明　細　書

発明の名称 ： ピリミジン化合物を有効成分とする医薬組成物

技術分野

[0001] 本発明は、ピリミジン化合物又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とする、FGFR4に関連する癌の治療用医薬組成物、別の態様として、ピリミジン化合物又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とする、FGF19に関連する癌の治療用医薬組成物、さらに別の態様として、ピリミジン化合物又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とする、FGF19遺伝子増幅陽性肝臓癌治療用医薬組成物に関する。

背景技術

[0002] 線維芽細胞増殖因子(FGF)とその受容体である線維芽細胞増殖因子受容体(FGFR)によるシグナル経路は、発生の進展において早期胚形成から様々な器官形成まで最も重要な機能を持つシグナル経路の１つである。FGFをコードする遺伝子は18種類、FGFRをコードする遺伝子は4種類(FGFR1～4)存在し、様々なタイプの細胞で発現しており、細胞増殖、分化、生存に関与する。FGF19はFGFR4の生理的リガンドであることが知られており、食事後小腸から分泌され、肝臓のFGFR4を介してコレステロールの異化代謝を制御していることが知られている（Nat Rev Drug Discov. 2009 Mar;8(3):235-53）。また、近年、FGF19が肝癌、大腸癌をはじめ複数の癌に関与することが示されている（Cancer Cell. 2011,19(3):347-58、Oncogene. 2008 Jan 3;27(1):85-97、Adv Exp Med Biol. 2012;728:183-94）。

[0003] 原発性の肝臓癌は、組織分類上、肝実質細胞癌、胆管細胞癌、肝芽腫などに分類され、肝実質細胞癌が原発性肝臓癌の約90%を占める。肝実質細胞癌は予後不良な難治性癌の一つであり、特に肝実質細胞癌と診断された患者の70%を占める外科的切除不能肝臓癌患者の５年生存率は約10%である。外科的切除後であっても１年以内に約25%、5年以内に約80%の患者で再発する（Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 6,423-432(2009), Cancer MPact 2010, Treatme

nt Architecture US (2011), National Cancer Institute, Physician Data Query (2012), GLOBOCAN 2008, IARC. http://globocan.iarc.fr/)。日本、米国、欧州（フランス、ドイツ、イタリア、スペイン、イギリス）における肝臓癌治療対象患者は約10万人である（Cancer MPact 2010）。また、肝臓癌治療対象患者は東南アジアに特に多く見られ、全世界の新規罹患者数は約75万人と推定される（GLOBOCAN 2008, International Agency for Research on Cancer）。

外科的切除不能肝臓癌の分子標的薬として唯一sorafenibが承認されているが、生存期間は7.9か月から10.7か月への延長にとどまる（N Engl J Med. 2008 Jul 24;359(4):378-90）。

[0004] 近年、FGF19遺伝子増幅が、肝実質細胞癌に関わることを示唆する報告がなされた（Cancer Cell. 2011,19(3):347-58）。この報告によれば、肝実質細胞癌の14%で染色体11q13.3領域に遺伝子増幅が確認され、その領域にはFGF19遺伝子が含まれている。また、FGF19遺伝子増幅陽性の肝実質細胞癌細胞株であるHuH-7細胞に対し、その培養液中にFGF19中和抗体を添加することで細胞増殖が抑制された。また、FGF19中和抗体の投与は、HuH-7細胞を皮下担癌されたヌードマウスにおける腫瘍増殖を抑制した（Cancer Cell. 2011,19(3):347-58）。さらに、FGF19を過剰に発現するトランスジェニックマウスが肝臓癌を自然発症すること（Am J Pathol. 2002 Jun;160(6):2295-307）、FGF19が肝臓癌患者の腫瘍部位で高発現し、高発現患者群は予後不良であること（BMC Cancer. 2012 Feb 6;12(1):56）等、他にもFGF19の肝臓癌との関連を示唆する報告がある。

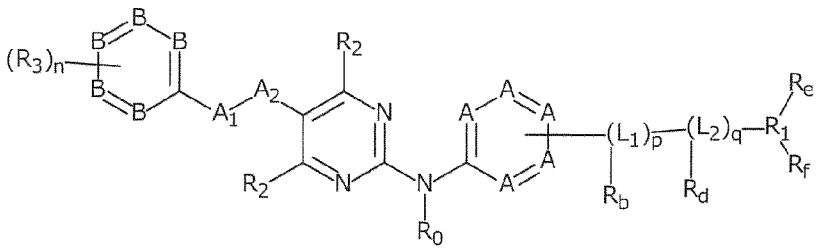
一方、FGF19を過剰に発現するトランスジェニックマウスの肝臓癌発症は、FGFR4をコードする遺伝子欠損で抑制されることから、FGF19がFGFR4を介して肝臓癌発症に関与していることが示唆されている（PLoS One. 2012;7(5):e36713）。さらに、FGF19遺伝子増幅陽性の肝実質細胞癌細胞株のFGFR4発現をRNAi効果で抑制する、もしくは培養液中にFGFR4中和抗体を添加しFGFR4の機能を抑制することで細胞の増殖が抑制されることが示されている（Cancer Disc

ov. 2012 Dec;2(12):1118-33、BMC Cancer. 2012 Feb 6;12:56、PLoS One. 2012;7(5):e36713）。これらの報告は、FGF19遺伝子増幅を有する肝実質細胞癌患者の治療にFGFR4阻害剤が有効である可能性を示唆する。

[0005] 近年、様々な癌種の発症におけるFGFシグナルの重要性が報告され、FGFR若しくはFGF選択的な阻害剤の開発が進んでいる（Nature Reviews Cancer 2010,10,116-129、J. Med. Chem. 2011,54,7066-7083、AACR 2011,No.1643 Astra Zeneca）。

[0006] 下記式（Ｘ１）の化合物は各種キナーゼ阻害を示し、癌、及び、心筋梗塞等の血管障害治療剤として有用であることが報告されている（特許文献１）。当該文献の表２にはいくつかの化合物のYes、VEGFR、EphB4、PDGFRβ及びFGFR1についてのキナーゼ阻害の試験結果が開示され、FGFR1阻害活性のIC_{50}値は1000nMより大きく、他のキナーゼ活性阻害に比しても弱いことが開示されている。また、当該文献には、本発明の医薬組成物の有効成分である化合物の開示はない。

[化1]



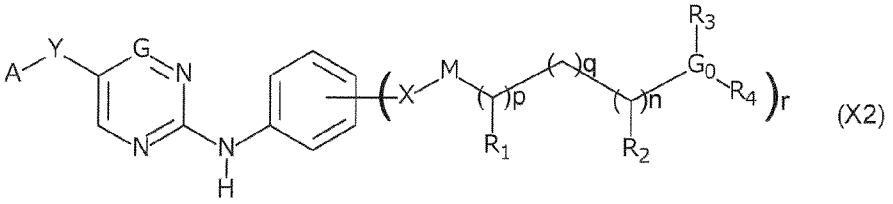
(X1)

（式中、Aはそれぞれ、CH、N等であり、BはそれぞれCH等であり、A_1はO、CR_2等であり、A_2はNR、O等であり、R_0はH等であり、RはH等であり、L_1は結合、O等であり、L_2は結合、C_1-C_6アルキル等であり、R_1は３～６員複素環等であり、そして、R_e、R_fはH、C_1-C_6アルキル、ヒドロキシアルキル等である。他の記号は当該公報参照。）

[0007] 下記式（Ｘ２）の化合物はAbl阻害作用を示し、各種癌に有用であることが報告されている（特許文献２）。しかし、当該文献にはFGFR阻害作用に関する具体的な記載はない。また、当該文献には、本発明の医薬組成物の有効成

分である化合物の開示はない。

[化2]

