

【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22年12月9日 (2010.12.9)

【公表番号】特表2009-515836(P2009-515836A)

【公表日】平成21年4月16日 (2009.4.16)

【年通号数】公開・登録公報2009-015

【出願番号】特願2008-539089(P2008-539089)

【国際特許分類】

C 07 D 409/12 (2006.01)

A 61 K 45/00 (2006.01)

A 61 K 31/517 (2006.01)

A 61 P 7/02 (2006.01)

A 61 P 9/10 (2006.01)

A 61 P 9/08 (2006.01)

A 61 P 9/14 (2006.01)

A 61 P 41/00 (2006.01)

A 61 P 43/00 (2006.01)

【F I】

C 07 D 409/12 C S P

A 61 K 45/00

A 61 K 31/517

A 61 P 7/02

A 61 P 9/10

A 61 P 9/08

A 61 P 9/14

A 61 P 41/00

A 61 P 43/00 1 1 1

【手続補正書】

【提出日】平成21年11月2日 (2009.11.2)

【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

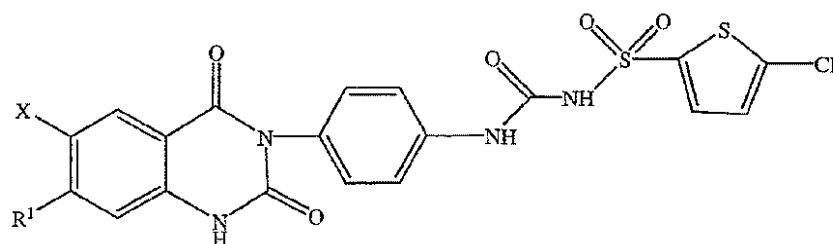
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

次式：

【化 1】



(I)

(式中、

Xは、FおよびIからなる群から選択され、

R<sup>1</sup>は、H、ハロゲン、-OH、-C<sub>1-10</sub>-アルキルおよびC<sub>1-6</sub>-アルキルアミノからなる群から選択される)

を有する化合物またはその薬学的に受容可能な誘導体。

【請求項2】

R<sup>1</sup>が-C<sub>1-10</sub>-アルキルまたはC<sub>1-6</sub>-アルキルアミノである、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

R<sup>1</sup>がC<sub>1-6</sub>-アルキルアミノである、請求項1に記載の化合物。

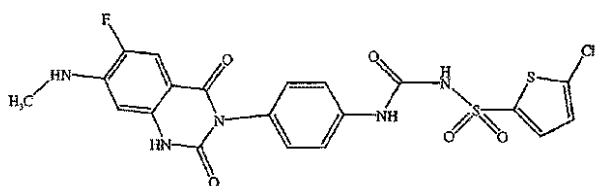
【請求項4】

XがFである、請求項1に記載の化合物。

【請求項5】

次式：

【化2】

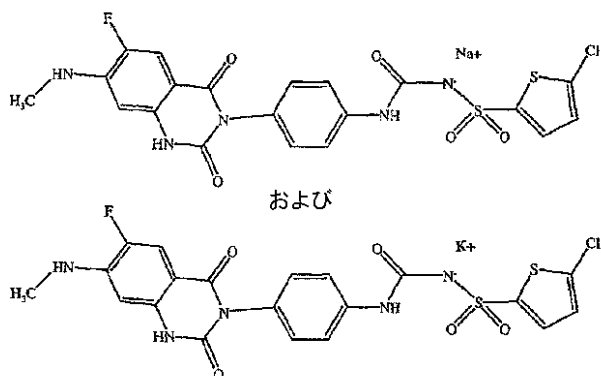


を有する、請求項1に記載の化合物。

【請求項6】

薬学的に受容可能な誘導体が、

【化3】

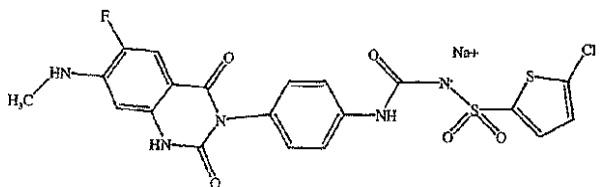


からなる群から選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項7】

次式：

【化4】

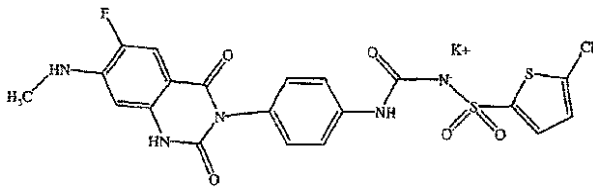


を有する、請求項1に記載の化合物。

## 【請求項 8】

次式：

## 【化 5】



を有する、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 9】

単離および精製された形態である、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 10】

(i) 図 5 と実質的に一致する赤外スペクトル、  
 (ii) 図 2 と実質的に一致する X 線粉末回折パターン、および  
 (iii) 図 14 と実質的に一致する DSC 走査、  
 のうちの少なくとも 1 つを特徴とする結晶質固体形態 A の請求項 8 に記載の化合物。

## 【請求項 11】

図 5 と実質的に一致する赤外スペクトルを特徴とする結晶質固体形態 A の請求項 8 に記載の化合物。

## 【請求項 12】

(i) 約 3559、3389、3324、1698、1623、1563、1510、1448、1431、1403、1383、1308、1269、1206、1174、1123、1091、1072、1030、987、939、909、871、842、787、780、769、747、718、701、690 および  $667\text{ cm}^{-1}$  に吸収ピークを有する赤外スペクトル、

(ii) 約 9.5 および約 25.5 ° 2 にピークを有する X 線粉末回折パターン、および

(iii) 約 246 の DSC 最大吸熱、  
 のうちの少なくとも 1 つを特徴とする、結晶質固体形態 A の請求項 8 に記載の化合物。

## 【請求項 13】

約 3559、3389、3324、1698、1623、1563、1510、1448、1431、1403、1383、1308、1269、1206、1174、1123、1091、1072、1030、987、939、909、871、842、787、780、769、747、718、701、690 および  $667\text{ cm}^{-1}$  に吸収ピークを有する赤外スペクトルを特徴とする結晶質固体形態 A の請求項 8 に記載の化合物。

## 【請求項 14】

約  $3389\text{ cm}^{-1}$  および約  $1698\text{ cm}^{-1}$  にピークを有する赤外スペクトルを特徴とする結晶質固体形態 A の請求項 8 に記載の化合物。

