

【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2年11月26日(2020.11.26)

【公表番号】特表2019-531326(P2019-531326A)

【公表日】令和1年10月31日(2019.10.31)

【年通号数】公開・登録公報2019-044

【出願番号】特願2019-520981(P2019-520981)

【国際特許分類】

C 0 7 D 471/04 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/06 (2006.01)

A 6 1 K 31/4375 (2006.01)

A 6 1 K 31/541 (2006.01)

A 6 1 K 31/675 (2006.01)

A 6 1 K 31/5377 (2006.01)

A 6 1 K 31/496 (2006.01)

A 6 1 P 9/12 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 471/04 1 1 3

C 0 7 D 471/04 C S P

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 9/06

A 6 1 K 31/4375

A 6 1 K 31/541

A 6 1 K 31/675

A 6 1 K 31/5377

A 6 1 K 31/496

A 6 1 P 9/12

【手続補正書】

【提出日】令和2年10月14日(2020.10.14)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

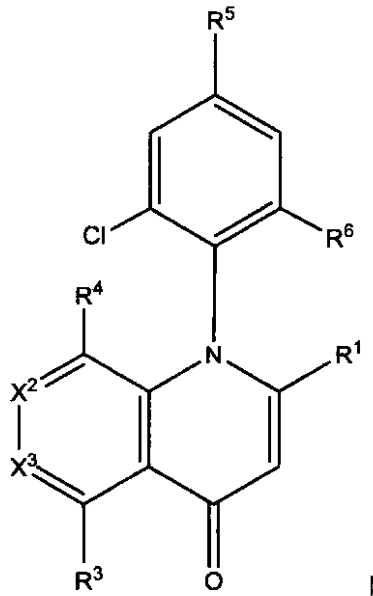
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 I :

【化1】



(式中：

X^2 は、 CR^2 または N であり；

X^3 は、 CH または N であり；

R^1 は、 C_{1-4} アルキル、 $-CH_2CN$ 、 $-CN$ 、 C_{1-4} アルコキシ C_{1-4} アルキル、ハロ $-C_{1-4}$ アルキル、 $-CH=N-OH$ 、 $-CH=N-O-C_{1-4}$ アルキル、 $-CH=N-O$ (ヒドロキシ C_{1-4} アルキル)、ヒドロキシ $-C_{1-4}$ アルキル、 $-CH_2OP(O)(OH)_2$ または C_{3-5} シクロアルキルであり；

R^3 は、 $-OR^a$ ； $-NHR^b$ ； $-C(O)NH_2$ ； $-C(O)$ [ヒドロキシ C_{1-4} アルキル]； O 、 N 、および S から選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含有し、 O 、 H およびヒドロキシ C_{1-4} アルキルから独立して選択される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換された4～7員環ヘテロシクリル；並びに O 、 N 、および S から独立して選択される1～4のヘテロ原子を含有し、1つまたは複数の C_{1-4} アルキルで任意選択的に置換された5員または6員環ヘテロアリアルであり；または R^3 は、 $-C(O)$ [ヒドロキシ C_{1-4} アルキル] および $-OR^c$ から独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換された C_{1-4} アルキルであり；

R^a は、 $-OR^c$ 、 $-SO_2C_{1-4}$ アルキル、 $-NHS(O)_2C_{1-4}$ アルキル、および O 、 N 、および S から選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含有する4～7員環ヘテロシクリル (これは、 C_{1-4} アルキル および ヒドロキシ C_{1-4} アルキルから独立して選択される1つまたは複数の置換基でさらに任意選択的に置換される) から独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換された $-C_{1-6}$ アルキルであり；または

R^a は、 H 、 $-[CH_2-CH_2-O]_n-H$ 、 $-[CH_2-CH_2-O]_m-CH_3$ 、または O 、 N 、および S から独立して選択される1～4のヘテロ原子を含有し、1つまたは複数の C_{1-4} アルキルで任意選択的に置換された5員または6員環ヘテロアリアルであり；ここで、 n は、2～6であり、 m は、1～6であり；

R^b は、 $-OR^c$ 、 $-C(O)NH-C_{1-4}$ アルキル、 $-C(O)NH$ (ヒドロキシ C_{1-4} アルキル)、ヒドロキシ C_{1-4} アルキル、 O 、 N 、および S から独立して選択される1～4のヘテロ原子を含有する5員または6員環ヘテロアリアル、 O 、 N 、および S から選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含有する4～7員環ヘテロシクリル、 $-SO_2C_{1-4}$ アルキル、および $-NHS(O)_2C_{1-4}$ アルキル から独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換された $-C_{1-6}$ アルキルであり；または R^b は、 $-S(O)_2-5$ 員または6員環ヘテロアリアル (これは、 O 、 N 、および S から独立して選択される1～4のヘテロ原子を含有する) であり；または R^b は、 O 、 N 、および S

から選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含有し、1つまたは複数のヒドロキシ基で任意選択的に置換された4員～7員環ヘテロシクリルであり；またはR^bは、H、-OR^c；- [CH₂-CH₂-O]_n-H、- [CH₂-CH₂-O]_m-CH₃、またはO、N、およびSから独立して選択される1～4のヘテロ原子を含有し、1つまたは複数のC₁～4アルキルで任意選択的に置換された5員または6員環ヘテロアリアルであり；ここで、nは、2～6であり、mは、1～6であり；

R^cは、HまたはヒドロキシC₁～4アルキルであり；

R²は、H、C₁～4アルコキシ、ハロ-C₁～4アルコキシ、ハロ、C₁～4アルキル、-S-C₁～4アルキルまたは-NH-C₁～4アルキルであり；

R⁴は、H、ハロ、ハロ-C₁～4アルキル、C₁～4アルキル、またはC₃～5シクロアルキルであり；

R⁵は、H、ハロ、CN、C₁～4アルコキシ、ヒドロキシ-C₁～4アルコキシ、C₁～4アルコキシ-C₁～4アルコキシ、-CH=NH-O-C₁～4アルキル、または-CH=NH-O（ヒドロキシC₁～4アルキル）であり；または

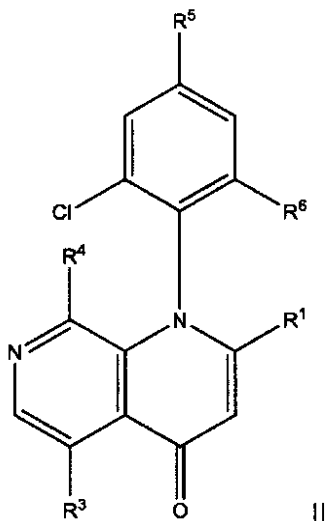
R⁵は、OHまたはNR^gR^hで任意選択的に置換されたC₂～6アルキニルであり、ここで、R^gおよびR^hは、独立して、HまたはC₁～4アルキルであり；またはR^gおよびR^hは、それらが結合される窒素と一緒に、O、S、およびNから選択されるさらなるヘテロ原子を任意選択的に含有する4員～7員環ヘテロシクリルを形成し、ここで、前記ヘテロ原子は、その酸化形態であり得；前記ヘテロシクリルは、C₁～4アルキルで任意選択的に置換され；並びに

R⁶は、ハロ、C₁～4アルキルまたはCNである）
で表される化合物；またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項2】

式II：

【化2】

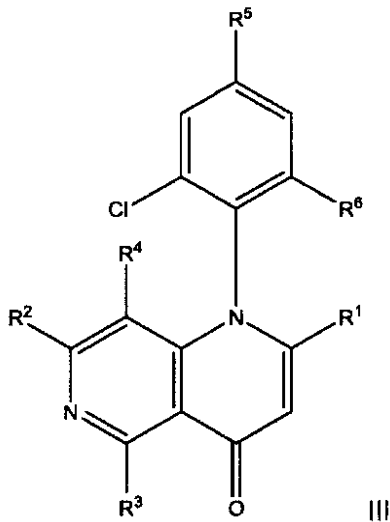


で表される、請求項1に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項3】

式III：

【化 3】



で表される、請求項 1 に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 4】

R^1 は、 CH_3 、シクロプロピル、 $-CH_2OH$ または $CH=NH-OH$ である、請求項 1 ~ 3 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可能な塩。

【請求項 5】

R^2 は、 H または $-NH-CH_3$ である、請求項 1、3 および 4 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可能な塩。

【請求項 6】

R^4 は、 H または H である、請求項 1 ~ 5 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可能な塩。

【請求項 7】

R^5 は、 H 、 F 、 CN であるか、 OH またはチオモルホリンで置換された C_{2-4} アルキニルである、請求項 1 ~ 6 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可能な塩。

【請求項 8】

R^6 は、 Cl または CN である、請求項 1 ~ 7 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可能な塩。