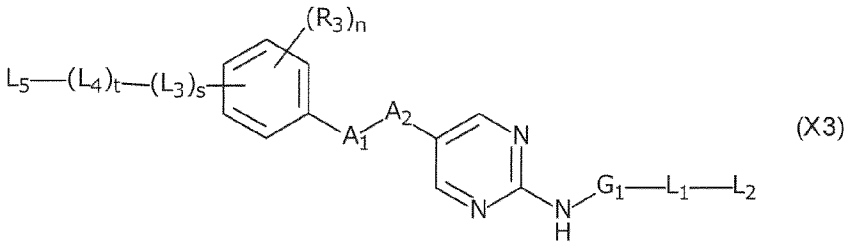


(X2)

（式中、GはCH等であり、Aは3-ヒドロキシフェニル等であり、Yはビニル基又はエチレンである。他の記号は当該公報参照。）

[0008] 下記式（Ｘ３）の化合物は、Src、VEGFR2、Yes、Fyn、Lck、Abl、PDGFR、EGFR及びRETからなる各種キナーゼに対して阻害作用を有し、癌、血管障害等の治療に使用できることが報告されている（特許文献３）。しかし、当該文献にはFGFRに対する阻害作用の開示はない。さらに、当該文献には、本発明の医薬組成物の有効成分である化合物の開示はない。

[化3]



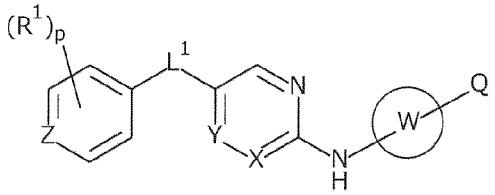
(X3)

（式中、G_1は置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール等を、L_1は0、S0、SO_2、置換されていてもよいアルキル等を、L_2は置換されていてもよいアルキル、ヘテロ環等を、A_1は結合、0、$C(R_a)_2$等を、A_2はNR_a、0等を、R_aはH等を、それぞれ示す。他の記号は当該公報参照。）

[0009] 本願の最先の優先日よりのちに公開された文献（特許文献４）には、下記式（Ｘ４）の化合物がFGFR1、2及び／又は3に関連する各種癌、例えば、FGFR1に関連する肺癌やホルモン療法抵抗性の乳癌、FGFR2に関連する胃癌、トリプルネガティブ乳癌や子宮体癌、及び、FGFR3に関連する膀胱癌及びグリオブラストーマの治療剤として有用であることが開示されている。そして、当該

文献には、本発明の医薬組成物の有効成分である化合物が実施例化合物として具体的に開示されているが、FGFR4阻害作用及び肝臓癌に対する作用については開示がない。

[化4]



(X4)

（式中の記号は当該公報参照。）

先行技術文献

特許文献

[0010] 特許文献1：国際公開第WO 2006/101977号パンフレット

特許文献2：国際公開第WO 2007/056075号パンフレット

特許文献3：国際公開第WO 2008/008234号パンフレット

特許文献4：国際公開第WO 2013/129369号パンフレット

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0011] FGFR4に関連する癌の治療用医薬組成物、別の態様としてFGF19に関連する癌の治療用医薬組成物、さらに別の態様としてFGF19遺伝子増幅陽性肝臓癌治療用医薬組成物を提供する。

課題を解決するための手段

[0012] 本発明者らは、FGFR4に関連する癌の治療用医薬組成物、別の態様としてFGF19に関連する癌の治療用医薬組成物、さらに別の態様としてFGF19遺伝子増幅陽性肝臓癌治療用医薬組成物の創製を目的に、FGFR4阻害作用を有する化合物について鋭意検討した結果、特定のピリミジン化合物又はその製薬学的に許容される塩に優れたFGFR4阻害作用があり、これらの化合物を有効成分とする医薬組成物がFGFR4に関連する癌の治療用医薬組成物、別の態様としてFGF1

9に関連する癌の治療用医薬組成物、さらに別の態様としてFGF19遺伝子増幅陽性肝臓癌治療用医薬組成物として有用であることを知見して本発明を完成した。

即ち、本発明は、5-[(2,6-ジフルオロ-3,5-ジメトキシベンジル)オキシ]-N-{3-メトキシ-4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]フェニル}ピリミジン-2-アミン(以下、「化合物Ａ」という場合がある。)、2-[4-({5-[(2,6-ジフルオロ-3,5-ジメトキシベンジル)オキシ]ピリミジン-2-イル}アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル]エタノール(以下、「化合物Ｂ」という場合がある。)、(2R)-3-[4-({5-[(2,6-ジフルオロ-3,5-ジメトキシベンジル)オキシ]ピリミジン-2-イル}アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-1,2-ジオール(以下、「化合物Ｃ」という場合がある。)、5-[(2,6-ジフルオロ-3,5-ジメトキシベンジル)オキシ]-N-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]ピリミジン-2-アミン(以下、「化合物Ｄ」という場合がある。)若しくは5-[(2,6-ジフルオロ-3,5-ジメトキシベンジル)オキシ]-N-{1-メチル-5-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]-1H-ピラゾール-3-イル}ピリミジン-2-アミン(以下、「化合物Ｅ」という場合がある。)、又はその製薬学的に許容される塩、及び賦形剤を含有する、FGFR4に関連する癌の治療用医薬組成物、別の態様としてFGF19に関連する癌の治療用医薬組成物、さらに別の態様としてFGF19遺伝子増幅陽性肝臓癌治療用医薬組成物に関する。

なお、本発明の医薬組成物に係る化合物Ａ、化合物Ｂ、化合物Ｃ、化合物Ｄ及び化合物Ｅは、上述の特許文献４に具体的に記載された化合物である。

[0013] また、本発明は、化合物Ａ、化合物Ｂ、化合物Ｃ、化合物Ｄ若しくは化合物Ｅ、又はその製薬学的に許容される塩を含有する、FGFR4に関連する癌の治療剤、別の態様としてFGF19に関連する癌の治療剤、さらに別の態様としてFGF19遺伝子増幅陽性肝臓癌治療剤を包含する。

[0014] また、本発明は、FGFR4に関連する癌の治療用医薬組成物、別の態様としてFGF19に関連する癌の治療用医薬組成物、さらに別の態様としてFGF19遺伝子増幅陽性肝臓癌治療用医薬組成物の製造のための化合物Ａ、化合物Ｂ、化合

物Ｃ、化合物Ｄ若しくは化合物Ｅ、又はその製薬学的に許容される塩の使用；FGFR4に関連する癌の治療、別の態様としてFGF19に関連する癌の治療、さらに別の態様としてFGF19遺伝子増幅陽性肝臓癌治療のための化合物Ａ、化合物Ｂ、化合物Ｃ、化合物Ｄ若しくは化合物Ｅ、又はその製薬学的に許容される塩の使用；FGFR4に関連する癌の治療、別の態様としてFGF19に関連する癌の治療、さらに別の態様としてFGF19遺伝子増幅陽性肝臓癌治療のための化合物Ａ、化合物Ｂ、化合物Ｃ、化合物Ｄ若しくは化合物Ｅ、又はその製薬学的に許容される塩；及び、化合物Ａ、化合物Ｂ、化合物Ｃ、化合物Ｄ若しくは化合物Ｅ、又はその製薬学的に許容される塩の有効量を対象に投与することからなる、FGFR4に関連する癌の治療方法、別の態様としてFGF19に関連する癌の治療方法、さらに別の態様としてFGF19遺伝子増幅陽性肝臓癌治療方法に関する。なお、「対象」とは、その治療を必要とするヒト又はその他の動物であり、ある態様としては、その治療を必要とするヒトである。

発明の効果

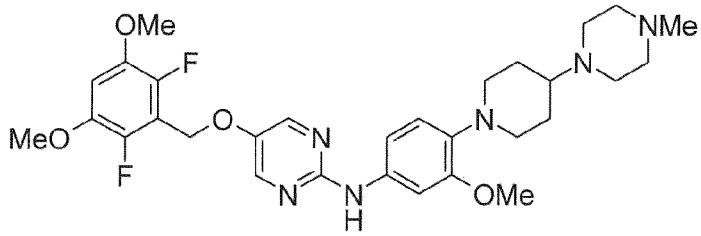
[0015] 本発明の医薬組成物の有効成分である、化合物Ａ、化合物Ｂ、化合物Ｃ、化合物Ｄ若しくは化合物Ｅ、又はその製薬学的に許容される塩はFGFR4阻害作用を有し、FGFR4に関連する癌の治療用医薬組成物、別の態様としてFGF19に関連する癌の治療用医薬組成物、さらに別の態様としてFGF19遺伝子増幅陽性肝臓癌治療用医薬組成物の有効成分として使用できる。

