

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5192389号
(P5192389)

(45) 発行日 平成25年5月8日(2013.5.8)

(24) 登録日 平成25年2月8日(2013.2.8)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 D 215/56 (2006.01)

A 6 1 K 31/47 (2006.01)

A 6 1 K 31/4709 (2006.01)

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

A 6 1 P 25/04 (2006.01)

C O 7 D 215/56 C S P

A 6 1 K 31/47

A 6 1 K 31/4709

A 6 1 P 25/28

A 6 1 P 25/04

請求項の数 14 (全 65 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2008-543538 (P2008-543538)
 (86) (22) 出願日 平成18年12月4日 (2006.12.4)
 (65) 公表番号 特表2009-518309 (P2009-518309A)
 (43) 公表日 平成21年5月7日 (2009.5.7)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2006/046262
 (87) 国際公開番号 W02007/067489
 (87) 国際公開日 平成19年6月14日 (2007.6.14)
 審査請求日 平成21年11月30日 (2009.11.30)
 (31) 優先権主張番号 60/742, 234
 (32) 優先日 平成17年12月5日 (2005.12.5)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 60/789, 272
 (32) 優先日 平成18年4月4日 (2006.4.4)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 390023526
 メルク・シャープ・エンド・ドーム・コー
 ポレイション
 アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・O
 7065-0907、ローウェイ、イース
 ト・リンカーン・アベニュー・126
 (73) 特許権者 390035482
 メルク シャープ エンド ドーム リミ
 テッド
 イギリス国、ハートフォードシャー、ホッ
 デスドン、ハートフォード ロード (番地
 なし)
 (74) 代理人 100146318
 弁理士 岩瀬 吉和

最終頁に続く

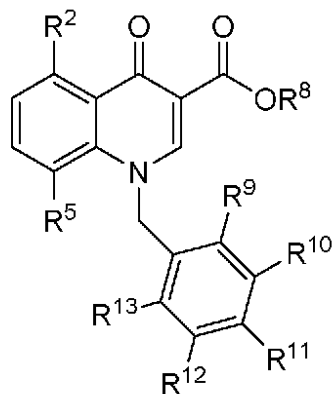
(54) 【発明の名称】 キノロンM1 レセプター陽性アロステリックモジュレーター

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(II):

【化1】



(II)

[式中、

R² 及び R⁵ が各々ハロゲンであり；R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹² 及び R¹³ が独立して、

- (1) 水素、
- (2) ハロゲン、
- (3) シアノ、
- (4) - R⁶、
- (5) - O - R⁶、
- (6) - S(O)_n - R⁷、及び
- (7) - OH、

からなる群より選択され、ここで、R⁶ 及び R⁷ は、

(a) - C₁₋₆ アルキル、及び

(b) - (CH₂)_m - アリールからなる群より選択され、ここで、該 R⁶ 及び R⁷ のアルキル基は、1 個以上のアリール基またはハロゲンで置換されてもよく、該 R⁶ 及び R⁷ のアリール基は、1 個以上のアリール基で置換されてもよく；

10

R⁸ は、

- (1) 水素、
- (2) - C₁₋₆ アルキル、及び

(3) - CH₂ - アリール、からなる群より選択され、ここで、該 R⁸ のアルキル又はアリール基は、1 個以上の

- (a) ハロゲン、
- (b) シアノ、又は

(c) - O - C₁₋₆ アルキルで置換されてもよく、ここで、該アルキルは、1 個以上のハロで置換されてもよく；

20

m は 1、2 又は 3 であり；及び

n は 0、1 又は 2 である]

の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹² 及び R¹³ が独立して、

- (1) 水素、
- (2) ハロゲン、
- (3) - O - C₁₋₆ アルキル、
- (4) - C₁₋₆ アルキル、
- (5) ヒドロキシル、及び
- (6) シアノ、からなる群より選択され、

ここで、該 R⁹ ~ R¹³ のアルキル基は、1 個以上のハロゲンで置換されてもよい、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

30

【請求項 3】

R⁸ が水素である、請求項 1 又は 2 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 4】

R² 及び R⁵ が独立して、クロロ及びフルオロから選択される、請求項 3 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 5】

R² 及び R⁵ が両方ともフルオロである、請求項 4 の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

40

【請求項 6】

R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹² 及び R¹³ のうちの 1 個以上がハロゲンである、請求項 5 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 7】

R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹² 及び R¹³ のうちの 2 個以上がハロゲンである、請求項 6 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 8】

R⁹ 及び R¹³ がハロゲンである、請求項 7 に記載の化合物、又はその薬学的に許容さ

50

れる塩。

【請求項 9】

R^{10} 、 R^{11} 及び R^{12} が水素である、請求項 8 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 10】

1 - (4 - (トリフルオロメチル)ベンジル) - 5, 8 - ジフルオロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸; 5, 8 - ジフルオロ - 1 - (3 - メトキシベンジル) - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸; 5, 8 - ジフルオロ - 4 - オキソ - 1 - [2 - (トリフルオロメチル)ベンジル] - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸; 1 - (2, 6 - ジフルオロベンジル) - 5, 8 - ジフルオロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸; 5, 8 - ジフルオロ - 4 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)ベンジル] - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸; 5, 8 - ジフルオロ - 4 - オキソ - 1 - [4 - (トリフルオロメチル)ベンジル] - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸; 5, 8 - ジフルオロ - 4 - オキソ - 1 - [4 - (トリフルオロメトキシ)ベンジル] - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸; 1 - (3, 4 - ジフルオロベンジル) - 5, 8 - ジフルオロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸; 1 - (2 - シアノベンジル) - 5, 8 - ジフルオロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸;

1 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロベンジル) - 5, 8 - ジフルオロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸;

1 - (3, 5 - ジフルオロベンジル) - 5, 8 - ジフルオロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸;

5, 8 - ジフルオロ - 4 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメトキシ)ベンジル] - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸;

1 - [2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル)ベンジル] - 5, 8 - ジフルオロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸;

5, 8 - ジフルオロ - 1 - [2 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル)ベンジル] - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸;

1 - [4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジル] - 5, 8 - ジフルオロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸;

5, 8 - ジフルオロ - 1 - (4 - フルオロベンジル) - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸;

5, 8 - ジフルオロ - 1 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシベンジル) - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸;

1 - [4 - (ジフルオロメトキシ)ベンジル] - 5, 8 - ジフルオロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸;

1 - ベンジル - 5, 8 - ジフルオロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸、からなる群より選択される請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 11】

1 - (4 - (トリフルオロメチル)ベンジル) - 5, 8 - ジフルオロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸; 5, 8 - ジフルオロ - 1 - (3 - メトキシベンジル) - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸; 5, 8 - ジフルオロ - 4 - オキソ - 1 - [2 - (トリフルオロメチル)ベンジル] - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸; 1 - (2, 6 - ジフルオロベンジル) - 5, 8 - ジフルオロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸; 5, 8 - ジフルオロ - 4 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)ベンジル] - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸; 5, 8 - ジフルオロ - 4 - オキソ - 1 - [4 - (トリフルオロメチル)ベンジル] - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸、からなる群より選択される請求項 10 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

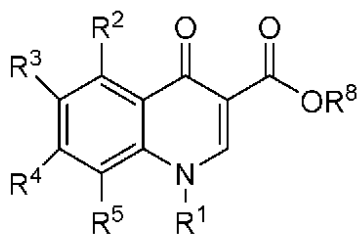
【請求項 12】

その塩が、リチウム塩、アンモニウム塩、ナトリウム塩、カルシウム塩、及びカリウム塩からなる群より選択される、請求項 10 又は 11 に記載の塩型の化合物。

【請求項 13】

アルツハイマー病、疼痛障害又は睡眠障害を治療するための医薬組成物であって、治療上有効な量の式 (I) :

【化 2】



(I)

10

[式中、

R^1 が、

(1) 水素、

(2) $-C_{1-6}$ アルキル、

(3) $-C_{3-7}$ シクロアルキル、

(4) $-CH_2-C_{3-7}$ シクロアルキル、

(5) $-CH_2$ - アリール、及び

(6) $-CH_2$ - ヘテロアリール、からなる群より選択され、ここで、該 R^1 のアルキル、ヘテロアリール、シクロアルキル又はアリール基は、1 個以上の

(a) ハロゲン、

(b) シアノ、

(c) $-R^6$ 、

(d) $-O-R^6$ 、又は

(e) $-S(O)_n-R^7$ で置換されてもよく；

20

30

R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 は各々独立して、

(1) 水素、

(2) $-C_{1-6}$ アルキル、

(3) $-C_{3-7}$ シクロアルキル、

(4) ハロゲン、

(5) シアノ、

(6) $-O-R^6$ 、及び

(7) $-S(O)_n-R^7$ 、

からなる群より選択され、ここで、該アルキル又はシクロアルキルは、1 個以上の

(a) ハロゲン、

(b) ヒドロキシ、又は

(c) $-O-C_{1-6}$ アルキルで置換されてもよく；

40

R^6 及び R^7 が、

(1) $-C_{1-6}$ アルキル、及び

(2) $-(CH_2)_m$ - アリールからなる群より選択され、ここで、該 R^6 のアルキル又はアリール基は、1 個以上の

(a) ハロゲン、

(b) シアノ、又は

(c) $-O-C_{1-6}$ アルキルで置換されてもよく、ここで、該アルキルは、1 個以上のハロで置換されてもよく；

50

R⁸ は

- (1) 水素、
- (2) -C₁₋₆ アルキル、及び
- (3) -CH₂- アリールからなる群より選択され、ここで、該 R⁸ のアルキル又はアリール基は、1個以上の

(a) ハロゲン、

(b) シアノ、又は

(c) -O-C₁₋₆ アルキルで置換され、ここで、該アルキルは、1個以上のハロで置換されてもよく；

m が 1、2 又は 3 であり；及び

n が、0、1 又は 2 である]

の化合物、又はその薬学的に許容される塩、或いはそのエナンチオマー又はジアステレオマー、及び薬学的に許容される担体を含むことを特徴とする前記医薬組成物。

【請求項 14】

請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項記載の化合物及び薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の分野

本発明は、あるクラスのキノロン化合物、その塩、それらを含む医薬組成物、及び人体の治療におけるそれらの使用に関する。詳細には、本発明は、ムスカリン性 M1 レセプター陽性アロステリックモジュレータである、あるクラスのキノロン化合物に関し、従って、アルツハイマー病及びこのムスカリン性 M1 レセプターによって媒介される他の疾患の治療において有用である。

【背景技術】

【0002】

発明の背景

アルツハイマー病は、高齢者に影響を与える一般的な神経変性疾患であり、その結果として、進行性の記憶障害、言葉及び視空間技能の喪失、並びに行動欠陥を生じる。この疾患の特徴としては、大脳皮質、海馬、前脳基底部及び脳の他の領域におけるコリン作動性ニューロンの変性、神経原線維変化及びアミロイド ペプチド (A β) の蓄積が挙げられる。A β は、アミロイドタンパク質切断酵素 (「セクレターゼ (secretase)」すなわち「BACE」) 及びセクレターゼによるアミロイド前駆体タンパク質 (APP) のプロセッシングによって脳で生成される 39 ~ 43 個のアミノ酸である。このプロセッシングは、脳での A β の蓄積をもたらす。

【0003】

コリン作動性神経伝達は、アセチルコチンがニコチン性アセチルコリンレセプター (nAChR) 又はムスカリン性アセチルコリンレセプター (mAChR) のいずれかに結合することに関係する。コリン作動性の機能低下症は、アルツハイマー病に罹患している患者の認知障害に寄与すると仮説が立てられている。結果として、アセチルコリン加水分解を阻害するアセチルコリンエステラーゼインヒビターは、アルツハイマー病患者の認知障害の治療における使用のために米国で承認されている。アセチルコリンエステラーゼインヒビターは、アルツハイマー病患者のある程度の認知の促進に寄与しているが、その治療は、基礎にある疾患の病理を変化するものとは示されていない。

【0004】

コリン作動性機能低下症に対抗するための第二の可能性のある薬物療法学の標的は、ムスカリン性レセプターの活性化である。ムスカリン性レセプターは、身体中に広がっている。5つの別個のムスカリン性レセプター (M1 ~ M5) が哺乳動物で特定されている。中枢神経系では、ムスカリン性レセプターは、認知、行動、感覚、運動及び自律性の機能

10

20

30

40

50

に關与している。

【0005】

大脳皮質、海馬及び線条体に広がるムスカリン性M1レセプターは、認知プロセスにおいて大きな役割を有することが見出されており、そしてアルツハイマー病の病理においてある役割を有すると考えられる。Eglenら、TRENDS in Pharmacological Sciences, 2001, 22: 8, 409~414を参照のこと。さらに、症候性の治療しか得られないことが知られているアセチルコリンエステラーゼインヒビターとは異なり、M1アゴニストはまた、アルツハイマー病の根本的な疾患のメカニズムを治療する能力も有する。アルツハイマー病のコリン作動性仮説は、アミロイド及び高リン酸化タウ()タンパク質の両方に關連する。アミロイドの形成は、ムスカリン性レセプターとGタンパク質とのカップリングを減じ得る。M1ムスカリン性レセプターの刺激は、神経保護APPフラグメントの形成を増大し、それによってAβペプチドの形成を予防することが示されている。従って、M1アゴニストは、APPのプロセシングを変化させて、APP分泌を増強し得る。Fisher, Jpn J Pharmacol, 2000, 84: 101~112を参照のこと。

10

【0006】

しかし、アルツハイマー病用に開発され、研究されているM1リガンドは、他のムスカリン性レセプターリガンドに対して共通の副作用、例えば、発汗、悪心及び下痢を生させる。Spaldingら、Mol Pharmacol, 2002, 61: 6, 1297~1302を参照のこと。

20

【0007】

ムスカリン性レセプターは、ムスカリン性リガンドが一次結合又はオルソステリック(orthosteric)部位に結合して親和性を変更し得る1個以上のアロステリック部位を含むことが知られている。例えば、S. Lazarenkoら、Mol Pharmacol, 2002, 62: 6, 1491~1505; S. Lazarenkoら、Mol Pharmacol, 2000, 58, 194~207を参照のこと。

【0008】

従って、ムスカリン性M1レセプター陽性のアロステリックモジュレーターである本発明の化合物は、アルツハイマー病及びムスカリン性M1レセプターによって媒介される他の疾患の治療において有用であると考えられる。

30

【発明の開示】

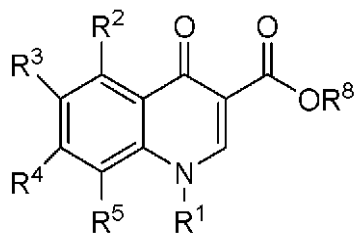
【0009】

(発明の要旨)

本発明は、M1レセプターが關与する疾患又は障害、例えば、アルツハイマー病、認知障害、疼痛障害、及び睡眠障害について患者(好ましくはヒト)を治療する方法であって、該患者に対して、M1レセプター陽性アロステリックモジュレーターとして有用である一般式(I)：

【0010】

【化1】



40

(I)

【0011】

の化合物又はその薬学的に許容される塩の治療上有効な量を投与することによる方法に關

50

する。

【 0 0 1 2 】

本発明はさらに、一般式 (I) に属している一般式 (I I) ~ (V I I I) の新規な化合物、又はその薬学的に許容される塩に関する。本発明はまた、有効量の式 (I I) ~ (V I I I) の化合物、又はその薬学的に許容される塩、及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物、並びにこのような疾患の治療における本発明の化合物及び医薬組成物の使用に関する。

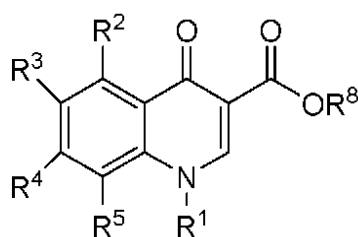
【 0 0 1 3 】

(発明の詳細な説明)

一実施態様では、本発明は、M1レセプターが関与する疾患、例えば、アルツハイマー病、認知障害、疼痛障害、及び睡眠障害について患者（好ましくはヒト）を治療する方法であって、該患者に対して、一般式 (I) :

【 0 0 1 4 】

【 化 2 】



(I)

【 0 0 1 5 】

[式中、

R¹ は、

- (1) 水素、
- (2) - C₁ - 6 アルキル、
- (3) - C₃ - 7 シクロアルキル、
- (4) - CH₂ - C₃ - 7 シクロアルキル、
- (5) - CH₂ - アリール、及び
- (6) - CH₂ - ヘテロアリール、

からなる群より選択され、ここで、該 R¹ のアルキル、ヘテロアリール、シクロアルキル又はアリール基は、1個以上の

- (a) ハロゲン、
- (b) シアノ、
- (c) - R⁶、
- (d) - O - R⁶、
- (e) - S (O)_n - R⁷、又は
- (f) - OH ; で置換されてもよく ;

R²、R³、R⁴ 及び R⁵ は各々独立して、

- (1) 水素、
- (2) - C₁ - 6 アルキル、
- (3) - C₃ - 7 シクロアルキル、
- (4) ハロゲン、
- (5) シアノ、
- (6) - O - R⁶、及び
- (7) - S (O)_n - R⁷、

からなる群より選択され、ここで、該アルキル又はシクロアルキルは、1個以上の

- (a) ハロゲン、

(b) ヒドロキシ、又は
 (c) $-O-C_{1-6}$ アルキルで置換されてもよく；
 R^6 及び R^7 は、
 (1) $-C_{1-6}$ アルキル、及び
 (2) $-(CH_2)_m$ - アリール、からなる群より選択され、ここで、該 R^6 のアルキル又はアリール基は、1 個以上の
 (a) ハロゲン、
 (b) シアノ、又は
 (c) $-O-C_{1-6}$ アルキルで置換されてもよく、該アルキルは、1 個以上のハロ
 で置換されてもよく；
 R^8 は、
 (1) 水素、
 (2) $-C_{1-6}$ アルキル、及び
 (3) $-CH_2$ - アリール、からなる群より選択され、ここで、該 R^8 のアルキル又は
 アリール基は、1 個以上の
 (a) ハロゲン、
 (b) シアノ、又は
 (c) $-O-C_{1-6}$ アルキルで置換されてもよく、ここで、該アルキルは、1 個以
 上のハロで置換されてもよく；
 m が 1、2 又は 3 であり；かつ
 n が、0、1 又は 2 である]

10

20

の化合物及びその薬学的に許容される塩を投与することによる、前記方法に関する。

【0016】

式 (I) の化合物の特定の実施態様では、 R^2 及び R^5 は各々ハロゲンであり、好ましくはクロロ又はフルオロであり、かつ R^3 及び R^4 が各々水素である。

【0017】

式 (I) の化合物の別の実施態様では、 R^3 及び R^4 は各々ハロゲンであり、好ましくはクロロ又はフルオロであり、かつ R^2 及び R^5 が各々水素である。

【0018】

式 (I) の化合物のさらに他の実施態様では、 R^4 はハロゲン（好ましくは、クロロ又はフルオロ）であり、かつ R^2 、 R^3 及び R^5 が各々水素であるか；又は R^3 がハロゲン（好ましくは、クロロ又はフルオロ）であり、かつ R^2 、 R^4 及び R^5 各々水素であるか；又は R^5 がハロゲン（好ましくは、クロロ又はフルオロ）であり、かつ R^2 、 R^3 及び R^4 が各々水素である。

30

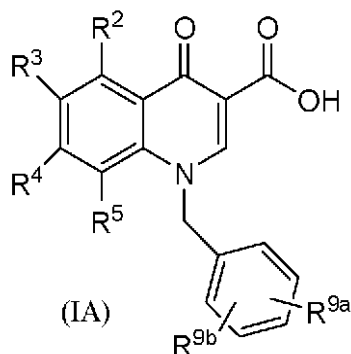
【0019】

一実施態様では、本発明は、M1 レセプターが関与する疾患、例えば、アルツハイマー病、認知障害、疼痛障害、及び睡眠障害について患者（好ましくはヒト）を治療する方法であって、該患者に対して、一般式 (IA)：

【0020】

【化3】

40



50

【 0 0 2 1 】

[式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 は、請求項 1 に定義されるとおりであり、 R^{9a} 及び R^{9b} は独立して、

(1) 水素、

(2) ハロゲン、

(3) - O - C_{1-6} アルキル、

(4) - C_{1-6} アルキル、

(5) ヒドロキシル、及び

(6) シアノ、からなる群より選択され、ここで、該 R^{9a} 又は R^{9b} のアルキル基が、1 個以上のハロゲンで置換されてもよい。]

10

の化合物又はその薬学的に許容される塩の治療上有効な量を投与することによる、前記方法に関する。

【 0 0 2 2 】

該 R^{9a} 又は R^{9b} の基は、フェニル基の任意の炭素環原子で置換されてもよい。

【 0 0 2 3 】

式 (I) の特定の実施態様は、実施例 1 ~ 7 1 として本明細書に記載される。

【 0 0 2 4 】

本発明はまた、M1 レセプターが関与する疾患又は障害、例えば、アルツハイマー病、認知障害、疼痛障害、及び睡眠障害を治療するための医薬又は医薬組成物であって、式 (I) 又は (I A) の化合物、又はその薬学的に許容される塩、及び薬学的に許容される担体を含む、医薬又は医薬組成物に関する。

20

【 0 0 2 5 】

本発明はまた、M1 レセプターが関与する疾患又は障害、例えば、アルツハイマー病、認知障害、疼痛障害、及び睡眠障害を治療するための式 (I) 又は (I A) の化合物の使用に関する。

