

【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18年11月16日(2006.11.16)

【公表番号】特表2006-510673(P2006-510673A)

【公表日】平成18年3月30日(2006.3.30)

【年通号数】公開・登録公報2006-013

【出願番号】特願2004-559413(P2004-559413)

【国際特許分類】

C 0 7 D 209/18	(2006.01)
C 0 7 D 417/12	(2006.01)
C 0 7 D 401/12	(2006.01)
C 0 7 D 405/12	(2006.01)
A 6 1 K 31/404	(2006.01)
A 6 1 K 31/433	(2006.01)
A 6 1 K 31/4439	(2006.01)
A 6 1 K 31/443	(2006.01)
A 6 1 P 43/00	(2006.01)
A 6 1 P 7/02	(2006.01)
A 6 1 P 9/00	(2006.01)
A 6 1 P 9/10	(2006.01)
A 6 1 P 11/00	(2006.01)
A 6 1 P 13/12	(2006.01)
A 6 1 P 15/00	(2006.01)
A 6 1 P 25/28	(2006.01)
A 6 1 P 35/00	(2006.01)
A 6 1 P 31/04	(2006.01)
A 6 1 P 17/06	(2006.01)
A 6 1 P 9/12	(2006.01)
A 6 1 P 19/10	(2006.01)
A 6 1 P 19/02	(2006.01)
A 6 1 P 11/06	(2006.01)
A 6 1 P 9/04	(2006.01)
A 6 1 P 9/06	(2006.01)
A 6 1 P 27/02	(2006.01)
A 6 1 P 3/10	(2006.01)
A 6 1 P 3/04	(2006.01)

【F I】

C 0 7 D 209/18	C S P
C 0 7 D 417/12	
C 0 7 D 401/12	
C 0 7 D 405/12	
A 6 1 K 31/404	
A 6 1 K 31/433	
A 6 1 K 31/4439	
A 6 1 K 31/443	
A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 7/02	
A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 9/10	

A 6 1 P	9/10	1 0 1
A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	15/00	
A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	31/04	
A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	9/12	
A 6 1 P	19/10	
A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	9/04	
A 6 1 P	9/06	
A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	3/04	

【誤訳訂正書】

【提出日】平成18年9月27日(2006.9.27)

【誤訳訂正1】

【訂正対象書類名】特許請求の範囲

【訂正対象項目名】全文

【訂正方法】変更

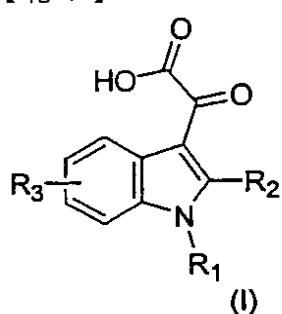
【訂正の内容】

【特許請求の範囲】

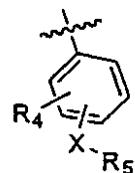
【請求項1】

以下に示す式1の化合物であって、

【化1】

上の式において、R₁は、a)以下で示す部分

【化2】



あるいは、b)アルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、フェニル、ベンジル、及びナフチル基が、ハロゲン、C₁-C₃アルキル、C₁-C₃ハロアルキル、C₁-C₃ペルフルオロアルキル、C₁-C₃アルコキシ、C₁-C₃ペルフルオロアルコキシ、C₁-C₃アルキルチオ、C₁-C₃ペルフルオロアルキルチオ、-OCF₃、-CN、-C(O)CH₃、-CO₂R₇、-C(O)NH₂、-S(O)₂CH₃、-OH、-NH

R_2 又は $-NO_2$ から独立して選択される、1-3の基により任意で置換されることを特徴とし、ベンジル、 CH_2 -1-ナフチル、 CH_2 -2-ナフチル、 CH_2 - CH_2 -フェニル、又は CH_2 - CH_2 ナフチルから選択される部分を有する、 C_1 - C_8 アルキル、ベンゾ[1,3]ジオキソル-5-イルメチル、 C_4 - C_{15} シクロアルキルアルキル、 C_{10} - C_{17} ヘテルアリールアルキル、 C_7 - C_{14} -アリールアルキルであり、

R_4 は、ハイドロゲン、ハロゲン、 C_1 - C_3 アルキル、 C_1 - C_3 ハロアルキル、 C_1 - C_3 ペルフルオロアルキル、 C_1 - C_3 アルコキシ、 C_1 - C_3 ペルフルオロアルコキシ、 C_1 - C_3 アルキルチオ、 C_1 - C_3 ペルフルオロアルキルチオ、 $-OCHF_2$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CH_2CO_2H$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-CO_2R_7$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ であり、

Xは、O、S、又はNHであり、

R_5 は、シクロアルキル、ヘテロアルキル、フェニル、及びアリール基の環が、ハロゲン、 C_1 - C_3 アルキル、 C_1 - C_3 ハロアルキル、 C_1 - C_3 ペルフルオロアルキル、 C_1 - C_3 アルコキシ、 C_1 - C_3 ペルフルオロアルコキシ、 C_1 - C_3 アルキルチオ、 C_1 - C_3 ペルフルオロアルキルチオ、 $-OCF_2$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CH_2CO_2H$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-CO_2R_7$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 又は $-NO_2$ から独立して選択される1から5の基により任意で置換されることを特徴とする、 C_1 - C_8 アルキル、 C_1 - C_3 ペルフルオロアルキル、 C_3 - C_6 シクロアルキル、 $-CH_2-C_3-C_6$ シクロアルキル、ヘテロアリール、 $-CH_2$ -ヘテロアリール、フェニル、又は C_7 - C_{18} アリールアルキルであり、

R_2 は、アルキル及びシクロアルキル基が、ハロゲン、 $-CN$ 、 C_1 - C_6 アルコキシ、 $-COOH$ 、 $-CH_2CO_2H$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-CO_2R_7$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-S(O)_2HC_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 又は $-NO_2$ により任意で置換されることを特徴とする、ハロゲン、 C_1 - C_6 アルキル、 $-CH_2-C_3-C_6$ シクロアルキル、又は C_1 - C_3 ペルフルオロアルキルであり、