発明を実施するための形態

[0016] 以下、本発明を詳細に説明する。

[0017] 5-[(2,6-ジフルオロ-3,5-ジメトキシベンジル)オキシ]-N-{3-メトキシ-4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]フェニル}ピリミジン-2-アミン（化合物Ａ）の化学構造は以下に示す通りである。

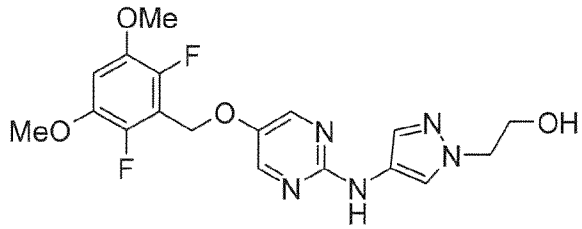
[化5]



（式中、Meはメチルを示す。なお、これ以下の化学式についても、同様にMeはメチルを示す。）

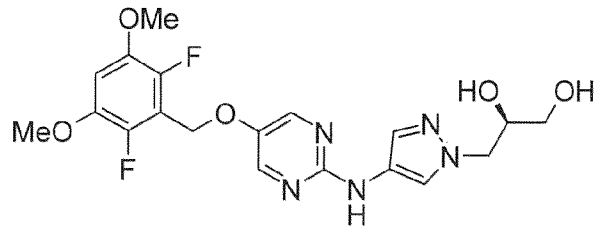
[0018] また、2-[4-({5-[(2,6-ジフルオロ-3,5-ジメトキシベンジル)オキシ]ピリミジン-2-イル}アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル]エタノール（化合物Ｂ）の化学構造は以下に示す通りである。

[化6]



[0019] また、(2R)-3-[4-({5-[(2,6-ジフルオロ-3,5-ジメトキシベンジル)オキシ]ピリミジン-2-イル}アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-1,2-ジオール（化合物Ｃ）の化学構造は以下に示す通りである。

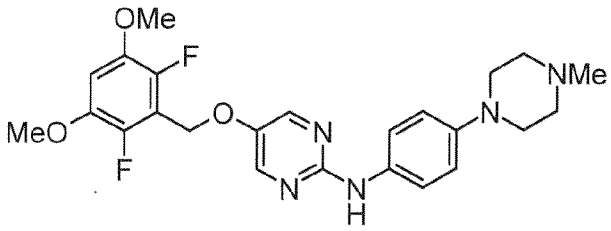
[化7]



[0020] また、5-[(2,6-ジフルオロ-3,5-ジメトキシベンジル)オキシ]-N-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]ピリミジン-2-アミン（化合物Ｄ）の化学

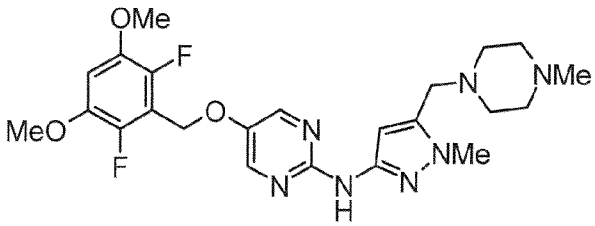
構造は以下に示す通りである。

[化8]



[0021] また、5-[(2,6-ジフルオロ-3,5-ジメトキシベンジル)オキシ]-N-{1-メチル-5-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]-1H-ピラゾール-3-イル}ピリミジン-2-アミン（化合物Ｅ）の化学構造は以下に示す通りである。

[化9]



[0022] 「FGFR4に関連する癌」とは、FGFR4の活性化が癌の発症、進展に関与する癌を指す。例えば、FGFR4のリガンドであるFGF19の遺伝子増幅（Cancer Cell. 2011,19(3):347-58）、若しくは発現亢進が起こっている癌（Oncogene. 2008 Jan 3;27(1):85-97）、又はFGFR4の活性化変異、例えば、GenBank登録番号：NM_002011.3で定義されるFGFR4アイソフォーム１の535番目のアスパラギンからアスパラギン酸又はリジンへの変異、550番目のバリンからロイシン又はグルタミン酸への変異を有する癌（J Clin Invest. 2009 Nov;119(11):3395-407）、376番目のチロシンからシステインへの変異を有する癌（Oncogene. 2010 Mar 11;29(10):1543-52.）、712番目のプロリンからトレオニンへの変異を有する癌（Proc Natl Acad Sci U S A. 2013 Jul 8 Epub ahead of print PMID:23836671）などを指す。

「FGF19に関連する癌」とは、FGF19の遺伝子増幅、若しくは発現亢進が起

こっている癌を指す。遺伝子増幅の診断には、FISH（fluorescence in situ hybridization）法や、アレイcomparative genomic hybridization法などのハイブリダイゼーションを用いた方法や、Digital PCR（Polymerase Chain Reaction）法、PCR法など、複数の方法が使用可能である。

「FGF19遺伝子増幅陽性肝臓癌」とは、肝臓癌患者のうち、FGF19遺伝子領域が増幅している患者における肝臓癌を指す。FGF19遺伝子増幅陽性肝臓癌の患者は、FGF19遺伝子が増幅していない患者あるいは健常人に比べ、FGF19 mRNA及び/又はFGF19タンパク質の発現量が亢進することから、FGF19 mRNA及び/又はFGF19タンパク質を指標に診断することも可能である。一例として、FGF19 mRNA発現は、PCR法や、核酸ハイブリダイゼーション法にて測定可能である。組織中のFGF19タンパク質は免疫組織化学法などで（PLoS One. 2012;7(5):e36713、Oncogene. 2008 Jan 3;27(1):85-97）、血液中のFGF19タンパク質はEnzyme-Linked ImmunoSorbent Assay法などで（BMC Cancer. 2012 Feb 6;12(1):56）検出可能である。

[0023] 本発明のある態様を以下に示す。

（１－１）化合物Ａ又はその製薬学的に許容される塩、及び賦形剤を含有するFGFR4に関連する癌の治療用医薬組成物。別の態様として、化合物Ａ又はその製薬学的に許容される塩、及び賦形剤を含有するFGF19に関連する癌の治療用医薬組成物。さらに別の態様として、化合物Ａ又はその製薬学的に許容される塩、及び賦形剤を含有するFGF19遺伝子増幅陽性肝臓癌治療用医薬組成物。

（１－２）FGFR4に関連する癌の治療用医薬組成物の製造のための、化合物Ａ又はその製薬学的に許容される塩の使用。別の態様として、FGF19に関連する癌の治療用医薬組成物の製造のための、化合物Ａ又はその製薬学的に許容される塩の使用。さらに別の態様として、FGF19遺伝子増幅陽性肝臓癌治療用医薬組成物の製造のための、化合物Ａ又はその製薬学的に許容される塩の使用。

（１－３）FGFR4に関連する癌の治療のための、化合物Ａ又はその製薬学的に

許容される塩の使用。別の態様として、FGF19に関連する癌の治療のための、化合物Ａ又はその製薬学的に許容される塩の使用。さらに別の態様として、FGF19遺伝子増幅陽性肝臓癌治療のための、化合物Ａ又はその製薬学的に許容される塩の使用。

（１－４）FGFR4に関連する癌の治療のための、化合物Ａ又はその製薬学的に許容される塩。別の態様として、FGF19に関連する癌の治療のための、化合物Ａ又はその製薬学的に許容される塩。さらに別の態様として、FGF19遺伝子増幅陽性肝臓癌治療のための、化合物Ａ又はその製薬学的に許容される塩。