【 0 0 2 6 】

本発明はさらに、M1 レセプターが関与する疾患又は障害、例えば、アルツハイマー病、認知障害、疼痛障害、及び睡眠障害を治療するための医薬又は組成物の製造方法であって、式 (I) 又は (I A) の化合物と 1 種以上の薬学的に許容される担体とを組み合わせることを含む、前記方法に関する。

30

【 0 0 2 7 】

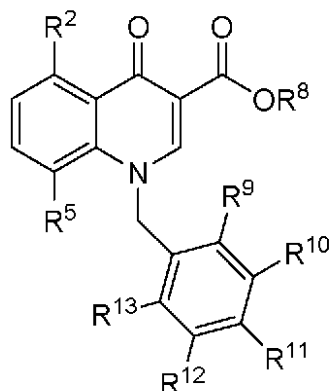
本発明はまた、下にさらに記載されるように、一般式 (I I) ~ (V I I I) の化合物、及びその薬学的に許容される塩に関し、そして一般式 (I I) ~ (V I I I) の化合物又はその塩、及び 1 種以上の薬学的に許容される担体を含む医薬組成物に関する。

【 0 0 2 8 】

ある属 (g e n u s) においては、本発明は、式 (I I) :

【 0 0 2 9 】

【化 4】



(II)

10

【 0 0 3 0 】

[式中、

R² 及び R⁵ は各々ハロゲンであり；R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹² 及び R¹³ は独立して、

(1) 水素、

(2) ハロゲン、

(3) シアノ、

(4) - R⁶、(5) - O - R⁶、(6) - S (O)_n - R⁷、及び

(7) - OH、

からなる群より選択され、ここで、R⁶ 及び R⁷ は、(a) - C₁ - ₆ アルキル、及び(b) - (CH₂)_m - アリール、からなる群より選択され、ここで、該 R⁶ 及び R⁷ のアルキル又はアリール基は、1 個以上のアリールで置換されてもよく；R⁸ は、

(1) 水素、

(2) - C₁ - ₆ アルキル、及び(3) - CH₂ - アリール、からなる群より選択され、ここで、該 R⁸ のアルキル又はアリール基は、1 個以上の

(a) ハロゲン、

(b) シアノ、又は

(c) - O - C₁ - ₆ アルキルで置換されてもよく、ここで、該アルキルは、1 個以上のハロで置換されてもよく；

m は 1、2 又は 3 であり；及び

n は 0、1 又は 2 である]

の新規な化合物及びその薬学的に許容される塩に関する。

式 (II) の化合物の当該属の一実施態様では、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹² 及び R¹³ は独立して、

(1) 水素、

(2) ハロゲン、

(3) - O - C₁ - ₆ アルキル、(4) - C₁ - ₆ アルキル、

(5) ヒドロキシル、及び

(6) シアノ、からなる群より独立して選択され、ここで、該 R⁹ ~ R¹³ のアルキル

20

30

40

50

基は、1個以上のハロゲンで置換されてもよい。

【0031】

別の実施態様では、 R^8 は水素である。

【0032】

別の実施態様では、 R^2 及び R^5 は、クロロ及びフルオロから適宜選択される。例えば、 R^2 及び R^5 は両方ともフルオロであってもよい。

【0033】

別の実施態様では、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 及び R^{13} のうちの1個以上がハロゲンである。

【0034】

別の実施態様では、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 及び R^{13} のうち2個以上がハロゲンである。

【0035】

別の実施態様では、 R^9 及び R^{13} がハロゲンである。

【0036】

別の実施態様では、 R^{10} 、 R^{11} 及び R^{12} が水素である。

【0037】

式(II)の化合物の当該属では、例示的な化合物は、

1 - (4 - (トリフルオロメチル)ベンジル) - 5, 8 - ジフルオロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸；

5, 8 - ジフルオロ - 1 - (3 - メトキシベンジル) - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸；

5, 8 - ジフルオロ - 4 - オキソ - 1 - [2 - (トリフルオロメチル)ベンジル] - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸；

1 - (2, 6 - ジフルオロベンジル) - 5, 8 - ジフルオロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸；

5, 8 - ジフルオロ - 4 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)ベンジル] - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸；

5, 8 - ジフルオロ - 4 - オキソ - 1 - [4 - (トリフルオロメチル)ベンジル] - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸；

5, 8 - ジフルオロ - 4 - オキソ - 1 - [4 - (トリフルオロメトキシ)ベンジル] - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸；

1 - (3, 4 - ジフルオロベンジル) - 5, 8 - ジフルオロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸；

1 - (2 - シアノベンジル) - 5, 8 - ジフルオロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸；

1 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロベンジル) - 5, 8 - ジフルオロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸；

5, 8 - ジフルオロ - 4 - オキソ - 1 - (ピリジン - 3 - イルメチル) - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸；

1 - (3, 5 - ジフルオロベンジル) - 5, 8 - ジフルオロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸；

5, 8 - ジフルオロ - 4 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメトキシ)ベンジル] - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸；

1 - [2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル)ベンジル] - 5, 8 - ジフルオロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸；

5, 8 - ジフルオロ - 1 - [2 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル)ベンジル] - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸；

1 - [4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジル] - 5, 8 - ジフルオロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸；

10

20

30

40

50

5, 8 - ジフルオロ - 1 - (4 - フルオロベンジル) - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 ;

5, 8 - ジフルオロ - 1 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシベンジル) - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 ;

1 - [4 - (ジフルオロメトキシ) ベンジル] - 5, 8 - ジフルオロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 ;

1 - ベンジル - 5, 8 - ジフルオロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 ;

及びその薬学的に許容される塩である。これらの例示的な化合物の適切な塩としては、リチウム、アンモニウム、ナトリウム、カルシウム、及びカリウムの塩が挙げられる。

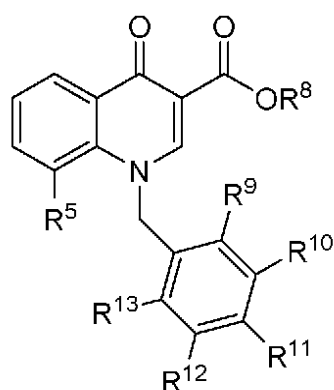
10

【 0 0 3 8 】

別の属では、本発明は、式 (I I I) :

【 0 0 3 9 】

【 化 5 】



20

(III)

【 0 0 4 0 】

[式中、

30

R^5 はハロゲンであり ;

R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 及び R^{13} は独立して、

- (1) 水素、
- (2) ハロゲン、
- (3) シアノ、
- (4) - R^6 、
- (5) - $O - R^6$ 、
- (6) - $S(O)_n - R^7$ 、及び
- (7) - OH 、

からなる群より選択され、ここで、 R^6 及び R^7 が、

40

(a) - C_{1-6} アルキル、及び

(b) - $(CH_2)_m$ - アリール、からなる群より選択され、ここで、該 R^6 及び R^7 のアルキル又はアリール基は、1個以上のアリールで置換されてもよく ;

R^8 は、

- (1) 水素、
- (2) - C_{1-6} アルキル、及び
- (3) - CH_2 - アリールからなる群より選択され、ここで、該 R^8 のアルキル又はア

リール基は、1個以上の

- (a) ハロゲン、
- (b) シアノ、又は

50

(c) - O - C₁₋₆ アルキルで置換されてもよく、該アルキルは、1個以上のハロで置換されてもよく；

mは、1、2又は3であり；及び

nは、0、1又は2である。

式(III)の化合物の当該属の一実施態様では、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²及びR¹³は独立して、

(1) 水素、

(2) ハロゲン、

(3) - O - C₁₋₆ アルキル、

(4) - C₁₋₆ アルキル、

(5) ヒドロキシル、及び

(6) シアノ、からなる群より選択され、ここで、該R⁹ ~ R¹³のアルキル基は、1個以上のハロゲンで置換されてもよい]

の新規な化合物及びその薬学的に許容される塩に関する。

【0041】

別の実施態様では、R⁸は水素である。

【0042】

別の実施態様では、R¹¹は、ハロゲン、又は - O - C₁₋₆ アルキルであり、ここで、該アルキルは、ハロゲンによって置換されてもよい。

【0043】

別の実施態様では、R¹⁰又はR¹²の少なくとも1つはハロゲン又は - O - C₁₋₆ アルキルであり、ここで、該アルキルはハロゲンによって置換されてもよい。

【0044】

別の実施態様では、R⁹又はR¹³のうちの少なくとも1個はハロゲン又は - O - C₁₋₆ アルキルであり、ここで、該アルキルはハロゲンによって置換されてもよい。

【0045】

式(III)の化合物の当該属では、例示的な化合物は、

8 - フルオロ - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸；

1 - (2, 4 - ジフルオロベンジル) - 8 - フルオロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸；

1 - (3, 5 - ジフルオロベンジル) - 8 - フルオロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸；

8 - フルオロ - 4 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメトキシ)ベンジル] - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸；

1 - [3 - (ジフルオロメトキシ)ベンジル] - 8 - フルオロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸；

8 - フルオロ - 1 - (3 - メトキシベンジル) - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸；

8 - フルオロ - 4 - オキソ - 1 - (3, 4, 5 - トリフルオロベンジル) - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸；

8 - フルオロ - 1 - [4 - メトキシ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジル] - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸；

8 - フルオロ - 4 - オキソ - 1 - [2 - (トリフルオロメチル)ベンジル] - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸；

1 - [2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル)ベンジル] - 8 - フルオロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸；

8 - フルオロ - 1 - [3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル)ベンジル] - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸；

8 - フルオロ - 1 - [2 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル)ベンジル] - 4 - オキ

10

20

30

40

50

- ソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 ;
 8 - フルオロ - 1 - [3 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 4 - オキ
 ソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 ;
 1 - [4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 8 - フルオロ - 4 - オキソ
 - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 ;
 1 - (2, 6 - ジフルオロベンジル) - 8 - フルオロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノ
 リン - 3 - カルボン酸 ;
 8 - フルオロ - 4 - オキソ - 1 - [4 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 1, 4 - ジ
 ヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 ;
 8 - フルオロ - 1 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシベンジル) - 4 - オキソ - 1, 4 - ジ
 ヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 ;
 1 - [4 - (ジフルオロメトキシ) ベンジル] - 8 - フルオロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジ
 ヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 ;
 1 - ベンジル - 8 - フルオロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸
 ;
 8 - フルオロ - 1 - [2 - フルオロ - 6 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 4 - オキ
 ソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 ;
 8 - フルオロ - 4 - オキソ - 1 - (2, 3, 6 - トリフルオロベンジル) - 1, 4 - ジヒ
 ドロキノリン - 3 - カルボン酸 ;
 8 - フルオロ - 4 - オキソ - 1 - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 1, 4 - ジヒ
 ドロキノリン - 3 - カルボン酸 ;
 1 - (2, 3 - ジフルオロベンジル) - 8 - フルオロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノ
 リン - 3 - カルボン酸 ;
 8 - フルオロ - 1 - [2 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 4 - オキ
 ソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 ;
 1 - (2, 5 - ジフルオロベンジル) - 8 - フルオロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノ
 リン - 3 - カルボン酸 ;
 8 - フルオロ - 4 - オキソ - 1 - (2, 3, 4 - トリフルオロベンジル) - 1, 4 - ジヒ
 ドロキノリン - 3 - カルボン酸 ;
 8 - フルオロ - 4 - オキソ - 1 - [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル] - 1, 4 -
 ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 ;
 8 - フルオロ - 4 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 1, 4 - ジ
 ヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 ;
 1 - (2 - シアノベンジル) - 8 - フルオロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン -
 3 - カルボン酸 ;
 1 - (3, 4 - ジフルオロベンジル) - 8 - フルオロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノ
 リン - 3 - カルボン酸 ;
 及びその薬学的に許容される塩である。これらの例示的な化合物の適切な塩としては、リ
 チウム、アンモニウム、ナトリウム、カルシウム及びカリウムの塩が挙げられる。
- 【 0 0 4 6 】
 別の属では、本発明の化合物は、式 (I V) :
 【 0 0 4 7 】

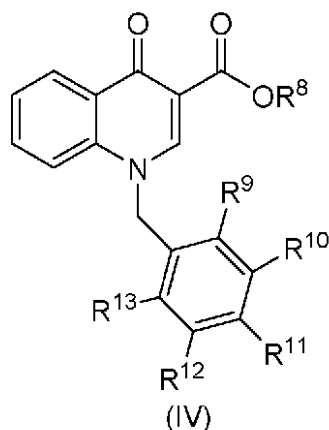
10

20

30

40

【化 6】



10

【 0 0 4 8 】

[式中、

 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 及び R^{13} は独立して、

- (1) 水素、
- (2) ハロゲン、
- (3) シアノ、
- (4) - R^6 、
- (5) - O - R^6 、
- (6) - S(O) $_n$ - R^7 及び
- (7) - OH、からなる群より選択され、ここで、 R^6 及び R^7 は、

20

(a) - C_{1-6} アルキル、及び

(b) - (CH $_2$) $_m$ - アリールからなる群より選択され、ここで、該 R^6 及び R^7 のアルキル又はアリール基は、1個以上のアリールで置換されてもよく；

 R^8 は、

- (1) 水素、
- (2) - C_{1-6} アルキル、及び
- (3) - CH $_2$ - アリール、からなる群より置換され、ここで、該 R^8 のアルキル又はアリール基は、1個以上の
- (a) ハロゲン、
- (b) シアノ、又は
- (c) - O - C_{1-6} アルキルで置換されてもよく、ここで、該アルキルは、1個以上のハロで置換されてもよく；

30

 m は 1、2 又は 3 であり；及び n は、0、1 又は 2 であり；

ただし、(i) R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 及び R^{13} のうちの少なくとも1つが水素ではなく、かつ(ii) R^{11} が、メトキシであるとき、 R^4 、 R^{10} 、 R^{12} 及び R^{13} が全てが水素ではない]

40

の化合物及びその薬学的に許容される塩である。

【 0 0 4 9 】

式 (IV) の化合物の当該属の一実施態様では、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 及び R^{13} は独立して、

- (1) 水素、
- (2) ハロゲン、
- (3) - O - C_{1-6} アルキル、
- (4) - C_{1-6} アルキル、
- (5) ヒドロキシル、及び
- (6) シアノ、

50

からなる群より選択され、ここで、該 $R^9 \sim R^{13}$ のアルキル基は、1個以上のハロゲンで置換されてもよい。

【0050】

別の実施態様では、 R^8 は水素である。

【0051】

別の実施態様では、 R^{11} はOH、 $-O-C_{1-6}$ アルキルであり、ここで、該アルキルはハロゲンによって置換されてもよい。

【0052】

一実施態様では、 R^{10} 及び R^{12} のうちの少なくとも1つはハロゲンである。

【0053】

一実施態様では、 R^9 及び R^{13} のうちの少なくとも1つはハロゲンである。

【0054】

式(I V)の化合物の当該属では、例示的な化合物は、

1-(3-フルオロ-4-メトキシベンジル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸；

1-[4-(ジフルオロメトキシ)ベンジル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸；

4-オキソ-1-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸；

4-オキソ-1-(2,3,5,6-テトラフルオロ-4-メトキシベンジル)-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸；

1-(4-ヒドロキシベンジル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸；

1-[4-(4-フルオロベンジル)ベンジル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸；

4-オキソ-1-[4-(2-フェニルエチル)ベンジル]-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸；

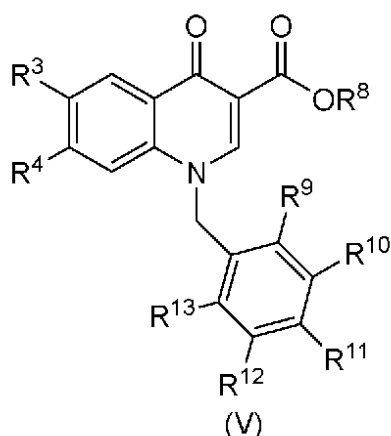
及びその薬学的に許容される塩である。これらの例示的な化合物の適切な塩としては、リチウム、アンモニウム、ナトリウム、カルシウム及びカリウムの塩が挙げられる。

【0055】

ある属では、本発明は、式(V)：

【0056】

【化7】



【0057】

[式中、

R^3 及び R^4 は、各々がハロゲンであり；

R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 及び R^{13} は、独立して、

- (1) 水素、
- (2) ハロゲン、
- (3) シアノ、
- (4) - R⁶、
- (5) - O - R⁶、
- (6) - S (O)_n - R⁷、及び
- (7) - OH、

からなる群より選択され、ここで、R⁶ 及び R⁷ は

(a) - C₁ - ₆ アルキル、及び

(b) - (C H₂)_m - アリール、からなる群より選択され、ここで、該 R⁶ 及び R⁷ のアルキル又はアリール基は、1 個以上のアリールで置換されてもよく； 10

R⁸ は、(1) 水素、

(2) - C₁ - ₆ アルキル、及び

(3) - C H₂ - アリールからなる群より選択され、ここで、該 R⁸ のアルキル又はアリール基は、1 個以上の

(a) ハロゲン、

(b) シアノ、又は

(c) - O - C₁ - ₆ アルキルで置換されてもよく、ここで、該アルキルは、1 個以上のハロで置換されてもよく；

m は 1、2 又は 3 であり；及び 20

n は、0、1 又は 2 であり；

ただし、

(i) R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹² 及び R¹³ のうちの少なくとも 1 つが水素ではなく、

(i i) R⁹ 及び R¹³ がハロゲンであるとき、R¹⁰、R¹¹ 及び R¹² が全てが水素ではなく、

(i i i) R¹⁰ 及び R¹¹ がハロゲンであるとき、R⁹、R¹² 及び R¹³ が全てが水素ではなく、

(i v) R¹¹ 及び R¹² がハロゲンであるとき、R⁹、R¹⁰ 及び R¹³ が全てが水素ではなく、 30

(v) R¹¹ 及び R¹³ がハロゲンであるとき、R⁹、R¹⁰ 及び R¹² が全てが水素ではなく、

(v i) R⁹ 及び R¹³ がハロゲンであるとき、R¹⁰、R¹¹ 及び R¹² が全てが水素ではなく、

(v i i) R¹⁰ がメトキシ又はハロゲンであるとき、R⁹、R¹⁰、R¹¹ 及び R¹² が全てが水素ではなく、

(v i i i) R¹² がメトキシ又はハロゲンであるとき、R⁹、R¹⁰、R¹¹ 及び R¹³ が全てが水素ではなく、

(i x) R⁹ がハロゲンであるとき、R¹⁰、R¹¹、R¹² 及び R¹³ が全てが水素ではなく、 40

(x) R¹³ がハロゲンであるとき、R⁹、R¹⁰、R¹¹ 及び R¹² が全てが水素ではなく、かつ

(x i) R¹¹ がハロゲン、メチル、トリフルオロメチル又はニトロであるとき、R¹⁰、R¹¹、R¹² 及び R¹³ が全てが水素ではない]

の新規な化合物及びその薬学的に許容される塩に関する。

式 (V) の化合物の一実施態様では、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹² 及び R¹³ が独立して、

(1) 水素、

(2) ハロゲン、

(3) - O - C₁ - ₆ アルキル、 50

(4) - C_{1-6} アルキル、及び

(5) シアノ、

からなる群より選択され、ここで、該 $R^9 \sim R^{13}$ のアルキル基は、1個以上のハロゲンで置換されてもよい。

【0058】

別の実施態様では、 R^8 は水素である。

【0059】

式(V)の化合物の当該属では、例示的な化合物は、

7-クロロ-6-フルオロ-1-(4-フルオロベンジル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸；

7-クロロ-6-フルオロ-4-オキソ-1-[3-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸；

7-クロロ-6-フルオロ-4-オキソ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸；

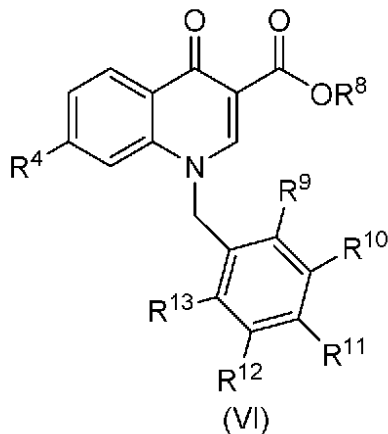
7-クロロ-6-フルオロ-4-オキソ-1-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸；及びその薬学的に許容される塩である。これらの例示的な化合物の適切な塩としては、リチウム、アンモニウム、ナトリウム、カルシウム及びカリウムの塩が挙げられる。

【0060】

別の属では、本発明は、式(VI)：

【0061】

【化8】



【0062】

[式中、

R^4 がハロゲンであり；

R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 及び R^{13} が独立して、

(1) 水素、

(2) ハロゲン、

(3) シアノ、

(4) - R^6 、

(5) - $O-R^6$ 、

(6) - $S(O)_n-R^7$ 、及び

(7) - OH 、からなる群より選択され、ここで、 R^6 及び R^7 が、

(a) - C_{1-6} アルキル、及び

(b) - $(CH_2)_m$ - アリール、からなる群より選択され、ここで、該 R^6 及び R^7 のアルキル又はアリール基は、1個以上のアリールで置換されてもよく；

R^8 は、

(1) 水素、
 (2) $-C_{1-6}$ アルキル、及び
 (3) $-CH_2-$ アリール、からなる群より選択され、ここで、該 R^8 のアルキル又はアリール基は、1個以上の

(a) ハロゲン、

(b) シアノ、又は

(c) $-O-C_{1-6}$ アルキルで置換されてもよく、ここで、該アルキルは、1個以上のハロで置換されてもよく；

m は 1、2 又は 3 であり；及び

n は、0、1 又は 2 であり；

ただし、(i) R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 及び R^{13} のうちの少なくとも 1 つが水素ではなく、かつ (ii) R^4 がクロロでありかつ R^{11} がフルオロであるとき、 R^9 、 R^{10} 、 R^{12} 及び R^{13} が全てが水素ではない]