R_3 は、(a)アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロアリール及びフェニル基が、ハロゲン、 C_1 - C_3 アルキル、 C_1 - C_3 ハロアルキル、 C_1 - C_3 ペルフルオロアルキル、 C_1 - C_3 アルコキシ、 C_1 - C_3 ペルフルオロアルコキシ、 C_1 - C_3 アルキルチオ、 C_1 - C_3 ペルフルオロアルキルチオ、 $-OCHF_2$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CH_2CO_2H$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-CO_2R_7$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、又は $-NO_2$ から独立して選択される1から3の基により、任意で置換されることを特徴とする、水素、ハロゲン、 C_1 - C_8 アルキル、 C_2 - C_8 アルケニル、 C_2 - C_8 アルキニル、 C_3 - C_6 シクロアルキル、 $-CH_2-C_3-C_6$ シクロアルキル、ヘテロアリール、又はフェニルであるか、

あるいは、(b) $X-R_6$ 部分であり、

R_6 は、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、フェニル、及びナフチル基が、ハロゲン、 C_1 - C_3 アルキル、 C_1 - C_3 ペルフルオロアルキル、 $-O-C_1-C_3$ ペルフルオロアルキル、 $-S-C_1-C_3$ ペルフルオロアルキル、 C_1 - C_3 アルコキシ、 $-OCHF_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-CO_2R_7$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、又は $-NO_2$ から独立に選択される、1から3の基により任意で置換されることを特徴とする、 C_1 - C_8 アルキル、 C_2 - C_8 アルケニル、 C_2 - C_8 アルキニル、 C_3 - C_6 シクロアルキル、 $-CH_2-C_3-C_6$ シクロアルキル、ヘテロアリール、フェニル、 C_7 - C_{18} アリールアルキル、 CH_2 - CH_2 -フェニル、又は CH_2 - CH_2 -ナフチルであり、そして、

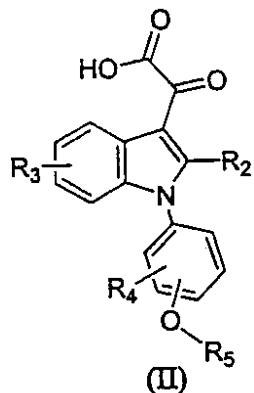
R_7 が C_1 - C_6 アルキル、 C_3 - C_6 シクロアルキル、 $-CH_2-C_3-C_6$ シクロアルキル、又は、 C_7 - C_8 アリールアルキルである、化合物、

あるいは、上記化合物の医薬品上許容される、塩またはエステル形態の化合物。

【請求項 2】

式(II)で表す請求項1に関する化合物であって、

【化3】



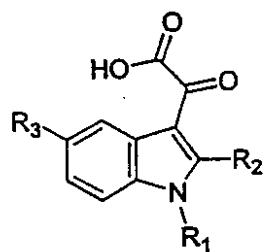
上の式において、

R_2 、 R_3 、 R_4 及び R_5 が、請求項1で定義されているものと同様であることを特徴とする化合物。

【請求項3】

式(III)で表す請求項1に関する化合物であって、

【化4】



(III)

上の式において、

R_1 、 R_2 、 R_3 は請求項1で定義されているものと同様であることを特徴とする化合物。

【請求項4】

R_2 が水素である請求項1から3のいずれか1請求項の化合物。

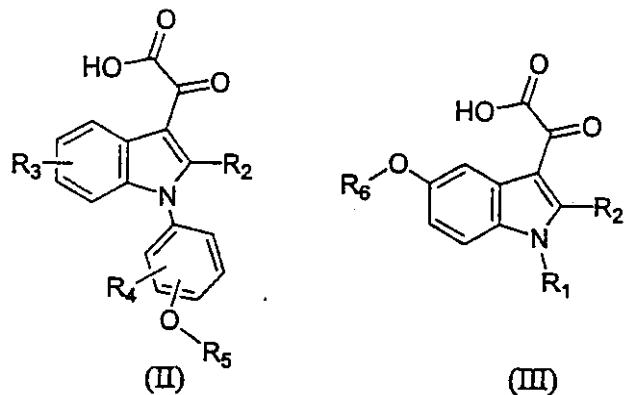
【請求項5】

R_3 が水素、 C_1-C_8 アルキル、ハロゲン、又は、 $-O-C_2-C_8$ アルケニルであることを特徴とする、請求項1から4のいずれか1請求項の化合物。

【請求項6】

式(II)又は(III)の化合物であって、

【化 5 】



上の式において、

R_1 は、アルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、及びアリール基が、ハロゲン、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-C_3} ペルフルオロアルキル、 $-O-C_{1-C_3}$ ペルフルオロアルキル、 $-S-C_{1-C_3}$ ペルフルオロアルキル、 C_{1-C_3} アルコキシ、 $-COHF_2$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CH_2CO_2H$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-CO_2R$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、又は、 $-NO_2$ から独立して選択される1から3の基により任意で置換されることを特徴とし、ベンジル、 CH_2-1 -ナフチル、 CH_2-2 -ナフチル、 CH_2CH_2 -フェニル、又は、 CH_2CH_2 -ナフチルから選択される部分を有する、 C_{1-C_8} アルキル、ベンゾ[1,3]ジオキソル-5-イルメチル、 $C_{4-C_{15}}$ シクロアルキルアルキル、 $C_{10-C_{17}}$ ヘテロアリールアルキル、 $C_{7-C_{14}}$ アリールアルキルであり、

R_4 は、水素、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_3 ハロアルキル、 C_1-C_3 ペルフルオロアルキル、 $-O-C_1-C_3$ ペルフルオロアルキル、 $-S-C_1-C_3$ ペルフルオロアルキル、 C_1-C_3 アルコキシ、 $-OCHF_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-CO_2R_7$ 、 $-S(O)_2HC_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、又は、 $-NO_2$ であり、

