(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2006 年8 月31 日 (31.08.2006)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2006/090743 A1

(51) 国際特許分類:
C07D 401/04 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61K 31/4725 (2006.01) *C07D 413/04* (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2006/303180

(22) 国際出願日: 2006 年2 月22 日 (22.02.2006)

(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2005-045926 2005 年2 月22 日 (22.02.2005) JP
特願2005-236919 2005 年8 月17 日 (17.08.2005) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 中外製薬株式会社 (CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA) [JP/JP]; 〒1158543 東京都北区浮間５丁目５番１号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 服部 一夫 (HATTORI, Kazuo) [JP/JP]; 〒2478530 神奈川県鎌倉市梶原２００ 中外製薬株式会社内 Kanagawa (JP). 新妻 諭 (NIIZUMA, Satoshi) [JP/JP]; 〒2478530 神奈川県鎌倉市梶原２００ 中外製薬株式会社内 Kanagawa (JP). 増渕 みや子 (MASUBUCHI, Miyako) [JP/JP]; 〒2478530 神奈川県鎌倉市梶原２００ 中外製薬株式会社内 Kanagawa (JP). 小山 耕平 (KOYAMA, Kohei) [JP/JP]; 〒2478530 神奈川県鎌倉市梶原２００ 中外製薬株式会社内 Kanagawa (JP). 根東 攝 (KONDOH, Osamu) [JP/JP]; 〒2478530 神奈川県鎌倉市梶原２００ 中外製薬株式会社内 Kanagawa (JP). 塚口 敏之 (TSUKAGUCHI, Toshiyuki) [JP/JP]; 〒2478530 神奈川県鎌倉市梶原２００ 中外製薬株式会社内 Kanagawa (JP). 岡田 剛宏 (OKADA, Takehiro) [JP/JP]; 〒2478530 神奈川県鎌倉市梶原２００ 中外製薬株式会社内 Kanagawa (JP).

(74) 代理人: 社本 一夫 , 外(SHAMOTO, Ichio et al.); 〒1000004 東京都千代田区大手町二丁目２番１号 新大手町ビル２０６区 ユアサハラ法律特許事務所 Tokyo (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, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

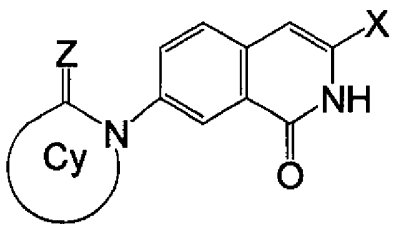
(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,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

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:** 1-(2H)-ISOQUINOLONE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: １－（２Ｈ）－イソキノロン誘導体



（１）

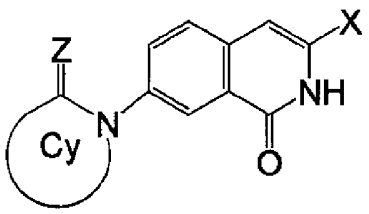
(57) **Abstract:** Disclosed is a compound represented by the formula (1) below, a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of either of them. Also disclosed are a pharmaceutical product, pharmaceutical composition and the like containing such a compound which are useful for effectively treating and preventing proliferative diseases such as cancers. (1) [In the formula, X represents an optionally substituted aryl group or heteroaryl group; Cy represents an optionally substituted 4-7 membered single heterocyclic ring or 8-10 membered fused heterocyclic ring; and Z represents O, S or NRa.]

[続葉有]

WO 2006/090743 A1

(57) 要約:

本発明により、式(1)



(1)

[式中、Xは置換されていてもよいアリール基またはヘテロアリール基であり;Cyは置換されていてもよい4～7員単環ヘテロ環または8～10員縮合ヘテロ環であり;ZはO、SまたはNRaである]

の化合物またはそのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容されうる塩、ならびに当該化合物を含む癌などの増殖性疾患に有効な治療および予防に有用な医薬、医薬組成物などが提供される。

明 細 書

1－(2H)－イソキノロン誘導体

技術分野

[0001] 本発明は新規な1－(2H)－イソキノロン誘導体およびそれを有効成分とする医薬、特に、固形癌などの疾患の治療薬として有用な抗悪性腫瘍剤に関する。

技術背景

[0002] 3位に置換基を有する1－(2H)－イソキノロン誘導体の合成方法については、既にいくつかの報告がなされている。例えば、1968年にRoseらは、3－アリールイソクマリン誘導体にアンモニアを作用させることにより、1－(2H)－イソキノロン誘導体を合成する方法を報告している(非特許文献1を参照)。また、1982年にPoindexter は、N, 2－ジメチルベンズアミドとニトリル誘導体の反応により1－(2H)－イソキノロン誘導体を合成する方法を報告している(非特許文献2を参照)。

[0003] 一方、このようなイソキノロン誘導体の薬理活性についての報告もなされており、Octamer社の研究者によって抗炎症作用を有するイソキノロン誘導体についての報告がなされている(特許文献1を参照)。Guilford 社の研究者によって、3－フェニル－1－(2H)－イソキノロンがポリ(ADP－リボース)ポリメラーゼに対しての阻害活性を有すること、およびその放射線増感剤としての使用について報告がされている(特許文献3を参照)。また、抗癌作用を有するイソキノロン誘導体については、1989年にDu Pont社の研究者によって3－(1－ナフチル)－1－(2H)－イソキノロン誘導体が抗癌作用を示すことが報告されている(特許文献2を参照)。また、本出願と同時係属の特許出願において抗癌作用を示す1－(2H)－イソキノロン誘導体が開示されている(本願優先日以降に公開;特許文献4および5を参照)。さらにその後、Won-Jea Choらは、抗癌作用を有する3－アリールイソキノロン誘導体についての報告を行っている(非特許文献3～8を参照)。しかし、これらのイソキノロン誘導体においてこれまでに抗癌剤として実用化された化合物はなく、より高い抗癌活性を有し、かつ好ましい物性を有する化合物が求められていた。

特許文献1:国際公開第98／51307号パンフレット

特許文献2:米国特許第4942163号明細書

特許文献3:国際公開第99／11624号

特許文献4:国際公開第2005／075431号

特許文献5:国際公開第2005／075432号

非特許文献1:J. Chem. Soc. (C)、第2205－2208頁(1968年)

非特許文献2:J. Org. Chem. 、第47巻、第3787－3788頁(1982)

非特許文献3:Arch. Pharm. Res. 、第20巻、第264－268頁(1997)

非特許文献4:Bioorg. Med. Chem. Lett. 、第8巻、第41－46頁(1998)

非特許文献5:Arch. Pharm. Res. 、第24巻、第276－280頁(2001)

非特許文献6:Bioorg. Med. Chem. 、第10巻、第2953－2961頁(2002)

非特許文献7:Tetrahedron Lett. 、第45巻、第2763－2766頁(2004)

非特許文献8:J. Org. Chem. 、第69巻、第2768－2772頁(2004)

発明の開示

発明が解決しようとする課題

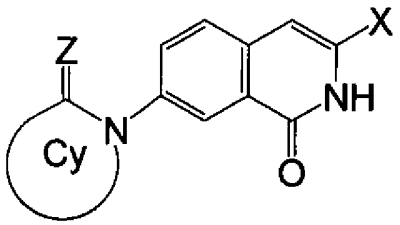
[0004] 本発明は、高い抗腫瘍活性を有し、癌等の増殖性疾患に有効な治療および予防薬に有用な化合物、その製造方法、その製造に有用な中間体化合物、更にはこれらの化合物を含む医薬組成物を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

[0005] 本発明者は、癌などの増殖性疾患に有効な、新規な治療薬および予防薬を提供することを目的に鋭意研究を行った。その結果、本発明の化合物が優れた抗腫瘍活性を有すること、水に対する溶解性に優れていること、および安全性の面などにおいて医薬品として好ましい特性を有することを見出し、本発明を完成するに至った。

[0006] すなわち、本発明の一つの側面によれば、式(1):

[0007] [化1]



（1）

[0008] [式中、Xは、アリール基またはヘテロアリール基であり、当該アリール基またはヘテロアリール基はA群から選択される1以上の置換基により置換されていてもよく;

A群は、C_{1-8}アルキル基（当該アルキル基は、ハロゲン原子、アリール基、ヘテロアリール基、－OR^{11}および－$NR^{12}R^{13}$から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい）、C_{2-7}アルケニル基（当該C_{2-7}アルケニル基は、ハロゲン原子、C_{1-8}アルキル基、アリールC_{1-6}アルキル基、アリール基およびヘテロアリール基から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい）、C_{2-7}アルキニル基（当該C_{2-7}アルキニル基は、ハロゲン原子、C_{1-8}アルキル基、アリールC_{1-6}アルキル基、アリール基およびヘテロアリール基から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい）、ハロゲン原子、水酸基、アリール基、ヘテロアリール基、シアノ基、アミノ基（当該アミノ基は、－OR^{11}または－$NR^{12}R^{13}$で置換されていてもよいC_{1-8}アルキル基、アリール基、アリールC_{1-6}アルキル基およびヘテロアリール基から選択される1または2の置換基により窒素原子上を置換されていてもよい）、－S(O)$_{n1}R^{14}$（ここでn1は0～2の整数である）、C_{1-6}アルコキシ基（当該アルコキシ基は、アリール基、ヘテロアリール基、－OR^{11}、－$NR^{12}R^{13}$およびハロゲン原子から選択される1以上の基により置換されていてもよい）、4～7員ヘテロ環基（当該ヘテロ環基は、C_{1-8}アルキル基、アリール基、アリールC_{1-6}アルキル基およびヘテロアリール基から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい）、アリールオキシ基、ヘテロアリールオキシ基およびC_{1-6}アルキレンジオキシ基からなり;ここで、

R^{11}、R^{12}、R^{13}およびR^{14}は、独立に、水素原子、C_{1-8}アルキル基（当該アルキル基は、水酸基、C_{1-6}アルコキシ基、アリールC_{1-6}アルコキシ基、アリール基およびヘテロアリール基から選択される1以上の置換基で置換されていてもよい）、アリール基および

ヘテロアリール基から選択され;または、R^{12}およびR^{13}は結合する窒素と一緒になって、少なくとも1個の窒素原子を含む4～7員ヘテロ環を形成していてもよく;

Zは、O、SまたはNRaであり;Raは、水素原子、C_{1-8}アルキル基、アリールC_{1-6}アルキル基、アリール基またはヘテロアリール基であり;

Cyは、4～7員単環ヘテロ環または8～10員縮合ヘテロ環であり、当該ヘテロ環は、環に含まれる炭素原子上をQ1群から選択される1以上の置換基により置換されていてもよく、ここで当該ヘテロ環が－NH－を含む場合、当該窒素原子はQ2群から選択される置換基により置換されていてもよく;

Q1群は、B群から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC_{1-8}アルキル基、B群から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC_{2-7}アルケニル基、水酸基、C_{1-6}アルコキシ基(当該アルコキシ基は、ハロゲン原子、水酸基、C_{1-6}アルコキシ基、アミノ基、C_{1-6}アルキルアミノ基、ジ(C_{1-6}アルキル)アミノ基、アリール基およびヘテロアリール基から選択される1以上の置換基で置換されていてもよい)、C_{1-6}アルキルカルボニル基、－$CONR^{21}R^{22}$、カルボキシ基、アリール基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、アリールオキシ基、ヘテロアリールオキシ基、アミノ基、C_{1-6}アルキルアミノ基、ジ(C_{1-6}アルキル)アミノ基、4～7員ヘテロ環基(当該ヘテロ環基は、C_{1-8}アルキル基、アリール基、アリールC_{1-6}アルキル基およびヘテロアリール基から選択される1または2の置換基により置換されていてもよい)、オキソ基およびチオキソ基からなり;ここで

R^{21}およびR^{22}は、独立に、水素原子、C_{1-8}アルキル基(当該アルキル基は、ハロゲン原子、水酸基、C_{1-6}アルコキシ基、アリール基、アミノ基、C_{1-6}アルキルアミノ基およびジ(C_{1-6}アルキル)アミノ基から選択される1以上の置換基で置換されていてもよい)、アリール基およびヘテロアリール基から選択され;または

R^{21}およびR^{22}は結合する窒素原子と一緒になって、少なくとも1個の窒素原子を含む4～7員ヘテロ環基(当該ヘテロ環基は、水酸基、C_{1-8}アルキル基(当該アルキル基は、水酸基、C_{1-8}アルコキシ基およびアリール基から選択される1以上の置換基で置換されていてもよい)、アリール基およびヘテロアリール基から選択される1以上の置換基で置換されていてもよい)を形成していてもよく;

Q2群は、C_{1-8}アルキル基(当該アルキル基は、ハロゲン原子、水酸基、C_{1-6}アルコキシ基、アミノ基、C_{1-6}アルキルアミノ基、ジ(C_{1-6}アルキル)アミノ基、アリール基およびヘテロアリール基から選択される1以上の置換基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、アリールC_{1-6}アルコキシカルボニル基、アリール基、およびヘテロアリール基からなり;

B群は、ハロゲン原子、アリール基、ヘテロアリール基、オキソ基、C_{1-6}アルキルカルボニル基、C_{1-6}アルキルアミノカルボニル基、ジ(C_{1-6}アルキル)アミノカルボニル基、C_{1-6}アルコキシカルボニル基、アジド基、$-OR^{31}$、$-NR^{32}R^{33}$および$-S(O)_{n2}R^{39}$(ここでn2は0～2の整数である)からなり;ここで、

R^{31}は、水素原子、$-PO(OR^{41})OR^{42}$、C_{1-8}アルキル基(当該アルキル基は、ハロゲン原子、水酸基、C_{1-6}アルコキシ基で置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ基、アリール基および$-NR^{34}R^{35}$から選択される1以上の置換基で置換されていてもよい)、アリール基、ヘテロアリール基、C_{1-6}アルキルカルボニル基、C_{2-7}アルケニルカルボニル基、C_{3-8}シクロアルキルカルボニル基(当該C_{1-6}アルキルカルボニル基、C_{2-7}アルケニルカルボニル基およびC_{3-8}シクロアルキルカルボニル基は、水酸基、$-NR^{37}R^{38}$、水酸基で置換されていてもよいアリール基、ヘテロアリール基、メルカプト基、C_{1-6}アルキルチオ基、グアニジル基、カルボキシ基、C_{1-6}アルコキシカルボニル基、C_{1-6}アルキルカルボニルオキシ基、アリールC_{1-6}アルコキシ基、アミノカルボニル基、C_{1-6}アルキルアミノカルボニル基、およびジ(C_{1-6}アルキル)アミノカルボニル基(当該C_{1-6}アルキルアミノカルボニル基およびジ(C_{1-6}アルキル)アミノカルボニル基は、アミノ基、C_{1-6}アルキルアミノ基、およびジ(C_{1-6}アルキル)アミノ基から選択される1以上の置換基で置換されていてもよい)、および$-(OCHR^{74}CH_2)_l-OR^{73}$(ここでlは1～20の整数である)から選択される1以上の置換基で置換されていてもよい)、アリールカルボニル基、ヘテロアリールカルボニル基、4～12員ヘテロ環カルボニル基(当該アリールカルボニル基、ヘテロアリールカルボニル基およびヘテロ環カルボニル基は、水酸基、カルボキシ基、C_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシカルボニル基、C_{1-6}アルキルカルボニル基(当該C_{1-6}アルコキシカルボニル基およびC_{1-6}アルキルカルボニル基は、水酸基、$-NR^{84}R^{85}$およびカルボキシ基から選択される1以上の置換基で置換されていてもよ

い)から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい)、C_{1-6}アルコキシカルボニル基(当該C_{1-6}アルコキシカルボニル基は、1以上の4～12員ヘテロ環基で置換されていてもよい)、－$CONR^{71}R^{72}$、－$CO(OCHR^{76}CH_2)_k-OR^{75}$(ここでkは1～20の整数である)または－$S(O)_{n3}R^{81}$(ここでn3は1～2の整数である)
から選択され;

R^{32}、R^{33}、R^{34}、R^{35}、R^{37}、R^{38}、R^{71}、R^{72}、R^{84}およびR^{85}は、それぞれ独立に、水素原子、C_{1-8}アルキル基(当該アルキル基は、ハロゲン原子、水酸基、C_{1-6}アルコキシ基、－$(OCH_2CH_2)_m-OH$(ここでmは1～20の整数である)、C_{1-6}アルコキシカルボニル基、アリール基、アミノ基、C_{1-6}アルキルアミノ基およびジ(C_{1-6}アルキル)アミノ基から選択される1以上の置換基で置換されていてもよい)、－$S(O)_{n4}R^{83}$(ここでn4は1～2の整数である)、C_{1-6}アルキルカルボニル基(当該C_{1-6}アルキルカルボニル基は、アミノ基、C_{1-6}アルキルアミノ基、ジ(C_{1-6}アルキル)アミノ基、アミノカルボニル基、水酸基で置換されていてもよいアリール基、ヘテロアリール基、水酸基、メルカプト基、C_{1-6}アルキルチオ基、グアニジル基およびカルボキシ基から選択される1以上の置換基で置換されていてもよい)、C_{1-6}アルキルアミノカルボニル基、C_{1-6}アルコキシカルボニル基、4～7員ヘテロ環カルボニル基、アリール基およびヘテロアリール基から選択され;
または

R^{32}およびR^{33}、R^{34}およびR^{35}、R^{37}およびR^{38}ならびにR^{84}およびR^{85}は、結合する窒素原子と一緒になって、少なくとも1個の窒素原子を含む4～7員ヘテロ環基(当該ヘテロ環基は、水酸基、C_{1-8}アルキル基(当該アルキル基は、水酸基、C_{1-8}アルコキシ基およびアリール基から選択される1以上の置換基で置換されていてもよい)、C_{1-8}アルコキシ基(当該アルコキシ基は、水酸基、C_{1-8}アルコキシ基およびアリール基から選択される1以上の置換基で置換されていてもよい)、アリール基およびヘテロアリール基から選択される1以上の置換基で置換されていてもよい)を形成していてもよく;

R^{39}およびR^{83}は、独立に、水素原子、C_{1-8}アルキル基(当該アルキル基は、水酸基、C_{1-6}アルコキシ基、アリールC_{1-6}アルコキシ基、アリール基およびヘテロアリール基から選択される1以上の置換基で置換されていてもよい)、C_{2-8}アルケニル基、C_{3-6}シクロアルキル基、アリール基およびヘテロアリール基から選択され;

R^{41}およびR^{42}は、それぞれ独立に、水素原子、アリールC_{1-6}アルキル基またはC_{1-8}アルキル基から選択され；

R^{73}およびR^{75}は、独立に、水素原子、1以上の水酸基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基およびアリールC_{1-6}アルキル基から選択され；

存在するR^{74}およびR^{76}の各々は、独立に、水素原子、C_{1-6}アルキル基、水酸基で置換されているC_{1-6}アルキル基および$-CH_2(OCH_2CH_2)_i-OR^{80}$（ここでiは1～20の整数である）から選択され；

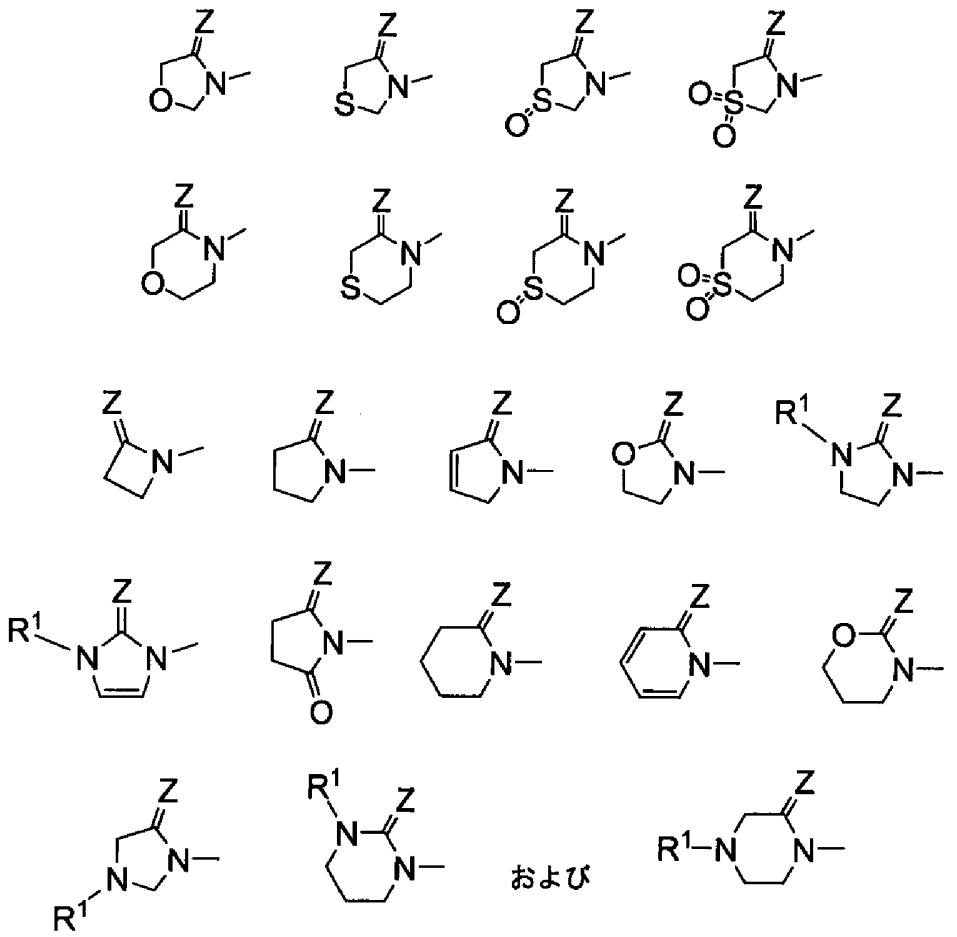
R^{80}は、水素原子、アリールC_{1-6}アルキル基および1以上の水酸基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基から選択され；

R^{81}は、C_{1-6}アルキル基を表す]

の化合物、そのプロドラッグ、または製薬上許容されうるそれらの塩が提供される。

[0009] この発明の側面における1つの態様において、Cyは特に限定されないが、例えば、

[0010] [化2]

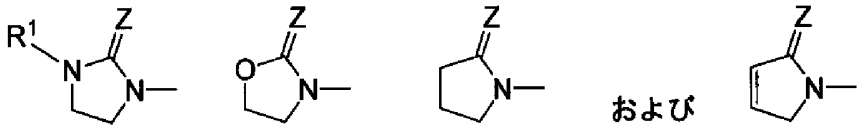


[0011] からなる群から選択されるヘテロ環であってもよく;当該ヘテロ環は、環に含まれる炭素原子上をQ1群から選択される1以上の置換基により置換されていてもよく;

R^1は、水素原子、C_{1-8}アルキル基(当該アルキル基は、ハロゲン原子、水酸基、C_{1-6}アルコキシ基、アミノ基、C_{1-6}アルキルアミノ基、ジ(C_{1-6}アルキル)アミノ基、アリール基およびヘテロアリール基から選択される1以上の置換基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、アリールC_{1-6}アルコキシカルボニル基、アリール基またはヘテロアリール基である。

[0012] この発明の側面における別の態様において、Cyは、

[0013] [化3]



[0014] からなる群から選択されるヘテロ環であってもよい。

[0015] この発明の側面における別の態様において、Cyは炭素原子上を、水酸基、基－C(＝O)－OR^{50}、－$CR^{51}R^{52}$－OR^{53}、－$CR^{z}R^{q}CR^{51}R^{52}$－OR^{53}、－C(＝O)－$NR^{54}R^{55}$または－$CR^{51}R^{52}$－$NR^{56}R^{57}$から選択される1または2の基により置換されており；

R^{50}は、水素原子またはC_{1-6}アルキル基（当該アルキル基は水酸基またはC_{1-6}アルコキシ基により置換されていてもよい）であり；

R^{51}およびR^{52}は独立に、水素原子、C_{1-3}アルキル基（当該アルキル基は水酸基およびアミノ基から選択される1以上の置換基で置換されていてもよい）、およびC_{2-3}アルケニル基から選択され；

R^{z}およびR^{q}は独立に、水素原子、C_{1-3}アルキル基から選択され；

R^{53}は、水素原子、C_{1-6}アルキル基（当該アルキル基は、アリール基、水酸基、C_{1-6}アルコキシ基、C_{1-6}アルコキシC_{1-6}アルコキシ基および－$NR^{x}R^{y}$から選択される1～3の置換基により置換されていてもよい）、C_{1-6}アルキルカルボニル基（当該アルキルカルボニル基は、水酸基、C_{1-3}アルコキシ基、アリール基、－$NR^{61}R^{62}$、カルボキシ基、－$CONR^{63}R^{64}$および－$(OCHR^{74}CH_2)_l$－OR^{73}（ここでR^{73}、R^{74}およびlは既に定義したとおりである）から選択される1～3の置換基により置換されていてもよい）、アリールカルボニル基または4～7員ヘテロ環カルボニル基（当該アリールカルボニル基およびヘテロ環カルボニル基は、カルボキシ基、C_{1-6}アルコキシカルボニル基、C_{1-6}アルキルカルボニル基（当該C_{1-6}アルコキシカルボニル基およびC_{1-6}アルキルカルボニル基は、－$NR^{61}R^{62}$、カルボキシ基、および水酸基から選択される1以上の置換基で置換されていてもよい）から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい）および－$CO(OCHR^{76}CH_2)_k$－OR^{75}（ここでR^{75}、R^{76}およびkは既に定義したとおりである）であり、

R^{54}およびR^{55}は独立に、水素原子、C_{1-6}アルキル基（当該アルキル基は水酸基また

はアミノ基により置換されていてもよい)から選択され;またはR^{54}およびR^{55}は結合する窒素原子と一緒になって、4～7員ヘテロ環を形成してもよく(当該ヘテロ環は、水酸基およびヒドロキシC_{1-6}アルキル基から選択される1～3の置換基より置換されていてもよい);

R^{56}およびR^{57}は、独立に、水素原子、C_{1-6}アルキル基(当該アルキル基は水酸基またはアミノ基により置換されていてもよい)およびC_{1-6}アルキルスルホニル基(当該アルキルスルホニル基は水酸基またはアミノ基により置換されていてもよい)から選択され;またはR^{56}およびR^{57}は結合する窒素原子と一緒になって、4～7員ヘテロ環を形成してもよく(当該ヘテロ環は、水酸基およびヒドロキシC_{1-6}アルキル基から選択される1～3の置換基より置換されていてもよい);

R^{61}およびR^{62}は独立に、水素原子、C_{1-6}アルキル基およびC_{1-6}アルキルカルボニル基(当該アルキルカルボニル基は、水酸基、C_{1-3}アルコキシ基、アリール基、アミノ基、C_{1-6}アルキルアミノ基、ジ(C_{1-6}アルキル)アミノ基、およびカルボキシ基から選択される1～3の置換基により置換されていてもよい)から選択され;またはR^{61}およびR^{62}は結合する窒素原子と一緒になって、4～7員ヘテロ環を形成してもよく;

R^{x}およびR^{y}は独立に、水素原子およびC_{1-6}アルキル基から選択され;

R^{63}およびR^{64}は独立に、水素原子およびC_{1-6}アルキル基(当該アルキル基は水酸基またはアミノ基により置換されていてもよい)から選択され;R^{x}およびR^{y}またはR^{63}およびR^{64}は結合する窒素原子と一緒になって、4～7員ヘテロ環を形成してもよい。

[0016] この発明の側面におけるさらに別の態様において、Cyの環炭素原子上の置換基は、水酸基およびC_{1-8}アルキル基(当該アルキル基は、水酸基、C_{1-6}アルキルアミノ基、ジ(C_{1-6}アルキル)アミノ基、少なくとも1個の窒素原子を含む4～7員ヘテロ環基(当該ヘテロ環基は、水酸基、水酸基で置換されてもよいC_{1-6}アルキル基により置換されていてもよい)、C_{1-6}アルキルカルボニルオキシ基(当該C_{1-6}アルキルカルボニルオキシ基は、水酸基および$-(OCH_2CH_2)_l-OR^{73}$(ここでR^{73}およびlは既に定義したとおりである)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)、$-OCO(OCHR^{76}CH_2)_k-OR^{75}$(ここで$R^{75}$、$R^{76}$およびkは既に定義したとおりである)から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい)および$-CONR^{91}R^{92}$から選択され

;ここで、

R^{91}およびR^{92}は、それぞれ独立に、水素原子およびC_{1-6}アルキル基から選択され;または、R^{91}およびR^{92}は結合する窒素と一緒になって、少なくとも1個の窒素原子を含む4～7員ヘテロ環(当該ヘテロ環は、水酸基により置換されていてもよい)を形成していてもよい。

[0017] この発明の側面におけるさらに別の態様において、Cyの環炭素原子上の置換基は、水酸基およびC_{1-8}アルキル基(当該アルキル基は、水酸基、C_{1-6}アルキルアミノ基、ジ(C_{1-6}アルキル)アミノ基および少なくとも1個の窒素原子を含む4～7員ヘテロ環基(当該ヘテロ環基は、水酸基により置換されていてもよい)から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい)から選択される。

[0018] この発明の側面におけるさらに別の態様において、Cyの炭素原子上を、基－$CR^{51}R^{52}$－OR^{53}により置換されており;

R^{51}およびR^{52}は独立に、水素原子、C_{1-3}アルキル基(当該アルキル基は水酸基またはアミノ基により置換されていてもよい)、およびC_{2-3}アルケニル基から選択され;

R^{53}は、水素原子、－$PO(OR^{41})OR^{42}$、C_{1-6}アルキルカルボニル基、C_{3-8}シクロアルキルカルボニル基(当該C_{1-6}アルキルカルボニル基およびC_{3-8}シクロアルキルカルボニル基は、水酸基、－$NR^{37}R^{38}$、アリール基、カルボキシ基、C_{1-6}アルコキシカルボニル基、C_{1-6}アルキルアミノカルボニル基、およびジ(C_{1-6}アルキル)アミノカルボニル基(当該C_{1-6}アルキルアミノカルボニル基およびジ(C_{1-6}アルキル)アミノカルボニル基は、アミノ基、C_{1-6}アルキルアミノ基、およびジ(C_{1-6}アルキル)アミノ基から選択される1以上の置換基で置換されていてもよい)から選択される1以上の置換基で置換されていてもよい)、アリールカルボニル基および4～7員ヘテロ環カルボニル基(当該アリールカルボニル基およびヘテロ環カルボニル基は、カルボキシ基、C_{1-6}アルコキシカルボニル基、C_{1-6}アルキルカルボニル基(当該C_{1-6}アルコキシカルボニル基およびC_{1-6}アルキルカルボニル基は、水酸基、－$NR^{37}R^{38}$、カルボキシ基、および水酸基から選択される1以上の置換基で置換されていてもよい)から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい)から選択され;

R^{37}およびR^{38}は、それぞれ独立に、水素原子、C_{1-8}アルキル基(当該アルキル基は

、ハロゲン原子、水酸基、C_{1-6}アルコキシ基、アリール基、アミノ基、C_{1-6}アルキルアミノ基およびジ(C_{1-6}アルキル)アミノ基から選択される1以上の置換基で置換されていてもよい)、$-S(O)_{n2}R^{39}$(ここでn2は1～2の整数である)、C_{1-6}アルキルカルボニル基(当該C_{1-6}アルキルカルボニル基は、アミノ基、C_{1-6}アルキルアミノ基、ジ(C_{1-6}アルキル)アミノ基、アリール基から選択される1以上の置換基で置換されていてもよい)、C_{1-6}アルキルアミノカルボニル基、C_{1-6}アルコキシカルボニル基、アリール基およびヘテロアリール基から選択され;または

R^{37}およびR^{38}は、結合する窒素原子と一緒になって、少なくとも1個の窒素原子を含む4～7員ヘテロ環基(当該ヘテロ環基は、水酸基、C_{1-8}アルキル基(当該アルキル基は、水酸基、C_{1-8}アルコキシ基、アリール基により置換されていてもよい)、C_{1-8}アルコキシ基(当該アルコキシ基は、水酸基、C_{1-8}アルコキシ基、アリール基により置換されていてもよい)またはアリール基およびヘテロアリール基により置換されていてもよい)を形成していてもよく;

R^{39}は水素原子、C_{1-8}アルキル基(当該アルキル基は、水酸基、C_{1-6}アルコキシ基、アリールC_{1-6}アルコキシ基、アリール基およびヘテロアリール基から選択される1以上の置換基で置換されていてもよい)、C_{2-8}アルケニル基、C_{3-6}シクロアルキル基、アリール基およびヘテロアリール基から選択され;

R^{41}およびR^{42}は、それぞれ独立に、水素原子、アリールC_{1-6}アルキル基またはC_{1-8}アルキル基から選択される、上記式(1)の化合物、そのプロドラッグ、またはそれらの製薬上許容されうる塩が提供される。

[0019] この発明の側面におけるさらに別の態様において、Cyの環炭素原子上の置換基は、水酸基、ヒドロキシメチル基、1－ヒドロキシ－1－メチルエチル基から選択される。

[0020] この発明の側面におけるさらに別の態様において、Cyの環窒素原子上の置換基は、C_{1-8}アルキル基(当該アルキル基は、水酸基により置換されていてもよい)から選択される。

[0021] この発明の側面におけるさらに別の態様において、Cyの環炭素原子上の置換基は、$-CH_2-OCOCH_2-(OCH_2CH_2)_l-OR^{73}$(ここで$R^{73}$およびlは前記と同義であ

る)、1または2の水酸基で置換されているプロピオニルオキシメチル基または－CH_2－OCO(OCHR^{76}CH_2)$_k$－OR^{75}(ここでR^{75}、R^{76}およびkは前記と同義である)である。

[0022] この発明の側面における1つの態様において、ZはOであることが好ましい。また、Cyの環炭素原子上の置換基は特には限定されないが、例えば水酸基およびC_{1-8}アルキル基(当該アルキル基は、水酸基、C_{1-6}アルキルカルボニルアミノ基、および少なくとも1個の窒素原子を含む4～7員ヘテロ環基(当該ヘテロ環基は、水酸基により置換されていてもよい)から選択される1以上の置換基により置換されていてもよく、特に水酸基により置換されていてもよい)から選択されうる。

[0023] この発明の側面における1つの態様において、XはA1群から選択される1またはそれ以上の置換基により置換されていてもよいアリール基であってもよく;ここでA1群は、C_{1-8}アルキル基(当該アルキル基は、ハロゲン原子および－NR^{12}R^{13}から選択される1またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい)、ハロゲン原子、水酸基、アリール基、アミノ基(当該アミノ基は、C_{1-8}アルキル基およびアリール基から選択される1または2の置換基により窒素原子上を置換されていてもよい)、－SR^{14}、C_{1-6}アルコキシ基(当該アルコキシ基は、－OR^{11}およびハロゲン原子から選択される1以上の基により置換されていてもよい)、4～7員ヘテロ環基(当該ヘテロ環基は、C_{1-8}アルキル基から選択される1または2の置換基で置換されていてもよい)であり;ここで、R^{11}、R^{12}、R^{13}およびR^{14}は、独立に、水素原子、C_{1-8}アルキル基およびアリール基から選択され;または、R^{12}およびR^{13}は結合する窒素と一緒になって、少なくとも1個の窒素原子を含む4～7員ヘテロ環を形成していてもよい。

[0024] この発明の側面における1つの態様において、Xは、ハロゲン原子、C_{1-6}アルキル基、ハロC_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシ基、ハロC_{1-6}アルコキシ基、アリール基、および4～7員ヘテロ環基から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいアリール基であってもよく、さらに具体的には、Xは、アリール基であり、当該アリール基は、エチル基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、フェニル基またはモルホリニル基により置換されていてもよい。

[0025] 本発明の別の側面によれば、上記式(1)の化合物、そのプロドラッグ、または製薬

上許容されうるそれらの塩を有効成分とする医薬組成物が提供される。

[0026] 本発明のさらに別の側面によれば、上記式(1)の化合物、そのプロドラッグ、または製薬上許容されうるそれらの塩を有効成分とする、固形癌を含む悪性腫瘍の治療剤および予防剤が提供される。

発明の効果

[0027] 本発明により、優れた抗腫瘍作用を有し、水溶性の面や安全面でも医薬として好ましい特徴を有する1－(2H)－イソキノロン誘導体が提供される。また本発明により、増殖性疾患、例えば癌に有効な治療および予防薬に有用な化合物、その製造方法、その製造に有用な中間体化合物、更にはこれらの化合物を含む医薬組成物が提供される。

発明の実施の形態

[0028] 本発明において「アリール基」とは、炭素数6～10の芳香族炭化水素基を意味し、例えば、フェニル、1－ナフチル、2－ナフチルなどが含まれる。

[0029] 本発明において「ヘテロアリール基」とは、酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1以上のヘテロ原子を含む5～10員芳香族ヘテロ環基を意味し、例えば、フリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、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、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、インドリル、キノリニル、イソキノリル、ベンズイミダゾリルなどが含まれる。

[0030] 本発明において「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などを意味する。好ましいハロゲン原子としては、例えばフッ素原子が挙げられる。

[0031] 本発明において「C_{1-8}アルキル基」とは、炭素数1～8の直鎖状または分岐鎖状のアルキル基、ならびに炭素数3～8の環状および部分的に環状のアルキル基を意味し、例えば、メチル、エチル、n－プロピル、i－プロピル、n－ブチル、s－ブチル、i－ブチル、t－ブチル、n－ペンチル、3－メチルブチル、2－メチルブチル、1－メチルブチル、1－エチルプロピル、n－ヘキシル、4－メチルペンチル、3－メチルペンチル、2－メチルペンチル、1－メチルペンチル、3－エチルブチル、および2－エチルブチルなど、ならびに、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、メチルシクロプロピル、シクロプロピルメチル、およびメチルヘキシルなどが含まれる。好ましいC_{1-8}アルキル基としては、例えば、直鎖状または分岐鎖状のC_{1-8}アルキル基、さらに好ましくは直鎖状または分岐鎖状のC_{1-6}アルキル基が挙げられる。

[0032] 本発明において「C_{2-7}アルケニル基」とは、炭素数2～7の直鎖または分岐鎖状のアルケニル基を意味し、例えば、エテニル(ビニル)、1－プロペニル、2－プロペニル(アリル)、プロペン－2－イル、3－ブテニル(ホモアリル)、1，4－ペンタジエン－3－イルなどが含まれる。

[0033] 本発明において「C_{2-7}アルキニル基」とは、炭素数2～7の直鎖または分岐鎖状のアルキニル基を意味し、例えば、エチニル、1－プロピニル、2－プロピニル、1－ブチニル、2－ブチニル、および3－ブチニルなどが含まれる。

[0034] 本発明において「C_{1-6}アルコキシ基」とは、アルキル部分として炭素数1～6の直鎖または分岐鎖状、ならびに炭素数3～6の環状および部分的に環状のアルキル基を有するアルキルオキシ基を意味し、例えば、メトキシ、エトキシ、n－プロポキシ、i－プロポキシ、n－ブトキシ、s－ブトキシ、i－ブトキシ、t－ブトキシ、n－ペントキシ、3－メチルブトキシ、2－メチルブトキシ、1－メチルブトキシ、1－エチルプロポキシ、n－ヘキシルオキシ、4－メチルペントキシ、3－メチルペントキシ、2－メチルペントキシ、1－メチルペントキシ、3－エチルブトキシ、および2－エチルブトキシ、シクロプロポキシ、シクロブトキシ、シクロペントキシ、シクロヘキシルオキシ、シクロプロピルメトキシなどが含まれる。

[0035] 本発明において「アリールオキシ基」とは、アリール部分として既に定義した炭素数6～10の芳香族炭化水素基を有するアリールオキシ基を意味し、例えば、フェノキシ、1－ナフトキシおよび2－ナフトキシなどが含まれる。

[0036] 本発明において「ヘテロアリールオキシ基」とは、ヘテロアリール部分として既に定義した1以上の酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択されるヘテロ原子を含む5～10員芳香族ヘテロ環基を有するヘテロアリールオキシ基を意味し、例えば、フリルオキシ、チエニルオキシ、ピロリルオキシ、イミダゾリルオキシ、ピラゾリルオキシ、オキサゾリルオキシ、イソオキサゾリルオキシ、チアゾリルオキシ、イソチアゾリルオキ

シ、オキサジアゾリルオキシ、チアジアゾリルオキシ、トリアゾリルオキシ、テトラゾリルオキシ、ピリジニルオキシ、ピリミジニルオキシ、ピラジニルオキシ、ピリダジニルオキシ、インドリルオキシ、キノリニルオキシ、イソキノリニルオキシなどが含まれる。

[0037] 本発明において、「ヘテロアリールカルボニル基」とは、ヘテロアリール部分として既に定義した1以上の酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択されるヘテロ原子を含む5～10員芳香族ヘテロ環基を有するヘテロアリールカルボニル基を意味し、例えば、フリルカルボニル、チエニルカルボニル、ピロリルカルボニル、イミダゾリルカルボニル、ピラゾリルカルボニル、オキサゾリルカルボニル、イソオキサゾリルカルボニル、チアゾリルカルボニル、イソチアゾリルカルボニル、オキサジアゾリルカルボニル、チアジアゾリルカルボニル、トリアゾリルカルボニル、テトラゾリルカルボニル、ピリジニルカルボニル、ピリミジニルカルボニル、ピラジニルカルボニル、ピリダジニルカルボニル、インドリルカルボニル、キノリニルカルボニル、イソキノリニルカルボニルなどが含まれる。

[0038] 本発明において「ハロC_{1-6}アルキル基」とは、アルキル部分として炭素数1～6の直鎖または分岐鎖状、ならびに炭素数3～6の環状および部分的に環状のアルキル基を有する、1以上のハロゲン原子で置換されたアルキル基を意味し、例えば、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、クロロジフルオロメチル、2，2，2－トリフルオロエチル、パーフルオロエチル、2，2，2－トリクロロエチル、ブロモメチル、ジブロモメチル、トリブロモメチル、ヨードメチル、ジフルオロメチル、およびジクロロメチルなどが含まれる。

[0039] 本発明において「ハロC_{1-6}アルコキシ基」とは、アルキル部分として炭素数1～6の直鎖または分岐鎖状、ならびに炭素数3～6の環状および部分的に環状のアルキル基を有する、1以上のハロゲン原子で置換されたアルコキシ基を意味し、例えば、トリフルオロメトキシ、トリクロロメトキシ、クロロジフルオロメトキシ、2，2，2－トリフルオロエトキシ、パーフルオロエトキシ、2，2，2－トリクロロエトキシ、ブロモメトキシ、ジブロモメトキシ、トリブロモメトキシ、ヨードメトキシ、ジフルオロメトキシ、およびジクロロメトキシなどが含まれる。

[0040] 本発明において「C_{1-6}アルキルアミノ基」とは、アルキル部分として炭素数1～6の直

鎖または分岐鎖状、ならびに炭素数3～6の環状および部分的に環状のアルキル基を有するアルキルアミノ基を意味し、例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、n－プロピルアミノ、i－プロピルアミノ、n－ブチルアミノ、s－ブチルアミノ、i－ブチルアミノ、t－ブチルアミノ、n－ペンチルアミノ、3－メチルブチルアミノ、2－メチルブチルアミノ、1－メチルブチルアミノ、1－エチルプロピルアミノ、およびn－ヘキシルアミノ、4－メチルペンチルアミノ、3－メチルペンチルアミノ、2－メチルペンチルアミノ、1－メチルペンチルアミノ、3－エチルブチルアミノ、および2－エチルブチルアミノなどが含まれる。

[0041] 本発明において「ジ(C_{1-6}アルキル)アミノ基」とは、2つのアルキル部分として炭素数1～6の直鎖または分岐鎖状、ならびに炭素数3～6の環状および部分的に環状のアルキル基を有するジアルキルアミノ基を意味し、当該2つのアルキル部分は同一でも異なっていてもよい。当該「ジ(C_{1-6}アルキル)アミノ基」には、例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジn－プロピルアミノ、ジi－プロピルアミノ、ジn－ブチルアミノ、メチル－n－ブチルアミノ、メチル－s－ブチルアミノ、メチル－i－ブチルアミノ、メチル－t－ブチルアミノ、エチル－n－ブチルアミノ、エチル－s－ブチルアミノ、エチル－i－ブチルアミノ、エチル－t－ブチルアミノ、などが含まれる。

[0042] 本発明において「C_{1-6}アルキルカルボニル基」とは、アルキル部分として炭素数1～6の直鎖または分岐鎖状、ならびに炭素数3～6の環状および部分的に環状のアルキル基を有するアルキルカルボニル基を意味する。

[0043] また、「C_{1-6}アルコキシカルボニル基(当該C_{1-6}アルコキシカルボニル基は、アミノ基、グアニジル基、カルボキシ基、メルカプト基、アミノカルボニル基、メチルチオ基、水酸基で置換されていてもよいフェニル基、水酸基、インドリル基から選択される1以上の置換基で置換されていてもよい)」には、アラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸(Aspartic acid)、システイン、グルタミン、グルタミン酸、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リジン、メチオニン、フェニルアラニン、セリン、トレオニン、トリプトファン、チロシンおよびバリンなどのα－アミノ酸由来の基(カルボキシ基がカルボニル基に変換された基)も含まれる。

[0044] 本発明において「C_{2-7}アルケニルカルボニル基」とは、アルケニル部分として炭素数2～7の直鎖または分岐鎖状のアルケニル基を有するアルケニルカルボニル基を意

味し、例えばエテニルカルボニル(ビニルカルボニル)、1－プロペニルカルボニル、2－プロペニルカルボニル(アリルカルボニル)、プロペン－2－イルカルボニル、3－ブテニルカルボニル(ホモアリルカルボニル)、1，4－ペンタジエン－3－イルカルボニルなどが挙げられる。

[0045] 本発明において「C_{1-6}アルキルカルボニルアミノ基」とは、アルキル部分として炭素数1～6の直鎖または分岐鎖状、ならびに炭素数3～6の環状および部分的に環状のアルキル基を有するアルキルカルボニルアミノ基を意味する。

[0046] 本発明において「C_{1-6}アルキルカルボニルオキシ基」とは、アルキル部分として炭素数1～6の直鎖または分岐鎖状、ならびに炭素数3～6の環状および部分的に環状のアルキル基を有するアルキルカルボニルオキシ基を意味する。

[0047] 本発明において「C_{1-6}アルコキシカルボニル基」とは、アルコキシ部分として炭素数1～6の直鎖または分岐鎖状、ならびに炭素数3～6の環状および部分的に環状のアルコキシ基を有するアルコキシカルボニル基を意味する。

[0048] 本発明において「C_{1-6}アルキルアミノカルボニル基」とは、アルキル部分として炭素数1～6の直鎖または分岐鎖状、ならびに炭素数3～6の環状および部分的に環状のアルキル基を有するアルキルアミノカルボニル基を意味する。

[0049] 本発明において「ジ(C_{1-6}アルキル)アミノカルボニル基」とは、2つのアルキル部分として同一または異なってもよい炭素数1～6の直鎖または分岐鎖状、ならびに炭素数3～6の環状および部分的に環状のアルキル基を有するジアルキルアミノカルボニル基を意味する。

[0050] 本発明において「アミノC_{1-6}アルコキシカルボニル基」とは、アルコキシ部分として炭素数1～6の直鎖または分岐鎖状、ならびに炭素数3～6の環状および部分的に環状のアルコキシ基を有するアミノアルコキシカルボニル基を意味する。

[0051] 本発明において「ヒドロキシC_{1-6}アルキル基」とは、アルキル部分として炭素数1～6の直鎖または分岐鎖状、ならびに炭素数3～6の環状および部分的に環状のアルキル基を有するヒドロキシアルキル基を意味する。

[0052] 本発明において「C_{1-6}アルキルチオ基」とは、アルキル部分として炭素数1～6の直鎖または分岐鎖状、ならびに炭素数3～6の環状および部分的に環状のアルキル基

を有するアルキルチオ基を意味し、例えば、メチルチオ、エチルチオ、ｎ－プロピルチオ、ｉ－プロピルチオ、ｎ－ブチルチオ、ｓ－ブチルチオ、ｉ－ブチルチオ、ｔ－ブチルチオ、ｎ－ペンチルチオ、３－メチルブチルチオ、２－メチルブチルチオ、１－メチルブチルチオ、１－エチルプロピルチオ、ｎ－ヘキシルチオ、４－メチルペンチルチオ、３－メチルペンチルチオ、２－メチルペンチルチオ、１－メチルペンチルチオ、３－エチルブチルチオ、および２－エチルブチルチオなどが含まれる。

[0053] 本発明において「アリールC_{1-6}アルキル基」とは、アリール部分として既に定義した炭素数６～１０の芳香族炭化水素基を有し、アルキル部分として炭素数１～６の直鎖または分岐鎖状、ならびに炭素数３～６の環状および部分的に環状のアルキル基を有するアラルキル基であり、例えば、ベンジル、１－フェネチル、２－フェネチルなどを含む。

[0054] 本発明において「アリールC_{1-6}アルコキシ基」とは、アリール部分として既に定義した炭素数６～１０の芳香族炭化水素基を有し、アルコキシ部分として炭素数１～６の直鎖または分岐鎖状、ならびに炭素数３～６の環状および部分的に環状のアルコキシ基を有するアラルキルオキシ基であり、例えば、ベンジルオキシ、１－フェネチルオキシ、２－フェネチルオキシなどを含む。

[0055] 本発明において「少なくとも窒素原子を一つ含む４～７員ヘテロ環」とは、１以上の窒素原子を含み、その他に酸素原子および硫黄原子から選択されるヘテロ原子を１以上含んでいてもよく、環に含まれる原子数が４～７の飽和または不飽和ヘテロ環を意味する。当該ヘテロ環は、単環、縮合環またはスピロ環骨格を有していてもよく、芳香族ヘテロ環も含まれる。具体的には、例えば、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、ピロール、イミダゾール、イミダゾリン、イミダゾリジン、ピラゾール、ピラゾリン、オキサゾリン、オキサゾリジン、モルホリン、チオモルホリン、ヘキサメチレンイミンなどが含まれる。

[0056] 本発明において「少なくとも窒素原子を一つ含む４～７員ヘテロ環基」とは、１以上の窒素原子を含み、その他に酸素原子および硫黄原子から選択されるヘテロ原子を１以上含んでいてもよく、環に含まれる原子数が４～７の飽和または不飽和ヘテロ環基を意味する。当該ヘテロ環基は、単環、縮合環またはスピロ環骨格を有していても

よく、芳香族ヘテロ環基であってもよい。具体的には、例えば、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリル、イミダゾリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、ピラゾリル、ピラゾリニル、オキサゾリニル、オキサゾリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、オキサゾリジニル、ヘキサメチレンイミノ、オクタヒドロイソキノリルなどが含まれる。当該ヘテロ環基の置換位置は、炭素原子上または窒素原子上の置換可能な位置であれば特に限定されない。

[0057] 本発明において「4～12員ヘテロ環基」とは、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選択されるヘテロ原子を1以上含んでいてもよい、環に含まれる原子数が4～12の飽和または不飽和ヘテロ環基を意味する。当該ヘテロ環は、単環、縮合環またはスピロ環骨格を有していてもよく、芳香族ヘテロ環も含まれる。具体的には、後述する「4～7員ヘテロ環基」の具体例に加え、イソベンゾフラニル、クロメニル、インドリジニル、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、プリル、キノリジニル、イソキノリニル、キノリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シノリニル、プテリジニル、イソクロマニル、クロマニル、キヌクリジニル、オキサシクロヘプチル、ジオキサシクロヘプチル、チアシクロヘプチル、ジアザシクロヘプチル、オキサシクロオクチル、ジオキサシクロオクチル、アザシクロオクチル、ジアザシクロオクチル、アザオキサシクロオクチル、チアシクロオクチル、ジチアシクロオクチル、チアオキサシクロオクチル、アザチアシクロオクチル、オキサシクロノニル、ジオキサシクロノニル、トリオキサシクロノニル、アザシクロノニル、アザオキサシクロノニル、トリアザシクロノニル、チアシクロノニル、ジチアシクロノニル、アザジチアシクロノニル、オキサシクロデカニル、ジオキサシクロデカニル、トリオキサシクロデカニル、アザシクロデカニル、ジアザシクロデカニル、アザオキサシクロデカニル、アザジオキサシクロデカニル、ジアザオキサシクロデカニル、チアシクロデカニル、ジチアシクロデカニル、トリチアシクロデカニル、アザチアシクロデカニル、ジアザチアシクロデカニル、オキサシクロウンデカニル、ジオキサシクロウンデカニル、トリオキサシクロウンデカニル、アザシクロウンデカニル、ジアザシクロウンデカニル、トリアザシクロウンデカニル、チアシクロウンデカニル、ジチアシクロウンデカニル、トリチアシクロウンデカニル、アザオキサシクロウンデカニル、

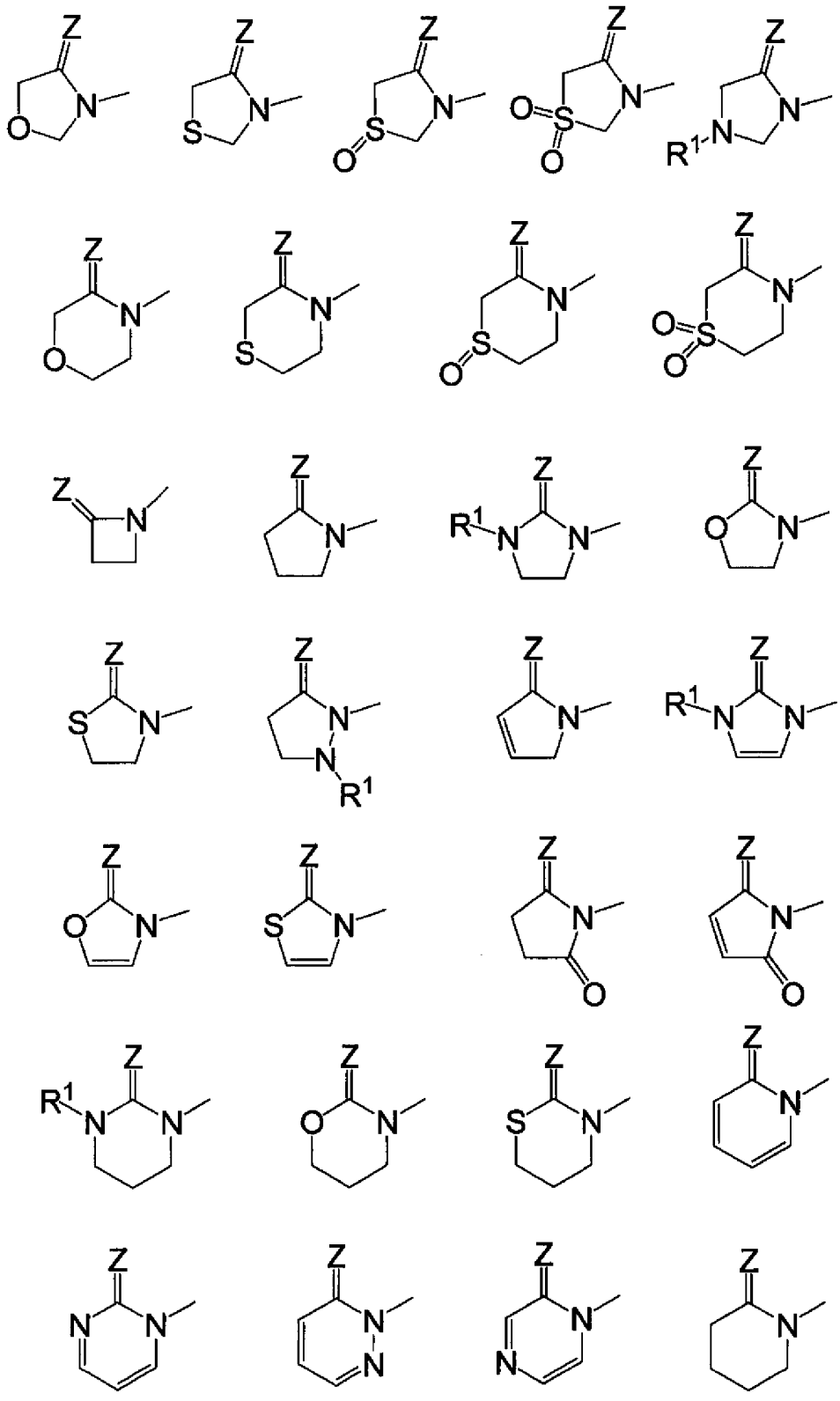
アザチアシクロウンデカニル、アザジオキサシクロウンデカニル、ジアザオキサシクロウンデカニル、アザチアシクロウンデカニル、ジアザチアシクロウンデカニル、アザジチアシクロウンデカニル、オキサシクロドデカニル、ジオキサシクロドデカニル、トリオキサシクロドデカニル、テトラオキサシクロドデカニル、アザシクロドデカニル、ジアザシクロドデカニル、トリアザシクロドデカニル、テトラアザシクロドデカニル、チアシクロドデカニル、ジチアシクロドデカニル、トリチアシクロドデカニル、テトラチアシクロドデカニル、アザオキサシクロドデカニル、アザチアシクロドデカニル、ジアザオキサシクロドデカニル、アザジオキサシクロドデカニル、アザトリオキサシクロドデカニル、アザジチアシクロドデカニル、ジアザジチアシクロドデカニル、アザトリチアシクロドデカニルなどが含まれる。当該ヘテロ環基の置換位置は、炭素原子上または窒素原子上の置換可能な位置であれば特に限定されない。また、当該ヘテロ環基が環内に－NH－を有する場合、当該ヘテロ環の置換基は、特に言及がなければ炭素原子上に存在しても窒素原子上に存在してもよい。

本発明において「4～7員ヘテロ環基」とは、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選択されるヘテロ原子を1以上含んでいてもよい、環に含まれる原子数が4～7の飽和または不飽和ヘテロ環基を意味する。当該ヘテロ環は、単環、縮合環またはスピロ環骨格を有していてもよく、芳香族ヘテロ環も含まれる。具体的には、例えば、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリル、イミダゾリル、イミダゾリニル、ピラゾリル、ピラゾリニル、オキサゾリニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ヘキサメチレンイミノ、フリル、テトラヒドロフリル、チエニル、テトラヒドロチエニル、ジオキソラニル、オキサチオラニル、ジオキサニルなどが含まれる。当該ヘテロ環基の置換位置は、炭素原子上または窒素原子上の置換可能な位置であれば特に限定されない。また、当該ヘテロ環基が環内に－NH－を有する場合、当該ヘテロ環の置換基は、特に言及がなければ炭素原子上に存在しても窒素原子上に存在してもよい。置換基が存在する当該ヘテロ環の具体例としては、メチルジオキソラニル、ジメチルジオキソラニル、エチルジオキソラニル、ジエチルジオキソラニル、ヒドロキシピペリジニル、ヒドロキシメチルピペリジニル、ヒドロキシエチルピペリジニル、メトキシピペリジニル、エトキシピペリジニル、メチルチ

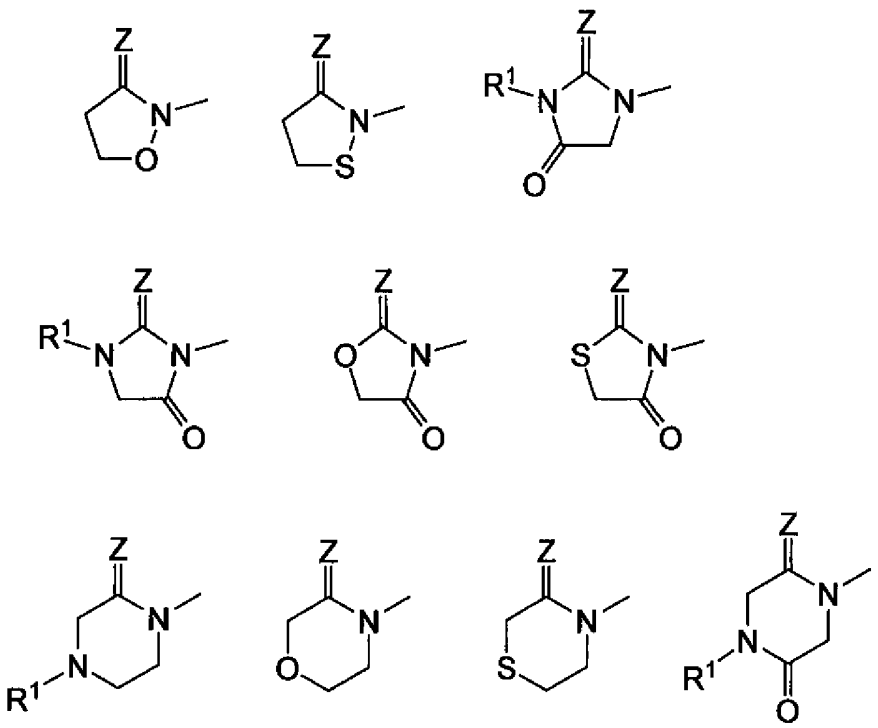
オピペリジニル、カルボキシテトラヒドロフリル、ヒドロキシテトラヒドロフリル、ジヒドロキシテトラヒドロフリル、トリヒドロキシテトラヒドロフリル、ヒドロキシテトラヒドロピラニル、ジヒドロキシテトラヒドロピラニル、トリヒドロキシテトラヒドロピラニル、テトラヒドロキシテトラヒドロピラニル、フェニルテトラヒドロチエニル、メトキシカルボニルジオキソラニル、メチルカルボニルピペラジニルなどが挙げられる。

