

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】令和 1 年 9 月 12 日 (2019.9.12)

【公表番号】特表 2018-531993 (P2018-531993A)

【公表日】平成 30 年 11 月 1 日 (2018.11.1)

【年通号数】公開・登録公報 2018-042

【出願番号】特願 2018-534509 (P2018-534509)

【国際特許分類】

C 07D 209/58 (2006.01)

C 07D 403/04 (2006.01)

A 61K 31/4155 (2006.01)

C 07D 401/04 (2006.01)

A 61K 31/454 (2006.01)

A 61K 31/4192 (2006.01)

C 07D 413/04 (2006.01)

A 61K 31/42 (2006.01)

C 07D 405/04 (2006.01)

A 61K 31/403 (2006.01)

C 07D 409/04 (2006.01)

A 61K 31/4439 (2006.01)

A 61K 31/496 (2006.01)

A 61K 31/5377 (2006.01)

C 07D 405/14 (2006.01)

C 07D 401/14 (2006.01)

A 61P 9/00 (2006.01)

A 61P 27/02 (2006.01)

A 61P 35/00 (2006.01)

A 61P 43/00 (2006.01)

【F I】

C 07D 209/58 C S P

C 07D 403/04

A 61K 31/4155

C 07D 401/04

A 61K 31/454

A 61K 31/4192

C 07D 413/04

A 61K 31/42

C 07D 405/04

A 61K 31/403

C 07D 409/04

A 61K 31/4439

A 61K 31/496

A 61K 31/5377

C 07D 405/14

C 07D 401/14

A 61P 9/00

A 61P 27/02

A 61P 35/00

A 61P 43/00 1 1 1

【手続補正書】

【提出日】令和1年7月31日(2019.7.31)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

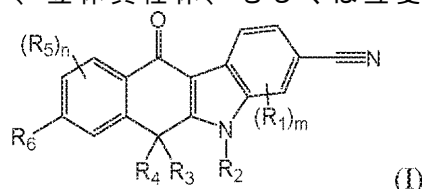
【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体:



式中、

各R₁は独立して(C₁~C₆)アルキル、(C₁~C₆)ハロアルキル、(C₁~C₆)アルコキシ、(C₁~C₆)ハロアルコキシ、ハロゲン、NO₂、NH₂、OH、またはCNであり;

R₂はHまたは(C₁~C₃)アルキルであり;

R₃はH、(C₁~C₆)アルキル、または(C₁~C₆)ハロアルキルであり;

R₄はH、(C₁~C₆)アルキル、または(C₁~C₆)ハロアルキルであり;

各R₅は独立して(C₁~C₆)アルキル、(C₁~C₆)ハロアルキル、(C₁~C₆)アルコキシ、(C₁~C₆)ハロアルコキシ、ハロゲン、NO₂、NH₂、OH、またはCNであり;

R₆はCN、COOH、N((C₁~C₆)アルキル)-(CH₂)_{1~4}-N((C₁~C₆)アルキル)₂、少なくとも1個のOHで置換された(C₁~C₆)アルキル、(C₂~C₆)アルケニル、C₆~C₁₀アリール、5員環もしくは6員環とN、O、およびSより選択される1~3個のヘテロ原子とを含むヘテロアリール、または5員環とN、O、およびSより選択される1~3個のヘテロ原子とを含むヘテロシクリルであり、該(C₂~C₆)アルケニル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロシクリルはそれぞれ1個または複数個のQ-Tで置換されていてもよく;

Qは結合または(C₁~C₆)アルキルリンカーであり;

Tは(C₁~C₆)アルキル、(C₁~C₆)アルキルアミノ、ジ(C₁~C₆)アルキルアミノ、アミノ、アミノカルボニル、(C₁~C₆)アルキルアミノカルボニル、ジ(C₁~C₆)アルキルアミノカルボニル、OH、S(O)_qF、または5員環もしくは6員環とN、O、およびSより選択される1~3個のヘテロ原子とを含むヘテロシクリルであり、R₆が(C₂~C₆)アルケニルである場合、Tは(C₁~C₆)アルキルではなく;

qは1または2であり;

mは0、1、2、または3であり; かつ

nは1、2、または3である。

【請求項2】

nが1である、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

R₅が(C₁~C₆)アルキルである、請求項2に記載の化合物。

【請求項4】

R₅がエチルである、請求項3に記載の化合物。

【請求項5】

R₆がCN、COOH、N((C₁~C₆)アルキル)-(CH₂)_{1~4}-N((C₁~C₆)アルキル)₂、少なくとも1個のOHで置換された(C₁~C₆)アルキル、C₆~C₁₀アリール、5員環もしくは6員環とN、O、およびSより選択される1~3個のヘテロ原子とを含むヘテロアリール、または5員環とN、O、