R_5 は、シクロアルキル、ヘテロアリール及びアリール基の環が、ハロゲン、 C_1-C_3 アルキル、 C_1-C_3 ペルフルオロアルキル、-O- C_1-C_3 ペルフルオロアルキル、-S- C_1-C_3 ペルフルオロアルキル、及び C_1-C_3 アルコキシ、-OCHF₂、-CN、-C(O)CH₃、-CO₂R₇、-S(O)₂CH₃、-OH、-NH₂又は-NO₂から独立して選択される1-5の基により任意で置換されることを特徴とする
 、
 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_3 ペルフルオロアルキル、-CH₂- C_3-C_6 シクロアルキル、-CH₂-ヘテロアリール、又は、 C_7-C_{18} アリールアルキルであり、

R_2 は、アルキル基が、ハロゲン、-CN、 C_1-C_6 アルコキシ、-COOH、-CH₂CO₂H、-C(O)CH₃、-CO₂R₇、-C(O)NH₂、-S(O)₂CH₃、-OH、-NH₂、又は、-NO₂により任意で置換される、水素、 C_1-C_6 アルキル、又は、 C_1-C_3 ペルフルオロアルキルであり、

R_3 は、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロアリール、及びフェニル基が、ハロゲン、 C_1-C_3 アルキル、 C_1-C_3 ペルフルオロアルキル、-O-C₁-C₃ペルフルオロアルキル、-S-C₁-C₃ペルフルオロアルキル、 C_1-C_3 アルコキシ、-OCHF₂、-CN、-C(O)CH₃、-CO₂R₇、-S(O)₂CH₃、-OH、-NH₂、-N₂から独立して選択される1から3の基により任意で置換されることを特徴とする、水素、ハロゲン、 C_1-C_8 アルキル、 C_2-C_8 アルケニル、 C_2-C_8 アルキニル、 C_3-C_6 シクロアルキル、-CH₂-C₃-C₆シクロアルキル、ヘテロアリール又はフェニルであり、

R_6 は、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、フェニル、及びナフチル基が、ハロゲン、 C_1-C_3 アルキル、 C_1-C_3 ペルフルオロアルキル、-O- C_1-C_3 ペルフルオロアルキル、好ましくは、-OCF₃、-S-C₁-C₃ ペルフルオロアルキル、 C_1-C_3 アルコキシ、-OCH₃

F_2 、-CN、-C(=O)CH₃、-CO₂R₇、-S(O)₂CH₃、-OH、-NH₂、又は-NO₂から独立して選択される1から3の基により、任意で置換されることを特徴とする、C₁-C₈アルキル、C₂-C₈アルケニル、C₂-C₈アルキニル、C₃-C₆シクロアルキル、-CH₂-C₃-C₆シクロアルキル、ヘテロアリール、フェニル、C₁-C₈アリールアルキル、CH₂CH₂-フェニル、又はCH₂CH₂-ナフチルであり、そして、

R₇は、C₁-C₆アルキル、C₃-C₆シクロアルキル、-CH₂C₃-C₆シクロアルキル又はC₇-C₁₈アリールアルキルである、化合物、

あるいは、上記化合物の医薬品上許容される、塩またはエステル形態の化合物。

【請求項 7】

請求項1の化合物が、

{1-[4-[(4-シアノベンジル)オキシ]フェニル]-1H-インドール-3-イル}(オキソ)酢酸、
 {1-[4-(3-メトキシ-ベンジルオキシ)-フェニル]1H-インドール-3-イル}-オキソ-酢酸、
 {1-[4-(3-クロロ-ベンジルオキシ)-フェニル]1H-インドール-3-イル}-オキソ-酢酸、
 {1-[4-(4-シアノベンジルオキシ)-フェニル]-5-フルオロ-1H-インドール-3-イル}-オキソ-酢酸、
 {1-[4-(3,5-ジメトキシ-ベンジルオキシ)-フェニル]-5-フルオロ-1H-インドール-3-イル}-オキソ-酢酸、
 {1-[4-(3-クロロ-ベンジルオキシ)-フェニル]-5-メチル-1H-インドール-3-イル}-オキソ-酢酸、
 {1-[4-(4-tert-ブチル-ベンジルオキシ)-フェニル]-5-メチル-1H-インドール-3-イル}-オキソ-酢酸、
 {1-[4-(2,4-ジクロロベンジルオキシ)-フェニル]-5-メチル-1H-インドール-3-イル}-オキソ-酢酸、
 {5-クロロ-1-[3-(4-シアノ-ベンジルオキシ)-フェニル]1H-インドール-3-イル}-オキソ-酢酸、
 {5-クロロ-1-[3-(3,5-ジメトキシベンジルオキシ)-フェニル]1H-インドール-3-イル}-オキソ-酢酸、
 {1-[4-(2,3,5,6-テトラフルオロ-4-トリフルオロメチル-ベンジルオキシ)-フェニル]1H-インドール-3-イル}-オキソ-酢酸、
 {1-[4-(4-[1,2,3]チアジアゾール-4-イル-ベンジルオキシ)-フェニル]-1H-インドール-3-イル}-オキソ-酢酸、
 {1-[4-(2,6-ジクロロ-ピリジン-4-イルメトキシ)-フェニル]1H-インドール-3-イル}-オキソ-酢酸、
 5-[4-(5-フルオロ-3-カルボキシ(オキソ)メチル-1H-インドール-1-イル)フェノキシメチル]-フラン-2カルボン酸エチルエステル、
 {1-[4-(2,6-ジクロロピリジン-4-イルメトキシ)-フェニル]-5-メチル-1H-インドール-3-イル}-オキソ-酢酸、
 {5-クロロ-1-[3-(2,3,5,6-テトラフルオロ-4-トリフルオロメチル-ベンジルオキシ)-フェニル]1H-インドール-3-イル}-オキソ-酢酸、
 5-[3-(5-クロロ-3-カルボキシ(オキソ)メチル-1H-インドール-1-イル)フェノキシメチル]-フラン-2-カルボン酸エチルエステル、
 {5-クロロ-1-[3-(4-[1,2,3]チアジアゾール-4-イル-ベンジルオキシ)-フェニル]1H-インドール-3-イル}-オキソ-酢酸、
 {5-クロロ-1-[3-(2,6-ジクロロ-ピリジン-4-イルメトキシ)-フェニル]1H-インドール-3-イル}-オキソ-酢酸、
 [1,5-ビス-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-1H-インドール-3-イル]-オキソ-酢酸、
 {1-(4-フルオロベンジル)-5-[2-(4-フルオロフェニル)エトキシ]-1H-インドール-3-イル}(オキソ)酢酸、
 (1-ベンジル-5-ベンジルオキシ-1H-インドール-3-イル)-オキソ-酢酸、

