

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成23年9月29日 (2011.9.29)

【公表番号】特表2010-539180(P2010-539180A)

【公表日】平成22年12月16日 (2010.12.16)

【年通号数】公開・登録公報2010-050

【出願番号】特願2010-524978(P2010-524978)

【国際特許分類】

C 0 7 D 217/24 (2006.01)

C 0 7 D 401/06 (2006.01)

C 0 7 D 405/06 (2006.01)

C 0 7 D 401/04 (2006.01)

C 0 7 D 401/12 (2006.01)

C 0 7 D 401/14 (2006.01)

C 0 7 D 401/10 (2006.01)

C 0 7 D 405/12 (2006.01)

C 0 7 D 405/14 (2006.01)

C 0 7 D 417/12 (2006.01)

A 6 1 K 31/4725 (2006.01)

A 6 1 K 31/55 (2006.01)

A 6 1 K 31/5377 (2006.01)

A 6 1 K 31/69 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

A 6 1 P 25/16 (2006.01)

A 6 1 P 25/14 (2006.01)

A 6 1 P 25/24 (2006.01)

A 6 1 P 25/18 (2006.01)

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

C 0 7 B 53/00 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 217/24 C S P

C 0 7 D 401/06

C 0 7 D 405/06

C 0 7 D 401/04

C 0 7 D 401/12

C 0 7 D 401/14

C 0 7 D 401/10

C 0 7 D 405/12

C 0 7 D 405/14

C 0 7 D 417/12

A 6 1 K 31/4725

A 6 1 K 31/55

A 6 1 K 31/5377

A 6 1 K 31/69

A 6 1 P 43/00 1 1 3

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 25/28

A 6 1 P 25/16

A 6 1 P 25/14

A 6 1 P 25/24

A 6 1 P 25/18

A 6 1 P 9/10

C 0 7 B 53/00

G

【手続補正書】

【提出日】平成23年8月8日(2011.8.8)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

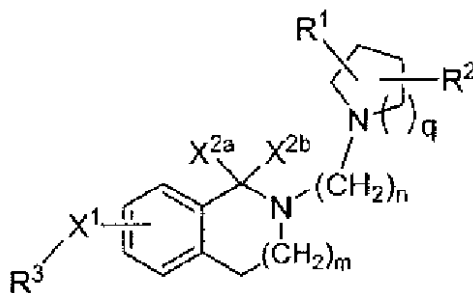
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I の化合物

【化 1】



(I)

〔式中、

 X^1 は、 $(CR^4R^5)_p$ 、CO、またはOであり、 X^{2a} および X^{2b} は、それぞれHであるか、または一緒になって=Oを形成しており、

m は、0、1または2であり、

n は、2、3または4であり、

p は、0、1または2であり、

q は、1、2または3であり、

 R^1 および R^2 は、それぞれ独立に、H、ハロゲン、または各基とも任意選択で置換されているアルキルもしくはハロアルキル基であり、

R^3 は、 NR^6R^7 、または各基とも任意選択で置換されているアルキル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、もしくはヘテロアリール基であり、但し、 X^1 がOであるとき、 R^3 は NR^6R^7 以外でなければならない； X^{2a} および X^{2b} が一緒になって=Oを形成しており、pが0であるとき、 R^3 は、キノキサリニル-2(1H)-オンまたは任意選択で置換されている1, 3, 4-オキサジアゾールにはならず； X^{2a} および X^{2b} がHであり、pが0であるとき、 R^3 は、任意選択で置換されている1, 2, 4-トリアゾール-5(4H)-オンにはならず、

 R^4 および R^5 は、それぞれ独立に、H、または任意選択で置換されているアルキルもしくはシクロアルキル基であり、

R^6 および R^7 は、それぞれ独立に、H、または各基とも任意選択で置換されているアルキル、アルケニル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、もしくはヘテロアリール基であるか、あるいは R^6 および R^7 は、これらが結合している原子と一緒に、N、OもしくはSから選択される1または2個の追加のヘテロ原子を

