

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6579714号
(P6579714)

(45) 発行日 令和1年9月25日(2019.9.25)

(24) 登録日 令和1年9月6日(2019.9.6)

(51) Int.Cl.

F 1

C07D 233/90	(2006.01)	C 07 D 233/90
A61K 45/00	(2006.01)	A 61 K 45/00
A61P 27/02	(2006.01)	A 61 P 27/02
A61P 35/00	(2006.01)	A 61 P 35/00
A61P 9/00	(2006.01)	A 61 P 9/00

C

請求項の数 15 (全 60 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2017-505735 (P2017-505735)
 (86) (22) 出願日 平成27年4月17日 (2015.4.17)
 (65) 公表番号 特表2017-518360 (P2017-518360A)
 (43) 公表日 平成29年7月6日 (2017.7.6)
 (86) 國際出願番号 PCT/GB2015/051172
 (87) 國際公開番号 WO2015/159103
 (87) 國際公開日 平成27年10月22日 (2015.10.22)
 審査請求日 平成30年4月13日 (2018.4.13)
 (31) 優先権主張番号 1406956.1
 (32) 優先日 平成26年4月17日 (2014.4.17)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 英国(GB)

(73) 特許権者 511093498
 ザ ユニバーシティ オブ ノッティンガム
 イギリス国 ノッティンガムシャー エヌジーセー 2アールディー ノッティンガム
 ユニバーシティ パーク
 (73) 特許権者 516309969
 ニューサウス イノベーションズ プロプライエタリー リミテッド
 オーストラリア, 2052 エヌエスダブリュー, ニュー サウス ウエールズ, シドニー, ユーエヌエスダブリュー, パーカーストリート ゲート 14, ルパートマイヤーズ ビルディング

最終頁に続く

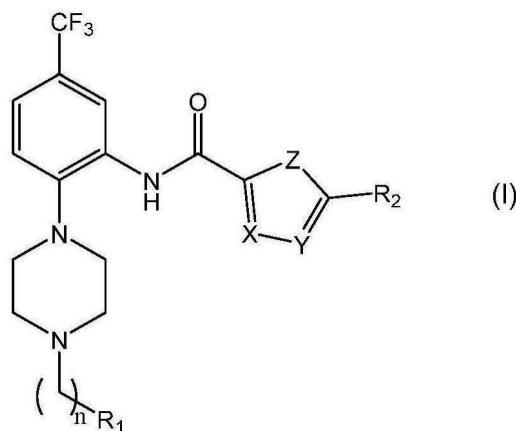
(54) 【発明の名称】 化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

眼血管新生の用量依存的な治療もしくは予防における使用のための、眼血管新生の局所的な治療もしくは予防における使用のための、または用量依存的な治療もしくは予防である眼血管新生の局所的な治療もしくは予防における使用のための、式(I)：

【化1】



10

式中、

20

n は、1、2、3 または 0 であり；

R₁ は、1 以上の置換基を有していてもよい、4～8 員の炭素環基；1 以上の置換基を有していてもよい、1 個の酸素原子を含む 4～8 員の複素環基；1 以上の置換基を有していてもよい、1 個の窒素原子を含む 4～8 員の複素環基、1 以上の置換基を有していてもよい 1 個の窒素原子および 1 個の酸素原子を含む 4～8 員の複素環基；1 以上の置換基を有していてもよい 2 個の窒素原子を含む 4～8 員の複素環基；1 以上の置換基を有していてもよい 3 個の窒素原子を含む 4～8 員の複素環基、または 1 以上の置換基を有していてもよい、縮合芳香族複素環基であり；

X は、C H または N であり；

Y は、C H または N であり；

Z は、O、S または N H であり；および

R₂ は、H、それぞれ 1 以上の置換基を有していてもよい、C_{1～6} アルキル基；フェニル基；4～8 員の複素環基；または縮合芳香族複素環基である；
を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくは水和物。

【請求項 2】

n は、1、2、3 または 0 であり；

R₁ は、1 以上の置換基を有していてもよい、4～8 員の炭素環基；1 以上の置換基を有していてもよい、1 個の窒素原子を有する 4～8 員の複素環基、1 以上の置換基を有していてもよい 1 個の窒素原子および 1 個の酸素原子を含む 4～8 員の複素環基、または 1 以上の置換基を有していてもよい 2 個の窒素原子を含む 4～8 員の複素環基であり；

X は、C H または N であり；

Y は、C H または N であり；

Z は、O、S または N H であり；および

R₂ は、フェニル基；4～8 員の複素環基または縮合芳香族複素環基である、請求項 1 に記載の式 (I) を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくは水和物。

【請求項 3】

前記眼血管新生は脈絡膜血管新生である、請求項 1 または 2 に記載の使用のための化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくは水和物。

【請求項 4】

前記眼血管新生は網膜血管新生である、請求項 1～3 のいずれか 1 項に記載の使用のための化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくは水和物。

【請求項 5】

哺乳動物患者の抗血管新生治療における使用のための、または用量依存的な治療である哺乳動物患者の抗血管新生治療における使用のための、請求項 1 または 2 に記載の式 (I) を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくは水和物。

【請求項 6】

前記抗血管新生治療は癌の治療を含む、請求項 5 に記載の使用のための化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくは水和物。

【請求項 7】

a. 微小血管透過性亢進疾患の治療または予防における、または V E G F_{x x x} アイソフォームの血管新生誘導の浸透亢進特性 (p r o - p e r m e a b i l i t y p r o p e r t i e s) の制御における、または透過性の増加なしでの上皮細胞の生存の支持における、または上皮濾過膜の開窓 (f e n e s t r a t i o n s o f e p i t h e l i a l f i l t r a t i o n m e m b r a n e s) の性質の低下における使用のための、

b. 神経障害および神経変性疾患の治療もしくは予防における使用のための、もしくはインビボもしくはインビトロにおける神経保護剤もしくは神経再生剤としての使用のための、

c. V E G F R 2 媒介性の非炎症性疼痛の治療もしくは予防における使用のための、ま

10

20

30

40

50

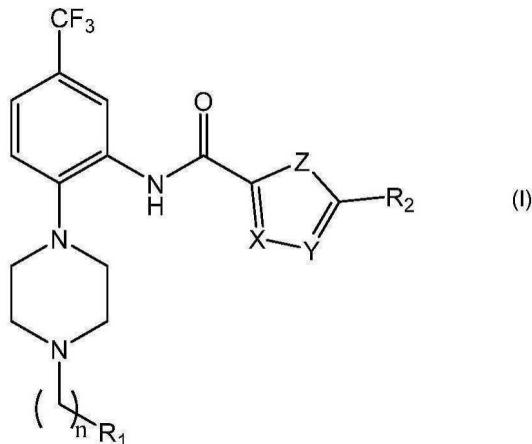
たは

d. メスの哺乳動物が子癪前症もしくはそれに関連する合併症を発症する、もしくはメスの哺乳動物の胎児が母体の子癪前症に関連する胎児もしくは新生児の欠陥を発症するリスクの低減における使用のための、請求項 1 または 2 に記載の式 (I) を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくは水和物。

【請求項 8】

式 (I) :

【化 2】



10

20

式中、

n は、1、2、3 または 0 であり；

R_1 は、1 以上の置換基を有していてもよい、4 ~ 8 員の炭素環基；1 以上の置換基を有していてもよい、1 個の酸素原子を含む 4 ~ 8 員の複素環基；1 以上の置換基を有していてもよい、1 個の窒素原子を含む 4 ~ 8 員の複素環基、1 以上の置換基を有していてもよい 1 個の窒素原子および 1 個の酸素原子を含む 4 ~ 8 員の複素環基；1 以上の置換基を有していてもよい 2 個の窒素原子を含む 4 ~ 8 員の複素環基；1 以上の置換基を有していてもよい 3 個の窒素原子を含む 4 ~ 8 員の複素環基、または 1 以上の置換基を有していてもよい、縮合芳香族複素環基であり；

30

X は、 CH または N であり；

Y は、 CH または N であり；

Z は、 O 、 S または NH であり；および

R_2 は、 H 、それぞれ 1 以上の置換基を有していてもよい、 C_{1-6} アルキル基；フェニル基；4 ~ 8 員の複素環基または縮合芳香族複素環基である、を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくは水和物。

40

【請求項 9】

n は、1、2、3 または 0 であり；

R_1 は、1 以上の置換基を有していてもよい、4 ~ 8 員の炭素環基；1 以上の置換基を有していてもよい、1 個の窒素原子を含む 4 ~ 8 員の複素環基、1 以上の置換基を有していてもよい 1 個の窒素原子および 1 個の酸素原子を含む 4 ~ 8 員の複素環基、または 1 以上の置換基を有していてもよい 2 個の窒素原子を含む 4 ~ 8 員の複素環基であり；

X は、 CH または N であり；

Y は、 CH または N であり；

Z は、 O 、 S または NH であり；および

R_2 は、フェニル基；4 ~ 8 員の複素環基または縮合芳香族複素環基である、請求項 8 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくは水和物。

【請求項 10】

R_1 は、

a. 1 以上の置換基を有していてもよい、1 個の窒素原子を含む 4 ~ 8 員の複素環基、

50

- b . 1 以上の置換基を有していてもよい、1 個の窒素原子を含む 6 員の芳香族複素環基
- c . それぞれ 1 以上の置換基を有していてもよい、2 - 、 3 - もしくは 4 - ピリジル基
- d . 1 以上の置換基を有していてもよい、ピリミジニル基、
- e . 1 以上の置換基を有していてもよい、4 ~ 8 員の炭素環基、または
- f . 1 以上の置換基を有していてもよい、フェニル基

を表す、請求項 8 または 9 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくは水和物。

【請求項 1 1】

10

R_2 は、1 以上の置換基を有していてもよい、窒素もしくは酸素を含有する 4 ~ 8 員の芳香族複素環を表す、または、 R_2 は、1 以上の置換基を有していてもよい、窒素を含有する 4 ~ 8 員の芳香族複素環を表す、請求項 8 ~ 1 0 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくは水和物。

【請求項 1 2】

R_2 は、

- a . それぞれ 1 以上の置換基を有していてもよい、2 - 、 3 - もしくは 4 - ピリジル基
- b . 1 以上の置換基を有していてもよい、酸素を含有する 4 ~ 8 員の複素環、
- c . 1 以上の置換基を有していてもよい、4 ~ 8 員の炭素環基、
- d . 1 以上の置換基を有していてもよい、フェニル基、
- e . H、もしくは 1 以上の置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル、
- f . 1 以上の置換基を有していてもよい、メチル基、または
- g . 1 以上の置換基を有していてもよい、テトラヒドロピラニル基

を表す、請求項 8 ~ 1 1 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくは水和物。

【請求項 1 3】

- a . X および Y は C H であり、かつ、Z は O である、
- b . X および Y は C H であり、かつ、Z は S である、
- c . X および Y は N であり、かつ、Z は O である、または
- d . X は N であり、Y は C H であり、かつ、Z は O であり、

この際、n は 1 もしくは 2 であってもよい、請求項 8 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくは水和物。

【請求項 1 4】

n は、1 または 2 であり、

R_1 は、それぞれ 1 以上の置換基を有していてもよい、2 - 、 3 - もしくは 4 - ピリジル基またはフェニル基であり、

R_2 は、H、または、それぞれ 1 以上の置換基を有していてもよい、 C_{1-6} アルキル基、2 - 、 3 - もしくは 4 - ピリジル基、もしくはテトラヒドロピラニル基であり、

X および Y は C H であり、かつ、Z は O である、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の使用のための化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくは水和物。

【請求項 1 5】

請求項 1 ~ 1 3 のいずれか 1 項に記載の式 (I) を有する化合物を含む医薬組成物、請求項 1 ~ 1 3 のいずれか 1 項に記載の式 (I) を有する化合物、1 以上の他の活性成分および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物、または眼内注射に適した形態もしくは眼への局所投与に適した形態である請求項 1 ~ 1 3 のいずれか 1 項に記載の式 (I) を有する化合物を含む医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

20

30

40

50

本発明は、抗血管新生治療、および抗血管新生治療、特に血管新生によって特徴付けられる状態（例えば、加齢性黄斑変性症など）に使用する化合物に関する。

【0002】

また、本発明は、透過性亢進疾患の治療、および透過性亢進疾患の治療における使用のための化合物の治療に関する。

【0003】

また、本発明は、例えば、アルツハイマー病などの、神経障害および神経変性疾患の治療、ならびに神経障害および神経変性疾患の治療における使用のための化合物に関する。

【0004】

また、本発明は、疼痛の治療、および疼痛の治療における使用のための化合物にも関する。

【0005】

また、本発明は、子癇前症のリスクを低減する方法、およびこのような方法における使用のための化合物にも関する。

【背景技術】

【0006】

黄斑の中央領域に影響を及ぼす視力喪失を引き起こす疾患である加齢黄斑変性症（A M D）は、50歳を超える人々の失明の主要な原因である（Bressler、2004）。滲出性A M Dは、主に黄斑の下の脈絡膜循環から生じ、脈絡膜血管新生（C N V）によって特徴付けられるA M Dの最も重篤な形態である（Ferrisら、1984）。C N Vは、脈絡膜から網膜色素上皮（R P E）への新生血管の異常成長であり（Patzら、1977）、最終的に光受容体の喪失、網膜剥離および高密度黄斑瘢痕につながるR P Eの下への血液や漿液の漏出によって視力喪失につながると考えられている（Fineら、2000；Campochiaroら、2006）。血管内皮増殖因子（V E G F）は、血管新生および血管漏出の重要な因子であり（Dvorakら、1995）、C N Vの進行中に上方制御され（D'Amore、1994；Spilsburyら、2000；Andersonら、2002；Dasら、2003）、滲出性A M Dの治療の主要な治療標的となっている。

【0007】

V E G Fは、選択的にスプライシングされて複数のアイソフォームを有するファミリーを形成する複合遺伝子であり（Leungら、1989；Jingjingら、1999）、各アイソフォームは生物学的性質、活性および機能が異なる（Houckら、1991）。大部分の細胞は、V E G F_{1 2 1}、V E G F_{1 6 5}およびV E G F_{1 8 9}アイソフォームを通常発現する一方、V E G F_{1 4 5}およびV E G F_{2 0 6}については比較的まれである。V E G Fアイソフォームの大部分は、エクソン1～5（V E G F_{1 1 1}を除く（Mineurら、2007））を含むが、ヘパリン硫酸（H S）結合ドメインをコードするエキソン6および7の異なる部分である。これらのエキソンの使用の変更は、細胞表面のヘパラン硫酸プロテオグリカンに結合して血管新生因子を放出する能力（Tischlerら、1991；Neufeldら、1999）などの選択的にスプライシングされたアイソフォームの生物学的特性を変化させる。

【0008】

2002年に、近位スライス部位（P S S）から遠位スライス部位（D S S）までの第8エキソンの特異的スプライシング（d i f f e r e n t i a l s p l i c i n g）が示された（Batesら、2002；Woolardら、2004）。この領域における選択的スプライシングは、それらの抗血管新生特性に関して注目されるアイソフォームの第2のファミリー（V E G F_{x x x b}）を生み出した（Perrinら、2005）。国際公開第03/102105号（その内容は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる）は、選択的にスプライシングされたアイソフォーム、およびその治療的意義を記載している。

【0009】

10

20

30

40

50

病理学的血管新生の間、血管新生促進アイソフォームは選択的に上方制御され (Vatesら、2002; Vareyら、2008; Pitchard-Jonesら、2007)、VEGF_{xx}およびVEGF_{xxb}が別個の調節経路を有することを示唆している。VEGF_{165b}およびVEGF_{121b}などのこれらの抗血管新生アイソフォームは、眼内注射後に網膜および脈絡膜血管新生の動物モデルにおいて強力に抗血管形成性であることが示されており (Huら、2008)、内皮細胞および網膜上皮細胞の両方の細胞保護作用をもたらす (Magnussenら、2010)。

【0010】

2004年12月に新生血管AMDの治療薬として承認された最初の治療法は、VEGF₁₆₅、VEGF₁₈₉およびVEGF₂₀₆特異的アプタマーであるペガプタニブナトリウム (マクジェン) であった。臨床試験中、ペガプチニブは用量依存的に重度の視力喪失のリスクを低下させ、新生血管AMDの進行を遅らせたが (Gragoudasら、2004)、視力の有意な改善をもたらさなかった。2006年、新規のヒト化抗VEGF抗体フラグメントであるラニビズマブ (ルセンティス) は、新生血管AMDの治療薬としてFDA承認を受けた。その承認は3つの臨床試験の結果に基づいており、ルセンティス (0.5mg) で毎月治療した患者の約95%が視力 (15文字未満の減少として定義される) を維持し、1年間で40%以下が視力改善し (15文字以上の増加として定義される)、それに比べて偽対照群では11%であった (Rosenfeldら、2006; Brownら、2006; Brownら、2009)。現在の治療レジームでは、眼内注射によるルセンティスの投与を毎月行う必要がある (Brownら、2009; Schmidt-Erfuthら、2011)。そのような眼内注射は、眼内圧の上昇 (Goodら、2010)、ならびに、軽度ではあるが、内眼肉芽腫およびその他の重篤な副作用のリスク (Jagerら、2004) をもたらす。さらに、ルセンティス由来の抗VEGF抗体であるベビシズマブ (アバスチン) は、VEGF₁₆₅に対して同等の力でVEGF_{165b}に結合し、血管新生誘導VEGFアイソフォームおよび抗血管新生VEGFアイソフォームの両方を標的とした (Vareyら、2008)。

【0011】

VEGFの抗血管新生および血管新生アイソフォームの両方は同じ遺伝子に由来するから、アイソフォームファミリーの制御は、選択的スプライシングの制御の結果である。最近我々は、近位のスプライス部位を使用し、それによりVEGFの血管新生誘導アイソフォームを生成する (Nowakら、2008; Nowakら、2010) ための細胞による決定に必要な因子としてRNA結合タンパク質SRSF1 (Nowakら、2008; Amiんら、2011) およびそのキナーゼSRPK1 (Sanfordら) に関与する、近位スプライス部位におけるVEGFのスプライシングを制御するいくつかの経路を同定した。SRPK1のノックダウンは、腫瘍におけるインビボでのVEGF媒介血管新生を強力に減少させ、SRPK1および2の阻害はインビボでの血管新生を減少させた (Amiんら、2011)。

【0012】

その内容が参照により本明細書に組み込まれる、国際公開第2008/11077号、国際公開第2009/106855号、国際公開第2010/058227号、国際公開第2011/036429号および国際公開第2011/148200号は、VEGF_{xxb}アイソフォームを選択的に直接発現する薬剤の治療的および生理学的使用を記載している。SRPK阻害剤は、原則としてそのような薬剤を構成することができる。

【0013】

国際公開第2005/063293号は、SRPIN340ならびにその誘導体および類似体を含むSRPK阻害剤のクラスを記載する。

【0014】

その内容が参照により本明細書に組み込まれる国際公開第2014/060763号 (PCT/GB2013/052716) は、抗血管新生剤、神経保護剤、透過性亢進疾患の治療または予防に使用される薬剤として、疼痛の治療のための薬剤として、および子癇

10

20

30

40

50

前症のリスクの軽減のためのまたは子癪前症の治療のための薬剤として特に使用されるための、SRPK1を標的とするSRPK阻害剤を記載する。

【0015】

VEGF_{xx}bアイソフォームの発現を指示する薬剤の開発は、例えば新生血管AMDの治療だけでなく、VEGF_{xx}bが関与する他の全ての疾患の新しい時代を表す。

【0016】

本発明は、部分的に、抗血管新生剤、神経保護剤、透過性亢進疾患の治療または予防における使用のための薬剤として、疼痛治療剤として、および子癪前症のリスクを低減するためのまたは子癪前症の治療のための薬剤として特に使用される、SRPK1を標的とする新規な低分子阻害剤に基づいている。

10

【0017】

また、本発明は、少なくとも一部は、SRPK1（例えば、SRPIN340ならびにその誘導体および類似体）を阻害することが知られているこれらの低分子量化合物が、CNVの進行を阻害するのに局所的にまたは用量依存的に使用されうるという驚くべき知見に基づいている。

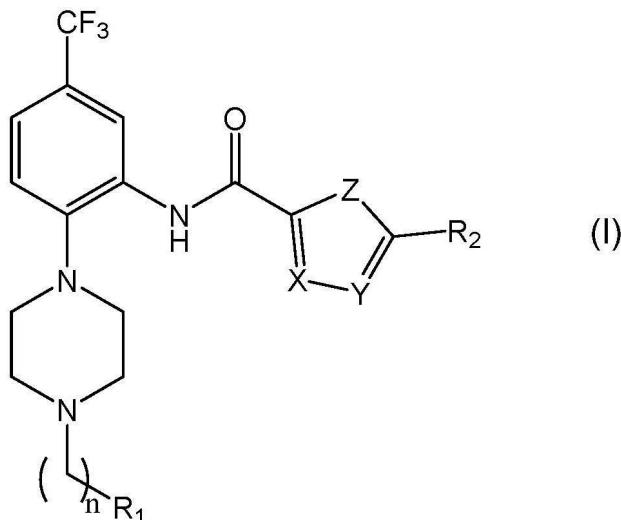
【発明の概要】

【0018】

第1の態様において、本発明は、眼血管新生の用量依存的な治療または予防における使用のための、式(I)：

【0019】

【化1】



20

【0020】

式中、

nは、1、2、3または0であり；

R₁は、H；1以上の置換基を有していてもよい、4～8員の炭素環基；1以上の置換基を有していてもよい、1個の酸素原子を含む4～8員の複素環基；1以上の置換基を有していてもよい、1個の窒素原子を含む4～8員の複素環基、1以上の置換基を有していてもよい1個の窒素原子および1個の酸素原子を含む4～8員の複素環基；1以上の置換基を有していてもよい2個の窒素原子を含む4～8員の複素環基；1以上の置換基を有していてもよい3個の窒素原子を含む4～8員の複素環基、または1以上の置換基を有していてもよい、縮合芳香族複素環基であり；

40

Xは、CH、O、NHまたはNであり；

Yは、CH、O、NHまたはNであり；

Zは、O、S、NまたはNHであり；および

R₂は、H、それぞれ1以上の置換基を有していてもよい、C₁～₆アルキル基；フェニル基；4～8員の複素環基；または縮合芳香族複素環基である；

50

を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物もしくはプロドッグを提供する。

【0021】

用量依存性は、好ましくは、S字状の有効性／用量関係であり、例えば添付の図面の図4Cに示されているタイプである。「眼血管新生」との表現は、その範囲内に、例えば加齢性黄斑変性症などの脈絡膜新生血管形成を含む、眼血管新生を特徴とする疾患および障害を含む。また、「眼血管新生」との用語は、その範囲内に、網膜血管新生を特徴とする疾患および障害を含む。

【0022】

第2の態様において、本発明は、眼血管新生の局所的な治療または予防における使用のための式(I)を有する化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物もしくはプロドッグを提供する。

10

【0023】

また、本発明の第1および第2の態様は、式(I)を有する化合物をそのような治療を必要とする患者に投与することによる眼血管新生の治療または予防のそれぞれの方法、ならびに、用量依存的な治療および/または局所的な治療としての眼血管新生の治療または予防のための医薬の調製における式(I)を有する化合物のそれぞれの使用を提供する。

【0024】

本発明で使用される化合物が、用量依存的な眼血管新生の治療もしくは予防または眼血管新生の局所的な治療または予防を可能にすることは、驚くべきことであり、かつ従来技術から予期できない。用量依存的な治療は、本質的に予測可能ではないが、有効な治療にとって非常に望ましく有益である。

20

【0025】

式(I)を有する特定の化合物、および式(I)を有する化合物の好ましいまたは例示されたサブクラスは、本発明における使用のために特に言及される。

【0026】

本発明の方法において使用することができる式(I)を有する化合物のさらなる例は、R₁が1以上の置換基を有していてもよい1個の窒素原子を含む4～8員の複素環基であるものである。そのような化合物の例としては、R₁が1個の窒素原子を含む6員の芳香族複素環基(例えば2-または3-または4-ピリジル基)が挙げられる。このような化合物のさらなる例としては、それぞれ1以上の置換基を有していてもよい、R₁が2個または3個の窒素原子を含む6員の芳香族複素環(例えばピリミジン環、ピリダジン環、ピラジン環またはトリアジン環)が挙げられる。このような化合物のさらなる例としては、それぞれ1以上の置換基を有していてもよい、R₁が1個の窒素原子を含む6員の芳香族複素環基(例えばピペリジン基またはピペラジン基)が挙げられる。

