

(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2009-506018

(P2009-506018A)

(43) 公表日 平成21年2月12日 (2009.2.12)

(51) Int.Cl.		F I		テーマコード (参考)
C O 7 D 215/24	(2006.01)	C O 7 D 215/24	C S P	4 C O 6 3
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1	4 C O 8 6
A 6 1 P 25/28	(2006.01)	A 6 1 P 25/28		
A 6 1 P 21/02	(2006.01)	A 6 1 P 21/02		
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00		
審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 73 頁) 最終頁に続く				

(21) 出願番号	特願2008-527513 (P2008-527513)	(71) 出願人	397045220
(86) (22) 出願日	平成18年8月24日 (2006.8.24)		メルツ・ファルマ・ゲゼルシャフト・ミト
(85) 翻訳文提出日	平成20年4月10日 (2008.4.10)		・ベシュレンクテル・ハフツング・ウント
(86) 国際出願番号	PCT/GB2006/003170		・コンパニー・コマンデイトゲゼルシャフ
(87) 国際公開番号	W02007/023290		ト・アウフ・アクティーン
(87) 国際公開日	平成19年3月1日 (2007.3.1)		ドイツ連邦共和国、60318フランクフル
(31) 優先権主張番号	PCT/GB2005/003285		ルト・アム・マイン、エッケンハイメル・
(32) 優先日	平成17年8月24日 (2005.8.24)		ラントストラーセ、100
(33) 優先権主張国	英国 (GB)	(74) 代理人	100069556
			弁理士 江崎 光史
		(74) 代理人	100093919
			弁理士 奥村 義道
		(74) 代理人	100111486
			弁理士 鍛冶澤 實
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 テトラヒドロキノリノン類及び代謝型グルタミン酸受容体のモジュレータとしてのその使用

(57) 【要約】

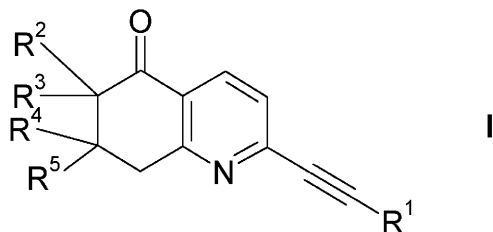
本発明は、エチニル置換された テトラヒドロキノリノン 誘導体及びその薬学的に許容し得る塩に関する。更に、本発明はこのような化合物の製造方法に関する。本発明の化合物はグループ I m G l u R モジュレータであり、それ故に急性 及び（又は） 慢性神経疾患の抑制及び予防に有用である。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I

【化 1】



10

{ 式中、

R¹ はアリール又はヘテロアリールを示し、R² 及び R³ は同一か又は異なっていてよく、水素又はC₁₋₆アルキルを示し、R⁴ 及び R⁵ は同一か又は異なっていてよく、水素又はC₁₋₆アルキルを示し、

そして

上記アリールは、置換されていないフェニル環を示すか、又は同一か又は異なっていてよい置換基 1、2、3、4 又は 5 個によって置換されたフェニル環を示し、これらの置換基はC₁₋₆アルキル（この基は場合により、フッ素原子、塩素原子又は臭素原子 1 種以上によって置換されている。）、C₁₋₆アルコキシ（この基は場合により、フッ素原子、塩素原子又は臭素原子 1 種以上によって置換されている。）、シクロC₃₋₁₂アルキル、ヒドロキシル、F、Cl、Br、I、CN、ニトロ、ジ-C₁₋₆アルキルアミノ、N-シクロC₃₋₁₂アルキル-N-C₁₋₆アルキルアミノ、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、4-C₁₋₆アルキル-ピペラジニル、テトラゾリル、オキサゾリル、フリル、ピロリル、チオフェニル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、オキサジアゾリル、ビルジニル、ピリミジル及びフェニルより成る群から選ばれ、

20

上記ヘテロアリールは、独立して酸素、窒素及び硫黄から選ばれたヘテロ原子 1 ~ 4 個を有する（ヘテロ）芳香族 5 -、6 - 又は 7 - 員環を示し、この場合上記環は置換されていないか、又は同一か又は異なっていてよい置換基 1、2 又は 3 個によって置換され、これらの置換基はC₁₋₆アルキル（この基は場合により、フッ素原子、塩素原子又は臭素原子 1 種以上によって置換されている。）、C₁₋₆アルコキシ（この基は場合により、フッ素原子、塩素原子又は臭素原子 1 種以上によって置換されている。）、シクロC₃₋₁₂アルキル、ヒドロキシル、F、Cl、Br、I、CN、ニトロ、ジ-C₁₋₆アルキルアミノ、N-シクロC₃₋₁₂アルキル-N-C₁₋₆アルキルアミノ、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、4-C₁₋₆アルキル-ピペラジニル、テトラゾリル、オキサゾリル、フリル、ピロリル、チオフェニル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、オキサジアゾリル、ビルジニル、ピリミジル及びフェニルより成る群から選ばれる。}

30

で表わされる化合物

{ ただし、上記式 I で表わされる化合物は、

2-フェニルエチニル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン

40

2-ピリジン-3-イルエチニル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン

2-m-トリルエチニル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン

2-(3-ヒドロキシ-フェニルエチニル)-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン

2-(3-メトキシ-フェニルエチニル)-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン

2-(3-フルオロ-フェニルエチニル)-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン

2-(3-クロロ-フェニルエチニル)-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン

2-(3-ブromo-フェニルエチニル)-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン

3-(5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-キノリン-2-イルエチニル)-ベンゾニトリル

2-チアゾール-5-イルエチニル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン

2-オキサゾール-5-イルエチニル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン

50

7,7-ジメチル-2-ピリジン-3-イルエチニル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン
 7,7-ジメチル-2-m-トリルエチニル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン
 2-(3-ヒドロキシ-フェニルエチニル)-7,7-ジメチル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン
 2-(3-メトキシ-フェニルエチニル)-7,7-ジメチル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン
 2-(3-フルオロ-フェニルエチニル)-7,7-ジメチル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン
 2-(3-クロロ-フェニルエチニル)-7,7-ジメチル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン
 2-(3-ブロモ-フェニルエチニル)-7,7-ジメチル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン
 3-(7,7-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-キノリン-2-イルエチニル)-ベンゾニ
 トリル

7,7-ジメチル-2-チアゾール-5-イルエチニル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン
 7,7-ジメチル-2-オキサゾール-5-イルエチニル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン
 2-(2-フェニル-オキサゾール-5-イルエチニル)-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン 又は
 2-(2-フェニル-チアゾール-5-イルエチニル)-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オンを示さな
 いものとする。]

10

又はその光学的異性体、その薬学的に許容し得る塩、その水和物、その溶媒和物又はその
 多形体。

【請求項 2】

R^2 及び R^3 が同一か又は異なっていてよく、メチル、エチル、n-プロピル、2-プロピル、
 n-ブチル 又は tert-ブチルを示し、そして

R^4 及び R^5 が水素を示す、請求項 1 記載の化合物。

20

【請求項 3】

R^2 及び R^3 が水素を示し、そして

R^4 及び R^5 が同一か又は異なっていてよく、メチル、エチル、n-プロピル、2-プロピル、
 n-ブチル 又は tert-ブチルを示す、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 4】

R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 が同一か又は異なっていてよく、水素、メチル 又は エチルを示す、
 請求項 1 記載の化合物。

【請求項 5】

R^1 がアリールを示し、

そして

30

上記アリールが 置換されていない フェニルを示すか、又は 同一か又は異なる置換基に
 よってモノ - 又はジ - 置換されたフェニルを示し、これらの置換基はメチル、エチル、n-
 プロピル、2-プロピル、n-ブチル、tert-ブチル、ヒドロキシル、メトキシ、エトキシ、n-
 プロボキシ、イソ-プロボキシ、n-ブトキシ、tert-ブトキシ、 CF_3 、 CH_2F 、 CH_2F 、 C_2F_5 、
 OCF_3 、 OC_2F_5 、F、Cl、Br、CN、ピペリジニル、モルホリニル、テトラゾリル、オキサゾリ
 ル、フリル、チオフェニル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、オキサジア
 ザリル、ピルジニル、ピリミジル 及び フェニルより成る群から選ばれる、請求項 1 ~ 4
 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【請求項 6】

アリールが置換されていない フェニルを示すか、又はメタ位に置換基を有するモノ - 又
 はジ - 置換されたフェニルを示す、請求項 5 記載の化合物。

40

【請求項 7】

R^1 が ヘテロアリールを示し、

そして

ヘテロアリールが、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、オキサゾー
 ル-5-イル、チアゾール-5-イルを示し、この際これらの環のそれぞれは 置換されてい
 なくてよい、又はフェニル、メチル、エチル、n-プロピル、2-プロピル、n-ブチル、tert
 -ブチル、ヒドロキシル、メトキシ、エトキシ、n-プロボキシ、イソ-プロボキシ、n-ブ
 トキシ、tert-ブトキシ、 CF_3 、 CH_2F 、 CH_2F 、 C_2F_5 、 OCF_3 、 OC_2F_5 、F、Cl、Br、CN、ピペリジ
 ニル、モルホリニル、テトラゾリル、オキサゾリル、フリル、チオフェニル、イソオキサ

50

ゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、オキサジアゾリル、ビルジニル 又は ピリミジニルによってモノ - 又はジ - 置換されていてよい、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【請求項 8】

- 6,6-ジメチル-2-ピリジン-3-イルエチニル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、
 2-(3-フルオロ-フェニルエチニル)-6,6-ジメチル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、
 2-(3-クロロ-フェニルエチニル)-6,6-ジメチル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、
 2-(3-メトキシ-フェニルエチニル)-6,6-ジメチル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、
 2-(3-ヒドロキシ-フェニルエチニル)-6,6-ジメチル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、
 3-(6,6-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-キノリン-2-イルエチニル)-ベンゾニ
 トリル、 10
 6,6-ジメチル-2-チアゾール-5-イルエチニル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、
 6,6-ジメチル-2-(3-ピペリジン-1-イル-フェニルエチニル)-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5
 -オン、
 7,7-ジメチル-2-(3-ピペリジン-1-イル-フェニルエチニル)-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5
 -オン、
 2-(3-ピペリジン-1-イル-フェニルエチニル)-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、
 2-(3-モルホリン-4-イル-フェニルエチニル)-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、
 7,7-ジメチル-2-(3-モルホリン-4-イル-フェニルエチニル)-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5
 -オン、 20
 6,6-ジメチル-2-(3-モルホリン-4-イル-フェニルエチニル)-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5
 -オン、
 6,6-ジメチル-2-[3-(1H-テトラゾール-5-イル)-フェニルエチニル]-7,8-ジヒドロ-6H-キ
 ノリン-5-オン、
 7,7-ジメチル-2-[3-(1H-テトラゾール-5-イル)-フェニルエチニル]-7,8-ジヒドロ-6H-キ
 ノリン-5-オン、
 2-[3-(1H-テトラゾール-5-イル)-フェニルエチニル]-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン
 、
 2-[3-フルオロ-5-(1H-テトラゾール-5-イル)-フェニルエチニル]-6,6-ジメチル-7,8-ジヒ
 ドロ-6H-キノリン-5-オン、 30
 2-[3-フルオロ-5-(1H-テトラゾール-5-イル)-フェニルエチニル]-7,7-ジメチル-7,8-ジヒ
 ドロ-6H-キノリン-5-オン、
 2-[3-フルオロ-5-(1H-テトラゾール-5-イル)-フェニルエチニル]-7,8-ジヒドロ-6H-キノ
 リン-5-オン、
 2-(3-トリフルオロメチル-フェニルエチニル)-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、
 7,7-ジメチル-2-(3-トリフルオロメチル-フェニルエチニル)-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-
 5-オン、
 6,6-ジメチル-2-(3-トリフルオロメチル-フェニルエチニル)-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-
 5-オン、
 7,7-ジメチル-2-フェニルエチニル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、 40
 6,6-ジメチル-2-フェニルエチニル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、
 2-(4-メチル-チアゾール-2-イルエチニル)-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、
 7,7-ジメチル-2-(4-メチル-チアゾール-2-イルエチニル)-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-
 オン、
 6,6-ジメチル-2-(4-メチル-チアゾール-2-イルエチニル)-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-
 オン、
 2-(4-フルオロ-チアゾール-2-イルエチニル)-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、
 2-(4-フルオロ-チアゾール-2-イルエチニル)-7,7-ジメチル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5
 -オン、
 2-(4-フルオロ-チアゾール-2-イルエチニル)-6,6-ジメチル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン- 50

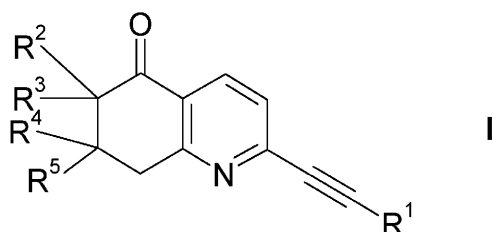
- 5-オン、
 2-(2-フェニル-チアゾール-5-イルエチニル)-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、
 2-(5-フルオロ-ピリジン-3-イルエチニル)-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、
 3-フルオロ-5-(7,7-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-キノリン-2-イルエチニル)-ベンゾニトリル、
 2-(4-フルオロ-5-フェニル-オキサゾール-2-イルエチニル)-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、
 2-(4-フルオロ-5-ピリジン-3-イル-オキサゾール-2-イルエチニル)-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、
 2-(4-フルオロ-5-ピリジン-3-イル-オキサゾール-2-イルエチニル)-7,7-ジメチル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、
 2-(4-フルオロ-5-ピリジン-3-イル-オキサゾール-2-イルエチニル)-6,6-ジメチル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、
 7,7-ジメチル-2-ピリジン-2-イルエチニル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、
 2-ピリジン-2-イルエチニル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、
 6,6-ジメチル-2-ピリジン-2-イルエチニル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、
 6,6-ジメチル-2-(4-メチル-オキサゾール-2-イルエチニル)-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、
 7,7-ジメチル-2-(4-メチル-オキサゾール-2-イルエチニル)-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、
 2-(4-フルオロ-5-ピリジン-3-イル-1H-イミダゾール-2-イルエチニル)-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、
 2-(4-フルオロ-5-ピリジン-3-イル-1H-イミダゾール-2-イルエチニル)-7,7-ジメチル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、
 2-(4-フルオロ-5-ピリジン-3-イル-1H-イミダゾール-2-イルエチニル)-6,6-ジメチル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、
 6,6-ジメチル-2-(4-ピリジン-3-イル-イミダゾール-1-イルエチニル)-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、
 7,7-ジメチル-2-(4-ピリジン-3-イル-イミダゾール-1-イルエチニル)-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、
 2-(4-ピリジン-3-イル-イミダゾール-1-イルエチニル)-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、
 2-チアゾール-2-イルエチニル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、
 2-[1,3,4]チアジアゾール-2-イルエチニル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、
 2-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イルエチニル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、
 2-(1H-テトラゾール-5-イルエチニル)-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、
 6,6-ジメチル-2-[1,3,4]チアジアゾール-2-イルエチニル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、
 7,7-ジメチル-2-[1,3,4]チアジアゾール-2-イルエチニル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、
 7,7-ジメチル-2-(1H-テトラゾール-5-イルエチニル)-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、
 6,6-ジメチル-2-(1H-テトラゾール-5-イルエチニル)-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、
 6,6-ジメチル-2-オキサゾール-5-イルエチニル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、
 2-オキサゾール-2-イルエチニル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、
 6,6-ジメチル-2-オキサゾール-2-イルエチニル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、
 7,7-ジメチル-2-オキサゾール-2-イルエチニル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、
 6,6-ジメチル-2-m-トリルエチニル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、
 7,7-ジメチル-2-(2-フェニル-オキサゾール-5-イルエチニル)-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン

-5-オン、
 6,6-ジメチル-2-(2-フェニル-オキサゾール-5-イルエチニル)-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、
 7,7-ジメチル-2-(5-フェニル-チアゾール-2-イルエチニル)-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、
 6,6-ジメチル-2-(5-フェニル-チアゾール-2-イルエチニル)-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、
 2-(5-フルオロ-ピリジン-3-イルエチニル)-7,7-ジメチル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、
 2-(5-フルオロ-ピリジン-3-イルエチニル)-6,6-ジメチル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、
 3-フルオロ-5-(5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-キノリン-2-イルエチニル)-ベンゾニトリル、
 3-(6,6-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-キノリン-2-イルエチニル)-5-フルオロ-ベンゾニトリル、
 2-(4-フルオロ-5-フェニル-オキサゾール-2-イルエチニル)-7,7-ジメチル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、
 2-(4-フルオロ-5-フェニル-オキサゾール-2-イルエチニル)-6,6-ジメチル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、
 6,6-ジメチル-2-(5-ピリジン-3-イル-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イルエチニル)-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、
 7,7-ジメチル-2-(5-ピリジン-3-イル-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イルエチニル)-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、
 2-(5-ピリジン-3-イル-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イルエチニル)-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、
 から選ばれる、請求項 1 記載の化合物、又はその光学的異性体、その薬学的に許容し得る塩、その水和物、その溶媒和物又はその多形体。

【請求項 9】

式 I

【化 2】



30

{ 式中、

R^1 はアリール又はヘテロアリールを示し、

R^2 及び R^3 は同一か又は異なっていてよく、水素又は C_{1-6} アルキルを示し、

R^4 及び R^5 は同一か又は異なっていてよく、水素又は C_{1-6} アルキルを示し、

そして

上記アリールは、置換されていないフェニル環を示すか、又は同一か又は異なっていてよい置換基 1、2、3、4 又は 5 個によって置換されたフェニル環を示し、これらの置換基は C_{1-6} アルキル (この基は場合により、フッ素原子、塩素原子又は臭素原子 1 種以上によって置換されている。)、 C_{1-6} アルコキシ (この基は場合により、フッ素原子、塩素原子又は臭素原子 1 種以上によって置換されている。)、シクロ C_{3-12} アルキル、ヒドロキシル、F、Cl、Br、I、CN、ニトロ、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ、N-シクロ C_{3-12} アルキル-N- C_{1-6} アルキルアミノ、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、4- C_{1-6} アルキル-ピペラジニル、テトラゾリル、オキサゾリル、フリル、ピロリル、チオフェ

40

50

ニル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、オキサジアゾリル、ピルジニル、
ピリミジル 及びフェニルより成る群から選ばれ、

上記ヘテロアリアルは、独立して酸素、窒素及び硫黄から選ばれたヘテロ原子 1 ~ 4 個を
有する（ヘテロ）芳香族 5 -、6 - 又は 7 - 員環を示し、この場合上記環は置換されてい
ないか、又は同一か又は異なっていてよい置換基 1、2 又は 3 個によって置換され、これ
らの置換基は C_{1-6} アルキル（この基は場合により、フッ素原子、塩素原子又は臭素原子 1
種以上によって置換されている。）、 C_{1-6} アルコキシ（この基は場合により、フッ素原子
、塩素原子又は臭素原子 1 種以上によって置換されている。）、シクロ C_{3-12} アルキル、
ヒドロキシル、F、Cl、Br、I、CN、ニトロ、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ、
N-
シクロ C_{3-12} アルキル-N- C_{1-6} アルキルアミノ、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニ
ル、モルホリニル、4- C_{1-6} アルキル-ピペラジニル、テトラゾリル、オキサゾリル、フリ
ル、ピロリル、チオフェニル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、オキサジ
アゾリル、ピルジニル、ピリミジル及びフェニルより成る群から選ばれる。}

で表わされる、少なくとも 1 種の化合物、又はその光学的異性体、その薬学的に許容し得
る塩、その水和物、その溶媒和物又はその多形体を含む医薬

〔ただし、次の化合物：

2-フェニルエチニル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、

2-ピリジン-3-イルエチニル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、

2-m-トリルエチニル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、

2-(3-ヒドロキシ-フェニルエチニル)-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、

2-(3-メトキシ-フェニルエチニル)-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、

2-(3-フルオロ-フェニルエチニル)-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、

2-(3-クロロ-フェニルエチニル)-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、

2-(3-ブromo-フェニルエチニル)-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、

3-(5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-キノリン-2-イルエチニル)-ベンゾニトリル、

2-チアゾール-5-イルエチニル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、

2-オキサゾール-5-イルエチニル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、

7,7-ジメチル-2-ピリジン-3-イルエチニル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、

7,7-ジメチル-2-m-トリルエチニル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、

2-(3-ヒドロキシ-フェニルエチニル)-7,7-ジメチル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、

2-(3-メトキシ-フェニルエチニル)-7,7-ジメチル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、

2-(3-フルオロ-フェニルエチニル)-7,7-ジメチル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、

2-(3-クロロ-フェニルエチニル)-7,7-ジメチル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、

2-(3-ブromo-フェニルエチニル)-7,7-ジメチル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、

3-(7,7-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-キノリン-2-イルエチニル)-ベンゾニ
トリル

7,7-ジメチル-2-チアゾール-5-イルエチニル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、

7,7-ジメチル-2-オキサゾール-5-イルエチニル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、

2-(2-フェニル-オキサゾール-5-イルエチニル)-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、及び

2-(2-フェニル-チアゾール-5-イルエチニル)-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、

及びその光学的異性体、その薬学的に許容し得る塩、その水和物、その溶媒和物及びその
多形体は含まない。〕。

【請求項 10】

式 I

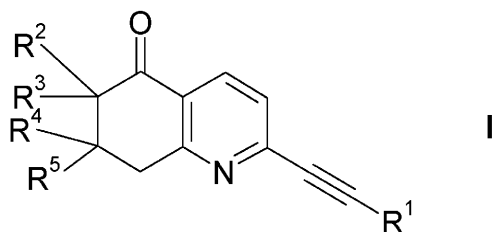
10

20

30

40

【化 3】



{ 式中、

R^1 はアリール又はヘテロアリールを示し、

10

R^2 及び R^3 は同一か又は異なっていてよく、水素又は C_{1-6} アルキルを示し、

R^4 及び R^5 は同一か又は異なっていてよく、水素又は C_{1-6} アルキルを示し、

そして

上記アリールは、置換されていないフェニル環を示すか、又は同一か又は異なっていてよい置換基 1、2、3、4 又は 5 個によって置換されたフェニル環を示し、これらの置換基は C_{1-6} アルキル（この基は場合により、フッ素原子、塩素原子又は臭素原子 1 種以上によって置換されている。）、 C_{1-6} アルコキシ（この基は場合により、フッ素原子、塩素原子又は臭素原子 1 種以上によって置換されている。）、シクロ C_{3-12} アルキル、ヒドロキシル、F、Cl、Br、I、CN、ニトロ、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ、N-シクロ C_{3-12} アルキル-N- C_{1-6} アルキルアミノ、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、4- C_{1-6} アルキル-ピペラジニル、テトラゾリル、オキサゾリル、フリル、ピロリル、チオフェニル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、オキサジアゾリル、ビルジニル、プリミジル及びフェニルより成る群から選ばれ、

20

上記ヘテロアリールは、独立して酸素、窒素及び硫黄から選ばれたヘテロ原子 1 ~ 4 個を有する（ヘテロ）芳香族 5 -、6 - 又は 7 - 員環を示し、この場合上記環は置換されていないか、又は同一か又は異なっていてよい置換基 1、2 又は 3 個によって置換され、これらの置換基は C_{1-6} アルキル（この基は場合により、フッ素原子、塩素原子又は臭素原子 1 種以上によって置換されている。）、 C_{1-6} アルコキシ（この基は場合により、フッ素原子、塩素原子又は臭素原子 1 種以上によって置換されている。）、シクロ C_{3-12} アルキル、ヒドロキシル、F、Cl、Br、I、CN、ニトロ、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ、N-シクロ C_{3-12} アルキル-N- C_{1-6} アルキルアミノ、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、4- C_{1-6} アルキル-ピペラジニル、テトラゾリル、オキサゾリル、フリル、ピロリル、チオフェニル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、オキサジアゾリル、ビルジニル、プリミジル及びフェニルより成る群から選ばれる。}