（１－５）化合物Ａ又はその製薬学的に許容される塩の有効量を対象に投与することからなる、FGFR4に関連する癌の治療方法。別の態様として、化合物Ａ又はその製薬学的に許容される塩の有効量を対象に投与することからなる、FGF19に関連する癌の治療方法。さらに別の態様として、化合物Ａ又はその製薬学的に許容される塩の有効量を対象に投与することからなる、FGF19遺伝子増幅陽性肝臓癌治療方法。

[0024] （２－１）化合物Ｂ又はその製薬学的に許容される塩、及び賦形剤を含有するFGFR4に関連する癌の治療用医薬組成物。別の態様として、化合物Ｂ又はその製薬学的に許容される塩、及び賦形剤を含有するFGF19に関連する癌の治療用医薬組成物。さらに別の態様として、化合物Ｂ又はその製薬学的に許容される塩、及び賦形剤を含有するFGF19遺伝子増幅陽性肝臓癌治療用医薬組成物。

（２－２）FGFR4に関連する癌の治療用医薬組成物の製造のための、化合物Ｂ又はその製薬学的に許容される塩の使用。別の態様として、FGF19に関連する癌の治療用医薬組成物の製造のための、化合物Ｂ又はその製薬学的に許容される塩の使用。さらに別の態様として、FGF19遺伝子増幅陽性肝臓癌治療用医薬組成物の製造のための、化合物Ｂ又はその製薬学的に許容される塩の使用。

（２－３）FGFR4に関連する癌の治療のための、化合物Ｂ又はその製薬学的に許容される塩の使用。別の態様として、FGF19に関連する癌の治療のための、

化合物Ｂ又はその製薬学的に許容される塩の使用。さらに別の態様として、FGF19遺伝子増幅陽性肝臓癌治療のための、化合物Ｂ又はその製薬学的に許容される塩の使用。

（２－４）FGFR4に関連する癌の治療のための、化合物Ｂ又はその製薬学的に許容される塩。別の態様として、FGF19に関連する癌の治療のための、化合物Ｂ又はその製薬学的に許容される塩。さらに別の態様として、FGF19遺伝子増幅陽性肝臓癌治療のための、化合物Ｂ又はその製薬学的に許容される塩。

（２－５）化合物Ｂ又はその製薬学的に許容される塩の有効量を対象に投与することからなる、FGFR4に関連する癌の治療方法。別の態様として、化合物Ｂ又はその製薬学的に許容される塩の有効量を対象に投与することからなる、FGF19に関連する癌の治療方法。さらに別の態様として、化合物Ｂ又はその製薬学的に許容される塩の有効量を対象に投与することからなる、FGF19遺伝子増幅陽性肝臓癌治療方法。

[0025] （３－１）化合物Ｃ又はその製薬学的に許容される塩、及び賦形剤を含有するFGFR4に関連する癌の治療用医薬組成物。別の態様として、化合物Ｃ又はその製薬学的に許容される塩、及び賦形剤を含有するFGF19に関連する癌の治療用医薬組成物。さらに別の態様として、化合物Ｃ又はその製薬学的に許容される塩、及び賦形剤を含有するFGF19遺伝子増幅陽性肝臓癌治療用医薬組成物。

（３－２）FGFR4に関連する癌の治療用医薬組成物の製造のための、化合物Ｃ又はその製薬学的に許容される塩の使用。別の態様として、FGF19に関連する癌の治療用医薬組成物の製造のための、化合物Ｃ又はその製薬学的に許容される塩の使用。さらに別の態様として、FGF19遺伝子増幅陽性肝臓癌治療用医薬組成物の製造のための、化合物Ｃ又はその製薬学的に許容される塩の使用。

（３－３）FGFR4に関連する癌の治療のための、化合物Ｃ又はその製薬学的に許容される塩の使用。別の態様として、FGF19に関連する癌の治療のための、化合物Ｃ又はその製薬学的に許容される塩の使用。さらに別の態様として、F

GF19遺伝子増幅陽性肝臓癌治療のための、化合物Ｃ又はその製薬学的に許容される塩の使用。

（３－４）FGFR4に関連する癌の治療のための、化合物Ｃ又はその製薬学的に許容される塩。別の態様として、FGF19に関連する癌の治療のための、化合物Ｃ又はその製薬学的に許容される塩。さらに別の態様として、FGF19遺伝子増幅陽性肝臓癌治療のための、化合物Ｃ又はその製薬学的に許容される塩。

（３－５）化合物Ｃ又はその製薬学的に許容される塩の有効量を対象に投与することからなる、FGFR4に関連する癌の治療方法。別の態様として、化合物Ｃ又はその製薬学的に許容される塩の有効量を対象に投与することからなる、FGF19に関連する癌の治療方法。さらに別の態様として、化合物Ｃ又はその製薬学的に許容される塩の有効量を対象に投与することからなる、FGF19遺伝子増幅陽性肝臓癌治療方法。

[0026] （４－１）化合物Ｄ又はその製薬学的に許容される塩、及び賦形剤を含有するFGFR4に関連する癌の治療用医薬組成物。別の態様として、化合物Ｄ又はその製薬学的に許容される塩、及び賦形剤を含有するFGF19に関連する癌の治療用医薬組成物。さらに別の態様として、化合物Ｄ又はその製薬学的に許容される塩、及び賦形剤を含有するFGF19遺伝子増幅陽性肝臓癌治療用医薬組成物。

（４－２）FGFR4に関連する癌の治療用医薬組成物の製造のための、化合物Ｄ又はその製薬学的に許容される塩の使用。別の態様として、FGF19に関連する癌の治療用医薬組成物の製造のための、化合物Ｄ又はその製薬学的に許容される塩の使用。さらに別の態様として、FGF19遺伝子増幅陽性肝臓癌治療用医薬組成物の製造のための、化合物Ｄ又はその製薬学的に許容される塩の使用。

（４－３）FGFR4に関連する癌の治療のための、化合物Ｄ又はその製薬学的に許容される塩の使用。別の態様として、FGF19に関連する癌の治療のための、化合物Ｄ又はその製薬学的に許容される塩の使用。さらに別の態様として、FGF19遺伝子増幅陽性肝臓癌治療のための、化合物Ｄ又はその製薬学的に許容

される塩の使用。

（４－４）FGFR4に関連する癌の治療のための、化合物Ｄ又はその製薬学的に許容される塩。別の態様として、FGF19に関連する癌の治療のための、化合物Ｄ又はその製薬学的に許容される塩。さらに別の態様として、FGF19遺伝子増幅陽性肝臓癌治療のための、化合物Ｄ又はその製薬学的に許容される塩。

（４－５）化合物Ｄ又はその製薬学的に許容される塩の有効量を対象に投与することからなる、FGFR4に関連する癌の治療方法。別の態様として、化合物Ｄ又はその製薬学的に許容される塩の有効量を対象に投与することからなる、FGF19に関連する癌の治療方法。さらに別の態様として、化合物Ｄ又はその製薬学的に許容される塩の有効量を対象に投与することからなる、FGF19遺伝子増幅陽性肝臓癌治療方法。

[0027] （５－１）化合物Ｅ又はその製薬学的に許容される塩、及び賦形剤を含有するFGFR4に関連する癌の治療用医薬組成物。別の態様として、化合物Ｅ又はその製薬学的に許容される塩、及び賦形剤を含有するFGF19に関連する癌の治療用医薬組成物。さらに別の態様として、化合物Ｅ又はその製薬学的に許容される塩、及び賦形剤を含有するFGF19遺伝子増幅陽性肝臓癌治療用医薬組成物。

（５－２）FGFR4に関連する癌の治療用医薬組成物の製造のための、化合物Ｅ又はその製薬学的に許容される塩の使用。別の態様として、FGF19に関連する癌の治療用医薬組成物の製造のための、化合物Ｅ又はその製薬学的に許容される塩の使用。さらに別の態様として、FGF19遺伝子増幅陽性肝臓癌治療用医薬組成物の製造のための、化合物Ｅ又はその製薬学的に許容される塩の使用。

