

【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20年4月24日 (2008.4.24)

【公表番号】特表2007-528882(P2007-528882A)

【公表日】平成19年10月18日 (2007.10.18)

【年通号数】公開・登録公報2007-040

【出願番号】特願2007-502260(P2007-502260)

【国際特許分類】

C 0 7 D 209/34 (2006.01)

C 0 7 D 405/06 (2006.01)

C 0 7 D 403/12 (2006.01)

A 6 1 K 31/4045 (2006.01)

A 6 1 K 31/454 (2006.01)

A 6 1 K 31/55 (2006.01)

A 6 1 K 31/496 (2006.01)

A 6 1 K 31/4178 (2006.01)

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

A 6 1 P 17/02 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/16 (2006.01)

A 6 1 P 25/14 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 3/04 (2006.01)

A 6 1 P 25/18 (2006.01)

A 6 1 P 25/24 (2006.01)

A 6 1 P 17/14 (2006.01)

A 6 1 P 9/12 (2006.01)

A 6 1 P 3/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 7/00 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 37/02 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 209/34 C S P

C 0 7 D 405/06

C 0 7 D 403/12

A 6 1 K 31/4045

A 6 1 K 31/454

A 6 1 K 31/55

A 6 1 K 31/496

A 6 1 K 31/4178

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 25/28

A 6 1 P 9/10

A 6 1 P 17/02

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 25/16

A 6 1 P 25/14
 A 6 1 P 9/10 1 0 1
 A 6 1 P 25/00
 A 6 1 P 3/04
 A 6 1 P 25/18
 A 6 1 P 25/24
 A 6 1 P 17/14
 A 6 1 P 9/12
 A 6 1 P 3/00
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 P 7/00
 A 6 1 P 29/00
 A 6 1 P 37/02

【手続補正書】

【提出日】平成20年3月5日(2008.3.5)

【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

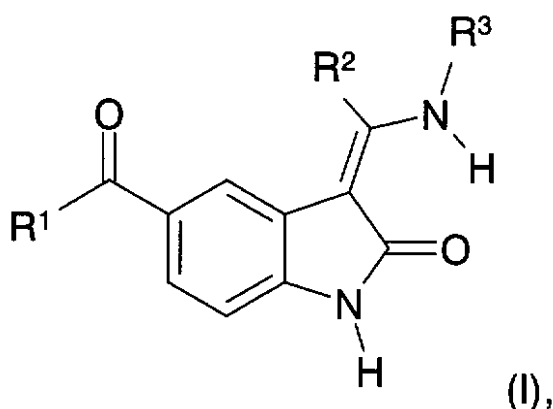
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記一般式の化合物、その互変異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、混合物又はその塩。

【化1】



(式中、

R^1 は、直鎖若しくは分岐 C_{1-5} -アルキル基（該水素原子を全体的若しくは部分的にフッ素原子と置き換えてよい）、又は

アリール基（任意に、フッ素、塩素若しくは臭素原子で置換されていてもよく、アリール基は、フェニル若しくはナフチル基を意味する）を表し、

R^2 は、 C_{1-7} -アルキル若しくは C_{3-7} -シクロアルキル基、

群N、S及びOから選択される1～3個のヘテロ原子を有する5若しくは6員ヘテロアリール基（任意に、1若しくは2個のフッ素、塩素、臭素若しくはヨウ素原子又は1若しくは2個のニトロ、シアノ、アミノ、 C_{1-3} -アルキル若しくは C_{1-3} -アルコキシ基で置換されていてもよく、前記ヘテロ原子と置換基は両方とも同一又は異なってよい）、

2個の隣接炭素原子が一緒にメチレンジオキシ、エチレンジオキシ若しくはジフルオロメチレンジオキシ基を介して連結されているフェニル基、

別のフェニル環、又は群N、S及びOから選択される1～3個のヘテロ原子を有する5

若しくは6員ヘテロ芳香族環（該ヘテロ原子は同一又は異なってよい）が環付加しているフェニル基（該二環式基は、1若しくは2個のフッ素、塩素、臭素若しくはヨウ素原子又は1若しくは2個のニトロ、シアノ、アミノ、 C_{1-3} -アルキル若しくは C_{1-3} -アルコキシ基で置換されていてもよく、該置換基は同一又は異なってよい）、又は