[0058] 本発明において「4～7員単環ヘテロ環」とは、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選択される1以上のヘテロ原子を含む、環に含まれる原子数が4～7の飽和または不飽和単環ヘテロ環を意味し、芳香族単環ヘテロ環も含まれる。また、当該ヘテロ環が環内に－NH－を有する場合、当該ヘテロ環の置換基は、特に言及がなければ炭素原子上に存在しても窒素原子上に存在してもよい。上記式(1)におけるCyが4～7員単環ヘテロ環の場合、基Z＝で置換されたCyからなる基には、例えば以下の基が含まれる:

[0059] [化4]



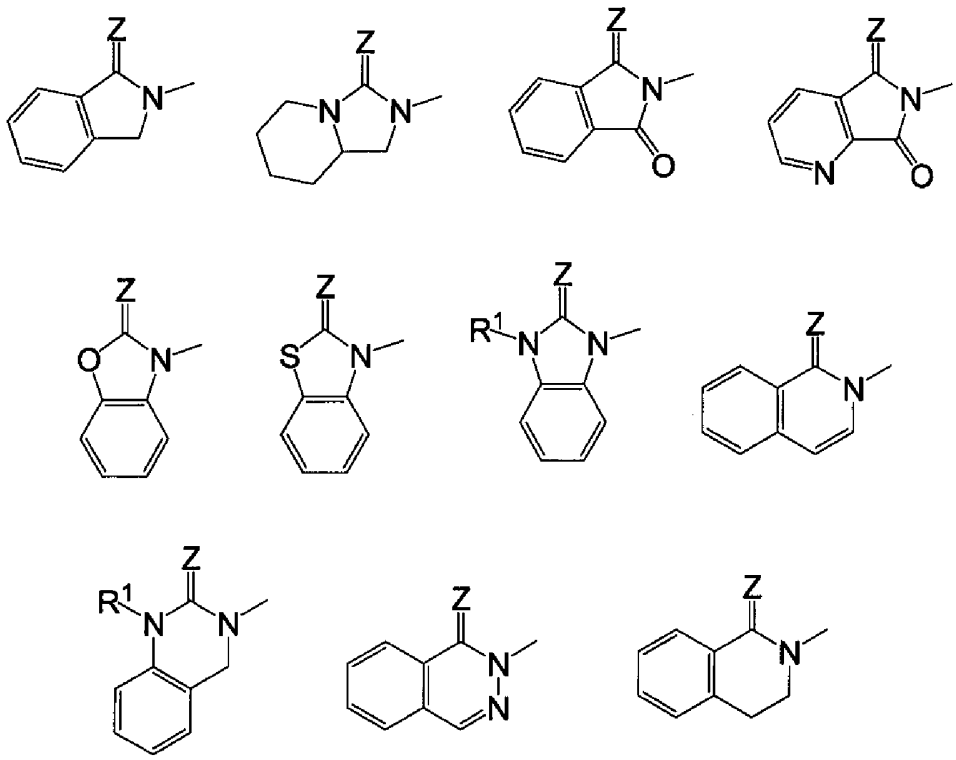
[0060] [化5]



[0061] ここでR^1は既に定義されたとおりであり、各ヘテロ環は既に定義されたとおりに置換基を有していてもよい。

[0062] 本発明において「8～10員縮合ヘテロ環」とは、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選択される1以上のヘテロ原子を含む、環に含まれる原子数が8～10の飽和または不飽和ヘテロ環を意味し、芳香族ヘテロ環も含まれる。上記式(1)におけるCyが8～10員縮合ヘテロ環の場合、基Z＝で置換されたCyからなる基には、例えば以下の基が含まれる:

[0063] [化6]



[0064] ここでR^1は既に定義されたとおりであり、各ヘテロ環は既に定義されたとおりに置換基を有していてもよい。

[0065] 本発明において、「4～12員ヘテロ環カルボニル基」とは、4～12員ヘテロ環部分として既に定義した窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選択されるヘテロ原子を1以上含んでいてもよい、環に含まれる原子数が4～12の飽和または不飽和ヘテロ環基を有するヘテロ環カルボニル基を意味し、例えば、アゼチジニルカルボニル、ピロリジニルカルボニル、ピペリジニルカルボニル、ピペラジニルカルボニル、ピロリルカルボニル、イミダゾリルカルボニル、イミダゾリニルカルボニル、ピラゾリルカルボニル、ピラゾリニルカルボニル、オキサゾリニルカルボニル、モルホリニルカルボニル、チオモルホリニルカルボニル、ピリジニルカルボニル、ピラジニルカルボニル、ピリミジニルカルボニル、ピリダジニルカルボニル、ヘキサメチレンイミノカルボニル、フリルカルボニル、テトラヒドロフリルカルボニル、チエニルカルボニル、テトラヒドロチエニルカルボニル、ジオキサシクロペンチルカルボニル、イソベンゾフラニルカルボニル、クロメニルカルボニル、インドリジニルカルボニル、インドリルカルボニル、イソインドリルカルボニル、インダゾリルカルボニル、プリルカルボニル、キノリジニルカルボニル、イソキノリ

ニルカルボニル、キノリニルカルボニル、フタラジニルカルボニル、ナフチリジニルカルボニル、キノキサリニルカルボニル、キナゾリニルカルボニル、シノリニルカルボニル、プテリジニルカルボニル、イソクロマニルカルボニル、クロマニルカルボニル、キヌクリジニルカルボニル、オキサシクロヘプチルカルボニル、ジオキサシクロヘプチルカルボニル、チアシクロヘプチルカルボニル、ジアザシクロヘプチルカルボニル、オキサシクロオクチルカルボニル、ジオキサシクロオクチルカルボニル、アザシクロオクチルカルボニル、ジアザシクロオクチルカルボニル、アザオキサシクロオクチルカルボニル、チアシクロオクチルカルボニル、ジチアシクロオクチルカルボニル、チアオキサシクロオクチルカルボニル、アザチアシクロオクチルカルボニル、オキサシクロノニルカルボニル、ジオキサシクロノニルカルボニル、トリオキサシクロノニルカルボニル、アザシクロノニルカルボニル、アザオキサシクロノニルカルボニル、トリアザシクロノニルカルボニル、チアシクロノニルカルボニル、ジチアシクロノニルカルボニル、アザジチアシクロノニルカルボニル、オキサシクロデカニルカルボニル、ジオキサシクロデカニルカルボニル、トリオキサシクロデカニルカルボニル、アザシクロデカニルカルボニル、ジアザシクロデカニルカルボニル、アザオキサシクロデカニルカルボニル、アザジオキサシクロデカニルカルボニル、ジアザオキサシクロデカニルカルボニル、チアシクロデカニルカルボニル、ジチアシクロデカニルカルボニル、トリチアシクロデカニルカルボニル、アザチアシクロデカニルカルボニル、ジアザチアシクロデカニルカルボニル、オキサシクロウンデカニルカルボニル、ジオキサシクロウンデカニルカルボニル、トリオキサシクロウンデカニルカルボニル、アザシクロウンデカニルカルボニル、ジアザシクロウンデカニルカルボニル、トリアザシクロウンデカニルカルボニル、チアシクロウンデカニルカルボニル、ジチアシクロウンデカニルカルボニル、トリチアシクロウンデカニルカルボニル、アザオキサシクロウンデカニルカルボニル、アザチアシクロウンデカニルカルボニル、アザジオキサシクロウンデカニルカルボニル、ジアザオキサシクロウンデカニルカルボニル、アザチアシクロウンデカニルカルボニル、ジアザチアシクロウンデカニルカルボニル、アザジチアシクロウンデカニルカルボニル、オキサシクロドデカニルカルボニル、ジオキサシクロドデカニルカルボニル、トリオキサシクロドデカニルカルボニル、テトラオキサシクロドデカニルカルボニル、アザシクロドデカニルカルボ

ニル、ジアザシクロドデカニルカルボニル、トリアザシクロドデカニルカルボニル、テトラアザシクロドデカニルカルボニル、チアシクロドデカニルカルボニル、ジチアシクロドデカニルカルボニル、トリチアシクロドデカニルカルボニル、テトラチアシクロドデカニルカルボニル、アザオキサシクロドデカニルカルボニル、アザチアシクロドデカニルカルボニル、ジアザオキサシクロドデカニルカルボニル、アザジオキサシクロドデカニルカルボニル、アザトリオキサシクロドデカニルカルボニル、アザジチアシクロドデカニルカルボニル、ジアザジチアシクロドデカニルカルボニル、アザトリチアシクロドデカニルカルボニルなどが含まれる。

[0066] また、アルロン酸、アルトルロン酸、グルクロン酸、マンヌロン酸、グルロン酸、イズロン酸、ガラクツロン酸、タルロン酸などの環状構造をとり得る単糖由来のウロン酸残基(カルボキシシキ基がカルボニル基に変換された基)も含まれる。

[0067] さらに、α－アミノ酸であるプロリン由来の、ピロリジン－2－イルカルボニル基も含まれる。

[0068] R^{32}、R^{33}、R^{34}、R^{35}、R^{37}、R^{38}、R^{71}、R^{72}、R^{84}およびR^{85}は、既に定義したとおりであるが、R^{32}、R^{33}、R^{34}およびR^{35}については、それぞれ独立に、水素原子、C_{1-8}アルキル基(当該アルキル基は、ハロゲン原子、水酸基、C_{1-6}アルコキシ基、アリール基、アミノ基、C_{1-6}アルキルアミノ基およびジ(C_{1-6}アルキル)アミノ基から選択される1以上の置換基で置換されていてもよい)、－S(O)$_{n4}$$R^{83}$(ここでn4および$R^{83}$は既に定義した通りである)、$C_{1-6}$アルキルカルボニル基(当該$C_{1-6}$アルキルカルボニル基は、アミノ基、$C_{1-6}$アルキルアミノ基、ジ($C_{1-6}$アルキル)アミノ基、アリール基から選択される1以上の置換基で置換されていてもよい)、C_{1-6}アルキルアミノカルボニル基、C_{1-6}アルコキシカルボニル基、アリール基およびヘテロアリール基から選択され;または

R^{32}およびR^{33}、ならびにR^{34}およびR^{35}は、結合する窒素原子と一緒になって、少なくとも1個の窒素原子を含む4～7員ヘテロ環基(当該ヘテロ環基は、水酸基、C_{1-8}アルキル基(当該アルキル基は、水酸基、C_{1-8}アルコキシ基およびアリール基から選択される1以上の置換基で置換されていてもよい)、C_{1-8}アルコキシ基(当該アルコキシ基は、水酸基、C_{1-8}アルコキシ基およびアリール基から選択される1以上の置換基で置換されていてもよい)、アリール基およびヘテロアリール基から選択される1以上の置

換基で置換されていてもよい)を形成しているのが好ましい。

[0069] さらに、R^{32}およびR^{33}としては、それぞれ独立に、水素原子、C_{1-8}アルキル基およびC_{1-6}アルキルカルボニル基から選択されるか、またはR^{32}およびR^{33}が結合する窒素原子と一緒になって、少なくとも1個の窒素原子を含む4～7員ヘテロ環基(当該ヘテロ環基は、水酸基、またはC_{1-8}アルキル基(当該アルキル基は、水酸基およびC_{1-8}アルコキシ基から選択される置換基で置換されていてもよい)で置換されていてもよい)を形成しているのが好ましい。

[0070] またさらに、R^{34}およびR^{35}としては、R^{34}およびR^{35}が結合する窒素原子と一緒になって、少なくとも1個の窒素原子を含む4～7員ヘテロ環基を形成しているのが好ましい。

[0071] なお、R^{71}およびR^{72}としては、それぞれ独立に、水素原子、C_{1-8}アルキル基(当該C_{1-8}アルキル基は、－(OCH$_2$CH$_2$)$_m$－OHまたは1～5の水酸基で置換されている)およびC_{1-6}アルコキシカルボニル基から選択されるのが好ましい。

[0072] 本発明において「－S(O)$_{n1}$$R^{14}$」は、－$SR^{14}$、－$SOR^{14}$または－$SO_2R^{14}$を意味し、例えば、－S(O)$_{n1}$($C_{1-6}$アルキル基)、－S(O)$_{n1}$(アリール基)、－S(O)$_{n1}$(ヘテロアリール基)を含む。「－S(O)$_{n1}$$R^{14}$」の具体例には、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、トリフルオロメチルチオ、ベンジルチオ、4－メチルフェニルチオ、フェニルチオ、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、n－プロピルスルフィニル、イソプロピルスルフィニル、トリフルオロメチルスルフィニル、ベンジルスルフィニル、4－メチルフェニルスルフィニル、フェニルスルフィニル、メチルスルホニル、エチルスルホニル、n－プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、トリフルオロメチルスルホニル、ベンジルスルホニル、4－メチルフェニルスルホニル、およびフェニルスルホニルなどが含まれる。

[0073] 本発明において「C_{1-6}アルキレンジオキシ基」は、炭素数1～6の直鎖状または分岐鎖状のアルキレン基を含み隣接する炭素原子に結合する2価の基「－O－(C_{1-6}アルキレン)－O－」であり、例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、メチルメチレンジオキシ、ジメチルメチレンジオキシなどが含まれる。

[0074] 本発明において「オキソ基」とは、「＝O」を意味し、例えば、オキソ基で置換されたメ

チレン基はカルボニル基[－C(＝O)－]を形成する。

[0075] 本発明において「チオキソ基」とは、「＝S」を意味し、例えば、チオキソ基で置換されたメチレン基はチオカルボニル基[－C(＝S)－]を形成する。

[0076] 本発明において、任意の基が1以上の置換基で置換されている場合、当該置換基は同一であっても異なっていてもよく、置換基の数は1から化学構造上置換可能な最大数までである。置換基の数は、例えば1～7であり、典型的には1～5であり、特に1～3である。

[0077] n1としては0および2が好ましく、n3およびn4としては、2が好ましい。

[0078] $-NR^{32}R^{33}$におけるR^{32}およびR^{33}の具体例である、$-S(O)_{n4}R^{83}$のR^{83}としては、C_{1-8}アルキル基(当該C_{1-8}アルキル基は1以上の水酸基で置換されていてもよい)、C_{2-8}アルケニル基、C_{3-6}シクロアルキル基およびアリール基が好ましい。

[0079] R^{41}およびR^{42}としては、それぞれ独立に、水素原子およびアリールC_{1-6}アルキル基から選択されるのが好ましく、中でも水素原子およびベンジル基から選択されるのが好ましい。また、R^{41}およびR^{42}は、同一であるのが好ましい。

[0080] 本発明は、式(1)で表される化合物の塩および当該化合物のプロドラッグの薬学的に許容な塩を含む。これらの塩は、当該化合物または当該化合物のプロドラッグと、医薬品の製造に使用可能である酸または塩基とを接触させることにより製造される。当該塩には、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、スルホン酸塩、メタンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、リン酸塩、ホスホン酸塩;ギ酸塩、酢酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩、クエン酸塩、リンゴ酸塩、コハク酸塩、マロン酸塩、安息香酸塩、サリチル酸塩、フルオロ酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩などのカルボン酸塩、または、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩;マグネシウム塩、カルシウム塩などのアルカリ土類金属塩;アンモニウム塩、アルキルアンモニウム塩、ジアルキルアンモニウム塩、トリアルキルアンモニウム塩、テトラアルキルアンモニウム塩などのアンモニウム塩などが含まれる。

[0081] 本発明の「プロドラッグ」とは、生理条件下、酵素的または非酵素的分解よって、式(1)の化合物または製薬上許容されうるそれらの塩に変換される、式(1)の化合物の誘導体を意味する。プロドラッグは、患者に投与されたときには不活性であってもよい

が、生体内では式(1)の化合物に変換されて存在するものである。本発明の式(1)の化合物にはそれ自体でプロドラッグとして作用するものも含まれ得るが、本発明における「プロドラッグ」には、医薬としてより好ましい特性を付与するために、当該化合物をさらに誘導体化した化合物も含まれる。

[0082] 本発明の「プロドラッグ」には、例えば:

1)式(1)の化合物が分子内に水酸基を有する場合、当該水酸基が保護基により保護された化合物;

2)式(1)の化合物が分子内に－NH－基、またはアミノ基を有する場合、これらの基が保護基により保護された化合物;および

3)式(1)の化合物が分子内にカルボキシ基を有する場合、当該カルボキシ基がエステル基または置換されていてもよいアミド基に変換された化合物、などが含まれる。

[0083] 本発明のプロドラックにおける水酸基の保護基、例えばR^{31}およびR^{53}の例には、－$PO(OR^{41})OR^{42}$、C_{1-6}アルキルカルボニル基、C_{2-7}アルケニルカルボニル基、C_{3-8}シクロアルキルカルボニル基(当該C_{1-6}アルキルカルボニル基、C_{2-7}アルケニルカルボニル基およびC_{3-8}シクロアルキルカルボニル基は、水酸基、－$NR^{37}R^{38}$、水酸基で置換されていてもよいアリール基、ヘテロアリール基、メルカプト基, C_{1-6}アルキルチオ基、グアニジル基、カルボキシ基、C_{1-6}アルコキシカルボニル基、C_{1-6}アルキルカルボニルオキシ基、アリールC_{1-6}アルコキシ基、アミノカルボニル基、C_{1-6}アルキルアミノカルボニル基、およびジ(C_{1-6}アルキル)アミノカルボニル基(当該C_{1-6}アルキルアミノカルボニル基およびジ(C_{1-6}アルキル)アミノカルボニル基は、アミノ基、C_{1-6}アルキルアミノ基、ジ(C_{1-6}アルキル)アミノ基から選択される1以上の置換基で置換されていてもよい)および－$(OCHR^{74}CH_2)_l$－OR^{73}(ここでl、R^{73}およびR^{74}は前記と同義である)から選択される1以上の置換基で置換されていてもよい)、アリールカルボニル基、ヘテロアリールカルボニル基および4～12員ヘテロ環カルボニル基(当該アリールカルボニル基、ヘテロアリールカルボニル基およびヘテロ環カルボニル基は、水酸基、カルボキシ基、C_{1-6}アルコキシカルボニル基、C_{1-6}アルキルカルボニル基(当該C_{1-6}アルコキシカルボニル基およびC_{1-6}アルキルカルボニル基は、水酸基、－$NR^{84}R^{85}$、およびカルボキシ基から選択される1以上の置換基で置換されていてもよい)から選択さ

れる1以上の置換基により置換されていてもよい)、C_{1-6}アルコキシカルボニル基(当該C_{1-6}アルコキシカルボニル基は、4～12員ヘテロ環カルボニル基で置換されていてもよい)、－$CONR^{71}R^{72}$および－$CO(OCHR^{76}CH_2)_k-OR^{75}$(ここでk、$R^{75}$、$R^{76}$は前記と同義である)が含まれる。

[0084] ここで、R^{37}、R^{38}、R^{84}およびR^{85}は、それぞれ独立に、水素原子、C_{1-8}アルキル基(当該アルキル基は、ハロゲン原子、水酸基、C_{1-6}アルコキシ基、－$(OCH_2CH_2)_m$－OH(ここでmは前記と同義である)、C_{1-6}アルコキシカルボニル基、アリール基、アミノ基、C_{1-6}アルキルアミノ基およびジ(C_{1-6}アルキル)アミノ基から選択される1以上の置換基で置換されていてもよい)、－$S(O)_{n4}R^{83}$(ここでn4は1～2の整数である)、C_{1-6}アルキルカルボニル基(当該C_{1-6}アルキルカルボニル基は、アミノ基、C_{1-6}アルキルアミノ基、ジ(C_{1-6}アルキル)アミノ基、アミノカルボニル基、水酸基で置換されていてもよいアリール基、ヘテロアリール基、水酸基、メルカプト基、C_{1-6}アルキルチオ基、グアニジル基およびカルボキシ基から選択される1以上の置換基で置換されていてもよい)、C_{1-6}アルキルアミノカルボニル基、C_{1-6}アルコキシカルボニル基、4－7員ヘテロ環カルボニル基、アリール基およびヘテロアリール基から選択され;または

R^{37}およびR^{38}は、結合する窒素原子と一緒になって、少なくとも1個の窒素原子を含む4～7員ヘテロ環基(当該ヘテロ環基は、水酸基、C_{1-8}アルキル基(当該アルキル基は、水酸基、C_{1-8}アルコキシ基、アリール基により置換されていてもよい)、C_{1-8}アルコキシ基(当該アルコキシ基は、水酸基、C_{1-8}アルコキシ基、アリール基により置換されていてもよい)またはアリール基およびヘテロアリール基により置換されていてもよい)を形成していてもよく;

R^{83}は水素原子、C_{1-8}アルキル基(当該アルキル基は、水酸基、C_{1-6}アルコキシ基、アリールC_{1-6}アルコキシ基、アリール基およびヘテロアリール基から選択される1以上の置換基で置換されていてもよい)、C_{2-8}アルケニル基、C_{3-6}シクロアルキル基、アリール基およびヘテロアリール基から選択される。

[0085] 水酸基の保護基としては、C_{1-6}アルキルカルボニル基(C_{1-6}アルキルカルボニル基は、水酸基、－$NR^{37}R^{38}$、カルボキシ基、C_{1-6}アルキルカルボニルオキシ基、アミノ基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキルアミノカルボニル基およびおよび－($OCHR^{74}C$

H_2)$_l$－OR^{73}（ここでl、R^{73}およびR^{74}は前記と同義である）から選択される1～3の置換基で置換されていてもよい）、カルボキシ基で置換されていてもよいアリールカルボニル基、ヘテロアリールカルボニル基、4～12員ヘテロ環基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、－$CONR^{71}R^{72}$（ここでR^{71}およびR^{72}は前記と同義である）および－$CO(OCHR^{76}CH_2)_k$－OR^{75}（ここでk、R^{75}、R^{76}は前記と同義である）から選択されるのが好ましい。

[0086] R^{37}およびR^{38}としては、それぞれ独立に、水素原子、C_{1-8}アルキル基（当該C_{1-8}アルキル基はアミノ基で置換されていてもよい）およびα－アミノ酸由来の基（カルボキシ基がカルボニル基に変換された基）から選択されるのが好ましい。

[0087] また、保護された水酸基は、天然型アミノ酸（すなわち、アスパラギン、アスパラギン酸、アラニン、アルギニン、イソロイシン、グリシン、グルタミン、グルタミン酸、システイン、セリン、チロシン、トリプトファン、トレオニン、バリン、ヒスチジン、フェニルアラニン、プロリン、メチオニン、リシンおよびロイシン）のエステルあるいは非天然型アミノ酸のエステル、ジペプチドのエステル、トリペプチドのエステルおよびテトラペプチドのエステルであってもよい。

[0088] －NH－基またはアミノ基の保護基の例には、C_{1-6}アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、ヘテロアリールカルボニル基、C_{1-6}アルコキシカルボニル基、C_{1-6}アルキルアミノカルボニル基、ジ（C_{1-6}アルキル）アミノカルボニル基、アリールC_{1-6}アルキル基、ヘテロアリールC_{1-6}アルキル基、（アリールC_{1-6}アルキル）アミノカルボニル基、－$P(=O)(OH)_2$、－$CH_2OP(=O)(OH)_2$、C_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルキルスルホニル基などが含まれる。また、保護された－NH－基またはアミノ基は、天然型あるいは非天然型アミノ酸のアミド、ジペプチドのアミド、トリペプチドのアミドおよびテトラペプチドのアミドであってもよい。

[0089] また、アミノ基は保護されることにより、フタル酸イミド基、コハク酸イミド基、グルタル酸イミド基、1－ピロリル基などの飽和または不飽和ヘテロ環基を形成していてもよい。

[0090] カルボキシ基がエステル基または置換されていてもよいアミド基に変換される場合、当該エステル基の例には、C_{1-6}アルキルエステル、アリールエステル、ヘテロアリール

エステル、アリールC_{1-6}アルキルエステル、ヘテロアリールC_{1-6}アルキルエステル、C_{1-6}アルコキシC_{1-6}アルキルエステル、アリールオキシC_{1-6}アルキルエステル、アリールC_{1-6}アルキコキシC_{1-6}アルキルエステル、ヒドロキシC_{1-6}アルキルエステル、アミノC_{1-6}アルキルエステル、C_{1-6}アルキルアミノC_{1-6}アルキルエステル、ジ(C_{1-6}アルキル)アミノC_{1-6}アルキルエステルなどが含まれる。好ましいエステル基には、メチルエステル基、エチルエステル基、2－ヒドロキシエチルエステルまたは2－(ジメチルアミノ)エチルエステル基などが含まれる。

[0091] 当該アミド基は、例えば－$CONR^{71}R^{72}$で示されるアミド基であり、R^{71}およびR^{72}は、例えば、水素原子、C_{1-6}アルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、アリールC_{1-6}アルキル基、ヘテロアリールC_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシC_{1-6}アルキル基、アリールオキシC_{1-6}アルキル基、アリールC_{1-6}アルキコキシC_{1-6}アルキル基、ヒドロキシC_{1-6}アルキル基、アミノC_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルキルアミノC_{1-6}アルキル基、ジ(C_{1-6}アルキル)アミノC_{1-6}アルキル基、水酸基、アルコキシ基から独立に選択されうる。R^{71}およびR^{72}は、好ましくは、水素原子、メチル基、エチル基、2－ヒドロキシエチル基、または2－(ジメチルアミノ)エチル基である。

[0092] －$(OCHR^{74}CH_2)_l$－OR^{73}(ここでl、R^{73}およびR^{74}は既に定義した通りである)の具体例としては、－$(OCH_2CH_2)_2$－OH、－OCH_2CH_2－OCH_3、－$(OCH_2CH_2)_2$－OCH_3、－$(OCH_2CH_2)_5$－OCH_3、－$(OCH_2CH_2)_3$－OCH_3、－$(OCH_2CH_2)_4$－OCH_3、－$(OCH_2CH_2)_6$－OCH_3、－$(OCH_2CH_2)_3$－OH、－$(OCH_2CH_2)_5$－OH、－$(OCH_2CH_2)_6$－OH、－$(OCH_2CH_2)_{10}$－OCH_3、－$(OCH_2CH_2)_7$－OCH_3、－$(OCH_2CH_2)_8$－OCH_3、－$(OCH_2CH_2)_9$－OCH_3、－$(OCH_2CH_2)_{11}$－OCH_3、－$(OCH_2CH_2)_{12}$－OCH_3、－$(OCH_2CH_2)_7$－OH、－$(OCH_2CH_2)_8$－OH、－$(OCH_2CH_2)_9$－OH、－$(OCH_2CH_2)_{10}$－OH、－$(OCH_2CH_2)_{11}$－OH、－$(OCH_2CH_2)_{12}$－OHなどが挙げられる。また、－$(OCHR^{74}CH_2)_l$－OR^{73}で置換されているC_{1-6}アルキルカルボニル基におけるC_{1-6}アルキルカルボニル基としては、アセチル基が特に好ましい。

[0093] －$CO(OCHR^{76}CH_2)_k$－OR^{75}(ここでk、R^{75}およびR^{76}は既に定義した通りである)の具体例としては、－$CO(OCH_2CH_2)_2$－OH、－$CO(OCH_2CH_2)_3$－OH、－CO(

$OCH_2CH_2)_4-OH$、$-CO(OCH_2CH_2)_6-OH$、$-CO(OCH_2CH_2)_7-OH$、$-CO(OCH_2CH_2)_8-OH$、$-CO(OCH_2CH_2)_9-OH$、$-COOCH_2CH_2-OCH(CH_2OH)CH_2OH$、$-CO(OCH_2CH_2)_{22}-OCH(CH_2OH)CH_2OH$、$-CO(OCH_2CH_2)_{10}-OH$、$-CO(OCH_2CH_2)_{10}-OCH_3$、$-COOCH(CH_2(OCH_2CH_2)_{22}-OH)CH_2(OCH_2CH_2)_{22}-OH$、$-COOCH(CH_2OCH(CH_2(OCH_2CH_2)_{22}-OH)CH_2(OCH_2CH_2)_{22}-OH)CH_2(OCH_2CH_2)_{22}-OH$、$-COOCH(CH_2OCH_2CH_2OH)CH_2OCH_2CH_2OH$、$-COOCH(CH_2(OCH_2CH_2)_{23}-OH)CH_2(OCH_2CH_2)_{23}-OH$、$-COOCH_2CH_2-OCH_3$、$-CO(OCH_2CH_2)_{22}-OCH_3$、$-CO(OCH_2CH_2)_3-OCH_3$、$-CO(OCH_2CH_2)_4-OCH_3$、$-CO(OCH_2CH_2)_5-OCH_3$、$-CO(OCH_2CH_2)_6-OCH_3$、$-CO(OCH_2CH_2)_7-OCH_3$、$-CO(OCH_2CH_2)_8-OCH_3$、$-CO(OCH_2CH_2)_9-OCH_3$、$-CO(OCH_2CH_2)_{11}-OCH_3$、$-CO(OCH_2CH_2)_{12}-OCH_3$、$-CO(OCH_2CH_2)_{11}-OH$、$-CO(OCH_2CH_2)_{12}-OH$などが挙げられる。

[0094] k、l、i、mおよびjは、それぞれ1～20の整数であるが、対応する試薬の購入容易性の観点では、それぞれ1～12であるのが好ましい。

[0095] R^{51}およびR^{52}としては、それぞれ独立に、水素原子、メチル基、ビニル基から選択されるのが好ましい。また、R^{51}およびR^{52}は、同一であるのが好ましい。さらに、R^{51}およびR^{52}が同時に水素原子およびメチル基であるのが、特に好ましい。

[0096] R^{53}としては、水素原子、C_{1-6}アルキルカルボニル基(当該C_{1-6}アルキルカルボニル基は、水酸基、$-(OCH_2CH_2)_l-OR^{73}$(ここでR^{73}およびlは既に定義した通りである)選択される1～3の置換基で置換されていてもよい)および$-CO(OCHR^{76}CH_2)_k-OR^{75}$(ここで$R^{75}$、$R^{76}$およびkは既に定義した通りである)から選択されるのが好ましい。

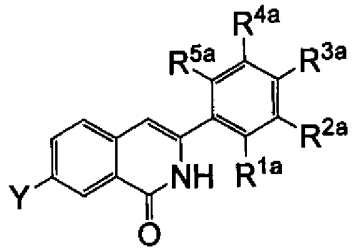
[0097] R^{53}における水酸基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキルカルボニル基としては、2,3－ジヒドロキシプロピオニル基、2,2－ビス(ヒドロキシメチル)プロピオニル基、3－ヒドロキシ－2,2－ビス(ヒドロキシメチル)プロピオニル基が好ましい。

[0098] 1または2の水酸基で置換されているプロピオニルオキシ基における1または2の水酸基で置換されているプロピオニル基としては、2,3－ジヒドロキシプロピオニル基、

2, 2－ビス(ヒドロキシメチル)プロピオニル基が好ましい。

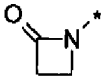
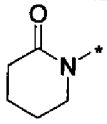
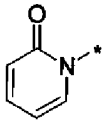
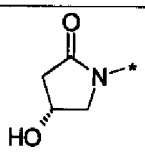
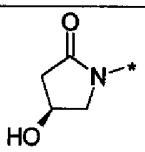
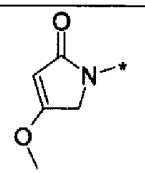
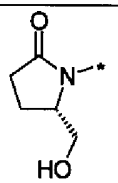
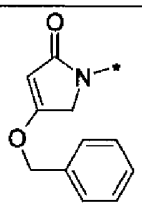
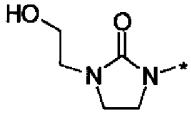
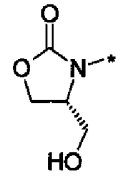
[0099] 本発明の具体例には、例えば、以下の式:

[0100] [化7]

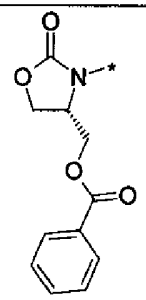
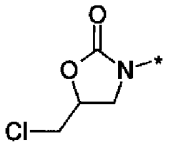
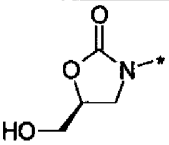
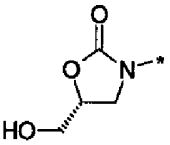
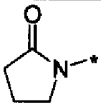
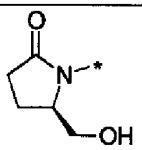
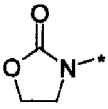
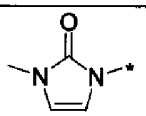
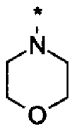
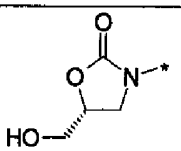
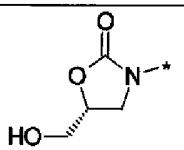


[0101] および表で表される化合物も含まれる。しかし、本発明はこれらの例示に限定されるものではない。

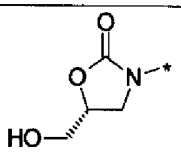
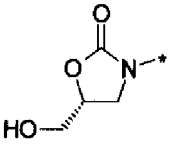
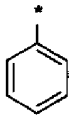
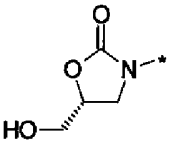
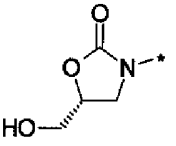
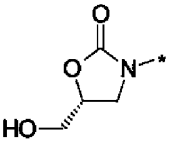
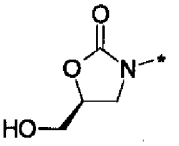
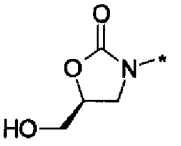
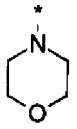
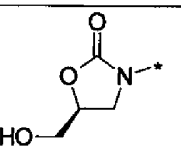
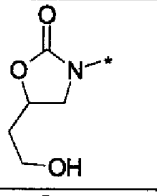
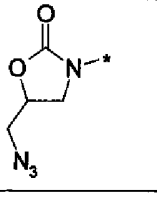
[0102] [表1-1]

化合物番号	R^{1a}	R^{2a}	R^{3a}	R^{4a}	R^{5a}	Y	実施例
1	CF_3	H	H	H	H		実施例1－1
2	CF_3	H	H	H	H		実施例1－2
3	CF_3	H	H	H	H		実施例1－3
4	CF_3	H	H	H	H		実施例1－4
5	CF_3	H	H	H	H		実施例1－5
6	CF_3	H	H	H	H		実施例1－6
7	CF_3	H	H	H	H		実施例1－7
8	CF_3	H	H	H	H		実施例1－8
9	CF_3	H	H	H	H		実施例1－9
10	CF_3	H	H	H	H		実施例1－10

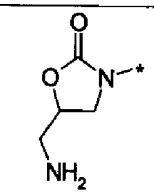
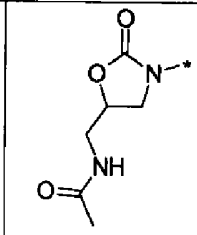
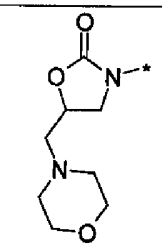
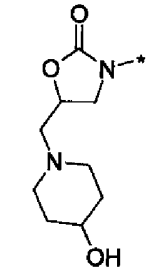
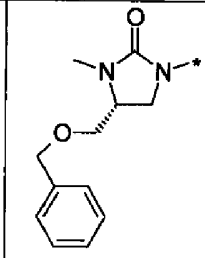
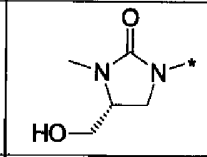
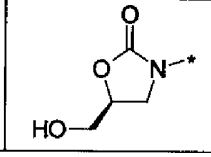
[0103] [表1-2]

11	CF_3	H	H	H	H		実施例1－11
12	CF_3	H	H	H	H		実施例1－12
13	CF_3	H	H	H	H		実施例1－13
14	CF_3	H	H	H	H		実施例1－14
15	CF_3	H	H	H	H		実施例1－15
16	CF_3	H	H	H	H		実施例1－16
17	CF_3	H	H	H	H		実施例1－17
18	CF_3	H	H	H	H		実施例1－18
19		H	H	H	H		実施例1－19
20	OMe	H	H	H	H		実施例1－20

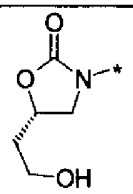
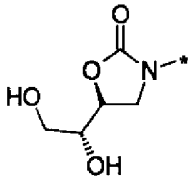
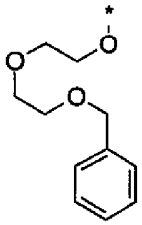
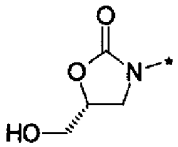
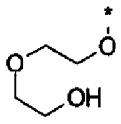
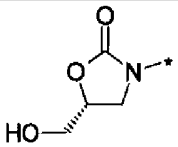
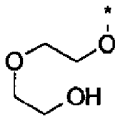
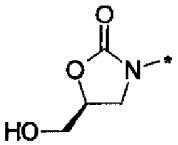
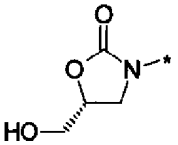
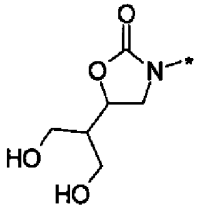
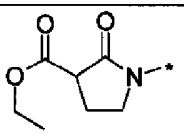
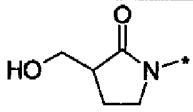
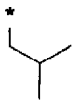
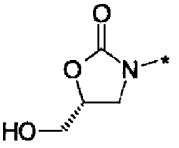
[0104] [表1-3]

21	Me	H	H	H	H		実施例1－21
22	OCF_3	H	H	H	H		実施例1－22
23		H	H	H	H		実施例1－23
24	Et	H	H	H	H		実施例1－24
25	OMe	H	H	H	OMe		実施例1－25
26	F	H	H	H	H		実施例1－26
27	OCF_3	H	H	H	H		実施例1－27
28		H	H	H	H		実施例1－28
29	CF_3	H	H	H	H		実施例1－29
30	CF_3	H	H	H	H		実施例1－30

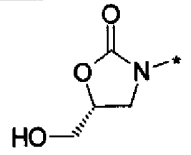
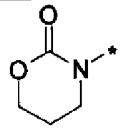
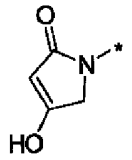
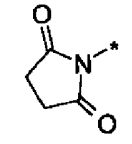
[0105] [表1-4]

31	CF_3	H	H	H	H		実施例1－31
32	CF_3	H	H	H	H		実施例1－32
33	CF_3	H	H	H	H		実施例1－33
34	CF_3	H	H	H	H		実施例1－34
35	CF_3	H	H	H	H		実施例1－35
36	CF_3	H	H	H	H		実施例1－36
37	Et	H	H	H	H		実施例1－37

[0106] [表1-5]

38	CF_3	H	H	H	H		実施例1－38
39	CF_3	H	H	H	H		実施例1－39
40		H	H	H	H		実施例1－40
41		H	H	H	H		実施例1－41
42		H	H	H	H		実施例1－42
43	CF_3	H	H	H	CF_3		実施例1－43
44	CF_3	H	H	H	H		実施例1－44
45	CF_3	H	H	H	H		実施例1－45
46	CF_3	H	H	H	H		実施例1－46
47		H	H	H	H		実施例1－47

[0107] [表1-6]

48		H	H	H	H		実施例1－48
49	CF_3	H	H	H	H		実施例1－49
50	CF_3	H	H	H	H		実施例1－50
51	CF_3	H	H	H	H		実施例1－51

[0108] 以下に、上記化合物番号に対応する化合物名を示す。

(1):7－(2－オキソアゼチジン－1－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン、

(2):7－(2－オキソピペリジン－1－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン、

(3):7－(2－オキソ－2H－ピリジン－1－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン、

(4):7－((R)－4－ヒドロキシ－2－オキソピロリジン－1－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン、

(5):7－((S)－4－ヒドロキシ－2－オキソピロリジン－1－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン、

(6):7－(4－メトキシ－2－オキソ－2,5－ジヒドロピロール－1－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン、

(7):7－((S)－2－ヒドロキシメチル－5－オキソピロリジン－1－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン、

(8):7－(4－ベンジルオキシ－2－オキソ－2,5－ジヒドロピロール－1－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン、

(9):7－[3－(2－ヒドロキシエチル)－2－オキソイミダゾリジン－1－イル]－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン、

(10):7－((R)－4－ヒドロキシメチル－2－オキサゾリジン－3－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン、

(11):安息香酸(R)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1,2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－4－イルメチル、

(12):7－(5－クロロメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン、

(13):7－((S)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン、

(14):7－((R)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン、

(15):7－(2－オキソピロリジン－1－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン、

(16):7－((R)－2ーヒドロキシメチル－5－オキソピロリジン－1－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン、

(17):7－(2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン、

(18):7－(3－メチル－2－オキソ－2,3－ジヒドロイミダゾール－1－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン、

(19):7－((R)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－モルホリン－4－イルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン、

(20):7－((R)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－メトキシフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン、

(21):7－((R)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－o－トリル－2H－イソキノリン－1－オン、

(22):7－((R)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－トリフルオロメトキシフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン、

(23):3－ビフェニル－2－イル－7－((R)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－2H－イソキノリン－1－オン、

(24):3－(2－エチルフェニル)－7－((R)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－2H－イソキノリン－1－オン、

(25):3－(2, 6－ジメトキシフェニル)－7－((R)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－2H－イソキノリン－1－オン、

(26):3－(2－フルオロフェニル)－7－((S)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－2H－イソキノリン－1－オン、

(27):7－((S)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－トリフルオロメトキシフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン、

(28):7－((S)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－モルホリン－4－イルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン、

(29):7－[5－(2－ヒドロキシエチル)－2－オキソオキサゾリジン－3－イル]－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン、

(30):7－(5－アジドメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン、

(31):7－(5－アミノメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン、

(32):N－{2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1, 2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチル}アセトアミド、

(33):7－(5－モルホリン－4－イルメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン、

(34):7－[5－(4－ヒドロキシピペリジン－1－イルメチル)－2－オキソオキサゾリジン－3－イル]－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン、

(35):7－((R)－4－ベンジルオキシメチル－3－メチル－2－オキソイミダゾリジン

－1－イル）－3－（2－トリフルオロメチルフェニル）－2H－イソキノリン－1－オン、

（36）：7－（（R）－4－ヒドロキシメチル－3－メチル－2－オキソイミダゾリジン－1－イル）－3－（2－トリフルオロメチルフェニル）－2H－イソキノリン－1－オン、

（37）：3－（2－エチルフェニル）－7－（（S）－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル）－2H－イソキノリン－1－オン、

（38）：7－［（S）－5－（2－ヒドロキシエチル）－2－オキソオキサゾリジン－3－イル］－3－（2－トリフルオロメチルフェニル）－2H－イソキノリン－1－オン、

（39）：7－［（S）－5－（（R）－1，2－ジヒドロキシエチル）－2－オキソオキサゾリジン－3－イル］－3－（2－トリフルオロメチルフェニル）－2H－イソキノリン－1－オン、

（40）：3－｛2－［2－（2－ベンジルオキシエトキシ）エトキシ］フェニル｝－7－（（R）－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル）－2H－イソキノリン－1－オン、

（41）：3－｛2－［2－（2－ヒドロキシエトキシ）エトキシ］フェニル｝－7－（（R）－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル）－2H－イソキノリン－1－オン、

（42）：3－｛2－［2－（2－ヒドロキシエトキシ）エトキシ］フェニル｝－7－（（S）－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル）－2H－イソキノリン－1－オン、

（43）：3－（2，6－ビストリフルオロメチルフェニル）－7－（（R）－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル）－2H－イソキノリン－1－オン、

（44）：7－［5－（2－ヒドロキシ－1－ヒドロキシメチルエチル）－2－オキソオキサゾリジン－3－イル］－3－（2－トリフルオロメチルフェニル）－2H－イソキノリン－1－オン、

（45）：2－オキソ－1－［1－オキソ－3－（2－トリフルオロメチルフェニル）－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル］ピロリジン－3－カルボン酸エチル、

（46）：7－（3－ヒドロキシメチル－2－オキソピロリジン－1－イル）－3－（2－トリフルオロメチルフェニル）－2H－イソキノリン－1－オン、

（47）：7－（（R）－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル）－3－

(2－イソブチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン、

(48):3－(2－アリルフェニル)－7－((R)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－2H－イソキノリン－1－オン、

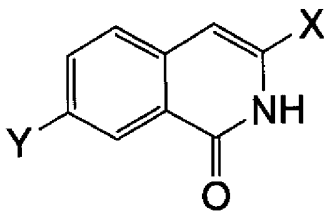
(49):7－(2－オキソ－[1, 3]オキサジナン－3－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン、

(50):7－(4－ヒドロキシ－2－オキソ－2, 5－ジヒドロピロール－1－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン、

(51):1－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1, 2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]ピロリジン－2, 5－ジオン。

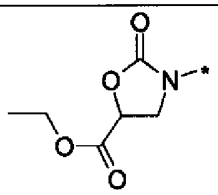
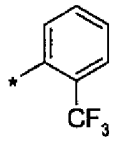
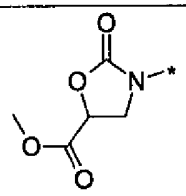
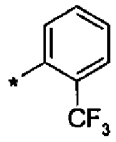
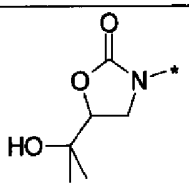
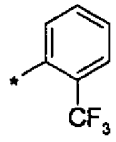
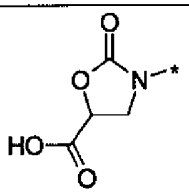
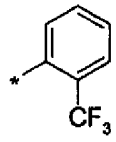
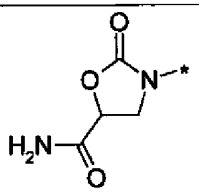
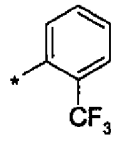
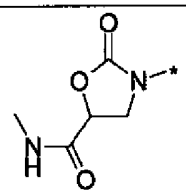
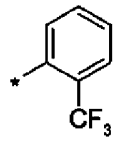
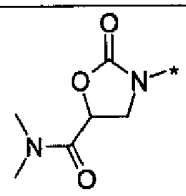
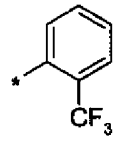
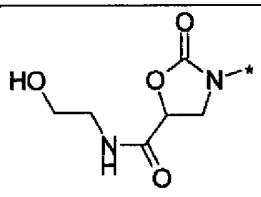
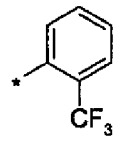
[0109] 本発明の具体例には、例えば以下の式:

[0110] [化8]

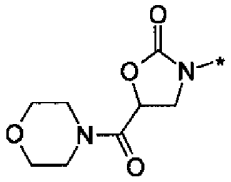
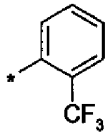
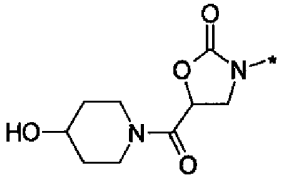
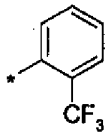
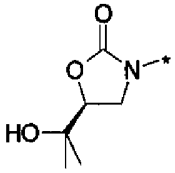
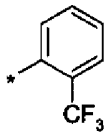
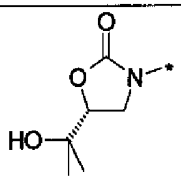
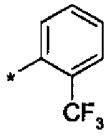
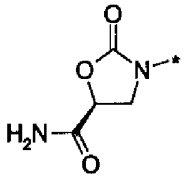
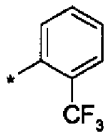
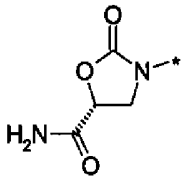
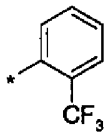
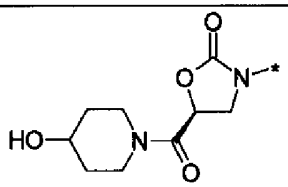
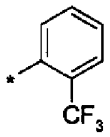
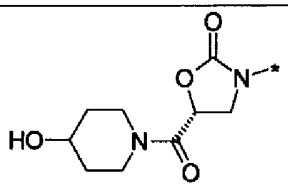
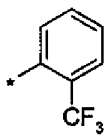
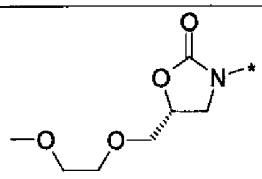
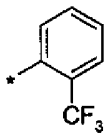


[0111] および表で表される化合物も含まれる。しかし、本発明はこれらの例示に限定されるものではない。

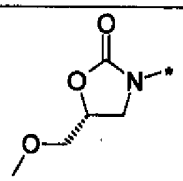
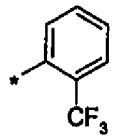
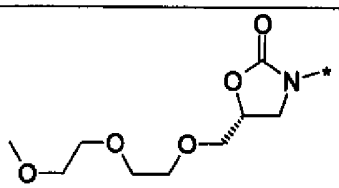
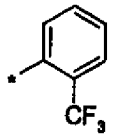
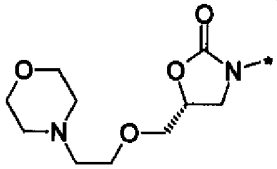
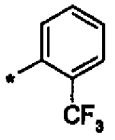
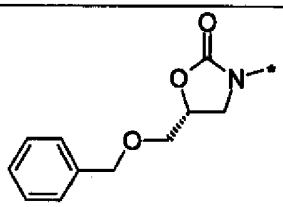
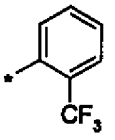
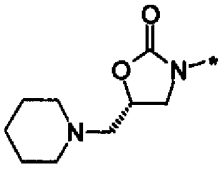
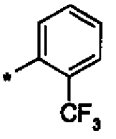
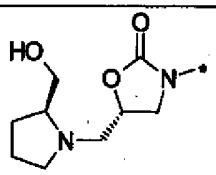
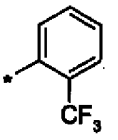
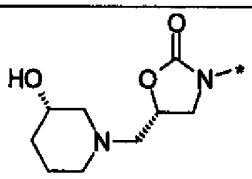
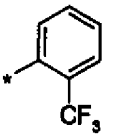
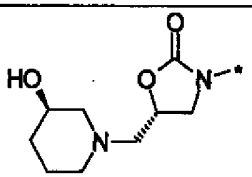
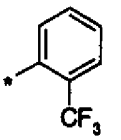
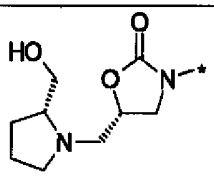
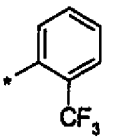
[0112] [表2-1]

化合物番号	Y	X	実施例
A 1			実施例 2－1
A 2			実施例 2－2
A 3			実施例 2－3
A 4			実施例 2－4
A 5			実施例 2－5
A 6			実施例 2－6
A 7			実施例 2－7
A 8			実施例 2－8

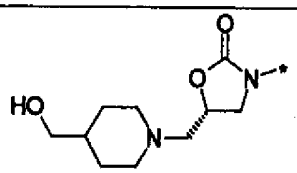
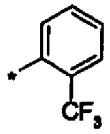
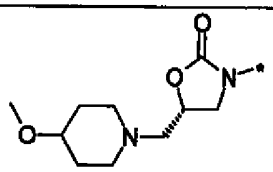
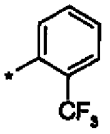
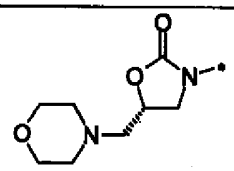
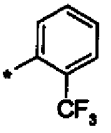
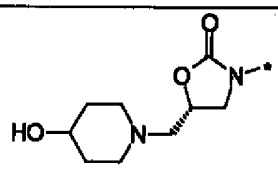
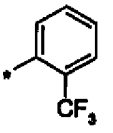
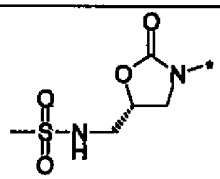
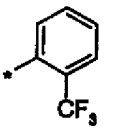
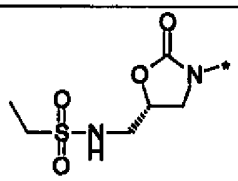
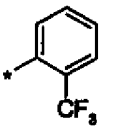
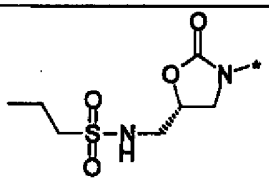
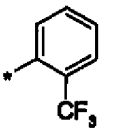
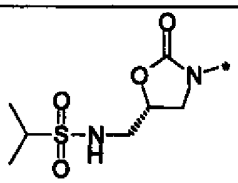
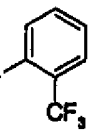
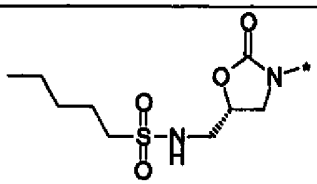
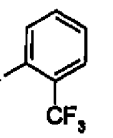
[0113] [表2-2]

A 9			実施例 2－9
A 1 0			実施例 2－10
A 1 1			実施例 2－11
A 1 2			実施例 2－12
A 1 3			実施例 2－13
A 1 4			実施例 2－14
A 1 5			実施例 2－15
A 1 6			実施例 2－16
A 1 7			実施例 2－17

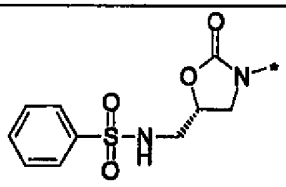
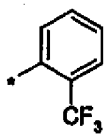
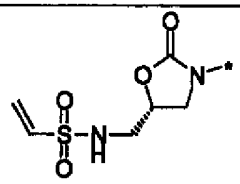
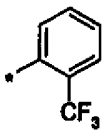
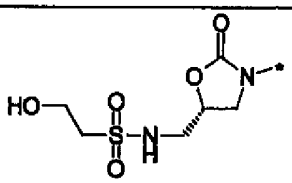
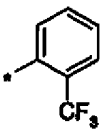
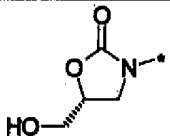
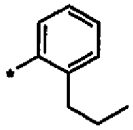
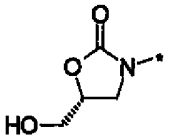
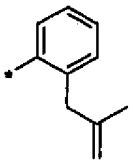
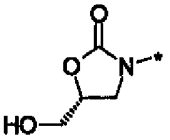
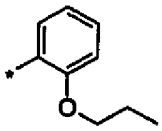
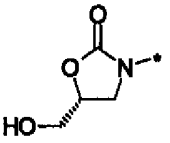
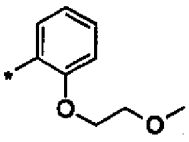
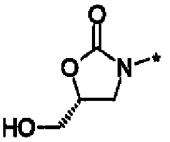
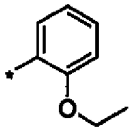
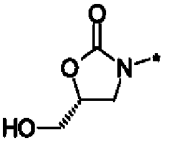
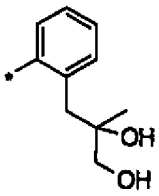
[0114] [表2-3]

A18			実施例2－18
A19			実施例2－19
A20			実施例2－20
A21			実施例2－21
A22			実施例2－22
A23			実施例2－23
A24			実施例2－24
A25			実施例2－25
A26			実施例2－26

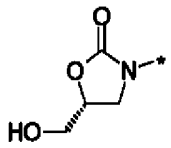
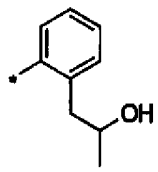
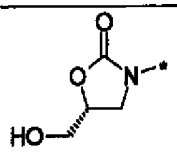
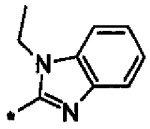
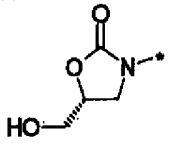
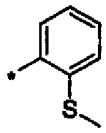
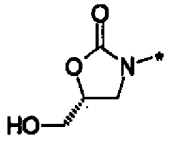
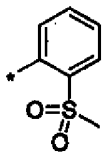
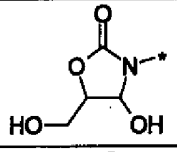
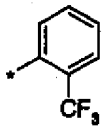
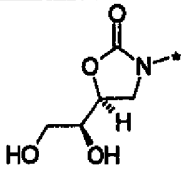
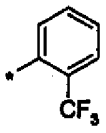
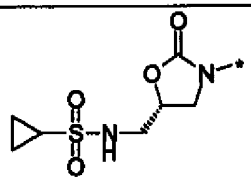
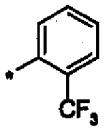
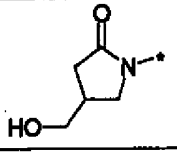
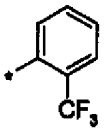
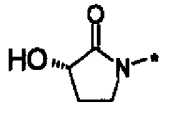
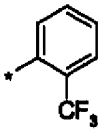
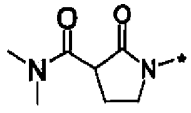
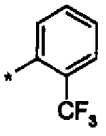
[0115] [表2-4]

A27			実施例2－27
A28			実施例2－28
A29			実施例2－29
A30			実施例2－30
A31			実施例2－31
A32			実施例2－32
A33			実施例2－33
A34			実施例2－34
A35			実施例2－35

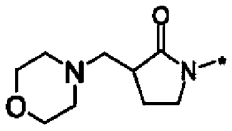
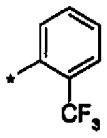
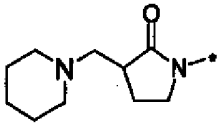
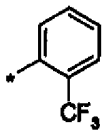
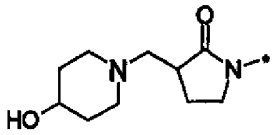
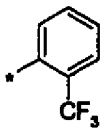
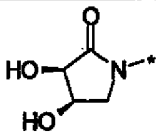
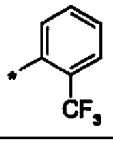
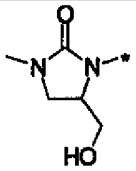
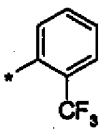
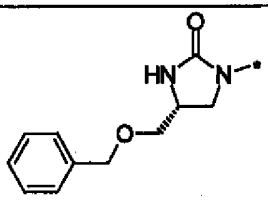
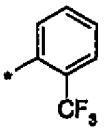
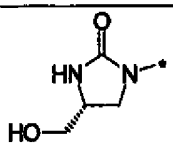
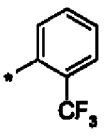
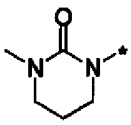
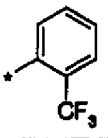
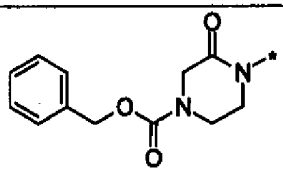
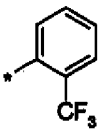
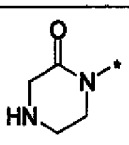
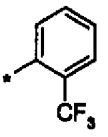
[0116] [表2-5]

A36			実施例2－36
A37			実施例2－37
A38			実施例2－38
A39			実施例2－39
A40			実施例2－40
A41			実施例2－41
A42			実施例2－42
A43			実施例2－43
A44			実施例2－44

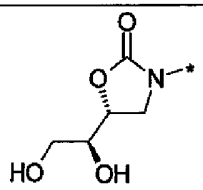
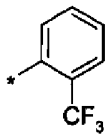
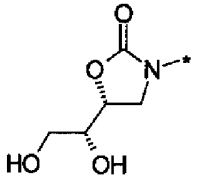
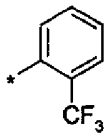
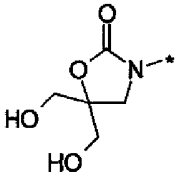
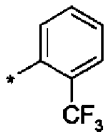
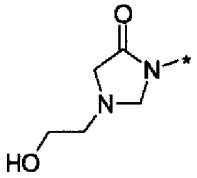
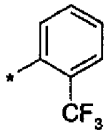
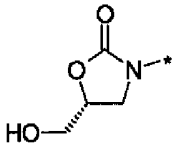
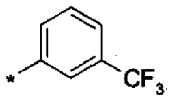
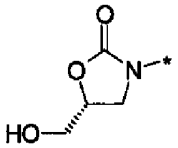
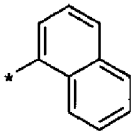
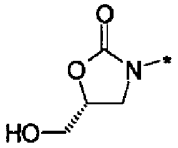
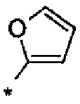
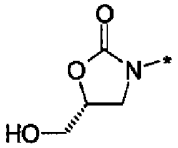
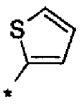
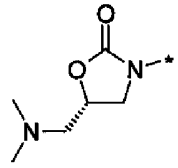
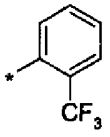
[0117] [表2-6]

A45			実施例 2－45
A46			実施例 2－46
A47			実施例 2－47
A48			実施例 2－48
A49			実施例 2－49
A50			実施例 2－50
A51			実施例 2－51
A52			実施例 2－52
A53			実施例 2－53
A54			実施例 2－54

