

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成31年4月11日(2019.4.11)

【公表番号】特表2018-507214(P2018-507214A)

【公表日】平成30年3月15日(2018.3.15)

【年通号数】公開・登録公報2018-010

【出願番号】特願2017-543981(P2017-543981)

【国際特許分類】

C 0 7 D 471/04 (2006.01)

C 0 7 D 471/10 (2006.01)

A 6 1 K 31/438 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

A 6 1 K 31/519 (2006.01)

A 6 1 K 31/527 (2006.01)

C 1 2 N 9/99 (2006.01)

【F I】

C 0 7 D 471/04 1 1 3

C 0 7 D 471/10 C S P

C 0 7 D 471/04 1 1 8

A 6 1 K 31/438

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/02

A 6 1 K 31/519

A 6 1 K 31/527

C 1 2 N 9/99 Z N A

【手続補正書】

【提出日】平成31年2月26日(2019.2.26)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

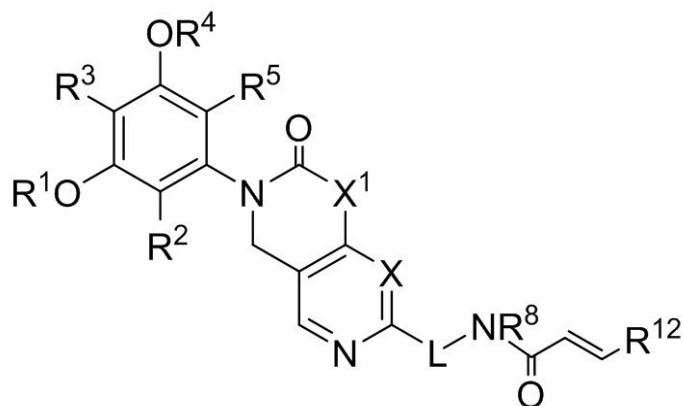
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



(I)

(式 中、

X¹ は CR¹⁰R¹¹ または NR⁷ であり；X は N または CR⁶ であり；R¹ は C₁ - 3 アルキル または C₁ - 3 ハロアルキル であり；R² は H、ハロ、C₁ - 3 アルキル、C₁ - 3 ハロアルキル、CN または C₁ - 3 アルコキシ であり；R³ は H、ハロ、C₁ - 3 アルキル、C₁ - 3 ハロアルキル、CN または C₁ - 3 アルコキシ であり；R⁴ は C₁ - 3 アルキル または C₁ - 3 ハロアルキル であり；R⁵ は H、ハロ、C₁ - 3 アルキル、C₁ - 3 ハロアルキル、CN または C₁ - 3 アルコキシ であり；

R⁶ は、H、ハロ、CN、OR^{a4}、SR^{a4}、C(O)NR^{c4}R^{d4}、OC(O)NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}C(O)R^{b4}、NR^{c4}C(O)OR^{a4}、NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}S(O)R^{b4}、NR^{c4}S(O)₂R^{b4}、NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}、S(O)R^{b4}、S(O)NR^{c4}R^{d4}、S(O)₂R^{b4}、S(O)₂NR^{c4}R^{d4}、C₁ - 6 アルキル、C₂ - 6 アルケニル、C₂ - 6 アルキニル、C₁ - 6 ハロアルキル、フェニル、C₃ - 6 シクロアルキル、炭素及び N、O 及び S から独立して選択される 1、2 または 3 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員のヘテロアリール部分、及び炭素及び N、O 及び S から独立して選択される 1、2 または 3 個のヘテロ原子を有する 4 ~ 7 員のヘテロシクロアルキル部分から選択され；前記 R⁶ の、C₁ - 6 アルキル、C₂ - 6 アルケニル、C₂ - 6 アルキニル、フェニル、C₃ - 6 シクロアルキル、5 ~ 6 員のヘテロアリール、及び 4 ~ 7 員のヘテロシクロアルキル基は、それぞれ R^{10A} から独立に選択される 1、2 または 3 個の置換基で任意に置換されており；