30

で表わされる化合物、又はその光学的異性体、その薬学的に許容し得る塩、その水和物、その溶媒和物又はその多形体の、ヒトを含む動物の病態又は疾患（この病態又は疾患は mGluR5 モジューレータのモジューラトリ作用によって影響を受けるか又は促進される。）の予防及び（又は）治療用医薬の製造への使用。

【請求項 11】

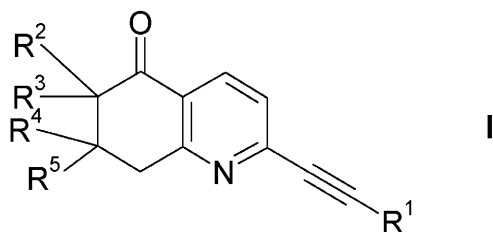
mGluR5 モジューレータがポジティブ mGluR5 モジューレータ 又は mGluR5 アゴニストである、請求項 10 記載の使用。

40

【請求項 12】

式 I

【化 4】



{ 式中、

R^1 はアリール又はヘテロアリールを示し、

10

R^2 及び R^3 は同一か又は異なっていてよく、水素又は C_{1-6} アルキルを示し、

R^4 及び R^5 は同一か又は異なっていてよく、水素又は C_{1-6} アルキルを示し、

そして

上記アリールは、置換されていないフェニル環を示すか、又は同一か又は異なっていてよい置換基 1、2、3、4 又は 5 個によって置換されたフェニル環を示し、これらの置換基は C_{1-6} アルキル（この基は場合により、フッ素原子、塩素原子又は臭素原子 1 種以上によって置換されている。）、 C_{1-6} アルコキシ（この基は場合により、フッ素原子、塩素原子又は臭素原子 1 種以上によって置換されている。）、シクロ C_{3-12} アルキル、ヒドロキシル、F、Cl、Br、I、CN、ニトロ、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ、N-シクロ C_{3-12} アルキル-N- C_{1-6} アルキルアミノ、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、4- C_{1-6} アルキル-ピペラジニル、テトラゾリル、オキサゾリル、フリル、ピロリル、チオフェニル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、オキサジアゾリル、ビルジニル、ピリミジニル 及びフェニルより成る群から選ばれ、

20

上記ヘテロアリールは、独立して酸素、窒素及び硫黄から選ばれたヘテロ原子 1 ~ 4 個を有する（ヘテロ）芳香族 5 -、6 - 又は 7 - 員環を示し、この場合上記環は置換されていないか、又は同一か又は異なっていてよい置換基 1、2 又は 3 個によって置換され、これらの置換基は C_{1-6} アルキル（この基は場合により、フッ素原子、塩素原子又は臭素原子 1 種以上によって置換されている。）、 C_{1-6} アルコキシ（この基は場合により、フッ素原子、塩素原子又は臭素原子 1 種以上によって置換されている。）、シクロ C_{3-12} アルキル、ヒドロキシル、F、Cl、Br、I、CN、ニトロ、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ、N-シクロ C_{3-12} アルキル-N- C_{1-6} アルキルアミノ、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、4- C_{1-6} アルキル-ピペラジニル、テトラゾリル、オキサゾリル、フリル、ピロリル、チオフェニル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、オキサジアゾリル、ビルジニル、ピリミジニル及びフェニルより成る群から選ばれる。}

30

で表わされる化合物、又はその光学的異性体、その薬学的に許容し得る塩、その水和物、その溶媒和物又はその多形体の、AIDS による痴呆、アルツハイマー病、クロイツフェルトヤコブ症候群、牛海綿状脳症（BSE）又はその他のプリオン関連感染、ミトコンドリア機能不全が関与する疾患、 β -アミロイド及び（又は）タウパチーが関与する疾患、たとえばダウン症候群、肝性脳症、ハンティングトン疾患、運動ニューロン疾患、たとえば筋萎縮側索硬化症（ALS）、多発性硬化症（MS）、オリブ橋小脳萎縮、術後認知障害（POCD）、パーキンソン病、パーキンソン痴呆、軽度認知障害、ボクサー認知症、血管性及び前頭葉痴呆、認知機能障害、目のけが又は疾患（たとえば緑内障、網膜症、黄斑変性）、頭部及び脊髄のけが/トラウマ、低血糖症、低酸素症（たとえば周産期のもの）、虚血（たとえば心停止、脳卒中、バイパス手術又は移植に由来する）、けいれん、神経膠腫及びその他の腫瘍、内耳傷害（たとえば耳鳴、音又は薬物-誘発されたこと）、L-ドーパ誘発された及び遅発性ジスキネジー、依存症（addiction）（ニコチン、アルコール、アヘン（opiate）、コカイン、アンフェタミン、肥満及びその他のもの）、不安及びパニック障害、注意欠陥多動性障害（ADHD）、レストレスレッグス症候群 及び 過活動小児、自閉症、発作、けいれん/癲癇、痴呆（たとえばアルツハイマー病、コルサコフ症候群、血管性痴呆、HIV 感染において）、大うつ病性障害又はうつ病（ボルナウイルス

40

50

感染に由来するうつ病を含めて)、両極性躁鬱病、薬物耐性、オピオイドに対する薬物耐性、運動障害、ジストニア、ジスキネジー(たとえば、L-ドーパ誘発ジスキネジア、遅発性ジスキネジー又はハンティングトン疾患において)、脆弱X症候群、ハンチントン舞蹈病、過敏性腸症候群(I B S)、偏頭痛、多発性硬化症、筋痙攣、痛み(慢性及び急性、たとえば炎症性疼痛、神経因性疼痛、異痛、痛覚過敏、侵害受容性疼痛)、パーキンソン病、心的外傷後ストレス障害、統合失調症(陽性及び陰性症状)、痙攣、ツレット症候群、尿失禁、嘔吐、掻痒状態(たとえば掻痒症)、睡眠障害、排尿障害、下部尿路での神経筋障害、逆流性食道炎(GERD)、下部食道括約(L E S)疾患、機能的胃腸管障害、消化不良、逆流、呼吸器感染症、多食症、慢性喉頭炎、喘息(たとえば逆流に関連する喘息(reflux-related asthma))、肺疾患、摂食障害、肥満及び肥満に関連する障害、広場恐怖症、全般性不安障害、強迫性障害、パニック障害、心的外傷後ストレス障害、社会恐怖症、物質誘発性不安障害、妄想性障害、統合失調性感情障害、統合失調症様障害、物質誘発性精神異常及び精神錯乱の予防及び(又は)治療用医薬への製造に、又は 認識促進及び(又は)神経防護作用医薬の製造への使用。

10

【請求項 13】

医薬が、依存症、神経因性疼痛、L-ドーパ誘発及び遅発性ジスキネジー、A L S、脆弱X症候群、パーキンソン病、不安障害、癲癇、統合失調症の陰性及び(又は)陽性症状、認識機能障害の予防及び(又は)治療のためのものであるか、又は認識促進及び(又は)神経防護作用のためのものである、請求項 12 記載の使用。

20

【請求項 14】

有効物質として請求項 1 記載の式 I で表わされる化合物を、1 種以上の薬学的に許容し得る添加剤(excipients)又は賦形剤(vehicles)と共に含む、医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は新規の代謝型グルタミン酸受容体(m G l u R)モジュレータ、それらの合成法及びこのような物質の投与によって神経疾患の治療及び(又は)予防法に関する。

【背景技術】

【0002】

神経刺激は、ニューロンによって放出される神経伝達物質の相互作用を介して中枢神経系(C N S)によって伝達される。この神経伝達物質はもう一つのニューロンの神経受容体に特異的な影響を及ぼす。

30

【0003】

L-グルタミン酸は、哺乳類C N Sにおいて主要の興奮性神経伝達物質であって、したがって大多数の生理学的過程で決定的な役割を果たすと考えられる。グルマート依存刺激受容体は、2つの主要なグループに分けられる。第一のグループはリガンド調節型イオンチャネルを含み、一方第二グループは代謝型グルタミン酸受容体(m G l u R)を含む。代謝型グルタミン酸受容体は、G-蛋白質共役型受容体(G P C R)のサブファミリーである。C N Sの外側で、たとえば慢性痛状態で、イオンチャネル型及び代謝型グルタミン酸受容体の双方の末梢役割に対してますます多くの証拠がある。

40

【0004】

現在、これらのm G l u Rの8種の異なるメンバーが知られている。構造パラメータ、たとえば配列相同性、これらの受容体によって利用される第二メッセンジャーシステム及び低分子量に対するそれらの種々の親和性に基づき、これらの8種の受容体は、3つのグループに分けることができる: m G l u R 1 及びm G l u R 5 は、ホスホリラーゼCに結合するグループ I に属し、そしてそれらの活性化は細胞内カルシウムイオン物質代謝を生じる。m G l u R 2 及びm G l u R 3 の双方はグループ II に属し、そしてm G l u R 4、m G l u R 6、m G l u R 7 及びm G l u R 8 はグループ III に属し、これらのうちの2つはアデニルシクラーゼに負に結合する。すなわちこれらの活性化は第二メッセンジャーc A M P の減少を引き起こし、そしてしそれ自体神経活性(neuronal activity)の

50

損害を引き起こす。

【0005】

グループ I mGluRモジュレータは、シナプス後メカニズムによってシナプス前放出される神経伝達物質グルタミン酸の作用をモジュレートすることを示した。更に、これらのモジュレータはネガティブ及び（又は）ポジティブグループ I mGluRモジュレータであることができるので、このようなモジュレータはこれらの代謝型受容体の作用を増加させるか又は阻害することができる。CNSに影響を及ぼす種々の病態生理学的過程及び疾患状態が異常なグルタミン酸神経伝達に関連すると考えられ、グループ I mGluRモジュレータはCNSのいくつかの領域で発現するのが知られているので、これらの受容体のモジュレータはCNS疾患の処置で治療上有効である可能性がある。

10

【0006】

したがって、グループ I mGluRモジュレータを、急性及び慢性の病的状態、たとえばAIDSによる痴呆、アルツハイマー病、クロイツフェルトヤコブ症候群、牛海綿状脳症（BSE）又はその他のプリオン関連感染、ミトコンドリア機能不全が関与する疾患、 β -アミロイド及び（又は）タウパチーが関与する疾患、たとえばダウン症候群、肝性脳症、ハンティングトン疾患、運動ニューロン疾患、たとえば筋萎縮側索硬化症（ALS）、多発性硬化症（MS）、オリブ橋小脳萎縮、術後認知障害（POCD）、パーキンソン病、パーキンソン痴呆、軽度認知障害、ボクサー痴呆、血管性及び前頭葉痴呆、目のけが、目の疾患（たとえば緑内障、網膜症、黄斑変性）、頭部及び脊髄のけが/トラウマ、低血糖症、低酸素症（たとえば周産期のもの）、虚血（たとえば心停止、脳卒中、バイパス手術又は移植に由来する）、けいれん、神経腫及びその他の腫瘍、内耳傷害（たとえば耳鳴、音又は薬物-誘発されたこと）、L-ドーパ誘発された及び遅発性ジスキネジーにおいて神経保護をもたらすために投与することができる。

20

【0007】

本発明の範囲でのその他の適応症は、下記病態に対する症候学的な影響を包含する：依存症（ニコチン、アルコール、アヘン、コカイン、アンフェタミン、肥満及びその他のもの）、筋萎縮側索硬化症（ALS）、不安及びパニック障害、注意欠陥多動性障害（ADHD）、レストレスレッグス症候群及び過活動小児、自閉症、発作、けいれん/癲癇、痴呆（たとえばアルツハイマー病、コルサコフ症候群、血管性痴呆、HIV感染において）、大うつ病性障害又はうつ病（ボルナウイルス感染に由来するうつ病を含めて）、両極性躁鬱病、薬物耐性（たとえばオピオイドに対する薬物耐性）、運動障害、ジストニア、ジスキネジー（たとえば、L-ドーパ誘発ジスキネジア、遅発性ジスキネジー又はハンティングトン疾患）、脆弱X症候群、ハンチントン舞蹈病、過敏性腸症候群（IBS）、偏頭痛、多発性硬化症、筋痙攣、痛み（慢性及び急性、たとえば炎症性疼痛、神経因性疼痛、異痛、痛覚過敏、侵害受容性疼痛）、パーキンソン病、心的外傷後ストレス障害、統合失調症（陽性及び陰性症状）、痙攣、耳鳴、ツレット症候群、尿失禁、嘔吐、掻痒状態（たとえば掻痒症）、睡眠障害、排尿障害、下部尿路での神経筋障害、逆流性食道炎（GERD）、下部食道括約（LES）疾患、機能的胃腸管障害、消化不良、逆流、呼吸器感染症、多食症、慢性喉頭炎、喘息（たとえば逆流に関連する喘息（reflux-related asthma））、肺疾患、摂食障害、肥満及び肥満に関連する障害。

30

40

【0008】

グループ I mGluRモジュレータに対する更なる適応症は、特定の病態が必ずしも存在しないが、特定の生理学的パラメータを本発明の化合物の投与によって改善することができる適応症、たとえば認識促進を含む。

【0009】

ポジティブモジュレータは、痴呆症及び軽度認知障害の種々のタイプの統合失調症及び認知障害における陽性及び陰性症状の治療に特に有用である。

【0010】

グループ I mGluRモジュレータのうち、mGluR5受容体に対してモジュラトリー効果を示し、したがってこれらのmGluR5受容体の作用に関連する病態又は

50

疾患に影響を及ぼすことができるモジュレータが、特に興味深い。上記病態及び（又は）疾患の予防及び（又は）治療でのmGluR5 モジュレータの有用性に加えて、mGluR5 ポジティブ モジュレータ又はアゴニストは、mGluR5 受容体の不十分な刺激又は活性に関連する病態又は疾患を予防及び（又は）治療することに特に有用である。mGluR5 モジュレータ 及び 特にmGluR5 ポジティブ モジュレータ 又は アゴニストは、依存症（addiction）、神経因性疼痛、L-ドーパ-誘発された及び遅発性ジスキネジー、ALS、脆弱X症候群、パーキンソン病、不安障害、癲癇、統合失調症の陽性及び（又は）陰性症状、認識機能障害の予防及び（又は）治療に、あるいは 認識促進 及び神経防護作用に特に有用である。

【発明の開示】

10

【発明が解決しようとする課題】

【0011】

本発明

本発明者は、本出願人の同時係属国際特許出願第 PCT/GB2005/000717号明細書に記載された化合物の種類（genus）のうち、特定のエチニル置換された テトラヒドロキノロン類が、グループI mGluR モジュレータ 及び 特にmGluR5 モジュレータであることを見出した。したがって、これらの物質は、異常なグルタミン酸神経伝達を伴う病態の治療であるいはグループI mGluR 受容体のモジュレーションが治療的有用性をもたらす治療で治療上有用である。これらの物質は医薬組成物の形で投与されるのが好ましく、その場合 それらの物質は1種以上の薬学的に許容し得る希釈剤、キャリアー、又は賦形剤と共に存在する。

20

【0012】

発明の課題

本発明の課題は、テトラヒドロキノロン グループI mGluR モジュレータである新規医薬化合物及びその医薬組成物を提供することである。本発明の更なる課題は、本発明の化合物又はこれを含む医薬組成物を用いることによって異常なグルタミン酸神経伝達を伴う望ましくないCNS疾患を治療、解消、緩和、軽減又は改善する新規方法を提供することにある。本発明の更なる課題は、テトラヒドロキノロン有効成分の製造方法を提供することである。また、別の課題は、以下に明らかになるであろう、そして更に別の課題は当業者にも明かであろう。

30

【課題を解決するための手段】

【0013】

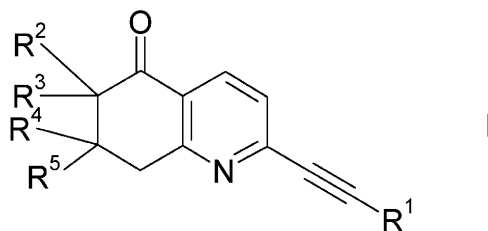
発明の要旨

したがって本発明によって包含されるべきと考えられることは特に次の記載にまとめることができる：

式I

【0014】

【化1】



40

【0015】

{ 式中、

R¹ はアリール又はヘテロアリールを示し、

R² 及び R³ は同一か又は異なっていてよく、水素又はC₁₋₆アルキルを示し、

R⁴ 及びR⁵ は同一か又は異なっていてよく、水素又はC₁₋₆アルキルを示し、

50

そして

上記アリールは、置換されていないフェニル環を示すか、又は同一か又は異なっていてよい置換基1、2、3、4又は5個によって置換されたフェニル環を示し、これらの置換基は C_{1-6} アルキル（この基は場合により、フッ素原子、塩素原子又は臭素原子1種以上によって置換されている。）、 C_{1-6} アルコキシ（この基は場合により、フッ素原子、塩素原子又は臭素原子1種以上によって置換されている。）、シクロ C_{3-12} アルキル、ヒドロキシル、F、Cl、Br、I、CN、ニトロ、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ、N-シクロ C_{3-12} アルキル-N- C_{1-6} アルキルアミノ、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、4- C_{1-6} アルキル-ピペラジニル、テトラゾリル、オキサゾリル、フリル、ピロリル、チオフェニル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、オキサジアゾリル、ビルジニル、ピリミジル及びフェニルより成る群から選ばれ、

上記ヘテロアリールは、独立して酸素、窒素及び硫黄から選ばれたヘテロ原子1～4個を有する（ヘテロ）芳香族5-、6-又は7-員環を示し、この場合上記環は置換されていないか、又は同一か又は異なっていてよい置換基1、2又は3個によって置換され、これらの置換基は C_{1-6} アルキル（この基は場合により、フッ素原子、塩素原子又は臭素原子1種以上によって置換されている。）、 C_{1-6} アルコキシ（この基は場合により、フッ素原子、塩素原子又は臭素原子1種以上によって置換されている。）、シクロ C_{3-12} アルキル、ヒドロキシル、F、Cl、Br、I、CN、ニトロ、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ、N-シクロ C_{3-12} アルキル-N- C_{1-6} アルキルアミノ、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、4- C_{1-6} アルキル-ピペラジニル、テトラゾリル、オキサゾリル、フリル、ピロリル、チオフェニル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、オキサジアゾリル、ビルジニル、ピリミジル及びフェニルより成る群から選ばれる。}

で表わされる化合物

〔ただし、上記式Iで表わされる化合物は、

2-フェニルエチニル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン

2-ピリジン-3-イルエチニル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン

2-m-トリルエチニル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン

2-(3-ヒドロキシ-フェニルエチニル)-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン

2-(3-メトキシ-フェニルエチニル)-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン

2-(3-フルオロ-フェニルエチニル)-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン

2-(3-クロロ-フェニルエチニル)-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン

2-(3-ブromo-フェニルエチニル)-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン

3-(5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-キノリン-2-イルエチニル)-ベンゾニトリル

2-チアゾール-5-イルエチニル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン

2-オキサゾール-5-イルエチニル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン

7,7-ジメチル-2-ピリジン-3-イルエチニル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン

7,7-ジメチル-2-m-トリルエチニル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン

2-(3-ヒドロキシ-フェニルエチニル)-7,7-ジメチル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン

2-(3-メトキシ-フェニルエチニル)-7,7-ジメチル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン

2-(3-フルオロ-フェニルエチニル)-7,7-ジメチル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン

2-(3-クロロ-フェニルエチニル)-7,7-ジメチル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン

2-(3-ブromo-フェニルエチニル)-7,7-ジメチル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン

3-(7,7-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-キノリン-2-イルエチニル)-ベンゾニトリル

7,7-ジメチル-2-チアゾール-5-イルエチニル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン

7,7-ジメチル-2-オキサゾール-5-イルエチニル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン

2-(2-フェニル-オキサゾール-5-イルエチニル)-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン 又は

2-(2-フェニル-チアゾール-5-イルエチニル)-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オンを示さないものとする。]

又はその光学的異性体、その薬学的に許容し得る塩、その水和物、その溶媒和物又はその

多形体。

【0016】

式Iで表わされる上記化合物（式中、 R^2 及び R^3 は同一か又は異なっていてよく、メチル、エチル、*n*-プロピル、2-プロピル、*n*-ブチル 又は *tert*-ブチル を示し、そして R^4 及び R^5 が水素を示す。）。

【0017】

式Iで表わされる上記化合物（式中、 R^2 及び R^3 は水素を示し、そして R^4 及び R^5 は同一か又は異なっていてよく、メチル、エチル、*n*-プロピル、2-プロピル、*n*-ブチル 又は *tert*-ブチルを示す。）。

【0018】

式Iで表わされる上記化合物（式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 は同一か又は異なっていてよく、水素、メチル 又は エチルを示す。）。

10

【0019】

式Iで表わされる上記化合物（式中、 R^1 はアリールを示し、

上記アリールが 置換されていない フェニルを示すか、又は 同一か又は異なる置換基によってモノ - 又はジ - 置換されたフェニルを示し、これらの置換基はメチル、エチル、*n*-プロピル、2-プロピル、*n*-ブチル、*tert*-ブチル、ヒドロキシル、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソ-プロポキシ、*n*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ、 CF_3 、 CH_2F 、 CH_2F 、 C_2F_5 、 OCF_3 、 OC_2F_5 、F、Cl、Br、CN、ピペリジニル、モルホリニル、テトラゾリル、オキサゾリル、フリル、チオフェニル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、オキサジアゾリル、ピルジニル、ピリミジル 及び フェニルより成る群から選ばれる。）。

20

【0020】

式Iで表わされる上記化合物（式中、アリールは 置換されていない フェニル環、又はメタ位に置換基を有するモノ - 又はジ - 置換されたフェニル環を示す。）。

【0021】

式Iで表わされる上記化合物（式中、フェニル環はメタ位でジ-置換され、そしてその置換基は異なる。）。

【0022】

式Iで表わされる上記化合物（式中、置換基はF、CN、ピルジニル、テトラゾリル 及び置換されていない フェニルから選ばれる。）。

30

【0023】

式Iで表わされる上記化合物（式中、 R^1 はヘテロアリールを示し、

そして

ヘテロアリールが、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、オキサゾール-5-イル、チアゾール-5-イルを示し、この際これらの環のそれぞれは 置換されていなくてよい、又はフェニル、メチル、エチル、*n*-プロピル、2-プロピル、*n*-ブチル、*tert*-ブチル、ヒドロキシル、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソ-プロポキシ、*n*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ、 CF_3 、 CH_2F 、 CH_2F 、 C_2F_5 、 OCF_3 、 OC_2F_5 、F、Cl、Br、CN、ピペリジニル、モルホリニル、テトラゾリル、オキサゾリル、フリル、チオフェニル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、オキサジアゾリル、ピルジニル 又は ピリミジルによってモノ - 又はジ - 置換されていてよい。）。

40

【0024】

式Iで表わされる上記化合物（式中、ヘテロアリールは 置換されていない ヘテロアリール環、又はメタ位に置換基を有するモノ - 又はジ - 置換されたヘテロアリール環を示す。）。

【0025】

式Iで表わされる上記化合物（式中、ヘテロアリール環はメタ位でジ-置換され、そしてその置換基は異なる。）。

50

【 0 0 2 6 】

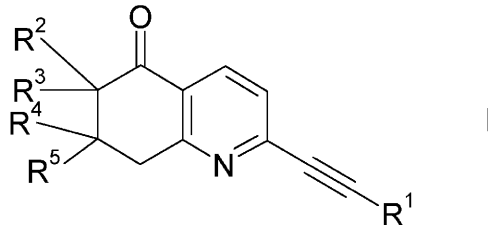
式Iで表わされる上記化合物（式中、その置換基はF、CN、ピルジニル、テトラゾリル及び置換されていないフェニルから選ばれる。）。

【 0 0 2 7 】

更に、異常なグルタミン酸神経伝達に関連する病態又は疾患、又はグループI m G l u R受容体のモジュレーションが治療的有用性をもたらす病態又は疾患のための、ヒトを含む動物生体の治療方法において、式 I

