

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2009-542663

(P2009-542663A)

(43) 公表日 平成21年12月3日 (2009.12.3)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 215/56 (2006.01)	C O 7 D 215/56 C S P	4 C O 3 1
C O 7 D 401/10 (2006.01)	C O 7 D 401/10	4 C O 6 3
C O 7 D 405/10 (2006.01)	C O 7 D 405/10	4 C O 8 6
C O 7 D 417/10 (2006.01)	C O 7 D 417/10	
C O 7 D 401/14 (2006.01)	C O 7 D 401/14	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 57 頁) 最終頁に続く		

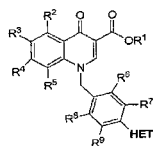
(21) 出願番号	特願2009-518253 (P2009-518253)	(71) 出願人	390023526
(86) (22) 出願日	平成19年6月27日 (2007.6.27)		メルク エンド カムパニー インコーポ レーテッド
(85) 翻訳文提出日	平成21年2月17日 (2009.2.17)		MERCK & COMPANY INC OPORATED
(86) 国際出願番号	PCT/US2007/014943		アメリカ合衆国、ニュージャージー、ロー ウエイ、イースト リンカーン アヴェニ ュー 1 2 6
(87) 国際公開番号	W02008/002621	(74) 代理人	100062007
(87) 国際公開日	平成20年1月3日 (2008.1.3)		弁理士 川口 義雄
(31) 優先権主張番号	60/817, 113	(74) 代理人	100114188
(32) 優先日	平成18年6月28日 (2006.6.28)		弁理士 小野 誠
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100140523
			弁理士 渡邊 千尋
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 ベンジル置換キノロンM1受容体ポジティブアロステリックモジュレーター

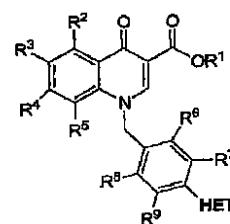
(57) 【要約】

本発明は、M1受容体ポジティブアロステリックモジュレーターであり、M1受容体が関与する疾患（例えば、アルツハイマー病、疼痛または睡眠障害）の治療において有用な一般式（I）

【化22】



(I)



(II)

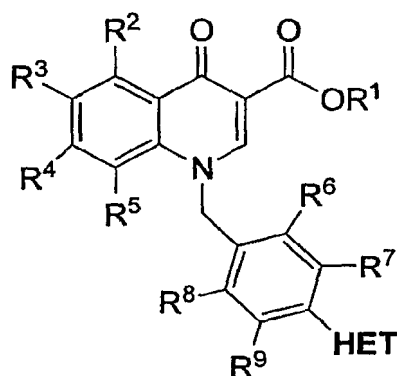
を有するベンジル置換キノロン化合物に関する。本発明はまた、前記化合物を含む医薬組成物、並びに前記した化合物及び組成物のM1受容体が関与する疾患の治療における使用に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I)

【化 1 4】



10

〔式中、

 R^1 は

(1) 水素、

(2) $-C_{1-6}$ アルキル、及び(3) $-CH_2$ -アリール

からなる群から選択され、前記した R^1 アルキルまたはアリール部分は場合により 1 個またはそれ以上の (a) ハロゲン、(b) シアノ及び (c) $-O-C_{1-6}$ アルキル (ここで、アルキルは場合により 1 個以上のハロで置換されている。) で置換されており；

20

 R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 は独立して

(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) $-O-R^{10}$ 、及び(7) $-S(O)_n-R^{11}$

30

からなる群から選択され、前記した R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 アルキルまたはシクロアルキルは場合により 1 個またはそれ以上の (a) ハロゲン、(b) ヒドロキシ及び (c) $-O-C_{1-6}$ アルキルで置換されており；

 R^6 、 R^7 、 R^8 及び R^9 は独立して

(1) 水素、

(2) $-O-C_{1-6}$ アルキル、(3) $-C_{1-6}$ アルキル、

(4) ハロゲン、及び

(5) シアノ

からなる群から選択され；

40

 R^{10} 及び R^{11} は(1) $-C_{1-6}$ アルキル、及び(2) $-(CH_2)_m$ -アリール

からなる群から選択され、前記 R^{10} 及び R^{11} アルキルまたはアリール部分は場合により 1 個またはそれ以上の (a) ハロゲン、(b) シアノ及び (c) $-O-C_{1-6}$ アルキル (ここで、アルキルは場合により 1 個以上のハロで置換されている。) で置換されており、

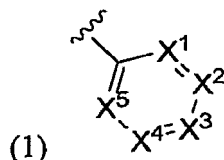
ただし R^{10} 及び R^{11} が 1 つの窒素原子に結合しているとき、 R^{10} 及び R^{11} は一緒に連結して、環炭素原子の 1 個以上が窒素または酸素原子で置換されていてもよい 4、5 または 6 原子炭素環式鎖を形成してもよく；

50

H E T は

(1)

【化15】



(式中、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 及び X^5 は一緒になって 5 または 6 員芳香族環を形成し、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 及び X^5 の各々は独立して (1) CR^{12} 、(2) N、(3)

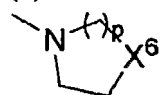
10

NR^{13} 、(4) O 及び (5) S からなる群から選択され、ただし X^4 は結合であってもよく、更に 2 つの R^{12} 基、または 1 つの R^{12} 基と 1 つの R^{13} 基が環上の隣接 X 原子に位置しているときには、これらは一緒に連結して (1) $-O-CH_2-CH_2-O-$ 、(2) $-CR^{14}=CR^{14}-CR^{14}=CR^{14}-$ 、及び (3) $-NR^{15}-CR^{14}=CR^{14}-$ から選択される基を形成してもよい。) 、または

(2)

【化16】

(2)



20

(式中、 X^6 は (1) $CR^{14}R^{14}$ 、(2) NR^{15} 及び (3) O からなる群から選択され、ただし p が 0 のときには X^6 は $CR^{14}R^{14}$ である。)

からなる群から選択され；

R^{12} 及び $R^{12'}$ は

(1) 水素、

(2) C_{1-6} アルキル、

(3) $-O-C_{1-6}$ アルキル、

(4) シアノ、

(5) ハロゲン、及び

(6) $-(CH_2)_m-$ アリール

30

からなる群から選択され、前記 R^{12} 及び $R^{12'}$ アルキルまたはアリール部分は場合により 1 個またはそれ以上の (a) ハロゲン、(b) シアノ、(c) $-C_{1-6}$ アルキル及び (d) $-O-C_{1-6}$ アルキル (ここで、アルキル部分は場合により 1 個以上のハロで置換されている。) で置換されており；

R^{13} は

(1) 水素、

(2) $-C_{1-6}$ アルキル

からなる群から選択され、前記アルキル及びシクロアルキル R^{13} 部分は場合により 1 個またはそれ以上の (a) ハロゲン、(b) シアノまたは (c) ヒドロキシで置換されており；

40

R^{14} 及び $R^{14'}$ は独立して R^{12} 及び $R^{12'}$ と同一の基から選択され；

R^{15} は R^{13} と同一の基から選択され；

m は 1、2、3 または 4 であり；

n は 0、1 または 2 であり；

p は 0、1 または 2 である。]

を有する化合物並びにその医薬的に許容され得る塩及びそのエナンチオマー及びジアステレオマー。

【請求項2】

50

R^1 が水素である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 が独立して水素及びハロゲンからなる群から選択される請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

R^6 、 R^7 、 R^8 及び R^9 が独立して水素及びハロゲンからなる群から選択される請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

R^6 、 R^7 、 R^8 及び R^9 が水素である請求項 4 に記載の化合物。

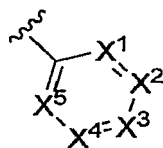
【請求項 6】

R^8 がハロゲンであり、 R^6 、 R^7 及び R^9 が水素である請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 7】

H E T が

【化 1 7】



である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 8】

X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 及び X^5 の各々が CR^{12} （ここで、 R^{12} は水素、ハロゲン、シアノ、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、または場合により置換されている C_{1-6} アルキルからなる群から選択される。）である請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 9】

X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 及び X^5 の 1 つが N であり、他は各々 CR^{12} （ここで、 R^{12} は水素、ハロゲン、シアノ、または場合により置換されている C_{1-6} アルキルからなる群から選択される。）である請求項 7 に記載の化合物。

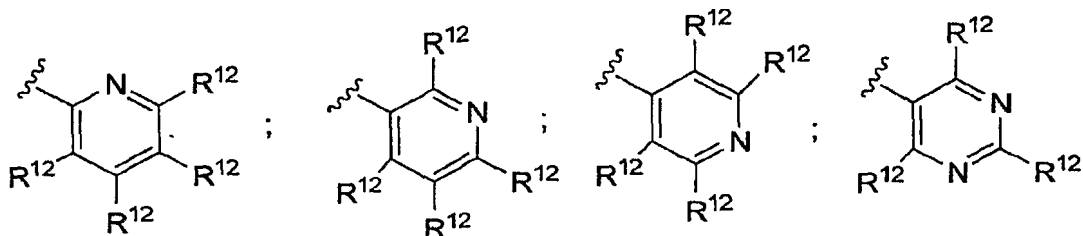
【請求項 10】

X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 及び X^5 の 2 つが N であり、他は各々 CR^{12} （ここで、 R^{12} は水素、ハロゲン、シアノ、または場合により置換されている C_{1-6} アルキルからなる群から選択される。）である請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 11】

X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 基が

【化 1 8】



から選択される請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 12】

X^4 が結合であり、 X^1 、 X^2 、 X^3 及び X^5 の 1 つが N であり、1 つが NR^{13} であり、他は各々 CR^{12} （ここで、 R^{12} は水素、ハロゲン、シアノ、または場合により置換されている C_{1-6} アルキルからなる群から選択される。）である請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 13】

X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 基が

10

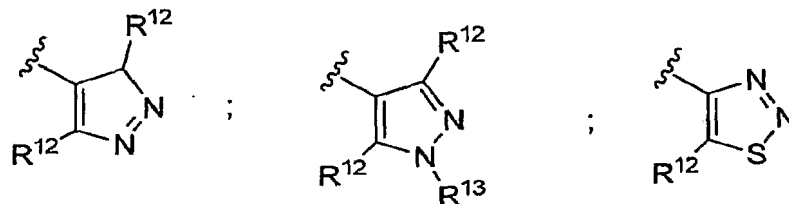
20

30

40

50

【化 19】



からなる群から選択される請求項 12 に記載の化合物。

【請求項 14】

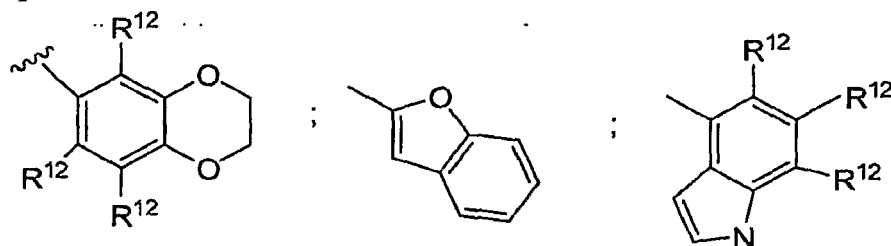
2つの R^{12} 基がまたは 1つの R^{12} 基と 1つの R^{13} 基とが環上の隣接 X 原子に位置しているとき、これらは一緒に連結して (1) $-O-CH_2-CH_2-O-$ 、(2) $-C(R^{14})=C(R^{14})-C(R^{14})=C(R^{14})-$ 、及び (3) $-N(R^{15})-C(R^{14})=C(R^{14})-$ から選択される基を形成する請求項 7 に記載の化合物。

10

【請求項 15】

X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 基が

【化 20】



20

からなる群から選択される請求項 14 に記載の化合物。

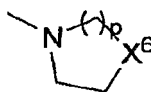
【請求項 16】

H E T が

(2)

【化 21】

(2)



30

である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 17】

p が 2 であり、 X^6 が (1) $CRHR^{14}$ 、(2) NR^{15} または (3) O からなる群から選択される請求項 16 に記載の化合物。

【請求項 18】

1- [4- (6-クロロピリジン-3-イル) -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- (2-フルオロ-4- (1-プロピル-1H-ピラゾル-4-イル) ベンジル) -5-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸、
 8-フルオロ-1- {4- [6- (ジメチルアミノ) ピリジン-3-イル] 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- (ビフェニル-4-イルメチル) -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- (ビフェニル-4-イルメチル) -5, 8-ジフルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸、
 1- (ビフェニル-4-イルメチル) -4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸、

40

50

- 1- (ビフェニル-4-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、
- 5, 8-ジフルオロ-1- [(2'-フルオロビフェニル-4-イル) メチル] - 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'-フルオロビフェニル-4-イル) メチル] - 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- [(4'-メトキシビフェニル-4-イル) メチル] - 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- { [4'- (トリフルオロメチル) ビフェニル-4-イル] メチル} - 1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸、
- 1- [4- (5-フルオロピリジン-2-イル) 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- [(3-クロロビフェニル-4-イル) メチル] - 4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸、
- 1- [(3-フルオロビフェニル-4-イル) メチル] - 4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸、
- 1- [(2'-シアノビフェニル-4-イル) メチル] - 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-フルオロビフェニル-4-イル) メチル] - 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- [(3-フルオロビフェニル-4-イル) メチル] - 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- [2-フルオロ-4- (6-メトキシピリジン-3-イル) 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-フルオロ-4- (5-フルオロ-6-メチルピリジン-2-イル) 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-フルオロ-4- (1-メチル-1H-ピラゾル-4-イル) 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- (3-5-ジメチル-1H-ピラゾル-4-イル) - 2-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、
- 1- [2-フルオロ-4- (1H-ピラゾル-4-イル) 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-フルオロ-4- (2-フルオロピリジン-4-イル) 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-フルオロ-4- (3-フルオロピリジン-4-イル) 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-フルオロ-4- (2-メトキシピリミジン-5-イル) 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- (2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-6-イル) - 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- [4- (1-ベンゾフラン-2-イル) - 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-1- [2-フルオロ-4- (1H-インドル-4-イル) ベンジル] - 4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸、
- 5, 8-ジフルオロ-1- {2-フルオロ-4- [6- (ジメチルアミノ) ピリジン-3-イル] ベンジル} - 4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸、
- 5, 8-ジフルオロ-1- [2-フルオロ-4- (3-フルオロピリジン-4-イル) ベンジル] - 4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸、
- 5, 8-ジフルオロ-1- [2-フルオロ-4- (6-フルオロピリジン-3-イル) ベ

10

20

30

40

50

- 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 - (2 - フルオロ - 4 - ピリミジン - 5 - イルベンジル) - 4 -
 オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸、
 5, 8 - ジフルオロ - 1 - [2 - フルオロ - 4 - (2 - フルオロピリジン - 4 - イル) ベ
 ンジル] - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸、
 5, 8 - ジフルオロ - 1 - [2 - フルオロ - 4 - (5 - メトキシピリジン - 3 - イル) ベ
 ンジル] - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸、
 5, 8 - ジフルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 4 - ピリジン - 3 - イルベンジル) - 4 - オ
 キソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸、
 1 - [(4' - メトキシビフェニル - 4 - イル) メチル] - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒド 10
 ロキノリン - 3 - カルボン酸、
 5 - フルオロ - 1 - [(4' - メトキシビフェニル - 4 - イル) メチル] - 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 - [2 - フルオロ - 4 - (1 - イソブチル - 1 H - ピラゾル - 4 - イル
) ベンジル] - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸、
 5 - フルオロ - 1 - [2 - フルオロ - 4 - (1 H - ピラゾル - 4 - イル) ベンジル] - 4
 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸、
 5 - フルオロ - 1 - [2 - フルオロ - 4 - (1 - プロピル - 1 H - ピラゾル - 4 - イル)
 ベンジル] - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸、
 5 - フルオロ - 1 - [2 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾル - 4 - イル) ベ 20
 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 - [(4' - メトキシビフェニル - 4 - イル) メチル] - 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 - [4 - (1, 2, 3 - チアジアゾル - 4 - イル)
 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 - [4 - (1, 2, 3 - チアジアゾル - 4 - イル) 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 - 4 - オキソ - 1 - [4 - (1, 2, 3 - チアジアゾル - 4 - イル) 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 - 4 - オキソ - 1 - [4 - (1, 2, 3 - チアジアゾル - 4 - イル) ベンジ 30
 ル] - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸、
 8 - フルオロ - 1 - [4 - (1 - イソブチル - 1 H - ピラゾル - 4 - イル) 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 - {4 - [6 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イ
 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 - [4 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) ベンジル] - 4 - オキシ
 - 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 - 4 - (1 - プロピル - 1 H - ピラゾル - 4 - イル)
 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 - 4 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) ベンジル 40
] - 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 - (4 - {6 - [(2 - ヒドロキシエチル) アミノ] ピリジン - 3 - イ
 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 - [4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾル - 4 - イル) 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 - (4 - ピリジン - 3 - イルベンジル) - 1, 4 - ジヒド
 ロキノリン - 3 - カルボン酸、
 8 - フルオロ - 1 - [4 - (6 - モルホリン - 4 - イルピリジン - 3 - イル) 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 - 4 - (1 H - ピラゾル - 4 - イル) ベンジル] - 4 50