、およびSより選択される1～3個のヘテロ原子とを含むヘテロシクリルであり、該アリール、ヘテロアリール、およびヘテロシクリルがそれぞれ1個または複数個のQ-Tで置換されていてもよい、請求項1に記載の化合物。

【請求項6】

R_6 が5員環もしくは6員環とN、O、およびSより選択される1～3個のヘテロ原子とを含むヘテロアリールまたは5員環とN、O、およびSより選択される1～3個のヘテロ原子とを含むヘテロシクリルであり、該ヘテロアリールおよびヘテロシクリルがそれぞれ1個または複数個のQ-Tで置換されていてもよい、請求項5に記載の化合物。

【請求項7】

R_6 が5員環とN、O、およびSより選択される1～3個のヘテロ原子とを含むヘテロアリールであり、該ヘテロアリールが1個または複数個のQ-Tで置換されていてもよい、請求項6に記載の化合物。

【請求項8】

R_6 が、1個または複数個のQ-Tで置換されていてもよい、フラニル、チオフェニル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、またはトリアゾリルである、請求項7に記載の化合物。

【請求項9】

R_6 が、1個または複数個のQ-Tで置換されていてもよい $C_6 \sim C_{10}$ アリールである、請求項5に記載の化合物。

【請求項10】

m が0である、請求項1に記載の化合物。

【請求項11】

R_2 がHである、請求項1に記載の化合物。

【請求項12】

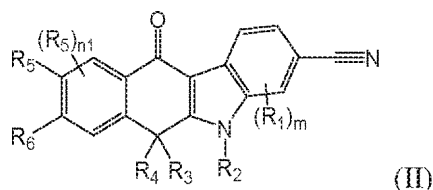
R_3 および R_4 がそれぞれ($C_1 \sim C_6$)アルキルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項13】

R_3 および R_4 がそれぞれメチルである、請求項11に記載の化合物。

【請求項14】

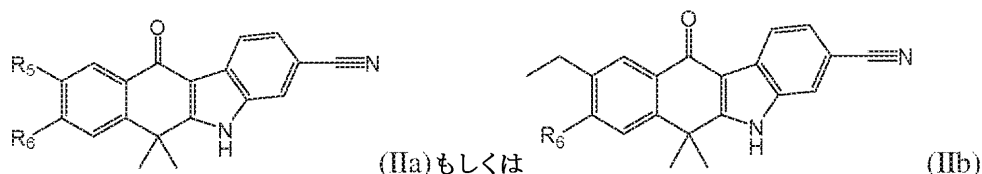
n_1 が0、1、または2である式(II)



の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体である、請求項1に記載の化合物。

【請求項15】

式(IIa)もしくは(IIb)



の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体である、請求項14に記載の化合物。

【請求項16】

請求項1～15のいずれか一項に記載の化合物と薬学的に許容される担体とを含む、薬学的組成物。

【請求項17】

対象におけるキナーゼを阻害するための薬学的組成物であって、有効量の請求項1～15のいずれか一項に記載の化合物を含む、薬学的組成物。

【請求項 18】

キナーゼがALKおよび/または変異ALKである、請求項17に記載の薬学的組成物。

【請求項 19】

キナーゼがSRPK 1および/またはSRPK2である、請求項17に記載の薬学的組成物。

【請求項 20】

対象におけるキナーゼが役割を果たす疾患または障害を処置または予防するための薬学的組成物であって、有効量の請求項1～15のいずれか一項に記載の化合物を含む、薬学的組成物。

【請求項 21】

疾患または障害がALK標的治療に耐性がある、請求項20に記載の薬学的組成物。

【請求項 22】

対象におけるVEGF媒介血管新生を制御するための薬学的組成物であって、有効量の請求項1～15のいずれか一項に記載の化合物を含む、薬学的組成物。

【請求項 23】

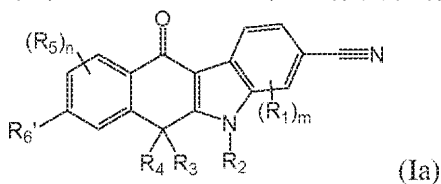
対象におけるVEGF媒介血管新生が役割を果たす疾患または障害を処置または予防するための薬学的組成物であって、有効量の請求項1～15のいずれか一項に記載の化合物を含む、薬学的組成物。