30

【0027】

一例として、式(I)を有する化合物は、R₁が本明細書に記載の窒素を含有する6員の複素環またはフェニル基であり、本明細書に記載のn、X、Y、ZおよびR₂の任意の組み合わせであるものを含む。例えば、R₁が本明細書に記載の窒素を含有する6員の複素環またはフェニル基であり；R₂はH；C₁～₆アルキル基；フェニル基；置換基を有していてもよい4～8員の複素環基または縮合芳香族複素環基であり、XおよびYはCHであり；ZはOであり、かつn=1である化合物が挙げられる。

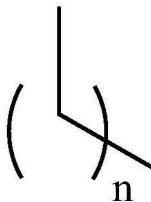
40

【0028】

疑念を避けるために、下記：

【0029】

【化2】



【0030】

は、ピペラジン環と R_1 との間のアルキル架橋単位を指す。従って、上記部分は、 $n = 1$ であるメチレン (CH_2) 架橋； $n = 2$ であるエチレン架橋 (CH_2CH_2) ； $n = 3$ であるプロピレン架橋 ($CH_2CH_2CH_2$) である。 10

【0031】

これらの式 (I) を有する化合物およびそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物もしくはプロドラッグは新規であり、(眼血管新生の用量依存的な治療または予防、および / または眼血管新生の局所的な治療または予防における使用と同様に) 化合物自体として、これらは本発明のさらなる態様を構成する。

【0032】

新規化合物を含む医薬組成物、ならびに抗血管新生治療 (異常な血管新生または過剰な血管新生を特徴とする障害および疾患の治療および予防を含む) における新規化合物およびそれらを含む医薬組成物の使用、透過性亢進疾患の治療、神経障害および神経変性疾患の治療、神経炎症性疼痛の治療、および子癇前症のリスクを低減する方法は、本発明のさらなる態様を構成する。 20

【0033】

したがって、本発明は、式 (I) を有する化合物をそれを必要とする患者に投与することを含む、(i) 本明細書で定義される異常な血管新生もしくは過剰な血管新生を特徴とする障害および疾患を治療または予防する方法；(ii) 本明細書で定義される透過性亢進疾患を治療または予防する方法；(iii) 本明細書で定義される神経障害および神経変性疾患を治療または予防する方法；(iv) 非炎症性疼痛を治療または予防する方法；(v) 子癇前症のリスクを低減する方法、をも提供する。

【0034】

特に言及される式 (I) を有する化合物としては、 n が 1 または 2 であるものが挙げられる。

【0035】

特に言及される式 (I) を有する化合物としては、X および Y が CH であり、かつ Z が O であるもの；X および Y の一方が CH であり、かつ X および Y の他方が N であり、かつ Z が O であるもの；または X および Y が N であり、かつ Z が O であるものが挙げられる。

【0036】

特に言及される式 (I) を有する化合物としては、X および Y が CH であり、かつ Z が S であるもの；X および Y の一方が CH であり、かつ X および Y の他方が N であり、かつ Z が S であるもの；または X および Y が N であり、かつ Z が S であるものが挙げられる。 40

【0037】

特に言及される式 (I) を有する化合物としては、X および Y が CH であり、かつ Z が NH であるもの；X および Y の一方が CH であり、X および Y の他方が N であり、かつ Z が NH であるもの；または X および Y が N であり、Z が NH であるものが挙げられる。

【0038】

式 (I) を有する化合物の好ましい例としては、 R_1 が 1 以上の置換基を有していてもよい 2 - または 3 - または 4 - ピリジル基 (例えば非置換 3 - ピリジル基) (すなわち、ここでピリジル基の窒素ヘテロ原子は 5 員環に対してメタ位である) であるものが言及される。

【0039】

50

20

30

40

50

式(Ⅰ)を有する化合物の好ましい例としては、R₁が1以上の置換基(例えばメトキシ置換基)を有していてもよいフェニル基であるものが挙げられる。

【0040】

式(Ⅰ)を有する化合物の好ましい例としては、R₁が1以上の置換基を有していてもよい縮合芳香族複素環基であるものが挙げられる。例えば、R₁がインドリル基、イソインドリル基、ベンゾイミダゾリル基、キノリル基またはイソキノリル基である化合物が挙げられる。

【0041】

式(Ⅰ)を有する化合物の好ましい例としては、R₂が1以上の置換基を有していてもよい2-もしくは3-もしくは4-ピリジル基、またはピリミジニル基であるものが挙げられる。R₂が1以上の置換基を有していてもよい2-または3-または4-ピリジル基である式(Ⅰ)を有する化合物において、1以上の置換基を有していてもよい2-または3-または4-ピリジル基としては、例えば、非置換3-ピリジル基(すなわち、ピリジル基の窒素ヘテロ原子が5員環に対してメタ位である)であってもよい。

【0042】

式(Ⅰ)を有する化合物の好ましい例としては、R₂が1以上の置換基を有していてもよいフェニル基または縮合芳香族複素環基であり、ここで縮合芳香族複素環基は、インドリル基、イソインドリル基、ベンゾイミダゾリル基、キノリル基またはイソキノリル基を含んでもよい。

【0043】

式(Ⅰ)を有する化合物の好ましい例としては、R₂が水素またはC₁～₆アルキル基(例えばメチル基もしくはエチル基)であるものが挙げられる。

【0044】

本発明の第1および第2の態様における使用のために、特に好ましくは(a)n=1であり；XおよびYがCHであり、かつZがOであり；R₁が2-または3-もしくは4-ピリジル置換基であり；R₂が、フェニル置換基もしくは2-もしくは3-もしくは4-ピリジル置換基、または1以上の置換基を有していてもよいフェニル置換基もしくは2-もしくは3-もしくは4-ピリジル基である；式(Ⅰ)を有する上記化合物、ならびに(b)その薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物またはプロドラッグが言及される。式(Ⅰ)を有する化合物の例としては、表1または表2に示される化学式の化合物が挙げられる。

【0045】

式(Ⅰ)を有する化合物ならびにその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物およびプロドラッグは、1以上の下記の特徴によってさらに特徴づけられてもよく、これらは、個々であろうと組み合わせであろうと、化合物のために、本明細書または国際公開第2005/063293号において提示されるいかなる実施例および選好と任意に組み合わせてもよい。

【0046】

1. nは1であり；
2. R₁は、フェニル基、2-もしくは3-もしくは4-ピリジル基、またはピリミジニル基であってもよく；
3. ZはOであり；
4. XおよびYはCHであり；
5. R₂は、テトラヒドロピラニル基、フェニル基または2-もしくは3-もしくは4-ピリジル基を表してもよい。

【0047】

式(Ⅰ)で表される化合物としては、例えば、

- (1)上記nが1または2であるような化合物；
- (2)上記nが1であるような化合物；
- (3)上記R₁が、1以上の置換基を有していてもよい、4～8員の炭素環基；1以上

10

20

30

40

50

の置換基を有していてもよい、4～8員の複素環基または1以上の置換基を有していてもよい1～2個の窒素原子を含む4～8員の複素環基であるような化合物；

- (4) 上記R₁が2-または3-または4-ピリジル基であるような化合物；
- (5) 上記XおよびYがCHまたはNから独立して選択されるような化合物；
- (6) 上記XおよびYがともにCHであるような化合物；
- (7) 上記ZがOまたはSまたはNHであるような化合物；
- (8) 上記ZがOであるような化合物；
- (9) 上記R₂が水素；C_{1～6}アルキル基；1以上の置換基を有していてもよい4～8員の炭素環；1以上の置換基を有していてもよい窒素を含有する4～8員のヘテロアリール環、または1以上の置換基を有していてもよい酸素を含有する4～8員のヘテロアリール環または縮合芳香族複素環基であるような化合物；
- (10) 上記R₂が水素、メチルまたは1以上の置換基を有していてもよい窒素を含有する6員のヘテロアリール環であるような化合物；
- (11) 上記R₂が1以上の置換基を有していてもよいピリジル環またはピリミジニル環であるような化合物；
- (12) 上記R₂が2-または3-または4-ピリジル環であるような化合物などが挙げられる。

【0048】

上記化合物において、nは(1)から(2)の順で好ましく、(2)が好ましい。R₁は(3)から(4)の順で好ましく、(4)がより好ましい。XおよびYは、(5)から(6)の順で好ましく、(6)がより好ましく、Zは(7)から(8)の順で好ましく、(8)がより好ましい。R₂は(9)から(12)の順で好ましく、(12)がより好ましい。

【0049】

【発明の詳細な説明】

本発明の化合物は、SRPK1特異的阻害剤である。ゆえに、SRPK1が関与する任意の疾患または症状を治療または予防する方法において使用されうる。そのような症状および治療を以下に記載する。

【0050】

【抗血管新生治療】

本発明の化合物は、抗血管新生治療に使用することができる。抗血管新生治療には、好ましくは、血管新生促進VEGFアイソフォーム(VEGF_{xx})の異常な血管新生または異常な過剰産生に関連する任意の疾患または障害の治療または予防が含まれる。このような疾患および障害としては、例えば、血管疾患(例えば、血管収縮および血管収縮を特徴とする障害、ならびに心血管疾患)、悪性および良性新生物(例えば、血管新生依存性癌(例えば腫瘍性癌)、腫瘍転移、炎症性障害、糖尿病、糖尿病性網膜症および糖尿病の他の合併症(例えば、糖尿病性血管新生)、トロコーマ、後腹膜肥厚、血管新生線内障、加齢黄斑変性、血管腫、移植角膜組織の免疫拒絶、眼損傷または感染に伴う角膜血管新生、オスラー-ウェーバー症候群、血管形成症、血友病関節、血管線維腫、毛細血管拡張症乾癬強皮症、化膿性肉芽腫、ルベーゼ症、肥満、関節炎(例えば、関節リウマチ)、造血、脈管形成、歯肉炎、アテローム性動脈硬化症、子宮内膜症、新生内膜過形成、乾癬、多毛症および増殖性網膜症などが挙げられる。また、本発明による抗血管新生治療は、健康な患者に対して行われる非治療的処置、例えば化粧目的での血管発生を阻害するための治療的処置を含みうる。異常な血管新生および抗血管新生治療に関連する疾患および障害のさらなる詳細については、その内容が参照により本明細書に組み込まれる国際公開第2008/110777号を参照されたい。

【0051】

特に、本発明の化合物は、網膜血管新生または脈絡膜血管新生または加齢性黄斑変性症を含む眼血管新生の治療または予防に使用することができる。さらに、本発明の化合物は、悪性新生物または癌(例えば、前立腺癌および乳癌)の治療または予防に使用すること

ができる。

【0052】

[微小血管過透過性亢進疾患、上皮細胞生存の障害および上皮濾過膜の開窓 (fene strations of epithelial filtration membranes) の障害]

S R P K 1 阻害剤としての本発明の化合物は、選択的にスプライスされた V E G F _{xx}_b アイソフォームが関与する他の疾患の治療において治療剤として使用することもできる。例えば、V E G F _{xx}_b は、微小血管透過性亢進疾患、上皮細胞生存の障害および上皮濾過膜の開窓の障害に対して有効であることが、その内容が参照により本明細書に組み込まれる国際公開第 2010/058227 号に示されている。

10

【0053】

微小血管透過性亢進、V E G F _{xx}_b アイソフォームの血管新生促進性透過亢進特性の調節障害、上皮細胞の生存および浸透性の障害、および / または上皮濾過の開窓の性質 (例えば、数密度および / またはサイズ) の障害は、多くの重大な病状の根底にある。

【0054】

そのような症状としては、例えば、タンパク尿、尿毒症、微量アルブミン尿、低アルブミン血、腎過剰過、ネフローゼ症候群、腎不全、肺高血圧症、毛細血管過敏性、微小動脈瘤、水腫および糖尿病の血管合併症が挙げられる。

【0055】

このような糖尿病の血管合併症としては、例えば、糖尿病性網膜症、増殖性および非増殖性の両方の糖尿病性腎症が含まれる。糖尿病の血管合併症は、I 型または II 型糖尿病のいずれかと関連しうる。

20

【0056】

血液からのタンパク質の損失は、例えば、血栓症 (特に脳内の血栓症) および感染症に対する感受性などのさらなる合併症につながる可能性がある。血液からの天然タンパク質の損失は、癌治療の有効性を著しく損なう可能性がある。

【0057】

微小血管透過性亢進疾患は、特に腎障害 (例えば G F B の透過性障害 (例えば足細胞の浸透性障害)) であってもよい。

【0058】

30

上皮細胞の生存を支持する治療が有効である障害の例は、以下の通りである：

急性肺線維症、成人呼吸窮迫症候群、成人呼吸窮迫症候群、進行癌、アレルギー性呼吸器疾患、血管新生、関節炎、腹水、喘息、喘息または熱傷後の浮腫、アテローム性動脈硬化症、自己免疫疾患、骨吸収、水疱性類天疱瘡を含む表皮下水疱形成に関連する水疱性障害、心臓血管症状、糸球体またはメサンギウム細胞の増殖に関連する特定の腎疾患、慢性およびアレルギー性炎症、慢性肺疾患、慢性閉塞性肺疾患、肝硬変、角膜血管新生、角膜疾患、冠状動脈および脳の側副血管新生、冠状動脈再狭窄、心臓病に続く損傷、疱疹状皮膚炎、糖尿病、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、内毒素性ショック、多形性紅斑、線維症、糸球体腎炎、糸球体腎炎、移植片拒絶、グラム陰性敗血症、血管腫、肝硬変、肝不全、帯状疱疹、宿主対移植片反応 (虚血再灌流傷害および腎臓、肝臓、心臓、および皮膚の同種移植片拒絶)、単純ヘルペス感染、ヒト免疫不全ウイルス (H I V) からの感染、炎症、癌、炎症性腸疾患 (クローン病および潰瘍性大腸炎)、ステント内再狭窄、ステント内狭窄、虚血、虚血性網膜 - 静脈閉塞、カポジ肉腫、ケロイド、急性炎症時の肝疾患、肺同種移植片拒絶 (閉塞性気管支炎)、慢性閉塞性肺疾患、新生血管新生縁内障、非インスリン依存性真性糖尿病 (N I D D M)、リンパ性白血病 (リンパ球性白血病)、リンパ性白血病、網膜血管増殖に関連する眼疾患、オスマーラーウェーバーランデュ疾患、変形性関節症、慢性閉塞性肺疾患、慢性閉塞性肺疾患、卵巣過刺激症候群、パジェット病、脾炎、類天疱瘡、多発性嚢胞腎疾患、ポリープ、閉経後骨粗鬆症、子白前症、乾癬、肺水腫、肺線維症、肺サルコイドーシス、再狭窄、再狭窄、糖尿病性網膜症を含む網膜症、未熟児網膜症および加齢性黄斑変性症；リウマチ性関節炎、関節リウマチ、ルベーゼ症、サルコイドー

40

50

シス、敗血症、脳卒中、滑膜炎、全身性エリテマトーデス、甲状腺炎、血栓性細小血管症症候群、外傷、腫瘍関連血管新生、血管移植片再狭窄、移植片拒絶反応、血管移植片再狭窄、フォンヒッペルリンダウ病、創傷治癒。

【0059】

本発明は、黄斑ジストロフィーの治療に使用することができる。これには、スタルガルト病／眼底フラビマクラッス；スタルガルト様黄斑ジストロフィー；スタルガルト様黄斑ジストロフィー；常染色体優性の「ブルズアイ」黄斑ジストロフィーベストの黄斑ジストロフィー；成人卵形ジストロフィー；パターンジストロフィー；Doyneハニカム網膜ジストロフィー；ノースカロライナ州黄斑ジストロフィー；MCDR1に似た常染色体優性黄斑ジストロフィー；難聴に関連するノースカロライナ様黄斑ジストロフィー；進行性二焦点脈絡膜萎縮；ソルスピーの眼底ジストロフィー；中枢神経系の脈絡膜ジストロフィー；優性嚢胞黄斑ジストロフィー；若年性網膜症；潜在性黄斑ジストロフィー；非家族性泌尿器黄斑ジストロフィーが含まれる。

【0060】

この障害は、特に、網膜上皮の障害（例えば、地理的萎縮）、または加齢性黄斑変性症でありうる。

【0061】

微小血管透過性亢進疾患、上皮細胞生存の障害および上皮濾過膜の開窓の障害およびその治療についてのさらなる詳細は、国際公開第2010/058227号を参照されたい。

【0062】

〔神経障害および神経変性疾患〕

SRPK1阻害剤としての本発明の化合物は、選択的にスプライスされたVEGF_{xx}_bアイソフォームが関与する他の疾患の治療において治療剤として使用することもできる。例えば、国際公開第2009/106855号（その内容は参照により本明細書に組み込まれる）において、VEGF_{xx}_bが神経保護効果および神経再生効果を有することが示されている。

【0063】

本発明に従って治療または予防される神経障害には、神経因性疼痛および糖尿病ならびに他の神経障害が含まれる。

【0064】

本発明に従って治療または予防される神経変性疾患には、認知型および非認知型の神経変性、神経筋変性、運動感覚神経変性、眼の神経変性が含まれる。

【0065】

VEGF_{xx}_bファミリーのタンパク質の活性は、症状および障害を積極的に防止し、積極的に逆転させることが予測される。

【0066】

さらに、軽度の認知機能障害は、健康な人の特定のクラス（例えば、高齢者、ストレス下にある者、疲れた者または非常に疲れた者）の正常な状態に関連することが多いので、本発明は、思考、記憶、学習、集中および推論などの認知機能および行動を調整または正常化する健康な者の非治療的処置にも適用可能である。

【0067】

さらに、神経再生は、精神医学的または行動的異常を有する患者の脳神経ネットワークの正常化を助けることができるので、これらが1つ以上の認識された精神状態として診断症状であるか否かにかかわらず、本発明は、精神障害を有する者の治療的処置および身体的に健康な者の非治療的処置について、彼らの認知および行動を正常状態に調整することにも適用できる。

【0068】

例えば、本発明は、疼痛（例えば、神経因性疼痛）、認知症、加齢性認知障害、アルツハイマー病、アルツハイマー型老人性痴呆（SDAT）、レビー小体型認知症、血管性認

10

20

30

40

50

知症、パーキンソン病、脳炎後パーキンソニズム、うつ病、統合失調症、筋萎縮性側索硬化症（F S H）、デュシェンヌ型筋ジストロフィー、ベッカー筋ジストロフィーおよびブルース型筋ジストロフィーを含む筋ジストロフィー、F u c h s ジストロフィー、筋緊張性ジストロフィー、角膜ジストロフィー、反射性交感神経性ジストロフィー症候群（R S D S A）、神経血管ジストロフィー、重症筋無力症、ランバートイートン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症（A L S）を含む運動ニューロン疾患、多発性硬化症、姿勢性低血圧、外傷性ニューロパチーまたは神経変性（例えば脳卒中後または事故後（例えば、頭部外傷または脊髄損傷）、バタン病、コケイン症候群、ダウン症候群、大脳基底核神経節変性、多系統萎縮症、脳萎縮症、オリーブ橋小脳萎縮症、歯状核萎縮症、淡蒼球動脈萎縮症、スピノーバー萎縮症、視神経炎、硬化性全脳炎（S S P E）、注意欠陥障害、ボストウイルス性脳炎、麻疹後症候群、ファー（F a h r）症候群、ジュベール症候群、ギラン・バレー症候群、リセンスファリー、モヤモヤ病、ニューロン移行障害、自閉症症候群、ポリグルタミン病、ニーマン・ピック病、進行性多巣性白質脳症、偽腫瘍髄芽腫、レフサム病、ツエルウィガー症候群、核上麻痺、フリードライヒ失調症、2型脊髄小脳失調症、レット症候群、シャイ・ドレーガー症候群、結節性硬化症、ピック病、慢性疲労症候群、遺伝性ニューロパチーを含むニューロパシー、糖尿病性ニューロパチーおよび有糸分裂性ニューロパチー、クロイツフェルト・ヤコブ病（C J D）、変異型C J D、新規変異型C J D、ウシ海綿状脳症（B S E）、G S S、F F I、クルおよびアルパー症候群、ヤコブ病などのプリオンに基づく神経変性、急性播種性脳脊髄炎、くも膜炎、中枢神経系の血管病変、四肢の神経機能の喪失、シャルコー・マリー・トゥース病、クラッペ病、白質ジストロフィー、心不全への感受性、喘息、てんかん、聴覚神経変性、色素性網膜炎および緑内障誘発性視神経変性の治療または予防を提供する。

【0069】

一般的に言えば、精神障害は、関連する行動や思考が個人に重大な苦痛をもたらすか、日々の機能に支障を与えない限り、「精神障害」と診断されない。したがって、診断可能な障害と、類似するがそれほど重篤または破壊的でない心理学的機能との間には境界線があり、その治療は非治療的とみなされるべきである（下記参照）。

【0070】

本発明が関係する精神障害の例としては、これに限定されないが、不安障害（例えば、急性ストレス障害、パニック障害、広場恐怖症、社会恐怖症、特定の恐怖症、強迫性障害、性的不安障害、心的外傷後ストレス障害、体異型障害および全般性不安障害）、小児期障害（例えば、注意欠陥多動性障害（A D H D）、アスペルガー障害、自閉症障害、行動障害、反抗的障害、分離不安障害およびトゥレット症）、摂食障害（例えば、神経性食欲不振および神経性過食症）、気分障害（例えば、うつ病、大うつ病性障害、双極性障害（躁うつ病）、季節性情動障害（S A D）、気分循環障害および気分変調障害）、睡眠障害、認知精神障害（例えば、せん妄、健忘障害）、人格障害（例えば、妄想性人格障害、統合失調症性人格障害、統合失調症性人格障害、反社会的性格障害、境界性人格障害、組織的人格障害、自己愛的人格障害、回避性人格障害、依存性人格障害および強迫性人格障害）、精神病性障害（例えば、統合失調症、妄想性障害、短期精神病性障害、統合失調症様障害、統合失調性感情障害および共有精神病性障害）、ならびに物質関連障害（例えば、アルコール依存症、アンフェタミン依存症、大麻依存症、コカイン依存症、幻覚剤依存症、吸入依存症、ニコチン依存症、オピオイド依存、フェンシクリジン依存および鎮静依存）などが挙げられる。

【0071】

神経障害および神経変性疾患ならびにこれらの治療に関するさらなる詳細については、国際公開第2009/106855号を参照されたい。その内容は、参照により本明細書に組み込まれる。

【0072】

[疼痛の治療]

S R P K 1 阻害剤としての本発明の化合物は、選択的にスプライスされた V E G F _x _x

10

20

30

40

50

\times b アイソフォームが関与する他の疾患の治療において治療剤として使用することもできる。例えば、国際公開第2011/148200号（その内容は参照により本明細書に組み込まれる）において、 $VEGF_{\times \times \times} b$ が哺乳動物の $VEGFR2$ 媒介性の非炎症性疼痛に対して鎮痛効果を有することが示されている。

【0073】

本発明に従って治療または予防される $VEGFR2$ 媒介性の非炎症性疼痛には、 $VEGFR2$ 受容体が疼痛の原因または伝達に関与する非炎症性神経障害性および侵害受容性疼痛が含まれる。例えば、本発明の化合物は、非炎症性異痛症および疼痛（抗アロディニア性および鎮痛性）に対して活性を有すると予測される。このタイプの疼痛状態には、間欠的または一定の形態の慢性疼痛が含まれる。そのような疼痛状態としては、例えば、腰痛、神経痛、非定型の顔面痛のような非定型の痛み、（例えば、外科手術または損傷後に神経損傷を引き起こす）手術後、障害後に、または癌もしくは癌治療（例えば、細胞傷害性もしくは放射線療法）に関連して現れる痛み、または糖尿病に関連するニューロパチー（糖尿病性ニューロパチー、インスリン神経炎）または他の全身性もしくは自己免疫疾患もしくは病状もしくはこれらの治療、アルコール依存症もしくはHIV感染、老化関連ニューロパチー、または未知の神経障害などが挙げられる。

【0074】

$VEGFR2$ アゴニスト（例えば $VEGF_{\times \times \times} b$ ファミリー）のタンパク質の活性は、 $VEGFR2$ 媒介性の非炎症性疼痛を積極的に予防し、積極的に逆転させると予測される。