## 【請求項 15】

約 9.5 および約 25.5 ° 2 にピークを有する X 線粉末回折パターンを特徴とする結晶質固体形態 A の請求項 8 に記載の化合物。

## 【請求項 16】

約 9.5 および約 25.5 ° 2 にピークを有する X 線粉末回折パターンならびに約  $3389\text{ cm}^{-1}$  および約  $1698\text{ cm}^{-1}$  から選択される少なくとも 1 つのピークを有する赤外スペクトルを特徴とする結晶質固体形態 A の請求項 8 に記載の化合物。

## 【請求項 17】

約 246 の DSC 最大吸熱を特徴とする結晶質固体形態 A の請求項 8 に記載の化合物。

## 【請求項 18】

( i ) 図 6 と実質的に一致する赤外スペクトル、  
( i i ) 図 3 と実質的に一致する X 線粉末回折パターン、および  
( i i i ) 図 1 6 と実質的に一致する D S C 走査、  
のうちの少なくとも 1 つを特徴とする結晶質固体形態 B の請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 1 9】

図 6 と実質的に一致する赤外スペクトルを特徴とする結晶質固体形態 B の請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 2 0】

( i ) 約 3 5 8 4、3 3 2 7、3 1 8 9、2 9 3 5、2 2 5 7、2 0 6 7、1 9 7 9、1 9 0 3、1 7 0 3、1 6 5 4、1 6 3 0、1 5 9 0、1 5 5 7、1 5 1 2、1 4 4 4、1 4 2 9、1 4 0 6、1 3 7 5、1 3 1 7、1 3 4 6、1 3 1 7、1 2 8 8、1 2 7 6、1 2 4 3、1 2 1 7、1 1 8 2、1 1 3 3、1 1 8 2、1 1 3 3、1 0 9 3、1 0 7 2、1 0 3 3、9 8 7、9 4 3、9 0 7、8 8 3、8 4 5、8 3 1、8 0 5、7 7 6、7 2 7、6 9 4 および  $6 7 4 \text{ cm}^{-1}$  に吸収ピークを有する赤外スペクトル、  
( i i ) 約  $20.3^\circ 2\theta$  および約  $25.1^\circ 2\theta$  にピークを有する X 線粉末回折パターン、および  
( i i i ) 約 2 9 3 の D S C 最大吸熱、  
のうちの少なくとも 1 つを特徴とする結晶質固体形態 B の請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 2 1】

約 3 5 8 4、3 3 2 7、3 1 8 9、2 9 3 5、2 2 5 7、2 0 6 7、1 9 7 9、1 9 0 3、1 7 0 3、1 6 5 4、1 6 3 0、1 5 9 0、1 5 5 7、1 5 1 2、1 4 4 4、1 4 2 9、1 4 0 6、1 3 7 5、1 3 1 7、1 3 4 6、1 3 1 7、1 2 8 8、1 2 7 6、1 2 4 3、1 2 1 7、1 1 8 2、1 1 3 3、1 1 8 2、1 1 3 3、1 0 9 3、1 0 7 2、1 0 3 3、9 8 7、9 4 3、9 0 7、8 8 3、8 4 5、8 3 1、8 0 5、7 7 6、7 2 7、6 9 4 および  $6 7 4 \text{ cm}^{-1}$  に吸収ピークを有する赤外スペクトルを特徴とする結晶質固体形態 B の請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 2 2】

約  $3 3 2 7 \text{ cm}^{-1}$  および約  $1 6 3 0 \text{ cm}^{-1}$  にピークを有する赤外スペクトルを特徴とする結晶質固体形態 B の請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 2 3】

約  $20.3^\circ 2\theta$  および約  $25.1^\circ 2\theta$  にピークを有する X 線粉末回折パターンを特徴とする結晶質固体形態 B の請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 2 4】

約  $20.3^\circ 2\theta$  および約  $25.1^\circ 2\theta$  にピークを有する X 線粉末回折パターンならびに約  $3 3 2 7 \text{ cm}^{-1}$  および約  $1 6 3 0 \text{ cm}^{-1}$  から選択される少なくとも 1 つのピークを有する赤外スペクトルを特徴とする結晶質固体形態 B の請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 2 5】

約 2 9 3 の D S C 最大吸熱を特徴とする結晶質固体形態 B の請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 2 6】

( i ) 図 7 と実質的に一致する赤外スペクトル、  
( i i ) 図 4 と実質的に一致する X 線粉末回折パターン、および  
( i i i ) 図 1 8 と実質的に一致する D S C 走査、  
のうちの少なくとも 1 つを提供する非晶質形態を有する請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 2 7】

約 3 5 6 0、1 7 1 1、1 6 3 2、1 5 5 6、1 5 1 2、1 4 4 5、1 4 0 7、1 3 7 5、1 3 0 9、1 2 8 0、1 2 2 7、1 1 3 3、1 0 9 2、1 0 3 2、9 8 7、9 0 5、7 8 1、7 7 0 および  $6 9 1 \text{ cm}^{-1}$  に吸収ピークを有する赤外スペクトルを特徴とする非晶質形態を有する請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 2 8】

図 4 と実質的に一致する X 線粉末回折パターンを提供する非晶質形態を有する請求項 7 に

記載の化合物。

【請求項 29】

実質的に約 15 ~ 約 30 ° 2 の間のブロードなピークを含む X 線粉末回折パターンを特徴とする非晶質形態の請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 30】

(i) [4 - (6 - フルオロ - 7 - メチルアミノ - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キナゾリン - 3 - イル) - フェニル] - 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル - スルホニル尿素カリウム塩を、エタノール、メタノールおよびそれらの組み合わせからなる群から選択される少なくとも 1 つの溶媒中で結晶化させ、結晶がいくつかの溶媒を含むように乾燥させる工程、および

(ii) [4 - (6 - フルオロ - 7 - メチルアミノ - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キナゾリン - 3 - イル) - フェニル] - 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル - スルホニル尿素カリウム塩を、エタノール、メタノールおよびそれらの組み合わせからなる群から選択される少なくとも 1 つの溶媒中で加熱し、約 50 から - 10 の温度で結晶化させ、結晶が少なくとも約 0 . 05 % の溶媒を含むまで乾燥させる工程、  
のうちの少なくとも 1 つにより得られる結晶質固体形態 A の請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 31】