の新規な化合物及びその薬学的に許容される塩に関する。

式 (VI) の化合物の当該属の一実施態様では、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 及び R^{13} は独立して、

(1) 水素、

(2) ハロゲン、

(3) $-O-C_{1-6}$ アルキル、

(4) $-C_{1-6}$ アルキル、及び

(5) シアノ

からなる群より選択され、ここで、該 $R^9 \sim R^{13}$ のアルキル基は、1個以上のハロゲンで置換されてもよい。

【0063】

別の実施態様では、 R^4 がハロゲンであり、かつ R^{11} がフルオロであるとき、 R^9 、 R^{10} 、 R^{12} 、及び R^{13} は水素ではない。

【0064】

別の実施態様では、 R^8 は水素である。

【0065】

別の実施態様では、 R^{11} はハロゲン、 $-C_{1-6}$ アルキル又は $-O-C_{1-6}$ アルキルであり、ここで、該アルキルは、ハロゲンによって置換されてもよい。

【0066】

別の実施態様では、 R^{10} 及び R^{12} のうちの少なくとも 1 つはハロゲン、 $-C_{1-6}$ アルキル又は $-O-C_{1-6}$ アルキルであり、ここで、該アルキルは、ハロゲンによって置換されてもよい。

【0067】

別の実施態様では、 R^9 及び R^{13} のうちの少なくとも 1 つはハロゲン、 $-C_{1-6}$ アルキル又は $-O-C_{1-6}$ アルキルであり、ここで、該アルキルは、ハロゲンによって置換されてもよい。

式 (V) の化合物の当該属では、例示的な化合物は、

7 - クロロ - 1 - (4 - フルオロベンジル) - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸

7 - クロロ - 4 - オキソ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル)ベンジル] - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸；

7 - クロロ - 1 - (2, 6 - ジフルオロベンジル) - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸；

7 - クロロ - 4 - オキソ - 1 - [4 - (トリフルオロメチル)ベンジル] - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸；

7 - クロロ - 4 - オキソ - 1 - [4 - (トリフルオロメトキシ)ベンジル] - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸；

7 - クロロ - 1 - (3 , 4 - ジフルオロベンジル) - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 ;

7 - クロロ - 1 - (2 - シアノベンジル) - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 ;

1 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロベンジル) - 7 - クロロ - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 ;

及びその薬学的に許容される塩である。これらの例示的な化合物の適切な塩としては、リチウム、アンモニウム、ナトリウム、カルシウム及びカリウムの塩が挙げられる。

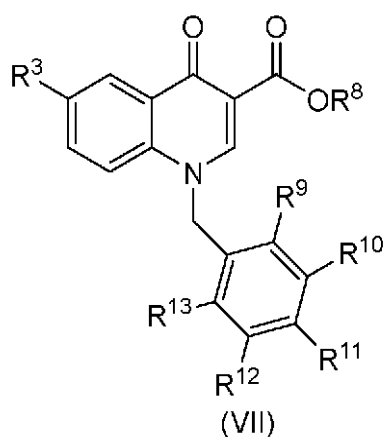
【 0 0 6 8 】

ある属では、本発明は、式 (V I I) :

10

【 0 0 6 9 】

【 化 9 】



20

【 0 0 7 0 】

[式中、

R³ はハロゲンであり ;

R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹² 及び R¹³ は独立して、

(1) 水素、

(2) ハロゲン、

(3) シアノ、

(4) - R⁶、

(5) - O - R⁶、

(6) - S (O)_n - R⁷、及び

(7) - OH、からなる群より選択され、ここで、R⁶ 及び R⁷ が、

(a) - C₁ - 6 アルキル、及び

(b) - (CH₂)_m - アリール、からなる群より選択され、ここで、該 R⁶ 及び R⁷ のアルキル又はアリール基が、1 個以上のアリールで置換されてもよく ;

R⁸ が

(1) 水素、

(2) - C₁ - 6 アルキル、及び

(3) - CH₂ - アリール、からなる群より選択され、ここで、該 R⁸ のアルキル又はアリール基が、1 個以上の

(a) ハロゲン、

(b) シアノ、又は

(c) - O - C₁ - 6 アルキルで置換されてもよく、ここで、該アルキルが、1 個以上のハロで置換されてもよく ;

m が 1、2 又は 3 であり ; 及び

n が、0、1 又は 2 であり、

30

40

50

ただし、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 及び R^{13} のうち少なくとも 1 つが水素でない] の新規な化合物及びその薬学的に許容される塩に関する。

【0071】

式 (VII) の化合物の一実施態様では、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 及び R^{13} は独立して、

(1) 水素、

(2) ハロゲン、

(3) $-O-C_{1-6}$ アルキル、

(4) $-C_{1-6}$ アルキル、及び

(5) シアノ、からなる群より選択され、ここで、該 $R^9 \sim R^{13}$ のアルキル基は、1 10 個以上のハロゲンで置換されてもよい。

【0072】

別の実施態様では、 R^8 は水素である。

【0073】

式 (VII) の化合物の当該属では、例示的な化合物は、

6 - フルオロ - 1 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシベンジル) - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸；

1 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロベンジル) - 6 - フルオロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸；

1 - (2, 6 - ジフルオロベンジル) - 6 - フルオロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸；

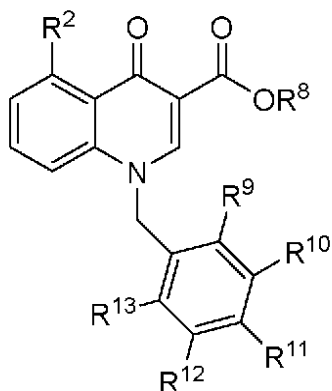
及びその薬学的に許容される塩である。これらの例示的な化合物の適切な塩としては、リチウム、アンモニウム、ナトリウム、カルシウム及びカリウムの塩が挙げられる。

【0074】

ある属では、本発明は、式 (VIII)：

【0075】

【化10】



(VIII)

【0076】

[式中、

R^2 はハロゲンであり；

R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 及び R^{13} は独立して、

(1) 水素、

(2) ハロゲン、

(3) シアノ、

(4) $-R^6$ 、

(5) $-O-R^6$ 、

30

40

50

(6) - $S(O)_n - R^7$ 、及び
 (7) - OH、からなる群より選択され、ここで、 R^6 及び R^7 は
 (a) - C_{1-6} アルキル、及び
 (b) - $(CH_2)_m$ - アリールからなる群より選択され、ここで、該 R^6 及び R^7 のアルキル又はアリール基は、1個以上のアリールで置換されてもよく；
 R^8 は、

(1) 水素、
 (2) - C_{1-6} アルキル、及び
 (3) - CH_2 - アリールからなる群より選択され、ここで、該 R^8 のアルキル又はアリール基は、1個以上の

(a) ハロゲン、
 (b) シアノ、又は

(c) - $O - C_{1-6}$ アルキルで置換されてもよく、ここで、該アルキルは、1個以上のハロで置換されてもよく；
 m が 1、2 又は 3 であり；及び
 n が、0、1 又は 2 である]

の新規な化合物及びその薬学的に許容される塩、並びにそのエナンチオマー及びジアステレオマーに関する。

式 (VII) の化合物の当該属において、一実施態様では、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 及び R^{13} は独立して、

(1) 水素、
 (2) ハロゲン、
 (3) - $O - C_{1-6}$ アルキル、
 (4) - C_{1-6} アルキル、及び
 (5) シアノ、からなる群より選択され、ここで、該 $R^9 \sim R^{13}$ のアルキル基は、1個以上のハロゲンで置換されてもよい。

【0077】

別の実施態様では、 R^8 は水素である。

【0078】

式 (VII) の化合物の当該属では、例示的な化合物は、
 1 - (2, 6 - ジフルオロベンジル) - 5 - フルオロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸；
 5 - フルオロ - 4 - オキソ - 1 - [4 - (トリフルオロメチル)ベンジル] - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸；
 5 - フルオロ - 1 - (4 - フルオロベンジル) - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸；
 5 - フルオロ - 1 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシベンジル) - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸；
 5 - フルオロ - 4 - オキソ - 1 - (2, 3, 6 - トリフルオロベンジル) - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸；
 5 - フルオロ - 4 - オキソ - 1 - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸；
 1 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロベンジル) - 5 - フルオロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸；
 1 - (1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルメチル) - 5 - フルオロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸；及びその薬学的に許容される塩である。これらの例示的な化合物の適切な塩としては、リチウム、アンモニウム、ナトリウム、カルシウム及びカリウムの塩が挙げられる。

【0079】

本発明はまた、M1 レセプターが関与する疾患又は障害、例えば、アルツハイマー病、

認知障害、疼痛障害、及び睡眠障害について患者（好ましくはヒト）を治療する方法であって、該患者に対して、式（ⅠⅠ）～（ⅤⅠⅠⅠ）の化合物、及びその薬学的に許容される塩の治療上有効な量を投与することによる、前記治療方法に関する。

【0080】

本発明はまた、M1レセプターが関与する疾患又は障害、例えば、アルツハイマー病、認知障害、疼痛障害、及び睡眠障害の治療のための式（ⅠⅠ）～（ⅤⅠⅠⅠ）の化合物の使用であって、該患者に対して、式（ⅠⅠ）～（ⅤⅠⅠⅠ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することによる、前記使用に関する。

【0081】

本発明はまた、M1レセプターが関与する、患者（好ましくはヒト）における疾患又は障害、例えば、アルツハイマー病、認知障害、疼痛障害、及び睡眠障害の治療のための医薬又は医薬組成物であって、式（ⅠⅠ）～（ⅤⅠⅠⅠ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩、及び薬学的に許容される担体を含む、前記医薬又は医薬組成物、に関する。

10

【0082】

本発明はまた、M1レセプターが関与する疾患、例えば、アルツハイマー病、認知障害、疼痛障害、及び睡眠障害のための医薬又は医薬組成物の製造方法であって、式（ⅠⅠ）～（ⅤⅠⅠⅠ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体とを組み合わせることを含む、前記方法に関する。

式（Ⅰ）～（ⅤⅠⅠⅠ）のいずれかにおいて、又はその置換基において、変数が2回以上生じる場合、その変数の個々の出現は、他に明示がない限り、お互いに独立している。

20

【0083】

本明細書において用いる場合、「アルキル（alkyl）」という用語は、それ自体で、又は別の置換基の一部として、指定された炭素原子数を有する飽和した直鎖又は分枝鎖の炭化水素基を意味する（例えば、 C_{1-10} アルキルとは、1～10個の炭素原子を有するアルキル基を意味する）。本発明における使用のための好ましいアルキル基は、1～6個の原子を有する C_{1-6} アルキル基である。例示的なアルキル基としては、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなどが挙げられる。 C_0 アルキルは単結合を意味する。

【0084】

本明細書において用いる場合、「シクロアルキル（cycloalkyl）」という用語は、それ自体で、又は別の置換基の一部として、指定された炭素原子数を有する飽和した環状炭化水素基を意味する（例えば、 C_{3-12} シクロアルキルとは、3～12個の炭素原子を有するアルキル基を意味する）。本発明において用いられるシクロアルキルという用語としては、一環、二環及び三環の飽和炭素環、並びに架橋及び縮合環の炭素環、例えば、スピロ縮合環系が挙げられる。

30

【0085】

本発明における使用のための好ましいシクロアルキル基は、3～8個の炭素原子を有する、単環式 C_{3-8} シクロアルキル基である。例示的な単環式シクロアルキル基としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどが挙げられる。例示的な架橋シクロアルキル基としては、アダマンチル及びノルボルニルが挙げられる。例示的な縮合シクロアルキル基としては、デカヒドロナフタレンが挙げられる。

40

【0086】

本明細書において用いる場合、「アリール（aryl）」という用語は、それ自体で、又は別の置換基の一部として、芳香族環状炭化水素基を意味する。好ましいアリール基は、6～10個の炭素原子を有する。「アリール」という用語は、多環系及び単環系を包含する。本発明における使用のための好ましいアリール基としては、フェニル及びナフチルが挙げられる。

【0087】

「アリール」という用語はまた、部分的に芳香族である縮合環状炭化水素環を包含する（すなわち、縮合環の1つは、芳香族であり、他は非芳香族である）。部分的に芳香族で

50

ある例示的なアリール基は、インダニルである。

【0088】

「ハロ(h a l o)」又は「ハロゲン(h a l o g e n)」という用語は、フルオロ、クロロ、ブロモ及びヨードを包含する。

【0089】

本明細書において用いる場合、「ヘテロアリール(h e t e r o a r y l)」という用語は、それ自体で、又は別の置換基の一部として、環炭素原子及び少なくとも1つの環のヘテロ原子(O、N又はS)を有する環式又は多環式の基であって、少なくとも1つの構成の環が芳香族である基を意味する。好ましいヘテロアリール基は、5～12個の環原子を有する。より好ましいヘテロアリール基は、5又は6個の環原子を有する。本発明における使用のための例示的なヘテロアリール基としては、カルbazolil、カルボリニル、クロメニル、シンノリニル、フラニル、ベンゾフラニル、ベンゾフラザニル、イソベンゾフラニル、イミダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンズイミダゾロニル、インダゾリル、インドリル、イソインドリル、インドリニル、インドラジニル、インジニル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、ベンゾオキサゾリル、イソオキサゾリル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリル、ベンゾピラゾリル、ピリダジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリル、キノリル、イソキノリル、テトラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、チエニル、ベンゾチオフェニル、トリアジニル、及びトリアゾリル、並びにそれらのN酸化物が挙げられる。

【0090】

「ヘテロアリール(h e t e r o a r y l)」という用語はまた、部分的に芳香族である縮合環状複素環を包含する(すなわち、縮合環の1つは、芳香族であり、そして他方が非芳香族である)。部分的に芳香族である例示的なヘテロアリール基はベンゾジオキソールである。

【0091】

本明細書において規定されるようなヘテロアリール基が置換される場合、この置換基は、置換を可能にする原子価を有する、ヘテロアリール基の環炭素原子に、又は環ヘテロ原子(すなわち、窒素、酸素又はイオウ)に結合してもよい。好ましくは、この置換基は、環炭素原子に結合する。同様に、ヘテロアリール基が、本明細書の置換基として規定される場合、結合点は、結合を可能にする原子価を有する、ヘテロアリール基の環炭素原子上に、又は環ヘテロ原子(すなわち、窒素、酸素又はイオウ)上に結合してもよい。好ましくは、この結合は、環炭素原子である。

【0092】

本発明の化合物は、1個以上の不斉中心を有してもよい。不斉中心を有する化合物は、エナンチオマー(光学異性体)、ジアステレオマー(立体配置異性体)又はその両方を生じ、そして混合物中の可能なエナンチオマー及びジアステレオマーの全てが、そして純粋又は部分的に精製された化合物として、本発明の範囲内に包含されるものとする。本発明は、式(I)～(VII)の化合物の全てのこのような異性体を包含するものとする。

【0093】

式(I)～(VII)は特定の位置で立体化学を規定することなく上記に示される。本発明は、式(I)～(VII)の全ての立体異性体及びその薬学的に許容される塩を包含する。

【0094】

エナンチオマーとして若しくはジアステレオマーとして富化された化合物の独立した合成、又はそれらのクロマトグラフィーによる分離は、本明細書に開示される方法論の適切な改変によって、当該技術分野で知られるとおり達成され得る。それらの絶対立体化学は、必要に応じて、公知の絶対立体配置の不斉中心を有する試薬を用いて、結晶生成物又は誘導された結晶中間体のX線結晶学によって決定され得る。

【0095】

必要に応じて、この化合物のラセミ混合物は、個々のエナンチオマー又はジアステレオ

10

20

30

40

50

マーが単離されるように分離され得る。この分離は、当該技術分野で周知の方法、例えば、化合物のラセミ混合物を、エナンチオマーとして純粋な化合物へのカップリングして、ジアステレオマー混合物を形成させ、それに続いて、標準的な方法（例えば、分別再結晶、又はクロマトグラフィー）による個々のジアステレオマーの分離によって行ってもよい。カップリング反応はしばしば、エナンチオマーとして純粋な酸又は塩基を用いる塩の形成である。次いで、ジアステレオマー誘導体は、付加されたキラル残基の切断により純粋なエナンチオマーに変換され得る。化合物のラセミ混合物は、当該技術分野で周知の方法であるキラル固定相を用いるクロマトグラフィー方法によって直接分離することができる。

【 0 0 9 6 】

10

あるいは、化合物のエナンチオマー又はジアステレオマーは、当該技術分野で周知である方法によって、公知の立体配置の光学的に純粋な出発物質又は試薬を用いて立体選択的な合成によって得てもよい。

【 0 0 9 7 】

本発明の化合物は、以下の反応スキームに従って調製され得、ここで変数は、前に定義したとおりであるか、又は容易に入手可能な出発物質を用いて、試薬及び従来の合成手順から誘導される。有機合成の当業者にそれ自体が公知であるが、詳細には言及されていない改変体を用いることも可能である。

【 0 0 9 8 】

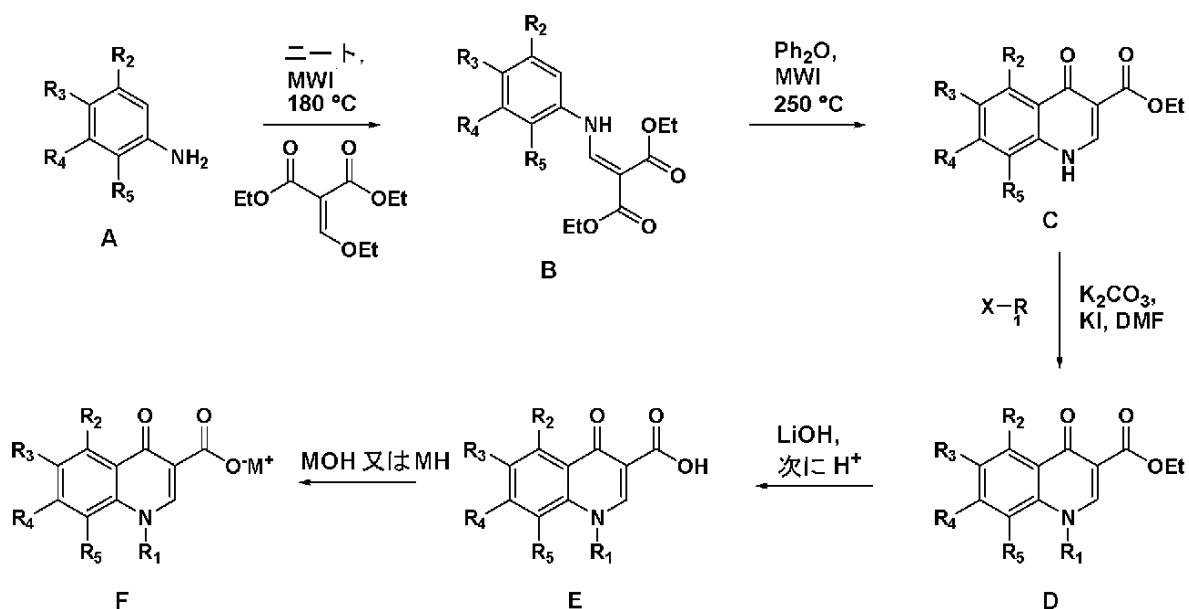
本発明はまた、本発明の化合物の調製における中間体として有用な化合物の合成方法を

20

【 0 0 9 9 】

【 化 1 1 】

スキーム 1



30

40

【 0 1 0 0 】

アニリンAとジエチルエトキシメチレンマロネートとの180 °Cでの二重結合（neat）混合物のマイクロ波照射によってエナミンBが生成する。この混合物をフェニルエーテルで希釈して、250 °Cで照射してキノロンコアCが生成する。アルキル化剤の存在下での塩基による処理で、N置換されたキノロンDを得、これを水酸化リチウムで加水分解し、酸性にした後に本発明のEの化合物が生成する。化合物Eは、適切な金属水酸化物又は水素化物を用いて、対応する金属塩Fに変換され得る。

【 0 1 0 1 】

任意の上記の合成順序の間、関与する任意の分子上で感受性又は反応性の基を保護する

50

ことが必要であるか又は望ましいかもしれない。これは、従来の保護基、例えば、Protective Groups in Organic Chemistry 編、J. F. W. McOmie, Plenum Press, 1973, 及び T. W. Greene & P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991 に記載の基によって実施され得る。この保護基は、当該技術分野で公知の方法を用いて都合の良い段階で除去してもよい。

【0102】

本発明の化合物の特定の実施態様、及びそれらを作成する方法は、本明細書の実施例に記載される。

10

【0103】

「実質的に純粋な (substantially pure)」という用語は、単離された物質が、当該技術分野で公知の分析技術によってアッセイした場合、少なくとも 90 % 純粋、そして好ましくは 95 % 純粋、さらにそれより好ましくは 99 % 純粋であることを意味する。

【0104】

本明細書において用いる場合、「ムスカリン性 M1 レセプター (muscarinic M1 receptor)」という用語は、Gタンパク質カップリングレセプターのスーパーファミリーに由来する、ムスカリン性アセチルコリンレセプターの 5 つのサブタイプのうちの 1 つをいう。ムスカリンレセプターのファミリーは、例えば、Pharmacol Ther, 1993, 58: 319 - 379; Eur J Pharmacol, 1996, 295: 93 ~ 102, 及び Mol Pharmacol, 2002, 61: 1297 ~ 1302 に記載される。ムスカリン性レセプターは、ムスカリン性リガンドが主要な結合部位又はオルトステリック (orthosteric) 部位に結合する、親和性を変えることができる、1 個以上のアロステリック部位を含むことが公知である。例えば、S. Lazarenko, Mol Pharmacol, 2002, 62: 6, 1491 ~ 1505 を参照のこと。