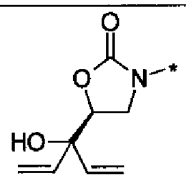
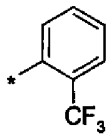
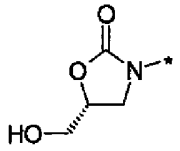
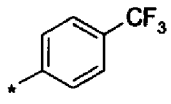
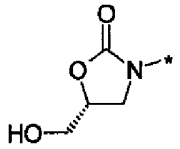
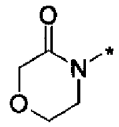
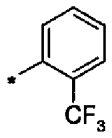
[0118] [表2-7]

A55			実施例 2－55
A56			実施例 2－56
A57			実施例 2－57
A58			実施例 2－58
A59			実施例 2－59
A60			実施例 2－60
A61			実施例 2－61
A62			実施例 2－62
A63			実施例 2－63
A64			実施例 2－64

[0119] [表2-8]

A65			実施例2－65
A66			実施例2－66
A67			実施例2－67
A68			実施例2－68
A69			実施例2－69
A70			実施例2－70
A71			実施例2－71
A72			実施例2－72
A73			実施例2－73

[0120] [表2-9]

A７４			実施例２－７４
A７５			実施例２－７５
A７６			実施例２－７６
A７７			実施例２－７７

[0121] 以下に、上記化合物番号に対応する化合物名を示す。

(A1):2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1,2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－カルボン酸エチル、

(A2):2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1,2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－カルボン酸メチル、

(A3):7－[5－(1－ヒドロキシ－1－メチルエチル)－2－オキソオキサゾリジン－3－イル]－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン、

(A4):2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1,2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－カルボン酸、

(A5):2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1,2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－カルボン酸アミド、

(A6):2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1,2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－カルボン酸メチルアミド、

(A7):2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1,2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－カルボン酸ジメチルアミド、

(A8):2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1,2－

ジヒドロイソキノリン－７－イル]オキサゾリジン－５－カルボン酸(２－ヒドロキシエチル)アミド、

(A9):７－[５－(モルホリン－４－カルボニル)－２－オキソオキサゾリジン－３－イル]－３－(２－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－１－オン、

(A10):７－[５－(４－ヒドロキシピペリジン－１－カルボニル)－２－オキソオキサゾリジン－３－イル]－３－(２－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－１－オン、

(A11):７－[(S)－５－(１－ヒドロキシ－１－メチルエチル)－２－オキソオキサゾリジン－３－イル]－３－(２－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－１－オン、

(A12):７－[(R)－５－(１－ヒドロキシ－１－メチルエチル)－２－オキソオキサゾリジン－３－イル]－３－(２－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－１－オン、

(A13):(S)－２－オキソ－３－[１－オキソ－３－(２－トリフルオロメチルフェニル)－1, 2－ジヒドロイソキノリン－７－イル]オキサゾリジン－５－カルボン酸アミド、

(A14):(R)－２－オキソ－３－[１－オキソ－３－(２－トリフルオロメチルフェニル)－1, 2－ジヒドロイソキノリン－７－イル]オキサゾリジン－５－カルボン酸アミド、

(A15):７－[(S)－５－(４－ヒドロキシピペリジン－１－カルボニル)－２－オキソオキサゾリジン－３－イル]－３－(２－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－１－オン、

(A16):７－[(R)－５－(４－ヒドロキシピペリジン－１－カルボニル)－２－オキソオキサゾリジン－３－イル]－３－(２－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－１－オン、

(A17):７－[(R)－５－(２－メトキシエトキシメチル)－２－オキソオキサゾリジン－３－イル]－３－(２－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－１－オン、

(A18):７－((R)－５－メトキシメチル－２－オキソオキサゾリジン－３－イル)－３－(２－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－１－オン、

(A19):７－{(R)－５－[２－(２－メトキシエトキシ)エトキシメチル]－２－オキソオキ

サゾリジン－3－イル}－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン、

(A20):7－[(R)－5－(2－モルホリン－4－イルエトキシメチル)－2－オキソオキサゾリジン－3－イル]－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン、

(A21):7－((R)－5－ベンジルオキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン、

(A22):7－((S)－2－オキソ－5－ピペリジン－1－イルメチルオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン、

(A23):7－[(S)－5－((S)－2－ヒドロキシメチルピロリジン－1－イルメチル)－2－オキソオキサゾリジン－3－イル]－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン、

(A24):7－[(S)－5－((S)－3－ヒドロキシピペリジン－1－イルメチル)－2－オキソオキサゾリジン－3－イル]－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン、

(A25):7－[(S)－5－((R)－3－ヒドロキシピペリジン－1－イルメチル)－2－オキソオキサゾリジン－3－イル]－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン、

(A26):7－[(S)－5－((R)－2－ヒドロキシメチルピロリジン－1－イルメチル)－2－オキソオキサゾリジン－3－イル]－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン、

(A27):7－[(S)－5－(4－ヒドロキシメチルピペリジン－1－イルメチル)－2－オキソオキサゾリジン－3－イル]－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン、

(A28):7－[(S)－5－(4－メトキシピペリジン－1－イルメチル)－2－オキソオキサゾリジン－3－イル]－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン、

(A29):7－((S)－5－モルホリン－4－イルメチル－2－オキソオキサゾリジン－3

－イル）－3－（2－トリフルオロメチルフェニル）－2H－イソキノリン－1－オン、

（A30）：7－［（S）－（4－ヒドロキシピペリジン－1－イルメチル）－2－オキソオキサゾリジン－3－イル］－3－（2－トリフルオロメチルフェニル）－2H－イソキノリン－1－オン、

（A31）：N－｛（R）－2－オキソ－3－［1－オキソ－3－（2－トリフルオロメチルフェニル）－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル］オキサゾリジン－5－イルメチル｝メタンスルホンアミド、

（A32）：エタンスルホン酸｛（R）－2－オキソ－3－［1－オキソ－3－（2－トリフルオロメチルフェニル）－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル］オキサゾリジン－5－イルメチル｝アミド、

（A33）：プロパン－1－スルホン酸｛（R）－2－オキソ－3－［1－オキソ－3－（2－トリフルオロメチルフェニル）－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル］オキサゾリジン－5－イルメチル｝アミド、

（A34）：プロパン－2－スルホン酸｛（R）－2－オキソ－3－［1－オキソ－3－（2－トリフルオロメチルフェニル）－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル］オキサゾリジン－5－イルメチル｝アミド、

（A35）：ペンタン－1－スルホン酸｛（R）－2－オキソ－3－［1－オキソ－3－（2－トリフルオロメチルフェニル）－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル］オキサゾリジン－5－イルメチル｝アミド、

（A36）：N－｛（R）－2－オキソ－3－［1－オキソ－3－（2－トリフルオロメチルフェニル）－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル］オキサゾリジン－5－イルメチル｝ベンゼンスルホンアミド、

（A37）：エテンスルホン酸｛（R）－2－オキソ－3－［1－オキソ－3－（2－トリフルオロメチルフェニル）－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル］オキサゾリジン－5－イルメチル｝アミド、

（A38）：2－ヒドロキシエタンスルホン酸｛（R）－2－オキソ－3－［1－オキソ－3－（2－トリフルオロメチルフェニル）－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル］オキサゾリジン－5－イルメチル」｝アミド、

(A39):7－((R)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－プロピルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン、

(A40):7－((R)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－[2－(2－メチルアリル)フェニル]－2H－イソキノリン－1－オン、

(A41):7－((R)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－プロポキシフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン、

(A42):7－((R)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－[2－(2－メトキシエトキシ)フェニル]－2H－イソキノリン－1－オン、

(A43):3－(2－エトキシフェニル)－7－((R)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－2H－イソキノリン－1－オン、

(A44):3－[2－(2,3－ジヒドロキシ－2－メチルプロピル)フェニル]－7－((R)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－2H－イソキノリン－1－オン、

(A45):7－((R)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－[2－(2－ヒドロキシプロピル)フェニル]－2H－イソキノリン－1－オン、

(A46):3－(1－エチル－1H－ベンゾイミダゾール－2－イル)－7－((R)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－2H－イソキノリン－1－オン、

(A47):7－((R)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－メチルスルファニルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン、

(A48):7－((R)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－メタンスルホニルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン、

(A49):7－(4－ヒドロキシ－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン、

(A50):7－[(S)－5－((S)－1,2－ジヒドロキシエチル)－2－オキソオキサゾリジン－3－イル]－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン、

(A51):シクロプロパンスルホン酸{(R)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリ

フルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチル}アミド、

(A52):7－(4－ヒドロキシメチル－2－オキソピロリジン－1－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン、

(A53):7－((S)－3－ヒドロキシ－2－オキソピロリジン－1－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン、

(A54):2－オキソ－1－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]ピロリジン－3－カルボン酸ジメチルアミド、

(A55):7－(3－モルホリン－4－イルメチル－2－オキソピロリジン－1－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン、

(A56):7－(2－オキソ－3－ピペリジン－1－イルメチルピロリジン－1－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン、

(A57):7－[3－(4－ヒドロキシピペリジン－1－イルメチル)－2－オキソピロリジン－1－イル]－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン、

(A58):7－((3R，4R)－3，4－ジヒドロキシ－2－オキソピロリジン－1－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン、

(A59):7－(5－ヒドロキシメチル)－3－メチル－2－オキソイミダゾリジン－1－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン、

(A60):7－((R)－4－ベンジルオキシメチル－2－オキソイミダゾリジン－1－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン、

(A61):7－((R)－4－ヒドロキシメチル－2－オキソイミダゾリジン－1－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン、

(A62):7－(3－メチル－2－オキソテトラヒドロピリミジン－1－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン、

(A63):3－オキソ－4－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]ピペラジン－1－カルボン酸ベンジル、

(A64):7－(2－オキソピペラジン－1－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン、

(A65):7－[(R)－5－((S)－1, 2－ジヒドロキシエチル)－2－オキソオキサゾリジン－3－イル]－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン、

(A66):7－[(R)－5－((R)－1, 2－ジヒドロキシエチル)－2－オキソオキサゾリジン－3－イル]－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン、

(A67):7－(5, 5－ビスヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン、

(A68):7－[3－(2－ヒドロキシエチル)－5－オキソイミダゾリジン－1－イル]－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン、

(A69):7－((R)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(3－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン、

(A70):7－((R)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－ナフタレン－1－イル－2H－イソキノリン－1－オン、

(A71):3－フラン－2－イル－7－((R)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－2H－イソキノリン－1－オン、

(A72):7－((R)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－チオフェン－2－イル－2H－イソキノリン－1－オン、

(A73):7－((S)－5－ジメチルアミノメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン、

(A74):7－[(S)－5－(1－ヒドロキシ－1－ビニルアリル)－2－オキソオキサゾリジン－3－イル]－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン、

(A75):7－((R)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(4－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン、

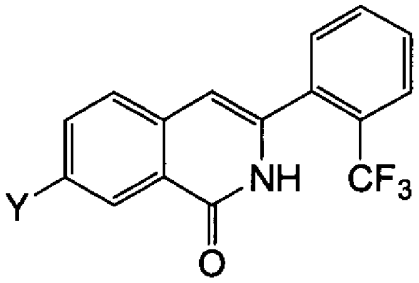
(A76):7－((R)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(3－メチルチオフェン－2－イル)－2H－イソキノリン－1－オン、

(A77):7－(3－オキソモルホリン－4－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル

)－2H－イソキノリン－1－オン。

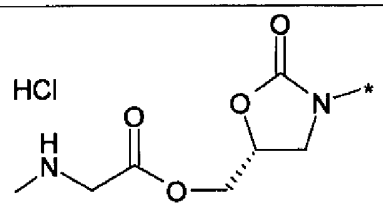
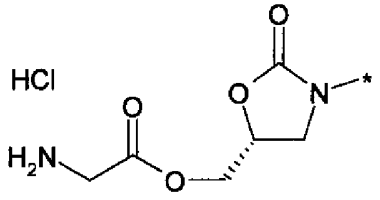
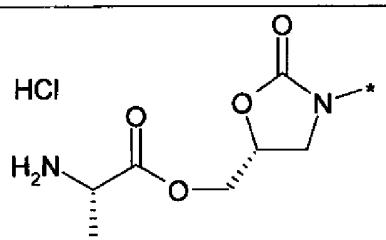
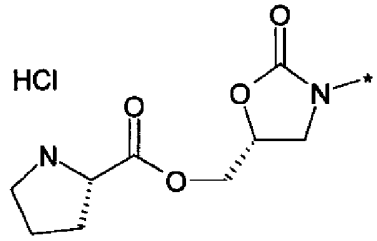
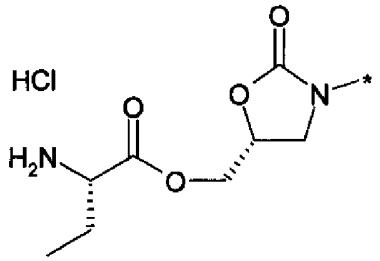
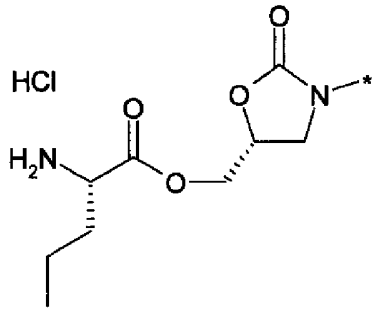
[0122] さらに本発明の具体例には、例えば以下の式:

[0123] [化9]

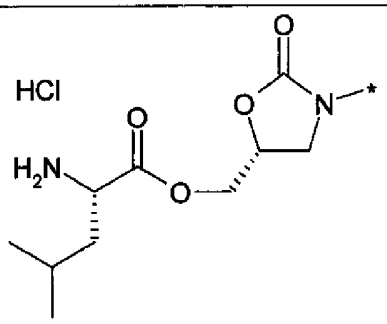
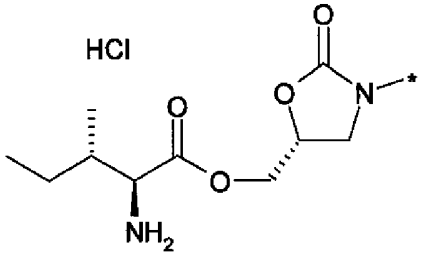
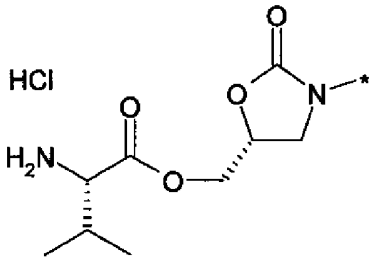
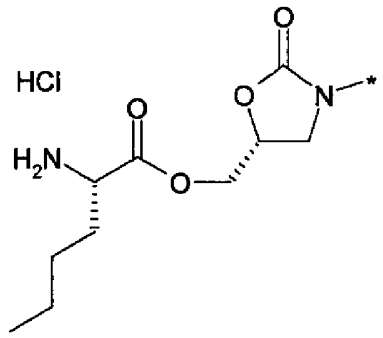
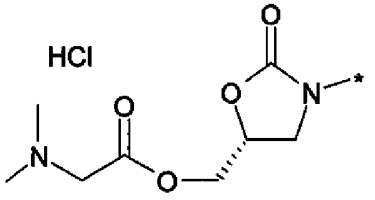
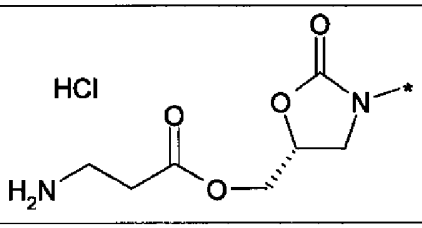


[0124] および表で表される化合物も含まれる。しかし、本発明はこれらの例示に限定されるものではない。

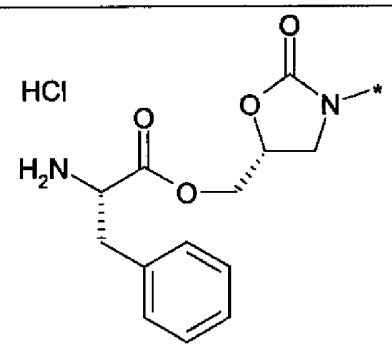
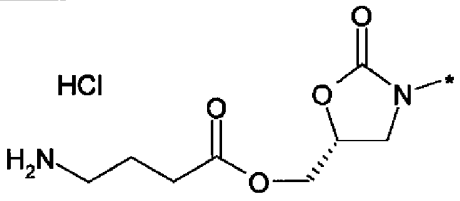
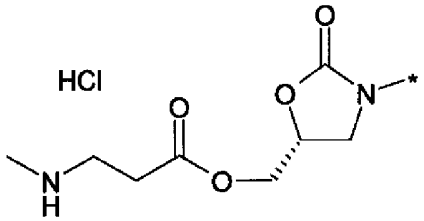
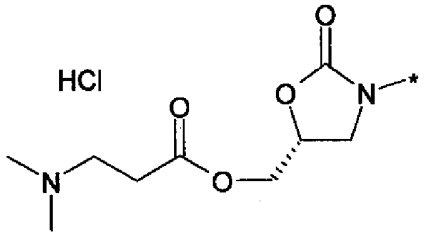
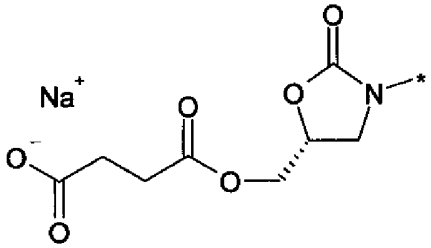
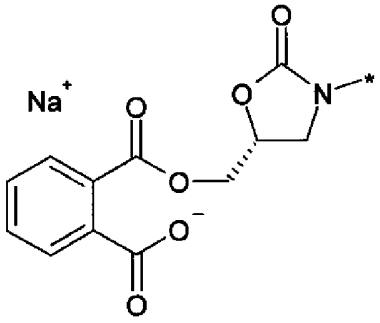
[0125] [表3-1]

化合物番号	Y	実施例
B 1		実施例 3－1
B 2		実施例 3－2
B 3		実施例 3－3
B 4		実施例 3－4
B 5		実施例 3－5
B 6		実施例 3－6

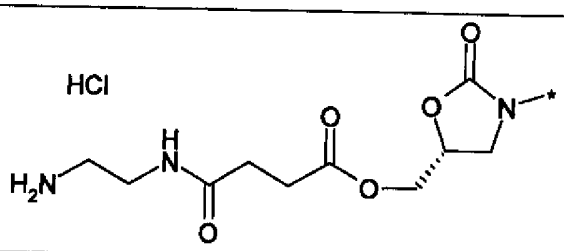
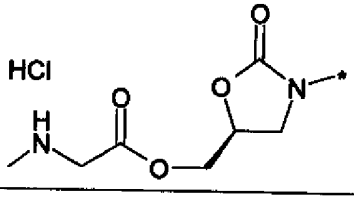
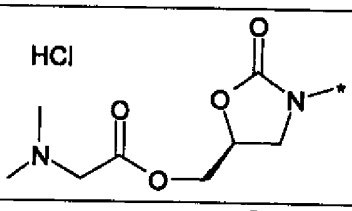
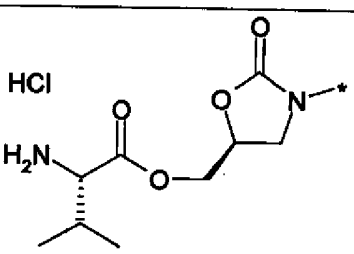
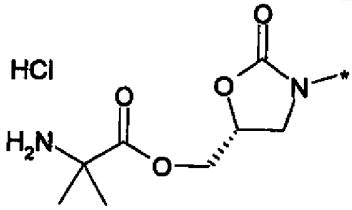
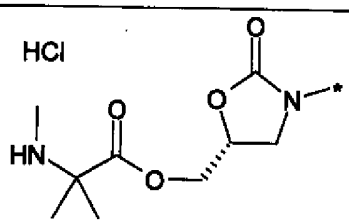
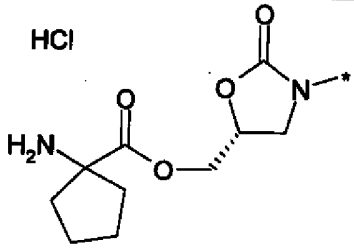
[0126] [表3-2]

B 7		実施例 3－7
B 8		実施例 3－8
B 9		実施例 3－9
B 1 0		実施例 3－1 0
B 1 1		実施例 3－1 1
B 1 2		実施例 3－1 2

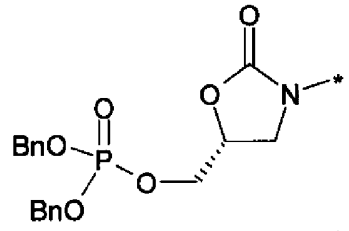
[0127] [表3-3]

B 1 3		実施例 3－1 3
B 1 4		実施例 3－1 4
B 1 5		実施例 3－1 5
B 1 6		実施例 3－1 6
B 1 7		実施例 3－1 7
B 1 8		実施例 3－1 8

[0128] [表3-4]

B19		実施例3－19
B20		実施例3－20
B21		実施例3－21
B22		実施例3－22
B23		実施例3－23
B24		実施例3－24
B25		実施例3－25

[0129] [表3-5]

B 2 6		実施例 3－2 6

[0130] 以下に、上記化合物番号に対応する化合物名を示す。

(B1):メチルアミノ酢酸 (R)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1, 2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル 塩酸塩、

(B2):アミノ酢酸 (R)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1, 2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル 塩酸塩、

(B3):(S)－2－アミノプロピオン酸 (R)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1, 2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル 塩酸塩、

(B4):(S)－ピロリジン－2－カルボン酸 (R)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1, 2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル 塩酸塩、

(B5):(S)－2－アミノブタン酸 (R)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1, 2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル 塩酸塩、

(B6):(S)－2－アミノペンタン酸 (R)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1, 2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル 塩酸塩、

(B7):(S)－2－アミノ－4－メチル－ペンタン酸 (R)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1, 2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル 塩酸塩、

(B8):(2S, 3S)－2－アミノ－3－メチルペンタン酸 (R)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1, 2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル 塩酸塩、

(B9):(S)－2－アミノ－3－メチル－ブタン酸 (R)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1, 2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル 塩酸塩、

(B10):(S)－2－アミノヘキサン酸 (R)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1, 2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル 塩酸塩、

(B11):ジメチルアミノ酢酸 (R)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1, 2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル 塩酸塩、

(B12):3－アミノプロピオン酸 (R)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1, 2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル 塩酸塩、

(B13):(S)－2－アミノ－3－フェニルプロピオン酸 (R)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1, 2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル 塩酸塩、

(B14):4－アミノブタン酸 (R)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1, 2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル 塩酸塩、

(B15):3－メチルアミノプロピオン酸 (R)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1, 2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル 塩酸塩、

(B16):3－ジメチルアミノプロピオン酸 (R)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1, 2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル 塩酸塩、

(B17):3－{(R)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニ

ル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメトキシカルボニル}プロピオン酸ナトリウム、

(B18):2－{(R)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメトキシカルボニル}安息香酸ナトリウム、

(B19):2－アミノエチルサクシナミン酸 (R)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル 塩酸塩、

(B20):メチルアミノ酢酸 (S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル 塩酸塩、

(B21):ジメチルアミノ酢酸 (S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル 塩酸塩、

(B22):(S)－2－アミノ－3－メチルブタン酸 (S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル 塩酸塩、

(B23):2－アミノ－2－メチルプロピオン酸 (R)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－トリフルオロメチルフェニル]－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル 塩酸塩、

(B24):2－メチル－2－(メチルアミノ)プロピオン酸 (R)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル 塩酸塩、

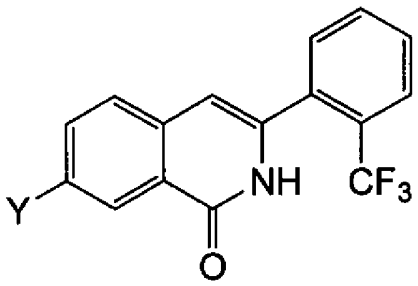
(B25):1－アミノ－シクロペンタンカルボン酸 (R)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル 塩酸塩、

(B26):リン酸 ジベンジルエステル (R)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]－オキサゾリジン

－５－イルメチルエステル。

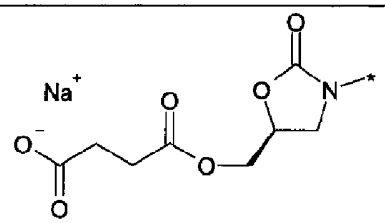
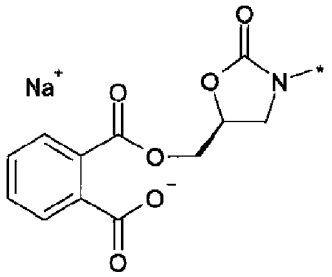
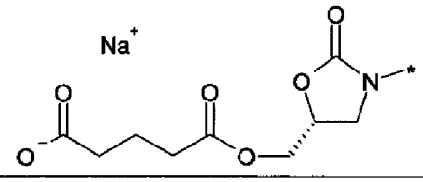
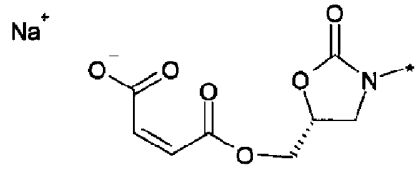
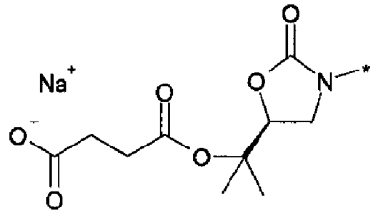
[0131] さらに本発明には以下の式:

[0132] [化10]

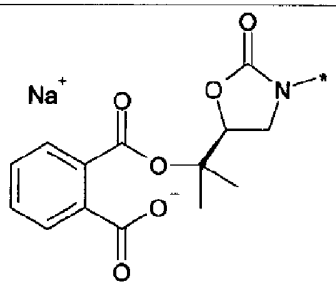
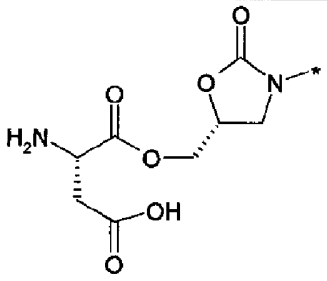
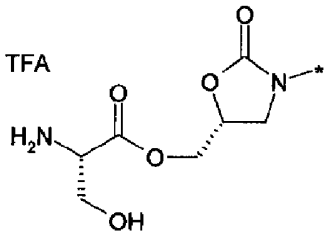
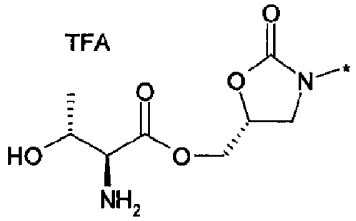
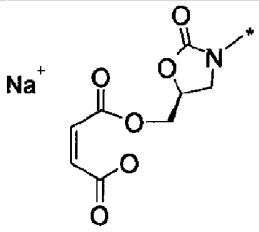


[0133] および表で表される化合物も含まれる。しかし、本発明はこれらの例示に限定されるものではない。

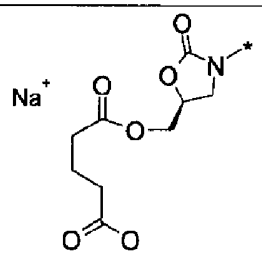
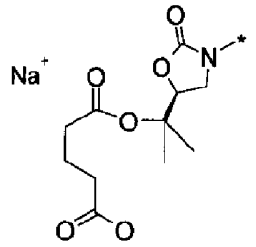
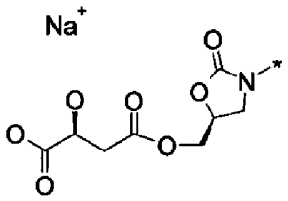
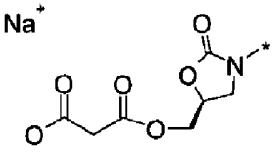
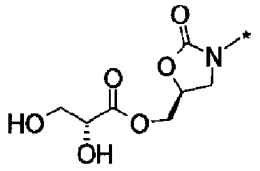
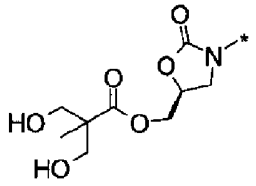
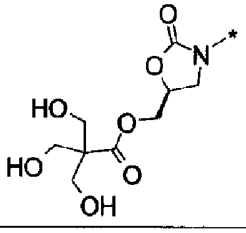
[0134] [表4-1]

化合物番号	Y	実施例
C 1		実施例 4－1
C 2		実施例 4－2
C 3		実施例 4－3
C 4		実施例 4－4
C 5		実施例 4－5

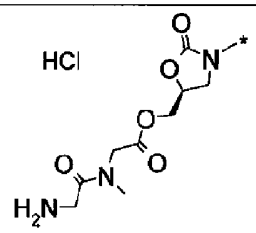
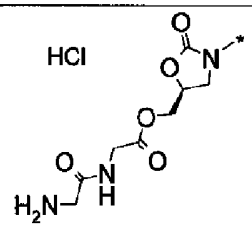
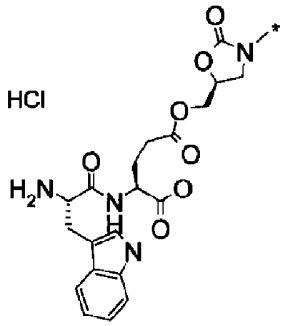
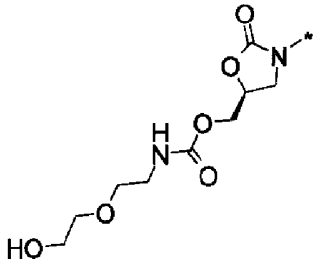
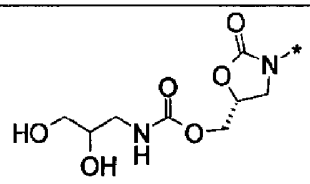
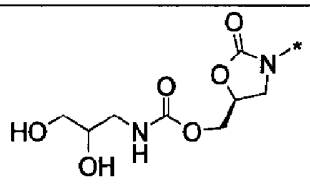
[0135] [表4-2]

C 6		実施例 4－6
C 7		実施例 4－7
C 8		実施例 4－8
C 9		実施例 4－9
C 1 0		実施例 4－10

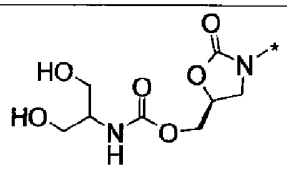
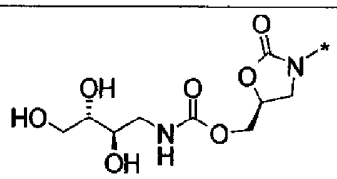
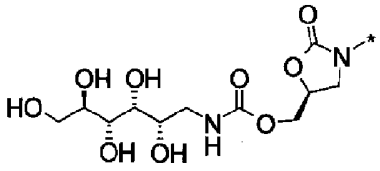
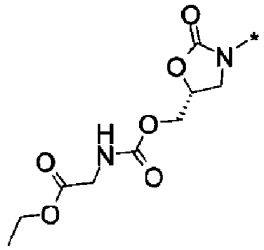
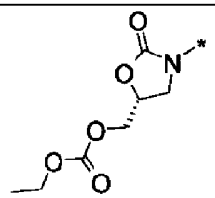
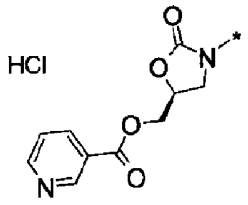
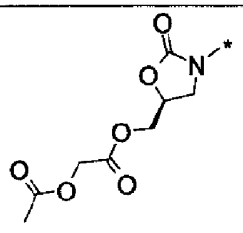
[0136] [表4-3]

C11		実施例 4－11
C12		実施例 4－12
C13		実施例 4－13
C14		実施例 4－14
C15		実施例 4－15
C16		実施例 4－16
C17		実施例 4－17

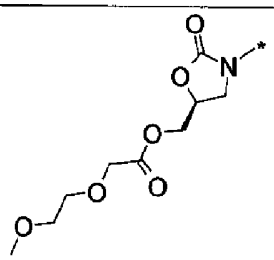
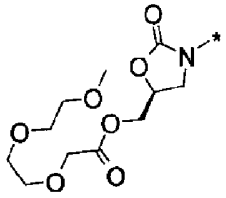
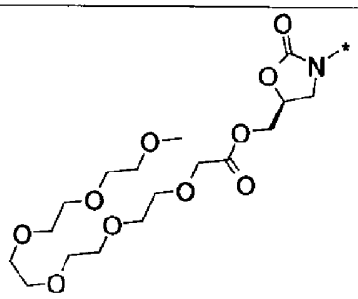
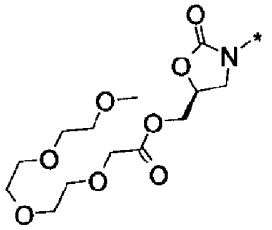
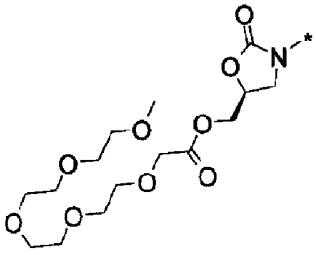
[0137] [表4-4]

C18		実施例 4－18
C19		実施例 4－19
C20		実施例 4－20
C21		実施例 4－21
C22		実施例 4－22
C23		実施例 4－23

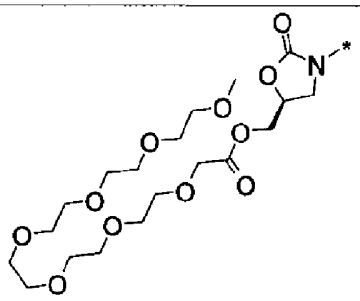
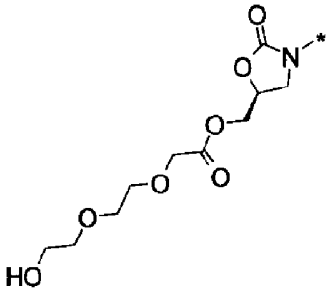
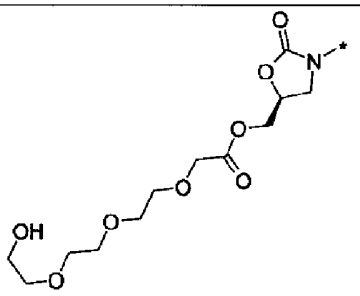
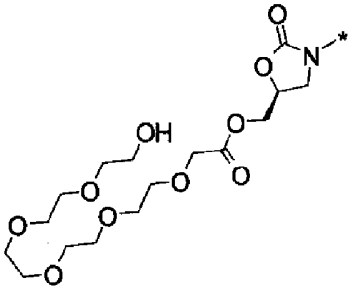
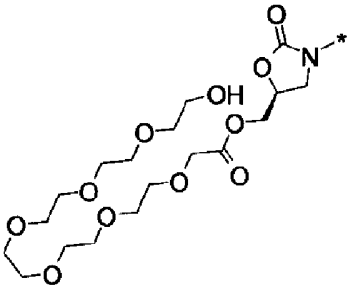
[0138] [表4-5]

C24		実施例 4－24
C25		実施例 4－25
C26		実施例 4－26
C27		実施例 4－27
C28		実施例 4－28
C29		実施例 4－29
C30		実施例 4－30

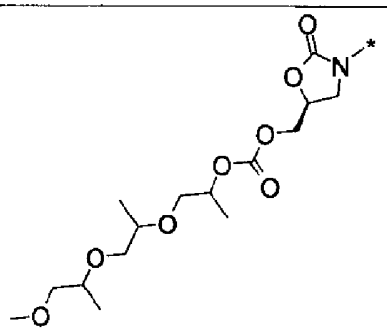
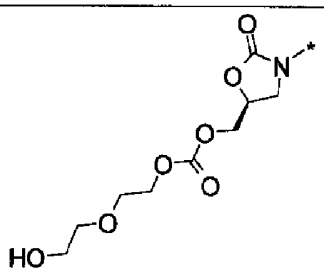
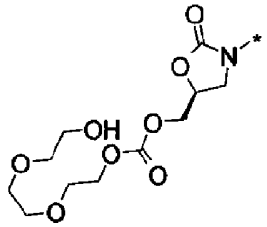
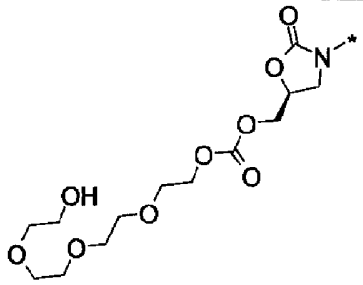
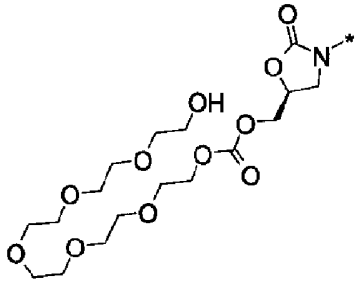
[0139] [表4-6]

C31		実施例 4－31
C32		実施例 4－32
C33		実施例 4－33
C34		実施例 4－34
C35		実施例 4－35

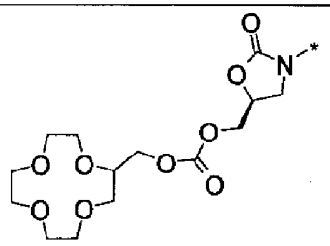
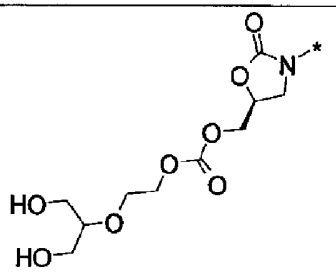
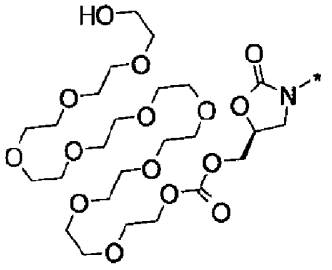
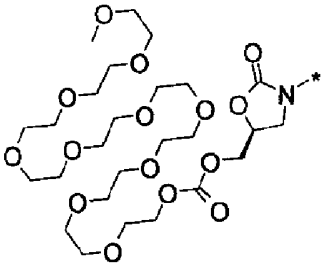
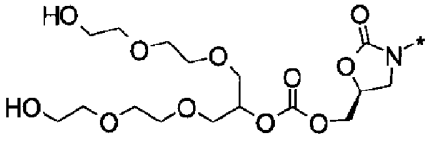
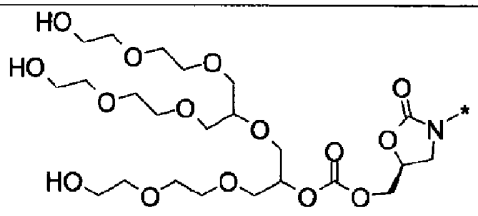
[0140] [表4-7]

C36		実施例 4－36
C37		実施例 4－37
C38		実施例 4－38
C39		実施例 4－39
C40		実施例 4－40

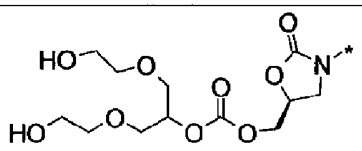
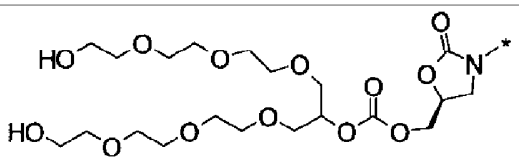
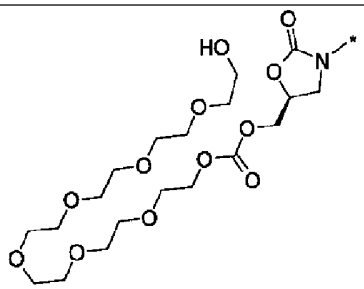
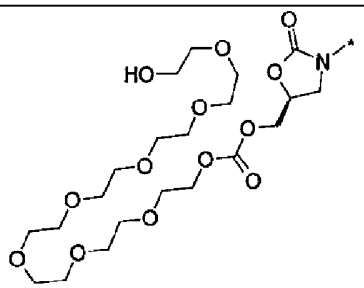
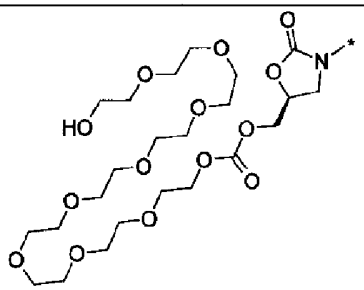
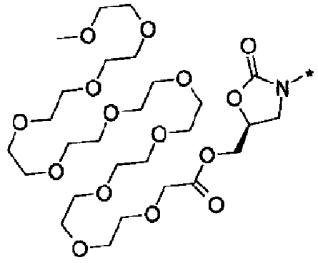
[0141] [表4-8]

C41		実施例 4－41
C42		実施例 4－42
C43		実施例 4－43
C44		実施例 4－44
C45		実施例 4－45

[0142] [表4-9]

C46		実施例 4－46
C47		実施例 4－47
C48		実施例 4－48
C49		実施例 4－49
C50		実施例 4－50
C51		実施例 4－51

[0143] [表4-10]

C53		実施例 4－52
C54		実施例 4－53
C55		実施例 4－54
C56		実施例 4－55
C57		実施例 4－56
C58		実施例 4－57

[0144] (C1):3－{(S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1,2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメトキシカルボニル}プロピオン酸ナトリウム、

(C2):2－{(S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1,2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメトキシカルボニル}安息香酸ナトリウム、

(C3):3－{(R)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1,2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメトキシカルボニル}ブタン酸ナトリウム、

(C4):(Z)－3－{(R)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1,2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメトキシカルボニル}アクリル酸ナトリウム、

(C5):2－(1－メチル－1－{(S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1,2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルエトキシカルボニル}プロピオン酸ナトリウム、

(C6):2－(1－メチル－1－{(S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1,2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルエトキシカルボニル}安息香酸ナトリウム、

(C7):(S)－2－アミノコハク酸 1－{(R)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1,2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]－オキサゾリジン－5－イルメチル}エステル、

(C8):(S)－2－アミノ－3－ヒドロキシプロピオン酸 (R)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1,2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル トリフルオロ酢酸塩、

(C9):(2S,3R)－2－アミノ－3－ヒドロキシブタン酸 (R)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1,2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル トリフルオロ酢酸塩、

(C10):(Z)－3－{(S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1,2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメトキシカルボニル}アクリル酸ナトリウム、

(C11):3－{(S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニ

ル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメトキシカルボニル}ブタン酸ナトリウム、

(C12):2－(1－メチル－1－{(S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルエトキシカルボニル}ブタン酸ナトリウム、

(C13):3－{(S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメトキシカルボニル}－(S)－2－ヒドロキシプロピオン酸ナトリウム、

(C14):3－{(S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメトキシカルボニル}エタン酸ナトリウム、

(C15):(R)－2，3－ジヒドロキシプロピオン酸 (S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル、

(C16):3－ヒドロキシー2－ヒドロキシメチルー2－メチルプロピオン酸 (S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル、

(C17):3－ヒドロキシー2,2－ビスヒドロキシメチルプロピオン酸 (S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル、

(C18):(2－アミノアセチル)メチルアミノ酢酸 (S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル 塩酸塩、

(C19):2－アミノアセチルアミノ酢酸 (S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル 塩酸塩、

(C20):(S)－2－[(S)－2－アミノー3－(1H－インドール－3－イル)－プロピオニルアミノ]－ペンタン二酸 5－{(S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフ

ルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチル}エステル、

(C21):[2－(2－ヒドロキシエトキシ)エチル]カルバミン酸 (S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル、

(C22):(2，3－ジヒドロキシプロピル)カルバミン酸(R)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル、

(C23):(2，3－ジヒドロキシプロピル)カルバミン酸 (S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル、

(C24):(2－ヒドロキシ－1－ヒドロキシメチルエチル)カルバミン酸 (S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル、

(C25):[(2R，3S)－2，3，4－トリヒドロキシブチル]カルバミン酸 (S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル、

(C26):[(2S，3R，4R，5R)－2，3，4，5，6－ペンタヒドロキシヘキシル]カルバミン酸 (S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル、

(C27):{(R)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメトキシカルボニルアミノ}酢酸 エチルエステル、

(C28):炭酸 エチルエステル (R)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル、

(C29):ニコチン酸 (S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチル

エステル　塩酸塩、

(C30):アセトキシ酢酸　(S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1,2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル、

(C31):(2－メトキシエトキシ)酢酸　(S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1,2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル、

(C32):[2－(2－メトキシエトキシ)エトキシ]酢酸　(S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1,2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル、

(C33):[2－(2－{2－[2－(2－メトキシエトキシ)エトキシ]エトキシ}エトキシ)エトキシ]酢酸　(S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1,2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル、

(C34):{2－[2－(2－メトキシエトキシ)エトキシ]エトキシ}酢酸　(S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1,2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル、

(C35):(2ー{2－[2－(2－メトキシエトキシ)エトキシ]エトキシ}エトキシ)酢酸　(S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1,2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル、

(C36):{2－[2－(2－{2－[2－(2－メトキシエトキシ)エトキシ]エトキシ}エトキシ)エトキシ]エトキシ}酢酸　(S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1,2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル

(C37):[2－(2－ヒドロキシエトキシ)エトキシ]酢酸　(S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1,2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル、

(C38):{2－[2－(2－ヒドロキシエトキシ)エトキシ]エトキシ}酢酸　(S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1,2－ジヒドロイソキノリ

ン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル、

(C39):[2－(2－{2－[2－(2－ヒドロキシエトキシ)エトキシ]エトキシ}エトキシ)エトキシ]酢酸 (S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1,2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル、

(C40):{2－[2－(2－{2－[2－(2－ヒドロキシエトキシ)エトキシ]エトキシ}エトキシ)エトキシ]エトキシ}酢酸 (S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1,2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル、

(C41):炭酸 2－[2－(2－メトキシー1－メチルエトキシ)－1－メチルエトキシ]－1－メチルエチルエステル (S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1,2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル、

(C42):炭酸 2－(2－ヒドロキシエトキシ)エチルエステル (S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1,2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル、

(C43):炭酸 2－[2－(2－ヒドロキシエトキシ)エトキシ]エチルエステル (S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1,2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル、

(C44):炭酸 2－{2－[2－(2－ヒドロキシエトキシ)エトキシ]エトキシ}エチルエステル (S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1,2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル、

(C45):炭酸 2－[2－(2－{2－[2－(2－ヒドロキシエトキシ)エトキシ]エトキシ}エトキシ)エトキシ]エチルエステル (S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1,2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル、

(C46):炭酸 (S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1,2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル 1,4,7,10－テトラオキサシクロドデクー2－イルメチルエステル、

(C47):炭酸 2－(2－ヒドロキシー1－ヒドロキシメチルエトキシ)エチルエステル (S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1,2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル、

(C48):炭酸 2－{2－[2－(2－{2－[2－(2－[2－[2－(2－ヒドロキシエトキシ)エトキシ]エトキシ]エトキシ)エトキシ]エトキシ}エトキシ)エトキシ]エトキシ}エチルエステル (S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1,2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル、

(C49):炭酸 2－{2－[2－(2－{2－[2－(2－[2－[2－(2－メトキシエトキシ)エトキシ]エトキシ]エトキシ)エトキシ]エトキシ}エトキシ)エトキシ]エトキシ}エチルエステル (S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1,2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル、

(C50):炭酸 2－[2－(2－ヒドロキシエトキシ)エトキシ]－1―[2－(2－ヒドロキシエトキシ)エトキシメチル]エチルエステル (S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1,2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル、

(C51):炭酸 2－[2－(2－ヒドロキシエトキシ)エトキシ]－1－[2－[2－(2－ヒドロキシエトキシ)エトキシ]－1―[2－(2－ヒドロキシエトキシ)エトキシメチル]エトキシメチル]エチルエステル (S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1,2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル、

(C53):炭酸 2－(2－ヒドロキシエトキシ)－1－(2－ヒドロキシエトキシメチル)エチルエステル (S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1,2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル、

(C54):炭酸 2－{2－[2－(2－ヒドロキシエトキシ)エトキシ]エトキシ}－1－{2－[2－(2－ヒドロキシエトキシ)エトキシ]エトキシメチル}エチルエステル (S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1,2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル、

(C55):炭酸 2－{2－[2－(2－[2－[2－(2－ヒドロキシエトキシ)エトキシ]エトキシ]エトキシ)エトキシ]エトキシ}エチルエステル (S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1,2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル、

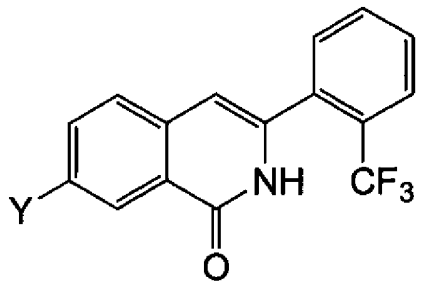
(C56):炭酸 2－(2－{2－[2－(2－[2－[2－(2－ヒドロキシエトキシ)エトキシ]エトキシ]エトキシ)エトキシ]エトキシ}エトキシ)エチルエステル (S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1,2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル、

(C57):炭酸 2－[2－(2－{2－[2－(2－[2－[2－(2－ヒドロキシエトキシ)エトキシ]エトキシ]エトキシ)エトキシ]エトキシ}エトキシ)エトキシ]エチルエステル (S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1,2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル、

(C58):(2－{2－[2－(2－[2－[2－(2－[2－[2－(2－メトキシエトキシ)エトキシ]エトキシ]エトキシ)エトキシ]エトキシ]エトキシ)エトキシ]エトキシ)酢酸 (S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1,2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]－オキサゾリジン－5－イルメチル エステル。

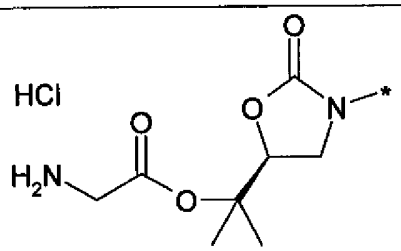
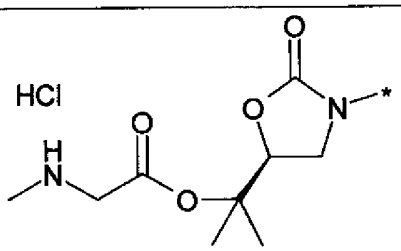
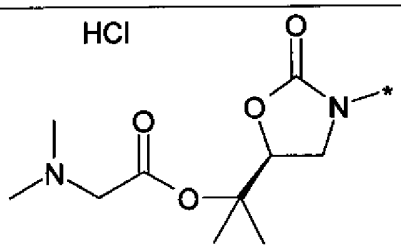
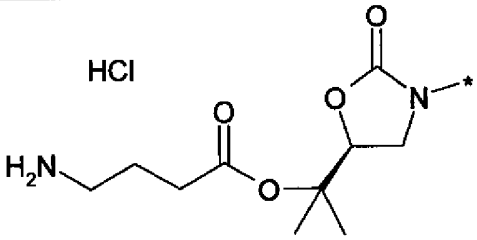
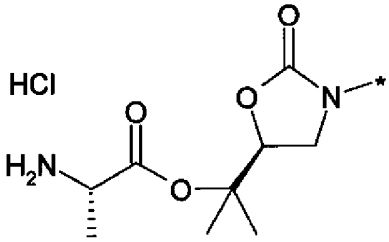
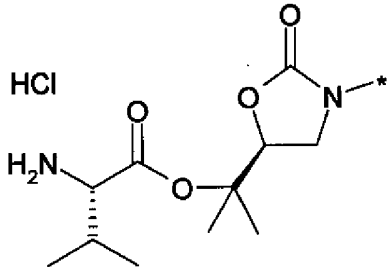
[0145] さらに本発明には以下の式:

[0146] [化11]

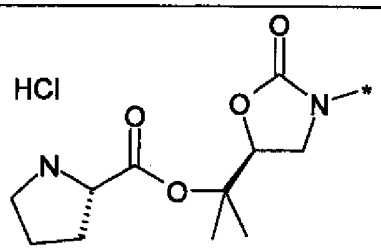
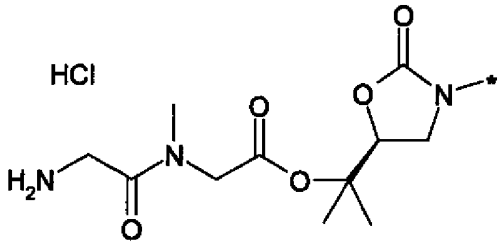
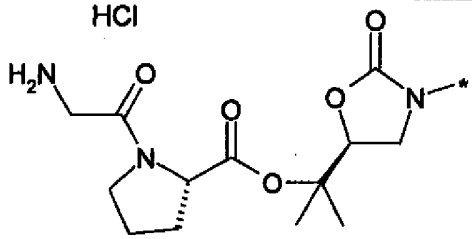
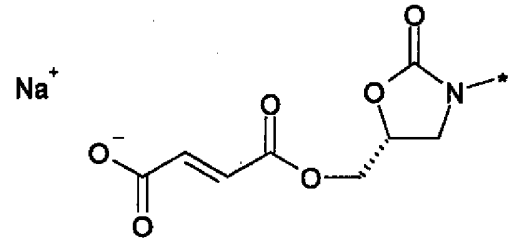
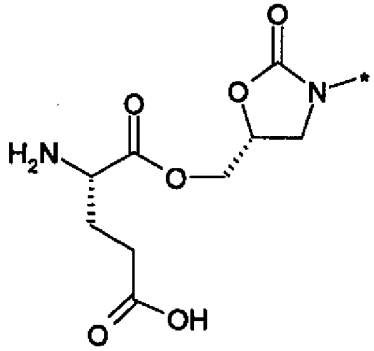
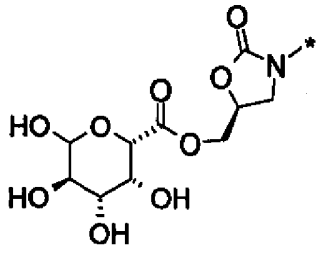


[0147] および表で表される化合物も含まれる。しかし、本発明はこれらの例示に限定されるものではない。

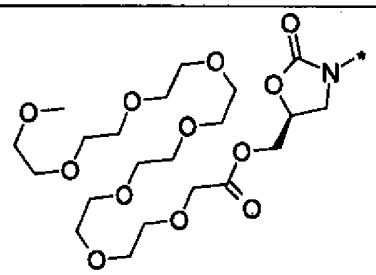
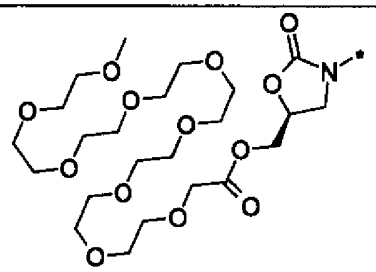
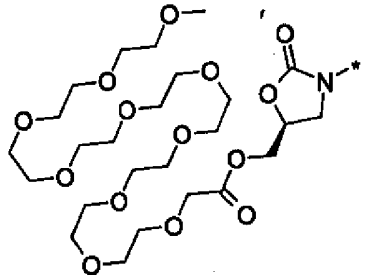
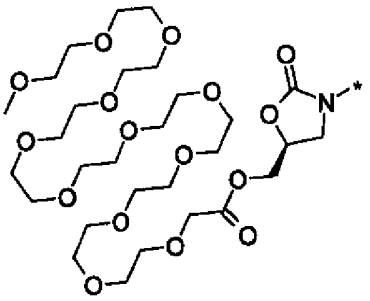
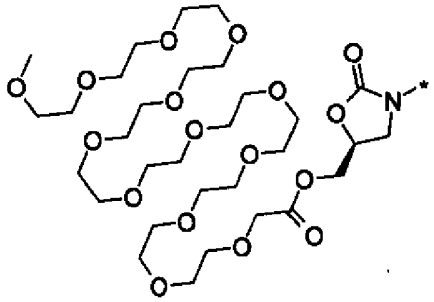
[0148] [表5-1]

化合物番号	Y
D1	
D2	
D3	
D4	
D5	
D6	

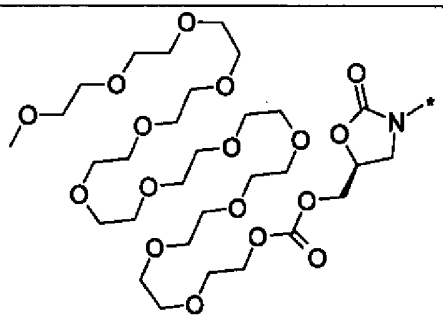
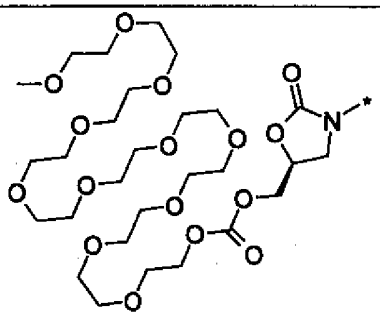
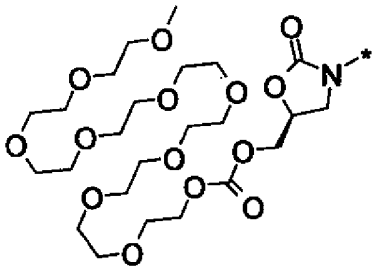
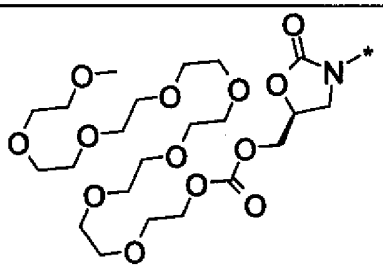
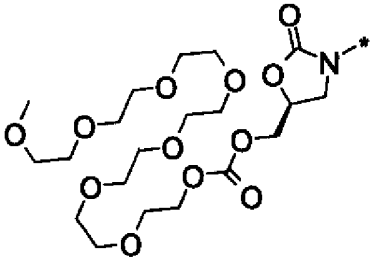
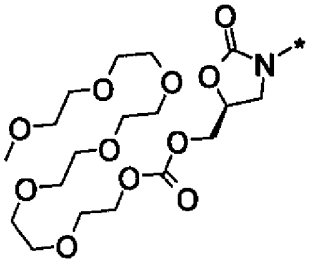
[0149] [表5-2]

D7	
D8	
D9	
D10	
D11	
D12	

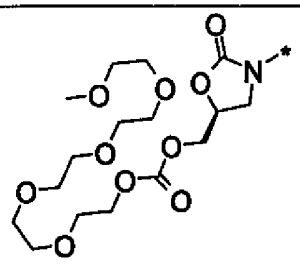
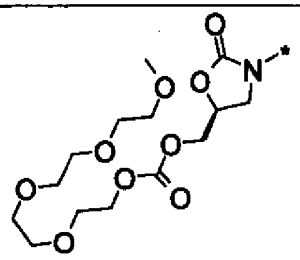
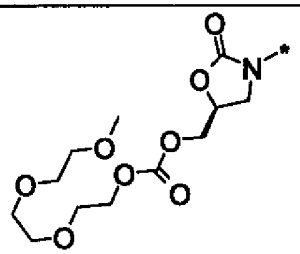
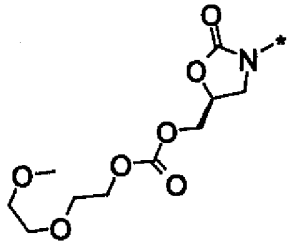
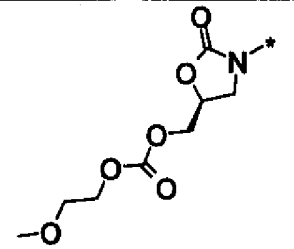
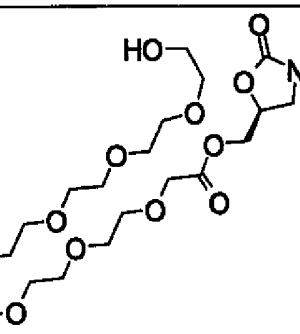
[0150] [表5-3]

