

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2005 年 2 月 17 日 (17.02.2005)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2005/014576 A1

(51) 国際特許分類: **C07D 401/06**, 401/14, 405/14, 413/06, 417/14, A61K 31/4725, 31/5377, 31/5355, A61P 1/04, 1/16, 3/04, 3/10, 9/00, 9/04, 9/10, 9/12, 11/00, 11/06, 13/00, 17/00, 17/06, 19/02, 19/06, 25/00, 25/08, 25/14, 25/16, 25/28, 27/02, 29/00, 35/00, 37/06, 43/00

竹の台 5 丁目 1 2 - 2 Hyogo (JP). 井形 英樹 (IGATA, Hideki) [JP/JP]; 〒5310063 大阪府大阪市北区長柄東 1 丁目 2 - 1 2 - 5 0 4 Osaka (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2004/011738

(74) 代理人: 高島 一 (TAKASHIMA, Hajime); 〒5410044 大阪府大阪市中央区伏見町四丁目 2 番 1 4 号 藤村 大和生命ビル Osaka (JP).

(22) 国際出願日: 2004 年 8 月 10 日 (10.08.2004)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2003-207417 2003 年 8 月 12 日 (12.08.2003) JP
特願2004-167856 2004 年 6 月 4 日 (04.06.2004) JP

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): 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, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 武田薬品工業株式会社 (TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED) [JP/JP]; 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町四丁目 1 番 1 号 Osaka (JP).

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) 発明者; および

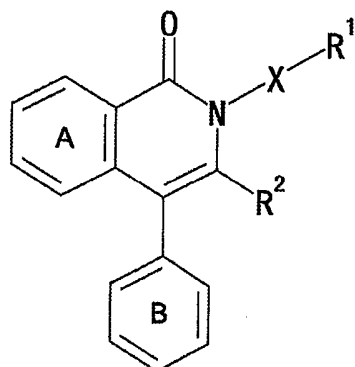
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 北村 周治 (KI-TAMURA, Shuji) [JP/JP]; 〒5430036 大阪府大阪市天王寺区小宮町 3 - 8 - 1 5 0 1 Osaka (JP). 梶野 正博 (KAJINO, Masahiro) [JP/JP]; 〒5610881 大阪府豊中市中桜塚一丁目 1 5 - 2 6 Osaka (JP). 浅野 恭臣 (ASANO, Yasutomi) [JP/JP]; 〒5670834 大阪府茨木市学園南町 2 0 - 8 Osaka (JP). 福本 正司 (FUKUMOTO, Shoji) [JP/JP]; 〒6512274 兵庫県神戸市西区

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: ISOQUINOLINE DERIVATIVE, PROCESS FOR PRODUCING THE SAME AND USE THEREOF

(54) 発明の名称: イソキノリノン誘導体、その製造法および用途



(57) Abstract: A compound of the formula: (wherein the reference marks are as defined in the description), or a salt thereof. There is provided a preventive/therapeutic agent for JNK-associated pathological condition or disorder that exhibits excellent JNK-specific inhibitory activity and excellent oral absorption.

(57) 要約: 本発明は、式 [式中の各記号は明細書に定義したとおりである] で表される化合物またはその塩に関する。本発明によれば、優れた JNK 特異的阻害作用を有しかつ優れた経口吸収性を示す、JNK 関連病態または疾患の予防・治療剤を提供することができる。

明細書

イソキノリノン誘導体、その製造法および用途

技術分野

本発明は医薬として有用な c-Jun N-末端キナーゼ [c-Jun N-terminal
5 kinase (JNK)] JNK阻害作用を有する新規イソキノリノン誘導体、その製造
方法および用途に関する。

背景技術

哺乳類の細胞は、マイトジェン活性化プロテインキナーゼ (MAPK) ファミ
リーメンバーを介するシグナルカスケードの活性化により、細胞外の刺激に応答
10 する。MAPKには、c-Jun N-terminal kinase (JNK) (別名：ストレス活性
化プロテインキナーゼ (SAPK))、p38MAPキナーゼ、extracellular
signal regulated kinase (ERK) の3種があり、成長因子、サイトカイン、紫
外線照射、ストレス誘導剤など様々なシグナルにより活性化される。MAPKは、
セリン・スレオニンキナーゼであることから、活性化ループにある Thr-X-
15 Tyr 配列のスレオニンとチロシンの両方がリン酸化されることによって活性化
される。MAPKは、様々な転写因子をリン酸化・活性化することで、特定の遺
伝子の発現を調節し、細胞外の刺激に対する特異的な応答を仲介している。

JNKには jnk1、jnk2 および jnk3 の3つの遺伝子が同定されてお
り、哺乳類では少なくとも10種のアイソフォームが存在している (「エンボ・
20 ジャーナル (EMBO Journal)」, 1996年, 第15巻, p.2760-2770 参照)。jnk1 お
よび jnk2 は多くの組織で発現しているが、jnk3 は脳で特異的に発現して
いることから、jnk3 は特に神経機能に関与する可能性がある。ストレス応答
性MAPキナーゼファミリーのJNKシグナル伝達系は、浸透圧変化、DNA損
傷、アニソマイシン、熱ショック、紫外線照射、虚血、炎症性サイトカインなど
25 や、アポトーシス誘導に関わる様々なストレス刺激によって活性化されることか
ら、ストレス応答を担う主要な細胞内情報伝達経路を構成すると考えられている
(「バイオケミカ・エト・バイオフィジカ・アクタ (Biochemica et Biophysica
Acta)」, 1997年, 第1333巻, p.F85-F104 参照)。活性化されたJNKは、c-
Jun, ATF-2, Elk1, p53 や cell death domain protein (DEN

N)など各種転写因子や細胞死(アポトーシス)シグナルを活性化することで、特定遺伝子の転写活性を規制し、あるいはアポトーシスを誘導して、各種ストレスなどの環境変化に応答している(「Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America」, 1998年, 第95巻, p. 2586-2591 参照)。癌、細胞死、アレルギー、喘息、心疾患、自己免疫性疾患、虚血性疾患、炎症、神経変性疾患など様々な病態や疾患においてJNKの慢性的な活性化が見られることから、JNKの活性化がこれら疾患の発病や増悪に密接に関与していることが示唆されている。〔本明
5 アメリカ(Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America)〕, 1998年, 第95巻, p. 2586-2591 参照)。癌、細胞死、アレルギー、喘息、心疾患、自己免疫性疾患、虚血性疾患、炎症、神経変性疾患など様々な病態や疾患においてJNKの慢性的な活性化が見られることから、JNKの活性化がこれら疾患の発病や増悪に密接に関与していることが示唆されている。〔本明
10 細書中では、このようなJNKの活性化が関与する病態または疾患を「JNK関連病態または疾患」と表す。〕

JNKと各種JNK関連病態または疾患の関係としては、例えば、心筋細胞においては、伸展刺激や虚血によりJNKが活性化し、ストレスシグナルを伝達していることが知られている。JNKは、カテコラミン、アンジオテンシンIIや
15 エンドセリンによっても活性化され、心肥大や線維化に関与する因子(BNP/ANP、TNF- α 、TGF- β 、MMPsなど)の発現を調節している(「ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー(Journal of Biological Chemistry)」, 第270巻, p. 29710-29717; 「ファセブ・ジャーナル(FASEB Journal)」, 1996年, 第10巻, p. 631-636; および「サーキュレーション・リサーチ(Circulation Research)」, 1997年, 第80巻, p. 139-146 参照)。最近になって、心筋梗塞発症後、心不全患者の心臓JNK活性が上昇していることや、MKK7(JNK選択的キナーゼ)心臓過剰発現マウスが心不全を呈することが報告され、心不全進行過程でのJNKの関与が示唆されている(「ジャーナル・オブ・モレキュラー・アンド・セルラー・カーディオロジー(Journal of Molecular and Cellular Cardiology)」, 1999年, 第31巻, p. 1429-1434 参照)。また、圧負荷
20 心肥大モデルにおいてドミナントネガティブによるJNK阻害は、血圧に影響することなく心肥大を抑制することが報告されている(「ジャーナル・オブ・クリニカル・インベスティゲーション(Journal of Clinical Investigation)」, 1999年, 第104巻, p. 391-398 参照)。さらに、虚血・再灌流モデルにおいて、ドミナ

ントネガティブMKK7はJNK活性を低下させ、心筋細胞死を抑制することが報告されている。このことから、JNKの阻害剤は虚血性心疾患、心不全、心筋梗塞予後ならびに心肥大の治療に有効である可能性がある。

JNKはIL-2のプロモーターを活性化することで、T細胞活性化に重要な役割を果たしている。また最近のノックアウトマウスを用いた実験から、JNKはTh1およびTh2細胞の分化にも重要な役割を果たしていることが報告されている。したがって、JNKの阻害剤は病的免疫疾患の治療に有効である可能性がある（「ジャーナル・オブ・イムノロジー (Journal of Immunology)」, 1999年, 第162巻, p. 3176-3187; 「ヨーロッパ・ジャーナル・オブ・イムノロジー (European Journal of Immunology)」, 1998年, 第28巻, p. 3867-3877; 「ジャーナル・オブ・エクスperimental・メデイシン (Journal of Experimental Medicine)」, 1997年, 第186巻, p. 941-953; 「ヨーロッパ・ジャーナル・オブ・イムノロジー (European Journal of Immunology)」, 1996年, 第26巻, p. 989-994; および「カレント・バイオロジー (Current Biology)」, 1999年, 第9巻, p. 116-125 参照）。

リウマチ患者の滑膜細胞ではJNKが活性化されており、JNKがIL-1刺激滑膜細胞におけるMMP遺伝子の発現を調節していることから、リウマチ患者の関節破壊にJNKが大きく関与していることが報告されている（「ジャーナル・オブ・クリニカル・インベスティゲーション (Journal of Clinical Investigation)」, 2001年, 第108巻, p. 73-81 参照）。このことから、JNKの阻害剤はリウマチの治療に有効である可能性がある。

JNK3ノックアウトマウスでは、カイニン酸の多量投与による神経細胞のアポトーシスに抵抗することから、JNK3はグルタメート型の神経毒性発現において重要な役割を果たしている（「ネイチャー (Nature)」, 1997年, 第389巻, p. 865-870 参照）。また、JNK3は低酸素または虚血状態の神経細胞において活性化されてアポトーシスを引き起こす。これらのことからJNKの阻害剤はアルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病のような神経変性疾患または虚血、出血性の脳卒中の治療に有効である可能性がある。

また、JNK1欠損マウスを使った実験から、JNKが肥満とインスリン抵抗性に関わる重要なメディエータであることが報告されている（「ネイチャー (Nature)」, 2002 年, 第 420 巻, p. 333-336 参照）。

これまで、JNK阻害作用を有する化合物は、例えばインドリノン誘導体が国際公開第 99/35906 号パンフレット、国際公開第 99/35909 号パンフレットおよび国際公開第 99/35921 号パンフレットに、ウラシル誘導体が国際公開第 00/75118 号パンフレットに、イソオキサゾール誘導体が国際公開第 01/12621 号パンフレットに、チオフェンスルホンアミド誘導体が国際公開第 01/23378 号パンフレット、国際公開第 01/23379 号パンフレットおよび国際公開第 01/23382 号パンフレットに、ピラゾロアントロン誘導体が国際公開第 01/12609 号パンフレットに、ピリミジリイミダゾール誘導体が国際公開第 01/91749 号パンフレットにそれぞれ開示されている。

一方、イソキノリノン誘導体は、特開平 10-298164 号公報；特開 2000-72675 号公報；特開 2000-72751 号公報；特開平 5-132463 号公報；特開平 6-321906 号公報；特開平 7-010844 号公報；特開平 7-076573 号公報；国際公開第 02/062764 号パンフレットおよび国際公開第 03/068750 号パンフレットに開示されている。

発明の開示

上記従来の JNK阻害作用を有する化合物は、JNK阻害作用が必ずしも十分ではなく、また他のキナーゼ阻害作用との選択性が不十分であるなど、有効性や副作用の危険性などの安全面で問題が残っている。また、物性（安定性、溶解性など）、経口吸収性やターゲット臓器への移行性などが十分ではないため、医薬として実用上満足な結果が得られているとは言えず、JNK関連病態または疾患に有効な医薬として優れた JNK阻害剤の開発が切望されている。

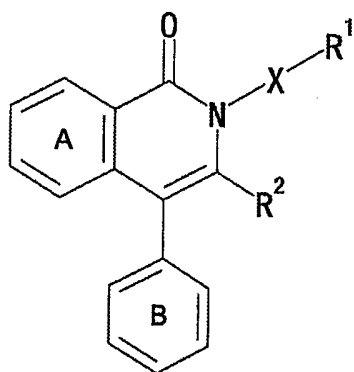
本発明は、JNK関連病態または疾患の予防・治療剤として、イソキノリノン骨格を有する有用でかつ安全な JNK阻害剤を提供するものである。

本発明者らは、鋭意種々研究を重ねた結果、イソキノリノン骨格を有する化合物またはその塩がその特異的な化学構造に基づいて、予想外にも優れた JNK特

異的阻害活性を有し、更に安定性・溶解性等の医薬品としての物性においても優れた性質を有しており、哺乳動物のJNK関連病態または疾患の予防・治療剤として安全かつ有用な医薬となることを見出し、これらの知見に基づいて本発明を完成した。

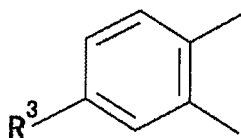
5 すなわち、本発明は、

[1] 式



〔式中、環Aおよび環Bはそれぞれ置換されていてもよいベンゼン環を示し、Xは置換されていてもよい二価の鎖状の炭化水素基を示し、R¹は置換されていてもよい芳香族複素環基を示し、R²はアシル基を示す。〕で表される化合物（以下、単に化合物（I）ということがある。）またはその塩；

[2] 環Aが式



〔式中、R³は水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいチオール基、置換スルフィニル基、置換スルホニル基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいカルバモイル基またはエステル化されていてもよいカルボキシ基を示す。〕で表されるベンゼン環である、上記〔1〕記載の化合物；

20 [3] R³がハロゲン原子またはC₁₋₄アルキル基である、上記〔2〕記載の化合物；

〔４〕環Ｂが無置換のベンゼン環である、上記〔１〕記載の化合物；

〔５〕Ｘがメチレンである、上記〔１〕記載の化合物；

〔６〕 R^1 が置換されていてもよいピリジル基、置換されていてもよいイミダゾリル基、置換されていてもよいピラゾリル基、置換されていてもよいトリアゾリル基、置換されていてもよいオキサゾリル基、置換されていてもよいイソオキサゾリル基または置換されていてもよいチアゾリル基である、上記〔１〕記載の化合物；

〔７〕 R^1 が置換されていてもよいピラゾリル基である、上記〔１〕記載の化合物；

〔８〕 R^2 が式 $-C(=O)-R^A$ （式中、 R^A は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す）で表されるアシル基である、上記〔１〕記載の化合物；

〔９〕 R^A が C_{1-7} アルキル基である、上記〔８〕記載の化合物；

〔１０〕３－（（６－クロロ－１－オキソ－４－フェニル－３－プロピオニル－２（１Ｈ）－イソキノリニル）メチル）－Ｎ－シクロプロピル－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド、

６－クロロ－２－（（１－（２，２－ジフルオロエチル）－５－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）メチル）－４－フェニル－３－プロピオニルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン、および

２－（３－（（６－クロロ－１－オキソ－４－フェニル－３－プロピオニルイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）メチル）－５－（メチルスルホニル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）アセトアミドからなる群から選択される上記〔１〕記載の化合物；

〔１１〕３－〔（６－クロロ－１－オキソ－４－フェニル－３－プロピオニルイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）メチル〕－１－（３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド、および

３－〔（６－クロロ－１－オキソ－４－フェニル－３－プロピオニルイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）メチル〕－１－（２，２－ジフルオロエチル）－Ｎ－（３－ヒドロキシ－２，２－ジメチルプロピル）－１Ｈ－ピラゾール－５－スルホン

アミドからなる群から選択される上記〔１〕記載の化合物；

〔１２〕 上記〔１〕記載の化合物のプロドラッグ；

〔１３〕 上記〔１〕記載の化合物または上記〔１２〕記載のプロドラッグを含有することを特徴とする医薬；

５ 〔１４〕 JNK阻害剤である、上記〔１３〕記載の医薬；

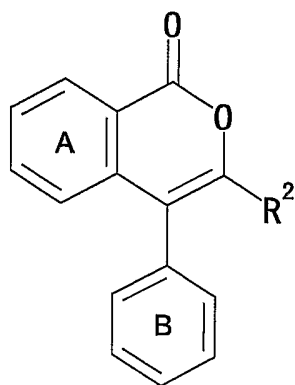
〔１５〕 JNK関連病態または疾患の予防・治療剤である、上記〔１３〕記載の医薬；

〔１６〕 慢性もしくは急性心不全、心肥大、拡張型、肥大型もしくは拘束型心筋症、急性心筋梗塞、急性もしくは慢性心筋炎、左心拡張能不全、左心収縮能不全、

１０ 高血圧症、高血圧症に合併した腎症・腎炎、血管内皮機能低下、動脈硬化症、冠血管形成術後再狭窄、慢性関節リウマチ、変形性関節炎、痛風、慢性閉塞性肺疾患、喘息、気管支炎、嚢胞性線維症、炎症性腸疾患、過敏性大腸症候群、粘液性大腸炎、潰瘍性大腸炎、クローン病、胃炎、食道炎、多発性硬化症、湿疹、皮膚炎、肝炎、糸球体腎炎、アレルギー疾患、糖尿病、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、糖尿病性神経障害、肥満症、乾癬、癌、アルツハイマー病、ハンチントン舞踏病、パーキンソン病、てんかん、筋萎縮性側索硬化症、末梢神経障害または脊椎損傷の予防・治療剤あるいは心筋梗塞予後の改善剤である、上記〔１３〕記載の医薬；

〔１７〕 脳卒中、脳血管障害または心臓、腎臓、肝臓および脳から選ばれる臓器の虚血障害、虚血再灌流障害、臓器不全、エンドトキシンショックもしくは移植時の拒絶の予防・治療剤である、上記〔１３〕記載の医薬；

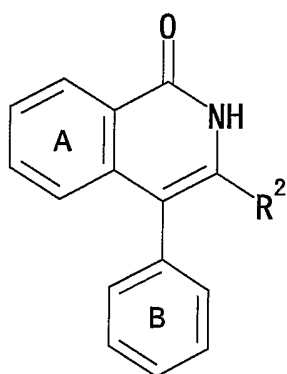
〔１８〕 (１) 式



〔式中の記号は上記〔１〕記載と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩と式

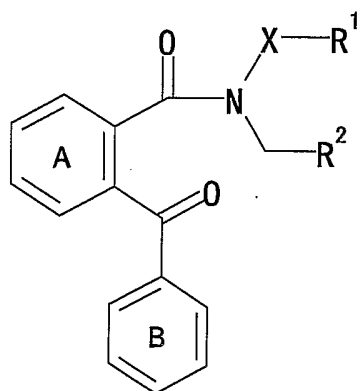
H_2N-X-R^1 〔式中の記号は上記〔１〕記載と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩とを反応させる、または

5 (２) 式

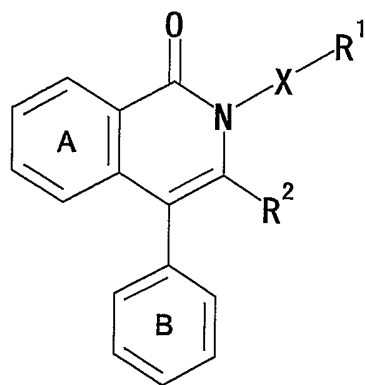


〔式中の記号は上記〔１〕記載と同意義を示す。〕で表わされる化合物またはその塩と式 $L-X-R^1$ 〔式中、Lは脱離基を、他の記号は上記〔１〕記載と同意義を示す。〕で表される化合物またはその塩とを反応させる、または

10 (３) 式



〔式中の記号は上記〔１〕記載と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩を分子内環化反応に付すことを特徴とする式



〔式中の記号は上記〔１〕記載と同意義を示す。〕で表される化合物またはその塩の製造方法；

〔１９〕上記〔１〕記載の化合物または上記〔１２〕記載のプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする、哺乳動物におけるＪＮＫの阻害方法；

〔２０〕上記〔１〕記載の化合物または上記〔１２〕記載のプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする、哺乳動物におけるＪＮＫ関連病態または疾患の予防・治療方法；

〔２１〕上記〔１〕記載の化合物または上記〔１２〕記載のプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする、哺乳動物における慢性もしくは急性心不全、心肥大、拡張型、肥大型もしくは拘束型心筋症、急性心筋梗塞、急性もしくは慢性心筋炎、左心拡張能不全、左心収縮能不全、高血圧症、高血圧症に合併した腎症・腎炎、血管内皮機能低下、動脈硬化症、冠血管形成術後再狭窄、慢性関節リウマチ、変形性関節炎、痛風、慢性閉塞性肺疾患、喘息、気管支炎、嚢胞性線維症、炎症性腸疾患、過敏性大腸症候群、粘液性大腸炎、潰瘍性大腸炎、クローン病、胃炎、食道炎、多発性硬化症、湿疹、皮膚炎、肝炎、糸球体腎炎、アレルギー疾患、糖尿病、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、糖尿病性神経障害、肥満症、乾癬、癌、アルツハイマー病、ハンチントン舞踏病、パーキンソン病、てんかん、筋萎縮性側索硬化症、末梢神経障害または脊椎損傷の予防・治療方法
あるいは心筋梗塞予後の改善方法；

〔２２〕上記〔１〕記載の化合物または上記〔１２〕記載のプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする、哺乳動物における脳卒中、脳血管障害または心臓、腎臓、肝臓および脳から選ばれる臓器の虚血障害、虚血再灌流障

害、臓器不全、エンドトキシンショックもしくは移植時の拒絶の予防・治療方法；

〔23〕 JNK阻害剤の製造のための上記〔1〕記載の化合物または上記〔12〕記載のプロドラッグの化合物の使用；

〔24〕 JNK関連病態または疾患の予防・治療剤の製造のための上記〔1〕記載の化合物または上記〔12〕記載のプロドラッグの使用；

〔25〕 慢性もしくは急性心不全、心肥大、拡張型、肥大型もしくは拘束型心筋症、急性心筋梗塞、急性もしくは慢性心筋炎、左心拡張能不全、左心収縮能不全、高血圧症、高血圧症に合併した腎症・腎炎、血管内皮機能低下、動脈硬化症、冠血管形成術後再狭窄、慢性関節リウマチ、変形性関節炎、痛風、慢性閉塞性肺疾患、喘息、気管支炎、嚢胞性線維症、炎症性腸疾患、過敏性大腸症候群、粘液性大腸炎、潰瘍性大腸炎、クローン病、胃炎、食道炎、多発性硬化症、湿疹、皮膚炎、肝炎、糸球体腎炎、アレルギー疾患、糖尿病、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、糖尿病性神経障害、肥満症、乾癬、癌、アルツハイマー病、ハンチントン舞踏病、パーキンソン病、てんかん、筋萎縮性側索硬化症、末梢神経障害または脊椎損傷の予防・治療剤あるいは心筋梗塞予後の改善剤の製造のための上記〔1〕記載の化合物または上記〔12〕記載のプロドラッグの使用；

〔26〕 脳卒中、脳血管障害または心臓、腎臓、肝臓および脳から選ばれる臓器の虚血障害、虚血再灌流障害、臓器不全、エンドトキシンショックもしくは移植時の拒絶の予防・治療剤の製造のための上記〔1〕記載の化合物または上記〔12〕記載のプロドラッグの使用。

発明を実施するための最良の形態

前記式中、環Aおよび環Bはそれぞれ「置換されていてもよいベンゼン環」を示す。

環Aおよび環Bがそれぞれ有していてもよい置換基としては、例えば、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいチオール基、置換スルフィニル基、置換スルホニル基、アシル基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいカルバモイル基、エステル化されていてもよいカルボキシ基などが挙げられる。

- なかでも、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、 C_{1-4} アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチルなど）、ヒドロキシ- C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ- C_{1-4} アルキル基、 C_{2-4} アルケニル基（例えば、ビニル、プロペニル、アリルなど）、置換されていてもよいフェニル基（好ましくは、ハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルキル基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルコキシ基、カルボキシル基およびハロゲン原子から選ばれる置換基で置換されていてもよいフェニルなど）、 C_{5-7} シクロアルキル-アミノ基、 C_{1-4} アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシなど）、 C_{1-4} アルキルチオ基（例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオなど）、ヒドロキシ基、カルボキシル基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、モノ-またはジ- C_{1-4} アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなど）、ホルミル基、メルカプト基、 C_{1-4} アルキル-カルボニル基（例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリルなど）、 C_{1-4} アルコキシ-カルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニルなど）、スルホ基（ $-SO_3H$ ）、 C_{1-4} アルキルスルホニル基（例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニルなど）、カルバモイル基およびモノ-またはジ- C_{1-4} アルキルまたは C_{5-7} シクロアルキル-カルバモイル基（例えば、N-メチルカルバモイル、N-エチルカルバモイル、N, N-ジメチルカルバモイル、N, N-ジエチルカルバモイルなど）などが好ましく用いられる。これらの置換基は環Aおよび環B上の置換可能な位置に1ないし3個置換されていてもよい。好ましい環Aおよび環Bの態様については、後に説明する。

本明細書中で用いられる用語「ハロゲン原子」とは、例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素などを示す。

- 25 本明細書中で用いられる用語「低級」とは、特に断りがない限り、炭素数が1～6であることを示す。例えば「低級アルキル」は炭素数1～6のアルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等）を示し、「低級アルコキシ」はアルキル部の炭素数が1～6であるアルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、プロ

ポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等)を示す。

本明細書中で用いられる用語「置換されていてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」とは、例えばアルキル基、シクロアルキル基、アルケニル基、シクロアルケニル基、アルキニル基、アラルキル基、アリール基などを示す。

該「アルキル基」としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシルなどの「直鎖状または分枝状の C_{1-15} アルキル基」など、好ましくは C_{1-8} アルキル基が用いられ、より好ましくは C_{1-7} アルキル基が用いられ、さらに好ましくは C_{1-6} アルキル基が用いられ、特に好ましくは C_{1-4} アルキル基が用いられる。

該「シクロアルキル基」としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、アダマンチルなどの「 C_{3-10} シクロアルキル基」などが用いられ、より好ましくは C_{3-8} シクロアルキル基が用いられ、さらに好ましくは C_{5-7} シクロアルキル基が用いられる。

該「アルケニル基」としては、例えばビニル、アリル、イソプロペニル、3-ブテニル、3-オクテニル、9-オクタデセニルなどの「 C_{2-18} アルケニル基」などが用いられ、より好ましくは C_{2-6} アルケニル基が用いられ、さらに好ましくは C_{2-4} アルケニル基が用いられる。

該「シクロアルケニル基」としては、例えばシクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロオクテニルなどの「 C_{3-10} シクロアルケニル基」などが用いられ、より好ましくは C_{3-8} シクロアルケニル基が用いられ、さらに好ましくは C_{5-7} シクロアルケニル基が用いられる。

該「アルキニル基」としては、例えば、エチニル、1-プロピニル、プロパルギル、1-ブチニル、2-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペ

ンチニルなどの「C₂₋₈アルキニル基」などが用いられ、より好ましくはC₂₋₆アルキニル基が用いられ、さらに好ましくはC₂₋₄アルキニル基が用いられる。

該「アラルキル基」としては、C₇₋₁₆アラルキル基などが用いられ、具体的には、例えばベンジル、フェネチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル
5 などのフェニル-C₁₋₆アルキル基および、例えば（1-ナフチル）メチル、2-（1-ナフチル）エチル、2-（2-ナフチル）エチルなどのナフチル-C₁₋₆アルキル基などが挙げられる。

該「アリール基」としては、例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、フェナントリル、アントリル（anthryl）などの芳香族単環式、2環式
10 または3環式のC₆₋₁₄アリール基、ビフェニル基、トリル基などが用いられ、好ましくは、フェニル、ナフチルなどのC₆₋₁₀アリール基、より好ましくはフェニルが用いられる。

該「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」が有していてもよい置換基としては、例えば、（i）ニトロ基、（ii）ヒドロキシ基、オキ
15 ソ基、（iii）シアノ基、（iv）カルバモイル基、（v）モノーまたはジ-C₁₋₅アルキル-カルバモイル基（例えば、N-メチルカルバモイル、N-エチルカルバモイル、N-プロピルカルバモイル、N-tert-ブチルカルバモイル、N-（2,2-ジメチルプロピル）カルバモイル、N,N-ジメチルカルバモイル、N,N-ジエチルカルバモイルなど；該C₁₋₅アルキルは、ハロゲン原子、ヒド
20 ロキシ基、C₁₋₄アルコキシ基、4ないし6員環状アミノ基（例えば、モルホリンなど）、シアノ基、5ないし10員複素環基（例えば、ピリジルなど）、C₁₋₄アルキルスルホニル基、トリ（C₁₋₄アルキル）シリルオキシ基（例えば、tert-ブチル（ジメチル）シリルオキシなど）、カルバモイル基、カルボキシル基、C₁₋₆アルコキシーカルボニル基などで置換されていてもよい）、モノーま
25 たはジ-C₃₋₆シクロアルキル-カルバモイル基（例えば、N-シクロプロピルカルバモイルなど；該シクロアルキル基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、C₁₋₄アルコキシ基などで置換されていてもよい）、モノーまたはジ-C₂₋₄アルケニル-カルバモイル基（例えば、N-アリルカルバモイルなど；該アルケニル基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、C₁₋₄アルコキシ基などで置換されていてもよい）、

- モノーまたはジーフエニルカルバモイル基、モノーまたはジーベンジルカルバモイル基、 C_{1-4} アルコキシカルボニルカルバモイル基、 C_{1-4} アルキルスルホニルカルバモイル基、 C_{1-4} アルコキシカルバモイル基、アミノカルバモイル基、モノーまたはジ- C_{1-4} アルキルアミノカルバモイル基、モノーまたはジーフエニルアミノカルバモイル基、 $N-C_{1-4}$ アルキル- $N-C_{1-4}$ アルコキシカルバモイル基、(v i) カルボキシル基、(v i i) C_{1-4} アルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、1-メチル-1-プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなど）、(v i i i) スルホ基、(i x) ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、(x) ハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシなど）、ヒドロキシ基で置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシ基、カルボキシル基で置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} アルコキシカルボニル基で置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} アルコキシ- C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} アルコキシ- C_{1-4} アルコキシ- C_{1-4} アルコキシ基、(x i) フェノキシ基、フェノキシ- C_{1-4} アルキル基、フェノキシ- C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} アルキルカルボニルオキシ基、カルバモイルオキシ基、モノーまたはジ- C_{1-4} アルキルカルバモイルオキシ基、(x i i) ハロゲン化されていてもよいフェニル基、ハロゲン化されていてもよいフェニル- C_{1-4} アルキル基、ハロゲン化されていてもよいフェニル- C_{2-4} アルケニル基、ハロゲン化されていてもよいフェノキシ基（例えば、o-, m-またはp-クロロフェノキシ、o-, m-またはp-ブロモフェノキシなど）、ピリジルオキシ基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルコキシ基、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル基、(x i i i) ハロゲン原子、 C_{1-4} アルコキシ基、シアノ基、オキセタニル基でそれぞれ置換されていてもよい C_{1-5} アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、ペンチルなど）、ハロゲン化されていてもよい C_{2-6} アルケニル基（例えば、ビニル、アリル、2-ブテニル、3-ブテニルなど）、ハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルキルチオ基（例えば、メチルチオ、エチルチオ、n-プロピルチ

- オ、イソプロピルチオ、*n*-ブチルチオなど)、ヒドロキシ基で置換されていてもよい C_{1-4} アルキル基、ヒドロキシ基で置換されていてもよい C_{1-4} アルキルチオ基、(x i v)メルカプト基、チオキソ基、(x v)ハロゲン原子、カルボキシル基および C_{1-4} アルコキシカルボニル基から選ばれる置換基でそれぞれ
- 5 置換されていてもよいベンジルオキシ基またはベンジルチオ基、(x v i)ハロゲン化されていてもよいフェニルチオ基、ピリジルチオ基、フェニルチオ- C_{1-4} アルキル基、ピリジルチオ- C_{1-4} アルキル基、(x v i i)ハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルキルスルフィニル基(例えば、メチルスルフィニル、エチルスルフィニルなど)、フェニルスルフィニル基、フェニルスルフィニル- C_{1-4} アルキル基、(x v i i i)ハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルキルスルホニル基(例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニルなど)、フェニルスルホニル基、フェニルスルホニル- C_{1-4} アルキル基、(x i x)アミノ基、アミノスルホニル基、モノーまたはジ- C_{1-5} アルキルアミノスルホニル基(例えば、メチルアミノスルホニル、エチルアミノスルホニル、ペンチルアミノスルホニル、
- 15 N, N-ジメチルアミノスルホニル、N, N-ジエチルアミノスルホニルなど; 該アルキル基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基などで置換されていてもよい)、(x x) C_{1-10} アシルアミノ基(例えば、 C_{1-6} アルカノイルアミノ(例、ホルミルアミノ、アセチルアミノ、トリフルオロアセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ピバロイルアミノ等)、ベンゾイルアミノ等; C_{1-10} アシルはハロゲン原子、ヒドロキシ基、カルボキシル基などで置換されていてもよい)、
- 20 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ(例、メタンスルホニルアミノ、トリフルオロメタンスルホニルアミノ等; C_{1-6} アルキルはハロゲン原子、ヒドロキシ基、カルボキシル基などで置換されていてもよい)、 C_{6-10} アリールスルホニルアミノ(例、ベンゼンスルホニルアミノ、トルエンスルホニルアミノ等;
- 25 C_{6-10} アリールはハロゲン原子、ヒドロキシ基、カルボキシル基などで置換されていてもよい)、ベンジルオキシカルボニルアミノ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシカルボニルアミノ、カルバモイルアミノ基、モノーまたはジ- C_{1-4} アルキルカルバモイルアミノ基、(x x i)モノーまたはジ- C_{1-4} アルキルアミノ基(例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエ

チルアミノなど；該アルキル基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基などで置換されていてもよい）、フェニルアミノ、ベンジルアミノ、(x x i i) 4ないし6員環状アミノ基（例えば、1-アゼチジニル、1-ピロリジニル、ピペリジノ、モルホリノ、チオモルホリノ、1-ピペラジニルなど）、4ないし6員環状アミノ-カルボニル基（例えば、1-アゼチジニルカルボニル、1-ピロリジニルカルボニル、ピペリジノカルボニル、モルホリノカルボニル、チオモルホリノカルボニル、1-ピペラジニルカルボニルなど、該環状アミノは C_{1-4} アルキル、5ないし10員複素環（例えば、ピリジルなど）、ヒドロキシなどで置換されていてもよい）、4ないし6員環状アミノ-カルボニル-オキシ基（例えば、1-ピロリジニルカルボニルオキシ、ピペリジノカルボニルオキシ、モルホリノカルボニルオキシ、チオモルホリノカルボニルオキシ、1-ピペラジニルカルボニルオキシなど）、4ないし6員環状アミノ-カルボニル-アミノ基（例えば、1-ピロリジニルカルボニルアミノ、ピペリジノカルボニルアミノ、モルホリノカルボニルアミノ、チオモルホリノカルボニルアミノ、1-ピペラジニルカルボニルアミノなど）、4ないし6員環状アミノ-スルホニル基（例えば、1-ピロリジニルスルホニル、ピペリジノスルホニル、モルホリノスルホニル、チオモルホリノスルホニル、1-ピペラジニルスルホニルなど）、4ないし6員環状アミノ- C_{1-4} アルキル基、(x x i i i) ハロゲン原子、カルボキシ基、 C_{1-4} アルコキシ-カルボニル基、 C_{1-6} アシルオキシ基およびヒドロキシ基から選ばれる置換基でそれぞれ置換されていてもよい C_{1-6} アシル基（例えば、ホルミル、アセチルなどのハロゲン化されていてもよい C_{2-6} アルカノイルなど）またはベンゾイル基、(x x i v) ハロゲン原子で置換されていてもよいベンゾイル基、(x x v) 5ないし10員複素環基（例えば、2-または3-チエニル、2-または3-フリル、3-, 4-または5-ピラゾリル、2-, 4-または5-チアゾリル、3-, 4-または5-イソチアゾリル、2-, 4-または5-オキサゾリル、1, 2, 3-または1, 2, 4-トリアゾリル、1H-または2H-テトラゾリル、2-, 3-または4-ピリジル、2-, 4-または5-ピリミジル、3-または4-ピリダジニル、キノリル、イソキノリル、インドリルなど；該複素環基は C_{1-4} アルキル基などで置換されていてもよい）、(x x v i) 5

- ないし 10 員複素環-カルボニル基 (例えば、2-または3-チエニルカルボニル、2-または3-フリルカルボニル、3-, 4-または5-ピラゾリルカルボニル、2-, 4-または5-チアゾリルカルボニル、3-, 4-または5-イソチアゾリルカルボニル、2-, 4-または5-オキサゾリルカルボニル、1, 2, 3-または1, 2, 4-トリアゾリルカルボニル、1H-または2H-テトラゾリルカルボニル、2-, 3-または4-ピリジルカルボニル、2-, 4-または5-ピリミジルカルボニル、3-または4-ピリダジニルカルボニル、キノリルカルボニル、イソキノリルカルボニル、インドリルカルボニルなど; 該複素環基はC₁₋₄アルキル基などで置換されていてもよい)、(x x v i i) ヒドロキシイミノ基、C₁₋₄アルコキシイミノ基、アリール基 (例えば、1-または2-ナフチルなど)、(x x v i i i) ハロゲン化されていてもよい直鎖状または分枝状のC₁₋₄アルキレンジオキシ基 (例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、プロピレンジオキシ、テトラフルオロエチレンジオキシなど)、(x x i x) C₁₋₄アルキル-カルボニル-C₁₋₄アルキル基 (例えば、メチルカルボニルメチル、エチルカルボニルメチル、プロピルカルボニルメチル、tert-ブチルカルボニルメチルなど)、カルボキシ-C₁₋₄アルキル基、C₁₋₄アルコキシ-カルボニル-C₁₋₄アルキル基 (例えば、メトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルメチル、メチルカルボニルエチル、プロポキシカルボニルメチル、tert-ブトキシカルボニルメチルなど)、(x x x) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₄アルキル基またはC₃₋₆シクロアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル-C₁₋₄アルキル基 (例えば、カルバモイルメチル、N-シクロプロピル-カルバモイルメチル、N-(tert-ブチル)-カルバモイルメチル、N-トリフルオロエチル-カルバモイルメチルなど)、(x x x i) C₃₋₆シクロアルキル基 (例えば、シクロプロピルなど)、(x x x i i) アミノ基、モノ-またはジ-C₁₋₄アルキルアミノ基、C₁₋₁₀アシル-アミノ基およびC₁₋₄アルコキシカルボニル-アミノ基 (例えば、tert-ブトキシカルボニルアミノなど) から選ばれる置換基で置換されていてもよいC₁₋₄アルキル基などが用いられる。該「炭化水素基」は、置換可能な位置に、これらの置換基を1ないし5個有していてもよく、2以上を有する場合、置換基は同一でも異なってもよい。

「炭化水素基」が、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、アリール基またはアラルキル基である場合には、例えば、 C_{1-10} アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、デシルなど）、 C_{2-10} アルケニル基（例えば、ビニル、アリル、2-ブテニル、3-ブテニルなど）、フェニル- C_{2-4} アルケニル基（例えばフェニルエテニルなど）、モノーまたはジ- C_{1-6} アルケニル-カルバモイル基（例えば、N-ビニルカルバモイルなど）、 C_{6-14} アリール基（例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル）、 C_{7-20} アラルキル基（例えばベンジル、2-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチル、6-フェニルヘキシル、2-（1-ナフチル）エチル、2-（2-ナフチル）エチルなど）、スチリル基、オキシ基などで置換されていてもよい。「炭化水素基」の「置換基」は置換可能な位置に1ないし4個置換していてもよい。

また、「炭化水素基」が、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、アラルキル基、アリール基などの環状基である場合、ハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルキレンジオキシ基、ハロゲン化されていてもよい C_{2-5} アルキレンオキシ基などの置換基を有していてもよく、あるいは、これらの環状基同士が縮合して、2環式または3環式の縮合炭化水素基を形成していてもよく、かかる縮合炭化水素基は、前述の「アルキル基」および「シクロアルキル基」が有していてもよい置換基と同様な基を有していてもよい。

「置換されていてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」としては、 C_{1-8} アルキル基、 C_{2-8} アルケニル基、 C_{2-8} アルキニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、フェニル基、ナフチル基などが好ましく、 C_{1-4} アルキル基、 C_{2-4} アルケニル基、 C_{2-4} アルキニル基、フェニル基などがより好ましく、とりわけ、 C_{1-4} アルキル基、フェニル基などが好ましい。

本明細書中で用いられる用語「置換されていてもよい複素環基」の「複素環基」としては、例えば、環系を構成する原子（環原子）として、酸素原子、硫黄原子および窒素原子等から選ばれたヘテロ原子1ないし3種（好ましくは1ないし2種）を少なくとも1個（好ましくは1ないし4個、さらに好ましくは1ないし2

個) 含む芳香族複素環基、飽和あるいは不飽和の非芳香族複素環基 (脂肪族複素環基) 等が挙げられる。

「芳香族複素環基」としては、例えばフリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、フラザニル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル等の5または6員の芳香族単環式複素環基、および例えばベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾ [b] チエニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、1, 2-ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾピラニル、1, 2-ベンゾイソチアゾリル、1H-ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、プリニル、プテリジニル、カルバゾリル、 α -カルボリニル、 β -カルボリニル、 γ -カルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニル、フェノキサチイニル、チアントレニル、フェナトリジニル、フェナトロリニル、インドリジニル、ピロロ [1, 2-b] ピリダジニル、ピラゾロ [1, 5-a] ピリジル、イミダゾ [1, 2-a] ピリジル、イミダゾ [1, 5-a] ピリジル、イミダゾ [1, 2-b] ピリダジニル、イミダゾ [1, 2-a] ピリミジニル、1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-a] ピリジル、1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジニル、ベンゾ [1, 2, 5] チアジアゾリル、ベンゾ [1, 2, 5] オキサジアゾリル等の8~16員 (好ましくは、8~12員) の芳香族縮合複素環基 (好ましくは、前記した5または6員の芳香族単環式複素環基1~2個 (好ましくは、1個) がベンゼン環1~2個 (好ましくは、1個) と縮合した複素環または前記した5または6員の芳香族単環式複素環基の同一または異なった複素環2~3個 (好ましくは、2個) が縮合した複素環、より好ましくは前記した5または6員の芳香族単環式複素環基がベンゼン環と縮合した複素環) 等が挙げられる。

「非芳香族複素環基」としては、例えばオキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、チオラニル、ピペリジニル（好ましくは、1-ピペリジニルまたは4-ピペリジニル）、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル等の3～8員（好ましくは5～6員）の飽和あるいは不飽和（好ましくは飽和）の非芳香族単環式複素環基（脂肪族単環式複素環基）、2,3-ジヒドロインドリル、1,3-ジヒドロイソインドリル等のように前記した非芳香族単環式複素環基1～2個（好ましくは1個）がベンゼン環1～2個（好ましくは1個）と縮合した複素環基、前記した非芳香族単環式複素環基1～2個（好ましくは1個）が前記した5ないし6員の芳香族単環式複素環基の複素環1～2個（好ましくは1個）と縮合した複素環基、あるいは1,2,3,4-テトラヒドロキノリル、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリルなどのように前記した芳香族単環式複素環基または芳香族縮合複素環基の一部または全部の二重結合が飽和した非芳香族複素環基等が挙げられる。

15 該「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」としては、5または6員の芳香族単環式複素環基などが好ましく、該「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」が有していてもよい置換基としては、「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」が有していてもよい置換基と同様の基などが挙げられる。

20 本明細書中で用いられる用語「置換されていてもよいアミノ基」、「置換されていてもよいヒドロキシ基」および「置換されていてもよいチオール基」としては、それぞれ、「置換されていてもよい炭化水素基」、「アシル基」、「置換スルフィニル基」、「置換スルホニル基」、「置換されていてもよいアルコキシカルボニル基」、「置換されていてもよいカルバモイル基」、「置換されていてもよい複素環基」などの置換基を有していてもよい「アミノ基」、「ヒドロキシ基」および「チオール基」などが挙げられるが、なかでも、ハロゲン原子（例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ（例えばメトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、2,2,2-トリフルオロエトキシ、トリクロロメトキシ、2,2,2-トリクロロエトキシ等）、置換

されていてもよいフェニル（好ましくは、ハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルコキシ、カルボキシルおよびハロゲン原子から選ばれた置換基で置換されていてもよいフェニルなど）および5
5 3-, 4-または5-ピラゾリル、2-, 4-または5-チアゾリル、3-, 4-または5-イソチアゾリル、2-, 4-または5-オキサゾリル、1, 2, 3-または1, 2, 4-トリアゾリル、1H-または2H-テトラゾリル、2-, 3-または4-ピリジル、2-, 4-または5-ピリミジル、3-または4-ピリダジニル、キノリル、イソキノリル、インドリルなど；該複素環基は C_{1-4} アルキル基などで置換されていてもよい）から選ばれた置換基で置換されていてもよい低級アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の C_{1-6} アルキル等）、アシル（ C_{1-6} アルカノイル（例、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル等）、ベンゾイル等）、置換スルホニル（ C_{1-6} アルキルスルホニル（例、メタン
15 スルホニル等）、ベンゼンスルホニル等）、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシカルボニル（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、トリフルオロメトキシカルボニル、2, 2, 2-トリフルオロエトキシカルボニル、トリクロロメトキシカルボニル、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル等）、フェニルで置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシカルボニル（例、ベンジル
20 オキシカルボニル等）、置換されていてもよいカルバモイル基（例えば、カルバモイル、N-メチルカルバモイル、N, N-ジメチルカルバモイル、フェニルカルバモイル等の C_{1-6} アルキル基、フェニル基などの置換基1~2個で置換されていてもよいカルバモイル基など）、複素環基（前記「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」と同様の基など）等の置換基を有していてもよい「ア
25 ミノ基」、「ヒドロキシ基」および「チオール基」などが挙げられる。

また、N, N-ジ置換アミノにおける2個の置換基が窒素原子と一緒になって環状アミノ基を形成してもよく、この様な場合の環状アミノ基としては、例えば1-アゼチジニル、1-ピロリジニル、ピペリジノ、モルホリノ、チオモルホリノ（硫黄原子は酸化されていてもよい）、1-ピペラジニルおよび4位に低級ア

ルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の C_{1-6} アルキル等）、アラルキル（例、ベンジル、フェネチル等の C_{7-10} アラルキル等）、アリール（例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等の C_{6-10} アリール等）等を有していてもよい1-ピペラジニル等の3～8員（好ましくは5～6員）の環状アミノ基などが挙げられる。

本明細書中で用いられる用語「アシル基」としては、例えば $R^A COOH$ などのカルボン酸、例えば $R^A OPO(OR^B)OH$ などのリン酸（ R^A は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、 R^B は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す）などからOH基を除いて得られるアシル基が用いられ、具体的には式 $-C(=O)-R^A$ 、 $-P(=O)(OR^A)(OR^B)$ （式中の記号は前記と同意義を示す）で表されるアシル基などが用いられる。

本明細書中で用いられる「置換スルフィニル基」および「置換スルホニル基」としては、例えば $R^\circ SO_2H$ などのスルフィン酸および $R^\circ SO_3H$ などのスルホン酸（式中、 R° は置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基等を示す）のそれぞれからOH基を除いて得られるスルフィニル基およびスルホニル基が用いられ、具体的には式 $-S(=O)-R^\circ$ で表されるスルフィニル基（式中、 R° は前記と同意義を示す）、式 $-S(=O)_2-R^\circ$ で表されるスルホニル基（式中、 R° は前記と同意義を示す）などが用いられる。

R° で示される「置換されていてもよい炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基等」における炭化水素基ならびに複素環基は、前記した「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」と同様の基などが用いられる。また、「置換スルフィニル基」および「置換スルホニル基」の置換基である「置換されていてもよいヒドロキシ基」および「置換されていてもよいアミノ基」としては前記した「置換されていてもよいヒドロキシ基」および「置換されていてもよいアミノ基」と同様の基などが用いられ、該ヒドロキシ基およびアミノ基に置換していてもよい置換基の好ましいものとしては、例えば、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シ

クロアルキル基、 C_{2-4} アルケニル基、 C_{6-10} アリール基、アシル基、置換スルフィニル基、置換スルホニル基、アミノ基、複素環基（前記した「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」と同様の基など）などが挙げられる。また「置換スルフィニル基」および「置換スルホニル基」の置換基である炭化水素基および複素環基に置換していてもよい置換基としては、前記した「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環」における「複素環」が有していてもよい置換基と同様の基などが用いられる。

10 本明細書中で用いられる用語「置換されていてもよいカルバモイル基」としては、無置換のカルバモイルのほか、N-モノ置換カルバモイルおよびN, N-ジ置換カルバモイルが挙げられる。

15 該「置換されていてもよいカルバモイル基」の「カルバモイル基」の置換基としては、前記「置換されていてもよいアミノ基」の「アミノ基」の置換基と同様の基など（「置換されていてもよい炭化水素基」、「アシル基」、「置換スルフィニル基」、「置換スルホニル基」、「置換されていてもよいアルコキシカルボニル基」、「置換されていてもよいカルバモイル基」（好ましくは、カルバモイル、N-メチルカルバモイル、N, N-ジメチルカルバモイル、フェニルカルバモイル等の C_{1-6} アルキル基、フェニル基などの置換基1~2個で置換されていてもよいカルバモイル基など）、「置換されていてもよい複素環基」など）などが挙げられるが、前記「置換されていてもよいアミノ基」を有する「カルバモイル基」（すなわち、「置換されていてもよいカルバゾイル基」）、前記「置換されていてもよいヒドロキシ基」を有する「カルバモイル基」（すなわち、「置換されていてもよいN-ヒドロキシカルバモイル基」）などであってもよく、また、N, N-ジ置換カルバモイルにおける2個の置換基が窒素原子と一緒になって環状アミノを形成してもよく、この様な場合の環状アミノカルボニルとしては、例えば1-アゼチジニルカルボニル、1-ピロリジニルカルボニル、ピペリジノカルボニル、モルホリノカルボニル、チオモルホリノカルボニル（硫黄原子は酸化されていてもよい）、1-ピペラジニルカルボニルおよび4位に低級アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、ペンチ

20

25

- ル、ヘキシル等の C_{1-6} アルキル等)、アラルキル(例、ベンジル、フェネチル等の C_{7-10} アラルキル等)、アリール(例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等の C_{6-10} アリール等)、アシル基(例、ホルミル、アセチル、ベンゾイル等)、置換スルホニル基(例、メチルスルホニル、ベンゼンスルホニル等)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシカルボニル基(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、トリフルオロメトキシカルボニル、2, 2, 2-トリフルオロエトキシカルボニル、トリクロロメトキシカルボニル、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル等)、フェニルで置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシカルボニル基(例、ベンジルオキシカルボニル等)等を有していてもよい1-ピペラジニルカルボニル等の3~8員(好ましくは5~6員)の環状アミノカルボニルなどであってもよい。

- 本明細書中で用いられる用語「エステル化されていてもよいカルボキシル基」としては、式 $-COOR^D$ (R^D は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す)で表される基などが挙げられるが、なかでも、遊離のカルボキシル、低級アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アラルキルオキシカルボニル、複素環オキシカルボニル、複素環メチルオキシカルボニル等が好ましく用いられる。

- 「低級アルコキシカルボニル」としては、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、sec-ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、イソペンチルオキシカルボニル、ネオペンチルオキシカルボニル等の C_{1-6} アルコキシカルボニル等が挙げられ、中でもメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル等の C_{1-3} アルコキシカルボニル等が好ましい。

- 該「低級アルコキシカルボニル」は「低級アルコキシ」の「低級アルキル」部分に置換基を有していてもよく、その置換基としては、前記した「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」の置換基として挙げた基と同様の基などが同様な数用いられる。

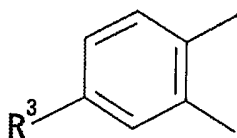
「アリールオキシカルボニル」としては、例えばフェノキシカルボニル、1-ナフトキシカルボニル、2-ナフトキシカルボニル等のC₇₋₁₂アリールオキシカルボニル等が好ましい。

「アラルキルオキシカルボニル」としては、例えばベンジルオキシカルボニル、
5 フェネチルオキシカルボニル等のC₇₋₁₅アラルキルオキシカルボニル等(好ましくは、C₆₋₁₀アリール-C₁₋₄アルコキシカルボニルなど)が好ましい。

「複素環オキシカルボニル」および「複素環メチルオキシカルボニル」における複素環としては、前記した「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」と同様なものが用いられ、例えば、ピリジル、キノリル、インドリル、
10 ペリジニル、テトラヒドロピラニル等が好ましく用いられる。