【0075】

しかし、 $VEGF_{\times \times \times} b$ ファミリーのタンパク質の抗血管新生活性の観点からは、本発明の化合物の使用は、血管新生の可能な阻害が患者にとって有害でない状況においては疼痛に限定されるであろう。

【0076】

本発明で使用される化合物は、前記1種以上の異なる疼痛治療剤で治療（または同時治療）される患者の疼痛に対する感受性を正常化する目的で、1種以上の異なる疼痛治療剤と組み合わせて使用してもよい。「正常化」という用語は、患者の疼痛感受性を正常レベルに向かって動かすことを意味し、1種以上の異なる疼痛治療剤が痛みに対する感情または感受性の過度な減少を引き起こす場合、感受性の促進を含んでもよい。1種以上の異なる疼痛治療剤は、現在知られているかまたは未だ考案されていない疼痛治療剤から選択してもよい。そのような選択は、十分に当業者の技術範囲内である。そのような複合治療では、患者の疼痛感受性の細かい制御および患者の特定の症状およびニーズに係る全体的な副作用の最小化が可能となる。

【0077】

疼痛およびその治療のさらなる詳細については、国際公開第2011/148200号を参照されたい。その内容は、参照により本明細書に組み込まれる。

【0078】

[子癪前症のリスク軽減]

$SRPK1$ 阻害剤としての本発明の化合物は、選択的にスプライスされた $VEGF_{\times \times} b$ アイソフォームが関与する他の疾患の治療において治療剤として使用することもできる。例えば、国際公開第2011/036429号（その内容は参照により本明細書に組み込まれる）において、妊娠したメスの哺乳動物の $VEGF_{\times \times \times} b$ レベルの低下は、メスの哺乳動物が子癪前症を発症するリスクを増加させることが示されている。したがって、本発明の化合物は、妊娠中のメスの哺乳動物の $VEGF_{\times \times \times} b$ レベルを上昇させて、子癪前症、メスの哺乳動物が子癪前症またはそれに関連する合併症を発症する、またはメスの哺乳動物の胎児が母体の子癪前症に関連する胎児または新生児の欠損を発症するリスクを低減させる。

【0079】

ヒトの子癪前症は、妊娠20週の早期に発症する可能性がある。妊娠の約34週間前に

10

20

30

40

50

発生する子癪前症は、通常、「早期子癪前症」または「早期子癪前症」と呼ばれる。妊娠の約3~4週間後に発生する子癪前症は、通常、「遅発性子癪前症」または「遅発性子癪前症」と呼ばれる。

【0080】

さらに、子癪前症は、英國王立産科婦人科学会によって確立された基準に基づいて、「重度の子癪前症」として分類することができる。これらの基準の下で、「重度の子癪前症」の患者は、収縮期血圧 (B P) が 169 mmHg を超えるか、拡張期血圧が 109 mmHg を超え、タンパク尿が 1 g / 24 h を超える；またはHELLP 症候群（溶血、上昇した肝臓酵素および低血小板数）の発生を示すであろう。

【0081】

妊娠中のメスの哺乳動物が子癪前症および子癪前症またはそれに関連した合併症を発症するリスクを低減する方法、またはメスの哺乳動物の胎児が母体の子癪前症に関連する胎児または新生児の欠陥を発症するリスクを低減する方法のさらなる詳細については、国際公開第 2011/036429 号を参照されたい。

【0082】

〔活性化合物〕

本発明の化合物は、式 (I) によって定義される通りであり、キナーゼ S R P K 1 および S R P K 2 の一方または両方の阻害剤であることが示されており、ゆえに本明細書に記載の治療に有用である。

【0083】

本発明の化合物は、任意の公知の方法によって合成することができる。必要に応じて、国際公開第 2005/063293 号に開示されているような適切な方法を適合させててもよい。化合物 12 の合成例を以下の実施例に記載する。

【0084】

〔同時投与〕

本発明の化合物は、必要に応じて、例えば、これに制限されないが、コリンエステラーゼ阻害剤、ドーパミンアゴニスト（例えば L - ドーパ）、COMT 阻害剤、MAO - B 阻害剤、抗コリン作動薬、アセチルコリンアゴニスト、セロトニンアゴニスト、AMP A 受容体アゴニスト、GABA 受容体アゴニスト、NMDA 受容体アゴニスト、- アドレナリン受容体アゴニスト、ジゴキシン、ドブタミン、抗炎症薬、神経栄養因子、スタチン、アデノシン A2a 受容体アンタゴニスト、アルドースレダクターゼ阻害剤、免疫調節剤、カンナビノイドアゴニスト、インターフェロンまたは三環系抗うつ薬から選択される 1 種以上の追加の活性薬剤とともに同時投与してもよい。

【0085】

〔定義〕

本明細書における式 (I) の定義において、「C_{1~6} アルキル基」とは、1~6 個の炭素原子を含む直鎖状または分岐状のアルキル基を意味し、炭素数 1~6 の脂肪族炭化水素から任意の水素原子を除いた 1 個の基である。具体的には、C_{1~6} アルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、1 - プロピル基、2 - プロピル基、2 - メチル - 1 - プロピル基、2 - メチル - 2 - プロピル基、1 - プチル基、2 - プチル基、1 - ペンチル基、2 - ペンチル基、3 - ペンチル基、2 - メチル - 1 - ブチル基、3 - メチル - 1 - ブチル基、2 - メチル - 2 - ブチル基、3 - メチル - 2 - ブチル基、2, 2 - ジメチル - 1 - プロピル基、1 - ヘキシル基、2 - ヘキシル基、3 - ヘキシル基、2 - メチル - 1 - ペンチル基、3 - メチル - 1 - ペンチル基、4 - メチル - 1 - ペンチル基、2 - メチル - 2 - ペンチル基、3 - メチル - 2 - ペンチル基、4 - メチル - 2 - ペンチル基、2 - メチル - 3 - ペンチル基、3 - メチル - 3 - ペンチル基、2, 3 - ジメチル - 1 - ブチル基、3, 3 - ジメチル - 1 - ブチル基、2, 2 - ジメチル - 1 - ブチル基、2 - エチル - 1 - ブチル基、3, 3 - ジメチル - 2 - ブチル基、2, 3 - ジメチル - 2 - ブチル基等のアルキル基が挙げられる。

【0086】

10

20

30

40

50

「複素環」または「複素環基」は、環を構成する原子の少なくとも1個、例えば1個または2個がヘテロ原子である、環内に二重結合を含んでいてもよい芳香族または非芳香族環を指す。

【0087】

「窒素含有複素環」または「1個以上の窒素原子を含む複素環基」は、環内に二重結合を含んでいてもよい芳香族または非芳香族環を指し、ここで、環を構成する原子の少なくとも1個、例えば1個または2個は窒素原子である。

【0088】

「酸素含有複素環」または「1個以上の酸素原子を含む複素環基」は、環内に二重結合を含んでいてもよい芳香族または非芳香族環を指し、環を構成する原子の少なくとも1個、例えば1個または2個は酸素原子である。

10

【0089】

「ヘテロ原子」は、硫黄原子、酸素原子、または窒素原子を意味する。

【0090】

「窒素を含有する5～10員のヘテロアリール環」または「窒素を含有する5～10員の芳香族複素環基」とは、5～10個の原子で環が構成される芳香環を意味し、この際、環を構成する原子の少なくとも1個は窒素原子であり、1個以上の窒素原子以外のヘテロ原子がさらに含まれていてもよい。具体的には、窒素を含有する5～10員のヘテロアリール環としては、例えば、ピリジン環、インドール環、イソインドール環、ピリダジン環、ピリミジン環、ピラジン環、キノリン環、イソキノリン環、およびベンズイミダゾール環等が挙げられる。等の5～10員環のヘテロアリール環等が挙げられる。

20

【0091】

「窒素を含有する5～10員のヘテロアリール基」とは、上記「5～10員のヘテロアリール環」から1個または2個の任意の水素原子を除いた1価または2価の基を意味する。具体的には、窒素を含有する5～10員のヘテロアリール基としては、例えば、ピリジル基、インドリル基、イソインドリル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、キノリル基、イソキノリル基、およびベンズイミダゾリル基等が挙げられる。

【0092】

「窒素を含有する4～8員のヘテロアリール環」または「窒素を含有する4～8員の芳香族複素環基」とは、4～8個の原子で環が構成される芳香環を意味し、この際、環を構成する原子の少なくとも1個は窒素原子であり、1個以上の窒素原子以外のヘテロ原子がさらに含まれていてもよい。具体的には、窒素を含有する4～8員のヘテロアリール環としては、例えば、ピリジン環、ピリダジン環、ピリミジン環、ピラジン環等が挙げられる。

30

【0093】

「窒素を含有する4～8員のヘテロアリール基」とは、上記「4～8員のヘテロアリール環」から1個または2個の任意の水素原子を除いた1価または2価の基を意味する。具体的には、窒素を含有する4～8員のヘテロアリール基としては、例えば、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基等が挙げられる。

【0094】

40

「酸素を含有する5～10員のヘテロアリール環」とは、5～10個の原子で環が構成される芳香環を意味し、この際、環を構成する原子の少なくとも1個は酸素原子であり、1個以上の酸素原子以外のヘテロ原子はさらに含まれていてもよい。具体的には、酸素を含有する5～10員のヘテロアリール環としては、例えば、ピラン環等が挙げられる。

【0095】

「酸素を含有する4～8員のヘテロアリール基」とは、4～8個の原子で環が構成される芳香環を意味し、この際、環を構成する原子の少なくとも1個が酸素原子であり、1個以上の酸素原子以外の原子がさらに含まれていてもよく、例えばピラニル基である。

【0096】

「4～8員の非芳香族複素環」とは、以下の定義を満たす非芳香環をいう：

50

1. 4 ~ 8 個の原子で環が構成され、
2. 環を構成する原子の 1 個または 2 個はヘテロ原子であり、
3. 環内に 1 以上の二重結合が含まれていてもよく、
4. 1 ~ 3 個のカルボニル基が環に含まれていてもよく、かつ
5. 基が単環式である。

【0097】

4 ~ 8 員の非芳香族複素環は、ヘテロ原子として窒素原子を含む、窒素を含有する 4 ~ 8 員の複素環であることが好ましい。

【0098】

具体的には、4 ~ 8 員の非芳香族複素環としては、例えば、アゼチジン環、ピロリジン環、ピペリジン環、アゼパン環、アゾシン環、テトラヒドロフラン環、テトラヒドロピラニン環、モルホリン環、チオモルホリン環、ピペラジン環、チアゾリジン環、ジオキサン環、イミダゾリン環、チアゾリン環等が挙げられる。「4 ~ 8 員複素環」としては、好ましくはピロリジン環、ピペリジン環、モルホリン環、ピペラジン環を含む。 10

【0099】

「4 ~ 8 員の非芳香族複素環基」とは、上記「4 ~ 8 員の非芳香族複素環」から 1 個または 2 個の任意の水素原子を除いた 1 値または 2 値の基を意味する。具体的には、4 ~ 8 員の複素環基としては、例えば、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、アゼパニル基、アゾカニル基、テトラヒドロフリル基、テトラヒドロピラニル基、モルホニル基、チオモルホリニル基、ピペラジニル基、チアゾリジニル基、ジオキサンニル基、イミダゾリル基、チアゾリル基等が挙げられる。 20

【0100】

「縮合芳香族複素環」は、複素環部分がベンゼン環のような芳香環と縮合した（例えばオルト縮合環した）構造を意味する。複素環部分は、上記で定義した複素環である。

【0101】

「縮合芳香族複素環基」とは、複素環部分が環（例えばベンゼン環などの芳香環）と縮合した（例えばオルト縮合した）環構造を意味する。複素環部分は、上記で定義した複素環基である。

【0102】

縮合芳香族複素環基としては、例えば、インドリル基、インドリニル基、イソインドリル基、イソインドリニル基、および 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン等が挙げられる。 30

【0103】

「4 ~ 8 員の炭素環」は、例えばフラン環、テトラヒドロフラン環、ピラン環またはテトラヒドロピラン環等の飽和または不飽和炭素環を意味する。

【0104】

「4 ~ 8 員の炭素環基」とは、上記で定義した 4 ~ 8 員の炭素環から 1 個または 2 個の任意の水素原子を除いて得られる 1 値または 2 値の基を意味する。具体的には、「4 ~ 8 員の炭素環基」は、フラニル基、テトラヒドロフラニル基、ピラニル基またはテトラヒドロピラニル基を意味する。 40

【0105】

ここで、「ハロゲン化 C₁ ~ 6 アルキル基」とは、前記「C₁ ~ 6 アルキル基」において少なくとも 1 個の任意の水素原子が前記「ハロゲン原子」で置換された基を意味する。ハロゲン化 C₁ ~ 6 アルキル基としては、例えば、トリフルオロメチル基、ジフルオロメチル基、およびモノフルオロメチル基等が挙げられる。

【0106】

ここで、「1 以上の置換基を有していてもよい」とは、ある基または化合物が、置換可能な位置に 1 以上の置換基を任意に任意に選択または組み合わせて有していてもよいことを意味する。具体的には、置換基としては、例えば、ハロゲン、ヒドロキシル、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、メルカプト、ニトロ、シアノ、ホルミル、カルボキシル、 50

トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アミノ、オキソ、イミノ、C₁~6アルキル(例えばメチル)、C₁~6アルコキシ(例えば、メトキシ)、C₁~6チオアルキル(例えば、チオメチル)、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル；C₁~6アルコキシカルボニル、C₁~6アルキルスルホニル、C₆~10アリール、ベンジル、ヘテロアリール、フェニル、または1以上のハロゲン、ヒドロキシル、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、メルカプト、ニトロ、シアノ、ホルミル、カルボキシル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アミノ、オキソ、イミノ、C₁~6アルキル(例えばメチル)、C₁~6チオアルキル(例えばチオメチル)、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル；C₁~6アルコキシカルボニル、C₁~6アルキルスルホニル、もしくはC₁~6アリール(例えば、メトキシ)からなる1以上の原子または基で置換されたC₆~10アリールもしくはベンジルもしくはフェニルもしくはヘテロアリールである。
10

【0107】

「C₂~6アルケニル基」は、2~6個の炭素を含む直鎖状または分岐状のアルケニル基を意味する。具体的には、C₂~6アルケニル基としては、例えば、ビニル基、アリル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、ペンテニル基、ヘキセニル基等が挙げられる。

【0108】

「C₂~6アルキニル基」は、2~6個の炭素を含む直鎖状または分枝状のアルキニル基を意味する。具体的には、C₂~6アルキニル基としては、例えば、エチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、ブチニル基、ペンチニル基、およびヘキシニル基等が挙げられる。
20

【0109】

「C₁~6アルコキシ基」とは、前記「C₁~6アルキル基」が結合したオキシ基をいう。具体的には、C₁~6アルコキシ基としては、例えば、メトキシ基、エトキシ基、1-プロピルオキシ基、2-プロピルオキシ基、2-メチル-1-プロピルオキシ基、2-メチル-2-プロピルオキシ基、1-ブチルオキシ基、2-ブチルオキシ基、1-ペンチルオキシ基、2-ペンチルオキシ基、3-メチルペンチルオキシ基、2-メチル-1-ブチルオキシ基、3-メチル-1-ブチルオキシ基、2-メチル-2-ブチルオキシ基、3-メチル-2-ブチルオキシ基、2,2-ジメチル-1-プロピルオキシ基、1-ヘキシルオキシ基、2-ヘキシルオキシ基、3-ヘキシルオキシ基、2-メチル-1-ペンチルオキシ基、3-メチル-1-ペンチルオキシ基、4-メチル-1-ペンチルオキシ基、2-メチル-2-ペンチルオキシ基、3-メチル-2-ペンチルオキシ基、4-メチル-2-ペンチルオキシ基、2-メチル-3-ペンチルオキシ基、3-メチル-3-ペンチルオキシ基、2,3-ジメチル-1-ブチルオキシ基、3,3-ジメチル-1-ブチルオキシ基、2,2-ジメチル-1-ブチルオキシ基、2-エチル-1-ブチルオキシ基、3,3-ジメチル-2-ブチルオキシ基、3-ジメチル-2-ブチルオキシ基等が挙げられる。
30

【0110】

「C₁~6アルキルチオ基」とは、前記「C₁~6アルキル基」が結合したチオ基をいう。具体的には、「C₁~6アルキルチオ基」としては、例えば、メチルチオ基、エチルチオ基、1-プロピルチオ基、2-プロピルチオ基、ブチルチオ基、およびベンチルチオ基等が挙げられる。
40

【0111】

「C₁~6アルコキシカルボニル基」とは、前記「C₁~6アルコキシ基」が結合したカルボニル基をいう。具体的には、C₁~6アルコキシカルボニル基としては、例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、1-プロピルオキシカルボニル基、および2-プロピルオキシカルボニル基等が挙げられる。

【0112】

「C₁~6アルキルスルホニル基」とは、前記「C₁~6アルキル基」が結合したスルホニル基を意味する。具体的には、C₁~6アルキルスルホニル基としては、例えば、メチルスルホニル基、エチルスルホニル基、1-プロピルスルホニル基、2-プロピルスルホニル基等が挙げられる。
50

ホニル基等が挙げられる。

【0113】

「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を意味する。

【0114】

「C₆-₁₀アリール基」は、6～10個の炭素原子を含む芳香族環状炭化水素基を指す。具体的には、C₆-₁₀アリール基としては、例えば、フェニル基、1-ナフチル基、および2-ナフチル基等が挙げられる。

【0115】

「塩」は、本発明の化合物で形成される薬学的に許容される塩であれば特に限定されない。このような塩としては、例えば、無機酸塩、有機塩、無機塩基塩、有機塩基塩、酸性または塩基性アミノ酸塩が挙げられる。好ましい無機酸塩の例としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、およびリン酸塩等が挙げられる。好ましい有機塩の例としては、酢酸塩、コハク酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、ステアリン酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、およびp-トルエンスルホン酸塩等が挙げられる。

10

【0116】

好ましい無機塩基塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩；およびアンモニウム塩が挙げられる。好ましい有機塩基塩としては、ジエチルアミン塩、ジエタノールアミン塩、メグルミン塩、およびN,N'-ジベンジルエチレンジアミン塩等が挙げられる。

20

【0117】

好ましい酸性アミノ酸塩の例としては、アスパラギン酸およびグルタミン酸等が挙げられる。好ましい塩基性アミノ酸塩としては、例えば、アルギニン塩、リジン塩、オルニチン塩等が挙げられる。

【0118】

空気中に放置すると、本発明の化合物は時には水分を吸収し、吸収された水に付着したり、水和物に変換されることがある。このような水和物も本発明に含まれる。

【0119】

さらに、本発明の化合物は、いくつかの他の溶媒を吸収する溶媒和物に変換されることがある。そのような溶媒和物も本発明に含まれる。

30

【0120】

原則として、任意の有機溶媒を用いて、本発明の化合物の溶媒和物を調製することができる。

【0121】

溶媒和物は、1種以上の有機溶媒と共に水も含むことができる。

【0122】

したがって、例えば、溶媒は、ケトン、アルコール、エーテル、エステル、芳香族溶媒、および可能であれば、これら相互の混合物、他の有機溶媒との混合物および/または水との混合物から選択することができる。

40

【0123】

本発明では、式(I)を有する化合物の薬学的に許容されるプロドラッグ形態を使用してもよい。「薬学的に許容されるプロドラッグ」は、過度の毒性、刺激、アレルギー応答などを伴わずに、ヒトおよび下等動物の組織と接触させて使用するのに適した、健全な医学的および獣医学的判断の範囲内である化合物のプロドラッグを意味し、合理的な利益/リスク比に相応し、それらの意図された用途に有効であり、また可能な場合には化合物の両性イオン形態である。「プロドラッグ」との用語は、インビボで迅速に変換されて、例えば血液中での加水分解により、上記式の親化合物を生じる化合物を意味する。インビボで代謝的切断により迅速に変換され得る官能基は、カルボキシル基と反応する基のクラスを形成する。化合物の代謝的に切断可能な基がインビボで切断される容易さのため、この

50

のような基を有する化合物はプロドラッグとして作用する。プロドラッグの徹底的な議論は、以下に提供される：プロドラッグの設計、H. Bundgaard, ed., Elsevier, 1985；酵素学における方法、K. Widderら、Ed., Academic Press, 42, p. 309-396, 1985；薬物設計と開発の教科書、Krogsgaard-LarsenおよびH. Bundgaard, ed., 第5章；プロドラッグの設計と応用 p. 113-191, 1991；Advanced Drug Delivery Reviews, H. Bundgaard, 8, p. I-38, 1992；Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, p. 285, 1988；Chem. Pharm. Bull., N. Nakayama, 32, p. 692, 1984；新規デリバリーシステムとしてのプロドラッグ、T. HiguchiおよびV. Stella, Vol. A. C. S.シンポジウムシリーズ14頁、および薬剤設計におけるバイオリバーシブルキャリア、Edward B. Roche編、American Pharmaceutical AssociationならびにPergamon Press, 1987（その内容は参照により本明細書に組み込まれる）に記載されている。10

【0124】

【構成と管理】

本発明による化合物は、活性薬剤および任意の適切な追加成分を含む組成物の形態で投与してもよい。組成物は、例えば、局所投与（例えば、点眼剤もしくはクリームもしくはローション）もしくは非経口投与（例えば、注射、移植または注入）に好適な医薬組成物（医薬）であってもよい。あるいは、組成物は、例えば、食料品、食品サプリメント、飲料または飲料サプリメントであってもよい。20

【0125】

本発明の文脈における用語「医薬組成物」または「医薬品」は、活性薬剤を含み、さらに1種以上の薬学的に許容される担体を含む組成物を意味する。組成物は、投与様式および剤形の性質に応じて、例えば、希釈剤、アジュバント、賦形剤（excipients）、賦形剤（vehicles）、保存剤、充填剤、崩壊剤、湿潤剤、乳化剤、懸濁化剤、甘味剤、香味剤、芳香剤、抗菌剤、抗真菌剤、潤滑剤および分散剤、から選択される成分をさらに含んでもよい。組成物は、例えば、錠剤、糖衣錠、散剤、エリキシル剤、シロップ剤、懸濁剤を含む液体製剤、噴霧剤、錠剤、ロゼンジ、エマルジョン、溶液、カシエ剤、顆粒剤、カプセル剤および坐剤、ならびにリポソーム調製物を含む注射用液体製剤の形態をとっていてもよい。技術および製剤は、一般に、Remington The Science and Practice of Pharmacy, Mack Publishing Co., Easton, PAの最新版で見つけることができる。30

【0126】

液体形態の製剤としては、溶液、懸濁液、およびエマルジョン等が挙げられる。一例としては、非経口注射または局所投与用の水または水・プロピレングリコール溶液が挙げられる。また、液体製剤は水性ポリエチレングリコール溶液の溶液中に処方されてもよい。

【0127】

また、使用の直前に、局所、経口または非経口投与用の液体形態の製剤に変換されることを意図した固体形態の製剤も含まれる。そのような液体形態としては、溶液、懸濁液、およびエマルジョン等が挙げられる。これらの特定の固体形態調製物は、単位用量形態で提供されるのが最も便利であり、ゆえに単一の液体投与ユニットを提供するために使用される。あるいは、液体形態に変換した後、シリンジ、ティースプーン、または他の容積容器または装置のように、所定量の液体形態調製物を測定することによって、複数の個々の液体投与量を得ることができるように、十分量の固体が提供されてもよい。液体形態に変換されることを意図した固体形態調製物は、活性物質に加えて、香味料、着色剤、安定剤、緩衝剤、人工および天然甘味料、分散剤、増粘剤、可溶化剤等を含んでもよい。液体形態調製物を調製するために利用される液体は、水、等張水、エタノール、グリセリン、プロピレングリコールなど、ならびにそれらの混合物であってもよい。当然のことながら、4050