D13	
D14	
D15	
D16	
D17	

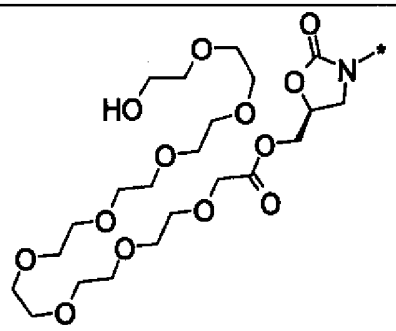
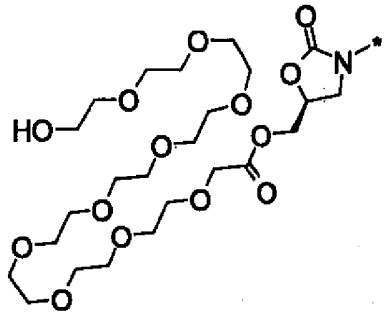
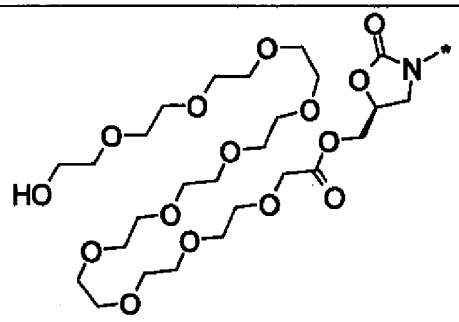
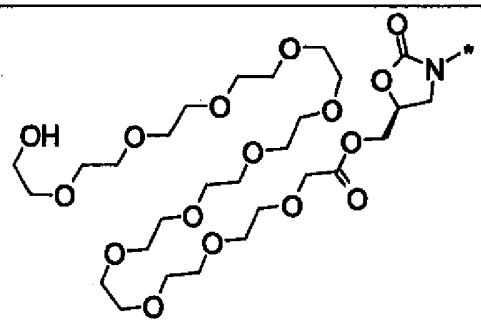
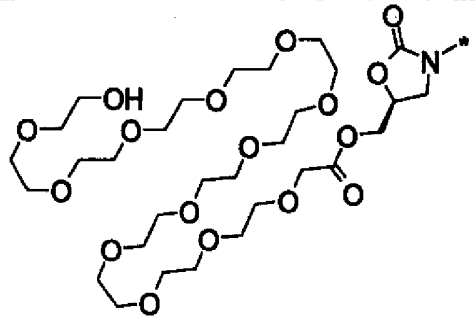
[0151] [表5-4]

D18	
D19	
D20	
D21	
D22	
D23	

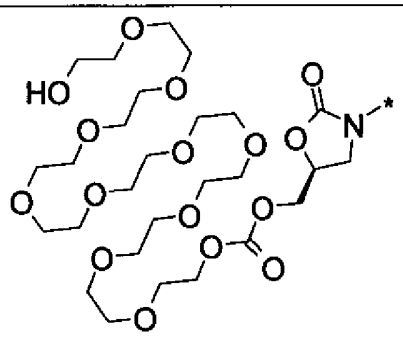
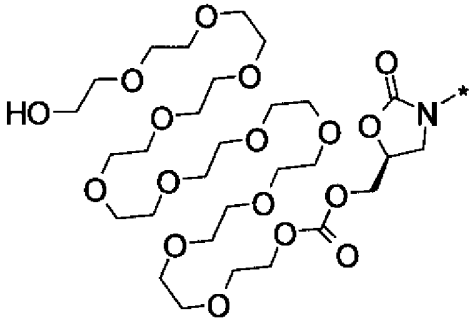
[0152] [表5-5]

D24	
D25	
D26	
D27	
D28	
D29	

[0153] [表5-6]

D30	
D31	
D32	
D33	
D34	

[0154] [表5-7]

D35	
D36	

[0155] (D1):アミノ酢酸 1－メチル－1－{(S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1,2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イル}エチルエステル 塩酸塩、

(D2):メチルアミノ酢酸 1－メチル－1－{(S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1,2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イル}エチルエステル 塩酸塩、

(D3):ジメチルアミノ酢酸 1－メチル－1－{(S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1,2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イル}エチルエステル 塩酸塩、

(D4):4－アミノブタン酸 1－メチル－1－{(S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1,2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イル}エチルエステル 塩酸塩、

(D5):(S)－2－アミノプロピオン酸 1－メチル－1－{(S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1,2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イル}エチルエステル 塩酸塩、

(D6):(S)－2－アミノ－3－メチルブタン酸　1－メチル－1－{(S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1,2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イル}エチルエステル　塩酸塩、

(D7):(S)－ピロリジン－2－カルボン酸　1－メチル－1－{(S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1,2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イル}エチルエステル　塩酸塩、

(D8):　[(2－アミノアセチル)メチルアミノ]酢酸　1－メチル－1－{(S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1,2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イル}エチルエステル　塩酸塩、

(D9):　(S)－1－(2－アミノアセチル)ピロリジン－2－カルボン酸　1－メチル－1－{(S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1,2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イル}エチルエステル　塩酸塩、

(D10):(E)－3－{(R)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1,2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメトキシカルボニル}アクリル酸ナトリウム、

(D11):(S)－2－アミノペンタン二酸　1－{(R)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1,2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチル}エステル、

(D12):(2S,3R,4S,5R)－3,4,5,6－テトラヒドロキシテトラヒドロピラン－2－カルボン酸　(S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1,2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル、

(D13):(2－{2－[2－(2－{2－[2－(2－メトキシエトキシ)エトキシ]エトキシ}エトキシ)エトキシ]エトキシ}エトキシ)酢酸　(S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1,2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル、

(D14):[2－(2－{2－[2－(2－{2－[2－(2－メトキシエトキシ)エトキシ]エトキシ}エトキシ)エトキシ]エトキシ}エトキシ)エトキシ]酢酸　(S)－2－オキソ－3－[1－オ

キソ－３－(２－トリフルオロメチルフェニル)－１，２－ジヒドロイソキノリン－７－イル]オキサゾリジン－５－イルメチルエステル、

(D15):{２－[２－(２－{２－[２－(２－{２－[２－(２－メトキシエトキシ)エトキシ]エトキシ}エトキシ)エトキシ]エトキシ}エトキシ)エトキシ]エトキシ}酢酸 (S)－２－オキソ－３－[１－オキソ－３－(２－トリフルオロメチルフェニル)－１，２－ジヒドロイソキノリン－７－イル]オキサゾリジン－５－イルメチルエステル、(D16):[２－(２－{２－[２－(２－[２－[２－(２－[２－[２－(２－メトキシエトキシ)エトキシ]エトキシ]エトキシ)エトキシ]エトキシ)エトキシ]エトキシ) エトキシ]酢酸 (S)－２－オキソ－３－[１－オキソ－３－(２－トリフルオロメチルフェニル)－１，２－ジヒドロイソキノリン－７－イル]－オキサゾリジン－５－イルメチル エステル、

(D17):[２－[２－(２－{２－[２－(２－[２－[２－(２－[２－[２－(２－メトキシエトキシ)エトキシ]エトキシ]エトキシ)エトキシ]エトキシ]エトキシ)エトキシ]エトキシ) エトキシ] エトキシ]酢酸 (S)－２－オキソ－３－[１－オキソ－３－(２－トリフルオロメチルフェニル)－１，２－ジヒドロイソキノリン－７－イル]－オキサゾリジン－５－イルメチル エステル、

D13からD17は、実施例４－36と同様の方法で合成できる。

(D18):炭酸 ２－[２－(２－{２－[２－(２－{２－[２－(２－[２－[２－(２－メトキシエトキシ)エトキシ]エトキシ]エトキシ)エトキシ]エトキシ}エトキシ)エトキシ]エトキシ}エトキシ)エトキシ]エチルエステル (S)－２－オキソ－３－[１－オキソ－３－(２－トリフルオロメチルフェニル)－１，２－ジヒドロイソキノリン－７－イル]オキサゾリジン－５－イルメチルエステル、

(D19):炭酸 ２－(２－{２－[２－(２－{２－[２－(２－[２－[２－(２－メトキシエトキシ)エトキシ]エトキシ]エトキシ)エトキシ]エトキシ}エトキシ)エトキシ]エトキシ}エトキシ)エチルエステル (S)－２－オキソ－３－[１－オキソ－３－(２－トリフルオロメチルフェニル)－１，２－ジヒドロイソキノリン－７－イル]オキサゾリジン－５－イルメチルエステル、

(D20):炭酸 ２－[２－(２－{２－[２－(２－[２－[２－(２－メトキシエトキシ)エトキシ]エトキシ]エトキシ)エトキシ]エトキシ}エトキシ)エトキシ]エチルエステル (S)－２－

オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル、

(D21):炭酸 2－(2－{2－[2－(2－[2－[2－(2－メトキシエトキシ)エトキシ]エトキシ]エトキシ)エトキシ]エトキシ}エトキシ)エチルエステル (S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル、

(D22):炭酸 2－{2－[2－(2－[2－[2－(2－メトキシエトキシ)エトキシ]エトキシ]エトキシ)エトキシ]エトキシ}エチルエステル (S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル、

(D23):炭酸 2－[2－(2－[2－[2－(2－メトキシエトキシ)エトキシ]エトキシ]エトキシ)エトキシ]エチルエステル (S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル、

(D24):炭酸 2－(2－[2－[2－(2－メトキシエトキシ)エトキシ]エトキシ]エトキシ)エチルエステル (S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル、

(D25):炭酸 2－[2－[2－(2－メトキシエトキシ)エトキシ]エトキシ]エチルエステル (S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル、

(D26):炭酸 2－ [2－(2－メトキシエトキシ)エトキシ]エチルエステル (S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル、

(D27):炭酸 2－(2－メトキシエトキシ)エチルエステル (S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル、

(D28):炭酸 2－メトキシエチルエステル (S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－

(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル、

D18からD28は、実施例4－49と同様の方法で合成できる。

(D29):(2－{2－[2－(2－{2－[2－(2－ヒドロキシエトキシ)エトキシ]エトキシ}エトキシ)エトキシ]エトキシ}エトキシ)酢酸 (S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル、

(D30):[2－(2－{2－[2－(2－{2－[2－(2－ヒドロキシエトキシ)エトキシ]エトキシ}エトキシ)エトキシ]エトキシ}エトキシ)エトキシ]酢酸 (S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル、

(D31):{2－[2－(2－{2－[2－(2－{2－[2－(2－ヒドロキシエトキシ)エトキシ]エトキシ}エトキシ)エトキシ]エトキシ}エトキシ)エトキシ]エトキシ}酢酸 (S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル、

(D32):(2－{2－[2－(2－{2－[2－(2－{2－[2－(2－ヒドロキシエトキシ)エトキシ]エトキシ}エトキシ)エトキシ]エトキシ}エトキシ)エトキシ]エトキシ}エトキシ)酢酸 (S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル、

(D33):[2－(2－{2－[2－(2－{2－[2－(2－{2－[2－(2－ヒドロキシエトキシ)エトキシ]エトキシ}エトキシ)エトキシ]エトキシ}エトキシ)エトキシ]エトキシ}エトキシ)エトキシ]酢酸 (S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル、

(D34):(2－[2－(2－{2－[2－(2－{2－[2－(2－{2－[2－(2－ヒドロキシエトキシ)エトキシ]エトキシ}エトキシ)エトキシ]エトキシ}エトキシ)エトキシ]エトキシ}エトキシ)エトキシ]}エトキシ)酢酸 (S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－

イルメチルエステル、

D29からD34は、実施例4－39と同様の方法で合成できる。

(D35):炭酸 2－(2－{2－[2－(2－{2－[2－(2－[2－[2－(2－ヒドロキシエトキシ)エトキシ]エトキシ]エトキシ)エトキシ]エトキシ}エトキシ)エトキシ]エトキシ}エトキシ)エチルエステル (S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1,2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル、

(D36):炭酸 2－[2－(2－{2－[2－(2－{2－[2－(2－[2－[2－(2－ヒドロキシエトキシ)エトキシ]エトキシ]エトキシ)エトキシ]エトキシ}エトキシ)エトキシ]エトキシ}エトキシ)エトキシ]エチルエステル (S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1,2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル、

D35からD36は、実施例4－48と同様の方法で合成できる。

[0156] 次に本発明化合物の製造方法について説明する。なお、以下に示した製造方法において、定義した基が実施方法の条件下で望まない化学的変換を受けてしまう場合、例えば、官能基の保護、脱保護等の手段を用いることにより、製造を実施することができる。ここで保護基の選択および脱着操作は、例えば、「Greene and Wuts, "Protective Groups in Organic Sythesis"(第2版, John Wiley & Sons 1991)」に記載の方法を挙げることができ、これらを反応条件に応じて適宜用いればよい。また、必要に応じて置換基導入等の反応工程の順序を変えることもできる。一般式(1)で示される本発明化合物の製造方法としては、種々の方法が考えられ、通常の有機合成手段を用いて合成できるが、代表的なものとしては例えば以下に示す方法により製造することができる。

[0157] 代表的製造方法

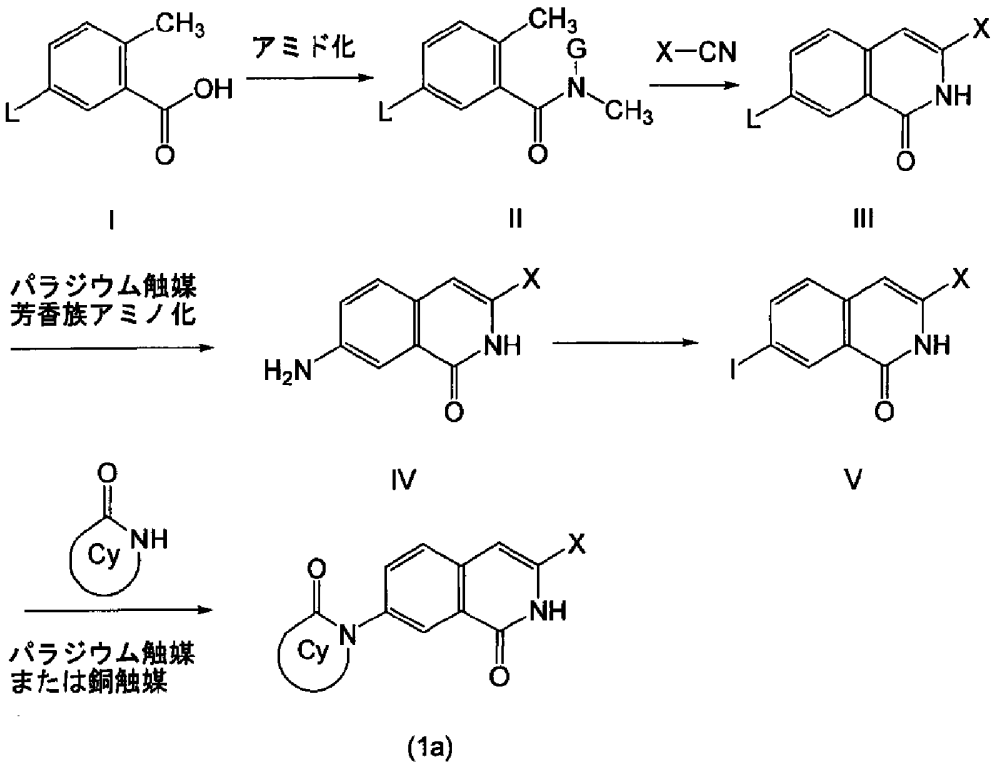
本発明に関わる式(1)で表される化合物は例えば下記の方法に従って製造することができるが、本発明の化合物の製造方法はこれらに限定されるものでない。本発明の化合物はいずれも文献未載の新規化合物であるが、周知の化学的手法により製造することができる。なお製造に際して用いる原料化合物としては市販されているも

のを用いても、または必要に応じて常法により製造しても良い。なお以下の反応工程1～8およびその説明においてX、CyまたはRaは前記式(1)に記載のものと同意義である。また以下の反応式において使用する略号は、当該技術分野の当業者が理解しうる通常の意味を有するものである。またLはClまたはBrであり、LGは、ハロゲン原子、ニトロ基、メタンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基、およびp－トルエンスルホニルオキシ基などの脱離基であり;Gは水素原子またはメチル基などのC_{1-6}アルキル基であり;RcはC_{1-6}アルキル基であり;Rdは、R^{32}の定義に含まれるアシル基(例えば、－S(O)$_2R^{39}$、置換されていてもよいC_{1-6}アルキルカルボニル基(ここで、置換基がアミノ基、またはC_{1-6}アルキルアミノ基の場合、当該基は保護基により保護されている)など)であり;Jは、アジド基、－OR^{31}または－$NR^{32}R^{33}$であり;RfおよびRgは、上述のR^{21}およびR^{22}の定義と同様であり;Rhは、C_{1-5}アルキル基或いはC_{2-7}アルケニル基であり;YはOまたはSであり;PGは保護基(例えばアセチル、t－ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、t－ブチルジメチルシリルなど)または水素原子を表し;ここで、R^{21}、R^{22}、R^{31}、R^{32}、R^{39}は既に定義されたとおりである。

[0158] 1. 式(1)の化合物(1a)の一般的合成法

反応工程1

[0159] [化12]



(1a)

[0160] [式中、LはClまたはBrであり;Gは水素原子またはメチル基であり;XおよびCyは既に定義したとおりである]

2－メチルベンズアミド誘導体IIは、既知の2－メチル安息香酸誘導体Iを通常のアミド化の方法を用いることにより容易に調製することができる。得られた式IIで表される化合物から公知の方法(米国特許第4942163号明細書;Arch. Pharm. Res. , 第20巻, 第264－268頁(1997年);Bioorg. Med. Chem. Lett. 第8巻, 第41－46頁(1998年);Arch. Pharm. Res. , 第24巻, 第276－280頁(2001年);Bioorg. Med. Chem. 第10巻, 第2953－2961頁(2002年))を用いることより式(III)で表される化合物を製造することができる。すなわち、式(III)で表される化合物は、式IIで表される化合物を適当な溶媒中(例えばTHFおよびEt_2O)、適当な塩基(例えば、LDA、t－BuLi、s－BuLiおよびBuLi)にて適当な温度(たとえば、－78℃から溶媒沸点まで)でリチオ化し、適当な温度(たとえば、－78℃から溶媒沸点)において、市販試薬あるいは公知の方法で調製した芳香族あるいはヘテロ芳香族ニトリル誘導体と反応させることによって得ることができる。

[0161] 式(IV)で表される化合物は、式(III)で表される化合物から公知の方法(芳香族ア

ミノ化反応:Wolfe, J. P. , J. Org. Chem. , 第65巻, 第1158－1174頁(2000年)、Harris, M. C. , Org. Lett. , 第4巻, 第2885－2888頁(2002年)、Huang, X. , Org. Lett. , 第3巻, 第3417－3419頁(2001年))を用いて製造することができる。すなわち、式IVで表される化合物は、式(III)で表される化合物を適当な溶媒(トルエン、THF、1, 4－ジオキサン、キシレン、ジメトキシエタンなど)、適当なパラジウム触媒(例えば、$Pd(OAc)_2$、Pd_2dba_3、$PdCl_2[P(o-tol)_3]_2$、$Pd(O_2CCF_3)_2$など)、適当な配位子(例えば、$P(o-tol)_3$、BINAP、DPPF、$P(t-Bu)_3$、2－ジシクロヘキシルホスフィノ－2'－(N, N－ジメチルアミノ)ビフェニル、2－(ジ－t－ブチルホスフィノ)ビフェニル、2－(ジシクロヘキシルホスフィノ)ビフェニルなど)、およびLiHMDS存在下、適当な温度(室温から溶媒の沸点)で反応させることにより製造することができる。

[0162] 式(V)で表される化合物は、式(IV)で表される化合物から公知の方法(ザンドマイヤー反応:J. L. Hartwell, Org. Synth. , III, 第185頁(1955年);P. J. HarringtonおよびL. S. Hegedus, J. Org. Chem. , 第49巻, 第2657頁(1984年))を用いて製造することができる。

[0163] 式(1a)で表される化合物は、式(V)で表される化合物から公知の方法(パラジウム触媒芳香族アミド化:Org. Lett. , 第2巻, 第1101－1104頁(2000年);Tetrahedron Lett. , 第42巻, 第7155－7157頁(2001年))により製造できる。すなわち、式(1a)で表される化合物は、式(V)で表される化合物に市販試薬あるいは公知の方法で調製した環状アミドと適当な溶媒(トルエン、THF、1, 4－ジオキサン、キシレン、ジメトキシエタンなど)、適当なパラジウム触媒(例えば、$Pd(OAc)_2$、Pd_2dba_3、$PdCl_2[P(o-tol)_3]_2$、$Pd(O_2CCF_3)_2$など)、適当な配位子(例えば、$P(o-tol)_3$、BINAP、DPPF、$P(t-Bu)_3$、2－ジシクロヘキシルホスフィノ－2'－(N, N－ジメチルアミノ)ビフェニル、2－(ジ－t－ブチルホスフィノ)ビフェニル、2－(ジシクロヘキシルホスフィノ)ビフェニル、2', 6'－ジメトキシ－2－(ジシクロヘキシルホスフィノ)ビフェニル、2', 4', 6'－トリイソプロピル－2－(ジシクロヘキシルホスフィノ)ビフェニル、4, 5－ビスジフェニルホスファニル－9, 9－ジメチル－9H－キサンテン、4, 5－ビス[ビス(3, 5－ビストリフルオロメチルフェニル)ホスファニル]－9, 9－ジメチル－9

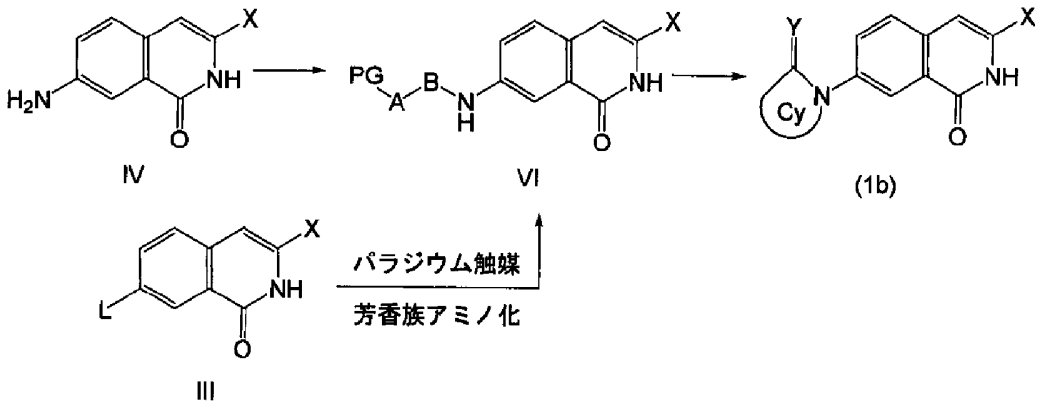
H－キサンテン、1，3－ジアリルジヒドロイミダゾリウム塩など）、および適当な塩基（t－BuONa、Cs_2CO_3、K_3PO_4など）を適当な温度（室温から溶媒の沸点）で反応させることにより製造することができる。

[0164] また式（1a）で表される化合物は、式（V）で表される化合物から公知の方法（銅触媒芳香族アミド化反応：Buchwald, S. L. , J. Am. Chem. Soc. , 第123巻, 第7727－7729頁（2001年）、Buchwald, S. L. , J. Am. Chem. Soc. , 第124巻, 第7421－7428頁（2002年））を用いて製造することもできる。すなわち式（1a）で表される化合物は、式（V）で表される化合物を適当な溶媒（1，4－ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、トルエンなど）、適当な銅触媒（金属銅（粉末）、塩化銅（I）、酸化銅（I）、酸化銅（II），塩化銅（II）、硫酸銅（II）、酢酸銅（II）アセト酢酸銅（II）、ヨウ化銅（I）、トリフルオロメタンスルホン酸銅（I）など）、適当な配位子（1，2－シクロヘキサンジアミン、N，N’－ジメチルエチレンジアミン、N，N’－ジメチル－1，2－シクロヘキサンジアミン、1，10－フェナンスロリンなど）、および適当な塩基（リン酸カリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、ナトリウムt－ブトキシド、カリウムヘキサメチルジシラザン、ナトリウムヘキサメチルジシラザン、フォスファゼンなど）存在下、市販試薬あるいは公知の方法で調製した適当なアミド化合物と、適当な温度（室温から溶媒の沸点）で反応させることにより、製造することができる。

[0165] 2. 式（1）の化合物（1b）の一般的合成法

反応工程2

[0166] [化13]



[0167] [式中、Aは、－O－C(＝O)－(ただし酸素原子にPGが連結し、カルボニル基にBが連結する)、OまたはN－Rb^1であり;Rb^1は既に定義されたQ2群から選択される置換基であり;Bは酸素原子、硫黄原子、窒素原子、炭素原子から選択される1～5の原子を主鎖とする連結基(ただし、一般式(IV)で表される化合物の－NH_2と結合するBの主鎖末端は、炭素原子である)であり、当該連結基は二重結合を含んでもよく、当該連結基は炭素原子上を既に定義されたQ1群から選択される1以上の置換基で、および窒素原子上を既に定義されたQ2群から選択される1以上の置換基で置換されていてもよく;PGは保護基(例えばアセチル、t－ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、t－ブチルジメチルシリルなど)または水素原子であり;Cy、Y、XおよびLは既に定義したとおりである]

式(VI)で表される化合物は、反応工程1において用いる(IV)で表される化合物を公知の方法(たとえば、試薬として購入可能な、または公知の方法で調製したアルキルハライドとのN－アルキル化反応;試薬として購入可能な、または公知の方法で調製したアルデヒドまたはケトンとの還元的アルキル化反応;またはグリシドールなどの市販試薬、もしくは公知の方法で調製したエポキシドとの反応;EP50827、US4461773に開示された方法等)を用いることより式(VI)で表される化合物を得ることができる。

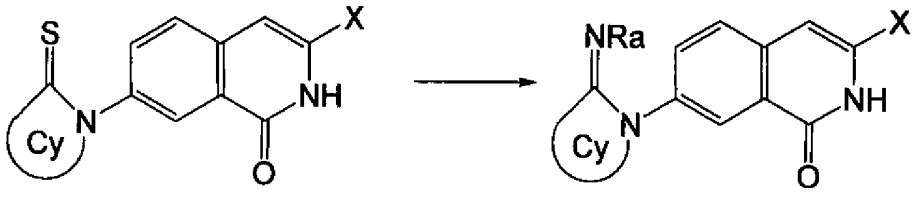
[0168] また、式(VI)で表される化合物は、反応工程1において用いる式(III)で表される化合物から公知の方法(芳香族アミノ化:Org. Lett., 第2巻, 第1101－1104頁(2000年);Tetrahedron Lett., 第42巻, 第7155－7157頁(2001年))でも製造できる。式(1b)で表される化合物は、式(VI)を必要に応じて公知の方法により脱保護した後に公知の方法(AがOまたはN－Rb^1の場合は、ホスゲンまたはCS_2等によるカルボニル化反応またはチオカルボニル反応;Journal of Organic Chemistry, 第60巻(20), 第6604－6607頁(1995年), Journal of Organic Chemistry, 第66巻(11), 第3940－3947頁(2001年);ハロゲン化アセチルハライドによる環化反応:Heterocycles, 第38巻(5), 第1033－1040頁(1994年);AがCO(＝O)の場合は、DCC, WSCI(N－エチル－N'－(3－ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩)またはBOP試薬等による縮合反応)を用いて製造することがで

きる。

[0169] 3. 式(1)の化合物(1c)の一般的合成法

反応工程3

[0170] [化14]



(1b') (1c)

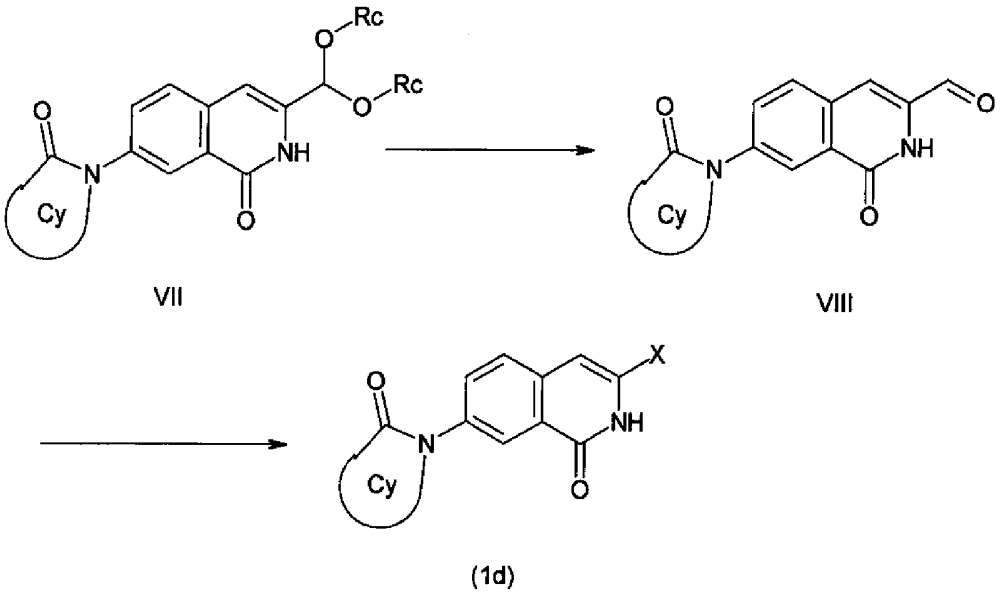
[0171] [式中、Ra、CyおよびXは既に定義したとおりである]

式(1c)で表される化合物は、反応工程2により製造することができる式(1b´)の化合物を、公知の方法(たとえば、アンモニア、試薬として購入可能な、あるいは公知の方法で調製したアルキルアミンまたはアルコキシアミン等とWSCやDCC等の縮合剤との反応:Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters, 第12巻, 第2931－2934頁(2002年))で製造することができる。

4. 式(1)の化合物(1d)の一般的合成法

反応工程4

[0172] [化15]



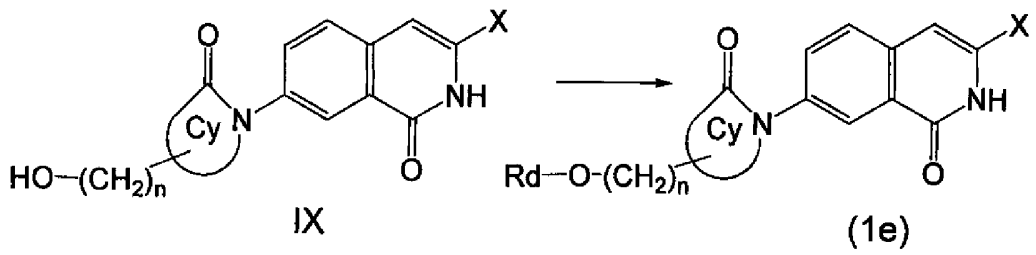
[0173] [式中、Rc、CyおよびXは既に定義したとおりである]

式(1d)で表される化合物は、反応工程2により製造することができる式(VII)の化合物を既存の方法(たとえば、TFA等の酸性条件による反応等)により脱保護し、得られた式(VIII)の化合物から公知の方法(たとえば、試薬として購入可能な、または公知の方法で調製したジアミン誘導体と縮合反応;Tetrahedron Letters, 第46巻, 第2197－2199頁(2005年), Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters, 第8巻, 第4353－4356頁(1989年)、Tetrahedron Letters, 第30巻, 第2197－2199頁(2005年)、Journal of Medicinal Chemistry, 第29巻, 第1065－1080頁(1986年)、Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters, 第13巻, 第1989－1992頁(2003年))を用いることで製造することができる。

5. 式(1)の化合物(1e)の一般的合成法

反応工程5

[0174] [化16]



[0175] [式中、Rd、CyおよびXは既に定義したとおりであり、nは0～8の整数である。]

エステル誘導体の合成として、式(1e)で表される化合物は、購入可能或いは、公知の方法により合成できるカルボン酸、酸無水物やアミノ酸等を用いて反応工程1或いは、反応工程2により製造することができる式(IX)の化合物を公知の方法(たとえば、DCC, WSCI試薬等とDMAPによる縮合反応, 酸無水物や酸ハロゲン化物によるアシル化反応:実験化学講座第4版(丸善)第22巻、第43－82頁)で製造することができる。

[0176] カルボネート誘導体の合成として、式(1e)で表される化合物は、購入可能或いは、公知の方法により合成できるアルコールを公知の方法(ホスゲン等による反応:Organic Synthesis Collective Volume 6, 第715頁, (1988年)、クロロぎ酸4－ニトロフェニルによる反応;WO2005018568号明細書)により活性化した後、式(IX)の化合物との縮合で製造することができる。さらに、別の合成方法として、式(IX)の化合物を公知の方法(ホスゲン等による反応:Organic Synthesis Collective Volume 6, 第715頁, (1988年)、クロロぎ酸4－ニトロフェニルによる反応;WO2005018568号明細書)により活性化した後、購入可能或いは、公知の方法により合成できるアルコールとの縮合で製造することができる。

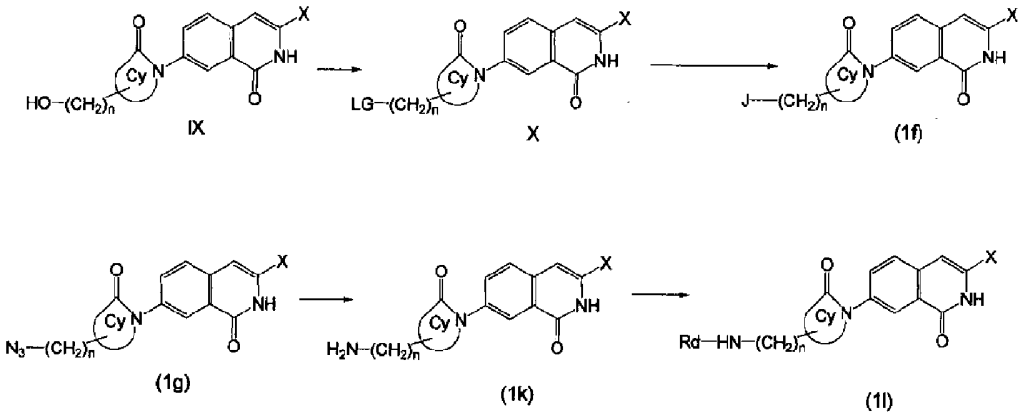
カルバメート誘導体の合成として、式(1e)で表される化合物は、式(IX)の化合物を公知の方法(ホスゲン等による反応:Organic Synthesis Collective Volume 6, 第715頁, (1988年)、クロロぎ酸4－ニトロフェニルによる反応;WO2005018568号明細書)により活性化した後、購入可能或いは、公知の方法により合成できるアミンとの縮合で製造することができる。さらに、別の合成方法として、購入可能或いは、公知の方法により合成できるイソシアン酸を用いて式(IX)の化合物と公知の方法(

実験化学講座, 第20巻, 第358頁(第4版))で製造することができる。

6. 式(1)化合物(1f、1g、1k、1l)の一般的合成法

反応工程6

[0177] [化17]



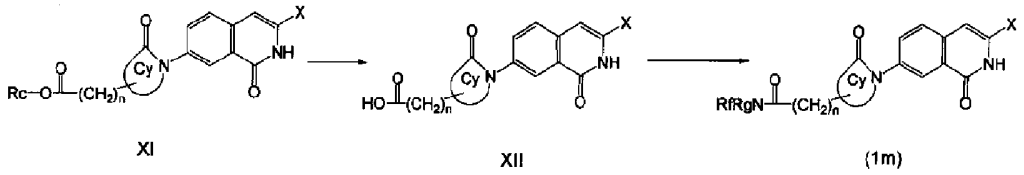
[0178] [式中、LG, J, Rd、CyおよびXは既に定義したとおりであり、nは0～8の整数である。]

式(1f)で表される化合物は、反応工程1或いは反応工程2により製造することができる式(IX)の化合物の水酸基を既存の方法から脱離基へと変換後、公知の方法(例えば、酸素求核種(例えばナトリウムアルコキシドなど):Tetrahedron, 第43巻、第3803－3816頁(1987年)、窒素求核種(例えばモルホリン、ピペリジン、及びピロリジンなど):J. Med. Chem. 第23巻、第1380－1386頁(1980年)、Bioorganic Med. Chem. Lett. 第13巻、第4169－4172頁(2003年)、硫黄求核種(例えば、NaSMeなど):Bioorganic Med. Chem. Lett. 第15巻, 第699－703頁(2005年)、Bioorganic Med. Chem. 第12巻, 第4393－4401頁(2004年)との反応)で製造することができる。式(1k)で表される化合物は、既存の方法から式(X)で表される化合物に求核種としてナトリウムアジドを反応後還元し合成することができる。式(1l)で表される化合物は、得られた式(1k)で表される化合物をアシル化反応(たとえば、カルボン酸等とDCC, WSCI試薬等による縮合反応, 酸無水物や酸ハロゲン化物によるアシル化反応:実験化学講座第4版(丸善)第22巻、第137－173頁、Tetrahedron, 第57巻, 第1551－1558頁(2001年))で製造することができる。

7. 式(1)の化合物(1m)の一般的合成法

反応工程7

[0179] [化18]



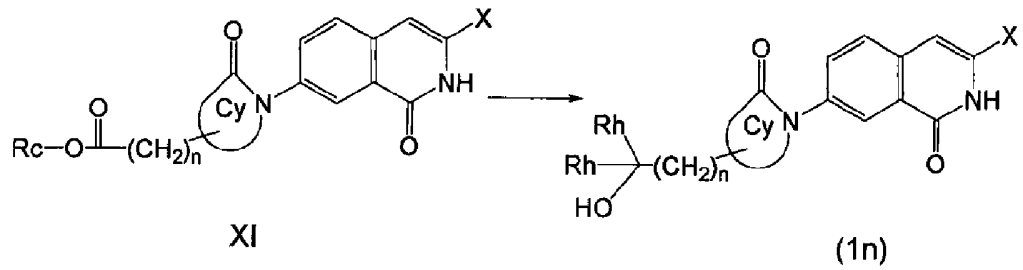
[0180] [式中、Rc、Rf、Rg、CyおよびXは既に定義したとおりであり、nは0～6の整数である。]

式(1m)で表される化合物は、反応工程1或いは反応工程2により製造することができる式(XI)の化合物を既存の方法から加水分解後、購入可能或いは、既存の方法により合成できるアミンを用いて反応工程6でのアシル化反応と同様にして製造することができる。

8. 式(1)化合物(1n)の一般的合成法

反応工程8

[0181] [化19]



[0182] [式中、Rc、Rh, CyおよびXは既に定義したとおりであり、nは0～6の整数である。]

式(1n)で表される化合物は、反応工程1或いは反応工程2により製造することができる式(XI)に、公知の方法(たとえば、MeMgBr等の有機金属試薬との反応:J. Org. Chem, 第70巻, 第261－267頁(2005年))を用いることで製造することができる。

[0183] 本発明化合物の原料化合物の一部は新規化合物であり、これらの化合物は公知

の原料化合物と同様にして、あるいは当業者に公知の方法を用いて容易に合成できる。

[0184] 以上、本発明に係る式(1)の化合物の製造方法の一例を示したが、上述の反応工程に示した目的化合物の単離・精製は、抽出、濃縮、留去、結晶化、濾過、再結晶、各種クロマトグラフィーなどの通常の化学操作を適用して行うことができる。

[0185] 本発明の化合物およびその医薬的に許容し得る塩には、式(1)で表される化合物の全ての立体異性体(例えば、エナンチオマー、ジアステレオマー(シス及びトランス幾何異性体を含む。))、前記異性体のラセミ体、およびその他の混合物が含まれる。

[0186] また本発明の化合物およびその医薬的に許容し得る塩には、いくつかの互変異性形態、例えばエノール及びイミン形態、ケト及びエナミン形態、ならびにそれらの混合物で存在することができる。互変異性体は、溶液中で、互変異性セットの混合物として存在する。固体の形態では、通常、一方の互変異性体が優勢である。一方の互変異性体を記載することがあるが、本発明には、本発明の化合物の全ての互変異性体が含まれる。

[0187] 本発明に係る化合物がフリー体として得られる場合、当該化合物が形成していてもよい塩またはそれらの水和物もしくは溶媒和物の状態に、常法に従って変換することができる。

[0188] また、本発明に係る化合物が、当該化合物の塩、水和物、または溶媒和物として得られる場合、化合物のフリー体に常法に従って変換することができる。

[0189] 本発明に係る化合物またはその医薬的に許容し得る塩は、優れた抗腫瘍作用を有し、体内における安定性および水に対する溶解性に優れ、癌を含む増殖性疾患の予防剤または治療剤(特に治療剤)として有用である。優れた水溶性は、化合物、そのプロドラッグおよびそれらの塩の、体内での優れた吸収性につながり、さらには薬効の増大などが期待できる。また、本発明に係る化合物またはその医薬的に許容し得る塩は、乳癌、大腸癌、卵巣癌、肺癌、膵臓癌、肝臓癌、子宮癌、脳腫瘍、前立腺癌、血液がん(急性白血病、悪性リンパ腫など)、膀胱癌、食道癌、皮膚癌、精巣癌、甲状腺癌および胃癌のような種々の癌、特に乳癌、大腸癌、卵巣癌、肺癌、膵臓癌、肝臓癌、子宮癌、脳腫瘍、前立腺癌および胃癌などの固形癌の予防剤または治療

剤(特に治療剤)として有用である。さらに本発明の化合物は、CYP3A4などの薬物代謝酵素に対する影響(酵素阻害など)が少ない等の特徴を有するので、安全面において医薬として好ましい効果を有する。

[0190] これらの方法は、開示した本発明の化合物またはその医薬的に許容し得る塩を含む医薬組成物の医薬的に有効な量を、このような治療を必要とするかまたはこのような疾患または状態にかかった患者に投与する工程を包含する。

[0191] 本発明の医薬組成物を、癌などの増殖性疾患の治療剤又は予防剤として使用する場合、その投与方法は、経口的、直腸的、非経口的(静脈内的、筋肉内的、皮下的)、槽内的、膣内的、腹腔内的、膀胱内的、局所的(点滴、散剤、軟膏、ゲルまたはクリーム)投与および吸入(口腔内または鼻スプレー)などが挙げられる。その投与形態としては、例えば錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、丸剤、水性および非水性の経口用溶液および懸濁液、および個々の投与量に小分けするのに適応した容器に充填した非経口用溶液が挙げられる。また投与形態は、皮下移植のような調節された放出処方物を包含する種々の投与方法に適応させることもできる。

[0192] 上記の製剤は、賦形剤、滑沢剤(コーティング剤)、結合剤、崩壊剤、安定剤、矯味矯臭剤、希釈剤などの添加剤を用いて周知の方法で製造される。

[0193] 例えば、賦形剤としては、デンプン、バレイショデンプン、トウモロコシデンプン等のデンプン、乳糖、結晶セルロース、リン酸水素カルシウム等を挙げることができる。

[0194] コーティング剤としては、例えば、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、セラック、タルク、カルナウバロウ、パラフィン等を挙げることができる。

[0195] 結合剤としては、例えばポリビニルピロリドン、マクロゴール及び前記賦形剤と同様の化合物を挙げることができる。

[0196] 崩壊剤としては、例えば前記賦形剤と同様の化合物及びクロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、架橋ポリビニルピロリドンのような化学修飾されたデンプン・セルロース類を挙げることができる。

[0197] 安定剤としては、例えばメチルパラベン、プロピルパラベンのようなパラオキシ安息香酸エステル類;クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェニルエチルアルコール

のようなアルコール類;塩化ベンザルコニウム;フェノール、クレゾールのようなフェエノール類;チメロサール;デヒドロ酢酸;及びソルビン酸を挙げることができる。

[0198] 矯味矯臭剤としては、例えば通常使用される、甘味料、酸味料、香料等を挙げることができる。

[0199] また、液剤を製造するための溶媒としては、エタノール、フェノール、クロロクレゾール、精製水、蒸留水等を使用することができる。

[0200] 界面活性剤又は乳化剤としては、例えば、ポリソルベート80、ステアリン酸ポリオキシル40、ラウロマクロゴール等を挙げることができる。

[0201] 本発明の医薬組成物を、増殖性疾患の治療剤若しくは予防剤として使用する場合、本発明の化合物又はその医薬的に許容されうる塩の使用量は、症状、年齢、体重、相対的健康状態、他の投薬の存在、投与方法等により異なる。例えば、患者(温血動物、特に人間)に対して、一般に有効な量は、有効成分(式(1)で表される本発明の化合物)として、経口剤の場合、一日につき体重1kg当たり好ましくは0.01～5000mg、さらに好ましくは体重1kg当たり0.1～500mgの範囲にある。非経口剤の場合、一日につき体重1kg当たり好ましくは0.01～5000mg、さらに好ましくは体重1kg当たり0.1～500mgである。これを症状に応じて投与することが望ましい。

実施例

[0202] 以下本発明を実施例により更に詳しく説明するが本発明はこれら実施例に限定されるものではない。なおNMR解析はJEOL社製JNM－EX270(270MHz)、JNM GSX400(400MHz)、JNM－A500(500MHz)あるいはBruker社製NMR(300MHz)を用いて行いNMRデータはppm(parts per million)で表わし、サンプル溶媒からの重水素ロック信号を参照した。質量スペクトルデータはJEOL社製JMS－DX303、JMS－SX／SX102Aあるいは Micromass社製Quttromicroを用いて、また高速液体クロマトグラフィーを備えた質量スペクトルデータは、Waters社製996－600E勾配高速液体クロマトグラフィー付きマイクロマス(micromass社製ZMD)あるいはWaters社製2525勾配高速液体クロマトグラフィー付きマイクロマス(micromass社製ZQ)を用いて得た。高速液体クロマトグラフィーの条件は、下記のいずれかを用いた。

[0203] 高速液体クロマトグラフィーの条件1

カラム:Combi ODS(ODS, 5μm, 4. 6mmI. D. x50mm, 和光純薬工業社製)、COSMOSIL(ODS, 5μm, 4. 6mmI. D. x50mm, ナカライテスク社製)、Inertsil C18(ODS, 5μm, 4. 6mmI. D. x50mm, GLサイエンス社製)、あるいはSunFireC18(ODS, 5μm, 4. 6mmI. D. x50mm, Waters社製)

移動相:0. 05%トリフルオロ酢酸を含有する水(A)及び0. 05%トリフルオロ酢酸を含有するアセトニトリル(B)

溶出法:10%Bから95%B(3. 5分)、95%Bから10%B(1分)、10%Bで保持(0. 5分)のステップワイズな溶媒勾配溶出

流速:4. 0mL/分

高速液体クロマトグラフィーの条件2

カラム:Combi ODS(ODS, 5μm, 4. 6mmI. D. x50mm, 和光純薬工業社製)、COSMOSIL(ODS, 5μm, 4. 6mmI. D. x50mm, ナカライテスク社製)、Inertsil C18(ODS, 5μm, 4. 6mmI. D. x50mm, GLサイエンス社製)、あるいはSunFireC18(ODS, 5μm, 4. 6mmI. D. x50mm, Waters社製)

移動相:0. 05%トリフルオロ酢酸を含有する水(A)及び0. 05%トリフルオロ酢酸を含有するアセトニトリル(B)

溶出法:30%Bから35%B(0. 2分)、35%Bから98%B(3. 3分)、98%Bから30%B(1分)、30%Bで保持(0. 5分)のステップワイズな溶媒勾配溶出

流速:4. 0mL/分

高速液体クロマトグラフィーの条件3

カラム:Combi ODS(ODS, 5μm, 4. 6mmI. D. x50mm, 和光純薬工業社製)、あるいはSunFireC18(ODS, 5μm, 4. 6mmI. D. x50mm, Waters社製)

移動相:0. 05%トリフルオロ酢酸を含有する水(A)及び0. 05%トリフルオロ酢酸を含有するアセトニトリル(B)

溶出法:10%Bから95%B(2分)、95%Bで保持(1. 5分)、95%Bから10%B(1分)、10%Bで保持(0. 5分)のステップワイズな溶媒勾配溶出

流速:4. 0mL/分

有機合成反応には市販の試薬を更に精製しないで行った。室温とは20～25oC程度の範囲を言う。すべての禁水性反応は窒素雰囲気下実施した。減圧下での濃縮は或いは溶媒留去は特に言及しない限りロータリーエバポレータを用いて行ったものである。

[0204] 化合物の調製において、必要に応じ保護基により官能基を保護し、標的分子の保護体を調製した後、保護基は除去した。保護基の選択および脱着操作は例えば「Greene and Wuts, “Protective Group in Organic Synthesis” 第2版、John Wiley & Sons 1991」」に記載の方法により実施した。

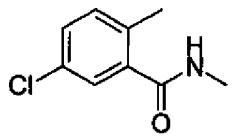
[0205] ［実施例1－1］

7－(2－オキソアゼチジン－1－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン

工程A

5－クロロ－2, N－ジメチルベンズアミド

[0206] [化20]



[0207] 5－クロロ－2－メチル安息香酸(25．0g、147mmol)に塩化チオニル(42．8mL、586mmol)を加え、加熱還流下1．5時間攪拌した後、過剰の塩化チオニルを減圧下留去した。残った残渣を塩化メチレン(140mL)に溶解し、氷冷下にて40%メチルアミン水溶液(34．2mL、440mmol)を滴下後0℃にて1日攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン＝1:3－3:2)で精製し、5－クロロ－2, N－ジメチルベンズアミド(24．2g、収率90%)を無色固体として得た。

[0208] ^{1}H－NMR(270MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):2．40(3H, s), 2．99(3H, d, J＝4．6Hz), 5．77(1H, brs), 7．15(1H, d, J＝8．3Hz), 7．27(1H, dd, J＝2．3, 8

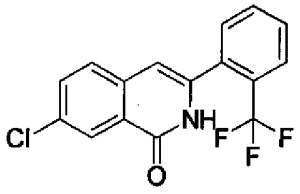
. 3Hz), 7. 33(1H, d, J=2. 3Hz)

ESI(LC-MSポジティブモード)m/z 184(M+H)。

[0209] 工程B

7-クロロ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン

[0210] [化21]



[0211] 1. 8Mリチウムジイソプロピルアミド THF溶液(45. 3mL、81. 6mmol)をTHF(68mL)で希釈し、これに工程Aで調製した5-クロロ-2, N-ジメチルベンズアミド(5. 0g、27. 2mmol)をTHF(28mL)に溶解させた溶液を-78℃にて滴下した。これにさらに2-トリフルオロメチルベンゾニトリル(4. 65g、27. 2mmol)をTHF(28mL)に溶解させた溶液を加え、-78℃にて2. 5時間攪拌した。反応液を室温まで昇温し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えたのち酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮して生じた固体をろ取することにより、7-クロロ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン(6. 87g、収率78%)を無色固体として得た。

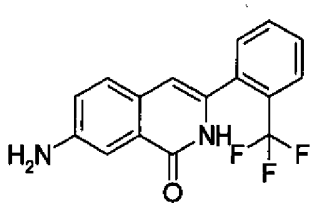
[0212] ^{1}H-NMR(270MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):6. 49(1H, s), 7. 33-7. 72(5H, m), 7. 81-7. 84(1H, d, J=7. 26Hz), 8. 32-8. 33(1H, d, J=1. 65Hz), 9. 18(1H, brs)

ESI(LC-MSポジティブモード)m/z 324(M+H)。

[0213] 工程C

7-アミノ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン

[0214] [化22]



[0215] 工程Bで調製した7－クロロ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン(2. 50g、7. 72mmol)、2－(ジシクロヘキシルホスフィノ)ビフェニル(64. 9mg、0. 185mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(70. 7mg、0. 0772mmol)の混合物に、1Mリチウムビス(トリメチルシリル)アミドTHF溶液(21mL、21mmol)を加え、加熱還流下1日攪拌した。反応溶液を室温まで放冷し、1N塩酸(63mL)を加え5分間攪拌した後、5N水酸化ナトリウム水溶液(8mL)で中和し、塩化メチレンで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後濃縮することによって得られた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:ヘキサン＝3:1－6:1)で精製することにより、7－アミノ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン(2. 14g、収率91%)を茶色固体として得た。

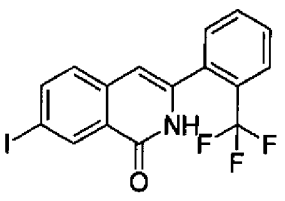
[0216] ^{1}H－NMR(270MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):4. 00(2H, brs), 6. 43(1H, s), 7. 07(1H, dd, J＝2. 5, 8. 3Hz), 7. 40(1H, d, J＝8. 3Hz), 7. 50－7. 69(4H, m), 7. 76－7. 83(1H, m), 8. 63(1H, brs)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 305(M＋H)。

[0217] 工程D

7－ヨード－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン

[0218] [化23]



[0219] 工程Cで得られた7－アミノ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノ

リン－1－オン(1．52g、5．0mmol)の酢酸溶液(15mL)に1規定硫酸水溶液(30mL)と亜硝酸ナトリウム(862．5mg、12．5mmol)を0℃にて加え、30分間撹拌したのちヨウ化ナトリウム(2．62g、17．5mmol)、ヨウ化銅(I)(952．3mg、5．0mmol)を加え、80℃にて1時間撹拌した。反応液を冷却後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮することによって得られる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:ヘキサン＝1:4－1:2)で精製後、チオ硫酸ナトリウム水溶液で洗浄することにより、7－ヨード－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン(1．87g、収率90%)を淡黄色の固体として得た。

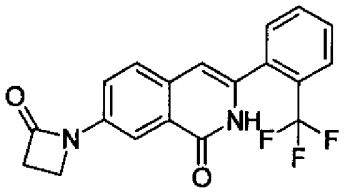
[0220] ^{1}H－NMR(270MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):6．47(1H, s), 7．31(1H, d, J＝8．6Hz), 7．55(1H, dd, J＝1．7, 7．3Hz), 7．59－7．73(2H, m), 7．83(1H, dd, J＝2．0, 6．9Hz), 7．96(1H, dd, J＝1．8, 8．4Hz), 8．72(1H, d, J＝1．6Hz), 9．06(1H, brs)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 416(M＋H)。

[0221] 工程E

7－(2－オキソアゼチジン－1－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン

[0222] [化24]



[0223] 工程Dで調製した7－ヨード－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン(10．0mg、0．024mmol)、ヨウ化銅(I)(0．48mg、0．0025mmol)、2－アゼチジノン(2．13mg、0．03mmol)、リン酸カリウム(11．1mg、0．0525mmol)を1，4－ジオキサン(0．25mL)に懸濁し、これにN，N'－ジメチルエチレンジアミン(2．6μL)を加え加熱還流下一晩撹拌した。反応液を室温まで冷却し、これに

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。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去することによって得られた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:ヘキサン＝3:1－6:1)で精製することにより、7－(2－オキソアゼチジン－1－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン(3. 8mg、収率44%)を無色固体として得た。

[0224] ^{1}H－NMR(270MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):3. 20(2H, t, J＝4. 6Hz), 3. 77(2H, t, J＝4. 6Hz), 6. 51(1H, s), 7. 50－7. 71(4H, m), 7. 80－7. 87(2H, m), 8. 27(1H, dd, J＝2. 3, 8. 6Hz), 8. 65(1H, brs)

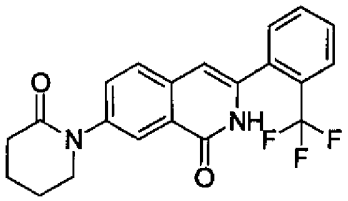
ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 359(M＋H)。

[0225] 以下に示す化合物(実施例1－2～1－12)は実施例1－1工程Dで得られた7－ヨード－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オンを原料として用い、実施例1－1工程Eと類似の反応により合成した。

[0226] [実施例1－2]

7－(2－オキソピペリジン－1－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン

[0227] [化25]



[0228] ^{1}H－NMR(270MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):1. 95－2. 00(4H, m), 2. 61(2H, t, J＝5. 9Hz), 3. 78(2H, t, J＝6. 1Hz), 6. 52(1H, s), 7. 52－7. 69(4H, m), 7. 73(1H, dd, J＝2. 3, 8. 6Hz), 7. 83(1H, dd, J＝1. 7, 7. 6Hz), 8. 24(1H, d, J＝2. 3Hz), 8. 44(1H, brs)

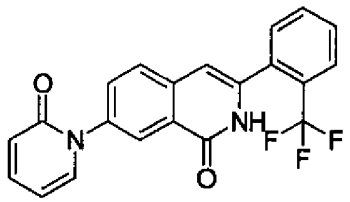
ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 387(M＋H)。

[0229] [実施例1－3]

7－(2－オキソ－2H－ピリジン－1－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)

－2H－イソキノリン－1－オン

[0230] [化26]



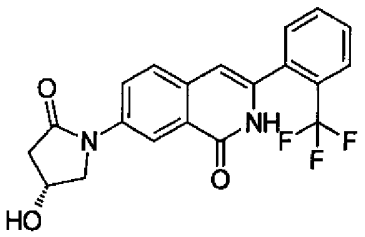
[0231] ^{1}H－NMR(270MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):6. 31(1H, dt, J＝1. 3, 6. 8Hz), 6. 57(1H, s), 6. 70(1H, dd, J＝1. 2, 9. 7Hz), 7. 40－7. 49(2H, m), 7. 52－7. 63(4H, m), 7. 80－7. 89(2H, m), 8. 34(1H, d, J＝2. 3Hz), 8. 67(1H, brs)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 383(M＋H)。

[0232] [実施例1－4]

7－((R)－4－ヒドロキシ－2－オキソピロリジン－1－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン

[0233] [化27]



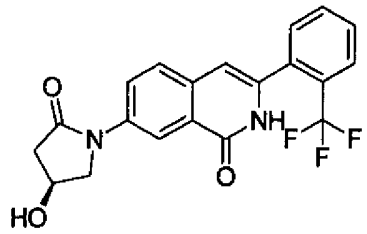
[0234] ^{1}H－NMR(270MHz, DMSO－d_6) δ (ppm):2. 37(1H, d, J＝17. 9Hz), 2. 90(1H, dd, J＝17. 9, 6. 3Hz), 3. 70(1H, d, J＝10. 6Hz), 4. 19(1H, dd, J＝10. 6, 5. 2Hz), 4. 45(1H, brs), 5. 43(1H, d, J＝3. 6Hz), 6. 49(1H, s), 7. 63－7. 81(4H, m), 7. 88(1H, d, J＝7. 8Hz), 8. 14(1H, dd, J＝7. 8, 2. 3Hz), 8. 36(1H, d, J＝2. 3Hz), 11. 60(1H, s)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 389(M＋H)。

[0235] [実施例1－5]

7－((S)－4－ヒドロキシ－2－オキソピロリジン－1－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン

[0236] [化28]



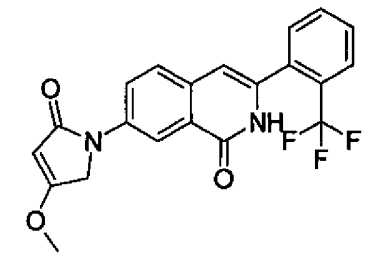
[0237] ^{1}H－NMR(270MHz, DMSO－d_6) δ (ppm):2. 37(1H, d, J＝17. 2Hz), 2. 90(1H, dd, J＝17. 2, 6. 2Hz), 3. 70(1H, d, J＝10. 1Hz), 4. 19(1H, dd, J＝10. 1, 5. 1Hz), 4. 45(1H, brs), 5. 44(1H, brs), 6. 49(1H, s), 7. 66－7. 82(4H, m), 7. 88(1H, d, J＝7. 7Hz), 8. 14(1H, dd, J＝7. 7, 2. 4Hz), 8. 37(1H, d, J＝2. 4Hz), 11. 61(1H, s)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 389(M＋H)。

[0238] [実施例1－6]

7－(4－メトキシ－2－オキソ－2, 5－ジヒドロピロール－1－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン

[0239] [化29]



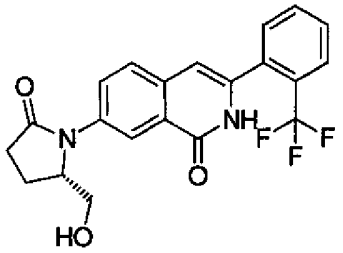
[0240] ^{1}H－NMR(270MHz, DMSO－d_6) δ (ppm):3. 89(3H, s), 4. 62(2H, s), 5. 39(1H, s), 6. 45(1H, s), 7. 61－7. 88(5H, m), 8. 16(1H, dd, J＝8. 7, 2. 5Hz), 8. 42(1H, d, J＝2. 5Hz), 11. 53(1H, brs)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 401(M＋H)。

[0241] ［実施例1－7］

7－((S)－2－ヒドロキシメチル－5－オキソピロリジン－1－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン

[0242] ［化30］



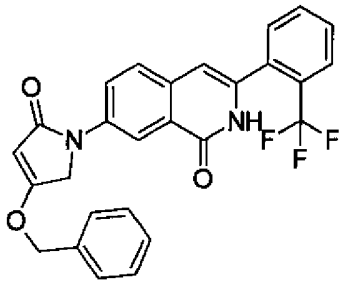
[0243] ^{1}H－NMR(270MHz, DMSO－d$_6$) δ (ppm):2.00－2.70(4H, m), 3.43－3.52(2H, m), 4.47(1H, dd, J＝7.9, 3.6Hz), 6.49(1H, s), 7.62－7.93(6H, m), 8.34(1H, d, J＝2.0Hz), 11.60(1H, s)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 403(M＋H)。

[0244] ［実施例1－8］

7－(4－ベンジルオキシ－2－オキソ－2,5－ジヒドロピロール－1－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン

[0245] ［化31］



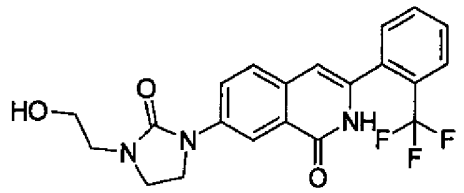
[0246] ^{1}H－NMR(270MHz, DMSO－d$_6$) δ (ppm):4.68(2H, s), 5.14(2H, s), 5.50(1H, s), 6.45(1H, s), 7.31－7.81(9H, m), 7.87(1H, d, J＝7.3Hz), 8.13(1H, dd, J＝8.0, 2.3Hz), 8.46(1H, d, J＝2.3Hz), 11.55(1H, s)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 477(M＋H)。