1～3個のフッ素、塩素、臭素若しくはヨウ素原子、又は1～3個の C_{1-3} -アルキル、ニトロ、シアノ、アミノ、ジ-(C_{1-3} -アルキル)-アミノ、 C_{1-3} -アルキル-カルボニルアミノ、フェニルカルボニルアミノ、 C_{1-3} -アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、トリフルオロメチル、 C_{1-3} -アルキルスルホニル、カルボキシ、 C_{1-3} -アルコキシ、ジ-(C_{1-3} -アルキル)-アミノ- C_{1-3} -アルキルオキシ、 C_{1-3} -アルコキシ-カルボニル、 C_{1-3} -アルキルアミノカルボニル、ヒドロキシカルボニル- C_{1-3} -アルキル-アミノカルボニル、 C_{1-3} -アルコキシカルボニル- C_{1-3} -アルキル-アミノカルボニル、ジ-(C_{1-3} -アルキル)-アミノ- C_{1-3} -アルキルアミノカルボニル、ジ-(C_{1-3} -アルキル)-アミノ-カルボニル- C_{1-3} -アルコキシ、 C_{1-3} -アルキル-アミノ-カルボニル- C_{1-3} -アルコキシ、カルボキシ- C_{1-3} -アルコキシ、 C_{1-3} -アルキルオキシ-カルボニル- C_{1-3} -アルコキシ、カルボキシ- C_{1-3} -アルキル、 C_{1-3} -アルコキシ-カルボニル- C_{1-3} -アルキル、 C_{1-3} -アルコキシ-カルボニルアミノ- C_{1-3} -アルキル、アミノ- C_{1-3} -アルキル、ジ-(C_{1-3} -アルキル)-アミノ- C_{1-3} -アルキル、 C_{1-3} -アルキル-カルボニルアミノ- C_{1-3} -アルキル、フタルイミド、ピロリル又はモノ-若しくはジ-(C_{1-3} -アルキル)-ピロリル基で置換されていてもよいフェニル基（該置換基は同一又は異なる）を表し、かつ

R^3 は、前記定義どおりのフェニル、ナフチル若しくはヘテロアリール基（

フッ素、塩素、臭素若しくはヨウ素原子、

シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、 C_{1-3} -アルコキシ、 C_{1-3} -アルコキシカルボニル若しくはジ-(C_{1-3} -アルキル)-アミノ- C_{1-3} -アルコキシ基、

C_{1-3} -アルキル基（ヒドロキシカルボニル、 C_{1-3} -アルコキシ-カルボニル若しくはヘテロアリール基で置換されていてもよい）、

3～7員シクロアルキレンイミノ基で置換されている C_{1-3} -アルキル基（該シクロアルキレンイミノ基に2個の隣接炭素原子を介してベンゼン環が縮合していてもよい）、

アミノ- C_{1-3} -アルキル基（該窒素原子のところで1若しくは2個の C_{1-3} -アルキル、フェニル- C_{1-3} -アルキル若しくは C_{1-4} -アルコキシ-カルボニル基にて置換されていてもよく、該置換基は同一又は異なる）、

C_{1-3} -アルキル-カルボニル-アミノ基（該窒素原子のところで C_{1-3} -アルキル基、又はジ-(C_{1-3} -アルキル)-アミノ基で末端置換されている C_{2-3} -アルキル基にて置換されていてもよく、該アルキル部分内でジ-(C_{1-3} -アルキル)-アミノ、ピペラジニル若しくは4-(C_{1-3} -アルキル)-ピペラジン-1-イル基にて置換されていてもよい）、

C_{2-3} -アルキル-アミノカルボニル基（該アルキル部分内でジ-(C_{1-3} -アルキル)-アミノ基にて置換されており、該窒素原子のところでさらに C_{1-3} -アルキル基にて置換されていてもよい）、

又はヘテロアリール基で一置換、二置換若しくは三置換されていてもよい）を表し、

このとき前記置換基は同一又は異なってよく、

さらに上記アルキル基は直鎖又は分岐してよい。）

【請求項2】

式中、

R^2 及び R^3 が請求項1の定義どおりであり、かつ

R^1 がメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ペンチル、トリフルオロメチル又はフェニル基を表す、

請求項1記載の一般式Iの化合物、その互変異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、混合物又はその塩。