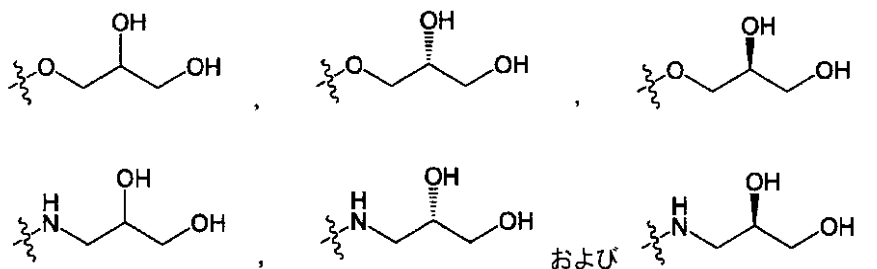
【請求項 9】

R^3 は、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルコキシ、 $-O-(CH_2CH_2-O)_nH$ 、 $-O-(CH_2CH_2-O)_mCH_3$ 、 $-NH-(CH_2CH_2O)_nH$ 、 $-NH-(CH_2CH_2-O)_mCH_3$ 、ヒドロキシルで置換されたアゼチジン、ヒドロキシルおよびヒドロキシ C_{1-4} アルキルから独立して選択される 1 つまたは複数の置換基で置換されたピロリジン、またはヒドロキシ C_{1-4} アルキルで置換されたピペラジンである、請求項 1 ~ 8 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可能な塩。

【請求項 10】

R^3 は、以下の群：

【化5】



から選択される、請求項10に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項12】

R¹は、CH₃またはCH₂OHであり、R²はHであり、R³は、-OR^aまたは-NHR^bであり、R⁴はClであり、R⁵は、HまたはFであり、R⁶はClである、請求項3に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項13】

(S)-8-クロロ-1-(2,6-ジクロロフェニル)-5-(2,3-ジヒドロキシプロポキシ)-2-(ヒドロキシメチル)-1,6-ナフチリジン-4(1H)-オン；

(R)-8-クロロ-1-(2,6-ジクロロフェニル)-5-(2,3-ジヒドロキシプロポキシ)-2-(ヒドロキシメチル)-1,6-ナフチリジン-4(1H)-オン；

8-クロロ-1-(2,6-ジクロロフェニル)-5-(2,3-ジヒドロキシプロポキシ)-2-(ヒドロキシメチル)-1,6-ナフチリジン-4(1H)-オン；

8-クロロ-1-(2,6-ジクロロフェニル)-5-(2,3-ジヒドロキシ-3-メチルプロポキシ)-2-(ヒドロキシメチル)-1,6-ナフチリジン-4(1H)-オン；

8-クロロ-1-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(ヒドロキシメチル)-5-(3-(ヒドロキシメチル)オキサタン-3-イル)メトキシ)-1,6-ナフチリジン-4(1H)-オン；

N-(2-(8-クロロ-1-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(ヒドロキシメチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-5-イル)オキシ)エチル)メタンスルホンアミド；

8-クロロ-1-(2,6-ジクロロフェニル)-5-(2-(2-(2-(2-ヒドロキシエトキシ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)-2-(ヒドロキシメチル)-1,6-ナフチリジン-4(1H)-オン；

8-クロロ-1-(2,6-ジクロロフェニル)-5-(3-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)プロポキシ)-2-(ヒドロキシメチル)-1,6-ナフチリジン-4(1H)-オン；

8-クロロ-1-(2,6-ジクロロフェニル)-5-(1,3-ジヒドロキシプロパン-2-イル)オキシ)-2-(ヒドロキシメチル)-1,6-ナフチリジン-4(1H)-オン；

8-クロロ-1-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(ヒドロキシメチル)-5-(オキサタン-3-イルメトキシ)-1,6-ナフチリジン-4(1H)-オン；

8-クロロ-1-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(ヒドロキシメチル)-5-(2-(2-メトキシエトキシ)エトキシ)-1,6-ナフチリジン-4(1H)-オン；

8-クロロ-1-(2,6-ジクロロフェニル)-5-(2-ヒドロキシエトキシ)-2-(ヒドロキシメチル)-1,6-ナフチリジン-4(1H)-オン；

8-クロロ-1-(2,6-ジクロロフェニル)-5-(2-(2-(2-(2-ヒドロキシエトキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)アミノ)-2-(ヒドロキシメチル)-1,6-ナフチリジン-4(1H)-オン；

- 8 - クロロ - 1 - (2 , 6 - ジクロロフェニル) - 5 - ((14 - ヒドロキシ - 3 , 6 , 9 , 12 - テトラオキサテトラデシル) オキシ) - 2 - メチル - 1 , 6 - ナフチリジン - 4 (1H) - オン ;
- 5 - (2 , 5 , 8 , 11 , 14 , 17 - ヘキサオキサノナデカン - 19 - イルオキシ) - 8 - クロロ - 1 - (2 , 6 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 1 , 6 - ナフチリジン - 4 (1H) - オン ;
- 3 - クロロ - 2 - (8 - クロロ - 5 - ((2 - (2 - (2 - (2 - ヒドロキシエトキシ) エトキシ) エトキシ) エチル) アミノ) - 2 - メチル - 4 - オキソ - 1 , 6 - ナフチリジン - 1 (4H) - イル) ベンゾニトリル ;
- 3 - ((8 - クロロ - 1 - (2 , 6 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 1 , 6 - ナフチリジン - 5 - イル) アミノ) - 2 - ヒドロキシ - N - (2 - ヒドロキシエチル) プロパンアミド ;
- 3 , 5 - ジクロロ - 4 - (5 - (2 , 3 - ジヒドロキシプロポキシ) - 2 - メチル - 4 - オキソ - 1 , 7 - ナフチリジン - 1 (4H) - イル) ベンゾニトリル ;
- 8 - クロロ - 1 - (2 , 6 - ジクロロフェニル) - 5 - ((17 - ヒドロキシ - 3 , 6 , 9 , 12 , 15 - ペンタオキサヘプタデシル) オキシ) - 2 - メチル - 1 , 6 - ナフチリジン - 4 (1H) - オン ;
- 8 - クロロ - 1 - (2 , 6 - ジクロロフェニル) - 5 - (3 - (2 , 3 - ジヒドロキシプロポキシ) - 2 - ヒドロキシプロポキシ) - 2 - メチル - 1 , 6 - ナフチリジン - 4 (1H) - オン ;
- 3 - クロロ - 2 - (8 - クロロ - 5 - (2 - (2 - (2 - (2 - ヒドロキシエトキシ) エトキシ) エトキシ) エトキシ) - 2 - メチル - 4 - オキソ - 1 , 6 - ナフチリジン - 1 (4H) - イル) ベンゾニトリル ;
- N - (2 - ((1 - (2 , 6 - ジクロロ - 4 - シアノフェニル) - 2 - メチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 1 , 7 - ナフチリジン - 5 - イル) アミノ) エチル) メタンスルホンアミド ;
- 3 - クロロ - 2 - (8 - クロロ - 5 - (2 - (2 - (2 - (2 - ヒドロキシエトキシ) エトキシ) エトキシ) エトキシ) - 2 - メチル - 4 - オキソ - 1 , 6 - ナフチリジン - 1 (4H) - イル) - 5 - フルオロベンゾニトリル ;
- 8 - クロロ - 1 - (2 , 6 - ジクロロ - 4 - フルオロフェニル) - 5 - ((17 - ヒドロキシ - 3 , 6 , 9 , 12 , 15 - ペンタオキサヘプタデシル) オキシ) - 2 - メチル - 1 , 6 - ナフチリジン - 4 (1H) - オン ;
- 3 , 5 - ジクロロ - 4 - (8 - クロロ - 5 - (4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - メチル - 4 - オキソ - 1 , 6 - ナフチリジン - 1 (4H) - イル) ベンゾニトリル ;
- 8 - クロロ - 1 - (2 , 6 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 5 - (2 , 3 , 4 - トリヒドロキシプトキシ) - 1 , 6 - ナフチリジン - 4 (1H) - オン ;
- 3 , 5 - ジクロロ - 4 - (5 - ((2 - ヒドロキシエチル) アミノ) - 2 - メチル - 4 - オキソ - 1 , 7 - ナフチリジン - 1 (4H) - イル) ベンゾニトリル ;
- 8 - クロロ - 1 - (2 , 6 - ジクロロフェニル) - 5 - (3 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ビス (ヒドロキシメチル) プロポキシ) - 2 - メチル - 1 , 6 - ナフチリジン - 4 (1H) - オン ;
- 3 , 5 - ジクロロ - 4 - (5 - (3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 - イル) - 2 - メチル - 4 - オキソ - 1 , 7 - ナフチリジン - 1 (4H) - イル) ベンゾニトリル ;
- 8 - クロロ - 1 - (2 , 6 - ジクロロフェニル) - 5 - (2 - (2 - (2 - (2 - ヒドロキシエトキシ) エトキシ) エトキシ) エトキシ) - 2 - メチル - 1 , 6 - ナフチリジン - 4 (1H) - オン ;
- 8 - クロロ - 1 - (2 , 6 - ジクロロフェニル) - 5 - ((2R , 4S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - 1 , 6 - ナフチリジン - 4 (1H) - オン ;

