

明 細 書

発明の名称 : FGFR3融合遺伝子およびそれを標的とする医薬

技術分野

[0001] 本発明は、癌細胞等の非正常細胞において発現する新規な融合ポリペプチド、該ポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、該ポリヌクレオチドを含むベクター、該ベクターを含む細胞、該ポリペプチドに特異的に結合する抗体およびその断片、該ポリヌクレオチドにハイブリダイズするオリゴヌクレオチドプライマー、該ポリヌクレオチドを切断するオリゴヌクレオチド、該抗体または該オリゴヌクレオチドを含む医薬組成物、該融合ポリペプチドまたは該ポリヌクレオチドの検出方法ならびに検出用キット、該融合ポリペプチドまたは該ポリヌクレオチドの存否を基準とする癌へのかかり易さ、癌の罹患の有無、または癌の進行の有無についての試験方法、FGFR阻害剤が適用される癌患者を選択する方法、FGFR阻害活性を有する化合物若しくはその薬学的に許容される塩を該融合ポリペプチドを発現または該ポリヌクレオチドを有する患者に投与されるように用いられることを特徴とする癌治療用医薬組成物、FGFR阻害活性を有する化合物若しくはその薬学的に許容される塩の有効量を該融合ポリペプチドを発現または該ポリヌクレオチドを有する患者に投与することを含む癌の治療または予防方法、該融合ポリペプチドを発現または該ポリヌクレオチドを有する患者に投与するための癌治療用医薬組成物の製造におけるFGFR阻害活性を有する化合物若しくはその薬学的に許容される塩の使用、該融合ポリペプチドを発現または該ポリヌクレオチドを有する患者の治療または予防における使用のためのFGFR阻害活性を有する化合物若しくはその薬学的に許容される塩、ならびにFGFR阻害剤を同定する方法、等に関する。

背景技術

[0002] 従来から、癌という疾患は、あらゆる臓器および組織で発生し、難治性かつ致死性の高い極めて厄介な疾患であることは言うまでもないが、最近の統

計データにおいても、2人に1人が一生のうちに癌と診断され、また、男性では4人に1人が、女性では6人に1人が癌で死亡するという状況であり、極めて深刻な疾患である。

[0003] 今日までに多数の抗癌剤が開発され多くの癌患者に処方され、一定の治療効果を上げているものの、その一方で、抗癌剤は、副作用が大きいことも周知の事実である。また、抗癌剤に対する反応、即ち、治療効果および副作用には、個体差があることも古くから知られているが、その原因は解明されてきていなかった。

[0004] 近年の科学技術の進展、特に、ゲノム薬理学（Pharmacogenomics: PGx）の急速な進歩により、癌をはじめとする各種の疾患（癌、糖尿病、高血圧、等）の分子レベルでの解明が可能となり、同様の症状を有する患者間において確認される様々な個体差、即ち、投与された薬物の吸収、分布、代謝および排泄の差異、作用部位での反応性の差異、病態の差異、および疾患に対する感受性の差異が、遺伝的多型性（遺伝子変異を含む）が関与している場合があることが明らかとなってきた。

[0005] このことから、例えば、既に癌に罹患している患者においては、抗癌剤が投与される前に、事前に該患者のゲノム情報を解析し、特定の遺伝的多型の存否を基準に、投与されるべき薬剤を選択し、また処方の態様を決定することにより、副作用を減らすとともに、治療効果の増大を図ることを期待できる。

[0006] また、同様に、健常人においても、このゲノム薬理学を用いて、各人のゲノム情報を解析し、特定の遺伝的多型の存否を基準に、薬物に対する反応性だけでなく、疾患感受性（疾患への罹患のし易さ）をあらかじめ予測することが可能となる。

[0007] そして、そのようにして明らかとされた特定の遺伝的多型またはそれに由来する変異ポリペプチドを、バイオマーカー（bio-marker）としたこの新しい治療方法は、オーダーメイド医療（order-made medicine）、テーラーメイド医療（tailor-made medicine）、個別化医療（personalized medicine）あ

るいはカスタムメイド医療 (custom-made medicine) と称され各国において医薬品の臨床開発および医療現場で取り入れられるようになってきている。

[0008] また、同様に、そのようにして明らかとされた当該特定の遺伝的多型またはそれに由来する変異ポリペプチドを標的とする薬剤は分子標的治療薬と称され、積極的な開発がなされはじめている。

[0009] 線維芽細胞増殖因子受容体 (FGFR) は、受容体型チロシンキナーゼファミリーに属しているキナーゼで、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4によりFGFRファミリーを構成している。リガンドは線維芽細胞増殖因子 (FGF) であり、22種の構造的に類似したタンパク質がファミリーを構成している。

[0010] FGFRを介して伝達されるシグナルはMAPK経路やPI3K/AKT経路に流れ、このシグナル伝達は、癌においては、細胞増殖、血管新生、細胞遊走、浸潤、転移などに関わっていること、またFGFRは、過剰発現、遺伝子過増幅、変異、転座によって活性化することが報告されている (非特許文献1)。例えば、FGFR3は、多発性骨髄腫で遺伝子転座 (非特許文献2)、膀胱癌で遺伝子変異 (非特許文献3)、卵巣癌、非小細胞性肺癌、肝細胞癌で過剰発現が知られている。

[0011] これらのことから、FGFRと癌との関連性が示唆されており、FGFRを阻害する活性を有する化合物の抗癌剤としての開発が試みられている (非特許文献4、非特許文献5)。

[0012] また、ごく最近、脳腫瘍膠芽細胞腫 (brain tumor glioblastoma multiforme (GBM)) の極僅かな症例 (97サンプル中の3サンプル ; 3.1%) においてFGFR3と形質転換酸性コイルドコイル蛋白質3 (transforming acidic coiled-coil; TACC3) との融合ポリペプチド、およびFGFR1とTACC1との融合ポリペプチドの存在が推定される遺伝子の転座が見出されたことが報告されたものの (非特許文献6)、FGFRと他のタンパク質との融合ポリペプチドと各種の癌種との関連性は依然として明らかにされていない。

先行技術文献

非特許文献

[0013] 非特許文献1 : Cytokine & Growth Factor Reviews, 2005, 16: 139-149

非特許文献2 : Blood, 2003, 101: 4569-4575

非特許文献3 : Nature Genetics, 1999 Sep., 23(1): 18-20

非特許文献4 : Cancer Research, 2012, 72: 2045-2056

非特許文献5 : J. Med. Chem., 2011, 54: 7066-7083

非特許文献6 : Science, Vol. 337, Issue 6099, 7 September 2012: 1231-1235

発明の概要

発明が解決しようとする課題

- [0014] 本発明は、このような状況に鑑みて、FGFR阻害剤による癌治療における個別化医療（personalized medicine）を可能とするバイオマーカーとして利用可能な癌細胞特異的な分子であり、また、FGFRを標的とする分子標的治療薬の開発に有用な癌細胞特異的な分子を同定、提供するとともに、その分子をバイオマーカーあるいは分子標的として用いた個別化医療ならびに分子標的治療薬の開発において用いる様々な物ならびに方法を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

- [0015] 上述のとおり、FGFRと癌との関連性が示唆されているものの、FGFRと他のタンパク質との融合ポリペプチドと各種の癌種との関連性は明らかにされていない。
- [0016] 本発明者らは上記課題を解決すべく、様々な癌細胞におけるFGFRコーディング遺伝子の発現、過増幅、変異および転座、等について精力的に研究を行い、複数の膀胱癌細胞および肺癌細胞において、FGFR3ポリペプチド遺伝子が他のポリペプチド遺伝子と融合した新規な融合ポリペプチド遺伝子、具体的には、FGFR3ポリペプチド遺伝子とBAIAP2L1ポリペプチド遺伝子との融合ポリペプチド遺伝子、およびFGFR3ポリペプチド遺伝子とTACC3ポリペプチド遺伝子との融合ポリペプチド遺伝子を見出し、本願発明を完成した。
- [0017] 即ち本発明は、具体的には、以下に記載される癌細胞等の非正常細胞において発現する新規な融合ポリペプチド、該ポリペプチドをコードするポリヌ

クレオチド、該ポリヌクレオチドを含むベクター、該ベクターを含む細胞、該ポリペプチドに特異的に結合する抗体およびその断片、該ポリヌクレオチドにハイブリダイズするオリゴヌクレオチドプライマー、該ポリヌクレオチドを切断するオリゴヌクレオチド、該抗体または該オリゴヌクレオチドを含む医薬組成物、該融合ポリペプチドまたは該ポリヌクレオチドの検出方法ならびに検出用キット、該融合ポリペプチドまたは該ポリヌクレオチドの存否を基準とする癌へのかかり易さ、癌の罹患の有無、または癌の進行の有無の試験方法、FGFR阻害剤が適用される癌患者を選択する方法、該融合ポリペプチドを発現または該ポリヌクレオチドを有する患者に投与されるように用いられることを特徴とする癌治療用医薬組成物、ならびにFGFR阻害剤を同定する方法、等に関する。

[0018] 〔１〕

FGFR3ポリペプチドと、BAIAP2L1ポリペプチド若しくはTACC3ポリペプチドとを含む融合ポリペプチド：

ここで、該FGFR3ポリペプチドは、配列番号６若しくは７に記載されるアミノ酸配列からなる野生型ポリペプチドの一部若しくは全部、または該野生型ポリペプチドにおいて１若しくは複数のアミノ酸が置換、欠失若しくは挿入されている変異ポリペプチドの一部若しくは全部であり、

該BAIAP2L1ポリペプチドは、配列番号８に記載されるアミノ酸配列からなる野生型ポリペプチドの一部若しくは全部、または該野生型ポリペプチドにおいて１若しくは複数のアミノ酸が置換、欠失若しくは挿入されている変異ポリペプチドの一部若しくは全部であり、

該TACC3ポリペプチドは、配列番号９に記載されるアミノ酸配列からなる野生型ポリペプチドの一部若しくは全部、または該野生型ポリペプチドにおいて１若しくは複数のアミノ酸が置換、欠失若しくは挿入されている変異ポリペプチドの一部若しくは全部である。

〔２〕

該FGFR3ポリペプチドが、配列番号６若しくは７に記載されるアミノ酸配列

からなる野生型ポリペプチドである、前記〔1〕記載の融合ポリペプチド。

〔3〕

該融合ポリペプチドが、FGFR3ポリペプチドと、BAIAP2L1ポリペプチドとを含む融合ポリペプチドである、前記〔1〕または〔2〕記載の融合ポリペプチド。

〔4〕

該融合ポリペプチドが、配列番号32または38に記載されるアミノ酸配列からなるポリペプチドである、前記〔3〕記載の融合ポリペプチド。

〔5〕

該融合ポリペプチドが、FGFR3ポリペプチドと、TACC3ポリペプチドとを含む融合ポリペプチドである、前記〔1〕または〔2〕記載の融合ポリペプチド。

〔6〕

該融合ポリペプチドが、配列番号28、30、34または36に記載されるアミノ酸配列からなるポリペプチドである、前記〔5〕記載の融合ポリペプチド。

〔7〕

該融合ポリペプチドが、膀胱癌または肺癌由来である、前記〔1〕乃至〔5〕のいずれかに記載の融合ポリペプチド。

〔8〕

前記〔1〕乃至〔7〕のいずれかに記載の融合ポリペプチドをコードするポリヌクレオチド。

〔9〕

配列番号14、15または16に記載されるヌクレオチド配列を含む前記〔8〕記載のポリヌクレオチド。

〔10〕

配列番号27、29、31、33、35または37に記載されるヌクレオチド配列を含む前記〔9〕に記載のポリヌクレオチド。

〔 1 1 〕

前記〔 8 〕乃至〔 1 0 〕のいずれかに記載のポリヌクレオチドを含むベクター。

〔 1 2 〕

前記〔 1 1 〕記載のベクターを含む組み換え細胞。

〔 1 3 〕

前記〔 1 〕乃至〔 7 〕のいずれかに記載の融合ポリペプチドに特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片。

〔 1 4 〕

前記〔 1 〕乃至〔 7 〕のいずれかに記載の融合ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドにそれぞれハイブリダイズする、センスプライマーおよびアンチセンスプライマーからなる該ポリヌクレオチドの検出または増幅のための一対のオリゴヌクレオチドプライマー。

〔 1 5 〕

前記〔 1 〕乃至〔 7 〕のいずれかに記載の融合ポリペプチドをコードするmRNAポリヌクレオチドに結合し、該mRNAポリヌクレオチドのタンパク質への翻訳を阻害する活性を有するオリゴヌクレオチド。

〔 1 6 〕

該オリゴヌクレオチドが、mRNAポリペプチドを切断するsiRNAである、前記〔 1 5 〕記載のオリゴヌクレオチド。

〔 1 7 〕

前記〔 1 3 〕記載の抗体またはその抗原結合断片を含む医薬組成物。

〔 1 8 〕

前記〔 1 5 〕または〔 1 6 〕記載のオリゴヌクレオチドを含む医薬組成物。

〔 1 9 〕

前記〔 1 〕乃至〔 7 〕のいずれかに記載の融合ポリペプチドに結合する抗体またはその抗原結合断片を用いて、被験者から単離された試料中において

、該融合ポリペプチドを検出する工程を含む、FGFR3ポリペプチドと、BAIAP2L1ポリペプチド若しくはTACC3ポリペプチドとを含む融合ポリペプチドの検出方法。

〔20〕

前記〔1〕乃至〔7〕のいずれかに記載の融合ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドにそれぞれハイブリダイズする、センスプライマーおよびアンチセンスプライマーからなる該ポリヌクレオチドの検出または増幅のための一対のオリゴヌクレオチドプライマーを用いて、被験者から単離された試料中において、該融合ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを検出する工程を含む、FGFR3ポリペプチドと、BAIAP2L1ポリペプチド若しくはTACC3ポリペプチドとを含む融合ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドの検出方法。

〔21〕

前記〔1〕乃至〔7〕のいずれかに記載の融合ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドにそれぞれハイブリダイズする、センスプライマーおよびアンチセンスプライマーからなる該ポリヌクレオチドの検出または増幅のための一対のオリゴヌクレオチドプライマーを含む、FGFR3ポリペプチドと、BAIAP2L1ポリペプチド若しくはTACC3ポリペプチドとを含む融合ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドの検出用キット。

〔22〕

前記〔1〕乃至〔7〕のいずれかに記載の融合ポリペプチドに結合する抗体またはその抗原結合断片を含む、FGFR3ポリペプチドと、BAIAP2L1ポリペプチド若しくはTACC3ポリペプチドとを含む融合ポリペプチドの検出用キット。

〔23〕

被験者から単離された試料中において、前記〔1〕乃至〔7〕のいずれかに記載の融合ポリペプチドの存否を決定し、該融合ポリペプチドが検出された場合には癌に罹患し易い、癌に罹患している、または癌が進行しているという基準に基づき、被験者の癌へのかかり易さ、癌の罹患の有無、または癌

の進行の有無について試験する方法。

〔24〕

被験者から単離された試料中において、前記〔1〕乃至〔7〕のいずれかに記載の融合ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドの存否を決定し、該融合ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドが検出された場合には癌に罹患し易い、癌に罹患している、または癌が進行しているという基準に基づき、被験者の癌へのかかり易さ、癌の罹患の有無、または癌の進行の有無について試験する方法。

〔25〕

該癌が、膀胱癌、脳腫瘍、頭頸部扁平上皮癌、肺癌、肺腺癌、肺扁平上皮癌、皮膚黒色腫、食道癌、胃癌または肝癌である、前記〔23〕または〔24〕記載の方法。

〔26〕

以下の工程を含む、FGFR阻害活性を有する化合物またはその薬学的に許容される塩を含有する抗癌剤が適用される患者を選択する方法：

（a） 被験者か単離した試料中において、前記〔1〕乃至〔7〕のいずれかに記載の融合ポリペプチドの存否を決定する工程；

（b） 該融合ポリペプチドの存在が確認された患者を該抗癌剤が適用される患者として選択する工程。

〔27〕

以下の工程を含む、FGFR阻害活性を有する化合物またはその薬学的に許容される塩を含有する抗癌剤が適用される患者を選択する方法：

（a） 被験者か単離した試料中において、前記〔1〕乃至〔7〕のいずれかに記載の融合ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドの存否を決定する工程；

（b） 該融合ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドの存在が確認された患者を該抗癌剤が適用される患者として選択する工程。

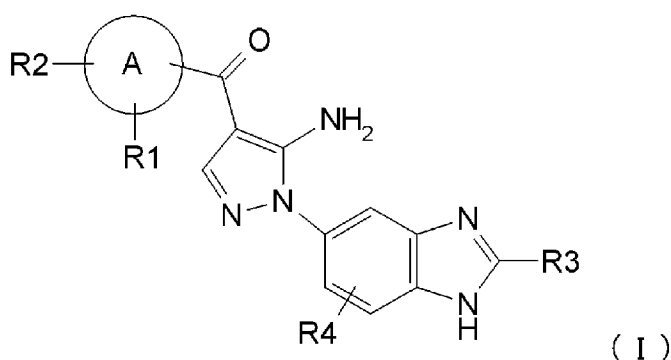
〔28〕

該癌が、膀胱癌、脳腫瘍、頭頸部扁平上皮癌、肺癌、肺腺癌、肺扁平上皮癌、皮膚黒色腫、食道癌、胃癌または肝癌である、前記〔26〕または〔27〕記載の方法。

〔29〕

該FGFR阻害活性を有する化合物またはその薬学的に許容される塩が、下記式で示されるいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩である、前記〔26〕乃至〔28〕のいずれかに記載の方法：

[化1]



(式中、 $R_1 \sim R_4$ は、それぞれ独立に以下の基を示す；

R_1 は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、 C_{1-4} アルキル、 $-OR_5$ 、 $-NR_6R_7$ 、 $-(CR_8R_9)_nZ_1$ 、 $-C(O)NR_{12}R_{13}$ 、 $-SR_{14}$ 、 $-SOR_{15}$ 、 $-SO_2R_{16}$ 、 $-NR_{17}SO_2R_{18}$ 、 $COOH$ 、P群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい C_{6-10} アリール、Q群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい5～10員ヘテロアリールもしくは3～10員ヘテロシクリル、 $-COR_{19}$ 、 $-COOR_{20}$ 、 $-OC(O)R_{21}$ 、 $-NR_{22}C(O)R_{23}$ 、 $-NR_{24}C(S)R_{25}$ 、 $-C(S)NR_{26}R_{27}$ 、 $-SO_2NR_{28}R_{29}$ 、 $-OSO_2R_{30}$ 、 $-SO_3R_{31}$ または $-Si(R_{32})_3$ を示し；

R_2 は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアル

ルキル、 C_{6-10} アリール C_{1-4} アルキル、 $-OR_5$ 、 $-NR_6R_7$ 、 $-(CR_8R_9)_nZ_1$ 、 $-C(O)NR_{12}R_{13}$ 、 $-SR_{14}$ 、 $-SOR_{15}$ 、 $-SO_2R_{16}$ 、 $-NR_{17}SO_2R_{18}$ 、 $COOH$ 、P群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい C_{6-10} アリール、Q群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい5～10員ヘテロアリールもしくは3～10員ヘテロシクリル、 $-COR_{19}$ 、 $-COOR_{20}$ 、 $-OC(O)R_{21}$ 、 $-NR_{22}C(O)R_{23}$ 、 $-NR_{24}C(S)R_{25}$ 、 $-C(S)NR_{26}R_{27}$ 、 $-SO_2NR_{28}R_{29}$ 、 $-OSO_2R_{30}$ 、 $-SO_3R_{31}$ または $-Si(R_{32})_3$ を示し；

または R_1 および R_2 は、それらが結合している原子と一緒に、3～10員ヘテロシクリルまたは5～10員ヘテロアリールを形成し、ここで該ヘテロシクリルまたは該ヘテロアリールは、ハロゲンで置換されていてもよく；

R_3 は水素、 C_{1-5} アルキル、 C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキルまたは C_{1-4} ハロアルキルを示し；

R_4 は、水素、ハロゲン、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、 C_{1-4} アルコキシ、 $-(CH_2)_nZ_1$ 、 $-NR_6R_7$ 、 $-OR_5$ 、 $-C(O)NR_{12}R_{13}$ 、 $-SR_{14}$ 、 $-SOR_{15}$ 、 $-SO_2R_{16}$ 、 $-NR_{17}SO_2R_{18}$ 、 $COOH$ 、 $-COR_{19}$ 、 $-COOR_{20}$ 、 $-OC(O)R_{21}$ 、 $-NR_{22}C(O)R_{23}$ 、 $-NR_{24}C(S)R_{25}$ 、 $-C(S)NR_{26}R_{27}$ 、 $-SO_2NR_{28}R_{29}$ 、 $-OSO_2R_{30}$ 、 $-SO_3R_{31}$ または $-Si(R_{32})_3$ を示し；

Aは、5～10員ヘテロアリール環または C_{6-10} アリール環であり；

R_5 は C_{1-5} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル C_{1-3} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-3} アルコキシ C_{1-4} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ C_{1-4} アルコキシ C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アミノアルキル、 C_{1-4} アルキルアミノ C_{1-4} アルキル、ジ(C_{1-4} アルキル)アミノ C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール、 C_{6-10} アリール C_{1-3}

アルキル、Q群から独立して選択される1または複数の基で置換されていて
もよい3～10員ヘテロシクリル C_{1-3} アルキル、3～10員ヘテロシクリル
、5～10員ヘテロアリール、5～10員ヘテロアリール C_{1-3} アルキル、 C_{1-6}
 C_{1-6} モノヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ジヒドロキシアルキルまたは C_{1-6} トリ
ヒドロキシアルキルを示し；

R_6 および R_7 は、同一でも異なってもよく、それぞれ、水素、 C_{1-4} アルキ
ル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-3} アル
コキシ C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール C_{1-3} アルキル、3～10員ヘテロシ
クリル C_{1-3} アルキル、5～10員ヘテロアリール C_{1-3} アルキル、 C_{1-6} モ
ノヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ジヒドロキシアルキル、 C_{1-6} トリヒドロキシ
アルキル、3～10員ヘテロシクリル、 C_{1-4} アミノアルキル、 C_{1-4} アルキ
ルアミノ C_{1-4} アルキル、ジ(C_{1-4} アルキル)アミノ C_{1-4} アルキルまたは
シアノ(C_{1-3} アルキル)を示すか、または R_6 および R_7 は、それらが結合し
ている窒素原子と一緒に becoming 3～10員ヘテロシクリルまたは5～10員
ヘテロアリールを形成し；

n は1～3を示し；

R_8 および R_9 は、同一でも異なってもよく、それぞれ水素、 C_{1-4} アルキル
またはハロゲンを示すか、または R_8 および R_9 は、それらが結合している炭
素原子と一緒に becoming 脂環式環を形成してもよく；

Z_1 は、水素、 $NR_{10}R_{11}$ 、 $-OH$ 、またはQ群から独立して選択される1
または複数の基で置換されていてよい3～10員ヘテロシクリルもしくは
5～10員ヘテロアリールを示し；

R_{10} および R_{11} は、同一でも異なってもよく、それぞれ C_{1-4} アルキル、
 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-3} アルコキ
シ C_{1-4} アルキル、シアノ(C_{1-3} アルキル)または C_{1-3} アルキルスルホニ
ル C_{1-4} アルキルを示すか、または R_{10} および R_{11} は、それらが結合してい
る窒素原子と一緒に becoming 3～10員ヘテロシクリルまたは5～10員ヘテ
ロアリールを形成してもよく；

R_{12} および R_{13} は同一でも異なってもよく、それぞれ水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-3} アルコキシ C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール、5～10員ヘテロアリール、3～10員ヘテロシクリル、 C_{6-10} アリール C_{1-4} アルキル、3～10員ヘテロシクリル C_{1-3} アルキル、5～10員ヘテロアリール C_{1-3} アルキル、シアノ(C_{1-3} アルキル)、 C_{1-3} アルキルスルホニル C_{1-4} アルキル、3～10員脂環式環、5～10員ヘテロアリールまたは3～10員ヘテロシクリルを示すか、または R_{12} および R_{13} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、Q群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい3～10員ヘテロシクリルもしくは5～10員ヘテロアリールを形成してもよく；

R_{14} は、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、P群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい C_{6-10} アリール、またはQ群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい5～10員ヘテロアリールもしくは3～10員ヘテロシクリルを示し；

R_{15} は、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、P群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい C_{6-10} アリール、またはQ群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい5～10員ヘテロアリールもしくは3～10員ヘテロシクリルを示し；

R_{16} は、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、P群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい C_{6-10} アリール、またはQ群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい5～10員ヘテロアリールもしくは3～10員ヘテロシクリルを示し；

R_{17} は、水素または C_{1-4} アルキルを示し；

R_{18} は、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-4} ハ

ロアルキル、P群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよいC₆₋₁₀アリール、またはQ群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい5～10員ヘテロアリールもしくは3～10員ヘテロシクリルを示し；

R₁₉は、水素、C₁₋₄アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、C₁₋₄ハロアルキル、C₆₋₁₀アリール、またはQ群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい5～10員ヘテロアリールもしくは3～10員ヘテロシクリルを示し；

R₂₀は、C₁₋₄アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、C₁₋₄ハロアルキル、C₆₋₁₀アリール、5～10員ヘテロアリールまたは3～10員ヘテロシクリルを示し；

R₂₁は、C₁₋₄アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、C₁₋₄ハロアルキル、C₆₋₁₀アリール、5～10員ヘテロアリールまたは3～10員ヘテロシクリルを示し；

R₂₂は、水素、C₁₋₄アルキルまたはC₁₋₄ハロアルキルを示し；

R₂₃は、水素、C₁₋₄アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、C₁₋₄ハロアルキル、C₆₋₁₀アリール、5～10員ヘテロアリールまたは3～10員ヘテロシクリルを示し；

R₂₄は、水素、C₁₋₄アルキルまたはC₁₋₄ハロアルキルを示し；

R₂₅は、C₁₋₄アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、C₁₋₄ハロアルキル、C₆₋₁₀アリール、5～10員ヘテロアリールまたは3～10員ヘテロシクリルを示し；

R₂₆およびR₂₇は、同一でも異なってもよく、それぞれ水素、C₁₋₄アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₄ハロアルキル、C₁₋₃アルコキシルC₁₋₄アルキル、C₆₋₁₀アリール、5～10員ヘテロアリール、3～10員ヘテロシクリル、C₆₋₁₀アリールC₁₋₄アルキル、3～10員ヘテロシクリルC₁₋₃アルキル、5～10員ヘテロアリールC₁₋₃アルキル、シアノ（C₁₋₃アルキル）、C₁₋₃アルキルスルホニルC₁₋₄アルキル、または

3～10員脂環式環を示すか、または R_{26} および R_{27} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって3～10員ヘテロシクリルまたは5～10員ヘテロアリールを形成してもよく；

R_{28} および R_{29} は、同一でも異なってもよく、それぞれ水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-3} アルコキシ C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール、5～10員ヘテロアリール、3～10員ヘテロシクリル、 C_{6-10} アリール C_{1-4} アルキル、3～10員ヘテロシクリル C_{1-3} アルキル、5～10員ヘテロアリール C_{1-3} アルキル、シアノ(C_{1-3} アルキル)、 C_{1-3} アルキルスルホニル C_{1-4} アルキル、または3～10員脂環式環を示すか、または R_{28} および R_{29} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって3～10員ヘテロシクリルまたは5～10員ヘテロアリールを形成してもよく；

R_{30} は、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{6-10} アリール、5～10員ヘテロアリールまたは3～10員ヘテロシクリルを示し；

R_{31} は、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{6-10} アリール、5～10員ヘテロアリールまたは3～10員ヘテロシクリルを示し；

R_{32} は、 C_{1-4} アルキルまたは C_{6-10} アリールを示し；

<P群>

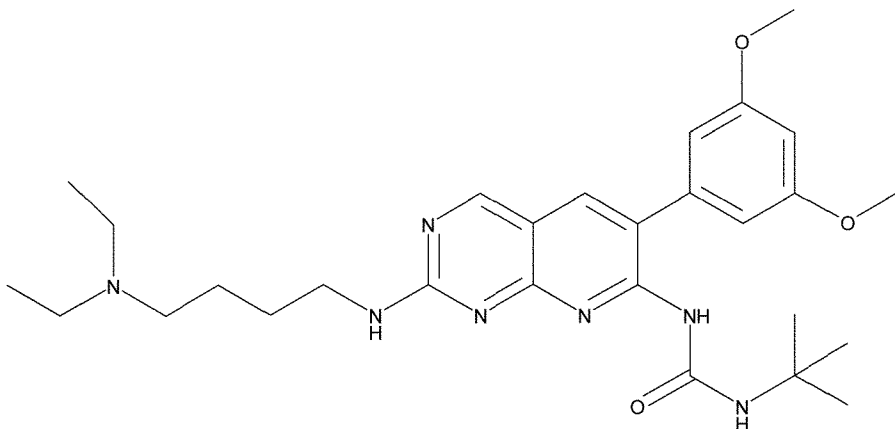
ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 $-OH$ 、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-3} ハロアルコキシ、3～10員ヘテロシクリルアミノ、 $-SO_2R_{16}$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、および3～10員ヘテロシクリル。

<Q群>

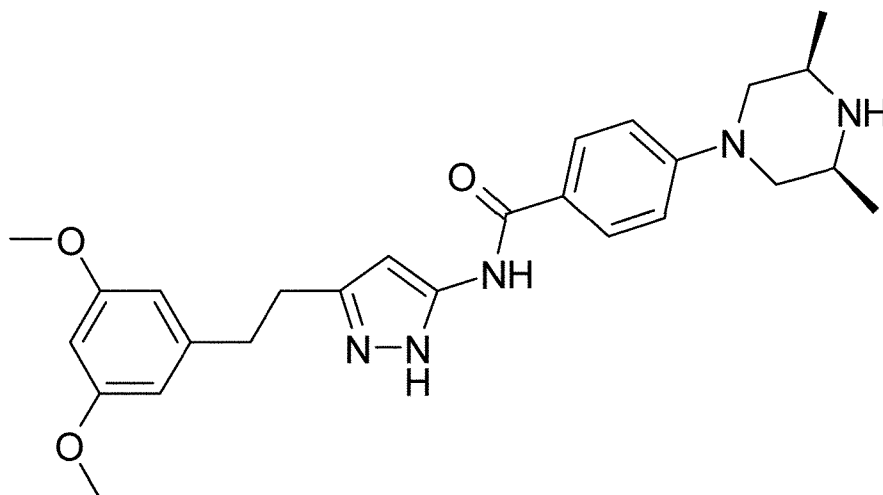
ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 $-OH$ 、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-6} モノヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ジヒドロキシアルキルまたは C_{1-6} トリヒドロキシアルキル、3～10員ヘテロシクリルアミン、 $-SO_2R_{16}$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 C_{3-7} シクロアルキル、 $-COR_{19}$ 、および C_{1-4} アル

キルで置換されていてもよい3～10員ヘテロシクリル。

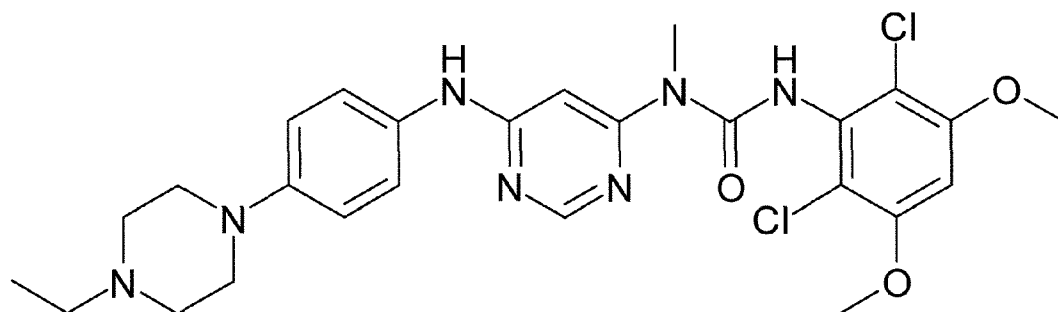
[化2]



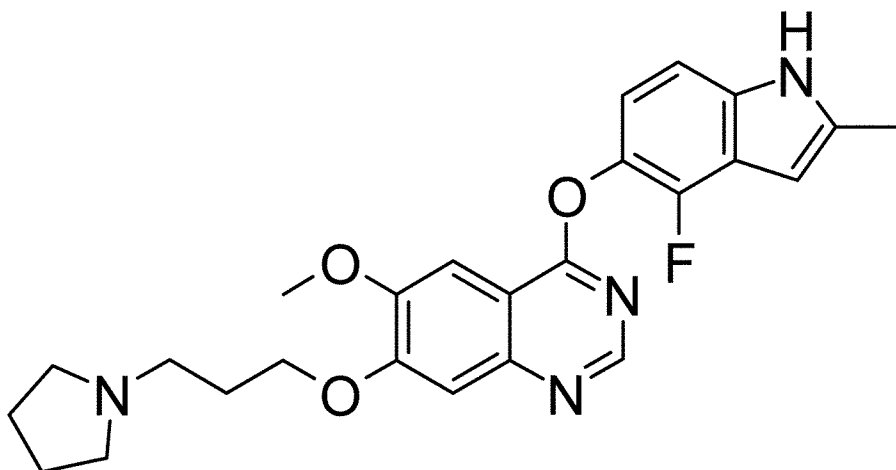
[化3]



[化4]

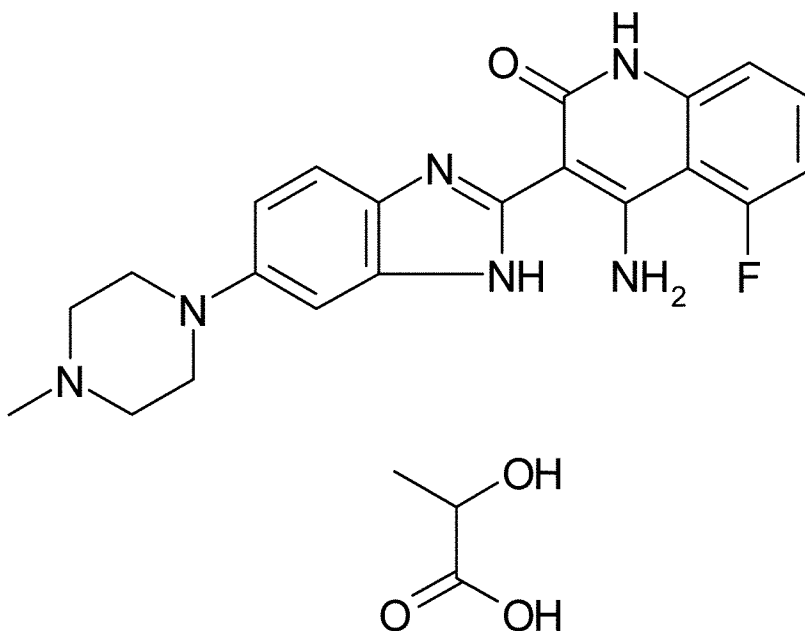


[化5]



、または

[化6]



。

〔30〕

該FGFR阻害活性を有する化合物またはその薬学的に許容される塩が、式（I）に示される化合物であって、Aがインドールであり、 R_3 および R_4 がともに水素である化合物またはその薬学的に許容される塩である、前記〔29〕

記載の方法。

〔3 1〕

FGFR阻害活性を有する化合物またはその薬学的に許容される塩が、前記〔1〕乃至〔7〕のいずれかに記載の融合ポリペプチドを発現するか、または該融合ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを有する患者に投与されるように用いられることを特徴とする、該化合物を含有する癌治療用医薬組成物。

〔3 2〕

該患者が、前記〔2 6〕乃至〔3 0〕のいずれかに記載の方法により選択された患者である、前記〔3 1〕記載の癌治療用医薬組成物。

〔3 3〕

該癌が、膀胱癌、脳腫瘍、頭頸部扁平上皮癌、肺癌、肺腺癌、肺扁平上皮癌、皮膚黒色腫、食道癌、胃癌または肝癌である、前記〔3 1〕または〔3 2〕記載の癌治療用医薬組成物。

〔3 4〕

該癌が、膀胱癌である、前記〔3 1〕または〔3 2〕記載の癌治療用医薬組成物。

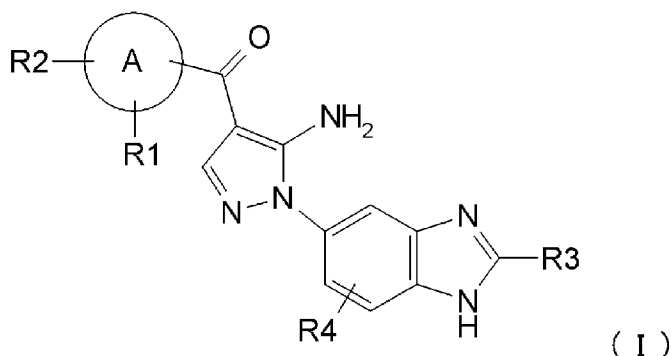
〔3 5〕

該膀胱癌がTNM病期分類においてステージ3以上の病期に分類される、前記〔3 4〕記載の癌治療用医薬組成物。

〔3 6〕

該FGFR阻害活性を有する化合物またはその薬学的に許容される塩が、下記式で示されるいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩である、前記〔3 1〕乃至〔3 5〕のいずれかに記載の癌治療用医薬組成物：

[化1]



(式中、 $R_1 \sim R_4$ は、それぞれ独立に以下の基を示す；

R_1 は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、 C_{1-4} アルキル、 $-OR_5$ 、 $-NR_6R_7$ 、 $-(CR_8R_9)_nZ_1$ 、 $-C(O)NR_{12}R_{13}$ 、 $-SR_{14}$ 、 $-SOR_{15}$ 、 $-SO_2R_{16}$ 、 $-NR_{17}SO_2R_{18}$ 、 $COOH$ 、P群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい C_{6-10} アリール、Q群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい5～10員ヘテロアリールもしくは3～10員ヘテロシクリル、 $-COR_{19}$ 、 $-COOR_{20}$ 、 $-OC(O)R_{21}$ 、 $-NR_{22}C(O)R_{23}$ 、 $-NR_{24}C(S)R_{25}$ 、 $-C(S)NR_{26}R_{27}$ 、 $-SO_2NR_{28}R_{29}$ 、 $-OSO_2R_{30}$ 、 $-SO_3R_{31}$ または $-Si(R_{32})_3$ を示し；

R_2 は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、 C_{1-4} アルキル、 $-OR_5$ 、 $-NR_6R_7$ 、 $-(CR_8R_9)_nZ_1$ 、 $-C(O)NR_{12}R_{13}$ 、 $-SR_{14}$ 、 $-SOR_{15}$ 、 $-SO_2R_{16}$ 、 $-NR_{17}SO_2R_{18}$ 、 $COOH$ 、P群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい C_{6-10} アリール、Q群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい5～10員ヘテロアリールもしくは3～10員ヘテロシクリル、 $-COR_{19}$ 、 $-COOR_{20}$ 、 $-OC(O)R_{21}$ 、 $-NR_{22}C(O)R_{23}$ 、 $-NR_{24}C(S)R_{25}$ 、 $-C(S)NR_{26}R_{27}$

、 $-\text{SO}_2\text{NR}_{28}\text{R}_{29}$ 、 $-\text{OSO}_2\text{R}_{30}$ 、 $-\text{SO}_3\text{R}_{31}$ または $-\text{Si}(\text{R}_{32})_3$ を示し；

または R_1 および R_2 は、それらが結合している原子と一緒に、3～10員ヘテロシクリルまたは5～10員ヘテロアリールを形成し、ここで該ヘテロシクリルまたは該ヘテロアリールは、ハロゲンで置換されていてもよく；

R_3 は水素、 C_{1-5} アルキル、 C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキルまたは C_{1-4} ハロアルキルを示し；

R_4 は、水素、ハロゲン、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、 C_{1-4} アルコキシ、 $-(\text{CH}_2)_n\text{Z}_1$ 、 $-\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $-\text{OR}_5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$ 、 $-\text{SR}_{14}$ 、 $-\text{SOR}_{15}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}_{16}$ 、 $\text{NR}_{17}\text{SO}_2\text{R}_{18}$ 、 COOH 、 $-\text{COR}_{19}$ 、 $-\text{COOR}_{20}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_{21}$ 、 $-\text{NR}_{22}\text{C}(\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{NR}_{24}\text{C}(\text{S})\text{R}_{25}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}_{26}\text{R}_{27}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}_{28}\text{R}_{29}$ 、 $-\text{OSO}_2\text{R}_{30}$ 、 $-\text{SO}_3\text{R}_{31}$ または $-\text{Si}(\text{R}_{32})_3$ を示し；

A は、5～10員ヘテロアリール環または C_{6-10} アリール環であり；

R_5 は C_{1-5} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル C_{1-3} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-3} アルコキシ C_{1-4} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ C_{1-4} アルコキシ C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アミノアルキル、 C_{1-4} アルキルアミノ C_{1-4} アルキル、ジ(C_{1-4} アルキル)アミノ C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール、 C_{6-10} アリール C_{1-3} アルキル、 Q 群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい3～10員ヘテロシクリル C_{1-3} アルキル、3～10員ヘテロシクリル、5～10員ヘテロアリール、5～10員ヘテロアリール C_{1-3} アルキル、 C_{1-6} モノヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ジヒドロキシアルキルまたは C_{1-6} トリヒドロキシアルキルを示し；

R_6 および R_7 は、同一でも異なってもよく、それぞれ、水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-3} アル

コキシC₁₋₄アルキル、C₆₋₁₀アリールC₁₋₃アルキル、3～10員ヘテロシクリルC₁₋₃アルキル、5～10員ヘテロアリールC₁₋₃アルキル、C₁₋₆モノヒドロキシアルキル、C₁₋₆ジヒドロキシアルキル、C₁₋₆トリヒドロキシアルキル、3～10員ヘテロシクリル、C₁₋₄アミノアルキル、C₁₋₄アルキルアミノC₁₋₄アルキル、ジ(C₁₋₄アルキル)アミノC₁₋₄アルキルまたはシアノ(C₁₋₃アルキル)を示すか、またはR₆およびR₇は、それらが結合している窒素原子と一緒に becoming 3～10員ヘテロシクリルまたは5～10員ヘテロアリールを形成し；

nは1～3を示し；

R₈およびR₉は、同一でも異なってもよく、それぞれ水素、C₁₋₄アルキルまたはハロゲンを示すか、またはR₈およびR₉は、それらが結合している炭素原子と一緒に becoming 脂環式環を形成してもよく；

Z₁は、水素、NR₁₀R₁₁、-OH、またはQ群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい3～10員ヘテロシクリルもしくは5～10員ヘテロアリールを示し；

R₁₀およびR₁₁は、同一でも異なってもよく、それぞれC₁₋₄アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₄ハロアルキル、C₁₋₃アルコキシC₁₋₄アルキル、シアノ(C₁₋₃アルキル)またはC₁₋₃アルキルスルホニルC₁₋₄アルキルを示すか、またはR₁₀およびR₁₁は、それらが結合している窒素原子と一緒に becoming 3～10員ヘテロシクリルまたは5～10員ヘテロアリールを形成してもよく；

R₁₂およびR₁₃は同一でも異なってもよく、それぞれ水素、C₁₋₄アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₄ハロアルキル、C₁₋₃アルコキシC₁₋₄アルキル、C₆₋₁₀アリール、5～10員ヘテロアリール、3～10員ヘテロシクリル、C₆₋₁₀アリールC₁₋₄アルキル、3～10員ヘテロシクリルC₁₋₃アルキル、5～10員ヘテロアリールC₁₋₃アルキル、シアノ(C₁₋₃アルキル)、C₁₋₃アルキルスルホニルC₁₋₄アルキル、3～10員脂環式環、5～10員ヘテロアリールまたは3～10員ヘテロシクリルを示

すか、または R_{12} および R_{13} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、Q群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい3～10員ヘテロシクリルもしくは5～10員ヘテロアリールを形成してもよく；

R_{14} は、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、P群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい C_{6-10} アリール、またはQ群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい5～10員ヘテロアリールもしくは3～10員ヘテロシクリルを示し；

R_{15} は、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、P群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい C_{6-10} アリール、またはQ群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい5～10員ヘテロアリールもしくは3～10員ヘテロシクリルを示し；

R_{16} は、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、P群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい C_{6-10} アリール、またはQ群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい5～10員ヘテロアリールもしくは3～10員ヘテロシクリルを示し；

R_{17} は、水素または C_{1-4} アルキルを示し；

R_{18} は、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、P群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい C_{6-10} アリール、またはQ群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい5～10員ヘテロアリールもしくは3～10員ヘテロシクリルを示し；

R_{19} は、水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{6-10} アリール、またはQ群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい5～10員ヘテロアリールもしくは3～10員ヘテ

ロシクリルを示し；

R_{20} は、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{6-10} アリール、5～10員ヘテロアリールまたは3～10員ヘテロシクリルを示し；

R_{21} は、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{6-10} アリール、5～10員ヘテロアリールまたは3～10員ヘテロシクリルを示し；

R_{22} は、水素、 C_{1-4} アルキルまたは C_{1-4} ハロアルキルを示し；

R_{23} は、水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{6-10} アリール、5～10員ヘテロアリールまたは3～10員ヘテロシクリルを示し；

R_{24} は、水素、 C_{1-4} アルキルまたは C_{1-4} ハロアルキルを示し；

R_{25} は、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{6-10} アリール、5～10員ヘテロアリールまたは3～10員ヘテロシクリルを示し；

R_{26} および R_{27} は、同一でも異なってもよく、それぞれ水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-3} アルコキシル C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール、5～10員ヘテロアリール、3～10員ヘテロシクリル、 C_{6-10} アリール C_{1-4} アルキル、3～10員ヘテロシクリル C_{1-3} アルキル、5～10員ヘテロアリール C_{1-3} アルキル、シアノ(C_{1-3} アルキル)、 C_{1-3} アルキルスルホニル C_{1-4} アルキル、または3～10員脂環式環を示すか、または R_{26} および R_{27} は、それらが結合している窒素原子と一緒になって3～10員ヘテロシクリルまたは5～10員ヘテロアリールを形成してもよく；

R_{28} および R_{29} は、同一でも異なってもよく、それぞれ水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-3} アルコキシル C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール、5～10員ヘテロアリール、3～10員ヘテロシクリル、 C_{6-10} アリール C_{1-4} アルキル、3～10員ヘ

テロシクリル C_{1-3} アルキル、5～10員ヘテロアリール C_{1-3} アルキル、シアノ(C_{1-3} アルキル)、 C_{1-3} アルキルスルホニル C_{1-4} アルキル、または3～10員脂環式環を示すか、または R_{28} および R_{29} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって3～10員ヘテロシクリルまたは5～10員ヘテロアリールを形成してもよく；

R_{30} は、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{6-10} アリール、5～10員ヘテロアリールまたは3～10員ヘテロシクリルを示し；

R_{31} は、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{6-10} アリール、5～10員ヘテロアリールまたは3～10員ヘテロシクリルを示し；

R_{32} は、 C_{1-4} アルキルまたは C_{6-10} アリールを示し；

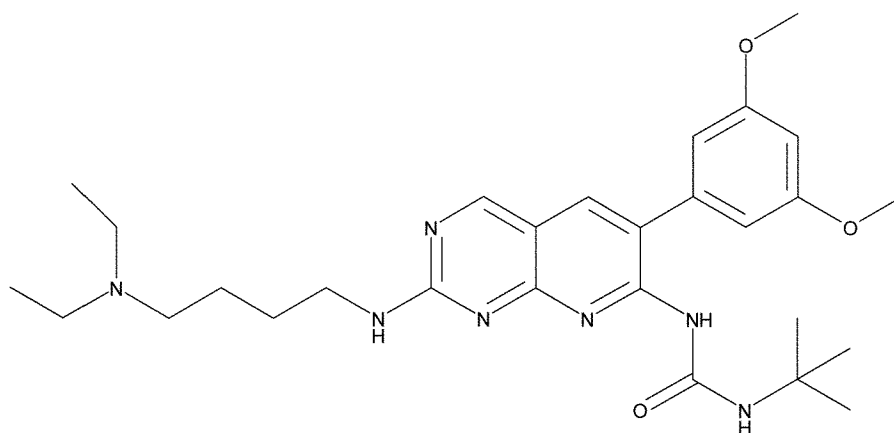
<P群>

ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 $-OH$ 、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-3} ハロアルコキシ、3～10員ヘテロシクリルアミノ、 $-SO_2R_{16}$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、および3～10員ヘテロシクリル。

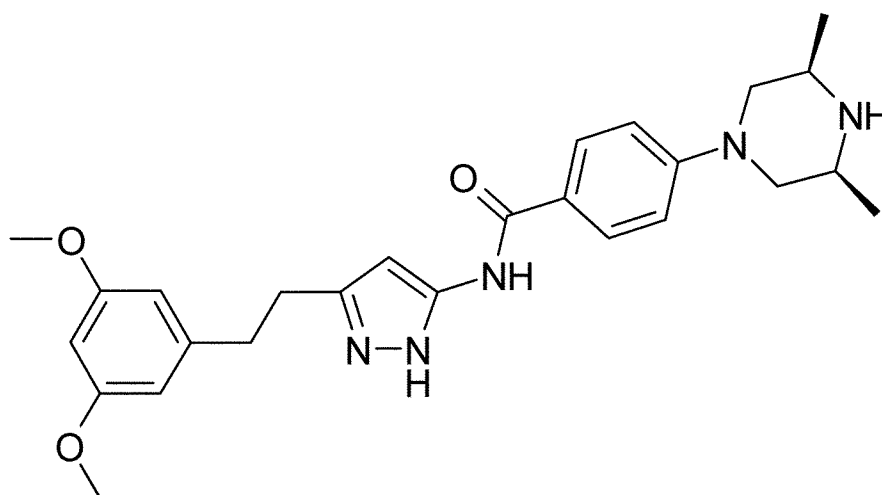
<Q群>

ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 $-OH$ 、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-6} モノヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ジヒドロキシアルキルまたは C_{1-6} トリヒドロキシアルキル、3～10員ヘテロシクリルアミン、 $-SO_2R_{16}$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 C_{3-7} シクロアルキル、 $-COR_{19}$ 、および C_{1-4} アルキルで置換されていてもよい3～10員ヘテロシクリル。

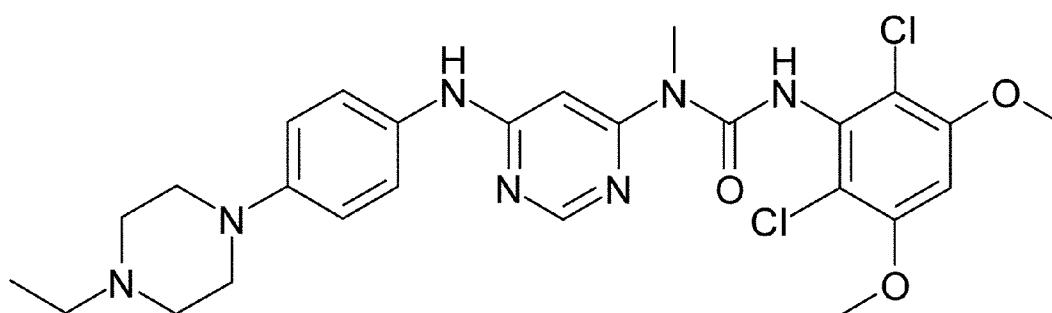
[化2]



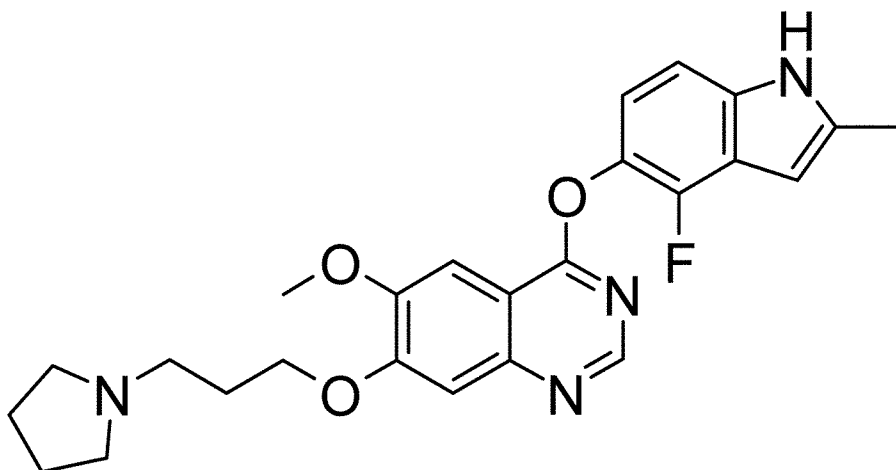
[化3]



[化4]

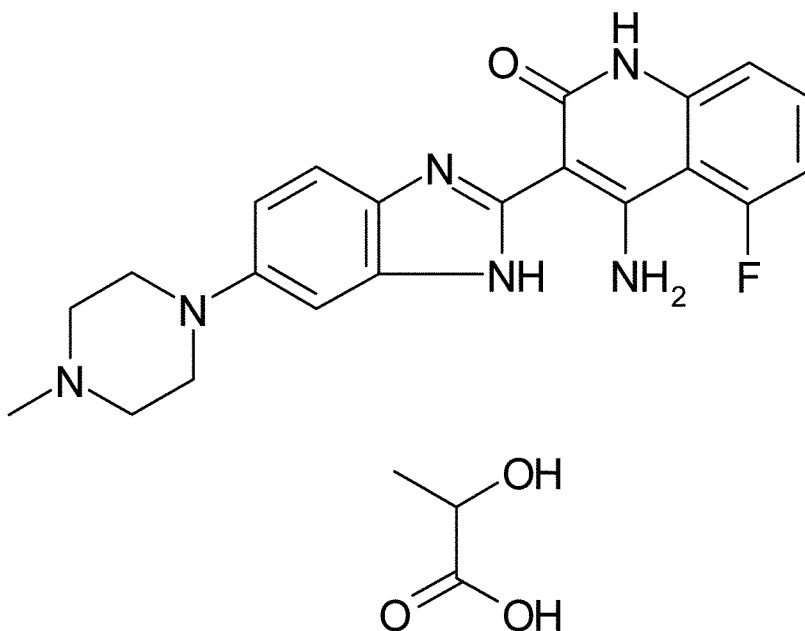


[化5]



、または

[化6]



。

〔37〕

該FGFR阻害活性を有する化合物またはその薬学的に許容される塩が、式（I）に示される化合物であって、Aがインドールであり、 R_3 および R_4 がともに水素である化合物またはその薬学的に許容される塩である、前記〔36〕

記載の癌治療用医薬組成物。

〔38〕

FGFR阻害活性を有する化合物またはその薬学的に許容される塩の有効量を、前記〔1〕乃至〔7〕のいずれかに記載の融合ポリペプチドを発現するか、または該融合ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを有する癌患者に投与することを含む癌を治療または予防する方法。

〔39〕

該患者が、前記〔26〕乃至〔30〕のいずれかに記載の方法により選択された患者である、前記〔38〕記載の方法。

〔40〕

該癌が、膀胱癌、脳腫瘍、頭頸部扁平上皮癌、肺癌、肺腺癌、肺扁平上皮癌、皮膚黒色腫、食道癌、胃癌または肝癌である、前記〔38〕または〔39〕記載の方法。

〔41〕

該癌が、膀胱癌である、前記〔38〕または〔39〕記載の方法。

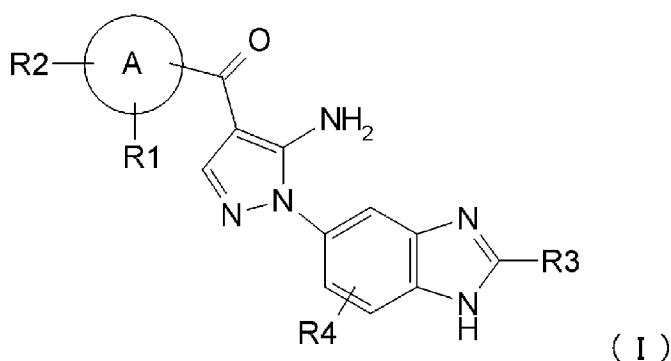
〔42〕

該膀胱癌がTNM病期分類においてステージ3以上の病期に分類される、前記〔41〕記載の方法。

〔43〕

該FGFR阻害活性を有する化合物またはその薬学的に許容される塩が、下記式で示されるいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩である、前記〔38〕乃至〔42〕のいずれかに記載の方法：

〔化1〕



(式中、 $R_1 \sim R_4$ は、それぞれ独立に以下の基を示す；

R_1 は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、 C_{1-4} アルキル、 $-OR_5$ 、 $-NR_6R_7$ 、 $-(CR_8R_9)_nZ_1$ 、 $-C(O)NR_{12}R_{13}$ 、 $-SR_{14}$ 、 $-SOR_{15}$ 、 $-SO_2R_{16}$ 、 $-NR_{17}SO_2R_{18}$ 、 $COOH$ 、P群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい C_{6-10} アリール、Q群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい5～10員ヘテロアリールもしくは3～10員ヘテロシクリル、 $-COR_{19}$ 、 $-COOR_{20}$ 、 $-OC(O)R_{21}$ 、 $-NR_{22}C(O)R_{23}$ 、 $-NR_{24}C(S)R_{25}$ 、 $-C(S)NR_{26}R_{27}$ 、 $-SO_2NR_{28}R_{29}$ 、 $-OSO_2R_{30}$ 、 $-SO_3R_{31}$ または $-Si(R_{32})_3$ を示し；

R_2 は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、 C_{1-4} アルキル、 $-OR_5$ 、 $-NR_6R_7$ 、 $-(CR_8R_9)_nZ_1$ 、 $-C(O)NR_{12}R_{13}$ 、 $-SR_{14}$ 、 $-SOR_{15}$ 、 $-SO_2R_{16}$ 、 $-NR_{17}SO_2R_{18}$ 、 $COOH$ 、P群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい C_{6-10} アリール、Q群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい5～10員ヘテロアリールもしくは3～10員ヘテロシクリル、 $-COR_{19}$ 、 $-COOR_{20}$ 、 $-OC(O)R_{21}$ 、 $-NR_{22}C(O)R_{23}$ 、 $-NR_{24}C(S)R_{25}$ 、 $-C(S)NR_{26}R_{27}$ 、 $-SO_2NR_{28}R_{29}$ 、 $-OSO_2R_{30}$ 、 $-SO_3R_{31}$ または $-Si(R_{32})_3$ を示し；

または R_1 および R_2 は、それらが結合している原子と一緒に、3～10員ヘテロシクリルまたは5～10員ヘテロアリールを形成し、ここで該ヘテロシクリルまたは該ヘテロアリールは、ハロゲンで置換されていてもよく；