【請求項 24】

対象における加齢黄斑変性を処置または予防するための薬学的組成物であって、有効量の請求項1～15のいずれか一項に記載の化合物を含む、薬学的組成物。

【請求項 25】

対象における、変異ALKを阻害するための；変異ALKが役割を果たす疾患または障害を処置または予防するための；がんの処置または予防のために変異ALKの阻害を必要とすると同定された対象においてがんを処置または予防するための；ALK標的治療に耐性がある疾患または障害を処置または予防するための；がん細胞が変異ALKを含むがんを処置または予防するための；SRPKを阻害するための；VEGF媒介血管新生を制御するための；VEGF媒介血管新生が役割を果たす疾患または障害を処置または予防するための；AMDを処置または予防するための；あるいは血管新生依存性がんを処置または予防するための薬学的組成物であって、有効量の式(1a)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体を含む、薬学的組成物：



式中、

各R₁は独立して(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)ハロアルキル、(C₁～C₆)アルコキシ、(C₁～C₆)ハロアルコキシ、ハロゲン、NO₂、NH₂、OH、またはCNであり；

R₂はHまたは(C₁～C₃)アルキルであり；

R₃はH、(C₁～C₆)アルキル、または(C₁～C₆)ハロアルキルであり；

R₄はH、(C₁～C₆)アルキル、または(C₁～C₆)ハロアルキルであり；

各R₅は独立して(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)ハロアルキル、(C₁～C₆)アルコキシ、(C₁～C₆)ハロアルコキシ、ハロゲン、NO₂、NH₂、OH、またはCNであり；

R₆'はCN、COOH、N((C₁～C₆)アルキル)-(CH₂)_{1～4}-N((C₁～C₆)アルキル)₂、少なくとも1個のOHで置換された(C₁～C₆)アルキル、(C₂～C₆)アルケニル、C₆～C₁₀アリール、5員環もしくは6員環とN、O、およびSより選択される1～3個のヘテロ原子とを含むヘテロアリール、または5員環もしくは6員環とN、O、およびSより選択される1～3個のヘテロ原子とを含むヘテロシクリルであり、該(C₂～C₆)アルケニル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロシクリルはそれぞれ1個または複数個のQ-Tで置換されていてもよく；

Qは結合または(C₁～C₆)アルキルリンカーであり；

Tは(C₁~C₆)アルキル、(C₁~C₆)アルキルアミノ、ジ(C₁~C₆)アルキルアミノ、アミノ、アミノカルボニル、(C₁~C₆)アルキルアミノカルボニル、ジ(C₁~C₆)アルキルアミノカルボニル、OH、S(O)_qF、または5員環もしくは6員環とN、O、およびSより選択される1~3個のヘテロ原子とを含むヘテロシクリルであり、R₆'が(C₂~C₆)アルケニルである場合、Tは(C₁~C₆)アルキルではなく；

qは1または2であり；

mは0、1、2、または3であり；かつ

nは1、2、または3である。

【請求項 26】

nが1である、請求項25に記載の薬学的組成物。

【請求項 27】

R₅が(C₁~C₆)アルキルである、請求項25に記載の薬学的組成物。

【請求項 28】

R₅がエチルである、請求項27に記載の薬学的組成物。

【請求項 29】

R₆'がCN、COOH、N((C₁~C₆)アルキル)-(CH₂)₁₋₄-N((C₁~C₆)アルキル)₂、少なくとも1個のOHで置換された(C₁~C₆)アルキル、C₆~C₁₀アリール、5員環もしくは6員環とN、O、およびSより選択される1~3個のヘテロ原子とを含むヘテロアリール、または5員環とN、O、およびSより選択される1~3個のヘテロ原子とを含むヘテロシクリルであり、該アリール、ヘテロアリール、およびヘテロシクリルがそれぞれ1個または複数個のQ-Tで置換されているいてもよい、請求項25に記載の薬学的組成物。