【 0 0 2 8 】

【化2】



10

【 0 0 2 9 】

{ 式中、

R^1 はアリール又はヘテロアリールを示し、

R^2 及び R^3 は同一か又は異なっていてよく、水素又は C_{1-6} アルキルを示し、

20

R^4 及び R^5 は同一か又は異なっていてよく、水素又は C_{1-6} アルキルを示し、

そして

上記アリールは、置換されていないフェニル環を示すか、又は同一か又は異なっていてよい置換基1、2、3、4又は5個によって置換されたフェニル環を示し、これらの置換基は C_{1-6} アルキル（この基は場合により、フッ素原子、塩素原子又は臭素原子1種以上によって置換されている。）、 C_{1-6} アルコキシ（この基は場合により、フッ素原子、塩素原子又は臭素原子1種以上によって置換されている。）、シクロ C_{3-12} アルキル、ヒドロキシル、F、Cl、Br、I、CN、ニトロ、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ、N-シクロ C_{3-12} アルキル-N- C_{1-6} アルキルアミノ、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、4- C_{1-6} アルキル-ピペラジニル、テトラゾリル、オキサゾリル、フリル、ピロリル、チオフェニル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、オキサジアゾリル、ピルジニル、

30

ピリミジル及びフェニルより成る群から選ばれ、
上記ヘテロアリールは、独立して酸素、窒素及び硫黄から選ばれたヘテロ原子1～4個を有する（ヘテロ）芳香族5-、6-又は7-員環を示し、この場合上記環は置換されていないか、又は同一か又は異なっていてよい置換基1、2又は3個によって置換され、これらの置換基は C_{1-6} アルキル（この基は場合により、フッ素原子、塩素原子又は臭素原子1種以上によって置換されている。）、 C_{1-6} アルコキシ（この基は場合により、フッ素原子、塩素原子又は臭素原子1種以上によって置換されている。）、シクロ C_{3-12} アルキル、ヒドロキシル、F、Cl、Br、I、CN、ニトロ、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ、N-シクロ C_{3-12} アルキル-N- C_{1-6} アルキルアミノ、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、4- C_{1-6} アルキル-ピペラジニル、テトラゾリル、オキサゾリル、フリル、ピロリル、チオフェニル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、オキサジアゾリル、ピルジニル、ピリミジル及びフェニルより成る群から選ばれる。}

40

で表わされる化合物、又はその光学的異性体、その薬学的に許容し得る塩、その水和物、その溶媒和物又はその多形体から選ばれるグループI m G l u Rモジュレータのある量を、ヒトを含む動物生体に投与する工程を含む、上記治療方法（これは病態又は疾患の緩和に、あるいは認識の促進に有効である。）。

【 0 0 3 0 】

上記治療方法において、異常なグルタミン酸神経伝達に関連する病態、又は m G l u R受容体のモジュレーションが治療的有用性をもたらす病態は、A I D Sによる痴呆、

50

アルツハイマー病、クロイツフェルトヤコブ症候群、牛海綿状脳症（BSE）又はその他のプリオン関連感染、ミトコンドリア機能不全が関与する疾患、 β -アミロイド及び（又は）タウパチーが関与する疾患、たとえばダウン症候群、肝性脳症、ハンティングトン疾患、運動ニューロン疾患、たとえば筋萎縮側索硬化症（ALS）、多発性硬化症（MS）、オリブ橋小脳萎縮、術後認知障害（POCD）、パーキンソン病、パーキンソン痴呆、軽度認知障害、ボクサー認知症、血管性及び前頭葉痴呆、認知機能障害、目のけが又は疾患（たとえば緑内障、網膜症、黄斑変性）、頭部及び脊髄のけが／トラウマ、低血糖症、低酸素症（たとえば周産期のもの）、虚血（たとえば心停止、脳卒中、バイパス手術又は移植に由来する）、けいれん、神経膠腫及びその他の腫瘍、内耳傷害（たとえば耳鳴、音又は薬物-誘発されたこと）、L-ドーパ誘発された及び遅発性ジスキネジー、依存症（ニコチン、アルコール、アヘン、コカイン、アンフェタミン、肥満及びその他のもの）、不安及びパニック障害、注意欠陥多動性障害（ADHD）、レストレスレッグス症候群及び過活動小児、自閉症、発作、けいれん／癲癇、痴呆（たとえばアルツハイマー病、コルサコフ症候群、血管性痴呆、HIV感染において）、大うつ病性障害又はうつ病（ボルナウイルス感染に由来するうつ病を含めて）、両極性躁鬱病、薬物耐性、オピオイドに対する薬物耐性、運動障害、ジストニア、ジスキネジー（たとえば、L-ドーパ誘発ジスキネジア、遅発性ジスキネジー又はハンティングトン疾患において）、脆弱X症候群、ハンチントン舞蹈病、過敏性腸症候群（IBS）、偏頭痛、多発性硬化症、筋痙攣、痛み（慢性及び急性、たとえば炎症性疼痛、神経因性疼痛、異痛、痛覚過敏、侵害受容性疼痛）、パーキンソン病、心的外傷後ストレス障害、統合失調症（陽性及び陰性症状）、痙縮、ツレット症候群、尿失禁、嘔吐、掻痒状態（たとえば掻痒症）、睡眠障害、排尿障害、下部尿路での神経筋障害、逆流性食道炎（GERD）、下部食道括約（LES）疾患、機能的胃腸管障害、消化不良、逆流、呼吸器感染症、多食症、慢性喉頭炎、喘息（たとえば逆流に関連する喘息（reflux-related asthma））、肺疾患、摂食障害、肥満及び肥満に関連する障害、広場恐怖症、全般性不安障害、強迫性障害、パニック障害、心的外傷後ストレス障害、社会恐怖症、物質誘発性不安障害、妄想性障害、統合失調性感情障害、統合失調症様障害、物質誘発性精神異常及び精神錯乱又は認識促進及び（又は）神経防護作用から選ばれる。

10

20

30

40

50

【0031】

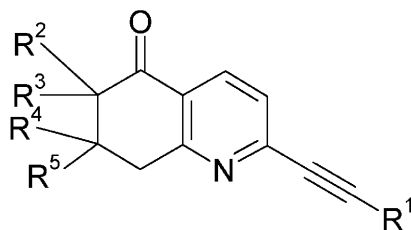
上記治療方法において、上記化合物を式Iで表わされる化合物と1種以上の薬学的に許容し得る希釈剤、賦形剤又はキャリアーと組み合わせて含む、その医薬組成物の形で投与する。

【0032】

更に、式I

【0033】

【化3】



【0034】

{ 式中、

R^1 はアリール又はヘテロアリールを示し、

R^2 及び R^3 は同一か又は異なっていてよく、水素又は C_{1-6} アルキルを示し、

R^4 及び R^5 は同一か又は異なっていてよく、水素又は C_{1-6} アルキルを示し、

そして

上記アリールは、置換されていないフェニル環を示すか、又は同一か又は異なっていて

よい置換基 1、2、3、4 又は 5 個によって置換されたフェニル環を示し、これらの置換基は C_{1-6} アルキル（この基は場合により、フッ素原子、塩素原子又は臭素原子 1 種以上によって置換されている。）、 C_{1-6} アルコキシ（この基は場合により、フッ素原子、塩素原子又は臭素原子 1 種以上によって置換されている。）、シクロ C_{3-12} アルキル、ヒドロキシル、F、Cl、Br、I、CN、ニトロ、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ、N-シクロ C_{3-12} アルキル-N- C_{1-6} アルキルアミノ、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、4- C_{1-6} アルキル-ピペラジニル、テトラゾリル、オキサゾリル、フリル、ピロリル、チオフェニル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、オキサジアゾリル、ピルジニル、ピリミジル 及びフェニルより成る群から選ばれ、

上記ヘテロアリールは、独立して酸素、窒素及び硫黄から選ばれたヘテロ原子 1 ~ 4 個を有する（ヘテロ）芳香族 5 -、6 - 又は 7 - 員環を示し、この場合上記環は置換されていないか、又は同一か又は異なっていてよい置換基 1、2 又は 3 個によって置換され、これらの置換基は C_{1-6} アルキル（この基は場合により、フッ素原子、塩素原子又は臭素原子 1 種以上によって置換されている。）、 C_{1-6} アルコキシ（この基は場合により、フッ素原子、塩素原子又は臭素原子 1 種以上によって置換されている。）、シクロ C_{3-12} アルキル、ヒドロキシル、F、Cl、Br、I、CN、ニトロ、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ、N-シクロ C_{3-12} アルキル-N- C_{1-6} アルキルアミノ、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、4- C_{1-6} アルキル-ピペラジニル、テトラゾリル、オキサゾリル、フリル、ピロリル、チオフェニル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、オキサジアゾリル、ピルジニル、ピリミジル及びフェニルより成る群から選ばれる。}

で表わされる、少なくとも 1 種の化合物、又はその光学的異性体、その薬学的に許容し得る塩、その水和物、その溶媒和物又はその多形体の、ヒトを含む動物の病態又は疾患（この病態又は疾患はグループ I m G l u R 1 モジュレータ 及び特に m G l u R 5 モジュレータのモジュラトリ作用によって影響を受けるか又は促進される。）の予防及び（又は）治療用医薬の製造への使用。

【0035】

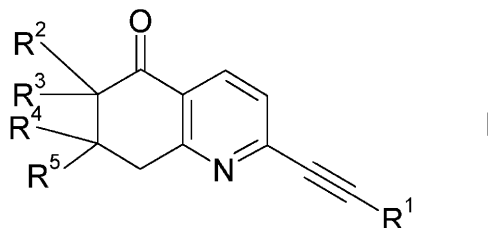
医薬の製造に本発明にしたがって使用される式 I で表わされる化合物は、グループ I m G l u R 受容体のモジュレータであることが見出された。特にこれらの化合物は、m G l u R 5 受容体のモジュレータである。驚くべきことができるに、本発明者は、これらが m G l u R 5 受容体への、少なくとも部分的にアゴニステック又はポジティブ モジュラトリ作用を示すことを見出した。

【0036】

結果として、本発明の 1 つの観点は、式 I

【0037】

【化 4】



【0038】

{ 式中、

R^1 はアリール又はヘテロアリールを示し、

R^2 及び R^3 は同一か又は異なっていてよく、水素又は C_{1-6} アルキルを示し、

R^4 及び R^5 は同一か又は異なっていてよく、水素又は C_{1-6} アルキルを示し、

そして

上記アリールは、置換されていない フェニル環を示すか、又は 同一か又は異なっていてよい置換基 1、2、3、4 又は 5 個によって置換されたフェニル環を示し、これらの置換

基は C_{1-6} アルキル（この基は場合により、フッ素原子、塩素原子又は臭素原子 1 種以上によって置換されている。）、 C_{1-6} アルコキシ（この基は場合により、フッ素原子、塩素原子又は臭素原子 1 種以上によって置換されている。）、シクロ C_{3-12} アルキル、ヒドロキシル、F、Cl、Br、I、CN、ニトロ、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ、N-シクロ C_{3-12} アルキル-N- C_{1-6} アルキルアミノ、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、4- C_{1-6} アルキル-ピペラジニル、テトラゾリル、オキサゾリル、フリル、ピロリル、チオフェニル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、オキサジアゾリル、ビルジニル、ピリミジル及びフェニルより成る群から選ばれ、

上記ヘテロアリアルは、独立して酸素、窒素及び硫黄から選ばれたヘテロ原子 1 ~ 4 個を有する（ヘテロ）芳香族 5 -、6 - 又は 7 - 員環を示し、この場合上記環は置換されていないか、又は同一か又は異なっていてよい置換基 1、2 又は 3 個によって置換され、これらの置換基は C_{1-6} アルキル（この基は場合により、フッ素原子、塩素原子又は臭素原子 1 種以上によって置換されている。）、 C_{1-6} アルコキシ（この基は場合により、フッ素原子、塩素原子又は臭素原子 1 種以上によって置換されている。）、シクロ C_{3-12} アルキル、ヒドロキシル、F、Cl、Br、I、CN、ニトロ、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ、N-シクロ C_{3-12} アルキル-N- C_{1-6} アルキルアミノ、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、4- C_{1-6} アルキル-ピペラジニル、テトラゾリル、オキサゾリル、フリル、ピロリル、チオフェニル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、オキサジアゾリル、ビルジニル、ピリミジル及びフェニルより成る群から選ばれる。}

で表わされる、少なくとも 1 種の化合物、又はその光学的異性体、その薬学的に許容し得る塩、その水和物、その溶媒和物又はその多形体の、A I D S による痴呆、アルツハイマー病、クロイツフェルトヤコブ症候群、牛海綿状脳症（B S E）又はその他のプリオン関連感染、ミトコンドリア機能不全が関与する疾患、 β -アミロイド及び（又は）タウパチーが関与する疾患、たとえばダウン症候群、肝性脳症、ハンティングトン疾患、運動ニューロン疾患、たとえば筋萎縮側索硬化症（A L S）、多発性硬化症（M S）、オリブ橋小脳萎縮、術後認知障害（P O C D）、パーキンソン病、パーキンソン痴呆、軽度認知障害、ボクサー認知症、血管性及び前頭葉痴呆、認知機能障害、目のけが又は疾患（たとえば緑内障、網膜症、黄斑変性）、頭部及び脊髄のけが/トラウマ、低血糖症、低酸素症（たとえば周産期のもの）、虚血（たとえば心停止、脳卒中、バイパス手術又は移植に由来する）、けいれん、神経膠腫及びその他の腫瘍、内耳傷害（たとえば耳鳴、音又は薬物-誘発されたこと）、L-ドーパ誘発された及び遅発性ジスキネジー、依存症（ニコチン、アルコール、アヘン、コカイン、アンフェタミン、肥満及びその他のもの）、不安及びパニック障害、注意欠陥多動性障害（A D H D）、レストレスレッグス症候群及び過活動小児、自閉症、発作、けいれん/癲癇、痴呆（たとえばアルツハイマー病、コルサコフ症候群、血管性痴呆、HIV 感染において）、大うつ病性障害又はうつ病（ボルナウイルス感染に由来するうつ病を含めて）、両極性躁鬱病、薬物耐性、オピオイドに対する薬物耐性、運動障害、ジストニア、ジスキネジー（たとえば、L-ドーパ誘発ジスキネジア、遅発性ジスキネジー又はハンティングトン疾患において）、脆弱 X 症候群、ハンチントン舞蹈病、過敏性腸症候群（I B S）、偏頭痛、多発性硬化症、筋痙攣、痛み（慢性及び急性、たとえば炎症性疼痛、神経因性疼痛、異痛、痛覚過敏、侵害受容性疼痛）、パーキンソン病、心的外傷後ストレス障害、統合失調症（陽性及び陰性症状）、痙縮、ツレット症候群、尿失禁、嘔吐、掻痒状態（たとえば掻痒症）、睡眠障害、排尿障害、下部尿路での神経筋障害、逆流性食道炎（G E R D）、下部食道括約（L E S）疾患、機能的胃腸管障害、消化不良、逆流、呼吸器感染症、多食症、慢性喉頭炎、喘息（たとえば逆流に関連する喘息（reflux-related asthma））、肺疾患、摂食障害、肥満及び肥満に関連する障害、広場恐怖症、全般性不安障害、強迫性障害、パニック障害、心的外傷後ストレス障害、社会恐怖症、物質誘発性不安障害、妄想性障害、統合失調症感情障害、統合失調症様障害、物質誘発性精神異常及び精神錯乱又は 認知促進及び（又は）神経防護作用の予防及び（又は）治療用医薬の製造への使用。

【 0 0 3 9 】

10

20

30

40

50

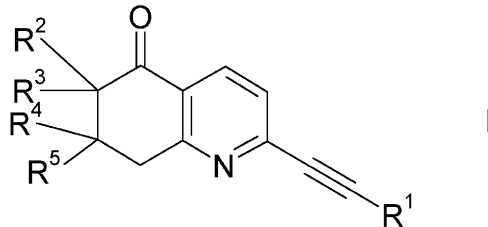
医薬が、依存症、神経因性疼痛、L - ドーパ誘発及び遅発性ジスキネジー、ALS、脆弱X症候群、パーキンソン病、不安障害、癲癇、統合失調症の陰性及び（又は）陽性症状、認識機能障害の予防及び（又は）治療のためのものであるか、又は認識促進及び（又は）神経防護作用の予防及び（又は）治療のためのものである。

【0040】

更に、種以上の薬学的に許容し得る添加剤又は賦形剤と共に、式I

【0041】

【化5】



10

【0042】

{ 式中、

R¹ はアリール又はヘテロアリールを示し、

R²及び R³ は同一か又は異なっていてよく、水素又はC₁₋₆アルキルを示し、

R⁴及びR⁵ は同一か又は異なっていてよく、水素又はC₁₋₆アルキルを示し、

20

そして

上記アリールは、置換されていないフェニル環を示すか、又は同一か又は異なっていてよい置換基1、2、3、4又は5個によって置換されたフェニル環を示し、これらの置換基はC₁₋₆アルキル（この基は場合により、フッ素原子、塩素原子又は臭素原子1種以上によって置換されている。）、C₁₋₆アルコキシ（この基は場合により、フッ素原子、塩素原子又は臭素原子1種以上によって置換されている。）、シクロC₃₋₁₂アルキル、ヒドロキシル、F、Cl、Br、I、CN、ニトロ、ジ-C₁₋₆アルキルアミノ、N-シクロC₃₋₁₂アルキル-N-C₁₋₆アルキルアミノ、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、4-C₁₋₆アルキル-ピペラジニル、テトラゾリル、オキサゾリル、フリル、ピロリル、チオフェニル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、オキサジアゾリル、ピルジニル、ピリミジニル及びフェニルより成る群から選ばれ、

30

上記ヘテロアリールは、独立して酸素、窒素及び硫黄から選ばれたヘテロ原子1～4個を有する（ヘテロ）芳香族5 -、6 -又は7 -員環を示し、この場合上記環は置換されていないか、又は同一か又は異なっていてよい置換基1、2又は3個によって置換され、これらの置換基はC₁₋₆アルキル（この基は場合により、フッ素原子、塩素原子又は臭素原子1種以上によって置換されている。）、C₁₋₆アルコキシ（この基は場合により、フッ素原子、塩素原子又は臭素原子1種以上によって置換されている。）、シクロC₃₋₁₂アルキル、ヒドロキシル、F、Cl、Br、I、CN、ニトロ、ジ-C₁₋₆アルキルアミノ、N-シクロC₃₋₁₂アルキル-N-C₁₋₆アルキルアミノ、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、4-C₁₋₆アルキル-ピペラジニル、テトラゾリル、オキサゾリル、フリル、ピロリル、チオフェニル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、オキサジアゾリル、ピルジニル、ピリミジニル及びフェニルより成る群から選ばれる。}

40

で表わされる化合物

{ただし、式Iで表わされる化合物は、

2-フェニルエチニル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、

2-ピリジン-3-イルエチニル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、

2-m-トリルエチニル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、

2-(3-ヒドロキシ-フェニルエチニル)-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、

2-(3-メトキシ-フェニルエチニル)-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、

2-(3-フルオロ-フェニルエチニル)-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、

50

2-(3-クロロ-フェニルエチニル)-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、
 2-(3-ブromo-フェニルエチニル)-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、
 3-(5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-キノリン-2-イルエチニル)-ベンゾニトリル、
 2-チアゾール-5-イルエチニル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、
 2-オキサゾール-5-イルエチニル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、
 7,7-ジメチル-2-ピリジン-3-イルエチニル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、
 7,7-ジメチル-2-m-トリルエチニル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、
 2-(3-ヒドロキシ-フェニルエチニル)-7,7-ジメチル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、
 2-(3-メトキシ-フェニルエチニル)-7,7-ジメチル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、
 2-(3-フルオロ-フェニルエチニル)-7,7-ジメチル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、
 2-(3-クロロ-フェニルエチニル)-7,7-ジメチル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、
 2-(3-ブromo-フェニルエチニル)-7,7-ジメチル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、
 3-(7,7-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-キノリン-2-イルエチニル)-ベンゾニ
 トリル
 7,7-ジメチル-2-チアゾール-5-イルエチニル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、
 7,7-ジメチル-2-オキサゾール-5-イルエチニル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、
 2-(2-フェニル-オキサゾール-5-イルエチニル)-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、及び
 2-(2-フェニル-チアゾール-5-イルエチニル)-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン
 を示さない。]

又はその光学的異性体、その薬学的に許容し得る塩、その水和物、その溶媒和物又はその
 多形体を含む医薬組成物。

10

20

30

40

50

【0043】

本発明の範囲内にある式Iで表わされる具体的化合物は、以下の化合物を含むがこれら
 に限定されない：

6,6-ジメチル-2-ピリジン-3-イルエチニル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、
 2-(3-フルオロ-フェニルエチニル)-6,6-ジメチル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、
 2-(3-クロロ-フェニルエチニル)-6,6-ジメチル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、
 2-(3-メトキシ-フェニルエチニル)-6,6-ジメチル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、
 2-(3-ヒドロキシ-フェニルエチニル)-6,6-ジメチル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、
 3-(6,6-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-キノリン-2-イルエチニル)-ベンゾニ
 トリル、
 6,6-ジメチル-2-チアゾール-5-イルエチニル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、
 6,6-ジメチル-2-(3-ピペリジン-1-イル-フェニルエチニル)-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5
 -オン、
 7,7-ジメチル-2-(3-ピペリジン-1-イル-フェニルエチニル)-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5
 -オン、
 2-(3-ピペリジン-1-イル-フェニルエチニル)-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、
 2-(3-モルホリン-4-イル-フェニルエチニル)-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、
 7,7-ジメチル-2-(3-モルホリン-4-イル-フェニルエチニル)-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5
 -オン、
 6,6-ジメチル-2-(3-モルホリン-4-イル-フェニルエチニル)-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5
 -オン、
 6,6-ジメチル-2-[3-(1H-テトラゾール-5-イル)-フェニルエチニル]-7,8-ジヒドロ-6H-キ
 ノリン-5-オン、
 7,7-ジメチル-2-[3-(1H-テトラゾール-5-イル)-フェニルエチニル]-7,8-ジヒドロ-6H-キ
 ノリン-5-オン、
 2-[3-(1H-テトラゾール-5-イル)-フェニルエチニル]-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン
 、
 2-[3-フルオロ-5-(1H-テトラゾール-5-イル)-フェニルエチニル]-6,6-ジメチル-7,8-ジヒ
 ドロ-6H-キノリン-5-オン、

- 2-[3-フルオロ-5-(1H-テトラゾール-5-イル)-フェニルエチニル]-7,7-ジメチル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、
- 2-[3-フルオロ-5-(1H-テトラゾール-5-イル)-フェニルエチニル]-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、
- 2-(3-トリフルオロメチル-フェニルエチニル)-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、
- 7,7-ジメチル-2-(3-トリフルオロメチル-フェニルエチニル)-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、
- 6,6-ジメチル-2-(3-トリフルオロメチル-フェニルエチニル)-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、
- 7,7-ジメチル-2-フェニルエチニル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、 10
- 6,6-ジメチル-2-フェニルエチニル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、
- 2-(4-メチル-チアゾール-2-イルエチニル)-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、
- 7,7-ジメチル-2-(4-メチル-チアゾール-2-イルエチニル)-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、
- 6,6-ジメチル-2-(4-メチル-チアゾール-2-イルエチニル)-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、
- 2-(4-フルオロ-チアゾール-2-イルエチニル)-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、
- 2-(4-フルオロ-チアゾール-2-イルエチニル)-7,7-ジメチル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、
- 2-(4-フルオロ-チアゾール-2-イルエチニル)-6,6-ジメチル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、 20
- 2-(2-フェニル-チアゾール-5-イルエチニル)-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、
- 2-(5-フルオロ-ピリジン-3-イルエチニル)-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、
- 3-フルオロ-5-(7,7-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-キノリン-2-イルエチニル)-ベンゾニトリル
- 2-(4-フルオロ-5-フェニル-オキサゾール-2-イルエチニル)-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、
- 2-(4-フルオロ-5-ピリジン-3-イル-オキサゾール-2-イルエチニル)-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、
- 2-(4-フルオロ-5-ピリジン-3-イル-オキサゾール-2-イルエチニル)-7,7-ジメチル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、 30
- 2-(4-フルオロ-5-ピリジン-3-イル-オキサゾール-2-イルエチニル)-6,6-ジメチル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、
- 7,7-ジメチル-2-ピリジン-2-イルエチニル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、
- 2-ピリジン-2-イルエチニル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、
- 6,6-ジメチル-2-ピリジン-2-イルエチニル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、
- 6,6-ジメチル-2-(4-メチル-オキサゾール-2-イルエチニル)-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、
- 7,7-ジメチル-2-(4-メチル-オキサゾール-2-イルエチニル)-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、 40
- 2-(4-フルオロ-5-ピリジン-3-イル-1H-イミダゾール-2-イルエチニル)-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、
- 2-(4-フルオロ-5-ピリジン-3-イル-1H-イミダゾール-2-イルエチニル)-7,7-ジメチル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、
- 2-(4-フルオロ-5-ピリジン-3-イル-1H-イミダゾール-2-イルエチニル)-6,6-ジメチル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、
- 6,6-ジメチル-2-(4-ピリジン-3-イル-イミダゾール-1-イルエチニル)-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、
- 7,7-ジメチル-2-(4-ピリジン-3-イル-イミダゾール-1-イルエチニル)-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、 50