R⁷ は、H、C(O)NR^{c4}R^{d4}、S(O)R^{b4}、S(O)NR^{c4}R^{d4}、S(O)₂R^{b4}、S(O)₂NR^{c4}R^{d4}、C₁ - 6 アルキル、C₂ - 6 アルケニル、C₂ - 6 アルキニル、C₁ - 6 ハロアルキル、フェニル、C₃ - 6 シクロアルキル、炭素及び N、O 及び S から独立して選択される 1、2 または 3 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員のヘテロアリール、及び炭素及び N、O 及び S から独立して選択される 1、2 または 3 個のヘテロ原子を有する 4 ~ 7 員のヘテロシクロアルキル部分から選択され；前記 R⁷ の、C₁ - 6 アルキル、C₂ - 6 アルケニル、C₂ - 6 アルキニル、フェニル、C₃ - 6 シクロアルキル、5 ~ 6 員のヘテロアリール、及び 4 ~ 7 員のヘテロシクロアルキル基は、それぞれ R^{10A} から独立に選択される 1、2 または 3 個の置換基で任意に置換されており；

L は、-(CR¹³R¹⁴)_n- (但し、R¹³ 及び R¹⁴ はそれぞれ独立して H、C₁ - 6 アルキル、C₆ - 10 アリール、5 ~ 10 員ヘテロアリールまたは 4 ~ 10 員ヘテ

ロシクロアルキルであり、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{6-10} アリール、5～10員のヘテロアリールまたは4～7員のヘテロシクロアルキルは、1～3個の R^{17} 基で任意に置換されていてもよく、下付き文字 n は1又は2である。)であり；

R^8 は、H、またはハロ、CN、 OR^a9 、 $C(O)NR^c9R^d9$ 、 NR^c9R^d9 、 $NR^c9C(O)R^b9$ 、 $NR^c9C(O)OR^a9$ 、 $NR^c9C(O)NR^c9R^d9$ 、 $NR^c9S(O)R^b9$ 、 $NR^c9S(O)_2R^b9$ 、 $NR^c9S(O)_2NR^c9R^d9$ 、 $S(O)R^b9$ 、 $S(O)NR^c9R^d9$ 、 $S(O)_2R^b9$ 、 $S(O)_2NR^c9R^d9$ 、フェニル、 C_{3-7} シクロアルキル、炭素及びN、O及びSから独立して選択される1、2または3個のヘテロ原子を有する5～6員のヘテロアリール部分、及び炭素及びN、O及びSから独立して選択される1、2または3個のヘテロ原子を有する4～7員のヘテロシクロアルキル基で任意に置換された C_{1-4} アルキルであり；前記 R^8 の、フェニル、 C_{3-7} シクロアルキル、5～6員のヘテロアリール、及び4～7員のヘテロシクロアルキル基は、それぞれ1又は2個の R^{19} 基で任意に置換されており；

R^{10} 及び R^{11} は、それぞれ独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{6-10} アリール、 C_{3-10} シクロアルキル、炭素及びN、O及びSから独立して選択される1、2または3個のヘテロ原子を有する5～10員のヘテロアリール部分、及び炭素及びN、O及びSから独立して選択される1、2または3個のヘテロ原子を有する4～10員のヘテロシクロアルキル部分から選択され；前記 R^{10} 及び R^{11} の、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{6-10} アリール、 C_{3-10} シクロアルキル、5～10員のヘテロアリール、及び4～10員のヘテロシクロアルキル基は、それぞれ1、2、3または4個の R^{10A} で任意に置換されており；

R^{10A} は、出現ごとに独立して、ハロ、CN、 NO_2 、 OR^a4 、 SR^a4 、 $C(O)R^b4$ 、 $C(O)NR^c4R^d4$ 、 $C(O)OR^a4$ 、 $OC(O)R^b4$ 、 $OC(O)NR^c4R^d4$ 、 $C(=NR^e4)NR^c4R^d4$ 、 $NR^c4C(=NR^e4)NR^c4R^d4$ 、 NR^c4R^d4 、 $NR^c4C(O)R^b4$ 、 $NR^c4C(O)OR^a4$ 、 $NR^c4C(O)NR^c4R^d4$ 、 $NR^c4S(O)R^b4$ 、 $NR^c4S(O)_2R^b4$ 、 $NR^c4S(O)_2NR^c4R^d4$ 、 $S(O)R^b4$ 、 $S(O)NR^c4R^d4$ 、 $S(O)_2R^b4$ 、 $S(O)_2NR^c4R^d4$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、フェニル、 C_{3-6} シクロアルキル、炭素及びN、O及びSから独立して選択される1、2または3個のヘテロ原子を有する5～6員のヘテロアリール部分、及び炭素及びN、O及びSから独立して選択される1、2または3個のヘテロ原子を有する4～7員のヘテロシクロアルキル部分から選択され；前記 R^{10A} の、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、フェニル、 C_{3-6} シクロアルキル、5～6員のヘテロアリール、及び4～7員のヘテロシクロアルキル基は、それぞれ R^{19} から独立に選択される1、2または3個の置換基で任意に置換されており；

