

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6585167号
(P6585167)

(45) 発行日 令和1年10月2日(2019.10.2)

(24) 登録日 令和1年9月13日(2019.9.13)

(51) Int.Cl.

F 1

A61K 31/444	(2006.01)	A61K 31/444
A61K 31/497	(2006.01)	A61K 31/497
A61P 35/00	(2006.01)	A61P 35/00
A61P 43/00	(2006.01)	A61P 43/00
C07D 471/04	(2006.01)	C07D 471/04

請求項の数 12 (全 97 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2017-517705 (P2017-517705)
 (86) (22) 出願日 平成27年10月2日 (2015.10.2)
 (65) 公表番号 特表2017-530154 (P2017-530154A)
 (43) 公表日 平成29年10月12日 (2017.10.12)
 (86) 國際出願番号 PCT/US2015/053677
 (87) 國際公開番号 WO2016/054483
 (87) 國際公開日 平成28年4月7日 (2016.4.7)
 審査請求日 平成30年10月1日 (2018.10.1)
 (31) 優先権主張番号 PCT/CN2014/088094
 (32) 優先日 平成26年10月3日 (2014.10.3)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
中国(CN)

(73) 特許権者 504389991
ノバルティス アーゲー
スイス国 バーゼル リヒトシュトラーセ
35
(74) 代理人 100092783
弁理士 小林 浩
(74) 代理人 100095360
弁理士 片山 英二
(74) 代理人 100120134
弁理士 大森 規雄
(74) 代理人 100194423
弁理士 植竹 友紀子
(74) 代理人 100104282
弁理士 鈴木 康仁

最終頁に続く

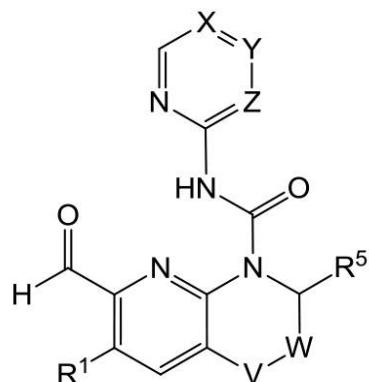
(54) 【発明の名称】 F G F R 4 阻害剤としての縮環二環式ピリジル誘導体の使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

正の F G F R 4 および F G F 19 の発現、または正の F G F R 4 および K L B の発現、
または、正の F G F R 4、F G F 19 および K L B の発現によって特徴づけられる固形悪性腫瘍の処置のための医薬組成物であって、式(I)

【化 1】



(I)

10

20

(式中

Vは、C H₂、O、およびC H(OH)から選択され、

Wは、C H₂、C H₂C H₂、および結合から選択され、

Xは、C(R^X)またはNであり、

Yは、C(R^Y)またはNであり、

Zは、C HまたはNであり、

XがNであるとき、YおよびZはNではなく、

YがNであるとき、XおよびZはNではなく、

ZがNであるとき、XおよびYはNではなく、

R^Xは、水素、ハロゲン、ハロC₁～C₃アルキル、シアノ、C₁～C₆アルキル、および10
ビドロキシC₁～C₆アルキルから選択され、

R^Yは、水素、ハロゲン、C₁～C₃アルキル、C₁～C₆アルコキシ、ヒドロキシC₁
～C₃アルコキシ、NR^{Y1}R^{Y2}、シアノ、C₁～C₃アルコキシC₁～C₃アルコキ
シ、C₁～C₃アルコキシ-ハロC₁～C₃アルコキシ、ジ(C₁～C₃アルキル)アミ
ノC₁～C₆アルコキシ、O-(CH₂)_{0～1}-R^{Y3}、CR^{Y6}R^{Y7}、S-C₁
～C₃アルキル、および場合によりヒドロキシで置換されているハロC₁～C₆アルコキシ
から選択され、または

R^XおよびR^Yは、それらが結合している環と一緒に、場合によりN、OおよびSから独立して選択される1つもしくは2つのヘテロ原子をさらに含む二環式芳香族環系を形成しており、その環系は場合によりC₁～C₃アルキルで置換されており、20

R^{Y1}は、水素であり、

R^{Y2}は、C₁～C₆アルキル、ヒドロキシC₁～C₆アルキル、場合によりヒドロキシルで置換されているハロC₁～C₆アルキル、C₁～C₄アルコキシC₁～C₆アルキル
、ハロC₁～C₃アルコキシC₁～C₆アルキル、(CH₂)_{0～1}-R^{Y4}、ヒドロキ
シで置換されているジ(C₁～C₃アルキル)アミノC₁～C₆アルキル、ヒドロキシC
～C₃アルキルで置換されているビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、S(O)₂-C
H(CH₃)₂で置換されているフェニル、ビシクロC₅～C₈アルキル、およびC₂
～C₃アルキルスルホン酸から選択され、または

R^{Y1}およびR^{Y2}は、それらが結合しているN原子と一緒に、O原子を含んでもよい飽和もしくは不飽和の非芳香族6員複素環を形成しており、その環は、R^{Y5}で1回もしくは2回置換されていてもよく、30

R^{Y3}は、キヌクリジニル、N、O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む4、5もしくは6員飽和複素環、ならびに5もしくは6員芳香族複素環から選択され、その飽和複素環または芳香族複素環は場合によりC₁～C₃アルキルおよび/またはオキソで置換されており、

R^{Y4}は、N、O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む4、5または6員飽和複素環であり、その環は、場合によりC₁～C₃アルキルで置換されており、各R^{Y5}は、独立して、C₁～C₃アルキル、ヒドロキシ、およびジ(C₁～C₃アルキ
ル)アミノC₁～C₃アルキルから選択され、または

同じ炭素原子に結合している2つのR^{Y5}は、それらが結合している炭素原子と一緒に、N、O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む5員飽和複素環を形成してあり、その環は、C₁～C₃アルキルで1回もしくは2回以上置換されており、40

R^{Y6}およびR^{Y7}は、それらが結合している炭素原子と一緒に、N、OおよびSから選
択される1つのヘテロ原子を含む6員の飽和または不飽和非芳香族複素環を形成してあり

、

R¹は、水素、ハロゲン、C₁～C₃アルキル、ハロC₁～C₃アルキル、ヒドロキシC
～C₃アルキル、C₃～C₆シクロアルキル、CH₂NR²R³、CH(CH₃)NR
²R³、C₁～C₃アルコキシC₁～C₃アルキル、CH₂CO₂H、C(O)H、C₁
～C₃アルコキシ、ならびにN、OおよびSから選択される少なくとも1つのヘテロ原子
を含む5または6員飽和複素環または芳香族複素環から選択され、その環は、場合により50

、C₁～C₃アルキル、ハロC₁～C₃アルキル、オキセタニル、およびオキソから独立して選択される基で1回または2回以上置換されており、

R²は、C₁～C₃アルキルおよびジ(C₁～C₃アルキル)アミノC₁～C₃アルキルから選択され、

R³は、C₁～C₃アルキル、C(O)C₁～C₃アルキル、C(O)-CH₂-OH、C(O)-CH₂-O-CH₃、C(O)-CH₂-N(CH₃)₂、およびS(O)₂CH₃から選択され、または

R²およびR³は、それらが結合しているN原子と一緒に、場合によりN、N-オキシド、OおよびSから選択される1つのさらなるヘテロ原子を含む飽和5もしくは6員環を形成しており、その環は、R⁴で1回もしくは2回以上置換されていてもよく、

各R⁴は、独立して、C₁～C₃アルキル、ジ(C₁～C₃アルキル)アミノ、C(O)CH₃、およびヒドロキシから選択され、または

同じ炭素原子に結合している2つのR⁴は、それらが結合している炭素原子と一緒に、N、O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む4、5もしくは6員非芳香族複素環を形成しており、または

同じ環原子に結合している2つのR⁴は、オキソ基を形成しており、

R⁵は、水素およびC₁～C₃アルキルから選択される)

の化合物または医薬として許容されるその塩を含む、医薬組成物。

【請求項2】

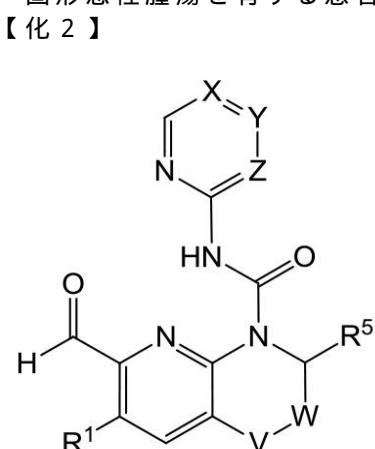
固体悪性腫瘍が、正のFGFR4、FGF19およびKL Bの発現によって特徴づけられる、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項3】

固体悪性腫瘍が、肝臓癌、乳癌、膠芽腫、前立腺癌、横紋筋肉腫、胃癌、卵巣癌、肺癌、および結腸癌から選択されるがんである、請求項1または2に記載の医薬組成物。

【請求項4】

固体悪性腫瘍を有する患者の処置のための医薬組成物であって、式(I)



(I)

(式中

Vは、CH₂、O、およびCH(OH)から選択され、

Wは、CH₂、CH₂CH₂、および結合から選択され、

Xは、C(R^X)またはNであり、

Yは、C(R^Y)またはNであり、

Zは、CHまたはNであり、

XがNであるとき、YおよびZはNではなく、

YがNであるとき、XおよびZはNではなく、

ZがNであるとき、XおよびYはNではなく、

10

20

30

40

50

R^X は、水素、ハロゲン、ハロ $C_1 \sim C_3$ アルキル、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、およびヒドロキシ $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され、

R^Y は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ヒドロキシ $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $N R^{Y1} R^{Y2}$ 、シアノ、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ - ハロ $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、ジ($C_1 \sim C_3$ アルキル)アミノ $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $O-(CH_2)_0 \sim 1-R^{Y3}$ 、 $CR^{Y6}R^{Y7}$ 、 $S-C_1 \sim C_3$ アルキル、および場合によりヒドロキシで置換されているハロ $C_1 \sim C_6$ アルコキシから選択され、または

R^X および R^Y は、それらが結合している環と一緒に、場合により N 、 O および S から独立して選択される 1 つもしくは 2 つのヘテロ原子をさらに含む二環式芳香族環系を形成しており、その環系は場合により $C_1 \sim C_3$ アルキルで置換されており、

R^{Y1} は、水素であり、

R^{Y2} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヒドロキシ $C_1 \sim C_6$ アルキル、場合によりヒドロキシルで置換されているハロ $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ $C_1 \sim C_6$ アルキル、ハロ $C_1 \sim C_3$ アルコキシ $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $(CH_2)_0 \sim 1-R^{Y4}$ 、ヒドロキシで置換されているジ($C_1 \sim C_3$ アルキル)アミノ $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヒドロキシ $C_1 \sim C_3$ アルキルで置換されているビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、 $S(O)_2-C(H(CH_3))_2$ で置換されているフェニル、ビシクロ $C_5 \sim C_8$ アルキル、および $C_2 \sim C_3$ アルキルスルホン酸から選択され、または

R^{Y1} および R^{Y2} は、それらが結合している N 原子と一緒に、 O 原子を含んでもよい飽和もしくは不飽和の非芳香族 6 員複素環を形成しており、その環は、 R^{Y5} で 1 回もしくは 2 回置換されていてもよく、

R^{Y3} は、キヌクリジニル、 N 、 O 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む 4、5 もしくは 6 員飽和複素環、ならびに 5 もしくは 6 員芳香族複素環から選択され、その飽和複素環または芳香族複素環は場合により $C_1 \sim C_3$ アルキルおよび / またはオキソで置換されており、

R^{Y4} は、 N 、 O 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む 4、5 または 6 員飽和複素環であり、その環は、場合により $C_1 \sim C_3$ アルキルで置換されており、各 R^{Y5} は、独立して、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、ヒドロキシ、およびジ($C_1 \sim C_3$ アルキル)アミノ $C_1 \sim C_3$ アルキルから選択され、または

同じ炭素原子に結合している 2 つの R^{Y5} は、それらが結合している炭素原子と一緒に、 N 、 O もしくは S から選択される少なくとも 1 つのヘテロ原子を含む 5 員飽和複素環を形成しており、その環は、 $C_1 \sim C_3$ アルキルで 1 回もしくは 2 回以上置換されており、

R^{Y6} および R^{Y7} は、それらが結合している炭素原子と一緒に、 N 、 O および S から選択される 1 つのヘテロ原子を含む 6 員の飽和または不飽和非芳香族複素環を形成しており、

R^1 は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、ハロ $C_1 \sim C_3$ アルキル、ヒドロキシ $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $CH_2NR^2R^3$ 、 $CH(CH_3)NR^2R^3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、ならびに N 、 O 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む 5 または 6 員飽和複素環または芳香族複素環から選択され、その環は、場合により、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、ハロ $C_1 \sim C_3$ アルキル、オキセタニル、およびオキソから独立して選択される基で 1 回または 2 回以上置換されており、

R^2 は、 $C_1 \sim C_3$ アルキルおよびジ($C_1 \sim C_3$ アルキル)アミノ $C_1 \sim C_3$ アルキルから選択され、

R^3 は、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C(O)C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C(O)-CH_2-OH$ 、 $C(O)-CH_2-O-CH_3$ 、 $C(O)-CH_2-N(CH_3)_2$ 、および $S(O)_2CH_3$ から選択され、または

R^2 および R^3 は、それらが結合している N 原子と一緒に、場合により N 、 N -オキシド、 O および S から選択される 1 つのさらなるヘテロ原子を含む飽和 5 もしくは 6 員環を形

10

20

30

40

50

成しており、その環は、R⁴で1回もしくは2回以上置換されていてもよく、各R⁴は、独立して、C₁～C₃アルキル、ジ(C₁～C₃アルキル)アミノ、C(O)CH₃、およびヒドロキシから選択され、または

同じ炭素原子に結合している2つのR⁴は、それらが結合している炭素原子と一緒に、N、O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む4、5もしくは6員非芳香族複素環を形成しており、または

同じ環原子に結合している2つのR⁴は、オキソ基を形成しており、R⁵は、水素およびC₁～C₃アルキルから選択される)

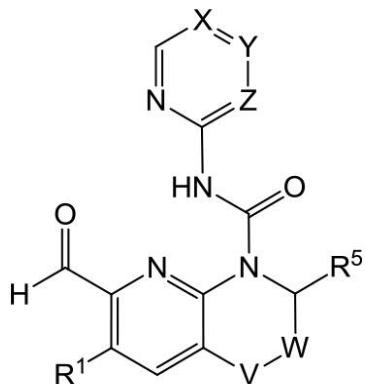
の化合物または医薬として許容されるその塩を含み、

前記式(I)の化合物または医薬として許容されるその塩を、患者が正のFGFR4およびKL Bの発現、または正のFGFR4およびFGF19の発現、または正のFGFR4、KL BおよびFGF19の発現を有することに基づいて前記患者に投与することを特徴とする、医薬組成物。

【請求項5】

固形悪性腫瘍を有する患者の処置のための医薬組成物であって、式(I)

【化3】



(I)

10

20

30

(式中

Vは、CH₂、O、およびCH(OH)から選択され、

Wは、CH₂、CH₂CH₂、および結合から選択され、

Xは、C(R^X)またはNであり、

Yは、C(R^Y)またはNであり、

Zは、CHまたはNであり、

XがNであるとき、YおよびZはNではなく、

YがNであるとき、XおよびZはNではなく、

ZがNであるとき、XおよびYはNではなく、

R^Xは、水素、ハロゲン、ハロC₁～C₃アルキル、シアノ、C₁～C₆アルキル、およびヒドロキシC₁～C₆アルキルから選択され、

R^Yは、水素、ハロゲン、C₁～C₃アルキル、C₁～C₆アルコキシ、ヒドロキシC₁～C₃アルコキシ、NR^{Y1}R^{Y2}、シアノ、C₁～C₃アルコキシC₁～C₃アルコキシ、C₁～C₃アルコキシ-ハロC₁～C₃アルコキシ、ジ(C₁～C₃アルキル)アミノC₁～C₆アルコキシ、O-(CH₂)₀～₁-R^{Y3}、CR^{Y6}R^{Y7}、S-C₁～C₃アルキル、および場合によりヒドロキシで置換されているハロC₁～C₆アルコキシから選択され、または

R^XおよびR^Yは、それらが結合している環と一緒に、場合によりN、OおよびSから選択される1つもしくは2つのヘテロ原子をさらに含む二環式芳香族環系を形成しており、その環系は場合によりC₁～C₃アルキルで置換されており、

40

50

R^Y_1 は、水素であり、

R^Y_2 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヒドロキシ $C_1 \sim C_6$ アルキル、場合によりヒドロキシルで置換されているハロ $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ $C_1 \sim C_6$ アルキル、ハロ $C_1 \sim C_3$ アルコキシ $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $(CH_2)_0 \sim 1 - R^Y_4$ 、ヒドロキシで置換されているジ($C_1 \sim C_3$ アルキル)アミノ $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヒドロキシ $C_1 \sim C_3$ アルキルで置換されているビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、 $S(O)_2 - CH(CH_3)_2$ で置換されているフェニル、ビシクロ $C_5 \sim C_8$ アルキル、および $C_2 \sim C_3$ アルキルスルホン酸から選択され、または

R^Y_1 および R^Y_2 は、それらが結合しているN原子と一緒に、O原子を含んでもよい飽和もしくは不飽和の非芳香族6員複素環を形成しており、その環は、 R^Y_5 で1回もしくは2回置換されていてもよく、

R^Y_3 は、キヌクリジニル、N、O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む4、5もしくは6員飽和複素環、ならびに5もしくは6員芳香族複素環から選択され、その飽和複素環または芳香族複素環は場合により $C_1 \sim C_3$ アルキルおよび/またはオキソで置換されており、

R^Y_4 は、N、O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む4、5または6員飽和複素環であり、その環は、場合により $C_1 \sim C_3$ アルキルで置換されており、各 R^Y_5 は、独立して、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、ヒドロキシ、およびジ($C_1 \sim C_3$ アルキル)アミノ $C_1 \sim C_3$ アルキルから選択され、または

同じ炭素原子に結合している2つの R^Y_5 は、それらが結合している炭素原子と一緒に、N、O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む5員飽和複素環を形成しており、その環は、 $C_1 \sim C_3$ アルキルで1回もしくは2回以上置換されており、

R^Y_6 および R^Y_7 は、それらが結合している炭素原子と一緒に、N、OおよびSから選択される1つのヘテロ原子を含む6員の飽和または不飽和非芳香族複素環を形成しており、

R^1 は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、ハロ $C_1 \sim C_3$ アルキル、ヒドロキシ $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $CH_2NR^2R^3$ 、 $CH(CH_3)NR^2R^3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、ならびにN、O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む5または6員飽和複素環または芳香族複素環から選択され、その環は、場合により $C_1 \sim C_3$ アルキル、ハロ $C_1 \sim C_3$ アルキル、オキセタニル、およびオキソから独立して選択される基で1回または2回以上置換されており、

R^2 は、 $C_1 \sim C_3$ アルキルおよびジ($C_1 \sim C_3$ アルキル)アミノ $C_1 \sim C_3$ アルキルから選択され、

R^3 は、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C(O)C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C(O)-CH_2-OH$ 、 $C(O)-CH_2-O-CH_3$ 、 $C(O)-CH_2-N(CH_3)_2$ 、および $S(O)_2CH_3$ から選択され、または

R^2 および R^3 は、それらが結合しているN原子と一緒に、場合によりN、N-オキシド、OおよびSから選択される1つのさらなるヘテロ原子を含む飽和5もしくは6員環を形成しており、その環は、 R^4 で1回もしくは2回以上置換されていてもよく、

各 R^4 は、独立して、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、ジ($C_1 \sim C_3$ アルキル)アミノ、 $C(O)CH_3$ 、およびヒドロキシから選択され、または

同じ炭素原子に結合している2つの R^4 は、それらが結合している炭素原子と一緒に、N、O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む4、5もしくは6員非芳香族複素環を形成しており、または

同じ環原子に結合している2つの R^4 は、オキソ基を形成しており、

R^5 は、水素および $C_1 \sim C_3$ アルキルから選択される)

の化合物または医薬として許容されるその塩を含み、

a. 患者が正のFGFR4およびKL Bの発現、または正のFGFR4およびFGF19の発現、または正のFGFR4、KL BおよびFGF19の発現を有することに基づく

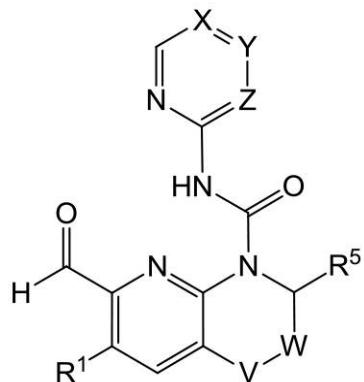
いて、式(I)の化合物または医薬として許容されるその塩を含む医薬組成物を用いた処置について、前記患者を選択すること、ならびに

b. その後、式(I)の化合物または医薬として許容されるその塩を含む前記医薬組成物を前記患者に投与すること
を特徴とする、医薬組成物。

【請求項6】

固形悪性腫瘍を有する患者の処置のための医薬組成物であつて、式(I)

【化4】



10

20

(I)

(式中

Vは、CH₂、O、およびCH(OH)から選択され、Wは、CH₂、CH₂CH₂、および結合から選択され、Xは、C(R^X)またはNであり、Yは、C(R^Y)またはNであり、

Zは、CHまたはNであり、

XがNであるとき、YおよびZはNではなく、

YがNであるとき、XおよびZはNではなく、

ZがNであるとき、XおよびYはNではなく、

R^Xは、水素、ハロゲン、ハロC₁～C₃アルキル、シアノ、C₁～C₆アルキル、およびヒドロキシC₁～C₆アルキルから選択され、R^Yは、水素、ハロゲン、C₁～C₃アルキル、C₁～C₆アルコキシ、ヒドロキシC₁～C₃アルコキシ、NR^Y₁R^Y₂、シアノ、C₁～C₃アルコキシC₁～C₃アルコキシ、C₁～C₃アルコキシ-ハロC₁～C₃アルコキシ、ジ(C₁～C₃アルキル)アミノC₁～C₆アルコキシ、O-(CH₂)₀～₁-R^Y₃、CR^Y₆R^Y₇、S-C₁～C₃アルキル、および場合によりヒドロキシで置換されているハロC₁～C₆アルコキシから選択され、またはR^XおよびR^Yは、それらが結合している環と一緒に、場合によりN、OおよびSから選択される1つもしくは2つのヘテロ原子をさらに含む二環式芳香族環系を形成しており、その環系は場合によりC₁～C₃アルキルで置換されており、R^Y₁は、水素であり、R^Y₂は、C₁～C₆アルキル、ヒドロキシC₁～C₆アルキル、場合によりヒドロキシルで置換されているハロC₁～C₆アルキル、C₁～C₄アルコキシC₁～C₆アルキル、ハロC₁～C₃アルコキシC₁～C₆アルキル、(CH₂)₀～₁-R^Y₄、ヒドロキシで置換されているジ(C₁～C₃アルキル)アミノC₁～C₆アルキル、ヒドロキシC₁～C₃アルキルで置換されているビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、S(O)₂-CH₂(CH₃)₂で置換されているフェニル、ビシクロC₅～C₈アルキル、およびC₂～

30

40

50

C_3 アルキルスルホン酸から選択され、または

R^{Y1} および R^{Y2} は、それらが結合している N 原子と一緒に、O 原子を含んでもよい飽和もしくは不飽和の非芳香族 6 員複素環を形成しており、その環は、 R^{Y5} で 1 回もしくは 2 回置換されていてもよく、

R^{Y3} は、キヌクリジニル、N、O 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む 4、5 もしくは 6 員飽和複素環、ならびに 5 もしくは 6 員芳香族複素環から選択され、その飽和複素環または芳香族複素環は場合により $C_1 \sim C_3$ アルキルおよび / またはオキソで置換されており、

R^{Y4} は、N、O 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む 4、5 または 6 員飽和複素環であり、その環は、場合により $C_1 \sim C_3$ アルキルで置換されており、各 R^{Y5} は、独立して、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、ヒドロキシ、およびジ ($C_1 \sim C_3$ アルキル) アミノ $C_1 \sim C_3$ アルキルから選択され、または

同じ炭素原子に結合している 2 つの R^{Y5} は、それらが結合している炭素原子と一緒に、N、O もしくは S から選択される少なくとも 1 つのヘテロ原子を含む 5 員飽和複素環を形成しており、その環は、 $C_1 \sim C_3$ アルキルで 1 回もしくは 2 回以上置換されており、

R^{Y6} および R^{Y7} は、それらが結合している炭素原子と一緒に、N、O および S から選択される 1 つのヘテロ原子を含む 6 員の飽和または不飽和非芳香族複素環を形成しており、

R^1 は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、ハロ $C_1 \sim C_3$ アルキル、ヒドロキシ $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $CH_2NR^2R^3$ 、 $CH(CH_3)NR^2R^3$ 、

$C_1 \sim C_3$ アルコキシ、ならびに N、O 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む 5 または 6 員飽和複素環または芳香族複素環から選択され、その環は、場合により、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、ハロ $C_1 \sim C_3$ アルキル、オキセタニル、およびオキソから独立して選択される基で 1 回または 2 回以上置換されており、

R^2 は、 $C_1 \sim C_3$ アルキルおよびジ ($C_1 \sim C_3$ アルキル) アミノ $C_1 \sim C_3$ アルキルから選択され、

R^3 は、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C(O)C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C(O)-CH_2-OH$ 、 $C(O)-CH_2-O-CH_3$ 、 $C(O)-CH_2-N(CH_3)_2$ 、および $S(O)_2CH_3$ から選択され、または

R^2 および R^3 は、それらが結合している N 原子と一緒に、場合により N、N - オキシド、O および S から選択される 1 つのさらなるヘテロ原子を含む飽和 5 もしくは 6 員環を形成しており、その環は、 R^4 で 1 回もしくは 2 回以上置換されていてもよく、

各 R^4 は、独立して、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、ジ ($C_1 \sim C_3$ アルキル) アミノ、 $C(O)CH_3$ 、およびヒドロキシから選択され、または

同じ炭素原子に結合している 2 つの R^4 は、それらが結合している炭素原子と一緒に、N、O 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む 4、5 もしくは 6 員非芳香族複素環を形成しており、または

同じ環原子に結合している 2 つの R^4 は、オキソ基を形成しており、

R^5 は、水素および $C_1 \sim C_3$ アルキルから選択される)

の化合物または医薬として許容されるその塩を含み、

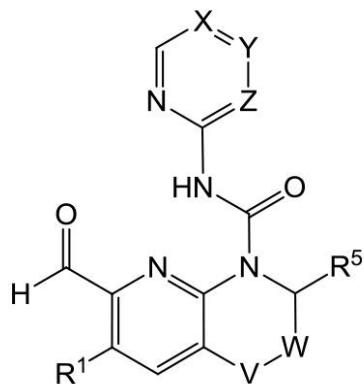
a . 患者由来の生体試料を、正の F G F R 4 および K L B の発現、または正の F G F R 4 および F G F 19 の発現、または正の F G F R 4、K L B および F G F 19 の発現についてアッセイすること、ならびに

b . 患者由来の生体試料が正の F G F R 4 および K L B の発現、または正の F G F R 4 および F G F 19 の発現、または正の F G F R 4、K L B および F G F 19 の発現を有することに基づいて、式 (I) の化合物または医薬として許容されるその塩を含む医薬組成物を前記患者に投与すること

を特徴とする、医薬組成物。

【請求項 7】

固体悪性腫瘍を有する患者の処置のための医薬組成物であって、式(Ⅰ)
【化5】



10

(I)

(式中

Vは、CH₂、O、およびCH(OH)から選択され、

20

Wは、CH₂、CH₂CH₂、および結合から選択され、Xは、C(R^X)またはNであり、Yは、C(R^Y)またはNであり、

Zは、CHまたはNであり、

XがNであるとき、YおよびZはNではなく、

YがNであるとき、XおよびZはNではなく、

ZがNであるとき、XおよびYはNではなく、

R^Xは、水素、ハロゲン、ハロC₁～C₃アルキル、シアノ、C₁～C₆アルキル、およびヒドロキシC₁～C₆アルキルから選択され、R^Yは、水素、ハロゲン、C₁～C₃アルキル、C₁～C₆アルコキシ、ヒドロキシC₁～C₃アルコキシ、NR^{Y1}R^{Y2}、シアノ、C₁～C₃アルコキシC₁～C₃アルコキシ、C₁～C₃アルコキシ-ハロC₁～C₃アルコキシ、ジ(C₁～C₃アルキル)アミノC₁～C₆アルコキシ、O-(CH₂)₀～₁-R^{Y3}、CR^{Y6}R^{Y7}、S-C₁～C₃アルキル、および場合によりヒドロキシで置換されているハロC₁～C₆アルコキシから選択され、または

30

R^XおよびR^Yは、それらが結合している環と一緒に、場合によりN、OおよびSから選択される1つもしくは2つのヘテロ原子をさらに含む二環式芳香族環系を形成しており、その環系は場合によりC₁～C₃アルキルで置換されており、R^{Y1}は、水素であり、R^{Y2}は、C₁～C₆アルキル、ヒドロキシC₁～C₆アルキル、場合によりヒドロキシルで置換されているハロC₁～C₆アルキル、C₁～C₄アルコキシC₁～C₆アルキル、ハロC₁～C₃アルコキシC₁～C₆アルキル、(CH₂)₀～₁-R^{Y4}、ヒドロキシで置換されているジ(C₁～C₃アルキル)アミノC₁～C₆アルキル、ヒドロキシC₁～C₃アルキルで置換されているビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、S(O)₂-CH(CH₃)₂で置換されているフェニル、ビシクロC₅～C₈アルキル、およびC₂～C₃アルキルスルホン酸から選択され、または

40

R^{Y1}およびR^{Y2}は、それらが結合しているN原子と一緒に、O原子を含んでもよい飽和もしくは不飽和の非芳香族6員複素環を形成しており、その環は、R^{Y5}で1回もしくは2回置換されていてもよく、R^{Y3}は、キヌクリジニル、N、O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む4、5もしくは6員飽和複素環、ならびに5もしくは6員芳香族複素環から選択さ

50

れ、その飽和複素環または芳香族複素環は場合により $C_1 \sim C_3$ アルキルおよび / またはオキソで置換されており、

R^Y ⁴ は、N、O 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む 4、5 または 6 員飽和複素環であり、その環は、場合により $C_1 \sim C_3$ アルキルで置換されており、各 R^Y ⁵ は、独立して、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、ヒドロキシ、および ジ ($C_1 \sim C_3$ アルキル) アミノ $C_1 \sim C_3$ アルキルから選択され、または

同じ炭素原子に結合している 2 つの R^Y ⁵ は、それらが結合している炭素原子と一緒に、N、O 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む 5 員飽和複素環を形成しており、その環は、 $C_1 \sim C_3$ アルキルで 1 回もしくは 2 回以上置換されており、

R^Y ⁶ および R^Y ⁷ は、それらが結合している炭素原子と一緒に、N、O および S から選択される 1 つのヘテロ原子を含む 6 員の飽和または不飽和非芳香族複素環を形成しており、

R^1 は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、ハロ $C_1 \sim C_3$ アルキル、ヒドロキシ $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $CH_2NR^2R^3$ 、 $CH(CH_3)NR^2R^3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、ならびに N、O 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む 5 または 6 員飽和複素環または芳香族複素環から選択され、その環は、場合により、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、ハロ $C_1 \sim C_3$ アルキル、オキセタニル、および オキソから独立して選択される基で 1 回または 2 回以上置換されており、

R^2 は、 $C_1 \sim C_3$ アルキル および ジ ($C_1 \sim C_3$ アルキル) アミノ $C_1 \sim C_3$ アルキルから選択され、

R^3 は、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C(O)C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C(O)-CH_2-OH$ 、 $C(O)-CH_2-O-CH_3$ 、 $C(O)-CH_2-N(CH_3)_2$ 、および $S(O)_2CH_3$ から選択され、または

R^2 および R^3 は、それらが結合している N 原子と一緒に、場合により N、N - オキシド、O および S から選択される 1 つのさらなるヘテロ原子を含む飽和 5 もしくは 6 員環を形成しており、その環は、 R^4 で 1 回もしくは 2 回以上置換されていてもよく、

各 R^4 は、独立して、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、ジ ($C_1 \sim C_3$ アルキル) アミノ、 $C(O)CH_3$ 、および ヒドロキシから選択され、または

同じ炭素原子に結合している 2 つの R^4 は、それらが結合している炭素原子と一緒に、N、O 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む 4、5 もしくは 6 員非芳香族複素環を形成しており、または

同じ環原子に結合している 2 つの R^4 は、オキソ基を形成しており、

R^5 は、水素 および $C_1 \sim C_3$ アルキルから選択される)

の化合物または医薬として許容されるその塩を含み、前記処置は

a . 患者由来の生体試料をアッセイすること、

b . 前記患者由来の前記生体試料が正の F G F R 4 および K L B の発現、または正の F G F R 4 および F G F 19 の発現、または正の F G F R 4、K L B および F G F 19 の発現によって特徴づけられるかを決定すること、ならびに

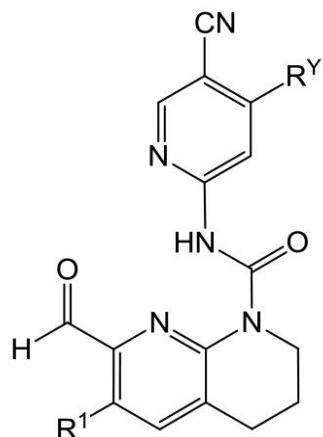
c . 前記生体試料が正の F G F R 4 および K L B の発現、または正の F G F R 4 および F G F 19 の発現、または正の F G F R 4、K L B および F G F 19 の発現によって特徴づけられる場合、式 (I) の化合物または医薬として許容されるその塩を含む医薬組成物を前記患者に投与すること

を含む、医薬組成物。

【請求項 8】

化合物が、式 (I a - 1)

【化6】



(Ia-1)

の化合物または医薬として許容されるその塩である、請求項1～7のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項9】

N - (5 - シアノピリジン - 2 - イル) - 7 - ホルミル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 -
ナフチリジン - 1 (2H) - カルボキサミド；
N - (5 - シアノピリジン - 2 - イル) - 7 - ホルミル - 6 - (ヒドロキシメチル) - 3
, 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 (2H) - カルボキサミド；
N - (5 - シアノ - 4 - (2 - メトキシエトキシ) ピリジン - 2 - イル) - 7 - ホルミル
- 6 - (ヒドロキシメチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 (2H) -
カルボキサミド；
(R) - N - (5 - シアノ - 4 - ((テトラヒドロフラン - 3 - イル) オキシ) ピリジン
- 2 - イル) - 7 - ホルミル - 6 - (ヒドロキシメチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 -
ナフチリジン - 1 (2H) - カルボキサミド；
(S) - N - (5 - シアノ - 4 - ((テトラヒドロフラン - 3 - イル) オキシ) ピリジン
- 2 - イル) - 7 - ホルミル - 6 - (ヒドロキシメチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 -
ナフチリジン - 1 (2H) - カルボキサミド；
N - (5 - シアノ - 4 - (2 - メトキシエトキシ) ピリジン - 2 - イル) - 6 - (ジフル
オロメチル) - 7 - ホルミル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 (2H) -
カルボキサミド；
N - (5 - シアノピリジン - 2 - イル) - 7 - ホルミル - 6 - ((N - メチルアセトアミ
ド) メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 (2H) - カルボキサミド
；
N - (5 - シアノ - 4 - ((2 - メトキシエチル) アミノ) ピリジン - 2 - イル) - 7 -
ホルミル - 6 - (ヒドロキシメチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 (40
2H) - カルボキサミド；
N - (5 - シアノ - 4 - ((2 - メトキシエチル) アミノ) ピリジン - 2 - イル) - 7 -
ホルミル - 6 - ((4 - メチル - 2 - オキソピペラジン - 1 - イル) メチル) - 3 , 4 -
ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 (2H) - カルボキサミド；
N - (5 - シアノ - 4 - イソプロポキシピリジン - 2 - イル) - 7 - ホルミル - 6 - ((
4 - メチル - 2 - オキソピペラジン - 1 - イル) メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 -
ナフチリジン - 1 (2H) - カルボキサミド；
N - (5 - シアノ - 4 - (2 - メトキシエトキシ) ピリジン - 2 - イル) - 7 - ホルミル
- 6 - ((4 - メチル - 2 - オキソピペラジン - 1 - イル) メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ
- 1 , 8 - ナフチリジン - 1 (2H) - カルボキサミド；および
50

(R) - N - (5 - シアノ - 4 - ((1 - メトキシプロパン - 2 -イル)オキシ)ピリジン - 2 -イル) - 7 - ホルミル - 6 - ((4 - メチル - 2 - オキソピペラジン - 1 -イル)メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 (2H) - カルボキサミド ; から選択される化合物、または医薬として許容されるその塩を含む、請求項1～7のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項10】

N - (5 - シアノ - 4 - ((2 - メトキシエチル)アミノ)ピリジン - 2 -イル) - 7 - ホルミル - 6 - (ヒドロキシメチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 (2H) - カルボキサミド、または医薬として許容されるその塩を含む、請求項1～7のいずれか1項に記載の医薬組成物。

10

【請求項11】

化合物が、N - (5 - シアノ - 4 - ((2 - メトキシエチル)アミノ)ピリジン - 2 -イル) - 7 - ホルミル - 6 - (ヒドロキシメチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 (2H) - カルボキサミドのリンゴ酸塩、酒石酸塩、またはクエン酸塩である、請求項10に記載の医薬組成物。

【請求項12】

化合物が、N - (5 - シアノ - 4 - ((2 - メトキシエチル)アミノ)ピリジン - 2 -イル) - 7 - ホルミル - 6 - (ヒドロキシメチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 (2H) - カルボキサミドのクエン酸塩である、請求項10に記載の医薬組成物。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、疾患の処置方法における二環式ピリジル誘導体化合物の使用を提供する。

【背景技術】

【0002】

正常な成長ならびに組織修復および再構築には、成長因子およびその受容体の活性化を特異的に細やかに制御することが必要となる。線維芽細胞成長因子(FGF)は、多種多様な組織で発達的に調節され、発現している、20を超える構造的に関連したポリペプチドのファミリーを構成している。FGFは、増殖、細胞移動および分化を刺激し、骨格および四肢の発達、創傷治癒、組織修復、造血、血管形成、および腫瘍形成において主要な役割を果たしている(Ornitz, Novartis Found Symp 232: 63-76; discussion 76-80, 27-82 (2001)において概説)。

30

【0003】

FGFの生物学的作用は、プロテインキナーゼの受容体プロテインチロシンキナーゼ(RPTK)ファミリーに属する特定な細胞表面受容体によって媒介される。これらのタンパク質は、細胞外リガンド結合ドメインと、単一の膜貫通ドメインと、FGFの結合におけるリン酸化を進行させる細胞内チロシンキナーゼドメインとで構成される。これまでに、4種のFGFR: FGFR1(Flg, fms様遺伝子, flt-2, bFGFR, N-bFGFRまたはCek1とも称される)、FGFR2(Bek-Bacterial Expressed Kinase-、KGFR、Ksam、Ksam1およびCek3とも称される)、FGFR3(Cek2とも称される)、ならびにFGFR4、が同定されている。成熟したFGFRは全て、アミノ末端シグナルペプチド、3つの細胞外免疫グロブリン様ドメイン(IgドメインI、IgドメインII、IgドメインIII)、さらにIgドメイン間の酸性領域(「酸性ボックス」ドメイン)、膜貫通ドメイン、および細胞内キナーゼドメイン(Ullrich and Schlessinger, Cell 61: 203, 1990; Johnson and Williams (1992) Adv. Cancer Res. 60: 1-41)からなる共通構造を有する。別個のFGFRアイソフォームは、異なるFGFRリガンドに対して異なる結合親和性を有する。

40

【0004】

FGFRの変化は、骨髄腫、乳癌、胃癌、結腸癌、膀胱癌、膵臓癌および肝細胞癌を含

50

む、いくつかのヒトの癌と関係づけられてきた。最近、F G F R 4 が、特に肝臓癌において、重要な役割を有している可能性があることが報告された (PLoS One, 2012, volume 7 , 36713)。また他の研究では、F G F R 4 またはそのリガンドF G F 1 9 は、乳癌、膠芽腫、前立腺、横紋筋肉腫、胃、卵巣、肺、結腸癌を含む他の癌型との密接な関係が示されている (Int. J. Cancer 1993; 54:378-382、Oncogene 2010; 29:1543-1552、Cancer Res 2010; 70:802-812、Cancer Res 2011; 71:4550-4561、Clin Cancer Res 2004; 10:616 9-6178、Cancer Res 2013; 73:2551-2562、Clin Cancer Res 2012; 18:3780-3790、J. Clin. Invest. 2009; 119:3395-3407、Ann Surg Oncol 2010; 17:3354-61、Cancer 2011; 11 7:5304-13、Clin Cancer Res 2013; 19:809-820、PNAS 2013; 110:12426-12431、Oncogene 2008; 27:85-97)。