該「アリールオキシカルボニル」、「アラルキルオキシカルボニル」、「複素環オキシカルボニル」および「複素環メチルオキシカルボニル」は置換基を有していてもよく、その置換基としては、前記した「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」の置換基として挙げた基と同様の基などが同様な数
15 用いられる。

前記式中、環Aとしては、式



(式中、R³は水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいヒドロキシ基、
20 置換されていてもよいチオール基、置換スルフィニル基、置換スルホニル基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいカルバモイル基またはエステル化されていてもよいカルボキシル基を示す。)で表されるベンゼン環(すなわち、1-イソキノリノン骨格において、5位、7位および8位が無置換であり、6位に置換基R³を有する)が好ましく用いられる。

25 前記式中、R³としては、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいチオール基、置換スルフィニル基、置換スル

ホニル基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいカルバモイル基、エステル化されていてもよいカルボキシ基などが好ましく、なかでも、ハロゲン原子、置換されていてもよいアルキル基（「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」としての「アルキル基」が有していてもよい置換基と同様の基などを有していてもよい C_{1-6} アルキル基など）、置換されていてもよいアミノ基などが好ましく、とりわけ、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基などが好ましく、ハロゲン原子、メチル基などが特に好ましく用いられる。

前記式中、環Bとしては、2個以下の置換基を有していてもよいベンゼン環であることが好ましい。また、環Bとしては、メタおよび／またはパラ位に置換基を有していてもよいベンゼン環であることが好ましく、無置換のベンゼン環であることがさらに好ましい。

前記式中、Xは「置換されていてもよい二価の鎖状の炭化水素基」を示す。

該「置換されていてもよい二価の鎖状の炭化水素基」の「二価の鎖状の炭化水素基」としては、上記した「置換されていてもよい炭化水素基」のうちの直鎖状または分枝状のものから、結合手部分の炭素原子に付加している水素原子1個を除いて形成される二価の基などが用いられ、例えば、 C_{1-6} アルキレン（例えば、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、2, 2-ジメチルトリメチレン等）、 C_{2-6} アルケニレン（例えば、ビニレン、プロピレン、1-または2-ブテニレン、ブタジエニレン等）および C_{2-8} アルキニレン（例えば、エチニレン、1-または2-プロピニレン、1-または2-ブチニレン等）等が用いられる。

「置換されていてもよい二価の鎖状の炭化水素基」における二価の鎖状の炭化水素基が有していてもよい置換基としては、上記「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」が有していてもよい置換基と同様の基などが同様な数用いられる。該置換基としては、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチルなど；該 C_{1-4} アルキル基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、カルボキシ基などで置換されていてもよい）、置換されていてもよいフェニル（好ましくは、ハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルキル基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルコキシ基、カルボニル基お

よびハロゲン原子から選ばれる置換基で置換されていてもよいフェニルなど)、オキソ基などが好ましい。

Xとしては、メチレン等が特に好ましい。

- 前記式中、 R^1 は、「置換されていてもよい芳香族複素環基」であり、当該基
- 5 中の「芳香族複素環基」としては、例えば、上記「置換されていてもよい複素環基」の「複素環基」で述べた「芳香族複素環基」が挙げられ、5または6員の芳香族単環式複素環基（例えば、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、フラザニル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニルなどの基）が好ましく、ピリジル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、トリアゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基およびチ
- 10 アゾリル基などがより好ましく、ピラゾリル基が最も好ましい。

R^1 における上記「置換されていてもよい芳香族複素環基」の「置換基」としては、上記「置換されていてもよい複素環基」の説明で例示した「置換基」が挙げられる。好ましくは、 R^1 におけるこのような「置換基」には次のものが挙げられる。

20 カルバモイル基；

- モノーまたはジ- C_{1-5} アルキル-カルバモイル基（例えば、N-メチルカルバモイル、N-エチルカルバモイル、N-プロピルカルバモイル、N-*t*-ブチルカルバモイル、N-(2, 2-ジメチルプロピル)カルバモイル、N, N-ジメチルカルバモイル、N, N-ジエチルカルバモイルなど；該 C_{1-5} アルキルは、
- 25 ハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基、4ないし6員環状アミノ基（例えば、モルホリノなど）、シアノ基、5ないし10員複素環基（例えば、ピリジルなど）、 C_{1-4} アルキルスルホニル基、トリ(C_{1-4} アルキル)シリルオキシ基（例えば、*tert*-ブチル(ジメチル)シリルオキシなど）、カルバモイル基、カルボキシ基、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基などで置換されてい

てもよい)、モノーまたはジ- C_{3-6} シクロアルキル-カルバモイル基(例えば、
N-シクロプロピルカルバモイルなど; 該シクロアルキル基はハロゲン原子、ヒ
ドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基などで置換されていてもよい)、モノーまたは
ジ- C_{2-4} アルケニル-カルバモイル基(例えば、N-アリルカルバモイルなど;

- 5 該アルケニル基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基などで置換
されていてもよい)、モノーまたはジ-フェニル-カルバモイル基、モノーまた
はジ-ベンジル-カルバモイル基、 C_{1-4} アルコキシ-カルボニル-カルバモイ
ル基、 C_{1-4} アルキルスルホニル-カルバモイル基、 C_{1-4} アルコキシ-カルバ
モイル基、アミノ-カルバモイル基、モノーまたはジ- C_{1-4} アルキルアミノ-
カルバモイル基、モノーまたはジ-フェニルアミノ-カルバモイル基、N- C_{1-4}
10 アルキル-N- C_{1-4} アルコキシ-カルバモイル基;

ハロゲン原子、 C_{1-4} アルコキシ基、シアノ基、オキセタニル基でそれぞれ置換
されていてもよい C_{1-5} アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソ
プロピル、ブチル、ペンチルなど)、ハロゲン化されていてもよい C_{2-6} アルケ
15 ニル基(例えば、ビニル、アリル、2-ブテニル、3-ブテニルなど)、ハロゲ
ン化されていてもよい C_{1-4} アルキルチオ基(例えば、メチルチオ、エチルチオ、
n-プロピルチオ、イソプロピルチオ、n-ブチルチオなど)、ヒドロキシ基で
置換されていてもよい C_{1-4} アルキル基、ヒドロキシ基で置換されていてもよい
 C_{1-4} アルキルチオ基;

- 20 ハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルキルスルホニル基(例えば、メチルスル
ホニル、エチルスルホニルなど)、フェニルスルホニル基、フェニルスルホニル
- C_{1-4} アルキル基;

アミノ基、アミノスルホニル基、モノーまたはジ- C_{1-5} アルキルアミノスルホ
ニル基(例えば、メチルアミノスルホニル、エチルアミノスルホニル、ペンチル
25 アミノスルホニル、N, N-ジメチルアミノスルホニル、N, N-ジエチルアミ
ノスルホニルなど; 該アルキル基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコ
キシ基などで置換されていてもよい);

C_{1-4} アルキル-カルボニル- C_{1-4} アルキル基(例えば、メチルカルボニルメ
チル、エチルカルボニルメチル、プロピルカルボニルメチル、tert-ブチル

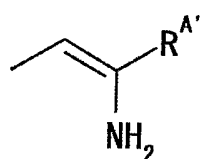
カルボニルメチルなど)、カルボキシ- C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ-カルボニル- C_{1-4} アルキル基(例えば、メトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルメチル、メチルカルボニルエチル、プロポキシカルボニルメチル、tert-ブトキシカルボニルメチルなど);および

- 5 ハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルキル基または C_{3-6} シクロアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル- C_{1-4} アルキル基(例えば、カルバモイルメチル、N-シクロプロピル-カルバモイルメチル、N-(tert-ブチル)-カルバモイルメチル、N-トリフルオロエチル-カルバモイルメチルなど)からなる群から選択される1または2の置換基である。

- 10 前記式中、 R^2 はアシル基である。 R^2 としては、例えば上記「アシル基」の説明で例示したものと同様のアシル基が挙げられ、好ましくは、式- $C(=O)-R^A$ (R^A は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す)で表されるアシル基が挙げられる。

- 上記式- $C(=O)-R^A$ で表されるアシル基としては、例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、シクロブタンカルボニル、シクロペンタンカルボニル、シクロヘキサンカルボニル、クロトニル、ベンゾイル、ニコチノイル、イソニコチノイル、トリフルオロアセチル、(2Z)-3-アミノブター2-エノイル、(2Z)-3-アミノペンター2-エノイル、(2Z)-3-アミノオクター2-エノイル、(2Z)-3-アミノ-4-メチルペンター2-エノイル、(2Z)-3-アミノ-3-エトキシカルボニルプロパー2-エノイル、(2Z)-3-アミノ-3-フェニルプロパー2-エノイル、(2Z)-3-アミノ-3-ピリジン-3-イルプロパー2-エノイル、(2Z)-3-アミノ-3-ピリジン-4-イルプロパー2-エノイル、(2Z)-3-アミノ-3-(1,3-チアゾール-4-イル)プロパー2-エノイル、(2Z)-3-アミノ-3-イソオキサゾール-4-イルプロパー2-エノイル、(2Z)-3-アミノ-3-イソオキサゾール-5-イルプロパー2-エノイル、(2Z)-3-アミノ-4-フェニルブター2-エノイル、(2Z)-3-アミノ-3-(2-チエニル)プロパー2-エノイル、(2Z)-3-アミノ-3-(2-フリル)プロパー2-エノ

- イル、(2Z)-3-アミノ-3-(3-チエニル)プロパー2-エノイル、(2Z)-3-アミノ-3-(3-フリル)プロパー2-エノイル、(2Z)-3-アミノ-3-ピラジン-2-イルプロパー2-エノイル、(2Z)-3-アミノ-3-(1H-イミダゾール-4-イル)プロパー2-エノイルなどが挙げられ、
- 5 なかでも、 R^A がアセチル、プロピオニル、ブチリル、バレリルなどの C_{1-7} アルキル基である $-C(=O)-R^A$ で表されるアシル基、および R^A が(2Z)-3-アミノブター2-エノイル、(2Z)-3-アミノペンター2-エノイルなどの式



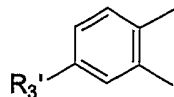
- 10 (式中、 R^A は C_{1-5} アルキル基またはエステル化されていてもよいカルボキシル基を示す。)で表される基である $-C(=O)-R^A$ で表されるアシル基がより好ましい。

- あるいは、 R^1 が「置換されていてもよいピラゾリル基」である場合は、 R^2 は上述のアシル基のほか、エステル化されていてもよいカルボキシル基であってもよい。 R^2 における「エステル化されていてもよいカルボキシル基」としては、
- 15 例えば、上記「エステル化されていてもよいカルボキシル基」の説明で例示した式 $-COOR^D$ (R^D は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す)で表される基が挙げられ、なかでも、低級アルコキシカルボニル (例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロ
- 20 ポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、sec-ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、イソペンチルオキシカルボニル、ネオペンチルオキシカルボニル等の C_{1-6} アルコキシカルボニル等) が好ましい。

- R^1 が「置換されていてもよいピラゾリル基」であって、かつ R^2 が「エステル化されていてもよいカルボキシル基」である化合物もまた、化合物(I)と同等のJNK阻害活性を有する。
- 25

本発明において特に好ましい化合物としては、具体的には、例えば以下のものが挙げられる：

〔A〕 環Aは式



- 5 (式中、R³ はハロゲン原子を示す。) で表されるベンゼン環を示し、
環Bは無置換のベンゼン環を示し、
Xはメチレンを示し、
R¹は、カルバモイル基；
モノーまたはジ- C₁₋₅アルキル-カルバモイル基（例えば、N-メチルカルバ
10 モイル、N-エチルカルバモイル、N-プロピルカルバモイル、N-tert-ブチル
カルバモイル、N-（2，2-ジメチルプロピル）カルバモイル、N，N-ジメ
チルカルバモイル、N，N-ジエチルカルバモイルなど；該C₁₋₅アルキルは、
ハロゲン原子、ヒドロキシ基、C₁₋₄アルコキシ基、4ないし6員環状アミノ基
（例えば、モルホリノなど）、シアノ基、5ないし10員複素環基（例えば、ピ
15 リジルなど）、C₁₋₄アルキルスルホニル基、トリ（C₁₋₄アルキル）シリルオ
キシ基（例えば、tert-ブチル（ジメチル）シリルオキシなど）、カルバモ
イル基、カルボキシル基、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル基などで置換されてい
てもよい）、モノーまたはジ- C₃₋₆シクロアルキル-カルバモイル基（例えば、
N-シクロプロピルカルバモイルなど；該シクロアルキル基はハロゲン原子、ヒ
20 ドロキシ基、C₁₋₄アルコキシ基などで置換されていてもよい）、モノーまたは
ジ- C₂₋₄アルケニル-カルバモイル基（例えば、N-アリルカルバモイルなど；
該アルケニル基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、C₁₋₄アルコキシ基などで置換
されていてもよい）、モノーまたはジ-フェニル-カルバモイル基、モノーまたは
ジ-ベンジル-カルバモイル基、C₁₋₄アルコキシ-カルボニル-カルバモイ
25 ル基、C₁₋₄アルキルスルホニル-カルバモイル基、C₁₋₄アルコキシ-カルバ
モイル基、アミノ-カルバモイル基、モノーまたはジ- C₁₋₄アルキルアミノ-
カルバモイル基、モノーまたはジ-フェニルアミノ-カルバモイル基、N- C₁₋₄-
アルキル-N- C₁₋₄アルコキシ-カルバモイル基；

ハロゲン原子、 C_{1-4} アルコキシ基、シアノ基、オキセタニル基でそれぞれ置換されていてもよい C_{1-5} アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、ペンチルなど）、ハロゲン化されていてもよい C_{2-6} アルケニル基（例えば、ビニル、アリル、2-ブテニル、3-ブテニルなど）、ハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルキルチオ基（例えば、メチルチオ、エチルチオ、 n -プロピルチオ、イソプロピルチオ、 n -ブチルチオなど）、ヒドロキシ基で置換されていてもよい C_{1-4} アルキル基、ヒドロキシ基で置換されていてもよい C_{1-4} アルキルチオ基；

ハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルキルスルホニル基（例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニルなど）、フェニルスルホニル基、フェニルスルホニル- C_{1-4} アルキル基；

アミノ基、アミノスルホニル基、モノーまたはジ- C_{1-5} アルキルアミノスルホニル基（例えば、メチルアミノスルホニル、エチルアミノスルホニル、ペンチルアミノスルホニル、 N , N -ジメチルアミノスルホニル、 N , N -ジエチルアミノスルホニルなど；該アルキル基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基などで置換されていてもよい）；

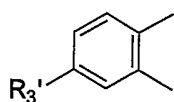
C_{1-4} アルキル-カルボニル- C_{1-4} アルキル基（例えば、メチルカルボニルメチル、エチルカルボニルメチル、プロピルカルボニルメチル、*tert*-ブチルカルボニルメチルなど）、カルボキシ- C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ-カルボニル- C_{1-4} アルキル基（例えば、メトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルメチル、メチルカルボニルエチル、プロポキシカルボニルメチル、*tert*-ブトキシカルボニルメチルなど）；および

ハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルキル基または C_{3-6} シクロアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル- C_{1-4} アルキル基（例えば、カルバモイルメチル、 N -シクロプロピル-カルバモイルメチル、 N -(*t*-ブチル)-カルバモイルメチル、 N -トリフルオロエチル-カルバモイルメチルなど)

からなる群から選択される1または2の置換基で置換されていてもよいイミダゾリル基またはピラゾリル基を示し、

R^2 は C_{1-7} アルキル-カルボニル基を示す、化合物(I)またはその塩；

〔B〕環Aは式



(式中、R^{3'} はハロゲン原子を示す。) で表されるベンゼン環を示し、
環Bは無置換のベンゼン環を示し、

5 Xはメチレンを示し、

R¹は、カルバモイル基；

モノーまたはジ- C₁₋₄ アルキル-カルバモイル基 (例えば、N-メチルカルバモイル、N-エチルカルバモイル、N, N-ジメチルカルバモイル、N, N-ジエチルカルバモイルなど；該C₁₋₄ アルキルは、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、

10 C₁₋₄ アルコキシ基などで置換されていてもよい)、モノーまたはジ- C₃₋₆ シクロアルキル-カルバモイル基 (例えば、N-シクロプロピルカルバモイルなど；該シクロアルキル基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、C₁₋₄ アルコキシ基などで置換されていてもよい)、モノーまたはジ- C₂₋₄ アルケニル-カルバモイル基 (例えば、N-アリルカルバモイルなど；該アルケニル基はハロゲン原子、ヒド

15 ロキシ基、C₁₋₄ アルコキシ基などで置換されていてもよい)、モノーまたはジ- フェニル-カルバモイル基、モノーまたはジ- ベンジル-カルバモイル基、C₁₋₄ アルコキシ-カルボニル-カルバモイル基、C₁₋₄ アルキルスルホニル-カルバモイル基、C₁₋₄ アルコキシ-カルバモイル基、アミノ-カルバモイル基、モノーまたはジ- C₁₋₄ アルキルアミノ-カルバモイル基、モノーまたはジ- フェニルアミノ-カルバモイル基；

ハロゲン化されていてもよいC₁₋₄ アルキル基 (例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチルなど)、ハロゲン化されていてもよいC₂₋₆ アルケニル基 (例えば、ビニル、アリル、2-ブテニル、3-ブテニルなど)、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₄ アルキルチオ基 (例えば、メチルチオ、エチルチオ、
25 n-プロピルチオ、イソプロピルチオ、n-ブチルチオなど)、ヒドロキシ基で置換されていてもよいC₁₋₄ アルキル基、ヒドロキシ基で置換されていてもよいC₁₋₄ アルキルチオ基；

ハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルキルスルホニル基（例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニルなど）、フェニルスルホニル基、フェニルスルホニル- C_{1-4} アルキル基；

- 5 アミノ基、アミノスルホニル基、モノーまたはジ- C_{1-4} アルキルアミノスルホニル基（例えば、メチルアミノスルホニル、エチルアミノスルホニル、N, N-ジメチルアミノスルホニル、N, N-ジエチルアミノスルホニルなど；該アルキル基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基などで置換されていてもよい）；

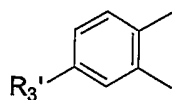
- 10 C_{1-4} アルキル-カルボニル- C_{1-4} アルキル基（例えば、メチルカルボニルメチル、エチルカルボニルメチル、プロピルカルボニルメチル、tert-ブチルカルボニルメチルなど）、カルボキシ- C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ-カルボニル- C_{1-4} アルキル基（例えば、メトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルメチル、プロポキシカルボニルメチル、tert-ブトキシカルボニルメチルなど）；および

- 15 ハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルキル基または C_{3-6} シクロアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル- C_{1-4} アルキル基（例えば、カルバモイルメチル、N-シクロプロピル-カルバモイルメチル、N-トリフルオロエチル-カルバモイルメチルなど）

- 20 からなる群から選択される1または2の置換基で置換されていてもよいイミダゾリル基またはピラゾリル基を示し、

R^2 は C_{1-7} アルキル-カルボニル基を示す、化合物（I）またはその塩；

[C] 環Aは式



（式中、 $R^{3'}$ はハロゲン原子を示す。）で表されるベンゼン環を示し、

- 25 環Bは無置換のベンゼン環を示し、

Xはメチレンを示し、

R^1 は、カルバモイル基；

モノーまたはジ- C_{1-4} アルキル-カルバモイル基（例えば、 N -メチルカルバモイル、 N -エチルカルバモイル、 N 、 N -ジメチルカルバモイル、 N 、 N -ジエチルカルバモイルなど；該 C_{1-4} アルキルは、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基などで置換されていてもよい）、モノーまたはジ- C_{2-4} ア

- 5 ルケニル-カルバモイル基（例えば、 N -アリルカルバモイルなど；該アルケニル基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基などで置換されていてもよい）、モノーまたはジ-フェニル-カルバモイル基、モノーまたはジ-ベンジル-カルバモイル基、 C_{1-4} アルコキシ-カルボニル-カルバモイル基、 C_{1-4} アルキルスルホニル-カルバモイル基、 C_{1-4} アルコキシ-カルバモイル基、アミノ-カルバモイル基、モノーまたはジ- C_{1-4} アルキルアミノ-カルバモイル基、モノーまたはジ-フェニルアミノ-カルバモイル基；

- ハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチルなど）、ハロゲン化されていてもよい C_{2-6} アルケニル基（例えば、ビニル、アリル、2-ブテニル、3-ブテニルなど）、ハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルキルチオ基（例えば、メチルチオ、エチルチオ、 n -プロピルチオ、イソプロピルチオ、 n -ブチルチオなど）、ヒドロキシ基で置換されていてもよい C_{1-4} アルキル基、ヒドロキシ基で置換されていてもよい C_{1-4} アルキルチオ基；
- 15

- ハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルキルスルホニル基（例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニルなど）、フェニルスルホニル基、フェニルスルホニル- C_{1-4} アルキル基；および
- 20

- アミノ基、アミノスルホニル基、モノーまたはジ- C_{1-4} アルキルアミノスルホニル基（例えば、メチルアミノスルホニル、エチルアミノスルホニル、 N 、 N -ジメチルアミノスルホニル、 N 、 N -ジエチルアミノスルホニルなど；該アルキル基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基などで置換されていてもよい）；
- 25

からなる群から選択される1または2の置換基で置換されていてもよいイミダゾリル基またはピラゾリル基を示し、

R^2 は C_{1-7} アルキル-カルボニル基を示す、化合物（I）またはその塩；

[D] 4-((6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニル-2 (1H)-イソキノリニル)メチル)-N-エチル-1H-イミダゾール-1-カルボキサミド、

4-((6-ブロモ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニル-2 (1H)-イソキノリニル)メチル)-N-エチル-2-メチル-1H-イミダゾール-1-カルボキサミド、

6-ブロモ-2-((2-メチル-1-(メチルスルホニル)-1H-イミダゾール-4-イル)メチル)-4-フェニル-3-プロピオニル-1 (2H)-イソキノリノン、

6-クロロ-2-((2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル)-4-フェニル-3-プロピオニル-1 (2H)-イソキノリノン、

4-((6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニル-2 (1H)-イソキノリニル)メチル)-N, 2-ジメチル-1H-イミダゾール-1-カルボキサミド、

6-クロロ-2-((2-メチル-1-(メチルスルホニル)-1H-イミダゾール-4-イル)メチル)-4-フェニル-3-プロピオニル-1 (2H)-イソキノリノン、

3-((6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニル-2 (1H)-イソキノリニル)メチル)-N-エチル-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド、

6-クロロ-2-((1-(3-ヒドロキシプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-4-フェニル-3-プロピオニル-1 (2H)-イソキノリノン、

3-((6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニル-2 (1H)-イソキノリニル)メチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド、

3-((6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニル-2 (1H)-イソキノリニル)メチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-N-メチルカルボキサミド、

3-((6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニル-2(1H)-イソキノリニル)メチル)-N-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド、

5 6-クロロ-2-((1-(2,2-ジフルオロエチル)-5-(メチルスルホニル)-1H-ピラゾール-3-イル)メチル)-4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリン-1(2H)-オン、

2-((3-((6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリン-2(1H)-イル)メチル)-5-(メチルスルホニル)-1H-ピラゾール-1-イル)アセトアミド、

10 6-クロロ-2-((1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-5-(メチルスルホニル)-1H-ピラゾール-3-イル)メチル)-4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリン-1(2H)-オン、

3-((6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリン-2(1H)-イル)メチル)-1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド、

3-[(6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリン-2(1H)-イル)メチル]-1-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド、

20 3-ブチル-6-クロロ-2-[[1-(2,2-ジフルオロエチル)-5-(メチルスルホニル)-1H-ピラゾール-3-イル]メチル]-4-フェニルイソキノリン-1(2H)-オン、

3-[(6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリン-2(1H)-イル)メチル]-N-(2-ヒドロキシプロピル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド、または

25 3-[(6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリン-2(1H)-イル)メチル]-1-(2,2-ジフルオロエチル)-N-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-1H-ピラゾール-5-スルホンアミドである化合物(I)またはその塩。

上記化合物（I）またはその塩のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により化合物（I）に変化する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物（I）に変化する化合物、胃酸等により加水分解などを起こして化合物（I）に変化する化合物をいう。化合物（I）

5 のプロドラッグとしては、化合物（I）のアミノ基がアシル化、アルキル化、リン酸化された化合物（例えば、化合物（I）のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、（5-メチルー2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル）メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物など）、化合物（I）の水酸基がアシル化、アルキル化、リン酸化、ホウ酸化された化合物（例えば、化合物（I）の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物など）、あるいは、化合物（I）のカルボキシ基がエステル化、アミド化された化合物（例えば、化合物（I）のカルボキシ基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、（5-メチルー2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル）メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物など）等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって化合物（I）またはその塩から製造することができる。

また化合物（I）またはその塩のプロドラッグは、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163頁から198頁に記載されているような、生理的条件下で化合物（I）に変化するものであってもよい。

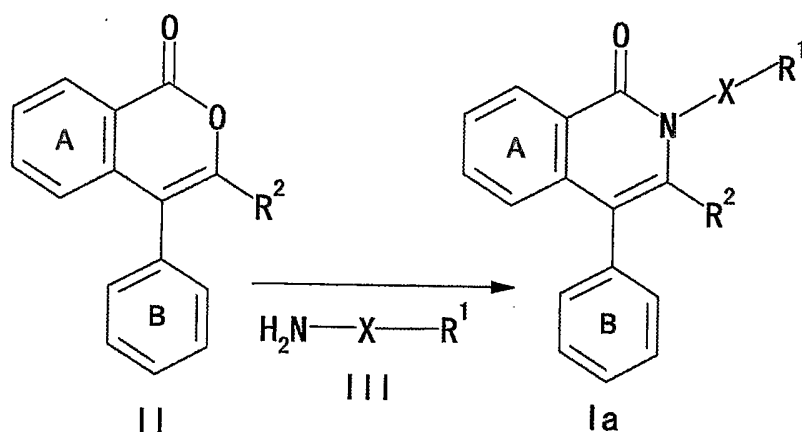
25 本発明の化合物（I）の範囲には、化合物（I）の塩も包含される。化合物（I）の塩としては、薬理学的に許容し得る塩等が挙げられ、例えばトリフルオロ酢酸、酢酸、乳酸、コハク酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、グルコン酸、アスコルビン酸、安息香酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ケイ皮酸、フマル酸、ホスホン酸、塩酸、硝酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、スルファミン酸、

硫酸等の酸との酸付加塩、例えばナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム等の金属塩、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、[トリス(ヒドロキシメチル)メチルアミン]、*t*-ブチルアミン、ピリジン、ピコリン、ジシクロヘキシルアミン、*N*-メチルピロリジン、*N*-メチルピペリジン、*N*-メチルモルホリン等の有機塩等が挙げられる。

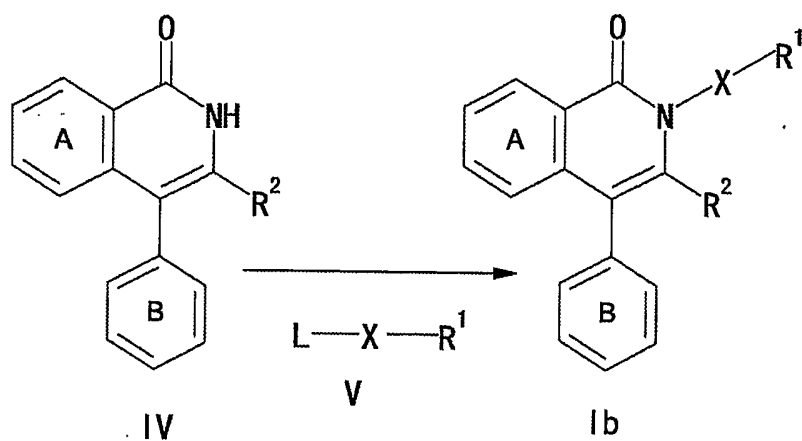
化合物(I)の光学的に活性な形態が必要とされる場合、例えば、光学的に活性な出発物質を使用して、あるいは従来の方法を使用する該化合物のラセミ形態の分割によって得ることができる。

化合物(I)またはその塩は、例えば、以下に示す方法A~Dで製造することができる。以下の反応式に記載された各化合物は、反応を阻害しないのであれば、塩を形成していてもよく、かかる塩としては、化合物(I)の塩と同様なものが挙げられる。

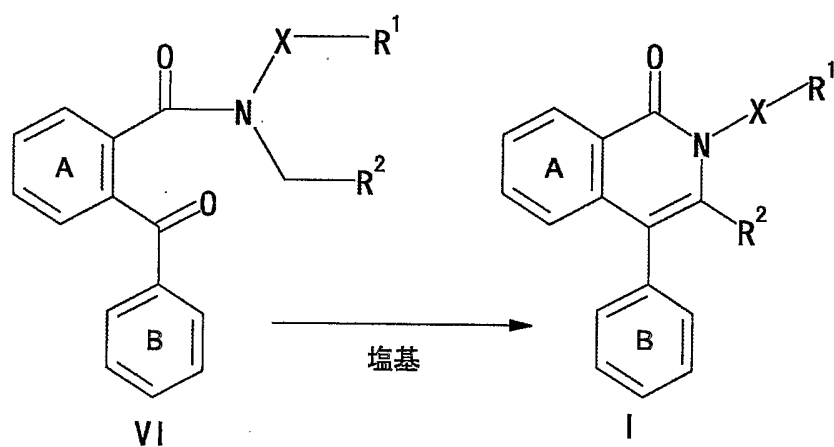
方法A



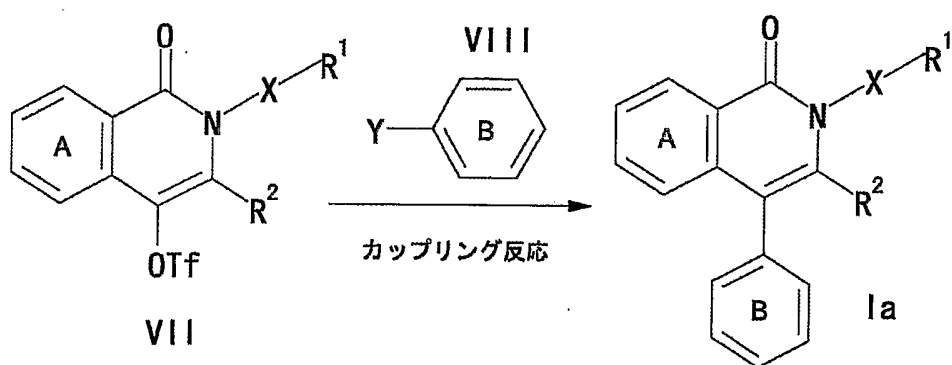
方法B



方法C

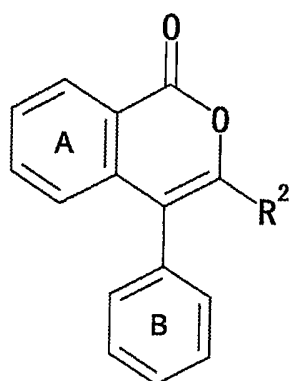


5 方法D



方法A

式 (I I)



II

〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物 (I I) またはその塩
 5 と式 (I I I) $\text{H}_2\text{N}-\text{X}-\text{R}^1$ 〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表され
 るアミノ化合物 (I I I) またはその塩とを反応させた後、脱水させることによ
 って化合物 (I a) を製造することができる。

本反応は無溶媒または溶媒中で行われ、反応を阻害しない溶媒が適宜選択され
 る。このような溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、
 10 イソプロパノール、ブタノール、tert-ブタノール等のアルコール類、例え
 ばジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、tert-ブチルメチ
 ルエーテル、ジイソプロピルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル
 等のエーテル類、例えばギ酸エチル、酢酸エチル、酢酸n-ブチル等のエステル
 類、例えばジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、トリクロロエチレン、
 15 1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、例えばn-ヘキサン、ベン
 ゼン、トルエン等の炭化水素類、例えばホルムアミド、N, N-ジメチルホルム
 アミド、N, N-ジメチルアセトアミド等のアミド類、例えばアセトン、メチル
 エチルケトン、メチルイソブチルケトン等のケトン類、例えばアセトニトリル、
 プロピオニトリル等のニトリル類等のほか、ジメチルスルホキシド、スルホラン、
 20 ヘキサメチルホスホルアミド、水等が単独または混合溶媒として用いられる。

本反応は塩基の存在下に行うのが好ましく、そのような塩基としては、例えば
 炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基、例えばトリ

エチルアミン、トリ（*n*-プロピル）アミン、トリ（*n*-ブチル）アミン、ジイソプロピルエチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、ピリジン、ルチジン、γ-コリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン等のアミン類が用いられる。

- 5 化合物（I I）1モルに対して化合物（I I I）を約1ないし約20モル、好ましくは約1ないし約5モル用いる。

反応温度は約-20℃ないし約150℃、好ましくは約10℃ないし約80℃である。反応時間は化合物（I I）、化合物（I I I）および溶媒の種類、反応温度等により異なるが、通常約1分ないし約72時間、好ましくは約15分な

- 10 いし約24時間である。

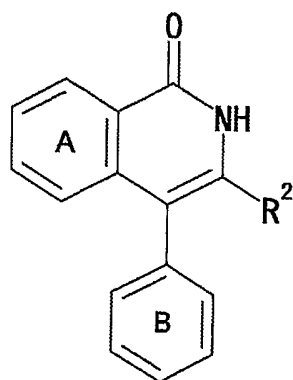
- また本反応の脱水工程は、条件によっては化合物（I I）と化合物（I I I）の反応工程で完了することもあるが、通常は酸を用いて脱水させる。かかる酸としては、例えば酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などの有機酸類、例えば塩酸、硫酸、硝酸、リン酸、臭化水素酸、過塩素酸などの鉱酸類、例えば塩化アルミニウム、塩化亜鉛、三フッ化ホウ素エーテラ
- 15 ート、四塩化チタンなどのルイス酸類などが用いられる。

- 脱水工程に用いられる溶媒は反応を阻害しない溶媒が適宜選択され、このような溶媒は、化合物（I I）と化合物（I I I）の反応で用いる溶媒が用いられる。反応温度は約-20℃ないし約200℃、好ましくは約0℃ないし約120℃で
- 20 ある。

反応時間は反応条件により異なるが、通常約1分ないし約72時間、好ましくは約15分ないし約15時間である。

方法B

式 (I V)



IV

〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物 (I V) と式 (V) L
 5 —X—R^L〔式中の記号は、Lは脱離基（例、ハロゲン原子（例、塩素、臭素、
 ヨウ素など）、式R^L—SO₂—O—（式中、R^Lはハロゲン原子で置換されてい
 てもよい低級アルキル基または置換基を有していてもよいフェニル基などを示
 す）で表される基など）を示し、他の記号は前記と同意義を示す。〕で表される
 化合物 (V) を反応させることにより化合物 (I b) を製造することができる。

10 本法は化合物 (I V) またはその塩を、化合物 (V) またはその塩（無機塩、
 有機塩等）を用いてアルキル化反応することにより行われる。

前記式中、R^Lで示される「ハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキ
 ル基」における低級アルキル基としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イ
 ソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチ
 15 ル、イソペンチル、ネオペンチル、tert-ペンチル、1-エチルプロピル、
 ヘキシル、イソヘキシル、1, 1-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、
 3, 3-ジメチルブチル、2-エチルブチル等のC₁₋₆アルキル基が挙げられ、
 中でもメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル等のC₁₋₄
 20 ル基が好ましい。R^Lで示される「ハロゲン原子で置換された低級アルキ
 ル基」としては、例えばトリクロロメチル、トリフルオロメチル等が挙げられる。

R^Lで示されるフェニル基の置換基としては、例えば低級アルキル基（前記したR^Lで示される低級アルキル基と同様の基）、低級アルコキシ基（例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ等のC₁₋₆アルコキシ基）、ハロゲン原子（例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、ニトロ基、シア
5 ノ基等が用いられる。

本反応は一般に溶媒中、塩基の存在下に行われる。本反応に用いる塩基としては、例えば水素化カリウム、水素化ナトリウム等の水素化アルカリ金属類、例えばリチウムエトキシド、リチウム *tert*-ブトキシド、ナトリウムメトキシド、
10 ナトリウムエトキシド、カリウム *tert*-ブトキシド等の炭素数1ないし6の金属アルコキシド類、例えば水酸化リチウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基、例えばトリエチルアミン、トリ（*n*-プロピル）アミン、トリ（*n*-ブチル）アミン、ジイソプロピルエチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、
15 ピリジン、ルチジン、γ-コリジン、N, N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノン-5-エン、1, 4-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセン等の有機アミン類、2-*tert*-ブチルイミノ-2-ジエチルアミノ-1, 3-ジメチルペルヒドロ-1, 3, 2-ジアザホスホリンならびにその樹脂等が用いられる。

20 またかかる溶媒としては反応を阻害しない溶媒が適宜選択される。このような溶媒としては例えばメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、*tert*-ブタノール等のアルコール類、例えばジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、*tert*-ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類、
25 例えばギ酸エチル、酢酸エチル、酢酸*n*-ブチル等のエステル類、例えばジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、トリクロロエチレン、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、例えば*n*-ヘキサン、ベンゼン、トルエン等の炭化水素類、例えばホルムアミド、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド等のアミド類、例えばアセトニトリル、プロピオニトリル等

のニトリル類等のほか、ジメチルスルホキシド、スルホラン、ヘキサメチルホスホルアミド、水等が単独または混合溶媒として用いられる。

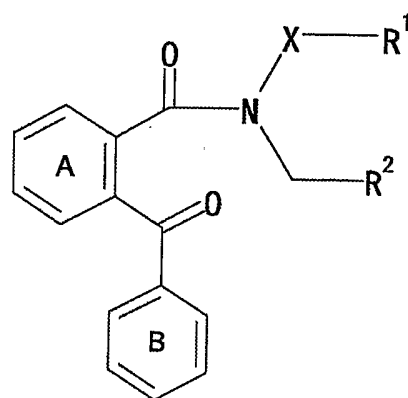
化合物 (I V) 1 モルに対して化合物 (V) を約 1 ないし約 5 モル、好ましくは約 1 ないし約 2 モル用いる。

- 5 反応温度は約 -50°C ないし約 150°C 、好ましくは約 -20°C ないし約 100°C である。

反応時間は化合物 (I V), 化合物 (V), 溶媒および塩基の種類、反応温度等により異なるが、通常約 1 分間ないし約 100 時間、好ましくは約 15 分間ないし約 48 時間である。

10 方法 C

式 (V I)



VI

〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物 (V I) またはその塩を分子内環化させることによって化合物 (I) またはその塩を製造することができる。

15

本環化反応は化合物 (V I) を塩基で処理することにより行われる。

本法の反応は一般に溶媒中で行われ、反応を阻害しない溶媒が適宜選択される。このような溶媒としては例えばメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、tert-ブタノール等のアルコール類、例えばジオキササン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類、例えばギ酸エチル、酢酸エチル、酢酸n-ブチル等のエステル類、例

20

例えばジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、トリクロロエチレン、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、例えばn-ヘキサン、ベンゼン、トルエン等の炭化水素類、例えばホルムアミド、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド等のアミド類、例えばアセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類等のほか、ジメチルスルホキシド、スルホラン、ヘキサメチルホスホルアミド、水等が単独または混合溶媒として用いられる。

また本反応に用いる塩基としては、例えば水素化カリウム、水素化ナトリウム等の水素化アルカリ金属類、例えばリチウムエトキシド、リチウムtert-ブトキシド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムtert-ブトキシド等の炭素数1ないし6の金属アルコキシド類、例えば水酸化リチウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基、例えばトリエチルアミン、トリ(n-プロピル)アミン、トリ(n-ブチル)アミン、ジイソプロピルエチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、ピリジン、ルチジン、γ-コリジン、N, N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノン-5-エン、1, 4-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセン等の有機アミン類、メチルリチウム、n-ブチルリチウム、sec-ブチルリチウム、tert-ブチルリチウムなどの有機リチウム類、リチウムジイソプロピルアミド等のリチウムアミド類等が用いられる。

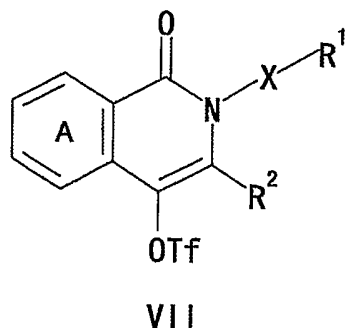
化合物(VI) 1モルに対して塩基を約0. 01ないし約100モル、好ましくは約0. 1ないし約3モル用いる。

反応温度は約-80℃ないし約200℃、好ましくは約-20℃ないし約100℃である。

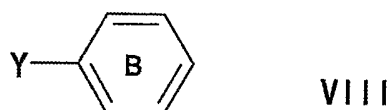
25 反応時間は化合物(VI)、塩基および溶媒の種類、反応温度等により異なるが、通常約1分ないし約72時間、好ましくは約15分ないし約24時間である。

方法D

式 (V I I)



〔式中、OTfはトリフラート基を、他の記号は前記と同意義を示す。〕で表さ
5 れる化合物 (V I I) またはその塩と式 (V I I I)



〔式中、Yはクロスカップリング反応可能な原子団基（例えば、ホウ素、スズ、
マグネシウム等で結合する原子団基等）を表し、他の記号は前記と同意義を示す。〕
で表される化合物 (V I I I) またはその塩とを反応させて、化合物 (I) を製
10 造することができる。

本法は化合物 (V I I) またはその塩と化合物 (V I I I) またはその塩とを
金属触媒存在下にクロスカップリング反応（例えば、鈴木カップリング反応、S
t i l l eカップリング反応等）させることにより、化合物 (I) を製造する。

本反応は通常塩基存在下に行い、かかる塩基としては、例えば水素化ナトリウ
15 ム、水素化カリウムなどの水素化アルカリ金属類、例えば水酸化リチウム、水酸
化ナトリウム、水酸化カリウムなどの水酸化アルカリ金属類、水酸化マグネシウ
ム、水酸化カルシウムなどの水酸化アルカリ土類金属類、炭酸ナトリウム、炭酸
カリウムなどの炭酸アルカリ金属類、例えば炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリ
ウムなどの炭酸水素アルカリ金属などの無機塩基類、例えばナトリウムメトキシ
20 ド、ナトリウムエトキシド、ナトリウム t e r t -ブトキシド等の炭素数1ない

し6の金属アルコキシド類、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、ピコリン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノン-5-エン、1, 4-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセンなどの有機塩基類、メチルリチウム、n-ブチルリチウム、sec-ブチルリチウム、tert-ブチルリチウムなどの有機リチウム類、リチウムジイソプロピルアミド等のリチウムアミド類等が用いられる。

本反応は一般に溶媒中で行われ、反応を阻害しない溶媒が適宜選択される。このような溶媒としては例えばメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、tert-ブタノール等のアルコール類、例えばジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、エチレングリコール-ジメチルエーテル等のエーテル類、例えばギ酸エチル、酢酸エチル、酢酸n-ブチル等のエステル類、例えばジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、トリクロロエチレン、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、例えばn-ヘキサン、ベンゼン、トルエン等の炭化水素類、例えばホルムアミド、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド等のアミド類、例えばアセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類等のほか、ジメチルスルホキシド、スルホラン、ヘキサメチルホスホルアミド、水等が単独または混合溶媒として用いられる。

本クロスカップリング反応は、一般に金属触媒を用いて反応を促進させることができる。かかる金属触媒としては、さまざまな配位子を有する金属複合体が用いられ、例えばパラジウム化合物〔例、パラジウムアセテート、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、ジクロロビス(トリエチルホスフィン)パラジウム、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム-2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル、酢酸パラジウム(II)と1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンの複合体など〕、ニッケル化合物〔例、テトラキス(トリフェニルホスフィン)ニッケル、塩化ビス(トリエチルホスフィン)ニッケル、塩化ビス(トリフェニルホスフィン)ニッケルなど〕、ロジウム化合物〔例、塩化

トリ（トリフェニルホスフィン）ロジウムなど）、コバルト化合物、白金化合物などが用いられるが、なかでも、パラジウムやニッケル化合物が好ましい。これらの触媒の使用量は化合物（V I I）1モルに対して約1～0.000001モル、好ましくは約0.1～0.0001モルである。

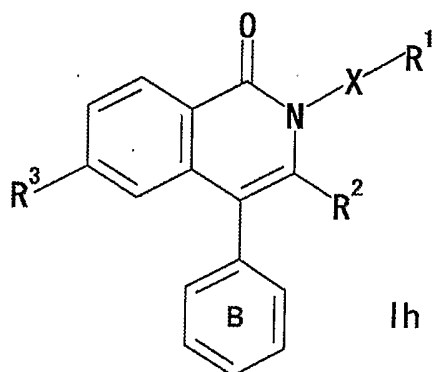
- 5 化合物（V I I）1モルに対して化合物（V I I I）を約0.8～10モル、好ましくは約0.9～2モル、塩基約1～約20モル、好ましくは約1～約5モル用いる。

反応温度は約－10℃～約250℃、好ましくは約0℃～約150℃である。

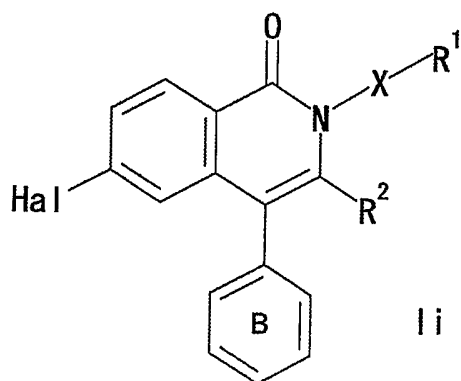
- 10 反応時間は化合物（V I I），化合物（V I I I），金属触媒，塩基および溶媒の種類、反応温度等により異なるが、通常約1分間～約200時間、好ましくは約5分間～約100時間である。

方法F

式（I h）



- 15 〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物（I h）のイソキノリン6位の置換基R³は、式（I i）



〔式中、H a 1 はハロゲン原子を示し、その他の記号は前記と同意義を示す。〕
で表される化合物 (I i) のイソキノリノン6位ハロゲン原子を変換させることでさまざまなR³置換基を有する化合物が製造可能である。

本変換反応は、アミン、アルコキシドおよびチオラートを用いた求核付加反応、
5 および金属触媒を用いた各種カップリング反応（鈴木カップリング反応、H e c
k 反応、S t i l l e カップリング反応、B u c h w a l d のアミノ化反応、一
酸化炭素を用いたカルボニル挿入反応等）のような自体公知の方法またはそれに
準ずる方法を用いることができる。例えば、化合物 (I i) のハロゲン原子がフ
ッ素の場合は求核付加反応に適しており、ハロゲン原子がヨウ素、臭素あるいは
10 塩素原子の場合にはカップリング反応に適している。本カップリング反応に用い
る金属触媒や溶媒は前記の方法Dと同様のものが用いられる。

本カップリング反応で導入できる置換基R³としては、例えば置換されていて
もよいアルキル基（例えば、メチル、エチル、ブチルなど）、置換されていて
もよいアルケニル基（例えば、ビニル、プロペニル、アリル、2-メトキシカルボ
15 ニルビニル、スチリルなど）、置換されていてもよいアルキニル基（例えば、エ
チニル、1-プロピニル、プロパルギルなど）、置換されていてもよいアリール
基（例えば、フェニル、ナフチルなど）、置換されていてもよい複素環基（例え
ば、ピリジル、チエニル、フリル、イミダゾリル基、トリアゾリル基など）、シ
アノ基、置換されていてもよいアルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカル
20 ボニル基、エトキシカルボニル基など）、置換されていてもよいカルバモイル基
（例えば、カルバモイル基、メチルカルバモイル基など）、置換されていてもよ
い各種アミノ基（例えば、アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ベン
ジルアミノ基、1-ピペリジノ基、アニリノ基、ピリジルアミノ基など）、置換
されていてもよいフェノキシ基、置換されていてよいフタルイミド-1-イルオ
25 キシ基等が挙げられる。

方法H

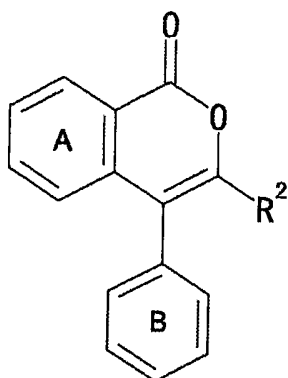
化合物 (I) のR¹、R²、R³、環Aおよび環Bが有する置換基において、そ
の置換基に変換可能な官能基（例えば、カルボキシ基、アミノ基、ヒドロキシ
基、カルボニル基、チオール基、エステル基、スルホ基、ハロゲン原子など）を

有する場合、自体公知の方法またはそれに準ずる方法によって官能基を変換することにより種々の化合物を製造することができる。

- 例えばカルボキシル基の場合、エステル化、還元、アミド化、保護されていてもよいアミノ基への変換等の反応により変換可能である。アミノ基の場合、例えば
- 5 アミド化、スルホニル化、ニトロソ化、アルキル化、アリール化、イミド化等の反応により変換可能である。ヒドロキシ基の場合、エステル化、カルバモイル化、スルホニル化、アルキル化、アリール化、酸化、ハロゲン化等の反応により変換可能である。カルボニル基の場合、還元、酸化、イミノ化（オキシム化、ヒドラゾン化を含む）、（チオ）ケタール化、アルキリデン化、チオカルボニル化
- 10 等の反応により変換可能である。チオール基の場合、アルキル化、酸化等の反応により変換可能である。エステル基の場合、還元、加水分解等の反応により変換可能である。スルホ基の場合、スルホンアミド化、還元等の反応により変換可能である。ハロゲン原子の場合、各種求核置換反応、各種カップリング反応等により変換可能である。
- 15 上述の製造方法AないしDにおいて用いられた原料化合物（I I）、（I V）、（V I）および（V I I）は、例えば以下に示すように自体公知の方法またはそれに準ずる方法によって製造することができる。

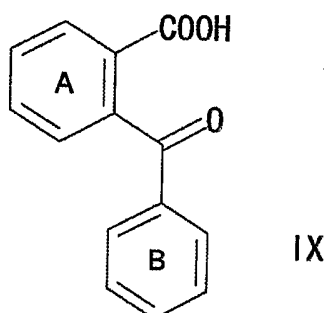
方法 I

式 (I I)



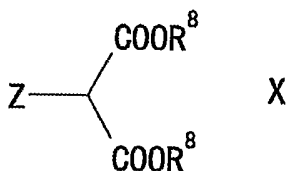
II

- 〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表されるイソクマリン化合物 (I I)
- 5 またはその塩は、例えば、J. Med. Chem., 38:3106-20 (1995) に記載の方法などに準じて、式 (I X)



IX

(式中の記号は前記と同意義を示す。) で表される化合物 (I X) またはその塩と式 (X)



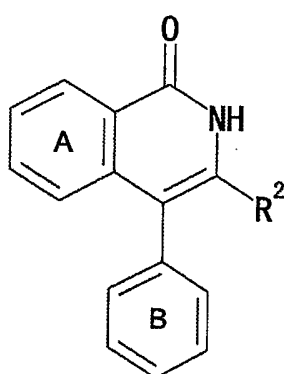
10

〔式中、Zは脱離基 (例、ハロゲン原子 (例、塩素、臭素、ヨウ素など)、式 R^Z-SO_2-O- (式中、 R^Z はハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル基または置換基を有していてもよいフェニル基などの前記 R^L と同様な基など

- を示す)で表される基など)を示し、 R^8 は C_{1-6} アルキル基(例えばメチル、エチル、プロピル、ブチル、tert-ブチル基等)を示す。]で表される化合物(X)またはその塩とを塩基存在下に反応させ、つづいて酸性条件にて脱水ならびに脱炭酸させてイソクマリン化合物(II)の3位がカルボキシル基の化合物を製造することができる。また、所望によりそのカルボン酸をエステル化することにより3位エステル体を製造することができる。

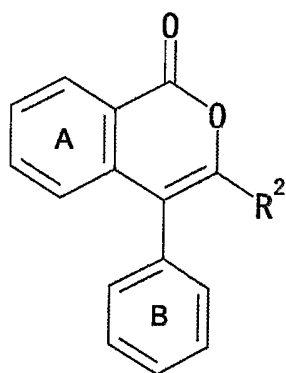
方法J

式(IV)



IV

- 10 [式中の記号は前記と同意義を示す。]で表される化合物(IV)またはその塩は、式(II)