【請求項 30】

R₆'が5員環もしくは6員環とN、O、およびSより選択される1~3個のヘテロ原子とを含むヘテロアリールまたは5員環とN、O、およびSより選択される1~3個のヘテロ原子とを含むヘテロシクリルであり、該ヘテロアリールおよびヘテロシクリルがそれぞれ1個または複数個のQ-Tで置換されているいてもよい、請求項29に記載の薬学的組成物。

【請求項 31】

R₆'が5員環とN、O、およびSより選択される1~3個のヘテロ原子とを含むヘテロアリールであり、該ヘテロアリールが1個または複数個のQ-Tで置換されているいてもよい、請求項30に記載の薬学的組成物。

【請求項 32】

R₆'が、1個または複数個のQ-Tで置換されているいてもよい、フラニル、チオフェニル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、またはトリアゾリルである、請求項31に記載の薬学的組成物。

【請求項 33】

R₆'が、1個または複数個のQ-Tで置換されているいてもよいC₆~C₁₀アリールである、請求項29に記載の薬学的組成物。

【請求項 34】

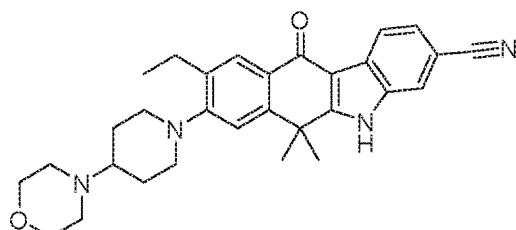
加齢黄斑変性の処置または予防に用いるための、請求項25に記載の薬学的組成物。

【請求項 35】

SRPKの阻害に用いるための、請求項25に記載の薬学的組成物。

【請求項 36】

化合物が下記式



またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もし

くは互変異性体である、請求項25に記載の薬学的組成物。

【請求項37】

加齢黄斑変性の処置または予防に用いるための、請求項36に記載の薬学的組成物。

【請求項38】

SRPKの阻害に用いるための、請求項36に記載の薬学的組成物。

【請求項39】

SRPKタンパク質を標識するための組成物であって、請求項1～15のいずれか一項に記載の化合物を含む、組成物。

【請求項40】

SRPKタンパク質がSRPK1である、請求項39に記載の組成物。

【請求項41】

SRPK1がアミノ酸残基Y227において標識される、請求項40に記載の組成物。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0045

【補正方法】変更

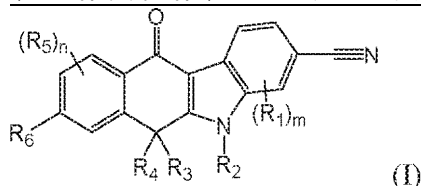
【補正の内容】

【0045】

本出願全体を通じて引用されるすべての参考資料(参考文献、発行特許、公開特許出願、および同時係属中の特許出願を含む)の内容は、その全体が参照により明確に本明細書に組み入れられる。別途定義がない限り、本明細書において使用されるすべての技術用語および科学用語は、当業者に周知の意味と一致する。

[本発明1001]

式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体:



式中、

各 R_1 は独立して $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルコキシ、ハロゲン、 NO_2 、 NH_2 、OH、またはCNであり;

R_2 はHまたは $(C_1 \sim C_3)$ アルキルであり;

R_3 はH、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、または $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキルであり;

R_4 はH、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、または $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキルであり;

各 R_5 は独立して $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルコキシ、ハロゲン、 NO_2 、 NH_2 、OH、またはCNであり;

R_6 はCN、COOH、 $N((C_1 \sim C_6)$ アルキル)- $(CH_2)_{1 \sim 4}$ - $N((C_1 \sim C_6)$ アルキル) $_2$ 、少なくとも1個のOHで置換された $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5員環もしくは6員環とN、O、およびSより選択される1～3個のヘテロ原子とを含むヘテロアリール、または5員環とN、O、およびSより選択される1～3個のヘテロ原子とを含むヘテロシクリルであり、該 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロシクリルはそれぞれ1個または複数個のQ-Tで置換されていてもよく;

Qは結合または $(C_1 \sim C_6)$ アルキルリンカーであり;