10

【 0 0 0 5 】

F G F R 4 遮断抗体を含む治療法は、例えば、国際公開第 2 0 0 9 / 0 0 9 1 7 3 号パンフレット、国際公開第 2 0 0 7 / 1 3 6 8 9 3 号パンフレット、国際公開第 2 0 1 2 / 1 3 8 9 7 5 号パンフレット、国際公開第 2 0 1 0 / 0 2 6 2 9 1 号パンフレット、国際公開第 2 0 0 8 / 0 5 2 7 9 8 号パンフレットおよび国際公開第 2 0 1 0 / 0 0 4 2 0 4 号パンフレットに記載されている。さらに国際公開第 2 0 1 4 / 1 4 4 7 3 7 号パンフレットおよび国際公開第 2 0 1 4 / 0 1 1 9 0 0 号パンフレットには、低分子量 F G F R 4 阻害剤が記載されている。

【 0 0 0 6 】

特定の疾患を有する個体に多数の治療が利用可能であることを仮定して、例えば特定の薬物に対する応答に影響を及ぼす因子の決定は、患者に個別化処置レジメンを提供するために使用できるであろう。そのような個別化処置レジメンは、患者への治療的利益を最大にする能力をもたらす一方で、代替的および効果の低い処置レジメンに付随しうる関連する副作用を最小にする。

20

【 発明の概要 】

【 0 0 0 7 】

本発明は、F G F R 4 阻害剤を使用して、より適合した有効な処置レジメンの必要性に対処することを目的とする。本発明は、癌の処置、予防または改善方法における使用のための、F G F R 4 阻害剤である化合物、医薬として許容されるその塩、その医薬組成物を提供する。

30

特に本発明は、患者における固体悪性腫瘍の処置、予防または改善方法であって、固体悪性腫瘍が、ある特定のバイオマーカーの正の発現によって特徴づけられる、処置、予防または改善方法に関する。

【 0 0 0 8 】

本発明の様々な実施形態が、本明細書に記載されている。

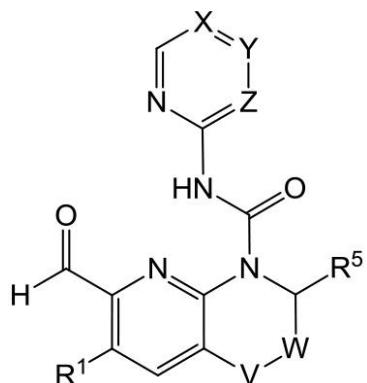
【 0 0 0 9 】

ある特定の態様において、本明細書では、正のF G F R 4 およびK L B の発現、または正のF G F R 4 およびF G F 1 9 の発現、または正のF G F R 4 、K L B およびF G F 1 9 の発現によって特徴づけられる固体悪性腫瘍の処置における使用のための、式 (I)

【 0 0 1 0 】

40

【化1】



10

(I)

の化合物または医薬として許容されるその塩を提供する。

【発明を実施するための形態】

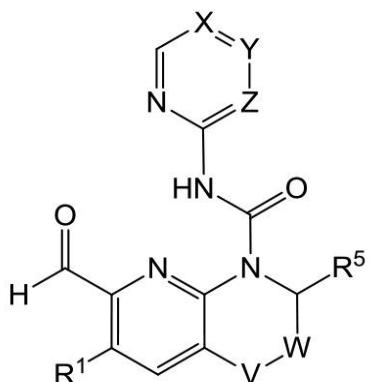
【0011】

本発明は、第1の態様において、正のFGFR4およびKL Bの発現、または正のFGFR4およびFGF19の発現、または正のFGFR4、KL BおよびFGF19の発現によって特徴づけられる固形悪性腫瘍の処置における使用のための、式(I)

20

【0012】

【化2】



30

(I)

(式中、

Vは、CH₂、O、CH(OH)から選択され、

Wは、CH₂、CH₂CH₂、結合から選択され、

40

Xは、C(R^X)またはNであり、

Yは、C(R^Y)またはNであり、

Zは、CHまたはNであり、

XがNであるとき、YおよびZはNではなく、

YがNであるとき、XおよびZはNではなく、

ZがNであるとき、XおよびYはNではなく、

R^Xは、水素、ハロゲン、ハロC₁~C₃アルキル、シアノ、C₁~C₆アルキル、ヒドロキシC₁~C₆アルキルから選択され、

R^Yは、水素、ハロゲン、C₁~C₃アルキル、C₁~C₆アルコキシ、ヒドロキシC₁~C₃アルコキシ、NR^{Y1}R^{Y2}、シアノ、C₁~C₃アルコキシC₁~C₃アルコキ

50

シ、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ - ハロ $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、ジ($C_1 \sim C_3$ アルキル)アミノ $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $O-(CH_2)_0 \sim 1-R^Y_3$ 、 $CR^Y_6R^Y_7$ 、 $S-C_1 \sim C_3$ アルキル、場合によりヒドロキシで置換されているハロ $C_1 \sim C_6$ アルコキシから選択され、または

R^X および R^Y は、それらが結合している環と一緒に、場合により N、O もしくは S から選択される 1 つもしくは 2 つのヘテロ原子をさらに含む二環式芳香族環系を形成しており、その環系は場合により $C_1 \sim C_3$ アルキルで置換されており、

R^Y_1 は、水素であり、

R^Y_2 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヒドロキシ $C_1 \sim C_6$ アルキル、場合によりヒドロキシで置換されているハロ $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ $C_1 \sim C_6$ アルキル、ハロ $C_1 \sim C_3$ アルコキシ $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $(CH_2)_0 \sim 1-R^Y_4$ 、ヒドロキシで置換されているジ($C_1 \sim C_3$ アルキル)アミノ $C_1 \sim C_6$ アルキル、場合によりヒドロキシ $C_1 \sim C_3$ アルキルで置換されているビシクロ $C_5 \sim C_8$ アルキル、 $S(O)_2-CH(CH_3)_2$ で置換されているフェニル、 $C_2 \sim C_3$ アルキルスルホン酸から選択され、または

R^Y_1 および R^Y_2 は、それらが結合している N 原子と一緒に、O 原子を含んでもよい飽和もしくは不飽和の非芳香族 6 員複素環を形成しており、その環は、 R^Y_5 で 1 回または 2 回置換されていてもよく、

R^Y_3 は、キヌクリジニル、N、O もしくは S から選択される少なくとも 1 つのヘテロ原子を含む 4、5 もしくは 6 員飽和複素環、または 5 もしくは 6 員芳香族複素環から選択され、その飽和複素環または芳香族複素環は場合により $C_1 \sim C_3$ アルキルおよび / またはオキソで置換されており、

R^Y_4 は、N、O または S から選択される少なくとも 1 つのヘテロ原子を含む 4、5 または 6 員飽和複素環であり、その環は、場合により $C_1 \sim C_3$ アルキルで置換されており、

R^Y_5 は、独立して、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、ヒドロキシ、ジ($C_1 \sim C_3$ アルキル)アミノ $C_1 \sim C_3$ アルキルから選択され、または

同じ炭素原子に結合している 2 つの R^Y_5 は、それらが結合している炭素原子と一緒に、N、O もしくは S から選択される少なくとも 1 つのヘテロ原子を含む 5 員飽和複素環を形成しており、その環は、 $C_1 \sim C_3$ アルキルで 1 回または 2 回以上置換されており、

R^Y_6 および R^Y_7 は、それらが結合している炭素原子と一緒に、N、O または S から選択される 1 つのヘテロ原子を含む 6 員の飽和または不飽和非芳香族複素環を形成しており、

R^1 は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、ハロ $C_1 \sim C_3$ アルキル、ヒドロキシ $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $CH_2NR^2R^3$ 、 $CH(CH_3)NR^2R^3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、N、O または S から選択される少なくとも 1 つのヘテロ原子を含む 5 員飽和複素環または 6 員飽和複素環または芳香族複素環から選択され、その環は、場合により、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、ハロ $C_1 \sim C_3$ アルキル、オキセタニルまたはオキソから独立して選択される基で 1 回または 2 回以上置換されており、

R^2 は、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、ジ($C_1 \sim C_3$ アルキル)アミノ $C_1 \sim C_3$ アルキルから選択され、

R^3 は、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C(O)C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C(O)-CH_2-OH$ 、 $C(O)-CH_2-O-CH_3$ 、 $C(O)-CH_2-N(CH_3)_2$ 、 $S(O)_2CH_3$ から選択され、または

R^2 および R^3 は、それらが結合している N 原子と一緒に、場合により N、N-オキシド、O もしくは S から選択される 1 つのさらなるヘテロ原子を含む飽和 5 もしくは 6 員環を形成しており、その環は、 R^4 で 1 回もしくは 2 回以上置換されていてもよく、

R^4 は、独立して、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、ジ($C_1 \sim C_3$ アルキル)アミノ、 $C(O)CH_3$ 、ヒドロキシから選択され、または

同じ炭素原子に結合している 2 つの R^4 は、それらが結合している炭素原子と一緒に、N

10

20

30

40

50

、OもしくはSから選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含む4、5もしくは6員非芳香族複素環を形成しており、または
同じ環原子に結合している2つのR⁴は、オキソ基を形成しており、
R⁵は、水素またはC₁～C₃アルキルから選択される)
の化合物または医薬として許容されるその塩を提供する。

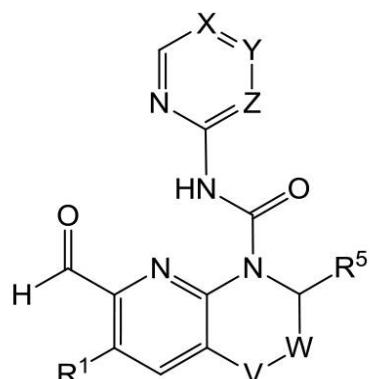
【0013】

他に特定しない限り、「本発明の化合物（compounds of the present invention）」または「本発明の化合物（compounds of the invention）」または「本発明で使用される化合物」という用語は、本明細書で定義される式（I）、（Ia）、（Ia-1）の化合物およびその塩、ならびに全ての立体異性体（例えば、ジアステレオアイソマーおよびエンチオマー）、回転異性体、互変異性体、異性体内部付加生成物（isomeric internal addition products）および同位体標識化合物（重水素置換体を含む）ならびに本質的に形成された部分を指す。
10

他に定義しない限り、本明細書において、式（I）の化合物は、

【0014】

【化3】



(I)

20

(式中、

Vは、CH₂、O、CH(OH)から選択され、

Wは、CH₂、CH₂CH₂、結合から選択され、

Xは、C(R^X)またはNであり、

Yは、C(R^Y)またはNであり、

Zは、CHまたはNであり、

XがNであるとき、YおよびZはNではなく、

YがNであるとき、XおよびZはNではなく、

ZがNであるとき、XおよびYはNではなく、

R^Xは、水素、ハロゲン、ハロC₁～C₃アルキル、シアノ、C₁～C₆アルキル、ヒドロキシC₁～C₆アルキルから選択され
40

R^Yは、水素、ハロゲン、C₁～C₃アルキル、C₁～C₆アルコキシ、ヒドロキシC₁～C₃アルコキシ、NR^{Y1}R^{Y2}、シアノ、C₁～C₃アルコキシC₁～C₃アルコキシ、C₁～C₃アルコキシ-ハロC₁～C₃アルコキシ、ジ(C₁～C₃アルキル)アミノC₁～C₆アルコキシ、O-(CH₂)₀～₁-R^{Y3}、CR^{Y6}R^{Y7}、S-C₁～C₃アルキル、ヒドロキシで場合により置換されているハロC₁～C₆アルコキシから選択され、または

R^XおよびR^Yは、それらが結合している環と一緒に、N、OもしくはSから選択される1つもしくは2つのヘテロ原子を場合によりさらに含む二環式芳香族環系を形成しており、その環系はC₁～C₃アルキルで場合により置換されており、

30

40

50

R^Y_1 は、水素であり、

R^Y_2 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヒドロキシ $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヒドロキシで場合により置換されているハロ $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ $C_1 \sim C_6$ アルキル、ハロ $C_1 \sim C_3$ アルコキシ $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $(CH_2)_0 \sim 1 - R^Y_4$ 、ヒドロキシで置換されているジ($C_1 \sim C_3$ アルキル)アミノ $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヒドロキシ $C_1 \sim C_3$ アルキルで場合により置換されているビシクロ $C_5 \sim C_8$ アルキル、 $S(O)_2 - CH(CH_3)_2$ で置換されているフェニル、 $C_2 \sim C_3$ アルキルスルホン酸から選択され、または

R^Y_1 および R^Y_2 は、それらが結合しているN原子と一緒に、O原子を含んでもよい飽和もしくは不飽和の非芳香族6員複素環を形成しており、その環は、 R^Y_5 で1回または2回置換されていてもよく、

R^Y_3 は、キヌクリジニル、N、OもしくはSから選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含む4、5もしくは6員飽和複素環、または5もしくは6員芳香族複素環から選択され、その飽和複素環または芳香族複素環は場合により $C_1 \sim C_3$ アルキルおよび/またはオキソで置換されており、

R^Y_4 は、N、OまたはSから選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含む4、5または6員飽和複素環であり、その環は、場合により $C_1 \sim C_3$ アルキルで置換されており、 R^Y_5 は、独立して、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、ヒドロキシ、ジ($C_1 \sim C_3$ アルキル)アミノ $C_1 \sim C_3$ アルキルから選択され、または

同じ炭素原子に結合している2つの R^Y_5 は、それらが結合している炭素原子と一緒に、N、OもしくはSから選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含む5員飽和複素環を形成しており、その環は、 $C_1 \sim C_3$ アルキルで1回または2回以上置換されており、

R^Y_6 および R^Y_7 は、それらが結合している炭素原子と一緒に、N、OまたはSから選択される1つのヘテロ原子を含む6員の飽和または不飽和非芳香族複素環を形成しており、

R^1 は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、ハロ $C_1 \sim C_3$ アルキル、ヒドロキシ $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $CH_2NR^2R^3$ 、 $CH(CH_3)NR^2R^3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、N、OまたはSから選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含む5または6員飽和複素環または芳香族複素環から選択され、その環は、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、ハロ $C_1 \sim C_3$ アルキル、オキセタニルまたはオキソから独立して選択される基で場合により1回または2回以上置換されており、

R^2 は、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、ジ($C_1 \sim C_3$ アルキル)アミノ $C_1 \sim C_3$ アルキルから選択され、

R^3 は、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C(O)C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C(O) - CH_2 - OH$ 、 $C(O) - CH_2 - O - CH_3$ 、 $C(O) - CH_2 - N(CH_3)_2$ 、 $S(O)_2CH_3$ から選択され、または

R^2 および R^3 は、それらが結合しているN原子と一緒に、N、N-Oキシド、OもしくはSから選択される1つのさらなるヘテロ原子を含む飽和5もしくは6員環を形成しており、その環は、 R^4 で1回もしくは2回以上置換されていてもよく、

R^4 は、独立して、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、ジ($C_1 \sim C_3$ アルキル)アミノ、 $C(O)CH_3$ 、ヒドロキシから選択され、または、

同じ炭素原子に結合している2つの R^4 は、それらが結合している炭素原子と一緒に、N、OもしくはSから選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含む4、5もしくは6員非芳香族複素環を形成しており、または

同じ環原子に結合している2つの R^4 は、オキソ基を形成しており、

R^5 は、水素または $C_1 \sim C_3$ アルキルから選択される)を指す。

【0015】

他に定義しない限り、本明細書において、式(Ia)の化合物は、

10

20

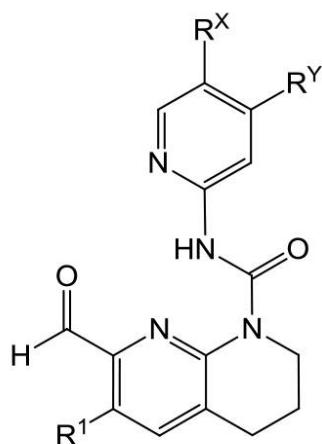
30

40

50

【0016】

【化4】



10

(la)

(式中、

R^X は、水素、ハロゲン、ハロ C₁ ~ C₃ アルキル、シアノ、C₁ ~ C₆ アルキル、ヒドロキシ C₁ ~ C₆ アルキルから選択され、

20

R^Y は、水素、ハロゲン、C₁ ~ C₃ アルキル、C₁ ~ C₆ アルコキシ、ヒドロキシ C₁ ~ C₃ アルコキシ、N R^Y₁ R^Y₂、シアノ、C₁ ~ C₃ アルコキシ C₁ ~ C₃ アルコキシ、C₁ ~ C₃ アルコキシ - ハロ C₁ ~ C₃ アルコキシ、ジ(C₁ ~ C₃ アルキル)アミノ C₁ ~ C₆ アルコキシ、O - (CH₂)_{0~1} - R^Y₃、CR^Y₆ R^Y₇、S - C₁ ~ C₃ アルキル、場合によりヒドロキシで置換されているハロ C₁ ~ C₆ アルコキシから選択され、または

R^X および R^Y は、それらが結合している環と一緒に、場合により N、O もしくは S から選択される 1 つもしくは 2 つのヘテロ原子をさらに含む二環式芳香族環系を形成しており、その環系は場合により C₁ ~ C₃ アルキルで置換されており、

R^Y₁ は、水素であり、

30

R^Y₂ は、C₁ ~ C₆ アルキル、ヒドロキシ C₁ ~ C₆ アルキル、場合によりヒドロキシルで置換されているハロ C₁ ~ C₆ アルキル、C₁ ~ C₄ アルコキシ C₁ ~ C₆ アルキル、ハロ C₁ ~ C₃ アルコキシ C₁ ~ C₆ アルキル、(CH₂)_{0~1} - R^Y₄、ヒドロキシで置換されているジ(C₁ ~ C₃ アルキル)アミノ C₁ ~ C₆ アルキル、場合によりヒドロキシ C₁ ~ C₃ アルキルで置換されているビシクロ C₅ ~ C₈ アルキル、S(O)₂ - CH(CH₃)₂ で置換されているフェニル、C₂ ~ C₃ アルキルスルホン酸から選択され、または

R^Y₁ および R^Y₂ は、それらが結合している N 原子と一緒に、O 原子を含んでもよい飽和もしくは不飽和の非芳香族 6 員複素環を形成しており、その環は、R^Y₅ で 1 回または 2 回置換されていてもよく、

40

R^Y₃ は、キヌクリジニル、N、O もしくは S から選択される少なくとも 1 つのヘテロ原子を含む 4、5 もしくは 6 員飽和複素環、または 5 もしくは 6 員芳香族複素環から選択され、その飽和複素環または芳香族複素環は場合により C₁ ~ C₃ アルキルおよび / またはオキソで置換されており、

R^Y₄ は、N、O または S から選択される少なくとも 1 つのヘテロ原子を含む 4、5 または 6 員飽和複素環であり、その環は、場合により C₁ ~ C₃ アルキルで置換されており、

R^Y₅ は、独立して、C₁ ~ C₃ アルキル、ヒドロキシ、ジ(C₁ ~ C₃ アルキル)アミノ C₁ ~ C₃ アルキルから選択され、または

同じ炭素原子に結合している 2 つの R^Y₅ は、それらが結合している炭素原子と一緒に、N、O もしくは S から選択される少なくとも 1 つのヘテロ原子を含む 5 員飽和複素環を形

50

成しており、その環は、C₁～C₃アルキルで置換されており、R^Y⁶およびR^Y⁷は、それらが結合している炭素原子と一緒に、N、OまたはSから選択される1つのヘテロ原子を含む6員の飽和または不飽和非芳香族複素環を形成しており、

R¹は、水素、ハロゲン、C₁～C₃アルキル、ハロC₁～C₃アルキル、ヒドロキシC₁～C₃アルキル、C₃～C₆シクロアルキル、CH₂NR²R³、CH(CH₃)NR²R³、C₁～C₃アルコキシC₁～C₃アルキル、CH₂CO₂H、C(O)Hから選択され、

R²は、C₁～C₃アルキル、ジ(C₁～C₃アルキル)アミノC₁～C₃アルキルから選択され、

R³は、C₁～C₃アルキル、C(O)C₁～C₃アルキル、C(O)-CH₂-OH、C(O)-CH₂-O-CH₃、C(O)-CH₂-N(CH₃)₂、S(O)₂CH₃から選択され、または

R²およびR³は、それらが結合しているN原子と一緒に、場合によりN、N-オキシド、OもしくはSから選択される1つのさらなるヘテロ原子を含む飽和5もしくは6員環を形成しており、その環は、R⁴で1回もしくは2回以上置換されていてもよく、

R⁴は、独立して、C₁～C₃アルキル、ジ(C₁～C₃アルキル)アミノ、C(O)CH₃、ヒドロキシから選択され、または

同じ炭素原子に結合している2つのR⁴は、それらが結合している炭素原子と一緒に、N、OもしくはSから選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含む4、5もしくは6員非芳香族複素環を形成しており、または

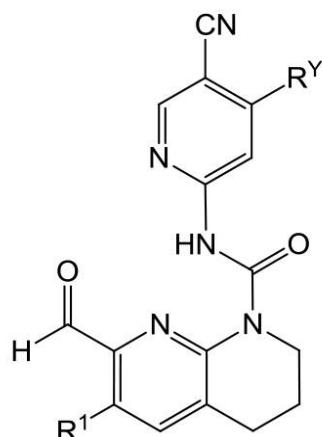
同じ環原子に結合している2つのR⁴は、オキソ基を形成している)を指す。

【0017】

他に定義しない限り、本明細書において、式(Ia-1)の化合物は、

【0018】

【化5】



(式中、R^Yは、水素、ハロゲン、C₁～C₃アルキル、C₁～C₆アルコキシ、ヒドロキシC₁～C₃アルコキシ、NR^Y¹R^Y²、シアノ、C₁～C₃アルコキシC₁～C₃アルコキシ、C₁～C₃アルコキシ-ハロC₁～C₃アルコキシ、ジ(C₁～C₃アルキル)アミノC₁～C₆アルコキシ、O-(CH₂)₀～₁-R^Y³、CR^Y⁶R^Y⁷、S-C₁～C₃アルキル、場合によりヒドロキシで置換されているハロC₁～C₆アルコキシから選択され、R^Y¹は、水素であり、

10

20

30

40

50

R^Y_2 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヒドロキシ $C_1 \sim C_6$ アルキル、場合によりヒドロキシルで置換されているハロ $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ $C_1 \sim C_6$ アルキル、ハロ $C_1 \sim C_3$ アルコキシ $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $(CH_2)_{0 \sim 1} - R^Y_4$ 、ヒドロキシで置換されているジ($C_1 \sim C_3$ アルキル)アミノ $C_1 \sim C_6$ アルキル、場合によりヒドロキシ $C_1 \sim C_3$ アルキルで置換されているビシクロ $C_5 \sim C_8$ アルキル、 $S(O)_2 - CH(CH_3)_2$ で置換されているフェニル、 $C_2 \sim C_3$ アルキルスルホン酸から選択され、または

R^Y_1 および R^Y_2 は、それらが結合している N 原子と一緒に、O 原子を含んでもよい飽和もしくは不飽和の非芳香族 6 員複素環を形成しており、その環は、 R^Y_5 で 1 回もしくは 2 回置換されていてもよく、
10

R^Y_3 は、キヌクリジニル、N、O または S から選択される少なくとも 1 つのヘテロ原子を含む 4、5 もしくは 6 員飽和複素環または 5 もしくは 6 員芳香族複素環から選択され、その飽和複素環または芳香族複素環は場合により $C_1 \sim C_3$ アルキルおよび / またはオキソで置換されており、

R^Y_4 は、N、O または S から選択される少なくとも 1 つのヘテロ原子を含む 4、5 または 6 員飽和複素環であり、その環は、場合により $C_1 \sim C_3$ アルキルで置換されており、 R^Y_5 は、独立して、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、ヒドロキシ、ジ($C_1 \sim C_3$ アルキル)アミノ $C_1 \sim C_3$ アルキルから選択され、または

同じ炭素原子に結合している 2 つの R^Y_5 は、それらが結合している炭素原子と一緒に、N、O もしくは S から選択される少なくとも 1 つのヘテロ原子を含む 5 員飽和複素環を形成しており、その環は、 $C_1 \sim C_3$ アルキルで置換されており、
20

R^Y_6 および R^Y_7 は、それらが結合している炭素原子と一緒に、N、O または S から選択される 1 つのヘテロ原子を含む 6 員の飽和または不飽和非芳香族複素環を形成しており、

R^1 は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、ハロ $C_1 \sim C_3$ アルキル、ヒドロキシ $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $CH_2NR^2R^3$ 、 $CH(CH_3)NR^2R^3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ $C_1 \sim C_3$ アルキル、 CH_2CO_2H 、 $C(O)H$ から選択され、

R^2 は、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、ジ($C_1 \sim C_3$ アルキル)アミノ $C_1 \sim C_3$ アルキルから選択され、
30

R^3 は、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C(O)C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C(O)-CH_2-OH$ 、 $C(O)-CH_2-O-CH_3$ 、 $C(O)-CH_2-N(CH_3)_2$ 、 $S(O)_2CH_3$ から選択され、または

R^2 および R^3 は、それらが結合している N 原子と一緒に、場合により N、N-オキシド、O もしくは S から選択される 1 つのさらなるヘテロ原子を含む飽和 5 もしくは 6 員環を形成しており、その環は、 R^4 で 1 回もしくは 2 回以上置換されていてもよく、

R^4 は、独立して、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、ジ($C_1 \sim C_3$ アルキル)アミノ、 $C(O)CH_3$ 、ヒドロキシから選択され、または

同じ炭素原子に結合している 2 つの R^4 は、それらが結合している炭素原子と一緒に、N、O もしくは S から選択される少なくとも 1 つのヘテロ原子を含む 4、5 もしくは 6 員非芳香族複素環を形成しており、または
40

同じ環原子に結合している 2 つの R^4 は、オキソ基を形成している) を指す。

【0019】

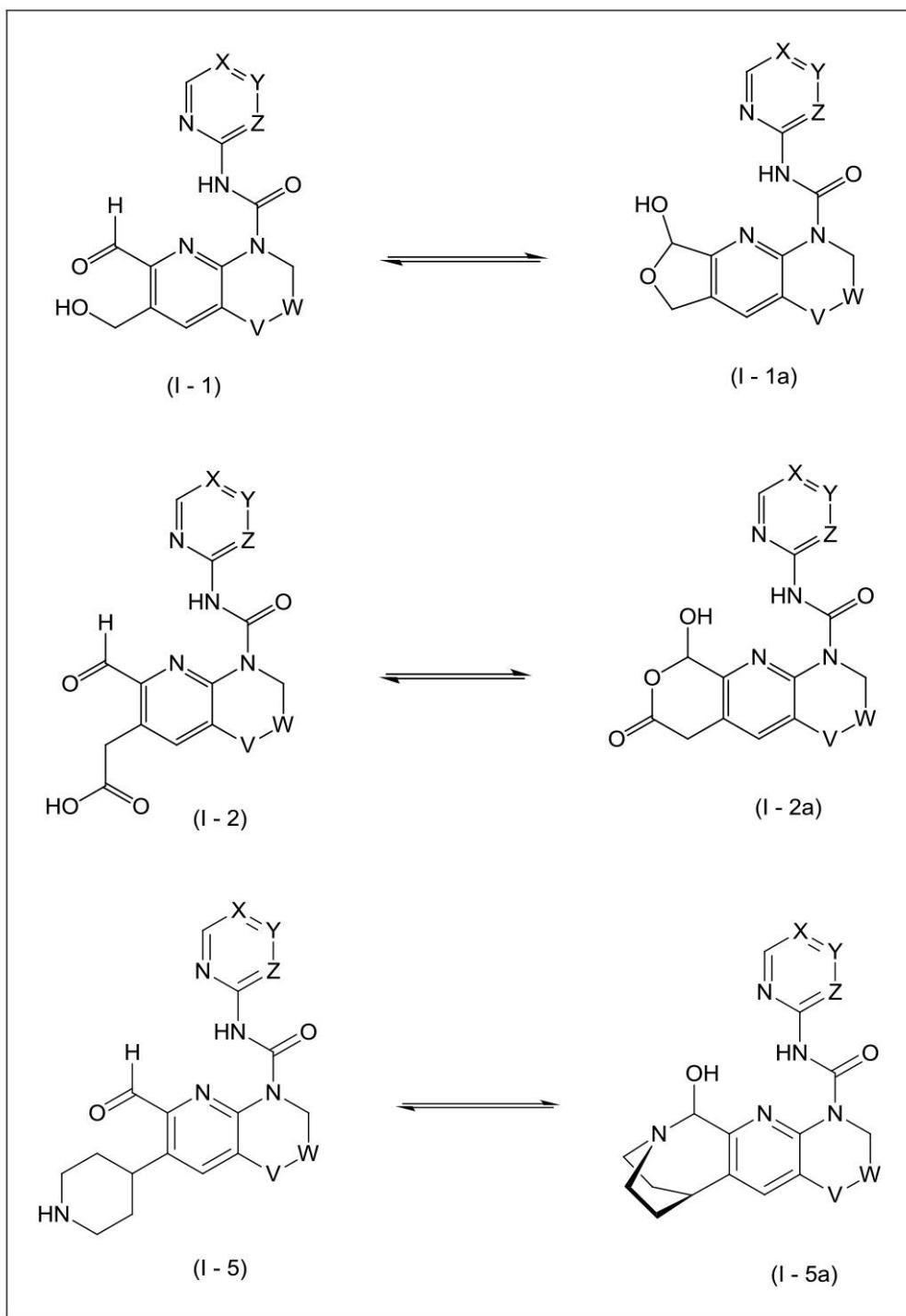
特に式(I)、(Ia)、(Ia-1)の化合物は、互変異性体および下記に示されるような異性体内部付加生成物を容易に形成しうる。

【0020】

例えば、 R^1 が、ヒドロキシメチル、 CH_2CO_2H 、4-ピペリジニルである本発明の化合物、例えば化合物(I-1)、(I-2)および(I-5)は、下記に示されるような形態(化合物(I-1a)、(I-2a)および(I-5a))でありうる。
50

【0021】

【化6】



【0022】

したがって、化合物(I-1)、(I-2)、(I-5)およびそれらの異性体(I-1a)、(I-2a)、(I-5a)(式中、V、W、X、YおよびZは、本明細書で定義される通りである)も、本発明の一部を形成する。

【0023】

互変異性体あるいは異性体内部付加生成物の存在は、NMRなどのツールを使用して、当業者が識別することができる。

【0024】

本明細書で使用するとき、用語「C₁～C₆アルキル」は、炭素および水素原子のみで

10

20

30

40

50

構成される直鎖状または分岐状の炭化水素鎖基であって、不飽和を含まず、1～6個の炭素原子を有し、単結合により分子の残りに結合している基を指す。用語「C₁～C₄アルキル」は、これに準じて解釈される。用語「C₁～C₃アルキル」は、これに準じて解釈される。C₁～C₆アルキルの例としては、限定されないが、メチル、エチル、n-ブロピル、1-メチルエチル(イソブロピル)、n-ブチル、n-ペンチルおよび1,1-ジメチルエチル(t-ブチル)が挙げられる。

【0025】

本明細書で使用するとき、用語「ヒドロキシC₁～C₆アルキル」は、式-R_a-OH(式中、R_aは、上記で定義したC₁～C₆アルキルである)の基を指す。ヒドロキシC₁～C₆アルキルの例としては、限定されないが、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシブロピル、3-ヒドロキシブロピルおよび5-ヒドロキシペンチルが挙げられる。10

【0026】

本明細書で使用するとき、用語「C₃～C₆シクロアルキル」は、3～6個の炭素原子を有する飽和单環式炭化水素基を指す。C₃～C₆シクロアルキルの例としては、シクロブロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルが挙げられる。

【0027】

本明細書で使用するとき、用語「C₁～C₆アルコキシ」は、式-O R_a(式中、R_aは、上記で一般的に定義したC₁～C₆アルキル基である)の基を指す。用語「C₁～C₃アルコキシ」は、これに準じて解釈される。C₁～C₆アルコキシの例としては、限定されないが、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、ペントキシ、およびヘキソキシが挙げられる。20

【0028】

本明細書で使用するとき、用語「C₁～C₄アルコキシC₁～C₆アルキル」は、式-R_b-O-R_a(式中、R_aは上記で定義したC₁～C₄アルキル基であり、R_bは上記で定義したC₁～C₆アルキル基である)の基を指す。用語「C₁～C₃アルコキシC₁～C₆アルキル」は、これに準じて解釈される。酸素原子は、いずれかのアルキル基における任意の炭素原子に結合することができる。C₁～C₄アルコキシC₁～C₆アルキルの例としては、限定されないが、メトキシメチル、メトキシエチル、エトキシエチル、1-エトキシブロピルおよび2-メトキシブチルが挙げられる。30

【0029】

「ハロゲン」または「ハロ」は、プロモ、クロロ、フルオロまたはヨードを指す。

【0030】

本明細書で使用するとき、用語「ハロゲンC₁～C₆アルキル」または「ハロC₁～C₆アルキル」は、上記で定義した1つまたは複数のハロ基で置換されている上記で定義したC₁～C₆アルキル基を指す。ハロゲンC₁～C₆アルキルの例としては、限定されないが、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、フルオロメチル、トリクロロメチル、2,2,2-トリフルオロエチル、1-フルオロメチル-2-フルオロエチル、3-ブロモ-2-フルオロブロピルおよび1-ブロモメチル-2-ブロモエチルが挙げられる。40

【0031】

本明細書で使用するとき、用語「ハロC₁～C₃アルコキシ」は、上記で定義した1つまたは複数のハロ基で置換されている上記で定義したC₁～C₃アルコキシを指す。ハロC₁～C₃アルコキシの例としては、限定されないが、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシが挙げられる。

【0032】

本明細書で使用するとき、用語「ヒドロキシC₁～C₃アルコキシ」は、上記で定義したC₁～C₃アルコキシ基であって、C₁～C₃アルコキシ基の水素原子の1つがOHで置き換えられている基を指す。ヒドロキシC₁～C₃アルコキシの例としては、限定されないが、ヒドロキシメトキシ、ヒドロキシエトキシが挙げられる。

【0033】

10

20

30

40

50

本明細書で使用するとき、用語「C₁～C₃アルコキシC₁～C₃アルコキシ」は、上記で定義したC₁～C₃アルコキシ基であって、C₁～C₃アルコキシ基の水素原子の1つが-O-C₁～C₃アルキルで置き換えられている基を指す。C₁～C₃アルコキシC₁～C₃アルコキシの例としては、限定されないが、メトキシメトキシ、エトキシメトキシが挙げられる。

【0034】

本明細書で使用するとき、用語「C₁～C₃アルコキシ-ハロC₁～C₃アルコキシ」は、上記で定義されたハロC₁～C₃アルコキシ基であって、ハロC₁～C₃アルコキシ基の水素原子の1つが-O-C₁～C₃アルキルで置き換えられている基を指す。C₁～C₃アルコキシ-ハロC₁～C₃アルコキシの例としては、限定されないが、メトキシトリフルオロプロピルオキシが挙げられる。10

【0035】

本明細書で使用するとき、用語「ジ(C₁～C₃アルキル)アミノC₁～C₆アルキル」は、式-R_{a1}-N(R_{a2})-R_{a2}(式中、R_{a1}は上記で定義したC₁～C₆アルキル基であって、各R_{a2}は、同一または異なって、上記で定義したC₁～C₃アルキル基である)の基を指す。窒素原子が、任意のアルキル基で任意の炭素原子に結合してもよい。本明細書で記載するとき、「ジC₁～C₃アルキルアミノC₁～C₆アルキル」は、ヒドロキシで置換されていてもよい。

【0036】

本明細書で使用するとき、用語「ジ(C₁～C₃アルキル)アミノC₁～C₆アルキコキシ」は、式-R_{a1}-N(R_{a2})-R_{a2}(式中、R_{a1}は上記で定義したC₁～C₆アルコキシ基であって、各R_{a2}は、同一または異なって、上記で定義したC₁～C₃アルキル基である)の基を指す。20

【0037】

本明細書で使用するとき、用語「N、OまたはSから選択される1つのヘテロ原子を含む6員飽和複素環」は、ピペリジル、テトラヒドロピラニルおよびテトラヒドロチオピラニルを含む。

【0038】

本明細書で使用するとき、用語「N、OまたはSから選択される1つのヘテロ原子を含む6員不飽和非芳香族複素環」は、限定されないが、テトラヒドロピリジニル、ジヒドロピラニル、ジヒドロチオピラニルを含む。30

【0039】

本明細書で使用するとき、用語「N、OまたはSから選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含む4、5または6員飽和複素環」は、例として、限定されないが、アゼチジニル、オキセタニル、ピロリジル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、ピペリジル、ピペラジル、テトラヒドロピラニル、モルホリニルを含む。

【0040】

本明細書で使用するとき、用語「5員飽和複素環」は、例として、限定されないが、ピロリジンを含む。

【0041】

本明細書で使用するとき、「N、OまたはSから選択される1つのさらなるヘテロ原子を場合により含む飽和5または6員環」という用語は、R²およびR³が、それらが結合しているN原子と一緒に前記環を形成している実施形態との関連において、例えば、限定されないが、ピロリジン、オキサゾリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン環を含む。40

【0042】

本明細書で使用するとき、用語「N、OまたはSから選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含む4、5または6員非芳香族複素環」は、本明細書で定義されるN、OまたはSから選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含む4、5または6員飽和複素環を含む。またその用語は、N、OまたはSから選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含む450

、5または6員不飽和複素環も含む。

【0043】

本明細書で使用するとき、用語「場合によりN、OまたはSから選択される1つまたは2つのヘテロ原子をさらに含む二環式芳香族環系」は、限定されないが、イミダゾピリジンおよびイソチアゾロピリジンを含む。

【0044】

本明細書で使用するとき、用語「ビシクロC₅～C₈アルキル」は、5から8個の炭素原子を含む二環式炭化水素基を指し、限定されないが、ビシクロ[2.1.1]ヘキシル、ビシクロ[1.1.1]ペンチル、ビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、ビシクロ[2.2.2]オクチルを含む。 10

【0045】

本明細書で使用するとき、用語「場合により置換されている」は、R^Y、R^XおよびR^YがR^Y²、R^Y³、R^Y⁴と共に記述されているとき、置換されていないか、または1回もしくは2回置換されていることを含む。

【0046】

本明細書で使用するとき、用語「置換されている」は、例えば、R^Y²、2つのR^Y⁵の記述で使用されるとき、1回または2回置換されていること、好ましくは1回置換されていることを含む。

【0047】

本明細書で使用するとき、用語「2回以上」は、置換基R⁴に関するとき、2、3、4、5または6回を含み、好ましくは、2または3回を含む。 20

【0048】

本明細書で使用するとき、用語「固形悪性腫瘍」は、非血液悪性腫瘍を指す。

【0049】

本明細書で使用するとき、用語「FGFR4」は、CD334、JTK2、TKFとしても知られる線維芽細胞成長因子受容体4を指す（遺伝子ID：2264）。

【0050】

本明細書で使用するとき、用語「FGF19」は、線維芽細胞成長因子19（遺伝子ID：9965）を指す。

【0051】

本明細書で使用するとき、用語「KL B」は、ベータ-クロトー(klotho)タンパク質（遺伝子ID：152831）を指す。 30

【0052】

本明細書で使用するとき、用語「本発明のバイオマーカー」は、FGFR4、KL BおよびFGF19のいずれかを指す。

【0053】

本明細書に記載のFGFR4、KL Bおよび/またはFGF19における任意の正の発現は、当業者に公知の方法、例えば、RT-qPCR、ウェスタンプロットティング、ELISA、免疫組織化学によって評価することができる。例えば、FGFR4、KL Bおよび/またはFGF19における任意の正の発現は、当業者に公知の方法によって、FGFR4、KL Bおよび/もしくはFGF19のRNAレベルの発現を検出することにより、またはFGFR4、KL Bおよび/もしくはFGF19タンパク質産物の発現を検出することにより、アッセイすることができる。FGFR4、FGF19および/またはKL Bの正の発現を決定することは、当業者の到達の範囲内である。 40

【0054】

例えば、FGFR4、KL Bおよび/またはFGF19における正の発現は、実施例に記載されるように評価することができる。

【0055】

用語「アッセイすること」は、同定、スクリーニング、プロービングまたは決定する行為を指し、その行為は、いずれの従来の手段によって実行されてもよい。例えば、試料は 50

、試料中に特定のバイオマーカーが存在するかを検出するために、E L I S A アッセイ、ノーザンプロット、画像化などを利用して、特定のバイオマーカーの存在についてアッセイしてもよい。用語「アッセイすること」および「決定すること」は、事柄の変換、例えば、血液試料または他の組織試料などの生体試料の、物理的試験にかけることによる1つの状態から別の状態への変換を企図している。さらに本明細書で使用するとき、用語「アッセイすること」および「決定すること」は、試験することおよび／または測定することを意味するために使用される。表現「F G F 1 9、またはF G F 1 9およびK L B、またはF G F R 4、F G F 1 9および／もしくはK L Bの存在または正の発現について患者由来の生体試料をアッセイすること」および同様の表現は、試料が、所与のバイオマーカーの存在もしくは不在についてまたは特定のバイオマーカーのレベルについて（直接的にまたは間接的に）試験されうることを意味するために使用される。物質中のバイオマーカーF G F R 4、K L Bおよび／またはF G F 1 9の正の発現は、ある確率を示し、物質の不存在は異なる確率を示し、したがって、そのような物質の存在または不在は、治療判断の指針を与えるために使用されうることが理解される。