R^a4 、 R^b4 、 R^c4 、及び R^d4 は、出現ごとに独立して、H、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、フェニル、 C_{3-6} シクロアルキル、炭素及びN、O及びSから独立して選択される1、2または3個のヘテロ原子を有する5～6員のヘテロアリール部分、及び炭素及びN、O及びSから独立して選択される1、2または3個のヘテロ原子を有する4～7員のヘテロシクロアルキル部分から選択され；前記 R^a4 、 R^b4 、 R^c4 、及び R^d4 の、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、フェニル、 C_{3-6} シクロアルキル、5～6員のヘテロアリール、及び4～7員のヘテロシクロアルキル基は、それぞれ R^{19} から独立に選択される1、2または3個の置換基で任意に置換されており；

あるいは、 R^c4 、及び R^d4 は、それらが結合する窒素原子と共に、 R^{19} から独立に選択される1、2または3個の置換基で任意に置換された4-、5-、6-または7-員のヘテロシクロアルキル基を形成し；

R^e4 は、出現ごとにHまたは C_{1-4} アルキルであり；

あるいは、 R^{10} 、及び R^{11} は、それらが結合する炭素原子と共に、3 -、4 -、5 -、6 - または7 - 員のシクロアルキル基または4 -、5 -、6 -、7 -、8 -、9 - または10 - 員のヘテロシクロアルキル基を形成し、前記3 -、4 -、5 -、6 - または7 - 員のシクロアルキル基または4 -、5 -、6 -、7 -、8 -、9 - または10 - 員のヘテロシクロアルキル基は1、2、3または4個の R^{10A} でそれぞれ任意に置換されており；

R^{12} は、Hまたは R^{17} で任意に置換されていてもよい C_{1-4} アルキルであり；

R^{17} は、出現ごとに独立して、ハロ、CN、 NO_2 、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 $C(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cS(O)R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2NR^cR^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $S(O)_2NR^cR^d$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、フェニル、 C_{3-6} シクロアルキル、炭素及びN、O及びSから独立して選択される1、2または3個のヘテロ原子を有する5～6員のヘテロアリアル部分、及び炭素及びN、O及びSから選択される1、2または3個のヘテロ原子を有する4～7員のヘテロシクロアルキル部分から選択され；前記 R^{17} の、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、フェニル、 C_{3-6} シクロアルキル、5～6員のヘテロアリアル、及び4～7員のヘテロシクロアルキル基は、それぞれ R^{19} から独立に選択される1、2または3個の置換基で任意に置換されており；

R^a 、 R^b 、 R^c 、及び R^d は、出現ごとに独立して、H、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、フェニル、 C_{3-6} シクロアルキル、炭素及びN、O及びSから独立して選択される1、2または3個のヘテロ原子を有する5～6員のヘテロアリアル部分、及び炭素及びN、O及びSから独立して選択される1、2または3個のヘテロ原子を有する4～7員のヘテロシクロアルキル部分から選択され；前記 R^a 、 R^b 、 R^c 、及び R^d の、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、フェニル、 C_{3-6} シクロアルキル、5～6員のヘテロアリアル、及び4～7員のヘテロシクロアルキル基は、それぞれ R^{19} から独立に選択される1、2または3個の置換基で任意に置換されており；

あるいは、 R^c 、及び R^d は、それらが結合する窒素原子と共に、 R^{19} から独立に選択される1、2または3個の置換基で任意に置換された4 -、5 -、6 - または7 - 員のヘテロシクロアルキル基を形成し；

R^e は、出現ごとにHまたは C_{1-4} アルキルであり；

R^{19} は、出現ごとに独立して、ハロ、CN、 NO_2 、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cS(O)R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2NR^cR^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $S(O)_2NR^cR^d$ 、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、及び C_{1-4} ハロアルキルから選択され；