（５－３）FGFR4に関連する癌の治療のための、化合物Ｅ又はその製薬学的に許容される塩の使用。別の態様として、FGF19に関連する癌の治療のための、化合物Ｅ又はその製薬学的に許容される塩の使用。さらに別の態様として、FGF19遺伝子増幅陽性肝臓癌治療のための、化合物Ｅ又はその製薬学的に許容される塩の使用。

（５－４）FGFR4に関連する癌の治療のための、化合物Ｅ又はその製薬学的に許容される塩。別の態様として、FGF19に関連する癌の治療のための、化合物Ｅ又はその製薬学的に許容される塩。さらに別の態様として、FGF19遺伝子増幅陽性肝臓癌治療のための、化合物Ｅ又はその製薬学的に許容される塩。

（５－５）化合物Ｅ又はその製薬学的に許容される塩の有効量を対象に投与することからなる、FGFR4に関連する癌の治療方法。別の態様として、化合物Ｅ又はその製薬学的に許容される塩の有効量を対象に投与することからなる、FGF19に関連する癌の治療方法。さらに別の態様として、化合物Ｅ又はその製薬学的に許容される塩の有効量を対象に投与することからなる、FGF19遺伝子増幅陽性肝臓癌治療方法。

[0028] また、「化合物Ａ、化合物Ｂ、化合物Ｃ、化合物Ｄ若しくは化合物Ｅの製薬学的に許容される塩」とは、化合物Ａ、化合物Ｂ、化合物Ｃ、化合物Ｄ若しくは化合物Ｅの酸付加塩を意味し、具体的には、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸や、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、マンデル酸、酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、ジトルオイル酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸等の有機酸との酸付加塩が挙げられる。なお、「化合物Ａ、化合物Ｂ、化合物Ｃ、化合物Ｄ若しくは化合物Ｅ」には、化合物Ａ、化合物Ｂ、化合物Ｃ、化合物Ｄ若しくは化合物Ｅの溶媒和物、具体的には、例えば水和物やエタノール和物を含む。

なお、「化合物Ａ、化合物Ｂ、化合物Ｃ、化合物Ｄ若しくは化合物Ｅ、又はその製薬学的に許容される塩」のある態様としては、塩を形成していないフリーベース、即ち、化合物Ａ、化合物Ｂ、化合物Ｃ、化合物Ｄ若しくは化合物Ｅが挙げられ、別の態様としては化合物Ａであり、さらに別の態様としては化合物Ｂであり、さらに別の態様としては化合物Ｃであり、さらに別の態様としては化合物Ｄであり、さらに別の態様としては化合物Ｅである。

[0029] 化合物Ａ、化合物Ｂ、化合物Ｃ、化合物Ｄ若しくは化合物Ｅ、又はその製

薬学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物は、当分野において通常用いられている賦形剤、即ち、薬剤用賦形剤や薬剤用担体等を用いて、通常使用されている方法によって調製することができる。

投与は錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤等による経口投与、又は、静脈内等の注射剤、坐剤、経皮用液剤、経皮用貼付剤、経粘膜液剤等による非経口投与のいずれの形態であってもよい。

[0030] 経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、１種又は２種以上の有効成分を、少なくとも１種の不活性な賦形剤と混合される。組成物は、常法に従って、不活性な添加剤、例えば滑沢剤や崩壊剤、安定化剤、溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は必要により糖衣又は胃溶性若しくは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよい。

経口投与のための液体組成物は、薬剤的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤又はエリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水又はエタノールを含む。当該液体組成物は不活性な希釈剤以外に可溶化剤、湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

[0031] 非経口投与のための注射剤は、無菌の水性又は非水性の溶液剤、懸濁剤又は乳濁剤を含有する。水性の溶剤としては、例えば注射用蒸留水又は生理食塩液が含まれる。非水性の溶剤としては、例えばエタノールのようなアルコール類がある。このような組成物は、さらに等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、又は溶解補助剤を含んでもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。また、これらは無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解又は懸濁して使用することもできる。

[0032] 通常経口投与の場合、1日の投与量は、体重当たり約0.001～100 mg/kg、好ましくは0.01～30 mg/kg、更に好ましくは0.1～10 mg/kgが適当であり、これを1回であるいは2回～4回に分けて投与する。静脈内投与される場合は、1日

の投与量は、体重当たり約0.0001～10 mg/kgが適当で、1日1回～複数回に分けて投与する。また、経粘膜剤としては、体重当たり約0.001～100 mg/kgを1日1回～複数回に分けて投与する。投与量は症状、年令、性別等を考慮して個々の場合に応じて適宜決定される。

[0033] 投与経路、剤形、投与部位、賦形剤や添加剤の種類によって異なるが、本発明の医薬組成物は0.01～100重量%、ある態様としては0.01～50重量%の有効成分である１種またはそれ以上の化合物Ａ、化合物Ｂ、化合物Ｃ、化合物Ｄ若しくは化合物Ｅ、又はその製薬学的に許容される塩を含有する。

[0034] 本発明の医薬組成物は、癌、とりわけFGFR4に関連する癌、FGF19に関連する癌、FGF19遺伝子増幅陽性肝臓癌、あるいは肝臓癌に有効性を示すと考えられる種々の治療剤又は予防剤と併用することができる。当該併用は、同時投与、或いは別個に連続して、若しくは所望の時間間隔をおいて投与してもよい。同時投与製剤は、配合剤であっても別個に製剤化されていてもよい。

実施例

[0035] 以下、化合物Ａ、化合物Ｂ、化合物Ｃ、化合物Ｄ及び化合物Ｅの製造方法を製造例として示す。なお、これらの化合物の製造法は、以下に示される具体的製造例の製造法のみに限定されるものではなく、これらの製造法の組み合わせ、あるいは当業者に自明である方法によっても製造されうる。また、これらの化合物は前述の特許文献４に記載された方法、若しくはこれに準じた方法によっても製造されうる。

[0036] 製造例１　化合物Ａの製造

（１）3,5-ジメトキシ安息香酸メチル(1g)とアセトニトリル(20mL)の混合物を氷冷し、N-フルオロ-N'-(クロロメチル)トリエチレンジアミン ビス(テトラフルオロボラート)(4.09g)を加え、室温で終夜撹拌した。反応混合物に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウム及び塩基性シリカゲルを加え、30分間撹拌した後、濾過した。濾液を減圧濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、2,6-ジフルオロ-3,5-ジメトキシ安息香酸メ

チル(292mg)を得た。

MS(ESI+):233[(M+H)$^+$].

（２）2,6-ジフルオロ-3,5-ジメトキシ安息香酸メチル(10g)とテトラヒドロフラン(57mL)の混合物を氷冷し、水素化ホウ素リチウム(3.0mol/L テトラヒドロフラン溶液、43mL)を加えた後、室温で65時間撹拌した。反応混合物を再び氷冷し、さらに水素化ホウ素リチウム(3.0mol/L テトラヒドロフラン溶液、14.4mL)を加え、室温で22時間撹拌した。反応混合物を氷冷し、氷水(300mL)の中にゆっくり加えた。さらに濃塩酸(25mL)をゆっくり加えて、室温で1時間撹拌した。トルエン/酢酸エチル(1:1)で抽出し、有機層を飽和重曹水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。濾液を減圧濃縮し、(2,6-ジフルオロ-3,5-ジメトキシフェニル)メタノール(8.67g)を得た。

MS(EI+):204[(M)$^+$].

（３）(2,6-ジフルオロ-3,5-ジメトキシフェニル)メタノール(1.71g)、トリエチルアミン(2.57mL)及びテトラヒドロフラン(34.2mL)の混合物を氷冷し、メタンスルホニル クロリド(716μL)を加えた後、1時間撹拌した。不溶物を濾別した後、濾液を減圧濃縮した。残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。濾液を減圧濃縮し、2,6-ジフルオロ-3,5-ジメトキシベンジル メタンスルホネート(2.32g)を得た。

NMR(DMSO-d_6):3.24(3H,s),3.88(6H,s),5.30(2H,s),7.12(1H,t,J=8.4Hz).