[1-ベンジル-5-(2-クロロ-4-トリフルオロメチル-フェノキシ)-1H-インドール-3-イル](オキソ)酢酸、

(5-アリルオキシ-1-シクロプロチルメチル-1H-インドール-3-イル)-オキソ-酢酸、

(5-アリルオキシ-1-フェネチル-1H-インドール-3-イル)-オキソ-酢酸、

(5-アリルオキシ-1-ベンゾ[1,3]ジオキソ-5-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-オキソ-酢酸、

(5-アリルオキシ-1-[2-(4-メトキシフェニル)-エチル]-1H-インドール-3-イル)-オキソ-酢酸、

(5-アリルオキシ-1-[2-ナフチレン-1-イル-エチル]-1H-インドール-3-イル)-オキソ-酢酸、

{5-アリルオキシ-1-[2-(3-トリフルオロメチルフェニル)-エチル]-1H-インドール-3-イル}-オキソ-酢酸、又は、

{5-アリルオキシ-1-[2-(4-プロモフェニル)-エチル]-1H-インドール-3-イル}-オキソ-酢酸、

あるいは、上記化合物の医薬品上許容される、塩またはエステル形態の化合物。

【請求項 8】

哺乳動物におけるプラスミノゲンアクティベータインヒビターを阻害する方法であって、医薬品上有効な量の請求項1から7のいずれか1請求項の化合物を、治療が必要な哺乳動物に投与することから成る方法。

【請求項 9】

請求項1から7のいずれか1請求項の化合物、及び、医薬品キャリアを含む医薬品組成物。

【請求項 10】

哺乳動物の全血栓、又は、纖維素溶解障害を治療する方法であって、医薬品上有効な量の請求項1から7のいずれか1請求項の化合物を投与することから成る方法。

【請求項 11】

アテローム性動脈硬化plaquesの形成、静脈及び動脈血栓、心筋虚血、心房細動、深部静脈血栓症、凝固症候群、肺線維症、脳血栓症、外科(人工関節等の)の血栓塞栓性合併症、および抹消動脈閉塞と関連する、血栓症または線維素溶解現象の障害を治療する、請求項10の方法。

【請求項 12】

哺乳動物における抹消動脈障害の治療に関する方法であって、医薬品上有効な量の請求項1から7のいずれか1請求項の化合物を投与することから成る方法。

【請求項 13】

心房性細動と関係する、あるいは、心房性細動を招く発作に対する治療方法であって、医薬品上有効な量の請求項1から7のいずれか1請求項の化合物を投与することから成る方法。

【請求項 14】

哺乳動物における深部静脈血栓症の治療方法であって、医薬品上有効な量の請求項1から7のいずれか1請求項の化合物を、治療が必要な哺乳動物に投与することから成る方法。

【請求項 15】

哺乳動物における心筋虚血の治療方法であって、医薬品上有効な量の請求項1から7のいずれか1請求項の化合物を、治療が必要な哺乳動物に投与することから成る方法。

【請求項 16】

哺乳動物における非インシュリン依存真性糖尿病由来の循環器疾患の治療方法であって、医薬品上有効な量の請求項1から7のいずれか1請求項の化合物を、治療が必要な哺乳動物に投与することから成る方法。

【請求項 17】

哺乳動物における動脈硬化性plaquesの形成の治療方法であって、医薬品上有効な量の請求項1から7のいずれか1請求項の化合物を、治療が必要な哺乳動物に投与することから成る方法。

【請求項 18】

哺乳動物における慢性閉塞性肺疾患の治療方法であって、医薬品上有効な量の請求項1から7のいずれか1請求項の化合物を、治療が必要な哺乳動物に投与することから成る方法。

【請求項 19】

哺乳動物における腎纖維形成の治療方法であって、医薬品上有効な量の請求項1から7のいずれか1請求項の化合物を、治療が必要な哺乳動物に投与することから成る方法。

【請求項 20】

哺乳動物における多囊胞卵巢の治療方法であって、医薬品上有効な量の請求項1から7のいずれか1請求項の化合物を、治療が必要な哺乳動物に投与することから成る方法。

【請求項 21】

哺乳動物におけるアルツハイマー病の治療方法であって、医薬品上有効な量の請求項1から7のいずれか1の化合物を、治療が必要な哺乳動物に投与することから成る方法。

【請求項 22】

哺乳動物における癌の治療方法であって、医薬品上有効な量の請求項1から7のいずれか1の化合物を、治療が必要な哺乳動物に投与することから成る方法。

【誤訳訂正 2】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 0 1 6

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 0 1 6】

この式において、

R₁は、アルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、及びアリール基がハロゲン、C₁-C₃アルキル、C₁-C₃ペルフルオロアルキル、-O-C₁-C₃ペルフルオロアルキル、-S-C₁-C₃ペルフルオロアルキル、C₁-C₃アルコキシ、-OCHF₂、-CN、-COOH、-CH₂CO₂H、-C(O)CH₃、-CO₂R₇、-C(O)NH₂、-S(O)₂CH₃、-OH、-NH₂、又は、-NO₂から独立して選択される1から3の基により、任意で置換されていることを特徴とし、好ましくは、ベンジル、CH₂-1-ナフチル、CH₂-2-ナフチル、CH₂CH₂-フェニル、又は、CH₂CH₂-ナフチル、から選択される部分を有する、C₁-C₈アルキル、ベンゾ[1,3]ジオキソル-5-イルメチル、C₄-C₁₅シクロアルキルアルキル、C₁₀-C₁₇ヘテロアリールアルキル、C₇-C₁₄アリールアルキルであり、

