

【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 6 日 (2020.8.6)

【公表番号】特表 2019-521153 (P2019-521153A)

【公表日】令和 1 年 7 月 25 日 (2019.7.25)

【年通号数】公開・登録公報 2019-030

【出願番号】特願 2019-501720 (P2019-501720)

【国際特許分類】

C 0 7 D 417/04 (2006.01)

C 0 7 D 413/04 (2006.01)

C 0 7 D 417/14 (2006.01)

C 0 7 D 403/04 (2006.01)

A 6 1 K 31/498 (2006.01)

A 6 1 P 7/02 (2006.01)

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/06 (2006.01)

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

A 6 1 P 13/12 (2006.01)

A 6 1 P 11/00 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 417/04

C 0 7 D 413/04 C S P

C 0 7 D 417/14

C 0 7 D 403/04

A 6 1 K 31/498

A 6 1 P 7/02

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 9/06

A 6 1 P 9/10

A 6 1 P 13/12

A 6 1 P 11/00

A 6 1 P 9/10 1 0 1

【手続補正書】

【提出日】令和 2 年 6 月 24 日 (2020.6.24)

【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

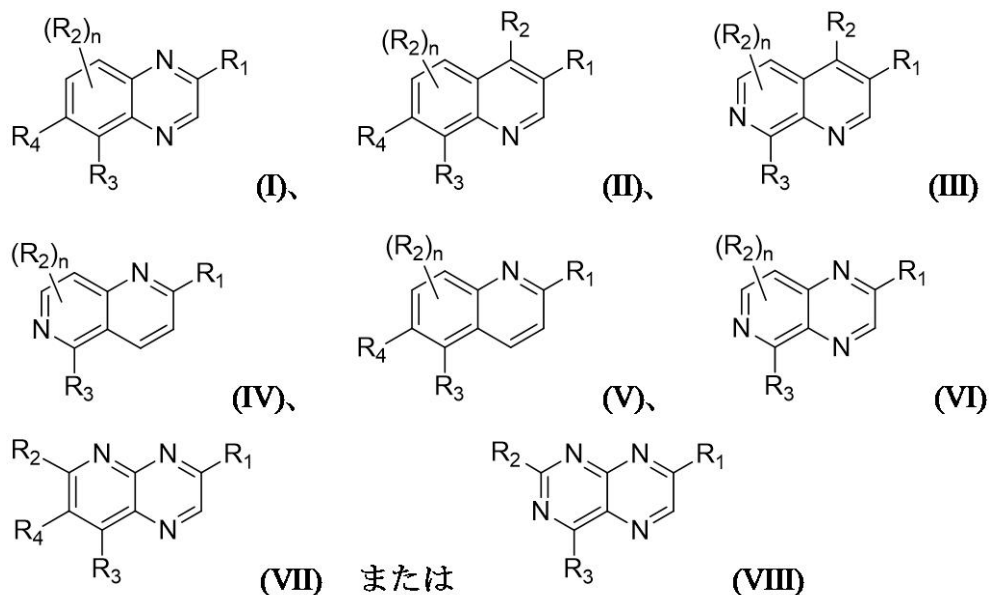
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) ~ (V I I) :

【化 1】



[式中：

R_1 は、F、Cl、-OH、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} フルオロシクロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} フルオロアルコキシ、 C_{2-4} ヒドロキシアルコキシ、 C_{3-6} シクロアルコキシ、(C_{1-3} アルコキシ) - (C_{1-3} アルキレン)、(C_{1-3} アルコキシ) - (C_{1-3} フルオロアルキレン)、(C_{1-3} デューテロアルコキシ) - (C_{1-3} デューテロアルキレン)、(C_{1-3} フルオロアルコキシ) - (C_{1-3} アルキレン)、(C_{1-3} フルオロアルコキシ) - (C_{1-3} フルオロアルキレン)、- (CH_2) $_{1-3}$ O (フェニル)、- (CH_2) $_{1-3}$ NR_aR_a、- C(O)O (C_{1-6} アルキル)、- C(O)NR_aR_a、- C(O)NR_bR_b、- NH₂、- NH (C_{1-6} アルキル)、- N (C_{1-6} アルキル)₂、アゼチジン - 1 - イル、ピロリジン - 1 - イル、フラニル、ピラニル、ペペリジン - 1 - イル、モルホリン - 4 - イル、ピペラジン - 1 - イル、- S(O)₂ (C_{1-3} アルキル)、- S(O)₂ NR_aR_a、 C_{1-3} アルキルチオ、または C_{1-3} フルオロアルキルチオであり；