R_3 は水素、 C_{1-5} アルキル、 C_{6-10} アリール、 C_{1-6} アルキルまたは C_{1-4}

ハロアルキルを示し；

R_4 は、水素、ハロゲン、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、 C_{1-4} アルコキシ、 $-(CH_2)_nZ_1$ 、 $-NR_6R_7$ 、 $-OR_5$ 、 $-C(O)NR_{12}R_{13}$ 、 $-SR_{14}$ 、 $-SOR_{15}$ 、 $-SO_2R_{16}$ 、 $NR_{17}SO_2R_{18}$ 、 $COOH$ 、 $-COR_{19}$ 、 $-COOR_{20}$ 、 $-OC(O)R_{21}$ 、 $-NR_{22}C(O)R_{23}$ 、 $-NR_{24}C(S)R_{25}$ 、 $-C(S)NR_{26}R_{27}$ 、 $-SO_2NR_{28}R_{29}$ 、 $-OSO_2R_{30}-SO_3R_{31}$ または $-Si(R_{32})_3$ を示し；

A は、5～10員ヘテロアリール環または C_{6-10} アリール環であり；

R_5 は C_{1-5} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル C_{1-3} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-3} アルコキシ C_{1-4} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ C_{1-4} アルコキシ C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アミノアルキル、 C_{1-4} アルキルアミノ C_{1-4} アルキル、ジ(C_{1-4} アルキル)アミノ C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール、 C_{6-10} アリール C_{1-3} アルキル、 Q 群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい3～10員ヘテロシクリル C_{1-3} アルキル、3～10員ヘテロシクリル、5～10員ヘテロアリール、5～10員ヘテロアリール C_{1-3} アルキル、 C_{1-6} モノヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ジヒドロキシアルキルまたは C_{1-6} トリヒドロキシアルキルを示し；

R_6 および R_7 は、同一でも異なってもよく、それぞれ、水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-3} アルコキシ C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール C_{1-3} アルキル、3～10員ヘテロシクリル C_{1-3} アルキル、5～10員ヘテロアリール C_{1-3} アルキル、 C_{1-6} モノヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ジヒドロキシアルキル、 C_{1-6} トリヒドロキシアルキル、3～10員ヘテロシクリル、 C_{1-4} アミノアルキル、 C_{1-4} アルキルアミノ C_{1-4} アルキル、ジ(C_{1-4} アルキル)アミノ C_{1-4} アルキルまたはシアノ(C_{1-3} アルキル)を示すか、または R_6 および R_7 は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって3～10員ヘテロシクリルまたは5～10員

ヘテロアリールを形成し；

n は 1 ～ 3 を示し；

R_8 および R_9 は、同一でも異なってもよく、それぞれ水素、 C_{1-4} アルキルまたはハロゲンを示すか、または R_8 および R_9 は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって脂環式環を形成してもよく；

Z_1 は、水素、 $NR_{10}R_{11}$ 、 $-OH$ 、または Q 群から独立して選択される 1 または複数の基で置換されていてもよい 3 ～ 10 員ヘテロシクリルもしくは 5 ～ 10 員ヘテロアリールを示し；

R_{10} および R_{11} は、同一でも異なってもよく、それぞれ C_{1-4} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-3} アルコキシ C_{1-4} アルキル、シアノ (C_{1-3} アルキル) または C_{1-3} アルキルスルホニル C_{1-4} アルキルを示すか、または R_{10} および R_{11} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって 3 ～ 10 員ヘテロシクリルまたは 5 ～ 10 員ヘテロアリールを形成してもよく；

R_{12} および R_{13} は同一でも異なってもよく、それぞれ水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-3} アルコキシ C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール、5 ～ 10 員ヘテロアリール、3 ～ 10 員ヘテロシクリル、 C_{6-10} アリール C_{1-4} アルキル、3 ～ 10 員ヘテロシクリル C_{1-3} アルキル、5 ～ 10 員ヘテロアリール C_{1-3} アルキル、シアノ (C_{1-3} アルキル)、 C_{1-3} アルキルスルホニル C_{1-4} アルキル、3 ～ 10 員脂環式環、5 ～ 10 員ヘテロアリールまたは 3 ～ 10 員ヘテロシクリルを示すか、または R_{12} および R_{13} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、 Q 群から独立して選択される 1 または複数の基で置換されていてもよい 3 ～ 10 員ヘテロシクリルもしくは 5 ～ 10 員ヘテロアリールを形成してもよく；

R_{14} は、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、 P 群から独立して選択される 1 または複数の基で置換されていてもよい C_{6-10} アリール、または Q 群から独立して選択される 1 または複数

の基で置換されていてもよい5～10員ヘテロアリアルもしくは3～10員ヘテロシクリルを示し；

R₁₅は、C₁₋₄アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₄ハロアルキル、P群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよいC₆₋₁₀アリアル、またはQ群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい5～10員ヘテロアリアルもしくは3～10員ヘテロシクリルを示し；

R₁₆は、C₁₋₄アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₄ハロアルキル、P群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよいC₆₋₁₀アリアル、またはQ群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい5～10員ヘテロアリアルもしくは3～10員ヘテロシクリルを示し；

R₁₇は、水素またはC₁₋₄アルキルを示し；

R₁₈は、C₁₋₄アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₄ハロアルキル、P群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよいC₆₋₁₀アリアル、またはQ群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい5～10員ヘテロアリアルもしくは3～10員ヘテロシクリルを示し；

R₁₉は、水素、C₁₋₄アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、C₁₋₄ハロアルキル、C₆₋₁₀アリアル、またはQ群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい5～10員ヘテロアリアルもしくは3～10員ヘテロシクリルを示し；

R₂₀は、C₁₋₄アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、C₁₋₄ハロアルキル、C₆₋₁₀アリアル、5～10員ヘテロアリアルまたは3～10員ヘテロシクリルを示し；

R₂₁は、C₁₋₄アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、C₁₋₄ハロアルキル、C₆₋₁₀アリアル、5～10員ヘテロアリアルまたは3～10員ヘテロシクリルを示し；

R_{22} は、水素、 C_{1-4} アルキルまたは C_{1-4} ハロアルキルを示し；

R_{23} は、水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{6-10} アリール、5～10員ヘテロアリールまたは3～10員ヘテロシクリルを示し；

R_{24} は、水素、 C_{1-4} アルキルまたは C_{1-4} ハロアルキルを示し；

R_{25} は、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{6-10} アリール、5～10員ヘテロアリールまたは3～10員ヘテロシクリルを示し；

R_{26} および R_{27} は、同一でも異なってもよく、それぞれ水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-3} アルコキシル C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール、5～10員ヘテロアリール、3～10員ヘテロシクリル、 C_{6-10} アリール C_{1-4} アルキル、3～10員ヘテロシクリル C_{1-3} アルキル、5～10員ヘテロアリール C_{1-3} アルキル、シアノ (C_{1-3} アルキル)、 C_{1-3} アルキルスルホニル C_{1-4} アルキル、または3～10員脂環式環を示すか、または R_{26} および R_{27} は、それらが結合している窒素原子と一緒になって3～10員ヘテロシクリルまたは5～10員ヘテロアリールを形成してもよく；

R_{28} および R_{29} は、同一でも異なってもよく、それぞれ水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-3} アルコキシル C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール、5～10員ヘテロアリール、3～10員ヘテロシクリル、 C_{6-10} アリール C_{1-4} アルキル、3～10員ヘテロシクリル C_{1-3} アルキル、5～10員ヘテロアリール C_{1-3} アルキル、シアノ (C_{1-3} アルキル)、 C_{1-3} アルキルスルホニル C_{1-4} アルキル、または3～10員脂環式環を示すか、または R_{28} および R_{29} は、それらが結合している窒素原子と一緒になって3～10員ヘテロシクリルまたは5～10員ヘテロアリールを形成してもよく；

R_{30} は、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{6-10} アリール、5～10員ヘテロアリールまたは3～10員ヘテロシクリル

を示し；

R_{31} は、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{6-10} アリール、5～10員ヘテロアリールまたは3～10員ヘテロシクリルを示し；

R_{32} は、 C_{1-4} アルキルまたは C_{6-10} アリールを示し；

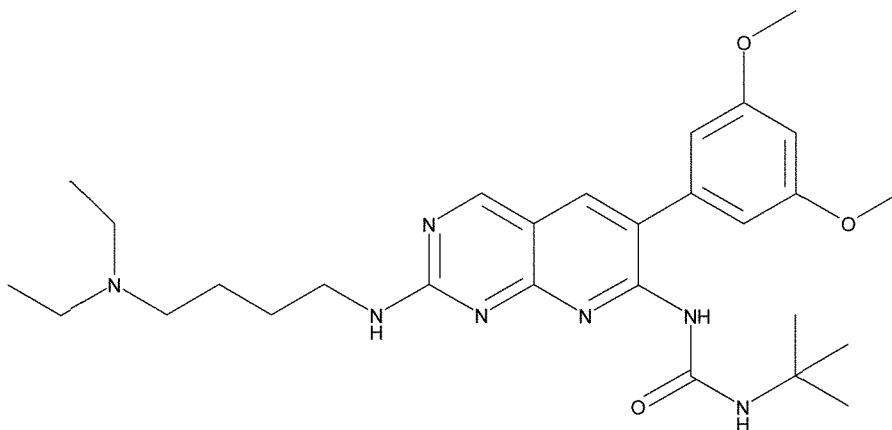
<P群>

ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 $-OH$ 、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-3} ハロアルコキシ、3～10員ヘテロシクリルアミノ、 $-SO_2R_{16}$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、および3～10員ヘテロシクリル。

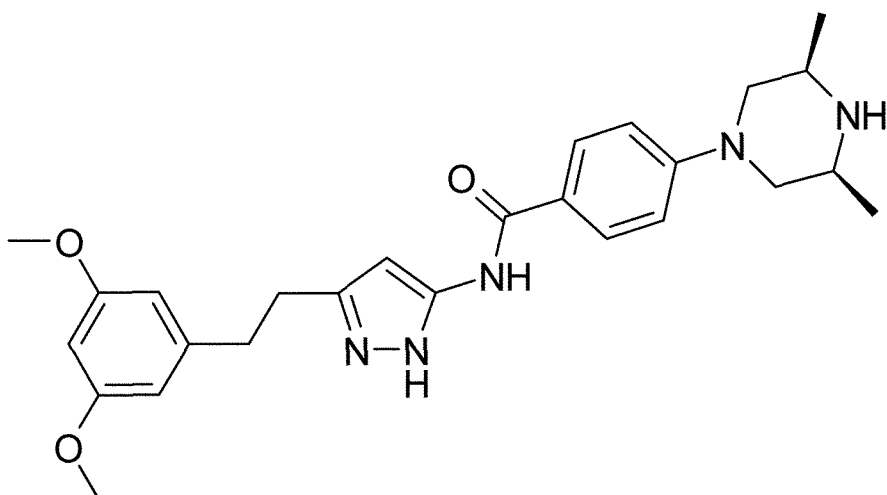
<Q群>

ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 $-OH$ 、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-6} モノヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ジヒドロキシアルキルまたは C_{1-6} トリヒドロキシアルキル、3～10員ヘテロシクリルアミン、 $-SO_2R_{16}$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 C_{3-7} シクロアルキル、 $-COR_{19}$ 、および C_{1-4} アルキルで置換されていてもよい3～10員ヘテロシクリル。

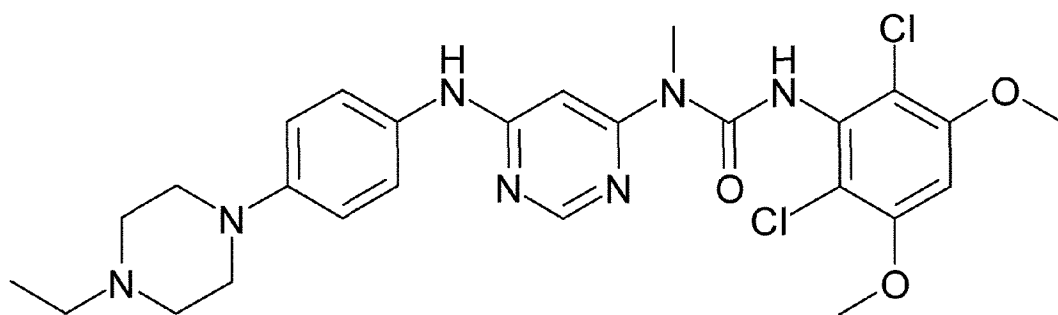
[化2]



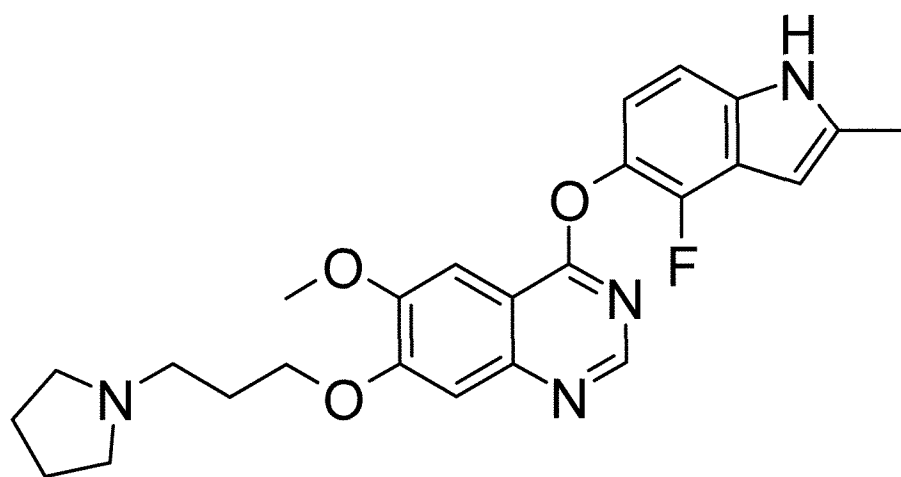
[化3]



[化4]

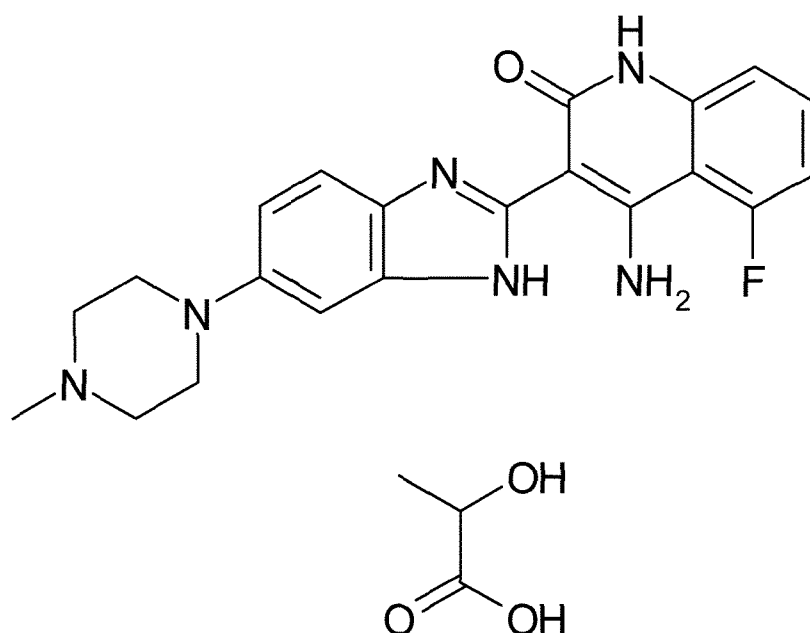


[化5]



、または

[化6]



。

〔４４〕

該FGFR阻害活性を有する化合物またはその薬学的に許容される塩が、式（I）に示される化合物であって、Aがインドールであり、 R_3 および R_4 がともに水素である化合物またはその薬学的に許容される塩である、前記〔４３〕記載の方法。

〔４５〕

前記〔１〕乃至〔７〕のいずれかに記載の融合ポリペプチドを発現するか、または該融合ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを有する患者に投与するための癌治療用医薬組成物の製造における、FGFR阻害活性を有する化合物またはその薬学的に許容される塩の使用。

〔４６〕

該患者が、前記〔２６〕乃至〔３０〕のいずれかに記載の方法により選択された患者である、前記〔４５〕記載の使用。

〔４７〕

該癌が、膀胱癌、脳腫瘍、頭頸部扁平上皮癌、肺癌、肺腺癌、肺扁平上皮

癌、皮膚黒色腫、食道癌、胃癌または肝癌である、前記〔４５〕または〔４６〕記載の使用。

〔４８〕

該癌が、膀胱癌である、前記〔４５〕または〔４６〕記載の使用。

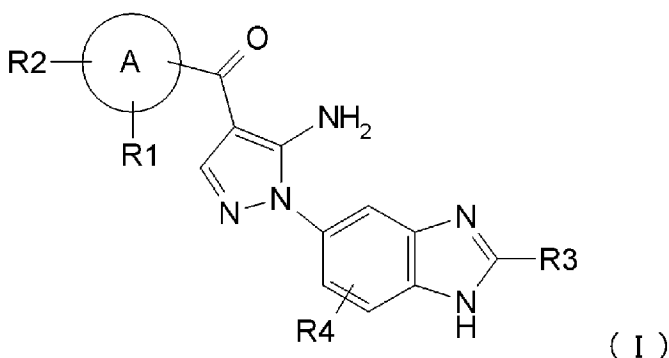
〔４９〕

該膀胱癌がTNM病期分類においてステージ３以上の病期に分類される、前記〔４８〕記載の使用。

〔５０〕

該FGFR阻害活性を有する化合物またはその薬学的に許容される塩が、下記式で示されるいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩である、前記〔４５〕乃至〔４９〕のいずれかに記載の使用：

[化1]



(式中、 $R_1 \sim R_4$ は、それぞれ独立に以下の基を示す；

R_1 は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、 C_{1-4} アルキル、 $-OR_5$ 、 $-NR_6R_7$ 、 $-(CR_8R_9)_nZ_1$ 、 $-C(O)NR_{12}R_{13}$ 、 $-SR_{14}$ 、 $-SOR_{15}$ 、 $-SO_2R_{16}$ 、 $-NR_{17}SO_2R_{18}$ 、 $COOH$ 、P群から独立して選択される１または複数の基で置換されていてもよい C_{6-10} アリール、Q群から独立して選択される１または複数の基で置換されていてもよい５～１０員ヘテロアリールもしくは３～１０員ヘテロシクリル、 $-COR_{19}$ 、 $-COOR_{20}$ 、 $-OC(O)R_{21}$ 、 $-NR_{22}C(O)R_{23}$ 、 $-NR_{24}C(S)R_{25}$ 、 $-C(S)NR_{26}R_{27}$

、 $-\text{SO}_2\text{NR}_{28}\text{R}_{29}$ 、 $-\text{OSO}_2\text{R}_{30}$ 、 $-\text{SO}_3\text{R}_{31}$ または $-\text{Si}(\text{R}_{32})_3$ を示し；

R_2 は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール C_{1-4} アルキル、 $-\text{OR}_5$ 、 $-\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_n\text{Z}_1$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$ 、 $-\text{SR}_{14}$ 、 $-\text{SOR}_{15}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}_{16}$ 、 $-\text{NR}_{17}\text{SO}_2\text{R}_{18}$ 、 COOH 、P群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい C_{6-10} アリール、Q群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい5～10員ヘテロアリールもしくは3～10員ヘテロシクリル、 $-\text{COR}_{19}$ 、 $-\text{COOR}_{20}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_{21}$ 、 $-\text{NR}_{22}\text{C}(\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{NR}_{24}\text{C}(\text{S})\text{R}_{25}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}_{26}\text{R}_{27}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}_{28}\text{R}_{29}$ 、 $-\text{OSO}_2\text{R}_{30}$ 、 $-\text{SO}_3\text{R}_{31}$ または $-\text{Si}(\text{R}_{32})_3$ を示し；

または R_1 および R_2 は、それらが結合している原子と一緒に、3～10員ヘテロシクリルまたは5～10員ヘテロアリールを形成し、ここで該ヘテロシクリルまたは該ヘテロアリールは、ハロゲンで置換されていてもよく；

R_3 は水素、 C_{1-5} アルキル、 C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキルまたは C_{1-4} ハロアルキルを示し；

R_4 は、水素、ハロゲン、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、 C_{1-4} アルコキシ、 $-(\text{CH}_2)_n\text{Z}_1$ 、 $-\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $-\text{OR}_5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$ 、 $-\text{SR}_{14}$ 、 $-\text{SOR}_{15}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}_{16}$ 、 $\text{NR}_{17}\text{SO}_2\text{R}_{18}$ 、 COOH 、 $-\text{COR}_{19}$ 、 $-\text{COOR}_{20}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_{21}$ 、 $-\text{NR}_{22}\text{C}(\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{NR}_{24}\text{C}(\text{S})\text{R}_{25}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}_{26}\text{R}_{27}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}_{28}\text{R}_{29}$ 、 $-\text{OSO}_2\text{R}_{30}$ 、 $-\text{SO}_3\text{R}_{31}$ または $-\text{Si}(\text{R}_{32})_3$ を示し；

Aは、5～10員ヘテロアリール環または C_{6-10} アリール環であり；

R_5 は C_{1-5} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル C_{1-3}

アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-3} アルコキシ C_{1-4} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ C_{1-4} アルコキシ C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アミノアルキル、 C_{1-4} アルキルアミノ C_{1-4} アルキル、ジ (C_{1-4} アルキル) アミノ C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール、 C_{6-10} アリール C_{1-3} アルキル、Q群から独立して選択される1または複数の基で置換されていて、もよい3～10員ヘテロシクリル C_{1-3} アルキル、3～10員ヘテロシクリル、5～10員ヘテロアリール、5～10員ヘテロアリール C_{1-3} アルキル、 C_{1-6} モノヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ジヒドロキシアルキルまたは C_{1-6} トリヒドロキシアルキルを示し；

R_6 および R_7 は、同一でも異なってもよく、それぞれ、水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-3} アルコキシ C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール C_{1-3} アルキル、3～10員ヘテロシクリル C_{1-3} アルキル、5～10員ヘテロアリール C_{1-3} アルキル、 C_{1-6} モノヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ジヒドロキシアルキル、 C_{1-6} トリヒドロキシアルキル、3～10員ヘテロシクリル、 C_{1-4} アミノアルキル、 C_{1-4} アルキルアミノ C_{1-4} アルキル、ジ (C_{1-4} アルキル) アミノ C_{1-4} アルキルまたはシアノ (C_{1-3} アルキル) を示すか、または R_6 および R_7 は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって3～10員ヘテロシクリルまたは5～10員ヘテロアリールを形成し；

n は1～3を示し；

R_8 および R_9 は、同一でも異なってもよく、それぞれ水素、 C_{1-4} アルキルまたはハロゲンを示すか、または R_8 および R_9 は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって脂環式環を形成してもよく；

Z_1 は、水素、 $NR_{10}R_{11}$ 、 $-OH$ 、またはQ群から独立して選択される1または複数の基で置換されていて、もよい3～10員ヘテロシクリルもしくは5～10員ヘテロアリールを示し；

R_{10} および R_{11} は、同一でも異なってもよく、それぞれ C_{1-4} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-3} アルコキ

シ C_{1-4} アルキル、シアノ (C_{1-3} アルキル) または C_{1-3} アルキルスルホニル C_{1-4} アルキルを示すか、または R_{10} および R_{11} は、それらが結合している窒素原子と一緒に becoming 3 ~ 10 員ヘテロシクリルまたは 5 ~ 10 員ヘテロアリールを形成してもよく;

R_{12} および R_{13} は同一でも異なってもよく、それぞれ水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-3} アルコキシ C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール、5 ~ 10 員ヘテロアリール、3 ~ 10 員ヘテロシクリル、 C_{6-10} アリール C_{1-4} アルキル、3 ~ 10 員ヘテロシクリル C_{1-3} アルキル、5 ~ 10 員ヘテロアリール C_{1-3} アルキル、シアノ (C_{1-3} アルキル)、 C_{1-3} アルキルスルホニル C_{1-4} アルキル、3 ~ 10 員脂環式環、5 ~ 10 員ヘテロアリールまたは 3 ~ 10 員ヘテロシクリルを示すか、または R_{12} および R_{13} は、それらが結合している窒素原子と一緒に becoming、Q 群から独立して選択される 1 または複数の基で置換されていてもよい 3 ~ 10 員ヘテロシクリルもしくは 5 ~ 10 員ヘテロアリールを形成してもよく;

R_{14} は、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、P 群から独立して選択される 1 または複数の基で置換されていてもよい C_{6-10} アリール、または Q 群から独立して選択される 1 または複数の基で置換されていてもよい 5 ~ 10 員ヘテロアリールもしくは 3 ~ 10 員ヘテロシクリルを示し;

R_{15} は、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、P 群から独立して選択される 1 または複数の基で置換されていてもよい C_{6-10} アリール、または Q 群から独立して選択される 1 または複数の基で置換されていてもよい 5 ~ 10 員ヘテロアリールもしくは 3 ~ 10 員ヘテロシクリルを示し;

R_{16} は、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、P 群から独立して選択される 1 または複数の基で置換されていてもよい C_{6-10} アリール、または Q 群から独立して選択される 1 または複数の

の基で置換されていてもよい5～10員ヘテロアリアルもしくは3～10員ヘテロシクリルを示し；

R₁₇は、水素またはC₁₋₄アルキルを示し；

R₁₈は、C₁₋₄アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₄ハロアルキル、P群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよいC₆₋₁₀アリアル、またはQ群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい5～10員ヘテロアリアルもしくは3～10員ヘテロシクリルを示し；

R₁₉は、水素、C₁₋₄アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、C₁₋₄ハロアルキル、C₆₋₁₀アリアル、またはQ群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい5～10員ヘテロアリアルもしくは3～10員ヘテロシクリルを示し；

R₂₀は、C₁₋₄アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、C₁₋₄ハロアルキル、C₆₋₁₀アリアル、5～10員ヘテロアリアルまたは3～10員ヘテロシクリルを示し；

R₂₁は、C₁₋₄アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、C₁₋₄ハロアルキル、C₆₋₁₀アリアル、5～10員ヘテロアリアルまたは3～10員ヘテロシクリルを示し；

R₂₂は、水素、C₁₋₄アルキルまたはC₁₋₄ハロアルキルを示し；

R₂₃は、水素、C₁₋₄アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、C₁₋₄ハロアルキル、C₆₋₁₀アリアル、5～10員ヘテロアリアルまたは3～10員ヘテロシクリルを示し；

R₂₄は、水素、C₁₋₄アルキルまたはC₁₋₄ハロアルキルを示し；

R₂₅は、C₁₋₄アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、C₁₋₄ハロアルキル、C₆₋₁₀アリアル、5～10員ヘテロアリアルまたは3～10員ヘテロシクリルを示し；

R₂₆およびR₂₇は、同一でも異なってもよく、それぞれ水素、C₁₋₄アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₄ハロアルキル、C₁₋₃ア

ルコキシル C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール、5～10員ヘテロアリール、3～10員ヘテロシクリル、 C_{6-10} アリール C_{1-4} アルキル、3～10員ヘテロシクリル C_{1-3} アルキル、5～10員ヘテロアリール C_{1-3} アルキル、シアノ(C_{1-3} アルキル)、 C_{1-3} アルキルスルホニル C_{1-4} アルキル、または3～10員脂環式環を示すか、または R_{26} および R_{27} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって3～10員ヘテロシクリルまたは5～10員ヘテロアリールを形成してもよく；

R_{28} および R_{29} は、同一でも異なってもよく、それぞれ水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-3} アルコキシル C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール、5～10員ヘテロアリール、3～10員ヘテロシクリル、 C_{6-10} アリール C_{1-4} アルキル、3～10員ヘテロシクリル C_{1-3} アルキル、5～10員ヘテロアリール C_{1-3} アルキル、シアノ(C_{1-3} アルキル)、 C_{1-3} アルキルスルホニル C_{1-4} アルキル、または3～10員脂環式環を示すか、または R_{28} および R_{29} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって3～10員ヘテロシクリルまたは5～10員ヘテロアリールを形成してもよく；

R_{30} は、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{6-10} アリール、5～10員ヘテロアリールまたは3～10員ヘテロシクリルを示し；

R_{31} は、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{6-10} アリール、5～10員ヘテロアリールまたは3～10員ヘテロシクリルを示し；

R_{32} は、 C_{1-4} アルキルまたは C_{6-10} アリールを示し；

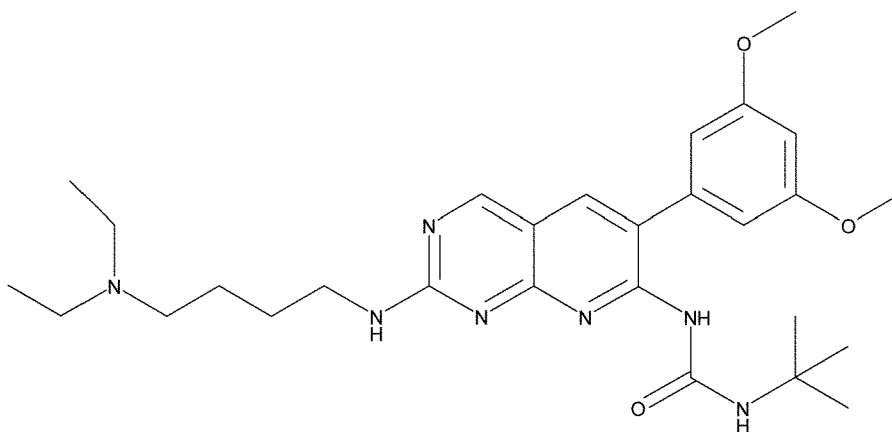
<P群>

ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 $-OH$ 、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-3} ハロアルコキシ、3～10員ヘテロシクリルアミノ、 $-SO_2R_{16}$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、および3～10員ヘテロシクリル。

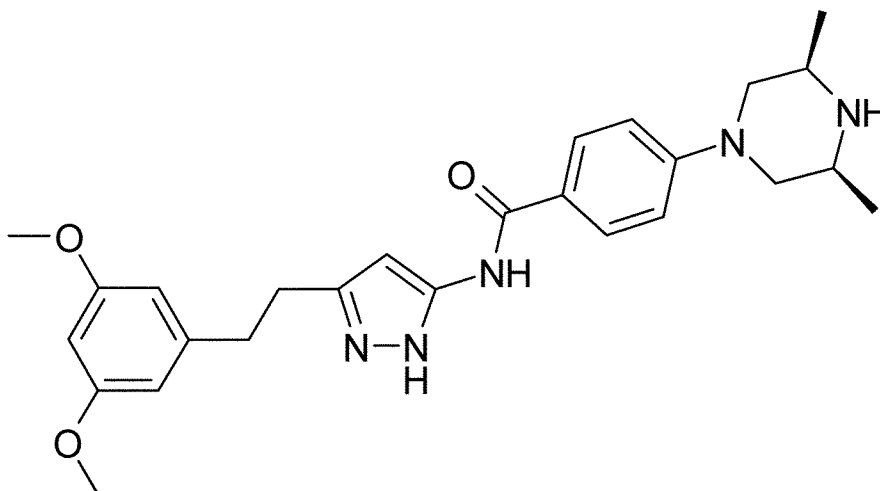
<Q群>

ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 $-OH$ 、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-6} モノヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ジヒドロキシアルキルまたは C_{1-6} トリヒドロキシアルキル、3～10員ヘテロシクリルアミン、 $-SO_2R_{16}$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 C_{3-7} シクロアルキル、 $-COR_{19}$ 、および C_{1-4} アルキルで置換されていてもよい3～10員ヘテロシクリル。

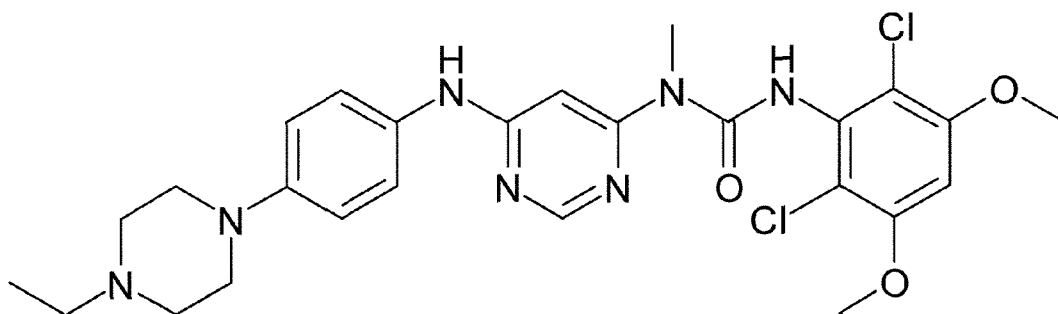
[化2]



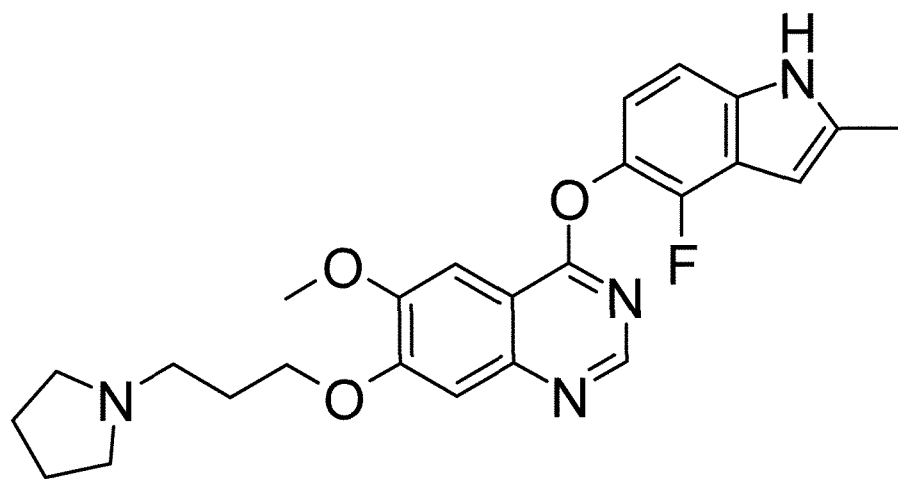
[化3]



[化4]

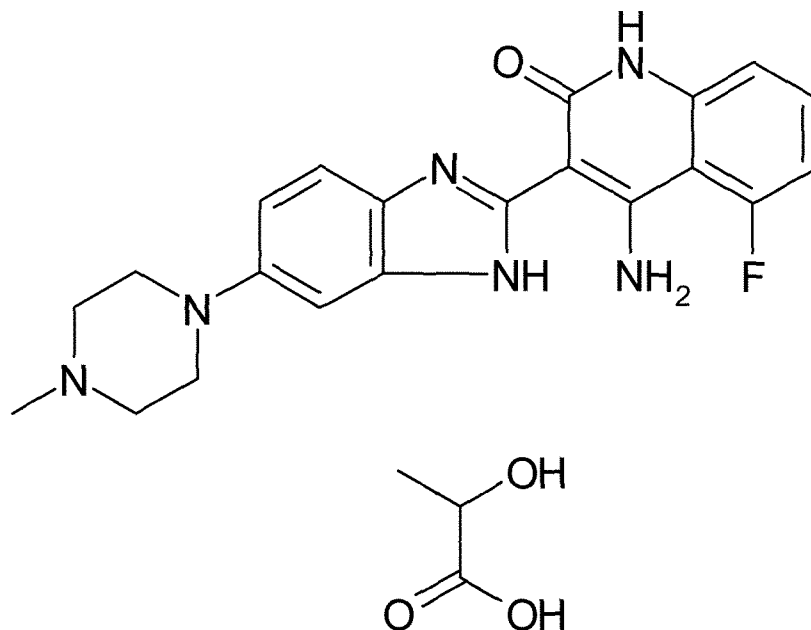


[化5]



、または

[化6]



。

〔51〕

該FGFR阻害活性を有する化合物またはその薬学的に許容される塩が、式（I）に示される化合物であって、Aがインドールであり、 R_3 および R_4 がともに水素である化合物またはその薬学的に許容される塩である、前記〔50〕記載の使用。

〔52〕

前記〔1〕乃至〔7〕のいずれかに記載の融合ポリペプチドを発現するか、または該融合ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを有する癌患者の治療または予防における使用のためのFGFR阻害活性を有する化合物またはその薬学的に許容される塩。

〔53〕

該患者が、前記〔26〕乃至〔30〕のいずれかに記載の方法により選択された患者である、前記〔52〕記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

〔54〕

該癌が、膀胱癌、脳腫瘍、頭頸部扁平上皮癌、肺癌、肺腺癌、肺扁平上皮癌、皮膚黒色腫、食道癌、胃癌または肝癌である、前記〔52〕または〔53〕記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

〔55〕

該癌が、膀胱癌である、前記〔52〕または〔53〕記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

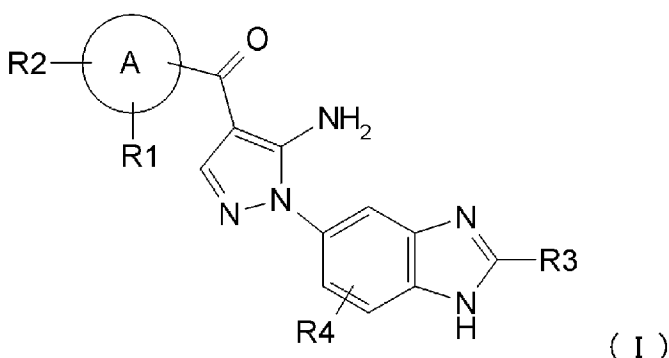
〔56〕

該膀胱癌がTNM病期分類においてステージ3以上の病期に分類される、前記〔55〕記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

〔57〕

該FGFR阻害活性を有する化合物またはその薬学的に許容される塩が、下記式で示されるいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩である、前記〔52〕乃至〔56〕のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩：

[化1]



(式中、 $R_1 \sim R_4$ は、それぞれ独立に以下の基を示す；

R_1 は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、 C_{1-4} アルキル、 $-OR_5$ 、 $-NR_6R_7$ 、 $-(CR_8R_9)_nZ_1$ 、 $-C(O)NR_{12}R_{13}$ 、 $-SR_{14}$ 、 $-SOR_{15}$ 、 $-SO_2R_{16}$ 、 $-NR_{17}SO_2R_{18}$ 、 $COOH$ 、P群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい C_{6-10} アリール、Q群から独立して選択される

1または複数の基で置換されていてもよい5～10員ヘテロアリアルもしくは3～10員ヘテロシクリル、 $-\text{COR}_{19}$ 、 $-\text{COOR}_{20}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_{21}$ 、 $-\text{NR}_{22}\text{C}(\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{NR}_{24}\text{C}(\text{S})\text{R}_{25}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}_{26}\text{R}_{27}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}_{28}\text{R}_{29}$ 、 $-\text{OSO}_2\text{R}_{30}$ 、 $-\text{SO}_3\text{R}_{31}$ または $-\text{Si}(\text{R}_{32})_3$ を示し；

R_2 は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-10} アリアル C_{1-4} アルキル、 $-\text{OR}_5$ 、 $-\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $-(\text{CR}_8\text{R}_9)_n\text{Z}_1$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$ 、 $-\text{SR}_{14}$ 、 $-\text{SOR}_{15}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}_{16}$ 、 $-\text{NR}_{17}\text{SO}_2\text{R}_{18}$ 、 COOH 、P群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい C_{6-10} アリアル、Q群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい5～10員ヘテロアリアルもしくは3～10員ヘテロシクリル、 $-\text{COR}_{19}$ 、 $-\text{COOR}_{20}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_{21}$ 、 $-\text{NR}_{22}\text{C}(\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{NR}_{24}\text{C}(\text{S})\text{R}_{25}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}_{26}\text{R}_{27}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}_{28}\text{R}_{29}$ 、 $-\text{OSO}_2\text{R}_{30}$ 、 $-\text{SO}_3\text{R}_{31}$ または $-\text{Si}(\text{R}_{32})_3$ を示し；

または R_1 および R_2 は、それらが結合している原子と一緒に、3～10員ヘテロシクリルまたは5～10員ヘテロアリアルを形成し、ここで該ヘテロシクリルまたは該ヘテロアリアルは、ハロゲンで置換されていてもよく；

R_3 は水素、 C_{1-5} アルキル、 C_{6-10} アリアル C_{1-6} アルキルまたは C_{1-4} ハロアルキルを示し；

R_4 は、水素、ハロゲン、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、 C_{1-4} アルコキシ、 $-(\text{CH}_2)_n\text{Z}_1$ 、 $-\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $-\text{OR}_5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$ 、 $-\text{SR}_{14}$ 、 $-\text{SOR}_{15}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}_{16}$ 、 $\text{NR}_{17}\text{SO}_2\text{R}_{18}$ 、 COOH 、 $-\text{COR}_{19}$ 、 $-\text{COOR}_{20}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_{21}$ 、 $-\text{NR}_{22}\text{C}(\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{NR}_{24}\text{C}(\text{S})\text{R}_{25}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}_{26}\text{R}_{27}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}_{28}\text{R}_{29}$ 、 $-\text{OSO}_2\text{R}_{30}$ 、 $-\text{SO}_3\text{R}_{31}$ または $-\text{Si}(\text{R}_{32})_3$

を示し；

Aは、5～10員ヘテロアリール環またはC₆₋₁₀アリール環であり；

R₅はC₁₋₅アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、C₃₋₇シクロアルキルC₁₋₃アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₄ハロアルキル、C₁₋₃アルコキシC₁₋₄アルキル、C₁₋₃アルコキシC₁₋₄アルコキシC₁₋₄アルキル、C₁₋₄アミノアルキル、C₁₋₄アルキルアミノC₁₋₄アルキル、ジ(C₁₋₄アルキル)アミノC₁₋₄アルキル、C₆₋₁₀アリール、C₆₋₁₀アリールC₁₋₃アルキル、Q群から独立して選択される1または複数の基で置換されているもよい3～10員ヘテロシクリルC₁₋₃アルキル、3～10員ヘテロシクリル、5～10員ヘテロアリール、5～10員ヘテロアリールC₁₋₃アルキル、C₁₋₆モノヒドロキシアルキル、C₁₋₆ジヒドロキシアルキルまたはC₁₋₆トリヒドロキシアルキルを示し；

R₆およびR₇は、同一でも異なってもよく、それぞれ、水素、C₁₋₄アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₄ハロアルキル、C₁₋₃アルコキシC₁₋₄アルキル、C₆₋₁₀アリールC₁₋₃アルキル、3～10員ヘテロシクリルC₁₋₃アルキル、5～10員ヘテロアリールC₁₋₃アルキル、C₁₋₆モノヒドロキシアルキル、C₁₋₆ジヒドロキシアルキル、C₁₋₆トリヒドロキシアルキル、3～10員ヘテロシクリル、C₁₋₄アミノアルキル、C₁₋₄アルキルアミノC₁₋₄アルキル、ジ(C₁₋₄アルキル)アミノC₁₋₄アルキルまたはシアノ(C₁₋₃アルキル)を示すか、またはR₆およびR₇は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって3～10員ヘテロシクリルまたは5～10員ヘテロアリールを形成し；

nは1～3を示し；

R₈およびR₉は、同一でも異なってもよく、それぞれ水素、C₁₋₄アルキルまたはハロゲンを示すか、またはR₈およびR₉は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって脂環式環を形成してもよく；

Z₁は、水素、NR₁₀R₁₁、-OH、またはQ群から独立して選択される1または複数の基で置換されているもよい3～10員ヘテロシクリルもしくは

5～10員ヘテロアリアルを示し；

R_{10} および R_{11} は、同一でも異なってもよく、それぞれ C_{1-4} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-3} アルコキシ C_{1-4} アルキル、シアノ(C_{1-3} アルキル)または C_{1-3} アルキルスルホニル C_{1-4} アルキルを示すか、または R_{10} および R_{11} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって3～10員ヘテロシクリルまたは5～10員ヘテロアリアルを形成してもよく；

R_{12} および R_{13} は同一でも異なってもよく、それぞれ水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-3} アルコキシ C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリアル、5～10員ヘテロアリアル、3～10員ヘテロシクリル、 C_{6-10} アリアル C_{1-4} アルキル、3～10員ヘテロシクリル C_{1-3} アルキル、5～10員ヘテロアリアル C_{1-3} アルキル、シアノ(C_{1-3} アルキル)、 C_{1-3} アルキルスルホニル C_{1-4} アルキル、3～10員脂環式環、5～10員ヘテロアリアルまたは3～10員ヘテロシクリルを示すか、または R_{12} および R_{13} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、Q群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい3～10員ヘテロシクリルもしくは5～10員ヘテロアリアルを形成してもよく；

R_{14} は、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、P群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい C_{6-10} アリアル、またはQ群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい5～10員ヘテロアリアルもしくは3～10員ヘテロシクリルを示し；

R_{15} は、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、P群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい C_{6-10} アリアル、またはQ群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい5～10員ヘテロアリアルもしくは3～10員ヘテロシクリルを示し；

R₁₆は、C₁₋₄アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₄ハロアルキル、P群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよいC₆₋₁₀アリール、またはQ群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい5～10員ヘテロアリールもしくは3～10員ヘテロシクリルを示し；

R₁₇は、水素またはC₁₋₄アルキルを示し；

R₁₈は、C₁₋₄アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₄ハロアルキル、P群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよいC₆₋₁₀アリール、またはQ群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい5～10員ヘテロアリールもしくは3～10員ヘテロシクリルを示し；

R₁₉は、水素、C₁₋₄アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、C₁₋₄ハロアルキル、C₆₋₁₀アリール、またはQ群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい5～10員ヘテロアリールもしくは3～10員ヘテロシクリルを示し；

R₂₀は、C₁₋₄アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、C₁₋₄ハロアルキル、C₆₋₁₀アリール、5～10員ヘテロアリールまたは3～10員ヘテロシクリルを示し；

R₂₁は、C₁₋₄アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、C₁₋₄ハロアルキル、C₆₋₁₀アリール、5～10員ヘテロアリールまたは3～10員ヘテロシクリルを示し；

R₂₂は、水素、C₁₋₄アルキルまたはC₁₋₄ハロアルキルを示し；

R₂₃は、水素、C₁₋₄アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、C₁₋₄ハロアルキル、C₆₋₁₀アリール、5～10員ヘテロアリールまたは3～10員ヘテロシクリルを示し；

R₂₄は、水素、C₁₋₄アルキルまたはC₁₋₄ハロアルキルを示し；

R₂₅は、C₁₋₄アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、C₁₋₄ハロアルキル、C₆₋₁₀アリール、5～10員ヘテロアリールまたは3～10員ヘテロシクリル

を示し；

R_{26} および R_{27} は、同一でも異なってもよく、それぞれ水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-3} アルコキシル C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール、5～10員ヘテロアリール、3～10員ヘテロシクリル、 C_{6-10} アリール C_{1-4} アルキル、3～10員ヘテロシクリル C_{1-3} アルキル、5～10員ヘテロアリール C_{1-3} アルキル、シアノ（ C_{1-3} アルキル）、 C_{1-3} アルキルスルホニル C_{1-4} アルキル、または3～10員脂環式環を示すか、または R_{26} および R_{27} は、それらが結合している窒素原子と一緒になって3～10員ヘテロシクリルまたは5～10員ヘテロアリールを形成してもよく；

R_{28} および R_{29} は、同一でも異なってもよく、それぞれ水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-3} アルコキシル C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール、5～10員ヘテロアリール、3～10員ヘテロシクリル、 C_{6-10} アリール C_{1-4} アルキル、3～10員ヘテロシクリル C_{1-3} アルキル、5～10員ヘテロアリール C_{1-3} アルキル、シアノ（ C_{1-3} アルキル）、 C_{1-3} アルキルスルホニル C_{1-4} アルキル、または3～10員脂環式環を示すか、または R_{28} および R_{29} は、それらが結合している窒素原子と一緒になって3～10員ヘテロシクリルまたは5～10員ヘテロアリールを形成してもよく；

R_{30} は、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{6-10} アリール、5～10員ヘテロアリールまたは3～10員ヘテロシクリルを示し；

R_{31} は、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{6-10} アリール、5～10員ヘテロアリールまたは3～10員ヘテロシクリルを示し；

R_{32} は、 C_{1-4} アルキルまたは C_{6-10} アリールを示し；

<P群>

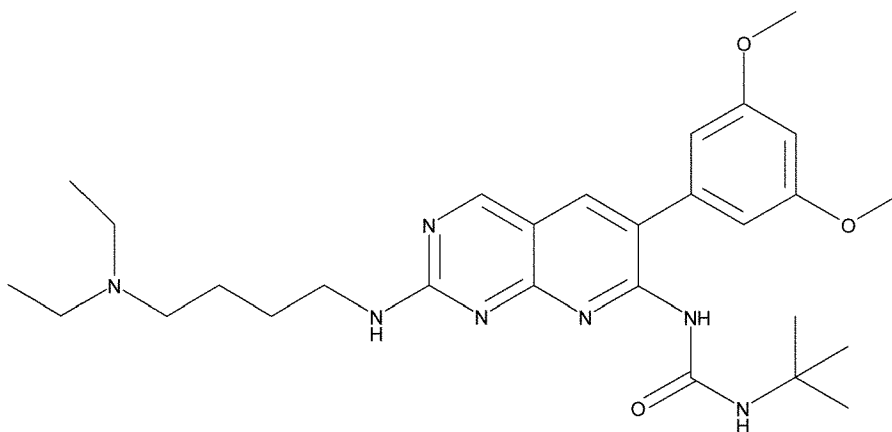
ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 $-OH$ 、 C_{1-3} アルコキ

シ、 C_{1-3} ハロアルコキシ、3～10員ヘテロシクリルアミノ、 $-SO_2R_{16}$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、および3～10員ヘテロシクリル。

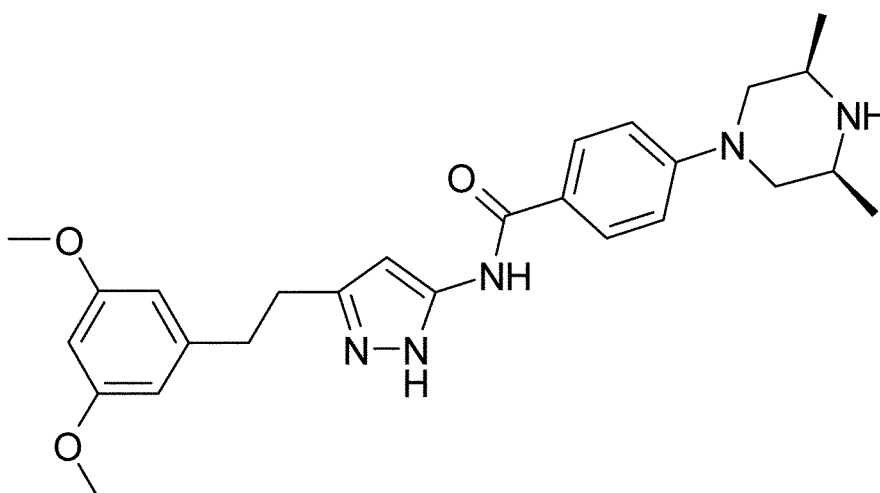
<Q群>

ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 $-OH$ 、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-6} モノヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ジヒドロキシアルキルまたは C_{1-6} トリヒドロキシアルキル、3～10員ヘテロシクリルアミン、 $-SO_2R_{16}$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 C_{3-7} シクロアルキル、 $-COR_{19}$ 、および C_{1-4} アルキルで置換されていてもよい3～10員ヘテロシクリル。

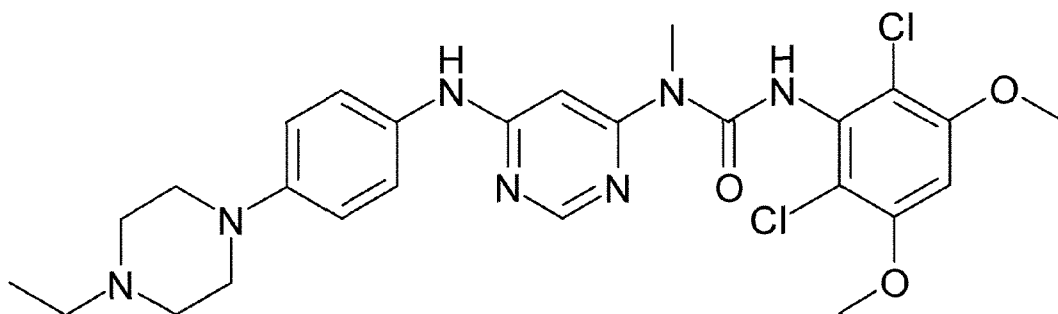
[化2]



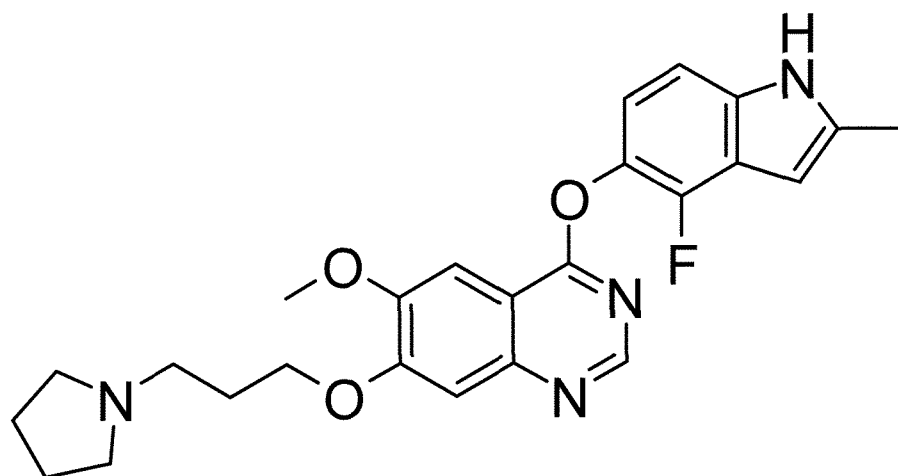
[化3]



[化4]

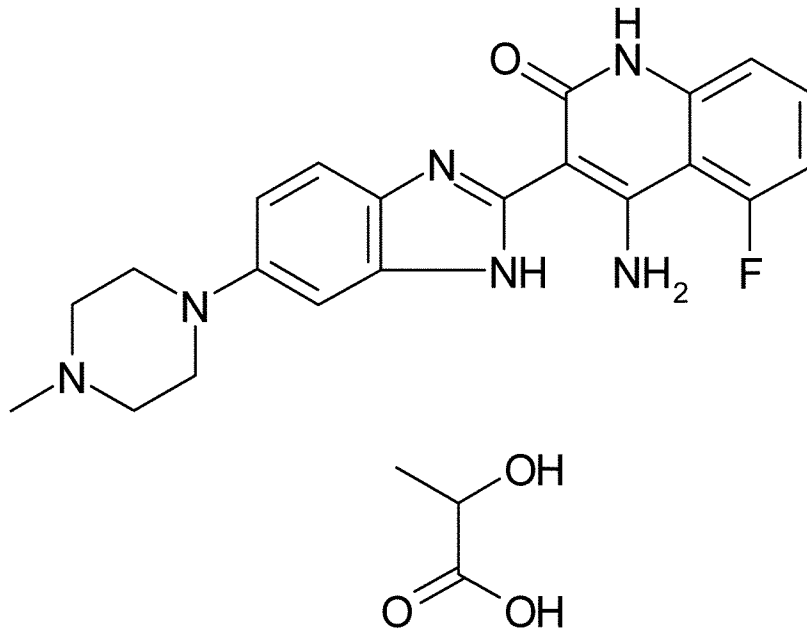


[化5]



、または

[化6]



。

〔58〕

該FGFR阻害活性を有する化合物またはその薬学的に許容される塩が、式（I）に示される化合物であって、Aがインドールであり、 R_3 および R_4 がともに水素である化合物またはその薬学的に許容される塩である、前記〔57〕記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

〔59〕

以下の工程を含む、FGFR阻害活性を有する化合物を同定する方法：

（a） 被検化合物の存在下および不存在下で、前記〔1〕乃至〔7〕のいずれかに記載の融合ポリペプチドを発現する細胞をそれぞれ培養し、細胞増殖のレベルを決定する工程；

（b） 被検化合物の存在下で該細胞を培養した場合の細胞増殖のレベルを、被検化合物の不存在下で該細胞を培養した場合の細胞増殖のレベルと比較する工程；および

（c） 被検化合物の存在下で該細胞を培養した場合の細胞増殖のレベルが、被検化合物の不存在下で該細胞を培養した場合の細胞増殖のレベルより低

い場合は、該被検化合物がFGFR阻害活性を有すると判定する工程。

〔60〕

以下の工程を含む、FGFR阻害活性を有する化合物を同定する方法：

(a) 前記〔1〕乃至〔7〕のいずれかに記載の融合ポリペプチドを発現する細胞を移植された非ヒト哺乳動物に、被検化合物を投与し、該細胞の増殖のレベルを決定する工程；

(b) 工程(a)で決定された細胞増殖のレベルを、該被検化合物の投与を受けていない該細胞を移植された非ヒト哺乳動物において決定された該細胞の細胞増殖のレベルと比較する工程；および

(c) 工程(a)で決定された細胞増殖のレベルが、該被検化合物の投与を受けていない該細胞を移植された非ヒト哺乳動物において決定された該細胞の細胞増殖のレベルより低い場合は、該被検化合物がFGFR阻害活性を有すると判定する工程。

〔61〕

該細胞が、癌細胞である、前記〔59〕または〔60〕記載の方法。

〔62〕

該癌細胞が、膀胱癌細胞、脳腫瘍細胞、頭頸部扁平上皮癌細胞、肺癌細胞、肺腺癌細胞、肺扁平上皮癌細胞、皮膚黒色腫細胞、食道癌細胞、胃癌細胞または肝癌細胞である、前記〔61〕記載の方法。

発明の効果

[0019] 本発明のFGFR3ポリペプチドと他のもう1つのポリペプチドとからなる融合ポリペプチドは、膀胱癌細胞をはじめとする各種の癌細胞において特異的に発現が見られ、また、当該融合ポリペプチドを発現する細胞はFGFR阻害活性を有する化合物により有意に増殖が阻害されることから、本発明の融合ポリペプチドを、FGFR阻害剤による癌治療におけるバイオマーカーとして利用することにより、個々の患者ごとに該FGFR阻害剤の適用の適否および適用の態様を決定することができ、該薬剤による治療における副作用の発現を未然に防止し、且つ最善の治療効果が得られるよう治療態様をコントロールするこ