R₄は、水素、ハロゲン、C₁-C₆アルキル、C₁-C₃ハロアルキル、C₁-C₃ペルフルオロアルキル、-O-C₁-C₃ペルフルオロアルキル、-S-C₁-C₃ペルフルオロアルキル、C₁-C₃アルコキシ、-OCHF₂、-CN、-C(O)CH₃、-CO₂R₇、-S(O)₂CH₃、-OH、-NH₂、又は、-NO₂であり、

R₅は、シクロアルキル、ヘテロアリール、及び、アリール基の環が、ハロゲン、C₁-C₃アルキル、C₁-C₃ペルフルオロアルキル、-O-C₁-C₃ペルフルオロアルキル、-S-C₁-C₃ペルフルオロアルキル、C₁-C₃アルコキシ、-OCHF₂、-CN、-C(O)CH₃、-CO₂R₇、-S(O)₂CH₃、-OH、-NH₂、又は、-NO₂から独立して選択される1から5の基によって、任意で置換されることを特徴とする、C₁-C₈アルキル、C₁-C₃ペルフルオロアルキル、-CH₂-C₃-C₆シクロアルキル、-CH₂-ヘテロアリール、又は、C₇-C₁₈アリールアルキルであり、

R₂は、アルキル基が、ハロゲン、-CN、C₁-C₆アルコキシ、-COOH、-CH₂CO₂H、-C(O)CH₃、-CO₂R₇、-C(O)NH₂、-S(O)₂CH₃、-OH、-NH₂、又は、-NO₂により、任意で置換されていることを特徴とする、水素、C₁-C₆アルキル、又は、C₁-C₃ペルフルオロアルキルであり、

R₃は、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロアリール、及びフェニル基が、ハロゲン、C₁-C₃アルキル、C₁-C₃ペルフルオロアルキル、好ましくは、-CF₃、-O-C₁-C₃ペルフルオロアルキル、好ましくは、-OCF₃、-S-C₁-C₃ペルフルオロアルキル、好ましくは、-SCF₃、C₁-C₃アルコキシ、-OCHF₂、-CN、-C(O)CH₃、-CO₂R₇、-S(O)₂CH₃、-O

H、-NH₂、-N₂又は-NO₂から独立して選択される1から3の基により任意で置換されることを特徴とする、水素、ハロゲン、C₁-C₈アルキル、C₂-C₈アルケニル、C₂-C₈アルキニル、C₃-C₆シクロアルキル、-CH₂-C₃-C₆シクロアルキル、ヘテロアリール、又は、フェニルであり、

R₆は、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、フェニル、及びナフチル基が、ハロゲン、C₁-C₃アルキル、C₁-C₃ペルフルオロアルキル、好ましくは、-CF₃、-O-C₁-C₃ペルフルオロアルキル、好ましくは、-OCF₃、-S-C₁-C₃ペルフルオロアルキル、好ましくは、-SCF₃、C₁-C₃アルコキシ、-OCHF₂、-CN、-C(O)CH₃、-CO₂R₇、-S(0)₂CH₃、-OH、-NH₂、又は、-NO₂から独立して選択される1から3の基により、任意で置換されることを特徴とする、C₁-C₈アルキル、C₂-C₈アルケニル、C₂-C₈アルキニル、C₃-C₆シクロアルキル、-CH₂-C₃-C₆シクロアルキル、ヘテロアリール、フェニル、C₁-C₈アリールアルキル、CH₂CH₂-フェニル、又は、CH₂CH₂-ナフチルであり、そして、

R₇は、C₁-C₆アルキル、C₃-C₆シクロアルキル、-CH₂C₃-C₆シクロアルキル、又は、C₁-C₁₈アリールアルキルである、化合物

あるいは、上記化合物の医薬品上許容される塩またはエステル形態の化合物を含む。

【誤訳訂正3】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0017

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0017】

(1-[4-[(4-シアノベンジル)オキシ]フェニル]-1H-インドール-3-イル)(オキソ)酢酸、
 {1-[4-(3-メトキシベンジルオキシ)-フェニル]1H-インドール-3-イル}-オキソ-酢酸、
 {1-(4-(3-クロロベンジルオキシ)-フェニル)1H-インドール-3-イル}-オキソ-酢酸、
 {1-[4-(4-シアノベンジルオキシ)-フェニル]-5-フルオロ-1H-インドール-3-イル}-オキソ酢酸、
 {1-[4-(3,5-ジメトキシベンジルオキシ)-フェニル]-5-フルオロ-1H-インドール-3-イル}-オキソ酢酸、
 {1-[4-(3-クロロベンジルオキシ)-フェニル]-5-メチル-1H-インドール-3-イル}-オキソ酢酸、{1-[4-(4-tertブチルベンジルオキシ)-フェニル]-5-メチル-1H-インドール-3-イル}-オキソ酢酸、
 {1-[4-(2,4-ジクロロベンジルオキシ)-フェニル]-5-メチル-1H-インドール-3-イル}-オキソ酢酸、
 {5-クロロ-1-[3-(4-シアノベンジルオキシ)-フェニル]-1H-インドール-3-イル}-オキソ酢酸、
 {5-クロロ-1-[3-(3,5-ジメトキシベンジルオキシ)-フェニル]-1H-インドール-3-イル}-オキソ酢酸、
 {1-[4-(2,3,5,6-テトラフルオロ-4-トリフルオロメチルベンジルオキシ)-フェニル]1H-インドール-3-イル}-オキソ-酢酸、
 {1-[4-(4-[1,2,3]チアジアゾール-4-イルベンジルオキシ)-フェニル]1H-インドール-3-イル}-オキソ酢酸、
 {1-[4-(2,6,-ジクロロピリジン-4-イルメトキシ)-フェニル]1H-インドール-3-イル}-オキソ酢酸、
 5-[4-(5-フルオロ-3-カルボキシ(オキソ)メチル-1H-インドール-1-イル)フェノキシメチル]-フラン-2-カルボン酸エチルエステル、
 {1-[4-(2,6,-ジクロロピリジン-4-イルメトキシ)-フェニル]-5-メチル-1H-インドール-3-イル}-オキソ酢酸、
 {5-クロロ-1-[3-(2,3,5,6-テトラフルオロ-4-トリフルオロメチル-ベンジルオキシ)-フェ

