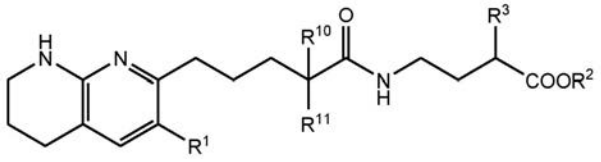
【公報種別】特許法第１７条の２の規定による補正の掲載
【部門区分】第３部門第２区分
【発行日】令和2年8月13日(2020.8.13)

【公表番号】特表2019-524702(P2019-524702A)
【公表日】令和1年9月5日(2019.9.5)
【年通号数】公開・登録公報2019-036
【出願番号】特願2019-500301(P2019-500301)
【国際特許分類】
Ｃ０７Ｄ 471/04 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 43/00 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 35/02 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 7/00 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 13/12 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 35/00 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 19/08 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 9/10 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 35/04 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 31/22 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 27/02 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 3/10 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 19/10 (2006.01)
Ａ６１Ｋ 31/4375 (2006.01)
Ａ６１Ｋ 31/444 (2006.01)
Ａ６１Ｋ 31/4709 (2006.01)
Ａ６１Ｋ 31/506 (2006.01)
【ＦＩ】
Ｃ０７Ｄ 471/04 １１４Ｚ
Ｃ０７Ｄ 471/04 ＣＳＰ
Ａ６１Ｐ 43/00 １１１
Ａ６１Ｐ 35/02
Ａ６１Ｐ 7/00
Ａ６１Ｐ 13/12
Ａ６１Ｐ 35/00
Ａ６１Ｐ 43/00 １０５
Ａ６１Ｐ 19/08
Ａ６１Ｐ 9/10 １０３
Ａ６１Ｐ 35/04
Ａ６１Ｐ 31/22
Ａ６１Ｐ 27/02
Ａ６１Ｐ 3/10
Ａ６１Ｐ 19/10
Ａ６１Ｋ 31/4375
Ａ６１Ｋ 31/444
Ａ６１Ｋ 31/4709
Ａ６１Ｋ 31/506

【手続補正書】
【提出日】令和2年6月30日(2020.6.30)
【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
【化１】



（式中、
R^1は水素または（C_1～C_6）ヒドロカルビルであり；
R^2は水素または（C_1～C_6）ヒドロカルビルであり；
R^3は－ＮＨＣ（＝Ｏ）R^4；－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＮＨR^5；－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＯR^5；－ＮＨＳＯ$_2$$R^6$；－ＮＨ$R^7$；アリールおよびヘテロシクリルから選択され；前記アリールまたはヘテロシクリルは場合により（C_1～C_{10}）ヒドロカルビル、ハロゲン、（C_1～C_6）ハロアルキル、（C_1～C_6）アシル、ヒドロキシ（C_1～C_6）低級アルキル、ベンゼンスルホニル、ヒドロキシ、ハロ（C_1～C_6）アルコキシ、（C_1～C_6）オキサアルキル、カルボキシ、（C_1～C_6）アルコキシカルボニル、カルボキサミド、シアノ、アセトキシ、ニトロ、アミノ、（C_1～C_6）アルキルアミノ、ジ（C_1～C_6）アルキルアミノ、（C_1～C_6）アルキルチオ、（C_1～C_6）アルキルスルホニルアミノ、（C_1～C_6）アルキルスルフィニル、（C_1～C_6）アルキルスルホニル、ヘテロシクリルおよび（C_1～C_{10}）ヒドロカルビルオキシから独立に選択される１～３個の置換基で置換されており；
R^4は
（ａ）場合により（C_1～C_{10}）ヒドロカルビル、ハロゲン、（C_1～C_6）ハロアルキル、（C_1～C_6）アシル、ヒドロキシ（C_1～C_6）低級アルキル、ベンゼンスルホニル、ヒドロキシ、ハロ（C_1～C_6）アルコキシ、（C_1～C_6）オキサアルキル、カルボキシ、（C_1～C_6）アルコキシカルボニル、カルボキサミド、シアノ、アセトキシ、ニトロ、アミノ、（C_1～C_6）アルキルアミノ、ジ（C_1～C_6）アルキルアミノ、（C_1～C_6）アルキルチオ、（C_1～C_6）アルキルスルホニルアミノ、（C_1～C_6）アルキルスルフィニル、（C_1～C_6）アルキルスルホニル、ヘテロシクリルおよび（C_1～C_{10}）ヒドロカルビルオキシから独立に選択される１～３個の置換基で置換されたヘテロシクリル；
（ｂ）（C_1～C_{10}）ヒドロカルビル；
（ｃ）（C_1～C_{10}）ヒドロカルビル、ハロゲン、（C_1～C_6）ハロアルキル、（C_1～C_6）アシル、ヒドロキシ（C_1～C_6）低級アルキル、ベンゼンスルホニル、ヒドロキシ、ハロ（C_1～C_6）アルコキシ、（C_1～C_6）オキサアルキル、カルボキシ、（C_1～C_6）アルコキシカルボニル、カルボキサミド、シアノ、アセトキシ、ニトロ、アミノ、（C_1～C_6）アルキルアミノ、ジ（C_1～C_6）アルキルアミノ、（C_1～C_6）アルキルチオ、（C_1～C_6）アルキルスルホニルアミノ、（C_1～C_6）アルキルスルフィニル、（C_1～C_6）アルキルスルホニル、ヘテロシクリルおよび（C_1～C_{10}）ヒドロカルビルオキシから独立に選択される１～３個の置換基で置換されたフェニル；
（ｄ）ヒドロキシ（C_1～C_{10}）アルキル；
（ｅ）（C_1～C_{10}）オキサアルキル
から選択され；