Tは $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルアミノ、ジ $(C_1 \sim C_6)$ アルキルアミノ、アミノ、アミノカルボニル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルアミノカルボニル、ジ $(C_1 \sim C_6)$ アルキルアミノカルボニル、OH、 $S(O)_qF$ 、または5員環もしくは6員環とN、O、およびSより選択される1～3個のヘテロ原子とを含むヘテロシクリルであり、 R_6 が $(C_2 \sim C_6)$ アルケニルである場合、Tは $(C_1 \sim C_6)$ アルキルではなく;

qは1または2であり；

mは0、1、2、または3であり；かつ

nは1、2、または3である。

[本発明1002]

nが1である、本発明1001の化合物。

[本発明1003]

R₅が(C₁~C₆)アルキルである、本発明1002の化合物。

[本発明1004]

R₅がエチルである、本発明1003の化合物。

[本発明1005]

R₆がCN、COOH、N((C₁~C₆)アルキル)-(CH₂)₁₋₄-N((C₁~C₆)アルキル)₂、少なくとも1個のOHで置換された(C₁~C₆)アルキル、C₆~C₁₀アリール、5員環もしくは6員環とN、O、およびSより選択される1~3個のヘテロ原子とを含むヘテロアリール、または5員環とN、O、およびSより選択される1~3個のヘテロ原子とを含むヘテロシクリルであり、該アリール、ヘテロアリール、およびヘテロシクリルがそれぞれ1個または複数個のQ-Tで置換されているとしてもよい、本発明1001の化合物。

[本発明1006]

R₆が5員環もしくは6員環とN、O、およびSより選択される1~3個のヘテロ原子とを含むヘテロアリールまたは5員環とN、O、およびSより選択される1~3個のヘテロ原子とを含むヘテロシクリルであり、該ヘテロアリールおよびヘテロシクリルがそれぞれ1個または複数個のQ-Tで置換されているとしてもよい、本発明1005の化合物。

[本発明1007]

R₆が5員環とN、O、およびSより選択される1~3個のヘテロ原子とを含むヘテロアリールであり、該ヘテロアリールが1個または複数個のQ-Tで置換されているとしてもよい、本発明1006の化合物。

[本発明1008]

R₆が、1個または複数個のQ-Tで置換されているとしてもよい、フラニル、チオフェニル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、またはトリアゾリルである、本発明1007の化合物。

[本発明1009]

R₆が、1個または複数個のQ-Tで置換されているとしてもよいC₆~C₁₀アリールである、本発明1005の化合物。

[本発明1010]

mが0である、本発明1001の化合物。

[本発明1011]

R₂がHである、本発明1001の化合物。

[本発明1012]

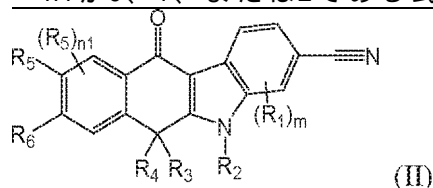
R₃およびR₄がそれぞれ(C₁~C₆)アルキルである、本発明1001の化合物。

[本発明1013]

R₃およびR₄がそれぞれメチルである、本発明1011の化合物。

[本発明1014]

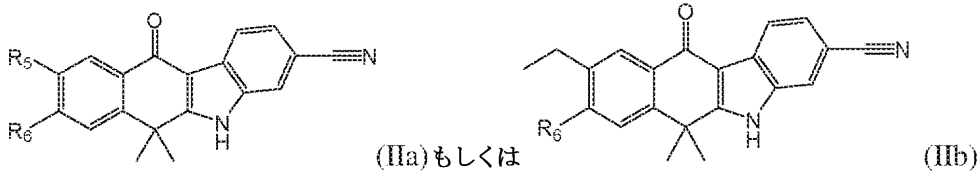
n₁が0、1、または2である式(II)



の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体である、本発明1001の化合物。

[本発明1015]

式(IIa)もしくは(IIb)



の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体である、本発明1014の化合物。

[本発明1016]

本発明1001～1015のいずれかの化合物と薬学的に許容される担体とを含む、薬学的組成物。

[本発明1017]

キナーゼを阻害する方法であって、それを必要とする対象に有効量の本発明1001～1015のいずれかの化合物を投与する段階を含む方法。

[本発明1018]

キナーゼがALKおよび/または変異ALKである、本発明1017の方法。

[本発明1019]

キナーゼがSRPK 1および/またはSRPK2である、本発明1017の方法。

[本発明1020]

キナーゼが役割を果たす疾患または障害を処置または予防する方法であって、それを必要とする対象に有効量の本発明1001～1015のいずれかの化合物を投与する段階を含む方法。