【0056】

本明細書で使用するとき、患者に関して「選択すること」および「選択された」は、ある特定の患者が、その特定の患者が所定の基準を有することに基づいて（有するために）、患者のより大きい集団から特別に選択されることを意味するために使用される。同様に「選択的に処置すること」は、特定の疾患有する患者が、所定の基準を有することに基づいて、患者のより大きい患者集団から特別に選択された患者である場合に、その患者に処置を提供することを指す。同様に「選択的に投与すること」は、特定の患者が所定の基準を有することに基づいて（有するために）、患者のより大きい集団から特別に選択された患者に、薬物を投与することを指す。選択すること、選択的に処置することおよび選択的に投与することは、患者に、患者が特定の疾患有することのみに基づいた標準処置レジメンが送達されるのではなく、患者の特別の生物学に基づいた個別化治療が送達されることを意味する。本明細書で使用する処置方法について、選択することは、バイオマーカーを有する患者の偶然の処置を指すのではなく、患者がバイオマーカーの正の発現を有することに基づいて患者に処置が投与される計画的な選択を指す。したがって、選択的処置は、患者のバイオマーカーを考慮せずに全ての患者に特定の薬物を送達する標準的処置とは異なる。

【0057】

本明細書で使用するとき、「可能性」および「可能性のある」は、ある事象がどのような確率で起こるかについての測定である。これらは「確率」と交換可能に使用されうる。可能性とは、推測を上回るが、確定には至らない確率を指す。したがって、通常人が常識、訓練または経験を用いて、状況から事象が推測されうると結論する場合、事象は可能性がある。いくつかの実施形態において、可能性が確認されたら、患者に試験化合物を用いて処置してもよい（または処置を継続してもよい、または投与量を増加させた処置を進めてもよい）。一実施形態において、「可能性」および「可能性のある」は、ある事象がどのような確率で起こるかの割合（%）を示す。

【0058】

表現「増加した可能性」は、ある事象が起こる確率の増加を指す。例えば、本明細書のいくつかの方法により、患者が、試験分子を用いた処置に対する応答について増加した可能性を示すか、または試験分子を用いた処置に対するより良い応答について増加した可能性を示すかを予測することができる。一実施形態において、増加した可能性は、ある事象が起こる割合が50%超、60%超、70%超、または80%超あることを意味する。同じく、減少した可能性は、ある事象が起こる割合がそれぞれ50%未満、60%未満、70%未満、または80%未満であることを意味する。

【0059】

本発明の一実施形態において、正のF G F R 4およびK L Bの発現、または正のF G F R 4およびF G F 1 9の発現、または正のF G F R 4、K L BおよびF G F 1 9の発現に

10

20

30

40

50

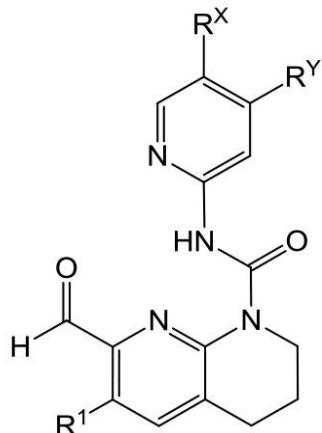
よって特徴づけられる固体悪性腫瘍の処置における使用のための、式(Ia)の化合物または医薬として許容されるその塩が提供される。

【0060】

本発明の一実施形態において、正のFGFR4の発現、または正のFGFR4およびKL Bの発現、または正のFGFR4およびFGF19の発現、または正のFGFR4、KL BおよびFGF19の発現によって特徴づけられる固体悪性腫瘍の処置における使用のための、式(Ia)

【0061】

【化7】



10

20

30

40

(Ia)

(式中、

R^Xは、ハロゲン、ハロC₁～C₃アルキル、シアノから選択され、

R^Yは、水素、ハロゲン、C₁～C₃アルキル、C₁～C₆アルコキシ、ハロC₁～C₃アルコキシ、ヒドロキシC₁～C₃アルコキシ、NR^{Y1}R^{Y2}、C₁～C₃アルコキシC₁～C₃アルコキシ、C₁～C₃アルコキシ-ハロC₁～C₃アルコキシ、O-(CH₂)_{0～1}-R^{Y3}から選択され、

R^{Y1}は、水素であり、R^{Y2}は、C₁～C₆アルキル、ヒドロキシC₁～C₆アルキル、C₁～C₃アルコキシC₁～C₆アルキル、(CH₂)_{0～1}-R^{Y4}、場合によりヒドロキシルで置換されているハロC₁～C₆アルキルから選択され、

R^{Y3}は、N、OまたはSから選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含む4、5または6員飽和複素環であり、その環は、場合によりC₁～C₃アルキルで置換されており、R^{Y4}は、N、OまたはSから選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含む4、5または6員飽和複素環であり、その環は、場合によりC₁～C₃アルキルで置換されており、

R¹は、水素、ハロゲン、C₁～C₃アルキル、ハロC₁～C₃アルキル、ヒドロキシC₁～C₃アルキル、C₃～C₆シクロアルキル、CH₂NR²R³、CH(CH₃)NR²R³から選択され、

R²は、C₁～C₃アルキルであり、R³は、C₁～C₃アルキル、C(O)-C₁～C₃アルキルから選択されるか、または

R²およびR³は、それらが結合しているN原子と一緒に、場合によりN、OもしくはSから選択される1つのさらなるヘテロ原子を含む飽和5もしくは6員環を形成しており、その環は、R⁴で1回もしくは2回以上置換されていてもよく、

R⁴は、独立して、C₁～C₃アルキル、ジ(C₁～C₃アルキル)アミノから選択され、または同じ炭素原子に結合している2つのR⁴は、オキソ基を形成している)の化合物または医薬として許容されるその塩が提供される。

【0062】

本発明の一実施形態において、正のFGFR4およびKL Bの発現、または正のFGF

50

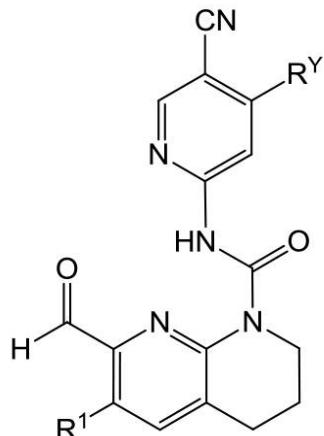
R 4 および F G F 1 9 の発現、または正の F G F R 4、K L B および F G F 1 9 の発現によって特徴づけられる固体悪性腫瘍の処置における使用のための、式 (I a - 1) の化合物または医薬として許容されるその塩が提供される。

【 0 0 6 3 】

本発明の一実施形態において、正の F G F R 4 および K L B の発現、または正の F G F R 4 および F G F 1 9 の発現、または正の F G F R 4、K L B および F G F 1 9 の発現によって特徴づけられる固体悪性腫瘍の処置における使用のための、式 (I a - 1)

【 0 0 6 4 】

【化 8】



10

20

(Ia-1)

(式中、

R ^Y は、水素、ハロゲン、C ₁ ~ C ₃ アルキル、C ₁ ~ C ₆ アルコキシ、ハロ C ₁ ~ C ₃ アルコキシ、ヒドロキシ C ₁ ~ C ₃ アルコキシ、N R ^Y₁ R ^Y₂、C ₁ ~ C ₃ アルコキシ C ₁ ~ C ₃ アルコキシ、C ₁ ~ C ₃ アルコキシ - ハロ C ₁ ~ C ₃ アルコキシ、O - (C H ₂)_{0~1} - R ^Y₃ から選択され、

R ^Y₁ は、水素であり、R ^Y₂ は、C ₁ ~ C ₆ アルキル、ヒドロキシ C ₁ ~ C ₆ アルキル、C ₁ ~ C ₄ アルコキシ C ₁ ~ C ₆ アルキル、(C H ₂)_{0~1} - R ^Y₄、場合によりヒドロキシルで置換されているハロ C ₁ ~ C ₆ アルキルであり、

R ^Y₃ は、N、O または S から選択される少なくとも 1 つのヘテロ原子を含む 4、5 または 6 員飽和複素環であり、その環は、場合により C ₁ ~ C ₃ アルキルで置換されており、R ^Y₄ は、N、O または S から選択される少なくとも 1 つのヘテロ原子を含む 4、5 または 6 員飽和複素環であり、その環は、場合により C ₁ ~ C ₃ アルキルで置換されており、R ¹ は、水素、ハロゲン、C ₁ ~ C ₃ アルキル、ハロ C ₁ ~ C ₃ アルキル、ヒドロキシ C ₁ ~ C ₃ アルキル、C ₃ ~ C ₆ シクロアルキル、C H ₂ N R ² R ³、C H (C H ₃) N R ² R ³ から選択され、

R ² は、C ₁ ~ C ₃ アルキルであり、R ³ は、C ₁ ~ C ₃ アルキル、C (O) - C ₁ ~ C ₃ アルキルから選択されるか、または

R ² および R ³ は、それらが結合している N 原子と一緒に、場合により N、O もしくは S から選択される 1 つのさらなるヘテロ原子を含む飽和 5 もしくは 6 員環を形成しており、その環は、R ⁴ で 1 回もしくは 2 回以上置換されていてもよく、

R ⁴ は、独立して、C ₁ ~ C ₃ アルキル、ジ(C ₁ ~ C ₃ アルキル)アミノから選択され、または同じ炭素原子に結合している 2 つの R ⁴ は、オキソ基を形成している)の化合物または医薬として許容されるその塩が提供される。

【 0 0 6 5 】

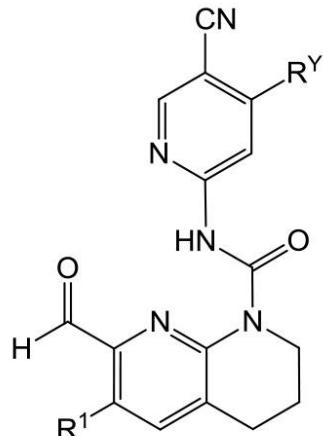
本発明の一実施形態において、正の F G F R 4 および K L B の発現、または正の F G F R 4 および F G F 1 9 の発現、または正の F G F R 4、K L B および F G F 1 9 の発現に

50

よって特徴づけられる固体悪性腫瘍の処置における使用のための、式(Ia-1)

【0066】

【化9】



10

(Ia-1)

(式中、

R^Y は、 $NR^{Y1}R^{Y2}$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $O-(CH_2)_0 \sim 1 - R^{Y3}$ から選択され、

R^{Y1} は、水素であり、

R^{Y2} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヒドロキシ $C_1 \sim C_6$ アルキル、場合によりヒドロキシルで置換されているハロ $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ $C_1 \sim C_6$ アルキル、ハロ $C_1 \sim C_3$ アルコキシ $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $(CH_2)_0 \sim 1 - R^{Y4}$ 、ヒドロキシで置換されているジ($C_1 \sim C_3$ アルキル)アミノ $C_1 \sim C_6$ アルキル、場合によりヒドロキシ $C_1 \sim C_3$ アルキルで置換されているビシクロ $C_5 \sim C_8$ アルキル、 $S(O)_2 - CH(CH_3)_2$ で置換されているフェニル、 $C_2 \sim C_3$ アルキルスルホン酸から選択され、または

R^{Y1} および R^{Y2} は、それらが結合している N 原子と一緒に、O 原子を含んでもよい飽和もしくは不飽和の非芳香族 6 員複素環を形成しており、その環は、 R^{Y5} で 1 回もしくは 2 回置換されていてもよく、

R^{Y3} は、キヌクリジニル、N、O または S から選択される少なくとも 1 つのヘテロ原子を含む 4、5 もしくは 6 員飽和複素環または 5 もしくは 6 員芳香族複素環から選択され、その飽和複素環または芳香族複素環は場合により $C_1 \sim C_3$ アルキルおよび / またはオキソで置換されており、

R^{Y4} は、N、O または S から選択される少なくとも 1 つのヘテロ原子を含む 4、5 または 6 員飽和複素環であり、その環は、場合により $C_1 \sim C_3$ アルキルで置換されており、 R^{Y5} は、独立して、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、ヒドロキシ、ジ($C_1 \sim C_3$ アルキル)アミノ $C_1 \sim C_3$ アルキルから選択され、または

40

同じ炭素原子に結合している 2 つの R^{Y5} は、それらが結合している炭素原子と一緒に、N、O もしくは S から選択される少なくとも 1 つのヘテロ原子を含む 5 員飽和複素環を形成しており、その環は、 $C_1 \sim C_3$ アルキルで置換されており、

R^{Y6} および R^{Y7} は、それらが結合している炭素原子と一緒に、N、O または S から選択される 1 つのヘテロ原子を含む 6 員の飽和または不飽和非芳香族複素環を形成しており、

R^1 は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、ハロ $C_1 \sim C_3$ アルキル、ヒドロキシ $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $CH_2NR^2R^3$ 、 $CH(CH_3)_2NR^2R^3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ $C_1 \sim C_3$ アルキル、 CH_2CO_2H 、 $C(O)H$ から選択され、

50

R²は、C₁～C₃アルキル、ジ(C₁～C₃アルキル)アミノC₁～C₃アルキルから選択され、

R³は、C₁～C₃アルキル、C(O)C₁～C₃アルキル、C(O)-CH₂-OH、C(O)-CH₂-O-CH₃、C(O)-CH₂-N(CH₃)₂、S(O)₂CH₃から選択され、または

R²およびR³は、それらが結合しているN原子と一緒に、場合によりN、N-オキシド、OもしくはSから選択される1つのさらなるヘテロ原子を含む飽和5もしくは6員環を形成しており、その環は、R⁴で1回もしくは2回以上置換されていてもよく、

R⁴は、独立して、C₁～C₃アルキル、ジ(C₁～C₃アルキル)アミノ、C(O)CH₃、ヒドロキシから選択され、または

同じ炭素原子に結合している2つのR⁴は、それらが結合している炭素原子と一緒に、N、OもしくはSから選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含む4、5もしくは6員非芳香族複素環を形成しており、または

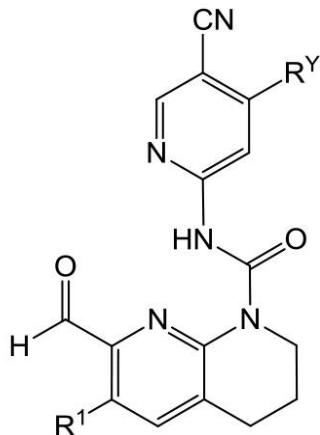
同じ環原子に結合している2つのR⁴は、オキソ基を形成している)の化合物または医薬として許容されるその塩が提供される。

【0067】

本発明の一実施形態において、正のFGFR4およびKLBの発現、または正のFGFR4およびFGF19の発現、または正のFGFR4、KLBおよびFGF19の発現によって特徴づけられる固体悪性腫瘍の処置における使用のための、式(Ia-1)

【0068】

【化10】



(Ia-1)

(式中、

R^Yは、NR^Y₁R^Y₂、C₁～C₃アルコキシC₁～C₃アルコキシ、O-(CH₂)_{0～1}-RY³から選択され、

RY³は、N、OまたはSから選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含む4、5または6員飽和複素環であり、その環は、場合によりC₁～C₃アルキルで置換されており、

RY¹は、水素であり、RY²は、C₁～C₆アルキル、C₁～C₃アルコキシC₁～C₆アルキル、(CH₂)_{0～1}-RY⁴であり、

RY⁴は、N、OまたはSから選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含む4、5または6員飽和複素環であり、その環は、場合によりC₁～C₃アルキルで置換されており、

RY¹は、水素、ハロゲン、C₁～C₃アルキル、ハロC₁～C₃アルキル、ヒドロキシC₁～C₃アルキル、C₃～C₆シクロアルキル、CH₂NR²R³、CH(CH₃)NR²R³から選択され、

RY²は、C₁～C₃アルキルであり、RY³は、C₁～C₃アルキル、C(O)-C₁～C₃アルキルから選択されるか、または

10

20

30

40

50

R^2 および R^3 は、それらが結合しているN原子と一緒に、N、OもしくはSから選択される1つのさらなるヘテロ原子を場合により含む飽和5もしくは6員環を形成しており、その環は、 R^4 で1回もしくは2回以上置換されていてもよく、

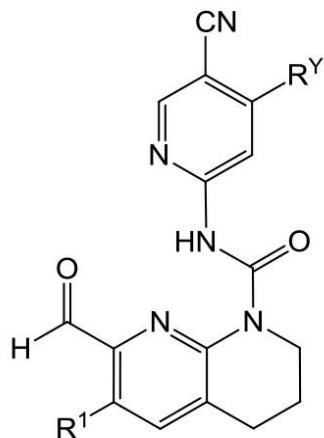
R^4 は、独立して、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、ジ($C_1 \sim C_3$ アルキル)アミノから選択され、または同じ炭素原子に結合している2つの R^4 は、オキソ基を形成している)の化合物または医薬として許容されるその塩が提供される。

【0069】

本発明の一実施形態において、正のFGFR4およびKL Bの発現、または正のFGFR4およびFGF19の発現、または正のFGFR4、KL BおよびFGF19の発現によって特徴づけられる固体悪性腫瘍の処置における使用のための、式(Ia-1) 10

【0070】

【化11】



(Ia-1)

(式中、

R^Y は、 $NR^{Y1}R^{Y2}$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ $C_1 \sim C_3$ アルコキシから選択され、 R^{Y1} は、水素であり、

R^{Y2} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヒドロキシ $C_1 \sim C_6$ アルキル、場合によりヒドロキシルで置換されているハロ $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ $C_1 \sim C_6$ アルキル、ハロ $C_1 \sim C_3$ アルコキシ $C_1 \sim C_6$ アルキル、(CH₂)_{0~1}-RY⁴、ヒドロキシで置換されているジ($C_1 \sim C_3$ アルキル)アミノ $C_1 \sim C_6$ アルキル、場合によりヒドロキシ $C_1 \sim C_3$ アルキルで置換されているビシクロ $C_5 \sim C_8$ アルキル、S(O)₂-CH(CH₃)₂ で置換されているフェニル、 $C_2 \sim C_3$ アルキルスルホン酸から選択され、または

R^{Y1} および R^{Y2} は、それらが結合しているN原子と一緒に、O原子を含んでもよい飽和もしくは不飽和の非芳香族6員複素環を形成しており、その環は、 R^{Y5} で1回もしくは2回置換されていてもよく、

R^{Y4} は、N、OまたはSから選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含む4、5または6員飽和複素環であり、その環は、場合により $C_1 \sim C_3$ アルキルで置換されており、 R^{Y5} は、独立して、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、ヒドロキシ、ジ($C_1 \sim C_3$ アルキル)アミノ $C_1 \sim C_3$ アルキルから選択され、または

同じ炭素原子に結合している2つの R^{Y5} は、それらが結合している炭素原子と一緒に、N、OもしくはSから選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含む5員飽和複素環を形成しており、その環は、 $C_1 \sim C_3$ アルキルで置換されており、

R^1 は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、ハロ $C_1 \sim C_3$ アルキル、ヒドロキシ $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、CH₂NR²R³、CH(CH₃)NR²R³、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ $C_1 \sim C_3$ アルキル、CH₂CO₂H、C(O)Hから選

10

20

30

40

50

択され、

R²は、C₁～C₃アルキル、ジ(C₁～C₃アルキル)アミノC₁～C₃アルキルから選択され、

R³は、C₁～C₃アルキル、C(O)C₁～C₃アルキル、C(O)-CH₂-OH、C(O)-CH₂-O-CH₃、C(O)-CH₂-N(CH₃)₂、S(O)₂CH₃から選択され、または

R²およびR³は、それらが結合しているN原子と一緒に、場合によりN、N-オキシド、OもしくはSから選択される1つのさらなるヘテロ原子を含む飽和5もしくは6員環を形成しており、その環は、R⁴で1回もしくは2回以上置換されていてもよく、

R⁴は、独立して、C₁～C₃アルキル、ジ(C₁～C₃アルキル)アミノ、C(O)CH₃、ヒドロキシから選択され、または

同じ炭素原子に結合している2つのR⁴は、それらが結合している炭素原子と一緒に、N、OもしくはSから選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含む4、5もしくは6員非芳香族複素環を形成しており、または

同じ環原子に結合している2つのR⁴は、オキソ基を形成している)の化合物または医薬として許容されるその塩が提供される。

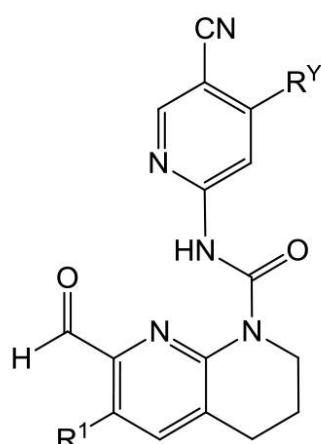
【0071】

本発明の一実施形態において、正のFGFR4およびKL_Bの発現、または正のFGFR4およびFGF19の発現、または正のFGFR4、KL_BおよびFGF19の発現によって特徴づけられる固体悪性腫瘍の処置における使用のための、式(Ia-1)

20

【0072】

【化12】



30

(Ia-1)

(式中、

R^Yは、NR^{Y1}R^{Y2}、C₁～C₃アルコキシC₁～C₃アルコキシから選択され、

R^{Y1}は、水素であり、R^{Y2}はC₁～C₆アルキル、C₁～C₃アルコキシC₁～C₆アルキル、(CH₂)_{0～1}-R^{Y4}から選択され、

40

R^{Y4}は、N、OまたはSから選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含む4、5または6員飽和複素環であり、その環は、場合によりC₁～C₃アルキルで置換されており、

R¹は、CH₂NR²R³、CH(CH₃)NR²R³から選択され、

R²は、C₁～C₃アルキルであり、R³は、C₁～C₃アルキル、C(O)-C₁～C₃アルキルから選択されるか、または

R²およびR³は、それらが結合しているN原子と一緒に、N、OもしくはSから選択される1つのさらなるヘテロ原子を場合により含む飽和5もしくは6員環を形成しており、その環は、R⁴で1回もしくは2回以上置換されていてもよく、

R⁴は、独立して、C₁～C₃アルキル、ジ(C₁～C₃アルキル)アミノから選択され

50

、または同じ炭素原子に結合している2つのR⁴は、オキソ基を形成している)の化合物または医薬として許容されるその塩が提供される。

【0073】

一実施形態において、本発明で使用される式(I)、(Ia)もしくは(Ia-1)の化合物は、

N - (5 - シアノピリジン - 2 - イル) - 7 - ホルミル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 (2H) - カルボキサミド ;
 N - (5 - シアノピリジン - 2 - イル) - 7 - ホルミル - 6 - (ヒドロキシメチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 (2H) - カルボキサミド ;
 N - (5 - シアノ - 4 - (2 - メトキシエトキシ)ピリジン - 2 - イル) - 7 - ホルミル - 6 - (ヒドロキシメチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 (2H) - カルボキサミド ;
 (R) - N - (5 - シアノ - 4 - ((テトラヒドロフラン - 3 - イル)オキシ)ピリジン - 2 - イル) - 7 - ホルミル - 6 - (ヒドロキシメチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 (2H) - カルボキサミド ;
 (S) - N - (5 - シアノ - 4 - ((テトラヒドロフラン - 3 - イル)オキシ)ピリジン - 2 - イル) - 7 - ホルミル - 6 - (ヒドロキシメチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 (2H) - カルボキサミド ;
 N - (5 - シアノ - 4 - (2 - メトキシエトキシ)ピリジン - 2 - イル) - 6 - (ジフルオロメチル) - 7 - ホルミル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 (2H) - カルボキサミド ;
 N - (5 - シアノピリジン - 2 - イル) - 7 - ホルミル - 6 - ((N - メチルアセトアミド)メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 (2H) - カルボキサミド ;
 N - (5 - シアノ - 4 - ((2 - メトキシエチル)アミノ)ピリジン - 2 - イル) - 7 - ホルミル - 6 - (ヒドロキシメチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 (2H) - カルボキサミド ;
 N - (5 - シアノ - 4 - ((2 - メトキシエチル)アミノ)ピリジン - 2 - イル) - 7 - ホルミル - 6 - ((4 - メチル - 2 - オキソピペラジン - 1 - イル)メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 (2H) - カルボキサミド ;
 N - (5 - シアノ - 4 - ((2 - メトキシエチル)アミノ)ピリジン - 2 - イル) - 7 - ホルミル - 6 - ((4 - メチル - 2 - オキソピペラジン - 1 - イル)メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 (2H) - カルボキサミド ;
 (R) - N - (5 - シアノ - 4 - ((1 - メトキシプロパン - 2 - イル)オキシ)ピリジン - 2 - イル) - 7 - ホルミル - 6 - ((4 - メチル - 2 - オキソピペラジン - 1 - イル)メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 (2H) - カルボキサミド
 または医薬として許容されるその塩
 から選択される。

【0074】

本発明の別の実施形態において、正のFGFR4およびKLbの発現によって特徴づけられる固形悪性腫瘍の処置における使用のためのN - (5 - シアノピリジン - 2 - イル) - 7 - ホルミル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 (2H) - カルボキサミドまたは医薬として許容されるその塩が提供される。

【0075】

本発明の別の実施形態において、正のFGFR4およびFGF19の発現によって特徴づけられる固形悪性腫瘍の処置における使用のための、N - (5 - シアノピリジン - 2 - イル) - 7 - ホルミル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 (2H) - カルボ

キサミドまたは医薬として許容されるその塩が提供される。

【0076】

本発明の別の実施形態において、正のFGFR4、KLBおよびFGF19の発現によって特徴づけられる固体悪性腫瘍の処置における使用のための、N-(5-シアノピリジン-2-イル)-7-ホルミル-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-カルボキサミドまたは医薬として許容されるその塩が提供される。

【0077】

本発明の別の実施形態において、正のFGFR4およびKLBの発現によって特徴づけられる肝臓癌、乳癌、膠芽腫、前立腺癌、横紋筋肉腫、胃癌、卵巣癌、肺癌または結腸癌の処置における使用のための、N-(5-シアノピリジン-2-イル)-7-ホルミル-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-カルボキサミドまたは医薬として許容されるその塩が提供される。
10

【0078】

本発明の別の実施形態において、正のFGFR4およびFGF19の発現によって特徴づけられる肝臓癌、乳癌、膠芽腫、前立腺癌、横紋筋肉腫、胃癌、卵巣癌、肺癌または結腸癌の処置における使用のための、N-(5-シアノピリジン-2-イル)-7-ホルミル-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-カルボキサミドまたは医薬として許容されるその塩が提供される。

【0079】

本発明の別の実施形態において、正のFGFR4、KLBおよびFGF19の発現によって特徴づけられる肝臓癌、乳癌、膠芽腫、前立腺癌、横紋筋肉腫、胃癌、卵巣癌、肺癌または結腸癌の処置における使用のための、N-(5-シアノピリジン-2-イル)-7-ホルミル-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-カルボキサミドまたは医薬として許容されるその塩が提供される。
20

【0080】

本発明の別の実施形態において、正のFGFR4およびKLBの発現によって特徴づけられる固体悪性腫瘍の処置における使用のためのN-(5-シアノピリジン-2-イル)-7-ホルミル-6-(ヒドロキシメチル)-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-カルボキサミドまたは医薬として許容されるその塩が提供される。

【0081】

本発明の別の実施形態において、正のFGFR4およびFGF19の発現によって特徴づけられる固体悪性腫瘍の処置における使用のための、N-(5-シアノピリジン-2-イル)-7-ホルミル-6-(ヒドロキシメチル)-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-カルボキサミドまたは医薬として許容されるその塩が提供される。
30

【0082】

本発明の別の実施形態において、正のFGFR4、KLBおよびFGF19の発現によって特徴づけられる固体悪性腫瘍の処置における使用のための、N-(5-シアノピリジン-2-イル)-7-ホルミル-6-(ヒドロキシメチル)-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-カルボキサミドまたは医薬として許容されるその塩が提供される。
40

【0083】

本発明の別の実施形態において、正のFGFR4およびKLBの発現によって特徴づけられる肝臓癌、乳癌、膠芽腫、前立腺癌、横紋筋肉腫、胃癌、卵巣癌、肺癌または結腸癌の処置における使用のための、N-(5-シアノピリジン-2-イル)-7-ホルミル-6-(ヒドロキシメチル)-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-カルボキサミドまたは医薬として許容されるその塩が提供される。

【0084】

本発明の別の実施形態において、正のFGFR4およびFGF19の発現によって特徴づけられる、肝臓癌、乳癌、膠芽腫、前立腺癌、横紋筋肉腫、胃癌、卵巣癌、肺癌または結腸癌の処置における使用のための、N-(5-シアノピリジン-2-イル)-7-ホル
50

ミル - 6 - (ヒドロキシメチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 (2H) - カルボキサミドまたは医薬として許容されるその塩が提供される。

【0085】

本発明の別の実施形態において、正のFGFR4、KL BおよびFGF19の発現によって特徴づけられる肝臓癌、乳癌、膠芽腫、前立腺癌、横紋筋肉腫、胃癌、卵巣癌、肺癌または結腸癌の処置における使用のための、N - (5 - シアノピリジン - 2 - イル) - 7 - ホルミル - 6 - (ヒドロキシメチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 (2H) - カルボキサミドまたは医薬として許容されるその塩が提供される。

【0086】

本発明の別の実施形態において、正のFGFR4およびKL Bの発現によって特徴づけられる固体悪性腫瘍の処置における使用のためのN - (5 - シアノ - 4 - (2 - メトキシエトキシ)ピリジン - 2 - イル) - 7 - ホルミル - 6 - (ヒドロキシメチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 (2H) - カルボキサミドまたは医薬として許容されるその塩が提供される。

【0087】

本発明の別の実施形態において、正のFGFR4およびFGF19の発現によって特徴づけられる固体悪性腫瘍の処置における使用のための、N - (5 - シアノ - 4 - (2 - メトキシエトキシ)ピリジン - 2 - イル) - 7 - ホルミル - 6 - (ヒドロキシメチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 (2H) - カルボキサミドまたは医薬として許容されるその塩が提供される。

【0088】

本発明の別の実施形態において、正のFGFR4、KL BおよびFGF19の発現によって特徴づけられる固体悪性腫瘍の処置における使用のための、N - (5 - シアノ - 4 - (2 - メトキシエトキシ)ピリジン - 2 - イル) - 7 - ホルミル - 6 - (ヒドロキシメチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 (2H) - カルボキサミドまたは医薬として許容されるその塩が提供される。

【0089】

本発明の別の実施形態において、正のFGFR4およびKL Bの発現によって特徴づけられる肝臓癌、乳癌、膠芽腫、前立腺癌、横紋筋肉腫、胃癌、卵巣癌、肺癌または結腸癌の処置における使用のための、N - (5 - シアノ - 4 - (2 - メトキシエトキシ)ピリジン - 2 - イル) - 7 - ホルミル - 6 - (ヒドロキシメチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 (2H) - カルボキサミドまたは医薬として許容されるその塩が提供される。

【0090】

本発明の別の実施形態において、正のFGFR4およびFGF19の発現によって特徴づけられる肝臓癌、乳癌、膠芽腫、前立腺癌、横紋筋肉腫、胃癌、卵巣癌、肺癌または結腸癌の処置における使用のため、N - (5 - シアノ - 4 - (2 - メトキシエトキシ)ピリジン - 2 - イル) - 7 - ホルミル - 6 - (ヒドロキシメチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 (2H) - カルボキサミドまたは医薬として許容されるその塩が提供される。

【0091】

本発明の別の実施形態において、正のFGFR4、KL BおよびFGF19の発現によって特徴づけられる肝臓癌、乳癌、膠芽腫、前立腺癌、横紋筋肉腫、胃癌、卵巣癌、肺癌または結腸癌の処置における使用のため、N - (5 - シアノ - 4 - (2 - メトキシエトキシ)ピリジン - 2 - イル) - 7 - ホルミル - 6 - (ヒドロキシメチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 (2H) - カルボキサミドまたは医薬として許容されるその塩が提供される。

【0092】

本発明の別の実施形態において、正のFGFR4およびKL Bの発現によって特徴づけられる固体悪性腫瘍の処置における使用のため、(R) - N - (5 - シアノ - 4 - (

10

20

30

40

50

テトラヒドロフラン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) - 7 - ホルミル - 6 - (ヒドロキシメチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 (2 H) - カルボキサミドまたは医薬として許容されるその塩が提供される。

【 0 0 9 3 】

本発明の別の実施形態において、正の F G F R 4 および F G F 1 9 の発現によって特徴づけられる固体悪性腫瘍の処置における使用のための、(R) - N - (5 - シアノ - 4 - ((テトラヒドロフラン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) - 7 - ホルミル - 6 - (ヒドロキシメチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 (2 H) - カルボキサミドまたは医薬として許容されるその塩が提供される。

【 0 0 9 4 】

本発明の別の実施形態において、正の F G F R 4 、 K L B および F G F 1 9 の発現によって特徴づけられる固体悪性腫瘍の処置における使用のための、(R) - N - (5 - シアノ - 4 - ((テトラヒドロフラン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) - 7 - ホルミル - 6 - (ヒドロキシメチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 (2 H) - カルボキサミドまたは医薬として許容されるその塩が提供される。

【 0 0 9 5 】

本発明の別の実施形態において、正の F G F R 4 および K L B の発現によって特徴づけられる肝臓癌、乳癌、膠芽腫、前立腺癌、横紋筋肉腫、胃癌、卵巣癌、肺癌または結腸癌の処置における使用のための、(R) - N - (5 - シアノ - 4 - ((テトラヒドロフラン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) - 7 - ホルミル - 6 - (ヒドロキシメチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 (2 H) - カルボキサミドまたは医薬として許容されるその塩が提供される。

【 0 0 9 6 】

本発明の別の実施形態において、正の F G F R 4 および F G F 1 9 の発現によって特徴づけられる肝臓癌、乳癌、膠芽腫、前立腺癌、横紋筋肉腫、胃癌、卵巣癌、肺癌または結腸癌の処置における使用のための、(R) - N - (5 - シアノ - 4 - ((テトラヒドロフラン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) - 7 - ホルミル - 6 - (ヒドロキシメチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 (2 H) - カルボキサミドまたは医薬として許容されるその塩が提供される。

【 0 0 9 7 】

本発明の別の実施形態において、正の F G F R 4 、 K L B および F G F 1 9 の発現によって特徴づけられる肝臓癌、乳癌、膠芽腫、前立腺癌、横紋筋肉腫、胃癌、卵巣癌、肺癌または結腸癌の処置における使用のための、(R) - N - (5 - シアノ - 4 - ((テトラヒドロフラン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) - 7 - ホルミル - 6 - (ヒドロキシメチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 (2 H) - カルボキサミドまたは医薬として許容されるその塩が提供される。

【 0 0 9 8 】

本発明の別の実施形態において、正の F G F R 4 および K L B の発現によって特徴づけられる固体悪性腫瘍の処置における使用のための、(S) - N - (5 - シアノ - 4 - ((テトラヒドロフラン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) - 7 - ホルミル - 6 - (ヒドロキシメチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 (2 H) - カルボキサミドまたは医薬として許容されるその塩が提供される。

【 0 0 9 9 】

本発明の別の実施形態において、正の F G F R 4 および F G F 1 9 の発現によって特徴づけられる固体悪性腫瘍の処置における使用のための、(S) - N - (5 - シアノ - 4 - ((テトラヒドロフラン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) - 7 - ホルミル - 6 - (ヒドロキシメチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 (2 H) - カルボキサミドまたは医薬として許容されるその塩が提供される。

【 0 1 0 0 】

本発明の別の実施形態において、正の F G F R 4 、 K L B および F G F 1 9 の発現によ

10

20

30

40

50

つて特徴づけられる固形悪性腫瘍の処置における使用のための、(S)-N-(5-シアノ-4-((テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)-7-ホルミル-6-(ヒドロキシメチル)-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-カルボキサミドまたは医薬として許容されるその塩が提供される。

【0101】

本発明の別の実施形態において、正のFGFR4およびKL Bの発現によって特徴づけられる肝臓癌、乳癌、膠芽腫、前立腺癌、横紋筋肉腫、胃癌、卵巣癌、肺癌または結腸癌の処置における使用のための、(S)-N-(5-シアノ-4-((テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)-7-ホルミル-6-(ヒドロキシメチル)-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-カルボキサミドまたは医薬として許容されるその塩が提供される。10

【0102】

本発明の別の実施形態において、正のFGFR4およびFGF19の発現によって特徴づけられる肝臓癌、乳癌、膠芽腫、前立腺癌、横紋筋肉腫、胃癌、卵巣癌、肺癌または結腸癌の処置における使用のための、(S)-N-(5-シアノ-4-((テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)-7-ホルミル-6-(ヒドロキシメチル)-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-カルボキサミドまたは医薬として許容されるその塩が提供される。

【0103】

本発明の別の実施形態において、正のFGFR4、KL BおよびFGF19の発現によって特徴づけられる肝臓癌、乳癌、膠芽腫、前立腺癌、横紋筋肉腫、胃癌、卵巣癌、肺癌または結腸癌の処置における使用のための、(S)-N-(5-シアノ-4-((テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)-7-ホルミル-6-(ヒドロキシメチル)-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-カルボキサミドまたは医薬として許容されるその塩が提供される。20

【0104】

本発明の別の実施形態において、正のFGFR4およびKL Bの発現によって特徴づけられる固形悪性腫瘍の処置における使用のための、N-(5-シアノ-4-(2-メトキシエトキシ)ピリジン-2-イル)-6-(ジフルオロメチル)-7-ホルミル-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-カルボキサミドまたは医薬として許容されるその塩が提供される。30

【0105】

本発明の別の実施形態において、正のFGFR4およびFGF19の発現によって特徴づけられる固形悪性腫瘍の処置における使用のための、N-(5-シアノ-4-(2-メトキシエトキシ)ピリジン-2-イル)-6-(ジフルオロメチル)-7-ホルミル-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-カルボキサミドまたは医薬として許容されるその塩が提供される。

【0106】

本発明の別の実施形態において、正のFGFR4、KL BおよびFGF19の発現によって特徴づけられる固形悪性腫瘍の処置における使用のための、N-(5-シアノ-4-(2-メトキシエトキシ)ピリジン-2-イル)-6-(ジフルオロメチル)-7-ホルミル-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-カルボキサミドまたは医薬として許容されるその塩が提供される。40

【0107】

本発明の別の実施形態において、正のFGFR4およびKL Bの発現によって特徴づけられる肝臓癌、乳癌、膠芽腫、前立腺癌、横紋筋肉腫、胃癌、卵巣癌、肺癌または結腸癌の処置における使用のための、N-(5-シアノ-4-(2-メトキシエトキシ)ピリジン-2-イル)-6-(ジフルオロメチル)-7-ホルミル-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-カルボキサミドまたは医薬として許容されるその塩が提供される。50

【 0 1 0 8 】

本発明の別の実施形態において、正の F G F R 4 および F G F 1 9 の発現によって特徴づけられる肝臓癌、乳癌、膠芽腫、前立腺癌、横紋筋肉腫、胃癌、卵巣癌、肺癌または結腸癌の処置における使用のための、N - (5 - シアノ - 4 - (2 - メトキシエトキシ) ピリジン - 2 - イル) - 6 - (ジフルオロメチル) - 7 - ホルミル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 (2 H) - カルボキサミドまたは医薬として許容されるその塩が提供される。

【 0 1 0 9 】

本発明の別の実施形態において、正の F G F R 4 、 K L B および F G F 1 9 の発現によって特徴づけられる肝臓癌、乳癌、膠芽腫、前立腺癌、横紋筋肉腫、胃癌、卵巣癌、肺癌または結腸癌の処置における使用のための、N - (5 - シアノ - 4 - (2 - メトキシエトキシ) ピリジン - 2 - イル) - 6 - (ジフルオロメチル) - 7 - ホルミル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 (2 H) - カルボキサミドまたは医薬として許容されるその塩が提供される。
10

【 0 1 1 0 】

本発明の別の実施形態において、正の F G F R 4 および K L B の発現によって特徴づけられる固形悪性腫瘍の処置における使用のための N - (5 - シアノピリジン - 2 - イル) - 7 - ホルミル - 6 - ((N - メチルアセトアミド) メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 (2 H) - カルボキサミドまたは医薬として許容されるその塩が提供される。
20

【 0 1 1 1 】

本発明の別の実施形態において、正の F G F R 4 および F G F 1 9 の発現によって特徴づけられる固形悪性腫瘍の処置における使用のための、N - (5 - シアノピリジン - 2 - イル) - 7 - ホルミル - 6 - ((N - メチルアセトアミド) メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 (2 H) - カルボキサミドまたは医薬として許容されるその塩が提供される。

【 0 1 1 2 】

本発明の別の実施形態において、正の F G F R 4 、 K L B および F G F 1 9 の発現によって特徴づけられる固形悪性腫瘍の処置における使用のための、N - (5 - シアノピリジン - 2 - イル) - 7 - ホルミル - 6 - ((N - メチルアセトアミド) メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 (2 H) - カルボキサミドまたは医薬として許容されるその塩が提供される。
30

【 0 1 1 3 】

本発明の別の実施形態において、正の F G F R 4 および K L B の発現によって特徴づけられる肝臓癌、乳癌、膠芽腫、前立腺癌、横紋筋肉腫、胃癌、卵巣癌、肺癌または結腸癌の処置における使用のための、N - (5 - シアノピリジン - 2 - イル) - 7 - ホルミル - 6 - ((N - メチルアセトアミド) メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 (2 H) - カルボキサミドまたは医薬として許容されるその塩が提供される。