R^5は（C_1～C_{10}）ヒドロカルビル；（C_1～C_6）オキサアルキル；（C_1～C_{10}）フルオロヒドロカルビル；アリール、ヘテロアリールおよびベンジルから選択され；前記アリール、ヘテロアリールまたはベンジルは場合により（C_1～C_{10}）ヒドロカルビル、ハロゲン、（C_1～C_6）ハロアルキル、（C_1～C_6）アシル、ヒドロキシ（C_1～C_6）低級アルキル、ベンゼンスルホニル、ヒドロキシ、ハロ（C_1～C_6）アルコキシ、（C_1～C_6）オキサアルキル、カルボキシ、（C_1～C_6）アルコキシカルボニル、カルボキサミド、シアノ、アセトキシ、ニトロ、アミノ、（C_1～C_6）アルキルアミノ、ジ（C_1～C_6）アルキルアミノ、（C_1～C_6）アルキルチオ、（C_1～C_6）アルキルスルホニルアミノ、（C_1～C_6）アルキルスルフィニル、（C_1～C_6）アルキルスルホニル、ヘテロシクリルおよび（C_1～C_{10}）ヒドロカルビルオキシから独立に選択される１～３個の置換基で置換されており；

R^6は（C_1～C_{10}）ヒドロカルビル；オキソ（C_1～C_{10}）ヒドロカルビル；（C_1～C_{10}）オキサアルキル；ヘテロアリール；およびアリールから選択され；前記アリールまたはヘテロアリールは場合により（C_1～C_{10}）ヒドロカルビル、ハロゲン、（C_1～C_6）ハロアルキル、（C_1～C_6）アシル、ヒドロキシ（C_1～C_6）低級アルキル、ベンゼンスルホニル、ヒドロキシ、ハロ（C_1～C_6）アルコキシ、（C_1～C_6）オキサアルキル、カルボキシ、（C_1～C_6）アルコキシカルボニル、カルボキサミド、シアノ、アセトキシ、ニトロ、アミノ、（C_1～C_6）アルキルアミノ、ジ（C_1～C_6）アルキルアミノ、（C_1～C_6）アルキルチオ、（C_1～C_6）アルキルスルホニルアミノ、（C_1～C_6）アルキルスルフィニル、（C_1～C_6）アルキルスルホニル、ヘテロシクリルおよび（C_1～C_{10}）ヒドロカルビルオキシから独立に選択される１～３個の置換基で置換されており；

R^7はヘテロアリール；およびアリールから選択され；前記アリールまたはヘテロアリールは場合により（C_1～C_{10}）ヒドロカルビル、ハロゲン、（C_1～C_6）ハロアルキル、（C_1～C_6）アシル、ヒドロキシ（C_1～C_6）低級アルキル、ベンゼンスルホニル、ヒドロキシ、ハロ（C_1～C_6）アルコキシ、（C_1～C_6）オキサアルキル、カルボキシ、（C_1～C_6）アルコキシカルボニル、カルボキサミド、シアノ、アセトキシ、ニトロ、アミノ、（C_1～C_6）アルキルアミノ、ジ（C_1～C_6）アルキルアミノ、（C_1～C_6）アルキルチオ、（C_1～C_6）アルキルスルホニルアミノ、（C_1～C_6）アルキルスルフィニル、（C_1～C_6）アルキルスルホニル、ヘテロシクリルおよび（C_1～C_{10}）ヒドロカルビルオキシから独立に選択される１～３個の置換基で置換されており；

R^{10}およびR^{11}は水素およびフルオロから独立に選択される）

の化合物。

【請求項２】

R^3が－ＮＨＣ（＝Ｏ）R^4；－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＮＨR^5；－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＯR^5；－ＮＨＳＯ$_2$$R^6$；－ＮＨ$R^7$；フェニル；および場合により（$C_1$～$C_{10}$）ヒドロカルビルまたは（$C_1$～$C_{10}$）ヒドロカルビルオキシで置換されたヘテロシクリルから選択され；