- 8 - クロロ - 1 - (2 , 6 - ジクロロ - 4 - フルオロフェニル) - 5 - (2 - (2 - (2 - (2 - ヒドロキシエトキシ) エトキシ) エトキシ) エトキシ) - 2 - メチル - 1 , 6 - ナフチリジン - 4 (1 H) - オン ;
- 8 - クロロ - 1 - (2 , 6 - ジクロロフェニル) - 5 - ((3 R , 4 S) - 3 , 4 - ジヒドロキシピロリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - 1 , 6 - ナフチリジン - 4 (1 H) - オン ;
- 3 - クロロ - 2 - (8 - クロロ - 5 - (2 , 3 - ジヒドロキシプロポキシ) - 2 - メチル - 4 - オキソ - 1 , 6 - ナフチリジン - 1 (4 H) - イル) ベンゾニトリル ;
- 5 - ((2 - (1 H - イミダゾール - 4 - イル) エチル) アミノ) - 8 - クロロ - 1 - (2 , 6 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 1 , 6 - ナフチリジン - 4 (1 H) - オン ;
- N - (2 - ((8 - クロロ - 1 - (2 , 6 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 1 , 6 - ナフチリジン - 5 - イル) オキシ) エチル) メタンスルホンアミド ;
- 8 - クロロ - 1 - (2 , 6 - ジクロロフェニル) - 5 - ((2 - (2 - (2 - (2 - ヒドロキシエトキシ) エトキシ) エトキシ) エチル) アミノ) - 2 - メチル - 1 , 6 - ナフチリジン - 4 (1 H) - オン ;
- 8 - クロロ - 1 - (2 , 6 - ジクロロフェニル) - 5 - (2 , 3 - ジヒドロキシプロポキシ) - 2 - メチル - 1 , 6 - ナフチリジン - 4 (1 H) - オン ;
- (S) - 8 - クロロ - 1 - (2 , 6 - ジクロロフェニル) - 5 - ((2 , 3 - ジヒドロキシプロピル) アミノ) - 2 - メチル - 1 , 6 - ナフチリジン - 4 (1 H) - オン ;
- 8 - クロロ - 1 - (2 , 6 - ジクロロフェニル) - 5 - (2 , 3 - ジヒドロキシ - 3 - メチルプロトキシ) - 2 - メチル - 1 , 6 - ナフチリジン - 4 (1 H) - オン ;
- 8 - クロロ - 1 - (2 , 6 - ジクロロフェニル) - 5 - (3 - ヒドロキシ - 2 - (ヒドロキシメチル) - 2 - メチルプロポキシ) - 2 - メチル - 1 , 6 - ナフチリジン - 4 (1 H) - オン ;
- 8 - クロロ - 1 - (2 , 6 - ジクロロフェニル) - 5 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロポキシ) - 2 - メチル - 1 , 6 - ナフチリジン - 4 (1 H) - オン ;
- 3 , 5 - ジクロロ - 4 - (8 - クロロ - 5 - ((3 R , 4 S) - 4 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 3 - イル) アミノ) - 2 - メチル - 4 - オキソ - 1 , 6 - ナフチリジン - 1 (4 H) - イル) ベンゾニトリル ;
- 3 , 5 - ジクロロ - 4 - (8 - クロロ - 5 - ((2 - ヒドロキシエトキシ) アミノ) - 2 - メチル - 4 - オキソ - 1 , 6 - ナフチリジン - 1 (4 H) - イル) ベンゾニトリル ;
- 8 - クロロ - 1 - (2 , 6 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 5 - ((1 - メチル - 1 H - テトラゾール - 5 - イル) アミノ) - 1 , 6 - ナフチリジン - 4 (1 H) - オン ;
- 8 - クロロ - 1 - (2 , 6 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 5 - ((1 - メチル - 1 H - テトラゾール - 5 - イル) オキシ) - 1 , 6 - ナフチリジン - 4 (1 H) - オン ;
- 8 - クロロ - 1 - (2 , 6 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 5 - ((2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) アミノ) - 1 , 6 - ナフチリジン - 4 (1 H) - オン ;
- 8 - クロロ - 1 - (2 , 6 - ジクロロフェニル) - 5 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 2 - メチル - 1 , 6 - ナフチリジン - 4 (1 H) - オン ;
- 8 - クロロ - 1 - (2 , 6 - ジクロロフェニル) - 5 - ((2 - ヒドロキシエトキシ) アミノ) - 2 - メチル - 1 , 6 - ナフチリジン - 4 (1 H) - オン ;
- 8 - クロロ - 1 - (2 , 6 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 5 - (オキセタン - 3 - イルメトキシ) - 1 , 6 - ナフチリジン - 4 (1 H) - オン ;
- 8 - クロロ - 1 - (2 , 6 - ジクロロフェニル) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 5 - ((2 - (メチルスルホニル) エチル) アミノ) - 1 , 6 - ナフチリジン - 4 (1 H) - オン ;
- 8 - シクロプロピル - 1 - (2 , 6 - ジクロロフェニル) - 5 - (2 , 3 - ジヒドロキシプロポキシ) - 2 - メチル - 1 , 6 - ナフチリジン - 4 (1 H) - オン ;
- 8 - クロロ - 1 - (2 , 6 - ジクロロフェニル) - 5 - (3 - ヒドロキシ - 2 - (ヒドロ

キシメチル)プロポキシ) - 2 - (メトキシメチル) - 1, 6 - ナフチリジン - 4 (1H) - オン;

8 - クロロ - 1 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 5 - (2, 3 - ジヒドロキシプロポキシ) - 2 - (メトキシメチル) - 1, 6 - ナフチリジン - 4 (1H) - オン;

3 - クロロ - 2 - (8 - クロロ - 2 - シクロプロピル - 5 - (2, 3 - ジヒドロキシプロポキシ) - 4 - オキソ - 1, 6 - ナフチリジン - 1 (4H) - イル)ベンゾニトリル;

4 - (5 - (2 - (1H - イミダゾール - 4 - イル)エチル)アミノ) - 2 - メチル - 4 - オキソ - 1, 7 - ナフチリジン - 1 (4H) - イル) - 3, 5 - ジクロロベンゾニトリル;

8 - クロロ - 1 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 5 - ((2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メトキシ) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1, 6 - ナフチリジン - 4 (1H) - オン;

(R) - 8 - クロロ - 1 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 5 - (2, 3 - ジヒドロキシ - 3 - メチルプロキシ) - 2 - メチル - 1, 6 - ナフチリジン - 4 (1H) - オン;

(S) - 8 - クロロ - 1 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 5 - (2, 3 - ジヒドロキシ - 3 - メチルプロキシ) - 2 - メチル - 1, 6 - ナフチリジン - 4 (1H) - オン;

8 - クロロ - 1 - (2, 6 - ジクロロ - 4 - フルオロフェニル) - 5 - (2, 3 - ジヒドロキシプロポキシ) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1, 6 - ナフチリジン - 4 (1H) - オン;

8 - クロロ - 1 - (2, 6 - ジクロロ - 4 - フルオロフェニル) - 5 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1, 6 - ナフチリジン - 4 (1H) - オン;

8 - クロロ - 1 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 2 - (ジフルオロメチル) - 5 - (2, 3 - ジヒドロキシプロポキシ) - 1, 6 - ナフチリジン - 4 (1H) - オン;

8 - クロロ - 1 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 5 - (2, 3 - ジヒドロキシプロポキシ) - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 2 - カルボニトリル;

8 - クロロ - 1 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 5 - ヒドロキシ - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1, 6 - ナフチリジン - 4 (1H) - オン;

1 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 5 - (2, 3 - ジヒドロキシプロポキシ) - 2 - メチル - 7 - (メチルアミノ) - 1, 6 - ナフチリジン - 4 (1H) - オン;

1 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 5 - (2, 3 - ジヒドロキシプロポキシ) - 7 - エチル - 2 - メチル - 1, 6 - ナフチリジン - 4 (1H) - オン;

1 - (2 - クロロ - 6 - エチルフェニル) - 5 - (2, 3 - ジヒドロキシプロポキシ) - 7 - エチル - 2 - メチル - 1, 6 - ナフチリジン - 4 (1H) - オン;

1 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 5 - (2, 3 - ジヒドロキシプロポキシ) - 7 - メトキシ - 2 - メチル - 1, 6 - ナフチリジン - 4 (1H) - オン;

1 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 5 - (2, 3 - ジヒドロキシプロポキシ) - 8 - エチル - 2 - メチル - 1, 6 - ナフチリジン - 4 (1H) - オン;

N - (1 - (2, 6 - ジクロロ - 4 - シアノフェニル) - 2 - メチル - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 7 - ナフチリジン - 5 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - スルホンアミド;

8 - クロロ - 1 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 5 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 1, 6 - ナフチリジン - 4 (1H) - オン;

3, 5 - ジクロロ - 4 - (2 - メチル - 4 - オキソ - 5 - (1H - ピラゾール - 3 - イル) - 1, 7 - ナフチリジン - 1 (4H) - イル)ベンゾニトリル;

3, 5 - ジクロロ - 4 - (2 - メチル - 5 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - オキソ - 1, 7 - ナフチリジン - 1 (4H) - イル)ベンゾニトリル;

8 - クロロ - 1 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 5 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 1, 6 - ナフチリジン - 4 (1H) - オン;

8 - クロロ - 1 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 5 - (3, 4 - ジヒドロキシブチル) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1, 6 - ナフチリジン - 4 (1H) - オン;