-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸、
 1-[4-(1-ベンジル-1H-ピラゾル-4-イル)-2-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-[4-(6-フルオロピリジン-3-イル)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-(6-クロロピリジン-3-イル)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-{4-[6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル]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-[4-(6-アゼチジン-1-イルピリジン-3-イル)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-[4-(6-クロロピリジン-3-イル)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、
 8-フルオロ-1-{2-フルオロ-4-[1-(3-メチルブチル)-1H-ピラゾル-4-イル]ベンジル}-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸、
 5-フルオロ-1-[4-(6-フルオロピリジン-3-イル)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-[4-(6-ピロリジン-1-イルピリジン-3-イル)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-[2-フルオロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾル-5-イル)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-5-ペラジン-1-イル-1-[4-(6-ペラジン-1-イルピリジン-3-イル)ベンジル]-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸、
 5-モルホリン-4-イル-1-[4-(6-モルホリン-4-イルピリジン-3-イル)ベンジル]-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸、
 5-(メチルアミノ)-1-{4-[6-(メチルアミノ)ピリジン-3-イル]ベンジル}-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸、
 5-フルオロ-1-{4-[6-(メチルアミノ)ピリジン-3-イル]ベンジル}-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸、
 5-フルオロ-1-(4-{6-[(2-ヒドロキシエチル) アミノ] ピリジン-3-イル}ベンジル)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸、
 5-フルオロ-4-オキソ-1-(4-ピリジン-3-イルベンジル)-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸

からなる群から選択される請求項1に記載の化合物並びにそのエナンチオマー及びジアステレオマー及びその医薬的に許容され得る塩。

【請求項19】

有効量の請求項1に記載の化合物またはその医薬的に許容され得る塩及び医薬的に許容され得る担体を含む医薬組成物。

【請求項20】

アルツハイマー病、認知障害、疼痛障害または睡眠障害の治療を要する患者に対して有効量の請求項1に記載の化合物またはその医薬的に許容され得る塩を投与することを含む前記患者におけるアルツハイマー病、認知障害、疼痛障害または睡眠障害の治療方法。

【請求項21】

請求項1に記載の化合物を医薬用担体または希釈剤と組み合わせることを含むアルツハイマー病、認知障害、疼痛障害または睡眠障害の治療用薬剤の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ベンジル置換キノロン化合物類、その塩、前記化合物を含む医薬組成物及びヒト身体の治療におけるその使用に関する。特に、本発明は、ムスカリン性M1受容体ポ

ジティブアロステリックモジュレーターであり、アルツハイマー病及びムスカリン性M1受容体が媒介する他の疾患の治療において有用なベンジル置換キノロン化合物類に関する。

【背景技術】

【0002】

アルツハイマー病は、段階的記憶障害、言語及び視空間スキルの喪失及び行動欠陥を生じさせる高齢者を襲う一般的な神経変性疾患である。この疾患の特徴は大脳皮質、海馬、基底前脳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βペプチド(Aβ)の蓄積を含む。Aβは、β-アミロイド前駆体タンパク質(APP)をβ-アミロイドタンパク質切断酵素(“β-セクレターゼ”または“BACE”)及びγ-セクレターゼによりプロセッシングすることにより脳において産生される39-43アミノ酸である。APPがプロセッシングされると、脳中にAβが蓄積する。

10

【0003】

コリン作動性神経伝達は、アセチルコリンのニコチン性アセチルコリン受容体(nAChR)またはムスカリン性アセチルコリン受容体(mAChR)のいずれかへの結合を含む。コリン作動性機能低下がアルツハイマー病を患っている患者の認知欠陥の原因となると仮定されている。従って、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阻害剤は米国においてアルツハイマー病患者の認知障害の治療に使用するために承認されている。アセチルコリンエステラーゼ阻害剤はアルツハイマー病患者で若干の認知強化を与えるが、この治療が根底の病気の症状を変化させるとは分かっていない。

20

【0004】

コリン作動性機能低下説を無効にする第2の可能性ある薬物療法の標的はムスカリン性受容体の活性化である。ムスカリン性受容体は身体全体に広く存在しており、中枢神経系では認知、挙動、感覚、運動及び自律神経性機能に関与している。5つの異なるムスカリン性受容体(M1~M5)が哺乳動物において同定されている。

【0005】

大脳皮質、海馬及び線条体中に広く存在しているムスカリン性M1受容体が認知プロセッシングにおいて主要な役割を有していることは判明しており、アルツハイマー病の病態生理において役割を有していると考えられている。Eglenら, TRENDS in Pharmacological Sciences, 2001, 22:8, 409-414を参照されたい。しかしながら、アルツハイマー病のために開発、研究されているM1リガンドは他のムスカリン性受容体リガンドに共通の副作用(例えば、発汗、嘔吐及び下痢)を生じる。Spaldingら, Mol. Pharmacol., 2002, 61:6, 1297-1302を参照されたい。

30

【0006】

加えて、対症治療を与えると知られているアセチルコリンエステラーゼ阻害剤とは異なり、M1アゴニストはアルツハイマー病の根底にある疾患メカニズムを治療する可能性をも有している。アルツハイマー病のコリン作動性仮説はβ-アミロイド及び過リン酸化タウタンパク質の両方に結びついている。β-アミロイドが形成されると、ムスカリン性受容体とG-タンパク質のカップリングが損なわれる恐れがある。M1ムスカリン性受容体を刺激すると、神経保護性αAPP断片の形成が増加し、これによりAβペプチドの形成が防止されることが判明している。よって、M1アゴニストはAPPプロセッシングを変更し、αAPP分泌を強化し得る。Fisher, Jpn. J. Pharmacol., 2000, 84:101-112を参照されたい。

40

【0007】

ムスカリン性受容体が1つ以上のアロステリック部位を含むことが知られており、前記アロステリック部位は一次結合またはオルトステリック部位に結合するムスカリン性リガンドとの親和性を変化させ得る。例えば、S. Lazarenor, Mol. Pharmacol., 2002, 62:6, 1491-1505; S. Lazarenor, Mol. Pharmacol., 2000, 58, 194-207を参照されたい。

50

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0008】

【非特許文献1】Eglenら, TRENDS in Pharmacological Sciences, 2001, 22:8, 409-414

【非特許文献2】Spaldingら, Mol. Pharmacol., 2002, 61:6, 1297-1302

【非特許文献3】Fisher, Jpn. J. Pharmacol., 2000, 84:101-112

【非特許文献4】S. Lazarenkoら, Mol. Pharmacol., 2002, 62:6, 1491-1505; S. Lazarenkoら, Mol. Pharmacol., 2000, 58, 194-207

10

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

よって、ムスカリン性M1受容体ポジティブ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受容体が媒介する他の疾患の治療において有用であると考えられる。

【課題を解決するための手段】

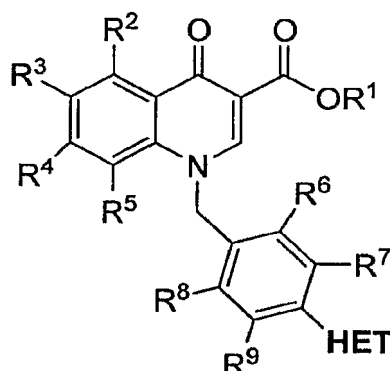
【0010】

20

本発明は、M1受容体ポジティブアロステリックモジュレーターとして有用な一般式（I）

【0011】

【化1】



30

を有する化合物またはその医薬的に許容され得る塩またはそのエナンチオマーまたはジアステレオマーに関する。前記化合物は、M1受容体が関与する疾患または障害（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）の治療を要する患者に対して一般式（I）を有する化合物を投与することによる哺乳動物の前記疾患または障害を治療するために有用である。

【0012】

40

本発明はまた、有効量の式（I）を有する化合物またはその医薬的に許容され得る塩またはそのエナンチオマーまたはジアステレオマー及び医薬的に許容され得る担体を含む医薬組成物、並びに本発明の化合物及び医薬組成物の前記疾患の治療における使用に関する。

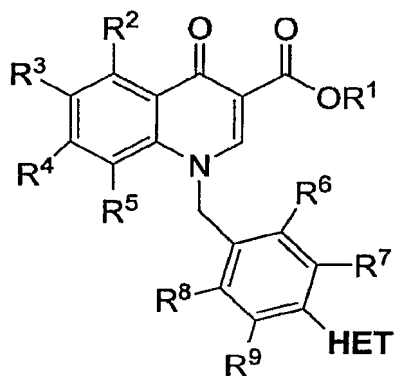
【発明を実施するための形態】

【0013】

1つの実施態様で、本発明は、一般式（I）

【0014】

【化 2】



10

[式中、

 R^1 は

- (1) 水素、
- (2) $-C_{1-6}$ アルキル、及び
- (3) $-CH_2-$ アリール

からなる群から選択され、前記した R^1 アルキルまたはアリール部分は場合により 1 個またはそれ以上の (a) ハロゲン、(b) シアノ及び (c) $-O-C_{1-6}$ アルキル (ここで、アルキルは場合により 1 個以上のハロで置換されている。) で置換されており；

20

 R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 は独立して

- (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) $-O-R^{10}$ 、及び
- (7) $-S(O)_n-R^{11}$ 、
- (8) $-NR^{10}R^{11}$

からなる群から選択され、前記した R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 アルキルまたはシクロアルキルは場合により 1 個またはそれ以上の (a) ハロゲン、(b) ヒドロキシ及び (c) $-O-C_{1-6}$ アルキルで置換されており；

30

 R^6 、 R^7 、 R^8 及び R^9 は独立して

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

からなる群から選択され；

 R^{10} 及び R^{11} は

40

- (1) $-C_{1-6}$ アルキル、及び
- (2) $-(CH_2)_m-$ アリール

からなる群から選択され、前記 R^{10} 及び R^{11} アルキルまたはアリール部分は場合により 1 個またはそれ以上の (a) ハロゲン、(b) シアノ及び (c) $-O-C_{1-6}$ アルキル (ここで、アルキルは場合により 1 個以上のハロで置換されている。) で置換されており、

ただし R^{10} 及び R^{11} が 1 つの窒素原子に結合しているとき、 R^{10} 及び R^{11} は一緒に連結して、環炭素原子の 1 個以上が窒素または酸素原子で置換されていてもよい 4、5 または 6 原子炭素環式鎖を形成してもよく；

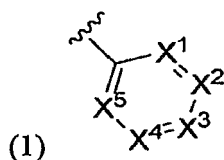
HET は

50

(1)

【0015】

【化3】



(式中、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 及び X^5 は一緒になって5または6員芳香族環を形成し、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 及び X^5 の各々は独立して(1) CR^{12} 、(2) N、(3) NR^{13} 、(4) O及び(5) Sからなる群から選択され、

ただし X^4 は結合であってもよく、

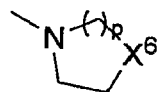
更に2つの R^{12} 基、または1つの R^{12} 基と1つの R^{13} 基が環上の隣接X原子に位置しているときには、これらは一緒に連結して(1) $-O-CH_2-CH_2-O-$ 、(2) $-CR^{14}=CR^{14}-CR^{14}=CR^{14}-$ 及び(3) $-NR^{15}-CR^{14}=CR^{14}-$ から選択される基を形成してもよい。) 、または

(2)

【0016】

【化4】

(2)



(式中、 X^6 は(1) $CR^{14}R^{14}$ 、(2) NR^{15} 及び(3) Oからなる群から選択され、ただしpが0のときには X^6 は $CR^{14}R^{14}$ である。)

からなる群から選択され；

R^{12} 及び R^{12} は

(1) 水素、

(2) C_{1-6} アルキル、(3) $-O-C_{1-6}$ アルキル、

(4) シアノ、

(5) ハロゲン、及び

(6) $-(CH_2)_m-$ アリール

からなる群から選択され、前記 R^{12} 及び R^{12} 、アルキルまたはアリール部分は場合により1個またはそれ以上の(a) ハロゲン、(b) シアノ、(c) $-C_{1-6}$ アルキル及び(d) $-O-C_{1-6}$ アルキル(ここで、アルキル部分は場合により1個以上のハロで置換されている。)で置換されており；

R^{13} は

(1) 水素、

(2) $-C_{1-6}$ アルキル、(3) $-C_{3-8}$ シクロアルキル

からなる群から選択され、前記したアルキル及びシクロアルキル R^{13} 部分は場合により1個またはそれ以上の(a) ハロゲン、(b) シアノまたは(c) ヒドロキシで置換されており；

R^{14} 及び R^{14} は独立して R^{12} 及び R^{12} と同一の基から選択され；

R^{15} は R^{13} と同一の基から選択され；

mは1、2、3または4であり；

nは0、1または2であり；

pは0、1または2である。]

を有する化合物並びにその医薬的に許容され得る塩及びそのエナンチオマー及びジアステ

10

20

30

40

50

レオマーに関する。

【0017】

本発明はまた、M1受容体が関与する疾患（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）の治療を要する患者に対して有効量の一般式（I）を有する化合物を投与することによる哺乳動物の前記疾患の治療方法に関する。

【0018】

本発明はまた、有効量の式（I）を有する化合物またはその医薬的に許容され得る塩及び医薬的に許容され得る担体を含む医薬組成物に関する。

【0019】

本発明は更に、本発明の化合物を医薬的に許容され得る担体または希釈剤と組み合わせることを含むM1受容体が関与する疾患または障害（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）の治療用薬剤または組成物の製造方法に関する。

10

【0020】

式（I）を有する化合物の1つの実施態様では、 R^1 は水素または $-C_{1-6}$ アルキルである。より好ましくは、 R^1 は水素である。

【0021】

式（I）を有する化合物の好ましい実施態様では、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 は独立して水素及びハロゲンからなる群から選択される。好ましい R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 ハロゲンはフルオロまたはブロモである。

【0022】

式（I）を有する化合物の好ましい実施態様では、 R^6 、 R^7 、 R^8 及び R^9 は独立して水素及びハロゲンからなる群から選択される。好ましい R^6 、 R^7 、 R^8 及び R^9 ハロゲンはフルオロまたはブロモである。1つの実施態様では、 R^6 、 R^7 、 R^8 及び R^9 の各々は水素である。別の実施態様では、 R^8 はハロゲンであり、 R^6 、 R^7 及び R^9 は水素である。

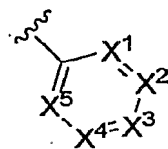
20

【0023】

本発明の1つの亜群では、HETは構造：

【0024】

【化5】



30

を有する5または6員芳香族環である。

【0025】

この亜群の1つの実施態様では、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 及び X^5 の各々は CR^{12} （ここで、 R^{12} は好ましくは水素、ハロゲン、シアノ、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、または場合により置換されている $-C_{1-6}$ アルキルからなる群から選択される。）である。

【0026】

別の実施態様では、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 及び X^5 の1つはNであり、他は各々 CR^{12} （ここで、各 R^{12} は好ましくは水素、ハロゲン、シアノ、または場合により置換されている C_{1-6} アルキルからなる群から選択される。）である。

40

【0027】

別の実施態様では、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 及び X^5 の2つはNであり、他は各々 CR^{12} （ここで、各 R^{12} は好ましくは水素、ハロゲン、シアノ、または場合により置換されている C_{1-6} アルキルからなる群から選択される。）である。

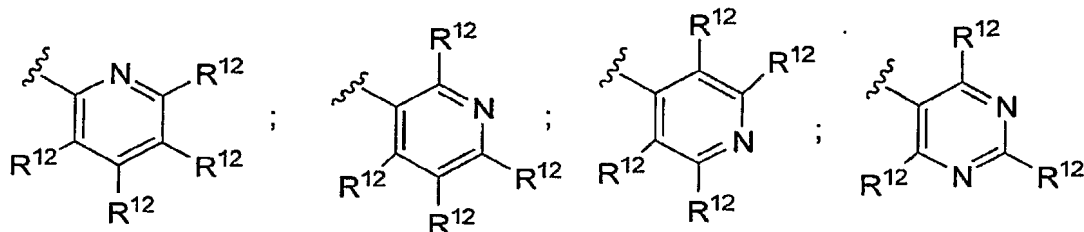
【0028】

これらの実施態様における X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 基の例には

【0029】

50

【化 6】



が含まれる。

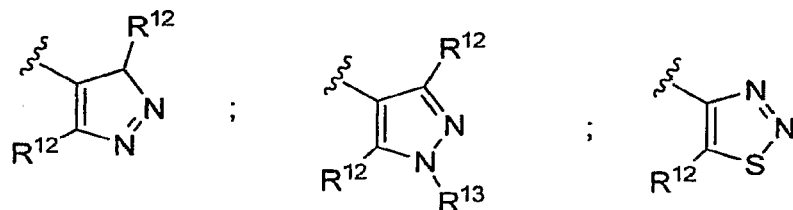
【0030】

10

別の実施態様では、 X^4 は結合であり、 X^1 、 X^2 、 X^3 及び X^5 の 1 つは N であり、1 つは NR^{13} であり、他は各々 CR^{12} (ここで、各 R^{12} は好ましくは水素、ハロゲン、シアノ、または場合により置換されている C_{1-6} アルキルからなる群から選択される。) である。この実施態様における X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 基の例には

【0031】

【化 7】



20

が含まれる。

【0032】

別の実施態様では、2 つの R^{12} 基、または 1 つの R^{12} 基と 1 つの R^{13} 基が環上の隣接 X 原子に位置しているときには、これらは一緒に連結して

(1) $-O-CH_2-CH_2-O-$ 、

(2) $-CR^{14}=CR^{14}-CR^{14}=CR^{14}-$ 、及び

(3) $-NR^{15}-CR^{14}=CR^{14}-$

から選択される基を形成する。

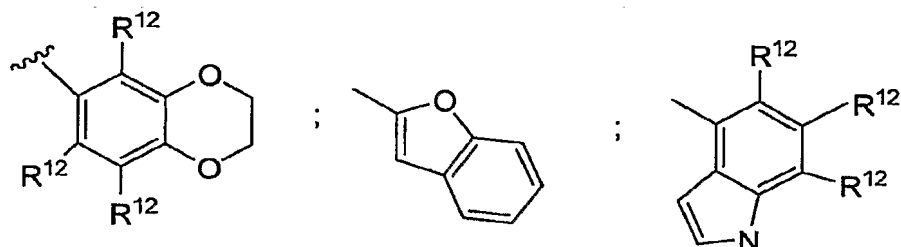
30

【0033】

この実施態様における X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 基の例には

【0034】

【化 8】



40

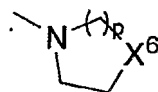
が含まれる。

【0035】

本発明の別の亜群では、HET は構造：

【0036】

【化 9】



を有する 5 または 6 員ヘテロ環式環である。

【0037】

この亜群の 1 つの実施態様では、 p は 2 であり、 X^6 は

(1) $CR^{14}R^{14'}$ (ここで、 R^{14} 及び $R^{14'}$ は好ましくは水素、または場合により置換されているアルキルである。)、