含んでいてもよい、任意選択で置換されている 4 ~ 7 員環か、または N、O もしくは S から選択される 1 ~ 3 個の追加のヘテロ原子を含んでいてもよい、任意選択で置換されている二環式もしくは三環式の 9 ~ 15 員縮合芳香環系を形成していてもよい] またはその立体異性体、互変異性体、もしくは薬学的に許容できる塩。

【請求項 2】

X^1 が $(CR^4R^5)_p$ または O である、請求項 1 に記載の化合物またはその立体異性体、互変異性体、もしくは薬学的に許容できる塩。

【請求項 3】

X^1 が $(CR^4R^5)_p$ であり、 p が 0 である、請求項 1 に記載の化合物またはその立体異性体、互変異性体、もしくは薬学的に許容できる塩。

【請求項 4】

R^1 および R^2 がそれぞれ独立に H またはメチルである、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の化合物またはその立体異性体、互変異性体、もしくは薬学的に許容できる塩。

【請求項 5】

X^{2a} および X^{2b} がそれぞれ H である、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の化合物またはその立体異性体、互変異性体、もしくは薬学的に許容できる塩。

【請求項 6】

X^{2a} および X^{2b} が一緒になって $=O$ を形成している、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の化合物またはその立体異性体、互変異性体、もしくは薬学的に許容できる塩。

【請求項 7】

R^3 が、任意選択で置換されているアミノカルボニルフェニルもしくはシクロヘテロアルキルカルボニルフェニル基である、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の化合物またはその立体異性体、互変異性体、もしくは薬学的に許容できる塩。

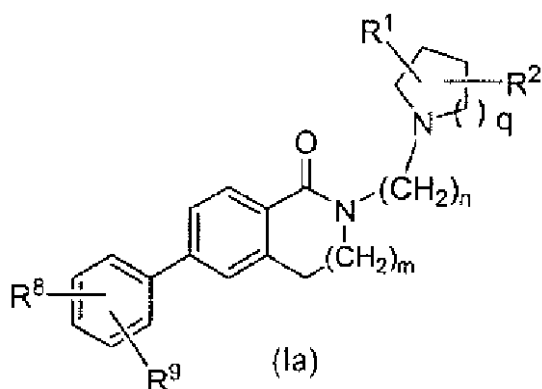
【請求項 8】

R^3 が、フェニル、ハロフェニル、ジハロフェニル、ペルハロアルコキシフェニル、シアノフェニル、ペルハロアルキルフェニル、アルコキシフェニル、アルコキシカルボニルフェニル、ヘテロアリール、シクロヘテロアルキルカルボニル、シクロヘテロアルキルカルボニルフェニル、シアノヘテロアリール、カルボキシフェニル、シクロアルキルアミノカルボニルフェニル、N, N - ジアルキルアミノカルボニルフェニル、アルキルアミノカルボニルフェニル、アルキシクロヘテロアルキルカルボニルフェニル、アミノカルボニルフェニル、アルキルアミノカルボニルヘテロアリール、シクロアルキルカルボニルフェニル、シアノフェニルアルコキシ、およびジヒドロイソキノリノンからなる群から選択される請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の化合物またはその立体異性体、互変異性体、もしくは薬学的に許容できる塩。

【請求項 9】

式 I a の構造を有する、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の化合物

【化 2】



[式中、

R^8 および R^9 は、それぞれ独立に、H、ハロゲン、CN、 $CONR^{10}R^{11}$ 、 OR^{11}

²、CO₂R^{1 2}、COR^{1 2}、または各基とも任意選択で置換されているアルキル、ハロアルキル、もしくはシクロアルキル基であり、

R^{1 0}およびR^{1 1}は、それぞれ独立に、H、または各基とも任意選択で置換されているアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アリール、もしくはヘテロアリール基であるか、あるいはR^{1 0}およびR^{1 1}は、これらが結合している原子と一緒に、N、OもしくはSから選択される1または2個の追加のヘテロ原子を含んでいてもよい、任意選択で置換されている4～7員環を形成していてもよく、

R^{1 2}は、H、または各基とも任意選択で置換されているアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、もしくはヘテロアリール基である] または