(R) - 8 - クロロ - 1 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 5 - (3, 4 - ジヒドロキシ
 プチル) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1, 6 - ナフチリジン - 4 (1H) - オン;
 (S) - 8 - クロロ - 1 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 5 - (3, 4 - ジヒドロキシ
 プチル) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1, 6 - ナフチリジン - 4 (1H) - オン;
 8 - クロロ - 1 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 5 - (2, 3 - ジヒドロキシプロピル
) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1, 6 - ナフチリジン - 4 (1H) - オン;
 (R) - 8 - クロロ - 1 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 5 - (2, 3 - ジヒドロキシ
 プロピル) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1, 6 - ナフチリジン - 4 (1H) - オン;
 (S) - 8 - クロロ - 1 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 5 - (2, 3 - ジヒドロキシ
 プロピル) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1, 6 - ナフチリジン - 4 (1H) - オン;
 8 - クロロ - 1 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 5 - (2, 3 - ジヒドロキシプロピル
) - 2 - メチル - 1, 6 - ナフチリジン - 4 (1H) - オン;
 8 - クロロ - 1 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 5 - (1, 2 - ジヒドロキシエチル)
 - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1, 6 - ナフチリジン - 4 (1H) - オン;
 (R) - 8 - クロロ - 1 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 5 - (1, 2 - ジヒドロキシ
 エチル) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1, 6 - ナフチリジン - 4 (1H) - オン;
 (S) - 8 - クロロ - 1 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 5 - (1, 2 - ジヒドロキシ
 エチル) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1, 6 - ナフチリジン - 4 (1H) - オン;
 8 - クロロ - 1 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 5 - (1, 2 - ジヒドロキシエチル)
 - 2 - メチル - 1, 6 - ナフチリジン - 4 (1H) - オン;
 8 - クロロ - 1 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 5 - (2 - ヒドロキシアセチル) - 2
 - メチル - 1, 6 - ナフチリジン - 4 (1H) - オン;
 8 - クロロ - 1 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 5 - ((2, 3 - ジヒドロキシプロポ
 キシ)メチル) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1, 6 - ナフチリジン - 4 (1H) - オン
 ;
 8 - クロロ - 1 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 5 - ((1, 3 - ジヒドロキシプロ
 パン - 2 - イル)オキシ)メチル) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1, 6 - ナフチリジン
 - 4 (1H) - オン;
 8 - クロロ - 1 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 5 - (2, 4 - ジヒドロキシ - 3 - オ
 キソブタン - 2 - イル) - 2 - メチル - 1, 6 - ナフチリジン - 4 (1H) - オン;
 1 - (4 - (3 - アミノ - 3 - メチルブタ - 1 - イン - 1 - イル) - 2, 6 - ジクロロフ
 ェニル) - 8 - クロロ - 5 - (2, 3 - ジヒドロキシプロポキシ) - 2 - メチル - 1, 6
 - ナフチリジン - 4 (1H) - オン;
 8 - クロロ - 1 - (2, 6 - ジクロロ - 4 - (3 - モルホリノプロパ - 1 - イン - 1 - イ
 ル)フェニル) - 5 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 2 - メチル - 1, 6 - ナフチリジン
 - 4 (1H) - オン;
 8 - クロロ - 1 - (2, 6 - ジクロロ - 4 - (3 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ
)プロパ - 1 - イン - 1 - イル)フェニル) - 5 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 2 - メ
 チル - 1, 6 - ナフチリジン - 4 (1H) - オン;
 8 - クロロ - 1 - (2, 6 - ジクロロ - 4 - (3 - (ジメチルアミノ)プロパ - 1 - イン
 - 1 - イル)フェニル) - 5 - ((2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル
)メトキシ) - 2 - メチル - 1, 6 - ナフチリジン - 4 (1H) - オン; および
 (8 - クロロ - 1 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 5 - (2, 3 - ジヒドロキシプロポ
 キシ) - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 2 - イル)メチルニ水
 素ホスフェートからなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物; またはその薬学的
 に許容可能な塩。

【請求項 1 4】

(S) - 8 - クロロ - 1 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 5 - (2, 3 - ジヒドロキシ
 プロポキシ) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1, 6 - ナフチリジン - 4 (1H) - オン
 である、請求項 1 3 の記載の化合物; またはその薬学的に許容可能な塩

【請求項 15】

(S) - 8 - クロロ - 1 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 5 - (2, 3 - ジヒドロキシプロポキシ) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1, 6 - ナフチリジン - 4 (1H) - オン;
(R) - 8 - クロロ - 1 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 5 - (2, 3 - ジヒドロキシプロポキシ) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1, 6 - ナフチリジン - 4 (1H) - オン;
8 - クロロ - 1 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 5 - (2, 3 - ジヒドロキシプロポキシ) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1, 6 - ナフチリジン - 4 (1H) - オン;
(R) - 8 - クロロ - 1 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 5 - (3, 4 - ジヒドロキシブチル) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1, 6 - ナフチリジン - 4 (1H) - オン;
(S) - 8 - クロロ - 1 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 5 - (3, 4 - ジヒドロキシブチル) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1, 6 - ナフチリジン - 4 (1H) - オン; および
8 - クロロ - 1 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 5 - (3, 4 - ジヒドロキシブチル) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1, 6 - ナフチリジン - 4 (1H) - オンからなる群から
選択される、請求項 1 に記載の化合物; またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 16】

1.5418 の波長および約 22 の温度で、CuK 放射線を用いて測定したとき、 $7.0 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $14.1 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $18.5 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $24.7 \pm 0.2^\circ 2$ 、 $26.0 \pm 0.2^\circ 2$ および $26.9 \pm 0.2^\circ 2$ から選択される 1 つまたは複数のピークを含む X 線粉末回折 (XRPD) パターンによって特徴付けられる、(S) - 8 - クロロ - 1 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 5 - (2, 3 - ジヒドロキシプロポキシ) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1, 6 - ナフチリジン - 4 (1H) - オンの水和物の結晶形である、請求項 14 に記載の化合物。

【請求項 17】

活性成分としての請求項 1 ~ 16 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩と、1 つまたは複数の薬学的に許容可能な担体とを含む、GIRK 受容体の阻害に応答する疾患または障害の治療または予防のための、医薬組成物。

【請求項 18】

請求項 1 ~ 16 のいずれか一項に記載の化合物の治療的有効量と、1 つまたは複数の治療効果のある共薬剤とを含む組み合わせ。

【請求項 19】

前記共薬剤が、クラス I 抗不整脈剤、クラス II 抗不整脈剤、クラス III 抗不整脈剤、クラス IV 抗不整脈剤、クラス V 抗不整脈剤、強心配糖体、心房不応期に作用する他の薬物; 止血調節剤、抗血栓剤; トロンピン阻害剤; 第 VII a 因子阻害剤; 抗凝固剤、第 X a 因子阻害剤、直接トロンピン阻害剤; 抗血小板剤、シクロオキシゲナーゼ阻害剤、アデノシン二リン酸 (ADP) 受容体阻害剤、ホスホジエステラーゼ阻害剤、糖タンパク質 II B / II A、アデノシン再取り込み阻害剤; 抗脂質異常症剤、HMG - CoA レダクターゼ阻害剤、他のコレステロール低下剤; PPAR a 作動薬; 胆汁酸吸着剤; コレステロール吸収阻害剤; コレステリルエステル転送タンパク質 (CEPT) 阻害剤; 回腸胆汁酸輸送系の阻害剤 (IBAT 阻害剤); 胆汁酸結合樹脂; ニコチン酸およびその類似体; 抗酸化剤; ω -3 脂肪酸; 降圧薬、アドレナリン受容体拮抗薬、遮断薬、遮断薬、混合 / 遮断薬; アドレナリン受容体作動薬、 β -2 作動薬; アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害剤、カルシウムチャネル遮断薬; アンジオテンシン II 受容体拮抗薬; アルドステロン受容体拮抗薬; 中枢性アドレナリン作動薬、中枢性 α 作動薬; 利尿剤; 抗肥満剤、腓リパーゼ阻害剤、ミクロソーム輸送タンパク質 (MTP) 調節剤、ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ (DGAT) 阻害剤、カンナビノイド (CBI) 受容体拮抗薬; インスリンおよびインスリンアナログ; インスリン分泌促進剤; インクレチン作用を向上させる薬剤、ジペプチジルペプチダーゼ IV (DPP - 4) 阻害剤、グルカゴン様ペプチド - I (GLP - 1) 作動薬; インスリン感作剤、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 (PPAR γ) 作動薬、肝臓グルコースバランスを調節する薬剤、フルク

トース 1, 6 - ビスホスファターゼ阻害剤、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤、グリコーゲンシンターゼキナーゼ阻害剤、グルコキナーゼ活性化因子；腸からのグルコースの吸収を減少させる / 遅らせるように設計された薬剤、 α -グルコシダーゼ阻害剤；グルカゴンの作用に拮抗するかまたはグルカゴンの分泌を減少させる薬剤、アミリン類似体；腎臓によるグルコースの再吸収を防ぐ薬剤、およびナトリウム依存性グルコーストランスポーター 2 (SGLT - 2) 阻害剤から選択される、請求項 1 8 に記載の組み合わせ。

【請求項 2 0】

請求項 1 ~ 1 6 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩の治療的有効量を含む、G I R K 受容体の阻害に応答する疾患または障害の治療または予防に使用するための、医薬組成物。