R^a 、 R^c 、及び R^d は、出現ごとに独立して、H及び C_{1-4} アルキルから選択され；そして

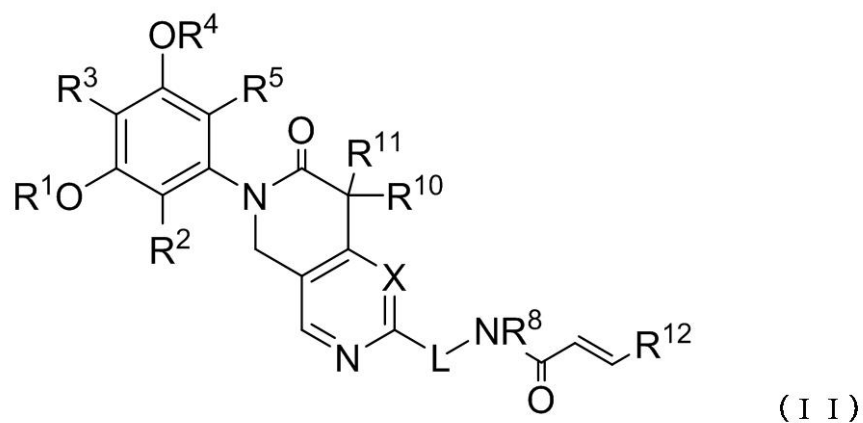
R^b は、出現ごとに独立して C_{1-4} アルキルである。）

で表される化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項2】

式(II)：

【化 2】

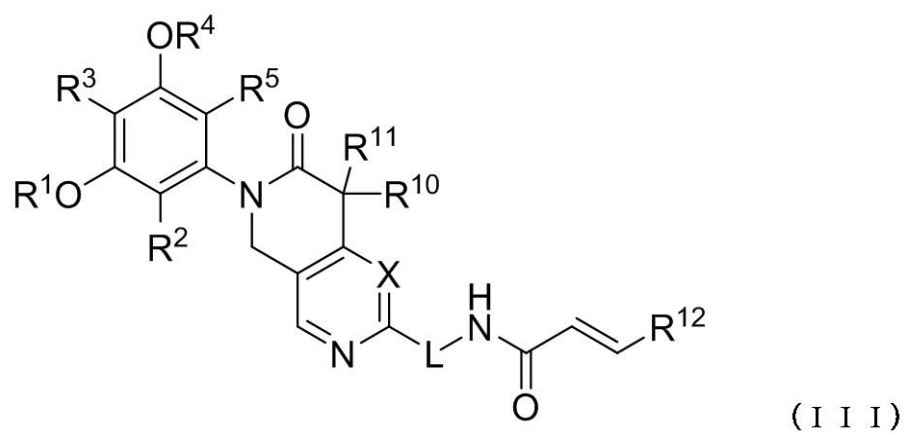


を有する請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 3】

式 (I I I) :

【化 3】

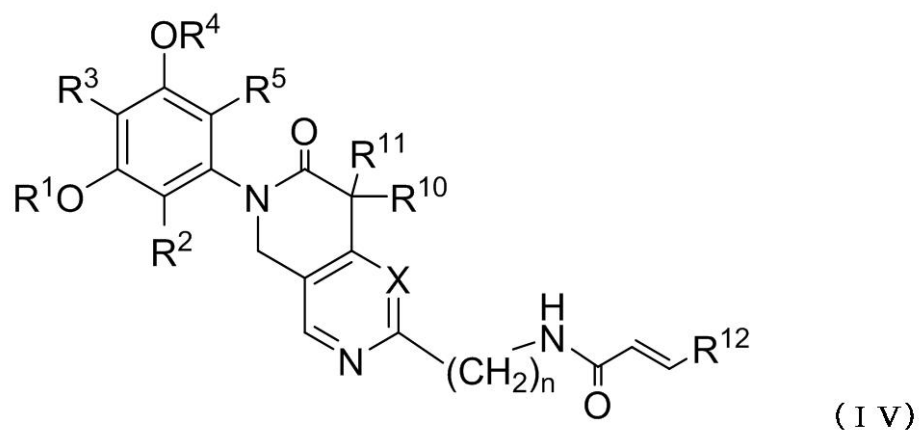


を有する請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 4】

式 (I V) :

【化 4】



を有する請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

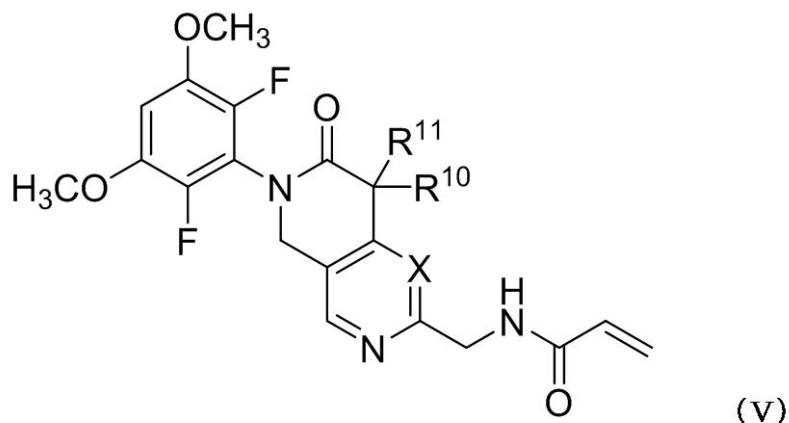
【請求項 5】

R^2 は F であり、 R^5 は F である請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 6】