利用される液体は、投与経路に関して選択され、例えば、大量のエタノールを含有する液体製剤は、局所的または非経口的使用には適さない。

【0128】

組成物は、局所適用を意図した製剤であってもよい。製剤は、放出を制御するためのゲル化製剤、ゆえに以下の局所適用の活性物質の利用可能性であってもよい。製剤は、1種以上のゲル化剤（例えばヒドロキシプロピルメチルセルロース）を含有してもよい。製剤は、1種以上の界面活性剤（例えば、チロキサポール、およびBASF由来のP1uroniccs（登録商標）ポロキサマーなどの非イオン性液体ポリマー）を含むことができる。製剤は、1種以上の可溶化剤（例えばデキストロースまたはソルビトール）を含有してもよい。製剤は、1種以上の抗菌剤または消毒剤（例えば塩化ベンザルコニウム）を含有してもよい。上記のゲル化剤、界面活性剤、可溶化剤および抗菌剤は、例として単純に列挙されており、これらの機能を果たす他の薬剤が知られていることは理解されよう。

10

【0129】

投与量は、患者の必要条件、治療される症状の重篤度、および使用される化合物に応じて異なってもよい。特定の状況のための適切な投与量の決定は、当業者の技術範囲内である。一般に、治療は、化合物の最適投与量よりも少ないより低投与量で開始される。その後、状況下での最適効果に達するまで、用量を少しづつ増加させる。便宜上、所望であれば、1日の総投与量を分割し、1日の間に分割して投与することができる。

【0130】

活性剤の投与のための投与計画は、例えば、例えば1日～14日の範囲の投与期間で、1 μg以下、例えば500ng以下、例えば50ng以下、例えば20ng未満の活性薬剤の総用量を含んでもよい。例えば、18ng、17ng、16ng、15ng、14ng、13ng、12ng、11ngまたは10ng未満の総用量を投与してもよい。

20

【0131】

式(I)を有する化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物もしくはプロドラッグは、治療有効量で投与されてもよい。CNVの治療のための局所投与用の式(I)を有する化合物の治療有効量は、少なくとも約5μg/10μl送達賦形剤であってもよい。あるいは、治療有効量は、少なくとも約100μg/mL、例えば少なくとも約200μg/mL、少なくとも約300μg/mL、少なくとも約400μg/mL、少なくとも約500μg/mL、少なくとも約600μg/mL、少なくとも約700μg/mL、少なくとも約800μg/mL、少なくとも約900μg/mL、または少なくとも約1000μg/mLであってもよい。あるいは、治療有効量は、少なくとも約1mg/mL、例えば少なくとも約2mg/mL、少なくとも約3mg/mL、少なくとも約4mg/mL、少なくとも約5mg/mLであってもよい。あるいは、治療有効量は、約5mg/mL未満、例えば約4mg/mL未満、約3mg/mL未満、約2mg/mL未満、約1mg/mL未満であってもよい。治療有効量は、例えば1日～14日の範囲の投与期間で、毎日投与してもよい。治療有効量は、1日中に分割して、例えば1日2回、分割して投与される総1日用量であってもよい。

30

【0132】

哺乳動物患者の抗血管新生治療のための、または微小血管透過性亢進疾患の治療または予防に使用するための、またはVEGF_{xx}アイソフォームの血管新生誘導の透過亢進特性の調節における、または透過性の増加なしでの上皮細胞の生存の支持における、上皮濾過膜の開窓(fenestrations of epithelial filtration membranes)の性質(例えば数密度および/もしくはサイズ)の低下における、または神経障害および神経変性疾患の治療もしくは予防における使用のための、インビポもしくはインビトロにおける神経保護剤もしくは神経再生剤として使用されるための、VEGFR2媒介性の非炎症性疼痛の治療もしくは予防における使用のための、またはメスの哺乳動物が子癪前症もしくはそれに関連する合併症を発症するリスク、もしくはメスの哺乳動物の胎児が母体の子癪前症に関連する胎児または新生児の欠陥を発症するリスクの低減における使用のための、式(I)を有する化合物の治療有効量は、治療

40

50

される患者の体重に応じて計算でき、少なくとも約 20 mg / kg、例えば少なくとも約 30 mg / kg、少なくとも約 40 mg / kg、少なくとも約 50 mg / kg、少なくとも約 60 mg / kg、少なくとも約 70 mg / kg、少なくとも約 80 mg / kg、少なくとも約 90 mg / kg、少なくとも約 100 mg / kg であってもよい。あるいは、治療有効量は、約 100 mg / kg 未満、例えば約 90 mg / kg 未満、約 80 mg / kg 未満、約 70 mg / kg 未満、約 60 mg / kg 未満、約 50 mg / kg 未満、約 40 mg / kg 未満、約 30 mg / kg 未満、または約 20 mg / kg 未満、例えば約 10 mg / kg 未満、約 5 mg / kg 未満であってもよい。

【0133】

「治療または予防する」

10

本明細書で使用される「治療する」または「予防する」という表現および類似の用語は、一般的な医学的および精神医学的慣習に従って利用可能な試験のいずれかに従って判定されるように、障害を除去もしくは回避する、またはその症状を緩和することを意図した、予防的、治癒的および緩和的ケアを含む健康管理のすべての形態を指す。「治療または予防する」という表現には、特定の結果を達成する合理的な期待を狙っているが、必ずしもそうとは限らない介入が含まれる。「治療または予防する」という表現の範疇には、障害の進行を遅延または停止させるのに成功する介入が含まれる。

【0134】

特定の神経学的および精神医学的障害は、個体がある範囲の可能性のある症状の一部または全部を呈してもよく、または軽度の形態の障害しか示さなくてもよい「スペクトル」状態であるとみなされる。さらに、多くの神経学的および精神医学的症状は進行性であり、比較的軽度な異常症状から始まり、より重度の異常症状に進行する。本発明は、あらゆる種類および段階のあらゆる神経学的および精神医学的症状の治療および予防を含む。

20

【0135】

「影響を受けやすい」

本明細書で使用される「影響を受けやすい (susceptible to)」という表現および類似の用語は、個体または障害の既知の危険因子を用いて評価されるように、医学的もしくは精神医学的障害、または性格変化を発症するリスクが通常よりも高い個体を特に指す。そのような個体は、例えば、投薬が処方され、かつ/または特別な食事、生活様式もしくは同様の推奨がその個体になされる程度に、1以上の特定の障害または人格の変化を発症する実質的なリスクを有すると分類されてもよい。

30

【0136】

「非治療法」

本明細書で使用される「非治療法 (non-therapeutic method)」との表現は、特に、神経学的または心理学的種類の機能を正常化または増強または改善するために、正常範囲内で神経学的または心理学的に罹患した個体に対して行われる介入を指す。非治療的に適切に治療されうる神経学的機能としては、例えば、特に症状のスケールのより緩やかな収束、ならびに軽度の異常な行動や性格の特性への、認知（思考、推論、記憶、想起、想像力および学習など）、集中および注意等が挙げられる。非治療的に適切に治療することができる心理的機能としては、例えば、人間の行動、気分、人格および社会的機能（例えば、悲しみ、不安、うつ病、不機嫌、不機嫌、10代の気分、睡眠パターンの乱れ、鮮やかな夢、悪夢、夢遊病）等が挙げられる。

40

【0137】

診断可能な神経学的および精神医学的障害と、正常範囲内の（診断不可能な）神経学的および心理学的機能との間には境界線が存在する。したがって、本発明の非治療的方法に従って治療可能な上記の神経学的および心理的機能の例に加えて、関連する行動や思考が個人に重大な苦痛をもたらさないか、または日常の機能に支障をきたさないため、診断不可能である、軽度の形態の神経学的および精神医学的障害も、本発明に係る非治療的に治療可能な症状とみなされる。

【0138】

50

「標準化」

本明細書で使用される「標準化」との表現および類似する用語は、特に、正常と特徴づけられる状態に実際に到達するか否かにかかわらず、一般的な正常な神経学的または精神医学的な健康の特徴である状態への生理学的調整を指す。

【0139】

【哺乳動物】

本発明は、ヒトの治療に有用であることに加えて、広範囲の哺乳動物においても有用である。このような哺乳動物としては、例えば、例えば動物園の非ヒト靈長類（例えば、類人猿、サル、およびエルム）、猫またはイヌ等のコンパニオン動物、ウマおよびポニーなどの労働およびスポーツ動物、家畜（例えばブタ、ヒツジ、ヤギ、シカ、ウシ、ウシ）、ならびに実験動物（例えば、ウサギ、ラット、マウス、ハムスター、アレチネズミまたはモルモット）等が挙げられる。

10

【0140】

治療される障害または機能がヒトに限定される場合、治療される哺乳動物はヒトであることが理解されるであろう。治療される障害または機能がその種のみに限定されている場合、他の哺乳動物種にもそれぞれ同じことが当てはまる。

【図面の簡単な説明】

【0141】

本発明の実施形態を、純粹に一例として、添付の図面を参照して説明する。

【図1】図1は、SRPK1に対する式(I)を有する化合物12～14（それぞれSPHINX31、SPHINX32およびSPHINX33と称する）の活性を示す。

20

【図2】図2は、参照化合物SPHINXおよびSPHINX7と比較した、SPHINX31のSRPK1脱抑制(DDS)細胞におけるSRSF1リン酸化に対する効果を示す。

【図3】図3は、DDS細胞における参照化合物SPHINXおよびSPHINX7に対するSPHINX31の用量応答曲線を示す。

【図4】図4Aおよび4Bは、参照化合物SRPIN340およびSPHINX7と比較した、レーザー誘導マウスCNVモデルにおけるSPHINX31の効果を示す。図4Cは、レーザー誘発マウスCNVモデルにおけるSPHINX31の用量応答曲線を示す。

図4Dは、SPHINX31または参照化合物SPHINX7で処置した後のレーザー誘発マウスCNVモデルにおける代表的病変サイズを示すフルオレセイン血管造影の画像を示す。

30

【図5】図5は、SPHINX31のhERG阻害プロファイルを示す。

【図6】図6は、DiscoverX KINOMEscan（登録商標）結合親和性アッセイを用いて、全ての既知のキナーゼに対するSPHINX31のキノムスクリーンのTREEspot TM結果を示す。

【図7】図7は、示差走査型蛍光光度法を用いて計算された等価結合親和性を示す。

【図8】図8は、本発明の化合物の塩(HCl塩)が、インビトロでSRPK1活性を用量依存的に阻害し、非結合SPHINX化合物と同様に効率的に阻害することを示す。

【図9】図9は、(1μM SPHINX31で)SPHINX31がPC-3細胞におけるSRSF1リン酸化をも阻害することを示す。

40

【図10a】図10Aおよび10Bは、SPHINX31がPC-3癌細胞(図10a)およびMDA-MB-231癌細胞(図10b)におけるSRSF1の核局在化をプロックすることを示す。

【図10b】図10Aおよび10Bは、SPHINX31がPC-3癌細胞(図10a)およびMDA-MB-231癌細胞(図10b)におけるSRSF1の核局在化をプロックすることを示す。

【図11】図11は、SPHINX化合物が、Denys Drash(DDS)足細胞および正常足細胞における抗血管新生VEGF₁₆₅bの発現を用量依存的に増加させることを示す。

50

【図12】図12は、SPHINX化合物が、MCF7乳癌細胞（左手チャート）およびMDA-MB-231乳癌細胞（右手チャート）における抗血管新生VEGF₁₆₅bの発現を増加させることを示す。

【図13】図13は、SPHINX化合物がRPE細胞における抗血管新生VEGF₁₆₅bの発現を用量依存的に増加させることを示す。

【図14A-C】図14Aは、本発明の化合物が強膜を貫通し得るかどうかを試験するために使用される透過性チャンバーを示す。対照としてパザポニブ（pazapponib）を用いた。図14Bは、ウサギ眼組織における0、4または24時間後の底部チャンバー（「硝子体」）における化合物の濃度を示す。図14Cは、ウサギ眼組織における4時間後の網膜濃度を適用濃度の百分率として示す。
10

【図14D-G】図14Dは、ブタの眼組織における24時間後の強膜組織中の化合物濃度を適用濃度の百分率として示している。図14Eは、ブタの眼組織における24時間後のRPE/脈絡膜組織中の化合物濃度を適用濃度の百分率として示す。図14Fは、ブタの眼組織における24時間後の網膜組織中の化合物濃度を適用濃度の百分率として示す。図14Gは、ブタの眼組織における24時間後の下部チャンバー（「硝子体」）中の化合物濃度を適用濃度の百分率として示す。

【図15】図15は、SPHINX31添加24時間後のマウスの網膜における化合物の実質的な蓄積を示す。

【図16】図16は、インビボウサギ試験において、パゾパニブと比較してSPHINX31が網膜によく浸透していることを示す。
20

【図17】図17は、SPHINX31が、パゾパニブが結合する場合よりも、実質的に少ないメラニンに結合することを示す。

【図18】図18は、臭化プロパンテリンと比較した化合物のヒト血漿中での安定性を示す。

【図19】図19は、SPHINX31およびその代謝物SPHINX46のいずれも Ames試験では遺伝毒性を誘発しないことを示す。

【図20A-D】図20は、局所点眼投与による2μg/mlのコントロールまたはSPHINX31で処置24時間後に採取したマウスにおけるGanzfeld ERG記録を示す。1で処置24時間後に採取したマウスにおけるGanzfeld ERG記録を示す。
30

【図20E-F】図20は、局所点眼投与による2μg/mlのコントロールまたはSPHINX31で処置24時間後に採取したマウスにおけるGanzfeld ERG記録を示す。

【図20G-J】図20は、局所点眼投与による2μg/mlのコントロールまたはSPHINX31で処置24時間後に採取したマウスにおけるGanzfeld ERG記録を示す。

【図21】図21は、局所点眼投与による2μg/mlのコントロールまたはSPHINX31で処置24時間後に採取したマウスにおけるGanzfeld ERG記録を示す。

【図22a】図22aは、SRPK1に連結していない選択的スプライシングを有する遺伝子を発現するRPE細胞に対するSPHINX化合物の効果を示す。
40

【図22b】図22bは、SRPK1に連結している選択的スプライシングを有するRPE発現遺伝子に対するSPHINX化合物の効果を示す。

【図23】図23は、SRPK1依存選択的スプライシングを有するRPE発現遺伝子であるMKNK2に対するSPHINX化合物の効果を示す。図23Aは、MKNK2遺伝子の選択的スプライシングを示す。図23Bおよび23Cは、この選択的スプライシングに対するSPHINX化合物の効果を示す。

【0142】

<方法>

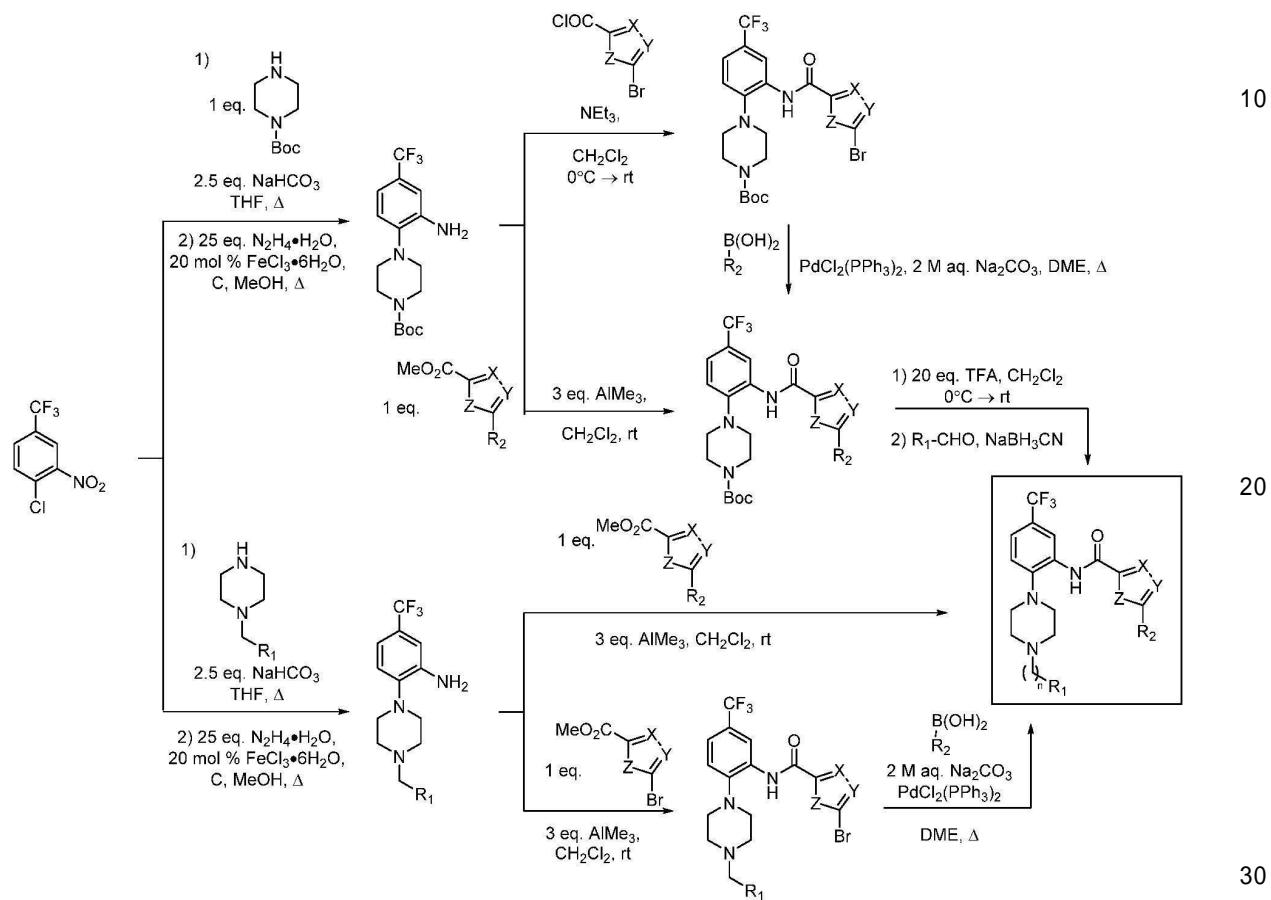
[合成プロトコル]

化合物の一般的な合成プロトコルを以下のスキーム 1 に示し、化合物 1-2 の合成例（本明細書では SPHINX 31 ともいう）を下のスキーム 2 に示す。これらの化合物は様々な方法で合成することができるが、これは最短かつ最も効率的である。このプロトコルを変形して本明細書に記載の他の化合物を合成することは、当業者の願望の範囲内である。

【 0 1 4 3 】

【化 3 - 1】

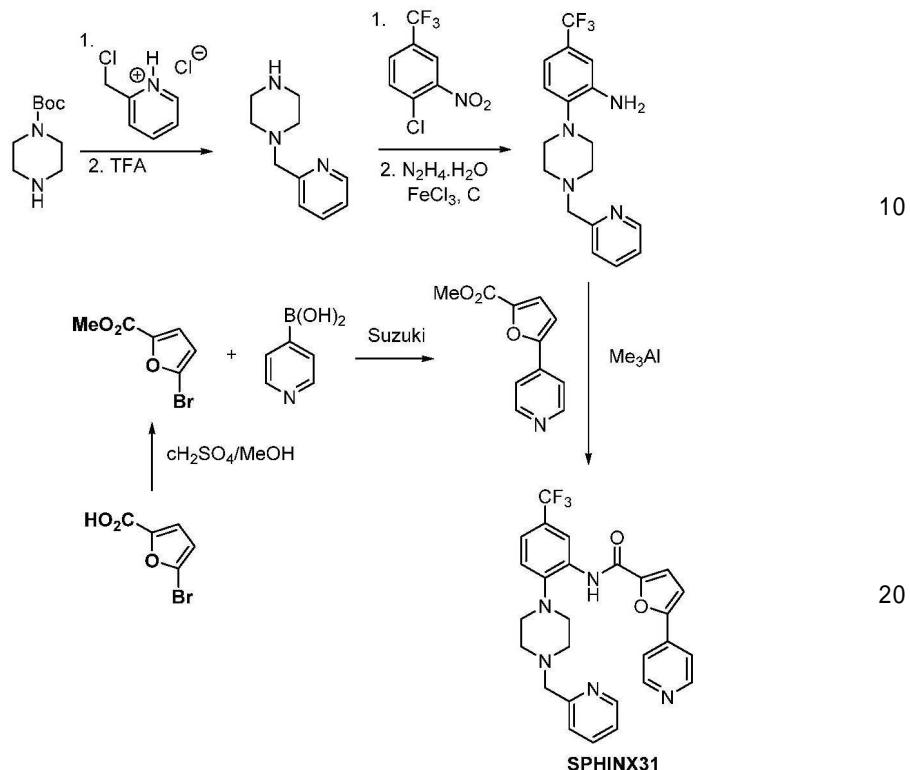
スキーム1:一般合成



【 0 1 4 4 】

【化3-2】

スキーム2:化合物12への合成経路(SPHINX31)



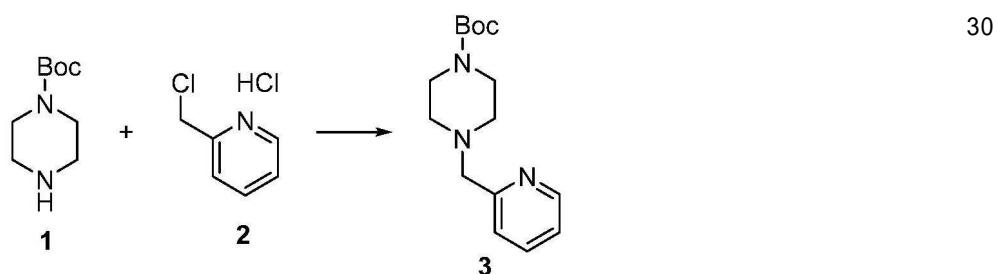
【0145】

SPHINX31実験

t - プチル 4 - (ピリジン - 2 - イルメチル) ピペラジン - 1 - カルボキシラート (3)

【0146】

【化4】



【0147】

1 - Boc ピペラジン (1) (2.24 g, 13.67 mmol) および炭酸カリウム (4.98 g, 36.02 mmol) の無水 DMF (12 mL) 懸濁液に、室温で、2 - (クロロメチル) ピリジン塩酸塩 (2) (1.97 g, 10.58 mmol) を固体として一度に加えた。懸濁液を室温で 16 時間攪拌した後、重炭酸ナトリウム飽和水溶液に注いだ。混合物を酢酸エチルで抽出した (x 3)。有機抽出物をまとめ、水および塩水で洗浄した後、乾燥させた (Na₂SO₄)。溶媒を減圧下で除去し、粗生成物を 60 % 酢酸エチル / n - ヘキサンで溶出する不活性シリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、文献 (E. Carcelier, M. Merlos, M. Giral, C. Almansa, J. Bartrolí, J. García-Rafanell, J. Forn; J. Med. Chem., 1993, 36, 2984 - 2997) で報告されている全分析物質データと合致する生成物 (3) を無色ゴム状物として得た (2.98 g, 98 %)。¹ H NMR (300 MHz; CDCl₃) 1.44 (s, 9 H), 2.42 - 2.45 (m, 4 H), 3.43 - 3.46 (m, 4 H), 3.65 (s, 2 H)

40

50

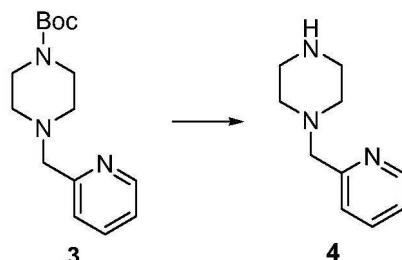
, 7.14 - 7.18 (m, 1H), 7.38 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.61 - 7.67 (m, 1H), 8.55 - 8.57 (m, 1H)。

【0148】

1 - (ピリジン - 2 - イルメチル) ピペラジン (4)

