	21	3.04
EP-0037056	1.33	16	2.51
EP-0037059	1.02	26	4.9
EP-0037085	ごくわずかな活性	21.2	2.75
EP-0037092	9.04	35.6	5.5
EP-0037094	1.08	31.4	7.13
EP-0037130	3.99	3.18	1.18
EP-0037131	9.46	5.9	1.2
EP-0037154	15.1	7.59	2.35
EP-0037155	18.5	14.4	2.51
EP-0037178	ごくわずかな活性	12.8	3.79
EP-0037214	2.98	71.2	57.1
EP-0037845	17.3	6.92	2.69
EP-0037852	1.15	59.535	27
EP-0037853	5.55	30.87	9.83
EP-0037861	1.63	12.11	3.4
EP-0037862	6.32	10.645	2.61
EP-0037863	4.00	15.865	3.66
EP-0037871	13.34	3.555	2.49
EP-0037880	1.81	8.735	5.04
EP-0037881	ごくわずかな活性	12	6.45
EP-0037882	0.59	13.32	3.79
EP-0037883	4.18	23.8	17.9
EP-0037962	1.48	7.67	5.15
EP-0037963	22.1	18.4	15.3
EP-0037965	2.78	25.1	3.16
EP-0038205	0.47	14.9	9.32
EP-0038252	0.81	79.29	4.33
EP-0038313	1.06	30.1	3.27
EP-0038508	4.38	11	3.32
EP-0039729	1.98	17.3	7.26

10

20

30

40

50

【 0 5 3 1 】

(表 3 補 足 B (続 き))

分子名	Mitotox安全域 (治療ウィンドウ)	溶解性 (μ M、1×PBS中)	比率**
EP-0035985	++++	1	40.02
EP-0036081	+	150	8.85
EP-0037056	++++	74.8	30
EP-0037059	+	1	8.69
EP-0037085		194	NA
EP-0037092		194	NA
EP-0037094	+	NA	7.74
EP-0037130		1.2	NA
EP-0037131		1.2	NA
EP-0037154	+	19.2	1.66
EP-0037155	+	20.1	1.35
EP-0037178		1	NA
EP-0037214	+	1	8.39
EP-0037845		1.32	NA
EP-0037852	+	12.9	7.25
EP-0037853		9.07	NA
EP-0037861		23.8	NA
EP-0037862		16.4	NA
EP-0037863		16.3	NA
EP-0037871		20.9	NA
EP-0037880	++	9.39	13.8
EP-0037881		7.79	NA
EP-0037882	++++	1	42.16
EP-0037883		1	NA
EP-0037962		1.31	NA
EP-0037963		1	NA
EP-0037965		2.37	NA
EP-0038205	++++	1	53.2
EP-0038252		190	NA
EP-0038313		1	NA
EP-0038508		102	NA
EP-0039729			NA

*+ = 比率 < 10 ; ++ = 比率 10 < x < 20 ; +++ = 比率 20 < x < 30 ; ++++ = 比率 30 <

**比率 = 化合物のEC50 (μ M) で割った、ミトコンドリア毒性が観察されない最も高い濃度 (μ M)

【 0 5 3 2 】

(表 4)

化合物	効力 (EC ₅₀ 最大マイトファジー) (μ M)	毒性 (50 μ Mでの DAPI取り込み陽性%)
35169	>25	5.4
34884	>25	3.7
34886	9.1	9.1
35339	>25	2.6
35418	>25	3.3
35476	>25	4.0
35536	>25	3.5
35571	>25	2.0
35574	>25	2.3
35507	4.9	5.3
35985	0.44 $\pm$ 0.12 μ M (N=128ランから)	2.4

10

20

30

40

50

【0533】

27. 結晶化及び円形細胞の検査

簡潔に述べると、H e l a M K Y P (M i t o - K e i m a / Y F P - パーキン) 細胞を10K細胞／ウェルで播種した。E P / M T K化合物を播種時に加えた(細胞は依然として懸濁状態にあった)。細胞をE P / M T K化合物とともに16時間インキュベートし、次いで1 μ MのF C C P / オリゴマイシンを6時間にわたって加えた。回収する前に、結晶性もしくは凝集した化合物または円形細胞の有無について、20倍の拡大下で目視により細胞のスコアリングを行った。

【0534】

(表4)

μ M	Log [M]
50.000	-4.3
25.000	-4.6
12.5000	-4.9
6.250	-5.2
3.125	-5.5
1.563	-5.8
0.781	-6.1
0.391	-6.4
0.195	-6.7
0.098	-7.0
0.049	-7.3
0.024	-7.6
0.01 (0として使用)	-8

【0535】

結晶化の目視検査に対応するデータ(1=結晶あり、0=結晶なし)を以下の表5A～5Dに示す。

【0536】

(表5A)

μM	化合物番号				
	36296	36329	36337	6BAP	35910
50.0	0	0	0	0	0
25.0	0	0	0	0	0
12.5	0	0	0	0	0
6.3	0	0	0	0	0
3.1	0	0	0	0	0
1.6	0	0	0	0	0

【 0 5 3 7 】

10

(表 5 B)

μM	化合物番号							
	カイネチン	35910	36002	36004	36022	35985	36023	36025
50.0	0	0	1	0	0	0	1	0
25.0	0	0	1	0	0	0	0	0
12.5	0	0	0	0	0	0	0	0
6.3	0	0	0	0	0	0	0	0
3.1	0	0	0	0	0	0	0	0
1.6	0	0	0	0	0	0	0	0

20

【 0 5 3 8 】

(表 5 C)

μM	化合物番号							
	カイネチン	35910	36193	36194	36195	36198	36202	36082
50.0	0	0	0	0	0	0	0	0
25.0	0	0	0	0	0	0	0	0
12.5	0	0	0	0	0	0	0	0
6.3	0	0	0	0	0	0	0	0
3.1	0	0	0	0	0	0	0	0
1.6	0	0	0	0	0	0	0	0

30

【 0 5 3 9 】

(表 5 D)

μM	化合物番号				
	カイネチン	35910	36202	36296	36297
50.0	0	0	0	0	0
25.0	0	0	0	0	0
12.5	0	0	0	0	0
6.3	0	0	0	0	0
3.1	0	0	0	0	0
1.6	0	0	0	0	0

40

【 0 5 4 0 】

円形細胞の検査に対応するデータ（1 = 多くの円形細胞、0 = 正常な量の円形細胞）を以下の表 6 A ~ 6 D に示す。

【 0 5 4 1 】

(表 6 A)

50

μM	化合物番号				
	36296	36329	36337	6BAP	35910
50.0	0	0	0	0	0
25.0	0	0	0	0	0
12.5	0	0	0	0	0
6.3	0	0	0	0	0
3.1	0	0	0	0	0
1.6	0	0	0	0	0

【 0 5 4 2 】

10

(表 6 B)

μM	化合物番号							
	カイネチン	35910	36002	36004	36022	35985	36023	36025
50.0	0	0	1	0	0	0	1	0
25.0	0	0	1	0	0	0	0	0
12.5	0	0	0	0	0	0	0	0
6.3	0	0	0	0	0	0	0	0
3.1	0	0	0	0	0	0	0	0
1.6	0	0	0	0	0	0	0	0

20

【 0 5 4 3 】

(表 6 C)

μM	化合物番号							
	カイネチン	35910	36193	36194	36195	36198	36202	36082
50.0	0	0	0	0	0	0	0	1
25.0	0	0	0	0	0	0	0	0
12.5	0	0	0	0	0	0	0	0
6.3	0	0	0	0	0	0	0	0
3.1	0	0	0	0	0	0	0	0
1.6	0	0	0	0	0	0	0	0

30

【 0 5 4 4 】

(表 6 D)

μM	化合物番号				
	カイネチン	35910	36202	36296	36297
50.0	0	0	0	0	0
25.0	0	0	0	0	0
12.5	0	0	0	0	0
6.3	0	0	0	0	0
3.1	0	0	0	0	0
1.6	0	0	0	0	0

40

【 0 5 4 5 】

28. ヒトホスホーユビキチン (pS65) ub2アッセイ

簡潔に述べると、HeLa MKYP細胞を、1,300,000細胞／プレートで、10cmプレートにおいて、様々な濃度の化合物を含有する10mLの培地中にプレーティングした。16時間のインキュベーション後、細胞を0.5uMのFCCP／オリゴマイシンで2時間処理し、次いで回収した。次いで、公開されているプロトコール (Oreau et al, 2014; <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2014.09.007>) に従ってミトコンドリアを単離した。同量

50

の試料を26ウェルグラジエントゲル上にロードし、p h oをはじめとする様々なマーカ―に対する市販の抗体を使用してウエスタンブロット分析を行った。インビトロのP I N K 1キナーゼアッセイの結果を示すウエスタンブロットを図14A及び図14Bに示す。

【0546】

29. ヒトマイトファジーアッセイ

簡潔に述べると、HeLa MKYP細胞を様々な濃度の化合物とともに10,000細胞／ウェルで96ウェルプレートにプレATINGした。16時間のインキュベーション後、細胞を1μMのFCCP／オリゴマイシンで6時間処理し、次いで、リソソーム中のミトコンドリアの存在（pH感応性mtKeimaタグからの発光スペクトル変化によって決定される）についてFACSによって分析した。例を以下の図1～図13に示す。

10

【0547】

30. リポ多糖（LPS）アッセイ

簡潔に述べると、標準方法に従い、P0～P2マウスを殺し、その皮質組織を解剖し、プレATINGして、初代混合皮質培養物を得た。培養物を14日間維持した。15日目またはその前後にMTK化合物を加え、24時間インキュベートさせた。化合物とのインキュベーション後、細胞に100ng／mLのLPSを負荷した。負荷開始の24時間後、細胞培地を収集して、ELISAによってサイトカインレベルを分析した。IL-6、TNF-α、及びIL1-β用の市販のELISAキットを使用した。LPSアッセイにおける例示的化合物の活性を図15に示す。

20

【0548】

31. オルニチンカルバモイルトランスフェラーゼ（dOTC）アッセイ

dOTCの欠失突然変異体の発現は、ミトコンドリア基質におけるTriton X-100不溶性タンパク質凝集体をもたらす。このミスフォールディングタンパク質の発現は、内部ミトコンドリア膜を脱分極することなくPINK1／パーキンをミトコンドリアに動員することができる。したがって、理論に束縛されることを望むものではないが、これはPINK1安定化のより生理学的な機構を表し得る。

【0549】

ここでは、dOTCのドキシサイクリン誘導性発現物を含有する、YFPパーキンを安定に発現するHeLa細胞を得た。細胞を20000細胞／ウェルでドキシサイクリン（1μg／mL）とMTKとともに96ウェルプレートに播種した。3日目に細胞の固定及び透過処理を行い、OTC抗体と結合させた。DAPI及び細胞マスクを加えた。ドキシサイクリンの洗い落としはなかった。結果を40倍、非共焦点でイメージングした。ウェル毎に85～600個の細胞を分析した。各条件につき1～3ウェルを用意した。

30

【0550】

dOTCアッセイの結果を図16に示す。DOX及び50μMのEP-0035985による3日間の処理の後、細胞数は低下したが、この効果は細胞死により推進されたものではないと考えられる。MTKはOTCシグナルを低減させるのにきわめて効果的であったが、いくつかのdOTCが細胞に残存しているのが視認できたため、完全に消失したわけではない。

【0551】

40

32. pS65ユビキチンELISAアッセイ

HeLa-MKYP細胞を様々な濃度の化合物とともに10,000細胞／ウェルで96ウェルプレートにプレATINGした。16時間のインキュベーション後、様々な用量の化合物と合わせた1μMのFCCP／オリゴマイシン（F／O）により細胞を2～3時間処理した。試験した各細胞型（HeLa-MKYP WTまたはPINK1KO）について、適切な対照を各プレート上に含めて、10μMのF／Oでの処理から最大シグナルを、F／OなしでDMSOにより処理した細胞から最小シグナルを得た。所望の時点で培地を除去し、細胞を溶解前に凍結した。細胞溶解物を煮沸により変性させた後、市販の抗体を使用した（抗ホスホユビキチンを捕捉抗体として、抗総ユビキチンを検出抗体として使用した）特別なELISAアッセイによって分析した。精製されたpS65ユビキチン

50

を使用して標準曲線を生成し、ELISA反応展開のタイミングを決定した。代表的データを図17Aに示す。

【0552】

PINK1／パーキン経路がFCCPによって活性化されると、PINK1がミトコンドリア膜上で安定化され、その活性により、パーキンがミトコンドリアに動員される（Narendra et al., PLoS Biol 2010、Narendra et al., J. Cell Biol 2008、Vives-Bauza et al., PNAS 2009）。このアッセイの目的は、MTK化合物がどのようにミトコンドリアへのパーキンの動員の速度に影響するかを試験することである。簡潔に述べると、HeLa-MKYP細胞を様々な濃度の化合物とともに7,000細胞／ウェルで96ウェルプレートにプレーティングした。16時間のインキュベーション後、フェノール不含培地において、様々な用量の化合物と合わせた1 μMのFCCP／オリゴマイシン（F／O）により細胞を2～3時間処理した。新しい培地の添加直後、ハイコンテンツイメージング顕微鏡[Molecular Devices]内のCO₂及び温度が制御されたチャンバに細胞処理プレートに移して、処理の時間経過中、規則的な間隔で生細胞から画像を取得した。試験した各細胞型（HeLa-MKYP WTまたはPINK1 KO）について、適切な対照を各プレート上に含めて、2 μMのF／Oでの処理から最大シグナルを、またはF／OなしでDMSOにより処理した細胞から最小シグナルを得た。MetaExpress 6ソフトウェアパッケージを使用して画像を分析し、YFP-パーキンシグナルと対照に基づく赤色ミトコンドリアシグナルとの間の重複を定義するように閾値を設定した後に自動的に処理した。図18に示すように、ミトコンドリアへのパーキンの動員がある細胞の百分率を、各細胞型で試験したMTK-化合物の各用量について表してある。

10

20

【0553】

33. 事前形成α-synアミロイド原線維（PFF）の一次ニューロンモデル
簡潔に述べると、標準的プロトコールに従い、一次海馬ニューロンを誘導し、培養した。DIV-7に培養物をPFFで処理した。DIV-10に培養物のMitokinin化合物またはビヒクル対照による処理を開始し、かかる処理を実験の期間中継続した。DIV-14に培養物を固定し、アルファシヌクレイン、TUJ1、及びMAP2について染色し、ImageXpress共焦点顕微鏡での偏りのないイメージングによって分析を行い、Molecular DevicesのMetaXpressソフトウェアによって数量化した。

30

【0554】

34. 事前形成α-synアミロイド原線維（PFF）のマウスモデル

【動物】C57BL6マウスをJackson Laboratoriesから得た。

【0555】

【注射材料及び定位注射】組換えα-シヌクレインタンパク質及びインビトロ原線維集合体の精製を、既報のとおり（K. C. Luk et al., Intracerebral inoculation of pathological α-synuclein initiates a rapidly progressive neurodegenerative α-synucleinopathy in mice. J. Exp. Med. 209, 975 (2012)）、完全長野生型マウスα-シヌクレイン（5mg/mL）から行った。集合反応物をEppendorfオービタルミキサー（37℃で1,000rpm）により攪拌し、α-シヌクレイン事前形成原線維（PFF）を5日後に回収した。調製物を滅菌PBS中に希釈し、注射前に手持ち式プローブ超音波処理器（Fisher Scientificモデル120）で手短に超音波処理した。2～3ヶ月齢のマウスを塩酸ケタミン（100mg/kg、i.p.）及びキシラジン（10mg/kg、i.p.）で麻酔し、一方の半球の線条体にPFF（5 μg）を定位注射した。対照動物には滅菌PBSを与えた。線条体を標的とするため、右前脳への一本の針の挿入（座標：ブレグマに対して+1.0mm、正中線から+2.0mm）を使用した（硬膜下+2.6mm）。注射は、電動式注射器を使用し、0.2 μL毎分の速度（1

40

50

部位当たり合計 2.5 μ L) で、針を各標的位置に 5 分超保って行った。動物を手術から回復させた後、定期的にモニタリングした。手術後 7 日目を起点として、EP-0035985 またはビヒクル対照の 1 日 1 回経口投与を行い、試験の期間中継続した。注射後 30 日目にイソフルオランの過剰投与によって動物を殺し、PBS の経心腔的灌流を行った後に脳を取り出した。脳を線条体及び腹側中脳の切片に切断し、直ちに -80°C で凍結させ使用まで保管した。

【0556】

【生化学的分析】解剖した目的の脳領域を、Yun, P. S., et al Nat Med. 2018 Jul; 24 (7): 931-938 に記載のように摘出した。簡潔に述べると、10mM の Tris-HCl、pH 7.4、150mM の NaCl、5mM の EDTA、0.5% の IGEPAL (登録商標) CA-630 (Nonidet P-40)、1 $\times$ Halt (商標) Protease and Phosphatase Inhibitor Cocktail を含有する脳溶解緩衝液中で切片を均質化した。組織片一片当たり 0.2mL の緩衝液を使用した。乳鉢乳棒を使用して試料を均質化し、次いで 0.3mL の脳溶解緩衝液を加えた後、300 $\times$ g で 3 分間、 4°C で清浄化した。次いで上清を新しい管に移し、22,000 $\times$ g で 20 分間、 4°C で清浄化した。清浄化工程を繰り返す前には上清を移し、ペレットを 0.3mL の脳溶解緩衝液で洗浄するべきである。その後、試料毎に、10mM の Tris-HCl、pH 7.4、150mM の NaCl、5mM の EDTA、0.5% の Nonidet P-40、1% の SDS、0.5% のデオキシコール酸ナトリウムを含有する SDS-脳溶解緩衝液 0.2mL 中で、ペレットをさらに均質化 (氷上で 20 秒、20% の振幅で超音波処理) するべきである。BCA アッセイ (Pierce) を使用してタンパク質濃度を決定し、試料 (10 μ g の総タンパク質) を SDS-ポリアクリルアミドゲル (4-20% グラジエント) で分離し、ニトロセルロース膜上に移した。プロットを TBS-T 中 5% の BSA でブロッキングし、様々な一次抗体を使用してプローブした。適切な赤外二次抗体とのインキュベーション後、Odyssey FC スキャナ (Licor) を使用して標的抗原を検出した。

【0557】

35. EP-0035985 のインビボ薬物動態特性

図 23 及び以下の表 7 を参照すると、EP-0035985 のインビボ投与は良好なバイオアベイラビリティを示す。

【0558】

(表 7)

コホート	C _{max} (μ M)	T _{1/2} (hr)	AUC (obs) (hr $\cdot$ μ M)	AUC (inf) (hr $\cdot$ μ M)	F%
IV (1 mg/kg)	1.45	1.4	1.4	1.5	
PO (10 mg/kg)	1.08	2.0	2.4	2.6	17.4%
PO (50 mg/kg)	9.80	3.9	27.4	35.5	37.9%

【0559】

36. EP-0035985 のインビボ概要

以下の表 8A~C を参照し、EP-0035985 の IV 1mg/kg (8A)、PO 10mg/kg (8B)、及びマウスにおける組織分布 (8C) のインビボ概要を以下に示す。

【0560】

(表 8A)

10

20

30

40

50

種	T _{1/2} (hr)	C ₀ (ng/mL)	AUC _{las} t (hr*ng/mL)	AUC _{Inf} (hr*ng/mL)	AUC _{Ex} tr (%)	V _z (L/kg)	V _{ss} (L/kg)	CL (mL/min/kg)	MRT _{ln} r (hr)
マウス	1.4	1569.0	481.3	486.9	1.1	4.0	1.5	34.3	0.7
ラット	3.6	1667.7	837.5	837.5	2.5	6.0	2.4	19.5	2.0

【 0 5 6 1 】

(表 8 B)

種	T _{1/2} (hr)	C ₀ (ng/mL)	AUC _{las} t (hr*ng/mL)	AUC _{Inf} (hr*ng/mL)	AUC _{Ex} tr (%)	V _z (L/kg)	V _{ss} (L/kg)	CL (mL/min/kg)	MRT _{ln} r (hr)
マウス	2.0	0.5	357.3	803.3	848.1	5.4	2.5	84.8	17.4
ラット	3.7	2.6	692.4	7348.4	7562.3	2.2	7.9	756.2	88.1

10

【 0 5 6 2 】

(表 8 C)

用量	脳 0.5 h (ng/g)	脳 1 h (ng/g)	脳 2 h (ng/g)	血漿 0.5 h (ng/g)	血漿 1 h (ng/g)	血漿 2 h (ng/g)	腎臓 0.5 (ng/g)	腎臓 1 (ng/g)	腎臓 2 (ng/g)
10 mg/kg	526	737	435	372	276	146	1050	1290	893
50 mg/kg	3342	6367	3985	1903	2080	1423	6433	11517	7483

20

【 0 5 6 3 】

37. ミトコンドリア機能不全のシスプラチンマウスモデル

シスプラチンは、ミトコンドリア損傷を誘導することが文献において報告されている化学療法剤である (Yang, Z., et al. “Cisplatin Preferentially Binds Mitochondrial DNA and Voltage-Dependent Anion Channel Protein in the Mitochondrial Membrane of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Possible Role in Apoptosis.” *Clinical Cancer Research* 12, no. 19 (2006), 5817–5825 を参照のこと)。GDF15 (Growth and Differentiation Factor 15) は、ミトコンドリア病及び特定の神経変性疾患の確立されたバイオマーカーである (Montero, R, et al. “GDF-15 Is Elevated in Children with Mitochondrial Diseases and Is Induced by Mitochondrial Dysfunction.” *PLOS ONE* 11, no. 2 (2016)、Nohara, S, et al. “GDF-15, a mitochondrial disease biomarker, is associated with the severity of multiple sclerosis”, *Journal of Neurological Sciences*, Vol 405 (2019) を参照のこと)。簡潔に述べると、約10週齢のマウスにシスプラチン (10 mg/kg) の単回腹腔内用量を負荷し、次いで様々な用量の化合物 35985 またはビヒクル対照のいずれかの強制経口投与によって1日1回処置した。7日目に動物を殺した。腎臓を取り出して均質化した。公開されている方法に従い、腎臓試料に qPCR を行って GDF15 の発現レベルを決定した。

30

40

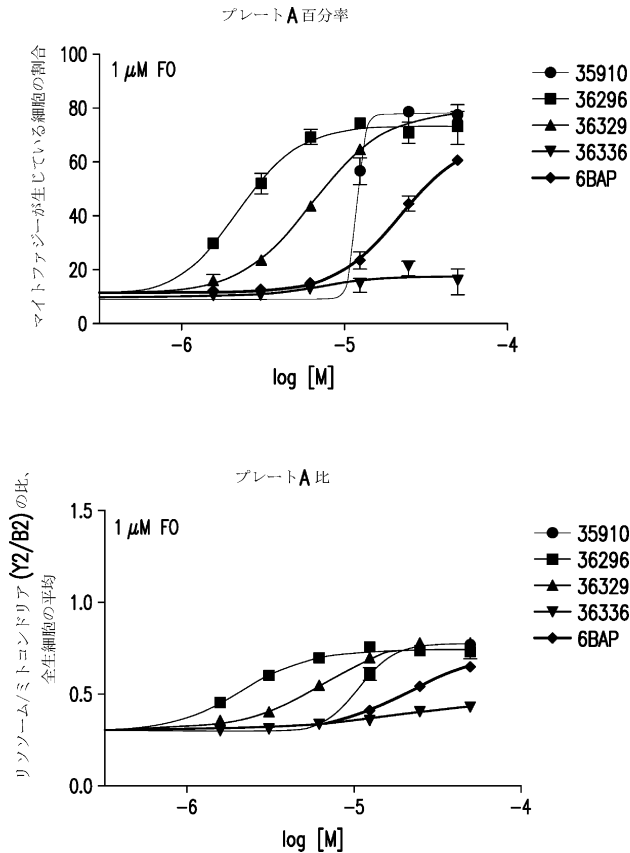
50

【0564】

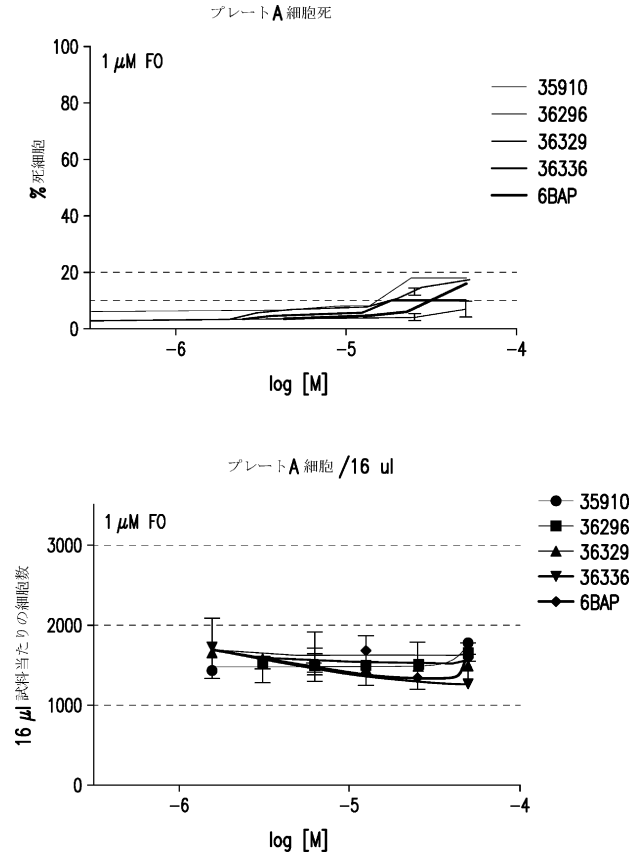
当業者には明らかなことながら、本発明の範囲及び趣旨から逸脱することなく様々な修飾及び改変を本発明に行うことが可能である。本発明の他の実施形態は、本明細書を考慮し、本明細書で開示される発明を実践することから、当業者には明らかとなろう。本明細書及び実施例は単なる例示と見なされることが意図されており、本発明の真の範囲及び趣旨は、次の特許請求の範囲によって示される。

【図面】

【図1A】



【図1B】



10

20

30

40

50

10

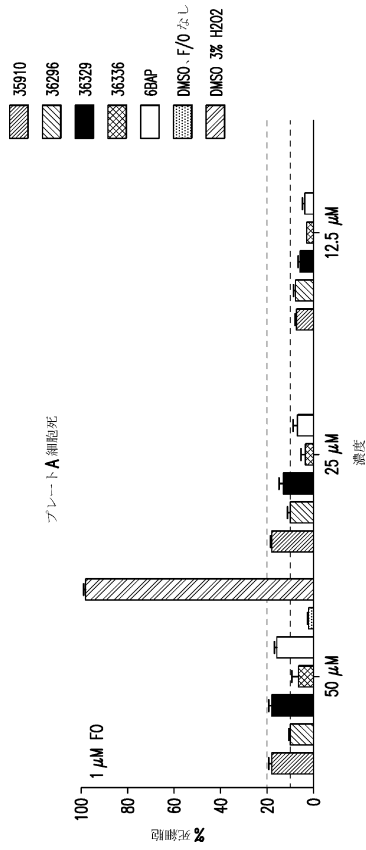
20

30

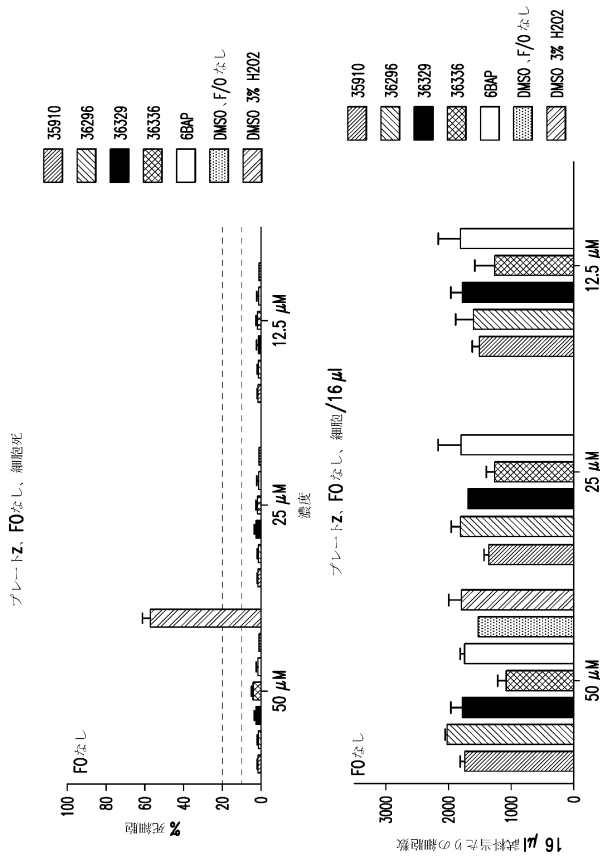
40

50

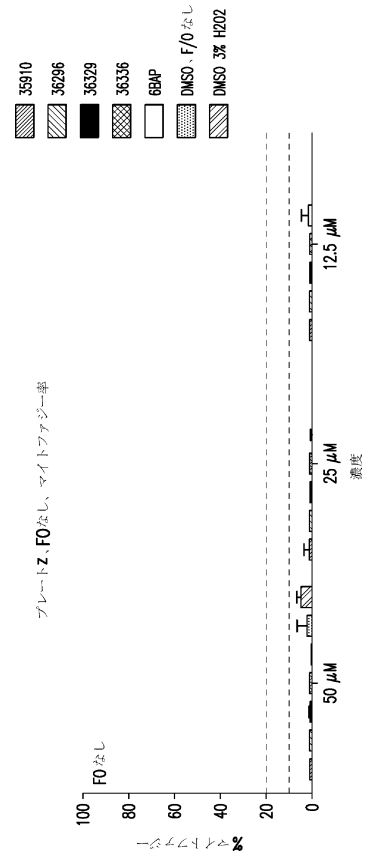
【図 1 C】



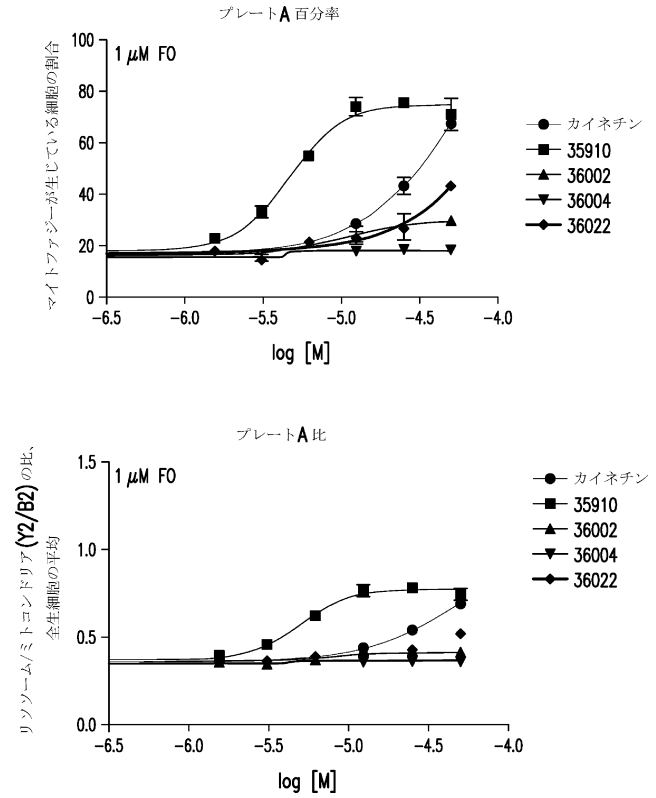
【図 1 E】



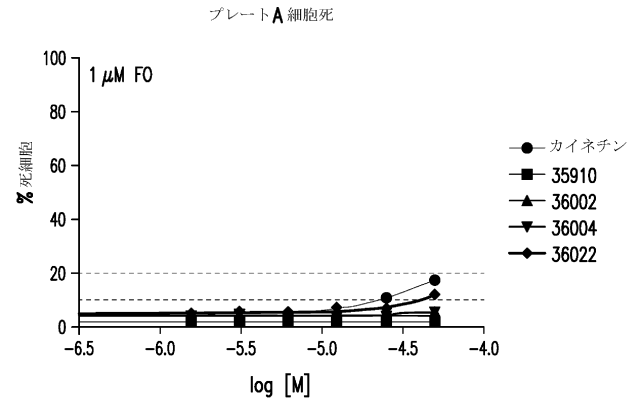
【図 1 D】



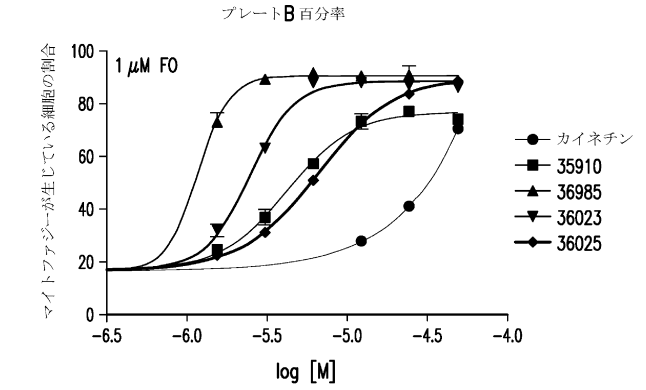
【図 2 A】



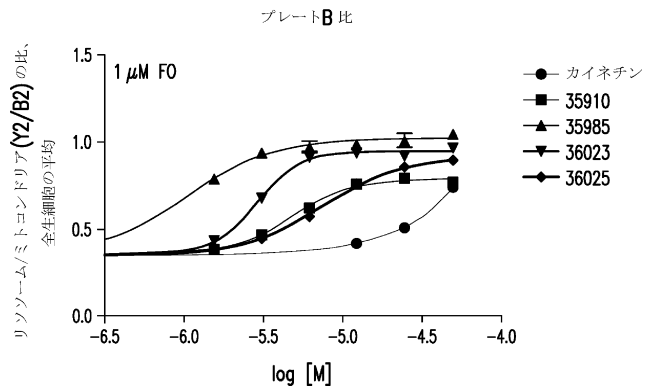
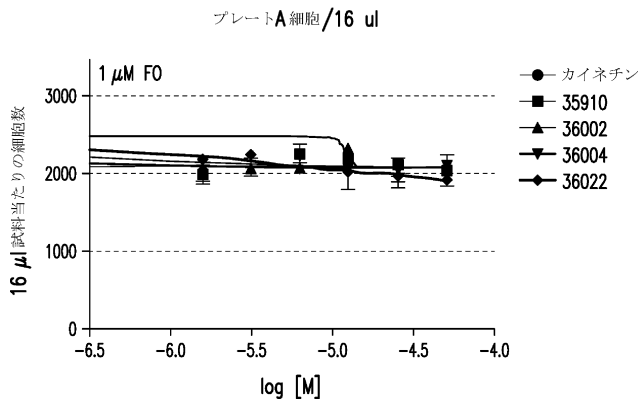
【図 2 B】



