

【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1月12日(2006.1.12)

【公表番号】特表2005-506970(P2005-506970A)

【公表日】平成17年3月10日(2005.3.10)

【年通号数】公開・登録公報2005-010

【出願番号】特願2003-517050(P2003-517050)

【国際特許分類】

<i>C 07 D 209/48</i>	(2006.01)
<i>A 61 K 31/4035</i>	(2006.01)
<i>A 61 K 31/4178</i>	(2006.01)
<i>A 61 K 31/4439</i>	(2006.01)
<i>A 61 K 31/445</i>	(2006.01)
<i>A 61 K 31/4523</i>	(2006.01)
<i>A 61 K 31/454</i>	(2006.01)
<i>A 61 K 31/496</i>	(2006.01)
<i>A 61 K 31/4965</i>	(2006.01)
<i>A 61 K 31/519</i>	(2006.01)
<i>A 61 K 31/5377</i>	(2006.01)
<i>A 61 K 31/551</i>	(2006.01)
<i>A 61 P 7/02</i>	(2006.01)
<i>A 61 P 9/10</i>	(2006.01)
<i>A 61 P 19/02</i>	(2006.01)
<i>A 61 P 25/28</i>	(2006.01)
<i>A 61 P 35/00</i>	(2006.01)
<i>C 07 D 211/46</i>	(2006.01)
<i>C 07 D 401/06</i>	(2006.01)
<i>C 07 D 403/12</i>	(2006.01)
<i>C 07 D 409/12</i>	(2006.01)
<i>C 07 D 409/14</i>	(2006.01)
<i>C 07 D 495/04</i>	(2006.01)

【F I】

<i>C 07 D 209/48</i>	Z
<i>A 61 K 31/4035</i>	
<i>A 61 K 31/4178</i>	
<i>A 61 K 31/4439</i>	
<i>A 61 K 31/445</i>	
<i>A 61 K 31/4523</i>	
<i>A 61 K 31/454</i>	
<i>A 61 K 31/496</i>	
<i>A 61 K 31/4965</i>	
<i>A 61 K 31/519</i>	
<i>A 61 K 31/5377</i>	
<i>A 61 K 31/551</i>	
<i>A 61 P 7/02</i>	
<i>A 61 P 9/10</i>	
<i>A 61 P 19/02</i>	
<i>A 61 P 25/28</i>	
<i>A 61 P 35/00</i>	

C 0 7 D 211/46  
 C 0 7 D 401/06  
 C 0 7 D 403/12  
 C 0 7 D 409/12  
 C 0 7 D 409/14  
 C 0 7 D 495/04 1 0 5 Z

## 【手続補正書】

【提出日】平成17年7月12日(2005.7.12)

## 【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

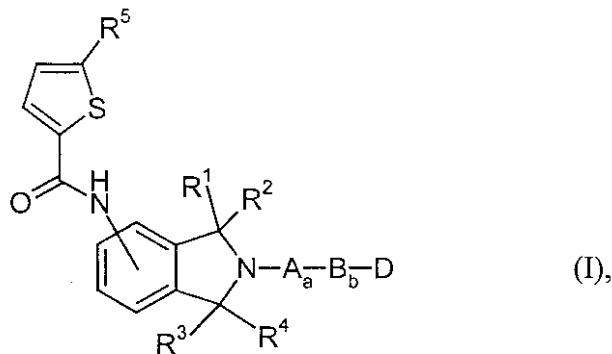
## 【補正の内容】

【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

式(I)

## 【化1】



(式中、

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は一緒にOを表し、そして、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は一緒にOを表すか、

または、

R<sup>1</sup>は水素、ヒドロキシまたは(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルコキシを表し、R<sup>2</sup>は水素を表し、  
そして、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は一緒にOを表すか、

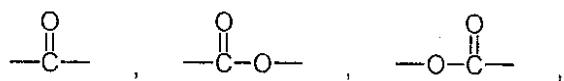
または、

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は一緒にOを表し、R<sup>3</sup>は水素、ヒドロキシまたは(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルコキシを表し、そして、R<sup>4</sup>は水素を表し、R<sup>5</sup>はハロゲン、トリフルオロメチルまたはメチルを表し、Aは、ヒドロキシまたは(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルコキシによって置換されてもよい(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルカンジイルを表し、