【請求項3】

式中、

R^1 がメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ペンチル又はフェニル基を表し

、

R^2 が、 C_{1-7} -アルキル基、

2個の隣接炭素原子と一緒にメチレンジオキシ、エチレンジオキシ若しくはジフルオロメチレンジオキシ基を介して連結されているフェニル基、又は

1若しくは2個のフッ素、塩素、臭素若しくはヨウ素原子又は1若しくは2個の C_{1-3} -アルキル、ニトロ、シアノ、アミノ、 C_{1-3} -アルキルカルボニルアミノ、フェニルカルボニルアミノ、 C_{1-3} -アルキルスルホニルアミノ、トリフルオロメチル、カルボキシ、 C_{1-3} -アルコキシ、ジ-(C_{1-3} -アルキル)-アミノ- C_{1-3} -アルキルオキシ、 C_{1-3} -アルコキシカルボニル、 C_{1-3} -アルキルアミノカルボニル、ヒドロキシカルボニル- C_{1-3} -アルキルアミノカルボニル、 C_{1-3} -アルコキシカルボニル- C_{1-3} -アルキル-アミノカルボニル、ジ-(C_{1-3} -アルキル)-アミノ- C_{1-3} -アルキルアミノカルボニル、カルボキシ- C_{1-3} -アルキル、 C_{1-3} -アルコキシカルボニル- C_{1-3} -アルキル、アミノ- C_{1-3} -アルキル若しくは C_{1-3} -アルキルカルボニルアミノ- C_{1-3} -アルキル基で置換されていてもよいフェニル基（該置換基は同一又は異なる）を表し、かつ

R^3 がフェニル基（このフェニル基は、

フッ素、塩素若しくは臭素原子、

シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、 C_{1-3} -アルコキシ、 C_{1-3} -アルコキシカルボニル若しくはジ-(C_{1-3} -アルキル)-アミノ- C_{1-3} -アルコキシ基、

C_{1-3} -アルキル基（ヒドロキシカルボニル、 C_{1-3} -アルコキシカルボニル若しくはイミダゾリル基で置換されていてもよい）、

3～7員シクロアルキレンイミノ基で置換されている C_{1-3} -アルキル基（該シクロアルキレンイミノ基に2個の隣接炭素原子を介してベンゼン環が縮合していてもよい）、

アミノ- C_{1-3} -アルキル基（該窒素原子のところで1若しくは2個の C_{1-3} -アルキル、ベンジル若しくは C_{1-4} -アルコキシカルボニル基にて置換されていてもよく、該置換基は同一又は異なる）、

C_{1-3} -アルキルカルボニルアミノ基（該窒素原子のところで C_{1-3} -アルキル基、又はジ-(C_{1-3} -アルキル)-アミノ基で末端置換されている C_{2-3} -アルキル基にて置換されていてもよく、該アルキル部分内でジ-(C_{1-3} -アルキル)-アミノ、ピペラジニル若しくは4-(C_{1-3} -アルキル)-ピペラジン-1-イル基にて置換されていてもよい）、

C_{2-3} -アルキルアミノカルボニル基（該アルキル部分内でジ-(C_{1-3} -アルキル)-アミノ基で置換されており、該窒素原子のところでさらに C_{1-3} -アルキル基にて置換されていてもよい）、

又はイミダゾリル基で一置換若しくは二置換されていてもよい）を表し、

このとき前記置換基は同一又は異なってよい、

請求項2記載の一般式Iの化合物、その互変異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、混合物又はその塩。

【請求項4】

式中、

R^1 がメチル基を表し、

R^2 が、エチル、プロピル、ブチル若しくはペンチル基、

2個の炭素原子と一緒にメチレンジオキシ、エチレンジオキシ若しくはジフルオロメチレンジオキシ基を介して連結されているフェニル基、又は

1若しくは2個のフッ素、塩素、臭素原子又は1若しくは2個の C_{1-3} -アルキル、シアノ、 C_{1-3} -アルコキシ、カルボキシ- C_{1-3} -アルキル、 C_{1-3} -アルコキシカルボニル- C_{1-3} -アルキル、アミノ- C_{1-3} -アルキル若しくは C_{1-3} -アルキルカルボニルアミノ- C_{1-3} -アルキル基で置換されていてもよいフェニル基（該置換基は同一又は異なる）を表し、かつ

R^3 が、フェニル基（このフェニル基は、

フッ素、塩素若しくは臭素原子、

シアノ、カルボキシ、 C_{1-3} -アルコキシ若しくは C_{1-3} -アルコキシカルボニル基、

C₁₋₃-アルキル基（ヒドロキシカルボニル若しくはC₁₋₃-アルコキシ-カルボニル基で置換されていてもよい）、

3～7員シクロアルキレンイミノ基で置換されているC₁₋₃-アルキル基、

アミノ-C₁₋₃-アルキル基（該窒素原子のところで1若しくは2個のC₁₋₃-アルキル若しくはC₁₋₄-アルコキシ-カルボニル基にて置換されていてもよく、該置換基は同一又は異なる）、