【0149】

【化5】



【0150】

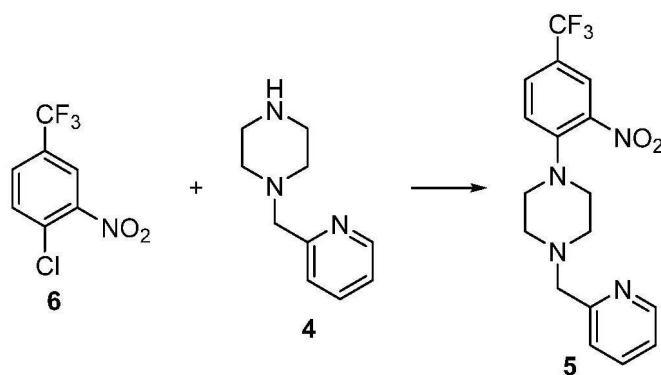
Boc - ピペラジン (3) (2.98 g, 10.76 mmol) のジクロロメタン (21.5 mL) 溶液に対し、0 (氷) で、トリフルオロ酢酸 (21.5 mL, 280.96 mmol) を滴下した。溶液を 0 で 10 分間攪拌した後、冷浴を除去し、溶液を室温で 4 時間攪拌した。この溶液を飽和重炭酸ナトリウム水溶液を用いて pH 9 に中和した。ジクロロメタン層を除去し、残った水溶液をジクロロメタンで抽出した (x 2)。有機抽出物をまとめ、飽和重炭酸ナトリウム水溶液、水および塩水で洗浄した後、乾燥させた (Na_2SO_4)。溶媒を減圧下で除去し、次の段階で用いるのに十分な純度であり、文献 (E. Carcelier, M. Merlos, M. Giral, C. Almansa, J. Bartrolí, J. García-Rafanell, J. Forn, J. Med. Chem., 1993, 36, 2984 - 2997) で報告されている全分析物質データと合致する生成物 (4) を淡黄色油状物として得た (1.91 g, 99%)。¹ H NMR (300 MHz; CDCl_3) 1.95 (s, 1H), 2.44 - 2.47 (m, 4H), 2.88 - 2.91 (m, 4H), 3.62 (s, 2H), 7.13 (dd, $J = 7.6$ および 1.2 Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.59 - 7.65 (m, 1H), 8.52 - 8.55 (m, 1H)。

【0151】

1 - (2 - ニトロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 4 - (ピリジン - 2 - イルメチル) ピペラジン (5)

【0152】

【化6】



【0153】

ピペラジン (4) (7.01 g, 39.56 mmol)、4 - クロロ - 3 - ニトロベンゾトリフルオリド (6) (6.1 mL, 41.51 mmol) および固体重炭酸ナトリウム (8.31 g, 98.91 mmol) の無水 THF (39.5 mL) 溶液を 16 時間加熱還流した。溶液を室温に冷却し、反応溶液をセライトのショートパッドを通してろ過し、酢酸エチルで溶出させた。溶媒を減圧下で除去し、次の段階で用いるのに十分な純度で

50

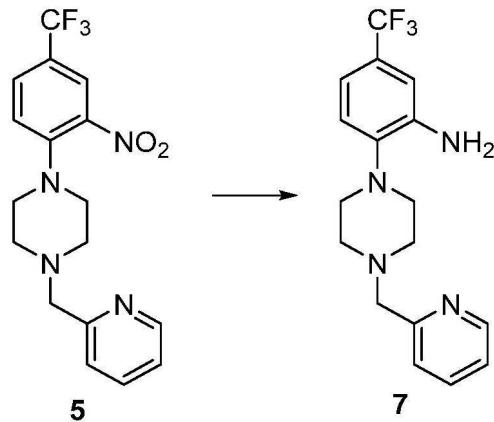
ある生成物(5)を橙色ゴム状物として得た(10.72g, 74%)。粗生成物が不純であるときには、2%メタノール/酢酸エチルで溶出させながら不活性化シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、生成物を得た。(500MHz; CDCl₃) 2.67-2.69(m, 4H), 3.20-3.22(m, 4H), 3.73(s, 2H), 7.15(d, J = 8.8Hz, 1H), 7.17-7.20(m, 1H), 7.39(d, J = 7.8Hz, 1H), 7.63-7.68(m, 2H), 8.03(br s, 1H), 8.59(d, J = 4.8Hz, 1H); ¹³C NMR(75MHz; CDCl₃) 50.9, 52.9, 64.5, 120.6, 122.1(q, J_{C-F} = 34.7Hz), 122.4, 123.4(q, J_{C-F} = 270.8Hz), 123.5, 124.3(q, J_{C-F} = 3.9Hz), 130.2(q, J_{C-F} = 3.5Hz), 136.6, 140.6, 148.1, 149.6, 158.0; IR(NaCl, neat) 1625cm⁻¹; HRMS(ESI-MS): m/z calc'd for C₁₇H₁₇F₃N₄O₂Na [M+Na]⁺ 389.1201, found 389.1185。

〔 0 1 5 4 〕

2 - (4 - (ピリジン - 2 - イルメチル) ピペラジン - 1 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) アニリン (7)

【 0 1 5 5 】

【化 7】



【 0 1 5 6 】

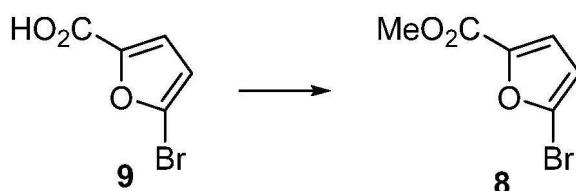
ピペラジン(5)(10.72g、29.25mmol)、塩化鉄(III)六水和物(1.59g、5.87mmol)および木炭(1.17g)のメタノール(290mL)溶液に対し、室温で、ヒドラジン水和物(35.5mL、731.84mmol)を滴下した。溶液を還流下で2時間加熱した。溶液を室温に冷却した後、セライトのショートパッドを通して濾過し、酢酸エチルで溶出させた。溶媒を減圧下で除去した。残渣を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した(×3)。有機抽出物をまとめ、乾燥させた(Na₂SO₄)。溶媒を減圧下で除去し、次の段階で用いるのに十分な純度である生成物7を白色固体として得た(9.35g、95%)。Mp 126-127; ¹H NMR(300 MHz; CDCl₃) 2.67-2.69(m, 4H), 2.97-3.00(m, 4H), 3.74(s, 2H), 4.07(br s, 2H), 6.92-7.04(m, 3H), 7.16-7.20(m, 1H), 7.44(d, J=7.8 Hz, 1H), 7.64-7.70(m, 1H), 8.57-8.60(m, 1H); ¹³C NMR(75 MHz; CDCl₃) 50.7, 54.0, 64.8, 111.6(q, J=3.9 Hz), 115.5(q, J=4.1 Hz), 119.7, 122.3, 123.4, 124.6(q, J_{C-F}=271.2 Hz), 126.5(q, J_{C-F}=32.2 Hz), 136.6, 141.7, 142.2, 149.5, 158.5; IR(NaCl, neat) 3187, 3283 cm⁻¹; HRMS(ESI-MS): m/z calc'd for C₁₇H₂₀F₃N₄ [M+Na]⁺ 337.1640, found 337.1594。

【0157】

メチル5-ブロモフラン-2-カルボキシラート(8)

【0158】

【化8】



【0159】

10

カルボン酸(9)(20.0 g、0.105 mol)のメタノール(1050 mL)溶液に対し、室温で、濃硫酸(0.56 mL、10.51 mmol)を滴下した。この溶液を還流下で17時間加熱した。溶液を室温に冷却し、メタノールを減圧下で除去した。残渣を水で希釈し、固体の重炭酸ナトリウムを用いて溶液のpHをpH 9に調整した。混合物を酢酸エチル(×3)で抽出した。有機抽出物を合わせ、水および塩水で洗浄した後、乾燥させた(Na₂SO₄)。溶媒を減圧下で除去し、次の段階で用いるのに十分な純度であり、文献(Y. Zhu, H. Yan, L. Lu, D. Liu, G. Rong, J. Mao, J. Org. Chem., 2013, 78, 9898-9905)で報告されている全分析物質データと合致する生成物8を白色固体として得た(19.47 g、91%)。Mp 67-68; ¹H NMR (300 MHz; CDCl₃) 3.90 (s, 3 H), 6.46 (d, J = 3.5 Hz, 1 H), 7.13 (d, J = 3.5 Hz, 1 H)。

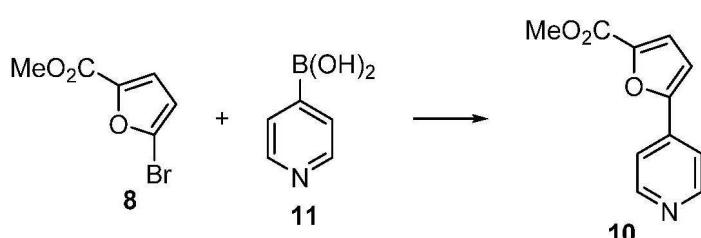
20

【0160】

メチル5-(ピリジン-4-イル)フラン-2-カルボキシラート(10)

【0161】

【化9】



30

【0162】

フラスコに、エステル8(2.17 g、10.58 mmol)、4-ピリジニルボロン酸(11)(1.00 g、8.14 mmol)、PdCl₂(PPh₃)₂(0.29 g、0.41 mmol)、2M炭酸ナトリウム水溶液(10.2 mL、22.4 mmol)および1,2-ジメトキシエタン(81 mL)を加えた。フラスコを凍結-ポンプ-解凍し(×3)、アルゴンを充填し、17時間加熱還流した。溶液を室温に冷却し、DMEを減圧下で除去した。残渣のpHを2M塩酸水溶液を用いてpH 1に調整した。溶液をジクロロメタンで抽出した(×3)。ジクロロメタン抽出物を捨てた。残りの水溶液を固体の重炭酸ナトリウムを用いてpH 9に中和し、酢酸エチルで抽出した(×3)。各有機抽出物をまとめ、水および塩水で洗浄した後、乾燥させた(Na₂SO₄)。溶媒を減圧下で除去し、次の段階で用いるのに十分な純度であり、文献(H. Y. Fu, H. Doucet, Eur. J. Org. Chem., 2011, 7163-7173)で報告されている全分析物質データと合致する生成物10を白色固体として得た(1.41 g、85%)。Mp 95-97; ¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) 3.94 (s, 3 H), 6.95 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 7.27 (d, J = 3.5 Hz, 1 H), 7.62-7.64 (m, 2 H), 8.66-8.68 (m, 2 H)。

40

【0163】

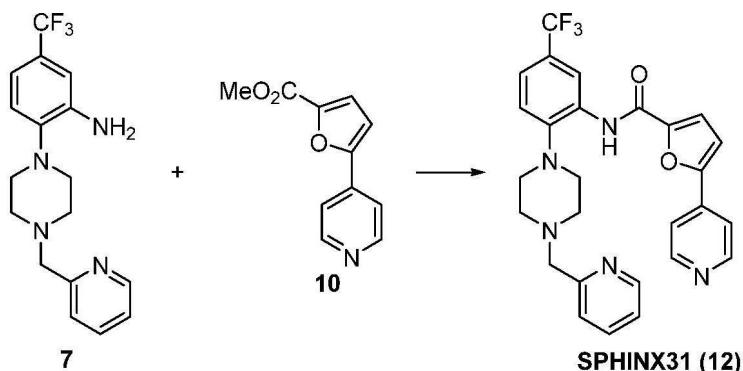
N-(2-(4-(ピリジン-2-イルメチル)ピペラジン-1-イル)-5-トリフ

50

ルオロメチル)フェニル) - 5 - (ピリジン - 4 - イル)フラン - 2 - カルボキサミド (SPHINX31) (12)

【0164】

【化10】



10

【0165】

アニリン7 (0.189 g, 0.56 mmol) のジクロロメタン (1.1 mL) 溶液に対し、室温で、トリメチルアルミニウムの2Mトルエン溶液 (0.84 mL, 1.68 mmol) を滴下した。溶液を室温で1時間攪拌した後、エステル10 (0.114 g, 0.56 mmol) のジクロロメタン (0.6 mL) 溶液を室温で滴下した。反応溶液を室温でさらに16時間攪拌した。反応をクエンチするために、飽和ロッシェル塩水溶液を室温で滴下し、溶液を室温でさらに15分間攪拌した。混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液で希釈し、ジクロロメタンで抽出した (x3)。各有機抽出物をまとめ、水および塩水で洗浄した後、乾燥させた (Na₂SO₄)。溶媒を減圧下で除去し、次の段階で用いるのに十分な純度である生成物を白色固体として得た (0.19 g, 67%)。粗生成物が不純であるときには、2%メタノール/酢酸エチルで溶出させながら不活性化シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、生成物を得た。Mp 157-159; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.85 (br s, 4 H), 3.04 (br s, 4 H), 3.78 (s, 2 H), 7.06 (d, J = 3.7 Hz, 1 H), 7.20 (m, 1 H), 7.31-7.41 (m, 4 H), 7.65-7.72 (m, 3 H), 8.60 (d, J = 4.5 Hz, 1 H), 8.80-8.87 (m, 3 H), 9.65 (br s, 1 H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 52.2, 54.5, 65.0, 111.3, 116.7 (q, J_{C-F} = 4.5 Hz), 117.7, 118.5, 121.1, 121.3 (q, J_{C-F} = 4.5 Hz), 122.5, 123.5, 124.1 (q, J_{C-F} = 272 Hz), 128.0 (q, J_{C-F} = 34 Hz), 133.5, 136.7, 148.6, 149.7, 150.8, 153.2, 155.7, 157.9; HRMS (ESI): Calcd for C₂₇H₂₄F₃N₅O₂ (M⁺) 508.19603, found 508.19315; IR: (neat) 1669, 3332 cm⁻¹.

20

【0166】

すべての化合物の分析データを表4に示す。

40

【0167】

[インビトロキナーゼアッセイ]

候補化合物をKinase-Gloアッセイ (Promega; KoresawaおよびOkabe, 2004) によりスクリーニングし、その結果を表1および表2に示す。9.6 mM MOPS pH 7および0.2 nM EDTA pH 8を含む反応緩衝液を、10 μM SRSPK1 RSPK1 (NH₂-RSPSYGRSRSR-SR-SR-SR-SR-SR-SR-SNSRSR-SY-OH (配列番号1)) および精製SRSPK1キナーゼ0.1 μgに添加した。候補化合物を10 μM~0.5 nMで連続希釈して反応混合物に添加し、SRSPK1キナーゼを省いたウェルおよび化合物を省いたウェルも対照として加えた。全てのウェルは1%のDMSOを含有していた。1マイクロモルのATPを添加し、AT

50

Pを差し引いたウェルをバックグラウンド対照として用いた。次いで、プレートを30で10分間インキュベートした。等量のキナーゼ - Glo (Promega、25 μl)を各ウェルに添加し、プレートをFluostar Optima (BMG Labtech)を用いて発光について読み取った。

【0168】

[SRSF1リン酸化の阻害]

SRSK1発現を抑制できないWT1突然変異体を有するDDS細胞 (DDS = Denys Drash症候群)とも呼ばれるDenys Drash足細胞を、SPhinx31、または参照化合物であるSPhinx7もしくはSPhinxの濃度を増加させて処理した。

10

【0169】

全細胞溶解物(核および細胞質)タンパク質抽出物ならびに核タンパク質抽出物の両方を使用した。次いで、マウス抗SRPK1(抗SRPK1; BD 611072; 1:1000)、ウサギ抗panVEGF(Santa Cruz A20 sc-152; 1:500)、マウス抗VEGF_{xxxb}(MAB3045; R&D; 1:500)、マウス抗SRSF1(AK96)(Santa Cruz SC-33562)またはウサギ抗GAPDH(Sigma G9545, 1:2000)のいずれかを使用して、抽出物を免疫プロットした。免疫沈降ホスホ-SRSF1試験のために、細胞溶解物をマウス抗SRSF1(Santa Cruz SC-33562)または抗Pan-ホスホ-SR抗体(Santa Cruz SC-13509)およびGタンパク質Dynabeads(Invitrogen)と共にインキュベートした。リン酸化SRSF1を検出するために、溶出液を抗SRSF1または抗Pan-ホスホ-SR抗体(1:500)のいずれかで免疫プロットした。

20

【0170】

DMSO(賦形剤)、化合物12(SPhinx31)または参照化合物のいずれかの存在下で、PC3前立腺癌細胞を10 μMのEGFで1時間処理した。細胞を溶解し、上記のように免疫プロッティングに供した。

【0171】

[レーザー病変誘発プロトコル]

6~8週齢のC57/B6マウス(B&K Laboratories)および成人ノルウェーブラウンラット(Harlan Laboratories)を、50mg/kgケタミンおよび0.5mg/kgメデトミジンの混合物の腹腔内注射により麻酔した。瞳孔を2.5%フェニレフリン塩酸塩および1%トロピカミドで拡張した。各眼の1~2の円板直径の距離での乳頭周囲分布における網膜血管間にクリプトンレッドレーザー(マウス: 250mW、0.01s、75 μm、ラット: 200mW、0.01s、75 μm、IRIS Medical 810nm Oculight SLxレーザー)で4つの光凝固病変をもたらした。治療時に網膜下の泡を伴うレーザー病変のみがこの試験に含まれた。レーザー光凝固の直後、動物には、両眼に硝子体内注射(0日目および7日目)を与えるか、片眼に対照化合物SRPIN340、SPhinx7またはSPhinx31を、他方の眼にコントロール賦形剤を1日2回局所点眼した。動物を4日目または14日目に採取し、眼を網膜解剖およびタンパク質抽出のために固定しないか、または固定および除核し、脈絡膜をイソレクチン-B4について染色し、またはフルオレセイン血管造影によって画像化した。

30

【0172】

局所投与試験の間、化合物をゲルベースの薬物送達賦形剤中に構成して、眼への薬物曝露の持続時間を補助し(Doukassら、2008)、コントロール賦形剤に添加する前に0.05%DMSOを用いて化合物を溶解させた。

40

【0173】

[hERG阻害]

IonWorksパッチクランプ電気生理学を用いて、化合物をヒトether-a-

50

g o - g o 関連遺伝子 (h E R G) K⁺ チャネルの阻害について試験した。3倍段階希釈液 (E s s e n B i o s c i e n c e s) を用いて8点の濃度 - 応答曲線を作成した。

【 0 1 7 4 】

示差走査型蛍光測定は、 F e d e r o v ら (2 0 1 1) に記載のように行つた。

【 0 1 7 5 】

アイソフォーム特異的 E L I S A は、 V a r e y ら (2 0 0 8) および C a r t e r ら (2 0 1 4) に記載のように行つた。

【 0 1 7 6 】

改変 U s s i n g チャンバーアセンブリを用いて、等張アッセイ緩衝液 (p H 7 . 4) 中で強膜透過性を測定した。上皮側がドナーチャンバーに面し、網膜側がレシーバーチャンバーに面するように、ウサギまたはブタの切除した眼組織をチャンバー内に取り付けた。1 μ g / m l 化合物あり (ドナー側) または1 μ g / m l 化合物なし (レシーバー側) のアッセイ緩衝液の等容量でチャンバーを満たした。4時間後または24時間後、組織をチャンバーから取り出し、レシーバー側 (「硝子体」) を採取した。組織を強膜、脈絡膜 / R P E 、および網膜に解剖し、ホモジナイズした。トレーサー (S P H I N X 7) を添加し、 G a m m o n s ら (2 0 1 3) に記載のようアセトニトリル抽出によって組織を抽出した。次いで、 G a m m o n s ら (2 0 1 3) に記載のよう、化合物を質量分析法により分析した。

【 0 1 7 7 】

【 ウサギの薬物動態試験 】

ウサギは、片眼につき50 μ g の S P H I N X 3 1 、および50 μ g のパゾパニブを200 μ l の点眼液として用いて、6日間毎日3回処置した。最後の点眼から12時間後にウサギを剖検し、血液および肝臓を採取し、網膜を脈絡膜 / 強膜から切断し、切開を行い、平らにし、写真を撮影した。両眼の区画を17の異なる領域に切断した。すべてのサンプルを秤量した。網膜および脈絡膜 / 強膜試料ならびに上記の肝臓および血漿から逆相抽出により化合物を抽出し、目の異なる領域、血液および肝臓において質量分析で定量した。各試料に対し、 S P H I N X 3 1 およびパゾパニブについて組織1グラム当たりの量を計算し、平均化した。

【 0 1 7 8 】

【 マウス網膜電図検査毒性試験 】

眼用滴剤として1眼につき2 μ g の S P H I N X 3 1 でマウスを6日間処理し、製造業者の指示により推奨されるように M i c r o n I V G a n z f i e l d E R G システムを用いて E R G を行った。

【 0 1 7 9 】

【 メラニン結合アッセイ 】

10 μ g / m l メラニン中で、10 μ g / m l の S P H I N X 3 1 またはパゾパニブを37℃で1時間インキュベートした。次いで、溶液を15 kgで15分間回転させ、上清を回収し、化合物をアセトニトリルで抽出した。次に、それらを定量のために質量分析に供した。

【 0 1 8 0 】

< 結果 >

【 新規 S R P K 1 阻害剤の同定 】

新規な S R P K 1 阻害剤を同定するために、さまざまな阻害剤をインビトロキナーゼアッセイ (P r o m e g a ; K o r e s a w a および O k a b e 、 2 0 0 4) でスクリーニングした。以前に同定された S R P K 阻害剤 S P H I N X および S P H I N X 7 を新規候補の同定のための陽性対照として用いた。キナーゼアッセイは、表1の化合物12～14 (それぞれ S P H I N X 3 1 ～ 3 3 と呼ばれる) が、以前に報告された化合物と比較して10～20倍の効力の上昇を有することを示しており、 I C₅₀ 値が3.2～17 n M であることを示した (図 1) 。

【 0 1 8 1 】

10

20

30

40

50

表2に示される構造で生成される新しい化合物を用いて、新しい化合物のメカニズムおよび可能性を同定するための構造活性関連試験が行われた。化合物61のサブnM効力までこれらの化合物でさらなる活性が達成された。基質DiscoverX結合親和性アッセイを用いた全ての既知のキナーゼに対するS H H I N X 31のキノムスクリーンは、結合を示す他の唯一のキナーゼがC1k1およびC1k4に密接に関連していることを実証し、1μMで27%および14%の結合を示した(図6)。示差走査熱量測定法を用いて、我々は、S P H I N X 31がS R P K 1(Tm 12.8)に対して、S R P K 2(Tm 6.7)またはC1k1(Tm 6.7)に比べて44倍、およびC1k4(Tm 5.7)に比べて88倍高い結合親和性を有することを確認した。C1k2、C1k3、PIM1、PIM2、DYRK1、DYRK2、PRPF4BおよびS R P K 3に対する結合活性は無視できるものであった(Tm < 3) (図7)。化合物の塩形態(S P H I N X 31, 32 および 33)も強力な阻害剤であり、より自由に水に溶解した(図8)。

【0182】

これらの化合物が細胞におけるS R P K 1活性を阻害するかどうかを決定するために、(S R P K 1リプレッサー(W T 1)における変異によって引き起こされる)構成的に活性なS R P K 1を有するDenys Drash有毛細胞を、S P H I N X 31と称する化合物12の濃度を増加させて処理した。図2は、S P H I N X 31量の増加はS R S F 1リン酸化の阻害を増加させることを示し、図3は、S R S F 1リン酸化がS P H I N X 31での処理によって用量依存的に阻害されることを示す。

【0183】

S R P K 1阻害感受性であることが以前に示された前立腺癌細胞(P C 3)においてこれを繰り返し、S R S F 1リン酸化を阻害した(図9)。また、P C 3前立腺癌細胞およびMDA-MB231(図10a(P C 3細胞)および10b MDA-MB231)における(S R P K 1リン酸化の結果であることが知られている)S R S F 1の局在化に対する効果について、免疫蛍光により測定した。S P H I N X 31処理は、両方の細胞型で細胞局在を阻害した。

【0184】

化合物の投薬がDenys Drash足細胞および正常足細胞においてV E G F - A₁₆₅aからV E G F - A₁₆₅bへのスプライシングを依存的に切り替えたことを示すデータ(図11)により、下流のスプライシング活性への影響についても調査した。アイソフォーム特異的ELISAを用いることで、乳癌細胞(MCF7 および MDA-MB231)細胞の場合にもこれが示された(図12)。血管新生眼疾患におけるV E G Fの主要な供給源であることが示されているRPE細胞(図13a)において、S P H I N X 31は20nMのE C₅₀でV E G F₁₆₅bの用量依存的増加を示した(図13)。

【0185】

S P H I N X 31がより大きな動物の強膜も横断できるどうかを判定するために、ウサギ強膜を2つのチャンバーの間にクランプし、生理食塩水を底部チャンバーに添加し、化合物を上部チャンバーに添加して、S P H I N X 31またはパゾパニブ(V E G F R 2 T K I)を強膜に添加した。0, 4または24時間後、底部チャンバー(硝子体)および網膜組織から液体を単離し、化合物をアセトニトリル抽出およびHPLCにより精製した。図14は、S P H I N X 31が4時間で網膜および硝子体の両方で有意な濃度で検出される一方、パゾパニブは検出できないことを示す。24時間後には硝子体で両者が検出されたが、S P H I N X 31はパゾパニブよりも多く検出された。我々はまた、S P H I N X 31がブタの眼を通過できるかどうかを確認した。パゾパニブは強膜およびRPE/脈絡膜層に蓄積したが、網膜には浸透しなかった。対照的に、S P H I N X 31は網膜および硝子体を横断した。