R^4が

（ａ）場合により（C_1～C_6）ヒドロカルビルまたは（C_1～C_6）ヒドロカルビルオキシで置換されたヘテロシクリル；

（ｂ）（C_1～C_{10}）ヒドロカルビル；

（ｃ）フェノキシフェニル；

（ｄ）ヒドロキシ（C_1～C_6）アルキル；および

（ｅ）（C_1～C_6）オキサアルキル

から選択され；

R^5が（C_1～C_{10}）ヒドロカルビル；（C_1～C_6）オキサアルキル；（C_1～C_{10}）フルオロヒドロカルビル；およびメトキシベンジルから選択され；

R^6が（C_1～C_{10}）ヒドロカルビル；ピリジニル；フェノキシフェニル；（C_1～

C_6）オキサアルキル；およびカンフォリルから選択され；
R^7が場合により（C_1～C_6）ヒドロカルビルまたは（C_1～C_6）ヒドロカルビルオキシで置換されたヘテロシクリルである、
式の請求項１に記載の化合物。
【請求項３】
R^3が－ＮＨＣ（＝Ｏ）R^4であり、R^4が２－メトキシエチル、ヒドロキシ（C_1～C_6）アルキル、フェニル、ヘテロアリールおよびナフチルから選択され、前記フェニル、ヘテロアリールまたはナフチルが場合により１個または２個の（C_1～C_4）ヒドロカルビル、メトキシまたはフェニル置換基で置換されている、請求項１に記載の化合物。
【請求項４】
R^3が－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＮＨR^5であり、R^5が（C_1～C_6）ヒドロカルビル；（C_1～C_6）オキサアルキル；およびアリールから選択される、請求項１に記載の化合物。
【請求項５】
R^3が－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＯR^5であり、R^5がベンジル、（C_1～C_6）ヒドロカルビル、メトキシベンジル、フェネチル、フルオロ（C_1～C_{10}）ヒドロカルビルおよびフルオロベンジルから選択される、請求項１に記載の化合物。
【請求項６】
R^3が－ＮＨＳＯ$_2$$R^6$であり、$R^6$がベンジル、（$C_1$～$C_6$）ヒドロカルビル、フェネチル、２－メトキシエチル、ヘテロアリール、ナフチル、カンフォリル、およびフェノキシまたはメチルで置換されたフェニルから選択される、請求項１に記載の化合物。
【請求項７】
R^3が－ＮＨR^7であり、R^7が場合により（C_1～C_6）ヒドロカルビルで置換されたヘテロアリールである、請求項１に記載の化合物。
【請求項８】
R^3がヘテロアリールおよびアリールから選択され、前記ヘテロアリールまたはアリールが場合により（C_1～C_6）ヒドロカルビルまたはフェノキシで置換されている、請求項１に記載の化合物。
【請求項９】
R^3が－ＮＨＣ（＝Ｏ）R^4であり、R^4がフェニル、４－ピリジニル、３－ピリジニル、２－ピリジニル、１－ナフチル、２－ナフチル、２－メトキシエチル、ヒドロキシメチル、２，６－ジメチルフェニル、６－メトキシピリジン－２－イル、５－フェニルチアゾール－２－イル、１－（シクロプロピルメチル）ベンズイミダゾール－２－イル、ベンゾオキサゾール－２－イルおよびベンゾチアゾール－２－イルから選択される、請求項１に記載の化合物。
【請求項１０】
R^3が－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＮＨR^5であり、R^5がエチル、２－メトキシエチルおよび１－ナフチルから選択される、請求項１に記載の化合物。
【請求項１１】
R^3が－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＯR^5であり、R^5がベンジル、メチル、イソプロピル、イソブチル、ｐ－メトキシベンジル、ｏ－メトキシベンジル、フェネチル、ペンタフルオロプロピル、（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）メチル、ｏ－フルオロベンジル、ｍ－フルオロベンジル、ｐ－フルオロベンジル、および３，４－ジフルオロベンジルから選択される、請求項１に記載の化合物。
【請求項１２】
R^3が－ＮＨＳＯ$_2$$R^6$であり、$R^6$がｐ－トリル、ベンジル、イソブチル、フェネチル、２－メトキシエチル、３－ピリジニル、２－ナフチル、１－ナフチル、３－フェノキシフェニル、２，４，６－トリメチルフェニルおよびカンフォリルから選択される、請求項１に記載の化合物。
【請求項１３】
R^3が－ＮＨR^7であり、R^7がベンゾオキサゾール－２－イル、ベンゾチアゾール－