その立体異性体、互変異性体、もしくは薬学的に許容できる塩。

【請求項10】

R⁸がHまたはハロゲンであり、R⁹がCONR^{1 0}R^{1 1}である、請求項9に記載の化合物またはその立体異性体、互変異性体、もしくは薬学的に許容できる塩。

【請求項11】

mが0または1である、請求項1から10のいずれか一項に記載の化合物またはその立体異性体、互変異性体、もしくは薬学的に許容できる塩。

【請求項12】

nが2または3である、請求項1から11のいずれか一項に記載の化合物またはその立体異性体、互変異性体、もしくは薬学的に許容できる塩。

【請求項13】

qが1または2である、請求項1から12のいずれか一項に記載の化合物またはその立体異性体、互変異性体、もしくは薬学的に許容できる塩。

【請求項14】

6 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2H) - オン、

6 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 2 - (2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2H) - オン、

6 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 2 - (2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2H) - オン、

6 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - (2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2H) - オン、

2 - (2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) - 6 - [3 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2H) - オン、

2 - (2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) - 6 - [4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2H) - オン、

3 - [1 - オキソ - 2 - (2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル]ベンゾニトリル、

6 - フェニル - 2 - (2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2H) - オン、

6 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - 2 - (2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2H) - オン、

6 - (3 - フルオロフェニル) - 2 - (2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2H) - オン、

4 - [1 - オキソ - 2 - (2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル]ベンゾニトリル、

2 - (2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) - 6 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2H) - オン、

6 - (1, 3 - ベンゾジオキサール - 5 - イル) - 2 - (2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2H) - オン、

2 - (2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) - 6 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン、
 6 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - (2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン、
 4 - (1 - オキソ - 2 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) 安息香酸メチル、
 4 - (2 - { 2 - [(2 R) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル] エチル } - 1 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) 安息香酸メチル、
 4 - (2 - { 2 - [(2 R) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル] エチル } - 1 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 7 - イル) ベンゾニトリル、
 3 - (2 - { 2 - [(2 R) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル] エチル } - 1 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 5 - イル) ベンゾニトリル、
 4 - (2 - { 2 - [(2 R) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル] エチル } - 1 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 5 - イル) ベンゾニトリル、
 4 - [1 - オキソ - 2 - (3 - ピロリジン - 1 - イルプロピル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル] ベンゾニトリル、
 3 - [1 - オキソ - 2 - (3 - ピロリジン - 1 - イルプロピル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル] ベンゾニトリル、
 6 - ピリジン - 4 - イル - 2 - (2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン、
 1 - [1 - オキソ - 2 - (2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル] - 1 H - インドール - 5 - カルボニトリル、
 6 - (ピロリジン - 1 - イルカルボニル) - 2 - (2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン、
 6 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - { 2 - [(2 S) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル] エチル } - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン、
 6 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - { 2 - [(2 R) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル] エチル } - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン、
 4 - (2 - { 2 - [(2 S) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル] エチル } - 1 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) ベンゾニトリル、
 4 - (2 - { 2 - [(2 R) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル] エチル } - 1 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) ベンゾニトリル、
 6 - { [1 - オキソ - 2 - (2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル] オキシ } ニコチノニトリル、
 6 - [(2 - { 2 - [(2 R) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル] エチル } - 1 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) オキシ] ニコチノニトリル、
 4 - [(2 - { 2 - [(2 R) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル] エチル } - 1 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) オキシ] ベンゾニトリル、
 4 - { [1 - オキソ - 2 - (2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル] オキシ } ベンゾニトリル、
 5 - [(2 - { 2 - [(2 R) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル] エチル } - 1 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) オキシ] ピリジン - 2 - カルボニトリル、
 5 - { [1 - オキソ - 2 - (2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル] オキシ } ピリジン - 2 - カルボニトリル、
 6 - [4 - (ピロリジン - 1 - イルカルボニル) フェニル] - 2 - (2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン、
 N - シクロペンチル - 4 - [1 - オキソ - 2 - (2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル] ベンズアミド、