[0247] ［実施例1－9］

7－［3－(2－ヒドロキシエチル)－2－オキソイミダゾリジン－1－イル］－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン

[0248] ［化32］



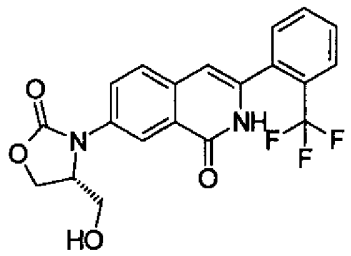
[0249] ^{1}H－NMR(270MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):2. 75－2. 83(1H, m), 3. 50(2H, t, J＝5. 0Hz), 3. 62－3. 72(2H, m), 3. 80－3. 90(2H, m), 3. 96－4. 03(2H, m), 6. 51(1H, s), 7. 52－7. 73(4H, m), 7. 78－7. 85(2H, m), 8. 46(1H, brs), 8. 69(1H, dd, J＝2. 6, 8. 8Hz)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 418(M＋H)。

[0250] ［実施例1－10］

7－((R)－4－ヒドロキシメチル－2－オキサゾリジン－3－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン

[0251] ［化33］



[0252] ^{1}H－NMR(270MHz, DMSO－d_6) δ (ppm):3. 41－3. 65(2H, m), 4. 36(1H, dd, J＝4. 3, 8. 3Hz), 4. 54(1H, t, J＝8. 6Hz), 4. 71－4. 81(1H, m), 5. 12(1H, t, J＝5. 3Hz), 6. 49(1H, s), 7. 64(1H, d, J＝6. 9Hz), 7. 66－7. 82(3H, m), 7. 88(1H, d, J＝7. 9Hz), 7. 95(1H, dd, J＝2. 3, 8. 6Hz

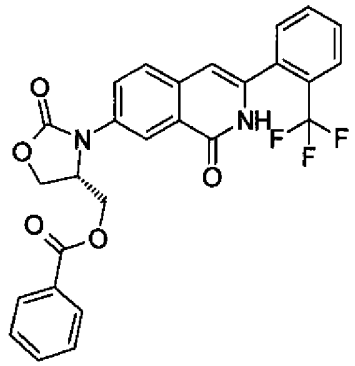
), 8. 34(1H, d, J=2. 3Hz), 11. 63(1H, s)

ESI(LC-MSポジティブモード)m/z 405(M+H)。

[0253] [実施例1-11]

安息香酸(R)-2-オキソ-3-[1-オキソ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-1, 2-ジヒドロイソキノリン-7-イル]オキサゾリジン-4-イルメチル

[0254] [化34]



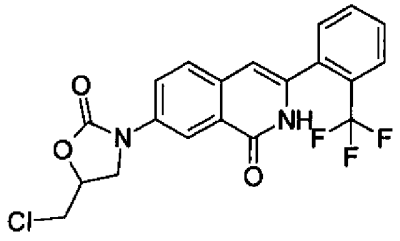
[0255] ^{1}H-NMR(270MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):4. 45-4. 60(3H, m), 4. 72(1H, t, J=8. 9Hz), 5. 00-5. 10(1H, m), 6. 51(1H, s), 7. 43(2H, t, J=7. 9Hz), 7. 52-7. 75(5H, m), 7. 83(1H, d, J=7. 4Hz), 7. 90-7. 98(2H, m), 8. 20-8. 28(2H, m), 8. 57(1H, brs)

ESI(LC-MSポジティブモード)m/z 509(M+H)。

[0256] [実施例1-12]

7-(5-クロロメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン

[0257] [化35]



[0258] ^{1}H－NMR(270MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):3. 77－3. 90(2H, m), 4. 10－4. 20(1H, m), 4. 32(1H, t, J＝9. 1Hz), 4. 90－5. 03(1H, m), 6. 54(1H, s), 7. 53－7. 72(4H, m), 7. 83(1H, d, J＝7. 6Hz), 7. 95(1H, d, J＝2. 3Hz), 8. 58(1H, dd, J＝2. 6, 8. 9Hz), 8. 75(1H, brs)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 423(M＋H)。

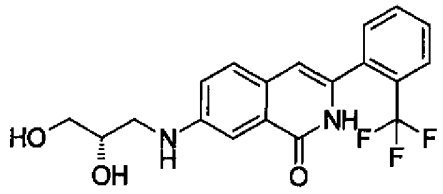
[0259] [実施例1－13]

7－((S)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン

工程A

7－((S)－2, 3－ジヒドロキシプロピルアミノ)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン

[0260] [化36]



[0261] 実施例1－1工程Cにより得られた7－アミノ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン(358. 3mg、1. 18mmol)のエタノール溶液(4mL)に(R)－グリシドール(78. 3μL、1. 18mmol)を加え、加熱還流下3日間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール＝20:1)で精製することにより、7－((S)－2, 3－ジヒドロキシプロピルアミノ)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン(281. 9mg、収率63%)を淡黄色非晶物質として得た。

[0262] ^{1}H－NMR(270MHz, DMSO－d_6) δ (ppm):2. 95－3. 05(1H, m), 3. 23－3. 46(3H, m), 3. 64－3. 73(1H, m), 4. 66(1H, t, J＝5. 3Hz), 4. 84(1H, d, J＝5. 0Hz), 6. 03(1H, t, J＝5. 4Hz), 6. 29(1H, s), 7. 13(1H, dd, J＝2. 0, 8. 8Hz), 7. 24(1H, d, J＝2. 0Hz), 7. 40(1H, d, J＝8. 8Hz), 7. 58

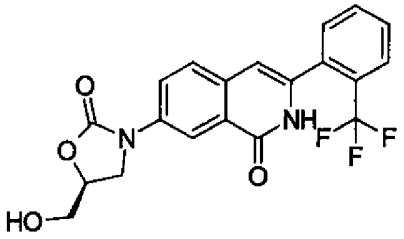
(1H, d, J=7. 5Hz), 7. 66(1H, t, J=7. 5Hz), 7. 75(1H, t, J=7. 5Hz), 7. 84(1H, d, J=7. 5Hz), 11. 24(1H, brs)

ESI(LC-MSポジティブモード)m/z 379(M+H)。

[0263] 工程B

7-((S)-5-ヒドロキシメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン

[0264] [化37]



[0265] 工程Aで得られた7-((S)-2, 3-ジヒドロキシプロピルアミノ)-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン(281. 9mg、0. 745mmol)を炭酸ジエチル(2. 93mL)に懸濁し、28%ナトリウムメトキシド-メタノール溶液(117μL)を加え、105℃にて13時間撹拌した。その後、減圧下炭酸ジエチルを留去し、得られた残渣をメタノール(15mL)に溶解し、加熱還流下10分間撹拌した。反応液を濃縮後残渣に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、これを酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮後得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール=40:1-20:1)で精製することにより7-((S)-5-ヒドロキシメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン(233. 8mg、収率78%)を得た。

[0266] ^{1}H-NMR(270MHz, DMSO-d_6) δ (ppm):3. 55-3. 79(2H, m), 3. 90-4. 00(1H, m), 4. 22(1H, t, J=8. 9Hz), 4. 70-4. 83(1H, m), 5. 25(1H, t, J=5. 6Hz), 6. 49(1H, s), 7. 60-7. 90(5H, m), 8. 09(1H, dd, J=2. 3, 8. 6Hz), 8. 25(1H, d, J=2. 3Hz), 11. 62(1H, brs)

ESI(LC-MSポジティブモード)m/z 405(M+H)。

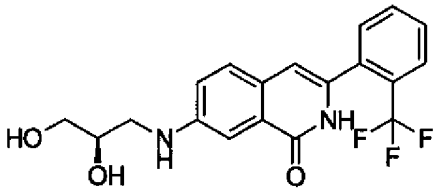
[0267] [実施例1-14]

7－((R)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン

工程A

7－((R)－2, 3－ジヒドロキシプロピルアミノ)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン

[0268] [化38]



[0269] 実施例1－13工程Aと類似の反応により調製した。

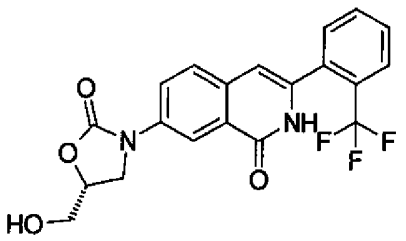
[0270] ^{1}H－NMR(270MHz, DMSO－d_6) δ (ppm):2. 95－3. 05(1H, m), 3. 20－3. 46(3H, m), 3. 64－3. 73(1H, m), 4. 60－4. 70(1H, m), 4. 85(1H, d, J＝4. 6Hz), 6. 00－6. 08(1H, m), 6. 29(1H, s), 7. 13(1H, dd, J＝2. 0, 8. 3Hz), 7. 24(1H, s), 7. 40(1H, d, J＝8. 3Hz), 7. 58(1H, d, J＝7. 3Hz), 7. 66(1H, t, J＝7. 3Hz), 7. 75(1H, t, J＝7. 3Hz), 7. 84(1H, d, J＝7. 3Hz), 11. 24(1H, brs)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 379(M＋H)。

[0271] 工程B

7－((R)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン

[0272] [化39]



[0273] 実施例1－13工程Bと類似の反応により表題の化合物を合成した。

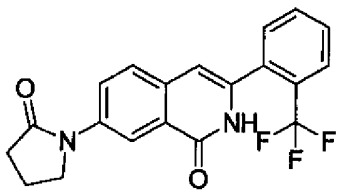
[0274] ^{1}H－NMR(270MHz, DMSO－d_6) δ (ppm):3. 55－3. 79(2H, m), 3. 90－4. 00(1H, m), 4. 21(1H, t, J＝8. 7Hz), 4. 70－4. 83(1H, m), 5. 25(1H, t, J＝5. 4Hz), 6. 49(1H, s), 7. 60－7. 90(5H, m), 8. 09(1H, dd, J＝2. 3, 8. 9Hz), 8. 25(1H, d, J＝2. 3Hz), 11. 62(1H, brs)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 405(M＋H)。

[0275] [実施例1－15]

7－(2－オキソピロリジン－1－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン

[0276] [化40]



[0277] 実施例1－1工程Dで調製した7－ヨード－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン(20. 8mg、0. 05mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(2. 2mg、0. 0025mmol)、9, 9－ジメチル－4, 5－ビス(ジフェニルホスフィノ)キサンテン(4. 2mg、0. 0075mmol)、炭酸セシウム(22. 8mg、0. 07mmol)、2－ピロリドン(4. 6μL)を1, 4－ジオキサン(0. 5mL)に懸濁し、加熱還流下一晩撹拌した。反応液を室温まで冷却し、これに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。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去することによって得られた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:ヘキサン＝2:1－5:1)で精製することにより、7－(2－オキソピロリジン－1－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン(15. 3mg、収率82%)を無色固体として得た。

[0278] ^{1}H－NMR(270MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):2. 23(2H, quintet, J＝7. 5Hz), 2. 68(2H, t, J＝7. 5Hz), 4. 01(2H, t, J＝7. 5Hz), 6. 52(1H, s), 7. 53－7. 71(4H, m), 7. 82(1H, d, J＝7. 3Hz), 8. 05(1H, d, J＝2. 3Hz), 8. 65(1

H, dd, J＝2. 3, 8. 6Hz), 8. 76(1H, brs)

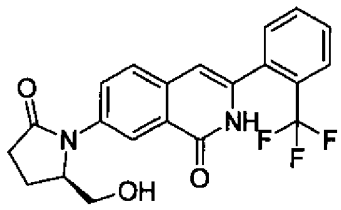
ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 373(M＋H)。

[0279] 以下の化合物(実施例1－16および1－17)は、実施例1－15と類似の反応により合成した。

[0280] [実施例1－16]

7－((R)－2－ヒドロキシメチル－5－オキソピロリジン－1－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン

[0281] [化41]



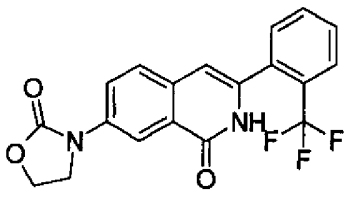
[0282] ^{1}H－NMR(270MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):2. 20－2. 41(2H, m), 2. 52－2. 64(1H, m), 2. 73－2. 86(1H, m), 3. 70－3. 90(2H, m), 4. 49－4. 53(1H, m), 6. 53(1H, s), 7. 53－7. 70(4H, m), 7. 80－7. 83(1H, m), 8. 21(1H, s), 8. 25(1H, d, J＝2. 31Hz), 8. 72(1H, brs)

EI－MS m／z 402(M＋)。

[0283] [実施例1－17]

7－(2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン

[0284] [化42]



[0285] ^{1}H－NMR(270MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):4. 21(2H, t, J＝8. 0Hz), 4. 57(2H, t, J＝8. 0Hz), 6. 54(1H, s), 7. 55－7. 75(4H, m), 7. 83(1H, d, J＝7

. 3Hz), 7. 90－8. 00(1H, m), 8. 60(1H, dd, J＝2. 5, 8. 7Hz), 8. 73(1H , brs)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 375(M＋H)。

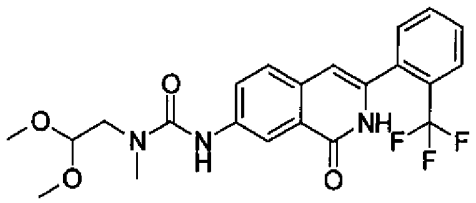
[0286] ［実施例1－18］

7－(3－メチル－2－オキソ－2, 3－ジヒドロイミダゾール－1－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン

工程A

1－(2, 2－ジメトキシエチル)－1－メチル－3－［1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1, 2－ジヒドロイソキノリン－7－イル］尿素

[0287] ［化43］



[0288] 実施例1－1工程Cで得られた7－アミノ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン(30. 4mg、0. 1mmol)を塩化メチレン－DMF1:1混合溶媒(0. 5mL)に溶解し、氷冷下にてピリジン(16. 2μL、0. 2mmol)とクロロギ酸4－ニトロフェニル(24. 2mg、0. 12mmol)を加え、室温にて2時間撹拌した。これに2, 2－ジメトキシ－N－メチルエチルアミン(15. 4μL、0. 12mmol)を加え、室温にて一晩撹拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出し、その抽出液を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮することによって得られた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:ヘキサン＝5:1)で精製することにより、1－(2, 2－ジメトキシエチル)－1－メチル－3－［1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1, 2－ジヒドロイソキノリン－7－イル］尿素(17. 5mg、収率39%)を無色非晶物質として得た。

[0289] ^{1}H－NMR(270MHz, DMSO－d_6) δ (ppm):3. 08(3H, s), 3. 45－3. 54(8H, m), 4. 55(1H, t, J＝5. 1Hz), 6. 48(1H, s), 7. 50－7. 70(4H, m), 7. 78－7. 83(1H, m), 7. 98－8. 02(1H, m), 8. 11(1H, brs), 8. 22(1H, dd

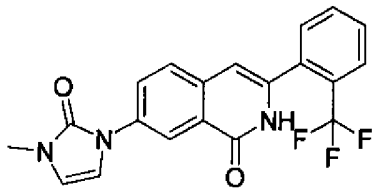
, J＝2. 3, 8. 6Hz), 8. 71(1H, brs)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 450(M＋H)。

[0290] 工程B

7－(3－メチル－2－オキソ－2, 3－ジヒドロイミダゾール－1－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン

[0291] [化44]



[0292] 工程Aで得られた1－(2, 2－ジメトキシエチル)－1－メチル－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1, 2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]尿素(17. 5mg、0. 0389mmol)をギ酸(0. 2mL)に溶解し室温にて一晩撹拌したのち、減圧下ギ酸を留去し、得られた残渣を塩化メチレンに溶解した。この溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮することによって得られた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:ヘキサン＝4:1－1:0)で精製することにより、7－(3－メチル－2－オキソ－2, 3－ジヒドロイミダゾール－1－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン(10. 9mg、収率73%)を無色固体として得た。

[0293] ^{1}H－NMR(270MHz, DMSO－d_6) δ (ppm):3. 23(3H, s), 6. 52(1H, s), 6. 80(1H, d, J＝3. 3Hz), 7. 20(1H, d, J＝3. 3Hz), 7. 61－7. 84(4H, m), 7. 85－7. 93(1H, m), 8. 09(1H, dd, J＝2. 6, 8. 6Hz), 8. 56(1H, d, J＝2. 3Hz), 11. 66(1H, brs)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 386(M＋H)。

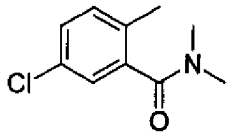
[0294] [実施例1－19]

7－((R)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－モルホリン－4－イルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン

工程A

5－クロロ－2, N, N－トリメチルベンズアミド

[0295] [化45]



[0296] 5－クロロ－2－メチル安息香酸を出発原料とし、実施例1－1工程Aと類似の方法により表題の化合物を合成した。

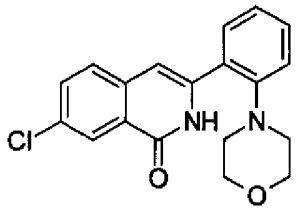
[0297] ^{1}H－NMR(270MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):2. 25(3H, s)、2. 85(3H, s)、3. 12(3H, s)、7. 15(1H, d, J＝8. 4Hz)7. 16(1H, d, J＝2. 3Hz)、7. 24(1H, dd, J＝2. 3, 8. 4Hz)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 198(M＋H)。

[0298] 工程B

7－クロロ－3－(2－モルホリン－4－イルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン

[0299] [化46]



[0300] 1. 8Mリチウムジイソプロピルアミド THF溶液(5. 39mL、9. 69mmol)をTHF(10mL)で希釈し、これに工程Aで調製した5－クロロ－2, N, N－トリメチルベンズアミド(383mg、1. 94mmol)をTHF(5mL)に溶解した溶液を－78℃にて滴下した。これにさらに2－(4－モルホリノ)ベンゾニトリル(438mg、2. 33mmol)をTHF(5mL)に溶解した溶液を加え、－78℃にて30分間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えたのち酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた黄色油状物をヘキサン／酢酸エチル(3:1)より結晶化し、7－クロロ－3－(2－モルホリン－4－イルフェニル)－2

H－イソキノリン－1－オン(575mg、収率87%)を無色結晶として得た。

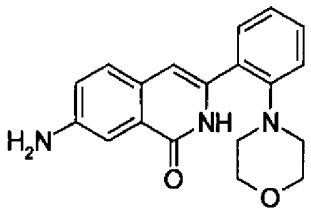
[0301] ^{1}H－NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):2. 97－3. 00(4H, m), 3. 87－3. 90(4H, m), 6. 71(1H, s), 7. 19(2H, m), 7. 43(1H, dt, J＝1. 2, 7. 6Hz), 7. 53(1H, d, J＝8. 4Hz), 7. 59－7. 62(2H, m), 8. 39(1H, s), 11. 10(1H, brs)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 341(M＋H)。

[0302] 工程C

7－アミノ－3－(2－モルホリン－4－イルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン

[0303] [化47]



[0304] 工程Bで得られた7－クロロ－3－(2－モルホリン－4－イルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オンを出発原料とし、実施例1－1工程Cと類似の方法により調製した。

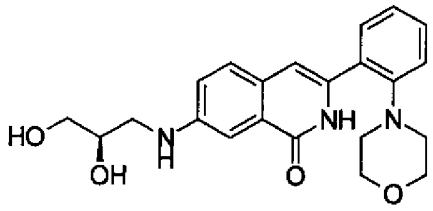
[0305] ^{1}H－NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):2. 95－2. 99(4H, m), 3. 84－3. 90(4H, m), 4. 00(2H, brs), 6. 67(1H, s), 7. 05(1H, dd, J＝2. 0, 7. 1Hz), 7. 10－7. 20(2H, m), 7. 35－7. 45(2H, m), 7. 55－7. 59(1H, m), 7. 64(1H, d, J＝2. 4Hz), 10. 86(1H, brs)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z322(M＋H)。

[0306] 工程D

7－((R)－2, 3－ジヒドロキシプロピルアミノ)－3－(2－モルホリン－4－イルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン

[0307] [化48]



[0308] 工程Cで得られた7－アミノ－3－(2－モルホリン－4－イルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オンを出発原料として用い、実施例1－13工程Aと類似の反応により調製した。

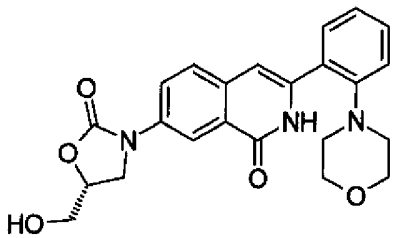
[0309] ^{1}H－NMR(270MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):2. 96－2. 99(4H, m), 3. 34(1H, dd, J＝13. 0, 7. 5Hz), 3. 48(1H, dd, J＝13. 0, 5. 0Hz), 3. 71(1H, dd, J＝11. 5, 6. 0Hz), 3. 81－3. 90(5H, m), 4. 07－4. 13(1H, m), 6. 69(1H, d, J＝1. 5Hz), 7. 06(1H, dd, J＝8. 5, 2. 5Hz), 7. 12－7. 20(2H, m), 7. 37(1H, ddd, J＝8. 0, 8. 0, 1. 5Hz), 7. 43(1H, d, J＝8. 5Hz), 7. 55－7. 59(2H, m), 10. 97(1H, brs)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 396(M＋H)。

[0310] 工程E

7－((R)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－モルホリン－4－イルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン

[0311] [化49]



[0312] 工程Dで得られた7－((R)－2, 3－ジヒドロキシプロピルアミノ)－3－(2－モルホリン－4－イルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オンを出発原料とし、実施例1－13工程Bと類似の反応により表題の化合物を合成した。

[0313] ^{1}H－NMR(270MHz, DMSO－d_6) δ (ppm):2. 81－2. 89(4H, m), 3. 57

－3. 76(6H, m), 3. 96(1H, dd, J＝8. 5, 6. 0Hz), 4. 22(1H, t, J＝8. 5Hz), 4. 70－4. 79(1H, m), 5. 25(1H, t, J＝5. 5Hz), 6. 82(1H, s), 7. 12－7. 17(2H, m), 7. 42(1H, ddd, J＝8. 0, 8. 0, 2. 0Hz), 7. 52(1H, dd, J＝8. 0, 2. 0Hz), 7. 75(1H, d, J＝9. 0Hz), 8. 08(1H, dd, J＝9. 0, 2. 5Hz), 8. 22(1H, d, J＝2. 5Hz), 11. 49(1H, s)

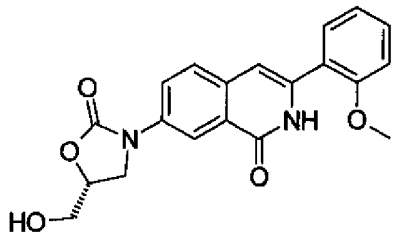
ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 422(M＋H)。

[0314] 以下に示す化合物(実施例1－20～1－28)は実施例1－19と類似の方法により合成した。

[0315] [実施例1－20]

7－((R)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－メトキシフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン

[0316] [化50]



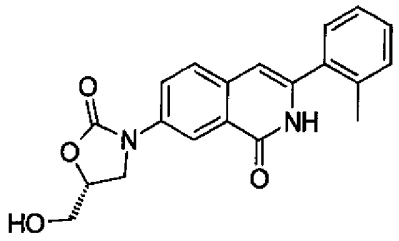
[0317] ^{1}H－NMR(270MHz, DMSO－d_6) δ (ppm):3. 57－3. 76(2H, m), 3. 82(3H, s), 3. 95(1H, dd, J＝9. 0, 6. 0Hz), 4. 21(1H, t, J＝9. 0Hz), 4. 71－4. 79(1H, m), 5. 25(1H, t, J＝5. 5Hz), 6. 62(1H, s), 7. 05(1H, t, J＝7. 5Hz), 7. 14(1H, d, J＝8. 0Hz), 7. 42－7. 48(2H, m), 7. 72(1H, d, J＝9. 0Hz), 8. 07(1H, dd, J＝9. 0, 2. 5Hz), 8. 22(1H, d, J＝2. 5Hz), 11. 26(1H, brs)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 367(M＋H)。

[0318] [実施例1－21]

7－((R)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－o－トリル－2H－イソキノリン－1－オン

[0319] [化51]



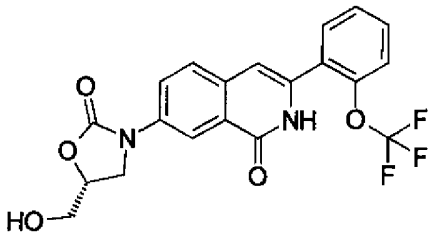
[0320] ^{1}H－NMR(270MHz, DMSO－d_6) δ (ppm):2. 31(3H, s), 3. 57－3. 76(2H, m), 3. 96(1H, dd, J＝9. 0, 6. 5Hz), 4. 21(1H, t, J＝9. 0Hz), 4. 71－4. 79(1H, m), 5. 25(1H, t, J＝5. 5Hz), 6. 49(1H, s), 7. 26－7. 40(4H, m), 7. 72(1H, d, J＝9. 0Hz), 8. 08(1H, dd, J＝9. 0, 2. 5Hz), 8. 23(1H, d, J＝2. 5Hz), 11. 45(1H, s)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 351(M＋H)。

[0321] [実施例1－22]

7－((R)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－トリフルオロメトキシフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン

[0322] [化52]



[0323] ^{1}H－NMR(270MHz, DMSO－d_6) δ (ppm):3. 57－3. 76(2H, m), 3. 96(1H, dd, J＝9. 0, 6. 5Hz), 4. 22(1H, t, J＝9. 0Hz), 4. 71－4. 80(1H, m), 5. 26(1H, t, J＝5. 5Hz), 6. 66(1H, s), 7. 50－7. 70(4H, m), 7. 76(1H, d, J＝9. 0Hz), 8. 09(1H, dd, J＝9. 0, 2. 5Hz), 8. 25(1H, d, J＝2. 5Hz), 11. 61(1H, brs)

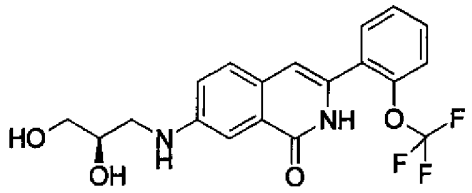
ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 421(M＋H)。

[0324] また、本化合物の中間体である、7－((R)－2, 3－ヒドロキシプロピルアミノ)－3－

(2－トリフルオロメトキシフェニル)－2H－イソキノリン－1－オンは、実施例1－19工程Dと同様の方法によって得られる7－クロロ－3－(2－トリフルオロメトキシフェニル)－2H－イソキノリン－1－オンを原料にして、以下の方法によっても合成できる。

[0325] 7－((R)－2, 3－ヒドロキシプロピルアミノ)－3－(2－トリフルオロメトキシフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン

[0326] [化53]



[0327] 7－クロロ－3－(2－トリフルオロメトキシフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン(340mg、1. 00mmol)、(R)－(+)－3－アミノ－1, 2－プロパンジオール(273mg、3. 00mmol)、2－ジシクロヘキシルホスフィノ－2'－(N, N－ジメチルアミノ)ビフェニル(47. 2mg、0. 12mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(45. 8mg、0. 05mmol)をTHF(5mL)に溶解した溶液に、1Mリチウムビス(トリメチルシリル)アミドTHF溶液(7mL、7. 00mmol)を加え、加熱還流下14時間攪拌した。反応溶液を室温まで放冷し、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、抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。抽出液を濃縮することによって得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール＝50:1－20:1)で精製することにより、7－((R)－2, 3－ヒドロキシプロピルアミノ)－3－(2－トリフルオロメトキシフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン(83. 4mg、21%)を橙色固体として得た。

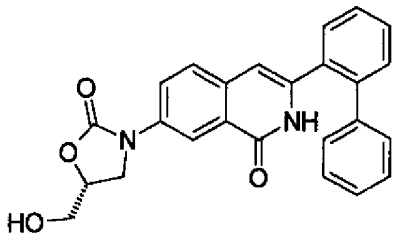
[0328] ^{1}H－NMR(270MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):3. 30(1H, dd, J＝13. 0, 7. 5Hz), 3. 45(1H, dd, J＝13. 0, 4. 0Hz), 3. 69(1H, dd, J＝11. 0, 6. 0Hz), 3. 81(1H, dd, J＝11. 0, 3. 5Hz), 4. 03－4. 12(1H, m), 6. 61(1H, s), 7. 03(1H, dd, J＝8. 5, 2. 5Hz), 7. 34－7. 45(4H, m), 7. 52(1H, d, J＝2. 0Hz), 7. 55(1H, dd, J＝7. 5, 2. 0Hz), 9. 03(1H, brs)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 395(M＋H)。

[0329] [実施例1－23]

3－ビフェニル－2－イル－7－((R)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－2H－イソキノリン－1－オン

[0330] [化54]



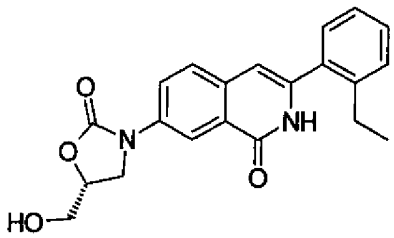
[0331] ^{1}H－NMR(270MHz, DMSO－d_6) δ (ppm):3.54－3.72(2H, m), 3.92(1H, dd, J＝9.0, 6.5Hz), 4.17(1H, t, J＝9.0Hz), 4.68－4.78(1H, m), 5.23(1H, t, J＝5.5Hz), 6.31(1H, s), 7.23－7.30(5H, m), 7.45－7.60(5H, m), 8.01(1H, dd, J＝8.5, 2.0Hz), 8.13(1H, d, J＝2.0Hz), 11.26(1H, s)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 413(M＋H)。

[0332] [実施例1－24]

3－(2－エチルフェニル)－7－((R)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－2H－イソキノリン－1－オン

[0333] [化55]



[0334] ^{1}H－NMR(270MHz, CD_3OD) δ (ppm):1.15(3H, t, J＝7.5Hz), 2.70(2H, q, J＝7.5Hz), 3.74(1H, dd, J＝12.5, 4.0Hz), 3.90(1H, dd, J＝12

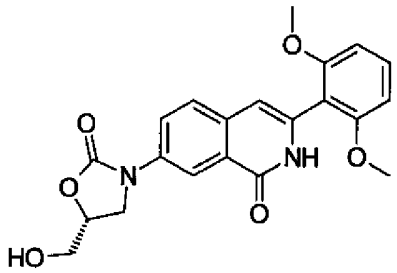
. 5, 3. 0Hz), 4. 08(1H, dd, J=9. 0, 6. 5Hz), 4. 27(1H, t, J=9. 0Hz), 4. 77−4. 84(1H, m), 6. 59(1H, s), 7. 26−7. 45(4H, m), 7. 72(1H, d, J=9. 0Hz), 8. 25(1H, d, J=2. 5Hz), 8. 29(1H, dd, J=9. 0, 2. 5Hz)

ESI(LC−MSポジティブモード)m／z 365(M+H)。

[0335] [実施例1−25]

3−(2, 6−ジメトキシフェニル)−7−((R)−5−ヒドロキシメチル−2−オキソオキサゾリジン−3−イル)−2H−イソキノリン−1−オン

[0336] [化56]



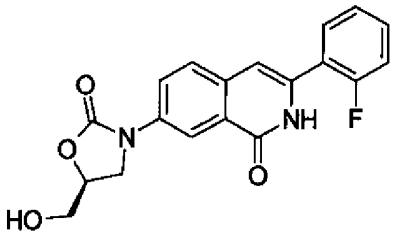
[0337] ^{1}H−NMR(270MHz, DMSO−d_6) δ (ppm):3. 57−3. 77(2H, m), 3. 72(6H, s), 3. 95(1H, dd, J=9. 0, 6. 5Hz), 4. 21(1H, t, J=9. 0Hz), 4. 70−4. 79(1H, m), 5. 26(1H, t, J=5. 5Hz), 6. 39(1H, s), 6. 75(2H, d, J=8. 5Hz), 7. 39(1H, t, J=8. 5Hz), 7. 66(1H, d, J=8. 5Hz), 8. 06(1H, dd, J=8. 5, 2. 5Hz), 8. 20(1H, d, J=2. 5Hz), 11. 20(1H, s)

ESI(LC−MSポジティブモード)m／z 397(M+H)。

[0338] [実施例1−26]

3−(2−フルオロフェニル)−7−((S)−5−ヒドロキシメチル−2−オキソオキサゾリジン−3−イル)−2H−イソキノリン−1−オン

[0339] [化57]



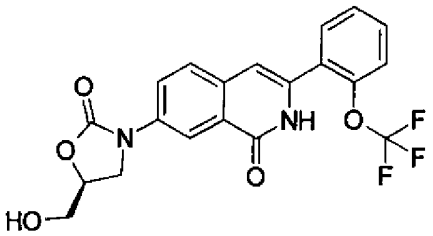
[0340] ^{1}H－NMR(270MHz, DMSO－d_6) δ (ppm):3. 57－3. 75(2H, m), 3. 96(1H, dd, J＝9. 0, 6. 5Hz), 4. 22(1H, t, J＝9. 0Hz), 4. 70－4. 80(1H, m), 6. 75(1H, s), 7. 30－7. 39(2H, m), 7. 48－7. 56(1H, m), 7. 66(1H, t, J＝8. 0Hz), 7. 76(1H, d, J＝9. 0Hz), 8. 09(1H, d, J＝9. 0Hz), 8. 25(1H, s)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 355(M＋H)。

[0341] ［実施例1－27］

7－((S)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－トリフルオロメトキシフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン

[0342] ［化58］



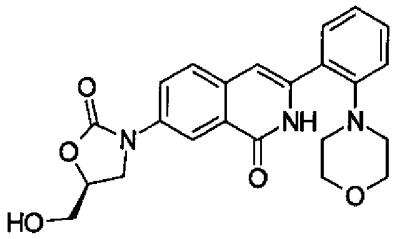
[0343] ^{1}H－NMR(270MHz, DMSO－d_6) δ (ppm):3. 57－3. 76(2H, m), 3. 96(1H, dd, J＝9. 0, 6. 5Hz), 4. 22(1H, t, J＝9. 0Hz), 4. 72－4. 80(1H, m), 5. 24(1H, t, J＝5. 5Hz), 6. 66(1H, s), 7. 50－7. 70(4H, m), 7. 77(1H, d, J＝9. 0Hz), 8. 10(1H, dd, J＝9. 0, 2. 5Hz), 8. 26(1H, d, J＝2. 5Hz), 11. 60(1H, s)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 421(M＋H)。

[0344] ［実施例1－28］

7－((S)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－モルホリン－4－イルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン

[0345] ［化59］



[0346] ^{1}H－NMR(270MHz, DMSO－d_6) δ (ppm):2. 82－2. 88(4H, m), 3. 59－3. 76(6H, m), 3. 96(1H, dd, J＝6. 1, 8. 8Hz), 4. 22(1H, t, J＝9. 0Hz), 4. 70－4. 79(1H, m), 5. 25(1H, t, J＝5. 7Hz), 6. 82(1H, s), 7. 12－7. 18(2H, m), 7. 42(1H, t, J＝7. 7Hz), 7. 51(1H, dd, J＝1. 7, 7. 7Hz), 7. 75(1H, d, J＝8. 9Hz), 8. 07(1H, dd, J＝2. 5, 8. 9Hz), 8. 22(1H, d, J＝2. 5Hz), 11. 49(1H, brs)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 422(M＋H)。

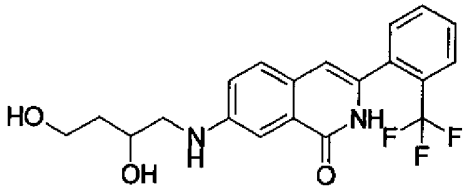
[0347] [実施例1－29]

7－[5－(2－ヒドロキシエチル)－2－オキソオキサゾリジン－3－イル]－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン

工程A

7－(2, 4－ジヒドロキシブチルアミノ)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン

[0348] [化60]



[0349] 文献公知の方法(例えばJournal of Organic Chemistry(1981年), 46(5), 第930－9頁など)に従って調製した3, 4－エポキシ－1－ブタノールを用い、実施例1－13工程Aと類似の反応により調製した。

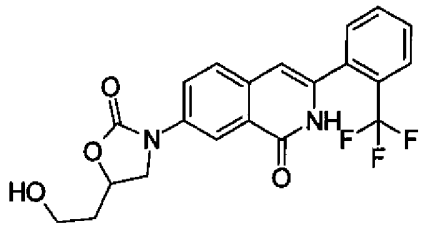
[0350] ^{1}H－NMR(270MHz, DMSO－d_6) δ (ppm):1. 45－1. 60(1H, m), 1. 63－1. 76(1H, m), 3. 00－3. 18(2H, m), 3. 49－3. 61(2H, m), 3. 73－3. 83(1H, m), 4. 40(1H, t, J＝5. 0Hz), 4. 72(1H, d, J＝5. 3Hz), 6. 00－6. 10(1H, m), 6. 29(1H, s), 7. 12(1H, dd, J＝2. 5, 8. 6Hz), 7. 23(1H, d, J＝2. 1Hz), 7. 40(1H, d, J＝8. 9Hz), 7. 53－7. 86(4H, m), 11. 24(1H, brs)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 393(M＋H)。

[0351] 工程B

7－[5－(2－ヒドロキシエチル)－2－オキソオキサゾリジン－3－イル]－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン

[0352] [化61]



[0353] 工程Aで得られた7－(2, 4－ジヒドロキシブチルアミノ)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オンを出発原料として用い、実施例1－13工程Bと類似の反応により表題の化合物を合成した。

[0354] ^{1}H－NMR(270MHz, DMSO－d_6) δ (ppm):1. 80－2. 06(2H, m), 3. 53－3. 65(2H, m), 3. 92(1H, dd, J＝7. 3, 8. 9Hz), 4. 29(1H, t, J＝8. 7Hz), 4. 73(1H, t, J＝5. 0Hz), 4. 80－4. 95(1H, m), 6. 49(1H, s), 6. 60－7. 93(5H, m), 8. 09(1H, dd, J＝2. 6, 8. 7Hz), 8. 23(1H, d, J＝2. 6Hz), 11. 62(1H, brs)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 419(M＋H)。

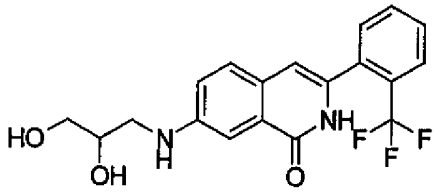
[0355] [実施例1－30]

7－(5－アジドメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン

工程A

7－(2, 3－ジヒドロキシプロピルアミノ)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン

[0356] [化62]



[0357] 実施例1－1工程Cで得られた7－アミノ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オンを原料とし、実施例1－13工程Aと類似の方法により表題の化合物を合成した。

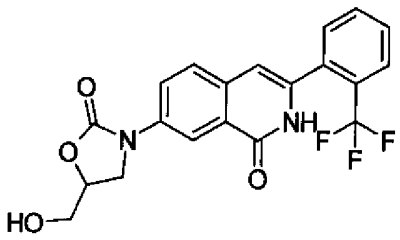
[0358] ^{1}H－NMR(270MHz, DMSO－d_6) δ (ppm):2. 95－3. 05(1H, m), 3. 20－3. 46(3H, m), 3. 64－3. 73(1H, m), 4. 65(1H, t, J＝5. 6Hz), 4. 84(1H, d, J＝4. 9Hz), 6. 00－6. 08(1H, m), 6. 30(1H, s), 7. 13(1H, dd, J＝2. 5, 8. 6Hz), 7. 24(1H, d, J＝2. 5Hz), 7. 40(1H, d, J＝8. 6Hz), 7. 58(1H, d, J＝7. 4Hz), 7. 60－7. 80(2H, m), 7. 84(1H, d, J＝7. 9Hz), 11. 24(1H, brs)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 379(M＋H)。

[0359] 工程B

7－(5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン

[0360] [化63]



[0361] 工程Aで得られた7－(2, 3－ジヒドロキシプロピルアミノ)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オンを原料とし、実施例1－13工程Bと類似の方法により表題の化合物を合成した。

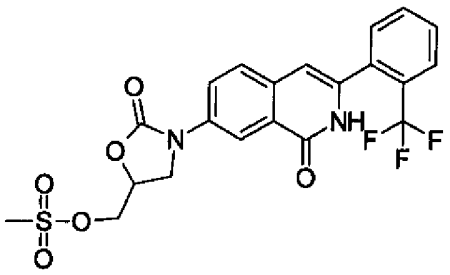
[0362] ^{1}H－NMR(270MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):2. 65(1H, t, J=6. 4Hz), 3. 76－3. 87(1H, m), 3. 98－4. 01(1H, m), 4. 12－4. 24(2H, m), 5. 78－5. 90(1H, m), 6. 52(1H, s), 7. 52－7. 73(4H, m), 7. 78－7. 85(1H, m), 7. 96(1H, d, J=2. 5Hz), 8. 55(1H, dd, J=2. 6, 8. 8Hz), 8. 64(1H, brs)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 405(M+H)。

[0363] 工程C

メタンスルホン酸2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1, 2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチル

[0364] [化64]



[0365] 工程Bで得られた7－(5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン(186. 7mg、0. 462mmol)の塩化メチレン(2. 3mL)に溶解した溶液に、氷冷下にてトリエチルアミン(128μL)とメタンスルホン酸クロリド(71μL)を加え、30分間撹拌した。その後、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。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=2:1、その後塩化メチレン:メタノール=30:1)で精製することにより、メタンスルホン酸 2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1, 2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチル(169. 1mg、収率76%)を無色泡状物質として得た。

[0366] ^{1}H－NMR(270MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):3. 13(3H, s), 4. 11(1H, dd, J=6

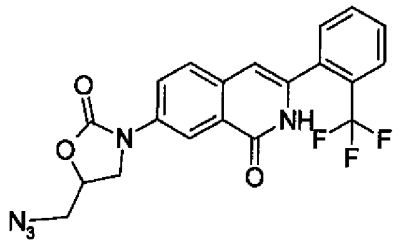
. 1, 9. 4Hz), 4. 33(1H, t, J=9. 2Hz), 4. 48(1H, dd, J=4. 4, 11. 6Hz), 4. 55(1H, dd, J=3. 8, 11. 6Hz), 4. 96−5. 07(1H, m), 6. 53(1H, s), 7. 53−7. 72(4H, m), 7. 80−7. 86(1H, m), 7. 98(1H, d, J=2. 3Hz), 8. 53(1H, dd, J=2. 4, 8. 8Hz), 8. 60(1H, brs)

ESI(LC−MSポジティブモード)m/z 483(M+H)。

[0367] 工程D

7−(5−アジドメチル−2−オキソオキサゾリジン−3−イル)−3−(2−トリフルオロメチルフェニル)−2H−イソキノリン−1−オン

[0368] [化65]



[0369] 工程Cで得られたメタンスルホン酸 2−オキソ−3−[1−オキソ−3−(2−トリフルオロメチルフェニル)−1, 2−ジヒドロイソキノリン−7−イル]オキサゾリジン−5−イルメチル(169. 1mg、0. 351mmol)をN, N−ジメチルホルムアミド(1. 3mL)に溶解した溶液にアジ化ナトリウム(96. 2mg、1. 33mmol)を加え65℃にて4時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮することによって得られた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:ヘキサン=2:1−3:1)で精製することにより、7−(5−アジドメチル−2−オキソオキサゾリジン−3−イル)−3−(2−トリフルオロメチルフェニル)−2H−イソキノリン−1−オン(139. 6mg、収率93%)を無色固体として得た。

[0370] ^{1}H−NMR(270MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):3. 64(1H, dd, J=4. 5, 13. 3Hz), 3. 76(1H, dd, J=4. 4, 13. 3Hz), 4. 03(1H, dd, J=6. 3, 9. 2Hz), 4. 25(1H, t, J=9. 1Hz), 4. 82−4. 93(1H, m), 6. 53(1H, s), 7. 52−7. 72(4H, m), 7. 83(1H, dd, J=1. 5, 7. 4Hz), 7. 94(1H, d, J=2. 6Hz), 8. 59(1H,

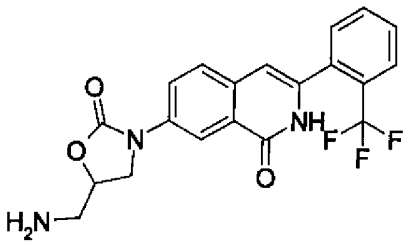
dd, J＝2. 6, 8. 9Hz), 8. 64(1H, brs)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 430(M＋H)。

[0371] ［実施例1－31］

7－(5－アミノメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン

[0372] [化66]



[0373] 実施例1－30で得られた、7－(5－アジドメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン(50. 0mg、0. 116mmol)をテトラヒドロフラン(387μL)に溶解した溶液にトリフェニルホスフィン(33. 6mg、0. 128mmol)と水(20. 9μL)を加え、40℃にて14時間撹拌した。反応液に1規定塩酸(0. 5mL)を加え、酢酸エチルで洗浄した。残った水層に1規定水酸化ナトリウム水溶液(1. 0mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮することによって得られた残渣をボンドエルート(登録商標)NH2(バリアン社、1g)を用いたカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール＝50:1)で精製することにより、7－(5－アミノメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン(45. 8mg、収率98%)を無色泡状物質として得た。

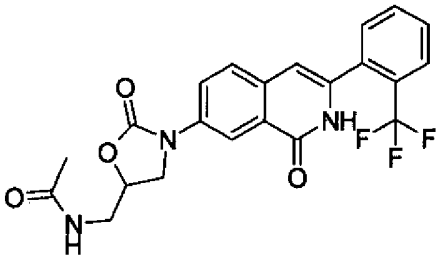
[0374] ^{1}H－NMR(270MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):1. 59(3H, brs), 3. 01(1H, dd, J＝5. 6, 13. 7Hz), 3. 16(1H, dd, J＝4. 0, 13. 7Hz), 4. 04(1H, dd, J＝6. 8, 8. 9Hz), 4. 19(1H, t, J＝8. 9Hz), 4. 69－4. 80(1H, m), 6. 49(1H, s), 7. 52－7. 72(4H, m), 7. 77－7. 82(1H, m), 7. 90－7. 92(1H, m), 8. 56(1H, dd, J＝2. 5, 8. 9Hz)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 404(M＋H)。

[0375] ［実施例1－32］

N－{2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチル}アセトアミド

[0376] ［化67］



[0377] 実施例1－31で得られた7－(5－アミノメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン(15．3mg、0．038mmol)のピリジン(380μL)に溶解した溶液に塩化アセチル(3．2μL)を加え、室温にて2時間撹拌した。氷冷下にて1規定塩酸を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去することによって得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール＝20:1)で精製することにより、N－{2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチル}アセトアミド(12．1mg、収率71％)を無色非晶物質として得た。

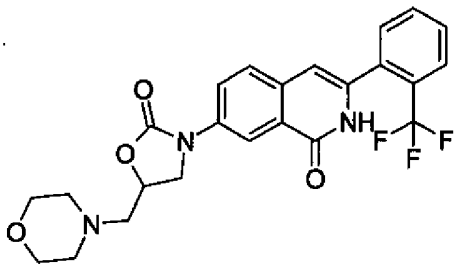
[0378] ^{1}H－NMR(270MHz, DMSO－d_6) δ (ppm):1．85(3H, s)，3．43－3．52(2H, m)，3．89(1H, dd, J＝6．5, 9．1Hz)，4．24(1H, t, J＝9．0Hz)，4．71－4．82(1H, m)，6．49(1H, s)，7．60－7．90(5H, m)，8．08(1H, dd, J＝2．5, 8．7Hz)，8．20(1H, d, J＝2．5Hz)，8．23－8．32(1H, m)，11．62(1H, brs)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 446(M＋H)。

[0379] ［実施例1－33］

7－(5－モルホリン－4－イルメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン

[0380] ［化68］



[0381] 実施例1－30工程Cで得たメタンスルホン酸 2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1, 2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチル(20. 0mg、0. 0415mmol)をアセトニトリル(0. 1mL)に溶解した溶液に、モルホリン(3. 6μL)を加え、加熱還流下22時間撹拌した。反応液を室温まで冷却し、減圧下濃縮することによって得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール＝40:1)で精製することにより、7－(5－モルホリン－4－イルメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン(9. 7mg、収率49%)を無色非晶物質として得た。

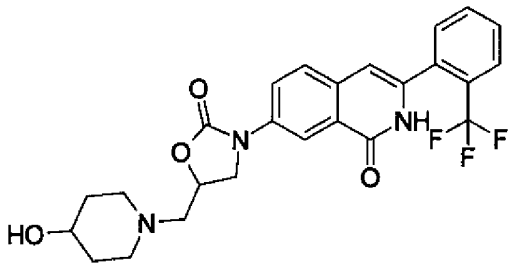
[0382] ^{1}H－NMR(270MHz, CD_3OD) δ (ppm):2. 55－2. 70(4H, m), 2. 80(2H, d, J＝5. 6Hz), 3. 70(4H, t, J＝4. 6Hz), 3. 99(1H, dd, J＝7. 0, 8. 9Hz), 4. 30(1H, t, J＝8. 9Hz), 4. 89－5. 01(1H, m), 6. 61(1H, s), 7. 59－7. 79(4H, m), 7. 83－7. 89(1H, m), 8. 24(1H, d, J＝2. 5Hz), 8. 29(1H, dd, J＝2. 5, 8. 7Hz)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 474(M＋H)。

[0383] [実施例1－34]

7－[5－(4－ヒドロキシピペリジン－1－イルメチル)－2－オキソオキサゾリジン－3－イル]－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン

[0384] [化69]



[0385] 実施例1－30工程Cで得たメタンスルホン酸 2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1, 2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルを原料とし、実施例1－33と類似の方法により表題の化合物を合成した。

[0386] ^{1}H－NMR(270MHz, CD_3OD) δ (ppm):1. 50－1. 65(2H, m), 1. 81－1. 92(2H, m), 2. 30－2. 45(2H, m), 2. 78－2. 82(2H, m), 2. 87－3. 00(2H, m), 3. 57－3. 67(1H, m), 3. 95(1H, dd, J＝7. 2, 8. 9Hz), 4. 30(1H, t, J＝8. 9Hz), 4. 85－5. 00(1H, m), 6. 61(1H, s), 7. 60－7. 80(4H, m), 7. 85－7. 90(1H, m), 8. 24(1H, d, J＝2. 4Hz), 8. 29(1H, dd, J＝2. 4, 8. 7Hz)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 488(M＋H)。

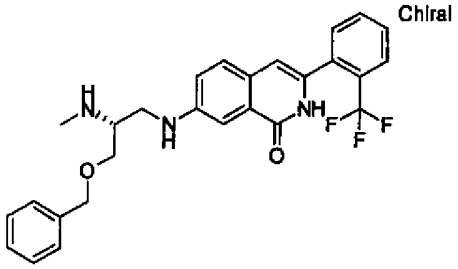
[0387] [実施例1－35]

7－((R)－4－ベンジルオキシメチル－3－メチル－2－オキソイミダゾリジン－1－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン

工程A

7－((R)－3－ベンジルオキシ－2－メチルアミノプロピルアミノ)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン

[0388] [化70]



[0389] Fmoc－MeSer(Bzl)－OH(1g、2．3mmol)のジクロロメタン溶液にBOP Reagent(1．2g、2．8mmol)、N，N－ジイソプロピルエチルアミン(0．5mL、3mmol)及びN，O－ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩(273mg、2．8mmol)を加え、室温にて1日攪拌した。反応液を1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン＝1：2)で精製した。得られた油状物(850mg)のうち、238mgをTHF(2mL)に溶解し、水素化リチウムアルミニウム(10mg、0．25mmol)のTHF溶液(8mL)に－78℃にて滴下した。－78℃にて1．5時間攪拌後、さらに水素化リチウムアルミニウム(10mg、0．25mmol)を加え、－78℃にて30分攪拌した。反応液に－78℃にて飽和塩化アンモニウム水溶液を加え室温まで昇温し、セライトろ過後、ろ液をジクロロメタンにて抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮して生じた油状物を精製せずにメタノール5mLに溶解し、7－アミノ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン(100mg、0．33mmol)、酢酸1mLを加えた。これに氷冷下にてシアノ水素化ホウ素ナトリウム(135mg、2．1mmol)を加え、室温に昇温して3時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えジクロロメタンで抽出し、抽出液を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン＝1：2－2：1)で精製することにより、黄色泡状物質を得た。この黄色泡状物質をジクロロメタン(5mL)に溶解した溶液にピペリジン(1mL)を加えて、室温にて攪拌した。4時間後、反応液を濃縮後、1N塩酸(2mL)及びメタノール(2mL)を加え、40℃にて攪拌した。6時間後、反応液を氷冷下にて1N水酸化ナトリウム水溶液にて中和し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を

加えジクロロメタンで抽出し、抽出液を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後濃縮した。得られた残渣を分取用アミノTLC(富士シリシア化学(株)PLC05:ジクロロメタン:メタノール=20:1)で精製することにより、7-((R)-3-ベンジルオキシ-2-メチルアミノプロピルアミノ)-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン(48mg、収率31%)を黄色泡状物質として得た。

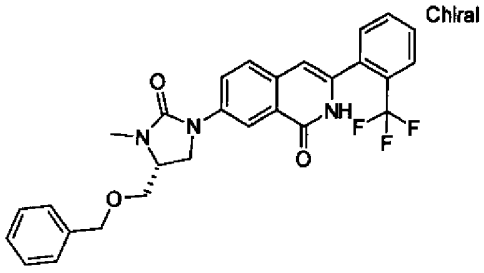
[0390] ^{1}H-NMR(270MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):2.43(3H, s), 2.99-3.04(1H, m), 3.18-3.27(1H, m), 3.34-3.42(1H, m), 3.54-3.66(2H, m), 4.55(2H, s), 4.73(1H, brt), 6.42(1H, s), 7.01(1H, dd, J=2.31, 8.24 Hz), 7.31-7.39(6H, m), 7.48(1H, d, J=2.47Hz), 7.52-7.67(3H, m), 7.80(1H, d, J=6.76Hz)

ESI(LC-MSポジティブモード)m/z 482(M+H)。

[0391] 工程B

7-((R)-4-ベンジルオキシメチル-3-メチル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン

[0392] [化71]



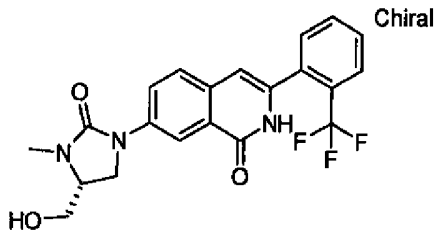
[0393] 炭酸ビス(トリクロロメチル)(4.5mg、0.015mmol)をジクロロメタン(4mL)に溶解させ、これに工程Aで調製した7-((R)-3-ベンジルオキシ-2-メチルアミノプロピルアミノ)-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン(20mg、0.04mmol)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(16μL、0.09mmol)をジクロロメタン(1mL)に溶解した溶液を氷冷下にて滴下し、滴下後1時間攪拌した。反応液に水を加えたのちジクロロメタンで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。得られた残渣を分取用シリガゲルTLC(ジクロロメタン:メタノール=2

0:1)で精製することにより、7－((R)－4－ベンジルオキシメチル－3－メチル－2－オキソイミダゾリジン－1－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン(16mg、収率77%)を白色泡状物質として得た。

[0394] ^{1}H－NMR(270MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):2. 95(3H, s), 3. 58－3. 68(2H, m), 3. 70－3. 77(1H, m), 3. 81－3. 90(1H, m), 4. 01－4. 08(1H, m), 4. 59(2H, s), 6. 50(1H, s), 7. 31－7. 40(5H, m), 7. 54－7. 69(4H, m), 7. 77－7. 83(2H, m), 8. 50(1H, brs), 8. 80(1H, dd, J=2. 31, 8. 90Hz)
ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 508(M+H)。

[0395] [実施例1－36]
7－((R)－4－ヒドロキシメチル－3－メチル－2－オキソイミダゾリジン－1－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン

[0396] [化72]



[0397] 実施例1－35で調製した7－((R)－4－ベンジルオキシメチル－3－メチル－2－オキソイミダゾリジン－1ーイル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン(13mg、0. 025mmol)をメタノール(5mL)に溶解した溶液に、10%Pd－C(3mg)を加え、水素雰囲気下3時間攪拌した。反応液をセライトろ過後、ろ液を濃縮した。得られた残渣を分取用シリカゲルTLC(ジクロロメタン:メタノール=20:1)で精製することにより、7－((R)－4－ヒドロキシメチル－3－メチル－2－オキソイミダゾリジン－1－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン(10. 9mg、定量的)を白色固体として得た。

[0398] ^{1}H－NMR(270MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):2. 97(3H, s), 3. 49(1H, brs), 3. 74－3. 81(2H, m), 3. 88－3. 93(2H, m), 4. 01－4. 08(1H, m), 6. 50(1

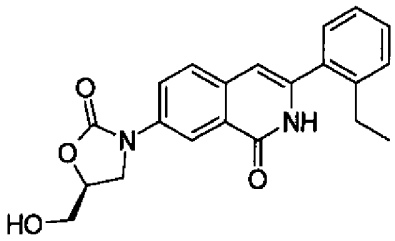
H, s), 7. 52－7. 70(4H, m), 7. 80－7. 82(2H, m), 8. 44(1H, brs), 8. 76(1H, dd, J＝2. 47, 8. 90Hz)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 418(M＋H)。

[0399] [実施例1－37]

3－(2－エチルフェニル)－7－((S)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－2H－イソキノリン－1－オン

[0400] [化73]



[0401] 実施例1－19と類似の方法により表題の化合物を合成した。

[0402] ^{1}H－NMR(270MHz, DMSO－d$_6$) δ (ppm):1. 10(3H, t, J＝7. 5Hz), 2. 65(2H, q, J＝7. 5Hz), 3. 57－3. 75(2H, m), 3. 96(1H, dd, J＝9. 0, 6. 5Hz), 4. 21(1H, t, J＝9. 0Hz), 4. 70－4. 80(1H, m), 5. 25(1H, t, J＝6. 0Hz), 6. 48(1H, s), 7. 27－7. 45(4H, m), 7. 72(1H, d, J＝8. 5Hz), 8. 08(1H, d, J＝8. 5Hz), 8. 24(1H, brs), 11. 47(1H, brs)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 365(M＋H)。

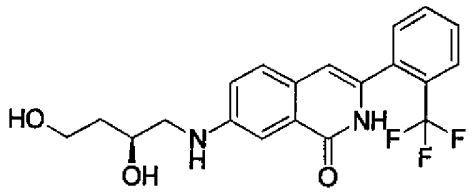
[0403] [実施例1－38]

7－[(S)－5－(2－ヒドロキシエチル)－2－オキソオキサゾリジン－3－イル]－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン

工程A

7－((S)－2, 4－ジヒドロキシブチルアミノ)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン

[0404] [化74]



[0405] 文献公知の方法(例えばJournal of Organic Chemistry 1992年、第57巻, 第4352－4361頁など)に従って調製した(S)－3, 4－エポキシ－1－ブタノールを用い、実施例1－13工程Aと類似の反応により調製した。

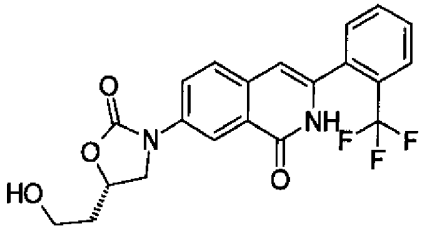
[0406] ^{1}H－NMR(270MHz, DMSO－d_6) δ (ppm):1. 50－1. 60(1H, m), 1. 66－1. 74(1H, m), 3. 00－3. 18(2H, m), 3. 50－3. 59(2H, m), 3. 75－3. 85(1H, m), 4. 40(1H, t, J＝5. 1Hz), 4. 72(1H, d, J＝5. 3Hz), 6. 06(1H, t, J＝5. 5Hz), 6. 29(1H, s), 7. 11(1H, dd, J＝2. 6, 8. 7Hz), 7. 24(1H, d, J＝2. 3Hz), 7. 40(1H, d, J＝8. 6Hz), 7. 58(1H, d, J＝7. 1Hz), 7. 63－7. 77(2H, m), 7. 84(1H, d, J＝8. 2Hz), 11. 24(1H, brs)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 393(M＋H)。

[0407] 工程B

7－[(S)－5－(2－ヒドロキシエチル)－2－オキソオキサゾリジン－3－イル]－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン

[0408] [化75]



[0409] 工程Aで得られた7－((S)－2, 4－ジヒドロキシブチルアミノ)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オンを出発原料として用い、実施例1－

13工程Bと類似の反応により表題の化合物を合成した。

[0410] ^{1}H－NMR(270MHz, DMSO－d_6) δ (ppm):1. 80－2. 05(2H, m), 3. 54－3. 63(2H, m), 3. 92(1H, dd, J＝7. 4, 8. 7Hz), 4. 29(1H, t, J＝8. 7Hz), 4. 70(1H, t, J＝5. 0Hz), 4. 85(1H, quintet, J＝7. 1Hz), 6. 50(1H, s), 7. 60－7. 90(5H, m), 8. 08(1H, dd, J＝2. 5, 8. 7Hz), 8. 23(1H, d, J＝2. 5Hz), 11. 62(1H, brs)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 419(M＋H)。

