

【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30年11月1日 (2018.11.1)

【公表番号】特表2017-528486(P2017-528486A)

【公表日】平成29年9月28日 (2017.9.28)

【年通号数】公開・登録公報2017-037

【出願番号】特願2017-514899(P2017-514899)

【国際特許分類】

C 0 7 D 401/04 (2006.01)

A 6 1 P 31/04 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 19/02 (2006.01)

A 6 1 P 1/04 (2006.01)

A 6 1 P 7/02 (2006.01)

A 6 1 P 27/02 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 17/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

A 6 1 P 21/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/04 (2006.01)

A 6 1 K 31/444 (2006.01)

C 0 7 D 409/14 (2006.01)

C 0 7 D 413/14 (2006.01)

A 6 1 K 31/5377 (2006.01)

A 6 1 K 31/4439 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 401/04

A 6 1 P 31/04

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 29/00 1 0 1

A 6 1 P 19/02

A 6 1 P 1/04

A 6 1 P 7/02

A 6 1 P 27/02

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 17/00

A 6 1 P 25/28

A 6 1 P 21/00

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 25/04

A 6 1 K 31/444

C 0 7 D 409/14 C S P

C 0 7 D 413/14

A 6 1 K 31/5377

A 6 1 K 31/4439

【手続補正書】

【提出日】平成30年9月14日 (2018.9.14)

【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

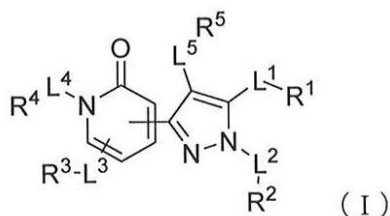
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項１】

式（Ⅰ）の構造を有する置換もしくは非置換ピラゾール環に結合した置換もしくは非置換ピリドン環を含む化合物であって、

【化１】



式中、

 L^1 が、 $-NR^6-$ であり、 L^2 が、 $-C(=O)-$ であり、

L^4 が、結合、置換もしくは非置換アルキレン、置換もしくは非置換ヘテロアルキレン、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、または $-SO_2-$ であり、

L^3 及び L^5 が独立して、結合、置換もしくは非置換アルキレン、置換もしくは非置換ヘテロアルキレン、または $-O-$ であり、

R^1 が、ハロゲン、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルケニル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルケニル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換縮合環アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、

R^2 が、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルケニル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルケニル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換縮合環アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、

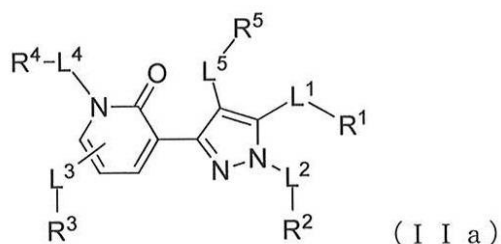
R^4 が、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルケニル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルケニル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換縮合環アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、

R^3 及び R^5 が独立して、水素、ハロゲン、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、

R^6 が、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換アルキレン、置換もしくは非置換ヘテロアルキレン、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであるが、

但し、前記化合物が、以下の式（ⅠⅠa）、

【化 2】

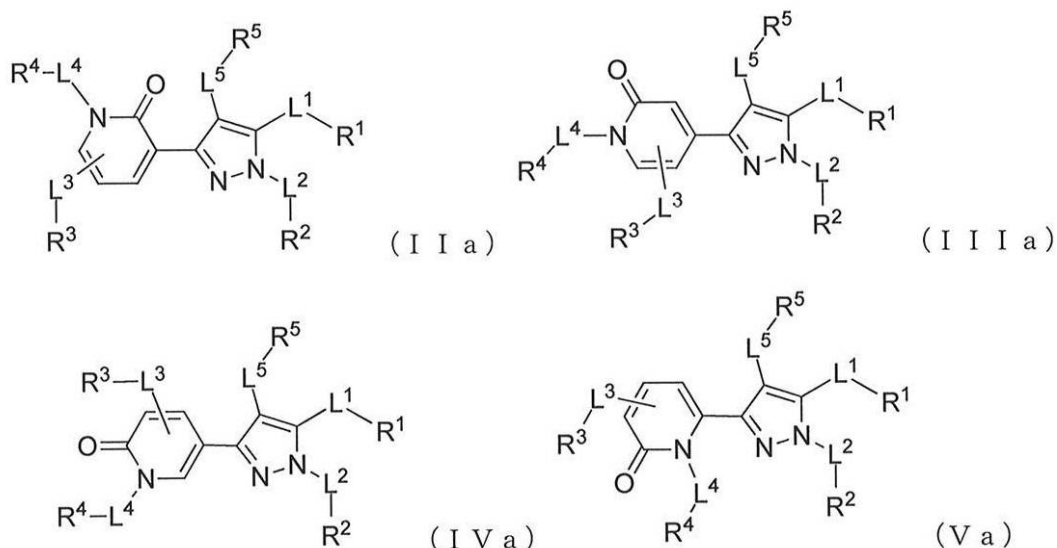


に従う構造を有する場合、 L^3 が結合ではないか、または R^3 が水素ではないかのいずれかを条件とする、前記化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物。