N, N - ジメチル - 4 - [1 - オキソ - 2 - (2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) - 1 ,
 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル] ベンズアミド、
 N - シクロプロピル - 4 - [1 - オキソ - 2 - (2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) - 1
 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル] ベンズアミド、
 N - エチル - 4 - [1 - オキソ - 2 - (2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) - 1 , 2 , 3
 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル] ベンズアミド、
 N - メチル - 4 - [1 - オキソ - 2 - (2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) - 1 , 2 , 3
 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル] ベンズアミド、
 N - (シクロプロピルメチル) - 4 - [1 - オキソ - 2 - (2 - ピロリジン - 1 - イルエ
 チル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル] ベンズアミド、
 N - イソプロピル - 4 - [1 - オキソ - 2 - (2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) - 1 ,
 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル] ベンズアミド、
 N, N - ジエチル - 4 - [1 - オキソ - 2 - (2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) - 1 ,
 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル] ベンズアミド、
 N - シクロブチル - 4 - [1 - オキソ - 2 - (2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) - 1 ,
 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル] ベンズアミド、
 6 - [4 - (アゼチジン - 1 - イルカルボニル) フェニル] - 2 - (2 - ピロリジン - 1
 - イルエチル) - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン、
 N, N - ジエチル - 4 - (2 - { 2 - [(2 R) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル] エ
 チル } - 1 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) ベンズア
 ミド、
 2 - { 2 - [(2 R) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル] エチル } - 6 - [4 - (ピロ
 リジン - 1 - イルカルボニル) フェニル] - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H)
 - オン、
 4 - [1 - オキソ - 2 - (2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラ
 ヒドロイソキノリン - 6 - イル] ベンズアミド、
 N - (2 - フルオロエチル) - 4 - [1 - オキソ - 2 - (2 - ピロリジン - 1 - イルエチ
 ル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル] ベンズアミド、
 N - (2 - メトキシエチル) - 4 - [1 - オキソ - 2 - (2 - ピロリジン - 1 - イルエチ
 ル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル] ベンズアミド、
 N - (2 - イソプロポキシエチル) - 4 - [1 - オキソ - 2 - (2 - ピロリジン - 1 - イ
 ルエチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル] ベンズアミド、
 4 - [1 - オキソ - 2 - (2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラ
 ヒドロイソキノリン - 6 - イル] - N - (2 - フェノキシエチル) ベンズアミド、
 N - (2 - エトキシエチル) - 4 - [1 - オキソ - 2 - (2 - ピロリジン - 1 - イルエチ
 ル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル] ベンズアミド、
 N - (シクロプロピルメチル) - 4 - (2 - { 2 - [(2 R) - 2 - メチルピロリジン -
 1 - イル] エチル } - 1 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イ
 ル) ベンズアミド、
 N - シクロブチル - 4 - (2 - { 2 - [(2 R) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル] エ
 チル } - 1 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) ベンズア
 ミド、
 N - エチル - 4 - (2 - { 2 - [(2 R) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル] エチル }
 - 1 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) ベンズアミド、
 N - シクロプロピル - 4 - (2 - { 2 - [(2 R) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル]
 エチル } - 1 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) ベンズ
 アミド、
 N - イソプロピル - 4 - (2 - { 2 - [(2 R) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル] エ
 チル } - 1 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) ベンズア
 ミド、