【請求項 2 1】

前記疾患または障害が、心不整脈、心房細動、原発性アルドステロン症、高血圧症および洞不全症候群から選択される、請求項 2 0 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 2】

薬剤として使用するための請求項 1 ~ 1 6 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 2 3】

G I R K 受容体の阻害に応答する疾患または障害の治療または予防に使用するための、請求項 1 ~ 1 6 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 2 4】

心不整脈、心房細動、原発性アルドステロン症、高血圧症または洞不全症候群の治療に使用するための、請求項 1 ~ 1 6 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 3 1 1

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 3 1 1】

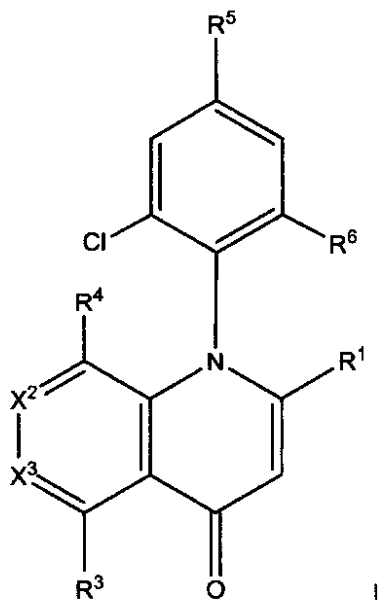
ステップ 6 : (8 - クロロ - 1 - (2 , 6 - ジクロロフェニル) - 5 - (2 , 3 - ジヒドロキシプロポキシ) - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 1 , 6 - ナフチリジン - 2 - イル) メチルニ水素ホスフェートモノナトリウム塩

前のステップからの混合物 (0 . 0 2 6 g) を MeOH (1 m l) に溶解させた。H₂O (1 m l) 中の NaHCO₃ (0 . 0 1 5 g , 0 . 1 8 3 m m o l) の溶液をフラスコに添加した。得られた溶液を室温で 5 分間攪拌し、減圧下で濃縮した。残留物を、ACN および水から凍結乾燥させて、表題化合物を得た (0 . 0 2 6 g , 9 9 % の収率) 。 E S I - M S m / z : 5 2 4 . 9 [M + H] ⁺ (R t = 0 . 6 6 m i n , L C - 方法 2) ¹ H N M R (4 0 0 M H z , m e t h a n o l - d 4) ppm = 8 . 1 6 (s , 1 H) , 7 . 6 0 (s , 3 H) , 7 . 1 4 (t , J = 1 . 2 H z , 1 H) , 4 . 6 1 - 4 . 4 7 (m , 2 H) , 4 . 3 5 (d d , J = 4 . 4 , 1 . 2 H z , 2 H) , 4 . 0 6 (p , J = 5 . 2 H z , 1 H) , 3 . 8 1 - 3 . 6 6 (m , 2 H) .

なお、本発明は以下の態様を含みうる。

[1] 式 I :

【化105-1】



(式中：

 X^2 は、 CR^2 または N であり； X^3 は、 CH または N であり； R^1 は、 C_{1-4} アルキル、 $-CH_2CN$ 、 $-CN$ 、 C_{1-4} アルコキシ C_{1-4} アルキル、ハロ $-C_{1-4}$ アルキル、 $-CH=N-OH$ 、 $-CH=N-O-C_{1-4}$ アルキル、 $-CH=N-O$ (ヒドロキシ C_{1-4} アルキル)、ヒドロキシ $-C_{1-4}$ アルキル、 $-CH_2OP(O)(OH)_2$ または C_{3-5} シクロアルキルであり； R^3 は、 $-OR^a$ ； $-NHR^b$ ； $-C(O)NH_2$ ； $-C(O)$ [ヒドロキシ C_{1-4} アルキル]； OH および ヒドロキシ C_{1-4} アルキル から独立して選択される 1 つまたは複数の置換基で任意選択的に置換されたヘテロシクリル；1 つまたは複数の C_{1-4} アルキル で任意選択的に置換された 5 員または 6 員環ヘテロアリアルであり；または R^3 は、 $-C(O)$ [ヒドロキシ C_{1-4} アルキル] および $-OR^c$ から独立して選択される 1 つまたは複数の置換基で置換された C_{1-4} アルキルであり； R^a は、 $-OR^c$ 、 $-SO_2C_{1-4}$ アルキル、 $-NHS(O)_2C_{1-4}$ アルキル および ヘテロシクリル (これは、 C_{1-4} アルキル または ヒドロキシ C_{1-4} アルキル から独立して選択される 1 つまたは複数の置換基でさらに任意選択的に置換される) から独立して選択される 1 つまたは複数の置換基で置換された $-C_{1-6}$ アルキルであり；または R^a は、 H 、 $-[CH_2-CH_2-O]_n-H$ 、 $-[CH_2-CH_2-O]_m-CH_3$ または 1 つまたは複数の C_{1-4} アルキル で任意選択的に置換されたヘテロアリアルであり；ここで、 n は、 $2 \sim 6$ であり、 m は、 $1 \sim 6$ であり； R^b は、 $-OR^c$ 、 $-C(O)NH-C_{1-4}$ アルキル、 $-C(O)NH$ (ヒドロキシ C_{1-4} アルキル)、ヒドロキシ C_{1-4} アルキル、5 員または 6 員ヘテロアリアル、ヘテロシクリル、 $-SO_2C_{1-4}$ アルキル および $-NHS(O)_2C_{1-4}$ アルキル から独立して選択される 1 つまたは複数の置換基で置換された $-C_{1-6}$ アルキルであり；または R^b は、 $-S(O)_2$ ヘテロアリアルであり；または R^b は、1 つまたは複数のヒドロキシ基で任意選択的に置換された 4 員 \sim 7 員ヘテロシクリルであり；または R^b は、 H 、 $-OR^c$ ； $-[CH_2-CH_2-O]_n-H$ 、 $-[CH_2-CH_2-O]_m-CH_3$ または 1 つまたは複数の C_{1-4} アルキル で任意選択的に置換されたヘテロアリアルであり；ここで、 n は、 $2 \sim 6$ であり、 m は、 $1 \sim 6$ であり； R^c は、 H または ヒドロキシ C_{1-4} アルキル であり； R^2 は、 H 、 C_{1-4} アルコキシ、ハロ $-C_{1-4}$ アルコキシ、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 $-S-C_{1-4}$ アルキル または $-NH-C_{1-4}$ アルキル であり；

R⁴ は、H、ハロ、ハロ - C₁ ~ 4 アルキル、C₁ ~ 4 アルキル、C₃ ~ 5 シクロアルキルであり；

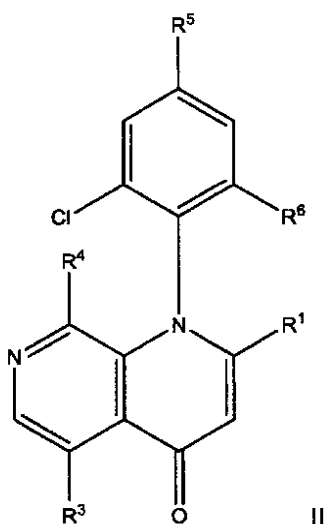
R⁵ は、H、ハロ、CN、C₁ ~ 4 アルコキシ、ヒドロキシ - C₁ ~ 4 アルコキシ、C₁ ~ 4 アルコキシ - C₁ ~ 4 アルコキシ、- CH = NH - O - C₁ ~ 4 アルキル、- CH = NH - O (ヒドロキシ C₁ ~ 4 アルキル) であり；または

R⁵ は、OH または NR^gR^h で任意選択的に置換された C₂ ~ 6 アルキニルであり、ここで、R^g および R^h は、独立して、H または C₁ ~ 4 アルキルであり；または R^g および R^h は、それらが結合される窒素と一緒に、O、S または N から選択されるさらなるヘテロ原子を任意選択的に含有する 4 員 ~ 7 員ヘテロシクリルを形成し、ここで、前記ヘテロ原子は、その酸化形態であり得；前記ヘテロシクリルは、C₁ ~ 4 アルキルで任意選択的に置換され；

R⁶ は、ハロ、C₁ ~ 4 アルキルまたは CN である)
で表される化合物；またはその薬学的に許容可能な塩。

[2] 式 I I :

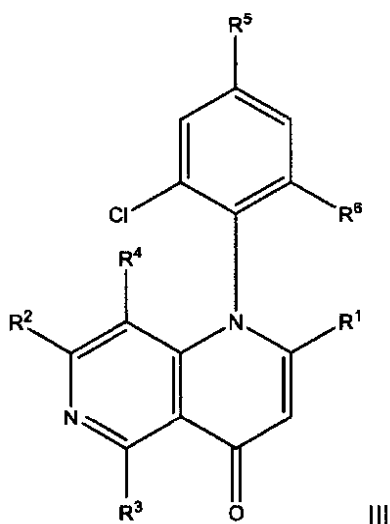
【化 1 0 5 - 2】



で表される、上記 [1] に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩。

[3] 式 I I I :

【化 1 0 5 - 3】



で表される、上記 [1] に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩。

[4] R¹ は、CH₃、シクロプロピル、- CH₂OH または CH = NH - OH である

、上記 [1] ~ [3] のいずれかに記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩。

[5] R² は、Hまたは - NH - CH₃である、上記 [1]、[2]および[4] のいずれかに記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩。