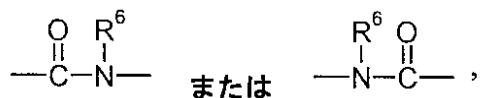
aは0または1を表し、

Bは

## 【化2】



## 【化3】



の基を表し、

そこでは、 $R^6$  は水素または ( $C_1$  ~  $C_4$ ) アルキルを表し、

$b$  は 0 または 1 を表し、

D は 5 ~ 7 員のヘテロ環 [それは、相互に独立して、ヒドロキシ、カルバモイル、( $C_1$  ~  $C_4$ ) アルカノイル、( $C_3$  ~  $C_7$ ) シクロアルカノイル、( $C_3$  ~  $C_7$ ) シクロアルキル、5 ~ 10 員のヘテロ環、( $C_1$  ~  $C_4$ ) アルコキシカルボニル、( $C_1$  ~  $C_6$ ) アルキル (それは、ヒドロキシ、シアノ、( $C_1$  ~  $C_4$ ) アルコキシ、モノまたはジ ( $C_1$  ~  $C_6$ ) アルキルアミノ、モノ またはジ ( $C_1$  ~  $C_6$ ) アルキルアミノカルボニル、5 ~ 10 員のヘテロ環、5 または 6 員のヘテロ環カルボニルまたは 5 ~ 10 員のヘテロアリールによって置換されてもよい)、( $C_6$  ~  $C_{10}$ ) アリール (それは、ハロゲン、トリフルオロメチル、ニトロ、( $C_1$  ~  $C_4$ ) アルキルまたは ( $C_1$  ~  $C_4$ ) アルコキシによって置換されてもよい)、5 ~ 10 員のヘテロアリール (それは、シアノ、アミノまたは ( $C_1$  ~  $C_4$ ) アルキルによって置換されてもよい) または 5 ~ 10 員のヘテロアリールカルボニルによって、一置換または二置換されてもよい]

、  
( $C_1$  ~  $C_6$ ) アルキル [それは、シアノ、アミノ、モノ またはジ ( $C_1$  ~  $C_6$ ) アルキルアミノ、アミジノ、5 ~ 10 員のヘテロアリール、任意にハロゲンによって置換されてもよい 5 ~ 10 員のヘテロアリールアミノ、任意に 5 ~ 10 員のヘテロアリールによって置換されてもよい 5 ~ 10 員のヘテロ環または ( $C_1$  ~  $C_4$ ) アルカノイルアミノによって置換されてもよい]、

または、

5 ~ 10 員のヘテロアリール [それは、ハロゲンまたは ( $C_1$  ~  $C_4$ ) アルキルによって置換されてもよい]

を表す。)、

の化合物、ならびに、その塩、水和物、塩の水和物および溶媒和物。

## 【請求項2】

チオフェンカルボン酸置換基は縮合ヘテロ環の連結点に対してオルト位でフェニル環に連結し、

$R^1$  および  $R^2$  は一緒に O を表し、そして、

$R^3$  および  $R^4$  は一緒に O を表すか、

または、

$R^1$  は水素、ヒドロキシ、メトキシまたはエトキシを表し、 $R^2$  は水素を表し、そして、 $R^3$  および  $R^4$  は一緒に O を表すか、

または、

$R^1$  および  $R^2$  は一緒に O を表し、

$R^3$  は水素、ヒドロキシ、メトキシまたはエトキシを表し、そして、

$R^4$  は水素を表し、

$R^5$  はハロゲンまたはトリフルオロメチルを表し、

A はヒドロキシによって置換されてもよい ( $C_1$  ~  $C_4$ ) アルカンジイルを表し、

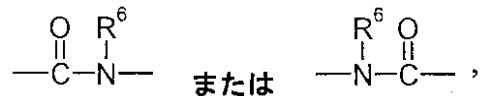
a は 0 または 1 を表し、

B は

【化 4】



【化 5】



の基を表し、

そこでは、 $\text{R}^6$  は水素を表し、

b は 0 または 1 を表し、

D は 5 ~ 7 員のヘテロ環 [それは、相互に独立して、ヒドロキシ、カルバモイル、アセチル、シクロプロパノイル、(C<sub>3</sub> C<sub>6</sub>) シクロアルキル、5 ~ 10 員ヘテロ環、(C<sub>1</sub> C<sub>3</sub>) アルキル(それは、ヒドロキシ、メトキシ、モノ またはジ メチルアミノ、モノ またはジ (C<sub>1</sub> C<sub>3</sub>) アルキルアミノカルボニル、5 または 6 員のヘテロ環、5 または 6 員のヘテロ環カルボニルまたは 5 または 6 員のヘテロアリールによって置換されてもよい)、フェニル(それは、フッ素、塩素、トリフロロメチル、メチルまたはメトキシによって置換されてもよい) または 5 ~ 6 員のヘテロアリール(それは、シアノ、アミノまたはメチルによって置換されてもよい)によって、一置換または二置換されてもよい]、