N - メチル - 4 - (2 - { 2 - [(2 R) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル] エチル }
 - 1 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) ベンズアミド、
 6 - [4 - (ピペリジン - 1 - イルカルボニル) フェニル] - 2 - (2 - ピロリジン - 1
 - イルエチル) - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン、
 N - シクロペンチル - 4 - (2 - { 2 - [(2 R) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル]
 エチル } - 1 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) ベンズ
 アミド、
 6 - (4 - { [(2 S) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル] カルボニル } フェニル) -
 2 - (2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H)
 - オン、
 6 - (4 - { [(2 R) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル] カルボニル } フェニル) -
 2 - (2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H)
 - オン、
 N - メチル - 4 - (2 - { 2 - [(2 R) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル] エチル }
 - 1 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 7 - イル) ベンズアミド、
 N - エチル - 4 - (2 - { 2 - [(2 R) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル] エチル }
 - 1 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 7 - イル) ベンズアミド、
 N - イソプロピル - 4 - (2 - { 2 - [(2 R) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル] エ
 チル } - 1 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 7 - イル) ベンズア
 ミド、
 2 - { 2 - [(2 R) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル] エチル } - 7 - [4 - (ピロ
 リジン - 1 - イルカルボニル) フェニル] - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H)
 - オン、
 4 - { [1 - オキソ - 2 - (2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テト
 ラヒドロイソキノリン - 6 - イル] オキシ } ベンズアミド、
 N - メチル - 4 - { [1 - オキソ - 2 - (2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) - 1 , 2 ,
 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル] オキシ } ベンズアミド、
 N - エチル - 4 - { [1 - オキソ - 2 - (2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) - 1 , 2 ,
 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル] オキシ } ベンズアミド、
 N - イソプロピル - 4 - { [1 - オキソ - 2 - (2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) - 1
 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル] オキシ } ベンズアミド、
 N , N - ジメチル - 4 - { [1 - オキソ - 2 - (2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) - 1
 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル] オキシ } ベンズアミド、
 N , N - ジエチル - 4 - { [1 - オキソ - 2 - (2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) - 1
 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル] オキシ } ベンズアミド、
 N - シクロブチル - 4 - { [1 - オキソ - 2 - (2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) - 1
 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル] オキシ } ベンズアミド、
 6 - [4 - (ピロリジン - 1 - イルカルボニル) フェノキシ] - 2 - (2 - ピロリジン -
 1 - イルエチル) - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン、
 N - シクロプロピル - 4 - { [1 - オキソ - 2 - (2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) -
 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル] オキシ } ベンズアミド、
 N - メチル - 6 - { [1 - オキソ - 2 - (2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) - 1 , 2 ,
 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル] オキシ } ニコチンアミド、
 N - メトキシ - N - メチル - 4 - (1 - オキソ - 2 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エ
 チル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) ベンズアミド、
 6 - [4 - (シクロプロピルカルボニル) フェニル] - 2 - (2 - ピロリジン - 1 - イル
 エチル) - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン、
 6 - (1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - 2 - (2 - ピロリジン - 1 - イルエチル
) - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン、
 5 - (1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イルメチル) - 2 - (2 - ピロリジン - 1 - イル