(i) [4 - (6 - フルオロ - 7 - メチルアミノ - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キナゾリン - 3 - イル) - フェニル] - 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル - スルホニル尿素カリウム塩を、エタノールおよび水の組み合わせ溶媒中で加熱し、約 50 から - 10 の温度で結晶化させ、結晶が 0 . 05 % 未満の溶媒を含むまで乾燥させる工程、および

(ii) [4 - (6 - フルオロ - 7 - メチルアミノ - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キナゾリン - 3 - イル) - フェニル] - 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル - スルホニル尿素カリウム塩を、エタノールおよび水の組み合わせ溶媒から結晶化させ、結晶が約 0 . 05 % 未満の溶媒を含むまで乾燥させる工程、  
のうちの少なくとも 1 つにより得られる結晶質固体形態 B の請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 32】

(i) [4 - (6 - フルオロ - 7 - メチルアミノ - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キナゾリン - 3 - イル) - フェニル] - 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル - スルホニル尿素ナトリウム塩を、イソプロパノール、アセトニトリル、エタノールおよびそれらの組み合わせからなる群から選択される少なくとも 1 つの溶媒中で加熱し、約 50 から - 10 の温度で結晶化させる工程、

(ii) [4 - (6 - フルオロ - 7 - メチルアミノ - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キナゾリン - 3 - イル) - フェニル] - 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル - スルホニル尿素ナトリウム塩を、イソプロパノール、アセトニトリル、エタノールおよびそれらの組み合わせからなる群から選択される少なくとも 1 つの溶媒から結晶化させる工程、および

(iii) [4 - (6 - フルオロ - 7 - メチルアミノ - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キナゾリン - 3 - イル) - フェニル] - 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル - スルホニル尿素ナトリウム塩を、高湿度で加熱する工程、  
のうちの少なくとも 1 つにより得られる非晶質形態を有する請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 33】

単離および精製された形態である、請求項 10 または 18 に記載の化合物。

【請求項 34】

単離および精製された形態である、請求項 26 に記載の化合物。

【請求項 35】

治療有効量の請求項 1 に記載の化合物および薬学的に受容可能な賦形剤またはキャリアを含む、薬学的組成物。

【請求項 36】

前記組成物中の前記化合物が少なくとも１つの固体形態にある、請求項３５に記載の薬学的組成物。

【請求項３７】

前記固体形態が、形態Ａ、形態Ｂ、および非晶質形態からなる群から選択される、請求項３６に記載の薬学的組成物。

【請求項３８】

治療有効量中に、形態Ａ、形態Ｂ、および非晶質形態のうちの少なくとも１つが存在する、請求項３５に記載の薬学的組成物。

【請求項３９】

前記組成物が、固体経口組成物、錠剤、カプセル、および吸入用乾燥粉末からなる群から選択される、請求項３７～３８に記載の薬学的組成物。

【請求項４０】

固体経口組成物が、錠剤またはカプセルである、請求項３９に記載の薬学的組成物。

【請求項４１】

前記治療有効量が、哺乳動物における血小板凝集を阻害するのに効果的な量である、請求項３５に記載の薬学的組成物。

【請求項４２】

前記血小板凝集が、血小板ＡＤＰ依存性凝集である、請求項４１に記載の薬学的組成物。

【請求項４３】

前記哺乳動物がヒトである、請求項４２に記載の薬学的組成物。

【請求項４４】

前記化合物が、血小板ＡＤＰレセプターへの[<sup>3</sup>H] 2-MeS-ADP結合の有効なインヒビターである、請求項３５に記載の薬学的組成物。

【請求項４５】

前記組成物が、固体経口組成物である、請求項３５に記載の薬学的組成物。

【請求項４６】

前記組成物が、錠剤またはカプセルである、請求項３５に記載の薬学的組成物。

【請求項４７】

前記組成物が、吸入用エアゾールまたは乾燥粉末である、請求項３５に記載の薬学的組成物。

【請求項４８】

治療有効量の請求項１に記載の化合物およびさらなる治療薬剤を含む、薬学的組成物。

【請求項４９】

前記さらなる治療薬剤が、血栓症、急性心筋梗塞、不安定狭心症、慢性安定狭心症、一過性脳虚血発作、脳卒中、末梢血管疾患、子癇前症／子癇、深部静脈血栓症、塞栓症、播種性血管内凝固症および血栓性血小板減少性紫斑病、血管形成、頸動脈内膜切除、ＣＡＢＧ（冠状動脈バイパス移植）手術後、人工血管手術、ステント設置ならびに血管内デバイスの挿入、人工器官の結果もたらされる侵襲的処置に続く血栓性および再狭窄合併症、ならびに遺伝的体質または癌に関連する凝固亢進状態から選択される病状または疾患を処置するために有用である、請求項４８に記載の薬学的組成物。

【請求項５０】

結晶質固体形態Ａの[４-(６-フルオロ-７-メチルアミノ-２,４-ジオキソ-１,４-ジヒドロ-２H-キナゾリン-３-イル)-フェニル]-５-クロロ-チオフェン-２-イル-スルホニル尿素カリウム塩を製造する方法であって、

(i) [４-(６-フルオロ-７-メチルアミノ-２,４-ジオキソ-１,４-ジヒドロ-２H-キナゾリン-３-イル)-フェニル]-５-クロロ-チオフェン-２-イル-スルホニル尿素カリウム塩を、エタノール、メタノールおよびそれらの組み合わせからなる群から選択される少なくとも１つの溶媒から結晶化させ、結晶がいくつかの溶媒を含むように乾燥させる工程、および

(ii) [４-(６-フルオロ-７-メチルアミノ-２,４-ジオキソ-１,４-ジヒド

ロ - 2 H - キナゾリン - 3 - イル) - フェニル] - 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル - スルホニル尿素カリウム塩を、エタノール、メタノールおよびそれらの組み合わせからなる群から選択される少なくとも1つの溶媒中で加熱し、約50 から - 100 の温度で結晶化させ、結晶が少なくとも約0.05%の溶媒を含むまで乾燥させる工程、  
のうちの少なくとも1つを含む、方法。