[6] R⁴ は、HまたはH₂である、上記 [1] ~ [5] のいずれかに記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩。

[7] R⁵ は、H、F、CNであるか、OHまたはチオモルホリンで置換されたC₂ -₄アルキニルである、上記 [1] ~ [6] のいずれかに記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩。

[8] R⁶ は、ClまたはCNである、上記 [1] ~ [7] のいずれかに記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩。

[9] R³ は、ヒドロキシC₁ -₆アルキル、ヒドロキシC₁ -₆アルコキシ、- O - (CH₂CH₂ - O)_nH、- O - (CH₂CH₂ - O)_mCH₃、- NH - (CH₂CH₂O)_nH、- NH - (CH₂CH₂ - O)_mCH₃、ヒドロキシルで置換されたアゼチジン；ヒドロキシルおよびヒドロキシC₁ -₄アルキルから独立して選択される1つまたは複数の置換基で置換されたピロリジン；またはヒドロキシC₁ -₄アルキルで置換されたピペラジンである、上記 [1] ~ [8] のいずれかに記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩。

[10] R³ は、以下の群：

から選択される、実施形態10に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩。

[12] R¹は、CH₃またはCH₂OHであり、R²はHであり、R³は、-OR^aまたは-NHR^bであり、R⁴はClであり、R⁵は、HまたはFであり、R⁶はClである、上記[3]に記載の化合物；またはその薬学的に許容可能な塩。

[13] (S) - 8 - クロロ - 1 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 5 - (2, 3 - ジヒドロキシプロポキシ) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1, 6 - ナフチリジン - 4 (1H) - オン；

(R) - 8 - クロロ - 1 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 5 - (2, 3 - ジヒドロキシプロポキシ) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1, 6 - ナフチリジン - 4 (1H) - オン；

8 - クロロ - 1 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 5 - (2, 3 - ジヒドロキシプロポキシ) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1, 6 - ナフチリジン - 4 (1H) - オン；

8 - クロロ - 1 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 5 - (2, 3 - ジヒドロキシ - 3 - メチルプロキシ) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1, 6 - ナフチリジン - 4 (1H) - オン；

；

8 - クロロ - 1 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 5 - ((3 - (ヒドロキシメチル)オキセタン - 3 - イル)メトキシ) - 1, 6 - ナフチリジン - 4 (1H) - オン；

N - (2 - ((8 - クロロ - 1 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 5 - イル)オキシ)エチル)メタンスルホンアミド；

8 - クロロ - 1 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 5 - (2 - (2 - (2 - (2 - ヒドロキシエトキシ)エトキシ)エトキシ)エトキシ) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1, 6 - ナフチリジン - 4 (1H) - オン；

8 - クロロ - 1 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 5 - (3 - ヒドロキシ - 2 - (ヒドロキシメチル)プロポキシ) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1, 6 - ナフチリジン - 4 (1H) - オン；

8 - クロロ - 1 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 5 - ((1, 3 - ジヒドロキシプロパン - 2 - イル)オキシ) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1, 6 - ナフチリジン - 4 (1H) - オン；

8 - クロロ - 1 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 5 - (オキセタン - 3 - イルメトキシ) - 1, 6 - ナフチリジン - 4 (1H) - オン；

8 - クロロ - 1 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 5 - (2 - (2 - メトキシエトキシ)エトキシ) - 1, 6 - ナフチリジン - 4 (1H) - オン；

8 - クロロ - 1 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 5 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1, 6 - ナフチリジン - 4 (1H) - オン；

8 - クロロ - 1 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 5 - ((2 - (2 - (2 - (2 - ヒドロキシエトキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)アミノ) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1, 6 - ナフチリジン - 4 (1H) - オン；

8 - クロロ - 1 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 5 - ((14 - ヒドロキシ - 3, 6, 9, 12 - テトラオキサテトラデシル)オキシ) - 2 - メチル - 1, 6 - ナフチリジン - 4 (1H) - オン；

5 - (2, 5, 8, 11, 14, 17 - ヘキサオキサノナデカン - 19 - イルオキシ) - 8 - クロロ - 1 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 1, 6 - ナフチリジン - 4 (1H) - オン；

3 - クロロ - 2 - (8 - クロロ - 5 - ((2 - (2 - (2 - (2 - ヒドロキシエトキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)アミノ) - 2 - メチル - 4 - オキソ - 1, 6 - ナフチリジン - 1 (4H) - イル)ベンゾニトリル；

3 - ((8 - クロロ - 1 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 5 - イル)アミノ) - 2 - ヒドロキシ - N - (2 - ヒドロキシエチル)プロパンアミド；

3, 5 - ジクロロ - 4 - (5 - (2, 3 - ジヒドロキシプロポキシ) - 2 - メチル - 4 - オキソ - 1, 7 - ナフチリジン - 1 (4 H) - イル) ベンゾニトリル ;

8 - クロロ - 1 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 5 - ((17 - ヒドロキシ - 3, 6, 9, 12, 15 - ペンタオキサヘプタデシル) オキシ) - 2 - メチル - 1, 6 - ナフチリジン - 4 (1 H) - オン ;

8 - クロロ - 1 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 5 - (3 - (2, 3 - ジヒドロキシプロポキシ) - 2 - ヒドロキシプロポキシ) - 2 - メチル - 1, 6 - ナフチリジン - 4 (1 H) - オン ;

3 - クロロ - 2 - (8 - クロロ - 5 - (2 - (2 - (2 - (2 - ヒドロキシエトキシ) エトキシ) エトキシ) エトキシ) - 2 - メチル - 4 - オキソ - 1, 6 - ナフチリジン - 1 (4 H) - イル) ベンゾニトリル ;

N - (2 - ((1 - (2, 6 - ジクロロ - 4 - シアノフェニル) - 2 - メチル - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 7 - ナフチリジン - 5 - イル) アミノ) エチル) メタンスルホンアミド ;

3 - クロロ - 2 - (8 - クロロ - 5 - (2 - (2 - (2 - (2 - ヒドロキシエトキシ) エトキシ) エトキシ) エトキシ) - 2 - メチル - 4 - オキソ - 1, 6 - ナフチリジン - 1 (4 H) - イル) - 5 - フルオロベンゾニトリル ;

8 - クロロ - 1 - (2, 6 - ジクロロ - 4 - フルオロフェニル) - 5 - ((17 - ヒドロキシ - 3, 6, 9, 12, 15 - ペンタオキサヘプタデシル) オキシ) - 2 - メチル - 1, 6 - ナフチリジン - 4 (1 H) - オン ;

3, 5 - ジクロロ - 4 - (8 - クロロ - 5 - (4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - メチル - 4 - オキソ - 1, 6 - ナフチリジン - 1 (4 H) - イル) ベンゾニトリル ;

8 - クロロ - 1 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 5 - (2, 3, 4 - トリヒドロキシプトキシ) - 1, 6 - ナフチリジン - 4 (1 H) - オン ;

3, 5 - ジクロロ - 4 - (5 - ((2 - ヒドロキシエチル) アミノ) - 2 - メチル - 4 - オキソ - 1, 7 - ナフチリジン - 1 (4 H) - イル) ベンゾニトリル ;

8 - クロロ - 1 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 5 - (3 - ヒドロキシ - 2, 2 - ビス (ヒドロキシメチル) プロポキシ) - 2 - メチル - 1, 6 - ナフチリジン - 4 (1 H) - オン ;

3, 5 - ジクロロ - 4 - (5 - (3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 - イル) - 2 - メチル - 4 - オキソ - 1, 7 - ナフチリジン - 1 (4 H) - イル) ベンゾニトリル ;

8 - クロロ - 1 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 5 - (2 - (2 - (2 - (2 - ヒドロキシエトキシ) エトキシ) エトキシ) エトキシ) - 2 - メチル - 1, 6 - ナフチリジン - 4 (1 H) - オン ;

8 - クロロ - 1 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 5 - ((2 R, 4 S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - 1, 6 - ナフチリジン - 4 (1 H) - オン ;

8 - クロロ - 1 - (2, 6 - ジクロロ - 4 - フルオロフェニル) - 5 - (2 - (2 - (2 - (2 - ヒドロキシエトキシ) エトキシ) エトキシ) エトキシ) - 2 - メチル - 1, 6 - ナフチリジン - 4 (1 H) - オン ;

8 - クロロ - 1 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 5 - ((3 R, 4 S) - 3, 4 - ジヒドロキシピロリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - 1, 6 - ナフチリジン - 4 (1 H) - オン ;

3 - クロロ - 2 - (8 - クロロ - 5 - (2, 3 - ジヒドロキシプロポキシ) - 2 - メチル - 4 - オキソ - 1, 6 - ナフチリジン - 1 (4 H) - イル) ベンゾニトリル ;

5 - ((2 - (1 H - イミダゾール - 4 - イル) エチル) アミノ) - 8 - クロロ - 1 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 1, 6 - ナフチリジン - 4 (1 H) - オン ;

N - (2 - ((8 - クロロ - 1 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 5 - イル) オキシ) エチル) メタンスル