R_2 は、各々独立して、H、F、Cl、Br、-OH、-CN、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル、 C_{1-3} アミノアルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} フルオロシクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-3} フルオロアルコキシ、 C_{1-3} アルキルチオ、 C_{1-3} フルオロアルキルチオ、(C_{1-3} アルコキシ) - (C_{1-3} アルキレン)、(C_{1-3} フルオロアルコキシ) - (C_{1-3} アルキレン)、- C(O)NH₂、- C(O)NH (C_{1-6} アルキル)、- C(O)N (C_{1-6} アルキル)₂、- C(O)NR_bR_b、- CH(OH) (C_{3-6} シクロアルキル)、- CH(OH) (フェニル)、- CH(OH) (ピリジル)、- S(O)₂ (C_{1-3} アルキル)、- S(O)₂ NR_aR_a、またはフェニル、5 - ないし 6 - 員のヘテロアリール、および 5 - ないし 7 - 員のヘテロサイクルより選択される環状基であり、ここで該環状基は、F、Cl、 C_{1-3} アルコキシ、および -CN より独立して選択される 0 ~ 5 個の置換基で置換され；

R_3 は、チオフエニル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、イミダゾリル、フリル、オキサゾリル、ピロリル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、テトラゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、イソキサゾリル、イソチアジアゾリル、およびイソキサジアゾリルから選択される単環基であり、各単環基は 0 ~ 3 個の R_{3a} で置換され；

R_{3a} は、各々独立して、H、F、Cl、-CN、-OH、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-}

C_6 アルケニル、 $C_1 - 6$ フルオロアルキル、 $C_1 - 6$ ヒドロキシアリル、 $C_1 - 6$ アルコキシ、 $C_1 - 3$ フルオロアルコキシ、 $C_1 - 6$ アルキルチオ、 $-(CH_2)_m - C_3 - 7$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_m -$ アリール、 $-(CH_2)_m -$ ヘテロアリール、 $-(CH_2)_m -$ ヘテロシクリル、 $-(CH_2)_1 - 3 NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_1 - 3 NH S(O)_2$ (アリール)、 $(C_1 - 3$ アルコキシ) $-(C_1 - 6$ アルコキシ)、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O(C_1 - 6$ アルキル)、 $-C(O)NR_a R_a$ 、 $-C(O)NR_b R_b$ 、 $-S(O)_2 NR_a R_a$ 、 $-S(O)_2 NR_b R_b$ 、 $-C(O)(C_1 - 4$ アルキル)、 $-C(O)$ アリール、 $-C(O)$ ヘテロアリール、 $-C(O)(C_3 - 7$ シクロアルキル)、 $-S(O)_2(C_1 - 4$ アルキル)、 $-S(O)_2$ アリール、 $-S(O)_2$ ヘテロアリール、 $-S(O)_2(C_3 - 7$ シクロアルキル)、 $-NR_a R_a$ 、または $-NR_b R_b$ であり、ここで該シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは、各々、F、Cl、 $-OH$ 、オキソ、 $-CN$ 、 $C_1 - 3$ アルキル、 $C_1 - 3$ フルオロアルキル、 $C_1 - 4$ ヒドロキシアリル、 $C_1 - 3$ アルコキシ、 $C_1 - 3$ フルオロアルコキシ、 $C_1 - 6$ アルキルチオ、 $-NH_2$ 、 $-NHC(O)(C_1 - 6$ アルキル)、 $C_1 - 3$ ヒドロキシアリル、 $COOH$ 、 $-C(O)O(C_1 - 6$ アルキル) $-C(O)NR_a R_a$ 、 $-C(O)NR_b R_b$ 、 $-S(O)_2 NR_a R_a$ 、 $-S(O)_2 NR_b R_b$ 、 $-C(O)(C_1 - 4$ アルキル)、 $-C(O)$ アリール、 $-C(O)$ ヘテロアリール、 $-C(O)(C_3 - 7$ シクロアルキル)、 $-S(O)_2(C_1 - 4$ アルキル)、 $-S(O)_2$ アリール、 $-S(O)_2$ ヘテロアリール、 $-S(O)_2(C_3 - 7$ シクロアルキル)、 $-NR_a R_a$ 、または $-NR_b R_b$ より独立して選択される 0 ~ 5 個の置換基で置換され；