【請求項51】

結晶質固体形態Bの[4 - (6 - フルオロ - 7 - メチルアミノ - 2, 4 - ジオキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 2 H - キナゾリン - 3 - イル) - フェニル] - 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル - スルホニル尿素カリウム塩を製造する方法であって、

(i) [4 - (6 - フルオロ - 7 - メチルアミノ - 2, 4 - ジオキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 2 H - キナゾリン - 3 - イル) - フェニル] - 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル - スルホニル尿素カリウム塩を、エタノールおよび水の組み合わせ溶媒中で加熱し、約50 から - 100 の温度で結晶化させ、結晶が0.05%未満の溶媒を含むまで乾燥させる工程、および

(ii) [4 - (6 - フルオロ - 7 - メチルアミノ - 2, 4 - ジオキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 2 H - キナゾリン - 3 - イル) - フェニル] - 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル - スルホニル尿素カリウム塩を、エタノールおよび水の組み合わせ溶媒から結晶化させ、結晶が約0.05%未満の溶媒を含むまで乾燥させる工程、  
のうちの少なくとも1つを含む、方法。

【請求項52】

非晶質形態の[4 - (6 - フルオロ - 7 - メチルアミノ - 2, 4 - ジオキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 2 H - キナゾリン - 3 - イル) - フェニル] - 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル - スルホニル尿素ナトリウム塩を製造する方法であって、

(i) [4 - (6 - フルオロ - 7 - メチルアミノ - 2, 4 - ジオキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 2 H - キナゾリン - 3 - イル) - フェニル] - 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル - スルホニル尿素ナトリウム塩を、イソプロパノール、アセトニトリル、エタノールおよびそれらの組み合わせからなる群から選択される少なくとも1つの溶媒中で加熱し、約50 から - 100 の温度で結晶化させる工程、

(ii) [4 - (6 - フルオロ - 7 - メチルアミノ - 2, 4 - ジオキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 2 H - キナゾリン - 3 - イル) - フェニル] - 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル - スルホニル尿素ナトリウム塩を、イソプロパノール、アセトニトリル、エタノールおよびそれらの組み合わせからなる群から選択される少なくとも1つの溶媒から結晶化させる工程、および

(iii) [4 - (6 - フルオロ - 7 - メチルアミノ - 2, 4 - ジオキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 2 H - キナゾリン - 3 - イル) - フェニル] - 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル - スルホニル尿素ナトリウム塩を、高湿度で加熱する工程、  
のうちの少なくとも1つを含む、方法。

【請求項53】

哺乳動物における血栓症および血栓症関連病態を予防または処置するための医薬の製造のための、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の使用。

【請求項54】

哺乳動物において少なくとも部分的にADP誘発性血小板凝集により媒介された病態または疾患を予防または処置する医薬の製造のための、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の使用。

【請求項55】

前記哺乳動物が、心血管疾患に罹患しやすいか、または心血管疾患をわずらっている、請求項54に記載の使用。

【請求項56】

前記心血管疾患が、急性心筋梗塞、不安定狭心症、慢性安定狭心症、一過性脳虚血発作、脳卒中、末梢血管疾患、子癇前症/子癇、深部静脈血栓症、塞栓症、播種性血管内凝固症

および血栓性血小板減少性紫斑病、血管形成、頸動脈内膜切除、C A B G（冠状動脈バイパス移植）手術後、人工血管手術、ステント、インスメント血栓症、ならびに血管内デバイスおよび人工器官の挿入の結果もたらされる侵襲的処置に続く血栓性および再狭窄合併症、ならびに遺伝的体質または癌に関連する凝固亢進状態からなる群から選択される少なくとも1つである、請求項55に記載の使用。

【請求項57】

前記化合物が、経口的、非経口的または局所的に使用される、請求項53に記載の使用。

【請求項58】

前記化合物が、第2の治療薬剤と組み合わせて使用される、請求項53に記載の使用。

【請求項59】

前記哺乳動物がヒトである、請求項58に記載の使用。

【請求項60】

前記第2の治療薬剤が、急性心筋梗塞、不安定狭心症、慢性安定狭心症、一過性脳虚血発作、脳卒中、末梢血管疾患、子癇前症/子癇、深部静脈血栓症、塞栓症、播種性血管内凝固症および血栓性血小板減少性紫斑病、血管形成、頸動脈内膜切除、C A B G（冠状動脈バイパス移植）手術後、人工血管手術、ステント設置および血管内デバイス、人工器官の挿入の結果もたらされる侵襲的処置に続く血栓性および再狭窄合併症、ならびに遺伝的体質または癌に関連する凝固亢進状態からなる群から選択される病態または疾患の処置に有用である、請求項58に記載の使用。

【請求項61】

前記化合物が、抗血小板化合物、凝固防止剤、フィブリン溶解剤、抗炎症性化合物、コレステロール降下剤、プロトンポンプインヒビター、血圧降下剤、セロトニンブロッカー、および硝酸塩（すなわち、ニトログリセリン）からなる群から選択される第2の治療薬剤と組み合わせて投与される、請求項58に記載の使用。

【請求項62】

前記第2の治療薬剤が、G P I I B - I I I aアンタゴニスト、アスピリン、ホスホジエステラーゼI I IインヒビターおよびトロンボキサンA2レセプターアンタゴニストからなる群から選択された抗血小板化合物である、請求項61に記載の使用。

【請求項63】

前記第2の治療薬剤が、トロンビンインヒビター、クマジン、ヘパリン、L o v e n o x（登録商標）、およびf X aインヒビターからなる群から選択される抗凝固剤である、請求項61に記載の使用。

【請求項64】

前記第2の治療薬剤が、非ステロイド系抗炎症剤、シクロオキシゲナーゼ-2インヒビターおよびリウマチ様関節炎剤からなる群から選択される抗炎症性化合物である、請求項61に記載の使用。

【請求項65】

二次虚血性事象の発生を予防するための医薬の製造のための、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の使用。

【請求項66】

前記虚血性事象が、心筋梗塞、安定または不安定狭心症、経皮的冠状動脈形成術後の再閉塞、および/またはステント設置、再狭窄、末梢血管パルーン血管形成および/またはステント設置、血栓性卒中、一過性脳虚血発作、可逆性虚血神経欠損および間欠性跛行からなる群から選択される、請求項65に記載の使用。