とが可能であり、個別化医療（personalized medicine）が可能となる。

[0020] さらに、本発明の融合ポリペプチドを、FGFRを標的とする癌治療薬、即ち、分子標的治療薬の開発における標的として利用することにより、標的である癌細胞に対する高い特異性と高い抗腫瘍活性を具備するFGFR阻害剤および該阻害剤を含む癌治療剤を提供することが可能となる。

[0021] こうして得られたFGFR阻害剤は、標的である癌細胞に対する高い特異性を備えることから、副作用が少なく、且つ高い抗腫瘍活性を有する癌治療薬を提供することが可能となる。

[0022] さらに、本発明の融合ポリペプチドは、各種の癌と深い関連性を有することから、癌患者に限らず、健常人を含む被験者の試料中において当該融合ポリペプチドまたは該融合ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドの存否を決定することにより、該被験者の癌へのかかり易さ（癌に対する感受性）、癌の罹患の有無、または癌の進行の有無について試験することが可能となる。

[0023] さらに、本発明の融合ポリペプチドは、各種の癌と深い関連性を有することから、本発明の融合ポリペプチドを発現する細胞（癌細胞など）に、被検化合物を作用させた場合と、作用させない場合のそれぞれにおける該細胞の増殖のレベルを比較して、該細胞の増殖の抑制を誘導した被検化合物を同定することにより、FGFRに対する高い特異性を有するFGFR阻害剤を提供することが可能となる。

図面の簡単な説明

[0024] [図1]膀胱癌に罹患している患者（20人）から採取したそれぞれの膀胱癌試料由来のcDNAおよびRT112/84のRNAより合成したcDNAについてPCR（ポリメラーゼ連鎖反応）を用いて試験した、FGFR3-TACC3融合ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドv1の増幅の結果を示す図である。

[図2]膀胱癌に罹患している患者（20人）から採取したそれぞれの膀胱癌試料由来のcDNAおよびRT4のRNAより合成したcDNAについてPCR（ポリメラーゼ連鎖反応）を用いて試験した、FGFR3-TACC3融合ポリペプチドをコードするポリ

ヌクレオチドv2の増幅の結果を示す図である。

[図3]膀胱癌に罹患している患者（20人）から採取したそれぞれの膀胱癌試料由来のcDNAおよびSW780のRNAより合成したcDNAについてPCR（ポリメラーゼ連鎖反応）を用いて試験した、FGFR3-BAIAP2L1ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドの増幅の結果を示す図である。

[図4]肺癌に罹患している患者（40人）から採取したそれぞれの膀胱癌試料由来のcDNAおよびSW780のRNAより合成したcDNAについてPCR（ポリメラーゼ連鎖反応）を用いて試験した、FGFR3-BAIAP2L1ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドの増幅の結果を示す図である。分図Aは、一対のオリゴヌクレオチドプライマー（配列番号3および配列番号4）でを用いた試験においての結果を示す。上段および下段の各ゲルの左端レーンは、分子量マーカーについての結果である。分図Bは、一対のオリゴヌクレオチドプライマー（配列番号17および配列番号18）でを用いた試験においての結果を示す。

上段および下段の各ゲルの左端レーンは、分子量マーカーについての結果である。

[図5]FISH分析を用いて試験した各種の膀胱癌細胞株におけるFGFR3-BAIAP2L1ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドの検出の結果を示す図である。

分図A1は、Split signal probeを用いた細胞株RT112/84に対する試験においての結果を示す図である。分図A2は、Split signal probeを用いた細胞株SW780に対する試験においての結果を示す図である。分図B1は、Fusion signal probeを用いた細胞株RT112/84に対する試験においての結果を示す図である。分図B2は、Fusion signal probeを用いた細胞株SW780に対する試験においての結果を示す図である。

[図6]FGFR3およびBAIAP2L1のそれぞれに対するsiRNAを用いて試験した、各種の膀胱癌細胞株の増殖のFGFR3依存性の有無の結果を示す図である。分図Aは、細胞株BFTC-905に対する試験においての結果を示す図である。分図Bは、細胞株UM-UC-14に対する試験においての結果を示す図である。分図Cは、細胞株RT4に対する試験においての結果を示す図である。分図Dは、細

胞株SW780に対する試験における結果を示す図である。

[図7]FGFR3-BAIAP2L1融合ポリペプチドを発現する各種癌細胞に対するFGFR阻害剤によるアポトーシス誘導の効果についての試験結果を示す図である。

[図8]細胞の単層培養により試験した、FGFR3-BAIAP2L1融合ポリペプチドの正常細胞の形質転換能の検討結果を示す図である。 上段の図は、野生型FGFR3を発現する細胞の単層培養の結果を示す。 下段の図は、FGFR3-BAIAP2L1融合ポリペプチドを発現する細胞の単層培養の結果を示す。

[図9]細胞のスフェロイド培養で試験した、FGFR3-BAIAP2L1融合ポリペプチドの正常細胞の形質転換能および腫瘍形成能の検討結果を示す図である。 上段の図は、未処置の親細胞の培養の結果を示す。 中段の図は、野生型FGFR3を発現する細胞の培養の結果を示す。 下段の図は、FGFR3-BAIAP2L1融合ポリペプチドを発現する細胞の培養の結果を示す。

[図10]FGFR3の自己リン酸化能を指標に試験した、FGFR3-BAIAP2L1融合ポリペプチドの正常細胞の形質転換能および該形質転換能に対するBAIAP2L1の寄与の検討結果を示す図である。

[図11]細胞の足場非依存的細胞増殖を指標に試験した、FGFR3-BAIAP2L1融合ポリペプチドの正常細胞の形質転換能および該形質転換能に対するBAIAP2L1の寄与の検討結果を示す図である。

[図12]ヌードマウスを用いて試験したFGFR3-BAIAP2L1融合ポリペプチドのインビボでの腫瘍形成能の検討結果を示す図である。 左側から順に、野生型FGFR3を発現する細胞、野生型BAIAP2L1を発現する細胞、FGFR3-BAIAP2L1融合ポリペプチドを発現する細胞、およびFGFR3とBARドメインを欠失したBAIAP2L1との融合ポリペプチドを発現する細胞をそれぞれヌードマウスの鼠蹊部皮下に接種して15日後の状態を示す。

[図13]ヌードマウスを用いて試験したFGFR3-BAIAP2L1融合ポリペプチドのインビボでの腫瘍形成に対する、FGFR阻害剤の腫瘍増殖抑制効果の検討結果を示す図である。

発明を実施するための形態

[0025] 本発明は、上述した〔1〕～〔62〕に例示的に記載されたとおりの発明であって、癌細胞等の非正常細胞において発現する新規な融合ポリペプチド、該ポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、該ポリヌクレオチドを含むベクター、該ベクターを含む細胞、該ポリペプチドに特異的に結合する抗体およびその断片、該ポリヌクレオチドにハイブリダイズするオリゴヌクレオチドプライマー、該ポリヌクレオチドを切断するオリゴヌクレオチド、該抗体または該オリゴヌクレオチドを含む医薬組成物、該融合ポリペプチドまたは該ポリヌクレオチドの検出方法ならびに検出用キット、該融合ポリペプチドまたは該ポリヌクレオチドの存否を基準とする癌へのかかり易さ、癌の罹患の有無、または癌の進行の有無についての試験方法、FGFR阻害剤が適用される癌患者を選択する方法、ならびに該融合ポリペプチドを発現または該ポリヌクレオチドを有する患者に投与されるように用いられることを特徴とする癌治療用医薬組成物、FGFR阻害活性を有する化合物若しくはその薬学的に許容される塩の有効量を該融合ポリペプチドを発現または該ポリヌクレオチドを有する患者に投与することを含む癌の治療または予防方法、該融合ポリペプチドを発現または該ポリヌクレオチドを有する患者に投与するための癌治療用医薬組成物の製造におけるFGFR阻害活性を有する化合物若しくはその薬学的に許容される塩の使用、該融合ポリペプチドを発現または該ポリヌクレオチドを有する患者の治療または予防における使用のためのFGFR阻害活性を有する化合物若しくはその薬学的に許容される塩、等を提供する。

[0026] 本発明における「FGFR」とは、受容体型チロシンキナーゼファミリーに属しているキナーゼである線維芽細胞増殖因子受容体（fibroblast growth factor receptor; FGFR）であって、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4によりFGFRファミリーに属する任意のFGFRを意味する（Cytokine & Growth Factor Reviews, 2005, 16: 139-149）。また、本発明のFGFRは、如何なる由来のFGFRを意味し、好ましくは、哺乳動物（ヒト、マウス、ラット、モルモット、ウサギ、ヒツジ、サル、ヤギ、ロバ、ウシ、ウマ、ブタ、等）のFGFRであって、さらに好ましくはヒトのFGFRであり、特に好ましくは、配列番号6または7に

記載されるアミノ酸配列からなるヒトFGFR3（cDNA配列：それぞれ配列番号 10、11／ GenBank Accession No.：それぞれNM_001163213.1、NM_000142.4）である。ヒトFGFR3遺伝子の遺伝子座は、4p16.3である。

[0027] 本発明における「ヒトFGFR3」は、配列番号6または7に記載されるアミノ酸配列からなるヒトFGFR3の野生型ポリペプチド、または該野生型ポリペプチドにおいて1若しくは複数（好ましくは1乃至10個のアミノ酸、特に好ましくは1乃至5個のアミノ酸）のアミノ酸が置換、欠失若しくは挿入されている変異ポリペプチドである。

[0028] 該変異ポリペプチドにはまた、該野生型ポリペプチドのアミノ酸配列と70%以上の相同性を有するポリペプチド、好ましくは80%以上の相同性を有するポリペプチド、さらに好ましくは90%以上の相同性を有するポリペプチド、より好ましくは95%以上の相同性を有するポリペプチドが包含される。

[0029] 本発明における「BAIAP2L1」とは、(brain-specific angiogenesis inhibitor 1-associated protein 2-like protein 1; BAIAP2L1／別称：insulin receptor tyrosine kinase substrate (IRTKS)) (Journal of cell science, 2007, 120: 1663-1672)を意味する。また、本発明のBAIAP2L1は、如何なる由来のBAIAP2L1を意味し、好ましくは、哺乳動物のBAIAP2L1であって、さらに好ましくはヒトのBAIAP2L1であり、特に好ましくは、配列番号8に記載されるアミノ酸配列からなるヒトBAIAP2L1（cDNA配列：配列番号12／ GenBank Accession No. NM_018842.4）である。ヒトBAIAP2L1遺伝子の遺伝子座は、7q22.1であり、FGFR3遺伝子とは異なる染色体に存在する。

[0030] 本発明における「ヒトBAIAP2L1」は、配列番号8に記載されるアミノ酸配列からなるヒトBAIAP2L1の野生型ポリペプチド、または該野生型ポリペプチドにおいて1若しくは複数（好ましくは1乃至10個のアミノ酸、特に好ましくは1乃至5個のアミノ酸）のアミノ酸が置換、欠失若しくは挿入されている変異ポリペプチドである。

[0031] 該変異ポリペプチドにはまた、該野生型ポリペプチドのアミノ酸配列と70%以上の相同性を有するポリペプチド、好ましくは80%以上の相同性を有するポ

リペプチド、さらに好ましくは90%以上の相同性を有するポリペプチド、より好ましくは95%以上の相同性を有するポリペプチドが包含される。

[0032] 本発明における「TACC3」とは、形質転換酸性コイルドコイル蛋白質3 (transforming acidic coiled-coil; TACC3) (Genomics, 1999 Jun 1;58(2):165-70) を意味する。また、本発明のTACC3は、如何なる由来のTACC3を意味し、好ましくは、哺乳動物のTACC3であって、さらに好ましくはヒトのTACC3であり、特に好ましくは、配列番号9に記載されるアミノ酸配列からなるヒトTACC3 (cDNA配列: 配列番号13 / GenBank Accession No. NM_006342.2) である。ヒトTACC3遺伝子の遺伝子座は、4p16.3であり、FGFR3遺伝子が存在する染色体と同一の染色体の上流に存在する。

[0033] 本発明における「ヒトTACC3」は、配列番号9に記載されるアミノ酸配列からなるヒトTACC3の野生型ポリペプチド、または該野生型ポリペプチドにおいて1若しくは複数（好ましくは1乃至10個のアミノ酸、特に好ましくは1乃至5個のアミノ酸）のアミノ酸が置換、欠失若しくは挿入されている変異ポリペプチドである。

[0034] 該変異ポリペプチドにはまた、該野生型ポリペプチドのアミノ酸配列と70%以上の相同性を有するポリペプチド、好ましくは80%以上の相同性を有するポリペプチド、さらに好ましくは90%以上の相同性を有するポリペプチド、より好ましくは95%以上の相同性を有するポリペプチドが包含される。

[0035] アミノ酸配列（または塩基配列）の同一性は、Karlin and AltschulによるアルゴリズムBLAST (Proc. Natl. Acad. Sci. USA(1993)90:5873-7) によって決定することができる。このアルゴリズムに基づいて、BLASTNやBLASTXと呼ばれるプログラムが開発されている (Altschul et al., J. Mol. Biol. (1990)215:403-10)。BLASTに基づいてBLASTNによって塩基配列を解析する場合には、パラメーターは例えばscore = 100、wordlength = 12とする。また、BLASTに基づいてBLASTXによってアミノ酸配列を解析する場合には、パラメーターは例えばscore = 50、wordlength = 3とする。BLASTとGapped BLASTプログラムを用いる場合には、各プログラムのデフォルトパラメーターを用いる。これら

の解析方法の具体的な手法は公知である（NCBI（National Center for Biotechnology Information）の BLAST（Basic Local Alignment Search Tool）のウェブサイトの情報を参照することができる。

[0036] 本発明における「融合ポリペプチド」は、上述のFGFR3野生型ポリペプチドの一部若しくは全部またはFGFR3変異ポリペプチドの一部若しくは全部と、上述のTACC3野生型ポリペプチドの一部若しくは全部またはTACC3変異ポリペプチドの一部若しくは全部とが融合したポリペプチド、または、上述のFGFR3野生型ポリペプチドの一部若しくは全部またはFGFR3変異ポリペプチドの一部若しくは全部と、上述のBAIA2P2L1野生型ポリペプチドの一部若しくは全部またはBAIAP2L1変異ポリペプチドの一部若しくは全部とが融合したポリペプチドを意味する。

また、本発明の融合ポリペプチドには、2種類のそれぞれのポリペプチド全部または一部との融合部位に、FGFR3野生型ポリペプチド若しくはFGFR3変異ポリペプチドをコードするゲノミックDNA（genomic DNA）（エクソンおよびイントロンを含む）中のイントロン配列の一部によりコードされるアミノ酸配列が含まれている融合ポリペプチドも包含される。

このような融合ポリペプチドとしては、例えば、配列番号30および36に示されるアミノ酸配列を有するポリペプチドが挙げられ、それぞれ、第761～793番目のアミノ酸配列および第759～791番目のアミノ酸配列が、FGFR3遺伝子のイントロン配列の一部（それぞれ配列番号29の第2,281～2,379番目の塩基配列、および配列番号35の第2,275～2,373番目の塩基配列）によりコードされる。

ここで、「ポリペプチドの一部」とは、野生型ポリペプチドまたは変異ポリペプチドの全長アミノ酸配列中の任意の部分配列からなるポリペプチドである。

[0037] 具体的な態様としては、配列番号28に示されるアミノ酸配列を含むFGFR3とTACC3の融合ポリペプチド、配列番号30に示されるアミノ酸配列を含むFGFR3とTACC3の融合ポリペプチド、配列番号32に示されるアミノ酸配列を含

むFGFR3とBAIAP2L1の融合ポリペプチド、配列番号34に示されるアミノ酸配列を含むFGFR3とTACC3の融合ポリペプチド、配列番号36に示されるアミノ酸配列を含むFGFR3とTACC3の融合ポリペプチド、または配列番号38に示されるアミノ酸配列を含むFGFR3とBAIAP2L1の融合ポリペプチドが挙げられる。

上記のとおり、配列番号30および36に示されるアミノ酸配列を有する融合ポリペプチドは、それぞれ、その融合部位において、FGFR3遺伝子のイントロン配列の一部によりコードされるアミノ酸配列が含まれている。

[0038] 本発明のポリヌクレオチドは、前述の本発明の融合ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドであって、本発明の融合ポリペプチドをコードし得るいかなるポリヌクレオチドをも包含し、ゲノミックDNAまたはcDNAのいずれをも包含する。ゲノミックDNAは、エクソンおよびイントロンを含む。またcDNAは、イントロン配列の一部に由来する核酸配列であってアミノ酸配列をコードする核酸配列を含んでいてもよい。

また、該ポリヌクレオチドは、同一のアミノ酸をコードするコドンであればどのようなコドンから構成される縮重ポリヌクレオチドをも含む。

[0039] また、本発明におけるポリヌクレオチドは、哺乳動物由来の融合ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを包含し、好ましい態様としては、ヒト由来の融合ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドが挙げることができる。

[0040] 具体的な態様としては、FGFR3野生型ポリペプチド（配列番号6または配列番号7）の一部若しくは全部またはFGFR3変異ポリペプチドの一部若しくは全部と、上述のTACC3野生型ポリペプチド（配列番号9）の一部若しくは全部またはTACC3変異ポリペプチドの一部若しくは全部とが融合したポリペプチド、または、FGFR3野生型ポリペプチドの一部若しくは全部またはFGFR3変異ポリペプチドの一部若しくは全部と、BAIAP2L1野生型ポリペプチド（配列番号8）の一部若しくは全部またはBAIAP2L1変異ポリペプチドの一部若しくは全部とが融合したポリペプチドのいずれかの融合ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドである。

[0041] より具体的な態様としては、配列番号 14、15 または 16 に記載される該融合ポリペプチドにおける 2 つにポリペプチドの接合部位に対応するヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチドが挙げられる。

さらに具体的な態様としては、配列番号 28 に示されるアミノ酸配列を含む FGFR3 と TACC3 の融合ポリペプチドをコードする配列番号 27 に示される核酸配列を含むポリヌクレオチド、配列番号 30 に示されるアミノ酸配列を含む FGFR3 と TACC3 の融合ポリペプチドをコードする配列番号 29 に示される核酸配列を含むポリヌクレオチド、配列番号 32 に示されるアミノ酸配列を含む FGFR3 と BAIAP2L1 の融合ポリペプチドをコードする配列番号 31 に示される核酸配列を含むポリヌクレオチド、配列番号 34 に示されるアミノ酸配列を含む FGFR3 と TACC3 の融合ポリペプチドをコードする配列番号 33 に示される核酸配列を含むポリヌクレオチド、配列番号 36 に示されるアミノ酸配列を含む FGFR3 と TACC3 の融合ポリペプチドをコードする配列番号 35 に示される核酸配列を含むポリヌクレオチド、または配列番号 38 に示されるアミノ酸配列を含む FGFR3 と BAIAP2L1 の融合ポリペプチドをコードする配列番号 37 に示される核酸配列を含むポリヌクレオチドが挙げられる。

ここで、上述のとおり、配列番号 29 の第 2,281～2,379 番目の塩基配列は、FGFR3 遺伝子のイントロンに由来する核酸配列であって、配列番号 30 のアミノ酸配列を有する有するポリペプチドにおける第 761～793 番目のアミノ酸配列をコードする。

同様に、配列番号 35 の第 2,275～2,373 番目の塩基配列は、FGFR3 遺伝子のイントロンに由来する核酸配列であって、配列番号 36 のアミノ酸配列を有する有するポリペプチドにおける第 759～791 番目のアミノ酸配列をコードする。

[0042] 本発明のポリヌクレオチドは、いかなる方法で得られるものであってもよい。例えば mRNA から調製される相補 DNA (cDNA)、ゲノム DNA から調製される DNA、化学合成によって得られる DNA、RNA または DNA を鋳型として PCR 法で増幅させて得られる DNA およびこれらの方法を適当に組み合わせて構築される DNA

をも全て包含する。

[0043] 本発明の融合ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドは、常法に従って本発明の融合ポリペプチドをコードするmRNAからcDNAをクローン化する方法、ゲノムDNAを単離してスプライシング処理する方法、化学合成する方法等により取得することができる。

[0044] 例えば、本発明の融合ポリペプチドをコードするmRNAからcDNAをクローン化する方法としては、まず、本発明の融合ポリペプチドを発現、産生する任意の組織あるいは細胞から常法に従って該本発明の融合ポリペプチドをコードするmRNAを調製する。例えばグアニジンチオシアネート法、熱フェノール法もしくはAGPC法等の方法を用いて調製した全RNAをオリゴ（dT）セルロースやポリリセファローズ等によるアフィニティークロマトグラフィーにかけることによって行うことができる。

[0045] 次いで得られたmRNAを鋳型として、例えば逆転写酵素を用いる等の公知の方法（Mol. Cell. Biol., Vol. 2, p. 161, 1982; Mol. Cell. Biol., Vol. 3, p. 280, 1983; Gene, Vol. 25, p. 263, 1983）等によりcDNA鎖を合成し、cDNAの二本鎖cDNAへの変換し、このcDNAをプラスミドベクター、ファージベクターまたはコスミドベクター等に組み込み、大腸菌を形質転換して、あるいはインビトロパッケージング後、大腸菌に形質移入（トランスフェクト）することによりcDNAライブラリーを作製する。

本発明はまた、上述の本発明の融合ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを含有するベクター（組み換えベクター）に関する。

[0046] 本発明のベクターとしては、原核細胞及び／または真核細胞の各種の宿主内で複製保持または自己増殖できるものであれば特に制限されず、プラスミドベクターおよびファージベクターが包含される。

[0047] クローニング用ベクターとしては例えば、pUC19、λgt10、λgt11等が例示される。なお、本発明の融合ポリペプチドを宿主細胞内で発現し得る細胞を単離する場合には、該ポリヌクレオチドを発現し得るプロモーターを有したベクターであることが好ましい。

[0048] 本発明の組換えベクターとしては、簡便には当業界において入手可能な組換え用ベクター（プラスミドDNAおよびバクテリアファージDNA）に本発明の融合ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを常法により連結することによって調製することができる。

[0049] 用いられる組換え用ベクターとして、例えば、大腸菌由来のプラスミド（pBR322、pBR325、pUC12、pUC13、pUC19、等）、酵母由来プラスミド（pSH19、pSH15、等）、枯草菌由来プラスミド（pUB110、pTP5、pC194、等）が例示される。

[0050] また、ファージとしては、 λ ファージなどのバクテリオファージが、さらにレトロウイルス、ワクシニアウイルス、核多角体ウイルス、レンチウイルスなどの動物や昆虫のウイルス（pVL1393、インビトロゲン製）が例示される。

[0051] 本発明の融合ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを発現させ本発明の融合ポリペプチドを生産させる目的においては、発現ベクターが有用である。発現ベクターとしては、原核細胞および／または真核細胞の各種の宿主細胞中で本発明の融合ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを発現し、これらポリペプチドを生産する機能を有するものであれば特に制限されない。

[0052] 例えば、pMAL C2、pEF-BOS（Nucleic Acid Research, Vol.18, 1990, p.53 22、等）あるいはpME18S（実験医学別冊「遺伝子工学ハンドブック」、1992年等）等を挙げることができる。

[0053] また、本発明の融合ポリペプチドは他の別のタンパクとの融合蛋白として製造することもできる。例えば、GST（Glutathione S-transferase）との融合蛋白として調製する場合には、本発明の融合ポリペプチドをコードするcDNAを、例えば、プラスミドpGEX4T1（Pharmacia製）中にサブクローニングし、大腸菌DH5 α を形質転換して該形質転換体を培養することにより調製することができる。

[0054] あるいは、HA（インフルエンザ凝集素）、イムノグロブリン定常領域、 β

ーガラクトシダーゼ、MBP（マルトース結合タンパク質）等との融合体として調製することができる。さらには、例えば、FLAG（Hopp, T. P. et al., Bio Technology (1988) 6, 1204-1210）、6個のHis（ヒスチジン）残基からなる6×His、10×His、インフルエンザ凝集素（HA）、ヒトc-mycの断片、VSV-GPの断片、p18HIVの断片、T7-tag、HSV-tag、E-tag、SV40T抗原の断片、lck tag、 α -tubulinの断片、B-tag、Protein C の断片、Stag、StrepTag、HaloTag等の公知のペプチドとの融合体として調製することができる。

[0055] 本発明のベクターは、宿主細胞として細菌、特に大腸菌を用いる場合、該ベクターは、少なくともプロモーター-オペレーター領域、開始コドン、本発明の融合ポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、終止コドン、ターミネーター領域および複製可能単位を含んでいることが好ましい。

[0056] 宿主として酵母、動物細胞または昆虫細胞を用いる場合には、発現ベクターは、少なくともプロモーター、開始コドン、本発明の融合ポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、終止コドンを含んでいることが好ましい。

[0057] また該ベクターは、シグナルペプチドをコードするDNA、エンハンサー配列、本発明のタンパクをコードする遺伝子の5'側および3'側の非翻訳領域、スプライシング接合部、ポリアデニレーション部位、選択マーカー領域または複製可能単位などを含んでいてもよい。

[0058] また、所望により、遺伝子増幅および形質転換された宿主を選抜することを可能とするマーカー遺伝子（遺伝子増幅遺伝子、薬剤耐性遺伝子、等）を含んでいてもよい。

[0059] 例えば、ジヒドロ葉酸レダクターゼ（DHFR）遺伝子、チミジンキナーゼ遺伝子、ネオマイシン耐性遺伝子、グルタミン酸合成酵素遺伝子、アデノシンデアミナーゼ遺伝子、オルニチンデカルボキシラーゼ遺伝子、ヒグロマイシン-B-ホスホトランスフェラーゼ遺伝子、アスパルテートトランスカルバミラーゼ遺伝子等を例示することができる。

[0060] 細菌中で本発明の融合ポリペプチドを発現させるためのプロモーター-オペレーター領域は、プロモーター、オペレーター及びShine-Dalgarno(SD) 配

列（例えば、AAGGなど）を含むことができる。

[0061] 例えば宿主がエシェリキア属菌の場合、例えばTrpプロモーター、lacプロモーター、recAプロモーター、 λ PLプロモーター、lppプロモーター、tacプロモーターなどを含むものが例示される。

[0062] 酵母中で本発明の融合ポリペプチドを発現させるためのプロモーターとしては、PH05プロモーター、PGKプロモーター、GAPプロモーター、ADHプロモーターが挙げられる。

宿主がバチルス属菌の場合は、SL01プロモーター、SP02プロモーター、pen Pプロモーターなどが挙げられる。

[0063] また、宿主が哺乳動物細胞等の真核細胞である場合、SV40由来のプロモーター、レトロウイルスのプロモーター、ヒートショックプロモーターなどが挙げられる。好ましくは、SV40、レトロウイルスである。しかし、特にこれらに限定されるものではない。また、発現にはエンハンサーの利用も効果的な方法である。

[0064] 好適な開始コドンとしては、メチオニンコドン（ATG）が例示される。終止コドンとしては、常用の終止コドン（例えば、TAG、TGA、TAA）が例示される。ターミネーター領域としては、通常用いられる天然または合成のターミネーターを用いることができる。

[0065] 複製可能単位とは、宿主細胞中でその全DNA配列を複製することができる能力をもつDNAを言い、天然のプラスミド、人工的に修飾されたプラスミド（天然のプラスミドから調製されたDNAフラグメント）および合成プラスミド等が含まれる。好適なプラスミドとしては、E. coli ではプラスミドpBR322、もしくはその人工的修飾物（pBR322を適当な制限酵素で処理して得られるDNAフラグメント）が、酵母では酵母2 μ プラスミド、もしくは酵母染色体DNAが、また哺乳動物細胞ではプラスミドpRSVneo ATCC 37198、プラスミドpSV2dhfr ATCC 37145、プラスミドpdBPV-MMTneo ATCC 37224、プラスミドpSV2neo ATCC 37149等があげられる。

[0066] エンハンサー配列、ポリアデニレーション部位およびスプライシング接合

部位については、例えばそれぞれSV40に由来するもの等、当業者において通常使用されるものを用いることができる。

[0067] 本発明の発現ベクターは、少なくとも、上述のプロモーター、開始コドン、本発明の融合ポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、終止コドンおよびターミネーター領域を連続的かつ環状に適当な複製可能単位に連結することによって調製することができる。またこの際、所望により制限酵素での消化やT4 DNAリガーゼを用いるライゲーション等の常法により適当なDNAフラグメント（例えば、リンカー、他の制限酵素切断部位など）を用いることができる。

[0068] 本発明はまた、上述した本発明のベクターで形質転換された組み換え細胞に関し、本発明の組み換え細胞は、上述の発現ベクターを宿主細胞に導入することにより調製することができる。

[0069] 本発明で用いられる宿主細胞としては、前記の発現ベクターに適合し、形質転換されうるものであれば特に限定されず、本発明の技術分野において通常使用される天然細胞あるいは人工的に樹立された組換細胞など種々の細胞（例えば、細菌（エシェリキア属菌、バチルス属菌）、酵母（サッカロマイセス属、ピキア属など）、動物細胞または昆虫細胞などが例示される。

[0070] 好ましくは大腸菌あるいは動物細胞であり、例えば、大腸菌（DH5 α 、TB1、HB101等）、マウス由来細胞（COP、L、C127、Sp2/0、NS-1またはNIH3T3等）、ラット由来細胞（PC12、PC12h）、ハムスター由来細胞（BHK及びCHO等）、サル由来細胞（COS1、COS3、COS7、CV1及びVelo等）およびヒト由来細胞（HeLa、2倍体線維芽細胞に由来する細胞、ミエローマ細胞およびHepG2等）などが例示される。

[0071] 発現ベクターの宿主細胞への導入（形質転換（形質移入））は常法に従って行うことができる（[E.coli、Bacillus subtilis 等の場合]：Proc. Natl. Acad. Sci. USA., Vol.69, p.2110, 1972；Mol. Gen. Genet., Vol.168, p.111, 1979；J. Mol.Biol., Vol.56, p.209, 1971；[Saccharomyces cerevisiaeの場合]：Proc. Natl. Acad. Sci. USA., Vol.75, p.1927,

1978 ; J. Bacteriol., Vol.153, p.163, 1983) ; [動物細胞の場合]
: Virology, Vol.52, p.456, 1973 ; [昆虫細胞の場合] : Mol. Cell.
Biol., Vol.3, p.2156-2165, 1983) 。

[0072] 本発明の融合ポリペプチドは、上記の如く調製される発現ベクターを含む形質転換組み換え細胞（以下、封入体を包含する意味で使用する。）を、常法に従って、栄養培地で培養することによって製造することができる。

本発明の融合ポリペプチドは、上述のような組み換え細胞、特に動物細胞を培養し、培養上清中に分泌させることにより製造することができる。

[0073] 得られた培養物を濾過または遠心分離等の方法で培養濾液（上清）を得、該培養濾液から天然または合成蛋白質を精製並びに単離するために一般に用いられる常法に従って該本発明の融合ポリペプチドを精製、単離する。

単離、精製方法としては、例えば塩析、溶媒沈澱法等の溶解度を利用する方法、透析、限外濾過、ゲル濾過、ドデシル硫酸ナトリウムーポリアクリルアミドゲル電気泳動など分子量の差を利用する方法、イオン交換クロマトグラフィーやヒドロキシルアパタイトクロマトグラフィーなどの荷電を利用する方法、アフィニティークロマトグラフィーなどの特異的親和性を利用する方法、逆相高速液体クロマトグラフィーなどの疎水性の差を利用する方法、等電点電気泳動などの等電点の差を利用する方法などが挙げられる。

[0074] 一方、本発明の融合ポリペプチドが培養された組み換え細胞（大腸菌など）のペリプラズムまたは細胞質内に存在する場合は、培養物を濾過または遠心分離などの常法に付して菌体あるいは細胞を集め、適当な緩衝液に懸濁し、例えば超音波やリゾチーム及び凍結融解などの方法で細胞等の細胞壁および／または細胞膜を破壊した後、遠心分離やろ過などの方法で本発明のタンパクを含有する膜画分を得る。該膜画分をトライトン-X100等の界面活性剤を用いて可溶化して粗溶液を得る。そして、当該粗溶液を先に例示したような常法を用いることにより、単離、精製することができる。

[0075] 本発明はまた、上述の本発明の融合ポリペプチドをコードするポリヌクレオチド（cDNAやゲノミックDNA）にハイブリダイズする任意のオリゴヌクレオ

チドに関する。

[0076] 本発明のオリゴヌクレオチドは、当該cDNAやゲノミックDNAの塩基配列の任意の部分塩基配列に相補的な塩基配列を有し、ポリメラーゼ連鎖反応（polymerase chain reaction; PCR）におけるセンスプライマーおよびアンチセンスプライマーからなる一对のオリゴヌクレオチドプライマーとして有用である。該一对のオリゴヌクレオチドプライマーを用いたPCRにより、本発明の融合ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドの任意の一部または全部の塩基配列を増幅することができる。

[0077] 本発明のオリゴヌクレオチドプライマーとしては、本発明のポリヌクレオチドの塩基配列に相補的な任意の塩基長のオリゴヌクレオチドが包含されるが、好ましくは、連続する少なくとも12塩基、好ましくは12-50塩基、より好ましくは12-20塩基の配列を有するオリゴヌクレオチドが挙げられる。

[0078] 本発明のオリゴヌクレオチドはまた、DNAハイブリダーゼーションまたはRNAハイブリダイゼーションの操作におけるプローブとしても有用である。当該DNAをプローブとして用いる目的においては、本発明のポリヌクレオチドにハイブリダイゼーションする、連続した20塩基以上の部分塩基配列が挙げられ、好ましくは、連続した50塩基以上の部分塩基配列、さらに好ましくは連続した100塩基以上の部分塩基配列、より好ましくは連続した200塩基以上の部分塩基配列、特に好ましくは連続した300塩基以上の部分塩基配列が挙げられる。

[0079] 本発明はまた、本発明の融合ポリペプチドをコードするmRNAポリヌクレオチドに結合し、該mRNAのタンパク質への翻訳を阻害する活性を有するオリゴヌクレオチドに関する。特に好ましくは、本発明の融合ポリペプチドをコードするmRNAポリヌクレオチドに結合し、該mRNAを切断するsiRNAが挙げられる。

[0080] このオリゴヌクレオチドは、本発明の融合ポリペプチドをコードするmRNAに結合しその発現を阻害するオリゴヌクレオチドであって、例えば、アンチ

センスオリゴヌクレオチド、リボザイムまたはsiRNA (short interfering RNA) を意味する。これらは、該mRNAに結合した後、該mRNAのタンパク質への翻訳を阻害する。

[0081] アンチセンスオリゴヌクレオチドとは、ゲノムDNAおよび／またはmRNAと特異的にハイブリダイズし、その転写および／または翻訳を阻害することによりそのタンパク質の発現を阻害するオリゴヌクレオチドを意味する。

[0082] 標的ポリヌクレオチド (mRNA等) への結合は一般的な塩基対相補性によるものでもよく、または、例えば、DNAデュプレックスへの結合の場合には、二重ヘリックスの主溝における特異的相互作用によるものでもよい。アンチセンスオリゴヌクレオチドの標的部位としては、mRNAの5'末端、例えばAUG開始コドンまでおよびこれを含む5'非翻訳配列またはmRNAの3'非翻訳配列またはコーディング領域の配列もが挙げられる。

[0083] 本発明におけるアンチセンスオリゴヌクレオチドとして用いる目的においては、連続した5乃至100塩基の部分塩基配列が挙げられ、好ましくは、連続した5乃至70塩基の部分塩基配列、さらに好ましくは連続した5乃至50塩基の部分塩基配列、より好ましくは連続した5乃至30塩基の部分塩基配列が挙げられる。

[0084] また、本発明のアンチセンスオリゴヌクレオチドには、患者の体内に投与された場合の血中半減期の増大 (安定性)、細胞内膜の透過性の増大、あるいは経口投与の場合の消化器官での分解耐性の増大若しくは吸収の増大などの目的のために、該オリゴヌクレオチドの一部に化学修飾を施すことが可能である。化学修飾としては、例えば、オリゴヌクレオチドの構造中のリン酸結合、リボース、核酸塩基、糖部位、3'及び／または5'末端等の化学修飾が挙げられる。

[0085] リン酸結合の修飾としては、1以上の該結合を、ホスホジエステル結合 (D-オリゴ)、ホスホロチオエート結合、ホスホロジチオエート結合 (S-オリゴ)、メチルホスホネート結合 (MP-オリゴ)、ホスホロアミデート結合、非リン酸結合及びメチルホスホノチオエート結合のいずれかまたはそれらの組み

合わせへの変更を挙げることができる。リボースの修飾としては、2'-フルオリボースあるいは2'-O-メチルリボースへなどへの変更を挙げることができる。核酸塩基の修飾としては、5-プロピニルウラシルまたは2-アミノアデニンなどへの変更が挙げられる。

[0086] リボザイムとは、mRNAを切断する触媒活性を有するオリゴヌクレオチドを意味する。リボザイムは、一般に、エンドヌクレアーゼ、リガーゼまたはポリメラーゼ活性を示し、種々のタイプのトランス作用性リボザイム、例えばハンマーヘッドおよびヘアピンタイプのリボザイムが包含される。

[0087] siRNAとは、RNA干渉 (RNA interference) を行うことができる二本鎖オリゴヌクレオチドを意味する (例えば、Bass, 2001, Nature, 411, 428-429; Elbashir et al., 2001, Nature, 411, 494-498)。

[0088] siRNAは、配列特異的にmRNAを切断し、その結果mRNAのタンパク質への翻訳が阻害される。siRNAは、標的とするポリヌクレオチド配列に相補的な配列を含む20-25塩基対の長さの二本鎖RNAが挙げられる。本発明のsiRNAには、化学的に修飾されたヌクレオチドおよび非ヌクレオチドが含まれるオリゴヌクレオチドも包含される。

本発明はまた上述の本発明の融合ポリペプチドに結合する抗体またはその抗原結合断片に関する。

[0089] 本発明の抗体は、その由来、形状、機能などで限定されず、如何なる抗体でもよい。本発明の抗体はモノクローナル抗体でもポリクローナル抗体でもよいが、モノクローナル抗体であることが好ましい。本発明の抗体はヒト抗体、マウス抗体、ラット抗体など、如何なる動物由来の抗体でもよい。また、キメラ (chimeric) 抗体やヒト化 (humanized) 抗体などの組換え抗体でもよい。本発明の好ましい抗体としては、キメラ抗体、ヒト抗体またはヒト化抗体を挙げることができる。

[0090] 本発明のヒト化抗体は当業者に既知の方法を用いて作製することができる。抗体の可変領域は、通常、4つのフレーム (FR) には含まれた3つの相補性決定領域 (complementarity determining region ; CDR) で構成されてい

る。CDRは、実質的に、抗体の結合特異性を決定している領域である。CDRのアミノ酸配列は多様性に富む。一方FRを構成するアミノ酸配列は、異なる結合特異性を有する抗体の間でも、高い相同性を示すことが多い。そのため、一般に、CDRの移植によって、ある抗体の結合特異性を、他の抗体に移植することができるといわれている。

[0091] ヒト化抗体は、再構成 (reshaped) ヒト抗体とも称され、これは、ヒト以外の哺乳動物、例えばマウス抗体のCDRをヒト抗体の相補性決定領域へ移植したものであり、その一般的な遺伝子組換え手法も知られている (欧州特許出願公開番号EP 125023号公報、WO 96/02576号公報参照)。

[0092] 具体的には、例えばCDRがマウス抗体由来である場合には、マウス抗体のCDRとヒト抗体のフレームワーク領域 (framework region ; FR) とを連結するように設計したDNA配列を、CDRおよびFR両方の末端領域にオーバーラップする部分を有するように作製した数個のオリゴヌクレオチドをプライマーとして用いてPCR法により合成する (W098/13388号公報に記載の方法を参照)。得られたDNAを、ヒト抗体定常領域をコードするDNAと連結し、次いで発現ベクターに組み込んで、これを宿主に導入し産生させることにより得られる (欧州特許出願公開番号EP 239400、国際特許出願公開番号WO 96/02576参照)。

[0093] CDRと連結されるヒト抗体のフレームワーク領域は、相補性決定領域が良好な抗原結合部位を形成するものが選択される。必要に応じ、再構成ヒト抗体の相補性決定領域が適切な抗原結合部位を形成するように、抗体の可変領域におけるフレームワーク領域のアミノ酸を置換、欠失、付加および／または挿入等してもよい。たとえば、マウスCDRのヒトFRへの移植に用いたPCR法を応用して、FRにアミノ酸配列の変異を導入することができる。具体的には、FRにアニーリングするプライマーに部分的な塩基配列の変異を導入することができる。このようなプライマーによって合成されたFRには、塩基配列の変異が導入される。アミノ酸を置換した変異型抗体の抗原への結合活性を上記の方法で測定し評価することによって所望の性質を有する変異FR配列が選択できる (Sato, K.etal., CancerRes. (1993) 53, 851-856)。

[0094] ヒト化抗体の定常領域には、通常、ヒト抗体のものが使用される。

使用されるヒト抗体の定常領域は特に限定されず、例えば重鎖定常領域の場合、ヒトIgG1の定常領域、ヒトIgG2の定常領域、ヒトIgG3の定常領域、ヒトIgG4の定常領域、ヒトIgM、IgA、IgE、IgDの定常領域などを用いることができる。又、軽鎖定常領域の場合、ヒト κ 鎖定常領域、ヒト λ 鎖定常領域などを使用することができる。さらに、ヒト抗体由来の定常領域は天然由来の配列を有するものでもよいし、天然由来の配列において1又は複数のアミノ酸が改変（置換、欠失、付加および／または挿入）された配列を有する定常領域でもよい。

[0095] なお、ヒト化抗体を作製した後に、可変領域（例えば、CDR、FR）や定常領域中のアミノ酸を他のアミノ酸で置換、欠失、付加および／または挿入等してもよく、本発明のヒト化抗体には、そのようなアミノ酸置換等されたヒト化抗体も含まれる。

[0096] ヒト化抗体におけるCDRの由来は特に限定されず、どのような動物由来でもよい。例えば、マウス抗体、ラット抗体、ウサギ抗体、ラクダ抗体などの配列を用いることが可能であるが、好ましくはマウス抗体のCDR配列である。

ヒト化抗体はヒト体内における免疫原性が低下しているため、治療目的などでヒトに投与する場合に有用である。

[0097] キメラ抗体は、ヒト以外の哺乳動物、例えば、マウス抗体の重鎖、軽鎖の可変領域とヒト抗体の重鎖、軽鎖の定常領域からなる抗体である。キメラ抗体は、既知の方法を用いて作製することができる。例えば、抗体遺伝子をハイブリドーマからクローニングし、適当なベクターに組み込んで、これを宿主に導入することによって行うことが可能である（例えば、Carl, A. K. Borrebaeck, James, W. Larrick, THERAPEUTIC MONOCLONAL ANTIBODIES, Published in the United Kingdom by MACMILLAN PUBLISHERS LTD, 1990参照）。具体的には、ハイブリドーマのmRNAから逆転写酵素を用いて抗体の可変領域（V領域）のcDNAを合成する。目的とする抗体のV領域をコードするDNAが得られれば、これを所望のヒト抗体定常領域（C領域）をコードするDNAと連結し、

これを発現ベクターへ組み込む。または、抗体のV領域をコードするDNAを、ヒト抗体C領域のDNAを含む発現ベクターへ組み込んでもよい。発現制御領域、例えば、エンハンサー、プロモーターの制御のもとで発現するよう発現ベクターに組み込む。次に、この発現ベクターにより宿主細胞を形質転換し、キメラ抗体を発現させることができる。

[0098] また、ヒト抗体も当業者に公知の方法により取得することが可能である。例えば、ヒトリンパ球を*in vitro*で所望の抗原または所望の抗原を発現する細胞で感作し、感作リンパ球をヒトミエローマ細胞、例えばU266と融合させ、抗原への結合活性を有する所望のヒト抗体を得ることもできる（特公平1-59878参照）。また、ヒト抗体遺伝子の全てのレパートリーを有するトランスジェニック動物を所望の抗原で免疫することで所望のヒト抗体を取得することができる（国際特許出願公開番号WO 93/12227, WO 92/03918, WO 94/02602, WO 94/25585, WO 96/34096, WO 96/33735参照）。

[0099] また、ヒトリンパ球プールから、抗原への結合活性をもつ抗体を発現するB細胞をFlow cytometryまたは細胞アレイなどを用いて単離し、選択されたB細胞の抗体遺伝子を解析すれば、抗原に結合するヒト抗体のDNA配列を決定することができる（Jin, A. et al., Nature Medicine (2009) 15, 1088-92, Scheid, J.F. et al., Nature (2009) 458, 636-640, Wrammert, J. et al., Nature (2008) 453, 667-672, Tiller, T. et al, Journal of Immunological Methods (2008) 329, 112-124）。抗原に結合する抗体のDNA配列が明らかになれば、当該配列を有する適当な発現ベクターを作製し、ヒト抗体を取得することができる。これらの方法は周知であり、WO 92/01047, WO 92/20791, WO 93/06213, WO 93/11236, WO 93/19172, WO 95/01438, WO 95/15388などを参考にすることができる。

[0100] さらに、ヒト抗体ファージライブラリーを用いて、パニング法によりヒト抗体を取得する技術も知られている。例えば、ヒト抗体の可変領域を一本鎖抗体（scFv）としてファージディスプレイ法によりファージの表面に発現させ、抗原に結合するファージを選択することができる。選択されたファージ

の遺伝子を解析すれば、抗原に結合するヒト抗体の可変領域をコードするDNA配列を決定することができる。抗原に結合するscFvのDNA配列が明らかになれば、当該配列を有する適当な発現ベクターを作製し、ヒト抗体を取得することができる。これらの方法は周知であり、WO 92/01047, WO 92/20791, WO 93/06213, WO 93/11236, WO 93/19172, WO 95/01438, WO 95/15388などを参考にすることができる。

- [0101] 本発明の抗体には、IgGに代表される二価抗体だけでなく、一価抗体、若しくはIgMに代表される多価抗体も含まれる。又、本発明の抗体には、異なる抗原に結合することができるBispecific抗体も含まれる。

本発明の抗体には、抗体の全長分子に限らず、低分子化抗体等の任意の抗原結合断片が包含される。

さらに、本発明の抗体には細胞傷害性物質などが結合した修飾抗体も含まれる。さらに、本発明の抗体は抗体の糖鎖が改変されていてもよい。

- [0102] 本発明の抗原結合断片に包含される低分子化抗体(minibody)は、全長抗体(whole antibody、例えばwhole IgG等)の一部分が欠損している抗体断片を含む抗体であり、本発明の融合ポリペプチドへの結合活性を有する限り特に限定されない。

- [0103] 本発明において低分子化抗体は、全長抗体の一部分を含む限り特に限定されないが、抗原結合部位が含まれることが好ましい。抗原結合部位は通常、抗体のCDRであり、好ましくは抗体の6つのCDRである。従って、抗原結合部位の好ましい例としては、抗体の6つのCDRや、可変領域（重鎖可変領域および／または軽鎖可変領域）を挙げることができる。

- [0104] 本発明における低分子化抗体は、全長抗体よりも分子量が小さくなることが好ましいが、例えば、ダイマー、トリマー、テトラマーなどの多量体を形成すること等もあり、全長抗体よりも分子量が大きくなることもある。

- [0105] 本発明の抗原結合断片の他の具体例としては、例えば、Fab、Fab'、F(ab')₂、Fvなどを挙げることができる。また、低分子化抗体の具体例としては、例えば、Fab、Fab'、F(ab')₂、Fv、scFv (single chain Fv)、Diabody、sc(Fv

)2 (single chain (Fv)2)などを挙げることができる。これら抗体の多量体（例えば、ダイマー、トリマー、テトラマー、ポリマー）も、本発明の低分子化抗体に含まれる。

[0106] 抗原結合断片は、例えば、抗体を酵素で処理して抗体断片を生成させることによって得ることができる。抗体断片を生成する酵素として、例えばパパイン、ペプシン、あるいはプラスミンなどが公知である。あるいは、これら抗体断片をコードする遺伝子を構築し、これを発現ベクターに導入した後、適当な宿主細胞で発現させることができる（例えば、Co, M.S. et al., J. Immunol. (1994) 152, 2968-2976、Better, M. & Horwitz, A. H. Methods in Enzymology (1989) 178, 476-496、Plueckthun, A. & Skerra, A. Methods in Enzymology (1989) 178, 476-496、Lamoyi, E., Methods in Enzymology (1989) 121, 652-663、Rousseaux, J. et al., Methods in Enzymology (1989) 121, 663-669、Bird, R. E. et al., TIBTECH (1991) 9, 132-137参照）。

[0107] 消化酵素は、抗体断片の特定の位置を切断し、次のような特定の構造の抗体断片を与える。このような酵素的に得られた抗体断片に対して、遺伝子工学的手法を利用すると、抗体の任意の部分を欠失させることができる。

上述の消化酵素を用いた場合に得られる抗体断片は以下のとおりである。

パパイン消化：F(ab)2またはFab

ペプシン消化：F(ab')2またはFab'

プラスミン消化：Facb

本発明における低分子化抗体は、本発明の融合ポリペプチドへの結合活性を有する限り、任意の領域を欠失した抗体断片を含むことができる。

[0108] ダイアボディーは、遺伝子融合により構築された二価 (bivalent) の抗体断片を指す (Holliger P et al., Proc.Natl.Acad.Sci.USA 90: 6444-6448 (1993)、EP404,097号、W093/11161号等)。ダイアボディーは、2本のポリペプチド鎖から構成されるダイマーである。通常、ダイマーを構成するポリペプチド鎖は、各々、同じ鎖中でVL及びVHがリンカーにより結合されている。ダ

イアボディーにおけるリンカーは、一般に、VLとVHが互いに結合できない位に短い。具体的には、リンカーを構成するアミノ酸残基は、例えば、5残基程度である。そのため、同一ポリペプチド鎖上にコードされるVLとVHとは、単鎖可変領域フラグメントを形成できず、別の単鎖可変領域フラグメントと二量体を形成する。その結果、ダイアボディーは2つの抗原結合部位を有することとなる。

[0109] scFv抗体は、重鎖可変領域（[VH]）及び軽鎖可変領域（[VL]）をリンカー等で結合して一本鎖ポリペプチドにした抗体である(Huston, J. S. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. (1988) 85, 5879-5883、Plickthun「The Pharmacology of Monoclonal Antibodies」Vol.113, Resenbourg 及び Moore編, Springer Verlag, New York, pp.269-315, (1994))。scFvにおけるH鎖V領域およびL鎖V領域は、本明細書に記載されたいずれの抗体由来であってもよい。V領域を連結するペプチドリンカーには、特に制限はない。例えば3から25残基程度からなる任意の一本鎖ペプチドをリンカーとして用いることができる。具体的には、たとえば後述のペプチドリンカー等を用いることができる。

[0110] 両鎖のV領域は、例えば上記のようなPCR法によって連結することができる。PCR法によるV領域の連結のために、まず次のDNAのうち、全部あるいは所望の部分アミノ酸配列をコードするDNAが鋳型として利用される。

抗体のH鎖またはH鎖V領域をコードするDNA配列、および

抗体のL鎖またはL鎖V領域をコードするDNA配列

[0111] 増幅すべきDNAの両端の配列に対応する配列を有するプライマーの一对を用いたPCR法によって、H鎖とL鎖のV領域をコードするDNAがそれぞれ増幅される。次いで、ペプチドリンカー部分をコードするDNAを用意する。ペプチドリンカーをコードするDNAもPCRを利用して合成することができる。このとき利用するプライマーの5'側に、別に合成された各V領域の増幅産物と連結できる塩基配列を付加しておく。次いで、[H鎖V領域DNA]－[ペプチドリンカーDNA]－[L鎖V領域DNA]の各DNAと、アセンブリーPCR用のプライマーを利用して

PCR反応を行う。

[0112] アセンブリ-PCR用のプライマーは、[H鎖V領域DNA]の5'側にアニールす

るプライマーと、[L鎖V領域DNA]の3'側にアニールするプライマーとの組み
 合わせからなる。すなわちアセンブリ-PCR用プライマーとは、合成すべきsc
 Fvの全長配列をコードするDNAを増幅することができるプライマーセットであ
 る。一方[ペプチドリッソカーDNA]には各V領域DNAと連結できる塩基配列が付
 加されている。その結果、これらのDNAが連結され、さらにアセンブリ-PCR
 用のプライマーによって、最終的にscFvの全長が増幅産物として生成される
 。一旦scFvをコードするDNAが作製されると、それらを含む発現ベクター
 、および該発現ベクターにより形質転換された組換え細胞が常法に従って取
 得できる。また、その結果得られる組換え細胞を培養して該scFvをコードす
 るDNAを発現させることにより、該scFvが取得できる。

結合される重鎖可変領域と軽鎖可変領域の順序は特に限定されず、どのよ
 うな順序で並べられていてもよく、例えば、以下のような配置を挙げること
 ができる。

[VH] リンカー [VL]

[VL] リンカー [VH]

[0113] sc(Fv)2は、2つのVH及び2つのVLをリンカー等で結合して一本鎖にした低分
 子化抗体である (Hudson et al, J Immunol. Methods 1999; 231: 177-189)
 。sc(Fv)2は、例えば、scFvをリンカーで結ぶことによって作製できる。

[0114] また2つのVH及び2つのVLが、一本鎖ポリペプチドのN末端側を基点として
 VH、VL、VH、VL ([VH] リンカー [VL] リンカー [VH] リンカー [VL]) の
 順に並んでいることを特徴とする抗体が好ましいが、2つのVHと2つのVLの順
 序は特に上記配置に限定されず、どのような順序で並べられていてもよい。
 例えば以下のような配置も挙げることができる。

[VL] リンカー [VH] リンカー [VH] リンカー [VL]

[VH] リンカー [VL] リンカー [VL] リンカー [VH]

[VH] リンカー [VH] リンカー [VL] リンカー [VL]

[VL] リンカー [VL] リンカー [VH] リンカー [VH]

[VL] リンカー [VH] リンカー [VL] リンカー [VH]

[0115] 低分子抗体中の重鎖可変領域又は軽鎖可変領域のアミノ酸配列は、置換、欠失、付加及び／又は挿入されていてもよい。さらに、重鎖可変領域と軽鎖可変領域を会合させた場合に、抗原結合活性を有する限り、一部を欠損させてもよいし、他のポリペプチドを付加してもよい。又、可変領域はキメラ化やヒト化されていてもよい。

[0116] 本発明において、抗体の可変領域を結合するリンカーは、遺伝子工学により導入し得る任意のペプチドリinker、又は合成化合物リンカー、例えば、Protein Engineering, 9(3), 299-305, 1996に開示されるリンカーを用いることができる。

[0117] 本発明において好ましいリンカーはペプチドリinkerである。ペプチドリinkerの長さは特に限定されず、目的に応じて当業者が適宜選択することが可能であるが、通常、1～100アミノ酸、好ましくは3～50アミノ酸、更に好ましくは5～30アミノ酸、特に好ましくは12～18アミノ酸（例えば、15アミノ酸）である。

ペプチドリinkerのアミノ酸配列としては、例えば、以下のような配列を挙げることができる。

Ser

Gly・Ser

Gly・Gly・Ser

Ser・Gly・Gly

Gly・Gly・Gly・Ser（配列番号：19）

Ser・Gly・Gly・Gly（配列番号：20）

Gly・Gly・Gly・Gly・Ser（配列番号：21）

Ser・Gly・Gly・Gly・Gly（配列番号：22）

Gly・Gly・Gly・Gly・Gly・Ser（配列番号：23）

Ser・Gly・Gly・Gly・Gly・Gly（配列番号：24）

Gly・Gly・Gly・Gly・Gly・Gly・Ser（配列番号：25）

Ser・Gly・Gly・Gly・Gly・Gly・Gly（配列番号：26）

(Gly・Gly・Gly・Gly・Ser（配列番号：21）)_n

(Ser・Gly・Gly・Gly・Gly（配列番号：22）)_n

[nは1以上の整数である]等を挙げることができる。

[0118] ペプチドリンカーのアミノ酸配列は、目的に応じて当業者が適宜選択することができる。たとえば上記のペプチドリンカーの長さを決定するnは、通常1～5、好ましくは1～3、より好ましくは1または2である。

[0119] 合成化合物リンカー（化学架橋剤）は、ペプチドの架橋に通常用いられている架橋剤、例えば、N-ヒドロキシスクシンイミド（NHS）、ジスクシンイミジルスベレート（DSS）、ビス（スルホスクシンイミジル）スベレート（BS3）、ジチオビス（スクシンイミジルプロピオネート）（DSP）、ジチオビス（スルホスクシンイミジルプロピオネート）（DTSSP）、エチレングリコールビス（スクシンイミジルスクシネート）（EGS）、エチレングリコールビス（スルホスクシンイミジルスクシネート）（スルホ-EGS）、ジスクシンイミジル酒石酸塩（DST）、ジスルホスクシンイミジル酒石酸塩（スルホ-DST）、ビス[2-（スクシンイミドオキシカルボニルオキシ）エチル]スルホン（BSO₂COES）、ビス[2-（スルホスクシンイミドオキシカルボニルオキシ）エチル]スルホン（スルホ-BSO₂COES）などであり、これらの架橋剤は市販されている。

4つの抗体可変領域を結合する場合には、通常、3つのリンカーが必要となる。複数のリンカーは、同じでもよいし、異なるリンカーを用いることもできる。

[0120] また、本発明の抗体には、本発明の抗体のアミノ酸配列に1又は複数個のアミノ酸残基が付加された抗体も含まれる。また、これら抗体と他のペプチド又はタンパク質とが融合した融合タンパク質も含まれる。融合タンパク質を作製する方法は、本発明の抗体をコードするポリヌクレオチドと他のペプチド又はポリペプチドをコードするポリヌクレオチドをフレームが一致する

ように連結してこれを発現ベクターに導入し、宿主で発現させればよく、当業者に公知の手法を用いることができる。本発明の抗体との融合に付される他のペプチド又はポリペプチドとしては、例えば、FLAG (Hopp, T. P. et al., BioTechnology (1988) 6, 1204-1210)、6個のHis (ヒスチジン) 残基からなる6×His、10×His、インフルエンザ凝集素 (HA)、ヒトc-mycの断片、VSV-GPの断片、p18HIVの断片、T7-tag、HSV-tag、E-tag、SV40T抗原の断片、Lck tag、 α -tubulinの断片、B-tag、Protein C の断片、Stag、StrepTag、HaloTag等の公知のペプチドを使用することができる。また、本発明の抗体との融合に付される他のポリペプチドとしては、例えば、GST (グルタチオン-S-トランスフェラーゼ)、HA (インフルエンザ凝集素)、イムノグロブリン定常領域、 β -ガラクトシダーゼ、MBP (マルトース結合タンパク質) 等が挙げられる。市販されているこれらペプチドまたはポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを、本発明の抗体をコードするポリヌクレオチドと融合させ、これにより調製された融合ポリヌクレオチドを発現させることにより、融合ポリペプチドを調製することができる。