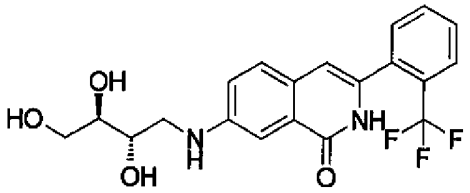
[0411] [実施例1－39]

7－[(S)－5－((R)－1, 2－ジヒドロキシエチル)－2－オキソオキサゾリン－3－イル]－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン

工程A

3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－7－((2S, 3R)－2, 3, 4－トリヒドロキシブチルアミノ)－2H－イソキノリン－1－オン

[0412] [化76]



[0413] 実施例1－1工程Cで得られた7－アミノ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン(2. 04g、0. 986mmol)とD－(－)－エリトロース(807mg、6. 72mmol)をメタノール(40mL)に溶解した溶液に、酢酸(2. 31mL、40. 3mmol)、1Mシアノ水素化ホウ素ナトリウムTHF溶液(20. 2mL、20. 2mmol)を0℃にて加え、室温で4時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、水を加え、塩化メチレンで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮することによって得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール＝15:1－10:1)で精製することにより、3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－7－((2S, 3R)－2, 3, 4－トリヒドロキシブチルアミノ)－2H－イソキノリン－1－オン(

1．15g、42%)を得た。

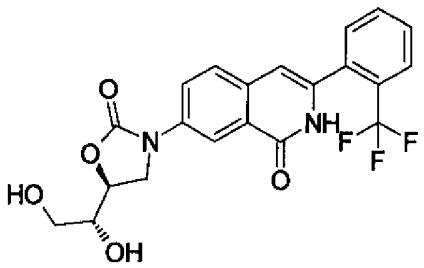
[0414] ^{1}H－NMR(300MHz, DMSO－d$_6$) δ (ppm):3．30－3．08(1H, m), 3．43－3．45(3H, m), 3．62(2H, d, J＝5．67Hz), 4．41(1H, s), 4．69(1H, s), 4．79(1H, s), 5．88(1H, t, J＝5．73Hz), 6．29(1H, s), 7．14(1H, dd, J＝2．26, 8．85Hz), 7．26(1H, d, J＝2．25Hz), 7．40(1H, d, J＝8．34Hz), 7．58(1H, d, J＝7．71Hz), 7．63－7．76(2H, m), 7．84(1H, d, J＝8．11Hz), 11．20(1H, s)

ESI(ポジティブモード)m／z 409(M＋H)。

[0415] 工程B

7－[(S)－5－((R)－1, 2－ジヒドロキシエチル)－2－オキソオキサゾリン－3－イル]－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン

[0416] [化77]



[0417] 工程Aで得られた3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－7－((2S, 3R)－2, 3, 4－トリヒドロキシブチルアミノ)－2H－イソキノリン－1－オンを原料として用い、実施例1－13工程Bと類似の方法により表題の化合物を合成した。

[0418] ^{1}H－NMR(300MHz, DMSO－d$_6$) δ (ppm):3．79－3．91(1H, m), 4．17(2H, d, J＝9．15Hz), 4．75－4．81(2H, m), 5．39(1H, s), 6．48(1H, s), 7．64(1H, d, J＝7．62Hz), 7．68－7．80(3H, m), 7．87(1H, d, J＝7．31Hz), 8．10(1H, dd, J＝2．40, 8．76Hz), 8．26(1H, d, J＝2．61Hz), 11．59(1H, s)

ESI(ポジティブモード)m／z 435(M＋H)。

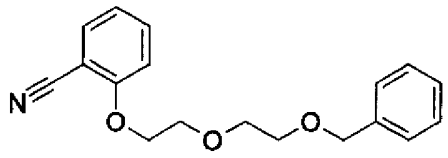
[0419] [実施例1－40]

3－{2－[2－(2－ベンジルオキシエトキシ)エトキシ]フェニル}－7－((R)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－2H－イソキノリン－1－オン

工程A

2－[2－(2－ベンジルオキシエトキシ)エトキシ]ベンゾニトリル

[0420] [化78]



[0421] 2－ヒドロキシベンゾニトリル(300mg、2．52mmol)、ジ(エチレングリコール)ベンジルエーテル(593mg、3．02mmol)、1，1'－アゾビス(N，N－ジメチルホルムアミド)(867mg、5．04mmol)をトルエン(15mL)に溶解した溶液に、トリ－n－ブチルホスフィン(1．26mL、5．04mmol)を20℃にて加え、同温度で2時間攪拌した。生成した沈殿を濾過し、濾液を酢酸エチル(20mL)で希釈した。酢酸エチル溶液を水で2回、飽和食塩水で1回洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し減圧下濃縮した。得られた淡褐色油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン)にて精製することにより、2－[2－(2－ベンジルオキシエトキシ)エトキシ]ベンゾニトリル(529mg、71%)を無色油状物として得た。

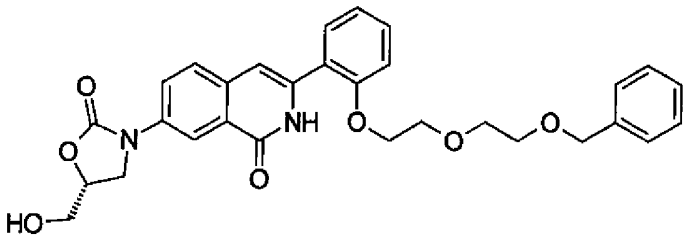
[0422] ^{1}H－NMR(400MHz，$CDCl_3$) δ (ppm)：3．65－3．67(2H，m)，3．79－3．81(2H，m)，3．93(2H，t，J＝5．0Hz)，4．24(2H，t，J＝5．0Hz)，4．57(2H，s)，6．88(1H，d，J＝7．5Hz)，6．99(1H，t，J＝7．5Hz)，7．26－7．35(5H，m)，7．49(1H，t，J＝7．5Hz)，7．54(1H，d，J＝7．5Hz)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 298(M＋H)。

[0423] 工程B

3－{2－[2－(2－ベンジルオキシエトキシ)エトキシ]フェニル}－7－((R)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－2H－イソキノリン－1－オン

[0424] [化79]



[0425] 工程Aで調製した2－[2－(2－ベンジルオキシエトキシ)エトキシ]ベンゾニトリルを原料として用い、実施例1－19と類似の方法により表題の化合物を合成した。

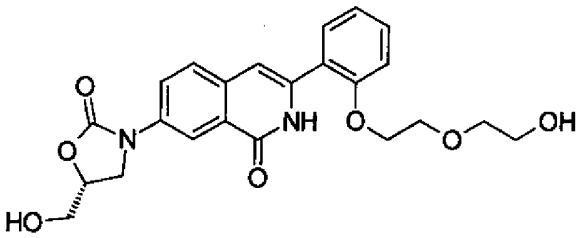
[0426] ^{1}H－NMR(270MHz, DMSO－d_6) δ:3.40－3.85(8H, m), 3.88－4.0(1H, m), 4.21－4.30(3H, m), 4.64－4.83(1H, m), 6.73(1H, s), 7.0－7.30(7H, m), 7.32－7.50(2H, m), 7.69(1H, d, J=8.6Hz), 8.05(1H, dd, J=2.4, 8.9Hz), 8.21(1H, d, J=2.4Hz)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 531(M+H)。

[0427] [実施例1－41]

3－{2－[2－(2－ヒドロキシエトキシ)エトキシ]フェニル}－7－((R)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－2H－イソキノリン－1－オン

[0428] [化80]



[0429] 実施例1－40で得られた3－{2－[2－(2－ベンジルオキシエトキシ)エトキシ]フェニル}－7－((R)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－2H－イソキノリン－1－オンを原料とし、実施例1－36と類似の方法により表題の化合物を合成した。

[0430] ^{1}H－NMR(270MHz, DMSO－d_6) δ:3.40－3.85(8H, m), 3.87－4.0(1H, m), 4.12－4.35(3H, m), 4.64－4.83(1H, m), 6.78(1H, s), 7.0

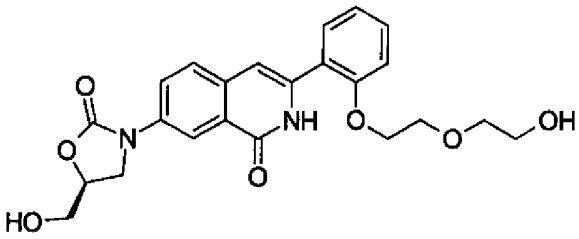
－7．26(2H, m)，7．31－7．64(2H, m)，7．73(1H, d, J＝8．9Hz)，8．07(1H, dd, J＝2．5, 8．9Hz)，8．22(1H, d, J＝2．5Hz)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 441(M＋H)。

[0431] ［実施例1－42］

3－{2－[2－(2－ヒドロキシエトキシ)エトキシ]フェニル}－7－((S)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－2H－イソキノリン－1－オン

[0432] ［化81］

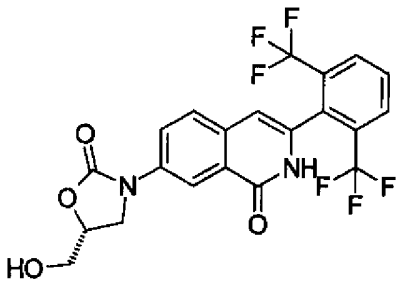


[0433] 実施例1－40およびそれに続く実施例1－41と類似の方法により表題の化合物を合成した。

[0434] ［実施例1－43］

3－[2, 6－ビス(トリフルオロメチル)フェニル]－7－((R)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－2H－イソキノリン－1－オン

[0435] ［化82］



[0436] 2, 6－ビス(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルを原料として用い、実施例1－19と類似の方法により表題の化合物を合成した。

[0437] ^{1}H－NMR(400MHz, DMSO－d_6) δ：3．52－3．80(2H, m)，3．90－4．05(1H, m)，4．22(1H, t, J＝9．2Hz)，4．71－4．80(1H, m)，5．28(1H, brs)

, 6. 55(1H, s), 7. 75(1H, d, 8. 6Hz), 7. 97(1H, t, J=8. 6Hz), 8. 10(1H, d, J=8. 6Hz), 11. 71(1H, brs)

ESI(LC-MSポジティブモード)m/z 473(M+H)。

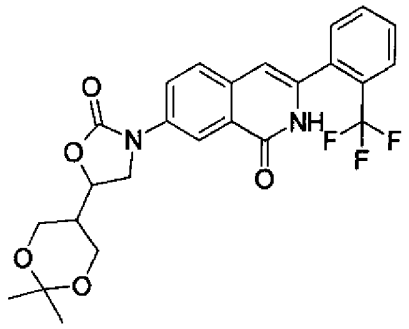
[0438] [実施例1-44]

7-[5-(2-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチルエチル)-2-オキソオキサゾリジン-3-イル]-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン

工程A

7-[5-(2, 2-ジメチル-[1, 3]ジオキサン-5-イル)-2-オキソオキサゾリジン-3-イル]-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン

[0439] [化83]



[0440] 文献公知(J. Chem. Soc., Perkin Trans. I、第1879-1883頁(1985年))である2, 2-ジメチル-5-オキシラニル[1, 3]ジオキサンを原料として用い、実施例1-13と類似の方法により表題の化合物を合成した。

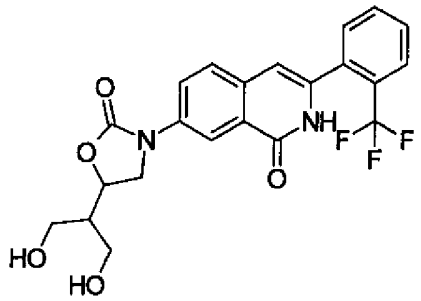
[0441] ^{1}H-NMR(300MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):1. 41(3H, s), 1. 48(3H, s), 1. 91(1H, m), 3. 83(1H, m), 3. 97-4. 19(4H, m), 4. 31(1H, t, J=8. 8Hz), 5. 04(1H, q, J=8. 8Hz), 6. 55(1H, s), 7. 54-7. 71(4H, m), 7. 82(1H, d, J=7. 6Hz)、7. 95(1H, d, J=2. 3Hz), 8. 59(1H, dd, J=2, 3, 8. 8Hz), 9. 29(1H, brs)。

[0442] 工程B

7-[5-(2-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチルエチル)-2-オキソオキサゾリジン

－3－イル]－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン

[0443] [化84]



[0444] 工程Aで得られた7－[5－(2, 2－ジメチル－[1, 3]ジオキサン－5－イル)－2－オキソオキサゾリジン－3－イル]－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン(30mg、0. 061mmol)をTHF(2mL)に溶解した溶液に、3NHCl(0. 116mL、0. 348mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮することによって得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール＝15:1)で精製することにより、7－[5－(2－ヒドロキシ－1－ヒドロキシメチルエチル)－2－オキソオキサゾリジン－3－イル]－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン(20mg、73%)を得た。

[0445] ^{1}H－NMR(300MHz, CD_3OD) δ (ppm):2. 15(1H, m), 3. 78－3. 93(4H, m), 4. 24－4. 38(2H, m), 4. 94(1H, q, J＝8. 1Hz), 6. 63(1H, m), 7. 63－7. 81(4H, m), 7. 89(1H, d, J＝7. 6Hz), 8. 27－8. 31(2H, m)。

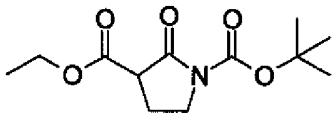
[0446] [実施例1－45]

2－オキソ－1－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1, 2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]ピロリジン－3－カルボン酸エチル

工程A

2－オキソピロリジン－1, 3－ジカルボン酸 1－tert－ブチルエステル 3－エチルエステル

[0447] [化85]



[0448] 2－ピロリドン(1．0mL、10．5mmol)、二炭酸ジ－tert－ブチル(4．6g、21．0mmol)、4－(ジメチルアミノ)ピリジン(5．1g、42．0mmol)の混合物をアセトニトリル(50mL)に溶解し、室温にて2時間攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液に注下し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮して、2－オキソピロリジン－1－カルボン酸tert－ブチルの粗生成物(1．7g、75%)を赤褐色油状物質として得た。

[0449] 1MヘキサメチルジシラザンリチウムTHF溶液(5．4mL、5．4mmol)に、2－オキソピロリジン－1－カルボン酸tert－ブチルの粗生成物(500mg、2．70mmol)のTHF溶液(10mL)を－78℃で滴下し、50分攪拌した。これにさらにクロロぎ酸エチル(0．27mL、2．84mmol)をTHF(5mL)に溶解した溶液を－78℃で滴下し、室温に昇温後、4時間攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液に注下し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮し得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル＝5:1－2:1)で精製することにより、2－オキソピロリジン－1，3－ジカルボン酸 1－tert－ブチルエステル 3－エチルエステル(468mg、67%)を茶褐色油状物質として得た。

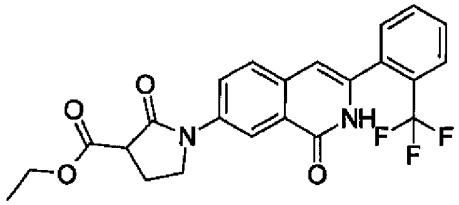
[0450] ^{1}H－NMR(270MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):1．31(3H, t, J＝7．1Hz)，1．53(9H, s)，2．16－2．46(2H, m)，3．53(1H, dd, J＝7．4，9．1Hz)，3．66－3．75(1H, m)，3．84－3．93(1H, m)，4．24(2H, dd, J＝7．1，14．3Hz)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 258(M＋H)。

[0451] 工程B

2－オキソ－1－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]ピロリジン－3－カルボン酸エチル

[0452] [化86]



[0453] 工程Aで調製した2－オキソピロリジン－1，3－ジカルボン酸 1－tert－ブチルエステル 3－エチルエステル(100mg、0．389mmol)をジクロロメタン(5mL)に懸濁し、氷冷下トリフルオロ酢酸(0．5mL、6．490mmol)を滴下した。室温に昇温し、1時間攪拌した。反応液を濃縮して、2－オキソピロリジン－3－カルボン酸エチルの粗生成物を得た。

[0454] この粗成生物と、実施例1－1工程Dで得られた7－ヨード－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン(161mg、0．389mmol)を原料として用い、実施例1－1工程Eと類似の反応により2－オキソ－1－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2-ジヒドロイソキノリン－7－イル]ピロリジン－3－カルボン酸エチルを合成した。

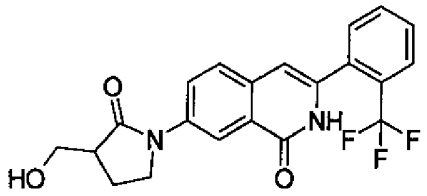
[0455] ^{1}H－NMR(270MHz, DMSO－d_6) δ (ppm)：1．24(3H, t, J＝7．1Hz)，2．32－2．47(2H, m)，3．81(1H, t, J＝8．7Hz)，3．96－4．04(2H, m)，4．18(2H, ddd, J＝14．1, 7．1, 1．3Hz)，6．50(1H, s)，7．63－7．81(4H, m)，7．88(1H, d, J＝8．7Hz)，8．10(1H, dd, J＝8．7, 2．3Hz)，8．37(1H, d, J＝2．3Hz)11．64(1H, brs)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 445(M＋H)。

[0456] [実施例1－46]

7－(3－ヒドロキシメチル－2－オキソピロリジン－1－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン

[0457] [化87]



[0458] 実施例1－45工程Bで調製した2－オキソ－1－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]ピロリジン－3－カルボン酸エチル(11mg、0．025mmol)、水素化ほう素ナトリウム(9．5mg、0．25mmol)、塩化カルシウム(27．7mg、0．25mmol)をメタノール(5mL)に溶解し、室温で16時間攪拌した。反応液を濃縮し、ODSカートリッジ5g(Varian社製Mega Bond Elut(登録商標)C18;水:メタノール＝1:0－0:1)で精製後、分取HPLC(カラム:Wako社製CombiODS(φ28．0mmx50mm);展開溶媒0．05%トリフルオロ酢酸入り水:0．05%トリフルオロ酢酸入りアセトニトリル＝90:10－5:95)により分取し、7－(3－ヒドロキシメチル－2－オキソピロリジン－1－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン(5mg、50%)を白色非晶物質として得た。

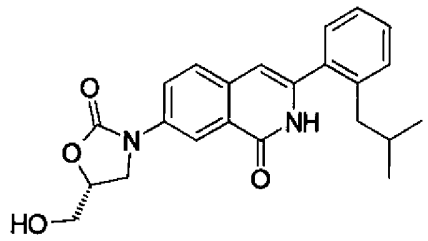
[0459] ^{1}H－NMR(270MHz, DMSO－d_6) δ (ppm):2．08－2．26(2H, m), 2．71－2．79(1H, m), 3．65(1H, dd, J＝3．6, 10．6Hz), 3．76(1H, dd, J＝5．2, 10．6Hz), 3．87－3．92(2H, m), 4．85(1H, brs), 6．48(1H, s), 7．63－7．81(4H, m), 7．87(1H, d, J＝6．7Hz), 8．17(1H, dd, J＝2．5, 8．7Hz), 8．36(1H, d, J＝2．5Hz), 11．56(1H, brs)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 403(M＋H)。

[0460] [実施例1－47]

7－((R)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－イソブチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン

[0461] [化88]



[0462] 実施例1－19と類似の方法により表題の化合物を合成した。

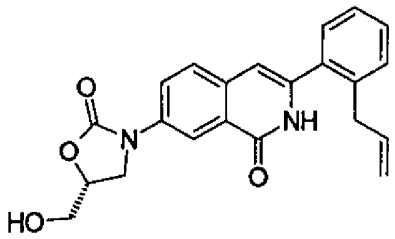
[0463] ^{1}H－NMR(270MHz, CD_3OD) δ:0.68(6H, d, J=6.6Hz), 1.68(1H, sext, J=6.6Hz), 2.50(2H, d, J=6.6Hz), 3.40－3.85(8H, m), 3.59－3.87(1H, m), 3.92－4.05(1H, m), 4.10－4.26(1H, m), 4.63－4.82(1H, m), 6.50(1H, s), 7.10－7.39(4H, m), 7.63(1H, d, J=8.6Hz), 8.09－8.22(1H, m)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 393(M+H)。

[0464] [実施例1－48]

3－(2－アリルフェニル)－7－((R)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－2H－イソキノリン－1－オン

[0465] [化89]



[0466] 実施例1－19と類似の方法により表題の化合物を合成した。

[0467] ^{1}H－NMR(270MHz, CD_3OD) δ:1.71(2H, d, J=4.9Hz), 3.59－3.86(2H, m), 3.91－4.03(1H, m), 4.11－4.25(1H, m), 4.63－4.82(1H, m), 6.1－6.35(3H, m), 6.50(1H, s), 7.16－7.39(3H, m), 7.49－7.68(2H, m), 8.11－8.26(2H, m), 8.44(1H, brs)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 377(M+H)。

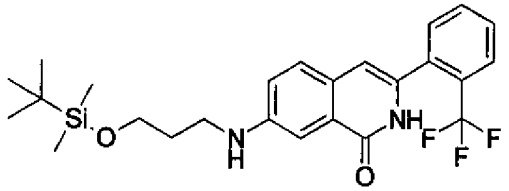
[0468] ［実施例1－49］

7－(2－オキソ－[1, 3]オキサジナン－3－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン

工程A

7－[3－(tert－ブチルジメチルシリルオキシ)プロピルアミノ]－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン

[0469] ［化90］



[0470] 実施例1－1工程Cで得られた7－アミノ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン(300mg、0. 986mmol)をメタノール(10mL)に溶解した溶液に、3－[(tert－ブチルジメチルシリル)オキシ]－1－プロパノール(186mg、0. 986mmol)、酢酸(0. 339mL)、1Mシアノ水素化ホウ素ナトリウムTHF溶液(2. 96mL, 2. 96mmol)を0℃にて加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に飽和重曹水を加え、塩化メチレンで抽出し、抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮することによって得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン＝1:3)で精製することにより、7－[3－(tert－ブチルジメチルシリルオキシ)プロピルアミノ]－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン(376mg、80%)を得た。

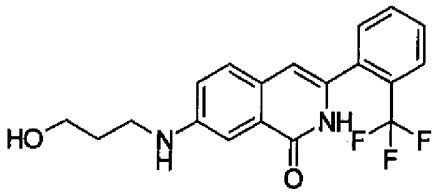
[0471] ^{1}H－NMR(300MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):0. 09(6H, s), 0. 94(9H, s), 1. 85－1. 95(2H, m), 3. 37(2H, t, J＝6. 5Hz), 3. 81(2H, t, J＝5. 3Hz), 6. 43(1H, s), 6. 98(1H, dd, J＝2. 3, 8. 4Hz), 7. 38(1H, d, J＝8. 8Hz), 7. 45(1H, d, J＝2. 7Hz), 7. 51－7. 66(3H, m), 7. 79(1H, d, J＝7. 5Hz), 8. 79(1H, brs)

ESI(ポジティブモード)m／z 477(M＋H)。

[0472] 工程B

7－(3－ヒドロキシプロピルアミノ)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン

[0473] [化91]



[0474] 工程Aで得られた7－[3－(tert－ブチルジメチルシリルオキシ)プロピルアミノ]－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン(435mg、0.913mmol)をTHF(9mL)に溶解した溶液に、1Mフッ化テトラブチルアンモニウムTHF溶液(1.1mL、1.1mmol)を室温で加え、5時間攪拌した後、塩化メチレンを加えた。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮することによって得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール＝30:1)で精製することにより、7－(3－ヒドロキシプロピルアミノ)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン(337mg、95%)を得た。

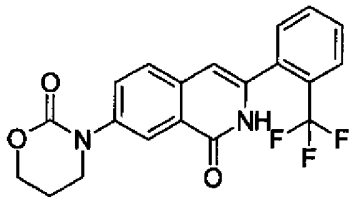
[0475] ^{1}H－NMR(300MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):1.90－1.99(2H, m), 3.42(2H, t, J＝6.9Hz), 3.84(2H, t, J＝5.7Hz), 6.43(1H, s), 7.03(1H, dd, J＝2.3, 8.0Hz), 7.38(1H, d, J＝8.8Hz), 7.51－7.66(4H, m), 7.78(1H, d, J＝7.6Hz), 8.65(1H, brs)

ESI(ポジティブモード)m／z 363(M＋H)。

[0476] 工程C

7－(2－オキソ－[1, 3]オキサジナン－3－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン

[0477] [化92]



[0478] 工程Bで得られた7－(3－ヒドロキシプロピルアミノ)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オンを原料として用い、実施例1－13工程Bと類似の方法により表題の化合物を合成した。

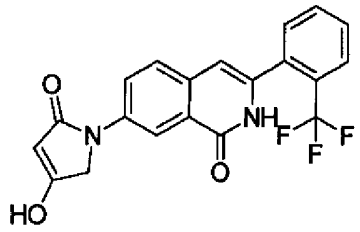
[0479] ^{1}H－NMR(300MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):2. 22－2. 31(2H, m), 3. 85(2H, t, J=6. 1Hz), 4. 47(2H, t, J=5. 3Hz), 6. 52(1H, s), 7. 53－7. 70(4H, m), 7. 80－7. 84(2H, m), 8. 22(1H, brs), 9. 09(1H, brs)

ESI(ポジティブモード)m／z 389(M＋H)。

[0480] [実施例1－50]

7－(4－ヒドロキシ－2－オキソ－2, 5－ジヒドロピロール－1－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン

[0481] [化93]



[0482] 実施例1－8で調製した7－(4－ベンジルオキシ－2－オキソ－2, 5－ジヒドロピロール－1－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン(8mg、0. 017mmol)、水酸化パラジウム(2mg)の混合物をメタノールに溶解し、水素雰囲気下1時間攪拌した。反応液をセライトろ過し、濃縮して得られた残渣を分取HPLC(カラム:Wako社製CombiODS(φ28. 0mmx50mm);展開溶媒0. 05%トリフルオロ酢酸入り水:0. 05%トリフルオロ酢酸入りアセトニトリル＝90:10－5:95)により分取し、7－(4－ヒドロキシ－2－オキソ－2, 5－ジヒドロピロール－1－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン(1mg、15

%)を無色油状物質として得た。

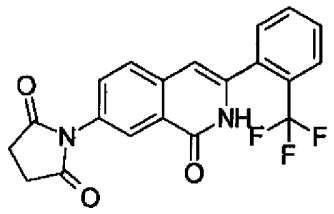
[0483] ^{1}H－NMR(270MHz, DMSO－d_6) δ (ppm):4. 48(2H, s), 5. 02(1H, s), 6. 41(1H, s), 7. 61－7. 75(4H, m), 7. 84(1H, d, J＝7. 6Hz), 8. 15(1H, d, J＝8. 7Hz), 8. 35(1H, s), 11. 49(1H, brs), 11. 99(1H, brs)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 387(M＋H)。

[0484] [実施例1－51]

1－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1, 2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]ピロリジン－2, 5－ジオン

[0485] [化94]



[0486] 実施例1－1工程Dで得られた7－ヨード－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン(30mg、0. 072mmol)を原料として用い、実施例1－1工程Eと類似の反応により表題の化合物を合成した。

[0487] ^{1}H－NMR(270MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):2. 97(4H, s), 6. 65(1H, s), 7. 26－7. 84(7H, m), 8. 37(1H, brs)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 387(M＋H)。

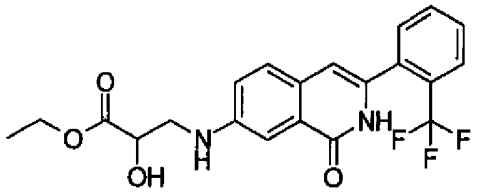
[0488] [実施例2－1]

2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1, 2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－カルボン酸エチル

工程A

2－ヒドロキシ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1, 2－ジヒドロイソキノリン－7－イルアミノ]プロパン酸エチル

[0489] [化95]



[0490] 実施例1－1工程Cで得られた7－アミノ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン(820mg、2.69mmol)をエタノール(5.4mL)に溶解した溶液にグリシド酸メチル(313mg、2.69mmol)を加え、加熱還流下4日間撹拌した。反応液を濃縮後シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン＝1:2－3:1)で生成し、2－ヒドロキシ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1,2－ジヒドロイソキノリン－7－イルアミノ]プロパン酸エチル(795.5mg、70%)を黄色泡状物質として得た

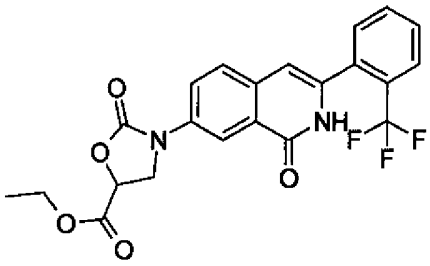
^{1}H－NMR(270MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):1.31(3H, t, J＝7.1Hz), 3.28－3.33(1H, m), 3.50－3.73(2H, m), 4.08－4.31(2H, m), 4.40－4.50(2H, m), 6.44(1H, s), 7.07(1H, dd, J＝2.6, 8.5Hz), 7.40(1H, d, J＝8.5Hz), 7.50－7.70(4H, m), 7.78－7.83(1H, m), 8.51(1H, brs)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 421(M＋H)。

[0491] 工程B

2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1,2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－カルボン酸エチル

[0492] [化96]



[0493] 工程Aで得られた2－ヒドロキシ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェ

ニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イルアミノ]プロパン酸メチル(203mg、0．5mmol)をTHF(2．5mL)に溶解した溶液に、カルボニルジイミダゾール(81mg、0．5mmol)を加え、室温にて5．5時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン＝3:1－6:1)で精製することにより、2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－カルボン酸メチル(152．3mg、70%)を無色油状物質として得た。

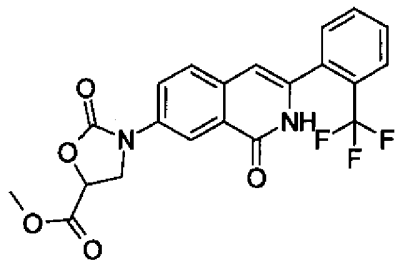
[0494] ^{1}H－NMR(270MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):1．37(3H, t, J＝7．2Hz), 4．26－4．49(4H, m), 5．12(1H, dd, J＝5．5, 9．6Hz), 6．53(1H, s), 7．54－7．72(4H, m), 7．81－7．85(1H, m), 7．94(1H, d, J＝2．4Hz), 8．52(1H, brs), 8．57(1H, dd, J＝2．4, 8．9Hz)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 447(M＋H)。

[0495] [実施例2－2]

2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－カルボン酸メチル

[0496] [化97]



[0497] グリシド酸メチルを用い、実施例2－1と類似の方法により表題の化合物を合成した。

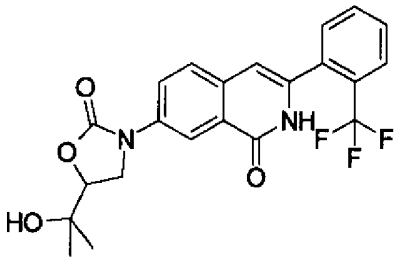
[0498] ^{1}H－NMR(270MHz, DMSO－d_6) δ (ppm):3．90(3H, s), 4．30(1H, dd, J＝5．3, 9．6Hz), 4．44(1H, t, J＝9．6Hz), 5．15(1H, dd, J＝5．3, 9．6Hz), 6．52(1H, s), 7．53－7．73(4H, m), 7．81(1H, dd, J＝1．0, 7．3Hz), 7．91(1H, d, J＝2．5Hz), 8．49(1H, dd, J＝2．5, 8．7Hz), 9．28(1H, brs)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 433(M＋H)。

[0499] [実施例2－3]

7－[5－(1－ヒドロキシ－1－メチルエチル)－2－オキソオキサゾリジン－3－イル]－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン

[0500] [化98]



[0501] 実施例2－1で得られた2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1, 2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－カルボン酸メチル(15. 5mg、0. 0358mmol)のTHF溶液(0. 5mL)に、メチルマグネシウムクロリドのTHF溶液(0. 6M、290μL)を氷冷下で加え、そのまま1時間撹拌した。反応液に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。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮することによって得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(アセトン:ヘキサン＝1:1)で精製することにより、7－[5－(1－ヒドロキシ－1－メチルエチル)－2－オキソオキサゾリジン－3－イル]－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン(12. 6mg、81%)を無色非晶物質として得た。

[0502] ^{1}H－NMR(270MHz, DMSO－d_6) δ (ppm):1. 30(3H, s), 1. 42(3H, s), 2. 76(1H, s), 4. 07(1H, t, J＝9. 1Hz), 4. 25(1H, dd, J＝7. 3, 9. 1Hz), 4. 50(1H, dd, J＝7. 3, 9. 1Hz), 6. 51(1H, s), 7. 50－7. 70(4H, m), 7. 78－7. 83(1H, m), 7. 92(1H, d, J＝2. 5Hz), 8. 51(1H, dd, J＝2. 6, 8. 8Hz), 9. 03(1H, brs)

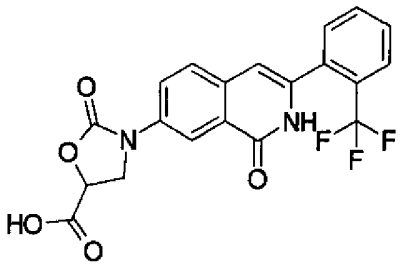
ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 447(M＋H)。

[0503] [実施例2－4]

2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1, 2－ジヒド

ロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－カルボン酸

[0504] [化99]



[0505] 実施例2－1で得られた2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1, 2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－カルボン酸メチル(24. 3mg、0. 0562mmol)のメタノール(2mL)の懸濁液に水酸化リチウム一水和物(11. 8mg、0. 281mmol)を加え、室温にて30分間撹拌した。1規定塩酸(300μL)を加えたのち、減圧下反応液を濃縮した。得られた残渣に酢酸エチルを加え、水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥することにより、2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1, 2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－カルボン酸(23. 2mg、99%)を無色非晶物質として得た。

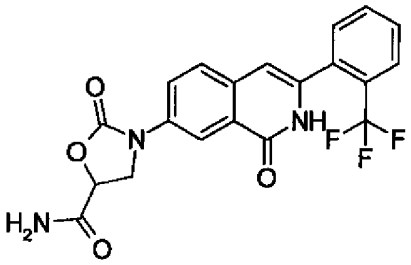
[0506] ^{1}H－NMR(270MHz, DMSO－d_6) δ (ppm):4. 23(1H, dd, J＝5. 5, 9. 0Hz), 4. 49(1H, t, J＝9. 6Hz), 5. 23(1H, dd, J＝5. 4, 9. 7Hz), 6. 50(1H, s), 7. 62－7. 88(6H, m), 8. 01(1H, dd, J＝2. 4, 8. 6Hz), 8. 30(1H, d, J＝2. 4Hz), 11. 64(1H, brs)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 419(M＋H)。

[0507] [実施例2－5]

2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1, 2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－カルボン酸アミド

[0508] [化100]



[0509] 実施例2－4で得られた2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1, 2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－カルボン酸(12. 5mg、0. 03mmol)と25%アンモニア水溶液(3. 06μL、0. 045mmol)をイソプロパノール(0. 3mL)に溶解し、これに4－(4, 6－ジメトキシ－1, 3, 5－トリアジン－2－イル)－4－メチルモルホリニウムクロリド(13. 3mg、0. 045mmol)を加え、室温にて3. 5時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール＝30:1)で精製することにより、2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1, 2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－カルボン酸アミド(9. 8mg、78%)を無色非晶物質として得た。

[0510] ^{1}H－NMR(270MHz, DMSO－d_6) δ (ppm):4. 12(1H, dd, J＝5. 9, 8. 9Hz), 4. 43(1H, t, J＝9. 3Hz), 5. 09(1H, dd, J＝5. 8, 9. 6Hz), 6. 50(1H, s), 7. 63－7. 92(7H, m), 8. 02(1H, dd, J＝2. 7, 8. 6Hz), 8. 32(1H, d, J＝2. 4Hz), 11. 64(1H, brs)

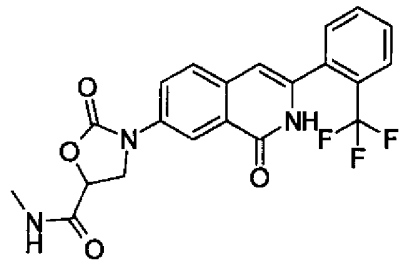
ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 418(M＋H)。

[0511] 以下に示す化合物(実施例2－6～2－10)は実施例2－5と類似の方法により合成した。

[0512] [実施例2－6]

2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1, 2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－カルボン酸メチルアミド

[0513] [化101]



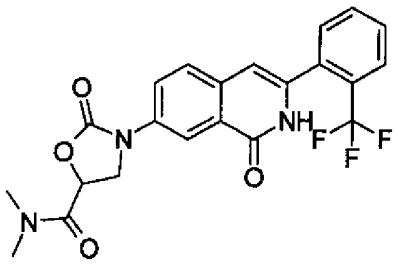
[0514] ^{1}H－NMR(270MHz, DMSO－d_6) δ (ppm):2. 68(3H, d, J＝4. 9Hz), 4. 14(1H, dd, J＝5. 9, 8. 9Hz), 4. 43(1H, t, J＝9. 2Hz), 5. 12(1H, dd, J＝5. 8, 9. 6Hz), 6. 50(1H, s), 7. 63－7. 89(5H, m), 8. 00(1H, dd, J＝2. 4, 8. 6Hz), 8. 33(1H, d, J＝2. 4Hz), 8. 41－8. 45(1H, m), 11. 64(1H, brs)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 432(M＋H)。

[0515] [実施例2－7]

2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1, 2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－カルボン酸ジメチルアミド

[0516] [化102]



[0517] ^{1}H－NMR(270MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):3. 03(3H, s), 3. 22(3H, s), 4. 23(1H, t, J＝9. 2Hz), 4. 84(1H, dd, J＝5. 9, 8. 9Hz), 5. 34(1H, dd, J＝5. 9, 8. 9Hz), 6. 56(1H, s), 7. 54－7. 71(4H, m), 7. 79－7. 83(1H, m), 8. 07(1H, d, J＝2. 7Hz), 8. 48(1H, dd, J＝2. 6, 8. 8Hz), 9. 98(1H, brs)

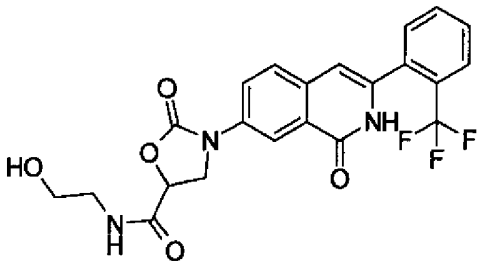
ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 446(M＋H)。

[0518] [実施例2－8]

2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1, 2－ジヒド

ロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－カルボン酸(2－ヒドロキシエチル)アミド

[0519] [化103]



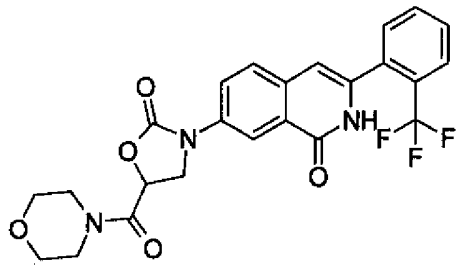
[0520] ^{1}H－NMR(270MHz, DMSO－d_6) δ (ppm):3. 15－3. 26(2H, m), 3. 43－3. 50(2H, m), 4. 12(1H, dd, J＝5. 9, 8. 9Hz), 4. 43(1H, t, J＝9. 3Hz), 4. 77(1H, t, J＝5. 3Hz), 5. 14(1H, dd, J＝5. 9, 9. 5Hz), 6. 50(1H, s), 7. 62－7. 90(5H, m), 8. 02(1H, dd, J＝2. 6, 8. 8Hz), 8. 31(1H, d, J＝2. 4Hz), 8. 44(1H, t, J＝5. 7Hz), 11. 63(1H, brs)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 462(M＋H)。

[0521] [実施例2－9]

7－[5－(モルホリン－4－カルボニル)－2－オキソオキサゾリジン－3－イル]－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン

[0522] [化104]



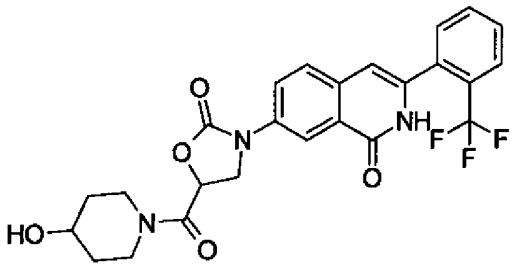
[0523] ^{1}H－NMR(270MHz, DMSO－d_6) δ (ppm):3. 48－4. 05(8H, m), 4. 32(1H, dd, J＝5. 1, 9. 2Hz), 4. 42(1H, t, J＝9. 2Hz), 5. 70(1H, dd, J＝5. 1, 9. 2Hz), 6. 50(1H, s), 7. 62－7. 90(5H, m), 8. 07(1H, dd, J＝2. 4, 8. 6Hz), 8. 27(1H, d, J＝2. 4Hz), 11. 65(1H, brs)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 488(M＋H)。

[0524] [実施例2－10]

7－[5－(4－ヒドロキシピペリジン－1－カルボニル)－2－オキソオキサゾリジン－3－イル]－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン

[0525] [化105]



[0526] ^{1}H－NMR(270MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):1. 56－1. 70(2H, m), 1. 71－2. 03(3H, m), 3. 18－3. 40(1H, m), 3. 46－3. 61(1H, m), 3. 79－4. 16(3H, m), 4. 22(1H, t, J＝9. 1Hz), 4. 89(1H, dt, J＝6. 1, 8. 8Hz), 5. 32(1H, ddd, J＝2. 1, 5. 7, 8. 7Hz), 6. 51(1H, s), 7. 55－7. 71(4H, m), 7. 78－7. 83(1H, m), 8. 06－8. 09(1H, m), 8. 47(1H, dt, J＝8. 9, 2. 6Hz), 8. 97(1H, brs)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 502(M＋H)。

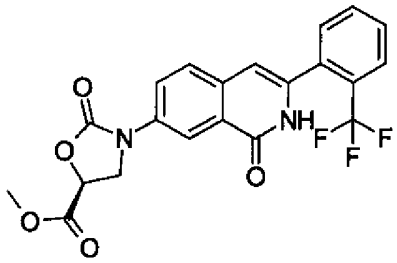
[0527] [実施例2－11]

7－[(S)－5－(1－ヒドロキシ－1－メチルエチル)－2－オキソオキサゾリジン－3－イル]－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン

工程A

(S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1, 2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－カルボン酸メチル

[0528] [化106]



[0529] (S)－グリシド酸メチルを用い、実施例2－1と類似の方法により表題の化合物を合成した。

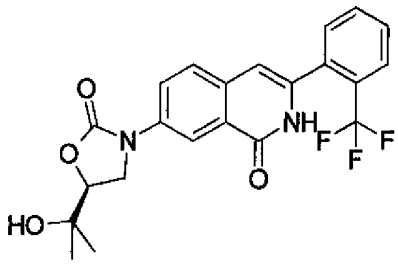
[0530] ^{1}H－NMR(270MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):3. 90(3H, s), 4. 31(1H, dd, J＝5. 3, 9. 6Hz), 4. 44(1H, t, J＝9. 6Hz), 5. 14(1H, dd, J＝5. 3, 9. 6Hz), 6. 52(1H, s), 7. 25－7. 72(4H, m), 7. 80－7. 84(1H, m), 7. 93(1H, d, J＝2. 5Hz), 8. 52(1H, dd, J＝2. 5, 8. 9Hz), 8. 81(1H, brs)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 433(M＋H)。

[0531] 工程B

7－[(S)－5－(1－ヒドロキシ－1－メチルエチル)－2－オキソオキサゾリジン－3－イル]－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン

[0532] [化107]



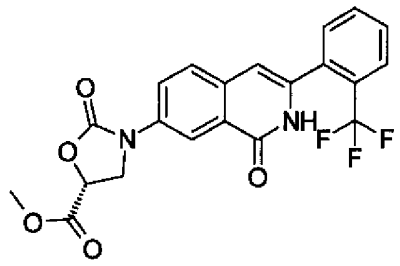
[0533] 工程Aで得られた(S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1, 2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－カルボン酸メチル(400mg、0. 925mmol)をTHF(4. 6mL)に溶解した溶液に、3Mメチルマグネシウムブロミド THF溶液(1. 08mL、3. 24mmol)を－78℃にて加え、0℃にて30分間撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えたのち、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒

を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=4:1)で精製することにより、7－[(S)－5－(1－ヒドロキシ－1－メチルエチル)－2－オキソオキサゾリジン－3－イル]－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン(205．1mg、51%)を無色泡状物質として得た。

[0534] ^{1}H－NMR(270MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):1．30(3H, s), 1．43(3H, s), 4．09(1H, t, J=9．1Hz), 4．23(1H, dd, J=7．4, 8．9Hz), 4．50(1H, dd, J=7．4, 9．0Hz), 6．52(1H, s), 7．54－7．72(5H, m), 7．80－7．85(1H, m), 7．94(1H, d, J=2．5Hz), 8．57(1H, dd, J=2．6, 8．8Hz), 8．59(1H, brs)
ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 433(M+H)。

[0535] [実施例2－12]
7－[(R)－5－(1－ヒドロキシ－1－メチルエチル)－2－オキソオキサゾリジン－3－イル]－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン
工程A
(R)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－カルボン酸メチル

[0536] [化108]

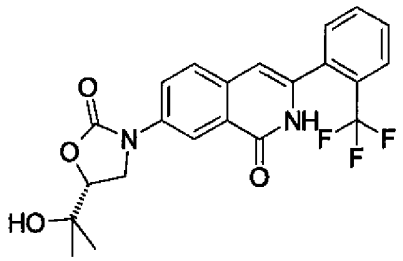


[0537] (R)－グリシド酸メチルを用い、実施例2－1と類似の方法により表題の化合物を合成した。

[0538] ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 433(M+H)。

[0539] 工程B
7－[(R)－5－(1－ヒドロキシ－1－メチルエチル)－2－オキソオキサゾリジン－3－イル]－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン

[0540] [化109]



[0541] 実施例2－11工程Bと類似の方法により表題の化合物を合成した。

[0542] ^{1}H－NMR(270MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):1. 29(3H, s), 1. 41(3H, s), 3. 61(1H, brs), 4. 03(1H, t, J＝9. 1Hz), 4. 26(1H, t, J＝8. 9Hz), 4. 49(1H, t, J＝8. 4Hz), 6. 48(1H, s), 7. 43(1H, d, J＝8. 9Hz), 7. 54－7. 68(3H, m), 7. 76(1H, d, J＝7. 7Hz), 7. 83(1H, d, J＝2. 0), 8. 40(1H, dd, J＝2. 0, 8. 8Hz), 9. 52(1H, brs)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 433(M＋H)。

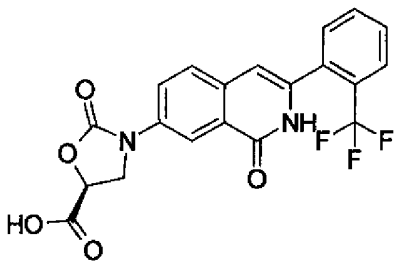
[0543] [実施例2－13]

(S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1, 2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－カルボン酸アミド

工程A

(S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1, 2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－カルボン酸

[0544] [化110]



[0545] 実施例2－11工程Aで得られた(S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフ

ルオロメチルフェニル)－1, 2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－カルボン酸メチルを原料として用い、実施例2－4と類似の方法により表題の化合物を調製した。

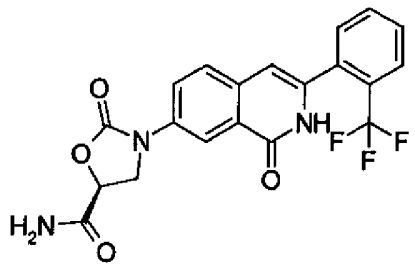
[0546] ^{1}H－NMR(270MHz, DMSO－d$_6$) δ (ppm):4. 24(1H, dd, J=5. 3, 9. 8Hz), 4. 50(1H, t, J=9. 5Hz), 5. 26(1H, dd, J=5. 4, 9. 2Hz), 6. 50(1H, s), 7. 62－7. 90(5H, m), 8. 01(1H, dd, J=2. 5, 8. 7Hz), 8. 30(1H, d, J=2. 5Hz), 11. 64(1H, brs), 13. 64(1H, brs)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 419(M+H)。

[0547] 工程B

(S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1, 2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－カルボン酸アミド

[0548] [化111]



[0549] 工程Aで得られた(S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1, 2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－カルボン酸を合成原料として用い、実施例2－5と類似の方法により表題の化合物を合成した。

[0550] ^{1}H－NMR(270MHz, DMSO－d$_6$) δ (ppm):4. 12(1H, dd, J=5. 8, 9. 0Hz), 4. 42(1H, t, J=9. 3Hz), 5. 08(1H, dd, J=5. 8, 9. 3Hz), 6. 50(1H, s), 7. 60－7. 83(6H, m), 7. 84－7. 94(1H, m), 8. 01(1H, dd, J=2. 5, 8. 7Hz), 8. 32(1H, d, J=2. 6Hz), 11. 63(1H, brs)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 418(M+H)。

[0551] [実施例2－14]

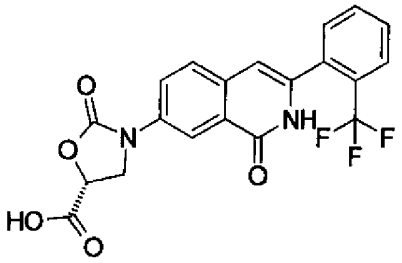
(R)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1, 2

－ジヒドロイソキノリン－７－イル]オキサゾリジン－５－カルボン酸アミド

工程A

(R)－２－オキソ－３－[１－オキソ－３－(２－トリフルオロメチルフェニル)－１，２－ジヒドロイソキノリン－７－イル]オキサゾリジン－５－カルボン酸

[0552] [化112]



[0553] 実施例２－１２工程Aで得られた(R)－２－オキソ－３－[１－オキソ－３－(２－トリフルオロメチルフェニル)－１，２－ジヒドロイソキノリン－７－イル]オキサゾリジン－５－カルボン酸メチルを原料として用い、実施例２－４と類似の方法により表題の化合物を調製した。

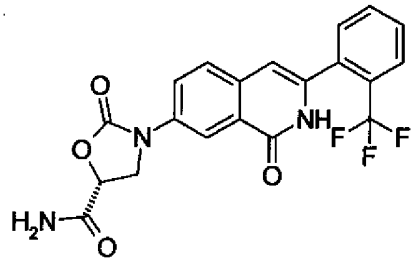
[0554] ^{1}H－NMR(270MHz, DMSO－d_6) δ (ppm):4．24(1H, dd, J＝5．4, 9．2Hz), 4．50(1H, t, J＝9．5Hz), 5．25(1H, dd, J＝5．4, 9．7Hz), 6．50(1H, s), 7．62－7．90(5H, m), 8．01(1H, dd, J＝2．5, 8．8Hz), 8．30(1H, d, J＝2．3Hz), 11．63(1H, brs), 13．64(1H, brs)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 419(M＋H)。

[0555] 工程B

(R)－２－オキソ－３－[１－オキソ－３－(２－トリフルオロメチルフェニル)－１，２－ジヒドロイソキノリン－７－イル]オキサゾリジン－５－カルボン酸アミド

[0556] [化113]



[0557] 工程Aで得られた(R)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1, 2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－カルボン酸を合成原料として用い、実施例2－5と類似の方法により表題の化合物を合成した。

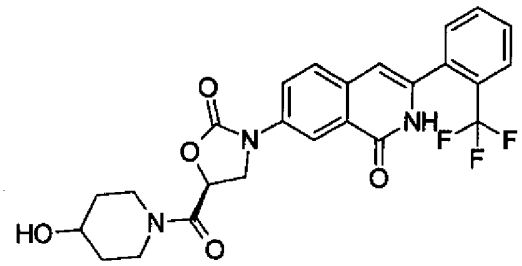
[0558] ^{1}H－NMR(270MHz, DMSO－d_6) δ (ppm):4. 14(1H, dd, J=6. 0, 8. 6Hz), 4. 44(1H, t, J=9. 3Hz), 5. 10(1H, dd, J=6. 0, 9. 3Hz), 6. 50(1H, s), 7. 63－7. 92(5H, m), 8. 02(1H, dd, J=1. 5, 8. 7Hz), 8. 33(1H, d, J=1. 5Hz), 11. 65(1H, brs)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 418(M+H)。

[0559] [実施例2－15]

7－[(S)－5－(4－ヒドロキシピペリジン－1－カルボニル)－2－オキソオキサゾリジン－3－イル]－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン

[0560] [化114]



[0561] 実施例2－13工程Aで調製した(S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1, 2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－カルボン酸を原料として用い、実施例2－5と類似の方法により表題の化合物を合成

した。

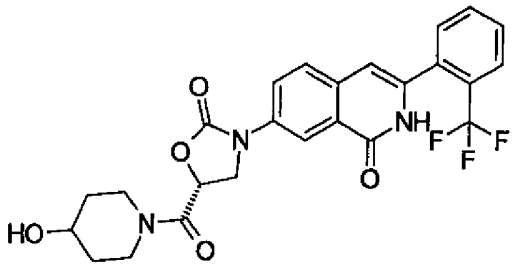
[0562] ^{1}H－NMR(270MHz, DMSO－d_6) δ (ppm):1. 30－1. 60(2H, m), 1. 70－1. 90(2H, m), 3. 00－3. 40(2H, m), 3. 70－4. 00(3H, m), 4. 25－4. 34(1H, m), 4. 35－4. 45(1H, m), 4. 78(1H, d, J=4. 0Hz), 5. 62－5. 75(1H, m), 6. 50(1H, s), 7. 60－7. 83(4H, m), 7. 84－7. 91(1H, m), 8. 00－8. 10(1H, m), 8. 27(1H, dd, J=2. 3, 6. 1Hz), 11. 63(1H, brs)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 502(M+H)。

[0563] [実施例2－16]

7－[(R)－5－(4－ヒドロキシピペリジン－1－カルボニル)－2－オキソオキサゾリジン－3－イル]－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン

[0564] [化115]



[0565] 実施例2－14工程Aで調製した(R)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1, 2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－カルボン酸を原料として用い、実施例2－5と類似の方法により表題の化合物を合成した。

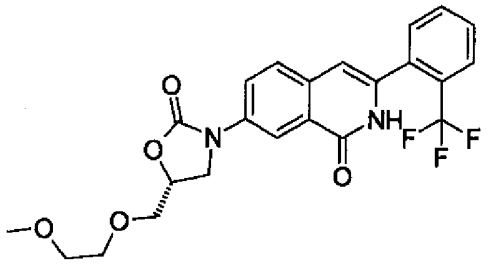
[0566] ^{1}H－NMR(270MHz, DMSO－d_6) δ (ppm):1. 33－1. 47(2H, m), 1. 75－1. 87(2H, m), 3. 73－3. 76(1H, m), 4. 11(4H, dd, J=0. 8, 5. 3Hz), 4. 14－4. 44(2H, m), 4. 83(1H, d, J=3. 8Hz), 5. 69(1H, dd, J=5. 3, 8. 6Hz), 6. 50(1H, s), 7. 63－7. 81(4H, m), 7. 87(1H, d, J=7. 6Hz), 8. 07(1H, d, 8. 7Hz), 8. 27(1H, d, 4. 0Hz), 11. 65(1H, brs)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 502(M+H)。

[0567] ［実施例2－17］

7－［(R)－5－(2－メトキシエトキシメチル)－2－オキソオキサゾリジン－3－イル］－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン

[0568] ［化116］



[0569] 2－メトキシメタノール(14．2mg、0．18mmol)のDMF溶液(0．5mL)に氷冷下にて水素化ナトリウム(7．5mg、0．18mmol)を加え、0℃にて30分間撹拌した。この反応液に実施例2－22工程Aで得られたメタンスルホン酸(R)－2－オキソ－3－［1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル］オキサゾリジン－5－イルメチル(30．0mg、0．06mmol)を氷冷下にて加え、0℃にて30分間撹拌した。水を加え塩化メチレンで抽出した。抽出液を水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去することによって得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン：メタノール＝40：1)で精製することにより、7－［(R)－5－(2－メトキシエトキシメチル)－2－オキソオキサゾリジン－3－イル］－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン(3．1mg、11％)を無色固体として得た。

[0570] ^{1}H－NMR(300MHz，DMSO－d_6) δ (ppm)：3．23(3H，s)，3．45－3．55(2H，m)，3．60－3．80(4H，m)，3．90－4．00(1H，m)，4．20－4．30(1H，m)，4．80－5．00(1H，m)，6．48(1H，s)，7．60－7．90(5H，m)，8．07(1H，d，J＝8．5Hz)，8．23(1H，s)，11．59(1H，brs)

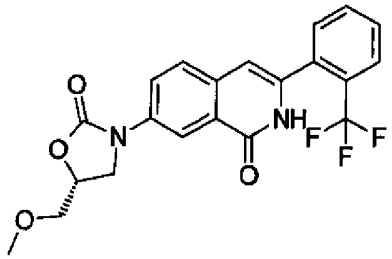
ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 463(M＋H)。

[0571] 以下の化合物(実施例2－18～2－20)は実施例2－17と類似の反応により合成した。

[0572] ［実施例2－18］

7－((R)－5－メトキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン

[0573] ［化117］



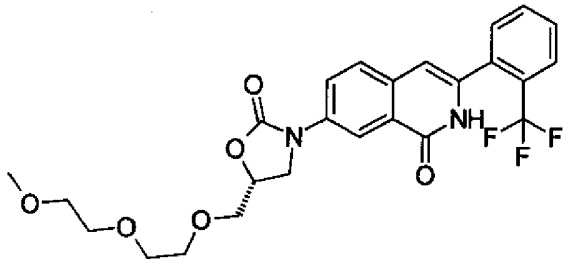
[0574] ^{1}H－NMR(300MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):3. 45(3H, s), 3. 68－3. 74(2H, m), 4. 10(1H, t, J=6. 0Hz), 4. 20(1H, t, J=8. 9Hz), 4. 75－4. 90(1H, m), 6. 52(1H, s), 7. 5307. 70(4H, m), 7. 82(1H, d, J=7. 5Hz), 7. 94(1H, d, J=2. 4Hz), 8. 60(1H, brs), 8. 62(1H, dd, J=2. 4, 8. 8Hz)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 419(M+H)。

[0575] ［実施例2－19］

7－{(R)－5－[2－(2－メトキシエトキシ)エトキシメチル]－2－オキソオキサゾリジン－3－イル}－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン

[0576] ［化118］



[0577] ^{1}H－NMR(300MHz, DMSO－d_6) δ (ppm):2. 52－. 2. 56(1H, m), 2. 75(1H, t, J=4. 3Hz), 3. 19－3. 25(4H, m), 3. 36－3. 41(2H, m), 3. 46－

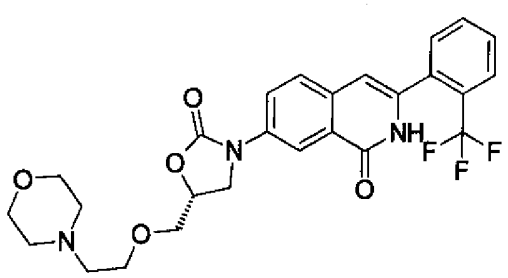
3. 50(2H, m), 3. 56－3. 61(2H, m), 3. 63(1H, dd, J＝6. 2, 15. 2Hz), 4. 04(1H, dd, J＝3. 6, 15. 1Hz), 4. 17－4. 22(2H, m), 6. 50(1H, s), 7. 60－7. 89(6H, m), 8. 12(1H, s), 11. 63(1H, brs)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 507(M＋H)。

[0578] ［実施例2－20］

7－［(R)－5－(2－モルホリン－4－イルエトキシメチル)－2－オキソオキサゾリジン－3－イル］－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン

[0579] ［化119］



[0580] ^{1}H－NMR(300MHz, DMSO－d_6) δ (ppm):2. 32－2. 37(4H, m), 2. 53－2. 56(3H, m), 2. 75(1H, t, J＝4. 6Hz), 3. 21－3. 26(1H, m), 3. 48－3. 53(4H, m), 3. 63(1H, dd, J＝6. 1, 14. 7Hz), 4. 03(1H, dd, J＝3. 5, 15. 0Hz), 4. 15－4. 21(2H, m), 6. 50(1H, s), 7. 60－7. 81(5H, m), 7. 88(1H, d, J＝8. 7Hz), 8. 12(1H, s), 11. 62(1H, brs)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 518(M＋H)。

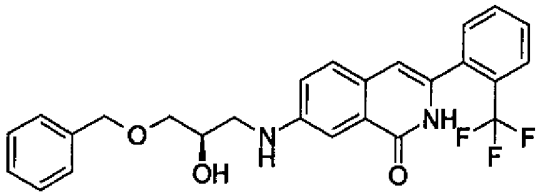
[0581] ［実施例2－21］

7－((R)－5－ベンジルオキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン

工程A

7－((R)－3－ベンジルオキシ－2－ヒドロキシプロピルアミノ)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン

[0582] ［化120］



[0583] 実施例1－1工程Cで得られた7－アミノ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オンおよび(R)－ベンジルグリシジルエーテルを原料として用い、実施例2－1工程Aと類似の反応により表題の化合物を合成した。

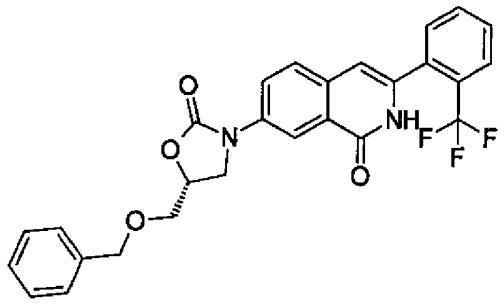
[0584] ^{1}H－NMR(270MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):2. 55(1H, brs), 3. 29(1H, dd, J=7. 4, 12. 8Hz), 3. 45(1H, dd, J=4. 0, 12. 9Hz), 3. 56(1H, dd, J=6. 3, 9. 6Hz), 3. 66(1H, dd, J=3. 7, 9. 5Hz), 4. 08－4. 18(1H, m), 4. 59(2H, s), 6. 43(1H, s), 7. 03(1H, dd, J=2. 6, 8. 5Hz), 7. 27－7. 41(6H, m), 7. 49－7. 67(4H, m), 7. 77－7. 82(1H, m), 8. 37(1H, brs)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 469(M+H)。

[0585] 工程B

7－((R)－5－ベンジルオキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン

[0586] [化121]



[0587] 工程Aで得られた7－((R)－3－ベンジルオキシ－2－ヒドロキシプロピルアミノ)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オンを原料として用い、実施例2－1工程Bと類似の反応により表題の化合物を合成した。

[0588] ^{1}H－NMR(270MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):3. 73(1H, dd, J=4. 3, 10. 6Hz), 3. 78(1H, dd, J=4. 5, 10. 6Hz), 4. 07(1H, dd, J=6. 3, 9. 2Hz), 4. 19(1H, t, J=8. 9Hz), 4. 60(1H, d, J=12. 0Hz), 4. 66(1H, d, J=12. 0Hz), 4. 79－4. 89(1H, m), 6. 52(1H, s), 7. 27－7. 39(5H, m), 7. 54－7. 69(4H, m), 7. 77－7. 82(1H, m), 7. 90(1H, d, J=2. 5Hz), 8. 58(1H, dd, J=2. 5, 8. 9Hz), 9. 08(1H, brs)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 495(M+H)。

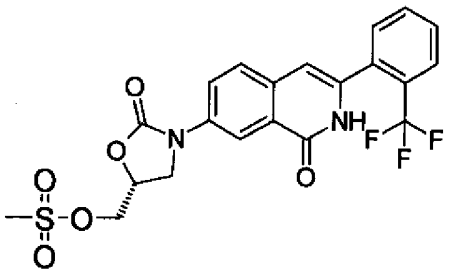
[0589] [実施例2－22]

7－[(S)－2－オキソ－5－(ピペリジン－1－イルメチル)オキサゾリジン－3－イル]－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン

工程A

メタンスルホン酸 (R)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1, 2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチル

[0590] [化122]



[0591] 実施例1－14工程Bで得られた7－((R)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オンを原料として用い、実施例1－30工程Cと類似の方法により表題の化合物を合成した。

[0592] ^{1}H－NMR(270MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):3. 13(3H, s), 4. 11(1H, dd, J=5. 6, 8. 9Hz), 4. 33(1H, t, J=9. 2Hz), 4. 47(1H, dd, J=4. 5, 11. 5Hz), 4. 55(1H, dd, J=3. 9, 1

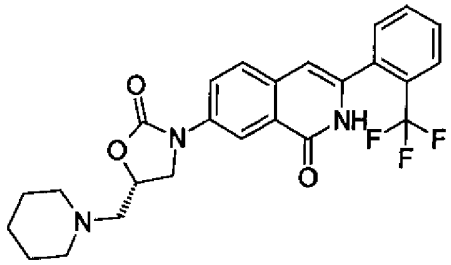
1. 6Hz), 4. 92－5. 08(1H, m), 6. 53(1H, s), 7. 54－7. 74(4H, m), 7. 80－7. 88(1H, m), 7. 98(1H, d, J＝2. 6Hz), 8. 47(1H, brs), 8. 53(1H, dd, J＝2. 5, 8. 9Hz)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 483(M＋H)。

[0593] 工程B

7－[(S)－2－オキソ－5－(ピペリジン－1－イルメチル)オキサゾリジン－3－イル]－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン

[0594] [化123]



[0595] 工程Aで得られたメタンスルホン酸 (R)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1, 2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチル(20mg、0. 0415mmol)をアセトニトリル(0. 1mL)に溶解した溶液に、ピペリジン(8. 2μL)を加え、加熱還流下12時間撹拌した。反応液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール＝30:1)で精製することにより、7－((S)－2－オキソ－5－ピペリジン－1－イルメチルオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン(14. 3mg、73%)を無色非晶物質として得た。

[0596] ^{1}H－NMR(270MHz, CD_3OD) δ (ppm):1. 44－1. 54(2H, m), 1. 56－1. 69(4H, m), 2. 55－2. 65(4H, m), 2. 70－2. 80(2H, m), 3. 93(1H, dd, J＝7. 3, 8. 9Hz), 4. 30(1H, t, J＝8. 9Hz), 4. 90－4. 99(1H, m), 6. 60(1H, s), 7. 58－7. 77(4H, m), 7. 82－7. 88(1H, m), 8. 23(1H, d, J＝2. 4Hz), 8. 27(1H, dd, J＝2. 4, 8. 6Hz)

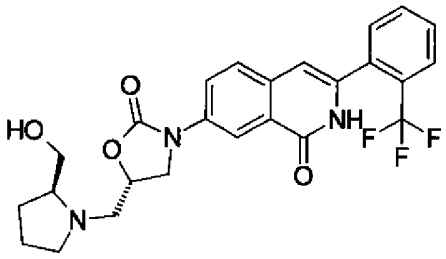
ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 472(M＋H)。

[0597] 以下の化合物(実施例2－23～2－30)は実施例2－22と類似の方法により合成した。

[0598] [実施例2－23]

7－[(S)－5－((S)－2－ヒドロキシメチルピロリジン－1－イルメチル)－2－オキソオキサゾリジン－3－イル]－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン

[0599] [化124]



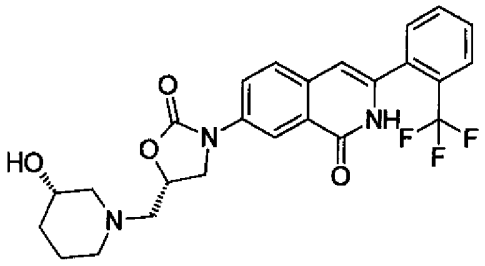
[0600] ^{1}H－NMR(500MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):1. 66－1. 91(5H, m), 2. 49(1H, q, J＝8. 4Hz), 2. 76－2. 81(1H, m), 2. 83(1H, dd, J＝4. 0, 13. 8Hz), 3. 21(1H, dd, J＝6. 5, 13. 8Hz), 3. 24－3. 28(1H, m), 3. 45(1H, dd, J＝3. 8, 10. 9Hz), 3. 65(1H, dd, J＝3. 7, 10. 9Hz), 4. 00(1H, t, J＝8. 0Hz), 4. 16(1H, t, J＝8. 8Hz), 4. 80－4. 86(1H, m), 6. 49(1H, s), 7. 54－7. 67(4H, m), 7. 78(1H, d, J＝8. 2Hz), 7. 87(1H, d, J＝2. 1Hz), 8. 52(1H, dd, J＝2. 4, 8. 8Hz), 9. 29(1H, brs)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 488(M＋H)。

[0601] [実施例2－24]

7－[(S)－5－((S)－(3－ヒドロキシピペリジン－1－イル)メチル)－2－オキソオキサゾリジン－3－イル]－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン

[0602] [化125]



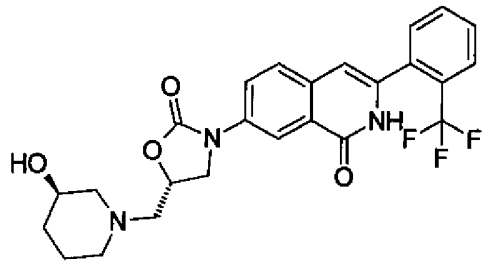
[0603] ^{1}H－NMR(500MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):1. 48－1. 59(2H, m), 1. 60－1. 72(1H, m), 1. 76－1. 83(1H, m), 2. 40－2. 50(4H, m), 2. 58－2. 83(3H, m), 3. 79－3. 81(1H, m), 3. 92(1H, dd, J＝7. 1, 8. 9Hz), 4. 20(1H, t, J＝8. 8Hz), 4. 80－4. 87(1H, m), 6. 51(1H, s), 7. 55－7. 68(4H, m), 7. 80(1H, d, J＝7. 8Hz), 7. 90(1H, d, J＝2. 3Hz), 8. 55(1H, dd, J＝2. 5, 8. 8Hz), 9. 08(1H, brs)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 488(M＋H)。

[0604] [実施例2－25]

7－[(S)－5－((R)－3－ヒドロキシピペリジン－1－イルメチル)－2－オキソオキサゾリジン－3－イル]－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン

[0605] [化126]



[0606] ^{1}H－NMR(500MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):1. 50－1. 61(2H, m), 1. 62－1. 70(1H, m), 1. 78－1. 86(1H, m), 2. 50－2. 64(4H, m), 2. 65－2. 70(1H, m), 2. 74(1H, dd, J＝5. 8, 13. 6Hz), 2. 83(1H, dd, J＝5. 7, 13. 6Hz),

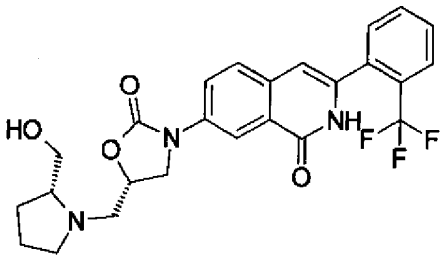
3. 82－3. 84(1H, m), 3. 96(1H, dd, J＝7. 0, 8. 8Hz), 4. 22(1H, t, J＝8. 8Hz), 4. 78－4. 86(1H, m), 6. 53(1H, s), 7. 54－7. 70(4H, m), 7. 82(1H, d, J＝7. 8Hz), 7. 93(1H, s), 8. 60－8. 63(2H, m)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 488(M＋H)。

[0607] ［実施例2－26］

7－［(S)－5－((R)－(2－ヒドロキシメチルピロリジン－1－イル)メチル)－2－オキソオキサゾリジン－3－イル］－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン

[0608] ［化127］



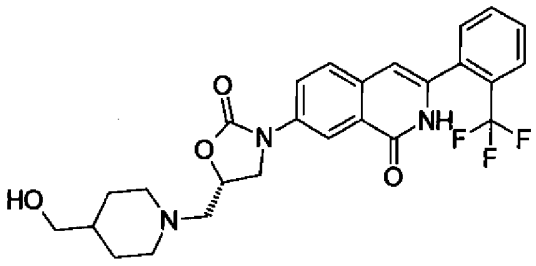
[0609] ^{1}H－NMR(500MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):1. 68－1. 91(5H, m), 2. 47(1H, q, J＝8. 4Hz), 2. 72－2. 76(1H, m), 2. 83(1H, dd, J＝6. 3, 13. 0Hz), 3. 14(1H, dd, J＝6. 2, 13. 1Hz), 3. 24－3. 28(1H, m), 3. 46(1H, dd, J＝3. 1, 11. 4Hz), 3. 65(1H, dd, J＝3. 6, 11. 0Hz), 3. 93(1H, t, J＝8. 0Hz), 4. 23(1H, t, J＝8. 9Hz), 4. 78－4. 84(1H, m), 6. 49(1H, s), 7. 54－7. 67(4H, m), 7. 79(1H, d, J＝7. 8Hz), 7. 89(1H, d, J＝2. 3Hz), 8. 51(1H, dd, J＝2. 5, 8. 8Hz), 9. 34(1H, brs)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 488(M＋H)。

[0610] ［実施例2－27］

7－［(S)－5－((4－ヒドロキシメチルピペリジン－1－イル)メチル)－2－オキソオキサゾリジン－3－イル］－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン

[0611] ［化128］



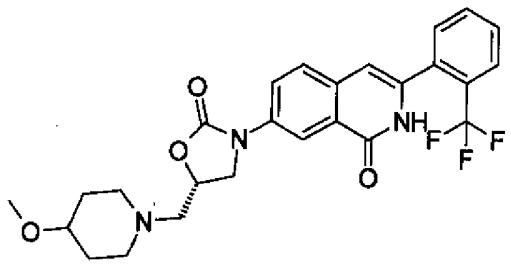
[0612] ^{1}H−NMR(500MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):1. 20−1. 40(3H, m), 1. 45−1. 60(1H, m), 1. 65−1. 80(2H, m), 2. 10−2. 37(2H, m), 2. 70−2. 90(2H, m), 2. 91−3. 15(2H, m), 3. 51(2H, d, J=6. 3Hz), 3. 99(1H, dd, J=7. 1, 8. 9Hz), 4. 21(1H, t, J=8. 9Hz), 4. 80−5. 00(1H, m), 6. 53(1H, s), 7. 54−7. 71(4H, m), 7. 83(1H, d, J=7. 4Hz), 7. 94(1H, d, J=2. 3Hz), 8. 63(1H, dd, J=2. 4, 8. 8Hz), 8. 67(1H, brs)

ESI(LC−MSポジティブモード)m／z 502(M+H)。

[0613] [実施例2−28]

7−[(S)−5−(4−メトキシピペリジン−1−イルメチル)−2−オキソオキサゾリジン−3−イル]−3−(2−トリフルオロメチルフェニル)−2H−イソキノリン−1−オン

[0614] [化129]



[0615] ^{1}H−NMR(300MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):1. 50−1. 70(2H, m), 1. 80−2. 00(2H, m), 2. 33−2. 40(2H, m), 2. 70−2. 85(4H, m), 3. 20−3. 30(1H, m), 3. 34(3H, s), 2. 98(1H, dd, J=6. 9, 9. 1Hz), 4. 20(1H, t, J=9. 1Hz), 4. 75−4. 90(1H, m), 6. 52(1H, s), 7. 50−7. 70(4H, m), 7. 82(1

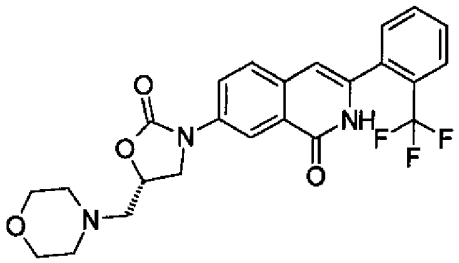
H, d, J=8. 2Hz), 7. 92(1H, d, J=2. 5Hz), 8. 60(1H, dd, J=2. 6, 8. 8Hz), 8. 86(1H, brs)

ESI(LC-MSポジティブモード)m/z 502(M+H)。

[0616] [実施例2-29]

7-[(S)-(5-モルホリン-4-イル)メチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル]-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン

[0617] [化130]



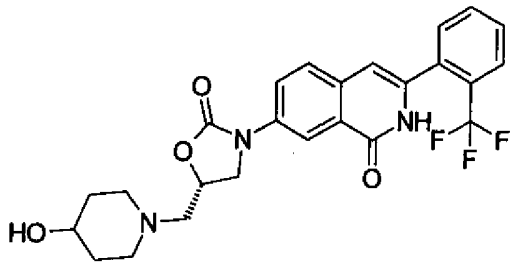
[0618] ^{1}H-NMR(270MHz, CD_3OD) δ (ppm):2. 60-2. 69(4H, m), 2. 76-2. 83(2H, m), 3. 65-3. 75(4H, m), 3. 98(1H, dd, J=7. 0, 9. 2Hz), 4. 30(1H, t, J=8. 8Hz), 4. 88-5. 01(1H, m), 6. 60(1H, s), 7. 59-7. 78(4H, m), 7. 83-7. 87(1H, m), 8. 23(1H, d, J=2. 4Hz), 8. 28(1H, dd, J=2. 6, 8. 8Hz)

ESI(LC-MSポジティブモード)m/z 474(M+H)。

[0619] [実施例2-30]

7-{(S)-[(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)メチル]-2-オキソオキサゾリジン-3-イル}-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン

[0620] [化131]



[0621] ^{1}H－NMR(270MHz, CD_3OD) δ (ppm):1. 54－1. 66(2H, m), 1. 81－1. 91(2H, m), 2. 31－2. 43(2H, m), 2. 75－2. 82(2H, m), 2. 83－3. 00(2H, m), 3. 57－3. 66(1H, m), 3. 94(1H, dd, J＝7. 2, 9. 0Hz), 4. 29(1H, t, J＝8. 8Hz), 4. 86－4. 99(1H, m), 6. 59(1H, s), 7. 58－7. 76(4H, m), 7. 82－7. 88(1H, m), 8. 23(1H, d, J＝2. 7Hz), 8. 27(1H, dd, J＝2. 4, 8. 9Hz)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 488(M＋H)。

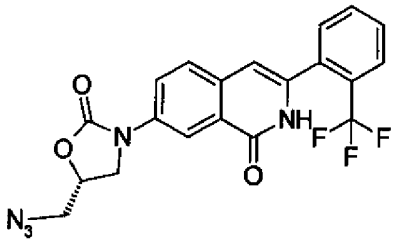
[0622] [実施例2－31]

N－{(R)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1, 2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチル}メタンスルホンアミド

工程A

7－((S)－5－アジドメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン

[0623] [化132]



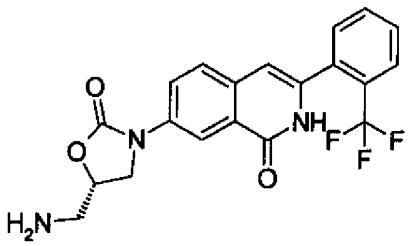
[0624] 実施例2－22工程Aで調製したメタンスルホン酸 (R)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1, 2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルを原料とし、実施例1－30工程Dと類似の反応により表題の化合物を合成した。

[0625] ^{1}H－NMR(Bruker, 300MHz、$CDCl_3$) δ :3. 64(dd, J＝4. 21, 12. 97Hz, 1H), 3. 75(dd, J＝4. 25, 13. 37Hz, 1H), 4. 02(dd, J＝6. 21, 9. 13Hz, 1H), 4. 23(t, J＝9. 09Hz, 1H), 4. 81－4. 89(m, 1H), 6. 52(s, 1H), 7. 53－7. 69(m, 4H), 7. 81(d, J＝7. 76Hz, 1H), 7. 93(d, J＝2. 28Hz, 1H), 8. 56(dd, J＝2. 38, 8. 80Hz, 1H), 9. 09(brs, 1H)。

[0626] 工程B

7－((S)－5－アミノメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン

[0627] [化133]



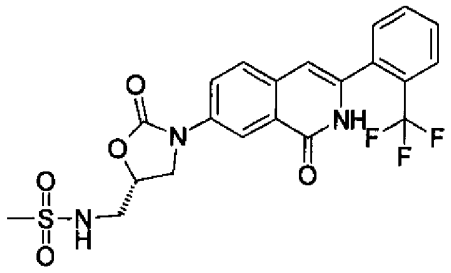
[0628] 工程Aで調製した7－((S)－5－アジドメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オンを原料として用い、実施例1－31と類似の反応により表題の化合物を合成した。

[0629] ^{1}H－NMR(Bruker, 300MHz、$CDCl_3$) δ :1. 51(brs, 2H), 3. 02(dd, J＝5. 66, 13. 68Hz, 1H), 3. 16(dd, J＝3. 91, 13. 90Hz, 1H), 4. 03(dd, J＝6. 85, 8. 79Hz, 1H), 4. 19(t, J＝9. 24Hz, 1H), 4. 70－4. 78(m, 1H), 6. 50(s, 1H), 7. 54－7. 70(m, 4H), 7. 82(d, J＝7. 21Hz, 1H), 7. 94(d, J＝2. 34Hz, 1H), 8. 60(dd, J＝2. 62, 9. 14Hz, 1H), 8. 64(brs, 1H)。

[0630] 工程C

N－{(R)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチル}メタンスルホンアミド

[0631] [化134]



[0632] 工程Bで得られた7－((S)－5－アミノメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン(30mg、0．07mmol)を塩化メチレン(0．3mL)に溶解した溶液に、ピリジン(30μL、0．37mmol)と塩化メタンスルホニル(5．8μL、0．07mmol)を加え、0℃にて30分間撹拌した。反応液に水を加え塩化メチレンにて抽出した。抽出液を水と飽和食塩水で洗浄したのち硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去することによって得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール＝20:1)で精製することにより、N－{(R)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチル}メタンスルホンアミド(12．6mg、36％)を無色固体として得た。

[0633] ^{1}H－NMR(300MHz, DMSO－d_6) δ (ppm):2．96(3H, s)，3．30－3．45(2H, m)，3．97(1H, dd, J＝6．2, 9．1Hz)，4．27(1H, t, J＝9．1Hz)，4．75－4．87(1H, m)，6．49(1H, s)，7．63(1H, d, J＝7．6Hz)，7．68－7．80(3H, m)，7．87(1H, d, J＝7．7Hz)，8．09(1H, dd, J＝2．4, 8．4Hz)，8．22(1H, d, J＝2．4Hz)

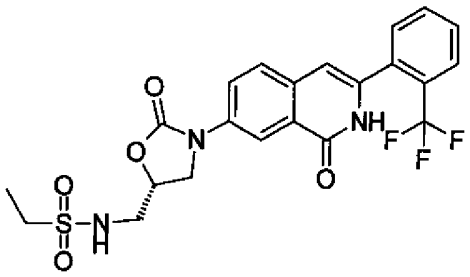
ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 482(M＋H)。

[0634] 以下の化合物(実施例2－32～2－36)は実施例2－31と類似の反応により合成した。

[0635] ［実施例2－32］

エタンスルホン酸 {(R)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1, 2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチル}アミド

[0636] ［化135］



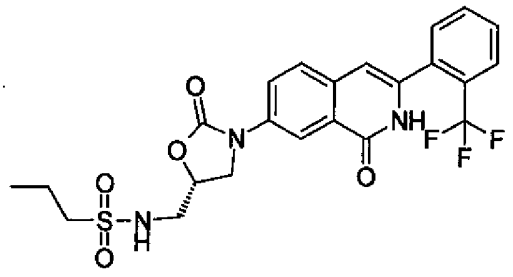
[0637] ^{1}H－NMR(300MHz, DMSO－d_6) δ (ppm):1. 20(3H, t, J＝7. 4Hz), 3. 06(2H, q, J＝7. 4Hz), 3. 30－3. 50(2H, m), 3. 98(1H, dd, J＝6. 4, 8. 6Hz), 4. 26(1H, t, J＝8. 6Hz), 4. 75－4. 80(1H, m), 6. 48(1H, s), 7. 54(1H, brs), 7. 63(1H, d, J＝6. 5Hz), 7. 64－7. 80(3H, m), 7. 87(1H, d, J＝7. 7Hz), 8. 07－8. 11(1H, m), 8. 20(1H, s), 11. 60(1H, brs)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 496(M＋H)。

[0638] ［実施例2－33］

プロパン－1－スルホン酸 {(R)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1, 2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチル}アミド

[0639] ［化136］



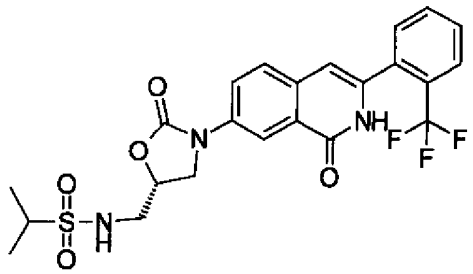
[0640] ^{1}H－NMR(300MHz, DMSO－d_6) δ (ppm):0. 97(3H, t, J＝7. 5Hz), 1. 60－1. 75(2H, m), 3. 00(2H, t, J＝7. 6Hz), 3. 30－3. 50(2H, m), 3. 98(1H, dd, J＝5. 9, 9. 0Hz), 4. 26(1H, t, J＝9. 2Hz), 4. 70－4. 90(1H, m), 6. 49(1H, s), 7. 54(1H, brs), 7. 63(1H, d, J＝7. 2Hz), 7. 68－7. 81(3H, m), 7. 87(1H, d, J＝7. 6Hz), 8. 09(1H, dd, J＝2. 5, 8. 8Hz), 8. 21(1H, d, J＝1. 9Hz), 11. 60(1H, brs)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 510(M＋H)。

[0641] [実施例2－34]

プロパン－2－スルホン酸 {(R)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1, 2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチル}アミド

[0642] [化137]



[0643] ^{1}H－NMR(300MHz, DMSO－d_6) δ (ppm):1. 21－1. 25(6H, m), 3. 18－3. 30(1H, m), 3. 31－3. 50(2H, m), 4. 00(1H, dd, J＝5. 9, 8. 6Hz), 4. 25(1H, t, J＝9. 2Hz), 4. 70－4. 90(1H, m), 6. 49(1H, s), 7. 52(1H, brs), 7. 63(1H, d, J＝7. 6Hz), 7. 67－7. 81(3H, m), 7. 86(1H, d, J＝7. 3Hz), 8. 09(1H, dd, J＝2. 1, 9. 0Hz), 8. 21(1H, d, J＝2. 3Hz), 11. 60(1H, brs)

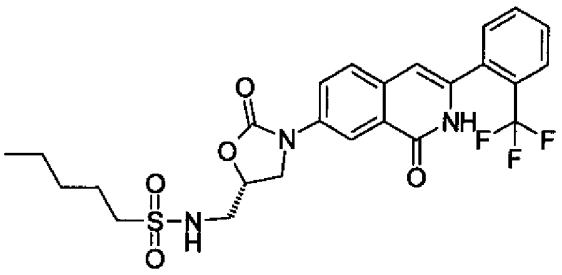
ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 510(M＋H)。

[0644] [実施例2－35]

ペンタン－1－スルホン酸 {(R)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1, 2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イ

ルメチル}アミド

[0645] [化138]



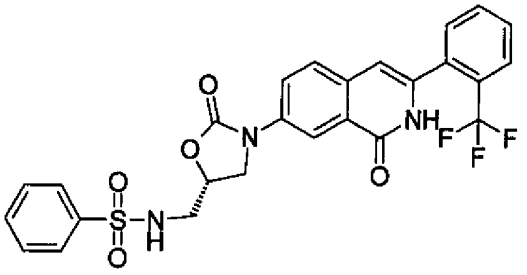
[0646] ^{1}H－NMR(300MHz, DMSO－d$_6$) δ (ppm):0. 84(3H, t, J=7. 1Hz), 1. 20－1. 40(4H, m), 1. 60－1. 70(2H, m), 3. 04(2H, dd, J=6. 5, 9. 2Hz), 3. 30－3. 50(2H, m), 3. 98(1H, dd, J=6. 4, 9. 3Hz), 4. 25(1H, t, J=8. 8Hz), 4. 75－4. 90(1H, m), 6. 49(1H, s), 7. 53(1H, brs), 7. 63(1H, d, J=6. 9Hz), 7. 68－7. 81(3H, m), 7. 87(1H, d, J=7. 7Hz), 8. 09(1H, dd, J=2. 4, 8. 7Hz), 8. 21(1H, d, J=2. 2Hz), 11. 60(1H, brs)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 538(M+H)。

[0647] [実施例2－36]

N－{(R)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1, 2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチル}ベンゼンスルホンアミド

[0648] [化139]



[0649] ^{1}H－NMR(300MHz, DMSO－d$_6$) δ (ppm):3. 13(1H, dd, J=5. 1, 14. 4

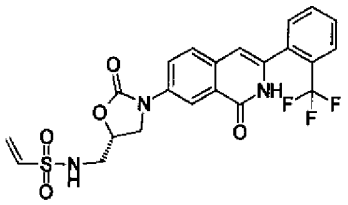
Hz), 3. 20(1H, dd, J=4. 9, 14. 4Hz), 3. 93(1H, dd, J=6. 3, 7. 9Hz), 4. 22(1H, t, J=9. 0Hz), 4. 70−4. 81(1H, m), 6. 48(1H, s), 7. 58−7. 90 (10H, m), 8. 06(1H, dd, J=2. 7, 8. 7Hz), 8. 18(1H, d, J=2. 3Hz)

ESI(LC−MSポジティブモード)m/z 544(M+H)。

[0650] [実施例2−37]

エチレンスルホン酸 {(R)−2−オキソ−3−[1−オキソ−3−(2−トリフルオロメチルフェニル)−1, 2−ジヒドロイソキノリン−7−イル]オキサゾリジン−5−イルメチル}アミド

[0651] [化140]



[0652] 実施例2−31工程Bで調製した7−((S)−5−アミノメチル−2−オキソオキサゾリジン−3−イル)−3−(2−トリフルオロメチルフェニル)−2H−イソキノリン−1−オン(40mg、0. 1mmol)を塩化メチレン(0. 4mL)に溶解した溶液に、ピリジン(40μL、0. 5mmol)と塩化2−クロロエタンスルホニル(10. 4μL、0. 1mmol)を加え、0℃にて30分間撹拌した。反応液に水を加え塩化メチレンにて抽出した。抽出液を水と飽和食塩水で洗浄したのち硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去することによって得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール=20:1)で精製することにより、エチレンスルホン酸 {(R)−2−オキソ−3−[1−オキソ−3−(2−トリフルオロメチルフェニル)−1, 2−ジヒドロイソキノリン−7−イル]オキサゾリジン−5−イルメチル}アミド(2. 7mg、10%)を無色固体として得た。

[0653] ^{1}H−NMR(300MHz, DMSO−d_6) δ (ppm):3. 20−3. 35(2H, m), 3. 93−4. 00(1H, m), 4. 26(1H, t, J=9. 0Hz), 4. 70−4. 87(1H, m), 6. 00(1H, d, J=10. 3Hz), 6. 07(1H, d, J=16. 6Hz), 6. 49(1H, s), 6. 76(1H, dd, J=10. 3, 16. 6Hz), 7. 63(1H, d, J=7. 2Hz), 7. 67−7. 88(4H, m), 8

．05－8．10(1H, m)，8．21(1H, d, J＝1．4Hz)　2H不足

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z　494(M＋H)。

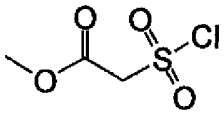
[0654]　[実施例2－38]

2－ヒドロキシエタンスルホン酸{(R)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチル」}アミド

工程A

クロロスルホニル酢酸メチル

[0655] [化141]



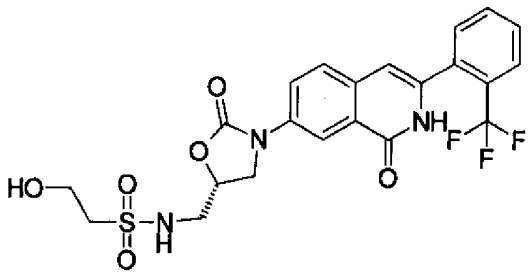
[0656]　塩化クロロスルホニルアセチル(900mg、5．08mmol)をジエチルエーテル(5mL)に溶解した溶液に、0℃にてメタノール(206μL、5．08mmol)を加え、0℃にて3時間撹拌した。反応液を室温に戻し減圧下溶媒を留去することにより、クロロスルホニル酢酸メチル(850mg、97%)を無色油状物質として得た。

[0657]　^{1}H－NMR(Bruker, 300MHz、$CDCl_3$) δ：3．91(s, 3H)，4．61(s, 2H)。

[0658]　工程B

2－ヒドロキシエタンスルホン酸　{(R)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチル}アミド

[0659] [化142]



[0660] 実施例2－31工程Bで調製した7－((S)－5－アミノメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン(20mg、0．05mmol)を塩化メチレン(0．2mL)に溶解した溶液に、氷冷下にて工程Aで得られたクロロスルホニル酢酸メチル(10．5μL、0．05mmol)を加え、0℃にて30分間撹拌した。反応液に水を加え塩化メチレンで抽出した。抽出液を水と食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール＝20:1)で精製することにより、無色固体(10mg)を得た。

[0661] この無色固体(10mg、0．02mmol)をTHF(0．2mL)に溶解した溶液に、テトラヒドロホウ酸リチウム(2mg、0．10mmol)を加え、室温にて30分間撹拌した。反応液に水を加え塩化メチレンで抽出した。抽出液を水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去することにより得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール＝10:1)で精製することにより、2－ヒドロキシエタンスルホン酸 {(R)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチル}アミド(2．6mg、10%)を無色固体として得た。

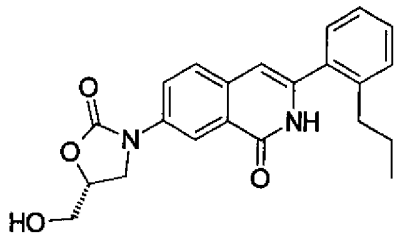
[0662] ^{1}H－NMR(300MHz, DMSO－d_6) δ (ppm):3．06(2H, t, J＝6．4Hz), 3．23－3．35(2H, m), 3．71(2H, t, J＝6．3Hz), 3．98－4．03(1H, m), 4．21(1H, m), 4．72－4．78(1H, m), 6．46(1H, s), 7．60－7．87(5H, m), 8．06(1H, dd, J＝2．0, 8．9Hz), 8．20(1H, d, J＝1．8Hz)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 512(M＋H)。

[0663] [実施例2－39]

7－((R)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－プロピルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン

[0664] [化143]



[0665] 実施例1－48で得られた3－(2－アリルフェニル)－7－((R)－5－ヒドロキシメチル－2－オキサゾリジン－3－イル)－2H－イソキノリン－1－オン(25mg、0.03mmol)のメタノール(5mL)溶液に10wt%パラジウム炭素(10mg)を加え、水素気圧下、室温で2時間攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を減圧下濃縮し、7－((R)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－プロピルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン(8.1mg、58%)を白色粉末として得た。

[0666] ^{1}H－NMR(270MHz, CD_3OD) δ:0.83(3H, t, J=7.6Hz), 1.55(2H, sext, J=7.6Hz), 2.66(2H, t, J=7.6Hz), 3.69－3.94(2H, m), 4.03－4.12(1H, m), 4.21－4.32(1H, m), 4.92－4.71(1H, m), 6.58(1H, s), 7.26－7.43(4H, m), 7.71(1H, d, J=8.6Hz), 8.20－8.31(2H, m)

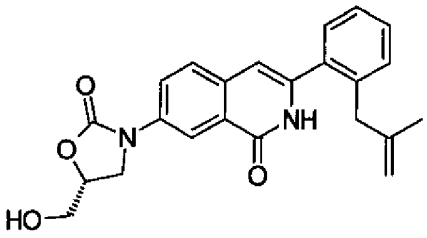
ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 379(M+H)。

[0667] 以下に示す化合物(実施例2－40～2－43)は、実施例1－19と類似の反応により合成した。

[0668] [実施例2－40]

7－((R)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－[2－(2－メチルアリル)フェニル]－2H－イソキノリン－1－オン

[0669] [化144]



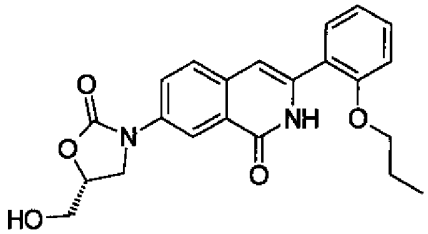
[0670] ^{1}H－NMR(270MHz, $CDCl_3$) δ:1. 79(3H, s), 3. 35(3H, s), 3. 76－3. 87(1H, m), 4. 00－4. 09(1H, m), 4. 11－4. 26(2H, m), 4. 49(1H, s), 4. 74－4. 86(1H, m), 4. 96(1H, s), 6. 49(1H, s), 7. 24－7. 56(5H, m), 7. 90(1H, d, J＝2. 5Hz), 8. 46(1H, dd, J＝8. 9, 2. 5Hz), 8. 89(1H, s)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 391(M＋H)。

[0671] ［実施例2－41］

7－((R)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－プロポキシフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン

[0672] ［化145］



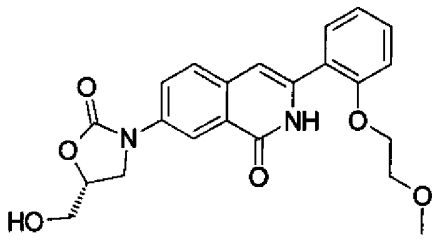
[0673] ^{1}H－NMR(270MHz, $CDCl_3$) δ:1. 06(3H, t, J＝7. 3Hz), 1. 89(2H, sext, J＝7. 3Hz), 3. 75－4. 05(2H, m), 4. 05(2H, t, J＝7. 3Hz), 4. 13－4. 25(2H, m), 4. 74－4. 87(1H, m), 6. 73(1H, s), 6. 92－7. 13(2H, m), 7. 31－7. 45(1H, m), 7. 50－7. 64(2H, m), 7. 89(1H, d, J＝2. 5Hz), 8. 49(1H, dd, J＝8. 9, 2. 5Hz), 9. 77(1H, s)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 395(M＋H)。

[0674] ［実施例2－42］

7－((R)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－[2－(2－メトキシエトキシ)フェニル]－2H－イソキノリン－1－オン

[0675] [化146]



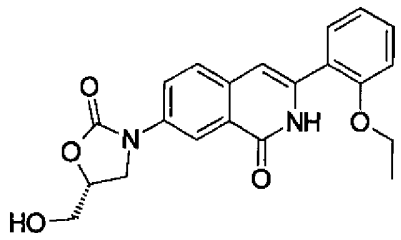
[0676] ^{1}H－NMR(270Hz, DMSO－d_6) δ:3.29(3H, s), 3.54－3.90(3H, m), 3.90－4.03(1H, m), 4.15－4.29(2H, m), 4.70－4.80(1H, m), 5.25(1H, t, J=5.8Hz), 6.74(1H, s), 7.06(1H, t, J=7.5Hz), 7.17(1H, d, J=7.9Hz), 7.35－7.55(2H, m), 7.71(1H, d, J=8.7Hz), 8.07(1H, d d, J=8.7, 2.5Hz), 8.23(1H, d, J=2.5Hz), 11.12(1H, s)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 411(M+H)。

[0677] [実施例2－43]

3－(2－エトキシフェニル)－7－((R)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－2H－イソキノリン－1－オン

[0678] [化147]



[0679] ^{1}H－NMR(270Hz, DMSO－d_6) δ:1.31(3H, t, J=6.8Hz), 3.50－3.77(1H, m), 4.09(2H, q, 6.8Hz), 4.15－4.27(1H, m), 4.68－4.82(1H, m), 6.65(1H, s), 6.95－7.17(2H, s), 7.33－7.50(1H, m), 7.72(1

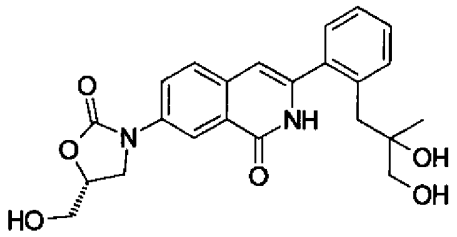
H, d, J＝8. 7Hz), 8. 07(1H, dd, J＝8. 7, 2. 5Hz), 8. 22(1H, d, J＝2. 5Hz), 11. 23(1H, s)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 381(M＋H)。

[0680] ［実施例2－44］

3－［2－(2, 3－ジヒドロキシ－2－メチルプロピル)フェニル］－7－((R)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－2H－イソキノリン－1－オン

[0681] ［化148］



[0682] 実施例2－40で得られた7－((R)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－［2－(2－メチルアリル)フェニル］－2H－イソキノリン－1－オン(25mg、0. 064mmol)をTHF(3mL)に溶解した溶液に、酸化オスミウム水溶液を(0. 1mmol／mL、0. 032mL、0. 0032mmol)、3%過酸化水素水(0. 218mL、0. 19mmol)を加え、室温で9時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、分取用TLC(塩化メチレン:メタノール＝10:1)で精製することにより、3－［2－(2, 3－ジヒドロキシ－2－メチルプロピル)フェニル］－7－((R)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－2H－イソキノリン－1－オン(19. 5mg、72%)を白色粉末として得た。

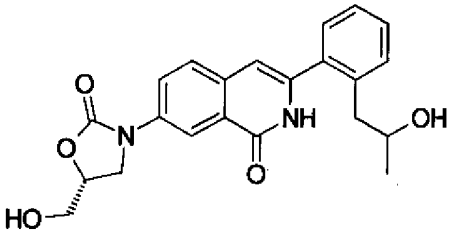
[0683] ^{1}H－NMR(270Hz, DMSO－d_6) δ:1. 06(3H, s), 2. 50－2. 66(1H, m), 2. 92－3. 09(1H, m), 2. 97(1H, t, J＝15. 7Hz), 3. 17(3H, s), 3. 55－3. 77(2H, m), 3. 89－4. 00(1H, m), 4. 12－4. 26(1H, m), 4. 64－4. 82(1H, m), 6. 50(1H, s), 7. 22－7. 50(4H, m), 7. 68(1H, d, J＝8. 9Hz), 8. 04(1H, dd, J＝8. 9, 2. 2Hz), 8. 16(1H, d, J＝2. 2Hz)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 425(M＋H)。

[0684] ［実施例2－45］

7－((R)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－[2－(2－ヒドロキシプロピル)フェニル]－2H－イソキノリン－1－オン

[0685] ［化149］



[0686] 実施例2－40で得られた7－((R)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－[2－(2－メチルアリル)フェニル]－2H－イソキノリン－1－オン(25mg、0．064mmol)をTHF－水(3mL－1mL)に溶解した溶液に、酸化オスミウム水溶液(0．1mmol／mL、0．032mL、0．0032mmol)、過ヨウ素酸ナトリウム(55mg、0．26mmol)を加え、室温で15時間攪拌した。反応混合物に水を加え、塩化メチレンで抽出し、抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮することによって得られた粗精製物のケトン体(24mg)を更に精製することなく、メタノール(2mL)に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム(7．3mg、0．19mmol)を氷冷下加えた。室温で2時間攪拌後、濃縮し、分取用TLC(塩化メチレン:メタノール＝10:1)で精製することにより、7－((R)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－[2－(2－ヒドロキシプロピル)フェニル]－2H－イソキノリン－1－オン(15．3mg、61％、2段階)を白色粉末として得た。

[0687] ^{1}H－NMR(270MHz, DMSO－d_6) δ:1．08(3H, d, J＝6．2Hz), 2．71(2H, d, J＝5．8Hz), 3．52－3．78(2H, m), 3．82－4．03(2H, m), 4．12－4．28(1H, m), 4．68－4．83(1H, m), 6．53(1H, s), 7．23－7．48(4H, m), 7．72(1H, d, J＝8．7Hz), 8．07(1H, dd, J＝8．7, 2．5Hz), 8．21(1H, d, J＝2．5Hz)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 395(M＋H)。

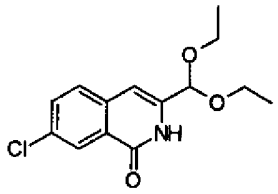
[0688] ［実施例2－46］

3－(1－エチル－1H－ベンゾイミダゾール－2－イル)－7－((R)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－2H－イソキノリン－1－オン

工程A

7－クロロ－3－ジエトキシメチル－2H－イソキノリン－1－オン

[0689] ［化150］



[0690] ジエトキシアセトニトリルを原料として、実施例1－19工程Bと類似の反応により表題の化合物を合成した。

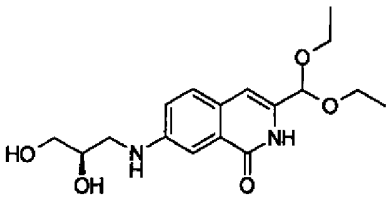
[0691] ^{1}H－NMR(DMSO－d_6) δ:1.21－1.34(6H, m), 3.50－3.76(4H, m), 5.38(1H, s), 6.55(1H, s), 7.49(1H, d, J＝8.3Hz), 7.60(1H, dd, J＝2.0, 8.3Hz), 8.37(1H, d, J＝2.0Hz), 8.83(1H, brs)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 208(M＋H－$(C_2H_5)_2O$)。

[0692] 工程B

7－((R)－2, 3－ヒドロキシプロピルアミノ)－3－ジエトキシメチル－2H－イソキノリン－1－オン

[0693] ［化151］



[0694] 工程Aで調製した7－クロロ－3－ジエトキシメチル－2H－イソキノリン－1－オンを

原料として実施例1－22と類似の反応により表題の化合物を合成した。

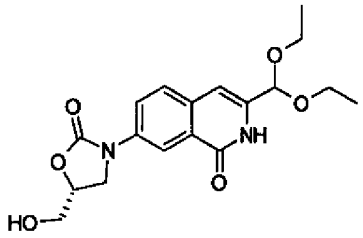
[0695] ^{1}H－NMR(400MHz, CD_3OD) δ (ppm):1. 19－1. 28(6H, m), 3. 19(1H, dd, J＝7. 32, 13. 18Hz), 3. 39(1H, dd, J＝4. 88, 13. 18Hz), 3. 56－3. 72(6H, m), 3. 86－3. 96(1H, m), 5. 36(1H, s), 6. 67(1H, s), 7. 15(1H, dd, J＝2. 44, 8. 79Hz), 7. 36(1H, d, J＝2. 44Hz), 7. 45(1H, d, J＝8. 79Hz)

EI－MS m／z 336(M＋)。

[0696] 工程C

7－((R)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル) －3－ジエトキシメチル－2H－イソキノリン－1－オン

[0697] [化152]



[0698] 工程Bで調製した7－((R)－2, 3－ヒドロキシプロピルアミノ)－3－ジエトキシメチル－2H－イソキノリン－1－オンを原料として、実施例1－13工程Bと類似の反応により表題の化合物を合成した。

[0699] ^{1}H－NMR(400MHz, DMSO－d_6) δ (ppm):1. 18(6H, t、J＝6. 84Hz), 3. 51－3. 65(5H, m), 3. 68－3. 73(1H, m), 3. 93(1H, dd, J＝6. 35, 8. 79Hz), 4. 17－4. 21(1H, m), 4. 71－4. 76(1H, m), 5. 21－5. 24(0. 5H, brt), 5. 31(1H, s), 6. 63(1H, s), 7. 76(1H, d, J＝8. 79Hz), 8. 05(1H, dd, J＝2. 44, 8. 79Hz), 8. 21(1H, d, J＝2. 44Hz)

11. 1(0. 5H, brs)

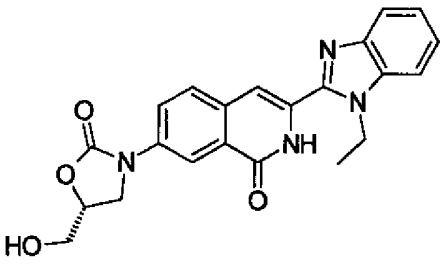
EI－MS m／z 362(M＋)。

[0700] 工程D

3－(1－エチル－1H－ベンゾイミダゾール－2－イル)－7－((R)－5－ヒドロキシ

メチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル）－2H－イソキノリン－1－オン

[0701] [化153]



[0702] 工程Cで調製した7－（(R)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル）－3－ジエトキシメチル－2H－イソキノリン－1－オン（3．3mg、0．009mmol）のジクロロメタン溶液に精製水（0．01mL）とTFA（0．01mL）を加えて、室温で30分間放置し反応液を濃縮した。得られた黄色固体と文献公知（Leicester Polytech;Synthetic Communications, 第19巻（7－8），第1381頁，（1989年））であるN－エチル－1，2－ベンゼンジアミン（1．2mg、0．009mmol）のエタノール溶液を17時間加熱還流後、反応液を濃縮する。得られた残渣を分取用シリカゲルTLC（ジクロロメタン:メタノール＝20:1）で精製することで、3－（1－エチル－1H－ベンゾイミダゾール－2－イル）－7－（(R)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル）－2H－イソキノリン－1－オン（2．7mg、収率74％）を黄色固体として得た。

[0703] ^{1}H－NMR（400MHz, DMSO－d_6）δ（ppm）：1．37（3H, t、J＝6．84Hz），3．60－3．65（1H, m），3．70－3．75（1H, m），3．99（1H, dd, J＝5．86、8．79Hz），4．22－4．26（1H, m），4．43－4．48（2H, m），4．74－4．79（1H, m），5．25（1H, t、J＝ 5．37Hz），7．07（1H, s），7．29－7．39（2H, m），7．72－7．75（2H, m），7．91（1H, d, J＝8．79Hz），8．15（1H, dd, J＝2．93，8．79Hz），8．32（1H, d, J＝2．44Hz），11．36（0．5H, brs）

FAB－MS m／z 405（M＋H）。

[0704] ［実施例2－47］

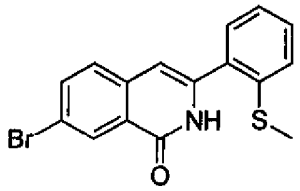
7－（(R)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル）－3－（2－

メチルスルファニルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン

工程A

7－ブロモ－3－(2－メチルスルファニルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン

[0705] [化154]



[0706] WO2002／083066またはUS4282365に開示された方法により調製することができる2－ブロモ－5－メチル安息香酸から、精製を行わなかった以外は実施例1工程Aと類似の方法により、5－ブロモ－2, N, N－トリメチルベンズアミドの粗生成物を調製し、そのまま次の工程に使用した。

[0707] 得られた5－ブロモ－2, N, N－トリメチルベンズアミドを原料とし、実施例1工程Bと類似の方法により、7－ブロモ－3－(2－メチルスルファニルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オンを合成した。

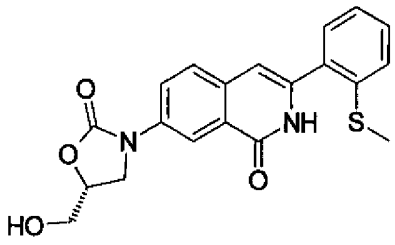
[0708] ^{1}H－NMR(270MHz, DMSO－d_6) δ (ppm):2. 36(3H, s), 6. 56(1H, s), 7. 23－7. 35(4H, m), 7. 64(1H, d, J＝8. 5Hz), 7. 83(1H, dd, J＝2. 3, 8. 5Hz), 8. 27(1H, d, J＝2. 3Hz), 11. 60(1H, brs)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 346(M), 348(M＋2H)。

[0709] 工程B

7－((R)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－メチルスルファニルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン

[0710] [化155]



[0711] 工程Aで調製した7－ブロモ－3－(2－メチルスルファニルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オンを原料として用い、実施例1－1工程Eと類似の反応により表題の化合物を合成した。

[0712] ^{1}H－NMR(270MHz, DMSO－d_6) δ (ppm):2. 43(3H, s), 3. 61(1H, dd, J＝3. 3, 12. 0Hz), 3. 72(1H, dd, J＝3. 3, 12. 0Hz), 3. 96(1H, dd, J＝6. 2, 8. 8Hz), 4. 21(1H, dd, J＝8. 8, 8. 8Hz), 4. 71－4. 78(1H, m), 5. 24(1H, brs), 6. 53(1H, s), 7. 26(1H, ddd, J＝1. 5, 7. 6, 7. 6Hz), 7. 36－7. 49(3H, m), 7. 72(1H, d, J＝8. 7Hz), 8. 08(1H, dd, J＝2. 4, 8. 7Hz), 8. 24(1H, d, J＝2. 4Hz), 11. 43(1H, brs)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 383(M＋H)。

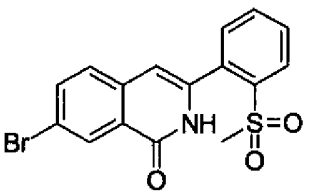
[0713] [実施例2－48]

7－((R)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－メタンスルホニルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン

工程A

7－ブロモ－3－(2－メタンスルホニルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン

[0714] [化156]



[0715] 実施例2－47工程Bで調製した7－ブロモ－3－(2－メチルスルファニルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン(20. 0mg、0. 058mmol)、ヨウ化銅(I)(11mg、0.

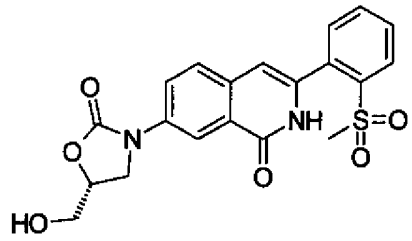
058mmol)、(R)－5－ヒドロキシメチルオキサゾリジン－2－オン(6．8mg、0．058mmol)、炭酸カリウム(16．9mg、0．122mmol)を1，4－ジオキサン(1mL)に懸濁し、これにN，N'－ジメチルエチレンジアミン(0．031mL、0．29mmol)を加え、加熱還流下一晩撹拌した。反応液を室温まで冷却し、これに飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去することによって得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール＝100:1→30:1)で精製することにより、7－ブロモ－3－(2－メタンスルホニルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン(7mg、32%)を無色油状物質として得た。

[0716] ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 378(M)，380(M＋2H)。

[0717] 工程B

7－((R)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－メタンスルホニルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン

[0718] [化157]



[0719] 工程Aで調製した7－ブロモ－3－(2－メタンスルホニルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン(7mg、0．019mmol)ヨウ化銅(I)(3．5mg、0．019mmol)、(R)－5－ヒドロキシメチルオキサゾリジン－2－オン(2．2mg、0．019mmol)、炭酸カリウム(5．3mg、0．039mmol)を1，4－ジオキサン(0．5mL)に懸濁し、これにN，N'－ジメチルエチレンジアミン(0．01mL、0．093mmol)を加え加熱還流下一晩撹拌した。反応液を室温まで冷却し、これに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。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去することによって得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノ

ール＝100:1→30:1)で精製することにより、7－((R)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－メタンスルホニルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン(2mg、26%)を無色油状物質として得た。

[0720] ^{1}H－NMR(270MHz, DMSO－d_6) δ (ppm):3. 15(3H, s), 3. 41－3. 80(2H, m), 3. 93(1H, dd, J＝7. 6, 7. 6Hz), 4. 19(1H, dd, J＝9. 0, 9. 0Hz), 4. 69－4. 80(1H, m), 5. 29(1H, t, J＝5. 7Hz), 6. 57(1H, s), 7. 59(1H, d, J＝7. 3Hz), 7. 69－7. 83(3H, m), 8. 06(1H, d, J＝7. 1Hz), 8. 22(1H, s), 11. 55(1H, brs)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 415(M＋H)。

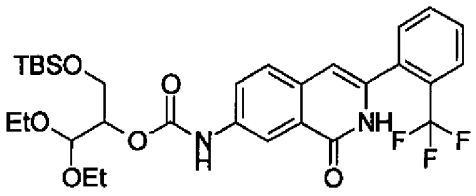
[0721] [実施例2－49]

7－(4－ヒドロキシ－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン

工程A

[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1, 2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]カルバミン酸1－(tert－ブチルジメチルシリルオキシメチル)－2, 3－ジエトキシエチル

[0722] [化158]



[0723] 実施例1－1工程Cで得られた7－アミノ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン(30. 4mg、0. 10mmol)のTHF溶液(0. 5mL)にトリエチルアミン(18μL、0. 10mmol)とトリホスゲン(9. 8mg、0. 033mmol)を加え、室温にて1. 5時間撹拌した。これに、Liebigs Ann. Chem. 1989年、第295－298頁に従い合成した3－(tert―ブチルジメチルシリルオキシ)－1, 1－ジエトキシプロ

パン－2－オール(27．8mg、0．10mmol)のTHF溶液(0．5mL)に－78℃にてブチルリチウムヘキサン溶液(1．57M、70μL)を加え0℃にて10分間撹拌したものを加え、0℃にて2．5時間撹拌した。反応溶液に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。不要物をろ去し、ろ液を濃縮することによって得られた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:ヘキサン＝1:2－1:1)で精製することにより、[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]カルバミン酸 1－(tert－ブチルジメチルシリルオキシメチル)－2，3－ジエトキシエチル(12．6mg、21%)を無色非晶物質として得た。

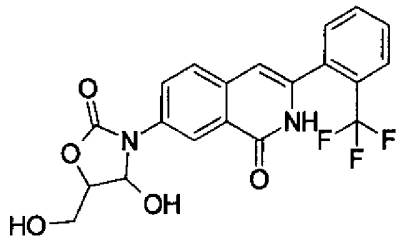
[0724] ^{1}H－NMR(270MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):0．06(6H, s)，0．88(9H, s)，1．17－1．26(6H, m)，3．50－3．80(4H, m)，3．87(1H, dd, J＝5．3, 11．2Hz)，3．93(1H, dd, J＝3．6, 11．2Hz)，4．71(1H, d, J＝5．6Hz)，4．93－5．01(1H, m)，6．50(1H, s)，7．42(1H, s)，7．50－7．72(4H, m)，7．78－7．84(1H, m)，8．11－8．20(2H, m)，9．20(1H, brs)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 563(M＋H－EtOH)。

[0725] 工程B

7－(4－ヒドロキシ－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン

[0726] [化159]



[0727] 工程Aで得られた[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]カルバミン酸 1－(tert－ブチルジメチルシリルオキシメチル)－2，3－ジエトキシエチル(12．6mg、0．0207mmol)のエタノール溶液(0．1mL)に6規定塩酸(0．3mL)を加え、室温にて2時間撹拌した。反応液を水酸化ナ

トリウム水溶液で中和し酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去することによって得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール＝20:1－18:1)で精製することにより、7－(4－ヒドロキシ－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン(6．5mg、75%)を無色非晶物質として得た。

[0728] ^{1}H－NMR(270MHz, DMSO－d$_6$) δ (ppm):3．63－3．69(2H, m), 4．31－4．35(1H, m), 5．25(1H, t, J＝5．7Hz), 5．66－5．70(1H, m), 6．49(1H, s), 7．05－7．10(1H, m), 7．61－7．82(4H, m), 7．85－7．90(1H, m), 8．00(1H, dd, J＝2．3, 5．8Hz), 8．43(1H, d, J＝2．4Hz), 11．61(1H, brs)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 421(M＋H)。

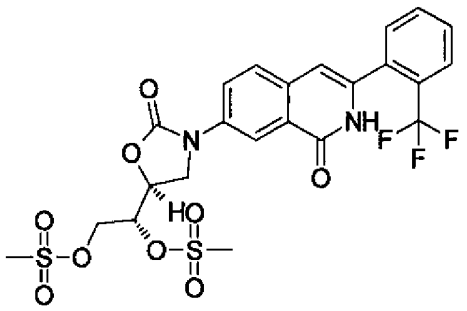
[0729] [実施例2－50]

7－[(S)－5－((S)－1, 2－ジヒドロキシエチル)－2－オキソオキサゾリジン－3－イル]－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン

工程A

メタンスルホン酸 (R)－2－メタンスルホニルオキシ－2－{(S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1, 2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イル}エチル

[0730] [化160]



[0731] 実施例1－39工程Bで得られた7－[(S)－5－((R)－1, 2－ジヒドロキシエチル)－2－オキソオキサゾリン－3－イル]－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－

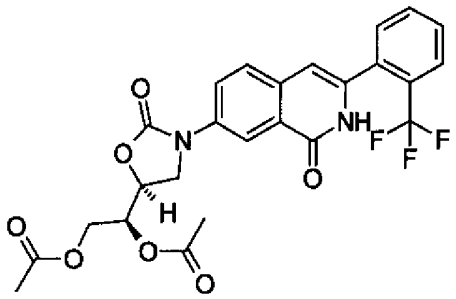
イソキノリン－1－オン(71mg、0．164mmol)をピリジン(1mL)に溶解し、メタンスルホニルクロリド(32μL、0．409mmol)を加え、室温で2時間撹拌したのち、さらにメタンスルホニルクロリド(20μL、0．258mmol)を加えさらに2時間撹拌した。反応液を塩化メチレンで希釈し、1規定塩酸と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール＝30:1)で精製することにより、メタンスルホン酸 (R)－2－メタンスルホニルオキシ－2－{(S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イル}エチル(53mg、55%)を得た。

[0732] ^{1}H－NMR(Bruker, 300MHz, $CDCl_3$) δ :3．14(s, 3H), 3．21(s, 3H), 4．24－4．38(m, 2H), 4．55(dd, J＝12．00Hz, 4．32Hz, 1H), 4．69(dd, J＝12．05Hz, 3．41Hz, 1H), 4．93－5．00(m, 1H), 5．10－5．15(m, 1H), 6．51(s, 1H), 7．55－7．69(m, 4H), 7．82(d, J＝7．39Hz, 1H), 8．06(d, J＝2．24Hz, 1H), 8．38(dd, J＝8．73Hz, 2．47Hz, 1H), 8．64(brs, 1H)．。

[0733] 工程B

酢酸 (S)－2－アセトキシ－2－{(S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イル}エチル

[0734] [化161]



[0735] 工程Aで得られたメタンスルホン酸 (R)－2－メタンスルホニルオキシ－2－{(S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イル}エチル(53mg，0．0897mmol)