エチル) イソインドリン - 1 - オン、
 6 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (2 - ピペリジン - 1 - イルエチル) - 3 , 4 - ジ
 ヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン、
 4 - [1 - オキソ - 2 - (3 - ピペリジン - 1 - イルプロピル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テト
 ラヒドロイソキノリン - 6 - イル] ベンゾニトリル、
 2 - (2 - アゼパン - 1 - イルエチル) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 3 , 4 - ジヒ
 ドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン、
 4 - { [1 - オキソ - 2 - (2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テト
 ラヒドロイソキノリン - 6 - イル] オキシ } ベンズアミド、
 4 - [1 - オキソ - 2 - (2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラ
 ヒドロイソキノリン - 6 - イル] 安息香酸、
 4 - { [1 - オキソ - 2 - (2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テト
 ラヒドロイソキノリン - 6 - イル] オキシ } 安息香酸、
 (R) - 4 - (2 - (2 - (2 - メチルピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1 - オキソイ
 ソインドリン - 5 - イル) ベンゾニトリル、
 4 - { [(2 - { 2 - [(2 R) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル] エチル } - 1 - オ
 キソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) オキシ] メチル } ベンゾ
 ニトリル、
 4 - [1 - オキソ - 2 - (2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラ
 ヒドロイソキノリン - 6 - イル] - N - (2 - チエニルメチル) ベンズアミド、
 6 - [4 - (モルホリン - 4 - イルカルボニル) フェニル] - 2 - (2 - ピロリジン - 1
 - イルエチル) - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン、
 N - (2 - クロロエチル) - 4 - [1 - オキソ - 2 - (2 - ピロリジン - 1 - イルエチル
) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル] ベンズアミド、
 N - エチル - N - メチル - 4 - [1 - オキソ - 2 - (2 - ピロリジン - 1 - イルエチル)
 - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル] ベンズアミド、
 N - (2 - フリルメチル) - 4 - [1 - オキソ - 2 - (2 - ピロリジン - 1 - イルエチル
) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル] ベンズアミド、
 N - [(1 S) - 2 - メトキシ - 1 - メチルエチル] - 4 - [1 - オキソ - 2 - (2 - ピ
 ロリジン - 1 - イルエチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル]
 ベンズアミド、
 6 - { 4 - [(3 - メトキシピロリジン - 1 - イル) カルボニル] フェニル } - 2 - (2
 - ピロリジン - 1 - イルエチル) - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン、
 6 - (4 - { [(2 S) - 2 - (メトキシメチル) ピロリジン - 1 - イル] カルボニル }
 フェニル) - 2 - (2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン
 - 1 (2 H) - オン、
 4 - [1 - オキソ - 2 - (2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラ
 ヒドロイソキノリン - 6 - イル] - N - プロピルベンズアミド、
 4 - [1 - オキソ - 2 - (2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラ
 ヒドロイソキノリン - 6 - イル] - N - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イルベンズアミド、
 6 - [4 - フルオロ - 3 - (ピロリジン - 1 - イルカルボニル) フェニル] - 2 - (2 -
 ピロリジン - 1 - イルエチル) - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン、
 2 - フルオロ - N , N - ジメチル - 5 - [1 - オキソ - 2 - (2 - ピロリジン - 1 - イル
 エチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル] ベンズアミド、
 3 - フルオロ - N , N - ジメチル - 4 - [1 - オキソ - 2 - (2 - ピロリジン - 1 - イル
 エチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル] ベンズアミド、
 6 - [2 - フルオロ - 4 - (ピロリジン - 1 - イルカルボニル) フェニル] - 2 - (2 -
 ピロリジン - 1 - イルエチル) - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン、
 6 - [3 - フルオロ - 4 - (ピロリジン - 1 - イルカルボニル) フェニル] - 2 - (2 -
 ピロリジン - 1 - イルエチル) - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン、

6 - [3 - クロロ - 4 - (ピロリジン - 1 - イルカルボニル) フェニル] - 2 - (2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン、
 2 - { 2 - [(2 R) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル] エチル } - 6 - [4 - (ピロリジン - 1 - イルカルボニル) フェノキシ] - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン、
 N - エチル - 4 - [2 - (2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル] ベンズアミド、
 N - メチル - 4 - [2 - (2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル] ベンズアミド、
 6 - [4 - (ピロリジン - 1 - イルカルボニル) フェニル] - 2 - (2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン、
 N , N - ジメチル - 4 - [2 - (2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル] ベンズアミド、
 6 - [4 - (ピペリジン - 1 - イルカルボニル) フェニル] - 2 - (2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン、
 6 - [4 - (モルホリン - 4 - イルカルボニル) フェニル] - 2 - (2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン、
 4 - [2 - (2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル] ベンズアミド、
 N - メチル - 4 - [1 - オキソ - 2 - (3 - ピロリジン - 1 - イルプロピル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル] ベンズアミド、
 6 - (4 - { [(2 S) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル] カルボニル } フェニル) - 2 - (2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン、
 6 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - (2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン、
 6 - (1 H - インダゾール - 1 - イル) - 2 - (2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン、
 2 - { 2 - [(2 R) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル] エチル } - 3 , 3 ' , 4 , 4 ' - テトラヒドロ - 6 , 6 ' - ビイソキノリン - 1 , 1 ' (2 H , 2 ' H) - ジオン、
 6 - (アゼパン - 1 - イルカルボニル) - 2 - { 2 - [(2 R) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル] エチル } - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン、
 N - シクロブチル - 2 - { 2 - [(2 R) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル] エチル } - 1 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソ - キノリン - 6 - カルボキサミド、
 2 - { 2 - [(2 R) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル] エチル } - 6 - (ピペリジン - 1 - イルカルボニル) - 3 , 4 - ジヒドロ - イソキノリン - 1 (2 H) - オン、
 N - シクロヘキシル - 2 - { 2 - [(2 R) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル] エチル } - 1 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソ - キノリン - 6 - カルボキサミド、
 N - (2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 2 - イル) - 2 - { 2 - [(2 R) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル] エチル } - 1 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - カルボキサミド、
 2 - { 2 - [(2 R) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル] エチル } - 1 - オキソ - N - ピリジン - 4 - イル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - カルボキサミド、
 N - シクロペンチル - 2 - { 2 - [(2 R) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル] エチル } - 1 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - カルボキサミド、
 6 - (3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1 H) - イルカルボニル) - 2 - { 2 - [(2 R) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル] エチル } - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン、
 2 - { 2 - [(2 R) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル] エチル } - 6 - (ピロリジン