[0121] また本発明の抗体は、ポリエチレングリコール (PEG) やヒアルロン酸などの高分子物質、放射性物質、蛍光物質、発光物質、酵素、トキシン等の各種分子と結合したコンジュゲート抗体でもよい。このようなコンジュゲート抗体は、得られた抗体に化学的な修飾を施すことによって得ることができる。なお、抗体の修飾方法はこの分野においてすでに確立されている (例えば、US5057313、US5156840)。本発明における「抗体」にはこれらのコンジュゲート抗体も包含される。

[0122] さらに、本発明で使用される抗体は二重特異性抗体 (bispecific antibody) であってもよい。二重特異性抗体とは、異なるエピトープを認識する可変領域を同一の抗体分子内に有する抗体を言う。本発明において、二重特異性抗体は本発明の融合ポリペプチド分子の異なるエピトープを認識する二重特異性抗体であってもよいし、一方の抗原結合部位が本発明の融合ポリペプチドを認識し、他方の抗原結合部位が他の物質を認識する二重特異性抗体とす

ることもできる。

[0123] 二重特異性抗体を製造するための方法は公知である。たとえば、認識抗原が異なる2種類の抗体を結合させて、二重特異性抗体を作製することができる。結合させる抗体は、それぞれがH鎖とL鎖を有する1/2分子であっても良いし、H鎖のみからなる1/4分子であっても良い。あるいは、異なるモノクローナル抗体を産生するハイブリドーマを融合させて、二重特異性抗体産生融合細胞を作製することもできる。さらに、遺伝子工学的手法により二重特異性抗体が作製できる。

[0124] 本発明の抗体は、後述する抗体を産生する細胞や宿主あるいは精製方法により、アミノ酸配列、分子量、等電点又は糖鎖の有無や形態などが異なり得る。しかしながら、得られた抗体が、本発明の抗体と同等の機能を有している限り、本発明に含まれる。例えば、本発明の抗体を原核細胞、例えば大腸菌で発現させた場合、本来の抗体のアミノ酸配列のN末端にメチオニン残基が付加される。本発明の抗体はこのような抗体も包含する。

[0125] 本発明の抗体は糖鎖が改変された抗体であってもよい。抗体の糖鎖を改変する方法は当業者に公知であり、例えば、抗体のグリコシル化を修飾することによりADCC活性を改良する方法、抗体の糖鎖におけるフコースの存否によりADCC活性を調節する方法、YB2/0細胞において抗体を産生せしめることにより α -1,6core fucoseを含まない糖鎖を有する抗体を調製する方法、バイセクティングGlcNAcを有する糖鎖を付加する方法、などが知られている（WO 99/54342、WO 00/61739、WO 02/31140、WO 02/79255など）。

[0126] 本発明の抗体は、本発明の融合ポリペプチド（ヒトやマウス等の哺乳動物に由来）またはその断片ペプチドを免疫原として、公知の方法によって作製することが出来る。すなわち、所望の抗原や所望の抗原を発現する細胞を感作抗原として使用して、これを通常の免疫方法にしたがって非ヒト哺乳動物を免疫する。被免疫動物から得られる免疫細胞を通常の細胞融合法によって公知の親細胞と融合させ、通常のスクリーニング法により、モノクローナルな抗体産生細胞（ハイブリドーマ）を選別し、該細胞を培養することによっ

[0127] 免疫される非ヒト哺乳動物としては、例えば、マウス、ラット、ウサギ、ヒツジ、サル、ヤギ、ロバ、ウシ、ウマ、ゾウが挙げられる。抗原の調製は、

本発明の融合ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを用い、公知の方法、例えばバキュロウイルスを用いた方法 (W098/46777など) 等に準じて行うことができる。

[0128] ハイブリドマの作製は、たとえば、ミルステインらの方法 (Kohler, G. and Milstein, C., Methods Enzymol. (1981) 73: 3-46) 等に準じて行うことができる。抗原の免疫原性が低い場合には、アルブミン等の免疫原性を有する巨大分子と結合させ、免疫を行ってもよい。

[0129] 本発明の融合ポリペプチドに結合する抗体の一態様として、本発明の融合ポリペプチドに結合モノクローナル抗体が挙げられる。本発明の融合ポリペプチドに対する結合活性を有するモノクローナル抗体を作製するための免疫原としては、本発明の融合ポリペプチドに対する結合活性を有する抗体を作製できる限り、特に限定されない。例えば、野生型の融合ポリペプチドまたはその断片ペプチド、あるいは、該野生型の融合ポリペプチドに人為的な変異を加えたポリペプチド等を免疫原としてもよい。

また、抗体の本発明の融合ポリペプチドに対する結合活性の測定は当業者

に公知の方法により行うことができる。

[0130] また、モノクローナル抗体は、DNA免疫 (DNA Immunization) によっても得ることができる。DNA免疫とは、免疫動物中で抗原タンパク質をコードする遺伝子が発現できるような態様で構築されたベクターDNAを当該免疫動物に投与し、免疫抗原を免疫動物の生体内で発現させることによって、免疫刺激を与える方法である。蛋白質抗原を投与する一般的な免疫方法と比べて、DNA免疫には、次のような優位性を期待できる。

一膜蛋白質の構造を維持して免疫刺激を与えることができる

一免疫抗原を精製する必要が無い

[0131] DNA免疫によってモノクローナル抗体を得るには、まず、本発明の融合ポリ

ペプチドをコードするポリヌクレオチドを免疫動物に投与する。本発明の融合ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドは、上述した方法に従って、PCRなどの公知の方法によって合成することができる。得られたDNA（ポリヌクレオチド）を適当な発現ベクターに挿入し、免疫動物に投与する。発現ベクターとしては、上述したような任意のベクター（例えば、pcDNA3.1などの市販の発現ベクター）を利用することができる。ベクターを生体に投与する方法も、一般に用いられている方法を利用することができる。たとえば、発現ベクターを吸着させた金粒子を、遺伝子銃（gene gun）で細胞内に打ち込むことによってDNA免疫を行うことができる。DNA免疫後に、本発明の融合ポリペプチド発現細胞による追加免疫（boost）を行うことは、モノクローナル抗体を得る好ましい方法である。

[0132] このように哺乳動物が免疫され、血清中における所望の抗体量の上昇が確認された後に、哺乳動物から免疫細胞が採取され、細胞融合に付される。好ましい免疫細胞としては、特に脾細胞が使用できる。

[0133] 上記の免疫細胞と融合される細胞として、哺乳動物のミエローマ細胞が用いられる。ミエローマ細胞は、スクリーニングのための適当な選択マーカーを備えていることが好ましい。選択マーカーとは、特定の培養条件の下で生存できる（あるいはできない）形質を指す。選択マーカーには、ヒポキサンチン-グアニン-ホスホリボシルトランスフェラーゼ欠損（以下HGPRT欠損と省略する）、あるいはチミジンキナーゼ欠損（以下TK欠損と省略する）などが公知である。HGPRTやTKの欠損を有する細胞は、ヒポキサンチン-アミノプテリン-チミジン感受性（以下HAT感受性と省略する）を有する。HAT感受性の細胞はHAT選択培地中でDNA合成を行うことができず死滅するが、正常な細胞と融合すると正常細胞のサルベージ回路を利用してDNAの合成を継続することができるためHAT選択培地中でも増殖するようになる。

[0134] HGPRT欠損やTK欠損の細胞は、それぞれ6チオグアニン、8アザグアニン（以下8AGと省略する）、あるいは5' ブロモデオキシウリジンを含む培地で選択することができる。正常な細胞はこれらのピリミジンアナログをDNA中に取り込

んでしまうので死滅するが、これらの酵素を欠損した細胞は、これらのピリミジンアナログを取り込めないので選択培地の中で生存することができる。この他、G418耐性と呼ばれる選択マーカーは、ネオマイシン耐性遺伝子によって2-デオキシストレプトタミン系抗生物質（ゲンタマイシン類似体）に対する耐性を与える。細胞融合に好適な種々のミエローマ細胞が公知である。

[0135] 基本的には公知の方法、たとえば、ケーラーとミルステインらの方法 (Kohler, G. and Milstein, C., *Methods Enzymol.* (1981) 73, 3-46) 等に準じて、免疫細胞とミエローマ細胞との細胞融合が行われる。

[0136] より具体的には、例えば細胞融合促進剤の存在下で通常の栄養培養液中で、細胞融合が実施できる。融合促進剤としては、例えばポリエチレングリコール (PEG)、センダイウイルス (HVJ) 等を使用することができる。更に融合効率を高めるために所望によりジメチルスルホキシド等の補助剤を加えることもできる。

[0137] 免疫細胞とミエローマ細胞との使用割合は任意に設定できる。例えば、ミエローマ細胞に対して免疫細胞を1から10倍とするのが好ましい。細胞融合に用いる培養液としては、例えば、ミエローマ細胞株の増殖に好適なRPMI1640培養液、MEM培養液、その他、この種の細胞培養に用いられる通常の培養液を利用することができる。さらに、牛胎児血清 (FCS) 等の血清補液を培養液に添加することができる。

[0138] 細胞融合は、免疫細胞とミエローマ細胞との所定量を培養液中でよく混合し、予め37℃程度に加温したPEG溶液を混合することによって目的とする融合細胞（ハイブリドーマ）が形成される。細胞融合法においては、例えば平均分子量1000から6000程度のPEGを、通常30から60% (w/v) の濃度で添加することができる。続いて、上記に挙げた適当な培養液を逐次添加し、遠心して上清を除去する操作を繰り返すことによりハイブリドーマの生育に好ましくない細胞融合剤等が除去される。

[0139] このようにして得られたハイブリドーマは、細胞融合に用いられたミエローマが有する選択マーカーに応じた選択培養液を利用することによって選択

することができる。例えばHGPRTやTKの欠損を有する細胞は、HAT培養液（ヒポキサンチン、アミノプテリンおよびチミジンを含む培養液）で培養することにより選択できる。すなわち、HAT感受性のミエローマ細胞を細胞融合に用いた場合、HAT培養液中で、正常細胞との細胞融合に成功した細胞を選択的に増殖させることができる。目的とするハイブリドーマ以外の細胞（非融合細胞）が死滅するのに十分な時間、上記HAT培養液を用いた培養が継続される。具体的には、一般に、数日から数週間の培養によって、目的とするハイブリドーマを選択することができる。ついで、通常の限界希釈法を実施することによって、目的とする抗体を産生するハイブリドーマのスクリーニングおよび単クローニングが実施できる。

[0140] 目的とする抗体のスクリーニングおよび単クローニングは、公知の抗原抗体反応に基づくスクリーニング方法によって好適に実施できる。例えば、ポリスチレン等でできたビーズや市販の96ウェルのマイクロタイタープレート等の担体に抗原を結合させ、ハイブリドーマの培養上清と反応させる。次いで担体を洗浄した後に酵素で標識した二次抗体等を反応させる。もしも培養上清中に感作抗原と反応する目的とする抗体が含まれる場合、二次抗体はこの抗体を介して担体に結合する。最終的に担体に結合する二次抗体を検出することによって、目的とする抗体が培養上清中に存在しているかどうか決定できる。抗原に対する結合能を有する所望の抗体を産生するハイブリドーマを限界希釈法等によりクローニングすることが可能となる。

[0141] また、ヒト以外の動物に抗原を免疫することによって上記ハイブリドーマを得る方法以外に、ヒトリンパ球を抗原感作して目的とする抗体を得ることもできる。具体的には、まずインビトロにおいてヒトリンパ球を本発明の融合ポリペプチドで感作する。次いで免疫感作されたリンパ球を適当な融合パートナーと融合させる。融合パートナーには、たとえばヒト由来であって永久分裂能を有するミエローマ細胞を利用することができる（特公平1-59878号公報参照）。この方法によって得られる抗体は、本発明の融合ポリペプチドへの結合活性を有するヒト抗体である。

[0142] 上述の方法等により取得された本発明の融合ポリペプチドに結合する抗体をコードする塩基配列、アミノ酸配列は当業者に公知の方法により得ることが可能である。

[0143] 得られた本発明の融合ポリペプチドに結合する抗体の配列を基に、当業者に公知の遺伝子組換え技術を用いて本発明の融合ポリペプチドに結合する抗体を作製することが可能である。具体的には、本発明の融合ポリペプチドを認識する抗体の配列を基に抗体をコードするポリヌクレオチドを構築し、これを発現ベクターに導入した後、適当な宿主細胞で発現させればよい（例えば、Co, M. S. et al., J. Immunol. (1994) 152, 2968-2976 ; Better, M. and Horwitz, A. H., Methods Enzymol. (1989) 178, 476-496 ; Pluckthun, A. and Skerra, A., Methods Enzymol. (1989) 178, 497-515 ; Lamoyi, E., Methods Enzymol. (1986) 121, 652-663 ; Rousseaux, J. et al., Methods Enzymol. (1986) 121, 663-669 ; Bird, R. E. and Walker, B. W., Trends Biotechnol. (1991) 9, 132-137参照）。

[0144] ベクターの例としては、M13系ベクター、pUC系ベクター、pBR322、pBluescript、pCR-Scriptなどが挙げられる。また、cDNAのサブクローニング、切り出しを目的とした場合、上記ベクターの他に、例えば、pGEM-T、pDIRECT、pT7などが挙げられる。本発明の抗体を生産する目的においてベクターを使用する場合には、特に、発現ベクターが有用である。発現ベクターとしては、例えば、大腸菌での発現を目的とした場合は、ベクターが大腸菌で増幅されるような上記特徴を持つほかに、宿主をJM109、DH5 α 、HB101、XL1-Blueなどの大腸菌とした場合においては、大腸菌で効率よく発現できるようなプロモーター、例えば、lacZプロモーター（Wardら, Nature (1989) 341, 544-546 ; FASEB J. (1992) 6, 2422-2427）、araBプロモーター（Betterら, Science (1988) 240, 1041-1043）、またはT7プロモーターなどを持っていることが不可欠である。このようなベクターとしては、上記ベクターの他にpGEX-5X-1（ファルマシア製）、「QIAexpress system」（キアゲン製）、pEGFP、またはpET（この場合、宿主はT7 RNAポリメラーゼを発現しているBL21が好ましい）など

が挙げられる。

- [0145] また、ベクターには、抗体分泌のためのシグナル配列が含まれていてもよい。抗体分泌のためのシグナル配列としては、大腸菌のペリプラズムに産生させる場合、pelBシグナル配列 (Lei, S. P. et al J. Bacteriol. (1987) 169, 4379) を使用すればよい。宿主細胞へのベクターの導入は、例えば塩化カルシウム法、エレクトロポレーション法を用いて行うことができる。
- [0146] 大腸菌以外にも、例えば、本発明の抗体を製造するためのベクターとしては、哺乳動物由来の発現ベクター (例えば、pcDNA3 (インビトロゲン社製) や、pEF-BOS (Nucleic Acids. Res.1990, 18(17), p5322)、pEF、pCDM8)、昆虫細胞由来の発現ベクター (例えば「Bac-to-BAC baculovirus expression system」 (ギブコBRL製)、pBacPAK8)、植物由来の発現ベクター (例えばpMH1、pMH2)、動物ウイルス由来の発現ベクター (例えば、pHSV、pMV、pAdexLcw)、レトロウイルス由来の発現ベクター (例えば、pZIPneo)、酵母由来の発現ベクター (例えば、「Pichia Expression Kit」 (インビトロゲン製)、pNV11、SP-Q01)、枯草菌由来の発現ベクター (例えば、pPL608、pKTH50) が挙げられる。
- [0147] CHO細胞、COS細胞、NIH3T3細胞等の動物細胞での発現を目的とした場合には、細胞内で発現させるために必要なプロモーター、例えばSV40プロモーター (Mulliganら, Nature (1979) 277, 108)、MMLV-LTRプロモーター、EF1 α プロモーター (Mizushimaら, Nucleic Acids Res. (1990) 18, 5322)、CMVプロモーターなどを持っていることが不可欠であり、細胞への形質転換を選抜するための遺伝子 (例えば、薬剤 (ネオマイシン、G418など) により判別できるような薬剤耐性遺伝子) を有すればさらに好ましい。このような特性を有するベクターとしては、例えば、pMAM、pDR2、pBK-RSV、pBK-CMV、pOPRSV、pOP13などが挙げられる。
- [0148] さらに、遺伝子を安定的に発現させ、かつ、細胞内での遺伝子のコピー数の増幅を目的とする場合には、核酸合成経路を欠損したCHO細胞にそれを相補するDHFR遺伝子を有するベクター (例えば、pSV2-dhfr (「Molecular Clonin

g 2nd edition] Cold Spring Harbor Laboratory Press, (1989)) など) を導入し、メトトレキセート (MTX) により増幅させる方法が挙げられ、また、遺伝子の一過性の発現を目的とする場合には、SV40 T抗原を発現する遺伝子を染色体上に持つCOS細胞を用いてSV40の複製起点を持つベクター (pcDなど) で形質転換する方法が挙げられる。複製開始点としては、また、ポリオマウィルス、アデノウィルス、ウシパピローマウィルス (BPV) 等の由来のものを用いることもできる。さらに、宿主細胞系で遺伝子コピー数増幅のため、発現ベクターは選択マーカーとして、アミノグリコシドトランスフェラーゼ (APH) 遺伝子、チミジンキナーゼ (TK) 遺伝子、大腸菌キサンチンゲアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ (Ecogpt) 遺伝子、ジヒドロ葉酸還元酵素 (dhfr) 遺伝子等を含むことができる。

[0149] これにより得られた本発明の抗体は、宿主細胞内または細胞外 (培地など) から単離し、実質的に純粋で均一な抗体として精製することができる。抗体の分離、精製は、通常の抗体の精製で使用されている分離、精製方法を使用すればよく、何ら限定されるものではない。例えば、クロマトグラフィーカラム、フィルター、限外濾過、塩析、溶媒沈殿、溶媒抽出、蒸留、免疫沈降、SDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動、等電点電気泳動法、透析、再結晶等を適宜選択、組み合わせれば抗体を分離、精製することができる。

[0150] クロマトグラフィーとしては、例えばアフィニティークロマトグラフィー、イオン交換クロマトグラフィー、疎水性クロマトグラフィー、ゲル濾過、逆相クロマトグラフィー、吸着クロマトグラフィー等が挙げられる (Strategies for Protein Purification and Characterization: A Laboratory Course Manual. Ed Daniel R. Marshak et al., Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1996)。これらのクロマトグラフィーは、液相クロマトグラフィー、例えばHPLC、FPLC等の液相クロマトグラフィーを用いて行うことができる。アフィニティークロマトグラフィーに用いるカラムとしては、プロテインAカラム、プロテインGカラムが挙げられる。例えば、プロテインAを用いたカラムとして、Hyper D, POROS, Sepharose FF (GE Amersham Biosciences) 等が

挙げられる。本発明は、これらの精製方法を用い、高度に精製された抗体も包含する。

[0151] 得られた抗体の本発明の融合ポリペプチドに対する結合活性の測定は、当業者に公知の方法により行うことが可能である。例えば、抗体の抗原結合活性を測定する方法として、ELISA（酵素結合免疫吸着検定法）、EIA（酵素免疫測定法）、RIA（放射免疫測定法）あるいは蛍光抗体法を用いることができる。例えば、酵素免疫測定法を用いる場合、抗原をコーティングしたプレートに、抗体を含む試料、例えば、抗体産生細胞の培養上清や精製抗体を加える。アルカリフォスファターゼ等の酵素で標識した二次抗体を添加し、プレートをインキュベートし、洗浄した後、p-ニトロフェニル燐酸などの酵素基質を加えて吸光度を測定することで抗原結合活性を評価することができる。

[0152] 本発明における「癌」とは、一般に、悪性新生物を表すために用いられ、それは、転移性または非転移性であってよい。例えば、消化管や皮膚等の上皮組織から発生した癌腫の非限定な例として、脳腫瘍、皮膚癌、頸頭部癌、食道癌、肺癌、胃癌、十二指腸癌、乳癌、前立腺癌、子宮頸癌、子宮体癌、膵臓癌、肝臓癌、大腸癌、結腸癌、膀胱癌、および卵巣癌等が例示される。また、筋肉等の非上皮性組織（間質）から発生した肉腫の非限定な例として、骨肉腫、軟骨肉腫、横紋筋肉腫、平滑筋肉腫、脂肪肉腫、および血管肉腫等が例示される。さらに、造血器由来の血液がんの非限定な例として、ホジキンリンパ腫（Hodgkin's lymphoma）および非ホジキンリンパ腫（non Hodgkin's lymphoma）を含む悪性リンパ腫、急性（acute myelocytic leukemia）または慢性骨髄性白血病（chronic myelocytic leukemia）、および急性（acute lymphatic leukemia）または慢性リンパ性白血病（chronic lymphatic leukemia）を含む白血病、ならびに多発性骨髄腫（multiple myeloma）が例示される。

[0153] 本発明における癌には、新たに生じたいかなる病的組織腫瘍（新生物）をも包含される。本発明においては、新生物は腫瘍の形成を生じ、それは部分的に血管形成を特徴とする。新生物は、例えば、血管腫、神経膠腫、奇形腫

等の良性、あるいは、例えば、癌腫、肉腫、膠細胞腫、星状膠細胞腫、神経芽細胞腫、網膜芽腫等の悪性でありうる。

本発明における癌の好適な例としては、膀胱癌、脳腫瘍、頭頸部扁平上皮癌、肺癌、肺腺癌、肺扁平上皮癌、皮膚黒色腫、食道癌、胃癌または肝癌等が挙げられる。

[0154] 本発明における「癌組織」とは、少なくとも一つの癌細胞を含む組織を意味する。したがって、例えば癌組織が癌細胞と血管を含んでいるように、癌細胞および内皮細胞を含む腫瘍 (tumor mass) の形成に寄与するすべての細胞型をいう。本発明において、腫瘍とは腫瘍組織巣 (a foci of tumor tissue) をいう。「腫瘍」という用語は、一般に、良性新生物または悪性新生物を意味するために用いられる。

本発明は上述した本発明の抗体若しくはその抗原結合断片、またはオリゴヌクレオチドを含む医薬組成物に関する。

本発明において医薬組成物とは、通常、疾患の治療もしくは予防、あるいは検査・診断のための薬剤をいう。

[0155] 本発明の医薬組成物は、当業者に公知の方法を用いて製剤化され得る。例えば、水もしくはそれ以外の薬学的に許容し得る液との無菌性溶液、又は懸濁液剤の注射剤の形で非経口的に使用され得る。例えば、薬理学上許容される担体もしくは媒体、具体的には、滅菌水や生理食塩水、植物油、乳化剤、懸濁剤、界面活性剤、安定剤、香味剤、賦形剤、ベヒクル、防腐剤、結合剤等と適宜組み合わせて、一般に認められた製薬実施に要求される単位用量形態で混和することによって製剤化され得る。これら製剤における有効成分量は、指示された範囲の適当な容量が得られるように設定される。

[0156] 注射のための無菌組成物は注射用蒸留水のようなベヒクルを用いて通常の製剤実施にしたがって処方され得る。注射用の水溶液としては、例えば生理食塩水、ブドウ糖やその他の補助薬（例えばD-ソルビトール、D-マンノース、D-マンニトール、塩化ナトリウム）を含む等張液が挙げられる。適切な溶解補助剤、例えばアルコール（エタノール等）、ポリアルコール（プロピレ

ングリコール、ポリエチレングリコール等）、非イオン性界面活性剤（ポリソルベート80™、HC0-50等）が併用され得る。

[0157] 油性液としてはゴマ油、大豆油が挙げられ、溶解補助剤として安息香酸ベンジル及び/またはベンジルアルコールも併用され得る。また、緩衝剤（例えば、リン酸塩緩衝液及び酢酸ナトリウム緩衝液）、無痛化剤（例えば、塩酸プロカイン）、安定剤（例えば、ベンジルアルコール及びフェノール）、酸化防止剤と配合され得る。調製された注射液は通常、適切なアンプルに充填される。

[0158] 本発明の医薬組成物は、好ましくは非経口投与により投与される。例えば、注射剤型、経鼻投与剤型、経肺投与剤型、経皮投与型の組成物が投与される。例えば、静脈内注射、筋肉内注射、腹腔内注射、皮下注射などにより全身または局部的に投与され得る。

[0159] 投与方法は、患者の年齢、症状により適宜選択され得る。抗原結合分子を含有する医薬組成物の投与量は、例えば、一回につき体重1 kgあたり0.0001 mgから1000 mgの範囲に設定され得る。または、例えば、患者あたり0.001～100000 mgの投与量が設定され得るが、本発明はこれらの数値に必ずしも制限されるものではない。投与量及び投与方法は、患者の体重、年齢、症状などにより変動するが、当業者であればそれらの条件を考慮し適当な投与量及び投与方法を設定することが可能である。

[0160] なお、本発明に記載するアミノ酸配列に含まれるアミノ酸は翻訳後に修飾（例えば、N末端のグルタミンのピログルタミル化によるピログルタミン酸への修飾は当業者によく知られた修飾である）を受ける場合もあるが、そのようにアミノ酸が翻訳後修飾された場合であっても当然のことながら本発明に記載するアミノ酸配列に含まれる。

[0161] 本発明はまた、被験者（癌患者および健常人を含む）の試料中における上述した本発明の融合ポリペプチドおよび該融合ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを検出する方法に関する。

[0162] 被験者の試料中における本発明の融合ポリペプチドの存否は、例えば、被

験者（癌患者、癌に罹患している可能性のある者、癌に罹患するリスクを有する者、健常人。ただし、ヒトに限定されない。）から採取した試料（腫瘍組織、正常組織、癌細胞若しくは正常細胞を含む各種体液（血液、血清、尿、唾液、腹水、胸水、等））に、上述した本発明の融合ポリペプチドに結合する抗体またはその抗原結合断片を接触させることによる抗原抗体反応を利用することにより試験、決定することができる。

この抗原抗体反応による抗原（即ち、本発明の融合ポリペプチド）の検出は、例えば、慣用されているイムノアッセイを用いて行うことができる。

[0163] 本発明におけるイムノアッセイとは、抗原（即ち、本発明の融合ポリペプチド）と該抗原に結合する抗体若しくはその抗原結合断片との反応の原理に基づき、試料（腫瘍組織、正常組織、癌細胞若しくは正常細胞を含む各種体液（血液、血清、尿、唾液、腹水、胸水、等））中に含まれる本発明の融合ポリペプチドの検出を行う方法を意味し、この検出を可能とする方法であればどのようなイムノアッセイも包含される。

[0164] 本発明におけるイムノアッセイには、例えば、酵素免疫測定法（第3版、石川榮治ら編集、医学書院発行、1987年）に記載されているような種々方法の原理を応用することができる。即ち、該種々方法においては、検出しようとする試料中の目的の抗原の捕捉（キャプチャーリング、トラッピング）のための該目的抗原に結合する1つ以上の抗体を用いて実施することができる。

[0165] 応用できる原理としては、例えば、一抗体固相法、二抗体液相法、二抗体固相法、サンドイッチ法、及び特公平2-39747号公報に記載されているようなワンポット法を好適な例として挙げることができる。また、抗原抗体反応を利用したアッセイとしては、EMIT法（Enzyme multiplied immunoassay technique）、エンザイムチャネリングアッセイ（Enzyme channeling immunoassay）、酵素活性修飾物質標識イムノアッセイ（Enzyme modulator mediated enzyme immunoassay、EMMIA）、酵素阻害物質標識イムノアッセイ（Enzyme inhibitor immunoassay）、イムノエンザイムメトリックアッセイ（Immunoenzymo

metric assay)、酵素活性増強イムノアッセイ (Enzyme enhanced immunoassay) 及びプロキシマールリンケージイムノアッセイ (Proximal linkage immunoassay) 等も包含される。

本発明においては、このようなイムノアッセイのいずれかの原理を、試験の目的に応じて適宜選択して用いることができる。

[0166] また、96穴マイクロプレートに代表されるような多数のウェルを有するマルチウェルマイクロタイタープレート、酵素あるいはビオチンにより標識された標識抗体とを用いるサンドイッチ法、あるいはビーズと、ペルオキシダーゼ等の酵素あるいはビオチンにより標識された標識抗体とを用いるワンポット法も包含される。

[0167] 上述のとおり、本発明におけるイムノアッセイにおいて用いられる本発明の融合ポリペプチドに結合する抗体若しくはその抗原結合断片は、単独でまたは他の物質と反応することにより検出可能なシグナルをもたらすことができる標識物質により標識されていてもよい。

[0168] この標識物質としては、例えば、酵素、蛍光物質、化学発光物質、ビオチン、アビジンあるいは放射性同位体等であり、さらに具体的には、ペルオキシダーゼ（例えば、horseradish peroxidase）、アルカリフォスファターゼ、 β -D-ガラクトシダーゼ、グルコースオキシダーゼ、グルコース-6-ホスフェートデヒドロゲナーゼ、アルコール脱水素酵素、リンゴ酸脱水素酵素、ペニシリナーゼ、カタラーゼ、アポグルコースオキシダーゼ、ウレアーゼ、ルシフェラーゼ若しくはアセチルコリンエステラーゼ等の酵素、フルオレスセインイソチオシアネート、フィコビリタンパク、希土類金属キレート、ダンシルクロライド若しくはテトラメチルローダミンイソチオシアネート等の蛍光物質、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{125}I 若しくは ^{131}I 等の放射性同位体、ビオチン、アビジン、または化学発光物質が挙げられる。

ここで、放射性同位体及び蛍光物質は、単独で検出可能なシグナルをもたらすことができる。

[0169] 一方、酵素、化学発光物質、ビオチン及びアビジンは、単独では検出可能

なシグナルをもたらすことができないため、さらに1種以上の他の物質と反応することにより検出可能なシグナルをもたらす。

[0170] 例えば、酵素の場合には少なくとも基質が必要であり、酵素活性を測定する方法（比色法、蛍光法、生物発光法あるいは化学発光法等）に依存して種々の基質が用いられる。例えば、ペルオキシダーゼの場合には、基質として過酸化水素を用いる。また、ビオチンの場合には少なくともアビジンあるいは酵素修飾アビジンを反応させるのが一般的であるが、この限りではない。必要に応じてさらに該基質に依存する種々の発色物質が用いられる。

[0171] 被験者の試料中における本発明の融合ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドの存否は、例えば、被験者（癌患者、癌に罹患している可能性のある者、癌に罹患するリスクを有す者、健常人。ただし、ヒトに限定されない。）から採取した試料（腫瘍組織、正常組織、癌細胞若しくは正常細胞を含む各種体液（血液、血清、尿、唾液、腹水、胸水、等））に含まれるmRNA、該mRNAを鋳型にして調製したcDNA、ゲノミックDNA等を利用した各種の遺伝子解析法を利用して、上述した本発明の各種のオリゴヌクレオチド（一対のオリゴヌクレオチドプライマー、オリゴヌクレオチドプローブ、等）を用いて常法に従って試験、決定することができる。当該遺伝子解析法には、例えば、ノーザンブロッティング、ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）、サザンブロッティング、LCR(Ligase chain reaction)、SDA(Strand displacement amplification)、NASBA(Nucleic acid sequence-based amplification)、ICAN(Isothermal and chimeric primer-initiated amplification of nucleic acids)、LAMP(Loop-mediated isothermal amplification)法、TMA法(Gen-Probe's TMA system)、マイクロアレー、次世代シーケンス法等が挙げられる。

[0172] なお、これらのアッセイにおいては、該試料に由来する本発明の融合ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドへ本発明のオリゴヌクレオチドのハイブリダイゼーションを利用するが、該ハイブリダイゼーションにおいて所望により適用されるストリンジेंटな条件とは、例えば、6M 尿素、0.4% SDS、0.5 x SSC、37°Cの条件またはこれと同等のストリンジエンシーのハイブ

リダイゼーション条件を例示できる。目的によりよりストリンジェンシーの高い条件、例えば、6M 尿素、0.4% SDS、0.1 x SSCの条件、42℃も適用することができる。

[0173] 本発明はまた、上述した被験者（癌患者および健常人を含む）の試料中における上述した本発明の融合ポリペプチドおよび該融合ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを検出に用いられる検出用キットに関する。

[0174] 本発明の検出用キットは、具体的には、上述した本発明の融合ポリペプチドに結合する抗体またはその抗原結合断片（上述した各種の標識物質で標識された抗体またはその抗原結合断片を含む）を含み、また、上述した各種のイムノアッセイの実施の目的に応じて各種の検出用試薬（酵素、基質、等）および実験操作指示書を含むことができる。

[0175] 本発明の検出用キットは、具体的には、上述した本発明の融合ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドに由来するmRNA、該mRNAを鋳型にして調製したcDNA、ゲノミックDNA等にハイブリダイズする上述した本発明の各種オリゴヌクレオチド（一对のオリゴヌクレオチドプライマー、オリゴヌクレオチドプローブ、等）を含み、また、上述した各種の遺伝子解析の実施の目的に応じて各種の試薬（酵素、他のオリゴヌクレオチド、核酸、反応液、等）および実験操作指示書を含むことができる。

[0176] 本発明はまた、被験者から単離された試料中にける本発明の融合ポリペプチドまたは該融合ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドの存否を基準として、被験者の癌へのかかり易さ、癌の罹患の有無、または癌の進行の有無について試験する方法に関する。

[0177] 本発明の方法としては、具体的には、被験者（癌患者、癌に罹患している可能性のある者、癌に罹患するリスクを有する者、健常人。ただし、ヒトに限定されない。）から採取した試料（腫瘍組織、正常組織、癌細胞若しくは正常細胞を含む各種体液（血液、血清、尿、唾液、等））における本発明の融合ポリペプチドの存否を、上述した本発明の融合ポリペプチドを検出する方法および検出用キットを用いて試験、決定し、該融合ポリペプチドが検出

された場合には癌に罹患し易い、癌に罹患している、または癌が進行しているという基準に基づき、被験者の癌へのかかり易さ、癌の罹患の有無、または癌の進行の有無について試験する方法が挙げられる。

[0178] 本発明の方法としては、さらに、被験者（癌患者、癌に罹患している可能性のある者、癌に罹患するリスクを有する者、健常人。ただし、ヒトに限定されない。）から採取した試料（腫瘍組織、正常組織、癌細胞若しくは正常細胞を含む各種体液（血液、血清、尿、唾液、等））における本発明の融合ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドの存否を、上述した本発明の融合ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドの検出方法および検出用キットを用いて試験、決定し、該融合ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドが検出された場合には癌に罹患し易い、癌に罹患している、または癌が進行しているという基準に基づき、被験者の癌へのかかり易さ、癌の罹患の有無、または癌の進行の有無についてを試験する方法が挙げられる。

[0179] 本発明はまた、被験者から単離された試料中にける本発明の融合ポリペプチドまたは該融合ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドの存否を基準として、FGFR阻害活性を有する化合物を含有する抗癌剤（以下で説明するとおり）が適用される患者を選択する方法に関する。

[0180] 本発明の方法としては、具体的には、被験者（癌患者または癌に罹患している可能性のある者。ヒトに限定されない。）から採取した試料（腫瘍組織、正常組織、癌細胞若しくは正常細胞を含む各種体液（血液、血清、尿、唾液、等））における本発明の融合ポリペプチドの存否を、上述した本発明の融合ポリペプチドを検出する方法および検出用キットを用いて試験、決定し、該融合ポリペプチドが検出された場合には、該被験者を、FGFR阻害活性を有する化合物を含有する抗癌剤（以下で説明するとおり）が適用される患者として選択する方法が挙げられる。

[0181] 本発明の方法としては、さらに、被験者（癌患者または癌に罹患している可能性のある者。ヒトに限定されない。）から採取した試料（腫瘍組織、正常組織、癌細胞若しくは正常細胞を含む各種体液（血液、血清、尿、唾液、

等)) における本発明の融合ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドの存否を、上述した本発明の融合ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドの検出方法および検出用キットを用いて試験、決定し、該融合ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドが検出された場合には、該被験者を、FGFR阻害活性を有する化合物を含有する抗癌剤（以下で説明するとおり）が適用される患者として選択する方法が挙げられる。

[0182] 本発明における「FGFR阻害剤」または「FGFR阻害活性を有する化合物」は、それぞれ互換的に用いられ、上述した本発明におけるFGFR、即ち、受容体型チロシンキナーゼファミリーに属しているキナーゼである線維芽細胞増殖因子受容体 (fibroblast growth factor receptor; FGFR) であって、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4を含むFGFRファミリーに属する1つ以上の任意のFGFRの活性を阻害する活性を有する化合物を意味し、好ましくは、ヒトのFGFRの活性を阻害する活性を有する化合物を意味し、さらに好ましくは、配列番号6または7に記載されるアミノ酸配列からなるヒトFGFR3 (cDNA配列：それぞれ配列番号10、11 / GenBank Accession No. : それぞれNM_001163213.1、NM_000142.4) の活性を阻害する活性を有する化合物を意味する。

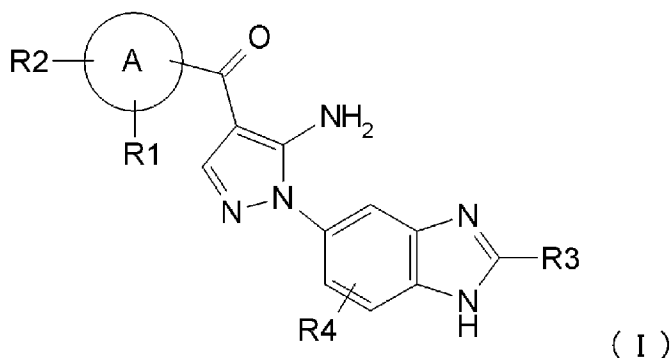
本発明におけるFGFR阻害剤には、その化合物がFGFRの活性を阻害する活性を有する限り任意のFGFR阻害剤が包含される。

[0183] 具体的には、(1) FGFRのKinase活性の阻害、(2) FGFR、TACC3、およびBAIAP2L1の間における二量体の形成 (ダイマー化) の阻害、(3) FGFRを介したシグナル伝達 (MAPK経路、PI3K/AKT経路) の阻害 (例えば、MEK阻害剤、RAF阻害剤、ERK阻害剤、PI3K阻害剤、mTOR阻害剤、AKT阻害剤、PDK阻害剤、S6K阻害剤、等)、(4) FGFRの発現量の阻害 (例えば、siRNA、HSP90阻害剤、等) の作用機序を有する任意の化合物、抗体、核酸医薬 (siRNA、アンチセンス核酸、リボザイム、等) が包含される。

[0184] 本発明におけるFGFR阻害剤として包含されるFGFRの活性を阻害する活性を有する抗体には、次の開発コードで識別される抗体が包含される (RG7444、FP-1039、AV370、PRO-001) 。

[0185] 本発明におけるFGFR阻害剤として包含されるFGFRの活性を阻害する活性を有する低分子化合物には、例えば、(1) 次の特許文献または非特許文献に開示されている化合物 (Cancer Research, 2012, 72: 2045-2056; J. Med. Chem., 2011, 54: 7066-7083; 国際公開W02011/016528号)、(2) 次の一般名称または開発コードで識別される化合物: AZD-4547 (後述の表2-1の化合物C)、BGJ-398 (後述の表2-2の化合物D)、LY-2874455、cediranib (AZD2171; 後述の表2-2の化合物E)、PD173074 (後述の表2-1の化合物B)、regorafenib、ponatinib、orantinib、nintedanib、masitinib、lenvatinib、dovitinib (TKI258; 後述の表2-2の化合物F)、brivanib、volasertib、golvatinib、ENMD-2076、E-3810、XL-999、XL-228、ARQ087、Tivozanib、motesanib、regorafenib、および(3) 例えば以下に示される化合物が包含されるが、この限りではない。

[0186] [化1]



(式中、 $R_1 \sim R_4$ は、それぞれ独立に以下の基を示す；

R_1 は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、 C_{1-4} アルキル、 $-OR_5$ 、 $-NR_6R_7$ 、 $-(CR_8R_9)_nZ_1$ 、 $-C(O)NR_{12}R_{13}$ 、 $-SR_{14}$ 、 $-SOR_{15}$ 、 $-SO_2R_{16}$ 、 $-NR_{17}SO_2R_{18}$ 、 $COOH$ 、P群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい C_{6-10} アリール、Q群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい5～10員ヘテロアリールもしくは3～10員ヘテロシクリル、 $-COR_{19}$ 、 $-COOR_{20}$ 、 $-OC(O)R_2$

1、 $-NR_{22}C(O)R_{23}$ 、 $-NR_{24}C(S)R_{25}$ 、 $-C(S)NR_{26}R_{27}$ 、 $-SO_2NR_{28}R_{29}$ 、 $-OSO_2R_{30}$ 、 $-SO_3R_{31}$ または $-Si(R_{32})_3$ を示し；

R_2 は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール C_{1-4} アルキル、 $-OR_5$ 、 $-NR_6R_7$ 、 $-(CR_8R_9)_nZ_1$ 、 $-C(O)NR_{12}R_{13}$ 、 $-SR_{14}$ 、 $-SOR_{15}$ 、 $-SO_2R_{16}$ 、 $-NR_{17}SO_2R_{18}$ 、 $COOH$ 、P群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい C_{6-10} アリール、Q群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい5～10員ヘテロアリールもしくは3～10員ヘテロシクリル、 $-COR_{19}$ 、 $-COOR_{20}$ 、 $-OC(O)R_{21}$ 、 $-NR_{22}C(O)R_{23}$ 、 $-NR_{24}C(S)R_{25}$ 、 $-C(S)NR_{26}R_{27}$ 、 $-SO_2NR_{28}R_{29}$ 、 $-OSO_2R_{30}$ 、 $-SO_3R_{31}$ または $-Si(R_{32})_3$ を示し；

または R_1 および R_2 は、それらが結合している原子と一緒に、3～10員ヘテロシクリルまたは5～10員ヘテロアリールを形成し、ここで該ヘテロシクリルまたは該ヘテロアリールは、ハロゲンで置換されていてもよく；

R_3 は水素、 C_{1-5} アルキル、 C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキルまたは C_{1-4} ハロアルキルを示し；

R_4 は、水素、ハロゲン、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、 C_{1-4} アルコキシ、 $-(CH_2)_nZ_1$ 、 $-NR_6R_7$ 、 $-OR_5$ 、 $-C(O)NR_{12}R_{13}$ 、 $-SR_{14}$ 、 $-SOR_{15}$ 、 $-SO_2R_{16}$ 、 $-NR_{17}SO_2R_{18}$ 、 $COOH$ 、 $-COR_{19}$ 、 $-COOR_{20}$ 、 $-OC(O)R_{21}$ 、 $-NR_{22}C(O)R_{23}$ 、 $-NR_{24}C(S)R_{25}$ 、 $-C(S)NR_{26}R_{27}$ 、 $-SO_2NR_{28}R_{29}$ 、 $-OSO_2R_{30}$ 、 $-SO_3R_{31}$ または $-Si(R_{32})_3$ を示し；

Aは、5～10員ヘテロアリール環または C_{6-10} アリール環であり；

R_5 は C_{1-5} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル C_{1-3} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-3} アルコキシ C_{1-4} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ C_{1-4} アルコキシ C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アミノアルキル、 C_{1-4} アルキルアミノ C_{1-4} アルキル、ジ (C_{1-4} アルキル) アミノ C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール、 C_{6-10} アリール C_{1-3} アルキル、Q群から独立して選択される1または複数の基で置換されていて、もよい3～10員ヘテロシクリル C_{1-3} アルキル、3～10員ヘテロシクリル、5～10員ヘテロアリール、5～10員ヘテロアリール C_{1-3} アルキル、 C_{1-6} モノヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ジヒドロキシアルキルまたは C_{1-6} トリヒドロキシアルキルを示し；

R_6 および R_7 は、同一でも異なってもよく、それぞれ、水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-3} アルコキシ C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール C_{1-3} アルキル、3～10員ヘテロシクリル C_{1-3} アルキル、5～10員ヘテロアリール C_{1-3} アルキル、 C_{1-6} モノヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ジヒドロキシアルキル、 C_{1-6} トリヒドロキシアルキル、3～10員ヘテロシクリル、 C_{1-4} アミノアルキル、 C_{1-4} アルキルアミノ C_{1-4} アルキル、ジ (C_{1-4} アルキル) アミノ C_{1-4} アルキルまたはシアノ (C_{1-3} アルキル) を示すか、または R_6 および R_7 は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって3～10員ヘテロシクリルまたは5～10員ヘテロアリールを形成し；

n は1～3を示し；

R_8 および R_9 は、同一でも異なってもよく、それぞれ水素、 C_{1-4} アルキルまたはハロゲンを示すか、または R_8 および R_9 は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって脂環式環を形成してもよく；

Z_1 は、水素、 $NR_{10}R_{11}$ 、 $-OH$ 、またはQ群から独立して選択される1または複数の基で置換されていて、もよい3～10員ヘテロシクリルもしくは5～10員ヘテロアリールを示し；

R_{10} および R_{11} は、同一でも異なってもよく、それぞれ C_{1-4} アルキル、

C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₄ハロアルキル、C₁₋₃アルコキシC₁₋₄アルキル、シアノ（C₁₋₃アルキル）またはC₁₋₃アルキルスルホニルC₁₋₄アルキルを示すか、またはR₁₀およびR₁₁は、それらが結合している窒素原子と一緒に becoming 3～10員ヘテロシクリルまたは5～10員ヘテロアリールを形成してもよく；

R₁₂およびR₁₃は同一でも異なってもよく、それぞれ水素、C₁₋₄アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₄ハロアルキル、C₁₋₃アルコキシC₁₋₄アルキル、C₆₋₁₀アリール、5～10員ヘテロアリール、3～10員ヘテロシクリル、C₆₋₁₀アリールC₁₋₄アルキル、3～10員ヘテロシクリルC₁₋₃アルキル、5～10員ヘテロアリールC₁₋₃アルキル、シアノ（C₁₋₃アルキル）、C₁₋₃アルキルスルホニルC₁₋₄アルキル、3～10員脂環式環、5～10員ヘテロアリールまたは3～10員ヘテロシクリルを示すか、またはR₁₂およびR₁₃は、それらが結合している窒素原子と一緒に becoming、Q群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい3～10員ヘテロシクリルもしくは5～10員ヘテロアリールを形成してもよく；

R₁₄は、C₁₋₄アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₄ハロアルキル、P群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよいC₆₋₁₀アリール、またはQ群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい5～10員ヘテロアリールもしくは3～10員ヘテロシクリルを示し；

R₁₅は、C₁₋₄アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₄ハロアルキル、P群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよいC₆₋₁₀アリール、またはQ群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい5～10員ヘテロアリールもしくは3～10員ヘテロシクリルを示し；

R₁₆は、C₁₋₄アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₄ハロアルキル、P群から独立して選択される1または複数の基で置換されてい

てもよい C_{6-10} アリール、またはQ群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい5～10員ヘテロアリールもしくは3～10員ヘテロシクリルを示し；

R_{17} は、水素または C_{1-4} アルキルを示し；

R_{18} は、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、P群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい C_{6-10} アリール、またはQ群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい5～10員ヘテロアリールもしくは3～10員ヘテロシクリルを示し；

R_{19} は、水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{6-10} アリール、またはQ群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい5～10員ヘテロアリールもしくは3～10員ヘテロシクリルを示し；

R_{20} は、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{6-10} アリール、5～10員ヘテロアリールまたは3～10員ヘテロシクリルを示し；

R_{21} は、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{6-10} アリール、5～10員ヘテロアリールまたは3～10員ヘテロシクリルを示し；

R_{22} は、水素、 C_{1-4} アルキルまたは C_{1-4} ハロアルキルを示し；

R_{23} は、水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{6-10} アリール、5～10員ヘテロアリールまたは3～10員ヘテロシクリルを示し；

R_{24} は、水素、 C_{1-4} アルキルまたは C_{1-4} ハロアルキルを示し；

R_{25} は、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{6-10} アリール、5～10員ヘテロアリールまたは3～10員ヘテロシクリルを示し；

R_{26} および R_{27} は、同一でも異なってもよく、それぞれ水素、 C_{1-4} アル

キル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-3} アルコキシル C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール、5～10員ヘテロアリール、3～10員ヘテロシクリル、 C_{6-10} アリール C_{1-4} アルキル、3～10員ヘテロシクリル C_{1-3} アルキル、5～10員ヘテロアリール C_{1-3} アルキル、シアノ(C_{1-3} アルキル)、 C_{1-3} アルキルスルホニル C_{1-4} アルキル、または3～10員脂環式環を示すか、または R_{26} および R_{27} は、それらが結合している窒素原子と一緒になって3～10員ヘテロシクリルまたは5～10員ヘテロアリールを形成してもよく；

R_{28} および R_{29} は、同一でも異なってもよく、それぞれ水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-3} アルコキシル C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール、5～10員ヘテロアリール、3～10員ヘテロシクリル、 C_{6-10} アリール C_{1-4} アルキル、3～10員ヘテロシクリル C_{1-3} アルキル、5～10員ヘテロアリール C_{1-3} アルキル、シアノ(C_{1-3} アルキル)、 C_{1-3} アルキルスルホニル C_{1-4} アルキル、または3～10員脂環式環を示すか、または R_{28} および R_{29} は、それらが結合している窒素原子と一緒になって3～10員ヘテロシクリルまたは5～10員ヘテロアリールを形成してもよく；

R_{30} は、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{6-10} アリール、5～10員ヘテロアリールまたは3～10員ヘテロシクリルを示し；

R_{31} は、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{6-10} アリール、5～10員ヘテロアリールまたは3～10員ヘテロシクリルを示し；

R_{32} は、 C_{1-4} アルキルまたは C_{6-10} アリールを示し；

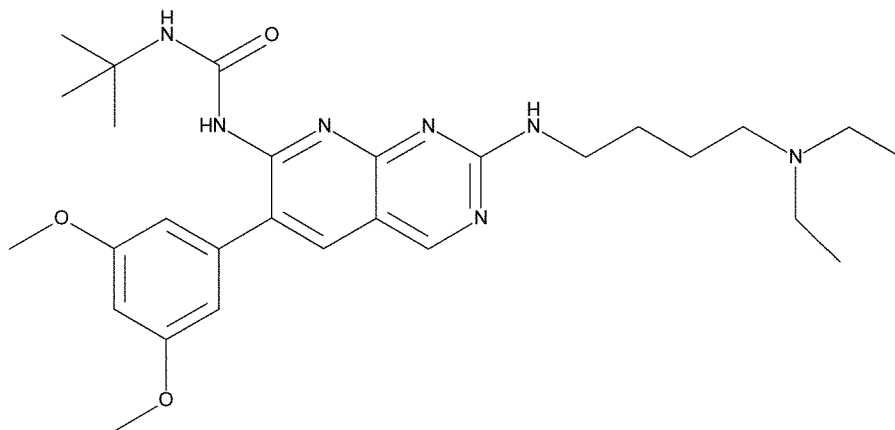
<P群>

ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 $-OH$ 、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-3} ハロアルコキシ、3～10員ヘテロシクリルアミノ、 $-SO_2R_{16}$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、および3～10員ヘテロシクリル。

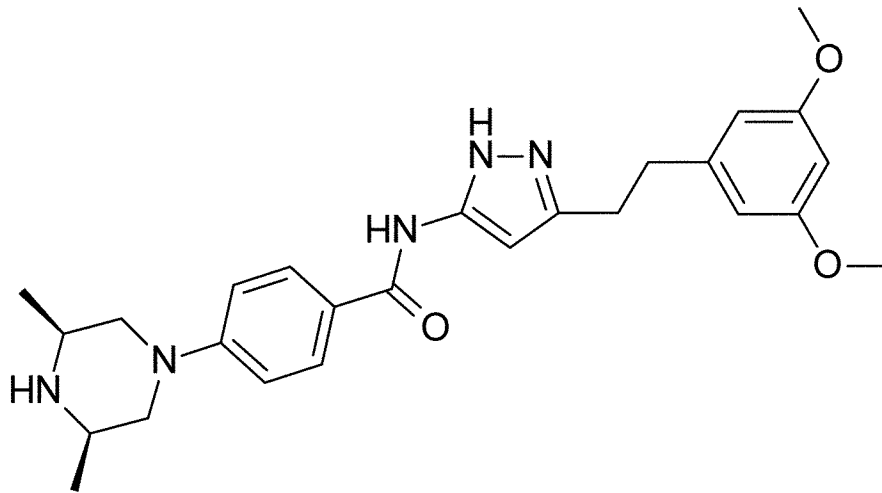
<Q群>

ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 $-OH$ 、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-6} モノクロキシアルキル、 C_{1-6} ジクロキシアルキルまたは C_{1-6} トリクロキシアルキル、 $3 \sim 10$ 員ヘテロシクリルアミン、 $-SO_2R^{16}$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 C_{3-7} シクロアルキル、 $-COR^{19}$ 、および C_{1-4} アルキルで置換されているもよい $3 \sim 10$ 員ヘテロシクリル。

[0187] [化2]

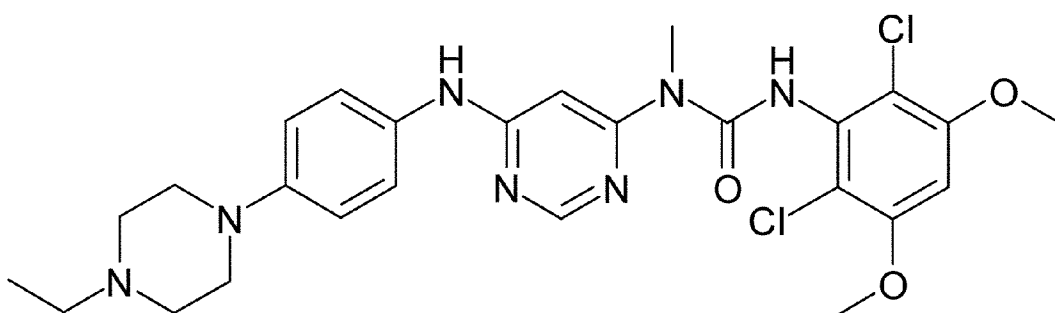


[0188] [化3]

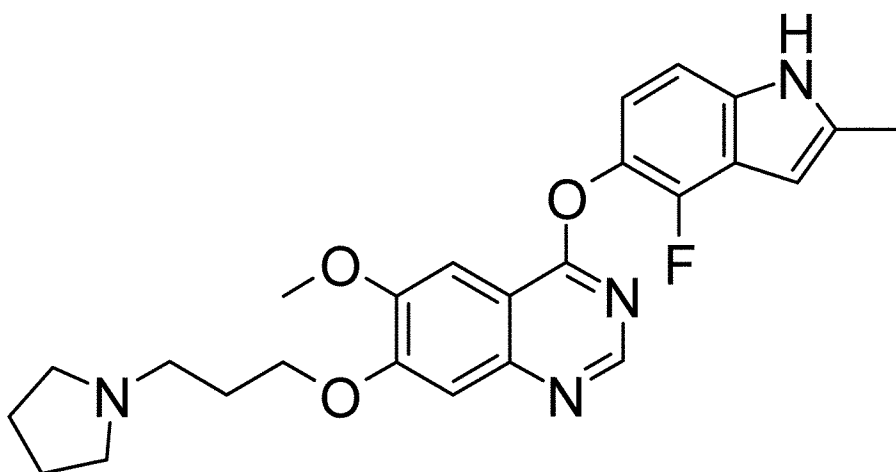


[0189]

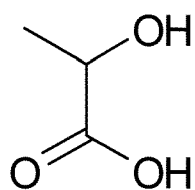
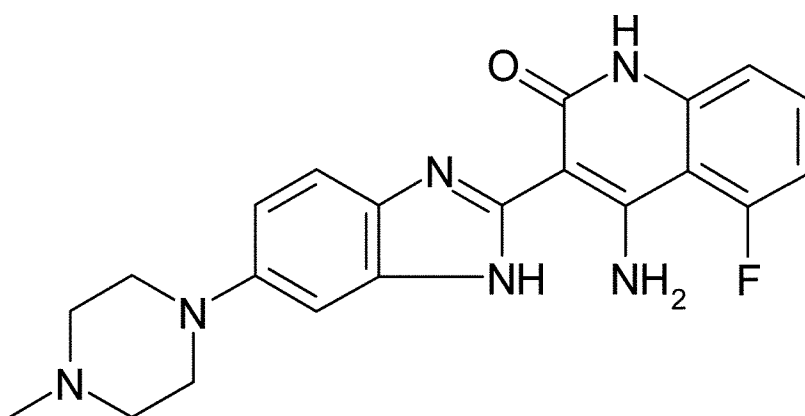
[化4]



[0190] [化5]



[0191] [化6]



[0192] 本明細書における「アルキル」は、脂肪族炭化水素から任意の水素原子を1個除いて誘導される1価の基であり、骨格中にヘテロ原子または不飽和炭素-炭素結合を含有せず、水素および炭素原子を含有するヒドロカルビルまたは炭化水素基構造の部分集合を有する。アルキル基は直鎖状および分枝鎖状の構造を含む。アルキル基としては、好ましくは炭素原子数1~6 (C_{1-6})、以下「 C_{p-q} 」とは炭素原子数が $p \sim q$ 個であることを意味する。)のアルキル基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-3} アルキル基などが挙げられる。

[0193] アルキルとしては、具体的には、たとえば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、s-ブチル基、t-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、2, 3-ジメチルプロピル基、3, 3-ジメチルブチル基、ヘキシル基などが挙げられる。

[0194] 本明細書における「アルケニル」は、少なくとも1個の二重結合(2個の隣接SP²炭素原子)を有する1価の炭化水素基であり、直鎖状または分枝鎖状のものを含む。二重結合および置換分(存在する場合)の配置によって、二重結合の幾何学的形態は、エントゲージン(E)またはツザンメン(Z)、あるいはシスまたはトランス配置をとることができる。アルケニル基として、好ましくは、 C_{2-6} アルケニル基などが挙げられる。

[0195] アルケニルとして、具体的には、たとえば、ビニル基、アリル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基(シス、トランスを含む)、3-ブテニル基、ペンテニル基、ヘキセニル基などが挙げられる。

[0196] 本明細書における「アルキニル」は、少なくとも1個の三重結合(2個の隣接SP炭素原子)を有する、1価の炭化水素基であり、直鎖状または分枝鎖状のものを含む。好ましくは C_{2-6} アルキニル基が挙げられる。