【 0 1 1 4 】

本発明の別の実施形態において、正の F G F R 4 および F G F 1 9 の発現によって特徴づけられる肝臓癌、乳癌、膠芽腫、前立腺癌、横紋筋肉腫、胃癌、卵巣癌、肺癌または結腸癌の処置における使用のための、N - (5 - シアノピリジン - 2 - イル) - 7 - ホルミル - 6 - ((N - メチルアセトアミド) メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 (2 H) - カルボキサミドまたは医薬として許容されるその塩が提供される。
40

【 0 1 1 5 】

本発明の別の実施形態において、正の F G F R 4 、 K L B および F G F 1 9 の発現によって特徴づけられる肝臓癌、乳癌、膠芽腫、前立腺癌、横紋筋肉腫、胃癌、卵巣癌、肺癌または結腸癌の処置における使用のための、N - (5 - シアノピリジン - 2 - イル) - 7 - ホルミル - 6 - ((N - メチルアセトアミド) メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 (2 H) - カルボキサミドまたは医薬として許容されるその塩が提供さ
50

れる。

【0116】

本発明の別の実施形態において、正のFGFR4およびKLbの発現によって特徴づけられる固体悪性腫瘍の処置における使用のための、N-(5-シアノ-4-((2-メトキシエチル)アミノ)ピリジン-2-イル)-7-ホルミル-6-(ヒドロキシメチル)-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-カルボキサミドまたは医薬として許容されるその塩が提供される。

【0117】

本発明の別の実施形態において、正のFGFR4およびFGF19の発現によって特徴づけられる固体悪性腫瘍の処置における使用のための、N-(5-シアノ-4-((2-メトキシエチル)アミノ)ピリジン-2-イル)-7-ホルミル-6-(ヒドロキシメチル)-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-カルボキサミドまたは医薬として許容されるその塩が提供される。

【0118】

本発明の別の実施形態において、正のFGFR4、KLbおよびFGF19の発現によって特徴づけられる固体悪性腫瘍の処置における使用のための、N-(5-シアノ-4-((2-メトキシエチル)アミノ)ピリジン-2-イル)-7-ホルミル-6-(ヒドロキシメチル)-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-カルボキサミドまたは医薬として許容されるその塩が提供される。

【0119】

本発明の別の実施形態において、正のFGFR4およびKLbの発現によって特徴づけられる肝臓癌、乳癌、膠芽腫、前立腺癌、横紋筋肉腫、胃癌、卵巣癌、肺癌または結腸癌の処置における使用のための、N-(5-シアノ-4-((2-メトキシエチル)アミノ)ピリジン-2-イル)-7-ホルミル-6-(ヒドロキシメチル)-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-カルボキサミドまたは医薬として許容されるその塩が提供される。

【0120】

本発明の別の実施形態において、正のFGFR4およびFGF19の発現によって特徴づけられる肝臓癌、乳癌、膠芽腫、前立腺癌、横紋筋肉腫、胃癌、卵巣癌、肺癌または結腸癌の処置における使用のための、N-(5-シアノ-4-((2-メトキシエチル)アミノ)ピリジン-2-イル)-7-ホルミル-6-(ヒドロキシメチル)-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-カルボキサミドまたは医薬として許容されるその塩が提供される。

【0121】

本発明の別の実施形態において、正のFGFR4、KLbおよびFGF19の発現によって特徴づけられる肝臓癌、乳癌、膠芽腫、前立腺癌、横紋筋肉腫、胃癌、卵巣癌、肺癌または結腸癌の処置における使用のための、N-(5-シアノ-4-((2-メトキシエチル)アミノ)ピリジン-2-イル)-7-ホルミル-6-(ヒドロキシメチル)-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-カルボキサミドまたは医薬として許容されるその塩が提供される。

【0122】

本発明の別の実施形態において、正のFGFR4およびKLbの発現によって特徴づけられる固体悪性腫瘍の処置における使用のための、N-(5-シアノ-4-((2-メトキシエチル)アミノ)ピリジン-2-イル)-7-ホルミル-6-((4-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル)メチル)-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-カルボキサミドまたは医薬として許容されるその塩が提供される。

【0123】

本発明の別の実施形態において、正のFGFR4およびFGF19の発現によって特徴づけられる固体悪性腫瘍の処置における使用のための、N-(5-シアノ-4-((2-メトキシエチル)アミノ)ピリジン-2-イル)-7-ホルミル-6-((4-メチル-

10

20

30

40

50

2 - オキソピペラジン - 1 - イル) メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 (2 H) - カルボキサミドまたは医薬として許容されるその塩が提供される。

【 0 1 2 4 】

本発明の別の実施形態において、正の F G F R 4 、 K L B および F G F 1 9 の発現によって特徴づけられる固体悪性腫瘍の処置における使用のための、 N - (5 - シアノ - 4 - ((2 - メトキシエチル) アミノ) ピリジン - 2 - イル) - 7 - ホルミル - 6 - ((4 - メチル - 2 - オキソピペラジン - 1 - イル) メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 (2 H) - カルボキサミドまたは医薬として許容されるその塩が提供される。
。

【 0 1 2 5 】

10

本発明の別の実施形態において、正の F G F R 4 および K L B の発現によって特徴づけられる肝臓癌、乳癌、膠芽腫、前立腺癌、横紋筋肉腫、胃癌、卵巣癌、肺癌または結腸癌の処置における使用のための、 N - (5 - シアノ - 4 - ((2 - メトキシエチル) アミノ) ピリジン - 2 - イル) - 7 - ホルミル - 6 - ((4 - メチル - 2 - オキソピペラジン - 1 - イル) メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 (2 H) - カルボキサミドまたは医薬として許容されるその塩が提供される。

【 0 1 2 6 】

本発明の別の実施形態において、正の F G F R 4 および F G F 1 9 の発現によって特徴づけられる肝臓癌、乳癌、膠芽腫、前立腺癌、横紋筋肉腫、胃癌、卵巣癌、肺癌または結腸癌の処置における使用のための、 N - (5 - シアノ - 4 - ((2 - メトキシエチル) アミノ) ピリジン - 2 - イル) - 7 - ホルミル - 6 - ((4 - メチル - 2 - オキソピペラジン - 1 - イル) メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 (2 H) - カルボキサミドまたは医薬として許容されるその塩が提供される。
。

20

【 0 1 2 7 】

本発明の別の実施形態において、正の F G F R 4 、 K L B および F G F 1 9 の発現によって特徴づけられる肝臓癌、乳癌、膠芽腫、前立腺癌、横紋筋肉腫、胃癌、卵巣癌、肺癌または結腸癌の処置における使用のための、 N - (5 - シアノ - 4 - ((2 - メトキシエチル) アミノ) ピリジン - 2 - イル) - 7 - ホルミル - 6 - ((4 - メチル - 2 - オキソピペラジン - 1 - イル) メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 (2 H) - カルボキサミドまたは医薬として許容されるその塩が提供される。
。

30

【 0 1 2 8 】

本発明の別の実施形態において、正の F G F R 4 および K L B の発現によって特徴づけられる固体悪性腫瘍の処置における使用のための、 N - (5 - シアノ - 4 - イソプロポキシピリジン - 2 - イル) - 7 - ホルミル - 6 - ((4 - メチル - 2 - オキソピペラジン - 1 - イル) メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 (2 H) - カルボキサミドまたは医薬として許容されるその塩が提供される。

【 0 1 2 9 】

本発明の別の実施形態において、正の F G F R 4 および F G F 1 9 の発現によって特徴づけられる固体悪性腫瘍の処置における使用のための、 N - (5 - シアノ - 4 - イソプロポキシピリジン - 2 - イル) - 7 - ホルミル - 6 - ((4 - メチル - 2 - オキソピペラジン - 1 - イル) メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 (2 H) - カルボキサミドまたは医薬として許容されるその塩が提供される。
。

40

【 0 1 3 0 】

本発明の別の実施形態において、正の F G F R 4 、 K L B および F G F 1 9 の発現によって特徴づけられる固体悪性腫瘍の処置における使用のための、 N - (5 - シアノ - 4 - イソプロポキシピリジン - 2 - イル) - 7 - ホルミル - 6 - ((4 - メチル - 2 - オキソピペラジン - 1 - イル) メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 (2 H) - カルボキサミドまたは医薬として許容されるその塩が提供される。

【 0 1 3 1 】

本発明の別の実施形態において、正の F G F R 4 および K L B の発現によって特徴づけ

50

られる肝臓癌、乳癌、膠芽腫、前立腺癌、横紋筋肉腫、胃癌、卵巣癌、肺癌または結腸癌の処置における使用のための、N - (5 - シアノ - 4 - イソプロポキシピリジン - 2 - イル) - 7 - ホルミル - 6 - ((4 - メチル - 2 - オキソピペラジン - 1 - イル) メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 (2 H) - カルボキサミドまたは医薬として許容されるその塩が提供される。

【 0 1 3 2 】

本発明の別の実施形態において、正の F G F R 4 および F G F 1 9 の発現によって特徴づけられる肝臓癌、乳癌、膠芽腫、前立腺癌、横紋筋肉腫、胃癌、卵巣癌、肺癌または結腸癌の処置における使用のための、N - (5 - シアノ - 4 - イソプロポキシピリジン - 2 - イル) - 7 - ホルミル - 6 - ((4 - メチル - 2 - オキソピペラジン - 1 - イル) メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 (2 H) - カルボキサミドまたは医薬として許容されるその塩が提供される。 10

【 0 1 3 3 】

本発明の別の実施形態において、正の F G F R 4 、 K L B および F G F 1 9 の発現によって特徴づけられる肝臓癌、乳癌、膠芽腫、前立腺癌、横紋筋肉腫、胃癌、卵巣癌、肺癌または結腸癌の処置における使用のための、N - (5 - シアノ - 4 - イソプロポキシピリジン - 2 - イル) - 7 - ホルミル - 6 - ((4 - メチル - 2 - オキソピペラジン - 1 - イル) メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 (2 H) - カルボキサミドまたは医薬として許容されるその塩が提供される。 20

【 0 1 3 4 】

本発明の別の実施形態において、正の F G F R 4 および K L B の発現によって特徴づけられる固形悪性腫瘍の処置における使用のための、N - (5 - シアノ - 4 - (2 - メトキシエトキシ) ピリジン - 2 - イル) - 7 - ホルミル - 6 - ((4 - メチル - 2 - オキソピペラジン - 1 - イル) メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 (2 H) - カルボキサミドまたは医薬として許容されるその塩が提供される。 20

【 0 1 3 5 】

本発明の別の実施形態において、正の F G F R 4 および F G F 1 9 の発現によって特徴づけられる固形悪性腫瘍の処置における使用のための、N - (5 - シアノ - 4 - (2 - メトキシエトキシ) ピリジン - 2 - イル) - 7 - ホルミル - 6 - ((4 - メチル - 2 - オキソピペラジン - 1 - イル) メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 (2 H) - カルボキサミドまたは医薬として許容されるその塩が提供される。 30

【 0 1 3 6 】

本発明の別の実施形態において、正の F G F R 4 、 K L B および F G F 1 9 の発現によって特徴づけられる固形悪性腫瘍の処置における使用のための、N - (5 - シアノ - 4 - (2 - メトキシエトキシ) ピリジン - 2 - イル) - 7 - ホルミル - 6 - ((4 - メチル - 2 - オキソピペラジン - 1 - イル) メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 (2 H) - カルボキサミドまたは医薬として許容されるその塩が提供される。 30

【 0 1 3 7 】

本発明の別の実施形態において、正の F G F R 4 および K L B の発現によって特徴づけられる肝臓癌、乳癌、膠芽腫、前立腺癌、横紋筋肉腫、胃癌、卵巣癌、肺癌または結腸癌の処置における使用のための、N - (5 - シアノ - 4 - (2 - メトキシエトキシ) ピリジン - 2 - イル) - 7 - ホルミル - 6 - ((4 - メチル - 2 - オキソピペラジン - 1 - イル) メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 (2 H) - カルボキサミドまたは医薬として許容されるその塩が提供される。 40

【 0 1 3 8 】

本発明の別の実施形態において、正の F G F R 4 および F G F 1 9 の発現によって特徴づけられる肝臓癌、乳癌、膠芽腫、前立腺癌、横紋筋肉腫、胃癌、卵巣癌、肺癌または結腸癌の処置における使用のための、N - (5 - シアノ - 4 - (2 - メトキシエトキシ) ピリジン - 2 - イル) - 7 - ホルミル - 6 - ((4 - メチル - 2 - オキソピペラジン - 1 - イル) メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 (2 H) - カルボキサミ 50

ドまたは医薬として許容されるその塩が提供される。

【0139】

本発明の別の実施形態において、正のFGFR4、KL BおよびFGF19の発現によって特徴づけられる肝臓癌、乳癌、膠芽腫、前立腺癌、横紋筋肉腫、胃癌、卵巣癌、肺癌または結腸癌の処置における使用のための、N-(5-シアノ-4-((2-メトキシエトキシ)ピリジン-2-イル)-7-ホルミル-6-((4-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル)メチル)-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-カルボキサミドまたは医薬として許容されるその塩が提供される。

【0140】

本発明の別の実施形態において、正のFGFR4およびKL Bの発現によって特徴づけられる固体悪性腫瘍の処置における使用のための、(R)-N-(5-シアノ-4-((1-メトキシプロパン-2-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)-7-ホルミル-6-((4-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル)メチル)-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-カルボキサミドまたは医薬として許容されるその塩が提供される。

【0141】

本発明の別の実施形態において、正のFGFR4およびFGF19の発現によって特徴づけられる固体悪性腫瘍の処置における使用のための、(R)-N-(5-シアノ-4-((1-メトキシプロパン-2-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)-7-ホルミル-6-((4-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル)メチル)-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-カルボキサミドまたは医薬として許容されるその塩が提供される。

【0142】

本発明の別の実施形態において、正のFGFR4、KL BおよびFGF19の発現によって特徴づけられる固体悪性腫瘍の処置における使用のための、(R)-N-(5-シアノ-4-((1-メトキシプロパン-2-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)-7-ホルミル-6-((4-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル)メチル)-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-カルボキサミドまたは医薬として許容されるその塩が提供される。

【0143】

本発明の別の実施形態において、正のFGFR4およびKL Bの発現によって特徴づけられる肝臓癌、乳癌、膠芽腫、前立腺癌、横紋筋肉腫、胃癌、卵巣癌、肺癌または結腸癌の処置における使用のための、(R)-N-(5-シアノ-4-((1-メトキシプロパン-2-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)-7-ホルミル-6-((4-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル)メチル)-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-カルボキサミドまたは医薬として許容されるその塩が提供される。

【0144】

本発明の別の実施形態において、正のFGFR4およびFGF19の発現によって特徴づけられる肝臓癌、乳癌、膠芽腫、前立腺癌、横紋筋肉腫、胃癌、卵巣癌、肺癌または結腸癌の処置における使用のための、(R)-N-(5-シアノ-4-((1-メトキシプロパン-2-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)-7-ホルミル-6-((4-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル)メチル)-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-カルボキサミドまたは医薬として許容されるその塩が提供される。

【0145】

本発明の別の実施形態において、正のFGFR4、KL BおよびFGF19の発現によって特徴づけられる肝臓癌、乳癌、膠芽腫、前立腺癌、横紋筋肉腫、胃癌、卵巣癌、肺癌または結腸癌の処置における使用のための、(R)-N-(5-シアノ-4-((1-メトキシプロパン-2-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)-7-ホルミル-6-((4-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル)メチル)-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-カルボキサミドまたは医薬として許容されるその塩が提供され

10

20

30

40

50

る。

【 0 1 4 6 】

本発明の一実施形態において、式(I)の化合物または医薬として許容されるその塩が、患者が正の F G F R 4 および K L B の発現、または正の F G F R 4 および F G F 1 9 の発現、または正の F G F R 4 、 K L B および F G F 1 9 の発現を有することに基づいて前記患者に投与されることで特徴づけられる、 固形悪性腫瘍を有する患者の処置における使用のための、式(I)、(I a)もしくは(I a - 1)の化合物または医薬として許容されるその塩が提供される。

【 0 1 4 7 】

本発明の一実施形態において、 固形悪性腫瘍を有する患者の処置における使用のための、式(I)、(I a)もしくは(I a - 1)の化合物または医薬として許容されるその塩であって、

a . 患者が正の F G F R 4 および K L B の発現、または正の F G F R 4 および F G F 1 9 の発現、または正の F G F R 4 、 K L B および F G F 1 9 の発現を有することに基づいて、式(I)、(I a)もしくは(I a - 1)の化合物または医薬として許容されるその塩を用いた処置について、患者が選択されること、ならびに

b . その後、式(I)、(I a)もしくは(I a - 1)の化合物または医薬として許容されるその塩が患者に投与されること
で特徴づけられる、式(I)、(I a)もしくは(I a - 1)の化合物または医薬として許容されるその塩が提供される。

【 0 1 4 8 】

本発明の一実施形態において、 固形悪性腫瘍を有する患者の処置における使用のための、式(I)、(I a)もしくは(I a - 1)の化合物または医薬として許容されるその塩

a . 患者由来の生体試料が、正の F G F R 4 および K L B の発現、または正の F G F R 4 および F G F 1 9 の発現、または正の F G F R 4 、 K L B および F G F 1 9 の発現についてアッセイされること、ならびに

b . 患者由来の生体試料が、正の F G F R 4 および K L B の発現、または正の F G F R 4 および F G F 1 9 の発現、または正の F G F R 4 、 K L B および F G F 1 9 の発現を有することに基づいて、式(I)、(I a)もしくは(I a - 1)の化合物または医薬として許容されるその塩が患者に投与されること

で特徴づけられる、式(I)、(I a)もしくは(I a - 1)の化合物または医薬として許容されるその塩が提供される。

【 0 1 4 9 】

本発明の一実施形態において、 固形悪性腫瘍を有する患者の処置における使用のための、式(I)、(I a)もしくは(I a - 1)の化合物または医薬として許容されるその塩であって、

a . 患者由来の生体試料をアッセイすること、

b . 患者由来の生体試料が、正の F G F R 4 および K L B の発現、または正の F G F R 4 および F G F 1 9 の発現、または正の F G F R 4 、 K L B および F G F 1 9 の発現によって特徴づけられるかを決定すること、ならびに

c . 生体試料が、正の F G F R 4 および K L B の発現、または正の F G F R 4 および F G F 1 9 の発現、または正の F G F R 4 、 K L B および F G F 1 9 の発現によって特徴づけられる場合、式(I)、(I a)もしくは(I a - 1)の化合物または医薬として許容されるその塩を患者に投与すること

を含む、式(I)、(I a)もしくは(I a - 1)の化合物または医薬として許容されるその塩が提供される。

【 0 1 5 0 】

一実施形態において、本発明は、正の F G F R 4 および K L B の発現によって特徴づけられる固形悪性腫瘍を有する患者を処置する方法であって、前記患者に、治療有効量の本発明の化合物または医薬として許容されるその塩を投与することを含む、方法に関する。

10

20

30

40

50

【 0 1 5 1 】

一実施形態において、本発明は、正の F G F R 4 および F G F 1 9 の発現によって特徴づけられる固体悪性腫瘍を有する患者を処置する方法であって、前記患者に、治療有効量の本発明の化合物または医薬として許容されるその塩を投与することを含む、方法に関する。

【 0 1 5 2 】

一実施形態において、本発明は、正の F G F R 4 、 K L B および F G F 1 9 の発現によって特徴づけられる固体悪性腫瘍を有する患者を処置する方法であって、前記患者に、治療有効量の本発明の化合物または医薬として許容されるその塩を投与することを含む、方法に関する。

10

【 0 1 5 3 】

一実施形態において、本発明は、固体悪性腫瘍を有する患者を選択的に処置する方法であって、患者が、正の F G F R 4 および K L B の発現、または正の F G F R 4 および F G F 1 9 の発現、または正の F G F R 4 、 K L B および F G F 1 9 の発現によって特徴づけられる固体悪性腫瘍を有することに基づいて、患者に、治療有効量の本発明の化合物または医薬として許容されるその塩を選択的に投与することを含む、方法に関する。

【 0 1 5 4 】

一実施形態において、本発明は、本発明の化合物または医薬として許容されるその塩を用いて、固体悪性腫瘍を有する患者を選択的に処置する方法であって、

a) 患者が正の F G F R 4 および K L B の発現、または正の F G F R 4 および F G F 1 9 の発現、または正の F G F R 4 、 K L B および F G F 1 9 の発現を有することに基づいて、本発明の化合物または医薬として許容されるその塩を用いた処置について、患者を選択すること、ならびに

20

b) その後、治療有効量の本発明の化合物または医薬として許容されるその塩を、患者に投与することを含む、方法に関する。

【 0 1 5 5 】

一実施形態において、本発明は、固体悪性腫瘍を有する患者を選択的に処置する方法であって、

a) 患者由来の生体試料を、 F G F R 4 および K L B の発現、または F G F R 4 および F G F 1 9 の発現、または F G F R 4 、 K L B および F G F 1 9 の発現についてアッセイすること、

30

b) その後、患者由来の生体試料が正の F G F R 4 および K L B の発現、または正の F G F R 4 および F G F 1 9 の発現、または正の F G F R 4 、 K L B および F G F 1 9 の発現を有することに基づいて、治療有効量の本発明の化合物または医薬として許容されるその塩を患者に選択的に投与することを含む、方法に関する。

【 0 1 5 6 】

一実施形態において、本発明は、固体悪性腫瘍を有する患者を選択的に処置する方法であって、

40

1) 患者由来の生体試料を、 F G F R 4 および K L B の発現、または F G F R 4 および F G F 1 9 の発現、または F G F R 4 、 K L B および F G F 1 9 の発現についてアッセイすること、

2) その後、患者由来の生体試料が正の F G F R 4 および K L B の発現、または正の F G F R 4 および F G F 1 9 の発現、または正の F G F R 4 、 K L B および F G F 1 9 の発現を有することに基づいて、本発明の化合物を用いた処置について、患者を選択すること、

3) その後、治療有効量の本発明の化合物または医薬として許容されるその塩を、患者に投与することを含む、方法に関する。

50

【0157】

本発明の一実施形態において、生体試料は、血液、血漿および組織試料から選択される。本発明の一実施形態において、FGF19の正の発現は、血液試料からアッセイされる。本発明の一実施形態において、FGF19の正の発現は、組織試料からアッセイされる。本発明の一実施形態において、FGFR4またはKLボの正の発現は、組織試料からアッセイされる。

【0158】

本発明の方法は、固体悪性腫瘍を有する患者から取得した試料におけるバイオマーカー遺伝子産物（つまり、FGFR4、KLボ、FGF19遺伝子産物）の発現を検出することを含み、例えば、バイオマーカー遺伝子から転写されたmRNAなどのRNAまたはバイオマーカー遺伝子によってコードされたポリペプチドを検出することによって実行することができる。バイオマーカーの発現のレベルは、患者が本明細書に記載の化合物に応答する可能性があるかを予測するために使用することができる。対照と比較してバイオマーカーの発現レベルが増加している患者（本明細書において「バイオマーカーの正の発現」を有する患者とも参照される）は、そのような患者がそのような化合物に応答する可能性が増加していると予測されるので、本明細書に記載の化合物を用いた処置について選択される。

10

【0159】

固体悪性腫瘍を有する患者から取得した任意の適切な細胞試料を使用することができる。一般的に、細胞の試料または組織試料は、固体悪性腫瘍を有する対象から生検または外科的切除により得られる。いくつかの場合に、固体悪性腫瘍を有する患者から取得した試料は血液試料でありうる。例えば、組織の試料は、例えばRNAlater（Ambion、Austin Tex.）で保存してもよく、または急速凍結して、後の使用のために-80で保存してもよい。生検組織試料は、ホルムアルデヒド、パラホルムアルデヒド、または酢酸／エタノールなどの固定剤を用いて固定してもよい。固定組織試料は、ワックス（パラフィン）またはプラスチック樹脂中に包埋してもよい。包埋組織試料（または凍結組織試料）は、切って薄片にしてもよい。RNAまたはタンパク質は、固定したもしくはワックス包埋した組織試料または凍結組織試料から抽出してもよい。癌を有する対象から細胞試料または組織試料を取り出したら、当技術分野で周知の技術または下記に記載の技術を使用して、RNAまたはタンパク質の単離のための処理を行ってもよい。

20

【0160】

固体悪性腫瘍を有する患者から取得した生検由来のRNAの抽出の例には、例えば、チオシアン酸グアニジン溶解、その後のCsCl遠心分離を含めてもよい（Chirgwin, et al., Biochemistry 18:5294-5299, 1979）。単一細胞由来のRNAは、単一細胞からcDNAライブラリを調製する方法に記載されるように取得してもよい（例えば、Dulac, Curr. Top. Dev. Biol. 36:245, 1998; Jena, et al., J. Immunol. Methods 190:199, 1996参照）。一実施形態において、RNA集団は、目的の配列のために濃縮されてもよい。濃縮は、例えば、ランダムヘキサマーおよびプライマー特異的cDNA合成により、またはcDNA合成および鑄型指向性インビトロ転写に基づく複数回の線形增幅により達成してもよい（例えば、Wang, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86:9717, 1989; Dulac, et al., supra; Jena, et al., supra参照）。

30

【0161】

一実施形態において、アッセイ方法は、スクレオチド配列、例えば、FGFR4、KLボおよびFGF19の核酸配列のコード配列の1部に相補的なコード配列の少なくとも10、15、25または40スクレオチドおよび全てまたはほぼ全てまでのスクレオチド配列を含む核酸プローブを用意すること、癌性細胞を有する哺乳類から組織試料を得ること、核酸プローブと患者から取得した生検から得られたRNAとをストリンジェントな条件下で接触させること（例えば、ノーザンプロット、インサイチュハイブリダイゼーションアッセイ、PCRなどで）ならびにプローブとRNAとのハイブリダイゼーションの量を決定することを含む。核酸は、RNAの濃縮および／または増幅の間または後に標識され

40

50

てもよい。

【0162】

本発明の方法において、アッセイするステップは、下記に記載の技術を含んでもよい。アッセイのさらなる例は、実施例に記載されている。

【0163】

バイオマーカー F G F R 4、K L B および F G F 1 9 は、逆転写 P C R (R T - P C R)などの当技術分野で公知の任意の方法を使用してアッセイすることができる。この方法には、当該分野で公知の任意の技術、例えば Q i a g e n などの一般製造業者製の精製キット、バッファーセットおよびプロテアーゼを使用して、m R N A を単離することが含まれる。逆転写ステップは、通常、特異的プライマー、ランダムヘキサマーまたはオリゴ - d T プライマーを使用して、周囲の環境に応じてプライミングされ、発現プロファイリングの着点および誘導された c D N A は、その後の P C R 反応において鑄型として使用してもよい。その後、 T a q M a n (登録商標) R T - P C R を、例えば市販の機器を使用して実施してもよい。
10

【0164】

より最近の R T - P C R 技術の変形はリアルタイム定量 P C R であり、リアルタイム定量 P C R では、 P C R 産物の蓄積を、二重標識蛍光発生プローブを通じて（例えば、 T a q M a n (登録商標) プローブを使用して）測定する。リアルタイム P C R は、各標的配列についての内部競合因子が正規化のために使用される定量的競合 P C R と、試料内に含まれる正規化遺伝子または R T - P C R のためのハウスキーピング遺伝子を使用する定量的比較 P C R との両方に適合する。さらなる詳細については、例えば、 Held et al, Genome Research 6:986-994 (1996) 参照。
20

【0165】

別の例において、遺伝子 F G F R 4、K L B および F G F 1 9 の 1 つまたは複数に対応する 1 つまたは複数のプローブを含むマイクロアレイが使用される。方法は、標識された標的核酸のハイブリダイゼーションパターンを、アレイ表面上に生成することを含む。得られた標識された核酸のハイブリダイゼーションパターンは、標的核酸の特定の標識に基づいて選択された特定の検出方法を用いて、様々な方法で視覚化または検出されてもよい。代表的な検出手段としては、シンチレーション測定、オートラジオグラフィー、蛍光測定、熱量測定、発光測定、光散乱などが挙げられる。
30

【0166】

別の例において、遺伝子 F G F R 4、K L B および F G F 1 9 の 1 つまたは複数に対応する 1 つまたは複数のプローブを含むことができる T a q M a n (登録商標) 低密度アレイ (T L D A) カードを使用してもよい。この方法は、同時リアルタイム P C R 反応を実行するマイクロ流体カードを使用する。

【0167】

一例において、検出方法は、市販のアレイスキャナ (A f f y m e t r i x , S a n t a C l a r a , C a l i f .) を使用する。スキャナは、インターフェースおよび使い易いソフトウェアツールを備えたシステムコンピュータで制御される。出力は、様々なソフトウェアアプリケーションに直接移行してもよく、または様々なソフトウェアアプリケーションにより直接読み取ってもよい。スキャン装置は、例えば、米国特許第 5 , 1 4 3 , 8 5 4 号明細書および第 5 , 4 2 4 , 1 8 6 号明細書に記載されている。
40

【0168】

バイオマーカーの発現レベルがアッセイされたら、対照と比較してもよい。比較対照は、当業者が決定することができる。一例において、対照は、カットオフ値となる発現値を、その値によりバイオマーカー発現の増加、正の発現を有する試験試料と、バイオマーカー発現の増加、正の発現を有しない試料とが識別されるように選択することによって決定される。別の例において、対照は、健常なヒトから取得された試験試料、またはバイオマーカーが発現を示さないもしくは正常 / 基礎レベルを超える発現増加を有しない腫瘍試料などの試料でありうる。
50

【0169】

一例において、各バイオマーカーの発現が測定され、各バイオマーカーの発現は、ハウスキーピング遺伝子の発現レベルにより正規化された後の発現値に変換されてもよい。次いでこれらの発現値を使用してスコアを生成してもよく、その後、カットオフと比較して、正のバイオマーカー発現を有する対象、したがって本明細書に記載の化合物を用いた処置から利益を受ける可能性のある対象を選択することができる。

【0170】

代替的に、バイオマーカーによりコードされるタンパク質産物の存在を、当技術分野で公知の任意の適切な方法を使用してアッセイしてもよく、タンパク質産物のレベルを対照と比較してもよい。本発明にしたがって実施することができる例示的なイムノアッセイとしては、蛍光偏光イムノアッセイ(FPIA)₅、蛍光イムノアッセイ(IFA)、酵素イムノアッセイ(EIA)、ネフェロメトリー阻害イムノアッセイ(NIA)、酵素結合免疫吸着アッセイ(ELISA)およびラジオイムノアッセイ(RIA)が挙げられる。指標部分または標識基を、対象抗体に付加してもよく、指標部分または標識基は、しばしばアッセイ機器の入手し易さおよび適合するイムノアッセイ手法によって決定づけられる方法の様々な使用上の必要性を満たすように選択される。上記の様々なイムノアッセイの実行において使用される一般的技術は、当業者にとって既知である。代替的に、ポリアクリルアミドゲル上でタンパク質を電気泳動的に分離し、分離したタンパク質を染色後、各タンパク質の相対量がその光学密度の評価により定量されうることを含むウェスタンプロット解析などの他の方法を使用してもよい。代替的に、ドット・プロットアッセイ、FACSまたは免疫組織化学などの他の方法を使用してもよい。

10

【0171】

通常、本発明のバイオマーカーに対して生成される抗体は、目的のタンパク質の存在について視覚化するために使用することができ、例えば、フルオロフォア、酵素、ビオチン、化学発光分子、生物発光分子、ジゴキシゲニン、アビジン、ストレプトアビジンまたは放射性同位体などのリポーター分子を使用して標識することができる。

【0172】

バイオマーカータンパク質産物のレベルが対照と比較して増加していると決定された患者は、正のバイオマーカー発現を有するとして、本明細書で参照する。

【0173】

30

本発明の一実施形態において、固形悪性腫瘍は、肝臓癌、乳癌、膠芽腫、前立腺癌、横紋筋肉腫、胃癌、卵巣癌、肺癌、結腸癌から選択される癌に由来する。

【0174】

一実施形態において、本発明は、正のFGFR4およびKLbの発現、または正のFGFR4およびFGF19の発現、または正のFGFR4、KLbおよびFGF19の発現によって特徴づけられる固形悪性腫瘍の処置における使用のための、本発明の化合物または医薬として許容されるその塩と、1種または複数の医薬として許容される担体とを含む、医薬組成物に関する。

【0175】

一実施形態において、本発明は、癌を処置する方法であって、患者が、正のFGFR4およびKLbの発現、または正のFGFR4およびFGF19の発現、または正のFGFR4、KLbおよびFGF19の発現を有することに基づいて、本発明の化合物または医薬として許容されるその塩を含む医薬組成物を、それを必要とする前記患者に選択的に投与することを含む、方法に関する。

40

【0176】

本発明の一実施形態において、癌は、肝臓癌、乳癌、膠芽腫、前立腺癌、横紋筋肉腫、胃癌、卵巣癌、肺癌、結腸癌から選択される。

【0177】

さらなる実施形態において、組成物は、少なくとも2種の医薬として許容される担体、例えば本明細書に記載される担体を含む。本発明の目的において、他で指定されない限り

50

、溶媒和物および水和物は、一般に、組成物と考えられる。好ましくは医薬として許容される担体は、無菌である。医薬組成物は、特定の投与経路、例えば、経口投与、非経口投与および直腸投与などのために製剤化することができる。さらに、本発明の医薬組成物は、固体形態（例えば、限定されないが、カプセル剤、錠剤、丸剤、顆粒、粉末または坐剤）または液体形態（例えば、限定されないが、溶液、懸濁液または乳濁液）で形成することができる。医薬組成物には、従来の医薬的操作、例えば、滅菌処理を施すことができ、ならびに／または従来の不活性な希釈剤、滑沢剤もしくは緩衝剤、佐剤、例えば、保存剤、安定剤、湿潤剤、乳化剤、およびバッファーなどを含有することができる。

【0178】

- 典型的には、医薬組成物は、有効成分と、
 a) 希釈剤、例えばラクトース、デキストロース、スクロース、マンニトール、ソルビトール、セルロースおよび／またはグリシン、
 b) 滑沢剤、例えば、シリカ、滑石、ステアリン酸、そのマグネシウムもしくはカルシウム塩、および／またはポリエチレングリコール、
 c) 結合剤、例えばケイ酸アルミニウムマグネシウム、デンプンペースト、ゼラチン、トラガカント、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムおよび／またはポリビニルピロリドン、
 d) 崩壊剤、例えばデンプン、寒天、アルギン酸、そのナトリウム塩、発泡性の混合物、ならびに
 e) 吸収剤、着色剤、香料および甘味剤

の1種または複数とを含む、錠剤またはゼラチンカプセルである。

【0179】

一実施形態において、医薬組成物は、有効成分のみを含むカプセルである。

【0180】

錠剤は、当技術分野で公知の方法にしたがって、フィルムコーティングまたは腸溶コーティングされていてもよい。

【0181】

経口投与のための適切な組成物は、有効量の本発明の化合物を、錠剤、ロゼンジ、水性もしくは油性懸濁液、分散性散剤もしくは顆粒剤、乳剤、硬もしくは軟カプセル剤、またはシロップ剤もしくはエリキシル剤、または溶剤もしくは固体分散体の形態で含む。経口使用のための組成物は、医薬組成物の製造のために当技術分野で公知の任意の方法で調製され、そのような組成物は、医薬として洗練された良好な風味の製剤を提供するために、甘味剤、芳香剤、着色剤および保存剤からなる群から選択される1種または複数の薬剤を含んでもよい。錠剤は、錠剤の製造に適した無毒で医薬として許容される賦形剤と混合された形態で有効成分を含んでいてもよい。これらの賦形剤は、例えば、不活性希釈剤、例えば炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウムまたはリン酸ナトリウム、顆粒化剤および崩壊剤、例えば、コーンスタークまたはアルギン酸、結合剤、例えば、デンプン、ゼラチンもしくはアカシア、または滑沢剤、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸もしくはタルクである。錠剤は、胃腸管における崩壊および吸収を遅延させるために、したがって長期間の持続的作用を提供するために、コーティングされていなくてもまたは公知の技術によりコーティングされていてもよい。例えば、モノステアリン酸グリセリルまたはジステアリン酸グリセリルなどの遅延材料を用いることができる。経口使用のための製剤は、有効成分を不活性固体希釈剤、例えば炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、カオリンと混合させた硬ゼラチンカプセルとして、または有効成分を水または油性媒体、例えば落花生油、流動パラフィンもしくはオリーブ油と混合させた軟ゼラチンカプセルとして、提供することができる。

【0182】

ある特定の注射可能組成物は、水溶性等張溶液または懸濁液であり、坐剤は有利には脂肪乳剤または懸濁剤から調製される。前記組成物は、滅菌化してもよく、および／または佐剤、例えば、保存剤、安定剤、湿潤剤もしくは乳化剤、溶解促進剤 (solution promote

10

20

30

40

50

r)、浸透圧を制御するための塩および／またはバッファーを含有してもよい。さらには治療的に価値のある他の物質を含有してもよい。前記組成物は、それぞれ従来の混合方法、顆粒化方法、またはコーティング方法で調製され、約0.1～75%、または約1～50%の有効成分を含有する。

【0183】

経皮適用のために適切な組成物は、有効量の本発明の化合物と、適切な担体とを含む。経皮送達に適切な担体としては、ホストの皮膚を介して通過することを支援する、吸収可能な薬理学的に許容される溶媒が挙げられる。例えば、経皮装置は、裏部材、化合物を場合により担体と共に含有するリザーバー、場合によりホストの皮膚の化合物を制御されたおよび既定の速度で長期間送達させるための速度制御バリア、ならびに皮膚に装置を固定するための手段を含む包帯の形態である。10

【0184】

局所適用のために適切な組成物、例えば、皮膚および眼に適用するための組成物としては、水溶液、懸濁液、軟膏、クリーム、ゲルまたは噴霧可能な製剤、例えばエアロゾルなどによって送達する製剤が挙げられる。そのような局所送達系は、特に皮膚に対する適用に適しており、例えば皮膚癌の処置のため、例えば、日光用クリーム、ローション、スプレーなどの予防的使用のために適切である。したがって、局所適用のための組成物は、局所用、例えば、化粧品、当技術分野で周知の製剤で使用するために特に適している。そのような製剤は、溶解剤、安定剤、等張性増強剤、バッファーおよび保存剤を含んでいてよい。20

【0185】

本明細書で使用するとき、局所適用は、吸入または鼻腔内適用に関連するものであってもよい。それらは、便宜的には、適切な推進薬を使用してまたは使用せずに、乾燥パウダー吸入器または気圧調節された容器、ポンプ、スプレー、アトマイザーまたはネプライザーからのエアゾールスプレー提供形態からの乾燥粉末の形態で（単独でまたは混合物として、例えば、ラクトースとの乾燥ブレンドで、または微粒子成分混合物で、例えばリン脂質と共に）送達されてもよい。

【0186】

本発明において使用される医薬組成物は、約50～70kgの対象に対する単位投与量が、約1～1000mgの有効成分、または約1～500mg、または約1～250mg、約1～150mg、約0.5～100mg、または約1～50mgの有効成分であります。化合物、その医薬組成物、またはその組み合わせの治療有効投与量は、対象の種、体重、年齢、個々の処置される状態、障害もしくは疾患またはその重症度に依存する。通常の技術を有する内科医、臨床医または獣医であれば、障害または疾患を予防、処置、または進行を阻害するために必要となる各有効成分の有効量を、容易に決定することができる。30

【0187】

以下の実施例は、本発明の例示を目的とするものであり、本発明を限定するものと解釈されるべきではない。温度は摂氏度で示される。他に言及がない場合、全ての蒸発は、減圧下、通常、約15mmHg～100mmHg (=20～133mbar)で実施される。最終生成物、中間体および出発材料の構造は、標準的分析方法、例えば微量分析、分光学的特性、例えばMS、IR、NMRによって確認される。使用される略語は、当技術分野で従来使用されている略語である。40

【0188】

本発明の化合物の合成で使用される全ての出発原料、構成要素、試薬、酸、塩基、脱水剤、溶剤、および触媒は、市販されているか、または当業者に既知の有機的合成方法で製造することができる。さらに、本発明の化合物は、以下の実施例に示されるように、当業者に公知の有機合成方法によって製造することができる。

【0189】

【表1-1】

略語

略語	説明	
aq.	水性	
conc.	濃縮	
DAST	(ジエチルアミノ)硫黄三フッ化物	10
dba	ジベンジリデンアセトン	
DCM	ジクロロメタン	
DIPEA	N,N-ジイソプロピルエチルアミン、N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン	
DMA	N,N-ジメチルアセトアミド	
DMAP	4-ジメチルアミノピリジン	
DMF	N,N-ジメチルホルムアミド	
DMSO	ジメチルスルホキシド	
DMSO-d ₆	ヘキサジュウテロジメチルスルホキシド	20
dppf	1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン	
DSC	示差走査熱量測定	
ESI-MS	エレクトロスプレーイオン化質量分光法	
h	時間	
HPLC	高速液体クロマトグラフィー	
KHMDS	カリウムヘキサメチルジシラジド	
l / ml	リットル/ミリリットル	30
LC-MS	液体クロマトグラフィーおよび質量分析	
LHMDS	リチウムヘキサメチルジシラジド	
M	モル濃度	
min	分	
mp	融点	
MW	マイクロ波	
mw	分子量	
m/z	質量電荷比	40
NBS	N-ブロモスクシンイミド	

【0190】

【表1-2】

NIS	N-ヨードスクシンイミド
NMP	N-メチルピロリジノン、1-メチル-2-ピロリジノン
NMR	核磁気共鳴
org.	有機
RP	逆相
sat	飽和
SFC	超臨界流体クロマトグラフィー
TFA	トリフルオロ酢酸
THF	テトラヒドロフラン
t _R or Rt	保持時間(特に示していない場合、分単位)
UPLC	超高速液体クロマトグラフィー