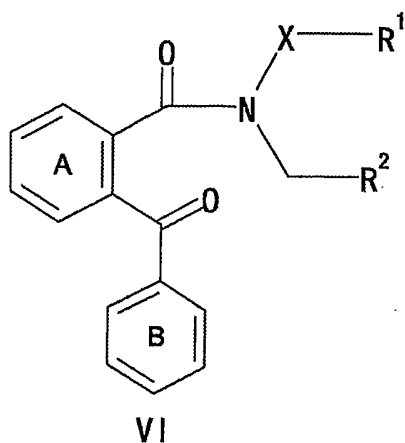
II

- [式中の記号は前記と同意義を示す。]で表される化合物(II)またはその塩とアンモニアを反応させた後、酸性条件下で脱水させることで製造することができる。

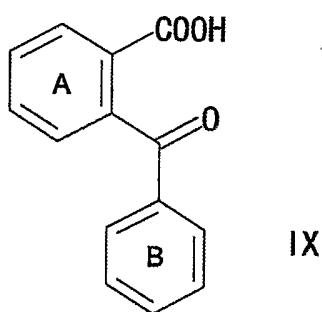
15

方法K

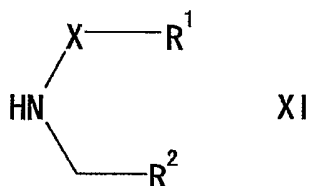
式 (V I)



〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物 (V I) またはその塩
 5 は、式 (I X)



〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物 (I X) またはその塩
 あるいはその反応性誘導体 (例えば、酸ハライド、酸無水物、活性エステル、エ
 ステル、酸イミダゾリド、酸アジド等) を式 (X I)



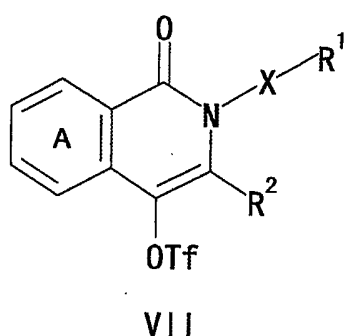
10

〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物 (X I) またはその
 塩と反応させることにより製造することができる。

- 本反応はアミド化反応であり、自体公知の方法またはそれに準ずる方法を用いることができ、例えば、化合物 (IX) とアミンに縮合剤〔例えばカルボジイミド類 (DCC、WSC、DIC 等)、リン酸誘導体 (例えばシアノリン酸ジエチル、DPPA、BOP-Cl 等) 等〕を用いる方法、あるいは化合物 (IX) の
- 5 反応性誘導体 (例えば、酸ハライド、酸無水物、活性エステル、エステル、酸イミダゾリド、酸アジド等) をアミンと反応させる方法等を用いることができる。

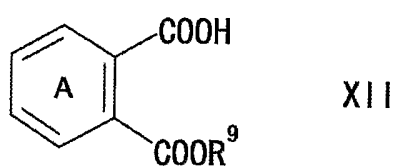
方法 L

式 (VII)

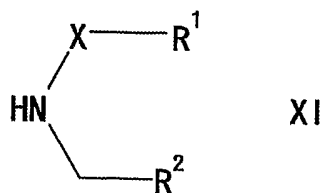


- 10 〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物 (VII) またはその塩は、例えば次に示す方法により製造できる。

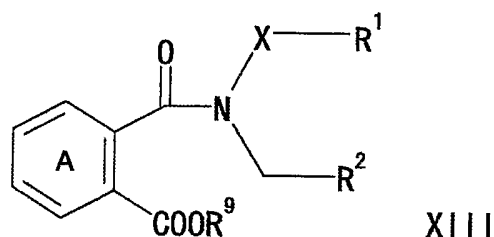
式 (XII)



- 〔式中、R⁹は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複
- 15 素環基を、他の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物 (XII) またはその塩あるいはその反応性誘導体 (例えば、酸ハライド、酸無水物、活性エステル、エステル、酸イミダゾリド、酸アジド等) を式 (XI)



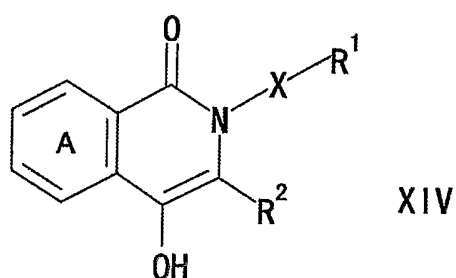
〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物 (X I) またはその塩と反応させることにより、式 (X I I I)



- 5 〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表されるアミド化合物 (X I I I) またはその塩を製造することができる。

本反応はアミド化反応であり、化合物 (X I I) の反応性誘導体、反応条件等は、前記の方法Kで説明した方法に準じて行われる。

- 10 得られた化合物 (X I I I) またはその塩を、前記の方法Cと同様の方法により分子内環化反応を行うことにより、式 (X I V)



〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物 (X I V) またはその塩を製造することができる。

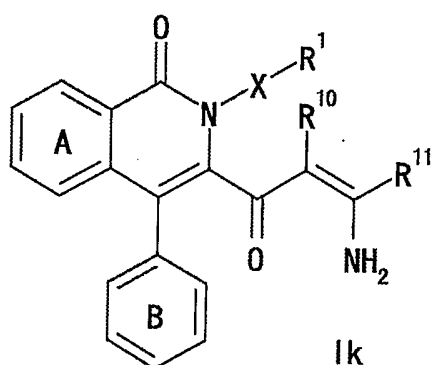
- 15 化合物 (X I V) またはその塩を塩基存在下にトリフラート化試薬 (例えば、トリフルオロメタンスルホン酸無水物、ビス (トリフルオロメタンスルホニル) アニン等) と反応させることにより、化合物 (V I I) またはその塩を製造することができる。

本反応で用いる塩基としては、例えば水素化ナトリウム、水素化カリウムなどの水素化アルカリ金属類、例えば水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの水酸化アルカリ金属類、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウムなどの水酸化アルカリ土類金属類、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどの炭酸アルカリ金属類、例えば炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなどの炭酸水素アルカリ金属などの無機塩基類、例えばナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウム *tert*-ブトキシド等の炭素数1ないし6の金属アルコキシド類、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、ピコリン、*N*-メチルピロリジン、*N*-メチルモルホリン、1, 5-ジアザビシクロ [4. 3. 0] ノン-5-エン、1, 4-ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクタン、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] -7-ウンデセンなどの有機塩基類、メチルリチウム、*n*-ブチルリチウム、*sec*-ブチルリチウム、*tert*-ブチルリチウムなどの有機リチウム類、リチウムジイソプロピルアミド等のリチウムアミド類が好んで用いられる。

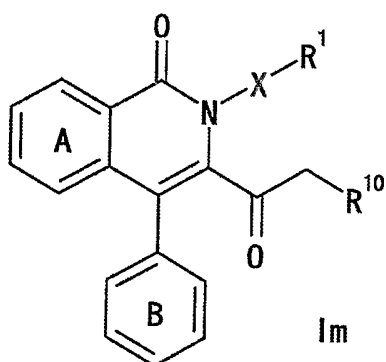
本反応は一般に溶媒中で行われ、反応を阻害しない溶媒が適宜選択される。このような溶媒としては例えばメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、*tert*-ブタノール等のアルコール類、例えばジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、*tert*-ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、エチレングリコール-ジメチルエーテル等のエーテル類、例えばギ酸エチル、酢酸エチル、酢酸 *n*-ブチル等のエステル類、例えばジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、トリクロロエチレン、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、例えば *n*-ヘキサン、ベンゼン、トルエン等の炭化水素類、例えばホルムアミド、*N*, *N*-ジメチルホルムアミド、*N*, *N*-ジメチルアセトアミド等のアミド類、例えばアセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類等のほか、ジメチルスルホキシド、スルホラン、ヘキサメチルホスホルアミド、水等が単独または混合溶媒として用いられる。

方法M

化合物 (I) 中、式 (I k)

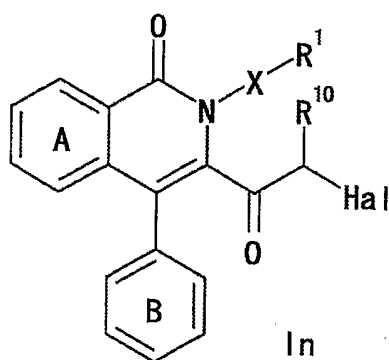


- 〔式中、 R^{10} は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、 R^{11} は置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基またはエステル化されていてもよいカルボキシル基を示し、他の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物 (I k) は、前記した方法A～Cにより製造される式 (I m)



- 〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物 (I m) から自体公知の方法またはそれに準ずる方法を用いて製造することができる。

例えば、化合物 (I m) を自体公知の方法またはそれに準ずる方法を用いてハロゲン化して式 (I n)



〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物（I n）に変換した後、化合物（I n）を式（X V）



- 5 〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物（X V）と反応させることにより、化合物（I k）を製造することができる。

ハロゲン化反応は、化合物（I m）をハロゲン類または金属ハロゲン化物で処理することにより得られる。本反応は、所望により塩基または塩基性塩の存在下で行う。

- 10 ハロゲン類または金属ハロゲン化物の使用量は、化合物（I m）1モルに対し、約1ないし約10モル、好ましくは約1ないし約3モルである。

該「ハロゲン類」としては、臭素、塩素、ヨウ素等が用いられる。

該「金属ハロゲン化物」としては、臭化銅（I I）、塩化銅（I I）等のハロゲン化銅等が用いられる。

- 15 塩基の使用量は、化合物（I m）1モルに対し、約1ないし約10モル、好ましくは約1ないし約3モルである。

該「塩基」としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム等の無機塩基類、ピリジン、ルチジン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N, N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン等の有機塩基類等が用いられる。本反応は、無溶媒中または反応に不活性な溶媒存在下にて行うのが有利である。該溶媒

- 20

は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、エーテル類、エステル類、芳香族炭化水素類、脂肪族炭化水素類、アミド類、ハロゲン化炭化水素類、ニトリル類、スルホキシド類、有機酸類、水、芳香族アミン類等が単独または混合溶媒として用いられる。

- 5 反応温度は、約 -20 ないし約 150°C 、好ましくは約 0 ないし約 100°C である。反応時間は、通常約 5 分ないし約 72 時間、好ましくは約 10 分ないし約 24 時間である。

化合物 (I n) は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、

- 10 クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

化合物 (I n) と化合物 (X V) との反応は、所望により塩基の存在下にて行う。

化合物 (X V) の使用量は、化合物 (I n) 1 モルに対し、約 0.5 ないし約 10 モル、好ましくは約 0.8 ないし約 5 モルである。

- 15 塩基の使用量は、化合物 (I n) 1 モルに対し、約 1 ないし約 30 モル、好ましくは約 1 ないし約 10 モルである。

該「塩基」としては、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム等の無機塩基類、ピリジン、ルチジン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、 4 -ジメチルアミノピリジン、 N,N -ジメチルアニリン、 N -メチルピペリジン、 N -メチルピロリジン、 N -メチルモルホリン等の有機塩基類等が用いられる。

- 25 本反応は、無溶媒中または反応に不活性な溶媒存在下にて行うのが有利である。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ハロゲン化炭化水素類、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、エーテル類、アミド類、アルコール類、ニトリル類等が単独または混合溶媒として用いられる。

反応温度は、約 -5 ないし約 200°C 、好ましくは約 5 ないし約 150°C である。反応時間は、通常約 5 分ないし約 72 時間、好ましくは約 0.5 ないし約 48 時間である。

方法N

方法Mで用いた化合物(XV)は、市販品を購入するか、もしくは以下に示す自体公知の方法またはそれに準ずる方法によって製造することができる。

例えば化合物(XV)は、式(XVI)



[式中の記号は前記と同意義を示す。]で表される化合物(XVI)を塩基の存在下、硫化水素もしくはアンモニウムスルフィドで処理することによって得られる。

硫化水素もしくはアンモニウムスルフィドの使用量は、化合物(XVI) 1モルに対し、約1モルないし約30モルである。

塩基の使用量は、化合物(XVI) 1モルに対し、約1ないし約30モル、好ましくは約1ないし約10モルである。

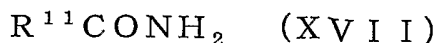
該「塩基」としては、例えばピリジン、ルチジン等の芳香族アミン類、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチル
15 ピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン等の3級アミン類、アンモニアまたはこれら二種以上の混合物等が用いられる。

本反応は、無溶媒中または反応に不活性な溶媒存在下にて行うのが有利である。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、アルコール類、ハ
20 ロゲン化炭化水素類、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、エーテル類、芳香族アミン類、アミド類、スルホキシド類、水等が単独または混合溶媒として用いられる。

本反応は、常圧または加圧下で行われる。反応温度は、通常約-20ないし約80℃、好ましくは約-10ないし約50℃である。反応時間は、通常約5分
25 いし約72時間、好ましくは約0.5ないし約48時間である。

化合物(XV)は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

化合物(XV)は、式(XVII)



〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物(XVII)に五硫化リンまたはローソン(Lawesson)試薬等の硫黄化試薬を反応させることによっても得られる。

- 5 硫黄化試薬の使用量は、化合物(XVII) 1モルに対して、約0.5ないし約10モル、好ましくは約0.5ないし約3モルである。

本反応は、無溶媒中または反応に不活性な溶媒存在下にて行うのが有利である。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、エーテル類、芳香族炭化水素類、脂肪族炭化水素類、芳香族アミン、ハロゲン化炭化水素類等が単

- 10 独または混合溶媒として用いられる。

反応時間は、通常10分ないし約50時間、好ましくは約30分ないし約12時間である。反応温度は、通常約0ないし約150℃、好ましくは約20ないし約120℃である。

- 15 化合物(XV)は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

- 20 上述の製造方法AないしNにおいて用いられた原料化合物(VIII)、(IX)、(X)、(XI)、(XII)、(XVI)および(XVII)は市販品を購入するか、自体公知の方法またはそれに準ずる方法によって製造することができる。

前記本発明の各反応によって化合物が遊離の状態を得られる場合には、常法に従って塩に変換してもよく、また塩として得られる場合には、常法に従って遊離体またはその他の塩に変換することもできる。

- 25 また、前記した化合物(I)の製造法の各反応および原料化合物合成の各反応において、原料化合物が置換基としてアミノ基、カルボキシ基、ヒドロキシ基を有する場合、これらの基にペプチド化学などで一般的に用いられるような保護基が導入されたものであってもよく、反応後に必要に応じて保護基を除去することにより目的化合物を得ることができる。

アミノ基の保護基としては、例えば、ホルミル、置換基を有していてもよい、 C_{1-6} アルキルカルボニル（例えば、アセチル、エチルカルボニルなど）、フェニルカルボニル、 C_{1-6} アルキル-オキシカルボニル（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、*tert*-ブトキシカルボニル（*Boc*）など）、

5 アリルオキシカルボニル（*Alloc*）、フェニルオキシカルボニル、フルオレニルメチルオキシカルボニル（*Fmoc*）、 C_{7-10} アラルキル-カルボニル（例えば、ベンジルカルボニルなど）、 C_{7-10} アラルキル-オキシカルボニル（例えば、ベンジルオキシカルボニル（*Z*）など）、 C_{7-10} アラルキル（例えば、ベンジルなど）、トリチル、フタロイルまたは N,N -ジメチルアミノメチレンなどが用

10 いられる。これらの置換基としては、フェニル基、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、 C_{1-6} アルキル-カルボニル（例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニル、ブチルカルボニルなど）、ニトロ基などが用いられ、置換基の数は1ないし3個程度である。

カルボキシル基の保護基としては、例えば、置換基を有していてもよい、 C_{1-6}

15 C_{1-6} アルキル（例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*tert*-ブチルなど）、アリル、ベンジル、フェニル、トリチルまたはトリアルキルシリルなどが用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ホルミル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル（例えば、アセチル、エチルカルボニル、ブチルカルボニルなど）、ニトロ

20 基などが用いられ、置換基の数は1ないし3個程度である。

ヒドロキシ基の保護基としては、例えば、置換基を有していてもよい、 C_{1-6}

アルキル（例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*tert*-ブチルなど）、 C_{7-10} アラルキル（例えば、ベンジルなど）、ホルミル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル（例えば、アセチル、エチルカルボニルなど）、

25 ベンゾイル、 C_{7-10} アラルキル-カルボニル（例えば、ベンジルカルボニルなど）、テトラヒドロピラニル、フラニルまたはシリルなどが用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、 C_{1-6} アルキル（例えば、メチル、エチル、*n*-プロピルなど）、フェニル、 C_{7-10} アラルキル（例えば、ベンジルなど）、 C_{1-6} アルコキシ（例えば、メトキシ、

エトキシ、*n*-プロポキシなど)、ニトロ基などが用いられ、置換基の数は1ないし4個程度である。

また、保護基の除去方法としては、それ自体公知またはそれに準じた方法が用いられるが、例えば酸、塩基、還元、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、
5 N-メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウムなどで処理する方法が用いられる。

このようにして得られる化合物(I)は、反応混合物から自体公知の手段、例えば抽出、濃縮、中和、濾過、蒸留、再結晶、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、分取用高速液体クロマトグラフィー(HPLC)、中圧分
10 取液体クロマトグラフィー(中圧分取LC)等の手段を用いることによって、単離、精製することができる。

化合物(I)の塩は、それ自体公知の手段に従い、例えば化合物(I)が塩基性化合物である場合には無機酸または有機酸を加えることによって、あるいは化合物(I)が酸性化合物である場合には有機塩基または無機塩基を加えることによ
15 って製造することができる。

化合物(I)に光学異性体が存在し得る場合、これら個々の光学異性体およびそれら混合物のいずれも当然本発明の範囲に包含されるものであり、所望によりこれらの異性体をそれ自体公知の手段に従い光学分割したり、個別に製造したりすることもできる。

20 また、化合物(I)は水和物であってもよく、水和物および非水和物のいずれも本発明の範囲に包含されるものである。また、化合物(I)は同位元素(例、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{35}S 、 ^{125}I など)などで標識されていてもよい。

本発明のイソキノリノン骨格を有するJNK阻害剤は、JNKを選択的に阻害し、また毒性が低く、かつ、副作用も少ないため、安全な医薬品として有用である。本発明のイソキノリノン骨格を有するJNK阻害剤は、哺乳動物(例えば、
25 マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ヒツジ、サル、ヒト等)に対して、優れたJNK選択的阻害作用を示し、(経口)吸収性、(代謝)安定性等にも優れるため、JNK関連病態または疾患、例えば、慢性もしくは急性心不全、心肥大、拡張型、肥大型もしくは拘束型心筋症、急性心筋梗塞、急性

- もしくは慢性心筋炎、左心拡張能不全、左心収縮能不全、高血圧症、高血圧症に合併した腎症・腎炎、血管内皮機能低下、動脈硬化症、冠血管形成術後再狭窄などの循環器系疾患（好ましくは、慢性もしくは急性心不全、心肥大、心筋炎等）の予防・治療剤；慢性関節リウマチ、変形性関節炎、痛風、慢性閉塞性肺疾患、
- 5 喘息、気管支炎、嚢胞性線維症、炎症性腸疾患、過敏性大腸症候群、粘液性大腸炎、潰瘍性大腸炎、クローン病、胃炎、食道炎、多発性硬化症、湿疹、皮膚炎、肝炎、糸球体腎炎などの炎症性疾患（好ましくは、慢性関節リウマチ、変形性関節炎、炎症性腸疾患、喘息等）の予防・治療剤；アレルギー疾患、糖尿病、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、糖尿病性神経障害、肥満症、乾癬、癌等の疾患の予防・治療剤；アルツハイマー病、ハンチントン舞踏病、パーキンソン病、てんかん、筋萎縮性側索硬化症、末梢神経障害等の神経変性疾患または脊椎損傷の予防・治療剤；脳卒中、脳血管障害または心臓、腎臓、肝臓および脳から選ばれる臓器の虚血障害、虚血再灌流障害、自己免疫性疾患、臓器不全、エンドトキシンショックもしくは移植時の拒絶などの予防・治療剤として、あるいは心筋梗塞予後の改善剤として用いることができる。なかでも好ましくは、循環器系疾患の予防・治療剤または心筋梗塞予後の改善剤である。
- 10 15

- 本発明の化合物を上記各疾患に適用する際には、それら疾患に通常用いられる薬剤または治療法と適宜併用することが可能である。例えば、心不全においては、
- 20 アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害剤（例、アラセプリル、カプトプリル、シラザプリル、デラプリル、エナラプリル、リジノプリル、テモカプリル、トランドラプリル、キナプリル、イミダプリル、ベナゼプリル、ベリンドプリルなど）、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬（例、ロサルタン、カンデサルタンシレキセチル、バルサルタン、テルミサルタン、イルベサルタン、フォラサルタンなど）、 β 受容体拮抗薬（例、プロプラノロール、ナドロール、チモロール、ニプラジロール、ブニトロロール、インデノロール、ペンブトロロール、カルテオロール、カルベジロール、ピンドロール、アセブトロール、アテノロール、ビソプロロール、メトプロロール、ラベタロール、アモスラロール、アロチノロールなど）、Ca拮抗薬（例、マニジピン、ニカルジピン、ニルバジピン、ニソルジピン、ニトレンジピン、ベニジピン、アムロジピン、アラニジピンなど）、利尿薬（例、ベン
- 25

- チルヒドロクロロチアジド、シクロペンチアジド、エチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、メチクロチアジド、ペンフルチアジド、ポリチアジド、トリクロルメチアジドなどのサイアザイド系利尿薬；クロルタリドン、クロフェナミド、インダパミド、メフルシド、メチ克蘭、ソトラゾン、トリバミド、キネタゾン、メトラゾン、フロセミド、メフルシドなどのループ利尿薬；スピロノラクトン、トリアムテレンなどのカリウム保持性利尿薬など）、ジギタリス製剤（例、ジギトキシン、ジゴキシン、メチルジゴキシン、ラナトシドC、プロスシラリジンなど）、ANPまたはBNP製剤、Ca感受性増強薬（例、ピモベンダンなど）、抗凝固薬（例、ワーファリン、クエン酸ナトリウム、活性化
- 10 プロテインC、組織因子経路阻害剤、アンチトロンビンIII、ダルテパリンナトリウム、アルガトロバン、ガベキサート、オザクレルナトリウム、イコサペント酸エチル、ベラプロストナトリウム、アルプロスタジル、ペントキシフィリン、チソキナーゼ、ストレプトキナーゼなど）、抗不整脈薬（例、キニジン、プロカイナムイド、ジソピラミド、アジマリン、シベンゾリン、リドカイン、ジフェニルヒダントイン、メキシレチン、プロパフェノン、フレカイニド、ピルジカイニド、フェニトインなどのナトリウムチャンネル遮断薬；アミオダロンなどのカリウムチャンネル遮断薬；ベラパミル、ジルチアゼムなどのカルシウムチャンネル遮断薬など）、PDE阻害剤（例、アムリノン、ミルリノン、塩酸オルプリノンなど）、糖尿病治療剤（例、トルブタミド、クロルプロパミド、グリクロピラミド、アセトヘキサミド、トラザミド、グリベンクラミド、グリブゾールなどのスルホニル尿素剤；塩酸メトホルミン、塩酸ブホルミンなどのビグアナイド剤；ボグリボース、アカルボースなどの α -グルコシダーゼ阻害剤、ピオグリタゾン、
- 15 トログリタゾンなどのインスリン抵抗性改善剤；インスリン、グルカゴン；エパルレスタットなどの糖尿病性合併症治療剤など）、抗肥満薬等と併用可能であり、
- 20 埋め込み型人工心臓、埋め込み型除細動器、心室ペーシング術、バチスタ手術、心移植や細胞移植を受けた場合にも適用可能である。
- 25

また例えば、急性心筋梗塞または心筋梗塞予後においては、抗血栓薬（例、ヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウム、ワーファリンなどの血液凝固阻止薬；ウロキナーゼなどの血栓溶解薬；アスピリン、スルフィンピラゾン（アンツラ

- ン)、ジピリダモール(ペルサンチン)、アクロピジン(パナルジン)、シロスタゾール(プレタール)、クロピドグレルなどの抗血小板薬など)、アンジオテンシン変換酵素阻害剤、アンジオテンシンⅠⅠ受容体拮抗薬、 β 受容体拮抗薬、糖尿病治療剤、高脂血症治療剤(例、プラバスタチン、フルバスタチン、セリバスタチン、アトルバスタチンなどのHMG-C o A還元酵素阻害剤;シンフィブラート、クロフィブラートアルミニウム、クリノフィブラート、フェノフィブラートなどのフィブラート系薬剤など)、PTCAやCABGなどの冠血管再建術等と併用可能である。また例えば、慢性関節リウマチにおいては、非ステロイド抗炎症薬(例、アセトアミノフェン、フェナセチン、エテンザミド、スルピリン、
- 10 アンチピリン、ミグレニン、アスピリン、メフェナム酸、フルフェナム酸、ジクロフェナクナトリウム、ロキソプロフェンナトリウム、フェニルブタゾン、インドメタシン、イブプロフェン、ケトプロフェン、ナプロキセン、オキサプロジン、フルルビプロフェン、フェンブフェン、プラノプロフェン、フロクタフェニン、エピリゾール、塩酸チアラミド、ザルトプロフェン、メシル酸ガベキサート、メ
- 15 シル酸カモスタット、ウリナスタチン、コルヒチン、プロベネシド、スルフィンピラゾン、ベンズブロマロン、アロプリノール、金チオリンゴ酸ナトリウム、ヒアルロン酸ナトリウム、サリチル酸ナトリウム、塩酸モルヒネ、サリチル酸、アトロピン、スコポラミン、モルヒネ、ペチジン、レボルファイノール、ケトプロフェン、ナプロキセン、オキシモルホンまたはその塩など)、免疫調節薬または
- 20 免疫抑制薬(例、メトトレキサート、シクロスポリン、タクロリムス、グスペリムス、アザチオプリン、抗リンパ血清、乾燥スルホ化免疫グロブリン、エリスロポイエチン、コロニー刺激因子、インターロイキン、インターフェロンなど)、ステロイド(例、デキサメサゾン、ヘキセストロール、メチマゾール、ベタメサゾン、トリアムシノロン、トリアムシノロンアセトニド、フルオシノニド、フル
- 25 オシノロンアセトニド、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、酢酸コルチゾン、ヒドロコルチゾン、フルオロメトロン、プロピオン酸ベクロメタゾン、エストリオールなど)、p38MAPキナーゼ阻害剤、抗TNF- α 薬(例、エタナーセプト、インフリキシマブ、D2E7、CDP-571、PASSTNF- α 、可溶性TNF- α 受容体、TNF- α 結合蛋白、抗TNF- α 抗体など)、シ

クロオキシゲナーゼ阻害剤（例、セレコキシブ、ロフェコキシブ、アスピリンなどのサリチル酸誘導体、MK-663、バルデコキシブ、SC-57666、チラコキシブ、S-2474、ジクロフェナック、インドメタシン、ロキソプロフェンなど）等と併用可能である。

- 5 さらに、本発明の化合物を上記各疾患に適用する際に、生物製剤（例、抗体、ワクチン製剤など）と併用することも可能であり、また、遺伝子治療法などと組み合わせて、併用療法として適用することも可能である。抗体およびワクチン製剤としては、例えば、アンジオテンシンⅠⅠに対するワクチン製剤、CETPに対するワクチン製剤、CETP抗体、TNF α 抗体や他のサイトカインに対する
- 10 抗体、アミロイド β ワクチン製剤、1型糖尿病ワクチン（Peptor社のDIAPEP-277など）、抗HIV抗体やHIVワクチン製剤などの他、サイトカイン、レニン・アンジオテンシン系酵素およびその産物に対する抗体あるいはワクチン製剤、血中脂質代謝に関与する酵素や蛋白に対する抗体あるいはワクチン製剤、血中の凝固・線溶系に関与する酵素や蛋白に関する抗体あるいはワクチン
- 15 ン、糖代謝やインスリン抵抗性に関与する蛋白に対する抗体あるいはワクチン製剤などが挙げられる。その他、GHやIGFなどの成長因子に関わる生物製剤との併用も可能である。また、遺伝子治療法としては、例えば、サイトカイン、レニン・アンジオテンシン系酵素およびその産物、G蛋白、G蛋白共役型受容体およびそのリン酸化酵素に関連する遺伝子を用いた治療法、NF κ Bデコイなどの
- 20 DNAデコイを用いる治療方法、アンチセンスを用いる治療方法、血中脂質代謝に関与する酵素や蛋白に関連する遺伝子（例えば、コレステロールまたはトリグリセリドまたはHDL-コレステロールまたは血中リン脂質の代謝、排泄、吸収に関連する遺伝子など）を用いた治療法、末梢血管閉塞症などを対象とした血管新生療法に関与する酵素や蛋白（例えば、HGF、VEGFなどの増殖因子など）
- 25 に関連する遺伝子を用いた治療法、糖代謝やインスリン抵抗性に関与する蛋白に関連する遺伝子を用いた治療法、TNFなどのサイトカインに対するアンチセンスなどが挙げられる。また、心臓再生、腎再生、腱再生、血管再生など各種臓器再生法や骨髄細胞（骨髄単核細胞、骨髄幹細胞など）を利用した細胞移植療法、

組織工学を利用した人工臓器（人工血管や心筋細胞シート）と併用することも可能である。

本発明の化合物（I）またはその塩はそのままあるいは薬理学的に許容し得る担体を配合し、経口的または非経口的に投与することができる。薬理学的に許容し得る担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質が用いられ、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤；液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤などとして配合される。また必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤などの製剤添加物を用いることもできる。

化合物（I）またはその塩を含有する本発明の医薬は、経口投与する場合の剤形としては、例えば錠剤（糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む）、丸剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤（ソフトカプセル剤、マイクロカプセル剤を含む）、シロップ剤、乳剤、懸濁剤等が挙げられ、また、非経口投与する場合の剤形としては、例えば注射剤、注入剤、点滴剤、坐剤等が挙げられる。また、適当な基剤（例、酪酸の重合体、グリコール酸の重合体、酪酸－グリコール酸の共重合体、酪酸の重合体とグリコール酸の重合体との混合物、ポリグリセロール脂肪酸エステル等）と組み合わせ徐放性製剤とすることも有効である。

本発明の医薬中の化合物（I）またはその塩の含有量は、医薬製剤の形態に応じて相違するが、通常、製剤全体に対して2ないし85重量%、好ましくは5ないし70重量%である。

化合物（I）またはその塩を上記の剤形に製する方法としては、当該分野で一般的に用いられている公知の製造方法を適用することができる。また、上記の剤形に製する場合には、必要に応じて、その剤形に製する際に製剤分野において通常用いられる賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤等の担体、甘味剤、界面活性剤、懸濁化剤、乳化剤等の各種製剤添加物等を適宜、適量含有させて製造することができる。

例えば、化合物（I）またはその塩を錠剤に製する場合には、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤等を含有させて製造することができ、丸剤および顆粒剤に製する場合には、賦形剤、結合剤、崩壊剤等を含有させて製造することができる。また、

散剤およびカプセル剤に製する場合には賦形剤等を、シロップ剤に製する場合には甘味剤等を、乳剤または懸濁剤に製する場合には懸濁化剤、界面活性剤、乳化剤等を含有させて製造することができる。

- 5 賦形剤の例としては、乳糖、白糖、ブドウ糖、でんぷん、ショ糖、微結晶セルロース、カンゾウ末、マンニトール、炭酸水素ナトリウム、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム等が挙げられる。

結合剤の例としては、5ないし10重量%デンプンのり液、10ないし20重量%アラビアゴム液またはゼラチン液、1ないし5重量%トラガント液、カルボキシメチルセルロース液、アルギン酸ナトリウム液、グリセリン等が挙げられる。

- 10 崩壊剤の例としては、でんぷん、炭酸カルシウム等が挙げられる。

滑沢剤の例としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、精製タルク等が挙げられる。

甘味剤の例としては、ブドウ糖、果糖、転化糖、ソルビトール、キシリトール、グリセリン、単シロップ等が挙げられる。

- 15 界面活性剤の例としては、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート80、ソルビタンモノ脂肪酸エステル、ステアリン酸ポリオキシシル40等が挙げられる。

懸濁化剤の例としては、アラビアゴム、アルギン酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ベントナイト等が挙げられる。

- 20 乳化剤の例としては、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、ポリソルベート80等が挙げられる。

更に、化合物（I）またはその塩を上記の剤形に製造する場合には、所望により、製剤分野において通常用いられる着色剤、保存剤、芳香剤、矯味剤、安定剤、粘稠剤等を適量添加することができる。

- 25 化合物（I）またはその塩を含有する本発明の医薬は、安定かつ低毒性で安全に使用することができる。その1日の投与量は患者の状態や体重、化合物の種類、投与経路等によって異なるが、例えば、心不全（心筋症）、心筋梗塞予後、心筋炎、リウマチなどの患者に経口投与する場合には、成人（体重約60kg）1日当りの投与量は有効成分（化合物（I）またはその塩）として約1ないし100

0 mg、好ましくは約 3 ないし 300 mg、さらに好ましくは約 10 ないし 200 mg であり、これらを 1 回または 2 ないし 3 回に分けて投与することができる。

本発明の化合物 (I) またはその塩を非経口的に投与する場合は、通常、液剤 (例えば注射剤) の形で投与する。その 1 回投与量は投与対象、対象臓器、症状、

5 投与方法などによっても異なるが、例えば注射剤の形にして、通常体重 1 kg あたり約 0.01 mg ~ 約 100 mg、好ましくは約 0.01 ~ 約 50 mg、より好ましくは約 0.01 ~ 約 20 mg を静脈注射により投与するのが好都合である。

注射剤としては、静脈注射剤のほか、皮下注射剤、皮内注射剤、筋肉注射剤、点滴注射剤などが含まれ、また持続性製剤としては、イオントフォレシス経皮剤な

10 どが含まれる。かかる注射剤は自体公知の方法、すなわち、本発明の化合物 (I) またはその塩を無菌の水性液もしくは油性液に溶解、懸濁または乳化することによって調製される。注射用の水性液としては生理食塩水、ブドウ糖やその他の補助薬を含む等張液 (例えば、D-ソルビトール、D-マンニトール、塩化ナトリウムなど) などがあげられ、適当な溶解補助剤、例えばアルコール (例えばエタ

15 ノール)、ポリアルコール (例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール)、非イオン性界面活性剤 (例えばポリソルベート 80、HCO-50) などと併用してもよい。油性液としては、ゴマ油、大豆油などがあげられ、溶解補助剤として安息香酸ベンジル、ベンジルアルコールなどと併用してもよい。また、

20 緩衝剤 (例えば、リン酸緩衝液、酢酸ナトリウム緩衝液)、無痛化剤 (例えば、塩化ベンザルコニウム、塩酸プロカインなど)、安定剤 (例えば、ヒト血清アルブミン、ポリエチレングリコールなど)、保存剤 (例えば、ベンジルアルコール、フェノールなど) などと配合してもよい。調製された注射液は、通常、アンプルに充填される。

本発明の化合物と他の薬剤を併用する場合、本発明の化合物と併用薬剤の投与
25 形態は特に限定されず、投与時に、本発明の化合物と併用薬剤とが組み合わせられていればよい。このような投与形態としては、例えば、(1) 本発明の化合物と併用薬剤とを同時に製剤化して得られる単一の製剤の投与、(2) 本発明の化合物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる 2 種の製剤の同一投与経路での同時投与、(3) 本発明の化合物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる 2 種の製

剤の同一投与経路での時間差をおいての投与、（４）本発明の化合物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる２種の製剤の異なる投与経路での同時投与、（５）本発明の化合物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる２種の製剤の異なる投与経路での時間差をおいての投与（例えば、本発明の化合物→併用薬剤の順序での投与、あるいは逆の順序での投与）などが挙げられる。併用薬剤の投与量は、
5 臨床上用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、本発明の化合物と併用薬剤の配合比は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状、組み合わせなどにより適宜選択することができる。例えば投与対象がヒトである場合、本発明の化合物１重量部に対し、併用薬剤を０．０１ないし１００重量部用
10 いればよい。

実施例

本発明をさらに下記の実施例、製剤例および実験例で詳しく説明するが、これらの例は単なる実例であって本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

15 実施例のカラムクロマトグラフィーにおける溶出はTLC (Thin Layer Chromatography, 薄層クロマトグラフィー) による観察下に行われた。TLC観察においては、TLCプレートとしてメルク (Merck) 社製の60F254または富士シリシア化学社製のNHを、展開溶媒としてはカラムクロマトグラフィーで溶出溶媒として用いられた溶媒を、検出法としてUV
20 検出器を採用した。カラム用シリカゲルは同じくメルク社製のキーゼルゲル60 (70ないし230メッシュ) またはキーゼルゲル60 (230ないし400メッシュ) を用いた。NMRスペクトルは内部または外部基準としてテトラメチルシランを用いてバリアンGemini 200型またはMercury 300型スペクトロメーターで測定し、化学シフトを δ 値で、カップリング定数をHz
25 で示した。IRスペクトルは島津FTIR-8200型スペクトロメーターで測定した。

実施例において、HPLCは以下の条件により測定し、純度等を決定した。

測定機器：島津製作所 LC-10Avp システム（特記なき場合。グラジエントサイクルはB法。）またはアジレント1100システム（LCMSにおける純度検定は本機器を用いた。）

5 カラム：CAPSEL PAK C18UG120 S-3 μ m, 2.0 $\times$ 50 mm

溶媒：A液； 0.1% トリフルオロ酢酸 含有水

B液； 0.1% トリフルオロ酢酸 含有アセトニトリル

グラジエントサイクル：

10 (A法)： 0.00分 (A液/B液=90/10), 2.00分 (A液/B液=5/95), 2.75分 (A液/B液=5/95), 2.76分 (A液/B液=90/10), 3.45分 (A液/B液=90/10)、または

(B法)： 0.00分 (A液/B液=90/10), 4.00分 (A液/B液=5/95), 5.50分 (A液/B液=5/95), 5.51分 (A液/B液=90/10), 8.00分 (A液/B液=90/10)

15 注入量：10 μ l、流速：0.5 ml/min、検出法：UV 220 nm

実施例において、マススペクトル (MS) は以下の条件により測定した。

測定機器：マイクロマス社 プラットフォームII、ウオーターズ社 ZQ、ウオーターズ社 ZMD、または日本電子株式会社 JMS-AX505W

20 イオン化法：大気圧化学イオン化法 (Atmospheric Pressure Chemical Ionization: APCI)、電子衝撃イオン化法 (Electron Spray Ionization: ESI)、または高速原子衝突イオン化法 (Fast Atom Bombardment: FAB)

25 参考例、実施例における化合物の精製はカラムクロマトグラフィーの他、以下に記した分取HPLC機器あるいは中圧分取LC機器を用いた。

1) 分取HPLC機器：ギルソン社ハイスルーブット精製システム

カラム：YMC Combiprep ODS-A S-5 μ m, 50 $\times$ 20 mm

溶媒：A液； 0.1% トリフルオロ酢酸 含有水

B液； 0.1% トリフルオロ酢酸 含有アセトニトリル
 グラジエントサイクル： 0.00分 (A液/B液=90/10), 1.20分
 (A液/B液=90/10), 4.75分 (A液/B液=0/100), 7.3
 0分 (A液/B液=0/100), 7.40分 (A液/B液=90/10), 7.
 5 50分 (A液/B液=90/10)

流速：25ml/min、検出法：UV 220nm

2) 中圧分取LC機器：モリテックス社ハイスループット精製システム (p u r
 i f 8) カラム：山善株式会社 H I - F L A S H TM C O L U M N (シリ
 カゲル：40μm、60Å)、26×100mmまたは20×65mm

10 流速：20ml/分

検出法：UV 254nm

混合溶媒において () 内に示した数値は各溶媒の容量混合比である。また溶
 液における%は溶液100ml中のg数を表す。また参考例、実施例中の記号は
 次のような意味である。

- 15 s : シングレット (s i n g l e t)
 d : ダブレット (d o u b l e t)
 t : トリプレット (t r i p l e t)
 q : クワルテット (q u a r t e t)
 d d : ダブルダブレット (d o u b l e d o u b l e t)
 20 t d : トリプルダブレット (t r i p l e d o u b l e t)
 t t : トリプルトリプレット (t r i p l e t r i p l e t)
 m : マルチプレット (m u l t i p l e t)
 b r : ブロード (b r o a d)
 b r s : ブロード シングレット (b r o a d s i n g l e t)
 25 J : カップリング定数 (c o u p l i n g c o n s t a n t)

CDC l ₃ : 重クロロホルム

DMSO-d₆ : 重ジメチルスルホキシド

¹H-NMR : プロトン核磁気共鳴

W S C : 水溶性カルボジイミド

THF : テトラヒドロフラン

DMF : ジメチルホルムアミド

DMSO : ジメチルスルホキシド

参考例 1

- 5 1- { [(6-クロロピリジン-3-イル) メチル] アミノ } ブタン-2-オール

1-アミノブタン-2-オール (17.8 g) とトリエチルアミン (20.9 ml) の THF (50 ml) 溶液に 2-クロロ-5-(クロロメチル) ピリジン (10 ml) のメタノール (150 ml) 溶液を氷冷下にて滴下し室温で 15 時間、45℃で 10 時間攪拌した。濾過により不要物を取り除いた後に溶媒を減圧下留去し、得られた残渣を水と酢酸エチルで分配し、酢酸エチル層を食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムを加えて乾燥した。溶媒を減圧下留去した後に残渣をジイソプロピルエーテルから結晶化して表題化合物 (15.0 g, 70%) を得た。
15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.96 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.31-1.59 (2H, m), 2.48 (1H, dd, $J=9.0, 12.0$ Hz), 2.75 (1H, dd, $J=2.9, 12.0$ Hz), 3.57 (1H, m), 3.81 (2H, m), 7.30 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.66 (1H, dd, $J=2.5, 8.1$ Hz), 8.33 (1H, d, $J=2.5$ Hz).

参考例 2

1- [(ピリジン-3-イルメチル) アミノ] ブタン-2-オール

- 20 5-クロロメチルピリジンから参考例 1 と同様の方法で表題化合物 (7.2 g, 68%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.96 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.47 (2H, m), 2.49 (1H, dd, $J=9.3, 12.0$ Hz), 2.76 (1H, dd, $J=3.2, 12.0$ Hz), 3.57 (1H, m), 3.76-3.90 (4H, m), 7.26 (1H, m), 7.67 (1H, m), 8.48-8.57 (2H, m).

参考例 3

- 25 1-トリチルー 1H-イミダゾール-4-カルバルデヒド

4-ホルミルイミダゾール (20.2 g) とトリエチルアミン (44 ml) の DMF (200 ml) 溶液にトリフェニルクロロメタン (64.4 g) を加え、室温で 15 時間攪拌した。反応溶液に水を加え、晶出した結晶を濾取して表題化合物 (70.0 g, 86%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.06–7.15 (6H, m), 7.30–7.40 (9H, m), 7.52 (1H, d, $J=1.2$ Hz), 7.60 (1H, d, $J=1.2$ Hz), 9.87 (1H, s).

参考例 4

1 – { [(1 – トリチル – 1 H – イミダゾール – 4 – イル) メチル] アミノ } ブ
5 タン – 2 – オール

参考例 3 で得た 1 – トリチル – 1 H – イミダゾール – 4 – カルバルデヒド (1
1.6 g) のメタノール (25 ml) 溶液に 1 – アミノブタン – 2 – オール (3.
2 g) のメタノール (10 ml) 溶液を加え室温で 1 時間攪拌した後に水素化ホ
ウ素ナトリウム (1.13 g) を氷冷下加え、室温でさらに 3 時間攪拌した。1
10 規定塩酸を加え溶媒を減圧下留去し残渣を水と酢酸エチルで分配し、酢酸エチル
層を食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムを加えて乾燥した後に溶媒を減圧下留去し、
表題化合物 (12.5 g, 87%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.93 (3H, t, $J=7.5$ Hz), 1.38–1.48 (2H, m), 2.44 (1H, dd,
 $J=9.6, 12.0$ Hz), 2.73 (1H, dd, $J=3.0, 12.0$ Hz), 3.51 (1H, m), 3.70 (2H, s),
15 6.67 (1H, s), 7.07–7.16 (6H, m), 7.23–7.38 (10H, m).

参考例 5

1 – トリチル – 1 H – ピラゾール – 3 – カルバルデヒド

3 – ホルミルピラゾールから参考例 3 と同様の方法で表題化合物 (1.48 g,
61%) を得た。

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.78 (1H, d, $J=2.7$ Hz), 7.06–7.18 (6H, m), 7.28–7.35 (9H,
m), 7.39 (1H, d, $J=2.7$ Hz), 9.97 (1H, s).

参考例 6

1 – { [(1 – トリチル – 1 H – ピラゾール – 3 – イル) メチル] アミノ } ブタ
ン – 2 – オール

25 参考例 5 で得た 1 – トリチル – 1 H – ピラゾール – 3 – カルバルデヒドから参
考例 4 と同様の方法で表題化合物 (9.93 g, 80%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.92 (3H, t, $J=7.5$ Hz), 1.35–1.45 (2H, m), 2.38 (1H, dd,
 $J=9.6, 12.0$ Hz), 2.70 (1H, dd, $J=3.0, 12.0$ Hz), 3.47 (1H, m), 3.81 (2H, s),
6.14 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.09–7.16 (6H, m), 7.20–7.32 (10H, m).

参考例 7

2-メチル-1-トリチル-1H-イミダゾール-4-カルバルデヒド

2-メチル-4-ホルミルイミダゾールから参考例 3 と同様の方法で表題化合物 (45.4 g, 57%) を得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.69 (3H, s), 7.03-7.45 (16H, m), 9.79 (1H, s).

参考例 8

1- { [(2-メチル-1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル) メチル]
アミノ
} ブタン-2-オール

- 10 参考例 7 で得た 2-メチル-1-トリチル-1H-イミダゾール-4-カルバルデヒドから参考例 4 と同様の方法で表題化合物 (8.55 g, >99%) を得た。

- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.95 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.39-1.51 (2H, m), 1.62 (3H, s),
2.47 (1H, dd, $J=9.6, 12.2$ Hz), 2.77 (1H, dd, $J=3.0, 12.2$ Hz), 3.54 (1H, m),
15 3.65 (2H, s), 6.55 (1H, s), 7.07-7.17 (6H, m), 7.23-7.38 (10H, m).

参考例 9

3- { [6-クロロ-3- (1-ヒドロキシプロピル) -1-オキソ-4-フェニル-2 (1H) -イソキノリニル] メチル } -N-エチル-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド

- 20 実施例 12 で得た 6-クロロ-4-フェニル-3-プロピオニル-2- (1H-ピラゾール-3-イルメチル) -1 (2H) -イソキノリノン (196 mg) とトリエチルアミン (0.11 ml) の THF (5 ml) 溶液にイソシアン酸エチル (0.05 ml) を添加後、室温で 3 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去後、残渣を酢酸エチルと水で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムを加えて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=9/1 $\rightarrow$ 3/2) で精製することで得た無色アモルファスをメタノール (5 ml) と THF (5 ml) に溶解した。水素化ホウ素ナトリウム (12 mg) を加え、室温で 24 時間攪拌した。1 規定塩酸を加え溶媒を減圧下留去し残渣を水と酢酸エチルで分配し、酢酸エチル層を食塩
- 25

水で洗浄後、硫酸ナトリウムを加えて乾燥した後に溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン／酢酸エチル＝7／3→2／3）で精製することで表題化合物（68 mg, 46%）を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.78 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.22 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.65-1.93 (2H, m), 2.64 (1H, s), 3.22-3.50 (2H, m), 4.76 (1H, m), 5.60 (1H, d, J=15.8 Hz), 5.80 (1H, d, J=15.8 Hz), 6.28 (1H, d, J=2.6 Hz), 6.84-6.99 (2H, m), 7.17-7.33 (2H, m), 7.39 (1H, dd, J=2.1, 8.7 Hz), 7.44-7.61 (3H, m), 8.11 (1H, d, J=2.8 Hz), 8.37 (1H, d, J=8.7 Hz).

参考例 10

5 5- {[6-クロロ-3-(1-ヒドロキシプロピル)-1-オキソ-4-フェニル-2(1H)-イソキノリニル]メチル}-N-エチル-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド

参考例 9 の反応で得た副生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン／酢酸エチル＝7／3→2／3）で精製することで表題化合物（41 mg, 28%）を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.75 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.28 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.60-1.85 (2H, m), 2.05 (1H, d, J=4.0 Hz), 3.40-3.53 (2H, m), 4.66 (1H, m), 5.81 (1H, s), 6.00 (1H, d, J=17.9 Hz), 6.22 (1H, d, J=17.9 Hz), 6.91 (1H, d, J=2.1 Hz), 7.16-7.33 (3H, m), 7.36-7.43 (2H, m), 7.45-7.57 (3H, m), 8.39 (1H, d, J=8.7 Hz).

参考例 11

4-ヨード-1-トリチル-1H-ピラゾール

4-ヨードピラゾールから参考例 3 と同様の方法で表題化合物（21.0 g, 94%）を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.08-7.16 (6H, m), 7.28-7.35 (9H, m), 7.41 (1H, s), 9.67 (1H, s).

参考例 12

1-トリチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド

参考例 1 1 で得た 4-ヨード-1-トリチル-1H-ピラゾール (4.83 g) の THF (30 ml) 溶液にイソプロピルマグネシウムブロミド (0.75 M THF 溶液) (40 ml) を氷冷下添加後、その温度で 1 時間攪拌した。DMF (2.9 ml) を氷冷下添加後、その温度でさらに 2 時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムを加えて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をジイソプロピルエーテルから精製することで表題化合物 (4.24 g, 99%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.05-7.20 (6H, m), 7.28-7.42 (9H, m), 7.97 (1H, s), 8.12 (1H, s), 9.84 (1H, s).

10 参考例 1 3

1-[(1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル) アミノ] ブタン-2-オール

参考例 1 2 で得た 1-トリチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒドから参考例 4 と同様の方法で表題化合物 (5.03 g, >99%) を得た。

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.95 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.45 (2H, m), 2.43 (1H, dd, $J=9.4$, 12.1 Hz), 2.74 (1H, dd, $J=3.0$, 12.1 Hz), 2.96 (1H, s), 3.52 (1H, m), 3.58-3.78 (2H, m), 7.08-7.21 (6H, m), 7.23-7.37 (9H, m), 7.60 (1H, s).

参考例 1 4

5-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル

20 2, 4-ジオキソペンタン酸エチル (25.0 g) のエタノール (150 ml) 溶液にヒドラジン-水和物 (3.2 g) のエタノール (150 ml) 溶液を加え 15 時間加熱還流した。溶媒を減圧下留去し残渣をジイソプロピルエーテルから結晶化し表題化合物 (17.7 g, 73%) を得た。

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.3 (3H, t, $J=7.06$ Hz), 2.36 (3H, s), 4.38 (2H, q, $J=7.16$ Hz), 6.60 (1H, s).

参考例 1 5

5-メチル-1H-ピラゾール-1, 3-ジカルボン酸 3-エチル 1-tert-ブチル

参考例 1 4 で得た 5-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル (196 mg) と N, N-ジメチルアミノピリジン (611 mg) のアセトニトリル (40 ml) 懸濁溶液に二炭酸ジ-tert-ブチル (13.1 g) のアセトニトリル (10 ml) 溶液を添加後、室温で 3 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと 1 規定塩酸で分配し、有機層を重曹水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムを加えて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=9/1→3/2) で精製することで表題化合物 (12.6 g, 99%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.40 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.66 (9H, s), 2.55 (3H, s), 4.39 (2H, q, J=7.2 Hz), 6.61 (1H, s).

参考例 1 6

5-(ジブロモメチル)-1H-ピラゾール-1, 3-ジカルボン酸 3-エチル 1-tert-ブチル

参考例 1 5 で得た 5-メチル-1H-ピラゾール-1, 3-ジカルボン酸 3-エチル 1-tert-ブチル (5.09 g) の四塩化炭素 (100 ml) 溶液に N-ブロモスクシンイミド (7.83 g) と α, α'-アゾビスイソブチロニトリル (328 mg) を添加後、3 時間加熱還流した。不溶物を濾取で取り除いた後に溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=19/1→7/3) で精製することで表題化合物 (7.43 g, 90%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.41 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.69 (9H, s), 4.42 (2H, q, J=7.2 Hz), 7.31 (1H, s), 7.39 (1H, s).

参考例 1 7

5-ホルミル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル

参考例 1 6 で得た 5-(ジブロモメチル)-1H-ピラゾール-1, 3-ジカルボン酸 3-エチル 1-tert-ブチル (7.42 g) の酢酸 (100 ml) 溶液に酢酸カリウム (10.6 g) を添加後、8 時間加熱還流した。溶媒を減圧留去後、残渣を酢酸エチルと重曹水で分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムを加えて乾燥した

。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン／酢酸エチル＝7／3→1／1）で精製することで表題化合物（1.60 g, 53%）を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.42 (3H, t, J=7.1 Hz), 4.43 (2H, q, J=7.1 Hz), 7.34 (1H, s), 10.0 (1H, s), 11.1 (1H, s).

参考例 18

5- { [(2-ヒドロキシブチル) アミノ] メチル} -1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル

参考例 17 で得た 5-ホルミル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルから参考例 4 と同様の方法で表題化合物（1.73 g, 78%）を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.94 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.44 (5H, m), 2.54 (1H, dd, J=9.2, 12.1 Hz), 2.75 (1H, dd, J=2.8, 12.1 Hz), 3.62 (1H, m), 3.92 (2H, s), 4.38 (2H, q, J=7.2 Hz), 5.14 (3H, brs), 6.71 (1H, s).