ホンアミド；

8 - クロロ - 1 - (2 , 6 - ジクロロフェニル) - 5 - ((2 - (2 - (2 - (2 - ヒドロキシエトキシ) エトキシ) エトキシ) エチル) アミノ) - 2 - メチル - 1 , 6 - ナフチリジン - 4 (1 H) - オン；

8 - クロロ - 1 - (2 , 6 - ジクロロフェニル) - 5 - (2 , 3 - ジヒドロキシプロポキシ) - 2 - メチル - 1 , 6 - ナフチリジン - 4 (1 H) - オン；

(S) - 8 - クロロ - 1 - (2 , 6 - ジクロロフェニル) - 5 - ((2 , 3 - ジヒドロキシプロピル) アミノ) - 2 - メチル - 1 , 6 - ナフチリジン - 4 (1 H) - オン；

8 - クロロ - 1 - (2 , 6 - ジクロロフェニル) - 5 - (2 , 3 - ジヒドロキシ - 3 - メチルプロキシ) - 2 - メチル - 1 , 6 - ナフチリジン - 4 (1 H) - オン；

8 - クロロ - 1 - (2 , 6 - ジクロロフェニル) - 5 - (3 - ヒドロキシ - 2 - (ヒドロキシメチル) - 2 - メチルプロポキシ) - 2 - メチル - 1 , 6 - ナフチリジン - 4 (1 H) - オン；

8 - クロロ - 1 - (2 , 6 - ジクロロフェニル) - 5 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロポキシ) - 2 - メチル - 1 , 6 - ナフチリジン - 4 (1 H) - オン；

3 , 5 - ジクロロ - 4 - (8 - クロロ - 5 - (((3 R , 4 S) - 4 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 3 - イル) アミノ) - 2 - メチル - 4 - オキソ - 1 , 6 - ナフチリジン - 1 (4 H) - イル) ベンゾニトリル；

3 , 5 - ジクロロ - 4 - (8 - クロロ - 5 - ((2 - ヒドロキシエトキシ) アミノ) - 2 - メチル - 4 - オキソ - 1 , 6 - ナフチリジン - 1 (4 H) - イル) ベンゾニトリル；

8 - クロロ - 1 - (2 , 6 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 5 - ((1 - メチル - 1 H - テトラゾール - 5 - イル) アミノ) - 1 , 6 - ナフチリジン - 4 (1 H) - オン；

8 - クロロ - 1 - (2 , 6 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 5 - ((1 - メチル - 1 H - テトラゾール - 5 - イル) オキシ) - 1 , 6 - ナフチリジン - 4 (1 H) - オン；

8 - クロロ - 1 - (2 , 6 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 5 - ((2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) アミノ) - 1 , 6 - ナフチリジン - 4 (1 H) - オン；

8 - クロロ - 1 - (2 , 6 - ジクロロフェニル) - 5 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 2 - メチル - 1 , 6 - ナフチリジン - 4 (1 H) - オン；

8 - クロロ - 1 - (2 , 6 - ジクロロフェニル) - 5 - ((2 - ヒドロキシエトキシ) アミノ) - 2 - メチル - 1 , 6 - ナフチリジン - 4 (1 H) - オン；

8 - クロロ - 1 - (2 , 6 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 5 - (オキセタン - 3 - イルメトキシ) - 1 , 6 - ナフチリジン - 4 (1 H) - オン；

8 - クロロ - 1 - (2 , 6 - ジクロロフェニル) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 5 - ((2 - (メチルスルホニル) エチル) アミノ) - 1 , 6 - ナフチリジン - 4 (1 H) - オン；

8 - シクロプロピル - 1 - (2 , 6 - ジクロロフェニル) - 5 - (2 , 3 - ジヒドロキシプロポキシ) - 2 - メチル - 1 , 6 - ナフチリジン - 4 (1 H) - オン；

8 - クロロ - 1 - (2 , 6 - ジクロロフェニル) - 5 - (3 - ヒドロキシ - 2 - (ヒドロキシメチル) プロポキシ) - 2 - (メトキシメチル) - 1 , 6 - ナフチリジン - 4 (1 H) - オン；

8 - クロロ - 1 - (2 , 6 - ジクロロフェニル) - 5 - (2 , 3 - ジヒドロキシプロポキシ) - 2 - (メトキシメチル) - 1 , 6 - ナフチリジン - 4 (1 H) - オン；

3 - クロロ - 2 - (8 - クロロ - 2 - シクロプロピル - 5 - (2 , 3 - ジヒドロキシプロポキシ) - 4 - オキソ - 1 , 6 - ナフチリジン - 1 (4 H) - イル) ベンゾニトリル；

4 - (5 - ((2 - (1 H - イミダゾール - 4 - イル) エチル) アミノ) - 2 - メチル - 4 - オキソ - 1 , 7 - ナフチリジン - 1 (4 H) - イル) - 3 , 5 - ジクロロベンゾニトリル；

8 - クロロ - 1 - (2 , 6 - ジクロロフェニル) - 5 - ((2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキサラン - 4 - イル) メトキシ) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 6 - ナフチリジン - 4 (1 H) - オン；

(R) - 8 - クロロ - 1 - (2 , 6 - ジクロロフェニル) - 5 - (2 , 3 - ジヒドロキシ - 3 - メチルプトキシ) - 2 - メチル - 1 , 6 - ナフチリジン - 4 (1 H) - オン ;
(S) - 8 - クロロ - 1 - (2 , 6 - ジクロロフェニル) - 5 - (2 , 3 - ジヒドロキシ - 3 - メチルプトキシ) - 2 - メチル - 1 , 6 - ナフチリジン - 4 (1 H) - オン ;
8 - クロロ - 1 - (2 , 6 - ジクロロ - 4 - フルオロフェニル) - 5 - (2 , 3 - ジヒドロキシプロポキシ) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 6 - ナフチリジン - 4 (1 H) - オン ;
8 - クロロ - 1 - (2 , 6 - ジクロロ - 4 - フルオロフェニル) - 5 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 6 - ナフチリジン - 4 (1 H) - オン ;
8 - クロロ - 1 - (2 , 6 - ジクロロフェニル) - 2 - (ジフルオロメチル) - 5 - (2 , 3 - ジヒドロキシプロポキシ) - 1 , 6 - ナフチリジン - 4 (1 H) - オン ;
8 - クロロ - 1 - (2 , 6 - ジクロロフェニル) - 5 - (2 , 3 - ジヒドロキシプロポキシ) - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 1 , 6 - ナフチリジン - 2 - カルボニトリル ;
8 - クロロ - 1 - (2 , 6 - ジクロロフェニル) - 5 - ヒドロキシ - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 6 - ナフチリジン - 4 (1 H) - オン ;
1 - (2 , 6 - ジクロロフェニル) - 5 - (2 , 3 - ジヒドロキシプロポキシ) - 2 - メチル - 7 - (メチルアミノ) - 1 , 6 - ナフチリジン - 4 (1 H) - オン ;
1 - (2 , 6 - ジクロロフェニル) - 5 - (2 , 3 - ジヒドロキシプロポキシ) - 7 - エチル - 2 - メチル - 1 , 6 - ナフチリジン - 4 (1 H) - オン ;
1 - (2 - クロロ - 6 - エチルフェニル) - 5 - (2 , 3 - ジヒドロキシプロポキシ) - 7 - エチル - 2 - メチル - 1 , 6 - ナフチリジン - 4 (1 H) - オン ;
1 - (2 , 6 - ジクロロフェニル) - 5 - (2 , 3 - ジヒドロキシプロポキシ) - 7 - メトキシ - 2 - メチル - 1 , 6 - ナフチリジン - 4 (1 H) - オン ;
1 - (2 , 6 - ジクロロフェニル) - 5 - (2 , 3 - ジヒドロキシプロポキシ) - 8 - エチル - 2 - メチル - 1 , 6 - ナフチリジン - 4 (1 H) - オン ;
N - (1 - (2 , 6 - ジクロロ - 4 - シアノフェニル) - 2 - メチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 1 , 7 - ナフチリジン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - スルホンアミド ;
8 - クロロ - 1 - (2 , 6 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 5 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 1 , 6 - ナフチリジン - 4 (1 H) - オン ;
3 , 5 - ジクロロ - 4 - (2 - メチル - 4 - オキソ - 5 - (1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 , 7 - ナフチリジン - 1 (4 H) - イル) ベンゾニトリル ;
3 , 5 - ジクロロ - 4 - (2 - メチル - 5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - オキソ - 1 , 7 - ナフチリジン - 1 (4 H) - イル) ベンゾニトリル ;
8 - クロロ - 1 - (2 , 6 - ジクロロフェニル) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 5 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 1 , 6 - ナフチリジン - 4 (1 H) - オン ;
8 - クロロ - 1 - (2 , 6 - ジクロロフェニル) - 5 - (3 , 4 - ジヒドロキシブチル) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 6 - ナフチリジン - 4 (1 H) - オン ;
(R) - 8 - クロロ - 1 - (2 , 6 - ジクロロフェニル) - 5 - (3 , 4 - ジヒドロキシブチル) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 6 - ナフチリジン - 4 (1 H) - オン ;
(S) - 8 - クロロ - 1 - (2 , 6 - ジクロロフェニル) - 5 - (3 , 4 - ジヒドロキシブチル) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 6 - ナフチリジン - 4 (1 H) - オン ;
8 - クロロ - 1 - (2 , 6 - ジクロロフェニル) - 5 - (2 , 3 - ジヒドロキシプロピル) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 6 - ナフチリジン - 4 (1 H) - オン ;
(R) - 8 - クロロ - 1 - (2 , 6 - ジクロロフェニル) - 5 - (2 , 3 - ジヒドロキシプロピル) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 6 - ナフチリジン - 4 (1 H) - オン ;
(S) - 8 - クロロ - 1 - (2 , 6 - ジクロロフェニル) - 5 - (2 , 3 - ジヒドロキシプロピル) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 6 - ナフチリジン - 4 (1 H) - オン ;
8 - クロロ - 1 - (2 , 6 - ジクロロフェニル) - 5 - (2 , 3 - ジヒドロキシプロピル) - 2 - メチル - 1 , 6 - ナフチリジン - 4 (1 H) - オン ;