（４）2-クロロ-5-ヒドロキシピリミジン(4.38g)、2,6-ジフルオロ-3,5-ジメトキシベンジル メタンスルホネート(7.89g)及びN,N-ジメチルホルムアミド(78.9mL)の混合物に、炭酸カリウム(9.27g)を加えた後、60℃で1時間撹拌した。反応混合物に水を加えた後、氷冷下30分間撹拌した。生じた固体を濾取し、水で洗浄した後、減圧乾燥し、2-クロロ-5-[(2,6-ジフルオロ-3,5-ジメトキシベンジル)オキシ]ピリミジン(8.53g)を得た。

MS(APCI/ESI+):317[(M+H)$^+$].

（５）アルゴン雰囲気下、2-クロロ-5-[(2,6-ジフルオロ-3,5-ジメトキシベンジル)オキシ]ピリミジン(1.03g)、3-メトキシ-4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]アニリン(1.29g)、1,1'-ビナフタレン-2,2'-ジイルビス(ジフェニルホスフィン)(609mg)、炭酸セシウム(3.19g)及びジオキサン(20.6mL)の混合物に、酢酸パラジウム(146mg)を室温で加え、100℃で4時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。濾液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール/濃アンモニア水)、続いて塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製した後、酢酸エチル、続いてエタノールで固化し、5-[(2,6-ジフルオロ-3,5-ジメトキシベンジル)オキシ]-N-{3-メトキシ-4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]フェニル}ピリミジン-2-アミン(化合物Ａ：830mg)を得た。

MS(ESI+):585[$(M+H)^+$].

NMR(DMSO-d_6):1.45-1.60(2H,m),1.73-1.84(2H,m),2.14(3H,s),2.17-2.58(11H,m),3.24-3.36(2H,m),3.75(3H,s),3.87(6H,s),5.16(2H,s),6.79(1H,d,J=8.8Hz),7.07(1H,t,J=8.4Hz),7.24(1H,dd,J=8.8,2.4Hz),7.32(1H,d,J=2.4Hz),8.29(2H,s),9.21(1H,s).

[0037] 製造例２　化合物Ｂの製造

（１）アルゴン雰囲気下、製造例１（４）と同様の方法で製造した2-クロロ-5-[(2,6-ジフルオロ-3,5-ジメトキシベンジル)オキシ]ピリミジン(800mg)、2-(4-アミノ-1H-ピラゾール-1-イル)エタノール(642mg)、1,1'-ビナフタレン-2,2'-ジイルビス(ジフェニルホスフィン)(472mg)、炭酸セシウム(2.47g)及びジオキサン(16mL)の混合物に、酢酸パラジウム(113mg)を室温で加え、100℃で6時間撹拌した。反応混合物に水とクロロホルムを加え、不溶物を濾別した後、濾液をクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。濾液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)で精製し、2-[4-({5-[

(2,6-ジフルオロ-3,5-ジメトキシベンジル)オキシ]ピリミジン-2-イル}アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル]エタノール(化合物Ｂ：139mg)を得た。

MS(ESI+):408[$(M+H)^+$].

NMR(DMSO-d_6):3.69(2H,dd,J=11.0,5.6Hz),3.87(6H,s),4.07(2H,t,J=5.6Hz),4.83(1H,t,J=5.4Hz),5.14(2H,s),7.07(1H,t,J=8.4Hz),7.45(1H,d,J=0.6Hz),7.88(1H,d,J=0.6Hz),8.26(2H s),9.20(1H,s).

[0038] 製造例３　化合物Ｃの製造

（１）アルゴン雰囲気下、製造例１（４）と同様の方法で製造した2-クロロ-5-[(2,6-ジフルオロ-3,5-ジメトキシベンジル)オキシ]ピリミジン(1.33g)、1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-アミン(913mg)、1,1'-ビナフタレン-2,2'-ジイルビス(ジフェニルホスフィン)(785mg)、酢酸パラジウム(189mg)及びジオキサン(26.6mL)の混合物に、炭酸セシウム(4.11g)を室温で加え、100℃で4時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過した。濾液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、5-[(2,6-ジフルオロ-3,5-ジメトキシベンジル)オキシ]-N-[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピリミジン-2-アミン(1.73g)を得た。

MS(APCI/ESI+):448[$(M+H)^+$].

（２）5-[(2,6-ジフルオロ-3,5-ジメトキシベンジル)オキシ]-N-[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピリミジン-2-アミン(3.59g)及びメタノール(20mL)の混合物に、塩化水素(4mol/L ジオキサン溶液、40mL)を加え、室温で6時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮した後、残渣に飽和重曹水を加えた。生じた固体を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄した後、減圧乾燥し、5-[(2,6-ジフルオロ-3,5-ジメトキシベンジル)オキシ]-N-(1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-アミン(2.9g)を得た。

MS(APCI/ESI+):364[$(M+H)^+$].

（３）5-[(2,6-ジフルオロ-3,5-ジメトキシベンジル)オキシ]-N-(1H-ピラゾ

ール-4-イル)ピリミジン-2-アミン(50mg)、炭酸カリウム(57mg)及びN,N-ジメチルホルムアミド(1mL)の混合物に[(4S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル]メチル 4-メチルベンゼンスルホネート(118mg)を加え、60℃で1時間、110℃で4日間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。濾液を減圧濃縮した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、5-[(2,6-ジフルオロ-3,5-ジメトキシベンジル)オキシ]-N-(1-{[(4R)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル]メチル}-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-アミン(39mg)を得た。

MS(APCI/ESI+):478[$(M+H)^+$].

（４）5-[(2,6-ジフルオロ-3,5-ジメトキシベンジル)オキシ]-N-(1-{[(4R)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル]メチル}-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-アミン(45mg)及びテトラヒドロフラン(2mL)の混合物に塩酸(1mol/L、1mL)を加え、50℃で3時間撹拌した。反応混合物に飽和重曹水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過した。濾液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)で精製した後、酢酸エチルで固化し、(2R)-3-[4-({5-[(2,6-ジフルオロ-3,5-ジメトキシベンジル)オキシ]ピリミジン-2-イル}アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-1,2-ジオール(化合物Ｃ：25mg)を得た。

MS(ESI+):438[$(M+H)^+$].

NMR(DMSO-d_6):3.23-3.38(2H,m),3.72-3.80(1H,m),3.84-3.96(7H,m),4.15(1H,dd,J=13.8,4.1Hz),4.67(1H,t,J=5.6Hz),4.91(1H,d,J=5.3Hz),5.14(2H,s),7.06(1H,t,J=8.4Hz),7.45(1H,d,J=0.6Hz),7.87(1H,d,J=0.6Hz),8.26(2H,s),9.21(1H,s).

[0039] 製造例４　化合物Ｄの製造

（１）アルゴン雰囲気下、製造例１（４）と同様の方法で製造した2-クロロ-5-[(2,6-ジフルオロ-3,5-ジメトキシベンジル)オキシ]ピリミジン（150mg)

、4-(4-メチルピペラジン-1-イル)アニリン(109mg)、1,1'-ビナフタレン-2,2'-ジイルビス(ジフェニルホスフィン)(88mg)、炭酸セシウム(463mg)及びジオキサン(3mL)の混合物に、酢酸パラジウム(21mg)を室温で加え、100℃で4時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。濾液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール/濃アンモニア水)で精製した後、酢酸エチル及びジイソプロピルエーテルで固化し、5-[(2,6-ジフルオロ-3,5-ジメトキシベンジル)オキシ]-N-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]ピリミジン-2-アミン（化合物Ｄ：156mg）を得た。

MS(ESI+):472[$(M+H)^+$].