ニル]-1H-インドール-3-イル}オキソ酢酸、
5-[3-(5-クロロ-3-カルボキシ(オキソ)メチル-1H-インドール-1-イル)フェノキシメチル]フラン-2カルボン酸エチルエステル、
{5-クロロ-1-[3-(4-[1,2,3]チアジアゾール-4-イルベンジルオキシ)-フェニル]-1Hインドール-3イル}-オキソ酢酸、
{5-クロロ-1-[3-(2,6-ジクロロピリジン-4-イルメトキシ)-フェニル]1H-インドール-3イル}-オキソ酢酸、
[1,5-ビス-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-1H-インドール-3-イル]-オキソ-酢酸、
{1-(4-フルオロベンジル)-5-{2-(4-フルオロフェニル)エトキシ}-1H-インドール-3-イル}(オキソ)酢酸、
(1-ベンジル-5-ベンジルオキシ-1H-インドール-3-イル)-オキソ-酢酸、
{1-ベンジル-5-(2-クロロ-4-トリフルオロメチルフェノキシ)-1H-インドール-3イル}(オキソ)酢酸、
(5-アリルオキシ-1-シクロブチルメチル-1H-インドール-3-イル)-オキソ-酢酸、
(5-アリルオキシ-1-フェネチル-1H-インドール-3-イル)-オキソ-酢酸、
(5-アリルオキシ-1-ベンゾ[1,3]ジオキソル-5-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-オキソ-酢酸、
{5-アリルオキシ-1-[2-(4-メトキシフェニル)-エチル]-1H-インドール-3-イル}-オキソ-酢酸、
[5-アリルオキシ-1-(2-ナフタレン-1-イル-エチル)-1H-インドール-3-イル]-オキソ-酢酸、
{5-アリルオキシ-1-[2-(3-トリフルオロメチルフェニル)-エチル]-1H-インドール-3-イル}-オキソ-酢酸、
{5-アリルオキシ-1-[2-(4-プロモフェニル)-エチル]-1H-インドール-3-イル}-オキソ-酢酸、

あるいは、上記化合物の医薬品上許容される、塩またはエステル形態の化合物を含む。

【誤訳訂正4】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0055

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0055】

PAI-1阻害のプライマリースクリーン

試験化合物を、最終濃度が10mMになるようにDMSO中で溶解し、次いで、生理的緩衝液中で100倍(100X)に希釈する。この阻害アッセイは、組換えヒトプラスミノゲンアクティベータインヒビター-1(Molecular Innovations, Royal Oak, MI)140nMを含むpH6.6の緩衝液中に試験化合物(1-100μM最終濃度, 0.2%の最大DMSO濃度)を添加することにより開始する。引き続き室温で1時間インキュベートした後、70nMの組換えヒト組織プラスミノゲンアクティベータ(tPA)を添加し、次いで、試験化合物、PAI-1及びtPAの混合物を、さらに30分間インキュベートする。第二のインキュベーション後に続いて、tPAの色素生産基質である、Spectrozyme-tPA(American Diagnostics, Greenwich, CT)、を添加し、0分及び60分において、405nmの吸光度を測定する。相対PAI-1阻害は、試験化合物及びPAI-1の存在中のにおける残余tPA活性に等しい。正常割合である2:1のモル比におけるPAI-1のtPAに対する完全な阻害を対象処置とした。tPA単独では、試験化合物にいかなる効果も生じなかった。

【誤訳訂正5】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0056

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0056】

PAI-1阻害のIC₅₀を決定するためのアッセイ

このアッセイは、tPAと活性PAI-1の間の非SDS分離可能相互作用に基づいている。このアッセイプレートは、あらかじめヒトtPA(10 μg/ml)でコートされている。試験化合物は、10mMになるようにDMSO中で溶解し、次いで、1-50 μMの最終濃度になるように生理緩衝液(pH7.5)で希釈する。試験化合物は、ヒトPAI-1(50ng/ml)を添加して、室温で15分間インキュベートされる。このtPAコートプレートを、0.05% Tween20及び0.1% BSAで洗浄し、3%のBSA溶液を用いて反応を停止させる。試験化合物/PAI-1溶液のアリコート(試料の分割単位)を、tPAコートプレートに添加し、1時間室温でインキュベートした後、洗浄する。プレートに結合したPAI-1活性は、ヒトPAI-1に対するモノクローナル抗体33B8の1:1000希釈溶液の一部を添加し、室温で1時間インキュベートし(Molecular Innovations, Royal Oak, MI)、測定される。このプレートは、再度洗浄し、ヤギ-抗-マウスIgG-アルカリフェオヌクレオターゼコンジュゲートの溶液を、ヤギ血清中に1:50,000希釈になるように、添加する。このプレートを、30分室温でインキュベートし、洗浄し、アルカリフェオヌクレオターゼ溶液を添加する。このプレートを、室温で45分間インキュベートし、OD_{405nm}にて発色を測定する。試験化合物のさまざまな濃度におけるtPAに結合する活性PAI-1の定量により、IC₅₀を決定する。結果は、対数最適等式を用いて解析する。このアッセイ感度は、0-100ng/mlの幅の標準曲線で決定され、5ng/mlヒトPAI-1である。