R_4 は、H、F、Cl、または $-CH_3$ であり；

R_a は、各々独立して、H、 $C_1 - 3$ アルキル、 $C_1 - 3$ フルオロアルキル、 $C_3 - 6$ シクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり；

2 個の R_b は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、4 - ないし 7 - 員のヘテロシクロ環を形成し；

m は、各々、0、1、または 2 であり；および

n は、各々、0、1、または 2 である]

で示される、化合物またはその塩。

【請求項 2】

R_1 が、メチル、 $-OCH_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、または $-CH_2OCH_3$ であり；

R_2 が、H、F、Cl、Br、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $C_1 - 3$ アルキル、 $C_1 - 3$ フルオロアルキル、 $C_1 - 3$ ヒドロキシアリル、または $C_1 - 3$ アミノアルキルであり、および

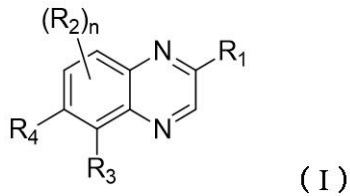
R_{3a} が、各々独立して、H、 $-CH_3$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH=CH_2$ 、シクロプロピル、シクロヘキシル、 $-CH_2$ (フェニル)、 $-C(O)$ (ヒドロキシメチルピペリジニル)、 $-C(O)$ (シクロヘキシル)、 $-C(O)NHCH_2CH_3$ 、 $-C(O)NH$ (メトキシフェニル)、ピペリジニル、ピラゾリル、メチルピラゾリル、インドール、フェニル (F、Cl、 $-OH$ 、 $-CH_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ および $-OCF_3$ より独立して選択される 0 ~ 3 個の置換基で置換される)、あるいはピリジニル ($-OH$ 、 $-CH_3$ 、および $-OCH_3$ より独立して選択される 0 ~ 2 個の置換基で置換される) である、