20

【0105】

本明細書において用いる場合、「陽性アロステリックモジュレーター (positive allosteric modulator)」及び「アロステリックポテンシエーター (allosteric potentiator)」という用語は、交換可能に用いられ、そして、主要な結合部位を活性化するためのレセプターのアロステリック部位と相互作用するリガンドをいう。本発明の化合物は、ムスカリン性 M1 レセプターの陽性アロステリックモジュレーターである。例えば、モジュレーター及びポテンシエーターは、動物、特に、ヒトにおいてムスカリン性 M1 レセプターのオルトステリック部位で内因性のリガンド (例えば、アセチルコリン又はキサノメリン) によって生成される応答を直接又は間接的に増強し得る。

30

【0106】

アロステリックレセプター部位でのリガンドの作用はまた、当業者に公知の「アロステリック三元複合体モデル (allosteric ternary complex model)」に従って理解され得る。アロステリック三元複合体モデルは、Birdsall, Life Sciences, 2001, 68: 2517 ~ 2524 において、ムスカリン性レセプターのファミリーに関して記載される。アロステリック結合部位の役割の一般的な説明については、Christopoulos, Nature Reviews: Drug Discovery, 2002, 1: 198 ~ 210 を参照のこと。

40

【0107】

本発明の化合物は、ムスカリン性 M1 レセプターのオルトステリックアセチルコリン部位とは異なるアロステリック結合部位に結合し、これによって、M1 レセプターのオルトステリック部位で内因性リガンドアセチルコリンによって生成される応答を増強すると考えられる。本発明の化合物は、ムスカリン性 M1 レセプターのキサノメリン部位とは異な

50

るアロステリック部位に結合し、これによって、M1レセプターのオルトステリック部位で内因性リガンドキサノメリンによって生成される応答を増強することも考えられる。

【0108】

「薬学的に許容される塩 (pharmaceutically acceptable salts)」という用語は、無機又は有機の塩基、及び無機又は有機の酸を含む、薬学的に許容される非毒性の塩基又は酸から調製される塩を指す。本発明の化合物は、この化合物の遊離塩基型に存在する酸性官能基の数に依存して、一塩であっても、二塩であっても、又は三塩であってもよい。無機の塩基に由来する遊離の塩基及び塩としては、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅、第二鉄、第一鉄、リチウム、マグネシウム、マンガンの塩、マンガ、カリウム、ナトリウム、亜鉛などが挙げられる。本発明の化合物のための特に好ましい塩 (式(I) ~ (VII)) の化合物を含む) は、リチウム塩、アンモニウム塩、ナトリウム塩、カルシウム塩及びカリウム塩である。

10

【0109】

固体型の塩は、2個以上の結晶構造で存在してもよく、そしてまた、水和物の形態であってもよい。薬学的に許容される有機の非毒性の塩基由来の塩としては、一級、二級及び三級アミンの塩、置換アミンが挙げられ、これには、天然に存在する置換アミン、環状アミン及び塩基性イオン交換樹脂、例えば、アルギニン、ベタイン、カフェイン、コリン、N, N' - ジベンジルエチレン - ジアミン、ジエチルアミン、2 - ジエチルアミノエタノール、2 - ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N - エチル - モルホリン、N - エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラパミン、イソプロピルアミン、リジン、メチルグルカミン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン、テオブロミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミン、トロメタミンなどが挙げられる。

20

【0110】

本発明の化合物が塩基性である場合、塩は、無機及び有機の酸を含む、薬学的に許容される非毒性の酸から調製され得る。このような酸としては、酢酸、トリフルオロ酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、カンファースルホン酸、クエン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコン酸、グルタミン酸、臭化水素酸、塩酸、イセチオン酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、粘液酸、硝酸、パモン酸、パントテン酸、リン酸、コハク酸、硫酸、酒石酸、p - トルエンスルホン酸などが挙げられる。

30

【0111】

本発明は、M1アロステリックモジュレーターとして本明細書に開示される式(I) ~ (VII) の化合物の使用であって、このような活性の必要な患者又は被験体、例えば、哺乳動物における使用であって、この化合物の有効量の投与を含む、前記使用に関する。ヒトに加えて、種々の他の哺乳動物が、本発明の方法に従って治療され得る。

【0112】

本発明の化合物は、アルツハイマー病を治療又は改善させるのにおいて有用性を有する。この化合物はまた、ムスカリン性M1レセプターによって媒介される他の疾患、例えば、睡眠障害、疼痛障害 (急性疼痛、炎症性疼痛及び神経障害性疼痛を含む) 及び認知障害 (軽度認知障害を含む) を治療又は改善させるのに有用であり得る。本発明の化合物によって治療され得る他の状態としては、パーキンソン病、肺性高血圧、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、喘息、尿失禁、緑内障、統合失調症、トリソミー21 (ダウン症)、脳のアミロイド・アンギオパチー、変性認知症 (degenerative dementia)、オランダ型アミロイド症をともなう遺伝性脳内出血 (Hereditary Cerebral Hemorrhage with Amyloidosis of the Dutch - Type) (HCHWA - D)、クロイツフェルトヤコブ病、プリオン障害、筋萎縮性側索硬化症、進行性核上麻痺、頭部外傷、脳卒中、肺炎、封入体筋炎、他の末梢アミロイド症、糖尿病、自閉症及びアテローム性動脈硬化症が挙げられる。

40

【0113】

好ましい実施態様では、本発明の化合物は、アルツハイマー病、認知障害、疼痛障害及

50

び睡眠障害を治療するために有用である。例えば、この化合物は、アルツハイマー型の痴呆の予防のために、並びにアルツハイマー型の痴呆の初期段階、中期段階又は後期段階の治療のために有用であり得る。

【0114】

本発明の化合物が有用であり得る潜在的な睡眠の状態又は障害としては、睡眠の質の強化；睡眠の質の改善；睡眠の維持の強化；被験体が睡眠を試みている時間で被験体の睡眠を割って算出される値の増大；睡眠の潜伏期間（眠りに付くのにかかる時間）又は発現（眠りにおちる時間）を短くすること；眠りにつく困難性を減少すること；睡眠の継続を増大すること；睡眠の間の覚醒回数を減らすこと；夜間覚醒を減らすこと；最初の睡眠の開始後に覚醒にかかる時間を短くすること；睡眠の総時間を増やすこと；睡眠の断続を減らすこと；レム睡眠期間のタイミング、頻度又は期間を変更すること；徐波（すなわち3又は4期）睡眠期間のタイミング、頻度又は期間を変更すること；2期睡眠の量及び割合を増大すること；徐波睡眠を促進すること；睡眠の間のEEGデルタ活性を増強すること；日中の覚醒状態の向上；日中の眠気の軽減；過度の日中の睡眠の治療又は軽減；不眠症；過眠症；ナルコレプシー；断続的睡眠；睡眠時無呼吸；覚醒；夜間ミオクロヌス；REM睡眠中断；時差ボケ；交代勤務者睡眠障害；睡眠異常（*dyssomnias*）；夜驚症；抑うつ、情動障害／気分障害に関連する不眠症、並びに、夢遊及び遺尿症、及び加齢に伴う睡眠障害；アルツハイマーの日暮れ時徴候；概日リズムに関連する状態、並びに標準時を通過する旅に関連する、そして交代勤務スケジュールのローテーションに関連する精神及び身体の障害、副作用としてREM睡眠の減少を生じる薬物に起因する状態；睡眠の間の呼吸の妨害に関連する体力回復のない睡眠及び筋肉痛又は睡眠時無呼吸によって現われる症候群；並びに睡眠の質の低下から生じる状態が挙げられる。

【0115】

本発明の化合物が有用であり得る疼痛障害としては、神経障害性疼痛（例えば、ヘルペス後神経痛、神経損傷、「ダイニアス（*dynias*）」、例えば、外陰部痛（*vulvodynia*）、幻肢痛、神経根引き抜き損傷、疼痛性糖尿病性神経障害、疼痛性外傷性単神経障害、疼痛性多神経障害）；中心性疼痛症候群（可能性としては、任意のレベルの神経系で実質的に任意の病変によって生じる）；外科手術後疼痛症候群（例えば、乳房切除後症候群、開胸術後症候群、断端痛）；骨関節疼痛（骨関節炎）、反復運動疼痛、歯痛、癌性疼痛、筋膜疼痛（筋損傷、線維筋痛）；術中疼痛（一般外科、婦人科）、慢性疼痛、月経困難症、並びにアンギナ関連疼痛、及び種々の起源の炎症性疼痛（例えば、骨関節炎、関節リウマチ、リウマチ疾患、腱滑膜炎及び痛風）、頭痛、片頭痛及び群発性頭痛、頭痛、原発性痛覚過敏、二次痛覚過敏、原発性異痛症、二次異痛症、又は中枢性感作によって生じる他の疼痛が挙げられる。

【0116】

本発明の化合物はまた、運動障害（ジスキネジー）を治療又は予防するために用いられ得る。さらに、本発明の化合物は、疼痛のオピオイド治療に対する耐性及び／又は依存性を低減するために、並びに例えば、アルコール、オピオイド及びコカインの離脱症状の治療のために用いられ得る。

【0117】

本発明の化合物が投与される被験体又は患者は一般に、M1アロステリック調節が所望されるヒト、男性又は女性であるが、上記の障害の治療が所望される、他の哺乳動物、例えば、イヌ、ネコ、マウス、ラット、ウシ、ウマ、ヒツジ、ウサギ、サル、チンパンジー又は他の類人猿若しくは霊長類も包含し得る。

本発明の化合物は、本発明の化合物が有用性を有する疾患又は状態の治療における1個以上の他の薬物と組み合わせであって、この薬物の一緒に当該組み合わせが、いずれかの薬物単独よりも安全か又は有効であるもので用いられてもよい。さらに、本発明の化合物は、本発明の化合物の副作用又は毒性のリスクを治療するか、予防するか、制御するか、寛解させるか又は軽減する1種以上の他の薬物と組み合わせで用いてもよい。このような他の薬物は、そのために通常用いられる経路によって、及び量において、本発明の化合物

と同時に又は連続して投与してもよい。従って、本発明の医薬組成物としては、本発明の化合物に加えて、1個以上の他の活性成分を含む組成物が挙げられる。この組み合わせは、単位剤形併用生成物の一部として、又はキット若しくは治療プロトコールとして投与してもよく、ここでは1種以上のさらなる薬物が治療レジメンの一部として別の剤形で投与される。

【0118】

本発明の化合物の併用の例としては、抗アルツハイマー病剤、例えば、セクレターゼインヒビター；7ニコチン性アゴニスト、例えば、ABT089、SSR180711及びMEM63908；-セクレターゼインヒビター、例えば、LY450139及びTAK070；リン酸化インヒビター；グリシン輸送インヒビター；ApoE4立体配置モジュレーター；NR2Bアンタゴニスト；アンドロゲンレセプターモジュレーター；Aオリゴマー形成のブロッカー；5-HT4アゴニスト、例えば、PRX-03140；5-HT6アンタゴニスト、例えば、GSK742467、SGS-518、FK-962、SL-65.0155、SRA-333及びキサリプロデン(xaliproden)；5-HT1aアンタゴニスト、例えば、レコゾタン(lecozotan)；p25/CDK5インヒビター；NK1/NK3レセプターアンタゴニスト；COX-2インヒビター；HMG-CoAリダクターゼインヒビター；イブプロフェンを含むNSAID；ビタミンE；抗アミロイド抗体(抗-アミロイドヒト化モノクローナル抗体を含む)、例えば、バピネオズマブ(bapineuzumab)、ACC001、CAD106、AZD3102、H12A11V1；抗-炎症性化合物、例えば、(R)-フルルビプロフェン、ニトロフルルビプロフェン、ND-1251、VP-025、HT-0712及びEHT-202；PPARアゴニスト、例えば、ピオグリタゾン(pioglitazone)及びロシグリタゾン(rosiglitazone)；CB-1レセプターアンタゴニスト又はCB-1レセプターインバースアゴニスト、例えば、AVE1625；抗生物質、例えば、ドキシサイクリン及びリファンピン；N-メチル-D-アスパルテート(NMDA)レセプターアンタゴニスト、例えば、メマンチン、ネラメキサン、及びEVT101；コリンエステラーゼインヒビター、例えば、ガランタミン、リバステグミン、ドネペジル、タクリン、フェンセリン(phenserine)、ラドスチジル及びABT-089；成長ホルモン放出因子(growth hormone secretagogues)、例えば、イブタモレン、メシル酸イブタモレン、及びカプロモレリン；ヒスタミンH3レセプターアンタゴニスト、例えば、ABT-834、ABT829、GSK189254及びCEP16795；AMPAアゴニスト又はAMPAモジュレーター、例えば、CX-717、LY451395、LY404187及びS-18986；MEM1414、HT0712及びAVE8112を含むPDE IVインヒビター；GABA_Aインバースアゴニスト；AZD1080、SAR502250及びCEP16805を含むGSK3インヒビター；ニューロンのニコチン性アゴニスト；選択性M1アゴニスト；及び微小管親和性調節キナーゼ(microtubule affinity regulating kinase)(MARK)リガンド；或いは本発明の化合物の有効性、安全性、簡便性を増大するか、又は望ましくない副作用若しくは毒性を軽減するいずれかのレセプター又は酵素に影響する他の薬物との組み合わせが挙げられる。

【0119】

この化合物の組み合わせの例としては、疼痛の治療剤、例えば、非ステロイド性抗炎症性剤、例えば、アスピリン、ジクロフェナク、デュフルニサル(duflunisal)、フェノプロフェン、フルルビプロフェン、イブプロフェン、インドメタシン、ケトプロフェン、ケトロラク、ナプロキセン、オキサプロジン、ピロキシカム、スリンダク及びトルメチン；COX-2インヒビター、例えば、セレコキシブ、ロフェコキシブ、バルデコキシブ、406381及び644784；CB-2アゴニスト、例えば、842166及びSAB378；VR-1アンタゴニスト、例えば、AMG517、705498、782443、PAC20030、V114380及びA425619；ブラジキニンB1レセプターアンタゴニスト、例えば、SSR240612及びNVPSAA164；ナトリ

ウムチャンネルブロッカー及びアンタゴニスト、例えば、VX409及びSPI860；一酸化窒素シンターゼ（NOS）インヒビター（iNOS及びnNOSインヒビターを含む）、例えば、SD6010及び274150；ラコサミド（lacosamide）を含むグリシン部位アンタゴニスト；ニューロンのニコチン性アゴニスト、例えば、ABT894；NMDAアンタゴニスト、例えば、AZD4282；カリウムチャンネル開口剤（potassium channel openers）；AMPA／カイン酸レセプターアンタゴニスト；カルシウムチャンネルブロッカー、例えば、ジコノチド（ziconotide）及びNMED160；GABA-Aレセプターイオモジュレーター（例えば、GABA-Aレセプターアゴニスト）；マトリックス・メタロプロテアーゼ（MMP）インヒビター；血小板溶解薬；オピオイド鎮痛薬、例えば、コデイン、フェンタニル、ヒドロモルフォン、レボルファノール、メペリジン、メタゾン、モルフィン、オキシコドン、オキシモルフォン、ペンタゾシン、プロボキシフェン；好中球阻害性因子（NIF）；ブラミベキソール、ロピニロール；抗コリン作用薬；アマンタジン；モノアミンオキシダーゼB15（「MAO-B」）インヒビター；5HTレセプターアゴニスト又はアンタゴニスト；mGlu5アンタゴニスト、例えば、AZD9272；アゴニスト、例えば、AGNXX／YY；ニューロンのニコチン性アゴニスト、例えば、ABT894；NMDAレセプターアゴニスト又はアンタゴニスト、例えば、AZD4282；NK1アンタゴニスト；選択性セロトニン再取り込みインヒビター（「SSRI」）及び／又は選択性セロトニン及びノルエピネフリン再取り込みインヒビター（「SSNRI」）、例えば、デュロキセチン（duloxetine）；三環系抗うつ薬、ノルエピネフリンモジュレーター；リチウム；バルプロ酸塩；ガバペンチン；プレガバリン；リザトリプタン；ゾルミトリプタン；ナラトリプタン及びスマトリプタンとの組み合わせが挙げられる。

【0120】

本発明の化合物は、睡眠の質を強化するため、並びに睡眠障害（sleep disorders）及び睡眠妨害（sleep disturbances）を予防及び治療するために有用な化合物、例えば、鎮静剤、睡眠剤、抗不安薬、抗精神病薬、抗不安薬、抗ヒスタミン薬、ベンゾジアゼピン、バルピツール酸塩、シクロピロロン、オレキシンアンタゴニスト、-1アンタゴニスト、GABAアゴニスト、5HT-2Aアンタゴニスト及び5HT-2A／2Cアンタゴニストを含む5HT-2アンタゴニスト、ヒスタミンH3アンタゴニストを含むヒスタミンアンタゴニスト、ヒスタミンH3インバースアゴニスト、イミダゾピリジン、マイナートランキライザー、メラトニンアゴニスト及びアンタゴニスト、メラトニン作動性（melatonergic）剤、他のオレキシンアンタゴニスト、オレキシンアゴニスト、プロキネシチン（prokineticin）アゴニスト及びアンタゴニスト、ピラゾロピリミジン、T型カルシウムチャンネルアンタゴニスト、トリアゾロピリジンなど、例えば：アジナゾラム、アロバルピタール、アロニミド、アルプラゾラム、アミトリプチリン、アモバルピタール、アモキサピン、アロモダフィニル、APD-125、ベンタゼパム、ベンゾクタミン、プロチゾラム、プロピオン、ブスプリオン、ブタバルピタール、ブタルピタール、カプロモレリン、カブリド、カルボクロラル、クロラルベタイン、抱水クロラル、クロルジアゼボキシド、クロミプラミン、クロナゼパム、クロペリドン、クロラゼプ酸、クロレテート（clorhydrate）、クロザピン、コナゼパム、シブラゼパム、デシプラミン、デキシクラモール、ジアゼパム、ジクロラルフェナゾン、ジバルブロックス、ジフェンヒドラミン、ドキシピン、EMD-281014、エピリバンセリン、エスタゾラム、エスゾピクロン、エトクロリノール、エトミデート、フェノバム、フルニトラゼパム、フルラゼパム、フルボキサミン、フルオキシセチン、ホサゼパム、ガボキサドール、グルテチミド、ハラゼパム、ヒドロキシジン、イブタモレン、イミプラミン、インジプロン、リチウム、ロラゼパム、ロルメタゼパム、LY-156735、マプロチリン、MDL-100907、メクロクアロン、メラトニン、メフォバルピタール、メプロバメート、メタカロン、メチプリロン、ミダフルル、ミダゾラム、モダフィニル、ネファゾドン、NGD-2-73、ニソバメート、ニトラゼパム、ノルトリプチリン、オキサゼパム、パラアルデヒド、パロキシセチン、ペントバルピタ

ール、ペルラピン、ペルフェナジン、フェネリジン、フェノバルビタール、パラゼパム、プロメサジン、プロポフォール、プロトリプチリン、クアゼパム、ラメルテオン、レクラゼパム、ロレタミド、セコバルビタール、セルトラリン、スプロクロン、TAK-375、テマゼパム、チオリダジン、チアガピン、トラカゾレート、トラニルシプロマイン、トラゾドン、トリアゾラム、トレピパム、トリセタミド、トリクロフォス、トリフルオペラジン、トリメトジン、トリミブラミン、ウルダゼパム、ベンラファクシン、ザレプロン、ゾラゼパム、ゾピクロン、ゾルピデム、及びそれらの塩、並びにそれらの組み合わせなど、と組み合わせ投与してもよいし、又は、本発明の化合物は、物理的方法、例えば、軽度の治療又は電気的な刺激の使用と組み合わせ投与されてもよい。

【0121】

10

別の実施態様では、本発明の化合物は、レボドパ（選択性脳外デカルボキシラーゼインヒビター、例えば、カルビドパ又はベンセラジドと一緒に、又はなしで）、抗コリン作動性薬、例えば、ビペリデン（適宜、その塩酸塩又は乳酸塩として）及びトリヘキシルフェニジル（ベンズヘキソール）塩酸塩、COMTインヒビター、例えば、エンタカポン（*entacapone*）、MOA-Bインヒビター、抗酸化剤、A2aアデノシンレセプターアンタゴニスト、コリン作動性アゴニスト及びドーパミンレセプターアゴニスト、例えば、アレンテモール、プロモクリプチン、フェノルドパム、リスリド、ナキサゴリド、ペルゴリド及びプラミペキソールと組み合わせ使用されてもよい。

【0122】

20

「組成物（*composition*）」という用語は、本明細書において用いる場合、特定の成分を所定の量又は割合で含む生成物、並びに特定の成分の特定の量での組み合わせから直接又は間接的に生じる任意の生成物を包含するものとする。医薬組成物に関してこの用語は、1種以上の活性成分、及び不活性成分を含む任意の担体を含む生成物、並びに任意の2種以上の成分の組み合わせ、複合又は凝集から、或いは1種以上の成分の解離から、或いは1種以上の成分の他のタイプの反応又は相互作用から、直接又は間接的に生じる任意の生成物を包含するものとする。