【誤訳訂正6】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0059

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0059】

工程1：

60mlの無水N-メチル-ピロリドン(NMP)中に2.63g(22.5mmol)のインドール、5.26g(22.5mmol)の4-ヨードアニソール、0.43g(3mmol)のCuBr、及び、4.14g(30mmol)のK₂CO₃を有する懸濁液を、加熱し、16時間還流攪拌した。次いで、この溶液を冷却し、水の中に注ぎ、酢酸エチルを添加して、振騰した。この二相系全体を、セライト(Celite)のパッドを用いてフィルター処理することにより分離し、分離した有機溶媒相を、MgSO₄を用いて乾燥し、濃縮した。得られた粗生成物は、3.53gの1-(4-メトキシ-フェニル)-1H-インドールを得るために、シリカ(5-7% EtOAc-ヘキサン)を用いてクロマト処理した。

【誤訳訂正7】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0060

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0060】

工程2：

-78 °Cの温度で、80mlの無水DCM中に2.90g(13mmol)の1-(4-メトキシフェニル)-1H-インドールを含む溶液に、2.27ml(24mmol)BBr₃を添加した。この溶液を、徐々に温め、室温で一晩放置した。この溶液を、氷と水の懸濁液中に注いだ。次いで、塩水を添加し、酢酸エチルを用いて生成物を抽出した。この有機相は、MgSO₄を用いて乾燥し、濃縮された。該粗生成物は、オイル状の0.73gの1-(4-ハイドロキシフェニル)-1H-インドールを得るために、SiO₂を用いてクロマト処理された。

【誤訳訂正8】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0061

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0061】

工程3：

1.2mlのDMF中に0.038g(0.18mmol)の1-(4-ハイドロキシフェニル)-1H-インドールを有する溶液に、0.05g(0.38mol)のK₂CO₃を添加した。この懸濁液を30分間混合した。次いで、59g(0.3mol)の-プロモ-p-トルニトリル及び0.01g(66 μmol)のNaIを添加し、この懸濁液を60℃で4時間混合した。この溶液を冷却し、次いで2mlのDMFを添加し、続いて、0.10gのPS-Trisamine スカベンジャー試薬(Argonaut Technologies, SanCarlos, CA)を、添加した。この懸濁液をさらに3時間60℃で混合し、冷却した。この反応物をフィルター処理し、得られた溶液は、オイル状の0.045gの1-{4-[シアノベンジル]オキシ}フェニル-1H-インドールを得るために濃縮された。

【誤訳訂正9】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0065

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0065】

実施例2-19の化合物は、インドール、5-フルオロインドール、5-メチルインドール、5-クロロインドール、4-ヨードアニソール、3-ヨードアニソール、-プロモ-p-トルニトリル、3-メトキシベンジルプロマイド、3-クロモベンジルプロマイド、3,5-ジメトキシベンジルプロマイド、4-t-ブチルベンジルプロマイド、2,4-ジクロロメンジルプロマイド、2,3,5,6-テトラフルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジルプロマイド、4-(4-プロモメチル)フェニル-1,2,3-チアジアゾール、4-(プロモメチル)-2,6-ジクロロピリジン、及びエチル5-クロロメチルフランカルボキシレートを用いて、実施例1で説明したのと同じ手順を用いて調製した。

【表2】

実施例	化学名	m/z, 保持時間(分)
2	[1-[4-(3-メトキシベンジルオキシ)フェニル]-1H-インドール-3-イル] (オキソ)酢酸	402 (M+H); 2.25 分
3	[1-[4-(3-クロロベンジルオキシ)フェニル]-1H-インドール-3-イル] (オキソ)酢酸	402 (M+H); 2.25 分
4	[1-[4-(4-シアノベンジルオキシ)フェニル]-5-フルオロ-1H-インドール-3-イル] (オキソ)酢酸	
5	[1-[4-(3,5-ジメトキシベンジルオキシ)フェニル]-5-フルオロ-1H-インドール-3-イル] (オキソ)酢酸	450 (M+H); 2.30 分
6	[1-[4-(3-クロロベンジルオキシ)フェニル]-5-メチル-1H-インドール-3-イル] (オキソ)酢酸	420 (M+H); 2.90 分
7	[1-[4-(4-tert-ブチルベンジルオキシ)フェニル]-5-メチル-1H-インドール-3-イル] (オキソ)酢酸	442 (M+H); 3.45 分
8	[1-[4-(2,4-ジクロロベンジルオキシ)フェニル]-5-メチル-1H-インドール-3-イル] (オキソ)酢酸	
9	{5-クロロ-1-[3-(4-シアノベンジルオキシ)フェニル]-1H-インドール-3-イル} (オキソ)酢酸	431 (M+H); 2.35 分
10	{5-クロロ-1-[3-(3,5-ジメトキシベンジルオキシ)フェニル]-1H-インドール-3-イル} (オキソ)酢酸	
11	[1-[4-(2,3,5,6-テトラフルオロ-4-トリフルオロメチルベンジルオキシ)フェニル]-1H-インドール-3-イル] (オキソ)酢酸	512 (M+H); 2.88 分
12	[1-[4-(4-[1,2,3]-チアジアゾル-4-イルベンジルオキシ)フェニル]-1H-インドール-3-イル] (オキソ)酢酸	
13	[1-[4-(2,6-ジクロロピリジン-4-イルメトキシ)フェニル]-1H-インドール-3-イル] (オキソ)酢酸	441 (M+H); 2.42 分
14	5-[4-(5-フルオロ-3-カルボキシ(オキソ)メチル-1H-インドール-1-イル)フェノキシメチル] フラン-2-カルボン酸エチルエステル	452 (M+H); 1.97 分
15	[1-[4-(2,6-ジクロロピリジン-4-イルメトキシ)フェニル]-5-メチル-1H-インドール-3-イル] (オキソ)酢酸	
16	[5-クロロ-1-[3-(2,3,5,6-テトラフルオロ-4-トリフルオロメチルベンジルオキシ)フェニル]-1H-インドール-3-イル] (オキソ)酢酸	
17	5-[3-(5-クロロ-3-カルボキシ(オキソ)メチル-1H-インドール-1-イル)フェノキシメチル] フラン-2-カルボン酸エチルエステル	
18	[5-クロロ-1-[3-(4-[1,2,3]-チアジアゾル-4-イルベンジルオキシ)フェニル]-1H-インドール-3-イル] (オキソ)酢酸	490 (M+H); 2.57 分
19	[5-クロロ-1-[3-(2,6-ジクロロピリジン-4-イルメトキシ)フェニル]-1H-インドール-3-イル] (オキソ)酢酸	475、477 (M+H); 2.80 分