請求項 1 に記載の化合物、またはその塩。

【請求項 3】

構造式 (I)：

【化 2】

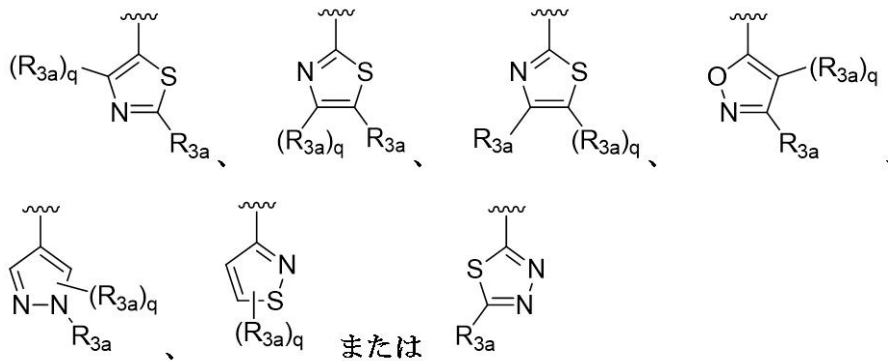


[式中：

R_1 が $-OCH_3$ 、 $-OCHF_2$ 、または $-CH_2OCH_3$ であり；

R_3 が

【化 3】



であり；

R_4 が H であり；

n が 0 または 1 であり；および

q が 0 または 1 である、

請求項 2 に記載の化合物、またはその塩。

【請求項 4】

構造式 (I a)：

【化 4】

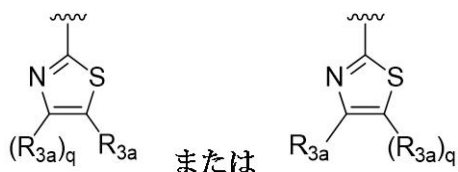


で示される請求項 3 に記載の化合物、またはその塩。

【請求項 5】

R_3 が

【化 5】



である、請求項 4 に記載の化合物、またはその塩。

【請求項 6】

5 - (2 - メトキシ - 7 - メチルキノキサリン - 5 - イル) - 3 - フェニルイソキサゾール (1)；

2 - (ジフルオロメトキシ) - 7 - メチル - 5 - (1 - フェニル - 1 H - ピラゾール -

- 4 - イル) キノキサリン (2) ;
- 5 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 7 - メチルキノキサリン - 5 - イル) - 2 - フェニルチアゾール (3) ;
- 2 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 7 - メチルキノキサリン - 5 - イル) - 5 - メチルチアゾール (4) ;
- 3 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 7 - メチルキノキサリン - 5 - イル) イソチアゾール (5) ;
- 3 - (2 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 7 - メチルキノキサリン - 5 - イル) - 4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェノール (6) ;
- 5 - ベンジル - 2 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 7 - メチルキノキサリン - 5 - イル) チアゾール (7) ;
- 2 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 7 - メチルキノキサリン - 5 - イル) - 4 - ビニルチアゾール (8) ;
- 2 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 7 - メチルキノキサリン - 5 - イル) - 4 - メチル - 5 - (1 H - ピラゾール - 5 - イル) チアゾール (9) ;
- 4 - シクロプロピル - 2 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 7 - メチルキノキサリン - 5 - イル) チアゾール (10) ;
- 2 - (2 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 7 - メチルキノキサリン - 5 - イル) - 4 - メチルチアゾール - 5 - イル) - 4 - フルオロフェノール (11) ;
- 2 - (2 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 7 - メチルキノキサリン - 5 - イル) - 4 - メチルチアゾール - 5 - イル) - 3 - フルオロフェノール (12) ;
- 2 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 7 - メチルキノキサリン - 5 - イル) - 5 - (ピペリジン - 1 - イル) チアゾール (13) ;
- 5 - (2 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 7 - メチルキノキサリン - 5 - イル) チアゾール - 5 - イル) ピリジン - 3 - オール (14) ;
- 2 - (2 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 7 - メチルキノキサリン - 5 - イル) - 4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェノール (15) ;
- 2 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 7 - メチルキノキサリン - 5 - イル) - 5 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) チアゾール (16) ;
- 5 - シクロヘキシル - 2 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 7 - メチルキノキサリン - 5 - イル) チアゾール (17) ;
- 2 - (2 - (メトキシメチル) - 7 - メチルキノキサリン - 5 - イル) - 5 - フェニルチアゾール (18) ;
- 2 - (2 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 7 - メチルキノキサリン - 5 - イル) チアゾール - 5 - イル) - 6 - フルオロフェノール (19) ;
- 2 - (2 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 7 - メチルキノキサリン - 5 - イル) チアゾール - 5 - イル) - 4 - メチルフェノール (20) ;
- 2 - (2 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 7 - メチルキノキサリン - 5 - イル) チアゾール - 5 - イル) - 4 - フルオロフェノール (21) ;
- 2 - (2 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 7 - メチルキノキサリン - 5 - イル) チアゾール - 5 - イル) - 4 - クロロフェノール (22) ;
- 2 - (2 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 7 - メチルキノキサリン - 5 - イル) チアゾール - 5 - イル) - 6 - クロロフェノール (23) ;
- 2 - (2 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 7 - メチルキノキサリン - 5 - イル) チアゾール - 5 - イル) - 3 - フルオロフェノール (24) ;
- 3 - (2 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 7 - メチルキノキサリン - 5 - イル) チアゾール - 5 - イル) - 4 - フルオロフェノール (25) ;
- 3 - (2 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 7 - メチルキノキサリン - 5 - イル) チアゾール - 5 - イル) - 5 - フルオロフェノール (26) ;
- 3 - (2 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 7 - メチルキノキサリン - 5 - イル) チア