[0197] アルキニルとしては具体的には、たとえば、エチニル基、1-プロピニル基、プロパルギル基、3-ブチニル基、ペンチニル基、ヘキシニル基などが挙げられる。

[0198] アルケニルまたはアルキニルには、それぞれ 1 個または 2 個以上の二重結合または三重結合を有することができる。

[0199] 本明細書における「シクロアルキル」は、飽和または部分的に飽和した環状の 1 価の脂肪族炭化水素基を意味し、単環、ビシクロ環、スピロ環を含む。シクロアルキルとして、好ましくは、 C_{3-7} シクロアルキル基などが挙げられる。シクロアルキル基としては具体的には、たとえば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基などが挙げられる。

[0200] 本明細書における「シクロアルキルアルキル」は、前記定義「アルキル」中の任意の水素原子を、前記定義「シクロアルキル」で置換した基を意味する。シクロアルキルアルキルとして、好ましくは、 C_{3-7} シクロアルキル C_{1-3} アルキルなどが挙げられ、具体的には、たとえば、シクロプロピルメチル基、シクロプロピルエチル基などが挙げられる。

[0201] 本明細書における「ヘテロ原子」は、窒素原子 (N)、酸素原子 (O) または硫黄原子 (S) を意味する。

[0202] 本明細書における「ハロゲン」は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を意味する。

[0203] 本明細書における「ハロアルキル」は、同一又は異なる、好ましくは 1 ～ 9 個、さらに好ましくは 1 ～ 5 個の前記「ハロゲン原子」が前記「アルキル」に結合した基を示す。

具体的には、たとえば、クロロメチル基、ジクロロメチル基、トリクロロメチル基、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、ペルフルオロアルキル基（例えば、トリフルオロメチル基、 $-CF_2CF_3$ など）、2, 2, 2-トリフルオロエチル基などが挙げられる。

[0204] 本明細書における「アルコキシ」は、前記定義の「アルキル」が結合したオキシ基であることを意味し、好ましくは C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-3} アルコキシ基などが挙げられる。アルコキシとして、具体的には、たとえば、メトキシ基、エトキシ基、1-プロポキシ基、2-プロポキシ基、n-ブトキシ

基、i-ブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基などがあげられる。

本明細書における「ハロアルコキシ」は、同一又は異なる、好ましくは1～9個、さらに好ましくは1～5個の前記「ハロゲン原子」が前記「アルコキシ」に結合した基を示す。

具体的には、たとえば、クロロメトキシ基、トリクロロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基などが挙げられる

[0205] 本明細書における「アリール」は、1価の芳香族炭化水素環を意味し、好ましくはC₆₋₁₀アリールなどが挙げられる。アリールとしては具体的には、たとえば、フェニル基、ナフチル基（たとえば、1-ナフチル基、2-ナフチル基）などが挙げられる。

[0206] 本明細書における「脂環式環」は、1価の非芳香族炭化水素環を意味する。脂環式環は、環中に不飽和結合を有してもよく、2個以上の環を有する多環性の基であってもよい。また環を構成する炭素原子は酸化されてカルボニルを形成してもよい。脂環式環を構成する原子の数は、好ましくは3～10である（3～10員脂環式環）。脂環式環としては、例えば、シクロアルキル環、シクロアルケニル環、シクロアルキニル環などが挙げられる。

[0207] 本明細書における「ヘテロアリール」は、環を構成する原子中に好ましくは1～5個のヘテロ原子を含有する芳香族性の1価の複素環基を意味する。ヘテロアリールは、部分的に飽和されていてもよく、単環でも縮合環（たとえば、ベンゼン環または単環ヘテロアリール環と縮合した2環式ヘテロアリール）でもよい。環を構成する原子の数は好ましくは5～10である（5～10員ヘテロアリール）。

[0208] ヘテロアリールとしては具体的には、たとえば、フリル基、チエニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、オキサジアゾリル基、チアジアゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、ピリジル基、ピリミジル基、ピリダジニル基、ピラジニル基、トリアジニル基、ベンゾフラニル基、ベ

ンゾチエニル基、ベンゾチアジアゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾオキサジアゾリル基、ベンゾイミダゾリル基、インドリル基、イソインドリル基、アザインドリル基、インダゾリル基、キノリル基、イソキノリル基、シンノリニル基、キナゾリニル基、キノキサリニル基、ベンゾジオキサリル基、インドリジニル基、イミダゾピリジル基などが挙げられる。

[0209] 本明細書における「ヘテロシクリル」は、環を構成する原子中に好ましくは1～5個のヘテロ原子を含有する、非芳香族の1価の複素環基を意味する。ヘテロシクリルは、環中に二重、三重結合を有していてもよく、炭素原子は酸化されてカルボニルを形成してもよく、単環でも縮合環でもよい。環を構成する原子の数は好ましくは3～10である（3～10員ヘテロシクリル）。

[0210] ヘテロシクリルとしては具体的には、たとえば、オキセタニル基、ジヒドロフリル基、テトラヒドロフリル基、ジヒドロピラニル基、テトラヒドロピラニル基、テトラヒドロピリジル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、ピラゾリジニル基、イミダゾリニル基、イミダゾリジニル基、オキサゾリジニル基、イソオキサゾリジニル基、チアゾリジニル基、イソチアゾリジニル基、チアジアゾリジニル基、アゼチジニル基、オキサゾリドン基、ベンゾジオキサニル基、ベンゾオキサゾリル基、ジオキサラニル基、ジオキサニル基などが挙げられる。

[0211] 本明細書における「アリーールアルキル」は、前記定義「アルキル」中の任意の水素原子を、前記定義「アリーール」で置換した基を意味する。アリーールアルキルとしては、好ましくは C_{6-10} アリーール C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリーール C_{1-3} アルキルなどが挙げられる。具体的には、たとえば、ベンジル基、フェネチル基、ナフチルメチル基などが挙げられる。

[0212] 本明細書における「ヘテロアリーールアルキル」は、前記定義「アルキル」中の任意の水素原子を、前記定義「ヘテロアリーール」で置換した基を意味する。ヘテロアリーールアルキルとして、好ましくは、5～10員ヘテロアリー

ルC₁₋₃アルキルなどが挙げられ、具体的には、たとえば、ピロリルメチル基、イミダゾリルメチル基、チエニルメチル基、ピリジルメチル基、ピリミジルメチル基、キノリルメチル基、ピリジリエチル基などが挙げられる。

[0213] 本明細書における「ヘテロシクリルアルキル」は、前記定義「アルキル」中の任意の水素原子を、前記定義「ヘテロシクリル」で置換した基を意味する。ヘテロシクリルアルキルとして、好ましくは、3～10員ヘテロシクリルC₁₋₃アルキルなどが挙げられ、具体的にはたとえば、モルホリニルメチル基、モルホリニリエチル基、チオモルホリニルメチル基、ピロリジニルメチル基、ピペリジニルメチル基、ピペラジニルメチル基、ピペラジニリエチル基、オキセタニルメチル基などが挙げられる。

[0214] 本明細書における「モノヒドロキシアルキル」は、前記定義「アルキル」中の任意の1個の水素原子を1個の水酸基で置換した基を意味する。モノヒドロキシアルキルとして、好ましくは、C₁₋₆モノヒドロキシアルキル、C₂₋₆モノヒドロキシアルキルなどが挙げられ、具体的には、たとえば、ヒドロキシメチル基、1-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシエチル基などがこれに含まれる。

[0215] 本明細書における「ジヒドロキシアルキル」は、前記定義「アルキル」中の任意の2個の水素原子を2個の水酸基で置換した基を意味する。ジヒドロキシアルキルとして、好ましくは、C₁₋₆ジヒドロキシアルキル、C₂₋₆ジヒドロキシアルキルなどが挙げられ、具体的には、たとえば1,2-ジヒドロキシエチル基、1,2-ジヒドロキシプロピル基、1,3-ジヒドロキシプロピル基などがこれに含まれる。

[0216] 本明細書における「トリヒドロキシアルキル」は、前記定義「アルキル」中の任意の3個の水素原子を3個の水酸基で置換した基を意味する。トリヒドロキシアルキルとして、好ましくは、C₁₋₆トリヒドロキシアルキル、C₂₋₆トリヒドロキシアルキルなどが挙げられる。

[0217] 本明細書における「アルコキシアルキル」は、前記定義「アルキル」中の任意の水素原子を、前記定義の「アルコキシ」で置換した基を意味する。ア

ルコキシアルキルとして、好ましくは、 C_{1-3} アルコキシ C_{1-4} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ C_{2-4} アルキルなどが挙げられ、具体的には、例えば、メトキシエチルなどがこれに含まれる。

[0218] 本明細書における「アルコキシアルコキシアルキル」は、前記定義「アルコキシアルキル」中の末端のアルキル中の任意の水素原子を、前記定義の「アルコキシ」で置換した基を意味する。アルコキシアルコキシアルキルとして、好ましくは、 C_{1-3} アルコキシ C_{1-4} アルコキシ C_{1-4} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ C_{2-4} アルコキシ C_{2-4} アルキルなどが挙げられる。

[0219] 本明細書における「アミノアルキル」は、前記定義「アルキル」中の任意の水素原子を、アミノ基で置換した基を意味する。アミノアルキル基として、好ましくは、 C_{1-4} アミノアルキル、 C_{2-4} アミノアルキルなどが挙げられる。

[0220] 本明細書における「アルキルアミノ」は、前記定義の「アルキル」が1個結合したアミノ基であることを意味する。アルキルアミノとして、好ましくは、 C_{1-4} アルキルアミノなどが挙げられる。

[0221] 本明細書における「ジアルキルアミノ」は、前記定義の「アルキル」が2個結合したアミノ基であることを意味し、該アルキルは同一でも異なってもよい。ジアルキルアミノとして、好ましくは、ジ(C_{1-4} アルキル)アミノなどが挙げられる。

[0222] 本明細書における「アルキルアミノアルキル」は、前記定義の「アルキル」中の任意の水素原子を、前記定義の「アルキルアミノ」で置換した基を意味する。アルキルアミノアルキルとして、好ましくは、 C_{1-4} アルキルアミノ C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルアミノ C_{2-4} アルキルなどが挙げられる。

[0223] 本明細書における「ジアルキルアミノアルキル」は、前記定義の「アルキル」中の任意の水素原子を、前記定義の「ジアルキルアミノ」で置換した基を意味する。ジアルキルアミノアルキルとして、好ましくは、ジ(C_{1-4} アルキル)アミノ C_{1-4} アルキル、ジ(C_{1-4} アルキル)アミノ C_{2-4} アルキルなどが挙げられる。

- [0224] 本明細書における「ヘテロシクリルアミノ」は、前記定義の「ヘテロシクリル」が1個結合したアミノ基であることを意味する。ヘテロシクリルアミノとして、好ましくは、3～10員ヘテロシクリルアミノなどが挙げられる。
- [0225] 本明細書における「シアノアルキル」は、前記定義の「アルキル」中の任意の水素原子をシアノ基で置換した基を意味する。シアノアルキルとして、好ましくは、シアノ(C₁₋₃アルキル)などが挙げられる。
- [0226] 本明細書における「アルキルスルホニル」は、前記定義の「アルキル」が結合したスルホニル基（即ち、アルキル-SO₂-）であることを意味する。アルキルスルホニルとして、好ましくは、C₁₋₃アルキルスルホニルなどが挙げられ、具体的には、メチルスルホニル、エチルスルホニル、n-プロピルスルホニル、i-プロピルスルホニルなどがこれに含まれる。
- [0227] 本明細書における「アルキルスルホニルアルキル」は、前記定義「アルキル」中の任意の水素原子を前記定義の「アルキルスルホニル」で置換した基を意味する。アルキルスルホニルアルキルとして、好ましくは、C₁₋₃アルキルスルホニルC₁₋₄アルキル、C₁₋₃アルキルスルホニルC₂₋₄アルキルなどが挙げられる。
- [0228] 前記式(1)で表される化合物として、好適には、以下のとおりである。
- [0229] 前記R₁は、好ましくは、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、C₁₋₄ハロアルキル、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₇シクロアルキル、C₆₋₁₀アリールC₁₋₄アルキル、-OR₅、-NR₆R₇、-(CR₈R₉)_nZ₁、-C(O)NR₁₂R₁₃、-SR₁₄、-SOR₁₅、-SO₂R₁₆、-NR₁₇SO₂R₁₈、COOH、P群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよいC₆₋₁₀アリール、Q群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい5～10員ヘテロアリールもしくは3～10員ヘテロシクリル、-COR₁₉、-COOR₂₀、-OC(O)R₂₁、-NR₂₂C(O)R₂₃、-NR₂₄C(S)R₂₅、-C(S)NR₂₆R₂₇、-SO₂NR₂₈R₂₉、-OSO₂R₃₀、-SO₃R₃₁また

は $-Si(R_{32})_3$ である。

[0230] 前記 R_1 は、より好ましくは、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール C_{1-4} アルキル、 $-OR_5$ 、 $-NR_6R_7$ 、 $-(CR_8R_9)_nZ_1$ 、 $-C(O)NR_{12}R_{13}$ 、 $-SR_{14}$ 、 $-SO_2R_{16}$ 、 $-NR_{17}SO_2R_{18}$ 、 $COOH$ 、P 群から独立して選択される 1 または複数の基で置換されていてもよい C_{6-10} アリール、または Q 群から独立して選択される 1 または複数の基で置換されていてもよい 5～10 員ヘテロアリールもしくは 3～10 員ヘテロシクリルである。ここでいう 5～10 員ヘテロアリールとしては具体的にはイミダゾリル基、チエニル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピラゾリル基が特に好ましく、3～10 員ヘテロシクリルとしては具体的にはモルホリニル基、テトラヒドロピリジル基、ピペリジニル基が特に好ましい。

[0231] 前記 R_2 は、好ましくは、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール C_{1-4} アルキル、 $-OR_5$ 、 $-NR_6R_7$ 、 $-(CR_8R_9)_nZ_1$ 、 $-C(O)NR_{12}R_{13}$ 、 $-SR_{14}$ 、 $-SOR_{15}$ 、 $-SO_2R_{16}$ 、 $-NR_{17}SO_2R_{18}$ 、 $COOH$ 、P 群から独立して選択される 1 または複数の基で置換されていてもよい C_{6-10} アリール、Q 群から独立して選択される 1 または複数の基で置換されていてもよい 5～10 員ヘテロアリールもしくは 3～10 員ヘテロシクリル、 $-COR_{19}$ 、 $-COOR_{20}$ 、 $-OC(O)R_{21}$ 、 $-NR_{22}C(O)R_{23}$ 、 $-NR_{24}C(S)R_{25}$ 、 $-C(S)NR_{26}R_{27}$ 、 $-SO_2NR_{28}R_{29}$ 、 $-OSO_2R_{30}$ 、 $-SO_3R_{31}$ または $-Si(R_{32})_3$ である。

[0232] 前記 R_2 は、より好ましくは、水素、ハロゲン、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-6} アルキル、 $-OR_5$ 、P 群から独立して選択される 1 または複数の基で置換されていてもよい C_{6-10} アリール、Q 群から独立して選択される 1 または複数の基で置換されていてもよい 5～10 員ヘテロアリールである。ここでいう 5～10 員ヘテロアリールとしては具体的にはピリジル基が特に好ましい。

。

[0233] 前記 R_1 および前記 R_2 は、好ましくは、それらが結合している原子と一緒に、3～10員ヘテロシクリルまたは5～10員ヘテロアリアルを形成することができる。ここで、該ヘテロシクリルまたは該ヘテロアリアルは、ハロゲン原子を置換基に有することができる。結合している原子と一緒に形成する3～10員ヘテロシクリルとしては具体的にはジオキサニル基、ジオキサニル基が特に好ましい。

[0234] 前記 R_3 は、好ましくは、水素、 C_{1-5} アルキル、 C_{6-10} アリアル C_{1-6} アルキルまたは C_{1-4} ハロアルキルであり、より好ましくは、水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリアル C_{1-4} アルキルまたは C_{1-3} ペルフルオロアルキルであり、特に好ましくは C_1 アルキルである。

[0235] 前記 R_4 は、好ましくは、水素、ハロゲン、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、 C_{1-4} アルコキシ、 $-(CH_2)_n Z_1$ 、 $-NR_6 R_7$ 、 $-OR_5$ 、 $-C(O)NR_{12}R_{13}$ 、 $-SR_{14}$ 、 $-SOR_{15}$ 、 $-SO_2R_{16}$ 、 $NR_{17}SO_2R_{18}$ 、 $COOH$ 、 $-COR_{19}$ 、 $-COOR_{20}$ 、 $-OC(O)R_{21}$ 、 $-NR_{22}C(O)R_{23}$ 、 $-NR_{24}C(S)R_{25}$ 、 $-C(S)NR_{26}R_{27}$ 、 $-SO_2NR_{28}R_{29}$ 、 $-OSO_2R_{30}-SO_3R_{31}$ または $-Si(R_{32})_3$ である。

[0236] 前記 R_4 は、より好ましくは、水素、ハロゲン、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ペルフルオロアルキル、シアノ、メタンスルホニル、ヒドロキシル、アルコキシまたはアミノであり、特に好ましくは、水素、またはハロゲンである。

[0237] 前記 A 環としては、好ましくは、5～10員ヘテロアリアル環または C_{6-10} アリアル環であり、より好ましくは、ベンゼン、インドール、アザインドール、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、ベンゾチアゾール、キノリンまたはピロールであり、特に好ましくはインドールまたはピロールである。

[0238] 前記 R_5 は、好ましくは、 C_{1-5} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル C_{1-3} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-3} アルコキシ C_{1-4} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ C_{1-4} ア

ルコキシ C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アミノアルキル、 C_{1-4} アルキルアミノ C_{1-4} アルキル、ジ (C_{1-4} アルキル) アミノ C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール、 C_{6-10} アリール C_{1-3} アルキル、Q群から独立して選択される 1 または複数の基で置換されていてもよい 3 ~ 10 員ヘテロシクリル C_{1-3} アルキル、3 ~ 10 員ヘテロシクリル、5 ~ 10 員ヘテロアリール、5 ~ 10 員ヘテロアリール C_{1-3} アルキル、 C_{1-6} モノヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ジヒドロキシアルキルまたは C_{1-6} トリヒドロキシアルキルである。

[0239] 前記 R_5 は、より好ましくは、 C_{1-5} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル C_{1-3} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-3} アルコキシ C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール、 C_{6-10} アリール C_{1-3} アルキル、Q群から独立して選択される 1 または複数の基で置換されていてもよい 3 ~ 10 員ヘテロシクリル C_{1-3} アルキル、3 ~ 10 員ヘテロシクリルである。ここでいう 3 ~ 10 員ヘテロシクリルアルキルとしては、具体的にはピペラジニルエチル基、オキセタニルメチル基、モルホリニルエチル基が特に好ましく、3 ~ 10 員ヘテロシクリルとしては具体的にはオキセタニル基、テトラヒドロピラニル基が特に好ましい。

[0240] 前記 R_6 および前記 R_7 は、好ましくは、同一でも異なってもよく、それぞれ、水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-3} アルコキシ C_{2-4} アルキル、 C_{6-10} アリール C_{1-3} アルキル、3 ~ 10 員ヘテロシクリル C_{1-3} アルキル、5 ~ 10 員ヘテロアリール C_{1-3} アルキル、 C_{1-6} モノヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ジヒドロキシアルキル、 C_{1-6} トリヒドロキシアルキル、3 ~ 10 員ヘテロシクリル、 C_{1-4} アミノアルキル、 C_{1-4} アルキルアミノ C_{1-4} アルキル、ジ (C_{1-4} アルキル) アミノ C_{1-4} アルキル、またはシアノ (C_{1-3} アルキル) である。

[0241] 前記 R_6 および前記 R_7 は、より好ましくは、それぞれ独立して、水素、 C_{1-3} アルコキシ C_{1-4} アルキル、3 ~ 10 員ヘテロシクリル C_{1-3} アルキル、5 ~ 10 員ヘテロアリール C_{1-3} アルキル、または C_{1-6} ジヒドロキシアルキルである。ここでいう 3 ~ 10 員ヘテロシクリルアルキルとしては具体的には

モルホリニルエチル基が特に好ましく、ここでいう5～10員ヘテロアリーラルアルキルとしてはピリジルエチル基が特に好ましい。

[0242] あるいは、前記 R_6 および前記 R_7 は、好ましくは、それらが結合している窒素原子と一緒にあって3～10員ヘテロシクリルまたは5～10員ヘテロアリールを形成することができる。

[0243] 前記 n は1～3の整数を示し、好ましくは、 n は1である。

[0244] 前記 R_8 および前記 R_9 は、好ましくは、同一でも異なってもよく、それぞれ水素、 C_{1-4} アルキルまたはハロゲンであり、より好ましくは、水素である。

[0245] あるいは、前記 R_8 および前記 R_9 は、好ましくは、それらが結合している炭素原子と一緒にあって脂環式環を形成することができる。

[0246] 前記 Z_1 は、好ましくは、水素、 $NR_{10}R_{11}$ 、 $-OH$ 、または Q 群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい3～10員ヘテロシクリルもしくは5～10員ヘテロアリールであり、より好ましくは、 $NR_{10}R_{11}$ または $-OH$ 、または Q 群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい3～10員ヘテロシクリルである。ここでいう3～10員ヘテロシクリルとしては、具体的にはピロリジニル基、ピペラジニル基、ピペリジニル基、モルホリニル基が特に好ましい。

[0247] 前記 R_{10} および前記 R_{11} は、好ましくは、同一でも異なってもよく、それぞれ C_{1-4} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-3} アルコキシ C_{1-4} アルキル、シアノ(C_{1-3} アルキル)または C_{1-3} アルキルスルホニル C_{1-4} アルキルであり、より好ましくは、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-6} アルキニル、または C_{1-3} アルコキシ C_{2-4} アルキルである。

[0248] あるいは、前記 R_{10} および前記 R_{11} は、好ましくは、それらが結合している窒素原子と一緒にあって3～10員ヘテロシクリルまたは5～10員ヘテロアリールを形成することができる。

[0249] 前記 R_{12} および前記 R_{13} は、好ましくは、同一でも異なってもよく、それぞれ水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-4} ハ

ロアルキル、 C_{1-3} アルコキシ C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール、5～10員ヘテロアリール、3～10員ヘテロシクリル、 C_{6-10} アリール C_{1-4} アルキル、3～10員ヘテロシクリル C_{1-3} アルキル、5～10員ヘテロアリール C_{1-3} アルキル、シアノ(C_{1-3} アルキル)、 C_{1-3} アルキルスルホニル C_{1-4} アルキル、または3～10員脂環式環であり、より好ましくは、水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキルである。

[0250] あるいは、前記 R_{12} および前記 R_{13} は、好ましくは、それらが結合している窒素原子と一緒にあってQ群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい3～10員ヘテロシクリルまたは5～10員ヘテロアリールを形成することができる。特に好ましくは3～10員ヘテロシクリルアルキルであり、具体的にはピペラジニル基、モルホリニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基がより好ましい。

[0251] 前記 R_{14} は、好ましくは、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、P群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい C_{6-10} アリール、またはQ群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい5～10員ヘテロアリールもしくは3～10員ヘテロシクリルであり、より好ましくは、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキルである。

[0252] 前記 R_{15} は、好ましくは、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、P群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい C_{6-10} アリール、またはQ群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい5～10員ヘテロアリールもしくは3～10員ヘテロシクリルである。

[0253] 前記 R_{16} は、好ましくは、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、P群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい C_{6-10} アリール、またはQ群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい5～10員ヘテロアリールもしくは3～10員ヘテロシクリルであり、より好ましくは C_{1-4} アルキルである。

。

[0254] 前記 R_{17} は、好ましくは、水素または C_{1-4} アルキルであり、より好ましくは水素である。

[0255] 前記 R_{18} は、好ましくは、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、P群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい C_{6-10} アリール、またはQ群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい5～10員ヘテロアリールもしくは3～10員ヘテロシクリルであり、より好ましくは、 C_{1-4} アルキルである。

[0256] 前記 R_{19} は、好ましくは、水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{6-10} アリール、またはQ群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい5～10員ヘテロアリールもしくは3～10員ヘテロシクリルであり、より好ましくは、水素、またはQ群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい5～10員ヘテロアリールもしくは3～10員ヘテロシクリルである。ここでいう3～10員ヘテロシクリルとしては、具体的にはピペラジニル基、モルホリニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基がより好ましい。

[0257] 前記 R_{20} は、好ましくは、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{6-10} アリール、5～10員ヘテロアリールまたは3～10員ヘテロシクリルである。

[0258] 前記 R_{21} は、好ましくは、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{6-10} アリール、5～10員ヘテロアリールまたは3～10員ヘテロシクリルである。

[0259] 前記 R_{22} は、好ましくは、水素、 C_{1-4} アルキルまたは C_{1-4} ハロアルキルである。

[0260] 前記 R_{23} は、好ましくは、水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{6-10} アリール、5～10員ヘテロアリールまたは3～10員ヘテロシクリルである。

- [0261] 前記 R_{24} は、好ましくは、水素、 C_{1-4} アルキルまたは C_{1-4} ハロアルキルである。
- [0262] 前記 R_{25} は、好ましくは、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{6-10} アリール、5～10員ヘテロアリールまたは3～10員ヘテロシクリルである。
- [0263] 前記 R_{26} および前記 R_{27} は、好ましくは、同一でも異なってもよく、それぞれ水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-3} アルコキシ C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール、5～10員ヘテロアリール、3～10員ヘテロシクリル、 C_{6-10} アリール C_{1-4} アルキル、3～10員ヘテロシクリル C_{1-3} アルキル、5～10員ヘテロアリール C_{1-3} アルキル、シアノ (C_{1-3} アルキル)、 C_{1-3} アルキルスルホニル C_{1-4} アルキル、または3～10員脂環式環である。
- [0264] あるいは、前記 R_{26} および前記 R_{27} は、好ましくは、それらが結合している窒素原子と一緒になって3～10員ヘテロシクリルまたは5～10員ヘテロアリールを形成することができる。
- [0265] 前記 R_{28} および前記 R_{29} は、好ましくは、同一でも異なってもよく、それぞれ水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-3} アルコキシ C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール、5～10員ヘテロアリール、3～10員ヘテロシクリル、 C_{6-10} アリール C_{1-4} アルキル、3～10員ヘテロシクリル C_{1-3} アルキル、5～10員ヘテロアリール C_{1-3} アルキル、シアノ (C_{1-3} アルキル)、 C_{1-3} アルキルスルホニル C_{1-4} アルキル、または3～10員脂環式環である。
- [0266] あるいは、前記 R_{28} および前記 R_{29} は、好ましくは、それらが結合している窒素原子と一緒になって3～10員ヘテロシクリルまたは5～10員ヘテロアリールを形成することができる。
- [0267] 前記 R_{30} は、好ましくは、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{6-10} アリール、5～10員ヘテロアリールまたは3～10員ヘテロシクリルである。

[0268] 前記 R_{31} は、好ましくは、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{6-10} アリール、5～10員ヘテロアリールまたは3～10員ヘテロシクリルである。

[0269] 前記 R_{32} は、好ましくは、 C_{1-4} アルキルまたは C_{6-10} アリールである。

[0270] 前記 P 群に含まれる置換基として、好ましくは、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 $-OH$ 、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-3} ハロアルコキシ、3～10員ヘテロシクリルアミノ、 $-SO_2R$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、または3～10員ヘテロシクリルであり、より好ましくは、ハロゲン、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-3} ハロアルコキシ、または3～10員ヘテロシクリルである。ここでいう3～10員ヘテロシクリルとしては、具体的にはモルホリニル基が特に好ましい。

[0271] 前記 Q 群に含まれる置換基として、好ましくは、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 $-OH$ 、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-6} モノヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ジヒドロキシアルキルまたは C_{1-6} トリヒドロキシアルキル、3～10員ヘテロシクリルアミノ、 $-SO_2R$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 C_{3-7} シクロアルキル、 $-COR_{19}$ 、または C_{1-4} アルキルで置換されていてもよい3～10員ヘテロシクリルであり、より好ましくは、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 $-OH$ 、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-6} モノヒドロキシアルキル、 $-SO_2R_{16}$ 、 C_{3-7} シクロアルキル、 $-COR_{19}$ 、または C_{1-4} アルキルで置換されていてもよい3～10員ヘテロシクリルである。ここでいう3～10員ヘテロシクリルとしては具体的にはピペラジニル基、ピペリジニル基、モルホリニル基がより好ましい。

[0272] 具体的には、例えば以下の化合物が挙げられる。

(1) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]- (1H-インドール-2-イル)-メタノン；

(2) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]- (6-ピロリジン-1-イル)メ

チル-1 H-インドール-2-イル)-メタノン;

(3) [5-アミノ-1-(2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1 H-ピラゾール-4-イル]-[6-(4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イルメチル)-1 H-インドール-2-イル)-メタノン;

(4) [5-アミノ-1-(2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1 H-ピラゾール-4-イル)-(1 H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)-メタノン;

(5) [5-アミノ-1-(2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1 H-ピラゾール-4-イル)-(6-ピペラジン-1-イルメチル-1 H-インドール-2-イル)-メタノン;

(6) [5-アミノ-1-(2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1 H-ピラゾール-4-イル]-[6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-1 H-インドール-2-イル)-メタノン;

(7) [5-アミノ-1-(2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1 H-ピラゾール-4-イル]-[6-(テトラヒドロピラン-4-イルオキシ)-1 H-インドール-2-イル)-メタノン;

(8) [5-アミノ-1-(2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1 H-ピラゾール-4-イル)-(4-クロロ-1 H-インドール-2-イル)-メタノン;

(9) [5-アミノ-1-(2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1 H-ピラゾール-4-イル)-(5-ブロモ-1 H-インドール-2-イル)-メタノン;

(10) [5-アミノ-1-(2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1 H-ピラゾール-4-イル)-(4-ヨード-1 H-インドール-2-イル)-メタノン;

(11) 2-[5-アミノ-1-(2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1 H-ピラゾール-4-カルボニル]-1 H-インドール-5-カルボニトリル;

(12) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(6-ブロモ-5-フルオロ-1H-インドール-2-イル)]-メタノン;

(13) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-エチニル-1H-インドール-2-イル]-メタノン;

(14) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(2-フルオロフェニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン;

(15) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(3-フルオロフェニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン;

(16) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(4-フルオロフェニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン;

(17) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(2-クロロフェニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン;

(18) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(3-クロロフェニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン;

(19) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(4-クロロフェニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン;

(20) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(2-トリフルオロメチルフェニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン;

(21) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-

5-イル) - 1H-ピラゾール-4-イル] - [6-(3-トリフルオロメチル-フェニル) - 1H-インドール-2-イル] - メタノン;

(22) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1H-ピラゾール-4-イル] - [6-(4-トリフルオロメチル-フェニル) - 1H-インドール-2-イル] - メタノン;

(23) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1H-ピラゾール-4-イル] - (4-ブロモ-1H-インドール-2-イル) - メタノン;

(24) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1H-ピラゾール-4-イル] - [6-(3-フルオロ-ピリジン-2-イル) - 1H-インドール-2-イル] - メタノン;

(25) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1H-ピラゾール-4-イル] - (6-メチル-1H-インドール-2-イル) - メタノン;

(26) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1H-ピラゾール-4-イル] - [5-(4,4-ジフルオロ-ピペリジン-1-カルボニル) - 1H-インドール-2-イル] - メタノン;

(27) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1H-ピラゾール-4-イル] - [5-(3,3-ジフルオロ-ピペリジン-1-カルボニル) - 1H-インドール-2-イル] - メタノン;

(28) 2-[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1H-ピラゾール-4-カルボニル] - 1H-インドール-5-カルボン酸(2,2,2-トリフルオロ-エチル) - アミド;

(29) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1H-ピラゾール-4-イル] - [6-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル) - 1H-インドール-2-イル] - メタノン;

(30) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(6-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン;

(31) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(5-クロロ-ピリジン-2-イル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン;

(32) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(4-メチル-ピリジン-2-イル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン;

(33) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン;

(34) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(3-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン;

(35) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(4-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン;

(36) [5-アミノ-1-(6-フルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[1H-インドール-2-イル]-メタノン;

(37) 2-[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボニル]-1H-インドール-6-カルボン酸;

(38) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-ヒドロキシメチル-1H-インドール-2-イル]-メタノン;

(39) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-

5-イル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - {6 - [2 - (4-メチル-ピペラジン-1-イル) -エトキシ] - 1 H-インドール-2-イル} -メタノン;

(40) [5-アミノ-1 - (2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - [6 - (3-メチル-オキセタン-3-イルメトキシ) - 1 H-インドール-2-イル] -メタノン;

(41) [5-アミノ-1 - (2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - [6 - (3-フルオロ-ピペリジン-1-イルメチル) - 1 H-インドール-2-イル] -メタノン;

(42) [5-アミノ-1 - (2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - (6 - { [ビス - (2-メトキシ-エチル) -アミノ] -メチル} - 1 H-インドール-2-イル) -メタノン;

(43) [5-アミノ-1 - (2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - {6 - [(メチル-プロパー-2-イニル-アミノ) -メチル] - 1 H-インドール-2-イル} -メタノン;

(44) [5-アミノ-1 - (2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - [6 - (3, 3-ジフルオロ-ピロリジン-1-イルメチル) - 1 H-インドール-2-イル] -メタノン;

(45) [5-アミノ-1 - (2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - [6 - (2, 5-ジメチル-ピロリジン-1-イルメチル) - 1 H-インドール-2-イル] -メタノン;

(46) [5-アミノ-1 - (2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - [6 - (3, 3-ジフルオロ-ピペリジン-1-イルメチル) - 1 H-インドール-2-イル] -メタノ

ン；

(47) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(S)-3-メチル-モルホリン-4-イルメチル]-1H-インドール-2-イル]-メタノン；

(48) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(6-ブロモ-1H-インドール-2-イル)-メタノン；

(49) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(5-ヨード-1H-インドール-2-イル)-メタノン；

(50) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン-2-イル)-メタノン；

(51) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(5-ブロモ-6-トリフルオロメチル-1H-インドール-2-イル)-メタノン；

(52) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(6-ヨード-1H-インドール-2-イル)-メタノン；

(53) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(4-メチル-1H-インドール-2-イル)-メタノン；

(54) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(4-イソプロピル-1H-インドール-2-イル)-メタノン；

(55) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(5-(2-フルオロフェ

ニル) - 1 H-インドール-2-イル] - メタノン ;

(56) [5-アミノ-1-(2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - (5-ベンジル-1 H-インドール-2-イル) - メタノン ;

(57) [5-アミノ-1-(2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - [5-(2-トリフルオロメチル-フェニル) - 1 H-インドール-2-イル] - メタノン ;

(58) [5-アミノ-1-(2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - [5-(3-フルオロ-フェニル) - 1 H-インドール-2-イル] - メタノン ;

(59) [5-アミノ-1-(2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - [5-(3-トリフルオロメチル-フェニル) - 1 H-インドール-2-イル] - メタノン ;

(60) [5-アミノ-1-(2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - (4-エチル-1 H-インドール-2-イル) - メタノン ;

(61) [5-アミノ-1-(2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - (5 H-[1, 3] ジオキソロ [4, 5-f] インドール-6-イル) - メタノン ;

(62) [5-アミノ-1-(7-フルオロ-2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - (1 H-インドール-2-イル) - メタノン ;

(63) [5-アミノ-1-(2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - [5-(4-トリフルオロメチル-フェニル) - 1 H-インドール-2-イル] - メタノン ;

(64) [5-アミノ-1-(2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - (5-ブトキシ-1 H-インドール-2-イル) - メタノン ;

(65) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン;

(66) N-{2-[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボニル]-1H-インドール-6-イル}-メタンスルホンアミド;

(67) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(6-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-イル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン;

(68) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(6-ブチル-1H-インドール-2-イル)-メタノン;

(69) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン;

(70) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(5-メトキシ-ピリジン-3-イル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン;

(71) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(2-メトキシ-ピリジン-3-イル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン;

(72) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(6-シクロプロピル-1H-インドール-2-イル)-メタノン;

(73) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(2-メトキシ-フェニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン;

(74) 5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(6-フェニル-1H-インドール-2-イル)-メタノン;

(75) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(6-(5-メタンスルホニル-ピリジン-3-イル)-1H-インドール-2-イル)-メタノン;

(76) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(6-イソプロピル-1H-インドール-2-イル)-メタノン;

(77) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(6-ピリジン-2-イル-1H-インドール-2-イル)-メタノン;

(78) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(5-シクロプロピル-1H-インドール-2-イル)-メタノン;

(79) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(6-ピリダジン-3-イル-1H-インドール-2-イル)-メタノン;

(80) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(5-イソプロポキシ-1H-インドール-2-イル)-メタノン;

(81) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(5-(2-メトキシ-エトキシ)-1H-インドール-2-イル)-メタノン;

(82) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(5-シクロプロピルメトキシ-1H-インドール-2-イル)-メタノン;

(83) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-

5-イル) - 1H-ピラゾール-4-イル] - (2, 2-ジフルオロ-5H-
-[1, 3] ジオキソロ [4, 5-f] インドール-6-イル) - メタノン
;

(84) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-
5-イル) - 1H-ピラゾール-4-イル] - [6-(3-クロロ-ピリジ
ン-2-イル) - 1H-インドール-2-イル] - メタノン;

(85) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-
5-イル) - 1H-ピラゾール-4-イル] - [6-(5-フルオロ-ピリ
ジン-2-イル) - 1H-インドール-2-イル] - メタノン;

(86) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-
5-イル) - 1H-ピラゾール-4-イル] - [6-(6-モルホリン-4
-イル-ピリダジン-3-イル) - 1H-インドール-2-イル] - メタノ
ン;

(87) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-
5-イル) - 1H-ピラゾール-4-イル] - (5-クロロ-6-シクロプ
ロピルメトキシ-1H-インドール-2-イル) - メタノン;

(88) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-
5-イル) - 1H-ピラゾール-4-イル] - [6-(2, 4-ジフルオロ
-フェニル) - 1H-インドール-2-イル] - メタノン;

(89) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-
5-イル) - 1H-ピラゾール-4-イル] - (6-ピリダジン-4-イル
- 1H-インドール-2-イル) - メタノン;

(90) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-
5-イル) - 1H-ピラゾール-4-イル] - (3-フルオロ-1H-イン
ドール-2-イル) - メタノン;

(91) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-
5-イル) - 1H-ピラゾール-4-イル] - [5-(1-イソプロピル-
ピペリジン-4-イル) - 6-トリフルオロメチル-1H-インドール-2

ーイル]ーメタノン；

(92) 2-[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボニル]-1H-インドール-6-カルボニトリル；

(93) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-(1, 2, 3, 6-テトラヒドロ-ピリジン-4-イル)-1H-インドール-2-イル]ーメタノン；

(94) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(5-ピペリジン-4-イル-1H-インドール-2-イル)ーメタノン；

(95) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-((R)-3-フルオロ-ピロリジン-1-イルメチル)-1H-インドール-2-イル]ーメタノン；

(96) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(6-フルオロ-5-ピペリジン-4-イル-1H-インドール-2-イル)ーメタノン；

(97) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-フルオロ-5-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-1H-インドール-2-イル]ーメタノン；

(98) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-1H-インドール-2-イル]ーメタノン；

(99) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-フルオロ-5-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-1H-インドール-2-イル]ー

メタノール；

(100) [5-アミノ-1-1-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル] -1H-ベンゾイミダゾール-2-イル] -メタノール；

(101) [5-アミノ-1-1-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル] -1H-ベンゾイミダゾール-2-イル] -メタノール；

メ；

(102) [5-アミノ-1-1-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル] -1H-ベンゾイミダゾール-2-イル] -メタノール；

(103) [5-アミノ-1-1-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル] -1H-ベンゾイミダゾール-2-イル] -メタノール；

メ；

(104) [5-アミノ-1-1-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル] -1H-ベンゾイミダゾール-2-イル] -メタノール；

(105) [5-アミノ-1-1-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル] -1H-ベンゾイミダゾール-2-イル] -メタノール；

-メタノール；

(106) [5-アミノ-1-1-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル] -1H-ベンゾイミダゾール-2-イル] -メタノール；

(107) [5-アミノ-1-1-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル] -1H-ベンゾイミダゾール-2-イル] -メタノール；

(108) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(4-モルホリン-4-イル-フェニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン;

(109) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-[1, 2']ビピリジン-5'-イル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン;

(110) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(6-ピペラジン-1-イル-ピリジン-3-イル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン;

(111) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-(6-メトキシピリジン-3-イル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン;

(112) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-((S)-3-メチル-モルホリン-4-イルメチル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン;

(113) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-((R)-3-フルオロ-ピロリジン-1-イルメチル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン;

(114) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-(2, 5-ジメチル-ピロリジン-1-イルメチル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン;

(115) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-(3-フルオロ-ピ

ペリジンを1-イルメチル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン;

(116) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-(3,3-ジフルオロ-ピペリジンを1-イルメチル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン;

(117) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-{6-[2-(4-メチル-ピペラジンを1-イル)-ピリジン-4-イル]-1H-インドール-2-イル}-メタノン;

(118) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(6-ピリジン-4-イル-1H-インドール-2-イル)-メタノン;

(119) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-(4-フルオロ-ピペリジンを1-イルメチル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン;

(120) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-(4,4-ジフルオロ-ピペリジンを1-イルメチル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン;

(121) [5-アミノ-1-(2-ジフルオロメチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン;

(122) [5-アミノ-1-(2-ジフルオロメチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(1H-インドール-2-イル)-メタノン;

(123) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-(3,3-ジフルオロ

[illegible]

ルメチル-1 H-インドール-2-イル)-メタノン;

(133) [5-アミノ-1-(2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1 H-ピラゾール-4-イル]-[4-(2-モルホリン-4-イル-エチルアミノ)-1 H-インドール-2-イル]-メタノン;

(134) [5-アミノ-1-(2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1 H-ピラゾール-4-イル]-[5-(4-メチル-ピペラジーン-1-カルボニル)-1 H-インドール-2-イル]-メタノン;

(135) [5-アミノ-1-(2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1 H-ピラゾール-4-イル]-[6-(2-モルホリン-4-イル-エチルアミノ)-1 H-インドール-2-イル]-メタノン;

(136) [5-アミノ-1-(2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1 H-ピラゾール-4-イル]-[5-(ピペラジーン-1-カルボニル)-1 H-インドール-2-イル]-メタノン;

(137) [5-アミノ-1-(2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1 H-ピラゾール-4-イル]-[4-(2-メトキシエチルアミノ)-1 H-インドール-2-イル]-メタノン;

(138) [5-アミノ-1-(2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1 H-ピラゾール-4-イル]-[4-(2-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチル-エチルアミノ)-1 H-インドール-2-イル]-メタノン;

(139) [5-アミノ-1-(2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1 H-ピラゾール-4-イル]-[4-(2-ピリジン-4-イル-エチルアミノ)-1 H-インドール-2-イル]-メタノン;

(140) [5-アミノ-1-(2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1 H-ピラゾール-4-イル]-[6-(2-メトキシエチルアミノ)-1 H-インドール-2-イル]-メタノン;

(141) [5-アミノ-1-(2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1 H-ピラゾール-4-イル]-[6-モルホリン-4-イ

ル-1 H-インドール-2-イル)-メタノン;

(1 4 2) [5-アミノ-1-(2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1 H-ピラゾール-4-イル]- (4-モルホリン-4-イル-1 H-インドール-2-イル)-メタノン;

(1 4 3) [5-アミノ-1-(2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1 H-ピラゾール-4-イル]- (4-モルホリン-4-イルメチル-1 H-インドール-2-イル)-メタノン;

(1 4 4) [5-アミノ-1-(2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1 H-ピラゾール-4-イル]- (5-モルホリン-4-イルメチル-1 H-インドール-2-イル)-メタノン;

(1 4 5) [5-アミノ-1-(2-メチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1 H-ピラゾール-4-イル]- [5-(モルホリン-4-カルボニル)-1 H-インドール-2-イル)-メタノン;

(1 4 6) [5-アミノ-1-(2-イソプロピル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1 H-ピラゾール-4-イル]- (1 H-インドール-2-イル)-メタノン;

(1 4 7) [5-アミノ-1-(2-プロピル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1 H-ピラゾール-4-イル]- (1 H-インドール-2-イル)-メタノン;

(1 4 8) [5-アミノ-1-(1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1 H-ピラゾール-4-イル]- (1 H-インドール-2-イル)-メタノン;

(1 4 9) [5-アミノ-1-(2-トリフルオロメチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1 H-ピラゾール-4-イル]- (1 H-インドール-2-イル)-メタノン;

(1 5 0) [5-アミノ-1-(2-エチル-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1 H-ピラゾール-4-イル]- (1 H-インドール-2-イル)-メタノン;

(151) [5-アミノ-1-(2-ベンジル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]- (1H-インドール-2-イル)-メタノン;

(152) 1-(4-{2-[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボニル]-1H-インドール-5-イルメチル}-ピペラジン-1-イル)-エタノン;

(153) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]- [5-(4-メタンスルホニル-ピペラジン-1-イルメチル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン;

(154) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]- (5-ピペラジン-1-イルメチル-1H-インドール-2-イル)-メタノン;

(155) 1-(4-{2-[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボニル]-1H-インドール-6-イルメチル}-ピペラジン-1-イル)-エタノン;

(156) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]- [6-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン;

(157) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]- [5-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン;

(158) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]- (5-ピロリジン-1-イルメチル-1H-インドール-2-イル)-メタノン;

(159) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]- (4-フルオロ-1H-インドール-2-イル)-メタノン;

(160) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(5-フルオロ-1H-インドール-2-イル)-メタノン;

(161) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(6-フルオロ-1H-インドール-2-イル)-メタノン;

(162) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル)-メタノン;

(163) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(5-フルオロ-6-モルホリン-4-イルメチル-1H-インドール-2-イル)-メタノン;

(164) 2-[5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボニル]-1H-インドール-5-カルボン酸;

(165) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(5-メトキシ-1H-インドール-2-イル)-メタノン;

(166) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(4,6-ジメトキシ-1H-インドール-2-イル)-メタノン;

(167) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(4-メトキシ-1H-インドール-2-イル)-メタノン;

(168) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(6-メトキシ-1H-インドール-2-イル)-メタノン;

(169) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール

ー5ーイル)ー1Hーピラゾールー4ーイル]ー(4,6ージメチルー1Hーインドールー2ーイル)ーメタノン;

(170) [5ーアミノー1ー(2ーメチルー1Hーベンゾイミダゾールー5ーイル)ー1Hーピラゾールー4ーイル]ー(5ーtertーブチルー1Hーインドールー2ーイル)ーメタノン;

(171) [5ーアミノー1ー(2ーメチルー1Hーベンゾイミダゾールー5ーイル)ー1Hーピラゾールー4ーイル]ー(5ーイソプロピルー1Hーインドールー2ーイル)ーメタノン;

(172) [5ーアミノー1ー(2ーメチルー1Hーベンゾイミダゾールー5ーイル)ー1Hーピラゾールー4ーイル]ー(5ーベンジルオキシー1Hーインドールー2ーイル)ーメタノン;

(173) [5ーアミノー1ー(2ーメチルー1Hーベンゾイミダゾールー5ーイル)ー1Hーピラゾールー4ーイル]ー(4ーベンジルオキシー1Hーインドールー2ーイル)ーメタノン;

(174) [5ーアミノー1ー(2ーメチルー1Hーベンゾイミダゾールー5ーイル)ー1Hーピラゾールー4ーイル]ー(5,6ージメトキシー1Hーインドールー2ーイル)ーメタノン;

(175) [5ーアミノー1ー(2ーメチルー1Hーベンゾイミダゾールー5ーイル)ー1Hーピラゾールー4ーイル]ー(6ーtertーブチルー1Hーインドールー2ーイル)ーメタノン;

(176) [5ーアミノー1ー(2ーメチルー1Hーベンゾイミダゾールー5ーイル)ー1Hーピラゾールー4ーイル]ー(5ーフルオロー4ートリフルオロメチルー1Hーインドールー2ーイル)ーメタノン;

(177) [5ーアミノー1ー(2ーメチルー1Hーベンゾイミダゾールー5ーイル)ー1Hーピラゾールー4ーイル]ー(5ーフェノキシー1Hーインドールー2ーイル)ーメタノン;

(178) [5ーアミノー1ー(2ーメチルー1Hーベンゾイミダゾールー5ーイル)ー1Hーピラゾールー4ーイル]ー(6ーメチルスルファニル

ー 1 H-インドール-2-イル) -メタノン ;

(179) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - (4-tert-ブチル-1H-インドール-2-イル) -メタノン ;

(180) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - (5-メチル-1H-インドール-2-イル) -メタノン ;

(181) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - (5-エチル-1H-インドール-2-イル) -メタノン ;

(182) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - (5-フルオロ-6-トリフルオロメチル-1H-インドール-2-イル) -メタノン ;

(183) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - (6-フルオロ-5-メトキシ-1H-インドール-2-イル) -メタノン ;

(184) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - (6-クロロ-5-メトキシ-1H-インドール-2-イル) -メタノン ;

(185) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - (5-クロロ-6-メトキシ-1H-インドール-2-イル) -メタノン ;

(186) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - (6-イソプロポキシ-1H-インドール-2-イル) -メタノン ;

(187) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] - (6-ベンジルオキシ-1H-インドール-2-イル) -メタノン ;

(188) [5-ア≒ノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール

-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(4-イソプロポキシ-1

H-イソプロピル-2-イル)-メタノ;

(189) [5-ア≒ノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール

-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(2,3-ジプロ-6H

-[1,4]ジオキシノ[2,3-f]イソプロピル-7-イル)-メタノ;

;

(190) [5-ア≒ノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール

-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(4,6-ジ-tert-ブチ

ル-1H-イソプロピル-2-イル)-メタノ;

(191) 2-[5-ア≒ノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾ

ール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボニル]-1H-イソプロ

ル-4-カルボニトリル;

(192) [5-ア≒ノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール

-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(5-イミダゾール-1-

イル-1H-イソプロピル-2-イル)-メタノ;

(193) [5-ア≒ノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール

-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(5-トリフルオロメチル

アルコキシニル-1H-イソプロピル-2-イル)-メタノ;

(194) [5-ア≒ノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール

-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(5-メチルアルコキシニル

-1H-イソプロピル-2-イル)-メタノ;

(195) [5-ア≒ノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール

-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(5-メタンスルホニル-

1H-イソプロピル-2-イル)-メタノ;

(196) [5-ア≒ノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール

-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(4,4-ジフルオ

ロ-ピリジン-1-イルメチル) 1H-イソプロピル-2-イル]-メタノ

ン；

(197) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(4-フルオロペリジン-1-イルメチル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン；

(198) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(オキセタン-3-イルオキシ)-1H-インドール-2-イル]-メタノン；

(199) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(6-ヒドロキシ-1H-インドール-2-イル)-メタノン；

(200) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(6-メタンスルホニル-1H-インドール-2-イル)-メタノン；

(201) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(4,5-ジブromo-1H-ピロール-2-イル)-メタノン；

(202) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(4,5-ジフェニル-1H-ピロール-2-イル)-メタノン；

(203) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(4,5-ジピリジン-3-イル-1H-ピロール-2-イル)-メタノン；

(204) [5-アミノ-1-(2-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(6-クロロ-1H-インドール-2-イル)-メタノン；

(205) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(5-クロロ-1H-インドール-2-イル)-メタノン；

(206) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(1H-インドール-3-イル)-メタノン;

(207) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(1H-インドール-6-イル)-メタノン;

(208) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(5-ブロモ-6-フルオロ-1H-インドール-2-イル)-メタノン;

(209) [5-アミノ-1-(2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(5-ブロモ-6-フルオロ-1H-インドール-2-イル)-メタノン;

(210) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(5-トリフルオロメチル-1H-インドール-2-イル)-メタノン;

(211) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(5-トリフルオロメトキシ-1H-インドール-2-イル)-メタノン

(212) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(4,6-ジクロロ-1H-インドール-2-イル)-メタノン;

(213) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(6-ブロモ-4-フルオロ-1H-インドール-2-イル)-メタノン;

(214) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-(6-トリフルオロメトキシ-1H-インドール-2-イル)-メタノン;

(215) [5-アミノ-1-(2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール

ー5ーイル)ー1Hーピラゾールー4ーイル]ー(5ートリフルオロメトキシー1Hーインドールー2ーイル)ーメタノン;

(216) [5ーアミノー1ー(2ーエチルー1Hーベンゾイミダゾールー5ーイル)ー1Hーピラゾールー4ーイル]ー(5ートリフルオロメチルー1Hーインドールー2ーイル)ーメタノン;

(217) [5ーアミノー1ー(2ーメチルー1Hーベンゾイミダゾールー5ーイル)ー1Hーピラゾールー4ーイル]ー(5,6ージクロロー1Hーインドールー2ーイル)ーメタノン;

(218) [5ーアミノー1ー(2ーエチルー1Hーベンゾイミダゾールー5ーイル)ー1Hーピラゾールー4ーイル]ー(6ーブロモー5ーフルオロー1Hーインドールー2ーイル)ーメタノン;

(219) [5ーアミノー1ー(2ーメチルー1Hーベンゾイミダゾールー5ーイル)ー1Hーピラゾールー4ーイル]ー(4,5ージクロロー1Hーインドールー2ーイル)ーメタノン;

(220) [5ーアミノー1ー(2ーメチルー1Hーベンゾイミダゾールー5ーイル)ー1Hーピラゾールー4ーイル]ー(4,6ージフルオロー1Hーインドールー2ーイル)ーメタノン;

(221) [5ーアミノー1ー(2ーメチルー1Hーベンゾイミダゾールー5ーイル)ー1Hーピラゾールー4ーイル]ー[6ー(3ークロローピリジンー4ーイル)ー1Hーインドールー2ーイル]ーメタノン;

(222) [5ーアミノー1ー(2ーメチルー1Hーベンゾイミダゾールー5ーイル)ー1Hーピラゾールー4ーイル]ー[6ー(6ーメチルーピリジンー3ーイル)ー1Hーインドールー2ーイル]ーメタノン;

(223) [5ーアミノー1ー(2ーメチルー1Hーベンゾイミダゾールー5ーイル)ー1Hーピラゾールー4ーイル]ー[6ー(5ーフルオローピリジンー3ーイル)ー1Hーインドールー2ーイル]ーメタノン;

(224) [5ーアミノー1ー(2ーメチルー1Hーベンゾイミダゾールー5ーイル)ー1Hーピラゾールー4ーイル]ー[6ー(2ートリフルオロ

メチルーピリジン-3-イル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン
;

(225) [5-アミノ-1-(2-メチルー1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(5-クロロ-2-メトキシ-ピリジン-3-イル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン
;

(226) [5-アミノ-1-(2-メチルー1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(5-クロロ-ピリジン-3-イル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン
;

(227) [5-アミノ-1-(2-メチルー1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(チオフェン-3-イル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン
;

(228) [5-アミノ-1-(2-メチルー1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(4-クロロ-ピリジン-3-イル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン
;

(229) [5-アミノ-1-(2-メチルー1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(チオフェン-2-イル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン
;

(230) [5-アミノ-1-(2-メチルー1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(3-フルオロ-ピリジン-4-イル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン
;

(231) [5-アミノ-1-(2-メチルー1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[6-(2-トリフルオロメチルーピリジン-4-イル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン
;

(232) [5-アミノ-1-(2-メチルー1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-(3,3-ジフルオロ-ピロリジン-1-カルボニル)-1H-インドール-2-イル]-メタ

ノン；

(233) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-(2,6-ジメチル-モルホリン-4-カルボニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン；

(234) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-([1,4']ビピペリジニル-1'-カルボニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン；

(235) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-{5-[4-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-ピペラジン-1-カルボニル]-1H-インドール-2-イル}-メタノン；

(236) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-{5-[4-(2-ヒドロキシ-エチル)-ピペラジン-1-カルボニル]-1H-インドール-2-イル}-メタノン；

(237) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-(3,3,4,4-テトラフルオロ-ピロリジン-1-カルボニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン；

(238) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-((R)-3-フルオロ-ピロリジン-1-カルボニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン；

(239) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-((S)-3-フルオロ-ピロリジン-1-カルボニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン；

(240) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[4-(4-メトキシフェニル)-1H-ピロール-2-イル]-メタノン;

(241) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[4-(3-メトキシフェニル)-1H-ピロール-2-イル]-メタノン;

(242) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[4,5-ビス-(3-フルオロフェニル)-1H-ピロール-2-イル]-メタノン;

(243) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[4,5-ビス-(4-メトキシフェニル)-1H-ピロール-2-イル]-メタノン;

(244) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[4-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-ピロール-2-イル]-メタノン;

(245) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-1H-ピロール-2-イル]-メタノン;

(246) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[4,5-ビス-(3-メトキシフェニル)-1H-ピロール-2-イル]-メタノン;

(247) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ベンゾフラン-2-イル-メタノン;

(248) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ベンゾ[b]チオフェン-2-イル-メタノン;

(249) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール

ー5-イル)ー1H-ピラゾール-4-イル]ーベンゾチアゾール-2-イル-メタノン;

(250) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)ー1H-ピラゾール-4-イル]ー(4-フルオロフェニル)ーメタノン;

(251) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)ー1H-ピラゾール-4-イル]ー(3-クロロフェニル)ーメタノン;

(252) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)ー1H-ピラゾール-4-イル]ーキノリン-3-イル-メタノン;

(253) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)ー1H-ピラゾール-4-イル]ーキノリン-7-イル-メタノン;および

(254) [5-アミノ-1-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)ー1H-ピラゾール-4-イル]ーキノリン-6-イル-メタノン。

[0273] より具体的には、前記式(1)においてAがインドールであり、 R_3 及び R_4 がともに水素である化合物が挙げられ、例えば、後述の実施例の表1および表2に記載される化合物が挙げられる。

[0274] 上記の化合物は、例えば、国際公開W02011/016528号に記載される製造方法に従って製造することができる。

[0275] また、上記の本発明におけるFGFR阻害活性を有する化合物には、フリー体に限らず、薬学的に許容される塩も包含される。

このような「塩」としては、例えば、無機酸塩、有機酸塩、無機塩基塩、有機塩基塩、酸性または塩基性アミノ酸塩などが挙げられる。

[0276] 無機酸塩の好ましい例としては、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩などがあげられ、有機酸塩の好ましい例としては、例えば

酢酸塩、コハク酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、ステアリン酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩などがあげられる。本発明における特に好ましい塩は、リンゴ酸塩である。

[0277] 無機塩基塩の好ましい例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、アンモニウム塩などがあげられ、有機塩基塩の好ましい例としては、例えばジエチルアミン塩、ジエタノールアミン塩、メグルミン塩、N, N-ジベンジルエチレンジアミン塩などがあげられる。