【請求項67】

前記虚血性事象が、血管形成術および/またはステントを含む経皮的冠状動脈形成術（P C I）、急性心筋梗塞（A M I）、不安定狭心症（U S A）、冠状動脈疾患（C A D）、一過性脳虚血発作（T I A）、脳卒中、末梢血管疾患（P V D）、冠状動脈バイパス手術、頸動脈内膜切除からなる群から選択される、請求項65に記載の使用。

【請求項68】

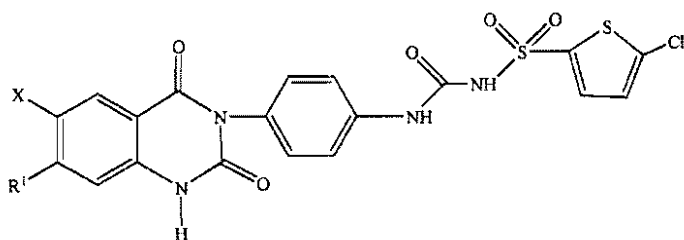


薬学的組成物の調製方法であって、治療有効量の請求項 1 に記載の化合物を、薬学的に受容可能な賦形剤またはキャリアと混合する工程を含む、方法。

【請求項 69】

式 (I) :

【化 6】



(I)

の化合物、およびその全ての薬学的に受容可能な誘導体を調製するプロセスであって、式 (I) において、

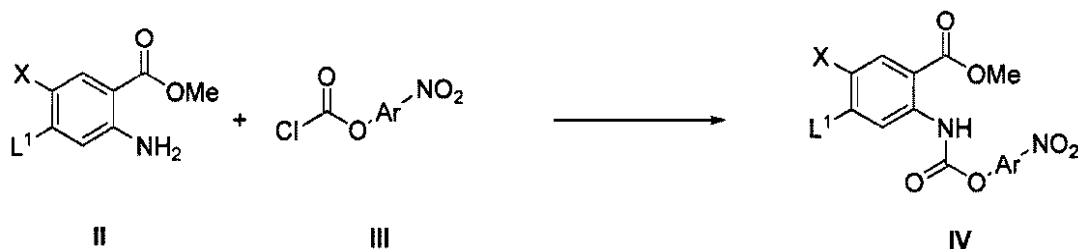
R<sup>1</sup> は、H、ハロゲン、-OH、-O-C<sub>1-10</sub>-アルキル、アミノおよび C<sub>1-6</sub>-アルキルアミノからなる群から選択され；

X は F または I であり、

該プロセスは、

(a)

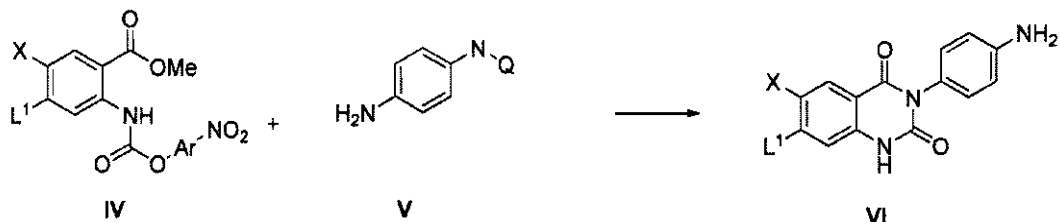
【化 7】



のように、式 II の化合物のアミノ基を式 III の化合物で、塩基性アシル化条件下で、適切な溶媒の存在下でアシル化して、式 IV の化合物を生成する工程であって、L<sup>1</sup> は脱離基であり、そして Ar はアリール基である、工程；

(b)

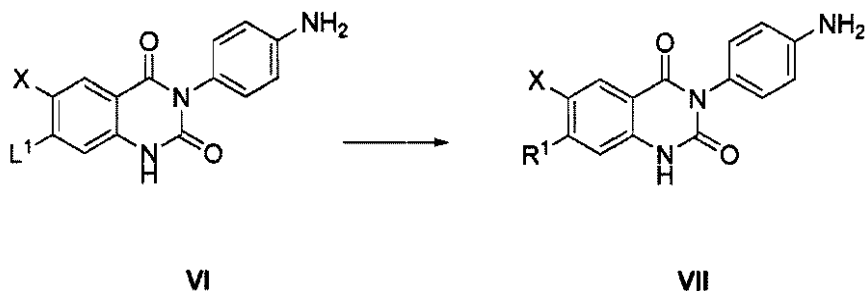
【化 8】



のように、式 IV の化合物をアミン含有化合物 V と、塩基性触媒および溶媒の存在下で適切な温度で反応させて、式 VI の環化キノゾリン誘導体を生成する工程であって、Q は保護基である、工程；

(c)

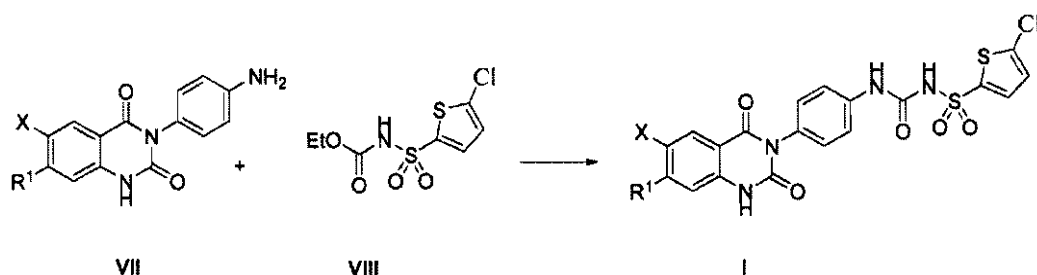
## 【化 9】



のように、式 V I の化合物を式 R<sup>1</sup> H の化合物と反応させることにより、脱離基 L<sup>1</sup> を R<sup>1</sup> で置き換えて、式 V I I の化合物を生成する工程；

( d )