ザール - 5 - イル) - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェノール (27) ;
 2 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 7 - メチルキノキサリン - 5 - イル) - 5 - フェ
 ニルチアザール (28) ;
 2 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 7 - メチルキノキサリン - 5 - イル) - 5 - (ピ
 リジン - 3 - イル) チアザール (29) ;
 2 - (2 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 7 - メチルキノキサリン - 5 - イル) チア
 ザール - 5 - イル) フェノール (30) ;
 N - エチル - 2 - (2 - メトキシ - 7 - メチルキノキサリン - 5 - イル) チアザール -
 5 - カルボキシアミド (31) ;
 2 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 7 - メチルキノキサリン - 5 - イル) - N - (4
 - メトキシフェニル) チアザール - 4 - カルボキシアミド (32) ;
 (2 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 7 - メチルキノキサリン - 5 - イル) チアゾー
 ル - 4 - イル) (4 - (ヒドロキシメチル) ピペリジン - 1 - イル) メタノン (33) ;
 2 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 7 - メチルキノキサリン - 5 - イル) チアザール
 (34) ;
 2 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 7 - メチルキノキサリン - 5 - イル) - 5 - フェ
 ニル - 1, 3, 4 - チアジアザール (35) ;
 2 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 7 - メチルキノキサリン - 5 - イル) - 4 - メチ
 ルチアザール (36) ;
 2 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 7 - メチルキノキサリン - 5 - イル) - 5 - (1
 H - インドール - 7 - イル) チアザール (37) ;
 2 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 7 - メチルキノキサリン - 5 - イル) - 5 - (1
 H - インドール - 4 - イル) チアザール (38) ;
 (2 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 7 - メチルキノキサリン - 5 - イル) チアゾー
 ル - 5 - イル) メタノール (39) ;
 2 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 7 - メチルキノキサリン - 5 - イル) - 5 - (1
 H - ピラザール - 5 - イル) チアザール (40) ;
 4 - (tert - ブチル) - 2 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 7 - メチルキノキサリン
 - 5 - イル) チアザール (41) ;
 2 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 7 - メチルキノキサリン - 5 - イル) - 5 - (1
 H - インドール - 6 - イル) チアザール (42) ;
 2 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 7 - メチルキノキサリン - 5 - イル) - 5 - (ピ
 リジン - 4 - イル) チアザール (43) ;
 2 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 7 - メチルキノキサリン - 5 - イル) - 5 - (ピ
 リジン - 2 - イル) チアザール (44) ;
 5 - (2 - (ジフルオロメチル) フェニル) - 2 - (2 - メトキシ - 7 - メチルキノキ
 サリン - 5 - イル) チアザール (45) ;
 2, 3 - ジフルオロ - 5 - (2 - (2 - メトキシ - 7 - メチルキノキサリン - 5 - イル
) チアザール - 5 - イル) フェノール (46) ;
 シクロヘキシル (2 - (2 - メトキシ - 7 - メチルキノキサリン - 5 - イル) - 4 - (ト
 リフルオロメチル) チアザール - 5 - イル) メタノン (47) ;
 2 - (2 - (メトキシメチル) - 7 - メチルキノキサリン - 5 - イル) - 5 - (1 H -
 ピラザール - 5 - イル) チアザール (48) ;
 3 - (2 - (2 - (メトキシメチル) - 7 - メチルキノキサリン - 5 - イル) チアゾー
 ル - 5 - イル) フェノール (49) ;
 4 - フルオロ - 2 - (2 - (2 - (メトキシメチル) - 7 - メチルキノキサリン - 5 -
 イル) チアザール - 5 - イル) フェノール (50) ;
 3 - (2 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 7 - メチルキノキサリン - 5 - イル) チア
 ザール - 5 - イル) フェノール (51) ;
 2 - (2 - メトキシ - 7 - メチルキノキサリン - 5 - イル) - 5 - (5 - メトキシピリ

ジン - 2 - イル)チアゾール(52) ; および

2 - (2 - (メトキシメチル) - 7 - メチルキノキサリン - 5 - イル) - 5 - (5 - メトキシピリジン - 2 - イル)チアゾール(53)

より選択される、請求項1に記載の化合物またはその塩。

【請求項7】

医薬的に許容される担体、および請求項1～6いずれか一項記載の化合物またはその医薬的に許容される塩を、単独で、またはもう一つ別の治療剤と組み合わせて含む、医薬組成物。

【請求項8】

血栓塞栓性障害の治療または血栓塞栓性障害の一次予防のための、請求項1～6いずれか一項記載の化合物またはその医薬的に許容される塩を含む、医薬組成物であって、該血栓塞栓性障害が、心臓動脈血管血栓塞栓性障害、心臓静脈血管血栓塞栓性障害、および心腔または末梢循環における血栓塞栓性障害からなる群より選択される、医薬組成物。

【請求項9】

血栓塞栓性障害が、不安定狭心症、急性冠症候群、心房細動、心筋梗塞、一過性虚血性発作、脳卒中、アテローム性動脈硬化症、末梢閉塞性動脈症、静脈血栓症、深部静脈血栓症、血栓性静脈炎、動脈塞栓症、冠状動脈性血栓症、脳動脈血栓症、脳塞栓症、腎臓塞栓症、肺塞栓症、および血液が人工物の表面に曝されて血栓形成を促進する医療用インプラント、デバイスおよび操作によりもたらされる血栓症からなる群より選択される、請求項8に記載の医薬組成物。

【請求項10】

血小板凝集を阻害または防止するための、請求項1～6いずれか一項記載の化合物またはその塩を含む、医薬組成物。