【図 2 C】

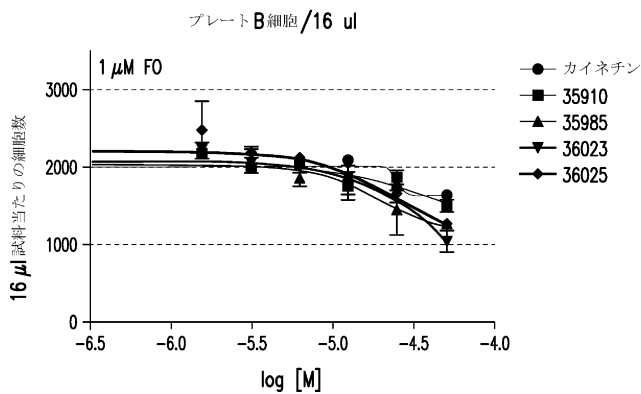
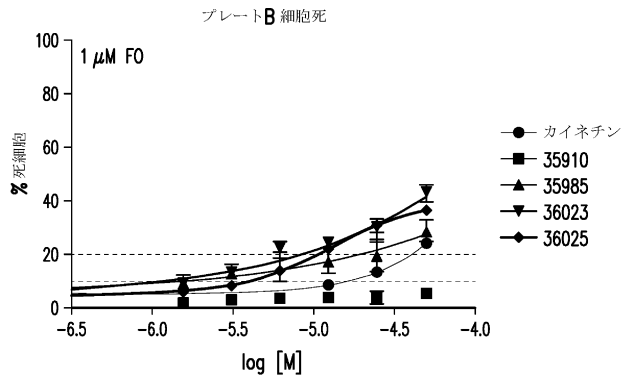


10

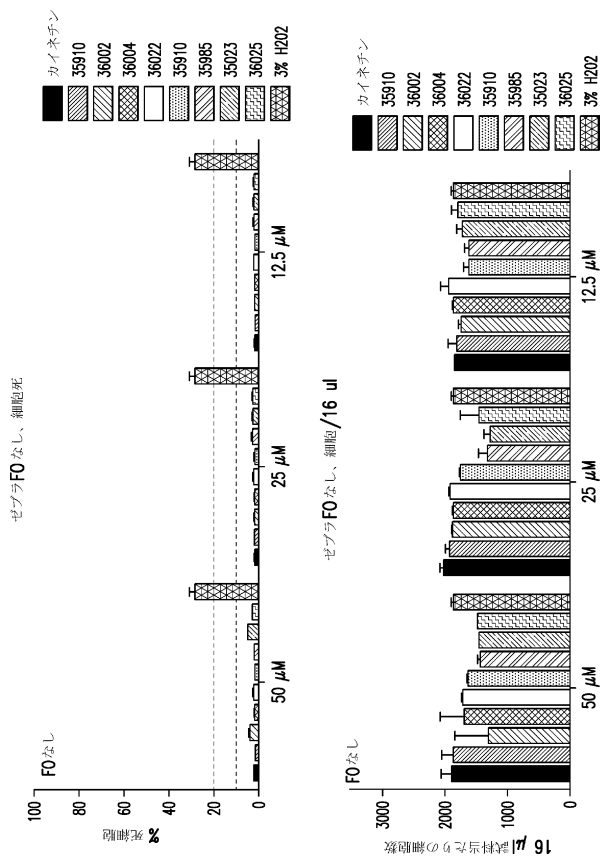


20

【図 2 D】



【図 2 E】

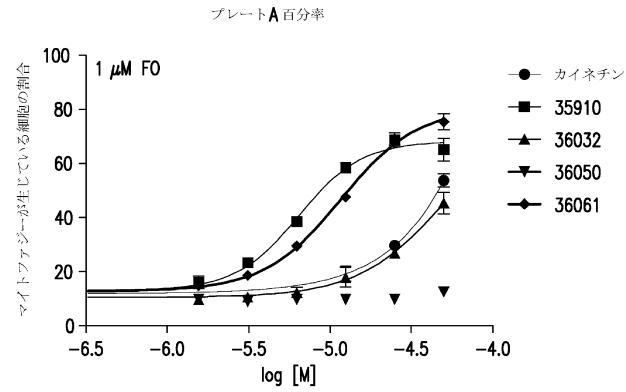


30

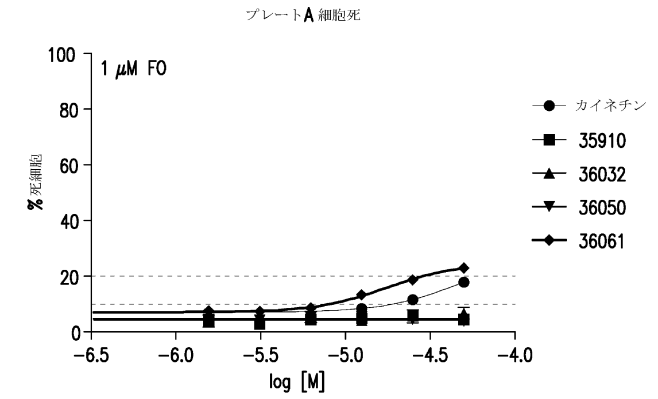
40

50

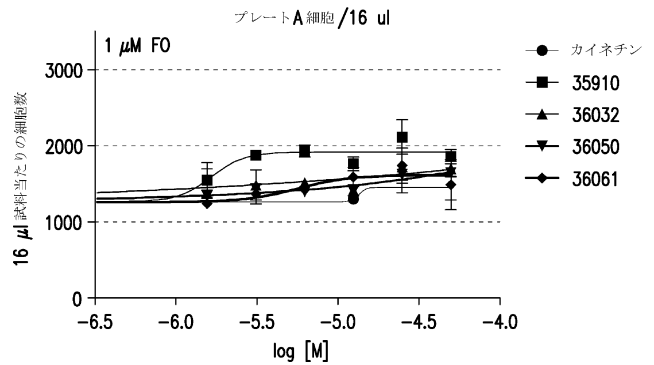
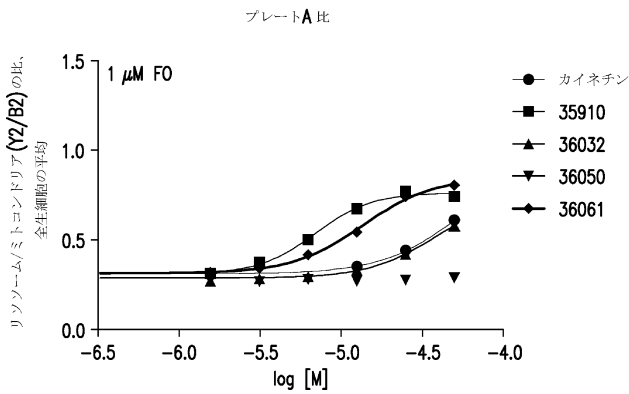
【図 3 A】



【図 3 B】

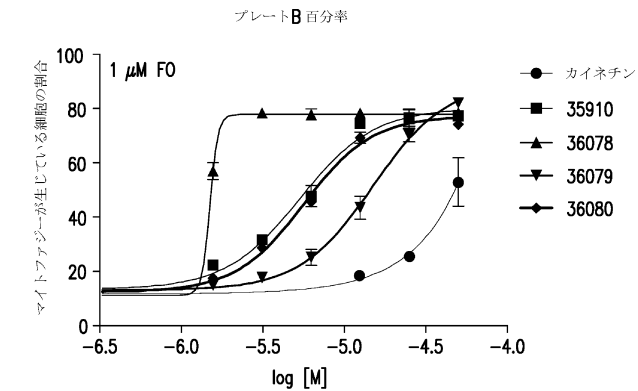


10

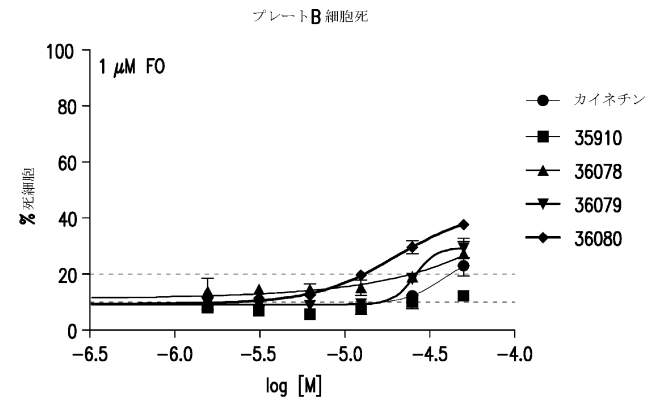


20

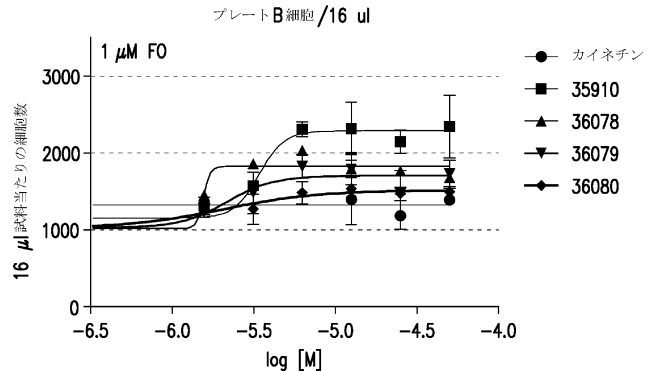
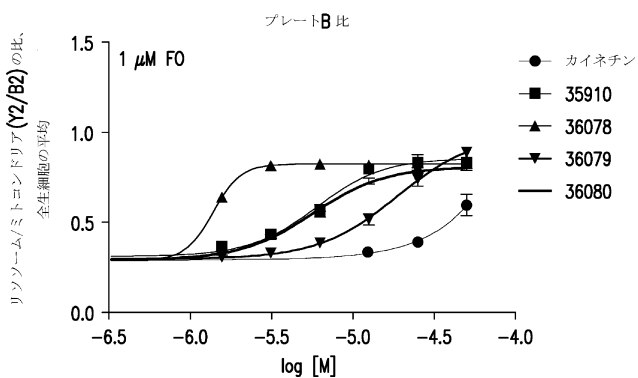
【図 3 C】



【図 3 D】



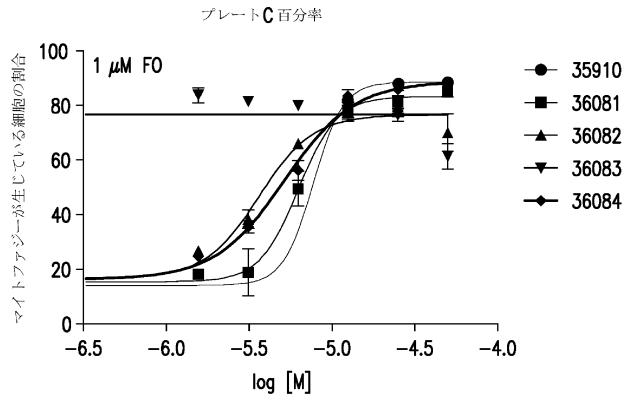
30



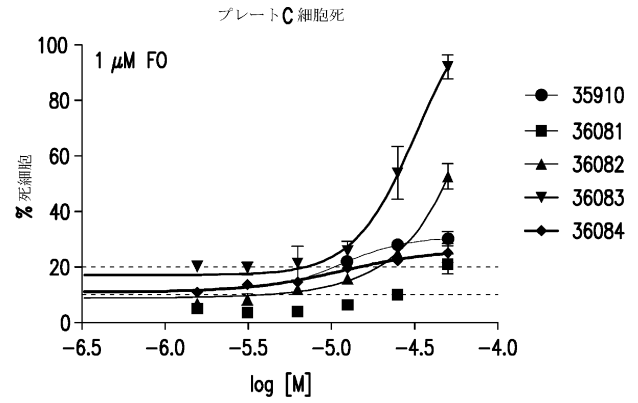
40

50

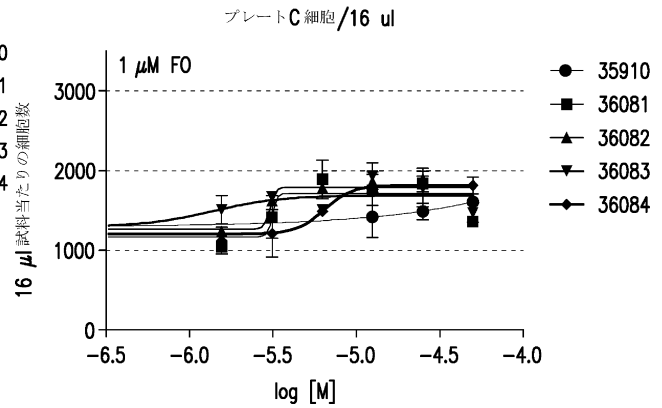
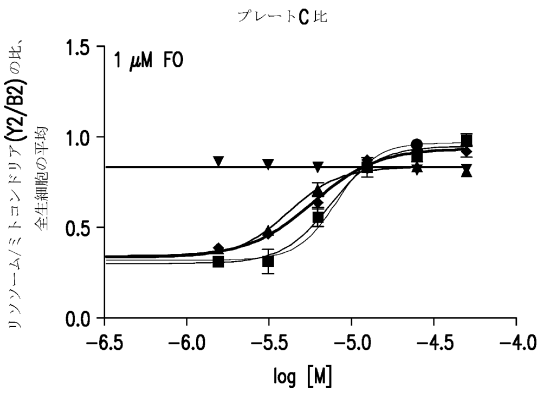
【図 3 E】



【図 3 F】

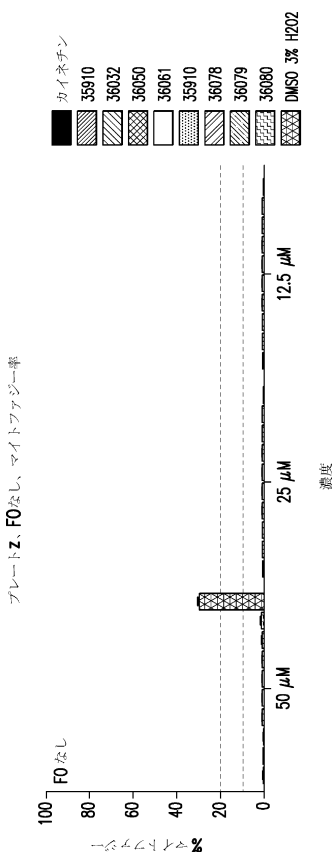


10

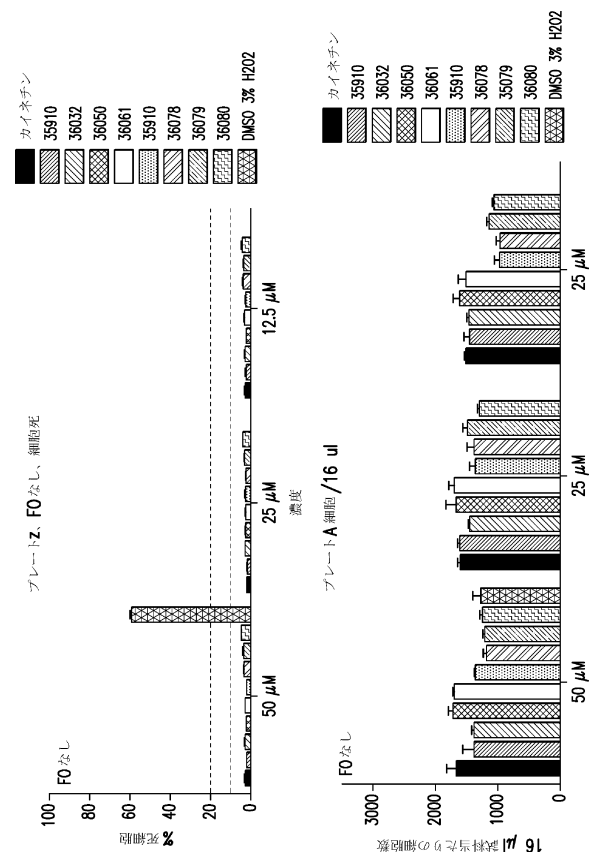


20

【図 4 A】



【図 4 B】



30

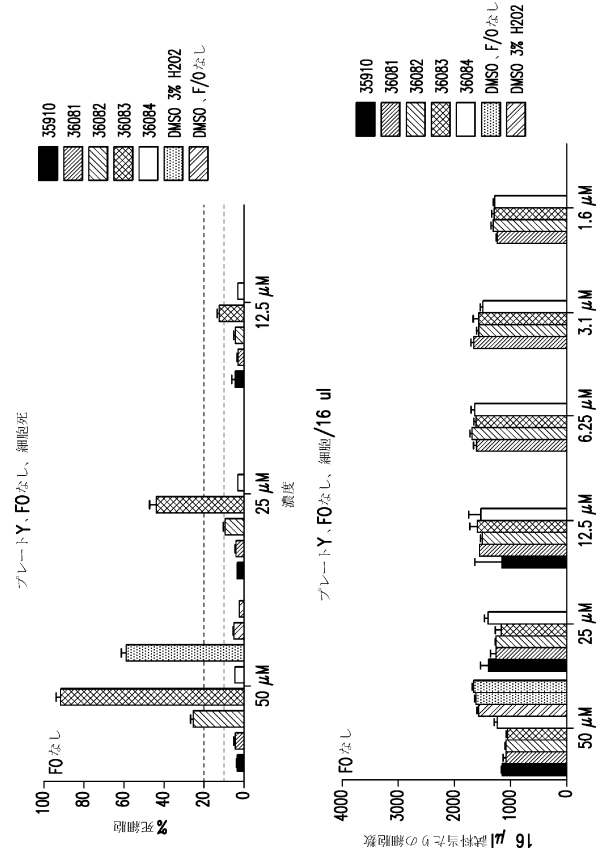
40

50

【図 4 C】



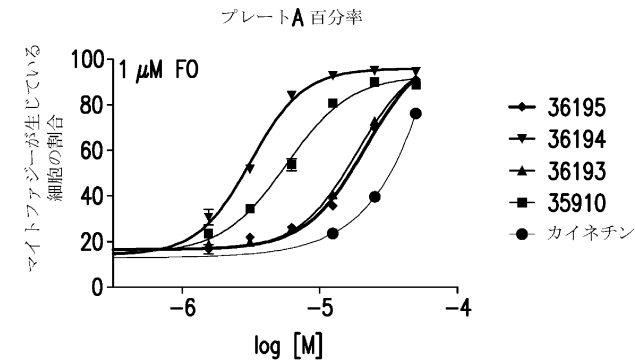
【図 4 D】



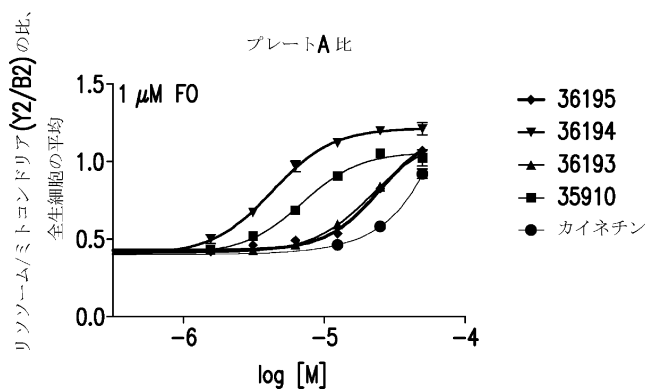
10

20

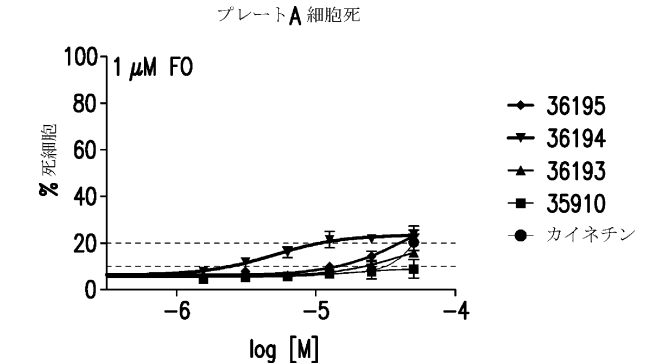
【図 5 A】



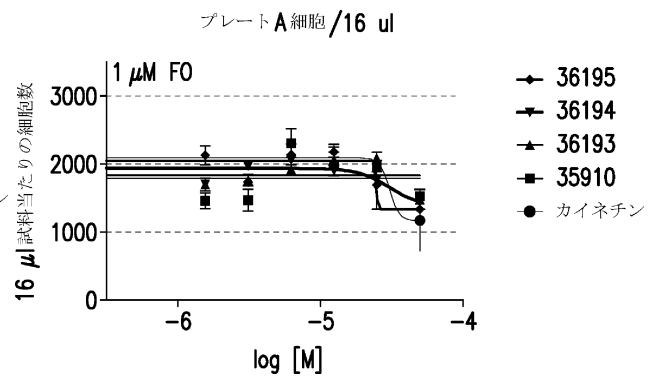
30



【図 5 B】

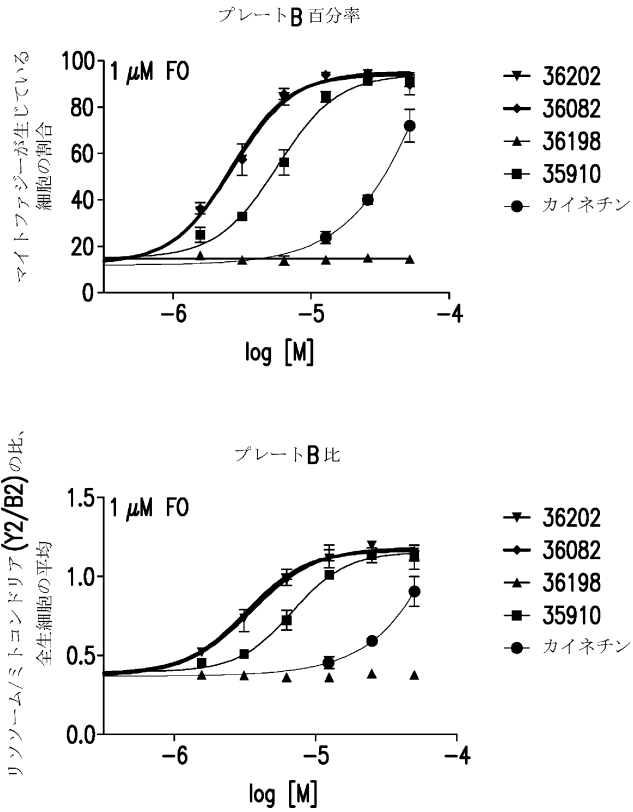


40

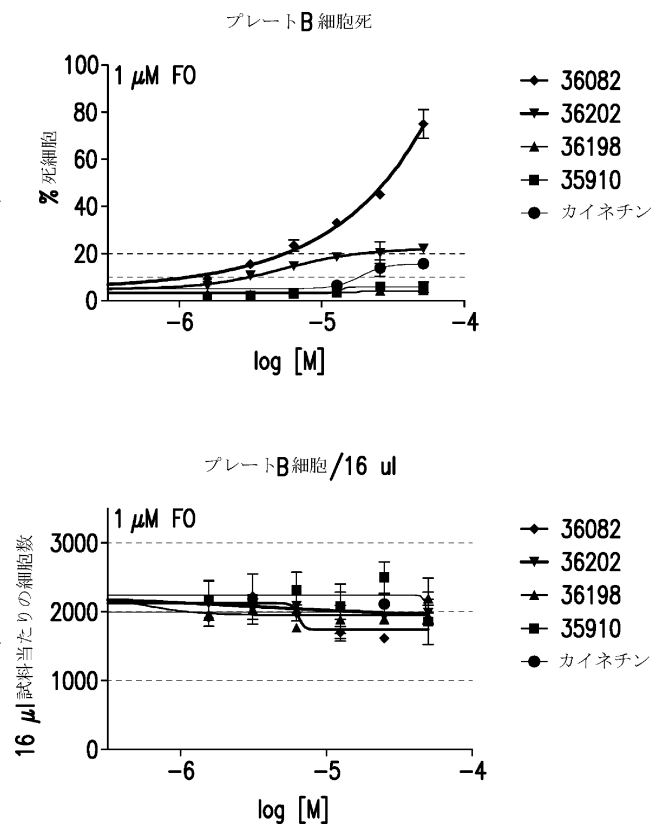


50

【図 5 C】



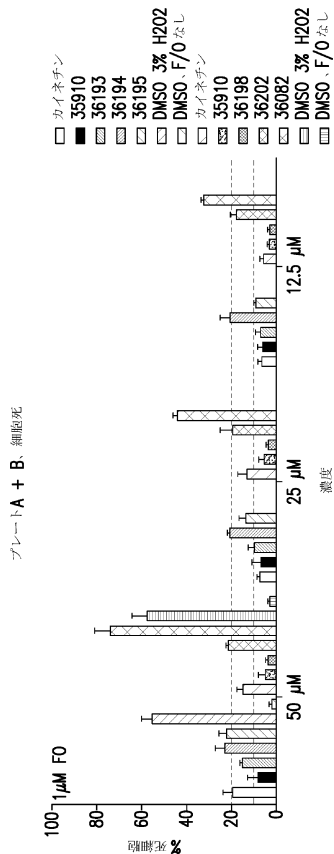
【図 5 D】



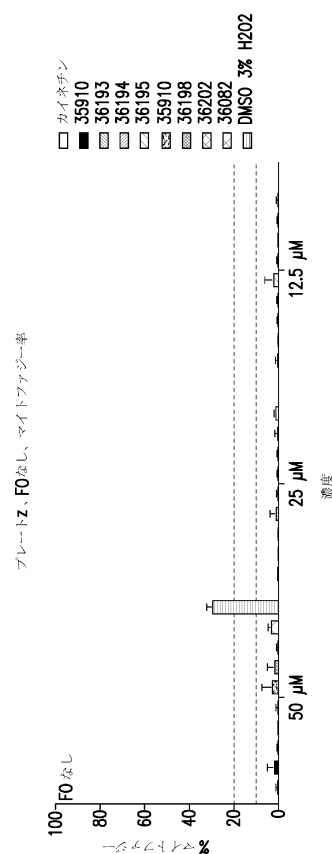
10

20

【図 5 E】



【図 5 F】

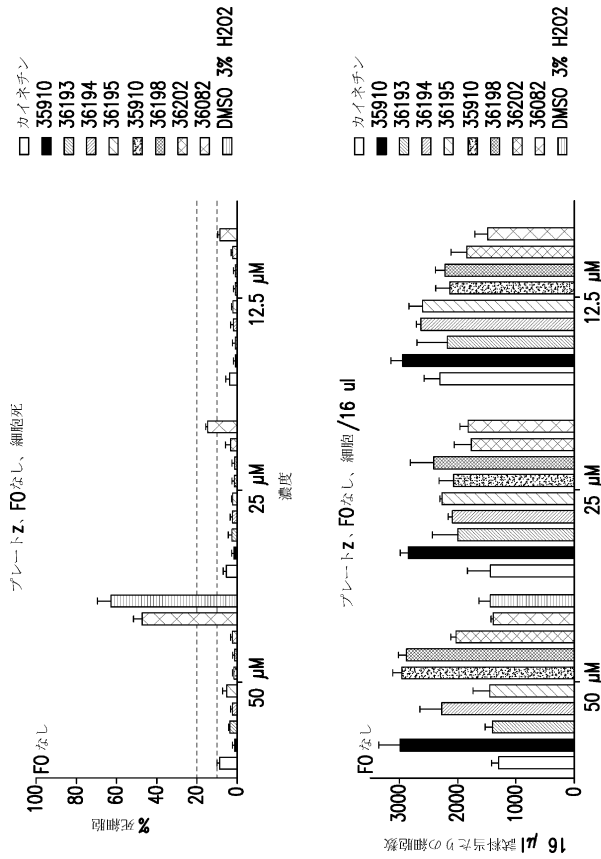


30

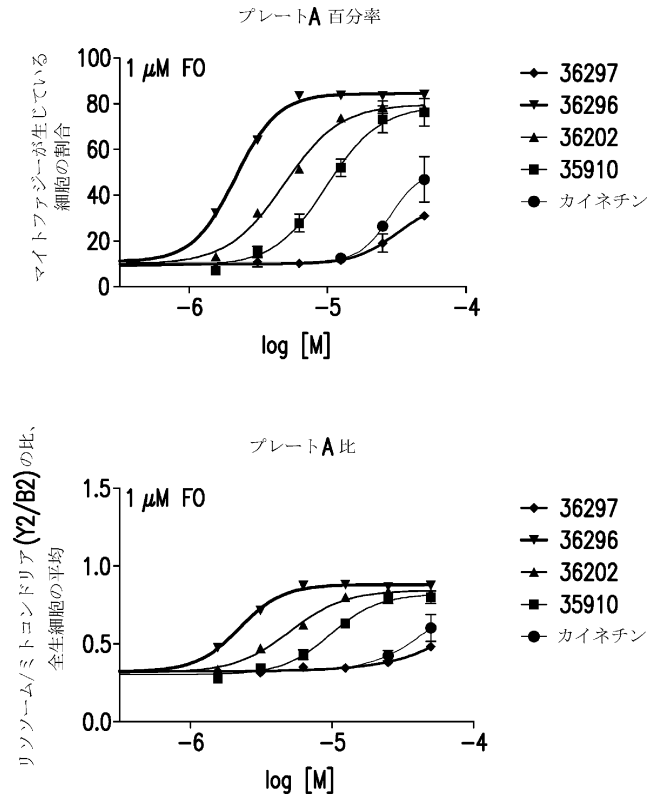
40

50

【図 5 G】



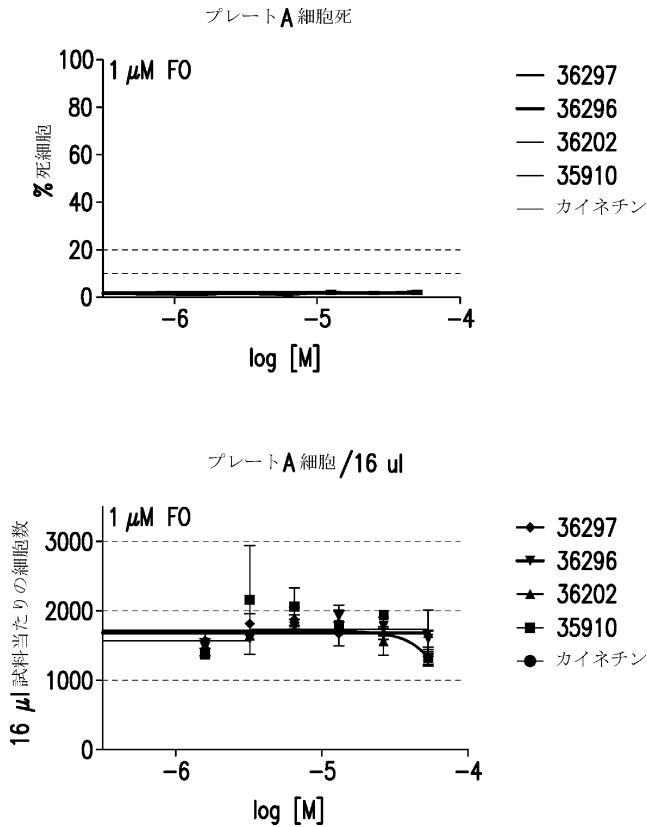
【図 6 A】



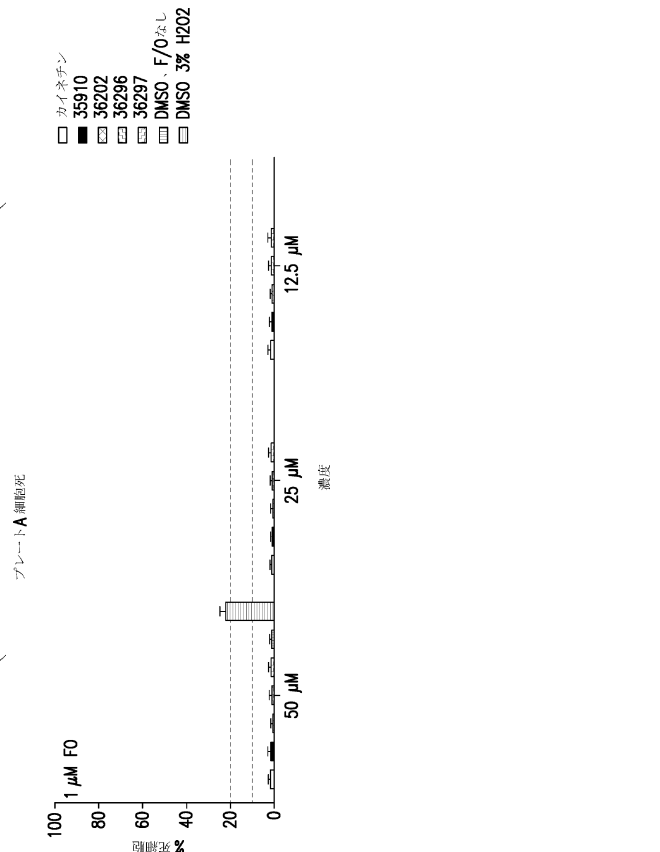
10

20

【図 6 B】



【図 6 C】

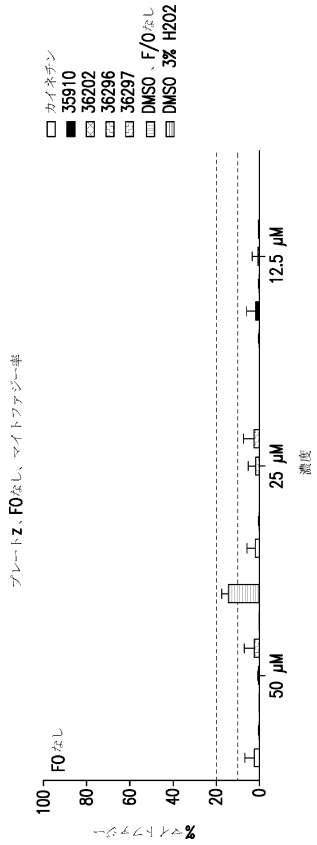


30

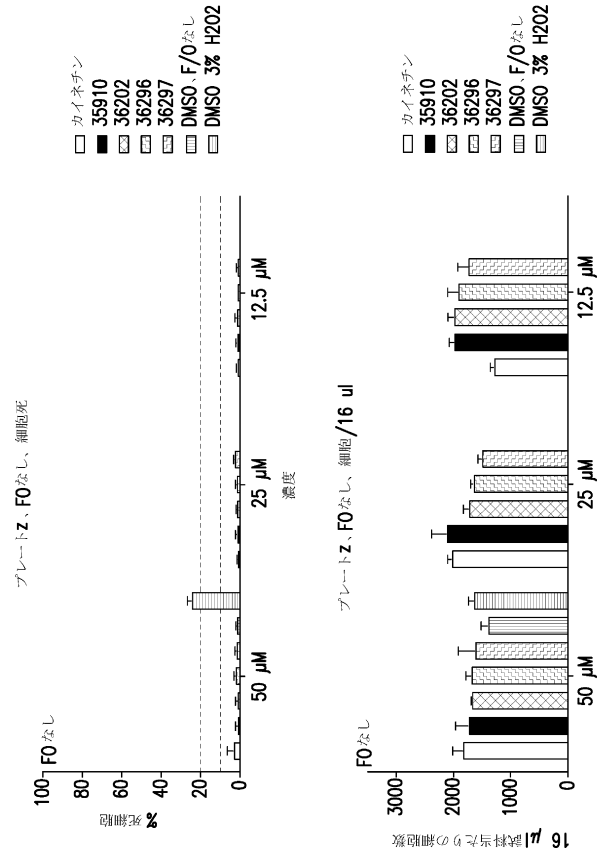
40

50

【図 6 D】



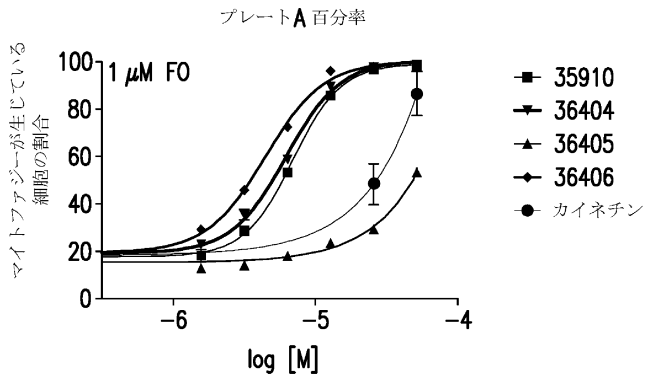
【図 6 E】



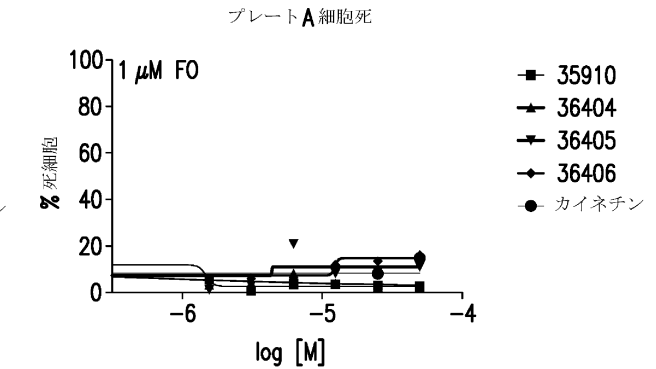
10

20

【図 7 A】

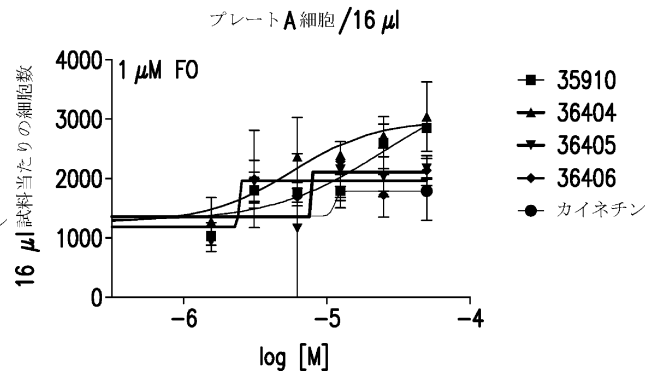
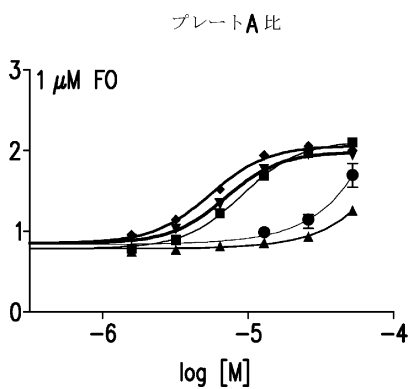