- 2-(4-ピリジン-3-イル-イミダゾール-1-イルエチニル)-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、
- 2-チアゾール-2-イルエチニル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、
- 2-[1,3,4]チアジアゾール-2-イルエチニル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、
- 2-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イルエチニル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、
- 2-(1H-テトラゾール-5-イルエチニル)-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、
- 6,6-ジメチル-2-[1,3,4]チアジアゾール-2-イルエチニル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、
- 7,7-ジメチル-2-[1,3,4]チアジアゾール-2-イルエチニル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、
- 7,7-ジメチル-2-(1H-テトラゾール-5-イルエチニル)-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、
- 6,6-ジメチル-2-(1H-テトラゾール-5-イルエチニル)-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、
- 6,6-ジメチル-2-オキサゾール-5-イルエチニル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、
- 2-オキサゾール-2-イルエチニル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、
- 6,6-ジメチル-2-オキサゾール-2-イルエチニル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、
- 7,7-ジメチル-2-オキサゾール-2-イルエチニル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、
- 6,6-ジメチル-2-m-トリルエチニル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、
- 7,7-ジメチル-2-(2-フェニル-オキサゾール-5-イルエチニル)-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、
- 6,6-ジメチル-2-(2-フェニル-オキサゾール-5-イルエチニル)-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、
- 7,7-ジメチル-2-(5-フェニル-チアゾール-2-イルエチニル)-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、
- 6,6-ジメチル-2-(5-フェニル-チアゾール-2-イルエチニル)-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、
- 2-(5-フルオロ-ピリジン-3-イルエチニル)-7,7-ジメチル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、
- 2-(5-フルオロ-ピリジン-3-イルエチニル)-6,6-ジメチル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、
- 3-フルオロ-5-(5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-キノリン-2-イルエチニル)-ベンゾニトリル
- 3-(6,6-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-キノリン-2-イルエチニル)-5-フルオロ-ベンゾニトリル
- 2-(4-フルオロ-5-フェニル-オキサゾール-2-イルエチニル)-7,7-ジメチル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、
- 2-(4-フルオロ-5-フェニル-オキサゾール-2-イルエチニル)-6,6-ジメチル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、
- 6,6-ジメチル-2-(5-ピリジン-3-イル-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イルエチニル)-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、
- 7,7-ジメチル-2-(5-ピリジン-3-イル-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イルエチニル)-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン、
- 2-(5-ピリジン-3-イル-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イルエチニル)-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン

及びその光学的異性体、その薬学的に許容し得る塩、その水和物、その溶媒和物及びその多形体。

【 0 0 4 4 】

発明の詳細な説明

本発明の目的に関して、種々の炭化水素含有部分の炭素原子含有量を、その部分での炭

10

20

30

40

50

素原子の最小数及び最大数を示すプレフィックスによって表わす。すなわちプレフィックス C_{i-j} は、整数 “i” ~ 整数 “j” 個の炭素原子の部分を示す。したがってたとえば (C_{1-3}) アルキルは、1 ~ 3 個の炭素原子を有するアルキル (すなわちメチル、エチル、プロピル、及び イソプロピル) を意味し、その直鎖状及び分枝状形を示す。

【0045】

本明細書で、用語 “ C_{1-6} アルキル” は、1、2、3、4、5 又は 6 個の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖のアルキルを含む。このアルキル基は置換されていなくてよく、そしてたとえばメチル、エチル、n-プロピル、2-プロピル、n-ブチル、tert-ブチルを含む。さらにこれらのアルキル基は、場合により 1 種以上のフッ素原子、塩素原子 及び (又は) 臭素原子によって置換されていてよい。このハロゲン化されたアルキル部分 (moieties) の例として、 $-CF_3$ 、 $-C_2F_5$ 、 $-CBr_3$ 、及び $-CCl_3$ が挙げられる。用語 “ C_{1-6} アルコキシ” は、直鎖又は分枝鎖の $-O-C_{1-6}$ アルキル基 (式中、“ C_{1-6} アルキル” は上述のように定義される。) を含む。“ C_{1-6} アルコキシ” の例としては、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、i-プロポキシを含む。“ C_{1-6} アルコキシ” は場合により 1 種以上の フッ素原子、塩素原子及び (又は) 臭素原子によって置換されていてよく、それによってたとえば、 $-OCF_3$ 、 $-OC_2F_5$ 、 $-OCBr_3$ を形成する。用語 “シクロ C_{3-12} アルキル” は、3、4、5、6、7、8、9、10、11 又は 12 個の炭素原子を有する単環状、二環状又は三環状アルキル基を示し、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、ビシクロ [2.2.1] ヘプチル及びアダマンタニルを含む。シクロ C_{3-12} アルキル基は、場合により 1 種以上の フッ素原子、塩素原子及び (又は) 臭素原子によって置換されていてよい。本発明の範

囲において、用語 “ジ- C_{1-6} アルキルアミノ” はアミノ基の窒素原子が 2 個の C_{1-6} アルキル 基で置換されたアミノ部分を示し、そのアルキル基は同一か又は異なっていてよく、上記に定義した通りである。ジ- C_{1-6} アルキルアミノ基は、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ及び N-メチル-N-イソプロピルアミノを含む。用語 “N-シクロ C_{3-12} アルキル-N- C_{1-6} アルキルアミノ” は、アミノ基の窒素原子が 1 個の C_{1-6} アルキル基 及び 1 個の N-シクロ C_{3-12} アルキル 基によって置換されたアミノ基を含む。 C_{1-6} アルキル 基及び N-シクロ C_{3-12} アルキル 基の双方は、上述のように定義される。用語 “4- C_{1-6} アルキル-ピペラジニル” は、ピペラジン環の 4-位で窒素原子に C_{1-6} アルキル部分を有する、ピペラジニル基を含み、その “ C_{1-6} アルキル” は上述と同一の意味を有する。用語 “(ヘテロ) 芳香族 5-、6-又は 7-員環” は、5、6 又は 7 個の炭素原子及びヘテロ原子を含む環中に 4 個までの酸素原子、窒素原子及び (又は) イオウ原子を有するヘテロ環を意味し、そのヘテロ環状環は、芳香族環系である。そのような (ヘテロ) 芳香族 5-、6-又は 7-員環の例として、置換されていないか 又は場合により置換されたピロール類、オキサゾール類、チオフェン類、フラン類、イソオキサゾール類、イミダゾール類、オキサゾール類、オキサジアゾール類、チアゾール類、イミダゾリン類、ピラゾール類、オキサゾリジン類、イソオキサゾリジン類、チアゾリジン類、ピリジン類、ピリダジン類、ピリミジン類、ピラジン類、アゼピン類を含む。用語 “ハロゲン” はフッ素、塩素、臭素 及びヨウ素を表わす。

【0046】

本発明の化合物を、IUPAC 又は CAS 命名法にしたがって命名する。当業者に良く知られている略語を使用する (たとえば “Ph” はフェニルを、“Me” はメチルを、“Et” はエチルを、“h” は時間又は数時間及び “rt” は室温を意味する)。

【0047】

用語 “同族体” 又は “誘導体” はここで通常の医薬範囲で使用され、基準分子 (たとえば 7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン) と構造上類似する分子を意味するが、目標とされる及び調節された方法で基準分子の 1 種以上の特定の置換基を代替りの置換基で置換して変えられている。それによって基準分子に構造上類似する分子をもたらす。同族体の合成及びスクリーニング (たとえば構造及び (又は) 生化学分析を用いて)-----これは特性 (traits) (たとえば特異的標的受容体タイプでのより高い効力及び (又は) 感受性、哺乳類血液脳関門を貫通するより高い能力、より少ない副作用等々) を改善した又は偏ら

せた公知化合物の僅かな変更形を同定するために行われる-----は薬化学でよく知られた医薬開発研究である。

【0048】

更に、当業者に周知の方法を用いて、本発明の化合物の同族体及び誘導体を製造することができる。これらは改善された治療効果、すなわち特異的標的受容体タイプでのより高い有効性及び(又は)選択性、哺乳類の血液脳関門を貫通するより大きい又はより低い能力(たとえばより高いか又はより低い血液脳関門貫通率)、より少ない副作用等を有する。

【0049】

本発明の調合物に関連して使用される、語句“薬学的に許容し得る”は、生理学的に耐性であり、そして哺乳類(たとえばヒト)に投与した場合、典型的に不利な反応を生じないこのような調合物の医療用物質(molecular entities)及び他の成分を意味する。好ましくは、本明細書では、用語“薬学的に許容し得る”は米国連邦政府又は州政府の管理機関によって承認されているか、又は米国薬局方又は哺乳類に使用される、及び更に具体的にはヒトに使用される、その他の一般に容認された薬物類中に列挙されていることを意味する。

10

【0050】

本発明の化合物は、薬学的に許容し得る塩の形であることができる。“薬学的に許容し得る塩”は、親化合物(parent compound)の生物学的効果及び性質を有し、そして生物学的にせよ、そうでないにせよ望ましい塩を意味する。その塩又は異性体の性質は厳密なもえはない。但しこれらは非毒性であり、そして所望の薬理学的活性を実質上損なわない。

20

【0051】

不斉中心を有する本発明の化合物が光学活性形及びラセミ形で存在し、そして単離されることができることは、当業者に十分理解される。いくつかの化合物は多形体を示すことができる。当然のことながら本発明は、ここに記載した有用な性質を有する本発明の化合物のあらゆるラセミ形、光学的に活性形、多形体形、互変異性形又は立体異性形、又はその混合物を包含する。

【0052】

次の反応式1は、本発明の式Iで表わされる化合物の製造を示す。すべての出発化合物を、これらの反応式に記載された処理によって、有機化学における通常の技術の1つによく知られている処理によって製造するか、又は市場で得ることができる。本発明の最終化合物のすべてを、この図表に記載された処理によって又はこれに類似する処理(有機化学における通常の技術の1つによく知られている処理)によって製造する。反応式中で 사용되는変化可能なものすべては、以下に定義された通りであるか又は請求項に記載した通りである。

30

【0053】

一般式Iで表わされる2-置換された-エチニル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オンへの合成処理は、反応式1に示される。適当に官能化されたシクロヘキサン-1,3-ジオン誘導体1と酢酸アンモニウム/酢酸をベンゼン中で反応させて対応する3-アミノ-シクロヘキシ-2-エンオン誘導体2を生じる。化合物2をついでアルキルプロピオラートと反応させ、ついで閉環を高められた温度で行い、キノリン-2,5-ジオン3を生じさせる。ホスホリルクロライドとの引き続きの反応は2-クロロ-置換されたキノリン-5-オン誘導体4を生じる。塩基の存在下、パラジウム(0)触媒下で、塩素-置換基を適当なアセチレン誘導体で置換して、式Iで表わされる化合物を生じさせる。

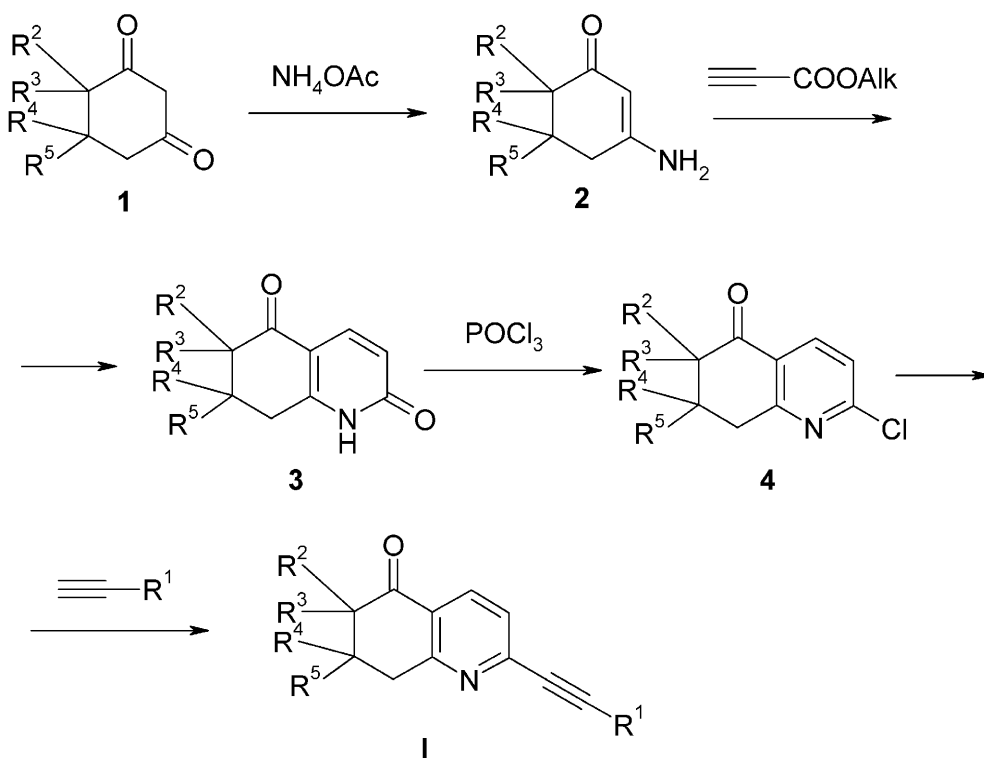
40

【0054】

反応式1: 2-置換された-エチニル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オンの合成

【0055】

【化 6】



【 0 0 5 6 】

記載した合成処理が事実上単なる典型的なものあること及び代替合成方法が有機化学において通常の技量のうちの1つであることが知られていることは当業者に明らかである。

【 0 0 5 7 】

実施例

本発明の化合物及びその製造法は下記の例と関連してより良く理解されるであろうが、これらの例は本発明の範囲の説明を意図し、本発明の範囲を限定するものではない。

【 0 0 5 8 】

以下、“DMF”はN,N-ジメチルホルムアミドを、“HCl”は塩酸を、“DMSO”はジメチルスルホキシドを及び“TMS”はテトラメチルシランを意味する。

30

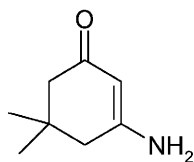
【 0 0 5 9 】

製造例 1

3-アミノ-5,5-ジメチルシクロヘキシ-2-エン-1-オン

【 0 0 6 0 】

【化 7】



【 0 0 6 1 】

目的化合物を、(Baraldi, P. G.; Simoni, D.; Manfredini, S.; Synthesis 1983, (11) 902-903.)にしたがって 無色固体として 76%の収率で製造する。

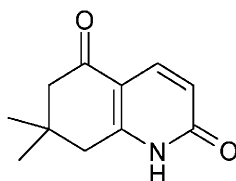
【 0 0 6 2 】

製造例 2

7,7-ジメチル-7,8-ジヒドロ-1H,6H-キノリン-2,5-ジオン

【 0 0 6 3 】

【化 8】



【 0 0 6 4 】

(Pettit, G. R.; Fleming, W. C.; Paull, K. D. J. Org. Chem. 1968, 33 (3) 1089-1092.) に準じて、3-アミノ-5,5-ジメチルシクロヘキシ-2-エン-1-オンをエチル プロピオラートと反応させて、目的化合物を淡褐色固体として 78.5% の収率で製造する。

10

【 0 0 6 5 】

物理学的特徴は以下の通りである：

^1H NMR (CDCl_3 , TMS) δ : 1.14、2.42、2.82、6.47、及び 8.04。

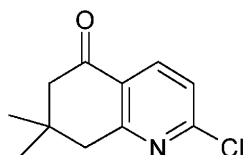
【 0 0 6 6 】

製造例 3

2-クロロ-7,7-ジメチル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン

【 0 0 6 7 】

【化 9】



20

【 0 0 6 8 】

(Shanazarov, A. K.; Kuzovkin, V. A.; Chistjakov, V. V.; Granik, V. G. Khim. Geterotsikl. Soedin. 1991, (1) 86-92.) に準じて、7,7-ジメチル-7,8-ジヒドロ-1H,6H-キノリン-2,5-ジオンをホスホリルクロライド (POCl_3) と反応させて、目的化合物を灰色固体として 60% の収率で製造する。

【 0 0 6 9 】

物理学的特徴は以下の通りである：

30

^1H NMR (CDCl_3 , TMS) δ : 1.11、2.54、3.01、7.30、及び 8.30。

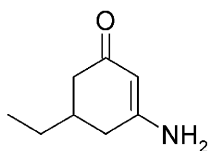
【 0 0 7 0 】

製造例 4

3-アミノ-5-エチルシクロヘキシ-2-エン-1-オン

【 0 0 7 1 】

【化 10】



40

【 0 0 7 2 】

さらに (Baraldi, P. G.; Simoni, D.; Manfredini, S.; Synthesis 1983, (11) 902-903) に準じて、5-エチルシクロヘキサン-1,3-ジオンを酢酸アンモニウムと反応させて、目的化合物を生じさせる。

【 0 0 7 3 】

物理学的特徴は以下の通りである：

^1H NMR (CDCl_3 , TMS) δ : 0.93 (t, 6.5 Hz, 3H); 1.42 (m, 2H); 1.88 - 2.44 (m, 5H); 4.62 (br s, 2H) 及び 5.23 ppm (s, 1H)。

【 0 0 7 4 】

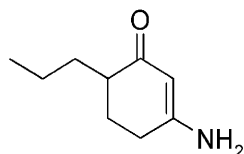
50

製造例 5

3-アミノ-6-プロピルシクロヘキシ-2-エン-1-オン

【0075】

【化11】



【0076】

10

さらに(Baraldi、P. G.; Simoni、D.; Manfredini、S.; Synthesis 1983、(11) 902-903)に準じて、4-プロピルシクロヘキサン-1,3-ジオンを 酢酸アンモニウム と反応させて、目的化合物を無色固体として生じさせる。

物理学的特徴は以下の通りである：

^1H NMR (CDCl_3 , TMS) δ : 0.91 (t, 7 Hz, 3H); 1.25 - 1.90 (m, 5H); 1.98 - 2.18 (m, 2H); 2.35 (t, 6 Hz, 2H); 4.50 (br s, 2H) 及び 5.19 ppm (s, 1H)。

【0077】

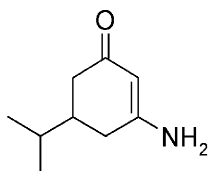
製造例 6

3-アミノ-5-イソプロピルシクロヘキシ-2-エン-1-オン

【0078】

20

【化12】



【0079】

(Baraldi、P. G.; Simoni、D.; Manfredini、S.; Synthesis 1983、(11) 902-903)に準じて、5-イソプロピルシクロヘキサン-1,3-ジオンを酢酸アンモニウムと反応させて、目的化合物を無色固体として生じさせる。

30

【0080】

物理学的特徴は以下の通りである：

^1H NMR (CDCl_3 , TMS) δ : 0.91 (d, 6.5 Hz); 1.48 - 1.65 (m, 1H); 1.84 - 2.39 (m, 5H); 5.04 (br s, 2H) 及び 5.22 ppm (s, 1H)。

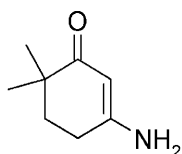
【0081】

製造例 7

3-アミノ-6,6-ジメチルシクロヘキシ-2-エン-1-オン

【0082】

【化13】



40

【0083】

(Baraldi、P. G.; Simoni、D.; Manfredini、S.; Synthesis 1983、(11) 902-903)に準じて、4,4-ジメチルシクロヘキサン-1,3-ジオンを酢酸アンモニウム と反応させて、目的化合物を無色固体として生じさせる。

【0084】

物理学的特徴は以下の通りである：

50

Mp 153-154 - ; ^1H NMR (DMSO- D_6 , TMS) δ : 0.94 (s, 6H); 1.64 (t, 6.5 Hz, 2H); 2.28 (t, 6.5 Hz, 2H); 4.79 (s, 1H) 及び 6.58 ppm (br s, 2H)。

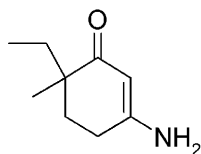
【 0 0 8 5 】

製造例 8

3-アミノ-6-エチル-6-メチルシクロヘキシ-2-エン-1-オン

【 0 0 8 6 】

【 化 1 4 】



10

【 0 0 8 7 】

(Baraldi, P. G.; Simoni, D.; Manfredini, S.; Synthesis 1983, (11) 902-903) に準じて、4-エチル-4-メチルシクロヘキサン-1,3-ジオンを酢酸アンモニウムと反応させて、目的化合物を無色固体として生じさせる。

【 0 0 8 8 】

物理学的特徴は以下の通りである：

^1H NMR (CDCl_3 , TMS) δ : 0.83 (t, 6.5 Hz, 3H); 1.06 (s, 3H); 1.40 - 1.80 (m, 3H); 1.85 - 2.00 (m, 1H); 2.35 (t, 6.5 Hz, 2H); 4.31 (br s, 2H) 及び 5.14 ppm (s, 1H)。

20

【 0 0 8 9 】

Mp 99-100 ; ^1H NMR (CDCl_3 , TMS) δ : 1.08、1.73、2.45、2.79、3.91、及び 8.33; 分析測定値 (Anal. Found) ($\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}$) (%): C, 71.6; H, 7.5; N, 14.4。

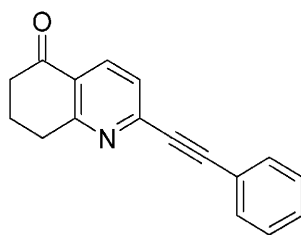
【 0 0 9 0 】

製造例 9

2-フェニルエチニル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン

【 0 0 9 1 】

【 化 1 5 】



30

【 0 0 9 2 】

アルゴン雰囲気下で、トリエチルアミン (7 ml) 中に2-クロロ-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン (0.2 g, 1.1 mmol) 及び エチニルベンゼン (0.17 g, 1.6 mmol) を有する溶液に、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0.02 g, 0.062 mmol) を添加する。この混合物を3時間還流加熱する。ついでこれを減圧下に濃縮し、残留物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーによって精製して目的化合物 (0.04 g, 15%) を生じさせる。

40

【 0 0 9 3 】

物理学的特徴は以下の通りである：

Mp 121-122 ; ^1H NMR (CDCl_3 , TMS) δ : 2.20 (2H); 2.68 (2H); 3.17 (2H); 7.22-7.38 (3H); 7.46 (1H); 7.60 (2H); 8.24 (1H); M S 248 (M+1)。