【0186】

我々はまた、5μg/mlのS P H I N X 31を含有する点眼液10μlで処理した後のマウスのさまざまな組織における、式(I)を有する化合物の蓄積を調べた。30分、

1時間、4時間、8時間または24時間後にマウスを剖検した。眼を除去し、眼組織を切断した。抽出効率を補正するために添加した対照トレーサー化学物質で試料を抽出し、質量分析に供して組織1mgあたりの化合物量を決定した。図15Aは、眼のさまざまな組織におけるSPHINX31の蓄積を示す。図15Bは、他の組織におけるSPHINX31の蓄積を示す。これらの結果は、SPHINX31添加24時間後の網膜における化合物の実質的な蓄積を示す。

【0187】

SPHINX31が大きい目を有する動物の網膜にアクセスできるかどうかを判定するために、ウサギを1日あたり150 μ gのSPHINX31またはパゾパニブに曝露した(図16)。6日後、動物を剖検し、眼を採取した。次に、眼の後ろ半分からの強膜および網膜の個々の切片をパゾパニブまたはSPHINX31についてアッセイした。網膜浸透はパゾパニブとSPHINX31の両方で見られたが、SPHINX31の濃度は化合物のIC₅₀の10倍である一方、パゾパニブでは濃度がIC₅₀と類似していた。

10

【0188】

我々は、SRPIN340(IC₅₀ 1 μ M)またはSPHINX(IC₅₀ 0.44 μ M)によるSRPK1阻害は、これらの化合物が比較的親油性であるため眼への浸透性が高いため、10 μ g/m1で最大効果を有する点眼剤として、脈絡膜血管新生のマウスモデルにおいて抗血管新生性であることを示した。したがって、我々は、同じモデルでSPHINX31の点眼薬としての効果を試験した。SPHINX31は、脈絡膜血管新生の用量依存的阻害を発揮し、2 μ g/m1でより高い有効性であり、かつIC₅₀は0.24 μ g/m1であった(図4)。

20

【0189】

眼の中の化合物がメラニンによって隔離される可能性が懸念されている。したがって、我々は、化合物のメラニン結合を測定し、パゾパニブのメラニンへの結合に比べてSPHINX31では結合が実質的に弱いことを確認した(図17)。また、我々は、ヒト肝ミクロソームに曝露された場合のこれらの化合物の半減期を試験した。これにより、化合物の半減期は下記の表3に示されるようなものであった。

【0190】

【表1】

(表3)

化合物番号	半減期(min)
12	61.50
20	17.00
21	62.50
ベラパミル	11.75

30

【0191】

しかし、化合物は血漿中で安定であり(図18)、肝臓に摂取され、そこで分解される可能性が最も高いことが示された。

【0192】

式(I)を有する化合物の患者への投与が安全であるかどうかを試験するために、我々は、インピトロでこれらの化合物の基本的な安全性試験を開始した。SPHINX7、SPHINXおよびSPHINX31に対する細胞傷害性の用量依存性において、SPHINX31は影響が無かったが、参照化合物SPHINX7は10 μ Mを超える用量で毒性であることがわかった。

40

【0193】

また、我々は、パッチクランプ電気生理学を用いて、これらの化合物がヒトether-a-go-go関連遺伝子(hERG)カリウムチャネルを阻害できるかどうかを試験した。hERGチャネルの薬理学的遮断と薬物誘発性のQT延長症候群およびトルサード・ド・ポワント不整脈との確立された関連性により(Hancockら, Gintant,

50

2008)、新規な薬物候補は「hERG」カリウムチャネルの阻害能について通常スクリーニングされる。SPHINXは以前に記載されているようにhERGを阻害しなかつた(Gammonsら, 2013)。

【0194】

眼への局所的な局所適用で試験された式(I)を有する全ての化合物の血漿レベルは非常に低く(検出レベル1pM未満)、それゆえ、インピボでの点眼剤としてのこれらの化合物の使用において、心臓での実質的なhERGチャネル阻害は起こりそうにない。既知化合物SRPIN340およびSPHINXがhERGを阻害しないという知見は、実質的なhERG活性なしにSRPK1に対して有意な薬理作用を有することが可能であることを示唆している(Gammonsら, 2013)。したがって、我々は、SRPK1に対するIC₅₀値(3.2nM)に比べて100倍高いIC₅₀ 0.3μMでhERGを阻害するSPHINX31を試験した(図5)。

10

【0195】

また、我々は、遺伝毒性のAmes試験において、SPHINX31およびその代謝産物(図19においてSPHINX46と称する)を試験したところ、両化合物は遺伝毒性を誘導しなかつた(図19)。

【0196】

神経機能に対する毒性効果の兆候があるかどうかを判定するために、正常マウスに2μg/mlのSPHINX31を投与し、Phoenix Ganzfeld ERGシステムで網膜電図写真を測定した。緑色(図20A、20C、20E、20G)光(Mコーンおよびロッドを活性化するため)またはUV(図20B、20D、20F、20H)の強度を増加させながら刺激した後の暗順応動物の暗順応ERG記録を取った。緑色光(図20A)およびUV光(図20B)で3.756cd.s.m⁻²で刺激した平均ERG振幅の経時変化。A波(図20C、20D)およびB波(図20E、20F)について、緑色(図20C、20E)またはUV(図20D、20F)の異なる強度でのERG振幅が示されている。A波:B波の比はSPHINX31処理によって影響を受けなかつた(図20G、図20H)。ERG記録後、両眼を摘出し、解剖し、ホモジナイズし、SPHINX7で固定し、抽出効率を測定し、次いで質量分析によって分析した(図20I、図20J)。SPHINX31は網膜(抽出効率に対して標準化した場合、適用した点眼薬用量の0.165%)および脈絡膜(適用用量の0.0175%)が検出された。対照眼におけるSPHINX31レベルを、比較のためにバックグラウンドレベルとして示す。明所視ERG記録を行い、10分間の光順応および30cd.m.s⁻²の強度の白色光による連続的なバックグラウンド刺激後のロッド応答からコーン応答を単離した。120および1920cd.s.m⁻²の緑色光(Mコーンおよびロッドを活性化するため)、UV光(Sコーンおよびロッドを活性化するため)、または白色光でのA波(A)およびB波のERG振幅。暗順応または明所視活性に影響は見られず、視覚的な機能毒性効果は見られなかつた(図20, 21)。RPE細胞内で発現したさまざまな遺伝子の選択的スプライシングを調べることにより、的外れのスプライシング効果もスクリーニングされ、VEGFRスプライシングはわずかに変化したが、ジェネリックスプライシングの変化は見られなかつた(図22)。既知のSRPK1標的MKNK2は、これらの細胞株において改変された(図23)。

20

30

40

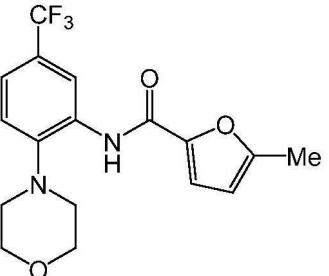
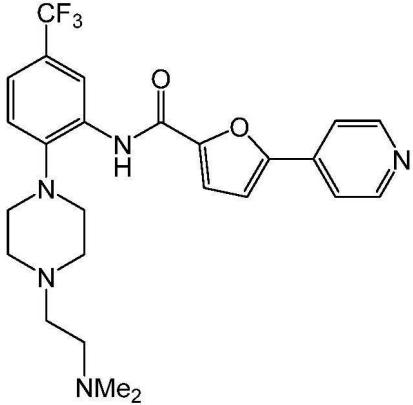
【0197】

この研究で提示されたデータは、AMDに関連する血管新生促進性のVEGF媒介性CNVを減少させるための新規な低分子量化合物阻害剤を示す。さらに、我々は、本発明の化合物は、大きな動物モデルの眼後部に浸透し、マウスにおいて局所投与後にCNVを低下させるのに有効であり、腫瘍細胞の増殖を減少させ、これまで行われた試験において安全であることを示した。

【0198】

【表2-1】

表1 SRPK1阻害アッセイにおいて試験した式(I)を有する化合物のIC₅₀データ

化合物	名前	構造	IC ₅₀ (nM)
参照化合物	SPHINX		440
参照化合物	SPHINX7		54.7

【0199】

【表2-2】

表1 SRPK1 阻害アッセイにおいて試験した式(I)を有する化合物の IC_{50} データ

化合物	名前	構造	IC_{50} (nM)
12	SPHINX31		3.18
13	SPHINX32		17.19
14	SPHINX33		7.18

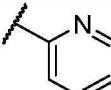
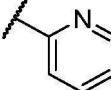
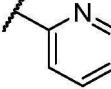
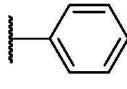
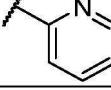
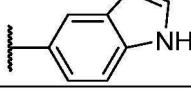
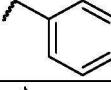
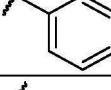
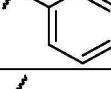
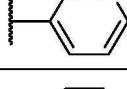
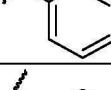
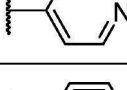
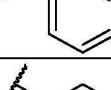
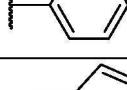
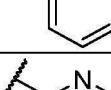
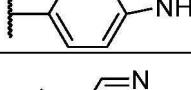
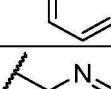
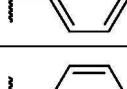
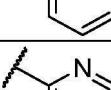
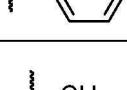
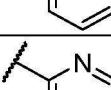
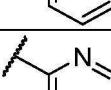
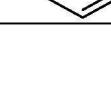
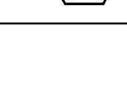
【0200】

試験したさらなる化合物を以下の表2に示す。

【0201】

【表3-1】

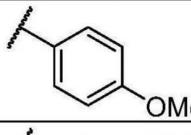
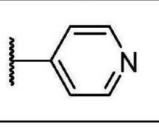
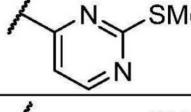
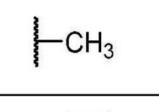
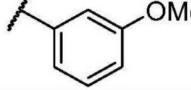
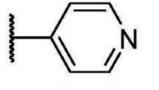
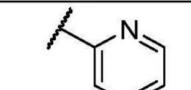
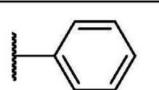
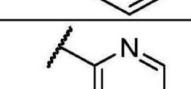
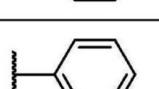
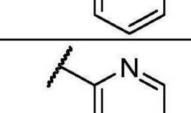
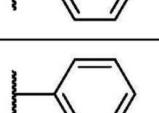
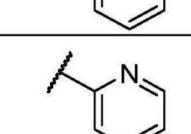
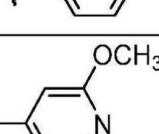
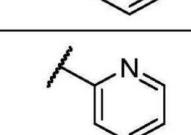
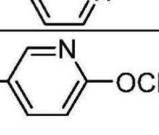
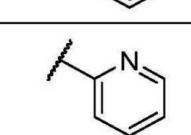
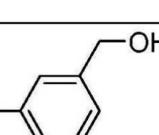
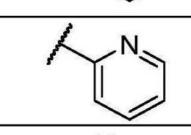
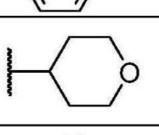
表2 SRPK1阻害アッセイで試験した式(I)を有する化合物のIC₅₀データ

化合物	n	R ₁	R ₂	X	Y	Z	IC ₅₀ (nM)
15	1			CH	CH	O	16.6
16	1			CH	CH	O	38.2
17	1			CH	CH	O	110.7
18	1			CH	CH	O	13.9
19	1			CH	CH	O	14.1
20	1			CH	CH	O	4.4
21	1			CH	CH	O	4.6
22	1			CH	CH	O	14.8
23	1			CH	CH	O	4008.7
24	1			CH	CH	O	3507.5
25	1			CH	CH	O	13.5
26	1			N	N	O	10000
27	1			N	CH	O	10000
28	1			N	N	O	10000
29	1			N	N	O	10000

【0202】

【表3-2】

表2 SRPK1阻害アッセイで試験した式(I)を有する化合物のIC₅₀データ

化合物	n	R ₁	R ₂	X	Y	Z	IC ₅₀ (nM)
30	1			CH	CH	O	335.7
31	1			CH	CH	O	1.9
32	1			CH	CH	O	1547.0
33	1			CH	N	O	4027.2
34 (参考例)	1			O	N	N	5308.8
35 (参考例)	1			N	O	N	10000
36	1			CH	CH	O	170.0
37	1			CH	CH	O	323.0
38	1			CH	CH	O	5.0
39	1			CH	CH	O	2.6
40	1	H	H	CH	CH	S	4688

【0203】

【表3-3】

表2 SRPK1 阻害アッセイで試験した式(I)を有する化合物の IC₅₀ データ

化合物	n	R ₁	R ₂	X	Y	Z	IC ₅₀ (nM)
41	1	H		NH	CH	N	493
42	1			CH	CH	O	164
43	1			CH	CH	O	183
44 (参考例)	1			NH	N	N	8413
45	1			CH	CH	O	119

【0204】

10

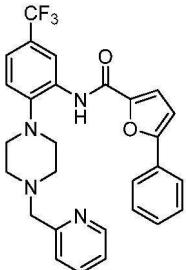
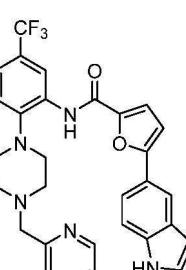
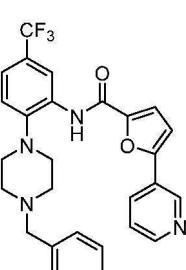
20

【表 4 - 1】

表4 合成した化合物の分析データ

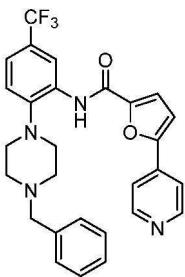
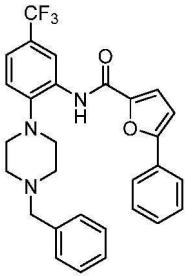
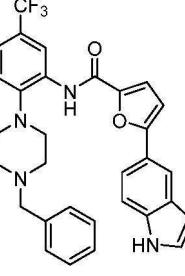
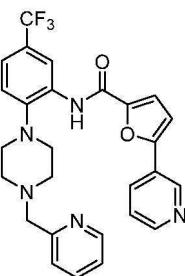
【表4-2】

表4 合成した化合物の分析データ

	<p>化合物17</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.84 (br s, 4H), 3.04 (t, <i>J</i> = 4.5 Hz, 4H), 3.77 (s, 2H), 6.83 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.18 (ddd, <i>J</i> = 7.6, 4.9, 1.1 Hz, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.34-7.46 (m, 4H), 7.53-7.57 (m 2H), 7.64-7.68 (m, 1H), 7.86-7.88 (m, 2H), 8.58-8.60 (m, 1H), 8.89 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 9.63 (s, 1H)</p> <p>HRMS (ESI-MS): <i>m/z</i> calcd for C₂₈H₂₅F₃N₄O₂ (M⁺ + H) 507.2008, found 507.1943</p>
	<p>化合物18</p> <p>¹H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 2.78 (br s, 4H), 2.98 (br s, 4H), 3.71 (s, 2H), 6.63 (br s, 1H), 7.08 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.24 (dd, <i>J</i> = 6.9, 5.5 Hz, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.42-7.51 (m, 5H), 7.59 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.72-7.76 (m, 2H), 8.20 (s, 1H), 8.48 (br d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 11.42 (s, 1H)</p> <p>HRMS (ESI-MS): <i>m/z</i> calcd for C₃₀H₂₇F₃N₅O₂ (M⁺ + H) 546.2117, found 546.2073</p>
	<p>化合物19</p> <p>Mp: 96-99°C</p> <p>¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.72 (br s, 4H), 2.98 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 4H), 3.66 (s, 2H), 6.60 (dd, <i>J</i> = 3.5, 1.8 Hz, 1H), 7.22-7.40 (m, 8H), 7.54 (dd, <i>J</i> = 1.9, 0.8 Hz, 1H), 8.81 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz), 9.43 (br s, 1H)</p> <p>HRMS (ESI-MS): <i>m/z</i> calcd for C₂₃H₂₂F₃N₃O₂ (M⁺ + H) 430.17369, found 430.16879</p>
	<p>化合物20</p> <p>Mp: 124-128°C</p> <p>¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.44 (s, 3H), 2.72 (br s, 4H), 2.98 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 4H), 3.63 (s, 2H), 6.20 (dd, <i>J</i> = 0.8, 3.5 Hz, 1H), 7.14 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 7.21-7.26 (m, 1H), 7.28-7.38 (m, 7H), 8.81 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 9.42 (br s, 1H)</p> <p>HRMS (ESI-MS): <i>m/z</i> calcd for C₂₄H₂₄F₃N₃O₂ (M⁺ + H) 444.18934, found 444.18488</p>
	<p>化合物21</p> <p>Mp: 62-64°C</p> <p>¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.76 (br s, 4H), 3.01 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 4H), 3.63 (s, 2H), 6.94 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.27-7.40 (m, 8H), 7.47 (ddd, <i>J</i> = 8.2, 4.9, 0.8 Hz, 1H), 8.13 (dt, <i>J</i> = 8.0, 1.9 Hz, 1H), 8.70 (dd, <i>J</i> = 4.9, 1.6 Hz, 1H), 8.86 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 9.20 (dd, <i>J</i> = 2.3, 0.7 Hz, 1H), 9.67 (br s, 1H)</p> <p>HRMS (ESI-MS): <i>m/z</i> calcd for C₂₈H₂₅F₃N₄O₂ (M⁺ + H) 507.20024, found 507.2031</p>

【表4-3】

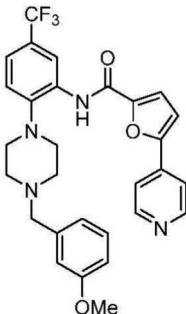
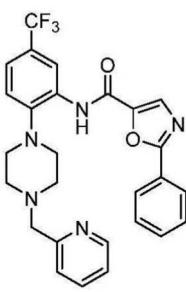
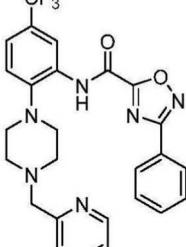
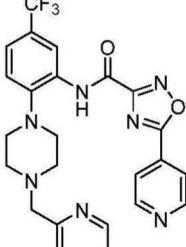
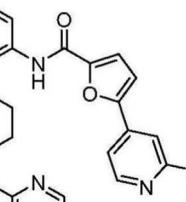
表4 合成した化合物の分析データ

	<p>化合物22 Mp: 178-180°C ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.77 (br s, 4H), 3.02 (t, <i>J</i> = 4.7 Hz, 4H), 3.62 (s, 2H), 7.07 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.31-7.42 (m, 8H), 7.74 (dd, <i>J</i> = 4.4, 1.7 Hz, 2H), 8.79 (dd, <i>J</i> = 4.4, 1.8 Hz, 2H), 8.87 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 9.67 (br s, 1H) HRMS (ESI-MS): <i>m/z</i> calcd for C₂₈H₂₅F₃N₄O₂ (M⁺ + H) 507.20024, found 507.19342</p>
	<p>化合物23 Mp: 150-154°C ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.78 (br s, 4H), 3.01 (t, <i>J</i> = 4.6 Hz, 4H), 3.60 (s, 2H), 6.85 (d, <i>J</i> = 3.7 Hz, 1H), 7.27-7.39 (m, 8H), 7.43-7.49 (m, 1H), 7.51-7.58 (m, 2H), 7.90 (dd, <i>J</i> = 8.6, 1.6 Hz), 8.89 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz), 9.65 (br s, 1H) HRMS (ESI-MS): <i>m/z</i> calcd for C₂₉H₂₆F₃N₃O₂ (M⁺ + H) 506.20499, found 506.19922</p>
	<p>化合物24 Mp: 228-230°C ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.80 (br s, 4H), 3.02 (t, <i>J</i> = 4.5 Hz, 4H), 3.60 (s, 2H), 6.71 (t, <i>J</i> = 2.1 Hz), 6.78 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz), 7.19-7.40 (m, 9H), 7.54 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.72 (dd, <i>J</i> = 8.6, 0.8 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.38 (br s, 1H), 8.89 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 9.62 (br s, 1H) HRMS (ESI-MS): <i>m/z</i> calcd for C₃₁H₂₇F₃N₄O₂ (M⁺ + H) 545.21589, found 545.21100</p>
	<p>化合物25 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.81 (br s, 4H), 3.02 (t, <i>J</i> = 4.5 Hz, 4H), 3.77 (s, 2H), 6.91 (d, <i>J</i> = 3.7 Hz, 1H), 7.16 (ddd, <i>J</i> = 7.6, 4.8, 1.0 Hz, 1H), 7.29 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.34-7.36 (m, 2H), 7.41 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.49 (dd, <i>J</i> = 8.1, 4.8 Hz, 1H), 7.62-7.67 (m, 1H), 8.10-8.13 (m, 1H), 8.56-8.58 (m, 1H), 8.66 (dd, <i>J</i> = 4.9, 1.6 Hz, 1H), 8.84 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 9.14 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 9.64 (s, 1H) HRMS (ESI-MS): <i>m/z</i> calcd for C₂₇H₂₄F₃N₄O₂ (M⁺ + H) 508.1960, found 508.1902</p>
	<p>化合物26 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.84 (br s, 4H), 3.03 (m, 4H), 3.80 (s, 2H), 7.18 (ddd, <i>J</i> = 7.4, 4.9, 0.9 Hz, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.41-7.44 (m, 2H), 7.54-7.64 (m, 3H), 7.67 (m, 1H), 8.18-8.21 (m, 2H), 8.60-8.61 (m, 1H), 8.75 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 10.2 (br s, 1H) HRMS (ESI-MS): <i>m/z</i> calcd for C₂₆H₂₄F₃N₄O₂ (M⁺ + H) 509.1913, found 509.1875</p>

【表4-4】
表4 合成した化合物の分析データ

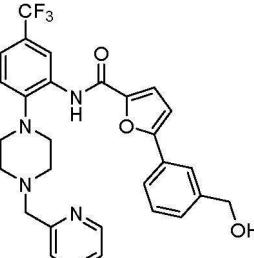
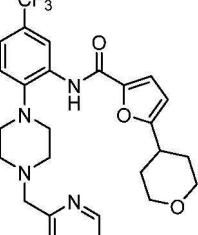
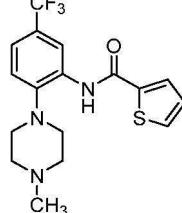
【表4-5】