【請求項 2】

式 (I I a)、式 (I I I a)、式 (I V a)、または式 (V a) の構造を有する、請求項 1 に記載の化合物。

【化 3】



【請求項 3】

R^2 が水素である、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

L^3 が結合であり、 R^3 が水素である、請求項 2 に記載される式 (I I I a)、式 (I V a)、または式 (V a) のうちのいずれかに記載の化合物。

【請求項 5】

L^4 が結合であり、 R^4 が水素である、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 6】

L^5 が結合であり、 R^5 が水素である、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 7】

L^2 が $-C(O)-$ であり、 R^2 が、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルケニル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルケニル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換縮合環アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 8】

R^2 が置換もしくは非置換アリールまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールである、請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 9】

R^2 が、フェニル、2-クロロフェニル、2-メトキシフェニル、フェニル-3-カル

ボン酸、フェニル - 3 - カルボキサミド、3 - (ヒドロキシメチル)フェニル、フェニル - 4 - カルボン酸、フェニル - 4 - カルボキサミド、4 - (ヒドロキシメチル)フェニル、2 - チエニル、3 - チエニル、2 - フリル、3 - フリル、1, 3 - チアゾール - 2 - イル、1, 3 - チアゾール - 4 - イル、1, 3 - チアゾール - 5 - イル、1, 3 - オキサゾール - 2 - イル、1, 3 - オキサゾール - 4 - イル、および 1, 3 - オキサゾール - 5 - イルからなる群から選択される置換もしくは非置換アリールまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールである、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 10】

R^2 が置換もしくは非置換アルキルである、請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 11】

R^2 が、tert - ブチル、1, 1 - ジメチル - 2 - ヒドロキシ - エチル、1, 1 - ジメチル - 2 - メトキシ - エチル、または 1, 1 - ジメチル - 2 - シクロプロポキシ - エチルである、請求項 10 に記載の化合物。

【請求項 12】

R^1 が、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換縮合環アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、または置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキルである、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 13】

R^1 が、置換アルキルであり、当該 R^1 置換アルキルは、フェニル、4 - フルオロフェニル、4 - クロロフェニル、2 - チエニル、または 5 - クロロ - チエン - 2 - イル、1, 3 - チアゾール - 2 - イル、1, 3 - チアゾール - 4 - イル、2 - クロロ - 1, 3 - チアゾール - 5 - イル、および 5 - クロロ - 1, 3 - チアゾール - 2 - イルからなる群から選択される置換もしくは非置換アリールまたは置換もしくは非置換ヘテロアリール置換基を有する、請求項 12 に記載の化合物。

【請求項 14】

L^4 が結合または置換もしくは非置換アルキレンであり、 R^4 が、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換縮合環アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 15】

R^4 が、置換もしくは非置換ピリジル、置換もしくは非置換ピリダジニル、置換もしくは非置換ピリミジニル、置換もしくは非置換チエニル、および置換もしくは非置換フリルからなる群から選択される置換もしくは非置換ヘテロアリールである、請求項 14 に記載の化合物。

【請求項 16】

L^4 が置換もしくは非置換アルキレンであり、 R^4 が置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキルである、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 17】

R^4 が、置換もしくは非置換モルホリニル、置換もしくは非置換オキサニル、および置換もしくは非置換オキセタニルからなる群から選択される置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキルである、請求項 16 に記載の化合物。

【請求項 18】

L^4 が結合であり、 R^4 が置換もしくは非置換アルキルまたは置換もしくは非置換ヘテロアルキルである、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 19】

L^3 が結合であり、 R^3 が、ハロゲン、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 20】

R^3 が、置換もしくは非置換フェニル、置換もしくは非置換ピリジル、置換もしくは非置換ピリダジニル、置換もしくは非置換ピリミジニル、置換もしくは非置換チエニル、お

よび置換もしくは非置換フリルからなる群から選択される置換もしくは非置換アリールまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールである、請求項 19 に記載の化合物。

【請求項 21】

R³ が置換もしくは非置換メチルおよびシアノからなる群から選択される置換もしくは非置換アルキルまたは置換もしくは非置換ヘテロアルキルである、請求項 19 に記載の化合物。