NMR(DMSO-d_6):2.21(3H,s),2.41-2.48(4H,m),2.98-3.08(4H,m),3.87(6H,s),5.15(2H,s),6.81-6.90(2H,m),7.07(1H,t,J=8.4Hz),7.47-7.55(2H,m),8.26(2H,s),9.15(1H,s).

[0040] 製造例５　化合物Ｅの製造

（１）(1-メチル-3-ニトロ-1H-ピラゾール-5-イル)メタノール(398mg)、3,4-ジヒドロ-2H-ピラン(459μL)及び酢酸エチル(8mL)の混合物に、p-トルエンスルホン酸 一水和物(96mg)を加え、室温で1.5時間撹拌した。さらに3,4-ジヒドロ-2H-ピラン(459μL)及びp-トルエンスルホン酸 一水和物(96mg)を加え、室温で1.5時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過した。濾液を減圧濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、1-メチル-3-ニトロ-5-[(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)メチル]-1H-ピラゾール(487mg)を得た。

MS(APCI/ESI+):242[$(M+H)^+$].

（２）1-メチル-3-ニトロ-5-[(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)メチル]-1H-ピラゾール(487mg)、テトラヒドロフラン(4.9mL)及びエタノール(4.9mL)の混合物に、10%パラジウム-炭素(含水、50mg)を加えた。水素雰囲気下、

12時間撹拌した後、不溶物を濾別した。濾液を減圧濃縮し、1-メチル-5-[(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)メチル]-1H-ピラゾール-3-アミン(426mg)を得た。

MS(APCI/ESI+):212[(M+H)$^+$].

（３）製造例３（１）と同様にして、1-メチル-5-[(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)メチル]-1H-ピラゾール-3-アミン、及び、製造例１（４）と同様の方法で製造した2-クロロ-5-[(2,6-ジフルオロ-3,5-ジメトキシベンジル)オキシ]ピリミジンを原料として用いて、5-[(2,6-ジフルオロ-3,5-ジメトキシベンジル)オキシ]-N-{1-メチル-5-[(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)メチル]-1H-ピラゾール-3-イル}ピリミジン-2-アミンを得た。

MS(APCI/ESI+):492[(M+H)$^+$].

（４）5-[(2,6-ジフルオロ-3,5-ジメトキシベンジル)オキシ]-N-{1-メチル-5-[(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)メチル]-1H-ピラゾール-3-イル}ピリミジン-2-アミン(706mg)とメタノール(8mL)の混合物に塩化水素(4mol/Lジオキサン溶液、8mL)を加え、室温で3時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮した後、残渣に飽和重曹水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過した。濾液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製した後、エタノールで固化し、[3-({5-[(2,6-ジフルオロ-3,5-ジメトキシベンジル)オキシ]ピリミジン-2-イル}アミノ)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル]メタノール(444mg)を得た。

MS(ESI+):408[(M+H)$^+$].

（５）[3-({5-[(2,6-ジフルオロ-3,5-ジメトキシベンジル)オキシ]ピリミジン-2-イル}アミノ)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル]メタノール(350mg)、トリエチルアミン(359μL)、ジクロロメタン(7mL)及びテトラヒドロフラン(7mL)の混合物を氷冷し、メタンスルホニル クロリド(120μL)を加えた後、室温で3時間撹拌した。反応混合物に水及び酢酸エチルを加え、生じた固体を濾取した後、減圧乾燥し、[3-({5-[(2,6-ジフルオロ-3,5-ジメトキシベンジル)オ

キシ]ピリミジン-2-イル}アミノ)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル]メチル メタンスルホネート(218mg)を得た。

NMR($CDCl_3$):2.96(3H,s),3.85(3H,s),3.89(6H,s),5.16(2H,s),5.25(2H,s),6.68(1H,t,J=8.0Hz),6.91(1H,s),7.63(1H,brs),8.24(2H,s).

（６）[3-({5-[(2,6-ジフルオロ-3,5-ジメトキシベンジル)オキシ]ピリミジン-2-イル}アミノ)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル]メチル メタンスルホネート(795mg)とN-メチルピロリドン(15.9mL)の混合物に、1-メチルピペラジン(901μL)を加え、80℃で2時間撹拌した。反応混合物に水及び飽和重曹水を加え、生じた固体を濾取した後、濾液をクロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過した。濾液を減圧濃縮し、残渣を先に濾取した固体と合わせた後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)、続いて塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/メタノール)で精製した後、エタノール/ジイソプロピルエーテルにて固化し、5-[(2,6-ジフルオロ-3,5-ジメトキシベンジル)オキシ]-N-{1-メチル-5-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]-1H-ピラゾール-3-イル}ピリミジン-2-アミン(化合物Ｅ：168mg)を得た。

MS(ESI+):490[$(M+H)^+$].

NMR(DMSO-d_6):2.14(3H,s),2.18-2.53(8H,m),3.45(2H,s),3.67(3H,s),3.87(6H,s),5.15(2H,s),6.46(1H,s),7.06(1H,t,J=8.4Hz),8.26(2H,s),9.42(1H,s).

[0041] 本発明の医薬組成物の薬理的効果は、以下の実施例により確認した。

[0042] 試験例１ FGFR4酵素アッセイ

酵素アッセイにはヒトリコンビナントFGFR4(カルナバイオ社、カタログ番号;

08CBS-0716C)を使用した。測定法の概略を以下に示す。

被験化合物をジメチルスルホキシド(DMSO)にて溶解し、DMSO濃度が2%となるようにreaction buffer (100mM HEPES(pH 7.5), 0.003% Briji-35, 0.004% Tween 20, 0.5mM DTT, 10mM $MgCl_2$) で希釈し、化合物溶液を調製した。384穴プレート1 wellに、

（１）化合物溶液4μLを添加し、

（２）reaction bufferで希釈したFGFR4酵素（3 ng/μL）を2μL添加し、

（３）20分後に蛍光基質ペプチド水溶液（組成は、100 mM HEPES(pH 7.5)、0.003% Brij-35、0.004% Tween 20、0.5mM DTT、10mM $MgCl_2$、3.75μM substrate-FL-peptide 30 (Perkin Elmer Product NO. 760430)、750μM ATP）を4μL添加し、

（４）30分間、室温にて反応させた(アッセイ時の被験化合物終濃度 10nM)。

（５）20mM EDTA 溶液を 15μL/well加え反応停止後、LabChip EZ Reader (Perkin Elmer) にて、FGFR4のキナーゼ反応により生成されたリン酸化基質ペプチド量を測定した。

被験化合物未添加（DMSOのみ添加）のwellの測定値を0%阻害、FGFR4酵素未添加のwellの測定値を100%阻害とし、各化合物の10nMでのFGFR4酵素阻害率を算出した。即ち、FGFR4酵素阻害率は、〈FGFR4酵素阻害率（%）〉＝［１－{〈被験化合物を添加したwellの測定値〉－〈FGFR4酵素未添加のwellの測定値〉}／{〈被験化合物未添加（DMSOのみ添加）のwellの測定値〉－〈FGFR4酵素未添加のwellの測定値〉}］×１００にて算出した。その結果を表１に示す。

[0043] [表1]

各被験化合物(10nM)の FGFR4 キナーゼ活性阻害率

被験化合物	阻害率(%)
化合物A	78
化合物B	65
化合物C	71
化合物D	82
化合物E	31

[0044] 以上の結果から、本発明の医薬組成物の有効成分である、化合物Ａ、化合物Ｂ、化合物Ｃ、化合物Ｄ及び化合物Ｅが、FGFR4のキナーゼ活性を阻害することが確認された。