(C<sub>1</sub> C<sub>6</sub>) アルキル [それは、アミノ、モノ またはジメチルアミノ、アミジノ、5 または 6 員のヘテロアリール、5 または 6 員のヘテロアリールアミノ、任意に 5 または 6 員のヘテロアリールによって置換されてもよい 5 または 6 員のヘテロ環または (C<sub>1</sub> C<sub>4</sub>) アルカノイルアミノによって置換されてもよい]、

または、

5 ~ 9 員のヘテロアリール

を表す、

請求項 1 記載の化合物、ならびに、その塩、水和物、塩の水和物および溶媒和物。

【請求項 3】

チオフェンカルボン酸置換基は縮合ヘテロ環の連結点に対してオルト位でフェニル環に連結し、

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は一緒に O を表し、そして、

R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> は一緒に O を表すか、

または、

R<sup>1</sup> は水素、ヒドロキシまたはメトキシを表し、R<sup>2</sup> は水素を表し、そして、

R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> は一緒に O を表すか、

または、

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は一緒に O を表し、

R<sup>3</sup> は水素、ヒドロキシまたはメトキシを表し、そして、

R<sup>4</sup> は水素を表し、

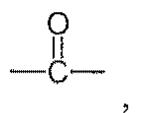
R<sup>5</sup> は塩素または臭素を表し、

A はヒドロキシによって置換されてもよいメタンジイル、エタンジイルまたはプロパン 1, 3 ジイルを表し、

a は 0 または 1 を表し、

B は

## 【化6】



,

の基を表し、

bは0または1を表し、

Dはピロリジン、ピペリジンまたはピペラジン〔それらは、相互に独立して、メチル、エチル、nプロピルまたはイソプロピル(それは、ヒドロキシまたはピリジルによって置換されてもよい)によって一置換または二置換されてもよい〕、

または

ピリジル〔それは、アミノまたはメチルによって置換されてもよい〕、

または

(C<sub>1</sub>—C<sub>3</sub>) アルキル〔それは、アミジノ、任意にピリジル置換されたピペリジニル、またはアセチルアミノによって置換されてもよい〕、

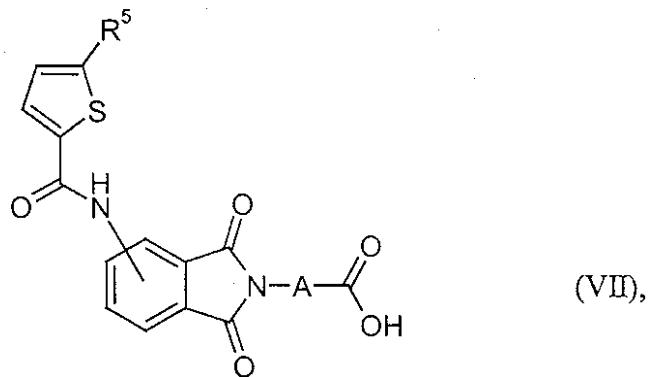
を表す、

請求項1記載の化合物、ならびに、その塩、水和物、塩の水和物および溶媒和物。

## 【請求項4】

[A.1] 式(VII)

## 【化7】



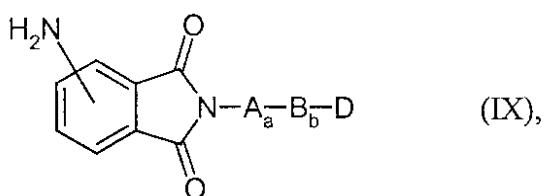
(VII),

(式中、AおよびR<sup>5</sup>は請求項1に記載と同様である。)

の化合物にアミン類またはアルコール類を反応させて、式(I)の化合物に変換させ、あるいは

[A.2] 式(IX)

## 【化8】

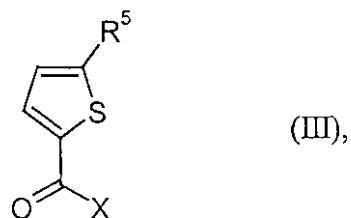


(IX),

(式中、A, BおよびDは請求項1に記載と同様である。)

の化合物に、式(III)