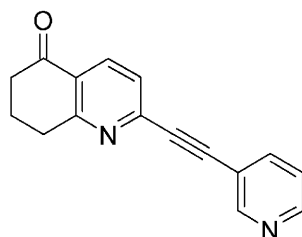
製造例 10

2-ピリジン-3-イルエチニル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン

【 0 0 9 4 】

50

【化 1 6】



【 0 0 9 5】

10

製造例 9に記載した処理と同様に、目的化合物が中程度の収率で得られる (120 mg、15 %、MP: 120-122.1)。

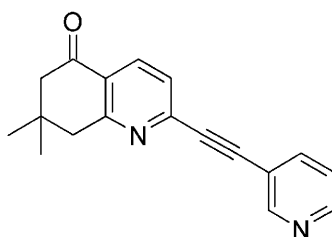
【 0 0 9 6】

製造例 11

7,7-ジメチル-2-ピリジン-3-イルエチニル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン

【 0 0 9 7】

【化 1 7】



20

【 0 0 9 8】

製造例 9に記載した処理と同様に、目的化合物が中程度の収率で得られる (50 mg、12 %、MP: 108-109.2)。

【 0 0 9 9】

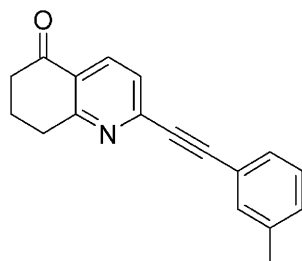
製造例 12

2-m-トリルエチニル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン

30

【 0 1 0 0】

【化 1 8】



40

【 0 1 0 1】

製造例 9に記載した処理と同様に、目的化合物が適度な収率で得られる。

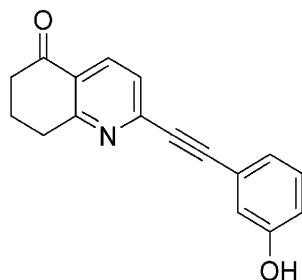
【 0 1 0 2】

製造例 13

2-(3-ヒドロキシ-フェニルエチニル)-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン

【 0 1 0 3】

【化 1 9】



【 0 1 0 4】

10

製造例 9 に記載した処理と同様に、目的化合物が適度な収率で得られる。

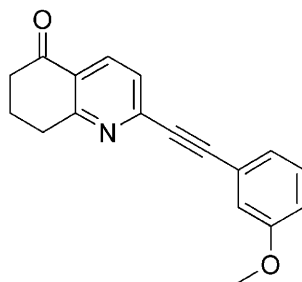
【 0 1 0 5】

製造例 14

2-(3-メトキシ-フェニルエチニル)-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン

【 0 1 0 6】

【化 2 0】



20

【 0 1 0 7】

製造例 9 に記載した処理と同様に、目的化合物が適度な収率で得られる。

【 0 1 0 8】

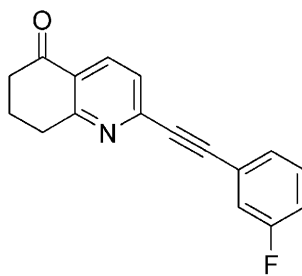
製造例 15

2-(3-フルオロ-フェニルエチニル)-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン

【 0 1 0 9】

30

【化 2 1】



40

【 0 1 1 0】

製造例 9 に記載した処理と同様に、目的化合物が適度な収率で得られる。

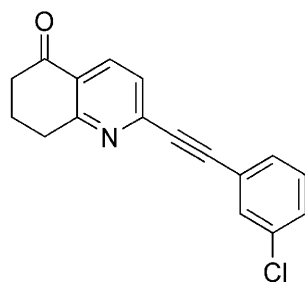
【 0 1 1 1】

製造例 16

2-(3-クロロ-フェニルエチニル)-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン

【 0 1 1 2】

【化 2 2】



【 0 1 1 3】

10

製造例 9 に記載した処理と同様に、目的化合物が適度な収率で得られる。

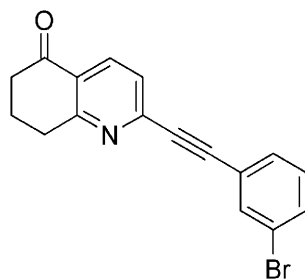
【 0 1 1 4】

製造例 17

2-(3-ブromo-フェニルエチニル)-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン

【 0 1 1 5】

【化 2 3】



20

【 0 1 1 6】

製造例 9 に記載した処理と同様に、目的化合物が適度な収率で得られる。

【 0 1 1 7】

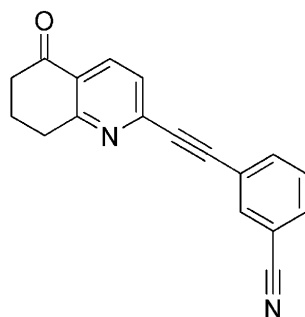
製造例 18

3-(5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-キノリン-2-イルエチニル)-ベンゾニトリル

【 0 1 1 8】

30

【化 2 4】



40

【 0 1 1 9】

製造例 9 に記載した処理と同様に、目的化合物が適度な収率で得られる。

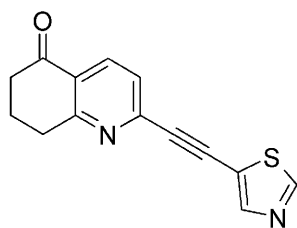
【 0 1 2 0】

製造例 19

2-チアゾール-5-イルエチニル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン

【 0 1 2 1】

【化 2 5】



【 0 1 2 2 】

製造例 9 に記載した処理と同様に、目的化合物が適度な収率で得られる。

【 0 1 2 3 】

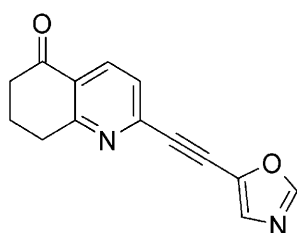
10

製造例 20

2-オキサゾール-5-イルエチニル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン

【 0 1 2 4 】

【化 2 6】



20

【 0 1 2 5 】

製造例 9 に記載した処理と同様に、目的化合物が適度な収率で得られる。

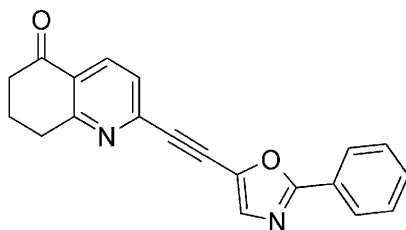
【 0 1 2 6 】

製造例 21

2-(2-(フェニル-オキサゾール-5-イルエチニル)-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン

【 0 1 2 7 】

【化 2 7】



30

【 0 1 2 8 】

製造例 9 に記載した処理と同様に、目的化合物が適度な収率で得られる。

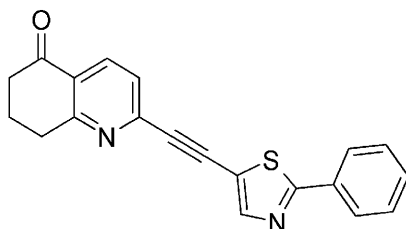
【 0 1 2 9 】

製造例 22

2-(2-(フェニル-チアゾール-5-イルエチニル)-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン

【 0 1 3 0 】

【化 2 8】



【 0 1 3 1 】

50

製造例 9 に記載した処理と同様に、目的化合物が適度な収率で得られる。

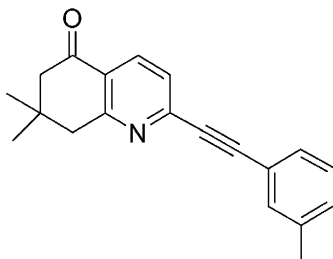
【 0 1 3 2 】

製造例 23

7,7-ジメチル-2-m-トリルエチニル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン

【 0 1 3 3 】

【 化 2 9 】



10

【 0 1 3 4 】

製造例 9 に記載した処理と同様に、目的化合物が適度な収率で得られる。

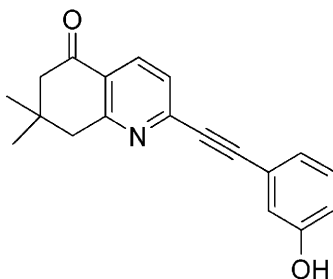
【 0 1 3 5 】

製造例 24

2-(3-ヒドロキシ-フェニルエチニル)-7,7-ジメチル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン

【 0 1 3 6 】

【 化 3 0 】



20

【 0 1 3 7 】

製造例 9 に記載した処理と同様に、目的化合物が適度な収率で得られる。

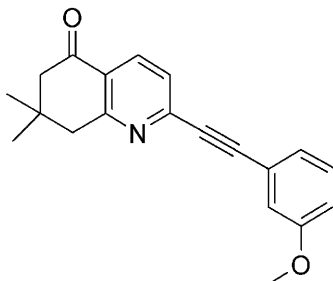
【 0 1 3 8 】

製造例 25

2-(3-メトキシ-フェニルエチニル)-7,7-ジメチル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン

【 0 1 3 9 】

【 化 3 1 】



40

【 0 1 4 0 】

製造例 9 に記載した処理と同様に、目的化合物が適度な収率で得られる。

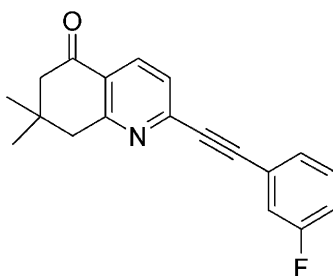
【 0 1 4 1 】

製造例 26

2-(3-フルオロ-フェニルエチニル)-7,7-ジメチル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン

【 0 1 4 2 】

【化 3 2】



【 0 1 4 3】

10

製造例 9 に記載した処理と同様に、目的化合物が適度な収率で得られる。

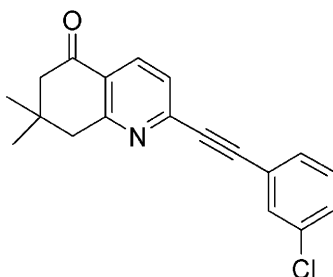
【 0 1 4 4】

製造例 27

2-(3-クロロ-フェニルエチニル)-7,7-ジメチル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン

【 0 1 4 5】

【化 3 3】



20

【 0 1 4 6】

製造例 9 に記載した処理と同様に、目的化合物が適度な収率で得られる。

【 0 1 4 7】

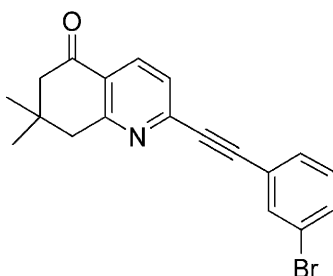
製造例 28

2-(3-ブromo-フェニルエチニル)-7,7-ジメチル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン

【 0 1 4 8】

30

【化 3 4】



40

【 0 1 4 9】

製造例 9 に記載した処理と同様に、目的化合物が適度な収率で得られる。

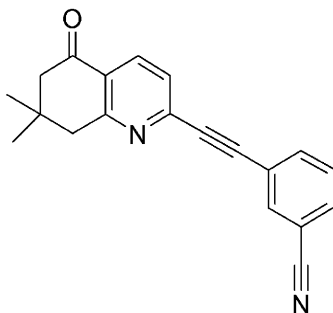
【 0 1 5 0】

製造例 29

3-(7,7-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-キノリン-2-イルエチニル)-ベンゾニトリル

【 0 1 5 1】

【化 3 5】



10

【0 1 5 2】

製造例 9 に記載した処理と同様に、目的化合物が適度な収率で得られる。

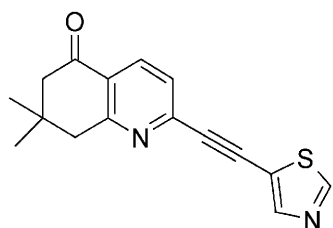
【0 1 5 3】

製造例 30

7,7-ジメチル-2-チアゾール-5-イルエチニル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン

【0 1 5 4】

【化 3 6】



20

【0 1 5 5】

製造例 9 に記載した処理と同様に、目的化合物が適度な収率で得られる。

【0 1 5 6】

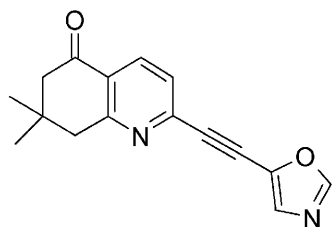
製造例 31

7,7-ジメチル-2-オキサゾール-5-イルエチニル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン

【0 1 5 7】

30

【化 3 7】



【0 1 5 8】

製造例 9 に記載した処理と同様に、目的化合物が適度な収率で得られる。

40

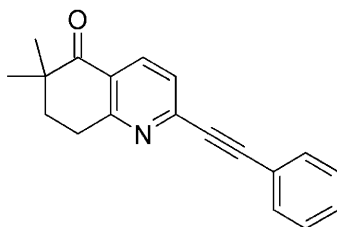
【0 1 5 9】

例 1

6,6-ジメチル-2-フェニルエチニル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン

【0 1 6 0】

【化 3 8】



【0 1 6 1】

製造例 9 に記載した処理と同様に、目的化合物が適度な収率で得られる。

10

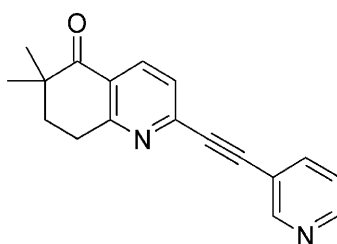
【0 1 6 2】

例 2

6,6-ジメチル-2-ピリジン-3-イルエチニル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン

【0 1 6 3】

【化 3 9】



20

【0 1 6 4】

製造例 9 に記載した処理と同様に、目的化合物が適度な収率で得られる。

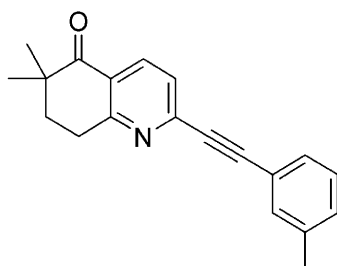
【0 1 6 5】

例 3

6,6-ジメチル-2-m-トリルエチニル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン

【0 1 6 6】

【化 4 0】



30

【0 1 6 7】

製造例 9 に記載した処理と同様に、目的化合物が中程度の収率で得られる。

【0 1 6 8】

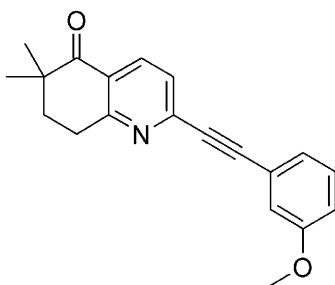
40

例 4

2-(3-メトキシ-フェニルエチニル)-6,6-ジメチル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン

【0 1 6 9】

【化 4 1】



【 0 1 7 0 】

10

製造例 9 に記載した処理と同様に、目的化合物が適度な収率で得られる。

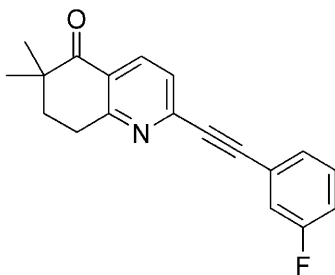
【 0 1 7 1 】

例 5

2-(3-フルオロ-フェニルエチニル)-6,6-ジメチル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン

【 0 1 7 2 】

【化 4 2】



20

【 0 1 7 3 】

製造例 9 に記載した処理と同様に、目的化合物が適度な収率で得られる。

【 0 1 7 4 】

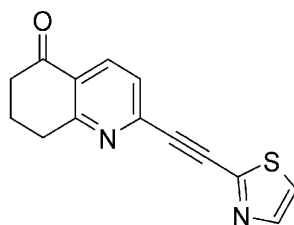
例 6

2-チアゾール-2-イルエチニル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン

【 0 1 7 5 】

30

【化 4 3】



【 0 1 7 6 】

製造例 9 に記載した処理と同様に、目的化合物が適度な収率で得られる。

【 0 1 7 7 】

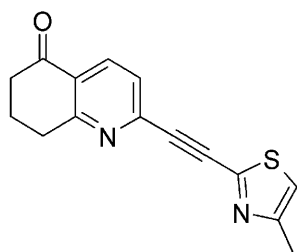
40

例 7

2-(4-メチル-チアゾール-2-イルエチニル)-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン

【 0 1 7 8 】

【化 4 4】



【 0 1 7 9】

製造例 9 に記載した処理と同様に、目的化合物が適度な収率で得られる。

10

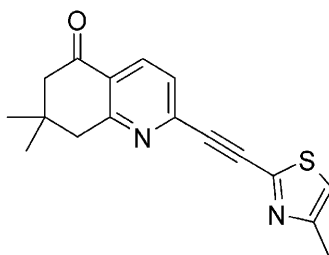
【 0 1 8 0】

例 8

7,7-ジメチル-2-(4-メチル-チアゾール-2-イルエチニル)-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン

【 0 1 8 1】

【化 4 5】



20

【 0 1 8 2】

製造例 9 に記載した処理と同様に、目的化合物が適度な収率で得られる。

【 0 1 8 3】

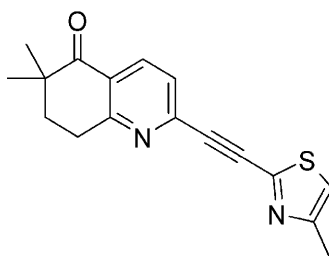
例 9

6,6-ジメチル-2-(4-メチル-チアゾール-2-イルエチニル)-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン

【 0 1 8 4】

30

【化 4 6】



【 0 1 8 5】

製造例 9 に記載した処理と同様に、目的化合物が適度な収率で得られる。

40

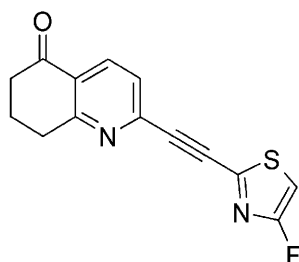
【 0 1 8 6】

例 10

2-(4-フルオロ-チアゾール-2-イルエチニル)-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン

【 0 1 8 7】

【化 4 7】



【 0 1 8 8 】

製造例 9 に記載した処理と同様に、目的化合物が適度な収率で得られる。

10

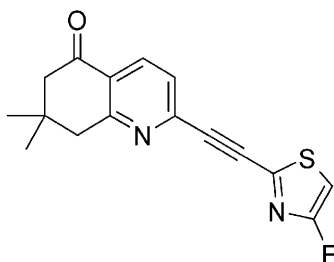
【 0 1 8 9 】

例 11

2-(4-フルオロ-チアゾール-2-イルエチニル)-7,7-ジメチル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン

【 0 1 9 0 】

【化 4 8】



20

【 0 1 9 1 】

製造例 9 に記載した処理と同様に、目的化合物が適度な収率で得られる。

【 0 1 9 2 】

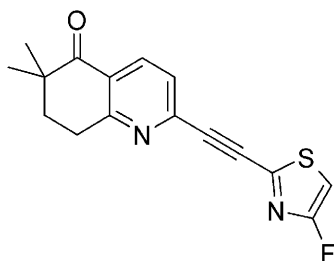
例 12

2-(4-フルオロ-チアゾール-2-イルエチニル)-6,6-ジメチル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン

【 0 1 9 3 】

30

【化 4 9】



【 0 1 9 4 】

製造例 9 に記載した処理と同様に、目的化合物が適度な収率で得られる。

40

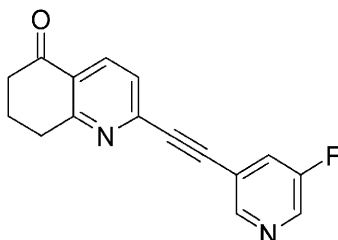
【 0 1 9 5 】

例 13

2-(5-フルオロ-ピリジン-3-イルエチニル)-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン

【 0 1 9 6 】

【化 5 0】



【 0 1 9 7】

製造例 9 に記載した処理と同様に、目的化合物が適度な収率で得られる。

10

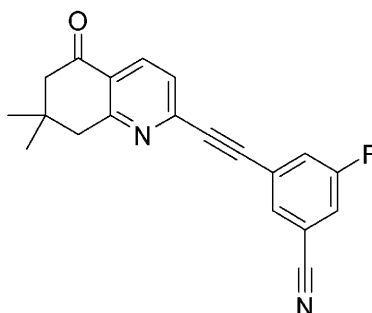
【 0 1 9 8】

例 14

3-フルオロ-5-(7,7-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-キノリン-2-イルエチニル)-ベンゾニトリル

【 0 1 9 9】

【化 5 1】



20

【 0 2 0 0】

製造例 9 に記載した処理と同様に、目的化合物が適度な収率で得られる。

【 0 2 0 1】

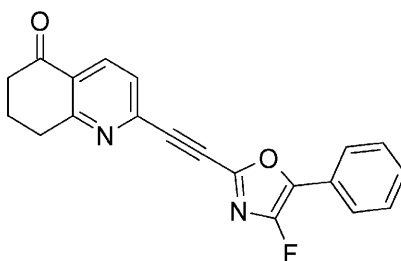
例 15

2-(4-フルオロ-5-フェニル-オキサゾール-2-イルエチニル)-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン

30

【 0 2 0 2】

【化 5 2】



40

【 0 2 0 3】

製造例 9 に記載した処理と同様に、目的化合物が適度な収率で得られる。

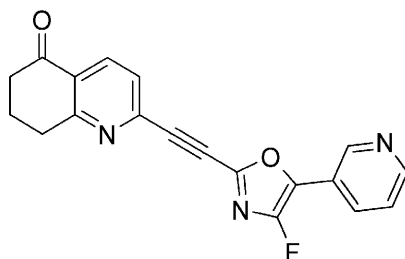
【 0 2 0 4】

例 16

2-(4-フルオロ-5-ピリジン-3-イル-オキサゾール-2-イルエチニル)-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン

【 0 2 0 5】

【化 5 3】



【0206】

製造例 9 に記載した処理と同様に、目的化合物が適度な収率で得られる。

10

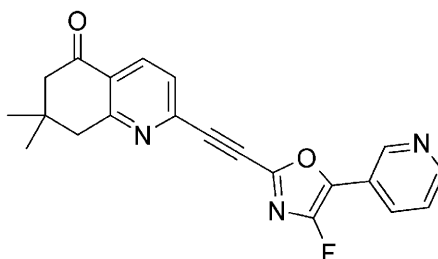
【0207】

例 17

2-(4-フルオロ-5-ピリジン-3-イル-オキサゾール-2-イルエチニル)-7,7-ジメチル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン

【0208】

【化 5 4】



20

【0209】

製造例 9 に記載した処理と同様に、目的化合物が適度な収率で得られる。

【0210】

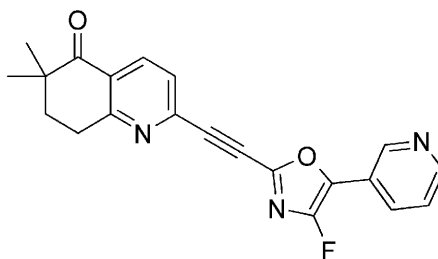
例 18

2-(4-フルオロ-5-ピリジン-3-イル-オキサゾール-2-イルエチニル)-7,7-ジメチル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン

【0211】

30

【化 5 5】



【0212】

製造例 9 に記載した処理と同様に、目的化合物が適度な収率で得られる。

40

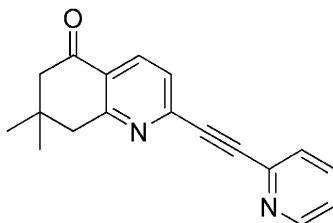
【0213】

例 19

7,7-ジメチル-2-ピリジン-2-イルエチニル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン

【0214】

【化 5 6】



【 0 2 1 5】

製造例 9 に記載した処理と同様に、目的化合物が適度な収率で得られる。

10

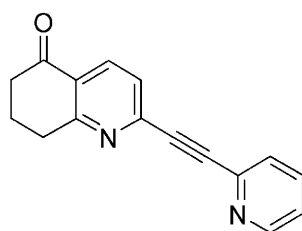
【 0 2 1 6】

例 20

2-ピリジン-2-イルエチニル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン

【 0 2 1 7】

【化 5 7】



20

【 0 2 1 8】

製造例 9 に記載した処理と同様に、目的化合物が適度な収率で得られる。

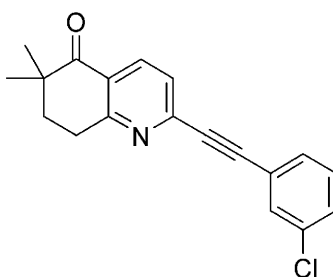
【 0 2 1 9】

例 21

2-(3-クロロ-フェニルエチニル)-6,6-ジメチル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン

【 0 2 2 0】

【化 5 8】



30

【 0 2 2 1】

製造例 9 に記載した処理と同様に、目的化合物が適度な収率で得られる。

【 0 2 2 2】

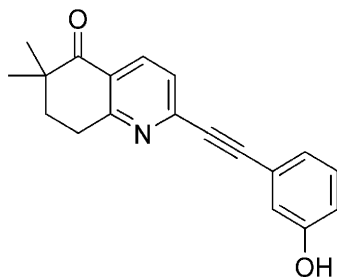
例 22

2-(3-ヒドロキシ-フェニルエチニル)-6,6-ジメチル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン

【 0 2 2 3】

40

【化 5 9】



【 0 2 2 4】

10

製造例 9 に記載した処理と同様に、目的化合物が適度な収率で得られる。

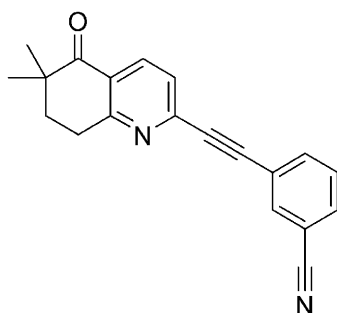
【 0 2 2 5】

例 23

3-(6,6-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-キノリン-2-イルエチニル)-ベンゾニトリル

【 0 2 2 6】

【化 6 0】



20

【 0 2 2 7】

製造例 9 に記載した処理と同様に、目的化合物が適度な収率で得られる。

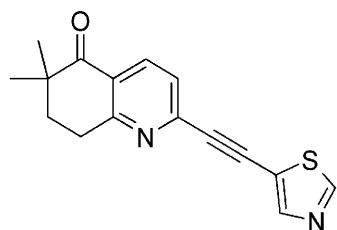
【 0 2 2 8】

例 24

6,6-ジメチル-2-チアゾール-5-イルエチニル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン

【 0 2 2 9】

【化 6 1】



40

【 0 2 3 0】

製造例 9 に記載した処理と同様に、目的化合物が適度な収率で得られる。

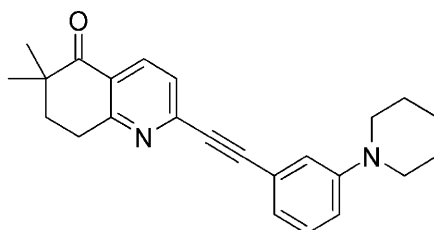
【 0 2 3 1】

例 25

6,6-ジメチル-2-(3-ピペリジン-1-イル-フェニルエチニル)-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン

【 0 2 3 2】

【化 6 2】



【 0 2 3 3】

製造例 9 に記載した処理と同様に、目的化合物が適度な収率で得られる。

10

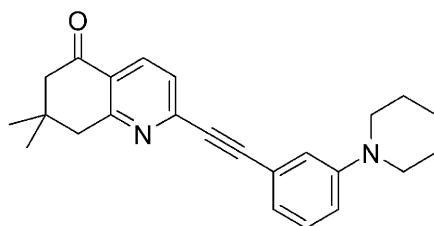
【 0 2 3 4】

例 26

7,7-ジメチル-2-(3-ピペリジン-1-イル-フェニルエチニル)-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン

【 0 2 3 5】

【化 6 3】



20

【 0 2 3 6】

製造例 9 に記載した処理と同様に、目的化合物が適度な収率で得られる。

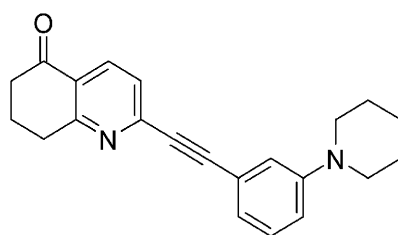
【 0 2 3 7】

例 27

2-(3-ピペリジン-1-イル-フェニルエチニル)-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン

【 0 2 3 8】

【化 6 4】



30

【 0 2 3 9】

製造例 9 に記載した処理と同様に、目的化合物が適度な収率で得られる。

【 0 2 4 0】

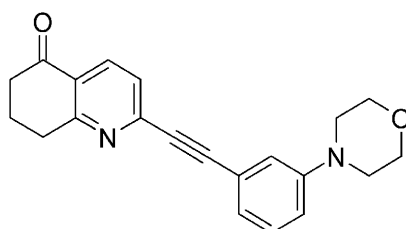
例 28

2-(3-モルホリン-4-イル-フェニルエチニル)-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン

40

【 0 2 4 1】

【化 6 5】



50

【 0 2 4 2 】

製造例 9 に記載した処理と同様に、目的化合物が適度な収率で得られる。

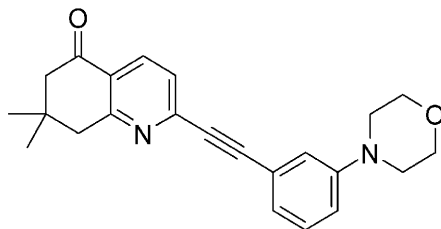
【 0 2 4 3 】

例 29

7,7-ジメチル-2-(3-モルホリン-4-イル-フェニルエチニル)-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン

【 0 2 4 4 】

【 化 6 6 】



10

【 0 2 4 5 】

製造例 9 に記載した処理と同様に、目的化合物が適度な収率で得られる。

【 0 2 4 6 】

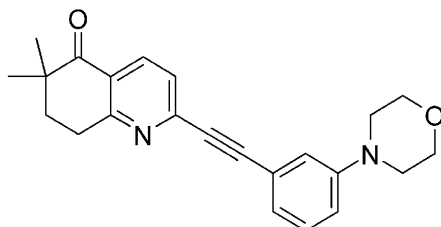
例 30

6,6-ジメチル-2-(3-モルホリン-4-イル-フェニルエチニル)-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン

20

【 0 2 4 7 】

【 化 6 7 】



30

【 0 2 4 8 】

製造例 9 に記載した処理と同様に、目的化合物が適度な収率で得られる。

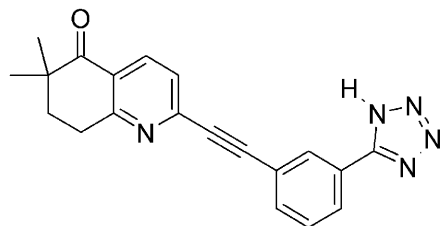
【 0 2 4 9 】

例 31

6,6-ジメチル-2-[3-(1H-テトラゾール-5-イル)-フェニルエチニル]-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン

【 0 2 5 0 】

【 化 6 8 】



40

【 0 2 5 1 】

製造例 9 に記載した処理と同様に、目的化合物が適度な収率で得られる。

【 0 2 5 2 】

例 32

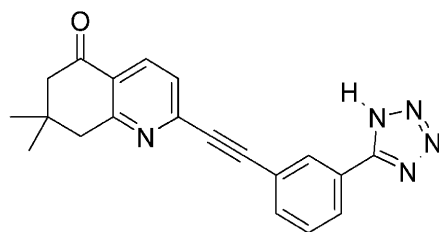
7,7-ジメチル-2-[3-(1H-テトラゾール-5-イル)-フェニルエチニル]-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン

50

ノリン-5-オン

【 0 2 5 3 】

【 化 6 9 】



10

【 0 2 5 4 】

製造例 9 に記載した処理と同様に、目的化合物が適度な収率で得られる。

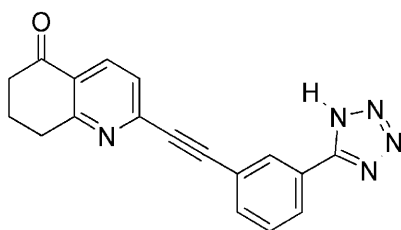
【 0 2 5 5 】

例 33

2-[3-(1H-テトラゾール-5-イル)-フェニルエチニル]-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン

【 0 2 5 6 】

【 化 7 0 】



20

【 0 2 5 7 】

製造例 9 に記載した処理と同様に、目的化合物が適度な収率で得られる。

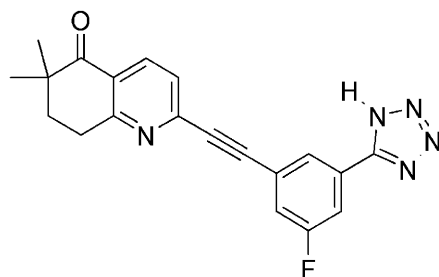
【 0 2 5 8 】

例 34

2-[3-フルオロ-5-(1H-テトラゾール-5-イル)-フェニルエチニル]-6,6-ジメチル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン

【 0 2 5 9 】

【 化 7 1 】



40

【 0 2 6 0 】

製造例 9 に記載した処理と同様に、目的化合物が適度な収率で得られる。

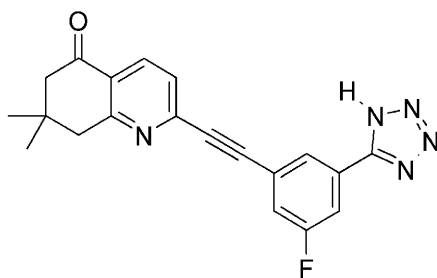
【 0 2 6 1 】

例 35

2-[3-フルオロ-5-(1H-テトラゾール-5-イル)-フェニルエチニル]-7,7-ジメチル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン

【 0 2 6 2 】

【化 7 2】



【 0 2 6 3 】

10

製造例 9 に記載した処理と同様に、目的化合物が適度な収率で得られる。

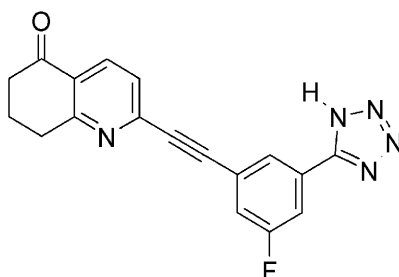
【 0 2 6 4 】

例 36

2-[3-フルオロ-5-(1H-テトラゾール-5-イル)-フェニルエチニル]-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン

【 0 2 6 5 】

【化 7 3】



20

【 0 2 6 6 】

製造例 9 に記載した処理と同様に、目的化合物が適度な収率で得られる。

【 0 2 6 7 】

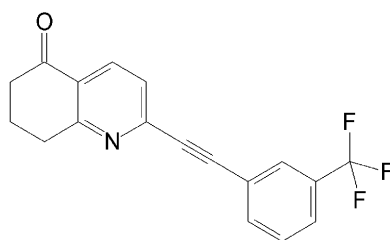
例 37

2-(3-トリフルオロメチル-フェニルエチニル)-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン

30

【 0 2 6 8 】

【化 7 4】



【 0 2 6 9 】

40

製造例 9 に記載した処理と同様に、目的化合物が適度な収率で得られる。

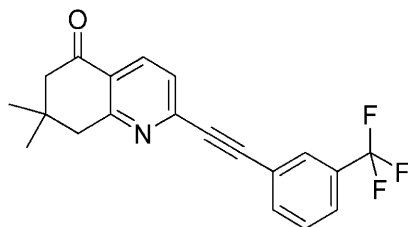
【 0 2 7 0 】

例 38

7,7-ジメチル-2-(3-トリフルオロメチル-フェニルエチニル)-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン

【 0 2 7 1 】

【化 7 5】



【0 2 7 2】

製造例 9 に記載した処理と同様に、目的化合物が適度な収率で得られる。

10

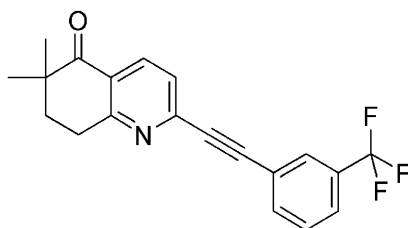
【0 2 7 3】

例 39

6,6-ジメチル-2-(3-トリフルオロメチル-フェニルエチニル)-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン

【0 2 7 4】

【化 7 6】



20

【0 2 7 5】

製造例 9 に記載した処理と同様に、目的化合物が適度な収率で得られる。

【0 2 7 6】

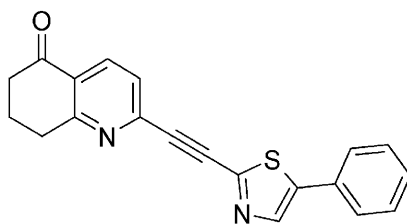
例 40

2-(2-フェニル-チアゾール-5-イルエチニル)-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン

【0 2 7 7】

【化 7 7】

30



【0 2 7 8】

製造例 9 に記載した処理と同様に、目的化合物が適度な収率で得られる。

【0 2 7 9】

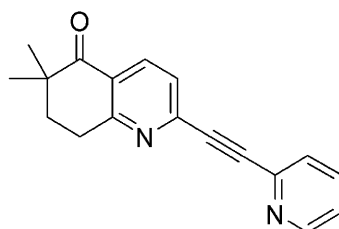
例 41

6,6-ジメチル-2-ピリジン-2-イルエチニル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン

【0 2 8 0】

【化 7 8】

40



50

【 0 2 8 1 】

製造例 9 に記載した処理と同様に、目的化合物が適度な収率で得られる。

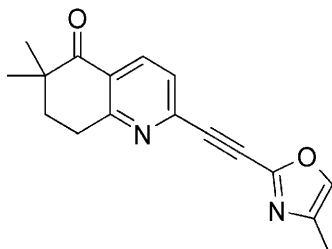
【 0 2 8 2 】

例 42

6,6-ジメチル-2-(4-メチル-オキサゾール-2-イルエチニル)-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン

【 0 2 8 3 】

【 化 7 9 】



10

【 0 2 8 4 】

製造例 9 に記載した処理と同様に、目的化合物が適度な収率で得られる。

【 0 2 8 5 】

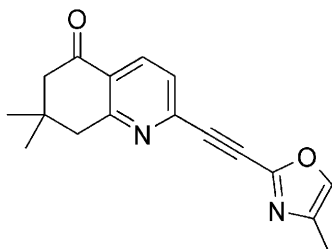
例 43

7,7-ジメチル-2-(4-メチル-オキサゾール-2-イルエチニル)-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン

20

【 0 2 8 6 】

【 化 8 0 】



30

【 0 2 8 7 】

製造例 9 に記載した処理と同様に、目的化合物が適度な収率で得られる。

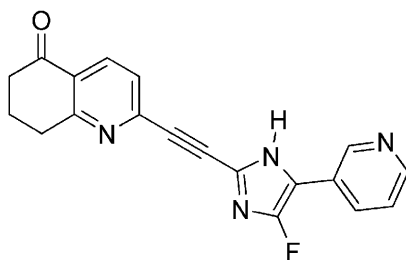
【 0 2 8 8 】

例 44

2-(4-フルオロ-5-ピリジン-3-イル-1H-イミダゾール-2-イルエチニル)-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン

【 0 2 8 9 】

【 化 8 1 】



40

【 0 2 9 0 】

製造例 9 に記載した処理と同様に、目的化合物が適度な収率で得られる。

【 0 2 9 1 】

例 45

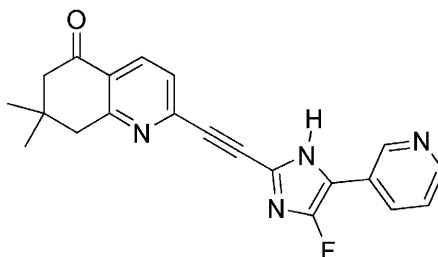
2-(4-フルオロ-5-ピリジン-3-イル-1H-イミダゾール-2-イルエチニル)-7,7-ジメチル-7,8

50

-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン

【0292】

【化82】



10

【0293】

製造例9に記載した処理と同様に、目的化合物が適度な収率で得られる。

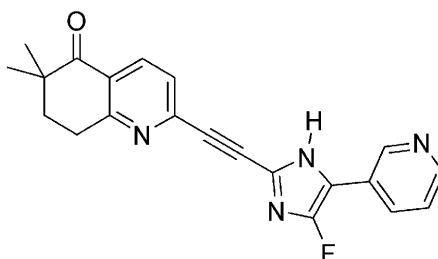
【0294】

例 46

2-(4-フルオロ-5-ピリジン-3-イル-1H-イミダゾール-2-イルエチニル)-6,6-ジメチル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン

【0295】

【化83】



20

【0296】

製造例9に記載した処理と同様に、目的化合物が適度な収率で得られる。

【0297】

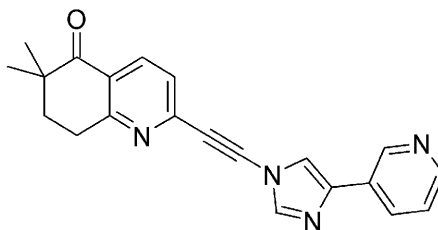
例 47

6,6-ジメチル-2-(4-ピリジン-3-イル-イミダゾール-1-イルエチニル)-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン

30

【0298】

【化84】



40

【0299】

製造例9に記載した処理と同様に、目的化合物が適度な収率で得られる。

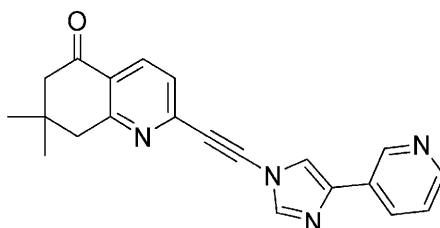
【0300】

例 48

7,7-ジメチル-2-(4-ピリジン-3-イル-イミダゾール-1-イルエチニル)-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン

【0301】

【化 8 5】



【 0 3 0 2】

製造例 9 に記載した処理と同様に、目的化合物が適度な収率で得られる。

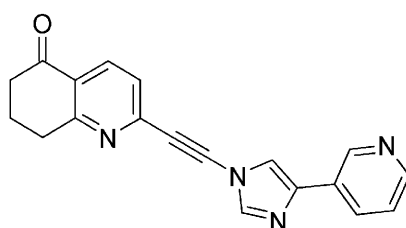
10

例 49

2-(4-ピリジン-3-イル-イミダゾール-1-イルエチニル)-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン

【 0 3 0 3】

【化 8 6】



20

【 0 3 0 4】

製造例 9 に記載した処理と同様に、目的化合物が適度な収率で得られる。

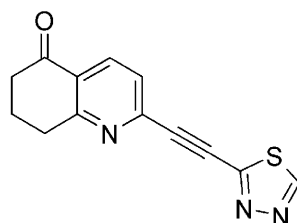
【 0 3 0 5】

例 50

2-[1,3,4]チアジアゾール-2-イルエチニル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン

【 0 3 0 6】

【化 8 7】



30

【 0 3 0 7】

製造例 9 に記載した処理と同様に、目的化合物が適度な収率で得られる。

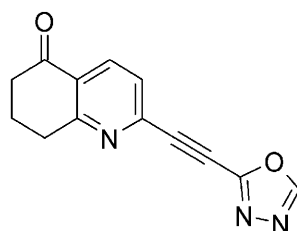
【 0 3 0 8】

例 51

2-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イルエチニル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン

【 0 3 0 9】

【化 8 8】



40

【 0 3 1 0】

製造例 9 に記載した処理と同様に、目的化合物が適度な収率で得られる。

50

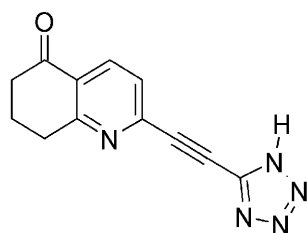
【 0 3 1 1 】

例 52

2-(1H-テトラゾール-5-イルエチニル)-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン

【 0 3 1 2 】

【 化 8 9 】



10

【 0 3 1 3 】

製造例 9 に記載した処理と同様に、目的化合物が適度な収率で得られる。

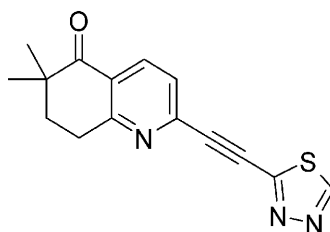
【 0 3 1 4 】

例 53

6,6-ジメチル-2-[1,3,4]チアジアゾール-2-イルエチニル7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン

【 0 3 1 5 】

【 化 9 0 】



20

【 0 3 1 6 】

製造例 9 に記載した処理と同様に、目的化合物が適度な収率で得られる。

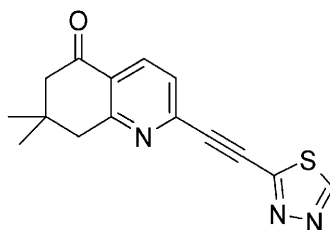
【 0 3 1 7 】

例 54

7,7-ジメチル-2-[1,3,4]チアジアゾール-2-イルエチニル7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン

【 0 3 1 8 】

【 化 9 1 】



40

【 0 3 1 9 】

製造例 9 に記載した処理と同様に、目的化合物が適度な収率で得られる。

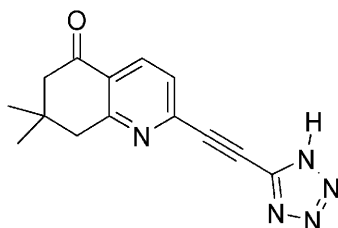
【 0 3 2 0 】

例 55

7,7-ジメチル-2-(1H-テトラゾール-5-イルエチニル)-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン

【 0 3 2 1 】

【化 9 2】



【 0 3 2 2 】

製造例 9 に記載した処理と同様に、目的化合物が適度な収率で得られる。

10

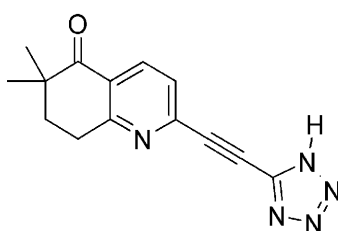
【 0 3 2 3 】

例 56

6,6-ジメチル-2-(1H-テトラゾール-5-イルエチニル)-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン

【 0 3 2 4 】

【化 9 3】



20

【 0 3 2 5 】

製造例 9 に記載した処理と同様に、目的化合物が適度な収率で得られる。

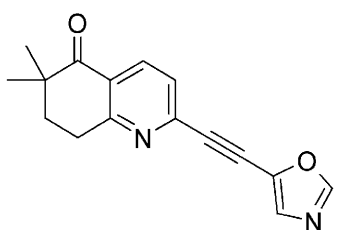
【 0 3 2 6 】

例 57

6,6-ジメチル-2-オキサゾール-5-イルエチニル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン

【 0 3 2 7 】

【化 9 4】



30

【 0 3 2 8 】

製造例 9 に記載した処理と同様に、目的化合物が適度な収率で得られる。

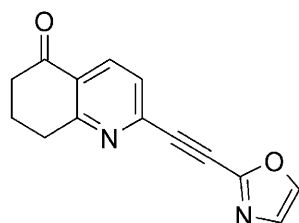
【 0 3 2 9 】

例 58

2-オキサゾール-2-イルエチニル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン

【 0 3 3 0 】

【化 9 5】



50

【 0 3 3 1 】

製造例 9 に記載した処理と同様に、目的化合物が適度な収率で得られる。

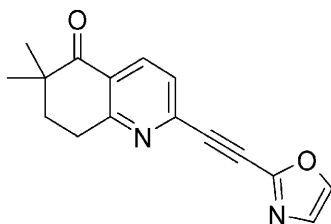
【 0 3 3 2 】

例 59

6,6-ジメチル-2-オキサゾール-2-イルエチニル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン

【 0 3 3 3 】

【 化 9 6 】



10

【 0 3 3 4 】

製造例 9 に記載した処理と同様に、目的化合物が適度な収率で得られる。

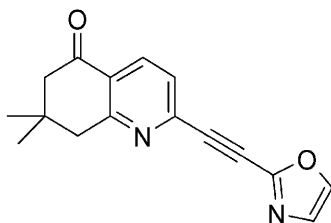
【 0 3 3 5 】

例 60

7,7-ジメチル-2-オキサゾール-2-イルエチニル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン

【 0 3 3 6 】

【 化 9 7 】



20

【 0 3 3 7 】

製造例 9 に記載した処理と同様に、目的化合物が適度な収率で得られる。

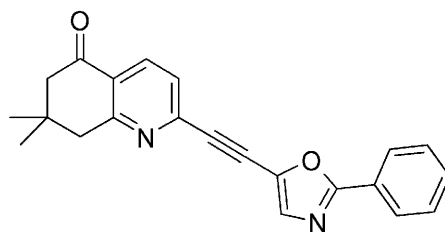
【 0 3 3 8 】

例 61

7,7-ジメチル-2-(2-フェニル-オキサゾール-5-イルエチニル)-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン

【 0 3 3 9 】

【 化 9 8 】



40

【 0 3 4 0 】

製造例 9 に記載した処理と同様に、目的化合物が適度な収率で得られる。

【 0 3 4 1 】

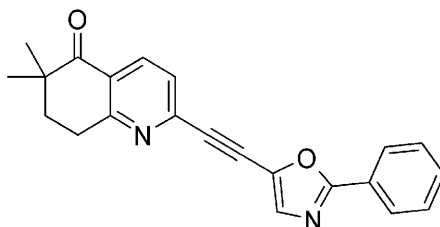
例 62

6,6-ジメチル-2-(2-フェニル-オキサゾール-5-イルエチニル)-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン

【 0 3 4 2 】

50

【化 9 9】



【0 3 4 3】

製造例 9 に記載した処理と同様に、目的化合物が適度な収率で得られる。

10

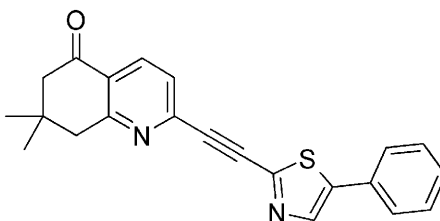
【0 3 4 4】

例 63

7,7-ジメチル-2-(5-フェニル-チアゾール-2-イルエチニル)-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン

【0 3 4 5】

【化 1 0 0】



20

【0 3 4 6】

製造例 9 に記載した処理と同様に、目的化合物が適度な収率で得られる。

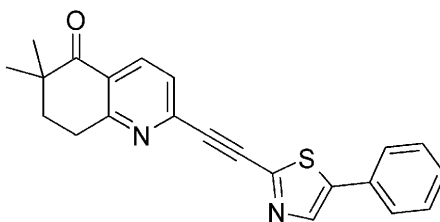
【0 3 4 7】

例 64

6,6-ジメチル-2-(5-フェニル-チアゾール-2-イルエチニル)-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン

【0 3 4 8】

【化 1 0 1】



30

【0 3 4 9】

製造例 9 に記載した処理と同様に、目的化合物が適度な収率で得られる。

【0 3 5 0】

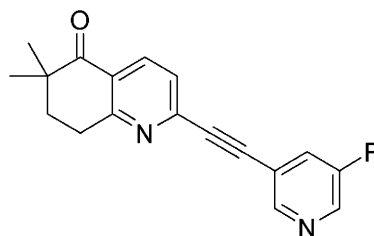
例 65

2-(5-フルオロ-ピリジン-3-イルエチニル)-6,6-ジメチル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン

40

【0 3 5 1】

【化 1 0 2】



【 0 3 5 2】

製造例 9 に記載した処理と同様に、目的化合物が適度な収率で得られる。

10

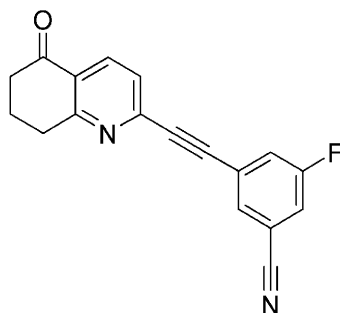
【 0 3 5 3】

例 66

3-フルオロ-5-(5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-キノリン-2-イルエチニル)-ベンゾニトリル

【 0 3 5 4】

【化 1 0 3】



20

【 0 3 5 5】

製造例 9 に記載した処理と同様に、目的化合物が適度な収率で得られる。

【 0 3 5 6】

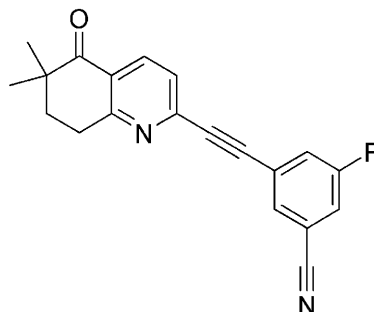
例 67

3-(6,6-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-キノリン-2-イルエチニル)-5-フルオロ-ベンゾニトリル

30

【 0 3 5 7】

【化 1 0 4】



40

【 0 3 5 8】

製造例 9 に記載した処理と同様に、目的化合物が適度な収率で得られる。

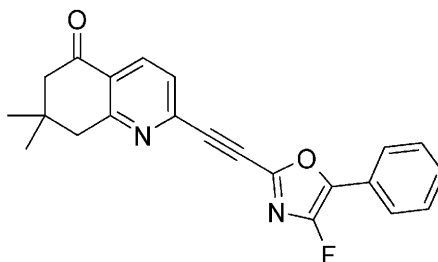
【 0 3 5 9】

例 68

2-(4-フルオロ-5-フェニル-オキサゾール-2-イルエチニル)-7,7-ジメチル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン

【 0 3 6 0】

【化 1 0 5】



【 0 3 6 1】

10

製造例 9 に記載した処理と同様に、目的化合物が適度な収率で得られる。

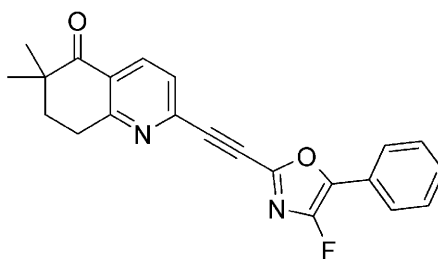
【 0 3 6 2】

例 69

2-(4-フルオロ-5-フェニル-オキサゾール-2-イルエチニル)-6,6-ジメチル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン

【 0 3 6 3】

【化 1 0 6】



20

【 0 3 6 4】

製造例 9 に記載した処理と同様に、目的化合物が適度な収率で得られる。

【 0 3 6 5】

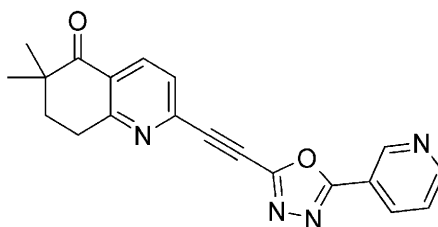
例 70

6,6-ジメチル-2-(5-ピリジン-3-イル-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イルエチニル)-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン

30

【 0 3 6 6】

【化 1 0 7】



40

【 0 3 6 7】

製造例 9 に記載した処理と同様に、目的化合物が適度な収率で得られる。

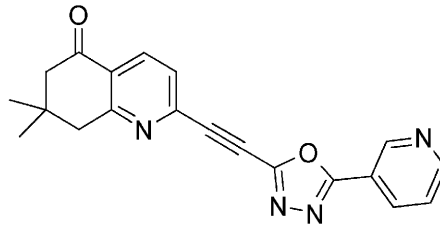
【 0 3 6 8】

例 71

7,7-ジメチル-2-(5-ピリジン-3-イル-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イルエチニル)-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン

【 0 3 6 9】

【化 1 0 8】



【0 3 7 0】

製造例 9 に記載した処理と同様に、目的化合物が適度な収率で得られる。

10

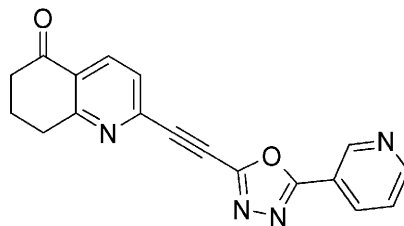
【0 3 7 1】

例 72

2-(5-ピリジン-3-イル-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イルエチニル)-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン

【0 3 7 2】

【化 1 0 9】



20

【0 3 7 3】

製造例 9 に記載した処理と同様に、目的化合物が適度な収率で得られる。

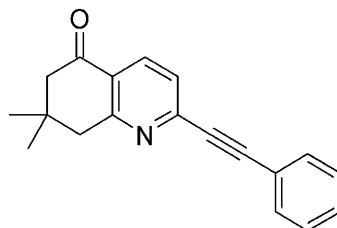
【0 3 7 4】

例 73

7,7-ジメチル-2-フェニルエチニル-7,8-ジヒドロ-6H-キノリン-5-オン

【0 3 7 5】

【化 1 1 0】



30

【0 3 7 6】

製造例 9 に記載した処理と同様に、目的化合物が適度な収率で得られる。

【0 3 7 7】

40

本発明の化合物及び中間体の純粋立体異性形を、技術上公知の処理の適用によって得ることができる。ジアステレオマーを、物理的分離方法、たとえば選択的結晶化及びクロマトグラフィー法、たとえばキラル固定相を用いる液体クロマトグラフィー分によって分離することができる。対掌体をそのジアステレオマー塩を光学活性酸を用いて選択的結晶化によって相互に分離することができる。あるいは、対掌体をキラル固定相を用いてクロマトグラフィー法によって分離することができる。この純粋立体異性形は、適当な出発化合物の対応する純粋立体異性形に由来してもよい。ただしその反応は立体選択的に起こる。式Iで表わされる立体異性形は、本発明の範囲に包含されることを明らかに意図している。

【0 3 7 8】

50

付加塩

治療使用に関して、式Iで表わされる化合物の塩は、対イオンが薬学的に許容し得る塩である。しかし、薬学的に許容し得ない酸及び塩基の塩も、たとえば製造及び薬学的に許容し得る化合物の製造及び精製に使用することができる。薬学的に許容し得るかどうかを問わずにすべての塩が本発明の範囲に包含される。上記薬学的に許容し得る塩は、式Iで表わされる化合物を生じることができる治療上活性な非毒性塩形を含むことを意味する。非毒性塩形は塩基形を無機酸のような適当な酸、たとえばハロゲン化水素酸、塩酸、臭化水素酸等々；硫酸；燐酸等々、又は有機酸、たとえば酢酸、プロパン酸、ヒドロキシ酢酸、2-ヒドロキシプロパノン酸、オキシプロパノン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、2-ヒドロキシ-1,2,3-プロパントリカルボン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、4-メチルベンゼンスルホン酸、シクロヘキサンスルホン酸、2-ヒドロキシ安息香酸、4-アミノ-2-ヒドロキシ安息香酸及び同様な酸で処理することによって有利に得ることができる。反対に、塩形をアルカリで処理して遊離塩基形に変換することができる。

10

【0379】

医薬組成物

1種以上の通常の賦形剤、キャリアー又は希釈剤と共に本発明の有効成分は医薬組成物、及びその単位投薬形にすることができ、そしてこのような形で固体として、たとえばコーティングされた又はコーティングされていない錠剤又は充填されたカプセル、又は液体、たとえば溶液、懸濁液、エマルション、エリキシル又はこれらが充填されたカプセル、経口投与のすべて；直腸投与用坐剤又はカプセルの形で又は腸管外投与（静脈内又は皮下を含めて）のための滅菌注射用溶液の形で使用することができる。このような医薬組成物、及び単位投薬形は通常の又は新規の成分を通常又は特定の割合で別の有効化合物又は成分の存在下又は不在下に含むことができ、そしてこのような単位投薬形は、投与される、意図された一日薬用量範囲と同等の有効成分の適する有効量すべてを含有することができる。したがって、1錠あたり1~100mg又はそれ以上に幅広く、0.5~500mgの有効物質を含有する錠剤が適する代表的な単位投薬形である。

20

【0380】

本発明の医薬組成物、に適用される用語“キャリアー”は、希釈剤、添加剤又は賦形剤（vehicle）を意味し、これと共に有効化合物を投与する。このような医薬用キャリアーは滅菌液体、たとえば水、食塩水、デキストロース水溶液、グルセロール水溶液及び油状物（石油-、動物-、植物-又は合成-由来のもの、たとえばピーナッツ油、大豆油、鉱油、ごま油等々を含む。）であることができる。適する医薬用キャリアーは、“Remington's Pharmaceutical Sciences” by E.W. Martin、18th Edition中に記載されている。

30

【0381】

治療法

最も好ましい治療指標を提示すると共に、本発明の有効成分の高い活性度及びその低い毒性の故に、本発明の有効成分はこれを必要とする対象者、たとえば動物生体（ヒトを含めて）に、これの影響を受けやすい症状又は病態の、又は典型的には本明細書の別の箇所に示した症状又は病態の治療、緩和、又は改善、一時的緩和、又は排除のために、好ましくは1種以上の薬学的に許容し得る賦形剤、キャリアー又は希釈剤と平行して、同時に又はこれと共に、特に及び好ましくはその医薬組成物、の形で、経口、直腸又は腸管外（静脈内又は皮下を含めて）又は時には局所経路によって有効量で投与することができる。適する投薬量範囲は、投与の厳密なモード、投与される形態、投与の対象となる症状、患者（subject involved）及び患者の体重及び更に担当する医者又は獣医の好み又は経験に通常基づいて、1日あたり1~1000mg、好ましくは10~500mg、そして特に50~500mgである。

40

【0382】

薬用量又は量に適用される用語“治療上有効な”は、これを必要とする動物生体に投与した際に所望の活性を生じるのに十分である化合物又は医薬組成物、のその量を意味す

50

る。

【0383】

本発明の有効な剤を、経口で、局所に、腸管外に又は粘膜に(たとえば口腔に、吸入によって、又は直腸に)通常の非毒性薬学的に許容し得るキャリアーを含む単位投薬剤形で投与することができる。通常、経口経路を使用するのが望まれる。有効な剤を、カプセル、錠剤等々の形で経口で投与することができる (Remington: The Science 及び Practice of Pharmacy、20th Edition (2000)、Philadelphia、PA参照)。経口投与された医薬は、拡散律速系、浸透装置、溶解調節されたマトリックス 及び侵食性/分解性 マトリックスを含む、時間調節された遊離媒体の形で投与することができる。

【0384】

錠剤又はカプセルの形の経口投与に関して、有効医薬成分を非毒性薬学的に許容し得る添加剤、たとえば結合剤 (たとえば前糊化されたトウモロコシデンプン、ポリビニルピロリドン又はヒドロキシプロピルメチルセルロース); 増量剤 (たとえば乳糖、ショ糖、グルコース、マンニトール、ソルビトール及び その他の還元糖 及び非還元糖、微晶質セルロース、硫酸カルシウム又はリン酸水素カルシウム); 滑沢剤 (たとえばステアリン酸マグネシウム、タルク又はシリカ、ステアリン酸、ステアリルフマル酸ナトリウム、ペヘン酸グリセリル、ステアリン酸カルシウム等); 砕解剤 (たとえばジャガイモデンプン又はデンプングリコール酸ナトリウム); 又は 湿潤剤 (たとえば ラウリル硫酸ナトリウム)、着色剤及び矯味矯臭薬、ゼラチン、甘味料、天然及び合成ゴム (たとえばアカシア、トラガント又はアルギナート類)、緩衝塩、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコール、ロウ等々と共に配合することができる。液体形での経口投与に関して、医薬成分を非毒性薬学的に許容し得る不活性キャリアー (たとえばエタノール、グリセロール、水)、懸濁化剤 (たとえばソルビトールシロップ、セルロース誘導体 又は 水素添加された食用油)、乳化剤 (たとえばレシチン又はアカシア)、非水性賦形剤(たとえばアーモンド油、油状エステル類、エチルアルコール又は分留植物油)、保存剤(たとえばメチル 又は プロピル-p-ヒドロキシベンゾエート又はソルビン酸)等々と一緒に配合することができる。安定化剤、たとえば酸化防止剤 (BHA、BHT、没食子酸プロピル、アスコルビン酸ナトリウム、クエン酸)を投薬形態を安定化するために添加することができる。

【0385】

錠剤を従来公知の方法によってコーティングすることができる。本発明の調合物は、微小カプセル (microspheres) 又は マイクロカプセル (たとえばポリグリコール酸/乳酸 (PGA)から製造される)に加えることもできる 経口投与用液体調合物は、たとえば溶液、シロップ、エマルション又は懸濁液の形をとることができるか又はこれらは使用前に水 又は その他の適当な媒体を用いて再構成させるために乾燥製品として存在させることができる。経口投与用調製物を、調節された又は遅延された有効物質の遊離を生じるように適当に剤形化することができる。

【0386】

有効物質を、リボソーム供給システム、たとえば 単層小胞、大単層小胞及び 多層小胞の形で投与することもできる。リボソームを種々のホスホリピド、たとえば周知のコレステロール、ステアリルアミン又は ホスフファチジルコリンから形成することができる。

【0387】

本発明の医薬を、化合物分子が結合する単一キャリアーとしてモノクロナール抗体を使用することによって供給してもよい。有効物質を標的医薬キャリアーとしての可溶性ポリマーと結合させてもよい。このようなポリマーは、ポリビニル-ピロリドン、ピランコポリマー、ポリヒドロキシ-プロピル メタアクリルアミド-フェノール、ポリヒドロキシ-エチル-アスパルタートアミド-フェノール、又は パルミトイル残基によって置換されたポリエチレンオキシド-ポリシランを含むことができる。更に、有効物質は、医薬の調節された遊離を達成させるのに有用な、生体分解性ポリマー類、たとえばポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリ乳酸とポリグリコール酸のコポリマー、ポリイブシロンカプロラクタム、ポリヒドロキシ酪酸、ポリオルトエステル類、ポリアセタール類、ポリヒドロピラン類、

ポリシアノアクリレート類、及びヒドロゲル類の架橋された又は両親媒性ブロックコポリマーに結合してよい。

【0388】

吸入投与のために、本発明の治療薬を、適する噴射剤、たとえばジクロロフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素、又はその他の適当なガスの使用と共に、加圧バック又は噴霧器からのエアゾルスプレープレゼンテーションの形で通常供給することができる。加圧エアゾルの場合、単位投薬量は計量された量を供給するためにバルブを備えることによって決定することができる。たとえば吸入器又は通気器 (insufflator) 中に使用するためのゼラチンのカプセル及びカートリッジを調製することができ、これは化合物と適する粉末ベース、たとえばラクトース又はデンプンの粉末混合物を含有する。

10

【0389】

本発明の製剤を、腸管外に、すなわち静脈内 (i.v.)、脳室内 (i.c.v.)、皮下 (s.c.)、腹腔内 (i.p.)、筋肉内 (i.m.)、皮下 (s.d.)、又は皮内 (i.d.) 投与によって、直接注射、たとえばボラス注射又は連続吸入によって供給することができる。注射用製剤は、添加された保存剤と共に単位投薬形、たとえばアンプル又は多薬用量容器 (multi-dose containers) 中にあることができる。調合物は賦形剤、懸濁液、溶液又は油状媒体又は水性媒体中でエマルションのような形態をとることができ、そしてこの調合物は剤形化剤 (formulatory agents)、たとえば沈殿防止剤、安定化剤及び(又は)分散剤を含むことができる。あるいは、有効成分は、使用前に適当な媒体、たとえば滅菌発熱物質不含水を用いて再構成される粉末形にあることができる。

20

【0390】

本発明の調合物を直腸投与、たとえば座薬として又は停留浣腸(たとえば通常の座薬基剤、たとえばココアバター又はその他のグリセリドを含む)のために剤形化することもできる。

【0391】

調合物を、望むならば、有効成分を含む単位投薬形1種以上を含有するバック容器又はディスペンサ容器中に存在させることができる。このバックはたとえば金属又はプラスチックホイル、たとえばブリスター包装を含むことができる。バック容器又はディスペンサ容器は投与の指示書を添付してよい。適合する薬学的キャリアー中で製剤化される調合物は、製造され、適当な容器に入れられ、そして表示された病態の治療用であるとラベル表示されてよい。

30

【0392】

本明細書では、本発明の調合物中の成分の投薬量は、連続的に又は間欠的に投与される薬用量が実験動物及び患者の個々の病態に生じる結果を考慮した後に決定された量を必ず超えないことを定める。具体的な薬用量は、当然のことながら投薬処理、患者又は対象となる動物の状態、たとえば年齢体重、性別、感受性、食餌、投薬期間、組み合わせで使用される医薬、疾患の過酷さにしたがって変化する。一定の条件下での適当な薬用量及び投薬回数を、上記の指示に基づく試験によって決定することができるが、精緻化し、そして最後に医師の判断にしたがって及び標準臨床法によるそれぞれの患者の環境(年齢、全身状態、症状の重症度、性別等々)にしたがって決めることができる。

40

【0393】

発明の調合物の毒性及び治療有効性は、動物実験で標準医薬操作によって、たとえば LD_{50} (集団の50%が死に至る量) 及び ED_{50} (集団の50%に治療上有効な薬用量) を測定することによって決定することができる。治療効果と毒性効果の間の薬用量割合は治療指標であり、そしてこれを比率 ED_{50}/LD_{50} として表わすことができる。大きな治療指標を示す調合物が好ましい。

【0394】

代表的な医薬組成物の例

通常使用される溶剤、助剤及びを用いて、反応生成物を錠剤、コーティングされた錠剤

50

、カプセル、滴剤 (drip solutions)、坐剤、注射剤及び注入調製物等々に加工することができ、治療上経口、直腸、腸管外及び別の経路によって投与することができる。

代表的な薬学的調合物は次の通りである。

(a) 有効成分を含有する、経口投与に適する錠剤を通常の打錠法によって製造することができる。

(b) 坐剤に関しては、全ての慣用の坐剤基剤を使用し、有効成分の通常の処理の際にこれに加えることができる。これはたとえばポリエチレングリコールであって、標準室温で固体であるが、体温又は体温付近で融解する。

(c) 腸管外（静脈内又は皮下を含めて）滅菌溶液に関して、有効成分は通常の量で慣用の成分と共に使用され、たとえば塩化ナトリウム及び二回蒸留された水適宜を慣用の処理にしたがって、たとえばろ過、アンプル又はIV-滴瓶 (drip bottles) に無菌充填し、そして滅菌のために圧熱滅菌する。

【0395】

別の好ましい医薬組成物は、当業者に直ちに明らかであろう。

【0396】

製剤例

下記例は本発明を説明するものであって、これらの例によって本発明は限定されない。

例 1

錠剤処方

10 mgの有効成分を含有する錠剤に適する処方は次の通りである：

【0397】

【表1】

	mg
有効成分	10
ラクトース	61
微晶質セルロース	25
タルク	2
ステアリン酸マグネシウム	1
コロイド状二酸化ケイ素	1

【0398】

例 2

錠剤処方

100 mgの有効成分を含有する錠剤に適する別の処方は次の通りである：

【0399】

10

20

30

【表 2】

	mg	
有効成分	100	
ポリビニルピロリドン、（架橋された）	10	
ジャガイモデンプン	20	
ポリビニルピロリドン	19	
ステアリン酸マグネシウム	1	
微晶質セルロース	50	
コーティングされ、着色したフィルム		10
下記成分からなるフィルムコーティング材料:		
ハイプロメロース	10	
微晶質セルロース	5	
タルク	5	
ポリエチレングリコール	2	
着色顔料	5	