参考例 19

6-ブロモ-4-フェニル-3-プロピオニル-2H-イソキノリン-1-オン
[工程 1] 2-ベンゾイル-4-ブロモ安息香酸（5.0 g）、N,N-ジメチルホルムアミド（1.2 ml）およびトルエン（60 ml）の混合物に、室温攪拌下塩化チオニル（1.4 ml）を加え、50℃にて2時間攪拌した。反応液を冷却後、減圧下に濃縮し、残渣にトルエンを加えて再度濃縮した。ついで、残渣、N,N-ジイソプロピルエチルアミン（8.7 ml）およびトルエン（50 ml）の混合液に、室温攪拌下1-アミノブタン-2-オール（1.54 g）を加え、90℃にて1時間攪拌した。反応液を冷却後、水、希塩酸および飽和食塩水にて順に洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥した後、減圧濃縮し、2-ベンゾイル-4-ブロモ-N-(2-ヒドロキシブチル)ベンズアミドを得た。

25 [工程 2] 工程 1 で得た 2-ベンゾイル-4-ブロモ-N-(2-ヒドロキシブチル)ベンズアミド、トリエチルアミン（12 ml）およびジメチルスルホキシド（120 ml）の混合物に、室温攪拌下、三酸化硫黄・ピリジン（11.0 g）のDMSO溶液（30 ml）をゆっくりと滴下し、室温にて2時間攪拌した。反応終了を確認後、系内に氷水を加え、酢酸エチルにて分液抽出した。有機層を

硫酸マグネシウムにて乾燥した後、減圧濃縮し、2-ベンゾイル-4-ブロモ-N-(2-オキソブチル)ベンズアミドを得た。

[工程3] 工程2で得た2-ベンゾイル-4-ブロモ-N-(2-オキソブチル)ベンズアミドのエタノール溶液(52 ml)に、1,8-ジアザビスクロ[5.

- 5 4.0]-7-ウンデセン(20 ml)を加え、80℃にて2時間攪拌した。反応液を冷却後、系内に酢酸エチルを加えて希釈し、1規定塩酸にて洗浄、硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下に濃縮した。残留物をヘキサン/酢酸エチル=4/1より結晶化させ、無色結晶の表題化合物(3.7 g)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.90 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.99 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.25
10 (1H, m), 7.29-7.35 (2H, m), 7.54-7.61 (3H, m), 7.70 (1H, dd, J = 2.1, 8.4 Hz), 8.36 (1H, d, J = 8.4 Hz), 9.55 (1H, br).

参考例20

6-クロロ-4-フェニル-3-プロピオニル-2H-イソキノリン-1-オン

- 15 本化合物は、参考例1と同様の方法により、2-ベンゾイル-4-クロロ安息香酸より合成した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.90 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.00 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.09
(1H, d, J = 2.1 Hz), 7.29-7.39 (2H, m), 7.52-7.65 (4H, m), 8.45 (1H, d, J
= 8.4 Hz), 9.57 (1H, br).

HPLC: 100 % (4.20 min).

- 20 MS(ESI⁺): 312(M+H), 314.

参考例21

3-メチル-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸エチル

- 25 2,2,2-トリフルオロエチルヒドラジン70%水溶液(9.77 g)のトルエン(20 ml)と酢酸(20 ml)混合溶液に2,4-ジオキソペンタン酸エチル(9.49 g)のトルエン(20 ml)溶液を加え80℃で16時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=19/1→17/3)で精製することで表題化合物(6.14 g, 43%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.37 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 2.30 (3H, s), 4.35 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 5.19 (2H, q, $J=8.3$ Hz), 6.71 (1H, s).

参考例 2 2

3- {[(2-ヒドロキシブチル) アミノ]メチル} -1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル) -1H-ピラゾール-5-カルボン酸エチル

[工程 1] 参考例 2 1 で得た 3-メチル-1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル) -1H-ピラゾール-5-カルボン酸エチル (4.72 g) の酢酸 t -ブチル (100 ml) 溶液に N -ブロモスクシンイミド (5.34 g) と α, α' -アゾビスイソブチロニトリル (328 mg) を添加後、5 時間加熱還流した。

10 不溶物を濾取で取り除いた後に溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n -ヘキサン/酢酸エチル=19/1 $\rightarrow$ 7/3) で精製することで 3-(ブロモメチル) -1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル) -1H-ピラゾール-5-カルボン酸エチルと 3-(ジブロモメチル) -1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル) -1H-ピラゾール-5-カルボン酸エチルの混合物
15 (4.52 g) を得た。

[工程 2] 工程 1 で得た 3-(ブロモメチル) -1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル) -1H-ピラゾール-5-カルボン酸エチルと 3-(ジブロモメチル) -1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル) -1H-ピラゾール-5-カルボン酸エチルの混合物、トリエチルアミン (6.2 ml) の THF (150 ml)
20 溶液に、1-アミノブタン-2-オール (4.0 g) を加え、室温にて 12 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し残渣を水とジクロロメタンに分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥した後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/メタノール=1/0 $\rightarrow$ 9/1) で精製することで淡黄色オイルの表題化合物 (3.0 g, 65%) を得た。

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.96 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.36-1.51 (5H, m), 1.67 (2H, s), 2.48 (1H, dd, $J=12.1, 9.2$ Hz), 2.78 (1H, dd, $J=12.1, 2.9$ Hz), 3.50-3.60 (1H, m), 3.84 (2H, s), 4.36 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 5.23 (2H, q, $J=8.3$ Hz), 6.87 (1H, s).

参考例 2 3

1, 1-ジメトキシ-4, 4-ビス (メチルチオ) ブター-3-エン-2-オン

アルゴン雰囲気下、水素化ナトリウム (8.0 g (60%)) の THF (100 ml) 懸濁溶液に 0℃ にて二硫化炭素 (6 ml) の THF (100 ml) 溶液を加え、室温で 20 分間攪拌した。次に、1, 1-ジメトキシアセトン (11.

5 8 g) の THF (100 ml) 溶液を 0℃ にて 30 分間かけて滴下した。室温にて 3 時間攪拌した後に、0℃ にてヨウ化メタン (15.6 ml) の THF (100 ml) 溶液を加え、室温で 6 時間攪拌した。0℃ にて飽和塩化アンモニウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル = 4/1 → 1/1) で精製して、表題化合物 (13.3 g, 60%) を暗赤色オイルとして得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.50 (6H, d, J=1.7 Hz), 3.42 (6H, s), 4.56 (1H, s), 6.38 (1H, s).

参考例 24

15 3- (ジメトキシメチル) -5- (メチルチオ) -1H-ピラゾール

参考例 23 で得た 1, 1-ジメトキシ-4, 4-ビス (メチルチオ) ブター-3-エン-2-オン (5.12 g) のエタノール (200 ml) 溶液に室温にてヒドラジン-水和物 (1.07 ml) を加えた後に 5 時間加熱還流した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を酢酸エチルと水に分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去することで、表題化合物 (4.12 g) を赤色オイルとして得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.50 (3H, s), 3.36 (6H, s), 5.53 (1H, s), 6.27 (1H, s), 10.36 (1H, s).

参考例 25

25 5- (メチルチオ) -1H-ピラゾール-3-カルボアルデヒド

酢酸 (40 ml) と水 (40 ml) の混合液を 0℃ にて参考例 24 で得た 3- (ジメトキシメチル) -5- (メチルチオ) -1H-ピラゾール (4.1 g) に加え、60℃ にて 1 時間攪拌した。水 (100 ml) を加え室温で 30 分間攪拌

し、析出した固体を濾取することで、目的物表題化合物 (2.66 g, 86%) を褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.49 (3H, s), 6.83 (1H, s), 9.81 (1H, s), 13.94 (1H, s).

5 参考例 26

1-((5-(メチルチオ)-1H-ピラゾール-3-イル)メチル)アミノ)ブタン-2-オール

参考例 25 で得た 5-(メチルチオ)-1H-ピラゾール-3-カルボアルデヒド (2.6 g) のメタノール (90 ml) 懸濁溶液に室温にて 1-アミノブタン-2-オール (1.96 g) を加えた後に不溶物がなくなるまで室温にて 3 時間攪拌した。水素化ホウ素ナトリウム (700 mg) を 0℃にて数回に分けて加え、室温で 2 時間攪拌した。0℃にてアセトン (10 ml) を加え、室温で 10 分間攪拌した後に、溶媒を減圧留去し、得られた残渣を酢酸エチルと水に分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去することで、表題化合物 (3.56 g, 90%) を褐色オイルとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.93 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.38-1.51 (2H, m), 2.49 (3H, s), 2.51-2.58 (1H, m), 2.65-2.75 (1H, m), 3.62 (1H, m), 3.85 (2H, s), 6.11 (1H, s).

実施例 1

20 6-クロロ-2-((6-クロロ-3-ピリジニル)メチル)-4-フェニル-3-プロピオニル-1(2H)-イソキノリノン

2-ベンゾイル-4-クロロ安息香酸 (7.8 g) のトルエン (180 ml) 懸濁溶液に DMF (0.2 ml) を加えた後に塩化チオニル (2.6 ml) を氷冷下添加し、60℃で 3 時間攪拌した。溶媒を減圧留去後、トルエン (50 ml) を加えて再濃縮した。得られた残渣をトルエン (100 ml) に懸濁し N-エチルジイソプロピルアミン (10.4 ml) を添加後、参考例 1 で得た 1-[[(6-クロロピリジン-3-イル)メチル]アミノ]ブタン-2-オール (7.7 g) を加えた。90℃で 4 時間攪拌後水を加えて反応液を分配した。有機層を食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムを加えて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残

- 渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン／酢酸エチル＝3／2
 →1／4）で精製して得た無色アモルファスをジメチルスルホキシド（45 ml）
 に溶解しトリエチルアミン（45 ml）を加えた。氷冷下三酸化硫黄ピリジン（2
 4.9 g）を加え、室温にて20時間攪拌した。水（100 ml）を加え、酢酸
 5 エチルで抽出した後に食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムを加えて乾燥した。溶媒
 を減圧下留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘ
 キサン／酢酸エチル＝7／3→1／1）で精製して得た無色アモルファスをエタ
 ノール（120 ml）とTHF（60 ml）に溶解し1,8-ジアザビシクロ[5.
 4.0]-7-ウンデセン（10.8 ml）を加え18時間加熱還流した。溶媒
 10 を減圧留去後、酢酸エチルと0.1規定塩酸で分配し、重曹水、食塩水で洗浄後、
 硫酸ナトリウムを加えて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をシリカ
 ゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン／酢酸エチル＝4／1→1／1）
 で精製しジイソプロピルエーテルから結晶化して表題化合物（5.0 g, 38%）
 を得た。
- 15 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.59 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.82 (2H, q, J=7.2 Hz), 5.25 (2H,
 s), 7.21-7.31 (4H, m), 7.42-7.55 (4H, m), 7.65 (1H, dd, J=2.4, 8.6 Hz), 8.29
 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.45 (1H, d, J=8.6 Hz).

実施例2

- 2-[(6-アミノ-3-ピリジニル) メチル]-6-クロロ-4-フェニル-3
 20 -プロピオニル-1 (2H)-イソキノリノン

- 実施例1で得た6-クロロ-2- ((6-クロロ-3-ピリジニル) メチル)
 -4-フェニル-3-プロピオニル-1 (2H)-イソキノリノン（1.31 g）
 と酢酸アンモニウム（3.46 g）の混合物をアルゴン雰囲気下、160℃で3
 日間攪拌した。2規定水酸化ナトリウム水溶液（10 ml）を添加後、反応液を
 25 酢酸エチルで抽出した。抽出液を、水、食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムを加え
 て乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグ
 ラフィー（*n*-ヘキサン／酢酸エチル＝17／3→0／1→酢酸エチル／メタノ
 ール＝1／0→19／1）で精製しジイソプロピルエーテルから結晶化して表題
 化合物（497 mg, 40%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.63 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.68 (2H, s), 1.93 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 5.02 (2H, s), 6.52 (1H, d, $J=9.5$ Hz), 7.20–7.39 (4H, m), 7.41–7.60 (5H, m), 8.43 (1H, d, $J=8.4$ Hz).

実施例 3

- 5 N-〔5-〔(6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニル-2(1H)-イソキノリニル)メチル〕-2-ピリジニル〕メタンスルホンアミド

実施例 2 で得た 2-〔(6-アミノ-3-ピリジニル)メチル〕-6-クロロ-4-フェニル-3-プロピオニル-1 (2H)-イソキノリノン (75 mg) と トリエチルアミン (0.04 ml) の THF (10 ml) 溶液に氷冷下メタンスルホニルクロリド (0.02 ml) を添加後、その温度で 3 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去後、残渣をジクロロメタンと水で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムを加えて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=4/1→3/7) で精製し表題化合物 (65 mg, 73%) を得た。

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.60 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.62 (1H, s), 1.83 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 3.47 (3H, s), 5.26 (2H, s), 7.07 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.23–7.29 (3H, m), 7.45–7.54 (4H, m), 7.83 (1H, dd, $J=2.4, 8.4$ Hz), 8.28 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.44 (1H, d, $J=8.7$ Hz).

実施例 4

- 20 6-クロロ-2-〔〔6-(メチルチオ)-3-ピリジニル〕メチル〕-4-フェニル-3-プロピオニル-1 (2H)-イソキノリノン

実施例 1 で得た 6-クロロ-2-〔(6-クロロ-3-ピリジニル)メチル〕-4-フェニル-3-プロピオニル-1 (2H)-イソキノリノン (437 mg) の THF (20 ml) 溶液にナトリウムチオメトキシド (168 mg) を添加後
25 20 時間加熱還流した。溶媒を減圧下留去後、残渣を酢酸エチルと水で分配し、有機層を食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムを加えて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=19/1→3/2) で精製し表題化合物 (360 mg, 80%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.55 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.74 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 2.51 (3H, s), 5.26 (2H, s), 7.10 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.19–7.29 (3H, m), 7.37–7.57 (5H, m), 8.29 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.46 (1H, d, $J=8.8$ Hz).

実施例 5

- 5 6-クロロ-2- {[6-(メチルスルホニル)-3-ピリジニル]メチル}-4-フェニル-3-プロピオニル-1 (2H)-イソキノリノン

実施例 4 で得た 6-クロロ-2- {[6-(メチルチオ)-3-ピリジニル]メチル}-4-フェニル-3-プロピオニル-1 (2H)-イソキノリノン (280 mg) のジクロロメタン (20 ml) 溶液に 3-クロロ過安息香酸 (428 mg) を添加後室温で 3 時間攪拌した。10%チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えた後に 30 分間攪拌し、ジクロロメタンで抽出した。抽出液を、重曹水、食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムを加えて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=7/3→2/3) で精製し表題化合物 (168 mg, 56%) を得た。

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.64 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.95 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 3.21 (3H, s), 5.27 (2H, s), 7.26–7.31 (3H, m), 7.46–7.56 (4H, m), 7.95 (1H, dd, $J=2.1, 8.1$ Hz), 8.04 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 8.44 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 8.69 (1H, d, $J=2.1$ Hz).

実施例 6

- 20 N-{5-[(6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニル-2 (1H)-イソキノリニル)メチル]-2-ピリジニル} アセトアミド

実施例 2 で得た 2-[(6-アミノ-3-ピリジニル)メチル]-6-クロロ-4-フェニル-3-プロピオニル-1 (2H)-イソキノリノン (75 mg) と無水酢酸から実施例 3 と同様の方法で表題化合物 (73 mg, 53%) を得た。

- 25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.55 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.73 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 2.30 (3H, s), 5.33 (2H, s), 6.99 (1H, d, $J=12.5$ Hz), 7.06 (1H, d, $J=13.9$ Hz), 7.22–7.30 (3H, m), 7.41–7.54 (4H, m), 7.78 (1H, dd, $J=2.6, 8.7$ Hz), 8.28 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 8.46 (1H, d, $J=8.7$ Hz).

実施例 7

6-クロロ-4-フェニル-3-プロピオニル-2-(3-ピリジニルメチル)-1(2H)-イソキノリノン

参考例2で得た1-[(ピリジン-3-イルメチル)アミノ]ブタン-2-オールから実施例1と同様の方法で表題化合物(2.33g, 30%)を得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.50 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.66 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 5.36 (2H, s), 7.18-7.31 (4H, m), 7.42-7.55 (4H, m), 7.61 (1H, m), 8.46-8.55 (3H, m).

実施例8

6-クロロ-2-[(1-オキシド-3-ピリジニル)メチル]-4-フェニル-3-プロピオニル-1(2H)-イソキノリノン

- 10 実施例7で得た6-クロロ-4-フェニル-3-プロピオニル-2-(3-ピリジニルメチル)-1(2H)-イソキノリノン(2.01g)の酢酸エチル(100ml)溶液に3-クロロ過安息香酸(1.73g)を添加後室温で15時間攪拌した。10%チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えた後に30分間攪拌し、反応液を酢酸エチルで抽出した。抽出液を、重曹水、食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムを加えて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をメタノールから結晶化し表題化合物(2.15g, >99%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.63 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.93 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 5.19 (2H, s), 7.19-7.36 (5H, m), 7.43-7.60 (4H, m), 8.11 (1H, m), 8.19 (1H, s), 8.44 (1H, d, $J=8.7$ Hz).

20 実施例9

6-クロロ-4-フェニル-3-プロピオニル-2-[(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル]-1(2H)-イソキノリノン

- 25 2-ベンゾイル-4-クロロ安息香酸と参考例4で得た1-{[(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル]アミノ}ブタン-2-オールから実施例1と同様の方法で表題化合物(1.48g, 12%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.55 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 2.09 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 5.22 (2H, s), 6.83 (1H, d, $J=1.2$ Hz), 7.04-7.11 (6H, m), 7.18-7.32 (13H, m), 7.39-7.49 (4H, m), 8.43 (1H, d, $J=8.6$ Hz).

実施例10

6-クロロ-4-フェニル-3-プロピオニル-2-[(1-トリチル-1H-ピラゾール-3-イル)メチル]-1 (2H)-イソキノリノン

2-ベンゾイル-4-クロロ安息香酸と参考例6で得た1-{[(1-トリチル-1H-ピラゾール-3-イル)メチル]アミノ}ブタン-2-オールから実施例1と同様の方法で表題化合物 (956 mg, 18%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.29 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.74 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 5.24 (2H, s), 6.32 (1H, d, $J=2.5$ Hz), 6.98-7.08 (6H, m), 7.15-7.30 (13H, m), 7.37-7.50 (4H, m), 8.45 (1H, d, $J=8.7$ Hz).

実施例 11

6-クロロ-2-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-4-フェニル-3-プロピオニル-1 (2H)-イソキノリノン

実施例9で得た(6-クロロ-4-フェニル-3-プロピオニル-2-[(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル]-1 (2H)-イソキノリノン (1.27 g) の THF (20 ml) とギ酸 (20 ml) 混合溶液を12時間加熱還流した。溶媒を減圧下留去後、残渣を酢酸エチルと1規定水酸化ナトリウム水溶液で分配し、有機層を食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムを加えて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をジイソプロピルエーテルから結晶化し表題化合物 (621 mg, 79%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.73 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.68 (1H, s), 2.17 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 5.16 (2H, s), 7.01 (1H, s), 7.22-7.34 (3H, m), 7.42-7.53 (4H, m), 7.56 (1H, s), 8.44 (1H, d, $J=8.7$ Hz).

実施例 12

6-クロロ-4-フェニル-3-プロピオニル-2-(1H-ピラゾール-3-イルメチル)-1 (2H)-イソキノリノン

実施例10で得た6-クロロ-4-フェニル-3-プロピオニル-2-[(1-トリチル-1H-ピラゾール-3-イル)メチル]-1 (2H)-イソキノリノンから実施例11と同様の方法で表題化合物 (374 mg, 95%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.68 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.57 (1H, s), 2.03 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 5.25 (2H, s), 6.29 (1H, d, $J=1.9$ Hz), 7.23–7.31 (3H, m), 7.44–7.53 (5H, m), 8.47 (1H, d, $J=8.5$ Hz).

実施例 1 3

- 5 2-[(1-アセチル-1H-イミダゾール-4-イル) メチル]-6-クロロ-4-フェニル-3-プロピオニル-1 (2H)-イソキノリノン

実施例 1 1 で得た 6-クロロ-2-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-4-フェニル-3-プロピオニル-1 (2H)-イソキノリノンと無水酢酸から実施例 3 と同様の方法で表題化合物 (100 mg, 77%) を得た。

- 10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.70 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 2.30 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 2.55 (3H, s), 5.16 (2H, s), 7.20–7.33 (3H, m), 7.42–7.54 (5H, m), 8.03 (1H, d, $J=1.51$ Hz), 8.43 (1H, d, $J=8.7$ Hz).

実施例 1 4

- 15 6-クロロ-2-{[1-(メチルスルホニル)-1H-イミダゾール-4-イル] メチル}-4-フェニル-3-プロピオニル-1 (2H)-イソキノリノン

実施例 1 1 で得た 6-クロロ-2-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-4-フェニル-3-プロピオニル-1 (2H)-イソキノリノンとメタンサルホニルクロリドから実施例 3 と同様の方法で表題化合物 (105 mg, 74%) を得た。

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.70 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 2.26 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 3.27 (3H, s), 5.18 (2H, s), 7.21–7.34 (3H, m), 7.39–7.53 (5H, m), 7.84 (1H, d, $J=1.3$ Hz), 8.43 (1H, d, $J=8.7$ Hz).

実施例 1 5

- 25 2-[(1-アセチル-1H-ピラゾール-3-イル) メチル]-6-クロロ-4-フェニル-3-プロピオニル-1 (2H)-イソキノリノン

実施例 1 2 で得た 6-クロロ-4-フェニル-3-プロピオニル-2-(1H-ピラゾール-3-イルメチル)-1 (2H)-イソキノリノンと無水酢酸から実施例 3 と同様の方法で表題化合物 (103 mg, 79%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.67 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 2.08 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 2.58 (3H, s), 5.30 (2H, s), 6.54 (1H, d, $J=2.8$ Hz), 7.19–7.35 (3H, m), 7.43–7.57 (4H, m), 8.16 (1H, d, $J=2.8$ Hz), 8.46 (1H, d, $J=8.7$ Hz).

実施例 16

- 5 5-[(6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニル-2 (1H)-イソキノリニル) メチル]-2-ピリジンカルボニトリル

実施例 8 で得た 6-クロロ-2-[(1-オキシド-3-ピリジニル) メチル]-4-フェニル-3-プロピオニル-1 (2H)-イソキノリノン (1.68 g) のアセトニトリル (100 ml) 溶液にトリメチルシリルシアニド (1.07 ml) とジメチルカルバモイルクロリド (0.74 ml) を氷冷下に加え室温で 2 日間攪拌した。溶媒を減圧下留去後、残渣を酢酸エチルと水で分配し、有機層を食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムを加えて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=7/3→1/1) で精製し表題化合物 (536 mg, 31%) を得た。

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.72 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 2.11 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 5.32 (2H, s), 7.25–7.37 (3H, m), 7.44–7.58 (5H, m), 7.72 (1H, dd, $J=1.5, 8.1$ Hz), 8.45 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 8.63 (1H, dd, $J=1.5, 4.7$ Hz).

実施例 17

- 20 4-[(6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニル-2 (1H)-イソキノリニル) メチル]-N-エチル-1H-イミダゾール-1-カルボキサミド

実施例 11 で得た 6-クロロ-2-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-4-フェニル-3-プロピオニル-1 (2H)-イソキノリノンとイソシアン酸エチルから実施例 3 と同様の方法で表題化合物 (111 mg, 80%) を得た。

- 25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.70 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.24 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 2.33 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 3.34–3.52 (2H, m), 5.15 (2H, s), 5.94 (1H, t, $J=5.4$ Hz), 7.21–7.32 (3H, m), 7.38–7.52 (5H, m), 8.05 (1H, d, $J=1.3$ Hz), 8.37 (1H, d, $J=8.7$ Hz).

実施例 18

6-ブロモ-2-[(2-メチル-1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル]-4-フェニル-3-プロピオニル-1(2H)-イソキノリノン

2-ベンゾイル-4-ブロモ安息香酸と参考例8で得た1-{[(2-メチル-1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル]アミノ}ブタン-2-オールから実施例1と同様の方法で表題化合物(2.83g, 23%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.57 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.54 (3H, s), 2.06 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 5.23 (1H, s), 6.60 (1H, s) 7.00-7.14 (6H, m), 7.20-7.35 (12H, m), 7.39 (1H, d, $J=1.7$ Hz), 7.42-7.51 (3H, m), 7.59 (1H, dd, $J=1.9, 8.7$ Hz), 8.37 (1H, d, $J=8.7$ Hz)

10 z).

実施例19

6-ブロモ-4-フェニル-3-プロピオニル-2-[(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル]-1(2H)-イソキノリノン

2-ベンゾイル-4-ブロモ安息香酸と参考例4で得た1-{[(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル]アミノ}ブタン-2-オールから実施例1と同様の方法で表題化合物(15.2g, 99%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.54 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 2.08 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 5.22 (2H, s), 6.84 (1H, s) 7.04-7.12 (6H, m), 7.23-7.32 (12H, m), 7.36-7.49 (4H, m), 7.59 (1H, dd, $J=1.6, 8.5$ Hz), 8.36 (1H, d, $J=8.5$ Hz).

20 実施例20

6-ブロモ-2-[(2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル]-4-フェニル-3-プロピオニル-1(2H)-イソキノリノン

実施例18で得た6-ブロモ-2-[(2-メチル-1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル]-4-フェニル-3-プロピオニル-1(2H)-イソキノリノンから実施例11と同様の方法で表題化合物(1.41g, 83%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.74 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.16 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 2.36 (3H, s), 5.09 (1H, s), 6.80 (1H, s), 7.22-7.29 (2H, m), 7.40-7.52 (4H, m), 7.66 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 8.37 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 9.87 (1H, s).

実施例 2 1

4-[(6-ブロモ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニル-2 (1H)-イソキノリニル)メチル]-N-エチル-2-メチル-1H-イミダゾール-1-カルボキサミド

- 5 実施例 2 0 で得た 6-ブロモ-2-[(2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル]-4-フェニル-3-プロピオニル-1 (2H)-イソキノリノンとイソシアン酸エチルから実施例 3 と同様の方法で表題化合物 (183 mg, 70%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.72 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.23 (3H, t, J=7.3 Hz), 2.36 (2H, q, J=7.0 Hz), 2.53 (3H, s), 3.32-3.45 (2H, m), 5.08 (2H, s), 5.74 (1H, m), 7.19 (1H, s), 7.23-7.32 (2H, m), 7.41 (1H, d, J=1.9 Hz), 7.43-7.53 (3H, m), 7.61 (1H, dd, J=1.6, 8.4 Hz), 8.30 (1H, d, J=8.7 Hz).

実施例 2 2

6-ブロモ-2-{ [2-メチル-1-(メチルスルホニル)-1H-イミダゾール-4-イル]メチル}-4-フェニル-3-プロピオニル-1 (2H)-イソキノリノン

- 実施例 2 0 で得た 6-ブロモ-2-[(2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル]-4-フェニル-3-プロピオニル-1 (2H)-イソキノリノンとメタンサルホニルクロリドから実施例 3 と同様の方法で表題化合物 (216 mg, 82%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.69 (3H, t, J=7.0 Hz), 2.23 (2H, q, J=7.0 Hz), 2.53 (3H, s), 3.21 (3H, s), 5.12 (2H, s), 7.24-7.32 (3H, m), 7.41 (1H, d, J=1.9 Hz), 7.44-7.52 (3H, m), 7.63 (1H, dd, J=1.8, 8.7 Hz), 8.35 (1H, d, J=8.7 Hz).

実施例 2 3

- 25 {4-[(6-ブロモ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニル-2 (1H)-イソキノリニル)メチル]-2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル} 酢酸 tert-ブチル

実施例 2 0 で得た 6-ブロモ-2-[(2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル]-4-フェニル-3-プロピオニル-1 (2H)-イソキノリノン

(180 mg) の DMF (5 ml) 溶液に水素化ナトリウム (60%) (19 mg) を添加後室温で 10 分間攪拌した。ブロモ酢酸 *tert*-ブチル (0.09 ml) を加えた後に 8 時間攪拌し、水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を、1 規定塩酸、重曹水、食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムを加えて乾燥した。

- 5 溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=9/1→3/2) で精製し表題化合物 (35 mg, 15%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.64 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.44 (9H, s), 2.14-2.24 (5H, m), 4.38 (2H, s), 5.18 (2H, s), 6.82 (1H, s), 7.22-7.32 (2H, m), 7.36-7.51 (4H, m), 7.59 (1H, dd, J=8.5, 1.9 Hz), 8.37 (1H, d, J=8.5 Hz).

実施例 24

{3-[(6-クロロ-1-オキシ-4-フェニル-3-プロピオニル-2-(1H)-イソキノリニル)メチル]-1H-ピラゾール-1-イル}酢酸 *tert*-ブチル

- 15 実施例 12 で得た 6-クロロ-4-フェニル-3-プロピオニル-2-(1H-ピラゾール-3-イルメチル)-1-(2H)-イソキノリノンとブロモ酢酸 *tert*-ブチルから実施例 23 と同様の方法で表題化合物 (1.05 g, 69%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.58 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.42 (9H, s), 1.93 (2H, q, J=7.0 Hz), 4.69 (2H, s), 5.36 (2H, s), 6.33 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.18-7.27 (3H, m), 7.34 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.40-7.50 (4H, m), 8.48 (1H, d, J=8.5 Hz).

実施例 25

6-クロロ-2-{[1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾール-3-イル]メチル}-4-フェニル-3-プロピオニル-1-(2H)-イソキノリノン

- 25 実施例 12 で得た 6-クロロ-4-フェニル-3-プロピオニル-2-(1H-ピラゾール-3-イルメチル)-1-(2H)-イソキノリノン (196 mg) の DMF (5 ml) 溶液に水素化ナトリウム (60%) (30 mg) を添加後室温で 10 分間攪拌した。2-(2-ブロモエトキシ)テトラヒドロ-2H-ピラ

た。抽出液を、1 規定塩酸、重曹水、食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムを加えて乾燥した。溶媒を減圧下留去し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン／酢酸エチル＝9／1→3／2）で精製した。得られた無色オイルをメタノール（10 ml）に溶解してトシル酸一水和物（27 mg）を加え、室温
 5 で1時間攪拌した。溶媒を減圧下留去後、残渣を酢酸エチルと水で分配し、有機層を食塩水で洗浄した後に、硫酸ナトリウムを加えて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン／酢酸エチル＝7／3→7／13）で精製し表題化合物（25 mg，64％）を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.63 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.98 (2H, q, J=7.2 Hz), 3.05 (1H, s), 3.85-3.96 (2H, m), 4.09-4.22 (2H, m), 5.31 (2H, s), 6.28 (1H, d, J=2.1 Hz), 6.71 (1H, s), 7.21-7.34 (3H, m), 7.40-7.54 (4H, m), 8.46 (1H, d, J=8.7 Hz).

実施例 26

{3-[(6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニル-2(1H)-イソキノリニル)メチル]-1H-ピラゾール-1-イル} 酢酸
 15

実施例 24 で得た {3-[(6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニル-2(1H)-イソキノリニル)メチル]-1H-ピラゾール-1-イル} 酢酸 *tert*-ブチル (90 mg) のトルエン (1 ml) 懸濁溶液にトリフル
 20 ン (50 ml) を添加後室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧留去後、トルエン (50 ml) を加えて再濃縮した。得られた残渣をジイソプロピルエーテルからで結晶化し表題化合物 (52 mg，43％) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.54 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.90 (2H, q, J=7.0 Hz), 4.75 (2H, s), 5.32 (2H, s), 5.62 (2H, s), 7.20-7.51 (7H, m), 8.46 (1H, d, J=8.7 Hz).

実施例 27

{4-[(6-ブロモ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニル-2(1H)-イソキノリニル)メチル]-2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル} 酢酸
 25 トリフルオロ酢酸塩

実施例 23 で得た {4-[(6-ブロモ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニル-2(1H)-イソキノリニル)メチル]-2-メチル-1H-イミダゾ

ールー1-イル} 酢酸 tert-ブチルから実施例26と同様の方法で表題化合物 (21 mg, 84%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.65 (3H, t, J=6.7 Hz), 2.13 (2H, q, J=6.7 Hz), 2.48 (3H, s), 4.62 (2H, s), 5.05 (2H, s), 7.09-7.36 (3H, m), 7.35-7.65 (6H, m), 8.17
5 (1H, d, J=8.5 Hz).

実施例28

6-ブロモ-2-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-4-フェニル-3-プロピオニル-1(2H)-イソキノリノン

実施例19で得た6-ブロモ-4-フェニル-3-プロピオニル-2-[(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル]-1(2H)-イソキノリノンから実施例11と同様の方法で表題化合物 (6.85 g, >99%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.77 (3H, t, J=6.6 Hz), 2.16 (2H, q, J=6.6 Hz), 5.12 (2H, s), 6.98 (1H, s), 7.19-7.34 (2H, m), 7.36-7.73 (6H, m), 8.36 (1H, d, J=8.7 Hz) 10.37 (1H, s).

15 実施例29

6-クロロ-2-[(2-メチル-1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル]-4-フェニル-3-プロピオニル-1(2H)-イソキノリノン

2-ベンゾイル-4-クロロ安息香酸と参考例8で得た1-{[(2-メチル-1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル]アミノ}ブタン-2-オールから実施例1と同様の方法で表題化合物 (5.53 g, 42%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.57 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.54 (3H, s), 2.06 (2H, q, J=7.0 Hz), 5.24 (2H, s), 6.59 (1H, s), 7.00-7.10 (6H, m), 7.19-7.34 (12H, m), 7.39-7.51 (4H, m), 8.45 (1H, d, J=8.7 Hz).

実施例30

25 6-クロロ-2-[(2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル]-4-フェニル-3-プロピオニル-1(2H)-イソキノリノン

実施例29で得た6-クロロ-2-[(2-メチル-1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル]-4-フェニル-3-プロピオニル-1(2H)-

イソキノリノンから実施例 1 1 と同様の方法で表題化合物 (4.15 g, >99%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.74 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.16 (2H, q, J=7.10 Hz), 2.39 (3H, s), 5.09 (2H, s), 6.83 (1H, s), 7.20-7.33 (3H, m), 7.41-7.57 (4H, m), 7.99 (1H, s), 8.44 (1H, d, J=8.7 Hz).

実施例 3 1

4-[(6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニル-2 (1H)-イソキノリニル) メチル]-N, 2-ジメチル-1H-イミダゾール-1-カルボキサミド

10 実施例 3 0 で得た 6-クロロ-2-[(2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル) メチル]-4-フェニル-3-プロピオニル-1 (2H)-イソキノリノンとイソシアン酸メチルから実施例 3 と同様の方法で表題化合物 (99 mg, 43%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.72 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.36 (2H, q, J=7.0 Hz), 2.53 (3H, s), 2.91 (3H, d, J=4.7 Hz), 5.06 (2H, s), 6.09 (1H, m), 7.19-7.34 (4H, m), 7.39-7.55 (4H, m), 8.33 (1H, d, J=8.7 Hz).

実施例 3 2

6-クロロ-2-{ [2-メチル-1-(メチルスルホニル)-1H-イミダゾール-4-イル] メチル }-4-フェニル-3-プロピオニル-1 (2H)-イソキノリノン

20 実施例 3 0 で得た 6-クロロ-2-[(2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル) メチル]-4-フェニル-3-プロピオニル-1 (2H)-イソキノリノンとメタンサルホニルクロリドから実施例 3 と同様の方法で表題化合物 (213 mg, 88%) を得た。

25 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.70 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.24 (2H, q, J=7.0 Hz), 2.53 (3H, s), 3.21 (3H, s), 5.12 (2H, s), 7.21-7.34 (4H, m), 7.41-7.54 (4H, m), 8.43 (1H, d, J=8.7 Hz).

実施例 3 3

6-ブロモ-2-[2-(4-クロロフェニル)チアゾール-4-イルメチル]
-4-フェニル-3-プロピオニル-2H-イソキノリン-1-オン

6-ブロモ-4-フェニル-3-プロピオニル-2H-イソキノリン-1-オン (150 mg) のN, N-ジメチルホルムアミド溶液 (4.5 ml) に、室温
5 攪拌下水素化ナトリウム (20 mg) を加え、同温にて20分間攪拌した。次いで、4-クロロメチル-2-(4-クロロフェニル)チアゾール (110 mg) およびヨウ化ナトリウム (69 mg) を加え、室温にて14時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、1規定塩酸にて洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、減圧下に濃縮した。残渣を中圧分取LC (ヘキサン/酢酸エチル=10/1~2/1)
10 にて精製し、無色結晶の表題化合物 (53 mg) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.69 (3H, t, J = 6.9 Hz), 2.26 (2H, q, J = 6.9 Hz), 5.39 (2H, s), 7.24-7.32 (2H, m), 7.32-7.40 (3H, m), 7.42 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.44-7.53 (3H, m), 7.63 (1H, dd, J = 1.8, 8.7 Hz), 7.75 (2H, d, J = 8.7 Hz), 8.37 (1H, d, J = 8.7 Hz).

15 HPLC: 99.6 % (5.79 min).

MS(ESI⁺): 563 (M+H), 565, 567.

実施例 3 4

4-(6-ブロモ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニル-1H-イソキノリン-2-イルメチル)チアゾール-2-カルボン酸エチルエステル

20 本化合物は、実施例 3 3 に示す方法に従い、6-ブロモ-4-フェニル-3-プロピオニル-2H-イソキノリン-1-オンおよび4-クロロメチルチアゾール-2-カルボン酸エチルエステル (J. Am. Soc. Chem. 2001, 123, 5249-5259) を用いて合成した。無色結晶。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.71 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.38 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.37 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.40 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.41 (2H, s), 7.23-7.34 (2H, m), 7.40-7.53 (4H, m), 7.59-7.68 (2H, m), 8.33 (1H, d, J = 8.7 Hz).

HPLC: 99.4 % (4.98 min).

MS(ESI⁺): 525 (M+H), 527.

実施例 3 5

5-[(6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニル-2 (1H)-イソキノリニル)メチル]-N-エチル-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド

参考例10で得た5-{[6-クロロ-3-(1-ヒドロキシプロピル)-1-オキソ-4-フェニル-2 (1H)-イソキノリニル]メチル}-N-エチル-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド (34 mg) のジクロロメタン (5 ml) 溶液に4-メチルモルホリンN-オキシド (25 mg) とモレキュラーシーブ4A (15 mg) を加えた。氷冷下テトラ-n-プロピルアンモニウムペルルテナート (3 mg) を加え、室温にて2時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=7/3→2/3) で精製し表題化合物 (31 mg, 96%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.64 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.28 (3H, m), 2.11 (2H, q, J=7.0 Hz), 3.37-3.52 (2H, m), 4.22 (1H, m), 5.61 (2H, s), 6.03 (1H, s), 7.16-7.35 (4H, m), 7.40-7.61 (4H, m), 8.46 (1H, d, J=8.5 Hz).

15 実施例36

3-[(6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニル-2 (1H)-イソキノリニル)メチル]-N-エチル-1H-ピラゾール-1-カルボキサミド

参考例9で得た3-{[6-クロロ-3-(1-ヒドロキシプロピル)-1-オキソ-4-フェニル-2 (1H)-イソキノリニル]メチル}-N-エチル-1H-ピラゾール-1-カルボキサミドから実施例35と同様の方法で表題化合物 (60 mg, 93%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.61 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.22 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.85 (2H, q, J=7.0 Hz), 3.34-3.49 (2H, m), 5.34 (2H, s), 6.40 (1H, d, J=2.6 Hz), 6.96 (1H, m), 7.22-7.33 (3H, m), 7.41-7.59 (4H, m), 8.12 (1H, d, J=2.6 Hz), 8.48 (1H, d, J=8.7 Hz).

実施例37

6-ブロモ-4-フェニル-3-プロピオニル-2-チアゾール-4-イルメチル-2H-イソキノリン-1-オン

4- (6-ブロモ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニル-1H-イソキノリン-2-イルメチル) チアゾール-2-カルボン酸エチルエステル (18 mg)、酢酸 (4.5 ml)、濃硫酸 (0.65 ml) および水 (4 ml) の混合液を 100℃ にて 24 時間攪拌した。反応液を冷却後、系内に酢酸エチルを
 5 加えて希釈し、水にて洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、減圧下で濃縮した。残留物をヘキサン/酢酸エチル=4/1 より結晶化させ、無色結晶の表題化合物 (7 mg) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.61 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.05 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.45 (2H, s), 7.24-7.31 (2H, m), 7.36 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.42 (1H, d, J = 1.8
 10 Hz), 7.43-7.52 (3H, m), 7.63 (1H, dd, J = 2.1, 8.4 Hz), 8.37 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.70 (1H, d, J = 2.1 Hz).

HPLC: 96.6 % (4.64 min).

MS (ESI⁺): 453 (M+H), 455.

実施例 38

15 4- (6-ブロモ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニル-1H-イソキノリン-2-イルメチル) チアゾール-2-カルボキサミド

4- (6-ブロモ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニル-1H-イソキノリン-2-イルメチル) チアゾール-2-カルボン酸エチルエステル (101 mg)、THF (6 ml) およびメタノール (2 ml) の混合液に 1 規定水酸化ナトリウム (0.21 ml) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を濃縮し、トルエンを加えて更に濃縮後、乾燥させた。ついで、残渣の DMF 溶液 (2 ml) に、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールアンモニウム塩 (58 mg) および WSC (74 mg) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、1 規定塩酸にて洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、減圧下で濃縮した。残渣
 20 を中圧分取 LC (ヘキサン/酢酸エチル=2/1 ~ 1/3) にて精製し、淡黄色結晶の表題化合物 (44 mg) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.65 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.98 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.40 (2H, s), 5.50 (1H, br), 6.94 (1H, br), 7.22-7.32 (2H, m), 7.44 (1H, d, J =

2.1 Hz), 7.45-7.53 (3H, m), 7.58 (1H, s), 7.66 (1H, dd, J = 2.1, 8.7 Hz), 8.38 (1H, d, J = 8.7 Hz).

HPLC: 98.8% (4.28 min).

MS (ESI⁺): 496 (M+H), 498.

5 実施例 39

6-クロロ-2- {[1-(3-ヒドロキシプロピル)-2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル]メチル}-4-フェニル-3-プロピオニル-1 (2H)-イソキノリノン

10 実施例 30 で得た 6-クロロ-2-[(2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル]-4-フェニル-3-プロピオニル-1 (2H)-イソキノリノンと 2-(2-ブロモプロポキシ)テトラヒドロ-2H-ピランから実施例 25 と同様の方法で表題化合物 (104 mg, 45%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.65 (3H, t, J=6.9 Hz), 1.89 (2H, m), 2.18 (2H, q, J=7.0 Hz), 2.28 (3H, s), 3.60 (2H, t, J=5.8 Hz), 3.90 (2H, t, J=7.0 Hz), 5.15 (2H, s), 6.85 (1H, s), 7.18-7.33 (3H, m), 7.38-7.53 (4H, m), 8.44 (1H, d, J=8.7 Hz).

実施例 40

20 {4-[(6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニル-2(1H)-イソキノリニル)メチル]-2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル}酢酸 tert-ブチル

実施例 30 で得た 6-クロロ-2-[(2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル]-4-フェニル-3-プロピオニル-1 (2H)-イソキノリノンとブロモ酢酸 tert-ブチルから実施例 23 と同様の方法で表題化合物 (128 mg, 49%) を得た。

25 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.64 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.44 (9H, s), 2.15-2.25 (5H, m), 4.38 (2H, s), 5.19 (2H, s), 6.83 (1H, s), 7.22 (1H, d, J=2.1 Hz), 7.24-7.31 (2H, m), 7.40-7.50 (4H, m), 8.44 (1H, d, J=8.5 Hz).

実施例 41

{4-[(6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニル-2(1H)-イソキノリニル)メチル]-2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル}酢酸トリフルオロ酢酸塩

実施例30で得た{4-[(6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロ
5 ピオニル-2(1H)-イソキノリニル)メチル]-2-メチル-1H-イミダゾ
ール-1-イル}酢酸 tert-ブチルから実施例26と同様の方法で表題化
合物(106mg, 91%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.68 (3H, t, J=6.9 Hz), 2.16 (2H, q, J=7.0 Hz), 2.50 (3H, s), 4.65 (2H, s), 5.05 (2H, s), 7.15-7.30 (4H, m), 7.36-7.54 (4H, m), 8.27
10 (1H, d, J=8.5 Hz).

実施例42

6-クロロ-4-フェニル-3-プロピオニル-2-{{1-[3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)プロピル]-1H-ピラゾール-3-イル}メチル}-1(2H)-イソキノリノン

15 実施例12で得た6-クロロ-4-フェニル-3-プロピオニル-2-(1H-ピラゾール-3-イルメチル)-1(2H)-イソキノリノンと2-(2-ブ
ロモプロポキシ)テトラヒドロ-2H-ピランから実施例23と同様の方法で表
題化合物(186mg, 70%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.60 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.45-2.10 (8H, m), 3.28 (1H, m),
20 3.45 (1H, m), 3.63-3.87 (4H, m), 4.05-4.20 (2H, m), 4.49 (1H, t, J=3.5 Hz),
5.32 (2H, s), 6.22 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.19-7.32 (4H, m), 7.39-7.57 (4H, m),
8.48 (1H, d, J=8.5 Hz).

実施例43

6-クロロ-2-{{1-(3-ヒドロキシプロピル)-1H-ピラゾール-3-
25 イル}メチル}-4-フェニル-3-プロピオニル-1(2H)-イソキノリノン

実施例42で得た6-クロロ-4-フェニル-3-プロピオニル-2-(1-
-(3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)プロピル)-1H-
ピラゾール-3-イル)メチル)-1(2H)-イソキノリノン(169mg)
のメタノール(5ml)とTHF(5ml)の混合溶液にトシル酸一水和物(9

1 mg) を加え、室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧下留去後、残渣を酢酸エチルと水で分配し、有機層を食塩水で洗浄した後に、硫酸ナトリウムを加えて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=7/3→7/13) で精製し表題化合物 (64 mg, 44%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.62 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.97 (4H, m), 3.57 (2H, t, $J=5.8$ Hz), 4.17 (2H, t, $J=6.5$ Hz), 5.30 (2H, s), 6.24 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 7.23 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 7.25-7.33 (4H, m), 7.39-7.51 (4H, m), 8.47 (1H, d, $J=8.7$ Hz).

実施例 4 4

10 6-クロロ-4-フェニル-3-プロピオニル-2-((1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1(2H)-イソキノリノン

2-ベンゾイル-4-クロロ安息香酸と参考例 13 で得た 1-[(1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ]ブタン-2-オールから実施例 1 と同様の方法で表題化合物 (2.48 g, 42%) を得た。

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.50 (3H, $J=7.2$ Hz), 1.81 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 5.15 (2H, s), 7.02-7.16 (6H, m), 7.20-7.31 (12H, m), 7.34 (1H, s), 7.41-7.53 (4H, m), 7.63 (1H, s), 8.45 (1H, d, $J=8.7$ Hz).

実施例 4 5

20 6-クロロ-4-フェニル-3-プロピオニル-2-(1H-ピラゾール-4-イルメチル)-1(2H)-イソキノリノン

実施例 4 4 で得た 6-クロロ-4-フェニル-3-プロピオニル-2-((1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1(2H)-イソキノリノンから実施例 11 と同様の方法で表題化合物 (1.24 g, 84%) を得た。

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.66 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.93 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 5.15 (2H, s), 7.20-7.31 (3H, m), 7.40-7.55 (4H, m), 7.65 (2H, s), 8.47 (1H, d, $J=8.7$ Hz).

実施例 4 6

6-クロロ-4-フェニル-3-プロピオニル-2-((1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)エチル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1(2H)-イソキノリノン

実施例45で得た6-クロロ-4-フェニル-3-プロピオニル-2-(1H-ピラゾール-4-イルメチル)-1(2H)-イソキノリノンと2-(2-ブ
5 ロモエトキシ)テトラヒドロ-2H-ピランから実施例23と同様の方法で表題
化合物(187mg, 72%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.66 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.56 (6H, m), 1.93 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 3.40 (1H, m), 3.59 (1H, m), 3.70 (1H, m), 4.00 (1H, m), 4.20-4.30 (2H,
10 m), 4.48 (1H, t, $J=3.2$ Hz), 5.10 (2H, s), 7.20-7.31 (3H, m), 7.41-7.54 (5H, m), 7.60 (1H, s), 8.46 (1H, d, $J=8.7$ Hz).

実施例47

6-クロロ-2-((1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-4-フェニル-3-プロピオニル-1(2H)-イソキノリ
15 ン

実施例46で得た6-クロロ-4-フェニル-3-プロピオニル-2-((1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)エチル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1(2H)-イソキノリノンから実施例43と同様の方法で表題化合物(90mg, 61%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.69 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.99 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 3.07 (1H, s), 3.88-4.03 (2H, m), 4.10-4.27 (2H, m), 5.06 (2H, s), 7.20-7.33 (3H, m), 7.42-7.61 (6H, m), 8.45 (1H, d, $J=8.7$ Hz).

実施例48

6-クロロ-4-フェニル-3-プロピオニル-2-((1-(3-(テトラヒ
25 ドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)プロピル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1(2H)-イソキノリノン

実施例45で得た6-クロロ-4-フェニル-3-プロピオニル-2-(1H-ピラゾール-4-イルメチル)-1(2H)-イソキノリノンと2-(2-ブ

ロモプロポキシ) テトラヒドロ-2H-ピランから実施例23と同様の方法で表題化合物(184mg, 69%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.66 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.42-1.87 (6H, m), 1.92 (2H, q, J=7.1 Hz), 2.03-2.15 (2H, m), 3.31 (1H, m), 3.45 (1H, m), 3.65-3.87 (2H, m),
5 4.12-4.23 (2H, m), 4.51 (1H, t, J=3.5 Hz), 5.10 (2H, s), 7.20-7.30 (3H, m), 7.41-7.54 (6H, m), 8.46 (1H, d, J=8.7 Hz).

実施例49

6-クロロ-2-((1-(3-ヒドロキシプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-4-フェニル-3-プロピオニル-1(2H)-イソキノリ
10 ノン

実施例48で得た6-クロロ-4-フェニル-3-プロピオニル-2-((1-(3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)プロピル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1(2H)-イソキノリノンから実施例43と同様の方法で表題化合物(109mg, 73%)を得た。

15 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.67 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.88-2.09 (4H, m), 3.60 (2H, t, J=5.8 Hz), 4.22 (2H, t, J=6.3 Hz), 5.07 (2H, s), 7.21-7.31 (3H, m), 7.39-7.59 (6H, m), 8.46 (1H, d, J=8.7 Hz).

実施例50

(4-((6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニル-2(1
20 H)-イソキノリニル)メチル)-1H-ピラゾール-1-イル)酢酸 tert-ブチル

実施例45で得た6-クロロ-4-フェニル-3-プロピオニル-2-(1H-ピラゾール-4-イルメチル)-1(2H)-イソキノリノンとブロモ酢酸 tert-ブチルから実施例23と同様の方法で表題化合物(242mg, 96%)
25 を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.66 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.44 (9H, s), 1.99 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.73 (2H, s), 5.13 (2H, s), 7.20-7.31 (3H, m), 7.42-7.52 (4H, m), 7.54 (2H, s), 8.46 (1H, d, J=8.5 Hz).

実施例51

(4-((6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニル-2 (1 H)-イソキノリニル)メチル)-1 H-ピラゾール-1-イル)酢酸

実施例 50 で得た (4-((6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニル-2 (1 H)-イソキノリニル)メチル)-1 H-ピラゾール-1-イル)酢酸 tert-ブチルから実施例 26 と同様の方法で表題化合物 (123 mg, 91%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.67 (3H, t, J=7.2 Hz), 2.01 (2H, q, J=7.2 Hz), 4.88 (2H, s), 5.06 (2H, s), 7.21-7.30 (3H, m), 7.43-7.53 (4H, m), 7.59 (1H, s), 7.65 (1H, s), 8.42 (1H, d, J=8.7 Hz).

10 実施例 52

6-クロロ-2-((1-(メチルスルホニル)-1 H-ピラゾール-4-イル)メチル)-4-フェニル-3-プロピオニル-1 (2 H)-イソキノリノン

実施例 45 で得た 6-クロロ-4-フェニル-3-プロピオニル-2-(1 H-ピラゾール-4-イルメチル)-1 (2 H)-イソキノリノンとメタンサルホニルクロリドから実施例 3 と同様の方法で表題化合物 (248 mg, 82%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.73 (3H, t, J=7.2 Hz), 2.05 (2H, q, J=7.2 Hz), 3.31 (3H, s), 5.02 (2H, s), 7.22-7.31 (3H, m), 7.45-7.55 (4H, m), 7.94 (1H, s), 8.16 (1H, s), 8.45 (1H, d, J=8.5 Hz).