## 【化9】

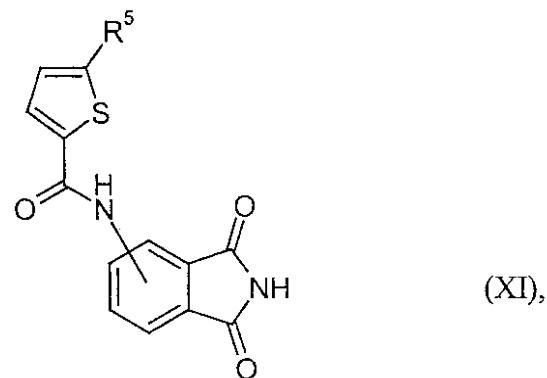


(式中、R<sup>5</sup>は請求項1の記載と同様であり、そしてXは脱離基を表す。)の化合物を反応させて、式(I)の化合物に変換させ、

あるいは

[B.1] 式(XI)

## 【化10】



(式中、R<sup>5</sup>は請求項1の記載と同様である。)の化合物に式(XII)

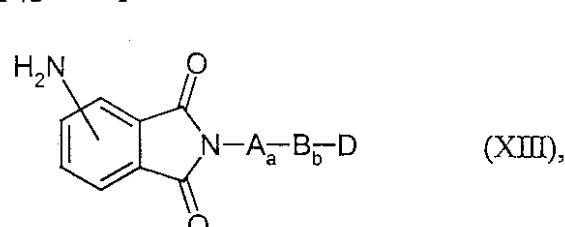
H-O-A<sub>a</sub>-B<sub>b</sub>-D (XII),

(式中、A, a, B, bおよびDは、請求項1の記載と同様である。)の化合物を反応させて、式(I)の化合物に変換させ、

あるいは

[B.2] 式(XIII)

## 【化11】

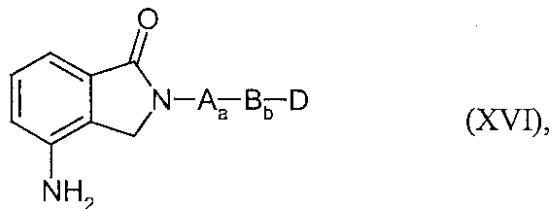


(式中、A, a, B, bおよびDは、請求項1の記載と同様である。)の化合物に式(XIV)の化合物を反応させて、式(I)の化合物に変換させ、

あるいは

[C] 式(XV)

## 【化12】



(式中、A, a, B, bおよびDは、請求項1の記載と同様である。)の化合物に式(I-II)の化合物を反応させて、式(I)の化合物に変換させ、そこでは、必要に応じて、得られる式(I)の化合物を通常の方法によって実施することが可能である、さらなる誘導体化に付すことを特徴とする、請求項1記載の式(I)の化合物を製造する方法。

## 【請求項5】

疾患の予防および/または処置のための請求項1記載の式(I)の化合物。

## 【請求項6】

請求項1記載の式(I)の少なくとも1つの化合物および少なくとも1つのさらなる助剤を含有してなる、医薬。

## 【請求項7】

請求項1記載の式(I)の少なくとも1つの化合物および少なくとも1つのさらなる活性化合物を含有してなる、医薬。

## 【請求項8】

血栓塞栓性疾患、特に心筋梗塞、狭心症(不安定狭心症を含む)、血管形成術または大動脈冠動脈バイパス術後の再閉塞および再狭窄、卒中、一過性虚血発作、周辺動脈閉塞性疾患、肺動脈塞栓症または深部静脈血栓の予防および/または処置のための医薬を製造するための、請求項1記載の式(I)の化合物の使用。