[本発明1021]

疾患または障害がALK標的治療に耐性がある、本発明1020の方法。

[本発明1022]

VEGF媒介血管新生を制御する方法であって、それを必要とする対象に有効量の本発明1001～1015のいずれかの化合物を投与する段階を含む方法。

[本発明1023]

VEGF媒介血管新生が役割を果たす疾患または障害を処置または予防する方法であって、それを必要とする対象に有効量の本発明1001～1015のいずれかの化合物を投与する段階を含む方法。

[本発明1024]

加齢黄斑変性を処置または予防する方法であって、それを必要とする対象に有効量の本発明1001～1015のいずれかの化合物を投与する段階を含む方法。

[本発明1025]

変異ALKを阻害するための；

変異ALKが役割を果たす疾患または障害を処置または予防するための；

がんの処置または予防のために変異ALKの阻害を必要とすると同定された対象においてがんを処置または予防するための；

ALK標的治療に耐性がある疾患または障害を処置または予防するための；

がん細胞が変異ALKを含むがんを処置または予防するための；

SRPKを阻害するための；

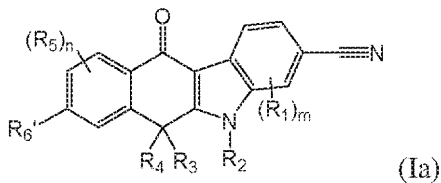
VEGF媒介血管新生を制御するための；

VEGF媒介血管新生が役割を果たす疾患または障害を処置または予防するための；

AMDを処置または予防するための；あるいは

血管新生依存性がんを処置または予防するための、

式(1a)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体；



式中、

各 R_1 は独立して $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルコキシ、ハロゲン、 NO_2 、 NH_2 、 OH 、または CN であり；

R_2 は H または $(C_1 \sim C_3)$ アルキルであり；

R_3 は H 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、または $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキルであり；

R_4 は H 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、または $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキルであり；

各 R_5 は独立して $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルコキシ、ハロゲン、 NO_2 、 NH_2 、 OH 、または CN であり；

R_6' は CN 、 $COOH$ 、 $N((C_1 \sim C_6)$ アルキル) $-(CH_2)_{1 \sim 4}-N((C_1 \sim C_6)$ アルキル) $_2$ 、少なくとも1個の OH で置換された $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5員環もしくは6員環と N 、 O 、および S より選択される1～3個のヘテロ原子とを含むヘテロアリール、または5員環もしくは6員環と N 、 O 、および S より選択される1～3個のヘテロ原子とを含むヘテロシクリルであり、該 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロシクリルはそれぞれ1個または複数個の $Q-T$ で置換されていてもよく；

Q は結合または $(C_1 \sim C_6)$ アルキルリンカーであり；

T は $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルアミノ、ジ $(C_1 \sim C_6)$ アルキルアミノ、アミノ、アミノカルボニル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルアミノカルボニル、ジ $(C_1 \sim C_6)$ アルキルアミノカルボニル、 OH 、 $S(O)_qF$ 、または5員環もしくは6員環と N 、 O 、および S より選択される1～3個のヘテロ原子とを含むヘテロシクリルであり、 R_6' が $(C_2 \sim C_6)$ アルケニルである場合、 T は $(C_1 \sim C_6)$ アルキルではなく；

q は1または2であり；

m は0、1、2、または3であり；かつ

n は1、2、または3である。

[本発明1026]

n が1である、本発明1025の化合物。

[本発明1027]

R_5 が $(C_1 \sim C_6)$ アルキルである、本発明1025の化合物。

[本発明1028]

R_5 がエチルである、本発明1027の化合物。

[本発明1029]

R_6' が CN 、 $COOH$ 、 $N((C_1 \sim C_6)$ アルキル) $-(CH_2)_{1 \sim 4}-N((C_1 \sim C_6)$ アルキル) $_2$ 、少なくとも1個の OH で置換された $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5員環もしくは6員環と N 、 O 、および S より選択される1～3個のヘテロ原子とを含むヘテロアリール、または5員環と N 、 O 、および S より選択される1～3個のヘテロ原子とを含むヘテロシクリルであり、該アリール、ヘテロアリール、およびヘテロシクリルがそれぞれ1個または複数個の $Q-T$ で置換されていてもよい、本発明1025の化合物。