式 (V) :

【化 5】

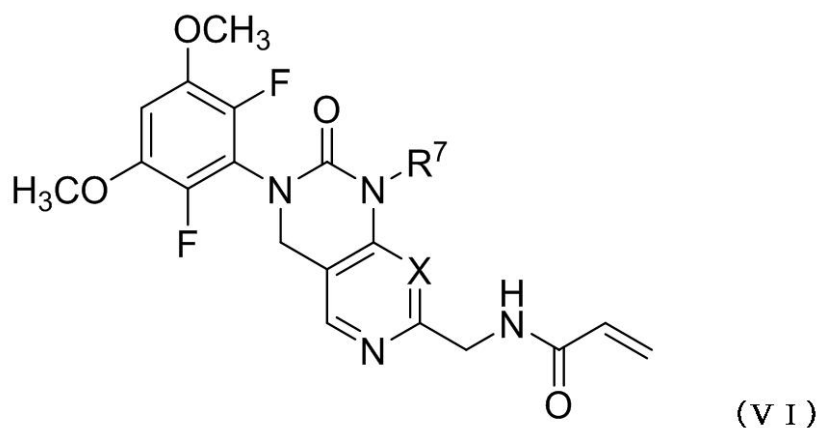


を有する請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 7】

下記式 (VI) :

【化 6】



を有する請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 8】

R^7 が、 C_{1-6} アルキル、フェニル、5 員または 6 員のヘテロアリール、 C_{3-6} シクロアルキルまたは 4 ~ 6 員のヘテロシクロアルキルであり、そのそれぞれは、任意に、ハロ、 C_{1-4} アルキル CN、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、フェニル、 C_{3-6} シクロアルキル、5 員または 6 員のヘテロアリール、または 4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルで置換される請求項 1 または 7 に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 9】

R^7 が、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n - ブチル、シアノメチル、2, 2 - トリフルオロエチル、フェニル、3 - ピリジル、1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル、1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル、テトラヒドロフラン - 3 - イル、3, 3 - ジフルオロシクロブチル、2 - メトキシエチル、シクロプロピル、シクロプロ

ピルメチル、2, 2 - ジフルオロエチル、ベンジル、3 - フルオロベンジル、ピリジン - 3 - イルメチル、(1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)メチル、(1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル)メチル、(テトラヒドロフラニル - 3 - イル)メチル、2 - フルオロエチル、4 - ピリジル、(ピペリジン - 4 - イル)メチル、(1 - メチルピペリジン - 4 - イル)メチル、(1 - メトキシカルボニルピペリジン - 4 - イル)メチル、(1 - メチルスルホニルピペリジン - 4 - イル)メチル、テトラヒドロピラン - 4 - イル、シクロブチル、シクロペンチル、イソブチル、1 - (シクロブチルメチル)、または4 - メチル - N - イソプロピルピペリジン - 1 - カルボキサミドである請求項1、7及び8のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項10】

R⁷が、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n - ブチル、シアノメチル、2, 2, 2 - トリフルオロエチル、フェニル、3 - ピリジル、1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル、1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル、テトラヒドロフラン - 3 - イル、3, 3 - ジフルオロシクロブチル、2 - メトキシエチル、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、2, 2 - ジフルオロエチル、ベンジル、3 - フルオロベンジル、ピリジン - 3 - イルメチル、(1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)メチル、(1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル)メチルまたは(テトラヒドロフラニル - 3 - イル)メチルである請求項1及び7～9のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項11】

R⁷が、エチル、プロピル、イソプロピル、シアノメチル、2, 2, 2 - トリフルオロエチル、2, 2 - ジフルオロエチル、フェニル、3 - ピリジル、1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル、テトラヒドロフラン - 3 - イル、3, 3 - ジフルオロシクロブチル、2 - メトキシエチル、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、3 - フルオロベンジル、ピリジン - 3 - イルメチル、(1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)メチル、または(テトラヒドロフラニル - 3 - イル)メチルである請求項1及び7～10のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項12】