【誤訳訂正10】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0070

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0070】

工程2:

無水N-メチルピロリドン10mL中に、0.6g(2.6mmol)の5-(4-トリフルオロメトキシ-フェ

ニル)-1H-インドール、0.53mL(2.8mmol)の4-(トリフルオロメトキシヨードベンゼン、0.075g(0.52mmol)の臭化銅(I)、及び0.54g(3.9mmol)のK₂CO₃を含む混合物を、加熱し、一晩還流攪拌した。この反応物を、冷却し、水200mL中に注いだ。水溶液を、200mLの酢酸エチルとともに振とうし、結合した水性相と有機相を、フィルター処理し、有機相を分離した。水性相を、複数の200mLのエチルアセテート処理により抽出し、有機相は、塩水で洗浄し、濃縮した。粗生成物は、0.505g(44%)1,5-ビス-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-1H-インドール固体を得るために、シリカ上でクロマトグラム処理された(5-7%のEtOAc-ヘキサンで溶離)。

【誤訳訂正11】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0071

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0071】

実施例14の工程3は、5mLのテフロン反応管を用いた、クエスト210パラレルシンセサイザー (Quest 210 Parallel Synthesizer (Argonaut Technologies, SanCarlos, CA) を用いて行った。反応混合物の混合は、反応管内の電磁攪拌バーの垂直運動を用いて行った。反応管の排水は反応管への窒素の正圧を適用することにより行った。

工程3：

3 mL 無水THF中に0.505 g (1.15 mmol)の1, 5-ビス-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-1H-インドールを含む溶液に、0.13 mL(2.9 mmol)の塩化オキサリルを添加した。この溶液を、室温で18時間混合し、次いで、反応管の内容物を、10 mL水性NaHCO₃を含むバイアル内に移し替えた。このバイアルの蓋を閉め、該バイアルを振とうし、次いで、バイアル内の溶液に、10 mLの2 N水性HClを滴下して、酸性に調製した。有機層を、除去し、濃縮した。粗生成物を、0.142 g の[1,5-ビス-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-1H-インドール-3-イル]-オキソ-酢酸エチルエステルを得るために RP-HPLCを用いて精製した(記1参照)。

【誤訳訂正12】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0086

【訂正方法】変更

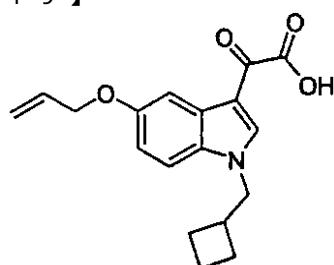
【訂正の内容】

【0086】

実施例24

(5-アリルオキシ-1-シクロブチルメチル-1H-インドール-3-イル)-オキソ-酢酸

【化19】



【誤訳訂正13】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0087

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0087】

工程1：

110mLのアセトン中に2.92g(22mmol)の5-ヒドロキシインドール及び12.43g(90mmol)K₂CO₃を含む懸濁液に、2.07mL(24mmol)のアリルブロマイドを添加した。この反応物を、室温で2日間以上攪拌し、TLCにて、この反応が完結したことを確認した。さらに、0.66mLのアリルブロマイドを添加し、この反応物を1.5時間、加熱による還流で、一晩攪拌した。この反応物は、沈殿物を取り除くために、フィルター処理され、濃縮された。油状の3.128g(18mmol)5-アリルオキシインドールを得るために、この粗生成物を、シリカゲルを用いた20-33%のEtOAc-ヘキサンの溶離条件で、クロマトグラム処理した。

【誤訳訂正14】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0089

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0089】

工程3：

スクリューキャップバイアル中にある1.6mLのトルエンに、43mg(0.14mmol)の5-アリルオキシ-1-ベンゼンスルホニル-1H-インドールを含む懸濁液に、31μL(0.41mmol)のシクロブタン-メタノール、及び、0.66mLのトルエン中に0.6Mビス(トリメチルシリルアミド)ナトリウムを含む溶液を添加した。この溶液を、100°Cにおいて、一晩、オービタルシェーカーを用いて、加熱攪拌した。この反応物を濃縮し、得られた粗生成物を、2.4mLの1N水性HCl中に再溶解し、この水溶液を、1.6mLのジクロロメタンを用いて抽出した。分離された有機相を濃縮し、残査を、約50°Cの適度な温度で、一晩真空乾燥した。

【誤訳訂正15】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0090

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0090】

工程4：

工程3で得られた、粗5-アリルオキシ-1-シクロブチルメチル-1H-インドールを、0.5mLの無水THFに溶解し、ここに0.22mL(2.5mmol)のオキサリルクロライドを添加した。この反応物を、オービタルシェーカーで一晩攪拌した。この反応物を、濃縮し、粗生成物をジクロロメタンの最小容量で溶解した。この反応物に、0.8mLの1N水性NaOHを添加し、蓋をして、振とうした。この溶液を、2Nの水性HClの滴下により酸性に調製し、1.6mLのジクロロメタンで抽出を行った。LC/MS(記2参照のこと)が、この反応が完結していないことを示したため、この粗物質を、0.5mLの無水THF中に再溶解し、オキサリルクリライドを、添加した。ついで、この反応物を、オービタルシェーカーを用いて40°C、6時間攪拌した。反応が完結したことが確認されたため、この粗生成物を、6.2mg(1.98μmol)の(5-アリルオキシ-1-シクロブチルメチル-1H-インドール-3-イル)-オキソ-酢酸(LC/MSデータ(分子イオン及び保持時間): m/z312(M-H); 2.49分)を得るために、RP-HPLCにて精製した。