[本発明1030]

R_6' が5員環もしくは6員環と N 、 O 、および S より選択される1～3個のヘテロ原子とを含むヘテロアリールまたは5員環と N 、 O 、および S より選択される1～3個のヘテロ原子とを含むヘテロシクリルであり、該ヘテロアリールおよびヘテロシクリルがそれぞれ1個または複数個の $Q-T$ で置換されていてもよい、本発明1029の化合物。

[本発明1031]

R_6' が5員環と N 、 O 、および S より選択される1～3個のヘテロ原子とを含むヘテロアリールであり、該ヘテロアリールが1個または複数個の $Q-T$ で置換されていてもよい、本発明1030の化合物。

[本発明1032]

R_6' が、1個または複数個のQ-Tで置換されていてもよい、フラニル、チオフェニル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、またはトリアゾリルである、本発明1031の化合物。

[本発明1033]

R_6' が、1個または複数個のQ-Tで置換されていてもよい $C_6 \sim C_{10}$ アリールである、本発明1029の化合物。

[本発明1034]

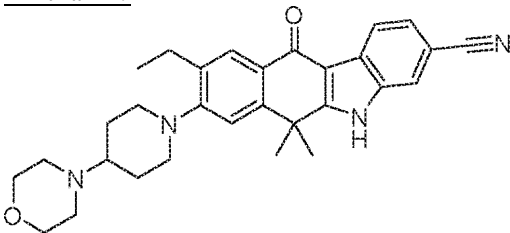
加齢黄斑変性を処置または予防するための、本発明1025の化合物。

[本発明1035]

SRPKを阻害するための、本発明1025の化合物。

[本発明1036]

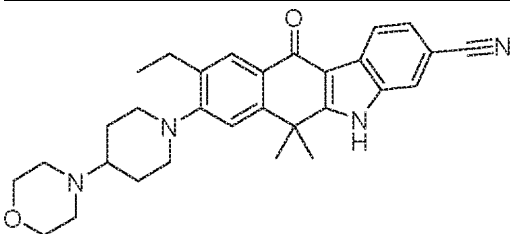
下記式



またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体である、本発明1025の化合物。

[本発明1037]

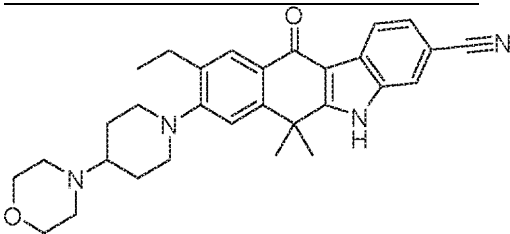
加齢黄斑変性を処置または予防するための、下記式



またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体である、本発明1025の化合物。

[本発明1038]

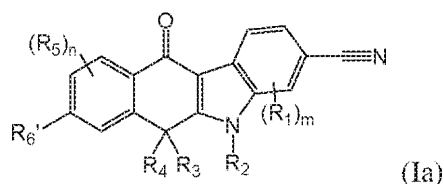
SRPKを阻害するための、下記式



またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体である、本発明1025の化合物。

[本発明1039]

変異ALKを阻害する；変異ALKが役割を果たす疾患または障害を処置または予防する；がんの処置または予防のために変異ALKの阻害を必要とすると同定された対象においてがんを処置または予防する；ALK標的治療に耐性がある疾患または障害を処置または予防する；がん細胞が変異ALKを含むがんを処置または予防する；SRPKを阻害する；VEGF媒介血管新生を制御する；VEGF媒介血管新生が役割を果たす疾患または障害を処置または予防する；AMDを処置または予防する；あるいは血管新生依存性がんを処置または予防する方法であって、それを必要とする対象に有効量の式(1a)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体を投与する段階を含む方法：



式中、

各 R_1 は独立して $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルコキシ、ハロゲン、 NO_2 、 NH_2 、 OH 、または CN であり；

R_2 は H または $(C_1 \sim C_3)$ アルキルであり；

R_3 は H 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、または $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキルであり；

R_4 は H 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、または $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキルであり；

各 R_5 は独立して $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルコキシ、ハロゲン、 NO_2 、 NH_2 、 OH 、または CN であり；