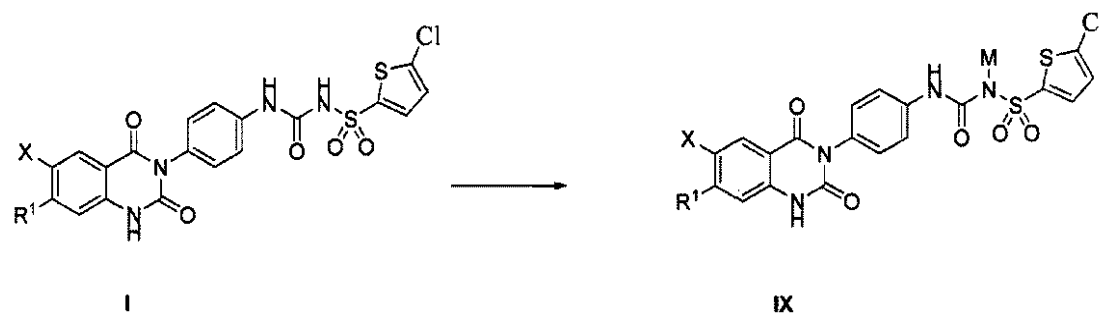
## 【化 1 0】



のように、式 V I I の化合物を式 V I I I の化合物と反応させて、式 I の化合物を生成する工程；および

( e ) 必要に応じて、

## 【化 1 1】



のように、式 I の化合物の塩、溶媒和物または水和物を生成する工程であって、M は Na または K である、工程、  
を包含する、プロセス。

## 【請求項 7 0】

工程 ( b ) における前記アミン化合物が 4 - ニトロアニリンである、請求項 6 9 に記載のプロセス。

## 【請求項 7 1】

前記保護基 Q が t - B O C である、請求項 6 9 に記載のプロセス。

## 【請求項 7 2】

工程 ( e ) が水酸化カリウムを用いて実施される、請求項 6 9 に記載のプロセス。

## 【請求項 7 3】

工程 ( c ) が溶媒として D M S O をさらに含む、請求項 6 9 に記載のプロセス。

## 【請求項 7 4】

工程 ( c ) が約 1 0 0 ~ 約 1 1 5 の温度で実施される、請求項 6 9 に記載のプロセス

。

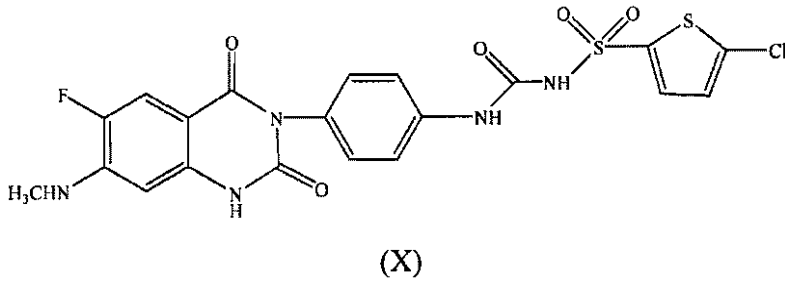
## 【請求項 7 5】

工程 (d) が約 65 ~ 約 70 の温度で実施される、請求項 69 に記載のプロセス。

【請求項 76】

式 X :

【化 12】

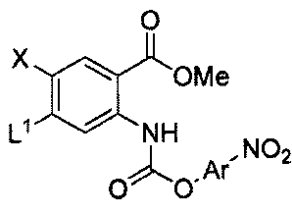


の化合物、およびその全ての薬学的に受容可能な誘導体を作製するためのプロセスである、請求項 69 に記載のプロセス。

【請求項 77】

式 :

【化 13】



の化合物であって、該式において、

X は F または I であり；

L<sup>1</sup> は脱離基であり；そして

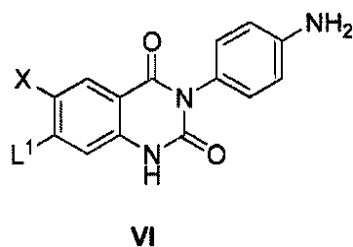
Ar はアリール基である、

化合物。

【請求項 78】

式 :

【化 14】



を有する化合物であって、該式において、

X は F または I であり；そして

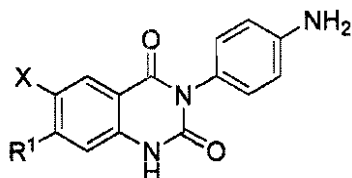
L<sup>1</sup> は脱離基である、

化合物。

【請求項 79】

式 :

## 【化 1 5】



## VII

を有する化合物であって、該式において、

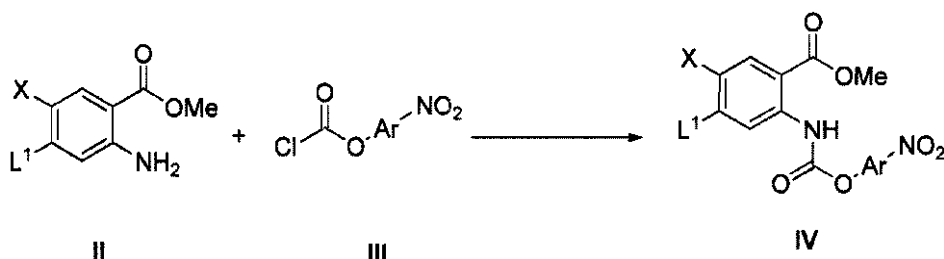
$R^1$  は、H、ハロゲン、-OH、-O-C<sub>1-10</sub>-アルキルおよびC<sub>1-6</sub>-アルキルアミノからなる群から選択され；そして

X は F または I である、  
化合物。

## 【請求項 8 0】

式 I V の化合物を調製するためのプロセスであって、該プロセスは、

## 【化 1 6】



II

III

IV

のように、式 I I の化合物のアミノ基を式 I I I の化合物で、塩基性アシル化条件下で、適切な溶媒の存在下でアシル化して、式 I V の化合物を生成する工程を包含し、