【図 7 B】



30

リンソーム/ミトコンドリア (Y2/B2) の比、
全生細胞の平均

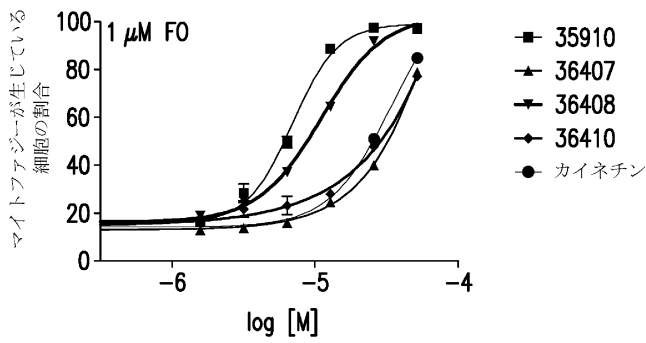


40

50

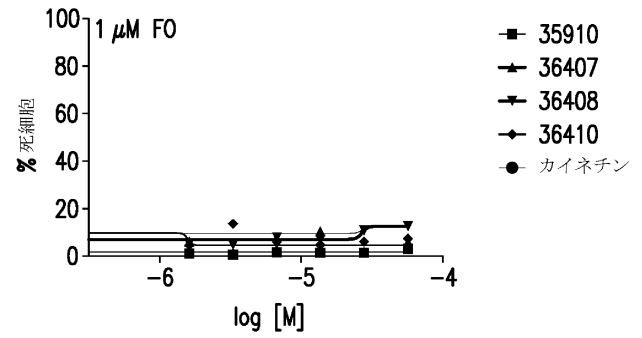
【図 7 C】

プレートB 百分率



【図 7 D】

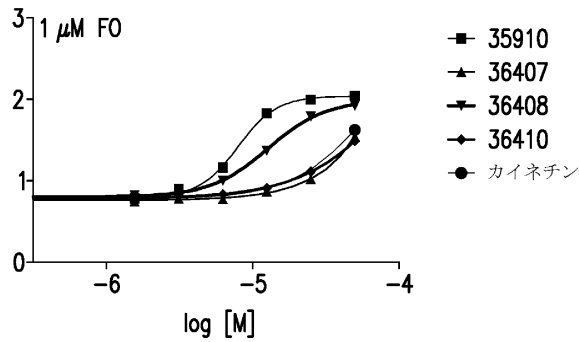
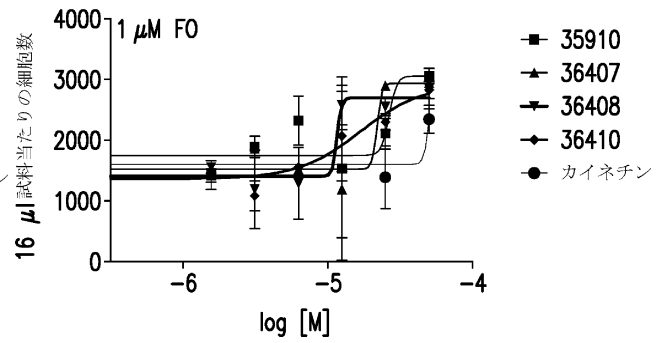
プレートB 細胞死



10

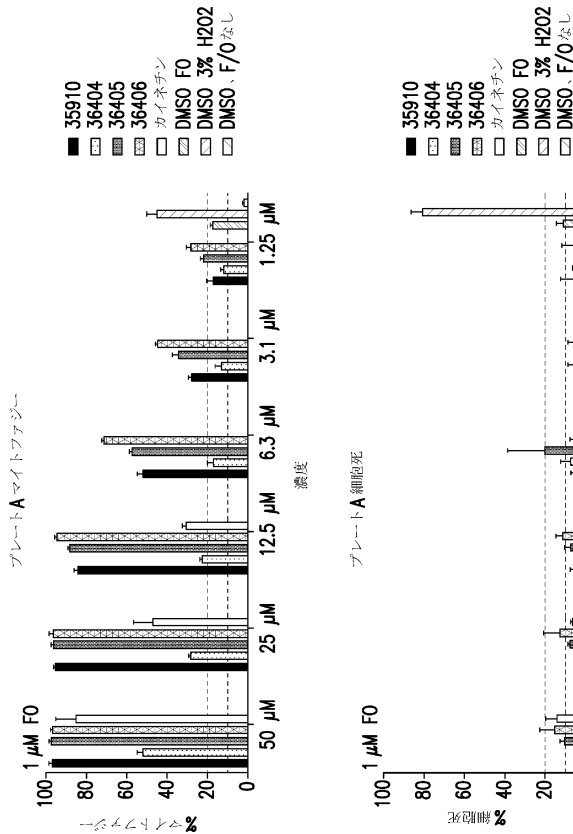
リンソニウム/ミトコンドリア (Y2/B2) の比、
全生細胞の平均

プレートB 比

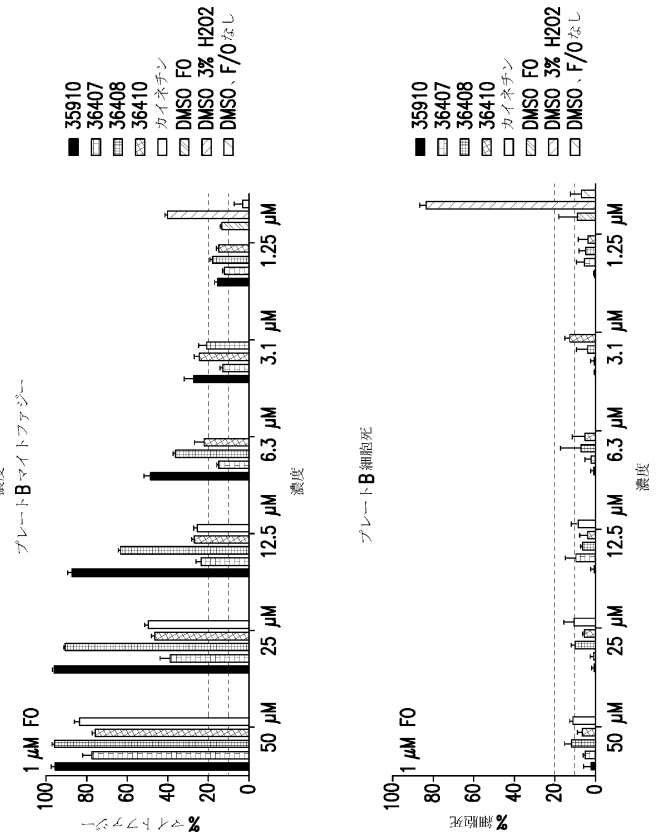
プレートB 細胞 / 16 μ l

20

【図 7 E】



【図 7 F】

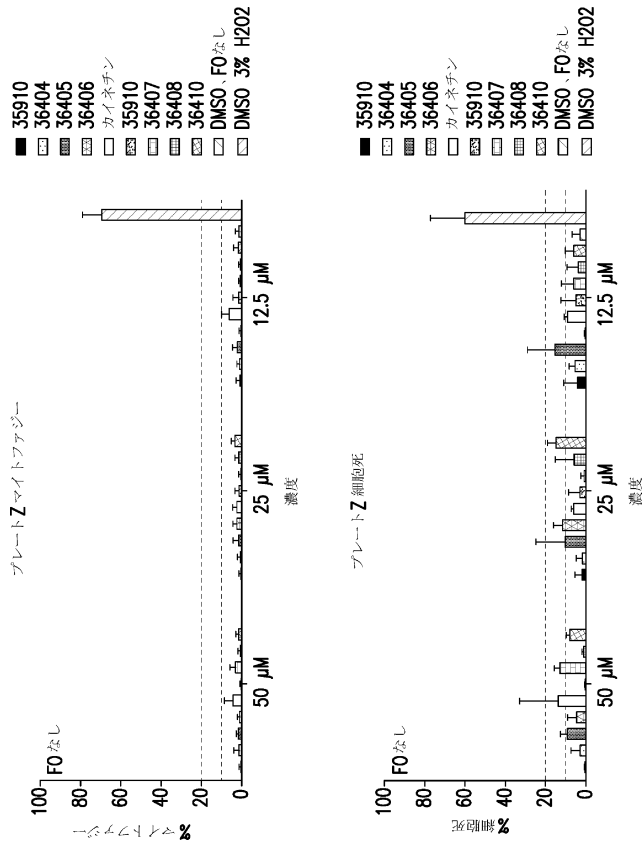


30

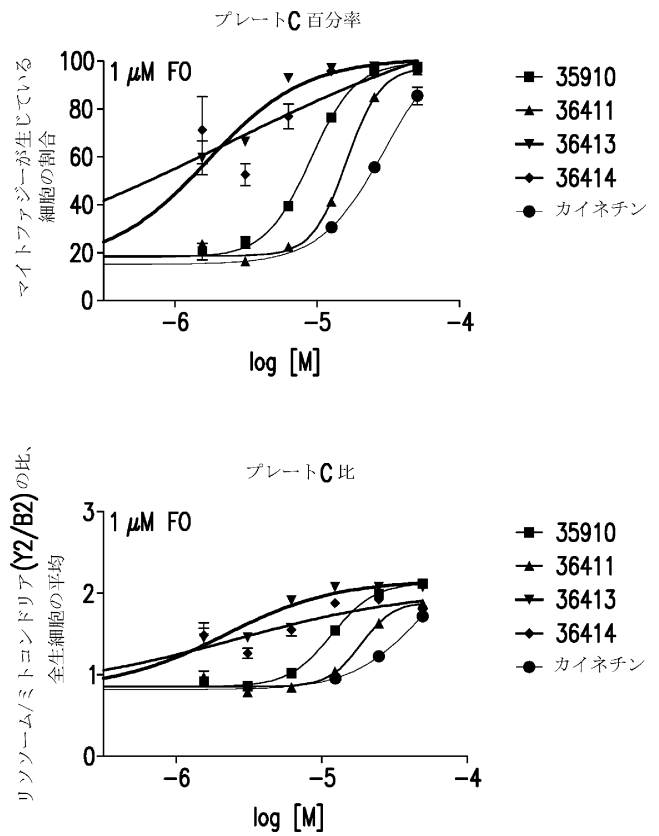
40

50

【図 7 G】



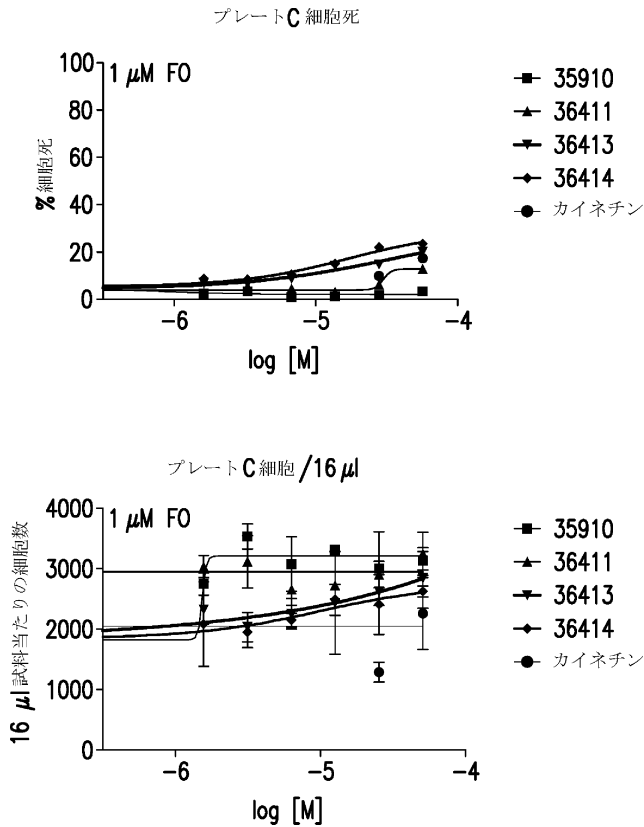
【図 8 A】



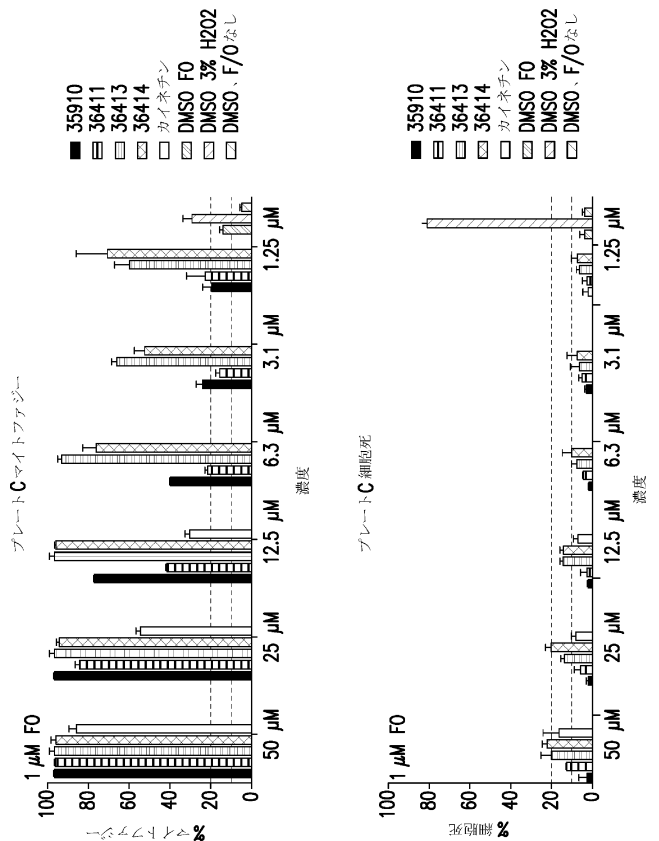
10

20

【図 8 B】



【図 8 C】

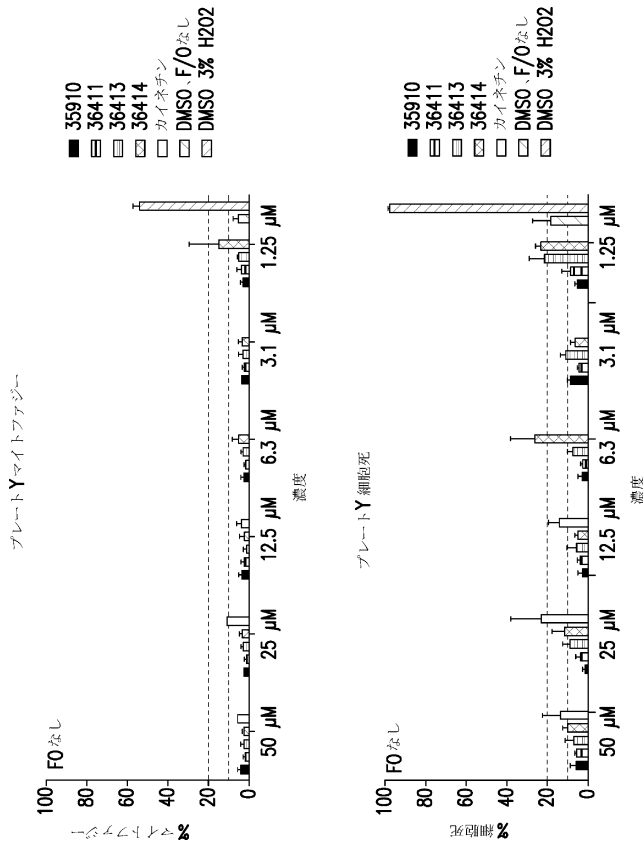


30

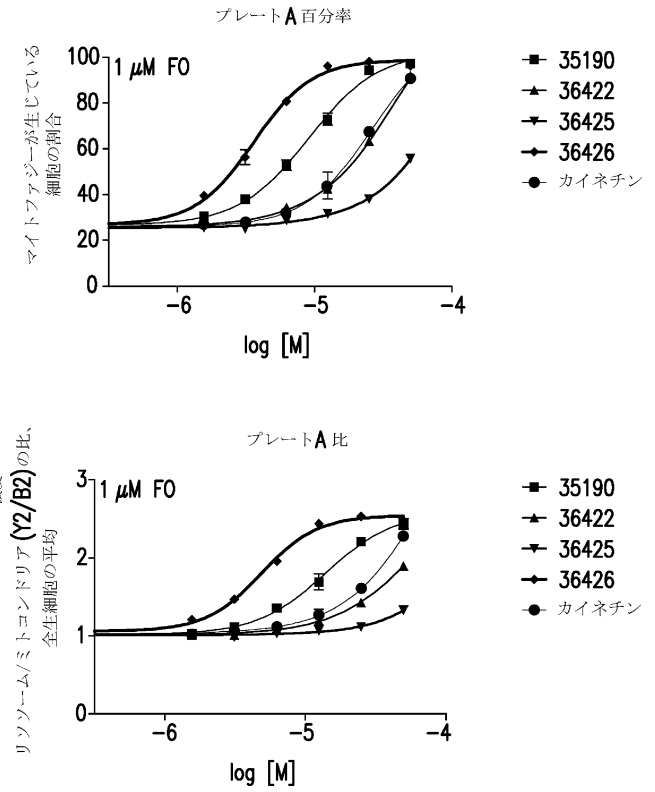
40

50

【図 8 D】



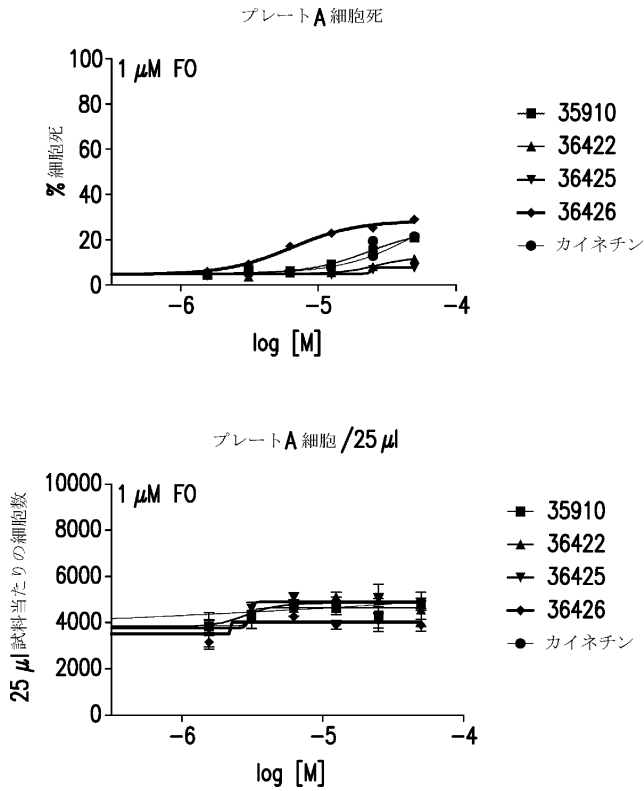
【図 9 A】



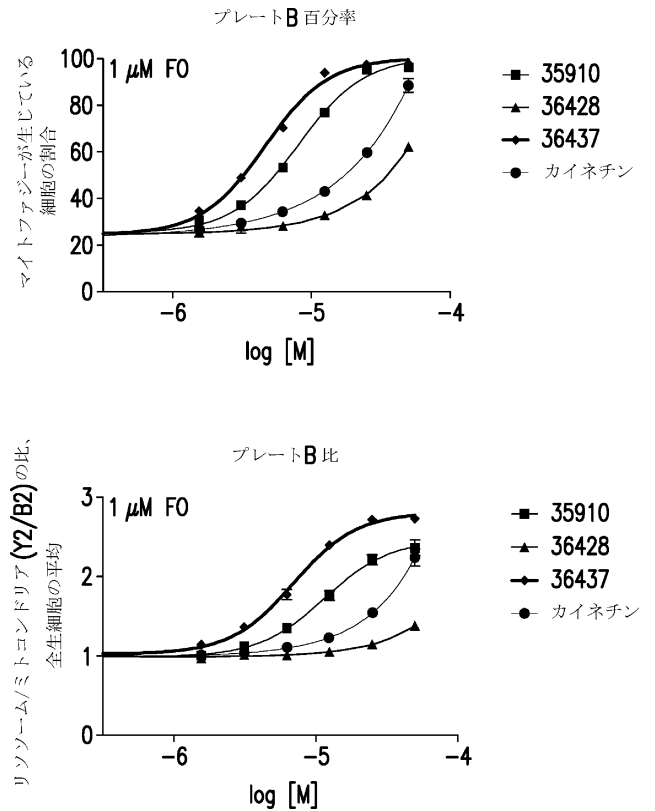
10

20

【図 9 B】



【図 9 C】

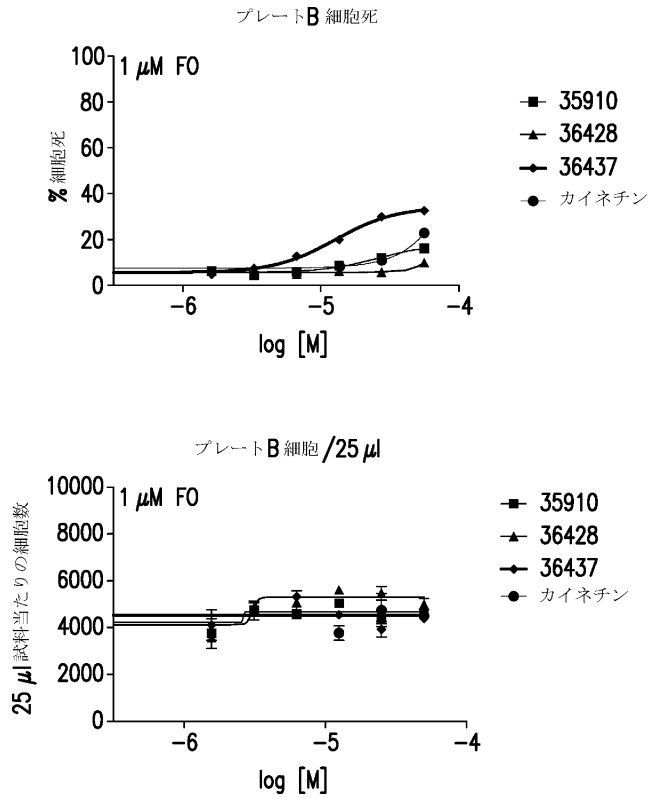


30

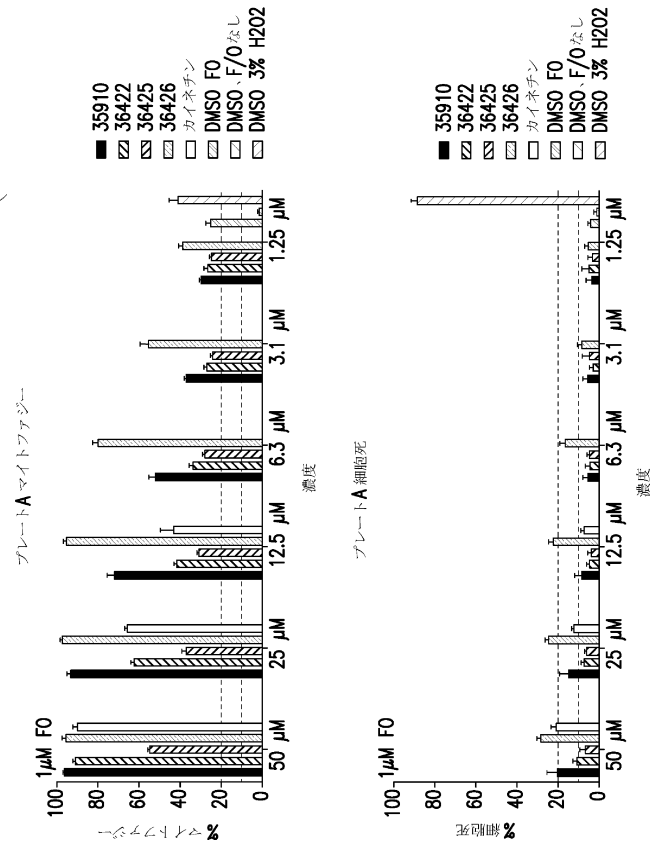
40

50

【図 9 D】



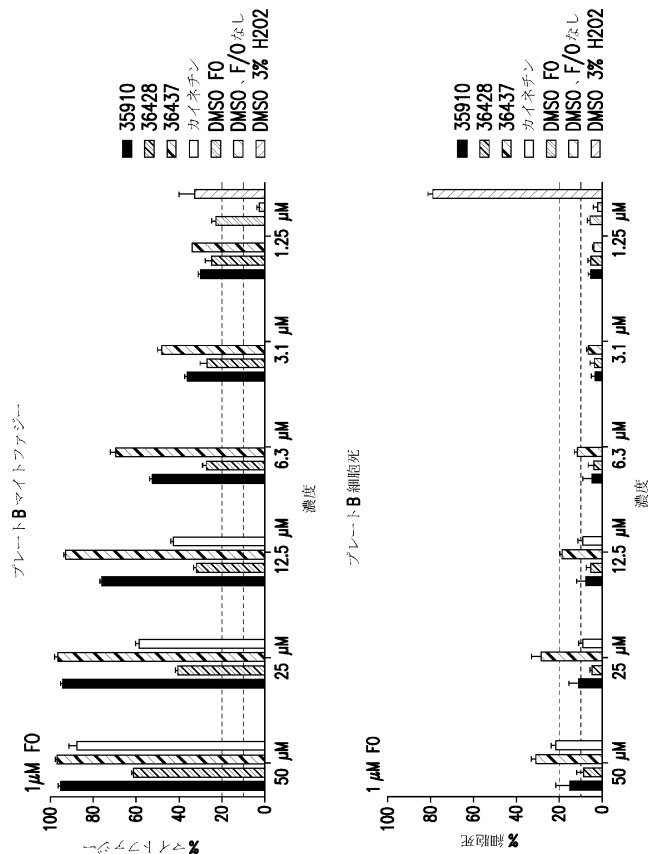
【図 9 E】



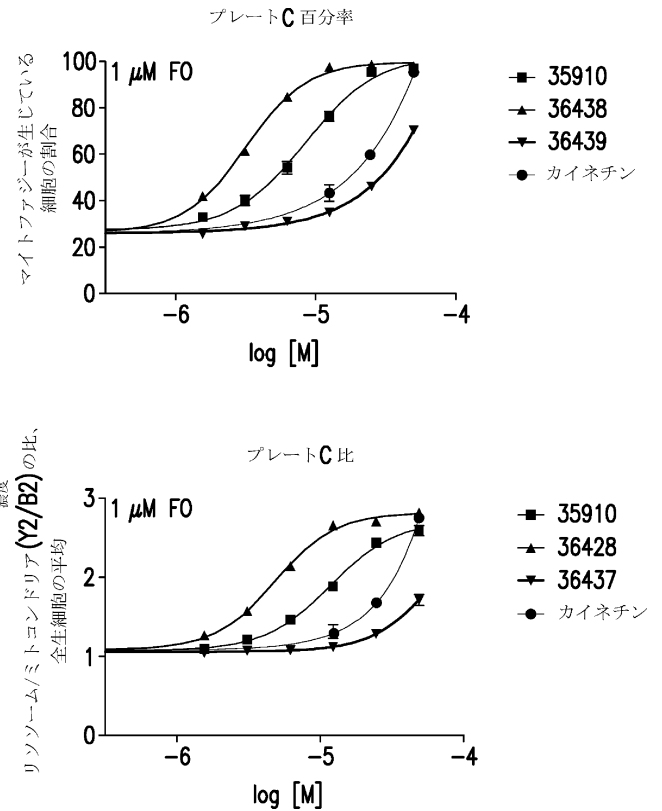
10

20

【図 9 F】



【図 10 A】



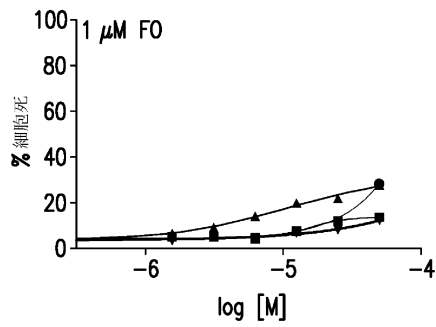
30

40

50

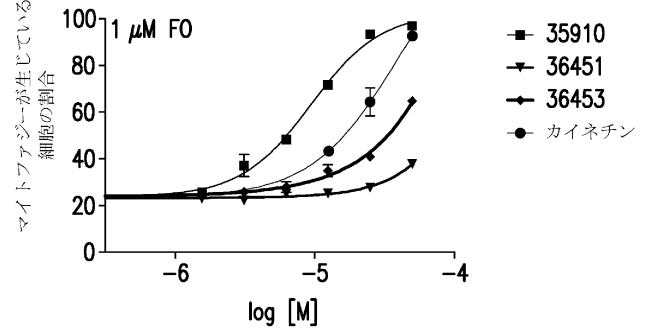
【図 10 B】

プレートC細胞死

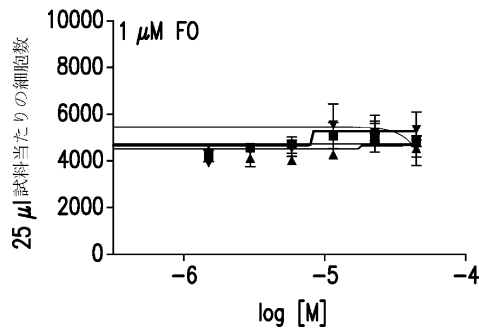


【図 10 C】

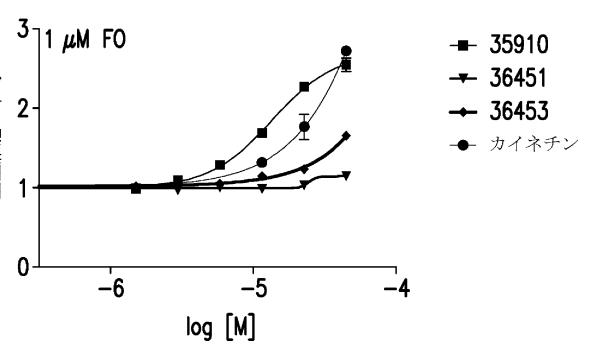
プレートD百分率



10

プレートC細胞/25 μl リンソノーム/ミトコンドリア (Y2/B2) の比、
全生細胞の平均

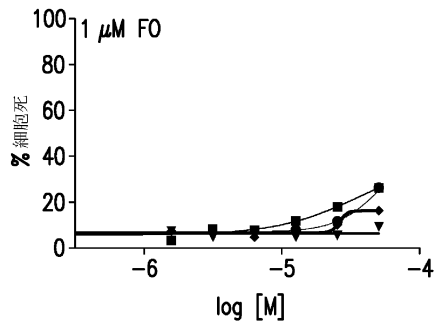
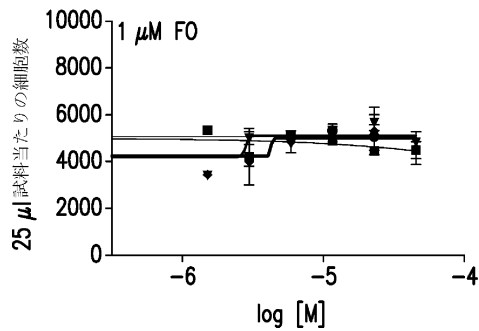
プレートD比