10

【0191】

分析の詳細

20

NMR：測定は、内部標準としてトリメチルシランを使用してまたは使用せずに、Bruker Ultrashield（商標）400（400MHz）、Bruker Ultrashield（商標）600（600MHz）、400MHz DRX Bruker CryoProbe（400MHz）または500MHz DRX Bruker CryoProbe（500MHz）分光計で行った。化学シフト（d - values）は、トリメチルシランからのダウンフィールドをppmで示し、分裂パターンスペクトルを、シングレット（s）、ダブレット（d）、トリプレット（t）、クアトレット（q）、マルチプレット、非特定またはさらなる重複シグナル（m）、ブロードシグナル（br）として設定した。溶媒を括弧内に示す。

【0192】

30

DSC：DSC測定は、DSC冷凍冷却システム（TA Instruments、New Castle、DE、USA）を備えたDSC Q2000（TA Instruments、New Castle、DE、USA）を使用して行った。データは、常駐のUniversal Analysis（登録商標）Softwareを使用して数学的に処理した。温度および融解熱の較正、参照材料としてインジウムを使用して実施した。試料は、開放されたアルミニウム鍋中で分析し、窒素ページ下、10 / 分の加熱速度で20～300で走査した。

【0193】

UPLC-MS1：

システム：Waters SQ検出器を有するWaters Acuity UPLC。

40

カラム：Acuity HSS T3 1.8 μm 2.1 × 50 mm。

流速：1.2 ml / 分。カラム温度：50。

濃度勾配：1.4分でB2から98%、A = 水 + 0.05% ギ酸 + 3.75 mM 酢酸アンモニウム、B = アセトニトリル + 0.04% ギ酸。

【0194】

UPLC-MS3：

システム：Waters SQ検出器を有するWaters Acuity UPLC。

カラム：Acuity HSS T3 1.8 μm 2.1 × 50 mm。

50

流速：1.0 ml / 分。カラム温度：60°。

濃度勾配：1.4分でB5から98%、A = 水 + 0.05% ギ酸 + 3.75 mM 酢酸アンモニウム、B = アセトニトリル + 0.04% ギ酸。

【0195】

UPLC-MS6：

システム：Waters SQ検出器を有するWaters Acuity ウルトラパフォーマンス。

カラム：Acuity HSS T3 1.8 μm 2.1 × 50 mm。

流速：1.0 ml / 分。カラム温度：60°。

濃度勾配：1.4分でB5から98%、A = 水 + 0.05% ギ酸 + 3.75 mM 酢酸アンモニウム、B = アセトニトリル + 0.04% ギ酸。 10

【0196】

UPLC-MS7：

システム：Waters SQ検出器を有するWaters Acuity ウルトラパフォーマンス。

カラム：Acuity HSS T3 1.8 μm 2.1 × 50 mm。

流速：1.0 ml / 分。カラム温度：60°。

濃度勾配：1.4分でB5から98%、A = 水 + 0.05% ギ酸 + 3.75 mM 酢酸アンモニウム、B = アセトニトリル + 0.04% ギ酸。 15

【0197】

調製方法：

フラッシュクロマトグラフィーシステム：

システム：Teledyne ISCO、CombiFlash RF。

カラム：予めパックした RediSep (登録商標) RF カートリッジ。

試料を Isolute 上にもしくはシリカゲル上に吸着 (absorb) させるか、または溶液として塗布した。 20

【0198】

超臨界流体クロマトグラフィー (SFC 1)：

システム：Waters 2998 フォトダイオードアレイ (PDA) 検出器およびWaters 3100 質量検出器を有するWaters SFC 100 分取システム 30

カラム寸法：250 × 30 mm。

カラム：

【0199】

【表2】

製造業者	コード	名称	粒径	孔径
Princeton	PPU	プロピル-ピリジル-尿素	5 μm	100 Å
	4EP	4エチルピリジン	5 μm	60 Å
	DEAP	ジエチルアミノプロピル	5 μm	60 Å
Reprosil	NH2	アミノ	5 μm	100 Å
	DNH	ジアミノ	5 μm	100 Å
	SiOH	シリカ	5 μm	100 Å
Waters	Hilic	Atlantis Silica OBD	5 μm	100 Å

流速：1.0 ml / 分 背圧 120 bar

濃度勾配：超臨界 CO₂ / MeOH を用いる最適化された濃度勾配溶出。 40

50

【0200】

逆相 HPLC (RP4) :

システム : UV - 誘発コレクションシステム (254 nm) を有する Gilson 分取 HPLC システム。

カラム : Sunfire Prep C18 OBD 5 μm 30 × 100 cm、温度 25

濃度勾配 : 20 分かけて 0.1% TFA を含む水中 5 ~ 40% アセトニトリルの濃度勾配、流速 30 ml / 分。

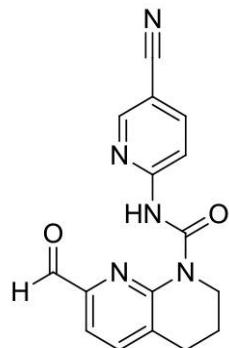
【0201】

[実施例 3]

N - (5 - シアノピリジン - 2 - イル) - 7 - ホルミル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 (2H) - カルボキサミド

【0202】

【化13】



N - (5 - シアノピリジン - 2 - イル) - 7 - (ジメトキシメチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 (2H) - カルボキサミド (中間体 2、150 mg、0.424 mmol) の THF (3 ml) 溶液を、水 (2.25 ml) および濃 HCl (0.75 ml) で処理した。反応混合物を、室温で、15 分間攪拌した。反応物を、飽和 NaHCO₃ 水溶液の添加 (ガス発生) によりクエンチし、DCM (3 ×) で抽出した。組み合わせた有機層をブライインで洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗製材料を、順相クロマトグラフィー (シリカゲルカートリッジ 12 g、ヘプタン / EtOAc 100 : 0 から 0 : 100) により精製し、標題化合物を白色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.86 (s, 1H), 9.96 (d, 1H), 8.80 (dd, 1H), 8.27 (d d, 1H), 8.22 (dd, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 4.30 - 3.96 (m, 2H), 2.95 (t, 2H), 2.03 - 1.90 (m, 2H).

(UPLC - MS1) t_r 0.98 分、ESI - MS 308.1 [M + H]⁺。

【0203】

中間体 2 : N - (5 - シアノピリジン - 2 - イル) - 7 - (ジメトキシメチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 (2H) - カルボキサミド。

フェニル 7 - (ジメトキシメチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 (2H) - カルボキシレート (中間体 3、262 mg、0.798 mmol) および 2 - アミノ - 5 - シアノピリジン (190 mg、1.60 mmol) の THF (7.5 ml) 中溶液を、アルゴン下 - 15 にて LHMD (THF 中 1 M、1.60 ml、1.60 mmol) で滴下処理した。反応混合物を - 15 で 25 分間攪拌し、次いで飽和 NH₄C₁ 水溶液を加えることによりクエンチし、EtOAc (2 回) で抽出した。組み合わせた有機層をブライインで洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗製材料を順相クロマトグラフィー (シリカゲルカートリッジ 12 g、ヘプタン / EtOAc 100 : 0 から 0 : 100) により精製して、標題化合物を白色固体として得た。 (UPLC 50

- M S 1) t_R 1 . 0 9 分 ; E S I - M S 3 5 4 . 1 [M + H] ⁺。

【 0 2 0 4 】

中間体 3 : フェニル 7 - (ジメトキシメチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 (2 H) - カルボキシレート。

7 - (ジメトキシメチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン (中間体 4、 2 g、 9 . 6 0 m m o l) およびジフェニルカルボネート (4 . 1 1 g、 1 9 . 2 1 m m o l) の T H F (4 0 m l) 中溶液を、 - 1 5 にて L H M D S (T H F 中 1 M、 1 3 . 3 m l、 1 3 . 3 m m o l) で 0 . 5 時間かけて処理した。反応混合物を飽和 N H ₄ C 1 水溶液でクエンチし、 E t O A c (2 回) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 N a ₂ S O ₄ で脱水し、 濾過し、 減圧下に濃縮した。粗生成物を順相クロマトグラフィー (シリカゲルカートリッジ 8 0 g、ヘプタン / E t O A c 1 0 0 : 0 から 2 5 : 7 5) により精製して、標題化合物を淡黄色固体として得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.65 (d, 1 H), 7.46 - 7.38 (m, 2 H), 7.27 - 7.18 (m, 4H), 5.17 (s, 1 H), 3.87 - 3.80 (m, 2 H), 3.26 (s, 6 H), 2.83 (t, 2 H), 2.00 - 1.92 (m, 2 H).

【 0 2 0 5 】

中間体 4 : 7 - (ジメトキシメチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン。

J. Org. Chem., 2004, 69(6), pp 1959-1966 に記載されている手順を使用した。5 リットルの圧力タンク反応器 (5 a t m) 中に、 2 - (ジメトキシメチル) - 1 , 8 - ナフチリジン (中間体 5、 2 0 0 g、 9 7 9 m m o l) 、エタノール (3 リットル) 、 P t O ₂ (1 2 g) を入れた。反応器を排気し、窒素で 3 回フラッシュし、 続いて水素でフラッシュした。混合物を水素雰囲気下 2 3 で終夜攪拌した。この反応を 4 回繰り返した。固体を濾別し、得られた混合物を真空下に濃縮して、標題化合物を黄色固体として得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.14 (d, 1H), 6.51 (d, 1H), 6.47 - 6.41 (m, 1H), 4.98 (s, 1H), 3.28 - 3.19 (m, 2H), 3.23 (s, 6H), 2.64 (t, 2H), 1.73 - 1.79 (m, 2H).

【 0 2 0 6 】

中間体 5 : 2 - (ジメトキシメチル) - 1 , 8 - ナフチリジン。

J. Org. Chem., 2004, 69(6), pp 1959-1966 に記載されている手順を使用した。2 0 リットルの四つ口丸底フラスコ中に、 2 - アミノピリジン - 3 - カルバルデヒド (1 0 0 0 g、 8 . 1 9 m o l) 、 1 , 1 - ジメトキシプロパン - 2 - オン (1 2 5 7 g、 1 0 . 6 4 m o l) 、エタノール (1 0 リットル) 、 および水 (2 リットル) を入れた。続いて 0 ~ 1 5 で攪拌しながら水酸化ナトリウム (4 0 9 . 8 g、 1 0 . 2 4 m o l) の水 (1 0 0 0 m l) 中溶液を滴下添加した。溶液を 0 ~ 2 0 で 3 時間攪拌し、次いで真空下に濃縮した。得られた溶液を酢酸エチル 3 × 1 2 0 0 m l で抽出し、有機層を合わせた。混合物を硫酸ナトリウムで脱水し、真空下に濃縮した。残留物をヘキサン 3 × 3 0 0 m l で洗浄し、固体を濾取した。これにより標題化合物を黄色固体として得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.11 (dd, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.50 (dd, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 5.44 (s, 1H), 3.41 (s, 6H).

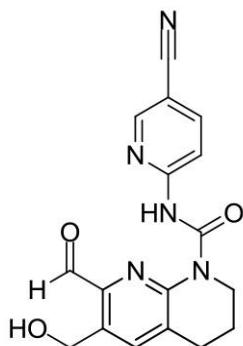
【 0 2 0 7 】

[実施例 2 7]

N - (5 - シアノピリジン - 2 - イル) - 7 - ホルミル - 6 - (ヒドロキシメチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 (2 H) - カルボキサミド。

【 0 2 0 8 】

【化14】



10

中間体25から、実施例18の調製と同様の方法で反応させた。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆)は、13.93および13.48 ppmでのシグナルの積分により決定される通り、標題化合物（少量）と対応する5員環ラクトール（多量）との約1:3.1比での部分的に重なった混合物であることを示した。多量：13.48 (s, 1H), 8.77 - 8.74 (m, 1H), 8.31 - 8.20 (m, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.19 (d, 1H), 5.09 - 5.01 (m, 1H), 4.95 - 4.87 (m, 1H), 4.06 - 3.88 (m, 2H), 2.88 (t, 2H), 2.02 - 1.86 (m, 2H); 少量：13.93 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 8.82 - 8.78 (m, 1H), 8.31 - 8.20 (m, 2H), 8.06 - 8.01 (m, 1H), 5.51 (t, 1H), 4.95 - 4.87 (m, 2H), 4.06 - 3.88 (m, 2H), 2.98 (t, 2H), 2.02 - 1.86 (m, 2H). (UPLC-MS3) t_R 0.81, 0.86; ESI-MS 338.1, 338.1 [M + H]⁺.

【0209】

中間体25：N-(5-シアノピリジン-2-イル)-7-(ジメトキシメチル)-6-(ヒドロキシメチル)-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-カルボキサミド。

6-ブロモ-N-(5-シアノピリジン-2-イル)-7-(ジメトキシメチル)-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-カルボキサミド（中間体2H、1.71 mg、0.396 mmol）のTHF（5 ml）中溶液に、-78でMeLi（Et₂O中1.6 M、0.247 ml、0.396 mmol）を加え、溶液を5分間攪拌した。次いで、n-BuLi（ヘキサン中1.6 M、0.272 ml、0.435 mmol）を加え、溶液を20分間攪拌した。次いで、DMF（0.184 ml、2.37 mmol）を加えた。反応混合物を-78で1.5時間攪拌し、次いで室温に加温した。反応混合物を飽和NH₄Cl水溶液中に注ぎ入れ、DCMで2回抽出した。次いで有機相をNa₂SO₄で脱水し、濾過し、蒸発させた。残留物を順相クロマトグラフィー（ゴールドシリカゲルカートリッジ12 g、ヘプタン/EtOAc 100:0から0:100）により精製した。N-(5-シアノピリジン-2-イル)-7-(ジメトキシメチル)-6-ホルミル-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-カルボキサミド含有フラクションを濃縮した。残留物をMeOH（1.5 ml）およびDCM（1.5 ml）に溶解し、NaBH₄（5.32 mg、0.141 mmol）で処理した。反応混合物を室温で30分間攪拌し、次いで飽和NH₄Cl水溶液中に注ぎ入れ、DCM（3回）で抽出した。次いで合わせた有機相をNa₂SO₄で脱水し、濾過し、蒸発させた。粗製材料を順相クロマトグラフィー（シリカゲルカートリッジ4 g、ヘプタン/EtOAc 1:0:0から0:1:0）により、続いて逆相クロマトグラフィー（C18カートリッジ13 g、水/アセトニトリル80:20から0:1:0:0中0.1%TFA）により精製した。生成物含有フラクションを飽和Na₂CO₃水溶液で処理し、有機溶媒が除去されるまで濃縮し、DCM（3回）で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で脱水し、濾過し、蒸発させて、標題化合物を無色樹脂として得た。（UPLC-MS3）t_R 0.92分；ESI-MS 384.1 [M + H]⁺。

40

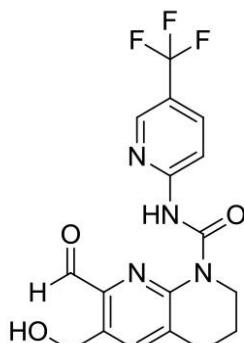
50

【0210】

参考実施例18：7 - ホルミル - 6 - (ヒドロキシメチル) - N - (5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 (2H) - カルボキサミド。

【0211】

【化15】



10

7 - (ジメトキシメチル) - 6 - (ヒドロキシメチル) - N - (5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 (2H) - カルボキサミド (中間体14、18mg、0.042mmol) のTHF (0.8ml) 中溶液を、水 (0.6ml) および濃HCl (0.2ml) で処理し、15分間攪拌した。反応混合物を、飽和NaHCO₃水溶液 (ガス発生) を加えることによりクエンチし、DCM (3回) で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗製材料をEtOAc / ヘプタン 10 : 1 で摩碎し、濾過し、真空下で乾燥して、標題化合物を白色固体として得た。

20

¹H NMR (400MHz、DMSO-d₆) は、13.87および13.38ppmでのシグナルの積分により決定される通り、標題化合物 (少量) と対応する5員環ラクトール (多量)との約1:2.1比での部分的に重なった混合物であることを示した。多量: 13.38 (s, 1H), 8.69 - 8.66 (m, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.19 (td, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.19 (dd, 1H), 5.09 - 5.01 (m, 1H), 4.94 - 4.87 (m, 1H), 4.06 - 3.89 (m, 2H), 2.89 (t, 2H), 2.00 - 1.88 (m, 2H); 少量: 13.87 (s, 1H), 10.11 (s, 1H), 8.75 - 8.72 (m, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.19 (td, 1H), 8.03 (s, 1H), 5.50 (t, 1H), 4.94 - 4.87 (m, 2H), 4.06 - 3.89 (m, 2H), 2.98 (t, 2H), 2.00 - 1.88 (m, 2H). (UPLC-MS1) t_R 0.97, 1.05; ESI-MS 381.1, 381.1 [M + H]⁺。

30

【0212】

参考中間体14：7 - (ジメトキシメチル) - 6 - (ヒドロキシメチル) - N - (5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 (2H) - カルボキサミド。

6 - ブロモ - 7 - (ジメトキシメチル) - N - (5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 (2H) - カルボキサミド (中間体2D、100mg、0.210mmol) のTHF (2ml) 中溶液を、アルゴン下 - 78 にてn-BuLi (ヘキサン中1.5M、0.309ml、0.463mmol) で滴下処理した。得られた茶褐色溶液を2分間攪拌し、次いでDMF (0.1ml、1.29mmol) を加えた。得られた黄色溶液を - 78 で15分間攪拌した。反応混合物を、飽和NH₄Cl水溶液を加えることによりクエンチし、室温に加温し、EtOAc (2回) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物を順相クロマトグラフィー (シリカゲルカートリッジ 12g、ヘプタン / EtOAc 100:0から0:100) により精製し、7 - (ジメトキシメチル) - 6 - ホルミル - N - (5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 (2H) - カルボキサミドを含有する

40

50

フラクションを濃縮して、白色固体を得た。この物質をMeOH (2ml) およびDCM (1ml) に溶解し、室温にてNaBH₄ (6.36mg, 0.168mmol) で処理し、0.5時間攪拌した。反応混合物を飽和NH₄Cl水溶液でクエンチし、DCM (3回) で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗製材料を順相クロマトグラフィー (シリカゲルカートリッジ 12g、ヘプタン/EtOAc 100:0から0:100) により精製し、生成物含有フラクションを濃縮して、標題化合物を白色固体として得た。(UPLC-MS1) t_r 1.10分; ESI-MS 421.0 [M+H]⁺。

【0213】

参考中間体2D: 6-ブロモ-7-(ジメトキシメチル)-N-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-カルボキサミド。
10

中間体11および5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-アミンから、中間体2の調製と同様の方法で反応させた。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 13.56 (s, 1H) 8.70 - 8.75 (m, 1H) 8.26 (d, 1H) 8.16 (dd, 1H) 7.99 (s, 1H) 5.59 (s, 1H) 3.91 - 3.98 (m, 2H) 3.39 (s, 6H) 2.85 (t, 2H) 1.86 - 1.96 (m, 2H).

【0214】

中間体11: フェニル6-ブロモ-7-(ジメトキシメチル)-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-カルボキシレート。

6-ブロモ-7-(ジメトキシメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン (中間体12、2.28g, 7.94mmol) およびジフェニルカルボネート (2.13g, 9.93mmol) のTHF (40ml) 中溶液を、-17℃にて5分かけてLHMDS (THF中1M、8.34ml、8.34mmol) で滴下処理した。黄色反応混合物を30分間攪拌し、飽和NH₄Cl水溶液でクエンチし、EtOAc (2回) で抽出した。合わせた有機層をブライントで洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗製物を順相クロマトグラフィー (シリカゲルカートリッジ 80g、ヘプタン/EtOAc 100:0から0:100) により精製して、標題化合物を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.94 (s, 1H) 7.37 - 7.45 (m, 2H) 7.19 - 7.28 (m, 3H) 5.46 (s, 1H) 3.80 - 3.87 (m, 2H) 3.29 (s, 6H) 2.84 (t, 2H) 1.90 - 2.00 (m, 2H).
20

【0215】

参考中間体12: 6-ブロモ-7-(ジメトキシメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン。

3リットルの四つ口丸底フラスコ中に、アセトニトリル (2リットル) 中の7-(ジメトキシメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン (中間体4、114.6g, 550.3mmol) を入れた。これに続いて25℃で攪拌しながらNBS (103g, 578mol) を少しづつ加えた。得られた溶液を25℃で30分間攪拌した。得られた混合物を真空下に濃縮し、残留物をジエチルエーテル1000mlで希釈した。混合物を氷/水3×100mlで洗浄した。水相をジエチルエーテル2×100mlで抽出し、有機層を合わせた。得られた混合物をブライントで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、真空下に濃縮して、標題化合物を薄黄色固体として得た。LC-MS: (ES, m/z) : 286.03 [M+H]⁺。¹H-NMR: (300MHz, CDCl₃) 1.86 - 1.94 (2H, m), 2.70 - 2.74 (2H, m), 3.9 - 3.43 (2H, m), 3.47 (6H, s), 5.23 (1H, s), 5.58 (1H, s), 7.29 (1H, s).
40

【0216】

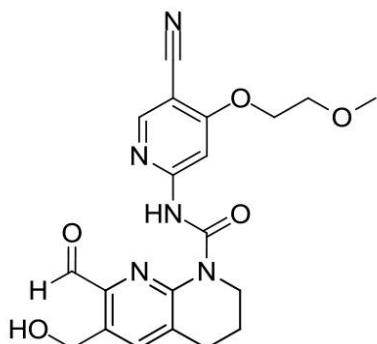
[実施例39]

N-(5-シアノ-4-(2-メトキシエトキシ)ピリジン-2-イル)-7-ホルミル-6-(ヒドロキシメチル)-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-カルボキサミド。

【0217】

50

【化16】



10

6 - ((tert - プチルジメチルシリル) オキシ) メチル) - N - (5 - シアノ - 4 - (2 - メトキシエトキシ) ピリジン - 2 - イル) - 7 - (ジメトキシメチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 (2H) - カルボキサミド (中間体37、98mg、0.171mmol) の THF (1ml) および H₂O (1ml) 中溶液に濃 HCl (0.5ml) を加え、反応混合物を室温で6時間攪拌した。反応混合物を飽和 NaHCO₃ 水溶液中に注ぎ入れ、DCM (2回) で抽出した。次いで有機相を Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、蒸発させた。粗製材料を EtOAc / ヘプタン中で摩碎し、続いて真空下で乾燥して、標題化合物を無色粉体として得た。

¹H NMR (400MHz、DMSO-d₆) は、13.90 および 13.42 ppm でのシグナルの積分により決定される通り、標題化合物 (少量) と対応する 5員環ラクトール (多量) との約 1 : 2 . 8 比での部分的に重なった混合物であることを示した。多量 : 13.42 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.02 - 7.10 (m, 1H), 6.14 - 6.23 (m, 1H), 5.05 (dd, 1H), 4.86 - 4.94 (m, 1H) 4.29 - 4.38 (m, 2H), 3.88 - 4.03 (m, 2H), 3.71 - 3.77 (m, 2H), 2.88 (t, 2H), 1.86 - 2.00 (m, 2H). 少量 : 13.90 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 5.51 (t, 1H), 4.86 - 4.94 (m, 2H), 4.29 - 4.38 (m, 2H), 3.88 - 4.03 (m, 2H), 3.71 - 3.77 (m, 2H), 2.98 (t, 2H), 1.86 - 2.00 (m, 2H). (UPLC-MS3) t_R 0.87、0.91; ESI-MS 412.2、412.2 [M + H]⁺.

【0218】

30

中間体37 : 6 - ((tert - プチルジメチルシリル) オキシ) メチル) - N - (5 - シアノ - 4 - (2 - メトキシエトキシ) ピリジン - 2 - イル) - 7 - (ジメトキシメチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 (2H) - カルボキサミド。

フェニル 6 - ((tert - プチルジメチルシリル) オキシ) メチル) - 7 - (ジメトキシメチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 (2H) - カルボキシレート (中間体38、206mg、0.436mmol) および 6 - アミノ - 4 - (2 - メトキシエトキシ) ニコチノニトリル (中間体20、93mg、0.479mmol) の THF (3ml) 中溶液に、-78℃で LHMDA (THF 中 1M、0.959ml、0.959mmol) をゆっくり加えた。反応混合物を -78℃で 30 分間攪拌し、次いで室温に加温した。反応混合物を飽和 NH₄Cl 水溶液中に注ぎ入れ、DCM で 2 回抽出した。次いで有機相を Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、蒸発させた。粗製材料を順相クロマトグラフィー (シリカゲルカートリッジ 12g、ヘプタン / EtOAc 100 : 0 から 50 : 50) により、続いて逆相クロマトグラフィー (C18カートリッジ 43g、水 / アセトニトリル 90 : 10 から 0 : 100 中 0.1% TFA) により精製して、標題化合物を灰白色固体として得た。(UPLC-MS3) t_R 1.59 分; ESI-MS 572.3 [M + H]⁺。

40

【0219】

50

中間体38 : フェニル 6 - ((tert - プチルジメチルシリル) オキシ) メチル) - 7 - (ジメトキシメチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 (2H) - カルボキシレート。

6 - (((t e r t - プチルジメチルシリル) オキシ) メチル) - 7 - (ジメトキシメチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン (中間体 39 、 8 . 4 9 g 、 24 . 1 mmol) およびジフェニルカルボネート (5 . 42 g 、 25 . 3 mmol) の THF (130 ml) 中溶液に、 -78 °C で LHMDS (THF 中 1 M 、 25 . 3 ml 、 25 . 3 mmol) をゆっくり加えた。反応混合物を -78 °C で 30 分間攪拌し、次いで室温に加温した。反応混合物を飽和 NH₄Cl 水溶液中に注ぎ入れ、DCM で 2 回抽出した。次いで合わせた有機相を Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、濃縮した。粗製材料を順相クロマトグラフィー (シリカゲルカートリッジ 330 g 、ヘプタン / EtOAc 100 : 0 から 50 : 50) により精製して、標題化合物を薄黄色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.68 (s, 1H), 7.37 - 7.45 (m, 2H), 7.19 - 7.27 (m, 3H), 5.17 (s, 1H), 4.84 (s, 2H), 3.80 - 3.86 (m, 2H), 3.27 (s, 6H), 2.84 (t, 2H), 1.91 - 2.02 (m, 2H), 0.91 (s, 9H), 0.08 (s, 6H).

[0 2 2 0]

中間体39：6-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-7-(ジメトキシメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン。

(2-(ジメトキシメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-イル)メタノール(中間体40、6.5g、27.3mmol)のDCM(100ml)およびDMF(25ml)中溶液に、0℃でDIPSEA(7.15ml、40.9mmol)、tert-ブチルクロロジメチルシラン(4.93g、32.7mmol)およびDMAPO(0.067g、0.546mmol)を加えた。次いで反応混合物を室温で1時間攪拌し、次いで飽和NaHCO₃水溶液中に注ぎ入れ、DCMで2回抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄で脱水し、濾過し、蒸発させた。粗製材料を順相クロマトグラフィー(シリカゲルカートリッジ120g、ヘプタン/EtOAc 95:5から0:100)により精製して、標題化合物を薄黄色油状物として得、これは静置すると固化して、灰白色粉体を得た。(UPLC-MS3) t_R 1.10分; ESI-MS 353.3 [M+H]⁺。

[0 2 2 1]

中間体 4-0 : (2-(ジメトキシメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-イル)メタノール。

2 - (ジメトキシメチル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルバルデヒド(中間体41、10g、38.2mmol)のMeOH(120ml)およびDCM(60ml)中溶液に、NaBH₄(1.16g、30.6mmol)を加えた。反応混合物を室温で30分間攪拌し、次いで飽和NH₄Cl水溶液でゆっくりケンチし、有機溶媒がほとんど除去されるまで濃縮した。得られた混合物をDCM(4回)で抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄で脱水し、濾過し、蒸発させた。粗製材料を順相クロマトグラフィー(シリカゲルカートリッジ330g、DCM/MeOH 9/1) 100:0から45:55により精製して、標題化合物を黄色油状物として得た。(UPLC-MS3) t_R 0.38分; ESI-MS 239.2 [M+H]⁺。

[0 2 2 2]

中間体 4 1 : 2 - (ジメトキシメチル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルバルデヒド。

6 - プロモ - 7 - (ジメトキシメチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン (中間体 12、15.0 g、52.2 mmol) の THF (400 ml) 中溶液に、アルゴン下 - 78° で MeLi (Et₂O 中 1.6 M、32.6 ml、52.2 mmol) を加え、溶液を 5 分間攪拌し、次いで n-BuLi (ヘキサン中 1.6 M、35.9 ml、57.5 mmol) をゆっくり加え、溶液を 20 分間攪拌した。THF (100 ml) を - 78° で反応物に加えた。その後、n-BuLi (ヘキサン中 1.6 M、49.0 ml、78 mmol) を加え、反応混合物を 20 分間攪拌し、次いで n-BuLi (ヘキサン中 1.6 M、6.53 ml、10.45 mmol) を再度加え、混合物を - 750

8で10分間攪拌した。DMF(2.10ml、27.2mmol)を加え、反応混合物を-78で45分間攪拌し、次いでこれを室温に加温し、飽和NH₄C1水溶液中に注ぎ入れ、DCMで2回抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄で脱水し、濾過し、蒸発させて、標題化合物をオレンジ色油状物として得た。(UPLC-MS3) t_R 0.63分; ESI-MS 237.2 [M+H]⁺。

【0223】

中間体12:6-ブロモ-7-(ジメトキシメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン。

3リットルの四つ口丸底フラスコ中に、アセトニトリル(2リットル)中の7-(ジメトキシメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン(中間体4、114.6g、550.3mmol)を入れた。これに続いて25で攪拌しながらNBS(103g、578mol)を少しずつ加えた。得られた溶液を25で30分間攪拌した。得られた混合物を真空下に濃縮し、残留物をジエチルエーテル1000mlで希釈した。混合物を氷/水3×100mlで洗浄した。水相をジエチルエーテル2×100mlで抽出し、有機層を合わせた。得られた混合物をブライン1×100mlで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、真空下に濃縮して、標題化合物を薄黄色固体として得た。LC-MS:(ESI, m/z): 286.03 [M+H]⁺。¹H-NMR: (300MHz, CDCl₃) 1.86 - 1.94 (2H, m), 2.70 - 2.74 (2H, m), 3.9 - 3.43 (2H, m), 3.47 (6H, s), 5.23 (1H, s), 5.58 (1H, s), 7.29 (1H, s).

【0224】

中間体20:6-アミノ-4-(2-メトキシエトキシ)ニコチノニトリル。

KHMDSのTHF中溶液(1M、48.1ml、48.1mmol)を、室温で2-メトキシエタノール(1.68g、21.88mmol)のTHF(90ml)中溶液に加えた。2分後、6-アミノ-4-フルオロニコチノニトリル(中間体21、3.00g、21.9mmol)を加え、反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物を飽和NH₄C1水溶液とEtOAcとの間で分配し、EtOAc(2回)で抽出し、合わせたEtOAc層をブラインで洗浄し、MgSO₄で脱水し、蒸発させた。残留物をEtOAcで摩碎し、濾過により、標題化合物をベージュ色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.14 (s, 1H), 6.91 (s, br, 2H), 6.03 (s, 1H), 4.19 - 4.13 (m, 2H), 3.34 - 3.28 (m, 2H), 2.51 (s, 3H).

【0225】

中間体21:6-アミノ-4-フルオロニコチノニトリル。

DMA(800ml)中の4-フルオロ-5-ヨードピリジン-2-アミン(中間体22、240g、1mol)、シアノ化亜鉛(125g、1.05mol)、亜鉛(13g、0.2mol)、Pd₂(dba)₃(25g、25mmol)およびdpbf(55g、0.1mol)を脱気し、窒素下丸底フラスコ中に仕込んだ。混合物を100で3時間攪拌した。反応混合物を5%NaHCO₃(2リットル)で希釈し、EtOAc(4×600ml)で抽出した。合わせた有機層を5%NaOH(1リットル)で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、700mlに濃縮した。得られた有機相を、EtOAc(1.7リットル)を用いてシリカゲルカラムに通して溶出した。合わせた有機濾液を2M HCl(3×800ml)で洗浄した。水相のpHを飽和NaHCO₃で10に調節した。水相をDCM(3×500ml)で抽出した。合わせたDCMをNa₂SO₄で脱水し、濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(ペンタン:EtOAc 10:1から3:2で溶出)により更に精製し、続いてペンタン/EtOAc 3:1から再結晶化して、標題化合物を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.40 (d, 1H), 7.40 (s, 2H), 6.34 (d, 1H).

【0226】

中間体22:4-フルオロ-5-ヨードピリジン-2-アミン。

4-フルオロピリジン-2-アミン(336g、2.5mol)およびNIS(745g、2.75mol)のMeCN(9リットル)中懸濁液を、TFA(114g、1mo

10

20

30

40

50

1) で処理した。次いで反応混合物を室温で8時間攪拌した。反応混合物をEtOAc(10リットル)で希釈し、飽和Na₂S₂O₃水溶液(2×5リットル)、ブライン(4×5リットル)で洗浄した。合わせた有機層をNa₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をEtOAc/ペンタン(1/10)から再結晶化することにより精製して、標題化合物を白色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.14 (d, 1H), 6.45 (s, 2H), 6.33 (d, 1H).

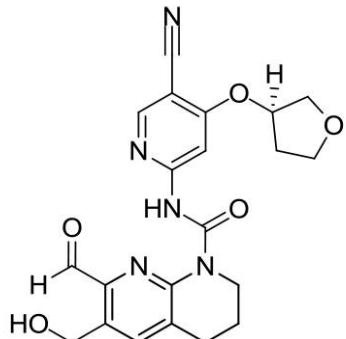
【0227】

[実施例49]

(R)-N-(5-シアノ-4-((テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)-7-ホルミル-6-((ヒドロキシメチル)-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-カルボキサミド

【0228】

【化17】



10

20

中間体37Hから、実施例39の調製と同様の方法で反応させた。

(UPLC-MS3) t_R 0.85, 0.90; ESI-MS 424.2, 424.2 [M+H]⁺.

【0229】

中間体37H: (R)-6-((tert-butylsilyl)oxy)pyridine-5-ylamino-2-((テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)-7-((ジメトキシメチル)-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-カルボキサミド。

中間体38および47から、中間体37の調製と同様の方法で反応させた。(UPLC-MS3) t_R 1.59分; ESI-MS 584.3 [M+H]⁺.

【0230】

中間体47: (R)-6-アミノ-4-((テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)ニコチノニトリル。

(R)-テトラヒドロフラン-3-オール(161mg、1.82mmol)を、室温にてKHMDS(THF中1M、1.09ml、1.09mmol)で処理した。反応混合物を2分間攪拌した。次いで、混合物を6-アミノ-4-フルオロニコチノニトリル(中間体21、50mg、0.365mmol)のNMP(0.5ml)中溶液に加えた。得られた暗茶褐色溶液を室温で1時間50分攪拌した。反応混合物を飽和NH₄C1水溶液でクエンチし、EtOAcで2回抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。粗製材料を順相クロマトグラフィー(シリカゲルカラートリッジ4g、DCM/(DCM/(MeOH中1M NH₃) 9/1) 100:0から0:100)により精製して、標題化合物を茶褐色固体として得た。(UPLC-MS3) t_R 0.48分; ESI-MS 206.1 [M+H]⁺.

【0231】

[実施例50]

(S)-N-(5-シアノ-4-((テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)-7-ホルミル-6-((ヒドロキシメチル)-3,4-ジヒドロ-1,8-

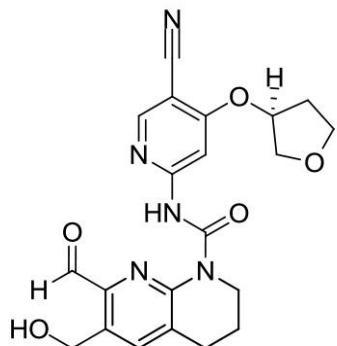
40

50

ナフチリジン - 1 (2 H) - カルボキサミド

【 0 2 3 2 】

【 化 1 8 】



10

中間体 37 I から、実施例 39 の調製と同様の方法で反応させた。

(U P L C - M S 3) t_R 0 . 85, 0 . 89 ; E S I - M S 424 . 2, 424 . 2 [M + H] ⁺ 。

【 0 2 3 3 】

中間体 37 I : (S) - 6 - (((t e r t - プチルジメチルシリル) オキシ) メチル) - N - (5 - シアノ - 4 - ((テトラヒドロフラン - 3 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) - 7 - (ジメトキシメチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 (2 H) - カルボキサミド。

20

中間体 38 および 47 から、中間体 37 の調製と同様の方法で反応させた。 (U P L C - M S 3) t_R 1 . 59 分 ; E S I - M S 584 . 3 [M + H] ⁺ 。

【 0 2 3 4 】

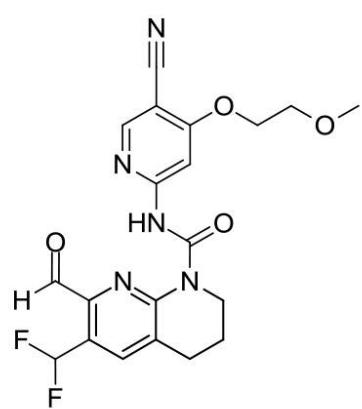
[実施例 63]

N - (5 - シアノ - 4 - (2 - メトキシエトキシ) ピリジン - 2 - イル) - 6 - (ジフルオロメチル) - 7 - ホルミル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 (2 H) - カルボキサミド

【 0 2 3 5 】

30

【 化 1 9 】



40

中間体 37 L から、実施例 3 の調製と同様の方法で反応させた。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 13.66 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.57 (t, 1H), 4.33 - 4.39 (m, 2H), 3.97 - 4.05 (m, 2H), 3.72 - 3.78 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.01 (t, 2H), 1.93 - 2.03 (m, 2H).