10

(2) NR^{15} (ここで、 R^{15} は好ましくは場合により置換されているアルキルである。)、または

(3) O

からなる群から選択される。

【0038】

変数が式 (I) またはその置換基中に 2 回以上現れる場合、別段の記載がない限り変数は毎回相互に独立している。

【0039】

本明細書中でそれ自体または別の置換基の一部として使用されている用語「アルキル」は、指定されている炭素原子数を有する飽和直鎖または分岐状炭化水素基を意味する (例えば、 C_{1-10} アルキルは 1 ~ 10 個の炭素原子を有するアルキル基を意味する。)。本発明で使用するのに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。アルキル基の例にはメチル、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、ヘキシル等が含まれる。 C_0 アルキルは結合を意味する。

20

【0040】

本明細書中でそれ自体または別の置換基の一部として使用されている用語「シクロアルキル」は、指定されている炭素原子数を有する飽和環式炭化水素基を意味する (例えば、 C_{3-12} シクロアルキルは 3 ~ 12 個の炭素原子を有するシクロアルキル基を意味する。)。本明細書中で使用されている用語「シクロアルキル」には単環式、二環式及び三環式飽和炭素環、並びに架橋及び縮合炭素環系 (例えば、スピロ縮合環系) が含まれる。

30

【0041】

本発明で使用するのに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。単環式シクロアルキル基の例にはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等が含まれる。架橋シクロアルキル基の例にはアダマンチル及びノルボルニルが含まれる。縮合シクロアルキル基の例にはデカヒドロナフタレンが含まれる。

【0042】

本明細書中でそれ自体または別の置換基の一部として使用されている用語「アリール」は芳香族環式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。用語「アリール」には多環系及び単環系が含まれる。本発明で使用するのに好ましいアリール基にはフェニル及びナフチルが含まれる。

40

【0043】

用語「アリール」には、部分的に芳香族である (すなわち、縮合環の 1 つが芳香族であり、他が非芳香族である。) 縮合環式炭化水素環も含まれる。部分的に芳香族であるアリール基の例はインダニルである。

【0044】

用語「ハロ」または「ハロゲン」にはフルオロ、クロロ、ブロモ及びヨードが含まれる。

【0045】

50

本明細書中でそれ自体または別の置換基の一部として使用されている用語「ヘテロアリーール」は、環炭素原子及び少なくとも1個の環ヘテロ原子（O、NまたはS）を有し、構成環の少なくとも1つが芳香族である環式または多環式基を意味する。好ましいヘテロアリーール基は5～12個の環原子を有する。より好ましいヘテロアリーール基は5または6個の環原子を有する。本発明で使用するためのヘテロアリーール基の例にはカルバゾイル、カルポリニル、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、ベンゾイミダゾリル、ベンゾイミダゾロニル、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、チオフェニル、ベンゾチオフェニル、トリアジニル及びトリアゾリル、並びにそのN-オキシドが含まれる。

10

【0046】

用語「ヘテロアリーール」は、部分的に芳香族（すなわち、縮合環の1つが芳香族であり、他が非芳香族である。）である縮合環式ヘテロ環式環をも含む。部分的に芳香族であるヘテロアリーール基の例はベンゾジオキソールである。

【0047】

本明細書中で定義されているヘテロアリーール基が置換されている場合、置換基は、ヘテロアリーール基の環炭素原子にまたは置換を可能とする原子価を有する環ヘテロ原子（すなわち、窒素、酸素または硫黄）に結合され得る。好ましくは、置換基は環炭素原子に結合している。また、ヘテロアリーール基が明細書中に置換基として定義されている場合、結合点はヘテロアリーール基の環炭素原子または結合を可能とする原子価を有する環ヘテロ原子（すなわち、窒素、酸素または硫黄）上にあり得る。好ましくは、結合は環炭素原子にある。

20

【0048】

本発明の化合物の幾つかは少なくとも1つの不斉中心を有する。分子上の各種置換基の種類に応じて追加の不斉中心が存在することがある。不斉中心を有する化合物によりエナンチオマー（光学異性体）及び／またはジアステレオマー（立体配置異性体）が生じ、混合物の形態及び純粋なまたは部分的に精製されている化合物としての考えられるエナンチオマー及びジアステレオマーのすべてが本発明の範囲に含まれると意図される。本発明は上記化合物のすべての異性体を包含すると意味する。

30

【0049】

本明細書中に記載されている化合物は1つ以上の二重結合を含み得、よってシス／トランス異性体及び他の配座異性体が生じ得る。本発明は上記した考えられる異性体のすべて及び前記異性体の混合物を含む。

【0050】

式（I）は、特定位置での明確な立体化学なしに上に示されている。本発明は式（I）を有するすべての立体異性体及びその医薬的に許容され得る塩を含む。

【0051】

エナンチオマー的またはジアステレオマー的に富む化合物の独立的合成またはそのクロマトグラフ分離は、本明細書中に記載されている方法を適当に修飾することにより当業界で公知のようになされ得る。その絶対立体化学は、結晶性生成物または所要により公知の絶対配置を有する不斉中心を含む試薬を用いて誘導体化される結晶性中間体をX線結晶学にかけることにより決定され得る。

40

【0052】

所望により、化合物のラセミ混合物は、個々のエナンチオマーが単離されるように分離され得る。この分離は、当業界で公知の方法により、例えば化合物のラセミ混合物をエナンチオマー的に純粋な化合物にカップリングさせてジアステレオマー混合物を形成した後、標準方法（例えば、分別結晶またはクロマトグラフィー）により個々のジアステレオマ

50

ーを分離する。カップリング反応はしばしばエナンチオマー的に純粋な酸また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、付加したキラル残基を切断することにより純粋なエナンチオマーに変換され得る。これらの化合物のラセミ混合物は、キラル固定相を用いるクロマトグラフ方法によっても直接分離され得、この方法は当業界で公知である。

【0053】

或いは、化合物のエナンチオマーは、公知の立体配置を有する光学的に純粋な出発物質または試薬を用いて当業界で公知の方法により立体選択的に合成することにより得られ得る。

【0054】

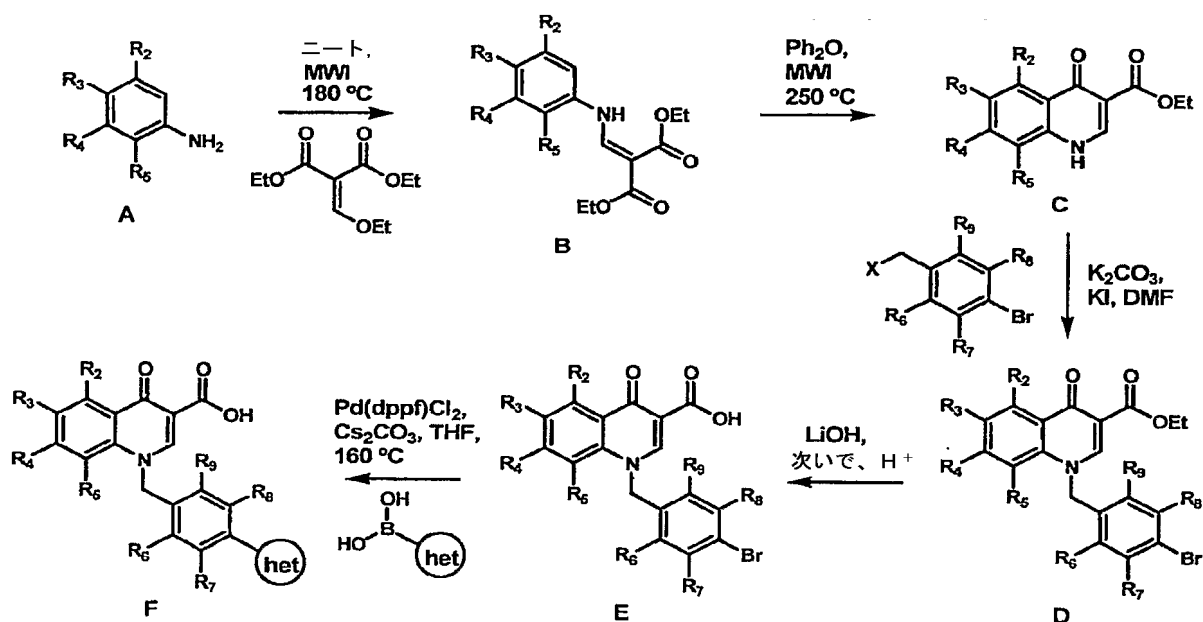
一般的製造

本発明の化合物は、スキーム1に概説されている一般の手順に従って製造され得る。

【0055】

【化10】

スキーム1



【0056】

アニリンAとエトキシメチレンマロン酸ジエチルのニート混合物を180℃でマイクロ波照射すると、エナミンBが生ずる。混合物をフェニルエーテルで希釈し、250℃で照射すると、キノロンコアCが生ずる。アルキル化剤の存在下で塩基で処理すると、N-置換キノロンDが生じ、これを水酸化リチウムを用いて加水分解し、酸性後処理した後、カルボン酸Eが生ずる。化合物Eは、遷移金属触媒の存在下で適切なボロン酸とクロスカップリングすることにより本発明の化合物Fに変換される。

【0057】

上記合成シーケンスの間、関係する分子上の感受性または反応性基のいずれかを保護することが必要であったりまたは望ましいことがある。これは、Protective Groups in Organic Chemistry, J. F. W. McOmie 編, Plenum Press, 1973; 及び T. W. Greene & P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991に記載されているような慣用の保護基を用いてなされ得る。保護基は当業界で公知の方法により都合のよい後続段階で除去され得る。

【0058】

本発明の化合物及びその製造方法の具体的実施態様は本明細書中の実施例に記載されて

10

20

30

40

50

いる。

【0059】

用語「実質的に純粋」は、単離物質が当業界で公知の分析技術により検定して少なくとも90%の純度、好ましくは95%の純度、より好ましくは99%の純度を有していることを意味する。

【0060】

本明細書中で使用されている用語「ムスカリン性M1受容体」は、Gタンパク質共役受容体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受容体の5つのサブタイプの1つを指す。ムスカリン性受容体のファミリーは、例えばPharmacol. Ther., 1993, 58:319-379; Eur. J. Pharmacol., 1996, 295:93-102; 及びMol. Pharmacol., 2002, 61:1297-1302に記載されている。ムスカリン性受容体が1つ以上のアロステリック部位を含み、一次結合またはオルソステリック部位に結合するムスカリン性リガンドとのアフィニティーを変更し得ることは知られている。例えば、S. Lazarenkoら, Mol. Pharmacol., 2002, 62:6, 1491-1505を参照されたい。

【0061】

本明細書中で使用されている用語「ポジティブアロステリックモジュレーター」及び「アロステリック増強剤」は互換可能に使用され、受容体のアロステリック部位と相互作用して一次結合部位を活性化するリガンドを指す。本発明の化合物はムスカリン性M1受容体のポジティブアロステリックモジュレーターである。例えば、モジュレーターまたは増強剤は動物、特にヒトにおけるムスカリン性M1受容体のオルソステリック部位で内因性リガンド（例えば、アセチルコリンまたはキサノメリン）により生ずる応答を直接または間接的に増大させ得る。

【0062】

アロステリック受容体部位でのリガンドの作用は、当業者に公知のように「アロステリック三元複合体モデル」に従っても理解され得る。アロステリック三元複合体モデルは、ムスカリン性受容体のファミリーに関連してBirdsallら, Life Sciences, 2001, 68:2517-2524に記載されている。アロステリック結合部位の役割に関する一般的記載については、Christopoulos, Nature Reviews: Drug Discovery, 2002, 1:198-210を参照されたい。

【0063】

本発明の化合物はムスカリン性M1受容体のオルソ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て、M1受容体のオルソステリック部位での内因性リガンドアセチルコリンにより生ずる応答を増大させると考えられている。また、本発明の化合物はムスカリン性M1受容体のキサノメリン部位とは異なるアロステリック部位に結合して、M1受容体のオルソステリック部位での外因性リガンドキサノメリンにより生ずる応答を増大させるとも考えられている。

【0064】

用語「医薬的に許容され得る塩」は、無機または有機の塩基及び無機または有機の酸を含めた医薬的に許容され得る非毒性の塩基または酸から製造される塩を指す。本発明の化合物は、遊離塩基形態の化合物中に存在する酸官能基の数に応じてモノ、ジまたはトリ塩であり得る。遊離塩基及び無機塩基から誘導される塩には、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅、第一鉄、第二鉄、リチウム、マグネシウム、第一マンガン、第二マンガン、カリウム、ナトリウム、亜鉛等が含まれる。アンモニウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、カリウム塩及びナトリウム塩が特に好ましい。固体形態の塩は2つ以上の結晶構造で存在し得、水和物の形態もとる得る。医薬的に許容され得る有機非毒性塩基から誘導される塩には、第1級、第2級及び第3級アミン、天然に存在する置換アミンを含めた置換アミン、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、ヒドラバミン、イソプロピルアミン、リシン、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、トロメタミン等の塩が含まれる。本発明の化合物が塩基性の場合、塩は無機酸及び有機酸を含めた医薬的に許容され得る非毒性酸から製造され得る。前記酸には、酢酸、トリフルオロ酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、ショウノウスルホン酸、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等が含まれる。クエン酸、臭化水素酸、塩酸、トリフルオロ酢酸、マレイン酸、リン酸、硫酸、フマル酸及び酒石酸が特に好ましい。

10

【0065】

本発明は、有効量の本明細書中に開示されている式(I)を有する化合物を投与することを含む前記活性を要する患者または被験者(例えば、哺乳動物)におけるM1アロステリックモジュレーターとしての前記化合物の使用に関する。ヒトに加えて、各種の他の哺乳動物が本発明の方法に従って治療され得る。

【0066】

本発明の化合物はアルツハイマー病の治療または回復において有用である。本発明の化合物はムスカリン性M1受容体が媒介する他の疾患、例えば睡眠障害、(急性疼痛、炎症性疼痛及び神経障害性疼痛を含めた)疼痛障害、及び(軽度認知障害を含めた)認知障害の治療または回復においても有用であり得る。本発明の化合物により治療され得る他の状態には、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、(統合失調症による認知欠陥を含めた)統合失調症、21トリソミー(ダウン症候群)、脳アミロイドアンギオパチー、退行性認知症、オランダ型アミロイドーシスを伴う遺伝性大脳出血(HCHWA-D)、クロイツフェルト・ヤコブ疾患、プリオン病、筋萎縮性側索硬化症、進行性核上性麻痺、頭部外傷、卒中、肺炎、封入体筋炎、他の末梢アミロイドーシス、糖尿病及びアテローム性動脈硬化症が含まれる。

20

【0067】

好ましい実施態様において、本発明の化合物はアルツハイマー病、認知障害、疼痛障害及び睡眠障害の治療において有用である。例えば、本発明の化合物は、アルツハイマー型認知症を予防するため、アルツハイマー型の早期、中期または後期認知症を治療するために有用であり得る。

30

【0068】

本発明の化合物が有用であり得る潜在的睡眠状態または障害には、睡眠の質の強化；睡眠の質の向上；睡眠維持の増大；被験者が眠ろうと試みた時間で割った被験者が眠っている時間から計算される値の上昇；睡眠の潜伏または開始の減少(寝入るのにかかる時間)；寝入り難さの減少；睡眠連続性の増加；睡眠中に覚醒する回数の減少；夜間覚醒の減少；寝始めた後覚醒するまでの時間の減少；全睡眠量の増加；睡眠の細分化の減少；REM睡眠発作のタイミング、頻度または期間の変化；ステージ2睡眠の量及び%の増加；徐波睡眠の促進；睡眠中のEEG-デルタ活性の強化；昼間機敏さの増加；昼間傾眠の減少；過度の昼間眠気の治療または抑制；不眠；過眠症；ナルコレプシー；睡眠の中断；睡眠時無呼吸；覚醒；夜間ミオクロームス；REM睡眠中断；時差ぼけ；交替勤務者の睡眠障害；睡眠異常；夜鷹症；うつ病、情緒/気分障害、並びに夢遊病及び夜尿症に関連する不眠、並びに老化に伴う睡眠障害；アルツハイマーの日没症候群；日周期リズムに関連する状態、並びに時間帯を横切る旅行及び交替勤務のローテーションスケジュールに関連する精神的及び肉体的障害；副作用としてREM睡眠を減少させる薬物に帰因する状態；非元氣回復睡眠及び筋肉痛により発現される症候群、または睡眠中の呼吸異常に関連する睡眠時無呼吸；及び睡眠の質の低下により生ずる状態が含まれる。

40

【0069】

50

本発明の化合物が有用であり得る疼痛障害には、神経障害性疼痛（例えば、帯状疱疹後神経痛、神経損傷、“ジニア”（例：陰部神経痛）、幻肢痛、根引き抜き損傷、有痛性糖尿病性ニューロパシー、有痛性外傷モノニューロパシー、有痛性多発性ニューロパシー）；（可能性として中枢神経系の任意のレベルの病巣に帰因する）中枢痛症候群；術後痛症候群（例えば、乳房切除術後症候群、開胸術後症候群、断端痛）；骨及び関節痛（変形性関節症）、反復運動痛、歯痛、癌痛、筋筋膜痛（筋肉損傷、線維筋痛）；術中痛（一般手術、婦人科手術）、慢性痛、月経困難症、並びに狭心症に関連する疼痛及び異なる起源の炎症性疼痛（例えば、変形性関節症、関節リウマチ、リウマチ性疾患、腱鞘炎及び痛風）、頭痛、偏頭痛及び群発頭痛、一次痛覚過敏、二次痛覚過敏、一次アロディニア、二次アロディニア、或いは中枢感作に帰因する他の疼痛が含まれる。