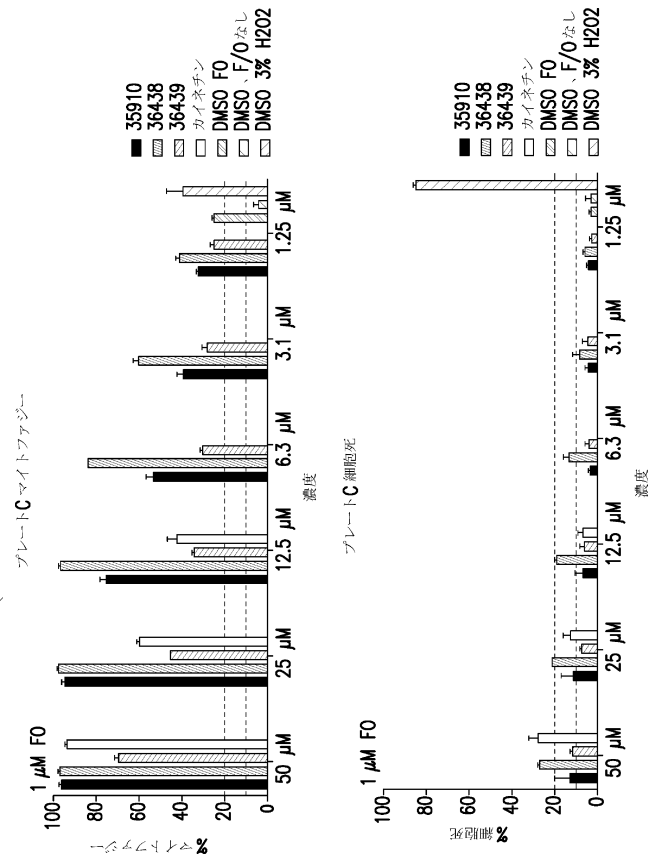
20

【図 10 D】

プレートD細胞死

プレートD細胞/25 μl 

【図 10 E】

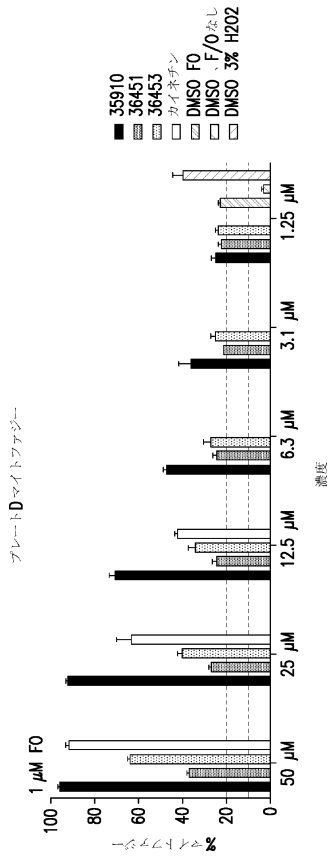


30

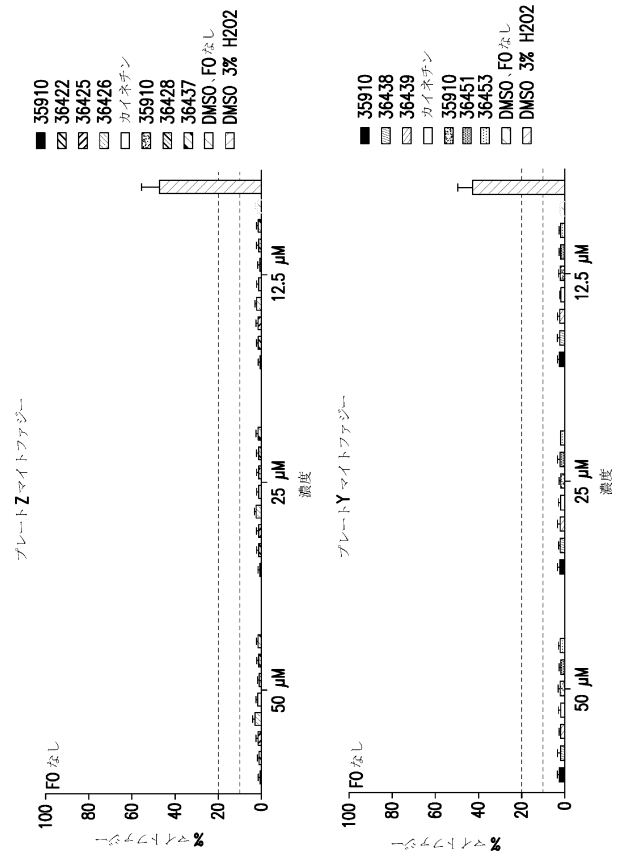
40

50

【図 10 F】



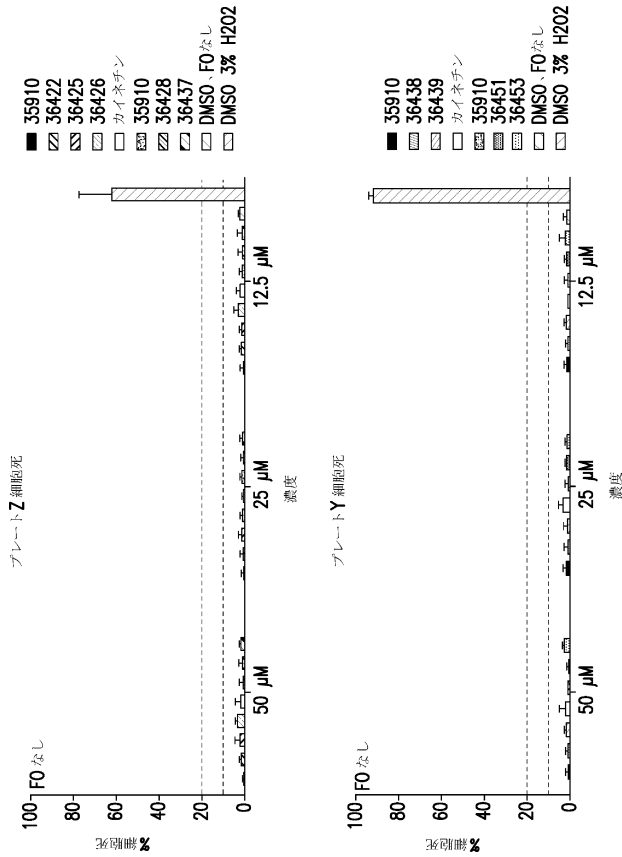
【図 11 A】



10

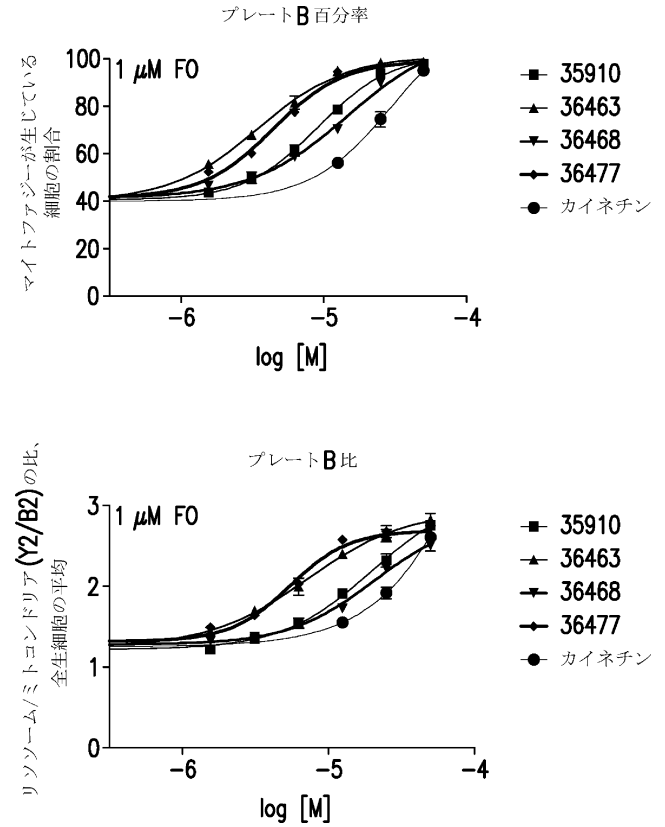
20

【図 11 B】



30

【図 12 A】

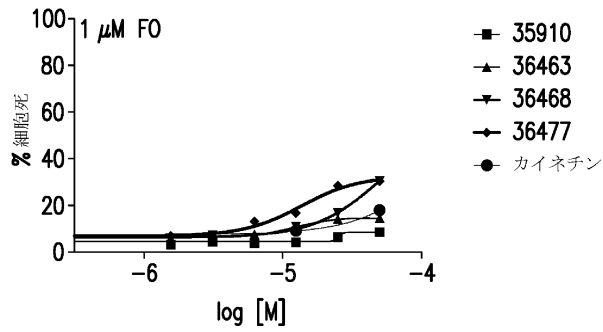


40

50

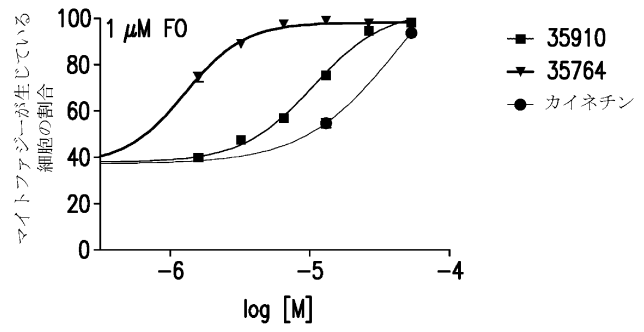
【図 1 2 B】

プレートB細胞死

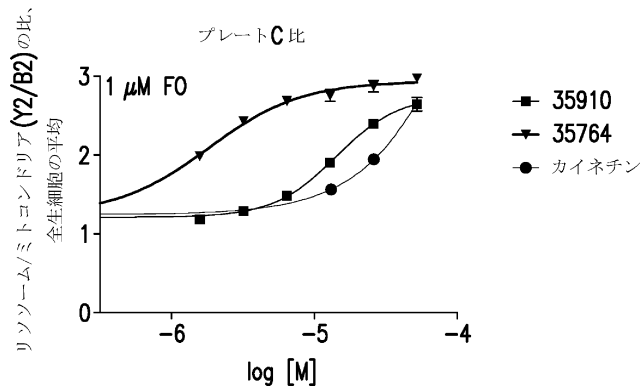
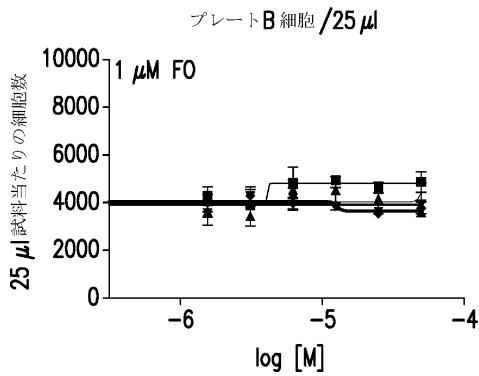