(U P L C - M S 3) t_R 1 . 16, E S I - M S 432 . 2 [M + H] ⁺ 。

【 0 2 3 6 】

中間体 37 L : N - (5 - シアノ - 4 - (2 - メトキシエトキシ) ピリジン - 2 - イル)

50

- 6 - (ジフルオロメチル) - 7 - (ジメトキシメチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 (2H) - カルボキサミド。

中間体54および20から、中間体37の調製と同様の方法で反応させた。(UPLC - MS3) t_R 1.25分; ESI-MS 478.2 [M + H]⁺。

【0237】

中間体54：フェニル6 - (ジフルオロメチル) - 7 - (ジメトキシメチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 (2H) - カルボキシレート。

フェニル7 - (ジメトキシメチル) - 6 - ホルミル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 (2H) - カルボキシレート(中間体51B、100mg、0.281mmol)のDCM(2.5ml)中溶液に、DAST(0.185ml、1.40mmol)を加え、溶液を室温で2時間攪拌し、次いでDAST(0.037ml、0.281mmol)を加え、反応混合物を1時間攪拌した。反応混合物を飽和NaHCO₃水溶液中に注ぎ入れ、DCMで2回抽出した。次いで有機相をNa₂SO₄で脱水し、濾過し、蒸発させた。粗製材料を順相クロマトグラフィー(シリカゲルカートリッジ4g、ヘブタン/EtOAc 95:5から50:50)により精製して、標題化合物を黄色樹脂として得た。(UPLC-MS3) t_R 1.19分; ESI-MS 379.5 [M + H]⁺。

【0238】

フェニル6 - (ジフルオロメチル) - 7 - (ジメトキシメチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 (2H) - カルボキシレートの代替合成を以下に概説する：

LHMDSのTHF中溶液(1.6M、6.64ml、10.63mmol)を、-78で6 - (ジフルオロメチル) - 7 - (ジメトキシメチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン(中間体101、1.7g、6.25mmol)およびジフェニルカルボネート(1.41g、6.57mmol)のTHF(20ml)中溶液に滴下添加した。反応混合物を-78で30分間、次いで室温で18時間攪拌し、飽和NH₄C1水溶液とDCMとの間で分配し、DCM(2回)で抽出し、Na₂SO₄で脱水し、蒸発させた。残留物をIsolute上に予め吸着させ、ヘブタンからヘブタン中50%EtOAcの濃度勾配で溶出するRediSep(登録商標)シリカカラム40gを用いる順相クロマトグラフィーにより精製した。生成物含有フラクションを合わせ、蒸発させて、標題化合物を白色固体として得た。(UPLC-MS7) t_R 1.19分; ESI-MS 379.4 [M + H]⁺。

【0239】

中間体51B：フェニル7 - (ジメトキシメチル) - 6 - ホルミル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 (2H) - カルボキシレート。

中間体41から、中間体51の調製と同様の方法で反応させた。(UPLC-MS3) t_R 1.08分; ESI-MS 357.2 [M + H]⁺。

【0240】

参考中間体51：フェニル7 - (ジメトキシメチル) - 6 - ヨード - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 (2H) - カルボキシレート。

7 - (ジメトキシメチル) - 6 - ヨード - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン(中間体52、97mg、0.290mmol)およびジフェニルカルボネート(74.6mg、0.348mmol)のTHF(2.5ml)中溶液を、-78にてLHMDS(THF中1M、0.334ml、0.334mmol)で処理し、2時間攪拌した。次いで反応物を20分かけて室温に加温し、飽和NH₄C1水溶液を加えることによりクエンチし、DCM(2回)で抽出した。有機層をNa₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。粗製材料を順相クロマトグラフィー(シリカゲルカートリッジ12g、ヘブタン/EtOAc 100:0から0:100)により精製して、標題化合物を白色固体として得た。(UPLC-MS3) t_R 1.19分; ESI-MS 455.1 [M + H]⁺。

【0241】

参考中間体52：7 - (ジメトキシメチル) - 6 - ヨード - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒド

10

20

30

40

50

口 - 1 , 8 - ナフチリジン。

7 - (ジメトキシメチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン(中間体4、1g、4.8mmol)のMeCN(15ml)中溶液を、NIS(1.13g、5.04mmol)で処理し、アルミ箔で覆われたフラスコ中で4時間攪拌した。次いで、反応混合物を濃縮した。残留物をEt₂OおよびDCMで処理し、水(2回)およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。粗製材料を順相クロマトグラフィー(シリカゲルカートリッジ80g、ヘプタン/EtOAc 100:0から0:100)により精製して、標題化合物を黄色油状物として得た。(UPLC-MS3) t_R 0.73分; ESI-MS 335.3 [M+H]⁺。

【0242】

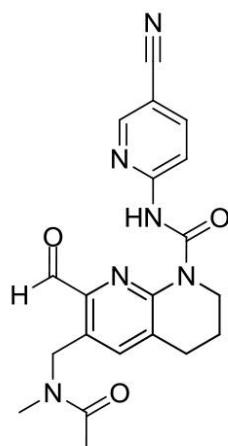
10

[実施例68]

N - (5 - シアノピリジン - 2 - イル) - 7 - ホルミル - 6 - ((N - メチルアセトアミド)メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 (2H) - カルボキサミド。

【0243】

【化20】



20

中間体59から、実施例3の調製と同様の方法で反応させた。

30

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.91 (s, 0.75H), 13.89 (s, 0.25H), 10.12 (s, 0.75H), 10.09 (s, 0.25H), 8.85 - 8.78 (m, 1H), 8.31 - 8.19 (m, 2H), 7.58 (s, 0.75H), 7.55 (s, 0.25H), 4.95 (s, 0.5H), 4.87 (s, 1.5H), 4.04 - 3.94 (m, 2H), 3.02 - 2.91 (m, 4.25H), 2.83 (s, 0.75H), 2.12 (s, 2.25H), 2.00 - 1.89 (m, 2.75H).回転異性体の3:1混合物。

(UPLC-MS3) t_R 0.91; ESI-MS 393.2 [M+H]⁺。

【0244】

中間体59:N - (5 - シアノピリジン - 2 - イル) - 7 - (ジメトキシメチル) - 6 - ((N - メチルアセトアミド)メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 (2H) - カルボキサミド。

40

N - (5 - シアノピリジン - 2 - イル) - 7 - (ジメトキシメチル) - 6 - ((メチルアミノ)メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 (2H) - カルボキサミド(中間体60、14.5mg、0.037mmol)のDCM(0.5ml)中溶液に、Et₃N(10.2μl、0.073mmol)および無水酢酸(6.9μl、0.073mmol)を加えた。反応混合物を室温で30分間攪拌し、飽和NaHCO₃水溶液中に注ぎ入れ、DCM(2回)で抽出した。次いで有機相をNa₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。粗製材料を順相クロマトグラフィー(シリカゲルカートリッジ4g、DCM/(DCM/MeOH 9/1) 100:0から0:100)により精製して、標題化合物を灰白色固体として得た。(UPLC-MS3) t_R 0.98分; ESI-MS 439.3 [M+H]⁺。

50

【0245】

中間体60：N-(5-シアノピリジン-2-イル)-7-(ジメトキシメチル)-6-((メチルアミノ)メチル)-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-カルボキサミド。

管にメチルアミン塩酸塩(7.79mg、0.115mmol)を、続いてメチルアミン(MeOH中2M、0.058ml、0.115mmol)およびNaCNBH₃(14.5mg、0.231mmol)を仕込んだ。次いで、N-(5-シアノピリジン-2-イル)-7-(ジメトキシメチル)-6-ホルミル-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-カルボキサミド(中間体36、22mg、0.058mmol)のMeOH(1ml)中懸濁液を加え、管を密封し、反応混合物を70℃で1時間攪拌した。反応混合物を水でクエンチし、有機溶媒がほとんど除去されるまで濃縮した。水を加え、混合物をDCM(3回)で抽出した。次いで有機相をNa₂SO₄で脱水し、濾過し、蒸発させた。粗製材料を順相クロマトグラフィー(シリカゲルカートリッジ4g、DCM/(DCM/(MeOH中7M NH₃) 9/1) 100:0から50:50)により精製して、標題化合物を黄色樹脂として得た。(UPLC-MS3) t_R 0.72分；ESI-MS 397.3 [M+H]⁺。

【0246】

中間体36：N-(5-シアノピリジン-2-イル)-7-(ジメトキシメチル)-6-ホルミル-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-カルボキサミド。

6-ブロモ-N-(5-シアノピリジン-2-イル)-7-(ジメトキシメチル)-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-カルボキサミド(中間体2H、300mg、0.694mmol)のTHF(10ml)中溶液に、-78℃でM_gLi(Et₂O中1.6M、0.434ml、0.694mmol)を加え、溶液を5分間攪拌し、次いでn-BuLi(ヘキサン中1.6M、0.477ml、0.763mmol)を加え、溶液を20分間攪拌した。次いで、DMF(0.322ml、4.16mmol)を加え、反応混合物を-78℃で1時間攪拌し、次いで室温に加温した。反応混合物を飽和NH₄Cl水溶液中に注ぎ入れ、DCMで2回抽出した。次いで合わせた有機相をNa₂SO₄で脱水し、濾過し、蒸発させた。粗製材料を順相クロマトグラフィー(ゴールドシリカゲルカートリッジ40g、ヘプタン/EtOAc 95:5から0:100)により精製して、標題化合物を無色粉体として得た。(UPLC-MS3) t_R 1.10分；ESI-MS 382.2 [M+H]⁺。

【0247】

中間体2H：6-ブロモ-N-(5-シアノピリジン-2-イル)-7-(ジメトキシメチル)-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-カルボキサミド。

中間体11および2-アミノ-5-シアノピリジンから、中間体2の調製と同様の方法で反応させた。(UPLC-MS1) t_R 1.18分、ESI-MS 432.0、434.0 [M+H]⁺。

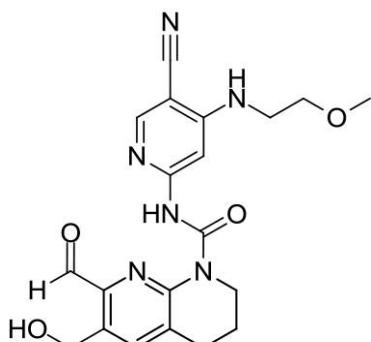
【0248】

[実施例80]

N-(5-シアノ-4-((2-メトキシエチル)アミノ)ピリジン-2-イル)-7-ホルミル-6-(ヒドロキシメチル)-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-カルボキサミド。

【0249】

【化 21】



10

6 - (((t e r t - プチルジメチルシリル) オキシ) メチル) - N - (5 - シアノ - 4 - ((2 - メトキシエチル) アミノ) ピリジン - 2 - イル) - 7 - (ジメトキシメチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 (2 H) - カルボキサミド (中間体 7 4、3 . 10 g、5 . 43 mmol) の T H F (40 ml) 中溶液を、 H₂O (30 ml) で処理し、続いて濃 H C l (10 ml) を滴下添加し、 40 分間攪拌した。反応混合物を、飽和 N a H C O₃ 水溶液 (ガス発生) を加えることによりクエンチし、次いで D C M (3 回) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 N a₂S O₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物を E t O A c (25 ml) で処理し、白色懸濁液が得られるまで超音波処理した。次いで、ヘプタン (25 ml) を加え、得られた懸濁液を濾過した。固体をヘプタンで洗浄し、真空下で乾燥して、標題化合物を白色固体として得た。

20

¹ H N M R (4 0 0 M H z、 D M S O - d₆) は、 1 3 . 5 2 および 1 3 . 0 1 p p m でのシグナルの積分により決定される通り、標題化合物 (少量) と対応する 5 員環ラクトール (多量) との約 1 : 2 . 5 比での部分的に重なった混合物であることを示した。多量 : 13.01 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.91 (t, 1H), 6.16 (dd, 1H), 5.04 (dd, 1H), 4.92 - 4.85 (m, 1H), 4.01 - 3.87 (m, 2H), 3.56 - 3.50 (m, 2H), 3.43 - 3.35 (m, 2H), 3.30 - 3.28 (m, 3H), 2.87 (t, 2H), 2.00 - 1.83 (m, 2H); 少量 : 13.52 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.96 (t, 1H), 5.47 (t, 1H), 4.92 - 4.85 (m, 2H), 4.01 - 3.87 (m, 2H), 3.56 - 3.50 (m, 2H), 3.43 - 3.35 (m, 2H), 3.30 - 3.28 (m, 3H), 2.96 (t, 2H), 2.00 - 1.83 (m, 2H).

30

(U P L C - M S 3) t_R 0 . 8 2 、 E S I - M S 4 1 1 . 2 、 [M + H]⁺ 。

【 0 2 5 0 】

中間体 7 4 : 6 - (((t e r t - プチルジメチルシリル) オキシ) メチル) - N - (5 - シアノ - 4 - ((2 - メトキシエチル) アミノ) ピリジン - 2 - イル) - 7 - (ジメトキシメチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 (2 H) - カルボキサミド。

フェニル 6 - (((t e r t - プチルジメチルシリル) オキシ) メチル) - 7 - (ジメトキシメチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 (2 H) - カルボキシレート (中間体 3 8、2 . 98 g、6 . 29 mmol) および 6 - アミノ - 4 - ((2 - メトキシエチル) アミノ) ニコチノニトリル (中間体 7 5、1 . 10 g、5 . 72 mmol) の T H F (45 ml) 中溶液を、 - 70 (ドライアイス / 2 - P r O H 浴、内温) にてアルゴン下 L H M D S (T H F 中 1 M, 12 . 6 ml, 12 . 6 mmol) で処理した。得られた溶液を冷却しながら 35 分間攪拌した。次いで冷却浴を除去し、反応混合物を - 25 に加温した後、 - 70 に再度冷却した。得られた溶液を飽和 N H₄C l 水溶液でクエンチし、室温に加温し、 E t O A c / ヘプタン 1 : 1 で 2 回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 N a₂S O₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗製材料を順相クロマトグラフィー (シリカゲルカートリッジ 80 g、ヘプタン / E t O A c 100 : 0 から 0 : 100) により精製した。生成物含有フラクションを濃縮し、真空乾

40

50

燥して、標題化合物を白色固体として得た。(UPLC-MS 3) t_R 1.60; ESI-MS 571.4 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ 13.81 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 5.45 (s, 1H), 5.26 (br s, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.07 - 3.99 (m, 2H), 3.63 (t, 2H), 3.52 - 3.38 (m, 11H), 2.86 (t, 2H), 2.05 - 1.94 (m, 2H), 0.95 (s, 9H), 0.12 (s, 6H).

【0251】

中間体75：6-アミノ-4-((2-メトキシエチル)アミノ)ニコチノニトリル。

6-アミノ-4-フルオロニコチノニトリル(中間体21、1.10g、8.02mmol)のDMA(20ml)中溶液を、2-メトキシエチルアミン(2.07ml、24.1mmol)およびDIPPEA(4.20mL、24.1mmol)で処理し、50℃に加熱し、15時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、濃縮した。粗製材料を順相クロマトグラフィー(シリカゲルカートリッジ24g、ヘプタン/EtOAc 100:0から0:100)により精製した。生成物含有フラクションを濃縮し、真空乾燥して、標題化合物を灰白色固体として得た。¹⁰

【0252】

6-アミノ-4-((2-メトキシエチル)アミノ)ニコチノニトリルの代替合成を以下に概説する：

【0253】

tert-ブチルN-(5-シアノ-4-[(2-メトキシエチル)アミノ]ピリジン-2-イル)カルバメート(中間体287、7g)に30~36%HCl水溶液(40ml)を加え、混合物を室温で30分間攪拌し、完全に転化するまでクロマトグラフィーにより監視した。次いで溶液を20~30%NaOH溶液でpH=9~10に塩基性化し、濾過して、白色固体を得た。固体を酢酸エチル(15ml)に加え、50~55℃に加熱して、透明溶液を得た。次いで溶液を3~6℃に冷却し、2~3時間攪拌し、濾過した。次いで含水ケーキを乾燥して、標題化合物を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.92 (s, 1H), 6.39 (s, 2H), 6.15 (t, 1H), 5.61 (s, 1H), 3.46 (t, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.24 (q, 2H). (UPLC-MS 3) t_R 0.62; ESI-MS 193.1 [M+H]⁺.²⁰

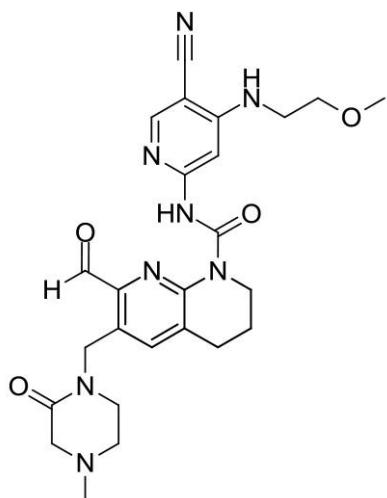
【0254】

[実施例83]

N-(5-シアノ-4-((2-メトキシエチル)アミノ)ピリジン-2-イル)-7-ホルミル-6-((4-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル)メチル)-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-カルボキサミド。³⁰

【0255】

[化22]



濃塩酸(0.40ml)を、室温でN-(5-シアノ-4-((2-メトキシエチル)

40

50

アミノ)ピリジン-2-イル)-7-(ジメトキシメチル)-6-((4-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル)メチル)-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-カルボキサミド(中間体80、470mg、0.808mmol)のTHF(3ml)および水(1ml)中溶液に加えた。室温で3時間搅拌した後、饱和NaHCO₃水溶液を加え、混合物をDCM(3回)で抽出し、有機層をNa₂SO₄で脱水し、蒸発させた。残留物をEtOAc(6ml)およびペンタン(6ml)と共に超音波処理し、次いで濾過した。次いで得られた白色固体をDCM(6ml)に溶解し、EtOAc(3ml)を加え、溶液を加温し、密封し、室温で2時間静置した。濾過し、乾燥して、標題化合物を白色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.43 (s, 1H), 10.06 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.96 (t, br, 1H), 4.86 (s, 2H), 3.96 - 3.90 (m, 2H), 3.52 - 3.46 (m, 2H), 3.39 - 3.33 (m, 2H), 3.30 - 3.21 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.02 (s, 2H), 2.93 - 2.86 (m, 2H), 2.61 - 2.56 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.95 - 1.85 (m, 2H)

(UPLC-MS6) t_r 0.70, ESI-MS 507.2, [M+H]⁺.

【0256】

以下の塩を、N-(5-シアノ-4-((2-メトキシエチル)アミノ)ピリジン-2-イル)-7-ホルミル-6-((4-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル)メチル)-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-カルボキサミドの上記遊離塩基型から、適切な対イオンを用いて沈殿させることにより調製した。

【0257】

化学量論比1:1のリンゴ酸塩(mw 640.66)、mp(DSC)181.1(開始時)：アセトン(2ml)を、リンゴ酸(26.4mg、0.197mmol)およびN-(5-シアノ-4-((2-メトキシエチル)アミノ)ピリジン-2-イル)-7-ホルミル-6-((4-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル)メチル)-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-カルボキサミド(100mg、0.197mmol)の混合物に加え、混合物をミニブロック上で55から5の加熱-冷却サイクル(加熱速度：1.5/分、冷却速度：0.25/分)を7回繰り返して加熱した。白色固体を遠心分離により集め、40で18時間乾燥して、標題塩を得た。

【0258】

化学量論比1:0.5の酒石酸塩(mw 581.72)、mp(DSC)176.7(開始時)。酒石酸(75.7mg)のメタノール(5ml)中溶液を室温で調製した(0.1M)。次いで0.1M酒石酸のアセトン中溶液の一部(2ml)を、N-(5-シアノ-4-((2-メトキシエチル)アミノ)ピリジン-2-イル)-7-ホルミル-6-((4-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル)メチル)-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-カルボキサミド(100mg)のメタノール(4ml)中懸濁液に加え、混合物を1分間超音波処理し、次いで搅拌しながら55で2時間加熱した。次いで白色固体を濾取し、メタノール(2ml)で2回洗浄し、真空下40で18時間乾燥して、標題塩を得た。

【0259】

化学量論比1:1の酒石酸塩(mw 656.66)、mp(DSC)169.9(開始時)：酒石酸(75.7mg)のアセトン(5ml)中溶液を室温で調製した(0.1M)。次いで0.1M酒石酸のアセトン中溶液の一部(2ml)を、N-(5-シアノ-4-((2-メトキシエチル)アミノ)ピリジン-2-イル)-7-ホルミル-6-((4-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル)メチル)-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-カルボキサミド(100mg)のメタノール(4ml)中懸濁液に加え、混合物を1分間超音波処理し、次いで搅拌しながら55で2時間加熱した。次いで白色固体を濾取し、アセトン(2ml)で2回洗浄し、真空下40で18時間乾燥して、標題塩を得た。

【0260】

10

20

30

40

50

化学量論比 1 : 0 . 5 のクエン酸塩 (m w 6 0 2 . 7 3) 、 m p (D S C) 1 6 8 . 4 (開始時) : クエン酸 (9 6 . 9 m g) のアセトン (5 m l) 中溶液を室温で調製した (0 . 1 M) 。次いで 0 . 1 M クエン酸のアセトン中溶液の一部 (2 m l) を、 N - (5 - シアノ - 4 - ((2 - メトキシエチル) アミノ) ピリジン - 2 - イル) - 7 - ホルミル - 6 - ((4 - メチル - 2 - オキソピペラジン - 1 - イル) メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 (2 H) - カルボキサミド (1 0 0 m g) のメタノール (4 m l) 中懸濁液に加え、混合物を 1 分間超音波処理し、次いで攪拌しながら 5 5 度 2 時間加熱した。次いで白色固体を濾取し、アセトン (2 m l) で 2 回洗浄し、真空下 4 0 度 1 8 時間乾燥して、標題塩を得た。

【 0 2 6 1 】

10

化学量論比 1 : 1 のクエン酸塩 (m w 6 9 8 . 7 0) 、 m p (D S C) 1 6 8 . 8 (開始時) : クエン酸 (9 6 . 9 m g) のアセトン (5 m l) 中溶液を室温で調製した (0 . 1 M) 。次いで 0 . 1 M クエン酸のアセトン中溶液の一部 (2 m l) を、 N - (5 - シアノ - 4 - ((2 - メトキシエチル) アミノ) ピリジン - 2 - イル) - 7 - ホルミル - 6 - ((4 - メチル - 2 - オキソピペラジン - 1 - イル) メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 (2 H) - カルボキサミド (1 0 0 m g) のアセトン (4 m l) 中懸濁液に加え、混合物を 1 分間超音波処理し、次いで攪拌しながら 5 5 度 2 時間加熱した後、室温にゆっくり冷却した。次いで白色固体を濾取し、アセトン (2 m l) で 2 回洗浄し、真空下 4 0 度 1 8 時間乾燥して、標題塩を得た。

【 0 2 6 2 】

20

代替として、 N - (5 - シアノ - 4 - ((2 - メトキシエチル) アミノ) ピリジン - 2 - イル) - 7 - ホルミル - 6 - ((4 - メチル - 2 - オキソピペラジン - 1 - イル) メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 (2 H) - カルボキサミド (6 . 5 g 、 1 2 . 8 3 m m o l) を 5 0 0 m l の 4 - フラスコ反応器に入れた。氷酢酸 4 9 m l を加え、透明混合物が得られるまで得られた懸濁液を 2 3 度攪拌した。分離フラスコ中、無水 2 - ヒドロキシプロパン - 1 , 2 , 3 - トリカルボン酸 (2 . 5 9 g 、 1 3 . 4 7 m m o l 、 1 . 0 5 当量) を、透明な溶液が得られるまで 5 0 度氷酢酸 4 9 m l に溶解した。次いでこの溶液を、予め調製した N - (5 - シアノ - 4 - ((2 - メトキシエチル) アミノ) ピリジン - 2 - イル) - 7 - ホルミル - 6 - ((4 - メチル - 2 - オキソピペラジン - 1 - イル) メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 (2 H) - カルボキサミド溶液に 2 3 度加えた。この混合物を 2 3 度 3 0 分間攪拌し、次いで 7 5 度に加温した酢酸エチル 1 9 2 m l に 1 時間かけて滴下添加した。添加の間温度を維持した。添加終了時点で、混合物の温度を 2 3 度にゆっくり冷却し、穏やかに攪拌しながらこの温度で 1 6 時間置いた。懸濁液を 5 ~ 1 0 度に冷却し、濾過した。ケーキを酢酸エチル 1 5 m l およびアセトン 1 5 m l で洗浄した。含水ケーキ (約 8 . 5 g) を、乾燥アセトン 1 9 2 m l を含む 5 0 0 m l フラスコ中に移した。得られた懸濁液を 2 4 時間還流させた。懸濁液を濾過し、ケーキを乾燥アセトン 1 5 m l で 2 回洗浄し、次いで 5 0 度で数時間真空下で乾燥して、標題塩を得た。

【 0 2 6 3 】

30

中間体 8 0 : N - (5 - シアノ - 4 - ((2 - メトキシエチル) アミノ) ピリジン - 2 - イル) - 7 - (ジメトキシメチル) - 6 - ((4 - メチル - 2 - オキソピペラジン - 1 - イル) メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 (2 H) - カルボキサミド。

40

6 - アミノ - 4 - ((2 - メトキシエチル) アミノ) ニコチノニトリル (中間体 7 5 、 4 8 1 m g 、 2 . 5 0 m m o l) の無水 D M F (1 . 5 m l) 中溶液を、 0 度で冷却したジ (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) メタノン (4 1 0 m g 、 2 . 5 0 m m o l) と D M F (1 . 5 m l) との混合物に 1 0 分かけて滴下添加した。 0 度で 4 5 分間攪拌した後、反応混合物を室温に加温し、更に室温で 9 0 分後、 1 - ((2 - (ジメトキシメチル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル) メチル) - 4 - メチルピペラジン - 2 - オン (中間体 8 1 、 4 1 8 m g 、 1 . 0 0 m m o l) の

50

D M F (2 m l) 中溶液を加えた。反応混合物を室温で 17 . 5 時間攪拌し、M e O H を加えることによりクエンチし、蒸発させた。残留物を RediSep (登録商標) シリカカラム 80 g に D C M 溶液として塗布し、D C M から D C M 中 2 % M e O H の濃度勾配で溶出する順相クロマトグラフィーにより精製した。生成物含有フラクションを合わせ、蒸発させて、標題化合物をオレンジ色泡状物として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1 3.50 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 6.93 (t, 1H), 5.45 (s, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.94 - 3.89 (m, 2H), 3.54 - 3.50 (m, 2H), 3.40 - 3.35 (m, 2H), 3.38 (s, 6H), 3.29 (s, 3H), 3.20 - 3.16 (m, 2H), 3.05 (s, 2H), 2.86 - 2.80 (m, 2H), 2.61 - 2.55 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.94 - 1.88 (m, 2H). (UPLC-MS6) t_R 0 . 72 ; ESI-MS 553 . 3 [M + H]⁺.

10

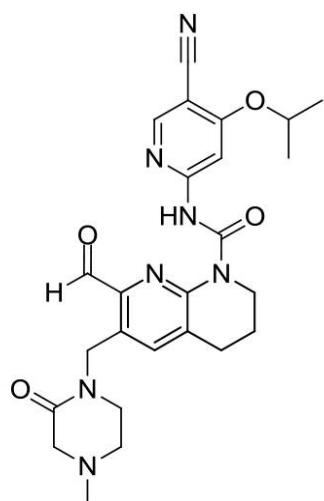
【0264】

[実施例92]

N - (5 - シアノ - 4 - イソプロポキシピリジン - 2 - イル) - 7 - ホルミル - 6 - ((4 - メチル - 2 - オキソピペラジン - 1 - イル)メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 (2H) - カルボキサミド。

【0265】

【化23】



20

濃塩酸 (0 . 15 m l) を、室温で N - (5 - シアノ - 4 - イソプロポキシピリジン - 2 - イル) - 7 - (ジメトキシメチル) - 6 - ((4 - メチル - 2 - オキソピペラジン - 1 - イル)メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 (2H) - カルボキサミド (中間体 95、188 mg、0 . 301 mmol) の T H F (1 . 1 m l) および水 (0 . 4 m l) 中溶液に加えた。室温で 4 時間攪拌した後、反応は H P L C / M S により完結していると評価され、飽和 N a H C O₃ 水溶液を加え、混合物を D C M (3回) で抽出し、有機層を N a₂ S O₄ で脱水し、蒸発させた。粗製の残留物を E t O A c (6 m l) およびペンタン (6 m l) と共に超音波処理し、次いで濾過した。次いで得られた白色固体を加熱し、加えた E t O A c (3 m l) と共に超音波処理した。冷却懸濁液を濾過し、乾燥して、標題化合物を白色固体として得た。

30

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 13.78 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.83 (七重線, 1H), 3.99 - 3.95 (m, 2H), 3.30 - 3.25 (m, 2H), 3.04 (s, 2H), 2.94 - 2.90 (m, 2H), 2.61 - 2.56 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.96 - 1.88 (m, 2H), 1.36 (d, 6H).

40

M e O H 中で記録された (UPLC-MS6) 、t_R 0 . 83 および 0 . 88 、ESI-MS 492 . 3 および 534 . 3 、[M + H]⁺ および [M + M e O H + H]⁺ 。

【0266】

以下の塩を、上記した N - (5 - シアノ - 4 - イソプロポキシピリジン - 2 - イル) -

50

7 - ホルミル - 6 - ((4 - メチル - 2 - オキソピペラジン - 1 - イル) メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 (2H) - カルボキサミドの遊離塩基型から、適切な対イオンを用いて沈殿させることにより調製した。

【0267】

化学量論比 1 : 1 の酒石酸塩 (m w 6 4 1 . 6 3) : L - (+) - 酒石酸のアセトン中溶液 (0 . 1 M、2 . 0 3 m l、0 . 2 0 3 m m o l) を、室温で N - (5 - シアノ - 4 - イソプロポキシピリジン - 2 - イル) - 7 - ホルミル - 6 - ((4 - メチル - 2 - オキソピペラジン - 1 - イル) メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 (2H) - カルボキサミド (1 0 0 m g、0 . 2 0 3 m m o l) のアセトン (5 m l) 中懸濁液に加えた。混合物を 55 に加温し、この温度で 3 時間維持し、室温にゆっくり冷却した。生成した白色沈殿物をアセトンで洗浄し、乾燥して、標題化合物を得た。
1H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) 13.80 (s, 1H), 10.11 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.86 (七重線, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.00 - 3.95 (m, 2H), 3.31 - 3.26 (m, 2H), 3.08 (s, 2H), 2.96 - 2.91 (m, 2H), 2.67 - 2.62 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.97 - 1.89 (m, 2H), 1.40 (d, 6H).

【0268】

化学量論比 1 : 1 のトシリル酸塩 (m w 6 6 3 . 7 5) : トシリル酸のアセトン中溶液 (0 . 1 M、2 . 0 3 m l、0 . 2 0 3 m m o l) を、室温で N - (5 - シアノ - 4 - イソプロポキシピリジン - 2 - イル) - 7 - ホルミル - 6 - ((4 - メチル - 2 - オキソピペラジン - 1 - イル) メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 (2H) - カルボキサミド (1 0 0 m g、0 . 2 0 3 m m o l) のアセトン (5 m l) 中懸濁液に加えた。混合物を 55 に加温し、この温度で 3 時間維持し、室温にゆっくり冷却した。溶液を 18 時間空気に曝して静置し、生成した沈殿物をアセトンで洗浄し、乾燥して、標題化合物を得た。
1H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) 13.81 (s, 1H), 10.10 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.48 (d, 2H), 7.12 (d, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.86 (七重線, 1H), 4.02 - 3.98 (m, 2H), 3.58 - 3.53 (br, m, 2H), 3.41 (br, s, 2H), 2.96 - 2.92 (m, 2H), 2.91 (br, s, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.98 - 1.90 (m, 2H), 1.41 (d, 6H).

【0269】

化学量論比 1 : 1 のクエン酸塩 (m w 6 8 3 . 6 8) : クエン酸のアセトン中溶液 (0 . 1 M、2 . 0 3 m l、0 . 2 0 3 m m o l) を、室温で N - (5 - シアノ - 4 - イソプロポキシピリジン - 2 - イル) - 7 - ホルミル - 6 - ((4 - メチル - 2 - オキソピペラジン - 1 - イル) メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 (2H) - カルボキサミド (1 0 0 m g、0 . 2 0 3 m m o l) の D C M (2 m l) 中懸濁液に加えた。混合物を浴を用いて 65 で加温し、この温度で 10 分間維持し、5 にゆっくり冷却した。生成した白色沈殿物を集め、アセトン (5 m l) および E t O H (1 m l) を加え、混合物を 50 で 3 時間加熱した。混合物を 5 に冷却し、濾過し、乾燥して、標題化合物を得た。

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) 13.82 (s, 1H), 10.11 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.86 (七重線, 1H), 4.01 - 3.97 (m, 2H), 3.33 - 3.28 (m, 2H), 3.14 (s, 2H), 2.97 - 2.93 (m, 2H), 2.74 (d, 2H), 2.72 - 2.67 (m, 2H), 2.65 (d, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.99 - 1.91 (m, 2H), 1.40 (d, 6H).

【0270】

中間体 95 : N - (5 - シアノ - 4 - イソプロポキシピリジン - 2 - イル) - 7 - (ジメトキシメチル) - 6 - ((4 - メチル - 2 - オキソピペラジン - 1 - イル) メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 (2H) - カルボキサミド。

1 - ((2 - (ジメトキシメチル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル) メチル) - 4 - メチルピペラジン - 2 - オン (中間体 81、2 6 8 m g、0 . 6 4 1 m m o l) 、フェニル (5 - シアノ - 4 - イソプロポキシピリジン - 2 - イル) カルバメート (中間体 96、8 3 4 m g、1 . 1 2 2 m m o l) および D M A P (50

7 . 8 3 m g 、 0 . 0 6 4 m m o l) のアセトニトリル (2 . 6 m l) 中混合物を、 3 . 5 時間加熱還流した。反応混合物を蒸発させ、 R e d i S e p シリカカラム 2 4 g に D C M 溶液として塗布し、 D C M から D C M 中 1 0 % M e O H の濃度勾配で溶出する順相クロマトグラフィーにより精製した。生成物含有フラクションを合わせ、蒸発させて、標題化合物を灰白色固体として得た。 (U P L C - M S 6) t_R 0 . 9 2 ; E S I - M S 5 3 8 . 7 [M + H] ⁺ 。

【 0 2 7 1 】

中間体 9 6 : フェニル (5 - シアノ - 4 - イソプロポキシピリジン - 2 - イル) カルバメート。

フェニルクロロホルメート (3 . 8 9 m l 、 3 1 . 0 m m o l) を、室温で 6 - アミノ - 4 - イソプロポキシニコチノニトリル (中間体 9 7 、 2 . 5 g 、 1 4 . 1 1 m m o l) およびピリジン (2 . 5 1 m l 、 3 1 . 0 m m o l) の T H F (1 0 0 m l) 中混合物に滴下添加した。反応混合物を室温で 1 2 時間攪拌し、更にピリジン (2 . 5 1 m l 、 3 1 . 0 m m o l) を加えた後、更に 1 2 時間攪拌し、次いで E t O A c と飽和 N a H C O ₃ 水溶液との間で分配した。有機層を飽和ブラインで洗浄し、 M g S O ₄ で脱水し、蒸発させた。残留物を E t ₂ O で摩碎し、濾過により生成物をベージュ色固体として得た。 (U P L C - M S 7) t_R 1 . 0 9 ; E S I - M S 2 9 8 . 2 [M + H] ⁺ 。

【 0 2 7 2 】

中間体 9 7 : 6 - アミノ - 4 - イソプロポキシニコチノニトリル。

K H M D S の溶液 (8 7 g 、 4 3 8 m m o l) を、室温でプロパン - 2 - オール (2 6 . 3 g 、 4 3 8 m m o l) の T H F (2 5 0 m l) 中溶液に少しづつ加えた。 1 5 分後、 6 - アミノ - 4 - フルオロニコチノニトリル (中間体 2 1 、 3 0 g 、 2 1 9 m m o l) の T H F (2 0 0 m l) 中溶液を加え、反応混合物を室温で 1 8 時間攪拌した。反応混合物を飽和 N H ₄ C l 水溶液と E t O A c との間で分配し、 E t O A c (2 回) で抽出し、合わせた E t O A c 層を N a ₂ S O ₄ で脱水し、蒸発させた。残留物を E t ₂ O で摩碎し、濾過により生成物を黄色固体として得た。¹H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 8.12 (s , 1H) , 6.82 (s , 2H) , 6.07 (s , 1H) , 4.64 (七重線 , 1H) , 1.31 (d , 6H) . (U P L C - M S 7) t_R 0 . 6 1 ; E S I - M S 1 7 8 . 1 [M + H] ⁺ 。

【 0 2 7 3 】

中間体 8 1 : 1 - ((2 - (ジメトキシメチル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル) メチル) - 4 - メチルピペラジン - 2 - オン。

トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (3 . 1 0 g 、 1 4 . 6 1 m m o l) を、室温で 2 - (ジメトキシメチル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルバルデヒド (中間体 4 1 、 2 . 3 0 g 、 9 . 7 4 m m o l) 、エチル 2 - ((2 - アミノエチル) (メチル) アミノ) アセテート二塩酸塩 (中間体 8 2 、 2 . 6 g 、 1 4 . 6 1 m m o l) およびトリエチルアミン (6 . 7 5 m l 、 4 8 . 7 m m o l) の 1 , 2 - ジクロロエタン (2 0 m l) 中混合物に加えた。反応混合物を室温で 2 1 時間攪拌し、更にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (2 . 6 g 、 9 . 7 4 m m o l) を加えた。室温で更に 4 時間攪拌した後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (1 . 3 g 、 4 . 8 7 m m o l) を再度加え、反応物を 4 度で 2 . 5 日間維持した。次いで反応混合物を室温に加温し、飽和 N a H C O ₃ 水溶液を加え、混合物を D C M (3 回) で抽出し、合わせた有機層を N a ₂ S O ₄ で脱水し、蒸発させた。残留物を R e d i S e p (登録商標) シリカカラム 1 2 0 g に D C M 溶液として塗布し、 D C M から D C M 中 1 0 % M e O H の濃度勾配で溶出する順相クロマトグラフィーにより精製した。生成物含有フラクションを合わせ、蒸発させて、標題化合物をオレンジ色泡状物として得た。¹H N M R (4 0 0 M H z , C D C l ₃) 7.08 (s , 1H) , 5.30 (s , br , 1H) , 5.20 (s , 1H) , 4.69 (s , 2H) , 3.44 - 3.34 (m , 2H) , 3.40 (s , 6H) , 3.22 - 3.15 (m , 2H) , 3.24 (s , 2H) , 2.71 - 2.64 (m , 2H) , 2.58 - 2.50 (m , 2H) , 2.31 (s , 3H) , 1.98 - 1.82 (m , 2H) . (U P L C - M S 6) t_R 0 . 3 3 ; E S I - M S 3 3 5 . 3 [M + H] ⁺ 。

【 0 2 7 4 】

10

20

30

40

50

中間体 8 2 : エチル 2 - ((2 - アミノエチル) (メチル) アミノ) アセテートニ塩酸塩。
。

濃塩酸 (1 0 m l) を、室温でエチル 2 - ((2 - ((t e r t - プトキシカルボニル) アミノ) エチル) (メチル) アミノ) アセテート (中間体 8 3、 3 . 0 5 g、 1 1 . 1 3 m m o l) の T H F (2 0 m l) および E t O H (1 0 0 m l) 中溶液に加えた。室温で 1 時間攪拌した後、反応混合物を蒸発させ、エタノール (2 0 m l) を加え、蒸発させ、更にエタノール (5 0 m l) を加え、次いで 6 0 °C で 7 0 分間攪拌した。次いで冷却した反応混合物を蒸発させて、標題化合物を淡黄色ガラス状物として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.58 (s, br, 3H), 4.19 (q, 2H), 4.26 - 4.15 (m, 2H), 3.44 (s, br, 2H), 3.21 (s, br, 2H), 2.88 (s, 3H), 1.21 (t, 3H).

10

【 0 2 7 5 】

中間体 8 3 : エチル 2 - ((2 - ((t e r t - プトキシカルボニル) アミノ) エチル) (メチル) アミノ) アセテート。

エチルプロモアセテート (1 . 2 7 m l 、 1 1 . 4 8 m m o l) を、 0 °C で t e r t - ブチル (2 - (メチルアミノ) エチル) カルバメート (2 . 0 g 、 1 1 . 4 8 m m o l) 、トリエチルアミン (4 . 8 1 m l) および T H F (2 4 m l) の混合物に加えた。室温で 2 4 時間攪拌した後、反応混合物を飽和 N a H C O₃ 水溶液と D C M との間で分配し、D C M で 2 回抽出し、有機層を N a₂S O₄ で脱水し、蒸発させて、標題化合物を透明淡黄色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.20 (s, br, 1H), 4.18 (q, 2H), 3.24 (s, 2H), 3.22 - 3.16 (m, 2H), 2.65 - 2.61 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.42 (s, 9H), 1.24 (t, 3H).

20

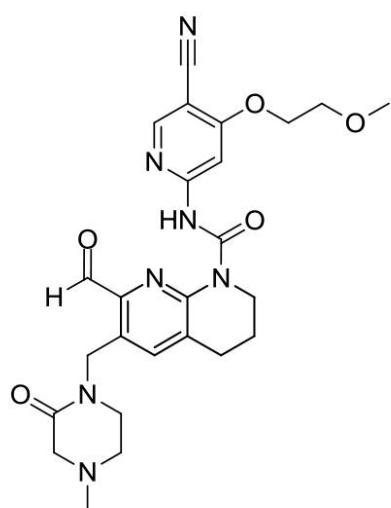
【 0 2 7 6 】

[実施例 1 0 1]

N - (5 - シアノ - 4 - (2 - メトキシエトキシ) ピリジン - 2 - イル) - 7 - ホルミル - 6 - ((4 - メチル - 2 - オキソピペラジン - 1 - イル) メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 (2 H) - カルボキサミド。

【 0 2 7 7 】

【 化 2 4 】



30

塩酸 (4 M 、 8 . 6 m l) を、室温で N - (5 - シアノ - 4 - (2 - メトキシエトキシ) ピリジン - 2 - イル) - 7 - (ジメトキシメチル) - 6 - ((4 - メチル - 2 - オキソピペラジン - 1 - イル) メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 (2 H) - カルボキサミド (中間体 1 0 7、 9 5 0 m g 、 1 . 7 2 m m o l) の T H F (1 5 m l) 中溶液に加えた。室温で 4 時間攪拌した後、飽和 N a H C O₃ 水溶液を加え、混合物を D C M (3 回) で抽出し、有機層を M g S O₄ で脱水し、蒸発させた。残留物を E t O A c と共に 2 0 分間攪拌し、次いでヘプタンで希釈し、次いで濾過して、標題化合物を白

40

50

色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 13.83 (s, 1H), 10.11 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.38 - 4.32 (m, 2H), 4.01 - 3.95 (m, 2H), 3.79 - 3.73 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.29 - 3.23 (m, 2H), 3.06 (s, 2H), 2.97 - 2.91 (m, 2H), 2.65 - 2.59 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.98 - 1.92 (m, 2H).

(UPLC - MS 6) t_R 0.81分、ESI - MS 508.2、[M + H]⁺。

【0278】

以下の塩を、上記したN-(5-シアノ-4-(2-メトキシエトキシ)ピリジン-2-イル)-7-ホルミル-6-((4-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル)メチル)-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-カルボキサミドの遊離塩基型から、適切な対イオンを用いて沈殿させることにより調製した。 10

【0279】

化学量論比1:1のリンゴ酸塩(mw 641.63):L-リンゴ酸(39.6mg、0.296mmol)のアセトン(3ml)中溶液を、室温でN-(5-シアノ-4-(2-メトキシエトキシ)ピリジン-2-イル)-7-ホルミル-6-((4-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル)メチル)-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-カルボキサミド(150mg、0.296mmol)のアセトン(2ml)中溶液に滴下添加し、次いで混合物を30分間加熱還流した。容量が3mlに減少するまで、冷却した混合物を大気に開放し、次いで密封し、4℃で18時間静置した。次いで固体を濾取し、Et₂Oで洗浄し、真空下40℃で18時間乾燥して、標題塩をベージュ色固体として得た。 20

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 13.78 (s, 1H), 10.06 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.33 - 4.26 (m, 2H), 4.20 (t, 1H), 3.98 - 3.92 (m, 2H), 3.75 - 3.66 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.26 - 3.22 (m, 2H), 3.08 (s, 2H), 2.92 - 2.85 (m, 2H), 2.63 - 2.51 (m, 3H), 2.42 - 2.36 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.03 (s, 1H), 1.96 - 1.88 (m, 2H).