10

【0070】

本発明の化合物はジスキネジアを治療または予防するためにも使用され得る。更に、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／または依存性を低下させるため、及び例えばアルコール、オピオイド及びコカインの禁断症状を治療するために使用され得る。

【0071】

本発明の化合物が投与される被験者または患者は通常、M1アロステリックモジュレーションを望んでいる男性または女性のヒトであるが、上記した障害の治療を望んでいる他の哺乳動物、例えばイヌ、ネコ、マウス、ラット、ウシ、ウマ、ヒツジ、家兎、サル、チンパンジーまたは他の類人猿、或いは霊長類も含まれ得る。

20

【0072】

本発明の化合物は、本発明の化合物が有用である疾患または状態の治療において1つ以上の他の薬物と併用され得、こうした併用はいずれかの薬物の単独よりもより安全であるまたはより有効である。加えて、本発明の化合物は、本発明の化合物の副作用または毒性のリスクを治療、予防、コントロール、回復または軽減させる他の薬物の1つ以上と併用され得る。前記した他の薬物は、当該薬物について一般的に使用されているルート及び量で本発明の化合物と同時にまたは順次投与され得る。従って、本発明の医薬組成物には、本発明の化合物に加えて1つ以上の他の活性成分を含有するものが含まれる。配合剤は、単位投与形態の配合品の一部として、または1つ以上の追加薬物を治療レジメンの一部として別々の剤形で投与するキットまたは治療プロトコルとして投与され得る。

30

【0073】

本発明の化合物の配合剤の例には、抗アルツハイマー病剤、例えば β -セクレターゼ阻害剤；アルファ7ニコチンアゴニスト、例えばABT089、SSR180711及びMEM63908； γ -セクレターゼ阻害剤、例えばLY450139及びTAK070；タウリン酸化阻害剤；A β 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；5-HT1aアンタゴニスト、例えばレコゾタン；p25/CDK5阻害剤；NK1/NK3受容体アンタゴニスト；COX-2阻害剤；HMG-CoAレダクターゼ阻害剤；イブプロフェンを含めたNSAID；ビタミンE；（抗アミロイドヒト化モノクローナル抗体を含めた）抗アミロイド抗体、例えばバピネズマブ、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、ロシグリタゾン、ND-1251、VP-025、HT-0712及びEHT-202；CB-1受容体アンタゴニストまたはCB-1受容体逆アゴニスト、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）受容体アンタゴニスト、例えばメマンティン、ネラメキサン及びEVT101；コリンエステラーゼ阻害剤、例えばガラントミン、リバスチグミン、ドネペジル、タクリン、フェンセリン、ラドスチギル及びABT-089；成長ホルモン分泌促進物質、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受容体アンタゴニスト、例えばABT-834、ABT

40

50

829、GSK 189254及びCEP16795；AMPAアゴニストまたはAMPAモジュレーター、例えばCX-717、LY 451395、LY404187及びS-18986；MEM1414、HT0712及びAVE8112を含めたPDE IV阻害剤；GABA_A逆アゴニスト；AZD1080、SAR502250及びCEP16805を含めたGSK3β阻害剤；ニューロンニコチンアゴニスト；選択的M1アゴニスト；並びに微小管アフィニティー調節キナーゼ（MARK）リガンド；或いは、本発明の化合物の効果、安全性、便宜性を高めるかまたは本発明の化合物の望ましくない副作用または毒性を低下させる受容体または酵素に作用する他の薬物との配合剤が含まれる。

【0074】

本発明の化合物の配合剤の例には、疼痛治療用物質、例えば非ステロイド系抗炎症性物質、例えばアスピリン、ジクロフェナク、ジフルニサル、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、ケトロラック、ナプロキセン、オキサプロジン、ピロキシカム、スリダク及びトルメチン；COX-2阻害剤、例えばセレコキシブ、ロフェコキシ、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受容体アンタゴニスト、例えばSSR240612及びNVP5A164；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；（iNOS及びnNOS阻害剤を含めた）一酸化窒素シンターゼ（NOS）阻害剤、例えばSD6010及び274150；ラコサミドを含めたグリシン部位アンタゴニスト；ニューロンニコチンアゴニスト、例えばABT 894；NMDAアンタゴニスト、例えばAZD4282；カリウムチャンネルオープナー；AMPA／カイニン酸受容体アンタゴニスト；カルシウムチャンネルブロッカー、例えばジコノチド及びNMED160；GABA-A受容体IOMジュレーター（例えば、GABA-A受容体アゴニスト）；マトリックスメタロプロテアーゼ（MMP）阻害剤；血栓溶解剤；オピオイド鎮痛剤、例えばコデイン、フェンタニル、ヒドロモルホン、レボルファノール、メペリジン、メサドン、モルヒネ、オキシコドン、オキシモルホン、ペンタゾシン、プロポキシフェン；好中球阻害因子（NIF）；プラミベキソール、ロピニロール；抗コリン作動薬；アマンタジン；モノアミンオキシダーゼB15（“MAO-B”）阻害剤；5HT受容体アゴニストまたはアンタゴニスト；mGlu5アンタゴニスト、例えばAZD9272；アルファアゴニスト、例えばAGNXX／YY；ニューロンニコチンアゴニスト、例えばABT894；NMDA受容体アゴニストまたはアンタゴニスト、例えばAZD4282；NK1アンタゴニスト；選択的セロトニン再取り込み阻害剤（“SSRI”）及び／または選択的セロトニン及びノルエピネフリン再取り込み阻害剤（“SSNRI”）、例えばデュロキセチン；三環式抗うつ作用薬、ノルエピネフリンモジュレーター；リチウム；バルプロエート；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配合剤が含まれる。

【0075】

本発明の化合物は、睡眠の質を高めるためにおよび睡眠障害や睡眠妨害を予防及び治療するために有用な化合物、例えば鎮静薬、催眠薬、不安除去薬、抗精神病薬、抗不安薬、抗ヒスタミン薬、ベンゾジアゼピン、バルビツレート、シクロピロロン、オレキシンアンタゴニスト、アルファ-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めた5HT-2アンタゴニスト、ヒスタミンH3アンタゴニストを含めたヒスタミンアンタゴニスト、ヒスタミンH3逆アゴニスト、イミダゾピリジン、マイナートランクライザー、メラトニンアゴニスト及びアンタゴニスト、メラトニン作動薬、他のオレキシンアンタゴニスト、オレキシンアゴニスト、プロキネチシン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等と一緒に投与され得、前記薬物としてアジナゾラム、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、アルモダフィニル、APD-125、ベンタゼパム、ベンゾ

10

20

30

40

50

クタミン、プロチゾラム、ブプロピオン、ブスピロン、ブタバルビタール、ブタルバルビタール、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、水和クロラル、クロルジアゼポキシド、クロミプラミン、クロナゼパム、クロペリドン、クロラゼペート、クロレテート、クロザピン、クロナゼパム、シプラゼパム、デシプラミン、デキスクラモール、ジアゼパム、ジクロラルフェナゾン、ダイバルプロエックス、ジフェンヒドラミン、ドキシピン、EMD-281014、エプリバンセリン、エスタゾラム、エスゾピクロン、エスクロルビノール、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、フルオキシチン、ホサゼパム、ガボクサドール、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、インディプロン、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、メホバルビタール、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、パロキセチン、ペントバルビタール、ペルラピン、ペルフェナジン、フェネルジン、フェノバルビタール、プラゼパム、プロメタジン、プロボフォール、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、チアガビン、トラカゾレート、トラニルシプロミン、トラゾドン、トリアゾラム、トレピパム、トリセタミド、トリクロホス、トリフロペラジン、トリメトジン、トリミプラミン、ウルダゼパム、ベンラファキシン、ザレプロン、ゾラゼパム、ゾピクロン、ゾルピデム及びその塩、並びにその組合せ等が例示される。或いは、本発明の化合物は物理的方法（例えば、光線治療または電気刺激）の使用と一緒に使用され得る。

10

20

【0076】

別の実施態様では、本発明の化合物は、レボドーパ（場合により、カルビドパまたはベンセラジドのような選択的脳外デカルボキシラーゼ阻害剤を含む。）、抗コリン作動薬、例えばビペリドン（場合により、塩酸塩または乳酸塩として）及び塩酸トリヘキシフェニジル（ベンズヘキソール）、COMT阻害剤、例えばエンタカボン、MOA-B阻害剤、抗酸化剤、A2aアデノシン受容体アンタゴニスト、コリン作動性アゴニスト及びドパーミン受容体アゴニスト、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サールと一緒に使用され得る。

30

【0077】

本明細書中で使用されている用語「組成物」は、所定の量または比率で特定成分を含む製品及び特定量の特定成分の組合せから直接または間接的に生ずる製品を包含すると意図される。医薬組成物に関連するこの用語は、1つ以上の活性成分及び不活性成分からなる担体を含む製品；及び2つ以上の成分の組合せ、複合体化または集合から、1つ以上の成分の解離から、または1つ以上の成分の他のタイプの反応または相互作用から直接または間接的に生ずる製品を包含すると意図される。

【0078】

通常、医薬組成物は活性成分を液体担体及び／または微細な固体担体と均一及び均密に混合した後、必要ならば生成物を所望製剤に成形することにより製造される。式（I）を有する化合物である活性成分は、疾患のプロセスまたは状態に対して所望の効果を生じさせるのに十分な量で医薬組成物中に含まれている。従って、本発明の医薬組成物は、本発明の化合物を医薬的に許容され得る担体と混合することにより製造される組成物を包含する。

40

【0079】

担体は、投与、例えば経口または（静脈内を含めた）非経口のために所望する製剤の形態に応じて広範囲の各種形態をとり得る。よって、本発明の医薬組成物は経口投与に適したばらばらの単位、例えば各々が所定量の活性成分を含有しているカプセル剤、カシェ剤または錠剤として提供され得る。更に、組成物は散剤、顆粒剤、溶液剤または水性液体中懸濁液剤、非水性液剤、水中油型エマルジョン剤もしくは油中水型エマルジョン剤として

50

提供され得る。上記した一般的な剤形に加えて、式（I）で表される化合物またはその医薬的に許容され得る塩は制御放出手段及び／またはデリバリーデバイスによっても投与され得る。

【0080】

経口投与用医薬組成物は医薬組成物を製造するために当業界で公知の方法に従って製造され得る。医薬組成物は、医薬的に上品で口にあう製剤を提供するために甘味料、着香料、着色料及び保存料からなる群から選択される1つ以上の物質を含み得る。錠剤は、活性成分を錠剤の製造に適した非毒性の医薬的に許容され得る賦形剤と混合して含み得る。賦形剤の例は、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、リン酸カルシウムまたはリン酸ナトリウム；顆粒化及び崩壊剤、例えばトウモロコシデンプンまたはアルギン酸；結合剤、例えばデンプン、ゼラチンまたはアカシア；及び滑沢剤、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸またはタルクであり得る。錠剤にコーティングを被せていなくても、胃腸管での崩壊及び吸収を遅らせて、長期間にわたり持続作用を与えるためにコーティングを公知技術により被せてもよい。

10

【0081】

本発明の化合物を含有する錠剤は、場合により1つ以上の補助成分または佐剤と一緒に圧縮または成形することにより製造され得る。圧縮錠は、適当な機械において自由流動形態（例えば、粉末または顆粒状）の活性成分を場合により結合剤、滑沢剤、不活性希釈剤、界面活性または分散剤と混合して圧縮することにより製造され得る。成形錠は、適当な機械において不活性液体希釈剤で湿らせた粉末状化合物の混合物を成形することにより製造され得る。各錠剤は約0.1～約500mgの活性成分を含有していることが好ましく、各カプセル剤またはカプセル剤は約0.1～約500mgの活性成分を含有していることが好ましい。

20

【0082】

経口投与用組成物は、活性成分が不活性固体希釈剤（例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウムまたはカオリン）と混合されてなる硬ゼラチンカプセル剤として、または活性成分が水または油性媒体（例えば、落花生油、流動パラフィンまたはオリーブ油）と混合されてなる軟ゼラチンカプセル剤としても提供され得る。

【0083】

他の医薬組成物には、水性懸濁液の製造に適した賦形剤と混合して活性物質を含有している水性懸濁液剤が含まれる。加えて、油性懸濁液剤は、活性成分を植物油（例えば、アラキス油、オリーブ油、ゴマ油または落花生油）または鉱油（例えば、流動パラフィン）中に懸濁させることにより製剤化され得る。油性懸濁液剤は各種賦形剤をも含み得る。本発明の医薬組成物は、賦形剤（例えば、甘味料及び着香料）をも含んでいてもよい水中油型エマルジョン剤の形態をもとり得る。

30

【0084】

医薬組成物は、滅菌注射用水性または油性懸濁液の形態、または前記した滅菌注射用溶液剤または分散液剤を即時調合するための滅菌散剤の形態であり得る。いずれの場合も、最終注射形態は滅菌でなければならず、容易に注射し得るように十分に流動性でなければならない。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。好ましくは、医薬組成物は微生物（例えば、細菌及び真菌）の汚染作用から保護されていなければならない。

40

【0085】

本発明の医薬組成物は、エアゾール剤、クリーム剤、軟膏剤、ローション剤、ダスティングパウダー等のような局所使用に適した形態であり得る。更に、組成物は経皮デバイスで使用するのに適した形態であり得る。これらの製剤は慣用の加工方法により製造され得る。例えば、クリーム剤または軟膏剤は、所望のコンシステンシーを有するクリーム剤または軟膏剤を作成すべく親水性材料及び水を約5～約10重量%の化合物と混合することにより製造される。

【0086】

50

本発明の医薬組成物は、担体が固体である直腸内投与に適した形態でもあり得る。混合物が単位投与座剤を形成することが好ましい。適当な担体にはカカオ脂及び当業界で一般的に使用されている他の材料が含まれる。

【0087】

「医薬的に許容される」とは、担体、希釈剤または賦形剤が製剤の他の成分と相容性でなければならず、そのレシピエントにとって有害であってはならないことを意味する。

【0088】

用語「化合物の投与」または「化合物を投与する」は、治療を要する個人に対して本発明の化合物を個人の身体に導入され得る形態で治療有用な形態及び治療有用な量で与えることを意味する。前記形態には経口剤形、例えば錠剤、カプセル剤、シロップ剤、懸濁液剤等；注入可能剤形、例えばIV、IM、IP等；経皮剤形、例えばクリーム剤、ゼリー剤、散剤またはパッチ剤；口腔内剤形；吸入用散剤、スプレー剤、懸濁液剤等；及び直腸内座剤が含まれるが、これらに限定されない。

【0089】

用語「有効量」または「治療有効量」は、研究者、獣医師、医師または他の臨床医が求めている組織、系、動物またはヒトの生物学的または医学的応答を引き出す当該化合物の量を意味する。

【0090】

本明細書中で使用されている用語「治療」または「治療する」は本発明の化合物の投与を意味し、(1)疾患の症状または徴候を患っているまたは呈している動物における疾患の抑制（すなわち、症状及び／または徴候の更なる発生の停止）、または(2)疾患の病理または徴候を患っているまたは呈している動物における疾患の回復（すなわち、症状及び／または徴候の逆転）が含まれる。

【0091】

本発明の化合物を含有する組成物は、有利には単位投与形態で提供され得、製薬業界に公知の方法により製造され得る。用語「単位投与形態」は、患者または患者に対して薬物を投与する人が全投与成分が収容されている1つの容器またはパッケージを開けるだけですみ、2つ以上の容器またはパッケージから成分と一緒に混合する必要がないようにすべての活性成分及び不活性成分が適当なシステム中で組み合わされている1つの用量を意味する。単位投与形態の典型的な例は、経口投与用錠剤またはカプセル剤、注射用1回投与バイアル、直腸内投与用座剤である。この単位投与形態のリストは決して限定するものと意図されず、単位投与形態の典型例を表しているにすぎない。

【0092】

本発明の化合物を含有する組成物は有利には、患者または患者に対して薬物を投与する人が実際の投与形態を作成するための説明書と一緒に活性成分または不活性成分、担体、希釈剤等であり得る2つ以上の成分が備えられているキットとして提供され得る。前記キットには必要なすべての物質及び成分が収容されており、または患者または患者に対して薬物を投与する人が独立して入手しなければならない材料または成分を使用または作成するための説明書を含んでいてよい。

【0093】

本発明の化合物が適応される障害または疾患を治療または回復させる場合、通常本発明の化合物を動物の体重1kgあたり約0.1～約100mgの一日用量で投与すると満足な結果が得られ、前記した一日用量を1日1回で、2～6回／日に分割して、または持続放出形態で投与することが好ましい。全一日用量は約1.0～約2000mg/kg体重、好ましくは約0.1～約20mg/kg体重である。70kgの成人の場合、全一日用量は通常約7～約1,400mgである。この投与レジメンは最適の治療応答を与えるように調節され得る。化合物は1～4回／日、好ましくは1～2回／日のレジメンで投与され得る。