【図 1 2 C】

プレートC百分率



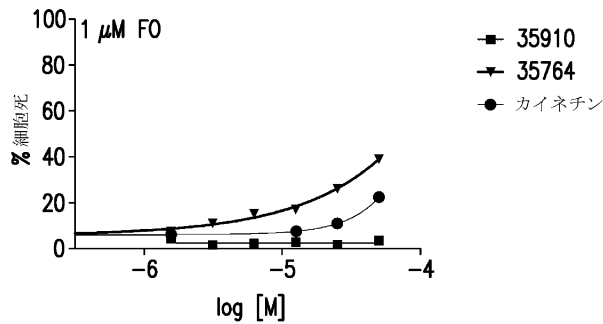
10



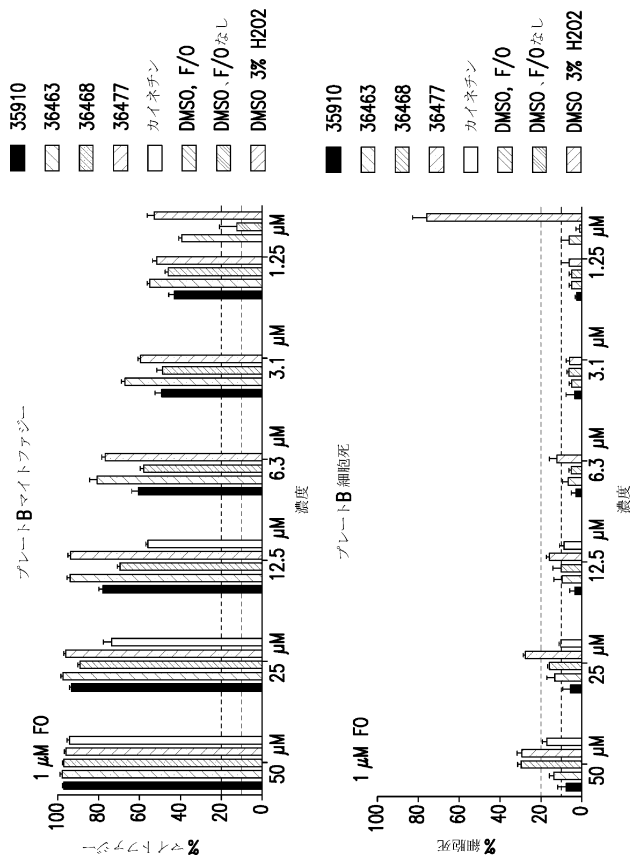
20

【図 1 2 D】

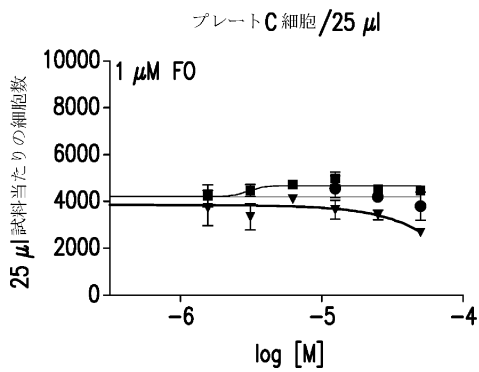
プレートC細胞死



【図 1 2 E】



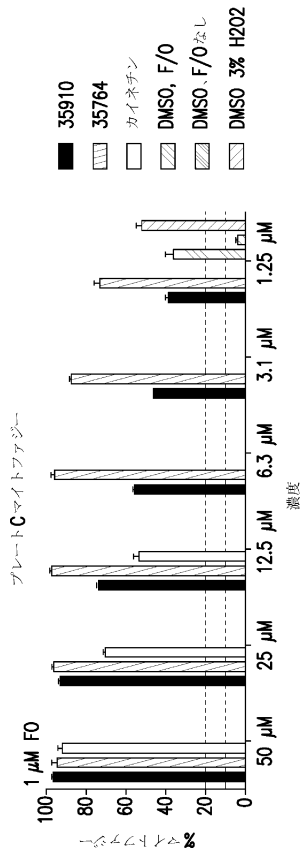
30



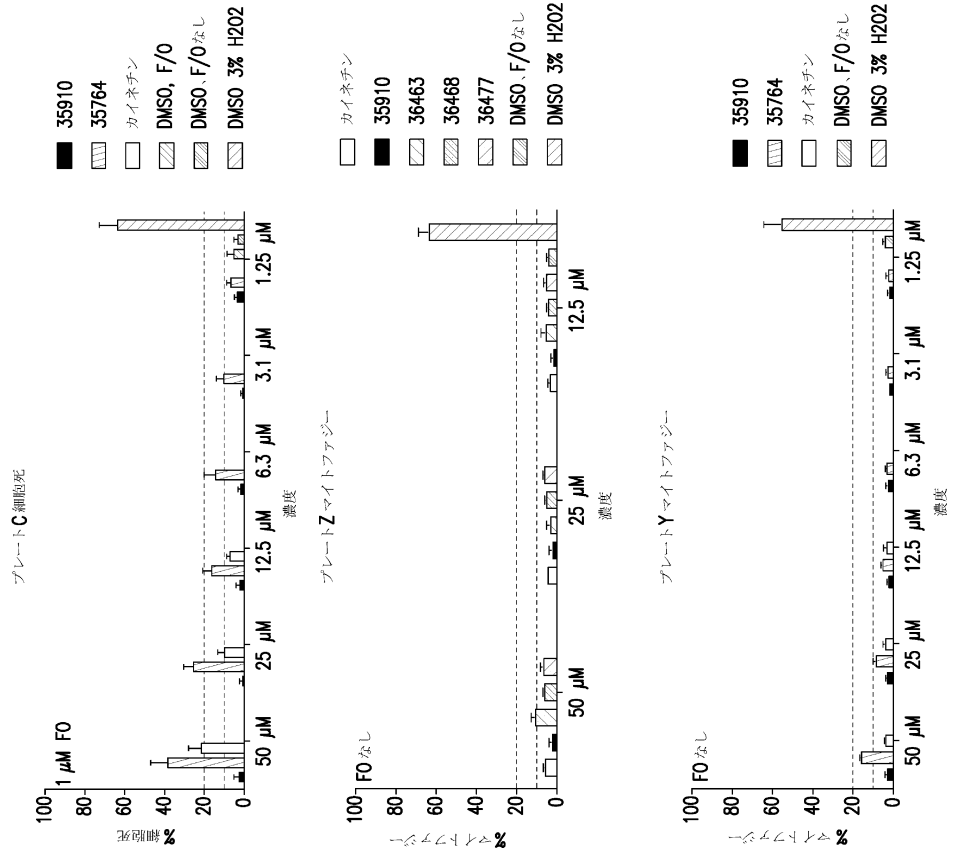
40

50

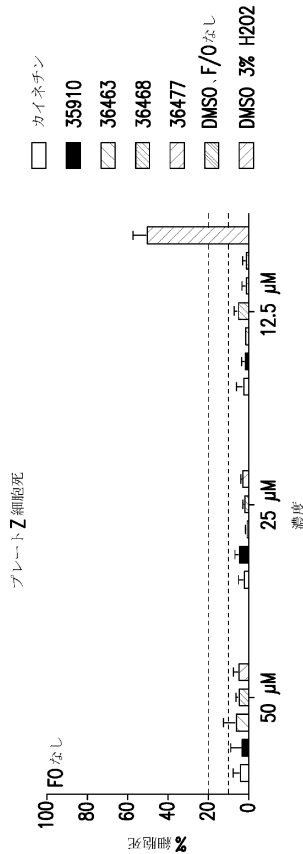
【図 1 2 F】



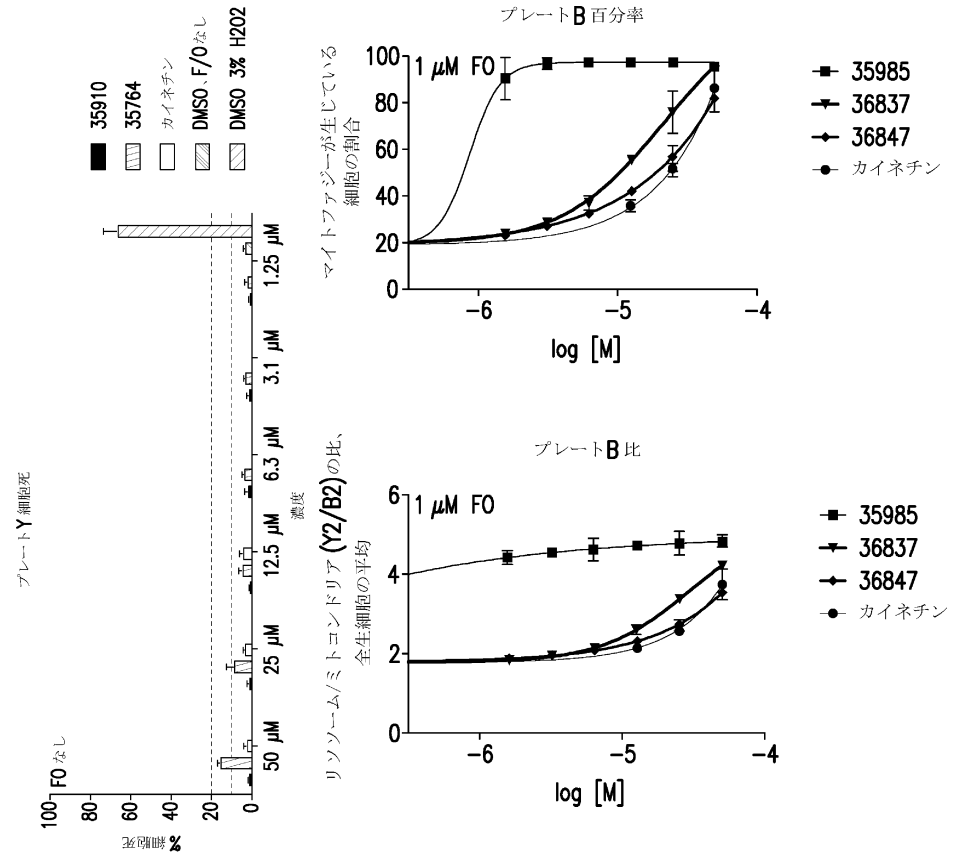
【図 1 2 G】



【図 1 2 H】



【図 1 3 A】



10

20

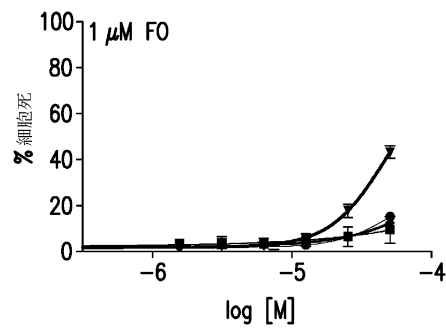
30

40

50

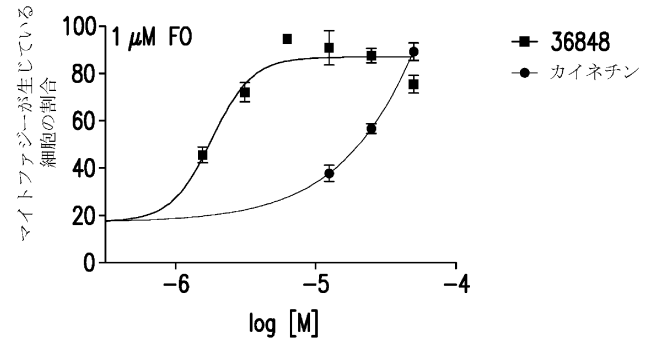
【図 1 3 B】

プレートB細胞死



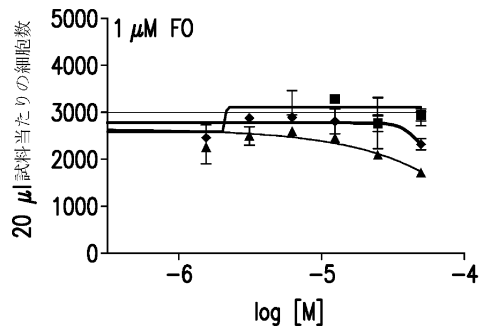
【図 1 3 C】

プレートC百分率

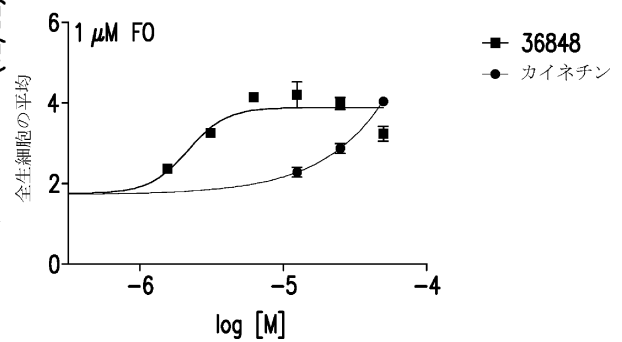


10

プレートB細胞/20 μl

リンソーム/ミトコンドリア
全生細胞の平均 (Y2/B2) の比、

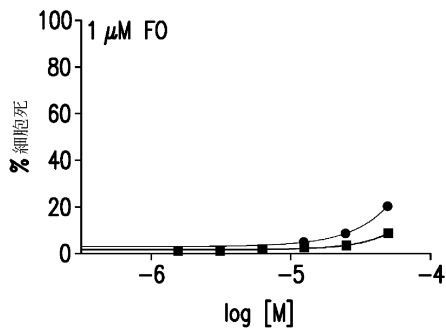
プレートC比



20

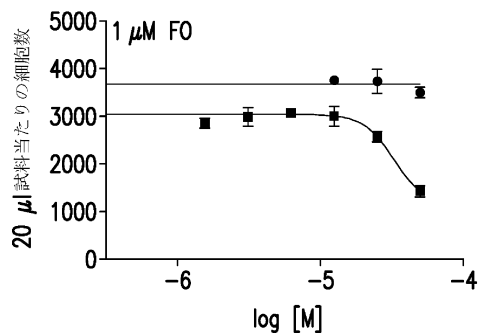
【図 1 3 D】

プレートC細胞死



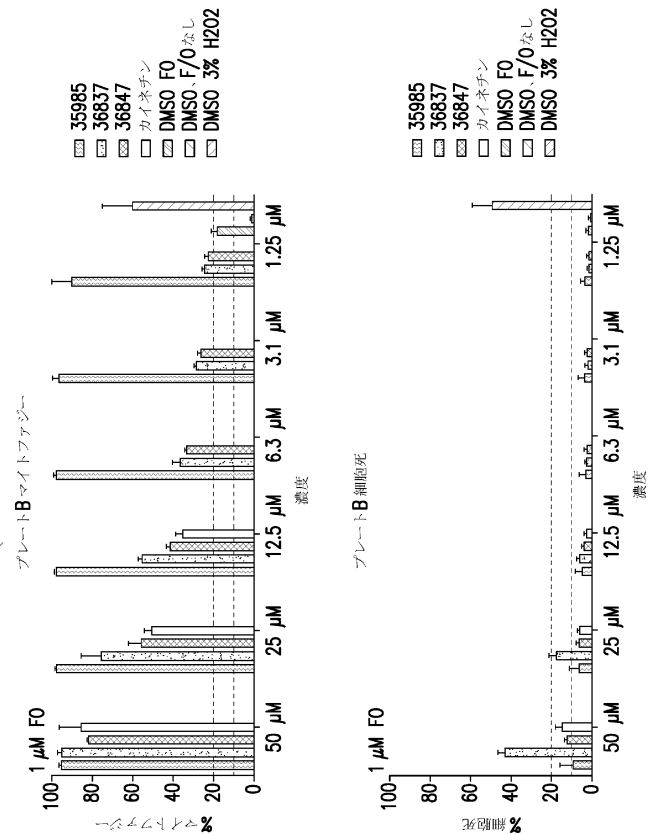
■ 36848
● カイネチン

プレートC細胞/20 μl



■ 36848
● カイネチン

【図 1 3 E】

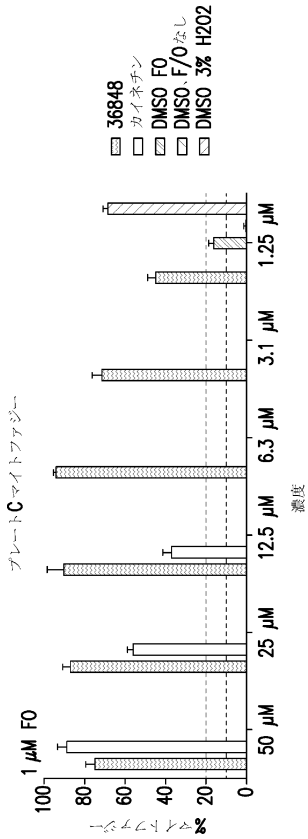


30

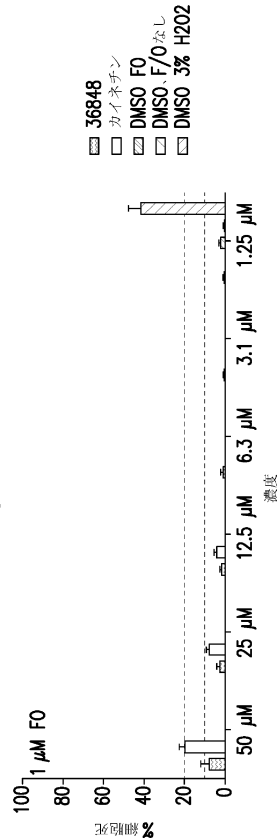
40

50

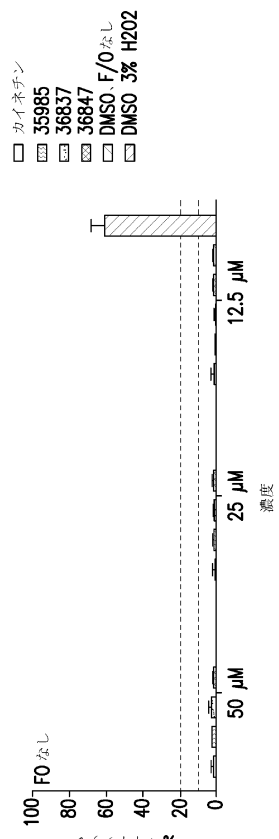
【図 1 3 F】



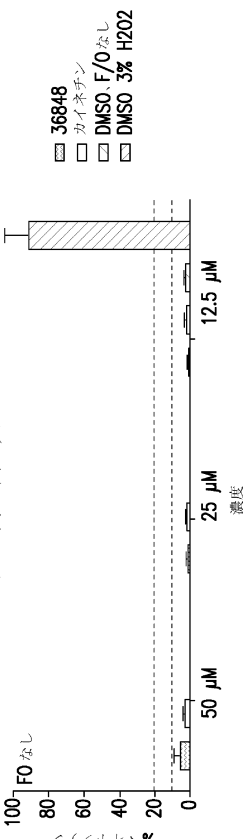
プレート C 細胞死



【図 1 3 G】



プレート Y 細胞死



10

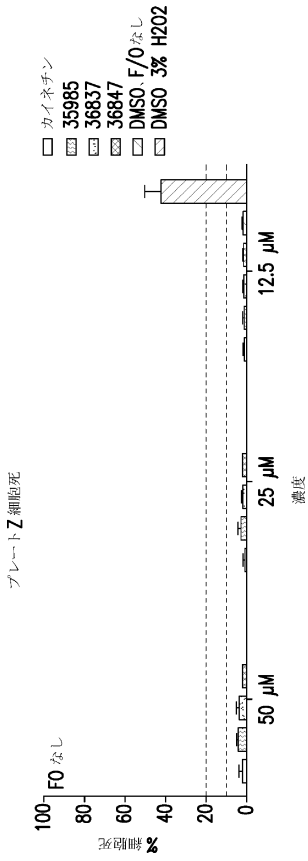
20

30

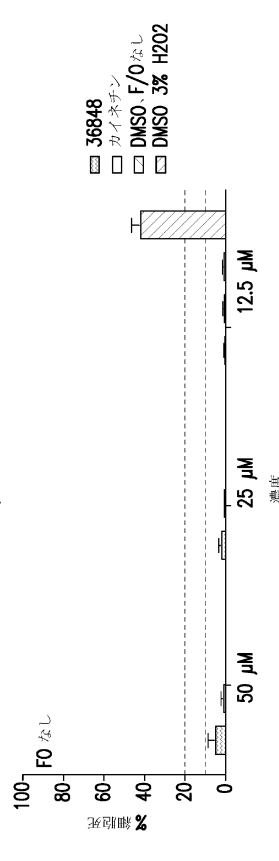
40

50

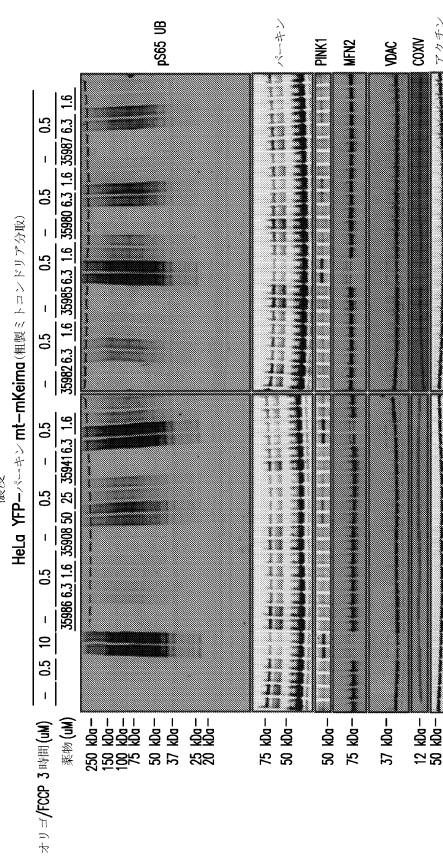
【図 1 3 H】



プレート Y 細胞死

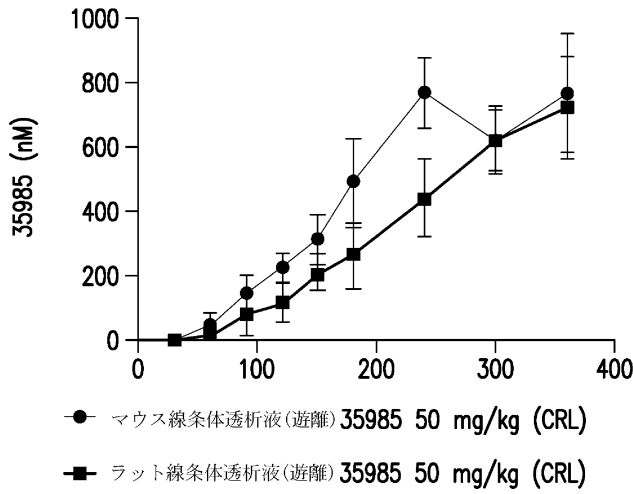


【図 1 4 A】

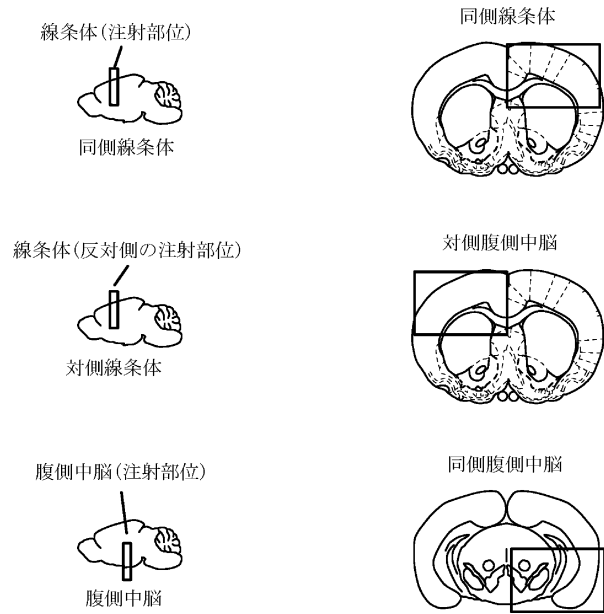


【図 2 4】

線条体透析液中の 35985

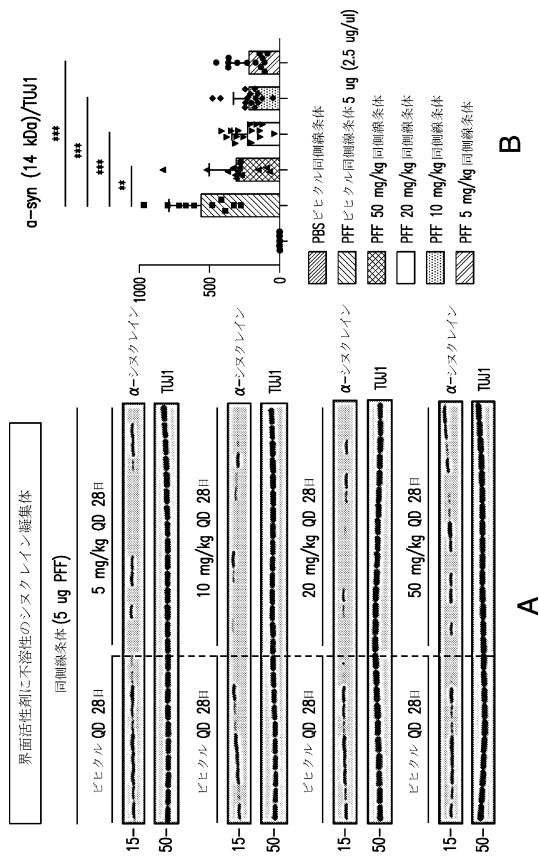


【図 2 5】

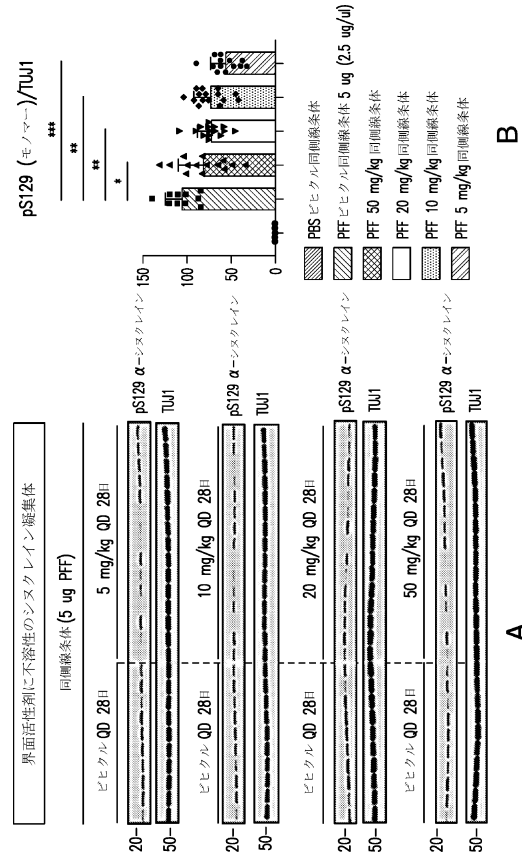


10

【図 2 6】



【図 2 7】



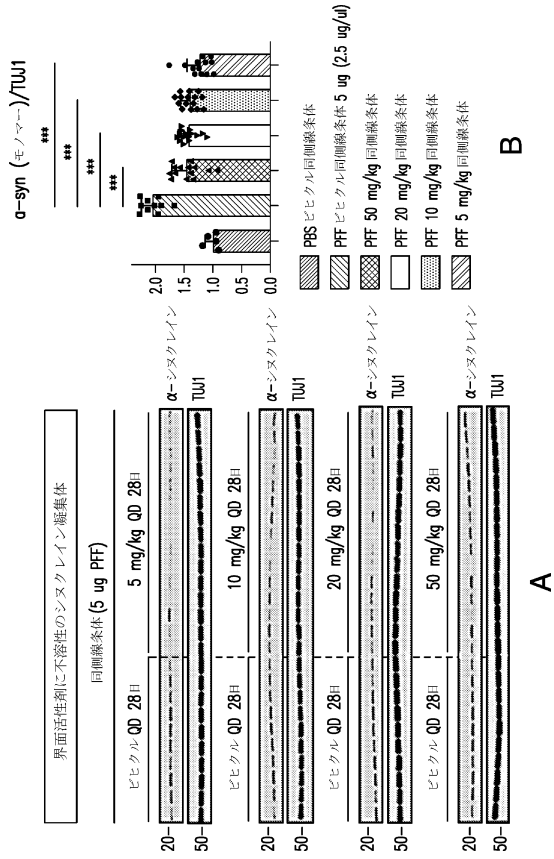
20

30

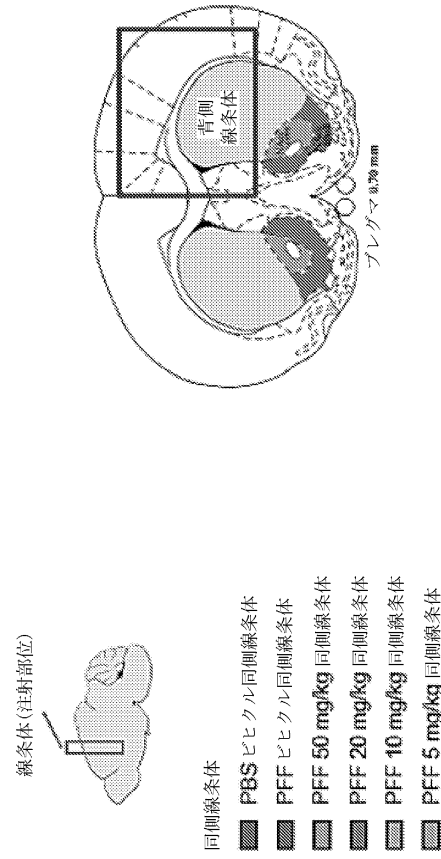
40

50

【図 28】



【図 29 A】



10

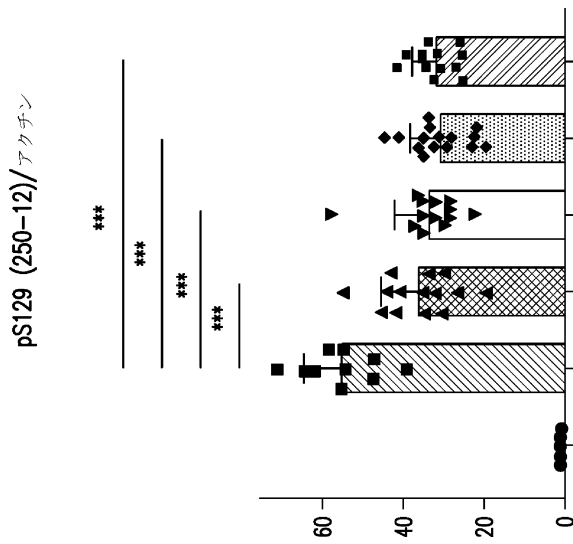
20

30

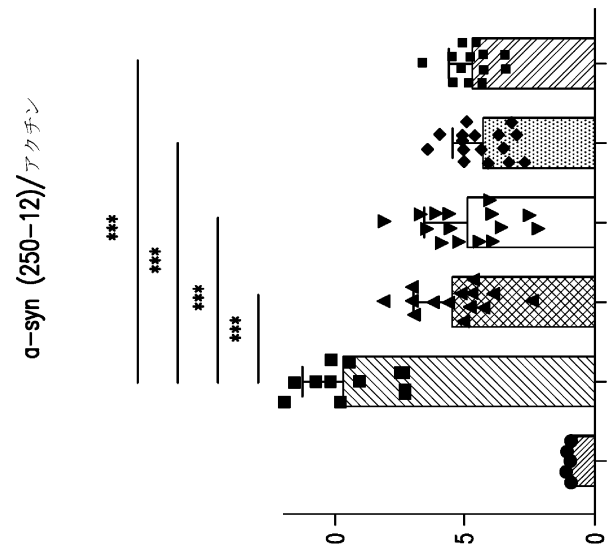
40

50

【図 29 B】



【図 29 C】



10

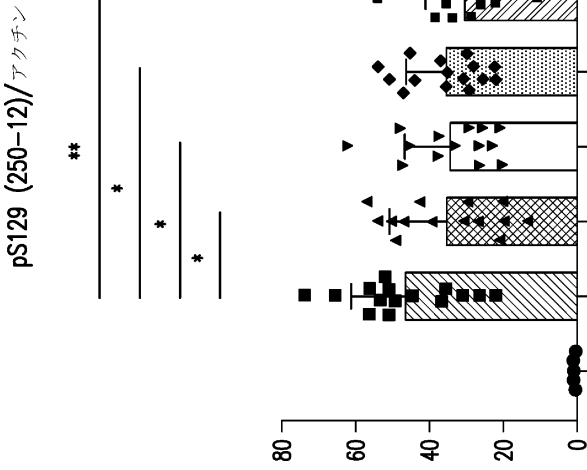
20

30

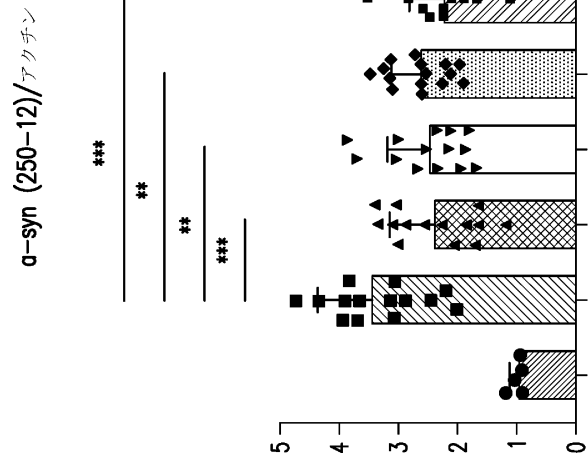
40

50

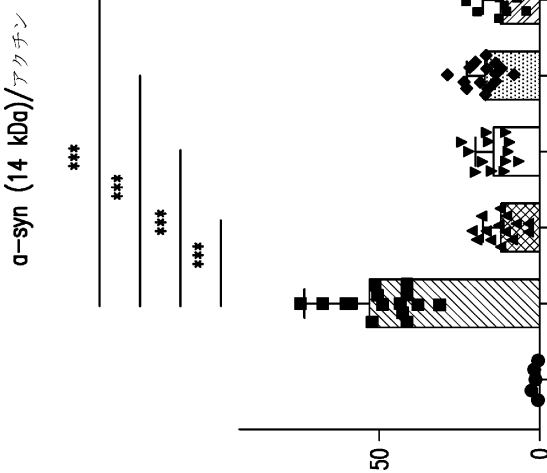
【図 30 B】



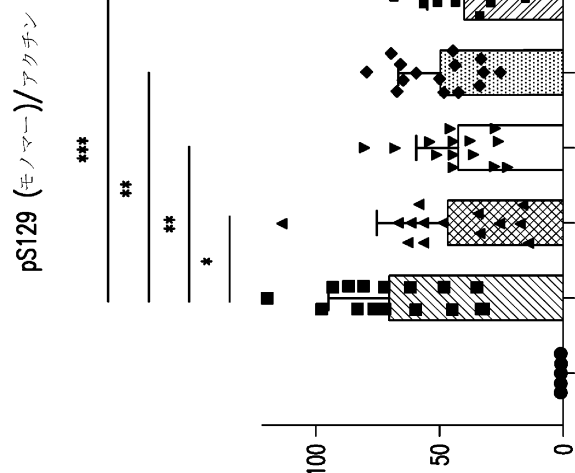
【図 30 C】



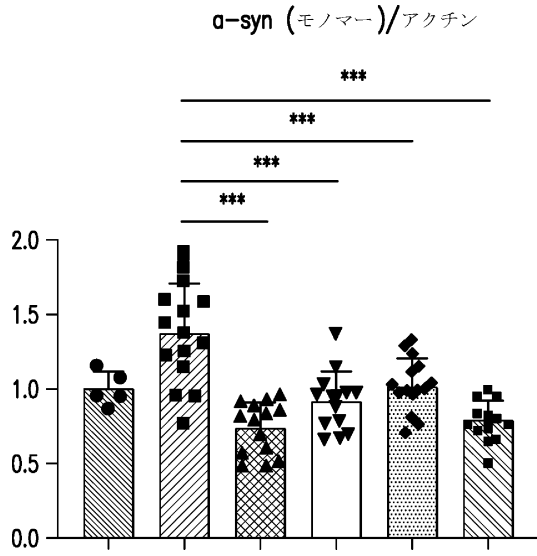
【図 30 D】



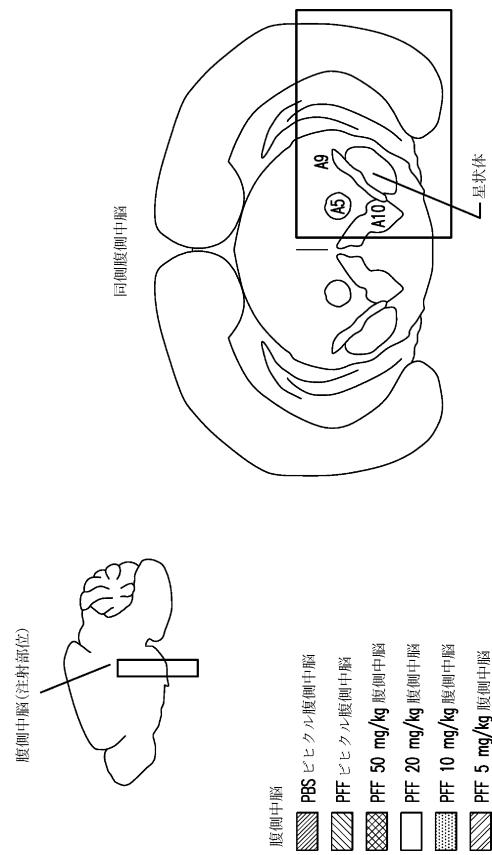
【図 30 E】



【図 3 0 F】



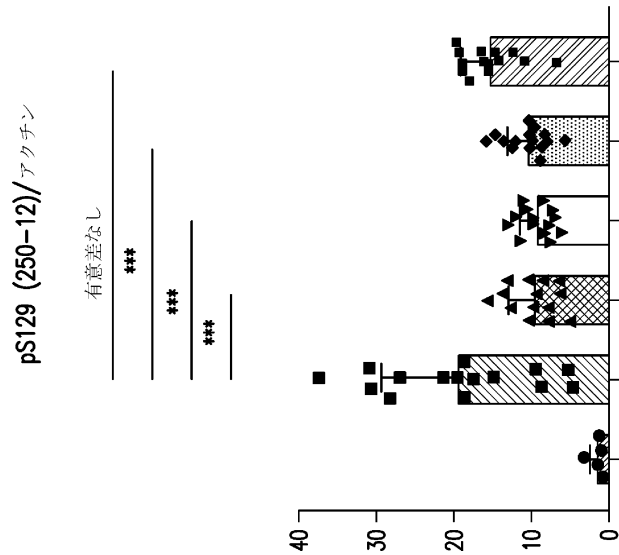
【図 3 1 A】



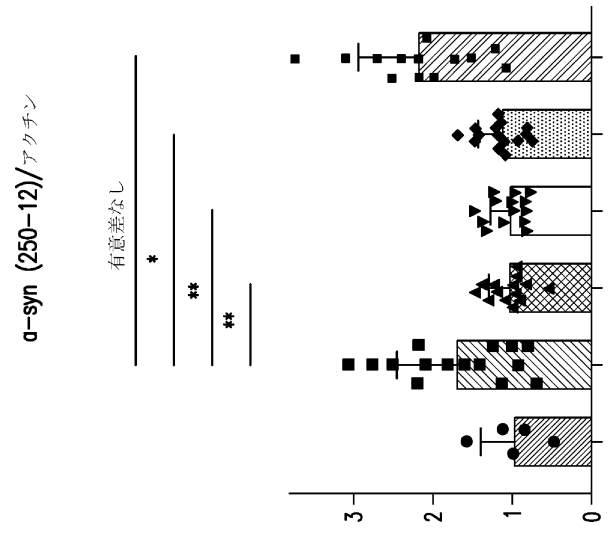
10

20

【図 3 1 B】



【図 3 1 C】

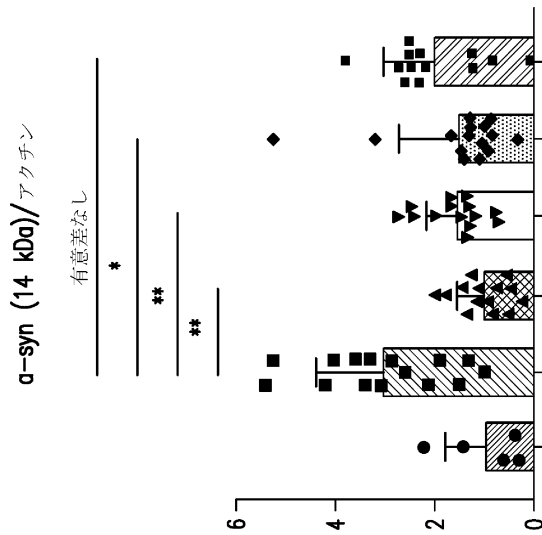


30

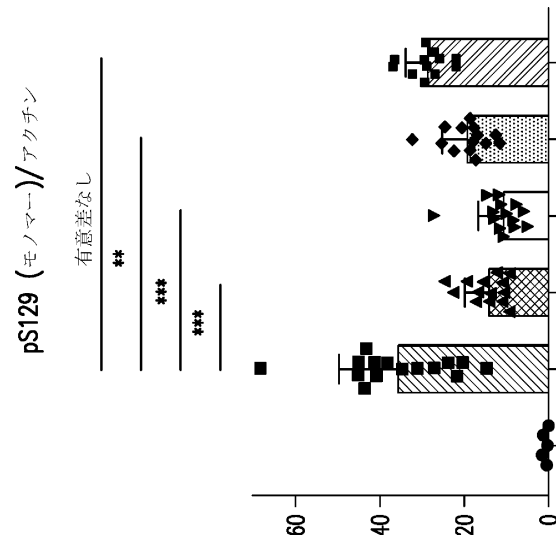
40

50

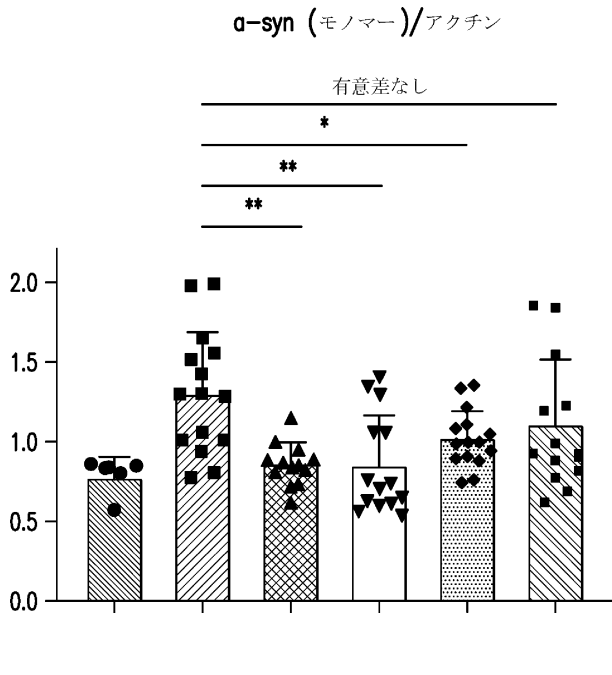
【図 3 1 D】



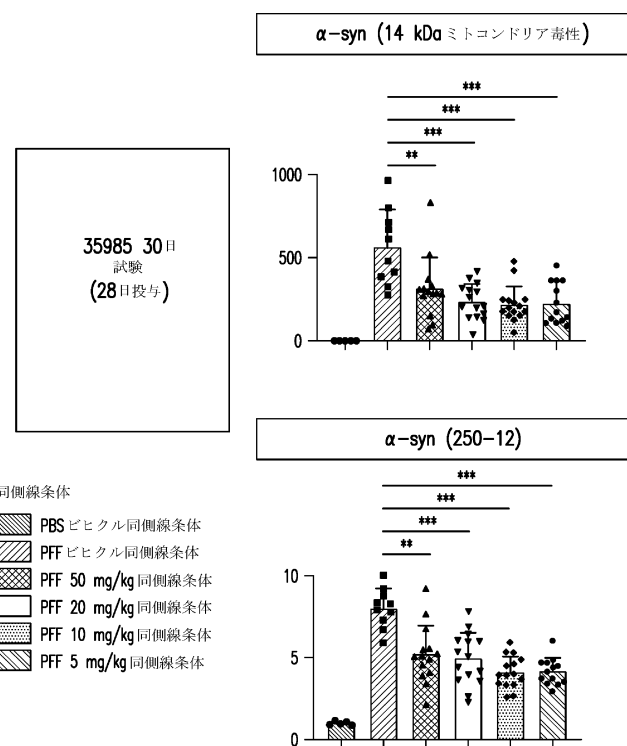
【図 3 1 E】



【図 3 1 F】



【図 3 2 A】



10

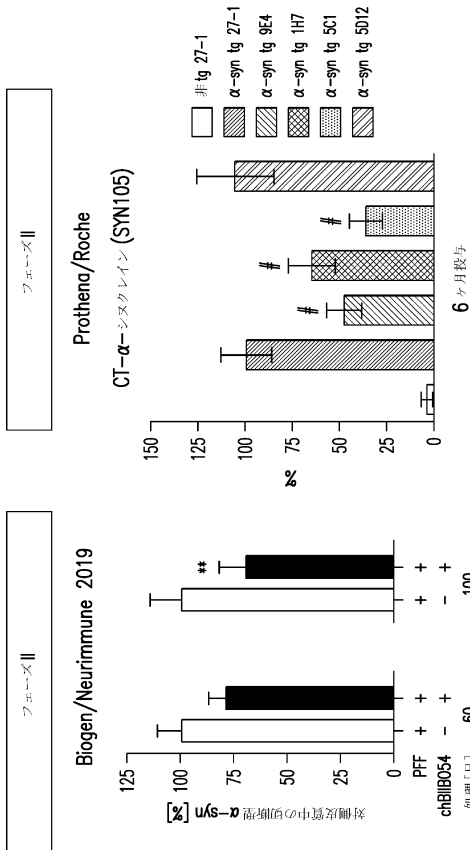
20

30

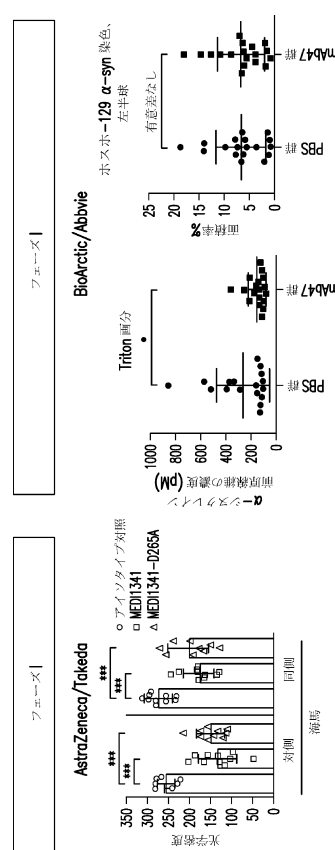
40

50

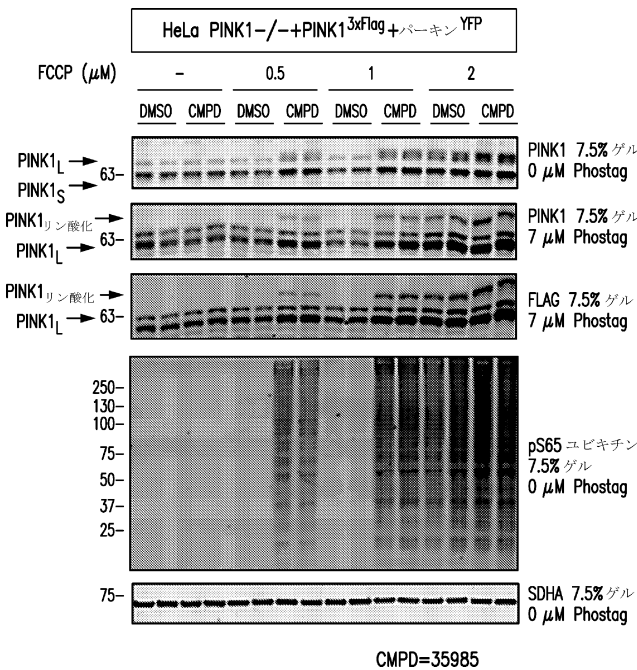
【図 3 2 B】



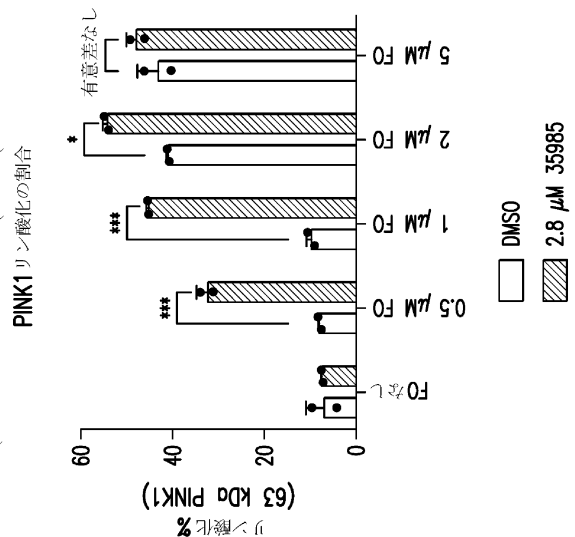
【図 3 2 C】



【図 3 3 A】



【図 3 3 B】



CMPD=35985

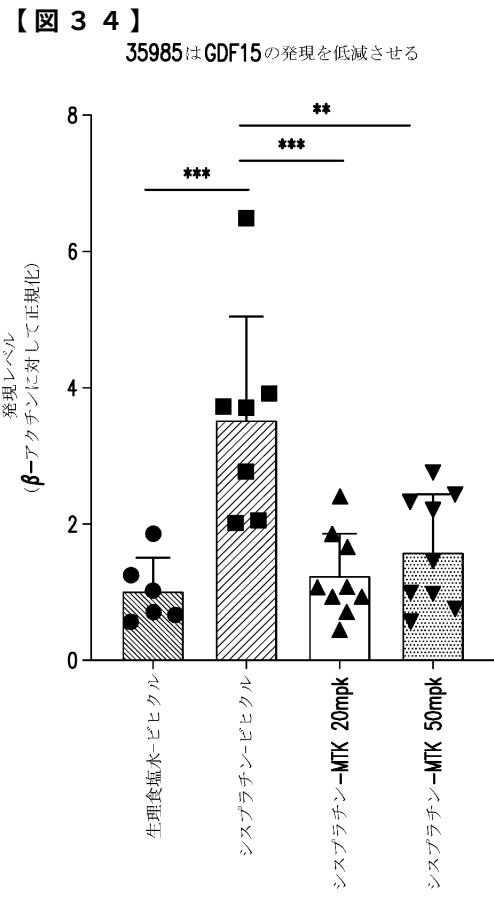
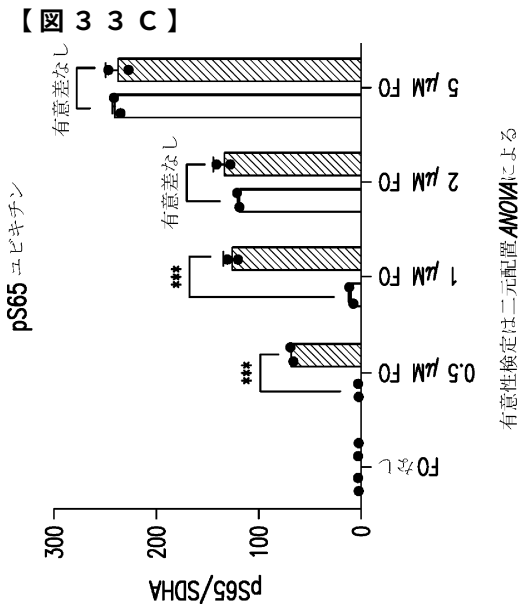
10

20

30

40

50



【配列表】

2022527025000001.app

10

20

30

40

50

【手続補正書】

【提出日】令和4年1月14日(2022.1.14)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

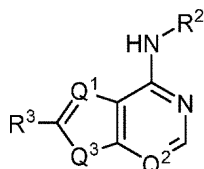
【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式：



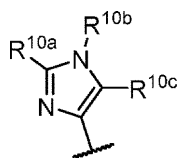
10

〔式中、Q¹は、NもしくはCHであり、且つR³は、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、もしくはC¹～C⁶ハロヒドロキシアルキルであるか、

または、Q¹はCR¹であり、且つR³は水素であり、

20

R¹は、C¹～C⁶ハロアルキル、C¹～C⁶ハロアルコキシ、C¹～C⁶ハロヒドロキシアルキル、または式：



〔式中、R^{10a}、R^{10b}、及びR^{10c}はそれぞれ、存在する場合、水素及びC¹～C⁴アルキルから独立して選択される〕

によって表される構造であり、

30

Q²は、CHまたはNであり、

Q³は、CH₂またはNHであり、

R²は、C¹～C⁶アルキル、-CR^{11a}R^{11b}Cy¹、またはCy¹

〔式中、R^{11a}及びR^{11b}はそれぞれ、存在する場合、水素、C¹～C⁵アルキル、及びC¹～C⁴ヒドロキシアルキルから独立して選択されるか、

または、R^{11a}及びR^{11b}のそれぞれは一緒に、3員シクロアルキルを構成し、

Cy¹は、存在する場合、3～10員炭素環、3～10員複素環、6～10員アリール、及び6～10員ヘテロアリールから選択され、且つハロゲン、-CN、-NH₂、-OH、-NO₂、-C(O)(C¹～C⁴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、3、または4個の基で置換されている〕であるが、

40

但し、R¹がC¹～C⁶ハロアルキルであり且つR²がCy¹であるとき、Cy¹は6員炭素環でも9員ヘテロアリールでもないことを条件とし、且つ

R²が-CR^{11a}R^{11b}Cy¹またはCy¹であり、R^{11a}及びR^{11b}の一方または両方が、存在する場合、水素であり、且つCy¹が6員アリールまたはフラニルであるとき、Q¹はCHであり、且つR³はC¹～C⁶ハロアルキルではないことを条件とする〕

によって表される構造を有する化合物、またはその薬学上許容される塩。

50

【請求項 2】

Q 1 は N であり、且つ R 3 は 3 ～ 6 員シクロアルキルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

Q 1 は N であり、且つ R 3 は C 1 ～ C 6 ハロアルキル、C 1 ～ C 6 ハロアルコキシ、または C 1 ～ C 6 ハロヒドロキシアルキルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

Q 1 は CH であり、且つ R 3 は C 1 ～ C 6 ハロアルキル、C 1 ～ C 6 ハロアルコキシ、または C 1 ～ C 6 ハロヒドロキシアルキルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

Q 1 は CR 1 であり、且つ R 3 は水素である、請求項 1 に記載の化合物。

10

【請求項 6】

Q 2 は N である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 7】

Q 3 は NH である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 8】

R 2 は C 1 ～ C 6 アルキルである、請求項 1 に記載の化合物。

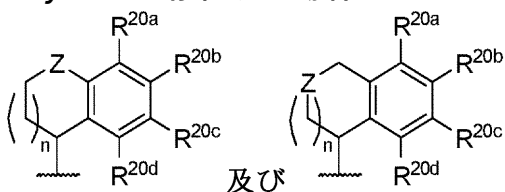
【請求項 9】

R 2 は -CR 1 1 a R 1 1 b Cy 1 または Cy 1 である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 10】

Cy 1 は、存在する場合、

20



及び

から選択される式によって表される構造であり、

式中、Z は、O、CH₂、または NR₃₀ であり、

R₃₀ は、存在する場合、-C(O)(C₁～C₄アルキル)、C₁～C₄アルキル、及び C₂～C₄アルケニルから選択され、

30

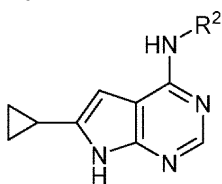
n は 0 または 1 であり、

R_{20a}、R_{20b}、R_{20c}、及び R_{20d} はそれぞれ、水素、ハロゲン、-CN、-NH₂、-OH、-NO₂、-C(O)(C₁～C₄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、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 11】

式：

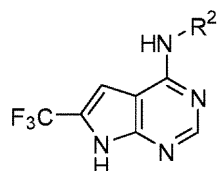
40



および

式：

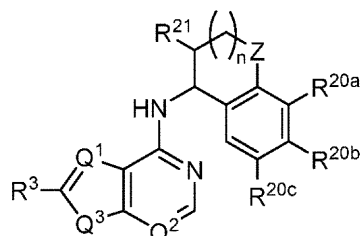
50



から選択される式によって表される構造を有する、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 2】

式：



10

〔式中、Z は、O、CH₂、または NR₃₀ であり、

R₃₀ は、存在する場合、-C(O)(C₁~C₄アルキル)、C₁~C₄アルキル、及び C₂~C₄アルケニルから選択され、

20

n は 0 または 1 であり、

R_{20a}、R_{20b}、R_{20c}、及び R_{20d} はそれぞれ、水素、ハロゲン、-CN、-NH₂、-OH、-NO₂、-C(O)(C₁~C₄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、

R₂₁ は、水素、ハロゲン、-CN、-NH₂、-OH、-NO₂、-C(O)(C₁~C₄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選択される〕