表4 合成した化合物の分析データ

	<p>化合物32</p> <p>Mp: 188-190°C</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.76 (br s, 4H), 3.01 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 4H), 3.59 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 6.81 (ddd, <i>J</i> = 8.3, 2.8, 0.8 Hz, 1H), 6.89-6.92 (m, 2H), 7.06 (d, <i>J</i> = 3.7 Hz, 1H), 7.22 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.37-7.40 (m, 2H), 7.73 (dd, <i>J</i> = 4.4, 1.6 Hz, 2H), 8.78 (dd, <i>J</i> = 4.4, 1.6 Hz, 2H), 8.86 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 9.66 (br s, 1H)</p> <p>HRMS (ESI-MS): <i>m/z</i> calcd for C₂₉H₂₇F₃N₄O₃ (M⁺ + H) 537.21080, found 537.20560</p>
	<p>化合物33</p> <p>¹H NMR (300 MHz; CDCl₃) δ 2.84 (br s, 4H), 3.04 (t, <i>J</i> = 4.3, 4H), 3.79 (s, 2H), 7.19 (dd, <i>J</i> = 6.7, 5.0 Hz, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.38 (dd, <i>J</i> = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.42 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.60-7.63 (m, 3H), 7.67 (td, <i>J</i> = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.20-8.24 (m, 2H), 8.58-8.60 (m, 1H), 8.83 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 9.57 (br s, 1H)</p> <p>HRMS (ESI-MS): <i>m/z</i> calcd for C₂₇H₂₄F₃N₅O₂Na (M⁺ + Na) 530.1780, found 530.1705</p>
	<p>化合物34 (参考例)</p> <p>¹H NMR (300 MHz; CDCl₃) δ 2.87 (br s, 4H), 3.06 (t, <i>J</i> = 4.7, 4H), 3.82 (s, 2H), 7.19 (ddd, <i>J</i> = 7.5, 5.0, 1.0 Hz, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.42-7.46 (m, 2H), 7.57-7.62 (m, 3H), 7.68 (td, <i>J</i> = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 8.18-8.21 (m, 2H), 8.58-8.60 (m, 1H), 8.75 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 10.34 (br s, 1H)</p> <p>HRMS (ESI-MS): <i>m/z</i> calcd for C₂₆H₂₃F₃N₆O₂Na (M⁺ + Na) 531.1732, found 531.1677</p>
	<p>化合物35 (参考例)</p> <p>¹H NMR (300 MHz; CDCl₃) δ 2.85 (br s, 4H), 3.03 (t, <i>J</i> = 4.7, 4H), 3.80 (s, 2H), 7.18 (ddd, <i>J</i> = 7.6, 4.9, 1.2 Hz, 1H), 7.28 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.59-7.71 (m, 4H), 8.23-8.27 (m, 2H), 8.56-8.59 (m, 1H), 8.82 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 10.17 (br s, 1H)</p> <p>HRMS (ESI-MS): <i>m/z</i> calcd for C₂₆H₂₃F₃N₆O₂Na (M⁺ + Na) 531.1732, found 531.1652</p>
	<p>化合物36</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 2.73 (br s, 4H) 2.99 (br s, 4H), 3.74 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 7.27 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.46-7.52 (m, 6H), 7.78 (m, 1H), 8.34 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.51 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 9.74 (s, 1H). MS (ESI-MS): <i>m/z</i> calcd for C₂₈H₂₆F₃N₅O₃ [M+]⁺ 538.20, found 538.32.</p>

【表4-6】

表4 合成した化合物の分析データ

	<p>化合物37</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 2.74 (br s, 4H), 2.99 (br s, 4H), 3.75 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 7.05 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.43 – 7.54 (m, 4H), 7.78 (m, 1H), 8.26 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.87 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 9.72 (s, 1H), MS (ESI-MS): m/z calcd for C₂₈H₂₆F₃N₅O₃ [MH]⁺ 538.20, found 538.30.</p>
	<p>化合物38</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.62 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.50 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.78 (m, 1H), 7.44-7.58 (m, 6H), 7.25-7.30 (m, 2H), 5.42 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.01 (br s, 4H), 2.75 (br s, 4H). MS (ESI-MS): m/z calcd for C₂₉H₂₇F₃N₄O₃ [MH]⁺ 537.20, found 537.42.</p>
	<p>化合物39</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.50 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.52 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.49 (m, 3H), 7.29 (m, 1H), 7.25 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.00 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.53 (t, J = 10.8 Hz, 2H), 3.10 (m, 1H), 2.96 (br s, 4H), 2.71 (br s, 4H), 2.00 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 1.67 – 1.83 (m, 2H). MS (ESI-MS): m/z calcd for C₂₇H₂₉F₃N₄O₃ [MH]⁺ 515.22, found 515.42</p>
	<p>化合物40</p> <p>¹H NMR (300 MHz; CDCl₃) δ 2.41 (s, 3H), 2.66 (br s, 4H), 2.97 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 7.17 (dd, J = 5.0, 3.8 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 5.0, 1.1 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 3.8, 1.1 Hz, 1H), 8.81 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 9.18 (s, 1H)</p> <p>HRMS (ESI-MS): m/z calcd for C₁₇H₁₉F₃N₃OS (M⁺ + H) 370.1201, found 370.1192</p>
	<p>化合物41</p> <p>¹H NMR (300 MHz; d6-DMSO) δ 2.34 (s, 3H), 2.69 (br s, 4H), 2.95 (m, 4H), 7.26-7.31 (m, 1H), 7.38-7.44 (m, 4H), 7.96-8.00 (m, 3H), 8.72 (br s, 1H), 10.33 (br s, 1H)</p> <p>HRMS (ESI-MS): m/z calcd for C₂₂H₂₃F₃N₅O (M⁺ + H) 430.1855, found 430.1832</p>

【0210】

10

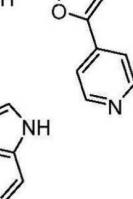
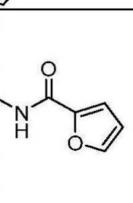
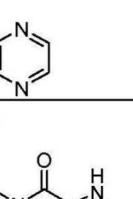
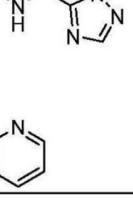
20

30

40

【表 4 - 7】

表4 合成した化合物の分析データ

	<p>化合物42</p> <p>¹H NMR (300 MHz; CDCl₃) δ 2.82 (br s, 4H), 2.97 (m, 4H), 3.82 (s, 2H), 7.06 (d, <i>J</i> = 3.7 Hz, 1H), 7.08-7.13 (m, 2H), 7.17-7.23 (m, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.35-7.40 (m, 3H), 7.72 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.75-7.77 (m, 2H), 8.30 (s, 1H), 8.78-8.80 (m, 2H), 8.86 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 9.68 (s, 1H). HRMS (ESI-MS): <i>m/z</i> calcd for C₃₀H₂₇F₃N₅O₂ (M⁺ + H) 546.2117, found 546.2101</p>
	<p>化合物43</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 2.71 (br s, 4H), 2.97 (br s, 4H), 3.81 (s, 2H), 6.78-6.77 (dd, <i>J</i> = 3.6, 1.6 Hz, 1H), 7.35 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 7.50-7.45 (m, 2H), 8.01 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 9.44 (s, 1H). MS (ESI-MS): <i>m/z</i> calcd for C₂₁H₂₀F₃N₅O₂ [MH]⁺ 431.16, found 432.37.</p>
	<p>化合物44 (参考例)</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 2.68 (br s, 4H), 2.97 (br s, 4H), 3.71 (s, 2H), 7.30 – 7.27 (m, 1H), 7.49–7.51 (m, 3H), 7.80 (td, <i>J</i> = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 8.52 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 14.90 (s, 1H). MS (ESI-MS): <i>m/z</i> calcd for C₂₀H₂₀F₃N₅O [MH]⁺ 432.17, found 432.37.</p>
	<p>化合物45</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 2.69 (br s, 4H), 2.93 (br s, 4H), 3.17 (m, 1H), 4.54 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H), 5.62-5.70 (m, 1H), 6.57 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 7.24-7.31 (m, 2H), 7.45-7.50 (m, 3H), 7.78-7.79 (m, 1H), 8.50 (s, 2H), 9.47 (s, 1H). MS (ESI-MS): Calcd for C₂₃H₂₃F₃N₄O₃ (MH⁺) 461.17, found 461.36.</p>

【 0 2 1 1 】

〈リファレンス〉

Bressler, S., Bressler, N.M., Clemons, T., Ferris, F.L., Milton, R.C., Klien, R., Klien, B. および Age-Related Eye Disease Study, G. (2004)「片側性血管新生AMD患者の仲間の眼における新血管AMDの発生のための眼の危険因子」, Investigative Ophthalmology & Visual Science, 45, U924-U924.

Ferris, F. L., Fine, S. L. および Hyman, L. (1984) 「新血管黄斑症による加齢黄斑変性および失明」, Archives of Ophthalmology, 102 (11), 1640-1642.

Patz, A., Fine, S. L., Finkelstein, D. および Yassur, Y. (1977) 「黄斑診断と脈絡膜血管新生の管理」, Transaction American Academy of Ophthalmology and Otolaryngology, 83 (3), 468-475.

Fine, S. L., Berger, J. W., Maguire, M. G. および Ho

- , A. C. (2000) 「薬物療法：加齢性黄斑変性」, *New England Journal of Medicine*, 342(7), 483-492.
- Campochiaro, P. A., Nguyen, Q. D., Shah, S. M., Klein, M. L., Holz, E., Frank, R. N., Saperstein, D. A., Gupta, A., Stout, J. T., Macko, J., Di Bartolomeo, R. および Wei, L. L. (2006) 「新生血管関連黄斑変性のためのアデノウイルスベクター送達色素上皮由来因子：第I相臨床試験の結果」, *Human Gene Therapy*, 17(2), 167-176.
- Dvorak, H. F., Brown, L. F., Detmar, M. および Dvorak, A. M. (1995) 「血管透過性因子血管内皮増殖因子、微小血管透過性および血管新生」, *American Journal of Pathology*, 146(5), 1029-1039.
- D'Amore, P. A., Shima, D. T., Adamis, A. P., Yeo, K. T., Yeo, T. K., Allende, R. および Folkman, J. (1994) 「低酸素によるVEGF/VPFと塩基性FGFの分化制御」, *Faseb Journal*, 8(4), A116-A116.
- Spilsbury, K., Garrett, K. L., Shen, W. Y., Constable, I. J. および Rakoczy, P. E. (2000) 網膜「色素上皮における血管内皮増殖因子(VEGF)の過剰発現は、脈絡膜血管新生の発達につながる」, *American Journal of Pathology*, 157(1), 135-144.
- Anderson, D. H., Mullins, R. F., Hageman, G. S. および Johnson, L. V. (2002) 「視点-老化の眼におけるドルーゼ形成における局所炎症の役割」, *American Journal of Ophthalmology*, 134(3), 411-431.
- Das, A., Fanslow, W., Cerretti, D., Warren, E., Talarico, N. および McGuire, P. (2003) 「アンジオポエチン/Tek相互作用がMMP-9発現および網膜血管新生を調節する」, *Laboratory Investigation*, 83(11), 1637-1645.
- Leung, D. W., Cachianes, G., Kuang, W. J., Goeddel, D. V. および Ferrara, N. (1989) 「血管内皮増殖因子は分泌された血管新生マイトジエンである」, *Science*, 246(4935), 1306-1309.
- Jingjing, L., Xue, Y., Agarwal, N. および Roque, R. S. (1999) 「ヒトミュラー細胞は、血管内皮増殖因子の新しいスプライシング変異体であるVEGF183を発現する」, *IOVS*, 40(3), 752-759.
- Houck, K. A., Ferrara, N., Winer, J., Cachianes, G., Li, B. および Leung, D. W. (1991) 「血管内皮増殖因子ファミリー-第4分子種の同定とRNAの選択的スプライシングの特徴付け」, *Molecular Endocrinology*, 5(12), 1806-1814.
- Mineur, P., Colige, A. C., Deroanne, C. F., Dubail, J., Kesteloot, F., Habraken, Y., Noel, A., Voo, S., Waltenberger, J., Lapierre, C. M., Nusgens, B. V. および Lambert, C. A. (2007) 「新たに同定された生物学的に活性でタンパク質分解耐性のVEGF-AアイソフォームVEGF111は、遺伝毒性物質によって誘導される」, *Journal of Cell Biology*, 179(6), 1261-1273.
- Tischler, E., Gospodarowicz, D., Mitchell, R., Silva, M., Schilling, J., Lau, K., Crisp, T., Fiddes, J. C. および Abraham, J. A. (1989) 「血管内皮増殖因子 10 20 30 40 50

- 血小板由来成長因子遺伝子ファミリーの新しいメンバー」, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 165 (3), 1198 - 1206.
- Neufeld, G., Cohen, T., Gengrinovitch, S. および Poltorak, Z. (1999) 「血管内皮成長因子(VEGF)およびその受容体」, *Faseb Journal*, 13 (1), 9 - 22.
- Bates, D. O., Cui, T. G., Doughty, J. M., Winkler, M., Sugiono, M., Shields, J. D., Peat, D., Gillatt, D. および Harper, S. J. (2002) 「血管内皮増殖因子の阻害スプライスバリエントであるVEGF(165)bは、腎細胞癌において下方制御されている」, *Cancer Research*, 62 (14), 4123 - 4131.
- Woolard, J., Wang, W. Y., Bevan, H. S., Qiu, Y., Morbidelli, L., Pritchard-Jones, R. O., Cui, T. G., Sugiono, M., Waine, E., Perrin, R., Foster, R., Digby-Bell, J., Shields, J. D., Whittles, C. E., Mushens, R. E., Gillatt, D. A., Ziche, M., Harper, S. J. および Bates, D. O. (2004) 「VEGF(165)b、阻害性血管内皮増殖因子スプライスバリエント:作用機序、血管新生に対するインビボ効果および内因性タンパク質発現」, *Cancer Research*, 64 (21), 7822 - 7835.
- Perrin, R. M., Konopatskaya, O., Qiu, Y., Harper, S., Bates, D. O. および Churchill, A. J. (2005) 「糖尿病性網膜症は、血管内皮増殖因子の抗血管新生アイソフォームから血管新生促進アイソフォームへのスプライシングの切り替えに関連している」, *Diabetologia*, 48 (11), 2422 - 2427.
- Varey, A. H. R., Rennel, E. S., Qiu, Y., Bevan, H. S., Perrin, R. M., Raffy, S., Dixon, A. R., Paraskeva, C., Zacheo, O., Hassan, A. B., Harper, S. J. および Bates, D. O. (2008) 「抗血管新生VEGF-AアイソフォームであるVEGF(165)bは、実験的な結腸直腸癌において、ベバシズマブ処理に結合し、阻害する: 血管新生VEGF-Aアイソフォームのバランスは治療に影響を与える」, *British Journal of Cancer*, 98 (8), 1366 - 1379.
- Pritchard-Jones, R. O., Dunn, D. B. A., Qiu, Y., Varey, A. H. R., Orlando, A., Rigby, H., Harper, S. J. および Bates, D. O. (2007) 「悪性メラノーマにおけるVEGFの阻害アイソフォームであるVEGF(xxx)bの発現」, *British Journal of Cancer*, 97 (2), 223 - 230.
- Hua, J., Spee, C., Kase, S., Rennel, E. S., Magnussen, A. L., Qiu, Y., Varey, A., Dhayade, S., Churchill, A. J., Harper, S. J., Bates, D. O. および Hinton, D. R. (2010) 「組換えヒトVEGF(165)bは実験的な脈絡膜血管新生を阻害する」, *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 51 (8), 4282 - 4288.
- Magnussen, A. L., Rennel, E. S., Hua, J., Bevan, H. S., Long, N. B., Lehrling, C., Gammons, M., Floege, J., Harper, S. J., Agostini, H. T., Bates, D. O. および Churchill, A. J. (2010) 「VEGF-A(165)bは網膜における細胞保護作用および抗血管新生作用を有する」, *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 51 (8), 4289 - 4296.

, 4273-4281.

Gragoudas, E. S. (2004) 「眼の血管新生におけるVEGF阻害試験-1 (VEGION-1) : 第II相 / 第III相 Macugen(TM) (ペガプタニブナトリウム) 臨床試験の有効性の結果」, *Iovs*, 45 (Suppl. 1), U924.

Rosenfeld, P. J., Rich, R. M. および Lalwani, G. A. (2006) 「ラニビズマブ: 第III相臨床試験結果」, *Ophthalmology clinics of North America*, 19 (3), 361-72.

Brown, D. M., Kaiser, P. K., Michels, M., Soubraane, G., Heier, J. S., Kim, R. Y., Sy, J. P., Schneider, S. および Grp, A. S. (2006) 「新生血管年齢関連黄斑変性のためのラニビズマブ対ベルテポルフィン」, *New England Journal of Medicine*, 355 (14), 1432-1444.

Brown, D. M., Michels, M., Kaiser, P. K., Heier, J. S., Sy, J. P. および Ianichulev, T. (2009) 「血管新生黄斑変性のためのラニビズマブ対Verteporfin光力学療法: ANCHOR研究の2年間の結果」, *Ophthalmology*, 116 (1), 57-65.

Schmidt-Erfurth, U., El dem, B., Guymer, R., Korbelenik, J.-F., Schlingemann, R. O., Axer-Siegel, R., Wiedemann, P., Simader, C., Gekkieva, M., Weichselberger, A. および Grp, E. S. (2011) 「新生血管年齢関連黄斑変性症における月間~四半期のラニビズマブ治療の有効性と安全性: EXCITE研究」, *Ophthalmology*, 118 (5).

Good, T. J. および Kahook, M. Y. (2010) 「緑内障の病態生理におけるエンドセリンの役割」, *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, 14 (6), 647-654.

Jager, R. D., Aiello, L. P., Patel, S. C. および Cunningham, E. T. (2004) 「硝子体内注射のリスク: 包括的レビュー」, *Retina - the Journal of Retinal and Vitreous Diseases*, 24 (5), 676-698.

Nowak, D. G., Amin, E. M., Rennel, E. S., Hoareau-Aveilla, C., Gammons, M., Damodaran, G., Hagiwara, M., Harper, S. J., Woolard, J., Ladomery, M. R. および Bates, D. O. (2010) 「血管新生促進アイソフォームから抗血管新生アイソフォームへの血管内皮増殖因子(VEGF)スプライシングの調節」, *Journal of Biological Chemistry*, 285 (8), 5532-5540.

Amin, E. M., Oltean, S., Hua, J., Gammons, M. V. R., Hamdollah-Zadeh, M., Welsh, G. I., Cheung, M.-K., Ni, L., Kase, S., Renne, E. S., Symonds, K. E., Nowak, D. G., Royer-Pokora, B., Saleem, M. A., Hagiwara, M., Schumacher, V. A., Harper, S. J., Hinton, D. R., Bates, D. O. および Ladomery, M. R. (2011) 「VEGFスプライシングを改変することでWT1突然変異体はSRPK1が下流の血管新生標的であることを明らかにする」, *Cancer Cell*, 20 (6), 768-780.

Sanford, J. R., Ellis, J. D., Cazalla, D. および Caceres, J. F. (2005a) 「可逆的リン酸化は、スプライシング因子2 / 選択的スプライシング因子の核および細胞質の機能に特異的に影響する」, *Proceedings of the National Academy of Sciences* 50

of the United States of America, 102(42), 15042-15047.

Nowak, D. G., Woolard, J., Amin, E. M., Konopatskaya, O., Saleem, M. A., Churchill, A. J., Lado mery, M. R., Harper, S. J. および Bates, D. O. (2008) 「VEGFの血管新生促進アイソフォームおよび抗血管新生アイソフォームの発現は、スプライシングおよび成長因子によって特異的に調節される」, *Journal of Cell Science*, 121(20), 3487-3495.

Doukas, J., Mahesh, S., Umeda, N., Kachi, S., Akiyama, H., Yokoi, K., Cao, J., Chen, Z., Dellamary, L., Tam, B., Racanelli-Layton, A., Hood, J., Martin, M., Noronha, G., Soll, R. および Campochiaro, P. A. (2008) 「多標的キナーゼ阻害剤の局所投与は、脈絡膜血管新生および網膜浮腫を抑制する」, *Journal of Cellular Physiology*, 216(1), 29-37.

Fukuhara, T., Hosoya, T., Shimizu, S., Sumi, K., Oshiro, T., Yoshinaka, Y., Suzuki, M., Yamamoto, N., Herzenberg, L. A. および Hagiwara, M. (2006) 「ウイルス複製中の宿主SRタンパク質キナーゼおよびRNAスプライシング機構の利用」, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103(30), 11329-11333.

Rennel, E. S., Regula, J. T., Harper, S. J., Thomas, M., Klein, C. および Bates, D. O. (2011) 「Ang-2特異的ヒト中和抗体が眼血管新生を阻害する」, *Microcirculation*, 18(7).

Aubol, B. E., Chakrabarti, S., Ngo, J., Shaffer, J., Nolen, B., Fu, X. D., Ghosh, G. および Adams, J. A. (2003) 「選択的スプライシング因子/スプライシング因子2の進行性リン酸化」, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 100(22), 12601-12606.

Velazquez-Dones, A., Hagopian, J. C., Ma, C. T., Zhong, X. Y., Zhou, H. L., Ghosh, G., Fu, X. D. および Adams, J. A. (2005) 「SRPK1およびClk/StyによるASF/SF2リン酸化の質量分析および動態分析」, *Journal of Biological Chemistry*, 280(50), 41761-41768.

Ngo, J. C. K., Chakrabarti, S., Ding, J. H., Velazquez-Dones, A., Nolen, B., Aubol, B. E., Adams, J. A., Fu, X. D. および Ghosh, G. (2005) 「スプライシング因子ASF/SF2のリン酸化におけるSRPKとClk/Styキナーゼとの相互作用は、ASF/SF2内のドッキングモチーフによって調節される」, *Molecular Cell*, 20(1), 77-89.

Xu, J., Dou, T., Liu, C., Fu, M., Huang, Y., Gu, S., Zhou, Y. および Xie, Y. (2011) 「血管内皮成長因子Aにおける選択的スプライシングエキソンの進化」, *Gene*, 487(2).

Caires, K. C., de Avila, J. M., Cupp, A. S. および McLean, D. J. (2012) 「VEGFAファミリーのアイソフォームは、インビオでの精子幹細胞ホメオスタシスを調節する」, *Endocrinology*, 153(2).

Z h a o , M . , S h i , X . , L i a n g , J . , M i a o , Y . , X i e , W . , Z h a n g , Y . および L i , X . (2 0 1 1) 「酸素誘発性網膜症のマウスモデルにおける V E G F の血管新生促進性および抗血管新生アイソフォームの発現」 , E x p e r i m e n t a l E y e R e s e a r c h , 9 3 (6) , 9 2 1 - 9 2 6 .

H a r r i s , S . , C r a z e , M . , N e w t o n , J . , F i s h e r , M . , S h i m a , D . T . , T o z e r , G . M . および K a n t h o u , C . (2 0 1 2) 「抗血管新生 V E G F (V E G F x x x b) アイソフォームが存在するか? 訓話」 , P l o s O n e , 7 (5) .

M c F e e , R . M . , R o z e l l , T . G . および C u p p , A . S . (2 0 1 2) 「血管新生促進および抗血管新生 V E G F A アイソフォームのバランスは、卵胞発達を調節する」 , C e l l a n d T i s s u e R e s e a r c h , 3 4 9 (3) .

I s h i d a , S . , U s u i , T . , Y a m a s h i r o , K . , K a j i , Y . , A m a n o , S . , O g u r a , Y . , H i d a , T . , O g u c h i , Y . , A m b a t i , J . , M i l l e r , J . W . , G r a g o u d a s , E . S . , N g , Y . S . , D ' A m o r e , P . A . , S h i m a , D . T . および A d a m i s , A . P . (2 0 0 3) 「 V E G F (1 6 4) 媒介性炎症は、病的ではあるが、生理的ではない、虚血誘導性の網膜血管新生に必要である」 , J o u r n a l o f E x p e r i m e n t a l M e d i c i n e , 1 9 8 (3) , 4 8 3 - 4 8 9 .

G e r o s k i , D . H . および E d e l h a u s e r , H . F . (2 0 0 0) 「後眼部眼疾患のためのドラッグデリバリー」 , I n v e s t i g a t i v e O p h t h a l m o l o g y & V i s u a l S c i e n c e , 4 1 (5) , 9 6 1 - 9 6 4 .

K e y t , B . A . , N g u y e n , H . V . , B e r l e a u , L . T . , D u a r t e , C . M . , P a r k , J . , C h e n , H . および F e r r a r a , N . (1 9 9 6) 「 K D R および F L T - 1 受容体に結合する血管内皮増殖因子決定因子の同定 - 部位特異的変異誘発による受容体選択的 V E G F 変異体の生成」 , J o u r n a l o f B i o l o g i c a l C h e m i s t r y , 2 7 1 (1 0) , 5 6 3 8 - 5 6 4 6 .

S t a l m a n s , I . , N g , Y . S . , R o h a n , R . , F r u t t i g e r , M . , B o u c h e , A . , Y u c e , A . , F u j i s a w a , H . , H e r m a n s , B . , S h a n i , M . , J a n s e n , S . , H i c k l i n , D . , A n d e r s o n , D . J . , G a r d i n e r , T . , H a m m e s , H . P . , M o o n s , L . , D e w e r c h i n , M . , C o l l e n , D . , C a r m e l i e t , P . および D ' A m o r e , P . A . (2 0 0 2) 「 V E G F アイソフォームを選択的に発現するマウスの網膜における細動脈および静脈のパターニング」 , J o u r n a l o f C l i n i c a l I n v e s t i g a t i o n , 1 0 9 (3) .