C₁₋₃-アルキル-カルボニル-アミノ基（該窒素原子のところでC₁₋₃-アルキル基、又はジ-(C₁₋₃-アルキル)-アミノ基で末端置換されているC₂₋₃-アルキル基にて置換されていてもよく、該アルキル部分内でジ-(C₁₋₃-アルキル)-アミノ若しくは4-(メチル)-ピペラジン-1-イル基にて置換されていてもよい）、

又はC₂₋₃-アルキル-アミノカルボニル基（該アルキル部分内でジ-(C₁₋₃-アルキル)-アミノ基にて末端置換されており、該窒素原子のところでさらにC₁₋₃-アルキル基にて置換されていてもよい）で一置換されていてもよく、

或いはヒドロキシ及びジ-(C₁₋₃-アルキル)-アミノ-C₁₋₃-アルキル基で二置換されていてもよい）を表し、

このとき該置換基は同一又は異なってよく、

さらに上記アルキル基は直鎖又は分岐してよい、

請求項3記載の一般式Iの化合物、その互変異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、混合物又はその塩。

【請求項5】

式中、

R¹がメチル基を表し、

R²が、2個の隣接炭素原子が一緒にメチレンジオキシ若しくはエチレンジオキシ基を介して連結されているフェニル基、又は

1若しくは2個のメトキシ基で置換されていてもよいフェニル基を表し、かつ

R³が、フェニル基（このフェニル基は、

シアノ基又は

アミノ-C₁₋₃-アルキル基（該窒素原子のところで1若しくは2個のC₁₋₃-アルキル基にて置換されていてもよく、該置換基は同一又は異なってよい）で置換されている）を表し、このとき上記アルキル基は直鎖又は分岐してよい、

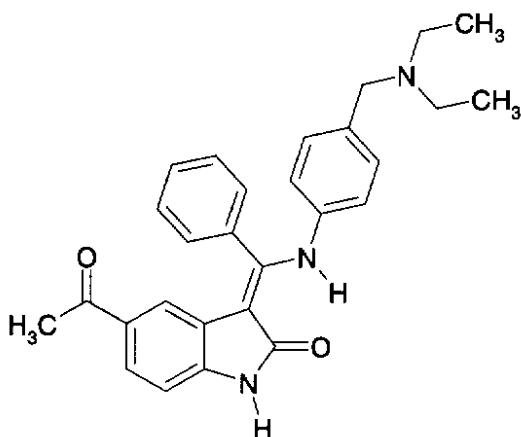
請求項4記載の一般式Iの化合物、その互変異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、混合物又はその塩。

【請求項6】

請求項1記載の一般式Iの以下の化合物：

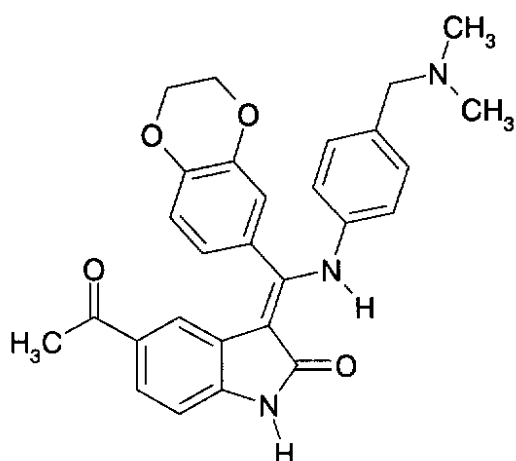
(a) 5-アセチル-3-{[4-(ジエチルアミノメチル)-フェニルアミノ]-フェニル-メチリデン}-2-インドリノン