R¹⁰が、C₁ - ₆ アルキルであり、R¹¹はC₁ - ₆ アルキルである請求項1～6のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項13】

R¹⁰及びR¹¹がそれぞれメチルである請求項1～6のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項14】

R¹⁰及びR¹¹が、それらが結合する炭素原子と共に、3 - 、4 - 、5 - 、6 - または7 - 員のシクロアルキル基を形成する請求項1～6のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項15】

R¹⁰及びR¹¹が、それらが結合する炭素原子と共に、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシル基を形成する請求項1～6のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項16】

R¹⁰及びR¹¹が、それらが結合する炭素原子と共に、シクロプロピルまたはシクロペンチルを形成する請求項1～6のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項17】

R¹⁰及びR¹¹が、それらが結合する炭素原子と共に、シクロプロピル基を形成する請求項1～6のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項18】

R¹⁰及びR¹¹が、それらが結合する炭素原子と共に、4 - 、5 - 、6 - または7 -

員のヘテロシクロアルキル基を形成する請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 19】

R^{10} 及び R^{11} が、それらが結合する炭素原子と共に、テトラヒドロピラニル基を形成する請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 20】

L が $-(CR^{13}R^{14})_n-$ (但し、 R^{13} 及び R^{14} がそれぞれ独立して H または C_{1-4} アルキルである) である請求項 1 ~ 3、5 及び 8 ~ 19 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 21】

R^{13} 及び R^{14} が H である請求項 1 ~ 3、5 及び 8 ~ 20 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 22】

L が C_{1-3} アルキレンである請求項 1 ~ 3、5 及び 8 ~ 19 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 23】

L が $-CH_2C(R^{13})(R^{14})-$ または $-C(R^{13})(R^{14})CH_2-$ である請求項 1 ~ 3、5 及び 8 ~ 19 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 24】

L が $-CH_2-$ である請求項 1 ~ 5 及び 8 ~ 19 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 25】

R^1 及び R^4 が C_{1-6} アルキルである請求項 1 ~ 5 及び 8 ~ 24 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 26】

R^1 及び R^4 がメチルである請求項 1 ~ 5 及び 8 ~ 24 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 27】

X が CH または N である請求項 1 ~ 26 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 28】

X が CH である請求項 1 ~ 27 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 29】

X が N である請求項 1 ~ 27 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 30】

R^{12} が H である請求項 1 ~ 5 及び 8 ~ 29 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 31】

R^8 が H である請求項 1 ~ 2、5 及び 8 ~ 30 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 32】

N - { [2' - (2, 6 - ジフルオロ - 3, 5 - ジメトキシフェニル) - 3' - オキソ - 2' , 3' - ジヒドロ - 1' H - スピロ [シクロプロパン - 1 , 4' - [2 , 7] ナフチリジン] - 6' - イル] メチル } アクリルアミドである請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩である。

【請求項 33】

N - ((3 - (2, 6 - ジフルオロ - 3, 5 - ジメトキシフェニル) - 1 - エチル - 2

- オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル)
メチル) アクリルアミドである請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な
塩。

【請求項 3 4】

N - ((3 - (2 , 6 - ジフルオロ - 3 , 5 - ジメトキシフェニル) - 2 - オキソ - 1
- (ピリジン - 3 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミ
ジン - 7 - イル) メチル) アクリルアミドである請求項 1 に記載の化合物、またはその薬
学的に受容可能な塩。

【請求項 3 5】

N - ((6 ' - (2 , 6 - ジフルオロ - 3 , 5 - ジメトキシフェニル) - 7 ' - オキソ
- 6 ' , 7 ' - ジヒドロ - 5 ' H - スピロ [シクロプロパン - 1 , 8 ' - ピリド [4 , 3
- d] ピリミジン] - 2 ' - イル) メチル) アクリルアミドである請求項 1 に記載の化合
物、またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 3 6】

N - ((3 - (2 , 6 - ジフルオロ - 3 , 5 - ジメトキシフェニル) - 1 - エチル - 2
- オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル)
メチル) アクリルアミド ;

N - ((3 - (2 , 6 - ジフルオロ - 3 , 5 - ジメトキシフェニル) - 2 - オキソ - 1
- (ピリジン - 3 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミ
ジン - 7 - イル) メチル) アクリルアミド ;

N - ((6 ' - (2 , 6 - ジフルオロ - 3 , 5 - ジメトキシフェニル) - 7 ' - オキソ
- 6 ' , 7 ' - ジヒドロ - 5 ' H - スピロ [シクロプロパン - 1 , 8 ' - ピリド [4 , 3
- d] ピリミジン] - 2 ' - イル) メチル) アクリルアミド ;