G a m m o n s , M . V . , D i c k , A . D . , H a r p e r , S . J . , B a t e s , D . O . (2 0 1 3) 「 S R P K 1 阻害は、未熟児網膜症のラットモデルにおいて V E G F スプライシングを調節して病理学的血管新生を低減する」 I n v e s t . O p h t h a l m o l . V i s . S c i . v o l . 5 4 (8) 5 7 9 7 - 5 8 0 6 .

G a m m o n s , M . V . , F e d o r o v , O . , I v i s o n , D . , D u , C . , C l a r k , T . , H o p k i n s , C . , H a g i w a r a , M . , D i c k , A . D . , C o x , R . , H a r p e r , S . J . , H a n c o x , J . C . および B a t e s , D . O . (2 0 1 3) 「局所抗血管新生 S R P K 1 阻害剤は、滲出性 A M D のげっ歎類モデルにおいて脈絡膜血管新生を低減させる」 I n v e s t . O p h t h a l m o l . V i s . S c i . 5 4 (9) 6 0 5 2 - 6 0 6 2 .

F e d e r o v O , N i e s e n F H , K n a p p S . 「示差走査型蛍光光度計を用いたキナーゼ阻害剤選択性プロファイリング」 I n : K u s t e r B , e d . 「キナーゼ阻害剤: 方法およびプロトコル」 : S p r i n g e r , 2 0 1 1 : 1 0 9 - 1 8 .

C a r t e r J G , G a m m o n s M V , D a m o d a r a n G , C h u r c h i l l A J , H a r p e r S J , B a t e s D O . (2 0 1 5) 「 V E G F - A の

カルボキシル末端は、抗血管新生療法の潜在的標的である」
 Angiogenesis
 18 (1), 23 - 30.

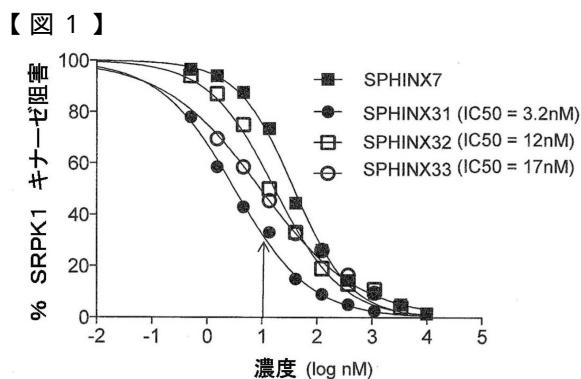


Figure 1

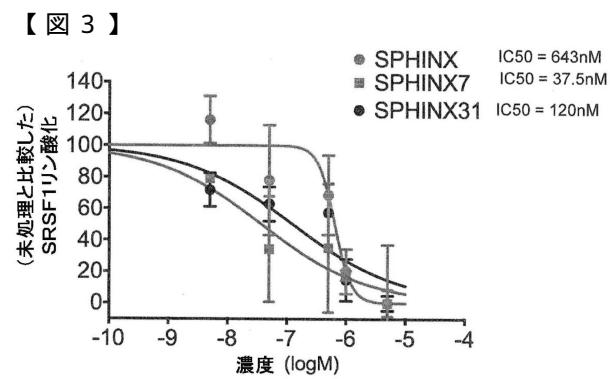


Figure 3

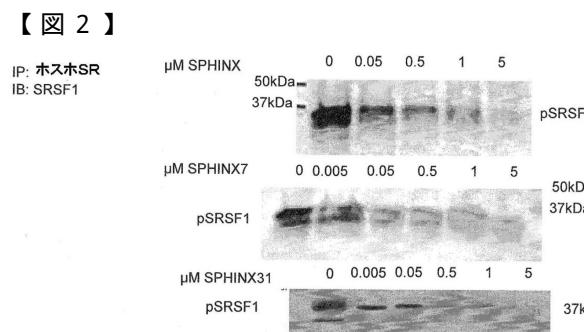


Figure 2

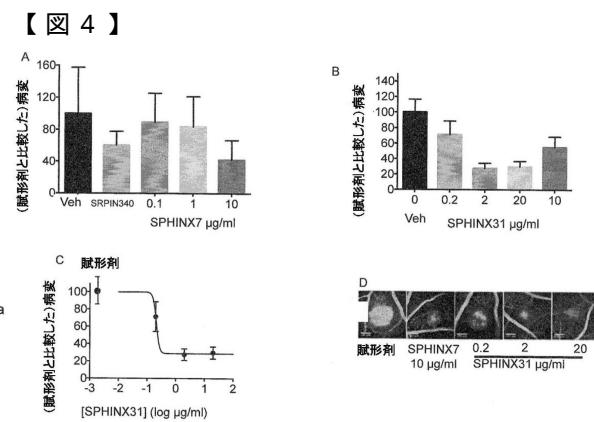


Figure 4

【図5】

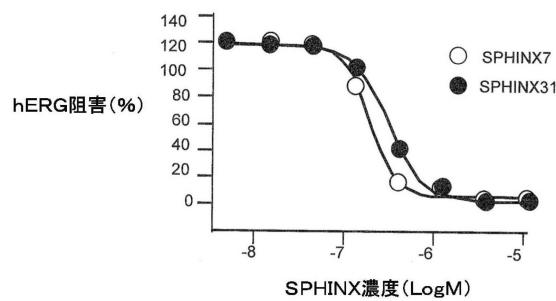


Figure 5

【図6】

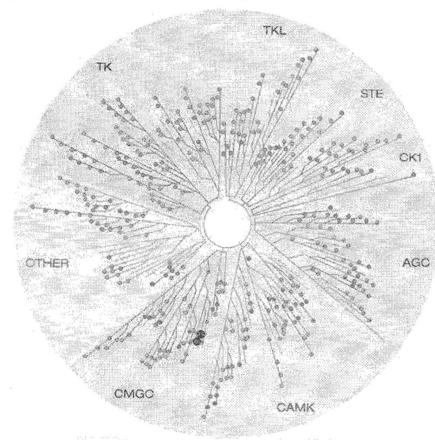


Figure 6

【図7】

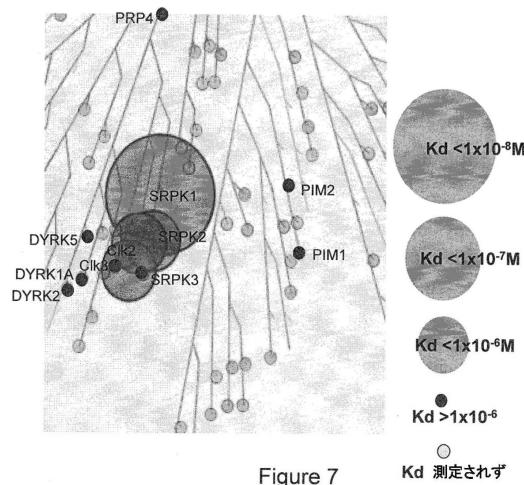


Figure 7

【図9】

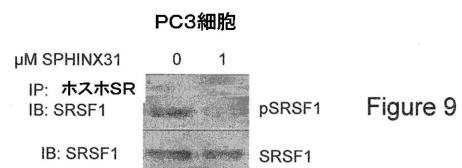


Figure 9

【図8】

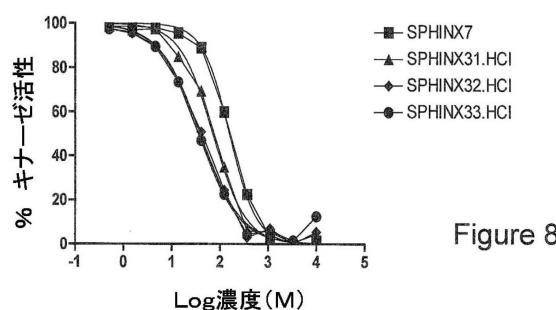


Figure 8

【図10a】

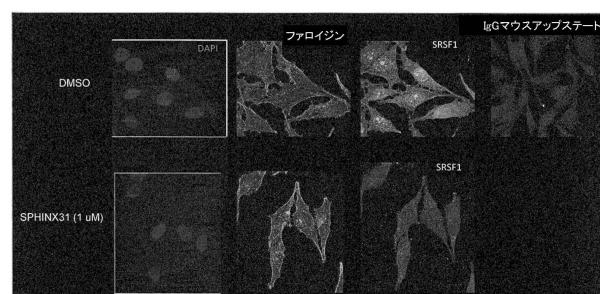


Figure 10a

【図 10 b】

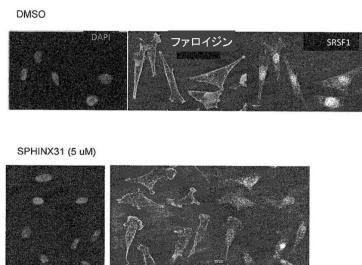


Figure 10b

【図 12】

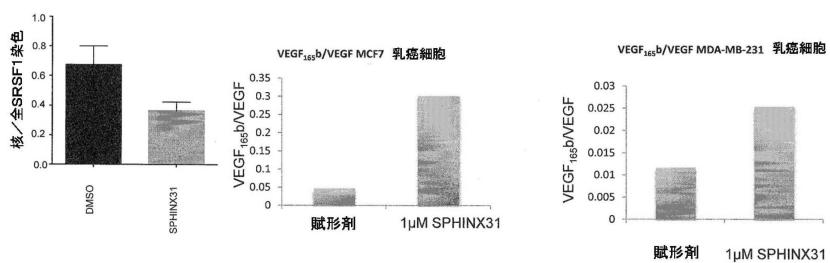


Figure 12

【図 11】

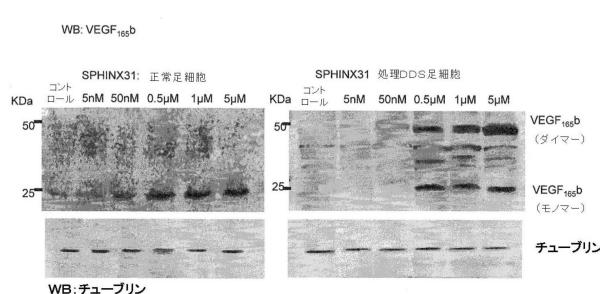


Figure 11

【図 13】

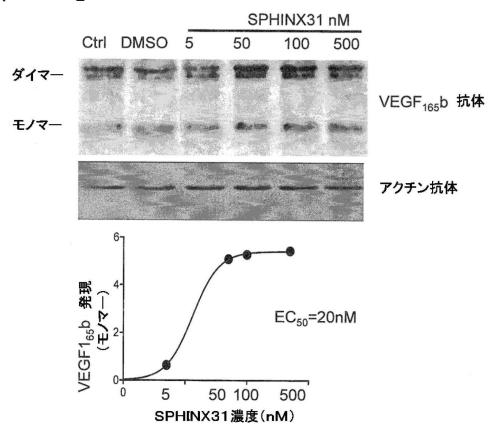


Figure 13

【図 14 A - C】

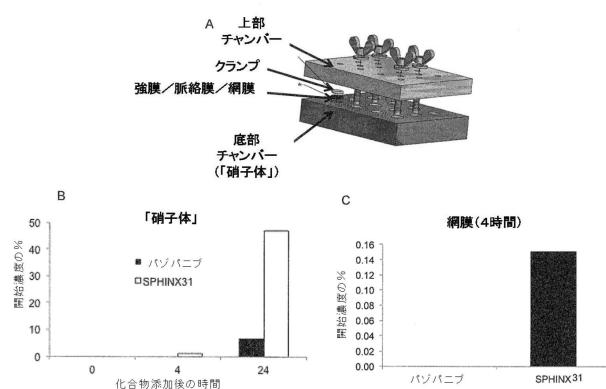


Figure 14

【図 14 D - G】

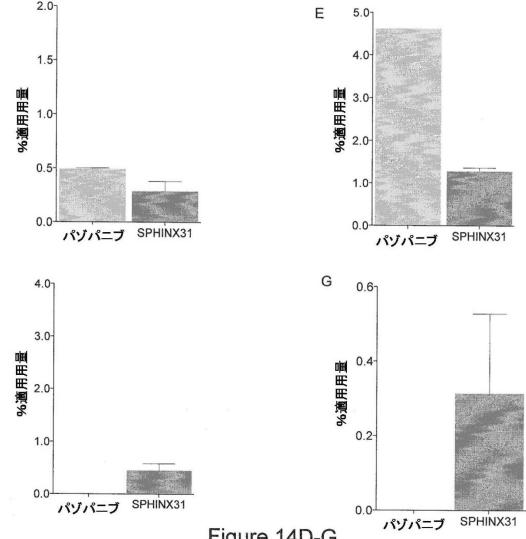


Figure 14D-G

【図15】

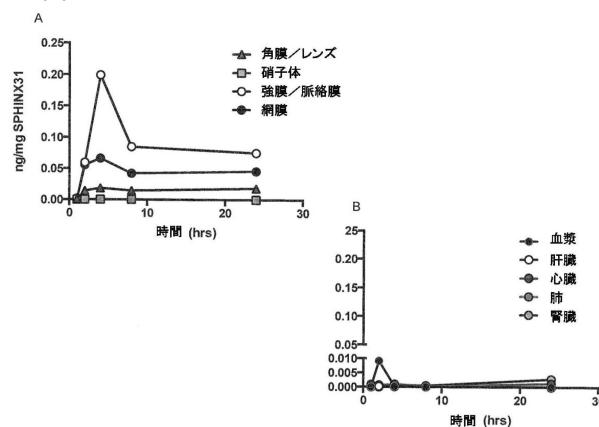


Figure 15

【図16】

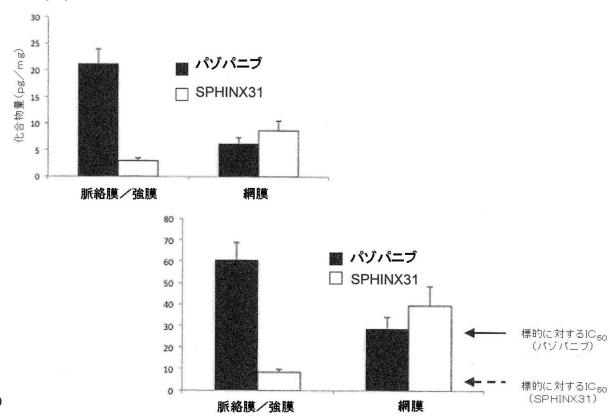


Figure 16

【図17】

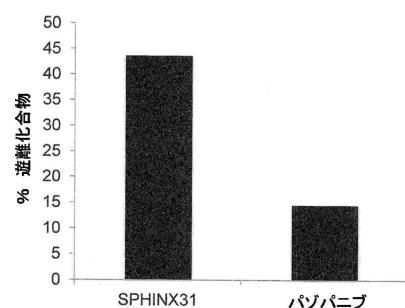


Figure 17

【図18】

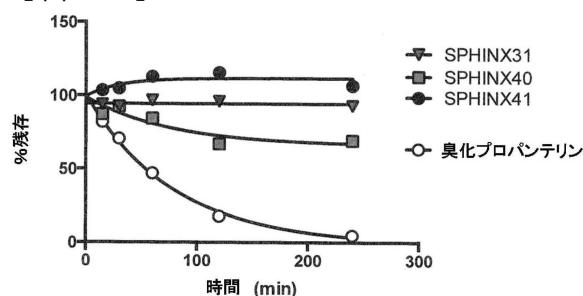


Figure 18

【図20 A - D】

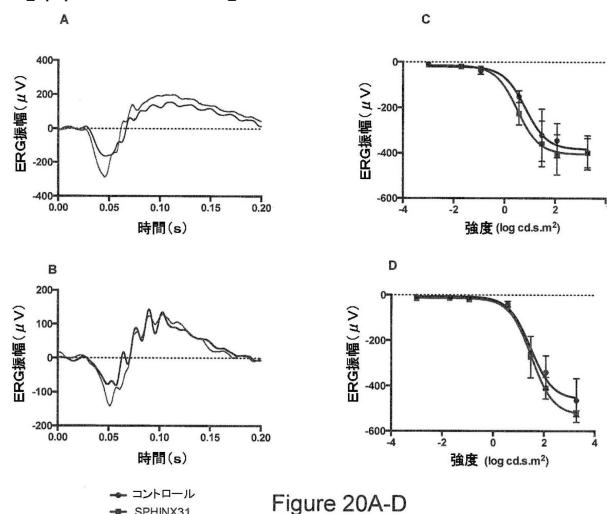


Figure 20A-D

【図19】

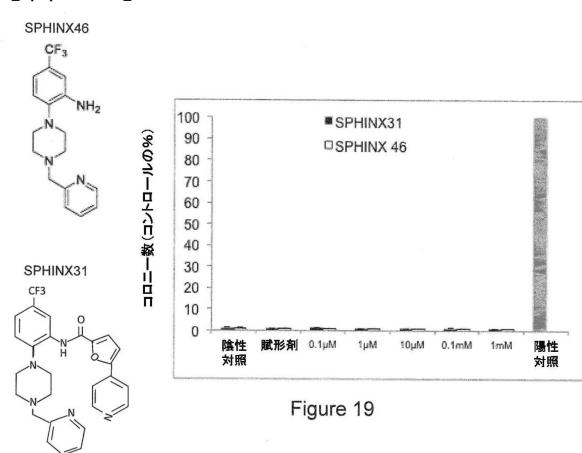


Figure 19

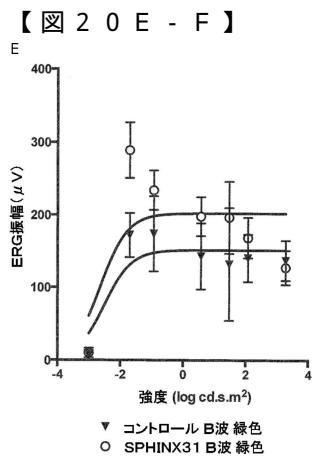


Figure 20E-F

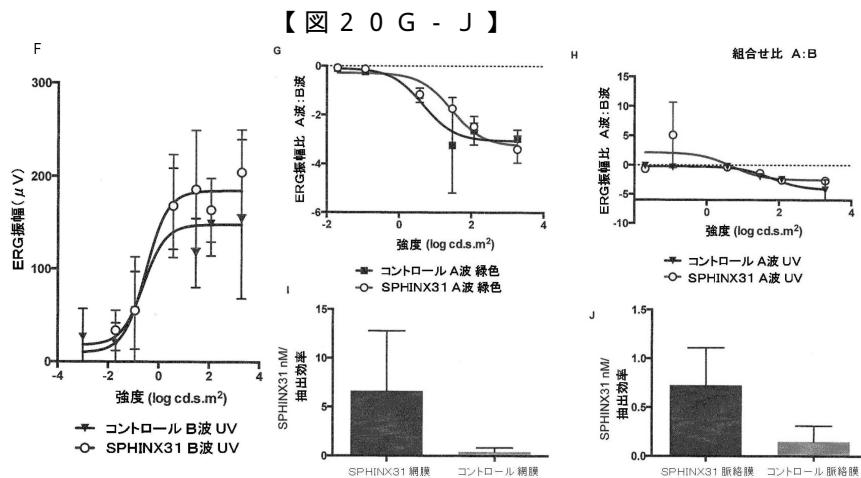


Figure 20G-J

【図 21】

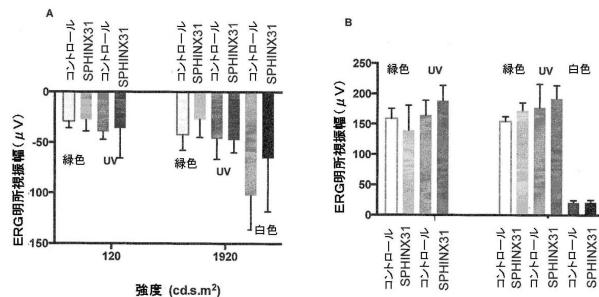


Figure 21

【図 22 a】

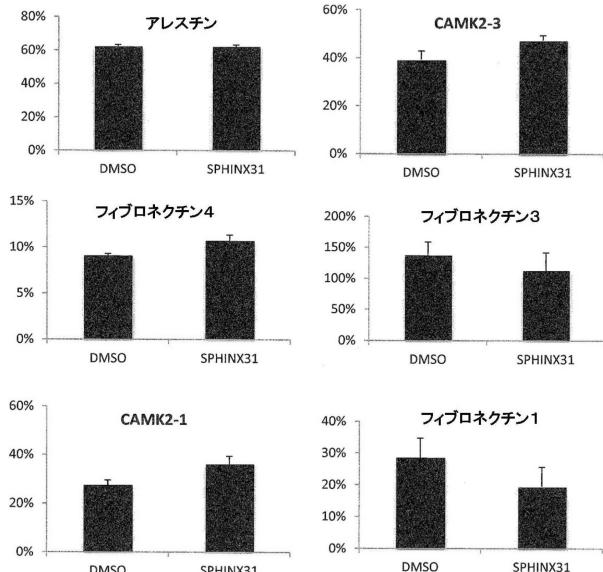


Figure 22a

【図 22 b】

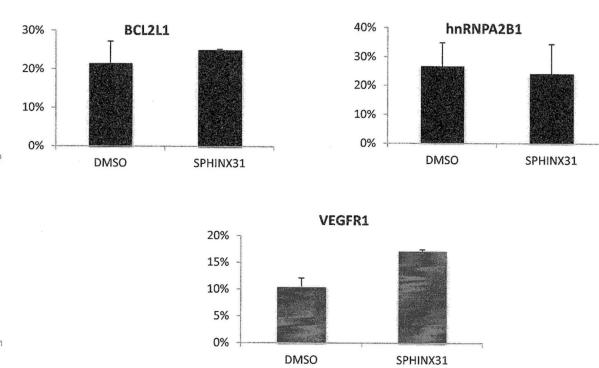


Figure 22b

【図 23】

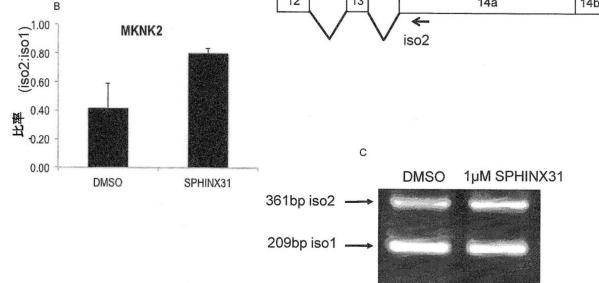


Figure 23

【配列表】

0006579714000001.app

フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I
A 6 1 P	25/00	A 6 1 P 25/00
A 6 1 P	25/28	A 6 1 P 25/28
A 6 1 P	25/04	A 6 1 P 25/04
A 6 1 P	9/12	A 6 1 P 9/12
A 6 1 P	13/00	A 6 1 P 13/00
C 0 7 D	405/14	C 0 7 D 405/14 C S P
A 6 1 K	31/497	A 6 1 K 31/497
C 0 7 D	307/68	C 0 7 D 307/68
C 0 7 D	333/38	C 0 7 D 333/38
A 6 1 K	31/506	A 6 1 K 31/506
C 0 7 D	413/12	C 0 7 D 413/12
C 0 7 D	405/12	C 0 7 D 405/12
C 0 7 D	407/14	C 0 7 D 407/14
C 0 7 D	413/14	C 0 7 D 413/14

(74)代理人 110000671

八田国際特許業務法人

(72)発明者 ベイツ, デビッド

英国, エヌジー7 2ユーエイチ, ノッティンガムシャー, ノッティンガム, クイーンズ メディカル センター, ユニバーシティ オブ ノッティンガム, スクール オブ メディシン, ディビジョン オブ キャンサー アンド ステム セルズ, キャンサー バイオロジー

(72)発明者 モリス, ジョナサン

オーストラリア, 2052 エヌエスダブリュー, ニュー サウス ウエールズ, シドニー, ユニバーシティ オブ ニュー サウス ウエールズ, デパートメント オブ ケミストリー

審査官 石井 徹

(56)参考文献 特開2011-121948 (JP, A)

特表2016-504270 (JP, A)

特表2010-508274 (JP, A)

REGISTRY(STN)[online], 2011年, [検索日 2018.12.5]CAS登録番号1302431-25-9, 1301006-48-3, 1298551-87-7, 940243-32-3, 923911-83-5, 866134-08-9

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)