- 1 - イルカルボニル) - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン、
6 - (1, 3 - ジヒドロ - 2 H - イソインドール - 2 - イルカルボニル) - 2 - { 2 - [(2 R) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル] エチル } - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン、
6 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - { 2 - [(2 R) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル] エチル } - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン、
2 - (2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) - 6 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン、
6 - (3 - フルオロフェニル) - 2 - (2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン、
6 - (1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) - 2 - (2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン、
6 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (2 - ピペリジン - 1 - イルエチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン、
2 - (2 - アゼパン - 1 - イルエチル) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン、
3 - フルオロ - N - メチル - 4 - [1 - オキソ - 2 - (2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル] ベンズアミド、
N - エチル - 3 - フルオロ - 4 - [1 - オキソ - 2 - (2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル] ベンズアミド、
6 - (1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - 2 - { 2 - [(2 R) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル] エチル } - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン、
2 - { 2 - [(2 R) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル] エチル } - 5 - [4 - (ピロリジン - 1 - イルカルボニル) フェニル] - イソインドリン - 1 - オン、
N - メチル - 4 - (2 - { 2 - [(2 R) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル] エチル } - 1 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 5 - イル) ベンズアミド、
6 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 2 - (2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン、
2 - { 2 - [(2 R) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル] エチル } - 6 - ピペリジン - 1 - イル - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン、
6 - (ピペリジン - 1 - イル) - 2 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル) - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン、
6 - (ピペリジン - 1 - イル) - 2 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチル) - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン、
2 - (2 - (アゼパン - 1 - イル) エチル) - 6 - (ピペリジン - 1 - イル) - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン、
(R) - 2 - (2 - (2 - メチルピロリジン - 1 - イル) エチル) - 6 - (ピロリジン - 1 - イル) - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン、
(R) - 6 - (アゼパン - 1 - イル) - 2 - (2 - (2 - メチルピロリジン - 1 - イル) エチル) - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン、
(R) - 2 - メチル - 2' - (2 - (2 - メチルピロリジン - 1 - イル) エチル) - 3, 3', 4, 4' - テトラヒドロ - 6, 6' - ビイソキノリン - 1, 1' (2 H, 2' H) - ジオン、
2 - メチル - 2' - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル) - 3, 3', 4, 4' - テトラヒドロ - 6, 6' - ビイソキノリン - 1, 1' (2 H, 2' H) - ジオン、
2 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロピル) - 6 - (4 - (ピロリジン - 1 - カルボニル) フェニル) - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン、
6 - (イソインドリン - 2 - カルボニル) - 2 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル) - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン、
6 - (ピペリジン - 1 - カルボニル) - 2 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル) -