8 - クロロ - 1 - (2 , 6 - ジクロロフェニル) - 5 - (1 , 2 - ジヒドロキシエチル) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 6 - ナフチリジン - 4 (1 H) - オン ;
(R) - 8 - クロロ - 1 - (2 , 6 - ジクロロフェニル) - 5 - (1 , 2 - ジヒドロキシエチル) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 6 - ナフチリジン - 4 (1 H) - オン ;
(S) - 8 - クロロ - 1 - (2 , 6 - ジクロロフェニル) - 5 - (1 , 2 - ジヒドロキシエチル) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 6 - ナフチリジン - 4 (1 H) - オン ;
8 - クロロ - 1 - (2 , 6 - ジクロロフェニル) - 5 - (1 , 2 - ジヒドロキシエチル) - 2 - メチル - 1 , 6 - ナフチリジン - 4 (1 H) - オン ;
8 - クロロ - 1 - (2 , 6 - ジクロロフェニル) - 5 - (2 - ヒドロキシアセチル) - 2 - メチル - 1 , 6 - ナフチリジン - 4 (1 H) - オン ;
8 - クロロ - 1 - (2 , 6 - ジクロロフェニル) - 5 - ((2 , 3 - ジヒドロキシプロボキシ) メチル) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 6 - ナフチリジン - 4 (1 H) - オン ;
;
8 - クロロ - 1 - (2 , 6 - ジクロロフェニル) - 5 - (((1 , 3 - ジヒドロキシプロパン - 2 - イル) オキシ) メチル) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 6 - ナフチリジン - 4 (1 H) - オン ;
8 - クロロ - 1 - (2 , 6 - ジクロロフェニル) - 5 - (2 , 4 - ジヒドロキシ - 3 - オキソブタン - 2 - イル) - 2 - メチル - 1 , 6 - ナフチリジン - 4 (1 H) - オン ;
1 - (4 - (3 - アミノ - 3 - メチルブタ - 1 - イン - 1 - イル) - 2 , 6 - ジクロロフェニル) - 8 - クロロ - 5 - (2 , 3 - ジヒドロキシプロボキシ) - 2 - メチル - 1 , 6 - ナフチリジン - 4 (1 H) - オン ;
8 - クロロ - 1 - (2 , 6 - ジクロロ - 4 - (3 - モルホリノプロパ - 1 - イン - 1 - イル) フェニル) - 5 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 2 - メチル - 1 , 6 - ナフチリジン - 4 (1 H) - オン ;
8 - クロロ - 1 - (2 , 6 - ジクロロ - 4 - (3 - (1 , 1 - ジオキシドチオモルホリノ) プロパ - 1 - イン - 1 - イル) フェニル) - 5 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 2 - メチル - 1 , 6 - ナフチリジン - 4 (1 H) - オン ;
8 - クロロ - 1 - (2 , 6 - ジクロロ - 4 - (3 - (ジメチルアミノ) プロパ - 1 - イン - 1 - イル) フェニル) - 5 - ((2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メトキシ) - 2 - メチル - 1 , 6 - ナフチリジン - 4 (1 H) - オン ; および
(8 - クロロ - 1 - (2 , 6 - ジクロロフェニル) - 5 - (2 , 3 - ジヒドロキシプロボキシ) - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 1 , 6 - ナフチリジン - 2 - イル) メチルニ水素ホスフェートからなる群から選択される、上記 [1] に記載の化合物 ; またはその薬学的に許容可能な塩。

[1 4] 1 . 5 4 1 8 の波長および約 2 2 の温度で、Cu K 放射線を用いて測定したとき、7 . 0 ± 0 . 2 ° 2 、 1 4 . 1 ± 0 . 2 ° 2 、 1 8 . 5 ± 0 . 2 ° 2 、 2 4 . 7 ± 0 . 2 ° 2 、 2 6 . 0 ± 0 . 2 ° 2 および 2 6 . 9 ± 0 . 2 ° 2 から選択される 1 つまたは複数のピークを含む X 線粉末回折 (X R P D) パターンによって特徴付けられる、(S) - 8 - クロロ - 1 - (2 , 6 - ジクロロフェニル) - 5 - (2 , 3 - ジヒドロキシプロボキシ) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 6 - ナフチリジン - 4 (1 H) - オンの水和物の結晶形。

[1 5] 上記 [1] ~ [1 4] のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩の治療的有効量と、1 つまたは複数の薬学的に許容可能な担体とを含む医薬組成物。

[1 6] 上記 [1] ~ [1 3] のいずれかに記載の化合物の治療的有効量と、1 つまたは複数の治療効果のある共薬剤とを含む組み合わせ。

[1 7] 前記共薬剤が、クラス I 抗不整脈剤、クラス II 抗不整脈剤、クラス III 抗不整脈剤、クラス IV 抗不整脈剤、クラス V 抗不整脈剤、強心配糖体および心房不応期に作用する他の薬物 ; 止血調節剤、抗血栓剤 ; トロンピン阻害剤 ; 第 V I I a 因子阻害剤 ; 抗凝固剤、第 X a 因子阻害剤、および直接トロンピン阻害剤 ; 抗血小板剤、シクロオキシゲナーゼ阻害剤、アデノシン二リン酸 (A D P) 受容体阻害剤、ホスホジエステラーゼ阻

害剤、糖タンパク質 I I B / I I A、アデノシン再取り込み阻害剤；抗脂質異常症剤、H M G - C o A レダクターゼ阻害剤、他のコレステロール低下剤；P P A R a 作動薬；胆汁酸吸着剤；コレステロール吸収阻害剤；コレステリルエステル転送タンパク質 (C E T P) 阻害剤；回腸胆汁酸輸送系の阻害剤 (I B A T 阻害剤) ；胆汁酸結合樹脂；ニコチン酸およびその類似体；抗酸化剤； - 3 脂肪酸；アドレナリン受容体拮抗薬、遮断薬、遮断薬、混合 / 遮断薬を含む降圧薬；アドレナリン受容体作動薬、 - 2 作動薬；アンジオテンシン変換酵素 (A C E) 阻害剤、カルシウムチャネル遮断薬；アンジオテンシン I I 受容体拮抗薬；アルドステロン受容体拮抗薬；中枢性アドレナリン作動薬、中枢性作動薬；および利尿剤；抗肥満剤、腓リパーゼ阻害剤、ミクロソーム輸送タンパク質 (M T P) 調節剤、ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ (D G A T) 阻害剤、カンナビノイド (C B I) 受容体拮抗薬；インスリンおよびインスリンアナログ；インスリン分泌促進剤；インクレチン作用を向上させる薬剤、ジペプチジルペプチダーゼ I V (D P P - 4) 阻害剤、グルカゴン様ペプチド - I (G L P - 1) 作動薬；インスリン感作剤、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 (P P A R y) 作動薬、肝臓グルコースバランスを調節する薬剤、フルクトース 1 , 6 - ビスホスファターゼ阻害剤、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤、グリコーゲンシンターゼキナーゼ阻害剤、グルコキナーゼ活性化因子；腸からのグルコースの吸収を減少させる / 遅らせるように設計された薬剤、 - グルコシダーゼ阻害剤；グルカゴンの作用に拮抗するかまたはグルカゴンの分泌を減少させる薬剤、アミリン類似体；腎臓によるグルコースの再吸収を防ぐ薬剤、およびナトリウム依存性グルコーストランスポーター 2 (S G L T - 2) 阻害剤から選択される、上記 [1 6] に記載の組み合わせ。

[1 8] 上記 [1] ~ [1 4] のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩の治療的有効量を対象に投与するステップを含む、それを必要とする対象における G I R K 受容体の阻害に応答する疾患または障害を治療または予防する方法。

[1 9] 前記疾患または障害が、心不整脈、心房細動、原発性アルドステロン症、高血圧症および洞不全症候群から選択される、上記 [1 8] に記載の方法。

[2 0] 薬剤として使用するための上記 [1] ~ [1 4] のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

[2 1] G I R K 受容体の阻害に応答する疾患または障害の治療または予防に使用するための、上記 [1] ~ [1 4] のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

[2 2] 心不整脈、心房細動、原発性アルドステロン症、高血圧症または洞不全症候群の治療に使用するための、上記 [1] ~ [1 4] のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。