X は F または I であり；

$L^1$  は脱離基であり；そして

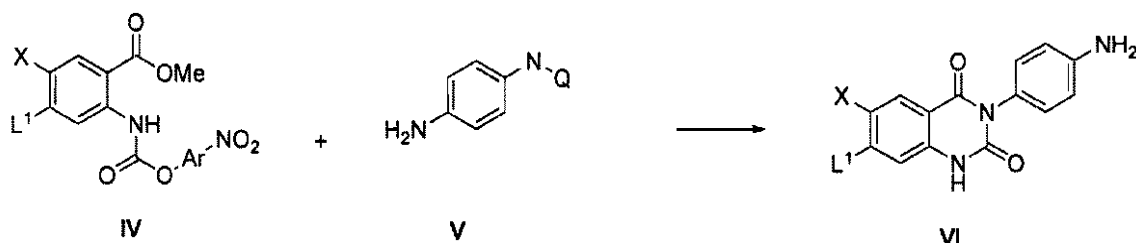
Ar はアリール基である、

プロセス。

## 【請求項 8 1】

式 V I の化合物を調製するためのプロセスであって、該プロセスは、

## 【化 1 7】



IV

V

VI

のように、式 I V の化合物をアミン含有化合物 V と反応させて、式 V I の環化キナゾリン誘導体を生成する工程を包含し、

X は F または I であり；

$L^1$  は脱離基であり；

Ar はアリール基であり；そして

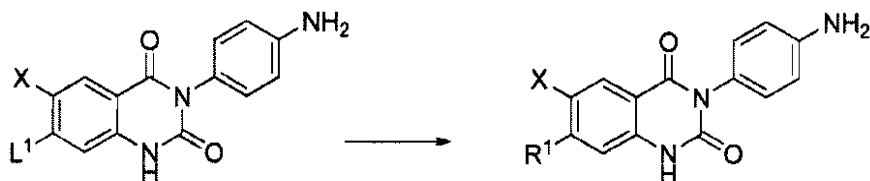
Q は保護基である、

プロセス。

## 【請求項 8 2】

式 V I I の化合物を調製するためのプロセスであって、該プロセスは、

## 【化 1 8】



VI

VII

のように、式 VI の化合物を式  $\text{R}^1\text{H}$  の化合物と反応させることにより、脱離基  $\text{L}^1$  を  $\text{R}^1$  で置き換えて、式 VII の化合物を生成する工程を包含し、

$\text{R}^1$  は、H、ハロゲン、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}-\text{C}_{1-10}$ -アルキル、アミノおよび  $\text{C}_{1-6}$ -アルキルアミノからなる群から選択され；

$\text{X}$  は F または I であり；そして

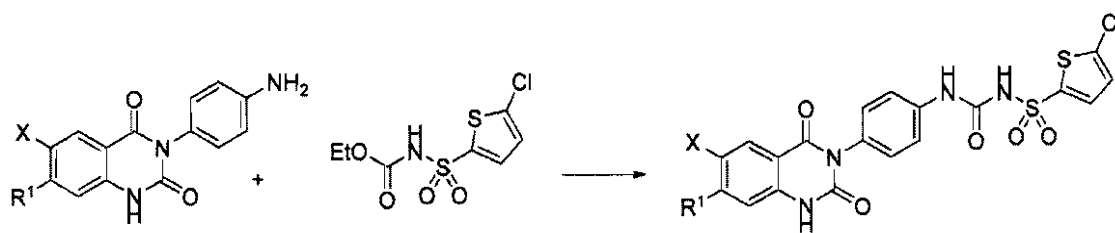
$\text{L}^1$  は脱離基である、

プロセス。

## 【請求項 8 3】

式 I の化合物を調製するためのプロセスであって、該プロセスは、

## 【化 1 9】



VII

VIII

I

のように、式 VII の化合物を式 VIII の化合物と反応させて、式 I の化合物を生成する工程を包含し、

$\text{R}^1$  は、H、ハロゲン、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}-\text{C}_{1-10}$ -アルキルおよび  $\text{C}_{1-6}$ -アルキルアミノからなる群から選択され；そして

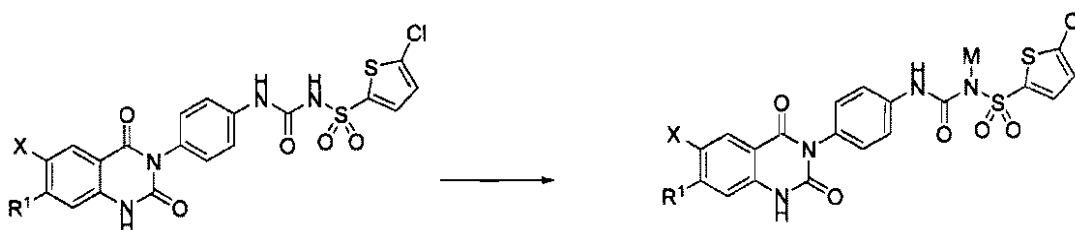
$\text{X}$  は F または I である、

プロセス。

## 【請求項 8 4】

式 IX を有する化合物を調製するためのプロセスであって、該プロセスは、

## 【化 2 0】



I

IX

のように、式 I の化合物の塩または水和物を生成する工程を包含し、

$\text{R}^1$  は、H、ハロゲン、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}-\text{C}_{1-10}$ -アルキルおよび  $\text{C}_{1-6}$ -アルキルアミノからなる群から選択され；

$\text{X}$  は F または I であり；

$\text{R}^2$  はハロゲンまたは  $-\text{O}-\text{C}_{1-10}$ -アルキルであり；そして

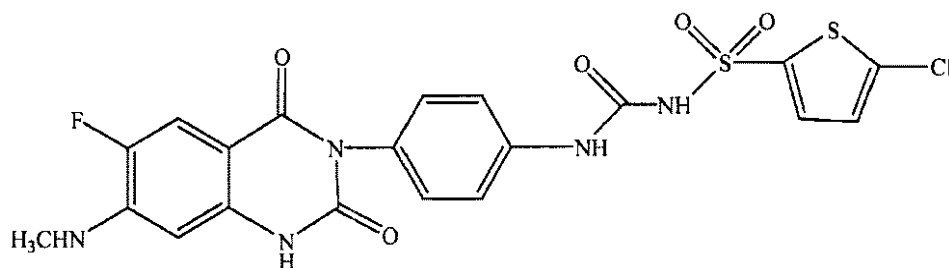
$\text{M}$  は Na および K からなる群から選択される、

プロセス。

【請求項 85】

式 X

【化 21】



(X).