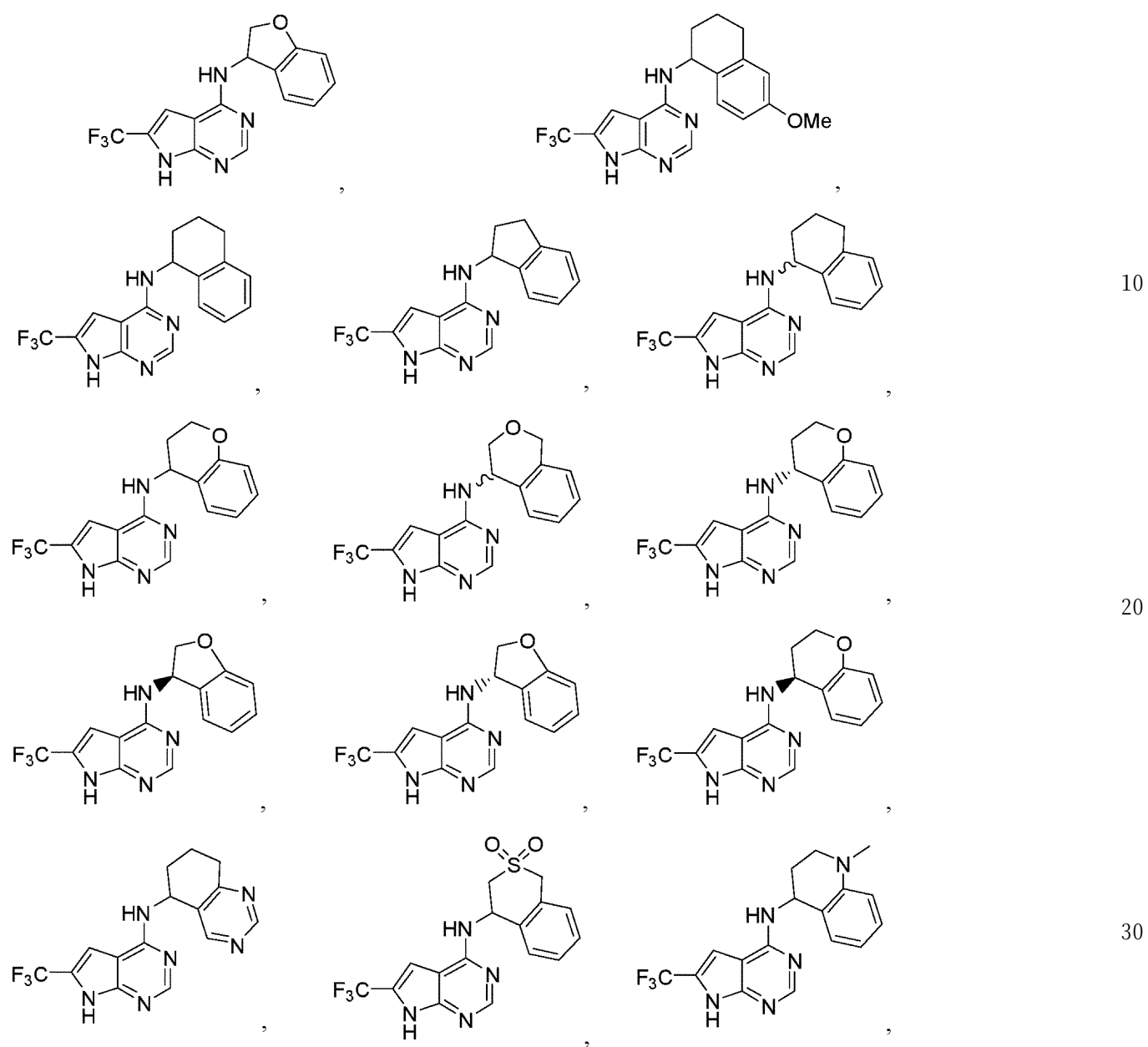
30

によって表される構造を有する、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 3】

40

50



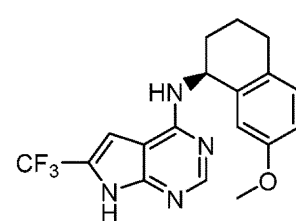
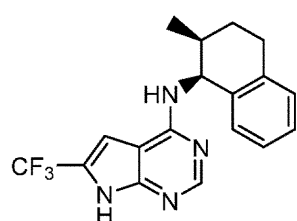
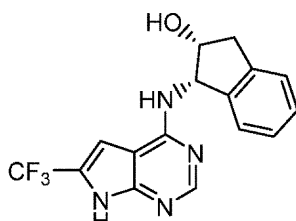
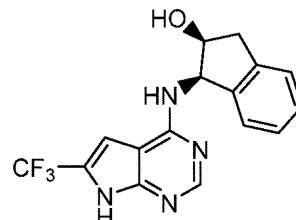
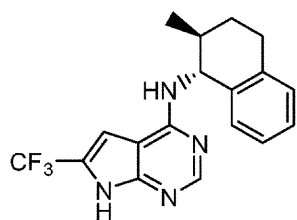
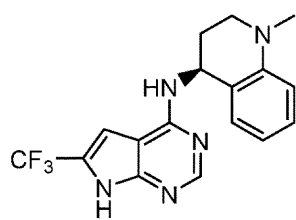
10

20

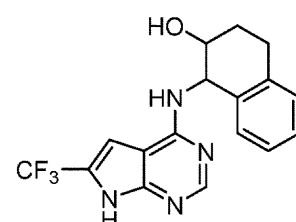
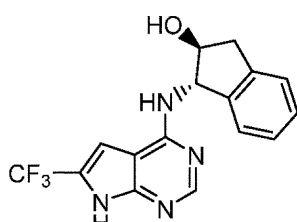
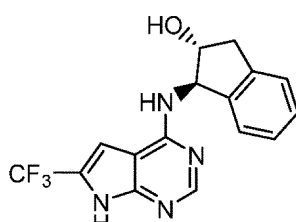
30

40

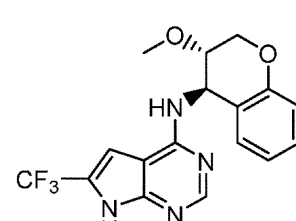
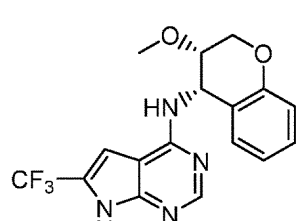
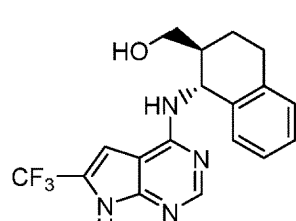
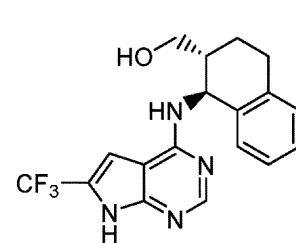
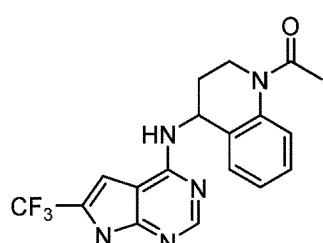
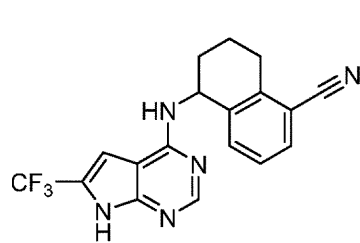
50



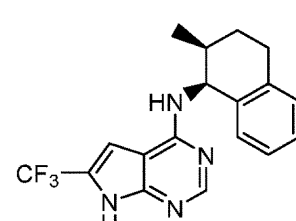
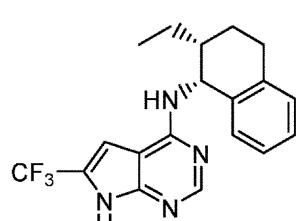
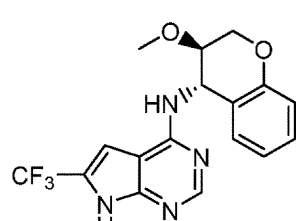
10



20



30



40

50

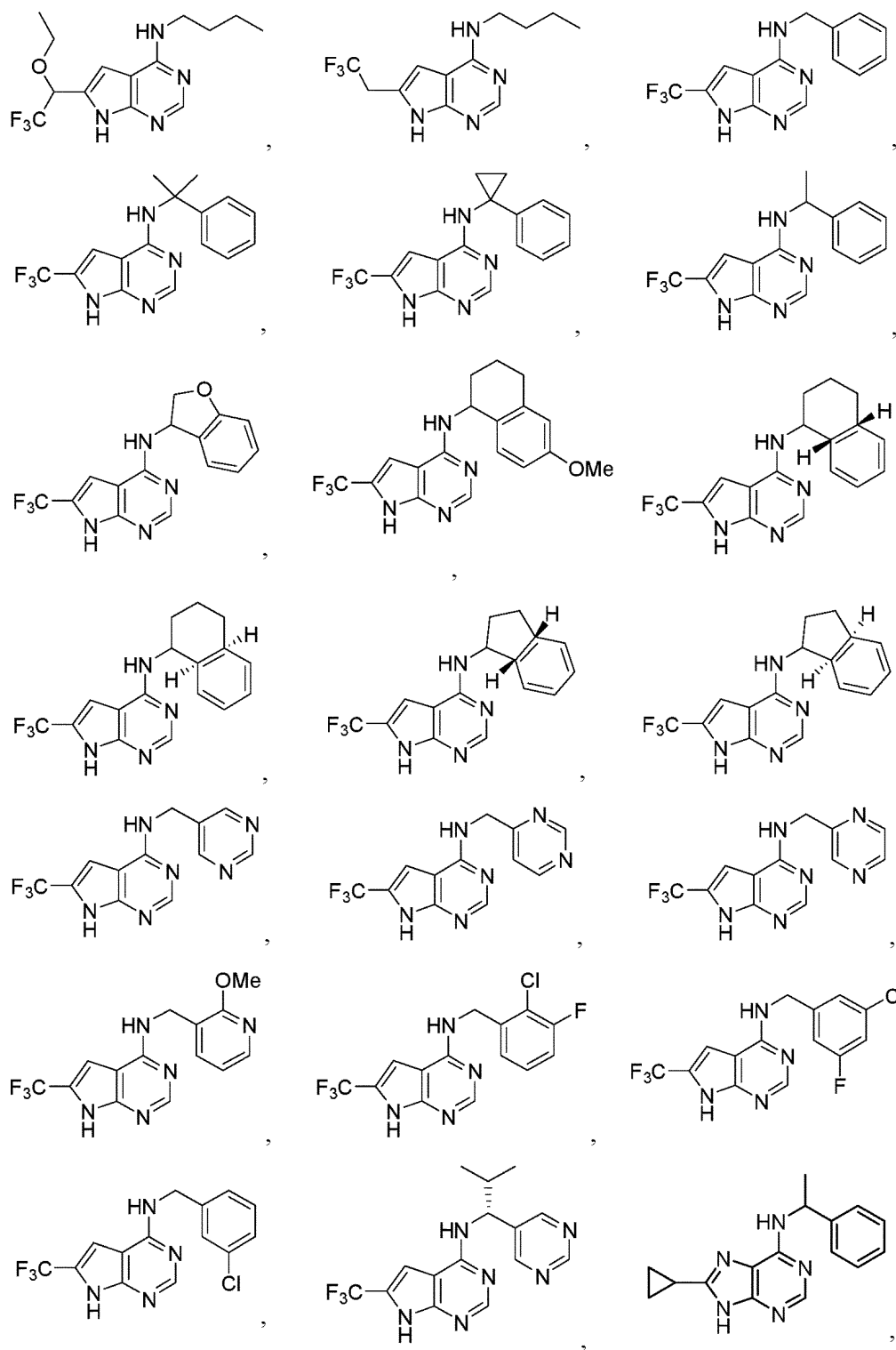


【請求項 14】



40

50



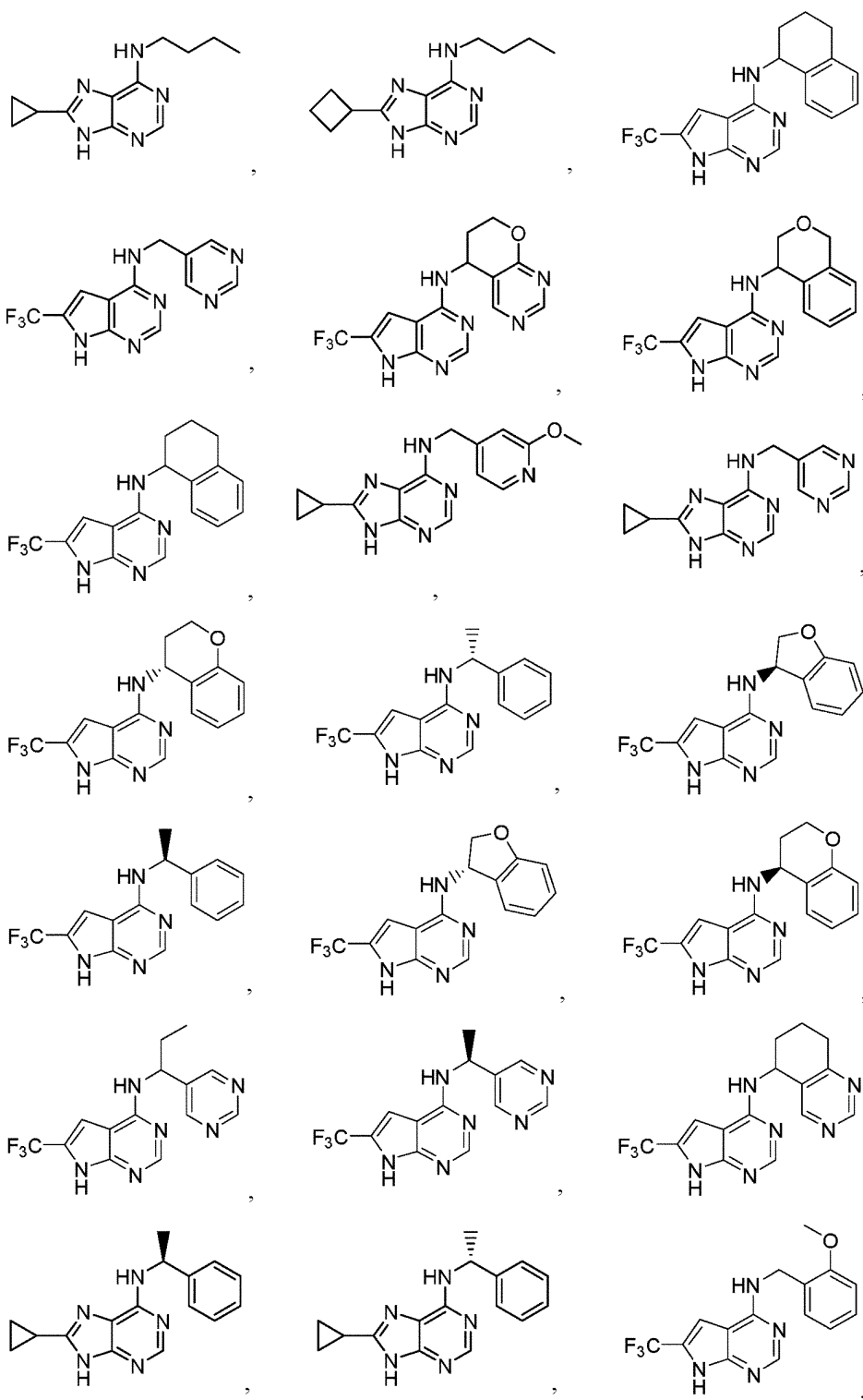
10

20

30

40

50



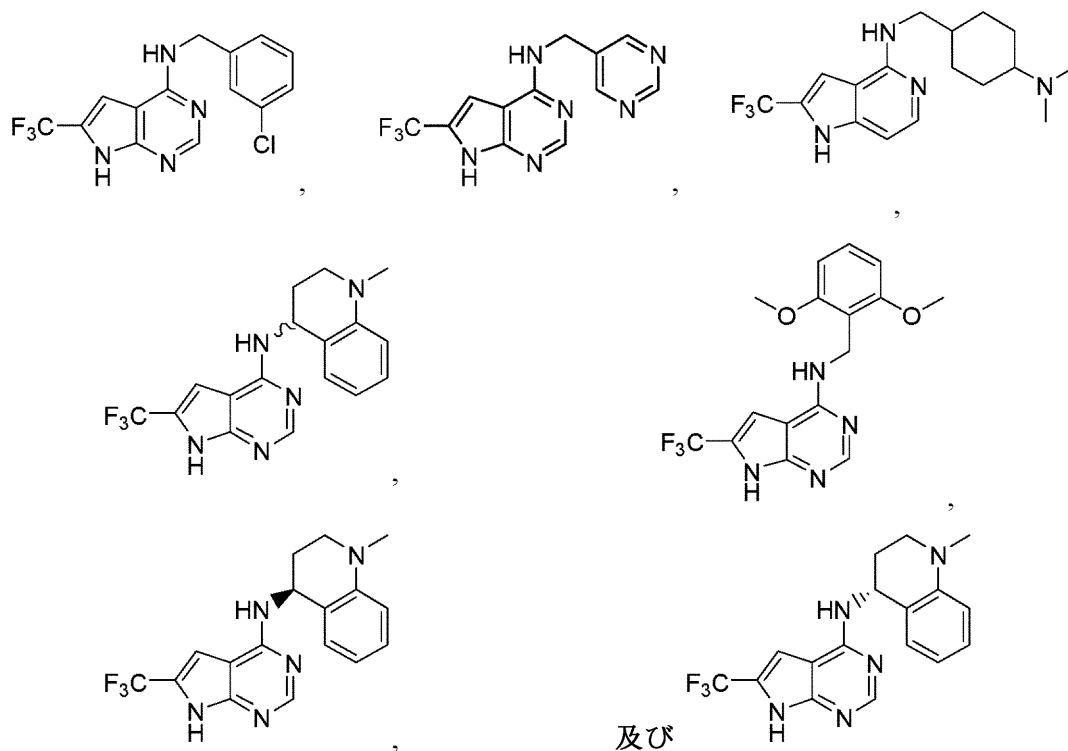
10

20

30

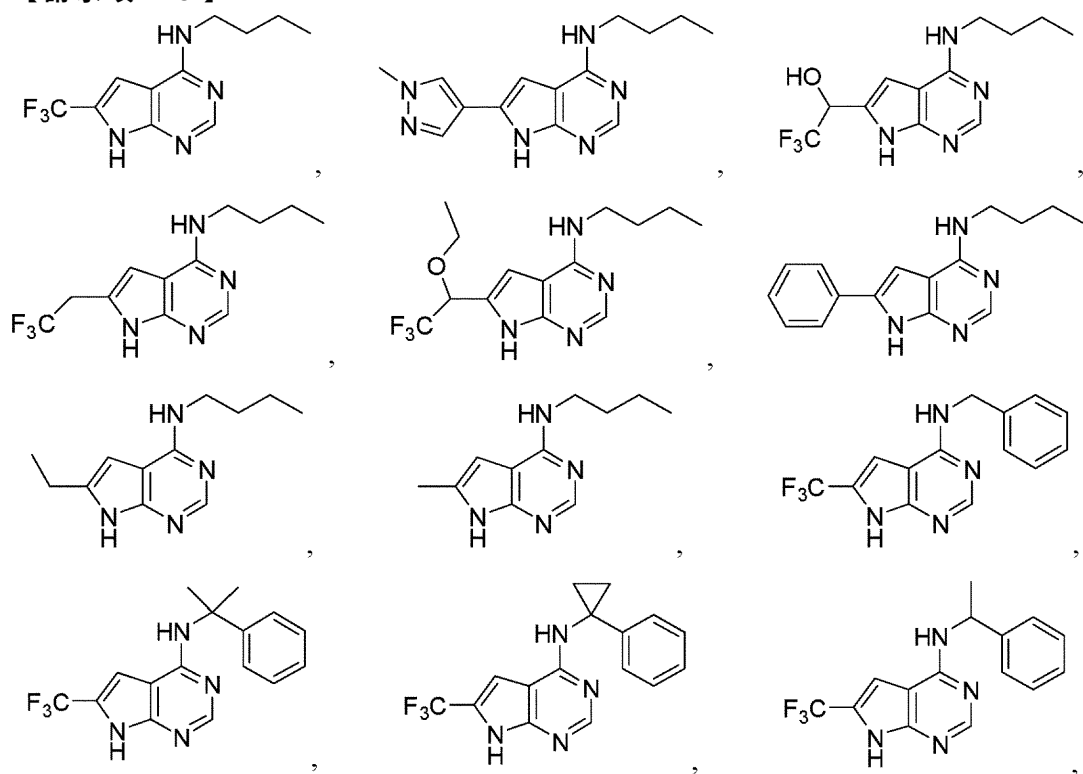
40

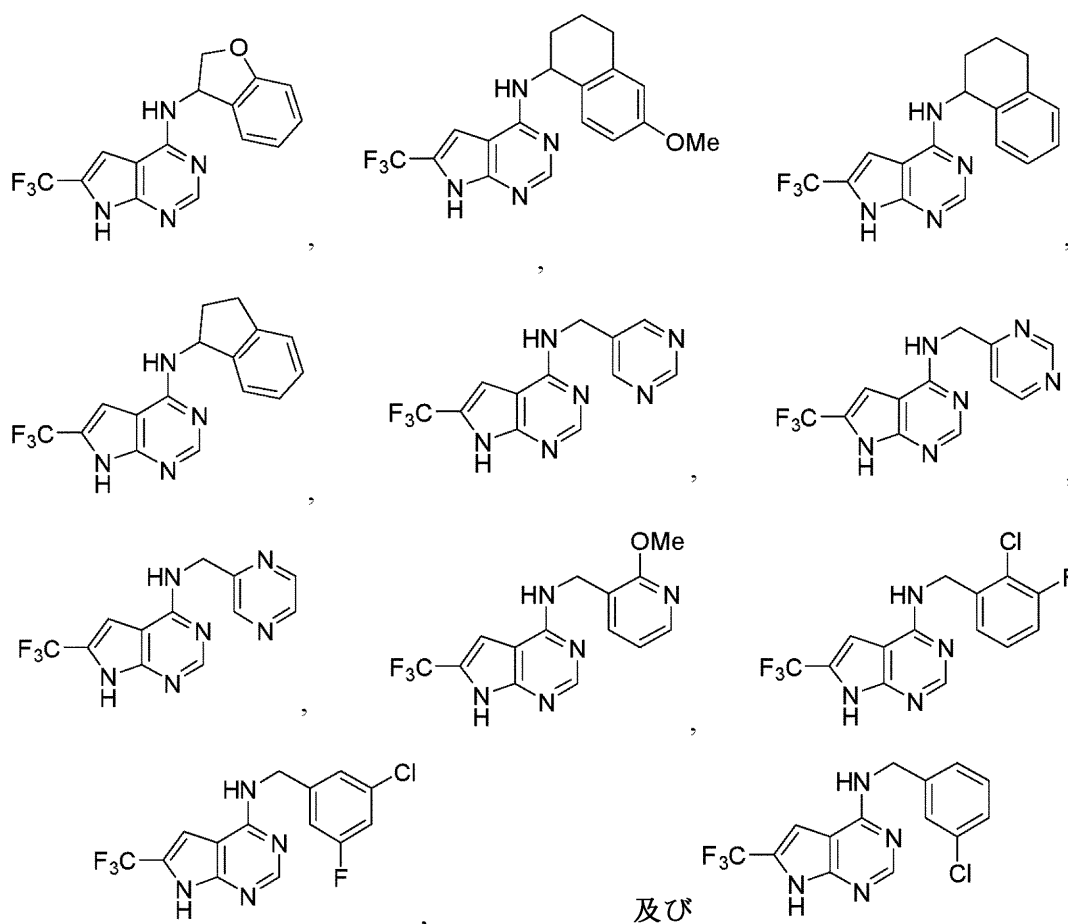
50



から選択される構造を有する、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩

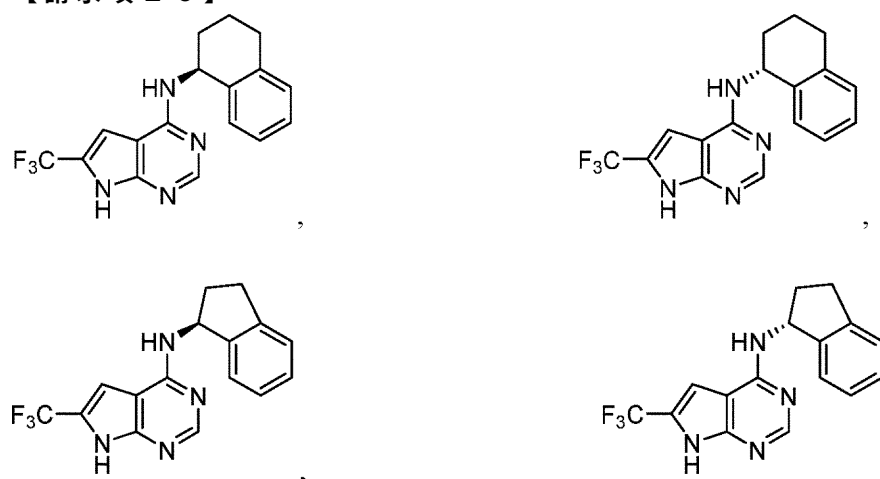
【請求項 15】

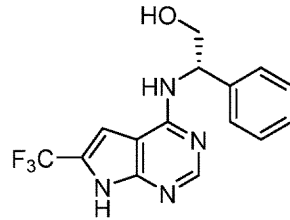
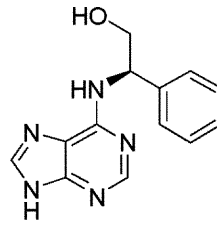
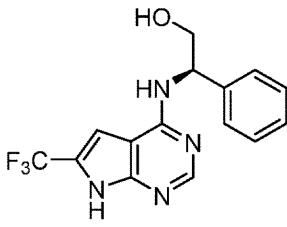




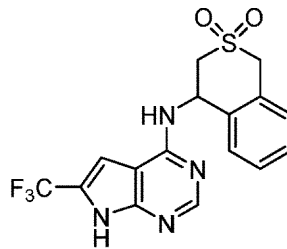
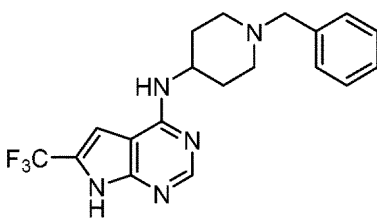
から選択される構造を有する、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩

【請求項 16】

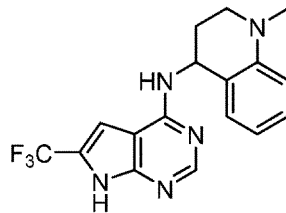




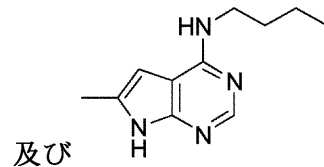
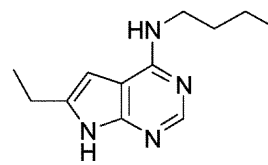
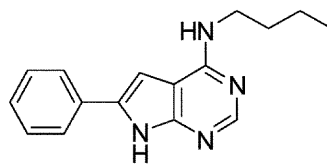
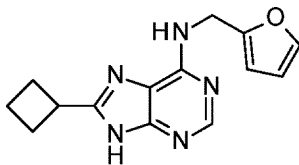
10



20



30



及び

40

から選択される構造を有する、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩。

【請求項 17】

治療上有効量の請求項 1 ～ 16 のいずれか 1 項に記載の化合物、及び薬学上許容されるキャリアを含む、医薬組成物。

【請求項 18】

有効量の請求項 1 ～ 16 のいずれか 1 項に記載の化合物を含む、少なくとも 1 つの細胞における PINK1 キナーゼ活性を調整するための医薬組成物。

【請求項 19】

前記細胞は哺乳動物細胞である、請求項 18 に記載の医薬組成物。

50

【請求項 20】

有効量の請求項 1 ～ 16 のいずれか 1 項に記載の化合物を含む、それを必要とする対象における障害の治療のための医薬組成物であって、前記障害は、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、前記医薬組成物。

【請求項 21】

前記神経変性障害は、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 20 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】0001

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2019年4月3日に出願された米国出願第62/828,995号、2019年7月29日に出願された米国出願第62/879,794号、及び2019年11月11日に出願された米国出願第62/933,632号に基づく利益を主張し、これらの内容全体を本明細書に参照として援用するものである。

連邦政府による資金提供を受けた研究に関する声明：

本発明は、米国保健社会福祉省から授与された助成金 no. 1R43NS108851-01 に基づく政府の支援を受けて行われた。米国政府は、本発明に一定の権利を有する。

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0033

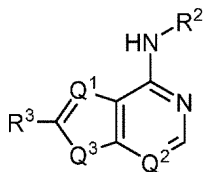
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0033】

[本発明1001]

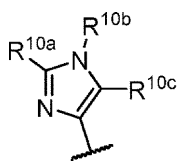
式：



[式中、Q¹は、NもしくはCHであり、且つR³は、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、もしくはC₁～C₆ハロヒドロキシアルキルであるか、

または、Q¹はCR¹であり、且つR³は水素であり、

R¹は、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆ハロアルコキシ、C₁～C₆ハロヒドロキシアルキル、または式：



(式中、R^{10a}、R^{10b}、及びR^{10c}はそれぞれ、存在する場合、水素及びC₁～C₄アルキルから独立して選択される)

によって表される構造であり、

Q²は、CHまたはNであり、

Q³は、CH₂またはNHであり、
R²は、C₁～C₆アルキル、-CR^{11a}R^{11b}Cy¹、またはCy¹
(式中、R^{11a}及びR^{11b}はそれぞれ、存在する場合、水素、C₁～C₅アルキル、
及びC₁～C₄ヒドロキシアルキルから独立して選択されるか、
または、R^{11a}及びR^{11b}のそれぞれは一緒に、3員シクロアルキルを構成し、
Cy¹は、存在する場合、3～10員炭素環、3～10員複素環、6～10員アリール、及び
6～10員ヘテロアリールから選択され、且つハロゲン、-CN、-NH₂、-OH、-N
O₂、-C(O)(C₁～C₄アルキル)、C₁～C₄アルキル、C₂～C₄アルケニル、C
1～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、3、または4個の基
で置換されている)であるが、
但し、R¹がC₁～C₆ハロアルキルであり且つR²がCy¹であるとき、Cy¹は6員炭
素環でも9員ヘテロアリールでもないことを条件とし、且つ
R²が-CR^{11a}R^{11b}Cy¹またはCy¹であり、R^{11a}及びR^{11b}の一方または
両方が、存在する場合、水素であり、且つCy¹が6員アリールまたはフラニルである
とき、Q¹はCHであり、且つR³はC₁～C₆ハロアルキルではないことを条件とする]
によって表される構造を有する化合物、またはその薬学上許容される塩。
[本発明1002]
Q¹はNであり、且つR³は3～6員シクロアルキルである、本発明1001の化合物。
[本発明1003]
Q¹はNであり、且つR³は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、本発明1001の化合物。
[本発明1004]
Q¹はNであり、且つR³はC₁～C₆ハロアルキルである、本発明1001の化合物。
[本発明1005]
Q¹はCHであり、且つR³は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、本発明1001の化合物。
[本発明1006]
Q¹はCHであり、且つR³はC₁～C₆ハロアルキルである、本発明1001の化合物。
[本発明1007]
Q¹はCR¹であり、且つR³は水素である、本発明1001の化合物。
[本発明1008]
Q²はNである、本発明1001の化合物。
[本発明1009]
Q³はNHである、本発明1001の化合物。
[本発明1010]
R²はC₁～C₆アルキルである、本発明1001の化合物。
[本発明1011]
R²はブチルである、本発明1001の化合物。
[本発明1012]
R²は-CR^{11a}R^{11b}Cy¹またはCy¹である、本発明1001の化合物。
[本発明1013]
R²は-CR^{11a}R^{11b}Cy¹である、本発明1001の化合物。
[本発明1014]
R²はCy¹である、本発明1001の化合物。
[本発明1015]
R^{11a}及びR^{11b}はそれぞれ、存在する場合、水素である、本発明1001の化合物。
[本発明1016]
R^{11a}及びR^{11b}のそれぞれは一緒に、3員シクロアルキルを構成する、本発明100

10

20

30

40

50

1の化合物。

[本発明1017]

R^{11a} は水素であり、 R^{11b} はC1～C5アルキルである、本発明1001の化合物。

[本発明1018]

Cy^1 は、存在する場合、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)$ (C1～C4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、3、または4個の基で置換された9～10員炭素環である、本発明1001の化合物。

10

[本発明1019]

Cy^1 は、存在する場合、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)$ (C1～C4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、3、または4個の基で置換された9～10員複素環である、本発明1001の化合物。

[本発明1020]

Cy^1 は、存在する場合、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)$ (C1～C4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、3、または4個の基で置換された6員アリールである、本発明1001の化合物。

20

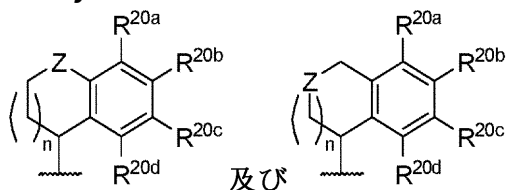
[本発明1021]

Cy^1 は、存在する場合、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)$ (C1～C4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、3、または4個の基で置換された6～10員ヘテロアリールである、本発明1001の化合物。

30

[本発明1022]

Cy^1 は、存在する場合、



から選択される式によって表される構造であり、

40

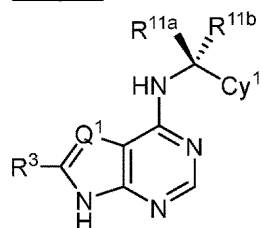
式中、Zは、O、 CH_2 、または NR^{30} であり、

R^{30} は、存在する場合、 $-C(O)$ (C1～C4アルキル)、C1～C4アルキル、及びC2～C4アルケニルから選択され、

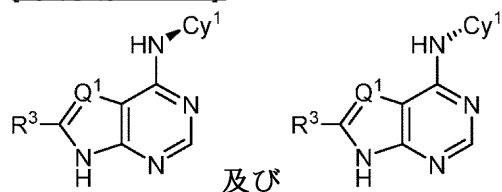
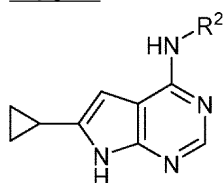
nは0または1であり、

R^{20a} 、 R^{20b} 、 R^{20c} 、及び R^{20d} はそれぞれ、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)$ (C1～C4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、本発明1001の化合物。

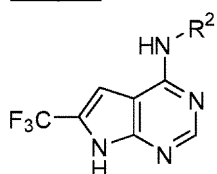
50

[本発明1023]式：によって表される構造を有する、本発明1001の化合物。

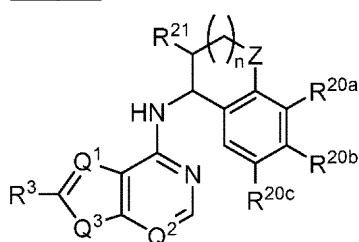
10

[本発明1024]から選択される式によって表される構造を有する、本発明1001の化合物。[本発明1025]式：

20

によって表される構造を有する、本発明1001の化合物。[本発明1026]式：

30

によって表される構造を有する、本発明1001の化合物化合物。[本発明1027]式：

40

[式中、Zは、O、CH₂、またはNR³⁰であり、R³⁰は、存在する場合、-C(O)(C₁~C₄アルキル)、C₁~C₄アルキル、及びC₂~C₄アルケニルから選択され、nは0または1であり、

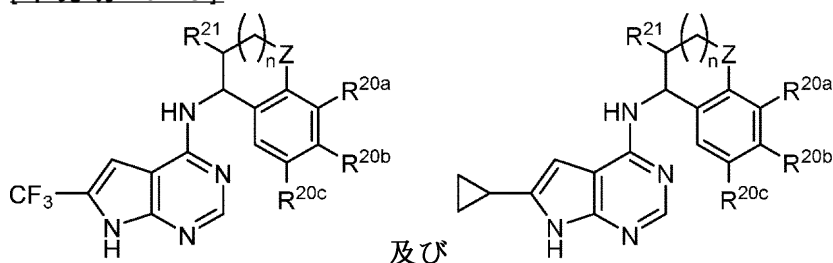
50

R^{20a}、R^{20b}、R^{20c}、及びR^{20d}はそれぞれ、水素、ハロゲン、-CN、-NH₂、-OH、-NO₂、-C(O)(C₁~C₄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、