【0123】

一般には、医薬組成物は、均一に及び緊密に活性成分を液体の担体、又は微粉化固体担体若しくはその両方と会合させること、次いで、必要に応じて、この生成物を所望の剤形に成型することによって調製される。医薬組成物では、式（I）～（VII）の化合物である活性化合物を、疾患の経過又は状態に所望の効果を生じるのに十分な量で包含させる。従って、本発明の医薬組成物は、本発明の化合物及び薬学的に許容される担体を混合することによって調製される任意の組成物を包含する。

30

【0124】

この担体は、投与、例えば、経口又は非経口（静脈内を含む）のために所望される製剤の形成に依存して広範な種々の形態をとってもよい。従って、本発明の医薬組成物は、経口投与のために適切な別個の単位、例えば、各々が所定の量の活性成分を含有する、カプセル、カシェ剤（*cachets*）又は錠剤として与えられてもよい。さらに、この組成物は、粉末として、顆粒として、溶液として、懸濁液として、水溶液中で、非水性の溶液中で、水中油型エマルジョンとして、又は油中水型液体エマルジョンとして与えられてもよい。上記の共通の剤形に加えて、本発明の化合物、又はその薬学的に許容される塩はまた、徐放性的手段及び/又は送達デバイスによって投与されてもよい。

40

【0125】

経口使用用医薬組成物は、当業者に公知の医薬組成物の製造方法のいずれかに従って調製され得、そしてこのような組成物は、薬学的に洗練されかつ口当たりのよい調製物を得るために甘味料、香味料、着色料及び防腐剤からなる群より選択される1個以上の剤を含んでもよい。錠剤は、錠剤の製造に適切である非毒性の薬学的に許容される賦形剤と混合して活性成分を含んでもよい。これらの賦形剤は、不活性希釈剤、例えば、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウム又はリン酸ナトリウム；顆粒化剤及び崩壊剤、例えば、コーンスターチ、又はアルギン酸；結合剤、例えば、デンプン、ゼラ

50

チン又はアカシア、及び潤滑剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸又は滑石であってもよい。この錠剤は、コーティングされなくてもよいし、又はそれらは、胃腸管での崩壊及び吸収を遅らせて、長期間にわたる徐放性の作用を得るために公知の技術によってコーティングされてもよい。

【0126】

本発明の組成物を含む錠剤は、適宜、1種以上の補助成分又はアジュバントを用いて、圧縮又は成型によって調製されてもよい。圧縮錠剤は、適切な機械中において、活性成分を、必要に応じて結合剤、潤滑剤、不活化希釈剤、界面活性剤又は分散剤と混合した、粉末又は顆粒のようなフリー・フロー（free-flowing）型で、圧縮することによって調製され得る。成型錠剤は、適切な機械中において、不活性な液体希釈液で湿した粉末化合物の混合物を成型することによって作製され得る。各々の錠剤は好ましくは、約0.1mg～約500mgの活性成分を含み、そして各々のカシェ剤（cachet）又はカプセルが好ましくは、約0.1mg～約500mgの活性成分を含む。

【0127】

経口使用用組成物はまた、その活性成分が、不活性固体希釈剤、例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム若しくはカオリンと混合される硬カプセルとして与えられてもよいし、又はその活性成分が、水若しくは油状媒体、例えば、ピーナツオイル、流動パラフィン又はオリーブオイルと混合される軟カプセルとして与えられてもよい。

【0128】

他の医薬組成物としては、その活性物質を水性懸濁液の製造に適切な賦形剤と混合して含む、液体懸濁液が挙げられる。さらに油状懸濁液は、植物油、例えば、ラッカセイ油、オリーブ油、ゴマ油若しくはココナツ油中に、又は鉱油、例えば、流動パラフィン中に活性成分を懸濁することによって調製され得る。油状懸濁液はまた、種々の賦形剤を含んでもよい。本発明の医薬組成物はまた、水中油型エマルジョンの形態であってもよく、このエマルジョンはまた、賦形剤、例えば、甘味料及び香味量も含んでもよい。

【0129】

該医薬組成物は、滅菌注射用水若しくは油質の懸濁液の形態であってもよいし、又はこのような滅菌注射用溶液若しくは分散剤の即時的な調製のための滅菌粉末の形態であってもよい。全ての場合に、最終の注射用形態は、無菌でなければならず、かつ容易な注射性能のために効率的な液体でなければならない。該医薬組成物は、製造及び貯蔵の条件下で安定でなければならない；従って、好ましくは、細菌及び真菌のような微生物の混入作用に対して保存されなければならない。

【0130】

本発明の医薬組成物は、例えば、エアロゾル、クリーム、軟膏、ローション、散布剤などのような局所使用に適切な形態であってもよい。さらに、該組成物は、経皮デバイスにおける使用に適切な形態であってもよい。これらの製剤は、従来の処理方法により調製してもよい。例として、クリーム又は軟膏は、親水性物質及び水を、該化合物の約5重量%～約10重量%と一緒に混合して、所望の一貫性を有するクリーム又は軟膏を生成することによって調製される。

【0131】

本発明の医薬組成物はまた、担体が固体である、直腸投与に適切な形態であってもよい。この混合物は、単位用量の坐剤を形成することが好ましい。適切な担体としては、ココアバター及び当該技術分野で通常用いられる他の物質が挙げられる。

【0132】

「薬学的に許容される（pharmaceutically acceptable）」とは、この担体、希釈液又は賦形剤が、該製剤の他の成分と適合しなければならずかつ、そのレシピエントに有害であってはならないということを意味する。

化合物「の投与（administration of）」又は化合物「を投与する（administering a）」という用語は、本発明の化合物を、治療に必要な個体に対して、個々の身体へ導入され得る形態で、治療上有用な形態でかつ治療上有用な量

10

20

30

40

50

で提供することを意味するように理解されるべきであり、この形態としては以下が挙げられるがこれに限定されない：経口剤形、例えば、錠剤、カプセル、シロップ、懸濁液など；注射用剤形、例えば、IV、IM又はIPなど；クリーム、ゼリー、粉末又はパッチを含む経皮剤形；口腔剤形（buccal dosage forms）；吸入粉末、スプレー、懸濁液など；及び直腸坐剤。

【0133】

「有効量（effective amount）」又は「治療上有効な量（therapeutically effective amount）」という用語は、研究者、獣医、医師又は他の臨床家によって決められ、組織、系、動物又はヒトの生物学的な応答又は医学的な応答を惹起する、本発明の化合物の量を意味する。

10

【0134】

本明細書において用いる場合、「治療（treatment）」又は「治療する（treating）」という用語は、本発明の化合物の任意の投与を意味し、そして、（１）疾患の病理又は症状を経験しているか又は示している動物においてその疾患を阻害すること（すなわち、病理及び／又は症状のさらなる発生を停止すること）、又は（２）疾患の病理又は症状を経験しているか又は示している動物においてその疾患を改善すること（すなわち、病理学及び／又は症状学を逆転すること）、を包含する。

【0135】

本発明の化合物を含有する組成物は、単位剤形で都合よく与えてもよいし、薬学の当該技術分野で周知の任意の方法によって調製してもよい。「単位剤形（unit dosage form）」という用語は、単位用量を意味するものとし、ここでは全ての活性成分及び不活性成分が適切な系で組み合わせられており、その結果、患者、又は患者へ薬物を投与する人は、その中に全用量を含む単一の容器又はパッケージを開口することが可能になり、そして２個以上の容器又はパッケージから任意の成分を一緒に混合する必要は無い。単位剤形の代表的な例は、経口投与のための錠剤又はカプセル、注射用単位用量バイアル、又は直腸投与のための坐剤である。このリストの単位剤形は、決して限定されるものではなく、単位剤形の代表的な例を示すに過ぎない。

20

【0136】

本発明の化合物を含有する組成物は、都合よく、キットとして与えられてもよく、それにより、活性な又は不活性な成分、担体、希釈液などであってもよい２種以上の成分が、患者、又は患者に薬物を投与する人によって実際の剤形の調製のための説明書とともに提供される。このようなキットは、全ての必要な物質及びその中に含まれる成分とともに提供されてもよいし、又はそれらは、患者若しくは患者に薬物を投与する人によって独立して得られなければならない物質又は成分を用いるか若しくは作成するための説明書を含んでいてもよい。

30

【0137】

本発明の化合物が指示される障害又は疾患を治療又は改善させる場合、一般には、本発明の化合物が動物の体重１kgあたり約０．１mg～約１００mgの１日投与量で投与されるか、好ましくは単回１日用量として与えられるか、又は１日に分割用量で２～６回、又は徐放型で与えられるとき、満足な結果が得られる。合計１日用量は、体重１kgあたり、約１．０mg～約２０００mg、好ましくは約０．１mg～約２０mgである。７０kgの成人のヒトの場合、合計１日用量は一般に、約７mg～約１，４００mgである。この投与レジメン（スケジュール）は、最適治療応答を得るように調節してもよい。この化合物は、１日あたり１～４回、好ましくは１日あたり１又は２回の投与スケジュールで投与してもよい。

40

【0138】

単回剤形を調製するために担体物質と組み合わせてもよい活性成分の量は、治療される宿主及び投与の特定の態様に依存して変化する。例えば、ヒトへの経口投与用製剤は、適宜、適切なかつ都合のよい量の担体物質と調合された、約０．００５mg～約２．５gの活性成分を含んでもよい。単位剤形は一般に、１日に１回、２回又は３回投与される、約

50

0.005 mg ~ 約 1000 mg の活性成分、代表的には、0.005、0.01 mg、0.05 mg、0.25 mg、1 mg、5 mg、25 mg、50 mg、100 mg、200 mg、300 mg、400 mg、500 mg、600 mg、800 mg 又は 1000 mg を含む。

【0139】

しかし、任意の特定の患者の特定の投与レベル及び投与の頻度は、変化してもよく、そして使用される特定の化合物の活性、その化合物の代謝安定性及び作用期間、年齢、体重、全身健康状態、性別、食餌、投与の方式及び時間、排出速度、薬物併用、特定の状態の重篤度、並びに宿主の受けている治療を含む種々の要因に依存する。

【0140】

M1 レセプター陽性アロステリックモジュレーターとしての化合物の有用性は、下に記載されるアッセイによって含まれる、当該技術分野で公知の方法論によって実証され得る。このアッセイは、FLIPR^{3 8 4} 蛍光定量画像化プレートリーダーシステム (Fluorometric Imaging Plate Reader System) を用いて細胞内カルシウムを測定することによって、アセチルコリンムスカリン性M1レセプター、又はCHONfat細胞で発現される他のムスカリン性レセプターでモジュレーター活性を有する化合物を選択するようにデザインされている。このアッセイは、FLIPRを用いて、基礎的又はアセチルコリン刺激性Ca²⁺レベルに対する試験化合物の1又はいくつかの濃度の効果を研究する。

化合物を調製して、4 mmのプレインキュベーション期間に供した。その後、アセチルコリンの単一のEC₅₀濃度を、各々のウェル(最終3 nM)に添加する。各々のサンプルの細胞内Ca²⁺レベルを測定してアセチルコリンコントロールと比較して、任意の調節活性を決定する。

【0141】

細胞: CHONfat/hM1、hM2、hM3又はhM4細胞を、プレートして24時間後、384ウェルのプレートにおいて18,000細胞/ウェル(100 µL)の密度でアッセイする。CHONfat/hM1及びCHONfat/hM3の増殖培地: 90%のDMEM(Hi Glucose); 10%のHI FBS; 2 mM L-グルタミン; 0.1 mMのNEAA; Pen-Strep; 及び1 mg/mlのゲンタマイシンを添加する。M2Gqi5CHONfat及びM4Gqi5CHONfat細胞については、さらに600 µg/mlのハイグロマイシンを添加する。

【0142】

装置: 384ウェルのプレート、120 µL添加プレート; 96-ウェルWhatmanの2 ml Uniplate Incubator, 37 °C, 5%のCO₂; Skatron EMBLA-384 Plate Washer; Multimek Pipetting System; Genesis Freedom 200 System; Mosquito System; Temo Nanolitre Pipetting System; 及びFLIPR^{3 8 4} Fluorometric Imaging Plate Reader Systemを用いる。

【0143】

緩衝液。アッセイ緩衝液: ハンクス平衡塩溶液(Hanks Balanced Salt Solution)であって、20 mMのHepes、1 NのNaOHに最初に溶解した2.5 mMのProbenecid(Sigma P-8761)、1%のBovine Serum Albumin(Sigma A-9647)を含む。色素ローディング緩衝液(Dye Loading Buffer): アッセイ緩衝液プラス1%のウシ胎仔血清(Fetal Bovine Serum)及びFluo-4 AM/プルロン酸(Pluronic Acid)混合物。DMSO(Molecular Probes F-14202)中の2 mMのFluo-4 AMエステルストック2 µMの濃度で緩衝液に、1 µMの最終濃度(アッセイ中)。20%のプルロン酸(Pluronic Acid)溶液ストックであって、0.04%の濃度を緩衝液に、0.02%をアッセイ

10

20

30

40

50

中に。

【0144】

65 μ L の 2 mM の F l u o - 4 A M を、130 μ L の 20 % の プ ル ロ ン 酸 (P l u r o n i c A c i d) と 混 合 す る 。 得 ら れ た 溶 液 及 び 650 μ L の F B S を 総 容 積 65 m L に ア ッ セ イ 緩 衝 液 に 添 加 す る 。 陽 性 コ ン ト ロ ー ル : 4 - B r - A 23187 : D M S O 中 に 10 m M ; 最 終 濃 度 10 μ M 。 ア セ チ ル コ リ ン : 水 の 中 に 10 m M 、 ワ ー キ ン グ ・ ス ト ッ ク は、20 μ M 及 び 30 μ M の 両 方 で ア ッ セ イ 緩 衝 液 中 に 20 μ M 及 び 30 μ M の 両 方 で、最 終 濃 度 10 μ M 。 こ れ を 用 い て、C H O K 1 / h M 1 細 胞 の 最 大 刺 激 を チ ェ ッ ク す る 。 20 μ M (2 \times) ア セ チ ル コ リ ン を、ア ッ セ イ の プ レ イ ン キ ュ ベ ー シ ョ ン 部 分 に 添 加 し て、30 μ M (3 \times) の ス ト ッ ク を 第 二 部 分 に 添 加 す る 。 (E C ₂₀) ア セ チ ル コ リ ン : 水 の 中 に 10 m M 、 9 n M (3 \times) の ワ ー キ ン グ ・ ス ト ッ ク、そ し て ア ッ セ イ の 最 終 濃 度 は 3 n M で あ る 。 こ れ を、試 験 化 合 物 と の プ レ イ ン キ ュ ベ ー シ ョ ン 後 に 用 い る 。 試 験 化 合 物 を 含 む 各 々 の ウ ェ ル へ の E C ₂₀ ア セ チ ル コ リ ン の 添 加 に よ っ て、任 意 の モ ジ ュ レ ー タ ー 活 性 を 確 認 す る 。 24 ウ ェ ル は、コ ン ト ロ ー ル と し て 3 n M の ア セ チ ル コ リ ン の み を 含 む 。

10

【0145】

推定化合物の活性を決定する：

スクリーニングプレート：化合物を、96 - ウェルプレート（カラム2 ~ 11）中で、100 % の D M S O で 滴 定 し て、15 m M (150 \times の ス ト ッ ク 濃 度) の 濃 度 で 開 始 し て、G e n e s i s F r e e d o m 200 S y s t e m を 用 い て 3 倍 階 段 希 釈 す る 。 4 つ の 96 - ウェルプレートを、各々のウェルへ1 μ L の連続希釈した化合物を移すことによって、M o s q u i t o N a n o l i t r e P i p e t t i n g S y s t e m を 用 い て 384 ウェルのプレートに合わせ、そして1 mM のアセチルコリン (100 \times の ス ト ッ ク 濃 度) を コ ン ト ロ ー ル と し て 添 加 し た 。 T e m o を 用 い て、49 μ L の ア ッ セ イ 緩 衝 液 を、ア ッ セ イ 前 に、384 - ウェルのプレートの各々のウェルに添加する。

20

【0146】

96 ウェルの W h a t m a n の 2 m l の U n i p l a t e に、9 n M の ア セ チ ル コ リ ン (3 \times) を、スクリーニング化合物に対応するウェル中にそしてコントロールのウェル中にピペッティングする。30 μ M の ア セ チ ル コ リ ン コ ン ト ロ ー ル (3 \times) を コ ン ト ロ ー ル の ウ ェ ル に 添 加 し、そして3 \times アゴニストプレートを、384 ウェルのプレートに移す。

30

【0147】

細胞は、100 μ L の緩衝液を用いて3回洗浄し、各々のウェルに30 μ L の緩衝液を残す。M u l t i m e k を 用 い て、30 μ L の 色 素 ロ ー デ ィ ン グ 緩 衝 液 (D y e L o a d i n g B u f f e r) を 各 々 の ウ ェ ル に 添 加 し て、37 $^{\circ}$ C、5 % C O ₂ で 最 大 1 時 間 までインキュベートする。

【0148】

60 分後、細胞を100 μ L の緩衝液を用いて3回洗浄し、各々のウェルに30 μ L の緩衝液を残す。この細胞プレート、スクリーニングプレート及びアゴニスト添加プレートを、F L I P R の プ ラ ッ ト フ ォ ー ム に お き、そしてそのドアを閉じる。バックグラウンドの蛍光及びベースの基礎の蛍光シグナルをチェックするシグナル試験を行う。レーザー強度は、必要に応じて調節する。

40

【0149】

試験化合物との4分のプレインキュベーションを行って、1 mM のアセチルコリンコントロールとの比較によってM1レセプター上で任意のアゴニスト活性を決定する。プレインキュベーション後に、アセチルコリン (最 終 3 n M) の E C ₂₀ 値 を 添 加 し て、任意のモジュレーター活性を決定する。

【0150】

ムスカリン性 F L I P R アッセイのさらなる説明は、国際特許出願 W O 2004 / 073639 に見出され得る。

【0151】

50

詳細には、以下の実施例の化合物は、上述のアッセイにおいて活性を有し、一般には $10 \mu\text{M}$ 未満の EC_{50} 値を有する。このような結果は、M1 アロステリックモジュレーターとしての使用における該化合物の固有の活性を示している。

本発明の代表的な例示的化合物についての上述のアッセイからの EC_{50} 値（本明細書に記載される場合）は、下の表 1 に示される：

【 0 1 5 2 】

【表 1】

実施例	EC_{50} 値 (nM)
2	4200
4	614
5	1146
44	793
52	975
71	389

10

【 0 1 5 3 】

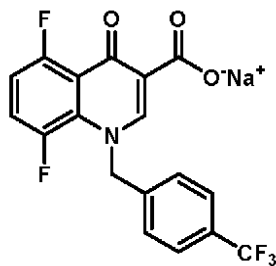
20

本発明の化合物を調製するためのいくつかの方法は、本明細書のスキーム及び実施例に例示される。出発物質は、当該技術分野で公知の手順に従って、又は本明細書に例示されるように合成される。以下の実施例は、本発明がさらに理解され得るように提供される。これらの実施例は、例示でしかなく、そして決して本発明を限定すると解釈されるべきではない。

【実施例 1】

【 0 1 5 4 】

【化 1 2】



30

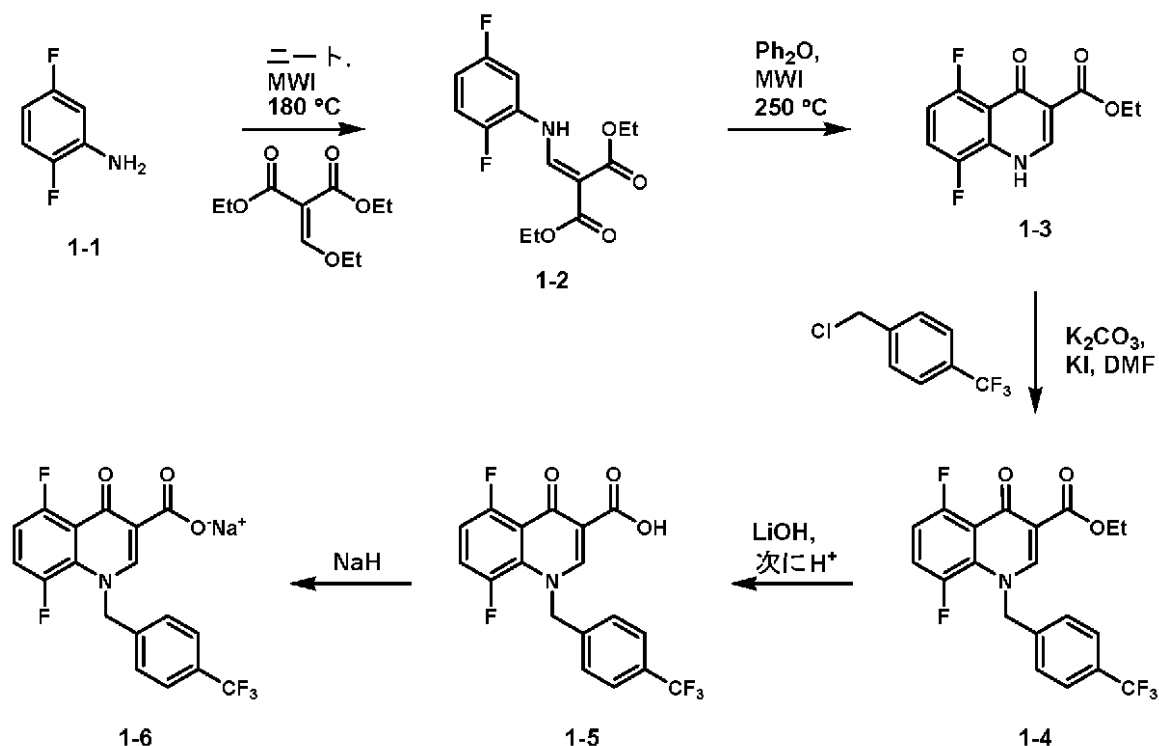
【 0 1 5 5 】

ナトリウム 1 - (4 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 5 , 8 - ジフルオロ - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキシレート

【 0 1 5 6 】

40

【化 13】



10

20

【0157】

1-2: ジエチル 2 - ((2 , 5 - ジフルオロフェニルアミノ) メチレン) マロネート
 アニリン 1 - 1 (1 . 07 g、0 . 835 mL、8 . 3 mmol) 及びジエチルエトキシメチレンマロネート (2 . 7 g、2 . 5 mL、12 . 5 mmol) を 5 mL のバイアル中で混合した。その混合物を Biotage Initiator マイクロ波中で 180 で 20 分間照射した。室温への冷却後、付加物 1 - 2 をこの混合物から沈殿させた。この固体を濾過によって収集して、ヘキサンで洗浄して、1 . 83 g (73 %) の 1 - 2 を結晶白色固体として得た。エナミン 1 - 2 は、ヘキサンにわずかに可溶性であって、そのため最小容積の溶媒 (約 10 mL) を洗浄のために用いた。この物質をさらなる精製なしの次の工程に用いた。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) : 11 . 07 (br d, J = 12 . 3 Hz, 1 H)、8 . 39 (d, J = 13 . 5 Hz, 1 H)、7 . 11 (m, 1 H)、7 . 02 (m, 1 H)、6 . 78 (m, 1 H)、4 . 33 (q, 2 H)、4 . 27 (q, 2 H)、1 . 38 (t, 3 H)、1 . 32 (t, 3 H) ; MS (エレクトロスプレー) : m / z 300 . 2 (MH⁺)。

30

【0158】

1-3: エチル 5 , 8 - ジフルオロ - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキシレート

エナミン 1 - 2 (0 . 46 g, 1 . 54 mmol) を、5 mL のバイアルに入れて、2 . 5 mL のジフェニルエーテルに溶解した。この混合物を、Biotage Initiator マイクロ波中で 250 で 6 時間照射した。室温への冷却後、環化生成物 1 - 3 をこの混合物から沈殿させた。その固体を遠心分離によって収集し、ヘキサンで洗浄して、115 mg (30 %) の 1 - 3 を結晶性白色固体として得た。キノロン 1 - 3 はヘキサンに不溶性であって、そのため大容積の溶媒 (約 100 mL) を洗浄のために用いた。高純度で回収したエナミン 1 - 2 を再度加熱に付して、さらに 1 - 3 を生成することができた。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) : 9 . 14 (s, 1 H)、7 . 44 (m, 1 H)、7 . 15 (m, 1 H)、4 . 53 (q, 2 H)、1 . 49 (t, 3 H) ; MS (エレクトロスプレー) : m / z 254 . 1 (MH⁺)。

40

【0159】

1-4: エチル 1 - (4 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 5 , 8 - ジフルオロ -

50

4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキシレート

キノロン 1 - 3 (3 . 0 g , 1 1 . 7 m m o l) を、1 2 5 m L の無水 D M F に溶解して、炭酸カリウム (3 . 0 g , 2 1 . 7 m m o l) 、ヨウ化カリウム (約 2 0 m g) 、及び 4 - (トリフルオロメチル) ベンジルクロライド (3 . 4 6 g , 2 . 6 3 m L , 1 7 . 8 m m o l) で処理した。室温で 6 0 時間後、その溶媒を減圧下で除去して、1 - 4 を白色固体として得て、これを精製なしに次の工程で用いた。¹ H N M R (C D C l ₃ , 3 0 0 M H z) : 8 . 4 1 (s , 1 H) 、 7 . 6 2 (d , J = 7 . 8 H z , 2 H) 、 7 . 2 4 (d , J = 7 . 8 H z , 2 H) 、 7 . 2 4 (m , 1 H) 、 6 . 9 9 (m , 1 H) 、 5 . 5 5 (d , J = 3 . 0 H z , 2 H) 、 4 . 4 0 (q , 2 H) 、 1 . 4 1 (t , 3 H) ; M S (エレクトロスプレー) : m / z 4 1 2 . 2 (M H ⁺) 。

10

【 0 1 6 0 】

1 - 5 : 1 - (4 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 5 , 8 - ジフルオロ - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸

エチルエステル 1 - 4 (4 . 8 g , 1 1 . 7 m m o l) を、1 0 0 m L の 1 : 1 のジオキサン / 水の混合物に溶解して、過剰の L i O H (1 . 0 g , 4 2 m m o l) で処理した。9 0 分後、反応物を分液漏斗に注いで、2 0 m L の 6 N の H C l 水溶液で酸性にした。その混合物を E t O A c (3 x 1 0 0 m L) で抽出した。合わせた有機層を M g S O ₄ で乾燥して、濃縮した。粗黄色固体を逆相 H P L C によって精製して、2 . 8 0 g (2 工程にわたり 6 2 % 超) のカルボン酸 1 - 5 を白色固体として得た。¹ H N M R (C D C l ₃ , 3 0 0 M H z) : 1 4 . 3 2 (b r s , 1 H) 、 8 . 7 9 (s , 1 H) 、 7 . 6 1 (d , J = 4 . 5 H z , 2 H) 、 7 . 4 2 (m , 1 H) 、 7 . 2 4 (d , J = 4 . 5 H z , 2 H) 、 7 . 1 6 (m , 1 H) 、 5 . 6 9 (d , J = 3 . 0 H z , 2 H) ; M S (エレクトロスプレー) : m / z 3 8 4 . 1 (M H ⁺) 。

20

【 0 1 6 1 】

1 - 6 : ナトリウム 1 - (4 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 5 , 8 - ジフルオロ - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキシレート

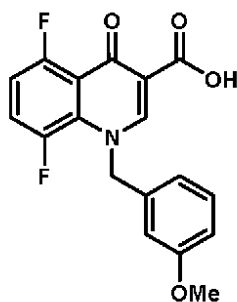
9 5 % の水素化ナトリウム (3 1 . 2 m g , 1 . 2 4 m m o l) を、4 m L の乾燥 T H F に懸濁し、そしてシリンジを介して、6 m L 乾燥 C H ₂ C l ₂ 中のカルボン酸 1 - 5 (5 0 0 m g , 1 . 3 m m o l) の懸濁液に添加した。3 0 分間の攪拌後、溶媒を減圧下で除去して、ナトリウム塩 1 - 6 を得た。¹ H N M R (C D ₃ O D , 3 0 0 M H z) : 8 . 4 0 (s , 1 H) 、 7 . 6 3 (d , J = 8 . 1 H z , 2 H) 、 7 . 3 7 (d , J = 8 . 1 H z , 2 H) 、 7 . 3 6 (m , 1 H) 、 7 . 0 0 (m , 1 H) 、 5 . 6 8 (d , J = 3 . 3 H z , 2 H) ; M S (エレクトロスプレー) : m / z 3 8 4 . 1 (M H ⁺) 。

30

【実施例 2】

【 0 1 6 2 】

【化 1 4】



40

【 0 1 6 3 】

5 , 8 - ジフルオロ - 1 - (3 - メトキシベンジル) - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸

【 0 1 6 4 】

10

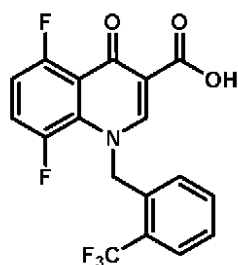
キノロン 1 - 3 (1 3 6 m g , 0 . 5 4 m m o l) を、 3 m L の無水 D M F に溶解して、炭酸カリウム (1 4 5 m g , 1 . 0 5 m m o l) 、ヨウ化カリウム (1 2 . 7 m g) 、及び 3 - メトキシベンジルククロライド (1 6 9 m g , 0 . 8 4 m m o l) で処理した。室温で 1 6 時間後、その溶媒を減圧で除去して、粗生成物を淡黄色の固体として得た。その粗物質を、溶出液として 0 ~ 1 0 % の勾配のメタノール / ジクロロメタンを用いてシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、 5 5 m g (2 7 %) の 2 - 1 を白色固体として得た。 ^1H NMR (CD_3OD , 3 0 0 M H z) : 8 . 7 2 (s , 1 H) 、 7 . 4 6 (d d d , J = 4 . 4 , 9 . 1 , 1 4 . 0 H z , 1 H) 、 7 . 2 5 (d d , J = 7 . 8 , 8 . 2 H z , 1 H) 、 7 . 1 2 (d d d , J = 3 . 4 , 9 . 1 , 1 1 . 0 H z , 1 H) 、 6 . 8 6 (d d , 2 . 4 , 8 . 2 H z , 1 H) 、 6 . 7 2 (s , 1 H) 、 6 . 6 8 (d , J = 7 . 8 H z , 1 H) 、 5 . 6 5 (d , J = 3 . 5 H z , 2 H) 、 4 . 3 2 (q , 2 H) 、 3 . 7 4 (s , 3 H) 、 1 . 3 5 (t , 3 H) ; MS (エレクトロスプレー) : m/z 3 7 4 . 5 (MH^+) 。

20

エチルエステル 2 - 1 (5 5 m g , 0 . 1 5 m m o l) を、 1 m L のジオキサンに溶解し、そして過剰の飽和 L i O H 水溶液 (0 . 5 m L) で処理した。 9 0 分後、その反応物を、分液漏斗に注ぎ、 3 m L の 1 N の H C l 水溶液で酸性にした。その混合物を、 E t O A c (3 × 1 m L) で抽出した。合わせた有機層を M g S O ₄ で乾燥して、濃縮し、カルボン酸 2 - 2 を白色固体として得た。 ¹ H N M R (C D ₃ O D , 3 0 0 M H z) : 8 . 9 8 (s , 1 H) 、 7 . 6 0 (d d d , J = 4 . 5 , 9 . 0 , 1 3 . 8 H z , 1 H) 、 7 . 3 0 - 7 . 2 3 (m , 2 H) 、 6 . 8 7 (m , 1 H) 、 6 . 7 5 (s , 1 H) 、 6 . 6 8 (d , J = 7 . 5 H z , 1 H) 、 5 . 7 7 (d , J = 3 . 3 H z , 2 H) 、 3 . 7 5 (s , 3 H) ; M S (エレクトロスプレー) : m / z 3 4 6 . 2 (M H ⁺) 。

30

【化 1 6】



40

5, 8 - ジフルオロ - 4 - オキソ - 1 - [2 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 1
4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸

【化 1 7】



3 - 1 : エチル 5 , 8 - ジフルオロ - 4 - オキソ - 1 - [2 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 1 , 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキシレート

キノロン 1 - 3 (190 mg , 0 . 75 mmol) を、3 mL の無水 DMF に溶解して、炭酸カリウム (196 mg , 1 . 42 mmol)、ヨウ化カリウム (11 mg , 0 . 07 mmol)、及び 2 - (トリフルオロメチル)ベンジルクロライド (270 mg , 1 . 13 mmol) で処理した。室温で 16 時間後、その溶媒を減圧下で除去し、淡黄色固体として粗生成物を得た。その粗物質を、溶出液として 0 ~ 10 % の勾配のメタノール / ジクロロメタンを用いてシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、145 mg (47 %) の 3 - 1 を淡黄色固体として得た。 ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) : 8 . 71 (s , 1 H)、7 . 82 (d , $J = 7 . 5 \text{ Hz}$, 1 H)、7 . 56 - 7 . 37 (m , 3 H)、7 . 13 (d d d , $J = 3 . 3$, 9 . 0 , 12 . 4 Hz , 1 H)、6 . 93 (d , $J = 7 . 2 \text{ Hz}$, 1 H)、5 . 91 (d , $J = 3 . 6 \text{ Hz}$, 2 H)、4 . 31 (q , 2 H)、1 . 34 (t , 3 H) ; MS (エレクトロスプレー) : m/z 412 . 1 (MH^+)。

20

30

3 - 2 : 5 , 8 - ジフルオロ - 4 - オキソ - 1 - [2 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 1 , 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸

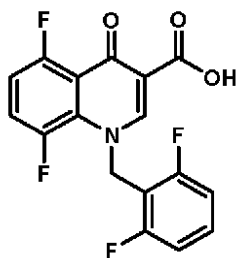
エチルエステル 3 - 1 (1 4 5 m g , 0 . 3 5 m m o l) を、 5 m L のジオキサンに溶解して、過剰な飽和 L i O H 水溶液 (0 . 5 m L , 飽和) で処理した。 9 0 分後、その反応物を分液漏斗に注ぎ、 3 m L の 1 N の H C l 水溶液で酸性にした。その混合物を、 E t O A c (3 × 2 m L) で抽出した。合わせた有機層を M g S O ₄ で乾燥して、濃縮し、カルボン酸 3 - 2 を白色固体として得た。 ¹ H N M R (C D ₃ O D , 3 0 0 M H z) : 8 . 9 8 (s , 1 H) 、 7 . 8 2 (m , 1 H) 、 7 . 6 1 - 7 . 4 6 (m , 3 H) 、 7 . 2 8 (d d d , J = 3 . 0 , 9 . 0 , 1 2 . 0 H z , 1 H) 、 6 . 9 1 (m , 1 H) 、 6 . 0 3 (d , J = 3 . 9 H z , 2 H) ; M S (エレクトロスプレー) : m / z 3 8 4 . 1 (M H ⁺) 。

40

【实施例 4】

【 0 1 7 2 】

【化 18】

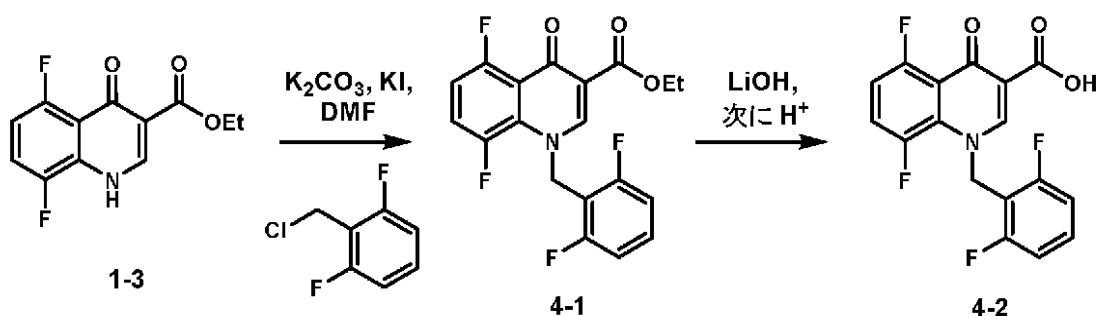


【0173】

1 - (2 , 6 - ジフルオロベンジル) - 5 , 8 - ジフルオロ - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸

【0174】

【化 19】



【0175】

4 - 1 : エチル 1 - (2 , 6 - ジフルオロベンジル) - 5 , 8 - ジフルオロ - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキシレート

キノロン 1 - 3 (5 . 19 g , 20 . 5 mmol) を、50 mL の無水 DMF に溶解して、炭酸カリウム (8 . 2 g , 59 . 3 mmol)、ヨウ化カリウム (11 mg , 0 . 07 mmol)、及び 2 , 6 - ジフルオロベンジルクロライド (5 . 0 g , 30 . 8 mmol) で処理した。室温で 16 時間後、この反応物を Celite を通じて濾過し、その濾液を乾燥するまで濃縮した。エチルエステル 4 - 1 (10 . 27 g の粗物質) を次の反応へと進めた。¹H NMR (CDCl₃ , 300 MHz) : 8 . 40 (s , 1 H)、7 . 30 (m , 2 H)、6 . 96 (m , 3 H)、5 . 62 (s , 2 H)、4 . 35 (q , 2 H)、1 . 37 (t , 3 H) ; MS (エレクトロスプレー) : m / z 380 . 1 (MH⁺)。

4 - 2 : 1 - (2 , 6 - ジフルオロベンジル) - 5 , 8 - ジフルオロ - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸

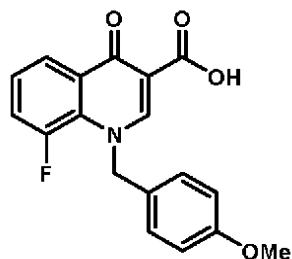
【0176】

エチルエステル 4 - 1 (20 . 5 mmol) を、100 mL の 1 : 1 のジオキサン / 水に溶解して、LiOH (1 . 4 g , 58 mmol) で処理した。1 時間後、この反応物を、乾燥するまで濃縮して、5 . 37 g の褐色の固体を得た。その粗物質を TFA モディファイアを用いて水 / アセトニトリル勾配を用いる質量ガイド HPLC によって精製して、4 - 2 を淡黄色の固体として得た。¹H NMR (DMSO - d₆ , 600 MHz) : 14 . 60 (s , 1 H)、9 . 24 (s , 1 H)、7 . 81 (ddd , J = 4 . 2 , 9 . 0 , 13 . 8 Hz , 1 H)、7 . 45 (tt , J = 6 . 6 , 7 . 8 Hz , 1 H)、7 . 41 (ddd , J = 3 . 0 , 9 . 0 , 12 . 0 Hz , 1 H)、7 . 13 (m , 2 H)、6 . 03 (s , 2 H) ; MS (エレクトロスプレー) : m / z 352 . 0 (MH⁺)。

【実施例 5】

【0177】

【化20】

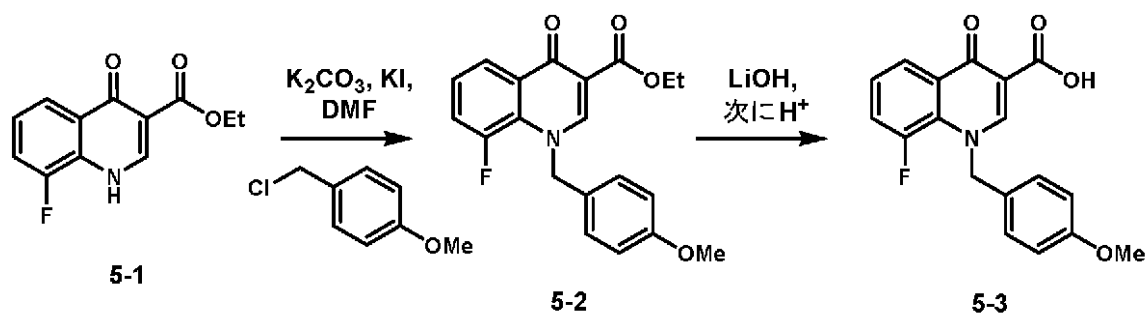


【0178】

8 - フルオロ - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸

【0179】

【化21】



【0180】

5 - 2 : エチル 8 - フルオロ - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキシレート

市販のキノロン5-1 (200 mg, 0.85 mmol) (Acros Organics) を、2 mL の無水DMFに溶解して、炭酸カリウム (353 mg, 2.55 mmol)、ヨウ化カリウム (約10 mg)、及び4-メトキシベンジルクロライド (136 mg, 0.867 mmol) で処理した。室温で18時間後、飽和塩化アンモニウム水溶液 (約5 mL)、続いて過剰の水を添加した。その沈殿物を濾過して、水で洗浄した。固体5-2を精製なしに次の工程に用いた。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 8.52 (s, 1H)、8.35 (m, 1H)、7.32 (m, 2H)、7.10 (d, J = 8.4 Hz, 2H)、6.88 (d, J = 8.4 Hz, 2H)、5.48 (s, 2H)、4.40 (q, 2H)、3.75 (s, 3H)、1.41 (t, 3H); MS (エレクトロスプレー): m/z 356.0 (MH⁺)。 30

【0181】

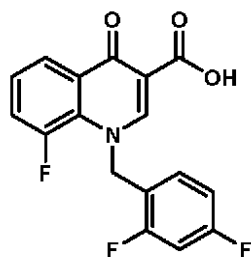
5 - 3 : 8 - フルオロ - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸

エチルエステル5-2 (148 mg, 0.42 mmol) を3 mL のジオキサンに溶解して、過剰の飽和LiOH水溶液 (0.42 mL, 2.2 mmol) で処理した。その混合物を50 °C で30分間撹拌した。その反応物を分液漏斗に注ぎ、そして1 mL の6 N のHCl水溶液で酸性にした。その混合物をCH₂Cl₂ (3 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機層をMgSO₄で乾燥して、濃縮し、カルボン酸5-3を白色固体として得た。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 14.60 (br s, 1H)、8.83 (s, 1H)、8.37 (m, 1H)、7.55 - 7.45 (m, 2H)、7.11 (d, J = 8.4 Hz, 2H)、6.87 (d, J = 8.4 Hz, 2H)、5.61 (s, 2H)、3.78 (s, 3H); MS (エレクトロスプレー): m/z 328.0 (MH⁺)。 40

【実施例6】

【 0 1 8 2 】

【 化 2 2 】



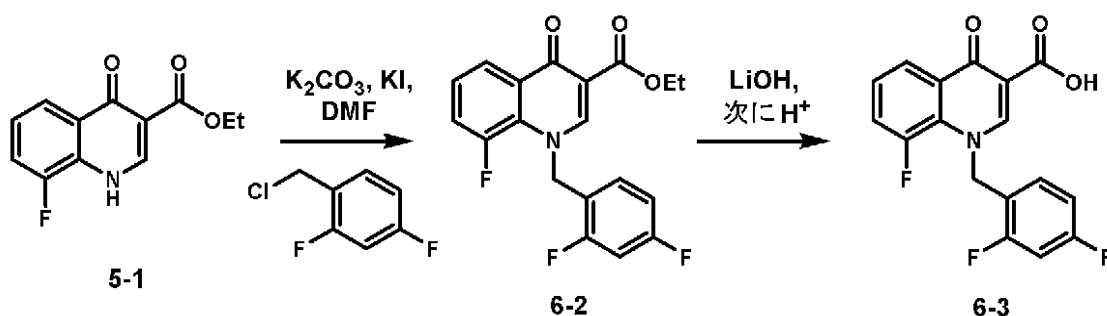
10

【 0 1 8 3 】

1 - (2 , 4 - ジフルオロベンジル) - 8 - フルオロ - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ
キノリン - 3 - カルボン酸