N - ((2 ' - (2 , 6 - ジフルオロ - 3 , 5 - ジメトキシフェニル) - 3 ' - オキソ
- 2 ' , 3 ' - ジヒドロ - 1 ' H - スピロ [シクロペンタン - 1 , 4 ' - [2 , 7] ナフ
チリジン] - 6 ' - イル) メチル) アクリルアミド ;

N - ((3 - (2 , 6 - ジフルオロ - 3 , 5 - ジメトキシフェニル) - 2 - オキソ - 1
- フェニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル
) メチル) アクリルアミド ;

N - ((3 - (2 , 6 - ジフルオロ - 3 , 5 - ジメトキシフェニル) - 1 - (1 - メチ
ル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド
[4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) メチル) アクリルアミド ;

(S) - N - ((3 - (2 , 6 - ジフルオロ - 3 , 5 - ジメトキシフェニル) - 2 - オ
キソ - 1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [4
4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) メチル) アクリルアミド ;

N - ((3 - (2 , 6 - ジフルオロ - 3 , 5 - ジメトキシフェニル) - 1 - (3 , 3 -
ジフルオロシクロブチル) - 2 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [4 , 3
- d] ピリミジン - 7 - イル) メチル) アクリルアミド ;

N - ((1 - シクロプロピル - 3 - (2 , 6 - ジフルオロ - 3 , 5 - ジメトキシフェニ
ル) - 2 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 7
- イル) メチル) アクリルアミド ;

N - ((3 - (2 , 6 - ジフルオロ - 3 , 5 - ジメトキシフェニル) - 1 - (2 - メト
キシエチル) - 2 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミ
ジン - 7 - イル) メチル) アクリルアミド ;

N - ((3 - (2 , 6 - ジフルオロ - 3 , 5 - ジメトキシフェニル) - 2 - オキソ - 1
- プロピル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル
) メチル) アクリルアミド ;

N - ((1 - (シクロプロピルメチル) - 3 - (2 , 6 - ジフルオロ - 3 , 5 - ジメト
キシフェニル) - 2 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリ
ミジン - 7 - イル) メチル) アクリルアミド ;

N - ((3 - (2 , 6 - ジフルオロ - 3 , 5 - ジメトキシフェニル) - 1 - (2 , 2 - ジフルオロエチル) - 2 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) メチル) アクリルアミド ;

N - ((3 - (2 , 6 - ジフルオロ - 3 , 5 - ジメトキシフェニル) - 1 - イソプロピル - 2 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) メチル) アクリルアミド ;

N - ((3 - (2 , 6 - ジフルオロ - 3 , 5 - ジメトキシフェニル) - 1 - (3 - フルオロベンジル) - 2 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) メチル) アクリルアミド ;

N - ((3 - (2 , 6 - ジフルオロ - 3 , 5 - ジメトキシフェニル) - 2 - オキソ - 1 - (ピリジン - 3 - イルメチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) メチル) アクリルアミド ;

N - ((3 - (2 , 6 - ジフルオロ - 3 , 5 - ジメトキシフェニル) - 1 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) メチル) - 2 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) メチル) アクリルアミド ;

(R) - N - ((3 - (2 , 6 - ジフルオロ - 3 , 5 - ジメトキシフェニル) - 2 - オキソ - 1 - ((テトラヒドロフラン - 3 - イル) メチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) メチル) アクリルアミド ;

N - ((1 - (シアノメチル) - 3 - (2 , 6 - ジフルオロ - 3 , 5 - ジメトキシフェニル) - 2 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) メチル) アクリルアミド ; 及び

N - ((3 - (2 , 6 - ジフルオロ - 3 , 5 - ジメトキシフェニル) - 2 - オキソ - 1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) メチル) アクリルアミド

から選択される請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 37】

N - ((3 - (2 , 6 - ジフルオロ - 3 , 5 - ジメトキシフェニル) - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) メチル) アクリルアミド ;

N - ((3 - (2 , 6 - ジフルオロ - 3 , 5 - ジメトキシフェニル) - 2 - オキソ - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) メチル) アクリルアミド ;

N - ((7 - (2 , 6 - ジフルオロ - 3 , 5 - ジメトキシフェニル) - 5 , 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 2 , 7 - ナフチリジン - 3 - イル) メチル) アクリルアミド ;