R²¹は、水素、ハロゲン、-CN、-NH₂、-OH、-NO₂、-C(O) (C1~C4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選択される]

によって表される構造を有する、本発明1001の化合物。

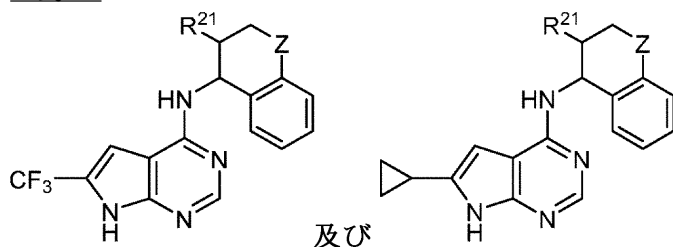
[本 発 明 1 0 2 8]



から選択される式によって表される構造を有する、本発明1027の化合物。

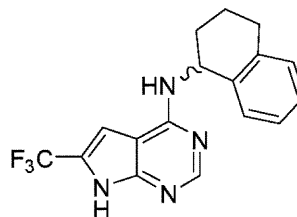
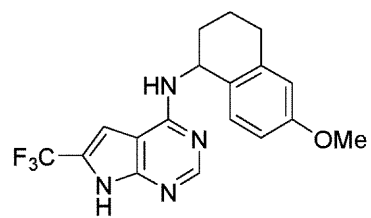
[本 発 明 1 0 2 9]

式：

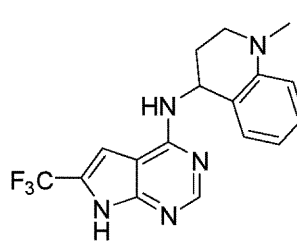
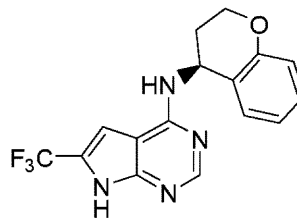
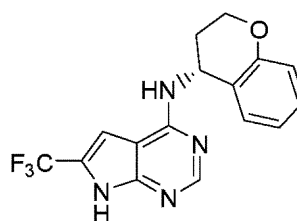


によって表される構造を有する、本発明1027の化合物。

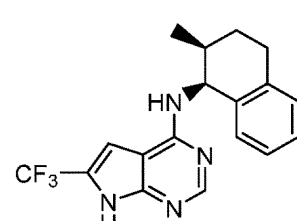
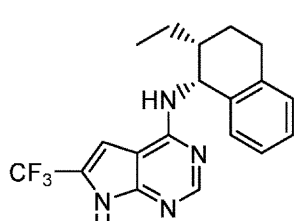
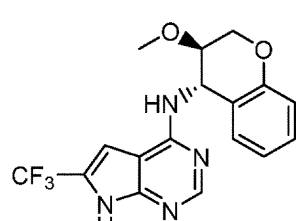
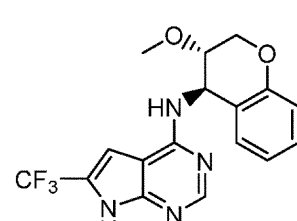
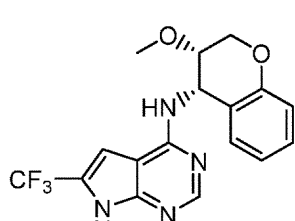
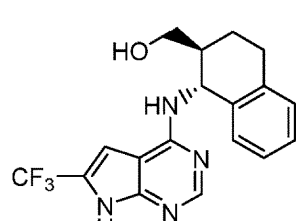
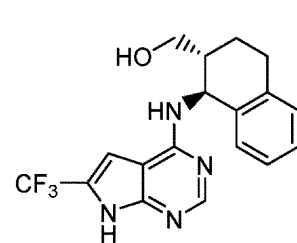
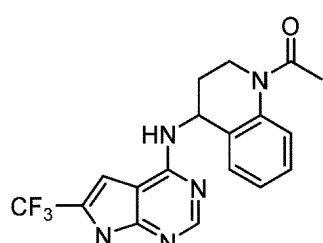
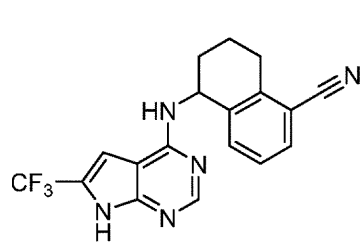
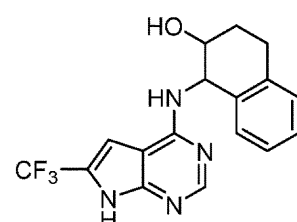
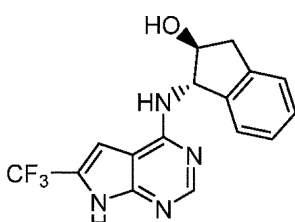
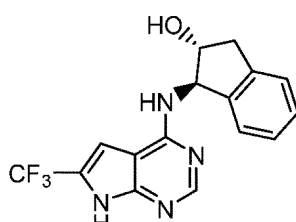
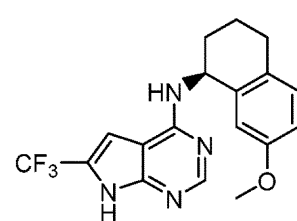
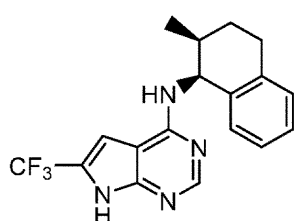
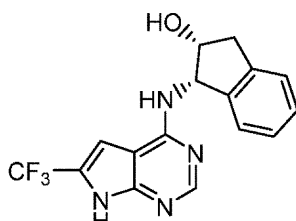
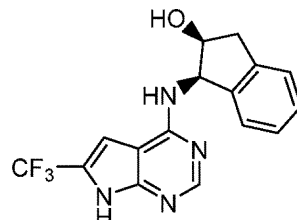
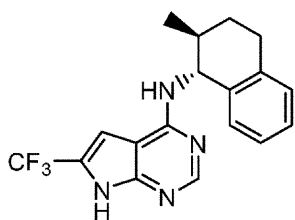
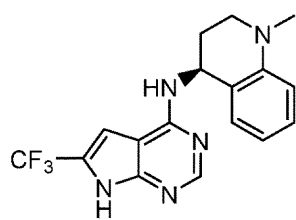
[本 発 明 1 0 3 0]



20



40



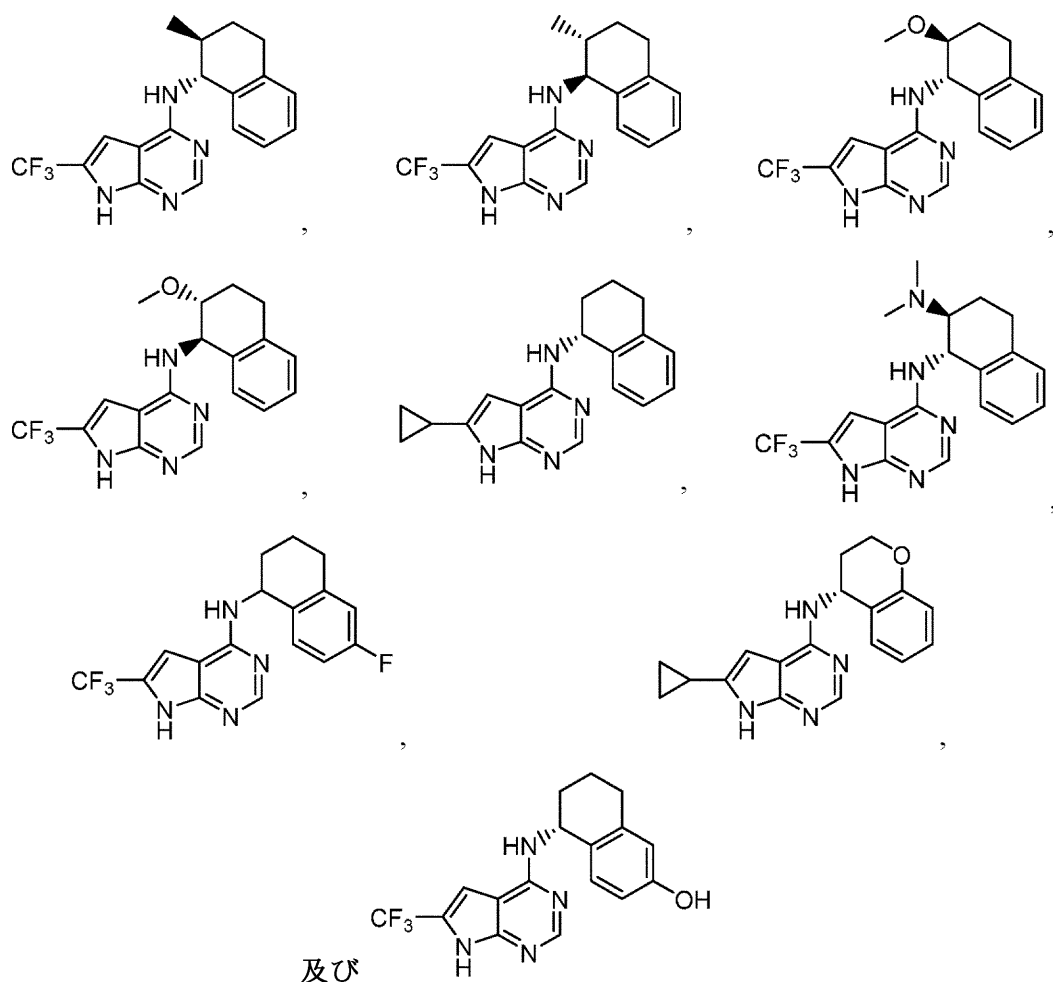
10

20

30

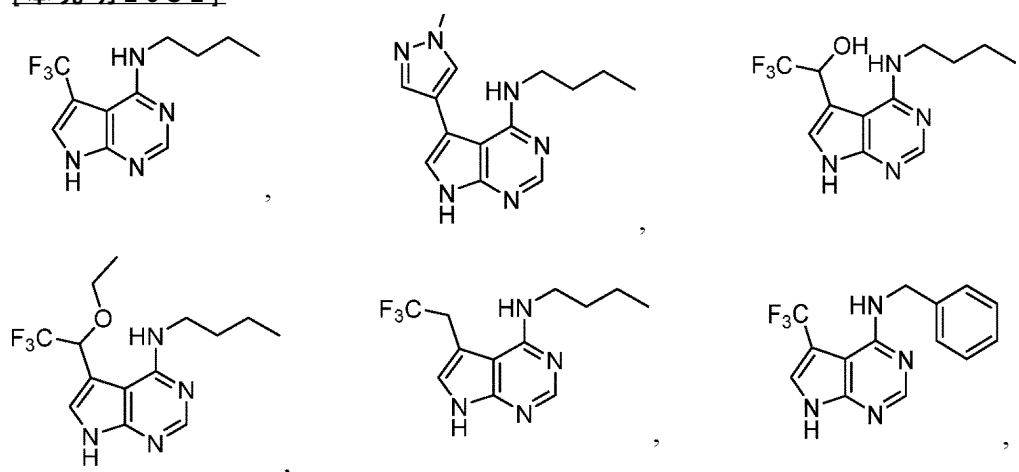
40

50



から選択される構造を有する、本発明1001の化合物。

[本発明1031]



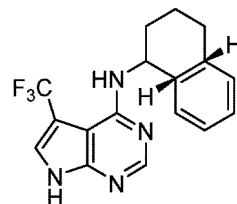
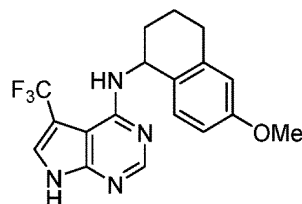
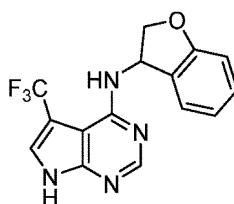
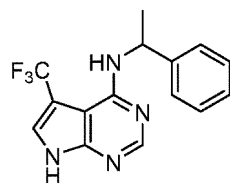
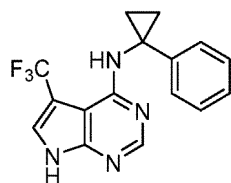
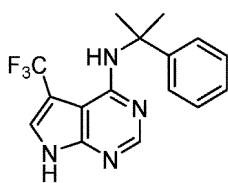
10

20

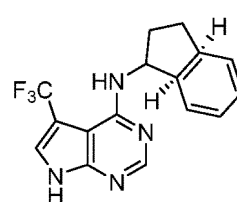
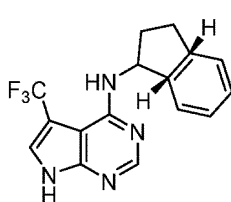
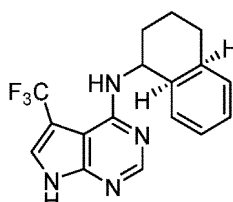
30

40

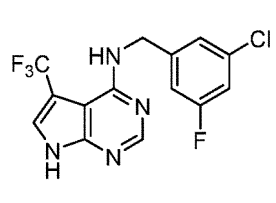
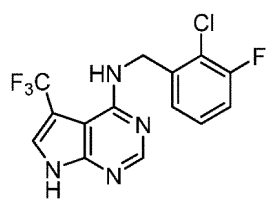
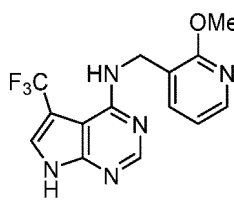
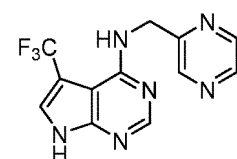
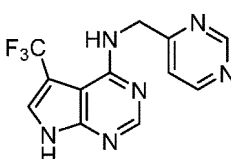
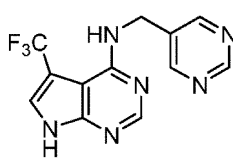
50



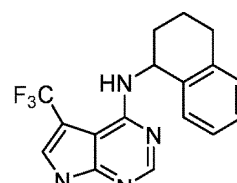
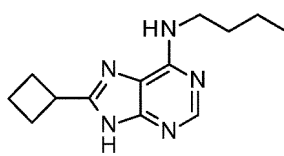
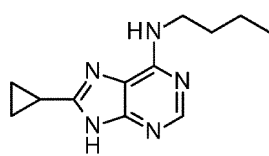
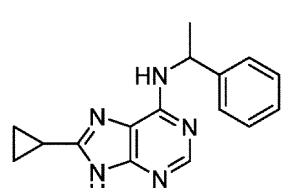
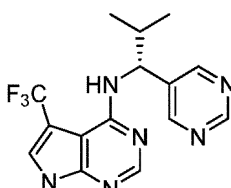
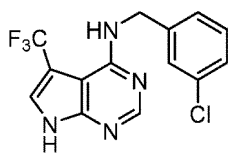
10



20

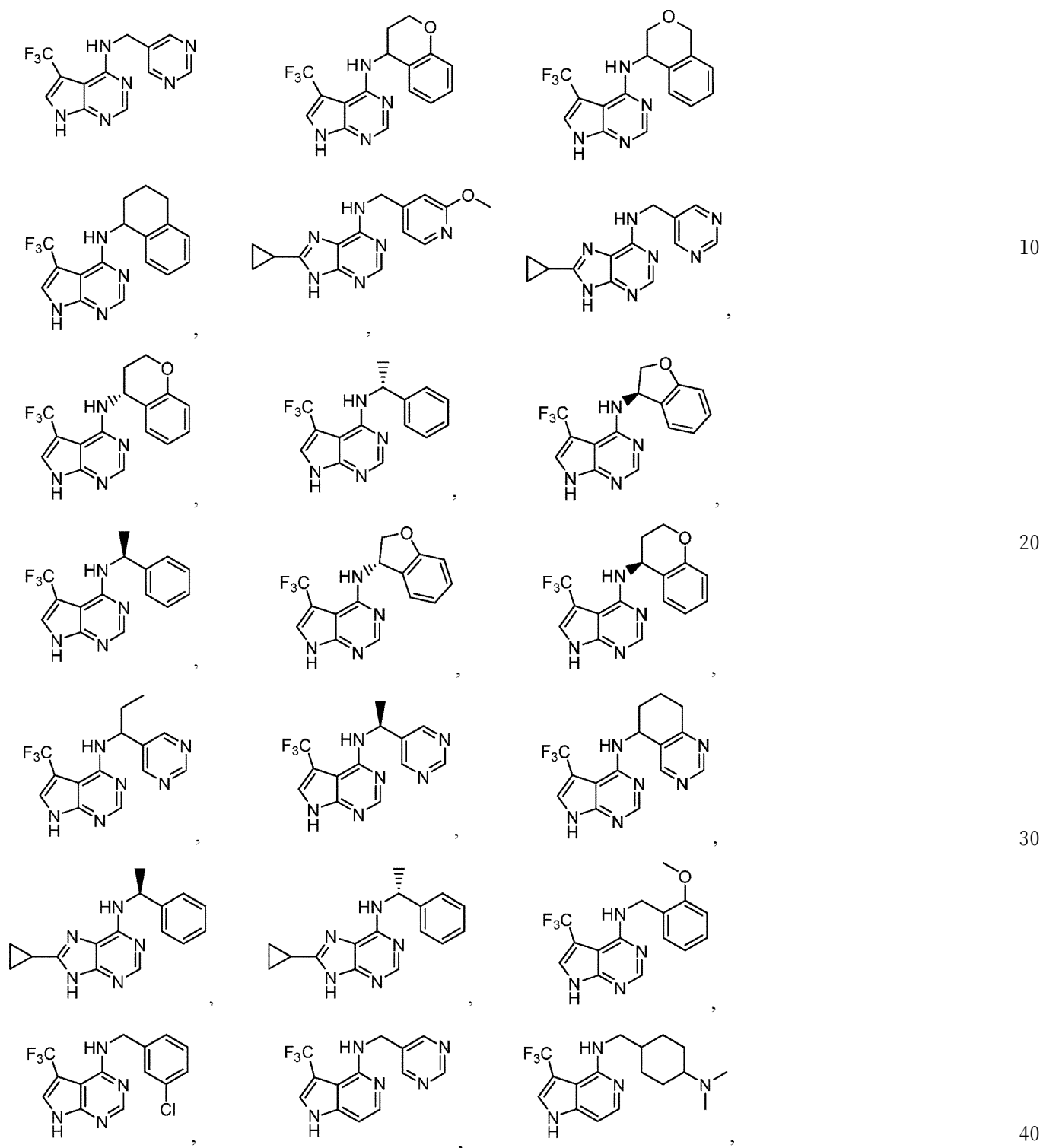


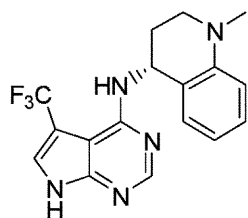
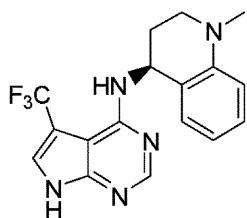
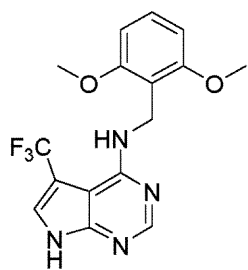
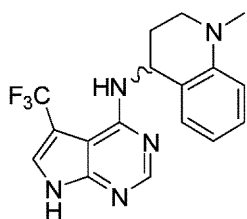
30



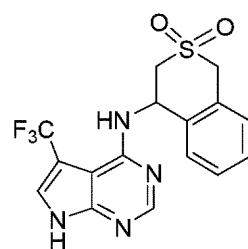
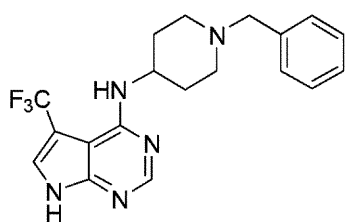
40

50

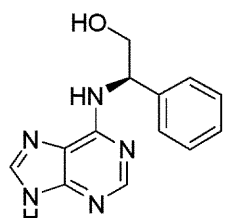
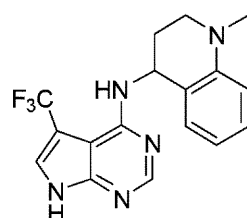




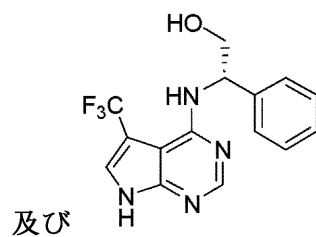
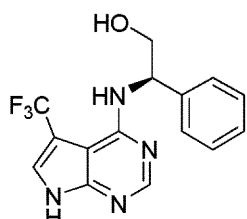
10



20



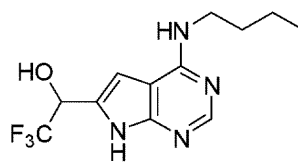
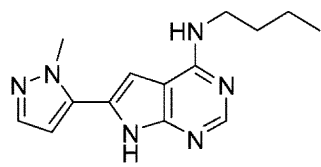
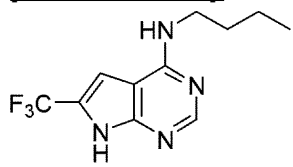
30



及び

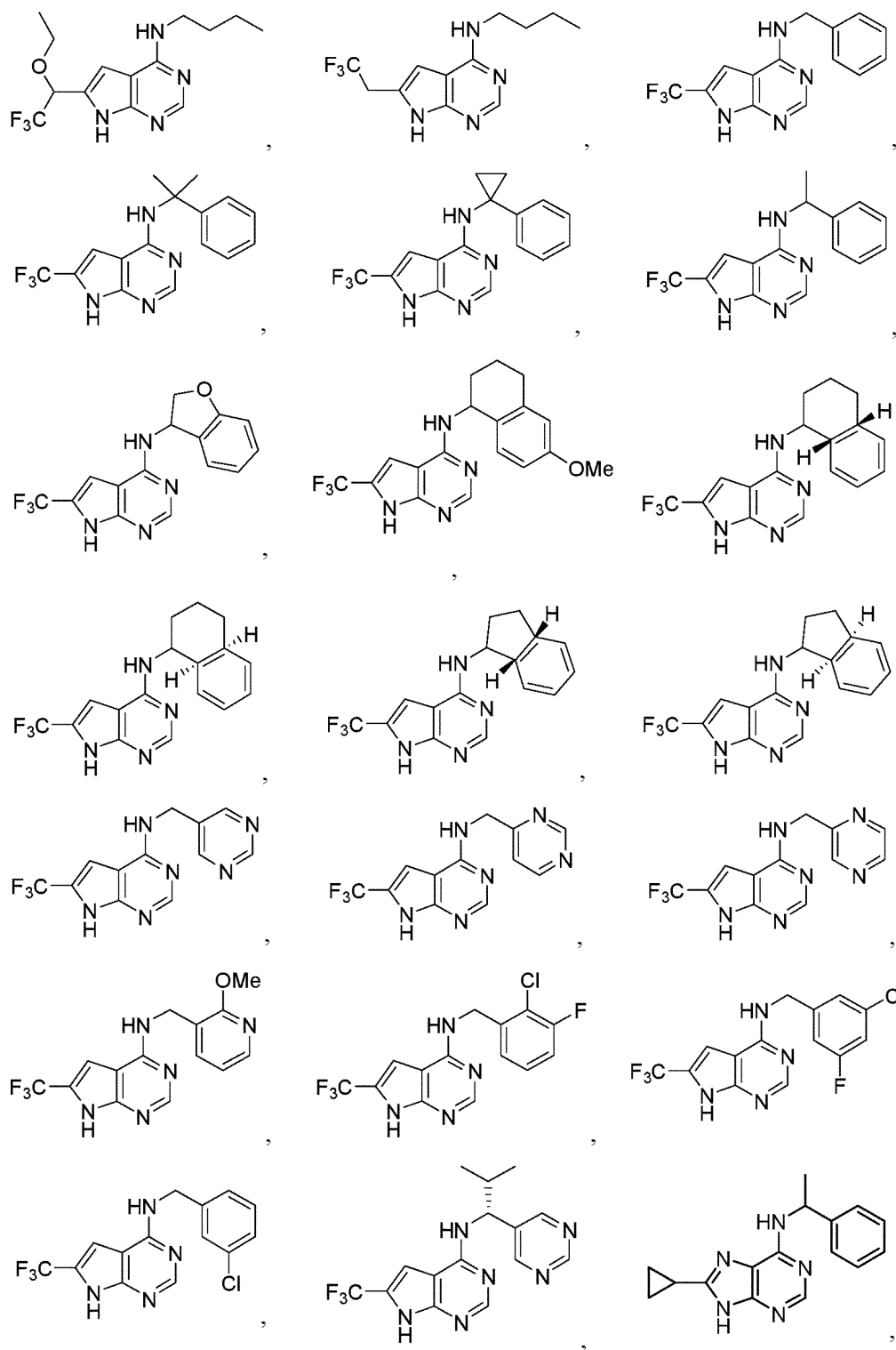
から選択される構造を有する、本発明1001の化合物、またはその薬学上許容される塩。

[本発明1032]



40

50



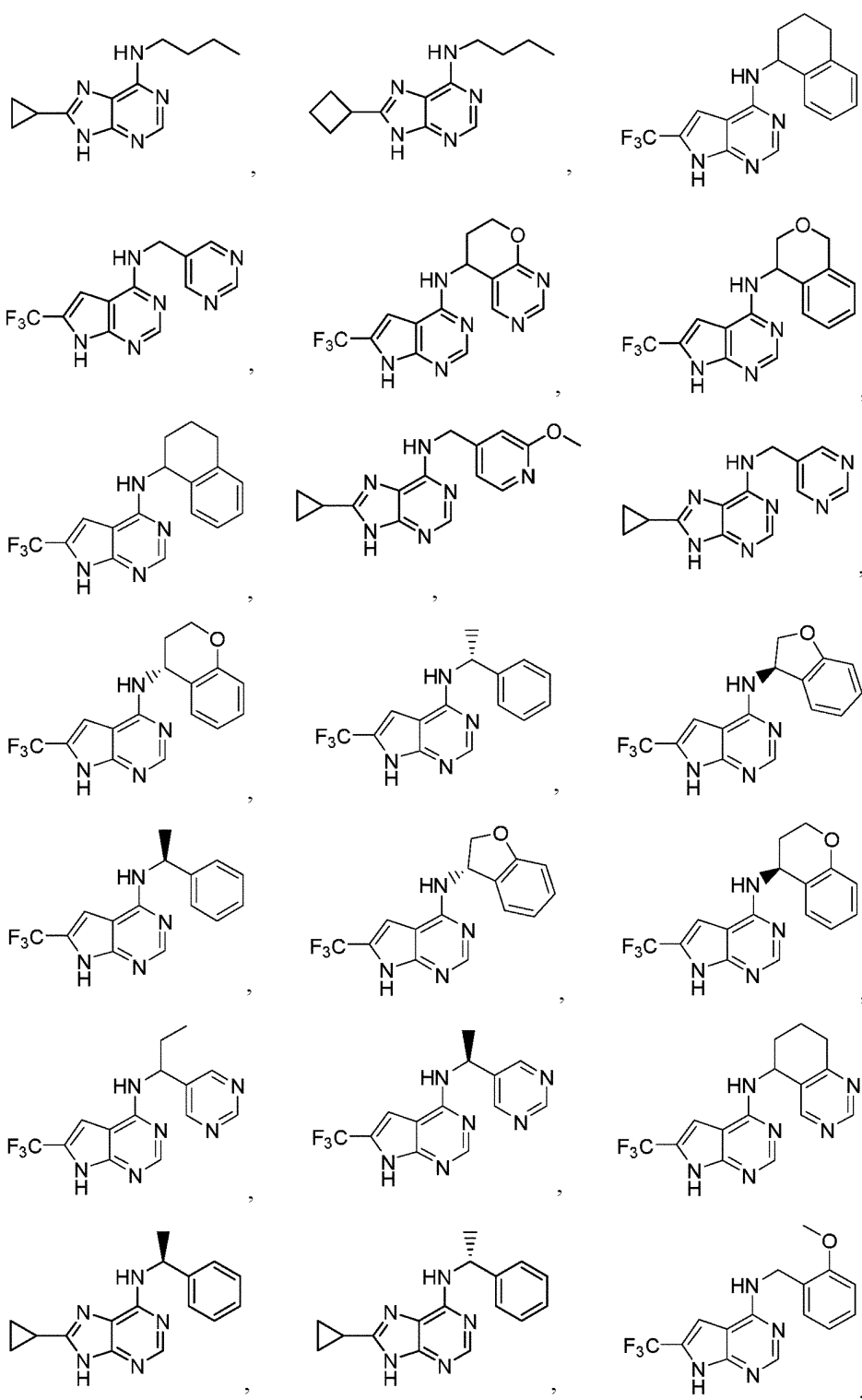
10

20

30

40

50



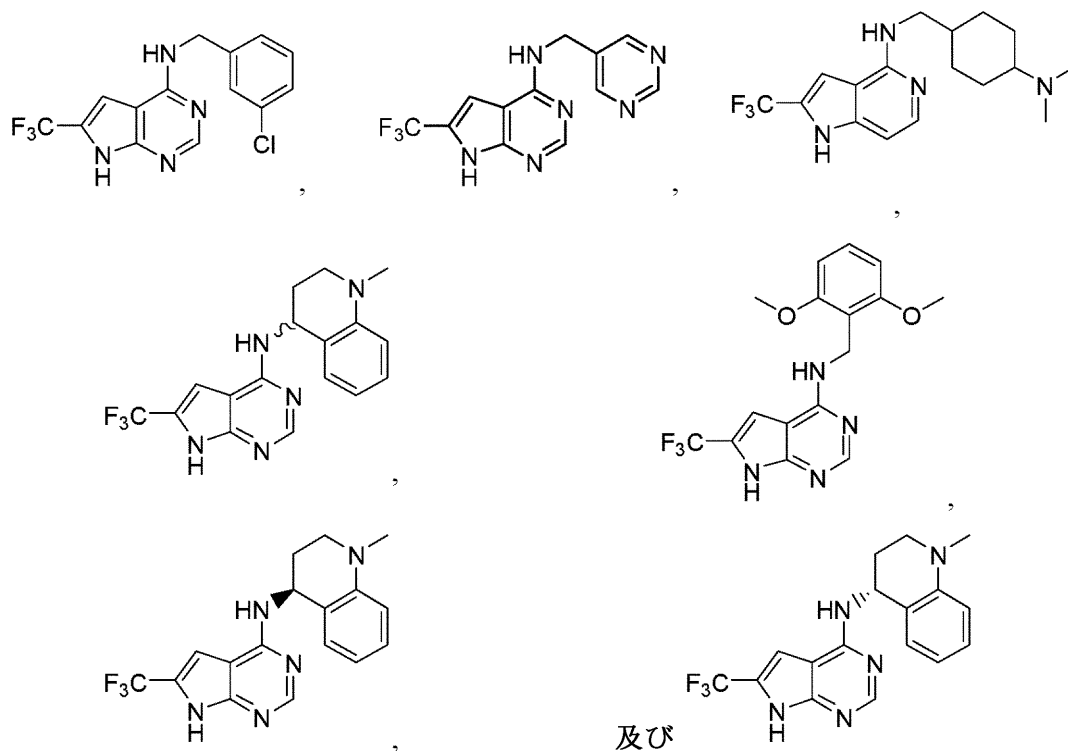
10

20

30

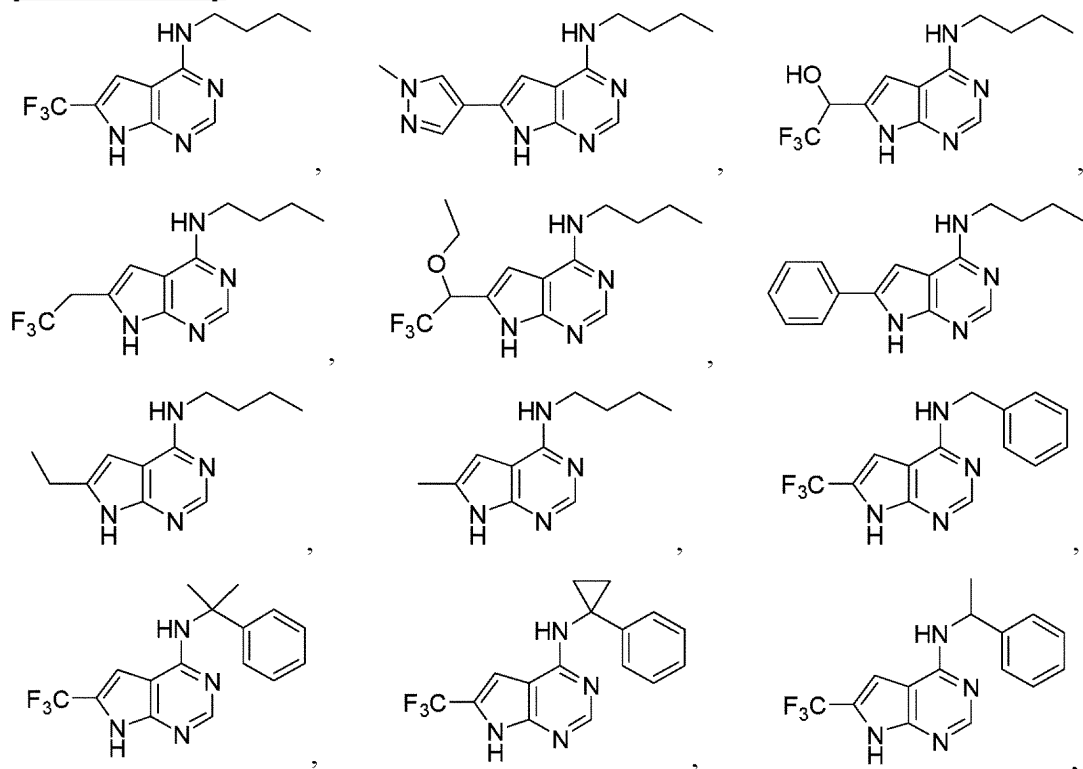
40

50



から選択される構造を有する、本発明1001の化合物、またはその薬学上許容される塩。

[本発明1033]

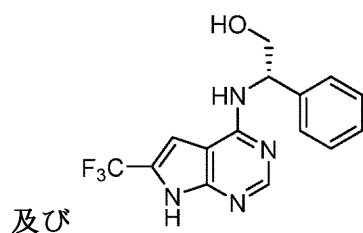
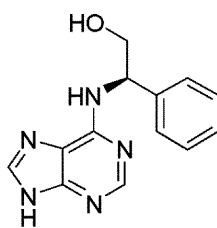
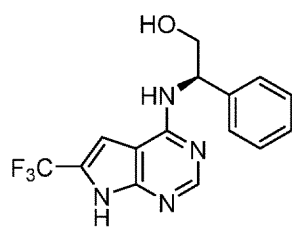