【0094】

単一投与形態を生ずるように担体材料と組み合わされ得る活性成分の量は、治療対象の

宿主及び具体的投与モードに応じて異なる。例えば、ヒトに対して経口投与しようとする製剤は有利には約0.005mg～約2.5gの活性物質を含有し、これは適切で有用な量の担体材料と配合されている。単位投与形態は通常約0.005～約1000mgの活性成分、典型的には0.005mg、0.01mg、0.05mg、0.25mg、1mg、5mg、25mg、50mg、100mg、200mg、300mg、400mg、500mg、600mg、800mgまたは1000mgを含有し、1日1～3回投与される。

【0095】

しかしながら、特定患者に対する具体的な用量レベル及び投与頻度は、変更可能であり、使用する具体的化合物の活性、該化合物の代謝安定性及び作用時間、年齢、体重、全身健康状態、性別、食事、投与モード及び時間、排泄率、薬物の組合せ、具体的状態の重症度及び治療を受ける宿主を含めた各種要因に依存している。

10

【0096】

化合物のM1受容体ポジティブアロステリックモジュレーターとしての有用性は下記するアッセイを含めた当業界で公知の方法により示され得る。このアッセイは、細胞内カルシウムをFLIPR³⁸⁴蛍光イメージングプレート読取機を用いて測定することによりアセチルコリンムスカリン性M1受容体またはCHOnfat細胞において発現させた他のムスカリン性受容体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設計されている。このアッセイは、FLIPRを用いて基礎またはアセチルコリン刺激Ca²⁺レベルに対する1つまたは幾つかの濃度の試験化合物の効果を研究する。

20

【0097】

化合物を製造し、4分間予備温置する。その後、1つのEC₂₀濃度のアセチルコリンを各ウェル（最終3nM）に添加する。各サンプルの細胞内Ca²⁺レベルを測定し、アセチルコリン対照と比較して、モジュレーター活性を調べる。

【0098】

細胞：CHOnfat/hM1、hM2、hM3またはhM4細胞を384ウェルプレートにおいて18,000細胞/ウェル（100μL）の密度でアッセイの前24時間平板培養する。CHOnfat/hM1及びCHOnfat/hM3増殖培地：90% DMEM（Hi Glucose）；10% HI FBS；2mM L-グルタミン；0.1mM NEAA；Pen-Strep；及び1mg/ml ジェネテシンを添加する。M2Gq i5CHOnfat及びM4Gq i5CHOnfat細胞の場合、追加の600ug/mlのハイグロマイシンを添加する。

30

【0099】

装置：384ウェルプレート、120μL 添加プレート；96ウェルのWhatman 2ml Uniplateインキュベーター、37℃、5% CO₂；Skatron EMBLA-384プレート洗浄機；Multimekピペティングシステム；Genesis Freedom 200システム；Mosquitoシステム；Temo Nanoliteピペティングシステム；及びFLTPR³⁸⁴蛍光イメージングプレート読取機を使用する。

【0100】

緩衝液：アッセイ緩衝液：20mM Hepes、1N NaOH中にまず溶解させた2.5mM プロベネシド（Sigma P-8761）、1% ウシ血清アルブミン（Sigma A-9647）を含むハンクス平衡塩類溶液。染料充填緩衝液：アッセイ緩衝液+1% ウシ胎児血清及びFluo-4AM/プルロニック酸混合物。DMSO（Molecular Probes F-14202）中2mM Fluo-4AMエステルストック。アッセイ中1μMの最終濃度のために緩衝液中の2μMの濃度。緩衝液中0.04%、アッセイ中0.02%の濃度の20% プルロニック酸溶液ストック。

40

【0101】

2mM Fluo-4AM（65μL）を20% プルロニック酸（130μL）と混合する。65mLの全容量に対して生じた溶液及びFBS（650μL）をアッセイ緩衝

50

液を添加する。ポジティブ対照：4-Br-A23187：DMSO中10mM；最終濃度10 μ M。アセチルコリン：水中10mM、アッセイ緩衝液中20 μ M及び30 μ Mの作業ストック、10 μ Mの最終濃度。これを使用して、CHO K1/hM1細胞の最大刺激を調べる。アッセイの予備温置部分に20 μ M（2 $\times$ ）アセチルコリンを添加し、第2の部分に30 μ M（3 $\times$ ）ストックを添加する。（EC₂₀）アセチルコリン：水中10mM、9nM（3 $\times$ ）の作業ストック、アッセイ中の最終濃度は3nMである。試験化合物で予備温置した後これを使用する。試験化合物を含む各ウェルにEC₂₀アセチルコリンを添加して、モジュレーター活性を確認する。24ウェルは対照として3nMアセチルコリンのみを含有している。

【0102】

推定される化合物の活性の測定：

スクリーニングプレート：化合物をGenesis Freedom 200システムを用いて96ウェルプレート（カラム2-11）において滴定し、100% DMSO、15mMの濃度（150 $\times$ ストック濃度）で始め、3倍連続希釈物を用いる。連続希釈化合物（1 μ l）を各ウェルに移すことにより4つの96ウェルプレートをMosquito Nanolitreピペティングシステムを用いて384ウェルプレートと組み合わせ、1mMアセチルコリン（100 $\times$ ストック濃度）を対照として添加する。アッセイ直前に、Temoを用いてアッセイ緩衝液（49 μ l）を384ウェルプレートの各ウェルに添加する。

【0103】

96ウェルのWhatman 2ml Uniplateにおいて、9nM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及び対照ウェルにピペットで入れる。30 μ Mアセチルコリン対照（3 $\times$ ）を対照ウェルに添加し、3 $\times$ アゴニストプレートを384ウェルプレートに移す。

【0104】

細胞を緩衝液（3 $\times$ 100 μ L）で洗浄して、各ウェルに30 μ Lの緩衝液を残す。Multimekを用いて、各ウェルに染料充填緩衝液（30 μ L）を添加し、37 $^{\circ}$ C、5% CO₂で最長1時間温置する。

【0105】

60分後、細胞を緩衝液（3 $\times$ 100 μ L）で洗浄して、各ウェルに30 μ Lの緩衝液を残す。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FLIPRのプラットフォーム上に載せ、ドアを閉じる。バッグランウンド蛍光及び基礎蛍光シグナルを調べるためのシグナル試験を実施する。所要によりレーザー強度を調節する。

【0106】

試験化合物と4分間予備温置すると、1mMアセチルコリン対照と比較することによりM1受容体に対するアゴニスト活性が調べられる。予備温置後、アセチルコリンのEC₂₀値（最終3nM）を添加して、モジュレーター活性を調べる。

【0107】

ムスカリン性FLIPRアッセイの更なる記載は国際特許出願WO 2004/073639中に見つけることができる。

【0108】

特に、以下の実施例の化合物は上記アッセイにおいて活性を有しており、EC₅₀値は通常10 μ M以下であった。この結果は、化合物のM1アロステリックモジュレーターとして使用する際の固有活性を示している。

【0109】

本発明の化合物を製造するための幾つかの方法が本明細書中のスキーム及び実施例に示されている。出発物質は、当業界で公知の手順に従って、または本明細書中に例示されているように作成される。本発明がより十分に理解されるように以下の実施例を提示する。これらの実施例は、例示にすぎず、決して本発明を限定すると解釈されるべきでない。

【実施例1】

10

20

30

40

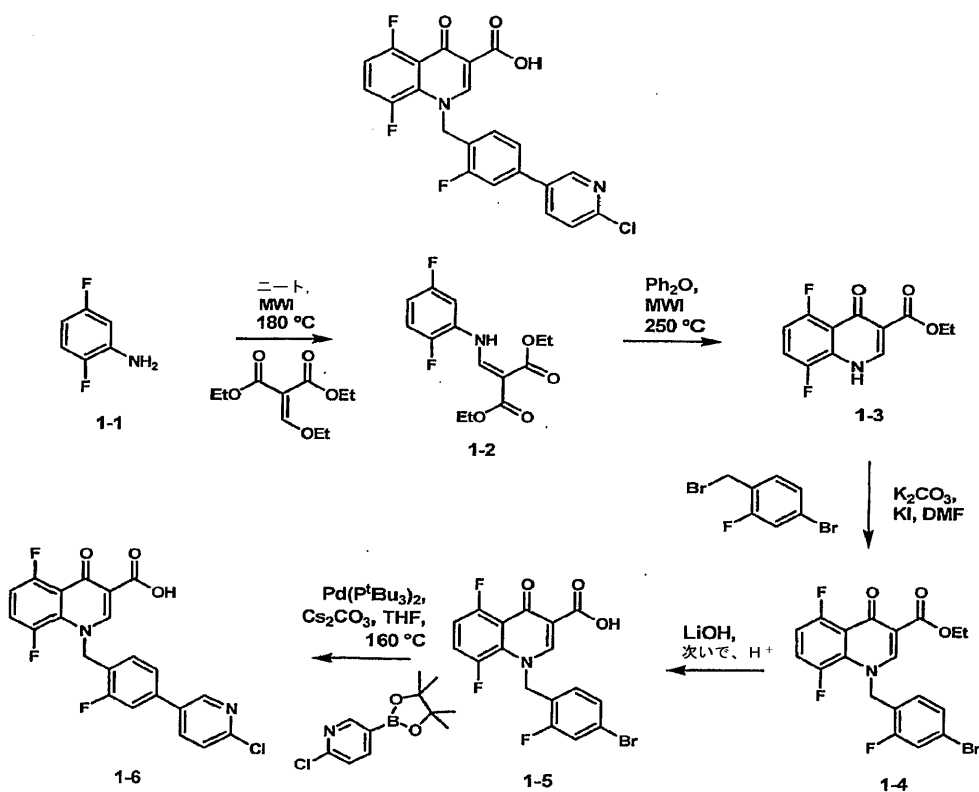
50

【0110】

1- [4- (6-クロロピリジン-3-イル) -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

【0111】

【化11】



10

20

【0112】

1-2

2- ((2, 5-ジフルオロフェニルアミノ) メチレン) マロン酸ジエチル

アニリン 1-1 (1.07 g, 0.835 mL, 8.3ミリモル) 及びエトキシメチレンマロン酸ジエチル (2.7 g, 2.5 mL, 12.5ミリモル) を5 mLバイアル中で合わせた。混合物に Biotage Initiator マイクロ波で180 °Cで20分間照射した。周囲温度まで冷却した後、付加物 1-2 が混合物から沈殿した。固体を濾過により集め、ヘキサンで洗浄して、1-2 (1.83 g, 73%) を結晶性白色固体として得た。エナミン 1-2 はヘキサン中に僅かしか溶解しないので、最少容量 (~10 mL) の溶媒を洗浄するために使用した。物質を更に精製することなく次ステップで使用した。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 11.07 (br d, J=12.3 Hz, 1H), 8.39 (d, J=13.5 Hz, 1H), 7.11 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 6.78 (m, 1H), 4.33 (q, 2H), 4.27 (q, 2H), 1.38 (t, 3H), 1.32 (t, 3H); MS (エレクトロスプレー): m/z 300.2 (MH⁺)。 40

【0113】

1-3

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

エナミン 1-2 (0.46 g, 1.54ミリモル) を5 mLバイアル中に装入し、ジフェニルエーテル (2.5 mL) 中に溶解した。混合物に Biotage Initiator マイクロ波で250 °Cで6時間照射した。周囲温度まで冷却した後、環化生成物 1-3 が混合物から沈殿した。固体を濾過により集め、ヘキサンで洗浄して、1-3 (115 mg, 30%) を結晶性白色固体として得た。キノロン 1-3 はヘキサン中に溶解しなかったため、大量 (~100 mL) の溶媒を洗浄のために使用した。回収された高純度のエ 50

ナミン 1-2 を再び加熱すると、更に 1-3 を得ることができた。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 9.14 (s, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 4.53 (q, 2H), 1.49 (t, 3H); MS (エレクトロスプレー): m/z 254.1 (MH⁺)。

【0114】

1-4

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-カルボン酸エチル

キノロン 1-3 (2.03 g, 8.0 ミリモル) を無水 DMF (40 mL) 中に懸濁し、炭酸カリウム (3.32 g, 24.0 ミリモル)、ヨウ化カリウム (66 mg, 0.4 ミリモル) 及び 4-ブロモ-1-(プロモメチル)-2-フルオロベンゼン (2.36 g, 8.8 ミリモル) で処理した。周囲温度で 24 時間後、反応物を酢酸エチルと飽和水性 NH₄Cl 溶液に分配した。層を分離し、水性層を酢酸エチルで 1 回抽出した。酢酸エチル層を合わせ、溶媒を真空中で除去した。冷 MeOH で 2 回洗浄後、1-4 を純粋な白色固体 (2.28 g, 65%) として得た。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 8.39 (s, 1H), 7.31 (dd, 1H), 7.28-7.20 (m, 2H), 6.98 (m, 1H), 6.85 (app t, 1H), 5.49 (app d, 2H), 4.39 (q, 2H), 1.40 (t, 3H); MS (エレクトロスプレー): m/z 441.1 (MH⁺)。

【0115】

1-5

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

エチルエステル 1-4 (880 mg, 2.0 ミリモル) をジオキサン (10 mL) 中に懸濁し、飽和水性 LiOH 溶液 (2.0 mL) で処理した。16 時間後、反応物を酢酸エチル (20 mL) を収容している分液漏斗中に注ぎ、3N 水性 HCl で酸性化した。生成物はいずれの層にも明らかに溶解し得なかったが、酢酸エチル層中に懸濁したままであった。層を分離し、水性層を EtOAc (2×20 mL) で抽出した。有機層を合わせ、溶媒を真空中で除去して、カルボン酸 1-5 (810 mg, 98%) を白色粉末として得た。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 14.28 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.38-7.24 (m, 2H), 7.16 (m, 1H), 6.87 (app t, 1H), 5.63 (app d, 2H); MS (エレクトロスプレー): m/z 413.0 (MH⁺)。

【0116】

1-6 (実施例 1)

1-[4-(6-クロロピリジン-3-イル)-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

バイアルに臭化アリール 1-5 (150 mg, 0.364 ミリモル)、ボロネートエステル (105 mg, 0.437 ミリモル)、1M 炭酸セシウム溶液 (0.73 mL) 及び THF (2 mL) を装入した。触媒の Pd(P^tBu₃)₂ (4 mg) を添加し、反応物をマイクロ波照射で 160 °C で 10 分間加熱した。冷却後、反応混合物を CH₂Cl₂ (~60 mL)、pH 7 緩衝液 (~30 mL) 及び水 (30 mL) を収容している分液漏斗に移した。CH₂Cl₂ 層を除去し、水性層を CH₂Cl₂ (2×以上) で抽出した。合わせた CH₂Cl₂ 層をセライトパッドを介して濾過し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮して、クロロピリジン 1-6 (108 mg, 67%) を黄色固体として得た。¹H NMR は異性体混合物を示している。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 14.29 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.56 (m, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.33 (m, 1H), 7.16 (m, 2H), 6.87 (app t, 1H), 5.68 (br d, J=3.0 Hz, 2H); MS (エレクトロスプレー): m/z 445.1 (MH⁺)。

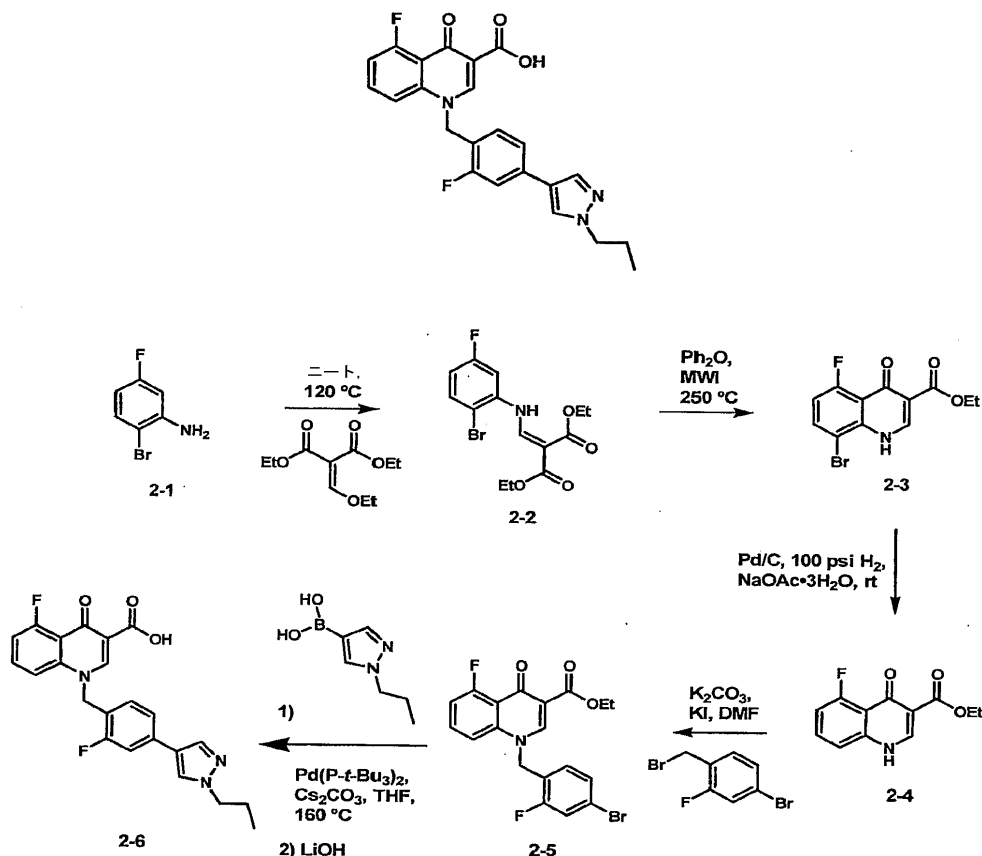
【実施例 2】

【0117】

1-(2-フルオロ-4-(1-プロピル-1H-ピラゾル-4-イル)ベンジル)-5-フルオロ-1,4-ジヒドロオキソキノリン-3-カルボン酸

【0118】

【化12】



【0119】

2-2

{[(2-ブロモ-5-フルオロフェニル)アミノ]メチレン}マロン酸ジエチル
2-1 (200 g, 1053ミリモル) 及びエトキシメチレンマロン酸ジエチル (228 g, 1053ミリモル) をニートで合わせ、120℃に加熱した。2時間後、反応物を熱メタノール (2 L) に注いだ。生じた混合物を10℃まで冷却し、濾過し、メタノールで洗浄した。生成物をN₂下、フィルター上で乾燥して、2-2 (320 g, 84%) を2生成物で得た。MS (エレクトロスプレー) : m/z 315.9 (MH⁺-CO₂)