N - ((1 - シクロブチル - 3 - (2 , 6 - ジフルオロ - 3 , 5 - ジメトキシフェニル) - 2 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) メチル) アクリルアミド ;

N - ((3 - (2 , 6 - ジフルオロ - 3 , 5 - ジメトキシフェニル) - 2 - オキソ - 1 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) メチル) アクリルアミド ;

N - ((3 - (2 , 6 - ジフルオロ - 3 , 5 - ジメトキシフェニル) - 1 - (2 - フルオロエチル) - 2 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) メチル) アクリルアミド ;

N - ((1 - シクロペンチル - 3 - (2 , 6 - ジフルオロ - 3 , 5 - ジメトキシフェニル) - 2 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) メチル) アクリルアミド ;

N - ((3 - (2 , 6 - ジフルオロ - 3 , 5 - ジメトキシフェニル) - 1 - イソブチル - 2 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) メチル) アクリルアミド ;

N - ((1 - (シクロブチルメチル) - 3 - (2 , 6 - ジフルオロ - 3 , 5 - ジメトキシフェニル) - 2 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) メチル) アクリルアミド ;

(S) - N - ((3 - (2 , 6 - ジフルオロ - 3 , 5 - ジメトキシフェニル) - 2 - オキソ - 1 - ((テトラヒドロフラン - 3 - イル) メチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) メチル) アクリルアミド ;

N - ((3 - (2 , 6 - ジフルオロ - 3 , 5 - ジメトキシフェニル) - 1 - ((1 - メチルピペリジン - 4 - イル) メチル) - 2 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) メチル) アクリルアミド ;

メチル 4 - ((7 - (アクリルアミドメチル) - 3 - (2 , 6 - ジフルオロ - 3 , 5 - ジメトキシフェニル) - 2 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 1 (2 H) - イル) メチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート ;

4 - ((7 - (アクリルアミドメチル) - 3 - (2 , 6 - ジフルオロ - 3 , 5 - ジメトキシフェニル) - 2 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 1 (2 H - イル) メチル) - N - イソプロピルピペリジン - 1 - カルボキサミド ;

N - ((3 - (2 , 6 - ジフルオロ - 3 , 5 - ジメトキシフェニル) - 1 - ((1 - (メチルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) - 2 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) メチル) アクリルアミド ;

N - ((3 - (2 , 6 - ジフルオロ - 3 , 5 - ジメトキシフェニル) - 1 - エチル - 2 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) メチル) アクリルアミド ; 及び

N - ((2 ' - (2 , 6 - ジフルオロ - 3 , 5 - ジメトキシフェニル) - 5 ' - メチル - 3 ' - オキソ - 2 ' , 3 ' - ジヒドロ - 1 ' H - スピロ [シクロプロパン - 1 , 4 ' - [2 , 7] ナフチリジン] - 6 ' - イル) メチル) アクリルアミド

から選択される請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 38】

請求項 1 ~ 37 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩と、薬学的に受容可能な担体または賦形剤とを含む医薬組成物。

【請求項 39】

F G F R 4 酵素を阻害するための医薬であって、請求項 1 ~ 37 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を含む医薬。

【請求項 40】

患者の癌を治療するための医薬であって、請求項 1 ~ 37 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を含む医薬。

【請求項 41】

別の療法または治療剤と組み合わせて投与される、請求項 40 記載の医薬。

【請求項 42】

前記癌が、肝細胞癌、膀胱癌、乳癌、子宮頸癌、結腸直腸癌、子宮内膜癌、胃癌、頭頸部癌、腎癌、肝臓癌、肺癌、卵巣癌、前立腺癌、食道癌、胆嚢癌、膵臓癌、甲状腺癌、皮膚癌、白血病、多発性骨髄腫、慢性リンパ球性リンパ腫、成人 T 細胞白血病、B 細胞リンパ腫、急性骨髄性白血病、ホジキンリンパ腫または非ホジキンリンパ腫、ヴァルデンストレームマクログロブリン血症、毛状細胞リンパ腫、パーケットリンパ腫、グリア芽細胞腫、メラノーマ、及び横紋筋肉腫から選択される、請求項 40 または 41 に記載の医薬。

【請求項 43】

前記癌が、肝細胞癌、乳癌、膀胱癌、結腸直腸癌、メラノーマ、中皮腫、肺癌、前立腺癌、膵臓癌、精巣癌、甲状腺癌、扁平上皮癌、グリア芽細胞腫、神経芽細胞腫、子宮癌、及び横紋筋肉腫から選択される、請求項 40 または 41 に記載の医薬。