## 【請求項9】

散在性血管内凝固(DIC)の予防および/または処置のための医薬を製造するための、請求項1記載の式(I)の化合物の使用。

## 【請求項10】

疾患、例えば、アテローム性動脈硬化、関節炎、アルツハイマー病または癌の予防および/または処置のための医薬を製造するための、請求項1記載の式(I)の化合物の使用。

## 【請求項11】

請求項1記載の式(I)の化合物を加えることを特徴とする、インビトロの血液凝集(特にファクターXaを含んでいる預血または生体試料の凝集)を予防する方法。

## 【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0001

【補正方法】変更

【補正の内容】

## 【0001】

本発明は、血液凝固のフィールドに関する。特に、本発明は、新規なイソインドール誘導体、それらの製造法および医薬の活性化合物としてのそれらの使用に関する。

## 【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0012

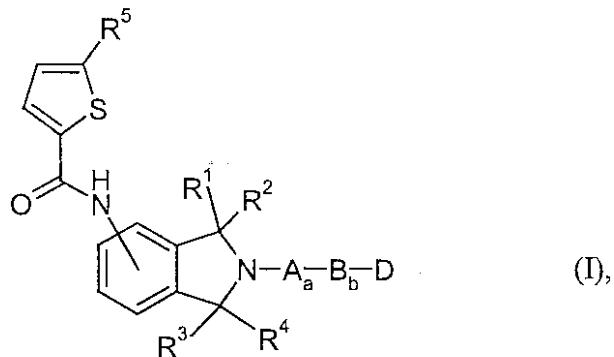
【補正方法】変更

【補正の内容】

## 【0012】

本発明は、式(I)

## 【化1】



(式中、

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は一緒にOを表し、そして、

R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は一緒にOを表すか、

または、

R<sup>1</sup>は水素、ヒドロキシまたは(C<sub>1</sub> C<sub>4</sub>)アルコキシを表し、R<sup>2</sup>は水素を表し、  
そして、

R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は一緒にOを表すか、

または、

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は一緒にOを表し、

R<sup>3</sup>は水素、ヒドロキシまたは(C<sub>1</sub> C<sub>4</sub>)アルコキシを表し、そして、

R<sup>4</sup>は水素を表し、

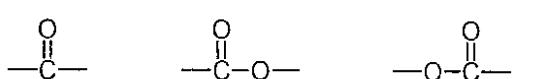
R<sup>5</sup>はハロゲン、トリフルオロメチルまたはメチルを表し、

Aは、ヒドロキシまたは(C<sub>1</sub> C<sub>4</sub>)アルコキシによって置換されてもよい(C<sub>1</sub> C<sub>4</sub>)アルカンジイルを表し、

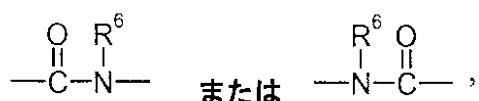
aは0または1を表し、

Bは

## 【化2】



## 【化3】



の基を表し、

そこでは、R<sup>6</sup>は水素または(C<sub>1</sub> C<sub>4</sub>)アルキルを表し、

bは0または1を表し、

Dは5~7員のヘテロ環[それは、相互に独立して、ヒドロキシ、カルバモイル、(C<sub>1</sub> C<sub>4</sub>)アルカノイル、(C<sub>3</sub> C<sub>7</sub>)シクロアルカノイル、(C<sub>3</sub> C<sub>7</sub>)シクロアルキル、5~10員のヘテロ環、(C<sub>1</sub> C<sub>4</sub>)アルコキシカルボニル、(C<sub>1</sub> C<sub>6</sub>)アルキル(それは、ヒドロキシ、シアノ、(C<sub>1</sub> C<sub>4</sub>)アルコキシ、モノまたはジ(C<sub>1</sub> C<sub>6</sub>)アルキルアミノ、モノまたはジ(C<sub>1</sub> C<sub>6</sub>)アルキルアミノカルボニル、5~10員のヘテロ環、5または6員のヘテロ環カルボニルまたは5~10員のヘテロアリールによって置換されてもよい)、(C<sub>6</sub> C<sub>10</sub>)アリール

(それは、ハロゲン、トリフルオロメチル、ニトロ、(C<sub>1</sub> C<sub>4</sub>) アルキルまたは(C<sub>1</sub> C<sub>4</sub>) アルコキシによって置換されてもよい)、5~10員のヘテロアリール(それは、シアノ、アミノまたは(C<sub>1</sub> C<sub>4</sub>) アルキルによって置換されてもよい)または5~10員のヘテロアリールカルボニルによって、一置換または二置換されてもよい】

(C<sub>1</sub> C<sub>6</sub>) アルキル [それは、シアノ、アミノ、モノまたはジ(C<sub>1</sub> C<sub>6</sub>) アルキルアミノ、アミジノ、5~10員のヘテロアリール、任意にハロゲンによって置換されてもよい5~10員のヘテロアリールアミノ、任意に5~10員のヘテロアリールによって置換されてもよい5~10員のヘテロ環または(C<sub>1</sub> C<sub>4</sub>) アルカノイルアミノによって置換されてもよい]、

または、

5~10員のテロアリール [それは、ハロゲンまたは(C<sub>1</sub> C<sub>4</sub>) アルキルによって置換されてもよい]