【0280】

化学量論比1:1のトシリル酸塩(mw 679.75):パラ-トルエンスルホン酸(49.1mg、0.258mmol)のアセトン(3ml)中溶液を、室温でN-(5-シアノ-4-(2-メトキシエトキシ)ピリジン-2-イル)-7-ホルミル-6-((4-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル)メチル)-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-カルボキサミド(131mg、0.258mmol)のジクロロメタン(5ml)中溶液に滴下添加した。添加完了後、更にジクロロメタン(3ml)を加え、混合物を室温で5時間攪拌した。次いで白色固体を濾取し、アセトンで洗浄し、真空下40℃で18時間乾燥して、標題塩を得た。 30

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 13.78 (s, 1H), 10.06 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 4.92 (s, 2H), 4.36 - 4.30 (m, 2H), 4.00 - 3.95 (m, 3H), 3.76 - 3.67 (m, 2H), 3.53 - 3.48 (s, br, 2H), 3.34 - 3.23 (m, 8H), 2.92 - 2.85 (m, 4H), 2.23 (s, 3H), 1.97 - 1.90 (m, 2H).

【0281】

化学量論比1:1の酒石酸塩(mw 657.63):L-(+)-酒石酸(44mg、0.296mmol)のアセトン(5ml)中溶液を、室温でN-(5-シアノ-4-(2-メトキシエトキシ)ピリジン-2-イル)-7-ホルミル-6-((4-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル)メチル)-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-カルボキサミド(150mg、0.296mmol)のアセトン(5ml)中懸濁液に加えた。混合物を50℃で30分間攪拌し、デカントして少量の不溶物を除去し、室温にゆっくり冷却した。沈殿物を濾取し、50℃で真空下で乾燥して、標題化合物をベージュ色固体として得た。 40

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 13.78 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.33 - 4.26 (m, 2H), 4.25 (s, 2H), 3.98 - 3.90 (m, 2H).

2 (m, 2H), 3.75 - 3.66 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.27 - 3.23 (m, 2H), 3.08 (s, 2H), 2.92 - 2.85 (m, 2H), 2.63 - 2.59 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.96 - 1.88 (m, 2H).

【0282】

化学量論比 1 : 1 のクエン酸塩 (m w 6 9 9 . 6 8) : クエン酸の溶液 (0.1 M、1.97 ml、0.197 mmol) を、室温で N - (5 - シアノ - 4 - (2 - メトキシエトキシ) ピリジン - 2 - イル) - 7 - ホルミル - 6 - ((4 - メチル - 2 - オキソピペラジン - 1 - イル) メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 (2 H) - カルボキサミド (100 mg、0.197 mmol) のアセトン (5 ml) 中懸濁液に加えた。混合物を 55 度で 3 時間攪拌し、室温にゆっくり冷却し、白色沈殿物を濾取し、真空中で乾燥して、標題化合物を得た。

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) 13.84 (s, 1H), 10.11 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.38 - 4.32 (m, 2H), 4.02 - 3.96 (m, 2H), 3.79 - 3.73 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.31 - 3.25 (m, 2H), 3.14 (s, 2H), 2.98 - 2.92 (m, 2H), 2.74 (d, 2H), 2.73 - 2.68 (m, 2H), 2.65 (d, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.99 - 1.93 (m, 2H).

【0283】

中間体 107 : N - (5 - シアノ - 4 - (2 - メトキシエトキシ) ピリジン - 2 - イル) - 7 - (ジメトキシメチル) - 6 - ((4 - メチル - 2 - オキソピペラジン - 1 - イル) メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 (2 H) - カルボキサミド。

1 - ((2 - (ジメトキシメチル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル) メチル) - 4 - メチルピペラジン - 2 - オン (中間体 81、1.03 g、3.08 mmol) 、フェニル (5 - シアノ - 4 - (2 - メトキシエトキシ) ピリジン - 2 - イル) カルバメート (中間体 108、2.19 g、6.16 mmol) および DMA (753 mg、6.16 mmol) の DMA (15 ml) 中混合物を、90 度で 3.5 時間加熱した。冷却した反応混合物を EtOAc との間で分配し、有機層を MgSO₄ で脱水し、蒸発させた。残留物を逆相クロマトグラフィー (RP4) により精製し、生成物含有フラクションを飽和 NaHCO₃ 水溶液と EtOAc との間で分配し、有機層を MgSO₄ で脱水し、蒸発させた。次いで残留物を DCM、Et₂O およびヘプタンの混合物で摩碎して、標題化合物を白色固体として得た。 (UPLC - MS7) t_R 0.80 ; ESI - MS 554.4 [M + H]⁺。

【0284】

中間体 108 : フェニル (5 - シアノ - 4 - (2 - メトキシエトキシ) ピリジン - 2 - イル) カルバメート。

フェニルクロロホルメート (4.93 ml、39.3 mmol) を、室温で 6 - アミノ - 4 - (2 - メトキシエトキシ) ニコチノニトリル (中間体 20、3.45 g、17.86 mmol) およびピリジン (6.35 ml、79 mmol) の THF (100 ml) 中混合物に滴下添加した。反応混合物を室温で 5 時間攪拌し、次いで EtOAc と飽和 NaHCO₃ 水溶液との間で分配し、有機層を飽和ブライൻで洗浄し、MgSO₄ で脱水し、蒸発させた。残留物を EtOAc で摩碎し、濾過により、生成物を白色固体として得た。 (UPLC - MS7) t_R 0.97 ; ESI - MS 314.3 [M + H]⁺。

【0285】

[実施例 205]

(R) - N - (5 - シアノ - 4 - ((1 - メトキシプロパン - 2 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) - 7 - ホルミル - 6 - ((4 - メチル - 2 - オキソピペラジン - 1 - イル) メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 (2 H) - カルボキサミド。

【0286】

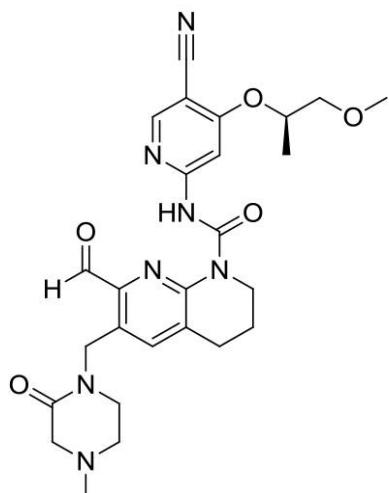
10

20

30

40

【化 25】



10

中間体 145 および 81 から、THF の代わりに DMF を用いた以外は、中間体 236 と同様の方法で結合し、実施例 201 と同様の方法で脱保護化した。標題化合物を灰白色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 13.84 (s, 1H), 10.12 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.87 (m, 1H), 4.00 (m, 2H), 3.59 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.29 (m, 2H), 3.07 (s, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.63 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.95 (m, 2H), 1.34 (d, 3H).

(UPLC - MS 6) t_R 0.82 分、ESI - MS 522.2 [M + H]⁺.

【0287】

以下の塩を、上記した (R)-N-(5-シアノ-4-((1-メトキシプロパン-2-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)-7-ホルミル-6-((4-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル)メチル)-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-カルボキサミドの遊離塩基型から、適切な対イオンを用いて沈殿させることにより調製した。

【0288】

化学量論比 1 : 1 の酒石酸塩 (mw 671.66) : L - (+) - 酒石酸のアセトン中溶液 (0.1 M, 2.0 ml, 0.200 mmol) を、室温で (R)-N-(5-シアノ-4-((1-メトキシプロパン-2-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)-7-ホルミル-6-((4-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル)メチル)-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-カルボキサミド (103 mg, 0.197 mmol) のアセトン (4 ml) 中懸濁液に加えた。混合物を 55℃ に加温し、超音波処理しながらこの温度で 2.5 時間維持し、次いで 5℃ にゆっくり冷却した。生成した沈殿物を濾取し、40℃ で真空下に乾燥して、標題化合物を得た。

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) 13.83 (s, 1H), 10.11 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.87 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.59 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.29 (m, 2H), 3.09 (s, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.66 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.95 (m, 2H), 1.34 (d, 3H).

【0289】

化学量論比 1 : 1 のトシリ酸塩 (mw 693.78) : トシリ酸のアセトン中溶液 (0.1 M, 2.0 ml, 0.200 mmol) を、室温で (R)-N-(5-シアノ-4-((1-メトキシプロパン-2-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)-7-ホルミル-6-((4-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル)メチル)-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-カルボキサミド (100 mg, 0.192 mmol) のアセトン (4 ml) 中懸濁液に加えた。混合物を 55℃ に加温し、超音波処理しながらこの温度で 2.5 時間維持し、次いで室温にゆっくり冷却した。5℃ で 18 時間静置し

30

40

50

た後、n-ヘキサン(6m1)を加え、固体を濾取し、次いで真空下で乾燥して、標題化合物を得た。

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) 13.80 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.41 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.86 (m, 1H), 4.00 (m, 2H), 3.58 (m, 2H), 3.53 (m, 2H), 3.36 (br, m, 5H), 3.32 (s, 3H), 2.94 (s, 2H), 2.90 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.95 (m, 2H), 1.34 (d, 3H).

【0290】

化学量論比1:1のクエン酸塩(mw 713.71):クエン酸のアセトン中溶液(0.1M、2.0m1、0.200mmol)を、室温で(R)-N-(5-シアノ-4-((1-メトキシプロパン-2-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)-7-ホルミル-6-((4-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル)メチル)-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-カルボキサミド(100mg、0.192mmol)のアセトン(4m1)中懸濁液に加えた。混合物を55℃に加温し、超音波処理しながらこの温度で2.5時間維持し、次いで室温にゆっくり冷却した。5℃で18時間静置した後、固体を濾取し、アセトンで洗浄し、次いで真空下で乾燥して、標題化合物を得た。

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) 13.81 (s, 1H), 10.10 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.85 (m, 1H), 3.98 (m, 2H), 3.58 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.30 (m, 2H), 3.13 (s, 2H), 2.94 (m, 2H), 2.73 (d, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.64 (d, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.95 (m, 2H), 1.34 (d, 3H).

【0291】

化学量論比1:1のリンゴ酸塩(mw 655.58):L-リンゴ酸のアセトン中溶液(0.1M、2.0m1、0.200mmol)を、室温で(R)-N-(5-シアノ-4-((1-メトキシプロパン-2-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)-7-ホルミル-6-((4-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル)メチル)-3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-1(2H)-カルボキサミド(100mg、0.192mmol)のアセトン(4m1)中懸濁液に加えた。混合物を55℃に加温し、超音波処理しながらこの温度で2.25時間維持し、次いで室温に冷却した。n-ヘキサン(6m1)を加え、固体を濾取し、次いで真空下で乾燥して、標題化合物を得た。

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) 13.84 (s, 1H), 10.11 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.87 (m, 1H), 4.22 (m, 1H), 3.99 (m, 2H), 3.59 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.29 (m, 2H), 3.09 (s, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.66 (m, 2H), 2.61 (m, 1H), 2.44 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.95 (m, 2H), 1.34 (d, 3H).

【0292】

中間体145:(R)-フェニル(5-シアノ-4-((1-メトキシプロパン-2-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)カルバメート。

フェニルクロロホルメート(1.53m1、12.2mmol)を、0℃で(R)-6-アミノ-4-((1-メトキシプロパン-2-イル)オキシ)ニコチノニトリル(中間体146、1.37g、5.55mmol)およびピリジン(0.99m1、12.2mmol)のTHF(60m1)中混合物に滴下添加した。反応混合物を室温で12時間攪拌し、更にピリジン(0.98m1、12.2mmol)およびフェニルクロロホルメート(1.53m1、12.2mmol)を加えた。室温で更に36時間攪拌した後、反応混合物をEtOAcと飽和NaHCO₃水溶液との間で分配し、有機層を飽和ブラインで洗浄し、MgSO₄で脱水し、蒸発させた。残留物をEt₂Oで摩碎し、濾過により生成物を白色固体として得た。(UPLC-MS 6) t_R 1.04; ESI-MS 328.4 [M+H]⁺。

【0293】

中間体146:(R)-6-アミノ-4-((1-メトキシプロパン-2-イル)オキシ)ニコチノニトリル。

KHMDSのTHF中溶液(1M、43.8m1、43.8mmol)を、正のアルゴン圧下室温で(R)-1-メトキシプロパノール(4.3m1、43.8mmol)のT

10

20

30

40

50

H F (5 0 m l) 中溶液に加えた。室温で 1 5 分間攪拌した後、 6 - アミノ - 4 - フルオロニコチノニトリル (中間体 2 1 、 3 . 0 g 、 2 1 . 8 8 m m o l) の T H F (3 0 m l) 中溶液を滴下添加した。反応混合物を室温で 6 5 時間攪拌し、 N H 4 C l 水溶液と E t O A c との間で分配し、 E t O A c で 2 回抽出し、 N a 2 S O 4 で脱水し、蒸発させた。残留物を E t 2 O で摩碎して、標題化合物をベージュ色固体として得た。¹H N M R (400 M H z, D M S O - d₆) 8.14 (s, 1H), 6.82 (s, br, 2H), 6.09 (s, 1H), 4.64 - 4.56 (m, 1H), 3.19 (s, 3H), 3.48 (d, 2H), 1.24 (d, 3H).

【 0 2 9 4 】

参考中間体 2 3 6 : N - (5 - シアノピリジン - 2 - イル) - 2 - (ジメトキシメチル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [2 , 3 - b] アゼピン - 9 (6 H) - カルボキサミド。

2 - (ジメトキシメチル) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリド [2 , 3 - b] アゼピン (中間体 2 3 7 、 3 5 m g 、 0 . 1 5 4 m m o l) 、フェニル (5 - シアノピリジン - 2 - イル) カルバメート (中間体 2 4 0 、 1 2 2 m g 、 0 . 5 0 9 m m o l) および D M A P (2 8 . 3 m g 、 0 . 2 3 1 m m o l) の T H F (1 . 7 m l) 中混合物を、 2 3 時間加熱還流した。反応混合物を飽和 N a H C O 3 水溶液で希釈し、 D C M (3 回) で抽出した。合わせた有機層を N a 2 S O 4 で脱水し、蒸発させた。粗製材料を R e d i S e p (登録商標) シリカカラム 4 0 g に塗布し、 D C M / M e O H 9 9 : 1 で溶出する順相クロマトグラフィーにより精製した。生成物含有フラクションを合わせ、蒸発させた。残留物を E t 2 O で摩碎し、固体を濾別した。濾液を濃縮し、残留物を M e O H で摩碎して、標題化合物を白色固体として得た。 (U P L C - M S 6) t_R 1 . 0 6 ; E S I - M S 3 6 8 . 1 [M + H] ⁺ 。

【 0 2 9 5 】

参考中間体 2 3 7 : 2 - (ジメトキシメチル) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリド [2 , 3 - b] アゼピン。

マイクロ波バイアルに t e r t - ブチル 2 - ホルミル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [2 , 3 - b] アゼピン - 9 (6 H) - カルボキシレート (中間体 2 3 8 、 4 1 5 m g 、 1 . 2 7 7 m m o l) および p - トルエンスルホン酸一水和物 (1 1 0 m g 、 0 . 5 7 3 m m o l) の M e O H (6 4 m l) 中混合物を仕込み、密封し、次いで 1 3 5 度で 3 . 5 時間加熱した。反応混合物を濃縮し、残留物を飽和 N a H C O 3 水溶液と E t O A c の間で分配した。水相を E t O A c (2 回) で抽出し、合わせた有機層を N a 2 S O 4 で脱水し、蒸発させた。粗製材料を R e d i S e p (登録商標) シリカカラム 1 2 0 g に塗布し、 E t O A c で溶出する順相クロマトグラフィーにより精製した。生成物含有フラクションを合わせ、蒸発させて、標題化合物を薄黄色油状物として得た。 (U P L C - M S 6) t_R 0 . 6 0 ; E S I - M S 2 2 3 . 1 [M + H] ⁺ 。

【 0 2 9 6 】

参考中間体 2 3 8 : t e r t - ブチル 2 - ホルミル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [2 , 3 - b] アゼピン - 9 (6 H) - カルボキシレート。

オゾンを、 - 7 8 度 t e r t - ブチル 2 - ビニル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [2 , 3 - b] アゼピン - 9 (6 H) - カルボキシレート (中間体 2 3 9 、 4 7 0 m g 、 1 . 6 6 m m o l) の D C M (6 . 5 m l) 中混合物に通して吹き込んだ。 1 5 分後、中間体オゾニドをジメチルスルフィド (0 . 8 6 m l 、 1 1 . 6 2 m m o l) で処理し、次いで反応混合物を室温にゆっくり加温した。 1 . 5 時間後、混合物を H 2 O で希釈し、 D C M (3 回) で抽出した。合わせた有機層を飽和 N a H C O 3 水溶液およびブラインで洗浄し、 N a 2 S O 4 で脱水し、蒸発させて、粗製の標題化合物を薄茶褐色固体として得た。 (U P L C - M S 6) t_R 1 . 0 4 ; E S I - M S 2 7 7 . 1 [M + H] ⁺ 。

【 0 2 9 7 】

参考中間体 2 3 9 : t e r t - ブチル 2 - ビニル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [2 , 3 - b] アゼピン - 9 (6 H) - カルボキシレート。

t e r t - ブチル 2 - クロロ - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [2 , 3 - b] アゼビ

10

20

30

40

50

ン - 9 (6 H) - カルボキシレート (690 mg、2.44 mmol)、カリウムトリフルオロ(ビニル)ボレート (344 mg、2.44 mmol)、PdCl₂(dppf) · CH₂Cl₂ (199 mg、0.244 mmol) および Cs₂CO₃ (2.00 g、6.1 mmol) の THF (50 ml) および H₂O (10 ml) 中脱気混合物を 80 で 3.5 時間加熱した。反応混合物を H₂O で希釈し、DCM (2 回) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で脱水し、蒸発させた。粗製材料を RediSep (登録商標) シリカカラム 120 g に塗布し、EtOAc / ヘプタン 1 : 3 で溶出する順相クロマトグラフィーにより精製した。生成物含有フラクションを合わせ、蒸発させて、標題化合物を灰白色固体として得た。 (UPLC - MS 6) t_R 1.18 ; ESI - MS 275.2 [M + H]⁺。

10

【0298】

参考中間体 240 : フェニル (5 - シアノピリジン - 2 - イル) カルバメート。

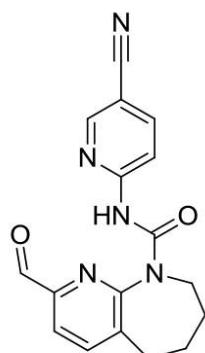
2 - アミノ - 5 - シアノピリジンから、中間体 108 の調製と同様の方法で反応させた。 (UPLC - MS 6) t_R 0.92 ; ESI - MS 240.1 [M + H]⁺。

【0299】

参考実施例 201 : N - (5 - シアノピリジン - 2 - イル) - 2 - ホルミル - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [2 , 3 - b] アゼピン - 9 (6 H) - カルボキサミド

【0300】

【化26】



20

濃塩酸 (0.65 ml) を、室温で N - (5 - シアノピリジン - 2 - イル) - 2 - (ジメトキシメチル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [2 , 3 - b] アゼピン - 9 (6 H) - カルボキサミド (参考中間体 236、29 mg、0.079 mmol) の THF (0.9 ml) 中溶液に加えた。室温で 1 時間攪拌した後、飽和 NaHCO₃ 水溶液を加え、混合物を DCM (3 回) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、蒸発させた。残留物を Et₂O で摩碎して、標題化合物を白色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.00 (br s, 1H), 9.88 (s, 1H), 8.67 (m, 1H), 8.20 (m, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.84 (s, 1H), 3.73 (m, 2H), 2.91 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.72 (m, 2H).

40

(UPLC - MS 6) t_R 0.93 分、ESI - MS 322.1 [M + H]⁺。

【0301】

細胞増殖アッセイ

メチレンブルー染色増殖アッセイ (MBS) : 化合物の細胞増殖に対する効果は、医薬基盤研究所生物資源細胞バンク (Japanese Collection of Research Bioreources Cell Bank, Cat # JCRB0403) から取得し、事業者が推奨する培地 (DMEM 高グルコース (Amimed Cat # 1 - 26 F01 - I) 、 10 % ウシ胎仔血清 (Invitrogen Cat # 16140 - 071) 、 1 mM のピルビン酸ナトリウム (Amimed Cat # 5 - 60 F00 - H) 、 1 × ペニシリン / ストレプトマイシン (Amimed Cat #

50

4 - 0 1 F 0 0 - H)) 中で、 3 7 、 湿潤 5 % C O 2 インキュベータ下で培養した H u H - 7 肝細胞癌細胞を使用して評価した。 詳細には、 三重反復で、 5 0 0 0 細胞 / ウェルを、 9 6 ウェル組織培養プレート (T P P C a t # 9 2 6 9 6) に、 全培地体積 1 0 0 μ L / ウェルで播種し、 化合物の漸増希釈物または D M S O を 2 4 時間後に添加した。 化合物の添加から 7 2 時間後、 細胞を 2 5 μ L / ウェルの 2 0 % グルタルアルデヒド (S i g m a A l d r i c h C a t # G 4 0 0 - 4) を添加して固定し、 室温で 1 0 分間インキュベートした。 細胞を、 H ₂ O 、 2 0 0 μ L / ウェルで 3 回洗浄し、 1 0 0 μ L / ウェルの 0 . 0 5 % メチレンブルー (A B C R G m b H C a t # A B 1 1 7 9 0 4) を用いて室温で 1 0 分間染色した。 細胞を、 H 2 O 、 2 0 0 μ L / ウェルで 3 回洗浄し、 次いで 2 0 0 μ L / ウェルの 3 % H C l (F l u k a C a t # 8 4 4 2 2) を添加し、 振盪させながら室温で 3 0 分間溶解させた。 光学濃度は、 A 6 5 0 n m で測定した。 D M S O 処理細胞に対して 5 0 % 増殖阻害を示す化合物の濃度を、 X L F i t ソフトウェアを使用して測定した (I C ₅₀) 。 10

【 0 3 0 2 】

化合物の細胞増殖に対する効果を、 H e p 3 B 2 . 1 - 7 肝細胞性癌細胞、 F U 9 7 胃癌細胞、 J H H 7 肝細胞性癌細胞または J H H 6 肝細胞性癌細胞を使用して、 上記のように評価する。 H e p 3 B 2 . 1 - 7 、 F U 9 7 、 J H H 7 または J H H 6 は、 国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所 J C R B 細胞バンク (Japanese Collection of Research Bioresources Cell Bank) から得る。 H e p 3 B 2 . 1 - 7 細胞は、 E M E M + 1 0 % F C S + 1 m M のピルビン酸 N a + 2 m M の L - グルタミン中で培養し、 2 0 0 0 細胞 / ウェルを、 増殖アッセイのために播種する。 F U 9 7 細胞は、 D M E M 高グルコース + 1 0 % F C S + 1 m M のピルビン酸 N a + 4 m M の L - グルタミン + 1 × I T S 中で培養し、 2 0 0 0 細胞 / ウェルを、 増殖アッセイのために播種する。 J H H 6 および J H H 7 細胞は、 W i l l i a m ' s E + 1 0 % F C S + 2 m M の L - グルタミン中で培養し、 3 0 0 0 細胞を、 増殖アッセイのために播種する。 20

【 0 3 0 3 】

C e l l T i t e r G l o (C T G) アッセイ： 化合物の細胞増殖に対する機能効果は、 医薬基盤研究所生物資源細胞バンク (C a t # J C R B 0 4 0 3) から取得し、 事業者が推奨する培地 (D M E M 高グルコース (A m i m e d C a t # 1 - 2 6 F 0 1 - I) 、 1 0 % ウシ胎仔血清 (I n v i t r o g e n C a t # 1 6 1 4 0 - 0 7 1) 、 1 m M のピルビン酸ナトリウム (A m i m e d C a t # 5 - 6 0 F 0 0 - H) 、 1 × ペニシリン / ストレプトマイシン (A m i m e d C a t # 4 - 0 1 F 0 0 - H)) 中で、 3 7 、 湿潤 5 % C O 2 インキュベータ下で培養した H u H - 7 肝細胞癌細胞を使用して評価した。 化合物で媒介された、 細胞増殖 / 生存能の抑制は、 C e l l T i t e r - G l o (C T G) 試薬 (P r o m e g a 、 C a t # G 7 5 7 3) を使用して、 細胞の A T P レベルを定量することによって評価する。 簡潔には、 細胞を、 3 ' 0 0 0 細胞 / ウェル / 8 0 μ L 新鮮培地で組織培養処理 9 6 ウェルプレート (C o s t a r C a t # 3 9 0 4) に播種し、 その最終目的濃度の 5 倍で化合物希釈物を含有する 2 0 μ L の培地を添加する。 用量応答効果は、 試験化合物の 3 倍連続希釈で、 1 0 μ M から開始して、 評価する。 細胞を 3 7 、 5 % C O 2 下で 3 日間インキュベートした後、 細胞の生存能に対する阻害剤の効果を、 ベンダーマニュアルにしたがって、 5 0 μ L の C T G を添加して、 蛍光測定 (積分時間 : 5 0 0 m s) により、 対応する備え付けのマルチモードプレートリーダー (M 2 0 0 P r o 、 T E C A N 、 S w i t z e r l a n d) を使用して定量する。 データ分析においては、 培地を含むが細胞を含まないウェルで測定されたアッセイバックグラウンド値を、 全てのデータ点から差し引いている。 細胞抑制性化合物と細胞毒性性化合物の区別を可能にするために、 生存細胞数を、 別個の細胞プレートを使用して、 化合物の添加時に観察される生存細胞数 (0 日目) と比較して評価する。 細胞増殖 / 生存能に対する特定の試験化合物の濃度の効果は、 ビヒクリルのみ (D M S O 、 0 . 1 % f . c .) で処置した細胞について得られた値を 1 0 0 % 、 一方、 培地のみを含み細胞は含まないウェルの値を - 1 0 0 % に設定したバックグラウンドおよび 0 日目補正を行った蛍光読取値に 40

に対する割合(%)として示す。半数最大成長阻害(GI₅₀)を導く化合物濃度は、標準4パラメータ曲線あてはめ(XLfit 5.2.、IDBS、UK)を使用して決定する。

【0304】

【表3】

実施例	HUH7 増殖 (nM)		Hep3B 増殖 (nM)	JHH7 增殖 (nM)	FU97 增殖 (nM)
	MBS	CTG	MBS	MBS	MBS
3	>3000	>3000	nd	nd	nd
27	>3000	n.d.	719	>3,000	nd
39	123	569	>3,000	>3,000	nd
49	n.d.	463	nd	nd	nd
50	270.3	436	453	484	234
63	106	n.d.	>3,000	>3,000	nd
68	1092	n.d.	>3,000	>3,000	nd
80	72	168	73	150	96
83	12	60.9	1	9	23
92	n.d.	38	nd	nd	nd
101	82	142	21	nd	nd
205	14.0	17.8	5	nd	nd

それらの有効性を確認するために、化合物を、以下のインビボアッセイで試験してもよい。

【0305】

インビボアッセイ

ヌードマウスの皮下腫瘍を、ヌードマウスの側腹に、50%のMatrigelを含有する100μlのHBSS中の合計 5×10^6 個の細胞を注射することによって導入した。化合物を用いた処置を、平均腫瘍サイズが約150~200mm³の細胞注射のおよそ3週間後に開始する。動物を、ビヒクル対照についてn=6のグループにランダムに分け、それぞれを用量の化合物で試験する。動物は、少なくとも14日間処置して、抗腫瘍効果および忍容性を評価した。腫瘍の大きさの測定は、カリパスを用いて1週間に2回行った。腫瘍体積(TV₀₁)は、式(長さ×幅)²/6を使用して、単位mm³で計算した。腫瘍応答は、腫瘍体積の変化(エンドポイントから開始値を引いたもの)を、T/Cつまり($TV_{01}\text{薬物} / TV_{01}\text{ビヒクル} \times 100$)として計算することによって定量した。腫瘍退縮の場合、腫瘍応答は、開始腫瘍体積に対する退縮パーセンテージ、つまり($TV_{01}\text{薬物} / TV_{01}\text{日目} \times 100$)によって定量した。統計解析は、Kruskal-Wallis、次いでDunnの事後検定を使用して、エンドポイントでビヒクル対照群に対して処置群を比較することによって実施した。本発明の少なくとも1つの化合物は、70%の腫瘍退縮を示した。

【0306】

バイオマーカー(FGFR4、FGF19およびKL B)についてのアッセイ

FGF19タンパク質レベルは、R&D Systems製のヒトFGF-19 Dunn's Set DY969を製造業者の指示書にしたがって使用して測定する。

【0307】

10

20

30

40

50

簡単に述べると、捕捉抗体をP B S 中で希釈して4 μ g / m L の作業希釈液とし、この希釈液を1 0 0 μ l / ウェルで使用して、9 6 ウェルプレート（C o s t a r # 2 5 9 2 ）を室温で一晩コーティングした。プレートは、4 0 0 μ l / ウェルのP B S / 0 . 0 5 % のT w e e n 2 0 を用いて6 回洗浄し、3 0 0 μ l / ウェルのアッセイ希釈液（P B S 中1 % B S A ）を室温で2 時間添加することによってブロッキングした。プレートは、4 0 0 μ l / ウェルのP B S / 0 . 0 5 % T w e e n 2 0 を用いて6 回洗浄した。

【0 3 0 8】

細胞株を、C o m p l e t e プロテアーゼ阻害剤タブレット（R o c h e # 1 1 8 3 6 1 4 5 0 0 1 ）およびP h o s S t o p ホスファターーゼ阻害剤タブレット（R o c h e # 0 4 9 0 6 8 3 7 0 0 1 ）を補充したM P E R 溶解バッファー（P i e r c e # 7 8 5 0 1 ）を使用して氷上で3 0 分間溶解させた。溶解物を1 2 0 0 0 × g で1 5 分間遠心分離して清澄化し、タンパク質濃度をD C タンパク質アッセイ試薬（B i o R a d # 5 0 0 - 0 1 1 6 ）およびB S A 標準を使用して決定した。細胞溶解物を、P B S / 1 % B S A 中で希釈し、1 0 0 μ L 中1 0 0 μ g / ウェルおよび1 0 μ g / ウェルで加えた。1 0 0 0 p g / m L から1 5 . 6 2 5 p g / m L の範囲の7 点の標準物を調製した。試料および標準物を、コーティングされたプレート上に添加し、プレートシーラーで覆い、プレートミキサーで2 時間インキュベートした後、4 0 0 μ l / ウェルのP B S / 0 . 0 5 % T w e e n 2 0 で4 回洗浄した。

【0 3 0 9】

検出抗体を、P B S / 1 % B S A 中で1 0 0 n g / m L の作業濃度に希釈して、1 0 0 μ l / ウェルで添加し、プレートミキサーで2 時間、室温でインキュベートした後、4 0 0 μ l / ウェルのP B S / 0 . 0 5 % T w e e n 2 0 で4 回洗浄した。

【0 3 1 0】

P B S / 1 % B S A で希釈したストレプトアビジン溶液を、プレートに添加し、室温でインキュベートし、光から2 0 分間保護した後、4 0 0 μ l / ウェルのP B S / 0 . 0 5 % T w e e n 2 0 で3 回洗浄した。

【0 3 1 1】

1 0 0 μ l / ウェルの基質溶液を添加し、室温でインキュベートし、光から2 0 分保護した後、5 0 μ l / ウェルのストップ溶液を加えた。

【0 3 1 2】

プレートの光学密度は、4 5 0 n m に設定したマイクロプレートリーダーを使用して決定した。

【0 3 1 3】

F G F R 4 タンパク質レベルは、細胞溶解物に、サンドイッチ型捕捉E L I S A を実施して定量した。細胞を上記のように溶解した。

【0 3 1 4】

9 6 ウェルのE L I S A プレート（N U N C # 4 3 7 1 1 1 ）を、マウスの抗F G F R 4 m A b （R & D S y s t e m s # M A B 6 8 5 ）でプレコーティングし、1 0 0 μ l を、それぞれC a ^{2 +} / M g ^{2 +} を含まないP B S 中で1 : 1 0 0 希釈した。オービタルシェーカーで1 時間、室温でインキュベートした後、0 . 0 5 % のT w e e n - 2 0 （T B S T - T ）を補完したT B S 中の1 5 0 μ l の3 % M S D ブロッカーA（M e s o S c a l e D i s c o v e r y # R 9 3 B A - 4 ）を室温で1 時間加えた。ウェルを、2 0 0 μ l のT B S T - T で3 回交換して洗浄した。

【0 3 1 5】

タンパク質溶解物の等量のアリコートを、2 つのプレコーティングされた9 6 ウェルのE L I S A プレートに加えた。アッセイバックグラウンドを評価するための追加のウェルを、1 0 0 μ l の溶解バッファー / M S D ブロッカーA 1 % (3 : 1) バッファーミックスと共にインキュベートした。4 で一晩インキュベートした後、ウェルを、2 0 0 μ l のT B S - T で3 回交換して洗浄した。捕捉抗体でプレコーティングしたE L I S A プレートを、次いで、1 % のM S D ブロッキングバッファー中で1 : 1 0 0 0 希釈した1 0

0 μ l のウサギ抗 F G F R 4 mAb (Cell Signaling Technology # 8562) と、オービタルシェーカーで、1.5 時間室温でインキュベートした。200 μ l の TBS-T で 3 回洗浄した後、ウェルを、1% の MSD ブロッキングバッファー中で 1 : 20000 希釀した 100 μ l のヤギ抗ウサギ IgG のアルカリホスファターゼコンジュゲート F(ab')₂ 断片 (Invitrogen # F-21456) と、オービタルシェーカーで、1.5 時間室温でインキュベートした。200 μ l の TBS-T で 3 回交換して洗浄し、200 μ l の蒸留水で最終洗浄した後、ウェルを、90 μ l の Tropix CDP-Star Ready to use with Emerald II (Applied Biosystems # T2216) と暗所で 40 分間インキュベートした。発光は、Infinite M1000 プレートリーダー (TEC AN) で記録した。溶解 / BSA - バッファーのみを含有するウェルで得られた値を平均して、溶解物試料を含有するウェルから差し引いた。

【0316】

KLB タンパク質レベルは、ウェスタンプロットにより定量する。細胞を、上記のように溶解した。50 μ g の細胞溶解物を、4 ~ 12% 勾配 NuPAGE Bis-Tris ゲル (Invitrogen # WG1402BX10) に負荷し、PVDF 膜上へプロットした。フィルターは、5% ミルク中、1 時間室温でブロッキングした。一次抗ヒトクロトール抗体 (R&D Systems # AF5889) を 2 μ g / mL で使用した。シグナル検出は、二次抗ヤギ HRP 抗体 (Sigma # A5420) を用いて行った。

- チューブリンを内部対照として使用し、検出は、抗 - チューブリン抗体 (Sigma clone 2.1)、次いで二次抗マウス HRP 抗体 (Amersham NA931) を使用して行った。膜を、Fusion FX7 画像化システムで画像化し、KLB レベルを、- チューブリンレベルに対する% として示した。検出は、super-signal west dura 基質 (Thermo Signal # 34076) を使用して行った。

【0317】

【表4】

細胞株	FGF19 (pg/mL)	FGFR4 (発光単位)	KLB (β -チューブリンに対する%)
HUH7	1080	1305930	3.36
Hep3B	399	700932	4.13
JHH7	4410	537741	1.12
Fu97	841	1164087	6.39
JHH6	BLQ	853	BLQ

BLQ は、対応するアッセイを使用した検出限界未満を示す。

【0318】

陰性対照

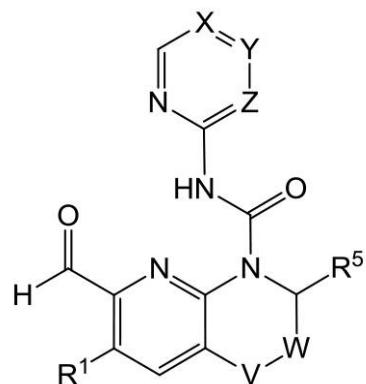
本発明の化合物は、JHH6 細胞増殖アッセイ (上記で説明) で測定することができる。このアッセイで測定された本発明の化合物は、IC₅₀ > 10000 nM を示した。

本発明は次の実施態様を含む。

[1]

正の FGF4 および FGF19 の発現または正の FGF4 および KLB の発現によって特徴づけられる固形悪性腫瘍の処置における使用のための、式 (I)

【化1】



10

(I)

(式中

Vは、CH₂、O、CH(OH)から選択され、Wは、CH₂、CH₂CH₂、結合から選択され、Xは、C(R^X)またはNであり、Yは、C(R^Y)またはNであり、Zは、CHまたはNであり、XがNであるとき、YおよびZはNではなく、YがNであるとき、XおよびZはNではなく、ZがNであるとき、XおよびYはNではなく、R^Xは、水素、ハロゲン、ハロC₁～C₃アルキル、シアノ、C₁～C₆アルキル、ヒドロキシC₁～C₆アルキルから選択され、R^Yは、水素、ハロゲン、C₁～C₃アルキル、C₁～C₆アルコキシ、ヒドロキシC₁～C₃アルコキシ、NR^{Y1}R^{Y2}、シアノ、C₁～C₃アルコキシC₁～C₃アルコキシ、C₁～C₃アルコキシ-ハロC₁～C₃アルコキシ、ジ(C₁～C₃アルキル)アミノC₁～C₆アルコキシ、O-(CH₂)₀～₁-R^{Y3}、CR^{Y6}R^{Y7}、S-C₁～C₃アルキル、場合によりヒドロキシで置換されているハロC₁～C₆アルコキシから選択され、またはR^XおよびR^Yは、それらが結合している環と一緒に、場合によりN、OもしくはSから選択される1つもしくは2つのヘテロ原子をさらに含む二環式芳香族環系を形成しており、その環系は場合によりC₁～C₃アルキルで置換されており、R^{Y1}は、水素であり、R^{Y2}は、C₁～C₆アルキル、ヒドロキシC₁～C₆アルキル、場合によりヒドロキシルで置換されているハロC₁～C₆アルキル、C₁～C₄アルコキシC₁～C₆アルキル、ハロC₁～C₃アルコキシC₁～C₆アルキル、(CH₂)₀～₁-R^{Y4}、ヒドロキシで置換されているジ(C₁～C₃アルキル)アミノC₁～C₆アルキル、ヒドロキシC₁～C₃アルキルで置換されているビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、S(O)₂-CH₂(CH₃)₂で置換されているフェニル、ビシクロC₅～C₈アルキル、C₂～C₃アルキルスルホン酸であり、またはR^{Y1}およびR^{Y2}は、それらが結合しているN原子と一緒に、O原子を含んでもよい飽和もしくは不飽和の非芳香族6員複素環を形成しており、その環は、R^{Y5}で1回もしくは2回置換されていてもよく、R^{Y3}は、キヌクリジニル、N、OもしくはSから選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含む4、5もしくは6員飽和複素環、または5もしくは6員芳香族複素環から選択され、その飽和複素環または芳香族複素環は場合によりC₁～C₃アルキルおよび/またはオキソで置換されており、R^{Y4}は、N、OまたはSから選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含む4、5また

20

30

40

50

は 6 員飽和複素環であり、その環は、場合により $C_1 \sim C_3$ アルキルで置換されており、
 R^Y 5 は、独立して、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、ヒドロキシ、ジ($C_1 \sim C_3$ アルキル)アミノ $C_1 \sim C_3$ アルキルから選択され、または

同じ炭素原子に結合している 2 つの R^Y 5 は、それらが結合している炭素原子と一緒に、
N、OもしくはSから選択される少なくとも 1 つのヘテロ原子を含む 5 員飽和複素環を形成してあり、その環は、 $C_1 \sim C_3$ アルキルで 1 回もしくは 2 回以上置換されており、
 R^Y 6 および R^Y 7 は、それらが結合している炭素原子と一緒に、N、OまたはSから選択される 1 つのヘテロ原子を含む 6 員の飽和または不飽和非芳香族複素環を形成してあり、

R^1 は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、ハロ $C_1 \sim C_3$ アルキル、ヒドロキシ $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $CH_2NR^2R^3$ 、 $CH(CH_3)NR^2R^3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ $C_1 \sim C_3$ アルキル、 CH_2CO_2H 、 $C(O)H$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、N、OまたはSから選択される少なくとも 1 つのヘテロ原子を含む 5 または 6 員飽和複素環または芳香族複素環から選択され、その環は、場合により、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、ハロ $C_1 \sim C_3$ アルキル、オキセタニル、またはオキソから独立して選択される基で 1 回または 2 回以上置換されており、

R^2 は、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、ジ($C_1 \sim C_3$ アルキル)アミノ $C_1 \sim C_3$ アルキルから選択され、

R^3 は、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C(O)C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C(O)-CH_2-OH$ 、 $C(O)-CH_2-O-CH_3$ 、 $C(O)-CH_2-N(CH_3)_2$ 、 $S(O)_2CH_3$ から選択され、または

R^2 および R^3 は、それらが結合している N 原子と一緒に、場合により N、N-オキシド、OもしくはSから選択される 1 つのさらなるヘテロ原子を含む飽和 5 もしくは 6 員環を形成してあり、その環は、 R^4 で 1 回もしくは 2 回以上置換されていてもよく、