20 実施例 53

4-((6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニル-2 (1 H)-イソキノリニル)メチル)-N-エチル-1 H-ピラゾール-1-カルボキサミド

実施例 45 で得た 6-クロロ-4-フェニル-3-プロピオニル-2-(1 H-ピラゾール-4-イルメチル)-1 (2 H)-イソキノリノンとイソシアン酸エチルから実施例 3 と同様の方法で表題化合物 (283 mg, 75%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.68 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.24 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.98 (2H, q, J=7.2 Hz), 3.36-3.51 (2H, m), 5.09 (2H, s), 7.06 (1H, t, J=5.6 Hz),

7.20-7.33 (3H, m), 7.42-7.53 (4H, m), 7.66 (1H, s), 8.23 (1H, s), 8.46 (1H, d, J=8.5 Hz).

実施例 5 4

6-クロロ-4-フェニル-3-プロピオニル-2-((1-テトラヒドロ-2-
5 フラニル-1H-ピラゾール-3-イル)メチル)-1-(2H)-イソキノリ
ノン

実施例 1 2 の反応で得た副生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=7/3→1/4) で精製することで表題化合物 (93 mg, 5%) を得た。

10 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.61 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.84-2.35 (5H, m), 2.45 (1H, m), 3.84-4.08 (2H, m), 5.32 (2H, s), 5.85 (1H, dd, J=2.6, 6.6 Hz), 6.30 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.19-7.32 (3H, m), 7.39-7.54 (5H, m), 8.47 (1H, d, J=8.7 Hz).

実施例 5 5

6-クロロ-4-フェニル-3-プロピオニル-2-((1-テトラヒドロ-2-
15 フラニル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1-(2H)-イソキノリ
ノン

実施例 4 5 の反応で得た副生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=7/3→1/4) で精製することで表題化合物 (28 mg, 2%) を得た。

20 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.65 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.90 (2H, q, J=7.2 Hz), 1.95-2.38 (3H, m), 2.51 (1H, m), 3.94 (1H, q, J=7.2 Hz), 4.07 (1H, m), 5.02-5.20 (2H, m), 5.90 (1H, dd, J=2.7, 6.7 Hz), 7.18-7.32 (3H, m), 7.40-7.56 (5H, m), 7.63 (1H, s), 8.46 (1H, d, J=8.48 Hz).

実施例 5 6

25 4-((6-ブロモ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニル-2-(1H)-イソキノリニル)メチル)-N-エチル-1,3-チアゾール-2-カルボキサミド

4-((6-ブロモ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニル-1H-イソキノリン-2-イルメチル)チアゾール-2-カルボン酸エチルエステル (1

0.0 mg)、THF (6 ml) およびメタノール (2 ml) の混合液に 1 規定水酸化ナトリウム (0.21 ml) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を濃縮し、トルエンを加えて更に濃縮後、乾燥させた。ついで、残渣の DMF 溶液 (3 ml) に、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・1 水和物 (57 mg)、エチルアミン THF 溶液 (2 M, 0.19 ml) およびWSC (73 mg) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、1 規定塩酸にて洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、減圧下に濃縮した。残渣を中圧分取 LC (ヘキサン/酢酸エチル = 4/1 ~ 1/1) にて精製し、淡黄色結晶の表題化合物 (60 mg) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.64 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.23 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.94 (2H, q, J = 7.2 Hz), 3.39-3.52 (2H, m), 5.41 (2H, s), 7.03 (1H, br), 7.24-7.32 (2H, m), 7.41-7.54 (5H, m), 7.66 (1H, dd, J = 1.8, 8.7 Hz), 8.39 (1H, d, J = 8.7 Hz).

HPLC: 100 % (4.63 min).

MS (ESI⁺): 524 (M+H), 526.

実施例 57

4-((6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニル-2(1H)-イソキノリニル)メチル)-1,3-チアゾール-2-カルボン酸エチル

本化合物は、実施例 33 に示す方法に従い、6-クロロ-4-フェニル-3-プロピオニル-2H-イソキノリン-1-オンおよび 4-クロロメチルチアゾール-2-カルボン酸エチルエステルを用いて合成した。無色結晶。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.72 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.38 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.38 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.40 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.41 (2H, s), 7.23-7.32 (3H, m), 7.43-7.54 (4H, m), 7.66 (1H, s), 8.42 (1H, d, J = 8.4 Hz).

HPLC: 99.8 % (4.94 min).

MS (ESI⁺): 481 (M+H), 483.

実施例 58

4-((6-ブロモ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニル-2(1H)-イソキノリニル)メチル)-N,N-ジエチル-1,3-チアゾール-2-カルボキサミド

5 本化合物は、実施例56に示す方法に従い、エチルアミンTHF溶液の代わりにジエチルアミンを用いて合成した。淡黄色結晶。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.57 (3H, t, $J = 6.9$ Hz), 1.01 (3H, t, $J = 6.9$ Hz), 1.20 (3H, t, $J = 6.9$ Hz), 1.86 (2H, q, $J = 6.9$ Hz), 3.48 (2H, q, $J = 6.9$ Hz), 3.85 (2H, q, $J = 6.9$ Hz), 5.42 (2H, s), 7.20-7.30 (2H, m), 7.35-7.54 (5H, m), 7.65 (1H, dd, $J = 1.8, 8.7$ Hz), 8.38 (1H, d, $J = 8.7$ Hz).

10 HPLC: 99.1 % (4.89 min).

MS(ESI+): 552 (M+H), 554.

実施例59

15 { { { 4- [(6-ブロモ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニル-2(1H)-イソキノリニル)メチル] -1, 3-チアゾール-2-イル} カルボニル} アミノ} 酢酸メチル

4- (6-ブロモ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニル-1H-イソキノリン-2-イルメチル) チアゾール-2-カルボン酸エチルエステル (150 mg)、THF (6 ml) およびメタノール (2 ml) の混合液に1規定水酸化ナトリウム (0.31 ml) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を濃縮し、トルエンを加えて更に濃縮後、乾燥させた。ついで、残渣のDMF溶液 (6 ml) に、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・1水和物 (86 mg)、グリシンメチルエステル塩酸塩 (72 mg)、トリエチルアミン (0.1 ml) およびWSC (109 mg) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、1規定塩酸にて洗浄、乾燥 (MgSO_4) 後、減圧下に濃縮した。残渣を中圧分取LC (ヘキサン/酢酸エチル=4/1~1/2) にて精製し、無色結晶の表題化合物 (110 mg) を得た。

25

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.68 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.10 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 3.78 (3H, s), 4.20 (2H, d, $J = 5.7$ Hz), 5.39 (2H, s), 7.27-7.34 (2H, m), 7.41-7.54

(5H, m), 7.59 (1H, s), 7.65 (1H, dd, $J = 1.8, 8.7$ Hz), 8.36 (1H, d, $J = 8.7$ Hz).

HPLC: 99.8 % (4.54 min).

MS(ESI+): 568 (M+H), 570.

5 実施例 60

{ { { 4- [(6-ブロモ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニル-2 (1H) -イソキノリニル) メチル] -1, 3-チアゾール-2-イル} カルボニル} アミノ} 酢酸

10 { { { 4- [(6-ブロモ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニル-2 (1H) -イソキノリニル) メチル] -1, 3-チアゾール-2-イル} カルボニル} アミノ} 酢酸メチル (89 mg)、THF (2 ml) およびメタノール (2 ml) の混合液に 1 規定水酸化ナトリウム (0.17 ml) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、1 規定塩酸にて洗浄、乾燥 (MgSO_4) 後、減圧下に濃縮した。残渣を中圧分取 LC (ヘキサン/酢酸エチル = 2/1 ~ 1/3) にて精製し、無色結晶の表題化合物 (44 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.64 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.00 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.24 (2H, d, $J = 5.7$ Hz), 5.41 (2H, s), 7.23-7.32 (2H, m), 7.41-7.53 (4H, m), 7.53-7.62 (2H, m), 7.66 (1H, dd, $J = 1.8, 8.7$ Hz), 8.37 (1H, d, $J = 8.7$ Hz).

HPLC: 98.0 % (4.22 min).

20 MS(ESI+): 554 (M+H), 556.

実施例 61

4- [(6-ブロモ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニル-2 (1H) -イソキノリニル) メチル] -N-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル-1, 3-チアゾール-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

25 本化合物は、実施例 56 に示す方法に従い、エチルアミン THF 溶液の代わりに [1, 2, 4] トリアゾール-4-イルアミンを用いて合成し、精製には分取 HPLC を用いた。淡黄色粉末。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 0.50 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.14 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 5.32 (2H, s), 7.30 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.32-7.38 (2H, m), 7.51-7.60 (3H, m), 7.83

(1H, dd, $J = 1.8, 8.7$ Hz), 7.95 (1H, s), 8.30 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 8.79 (2H, s).

HPLC: 99.1 % (4.07 min).

MS(ESI+): 563 (M+H), 565.

5 実施例 6 2

N'-アセチル-4-[(6-ブロモ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニル-2 (1H)-イソキノリニル)メチル]-1,3-チアゾール-2-カルボヒドライド

本化合物は、実施例 5 6 に示す方法に従い、エチルアミン THF 溶液の代わりに酢酸ヒドライドを用いて合成した。淡黄色粉末。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.69 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.10 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 2.11 (3H, s), 5.37 (2H, s), 7.25-7.34 (2H, m), 7.42-7.54 (4H, m), 7.61-7.69 (2H, m), 8.15 (1H, s), 8.35 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 9.34 (1H, br).

HPLC: 99.6 % (4.03 min).

15 MS(ESI+): 553 (M+H), 555.

実施例 6 3

6-ブロモ-2-[(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル]-4-フェニル-3-プロピオニル-1 (2H)-イソキノリノン

実施例 2 8 で得た 6-ブロモ-2-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-4-フェニル-3-プロピオニル-1 (2H)-イソキノリノンとヨウ化メタンから実施例 2 3 と同様の方法で表題化合物 (32 mg, 18%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.66 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 2.25 (2H, q, $J=7.10$ Hz), 3.61 (3H, s), 5.17 (2H, s), 6.97 (1H, d, $J=1.1$ Hz), 7.24-7.29 (3H, m), 7.39 (1H, d, $J=1.9$ Hz), 7.40-7.50 (3H, m), 7.60 (1H, dd, $J=1.9, 8.5$ Hz), 8.36

25 (1H, d, $J=8.7$ Hz).

実施例 6 4

2-{3-[(6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニル-2 (1H)-イソキノリニル)メチル]-1H-ピラゾール-1-イル}アセトアミド

実施例 26 で得た (3-((6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニル-2 (1H)-イソキノリニル)メチル)-1H-ピラゾール-1-イル)酢酸 (225 mg) にオキサリルクロリド (0.05 ml) と DMF (1 滴) を加え室温で 1 時間攪拌した。溶媒を減圧留去後、トルエン (50 ml) を加えて再濃縮した。得られた残渣をジクロロメタン (5 ml) に溶解し飽和アンモニア水溶液 (2.5 ml) を加え室温で 1 時間攪拌した。反応溶液に水を加えてジクロロメタンで抽出し、硫酸ナトリウムを加えて乾燥した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=1/1→1/9) で精製して表題化合物 (113 mg, 50%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.67 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.09 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.71 (2H, s), 5.26 (2H, s), 5.46 (1H, s), 6.36 (1H, d, J=2.3 Hz), 6.41 (1H, s), 7.18-7.31 (3H, m), 7.39 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.42-7.55 (4H, m), 8.46 (1H, d, J=8.7 Hz).

実施例 65

2-((3-((6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニル-2 (1H)-イソキノリニル)メチル)-1H-ピラゾール-1-イル)-N-メチルアセトアミド

実施例 26 で得た (3-((6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニル-2 (1H)-イソキノリニル)メチル)-1H-ピラゾール-1-イル)酢酸と 2M メチルアミン THF 溶液から実施例 64 と同様の方法で表題化合物 (147 mg, 64%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.69 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.11 (2H, q, J=7.1 Hz), 2.79 (3H, d, J=4.9 Hz), 4.70 (2H, s), 5.25 (2H, s), 6.35 (1H, d, J=2.3 Hz), 6.46 (1H, s), 7.15-7.33 (3H, m), 7.37 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.42-7.55 (4H, m), 8.47 (1H, d, J=8.5 Hz).

25 実施例 66

2-((3-((6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニル-2 (1H)-イソキノリニル)メチル)-1H-ピラゾール-1-イル)-N,N-ジメチルアセトアミド

実施例 26 で得た (3-((6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニル-2(1H)-イソキノリニル)メチル)-1H-ピラゾール-1-イル)酢酸と 2M ジメチルアミン THF 溶液から実施例 64 と同様の方法で表題化合物 (163 mg, 68%) を得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.56 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.90 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 2.92 (3H, s), 3.02 (3H, s), 4.86 (2H, s), 5.35 (2H, s), 6.31 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 7.20-7.30 (3H, m), 7.36-7.52 (5H, m), 8.48 (1H, d, $J=8.5$ Hz).

実施例 67

- 10 (5-((6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニル-2(1H)-イソキノリニル)メチル)-1H-ピラゾール-1-イル)酢酸 tert-ブチル

実施例 24 の反応で得た副生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=19/1 $\rightarrow$ 3/2) で精製することで表題化合物 (18 mg, 8%) を得た。

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.51 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.19 (9H, s), 1.74 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 4.95 (2H, s), 5.50 (2H, s), 6.13 (1H, d, $J=1.9$ Hz), 7.16-7.26 (3H, m), 7.37-7.57 (5H, m), 8.48 (1H, d, $J=8.5$ Hz).

実施例 68

- 20 (5-((6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニル-2(1H)-イソキノリニル)メチル)-1H-ピラゾール-1-イル)酢酸

実施例 67 で得た (5-((6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニル-2(1H)-イソキノリニル)メチル)-1H-ピラゾール-1-イル)酢酸 tert-ブチルから実施例 26 と同様の方法で表題化合物 (46 mg, 79%) を得た。

- 25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.50 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.72 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 5.08 (2H, s), 5.44 (2H, s), 6.17 (1H, d, $J=1.7$ Hz), 7.14-7.25 (3H, m), 7.34 (1H, d, $J=1.7$ Hz), 7.40-7.53 (4H, m), 8.41 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 8.90 (1H, s).

実施例 69

3-((6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニル-2(1H)-イソキノリニル)メチル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸エチル

- 2-ベンゾイル-4-クロロ安息香酸(2.22g)のトルエン(20ml)懸濁溶液にDMF(0.1ml)を加えた後に塩化チオニル(0.74ml)を氷冷下添加し、60℃で3時間攪拌した。溶媒を減圧留去後、トルエン(50ml)を加えて再濃縮した。得られた残渣をトルエン(20ml)に懸濁しN-エチルジイソプロピルアミン(4.4ml)を添加後、参考例18で得た5-{[(2-ヒドロキシブチル)アミノ]メチル}-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル(1.70g)を加えた。90℃で2時間攪拌後水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を1規定塩酸、重曹水、食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムを加えて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をジメチルスルホキシド(20ml)に溶解しトリエチルアミン(15.6ml)を加えた。氷冷下三酸化硫黄ピリジン(8.9g)を加え、室温にて2時間攪拌した。水(100ml)を加え、酢酸エチルで抽出した後、抽出液を1規定塩酸、重曹水、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムを加えて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=4/1→3/7)で精製して得た無色アモルファスをエタノール(20ml)とメタノール(20ml)、THF(20ml)に溶解し1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(2.55ml)を加え12時間加熱還流した。溶媒を減圧下留去後、残渣を酢酸エチルと1規定塩酸で分配し、有機層を重曹水、食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムを加えて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=17/3→0/1)で表題化合物(802g, 25%)を得た。

- ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.72 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.37 (3H, t, J=7.2 Hz), 2.10 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.36 (2H, q, J=7.2 Hz), 5.20 (2H, s), 6.84 (1H, s), 7.22 (3H, m), 7.38-7.57 (4H, m), 8.46 (1H, d, J=8.7 Hz).

実施例70

3-((6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニル-2(1H)-イソキノリニル)メチル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸メチル

実施例 69 の反応で得た副生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=17/3→0/1) で精製することで表題化合物 (375 mg, 12%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.73 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.10 (2H, q, J=7.1 Hz), 3.89 (3H, s), 5.19 (2H, s), 6.84 (1H, s), 7.20-7.33 (3H, m), 7.43-7.58 (4H, m), 8.46 (1H, d, J=8.7 Hz).

実施例 71

3-((6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニル-2(1H)-イソキノリニル)メチル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸

10 実施例 70 で得た 3-((6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニル-2(1H)-イソキノリニル)メチル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸メチル (359 mg) のメタノール (5 ml)、テトラヒドロフラン (5 ml) 混合溶液に 5 規定水酸化ナトリウム水溶液 (2 ml) を添加後、室温で 2 2 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去後、水を注入し 1 規定塩酸で酸性にした後に
15 残渣を酢酸エチルで抽出した。抽出液を、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムを加えて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をエタノールから再結晶して表題化合物 (172 mg, 49%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.49 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.02 (2H, q, J=7.1 Hz), 3.16 (1H, s), 5.14 (2H, s), 6.62 (1H, s), 7.08 (1H, d, J=1.9 Hz), 7.26-7.37 (2H, m),
20 7.44-7.59 (3H, m), 7.67 (1H, dd, J=2.1, 8.7 Hz), 8.36 (1H, d, J=8.7 Hz).

実施例 72

3-((6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニル-2(1H)-イソキノリニル)メチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸エチル

25 実施例 69 で得た 3-((6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニル-2(1H)-イソキノリニル)メチル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸エチルとヨウ化メタンから実施例 23 と同様の方法で表題化合物 (245 mg, 51%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.67 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.34 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 2.04 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 4.06 (3H, s), 4.29 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 5.26 (2H, s), 6.88 (1H, s), 7.24 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 7.25–7.31 (2H, m), 7.42–7.51 (4H, m), 8.47 (1H, d, $J=8.7$ Hz).

5 実施例 7 3

3-((6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニル-2 (1H)-イソキノリニル)メチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸

実施例 7 2 で得た 3-((6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニル-2 (1H)-イソキノリニル)メチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸エチルから実施例 7 1 と同様の方法で表題化合物 (172 mg, 78%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.69 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.10 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 4.07 (2H, s), 5.28 (2H, s), 7.02 (1H, s), 7.26 (5H, m), 7.48 (4H, m), 8.51 (1H, d, $J=8.7$ Hz).

15 実施例 7 4

3-((6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニル-2 (1H)-イソキノリニル)メチル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド

実施例 7 1 で得た 3-((6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニル-2 (1H)-イソキノリニル)メチル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸と飽和アンモニア水から実施例 6 4 と同様の方法で表題化合物 (26 mg, 24%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.76 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 2.14 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 5.18 (2H, s), 5.64 (1H, s), 6.79 (1H, s), 7.18–7.32 (3H, m), 7.40–7.58 (6H, m), 8.43 (1H, d, $J=8.5$ Hz).

25 実施例 7 5

3-((6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニル-2 (1H)-イソキノリニル)メチル)-1H-ピラゾール-5-N-メチルカルボキサミド

実施例 7 1 で得た 3-((6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニル-2(1H)-イソキノリニル)メチル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸と 2 M メチルアミン THF 溶液から実施例 6 4 と同様の方法で表題化合物 (38 mg, 34%) を得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.76 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 2.14 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 2.91 (3H, d, $J=5.3$ Hz), 5.17 (2H, s), 6.75 (1H, s), 7.12 (1H, s) 7.20-7.29 (4H, m), 7.42-7.55 (4H, m), 8.44 (1H, d, $J=8.5$ Hz).

実施例 7 6

- 3-((6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニル-2(1H)-イソキノリニル)メチル)-1H-ピラゾール-5-N,N-ジメチルカルボキサミド
- 10

- 実施例 7 1 で得た 3-((6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニル-2(1H)-イソキノリニル)メチル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸と 2 M ジメチルアミン THF 溶液から実施例 6 4 と同様の方法で表題化合物 (46 mg, 40%) を得た。
- 15

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.67 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 2.07 (2H, m), 3.08 (3H, s), 3.29 (3H, s), 5.27 (2H, s), 6.64 (1H, s), 7.17-7.32 (2H, m), 7.38-7.54 (5H, m), 8.45 (1H, d, $J=8.7$ Hz).

実施例 7 7

- 3-((6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニル-2(1H)-イソキノリニル)メチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド
- 20

- 実施例 7 3 で得た 3-((6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニル-2(1H)-イソキノリニル)メチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸と飽和アンモニア水から実施例 6 4 と同様の方法で表題化合物 (42 mg, 63%) を得た。
- 25

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.70 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 2.11 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 4.06 (3H, s), 5.24 (2H, s), 5.73 (1H, s), 6.21 (1H, s), 6.75 (1H, s), 7.14-7.34 (3H, m), 7.41-7.55 (4H, m), 8.41 (1H, d, $J=8.5$ Hz).

実施例 7 8

3-((6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニル-2(1H)-イソキノリニル)メチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-N-メチルカルボキサミド

- 5 実施例 7 3 で得た 3-((6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニル-2(1H)-イソキノリニル)メチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸と 2 M メチルアミン THF 溶液から実施例 6 4 と同様の方法で表題化合物 (42 mg, 61%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.69 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.08 (2H, m), 2.89 (3H, d, J=4.9 Hz), 4.06 (3H, s), 5.22 (2H, s), 6.35 (1H, s), 6.66 (1H, s), 7.15-7.33 (3H, m), 7.36-7.54 (4H, m), 8.38 (1H, d, J=8.7 Hz).

実施例 7 9

- 3-((6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニル-2(1H)-イソキノリニル)メチル)-N-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド

実施例 7 3 で得た 3-((6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニル-2(1H)-イソキノリニル)メチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸とシクロプロピルアミンから実施例 6 4 と同様の方法で表題化合物 (31 mg, 61%) を得た。

- 20 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.53-0.64 (2H, m), 0.69 (3H, t, J=7.1 Hz), 0.79-0.88 (2H, m), 2.09 (2H, q, J=7.1 Hz), 2.74-2.82 (1H, m), 4.06 (3H, s), 5.22 (2H, s), 6.16 (1H, s), 6.57 (1H, s), 7.22-7.30 (3H, m), 7.42-7.52 (4H, m), 8.43 (1H, d, J=8.5 Hz).

実施例 8 0

- 25 3-((6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニル-2(1H)-イソキノリニル)メチル)-N-シクロプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド

実施例 7 1 で得た 3-((6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニル-2(1H)-イソキノリニル)メチル)-1H-ピラゾール-5-カ

ルボン酸とシクロプロピルアミンから実施例 6 4 と同様の方法で表題化合物 (370 mg, 78%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.67 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.07 (2H, m), 3.08 (3H, s), 3.29 (3H, s), 5.27 (2H, s), 6.64 (1H, s), 7.17-7.32 (3H, m) 7.38-7.54 (4H, m),
5 8.45 (1H, d, J=8.7 Hz).

実施例 8 1

3-((6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニル-2 (1H)-イソキノリニル)メチル)-N-シクロプロピル-1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド

10 [工程 1] 実施例 8 0 で得た 3-((6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニル-2 (1H)-イソキノリニル)メチル)-N-シクロプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド (262 mg) のトルエン (20 ml) と THF (4 ml) 混合溶液に 2-((tert-ブチル(ジメチル)シリル)オキシ)エタノール (146 mg) とトリブチルホスフィン (0.27 ml)
15 を添加後、1,1-(アゾジカルボニル)ジピペリジン (278 mg) を加えた。室温で 24 時間攪拌し、不溶物を濾過で取り除いた後に酢酸エチルと水に分配した。有機層を 1 規定塩酸、重曹水、食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムを加えて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=4/1→1/4) で精製することで 1-(2-((tert-ブチル(ジメチル)シリル)オキシ)エチル)-3-((6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニル-2 (1H)-イソキノリニル)メチル)-N-シクロプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドの粗精製物
20 (64 mg) を得た。

[工程 2] 工程 1 で得た 1-(2-((tert-ブチル(ジメチル)シリル)オキシ)エチル)-3-((6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニル-2 (1H)-イソキノリニル)メチル)-N-シクロプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド (60 mg) の THF (5 ml) とメタノール (5 ml) の混合溶液に、カンファースルホン酸 (2 mg) を加え、室温にて 2 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し残渣を重曹水と酢酸エチルに分配した。有機

層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥した後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/メタノール=3/2→0/1)で精製することで無色結晶の表題化合物(19 mg, 37%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.55-0.61 (2H, m), 0.69 (3H, t, J=7.1 Hz), 0.77-0.89 (2H, m, J=7.2 Hz), 2.08 (2H, q, J=7.2 Hz), 2.74-2.83 (1H, m), 3.68 (1H, t, J=4.7 Hz), 3.83-3.94 (2H, m, J=4.4 Hz), 4.52-4.62 (2H, m), 5.22 (2H, s), 6.56 (1H, s), 6.66 (1H, s), 7.26 (3H, m), 7.42-7.53 (4H, m), 8.39 (1H, d, J=8.5 Hz).

実施例 8 2

3-((6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニル-2(1H)-イソキノリニル)メチル)-1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド

実施例 7 4 で得た 3-((6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニル-2(1H)-イソキノリニル)メチル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドから実施例 8 1 と同様の方法で表題化合物(10 mg, 11%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.70 (3H, t, J=6.9 Hz), 2.10 (4H, q, J=6.9 Hz), 3.37 (1H, t, J=6.5 Hz), 3.84-3.98 (2H, m), 4.54-4.64 (2H, m), 5.24 (2H, s), 5.60 (1H, s), 6.19 (1H, s), 6.75 (1H, s), 7.17-7.29 (3H, m), 7.39-7.52 (4H, m), 8.43 (1H, d, J=8.8 Hz).

20 実施例 8 3

3-((6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニル-2(1H)-イソキノリニル)メチル)-1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸イソブチル

2-ベンゾイル-4-クロロ安息香酸と参考例 2 2 で得た 3-((2-ヒドロキシブチル)アミノ)メチル)-1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸エチルから実施例 6 9 と同様の方法で最終工程の溶媒としてイソブチルアルコールとトルエンを用いて表題化合物(2.39 g, 83%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.64 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 0.98 (6H, d, $J=6.8$ Hz), 1.99–2.14 (3H, m), 4.06 (2H, d, $J=6.8$ Hz), 5.16 (2H, q, $J=8.2$ Hz), 5.29 (2H, s), 7.02 (1H, s), 7.23–7.30 (3H, m), 7.43–7.52 (4H, m), 8.46 (1H, d, $J=8.5$ Hz).

実施例 8 4

- 5 3-((6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニル-2 (1H)-イソキノリニル)メチル)-1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸

参考例 22 で得た 3-((2-ヒドロキシブチル)アミノ)メチル)-1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸エチル
 10 ルから実施例 7 1 と同様の方法で表題化合物 (992 mg, 69%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.68 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.17 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 5.18 (2H, q, $J=8.2$ Hz), 5.31 (2H, s), 7.20 (1H, s), 7.23–7.29 (3H, m), 7.43–7.58 (4H, m), 8.54 (1H, d, $J=8.7$ Hz).

実施例 8 5

- 15 3-((6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニル-2 (1H)-イソキノリニル)メチル)-1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド

実施例 8 4 で得た 3-((6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロ
 20 ピオニル-2 (1H)-イソキノリニル)メチル)-1-(2, 2, 2-トリフル
 オロエチル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸と飽和アンモニア水から実施
 例 6 4 と同様の方法で表題化合物 (139 mg, 54%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.69 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 2.16 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 5.20–5.29 (4H, m), 5.67 (1H, s), 6.19 (1H, s), 6.91 (1H, s), 7.24–7.30 (3H, m), 7.43–7.52 (4H, m), 8.40 (1H, d, $J=8.7$ Hz).

25 実施例 8 6

3-((6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニル-2 (1H)-イソキノリニル)メチル)-N-シクロプロピル-1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド

実施例 8 4 で得た 3-((6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニル-2(1H)-イソキノリニル)メチル)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸とシクロプロピルアミンから実施例 6 4 と同様の方法で表題化合物 (229 mg, 82%) を得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.55-0.63 (2H, m), 0.68 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 0.79-0.90 (2H, m), 2.14 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 2.75-2.83 (1H, m), 5.18-5.30 (4H, m), 6.29 (1H, s), 6.74 (1H, s), 7.20-7.32 (3H, m), 7.42-7.52 (4H, m), 8.40 (1H, d, $J=8.5$ Hz).

実施例 8 7

- 10 N-(tert-ブチル)-3-((6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニル-2(1H)-イソキノリニル)メチル)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド

- 15 実施例 8 4 で得た 3-((6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニル-2(1H)-イソキノリニル)メチル)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸と tert-ブチルアミンから実施例 6 4 と同様の方法で表題化合物 (235 mg, 82%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.68 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.41 (9H, s), 2.14 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 5.14-5.28 (4H, m), 5.86 (1H, s), 6.67 (1H, s), 7.22-7.31 (3H, m), 7.43-7.54 (4H, m), 8.45 (1H, d, $J=8.7$ Hz).

20 実施例 8 8

6-クロロ-2-((5-(メチルチオ)-1H-ピラゾール-3-イル)メチル)-4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリン-1(2H)-オン

- 25 2-ベンゾイル-4-クロロ安息香酸と参考例 2 6 で得た 1-((5-(メチルチオ)-1H-ピラゾール-3-イル)メチル)アミノ)ブタン-2-オールから実施例 6 9 と同様の方法で表題化合物 (2.04 g, 78%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.72 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 2.09 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 2.46 (3H, s), 5.14 (2H, s), 6.22 (1H, s), 7.22-7.31 (3H, m), 7.44-7.53 (4H, m), 8.45 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 10.93 (1H, s).

実施例 8 9

6-クロロ-2-((5-(メチルスルホニル)-1H-ピラゾール-3-イル)メチル)-4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリン-1(2H)-オン

実施例88で得た6-クロロ-2-((5-(メチルチオ)-1H-ピラゾール-3-イル)メチル)-4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリン-1(2H)-オン(876mg)のジクロロメタン(20ml)溶液に3-クロロ過安息香酸(1.38g)を0℃で添加後、室温で2時間攪拌した。10%チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、室温でしばらく攪拌した後にジクロロメタンで抽出した。有機層を重曹水、食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムを加えて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=3/2→3/7)で精製し表題化合物(650mg, 69%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.80 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.18 (2H, q, J=7.1 Hz), 3.18 (3H, s), 5.09 (2H, s), 6.85 (1H, s), 7.24-7.31 (3H, m), 7.48-7.57 (4H, m), 8.46 (1H, d, J=8.5 Hz), 11.82 (1H, s).

15 実施例90

6-クロロ-2-((1-メチル-5-(メチルスルホニル)-1H-ピラゾール-3-イル)メチル)-4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリン-1(2H)-オン

実施例89で得た6-クロロ-2-((5-(メチルスルホニル)-1H-ピラゾール-3-イル)メチル)-4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリン-1(2H)-オンとヨウ化メタンから実施例23と同様の方法で表題化合物(36mg, 25%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.68 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.07 (3H, q, J=7.1 Hz), 3.14 (3H, s), 4.05 (3H, s), 5.24 (2H, s), 6.92 (1H, s), 7.21-7.37 (3H, m), 7.43-7.54 (4H, m), 8.44 (1H, d, J=8.7 Hz).

25 実施例91

3-((6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニル-2(1H)-イソキノリニル)メチル)-1-(2-オキソプロピル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸メチル

実施例 70 で得た 3-((6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニル-2(1H)-イソキノリニル)メチル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸メチルとクロロアセトンから実施例 23 と同様の方法で表題化合物(1.82 g, 45%)を得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.60 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.96 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 2.18 (3H, s), 3.79 (3H, s), 5.25 (2H, s), 5.33 (2H, s), 6.94 (1H, s), 7.19-7.33 (3H, m), 7.40-7.54 (4H, m), 8.47 (1H, d, $J=8.7$ Hz).

実施例 92

- 3-((6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニル-2(1H)-イソキノリニル)メチル)-1-(2-オキソプロピル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸
- 10

- 実施例 91 で得た 3-((6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニル-2(1H)-イソキノリニル)メチル)-1-(2-オキソプロピル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸メチルから実施例 71 と同様の方法で表題
- 15 化合物 (1.75 g, 73%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.62 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.00 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 2.18 (3H, s), 5.26 (2H, s), 5.34 (2H, s), 7.11 (1H, s), 7.24-7.30 (3H, m), 7.41-7.57 (4H, m), 8.52 (1H, d, $J=8.7$ Hz).

実施例 93

- 3-((6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニル-2(1H)-イソキノリニル)メチル)-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸メチル
- 20

- 実施例 70 で得た 3-((6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニル-2(1H)-イソキノリニル)メチル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸メチル (450 mg) のトルエン (50 ml) 溶液に 2,2-ジフルオロエタノール (0.09 ml) とトリブチルホスフィン (0.50 ml) を添加後、1,1-(アゾジカルボニル)ジピペリジン (505 mg) を加えた。室温で 24 時間攪拌し、不溶物を濾過で取り除いた後に酢酸エチルと水に分配した。有機層を 1 規定塩酸、重曹水、食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムを加えて乾燥し
- 25

た。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ n -ヘキサン／酢酸エチル＝4／1→1／1）で精製することで表題化合物（380 mg，74%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.66 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 2.06 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 3.86 (3H, s), 4.85 (2H, td, $J=13.1, 4.4$ Hz), 5.27 (2H, s), 6.05 (1H, tt, $J=55.7, 4.4$ Hz), 6.99 (1H, s), 7.23-7.31 (3H, m), 7.42-7.52 (4H, m), 8.46 (1H, d, $J=8.7$ Hz).

実施例 9 4

3-((6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニル-2-(1H)-イソキノリニル)メチル)-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸

実施例 9 3 で得た 3-((6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニル-2-(1H)-イソキノリニル)メチル)-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸メチルから実施例 7 1 と同様の方法で表題化合物（280 mg，78%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.70 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 2.14 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 4.86 (2H, td, $J=13.1, 4.4$ Hz), 5.30 (2H, s), 6.06 (1H, tt, $J=55.6, 4.4$ Hz), 7.18 (1H, s), 7.24-7.30 (3H, m), 7.45-7.55 (4H, m), 8.55 (1H, d, $J=8.5$ Hz).

実施例 9 5

3-((6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニル-2-(1H)-イソキノリニル)メチル)-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド

実施例 9 4 で得た 3-((6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニル-2-(1H)-イソキノリニル)メチル)-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸と飽和アンモニア水から実施例 6 4 と同様の方法で表題化合物（94 mg，67%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.70 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.14 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 4.85 (2H, td, $J=13.2, 4.3$ Hz), 5.25 (2H, s), 5.49 (1H, s), 5.82-6.35 (2H, m), 6.81 (1H, s), 7.23-7.30 (3H, m), 7.43-7.53 (4H, m), 8.43 (1H, d, $J=8.5$ Hz).

実施例 9 6

3-((6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニル-2 (1H)-イソキノリニル)メチル)-N-シクロプロピル-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド

- 5 実施例 9 4 で得た 3-((6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニル-2 (1H)-イソキノリニル)メチル)-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸とシクロプロピルアミンから実施例 6 4 と同様の方法で表題化合物 (96 mg, 64%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.54-0.63 (2H, m), 0.69 (3H, t, J=7.1 Hz), 0.79-0.90 (2H, m), 2.13 (2H, q, J=7.1 Hz), 2.74-2.82 (1H, m), 4.83 (2H, td, J=13.2, 4.3 Hz), 5.23 (2H, s), 5.89-6.41 (2H, m), 6.71 (1H, s), 7.22-7.30 (3H, m), 7.42-7.52 (4H, m), 8.41 (1H, d, J=8.7 Hz).

実施例 9 7

- 3-((6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニル-2 (1H)-イソキノリニル)メチル)-1-(2-オキソプロピル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド

20 実施例 9 2 で得た 3-((6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニル-2 (1H)-イソキノリニル)メチル)-1-(2-オキソプロピル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸と飽和アンモニア水から実施例 6 4 と同様の方法で表題化合物 (160 mg, 41%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.50 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.47 (3H, s), 2.02 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.12-4.23 (2H, m), 5.18 (2H, s), 6.08 (1H, s), 6.59 (1H, s), 7.10 (1H, d, J=2.1 Hz), 7.28-7.39 (3H, m), 7.47-7.78 (4H, m), 8.38 (1H, d, J=8.6 Hz).

実施例 9 8

- 25 3-((6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニル-2 (1H)-イソキノリニル)メチル)-N-シクロプロピル-1-(2-オキソプロピル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド

実施例 9 2 で得た 3-((6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニル-2 (1H)-イソキノリニル)メチル)-1-(2-オキソプロピル)-

ー 1 H-ピラゾールー 5-カルボン酸とシクロプロピルアミンから実施例 6 4 と同様の方法で表題化合物 (1 7 4 m g, 4 1 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.51-0.58 (2H, m), 0.63 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 0.74-0.86 (2H, m), 2.03 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 2.18 (3H, s), 2.68-2.77 (1H, m), 5.22-5.33 (4H, m), 6.27 (1H, s), 6.69 (1H, s), 7.19-7.32 (3H, m), 7.41-7.51 (4H, m), 8.42 (1H, d, $J=8.7$ Hz).

実施例 9 9

6-クロロ-2-((5-(メチルスルホニル)-1-(2-オキソプロピル)-1 H-ピラゾール-3-イル)メチル)-4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリン-1 (2 H)-オン

実施例 8 9 で得た 6-クロロ-2-((5-(メチルスルホニル)-1 H-ピラゾール-3-イル)メチル)-4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリン-1 (2 H)-オンとクロロアセトンから実施例 2 3 と同様の方法で表題化合物 (8 0 m g, 3 0 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.62 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.94 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 2.24 (3H, s), 3.11 (3H, s), 5.23-5.34 (4H, m), 7.00 (1H, s), 7.24-7.30 (3H, m), 7.43-7.53 (4H, m), 8.46 (1H, d, $J=8.7$ Hz).

実施例 1 0 0

6-クロロ-2-((1-(2, 2-ジフルオロエチル)-5-(メチルスルホニル)-1 H-ピラゾール-3-イル)メチル)-4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリン-1 (2 H)-オン

実施例 8 9 で得た 6-クロロ-2-((5-(メチルスルホニル)-1 H-ピラゾール-3-イル)メチル)-4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリン-1 (2 H)-オンと 2, 2-ジフルオロエタノールから実施例 9 3 と同様の方法で表題化合物 (8 2 m g, 6 1 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.67 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 2.05 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 3.18 (3H, s), 4.80 (2H, td, $J=13.3, 4.1$ Hz), 5.26 (2H, s), 6.13 (1H, dt, $J=55.6, 4.1$ Hz), 7.03 (1H, s), 7.24-7.31 (3H, m), 7.43-7.56 (4H, m), 8.45 (1H, d, $J=8.7$ Hz).

実施例 101

(3-((6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニル-2 (1 H)-イソキノリニル) メチル)-5-(メチルチオ)-1 H-ピラゾール-1-イル) 酢酸 tert-ブチル

- 5 実施例 88 で得た 6-クロロ-2-((5-(メチルチオ)-1 H-ピラゾール-3-イル) メチル)-4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリン-1 (2 H)-オンとブロモ酢酸 tert-ブチルから実施例 23 と同様の方法で表題化合物 (576 mg, 52%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.59 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.42 (9H, s), 1.97 (2H, q, J=7.0 Hz), 2.34 (3H, s), 4.76 (2H, s), 5.31 (2H, s), 6.40 (1H, s), 7.19-7.33 (3H, m), 7.39-7.51 (4H, m), 8.48 (1H, d, J=8.7 Hz).

実施例 102

(3-((6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニル-2 (1 H)-イソキノリニル) メチル)-5-(メチルスルホニル)-1 H-ピラゾール-1-イル) 酢酸 tert-ブチル

- 15 実施例 101 で得た (3-((6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニル-2 (1 H)-イソキノリニル) メチル)-5-(メチルチオ)-1 H-ピラゾール-1-イル) 酢酸 tert-ブチルから実施例 89 と同様の方法で表題化合物 (443 mg, 79%) を得た。

20 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.63 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.46 (9H, s), 1.96 (2H, q, J=7.1 Hz), 3.17 (3H, s), 5.09 (2H, s), 5.31 (2H, s), 7.00 (1H, s), 7.23-7.31 (3H, m), 7.42-7.52 (4H, m), 8.46 (1H, d, J=8.7 Hz).

実施例 103

(3-((6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニル-2 (1 H)-イソキノリニル) メチル)-5-(メチルスルホニル)-1 H-ピラゾール-1-イル) 酢酸

25 実施例 102 で得た (3-((6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリン-2 (1 H)-イル) メチル)-5-(メチルスルホニル)-1 H-ピラゾール-1-イル) 酢酸 tert-ブチル (400 mg)

に4規定塩酸酢酸エチル溶液(20ml)を0℃で添加後、室温で3時間攪拌した。溶媒を減圧下留去した後にトルエンを加えてもう一度溶媒を減圧留去し表題化合物(219mg, 61%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.63 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.99 (2H, q; J=7.1 Hz), 3.15 (3H, s), 5.19-5.32 (4H, m), 6.99 (1H, s), 7.23-7.31 (3H, m), 7.43-7.54 (4H, m), 8.43 (1H, d, J=8.5 Hz).

実施例104

2-(3-((6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリン-2(1H)-イル)メチル)-5-(メチルスルホニル)-1H-ピラゾール-1-イル)アセトアミド

実施例103で得た(3-((6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリン-2(1H)-イル)メチル)-5-(メチルスルホニル)-1H-ピラゾール-1-イル)酢酸と飽和アンモニア水から実施例64と同様の方法で表題化合物(24mg, 35%)を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 0.66 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.04 (2H, q, J=7.1 Hz), 3.21 (3H, s), 5.16 (2H, s), 5.26 (2H, s), 5.54 (1H, s), 6.03 (1H, s), 7.00 (1H, s), 7.24-7.30 (3H, m), 7.44-7.53 (4H, m), 8.45 (1H, d, J=8.7 Hz).

実施例105

2-(3-((6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリン-2(1H)-イル)メチル)-5-(メチルスルホニル)-1H-ピラゾール-1-イル)-N-シクロプロピルアセトアミド

実施例103で得た(3-((6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリン-2(1H)-イル)メチル)-5-(メチルスルホニル)-1H-ピラゾール-1-イル)酢酸とシクロプロピルアミンから実施例64と同様の方法で表題化合物(76mg, 99%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.48-0.60 (2H, m), 0.66 (3H, t, J=7.2 Hz), 0.72-0.81 (2H, m), 2.02 (2H, q, J=7.2 Hz), 2.62-2.73 (1H, m), 3.24 (3H, s), 5.05 (2H, s), 5.25 (2H, s), 6.01 (1H, s), 6.99 (1H, s), 7.23-7.31 (3H, m), 7.43-7.53 (4H, m), 8.46 (1H, d, J=8.5 Hz).

実施例 106

2-((6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリン-2(1H)-イル)メチル)-5-(メチルスルホニル)-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)アセトアミド

- 5 実施例 103 で得た (3-((6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリン-2(1H)-イル)メチル)-5-(メチルスルホニル)-1H-ピラゾール-1-イル)酢酸と 2,2,2-トリフルオロエチルアミンから実施例 64 と同様の方法で表題化合物 (79 mg, 99%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.67 (3H, t, J=7.2 Hz), 2.07 (2H, q, J=7.2 Hz), 3.16 (3H, s), 3.84-4.02 (2H, m), 5.14-5.30 (4H, m, J=5.7 Hz), 6.81 (1H, t, J=6.3 Hz), 7.01 (1H, s), 7.21-7.34 (3H, m), 7.40-7.57 (4H, m), 8.44 (1H, d, J=8.5 Hz).

実施例 107

- 6-クロロ-2-((1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-5-(メチルスルホニル)-1H-ピラゾール-3-イル)メチル)-4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリン-1(2H)-オン

実施例 99 で得た 6-クロロ-2-((5-(メチルスルホニル)-1-(2-オキソプロピル)-1H-ピラゾール-3-イル)メチル)-4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリン-1(2H)-オン (2.10 g) の THF (40 ml) 溶液にメチルマグネシウムブロミド THF 溶液 (1M) (14 ml) を 78℃ で添加後、その温度で 3 時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、室温でしばらく攪拌した後に酢酸エチルで抽出した。有機層を重曹水、食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムを加えて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=4/1→1/1) で精製し表題化合物 (820 mg, 38%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.70 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.21 (6H, s), 2.11 (2H, q, J=7.2 Hz), 3.20 (3H, s), 3.40 (1H, s), 4.41 (2H, s), 5.22 (2H, s), 6.97 (1H, s), 7.24-7.31 (3H, m), 7.44-7.53 (4H, m), 8.44 (1H, d, J=8.5 Hz).

実施例 108

3-((6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリン-2(1H)-イル)メチル)-1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド

実施例97で得た3-((6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロ
5 ピオニル-2(1H)-イソキノリニル)メチル)-1-(2-オキソプロピル)-
1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(246mg)のTHF(10ml)
溶液に水素化ナトリウム(60%)(50mg)を室温で添加後30分間攪拌した。
メチルマグネシウムブロミドTHF溶液(1M)(1ml)を-78℃で添加後、
その温度で3時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、室温でしばら
10 く攪拌した後に酢酸エチルで抽出した。有機層を重曹水、食塩水で洗浄後、硫酸
ナトリウムを加えて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムク
ロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=4/1→2/3)で精製し表題
化合物(21mg, 9%)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 0.71(3H, t, J=7.1 Hz), 1.16(6H, s), 2.18(2H, q, J=7.1
15 Hz), 4.17(1H, s), 4.48(2H, s), 5.21(2H, s), 5.91(1H, s), 6.47(1H, s),
6.85(1H, s), 7.22-7.31(3H, m), 7.42-7.52(4H, m), 8.39(1H, d, J=8.7 Hz).
参考例27

6-クロロ-2-((3-(メトキシカルボニル)-1H-ピラゾール-5-イル)メチル)-1-オキソ-4-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3
20 -カルボン酸メチル

グリシンメチルエステル塩酸塩(2.12g)とトリエチルアミン(4.7ml)のエタノール(110ml)溶液に参考例17で得た5-ホルミル-1H-
ピラゾール-3-カルボン酸エチル(1.89g)を加え室温で1時間攪拌した
後に水素化ホウ素ナトリウム(426mg)を氷冷下で加え、室温で更に2時間
25 攪拌した。1規定塩酸を加え溶媒を減圧下留去し、残渣を水と酢酸エチルで分配
した。酢酸エチル層を食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムを加えて乾燥した。溶媒
を減圧下留去して得られた残渣のトルエン(50ml)懸濁液に、N-エチルジ
イソプロピルアミン(5.6ml)を添加後、2-ベンゾイル-4-安息香酸ク
ロリド(3.0g)のトルエン(50ml)懸濁液を加えた。90℃で2時間攪

5 拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムを加えて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン／酢酸エチル＝9／1→4／6）で精製して得たアモルファス（1.94 g）をメタノール（20 ml）に溶解し、ナトリウム メタノラート（4.8 M、1.64 ml）を加えて、16時間室温で攪拌した。

反応液を酢酸エチルと1規定塩酸で分配し、有機層を食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムを加え乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた残渣のピリジン（5.0 ml）溶液にトリクロロアセチルクロリド（0.65 ml）と4-ジメチルアミノピリジン（10 mg）を加え、室温で6時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと1規定塩酸で分配し、有機層を1規定塩酸、食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムを加え乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン／酢酸エチル＝9／1→4／6）で精製することで表題化合物（1.12 g、21%）を得た。

15 ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ: 3.37 (3H, s), 3.76 (1.2H, s), 3.80 (1.8H, s), 5.26 (2H, s), 6.59 (0.4H, s), 6.69 (0.6H, s), 7.07 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.25-7.38 (2H, m), 7.46-7.57 (3H, m), 7.70 (1H, dd, J=8.5, 1.5 Hz), 8.38 (1H, d, J=8.5 Hz), 13.55 (0.4H, s), 13.88 (0.6H, s).

参考例 28

20 6-クロロ-2-((5-(メトキシカルボニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メチル)-1-オキソ-4-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-カルボン酸メチル

参考例 27 で得た 6-クロロ-2-((3-(メトキシカルボニル)-1H-ピラゾール-5-イル)メチル)-1-オキソ-4-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-カルボン酸メチルとヨウ化メタンから実施例 23 と同様の方法で表題化合物（230 mg、27%）を得た。

25 ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ: 3.39 (3H, s), 3.79 (3H, s), 4.01 (3H, s), 5.22 (2H, s), 6.71 (1H, s), 7.07 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.26-7.35 (2H, m), 7.44-7.55 (3H, m), 7.70 (1H, dd, J=8.5, 2.0 Hz), 8.38 (1H, d, J=8.5 Hz).

参考例 29

5-((6-クロロ-3-(メトキシカルボニル)-1-オキソ-4-フェニル
イソキノリン-2(1H)-イル)メチル)-1H-ピラゾール-3-カルボン
酸

- 5 参考例 27 で得た 6-クロロ-2-((3-(メトキシカルボニル)-1H-
ピラゾール-5-イル)メチル)-1-オキソ-4-フェニル-1,2-ジヒド
ロイソキノリン-3-カルボン酸メチルから実施例 71 と同様の方法で表題化合
物 (51 mg、22%) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 3.77 (3H, s), 4.35 (1H, s), 5.26 (2H, s), 6.66 (1H, s),
10 6.99 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.33-7.39 (2H, m), 7.44-7.53 (3H, m), 7.60 (1H, d,
J=8.0 Hz), 8.29-8.34 (1H, m, J=8.5 Hz), 13.78 (1H, s).

参考例 30

- 3-((6-クロロ-3-(メトキシカルボニル)-1-オキソ-4-フェニル
イソキノリン-2(1H)-イル)メチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-
15 5-カルボン酸

参考例 28 で得た 6-クロロ-2-((5-(メトキシカルボニル)-1-メ
チル-1H-ピラゾール-3-イル)メチル)-1-オキソ-4-フェニル-1,
2-ジヒドロイソキノリン-3-カルボン酸メチルから実施例 71 と同様の方法
で表題化合物 (100 mg、49%) を得た。

- 20 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 3.38 (3H, s), 3.99 (3H, s), 5.22 (2H, s), 6.64 (1H, s),
7.07 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.28-7.34 (2H, m), 7.45-7.55 (3H, m), 7.70 (1H, dd,
J=8.5, 2.0 Hz), 8.38 (1H, d, J=8.5 Hz), 13.39 (1H, s).

参考例 31

- 6-クロロ-2-((5-((シクロプロピルアミノ)カルボニル)-1-メチ
ル-1H-ピラゾール-3-イル)メチル)-1-オキソ-4-フェニル-1,
25 2-ジヒドロイソキノリン-3-カルボン酸メチル

参考例 30 で得た 3-((6-クロロ-3-(メトキシカルボニル)-1-オ
キソ-4-フェニルイソキノリン-2(1H)-イル)メチル)-1-メチル-

1 H-ピラゾール-5-カルボン酸とシクロプロピルアミンから実施例 6 4 と同様の方法で表題化合物 (8 2 m g、7 9 %) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 0.47-0.54 (2H, m), 0.61-0.69 (2H, m), 2.71-2.78 (1H, m), 3.37 (3H, s), 3.97 (3H, s), 5.22 (2H, s), 6.72 (1H, s), 7.07 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.26-7.31 (2H, m), 7.47-7.55 (3H, m), 7.71 (1H, dd, J=8.5, 2.0 Hz), 8.37-8.43 (2H, m).

参考例 3 2

2-((5-(アミノカルボニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メチル)-6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-1, 2-ジヒドロイソキノリン-3-カルボン酸メチル

参考例 3 0 で得た 3-((6-クロロ-3-(メトキシカルボニル)-1-オキソ-4-フェニルイソキノリン-2(1H)-イル)メチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸と飽和アンモニウム水から実施例 6 4 と同様の方法で表題化合物 (5 5 m g、5 4 %) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 3.38 (3H, s), 4.03 (3H, s), 5.24 (2H, s), 7.09 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.19 (1H, s), 7.28-7.34 (2H, m), 7.46-7.57 (3H, m), 7.72 (1H, dd, J=8.5, 3.0 Hz), 8.40 (1H, d, J=8.5 Hz), 9.15 (1H, s), 11.59 (1H, s).

実施例 1 0 9 から実施例 1 2 4 は実施例 7 3 で得た 3-((6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニル-2(1H)-イソキノリニル)メチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸と対応する各種アミンから実施例 6 4 と同様の方法で表題化合物を得た。

実施例 1 0 9

3-((6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニル-2(1H)-イソキノリニル)メチル)-N, N, 1-トリメチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド

7 2 m g、4 5 %

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.66 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.04 (2H, q, J=7.1 Hz), 3.03-3.13 (6H, m), 3.86 (3H, s), 5.29 (2H, s), 6.44 (1H, s), 7.20-7.30 (3H, m), 7.41-7.51 (4H, m), 8.44 (1H, d, J=8.7 Hz).