【0120】

2-3

8-ブロモ-5-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸エチル

ジフェニルエーテル (3.5 L) を250℃に加熱し、2-2 (320 g, 888ミリモル) を添加した。2時間後、反応物を室温まで冷却し、ヘプタン (2 L) を添加した。混合物を濾過し、ヘプタンで洗浄した。生成物をN₂下、フィルター上で乾燥して、2-3 (215 g, 77%) を得た。MS (エレクトロスプレー) : m/z 313.9 (MH⁺)。

【0121】

2-4

5-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸エチル

2 L 容量のパール反応器において炭素担持パラジウム (14 g, 13.2ミリモル)、

10

20

30

40

50

酢酸ナトリウム 3 水和物 (30.3 g, 223 ミリモル) 及び 2-3 (70 g, 223 ミリモル) を合わせた。混合物を真空 / N₂ で 3 回脱ガスした後、100 psi の H₂ を充填した。反応物を室温で一晩攪拌した後、反応が完了した。混合物をセライトパッドを介して濾過し、酢酸で洗浄した。濾液を濃縮して酢酸を除去し、残渣を酢酸エチル中に溶解し、飽和水性 NaHCO₃ で洗浄し、MgSO₄ で乾燥した。次いで、混合物を濾過し、濃縮して、2-4 (19 g, 36%) を褐色固体として得た。¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): 12.27 (br s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.09 (m, 1H), 4.20 (q, 2H), 1.24 (t, 3H); MS (エレクトロスプレー): m/z 236.1 (MH⁺)。

10

【0122】

2-5

1-(4-ブロモ-2-フルオロベンジル)-5-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸エチル

キノロン 2-4 (3 g, 12.7 ミリモル) を無水 DMF (40 mL) 中に懸濁し、炭酸カリウム (4.2 g, 15.0 ミリモル) 及び 4-ブロモ-2-フルオロ-1-(ブロモメチル)-2-フルオロベンゼン (3.5 g, 12.7 ミリモル) で処理した。周囲温度で 24 時間後、反応物を酢酸エチルと飽和水性 NH₄Cl 溶液に分配した。層を分離し、水性層を酢酸エチルで 1 回抽出した。酢酸エチル層を合わせ、溶媒を真空中で除去した。冷 MeOH で 2 回洗浄した後、2-5 を純粋な白色固体 (3.75 g, 70%) として得た。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 8.50 (s, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.34 (dd, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.05 (m, 2H), 6.86 (m, 1H), 5.49 (s, 2H), 4.39 (q, 2H), 1.40 (t, 3H); MS (エレクトロスプレー): m/z 422.1 (MH⁺)。

20

【0123】

2-6

1-(2-フルオロ-4-(1-プロピル-1H-ピラゾル-4-イル)ベンジル)-5-フルオロ-1,4-ジヒドロ-オキソキノリン-3-カルボン酸

マイクロ波バイアルにおいて臭化アリール 2-5 (100 mg, 0.23 ミリモル)、ピラゾールボロン酸 (35 mg, 0.23 ミリモル)、1M Cs₂CO₃ 溶液 (0.5 mL) 及び触媒の Pd(t-BuP)₃ (3 mg) を THF (1 mL) 中で合わせた。混合物をマイクロ波照射下で 160 °C で 10 分間加熱した後、溶媒を蒸発させた。粗な生成物をジオキサン (10 mL) 中に懸濁し、飽和水性 LiOH 溶液 (2.0 mL) で処理した。16 時間後、反応物を酢酸エチル (20 mL) を収容している分液漏斗中に注ぎ、3N 水性 HCl で酸性化した。生成物はいずれの層にも明らかに溶解し得なかったが、酢酸エチル層中に懸濁したままであった。層を分離し、水性層を EtOAc (2 × 20 mL) で抽出した。有機層を合わせ、溶媒を真空中で除去して、カルボン酸 2-6 (70 mg, 72%) を白色粉末として得た。¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): 8.97 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.32 (m, 1H), 7.11 (m, 3H), 5.64 (s, 1H), 4.0 (q, 2H), 1.77 (m, 2H), 0.81 (t, 3H); MS (エレクトロスプレー): m/z 424.1 (MH⁺)。

30

40

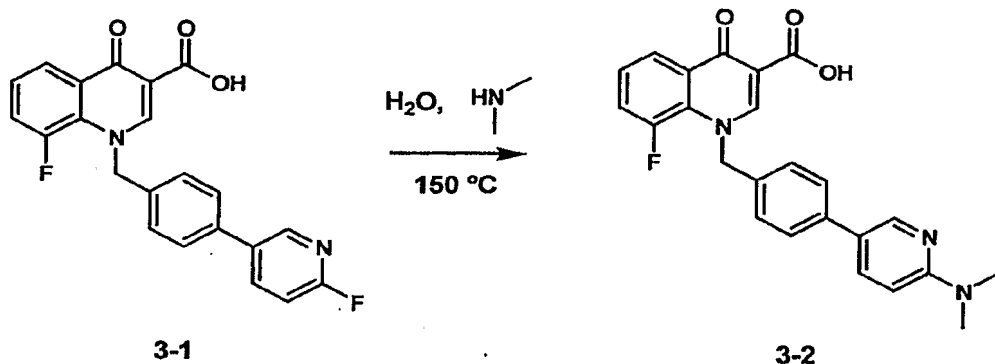
【実施例 3】

【0124】

8-フルオロ-1-{4-[6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル]ベンジル}-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸

【0125】

【化 13】



10

【0126】

3-2

8-フルオロ-1-〔4-〔6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル〕ベンジル〕
-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸

スキーム2に従って製造したフルオロピリジン3-1 (200mg, 0.51ミリモル) 及びジメチルアミンの40重量%水溶液 (1mL) を合わせ、マイクロ波照射下で150℃で5分間加熱した。溶媒を窒素流下で除去し、粗な生成物をmass-guided

HPLCにより精製して、3-2 (152mg, 71%) を淡褐色固体として得た。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz): 8.84 (s, 1H), 8.50 (d, J = 2.1Hz, 1H), 8.40 (m, 1H), 8.01 (dd, J = 9.3, 2.1Hz, 1H), 7.54-7.48 (m, 5H), 7.24 (d, J = 8.7Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.7Hz, 1H), 5.71 (br d, J = 2.4Hz, 2H), 3.36 (s, 6H); MS (エレクトロスプレー): m/z 418.2 (MH⁺)

20

【0127】

水溶液として入手できなかった幾つかの第1級及び第2級アミンもスキーム4に記載されている置換化学と適合であった。これらの場合、過剰のアミンを単にフルオロピリジン及び水 (1mL) に添加し、同一の手順を適用して、3-2の各種アナログを得た。

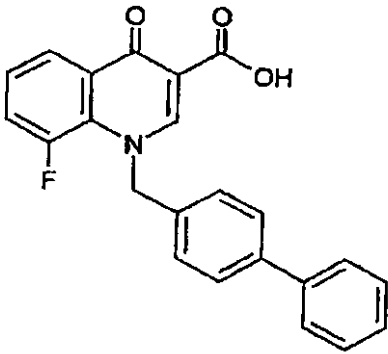
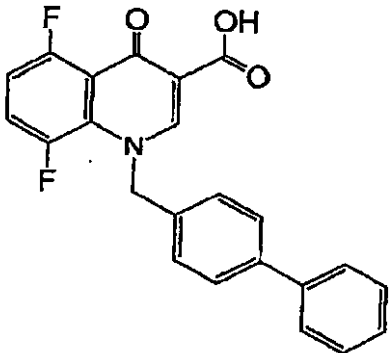
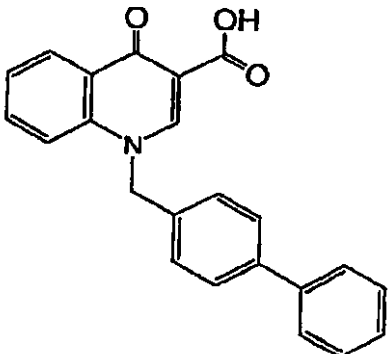
30

【0128】

下記実施例の化合物は上記実施例に記載されているのと同様にして製造した。

【0129】

【表 1】

実施例	構造	親イオン (MH ⁺) m/z	IUPAC名
4		374.1	1-(ビフェニル-4-イルメチル)-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
5		392.1	1-(ビフェニル-4-イルメチル)-5,8-ジフルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸
6		356.1	1-(ビフェニル-4-イルメチル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸

10

20

30

40

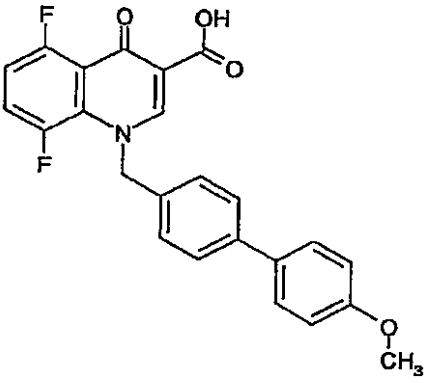
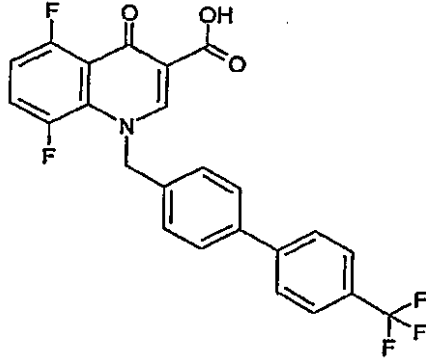
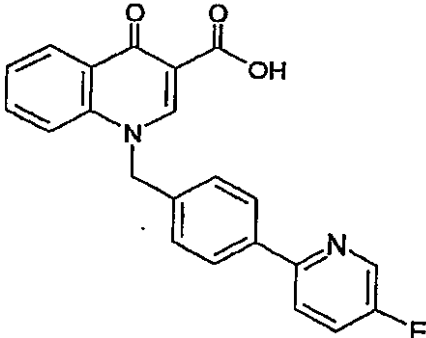
実施例	構造	親イオン (MH ⁺) m/z	IUPAC名
7		374.1	1-(4-ベンジルフェニル)-5-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸
8		410.1	5,8-ジフルオロ-1-[(2'-フルオロビフェニル-4-イル)メチル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸
9		410.1	5,8-ジフルオロ-1-[(3'-フルオロビフェニル-4-イル)メチル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸

10

20

30

40

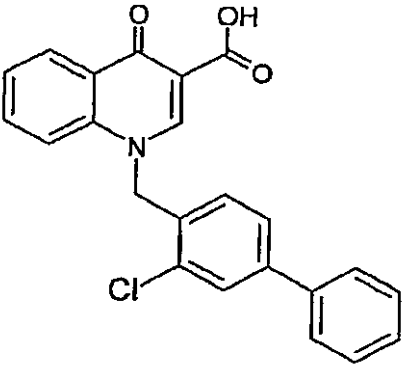
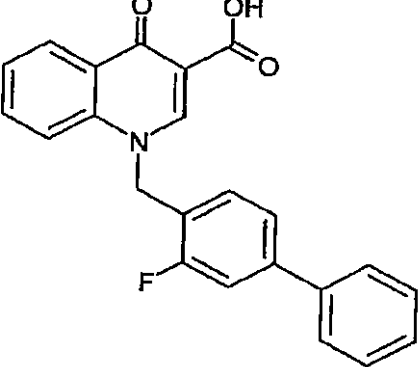
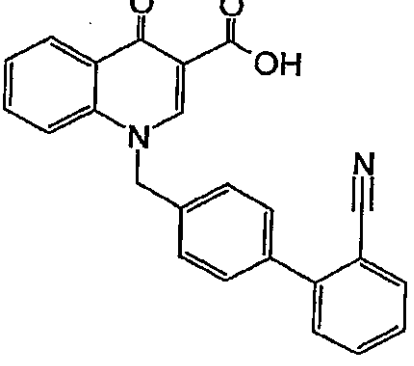
実施例	構造	親イオン (MH ⁺) m/z	IUPAC名
10		422.1	5, 8-ジフルオロ-1-[(4'-メトキシビフェニル-4-イル)メチル]-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸
11		460.0	5, 8-ジフルオロ-4-オキソ-1-[[4'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-4-イル]メチル]-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸
12		375.1	1-[4-(5-フルオロピリジン-2-イル)ベンジル]-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸

10

20

30

40

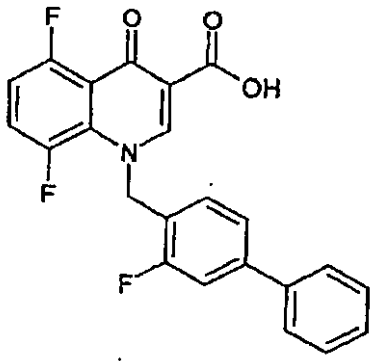
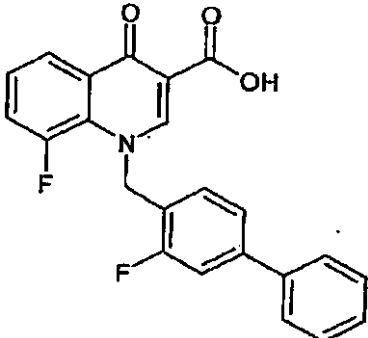
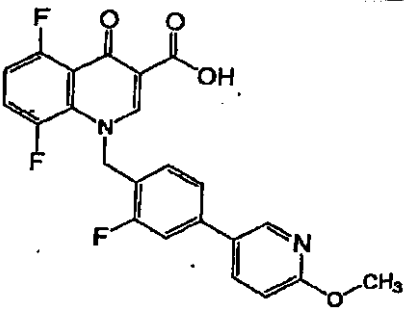
実施例	構造	親イオン (MH ⁺) m/z	IUPAC名
13		390.1	1-[(3-クロロビフェニル-4-イル)メチル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸
14		374.1	1-[(3-フルオロビフェニル-4-イル)メチル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸
15		381.1	1-[(2'-シアノビフェニル-4-イル)メチル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸

10

20

30

40

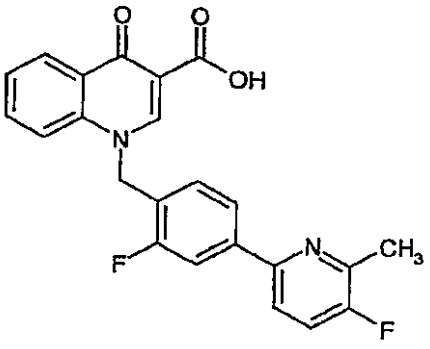
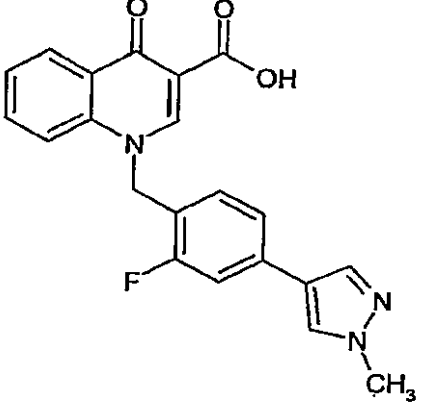
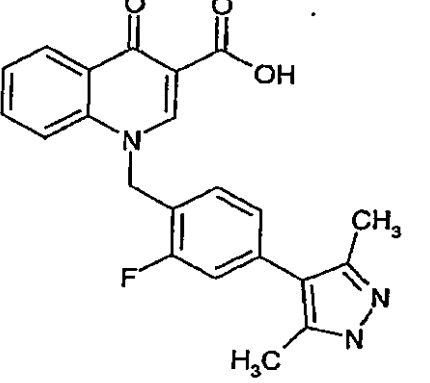
実施例	構造	親イオン (MH ⁺) m/z	IUPAC名
16		410.1	5,8-ジフルオロ-1-[(3-フルオロビフェニル-4-イル)メチル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸
17		392.1	8-フルオロ-1-[(3-フルオロビフェニル-4-イル)メチル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸
18		441.1	5,8-ジフルオロ-1-[2-フルオロ-4-(6-メトキシピリジン-3-イル)ベンジル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸

10

20

30

40

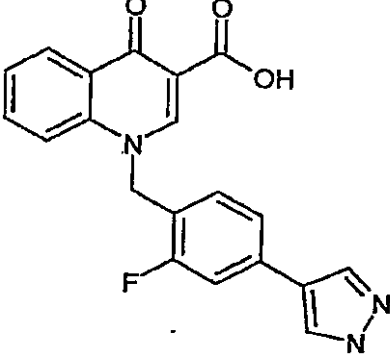
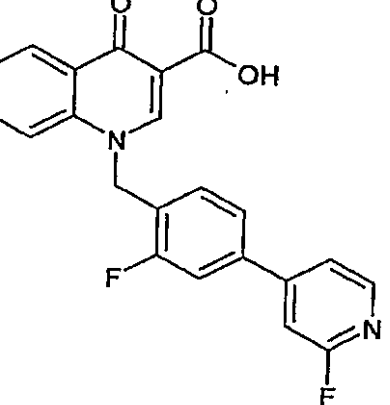
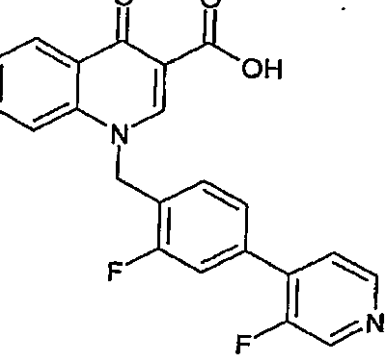
実施例	構造	親イオン (MH ⁺) m/z	IUPAC名
19		407.1	1-[2-フルオロ-4-(5-フルオロ-6-メチルピリジン-2-イル)ベンジル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸
20		378.1	1-[2-フルオロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾル-4-イル)ベンジル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸
21		392.1	1-[4-(3-5-ジメチル-1H-ピラゾル-4-イル)-2-フルオロベンジル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸

10

20

30

40

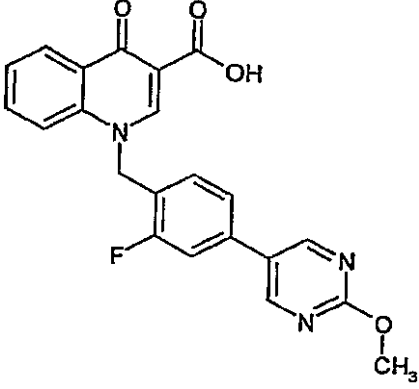
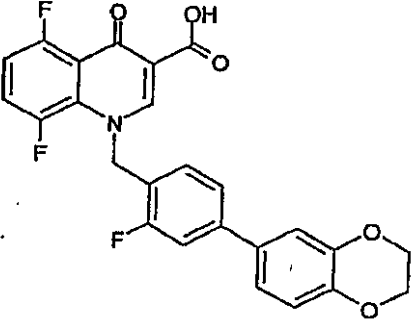
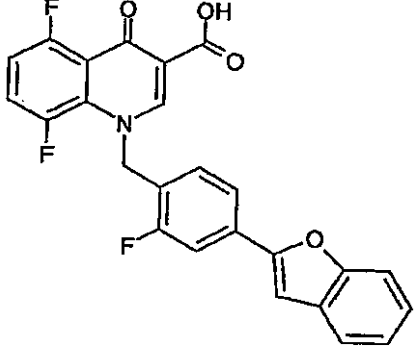
実施例	構造	親イオン (MH ⁺) m/z	IUPAC名
22		364.1	1-〔2-フルオロ-4-(1H-ピラゾル-4-イル)ベンジル〕-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸
23		393.1	1-〔2-フルオロ-4-(2-フルオロピリジン-4-イル)ベンジル〕-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸
24		393.1	1-〔2-フルオロ-4-(3-フルオロピリジン-4-イル)ベンジル〕-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸

10

20

30

40

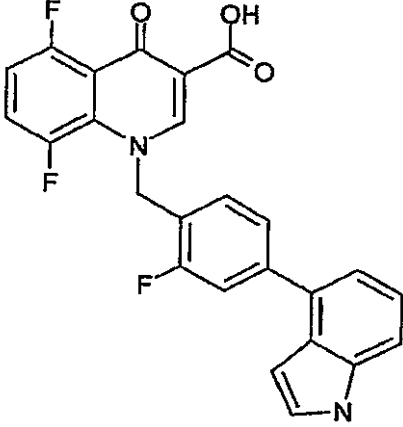
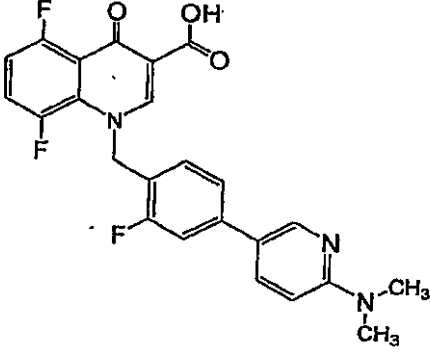
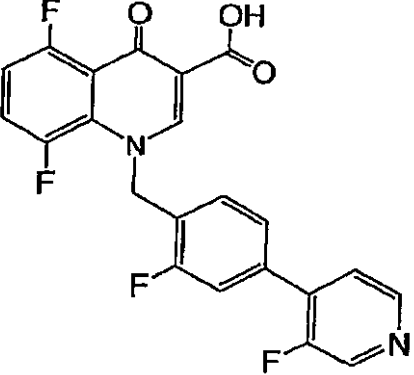
実施例	構造	親イオン (MH ⁺) m/z	IUPAC名
25		406.1	1-[2-フルオロ-4-(2-メトキシピリミジン-5-イル)ベンジル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸
26		467.1	1-[4-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシシン-6-イル)-2-フルオロベンジル]-5,8-ジフルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸
27		450.0	1-[4-(1-ベンゾフラン-2-イル)-2-フルオロベンジル]-5,8-ジフルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸

10

20

30

40

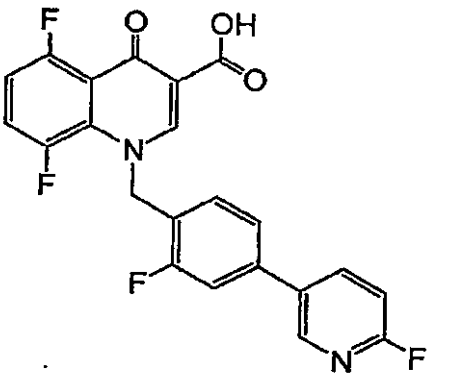
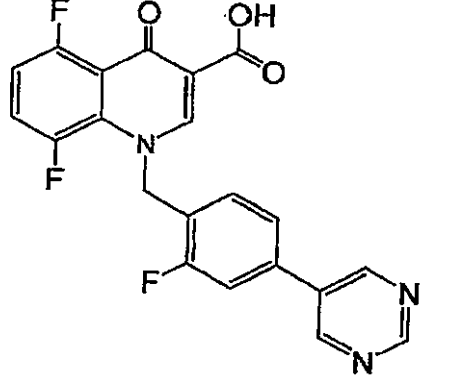
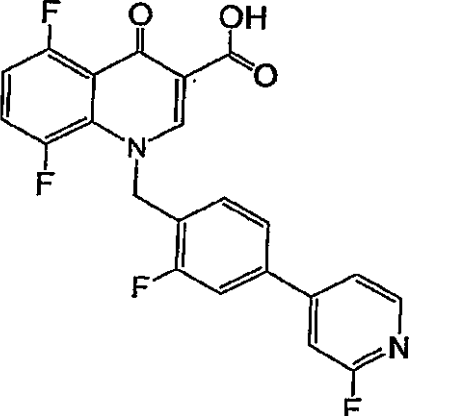
実施例	構造	親イオン (MH ⁺) m/z	IUPAC名
28		449.1	5, 8-ジフルオロ-1-[2-フルオロ-4-(1H-インドル-4-イル)ベンジル]-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸
29		454.1	5, 8-ジフルオロ-1-{2-フルオロ-4-[6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル]ベンジル}-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸
30		429.0	5, 8-ジフルオロ-1-[2-フルオロ-4-(3-フルオロピリジン-4-イル)ベンジル]-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸

10

20

30

40

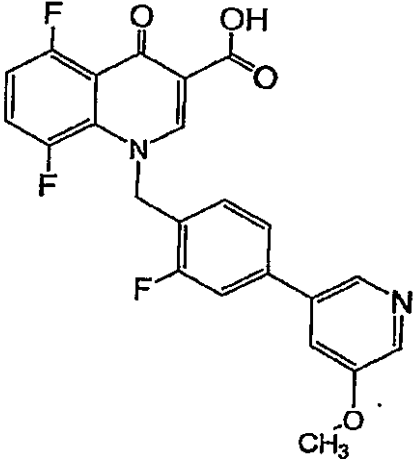
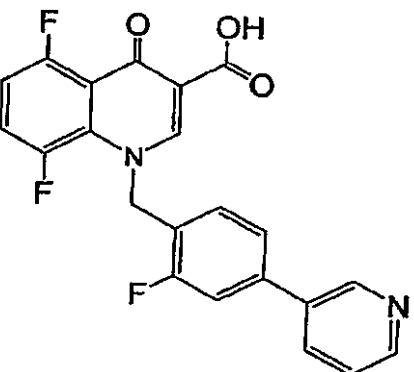
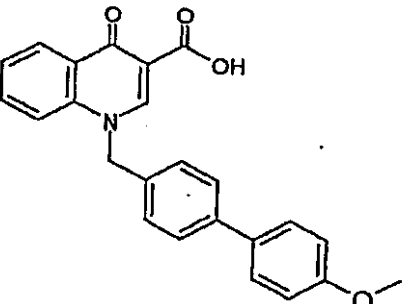
実施例	構造	親イオン (MH ⁺) m/z	IUPAC名
3 1		4 2 9 . 1	5, 8-ジフルオロ-1-[2-フルオロ-4-(6-フルオロピリジン-3-イル)ベンジル]-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸
3 2		4 1 2 . 1	5, 8-ジフルオロ-1-(2-フルオロ-4-ピリミジン-5-イルベンジル)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸
3 3		4 2 9 . 1	5, 8-ジフルオロ-1-[2-フルオロ-4-(2-フルオロピリジン-4-イル)ベンジル]-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸

10

20

30

40

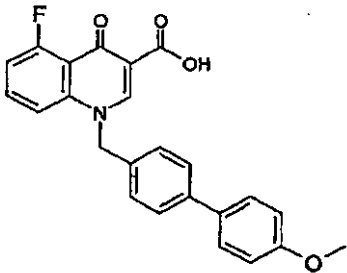
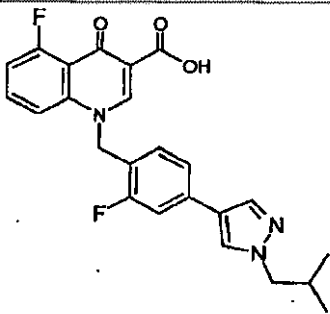
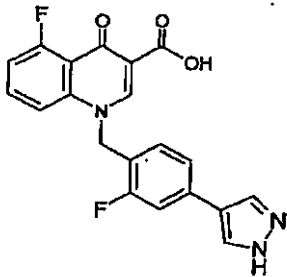
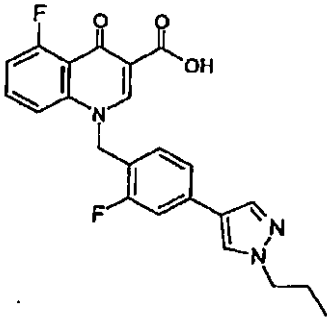
実施例	構造	親イオン (MH ⁺) m/z	IUPAC名
34		441.1	5, 8-ジフルオロ-1-[2-フルオロ-4-(5-メトキシピリジン-3-イル)ベンジル]-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸
35		411.1	5, 8-ジフルオロ-1-(2-フルオロ-4-ピリジン-3-イルベンジル)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸
36		386.1	1-[(4'-メトキシビフェニル-4-イル)メチル]-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸

10

20

30

40

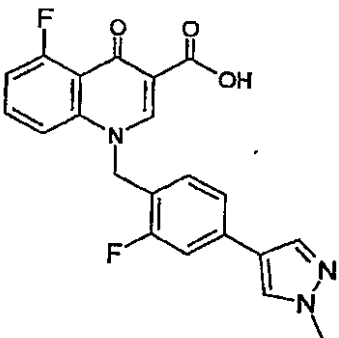
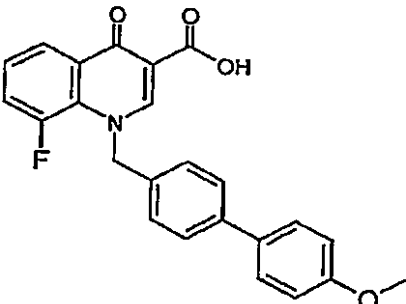
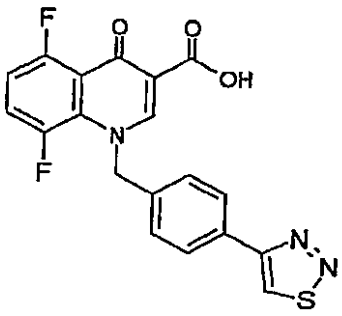
実施例	構造	親イオン (MH+) m/z	IUPAC名
37		404.1	5-フルオロ-1-[(4'-メトキシビフェニル-4-イル)メチル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸
38		438.2	5-フルオロ-1-[2-フルオロ-4-(1-イソプロチル-1H-ピラゾル-4-イル)ベンジル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸
39		382.1	5-フルオロ-1-[2-フルオロ-4-(1H-ピラゾル-4-イル)ベンジル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸
40		424.1	5-フルオロ-1-[2-フルオロ-4-(1-プロピル-1H-ピラゾル-4-イル)ベンジル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸

10

20

30

40

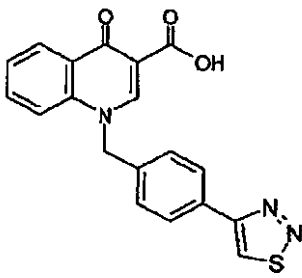
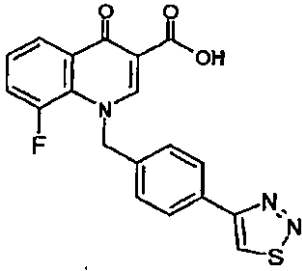
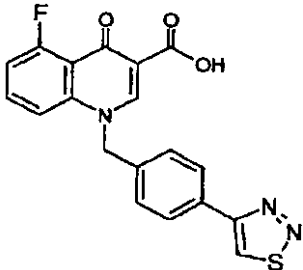
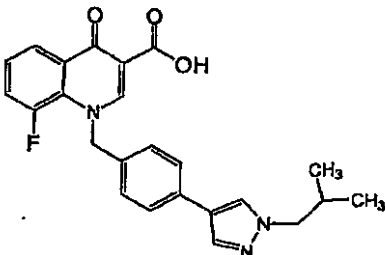
実施例	構造	親イオン (MH ⁺) m/z	IUPAC名
4 1		396.1	5-フルオロ-1-〔2-フルオロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾル-4-イル)ベンジル〕-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸
4 2		404.1	8-フルオロ-1-〔(4'-メトキシビフェニル-4-イル)メチル〕-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸
4 3		400.0	5,8-ジフルオロ-4-オキソ-1-〔4-(1,2,3-チアゾール-4-イル)ベンジル〕-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸

10

20

30

40

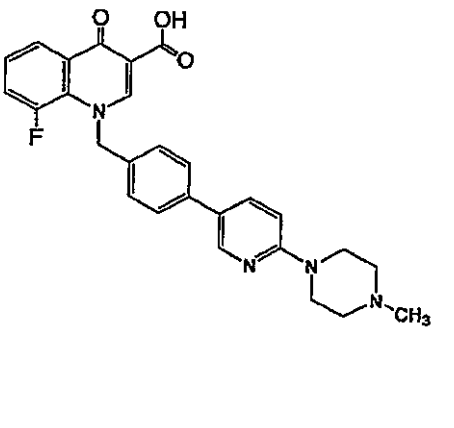
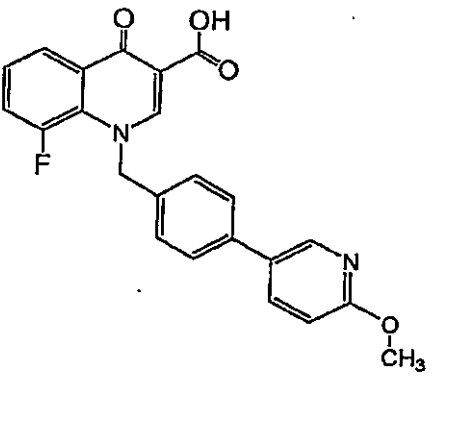
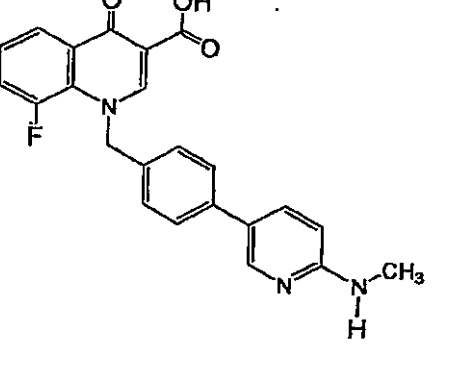
実施例	構造	親イオン (MH ⁺) m/z	IUPAC名
44		364.0	4-オキソ-1-[4-(1,2,3-チアゾル-4-イル)ベンジル]-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸
45		382.0	8-フルオロ-4-オキソ-1-[4-(1,2,3-チアゾル-4-イル)ベンジル]-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸
46		382.0	5-フルオロ-4-オキソ-1-[4-(1,2,3-チアゾル-4-イル)ベンジル]-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸
47		378.1	8-フルオロ-1-[4-(1-イソブチル-1H-ピラゾル-4-イル)ベンジル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸

10

20

30

40

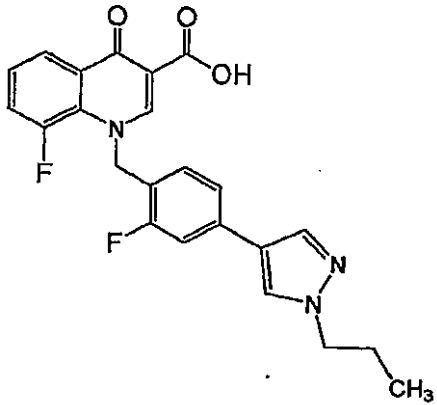
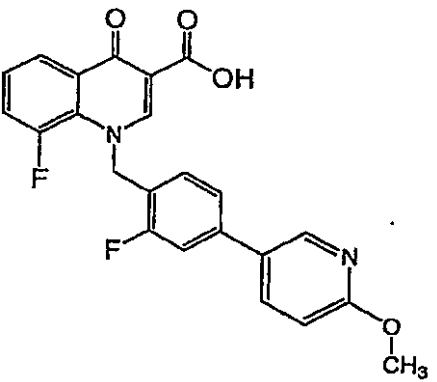
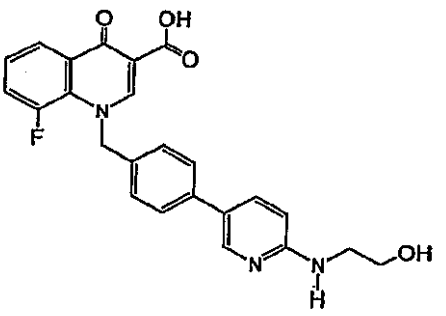
実施例	構造	親イオン (MH ⁺) m/z	IUPAC名
48		473.2	8-フルオロ-1- {4-[6-(4-メチルピペラジニン-1-イル) ピリジン-3-イル] ベンジル} -4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸
49		405.1	8-フルオロ-1- [4-(6-メトキシピリジン-3-イル) ベンジル] -4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸
50		404.1	8-フルオロ-1- {4-[6-(メチルアミノ) ピリジン-3-イル] ベンジル} -4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸

10

20

30

40

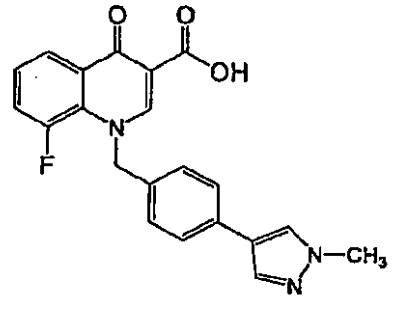
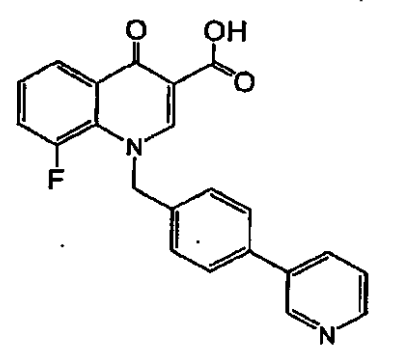
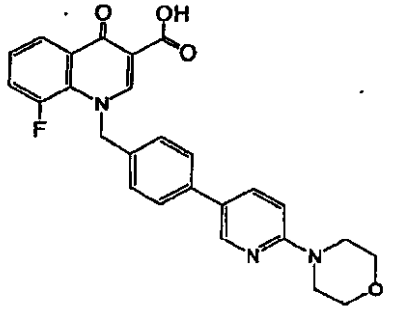
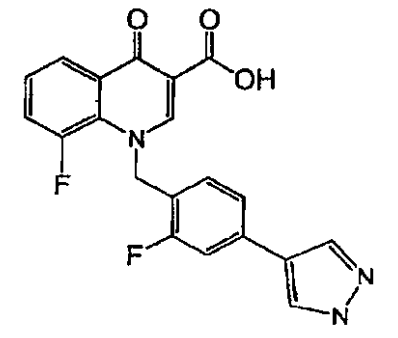
実施例	構造	親イオン (MH ⁺) m/z	IUPAC名
5 1		424.1	8-フルオロ-1-〔2-フルオロ-4-(1-プロピル-1H-ピラゾル-4-イル)ベンジル〕-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸
5 2		423.1	8-フルオロ-1-〔2-フルオロ-4-(6-メトキシピリジン-3-イル)ベンジル〕-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸
5 3		434.2	8-フルオロ-1-(4-{6-[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]ピリジン-3-イル}ベンジル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸

10

20

30

40

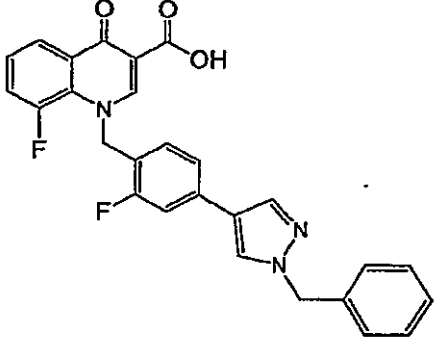
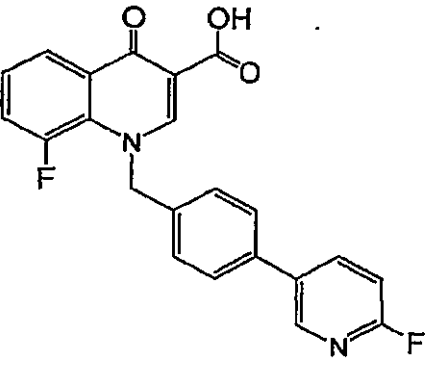
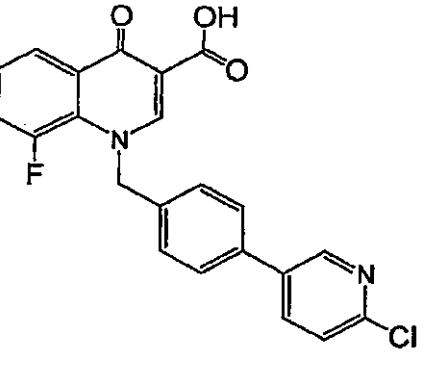
実施例	構造	親イオン (MH ⁺) m/z	IUPAC名
54		377.2	8-フルオロ-1-[4-(1-メチル-1H-ピラゾル-4-イル)ベンジル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸
55		375.1	8-フルオロ-4-オキソ-1-(4-ピリジン-3-イルベンジル)-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸
56		460.2	8-フルオロ-1-[4-(6-モルホリン-4-イルピリジン-3-イル)ベンジル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸
57		382.1	8-フルオロ-1-[2-フルオロ-4-(1H-ピラゾル-4-イル)ベンジル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸

10

20

30

40

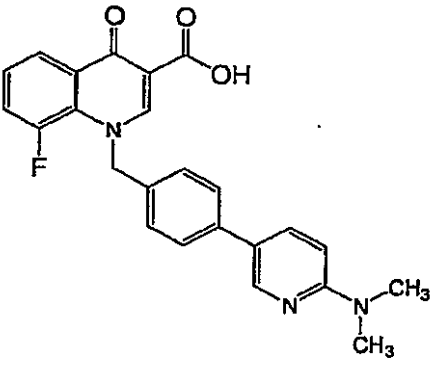
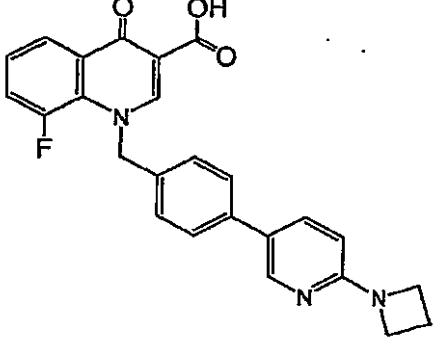
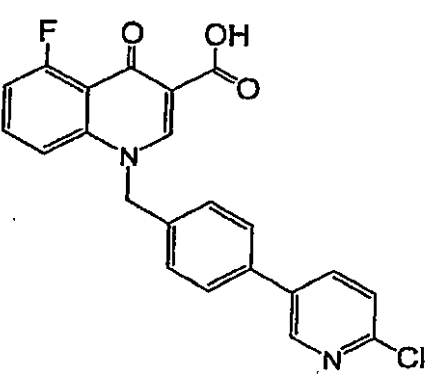
実施例	構造	親イオン (MH ⁺) m/z	IUPAC名
58		472.1	1-[4-(1-ベンジル-1H-ピラゾル-4-イル)-2-フルオロベンジル]-8-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸
59		393.1	8-フルオロ-1-[4-(6-フルオロピリジン-3-イル)ベンジル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸
60		409.1	1-[4-(6-クロロピリジン-3-イル)ベンジル]-8-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸

10

20

30

40

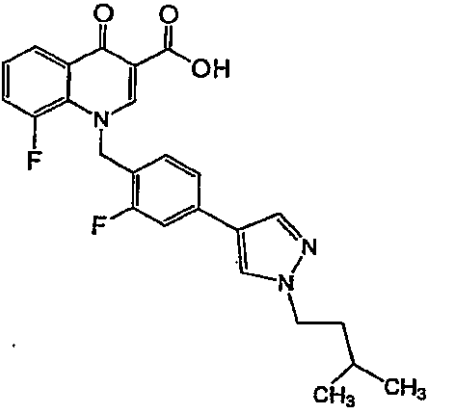
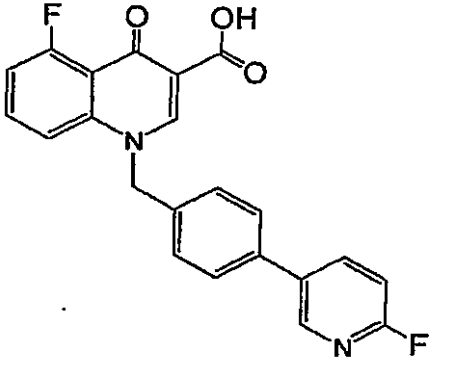
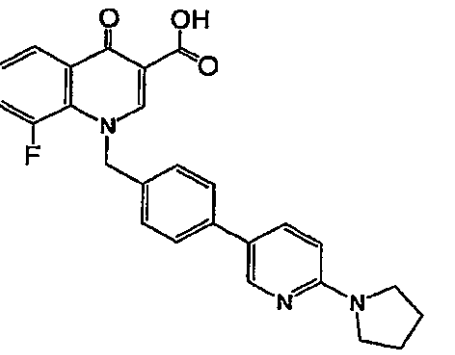
実施例	構造	親イオン (MH ⁺) m/z	IUPAC名
6 1		418.2	1- {4- [6- (ジメチルアミノ) ピリジン-3-イル] ベンジル} -8-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸
6 2		430.2	1- [4- (6-アゼチジン-1-イルピリジン-3-イル) ベンジル] -8-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸
6 3		409.1	1- [4- (6-クロロピリジン-3-イル) ベンジル] -5-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸

10

20

30

40

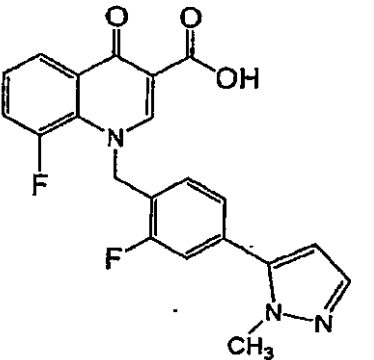
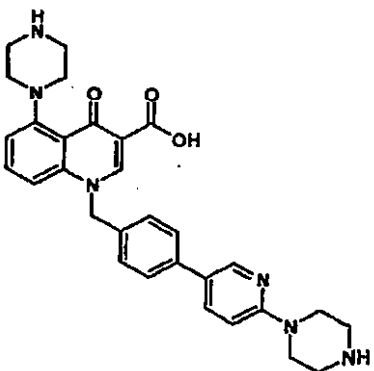
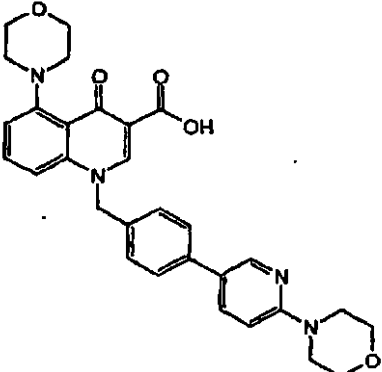
実施例	構造	親イオン (MH ⁺) m/z	IUPAC名
6 4		4 5 2. 2	8-フルオロ-1- { 2-フルオロ-4- [1- (3-メチルブチル) - 1H-ピラゾル-4-イル] ベンジル} - 4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸
6 5		3 9 3. 1	5-フルオロ-1- [4- (6-フルオロピリジン-3-イル) ベンジル] - 4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸
6 6		4 4 4. 2	8-フルオロ-4-オキソ-1- [4- (6-ピロリジン-1-イルピリジン-3-イル) ベンジル] - 1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸

10

20

30

40

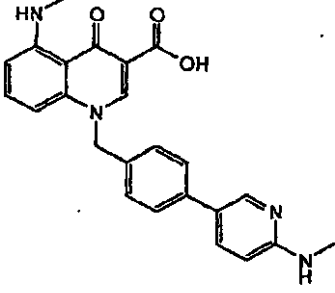
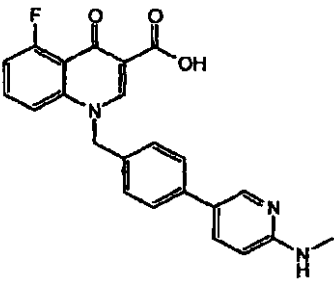
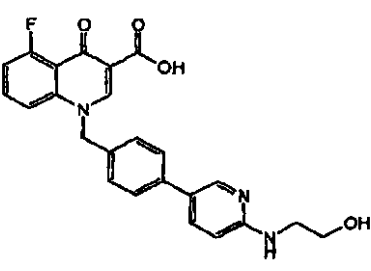
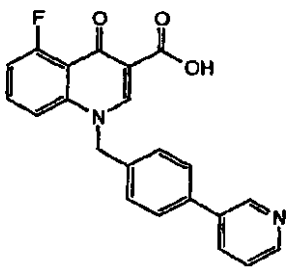
実施例	構造	親イオン (MH ⁺) m/z	IUPAC名
67		396.1	8-フルオロ-1-〔2-フルオロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾル-5-イル)ベンジル〕-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸
68		525.2	4-オキソ-5-ピペラジン-1-イル-1-〔4-(6-ピペラジン-1-イルピリジン-3-イル)ベンジル〕-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸
69		527.2	5-モルホリン-4-イル-1-〔4-(6-モルホリン-4-イルピリジン-3-イル)ベンジル〕-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸

10

20

30

40

実施例	構造	親イオン (MH ⁺) m/z	IUPAC名
70		415.1	5-(メチルアミノ)-1-{4-[6-(メチルアミノ)ピリジン-3-イル]ベンジル}-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸
71		404.1	5-フルオロ-1-{4-[6-(メチルアミノ)ピリジン-3-イル]ベンジル}-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸
72		434.1	5-フルオロ-1-(4-{6-[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]ピリジン-3-イル}ベンジル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸
73		375.1	5-フルオロ-4-オキソ-1-(4-ピリジン-3-イルベンジル)-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸

【0130】

明細書中、以下の略号を使用している。

Me:メチル

Et:エチル

t-Bu:tert-ブチル

Ar:アリール

10

20

30

40

50

P h : フェニル

B n : ベンジル

A c : アセチル

a q : 水性

h : 時

m i n : 分

M O H : 金属水酸化物

T H F : テトラヒドロフラン

M H : 金属水素化物

M W I : マイクロ波照射

r t : 室温

H P L C : 高速液体クロマトグラフィー

【 0 1 3 1 】

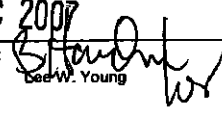
本発明をある具体的実施態様を参照して記載し、説明してきたが、当業者は本発明の趣旨及び範囲を逸脱することなく手順及びプロトコルに各種の改変、変化、修飾、置換、削除または付加を加え得ることを認識している。従って、本発明は請求の範囲を合理的な限り広く解釈されるように請求の範囲により規定される。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 07/14943

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A01N 43/42 (2007.10) USPC - 514/311 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) USPC: 514/311 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC: 514/187, 253.06-253.07, 312, 314 (see search terms below) Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) WEST, Google Scholar: benzyl\$10 near10 \$8quinolone, benzyl quinolone (alzheimer's OR neurodegenerative) m1 receptor		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 97/31000 A1 (HAUGHAN et al.) 28 August 1997 (28.08.1997) p 2, ln 15; p 8, ln 14-30; p 13, ln 10-13	1-21
Y	ABELE et al. Quinolone Oximes: Synthesis, Reactions, and Biological Activity. Chemistry of Heterocyclic Compounds, 2005, Vol 41(2): pp 137-162, p 137, para 1; p 149, structure 91; p 150, structures 99 and 101; p 151, structures 106-107, 108-109 and 114; p 156, structures 135-136	1-21
A	US 2005/0026915 A1 (DAVITA et al.) 03 February 2005 (03.02.2005) entire application	1-21
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "I" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 04 November 2007 (04.11.2007)		Date of mailing of the international search report 20 DEC 2007
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201		Authorized officer:  Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2007)

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/4709 (2006.01)	A 6 1 K 31/4709	
A 6 1 K 31/47 (2006.01)	A 6 1 K 31/47	
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 25/20 (2006.01)	A 6 1 P 25/20	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 9/12 (2006.01)	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 13/10 (2006.01)	A 6 1 P 13/10	
A 6 1 P 27/06 (2006.01)	A 6 1 P 27/06	
A 6 1 P 25/18 (2006.01)	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 1/18 (2006.01)	A 6 1 P 1/18	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
	A 6 1 P 9/10	1 0 1

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(74)代理人 100119253

弁理士 金山 賢教

(74)代理人 100103920

弁理士 大崎 勝真

(74)代理人 100124855

弁理士 坪倉 道明

(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、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

(72)発明者 シベ, ウィリアム・デュー

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

(72)発明者 ヤン, フェン

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

(72)発明者 バンダ, ジェイム・リン

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

Fターム(参考) 4C031 PA05

4C063	AA01	AA03	BB06	CC14	CC22	CC29	CC67	CC76	CC82	DD06
	DD12	DD14	EE01							
4C086	AA01	AA02	AA03	BC29	BC36	BC42	BC50	BC73	BC85	GA02
	GA07	GA08	GA10	GA12	MA02	MA05	NA14	ZA02	ZA05	ZA08
	ZA15	ZA16	ZA33	ZA36	ZA42	ZA45	ZA59	ZA62	ZA66	ZA81
	ZC35	ZC41								