【化2】

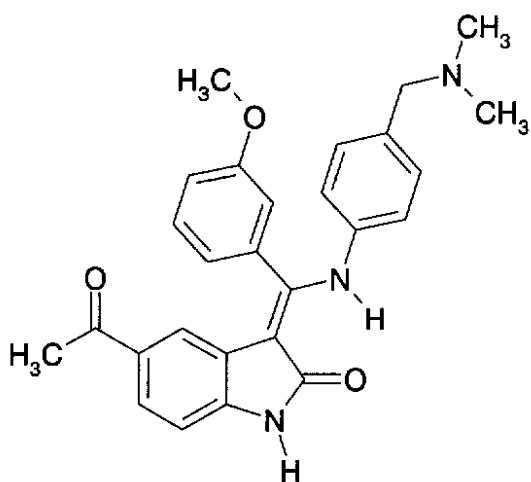


(b) 5-アセチル-3-{[4-(ジメチルアミノ-メチル)-フェニルアミノ]-(2,3-ジヒドロ-ベン

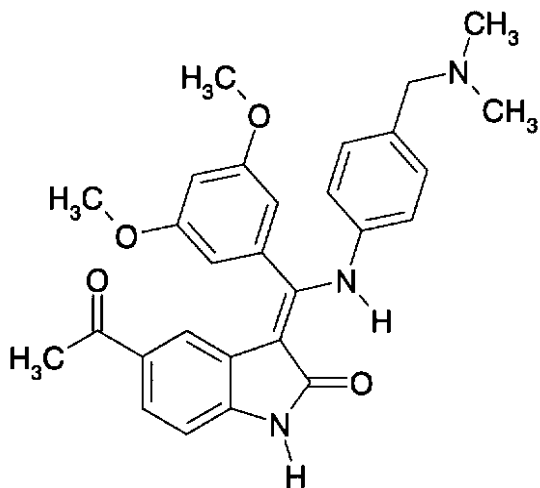
ゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)-メチリデン}-2-インドリノン
【化3】



(c) 5-アセチル-3-[[4-(ジメチルアミノメチル)-フェニルアミノ]-(3-メトキシ-フェニル)-メチリデン}-2-インドリノン
【化4】

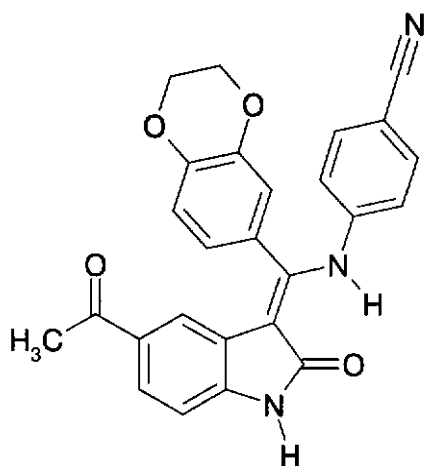


(d) 5-アセチル-3-[[4-(ジメチルアミノメチル)-フェニルアミノ]-(3,5-ジメトキシ-フェニル)-メチリデン}-2-インドリノン
【化5】



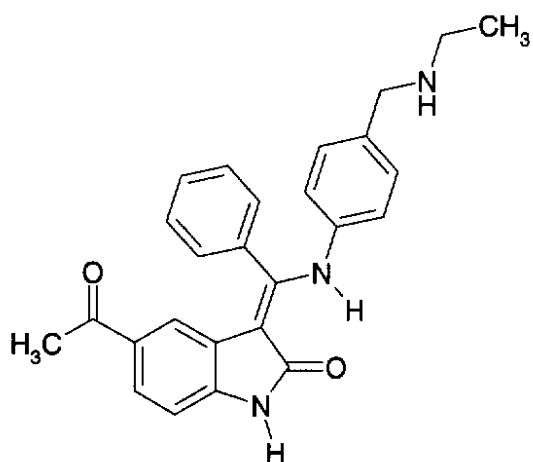
(e) 5-アセチル-3-[(4-シアノ-フェニルアミノ)-(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)-メチリデン]-2-インドリノン

【化 6】



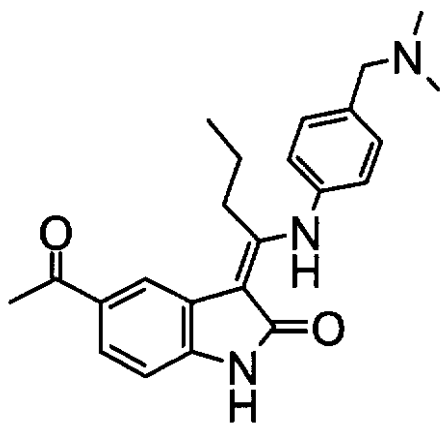
(f) 5-アセチル-3-[[4-(エチルアミノメチル)-フェニルアミノ]-フェニル-メチリデン}-2-インドリノン