２－イルおよび５－フェニルピリミジン－２－イルから選択される、請求項１に記載の化合物。
【請求項１４】
R^3がフェニル、４－フェニル－１，２，３－トリアゾール－１－イル、４－イソブチル－１，２，３－トリアゾール－１－イル、３－フェニル－１，２，４－トリアゾール－１－イル、６－メトキシピリジン－３－イル、６－フェノキシピリジン－３－イルおよびキノリン－３－イルから選択される、請求項１に記載の化合物。
【請求項１５】
R^1が水素である、請求項１～１４のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１６】
R^1がシクロプロピルである、請求項１～１４のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１７】
R^2が水素である、請求項１５に記載の化合物。
【請求項１８】
R^2がメチルである、請求項１５に記載の化合物。
【請求項１９】
R^2が水素である、請求項１６に記載の化合物。
【請求項２０】
R^2がメチルである、請求項１６に記載の化合物。
【請求項２１】
R^{10}およびR^{11}が共に水素である、請求項１～２０のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項２２】
R^{10}およびR^{11}の一方または両方がフルオロである、請求項１～２０のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項２３】
薬学的に許容される担体と、請求項１～２０のいずれか一項に記載の化合物とを含む医薬組成物。
【請求項２４】
対象のαＶβ３を阻害する方法であって、阻害量の請求項１～２０のいずれか一項に記載の化合物を前記対象に投与するステップを含む方法。
【請求項２５】
患者のαＶβ３を発現する腫瘍を治療する方法であって、治療上有効量の請求項１～２０のいずれか一項に記載の化合物を前記患者に投与するステップを含む方法。
【手続補正２】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００４２
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００４２】
溶媒および試薬は、ＶＷＲまたはＳｉｇｍａ　Ａｌｄｒｉｃｈから購入した。空気または水分に敏感な化合物を含む全ての反応は、乾燥ガラス器具を使用して窒素雰囲気下で行った。^{1}Ｈ　ＮＭＲスペクトルは、^{1}Ｈおよび^{13}Ｃ検出を強化したＴＣＩ極低温プローブを備えたＢｒｕｋｅｒ　Ａｄｖａｎｃｅ　ＩＩＩ　ＨＤ　５００ＭＨｚ　ＮＭＲ分光計で、それぞれ５００ＭＨｚおよび１２５ＭＨｚで記録した。全てのデータを２９８Ｋで収集し、７．２６ｐｐｍもしくは７７．０ｐｐｍのクロロホルムシグナル、２．５０ｐｐｍもしくは３９．５ｐｐｍのＤＭＳＯシグナル、または０ｐｐｍのＴＭＳを^{1}Ｈおよび^{13}Ｃについて内部標準として、シグナルを１００万分の１（ｐｐｍ）で報告した。化学シフトはｐｐｍで報告し、カップリング定数（Ｊ）はヘルツ（Ｈｚ）で表す。分裂パターンを以下のように示す：ｓ、一重項；ｄ、二重項；ｔ、三重項；ｑ、四重項；ｍ、多重項；ｄ

ｄ、二重項の二重項；ｄｄｄ、二重項の二重項の二重項；ｄｔ、三重項の二重項。フラッシュクロマトグラフィー精製は、固定相としてのＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ　Ｒｆ（ＴＥＬＥＤＹＮＥ　ＩＳＣＯ）で行った。全ての試験化合物の純度を高速液体クロマトグラフィーによって決定し、全ての化合物が純度９５％超であることが分かった。

【手続補正３】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００６５
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００６５】
５－（５，６，７，８－テトラヒドロ－１，８－ナフチリジン－２－イル）ペンタン酸塩酸塩（２０７．４５ｍｇ、７６６．２２μｍｏｌ）、メチル４－アミノ－２－フェニル－ブタノエート塩酸塩（１６０．００ｍｇ、６９６．５６μｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（１４１．１８ｍｇ、８３５．８７μｍｏｌ、純度８０％）、トリエチルアミン（２８１．９４ｍｇ、２．７９ｍｍｏｌ、３８６．２２μＬ）および３－（エチルイミノメチレンアミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルプロパン－１－アミン塩酸塩（１６０．２４ｍｇ、８３５．８７μｍｏｌ）のＤＭＦ（５．００ｍＬ）中混合物を室温で一晩撹拌した。混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機層をＮａＨＣＯ３水溶液および食塩水で洗浄し、ＭｇＳＯ４上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ中０～２０％ＭｅＯＨ）によって精製すると、メチル２－フェニル－４－［５－（５，６，７，８－テトラヒドロ－１，８－ナフチリジン－２－イル）ペンタノイルアミノ］ブタノエート（２３８．００ｍｇ、５８１．１７μｍｏｌ、収率８３．４３％）が白色非晶質固体として得られた。ＭＳ　ｍ／ｚ：４１０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。