[0278] 酸性アミノ酸塩の好ましい例としては、例えばアスパラギン酸塩、グルタミン酸塩などが挙げられ、塩基性アミノ酸塩の好ましい例としては、例えばアルギニン塩、リジン塩、オルニチン塩などがあげられる。

[0279] 本発明におけるFGFR阻害活性を有する化合物にはまた、水和物も包含される。さらには、本発明におけるFGFR阻害活性を有する化合物には、他のある種の溶媒を吸収し、溶媒和物となる場合があり、そのような溶媒和物も包含される。

[0280] 本発明におけるFGFR阻害活性を有する化合物にはまた、構造上生ずる全ての異性体（幾何異性体、光学異性体、立体異性体、互変異性体等）および異性体混合物も包含される。

本発明におけるFGFR阻害活性を有する化合物にはまた、任意の結晶多形が包含される。

[0281] 本発明におけるFGFR阻害活性を有する化合物にはまた、そのプロドラッグが含まれる。プロドラッグとは、化学的又は代謝的に分解し得る基を有し、生体に投与された後、元の化合物に復元して本来の薬効を示す本発明化合物の誘導体であり、共有結合によらない複合体及び塩を含む。

[0282] 本発明におけるFGFR阻害活性を有する化合物には、その分子内の1つ以上の原子が同位体で置換されたものが含まれる。本発明において同位体とは、原子番号（陽子数）が同じで、質量数（陽子と中性子の数の和）が異なる原

子を意味する。本発明化合物に含まれる、同位体の置換対象となる原子の例としては、水素原子、炭素原子、窒素原子、酸素原子、リン原子、硫黄原子、フッ素原子、塩素原子などがあり、それらの同位体には、 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 等が含まれる。特に、 ^3H や ^{14}C のような、放射線を発して崩壊する放射性同位体は、医薬品あるいは化合物の体内組織分布試験等の際に有用である。安定同位体は、崩壊を起こさず、存在量がほとんど変わらず、放射線も発しないため、安全に使用することができる。本発明の化合物の同位体置換体は、合成で用いている試薬を、対応する同位体を含む試薬に置き換えることにより、常法に従って変換することができる。

[0283] また、本発明におけるFGFR阻害剤を含む「抗癌剤」または「癌治療用医薬組成物」は、互換的に用いられ、上述したFGFR阻害活性を有する化合物および薬学的に許容され得る担体とからなる癌の治療用の組成物を意味する。

[0284] 本発明におけるFGFR阻害活性を有する化合物は、慣用されている方法により錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、被覆錠剤、カプセル剤、シロップ剤、トローチ剤、吸入剤、坐剤、注射剤、軟膏剤、眼軟膏剤、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、パップ剤、ローション剤等として製剤化することができる。製剤化には通常用いられる賦形剤、結合剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤や、および必要により安定化剤、乳化剤、吸収促進剤、界面活性剤、pH調製剤、防腐剤、抗酸化剤などを使用することができ、一般に医薬品製剤の原料として用いられる成分を配合して常法により製剤化される。

[0285] 例えば、経口製剤を製造するには、本発明にかかる化合物またはその薬理的に許容される塩と賦形剤、さらに必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤などを加えた後、常法により散剤、細粒剤、顆粒剤、錠剤、被覆錠剤、カプセル剤等とする。

[0286] これらの成分としては例えば、大豆油、牛脂、合成グリセライド等の動植物油；流動パラフィン、スクワラン、固形パラフィン等の炭化水素；ミリスチン酸オクチルドデシル、ミリスチン酸イソプロピル等のエステル油；セト

ステアリルアルコール、ベヘニルアルコール等の高級アルコール；シリコン樹脂；シリコン油；ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ひまし油、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンブロックコポリマー等の界面活性剤；ヒドロキシエチルセルロース、ポリアクリル酸、カルボキシビニルポリマー、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロースなどの水溶性高分子；エタノール、イソプロパノールなどの低級アルコール；グリセリン、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ソルビトールなどの多価アルコール；グルコース、ショ糖などの糖；無水ケイ酸、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、ケイ酸アルミニウムなどの無機粉体、精製水などがあげられる。

賦形剤としては、例えば乳糖、コーンスターチ、白糖、ブドウ糖、マンニトール、ソルビット、結晶セルロース、二酸化ケイ素などが挙げられる。

[0287] 結合剤としては、例えばポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、メチルセルロース、エチルセルロース、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、シェラック、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリプロピレングリコール・ポリオキシエチレン・ブロックポリマー、メグルミンなどが挙げられる。

[0288] 崩壊剤としては、例えば澱粉、寒天、ゼラチン末、結晶セルロース、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチン、カルボキシメチルセルロース・カルシウム等が挙げられる。

滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化植物油等が挙げられる。

着色剤としては医薬品に添加することが許可されているものが、矯味矯臭剤としては、ココア末、ハッカ脳、芳香散、ハッカ油、竜脳、桂皮末等が用いられる。

[0289] これらの錠剤・顆粒剤には糖衣、その他必要により適宜コーティングすることはもちろん差支えない。また、シロップ剤や注射用製剤等の液剤を製造

する際には、本発明にかかる化合物またはその薬理学的に許容される塩に pH 調整剤、溶解剤、等張化剤などと、必要に応じて溶解補助剤、安定化剤などを加えて、常法により製剤化する。

[0290] 外用剤を製造する方法は限定されず、常法により製造することができる。すなわち製剤化にあたり使用する基剤原料としては、医薬品、医薬部外品、化粧品等に通常使用される各種原料を用いることが可能である。使用する基剤原料として具体的には、例えば動植物油、鉱物油、エステル油、ワックス類、高級アルコール類、脂肪酸類、シリコン油、界面活性剤、リン脂質類、アルコール類、多価アルコール類、水溶性高分子類、粘土鉱物類、精製水などの原料が挙げられ、さらに必要に応じ、pH 調整剤、抗酸化剤、キレート剤、防腐防黴剤、着色料、香料などを添加することができるが、本発明にかかる外用剤の基剤原料はこれらに限定されない。

[0291] また、必要に応じて分化誘導作用を有する成分、血流促進剤、殺菌剤、消炎剤、細胞賦活剤、ビタミン類、アミノ酸、保湿剤、角質溶解剤等の成分を配合することもできる。なお上記基剤原料の添加量は、通常外用剤の製造にあたり設定される濃度になる量である。

[0292] 本発明における FGFR 阻害活性を有する化合物を患者に投与するための抗癌剤（癌治療用医薬組成粒）は、その投与形態は特に限定されず、通常用いられる方法により経口投与でも非経口投与でもよい。例えば錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、シロップ剤、トローチ剤、吸入剤、坐剤、注射剤、軟膏剤、眼軟膏剤、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、パップ剤、ローション剤などの剤として製剤化し、投与することができる。

[0293] 本発明における抗癌剤または癌治療用医薬組成物に含有される FGFR 阻害剤の用量は、症状の程度、年齢、性別、体重、投与形態・塩の種類、疾患の具体的な種類等に応じて適宜選ぶことができる。

[0294] 該用量は、患者の、疾患の種類、症状の程度、患者の年齢、性差、薬剤に対する感受性差などにより著しく異なるが、通常成人として 1 日あたり、約 0.03-1000mg、好ましくは 0.1-500mg、さらに好ましくは 0.1-100mg を 1 日 1 ～

数回に分けて投与する。注射剤の場合は、通常約 $1 \mu\text{g/kg}$ ～ $3000 \mu\text{g/kg}$ であり、好ましくは約 $3 \mu\text{g/kg}$ ～ $1000 \mu\text{g/kg}$ である。

[0295] 本発明はまた、上述のFGFR阻害活性を有する化合物が、本発明の融合ポリペプチドを発現するか、または該融合ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを有する患者に投与されるように用いられることを特徴とする、該化合物を含有する癌治療用医薬組成物に関する。

本発明はさらに、上述のFGFR阻害活性を有する化合物若しくはその薬学的に許容される塩の有効量を該融合ポリペプチドを発現または該ポリヌクレオチドを有する患者に投与することを含む癌の治療または予防方法、該融合ポリペプチドを発現または該ポリヌクレオチドを有する患者に投与するための癌治療用医薬組成物の製造におけるFGFR阻害活性を有する化合物若しくはその薬学的に許容される塩の使用、該融合ポリペプチドを発現または該ポリヌクレオチドを有する患者の治療または予防における使用のためのFGFR阻害活性を有する化合物若しくはその薬学的に許容される塩、等に関する。

[0296] 具体的には、患者が上述したFGFR阻害剤を含む抗癌剤による投与を受ける前に、本発明の融合ポリペプチドをバイオマーカーとして利用することにより、該患者が当該融合ポリペプチドを発現しているか、または該融合ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを有するか否かを試験し、当該融合ポリペプチドを発現しているか、または該融合ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを有する場合のみ、該FGFR阻害剤を含む抗癌剤を該患者に投与するように用いられることを特徴とするものである。これにより、該薬剤による治療における副作用の発現を未然に防止し、且つ最善の治療効果が得られるよう治療態様をコントロールすることが可能であり、個別化医療（personalized medicine）が可能となる。

[0297] 本発明においては、特に膀胱がんの場合、膀胱がんの病期分類がステージ3以上に進行すると本発明の融合遺伝子が顕著に発現することを見出している。

膀胱がんの病期分類とは、具体的にはTNM病期分類として分類分けされる。

TNM病期分類は、腫瘍の進行度を示すT因子（tumorの頭文字）、腫瘍のリンパ節転移の有無を示すN因子（lymph nodeのnodeの頭文字）、およびリンパ節転移以外の遠隔転移の有無を示すM因子（metastasisの頭文字）から構成される。その中で、腫瘍が上皮結合組織まで浸潤しているまでのものはステージ1に分類され、腫瘍が固有筋層にまで浸潤しているものはステージ2に分類され、腫瘍が膀胱周囲脂肪組織まで浸潤しているものから腫瘍が前立腺間質、子宮、膣のいずれかに浸潤しているものまでをステージ3に分類され、腫瘍が骨盤壁、副壁のいずれかに浸潤しているか、リンパ節転移や遠隔転移を認めるものをステージ4に分類されている。

[0298] なお、該患者が本発明の融合ポリペプチドを発現しているか、または該融合ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを有するか否かを試験は、上述した本発明の方法を用いて行うことができる。

本発明はまた、FGFR阻害活性を有する化合物を同定する方法に関する。

[0299] 本発明のFGFR阻害活性を有する化合物を同定する方法は、具体的には、以下の工程を含む方法が挙げられる。

（a） 被検化合物の存在下および不存在下で、上述した本発明の融合ポリペプチドを発現する細胞をそれぞれ培養し、細胞増殖のレベルを決定する工程；

（b） 被検化合物の存在下で該細胞を培養した場合の細胞増殖のレベルを、被検化合物の不存在下で該細胞を培養した場合の細胞増殖のレベルと比較する工程；および

（c） 被検化合物の存在下で該細胞を培養した場合の細胞増殖のレベルが、被検化合物の不存在下で該細胞を培養した場合の細胞増殖のレベルより低い場合は、該被検化合物がFGFR阻害活性を有すると判定する工程。

[0300] この方法で用いられる細胞は、本発明の融合ポリペプチドを発現する細胞であれば生細胞、株化された細胞または組み換え細胞のいずれであってもよい。該組み換え細胞には、上述した本発明の融合ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを含有するベクターが導入された組み換え細胞が挙げられ

る。

また、該生細胞は、癌患者から採取された細胞が挙げられ、該株化された細胞は、癌患者から採取された癌細胞から樹立された癌細胞株が挙げられる。

また、本発明における癌には、上述したとおりの任意の癌が含まれる。

[0301] 本発明のFGFR阻害活性を有する化合物を同定する方法は、さらに、以下の工程を含む方法が挙げられる。

(a) 上述した本発明の融合ポリペプチドを発現する細胞を移植された非ヒト哺乳動物に、被検化合物を投与し、該細胞の増殖のレベルを決定する工程；

(b) 工程(a)で決定された細胞増殖のレベルを、該被検化合物の投与を受けていない該細胞を移植された非ヒト哺乳動物において決定された該細胞の細胞増殖のレベルと比較する工程；および

(c) 工程(a)で決定された細胞増殖のレベルが、該被検化合物の投与を受けていない該細胞を移植された非ヒト哺乳動物において決定された該細胞の細胞増殖のレベルより低い場合は、該被検化合物がFGFR阻害活性を有すると判定する工程。

[0302] この方法で用いられる細胞は、本発明の融合ポリペプチドを発現する細胞であれば生細胞、株化された細胞または組み換え細胞のいずれであってもよい。該組み換え細胞には、上述した本発明の融合ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを含有するベクターが導入された組み換え細胞が挙げられる。

[0303] また、該生細胞は、癌患者から採取された細胞が挙げられ、該株化された細胞は、癌患者から採取された癌細胞から樹立された癌細胞株が挙げられる。

また、本発明における癌には、上述したとおりの任意の癌が含まれる。

[0304] 本発明の方法においては細胞増殖のレベルは、例えば、色素(MTT、XTT、MTS、WST、等)をホルマザン色素(紫色)へ還元する酵素活性を測定する比色

定量法を用いて常法により試験することができる。

[0305] また、該細胞増殖のレベルは、該細胞が癌細胞の場合には、細胞増殖の結果形成される腫瘍の大きさまたは重量を測定することによっても決定することができる。

[0306] 本発明のFGFR阻害活性を有する化合物を同定する方法はまた、レポーター遺伝子アッセイ (reporter gene assay) を利用する態様が包含される。

[0307] レポーター遺伝子としては、汎用されている任意の蛍光タンパク質をコードする遺伝子が包含され、例えば、オワンクラゲ (*Aequorea coerulescens*) 由来の緑色蛍光タンパク質GFP、ウミシイタケなどに由来するルシフェラーゼ、造礁サンゴ由来のRCFPs (Reef Coral Fluorescent Proteins)、フルーツ蛍光タンパク質、およびそれらの改変体、等が挙げられる。

本発明におけるレポーター遺伝子アッセイは、例えば、次のように実施することができる。

[0308] 本発明の融合ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドとレポーター蛋白をコードする遺伝子を、該融合ポリペプチドコーディングポリヌクレオチドのmRNAへの転写のシグナルに依存して該レポータータンパクをコードする遺伝子のmRNAへの転写が起こるように挿入した発現ベクターで、遺伝子組換えタンパクの製造で一般的に使用される細胞を形質転換して遺伝子組換え細胞を作製する。得られた形質転換細胞に、被験化合物を接触させる。該化合物の作用に依存して発現される該融合ポリペプチドのレベルを、該融合ポリペプチドの発現と同時に発現される該レポータータンパクが発する蛍光の量を測定することにより間接的に測定することにより、該化合物が、該融合ポリペプチドの発現に影響を与えるか否かを分析する（例えば、米国特許第5,436,128号及び米国特許第5,401,629号、等）。

[0309] また、本アッセイを用いた該化合物の同定は、マニュアル作業でも可能であるが、機械（ロボット）を用いて自動で行う所謂ハイスループットスクリーニング (High Throughput Screening)（組織培養工学, Vol.23, No.13, p.521-524; 米国特許第5,670,113号）を用いることによりより迅速、簡便に行

うことができる。

以下、実施例により本発明を具体的に説明する。ただし、本発明はこれらの実施例のみに限定されるものではないことは言うまでもない。

また、特に断りがない場合は、それぞれの試験工程は、公知の方法に従って実施可能である。

また、市販の試薬やキット等を用いる場合には市販品の指示書に従って実施可能である。

なお、本明細書において引用された全ての先行技術文献は、参照として本明細書に組み入れられる。

実施例 1

[0310] 各種癌細胞におけるFGFR3と他のポリペプチドとの融合ポリペプチドの発現

(1) RNA解析

4種類のFGFR3を発現する膀胱癌由来のヒト細胞株、RT112/84 (European Collection of Cell Cultures (ECACC)から入手；カタログ番号：85061106)、RT4 (American Type Culture Collection (ATCC)から入手；カタログ番号：HTB-2)、SW780 (ATCCから入手；カタログ番号：CRL-2169)、BFTC-905 (Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH (DSMZ)から入手；カタログ番号：ACC 361)、のそれぞれからmiRNeasy Mini Kit (QIAGEN社)によってRNAを抽出し、HiSeq™ Sequencing system (Illumina社)のPaired-end reads (Read Length：2x75bp)を用いて配列解析を行った。

[0311] 得られた塩基配列を既存の方法(Maher et al. , PNAS, July 28, 2009, 106 (30) : 12353-12358)を参考にRefseq transcriptにマッピングし、ペアで異なる遺伝子にマッピングされる塩基配列を探すことによって融合遺伝子候補を探索した。また、Refseq transcriptにマッピングされず、ペアのもう一方が融合遺伝子候補の一方にマッピングされる塩基配列を用いて融合部位を同定した。

[0312] その結果、RT112/84、RT4及びSW780の3種類の膀胱癌細胞において、それぞれFGFR3とTACC3との融合ポリペプチド、FGFR3とTACC3との融合ポリペプチド

、およびFGFR3とBAIAP2L1との融合ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドが同定され、同融合ポリペプチドが発現していることが示唆された。一方、BFTC-905細胞にはFGFR3の野生型のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドが確認された。

[0313] (2) cDNA解析

FGFR3とTACC3との融合ポリペプチド、およびFGFR3とBAIAP2L1との融合ポリペプチドが発現が示唆された3種類の細胞より抽出した実施例1(1)で用いたそれぞれのRNAを鋳型に、逆転写キットTranscriptor Universal cDNA Master (Roche社)により、キットに添付の操作説明書のプロトコルに従って逆転写反応を行い、cDNAを合成した。

[0314] 得られた各cDNAを鋳型として、配列番号1 (F3fu-F3: gtgcacaacctcgactactacaag) および配列番号2 (RT112-R3: gtaatcctccacgcacttcttc) で表わされる塩基配列からなる一対のオリゴヌクレオチドプライマー (セット1)、配列番号1 (F3fu-F3: gtgcacaacctcgactactacaag) および配列番号5 (RT4-R3: ggggtgtcactcttctgtcttaagga) で表わされる塩基配列からなる一対のオリゴヌクレオチドプライマー (セット2)、そして配列番号3 (F3fu-F2) tggttgaccgagtctacactcacc) および配列番号4 (SW780-R2: gacatgtcccagttcagttgac) で表わされる塩基配列からなる一対のオリゴヌクレオチドプライマー (セット3) をそれぞれ用いて、DNAポリメラーゼKOD-Plus-Ver. 2 (東洋紡) を用いて、PCR (94℃15秒、55℃30秒、68℃1分を35サイクル) 行い、電気泳動を行った。

[0315] その結果、プライマーセット1では、RT112/84のRNAより合成したcDNAを鋳型にした場合のみに約670bpのバンドが確認された。プライマーセット2を用いた増幅では、RT4のRNAより合成したcDNAを鋳型にした場合のみに約610bpのバンドが確認された。プライマーセット3を用いた増幅においては、SW780のRNAより合成したcDNAを鋳型にした場合のみ約450bpのバンドが確認された。

[0316] 各PCR産物を鋳型としてSangerシーケンス法によりBigDye™ Terminator v 3.1 Cycle Sequencing Kit (ライフテクノロジー社) を用いて、RT112/84に

発現しているFGFR3とTACC3の融合ポリヌクレオチドの接合部位の塩基配列 1 4 (FGFR3-TACC3ポリヌクレオチドv1)、RT4に発現しているFGFR3とTACC3の融合ポリヌクレオチドの接合部位の塩基配列 1 5 (FGFR3-TACC3ポリヌクレオチドv2)、SW780に発現しているFGFR3とBAIAP2L1の融合ポリヌクレオチドの接合部位の塩基配列 1 6 (FGFR3-BAIAP2L1ポリヌクレオチド) の配列を同定した。

前記で得られた情報をもとに、常法に従って、それぞれの融合ポリペプチド (全長) をコードする cDNA の塩基配列を決定した。

RT112/84に発現しているFGFR3とTACC3の融合ポリペプチド (全長) をコードする cDNA の塩基配列およびそのアミノ酸配列をそれぞれ配列番号 2 7 および配列番号 2 8 に示す。

RT4に発現しているFGFR3とTACC3の融合ポリペプチド (全長) をコードする cDNA の塩基配列およびそのアミノ酸配列をそれぞれ配列番号 2 9 および配列番号 3 0 に示す。

該cDNAの塩基配列の解析の結果、配列番号 2 9 の第2, 281~2, 379番目の塩基配列は、FGFR3をコードする遺伝子のイントロンに由来する核酸配列であり、配列番号 3 0 の第761~793番目のアミノ酸配列をコードしていた。

SW780に発現しているFGFR3とBAIAP2L1の融合ポリペプチド (全長) をコードする cDNA の塩基配列およびそのアミノ酸配列をそれぞれ配列番号 3 1 および配列番号 3 2 に示す。

前述したとおり、ヒトFGFR3は、それぞれ配列番号 6 および配列番号 7 に示されるアミノ酸配列を有する 2 種類の野生型ポリペプチドが存在するところ、これらの融合ポリペプチドにおける N 末端側のFGFR3由来の部分は、配列番号 6 に示されるアミノ酸配列を有する野生型FGFR3に由来するものであった。

これらの試験結果に基づけば、ヒト由来の各種の癌細胞には、配列番号 7 に示されるアミノ酸配列を有するもう 1 つの野生型FGFR3とTACC3との 2 種類の融合ポリペプチド、および配列番号 7 に示されるアミノ酸配列を有するもう 1 つの野生型FGFR3とBAIAP2L1との融合ポリペプチドが発現していることが

推定される。

配列番号 7 に示されるアミノ酸配列を有する野生型FGFR3とTACC3との 1 つの融合ポリペプチド（全長）をコードするcDNAの塩基配列およびそのアミノ酸配列をそれぞれ配列番号 3 3 および配列番号 3 4 に示す。

配列番号 7 に示されるアミノ酸配列を有する野生型FGFR3とTACC3との他の 1 つの融合ポリペプチド（全長）をコードするcDNAの塩基配列およびそのアミノ酸配列をそれぞれ配列番号 3 5 および配列番号 3 6 に示す。

ここで、該cDNAの塩基配列の配列番号 3 5 の第2,275～2,373番目の塩基配列は、FGFR3をコードする遺伝子のイントロンに由来する核酸配列であり、配列番号 3 6 の第759～791番目のアミノ酸配列をコードしている。

配列番号 7 に示されるアミノ酸配列を有する野生型FGFR3とBAIAP2L1との他の 1 つの融合ポリペプチド（全長）をコードするcDNAの塩基配列およびそのアミノ酸配列をそれぞれ配列番号 3 7 および配列番号 3 8 に示す。

[0317] また、FGFR3-TACC3融合ポリヌクレオチドの存在が、頭頸部扁平上皮癌、肺腺癌及び肺扁平上皮癌でも類推され、FGFR3-BAIAP2L1融合ポリヌクレオチドの存在が、頭頸部扁平上皮癌、肺扁平上皮癌及び皮膚黒色腫で類推された。

実施例 2

[0318] 各種のFGFR阻害剤のFGFR1、FGFR2およびFGFR3のキナーゼ酵素活性を阻害する活性ならびにFGFR3-TACC3融合ポリペプチドを発現する細胞株の細胞増殖阻害作用の解析

1. 各種のFGFR阻害剤のFGFR1、FGFR2およびFGFR3のキナーゼ酵素活性を阻害する活性の解析 (in vitro)

[0319] (1) FGFR1のエンザイムの阻害活性

表 1-1～表 1-5 に記載される化合物のFGFR1阻害活性を、ヒトFGFR1エンザイム（カルナバイオサイエンス社製cat 08-133）を用い、ビオチン化ペプチド（EGPWLEEEEEAYGWMD；配列番号 3 9）のリン酸化反応の阻害活性により測定した。リン酸化ビオチン化ペプチドの検出は、ユーロピウムクリプテートを結合させた抗リン酸化チロシン抗体およびアロフィコシアニンの誘導

体であるXL665を結合させたスレプトアビジンを用いた時間分解蛍光測定法で行い、被検物質を含まない対照群に対する阻害率より50%阻害濃度 (IC_{50} 値) を算出した。

各化合物についての試験結果を、表1-1～表1-5に示した。

[0320] (2) FGFR2のエンザイムの阻害活性

表1-1～表1-5に記載される化合物のFGFR2阻害活性を、バキュロウイ

ルス (baculovirus) 発現系で調製したヒトFGFR2エンザイムを用い、ピオチ

ン化ペプチド (EGPWLEEEEEEAYGWMDF; 配列番号39) のリン酸化反応の阻害活

性により測定した。リン酸化ピオチン化ペプチドの検出は、ユーロピウムク

リフネートを結合させた抗リン酸化チロシン抗体およびアロフイコシアニン

の誘導体であるXL665を結合させたスレプトアビジンを用いた時間分解蛍光

測定法で行い、被検物質を含まない対照群に対する阻害率より50%阻害濃

度 (IC_{50} 値) を算出した。

各化合物についての試験結果を、表1-1～表1-5に示した。

[0321] (3) FGFR3のエンザイムの阻害活性

表1-1～表1-5に記載される化合物のFGFR3阻害活性を、ヒトFGFR3エ

ンザイム (カルナバイオサイエンス社製cat 08-135) を用い、ピオチン化ペ

プチド (EGPWLEEEEEEAYGWMDF; 配列番号39) のリン酸化反応の阻害活性によ

り測定した。リン酸化ピオチン化ペプチドの検出は、ユーロピウムクリフ

ネートを結合させた抗リン酸化チロシン抗体およびアロフイコシアニンの誘導

体であるXL665を結合させたスレプトアビジンを用いた時間分解蛍光測定法

で行い、被検物質を含まない対照群に対する阻害率より50%阻害濃度 (IC_{50}

値) を算出した。

各化合物についての試験結果を、表1-1～表1-5に示した。

[0322] (4) 細胞株に対するFGFR阻害剤の細胞増殖阻害作用 (in vitro)

96ウェルプレートに蒔いたFGFR3-TACC3融合ポリペプチドを発現する膀胱癌

由来の細胞株RT-4細胞とFGFR3融合ポリペプチドを発現しない大腸癌由来の細

胞株HCT116のそれぞれを、50 μ Mを最大濃度として2倍ずつ18段階希釈した表

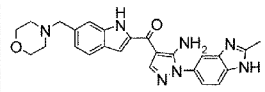
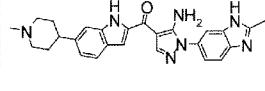
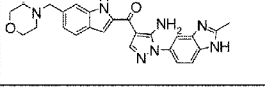
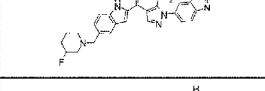
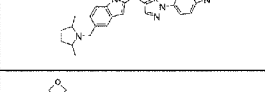
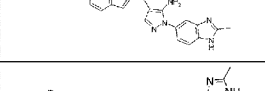
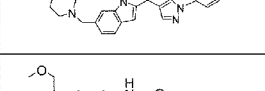
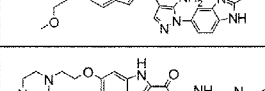
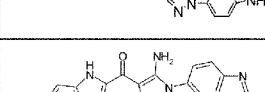
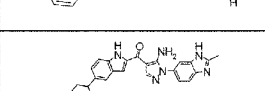
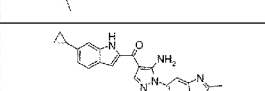
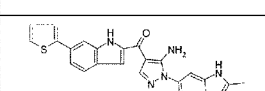
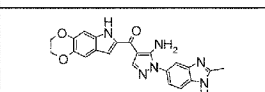
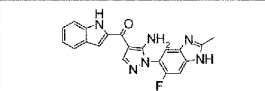
1-1~表1-5に記載される各化合物、およびDMSO（コントロールとして使用）を添加した状態で4日間培養した。4日間経過後の細胞増殖をWST-8（同仁化学研究所）により計測した。

各細胞に対する各化合物の細胞増殖阻害活性は、各濃度の化合物を添加し細胞を培養したウエルの450nmの吸光度の値をT、DMSOを添加し細胞を培養した際の450nmの吸光度の値をCとした時の $(1-T/C) \times 100$ (%)で算出し、IC50は最小二乗法によって算出した。

その結果、表1-1~表1-5に示すように、該融合ポリペプチドを発現する細胞の細胞増殖50%阻害濃度（IC50）は、該融合ポリペプチドを発現しない細胞のIC50に比べ有意に低下した。

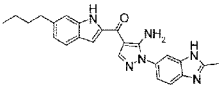
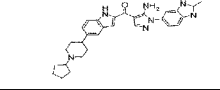
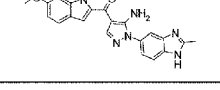
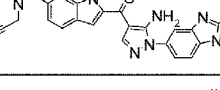
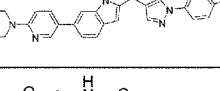
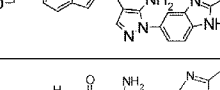
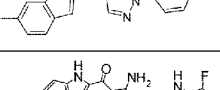
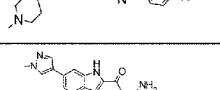
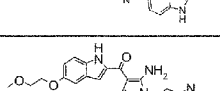
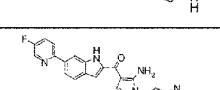
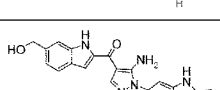
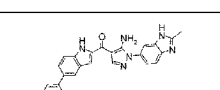
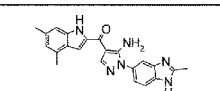
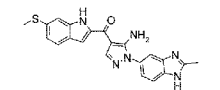
[0323]

[表1-1]

化合物		FGFR1 IC ₅₀ (μmol/L)	FGFR2 IC ₅₀ (μmol/L)	FGFR3 IC ₅₀ (μmol/L)	HCT116 (CRC) IC ₅₀ (μmol/L)	RT-4 (Bladder) IC ₅₀ (μmol/L)
1		0.0014	0.0034	0.0035	4.1	0.02
2		0.0069	0.0084	0.018	2.7	0.016
3	 Chiral	0.0027	0.0043	0.0054	2.9	0.018
4		0.00067	0.0085	0.030	9.5	0.018
5		0.00032	0.012	0.012	11	0.021
6		0.00081	0.012	0.0037	12	0.024
7		0.0029	0.0094	0.13	3.2	0.024
8		0.0096	0.023	0.034	11	0.029
9		0.010	0.015	0.046	6.3	0.030
10		0.009	0.0062	0.032	>50	0.039
11		0.011	0.017	0.065	5.7	0.052
12		0.045	0.021	0.082	7.2	0.058
13		0.036	0.010	0.35	0.39	0.065
14		0.038	0.0076	0.10	3.1	0.075
15		0.035	0.016	0.36	19	0.076

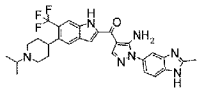
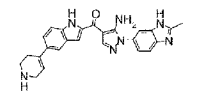
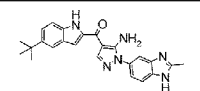
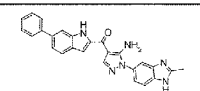
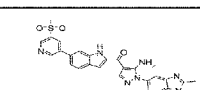
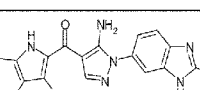
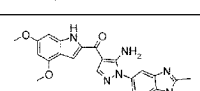
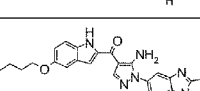
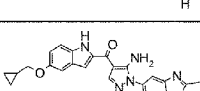
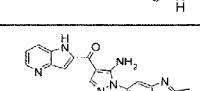
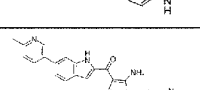
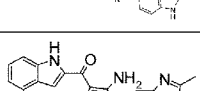
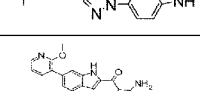
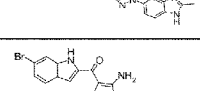
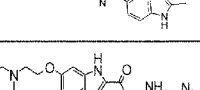
[0324]

[表1-2]

	化合物	FGFR1 IC ₅₀ (μmol/L)	FGFR2 IC ₅₀ (μmol/L)	FGFR3 IC ₅₀ (μmol/L)	HCT116 (CRC) IC ₅₀ (μmol/L)	RT-4 (Bladder) IC ₅₀ (μmol/L)
16		0.23	0.20	0.40	17	0.076
17		0.011	0.012	0.041	3.8	0.077
18		0.048	0.021	0.079	11	0.082
19		0.017	0.017	0.070	2.5	0.084
20		0.029	0.025	0.082	>50	0.088
21		0.021	0.020	0.090	21	0.088
22		0.016	0.0086	0.21	1.2	0.089
23		0.087	0.11	0.13	10	0.09
24		0.023	0.016	0.060	>50	0.092
25		0.018	0.012	0.045	>100	0.098
26		0.022	0.0055	0.094	11	0.13
27		0.015	0.023	0.077	25	0.15
28		0.048	0.039	0.16	21	0.2
29		0.03	0.015	0.14	8.5	0.16
30		0.033	0.020	0.077	13	0.16

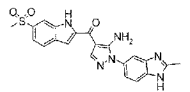
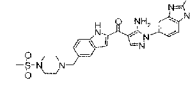
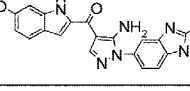
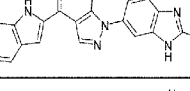
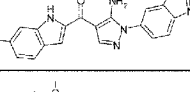
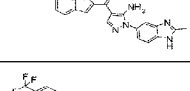
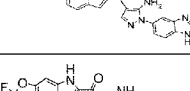
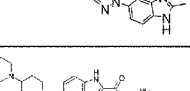
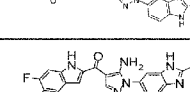
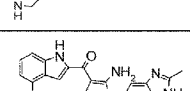
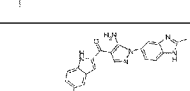
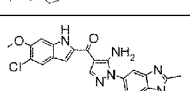
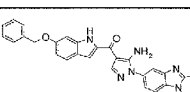
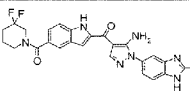
[0325]

[表1-3]

	化合物	FGFR1 IC ₅₀ (μmol/L)	FGFR2 IC ₅₀ (μmol/L)	FGFR3 IC ₅₀ (μmol/L)	HCT116 (CRC) IC ₅₀ (μmol/L)	RT-4 (Bladder) IC ₅₀ (μmol/L)
31		0.039	0.018	0.077	2	0.17
32		0.043	0.039	0.015	8.7	0.18
33		0.15	0.056	0.95	4.4	0.18
34		0.050	0.026	0.23	3.8	0.19
35		0.043	0.022	0.086	7.8	0.19
36		0.075	0.040	0.38	4.8	0.19
37		0.040	0.015	0.080	8.9	0.19
38		0.022	0.012	0.16	6.1	0.21
39		0.024	0.0083	0.37	11	0.21
40		0.042	0.026	0.15	19	0.22
41		0.053	0.017	0.21	>20	0.24
42		0.043	0.021	0.15	15	0.25
43		0.060	0.027	0.13	>50	0.25
44		0.030	0.0089	0.11	10	0.26
45		0.0027	0.0032	0.0054	9.4	0.29

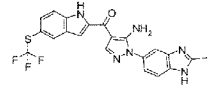
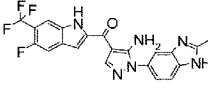
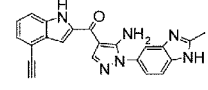
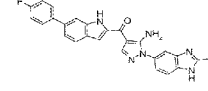
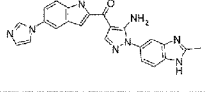
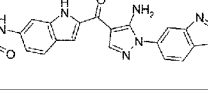
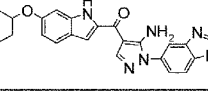
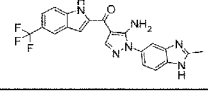
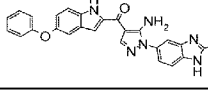
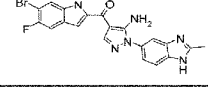
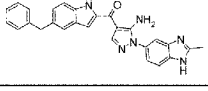
[0326]

[表1-4]

化合物		FGFR1 IC ₅₀ (μmol/L)	FGFR2 IC ₅₀ (μmol/L)	FGFR3 IC ₅₀ (μmol/L)	HCT116 (CRC) IC ₅₀ (μmol/L)	RT-4 (Bladder) IC ₅₀ (μmol/L)
46		0.056	0.021	0.068	37	0.3
47		0.0079	0.011	0.036	14	0.320
48		0.027	0.018	0.12	37	0.32
49		0.0050	0.023	0.018	13	0.350
50		0.091	0.057	0.37	34	0.39
51		0.076	0.036	0.80	5.1	0.41
52		0.093	0.019	0.35	10	0.44
53		0.057	0.014	0.67	>20	0.44
54		0.038	0.022	0.082	>20	0.46
55		0.033	0.038	0.068	16	0.48
56		0.091	0.026	1.3	19	0.49
57		0.095	0.040	0.32	>20	0.51
58		0.0055	0.0040	0.029	12	0.56
59		0.046	0.016	0.25	3.3	0.58
60		0.030	0.0054	0.0031	17	0.6

[0327]

[表1-5]

	化合物	FGFR1 IC ₅₀ (μmol/L)	FGFR2 IC ₅₀ (μmol/L)	FGFR3 IC ₅₀ (μmol/L)	HCT116 (CRC) IC ₅₀ (μmol/L)	RT-4 (Bladder) IC ₅₀ (μmol/L)
61		0.14	0.078	0.37	9.1	0.62
62		0.060	0.029	0.18	1.7	0.64
63		0.077	0.022	0.32	13	0.67
64		0.042	0.031	<u>0.36</u>	1.2	0.68
65		0.031	0.020	0.11	23	0.68
66		0.025	0.048	0.043	>50	0.74
67		0.0030	0.0043	0.0067	7.3	0.75
68		0.092	0.037	0.33	>2	0.91
69		0.12	0.11	0.38	4.3	0.92
70		0.031	0.0085	0.50	9	0.97
71		0.051	0.034	0.18	3.8	0.99

実施例 3

[0328] FGFR3-TACC3融合ポリペプチドまたはFGFR3-BAIAP2L1融合ポリペプチドを発現する各種細胞株に対するFGFR阻害剤の細胞増殖阻害作用の解析

(1) 各種細胞株に対するFGFR阻害剤の細胞増殖阻害作用 (in vitro)

FGFR3-TACC3融合ポリペプチドまたはFGFR3-BAIAP2L1融合ポリペプチドを発現する膀胱癌由来の3種類のヒト細胞株、RT112/84 (ECACCから入手; カタログ番号: 85061106)、RT4 (ATCCから入手; カタログ番号: HTB-2) およびSW7

80 (ATCCから入手；カタログ番号：CRL-2169)、ならびにFGFR野生型ポリペプチドを発現し、該融合ポリペプチドを発現しない細胞株であるBFTC-905 (DSMZから入手；カタログ番号：ACC 361)、FGFR変異型ポリペプチドを発現し、該融合ポリペプチドを発現しない細胞株であるUM-UC-14 (ECACCから入手；カタログ番号：08090509)、さらに、FGFR3を発現しない細胞株であるHT-1376 (ATCCから入手；カタログ番号：CRL-1472) の計6種類の細胞に対してFGFRのキナーゼ活性を抑制する物質である6種の化合物A~F (表2-1および2-2) を添加して、細胞増殖への影響を検討した。

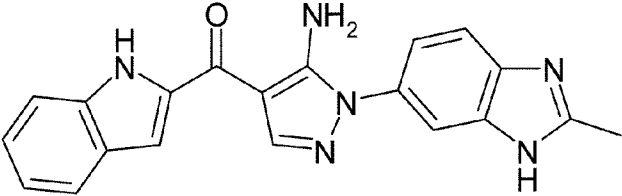
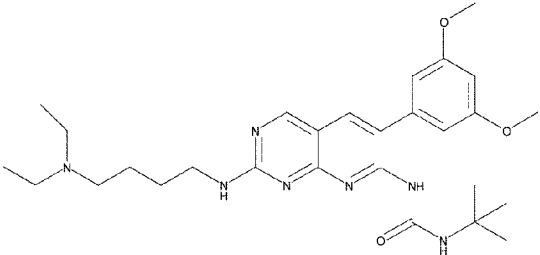
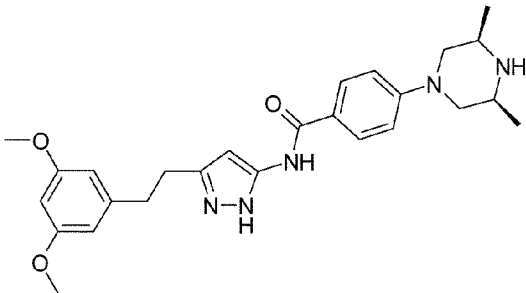
[0329] 96ウェルプレートに蒔いた各細胞 (RT112/84、BFTC-905およびUM-UC-14は、 3.0×10^3 cells/well。SW780、RT4およびHT-1376は 5.0×10^3 cells/wellを播種) に対し、 $20 \mu\text{M}$ を最大濃度として3倍ずつ9段階希釈した各化合物、およびDMSO (コントロールとして使用) を添加した状態で4日間培養した。4日間経過後の細胞増殖をWST-8 (同仁化学研究所) により計測した。

[0330] 各細胞に対する各化合物の細胞増殖阻害活性は、各濃度の化合物を添加し細胞を培養したウェルの450nmの吸光度の値をT、DMSOを添加し細胞を培養した際の450nmの吸光度の値をCとした時の $(1-T/C) \times 100 (\%)$ で算出し、IC50は最小二乗法によって算出した。

[0331] その結果、表3に示すように、該融合ポリペプチドを発現する細胞の細胞増殖50%阻害濃度 (IC50) は、該融合ポリペプチドを発現しない細胞のIC50に比べ有意に低下した。

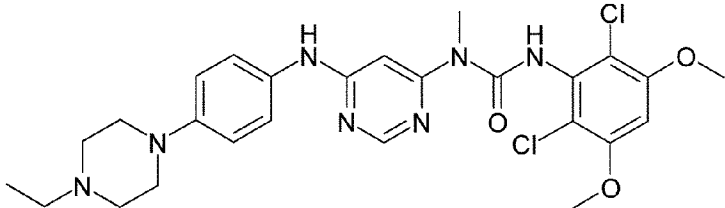
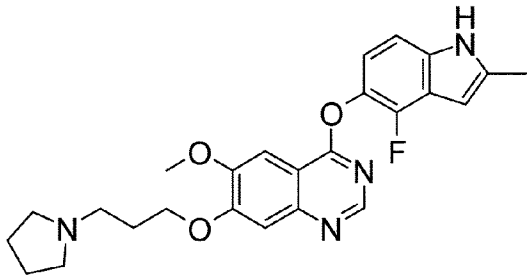
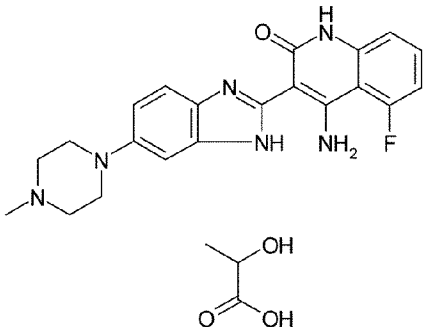
[0332]

[表2-1]

記号	構造式/化学名称
A	
B	【化2】に示される化合物 
C	【化3】に示される化合物 

[0333]

[表2-2]

記号	構造式/化学名称
D	【化4】に示される化合物  <chem>CCN1CCN(C1c2ccc(Nc3ncnc(NC(=O)Nc4cc(OC)c(Cl)c(OC)c4)c3)cc2)CC</chem>
E	【化5】に示される化合物  <chem>COc1ccc(NC2=CN(C(=N2)Oc3cc(OC)c(OCCN4CCCC4)c3)cc1Oc1ccc2c(c1)c[nH]2C)c3ccccc3</chem>
F	【化6】に示される化合物  <chem>CC1CCN(C1)c2ccc(N=C3NC(=O)c4cc(F)ccc4N3)cc2</chem> <chem>CC(O)C(=O)O</chem>

[0334]

[表3]

細胞名	IC50 (μ mol/L)					
	化合物 A	化合物 B	化合物 C	化合物 D	化合物 E	化合物 F
UM-UC-14	0.11	0.010	0.016	0.017	0.066	0.075
RT112/84	0.018	0.014	0.017	0.018	0.15	0.13
SW780	0.12	0.069	0.16	1.1	0.53	0.57
RT4	0.35	0.18	0.25	0.23	0.24	0.25
BFTC-905	>10	14	11	>20	2.5	2.8
HT-1376	>10	11	6.7	10	1.1	0.62

[0335] (2) FGFR3-TACC3融合ポリペプチドを発現する細胞に対するFGFR阻害剤の細胞増殖抑制作用 (in vivo)

抗腫瘍効果は、BALB/c ノードマウス（日本チャールス・リバー）にヒト膀胱癌細胞株RT112/84（ECACC）の鼠頸部皮下に移植した担癌マウスを用いて試験した。

使用したノードマウスはおよそ1週間の検疫期間の後、およそ 1×10^7 個のRT112/84細胞が鼠頸部皮下に移植された。腫瘍の大きさがおよそ200 mm³になった時点でのマウスを当該実験に供した。

化合物Aを、10% DMSO、10% Cremophor EL、15% PEG400、および15% HPCDを含む溶液に懸濁し、20 mL/kgの投与用量で、経口で1日1回毎日マウスに投与した。

[0336] 抗腫瘍効果は、投与開始から11日後（投与開始日を0とすると10日目）における腫瘍増殖を、対照群における腫瘍増殖と比較することにより算出

した。

腫瘍増殖抑制効果（TGI）＝（１－薬剤処理群の腫瘍増殖量の平均値／
対照群の腫瘍増殖量の平均値）×１００（％）

結果を表４に示した。

[0337] FGFR阻害剤は、FGFR3-TACC3融合ポリペプチドを発現する腫瘍細胞を担持するマウスにおいて、濃度依存的に極めて有意な腫瘍増殖抑制活性を示した。

[0338] [表4]

	抗腫瘍効果	
	用量（mg／kg）	11日経過後のTGI（％）
Vehicle		－
化合物A	25	61
	50	86
	100	125

実施例 4

[0339] 臨床検体におけるFGFR3-TACC3融合ポリペプチドおよびFGFR3-BAIAP2L1融合ポリペプチドをそれぞれコードするポリヌクレオチドの検出

（１）FGFR3-TACC3融合ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドv1の検出

臨床検体よりFGFR3-TACC3融合ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドv1のcDNAを検出する目的で、膀胱癌に罹患している患者（20人）から採取したそれぞれの膀胱癌試料由来のcDNA（Origene社）およびRT112/84（ECC）のRNAより合成したcDNAを基質とし、配列番号1及び配列番号2で表される塩基配列からなるオリゴヌクレオチドをプライマーとして、Tks Gflex™ DNA Polymerase（タカラバイオ社）を用い、PCR（98℃ 10秒、60℃ 15秒、68℃ 1分を42サイクル）を行い、サイズマーカーDNA（インビトロジェン社）とともに、増幅した各サンプルを電気泳動した。

その結果、図1に示すように、FGFR3-TACC3融合ポリペプチドをコードする

ポリヌクレオチドv1のcDNA断片は臨床検体からは検出されなかった。

[0340] (2) FGFR3-TACC3融合ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドv2の検出

臨床検体よりFGFR3-TACC3融合ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドv2のcDNAを検出する目的で、膀胱癌に罹患している患者(20人)から採取したそれぞれの膀胱癌試料由来のcDNA(Origene社)およびRT4(ATCC)のRNAより合成したcDNAを基質とし、配列番号1及び配列番号5で表される塩基配列からなるオリゴヌクレオチドをプライマーとして、Tks Gflex™ DNA Polymerase(タカラバイオ社)を用い、PCR(98℃ 10秒、60℃ 15秒、68℃ 1分を42サイクル)を行い、サイズマーカーDNA(インビトロジェン社)とともに、増幅した各サンプルを電気泳動した。

その結果、図2に示すように、1例の症例においてFGFR3-TACC3融合ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドv2のcDNA断片が検出された。

以上から、上記方法により、膀胱癌臨床検体由来の試料中のFGFR3-TACC3融合ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドv2の存在を検出することができ、FGFR3-TACC3融合ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドv2陽性患者を選択できることが示された。

[0341] (3) FGFR3-BAIAP2L1融合ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドの検出

臨床検体よりFGFR3-BAIAP2L1ポリヌクレオチドのcDNAを検出する目的で、膀胱癌に罹患している患者(20人)から採取したそれぞれの膀胱癌試料由来のcDNA(Origene社)およびSW780(ATCC)のRNAより合成したcDNAを基質とし、配列番号3及び配列番号4で表される塩基配列からなるオリゴヌクレオチドをプライマーとして、Tks Gflex™ DNA Polymerase(タカラバイオ社)を用い、PCR(98℃ 10秒、60℃ 15秒、68℃ 1分を42サイクル)を行い、サイズマーカーDNA(インビトロジェン社)とともに、増幅した各サンプルを電気泳動した。

その結果、図3に示すように、計2例の症例においてFGFR3-BAIAP2L1融合ポリヌクレオチドのcDNA断片が検出された。

以上から、上記方法により、膀胱癌臨床検体由来の試料中のFGFR3-BAIAP2L1融合ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドの存在を検出することができ、FGFR3-BAIAP2L1融合ポリペプチドをコードするポリヌクレオチド陽性患者を選択できることが示された。

実施例 5

[0342] 各種の癌の臨床検体におけるFGFR3-BAIAP2L1融合ポリペプチドおよびFGFR3-BAIAP2L1融合ポリペプチドそれぞれをコードするポリヌクレオチドの検出

(1) 肺癌（非膀胱癌）の臨床検体におけるFGFR3-BAIAP2L1融合ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドの検出（試験1）

非膀胱癌臨床検体よりFGFR3-BAIAP2L1ポリヌクレオチドのcDNAを検出する目的で、肺癌臨床検体由来cDNA（Origene社）40サンプルおよびSW780のRNAより合成したcDNAを基質とし、配列番号3（F3fu-F2：tgtttgaccgagtctacactcac）および配列番号4（SW780-R2：gacatgtcccagttcagttgac）で表わされる塩基配列からなる一対のオリゴヌクレオチドプライマーをそれぞれ用いて、Tks Gflex(tm) DNA Polymerase（タカラバイオ社）を用い、PCR（98℃ 10秒、60℃ 15秒、68℃ 1分を42サイクル）を行い、サイズマーカーDNA（インビトロジェン社）とともに、増幅した各サンプルを電気泳動した。

その結果、図4のAに示すように、計1例の症例においてFGFR3-BAIAP2L1融合ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドのcDNA断片が検出された。

[0343] さらに、再現性を確認する目的で、同一の肺癌臨床検体由来cDNAおよびSW780のRNAより合成したcDNAを基質とし、配列番号17（F3fu-F1：caactgcacacacgacctgta）および配列番号18（SW780-R1：ccatcgtagtaggcttttcctg）で表わされる塩基配列からなる一対のオリゴヌクレオチドプライマーをそれぞれ用いて、Tks Gflex(tm) DNA Polymerase（タカラバイオ社）を用い、PCR（98℃ 10秒、60℃ 15秒、68℃ 1分を42サイクル）を行い、サイズマーカーDNA（インビトロジェン社）とともに、増幅した各サンプルを電気泳動した。

[0344] その結果、図4のBに示すように、計1例の同一症例においてFGFR3-BAIAP2L1融合ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドのcDNA断片が検出された

。このことから上記方法により、非膀胱癌臨床検体由来のcDNA中のFGFR3-BAIAP2L1融合ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドの存在を複数種類のprimerで検出し、FGFR3-BAIAP2L1融合ポリペプチドをコードするポリヌクレオチド陽性患者を選択できることが示された。

[0345] (2) 肺癌（非膀胱癌）の臨床検体におけるFGFR3-BAIAP2L1融合ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドの検出（試験2）

肺癌臨床検体由来cDNA（Origene社）83サンプルを基質とし、配列番号3（F3fu-F2：tgtttgaccgagtctacactcacc）および配列番号4（SW780-R2：gacatgtcccagttcagttgac）で表わされる塩基配列からなる一対のオリゴヌクレオチドプライマー（セット3）を用いて、Tks Gflex™ DNA Polymerase（タカラバイオ社）によってPCR（98℃ 10秒、60℃ 15秒、68℃ 1分を35サイクル）を行った。各サンプルのDNA増幅の有無をアガロースゲル電気泳動で確認したところ、2例の検体で目的のサイズのDNAバンドが検出され、これらがFGFR3-BAIAP2L1融合ポリヌクレオチド由来のcDNA断片配列であることがDNAシーケンス解析（サンガー法）で決定された。このことから、癌臨床検体由来のcDNA中にFGFR3-BAIAP2L1融合ポリヌクレオチドが存在することが確認された。

[0346] (3) 肺癌、食道癌、胃癌および肝癌（いずれも非膀胱癌）の臨床検体におけるFGFR3-TACC3融合ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドの検出

肺癌臨床検体由来cDNA（Origene社）83サンプル、食道癌臨床検体由来cDNA（Origene社）18サンプル、胃癌臨床検体由来cDNA（Origene社）5サンプル、肝癌臨床検体由来cDNA（Origene社）5サンプルを基質とし、配列番号1（F3fu-F3：gtgcacaacctcgactactacaag）および配列番号2（RT112-R3：gtaatcctccacgcacttcttc）で表わされる塩基配列からなる一対のオリゴヌクレオチドプライマー（セット1）を用いて、Tks Gflex™ DNA Polymerase（タカラバイオ社）によってPCR（98℃ 10秒、60℃ 15秒、68℃ 1分を35サイクル）を行った。各サンプルのDNA増幅の有無をアガロースゲル電気泳動で確認したところ、肺癌2例、食道癌2例、胃癌1例、肝癌1例の検体で目的のサイズのDNAバンドが検出され、これらがFGFR3-TACC3融合ポリヌクレオチド由来のcDNA断片配列

であることがDNAシーケンス解析（サンガー法）で決定された。このことから、各種の癌臨床検体由来のcDNA中にFGFR3-TACC3融合ポリヌクレオチドが存在することが確認された。

[0347] （４）FISH法を用いた膀胱癌細胞株におけるFGFR3-BAIAP2L1融合ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドの検出

膀胱癌細胞株におけるFGFR3-BAIAP2L1融合遺伝子を蛍光 in situ ハイブリダイゼーション（fluorescence in situ hybridization; FISH）法により検出することを目的に、膀胱癌細胞株RT112/84およびSW780のホルマリン固定パラフィン包埋（FFPE）サンプルに対し、以下に示す２つのプローブセットを用いた実験を行った。

[0348] ヒト第4番染色体上のFGFR3遺伝子の一部が他の染色体へ転座していることを検出するためにFGFR3 Split Dual Color FISH Probe（Split signal probe セット、GSP Lab., Inc.）を用い、またヒト第4番染色体上のFGFR3遺伝子およびヒト第7番染色体上のBAIAP2L1遺伝子が同一染色体上に融合していることを検出するためにFGFR3 and BAIAP2L1 FISH Probe（Fusion signal probe セット、GSP Lab., Inc.）を用い、FISH分析を行った。

[0349] その結果、図5に示すように、SW780から作製したFFPEサンプルにおいて、Split signal probeセットを用いたFISH分析においては２つの色のシグナルが離れた場所で検出され（図5のA2）、Fusion signal probeセットを用いたFISH分析においては２つの色が融合したシグナルが検出されることを確認した（図5のB2）。このことから上記方法により、FGFR3遺伝子の分離およびFGFR3とBAIAP2L1遺伝子の融合をFISH法により検出可能であることが示された。

実施例 6

[0350] FGFR3-TACC3融合ポリペプチドまたはFGFR3-BAIAP2L1融合ポリペプチドを発現する各種細胞株の評価

（１）各種細胞株のFGFR3依存性の評価

FGFR3-TACC3融合ポリペプチドまたはFGFR3-BAIAP2L1融合ポリペプチドを発

現する膀胱癌由来のヒト細胞株、RT4およびSW780、FGFR3変異型ポリペプチドを発現し、該融合ポリペプチドを発現しない細胞株であるUM-UC-14、ならびにFGFR3野生型ポリペプチドを発現し、および該融合ポリペプチドを発現しない細胞株であるBFTC-905の計4種類の細胞に対してFGFR3およびBAIAP2L1のそれぞれに対するsiRNAを添加し、各種siRNAの細胞増殖への影響を検討した。

siRNAとしては、ON-TARGETplus siRNA Reagents (Thermo Fisher Scientific社)を用いた。

[0351] 96ウェルプレートに蒔いた各細胞 (UM-UC-14およびBFTC-905は 1.5×10^3 cells/well。SW780およびRT4は 2.5×10^3 cells/well) に対し、10nMを最大濃度として10倍ずつ3段階希釈した各siRNA、およびMock siRNA (コントロールとして使用) を添加した状態で7日間培養した。7日間経過後の細胞増殖をCellTiter-Glo™ Luminescent Cell Viability Assay (プロメガ社) により計測した。

[0352] その結果、図6に示すように、FGFR3野生型ポリペプチドを発現し、該融合ポリペプチドを発現しない細胞はFGFR3およびBAIAP2L1のそれぞれに対するsiRNAによりその増殖活性が阻害されなかった。一方、FGFR3変異型ポリペプチドを発現し、該融合ポリペプチドを発現しない細胞株およびFGFR3-TACC3融合ポリペプチドを発現する細胞はFGFR3に対するsiRNAによってのみその増殖活性が阻害された。一方で、FGFR3-BAIAP2L1融合ポリペプチドを発現する細胞は、FGFR3およびBAIAP2L1のそれぞれに対するsiRNAのいずれによってもその増殖が阻害されることが確認された。

[0353] (2) FGFR3-BAIAP2L1融合ポリペプチドを発現する癌細胞に対するFGFR阻害剤によるアポトーシス誘導の評価

FGFR3-BAIAP2L1融合ポリペプチドを発現する膀胱癌由来のヒト細胞株SW780、FGFR野生型ポリペプチドを発現し、該融合ポリペプチドを発現しない細胞株であるBFTC-905、FGFR3変異型ポリペプチドを発現し、該融合ポリペプチドを発現しない細胞株であるUM-UC-14、およびFGFR3を発現しない細胞株であるHT-1376の計4種類の細胞に対してFGFRのキナーゼ活性を抑制する物質である