【0400】

例 3

カプセル処方

20

有効成分 50 mg を含有するカプセルに適する処方は次の通りである：

【0401】

【表 3】

	mg	
有効成分	50	
コーンスターチ	26	
二塩基性リン酸カルシウム	50	
タルク	2	
コロイド状二酸化ケイ素	2	30

【0402】

ゼラチンカプセルに詰める。

例 4

注射用溶液

注射用溶液に適する処方は次の通りである：

【0403】

【表 4】

有効成分	mg	10	
塩化ナトリウム	mg	適宜	40
注射用水	mL	全量 1.0	

【0404】

例 5

経口液剤処方

混合物 1 mL あたり有効成分 2 mg を含有する液体混合物 1 L に適する処方は次の通りである：

【0405】

【表 5】

	mg
有効成分	2
ショ糖	250
グルコース	300
ソルビトール	150
オレンジフレーバー	10
着色剤	適宜
精製水	全量 1000 mL

10

【0406】

例 6

経口液剤処方

混合物 1 mL あたり有効成分 20 mg を含有する液体混合物 1 L に対する別の適する処方
方は次の通りである：

【0407】

【表 6】

	G
有効成分	20.00
トラガント	7.00
グリセロール	50.00
ショ糖	400.00
メチルパラベン	0.50
プロピルパラバン	0.05
ブラックカレント・フレーバー	10.00
可溶性レッドカラー	0.02
精製水	全量 1000 mL

20

【0408】

例 7

経口液剤処方

混合物 1 mL あたり有効成分 20 mg を含有する液体混合物 1 L に対する別の適する処方
は次の通りである：

【0409】

【表 7】

	G
有効成分	2
ショ糖	400
ビターオレンジピールチンキ剤	20
スウィートオレンジピールチンキ剤	15
精製水	全量 1000 mL

40

【0410】

例 8

エアゾール剤処方

180 g のエアゾール溶液は下記溶液を含有する：

【0411】

【表 8】

	G
有効成分	10
オレイン酸	5
エタノール	81
精製水	9
テトラフルオロエタン	75

【0412】

10

15 mlの溶液をアルミニウムエアゾールカンに入れ、配量バルブで蓋をして、3.0 パールでパージする。

例 9

TDS剤処方

100 g の溶液は下記成分を含有する：

【0413】

【表 9】

	G
有効成分	10.0
エタノール	57.5
ポリエチレングリコール	7.5
ジメチルスルホキシド	5.0
ヒドロキシエチルセルロース	0.4
精製水	19.6

20

【0414】

1.8 mlの溶液は、接着性パッキングホイルによって覆われたフリース上に置かれる。このシステムは使用前に除かれる保護ライナーによって密閉されている。

例 10

ナノ粒子剤処方

30

10 gの シアノアクリル酸ポリブチル ナノ粒子は下記成分を含有する：

【0415】

【表 10】

	G
有効成分	1.00
ポロキサマー	0.10
シアノアクリル酸ブチル	8.75
マンニトール	0.10
塩化ナトリウム	0.05

40

【0416】

シアノアクリル酸ポリブチル ナノ粒子を重合媒体としての水/0.1 N HCl/エタノール中でエマルジョン重合することによって製造する。懸濁液中のナノ粒子を最後に減圧下に凍結乾燥させる。

薬理学 - 概要

本発明の有効成分、及びその薬学的調合物及びこれをを用いて治療する方法は、ここに請求されるような“対象全体”を自明でないとする優れた利点及び予期されえない特性によって特徴づけられる。この化合物及びその薬学的調合物は標準の容認された、信頼のある試験操作で、下記の価値ある特性及び特有値を示す：

50

方法

M G L U R 5 アンタゴニスト性質の特徴づけのための結合アッセイ

皮質膜中で m G l u R 5 受容体の膜貫通型アロステリックモジュラトリー部位に結合する [^3H] M P E P (2-メチル-6-(フェニルエチニル)ピリジン)

ラット皮質膜の調製:

雄性 Sprague-Dawley ラット (200 - 250 g) を断頭し、その脳を迅速に取る。大脳皮質を切断し、氷冷却された 0.32 M スクロース 20 容量中でガラス/テフロン製ホモジナザーを用いてホモジナイズする。ホモジナートを 1000 x g で 10 分間遠心分離する。ペレットを捨て、上澄みを 20 分間 20,000 x g で遠心分離する。生じたペレットを蒸留水 20 容量に再浮遊させ、20 分間 8000 x g で遠心分離する。ついで上澄み及び パフイコート (buffy coat) を 50 mM Tris-HCl、pH 8.0 の存在下で 48,000 x g で 20 分間遠心分離する。ついでペレットを再浮遊させ、50 mM Tris-HCl、pH 8.0 で 48,000 x g で 20 分間、もう 2、3 回遠心分離する。全ての遠心分離工程を 4 で実施する。5 容量の 50 mM Tris-HCl、pH 8.0 に浮遊させた後、膜浮遊液を急速に -80 で凍結させる。

10

【0417】

[^3H] M P E P アッセイ

インキュベーションを (^3H)-M P E P (50.2 Ci/mmol、5 nM、Tocris) を 125 - 250 μg の蛋白質 (総容量 0.5 ml) 及び種々の濃度の剤を有するバイアルに加えることによって開始する。インキュベーションを室温で 60 分間継続させる (平衡を使用した条件下で達成する)。非特異結合を標識されていない M P E P (10 μM) の添加によって定める。インキュベーションをミリポア フィルターシステムを用いて終了させる。サンプルを一定減圧下にガラスファイバーフィルター (Schleicher & Schuell) を介して 4 ml の氷冷アッセイ緩衝液で 2 回洗浄する。分離及び洗浄の後、フィルターをシンチレーション液体 (5 ml; Ultima Gold) に入れ、フィルター上に保持された放射活性を通常の液体シンチレーションカウンター (Hewlett Packard、Liquid Scintillation Analyser) で測定する。

20

【0418】

特性

特異結合は極めて高い、すなわち通常 > 85 % 及び本質的に緩衝液 (トリス又は HEPES 50 nM) 及び pH (6.8 - 8.9) に無関係に高い。明瞭な飽和蛋白質依存 (a clear saturable protein dependence) があり、そして次のアッセイ (250 - 500 $\mu\text{g}/\text{ml}$) に対して使用される選ばれた蛋白質濃度は、この依存の線状蛋白質内にある。コールド M P E P は、 $18.8 \pm 4.1 \text{ nM}$ の IC_{50} を有するホトリガンドを移動させる (displace)。13.6 nM の (^3H)-M P E P の K_d を Scatchard 分析によって測定し、そして Cheng Prussoff relationship にしたがって使用して、 K_d 値 (コールド M P E P の IC_{50} は 13.7 nM の K_i と同等である。) としてディスプレイサー (displacer) の親和性を算出する。 B_{max} は蛋白質 1 mg あたり 0.56 pm であった。本発明の化合物は、m G l u R 5 受容体の膜貫通型モジュラトリー部位の特異親和性を大脳皮質/小脳膜調製中で示す。

30

40

【0419】

顆粒細胞中で M G L U R 1 受容体の機能アッセイ - I P 3 レベルでの変化に対する放射性アッセイ

材料 及び方法

星状細胞培養

初代星状細胞培養を、Booher 及び Sensenbrenner (1972) によって記載されているように新生児ラットの皮質から調製する。要約すると、Sprague-Dawley系ラット新生児 (pups) (生後 2 - 4 日) を断頭し、新皮質を切断し、ナイロンフィルター (細孔サイズ 80 μm) を用いて崩壊させて、慎重に粉末化する。細胞浮遊物をポリ-D-リジンプレコートフラスコ (Costar) 上に播種し、ついで 10 % 熱不活性化されたウシ胎仔血清 (FCS_i, Si

50

gma)、4 mMのグルタミン (Biochrom) 及び 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ のゲンタマイシン (Biochrom) が補充されたダルベッコ改変イーグル培地 (DMEM, Invitrogen) 中で、37 °C で5% CO_2 / 95% 空気の湿気のある環境で7日間培養する (2日目で培地を交換)。

【0420】

7日間培養後、細胞を一晩250 rpmで振とうさせ、乏突起膠細胞及び神経膠細胞を除去する。翌日、星状細胞を2回CMF - PBSで洗浄し、ついでトリプシン処理し、ポリ-D-リジンプレコート96 - ウエルプレート (Becton Dickinson #6516 又は #6640) 上に40,000 - 45,000 細胞/ウエルの密度で再度播種 (subplate) する。二次培養を行って24時間後に、星状細胞をPBS⁺⁺ で洗浄し、1 $\times$ G5 - サプリメント (Invitrogen)、0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ヘパランサルフェート (Sigma)、及び 1.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ フィブロネクチン (Sigma) (Miller等、1993) を含有するDMEMからなる星状細胞 - 10
確定 (defined) 培地 (ADM) を供給する。3日後、培地を交換し、細胞をもう2 - 3日インキュベートし、その結果として 実験時、星状細胞は14 - 15 DIVであった。

【0421】

免疫細胞化学 (Immunocytochemistry)

免疫染色を行い、古典的な星状細胞マーカー (astrocytic markers)、たとえばGFAPの存在 及び mGluR5 受容体の発現を確認する。

【0422】

[³H]-イノシトールホスフェートの蓄積

星状細胞を12日間培養した後、ADMを除去し、[³H]ミオイノシトール (0.5 μCi / ウエル; Perkin Elmer)、及び ADM 化学物質が補充されたイノシトール不含DMEM (MP Biomedicals) を添加する。48時間後、培地を100 μL の Locke 緩衝液 (+ 20 mM Li^+ 、pH 7.4) で置き換え、ついでLocke緩衝液中でアゴニスト / アンタゴニストと置き換える前に、15分間37 °C でインキュベートする。インキュベーション (45分、37 °C) を、このLocke溶液を100 μL の0.1 M HCl (氷上で10分) で置き換えることによって終了する。96ウエルプレートを、次の分析まで - 20 °C でこの段階で凍結させることができる。自家製樹脂交換カラム (AG1-X8 Biorad, 140-14444) を使用して、標識されたイノシトール ホスフェートを、1 mLの1 M 20
ギ酸アンモニウム / 0.1 Mギ酸を用いて溶離させて24ウエル透明底面プレート (visiplates) (Perkin Elmer) に分離する。シンチレーション液体 (UltimaFlow AF, Perkin Elmer) を添加し、プレートを密封し、放射能を通常の液体シンチレーション計測 (Microbeta, Perkin Elmer) によって1分あたりの崩壊 (DPM) として測定する前に ボルテックス (vortexed) する。

【0423】

カルシウムFLIPR研究

培養された星状細胞は、免疫染色によって示されるようにmGluR5 受容体を発現する。mGluR5アゴニスト DHPG 又は L - キスキュレートで刺激した後細胞内カルシウムの増加を、蛍光イメージングプレートリーダー (fluorometric imaging plate reader) (FLIPR) 及びCa²⁺キット (双方とも Molecular Devices, CA) を用いて測定する。アゴニスト又はアンタゴニストの添加前に、培地を吸引し、細胞は2時間室温で、塩化ナトリウム (123 mM)、塩化カリウム (5.4 mM)、塩化マグネシウム (0.8 mM)、塩化カルシウム (1.8 mM)、D - グルコース (15 mM)、及びHEPES (20 mM)、pH 7.3中で再構成されたCa²⁺ - 感受性染料 (MD # R8033) からなるローディングバッファー150 μL を装填する。ついで、プレートをFLIPRに移行させカルシウムの増加を、相対蛍光単位 (relative fluorescence units) (RFU) として測定されるDHPG (300 μM) 又は L - キスキュレート (100 nM) の添加で検出する。アンタゴニストをテストするならば、これらの化合物をそれぞれのアゴニストの40
添加前に、10分間室温で予備インキュベートする。

【0424】

ポジティブ モジュレータに関して、キスキュレートに対する濃度 - 応答曲線を10 μM 50

Mのモジュレータの存在及び不在で実施し、相乗作用 (potentiation) / アゴニスト効力増加の程度を測定する。その後、ポジティブモジュレータに対する濃度—応答曲線を、相乗作用の最大のウインドウ (biggest window) (通常 10 - 30 nM) を示す キスキュレート の一定濃度の存在で実施する。

【0425】

データ分析

アゴニストの添加後の蛍光シグナル増加は、細胞内カルシウムの増加を反映する。ウエルあたりの細胞の量の不一致を、FLIPR ソフトウェアの空間均一修正 (spatial uniformity correction) を用いて修正化する。複製された時間データ (replicated temporal data) の平均 (n=5) を算出し、グラフ表示のために使用する。薬効薬理の評価のために、アゴニスト 又はアンタゴニストの種々の濃度に応えるカルシウムの変化を、最大マイナス最小 (MaxMin) 計算を用いて測定する。

10

【0426】

すべての応答 (DPM値又はRFU値) をコントロールに対する百分率として測定する (= 100 nMのキスキュレートでの最大応答)。

EC₅₀ 及び IC₅₀ を、GraFit 5.0 (Erithacus ソフトウェア) を用いてロジスティック方程式にしたがって算出する。

【0427】

化学物質

その他に明記しない限り、すべての化学物質はSigmaから購入される。

20

【0428】

参考文献

Booher and Sensenbrenner (1972) Neurobiology2(3):97-105

Miller 等, (1993) Brain Res. 618(1):175-8

結論

結論として、上述のように、本発明は本発明の化合物 (この化合物は本発明の有効成分からなる) の新規の、価値ある、そして予想されない 投与及び使用、並びにその新規の薬学的調合物及びその製造方法及びこれを用いて治療する方法を提供し、これらすべては更に詳しく列挙されて特性及び利点を有することが明白である。

30

【0429】

報告された試験によって証明されているように、本発明の化合物及びその調合物の有効成分に関する活性の高い度合が、ヒト及び下等動物におけるその価値ある活性に基づく投与を示唆する。しかしながら、ヒトでの臨床評価は終了していない。ヒトに使用される本発明の範囲に含まれるすべての化合物又は組成物の流通及び販売が当然のことながら行政機関、たとえば米国食品医薬品局 (U.S. Federal Food and Drug Administration) [これらの機関はこのような疑問に意見を言う責任があり、そして権限がある] による事前の承認に基づかねばならないことは明らかに理解されるであろう。

【0430】

本発明のエチニル置換されたテトラヒドロキノリノン 誘導体は、新規種類のグループ I mGluR モジュレータを示す。これらは特にmGluR 5 ポジティブモジュレータ 又は アゴニストとして有用である。これらの効力を考慮すれば、これらは異常なグルタマート誘発興奮に関与する広い範囲の CNS 疾患で有用な治療法である。

40

【0431】

したがって、これらの化合物は、動物生体、特にヒトの下記疾患の治療に適用される：AIDSによる痴呆、アルツハイマー病、クロイツフェルトヤコブ症候群、牛海綿状脳症 (BSE) 又は その他のプリオン関連感染、ミトコンドリア機能不全が関与する疾患、s-アミロイド及び (又は) タウパチーが関与する疾患、たとえばダウン症候群、肝性脳症、ハンティングトン疾患、運動ニューロン疾患、たとえば筋萎縮側索硬化症 (ALS)、多発性硬化症 (MS)、オリブ橋小脳萎縮、術後認知障害 (POCD)、パーキンソン病、パーキンソン痴呆、軽度認知障害、ボクサー認知症、血管性及び前頭葉痴呆、認知機能障

50

害、目のけが又は疾患（たとえば緑内障、網膜症、黄斑変性）、頭部及び脊髄のけが／トラウマ、低血糖症、低酸素症（たとえば周産期のもの）、虚血（たとえば心停止、脳卒中、バイパス手術又は移植に由来する）、けいれん、神経膠腫及びその他の腫瘍、内耳傷害（たとえば耳鳴、音又は薬物-誘発されたことで）、L-ドーパ誘発された及び遅発性ジスキネジー。

【0432】

これらの化合物は、また動物生体、特にヒトの次の疾患の治療に適用される：依存症（ニコチン、アルコール、アヘン、コカイン、アンフェタミン、肥満及びその他のもの）、不安及びパニック障害、注意欠陥多動性障害（ADHD）、レストレスレッグス症候群及び過活動小児、自閉症、発作、けいれん／癲癇、痴呆（たとえばアルツハイマー病、コルサコフ症候群、血管性痴呆、HIV感染において）、大うつ病性障害又はうつ病（ボルナウイルス感染に由来するうつ病を含めて）、両極性躁鬱病、薬物耐性、オピオイドに対する薬物耐性、運動障害、ジストニア、ジスキネジー（たとえば、L-ドーパ誘発ジスキネジア、遅発性ジスキネジー又はハンティングトン疾患において）、脆弱X症候群、ハンチントン舞蹈病、過敏性腸症候群（IBS）、偏頭痛、多発性硬化症、筋痙攣、痛み（慢性及び急性、たとえば炎症性疼痛、神経因性疼痛、異痛、痛覚過敏、侵害受容性疼痛）、パーキンソン病、心的外傷後ストレス障害、統合失調症（陽性及び陰性症状）、痙縮、ツレット症候群、尿失禁、嘔吐、掻痒状態（たとえば掻痒症）、睡眠障害、排尿障害、下部尿路での神経筋障害、逆流性食道炎（GERD）、下部食道括約（LES）疾患、機能的胃腸管障害、消化不良、逆流、呼吸器感染症、多食症、慢性喉頭炎、喘息（たとえば逆流に関連する喘息（reflux-related asthma））、肺疾患、摂食障害、肥満及び肥満に関連する障害。

10

20

【0433】

これらの化合物はまた動物生体、特にヒトの適応症の治療に適用される。この際、特定の病態が必ずしも存在するとは限らないが、特定の生理学的パラメータを本発明の化合物の投与によって認識促進も含めて改善することができる。

【0434】

ここで選ばれた疾患の進行の阻害又は緩和に、本発明の化合物を用いる動物生体の治療方法は、前述のように、緩和されることが望まれる特定の疾患の緩和に有効である、選ばれた投薬量を用いてあらゆる通常容認された医療経路によって行われる。

【0435】

選ばれた疾患又は病態、特に特にグループ I mGluR モジュレータ、mGluR 5 モジュレータ、特に mGluR 5 ポジティブモジュレータ又はアゴニストを用いる治療の影響をうけやすい疾患又は病態の進行又は緩和の阻害のための、動物生体の治療用医薬の製造に本発明の化合物を使用する方法は、本発明の化合物の有効量と薬学的に許容し得る希釈剤、賦形剤又はキャリアーと混合する工程からなる通常の方法で行われ、そして治療方法、医薬組成物、及び本発明の化合物を医薬の製造に使用する。

30

【0436】

有効成分と適当な薬学的に許容し得る賦形剤、希釈剤又はキャリアーとを混合することによって製造された代表的な医薬組成物、は、錠剤、カプセル、注射用溶液、経口液剤、エアゾール剤、TDS製剤、及びナノ粒子剤を含み、たとえば経口、注射又は経皮用医薬を前述のように製造する。

40

【0437】

本発明はここに記載した具体的な実施態様によって範囲を限定するものではない。確かに、この記載した変更に加えて、本発明の種々の変更は、前述の記載から当業者に明かになる。

【0438】

すべての特許明細書、出願明細書、公表明細書、試験法、文献及びここに引用されたその他の記事を参考としてここに援用する。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2006/003170

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D215/00 A61K31/4709 A61P25/00		
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) C07D A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 02/28837 A (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.; MABIRE, DOMINIQUE, JEAN-PIERRE; VENET, MARC) 11 April 2002 (2002-04-11) claim 1	1-14
A	----- SCHOEPP D D ET AL: "Pharmacological agents acting at subtypes of metabotropic glutamate receptors" NEUROPHARMACOLOGY, PERGAMON PRESS, OXFORD, GB, vol. 38, no. 10, 1999, pages 1431-1476, XP002345330 ISSN: 0028-3908 the whole document	1-14
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* 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 document but published on or after the international filing date "L" 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. "A" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
17 November 2006		01/12/2006
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentplan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer
		Wolf, Claudia

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/GB2006/003170

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0228837	A	11-04-2002	AU 9384701 A	15-04-2002
			BG 107672 A	30-01-2004
			BR 0114253 A	01-07-2003
			CA 2421782 A1	11-04-2002
			CN 1703403 A	30-11-2005
			CZ 20031145 A3	17-12-2003
			EE 200300126 A	15-04-2005
			HR 20030229 A2	30-06-2003
			HU 0302167 A2	28-10-2003
			JP 2004510764 T	08-04-2004
			MX PA03002907 A	24-06-2003
			NO 20031474 A	05-05-2003
			NZ 524945 A	28-01-2005
			PL 360677 A1	20-09-2004
			SK 5212003 A3	02-03-2004
			US 2005209273 A1	22-09-2005
			US 2004082592 A1	29-04-2004
			ZA 200302515 A	30-06-2004

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 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 27/16 (2006.01)	A 6 1 P 27/16	
A 6 1 P 25/30 (2006.01)	A 6 1 P 25/30	
A 6 1 P 25/26 (2006.01)	A 6 1 P 25/26	
A 6 1 P 25/22 (2006.01)	A 6 1 P 25/22	
A 6 1 P 25/08 (2006.01)	A 6 1 P 25/08	
A 6 1 P 25/24 (2006.01)	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 25/36 (2006.01)	A 6 1 P 25/36	
A 6 1 P 25/14 (2006.01)	A 6 1 P 25/14	
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 25/06 (2006.01)	A 6 1 P 25/06	
A 6 1 P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 25/18 (2006.01)	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 13/00 (2006.01)	A 6 1 P 13/00	
A 6 1 P 25/20 (2006.01)	A 6 1 P 25/20	
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 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 K 31/47 (2006.01)	A 6 1 K 31/47	
C 0 7 D 401/06 (2006.01)	C 0 7 D 401/06	
A 6 1 K 31/4709 (2006.01)	A 6 1 K 31/4709	
C 0 7 D 417/06 (2006.01)	C 0 7 D 417/06	
C 0 7 D 413/06 (2006.01)	C 0 7 D 413/06	
C 0 7 D 413/14 (2006.01)	C 0 7 D 413/14	
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
C 0 7 D 403/10 (2006.01)	C 0 7 D 403/10	
C 0 7 D 401/14 (2006.01)	C 0 7 D 401/14	

(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,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,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,L,C,LK,LR,LS,LT,LU,LV,LY,MA,MD,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

(特許庁注 : 以下のものは登録商標)

1 . テフロン

- (72)発明者 パーソンズ・クリストファー・グラハム・ラファエル
ドイツ連邦共和国、 6 1 1 3 0 ニッデラウ、ヴァルトバウムストラーセ、 3 8
- (72)発明者 イルゲンソンズ・アイガルス
ラトビア共和国、 1 0 1 3 リガ、ホルピタル・イエラ、 3 - 1 0 3
- (72)発明者 ヤウンゼメ・イエヴァ
ラトビア共和国、 1 0 6 4 リガ、ウデル、 1 4 - 4 5

- (72)発明者 カルヴィニシュ・イヴァルス
ラトビア共和国、 2 1 6 9 サラスピルス、ミエラ、 1 7 - 8
- (72)発明者 ヘンリヒ・マルクス
ドイツ連邦共和国、 3 5 5 1 6 ミュンツェンベルク、アム・クロイツベルク、 1
- (72)発明者 ヴァネイエヴス・マクシムス
ラトビア共和国、 1 0 0 2 リガ、メズホトネス・ストレエト、 5 8
- (72)発明者 ヴァイル・タンヤ
ドイツ連邦共和国、 6 9 1 2 0 ハイデルベルク、ケプラーストラーセ、 1 4
- (72)発明者 カウス・ヴァラーヤンス
ラトビア共和国、 1 0 8 2 リガ、デグラヴァ、 1 0 8 / 2 - 3 6
- (72)発明者 ダニユシュ・ヴォイチェフ
ドイツ連邦共和国、 6 1 1 3 0 ニッデラウ、フォア・デン・ガルテン、 1 6
- (72)発明者 ヤッツケ・クラウディア
ドイツ連邦共和国、 6 0 4 3 3 フランクフルト、ホムブルガー・ラントストラーセ、 4 7 1
- F ターム(参考) 4C063 AA01 AA03 BB03 BB06 CC14 CC25 CC47 CC52 CC58 CC62
CC67 DD12 DD14 EE01
4C086 AA01 AA02 AA03 BC28 BC62 BC66 BC69 BC73 BC78 BC82
GA07 GA08 GA09 GA10 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA05 ZA06
ZA08 ZA12 ZA15 ZA16 ZA18 ZA33 ZA34 ZA36 ZA59 ZA66
ZA70 ZA81 ZA94 ZB26 ZC39 ZC42