実施例 1 1 0

3-[(6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリン-2(1H)-イル)メチル]-N-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド

5 15 mg、25%

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.71 (3H, t, J=7.1 Hz), 0.91 (6H, s), 2.12 (2H, q, J=7.1 Hz), 3.18-3.26 (4H, m), 3.68 (1H, t, J=6.8 Hz), 4.05 (3H, s), 5.23 (2H, s), 6.65-6.75 (2H, m), 7.22-7.31 (3H, m), 7.43-7.52 (4H, m), 8.40 (1H, d, J=8.5 Hz).

10 実施例 1 1 1

3-((6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニル-2(1H)-イソキノリニル)メチル)-1-メチル-N-(2-(4-モルホリニル)エチル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド

31 mg、28%

15 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.69 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.12 (2H, q, J=7.1 Hz), 2.44-2.50 (4H, m), 2.54 (2H, t, J=5.9 Hz), 3.45 (2H, dd, J=5.9, 5.5 Hz), 3.67-3.76 (4H, m), 4.05 (3H, s), 5.25 (2H, s), 6.51 (1H, s), 6.61 (1H, s), 7.24-7.29 (3H, m), 7.44-7.52 (4H, m), 8.45 (1H, d, J=8.5 Hz).

実施例 1 1 2

20 6-クロロ-2-((1-メチル-5-((4-メチル-1-ピペラジニル)カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル)メチル)-4-フェニル-3-プロピオニル-1(2H)-イソキノリノン

58 mg、55%

25 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.66 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.04 (2H, q, J=7.1 Hz), 2.32 (3H, s), 2.34-2.48 (4H, m), 3.53-3.80 (4H, m), 3.84 (3H, s), 5.28 (2H, s), 6.38 (1H, s), 7.21-7.30 (3H, m), 7.41-7.51 (4H, m), 8.45 (1H, d, J=8.3 Hz).

実施例 1 1 3

6-クロロ-2-((1-メチル-5-((4-(2-ピリジニル)-1-ピペラジニル)カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル)メチル)-4-フェニ

ルー 3-プロピオニル-1 (2H) -イソキノリノン

67 mg、56%

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.67 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.06 (2H, q, J=7.1 Hz), 3.52-3.93 (8H, m), 3.87 (3H, s), 5.29 (2H, s), 6.43 (1H, s), 6.63-6.72 (2H, m), 7.21-7.31 (3H, m), 7.43-7.56 (5H, m), 8.18-8.23 (1H, m), 8.45 (1H, d, J=8.7 Hz).

実施例 114

6-クロロ-2-((5-((4-ヒドロキシ-1-ピペリジニル)カルボニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メチル)-4-フェニル-3-プロピオニル-1 (2H) -イソキノリノン

10 62 mg、59%

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.66 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.45-1.72 (2H, m), 1.84-1.99 (2H, m), 2.04 (2H, q, J=7.1 Hz), 3.30-3.45 (2H, m), 3.83 (3H, s), 3.95-4.11 (2H, m), 5.29 (2H, s), 6.38 (1H, s), 7.21-7.30 (3H, m), 7.41-7.51 (4H, m), 8.44 (1H, d, J=8.7 Hz).

15 実施例 115

6-クロロ-2-((5-((3-ヒドロキシ-1-ピペリジニル)カルボニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メチル)-4-フェニル-3-プロピオニル-1 (2H) -イソキノリノン

45 mg、42%

20 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.66 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.64-1.81 (2H, m), 1.81-1.96 (2H, m), 2.05 (2H, q, J=7.1 Hz), 3.53 (3H, s), 3.77-3.91 (5H, m), 5.29 (2H, s), 6.40 (1H, s), 7.22-7.29 (3H, m), 7.42-7.52 (4H, m), 8.44 (1H, d, J=8.5 Hz).

実施例 116

3-((6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニル-2 (1H) -イソキノリニル)メチル)-N-(2-ヒドロキシエチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド

61 mg、62%

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.68 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.09 (2H, q, J=7.0 Hz), 3.46-3.57 (2H, m), 3.70-3.82 (2H, m), 4.05 (3H, s), 5.21 (2H, s), 6.57 (1H, t, J=5.6

Hz), 6.65 (1H, s), 7.22-7.31 (3H, m), 7.42-7.51 (4H, m), 8.42 (1H, d, J=8.7 Hz).

実施例 1 1 7

3 - [(6 - クロロ - 1 - オキソ - 4 - フェニル - 3 - プロピオニルイソキノリン - 2 (1H) - イル) メチル] - N - (2 - ヒドロキシプロピル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド

64 mg、63%

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.68 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.21 (3H, d, J=6.4 Hz), 2.08 (2H, q, J=7.1 Hz), 2.37 (1H, d, J=4.3 Hz), 3.10-3.21 (1H, m), 3.51-3.63 (1H, m), 3.92-4.02 (1H, m), 4.04 (3H, s), 5.22 (2H, s), 6.50-6.58 (1H, m), 6.64 (1H, s), 7.22-7.31 (3H, m), 7.42-7.52 (4H, m), 8.43 (1H, d, J=8.9 Hz).

実施例 1 1 8

3 - [(6 - クロロ - 1 - オキソ - 4 - フェニル - 3 - プロピオニルイソキノリン - 2 (1H) - イル) メチル] - N - (2 - シアノエチル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド

17 mg、17%

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.71 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.11 (2H, q, J=7.1 Hz), 2.69 (2H, t, J=6.3 Hz), 3.63 (2H, dt, J=6.3 Hz), 4.06 (3H, s), 5.23 (2H, s), 6.44 (1H, t, J=6.3 Hz), 6.69 (1H, s), 7.23-7.31 (3H, m), 7.43-7.52 (4H, m), 8.44 (1H, d, J=8.5 Hz).

実施例 1 1 9

6 - クロロ - 2 - { [1 - メチル - 5 - (ピペリジン - 1 - イルカルボニル) - 1H - ピラゾール - 3 - イル] メチル } - 4 - フェニル - 3 - プロピオニルイソキノリン - 1 (2H) - オン

23 mg、22%

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.65 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.54-1.70 (6H, m), 2.02 (2H, q, J=7.0 Hz), 3.43-3.56 (2H, m), 3.58-3.71 (2H, m), 3.82 (3H, s), 5.29 (2H, s), 6.36 (1H, s), 7.21-7.29 (3H, m), 7.41-7.51 (4H, m), 8.45 (1H, d, J=8.7 Hz).

実施例 1 2 0

6-クロロ-2- { [1-メチル-5-(モルホリン-4-イルカルボニル)-
1H-ピラゾール-3-イル] メチル} -4-フェニル-3-プロピオニルイソ
キノリン-1 (2H) -オン

68 mg、65%

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.67 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 2.06 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 3.69 (8H, s), 3.86 (3H, s), 5.27 (2H, s), 6.40 (1H, s), 7.21-7.30 (3H, m), 7.42-7.51 (4H, m), 8.44 (1H, d, $J=8.5$ Hz).

実施例 121

- 6-クロロ-2- { [1-メチル-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)-
10 1H-ピラゾール-3-イル] メチル} -4-フェニル-3-プロピオニルイソ
キノリン-1 (2H) -オン

64 mg、64%

- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.67 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.89-1.98 (4H, m), 2.04 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 3.53-3.65 (4H, m), 3.95 (3H, s), 5.29 (2H, s), 6.54 (1H, s),
15 7.21-7.30 (3H, m), 7.41-7.51 (4H, m), 8.45 (1H, d, $J=8.5$ Hz).

実施例 122

3- [(6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリ
ン-2 (1H) -イル) メチル] -N- (2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチルエ
チル) -1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド

- 20 86 mg、83%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.70 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.36 (6H, s), 2.11 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 3.64 (2H, d, $J=6.2$ Hz), 3.97 (1H, t, $J=6.2$ Hz), 4.02 (3H, s), 5.23 (2H, s), 6.02 (1H, s), 6.59 (1H, s), 7.23-7.30 (3H, m), 7.43-7.52 (4H, m), 8.45 (1H, d, $J=8.5$ Hz).

25 実施例 123

3- [(6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリ
ン-2 (1H) -イル) メチル] -1-メチル-N- (2-ピリジン-3-イル
エチル) -1H-ピラゾール-5-カルボキサミド

60 mg、55%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.70 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 2.12 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 2.89 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 3.56–3.68 (2H, m), 4.04 (3H, s), 5.21 (2H, s), 6.12 (1H, s), 6.55 (1H, s), 7.21–7.30 (4H, m), 7.43–7.56 (5H, m), 8.39–8.49 (3H, m).

実施例 1 2 4

5 3-[(6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリン-2 (1H) -イル) メチル] -1-メチル-N-[2-(メチルスルホニル) エチル] -1H-ピラゾール-5-カルボキサミド

55 mg、49%

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.68 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 2.08 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 2.98 (3H, s), 3.27–3.33 (2H, m), 3.89 (2H, q, $J=6.0$ Hz), 4.05 (3H, s), 5.23 (2H, s), 6.65 (1H, s), 6.82 (1H, t, $J=5.7$ Hz), 7.21–7.33 (3H, m), 7.44–7.51 (4H, m), 8.43 (1H, d, $J=8.5$ Hz).

実施例 1 2 5

15 3-[(6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリン-2 (1H) -イル) メチル] -1-エチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸 sec-ブチル

実施例 6 9 と同様の反応で最終工程の溶媒として sec-ブタノールとトルエンの混合溶媒を用いることで表題化合物 (1.54 g, 34%) を得た。

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.72 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 0.93 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.31 (3H, d, $J=6.2$ Hz), 1.58–1.73 (2H, m), 2.10 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 5.01–5.14 (1H, m), 5.21 (2H, s), 6.84 (1H, s), 7.23–7.31 (3H, m), 7.44–7.54 (4H, m), 8.46 (1H, d, $J=8.7$ Hz).

実施例 1 2 6

25 3-[(6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリン-2 (1H) -イル) メチル] -1-エチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸 sec-ブチル

実施例 1 2 5 で得た 3-[(6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリン-2 (1H) -イル) メチル] -1-エチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸 sec-ブチルとヨウ化エタンから実施例 2 3 と同様の

方法で表題化合物 (443 mg, 72%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.66 (3H, t, J=7.1 Hz), 0.93 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.28 (3H, d, J=6.2 Hz), 1.34 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.52-1.79 (2H, m), 2.03 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.48 (2H, q, J=7.2 Hz), 4.94-5.05 (1H, m), 5.22-5.36 (2H, m), 6.87 (1H, s), 7.19-7.34 (3H, m), 7.41-7.51 (4H, m), 8.48 (1H, d, J=8.7 Hz).

実施例 127

3-[(6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリン-2(1H)-イル)メチル]-1-エチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸

10 実施例 126 で得た 3-[(6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリン-2(1H)-イル)メチル]-1-エチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸 s e c-ブチルから実施例 71 と同様の方法で表題化合物 (252 mg, 70%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.69 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.35 (3H, t, J=7.2 Hz), 2.10 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.50 (2H, q, J=7.2 Hz), 5.31 (2H, s), 7.07 (1H, s), 7.21-7.33 (3H, m), 7.43-7.54 (4H, m), 8.55 (1H, d, J=8.7 Hz).

実施例 128 から実施例 130 は、実施例 127 で得た 3-[(6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリン-2(1H)-イル)メチル]-1-エチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸と対応する各種アミンから実施例 64 と同様の方法で表題化合物を得た。

実施例 128

3-[(6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリン-2(1H)-イル)メチル]-1-エチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド

25 34 mg, 49%

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.69 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.35 (3H, t, J=7.2 Hz), 2.10 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.49 (2H, q, J=7.2 Hz), 5.26 (2H, s), 5.41 (1H, s), 5.86 (1H, s), 6.67 (1H, s), 7.23-7.30 (3H, m), 7.39-7.56 (4H, m), 8.45 (1H, d, J=8.7 Hz).

実施例 1 2 9

3-[(6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリン-2(1H)-イル)メチル]-1-エチル-N-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド

5 45 mg、63%

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.68 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.35 (3H, t, J=7.2 Hz), 2.07 (2H, q, J=7.1 Hz), 2.91 (3H, d, J=5.1 Hz), 4.48 (2H, q, J=7.2 Hz), 5.25 (2H, s), 5.96-6.09 (1H, m), 6.58 (1H, s), 7.22-7.30 (3H, m), 7.42-7.52 (4H, m), 8.44 (1H, d, J=8.7 Hz).

10 実施例 1 3 0

3-[(6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリン-2(1H)-イル)メチル]-1-エチル-N,N-ジメチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド

34 mg、47%

15 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.65 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.34 (3H, t, J=7.2 Hz), 2.03 (2H, q, J=7.1 Hz), 3.02-3.11 (6H, m), 4.17 (2H, q, J=7.2 Hz), 5.31 (2H, s), 6.41 (1H, s), 7.17-7.32 (3H, m), 7.41-7.52 (4H, m), 8.45 (1H, d, J=8.5 Hz).

実施例 1 3 1

20 3-[(6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリン-2(1H)-イル)メチル]-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸エチル

実施例 6 9 で得た 3-[(6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリン-2(1H)-イル)メチル]-1-エチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸エチルと 2-ヨウ化プロパンから実施例 2 3 と同様の方法
25 で表題化合物 (276 mg, 56%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.68 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.30-1.40 (9H, m), 2.12 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.28 (2H, q, J=7.0 Hz), 5.27 (2H, s), 5.35-5.50 (1H, m), 6.92 (1H, s), 7.20-7.29 (3H, m), 7.41-7.50 (4H, m), 8.47 (1H, d, J=8.5 Hz).

実施例 1 3 2

3-[(6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリン-2 (1H)-イル)メチル]-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸

実施例126で得た3-[(6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロ
5 ピオニルイソキノリン-2 (1H)-イル)メチル]-1-エチル-1H-ピラ
ゾール-5-カルボン酸s e c-ブチルから実施例71と同様の方法で表題化合
物 (130mg, 70%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.73 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.39 (6H, d, J=6.6 Hz), 2.20 (2H,
q, J=7.0 Hz), 5.30 (2H, s), 5.40-5.54 (1H, m), 7.14 (1H, s), 7.23-7.30 (3H,
10 m), 7.41-7.59 (4H, m), 8.58 (1H, d, J=8.7 Hz).

実施例133と実施例134は、実施例132で得た3-[(6-クロロ-1-
オキソ-4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリン-2 (1H)-イル)メ
チル]-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸と対応する各種
アミンから実施例64と同様の方法で表題化合物を得た。

15 実施例133

3-[(6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリ
ン-2 (1H)-イル)メチル]-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-
カルボキサミド

19mg、40%

20 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.72 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.37 (6H, d, J=6.8 Hz), 2.18 (2H,
q, J=7.1 Hz), 5.25 (2H, s), 5.46 (2H, m), 5.90 (1H, s), 6.70 (1H, s), 7.21-7.30
(3H, m), 7.42-7.53 (4H, m), 8.45 (H, d, J=8.7 Hz).

実施例134

3-[(6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリ
25 ン-2 (1H)-イル)メチル]-1-イソプロピル-N-メチル-1H-ピラ
ゾール-5-カルボキサミド

16mg、33%

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.71 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.37 (6H, d, J=6.8 Hz), 2.17 (2H,
q, J=7.1 Hz), 2.90 (3H, d, J=5.1 Hz), 5.24 (2H, s), 5.34-5.48 (1H, m),

6.03–6.16 (1H, m), 6.62 (1H, s), 7.20–7.30 (3H, m), 7.38–7.55 (4H, m), 8.43 (1H, d, J=8.5 Hz).

実施例 135

1 – (2 – {[t e r t – ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} エチル) – 3 – [(6
5 – クロロ – 1 – オキシ – 4 – フェニル – 3 – プロピオニルイソキノリン – 2 (1
H) – イル) メチル] – 1 H – ピラゾール – 5 – カルボン酸エチル

実施例 69 で得た 3 – [(6 – クロロ – 1 – オキシ – 4 – フェニル – 3 – プロピ
オニルイソキノリン – 2 (1 H) – イル) メチル] – 1 – エチル – 1 H – ピラゾ
ール – 5 – カルボン酸エチルと 2 – {[t e r t – ブチル (ジメチル) シリル] オ
10 キシ}エタノールから実施例 93 と同様の方法で表題化合物 (278 mg, 27%)
を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: -0.12 (6H, s), 0.65 (3H, t, J=7.1 Hz), 0.76 (9H, s), 1.32
(3H, t, J=7.2 Hz), 2.07 (2H, q, J=7.1 Hz), 3.83 (2H, t, J=6.0 Hz), 4.26 (2H,
q, J=7.2 Hz), 4.57 (2H, t, J=6.0 Hz), 5.25 (2H, s), 6.87 (1H, s), 7.20–7.30
15 (3H, m), 7.41–7.49 (4H, m), 8.45 (1H, d, J=8.5 Hz).

実施例 136

3 – [(6 – クロロ – 1 – オキシ – 4 – フェニル – 3 – プロピオニルイソキノリン
– 2 (1 H) – イル) メチル] – 1 – (2 – ヒドロキシエチル) – 1 H – ピラゾ
ール – 5 – カルボン酸

20 実施例 135 で得た 1 – (2 – {[t e r t – ブチル (ジメチル) シリル] オキ
シ} エチル) – 3 – [(6 – クロロ – 1 – オキシ – 4 – フェニル – 3 – プロピオニ
ルイソキノリン – 2 (1 H) – イル) メチル] – 1 H – ピラゾール – 5 – カルボ
ン酸エチルから実施例 71 と同様の方法で表題化合物 (115 mg, 57%) を
得た。

25 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 0.50 (3H, t, J=7.0 Hz), 2.02 (2H, q, J=7.0 Hz), 3.61 (2H,
t, J=6.0 Hz), 4.45 (2H, t, J=6.0 Hz), 5.13 (2H, s), 6.59 (1H, s), 7.09 (1H,
d, J=2.1 Hz), 7.28–7.35 (2H, m), 7.46–7.57 (3H, m), 7.68 (1H, dd, J=8.7, 2.1
Hz), 8.38 (1H, d, J=8.7 Hz).

実施例 137

6-クロロ-2-[(5-ニトロ-1H-ピラゾール-3-イル)メチル]-4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリン-1(2H)-オン

参考例49で得た1-{[(5-ニトロ-1H-ピラゾール-3-イル)メチル]アミノ}ブタン-2-オールから実施例69と同様の方法で表題化合物(854 mg, 50%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.82 (3H, t, J=7.2 Hz), 2.20 (2H, q, J=7.2 Hz), 5.05 (2H, s), 6.98 (1H, s), 7.25-7.32 (3H, m), 7.48-7.61 (4H, m), 8.46 (1H, d, J=8.3 Hz), 11.74 (1H, s).

実施例138

10 6-クロロ-2-[(1-メチル-5-ニトロ-1H-ピラゾール-3-イル)メチル]-4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリン-1(2H)-オン

実施例137で得た6-クロロ-2-[(5-ニトロ-1H-ピラゾール-3-イル)メチル]-4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリン-1(2H)-オンとヨウ化メタンから実施例23と同様の方法で表題化合物(203 mg, 26%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.71 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.15 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.15 (3H, s), 5.19 (2H, s), 7.15 (1H, s), 7.24-7.31 (3H, m), 7.40-7.62 (4H, m), 8.44 (1H, d, J=8.5 Hz).

実施例139

20 3-[(6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリン-2(1H)-イル)メチル]-N-メトキシ-N,1-ジメチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド

実施例73で得た3-((6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニル-2(1H)-イソキノリニル)メチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸とN,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩から実施例64と同様の方法で表題化合物(719 mg, 84%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.65 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.02 (3H, q, J=7.1 Hz), 3.31 (3H, s), 3.65 (3H, s), 3.99 (3H, s), 5.31 (2H, s), 6.79 (1H, s), 7.21-7.31 (3H, m), 7.47 (4H, m), 8.46 (1H, d, J=8.5 Hz).

実施例 1 4 0

2-[(5-アセチル-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メチル]-6-クロロ-4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリン-1(2H)-オン

- 実施例 1 4 0 で得た 3-[(6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロ
 5 ピオニルイソキノリン-2(1H)-イル)メチル]-N-メトキシ-N, 1-ジメチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド (641 mg) の THF (10 ml) 溶液にアルゴン雰囲気下、0℃においてメチルマグネシウムクロリド THF 溶液 (1M) (1.56 ml) を添加後、その温度で 2 時間撹拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルと水で分配した。有機層を 1 規定塩酸、
 10 重曹水、食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムを加えて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=4/1→1/1) で精製し表題化合物 (406 mg, 70%) を得た。
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.69 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.10 (2H, q, J=7.1 Hz), 2.47 (3H, s), 4.03 (3H, s), 5.25 (2H, s), 6.91 (1H, s), 7.22-7.32 (3H, m), 7.42-7.52
 15 (4H, m), 8.46 (1H, d, J=8.5 Hz).

実施例 1 4 1

酢酸 2-{3-[(6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリン-2(1H)-イル)メチル]-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル}-2-オキソエチル

- 20 実施例 1 3 9 で得た 2-[(5-アセチル-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メチル]-6-クロロ-4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリン-1(2H)-オン (360 mg) のジクロロメタン (10 ml) 溶液にトリエチルアミン (0.41 ml) とトリフルオロメタンスルホン酸 *tert*-ブチルジメチルシリルを 0℃において添加後、その温度で 4 時間撹拌した。重曹水を加え、ジクロロメタンで抽出し、有機層を重曹水、食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムを加えて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をジクロロメタン (20 ml) に溶解し、四酢酸鉛 (488 mg) と炭酸水素カリウム (292 mg) のジクロロメタン (10 ml) 溶液を室温にて加えた。2 時間撹拌後、重曹水を加えて更に 15 時間撹拌し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を食塩水で洗浄

後、硫酸ナトリウムを加えて乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をTHF (10 ml) と水 (1 ml) に溶解し、テトラブチルアンモニウムフルオリドTHF溶液 (1 M) (1.46 ml) を加えた。室温で3時間攪拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルと水で分配した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムを加えて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=4/1→1/1) で精製し表題化合物 (265 mg, 72%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.70 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.12 (2H, q, J=7.1 Hz), 2.20 (3H, s), 4.05 (3H, s), 5.08 (2H, s), 5.25 (2H, s), 6.97 (1H, s), 7.21-7.33 (3H, m), 7.43-7.55 (4H, m), 8.45 (1H, d, J=8.7 Hz).

実施例 1 4 2

6-クロロ-2-[(5-グリコイル-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メチル]-4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリン-1 (2H)-オン

実施例 1 4 1 で得た酢酸 2-{3-[(6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリン-2 (1H)-イル)メチル]-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル}-2-オキソエチル (152 mg) のエタノール (5 ml) 溶液に濃塩酸 (0.5 ml) を添加後、2時間加熱還流した。室温まで徐冷し、析出した結晶をろ取する事で表題化合物 (134 mg, 96%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.70 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.12 (2H, q, J=7.1 Hz), 3.16 (1H, t, J=4.8 Hz), 4.10 (3H, s), 4.65 (2H, d, J=4.8 Hz), 5.24 (2H, s), 6.92 (1H, s), 7.21-7.34 (3H, m), 7.43-7.52 (4H, m), 8.45 (1H, d, J=8.7 Hz).

25 実施例 1 4 3

1-{2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]エチル}-3-[(6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリン-2 (1H)-イル)メチル]-1H-ピラゾール-5-カルボン酸 sec-ブチル

実施例 1 2 5 で得た 3-[(6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロ

ピオニルイソキノリン-2 (1H) -イル) メチル] -1-エチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸 *sec*-ブチルと (2-ヒドロキシエチル) カルバミン酸 *tert*-ブチルから実施例 93 と同様の方法で表題化合物 (556 mg, 88%) を得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.70 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 0.92 (3H, t, $J=7.5$ Hz), 1.28 (3H, d, $J=6.2$ Hz), 1.36 (9H, s), 1.55-1.70 (2H, m), 2.12 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 3.44-3.57 (2H, m), 4.51-4.60 (2H, m), 4.90-5.05 (2H, m), 5.18-5.32 (2H, m), 6.91 (1H, s), 7.21-7.31 (3H, m), 7.41-7.52 (4H, m), 8.47 (1H, d, $J=8.7$ Hz).

実施例 144

- 10 5-[(6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリン-2 (1H) -イル) メチル] イソオキサゾール-3-カルボン酸イソブチル

参考例 45 で得た 5- {[(2-ヒドロキシブチル) アミノ] メチル} イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルから実施例 69 と同様の反応条件で最終工程の溶媒としてイソブタノールとトルエンの混合溶媒を用いることで表題化合物 (9

- 15 8 mg, 5%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.71 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 0.98 (6H, d, $J=6.8$ Hz), 2.03-2.18 (3H, m), 4.13 (2H, d, $J=6.8$ Hz), 5.42 (2H, s), 6.76 (1H, s), 7.22-7.34 (3H, m), 7.46-7.55 (4H, m), 8.43 (1H, d, $J=8.7$ Hz).

実施例 145

- 20 N-(*tert*-ブチル) -3-[(6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリン-2 (1H) -イル) メチル] -1H-ピラゾール-5-カルボキサミド

実施例 71 で得た 3-((6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニル-2 (1H) -イソキノリニル) メチル) -1H-ピラゾール-5-カルボン酸と *tert*-ブチルアミンから実施例 64 と同様の反応で表題化合物 (6

25 1 mg, 17%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.75 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.43 (9H, s), 2.13 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 5.17 (2H, s), 6.69 (2H, s), 7.25 (3H, m), 7.43-7.54 (4H, m), 8.44 (1H, d, $J=8.7$ Hz).

実施例 1 4 6

5-[(6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリン-2 (1H)-イル) メチル] イソオキサゾール-3-カルボン酸

実施例 1 4 4 で得た 5-[(6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロ
5 ピオニルイソキノリン-2 (1H)-イル) メチル] イソオキサゾール-3-カ
ルボン酸イソブチルから実施例 7 1 と同様の方法で表題化合物 (88 mg, 9
9%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.72 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.14 (2H, q, J=7.1 Hz), 5.42 (2H,
s), 6.81 (1H, s), 7.24-7.33 (3H, m), 7.46-7.56 (4H, m), 8.44 (1H, d, J=8.7
10 Hz).

実施例 1 4 7

5-[(6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリン-2 (1H)-イル) メチル] -N-シクロプロピルイソオキサゾール-3-カルボキサミド

15 実施例 1 4 6 で得た 5-[(6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロ
ピオニルイソキノリン-2 (1H)-イル) メチル] イソオキサゾール-3-カ
ルボン酸とシクロプロピルアミンから実施例 6 4 と同様の反応で表題化合物 (3
5 mg, 42%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.55-0.65 (3H, m), 0.68 (3H, t, J=7.2 Hz), 0.78-0.91 (3H,
20 m), 2.05 (3H, q, J=7.2 Hz), 2.77-2.89 (1H, m), 5.40 (2H, s), 6.71 (1H, s),
6.85 (1H, s), 7.21-7.34 (3H, m), 7.45-7.56 (4H, m), 8.40-8.46 (1H, m).

実施例 1 4 8

1-tert-ブチル-3-[(6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロ
ロピオニルイソキノリン-2 (1H)-イル) メチル] -1H-ピラゾール-5
25 -カルボン酸イソブチル

参考例 3 6 で得た 1-tert-ブチル-3- {[(2-ヒドロキシブチル) ア
ミノ] メチル} -1H-ピラゾール-5-カルボン酸エチルから実施例 1 4 4 と
同様の反応で表題化合物 (1.37 g, 15%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.66 (3H, t, J=7.0 Hz), 0.97 (6H, d, J=6.8 Hz), 1.61 (9H,

s), 1.96-2.08 (1H, m), 2.14 (2H, q, J=7.0 Hz), 4.00 (2H, d, J=6.8 Hz), 5.24 (2H, s), 6.98 (1H, s), 7.21-7.30 (3H, m), 7.41-7.51 (4H, m), 8.47 (1H, d, J=8.5 Hz).

実施例 1 4 9

- 5 1-tert-ブチル-3-[(6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリン-2 (1H)-イル)メチル]-1H-ピラゾール-5-カルボン酸エチル

実施例 1 4 8 の反応で、副生成物として表題化合物 (1.52 g, 17%) を得た。

- 10 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.66 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.34 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.61 (9H, s), 2.13 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.27 (2H, q, J=7.2 Hz), 5.24 (2H, s), 7.00 (1H, s), 7.21-7.30 (3H, m), 7.41-7.50 (4H, m), 8.47 (1H, d, J=8.7 Hz).

実施例 1 5 0

- 15 1-tert-ブチル-3-[(6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリン-2 (1H)-イル)メチル]-1H-ピラゾール-5-カルボン酸

- 20 実施例 1 4 8 で得た 1-tert-ブチル-3-[(6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリン-2 (1H)-イル)メチル]-1H-ピラゾール-5-カルボン酸イソブチルから実施例 7 1 と同様の方法で表題化合物 (1.03 g, 83%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.71 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.66 (9H, s), 2.24 (2H, q, J=7.1 Hz), 5.26 (2H, s), 7.21-7.31 (3H, m), 7.42-7.53 (4H, m), 8.62 (1H, d, J=8.7 Hz).

- 25 実施例 1 5 1 から実施例 1 5 3 は、実施例 1 5 0 で得た 1-tert-ブチル-3-[(6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリン-2 (1H)-イル)メチル]-1H-ピラゾール-5-カルボン酸と対応する各種アミンから実施例 6 4 と同様の方法で表題化合物を得た。

実施例 1 5 1

1-tert-ブチル-3-[(6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-

プロピオニルイソキノリン-2 (1H) -イル) メチル] -1H-ピラゾール-5-カルボキサミド

140 mg、57%

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.69 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.61 (9H, s), 2.18 (2H, q, J=7.1 Hz), 5.21 (2H, s), 5.56 (1H, s), 5.94 (1H, s), 6.67 (1H, s), 7.21-7.30 (3H, m), 7.40-7.51 (4H, m), 8.43 (1H, d, J=8.7 Hz).

実施例 152

1-tert-ブチル-3-[(6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリン-2 (1H) -イル) メチル] -N-シクロプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド

192 mg、72%

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.50-0.62 (2H, m), 0.69 (3H, t, J=7.1 Hz), 0.79-0.91 (2H, m), 1.59 (9H, s), 2.16 (2H, q, J=7.1 Hz), 2.73-2.82 (1H, m), 5.19 (2H, s), 6.11 (1H, s), 6.52 (1H, s), 7.21-7.29 (3H, m), 7.41-7.51 (4H, m), 8.43 (1H, d, J=8.7 Hz).

実施例 153

N, 1-ジ-tert-ブチル-3-[(6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリン-2 (1H) -イル) メチル] -1H-ピラゾール-5-カルボキサミド

165 mg、60%

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.69 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.40 (9H, s), 1.58 (9H, s), 2.15 (2H, q, J=7.0 Hz), 5.22 (2H, s), 5.80 (1H, s), 6.48 (1H, s), 7.21-7.31 (3H, m), 7.41-7.51 (4H, m), 8.45 (1H, d, J=8.5 Hz).

実施例 154

3-[(6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリン-2 (1H) -イル) メチル] -1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸イソブチル

参考例 41 で得た 1-シクロプロピル-3-{[(2-ヒドロキシブチル) アミノ] メチル} -1H-ピラゾール-5-カルボン酸エチルから実施例 148 と同

様の反応で表題化合物 (326 mg, 57%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.68 (3H, t, J=7.1 Hz), 0.92-1.02 (8H, m), 1.08-1.15 (2H, m), 1.98-2.12 (3H, m), 4.04 (2H, d, J=6.6 Hz), 4.19-4.28 (1H, m), 5.22 (2H, s), 6.91 (1H, s), 7.20-7.31 (3H, m), 7.42-7.51 (4H, m), 8.46 (1H, d, J=8.7 Hz).

実施例 155

3-[(6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリン-2(1H)-イル)メチル]-1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸

10 実施例 154 で得た 3-[(6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリン-2(1H)-イル)メチル]-1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸イソブチルから実施例 71 と同様の方法で表題化合物 (141 mg, 54%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.71 (3H, t, J=7.0 Hz), 0.94-1.04 (2H, m), 1.07-1.16 (2H, m), 2.15 (2H, q, J=7.0 Hz), 4.29 (1H, m), 5.24 (2H, s), 7.10 (1H, s), 7.22-7.30 (3H, m), 7.43-7.53 (4H, m), 8.54 (1H, d, J=8.7 Hz).

実施例 156 から実施例 158 は実施例 155 で得た 3-[(6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリン-2(1H)-イル)メチル]-1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸と対応する各種アミンから実施例 64 と同様の方法で表題化合物を得た。

実施例 156

3-[(6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリン-2(1H)-イル)メチル]-1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド

25 26 mg, 39%

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.71 (3H, t, J=7.1 Hz), 0.89-1.02 (2H, m), 1.11-1.15 (2H, m), 2.14 (3H, q, J=7.1 Hz), 4.31-4.41 (1H, m), 5.19 (2H, s), 5.55 (1H, s), 5.99 (1H, s), 6.74 (1H, s), 7.20-7.31 (3H, m), 7.42-7.53 (4H, m), 8.42 (1H, d, J=8.7 Hz).

実施例 1 5 7

3-[(6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリン-2(1H)-イル)メチル]-N,1-ジシクロプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド

5 37 mg、51%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.71 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 0.87-0.96 (2H, m), 1.04-1.12 (2H, m), 1.42 (9H, s), 2.13 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 4.24-4.33 (1H, m), 5.18 (2H, s), 5.81 (1H, s), 6.54 (1H, s), 7.18-7.30 (3H, m), 7.42-7.55 (4H, m), 8.44 (1H, d, $J=8.7$ Hz).

10 実施例 1 5 8

N-(tert-ブチル)-3-[(6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリン-2(1H)-イル)メチル]-1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド

30 mg、40%

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.71 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 0.87-0.96 (2H, m), 1.04-1.12 (2H, m), 1.42 (9H, s), 2.13 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 4.24-4.33 (1H, m), 5.18 (2H, s), 5.81 (1H, s), 6.54 (1H, s), 7.18-7.30 (3H, m), 7.42-7.55 (4H, m), 8.44 (1H, d, $J=8.7$ Hz).

実施例 1 5 9

20 1-(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)-3-[(6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリン-2(1H)-イル)メチル]-1H-ピラゾール-5-カルボン酸 sec-ブチル

実施例 1 2 5 で得た 3-[(6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリン-2(1H)-イル)メチル]-1-エチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸 sec-ブチルとブromo酢酸 tert-ブチルから実施例 2 3 と同様の方法で表題化合物 (954 mg, 53%) を得た。

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.62 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 0.90 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.26 (3H, d, $J=6.2$ Hz), 1.41 (9H, s), 1.50-1.76 (2H, m), 1.98 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 4.89-5.04 (1H, m), 5.08 (2H, s), 5.23-5.44 (2H, m), 6.93 (1H, s), 7.19-7.34

(3H, m), 7.39–7.58 (4H, m), 8.48 (1H, d, J=8.5 Hz).

実施例 160

1 – (カルボキシメチル) – 3 – [(6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリン-2 (1H) –イル) メチル] – 1H-ピラゾール
5 – 5-カルボン酸

実施例 159 で得た 1 – (2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル) – 3 – [(6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリン-2 (1H) –イル) メチル] – 1H-ピラゾール-5-カルボン酸 sec-ブチルから実施例 71 と同様の方法で表題化合物 (765 mg, 97%) を得た。

10 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 0.46 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.98 (2H, q, J=7.1 Hz), 5.10 (2H, s), 5.16 (2H, s), 6.73 (1H, s), 7.09 (1H, d, J=2.1 Hz), 7.28–7.35 (3H, m), 7.46–7.56 (3H, m), 7.67 (1H, dd, J=8.7, 1.9 Hz), 8.37 (1H, d, J=8.7 Hz), 13.05 (1H, s), 13.49 (1H, s).

実施例 161 から実施例 163 は実施例 160 で得た 1 – (カルボキシメチル)
15 – 3 – [(6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリン-2 (1H) –イル) メチル] – 1H-ピラゾール-5-カルボン酸と対応する各種アミンから実施例 64 と同様の方法で表題化合物を得た。

実施例 161

3 – [(6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリン-2 (1H) –イル) メチル] – 1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド
20

173 mg、70%

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 0.46 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.96 (2H, q, J=7.0 Hz), 5.03 (2H, s), 5.15 (2H, s), 6.82 (1H, s), 7.04 (1H, s), 7.10 (1H, d, J=1.9 Hz),
25 7.23–7.34 (2H, m), 7.34–7.44 (2H, m), 7.45–7.57 (3H, m), 7.68 (1H, dd, J=8.7, 2.1 Hz), 7.90 (1H, s), 8.39 (1H, d, J=8.7 Hz).

実施例 162

3 – [(6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリン-2 (1H) –イル) メチル] – N-シクロプロピル-1 – [2 – (シクロプロ

ロピルアミノ) - 2 - オキシエチル] - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド
222 mg、78%

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 0.31-0.38 (2H, m), 0.44-0.51 (5H, m), 0.53-0.65 (4H, m), 1.94 (2H, q, J=6.8 Hz), 2.50-2.56 (1H, m), 2.67-2.76 (1H, m), 5.00 (2H, s), 5.14 (2H, s), 6.79 (1H, s), 7.10 (1H, d, J=2.1 Hz), 7.24-7.33 (2H, m), 7.48-7.56 (3H, m), 7.68 (1H, dd, J=8.7, 2.1 Hz), 8.08 (1H, d, J=4.1 Hz), 8.39 (1H, d, J=8.7 Hz), 8.45 (1H, d, J=4.3 Hz).

実施例 163

N - (tert-ブチル) - 1 - [2 - (tert-ブチルアミノ) - 2 - オキシエチル] - 3 - [(6-クロロ-1-オキシ-4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリン-2(1H)-イル)メチル] - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド

190 mg、63%

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 0.47 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.17 (9H, s), 1.28 (9H, s), 1.96 (2H, q, J=7.0 Hz), 4.93 (2H, s), 5.14 (2H, s), 6.79 (1H, s), 7.09 (1H, d, J=2.1 Hz), 7.24-7.31 (2H, m), 7.46-7.56 (3H, m), 7.65 (1H, s), 7.68 (1H, dd, J=8.7, 1.9 Hz), 7.87 (1H, s), 8.40 (1H, d, J=8.7 Hz).

実施例 164

6-クロロ-2 - {[1 - (3-メトキシ-3-メチルブチル) - 5 - (メチルスルホニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル]メチル} - 4 - フェニル - 3 - プロピオニルイソキノリン-1(2H)-オン

実施例 89 で得た 6-クロロ-2 - ((5 - (メチルスルホニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル)メチル) - 4 - フェニル - 3 - プロピオニルイソキノリン-1(2H)-オンと対応するアルコールから実施例 93 と同様の方法で表題化合物 (111 mg, 65%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.67 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.18 (6H, s), 1.96-2.09 (4H, m), 3.17 (6H, s), 4.37-4.47 (2H, m), 5.26 (2H, s), 6.89 (1H, s), 7.23-7.32 (3H, m), 7.45-7.52 (4H, m), 8.45 (1H, d, J=8.5 Hz).

実施例 165

6-クロロ-2- {[1-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)-5-(メチルスルホニル)-1H-ピラゾール-3-イル]メチル}-4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリン-1(2H)-オン

実施例89で得た6-クロロ-2-((5-(メチルスルホニル)-1H-ピラゾール-3-イル)メチル)-4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリン-1(2H)-オンと対応するアルコールから実施例93と同様の方法で表題化合物(94mg, 56%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.68 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.24 (6H, s), 1.63 (1H, s), 1.97-2.09 (4H, m), 3.18 (3H, s), 4.48-4.57 (2H, m), 5.25 (2H, s), 6.89 (1H, s), 7.20-7.36 (3H, m), 7.43-7.54 (4H, m), 8.45 (1H, d, J=8.9 Hz).

実施例166

6-クロロ-2- {[5-(メチルスルホニル)-1-(3-オキソブチル)-1H-ピラゾール-3-イル]メチル}-4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリン-1(2H)-オン

実施例89で得た6-クロロ-2-((5-(メチルスルホニル)-1H-ピラゾール-3-イル)メチル)-4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリン-1(2H)-オンと対応するアルコールから実施例93と同様の方法で表題化合物(7mg, 4%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.65 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.97 (2H, q, J=7.2 Hz), 2.13 (3H, s), 3.11 (2H, t, J=6.3 Hz), 3.28 (3H, s), 4.56 (2H, t, J=6.4 Hz), 5.23 (2H, s), 6.87 (1H, s), 7.23-7.32 (3H, m), 7.37-7.74 (4H, m), 8.45 (1H, d, J=8.5 Hz).

実施例167

6-クロロ-2- {[5-(メチルスルフィニル)-1H-ピラゾール-3-イル]メチル}-4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリン-1(2H)-オン

実施例88で得た6-クロロ-2-((5-(メチルチオ)-1H-ピラゾール-3-イル)メチル)-4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリン-1(2H)-オンから実施例89と同様の方法で反応温度を-78℃にする事で表題化合物(890mg, 59%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.78 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.16 (2H, q, J=7.1 Hz), 2.90 (3H, s), 5.13 (2H, s), 6.77 (1H, s), 7.23-7.31 (3H, m), 7.46-7.55 (4H, m), 8.46 (1H, d, J=8.7 Hz), 11.68 (1H, s).

実施例 168

5 6-クロロ-2- {[1-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-5-(メチルスルホニル)-1H-ピラゾール-3-イル]メチル}-4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリン-1(2H)-オン

実施例 88 で得た 6-クロロ-2-((5-(メチルチオ)-1H-ピラゾール-3-イル)メチル)-4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリン-1(2H)-オン (400 mg) のトルエン (30 ml) 溶液にオキシラン-2-イルメタノール (0.08 ml) とトリブチルホスフィン (0.42 ml) を添加後、1,1-(アゾジカルボニル)ジピペリジン (429 mg) を加えた。室温で 24 時間攪拌し、不溶物を濾取で取り除いた後に酢酸エチルと水に分配した。有機層を 1 規定塩酸、重曹水、食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムを加えて乾燥した。

15 溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=7/3→3/7) で精製した。得られた化合物を THF (10 ml) に溶解し、30%過塩素酸水溶液 (10 ml) を加え、室温で 10 時間攪拌し、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムを加えて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー

20 (n-ヘキサン/酢酸エチル=3/2→0/1) で精製することで表題化合物 (98 mg, 15%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.69 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.08 (2H, q, J=7.1 Hz), 3.23 (3H, s), 3.57-3.71 (2H, m), 4.08-4.20 (1H, m), 4.47-4.60 (2H, m), 5.21 (2H, s), 6.71 (1H, s), 7.24-7.32 (3H, m), 7.43-7.53 (4H, m), 8.44 (1H, d, J=8.7 Hz).

25 実施例 169

6-クロロ-2- {[1-(2,2-ジフルオロエチル)-5-(メチルスルフィニル)-1H-ピラゾール-3-イル]メチル}-4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリン-1(2H)-オン

実施例 167 で得た 6-クロロ-2- {[5-(メチルスルフィニル)-1H-

ピラゾール-3-イル] メチル} - 4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリン-1 (2H) - オンと 2, 2-ジフルオロエタノールから実施例 93 と同様の方法で表題化合物 (130 mg, 50%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.67 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.05 (2H, q, J=7.1 Hz), 2.97 (3H, s), 4.62-4.78 (2H, m), 5.15-5.28 (1H, m), 5.28-5.39 (1H, m), 6.10 (1H, tt, J=55.5, 4.2 Hz), 6.78 (1H, s), 7.23-7.32 (3H, m), 7.43-7.53 (4H, m), 8.45 (2H, d, J=8.3 Hz).

実施例 170

2 - {[1 - (2-ブロモエチル) - 5 - (メチルスルフィニル) - 1H-ピラゾール-3-イル] メチル} - 6-クロロ-4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリン-1 (2H) - オン

実施例 167 で得た 6-クロロ-2 - {[5 - (メチルスルフィニル) - 1H-ピラゾール-3-イル] メチル} - 4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリン-1 (2H) - オンと 2-ブロモエタノールから実施例 93 と同様の方法で表題化合物 (406 mg, 38%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.67 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.05 (2H, q, J=7.1 Hz), 3.00 (3H, s), 3.66-3.79 (2H, m), 4.62-4.70 (2H, m), 5.15-5.27 (1H, m), 5.31-5.44 (1H, m), 6.76 (1H, s), 7.22-7.32 (3H, m), 7.43-7.54 (4H, m), 8.45 (1H, d, J=8.5 Hz).

20 実施例 171

6-クロロ-2 - {[5 - (メチルチオ) - 1 - (2, 2, 2-トリフルオロエチル) - 1H-ピラゾール-3-イル] メチル} - 4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリン-1 (2H) - オン

実施例 88 で得た 6-クロロ-2 - {[5 - (メチルチオ) - 1H-ピラゾール-3-イル] メチル} - 4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリン-1 (2H) - オンと 1, 1, 1-トリフルオロ-2 - [(トリフルオロメチル) スルホニル] エタンから実施例 23 と同様の方法で表題化合物 (578 mg, 49%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.61 (3H, t, J=7.2 Hz), 2.02-2.07 (2H, m), 2.40 (3H, s),

4.68 (2H, q, J=8.4 Hz), 5.27 (2H, s), 6.46 (1H, s), 7.24–7.28 (3H, m),
7.44–7.49 (4H, m), 8.46 (1H, d, J=8.7 Hz).

実施例 172

6-クロロ-2- {[5-(メチルスルホニル)-1-(2,2,2-トリフルオ
5 ロエチル)-1H-ピラゾール-3-イル]メチル}-4-フェニル-3-プロ
ピオニルイソキノリン-1 (2H)-オン

実施例 171 で得た 6-クロロ-2- {[5-(メチルチオ)-1-(2,2,
2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-3-イル]メチル}-4-フェ
ニル-3-プロピオニルイソキノリン-1 (2H)-オンから実施例 89 と同様
10 の方法で表題化合物 (320 mg, 84%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.68 (3H, t, J=7.2 Hz), 2.11 (2H, q, J=7.2 Hz), 3.18 (3H,
s), 5.10 (2H, q, J=8.4 Hz), 5.26 (2H, s), 7.11 (1H, s), 7.26–7.29 (3H, m),
7.46–7.52 (4H, m), 8.44 (1H, d, J=8.5 Hz).

実施例 173

15 2- {[1-ブチル-5-(メチルスルホニル)-1H-ピラゾール-3-イル]
メチル}-6-クロロ-4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリン-1 (2
H)-オン

実施例 93 の化合物を合成する際の副生成物として表題化合物 (499 mg,
2%) を得た。

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.67 (3H, t, J=7.2 Hz), 0.91 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.25–1.39
(2H, m), 1.75–1.86 (2H, m), 2.05 (2H, q, J=7.2 Hz), 3.14 (3H, s), 4.29–4.38
(2H, m), 5.26 (2H, s), 6.89 (1H, s), 7.23–7.32 (3H, m), 7.43–7.53 (4H, m),
8.45 (H, d, J=8.5).

実施例 174

25 [3-[(6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリ
ン-2 (1H)-イル)メチル]-5-(メチルチオ)-1H-ピラゾール-1
-イル]アセトニトリル

実施例 88 で得た 6-クロロ-2- {[5-(メチルチオ)-1H-ピラゾール
-3-イル]メチル}-4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリン-1 (2

H)ーオンとブromoアセトニトリルから実施例 2 3 と同様の方法で表題化合物 (2 1 6 m g , 4 5 %) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.66 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.08 (2H, q, J=7.1 Hz), 2.43 (3H, s), 5.03 (2H, s), 5.27 (2H, s), 6.48 (1H, s), 7.23-7.33 (3H, m), 7.42-7.52
5 (4H, m), 8.46 (1H, d, J=8.7 Hz).

実施例 1 7 5

[3-[(6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリン-2 (1H) -イル) メチル] -5- (メチルスルホニル) -1H-ピラゾール-1-イル] アセトニトリル

10 実施例 1 7 4 で得た [3-[(6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリン-2 (1H) -イル) メチル] -5- (メチルチオ) -1H-ピラゾール-1-イル] アセトニトリルから実施例 8 9 と同様の方法で表題化合物 (9 5 m g , 5 2 %) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.71 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.13 (2H, q, J=7.1 Hz), 3.26 (3H, s), 5.24 (2H, s), 5.39 (2H, s), 7.10 (1H, s), 7.23-7.34 (3H, m), 7.45-7.54
15 (4H, m), 8.44 (1H, d, J=8.9 Hz).

実施例 1 7 6

3-[(6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリン-2 (1H) -イル) メチル] -1- (2, 2-ジフルオロエチル) -1H-ピラゾール-5-スルホンアミド
20

実施例 1 6 9 で得た 6-クロロ-2- {[1- (2, 2-ジフルオロエチル) -5- (メチルスルフィニル) -1H-ピラゾール-3-イル] メチル} -4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリン-1 (2H) -オン (5 1 8 m g) の THF (1 0 m l) 懸濁溶液にトリフルオロ酢酸無水物 (0. 4 2 m l) を加えた
25 後に 6 0 °C で 2 時間攪拌し、溶媒を減圧留去した。残渣をアセトニトリル (5 m l) と水 (5 m l) に溶解し、N-クロロスクシンイミド (4 4 1 m g) を加え、室温にて一晩攪拌した。THF (5 m l) と 2 8 % アンモニア水 (1 0 m l) を加え室温で 2 時間攪拌した後に酢酸エチルで抽出した。抽出液を、1 規定塩酸、重曹水、食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムを加えて乾燥した。溶媒を減圧下留去

し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン／酢酸エチル＝4／1→1／1）で精製し表題化合物（96mg，18％）を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.68 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.11 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.74 (2H, td, J=13.4, 4.3 Hz), 5.21 (2H, s), 5.62 (2H, s), 6.12 (1H, tt, J=55.5, 4.3 Hz), 6.95 (1H, s), 7.23-7.32 (3H, m), 7.43-7.55 (4H, m), 8.38 (2H, d, J=8.5 Hz).

実施例 177

[3-[(6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリン-2(1H)-イル)メチル]-5-(メチルスルフィニル)-1H-ピラゾール-1-イル]酢酸エチル

実施例 88 で得た 6-クロロ-2-{[5-(メチルチオ)-1H-ピラゾール-3-イル]メチル}-4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリン-1(2H)-オン (4.38g) の DMF (50ml) 溶液に水素化ナトリウム (60%) (440mg) を添加後室温で 10 分間攪拌した。ブromo酢酸エチル (1.66ml) を加えた後に 8 時間攪拌し、水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を、1 規定塩酸、重曹水、食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムを加えて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン／酢酸エチル＝9／1→3／2）で精製し得た化合物をジクロロメタン (200ml) 溶液に溶解し 3-クロロ過安息香酸 (2.92g) を -78℃ で添加後、-78℃ で 2 時間攪拌した。10% チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、室温でしばらく攪拌した後にジクロロメタンで抽出した。有機層を重曹水、食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムを加えて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン／酢酸エチル＝3／2→0／1）で精製し表題化合物 (2.36g，44％) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.63 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.27 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.98 (2H, q, J=7.0 Hz), 2.96 (3H, s), 4.20 (2H, q, J=7.2 Hz), 4.97-5.44 (4H, m), 6.72 (1H, s), 7.23-7.31 (3H, m), 7.42-7.52 (4H, m), 8.46 (1H, d, J=8.7 Hz).

実施例 178

3-[(6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリン

ー 2 (1H) -イル) メチル] -1- (2-オキソプロピル) -1H-ピラゾール-5-カルボン酸 *sec*-ブチル

実施例 125 で得た 3-[(6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリン-2 (1H) -イル) メチル] -1-エチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸 *sec*-ブチルとクロロアセトンから実施例 23 と同様の
5 方法で表題化合物 (357 mg, 47%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.60 (3H, t, J=7.0 Hz), 0.90 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.25 (3H, d, J=6.2 Hz), 1.54-1.69 (2H, m), 1.96 (2H, q, J=7.0 Hz), 2.17 (3H, s), 4.88-5.02 (1H, m), 5.23-5.36 (4H, m), 6.93 (1H, s), 7.22-7.30 (3H, m),
10 7.41-7.51 (4H, m), 8.48 (1H, d, J=8.7 Hz).

実施例 179

3-[(6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリン-2 (1H) -イル) メチル] -1- (3-ヒドロキシ-3-メチルブチル) -1H-ピラゾール-5-カルボン酸 *sec*-ブチル

15 実施例 125 で得た 3-[(6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリン-2 (1H) -イル) メチル] -1-エチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸 *sec*-ブチルと 3-メチルブタン-1, 3-ジオールから実施例 93 と同様の方法で表題化合物 (716 mg, 69%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.68 (3H, t, J=7.1 Hz), 0.92 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.22 (6H, s), 1.28 (3H, d, J=6.2 Hz), 1.58-1.72 (3H, m), 1.89-1.96 (2H, m), 2.05 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.54-4.64 (2H, m), 4.95-5.06 (1H, m), 5.20-5.33 (2H, m), 6.87 (1H, s), 7.22-7.31 (3H, m), 7.42-7.51 (4H, m), 8.47 (1H, d, J=8.5 Hz).