6種の化合物A～F（表2-1および表2-2）のそれぞれを添加し、アポトーシスが誘導されるかどうかを検討した。

[0354] PrimeSurface™ 96Uプレート（住友ベークライト社）に蒔いた各細胞（UM-C-14およびBFTC-905は 3.0×10^3 cells/well、SW780およびHT-1376は 5.0×10^3 cells/well）に対し、 $20 \mu\text{M}$ を最大濃度として3倍ずつ4段階希釈した各化合物、およびDMSO（コントロールとして使用）を添加した状態で4日間培養した。4日間経過後の細胞増殖をCellTiter-Glo™ Luminescent Cell Viability Assay（プロメガ社）により、4日間経過後のCaspase活性をCaspase-Glo™ 3/7 Assay（プロメガ社）により計測した。Caspase-Glo™ 3/7で計測した1well内のCaspase活性の総和をCellTiter-Glo™値から算出した1well内の相対的生存細胞数で除した値をApoptosis値として算出し、各細胞のApoptosis誘導は、各細胞のDMSO添加条件下で算出されたApoptosis値で除することにより評価した。

[0355] その結果、図7に示すように、FGFR阻害剤に感受性を示さない細胞はそのApoptosisが阻害剤により誘導されなかった一方で、FGFR阻害剤に感受性を示す細胞はそのApoptosisがFGFR阻害剤により誘導されることが確認された。

[0356] (3) FGFR3-BAIAP2L1融合ポリペプチドを発現する細胞に対するin vivoにおけるFGFR阻害剤の細胞増殖抑制作用

抗腫瘍効果は、BALB/c ノードマウス（日本チャールス・リバー）にヒト膀胱癌細胞株SW780（ATCC）の鼠頸部皮下に移植した担癌マウスを用いて試験した。使用したノードマウスはおよそ1週間の検疫期間の後、およそ 5×10^6 個のSW780細胞が鼠頸部皮下に移植された。腫瘍の大きさがおよそ 200 mm^3 になった時点でのマウスを当該実験に供した。化合物Aを、10% DMSO、10% Cremophor EL、15% PEG400、および15% HPCDを含む溶液に懸濁し、 20 mL/kg の投与用量で、経口で1日1回毎日マウスに投与した。抗腫瘍効果は、投与開始から11日後（投与開始日を0とすると10日目）における腫瘍増殖を、対照群における腫瘍増殖と比較することにより算出した。

腫瘍増殖抑制効果（TGI）＝ $\left(1 - \frac{\text{薬剤処理群の腫瘍増殖量の平均値}}{\text{対照群の腫瘍増殖量の平均値}}\right) \times 100$ （％）

結果を表5に示した。FGFR阻害剤は、FGFR3-BAIAP2L1融合ポリペプチドを発現する腫瘍細胞を担持するマウスにおいて、濃度依存的に極めて有意な腫瘍増殖抑制活性を示した。

[0357] [表5]

	抗腫瘍効果	
	用量 (mg/kg)	11日経過後のTGI (%)
Vehicle		-
化合物 A	25	47
	50	79
	100	111

実施例 7

[0358] FGFR3-BAIAP2L1融合ポリペプチドの形質転換能及び腫瘍形成能の検討

(1) FGFR3-BAIAP2L1融合ポリペプチドの形質転換能の評価

FGFR3（配列番号6）をコードするcDNA（配列番号10）およびFGFR3-BAIAP2L1（配列番号32）をコードするcDNA（配列番号31）をそれぞれレンチウイルス発現ベクターpReceiver-Lv156（GeneCopoeia社）にサブクローニングし、Lenti-Pac™ Lentiviral Packaging Systems（GeneCopoeia社）により、各ポリペプチド発現用レンチウイルスを作製した。

ラット胎児由来細胞RAT-2に各レンチウイルスを感染させ、セレクションマーカーPuromycin添加条件下にて培養し、FGFR3ポリペプチドまたはFGFR3-BAIAP2L1融合ポリペプチドをそれぞれ安定発現するRAT-2細胞を樹立した。樹立したFGFR3-BAIAP2L1融合ポリペプチドを安定発現する細胞は、図8に示すよ

うに、単層培養下において形態変化が観察された。

[0359] PrimeSurface™ 96Uプレート（住友ベークライト社）に、何も処理していないRAT-2細胞（親細胞）、FGFR3ポリペプチドを安定発現するRAT-2細胞、およびFGFR3-BAIAP2L1融合ポリペプチドを安定発現するRAT-2細胞をそれぞれ 2.0×10^3 cells/wellで蒔き、14日間培養した。14日間経過後の細胞を観察撮影したところ、図9に示すように、FGFR3-BAIAP2L1融合ポリペプチドを安定発現するRAT-2細胞においてのみ足場非依存的細胞増殖が亢進していることが観察された。

このことから、FGFR3-BAIAP2L1融合ポリペプチドは正常細胞に対し形質転換能を有することが確認された。

[0360] (2) 二量体化促進領域欠損FGFR3-BAIAP2L1融合ポリペプチドの形質転換能の評価

BAIAP2L1ポリペプチド（アミノ酸配列：配列番号8／核酸配列：配列番号12）の二量体化促進領域であるBARドメインを欠損したFGFR3-BAIAP2L1 Δ BAR をコードするcDNAを、PCR法を用いたSite-Directed Mutagenesis法により作製した。FGFR3（前記に同じ）、FGFR3-BAIAP2L1（前記に同じ）およびFGFR3-BAIAP2L1 Δ BARのそれぞれをコードするcDNAを、pCXND3ベクター（化血研）にサブクローニングし、各ポリペプチド発現用ベクターを作製した。

ヒト胎児腎細胞293に、pCXND3ベクター（ベヒクル）もしくは各ポリペプチド発現用ベクターを、FuGENE™ HD Transfection Reagent（プロメガ社）を用いて導入し、1日後にCell Lysis Buffer（Cell Signaling Technology社）により細胞溶解物として回収した。各細胞溶解物をリン酸化FGF受容体（Tyr653/654）抗体（Phospho-FGF Receptor (Tyr653/654) Antibody）（Cell Signaling Technology社）もしくは抗FGFR3抗体（Santa Cruz社）を用いてウェスタンブロッティング法で解析したところ、図10に示すように、FGFR3-BAIAP2L1融合ポリペプチドにおいて亢進したFGFRのリン酸化が、BAIAP2L1ポリペプチドの二量体化促進領域であるBARドメインを欠損したFGFR3-BAIAP2L1 Δ BAR融合ポリペプチドにおいて減弱している事が確認された。

[0361] さらに、前記試験（１）と同様の方法により、レンチウイルスによってBAIAP2L1ポリペプチド（前記に同じ）もしくはFGFR3-BAIAP2L1 Δ BAR融合ポリペプチド（前記に同じ）を安定発現するRAT-2細胞を樹立した。

PrimeSurface™ 96Uプレート（住友ベークライト社）に、何も処理していないRAT-2細胞（親細胞）、FGFR3ポリペプチドを安定発現するRAT-2細胞、BAIAP2L1ポリペプチドを安定発現するRAT-2細胞、FGFR3-BAIAP2L1融合ポリペプチドを安定発現するRAT-2細胞、およびFGFR3-BAIAP2L1 Δ BAR融合ポリペプチドを安定発現するRAT-2細胞をそれぞれ 2.0×10^3 cells/wellで蒔き、14日間培養した。14日間経過後の細胞数をCellTiter-Glo™ Luminescent Cell Viability Assay（プロメガ社）により計測した。その結果、図11に示すように、BAIAP2L1ポリペプチドを安定発現するRAT-2細胞は足場非依存的増殖能を有さず、FGFR3-BAIAP2L1 Δ BAR融合ポリペプチドを安定発現するRAT-2細胞では、FGFR3-BAIAP2L1融合ポリペプチドを安定発現するRAT-2で見られた細胞足場非依存的増殖能が失われている事が観察された。

このことから、FGFR3-BAIAP2L1融合ポリペプチドの正常細胞に対する形質転換能が、BAIAP2L1ポリペプチドの持つ二量体化促進領域によってFGFR3ポリペプチドのトランス自己リン酸化が亢進したことに由来するものであることが確認された。

[0362] （３）FGFR3-BAIAP2L1融合ポリペプチドの腫瘍形成能の評価と、FGFR阻害剤の腫瘍増大抑制作用

前記試験（１）および（２）で樹立したFGFR3ポリペプチド、BAIAP2L1ポリペプチド、FGFR3-BAIAP2L1融合ポリペプチドもしくはFGFR3-BAIAP2L1 Δ BAR融合ポリペプチドのそれぞれを安定発現するRAT-2細胞をBALB/c ノードマウス（日本チャールズ・リバー）の鼠頸部皮下に $4.8-5.4 \times 10^6$ 個ずつ接種し15日観察したところ、図12に示すように、FGFR3-BAIAP2L1融合ポリペプチドを安定発現するRAT-2細胞を接種したマウスにおいてのみ腫瘍の増大が確認された。

さらに、ノードマウスにFGFR3-BAIAP2L1を安定発現するRAT-2細胞を $5.04 \times$

10⁶個接種し、植付け7日後から、FGFR阻害剤である化合物A（前記に同じ）を10% DMSO、10% Cremophor EL、15% PEG400、および15% HPCDを含む溶液に懸濁し、20 mL/kgの濃度で、経口で1日1回毎日マウスに投与したところ、図13に示すように、FGFR3-BAIAP2L1融合ポリペプチドで亢進した腫瘍の増大が、FGFR阻害剤によって、濃度依存的に有意に抑制されることが観察された。

このことから、FGFR3-BAIAP2L1融合ポリペプチドは非常に強い腫瘍形成能を有し、この腫瘍形成能はFGFR阻害剤によって抑制されることが確認された。

産業上の利用可能性

[0363] 本発明のFGFR3ポリペプチドと他のもう1つのポリペプチドとからなる融合ポリペプチドは、膀胱癌細胞をはじめとする各種の癌細胞において特異的に発現が見られ、また、当該融合ポリペプチドを発現する細胞はFGFR阻害活性を有する化合物により有意に増殖が阻害されることから、本発明の融合ポリペプチドを、FGFR阻害剤による癌治療におけるバイオマーカーとして利用することにより、個々の患者ごとに該FGFR阻害剤の適用の適否および適用の態様を決定することができ、該薬剤による治療における副作用の発現を未然に防止し、且つ最善の治療効果が得られるよう治療態様をコントロールすることが可能であり、個別化医療（personalized medicine）が可能となる。

[0364] さらに、本発明の融合ポリペプチドを、FGFRを標的とする癌治療薬、即ち、分子標的治療薬の開発における標的として利用することにより、標的である癌細胞に対する高い特異性と高い抗腫瘍活性を具備するFGFR阻害剤および該阻害剤を含む癌治療剤を提供することが可能となる。

[0365] こうして得られたFGFR阻害剤は、標的である癌細胞に対する高い特異性を備えることから、副作用が少なく、且つ高い抗腫瘍活性を有する癌治療薬を提供することが可能となる。

[0366] さらに、本発明の融合ポリペプチドは、各種の癌と深い関連性を有することから、癌患者に限らず、健常人を含む被験者の試料中において当該融合

ポリペプチドまたは該融合ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドの存否を決定することにより、該被験者の癌へのかかり易さ（癌に対する感受性）、癌の罹患の有無、または癌の進行の有無について試験することが可能となる。

[0367] さらに、本発明の融合ポリペプチドは、各種の癌と深い関連性を有することから、本発明の融合ポリペプチドを発現する細胞（癌細胞など）に、被検化合物を作用させた場合と、作用させない場合のそれぞれにおける該細胞の増殖のレベルを比較して、該細胞の増殖の抑制を誘導した被検化合物を同定することにより、FGFRに対する高い特異性を有するFGFR阻害剤を提供することが可能となる。

請求の範囲

- [請求項1] FGFR3ポリペプチドと、BAIAP2L1ポリペプチド若しくはTACC3ポリペプチドとを含む融合ポリペプチド：
- ここで、該FGFR3ポリペプチドは、配列番号6若しくは7に記載されるアミノ酸配列からなる野生型ポリペプチドの一部若しくは全部、または該野生型ポリペプチドにおいて1若しくは複数のアミノ酸が置換、欠失若しくは挿入されている変異ポリペプチドの一部若しくは全部であり、
- 該BAIAP2L1ポリペプチドは、配列番号8に記載されるアミノ酸配列からなる野生型ポリペプチドの一部若しくは全部、または該野生型ポリペプチドにおいて1若しくは複数のアミノ酸が置換、欠失若しくは挿入されている変異ポリペプチドの一部若しくは全部であり、
- 該TACC3ポリペプチドは、配列番号9に記載されるアミノ酸配列からなる野生型ポリペプチドの一部若しくは全部、または該野生型ポリペプチドにおいて1若しくは複数のアミノ酸が置換、欠失若しくは挿入されている変異ポリペプチドの一部若しくは全部である。
- [請求項2] 該FGFR3ポリペプチドが、配列番号6若しくは7に記載されるアミノ酸配列からなる野生型ポリペプチドである、請求項1記載の融合ポリペプチド。
- [請求項3] 該融合ポリペプチドが、FGFR3ポリペプチドと、BAIAP2L1ポリペプチドとを含む融合ポリペプチドである、請求項1または2記載の融合ポリペプチド。
- [請求項4] 該融合ポリペプチドが、配列番号32または38に記載されるアミノ酸配列からなるポリペプチドである、請求項3記載の融合ポリペプチド。
- [請求項5] 該融合ポリペプチドが、FGFR3ポリペプチドと、TACC3ポリペプチドとを含む融合ポリペプチドである、請求項1または2記載の融合ポリペプチド。

- [請求項6] 該融合ポリペプチドが、配列番号28、30、34または36に記載されるアミノ酸配列からなるポリペプチドである、請求項5記載の融合ポリペプチド。
- [請求項7] 該融合ポリペプチドが、膀胱癌または肺癌由来である、請求項1乃至5のいずれか一項記載の融合ポリペプチド。
- [請求項8] 請求項1乃至7のいずれか一項記載の融合ポリペプチドをコードするポリヌクレオチド。
- [請求項9] 配列番号14、15または16に記載されるヌクレオチド配列を含む請求項8記載のポリヌクレオチド。
- [請求項10] 配列番号27、29、31、33、35または37に記載されるヌクレオチド配列を含む請求項9に記載のポリヌクレオチド。
- [請求項11] 請求項8乃至10のいずれか一項記載のポリヌクレオチドを含むベクター。
- [請求項12] 請求項11記載のベクターを含む組み換え細胞。
- [請求項13] 請求項1乃至7のいずれか一項記載の融合ポリペプチドに特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片。
- [請求項14] 請求項1乃至7のいずれか一項記載の融合ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドにそれぞれハイブリダイズする、センスプライマーおよびアンチセンスプライマーからなる該ポリヌクレオチドの検出または増幅のための一対のオリゴヌクレオチドプライマー。
- [請求項15] 請求項1乃至7のいずれか一項記載の融合ポリペプチドをコードするmRNAポリヌクレオチドに結合し、該mRNAポリヌクレオチドのタンパク質への翻訳を阻害する活性を有するオリゴヌクレオチド。
- [請求項16] 該オリゴヌクレオチドが、mRNAポリペプチドを切断するsiRNAである、請求項15記載のオリゴヌクレオチド。
- [請求項17] 請求項13記載の抗体またはその抗原結合断片を含む医薬組成物。
- [請求項18] 請求項15または16記載のオリゴヌクレオチドを含む医薬組成物。

- [請求項19] 請求項1乃至7のいずれか一項記載の融合ポリペプチドに結合する抗体またはその抗原結合断片を用いて、被験者から単離された試料中において、該融合ポリペプチドを検出する工程を含む、FGFR3ポリペプチドと、BAIAP2L1ポリペプチド若しくはTACC3ポリペプチドとを含む融合ポリペプチドの検出方法。
- [請求項20] 請求項1乃至7のいずれか一項記載の融合ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドにそれぞれハイブリダイズする、センスプライマーおよびアンチセンスプライマーからなる該ポリヌクレオチドの検出または増幅のための一対のオリゴヌクレオチドプライマーを用いて、被験者から単離された試料中において、該融合ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを検出する工程を含む、FGFR3ポリペプチドと、BAIAP2L1ポリペプチド若しくはTACC3ポリペプチドとを含む融合ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドの検出方法。
- [請求項21] 請求項1乃至7のいずれか一項記載の融合ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドにそれぞれハイブリダイズする、センスプライマーおよびアンチセンスプライマーからなる該ポリヌクレオチドの検出または増幅のための一対のオリゴヌクレオチドプライマーを含む、FGFR3ポリペプチドと、BAIAP2L1ポリペプチド若しくはTACC3ポリペプチドとを含む融合ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドの検出用キット。
- [請求項22] 請求項1乃至7のいずれか一項記載の融合ポリペプチドに結合する抗体またはその抗原結合断片を含む、FGFR3ポリペプチドと、BAIAP2L1ポリペプチド若しくはTACC3ポリペプチドとを含む融合ポリペプチドの検出用キット。
- [請求項23] 被験者から単離された試料中において、請求項1乃至7のいずれか一項記載の融合ポリペプチドの存否を決定し、該融合ポリペプチドが検出された場合には癌に罹患し易い、癌に罹患している、または癌が進行しているという基準に基づき、被験者の癌へのかかり易さ、癌の

罹患の有無、または癌の進行の有無について試験する方法。

[請求項24] 被験者から単離された試料中において、請求項1乃至7のいずれか一項記載の融合ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドの存否を決定し、該融合ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドが検出された場合には癌に罹患し易い、癌に罹患している、または癌が進行しているという基準に基づき、被験者の癌へのかかり易さ、癌の罹患の有無、または癌の進行の有無について試験する方法。

[請求項25] 該癌が、膀胱癌、脳腫瘍、頭頸部扁平上皮癌、肺癌、肺腺癌、肺扁平上皮癌、皮膚黒色腫、食道癌、胃癌または肝癌である、請求項23または24記載の方法。

[請求項26] 以下の工程を含む、FGFR阻害活性を有する化合物またはその薬学的に許容される塩を含有する抗癌剤が適用される患者を選択する方法：
(a) 被験者から単離した試料中において、請求項1乃至7のいずれか一項記載の融合ポリペプチドの存否を決定する工程；
(b) 該融合ポリペプチドの存在が確認された患者を該抗癌剤が適用される患者として選択する工程。

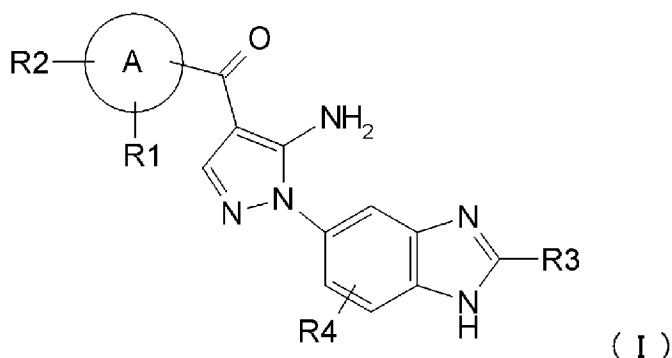
[請求項27] 以下の工程を含む、FGFR阻害活性を有する化合物またはその薬学的に許容される塩を含有する抗癌剤が適用される患者を選択する方法：
(a) 被験者から単離した試料中において、請求項1乃至7のいずれか一項記載の融合ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドの存否を決定する工程；
(b) 該融合ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドの存在が確認された患者を該抗癌剤が適用される患者として選択する工程。

[請求項28] 該癌が、膀胱癌、脳腫瘍、頭頸部扁平上皮癌、肺癌、肺腺癌、肺扁平上皮癌、皮膚黒色腫、食道癌、胃癌または肝癌である、請求項26または27記載の方法。

[請求項29] 該FGFR阻害活性を有する化合物またはその薬学的に許容される塩が、下記式で示されるいずれかの化合物またはその薬学的に許容される

塩である、請求項 26 乃至 28 のいずれか一項記載の方法：

[化1]



(式中、 $R_1 \sim R_4$ は、それぞれ独立に以下の基を示す；

R_1 は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、 C_{1-4} アルキル、 $-OR_5$ 、 $-NR_6R_7$ 、 $-(CR_8R_9)_nZ_1$ 、 $-C(O)NR_{12}R_{13}$ 、 $-SR_{14}$ 、 $-SOR_{15}$ 、 $-SO_2R_{16}$ 、 $-NR_{17}SO_2R_{18}$ 、 $COOH$ 、P群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい C_{6-10} アリール、Q群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい5～10員ヘテロアリールもしくは3～10員ヘテロシクリル、 $-COR_{19}$ 、 $-COOR_{20}$ 、 $-OC(O)R_{21}$ 、 $-NR_{22}C(O)R_{23}$ 、 $-NR_{24}C(S)R_{25}$ 、 $-C(S)NR_{26}R_{27}$ 、 $-SO_2NR_{28}R_{29}$ 、 $-OSO_2R_{30}$ 、 $-SO_3R_{31}$ または $-Si(R_{32})_3$ を示し；

R_2 は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、 C_{1-4} アルキル、 $-OR_5$ 、 $-NR_6R_7$ 、 $-(CR_8R_9)_nZ_1$ 、 $-C(O)NR_{12}R_{13}$ 、 $-SR_{14}$ 、 $-SOR_{15}$ 、 $-SO_2R_{16}$ 、 $-NR_{17}SO_2R_{18}$ 、 $COOH$ 、P群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい C_{6-10} アリール、Q群から独立して選択される1または複数の基

で置換されていてもよい5～10員ヘテロアリールもしくは3～10員ヘテロシクリル、 $-\text{COR}_{19}$ 、 $-\text{COOR}_{20}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_{21}$ 、 $-\text{NR}_{22}\text{C}(\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{NR}_{24}\text{C}(\text{S})\text{R}_{25}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}_{26}\text{R}_{27}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}_{28}\text{R}_{29}$ 、 $-\text{OSO}_2\text{R}_{30}$ 、 $-\text{SO}_3\text{R}_{31}$ または $-\text{Si}(\text{R}_{32})_3$ を示し；

または R_1 および R_2 は、それらが結合している原子と一緒になって、3～10員ヘテロシクリルまたは5～10員ヘテロアリールを形成し、ここで該ヘテロシクリルまたは該ヘテロアリールは、ハロゲンで置換されていてもよく；

R_3 は水素、 C_{1-5} アルキル、 C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキルまたは C_{1-4} ハロアルキルを示し；

R_4 は、水素、ハロゲン、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、 C_{1-4} アルコキシ、 $-(\text{CH}_2)_n\text{Z}_1$ 、 $-\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $-\text{OR}_5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$ 、 $-\text{SR}_{14}$ 、 $-\text{SOR}_{15}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}_{16}$ 、 $\text{NR}_{17}\text{SO}_2\text{R}_{18}$ 、 COOH 、 $-\text{COR}_{19}$ 、 $-\text{COOR}_{20}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_{21}$ 、 $-\text{NR}_{22}\text{C}(\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{NR}_{24}\text{C}(\text{S})\text{R}_{25}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}_{26}\text{R}_{27}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}_{28}\text{R}_{29}$ 、 $-\text{OSO}_2\text{R}_{30}$ 、 $-\text{SO}_3\text{R}_{31}$ または $-\text{Si}(\text{R}_{32})_3$ を示し；

Aは、5～10員ヘテロアリール環または C_{6-10} アリール環であり；

R_5 は C_{1-5} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル C_{1-3} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-3} アルコキシ C_{1-4} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ C_{1-4} アルコキシ C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アミノアルキル、 C_{1-4} アルキルアミノ C_{1-4} アルキル、ジ(C_{1-4} アルキル)アミノ C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール、 C_{6-10} アリール C_{1-3} アルキル、Q群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい3～10員ヘテロシクリル C_{1-3} アルキル、3～10員ヘテロシクリル、5～1

0員ヘテロアリール、5～10員ヘテロアリール C_{1-3} アルキル、 C_{1-6} モノヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ジヒドロキシアルキルまたは C_{1-6} トリヒドロキシアルキルを示し；

R_6 および R_7 は、同一でも異なってもよく、それぞれ、水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-3} アルコキシ C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール C_{1-3} アルキル、3～10員ヘテロシクリル C_{1-3} アルキル、5～10員ヘテロアリール C_{1-3} アルキル、 C_{1-6} モノヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ジヒドロキシアルキル、 C_{1-6} トリヒドロキシアルキル、3～10員ヘテロシクリル、 C_{1-4} アミノアルキル、 C_{1-4} アルキルアミノ C_{1-4} アルキル、ジ(C_{1-4} アルキル)アミノ C_{1-4} アルキルまたはシアノ(C_{1-3} アルキル)を示すか、または R_6 および R_7 は、それらが結合している窒素原子と一緒に becoming 3～10員ヘテロシクリルまたは5～10員ヘテロアリールを形成し；

n は1～3を示し；

R_8 および R_9 は、同一でも異なってもよく、それぞれ水素、 C_{1-4} アルキルまたはハロゲンを示すか、または R_8 および R_9 は、それらが結合している炭素原子と一緒に becoming 脂環式環を形成してもよく；

Z_1 は、水素、 $NR_{10}R_{11}$ 、 $-OH$ 、または Q 群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい3～10員ヘテロシクリルもしくは5～10員ヘテロアリールを示し；

R_{10} および R_{11} は、同一でも異なってもよく、それぞれ C_{1-4} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-3} アルコキシ C_{1-4} アルキル、シアノ(C_{1-3} アルキル)または C_{1-3} アルキルスルホニル C_{1-4} アルキルを示すか、または R_{10} および R_{11} は、それらが結合している窒素原子と一緒に becoming 3～10員ヘテロシクリルまたは5～10員ヘテロアリールを形成してもよく；

R_{12} および R_{13} は同一でも異なってもよく、それぞれ水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-3} アルコキシ C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール、5～10員ヘテロアリール、3～10員ヘテロシクリル、 C_{6-10} アリール C_{1-4} アルキル、3～10員ヘテロシクリル C_{1-3} アルキル、5～10員ヘテロアリール C_{1-3} アルキル、シアノ(C_{1-3} アルキル)、 C_{1-3} アルキルスルホニル C_{1-4} アルキル、3～10員脂環式環、5～10員ヘテロアリールまたは3～10員ヘテロシクリルを示すか、または R_{12} および R_{13} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、Q群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい3～10員ヘテロシクリルもしくは5～10員ヘテロアリールを形成してもよく；

R_{14} は、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、P群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい C_{6-10} アリール、またはQ群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい5～10員ヘテロアリールもしくは3～10員ヘテロシクリルを示し；

R_{15} は、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、P群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい C_{6-10} アリール、またはQ群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい5～10員ヘテロアリールもしくは3～10員ヘテロシクリルを示し；

R_{16} は、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、P群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい C_{6-10} アリール、またはQ群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい5～10員ヘテロアリールもしくは3～10員ヘテロシクリルを示し；

R_{17} は、水素または C_{1-4} アルキルを示し；

R_{18} は、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、P群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい C_{6-10} アリール、またはQ群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい5～10員ヘテロアリールもしくは3～10員ヘテロシクリルを示し；

R_{19} は、水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{6-10} アリール、またはQ群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい5～10員ヘテロアリールもしくは3～10員ヘテロシクリルを示し；

R_{20} は、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{6-10} アリール、5～10員ヘテロアリールまたは3～10員ヘテロシクリルを示し；

R_{21} は、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{6-10} アリール、5～10員ヘテロアリールまたは3～10員ヘテロシクリルを示し；

R_{22} は、水素、 C_{1-4} アルキルまたは C_{1-4} ハロアルキルを示し；

R_{23} は、水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{6-10} アリール、5～10員ヘテロアリールまたは3～10員ヘテロシクリルを示し；

R_{24} は、水素、 C_{1-4} アルキルまたは C_{1-4} ハロアルキルを示し；

R_{25} は、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{6-10} アリール、5～10員ヘテロアリールまたは3～10員ヘテロシクリルを示し；

R_{26} および R_{27} は、同一でも異なってもよく、それぞれ水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-3} アルコキシ C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール、5～10員ヘテロアリール、3～10員ヘテロシクリル、 C_{6-10} アリール C_{1-4} アルキル、3～10員ヘテロシクリル C_{1-3} アルキル、5～1

0員ヘテロアリール C_{1-3} アルキル、シアノ (C_{1-3} アルキル)、 C_{1-3} アルキルスルホニル C_{1-4} アルキル、または3～10員脂環式環を示すか、または R_{26} および R_{27} は、それらが結合している窒素原子と一緒に becoming 3～10員ヘテロシクリルまたは5～10員ヘテロアリールを形成してもよく；

R_{28} および R_{29} は、同一でも異なってもよく、それぞれ水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-3} アルコキシル C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール、5～10員ヘテロアリール、3～10員ヘテロシクリル、 C_{6-10} アリール C_{1-4} アルキル、3～10員ヘテロシクリル C_{1-3} アルキル、5～10員ヘテロアリール C_{1-3} アルキル、シアノ (C_{1-3} アルキル)、 C_{1-3} アルキルスルホニル C_{1-4} アルキル、または3～10員脂環式環を示すか、または R_{28} および R_{29} は、それらが結合している窒素原子と一緒に becoming 3～10員ヘテロシクリルまたは5～10員ヘテロアリールを形成してもよく；

R_{30} は、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{6-10} アリール、5～10員ヘテロアリールまたは3～10員ヘテロシクリルを示し；

R_{31} は、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{6-10} アリール、5～10員ヘテロアリールまたは3～10員ヘテロシクリルを示し；

R_{32} は、 C_{1-4} アルキルまたは C_{6-10} アリールを示し；

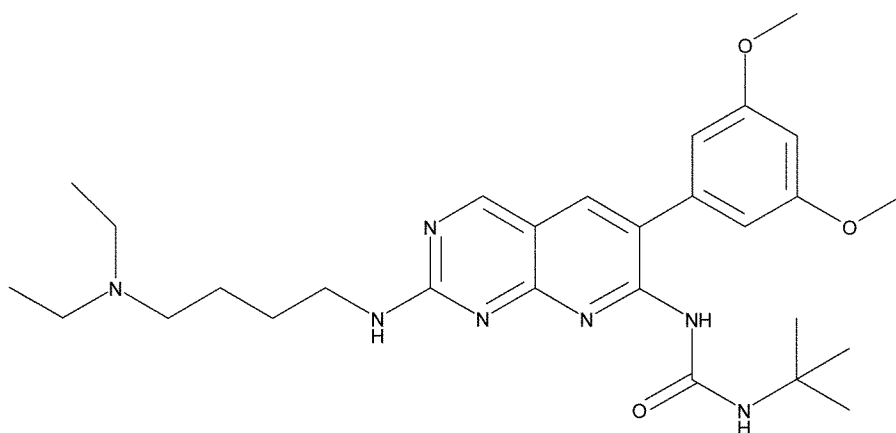
<P群>

ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 $-OH$ 、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-3} ハロアルコキシ、3～10員ヘテロシクリルアミノ、 $-SO_2R_{16}$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、および3～10員ヘテロシクリル。

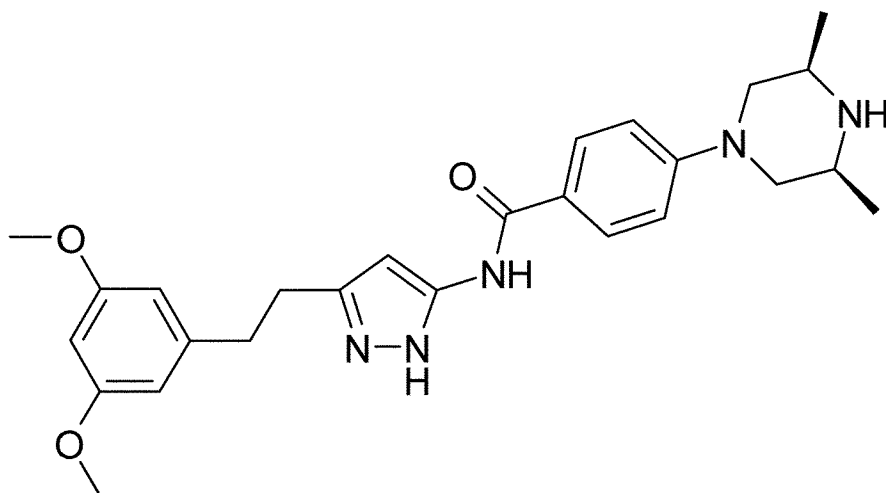
<Q群>

ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 $-OH$ 、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-6} モノヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ジヒドロキシアルキルまたは C_{1-6} トリヒドロキシアルキル、3～10員ヘテロシクリルアミン、 $-SO_2R_{16}$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 C_{3-7} シクロアルキル、 $-COR_{19}$ 、および C_{1-4} アルキルで置換されていてもよい3～10員ヘテロシクリル。

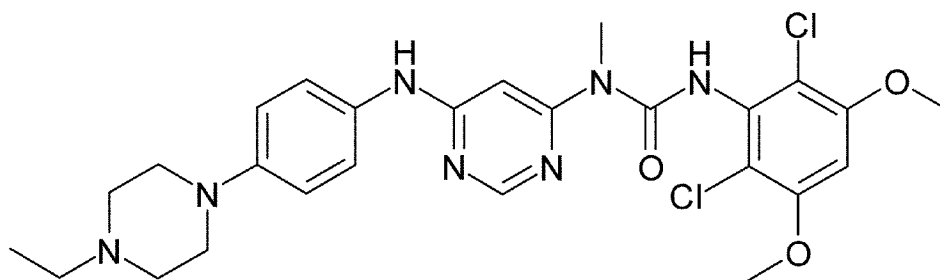
[化2]



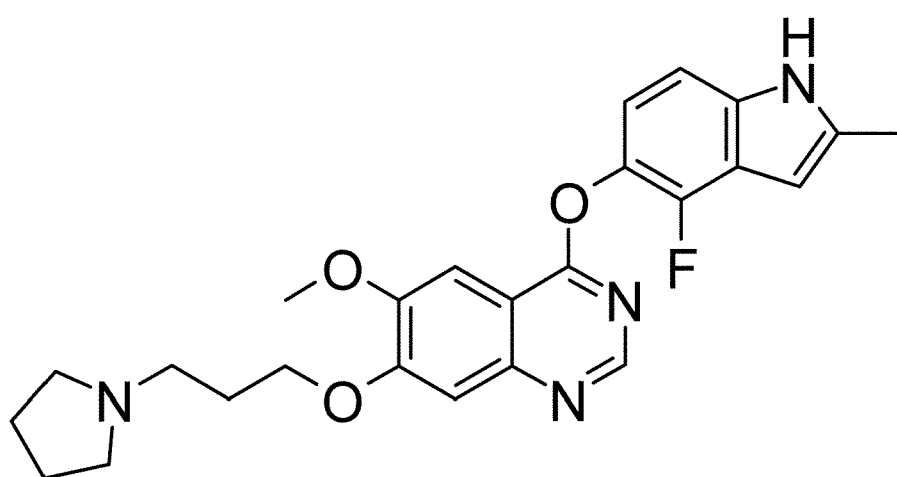
[化3]



[化4]

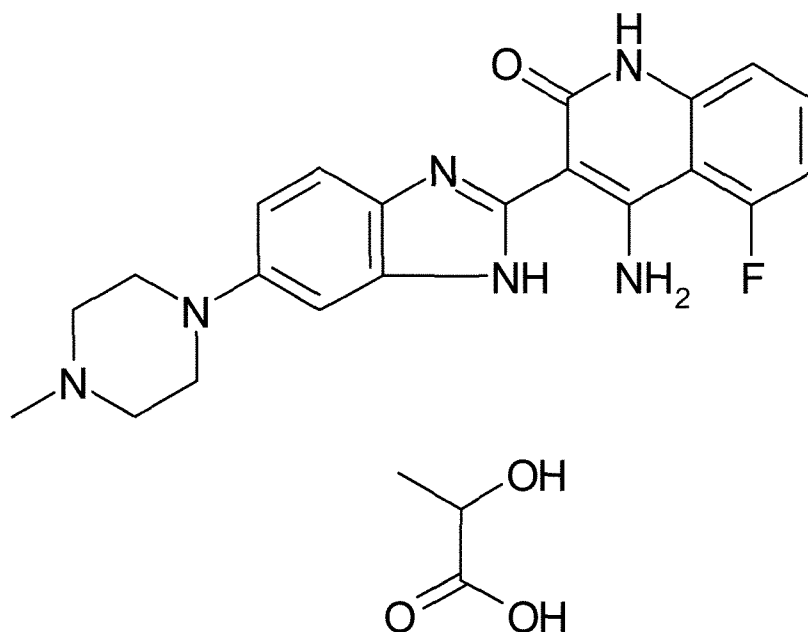


[化5]



、または

[化6]



。

[請求項30] 該FGFR阻害活性を有する化合物またはその薬学的に許容される塩が、式 (I) に示される化合物であって、A がインドールであり、 R_3 および R_4 がともに水素である化合物またはその薬学的に許容される塩である、請求項 29 記載の方法。

[請求項31] FGFR阻害活性を有する化合物またはその薬学的に許容される塩が、請求項 1 乃至 7 のいずれか一項記載の融合ポリペプチドを発現するか、または該融合ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを有する患者に投与されるように用いられることを特徴とする、該化合物を含有する癌治療用医薬組成物。

[請求項32] 該患者が、請求項 26 乃至 30 のいずれか一項記載の方法により選択された患者である、請求項 31 記載の癌治療用医薬組成物。

[請求項33] 該癌が、膀胱癌、脳腫瘍、頭頸部扁平上皮癌、肺癌、肺腺癌、肺扁平上皮癌、皮膚黒色腫、食道癌、胃癌または肝癌である、請求項 31 または 32 記載の癌治療用医薬組成物。

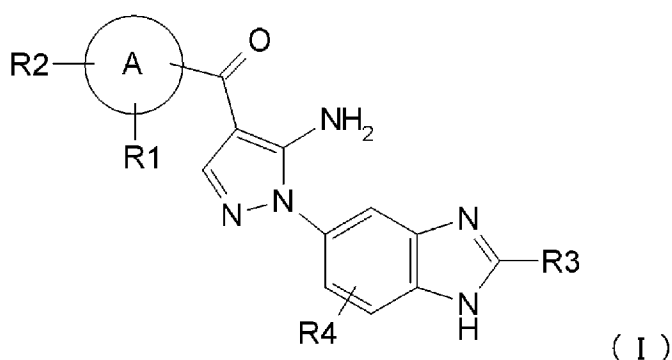
[請求項34] 該癌が、膀胱癌である、請求項 31 または 32 記載の癌治療用医薬

組成物。

[請求項35] 該膀胱癌がTNM病期分類においてステージ3以上の病期に分類される、請求項34記載の癌治療用医薬組成物。

[請求項36] 該FGFR阻害活性を有する化合物またはその薬学的に許容される塩が、下記式で示されるいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩である、請求項31乃至35のいずれか一項記載の癌治療用医薬組成物：

[化1]



(式中、 $R_1 \sim R_4$ は、それぞれ独立に以下の基を示す；

R_1 は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、 C_{1-4} アルキル、 $-OR_5$ 、 $-NR_6R_7$ 、 $-(CR_8R_9)_nZ_1$ 、 $-C(O)NR_{12}R_{13}$ 、 $-SR_{14}$ 、 $-SOR_{15}$ 、 $-SO_2R_{16}$ 、 $-NR_{17}SO_2R_{18}$ 、 $COOH$ 、P群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい C_{6-10} アリール、Q群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい5～10員ヘテロアリールもしくは3～10員ヘテロシクリル、 $-COR_{19}$ 、 $-COOR_{20}$ 、 $-OC(O)R_{21}$ 、 $-NR_{22}C(O)R_{23}$ 、 $-NR_{24}C(S)R_{25}$ 、 $-C(S)NR_{26}R_{27}$ 、 $-SO_2NR_{28}R_{29}$ 、 $-OSO_2R_{30}$ 、 $-SO_3R_{31}$ または $-Si(R_{32})_3$ を示し；

R_2 は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 C_{1-4} ハ

ロアルキル、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール C_{1-4} アルキル、 $-OR_5$ 、 $-NR_6R_7$ 、 $-(CR_8R_9)_nZ_1$ 、 $-C(O)NR_{12}R_{13}$ 、 $-SR_{14}$ 、 $-SOR_{15}$ 、 $-SO_2R_{16}$ 、 $-NR_{17}SO_2R_{18}$ 、 $COOH$ 、 P 群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい C_{6-10} アリール、 Q 群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい5～10員ヘテロアリールもしくは3～10員ヘテロシクリル、 $-COR_{19}$ 、 $-COOR_{20}$ 、 $-OC(O)R_{21}$ 、 $-NR_{22}C(O)R_{23}$ 、 $-NR_{24}C(S)R_{25}$ 、 $-C(S)NR_{26}R_{27}$ 、 $-SO_2NR_{28}R_{29}$ 、 $-OSO_2R_{30}$ 、 $-SO_3R_{31}$ または $-Si(R_{32})_3$ を示し；

または R_1 および R_2 は、それらが結合している原子と一緒になって、3～10員ヘテロシクリルまたは5～10員ヘテロアリールを形成し、ここで該ヘテロシクリルまたは該ヘテロアリールは、ハロゲンで置換されていてもよく；

R_3 は水素、 C_{1-5} アルキル、 C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキルまたは C_{1-4} ハロアルキルを示し；

R_4 は、水素、ハロゲン、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、 C_{1-4} アルコキシ、 $-(CH_2)_nZ_1$ 、 $-NR_6R_7$ 、 $-OR_5$ 、 $-C(O)NR_{12}R_{13}$ 、 $-SR_{14}$ 、 $-SOR_{15}$ 、 $-SO_2R_{16}$ 、 $NR_{17}SO_2R_{18}$ 、 $COOH$ 、 $-COR_{19}$ 、 $-COOR_{20}$ 、 $-OC(O)R_{21}$ 、 $-NR_{22}C(O)R_{23}$ 、 $-NR_{24}C(S)R_{25}$ 、 $-C(S)NR_{26}R_{27}$ 、 $-SO_2NR_{28}R_{29}$ 、 $-OSO_2R_{30}$ 、 $-SO_3R_{31}$ または $-Si(R_{32})_3$ を示し；

A は、5～10員ヘテロアリール環または C_{6-10} アリール環であり；

R_5 は C_{1-5} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル C_{1-3} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-4} ハロ

アルキル、 C_{1-3} アルコキシ C_{1-4} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ C_{1-4} アルコキシ C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アミノアルキル、 C_{1-4} アルキルアミノ C_{1-4} アルキル、ジ(C_{1-4} アルキル)アミノ C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール、 C_{6-10} アリール C_{1-3} アルキル、Q群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい3~10員ヘテロシクリル C_{1-3} アルキル、3~10員ヘテロシクリル、5~10員ヘテロアリール、5~10員ヘテロアリール C_{1-3} アルキル、 C_{1-6} モノヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ジヒドロキシアルキルまたは C_{1-6} トリヒドロキシアルキルを示し；

R_6 および R_7 は、同一でも異なってもよく、それぞれ、水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-3} アルコキシ C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール C_{1-3} アルキル、3~10員ヘテロシクリル C_{1-3} アルキル、5~10員ヘテロアリール C_{1-3} アルキル、 C_{1-6} モノヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ジヒドロキシアルキル、 C_{1-6} トリヒドロキシアルキル、3~10員ヘテロシクリル、 C_{1-4} アミノアルキル、 C_{1-4} アルキルアミノ C_{1-4} アルキル、ジ(C_{1-4} アルキル)アミノ C_{1-4} アルキルまたはシアノ(C_{1-3} アルキル)を示すか、または R_6 および R_7 は、それらが結合している窒素原子と一緒に becoming 3~10員ヘテロシクリルまたは5~10員ヘテロアリールを形成し；

n は1~3を示し；

R_8 および R_9 は、同一でも異なってもよく、それぞれ水素、 C_{1-4} アルキルまたはハロゲンを示すか、または R_8 および R_9 は、それらが結合している炭素原子と一緒に becoming 脂環式環を形成してもよく；

Z_1 は、水素、 $NR_{10}R_{11}$ 、 $-OH$ 、またはQ群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい3~10員ヘテロシクリルもしくは5~10員ヘテロアリールを示し；

R_{10} および R_{11} は、同一でも異なってもよく、それぞれ C_{1-4} アル

キル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-3} アルコキシ C_{1-4} アルキル、シアノ (C_{1-3} アルキル) または C_{1-3} アルキルスルホニル C_{1-4} アルキルを示すか、または R_{10} および R_{11} は、それらが結合している窒素原子と一緒に becoming 3 ~ 10 員ヘテロシクリルまたは 5 ~ 10 員ヘテロアリールを形成してもよく ;

R_{12} および R_{13} は同一でも異なってもよく、それぞれ水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-3} アルコキシ C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール、5 ~ 10 員ヘテロアリール、3 ~ 10 員ヘテロシクリル、 C_{6-10} アリール C_{1-4} アルキル、3 ~ 10 員ヘテロシクリル C_{1-3} アルキル、5 ~ 10 員ヘテロアリール C_{1-3} アルキル、シアノ (C_{1-3} アルキル)、 C_{1-3} アルキルスルホニル C_{1-4} アルキル、3 ~ 10 員脂環式環、5 ~ 10 員ヘテロアリールまたは 3 ~ 10 員ヘテロシクリルを示すか、または R_{12} および R_{13} は、それらが結合している窒素原子と一緒に becoming、Q 群から独立して選択される 1 または複数の基で置換されていてもよい 3 ~ 10 員ヘテロシクリルもしくは 5 ~ 10 員ヘテロアリールを形成してもよく ;

R_{14} は、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、P 群から独立して選択される 1 または複数の基で置換されていてもよい C_{6-10} アリール、または Q 群から独立して選択される 1 または複数の基で置換されていてもよい 5 ~ 10 員ヘテロアリールもしくは 3 ~ 10 員ヘテロシクリルを示し ;

R_{15} は、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、P 群から独立して選択される 1 または複数の基で置換されていてもよい C_{6-10} アリール、または Q 群から独立して選択される 1 または複数の基で置換されていてもよい 5 ~ 10 員ヘテロアリールもしくは 3 ~ 10 員ヘテロシクリルを示し ;

R₁₆は、C₁₋₄アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₄ハロアルキル、P群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよいC₆₋₁₀アリール、またはQ群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい5～10員ヘテロアリールもしくは3～10員ヘテロシクリルを示し；

R₁₇は、水素またはC₁₋₄アルキルを示し；

R₁₈は、C₁₋₄アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₄ハロアルキル、P群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよいC₆₋₁₀アリール、またはQ群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい5～10員ヘテロアリールもしくは3～10員ヘテロシクリルを示し；

R₁₉は、水素、C₁₋₄アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、C₁₋₄ハロアルキル、C₆₋₁₀アリール、またはQ群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい5～10員ヘテロアリールもしくは3～10員ヘテロシクリルを示し；

R₂₀は、C₁₋₄アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、C₁₋₄ハロアルキル、C₆₋₁₀アリール、5～10員ヘテロアリールまたは3～10員ヘテロシクリルを示し；

R₂₁は、C₁₋₄アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、C₁₋₄ハロアルキル、C₆₋₁₀アリール、5～10員ヘテロアリールまたは3～10員ヘテロシクリルを示し；

R₂₂は、水素、C₁₋₄アルキルまたはC₁₋₄ハロアルキルを示し；

R₂₃は、水素、C₁₋₄アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、C₁₋₄ハロアルキル、C₆₋₁₀アリール、5～10員ヘテロアリールまたは3～10員ヘテロシクリルを示し；

R₂₄は、水素、C₁₋₄アルキルまたはC₁₋₄ハロアルキルを示し；

R₂₅は、C₁₋₄アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、C₁₋₄ハロアルキル、C₆₋₁₀アリール、5～10員ヘテロアリールまたは3～10

員ヘテロシクリルを示し；

R_{26} および R_{27} は、同一でも異なってもよく、それぞれ水素、 C_1

-4 アルキル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-4} ハロアル

キル、 C_{1-3} アルコキシル、 C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール、 $5 \sim 1$

員ヘテロアリール、 $3 \sim 10$ 員ヘテロシクリル、 C_{6-10} アリール

C_{1-4} アルキル、 $3 \sim 10$ 員ヘテロシクリル、 C_{1-3} アルキル、 $5 \sim 1$

員ヘテロアリール、 C_{1-3} アルキル、シアノ (C_{1-3} アルキル)、 C_1

-3 アルキルアルホニル、 C_{1-4} アルキル、または $3 \sim 10$ 員脂環式環を

示すか、または R_{26} および R_{27} は、それらが結合している窒素原子

と一緒になつて $3 \sim 10$ 員ヘテロシクリルまたは $5 \sim 10$ 員ヘテロア

リールを形成してもよく；

R_{28} および R_{29} は、同一でも異なってもよく、それぞれ水素、 C_1

-4 アルキル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-4} ハロアル

キル、 C_{1-3} アルコキシル、 C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール、 $5 \sim 1$

員ヘテロアリール、 $3 \sim 10$ 員ヘテロシクリル、 C_{6-10} アリール

C_{1-4} アルキル、 $3 \sim 10$ 員ヘテロシクリル、 C_{1-3} アルキル、 $5 \sim 1$

員ヘテロアリール、 C_{1-3} アルキル、シアノ (C_{1-3} アルキル)、 C_1

-3 アルキルアルホニル、 C_{1-4} アルキル、または $3 \sim 10$ 員脂環式環を

示すか、または R_{28} および R_{29} は、それらが結合している窒素原子

と一緒になつて $3 \sim 10$ 員ヘテロシクリルまたは $5 \sim 10$ 員ヘテロア

リールを形成してもよく；

R_{30} は、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-4} ハロアル

キル、 C_{6-10} アリール、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリールまたは $3 \sim 10$

員ヘテロシクリルを示し；

R_{31} は、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-4} ハロアル

キル、 C_{6-10} アリール、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリールまたは $3 \sim 10$

員ヘテロシクリルを示し；

R_{32} は、 C_{1-4} アルキルまたは C_{6-10} アリールを示し；

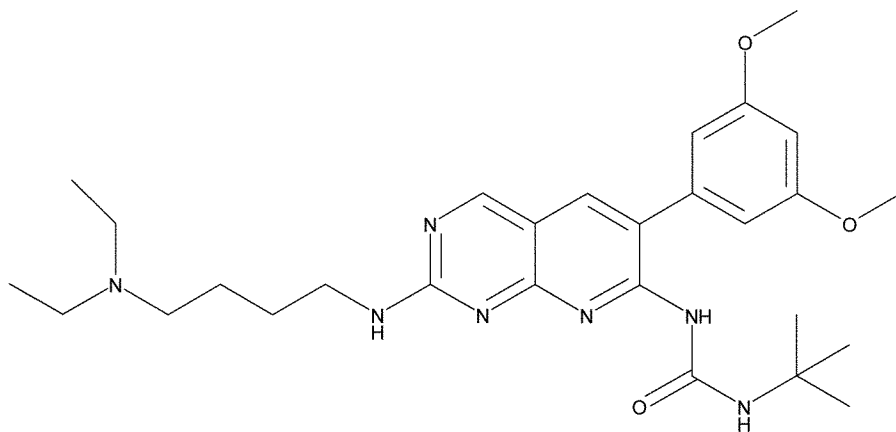
<P群>

ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 $-OH$ 、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-3} ハロアルコキシ、3～10員ヘテロシクリルアミノ、 $-SO_2R_{16}$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、および3～10員ヘテロシクリル。

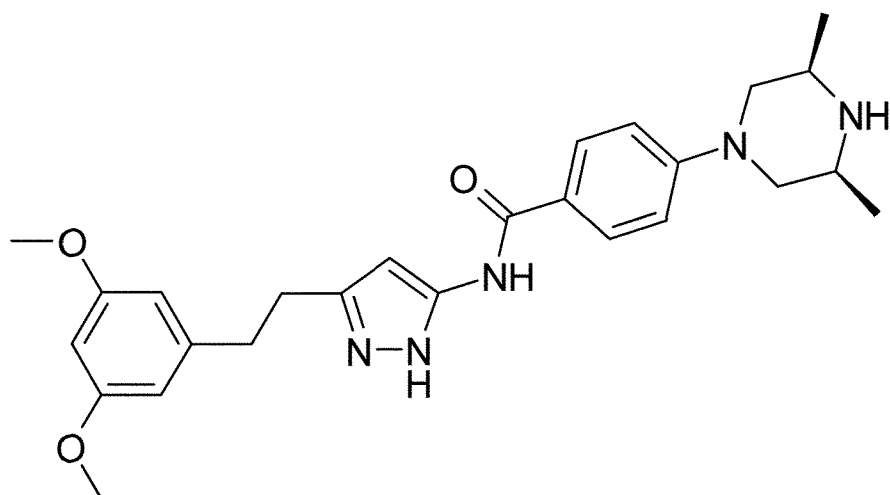
<Q群>

ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 $-OH$ 、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-6} モノヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ジヒドロキシアルキルまたは C_{1-6} トリヒドロキシアルキル、3～10員ヘテロシクリルアミン、 $-SO_2R_{16}$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 C_{3-7} シクロアルキル、 $-COR_{19}$ 、および C_{1-4} アルキルで置換されていてもよい3～10員ヘテロシクリル。

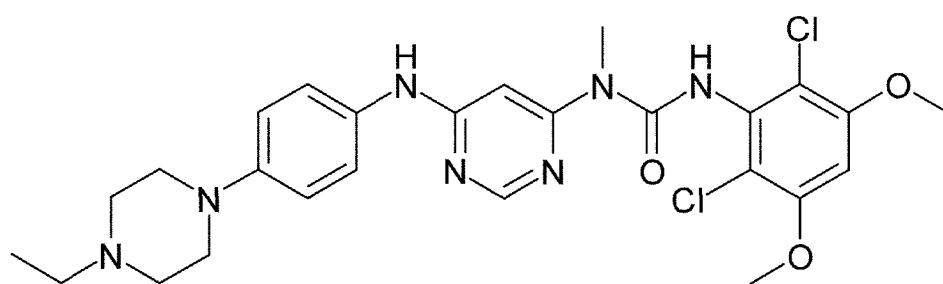
[化2]



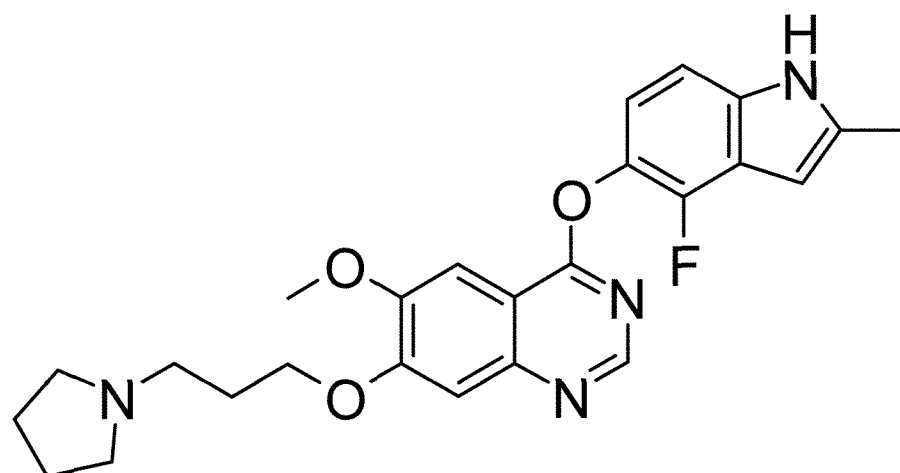
[化3]



[化4]

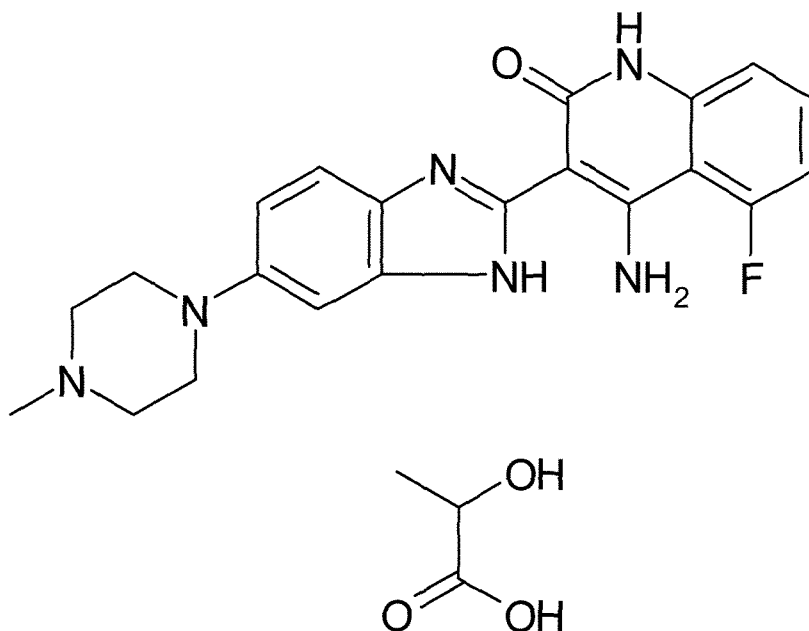


[化5]



、または

[化6]



。

[請求項37] 該FGFR阻害活性を有する化合物またはその薬学的に許容される塩が、式 (I) に示される化合物であって、A がインドールであり、 R_3 および R_4 がともに水素である化合物またはその薬学的に許容される塩である、請求項 36 記載の癌治療用医薬組成物。

[請求項38] FGFR阻害活性を有する化合物またはその薬学的に許容される塩の有効量を、請求項 1 乃至 7 のいずれか一項記載の融合ポリペプチドを発現するか、または該融合ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを有する癌患者に投与することを含む癌を治療または予防する方法。

[請求項39] 該患者が、請求項 26 乃至 30 のいずれか一項記載の方法により選択された患者である、請求項 38 記載の方法。

[請求項40] 該癌が、膀胱癌、脳腫瘍、頭頸部扁平上皮癌、肺癌、肺腺癌、肺扁平上皮癌、皮膚黒色腫、食道癌、胃癌または肝癌である、請求項 38 または 39 記載の方法。

[請求項41] 該癌が、膀胱癌である、請求項 38 または 39 記載の方法。

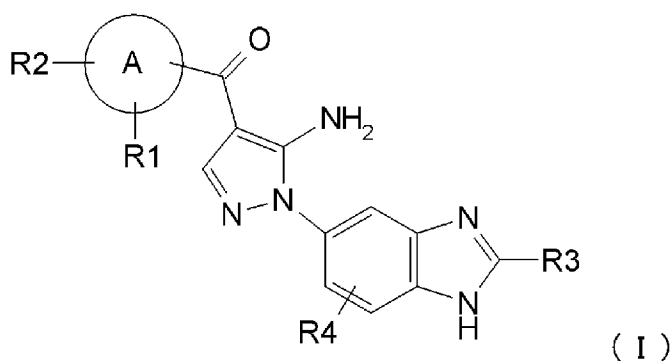
[請求項42] 該膀胱癌がTNM病期分類においてステージ 3 以上の病期に分類され

る、請求項41記載の方法。

[請求項43]