【 0 1 8 4 】

【 化 2 3 】



20

【 0 1 8 5 】

6 - 2 : エチル 1 - (2 , 4 - ジフルオロベンジル) - 8 - フルオロ - 4 - オキソ - 1 , 4 -
ジヒドロキノリン - 3 - カルボキシレート

市販のキノロン 5 - 1 (200 mg , 0 . 85 mmol) (Acros Organic
cs) を、2 mL の無水 DMF に溶解して、炭酸カリウム (353 mg , 2 . 55 mmol)、
ヨウ化カリウム (約 10 mg)、及び 2 , 4 - ジフルオロベンジルクロライド (1
41 mg , mL , 0 . 87 mmol) で処理した。室温で 18 時間後、飽和塩化アンモニ
ウム水溶液 (約 5 mL)、続いて過剰の水を添加した。この沈殿物を濾過して、水で洗
浄した。固体 6 - 2 を、精製なしに次の工程に用いた。 ^1H NMR (CD_3OD , 300
MHz) : 8 . 71 (s , 1 H)、8 . 13 (d , J = 8 . 1 Hz , 1 H)、7 . 60 -
7 . 40 (m , 2 H)、7 . 07 - 6 . 90 (m , 3 H)、5 . 77 (s , 2 H)、4 .
30 (q , 2 H)、1 . 39 (t , 3 H) ; MS (エレクトロスプレー) : m/z 36
2 . 0 (MH^+)。

30

【 0 1 8 6 】

6 - 3 : 1 - (2 , 4 - ジフルオロベンジル) - 8 - フルオロ - 4 - オキソ - 1 , 4 -
ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸

40

エチルエステル 6 - 2 (168 mg , 0 . 47 mmol) を、3 mL のジオキサンに溶
解して、過剰の飽和 LiOH 水溶液 (0 . 47 mL , 2 . 5 mmol) で処理した。その
混合物を 50 で 30 分間撹拌した。その反応物を、分液漏斗に注いで、1 mL の 6 N の
HCl 水溶液で酸性にした。その混合物を CH_2Cl_2 (3×10 mL) で抽出した。合
わせた有機層を MgSO_4 で乾燥して、濃縮し、カルボン酸 6 - 3 を黄色固体として得た。
 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) : 14 . 80 (br s , 1 H)、8
. 73 (s , 1 H)、7 . 97 (d , J = 8 . 4 Hz , 1 H)、7 . 40 - 7 . 20 (m
, 2 H)、7 . 08 - 6 . 85 (m , 3 H)、5 . 87 (s , 2 H) ; MS (エレクトロ
スプレー) : m/z 334 . 0 (MH^+)。

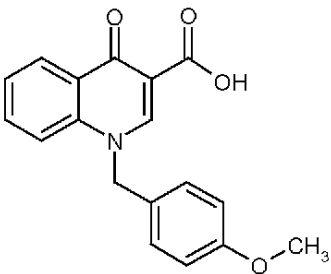
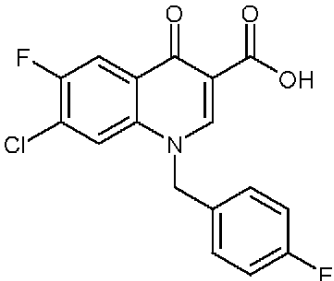
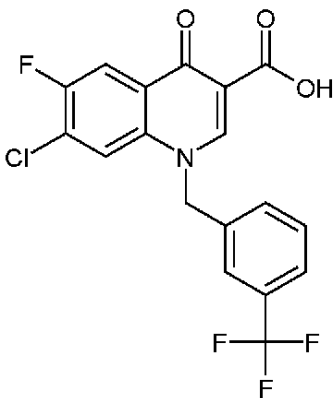
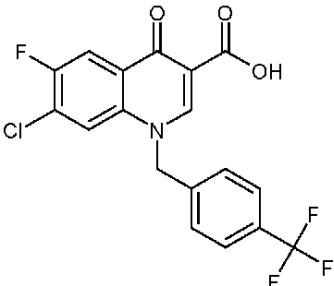
【 0 1 8 7 】

50

表 2 の以下の化合物を、必要に応じて適切なアニリン又はアルキル化剤を置き換えて、上記の実施例に概説される同じ手順によって調製した。必要な出発物質は市販されているか、文献に記載されているか、又は有機合成の当業者によって容易に合成された。

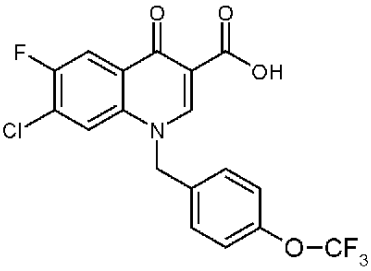
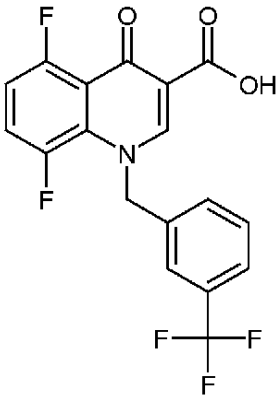
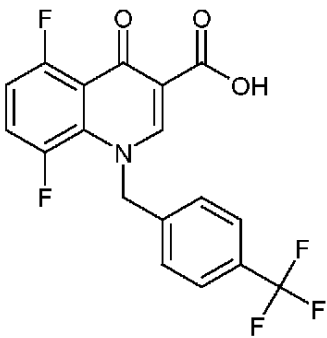
【 0 1 8 8 】

【 表 2 】

実施例	構造	親イオン (MH ⁺) <i>m/z</i>	IUPAC 名
7		310.0	1-(4-メトキシベンジル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸
8		350.1	7-クロロ-6-フルオロ-1-(4-フルオロベンジル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸
9		400.1	7-クロロ-6-フルオロ-4-オキソ-1-[3-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸
10		400.1	7-クロロ-6-フルオロ-4-オキソ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸

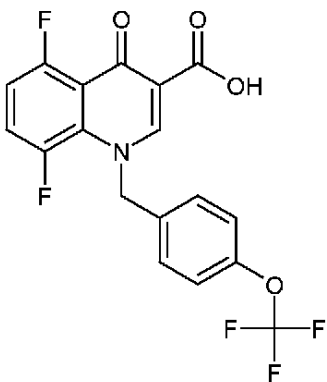
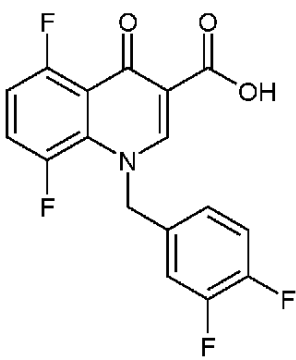
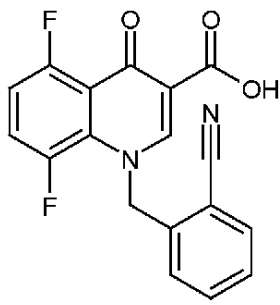
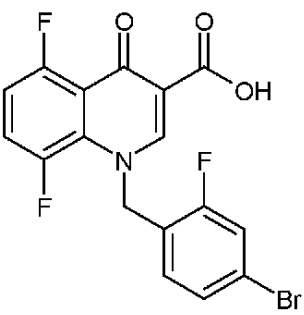
【 0 1 8 9 】

【表 3】

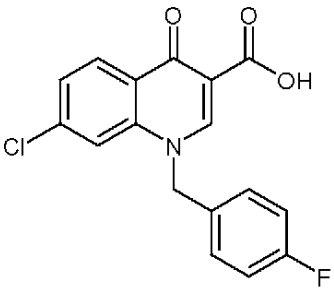
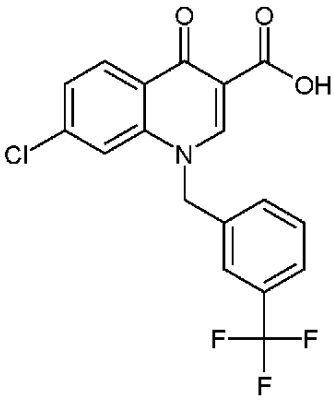
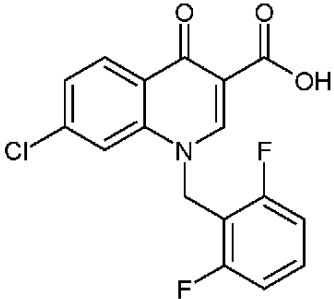
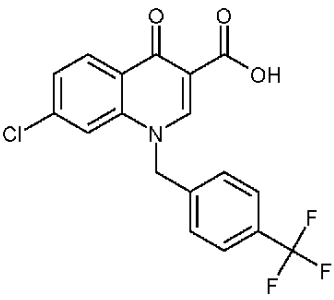
実施例	構造	親イオン (MH ⁺) <i>m/z</i>	IUPAC 名
11		415.1	7-クロロ-6-フルオロ-4-オキソ-1-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸
12		384.1	5,8-ジフルオロ-4-オキソ-1-[3-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸
13		384.1	5,8-ジフルオロ-4-オキソ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸

【 0 1 9 0 】

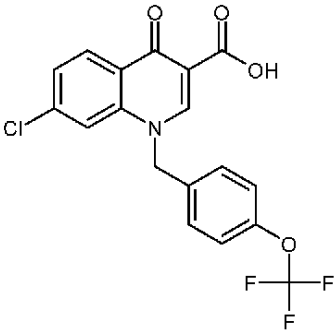
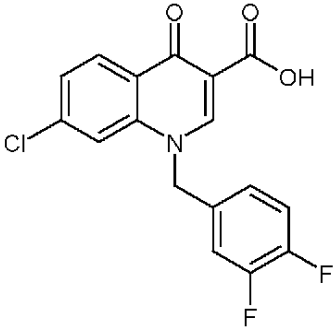
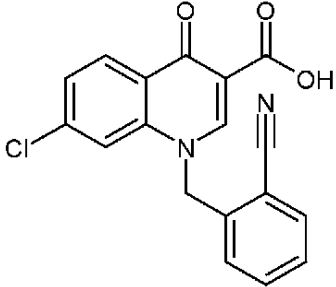
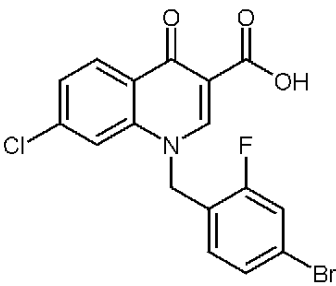
【表 4】

実施例	構造	親イオン (MH ⁺) <i>m/z</i>	IUPAC 名
14		400.1	5, 8-ジフルオロ-4-オキソ-1-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸
15		352.1	1-(3, 4-ジフルオロベンジル)-5, 8-ジフルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸
16		341.1	1-(2-シアノベンジル)-5, 8-ジフルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸
17		411.9	1-(4-ブromo-2-フルオロベンジル)-5, 8-ジフルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸

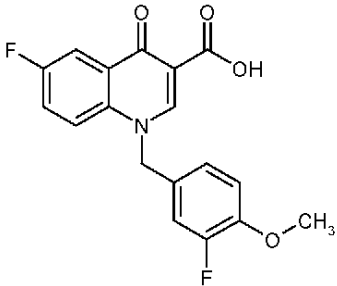
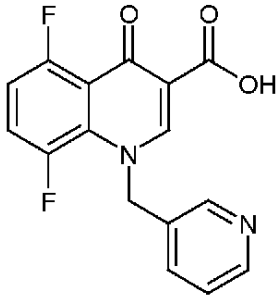
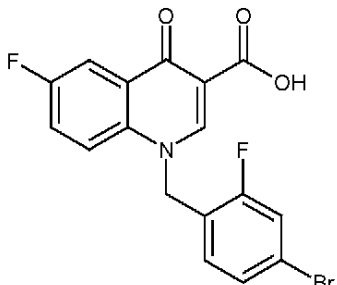
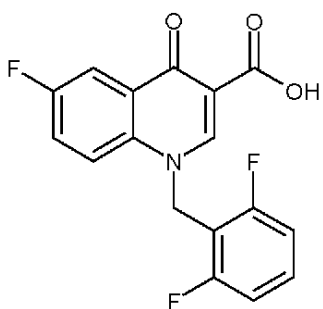
【表 5】

実施例	構造	親イオン (MH ⁺) <i>m/z</i>	IUPAC 名	
18		332.1	7-クロロ-1-(4-フルオロベンジル)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸	10
19		382.1	7-クロロ-4-オキソ-1-[3-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸	20
20		350.1	7-クロロ-1-(2, 6-ジフルオロベンジル)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸	30
21		382.1	7-クロロ-4-オキソ-1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸	40

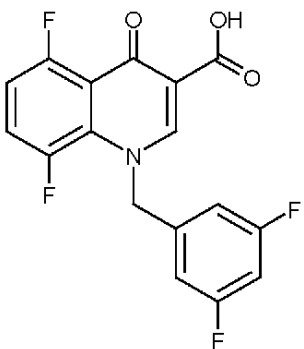
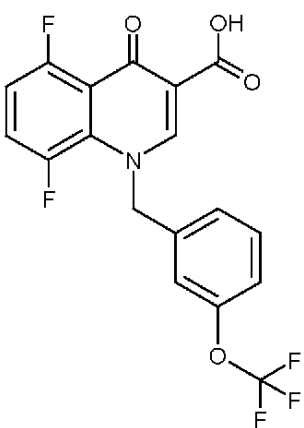
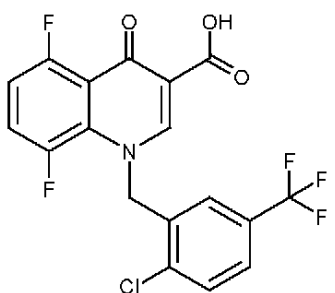
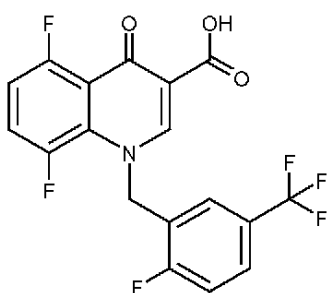
【表 6】

実施例	構造	親イオン (MH ⁺) <i>m/z</i>	IUPAC 名	
22		398.1	7-クロロ-4-オキソ-1- [4- (トリフルオロメトキシ) ベンジ ル] -1, 4-ジヒドロキノリン-3- カルボン酸	10
23		350.1	7-クロロ-1- (3, 4-ジフルオロベ ンジル) -4-オキソ-1, 4- ジヒドロキノリン-3-カルボン酸	20
24		339.1	7-クロロ-1- (2-シアノベンジ ル) -4-オキソ-1, 4-ジヒドロキ ノリン-3-カルボン酸	30
25		410.0	1- (4-ブromo-2-フルオロベンジ ル) -7-クロロ-4-オキソ-1, 4- ジヒドロキノリン-3-カルボン酸	40

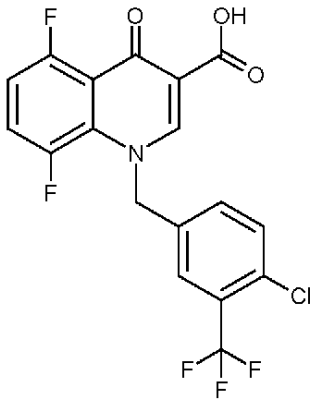
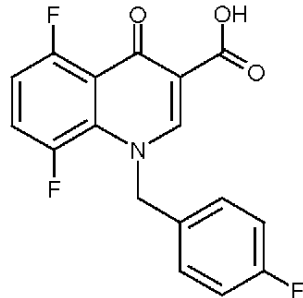
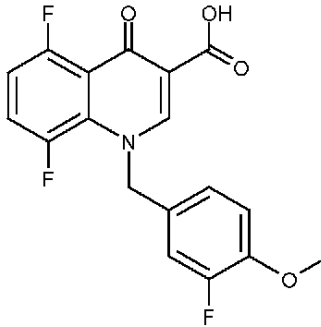
【表 7】

実施例	構造	親イオン (MH ⁺) <i>m/z</i>	IUPAC 名	
26		346.1	6-フルオロ-1-(3-フルオロ-4-メトキシベンジル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸	10
27		317.1	5,8-ジフルオロ-4-オキソ-1-(ピリジン-3-イルメチル)-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸	20
28		394.0	1-(4-ブロモ-2-フルオロベンジル)-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸	30
29		334.0	1-(2,6-ジフルオロベンジル)-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸	40

【表 8】

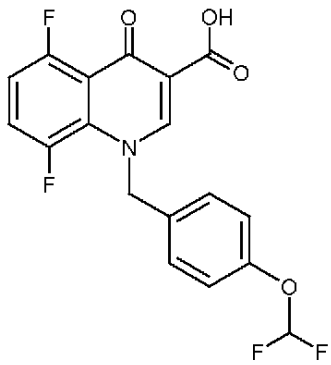
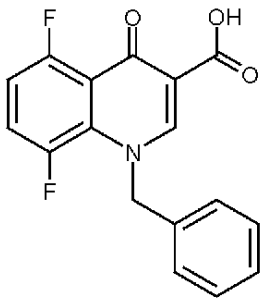
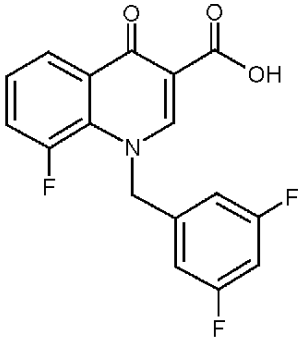
実施例	構造	親イオン (MH ⁺) <i>m/z</i>	IUPAC 名	
30		352.1	1-(3, 5-ジフルオロベンジル) - 5, 8-ジフルオロ-4-オキソ-1, 4- ジヒドロキノリン-3-カルボン酸	10
31		400.0	5, 8-ジフルオロ-4-オキソ-1- [3-(トリフルオロメトキシ) ベンジル] -1, 4-ジヒドロキノリ ン-3-カルボン酸	20
32		418.0	1-[2-クロロ-5-(トリフルオロ メチル)ベンジル] -5, 8- ジフルオロ-4-オキソ-1, 4- ジヒドロキノリン-3-カルボン酸	30
33		402.1	5, 8-ジフルオロ-1-[2-フルオ ロ-5-(トリフルオロメチル) ベンジル] -4-オキソ-1, 4- ジヒドロキノリン-3-カルボン酸	40

【表 9】

実施例	構造	親イオン (MH ⁺) <i>m/z</i>	IUPAC 名
34		418.0	1- [4-クロロ-3- (トリフルオロメチル) ベンジル] -5, 8-ジフルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸
35		334.0	5, 8-ジフルオロ-1- (4-フルオロベンジル) -4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸
36		364.0	5, 8-ジフルオロ-1- (3-フルオロ-4-メトキシベンジル) -4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸

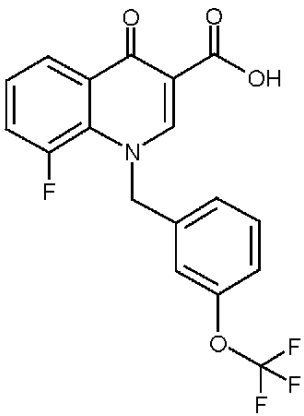
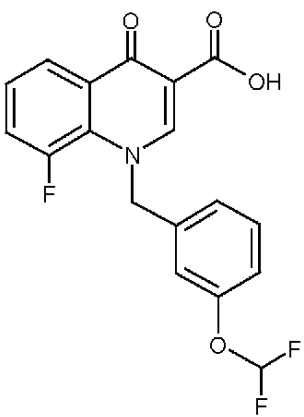
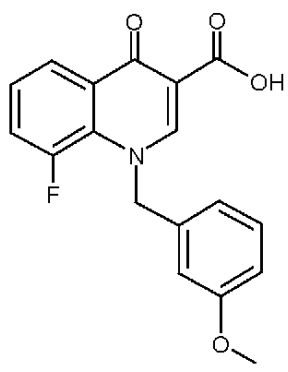
【 0 1 9 6 】

【表 10】

実施例	構造	親イオン (MH ⁺) <i>m/z</i>	IUPAC 名
37		382.0	1-[4-(ジフルオロメトキシ)ベンジル]-5, 8-ジフルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸
38		316.0	1-ベンジル-5, 8-ジフルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸
39		334.0	1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-8-フルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸

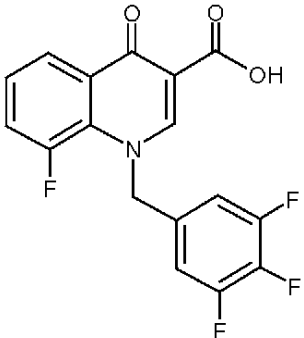
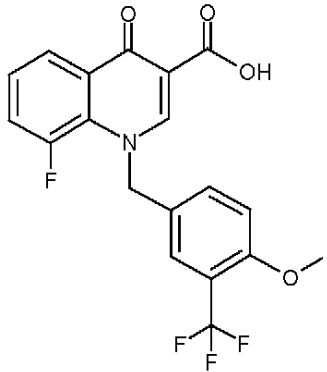
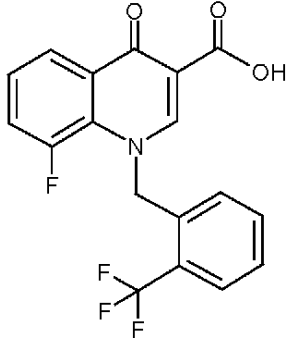
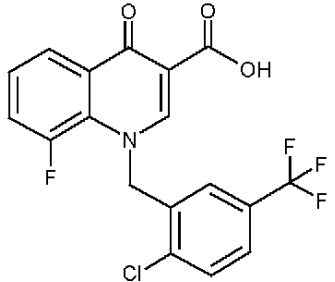
【0197】