実施例 180

3-[(6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリン-2 (1H) -イル) メチル] -1- (3-ヒドロキシ-3-メチルブチル) -1H-ピラゾール-5-カルボン酸
25

実施例 179 で得た 3-[(6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリン-2 (1H) -イル) メチル] -1- (3-ヒドロキシ-3-メチルブチル) -1H-ピラゾール-5-カルボン酸 *sec*-ブチルから実

施例 7 1 と同様の方法で表題化合物 (5 2 8 m g, 9 9 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.54 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.10 (6H, s), 1.69–1.80 (2H, m),
2.03 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 4.38 (1H, s), 4.42–4.53 (2H, m), 5.14 (2H, s), 6.69
(1H, s), 7.10 (1H, s), 7.27–7.36 (2H, m, $J=6.0$ Hz), 7.44–7.74 (4H, m), 8.38
5 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 13.34 (1H, s).

実施例 1 8 1

3-[(6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリン
-2 (1H) -イル) メチル] -1- (3-ヒドロキシ-3-メチルブチル) -
1H-ピラゾール-5-カルボン酸メチル

10 実施例 7 0 で得た 3-[(6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピ
オニルイソキノリン-2 (1H) -イル) メチル] -1H-ピラゾール-5-カ
ルボン酸メチルと 3-メチルブタン-1, 3-ジオールから実施例 9 3 と同様の
方法で表題化合物 (4 1 0 m g, 3 8 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.67 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.23 (6H, s), 1.84 (1H, s),
15 1.91–1.95 (2H, m), 2.04 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 3.83 (3H, s), 4.58–4.62 (2H, m),
5.26 (2H, s), 6.88 (1H, s) 7.23–7.29 (3H, m), 7.44–7.49 (4H, m), 8.46 (1H,
d, $J=8.5$ Hz).

実施例 1 8 2

3-[(6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリン
20 -2 (1H) -イル) メチル] -1- (3-ヒドロキシ-3-メチルブチル) -
1H-ピラゾール-5-カルボキサミド

実施例 1 8 0 で得た 3-[(6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロ
ピオニルイソキノリン-2 (1H) -イル) メチル] -1- (3-ヒドロキシ-
3-メチルブチル) -1H-ピラゾール-5-カルボン酸 (2 0 9 m g) と 1-
25 ヒドロキシベンゾトリアゾール (6 7 m g)、アンモニア THF 溶液 (2 M) (2
m l) の DMF (2 m l) 溶液に塩酸 1-エチル-3- (3-ジメチルアミノプロ
ピル) カルボジイミド (8 4 m g) を 0 °C で添加後、室温で 1 5 時間攪拌した。
氷水 2 m l を加え、室温でしばらく攪拌した後に酢酸エチルで抽出した。有機層
を重曹水、食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムを加えて乾燥した。溶媒を減圧下留

去し、得られた残渣を酢酸エチルとジイソプロピルエーテルの混液から再結晶して表題化合物（116mg，80%）を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.71 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.19 (6H, s), 1.96 (2H, t, J=7.1 Hz), 2.11 (2H, q, J=7.1 Hz), 2.48 (1H, brs), 4.58 (2H, t, J=7.3 Hz), 5.24 (2H, s), 5.69 (1H, brs), 6.15 (1H, brs), 6.73 (1H, s), 7.24-7.28 (3H, m), 7.45-7.49 (4H, m), 8.42 (1H, d, J=8.5 Hz).

実施例 183

3-[(6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリン-2(1H)-イル)メチル]-N-シクロプロピル-1-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド

実施例 180 で得た 3-[(6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリン-2(1H)-イル)メチル]-1-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸とシクロプロピルアミンから実施例 182 と同様の方法で表題化合物（133mg，85%）を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.57-0.60 (2H, m), 0.71 (3H, t, J=7.1 Hz), 0.82-0.87 (2H, m), 1.19 (6H, s), 1.97 (2H, t, J=7.1 Hz), 2.09 (2H, q, J=7.1 Hz), 2.49 (1H, brs), 2.76-2.83 (1H, m), 4.57 (2H, t, J=7.0 Hz), 5.21 (2H, s), 6.21 (1H, s), 6.56 (1H, s), 7.23-7.27 (3H, m), 7.45-7.50 (4H, m), 8.43 (1H, d, J=8.5 Hz).

実施例 184

3-[(3-ブチリル-6-クロロ-1-オキソ-4-フェニルイソキノリン-2(1H)-イル)メチル]-1H-ピラゾール-5-カルボン酸メチル

参考例 47 で得た 1-([5-(メチルチオ)-1H-ピラゾール-3-イル]メチル)アミノ)ペンタン-2-オールから実施例 70 と同様の方法で表題化合物（5.0g，37%）を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.55 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.28 (2H, brs), 2.10 (2H, t, J=7.1 Hz), 3.89 (3H, s), 5.20 (2H, brs), 6.85 (1H, s), 7.25-7.29 (3H, m), 7.48-7.51 (4H, m), 8.46 (1H, d, J=8.5 Hz), 11.75 (1H, brs).

実施例 185

3-[(3-ブチリル-6-クロロ-1-オキソ-4-フェニルイソキノリン-2

(1 H) -イル) メチル] - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸
 実施例 7 1 と同様の方法で表題化合物 (2.1 g, 58%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.53 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.22-1.31 (2H, m), 2.13 (2H, t, $J=7.1$ Hz), 4.08 (3H, s), 5.27 (2H, s), 7.06 (1H, s), 7.24-7.29 (3H, m),
 5 7.46-7.51 (4H, m), 8.53 (1H, d, $J=8.5$ Hz).

実施例 1 8 6

3 - [(3 - ブチリル - 6 - クロロ - 1 - オキソ - 4 - フェニルイソキノリン - 2 (1 H) - イル) メチル] - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド

10 実施例 1 8 5 で得た 3 - [(3 - ブチリル - 6 - クロロ - 1 - オキソ - 4 - フェニルイソキノリン - 2 (1 H) - イル) メチル] - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸から実施例 1 8 2 と同様の方法で表題化合物 (197 mg, 85%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.54 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.23-1.31 (2H, m), 2.13 (2H, t, $J=7.1$ Hz), 4.07 (3H, s), 5.22 (2H, s), 5.64 (1H, brs), 6.10 (1H, brs), 6.74 (1H, s), 7.23-7.29 (3H, m), 7.45-7.50 (4H, m), 8.41 (1H, d, $J=8.7$ Hz).

実施例 1 8 7

3 - [(3 - ブチリル - 6 - クロロ - 1 - オキソ - 4 - フェニルイソキノリン - 2 (1 H) - イル) メチル] - N - シクロプロピル - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド
 20

実施例 1 8 5 で得た 3 - [(3 - ブチリル - 6 - クロロ - 1 - オキソ - 4 - フェニルイソキノリン - 2 (1 H) - イル) メチル] - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸とシクロプロピルアミンから実施例 1 8 2 と同様の方法で表題化合物 (450 mg, 90%) を得た。

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.54 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 0.55-0.59 (2H, m), 1.22-1.33 (2H, m), 2.11 (2H, t, $J=7.1$ Hz), 2.75-2.81 (1H, m), 4.07 (3H, s), 5.20 (2H, s), 6.24 (1H, s), 6.60 (1H, s), 7.22-7.28 (3H, m), 7.44-7.49 (4H, m), 8.40 (1H, d, $J=8.5$ Hz).

実施例 1 8 8

3-[(3-ブチリル-6-クロロ-1-オキソ-4-フェニルイソキノリン-2
(1H)-イル)メチル]-1-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)-1H
-ピラゾール-5-カルボン酸メチル

実施例184で得た3-[(3-ブチリル-6-クロロ-1-オキソ-4-フェ
5ニルイソキノリン-2(1H)-イル)メチル]-1H-ピラゾール-5-カル
ボン酸メチルと3-メチルブタン-1, 3-ジオールから実施例93と同様の方
法で表題化合物(450mg, 41%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.51 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.18-1.27 (2H, m), 1.23 (6H, s),
1.85 (1H, s), 1.92-1.96 (2H, m), 2.06 (2H, t, J=7.1 Hz), 3.83 (3H, s),
10 4.59-4.62 (2H, m), 5.24 (2H, s), 6.88 (1H, s), 7.22-7.29 (3H, m), 7.45-7.49
(4H, m), 8.46 (1H, d, J=8.5 Hz).

実施例189

3-[(3-ブチリル-6-クロロ-1-オキソ-4-フェニルイソキノリン-2
(1H)-イル)メチル]-1-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)-1H
15-ピラゾール-5-カルボン酸

実施例188で得た3-[(3-ブチリル-6-クロロ-1-オキソ-4-フェ
ニルイソキノリン-2(1H)-イル)メチル]-1-(3-ヒドロキシ-3-
メチルブチル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸メチルから実施例71と同
様の方法で表題化合物(375mg, 96%)を得た。

20 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 0.41 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.02-1.13 (2H, m), 1.08 (6H,
s), 1.73-1.77 (2H, m), 2.05 (2H, t, J=7.3 Hz), 4.40 (1H, brs), 4.45-4.49 (2H,
m), 5.13 (2H, s), 6.68 (1H, s), 7.08 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.32-7.34 (2H, m),
7.50-7.56 (3H, m), 7.68 (1H, dd, J=8.5, 2.0 Hz), 8.38 (1H, d, J=8.5 Hz), 13.41
(1H, brs).

25 実施例190

3-[(3-ブチリル-6-クロロ-1-オキソ-4-フェニルイソキノリン-2
(1H)-イル)メチル]-1-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)-1H
-ピラゾール-5-カルボキサミド

実施例189で得た3-[(3-ブチリル-6-クロロ-1-オキソ-4-フェ

ニルイソキノリン-2 (1H) -イル) メチル] -1- (3-ヒドロキシ-3-メチルブチル) -1H-ピラゾール-5-カルボン酸から実施例182と同様の方法で表題化合物 (116mg, 77%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.53 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.19 (6H, s), 1.21-1.31 (2H, m),
5 1.97 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.14 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.47 (1H, s), 4.59 (2H, t, J=7.5 Hz), 5.22 (2H, s), 5.67 (1H, brs), 6.14 (1H, brs), 6.73 (1H, s), 7.23 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.26-7.29 (2H, m), 7.46-7.49 (4H, m), 8.42 (1H, d, J=8.8 Hz).

実施例191

10 3-[(3-ブチリル-6-クロロ-1-オキソ-4-フェニルイソキノリン-2 (1H) -イル) メチル] -N-シクロプロピル-1- (3-ヒドロキシ-3-メチルブチル) -1H-ピラゾール-5-カルボキサミド

実施例189で得た3-[(3-ブチリル-6-クロロ-1-オキソ-4-フェニルイソキノリン-2 (1H) -イル) メチル] -1- (3-ヒドロキシ-3-メチルブチル) -1H-ピラゾール-5-カルボン酸とシクロプロピルアミンから実施例182と同様の方法で表題化合物 (116mg, 77%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.53 (3H, t, J=7.3 Hz), 0.58 (2H, brs), 0.81-0.86 (2H, m), 1.20 (6H, s), 1.23-1.29 (2H, m), 1.98 (2H, t, J=7.3 Hz), 2.14 (2H, t, J=7.3 Hz), 2.54 (1H, brs), 2.78-2.81 (1H, m), 4.57 (2H, t, J=7.3 Hz), 5.20
20 (2H, s), 6.30 (1H, s), 6.58 (1H, s), 7.22-7.27 (3H, m), 7.46-7.47 (4H, m), 8.40 (1H, d, J=8.5 Hz).

実施例192

3-ブチリル-6-クロロ-2- {[5-(メチルチオ)-1H-ピラゾール-3-イル] メチル} -4-フェニルイソキノリン-1 (2H) -オン

25 参考例46で得た1-([5-(メチルチオ)-1H-ピラゾール-3-イル] メチル) アミノ) ペンタン-2-オールから実施例70と同様の方法で表題化合物 (5.8g, 37%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.56 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.21-1.35 (2H, m), 2.09 (2H, t, J=7.0 Hz), 2.46 (3H, s), 5.13 (2H, s), 6.23 (1H, s), 7.23-7.31 (3H, m),

7.40-7.60 (4H, m), 8.45 (1H, d, J=8.5 Hz).

実施例 193

3-ブチリル-6-クロロ-2- {[5-(メチルスルホニル)-1-(2-オキソプロピル)-1H-ピラゾール-3-イル]メチル}-4-フェニルイソキノリン-1(2H)-オン

実施例 192 で得た 3-ブチリル-6-クロロ-2- {[5-(メチルチオ)-1H-ピラゾール-3-イル]メチル}-4-フェニルイソキノリン-1(2H)-オンとクロロアセトンから実施例 177 と同様の方法で最終工程は室温で行い表題化合物 (840 mg, 31%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.49 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.11-1.25 (2H, m), 1.96 (2H, t, J=7.1 Hz), 2.24 (3H, s), 3.12 (3H, s), 5.29 (4H, s), 7.00 (1H, s), 7.23-7.32 (3H, m), 7.43-7.52 (4H, m), 8.46 (1H, d, J=8.7 Hz).

実施例 194

3-ブチリル-6-クロロ-2- {[1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-5-(メチルスルホニル)-1H-ピラゾール-3-イル]メチル}-4-フェニルイソキノリン-1(2H)-オン

実施例 193 で得た 3-ブチリル-6-クロロ-2- {[5-(メチルスルホニル)-1-(2-オキソプロピル)-1H-ピラゾール-3-イル]メチル}-4-フェニルイソキノリン-1(2H)-オンから実施例 107 と同様の方法で表題化合物 (185 mg, 34%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.53 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.19-1.29 (8H, m), 2.10 (2H, t, J=7.1 Hz), 3.20 (3H, s), 3.41 (1H, s), 4.41 (2H, s), 5.21 (2H, s), 6.97 (1H, s), 7.23-7.30 (3H, m), 7.44-7.52 (4H, m), 8.44 (1H, d, J=8.7 Hz).

実施例 195

[3-[(3-ブチリル-6-クロロ-1-オキソ-4-フェニルイソキノリン-2(1H)-イル)メチル]-5-(メチルスルホニル)-1H-ピラゾール-1-イル]酢酸エチル

実施例 192 で 3-ブチリル-6-クロロ-2- {[5-(メチルチオ)-1H-ピラゾール-3-イル]メチル}-4-フェニルイソキノリン-1(2H)-

オンとブromo酢酸エチルから実施例 1 7 7 と同様の方法で最終工程は室温で行い表題化合物 (5 3 4 m g, 4 6 %) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.49 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.13-1.23 (2H, m), 1.29 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.98 (2H, t, J=7.2 Hz), 3.19 (3H, s), 4.22 (2H, q, J=7.2 Hz), 5.20
5 (2H, s), 5.29 (2H, s), 7.02 (1H, s), 7.24-7.31 (3H, m), 7.44-7.52 (4H, m), 8.46 (1H, d, J=8.7 Hz).

実施例 1 9 6

[3-[(3-ブチリル-6-クロロ-1-オキソ-4-フェニルイソキノリン-
2 (1 H) -イル) メチル] -5- (メチルスルホニル) -1 H-ピラゾール-
10 1-イル] 酢酸

実施例 1 9 5 で得た [3-[(3-ブチリル-6-クロロ-1-オキソ-4-フェニルイソキノリン-2 (1 H) -イル) メチル] -5- (メチルスルホニル) -1 H-ピラゾール-1-イル] 酢酸エチルから実施例 7 1 と同様の方法で表題化合物 (4 5 0 m g, 9 9 %) を得た。

15 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.49 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.13-1.25 (2H, m), 2.00 (2H, t, J=7.0 Hz), 3.16 (3H, s), 5.21-5.32 (4H, m), 6.99 (1H, s), 7.24-7.32 (3H, m), 7.45-7.53 (4H, m), 8.43 (1H, d, J=8.7 Hz).

実施例 1 9 7

2- [3-[(3-ブチリル-6-クロロ-1-オキソ-4-フェニルイソキノリン-
20 2 (1 H) -イル) メチル] -5- (メチルスルホニル) -1 H-ピラゾール-1-イル] アセトアミド

実施例 1 9 6 で得た [3-[(3-ブチリル-6-クロロ-1-オキソ-4-フェニルイソキノリン-2 (1 H) -イル) メチル] -5- (メチルスルホニル) -1 H-ピラゾール-1-イル] 酢酸から実施例 1 8 2 と同様の方法で表題化合物
25 物 (2 0 8 m g, 5 7 %) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.52 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.16-1.28 (2H, m), 2.05 (2H, t, J=7.1 Hz), 3.21 (3H, s), 5.16 (2H, s), 5.24 (2H, s), 5.53 (1H, s), 6.04 (1H, s), 7.01 (1H, s), 7.23-7.31 (3H, m), 7.44-7.53 (4H, m), 8.44 (1H, d, J=8.5 Hz).

実施例 198

3-ブチリル-6-クロロ-2- {[5-(メチルスルホニル)-1H-ピラゾール-3-イル]メチル}-4-フェニルイソキノリン-1(2H)-オン

実施例 192 で得た 3-ブチリル-6-クロロ-2- {[5-(メチルチオ)-1H-ピラゾール-3-イル]メチル}-4-フェニルイソキノリン-1(2H)-オンから実施例 89 と同様の方法で表題化合物 (480 mg, 99%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.62 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.28-1.42 (2H, m), 2.17 (2H, t, $J=7.1$ Hz), 3.18 (3H, s), 5.07 (2H, s), 6.86 (1H, s), 7.24-7.30 (3H, m), 7.48-7.57 (4H, m), 8.45 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 11.79 (1H, s).

10 実施例 199

3-ブチリル-6-クロロ-2- {[1-(2,2-ジフルオロエチル)-5-(メチルスルホニル)-1H-ピラゾール-3-イル]メチル}-4-フェニルイソキノリン-1(2H)-オン

実施例 198 で得た 3-ブチリル-6-クロロ-2- {[5-(メチルスルホニル)-1H-ピラゾール-3-イル]メチル}-4-フェニルイソキノリン-1(2H)-オンと 2,2-ジフルオロエタノールから実施例 93 と同様の方法で表題化合物 (506 mg, 46%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.62 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.28-1.42 (2H, m), 2.17 (2H, t, $J=7.1$ Hz), 3.18 (3H, s), 5.07 (2H, s), 6.86 (1H, s), 7.24-7.30 (3H, m), 7.48-7.57 (4H, m), 8.45 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 11.79 (1H, s).

20 実施例 200

3-[(6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリン-2(1H)-イル)メチル]-N-(2-ヒドロキシプロピル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド

25 実施例 71 で得た 3-((6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニル-2(1H)-イソキノリニル)メチル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸と対応するアミンから実施例 182 と同様の方法で表題化合物 (160 mg, 71%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.76 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.22 (3H, d, $J=6.0$ Hz), 1.26 (2H,

d, J=7.2 Hz), 2.14 (2H, q, J=7.2 Hz), 3.26-3.33 (1H, m), 3.56-3.62 (1H, m), 4.00-4.04 (1H, m), 5.17 (2H, brs), 6.77 (1H, s), 7.25-7.30 (3H, m), 7.48-7.52 (4H, m), 8.45 (1H, d, J=8.5 Hz).

実施例 201

- 5 エチル N-({3-[(6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリン-2(1H)-イル)メチル]-1H-ピラゾール-5-イル}カルボニル)グリシナート

実施例 71 で得た 3-((6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピ
オニル-2(1H)-イソキノリニル)メチル)-1H-ピラゾール-5-カル
10 ボン酸と対応するアミンから実施例 182 と同様の方法で表題化合物 (190 mg, 79%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.77 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.28 (3H, t, J=7.2 Hz), 2.15 (2H, q, J=7.2 Hz), 4.18-4.25 (4H, m), 5.16 (2H, brs), 6.76 (1H, s), 7.25-7.27 (3H, m), 7.48-7.53 (4H, m), 8.46 (1H, d, J=8.5 Hz), 11.53 (1H, brs).

15 実施例 202

2-[(6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリン-2(1H)-イル)メチル]-5-シクロプロピル-1,3-オキサゾール-4-カルボン酸エチル

参考例 53 で得た 5-シクロプロピル-2-ホルミル-1,3-オキサゾール
20 -4-カルボン酸メチル (570 mg) のメタノール (15 ml) 溶液に 1-アミノブタン-2-オール (0.42 ml) を室温下に加え、室温下で 1.5 時間攪拌した後、水素化ホウ素ナトリウム (110 mg) を氷冷下に加え、室温下で更に 1 時間攪拌した。反応溶液にアセトンを加え溶媒を減圧留去し、残渣を水と酢酸エチルで分配した。酢酸エチル層を食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムを加えて乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた残渣のトルエン (20 ml) 懸濁液
25 に、N-エチルジイソプロピルアミン (1.5 ml) を添加後、2-ベンゾイルベンゾイルクロリド (740 mg) を室温下に加えた。90℃で 1.5 時間攪拌後、反応溶液を 1 規定塩酸と酢酸エチルで分配し、有機層を 1 規定塩酸、食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムを加えて乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた

残渣のDMSO (20 ml) とトリエチルアミン (2.8 ml) 混合溶液に三酸化硫黄ピリジン錯体 (1.86 g) のDMSO (5.0 ml) 溶液を室温下で加えた。反応溶液を室温下で3.5時間攪拌したのち、氷冷した酢酸エチルと1規定塩酸水溶液の混合液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を1規定塩酸、食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムを加えて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=95/5→n-ヘキサン/酢酸エチル=50/50) で精製することで得たアモルファス (991 mg) を0.1規定水酸化カリウムエタノール溶液に溶解し、12時間室温で攪拌した。反応溶液に1規定塩酸を氷冷下で加え液性を酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を1規定塩酸、食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムを加えて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=80/20→n-ヘキサン/酢酸エチル=0/100→酢酸エチル/メタノール=90/10) で精製することで精製することで表題化合物 (125 mg、9%) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 0.56 (3H, t, J=7.0 Hz), 0.90-0.97 (2H, m), 1.11-1.20 (2H, m), 1.25 (3H, t, J=7.0 Hz), 2.26 (2H, q, J=7.0 Hz), 2.58-2.68 (1H, m), 4.24 (2H, q, J=7.0 Hz), 5.17 (2H, s), 7.13 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.31-7.38 (2H, m), 7.51-7.61 (3H, m), 7.71 (1H, dd, J=8.5, 2.0 Hz), 8.35 (1H, d, J=8.5 Hz).

実施例 203

2-[(6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリン-2(1H)-イル)メチル]-5-シクロプロピル-1,3-オキサゾール-4-カルボン酸

実施例 202 の反応で副生成物として表題化合物 (185 mg、13%) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 0.55 (3H, t, J=7.0 Hz), 0.87-0.95 (2H, m), 1.07-1.22 (2H, m), 2.25 (2H, q, J=7.0 Hz), 2.60-2.71 (1H, m), 5.16 (2H, s), 7.13 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.31-7.38 (2H, m), 7.50-7.61 (3H, m), 7.71 (1H, dd, J=8.5, 2.0 Hz), 8.35 (1H, d, J=8.5 Hz), 12.90 (1H, s).

実施例 204 から実施例 207 は実施例 203 で得た 2-[(6-クロロ-1-

オキソ-4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリン-2 (1H)-イル) メチル] -5-シクロプロピル-1, 3-オキサゾール-4-カルボン酸と対応する各種アミンから実施例 182 と同様の方法で表題化合物を得た。

実施例 204

- 5 2-[(6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリン-2 (1H)-イル) メチル] -5-シクロプロピル-1, 3-オキサゾール-4-カルボキサミド

72 mg、99%

- ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 0.53 (3H, t, J=7.0 Hz), 0.81-0.89 (2H, m), 1.02-1.10
10 (2H, m), 2.23 (2H, q, J=7.0 Hz), 2.69-2.78 (1H, m), 5.19 (2H, s), 7.11 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.26 (1H, s), 7.31-7.37 (3H, m), 7.51-7.59 (3H, m), 7.70 (1H, dd, J=8.5, 2.0 Hz), 8.35 (1H, d, J=8.5 Hz).

実施例 205

- 15 2-[(6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリン-2 (1H)-イル) メチル] -5-シクロプロピル-N-(2-ヒドロキシプロピル)-1, 3-オキサゾール-4-カルボキサミド

195 mg、41%

- ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.62 (3H, t, J=7.0 Hz), 0.96-1.13 (4H, m), 1.18 (3H, d, J=6.5 Hz), 2.02 (2H, q, J=7.0 Hz), 2.70 (1H, d, J=3.0 Hz), 2.76-2.87 (1H,
20 m), 3.17-3.28 (1H, m), 3.43-3.54 (1H, m), 3.89-4.01 (1H, m), 5.34 (2H, d, J=2.0 Hz), 7.09 (1H, t, J=6.5 Hz), 7.28-7.34 (3H, m), 7.46-7.55 (4H, m), 8.45 (1H, d, J=8.5 Hz).

実施例 206

- 25 2-[(6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリン-2 (1H)-イル) メチル] -5-シクロプロピル-N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1, 3-オキサゾール-4-カルボキサミド

596 mg、99%

- ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.53 (3H, t, J=7.0 Hz), 0.85-0.92 (2H, m), 1.07-1.15 (2H, m), 2.21 (2H, q, J=7.0 Hz), 2.68-2.79 (1H, m), 3.88-4.03 (2H, m), 5.22 (2H,

s), 7.13 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.29-7.37 (2H, m), 7.50-7.61 (3H, m), 7.70 (1H, dd, J=8.5, 2.0 Hz), 8.35 (1H, d, J=8.5 Hz), 8.46 (1H, t, J=6.5 Hz).

実施例 207

N-(2-アミノ-2-オキシエチル)-2-[(6-クロロ-1-オキシ-4-
5 フェニル-3-プロピオニルイソキノリン-2 (1H)-イル)メチル]-5-
シクロプロピル-1,3-オキサゾール-4-カルボキサミド

270 mg、51%

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.63 (3H, t, J=7.0 Hz), 0.99-1.15 (4H, m), 2.08 (2H, q, J=7.0 Hz), 2.74-2.85 (1H, m), 4.01 (2H, d, J=6.0 Hz), 5.31 (2H, s), 5.35 (1H, s), 6.10 (1H, s), 7.29-7.36 (3H, m), 7.47-7.56 (4H, m), 8.44 (1H, d, J=8.5 Hz).

実施例 208

[3-[(3-ブチル-6-クロロ-1-オキシ-4-フェニルイソキノリン-
2 (1H)-イル)メチル]-5-(メチルチオ)-1H-ピラゾール-1-
15 イル]酢酸エチル

実施例 192 で得た 3-ブチル-6-クロロ-2-{[5-(メチルチオ)-
1H-ピラゾール-3-イル]メチル}-4-フェニルイソキノリン-1 (2H)-
オンとブromo酢酸エチルから実施例 23 と同様の方法で表題化合物 (1.57
g, 49%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.45 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.09-1.20 (2H, m), 1.25 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.99 (2H, t, J=7.1 Hz), 2.35 (3H, s), 4.17 (2H, q, J=7.2 Hz), 4.87 (2H, s), 5.29 (2H, s), 6.41 (1H, s), 7.21-7.31 (3H, m), 7.40-7.52 (4H, m), 8.47 (1H, d, J=8.7 Hz).

実施例 209

6-クロロ-2-{[1-[(3-メチルオキセタン-3-イル)メチル]-5-
(メチルスルホニル)-1H-ピラゾール-3-イル]メチル}-4-フェニル-
25 -3-プロピオニルイソキノリン-1 (2H)-オン

実施例 89 で得た 6-クロロ-2-((5-(メチルスルホニル)-1H-ピラ
ゾール-3-イル)メチル)-4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリン-

1 (2H) -オンと (3-メチルオキセタン-3-イル) メタノールから実施例
93と同様の方法において反応温度60℃で表題化合物 (1.39g, 63%)
を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.68 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.21 (3H, s), 2.10 (2H, q, J=7.2
5 Hz), 3.15 (3H, s), 4.31 (2H, d, J=6.2 Hz), 4.57 (2H, s), 4.67 (2H, d, J=6.2
Hz), 5.19 (2H, s), 6.92 (1H, s), 7.23-7.31 (3H, m), 7.43-7.53 (4H, m), 8.44
(1H, d, J=8.7 Hz).

実施例 210

6-クロロ-4-(4-フルオロフェニル)-2-{[5-(メチルチオ)-1H
10 -ピラゾール-3-イル]メチル}-3-プロピオニルイソキノリン-1(2H)
-オン

参考例26で得た1-(((5-(メチルチオ)-1H-ピラゾール-3-イル)
メチル)アミノ)ブタン-2-オールと後述の参考例50で得た4-クロロ-2
-(4-フルオロベンゾイル)安息香酸から実施例70と同様の方法で表題化合
15 物 (1.66g, 37%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.77 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.13 (2H, q, J=7.1 Hz), 2.46 (3H,
s), 5.13 (2H, s), 6.22 (1H, s), 7.16-7.28 (5H, m), 7.51 (1H, dd, J=8.7, 2.1
Hz), 8.46 (1H, d, J=8.7 Hz).

実施例 211

20 [3-{[6-クロロ-4-(4-フルオロフェニル)-1-オキソ-3-プロピ
オニルイソキノリン-2(1H)-イル]メチル}-5-(メチルチオ)-1H
-ピラゾール-1-イル]酢酸tert-ブチル

実施例210で得た6-クロロ-4-(4-フルオロフェニル)-2-{[5-
(メチルチオ)-1H-ピラゾール-3-イル]メチル}-3-プロピオニルイ
25 ソキノリン-1(2H)-オンとブromo酢酸tert-ブチルから実施例23と
同様の方法で表題化合物 (552mg, 48%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.64 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.42 (9H, s), 2.00 (2H, q, J=7.0
Hz), 2.34 (3H, s), 4.77 (2H, s), 5.29 (2H, s), 6.40 (1H, s), 7.13-7.19 (3H,
m), 7.22-7.28 (2H, m), 7.48 (1H, dd, J=8.5, 2.1 Hz), 8.47 (1H, d, J=8.5 Hz).

実施例 2 1 2

[3- {[6-クロロ-4-(4-フルオロフェニル)-1-オキソ-3-プロピ
 オニルイソキノリン-2 (1H) -イル] メチル} -5-(メチルスルホニル)
 -1H-ピラゾール-1-イル] 酢酸 t e r t -ブチル

- 5 実施例 2 1 1 で得た [3- {[6-クロロ-4-(4-フルオロフェニル)-1-
 -オキソ-3-プロピオニルイソキノリン-2 (1H) -イル] メチル} -5-
 (メチルチオ)-1H-ピラゾール-1-イル] 酢酸 t e r t -ブチルから実施
 例 8 9 と同様の方法で表題化合物 (493mg, 91%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.64 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.42 (9H, s), 2.00 (2H, q, J=7.0
 10 Hz), 2.34 (3H, s), 4.77 (2H, s), 5.29 (2H, s), 6.40 (1H, s), 7.13-7.19 (3H,
 m), 7.22-7.28 (2H, m), 7.48 (1H, dd, J=8.5, 2.1 Hz), 8.47 (1H, d, J=8.5 Hz).

実施例 2 1 3

[3- {[6-クロロ-4-(4-フルオロフェニル)-1-オキソ-3-プロピ
 オニルイソキノリン-2 (1H) -イル] メチル} -5-(メチルスルホニル)
 15 -1H-ピラゾール-1-イル] 酢酸

実施例 2 1 2 で得た [3- {[6-クロロ-4-(4-フルオロフェニル)-1-
 -オキソ-3-プロピオニルイソキノリン-2 (1H) -イル] メチル} -5-
 (メチルスルホニル)-1H-ピラゾール-1-イル] 酢酸 t e r t -ブチルか
 ら実施例 1 0 3 と同様の方法で表題化合物 (315mg, 86%) を得た。

20 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.64 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.42 (9H, s), 2.00 (2H, q, J=7.0
 Hz), 2.34 (3H, s), 4.77 (2H, s), 5.29 (2H, s), 6.40 (1H, s), 7.13-7.19 (3H,
 m), 7.22-7.28 (2H, m), 7.48 (1H, dd, J=8.5, 2.1 Hz), 8.47 (1H, d, J=8.5 Hz).

実施例 2 1 4

2-[3- {[6-クロロ-4-(4-フルオロフェニル)-1-オキソ-3-ブ
 25 ロピオニルイソキノリン-2 (1H) -イル] メチル} -5-(メチルスルホニ
 ル)-1H-ピラゾール-1-イル] アセトアミド

実施例 2 1 3 で得た [3- {[6-クロロ-4-(4-フルオロフェニル)-1-
 -オキソ-3-プロピオニルイソキノリン-2 (1H) -イル] メチル} -5-
 (メチルスルホニル)-1H-ピラゾール-1-イル] 酢酸から実施例 1 8 2 と

同様の方法で表題化合物 (265 mg, 76%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.72 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 2.07 (3H, q, $J=7.2$ Hz), 3.21 (3H, s), 5.16 (2H, s), 5.24 (2H, s), 5.50 (1H, s), 5.94 (1H, s), 7.01 (1H, s), 7.14–7.29 (5H, m), 7.51 (1H, dd, $J=8.5, 2.1$ Hz), 8.45 (1H, d, $J=8.5$ Hz).

5 実施例 215

6-クロロ-2-{[1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-5-(メチルスルホニル)-1H-ピラゾール-3-イル]メチル}-4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリン-1(2H)-オン

10 実施例 169 で得た 6-クロロ-2-{[1-(2,2-ジフルオロエチル)-5-(メチルスルフィニル)-1H-ピラゾール-3-イル]メチル}-4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリン-1(2H)-オンと 3-アミノ-2,2-ジメチルプロパン-1-オールから実施例 176 と同様の方法で表題化合物 (126 mg, 22%) を得た。

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.69 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 0.92 (6H, s), 2.09 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 3.05 (1H, t, $J=7.3$ Hz), 3.17 (3H, s), 3.27 (2H, d, $J=7.3$ Hz), 4.31 (2H, s), 5.19 (2H, s), 6.90 (1H, s), 7.24–7.33 (3H, m), 7.43–7.53 (4H, m), 8.44 (1H, d, $J=8.5$ Hz).

実施例 216

20 3-[(6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリン-2(1H)-イル)メチル]-1-(2,2-ジフルオロエチル)-N-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-1H-ピラゾール-5-スルホンアミド

25 実施例 89 で得た 6-クロロ-2-((5-(メチルスルホニル)-1H-ピラゾール-3-イル)メチル)-4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリン-1(2H)-オンと 2,2-ジメチルプロパン-1,3-ジオールから実施例 176 と同様の方法において反応温度 60℃ で表題化合物 (126 mg, 20%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.66 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 0.91 (6H, s), 2.05 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 2.93 (2H, d, $J=6.2$ Hz), 3.42 (2H, s), 4.70 (2H, td, $J=13.2, 4.4$ Hz),

5.27 (2H, s), 5.58 (1H, t, J=6.2 Hz), 6.12 (1H, tt, J=55.6, 4.4 Hz), 6.87 (1H, s), 7.24-7.36 (3H, m), 7.43-7.56 (4H, m), 8.44 (1H, d, J=8.7 Hz).

実施例 2 1 7

6-クロロ-2- {[1-(2-メトキシエチル)-5-(メチルチオ)-1H-
5 ピラゾール-3-イル] メチル} -4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリ
ン-1 (2H) -オン

実施例 8 8 で得た 6-クロロ-2-((5-(メチルチオ)-1H-ピラゾール
-3-イル) メチル) -4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリン-1 (2
H) -オンと 1-ブロモ-2-メトキシエタンから実施例 2 3 と同様の方法で表
10 題化合物 (260 mg, 19%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.61 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.95 (2H, q, J=7.2 Hz), 2.36 (3H, s), 3.25 (3H, s), 3.65 (2H, t, J=5.6 Hz), 4.23 (2H, t, J=5.6 Hz), 5.29 (2H, brs), 6.29 (1H, s), 7.20-7.28 (3H, m), 7.42-7.48 (4H, m), 8.47 (1H, d, J=8.4 Hz).

15 実施例 2 1 8

6-クロロ-2- {[1-(2-メトキシエチル)-5-(メチルスルホニル)-
1H-ピラゾール-3-イル] メチル} -4-フェニル-3-プロピオニルイソ
キノリン-1 (2H) -オン

実施例 2 1 7 で得た 6-クロロ-2- {[1-(2-メトキシエチル)-5-(メ
20 チルチオ)-1H-ピラゾール-3-イル] メチル} -4-フェニル-3-プロ
ピオニルイソキノリン-1 (2H) -オンから実施例 8 9 と同様の方法で表題化
合物 (410 mg, 77%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.63 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.96 (2H, q, J=7.2 Hz), 3.22 (3H, s), 3.25 (3H, s), 3.73 (2H, t, J=4.8 Hz), 4.58 (2H, t, J=4.8 Hz), 5.30 (2H, brs), 6.89 (1H, s), 7.23-7.30 (3H, m), 7.43-7.53 (4H, m), 8.46 (1H, d, J=8.8 Hz).

実施例 2 1 9

N-({3-[(6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニルイソ
キノリン-2 (1H) -イル) メチル] -1H-ピラゾール-5-イル} カルボ

ニル) グリシン

実施例 201 で得たエチル N-({3-[(6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリン-2(1H)-イル)メチル]-1H-ピラゾール-5-イル}カルボニル)グリシナートから実施例 71 と同様の方法
5 で表題化合物 (130 mg, 86%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.62 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.91 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 4.11 (2H, d, $J=5.6$ Hz), 5.29 (2H, s), 6.70 (1H, s), 7.23-7.32 (3H, m), 7.45-7.58 (4H, m), 8.45 (1H, d, $J=8.8$ Hz).

実施例 220 と実施例 221 は実施例 71 で得た 3-((6-クロロ-1-オキ
10 ソ-4-フェニル-3-プロピオニル-2(1H)-イソキノリニル)メチル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸と対応する各種アミンから実施例 182 と同様の方法で表題化合物を得た。

実施例 220

3-[(6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリン
15 -2(1H)-イル)メチル]-N-メトキシ-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド

60 mg、56%

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.79 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 2.16 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 3.94 (3H, s), 5.22 (2H, brs), 6.85 (1H, s), 7.22-7.35 (3H, m), 7.44-7.57 (4H, m), 8.54
20 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 11.01 (1H, brs), 12.3-12.55 (1H, m).

実施例 221

3-[(6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリン
-2(1H)-イル)メチル]-N-メトキシ-N-メチル-1H-ピラゾール
-5-カルボキサミド

25 170 mg、77%

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.64 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 2.04 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 3.35 (3H, s), 3.77 (3H, s), 5.33 (2H, brs), 6.84 (1H, s), 7.22-7.32 (3H, m), 7.43-7.53 (4H, m), 8.47 (1H, d, $J=8.4$ Hz).

実施例 222 と実施例 223 は実施例 185 で得た 3-[(3-ブチリル-6-

クロロ-1-オキソ-4-フェニルイソキノリン-2 (1H) -イル) メチル]
-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸と対応する各種アミンから実
施例 182 と同様の方法で表題化合物を得た。

実施例 222

5 3-[(3-ブチリル-6-クロロ-1-オキソ-4-フェニルイソキノリン-2
(1H) -イル) メチル] -N-メトキシ-N, 1-ジメチル-1H-ピラゾ
ール-5-カルボキサミド

230 mg、72%

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 0.51 (3H, t, $J=7.6$ Hz), 1.15-1.27 (2H, m), 2.03 (2H, t,
10 $J=7.2$ Hz), 3.31 (3H, s), 3.65 (3H, s), 3.99 (3H, s), 5.30 (2H, brs), 6.80 (1H,
s), 7.21-7.32 (3H, m), 7.42-7.53 (4H, m), 8.45 (1H, d, $J=8.8$ Hz).

実施例 223

3-[(3-ブチリル-6-クロロ-1-オキソ-4-フェニルイソキノリン-2
(1H) -イル) メチル] -N-メトキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-5
15 -カルボキサミド

73 mg、69%

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 0.54 (3H, t, $J=7.6$ Hz), 1.18-1.36 (2H, m), 2.13 (2H, t,
 $J=7.6$ Hz), 3.83 (3H, s), 4.06 (3H, s), 5.20 (2H, s), 6.67 (1H, s), 7.22-7.33
(3H, m), 7.42-7.53 (4H, m), 8.40 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 8.85 (1H, brs).

20 実施例 224

3-[(6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリン
-2 (1H) -イル) メチル] -1-(2-メトキシエチル)-1H-ピラゾ
ール-5-カルボン酸メチル

実施例 70 で得た 3-((6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピ
25 オニル-2 (1H) -イソキノリニル) メチル) -1H-ピラゾール-5-カル
ボン酸メチルと 1-ブロモ-2-メトキシエタンから実施例 23 と同様の方法で
表題化合物 (130 mg, 38%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 0.65 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 2.05 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 3.25 (3H, s),
3.67 (2H, t, $J=5.6$ Hz), 3.83 (3H, s), 4.65 (2H, t, $J=5.6$ Hz), 5.28 (2H, s),

6.89 (1H, s), 7.22-7.33 (3H, m), 7.43-7.53 (4H, m), 8.47 (1H, d, J=8.8 Hz).

実施例 2 2 5

3-[(6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリン-2 (1H)-イル)メチル]-1-(2-メトキシエチル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド

実施例 1 8 4 で得た 3-[(3-ブチリル-6-クロロ-1-オキソ-4-フェニルイソキノリン-2 (1H)-イル)メチル]-1H-ピラゾール-5-カルボン酸と 3-アミノ-2, 2-ジメチルプロパン-1-オールから実施例 1 8 2 と同様の方法で表題化合物 (43 mg, 86%) を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 0.66 (3H, t, J=7.2 Hz), 2.05 (2H, q, J=7.2 Hz), 3.27 (3H, s), 3.71 (2H, t, J=5.6 Hz), 4.60 (2H, t, J=5.6 Hz), 5.28 (2H, s), 6.71 (1H, s), 7.22-7.33 (3H, m), 7.43-7.53 (4H, m), 8.45 (1H, d, J=8.8 Hz).

実施例 2 2 6

3-[(6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリン-2 (1H)-イル)メチル]-N-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド

実施例 7 1 で得た 3-((6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニル-2 (1H)-イソキノリニル)メチル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸と 3-アミノ-2, 2-ジメチルプロパン-1-オールから実施例 1 8 2 と同様の方法で表題化合物 (105 mg, 87%) を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 0.78 (3H, t, J=7.2 Hz), 0.91 (6H, s), 2.17 (2H, q, J=7.2 Hz), 3.18 (2H, s), 3.25 (2H, d, J=7.2 Hz), 5.13 (2H, brs), 6.77 (1H, s), 7.22-7.35 (3H, m), 7.46-7.56 (4H, m), 8.45 (1H, d, J=8.4 Hz).

実施例 2 2 7

3-[(6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリン-2 (1H)-イル)メチル]-1-(2-メトキシエチル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸

実施例 2 2 4 で得た 3-[(6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリン-2 (1H)-イル)メチル]-1-(2-メトキシエチ

ル) - 1 H-ピラゾール-5-カルボン酸メチルから実施例 7 1 と同様の方法で表題化合物 (60 mg, 94%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.68 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 2.11 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 3.27 (3H, s), 3.70 (2H, t, $J=5.6$ Hz), 4.66 (2H, t, $J=5.6$ Hz), 5.31 (2H, s), 7.08 (1H, s), 7.18-7.33 (3H, m), 7.42-7.53 (4H, m), 8.54 (1H, d, $J=8.8$ Hz).

実施例 228

3-[(6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリン-2 (1H)-イル)メチル]-1-(2-メトキシエチル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド

10 実施例 224 で得た 3-[(6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリン-2 (1H)-イル)メチル]-1-(2-メトキシエチル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸メチルから実施例 7 1 と同様の方法で得た 3-[(6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリン-2 (1H)-イル)メチル]-1-(2-メトキシエチル)-1H-ピラ
15 ゴール-5-カルボン酸から実施例 182 と同様の方法で表題化合物 (43 mg, 86%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.66 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 2.05 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 3.27 (3H, s), 3.71 (2H, t, $J=5.6$ Hz), 4.60 (2H, t, $J=5.6$ Hz), 5.28 (2H, s), 6.71 (1H, s), 7.22-7.33 (3H, m), 7.43-7.53 (4H, m), 8.45 (1H, d, $J=8.8$ Hz).

20 実施例 229

3-[(6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリン-2 (1H)-イル)メチル]-1-[(3-メチルオキセタン-3-イル)メチル]-1H-ピラゾール-5-カルボン酸メチル

25 実施例 70 で得た 3-((6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニル-2 (1H)-イソキノリニル)メチル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸メチルと (3-メチルオキセタン-3-イル)メタノールから実施例 93 と同様の方法において反応温度 60 °C で表題化合物 (870 mg, 54%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.67 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.17 (3H, s), 2.10 (2H, q, $J=7.1$

Hz), 3.83 (3H, s), 4.27 (2H, d, J=6.1 Hz), 4.64 (2H, d, J=6.1 Hz), 4.70 (2H, s), 5.22 (2H, s), 6.92 (1H, s), 7.23-7.28 (3H, m), 7.45-7.50 (4H, m), 8.46 (1H, d, J=8.5 Hz).

実施例 230

- 5 3-[(3-ブチリル-6-クロロ-1-オキソ-4-フェニルイソキノリン-2 (1H)-イル)メチル]-1-[(3-メチルオキセタン-3-イル)メチル]-1H-ピラゾール-5-カルボン酸メチル

実施例 184 で得た 3-[(3-ブチリル-6-クロロ-1-オキソ-4-フェニルイソキノリン-2 (1H)-イル)メチル]-1H-ピラゾール-5-カルボン酸メチルと (3-メチルオキセタン-3-イル)メタノールから実施例 93
10 と同様の方法において反応温度 60℃で表題化合物 (740 mg, 45%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.50 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.18 (3H, s), 1.23 (2H, q, J=7.1 Hz), 2.11 (2H, t, J=7.1 Hz), 3.83 (3H, s), 4.27 (2H, d, J=6.1 Hz), 4.65 (2H, d, J=6.1 Hz), 4.70 (2H, s), 5.21 (2H, s), 6.91 (1H, s), 7.22-7.28 (3H, m),
15 7.45-7.49 (4H, m), 8.45 (1H, d, J=8.5 Hz).

実施例 231

- 3-[(6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリン-2 (1H)-イル)メチル]-1-[(3-メチルオキセタン-3-イル)メチル]-1H-ピラゾール-5-カルボン酸
20

実施例 229 で得た 3-[(6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリン-2 (1H)-イル)メチル]-1-[(3-メチルオキセタン-3-イル)メチル]-1H-ピラゾール-5-カルボン酸メチルから実施例 71 と同様の方法で表題化合物 (637 mg, 82%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.70 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.19 (3H, s), 2.17 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.30 (2H, d, J=6.1 Hz), 4.68 (2H, d, J=6.1 Hz), 4.72 (2H, s), 5.24 (2H, s), 6.03 (1H, brs), 7.08 (1H, s), 7.25-7.27 (3H, m), 7.46-7.52 (4H, m), 8.53 (1H, d, J=8.8 Hz).

実施例 232

3-[(3-ブチリル-6-クロロ-1-オキソ-4-フェニルイソキノリン-2
(1H)-イル)メチル]-1-[(3-メチルオキセタン-3-イル)メチル]
-1H-ピラゾール-5-カルボン酸

実施例230で得た3-[(3-ブチリル-6-クロロ-1-オキソ-4-フェ
5 ニルイソキノリン-2(1H)-イル)メチル]-1-[(3-メチルオキセタン
-3-イル)メチル]-1H-ピラゾール-5-カルボン酸メチルから実施例7
1と同様の方法で表題化合物(560mg, 88%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.50 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.19 (3H, s), 1.25 (2H, q, J=7.3
Hz), 2.16 (2H, t, J=7.3 Hz), 4.29 (2H, d, J=6.1 Hz), 4.67 (2H, d, J=6.1 Hz),
10 4.71 (2H, s), 5.22 (2H, s), 5.85 (1H, brs), 7.03 (1H, s), 7.23-7.27 (3H, m),
7.46-7.52 (4H, m), 8.50 (1H, d, J=8.5 Hz).

実施例233

3-[(6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリン
-2(1H)-イル)メチル]-1-[(3-メチルオキセタン-3-イル)メチ
15 ル]-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド

実施例231で得た3-[(6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロ
ピオニルイソキノリン-2(1H)-イル)メチル]-1-[(3-メチルオキセ
タン-3-イル)メチル]-1H-ピラゾール-5-カルボン酸から実施例71
と同様の方法で表題化合物(440mg, 85%)を得た。
20 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 0.52 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.06 (3H, s), 2.05 (2H, q, J=7.1
Hz), 4.09 (2H, d, J=6.1 Hz), 4.47 (2H, d, J=6.1 Hz), 4.67 (2H, s), 5.12 (2H,
s), 6.83 (1H, s), 7.10 (1H, d, J=2.0Hz), 7.30 (2H, d, J=6.3Hz), 7.51-7.56
(4H, m), 7.69 (1H, dd, J=8.5, 2.0 Hz), 7.98 (1H, brs), 8.39 (1H, d, J=8.5
Hz).

25 実施例234

3-[(3-ブチリル-6-クロロ-1-オキソ-4-フェニルイソキノリン-2
(1H)-イル)メチル]-1-[(3-メチルオキセタン-3-イル)メチル]
-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド

実施例231で得た3-[(6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロ

ピオニルイソキノリン-2 (1H)-イル) メチル] -1- [(3-メチルオキセタン-3-イル) メチル] -1H-ピラゾール-5-カルボン酸から実施例 7 1 と同様の方法で表題化合物 (340 mg, 71%) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 0.40 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.03-1.12 (2H, m), 1.07 (3H, s), 2.07 (2H, t, J=7.3 Hz), 4.09 (2H, d, J=6.1 Hz), 4.48 (2H, d, J=6.1 Hz), 4.67 (2H, s), 5.12 (2H, s), 6.82 (1H, s), 7.09 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.30 (2H, d, J=6.5 Hz), 7.51-7.57 (4H, m), 7.68 (1H, dd, J=8.5, 2.0 Hz), 7.98 (1H, brs), 8.38 (1H, d, J=8.5 Hz).

実施例 235 から実施例 237 は実施例 94 で得た 3-((6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリン-2 (1H)-イル) メチル) -1- (2, 2-ジフルオロエチル) -1H-ピラゾール-5-カルボン酸と対応する各種アミンから実施例 64 と同様の方法で表題化合物を得た。

実施例 235

メチル N- {[3- [(6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリン-2 (1H)-イル) メチル] -1- (2, 2-ジフルオロエチル) -1H-ピラゾール-5-イル] カルボニル} -β-アラニナート 944 mg、99%

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.68 (3H, t, J=7.0 Hz), 2.12 (2H, q, J=7.0 Hz), 2.61 (2H, t, J=6.0 Hz), 3.63 (2H, q, J=6.0 Hz), 3.71 (3H, s), 4.74-4.90 (2H, m), 5.25 (2H, s), 5.87-6.29 (1H, m), 6.69 (1H, t, J=6.0 Hz), 6.71 (1H, s), 7.23-7.31 (3H, m), 7.42-7.52 (4H, m), 8.45 (1H, d, J=8.5 Hz)

実施例 236

エチル N- {[3- [(6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリン-2 (1H)-イル) メチル] -1- (2, 2-ジフルオロエチル) -1H-ピラゾール-5-イル] カルボニル} グリシナート 983 mg、99%

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.68 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.30 (3H, t, J=7.0 Hz), 2.10 (2H, q, J=7.0 Hz), 4.12 (2H, d, J=5.0 Hz), 4.24 (2H, q, J=7.0 Hz), 4.76-4.89 (2H, m), 5.26 (2H, s), 5.87-6.30 (1H, m), 6.57 (1H, t, J=5.0 Hz), 6.82 (1H, s),

7.24-7.32 (3H, m), 7.44-7.52 (4H, m), 8.45 (1H, d, J=8.5 Hz).

実施例 237

3-[(6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリン-2 (1H)-イル)メチル]-1-(2,2-ジフルオロエチル)-N-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド

420 mg、45%

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.70 (3H, t, J=7.0 Hz), 0.92 (6H, s), 2.15 (2H, q, J=7.0 Hz), 3.19-3.35 (5H, m), 4.76-4.93 (2H, m), 5.25 (2H, s), 5.84-6.30 (1H, m), 6.68 (1H, t, J=6.0 Hz), 6.77 (1H, s), 7.23-7.30 (3H, m), 7.44-7.51 (4H, m), 8.43 (1H, d, J=8.5 Hz).