該FGFR阻害活性を有する化合物またはその薬学的に許容される塩が、下記式で示されるいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩である、請求項38乃至42のいずれか一項記載の方法：

[化1]



(式中、 $R_1 \sim R_4$ は、それぞれ独立に以下の基を示す；

R_1 は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、 C_{1-4} アルキル、 $-OR_5$ 、 $-NR_6R_7$ 、 $-(CR_8R_9)_nZ_1$ 、 $-C(O)NR_{12}R_{13}$ 、 $-SR_{14}$ 、 $-SOR_{15}$ 、 $-SO_2R_{16}$ 、 $-NR_{17}SO_2R_{18}$ 、 $COOH$ 、P群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい C_{6-10} アリール、Q群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい5～10員ヘテロアリールもしくは3～10員ヘテロシクリル、 $-COR_{19}$ 、 $-COOR_{20}$ 、 $-OC(O)R_{21}$ 、 $-NR_{22}C(O)R_{23}$ 、 $-NR_{24}C(S)R_{25}$ 、 $-C(S)NR_{26}R_{27}$ 、 $-SO_2NR_{28}R_{29}$ 、 $-OSO_2R_{30}$ 、 $-SO_3R_{31}$ または $-Si(R_{32})_3$ を示し；

R_2 は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、 C_{1-4} アルキル、 $-OR_5$ 、 $-NR_6R_7$ 、 $-(CR_8R_9)_nZ_1$ 、 $-C(O)NR_{12}R_{13}$ 、 $-S$

R_{14} 、 $-SOR_{15}$ 、 $-SO_2R_{16}$ 、 $-NR_{17}SO_2R_{18}$ 、 $COOH$ 、
 P群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい
 C_{6-10} アリール、Q群から独立して選択される1または複数の基
 で置換されていてもよい5～10員ヘテロアリールもしくは3～10
 員ヘテロシクリル、 $-COR_{19}$ 、 $-COOR_{20}$ 、 $-OC(O)R_{21}$
 $-NR_{22}C(O)R_{23}$ 、 $-NR_{24}C(S)R_{25}$ 、 $-C(S)NR_{26}R_{27}$ 、 $-SO_2NR_{28}R_{29}$ 、 $-OSO_2R_{30}$ 、 $-SO_3R_{31}$ または
 $-Si(R_{32})_3$ を示し；

または R_1 および R_2 は、それらが結合している原子と一緒になっ
 て、3～10員ヘテロシクリルまたは5～10員ヘテロアリールを形
 成し、ここで該ヘテロシクリルまたは該ヘテロアリールは、ハロゲン
 で置換されていてもよく；

R_3 は水素、 C_{1-5} アルキル、 C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキルまた
 は C_{1-4} ハロアルキルを示し；

R_4 は、水素、ハロゲン、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、ヒ
 ドロキシ、シアノ、ニトロ、 C_{1-4} アルコキシ、 $-(CH_2)_nZ_1$ 、
 $-NR_6R_7$ 、 $-OR_5$ 、 $-C(O)NR_{12}R_{13}$ 、 $-SR_{14}$ 、 $-SO$
 R_{15} 、 $-SO_2R_{16}$ 、 $NR_{17}SO_2R_{18}$ 、 $COOH$ 、 $-COR_{19}$ 、 $-$
 $COOR_{20}$ 、 $-OC(O)R_{21}$ 、 $-NR_{22}C(O)R_{23}$ 、 $-NR_{24}$
 $C(S)R_{25}$ 、 $-C(S)NR_{26}R_{27}$ 、 $-SO_2NR_{28}R_{29}$ 、 $-O$
 $SO_2R_{30}-SO_3R_{31}$ または $-Si(R_{32})_3$ を示し；

Aは、5～10員ヘテロアリール環または C_{6-10} アリール環であ
 り；

R_5 は C_{1-5} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキ
 ル C_{1-3} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-4} ハロ
 アルキル、 C_{1-3} アルコキシ C_{1-4} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ C_{1-4}
 アルコキシ C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アミノアルキル、 C_{1-4} アルキル
 アミノ C_{1-4} アルキル、ジ(C_{1-4} アルキル)アミノ C_{1-4} アルキル

、 C_{6-10} アリール、 C_{6-10} アリール C_{1-3} アルキル、Q群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい3～10員ヘテロシクリル C_{1-3} アルキル、3～10員ヘテロシクリル、5～10員ヘテロアリール、5～10員ヘテロアリール C_{1-3} アルキル、 C_{1-6} モノヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ジヒドロキシアルキルまたは C_{1-6} トリヒドロキシアルキルを示し；

R_6 および R_7 は、同一でも異なってもよく、それぞれ、水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-3} アルコキシ C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール C_{1-3} アルキル、3～10員ヘテロシクリル C_{1-3} アルキル、5～10員ヘテロアリール C_{1-3} アルキル、 C_{1-6} モノヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ジヒドロキシアルキル、 C_{1-6} トリヒドロキシアルキル、3～10員ヘテロシクリル、 C_{1-4} アミノアルキル、 C_{1-4} アルキルアミノ C_{1-4} アルキル、ジ(C_{1-4} アルキル)アミノ C_{1-4} アルキルまたはシアノ(C_{1-3} アルキル)を示すか、または R_6 および R_7 は、それらが結合している窒素原子と一緒に becoming 3～10員ヘテロシクリルまたは5～10員ヘテロアリールを形成し；

n は1～3を示し；

R_8 および R_9 は、同一でも異なってもよく、それぞれ水素、 C_{1-4} アルキルまたはハロゲンを示すか、または R_8 および R_9 は、それらが結合している炭素原子と一緒に becoming 脂環式環を形成してもよく；

Z_1 は、水素、 $NR_{10}R_{11}$ 、 $-OH$ 、またはQ群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい3～10員ヘテロシクリルもしくは5～10員ヘテロアリールを示し；

R_{10} および R_{11} は、同一でも異なってもよく、それぞれ C_{1-4} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-3} アルコキシ C_{1-4} アルキル、シアノ(C_{1-3} アルキル)または C_{1-3} アルキルスルホニル C_{1-4} アルキルを示すか、または R_{10} およ

び R_{11} は、それらが結合している窒素原子と一緒に3～10員ヘテロシクリルまたは5～10員ヘテロアリールを形成してもよく；

R_{12} および R_{13} は同一でも異なってもよく、それぞれ水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-3} アルコキシ C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール、5～10員ヘテロアリール、3～10員ヘテロシクリル、 C_{6-10} アリール C_{1-4} アルキル、3～10員ヘテロシクリル C_{1-3} アルキル、5～10員ヘテロアリール C_{1-3} アルキル、シアノ(C_{1-3} アルキル)、 C_{1-3} アルキルスルホニル C_{1-4} アルキル、3～10員脂環式環、5～10員ヘテロアリールまたは3～10員ヘテロシクリルを示すか、または R_{12} および R_{13} は、それらが結合している窒素原子と一緒に、Q群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい3～10員ヘテロシクリルもしくは5～10員ヘテロアリールを形成してもよく；

R_{14} は、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、P群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい C_{6-10} アリール、またはQ群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい5～10員ヘテロアリールもしくは3～10員ヘテロシクリルを示し；

R_{15} は、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、P群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい C_{6-10} アリール、またはQ群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい5～10員ヘテロアリールもしくは3～10員ヘテロシクリルを示し；

R_{16} は、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、P群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい C_{6-10} アリール、またはQ群から独立して

選択される 1 または複数の基で置換されていてもよい 5 ～ 10 員ヘテロアリアルもしくは 3 ～ 10 員ヘテロシクリルを示し；

R_{17} は、水素または C_{1-4} アルキルを示し；

R_{18} は、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、P 群から独立して選択される 1 または複数の基で置換されていてもよい C_{6-10} アリアル、または Q 群から独立して選択される 1 または複数の基で置換されていてもよい 5 ～ 10 員ヘテロアリアルもしくは 3 ～ 10 員ヘテロシクリルを示し；

R_{19} は、水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{6-10} アリアル、または Q 群から独立して選択される 1 または複数の基で置換されていてもよい 5 ～ 10 員ヘテロアリアルもしくは 3 ～ 10 員ヘテロシクリルを示し；

R_{20} は、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{6-10} アリアル、5 ～ 10 員ヘテロアリアルまたは 3 ～ 10 員ヘテロシクリルを示し；

R_{21} は、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{6-10} アリアル、5 ～ 10 員ヘテロアリアルまたは 3 ～ 10 員ヘテロシクリルを示し；

R_{22} は、水素、 C_{1-4} アルキルまたは C_{1-4} ハロアルキルを示し；

R_{23} は、水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{6-10} アリアル、5 ～ 10 員ヘテロアリアルまたは 3 ～ 10 員ヘテロシクリルを示し；

R_{24} は、水素、 C_{1-4} アルキルまたは C_{1-4} ハロアルキルを示し；

R_{25} は、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{6-10} アリアル、5 ～ 10 員ヘテロアリアルまたは 3 ～ 10 員ヘテロシクリルを示し；

R_{26} および R_{27} は、同一でも異なってもよく、それぞれ水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-4} ハロアル

キル、 C_{1-3} アルコキシル C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール、5～10員ヘテロアリール、3～10員ヘテロシクリル、 C_{6-10} アリール C_{1-4} アルキル、3～10員ヘテロシクリル C_{1-3} アルキル、5～10員ヘテロアリール C_{1-3} アルキル、シアノ (C_{1-3} アルキル)、 C_{1-3} アルキルスルホニル C_{1-4} アルキル、または3～10員脂環式環を示すか、または R_{26} および R_{27} は、それらが結合している窒素原子と一緒に becoming 3～10員ヘテロシクリルまたは5～10員ヘテロアリールを形成してもよく；

R_{28} および R_{29} は、同一でも異なってもよく、それぞれ水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-3} アルコキシル C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール、5～10員ヘテロアリール、3～10員ヘテロシクリル、 C_{6-10} アリール C_{1-4} アルキル、3～10員ヘテロシクリル C_{1-3} アルキル、5～10員ヘテロアリール C_{1-3} アルキル、シアノ (C_{1-3} アルキル)、 C_{1-3} アルキルスルホニル C_{1-4} アルキル、または3～10員脂環式環を示すか、または R_{28} および R_{29} は、それらが結合している窒素原子と一緒に becoming 3～10員ヘテロシクリルまたは5～10員ヘテロアリールを形成してもよく；

R_{30} は、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{6-10} アリール、5～10員ヘテロアリールまたは3～10員ヘテロシクリルを示し；

R_{31} は、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{6-10} アリール、5～10員ヘテロアリールまたは3～10員ヘテロシクリルを示し；

R_{32} は、 C_{1-4} アルキルまたは C_{6-10} アリールを示し；

<P群>

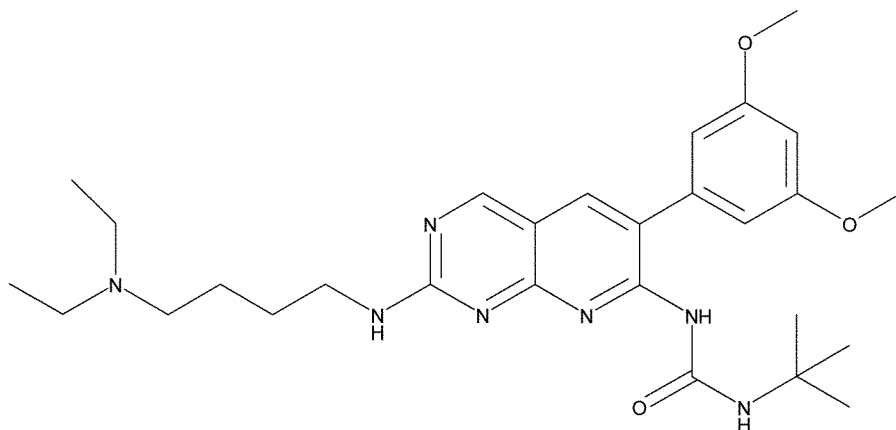
ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 $-OH$ 、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-3} ハロアルコキシ、3～10員ヘテロシクリルアミ

ノ、 $-\text{SO}_2\text{R}_{16}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、および3～10員ヘテロシクリル。

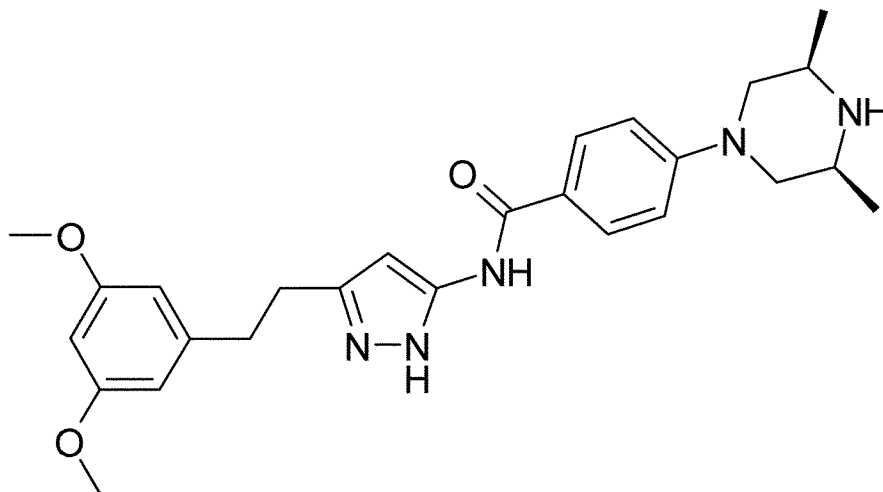
<Q群>

ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 $-\text{OH}$ 、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-6} モノヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ジヒドロキシアルキルまたは C_{1-6} トリヒドロキシアルキル、3～10員ヘテロシクリルアミン、 $-\text{SO}_2\text{R}_{16}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 C_{3-7} シクロアルキル、 $-\text{COR}_{19}$ 、および C_{1-4} アルキルで置換されていてもよい3～10員ヘテロシクリル。

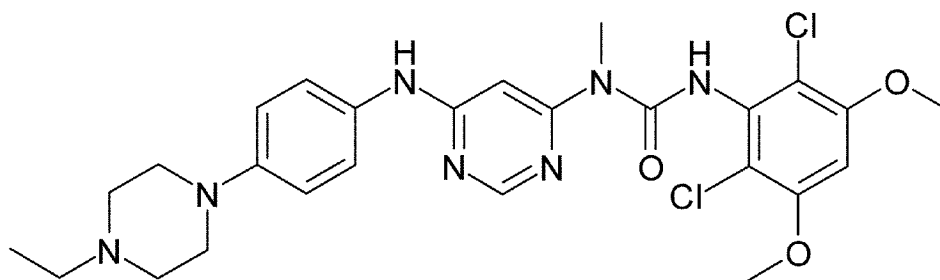
[化2]



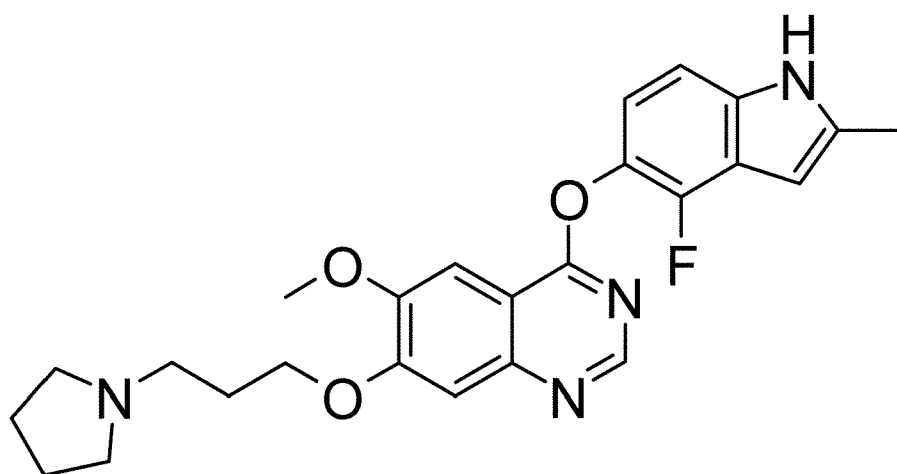
[化3]



[化4]

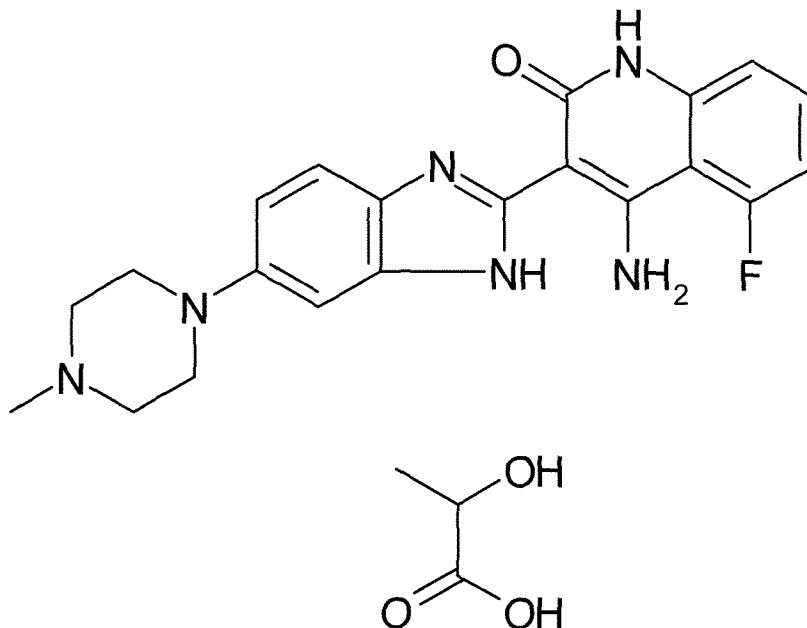


[化5]



、または

[化6]



。

[請求項44] 該FGFR阻害活性を有する化合物またはその薬学的に許容される塩が、式 (I) に示される化合物であって、Aがインドールであり、 R_3 および R_4 がともに水素である化合物またはその薬学的に許容される塩である、請求項43記載の方法。

[請求項45] 請求項1乃至7のいずれか一項記載の融合ポリペプチドを発現するか、または該融合ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを有する患者に投与するための癌治療用医薬組成物の製造における、FGFR阻害活性を有する化合物またはその薬学的に許容される塩の使用。

[請求項46] 該患者が、請求項26乃至30のいずれか一項記載の方法により選択された患者である、請求項45記載の使用。

[請求項47] 該癌が、膀胱癌、脳腫瘍、頭頸部扁平上皮癌、肺癌、肺腺癌、肺扁平上皮癌、皮膚黒色腫、食道癌、胃癌または肝癌である、請求項45または46記載の使用。

[請求項48] 該癌が、膀胱癌である、請求項45または46記載の使用。

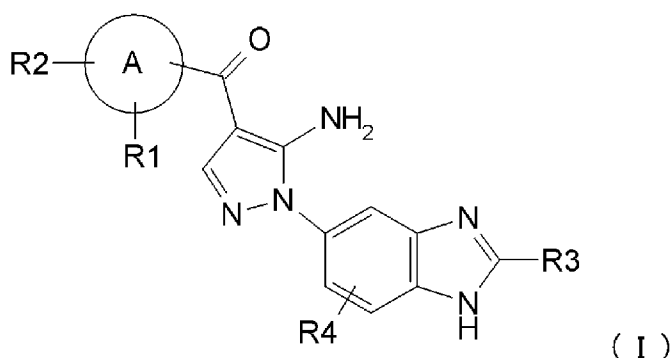
[請求項49] 該膀胱癌がTNM病期分類においてステージ3以上の病期に分類され

る、請求項48記載の使用。

[請求項50]

該FGFR阻害活性を有する化合物またはその薬学的に許容される塩が、下記式で示されるいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩である、請求項45乃至49のいずれか一項記載の使用：

[化1]



(式中、 $R_1 \sim R_4$ は、それぞれ独立に以下の基を示す；

R_1 は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、 C_{1-4} アルキル、 $-OR_5$ 、 $-NR_6R_7$ 、 $-(CR_8R_9)_nZ_1$ 、 $-C(O)NR_{12}R_{13}$ 、 $-SR_{14}$ 、 $-SOR_{15}$ 、 $-SO_2R_{16}$ 、 $-NR_{17}SO_2R_{18}$ 、 $COOH$ 、P群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい C_{6-10} アリール、Q群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい5～10員ヘテロアリールもしくは3～10員ヘテロシクリル、 $-COR_{19}$ 、 $-COOR_{20}$ 、 $-OC(O)R_{21}$ 、 $-NR_{22}C(O)R_{23}$ 、 $-NR_{24}C(S)R_{25}$ 、 $-C(S)NR_{26}R_{27}$ 、 $-SO_2NR_{28}R_{29}$ 、 $-OSO_2R_{30}$ 、 $-SO_3R_{31}$ または $-Si(R_{32})_3$ を示し；

R_2 は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、 C_{1-4} アルキル、 $-OR_5$ 、 $-NR_6R_7$ 、 $-(CR_8R_9)_nZ_1$ 、 $-C(O)NR_{12}R_{13}$ 、 $-S$

R_{14} 、 $-SOR_{15}$ 、 $-SO_2R_{16}$ 、 $-NR_{17}SO_2R_{18}$ 、 $COOH$ 、
 P群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい
 C_{6-10} アリール、Q群から独立して選択される1または複数の基
 で置換されていてもよい5～10員ヘテロアリールもしくは3～10
 員ヘテロシクリル、 $-COR_{19}$ 、 $-COOR_{20}$ 、 $-OC(O)R_{21}$
 $-NR_{22}C(O)R_{23}$ 、 $-NR_{24}C(S)R_{25}$ 、 $-C(S)NR_{26}R_{27}$ 、 $-SO_2NR_{28}R_{29}$ 、 $-OSO_2R_{30}$ 、 $-SO_3R_{31}$ または
 $-Si(R_{32})_3$ を示し；

または R_1 および R_2 は、それらが結合している原子と一緒になっ
 て、3～10員ヘテロシクリルまたは5～10員ヘテロアリールを形
 成し、ここで該ヘテロシクリルまたは該ヘテロアリールは、ハロゲン
 で置換されていてもよく；

R_3 は水素、 C_{1-5} アルキル、 C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキルまた
 は C_{1-4} ハロアルキルを示し；

R_4 は、水素、ハロゲン、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、ヒ
 ドロキシ、シアノ、ニトロ、 C_{1-4} アルコキシ、 $-(CH_2)_nZ_1$ 、
 $-NR_6R_7$ 、 $-OR_5$ 、 $-C(O)NR_{12}R_{13}$ 、 $-SR_{14}$ 、 $-SO$
 R_{15} 、 $-SO_2R_{16}$ 、 $NR_{17}SO_2R_{18}$ 、 $COOH$ 、 $-COR_{19}$ 、 $-$
 $COOR_{20}$ 、 $-OC(O)R_{21}$ 、 $-NR_{22}C(O)R_{23}$ 、 $-NR_{24}$
 $C(S)R_{25}$ 、 $-C(S)NR_{26}R_{27}$ 、 $-SO_2NR_{28}R_{29}$ 、 $-O$
 $SO_2R_{30}-SO_3R_{31}$ または $-Si(R_{32})_3$ を示し；

Aは、5～10員ヘテロアリール環または C_{6-10} アリール環であ
 り；

R_5 は C_{1-5} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキ
 ル C_{1-3} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-4} ハロ
 アルキル、 C_{1-3} アルコキシ C_{1-4} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ C_{1-4}
 アルコキシ C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アミノアルキル、 C_{1-4} アルキル
 アミノ C_{1-4} アルキル、ジ(C_{1-4} アルキル)アミノ C_{1-4} アルキル

、 C_{6-10} アリール、 C_{6-10} アリール C_{1-3} アルキル、Q群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい3～10員ヘテロシクリル C_{1-3} アルキル、3～10員ヘテロシクリル、5～10員ヘテロアリール、5～10員ヘテロアリール C_{1-3} アルキル、 C_{1-6} モノヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ジヒドロキシアルキルまたは C_{1-6} トリヒドロキシアルキルを示し；

R_6 および R_7 は、同一でも異なってもよく、それぞれ、水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-3} アルコキシ C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール C_{1-3} アルキル、3～10員ヘテロシクリル C_{1-3} アルキル、5～10員ヘテロアリール C_{1-3} アルキル、 C_{1-6} モノヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ジヒドロキシアルキル、 C_{1-6} トリヒドロキシアルキル、3～10員ヘテロシクリル、 C_{1-4} アミノアルキル、 C_{1-4} アルキルアミノ C_{1-4} アルキル、ジ(C_{1-4} アルキル)アミノ C_{1-4} アルキルまたはシアノ(C_{1-3} アルキル)を示すか、または R_6 および R_7 は、それらが結合している窒素原子と一緒に becoming 3～10員ヘテロシクリルまたは5～10員ヘテロアリールを形成し；

n は1～3を示し；

R_8 および R_9 は、同一でも異なってもよく、それぞれ水素、 C_{1-4} アルキルまたはハロゲンを示すか、または R_8 および R_9 は、それらが結合している炭素原子と一緒に becoming 脂環式環を形成してもよく；

Z_1 は、水素、 $NR_{10}R_{11}$ 、 $-OH$ 、またはQ群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい3～10員ヘテロシクリルもしくは5～10員ヘテロアリールを示し；

R_{10} および R_{11} は、同一でも異なってもよく、それぞれ C_{1-4} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-3} アルコキシ C_{1-4} アルキル、シアノ(C_{1-3} アルキル)または C_{1-3} アルキルスルホニル C_{1-4} アルキルを示すか、または R_{10} およ

び R_{11} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって3～10員ヘテロシクリルまたは5～10員ヘテロアリールを形成してもよく；

R_{12} および R_{13} は同一でも異なってもよく、それぞれ水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-3} アルコキシ C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール、5～10員ヘテロアリール、3～10員ヘテロシクリル、 C_{6-10} アリール C_{1-4} アルキル、3～10員ヘテロシクリル C_{1-3} アルキル、5～10員ヘテロアリール C_{1-3} アルキル、シアノ(C_{1-3} アルキル)、 C_{1-3} アルキルスルホニル C_{1-4} アルキル、3～10員脂環式環、5～10員ヘテロアリールまたは3～10員ヘテロシクリルを示すか、または R_{12} および R_{13} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、Q群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい3～10員ヘテロシクリルもしくは5～10員ヘテロアリールを形成してもよく；

R_{14} は、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、P群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい C_{6-10} アリール、またはQ群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい5～10員ヘテロアリールもしくは3～10員ヘテロシクリルを示し；

R_{15} は、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、P群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい C_{6-10} アリール、またはQ群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい5～10員ヘテロアリールもしくは3～10員ヘテロシクリルを示し；

R_{16} は、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、P群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい C_{6-10} アリール、またはQ群から独立して

選択される 1 または複数の基で置換されていてもよい 5 ～ 10 員ヘテロアリールもしくは 3 ～ 10 員ヘテロシクリルを示し；

R_{17} は、水素または C_{1-4} アルキルを示し；

R_{18} は、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、P 群から独立して選択される 1 または複数の基で置換されていてもよい C_{6-10} アリール、または Q 群から独立して選択される 1 または複数の基で置換されていてもよい 5 ～ 10 員ヘテロアリールもしくは 3 ～ 10 員ヘテロシクリルを示し；

R_{19} は、水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{6-10} アリール、または Q 群から独立して選択される 1 または複数の基で置換されていてもよい 5 ～ 10 員ヘテロアリールもしくは 3 ～ 10 員ヘテロシクリルを示し；

R_{20} は、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{6-10} アリール、5 ～ 10 員ヘテロアリールまたは 3 ～ 10 員ヘテロシクリルを示し；

R_{21} は、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{6-10} アリール、5 ～ 10 員ヘテロアリールまたは 3 ～ 10 員ヘテロシクリルを示し；

R_{22} は、水素、 C_{1-4} アルキルまたは C_{1-4} ハロアルキルを示し；

R_{23} は、水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{6-10} アリール、5 ～ 10 員ヘテロアリールまたは 3 ～ 10 員ヘテロシクリルを示し；

R_{24} は、水素、 C_{1-4} アルキルまたは C_{1-4} ハロアルキルを示し；

R_{25} は、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{6-10} アリール、5 ～ 10 員ヘテロアリールまたは 3 ～ 10 員ヘテロシクリルを示し；

R_{26} および R_{27} は、同一でも異なってもよく、それぞれ水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-4} ハロアル

キル、 C_{1-3} アルコキシル C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール、5～10員ヘテロアリール、3～10員ヘテロシクリル、 C_{6-10} アリール C_{1-4} アルキル、3～10員ヘテロシクリル C_{1-3} アルキル、5～10員ヘテロアリール C_{1-3} アルキル、シアノ (C_{1-3} アルキル)、 C_{1-3} アルキルスルホニル C_{1-4} アルキル、または3～10員脂環式環を示すか、または R_{26} および R_{27} は、それらが結合している窒素原子と一緒に becoming 3～10員ヘテロシクリルまたは5～10員ヘテロアリールを形成してもよく；

R_{28} および R_{29} は、同一でも異なってもよく、それぞれ水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-3} アルコキシル C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール、5～10員ヘテロアリール、3～10員ヘテロシクリル、 C_{6-10} アリール C_{1-4} アルキル、3～10員ヘテロシクリル C_{1-3} アルキル、5～10員ヘテロアリール C_{1-3} アルキル、シアノ (C_{1-3} アルキル)、 C_{1-3} アルキルスルホニル C_{1-4} アルキル、または3～10員脂環式環を示すか、または R_{28} および R_{29} は、それらが結合している窒素原子と一緒に becoming 3～10員ヘテロシクリルまたは5～10員ヘテロアリールを形成してもよく；

R_{30} は、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{6-10} アリール、5～10員ヘテロアリールまたは3～10員ヘテロシクリルを示し；

R_{31} は、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{6-10} アリール、5～10員ヘテロアリールまたは3～10員ヘテロシクリルを示し；

R_{32} は、 C_{1-4} アルキルまたは C_{6-10} アリールを示し；

<P群>

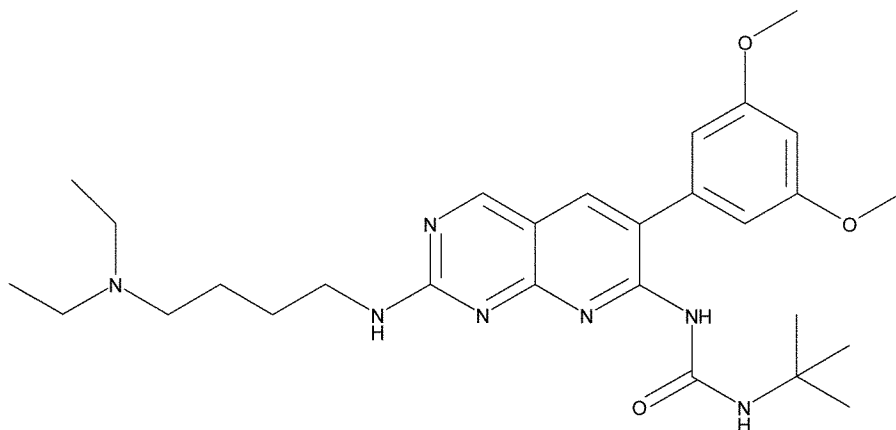
ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 $-OH$ 、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-3} ハロアルコキシ、3～10員ヘテロシクリルアミ

ノ、 $-\text{SO}_2\text{R}_{16}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、および3～10員ヘテロシクリル。

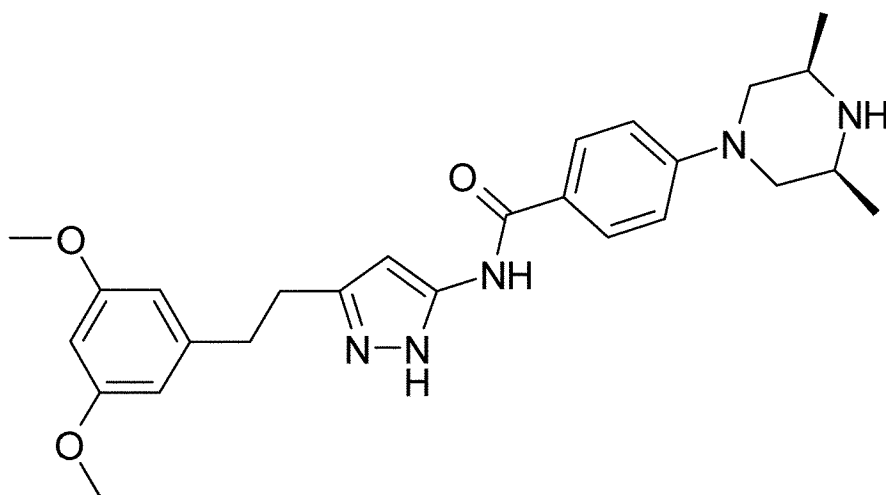
<Q群>

ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 $-\text{OH}$ 、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-6} モノヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ジヒドロキシアルキルまたは C_{1-6} トリヒドロキシアルキル、3～10員ヘテロシクリルアミン、 $-\text{SO}_2\text{R}_{16}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 C_{3-7} シクロアルキル、 $-\text{COR}_{19}$ 、および C_{1-4} アルキルで置換されていてもよい3～10員ヘテロシクリル。

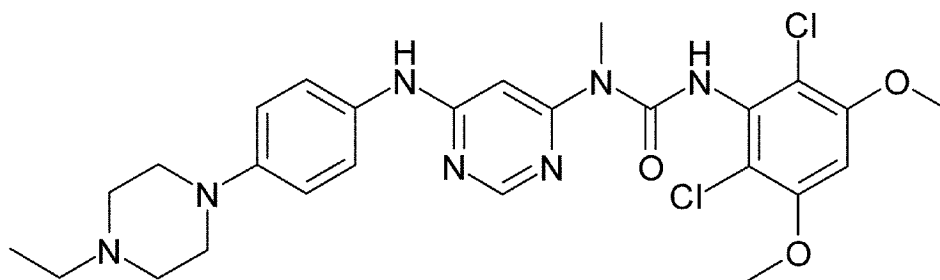
[化2]



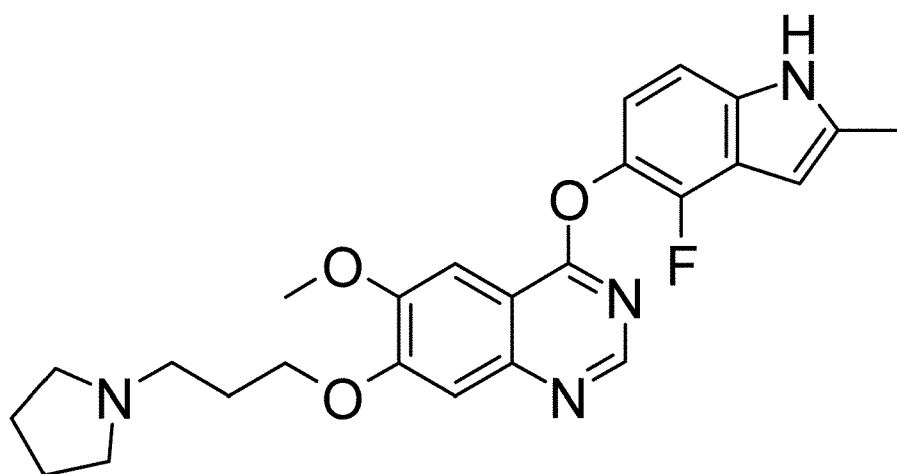
[化3]



[化4]

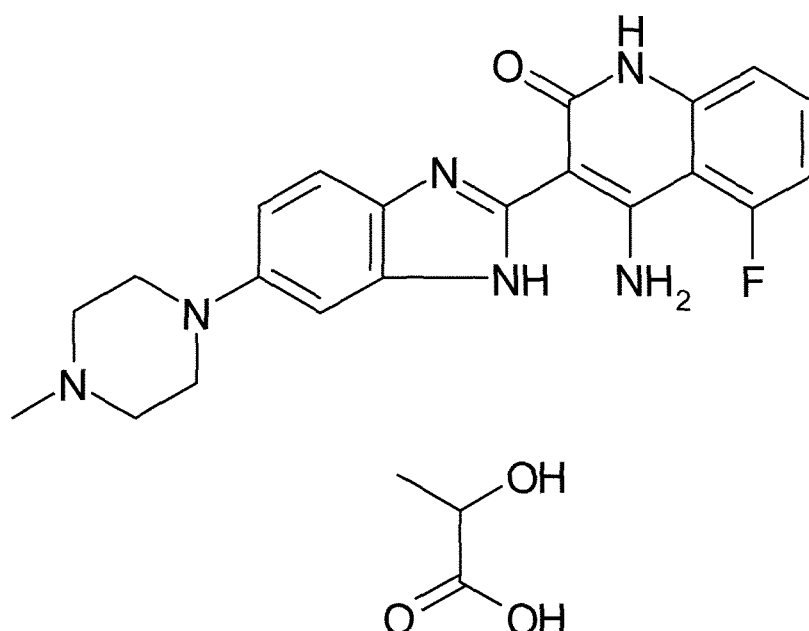


[化5]



、または

[化6]



。

[請求項51] 該FGFR阻害活性を有する化合物またはその薬学的に許容される塩が、式 (I) に示される化合物であって、A がインドールであり、 R_3 および R_4 がともに水素である化合物またはその薬学的に許容される塩である、請求項50記載の使用。

[請求項52] 請求項1乃至7のいずれか一項記載の融合ポリペプチドを発現するか、または該融合ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを有する癌患者の治療または予防における使用のためのFGFR阻害活性を有する化合物またはその薬学的に許容される塩。

[請求項53] 該患者が、請求項26乃至30のいずれか一項記載の方法により選択された患者である、請求項52記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[請求項54] 該癌が、膀胱癌、脳腫瘍、頭頸部扁平上皮癌、肺癌、肺腺癌、肺扁平上皮癌、皮膚黒色腫、食道癌、胃癌または肝癌である、請求項52または53記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

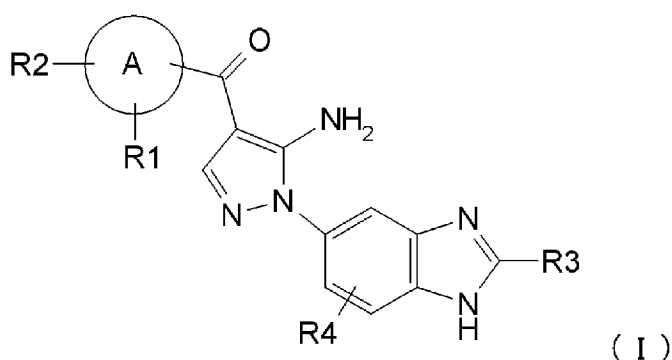
[請求項55] 該癌が、膀胱癌である、請求項52または53記載の化合物または

その薬学的に許容される塩。

[請求項56] 該膀胱癌がTNM病期分類においてステージ3以上の病期に分類される、請求項55記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[請求項57] 該FGFR阻害活性を有する化合物またはその薬学的に許容される塩が、下記式で示されるいずれかの化合物またはその薬学的に許容される塩である、請求項52乃至56のいずれか一項記載の化合物またはその薬学的に許容される塩：

[化1]



(式中、 $R_1 \sim R_4$ は、それぞれ独立に以下の基を示す；

R_1 は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、 C_{1-4} アルキル、 $-OR_5$ 、 $-NR_6R_7$ 、 $-(CR_8R_9)_nZ_1$ 、 $-C(O)NR_{12}R_{13}$ 、 $-SR_{14}$ 、 $-SOR_{15}$ 、 $-SO_2R_{16}$ 、 $-NR_{17}SO_2R_{18}$ 、 $COOH$ 、P群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい C_{6-10} アリール、Q群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい5～10員ヘテロアリールもしくは3～10員ヘテロシクリル、 $-COR_{19}$ 、 $-COOR_{20}$ 、 $-OC(O)R_{21}$ 、 $-NR_{22}C(O)R_{23}$ 、 $-NR_{24}C(S)R_{25}$ 、 $-C(S)NR_{26}R_{27}$ 、 $-SO_2NR_{28}R_{29}$ 、 $-OSO_2R_{30}$ 、 $-SO_3R_{31}$ または $-Si(R_{32})_3$ を示し；

R_2 は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 C_{1-4} ハ

ロアルキル、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、 C_{1-4} アルキル、 $-OR_5$ 、 $-NR_6R_7$ 、 $-(CR_8R_9)_nZ_1$ 、 $-C(O)NR_{12}R_{13}$ 、 $-SR_{14}$ 、 $-SOR_{15}$ 、 $-SO_2R_{16}$ 、 $-NR_{17}SO_2R_{18}$ 、 $COOH$ 、 P 群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい C_{6-10} アリール、 Q 群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい5～10員ヘテロアリールもしくは3～10員ヘテロシクリル、 $-COR_{19}$ 、 $-COOR_{20}$ 、 $-OC(O)R_{21}$ 、 $-NR_{22}C(O)R_{23}$ 、 $-NR_{24}C(S)R_{25}$ 、 $-C(S)NR_{26}R_{27}$ 、 $-SO_2NR_{28}R_{29}$ 、 $-OSO_2R_{30}$ 、 $-SO_3R_{31}$ または $-Si(R_{32})_3$ を示し；

または R_1 および R_2 は、それらが結合している原子と一緒になって、3～10員ヘテロシクリルまたは5～10員ヘテロアリールを形成し、ここで該ヘテロシクリルまたは該ヘテロアリールは、ハロゲンで置換されていてもよく；

R_3 は水素、 C_{1-5} アルキル、 C_{6-10} アリール、 C_{1-6} アルキルまたは C_{1-4} ハロアルキルを示し；

R_4 は、水素、ハロゲン、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、 C_{1-4} アルコキシ、 $-(CH_2)_nZ_1$ 、 $-NR_6R_7$ 、 $-OR_5$ 、 $-C(O)NR_{12}R_{13}$ 、 $-SR_{14}$ 、 $-SOR_{15}$ 、 $-SO_2R_{16}$ 、 $NR_{17}SO_2R_{18}$ 、 $COOH$ 、 $-COR_{19}$ 、 $-COOR_{20}$ 、 $-OC(O)R_{21}$ 、 $-NR_{22}C(O)R_{23}$ 、 $-NR_{24}C(S)R_{25}$ 、 $-C(S)NR_{26}R_{27}$ 、 $-SO_2NR_{28}R_{29}$ 、 $-OSO_2R_{30}$ 、 $-SO_3R_{31}$ または $-Si(R_{32})_3$ を示し；

A は、5～10員ヘテロアリール環または C_{6-10} アリール環であり；

R_5 は C_{1-5} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-3} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-4} ハロ

アルキル、 C_{1-3} アルコキシ C_{1-4} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ C_{1-4} アルコキシ C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アミノアルキル、 C_{1-4} アルキルアミノ C_{1-4} アルキル、ジ(C_{1-4} アルキル)アミノ C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール、 C_{6-10} アリール C_{1-3} アルキル、Q群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい3~10員ヘテロシクリル C_{1-3} アルキル、3~10員ヘテロシクリル、5~10員ヘテロアリール、5~10員ヘテロアリール C_{1-3} アルキル、 C_{1-6} モノヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ジヒドロキシアルキルまたは C_{1-6} トリヒドロキシアルキルを示し；

R_6 および R_7 は、同一でも異なってもよく、それぞれ、水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-3} アルコキシ C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール C_{1-3} アルキル、3~10員ヘテロシクリル C_{1-3} アルキル、5~10員ヘテロアリール C_{1-3} アルキル、 C_{1-6} モノヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ジヒドロキシアルキル、 C_{1-6} トリヒドロキシアルキル、3~10員ヘテロシクリル、 C_{1-4} アミノアルキル、 C_{1-4} アルキルアミノ C_{1-4} アルキル、ジ(C_{1-4} アルキル)アミノ C_{1-4} アルキルまたはシアノ(C_{1-3} アルキル)を示すか、または R_6 および R_7 は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって3~10員ヘテロシクリルまたは5~10員ヘテロアリールを形成し；

n は1~3を示し；

R_8 および R_9 は、同一でも異なってもよく、それぞれ水素、 C_{1-4} アルキルまたはハロゲンを示すか、または R_8 および R_9 は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって脂環式環を形成してもよく；

Z_1 は、水素、 $NR_{10}R_{11}$ 、 $-OH$ 、またはQ群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい3~10員ヘテロシクリルもしくは5~10員ヘテロアリールを示し；

R_{10} および R_{11} は、同一でも異なってもよく、それぞれ C_{1-4} アル

キル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-3} アルコキシ C_{1-4} アルキル、シアノ (C_{1-3} アルキル) または C_{1-3} アルキルスルホニル C_{1-4} アルキルを示すか、または R_{10} および R_{11} は、それらが結合している窒素原子と一緒に3～10員ヘテロシクリルまたは5～10員ヘテロアリールを形成してもよく；

R_{12} および R_{13} は同一でも異なってもよく、それぞれ水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-3} アルコキシ C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール、5～10員ヘテロアリール、3～10員ヘテロシクリル、 C_{6-10} アリール C_{1-4} アルキル、3～10員ヘテロシクリル C_{1-3} アルキル、5～10員ヘテロアリール C_{1-3} アルキル、シアノ (C_{1-3} アルキル)、 C_{1-3} アルキルスルホニル C_{1-4} アルキル、3～10員脂環式環、5～10員ヘテロアリールまたは3～10員ヘテロシクリルを示すか、または R_{12} および R_{13} は、それらが結合している窒素原子と一緒に、Q群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい3～10員ヘテロシクリルもしくは5～10員ヘテロアリールを形成してもよく；

R_{14} は、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、P群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい C_{6-10} アリール、またはQ群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい5～10員ヘテロアリールもしくは3～10員ヘテロシクリルを示し；

R_{15} は、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、P群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい C_{6-10} アリール、またはQ群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい5～10員ヘテロアリールもしくは3～10員ヘテロシクリルを示し；

R_{16} は、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、P群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい C_{6-10} アリール、またはQ群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい5～10員ヘテロアリールもしくは3～10員ヘテロシクリルを示し；

R_{17} は、水素または C_{1-4} アルキルを示し；

R_{18} は、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、P群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい C_{6-10} アリール、またはQ群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい5～10員ヘテロアリールもしくは3～10員ヘテロシクリルを示し；

R_{19} は、水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{6-10} アリール、またはQ群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい5～10員ヘテロアリールもしくは3～10員ヘテロシクリルを示し；

R_{20} は、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{6-10} アリール、5～10員ヘテロアリールまたは3～10員ヘテロシクリルを示し；

R_{21} は、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{6-10} アリール、5～10員ヘテロアリールまたは3～10員ヘテロシクリルを示し；

R_{22} は、水素、 C_{1-4} アルキルまたは C_{1-4} ハロアルキルを示し；

R_{23} は、水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{6-10} アリール、5～10員ヘテロアリールまたは3～10員ヘテロシクリルを示し；

R_{24} は、水素、 C_{1-4} アルキルまたは C_{1-4} ハロアルキルを示し；

R_{25} は、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{6-10} アリール、5～10員ヘテロアリールまたは3～10

員ヘチロシクリルを示し；

R_{26} および R_{27} は、同一でも異なってもよく、それぞれ水素、 C_1

-4 アルキル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-4} ハロアル

キル、 C_{1-3} アルコキシル、 C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール、 $5 \sim 1$

員ヘチロアリール、 $3 \sim 10$ 員ヘチロシクリル、 C_{6-10} アリール

C_{1-4} アルキル、 $3 \sim 10$ 員ヘチロシクリル、 C_{1-3} アルキル、 $5 \sim 1$

員ヘチロアリール、 C_{1-3} アルキル、シアノ (C_{1-3} アルキル)、 C_1

-3 アルキルアルホニル、 C_{1-4} アルキル、または $3 \sim 10$ 員脂環式環を

示すか、または R_{26} および R_{27} は、それらが結合している窒素原子

と一緒になつて $3 \sim 10$ 員ヘチロシクリルまたは $5 \sim 10$ 員ヘチロア

リールを形成してもよく；

R_{28} および R_{29} は、同一でも異なってもよく、それぞれ水素、 C_1

-4 アルキル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-4} ハロアル

キル、 C_{1-3} アルコキシル、 C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール、 $5 \sim 1$

員ヘチロアリール、 $3 \sim 10$ 員ヘチロシクリル、 C_{6-10} アリール

C_{1-4} アルキル、 $3 \sim 10$ 員ヘチロシクリル、 C_{1-3} アルキル、 $5 \sim 1$

員ヘチロアリール、 C_{1-3} アルキル、シアノ (C_{1-3} アルキル)、 C_1

-3 アルキルアルホニル、 C_{1-4} アルキル、または $3 \sim 10$ 員脂環式環を

示すか、または R_{28} および R_{29} は、それらが結合している窒素原子

と一緒になつて $3 \sim 10$ 員ヘチロシクリルまたは $5 \sim 10$ 員ヘチロア

リールを形成してもよく；

R_{30} は、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-4} ハロアル

キル、 C_{6-10} アリール、 $5 \sim 10$ 員ヘチロアリールまたは $3 \sim 10$

員ヘチロシクリルを示し；

R_{31} は、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-4} ハロアル

キル、 C_{6-10} アリール、 $5 \sim 10$ 員ヘチロアリールまたは $3 \sim 10$

員ヘチロシクリルを示し；

R_{32} は、 C_{1-4} アルキルまたは C_{6-10} アリールを示し；

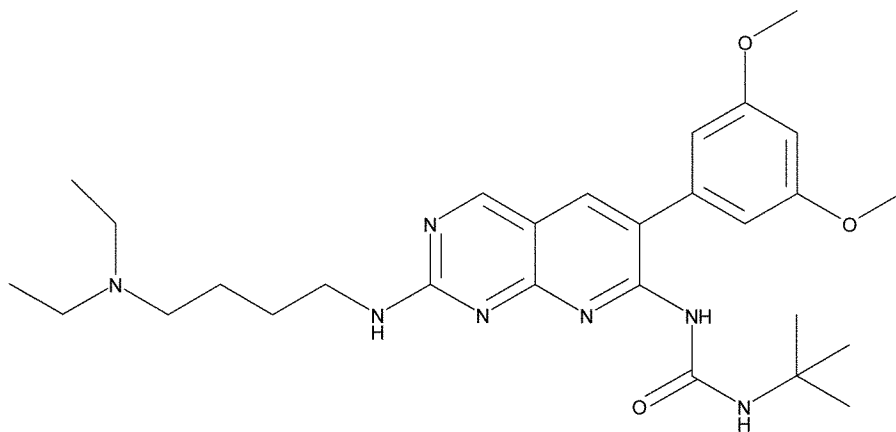
<P群>

ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 $-OH$ 、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-3} ハロアルコキシ、3～10員ヘテロシクリルアミノ、 $-SO_2R_{16}$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、および3～10員ヘテロシクリル。

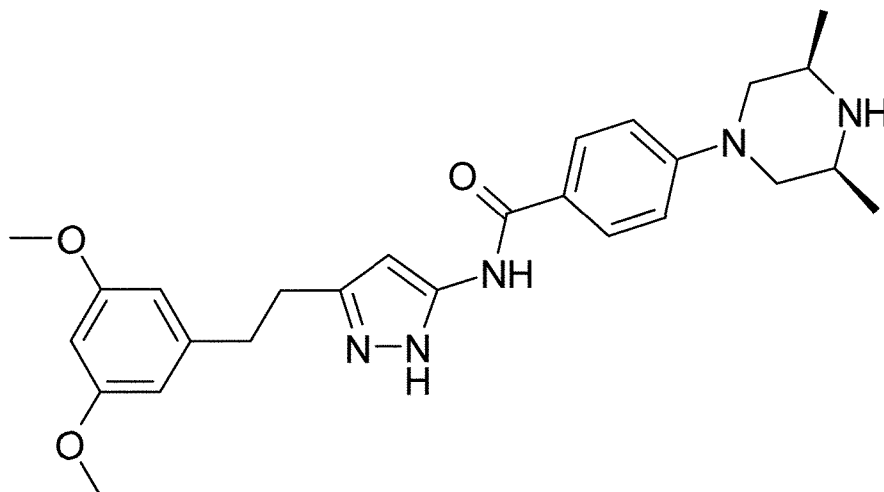
<Q群>

ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 $-OH$ 、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-6} モノヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ジヒドロキシアルキルまたは C_{1-6} トリヒドロキシアルキル、3～10員ヘテロシクリルアミン、 $-SO_2R_{16}$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 C_{3-7} シクロアルキル、 $-COR_{19}$ 、および C_{1-4} アルキルで置換されていてもよい3～10員ヘテロシクリル。

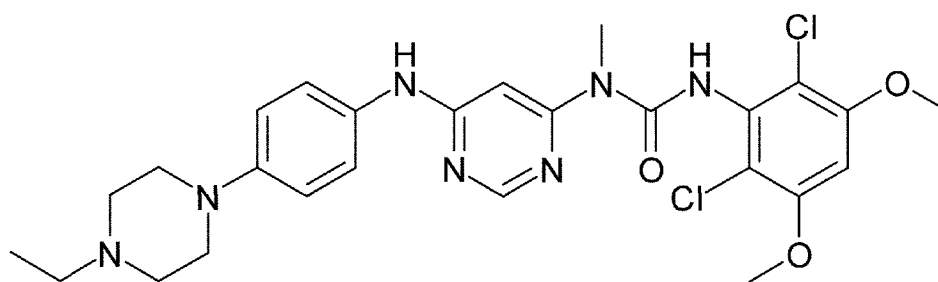
[化2]



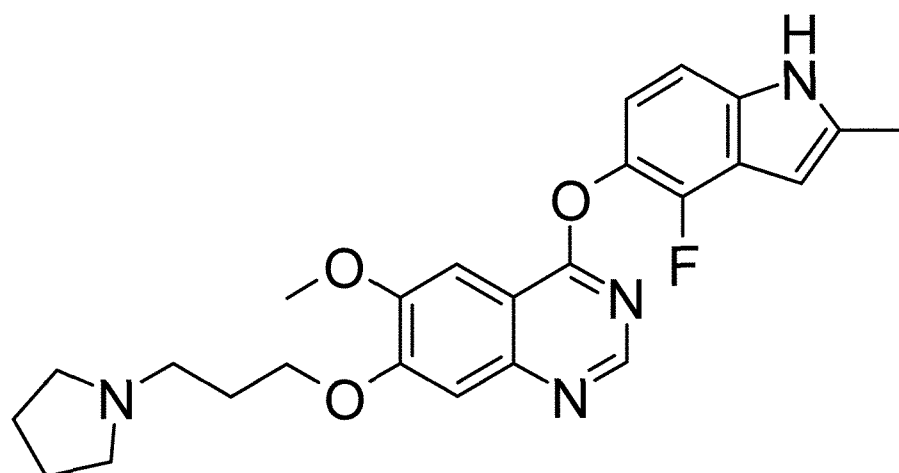
[化3]



[化4]

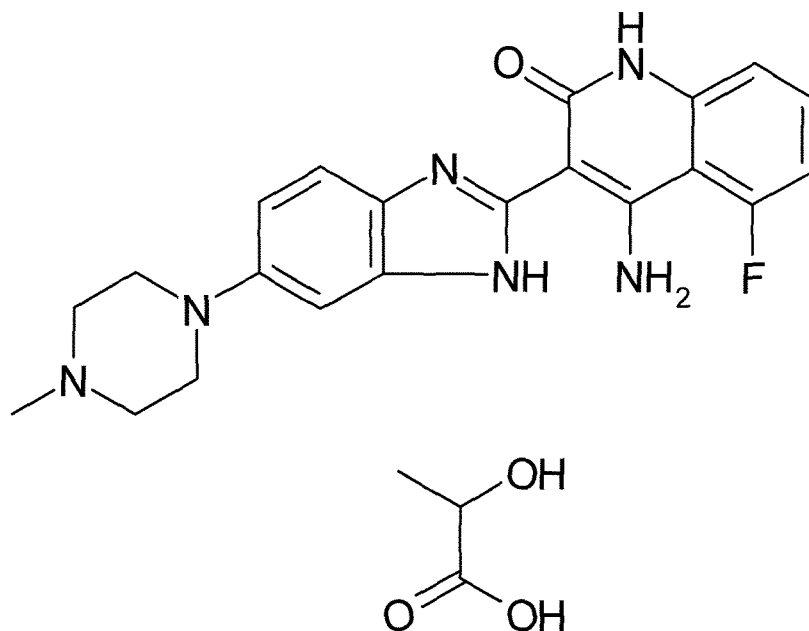


[化5]



、または

[化6]



。

[請求項58] 該FGFR阻害活性を有する化合物またはその薬学的に許容される塩が、式 (I) に示される化合物であって、A がインドールであり、R₃ および R₄ がともに水素である化合物またはその薬学的に許容される塩である、請求項 5 7 記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[請求項59] 以下の工程を含む、FGFR阻害活性を有する化合物を同定する方法：

(a) 被検化合物の存在下および不存在下で、請求項 1 乃至 7 のいずれか一項記載の融合ポリペプチドを発現する細胞をそれぞれ培養し、細胞増殖のレベルを決定する工程；

(b) 被検化合物の存在下で該細胞を培養した場合の細胞増殖のレベルを、被検化合物の不存在下で該細胞を培養した場合の細胞増殖のレベルと比較する工程；および

(c) 被検化合物の存在下で該細胞を培養した場合の細胞増殖のレベルが、被検化合物の不存在下で該細胞を培養した場合の細胞増殖のレベルより低い場合は、該被検化合物がFGFR阻害活性を有すると判定

する工程。

[請求項60]

以下の工程を含む、FGFR阻害活性を有する化合物を同定する方法：

(a) 請求項1乃至7のいずれか一項記載の融合ポリペプチドを発現する細胞を移植された非ヒト哺乳動物に、被検化合物を投与し、該細胞の増殖のレベルを決定する工程；

(b) 工程(a)で決定された細胞増殖のレベルを、該被検化合物の投与を受けていない該細胞を移植された非ヒト哺乳動物において決定された該細胞の細胞増殖のレベルと比較する工程；および

(c) 工程(a)で決定された細胞増殖のレベルが、該被検化合物の投与を受けていない該細胞を移植された非ヒト哺乳動物において決定された該細胞の細胞増殖のレベルより低い場合は、該被検化合物がFGFR阻害活性を有すると判定する工程。

[請求項61]

該細胞が、癌細胞である、請求項59または60記載の方法。

[請求項62]

該細胞が、膀胱癌細胞、脳腫瘍細胞、頭頸部扁平上皮癌細胞、肺癌細胞、肺腺癌細胞、肺扁平上皮癌細胞皮膚黒色腫細胞、食道癌細胞、胃癌細胞または肝癌細胞である、請求項61記載の方法。