を表す。)、

の化合物、ならびに、その塩、水和物、塩の水和物および溶媒和化物を提供する。

#### 【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0036

【補正方法】変更

【補正の内容】

#### 【0036】

好みしいものは、式(I)

(式中、

チオフェンカルボン酸置換基は縮合ヘテロ環の連結点に対してオルト位でフェニル環に連結し、

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は一緒にOを表し、そして、

R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は一緒にOを表すか、

または、

R<sup>1</sup>は水素、ヒドロキシ、メトキシまたはエトキシを表し、R<sup>2</sup>は水素を表し、そして、

R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は一緒にOを表すか、

または、

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は一緒にOを表し、

R<sup>3</sup>は水素、ヒドロキシ、メトキシまたはエトキシを表し、そして、

R<sup>4</sup>は水素を表し、

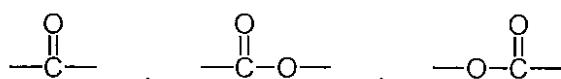
R<sup>5</sup>はハロゲンまたはトリフルオロメチルを表し、

Aはヒドロキシによって置換されてもよい(C<sub>1</sub> C<sub>4</sub>) アルカンジイルを表し、

aは0または1を表し、

Bは

#### 【化4】



#### 【化5】



の基を表し、

そこではR<sup>6</sup>は水素を表し、

bは0または1を表し、

D は 5 ~ 7 員のヘテロ環 [それは、相互に独立して、ヒドロキシ、カルバモイル、アセチル、シクロプロパノイル、(C<sub>3</sub> C<sub>6</sub>) シクロアルキル、5 ~ 10 員ヘテロ環、(C<sub>1</sub> C<sub>3</sub>) アルキル (それは、ヒドロキシ、メトキシ、モノまたはジメチルアミノ、モノまたはジ(C<sub>1</sub> C<sub>3</sub>) アルキルアミノカルボニル、5または6員のヘテロ環、5または6員のヘテロ環カルボニルまたは5または6員のヘテロアリールによって置換されてもよい)、フェニル (それは、フッ素、塩素、トリフロロメチル、メチルまたはメトキシによって置換されてもよい) または 5 ~ 10 員のヘテロアリール (それは、シアノ、アミノまたはメチルによって置換されてもよい。) によって、一置換または二置換されてもよい]、

(C<sub>1</sub> C<sub>6</sub>) アルキル [それは、アミノ、モノまたはジメチルアミノ、アミジノ、5または6員のヘテロアリール、5または6員のヘテロアリールアミノ、任意に5または6員のヘテロアリールによって置換されてもよい 5または6員のヘテロ環または(C<sub>1</sub> C<sub>4</sub>) アルカノイルアミノによって置換されてもよい]、

または

5 ~ 9 員のヘテロアリール、

を表す。)

の化合物、ならびに、その塩、水和物、塩の水和物および溶媒和物である。

#### 【手続補正 5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0037

【補正方法】変更

【補正の内容】

#### 【0037】

特に好みいものは、式(I)

(式中、

チオフェンカルボン酸置換基は縮合ヘテロ環の連結点に対してオルト位でフェニル環に連結し、

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は一緒にOを表し、そして、

R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> は一緒にOを表すか、

または、

R<sup>1</sup> は水素、ヒドロキシまたはメトキシを表し、R<sup>2</sup> は水素を表し、そして、

R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> は一緒にOを表すか、

または、

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は一緒にOを表し、

R<sup>3</sup> は水素、ヒドロキシまたはメトキシを表し、そして、

R<sup>4</sup> は水素を表し、

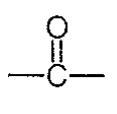
R<sup>5</sup> は塩素または臭素を表し、

A はヒドロキシによって置換されてもよいメタンジイル、エタンジイルまたはプロパン1,3ジイルを表し、

a は 0 または 1 を表し、

B は

#### 【化6】



の基を表し、

b は 0 または 1 を表し、

D はピロリジン、ピペリジンまたはピペラジン [それらは、相互に独立して、メチル、エチル、nプロピルまたはイソプロピル (それは、ヒドロキシまたはピリジルによって置

換されてもよい)によって一置換または二置換されてもよい]、  
ピリジル[それは、アミノまたはメチルによって置換されてもよい]、  
または  
(C<sub>1</sub>—C<sub>3</sub>) アルキル[それは、アミジノ、任意にピリジル置換されたピペリジニル  
またはアセチルアミノによって置換されてもよい]、  
を表す。)  
の化合物、ならびに、それらの塩、水和物、塩の水和物および溶媒和物である。