【化 7】



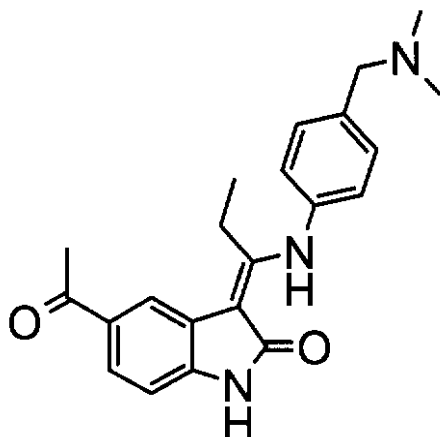
(g) 5-アセチル-3-[1-(4-(ジメチルアミノメチル)-フェニルアミノ)-ブチリデン]-2-インドリノン

【化 8】



(h) 5-アセチル-3-[1-(4-(ジメチルアミノメチル)-フェニルアミノ)-プロピリデン]-2-インドリノン

【化 9】



並びにその互変異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、混合物又はその塩。

【請求項 7】

請求項 1～6 のいずれか 1 項に記載の化合物の、無機若しくは有機酸又は塩基との生理学的に許容しうる塩。

【請求項 8】

請求項 1～6 のいずれか 1 項に記載の化合物又は請求項 7 記載の生理学的に許容しうる塩を含有し、任意に 1 種以上の不活性な担体及び／又は希釈剤と一緒に含んでよい、医薬組成物。

【請求項 9】

請求項 1～7 のいずれか 1 項に記載の化合物の、I 型及び II 型糖尿病、糖尿病関連障害、並びに変性神経疾患、脳卒中、神経外傷性損傷及び双極性障害の治療に適した医薬組成物を調製するための使用。

【請求項 10】

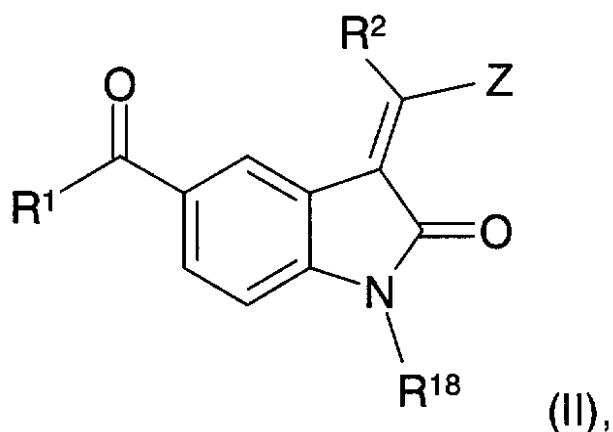
請求項 1～7 のいずれか 1 項に記載の化合物を、1 種以上の不活性な担体及び／又は希釈剤中に非化学的方法で組み入れることを特徴とする請求項 8 記載の医薬組成物の調製方法。

【請求項 11】

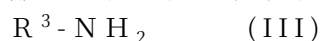
請求項 1～7 のいずれか 1 項に記載の一般式 I の化合物の調製方法であって、

a) 下記一般式

【化 10】



(式中、 R^1 及び R^2 は、請求項 1～6 のいずれか 1 項のとおりに定義され、 R^{18} は、水素原子、又は該ラクタム基の窒素原子の保護基を表し、かつ Z は脱離基を表す) の化合物を下記一般式のアミンと反応させ、



(式中、 R^3 は、請求項 1～6 のいずれか 1 項のとおりに定義され、基 R^2 及び／又は R^3

に含まれるいずれのヒドロキシ、アミノ若しくはイミノ基も一時的に適切な保護基で保護されていてもよい)

b) アミノカルボニル基を含む式 I の化合物を調製するため、カルボキシ基を含む化合物を対応するアミンと反応させ、

c) カルボニルアミノ基を含む式 I の化合物を調製するため、アミノ基を含む化合物を対応する酸塩化物と反応させ、

d) アミノメチル基を含む式 I の化合物を調製するため、シアノ基を含む化合物を水素化して対応するアミノメチル誘導体を形成し、

e) アミノ基を含む式 I の化合物を調製するため、ニトロ基を含む化合物を水素化し、及び／又は

次に、反応中に使用しうるいずれの保護基も分解し、及び／又は

このようにして得られた一般式 I の化合物をそのエナンチオマー及び／又はジアステレオマーに分割し、及び／又は

このようにして得られた一般式 I の化合物をその塩に変換することを特徴とする方法。