[0045] 試験例２　FGF19遺伝子増幅陽性肝臓癌細胞（HuH-7）の増殖アッセイ

HuH-7細胞は、FGF19遺伝子増幅が報告されている肝実質細胞癌細胞株であ

る（Cancer Cell. 2011, 19(3):347-58）。

HuH-7細胞（ヒューマンサイエンス研究資源バンクより購入, JCRB0403）を500cells/90μL/wellずつ96穴ポリスチレン製平底プレートへ播種し、翌日に被験化合物溶液（10μL）を添加した(被験化合物溶液の最終濃度37nM、DMSOの最終濃度0.1%)。被験化合物溶液を添加して５日後に、HuH-7細胞の細胞数をCellTiter-Glo Luminescent Cell Viability Assay (Promega)を用い、ARVO x3（Perkin Elmer）にて測定した。被験化合物未添加（DMSOのみ添加）のwellの測定値を0%阻害、細胞未播種(培地のみ)のwellの測定値を100%阻害とし、各被験化合物37nMでの増殖阻害率を算出した。即ち、〈増殖阻害率（%）〉＝[１－｛〈被験化合物を添加したwellの測定値〉－〈細胞未播種(培地のみ)のwellの測定値〉｝/｛〈被験化合物未添加（DMSOのみ添加）のwellの測定値〉－〈細胞未播種(培地のみ)のwellの測定値〉｝]×１００にて算出した。その結果を表２に示す。

[0046] [表2]

各被験化合物(37nM)のHuH-7細胞増殖阻害率

被験化合物	阻害率(%)
化合物A	53
化合物B	47
化合物C	55
化合物D	65
化合物E	11

[0047] 以上の結果から、本発明の医薬組成物の有効成分である、化合物Ａ、化合物Ｂ、化合物Ｃ、化合物Ｄ及び化合物Ｅが、FGF19遺伝子が増幅した肝臓癌細胞の増殖を阻害することが確認された。

[0048] 試験例３　FGF19遺伝子増幅陽性肝臓癌細胞（HuH-7）皮下移植マウスモデル抗腫瘍試験

ヌードマウス（CAnN.Cg-Foxn1nu/CrlCrlj(nu/nu)：日本チャールスリバー、オス、4-5週齢）右腹側の皮下に3×10^6cells/0.1mL(PBSとマトリゲルを、1:1で懸濁した溶液)のHuH-7細胞を移植した。移植から、約３週間後、腫瘍体積および体重にて群分けを実施した。各被験化合物投与群は、４または５匹で

構成され、各群の平均腫瘍体積は147-180mm^{3}であった。被験化合物は、0.5%メチルセルロース水溶液を用い、懸濁液とし、１日１回連日経口投与した。被験化合物の投与量は、化合物Ｃについては0.3mg/kg/day、化合物Ａ、化合物Ｂ、化合物Ｄ、及び化合物Ｅについては1mg/kg/dayとし、投与開始日（０日目）と、最終測定日（化合物Ｅについては９日目、化合物Ａ、化合物Ｃ、及び化合物Ｄについては１０日目、化合物Ｂについては１３日目）に腫瘍体積を測定した。腫瘍体積は、ノギスにて短径、長径を測定し、（腫瘍体積mm^3）＝（短径mm×短径mm×長径mm）/2にて算出した。また、被験化合物未添加群（即ち0.5%メチルセルロース水溶液のみを投与）をコントロール群とし、コントロール群の最終測定日は、各化合物の最終測定日と同日（化合物Ｅに対するコントロール群については９日目、化合物Ａ、化合物Ｃ、及び化合物Ｄに対するコントロール群については１０日目、化合物Ｂに対するコントロール群については１３日目）とした。各被験化合物の腫瘍増殖抑制率は、〈腫瘍増殖抑制率（%）〉＝〈１－（被験化合物投与群腫瘍体積増加量／コントロール群腫瘍体積増加量）〉×１００にて算出した。腫瘍体積増加量は、（腫瘍体積増加量）＝（各群の最終測定日の腫瘍体積）－（各群の０日目の腫瘍体積）として算出した。その結果を表３に示す。

[0049] [表3]

HuH-7 細胞皮下移植マウスモデルにおける腫瘍増殖抑制率

被験化合物	腫瘍増殖抑制率(%)
化合物A	80
化合物B	80
化合物C	56
化合物D	67
化合物E	44

[0050] 以上の結果から、本発明の医薬組成物の有効成分である、化合物Ａ、化合物Ｂ、化合物Ｃ、化合物Ｄ及び化合物ＥがFGF19遺伝子増幅陽性の肝臓癌細胞を皮下移植した動物モデルにおいて、肝臓癌の成長を抑制することが確認された。

[0051] 試験例１～３の結果より、化合物Ａ、化合物Ｂ、化合物Ｃ、化合物Ｄ若し

くは化合物Ｅ又はその製薬学的に許容される塩が、FGFR4のキナーゼ活性を阻害し、FGFR4やFGF19が関与する各種癌、とりわけ肝臓癌、ある態様としてFGF19遺伝子増幅陽性肝臓癌の増殖抑制に有用であることが示された。

産業上の利用可能性

[0052] 本発明の医薬組成物の有効成分である、化合物Ａ、化合物Ｂ、化合物Ｃ、化合物Ｄ若しくは化合物Ｅ、又はその製薬学的に許容される塩はFGFR4阻害作用を有し、FGFR4に関連する癌の治療用医薬組成物、別の態様としてFGF19に関連する癌の治療用医薬組成物、さらに別の態様としてFGF19遺伝子増幅陽性肝臓癌治療用医薬組成物の有効成分として使用できる。

請求の範囲

[請求項1] 5-[(2,6-ジフルオロ-3,5-ジメトキシベンジル)オキシ]-N-{3-メトキシ-4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]フェニル}ピリミジン-2-アミン、2-[4-({5-[(2,6-ジフルオロ-3,5-ジメトキシベンジル)オキシ]ピリミジン-2-イル}アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル]エタノール、(2R)-3-[4-({5-[(2,6-ジフルオロ-3,5-ジメトキシベンジル)オキシ]ピリミジン-2-イル}アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-1,2-ジオール、5-[(2,6-ジフルオロ-3,5-ジメトキシベンジル)オキシ]-N-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]ピリミジン-2-アミン若しくは5-[(2,6-ジフルオロ-3,5-ジメトキシベンジル)オキシ]-N-{1-メチル-5-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]-1H-ピラゾール-3-イル}ピリミジン-2-アミン、又はその製薬学的に許容される塩、及び賦形剤を含有するFGFR4に関連する癌の治療用医薬組成物。

[請求項2] FGFR4に関連する癌がFGF19に関連する癌である、請求項１に記載の医薬組成物。

[請求項3] FGFR4に関連する癌がFGF19遺伝子増幅陽性肝臓癌である、請求項１に記載の医薬組成物。

[請求項4] 5-[(2,6-ジフルオロ-3,5-ジメトキシベンジル)オキシ]-N-{3-メトキシ-4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]フェニル}ピリミジン-2-アミン又はその製薬学的に許容される塩、及び賦形剤を含有する、請求項１～請求項３のいずれかに記載の医薬組成物。

[請求項5] 2-[4-({5-[(2,6-ジフルオロ-3,5-ジメトキシベンジル)オキシ]ピリミジン-2-イル}アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル]エタノール又はその製薬学的に許容される塩、及び賦形剤を含有する、請求項１～請求項３のいずれかに記載の医薬組成物。

[請求項6] (2R)-3-[4-({5-[(2,6-ジフルオロ-3,5-ジメトキシベンジル)オキシ]ピリミジン-2-イル}アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-1,2-

ジオール又はその製薬学的に許容される塩、及び賦形剤を含有する、請求項１～請求項３のいずれかに記載の医薬組成物。

[請求項7] 5-[(2,6-ジフルオロ-3,5-ジメトキシベンジル)オキシ]-N-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]ピリミジン-2-アミン又はその製薬学的に許容される塩、及び賦形剤を含有する、請求項１～請求項３のいずれかに記載の医薬組成物。

[請求項8] 5-[(2,6-ジフルオロ-3,5-ジメトキシベンジル)オキシ]-N-{1-メチル-5-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]-1H-ピラゾール-3-イル}ピリミジン-2-アミン又はその製薬学的に許容される塩、及び賦形剤を含有する、請求項１～請求項３のいずれかに記載の医薬組成物。