【請求項 22】

L⁵ が結合であり、R⁵ が、水素、ハロゲン、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである、請求項 1 ~ 21 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 23】

表 A に記載される、請求項 1 ~ 22 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 24】

請求項 1 ~ 23 のいずれかに記載の化合物と、薬学的に許容される賦形剤と、を含む、薬学的組成物。

【請求項 25】

対象における疾患または障害を治療または予防するための医薬であって、請求項 1 ~ 23 のいずれかに記載の化合物または請求項 24 に記載の薬学的組成物を含む、前記医薬。

【請求項 26】

前記疾患または障害が、血栓障害、血餅血栓を伴う疾患または障害、およびカリクレイン関連障害の少なくとも 1 つである、請求項 25 に記載の医薬。

【請求項 27】

前記血栓障害が、急性冠症候群、血栓塞栓症、および血栓症の少なくとも 1 つを含む、請求項 26 に記載の医薬。

【請求項 28】

前記血栓塞栓症が、動脈血栓塞栓症、静脈血栓塞栓症、および心原性血栓塞栓症の少なくとも 1 つを含む、医薬。

【請求項 29】

前記血栓障害が、播種性血管内凝固を伴う、請求項 27 に記載の医薬。

【請求項 30】

前記疾患または障害が、血餅血栓を伴い、かつ虚血性脳卒中をさらに伴う、請求項 26 に記載の医薬。

【請求項 31】

前記疾患または障害が、血餅血栓を伴い、かつ急性虚血性脳卒中をさらに伴う、請求項 30 に記載の医薬。

【請求項 32】

前記化合物がトロンピンを阻害することによって作用する、請求項 26 に記載の医薬。

【請求項 33】

前記カリクレイン関連障害が、血栓疾患、線維素溶解性疾患、ある種の癌、炎症状態、皮膚状態、および眼疾患からなる群から選択される 1 以上である、請求項 26 に記載の医薬。

【請求項 34】

前記眼疾患が、糖尿病性黄斑浮腫、加齢性黄斑変性症、および糖尿病性網膜症からなる群から選択される 1 以上である、請求項 29 に記載の医薬。

【請求項 35】

前記化合物または医薬組成物は、経口で、目への局所投与される眼科組成物の形態で、または、硝子体内注入を介する眼科組成物の形態で投与される、請求項 34 に記載の医薬。

。

【請求項 36】

眼科組成物は、点眼薬の形態である、請求項 35 に記載の医薬。

【請求項 37】

前記化合物は、網膜血管透過性を低減させることにより作用する、請求項 26 に記載の医薬。

【請求項 38】

前記ある種の癌が、子宮頸癌、睾丸癌、および非小細胞肺腺癌からなる群から選択される 1 以上である、請求項 29 に記載の医薬。

【請求項 39】

前記炎症状態が、敗血症、炎症性腸疾患、全身性炎症反応症候群、遺伝性血管性浮腫、およびリウマチ性関節炎からなる群から選択される 1 以上である、請求項 29 に記載の医薬。

【請求項 40】

カリクレイン関連障害が、炎症状態であり、化合物が経口投与される、請求項 33 に記載の医薬。

【請求項 41】

前記皮膚状態が、アトピー性皮膚炎、乾癬、およびネザートン症候群からなる群から選択される 1 以上である、請求項 33 に記載の医薬。

【請求項 42】

前記化合物が血漿カリクレインおよび組織カリクレインの少なくとも 1 つを阻害することによって作用する、請求項 26 に記載の医薬。

【請求項 43】

前記疾患または障害が、線維症、アルツハイマー病、多発性硬化症、疼痛、癌、炎症、および I 型糖尿病からなる群から選択される 1 以上である、請求項 26 に記載の医薬。

【請求項 44】

前記疾患または障害が、肺線維症である、請求項 43 に記載の医薬。

【請求項 45】

前記疾患または障害が、神経障害性疼痛である、請求項 43 に記載の医薬。

【請求項 46】

前記疾患または障害が、限定小細胞肺癌、神経膠腫、悪性乳癌、微小転移、肺転移、および前立腺癌からなる群から選択される、請求項 43 に記載の医薬。

【請求項 47】

微小転移が、血液または肝臓のものである、請求項 46 に記載の医薬。

【請求項 48】

前記疾患または障害が、慢性肝臓損傷、および虚血再灌流損傷からなる群から選択される、請求項 25 に記載の医薬。

【請求項 49】

前記疾患または障害が、トロンビンの阻害、およびカリクレインの阻害の少なくとも 1 つに対して応答性である、請求項 25 に記載の医薬。

【請求項 50】

前記化合物が、血液凝固を阻害する、請求項 25 に記載の医薬。