3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2H) - オン、
 (R) - N, N - ジメチル - 4 - (2 - (2 - (2 - メチルピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) ベンズアミド、
 (R) - 6 - (4 - (アゼチジン - 1 - カルボニル) フェニル) - 2 - (2 - (2 - メチルピロリジン - 1 - イル) エチル) - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2H) - オン、
 (R) - 2 - (2 - (2 - メチルピロリジン - 1 - イル) エチル) - 6 - (4 - (ピペリジン - 1 - カルボニル) フェニル) - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2H) - オン、
 (R) - 2 - (2 - (2 - メチルピロリジン - 1 - イル) エチル) - 6 - (4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) フェニル) - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2H) - オン、
 (R) - N - (2 - メトキシエチル) - 4 - (2 - (2 - (2 - メチルピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) ベンズアミド、
 (R) - N - (2 - イソプロポキシエチル) - 4 - (2 - (2 - (2 - メチルピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) ベンズアミド、
 N - ((S) - 1 - メトキシプロパン - 2 - イル) - 4 - (2 - (2 - ((R) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) ベンズアミド、
 (R) - N - (2 - フルオロエチル) - 4 - (2 - (2 - (2 - メチルピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) ベンズアミド、
 6 - (4 - ((S) - 2 - (メトキシメチル) ピロリジン - 1 - カルボニル) フェニル) - 2 - (2 - ((R) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル) エチル) - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2H) - オン、および
 (R) - N - エチル - N - メチル - 4 - (2 - (2 - (2 - メチルピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) ベンズアミド

からなる群から選択される請求項 1 に記載の化合物またはその互変異性体もしくは薬学的に許容できる塩。

【請求項 15】

薬学的に許容できる担体と、有効量の請求項 1 から 14 のいずれか一項に記載の化合物またはその立体異性体、互変異性体、もしくは薬学的に許容できる塩とを含む医薬組成物

。

【請求項 16】

ヒスタミン 3 (H₃) 受容体に関係するかその影響を受ける認知障害の治療において使用するための、請求項 15 に記載の組成物。

【請求項 17】

前記障害が神経変性障害である、請求項 16 に記載の組成物。

【請求項 18】

前記障害が、軽度認知障害 (MCI)、認知症、せん妄、健忘性障害、アルツハイマー病 (AD)、パーキンソン病 (PD)、ハンチントン病 (HD)、記憶障害、うつ病に関連する記憶障害、統合失調症、精神病性障害、パラノイア、躁うつ病、注意欠陥多動性障害 (ADHD)、失読症、発達障害、ダウン症候群、脆弱 X 染色体症候群、実行機能の喪失、学習した情報の喪失、脳血管性認知症、認知機能低下、神経変性障害、HIV によって誘発される認知症、頭部外傷、ピック病、クロイツフェルトヤコブ病、Body 認知症、脳血管性認知症、手術手順によって誘発される認知機能不全、外傷性脳損傷、または脳

卒中である、請求項 16 に記載の組成物。

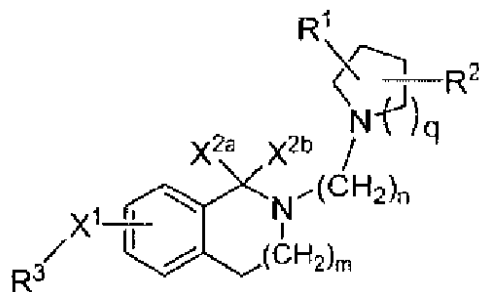
【請求項 19】

前記障害が、アルツハイマー病、注意欠陥障害、統合失調症、統合失調症における認知機能不全、パーキンソン病、前頭側頭型認知症、またはうつ病からなる群から選択される、請求項 16 に記載の組成物。

【請求項 20】

式 I の化合物

【化 3】



(I)

[式中、

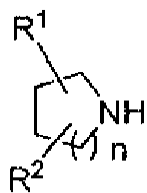
X^1 は、 $(CR^4R^5)_p$ 、CO、またはOであり、

X^{2a} および X^{2b} は、それぞれHであるか、または一緒になって=Oを形成しており、

mは、

[式中、 X^1 、 X^2 、 R^3 、 m および n は、式 I について上述したとおりである] を、 $N a B H _3 C N$ の存在下、場合により酸の存在下、場合により溶媒の存在下、式 I I I のピロリジン

【化 5】



(III)

[式中、 R^1 および R^2 は、式 I について上述したとおりである] と反応させることを含む方法。