R_6' は CN 、 $COOH$ 、 $N((C_1 \sim C_6)$ アルキル) $-(CH_2)_{1 \sim 4}-N((C_1 \sim C_6)$ アルキル) $_2$ 、少なくとも1個の OH で置換された $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5員環もしくは6員環と N 、 O 、および S より選択される1～3個のヘテロ原子とを含むヘテロアリール、または5員環もしくは6員環と N 、 O 、および S より選択される1～3個のヘテロ原子とを含むヘテロシクリルであり、該 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロシクリルはそれぞれ1個または複数個の $Q-T$ で置換されていてもよく；

Q は結合または $(C_1 \sim C_6)$ アルキルリンカーであり；

T は $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルアミノ、ジ $(C_1 \sim C_6)$ アルキルアミノ、アミノ、アミノカルボニル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルアミノカルボニル、ジ $(C_1 \sim C_6)$ アルキルアミノカルボニル、 OH 、 $S(O)_qF$ 、または5員環もしくは6員環と N 、 O 、および S より選択される1～3個のヘテロ原子とを含むヘテロシクリルであり、 R_6' が $(C_2 \sim C_6)$ アルケニルである場合、 T は $(C_1 \sim C_6)$ アルキルではなく；

q は1または2であり；

m は0、1、2、または3であり；かつ

n は1、2、または3である。

[本発明1040]

n が1である、本発明1039の方法。

[本発明1041]

R_5 が $(C_1 \sim C_6)$ アルキルである、本発明1039の方法。

[本発明1044]

R_5 がエチルである、本発明1041の方法。

[本発明1043]

R_6' が CN 、 $COOH$ 、 $N((C_1 \sim C_6)$ アルキル) $-(CH_2)_{1 \sim 4}-N((C_1 \sim C_6)$ アルキル) $_2$ 、少なくとも1個の OH で置換された $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5員環もしくは6員環と N 、 O 、および S より選択される1～3個のヘテロ原子とを含むヘテロアリール、または5員環と N 、 O 、および S より選択される1～3個のヘテロ原子とを含むヘテロシクリルであり、該アリール、ヘテロアリール、およびヘテロシクリルがそれぞれ1個または複数個の $Q-T$ で置換されていてもよい、本発明1039の方法。

[本発明1044]

R_6' が5員環もしくは6員環と N 、 O 、および S より選択される1～3個のヘテロ原子とを含むヘテロアリールまたは5員環と N 、 O 、および S より選択される1～3個のヘテロ原子とを含むヘテロシクリルであり、該ヘテロアリールおよびヘテロシクリルがそれぞれ1個または複数個の $Q-T$ で置換されていてもよい、本発明1043の方法。

[本発明1045]

R_6' が5員環と N 、 O 、および S より選択される1～3個のヘテロ原子とを含むヘテロアリールであり、該ヘテロアリールが1個または複数個の $Q-T$ で置換されていてもよい、本発明1044の方法。

[本発明1046]

R₆'が、1個または複数個のQ-Tで置換されていてもよい、フラニル、チオフェニル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、またはトリアゾリルである、本発明1045の方法。

[本発明1047]

R₆'が、1個または複数個のQ-Tで置換されていてもよいC₆~C₁₀アリールである、本発明1043の方法。

[本発明1048]

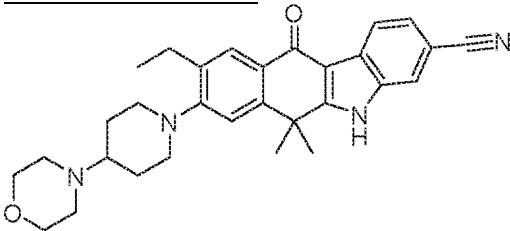
加齢黄斑変性を処置または予防する方法である、本発明1039の方法。

[本発明1049]

SRPKを阻害する方法である、本発明1039の方法。

[本発明1050]

化合物が下記式



またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、もしくは互変異性体である、本発明1039の方法。

[本発明1051]

加齢黄斑変性を処置または予防する方法である、本発明1050の方法。

[本発明1052]

SRPKを阻害する方法である、本発明1050の方法。

[本発明1053]

SRPKタンパク質を標識する方法であって、該SRPKタンパク質と本発明1001~1015のいずれかの化合物とを相互作用させる段階を含む方法。

[本発明1054]

SRPKタンパク質がSRPK1である、本発明1053の方法。

[本発明1055]

SRPK1がアミノ酸残基Y227において標識される、本発明1054の方法。