参考例 33

1-tert-ブチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸エチル tert-ブチルヒドラジン塩酸塩 (15.3 g) のトルエン (60 ml) と酢酸 (80 ml) 混合溶液に酢酸ナトリウム (10.1 g) と 2,4-ジオキソペンタン酸エチル (19.5 g) のトルエン (20 ml) 溶液を加え 80℃ で 16 時間攪拌した。不溶物をろ取した後に溶媒を減圧下留去した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=19/1→17/3) で精製することで表題化合物 (5.65 g, 27%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.36 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.69 (9H, s), 2.25 (3H, s), 4.30 (2H, q, J=7.1 Hz), 6.65 (1H, s).

参考例 34

4-ブロモ-3-(プロモメチル)-1-tert-ブチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸エチル

参考例 33 で得た 1-tert-ブチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸エチル (5.6 g) の 1,2-ジクロロエタン (100 ml) 溶液に N-ブロモスクシンイミド (10.0 g) と α, α'-アゾビスイソブチロニトリル (437 mg) を添加後、5 時間加熱還流した。不溶物を濾取で取り除いた後に溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-

ヘキサン／酢酸エチル＝１９／１→７／３）で精製することで表題化合物（９．６５ｇ，９９％）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.42 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.64 (9H, s), 4.37-4.47 (3H, m).

参考例 35

5 ４－ブロモ－１－tert－ブチル－３－{[(２－ヒドロキシブチル) アミノ] メチル}－１H－ピラゾール－５－カルボン酸エチル

参考例 34 で得た ４－ブロモ－３－（ブロモメチル）－１－tert－ブチル－１H－ピラゾール－５－カルボン酸エチル（９．５７ｇ）とトリエチルアミン（１８．１ml）の THF（１５０ml）溶液に、１－アミノブタン－２－オール（１１．６ｇ）を加え、室温にて５時間攪拌した。溶媒を減圧留去し残渣を水とジクロロメタンに分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥した後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／メタノール＝１／０→９／１）で精製することで淡黄色オイルの表題化合物（５．２１ｇ，５３％）を得た。

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.96 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.38-1.52 (5H, m), 1.63 (9H, s), 2.47 (1H, dd, $J=12.2, 9.3$ Hz), 2.78 (1H, dd, $J=12.2, 2.9$ Hz), 3.50-3.62 (1H, m), 3.77-3.82 (2H, m), 4.42 (2H, q, $J=7.2$ Hz).

参考例 36

20 １－tert－ブチル－３－{[(２－ヒドロキシブチル) アミノ] メチル}－１H－ピラゾール－５－カルボン酸エチル

参考例 35 で得た ４－ブロモ－１－tert－ブチル－３－{[(２－ヒドロキシブチル) アミノ] メチル}－１H－ピラゾール－５－カルボン酸エチル（５．２１ｇ）のエタノール（１００ml）溶液に、１０％－Pd 炭素粉末（５００mg）を加え、水素ガスを充填し、室温にて１２時間攪拌した。不溶物をろ取した後に溶媒を減圧留去し表題化合物（４．１０ｇ，９９％）を得た。

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.95 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.36 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.45-1.58 (2H, m), 1.69 (9H, s), 2.97-3.10 (2H, m), 4.10-4.20 (1H, m), 4.26-4.38 (4H, m), 7.22 (1H, s).

参考例 37

シクロプロピルカルバミン酸 *tert*-ブチル

- シクロプロピルアミン (15.2 ml) のジクロロメタン (50 ml) 溶液に二炭酸ジ-*tert*-ブチル (43.7 g) のジクロロメタン (100 ml) 溶液を氷冷下滴下後、室温で18時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、表題化合物
- 5 (31.4 g, 99%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.44-0.56 (2H, m), 0.60-0.72 (2H, m), 1.45 (9H, s), 2.53 (1H, ddd, $J=12.6, 6.7, 3.5$ Hz), 4.71 (1H, s).

参考例 38

シクロプロピル (ニトロソ) カルバミン酸 *tert*-ブチル

- 10 参考例 37 で得たシクロプロピルカルバミン酸 *tert*-ブチル (9.57 g) とピリジン (11.7 ml) のアセトニトリル (150 ml) 溶液に、 -30°C にてテトラフルオロホウ酸ニトロソニウム (9.32 g) を加え、 -30°C にて30分間ついで 0°C にて2時間攪拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出し1規定塩酸、重曹水、食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムを加えて乾燥した。溶媒を
- 15 減圧下留去することで表題化合物 (12.1 g, 90%) を得た。
- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.53-0.62 (2H, m), 1.01-1.10 (2H, m), 1.64 (9H, s), 2.28-2.37 (1H, m).

参考例 39

1-シクロプロピル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸エチル

- 20 [工程1] 参考例 38 で得たシクロプロピル (ニトロソ) カルバミン酸 *tert*-ブチル (12.0 g) のメタノール (600 ml) 溶液に -78°C にて濃塩酸 (54 ml) を滴下した。 -78°C にて活性亜鉛 (33.7 g) を徐々に加え、その温度で8時間攪拌した。不溶物を濾取で取り除いた後に溶媒を減圧下留去し、シクロプロピルヒドラジン塩酸塩を含む混合物 (26.3 g) を得た。
- 25 [工程2] 工程1で得た含シクロプロピルヒドラジン塩酸塩混合物のトルエン (60 ml) と酢酸 (80 ml) 混合溶液に酢酸ナトリウム (15.7 g) と2,4-ジオキソペンタン酸エチル (10.1 g) のトルエン (20 ml) 溶液を加え 80°C で16時間攪拌した。不溶物をろ取した後に溶媒を減圧下留去した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n -ヘキサン/酢酸エチル=19/1

→ 17/3) で精製することで表題化合物 (2.09 g, 17%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.98-1.05 (2H, m), 1.19-1.26 (2H, m), 1.37 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.23 (3H, s), 4.08-4.21 (1H, m), 4.34 (2H, q, J=7.1 Hz), 6.60 (1H, s).

参考例 40

5 3-(ブロモメチル)-1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸エチル

参考例 39 で得た 1-シクロプロピル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸エチル (2.06 g) の四塩化炭素 (50 ml) 溶液に N-ブロモスクシンイミド (4.0 g) と α, α'-アゾビスイソブチロニトリル (174 mg) を添加後、1.5 時間加熱還流した。不溶物を濾取で取り除いた後に溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=19/1→9/1) で精製することで表題化合物 (521 mg, 18%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.99-1.08 (2H, m), 1.21-1.29 (2H, m), 1.38 (3H, t, J=7.2 Hz), 4.21-4.30 (1H, m), 4.36 (2H, q, J=7.2 Hz), 4.43 (2H, s), 6.88 (1H, s).

参考例 41

1-シクロプロピル-3-{[(2-ヒドロキシブチル)アミノ]メチル}-1H-ピラゾール-5-カルボン酸エチル

参考例 40 で得た 3-(ブロモメチル)-1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸エチルから参考例 35 と同様の方法で表題化合物 (365 mg, 68%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.96 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.00-1.07 (2H, m), 1.19-1.27 (2H, m), 1.38 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.41-1.54 (2H, m), 1.59 (2H, s), 2.46 (1H, dd, J=12.1, 9.2 Hz), 2.77 (1H, dd, J=12.1, 2.9 Hz), 3.48-3.59 (1H, m), 3.77 (2H, s), 4.15-4.25 (1H, m), 4.35 (2H, q, J=7.2 Hz), 6.75 (1H, s).

参考例 42

5-メチルイソオキサゾール-3-カルボン酸エチル

2,4-ジオキソペンタン酸エチル (15.8 g) のエタノール (100 ml) に溶液ヒドロキシルアミン塩酸塩 (20.8 g) を加え 2 時間加熱還流した。不

溶物をろ取した後に溶媒を減圧下留去ることで表題化合物 (15.4 g, 99%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.41 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 2.49 (3H, d, $J=0.9$ Hz), 4.43 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 6.41 (1H, d, $J=0.9$ Hz).

5 参考例 43

5- (ジブロモメチル) イソオキサゾール-3-カルボン酸エチル

参考例 42 で得た 5-メチルイソオキサゾール-3-カルボン酸エチル (14.0 g) の四塩化炭素 (200 ml) 溶液に N -ブロモスクシンイミド (16.0 g) と α, α' -アゾビスイソブチロニトリル (1.48 g) を添加後、6 時間加熱還流した。不溶物を濾取で取り除いた後に溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n -ヘキサン/酢酸エチル = 19/1 $\rightarrow$ 17/3) で精製することで表題化合物 (7.54 g, 27%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.43 (4H, t, $J=7.2$ Hz), 4.46 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 6.62 (1H, s), 6.95 (1H, s).

15 参考例 44

5-ホルミルイソオキサゾール-3-カルボン酸エチル

参考例 43 で得た 5- (ジブロモメチル) イソオキサゾール-3-カルボン酸エチル (7.51 g) のエタノール (25.5 ml) と水 (4.5 ml) 混合溶液に硝酸銀 (8.56 g) を添加後、3 時間加熱還流した。不溶物をろ取した後に溶媒を減圧留去し、残渣を酢酸エチルと水で分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムを加えて乾燥した。溶媒を減圧下留去することで表題化合物 (2.40 g, 59%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.45 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 4.50 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 7.37 (1H, s), 10.04 (1H, s).

25 参考例 45

5- {[(2-ヒドロキシブチル) アミノ] メチル} イソオキサゾール-3-カルボン酸エチル

参考例 44 で得た 5-ホルミルイソオキサゾール-3-カルボン酸エチルから参考例 35 と同様の方法で表題化合物 (980 mg, 28%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.96 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.39–1.55 (4H, m), 2.50 (1H, dd, $J=12.1, 9.0$ Hz), 2.77 (1H, dd, $J=12.1, 3.2$ Hz), 3.50–3.64 (1H, m), 4.45 (2H, q, $J=7.4$ Hz), 4.70–4.85 (2H, m), 6.68 (1H, s).

参考例 4 6

- 5 1 – ([5 – (メチルチオ) – 1 H – ピラゾール – 3 – イル] メチル} アミノ) ペンタン – 2 – オール

参考例 2 5 で得た 5 – (メチルチオ) – 1 H – ピラゾール – 3 – カルボアルデヒドと 1 – アミノペンタン – 2 – オールから参考例 3 5 と同様の方法で表題化合物 (9.10 g, 99%) を得た。

- 10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.91 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.32–1.47 (6H, m), 2.43–2.57 (4H, m), 2.71 (1H, dd, $J=12.0, 2.9$ Hz), 3.62–3.75 (1H, m), 3.85 (2H, s), 6.11 (1H, s).

参考例 4 7

- 15 1 – ([5 – (メチルチオ) – 1 H – ピラゾール – 3 – イル] メチル} アミノ) ペンタン – 2 – オール

5 – ホルミル – 1 H – ピラゾール – 3 – カルボン酸メチルと 1 – アミノペンタン – 2 – オールから参考例 3 5 と同様の方法で表題化合物 (9.55 g, 99%) を得た。

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.91 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.33–1.47 (6H, m), 2.54 (1H, dd, $J=12.1, 9.2$ Hz), 2.73 (1H, dd, $J=12.1, 2.9$ Hz), 3.64–3.76 (1H, m), 3.86–3.94 (5H, m), 6.70 (1H, s).

参考例 4 8

N – (2 – ヒドロキシブチル) – 5 – ニトロ – 1 H – ピラゾール – 3 – カルボキサミド

- 25 5 – ニトロ – 1 H – ピラゾール – 3 – カルボン酸 (7.51 g) の DMF (100 ml) 溶液に 1 – アミノブタン – 2 – オール (4.92 g) を加えた。次に HOBt (8.45 g) とトリエチルアミン (9.6 ml) を加え、最後にWSC (13.2 g) を添加後、室温で 20 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣を酢酸エチルと水で分配し、有機層を 1 規定塩酸、重曹水、食塩水で洗浄後、硫

酸ナトリウムを加えて乾燥した。溶媒を減圧下留去することで表題化合物（3.50 g, 33%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.25-1.35 (1H, m), 1.37-1.50 (1H, m), 3.11-3.20 (1H, m), 3.23-3.38 (2H, m), 3.42-3.56 (1H, m), 4.77 (1H, d, $J=4.3$ Hz), 7.65 (1H, s), 8.72 (1H, t, $J=5.8$ Hz), 14.71 (1H, s).

参考例 49

1- {[(5-ニトロ-1H-ピラゾール-3-イル) メチル] アミノ} ブタン-2-オール

参考例 48 で得た N- (2-ヒドロキシブチル) -5-ニトロ-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド (3.4 g) の THF (50 ml) 溶液に THF-ボラン THF 溶液 (1M) (75 ml) を 20 時間加熱還流した。氷冷下 5 規定塩酸 (30 ml) を滴下し、溶媒を減圧留去した。残渣を酢酸エチルと 1 規定水酸化ナトリウム水溶液で分配し、有機層を食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムを加えて乾燥した。溶媒を減圧下留去することで表題化合物 (1.08 g, 34%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.94 (3H, t, $J=7.5$ Hz), 1.43-1.55 (2H, m), 2.62 (1H, dd, $J=12.2, 9.2$ Hz), 2.83 (1H, dd, $J=12.3, 2.8$ Hz), 3.62-3.73 (1H, m), 4.02 (2H, s), 5.63 (2H, s), 6.76 (1H, s).

参考例 50

4-クロロ-2- (4-フルオロベンゾイル) 安息香酸

4-クロロフタル酸無水物 (9.13 g) のフルオロベンゼン (100 ml) 溶液に塩化アルミニウム (15 g) を加え、室温で 1 時間攪拌後、90°C で 30 分間攪拌した。反応液を冷却後、酢酸エチル (100 ml) で希釈して氷水に注ぎ込み、濃塩酸 (10 ml) を加えて室温で 30 分間攪拌した。有機層を分離した後、4 規定塩酸、水、食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、結晶が析出するまで濃縮した。結晶を濾取し、イソプロピルエーテルで洗浄して無色結晶の表題化合物 (5.9 g, 42%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.11 (2H, dd, $J=8.7, 8.7$ Hz), 7.34 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 7.55 (1H, dd, $J=8.5, 2.1$ Hz), 7.74 (2H, dd, $J=8.7, 5.4$ Hz), 8.04 (1H, d, $J=8.5$

Hz).

参考例 5 1

2- {[(アセチルオキシ) アセチル] アミノ} -3-シクロプロピル-3-オキソプロパン酸メチル

- 5 文献既知の2-アミノ-3-シクロプロピル-3-オキソプロパン酸メチル塩酸塩 (10.0 g) のピリジン (200 ml) 溶液に酢酸 2-クロロ-2-オキソエチル (7.2 ml) を室温下に加え、室温で12時間攪拌した。

反応溶液を酢酸エチル (100 ml) とn-ヘキサン (100 ml) で希釈し、不溶物を濾別した。濾液を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラ

- 10 フィー (ヘキサン/酢酸エチル=100/0→n-ヘキサン/酢酸エチル=80/20) で精製することで表題化合物 (12.6 g、95%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.03-1.26 (4H, m), 2.20 (3H, s), 2.30-2.43 (1H, m), 3.85 (3H, s), 4.63 (2H, s), 5.46 (1H, d, $J=6.5$ Hz), 7.34 (3H, d, $J=6.0$ Hz).

参考例 5 2

- 15 2- [(アセチルオキシ) メチル] -5-シクロプロピル-1, 3-オキサゾール-4-カルボン酸メチル

参考例 5 1 で得た2- {[(アセチルオキシ) アセチル] アミノ} -3-シクロプロピル-3-オキソプロパン酸メチル (12.6 g) および、トリフェニルホスフィン (25.8 g) とトリエチルアミン (27.0 ml) のジクロロメタン

- 20 (1.01) 溶液にヨウ素 (24.9 g) を氷冷下に加え、氷冷下で20分攪拌した。反応容器を氷浴から外し、室温下でさらに1時間攪拌した。反応溶液にチオ硫酸ナトリウム水溶液を室温下に加え1時間攪拌した後、ジクロロメタンと水で分配した。有機層を食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムを加えて乾燥した。溶媒を減圧下留去した後に残渣をジエチルエーテルで懸濁し、不溶物を濾別した。濾
- 25 液を減圧下留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=100/0→n-ヘキサン/酢酸エチル=50/50) で精製することで表題化合物 (11.7 g、>99%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.06-1.22 (4H, m), 2.12 (3H, s), 2.70-2.83 (1H, m), 3.92 (3H, s), 5.07 (2H, s).

参考例 5 3

5-シクロプロピル-2-ホルミル-1, 3-オキサゾール-4-カルボン酸メチル

- 参考例 5 2 で得た 2-[(アセチルオキシ)メチル]-5-シクロプロピル-1, 3-オキサゾール-4-カルボン酸メチル (11.7 g) のメタノール (245 ml) とトリエチルアミン (105 ml) 混合溶液を 60℃ で 3 時間攪拌した後、反応溶媒を減圧下留去した。残渣の DMSO (230 ml) とトリエチルアミン (48 ml) 混合溶液に三酸化硫黄ピリジン錯体 (31.1 g) の DMSO (100 ml) 溶液を 15℃ で加えた。反応溶液を室温で 3 時間攪拌したのち、氷冷した酢酸エチルと 1 規定塩酸水溶液の混合液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を 1 規定塩酸、食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムを加えて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 100/0 → n-ヘキサン/酢酸エチル = 50/50) で精製することで表題化合物 (5.77 g, 61%) を得た。
- ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.25-1.34 (4H, m), 2.82-2.93 (1H, m), 3.99 (3H, s), 9.66 (1H, s).

製剤例 1

- 本発明における化合物 (I) またはその塩を有効成分として含有する JNK 阻害剤 (例、慢性または急性心不全、心肥大、心筋梗塞予後、心筋炎、慢性関節リウマチ、変形性関節炎、炎症性腸疾患、喘息、虚血再灌流障害、臓器不全、脳卒中、脳血管障害の治療剤など) は、例えば次のような処方によって製造することができる。

- なお、以下の処方において活性成分以外の成分 (添加物) は、日本薬局方、日本薬局方外医薬品規格または医薬品添加物規格における収載品などを用いることができる。

1. カプセル剤

- | | |
|----------------------|-------|
| (1) 実施例 7 4 で得られた化合物 | 40 mg |
| (2) ラクトース | 70 mg |
| (3) 微結晶セルロース | 9 mg |

(4) ステアリン酸マグネシウム 1 m g

1 カプセル 1 2 0 m g

(1)、(2)と(3)および(4)の1/2を混和した後、顆粒化する。これに残りの(4)を加えて全体をゼラチンカプセルに封入する。

5 2. カプセル剤

(1) 実施例75で得られた化合物 4 0 m g

(2) ラクトース 7 0 m g

(3) 微結晶セルロース 9 m g

(4) ステアリン酸マグネシウム 1 m g

10 1 カプセル 1 2 0 m g

(1)、(2)と(3)および(4)の1/2を混和した後、顆粒化する。これに残りの(4)を加えて全体をゼラチンカプセルに封入する。

3. カプセル剤

(1) 実施例77で得られた化合物 4 0 m g

15 (2) ラクトース 7 0 m g

(3) 微結晶セルロース 9 m g

(4) ステアリン酸マグネシウム 1 m g

1 カプセル 1 2 0 m g

(1)、(2)と(3)および(4)の1/2を混和した後、顆粒化する。これ
20 に残りの(4)を加えて全体をゼラチンカプセルに封入する。

4. カプセル剤

(1) 実施例78で得られた化合物 4 0 m g

(2) ラクトース 7 0 m g

(3) 微結晶セルロース 9 m g

25 (4) ステアリン酸マグネシウム 1 m g

1 カプセル 1 2 0 m g

(1)、(2)と(3)および(4)の1/2を混和した後、顆粒化する。これに残りの(4)を加えて全体をゼラチンカプセルに封入する。

5. カプセル剤

- (1) 実施例 100 で得られた化合物 40 mg
- (2) ラクトース 70 mg
- (3) 微結晶セルロース 9 mg
- (4) ステアリン酸マグネシウム 1 mg

5 1 カプセル 120 mg

(1)、(2) と (3) および (4) の 1/2 を混和した後、顆粒化する。これに残りの (4) を加えて全体をゼラチンカプセルに封入する。

6. カプセル剤

- (1) 実施例 104 で得られた化合物 40 mg
- 10 (2) ラクトース 70 mg
- (3) 微結晶セルロース 9 mg
- (4) ステアリン酸マグネシウム 1 mg

1 カプセル 120 mg

15 (1)、(2) と (3) および (4) の 1/2 を混和した後、顆粒化する。これに残りの (4) を加えて全体をゼラチンカプセルに封入する。

7. 錠剤

- (1) 実施例 74 で得られた化合物 40 mg
- (2) ラクトース 58 mg
- (3) コーンスターチ 18 mg
- 20 (4) 微結晶セルロース 3.5 mg
- (5) ステアリン酸マグネシウム 0.5 mg

1 錠 120 mg

(1)、(2)、(3)、(4) の 2/3 および (5) の 1/2 を混和した後、顆粒化する。残りの (4) および (5) をこの顆粒に加えて錠剤に加圧成型する。

25 8. 錠剤

- (1) 実施例 75 で得られた化合物 40 mg
- (2) ラクトース 58 mg
- (3) コーンスターチ 18 mg
- (4) 微結晶セルロース 3.5 mg

(5) ステアリン酸マグネシウム 0.5 mg

1錠 120 mg

(1)、(2)、(3)、(4)の2/3および(5)の1/2を混和した後、
顆粒化する。残りの(4)および(5)をこの顆粒に加えて錠剤に加圧成型する。

5 9. 錠剤

(1) 実施例77で得られた化合物 40 mg

(2) ラクトース 58 mg

(3) コーンスターチ 18 mg

(4) 微結晶セルロース 3.5 mg

10 (5) ステアリン酸マグネシウム 0.5 mg

1錠 120 mg

(1)、(2)、(3)、(4)の2/3および(5)の1/2を混和した後、
顆粒化する。残りの(4)および(5)をこの顆粒に加えて錠剤に加圧成型する。

10. 錠剤

15 (1) 実施例78で得られた化合物 40 mg

(2) ラクトース 58 mg

(3) コーンスターチ 18 mg

(4) 微結晶セルロース 3.5 mg

(5) ステアリン酸マグネシウム 0.5 mg

20 1錠 120 mg

(1)、(2)、(3)、(4)の2/3および(5)の1/2を混和した後、
顆粒化する。残りの(4)および(5)をこの顆粒に加えて錠剤に加圧成型する。

11. 錠剤

(1) 実施例100で得られた化合物 40 mg

25 (2) ラクトース 58 mg

(3) コーンスターチ 18 mg

(4) 微結晶セルロース 3.5 mg

(5) ステアリン酸マグネシウム 0.5 mg

1錠 120 mg

(1)、(2)、(3)、(4)の2/3および(5)の1/2を混和した後、
顆粒化する。残りの(4)および(5)をこの顆粒に加えて錠剤に加圧成型する。

12. 錠剤

- | | | |
|---|--------------------|-------|
| | (1) 実施例104で得られた化合物 | 40mg |
| 5 | (2) ラクトース | 58mg |
| | (3) コーンスターチ | 18mg |
| | (4) 微結晶セルロース | 3.5mg |
| | (5) ステアリン酸マグネシウム | 0.5mg |
| | 1錠 | 120mg |
- 10 (1)、(2)、(3)、(4)の2/3および(5)の1/2を混和した後、
顆粒化する。残りの(4)および(5)をこの顆粒に加えて錠剤に加圧成型する。

製剤例2

- 日局注射用蒸留水50mlに実施例74で得られた化合物50mgを溶解した
後、日局注射用蒸留水を加えて100mlとする。この溶液を滅菌条件下でろ過
15 し、次にこの溶液1mlずつを取り、滅菌条件下、注射用バイアルに充填し、凍
結乾燥して密閉する。

実験例1

- 以下の参考例に記載の遺伝子操作法は、成書 (Maniatisら、モレキュ
ラー・クローニング、Cold Spring Harbor Laborat
20 ory、1989年)に記載されている方法もしくは試薬の添付プロトコールに
記載されている方法に従った。

- (1) ヒトJNK1遺伝子のクローニングと組換えバキュロウイルスの調製
ヒトJNK1遺伝子のクローニングは、腎臓cDNA (東洋紡, QUICK-C
1one cDNA)を鋳型とし、Derijard, B.らが報告(Cell ,
25 76, 1025-1037 (1994))しているJNK1遺伝子の塩基配列
を参考に作製したプライマーセット

JNK1-U:

5'-ACAAC TCGAGATAACATATGGCTCATCATCATCATCATAGCAGAAGCAAGCGTGACAAC-3'

(配列番号: 1)

JNK1-L:

5'-TCCCGGGTACCTCACTGCTGCACCTGTGCTAA-3'

(配列番号: 2)

を用いたPCR法により行った。

- 5 PCR反応はAmpliWax PCR Gem 100 (宝酒造)を用いた Hot Start法で行った。下層混液として、10×LA PCR Buffer 2 μ l、2.5mM dNTP溶液3 μ l、12.5 μ Mプライマー溶液各2.5 μ l、25mM MgCl₂溶液2 μ l、滅菌蒸留水8 μ lを混合した。上層混液としては、鋳型としてヒト腎臓cDNA (1ng/ml)を1 μ l、
- 10 10×LA PCR Buffer 3 μ l、2.5mM dNTP溶液 5 μ l、25mM MgCl₂溶液3 μ l、TaKaRa LA Taq DNA polymerase (宝酒造) 0.5 μ l、滅菌蒸留水17.5 μ lを混合した。調製した下層混液にAmpliWax PCR Gem 100 (宝酒造)を1
- 15 個添加し、70℃で5分間、氷中で5分間処理後、上層混液を加えPCRの反応液を調製した。反応液の入ったチューブをサーマルサイクラー (パーキンエルマー社) にセットした後、95℃で2分間処理した。さらに、95℃で15秒間、68℃で2分間のサイクルを35回繰り返した後、72℃で8分間処理した。得られたPCR産物をアガロースゲル (1%) 電気泳動し、JNK1遺伝子を含む
- 20 1.2kbのDNA断片をゲルから回収した後、制限酵素KpnI, XhoI消化し、プラスミドpFASTBAC1 (GIBCO BRL) の4.8kb XhoI-KpnI断片へ挿入したプラスミドpFBJNK1を作製した。プラスミドpFBJNK1とBAC-TO-BAC Baculovirus Expression System (GIBCO BRL) を用いて組換えバキュロウイルスのウイルスストックBAC-HJNK1を調製した。

- 25 (2) ヒトMKK7遺伝子のクローニングと組換えバキュロウイルスの調製

ヒトMKK7遺伝子のクローニングは、膵臓cDNA (東洋紡, QUICK-Clone cDNA) を鋳型とし、Foltz, I. N. らが報告 (J. Biol. Chem., 273 (15), 9344-9351 (1998)) しているMKK7遺伝子の塩基配列を参考に作製したプライマーセット

MKK 7-U :

5'-ACCAGAATTCATAACATATGGCTCATCATCATCATCATGCGGCGTCCTCCCTGGAACAG-3'

(配列番号 : 3)

MKK 7-L :

5 5'-ACCCTCTAGACAAGCAGCTACCTGAAGAAGG-3'

(配列番号 : 4)

を用いたPCR法により行った。

PCR反応は AmpliWax PCR Gem 100 (宝酒造) を用いたHot Start法で行った。下層混液として、10×LA PCR Buffer 2 μl、2.5 mM dNTP溶液 3 μl、12.5 μMプライマー溶液各 2.5 μl、25 mM MgCl₂溶液 2 μl、滅菌蒸留水 8 μlを混合した。上層混液としては、鋳型としてヒト脾臓cDNA (1 ng/ml) を1 μl、10×LA PCR Buffer 3 μl、2.5 mM dNTP溶液 5 μl、25 mM MgCl₂溶液 3 μl、TaKaRa LA Taq DNA polymerase (宝酒造) 0.5 μl、滅菌蒸留水 17.5 μlを混合した。調製した下層混液にAmpliWax PCR Gem 100 (宝酒造) を1個添加し、70℃で5分間、氷中で5分間処理後、上層混液を加えPCRの反応液を調製した。反応液の入ったチューブをサーマルサイクラー (パーキンエルマー社) にセットした後、95℃で2分間処理した。さらに、95℃で15秒間、68℃で2分間のサイクルを35回繰り返した後、72℃で8分間処理した。得られたPCR産物をアガロースゲル (1%) 電気泳動し、MKK 7遺伝子を含む1.3 kbのDNA断片をゲルから回収した後、pT7Blue-T vector (ノバジェン) に挿入し、プラスミドpHMKK 7を得た。

Wang, Y. らが報告 (J. Biol. Chem., 273 (10), 5423-5426, 1998) している構成的活性型MKK 7 (271番目のSerをAsp、275番目のThrをAsp) を作製するためにプライマーセットCAM 7-U :

5'-GGCCGCTGGTGGACGACAAAGCCAAGGACCGGAGCGCCGGCTG-3'

(配列番号 : 5)

CAM7-L :

5'-CAGCCGGCGCTCCGGTCCTTGGCTTTGTCGTCACCAGGCGGCC-3'

(配列番号 : 6)

を用いて、QuikChange Site-Directed Mutagenesis Kit (Stratagene) により変異を導入し、pcaMKK7を得た。

プラスミドpFASTBAC1 (GIBCO BRL) の4.8kb EcoRI-XbaI断片と上記プラスミドpcaMKK7の1.3kb EcoRI-XbaI断片を連結し、プラスミドpFBcaMKK7を作製した。プラスミドpFBcaMKK7とBAC-TO-BAC Baculovirus Expression System (GIBCO BRL) を用いて組換えバキュロウイルスのウイルスストックBAC-caMKK7を調製した。

(3) ヒトcJUN遺伝子のクローニング

ヒトcJUN遺伝子のクローニングは、骨格筋cDNA (東洋紡, QUICK-Clone cDNA) を鋳型とし、Hattori, K. らが報告 (Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 85 (23), 9148-9152 (1988)) しているcJUN遺伝子の塩基配列を参考に作製したプライマーセット

cJUN-U :

20 5'-AAAAGAATTCATGACTGCAAAGATGGAAACGACC-3'

(配列番号 : 7)

cJUN-L :

5'-AAAAGCGCCGCTCACAGGCGCTCCAGCTCGGGCGACGC-3'

(配列番号 : 8)

25 を用いたPCR法によりcJUNのN末7'9アミノ酸をコードする遺伝子の増幅を行った。

PCR反応はAmpliWax PCR Gem 100 (宝酒造) を用いたHot Start法で行った。下層混液として、10×Pyrobest PCR Buffer 2μl、2.5mM dNTP溶液3μl、12.5μM

プライマー溶液各 $2.5 \mu\text{l}$ 、滅菌蒸留水 $10 \mu\text{l}$ を混合した。上層混液としては、鋳型としてヒト骨格筋 cDNA ($1 \text{ ng}/\text{ml}$) を $1 \mu\text{l}$ 、 $10\times$ Pyrobest PCR Buffer $3 \mu\text{l}$ 、 2.5 mM dNTP 溶液 $2 \mu\text{l}$ 、TaKaRa Pyrobest DNA polymerase (宝酒造) $0.5 \mu\text{l}$ 、滅菌蒸留水 $24.5 \mu\text{l}$ を混合した。調製した下層混液に AmpliWax PCR Gem 100 (宝酒造) を 1 個添加し、 70°C で 5 分間、氷中で 5 分間処理後、上層混液を加え、PCR の反応液を調製した。反応液の入ったチューブをサーマルサイクラー (パーキンエルマー社) にセットした後、 95°C で 2 分間処理した。さらに、 95°C で 15 秒間、 68°C で 30 秒間のサイクルを 35 回繰り返した後、 72°C で 8 分間処理した。得られた PCR 産物をアガロースゲル (1%) 電気泳動し、cJUN 遺伝子を含む 240 bp の DNA 断片をゲルから回収した後、制限酵素 EcoRI, NotI 消化し、プラスミド pGEX 6P-1 (アマシャム・ファルマシア社) の 4.9 kb EcoRI-NotI 断片へ挿入したプラスミド pGEX JUN を作製した。

15 (4) 活性型 JNK1 の調製

Sf-21 細胞を $1 \times 10^6 \text{ cells}/\text{ml}$ となるように 10% 牛胎児血清を含む 100 ml Sf-900 II SFM 培地 (GIBCOBRL) に播種した後、 27°C で 24 時間培養した。組換えバキュロウイルスのウイルスストック BAC-HJNK1 と BAC-caMKK7 をそれぞれ 0.2 ml 添加した後、さらに 60 時間培養した。培養液から遠心分離 (3000 rpm 、 10 min) により、細胞を分離した後、PBS で細胞を 2 回洗浄した。細胞を 10 ml Lysis buffer (25 mM HEPES ($\text{pH} 7.5$), 1% Triton X, 130 mM NaCl, 1 mM EDTA, 1 mM DTT, 25 mM β -glycerophosphate, $20 \mu\text{M}$ leupeptin, 1 mM APMSF, 1 mM Sodium orthovanadate) に懸濁した後、ホモジナイザー (POLYTRON) で 2000 rpm 、30 秒間処理を 4 回行うことで細胞を破砕した。遠心分離 (4000 rpm 、45 分間) して得た上清から Anti-FLAG M2 Affinity Gel (シグマ社) を用いて、活性型 JNK1 を精製した。

(5) 組換え型 c J U N の調製

プラスミド p G E J U N を大腸菌 J M 1 0 9 (東洋紡) へ形質転換して得られたアンピシリン耐性株 p G E J U N / J M 1 0 9 を作製した。p G E J U N / J M 1 0 9 株を 5 0 μ g / m l アンピシリンを含む 1 5 0 m l の L B 培地 (1 0 g / l トリプトン, 5 g / l イーストエキストラクト, 1 0 g / l 塩化ナトリウム) で一晩、2 0 0 r p m、3 7 °C で培養した。培養液 1 5 m l を新鮮な L B 培地 1 5 0 m l に添加し、3 7 °C 2 時間 2 0 0 r p m で培養し、1 m M I P T G (和光純薬) を添加してさらに 6 時間培養した。培養液を 8 0 0 0 r p m で 1 0 分間遠心して菌体を回収し、P B S で洗浄後、菌体を - 8 0 °C で凍結させた。

2 0 m l の L y s i s b u f f e r (B - P E R b a c t e r i a l p r o t e i n e x t r a c t i o n r e a g e n t (ピアス)、P r o t e a s e i n h i b i t o r C o m p l e t e (ベーリンガー)) に懸濁した後、室温 1 0 分間振盪した。遠心分離 (1 4 0 0 0 r p m、1 5 分間、4 °C) を行い、その上清を R e d i p a c k G S T P u r i f i c a t i o n M o d u l e (アマシャム・ファルマシア社) を用いて G S T - c J U N 融合蛋白質を精製した。

(6) J N K 阻害活性の測定

5 0 n g 活性型 J N K 1 と 1 μ g c J U N を含む 3 7 . 5 μ l 反応溶液 (2 5 m M H E P E S (p H 7 . 5)、1 0 m M 酢酸マグネシウム、1 m M D T T) に D M S O に溶解した供試化合物を 2 . 5 μ l 添加した後、3 0 °C で 5 分間保温した。A T P 溶液 (2 . 5 μ M A T P、0 . 0 1 μ C i [γ - 32 P] A T P) を 1 0 μ l 添加することにより反応を開始した。3 0 °C で 6 0 分間反応させた後、2 0 % T C A 溶液を 5 0 μ l 添加することで反応を停止した。反応溶液を 0 °C、2 0 分間放置した後、セルハーベスター (パッカードジャパン) を用いて、G F / C f i l t e r (パッカードジャパン) に酸不溶画分をトランスファーし、2 5 0 m M リン酸で洗浄した。4 5 °C で 6 0 分間乾燥させた後、M i c r o s c i n t 0 (パッカードジャパン) を 4 0 μ l 添加し、トップカウント (パッカードジャパン) で放射活性を測定した。

被検化合物の J N K 1 阻害活性は阻害率 (%) で示した。J N K 1 無添加の値を t とし、J N K 1 添加、被検化合物無添加の値を b 、被検化合物と J N K 1 添加時の値を t' として、式 $[100 \times (t' - b)] / (t - b)$ から算出した。

実験結果

- 5 表 1 にヒト J N K 1 の阻害作用を示す。

表 1

実施例番号	JNK1 10 μ m での阻害率 (%)
17	>95
21	>95
22	>95
30	>95
31	>95
32	>95
36	>95
49	>95
77	>95
78	>95
79	>95
100	>95
104	>95
107	>95
108	>95
182	>95
199	>95
200	>95

表 1 の結果から、本発明の化合物（I）またはその塩は優れた JNK 阻害活性を有することがわかる。

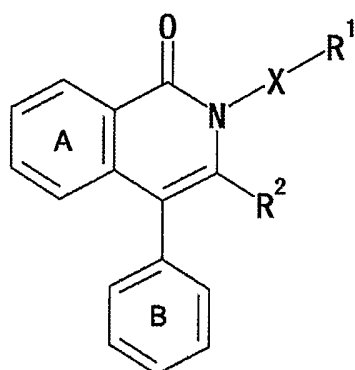
産業上の利用可能性

本発明の化合物（I）またはその塩は、優れた JNK 特異的阻害作用を有し、
5 優れた経口吸収性を示すことから、安全かつ有効な医薬として JNK 関連病態または疾患の予防・治療に有利に用いられる。

本出願は日本で出願された特願 2003-207417 および特願 2004-167856 を基礎としており、その内容は本明細書にすべて包含されるものである。
10 ある。また、本明細書において引用された特許および特許出願を含む文献は、引用したことによってその内容のすべてが開示されたと同程度に本明細書中に組み込まれるものである。

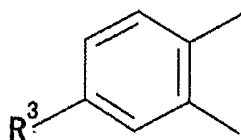
請求の範囲

1. 式



- 〔式中、環Aおよび環Bはそれぞれ置換されていてもよいベンゼン環を示し、Xは置換されていてもよい二価の鎖状の炭化水素基を示し、 R^1 は置換されていてもよい芳香族複素環基を示し、 R^2 はアシル基を示す。〕で表される化合物またはその塩。

2. 環Aが式



10

- 〔式中、 R^3 は水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいチオール基、置換スルフィニル基、置換スルホニル基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいカルバモイル基またはエステル化されていてもよいカルボキシル基を示す。〕で表されるベンゼン環である、請求項1記載の化合物。

3. R^3 がハロゲン原子または C_{1-4} アルキル基である、請求項2記載の化合物。
4. 環Bが無置換のベンゼン環である、請求項1記載の化合物。

5. Xがメチレンである、請求項1記載の化合物。

6. R^1 が置換されていてもよいピリジル基、置換されていてもよいイミダゾリル基、置換されていてもよいピラゾリル基、置換されていてもよいトリアゾリル基、置換されていてもよいオキサゾリル基、置換されていてもよいイソオキサゾリル基または置換されていてもよいチアゾリル基である、請求項1記載の化合物。

7. R^1 が置換されていてもよいピラゾリル基である、請求項1記載の化合物。

8. R^2 が式 $-C(=O)-R^A$ (式中、 R^A は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す) で表されるアシル基である、請求項1記載の化合物。

9. R^A が C_{1-7} アルキル基である、請求項8記載の化合物。

15

10. 3-((6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニル-2(1H)-イソキノリニル)メチル)-N-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド、

6-クロロ-2-((1-(2,2-ジフルオロエチル)-5-(メチルスルホニル)-1H-ピラゾール-3-イル)メチル)-4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリン-1(2H)-オン、および

2-((3-((6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリン-2(1H)-イル)メチル)-5-(メチルスルホニル)-1H-ピラゾール-1-イル)アセトアミド)からなる群から選択される請求項1記載の化合物。

25

11. 3-[(6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリン-2(1H)-イル)メチル]-1-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド、および

3-[(6-クロロ-1-オキソ-4-フェニル-3-プロピオニルイソキノリン-2(1H)-イル)メチル]-1-(2,2-ジフルオロエチル)-N-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-1H-ピラゾール-5-スルホンアミドからなる群から選択される請求項1記載の化合物。

5

12. 請求項1記載の化合物のプロドラッグ。

13. 請求項1記載の化合物または請求項12記載のプロドラッグを含有することを特徴とする医薬。

10

14. JNK阻害剤である、請求項13記載の医薬。

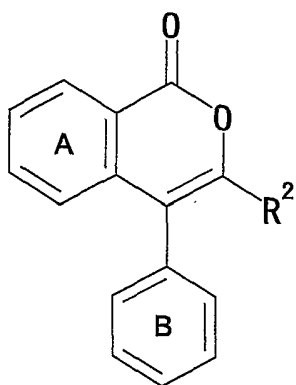
15. JNK関連病態または疾患の予防・治療剤である、請求項13記載の医薬。

15 16. 慢性もしくは急性心不全、心肥大、拡張型、肥大型もしくは拘束型心筋症、急性心筋梗塞、急性もしくは慢性心筋炎、左心拡張能不全、左心収縮能不全、高血圧症、高血圧症に合併した腎症・腎炎、血管内皮機能低下、動脈硬化症、冠血管形成術後再狭窄、慢性関節リウマチ、変形性関節炎、痛風、慢性閉塞性肺疾患、喘息、気管支炎、嚢胞性線維症、炎症性腸疾患、過敏性大腸症候群、粘液性大腸炎、潰瘍性大腸炎、クローン病、胃炎、食道炎、多発性硬化症、湿疹、皮膚炎、
20 肝炎、糸球体腎炎、アレルギー疾患、糖尿病、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、糖尿病性神経障害、肥満症、乾癬、癌、アルツハイマー病、ハンチントン舞踏病、パーキンソン病、てんかん、筋萎縮性側索硬化症、末梢神経障害または脊椎損傷の予防・治療剤あるいは心筋梗塞予後の改善剤である、請求項13記載の医薬。

25

17. 脳卒中、脳血管障害または心臓、腎臓、肝臓および脳から選ばれる臓器の虚血障害、虚血再灌流障害、臓器不全、エンドトキシンショックもしくは移植時の拒絶の予防・治療剤である、請求項13記載の医薬。

18. (1) 式

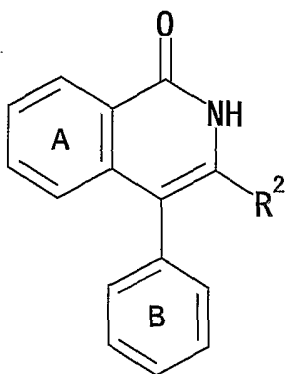


〔式中の記号は請求項 1 記載と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩と式

$\text{H}_2\text{N}-\text{X}-\text{R}^1$ 〔式中の記号は請求項 1 記載と同意義を示す。〕で表される化

5 合物又はその塩とを反応させる、または

(2) 式

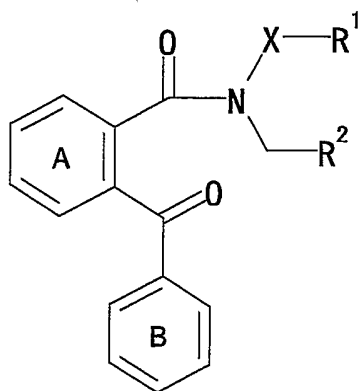


〔式中の記号は請求項 1 記載と同意義を示す。〕で表わされる化合物またはその塩

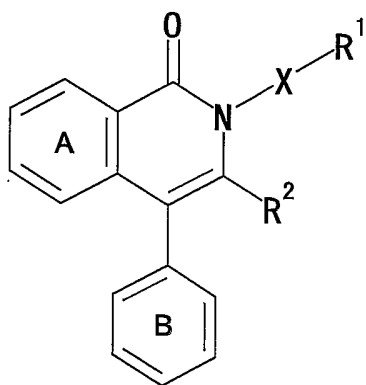
と式 $\text{L}-\text{X}-\text{R}^1$ 〔式中、L は脱離基を、他の記号は請求項 1 記載と同意義を示

10 す。〕で表される化合物またはその塩とを反応させる、または

(3) 式



〔式中の記号は請求項 1 記載と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩を分子内環化反応に付すことを特徴とする式



5

〔式中の記号は請求項 1 記載と同意義を示す。〕で表される化合物またはその塩の製造方法。

19. 請求項 1 記載の化合物または請求項 1 2 記載のプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする、哺乳動物における JNK の阻害方法。

20. 請求項 1 記載の化合物または請求項 1 2 記載のプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする、哺乳動物における JNK 関連病態または疾患の予防・治療方法。

15

21. 請求項 1 記載の化合物または請求項 1 2 記載のプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする、哺乳動物における慢性もしくは急性心不全、

心肥大、拡張型、肥大型もしくは拘束型心筋症、急性心筋梗塞、急性もしくは慢性心筋炎、左心拡張能不全、左心収縮能不全、高血圧症、高血圧症に合併した腎症・腎炎、血管内皮機能低下、動脈硬化症、冠血管形成術後再狭窄、慢性関節リウマチ、変形性関節炎、痛風、慢性閉塞性肺疾患、喘息、気管支炎、嚢胞性線維症、炎症性腸疾患、過敏性大腸症候群、粘液性大腸炎、潰瘍性大腸炎、クローン病、胃炎、食道炎、多発性硬化症、湿疹、皮膚炎、肝炎、糸球体腎炎、アレルギー疾患、糖尿病、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、糖尿病性神経障害、肥満症、乾癬、癌、アルツハイマー病、ハンチントン舞踏病、パーキンソン病、てんかん、筋萎縮性側索硬化症、末梢神経障害または脊椎損傷の予防・治療方法あるいは心筋梗塞予後の改善方法。

22. 請求項1記載の化合物または請求項12記載のプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする、哺乳動物における脳卒中、脳血管障害または心臓、腎臓、肝臓および脳から選ばれる臓器の虚血障害、虚血再灌流障害、臓器不全、エンドトキシンショックもしくは移植時の拒絶の予防・治療方法。

23. JNK阻害剤の製造のための請求項1記載の化合物または請求項12記載のプロドラッグの化合物の使用。

24. JNK関連病態または疾患の予防・治療剤の製造のための請求項1記載の化合物または請求項12記載のプロドラッグの使用。

25. 慢性もしくは急性心不全、心肥大、拡張型、肥大型もしくは拘束型心筋症、急性心筋梗塞、急性もしくは慢性心筋炎、左心拡張能不全、左心収縮能不全、高血圧症、高血圧症に合併した腎症・腎炎、血管内皮機能低下、動脈硬化症、冠血管形成術後再狭窄、慢性関節リウマチ、変形性関節炎、痛風、慢性閉塞性肺疾患、喘息、気管支炎、嚢胞性線維症、炎症性腸疾患、過敏性大腸症候群、粘液性大腸炎、潰瘍性大腸炎、クローン病、胃炎、食道炎、多発性硬化症、湿疹、皮膚炎、肝炎、糸球体腎炎、アレルギー疾患、糖尿病、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、

糖尿病性神経障害、肥満症、乾癬、癌、アルツハイマー病、ハンチントン舞蹈病、パーキンソン病、てんかん、筋萎縮性側索硬化症、末梢神経障害または脊椎損傷の予防・治療剤あるいは心筋梗塞予後の改善剤の製造のための請求項 1 記載の化合物または請求項 1 2 記載のプロドラッグの使用。

5

26. 脳卒中、脳血管障害または心臓、腎臓、肝臓および脳から選ばれる臓器の虚血障害、虚血再灌流障害、臓器不全、エンドトキシンショックもしくは移植時の拒絶の予防・治療剤の製造のための請求項 1 記載の化合物または請求項 1 2 記載のプロドラッグの使用。

SEQUENCE LISTING

<110> TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.

<120> Isoquinolinone derivatives, production methods and use thereof

<130>

<160> 8

<210> 1

<211> 62

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> A nucleotide sequence of primer JNK1-U

<400> 1

acaactcgag ataacatatg gctcatcatc atcatcatca tagcagaagc aagcgtgaca 60

ac 62

<210> 2

<211> 32

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> A nucleotide sequence of primer JNK1-L

<400> 2

tcccgggtac ctcaactgctg cacctgtgct aa 32

<210> 3

<211> 62

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> A nucleotide sequence of primer MKK7-U

<400> 3

accagaattc ataacatatg gctcatcacc atcatcatca tgcggcgctcc tccctggaac 60

ag 62

<210> 4

<211> 31

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> A nucleotide sequence of primer MKK7-L

<400> 4

accctctaga caagcagcta cctgaagaag g 31

<210> 5

<211> 44

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> A nucleotide sequence of primer CAM7-U

<400> 5

ggccgcctgg tggacgacaa agccaaggac cggagcgccg gctg 44

<210> 6

<211> 44

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> A nucleotide sequence of primer CAM7-L

<400> 6

cagccggcgc tccggtcctt ggctttgtcg tccaccaggc ggcc

44

<210> 7

<211> 34

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> A nucleotide sequence of primer cJUN-U

<400> 7

aaaagaattc atgactgcaa agatggaaac gacc

34

<210> 8

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> A nucleotide sequence of primer cJUN-L

<400> 8

aaaagcggcc gctcacaggc gctccagctc gggcgcgc

39

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/011738

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D401/06, 401/14, 405/14, 413/06, 417/06, 417/14, A61K31/4725, 31/5377, 31/5355, A61P1/04, 1/16, 3/04, 3/10, 9/00, 9/04, 9/10, 9/12, 11/00, 11/06, 13/00, 17/00, 17/06, 19/02, 19/06, 25/00,

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)

Int.Cl⁷ C07D401/06, 401/14, 405/14, 413/06, 417/06, 417/14, A61K31/4725, 31/5377, 31/5355, A61P1/04, 1/16, 3/04, 3/10, 9/00, 9/04, 9/10, 9/12, 11/00, 11/06, 13/00, 17/00, 17/06, 19/02, 19/06, 25/00,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1926-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2004
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2004 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2004

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS/REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 03/68750 A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 21 August, 2003 (21.08.03), Full text (Family: none)	1-18, 23-26
A	JP 2000-072751 A (Tanabe Seiyaku Co., Ltd.), 07 March, 2000 (07.03.00), Claim 1 (Family: none)	1-18, 23-26

☐ 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 application or patent 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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
13 September, 2004 (13.09.04)

Date of mailing of the international search report
28 September, 2004 (28.09.04)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/011738

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.b of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, the international search was carried out on the basis of:

a. type of material



a sequence listing



table(s) related to the sequence listing

b. format of material



in written format



in computer readable form

c. time of filing/furnishing



contained in the international application as filed



filed together with the international application in computer readable form



furnished subsequently to this Authority for the purposes of search

2. ☒ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/011738

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 19-22

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

The inventions as set forth in claims 19 to 22 pertain to methods for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT (continued to extra sheet.)

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/011738

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

Int.Cl⁷ 25/08, 25/14, 25/16, 25/28, 27/02, 29/00, 35/00, 37/06, 43/00

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC)

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (International Patent Classification (IPC))

Int.Cl⁷ 25/08, 25/14, 25/16, 25/28, 27/02, 29/00, 35/00, 37/06, 43/00

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Continuation of Box No.II-1 of continuation of first sheet(2)

and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D401/06, 401/14, 405/14, 413/06, 417/06, 417/14, A61K31/4725, 31/5377, 31/5355, A61P1/04, 1/16, 3/04, 3/10, 9/00, 9/04, 9/10, 9/12, 11/00, 11/06, 13/00, 17/00, 17/06, 19/02, 19/06, 25/00, 25/08, 25/14, 25/16, 25/28, 27/02, 29/00, 35/00, 37/06, 43/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D401/06, 401/14, 405/14, 413/06, 417/06, 417/14, A61K31/4725, 31/5377, 31/5355, A61P1/04, 1/16, 3/04, 3/10, 9/00, 9/04, 9/10, 9/12, 11/00, 11/06, 13/00, 17/00, 17/06, 19/02, 19/06, 25/00, 25/08, 25/14, 25/16, 25/28, 27/02, 29/00, 35/00, 37/06, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1926-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2004年
日本国実用新案登録公報	1996-2004年
日本国登録実用新案公報	1994-2004年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS/REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
P, X	WO 03/68750 A1 (武田薬品工業株式会社) 2003. 08. 21, 全文参照 (ファミリーなし)	1-18, 23-26
A	JP 2000-072751 A (田辺製薬株式会社) 2000. 03. 07, 請求項 1 等参照 (ファミリーなし)	1-18, 23-26

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

13. 09. 2004

国際調査報告の発送日

28. 9. 2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)
郵便番号 100-8915
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

安川 聡

4 C

3 0 3 9

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

第I欄 ニュクレオチド又はアミノ酸配列 (第1ページの1. bの続き)

1. この国際出願で開示されかつ請求の範囲に係る発明に必要なヌクレオチド又はアミノ酸配列に関して、以下に基づき国際調査を行った。

a. タイプ ☒ 配列表

☐ 配列表に関連するテーブル

b. フォーマット ☐ 書面

☒ コンピュータ読み取り可能な形式

c. 提出時期 ☐ 出願時の国際出願に含まれる

☒ この国際出願と共にコンピュータ読み取り可能な形式により提出された

☐ 出願後に、調査のために、この国際調査機関に提出された

2. ☒ さらに、配列表又は配列表に関連するテーブルを提出した場合に、出願後に提出した配列若しくは追加して提出した配列が出願時に提出した配列と同一である旨、又は、出願時の開示を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。

3. 補足意見：

第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項(PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 19-22 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求の範囲19-22は、治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT第17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が国際調査を行うことを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。