[本 発 明 1 0 3 4]



[本 発 明 1 0 3 5]

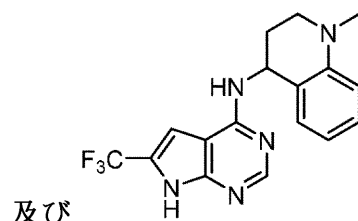
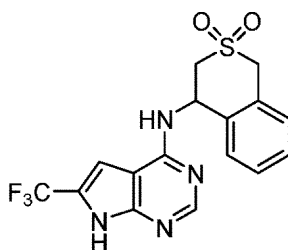
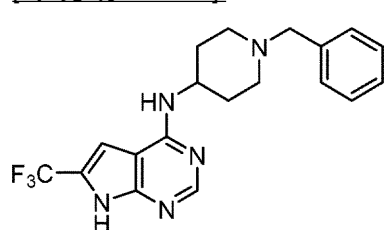


及び

10

から選択される構造を有する、本発明1001の化合物、またはその薬学上許容される塩。

[本発明1036]



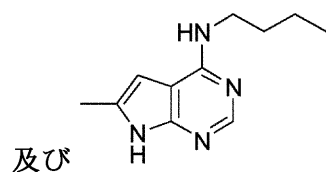
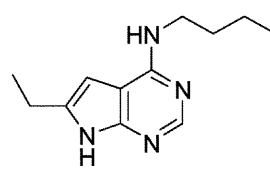
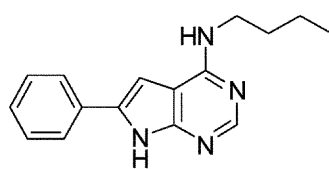
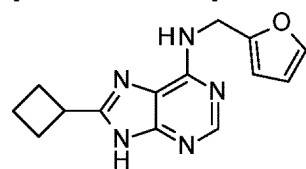
及び

20

30

から選択される構造を有する、本発明1001の化合物、またはその薬学上許容される塩。

[本発明1037]



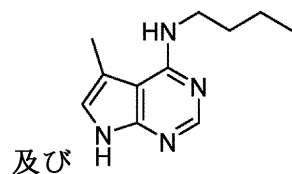
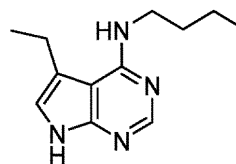
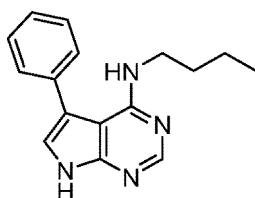
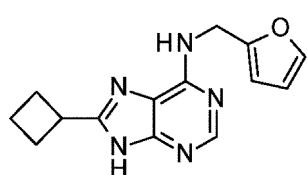
及び

40

から選択される構造を有する、本発明1001の化合物、またはその薬学上許容される塩。

[本発明1038]

50

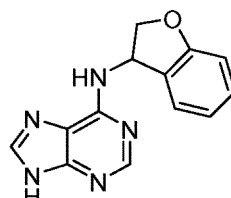
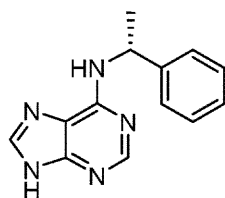
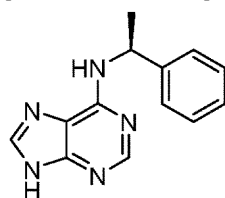


及び

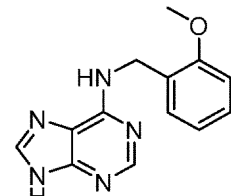
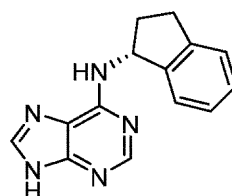
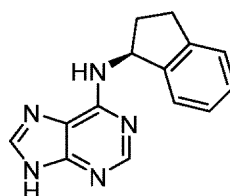
10

から選択される化合物、またはその薬学上許容される塩。

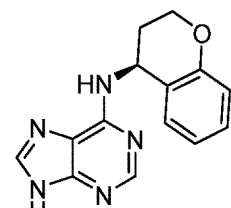
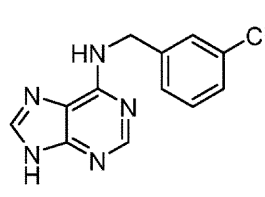
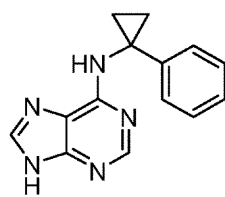
[本発明1039]



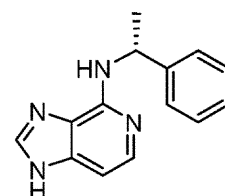
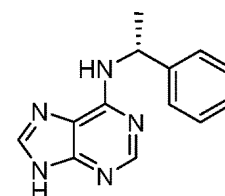
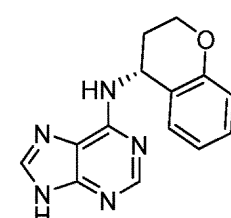
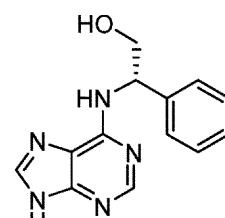
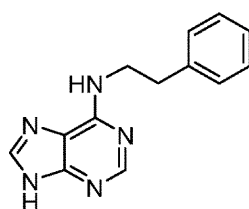
20



30



40



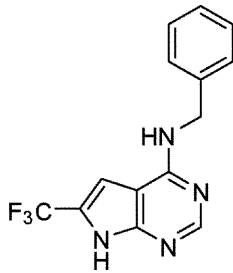
及び

から選択される化合物、またはその薬学上許容される塩。

[本発明1040]

化合物：

50



またはその薬学上許容される塩。

[本発明1041]

治療上有効量の本発明1001～1040のいずれかの化合物、及び薬学上許容されるキャリアを含む、医薬組成物。

[本発明1042]

PINK1キナーゼ活性の調整をそれを必要とする対象において行う方法であって、それを必要とする前記対象に、有効量の本発明1001～1040のいずれかの化合物を投与する工程を含む、前記方法。

[本発明1043]

前記調整は活性化である、本発明1042の方法。

[本発明1044]

少なくとも1つの細胞におけるPINK1キナーゼ活性を調整する方法であって、有効量の本発明1001～1040のいずれかの化合物と前記細胞を接触させる工程を含む、前記方法。

[本発明1045]

前記細胞は哺乳動物細胞である、本発明1044の方法。

[本発明1046]

前記細胞は、前記接触させる工程の前に哺乳動物から単離されたものである、本発明1045の方法。

[本発明1047]

前記細胞は、機能不全PINK1キナーゼ活性を含む、本発明1044の方法。

[本発明1048]

前記接触させる工程はインビトロで行われる、本発明1044の方法。

[本発明1049]

障害の治療をそれを必要とする対象において行う方法であって、それを必要とする前記対象に、有効量の本発明1001～1040のいずれかの化合物を投与する工程を含み、前記障害は、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1050]

前記対象は哺乳動物である、本発明1049の方法。

[本発明1051]

前記対象はヒトである、本発明1049の方法。

[本発明1052]

前記対象は、前記投与する工程の前に前記障害と診断されている、本発明1049の方法。

[本発明1053]

前記投与は、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、くも膜下腔内投与、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1049の方法。

[本発明1054]

前記投与する工程は、本明細書で開示される化合物を約1～約2000マイクログラム投与することを含む、本発明1049の方法。

[本発明1055]

10

20

30

40

50

前記神経変性障害は、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1049の方法。

[本発明1056]

本発明1001～1040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、及び心筋症の治療で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、もしくは心筋症に関連して前記化合物を投与するための説明書、ならびに／または、任意選択で、

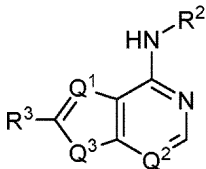
(c) 前記障害を治療するための説明書

のうちの1つまたは複数とを含む、キット。

10

[本発明1057]

PINK1キナーゼ活性の調整をそれを必要とする対象において行う方法であって、それを必要とする前記対象に、有効量の、式：

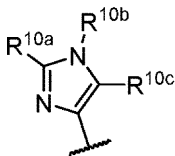


[式中、Q¹は、NもしくはCHであり、且つR³は、3～6員シクロアルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆ハロアルコキシ、もしくはC₁～C₆ハロヒドロキシアルキルであるか、

20

または、Q¹はCR¹であり、且つR³は水素であり、

R¹は、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆ハロアルコキシ、C₁～C₆ハロヒドロキシアルキル、または式：



30

(式中、R^{10a}、R^{10b}、及びR^{10c}はそれぞれ、存在する場合、水素及びC₁～C₄アルキルから独立して選択される)

によって表される構造であり、

Q²は、CHまたはNであり、

Q³は、CH₂またはNHであり、

R²は、C₁～C₆アルキル、-CR^{11a}R^{11b}Cy¹、またはCy¹である

(式中、R^{11a}及びR^{11b}はそれぞれ、存在する場合、水素、C₁～C₅アルキル、及びC₁～C₄ヒドロキシアルキルから独立して選択されるか、

または、R^{11a}及びR^{11b}のそれぞれは、存在する場合、一緒に、3員シクロアルキルを構成し、

40

Cy¹は、存在する場合、3～10員炭素環、3～10員複素環、6～10員アリール、及び6～10員ヘテロアリールから選択され、且つハロゲン、-CN、-NH₂、-OH、-NO₂、-C(O)(C₁～C₄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、3、または4個の基で置換されている]

によって表される構造を有する化合物、またはその薬学上許容される塩を投与する工程を含む、前記方法。

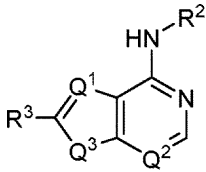
[本発明1058]

50

前記調整は活性化である、本発明1057の方法。

[本発明1059]

少なくとも1つの細胞におけるPINK1キナーゼ活性を調整する方法であって、有効量の、式：

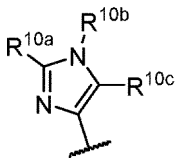


10

[式中、Q¹は、NもしくはCHであり、且つR³は、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、もしくはC1～C6ハロヒドロキシアルキルであるか、

または、Q¹はCR¹であり、且つR³は水素であり、

R¹は、C1～C6ハロアルキル、C1～C6ハロアルコキシ、C1～C6ハロヒドロキシアルキル、または式：



20

(式中、R¹⁰ᵃ、R¹⁰ᵇ、及びR¹⁰ᶜはそれぞれ、存在する場合、水素及びC1～C4アルキルから独立して選択される)

によって表される構造であり、

Q²は、CHまたはNであり、

Q³は、CH₂またはNHであり、

R²は、C1～C6アルキル、-CR¹¹ᵃR¹¹ᵇCy¹、またはCy¹である

(式中、R¹¹ᵃ及びR¹¹ᵇはそれぞれ、存在する場合、水素、C1～C5アルキル、及びC1～C4ヒドロキシアルキルから独立して選択されるか、

または、R¹¹ᵃ及びR¹¹ᵇのそれぞれは、存在する場合、一緒に、3員シクロアルキルを構成し、

30

Cy¹は、存在する場合、3～10員炭素環、3～10員複素環、6～10員アリール、及び6～10員ヘテロアリールから選択され、且つハロゲン、-CN、-NH₂、-OH、-NO₂、-C(O)(C1～C4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、3、または4個の基で置換されている)]

によって表される構造を有する化合物、またはその薬学上許容される塩と前記細胞を接触させる工程を含む、前記方法。

40

[本発明1060]

前記細胞は哺乳動物細胞である、本発明1059の方法。

[本発明1061]

前記細胞は、前記接触させる工程の前に哺乳動物から単離されたものである、本発明1060の方法。

[本発明1062]

前記細胞は、機能不全PINK1キナーゼ活性を含む、本発明1059の方法。

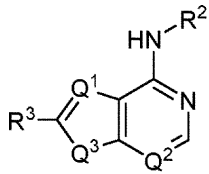
[本発明1063]

前記接触させる工程はインビトロで行われる、本発明1059の方法。

[本発明1064]

50

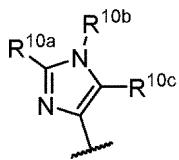
障害の治療をそれを必要とする対象において行う方法であって、それを必要とする前記対象に、有効量の、式：



[式中、Q¹は、NもしくはCHであり、且つR³は、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、もしくはC¹～C⁶ハロヒドロキシアルキルであるか、

または、Q¹はCR¹であり、且つR³は水素であり、

R¹は、C¹～C⁶ハロアルキル、C¹～C⁶ハロアルコキシ、C¹～C⁶ハロヒドロキシアルキル、または式：



(式中、R¹⁰ᵃ、R¹⁰ᵇ、及びR¹⁰ᶜはそれぞれ、存在する場合、水素及びC¹～C⁴アルキルから独立して選択される)

によって表される構造であり、

Q²は、CHまたはNであり、

Q³は、CH₂またはNHであり、

R²は、C¹～C⁶アルキル、-CR¹¹ᵃR¹¹ᵇCy¹、またはCy¹である

(式中、R¹¹ᵃ及びR¹¹ᵇはそれぞれ、存在する場合、水素、C¹～C⁵アルキル、及びC¹～C⁴ヒドロキシアルキルから独立して選択されるか、

または、R¹¹ᵃ及びR¹¹ᵇのそれぞれは、存在する場合、一緒に、3員シクロアルキルを構成し、

Cy¹は、存在する場合、3～10員炭素環、3～10員複素環、6～10員アリール、及び6～10員ヘテロアリールから選択され、且つハロゲン、-CN、-NH₂、-OH、-NO₂、-C(O)(C¹～C⁴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、3、または4個の基で置換されている)]

によって表される構造を有する化合物、またはその薬学上許容される塩を投与する工程を含み、前記障害は、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1065]

前記対象は哺乳動物である、本発明1064の方法。

[本発明1066]

前記対象はヒトである、本発明1064の方法。

[本発明1067]

前記対象は、前記投与する工程の前に前記障害と診断されている、本発明1064の方法。

[本発明1068]

前記投与は、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、くも膜下腔内投与、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1064の方法。

[本発明1069]

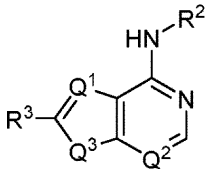
前記投与する工程は、本明細書で開示される化合物を約1～約2000マイクログラム投与することを含む、本発明1064の方法。

[本発明1070]

前記神経変性障害は、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1064の方法。

[本発明1071]

式：



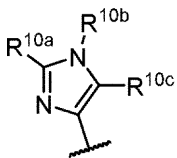
10

[式中、Q¹は、NもしくはCHであり、且つR³は、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、もしくはC1～C6ハロヒドロキシアルキルであるか、

または、Q¹はCR¹であり、且つR³は水素であり、

R¹は、C1～C6ハロアルキル、C1～C6ハロアルコキシ、C1～C6ハロヒドロキシアルキル、または式：

20



(式中、R¹⁰ᵃ、R¹⁰ᵇ、及びR¹⁰ᶜはそれぞれ、存在する場合、水素及びC1～C4アルキルから独立して選択される)

によって表される構造であり、

Q²は、CHまたはNであり、

Q³は、CH₂またはNHであり、

R²は、C1～C6アルキル、-CR¹¹ᵃR¹¹ᵇCy¹、またはCy¹である

30

(式中、R¹¹ᵃ及びR¹¹ᵇはそれぞれ、存在する場合、水素、C1～C5アルキル、及びC1～C4ヒドロキシアルキルから独立して選択されるか、

または、R¹¹ᵃ及びR¹¹ᵇのそれぞれは、存在する場合、一緒に、3員シクロアルキルを構成し、

Cy¹は、存在する場合、3～10員炭素環、3～10員複素環、6～10員アリール、及び6～10員ヘテロアリールから選択され、且つハロゲン、-CN、-NH₂、-OH、-NO₂、-C(O)(C1～C4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、3、または4個の基で置換されている]

40

によって表される構造を有する化合物、またはその薬学上許容される塩と、

(a) 神経変性障害、ミトコンドリア障害、線維症、及び心筋症の治療で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、もしくは心筋症に関連して前記化合物を投与するための説明書、ならびに／または

(c) 前記障害を治療するための説明書

のうちの1つまたは複数と

を含む、キット。

50

本開示のさらに他の目的及び利点は、以下の詳細な説明から当業者には容易に明らかとなるであろう。この説明では、好ましい実施形態のみが示され説明されるが、これは最適な態様の例示にすぎない。当然のことながら、本開示は、他の異なる実施形態の余地があり、その複数の詳細は、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、説明は、本質的に例示と見なされるべきであり、限定するものではない。

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US20/26732

Box No.	Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

- 40

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US20/26732

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

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

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

---Continued Within the Next Supplemental Box---

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1-2,10-11,41/1-2,41/10-11,42/1-2,42/10-11,43/42/1-2,43/42/10-11,44/1-2,44/10-11,45/44/1-2,45/44/10-11,46/45/44/1-2,46/45/44/10-11,47/44/1-2,47/44/10-11,48/44/1-2,48/44/10-11,49/1-2,49/10-11,50/49/1-2,50/49/10-11,51/49/1-2,51/49/10-11,52/49/1-2,52/49/10-11,53/49/1-2,53/49/10-11,54/49/1-2,54/49/10-11,55/49/1-2,55/49/10-11,56/1-2,56/10-11,57-71

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US20/26732

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC - C07D 487/04, 471/04; A61K 31/435 (2020.01)

CPC - C07D 487/04, 471/04; A61K 31/435

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

See Search History document

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

See Search History document

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2017/0190704 A1 (MITOKININ, LLC) 06 July 2017; paragraphs [0001], [0011]-[0012], [0015], [0026], [0030], [0067], [0070], [0076], [0083], [0162]-[0163], [0187], [0197], [0218], [0230], [0242]-[0244]	1-2, 10-11, 41/1-2, 41/10-11, 42/1-2, 42/10-11, 43/42/1-2, 43/42/10-11, 44/1-2, 44/10-11, 45/44/1-2, 45/44/10-11, 46/45/44/1-2, 46/45/44/10-11, 47/44/1-2, 47/44/10-11, 48/44/1-2, 48/44/10-11, 49/1-2, 49/10-11, 50/49/1-2, 50/49/10-11, 51/49/1-2, 51/49/10-11, 52/49/1-2, 52/49/10-11, 53/49/1-2, 53/49/10-11, 54/49/1-2, 54/49/10-11, 55/49/1-2, 55/49/10-11, 56/1-2, 56/10-11, 57-71

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"D" document cited by the applicant in the international application

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

30 May 2020 (30.05.2020)

Date of mailing of the international search report

11 AUG 2020

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents
P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450
Facsimile No. 571-273-8300

Authorized officer

Shane Thomas

Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US20/26732

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2009/0186916 A1 (HAYASHIBE, S et al.) 23 July 2009; paragraphs [0021], [0023]-[0024], [0027]	1-2, 10-11, 41/1-2, 41/10-11, 42/1-2, 42/10-11, 43/42/1-2, 43/42/10-11, 44/1-2, 44/10-11, 45/44/1-2, 45/44/10-11, 46/45/44/1-2, 46/45/44/10-11, 47/44/1-2, 47/44/10-11, 48/44/1-2, 48/44/10-11, 49/1-2, 49/10-11, 50/49/1-2, 50/49/10-11, 51/49/1-2, 51/49/10-11, 52/49/1-2, 52/49/10-11, 53/49/1-2, 53/49/10-11, 54/49/1-2, 54/49/10-11, 55/49/1-2, 55/49/10-11, 56/1-2, 56/10-11, 57-71

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US20/26732

-***-Continued from Box No. III Observations where unity of invention is lacking -***-

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees must be paid. Groups I+, Claims 1-71; compound of the shown formula wherein Q1 is N and R3 is a 3- to 6-membered cycloalkyl; Q2 is CH; Q3 is CH2; and R2 is C1-C6 alkyl (compound structure); a pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound and a pharmaceutically acceptable carrier; a method of modulating PINK1 kinase activity in a subject in need thereof, the method comprising administering to the subject in need thereof an effective amount of a compound; a method of modulating PINK1 kinase activity in at least one cell, the method comprising contacting the cell with an effective amount of a compound; kit comprising a compound and one or more of: (a) at least one agent known for the treatment of a neurodegenerative disorder, a mitochondrial disorder, a fibrosis, and cardiomyopathy; (b) instructions for administering the compound in connection with the neurodegenerative disorder, a mitochondrial disorder, a fibrosis, or cardiomyopathy; and/or, optionally (c) instructions for treating the disorder; a method of modulating PINK1 kinase activity in a subject in need thereof, the method comprising administering to the subject in need thereof an effective amount of a compound; a method of modulating PINK1 kinase activity in at least one cell, the method comprising contacting the cell with an effective amount of a compound; a method of treating a disorder in a subject in need thereof, the method comprising administering to the subject in need thereof an effective amount of a compound; and a kit comprising a compound and one or more of: (a) at least one agent known for the treatment of a neurodegenerative disorder, a mitochondrial disorder, a fibrosis, and cardiomyopathy; (b) instructions for administering the compound in connection with the neurodegenerative disorder, a mitochondrial disorder, a fibrosis, or cardiomyopathy; and/or (c) instructions for treating the disorder.

The compound, compositions, kits and methods will be searched to the extent the compound encompasses a compound of the shown formula wherein Q1 is N and R3 is a 3- to 6-membered cycloalkyl; Q2 is CH; Q3 is CH2; and R2 is C1-C6 alkyl (first exemplary compound structure). Applicant is invited to elect additional compound(s), with fully specified structure (e.g. no optional or variable atoms or substituents) for each, to be searched. Additional compound(s) will be searched upon the payment of additional fees. It is believed that claims 1-2 (in-part), 10-11 (in-part), and 41-71 (in-part) encompass this first named invention and thus these claims will be searched without fee to the extent that they encompass a compound of the shown formula wherein Q1 is N and R3 is a 3- to 6-membered cycloalkyl; Q2 is CH; Q3 is CH2; and R2 is C1-C6 alkyl (first exemplary compound structure). Applicants must specify the claims that encompass any additionally elected compound structure(s). Applicants must further indicate, if applicable, the claims which encompass the first named invention, if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched/examined. An exemplary election would be a compound of the shown formula wherein Q1 is CH and R3 is a 3- to 6-membered cycloalkyl; Q2 is CH; Q3 is CH2; and R2 is C1-C6 alkyl (compound structure).

Groups I+ share the technical features including: a compound having a structure represented by a formula: as shown, wherein Q1 is N or CH and R3 is a 3- to 6-membered cycloalkyl, a C1-C6 haloalkyl, C1-C6 haloalkoxy, or C1-C6 haloalkoxyalkyl; or wherein Q1 is CR1 and R3 is hydrogen; R1 is C1-C6 haloalkyl, C1-C6 haloalkoxy, C1-C6 haloalkoxyalkyl, or a structure represented by a formula: as shown, wherein each of R10a, R10b, and R10c, when present, is independently selected from hydrogen and C1-C4 alkyl; wherein Q2 is CH or N; wherein Q3 is CH2 or NH; wherein R2 is C1-C6 alkyl, -CR11aR11bCy1, or Cy1; wherein each of R11a and R11b, when present, is independently selected from hydrogen, C1-C5 alkyl, and C1-C4 hydroxyalkyl; or wherein each of R11a and R11b together comprise a 3-membered cycloalkyl; wherein Cy1, when present, is selected from a 3- to 10-membered carbocycle, a 3- to 10-membered heterocycle, a 6- to 10-membered aryl, and a 6- to 10-membered heteroaryl, and is substituted with 0, 1, 2, 3, or 4 groups independently selected from halogen, -CN, -NH2, -OH, -NO2, -C(O)(C1-C4 alkyl), C1-C4 alkyl, C2-C4 alkenyl, C1-C4 haloalkyl, C1-C4 cyanoalkyl, C1-C4 hydroxyalkyl, C1-C4 haloalkoxy, C1-C4 alkoxy, C1-C4 alkylamino, and (C1-C4)(C1-C4) dialkylamino, provided that when R1 is C1-C6 haloalkyl and R2 is Cy1, then Cy1 is not a 6-membered carbocycle or a 9-membered heteroaryl, and provided that when R2 is -CR11aR11bCy1 or Cy1, one or both of R11a and R11b, when present, is hydrogen, and Cy1 is a 6-membered aryl or furanyl, then Q1 is CH and R3 is not a C1-C6 haloalkyl, or a pharmaceutically acceptable salt thereof; a pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound and a pharmaceutically acceptable carrier; a method of modulating PINK1 kinase activity in a subject in need thereof, the method comprising administering to the subject in need thereof an effective amount of a compound; a method of modulating PINK1 kinase activity in at least one cell, the method comprising contacting the cell with an effective amount of a compound; kit comprising a compound and one or more of: (a) at least one agent known for the treatment of a neurodegenerative disorder, a mitochondrial disorder, a fibrosis, and cardiomyopathy; (b) instructions for administering the compound in connection with the neurodegenerative disorder, a mitochondrial disorder, a fibrosis, or cardiomyopathy; and/or, optionally (c) instructions for treating the disorder; a method of modulating PINK1 kinase activity in a subject in need thereof, the method comprising administering to the subject in need thereof an effective amount of a compound; a method of modulating PINK1 kinase activity in at least one cell, the method comprising contacting the cell with an effective amount of a compound; a method of treating a disorder in a subject in need thereof, the method comprising administering to the subject in need thereof an effective amount of a compound; and a kit comprising a compound and one or more of: (a) at least one agent known for the treatment of a neurodegenerative disorder, a mitochondrial disorder, a fibrosis, and cardiomyopathy; (b) instructions for administering the compound in connection with the neurodegenerative disorder, a mitochondrial disorder, a fibrosis, or cardiomyopathy; and/or (c) instructions for treating the disorder. However, these shared technical features are previously disclosed by US 2017/0190704 A1 (MITOKININ, LLC) (hereinafter 'Mitokinin') in view of US 2009/0186916 A1 to Hayashibe, et al. (hereinafter 'Hayashibe').

-***-Continued Within the Next Supplemental Box-***-

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US20/26732

-***-Continued from Previous Supplemental Box-***-

Mitokinin discloses a compound similar to a compound having a structure represented by a formula: as shown, wherein Q1 is N and R3 is a 3- to 6-membered cycloalkyl; Q2 is CH; and R2 is C1-C6 alkyl (compound of formula 1b wherein R2 is N, R5 (Q1) is N, R4 is C-L1-R6 wherein L1 is a bond and R6 (R3) is cycloalkyl, R11 (Q2) is CH, R3 is H, L1 is a bond and R1 is NR7R8 wherein R7 is hydrogen and R8 (R2) is alkyl; paragraphs [0162]-[0163]), but Mitokinin does not disclose wherein Q3 is CH2. However, Hayashibe discloses wherein Q3 is CH2 (compound of formula I wherein A is a 6-membered heteroring and X is CR4R5 wherein R4 and R5 are each hydrogen (Q3 is CH2); paragraphs [0021], [0023]-[0024], [0027]). It would have been obvious to a person of ordinary skill in the art, at the time of the invention, to have modified the compound, as previously disclosed by Mitokinin, in order to have provided wherein Q3 is CH2, as previously disclosed by Hayashibe, for providing pharmaceutical compositions comprising bicyclic compounds useful in the treatment of neurodegenerative disorders such as Parkinson's disease (Hayashibe; paragraphs [0018], [0021]; Mitokinin; paragraphs [0001], [0162]). Further, Mitokinin discloses a pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound and a pharmaceutically acceptable carrier (paragraphs [0015], [0187]); a method of modulating PINK1 kinase activity in a subject in need thereof (method of reducing (modulating) PINK1 activity in a subject; paragraphs [0001], [0011]-[0012], [0067]), the method comprising administering to the subject in need thereof an effective amount of a compound (method comprises administering to the subject an effective amount of a compound; paragraphs [0001], [0011]-[0012], [0067]); a method of modulating PINK1 kinase activity in at least one cell (method of reducing (modulating) PINK1 activity in a subject; paragraphs [0001], [0011]-[0012], [0067]), the method comprising contacting the cell with an effective amount of a compound (method comprises administering to the subject an effective amount of a compound; paragraphs [0001], [0011]-[0012], [0067]); kit comprising a compound and one or more of: (a) at least one agent known for the treatment of a neurodegenerative disorder, a mitochondrial disorder, a fibrosis, and cardiomyopathy (kit comprising a pharmaceutical composition comprising a compound useful in the treatment of a neurodegenerative disorder; paragraphs [0218], [0230]); and (b) instructions for administering the compound in connection with the neurodegenerative disorder, a mitochondrial disorder, a fibrosis, or cardiomyopathy (kit comprises a notice of use (instructions for administering compound) of the pharmaceutical compositions and compounds; paragraphs [0218], [0230]); a method of modulating PINK1 kinase activity in a subject in need thereof (method of reducing (modulating) PINK1 activity in a subject; paragraphs [0001], [0011]-[0012], [0067]), the method comprising administering to the subject in need thereof an effective amount of a compound (method comprises administering to the subject an effective amount of a compound; paragraphs [0001], [0011]-[0012], [0067]); a method of modulating PINK1 kinase activity in at least one cell (method of reducing (modulating) PINK1 activity in a subject; paragraphs [0001], [0011]-[0012], [0067]), the method comprising contacting the cell with an effective amount of a compound (method comprises administering to the subject an effective amount of a compound; paragraphs [0001], [0011]-[0012], [0067]); a method of treating a disorder in a subject in need thereof (method of treating a disease (disorder) in a subject; paragraph [0011]), the method comprising administering to the subject in need thereof an effective amount of a compound (method comprises administering to the subject an effective amount of a compound; paragraph [0011]); and a kit comprising a compound and one or more of: (a) at least one agent known for the treatment of a neurodegenerative disorder, a mitochondrial disorder, a fibrosis, and cardiomyopathy (kit comprising a pharmaceutical composition comprising a compound useful in the treatment of a neurodegenerative disorder; paragraphs [0218], [0230]); and (b) instructions for administering the compound in connection with the neurodegenerative disorder, a mitochondrial disorder, a fibrosis, or cardiomyopathy (kit comprises a notice of use (instructions for administering compound) of the pharmaceutical compositions and compounds; paragraphs [0218], [0230]).

Since none of the special technical features of the Groups I+ inventions is found in more than one of the inventions, and since all of the shared technical features are previously disclosed by the Mitokinin and Hayashibe references, unity of invention is lacking.

フロントページの続き

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/519 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1	
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	C 0 7 D 487/04 1 4 4	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	C 0 7 D 487/04 C S P	
	A 6 1 K 31/519	
	A 6 1 K 45/00	
	A 6 1 P 43/00 1 0 5	
	A 6 1 P 9/00	

(32)優先日 令和1年11月11日(2019.11.11)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

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

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. T W E E N

2. B R I J

3. P L U R O N I C

4. T R I T O N

5. S p a n

6. M y r j

7. V e e g u m

8. C r e m o p h o r

9. T e t r o n i c

(74)代理人 100148699

弁理士 佐藤 利光

(74)代理人 100128048

弁理士 新見 浩一

(74)代理人 100129506

弁理士 小林 智彦

(74)代理人 100205707

弁理士 小寺 秀紀

(74)代理人 100114340

弁理士 大関 雅人

(74)代理人 100121072

弁理士 川本 和弥

(72)発明者 ドゥ ルーレ ダニエル

アメリカ合衆国 9 4 1 0 7 カリフォルニア州 サンフランシスコ インディアナ ストリート 9 5 3

(72)発明者 バルトロメウス ヨハン

カナダ ケベック州 エイチ2エス 1ワイ1 モントリオール リュ ドゥ ベルシャス 1-9 0 2

(72)発明者 ジョンストン ショーン

カナダ ケベック州 ジェイ7ティー 0ビー1 サン ローラン リュ ドゥ ボーヴォワール 1 6 0 0

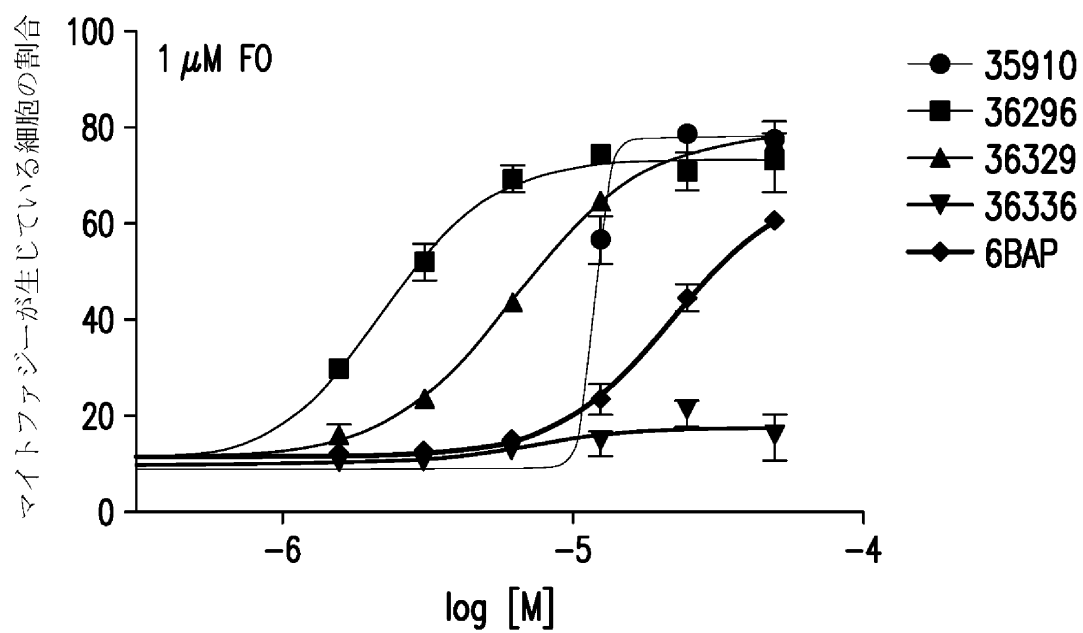
(72)発明者 チン ランドール マルセロ

アメリカ合衆国 9 4 5 8 7 カリフォルニア州 ユニオン シティー マデリン テラス 3 3 4 1 1

F ターム (参考)	4C050	AA01 BB04 BB05 CC08 EE03 EE04 FF01 FF02 FF04 FF10 GG04 HH02 HH03 HH04
	4C084	AA19 MA52 MA55 NA05 ZA021 ZA152 ZA361 ZA362 ZA941 ZB211 ZB212 ZC191 ZC751
	4C086	AA01 AA02 AA03 CB05 CB07 MA01 MA02 MA04 MA52 MA55 NA05 NA14 ZA02 ZA36 ZA94 ZB21 ZC19 ZC75

【要約の続き】

プレートA百分率



プレートA比