の化合物を調製するためのプロセスである、請求項 69 ~ 76 および 83 ~ 84 のいずれか 1 項に記載のプロセス。

【請求項 86】

X<sup>1</sup> が - F である、請求項 69 ~ 76 および 80 ~ 84 のいずれか 1 項に記載のプロセス。

【請求項 87】

R<sup>1</sup> が - OH、NH<sub>2</sub> および - NH ( - C<sub>1</sub> - <sub>6</sub> アルキル ) からなる群から選択されるメンバーである、請求項 69 ~ 76 および 80 ~ 84 のいずれか 1 項に記載のプロセス。

【請求項 88】

R<sup>1</sup> が - NHCH<sub>3</sub> である、請求項 69 ~ 76 および 80 ~ 84 のいずれか 1 項に記載のプロセス。

【請求項 89】

脱離基 L<sup>1</sup> がハロゲン、アルキルスルホネート、ハロアルキルスルホネートおよびアリールスルホネートからなる群より選択される、請求項 69 ~ 76 および 80 ~ 82 のいずれか 1 項に記載のプロセス。

【請求項 90】

Ar が 1, 4 - フェニレンである、請求項 69 ~ 76 および 80 ~ 81 のいずれか 1 項に記載のプロセス。

【請求項 91】

X<sup>1</sup> が - F である、請求項 77 ~ 79 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 92】

R<sup>1</sup> が - OH、NH<sub>2</sub> および - NH ( - C<sub>1</sub> - <sub>6</sub> アルキル ) からなる群から選択されるメンバーである、請求項 77 ~ 79 および 91 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 93】

R<sup>1</sup> が - NHCH<sub>3</sub> である、請求項 77 ~ 79 および 91 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 94】

Ar が 1, 4 - フェニレンである、請求項 77 に記載の化合物。

【請求項 95】

各脱離基 L<sup>1</sup> がハロゲン、アルキルスルホネート、ハロアルキルスルホネートおよびアリールスルホネートからなる群より選択される、請求項 77 ~ 79 および 91 ~ 94 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 96】

哺乳動物における血栓症および血栓症関連病態を予防または処置するための組成物であって、治療有効量の請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を含む、組成物。

【請求項 97】

哺乳動物において少なくとも部分的に A D P 誘発性血小板凝集により媒介された病態または疾患を予防または処置するための組成物であって、治療有効量の請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を含む、組成物。

【請求項 9 8】

前記哺乳動物が、心血管疾患に罹患しやすいか、または心血管疾患をわずらっている、請求項 9 7 に記載の組成物。

【請求項 9 9】

前記心血管疾患が、急性心筋梗塞、不安定狭心症、慢性安定狭心症、一過性脳虚血発作、脳卒中、末梢血管疾患、子癇前症 / 子癇、深部静脈血栓症、塞栓症、播種性血管内凝固症および血栓性血小板減少性紫斑病、血管形成、頸動脈内膜切除、C A B G (冠状動脈バイパス移植) 手術後、人工血管手術、ステント、インステント血栓症、ならびに血管内デバイスおよび人工器官の挿入の結果もたらされる侵襲的処置に続く血栓性および再狭窄合併症、ならびに遺伝的体質または癌に関連する凝固亢進状態からなる群から選択される少なくとも 1 つである、請求項 9 8 に記載の組成物。

【請求項 1 0 0】

前記組成物が、経口的、非経口的または局所的に投与されることを特徴とする、請求項 9 6 に記載の組成物。

【請求項 1 0 1】

前記組成物が、第 2 の治療薬剤と組み合わせて投与されることを特徴とする、請求項 9 6 に記載の組成物。

【請求項 1 0 2】

前記哺乳動物がヒトである、請求項 5 8 に記載の組成物。

【請求項 1 0 3】

前記第 2 の治療薬剤が、急性心筋梗塞、不安定狭心症、慢性安定狭心症、一過性脳虚血発作、脳卒中、末梢血管疾患、子癇前症 / 子癇、深部静脈血栓症、塞栓症、播種性血管内凝固症および血栓性血小板減少性紫斑病、血管形成、頸動脈内膜切除、C A B G (冠状動脈バイパス移植) 手術後、人工血管手術、ステント設置および血管内デバイス、人工器官の挿入の結果もたらされる侵襲的処置に続く血栓性および再狭窄合併症、ならびに遺伝的体質または癌に関連する凝固亢進状態からなる群から選択される病態または疾患の処置に有用である、請求項 1 0 1 に記載の組成物。

【請求項 1 0 4】

前記第 2 の治療薬剤が、抗血小板化合物、凝固防止剤、フィブリン溶解剤、抗炎症性化合物、コレステロール降下剤、プロトンポンプインヒビター、血圧降下剤、セロトニンブロッカー、および硝酸塩 (すなわち、ニトログリセリン) からなる群から選択される、請求項 1 0 1 に記載の組成物。

【請求項 1 0 5】

前記第 2 の治療薬剤が、G P I I B - I I I a アンタゴニスト、アスピリン、ホスホジエステラーゼ I I I インヒビターおよびトロンボキサン A 2 レセプターアンタゴニストからなる群から選択された抗血小板化合物である、請求項 1 0 4 に記載の組成物。

【請求項 1 0 6】

前記第 2 の治療薬剤が、トロンビンインヒビター、クマジン、ヘパリン、L o v e n o x (登録商標)、および f X a インヒビターからなる群から選択される抗凝固剤である、請求項 1 0 4 に記載の組成物。

【請求項 1 0 7】

前記第 2 の治療薬剤が、非ステロイド系抗炎症剤、シクロオキシゲナーゼ - 2 インヒビターおよびリウマチ様関節炎剤からなる群から選択される抗炎症性化合物である、請求項 1 0 4 に記載の組成物。

【請求項 1 0 8】

二次虚血性事象の発生を予防するための組成物であって、該組成物は、治療有効量の請求項 1 に記載の化合物を含み、一次虚血性事象をわずらったことのある患者に、薬学的に受

容可能なキャリアと共に投与されることを特徴とする、組成物。

**【請求項 1 0 9】**

前記一次および／または二次虚血性事象が、心筋梗塞、安定または不安定狭心症、経皮的冠状動脈形成術後の再閉塞、および／またはステント設置、再狭窄、末梢血管バルーン血管形成および／またはステント設置、血栓性卒中、一過性脳虚血発作、可逆性虚血神経欠損および間欠性跛行からなる群から選択される、請求項 1 0 8 に記載の組成物。

**【請求項 1 1 0】**

前記一次および／または二次虚血性事象が、血管形成術および／またはステントを含む経皮的冠状動脈形成術（P C I）、急性心筋梗塞（A M I）、不安定狭心症（U S A）、冠状動脈疾患（C A D）、一過性脳虚血発作（T I A）、脳卒中、末梢血管疾患（P V D）、冠状動脈バイパス手術、頸動脈内膜切除からなる群から選択される、請求項 1 0 8 に記載の組成物。