R^4 は、独立して、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、ジ($C_1 \sim C_3$ アルキル)アミノ、 $C(O)CH_3$ 、ヒドロキシから選択され、または

同じ炭素原子に結合している 2 つの R^4 は、それらが結合している炭素原子と一緒に、N、OもしくはSから選択される少なくとも 1 つのヘテロ原子を含む 4、5 もしくは 6 員非芳香族複素環を形成してあり、または

同じ環原子に結合している 2 つの R^4 は、オキソ基を形成しており、

R^5 は、水素または $C_1 \sim C_3$ アルキルから選択される) の化合物または医薬として許容されるその塩。

[2]

固体悪性腫瘍が、正の F G F R 4、F G F 19 および K L B の発現によって特徴づけられる、[1] に記載の使用のための式(I)の化合物または医薬として許容されるその塩。

[3]

固体悪性腫瘍が、肝臓癌、乳癌、膠芽腫、前立腺癌、横紋筋肉腫、胃癌、卵巣癌、肺癌、結腸癌から選択されるがん由来である、[1] または [2] に記載の使用のための式(I)の化合物または医薬として許容されるその塩。

[4]

固体悪性腫瘍を有する患者の処置における使用のための、式(I)

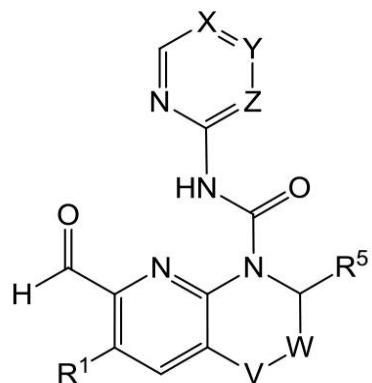
10

20

30

40

【化2】



10

(I)

(式中

Vは、CH₂、O、CH(OH)から選択され、Wは、CH₂、CH₂CH₂、結合から選択され、Xは、C(R^X)またはNであり、Yは、C(R^Y)またはNであり、Zは、CHまたはNであり、XがNであるとき、YおよびZはNではなく、YがNであるとき、XおよびZはNではなく、ZがNであるとき、XおよびYはNではなく、R^Xは、水素、ハロゲン、ハロC₁～C₃アルキル、シアノ、C₁～C₆アルキル、ヒドロキシC₁～C₆アルキルから選択され、R^Yは、水素、ハロゲン、C₁～C₃アルキル、C₁～C₆アルコキシ、ヒドロキシC₁～C₃アルコキシ、NR^Y₁R^Y₂、シアノ、C₁～C₃アルコキシC₁～C₃アルコキシ、C₁～C₃アルコキシ-ハロC₁～C₃アルコキシ、ジ(C₁～C₃アルキル)アミノC₁～C₆アルコキシ、O-(CH₂)_{0～1}-R^Y₃、CR^Y₆R^Y₇、S-C₁～C₃アルキル、場合によりヒドロキシで置換されているハロC₁～C₆アルコキシから選択され、またはR^XおよびR^Yは、それらが結合している環と一緒に、場合によりN、OもしくはSから選択される1つもしくは2つのヘテロ原子をさらに含む二環式芳香族環系を形成しており、その環系は場合によりC₁～C₃アルキルで置換されており、R^Y₁は、水素であり、R^Y₂は、C₁～C₆アルキル、ヒドロキシC₁～C₆アルキル、場合によりヒドロキシルで置換されているハロC₁～C₆アルキル、C₁～C₄アルコキシC₁～C₆アルキル、ハロC₁～C₃アルコキシC₁～C₆アルキル、(CH₂)_{0～1}-R^Y₄、ヒドロキシで置換されているジ(C₁～C₃アルキル)アミノC₁～C₆アルキル、ヒドロキシC₁～C₃アルキルで置換されているビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、S(O)₂-CH(C₂H₃)₂で置換されているフェニル、ビシクロC₅～C₈アルキル、C₂～C₃アルキルスルホン酸であり、またはR^Y₁およびR^Y₂は、それらが結合しているN原子と一緒に、O原子を含んでもよい飽和もしくは不飽和の非芳香族6員複素環を形成しており、その環は、R^Y₅で1回もしくは2回置換されていてもよく、R^Y₃は、キヌクリジニル、N、OもしくはSから選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含む4、5もしくは6員飽和複素環、または5もしくは6員芳香族複素環から選択され、その飽和複素環または芳香族複素環は場合によりC₁～C₃アルキルおよび/またはオキソで置換されており、

20

30

40

50

R^Y⁴ は、N、OまたはSから選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含む4、5または6員飽和複素環であり、その環は、場合によりC₁～C₃アルキルで置換されており、R^Y⁵ は、独立して、C₁～C₃アルキル、ヒドロキシ、ジ(C₁～C₃アルキル)アミノC₁～C₃アルキルから選択され、または

同じ炭素原子に結合している2つのR^Y⁵は、それらが結合している炭素原子と一緒に、N、OもしくはSから選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含む5員飽和複素環を形成しており、その環は、C₁～C₃アルキルで1回もしくは2回以上置換されており、

R^Y⁶およびR^Y⁷は、それらが結合している炭素原子と一緒に、N、OまたはSから選択される1つのヘテロ原子を含む6員の飽和または不飽和非芳香族複素環を形成しており、

R¹は、水素、ハロゲン、C₁～C₃アルキル、ハロC₁～C₃アルキル、ヒドロキシC₁～C₃アルキル、C₃～C₆シクロアルキル、CH₂NR²R³、CH(CH₃)NR²R³、C₁～C₃アルコキシC₁～C₃アルキル、CH₂CO₂H、C(O)H、C₁～C₃アルコキシ、N、OまたはSから選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含む5または6員飽和複素環または芳香族複素環から選択され、その環は、場合により、C₁～C₃アルキル、ハロC₁～C₃アルキル、オキセタニル、またはオキソから独立して選択される基で1回または2回以上置換されており、

R²は、C₁～C₃アルキル、ジ(C₁～C₃アルキル)アミノC₁～C₃アルキルから選択され、

R³は、C₁～C₃アルキル、C(O)C₁～C₃アルキル、C(O)-CH₂-OH、C(O)-CH₂-O-CH₃、C(O)-CH₂-N(CH₃)₂、S(O)₂CH₃から選択され、または

R²およびR³は、それらが結合しているN原子と一緒に、場合によりN、N-Oキシド、OもしくはSから選択される1つのさらなるヘテロ原子を含む飽和5もしくは6員環を形成しており、その環は、R⁴で1回もしくは2回以上置換されていてもよく、

R⁴は、独立して、C₁～C₃アルキル、ジ(C₁～C₃アルキル)アミノ、C(O)CH₃、ヒドロキシから選択され、または

同じ炭素原子に結合している2つのR⁴は、それらが結合している炭素原子と一緒に、N、OもしくはSから選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含む4、5もしくは6員非芳香族複素環を形成しており、または

同じ環原子に結合している2つのR⁴は、オキソ基を形成しており、

R⁵は、水素またはC₁～C₃アルキルから選択される)

の化合物または医薬として許容されるその塩であって、

前記式(I)の化合物または医薬として許容されるその塩が、患者が正のFGFR4およびKLBの発現、または正のFGFR4およびFGF19の発現、または正のFGFR4、KLBおよびFGF19の発現を有することに基づいて前記患者に投与されることで特徴づけられる、

式(I)の化合物または医薬として許容されるその塩。

[5]

固体悪性腫瘍を有する患者の処置における使用のための、式(I)

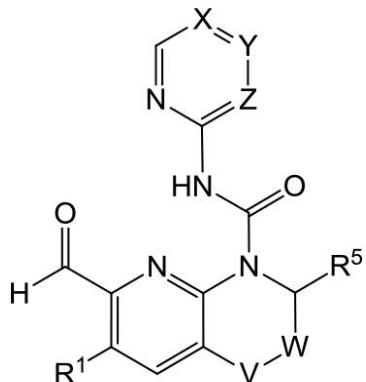
10

20

30

40

【化3】



(I)

(式中Vは、CH₂、O、CH(OH)から選択され、Wは、CH₂、CH₂CH₂、結合から選択され、Xは、C(R^X)またはNであり、Yは、C(R^Y)またはNであり、Zは、CHまたはNであり、XがNであるとき、YおよびZはNではなく、YがNであるとき、XおよびZはNではなく、ZがNであるとき、XおよびYはNではなく、R^Xは、水素、ハロゲン、ハロC₁～C₃アルキル、シアノ、C₁～C₆アルキル、ヒドロキシC₁～C₆アルキルから選択され、R^Yは、水素、ハロゲン、C₁～C₃アルキル、C₁～C₆アルコキシ、ヒドロキシC₁～C₃アルコキシ、NR^{Y1}R^{Y2}、シアノ、C₁～C₃アルコキシC₁～C₃アルコキシ、C₁～C₃アルコキシ-ハロC₁～C₃アルコキシ、ジ(C₁～C₃アルキル)アミノC₁～C₆アルコキシ、O-(CH₂)_{0～1}-R^{Y3}、CR^{Y6}R^{Y7}、S-C₁～C₃アルキル、場合によりヒドロキシで置換されているハロC₁～C₆アルコキシから選択され、またはR^XおよびR^Yは、それらが結合している環と一緒に、場合によりN、OもしくはSから選択される1つもしくは2つのヘテロ原子をさらに含む二環式芳香族環系を形成しており、その環系は場合によりC₁～C₃アルキルで置換されており、R^{Y1}は、水素であり、R^{Y2}は、C₁～C₆アルキル、ヒドロキシC₁～C₆アルキル、場合によりヒドロキシルで置換されているハロC₁～C₆アルキル、C₁～C₄アルコキシC₁～C₆アルキル、ハロC₁～C₃アルコキシC₁～C₆アルキル、(CH₂)_{0～1}-R^{Y4}、ヒドロキシで置換されているジ(C₁～C₃アルキル)アミノC₁～C₆アルキル、ヒドロキシC₁～C₃アルキルで置換されているビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、S(O)₂-CH(C₂H₃)₂で置換されているフェニル、ビシクロC₅～C₈アルキル、C₂～C₃アルキルスルホン酸であり、またはR^{Y1}およびR^{Y2}は、それらが結合しているN原子と一緒に、O原子を含んでもよい飽和もしくは不飽和の非芳香族6員複素環を形成しており、その環は、R^{Y5}で1回もしくは2回置換されていてもよく、R^{Y3}は、キヌクリジニル、N、OもしくはSから選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含む4、5もしくは6員飽和複素環、または5もしくは6員芳香族複素環から選択され、その飽和複素環または芳香族複素環は場合によりC₁～C₃アルキルおよび/またはオキソで置換されており、

10

20

30

40

50

R^Y⁴ は、N、OまたはSから選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含む4、5または6員飽和複素環であり、その環は、場合によりC₁～C₃アルキルで置換されており、R^Y⁵ は、独立して、C₁～C₃アルキル、ヒドロキシ、ジ(C₁～C₃アルキル)アミノC₁～C₃アルキルから選択され、または

同じ炭素原子に結合している2つのR^Y⁵は、それらが結合している炭素原子と一緒に、N、OもしくはSから選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含む5員飽和複素環を形成しており、その環は、C₁～C₃アルキルで1回もしくは2回以上置換されており、

R^Y⁶およびR^Y⁷は、それらが結合している炭素原子と一緒に、N、OまたはSから選択される1つのヘテロ原子を含む6員の飽和または不飽和非芳香族複素環を形成しており、

R¹は、水素、ハロゲン、C₁～C₃アルキル、ハロC₁～C₃アルキル、ヒドロキシC₁～C₃アルキル、C₃～C₆シクロアルキル、CH₂NR²R³、CH(CH₃)NR²R³、C₁～C₃アルコキシC₁～C₃アルキル、CH₂CO₂H、C(O)H、C₁～C₃アルコキシ、N、OまたはSから選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含む5または6員飽和複素環または芳香族複素環から選択され、その環は、場合により、C₁～C₃アルキル、ハロC₁～C₃アルキル、オキセタニル、またはオキソから独立して選択される基で1回または2回以上置換されており、

R²は、C₁～C₃アルキル、ジ(C₁～C₃アルキル)アミノC₁～C₃アルキルから選択され、

R³は、C₁～C₃アルキル、C(O)C₁～C₃アルキル、C(O)-CH₂-OH、C(O)-CH₂-O-CH₃、C(O)-CH₂-N(CH₃)₂、S(O)₂CH₃から選択され、または

R²およびR³は、それらが結合しているN原子と一緒に、場合によりN、N-Oキシド、OもしくはSから選択される1つのさらなるヘテロ原子を含む飽和5もしくは6員環を形成しており、その環は、R⁴で1回もしくは2回以上置換されていてもよく、

R⁴は、独立して、C₁～C₃アルキル、ジ(C₁～C₃アルキル)アミノ、C(O)CH₃、ヒドロキシから選択され、または

同じ炭素原子に結合している2つのR⁴は、それらが結合している炭素原子と一緒に、N、OもしくはSから選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含む4、5もしくは6員非芳香族複素環を形成しており、または

同じ環原子に結合している2つのR⁴は、オキソ基を形成しており、

R⁵は、水素またはC₁～C₃アルキルから選択される)

の化合物または医薬として許容されるその塩であって、

a. 患者が正のFGFR4およびKL_Bの発現、または正のFGFR4およびFGF19の発現、または正のFGFR4、KL_BおよびFGF19の発現を有することに基づいて、式(I)の化合物または医薬として許容されるその塩を用いた処置について、前記患者が選択されること、ならびに

b. その後、式(I)の化合物または医薬として許容されるその塩が前記患者に投与されること

で特徴づけられる、式(I)の化合物または医薬として許容されるその塩。

[6]

固体悪性腫瘍を有する患者の処置における使用のための、式(I)

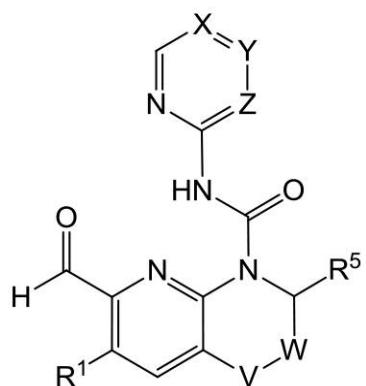
10

20

30

40

【化4】



10

(I)

(式中

Vは、CH₂、O、CH(OH)から選択され、Wは、CH₂、CH₂CH₂、結合から選択され、Xは、C(R^X)またはNであり、Yは、C(R^Y)またはNであり、Zは、CHまたはNであり、XがNであるとき、YおよびZはNではなく、YがNであるとき、XおよびZはNではなく、ZがNであるとき、XおよびYはNではなく、R^Xは、水素、ハロゲン、ハロC₁～C₃アルキル、シアノ、C₁～C₆アルキル、ヒドロキシC₁～C₆アルキルから選択され、R^Yは、水素、ハロゲン、C₁～C₃アルキル、C₁～C₆アルコキシ、ヒドロキシC₁～C₃アルコキシ、NR^{Y1}R^{Y2}、シアノ、C₁～C₃アルコキシC₁～C₃アルコキシ、C₁～C₃アルコキシ-ハロC₁～C₃アルコキシ、ジ(C₁～C₃アルキル)アミノC₁～C₆アルコキシ、O-(CH₂)_{0～1}-R^{Y3}、CR^{Y6}R^{Y7}、S-C₁～C₃アルキル、場合によりヒドロキシで置換されているハロC₁～C₆アルコキシから選択され、またはR^XおよびR^Yは、それらが結合している環と一緒に、場合によりN、OもしくはSから選択される1つもしくは2つのヘテロ原子をさらに含む二環式芳香族環系を形成しており、その環系は場合によりC₁～C₃アルキルで置換されており、R^{Y1}は、水素であり、R^{Y2}は、C₁～C₆アルキル、ヒドロキシC₁～C₆アルキル、場合によりヒドロキシルで置換されているハロC₁～C₆アルキル、C₁～C₄アルコキシC₁～C₆アルキル、ハロC₁～C₃アルコキシC₁～C₆アルキル、(CH₂)_{0～1}-R^{Y4}、ヒドロキシで置換されているジ(C₁～C₃アルキル)アミノC₁～C₆アルキル、ヒドロキシC₁～C₃アルキルで置換されているビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、S(O)₂-CH(C₂H₃)₂で置換されているフェニル、ビシクロC₅～C₈アルキル、C₂～C₃アルキルスルホン酸であり、またはR^{Y1}およびR^{Y2}は、それらが結合しているN原子と一緒に、O原子を含んでもよい飽和もしくは不飽和の非芳香族6員複素環を形成しており、その環は、R^{Y5}で1回もしくは2回置換されていてもよく、R^{Y3}は、キヌクリジニル、N、OもしくはSから選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含む4、5もしくは6員飽和複素環、または5もしくは6員芳香族複素環から選択され、その飽和複素環または芳香族複素環は場合によりC₁～C₃アルキルおよび/または

20

30

40

50

オキソで置換されており、

R^Y⁴ は、N、OまたはSから選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含む4、5または6員飽和複素環であり、その環は、場合によりC₁～C₃アルキルで置換されており、R^Y⁵ は、独立して、C₁～C₃アルキル、ヒドロキシ、ジ(C₁～C₃アルキル)アミノC₁～C₃アルキルから選択され、または

同じ炭素原子に結合している2つのR^Y⁵は、それらが結合している炭素原子と一緒に、N、OもしくはSから選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含む5員飽和複素環を形成しており、その環は、C₁～C₃アルキルで1回もしくは2回以上置換されており、R^Y⁶およびR^Y⁷は、それらが結合している炭素原子と一緒に、N、OまたはSから選択される1つのヘテロ原子を含む6員の飽和または不飽和非芳香族複素環を形成しており

10

R¹ は、水素、ハロゲン、C₁～C₃アルキル、ハロC₁～C₃アルキル、ヒドロキシC₁～C₃アルキル、C₃～C₆シクロアルキル、CH₂NR²R³、CH(CH₃)NR²R³、C₁～C₃アルコキシC₁～C₃アルキル、CH₂CO₂H、C(O)H、C₁～C₃アルコキシ、N、OまたはSから選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含む5または6員飽和複素環または芳香族複素環から選択され、その環は、場合により、C₁～C₃アルキル、ハロC₁～C₃アルキル、オキセタニル、またはオキソから独立して選択される基で1回または2回以上置換されており、

R² は、C₁～C₃アルキル、ジ(C₁～C₃アルキル)アミノC₁～C₃アルキルから選択され、

20

R³ は、C₁～C₃アルキル、C(O)C₁～C₃アルキル、C(O)-CH₂-OH、C(O)-CH₂-O-CH₃、C(O)-CH₂-N(CH₃)₂、S(O)₂CH₃から選択され、または

R²およびR³は、それらが結合しているN原子と一緒に、場合によりN、N-オキシド、OもしくはSから選択される1つのさらなるヘテロ原子を含む飽和5もしくは6員環を形成しており、その環は、R⁴で1回もしくは2回以上置換されていてもよく、

R⁴ は、独立して、C₁～C₃アルキル、ジ(C₁～C₃アルキル)アミノ、C(O)CH₃、ヒドロキシから選択され、または

同じ炭素原子に結合している2つのR⁴は、それらが結合している炭素原子と一緒に、N、OもしくはSから選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含む4、5もしくは6員非芳香族複素環を形成しており、または

30

同じ環原子に結合している2つのR⁴は、オキソ基を形成しており、

R⁵ は、水素またはC₁～C₃アルキルから選択される)

の化合物または医薬として許容されるその塩であって、

a . 患者由来の生体試料が、正のFGFR4およびKL_Bの発現、または正のFGFR4およびFGF19の発現、または正のFGFR4、KL_BおよびFGF19の発現についてアッセイされること、ならびに

b . 患者由来の生体試料が正のFGFR4およびKL_Bの発現、または正のFGFR4およびFGF19の発現、または正のFGFR4、KL_BおよびFGF19の発現を有することに基づいて、式(I)の化合物または医薬として許容されるその塩が前記患者に投与されること

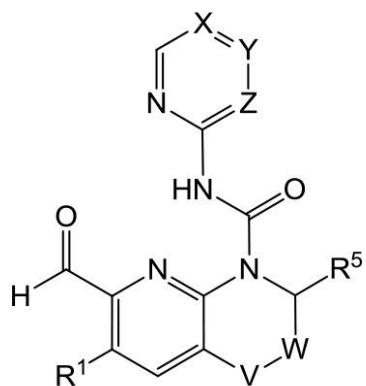
40

で特徴づけられる、式(I)の化合物または医薬として許容されるその塩。

[7]

固体悪性腫瘍を有する患者の処置における使用のための、式(I)

【化5】



10

(I)

(式中

Vは、CH₂、O、CH(OH)から選択され、Wは、CH₂、CH₂CH₂、結合から選択され、Xは、C(R^X)またはNであり、

20

Yは、C(R^Y)またはNであり、Zは、CHまたはNであり、XがNであるとき、YおよびZはNではなく、YがNであるとき、XおよびZはNではなく、ZがNであるとき、XおよびYはNではなく、R^Xは、水素、ハロゲン、ハロC₁～C₃アルキル、シアノ、C₁～C₆アルキル、ヒドロキシC₁～C₆アルキルから選択され、R^Yは、水素、ハロゲン、C₁～C₃アルキル、C₁～C₆アルコキシ、ヒドロキシC₁～C₃アルコキシ、NR^{Y1}R^{Y2}、シアノ、C₁～C₃アルコキシC₁～C₃アルコキ

30

シ、C₁～C₃アルコキシ-ハロC₁～C₃アルコキシ、ジ(C₁～C₃アルキル)アミノC₁～C₆アルコキシ、O-(CH₂)_{0～1}-R^{Y3}、CR^{Y6}R^{Y7}、S-C₁～C₃アルキル、場合によりヒドロキシで置換されているハロC₁～C₆アルコキシから選択され、またはR^XおよびR^Yは、それらが結合している環と一緒に、場合によりN、OもしくはSから選択される1つもしくは2つのヘテロ原子をさらに含む二環式芳香族環系を形成しており、その環系は場合によりC₁～C₃アルキルで置換されており、R^{Y1}は、水素であり、R^{Y2}は、C₁～C₆アルキル、ヒドロキシC₁～C₆アルキル、場合によりヒドロキシ

40

ルで置換されているハロC₁～C₆アルキル、C₁～C₄アルコキシC₁～C₆アルキル、ハロC₁～C₃アルコキシC₁～C₆アルキル、(CH₂)_{0～1}-R^{Y4}、ヒドロキシで置換されているジ(C₁～C₃アルキル)アミノC₁～C₆アルキル、ヒドロキシC1～C₃アルキルで置換されているビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、S(O)₂-CH(C₂H₃)₂で置換されているフェニル、ビシクロC₅～C₈アルキル、C₂～C₃アルキルスルホン酸であり、またはR^{Y1}およびR^{Y2}は、それらが結合しているN原子と一緒に、O原子を含んでもよい飽和もしくは不飽和の非芳香族6員複素環を形成しており、その環は、R^{Y5}で1回もしくは2回置換されていてもよく、R^{Y3}は、キヌクリジニル、N、OもしくはSから選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含む4、5もしくは6員飽和複素環、または5もしくは6員芳香族複素環から選択さ

50

れ、その飽和複素環または芳香族複素環は場合によりC₁～C₃アルキルおよび/または

オキソで置換されており、

R^Y⁴ は、N、OまたはSから選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含む4、5または6員飽和複素環であり、その環は、場合によりC₁～C₃アルキルで置換されており、R^Y⁵ は、独立して、C₁～C₃アルキル、ヒドロキシ、ジ(C₁～C₃アルキル)アミノC₁～C₃アルキルから選択され、または

同じ炭素原子に結合している2つのR^Y⁵は、それらが結合している炭素原子と一緒に、N、OもしくはSから選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含む5員飽和複素環を形成しており、その環は、C₁～C₃アルキルで1回もしくは2回以上置換されており、R^Y⁶およびR^Y⁷は、それらが結合している炭素原子と一緒に、N、OまたはSから選択される1つのヘテロ原子を含む6員の飽和または不飽和非芳香族複素環を形成しており

10

R¹ は、水素、ハロゲン、C₁～C₃アルキル、ハロC₁～C₃アルキル、ヒドロキシC₁～C₃アルキル、C₃～C₆シクロアルキル、CH₂NR²R³、CH(CH₃)NR²R³、C₁～C₃アルコキシC₁～C₃アルキル、CH₂CO₂H、C(O)H、C₁～C₃アルコキシ、N、OまたはSから選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含む5または6員飽和複素環または芳香族複素環から選択され、その環は、場合により、C₁～C₃アルキル、ハロC₁～C₃アルキル、オキセタニル、またはオキソから独立して選択される基で1回または2回以上置換されており、

R² は、C₁～C₃アルキル、ジ(C₁～C₃アルキル)アミノC₁～C₃アルキルから選択され、

20

R³ は、C₁～C₃アルキル、C(O)C₁～C₃アルキル、C(O)-CH₂-OH、C(O)-CH₂-O-CH₃、C(O)-CH₂-N(CH₃)₂、S(O)₂CH₃から選択され、または

R²およびR³は、それらが結合しているN原子と一緒に、場合によりN、N-オキシド、OもしくはSから選択される1つのさらなるヘテロ原子を含む飽和5もしくは6員環を形成しており、その環は、R⁴で1回もしくは2回以上置換されていてもよく、

R⁴ は、独立して、C₁～C₃アルキル、ジ(C₁～C₃アルキル)アミノ、C(O)CH₃、ヒドロキシから選択され、または

同じ炭素原子に結合している2つのR⁴は、それらが結合している炭素原子と一緒に、N、OもしくはSから選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含む4、5もしくは6員非芳香族複素環を形成しており、または

30

同じ環原子に結合している2つのR⁴は、オキソ基を形成しており、

R⁵ は、水素またはC₁～C₃アルキルから選択される)

の化合物または医薬として許容されるその塩であって、

a . 患者由来の生体試料をアッセイすること、

b . 前記患者由来の前記生体試料が正のFGFR4およびKL_Bの発現、または正のFGFR4およびFGF19の発現、または正のFGFR4、KL_BおよびFGF19の発現によって特徴づけられるかを決定すること、ならびに

c . 前記生体試料が正のFGFR4およびKL_Bの発現、または正のFGFR4およびFGF19の発現、または正のFGFR4、KL_BおよびFGF19の発現によって特徴づけられる場合、式(I)の化合物または医薬として許容されるその塩を前記患者に投与すること

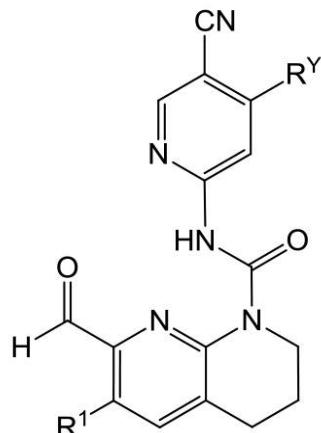
40

を含む、式(I)の化合物または医薬として許容されるその塩。

[8]

化合物が、式(Ia-1)

【化6】



10

(Ia-1)

の化合物または医薬として許容されるその塩である、[1]～[7]のいずれかに記載の使用のための化合物。

[9]

N - (5 - シアノピリジン - 2 - イル) - 7 - ホルミル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 -
ナフチリジン - 1 (2H) - カルボキサミド；

N - (5 - シアノピリジン - 2 - イル) - 7 - ホルミル - 6 - (ヒドロキシメチル) - 3
, 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 (2H) - カルボキサミド；

N - (5 - シアノ - 4 - (2 - メトキシエトキシ) ピリジン - 2 - イル) - 7 - ホルミル
- 6 - (ヒドロキシメチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 (2H) -
カルボキサミド；

(R) - N - (5 - シアノ - 4 - ((テトラヒドロフラン - 3 - イル) オキシ) ピリジン
- 2 - イル) - 7 - ホルミル - 6 - (ヒドロキシメチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 -
ナフチリジン - 1 (2H) - カルボキサミド；

(S) - N - (5 - シアノ - 4 - ((テトラヒドロフラン - 3 - イル) オキシ) ピリジン
- 2 - イル) - 7 - ホルミル - 6 - (ヒドロキシメチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 -
ナフチリジン - 1 (2H) - カルボキサミド；

N - (5 - シアノ - 4 - (2 - メトキシエトキシ) ピリジン - 2 - イル) - 6 - (ジフル
オロメチル) - 7 - ホルミル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 (2H) -
カルボキサミド；

N - (5 - シアノピリジン - 2 - イル) - 7 - ホルミル - 6 - ((N - メチルアセトアミ
ド) メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 (2H) - カルボキサミド
；

N - (5 - シアノ - 4 - ((2 - メトキシエチル) アミノ) ピリジン - 2 - イル) - 7 -
ホルミル - 6 - (ヒドロキシメチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 (2H)
- カルボキサミド；

N - (5 - シアノ - 4 - ((2 - メトキシエチル) アミノ) ピリジン - 2 - イル) - 7 -
ホルミル - 6 - ((4 - メチル - 2 - オキソピペラジン - 1 - イル) メチル) - 3 , 4 -
ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 (2H) - カルボキサミド；

N - (5 - シアノ - 4 - イソプロポキシピリジン - 2 - イル) - 7 - ホルミル - 6 - ((
4 - メチル - 2 - オキソピペラジン - 1 - イル) メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 -
ナフチリジン - 1 (2H) - カルボキサミド；

N - (5 - シアノ - 4 - (2 - メトキシエトキシ) ピリジン - 2 - イル) - 7 - ホルミル
- 6 - ((4 - メチル - 2 - オキソピペラジン - 1 - イル) メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ
- 1 , 8 - ナフチリジン - 1 (2H) - カルボキサミド；

20

30

40

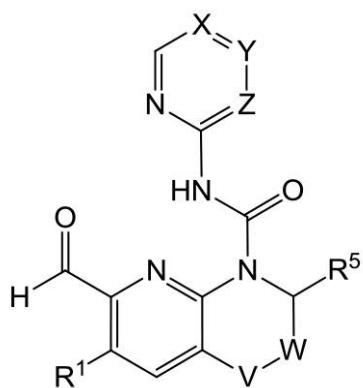
50

(R) - N - (5 - シアノ - 4 - ((1 - メトキシプロパン - 2 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) - 7 - ホルミル - 6 - ((4 - メチル - 2 - オキソピペラジン - 1 - イル) メチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 (2H) - カルボキサミドから選択される、[1] ~ [8] のいずれかに記載の使用のための化合物。

[10]

正のFGFR4およびKLBの発現、または正のFGFR4およびFGF19の発現、または正のFGFR4、KLBおよびFGF19の発現によって特徴づけられる固体悪性腫瘍の処置における使用のための、式(I)

【化7】



10

20

(I)

(式中

Vは、CH₂、O、CH(OH)から選択され、

Wは、CH₂、CH₂CH₂、結合から選択され、

Xは、C(R^X)またはNであり、

Yは、C(R^Y)またはNであり、

Zは、CHまたはNであり、

XがNであるとき、YおよびZはNではなく、

YがNであるとき、XおよびZはNではなく、

ZがNであるとき、XおよびYはNではなく、

R^Xは、水素、ハロゲン、ハロC₁~C₃アルキル、シアノ、C₁~C₆アルキル、ヒドロキシC₁~C₆アルキルから選択され、

R^Yは、水素、ハロゲン、C₁~C₃アルキル、C₁~C₆アルコキシ、ヒドロキシC₁~C₃アルコキシ、NR^{Y1}R^{Y2}、シアノ、C₁~C₃アルコキシC₁~C₃アルコキシ、C₁~C₃アルコキシ-ハロC₁~C₃アルコキシ、ジ(C₁~C₃アルキル)アミノC₁~C₆アルコキシ、O-(CH₂)_{0~1}-R^{Y3}、CR^{Y6}R^{Y7}、S-C₁~C₃アルキル、場合によりヒドロキシで置換されているハロC₁~C₆アルコキシから選択され、または

R^XおよびR^Yは、それらが結合している環と一緒に、場合によりN、OもしくはSから選択される1つもしくは2つのヘテロ原子をさらに含む二環式芳香族環系を形成しており、その環系は場合によりC₁~C₃アルキルで置換されており、

R^{Y1}は、水素であり、

R^{Y2}は、C₁~C₆アルキル、ヒドロキシC₁~C₆アルキル、場合によりヒドロキシルで置換されているハロC₁~C₆アルキル、C₁~C₄アルコキシC₁~C₆アルキル、ハロC₁~C₃アルコキシC₁~C₆アルキル、(CH₂)_{0~1}-R^{Y4}、ヒドロキシで置換されているジ(C₁~C₃アルキル)アミノC₁~C₆アルキル、ヒドロキシC₁~C₃アルキルで置換されているビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、S(O)₂-CH(C₁~C₃アルキルスルホン酸であり、または

30

40

50

R^Y₁ および R^Y₂ は、それらが結合している N 原子と一緒に、O 原子を含んでもよい飽和もしくは不飽和の非芳香族 6 員複素環を形成しており、その環は、R^Y₅ で 1 回もしくは 2 回置換されていてもよく、

R^Y₃ は、キヌクリジニル、N、O もしくは S から選択される少なくとも 1 つのヘテロ原子を含む 4、5 もしくは 6 員飽和複素環、または 5 もしくは 6 員芳香族複素環から選択され、その飽和複素環または芳香族複素環は場合により C₁ ~ C₃ アルキルおよび / またはオキソで置換されており、

R^Y₄ は、N、O または S から選択される少なくとも 1 つのヘテロ原子を含む 4、5 または 6 員飽和複素環であり、その環は、場合により C₁ ~ C₃ アルキルで置換されており、

R^Y₅ は、独立して、C₁ ~ C₃ アルキル、ヒドロキシ、ジ(C₁ ~ C₃ アルキル)アミノ C₁ ~ C₃ アルキルから選択され、または

同じ炭素原子に結合している 2 つの R^Y₅ は、それらが結合している炭素原子と一緒に、N、O もしくは S から選択される少なくとも 1 つのヘテロ原子を含む 5 員飽和複素環を形成しており、その環は、C₁ ~ C₃ アルキルで 1 回もしくは 2 回以上置換されており、

R^Y₆ および R^Y₇ は、それらが結合している炭素原子と一緒に、N、O または S から選択される 1 つのヘテロ原子を含む 6 員の飽和または不飽和非芳香族複素環を形成してあり、

R¹ は、水素、ハロゲン、C₁ ~ C₃ アルキル、ハロ C₁ ~ C₃ アルキル、ヒドロキシ C₁ ~ C₃ アルキル、C₃ ~ C₆ シクロアルキル、CH₂NR²R³、CH(CH₃)NR²R³、C₁ ~ C₃ アルコキシ C₁ ~ C₃ アルキル、CH₂CO₂H、C(O)H、C₁ ~ C₃ アルコキシ、N、O または S から選択される少なくとも 1 つのヘテロ原子を含む 5 または 6 員飽和複素環または芳香族複素環から選択され、その環は、場合により、C₁ ~ C₃ アルキル、ハロ C₁ ~ C₃ アルキル、オキセタニル、またはオキソから独立して選択される基で 1 回または 2 回以上置換されており、

R² は、C₁ ~ C₃ アルキル、ジ(C₁ ~ C₃ アルキル)アミノ C₁ ~ C₃ アルキルから選択され、

R³ は、C₁ ~ C₃ アルキル、C(O)C₁ ~ C₃ アルキル、C(O)-CH₂-OH、C(O)-CH₂-O-CH₃、C(O)-CH₂-N(CH₃)₂、S(O)₂CH₃ から選択され、または

R² および R³ は、それらが結合している N 原子と一緒に、場合により N、N-オキシド、O もしくは S から選択される 1 つのさらなるヘテロ原子を含む飽和 5 もしくは 6 員環を形成しており、その環は、R⁴ で 1 回もしくは 2 回以上置換されていてもよく、

R⁴ は、独立して、C₁ ~ C₃ アルキル、ジ(C₁ ~ C₃ アルキル)アミノ、C(O)CH₃、ヒドロキシから選択され、または

同じ炭素原子に結合している 2 つの R⁴ は、それらが結合している炭素原子と一緒に、N、O もしくは S から選択される少なくとも 1 つのヘテロ原子を含む 4、5 もしくは 6 員非芳香族複素環を形成しており、または

同じ環原子に結合している 2 つの R⁴ は、オキソ基を形成しており、

R⁵ は、水素または C₁ ~ C₃ アルキルから選択される)

の化合物または医薬として許容されるその塩と、1 種または複数の医薬として許容される担体とを含む医薬組成物。

フロントページの続き

(51)Int.CI.

F I

C 0 7 D 471/04 1 2 1

- (72)発明者 フェアハースト, ロビン, アレク
スイス国 ツェーハー - 4 0 0 2 バーゼル, ポストファッハ, ヴェルク クライベック, ノバルティス ファーマ アーゲー
- (72)発明者 フュレ, パスカル
スイス国 ツェーハー - 4 0 0 2 バーゼル, ポストファッハ, エヌアイピーアール クライベック, ノバルティス ファーマ アーゲー
- (72)発明者 ノップフェル, トーマス
スイス国 ツェーハー - 4 0 0 2 バーゼル, ポストファッハ, ノバルティス ファーマ アーゲー
- (72)発明者 ルブラン, キャサリン
スイス国 ツェーハー - 4 0 0 2 バーゼル, ポストファッハ, エヌアイピーアール クライベック, ノバルティス ファーマ アーゲー
- (72)発明者 リヤオ, エルブイ
中華人民共和国 シャンハイ 2 0 1 2 0 3, チャンジアン ハイ - テク パーク, ボ Yun ロード ナンバー 2, ブ ルアン ビルディング, ルーム 4 0 2, ベイジン ノバルティス ファーマ カンパニー リミテッド
- (72)発明者 マー, ロバート
スイス国 ツェーハー - 4 0 0 2 バーゼル, ポストファッハ, ヴェルク クライベック, ノバルティス ファーマ アーゲー
- (72)発明者 ニムズガーン, ピエール
スイス国 ツェーハー - 4 0 0 2 バーゼル, ポストファッハ, ノバルティス インスティチュツ フォー バイオメド リサーチ, ノバルティス ファーマ アーゲー
- (72)発明者 リポシュ, セバスチャン
スイス国 ツェーハー - 4 0 0 2 バーゼル, ポストファッハ, エヌアイピーアール クライベック, ノバルティス ファーマ アーゲー
- (72)発明者 シヨン, ジン
中華人民共和国 シャンハイ 2 0 1 2 0 3, チャンジアン ハイ - テク パーク, ボ Yun ロード ナンバー 2, ブ ルアン ビルディング, ルーム 4 0 2, ベイジン ノバルティス ファーマ カンパニー リミテッド
- (72)発明者 ツアオ, シャンリン
中華人民共和国 チャンシュ / ジャンス プロビンス 2 1 5 5 3 7, リバーサイド インダストリアル パーク, トンリアン ロード # 1 8, スツオウ ノバルティス ファーマ テクノロジー カンパニー リミテッド
- (72)発明者 ハン, ボ
中華人民共和国 チャンシュ / ジャンス プロビンス 2 1 5 5 3 7, リバーサイド インダストリアル パーク, トンリアン ロード # 1 8, スツオウ ノバルティス ファーマ テクノロジー カンパニー リミテッド
- (72)発明者 ワン, キャン
中華人民共和国 チャンシュ / ジャンス プロビンス 2 1 5 5 3 7, リバーサイド インダストリアル パーク, トンリアン ロード # 1 8, スツオウ ノバルティス ファーマ テクノロジー カンパニー リミテッド
- (72)発明者 ポーター, デール
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 1 3 9, ケンブリッジ, マサチューセッツ アベニュー - 2 5 0, ノバルティス インスティチューツ フォー バイオメディカル リサーチ インコ-ボレーテッド

(72)発明者 ブッシュマン , ニコール
スイス国 ツェーハー - 4002 バーゼル , ポストファッハ , ノバルティス ファーマ アーゲー
-

(72)発明者 グラウス ポータ , ダイアナ
スイス国 ツェーハー - 4002 バーゼル , ポストファッハ , ヴェルク クライベック , ノバル
ティス ファーマ アーゲー

(72)発明者 ヘフリガー , キャロリナ
スイス国 4002 バーゼル , ポストファッハ , ヴェルク クライベック , ノバルティス ファー^マ アーゲー

(72)発明者 村上 雅人
スイス国 4002 バーゼル , ポストファッハ , ヴェルク クライベック , ノバルティス ファ^マ アーゲー

(72)発明者 パルマー ,マイケル
アメリカ合衆国 ロードアイランド州 02896 , ノース スミスフィールド , ベルビュー ア
ベニュー 70

(72)発明者 ワン , ヨウツエン
アメリカ合衆国 02139 マサチューセッツ州 , ケンブリッジ , テクノロジー スクウェア
200 , ノバルティス インスティチューツ フォー バイオメディカル リサーチ インコーポ
レーテッド

(72)発明者 ワイス , アンドreas
スイス国 4002 バーゼル , ポストファッハ , ヴェルク クライベック , ノバルティス ファ
ーマ アーゲー

審査官 榎本 佳予子

(56)参考文献 国際公開第2013/061080 (WO , A1)
特表2012-524055 (JP , A)
特表2006-511563 (JP , A)
特開2012-180344 (JP , A)
特表2009-520768 (JP , A)
特表2003-513974 (JP , A)
ZHOU,W. et al , CHEMISTRY AND BIOLOGY , 2010年 , 17(3) , 285-295

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

A 61 K 31/00 - 31/80
A 61 P 1/00 - 43/00
C 07 D 471/00 - 471/22
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)