【表 1 1】

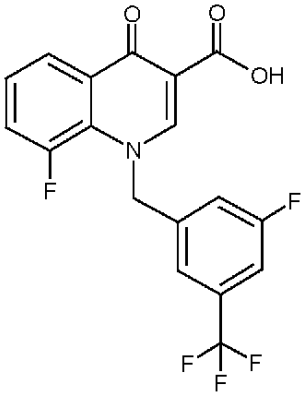
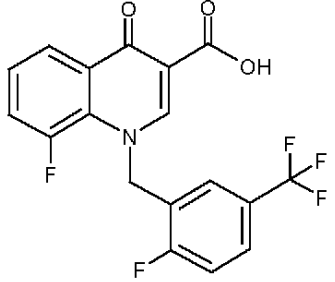
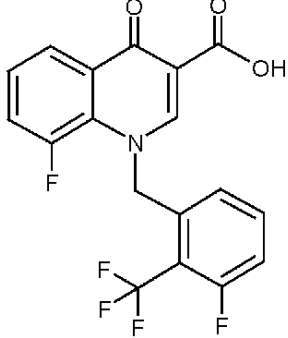
実施例	構造	親イオン (MH ⁺) <i>m/z</i>	IUPAC 名
40		382.0	8-フルオロ-4-オキソ-1- [3- (トリフルオロメトキシ) ベンジ ル] -1, 4-ジヒドロキノリン-3- カルボン酸
41		364.0	1- [3- (ジフルオロメトキシ) ベンジル] -8-フルオロ-4- オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン- 3-カルボン酸
42		328.1	8-フルオロ-1- (3-メトキシベン ジル) -4-オキソ-1, 4- ジヒドロキノリン-3-カルボン酸

【 0 1 9 8 】

【表 1 2】

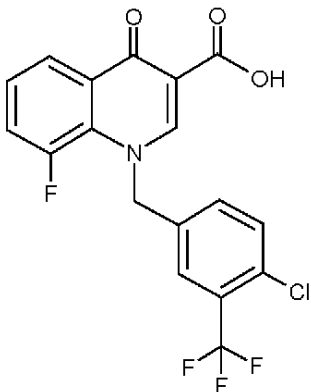
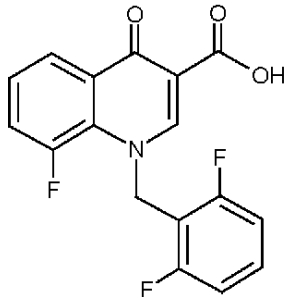
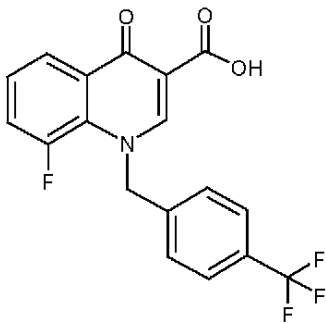
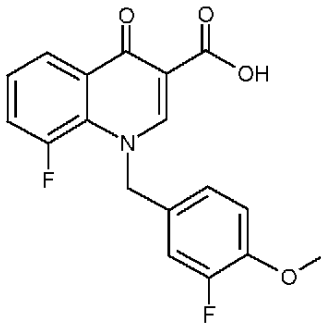
実施例	構造	親イオン (MH ⁺) <i>m/z</i>	IUPAC 名
43		352.0	8-フルオロ-4-オキソ-1- (3, 4, 5-トリフルオロベンジル) -1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸
44		396.1	8-フルオロ-1- [4-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンジル] -4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸
45		366.1	8-フルオロ-4-オキソ-1- [2-(トリフルオロメチル)ベンジル] -1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸
46		400.0	1- [2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル] -8-フルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸

【表 1 3】

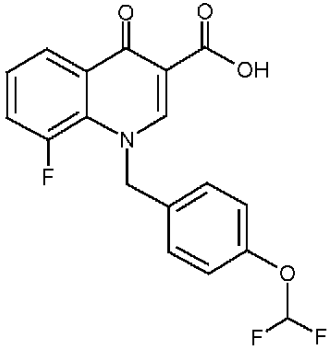
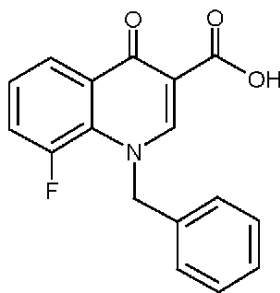
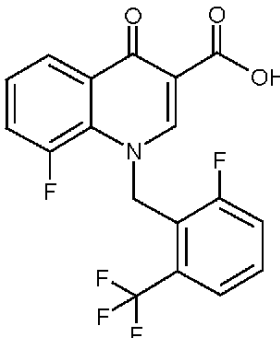
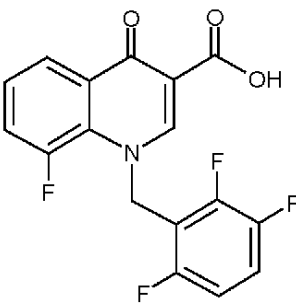
実施例	構造	親イオン (MH ⁺) <i>m/z</i>	IUPAC 名
47		384.1	8-フルオロ-1- [3-フルオロ-5- (トリフルオロメチル) ベンジル] -4-オキソ-1, 4- ジヒドロキノリン-3-カルボン酸
48		384.0	8-フルオロ-1- [2-フルオロ-5- (トリフルオロメチル) ベンジル] -4-オキソ-1, 4- ジヒドロキノリン-3-カルボン酸
49		384.0	8-フルオロ-1- [3-フルオロ-2- (トリフルオロメチル) ベンジル] -4-オキソ-1, 4- ジヒドロキノリン-3-カルボン酸

【 0 2 0 0 】

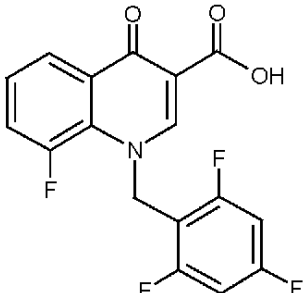
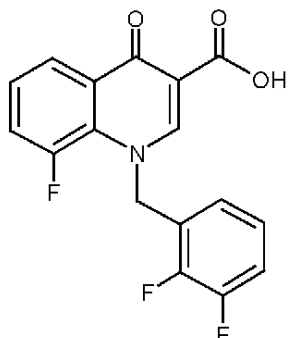
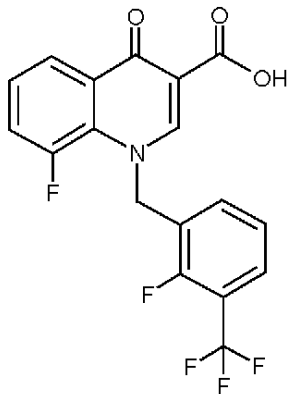
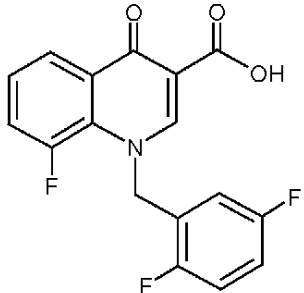
【表 1 4】

実施例	構造	親イオン (MH ⁺) <i>m/z</i>	IUPAC 名	
50		400.0	1- [4-クロロ-3- (トリフルオロメチル) ベンジル] -8-フルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸	10
51		334.1	1- (2, 6-ジフルオロベンジル) -8-フルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸	20
52		366.1	8-フルオロ-4-オキソ-1- [4- (トリフルオロメチル) ベンジル] -1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸	30
53		346.1	8-フルオロ-1- (3-フルオロ-4-メトキシベンジル) -4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸	40

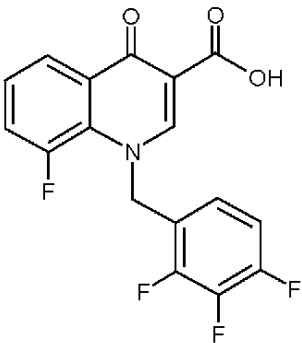
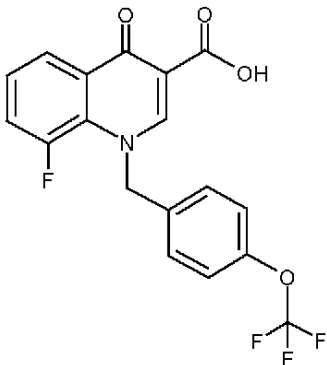
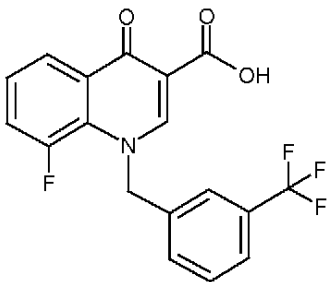
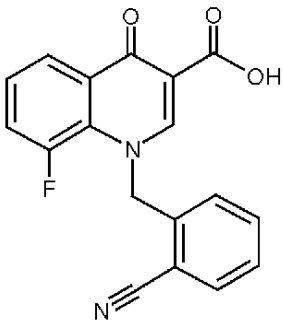
【表 15】

実施例	構造	親イオン (MH ⁺) <i>m/z</i>	IUPAC 名	
54		364.1	1-[4-(ジフルオロメトキシ)ベンジル]-8-フルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸	10
55		298.1	1-ベンジル-8-フルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸	20
56		384.0	8-フルオロ-1-[2-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)ベンジル]-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸	30
57		352.0	8-フルオロ-4-オキソ-1-(2, 3, 6-トリフルオロベンジル)-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸	40

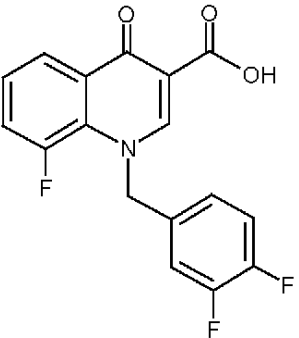
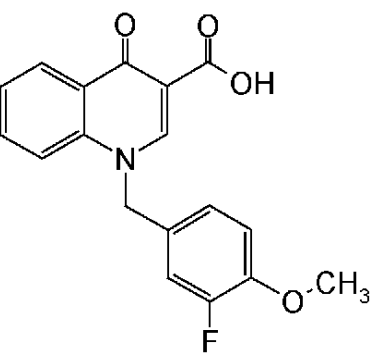
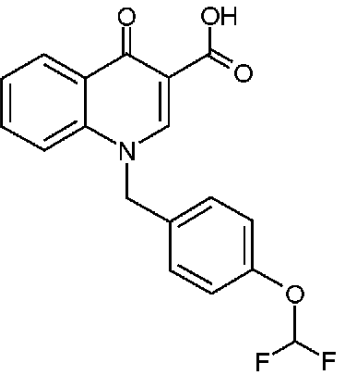
【表 16】

実施例	構造	親イオン (MH ⁺) <i>m/z</i>	IUPAC 名	
58		352.0	8-フルオロ-4-オキソ-1- (2, 4, 6-トリフルオロベンジル) -1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸	10
59		334.1	1- (2, 3-ジフルオロベンジル) -8-フルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸	20
60		384.1	8-フルオロ-1- [2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンジル] -4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸	30
61		334.1	1- (2, 5-ジフルオロベンジル) -8-フルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸	40

【表 17】

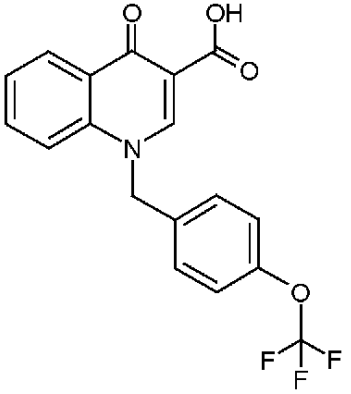
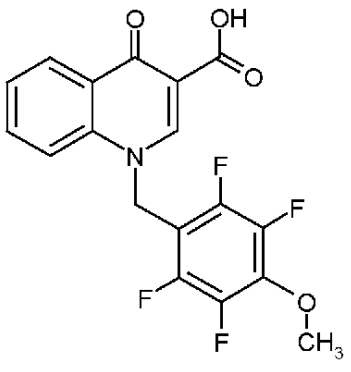
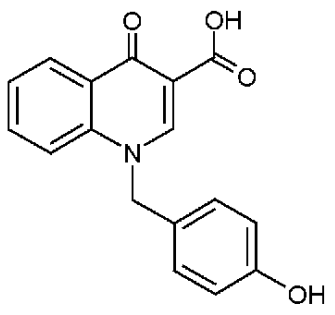
実施例	構造	親イオン (MH ⁺) <i>m/z</i>	IUPAC 名
62		352.0	8-フルオロ-4-オキソ-1-(2, 3, 4-トリフルオロベンジル) -1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸
63		382.0	8-フルオロ-4-オキソ-1-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル] -1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸
64		366.1	8-フルオロ-4-オキソ-1-[3-(トリフルオロメチル)ベンジル] -1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸
65		323.1	1-(2-シアノベンジル) -8-フルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸

【表 18】

実施例	構造	親イオン (MH ⁺) <i>m/z</i>	IUPAC 名
66		334.0	1-(3,4-ジフルオロベンジル)- 8-フルオロ-4-オキソ-1,4- ジヒドロキノリン-3-カルボン酸
67		328.1	1-(3-フルオロ-4-メトキシベン ジル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ キノリン-3-カルボン酸
68		346.1	1-[4-(ジフルオロメトキシ) ベンジル]-4-オキソ-1,4- ジヒドロキノリン-3-カルボン酸

【0205】

【表 19】

実施例	構造	親イオン (MH ⁺) <i>m/z</i>	IUPAC 名
69		364.1	4-オキソ-1-[4-(トリフルオロ メトキシ)ベンジル]-1,4- ジヒドロキノリン-3-カルボン酸
70		382.1	4-オキソ-1-(2,3,5,6-テトラ フルオロ-4-メトキシベンジル)- 1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボ ン酸
71		296.0	1-(4-ヒドロキシベンジル)-4- オキソ-1,4-ジヒドロキノリン- 3-カルボン酸

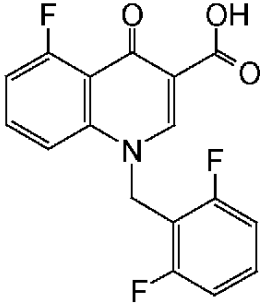
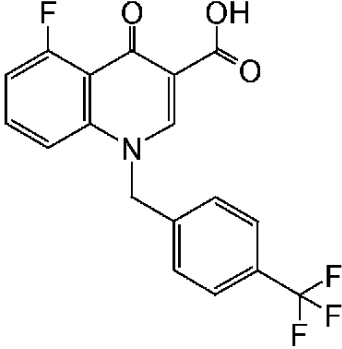
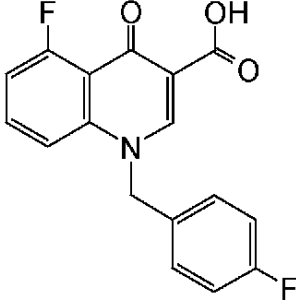
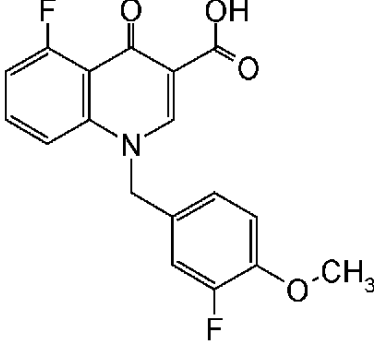
10

20

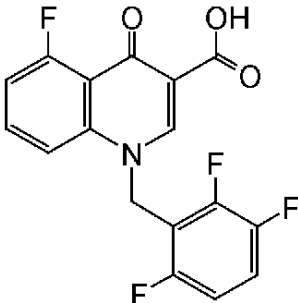
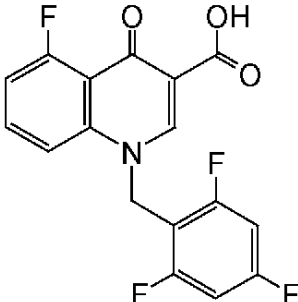
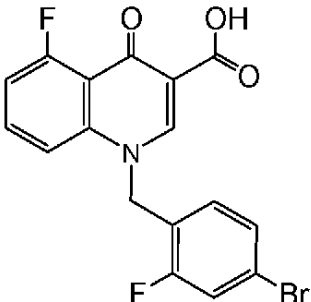
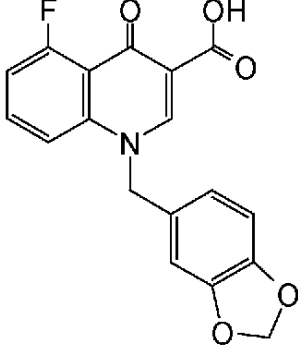
30

【0206】

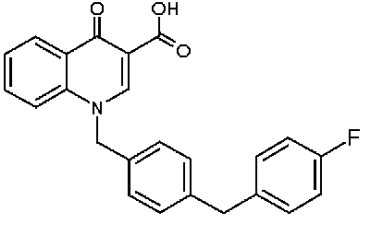
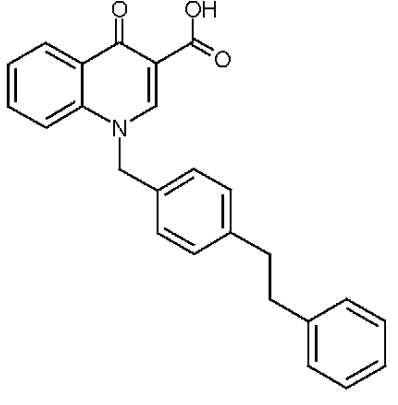
【表 20】

実施例	構造	親イオン (MH ⁺) <i>m/z</i>	IUPAC 名	
72		334.0	1-(2,6-ジフルオロベンジル)- 5-フルオロ-4-オキソ-1,4- ジヒドロキノリン-3-カルボン酸	10
73		366.0	5-フルオロ-4-オキソ-1-[4- (トリフルオロメチル) ベンジル]-1,4-ジヒドロキノリ ン-3-カルボン酸	20
74		316.1	5-フルオロ-1-(4-フルオロベン ジル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ キノリン-3-カルボン酸	30
75		346.1	5-フルオロ-1-(3-フルオロ-4- メトキシベンジル)-4-オキソ- 1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボ ン酸	40

【表 2 1】

実施例	構造	親イオン (MH+) m/z	IUPAC 名	
76		352.0	5-フルオロ-4-オキソ-1-(2, 3, 6-トリフルオロベンジル)-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸	10
77		352.1	5-フルオロ-4-オキソ-1-(2, 4, 6-トリフルオロベンジル)-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸	20
78		394.0	1-(4-ブロモ-2-フルオロベンジル)-5-フルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸	30
79		342.1	1-(1, 3-ベンゾジオキサール-5-イルメチル)-5-フルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸	40

【表 2 2】

実施例	構造	親イオン (MH ⁺) <i>m/z</i>	IUPAC 名
80		388.1	1-[4-(4-フルオロベンジル)ベンジル]-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸
81		384.1	4-オキソ-1-[4-(2-フェニルエチル)ベンジル]-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸

10

20

【0209】

以下の略号を本明細書全体を通じて用いる：

Me：メチル

Et：エチル

t-Bu：tert-ブチル

Ar：アリアル

Ph：フェニル

Bn：ベンジル

Ac：アセチル

aq：水性

h：時間 (hour)

min：分 (minute)

MOH：金属水酸化物

MH：金属水素化物

MWI：マイクロ波照射 (microwave irradiation)

rt：室温

HPLC：高速液体クロマトグラフィー (high performance liquid chromatography)

【0210】

本発明は、その特定の実施形態を参照して記載かつ例示されてきたが、当業者は、手順及びプロトコルの種々の適応、変化、改変、置換、欠失または付加が本発明の趣旨及び範囲から逸脱することなくなされ得るということを理解する。従って、本発明は、添付の特許請求の範囲によって規定され、そしてこのような特許請求の範囲は、合理的にできるだけ広義に解釈されるものとする。

30

40

50

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 P 25/20	(2006.01)	A 6 1 P 25/20
C 0 7 D 401/06	(2006.01)	C 0 7 D 401/06
C 0 7 D 405/06	(2006.01)	C 0 7 D 405/06

(74)代理人 100114188
弁理士 小野 誠

(74)代理人 100119253
弁理士 金山 賢教

(74)代理人 100124855
弁理士 坪倉 道明

(74)代理人 100129713
弁理士 重森 一輝

(74)代理人 230105223
弁護士 城山 康文

(74)代理人 100137213
弁理士 安藤 健司

(72)発明者 シベ, ウィリアム, ディー
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウェイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

(72)発明者 リンズレイ, クレイグ
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウェイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

(72)発明者 ハレット, デビッド
イギリス国、ハートフォードシャー、イーエヌ11 9ビーユー、ホッデスドン、ハートフォードロード

審査官 中西 聡

(56)参考文献 特表2005-535592(JP, A)
特開2000-103707(JP, A)
特開平01-224363(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 215/00
C07D 401/00-417/00
A61K 31/00
A61P 25/00
CAPLUS/REGISTRY(STN)