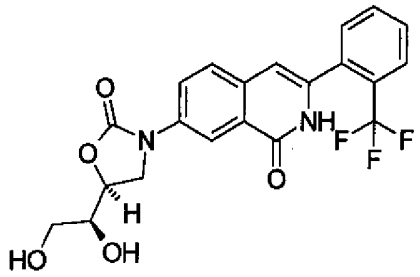
を無水酢酸(1mL)に溶解し、酢酸カリウム(44mg, 0. 449mmol)を加え120℃で6時間撹拌した。反応液を室温まで放冷し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール=50:1)で精製することにより、酢酸(S)－2－アセトキシ－2－{(S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1, 2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イル}エチル(25mg、54%)を得た。

[0736] ^{1}H－NMR(Bruker, 300MHz, $CDCl_3$) δ:2. 07(s, 3H), 2. 10(s, 3H), 3. 95－4. 00(m, 1H), 4. 24－4. 33(m, 2H), 4. 43－4. 49(m, 1H), 4. 94－4. 96(m, 1H), 5. 32－5. 35(m, 1H), 6. 55(s, 1H), 7. 54－7. 69(m, 4H), 7. 83(d, J=7. 39Hz, 1H), 7. 94(d, J=2. 09Hz, 1H), 8. 57(dd, J=8. 59Hz, 2. 23Hz, 1H), 8. 59(brs, 1H)。

[0737] 工程C

7－[(S)－5－((S)－1, 2－ジヒドロキシエチル)－2－オキソオキサゾリジン－3－イル]－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン

[0738] [化162]



[0739] 工程Bで得られた酢酸 (S)－2－アセトキシ－2－{(S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1, 2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イル}エチル(25mg、0. 0482mmol)のメタノール溶液(2mL)に炭酸カリウム(17mg、0. 121mmol)を加え、室温で1. 5時間撹拌した。1規定塩酸で中和し、塩化メチレンで抽出した。抽出液を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸

ナトリウムで乾燥後、減圧下にて溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール＝20:1)と分取HPLCで精製することにより、7－[(S)－5－((S)－1, 2－ジヒドロキシエチル)－2－オキソオキサゾリジン－3－イル]－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン(6. 7 mg、32%)を得た。

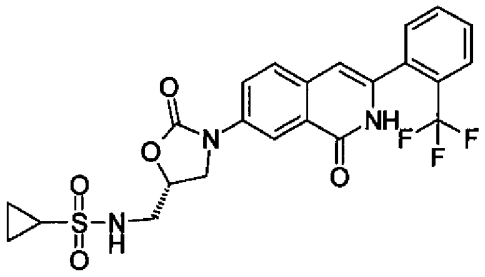
[0740] ^{1}H－NMR(Bruker, 300MHz, $CDCl_3$) δ :2. 00－2. 10(m, 1H), 2. 84－2. 96(m, 1H), 3. 89(s, 3H), 4. 23(d, J＝7. 96Hz, 2H), 4. 79－4. 86(m, 1H), 6. 52(s, 1H), 7. 55－7. 68(m, 4H), 7. 83(d, J＝8. 08Hz, 1H), 7. 99(d, J＝1. 93Hz, 1H), 8. 49(brs, 1H), 8. 56(dd, J＝9. 03Hz, 2. 53Hz, 1H)

Mass(Micromass, Quttromicro)(ESI＋):m／z 457. 25(M＋Na)。

[0741] [実施例2－51]

シクロプロパンスルホン酸 {(R)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1, 2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチル}アミド

[0742] [化163]



[0743] 実施例2－31と類似の反応により表題の化合物を合成した。

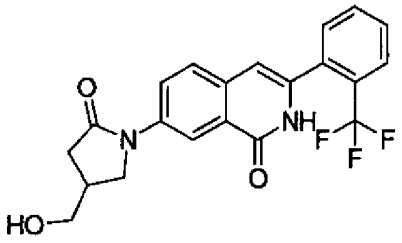
[0744] ^{1}H－NMR(300MHz, DMSO－d_6) δ (ppm):0. 95(4H, t, J＝5. 9Hz), 2. 55－2. 66(1H, m), 3. 33－3. 49(2H, m), 3. 99(1H, dd, J＝6. 1, 9. 1Hz), 4. 26(1H, t, J＝8. 9Hz), 4. 79－4. 85(1H, m), 6. 49(1H, s), 7. 54－7. 81(5H, m), 7. 87(1H, d, J＝7. 2Hz), 8. 09(1H, dd, J＝2. 6, 8. 6Hz), 8. 21(1H, d, J＝2. 3Hz), 11. 60(1H, brs)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 508(M＋H)。

[0745] [実施例2－52]

7－(4－ヒドロキシメチル－2－オキソピロリジン－1－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン

[0746] [化164]



[0747] 文献公知(Journal of Chemical Research, Synopses, 第9巻, 第430－431頁, (1996年))である4－ヒドロキシメチルピロリジン－2－オンと、実施例1－1工程Dで得られた7－ヨード－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オンを原料として用い、実施例1－1工程Eと類似の反応により表題の化合物を合成した。

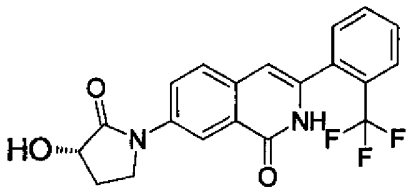
[0748] ^{1}H－NMR(270MHz, DMSO－d_6) δ (ppm):2. 36(1H, dd, J＝4. 9, 15. 7Hz), 2. 61－2. 72(2H, m), 3. 50(2H, brs), 3. 74(1H, dd, J＝4. 9, 9. 7Hz), 4. 01(1H, dd, J＝8. 0, 9. 7Hz), 4. 93(1H, brs), 6. 48(1H, s), 7. 62－7. 81(4H, m), 7. 87(1H, d, J＝6. 9Hz), 8. 18(1H, dd, J＝2. 5, 8. 7Hz), 8. 34(1H, d, J＝2. 5Hz), 11. 60(1H, brs)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 403(M＋H)。

[0749] [実施例2－53]

7－((S)－3－ヒドロキシ－2－オキソピロリジン－1－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン

[0750] [化165]



[0751] 文献公知(Heterocycles 2003年、第60巻(8), 第1883－1841頁)である(S)－3－ヒドロキシピロリジン－2－オンを原料として用い、実施例1－1工程Eと類似の反応により表題の化合物を合成した。

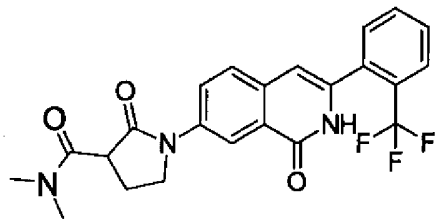
[0752] ^{1}H－NMR(300MHz, DMSO－d_6) δ (ppm):1. 80－2. 00(1H, m), 2. 40－2. 60(1H, m), 3. 70－3. 95(2H, m), 4. 36(1H, t, J＝8. 2Hz), 5. 70－5. 90(1H, m), 6. 48(1H, s), 7. 63(1H, d, J＝7. 7Hz), 7. 66－7. 80(3H, m), 7. 87(1H, d, J＝8. 1Hz), 8. 17(1H, dd, J＝2. 3, 8. 5Hz), 8. 39(1H, d, J＝2. 3Hz), 11. 58(1H, brs)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 389(M＋H)。

[0753] [実施例2－54]

2－オキソ－1－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1, 2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]ピロリジン－3－カルボン酸ジメチルアミド

[0754] [化166]



[0755] 実施例1－45工程Bで得られた2－オキソ－1－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1, 2－ジヒドロ－イソキノリン－7－イル]－ピロリジン－3－カルボン酸エチル(10mg、0. 023mmol)のTHF溶液(1mL)にジメチルアミン(2. 0M－

THF溶液、1．0mL）を加え、130℃で3日間攪拌した。減圧下溶媒を留去することによって得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン：メタノール＝100：1→30：1）で精製することにより、2－オキソ－1－［1－オキソ－3－（2－トリフルオロメチルフェニル）－1，2－ジヒドロ－イソキノリン－7－イル］－ピロリジン－3－カルボン酸　ジメチルアミド（7mg、70％）を無色油状物質として得た。

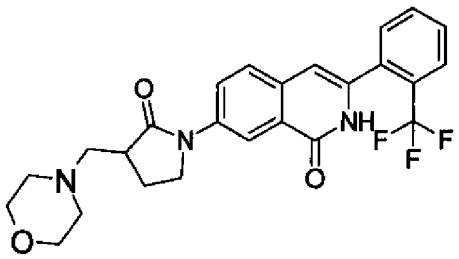
[0756] ^{1}H－NMR（270MHz，DMSO－d$_6$）δ（ppm）：2．23－2．31（1H，m），2．42－2．52（1H，m），3．33（6H，s），3．94－4．07（2H，m），4．27（1H，t，J＝7．9Hz），6．49（1H，s），7．63－7．78（4H，m），7．88（1H，d，J＝7．4Hz），8．11（1H，dd，J＝2．3，8．8Hz），8．36（1H，d，J＝2．3Hz），11．61（1H，brs）

ESI（LC－MSポジティブモード）m／z　444（M＋H）。

[0757] ［実施例2－55］

7－（3－モルホリン－4－イルメチル－2－オキソピロリジン－1－イル）－3－（2－トリフルオロメチルフェニル）－2H－イソキノリン－1－オン

[0758] ［化167］



[0759] 実施例1－46で得られた7－（3－ヒドロキシメチル－2－オキソピロリジン－1－イル）－3－（2－トリフルオロメチルフェニル）－2H－イソキノリン－1－オン（80mg、199mmol）のジクロロメタン溶液（2mL）に、－20℃でメタンスルホニルクロライド（0．023mL、0．299mmol）とトリエチルアミン（0．03mL、0．299mmol）を加え、－20℃で2時間攪拌した。これに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。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去することによって得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン：メタノール＝30：1→20：1）で精製することにより、メタンスルホン酸　2－オキソ－1－［1－オキソ－

3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロ－イソキノリン－7－イル]－ピロリジン－3－イルメチルエステル(38mg、40%)を無色油状物質として得た。

[0760] 得られたメタンスルホン酸 2－オキソ－1－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロ－イソキノリン－7－イル]－ピロリジン－3－イルメチルエステル(14mg、0．029mmol)のTHF溶液(1mL)に、モルホリン(0．024mL、0．29mmol)とトリエチルアミン(0．040mL、0．29mmol)を加え、16時間加熱還流した。これに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。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去することによって得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール＝100:1→30:1)で精製することにより、7－(3－モルホリン－4－イルメチル－2－オキソ－ピロリジン－1－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン(3mg、22%)を無色油状物質として得た。

[0761] ^{1}H－NMR(270MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):2．16－2．20(1H, m)，2．37－2．67(6H, m)，2．85－2．95(2H, m)，3．64－3．74(4H, m)，3．93－3．99(2H, m)，6．52(1H, s)，7．26－7．68(4H, m)，7．82(1H, d, J＝8．8Hz)，8．07(1H, d, J＝2．5Hz)，8．64(1H, dd, J＝2．5，8．8Hz)

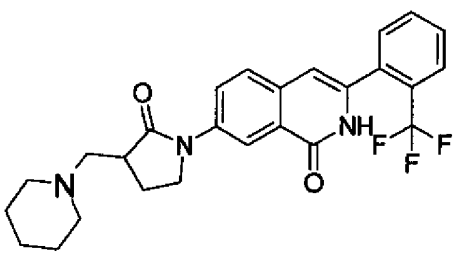
ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 472(M＋H)。

[0762] 以下の化合物(実施例2－56および2－57)は実施例2－55と類似の方法により合成した。

[0763] [実施例2－56]

7－(2－オキソ－3－ピペリジン－1－イルメチルピロリジン－1－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン

[0764] [化168]



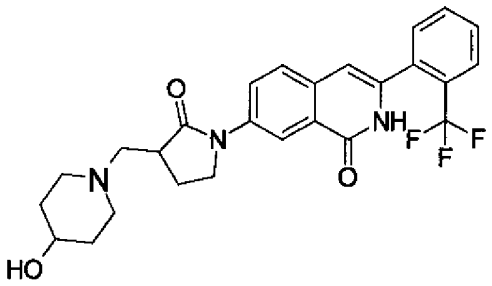
[0765] ^{1}H－NMR(270MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):1. 43－1. 49(2H, m), 1. 56－1. 62(4H, m), 2. 09－2. 16(1H, m), 2. 43－2. 62(6H, m), 2. 88－2. 94(2H, m), 3. 91－3. 97(2H, m), 6. 51(1H, s), 7. 26－7. 67(4H, m), 7. 82(1H, d, J＝8. 7Hz), 8. 06(1H, d, J＝2. 3Hz), 8. 66(1H, dd, J＝2. 3, 8. 7Hz)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 470(M＋H)。

[0766] ［実施例2－57］

7－［3－(4－ヒドロキシピペリジン－1－イルメチル)－2－オキソピロリジン－1－イル］－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン

[0767] ［化169］



[0768] ^{1}H－NMR(270MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):1. 52－1. 73(2H, m), 1. 86－1. 94(2H, m), 2. 07－2. 44(4H, m), 2. 61(1H, dd, J＝10. 0, 14. 0Hz), 2. 74－2. 95(4H, m), 3. 65－3. 74(1H, m), 3. 92－3. 98(2H, m), 6. 51(1H, s), 7. 55－7. 68(4H, m), 7. 82(1H, d, J＝8. 9Hz), 8. 06(1H, d, J＝2. 4Hz), 8. 64(1H, dd, J＝2. 4, 8. 9Hz)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 486(M＋H)。

[0769] ［実施例2－58］

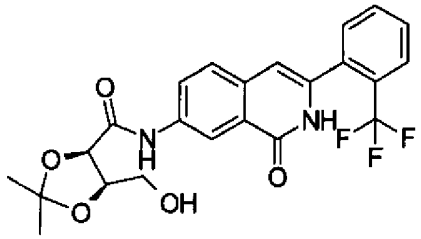
7－((3R, 4R)－3, 4－ジヒドロキシ－2－オキソピロリジン－1－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン

工程A

(4R, 5R)－5－ヒドロキシメチル－2, 2－ジメチル－［1, 3］ジオキソラン－4－カルボン酸 ［1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1, 2－ジヒドロイソキ

ノリン－7－イル]アミド

[0770] [化170]



[0771] 実施例1－1工程Cで得られた7－アミノ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン(1．0g、3．29mmol)の無水THF溶液10mLに、－78℃にて臭化エチルマグネシウム(1M THF溶液、8．2mL、8．22mmol)を加え、そのまま30分間撹拌した。これに(－)－2，3－イソプロピリデン－D－エリトロノラクトン(520mg、3．29mmol)の無水THF溶液10mLを加え、－78℃で14時間撹拌した。反応液の温度を室温まで戻したのちにさらに臭化エチルマグネシウム(8．2mL、8．2mmol)を加え室温で2時間撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、有機層を分離したのちに、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層と抽出液を合わせたものを水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去することにより、(4R，5R)－5－ヒドロキシメチル－2，2－ジメチル－[1，3]ジオキソラン－4－カルボン酸[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]アミド(1．5g、99%)を得た。

[0772] ^{1}H－NMR(Bruker，300MHz、$CDCl_3$) δ：1．47(s，3H)，1．68(s，3H)，3．06－3．10(m，1H)，3．77－3．88(m，2H)，4．64－4．68(m，1H)，4．76(d，J＝7．60Hz，1H)，6．51(s，1H)，7．54－7．70(m，4H)，7．82(d，J＝8．07Hz，1H)，8．21(s，1H)，8．34(dd，J＝8．67Hz，2．34Hz，1H)． 8．63(s，1H)，8．71(s，1H)

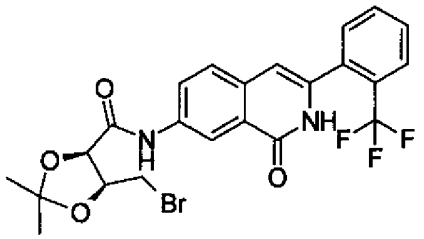
Mass(Micromass，Quttromicro)(ESI＋)：m／z 485．88(M＋Na)。

[0773] 工程B

(4R，5S)－5－ブロモメチル－2，2－ジメチル－[1，3]ジオキソラン－4－カルボ

ン酸 [1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1, 2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]アミド

[0774] [化171]



[0775] 工程Aで得られた(4R, 5R)－5－ヒドロキシメチル－2, 2－ジメチル－[1, 3]ジオキソラン－4－カルボン酸 [1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1, 2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]アミド(1. 5g、3. 24mmol)を無水塩化メチレン溶液(30mL)に溶解し、この溶液にトリフェニルホスフィン(2. 21g、8. 43mmol)と四臭化炭素(2. 80g、8. 43mmol)を加え、室温で3時間撹拌した。溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール＝50:1)で精製することにより、(4R, 5S)－5－ブロモメチル－2, 2－ジメチル－[1, 3]ジオキソラン－4－カルボン酸[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1, 2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]アミド(3. 0g)を得た。

[0776] ^{1}H－NMR(Bruker, 300MHz、$CDCl_3$) δ :1. 48(s, 3H), 1. 73(s, 3H), 3. 43－3. 49(m, 1H), 3. 79(dd, J＝11. 1Hz, 2. 57Hz, 1H), 4. 72－4. 78(m, 2H), 6. 51(s, 1H), 7. 44－7. 70(m, 4H), 7. 81(d, J＝7. 70Hz, 1H), 7. 20(d, J＝2. 39Hz, 1H), 8. 33(dd, J＝8. 51Hz, 2. 31Hz, 1H), 8. 65(s, 1H), 8. 92(brs, 1H)

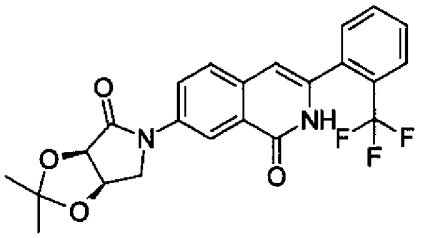
Mass(Micromass, Quttromicro)(ESI＋):m／z 547. 10&549. 18(M＋Na)。

[0777] 工程C

7－((3aR, 6aR)－2, 2－ジメチル－4－オキソテトラヒドロ－[1, 3]ジオキソロ[4, 5－c]ピロール－5－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノ

リン－1－オン

[0778] [化172]



[0779] 工程Bで得られた(4R, 5S)－5－ブロモメチル－2, 2－ジメチル－[1, 3]ジオキソラン－4－カルボン酸[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1, 2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]アミド(3. 0g、5. 71mmol)を無水DMF(50mL)に溶解し、これに炭酸カリウム(3. 95g、28. 6mmol)を加え、室温で2時間撹拌した。溶媒を留去し、得られた残渣に水と酢酸エチルを加えた。有機層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層と抽出液を合わせ、水と飽和食塩水で洗浄した後に無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール＝70:1－20:1)で精製することにより、7－((3aR, 6aR)－2, 2－ジメチル－4－オキソテトラヒドロ－[1, 3]ジオキソロ[4, 5－c]ピロール－5－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン640mg(25%)を得た。

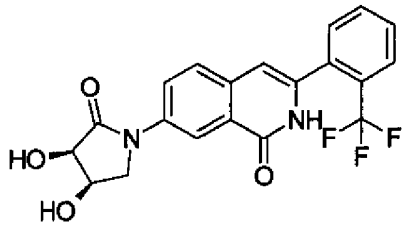
[0780] ^{1}H－NMR(Bruker, 300MHz, $CDCl_3$) δ :1. 45(s, 3H), 1. 50(s, 3H), 4. 05－4. 20(m, 2H), 4. 84－4. 93(m, 2H), 6. 52(s, 1H), 7. 55－7. 70(m, 4H), 7. 82(d, J＝7. 19Hz, 1H), 8. 06(d, J＝2. 29Hz, 1H), 8. 68(dd, J＝8. 77Hz, 2. 20Hz, 1H), 8. 85(brs, 1H)

Mass(Micromass, Quttromicro)(ESI＋):m／z 467. 20(M＋Na)。

[0781] 工程D

7－((3R, 4R)－3, 4－ジヒドロキシ－2－オキソピロリジン－1－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン

[0782] [化173]



[0783] 工程Cで得られた7－((3aR, 6aR)－2, 2－ジメチル－4－オキソテトラヒドロ－[1, 3]ジオキソロ[4, 5－c]ピロール－5－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン(630mg、1. 42mmol)をTHF(15mL)に溶解し、これに1規定塩酸(8. 1mL、8. 1mmol)を加え、緩やかに加熱しながら4時間撹拌した。反応液を0℃まで冷却し、1規定水酸化ナトリウム水溶液を、液性がpH8となるまで加えた。有機層を分離した後、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層と抽出液を合わせ、水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール)で精製することにより、7－((3R, 4R)－3, 4－ジヒドロキシ－2－オキソピロリジン－1－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン36. 7mg(7%)を得た。

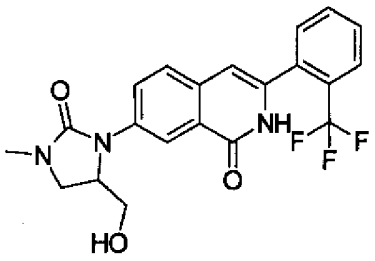
[0784] ^{1}H－NMR(Bruker, 300MHz, DMSO－d_6) δ:3. 65(d, J＝10. 64Hz, 1H), 4. 03(dd, J＝10. 58Hz, 2. 83Hz, 1H), 4. 33－4. 36(m, 2H), 5. 22(d, J＝2. 70Hz, 1H), 5. 67(d, J＝6. 89Hz, 1H), 6. 48(s, 1H), 7. 62－7. 80(m, 4H), 7. 87(d, J＝7. 69Hz, 1H), 8. 15(dd, J＝8. 79Hz, 2. 27Hz, 1H), 8. 39(d, J＝1. 85Hz, 1H), 11. 58(s, 1H)

Mass(Micromass, Quttromicro)(ESI＋):m／z 405. 24(M＋H)。

[0785] [実施例2－59]

7－(5－ヒドロキシメチル)－3－メチル－2－オキソイミダゾリジン－1－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン

[0786] [化174]



[0787] 文献公知(Beck, Gerhard;DE3337181)である5－(ヒドロキシメチル)－3－メチル－2－オキソ－1－イミダゾリジンカルボン酸 フェニルメチルエステル(32mg、0．12mmol)のメタノール溶液(3mL)に10%Pd－C(5mg)加え、水素雰囲気下2時間攪拌した。反応液をセライトろ過後、ろ液を濃縮し精製せずに、実施例1－1工程Dで得られた7－ヨード－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン(20mg、0．048mmol)と、実施例1－1工程Eと類似の反応により表題の化合物を合成した。

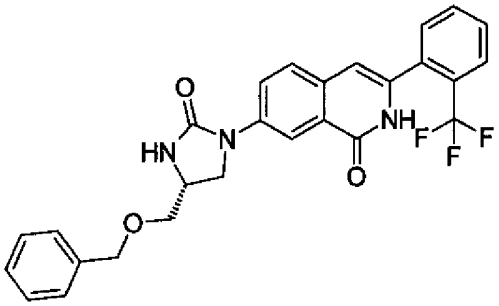
[0788] ^{1}H－NMR(500MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):2．59(1H, brs), 2．93(3H, s), 3．55－3．58(1H, m), 3．63－3．67(1H, m), 3．81－3．87(2H, m), 4．5－4．6(1H, m), 6．52(1H, s), 7．29－7．61(3H, m), 7．64－7．67(1H, m), 7．81(1H, d, J＝7．5Hz), 7．99(1H, d, J＝2Hz), 8．56(1H, dd, J＝2, 8．5Hz), 8．71(1H, brs)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 418(M＋H)。

[0789] [実施例2－60]

7－((R)－4－ベンジルオキシメチル－2－オキソイミダゾリジン－1－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン

[0790] [化175]



[0791] 文献公知(Murray, William V;Tetrahedron Letters, 第43巻(41), 第7389頁, (2002年))である[(1S)－1－ホルミル－2－(フェニルメトキシ)エチル]カルバミン酸 1, 1－ジメチルエチルエステル(410mg、1. 48mmol)、実施例1－1工程Cで得られた7－アミノ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン(450mg、1. 48mmol)、酢酸(3mL)を加えた。これに氷冷下にてシアノトリヒドロほう酸ナトリウム(465mg、7. 4mmol)を加え室温に昇温して3時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えジクロロメタンで抽出し、抽出液を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン＝1:1)で精製することにより、黄色泡状物質を得た。この黄色泡状物質(50mg、0. 088mmol)のジクロロメタン溶液(3mL)にTFA(0. 5mL)を加えて、3時間室温にて攪拌した。反応液を濃縮後、実施例1－35工程Bと類似の反応により表題の化合物を合成した。

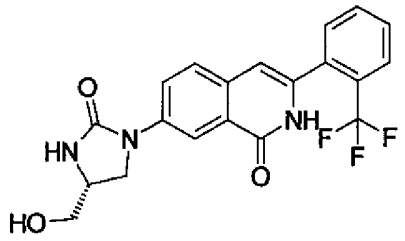
[0792] ^{1}H－NMR(500MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):3. 52－3. 56(1H, m), 3. 58－3. 61(1H, m), 3. 73－3. 76(1H, m), 4. 06－4. 10(1H, m), 4. 12－4. 16(1H, m), 4. 59(2H, s), 5. 07(1H, s), 6. 51(1H, s), 7. 26－7. 55(5H, m), 7. 56－7. 57(2H, m), 7. 60－7. 63(1H, m), 7. 66－7. 68(1H, m), 7. 81－7. 82(2H, m), 8. 42(1H, brs), 8. 72(1H, dd, J＝2. 5, 9Hz)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 494(M＋H)。

[0793] [実施例2－61]

7－((R)－4－ヒドロキシメチル－2－オキソイミダゾリジン－1－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン

[0794] [化176]



[0795] 実施例2－61で調製した7－((R)－4－ベンジルオキシメチル－2－オキソイミダゾリジン－1－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オンを原料として実施例1－36と類似の反応により表題の化合物を合成した。

[0796] ^{1}H－NMR(400MHz, DMSO－d$_6$) δ (ppm):3. 40－3. 51(2H, m), 3. 71－3. 78(2H, m), 4. 00－4. 04(1H, m), 4. 98(1H, t、J＝5. 37Hz), 6. 43(1H, s), 7. 24(1H, s), 7. 62－7. 64(2H, m), 7. 68－7. 72(1H, m), 7. 75－7. 79(1H, m), 7. 86(1H, d, J＝7. 33Hz), 8. 12(1H, d, J＝2. 44Hz), 8. 21(1H, dd, J＝2. 44, 8. 79Hz), 11. 48(1H, brs)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 404(M＋H)。

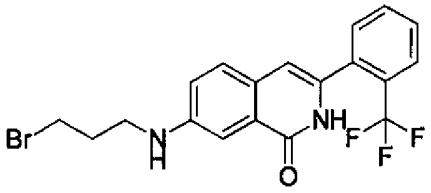
[0797] [実施例2－62]

7－(3－メチル－2－オキソテトラヒドロピリミジン－1－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン

工程A

7－(3－ブロモプロピルアミノ)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン

[0798] [化177]



[0799] 実施例1－49工程Bで得られた7－(3－ヒドロキシプロピルアミノ)－3－(2－トリフ

ルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン(500mg、1．38mmol)の塩化メチレン溶液(10mL)に、トリフェニルホスフィン(940mg、3．59mmol)と四臭化炭素(1．19g、3．59mmol)を加え、室温にて3時間撹拌した。反応溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン＝1:2－1:1)で精製することにより、7－(3－ブロモプロピルアミノ)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン(245mg、42%)を得た。

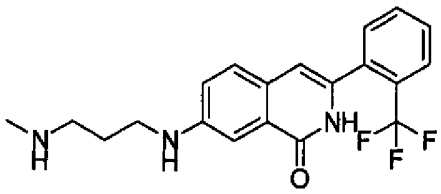
[0800] ^{1}H－NMR(Bruker, 300MHz, $CDCl_3$) δ:2．23(quintet, J＝6．50Hz, 2H), 3．46－3．56(m, 4H), 6．43(s, 1H), 7．03(dd, J＝8．31Hz, 2．56Hz, 1H), 7．39－7．71(m, 5H), 7．80(d, J＝7．11Hz, 1H), 8．58(brs, 1H)

Mass(Micromass, Quttromicro)(ESI＋):m／z 425．15&427．26(M＋H)。

[0801] 工程B

7－(3－メチルアミノプロピルアミノ)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン

[0802] [化178]



[0803] 工程Aで得られた7－(3－ブロモプロピルアミノ)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン(245mg、0．576mmol)にメチルアミン(40%メタノール溶液)を加え、室温にて3時間撹拌した。反応溶媒を留去し、得られた残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール＝20:1)で精製することにより、7－(3－メチルアミノプロピルアミノ)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン142mg(66%)を得た。

[0804] ^{1}H－NMR(Bruker, 300MHz, $CDCl_3$) δ:1．87(quintet, J＝6．48Hz, 2H), 2．45(s, 3H), 2．77(t, J＝6．48Hz, 2H), 3．34(t, J＝6．48Hz, 2H), 6．4

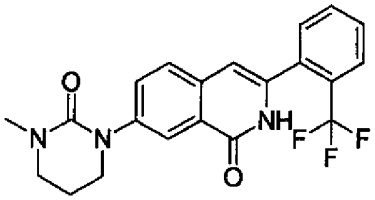
2(s, 1H), 7. 01(dd, J=8. 43Hz, 2. 25Hz, 1H), 7. 37(d, J=8. 75Hz, 1H), 7. 47−7. 66(m, 4H), 7. 79(d, J=7. 29Hz, 1H)

Mass(Micromass, Quttromicro, ESI+):m/z 376. 03(M+H)。

[0805] 工程C

7−(3−メチル−2−オキソテトラヒドロピリミジン−1−イル)−3−(2−トリフルオロメチルフェニル)−2H−イソキノリン−1−オン

[0806] [化179]



[0807] 工程Bで得られた7−(3−メチルアミノプロピルアミノ)−3−(2−トリフルオロメチルフェニル)−2H−イソキノリン−1−オン(70mg、0. 186mmol)の無水塩化メチレン溶液(2mL)に、0° Cにてホスゲン(294μL、0. 559mmol)を加え10分間撹拌した。その反応液にトリエチルアミン(156μL、0. 112mmol)を加え、さらに30分間撹拌した後、水を加えた。有機層を分離した後、水層を塩化メチレンで抽出した。有機層と抽出液を合わせ、水と飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール=40:1)で精製することにより、7−(3−メチル−2−オキソテトラヒドロピリミジン−1−イル)−3−(2−トリフルオロメチルフェニル)−2H−イソキノリン−1−オン(10. 2mg、14%)を得た。

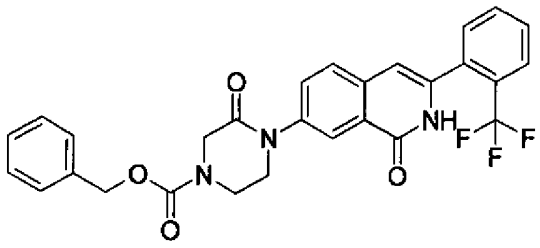
[0808] ^{1}H−NMR(Bruker, 300MHz, $CDCl_3$) δ:2. 17(quintet, J=6. 03Hz, 2H), 3. 03(s, 3H), 3. 42(t, J=6. 05Hz, 2H), 3. 84(t, J=5. 75Hz, 2H), 6. 49(s, 1H), 7. 48−7. 66(m, 4H), 7. 81(d, J=7. 22Hz, 1H), 7. 88(dd, J=8. 87Hz, 2. 27Hz, 1H), 8. 09(d, J=2. 27Hz, 1H), 8. 64(brs, 1H)

Mass(Micromass, Quttromicro)(ESI+):m/z 402. 26(M+H)。

[0809] [実施例2−63]

3－オキソ－4－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]ピペラジン－1－カルボン酸ベンジル

[0810] [化180]



[0811] 実施例1－1工程Dで得られた7－ヨード－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オンを原料として用い、実施例1－1工程Eと類似の反応により表題の化合物を合成した。

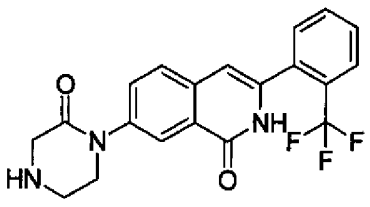
[0812] ^{1}H－NMR(270MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):3．65－3．72(4H, m)，4．37(2H, s)，5．21(2H, s)，6．52(1H, s)，7．34－7．41(6H, m)，7．52－7．81(6H, m)，8．18(1H, s)，9．75(1H, brs)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 522(M＋H)。

[0813] [実施例2－64]

7－(2－オキソピペラジン－1－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン

[0814] [化181]



[0815] 実施例2－63で得られた3－オキソ－4－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]ピペラジン－1－カルボン酸ベンジルを原料として用い、実施例2－39と類似の方法により表題の化合物を合成した。

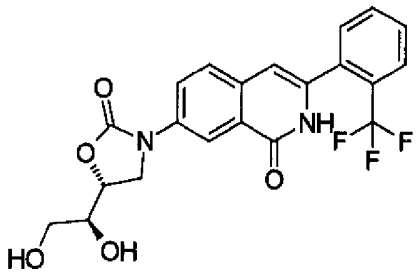
[0816] ^{1}H－NMR(270MHz, DMSO－d_6) δ (ppm):3. 32(4H, brs), 3. 43(2H, s), 6. 51(1H, s), 7. 62－7. 82(5H, m), 7. 88(1H, d, J＝7. 9Hz), 8. 12(1H, s), 11. 63(1H, brs)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 388(M＋H)。

[0817] [実施例2－65]

7－[(R)－5－((S)－1, 2－ジヒドロキシエチル)－2－オキソオキサゾリジン－3－イル]－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン

[0818] [化182]



[0819] (L)－(＋)－エリトロースを原料として用い、実施例1－39と類似の方法により表題の化合物を合成した。

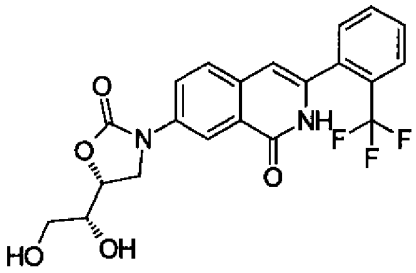
[0820] ^{1}H－NMR(300MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):3. 30－3. 50(1H, m), 3. 60－3. 80(1H, m), 3. 80－3. 92(1H, m), 3. 93－4. 02(1H, m), 4. 11(1H, t, J＝9. 1Hz), 4. 29(1H, dd, J＝6. 8, 9. 4Hz), 4. 60－4. 70(1H, m), 6. 45(1H, s), 7. 47－7. 63(5H, m), 7. 74(1H, d, J＝7. 4Hz), 7. 91(1H, d, J＝2. 0Hz), 8. 44(1H, dd, J＝2. 5, 8. 8Hz), 8. 66(1H, brs)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 435(M＋H)。

[0821] [実施例2－66]

7－[(R)－5－((R)－1, 2－ジヒドロキシエチル)－2－オキソオキサゾリジン－3－イル]－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン

[0822] [化183]



[0823] 実施例2－65で得られた7－[(R)－5－((S)－1, 2－ジヒドロキシエチル)－2－オキソオキサゾリジン－3－イル]－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オンを原料として用い、実施例2－50と類似の反応により表題の化合物を合成した。

[0824] ^{1}H－NMR(Bruker, 300MHz, MeOH－d_4) δ:3. 71－3. 77(m, 3H), 4. 15－4. 20(m, 1H), 4. 31(t, J＝8. 74Hz, 1H), 4. 88－4. 94(m, 1H), 6. 62(s, 1H), 7. 60－7. 88(m, 5H), 8. 27(d, J＝2. 22Hz, 1H), 8. 33(dd, J＝8. 77Hz, 2. 34Hz, 1H).

Mass(Micromass, Quttromicro)(ESI－):m／z 433. 43(M－H)。

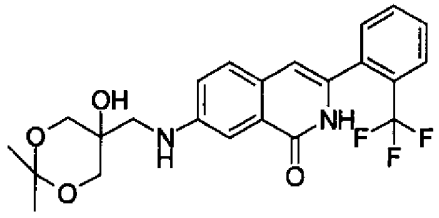
[0825] [実施例2－67]

7－(5, 5－ビスヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン

工程A

7－[(5－ヒドロキシ－2, 2－ジメチル－[1, 3]ジオキサン－5－イルメチル)アミノ]－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン

[0826] [化184]



[0827] 文献公知の方法(例えばEP227338)に従って調製した6, 6－ジメチル－1, 5, 7

－トリオキサスピロ[2．5]オクタン（292mg、2．03mmol）と、実施例1－1工程Cで得られた7－アミノ－3－（2－トリフルオロメチルフェニル）－2H－イソキノリン－1－オン（154mg、0．506mmol）をエタノール（4mL）に溶解し、室温で4時間、加熱還流下18時間撹拌した。臭化リチウム（0．2mg、0．00253mmol）を室温で加え、そのまま3時間撹拌した。反応液を濃縮し、これに水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン：メタノール＝40：1－20：1）で精製することにより、7－[（5－ヒドロキシ－2，2－ジメチル－[1，3]ジオキサン－5－イルメチル）アミノ]－3－（2－トリフルオロメチルフェニル）－2H－イソキノリン－1－オン（163mg、72％）を得た。

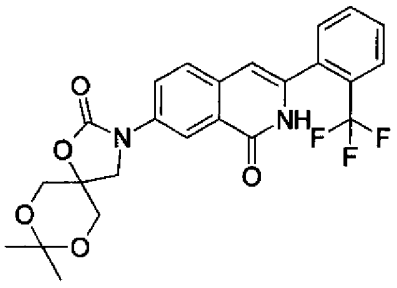
[0828] ^{1}H－NMR（Bruker，300MHz，$CDCl_3$）δ：1．47（s，6H），3．27（s，2H），3．74（d，J＝11．87Hz，2H），3．92（d，J＝11．60Hz，2H），6．45（s，1H），7．08（dd，J＝8．55Hz，2．70Hz，1H），7．40（d，J＝8．59Hz，1H），7．50－7．67（m，4H），7．80（d，J＝7．40Hz，1H），8．86（brs，1H）

Mass（Micromass，Quttromicro）（ESI＋）：m／z 471．23（M＋Na）。

[0829] 工程B

7－（8，8－ジメチル－2－オキソ－1，7，9－トリオキサ－3－アザスピロ[4．5]デカ－3－イル）－3－（2－トリフルオロメチルフェニル）－2H－イソキノリン－1－オン

[0830] [化185]



[0831] 工程Aで得られた7－[（5－ヒドロキシ－2，2－ジメチル－[1，3]ジオキサン－5－イルメチル）アミノ]－3－（2－トリフルオロメチルフェニル）－2H－イソキノリン－1－オン（163mg、0．366mmol）を無水THF（3ml）に溶解し、氷冷下にてテトラエチル

アミン(306μL、2. 19mmol)とホスゲン(115μl、1. 10mmol)を加え、室温にて26時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール=40:1)で精製することにより、7-(8, 8-ジメチル-2-オキソ-1, 7, 9-トリオキサ-3-アザスピロ[4. 5]デカ-3-イル)-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン(22mg、13%)を得た。

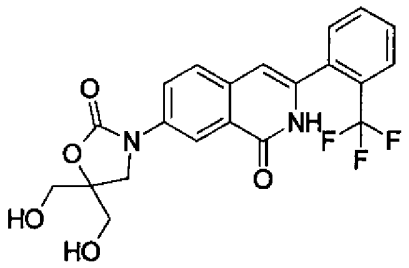
[0832] ^{1}H-NMR(Bruker, 300MHz、$CDCl_3$) δ:1. 48(s, 3H), 1. 54(s, 3H), 3. 87(d, J=11. 82Hz, 2H), 4. 09(d, J=11. 86Hz, 2H), 4. 18(s, 2H), 6. 52(s, 1H), 7. 55-7. 68(m, 4H), 7. 81-7. 84(m, 1H), 7. 99(d, J=2. 72Hz, 1H), 8. 55(dd, J=8. 84Hz, 2. 53Hz, 1H), 8. 83(brs, 1H)

Mass(Micromass, Quttromicro)(ESI+):m/z 497. 30(M+Na)。

[0833] 工程C

7-(5, 5-ビスヒドロキシメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン

[0834] [化186]



[0835] 工程Bで得られた7-(8, 8-ジメチル-2-オキソ-1, 7, 9-トリオキサ-3-アザスピロ[4. 5]デカ-3-イル)-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン(22mg、0. 0464mmol)を無水THF(2ml)に溶解し、これに1規定塩酸(264μL、0. 264mmol)を加え、室温で18時間撹拌した。反応液に1規定水酸化ナトリウム水溶液を加えてph8に中和した。溶媒を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(塩化メチレン:メタノール=30:1-10:1)で精製する

ことにより、7－(5, 5－ビスヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン(7. 6mg、38%)を得た。

[0836] ^{1}H－NMR(300MHz, MeHO－d$_4$) δ (ppm):3. 71(2H, d, J=12. 1Hz), 3. 80(2H, d, J=12. 1Hz), 4. 11(2H, s), 6. 61(1H, s), 7. 58－7. 87(5H, m), 8. 28－8. 34(2H, m)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 435(M+H)。

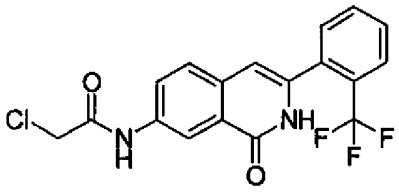
[0837] [実施例2－68]

7－[3－(2－ヒドロキシエチル)－5－オキソイミダゾリジン－1－イル]－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン

工程A

2－クロロ－N－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1, 2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]アセトアミド

[0838] [化187]



[0839] 実施例1－1工程Cで得られた7－アミノ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン(100mg、0. 329mmol)をベンゼン(2ml)に溶解し、クロロ酢酸クロリド(29μL、0. 362mmol)とピリジン(80μL、0. 986mmol)を加え、室温で4時間撹拌した。反応液を1規定塩酸で洗浄し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣を冷たい酢酸エチルで懸濁洗浄し、固体を濾取することにより、2－クロロ－N－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1, 2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]アセトアミド(70mg、56%)を得た。

[0840] ^{1}H－NMR(Bruker, 300MHz, DMSO－d$_6$) δ :4. 31(s, 2H), 6. 45(s, 1H)

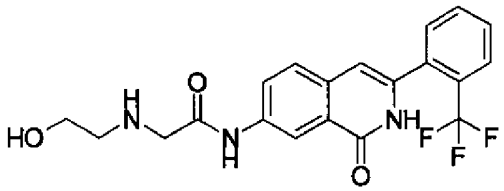
, 7. 62－7. 92(m, 7H), 8. 53(s, 1H), 10. 61(s, 1H)

Mass(Micromass, Quttromicro)(ESI＋):m／z 381. 53(M＋H)。

[0841] 工程B

2－(2－ヒドロキシエチルアミノ)－N－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1, 2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]アセトアミド

[0842] [化188]



[0843] 工程Aで得られた2－クロロ－N－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1, 2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]アセトアミド(70mg、0. 184mmol)のエタノール溶液(2mL)にエタノールアミン(22μL、0. 368mmol)とトリエチルアミン(128μL)を加え、70℃で18時間撹拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧下にて溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール＝10:1)で精製することにより、2－(2－ヒドロキシエチルアミノ)－N－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1, 2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]アセトアミド(19mg、26%)を得た。

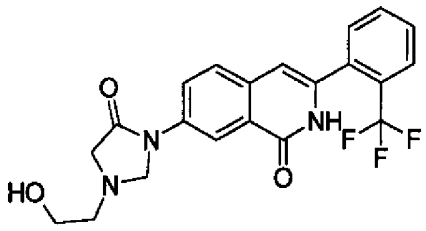
[0844] ^{1}H－NMR(Bruker, 300MHz、MeOH－d_4) δ:2. 89(t, J＝5. 36Hz, 2H), 3. 60(s, 2H), 3. 73(t, J＝5. 14Hz, 2H), 6. 57(s, 1H), 7. 58－7. 76(m, 4H), 7. 84(d, J＝7. 87Hz, 1H), 8. 01(dd, J＝8. 56Hz, 2. 31Hz, 1H), 8. 59(d, J＝2. 23Hz, 1H)

Mass(Micromass, Quttromicro)(ESI＋):m／z 406. 56(M＋H)。

[0845] 工程C

7－[3－(2－ヒドロキシエチル)－5－オキソイミダゾリジン－1－イル]－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン

[0846] [化189]



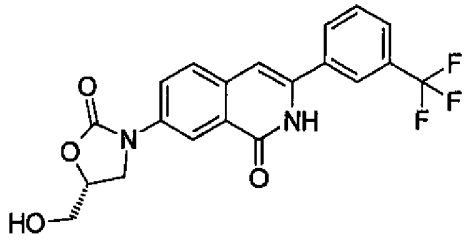
[0847] 工程Bで得られた2－(2－ヒドロキシエチルアミノ)－N－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1, 2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]アセトアミド(19mg、0. 0469mmol)のエタノール溶液(2ml)に37%ホルマリン水溶液(3. 8μL、0. 0469mmol)を加え、加熱還流下3時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下にて溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール＝25:1)で精製することにより、7－[3－(2－ヒドロキシエチル)－5－オキソイミダゾリジン－1－イル]－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン(5. 2mg、27%)を得た。

[0848] ^{1}H－NMR(300MHz, MeOH－d_4) δ (ppm):2. 89(2H, t, J＝5. 5Hz), 3. 61(2H, s), 3. 75(2H, t, J＝5. 5Hz), 4. 83(2H, s), 6. 62(1H, s), 7. 62－7. 86(5H, m)l, 8. 25(1H, dd, J＝2. 4, 8. 7Hz), 8. 31(1H, d, J＝2. 3Hz)
ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 418(M＋H)。

[0849] 以下に示す化合物(実施例2－69～2－72)は実施例1－19と類似の反応により合成した。

[0850] [実施例2－69]
7－((R)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(3－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン

[0851] [化190]



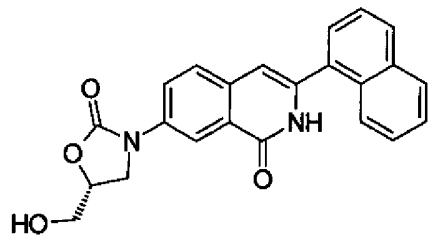
[0852] ^{1}H－NMR(Bruker, 300MHz, DMSO－d_6) δ:3.56－3.75(m, 2H), 3.96(dd, J=8.74, 6.17Hz, 1H), 4.22(t, J=8.99Hz, 1H), 4.71－4.79(m, 1H), 5.23(t, J=5.56Hz, 1H), 7.08(s, 1H), 7.70－7.80(m, 3H), 8.09(dd, J=8.74, 2.30Hz, 2H), 8.15(s, 1H), 8.27(d, J=2.35Hz, 1H), 11.73(brs, 1H)

Mass(Micromass, Quttromicro)(ESI－):m／z 403.28(M－H)。

[0853] ［実施例2－70］

7－((R)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－ナフタレン－1－イル－2H－イソキノリン－1－オン

[0854] ［化191］



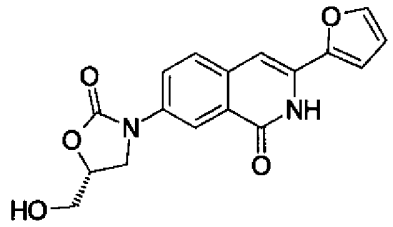
[0855] ^{1}H－NMR(Bruker, 300MHz、DMSO－d_6) δ:3.58－3.76(m, 2H), 3.98(dd, J=8.38, 5.96Hz, 1H), 4.23(t, J=8.96Hz, 1H), 4.72－4.80(m, 1H), 5.24(t, J=4.99Hz, 1H), 6.66(s, 1H), 7.53－7.65(m, 4H), 7.76(d, J=9.15Hz, 2H), 7.89－7.93(m, 1H), 8.01－8.12(m, 3H), 8.29(d, J=2.41Hz, 1H), 11.66(brs, 1H)

Mass(Micromass, Quttromicro)(ESI－):m／z 385.21 (M－H)。

[0856] ［実施例2－71］

3－フラン－2－イル－7－((R)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－2H－イソキノリン－1－オン

[0857] [化192]



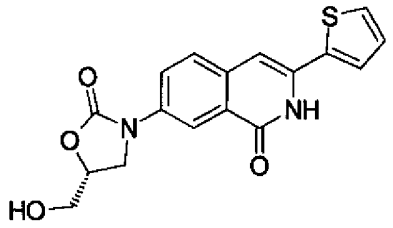
[0858] ^{1}H－NMR(Bruker, 300MHz, DMSO－d_6) δ:3.58－3.72(m, 2H), 3.95(dd, J=8.84, 6.60Hz, 1H), 4.20(t, J=8.72Hz, 1H), 4.70－4.78(m, 1H), 5.23(brs, 1H), 6.66(dd, J=3.42, 1.43Hz, 1H), 6.95(s, 1H), 7.34(d, J=3.45Hz, 1H), 7.77(d, J=8.34Hz, 1H), 7.84(s, 1H), 8.03(dd, J=8.82, 2.31Hz, 1H), 8.24(s, 1H), 11.55(brs, 1H)

Mass(Micromass, Quttromicro)(ESI+):m／z 349.48(M+Na)。

[0859] [実施例2－72]

7－((R)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－チオフェン－2－イル－2H－イソキノリン－1－オン

[0860] [化193]



[0861] ^{1}H－NMR(Bruker, 300MHz, DMSO－d_6) δ:3.57－3.73(m, 2H), 3.95(dd, J=9.13, 6.33Hz, 1H), 4.20(t, J=9.16Hz, 1H), 4.71－4.76(m, 1H), 5.21(brs, 1H), 6.88(s, 1H), 7.16(dd, J=4.98, 3.79Hz, 1H), 7.65(d, J=5.01Hz, 1H), 7.76(d, J=8.78Hz, 1H), 7.82(d, J=3.51H

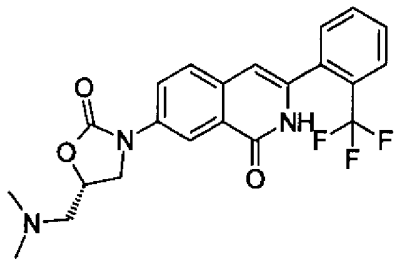
z, 1H), 8. 04(dd, J=8. 87, 2. 65Hz, 1H), 8. 23(d, J=2. 66Hz, 1H), 11. 60(brs, 1H)

Mass(Micromass, Quttromicro)(ESI+):m/z 365. 22(M+Na)。

[0862] [実施例2-73]

7-((S)-5-ジメチルアミノメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン

[0863] [化194]



[0864] 実施例2-22と類似の方法により表題の化合物を合成した。

[0865] ^{1}H-NMR(300MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):2. 36(6H, s), 2. 69-2. 76(2H, m), 4. 00(1H, dd, J=7. 1, 9. 3Hz), 4. 21(1H, d, J=8. 8Hz), 4. 78-4. 84(1H, m), 6. 53(1H, s), 7. 54-7. 68(4H, m), 7. 82(1H, d, J=7. 8Hz), 7. 95(1H, d, J=2. 5Hz), 8. 61(1H, dd, J=2. 5, 8. 8Hz), 8. 78(1H, brs)

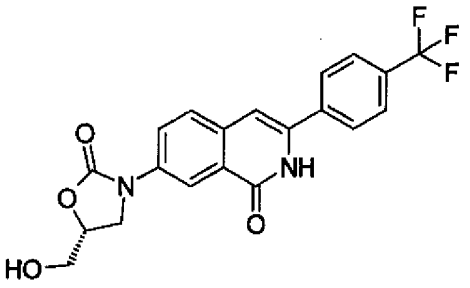
ESI(LC-MSポジティブモード)m/z 432(M+H)。

[0866] 以下に示す化合物実施例2-75、2-76は実施例1-19と類似の反応により合成した。

[0867] [実施例2-75]

7-((R)-5-ヒドロキシメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン

[0868] [化195]



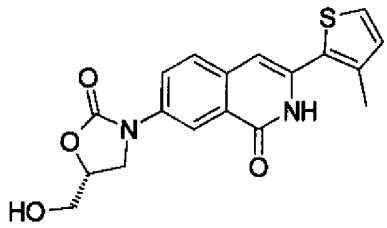
[0869] ^{1}H−NMR(Bruker, 300MHz, DMSO−d_6) δ:3.57−3.75(m, 2H), 3.96(dd, J=8.41, 5.95Hz, 1H), 4.22(t, J=8.95Hz, 1H), 4.71−4.79(m, 1H), 5.23(t, J=5.74Hz, 1H), 7.06(s, 1H), 7.78−7.86(m, 3H), 8.01(d, J=8.32Hz, 2H), 8.10(dd, J=8.78, 2.66Hz, 1H), 8.27(d, J=2.30Hz, 1H), 11.67(brs, 1H)

Mass(Micromass, Quttromicro)(ESI+):m/z 427.32(M+Na)。

[0870] [実施例2−76]

7−((R)−5−ヒドロキシメチル−2−オキソオキサゾリジン−3−イル)−3−(3−メチルチオフェン−2−イル)−2H−イソキノリン−1−オン

[0871] [化196]



[0872] ^{1}H−NMR(Bruker, 300MHz, DMSO−d_6) δ:2.31(s, 3H)3.57−3.74(m, 2H), 3.95(dd, J=8.78, 6.48Hz, 1H), 4.20(t, J=8.84Hz, 1H), 4.71−4.78(m, 1H), 5.22(t, J=4.36Hz, 1H), 6.62(s, 1H), 7.01(d, J=5.09Hz, 1H), 7.56(d, J=5.44Hz, 1H), 7.74(d, J=8.82Hz, 1H), 8.07(dd, J=8.79, 2.79Hz, 1H), 8.23(d, J=2.21Hz, 1H), 11.38(brs, 1H)

Mass(Micromass, Quttromicro)(ESI+):m/z 379.36(M+Na)。

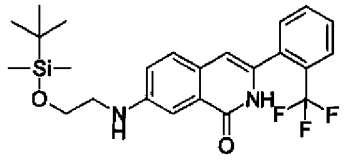
[0873] ［実施例2－77］

7－(3－オキソモルホリン－4－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン

工程A

7－[2－(tert－ブチルジメチルシラニルオキシ)エチルアミノ]－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン

[0874] ［化197］



[0875] 実施例1－1工程Cで調製した7－アミノ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン(150mg、0．493mmol)のメタノール溶液(30mL)に(tert－ブチルジメチルシラニルオキシ)アセトアルデヒド(93．9μL、0．493mmol)と酢酸(169μL、2．96mmol)を加えた。この溶液を0℃に冷却し、シアノホウ酸ナトリウム(1M THF溶液、1．48mL，1．48mmol)を加え、室温にて18時間撹拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液の混合溶液の中に注いだ。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去することによって得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール＝40:1)で精製することにより、7－[2－(tert－ブチルジメチルシラニルオキシ)エチルアミノ]－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン(210mg、92%)を得た。

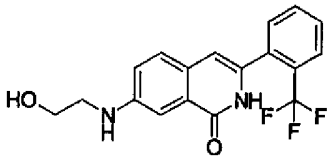
[0876] ^{1}H－NMR(300MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):0．09(6H, s)，0．92(9H, s)，3．36(2H, t, J＝5．15Hz)，3．88(2H, t, J＝5．16Hz)，6．44(1H, s)，7．06(1H, dd, J＝8．54, 2．66Hz)，7．40(1H, d, J＝8．57Hz)，7．52－7．67(4H, m)，7．80(1H, d, J＝6．87Hz)，8．58(1H, brs)

Mass(Micromass, Quttromicro)(ESI＋):m／z 463．39(M＋H)。

[0877] 工程B

7－(2－ヒドロキシエチルアミノ)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン

[0878] [化198]



[0879] 工程Aで得られた7－[2－(tert－ブチルジメチルシラニルオキシ)エチルアミノ]－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン(204mg、0.441mmol)のTHF溶液(4mL)にTBAF(1M THF溶液、882μL、0.882mmol)を加え、室温にて1時間撹拌した。反応液を酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム水溶液の混合溶液に注いだ。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去することによって得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール＝40:1－10:1)で精製することにより、7－(2－ヒドロキシエチルアミノ)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン(173mg、quant)を得た。

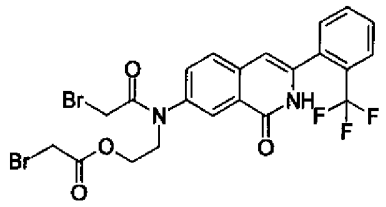
[0880] ^{1}H－NMR(300MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):3.44(2H, t, J＝5.00Hz), 3.91(2H, t, J＝5.02Hz), 6.44(1H, s), 7.05(1H, dd, J＝8.55, 2.59Hz), 7.39(1H, d, J＝8.61Hz), 7.51－7.66(4H, m), 7.79(1H, d, J＝7.30Hz), 8.64(1H, brs)

Mass(Micromass, Quttromicro)(ESI＋):m／z 371.30(M＋Na)。

[0881] 工程C

ブロモ酢酸 2－{(2－ブロモアセチル)－1－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1,2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]アミノ}エチル

[0882] [化199]



[0883] 工程Bで得られた7－(2－ヒドロキシエチルアミノ)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン(170mg、0．488mmol)の無水DMF溶液(3mL)に水素化ナトリウム(60% in mineral oil、39mg、0．976mmol)を加え、臭化ブロモアセチル(213μL、2．44mmol)を加え、室温にて15時間撹拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加えたのち、反応液を酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去して得られた残渣を分取HPLCで精製することにより、ブロモ酢酸 2－{(2－ブロモアセチル)－1－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]アミノ}エチル(24mg、8．3%)を得た。

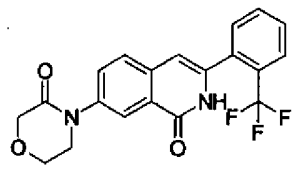
[0884] ^{1}H－NMR(300MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):3．69(2H, s), 3．81(2H, s), 4．07(2H, t, J＝5．21Hz), 4．40(2H, t, J＝5．26Hz), 6．57(1H, s), 7．57－7．74(5H, m), 7．85(1H, d, J＝7．67Hz), 8．30(1H, s), 9．59(1H, brs)

Mass(Micromass, Quttromicro)(ESI＋):m／z 612．77および614．85(M＋Na)。

[0885] 工程D

7－(3－オキソモルホリン－4－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン

[0886] [化200]



[0887] 工程Cで得られたブロモ酢酸 2－{(2－ブロモアセチル)－1－[1－オキソ－3－

(2－トリフルオロメチルフェニル)－1, 2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]アミノ}エチル(24mg、0. 0407mmol)のメタノール溶液(2mL)に炭酸カリウム(28mg、0. 203mmol)を加え、室温にて4時間撹拌した。反応液を酢酸エチルと水の混合溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧か溶媒を留去することによって得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール＝20:1)で精製することにより、7－(3－オキソモルホリン－4－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン(4. 5mg、25%)を得た。

[0888] ^{1}H－NMR(300MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):3. 88－3. 92(2H, m), 4. 07－4. 10(2H, m), 4. 39(2H, s), 6. 53(1H, s), 7. 54－7. 71(4H, m), 7. 81－7. 87(2H, m), 8. 25(1H, d, J＝2. 25Hz), 8. 83(1H, brs)

Mass(Micromass, Quttromicro)(ESI＋):m／z 411. 05(M＋Na)。

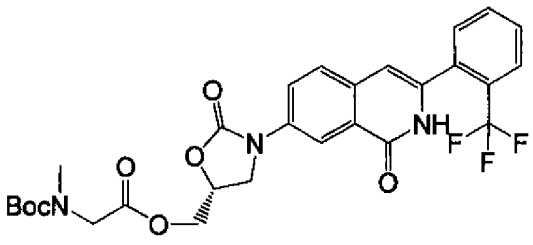
[0889] [実施例3－1]

メチルアミノ酢酸 (R)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1, 2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル 塩酸塩

工程A

N－tert－ブトキシカルボニル－N－メチル－アミノ酢酸 (R)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1, 2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル

[0890] [化201]



[0891] 実施例1－14工程Bで得られた7－((R)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－

オン(800mg、1．98mmol)を塩化メチレン(10mL)に溶解した溶液にBoc－Sar－OH(449mg、2．37mmol)、N，N－ジメチルアミノピリジン(73mg、0．59mmol)、WSCI(493mg、2．57mmol)を0℃にて加え、室温で15時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮することによって得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール＝20:1)で精製することにより、N－tert－ブトキシカルボニル－N－メチルアミノ酢酸　(R)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル(1．14g、100%)を無色泡状物質として得た。

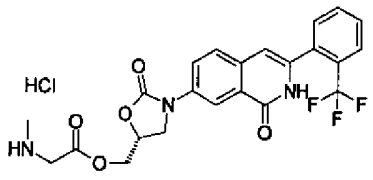
[0892] ^{1}H－NMR($CDCl_3$) δ:1．38－1．48(9H，m)，2．91(3H，s)，3．46－3．54(1H，m)，3．93－4．06(3H，m)，4．22－4．51(2H，m)，4．88－5．02(1H，m)，6．53(1H，s)，7．50－7．74(5H，m)，7．83(1H，d，J＝8．9Hz)，7．91－7．98(1H，m)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z　576(M＋H)。

[0893] 工程B

メチルアミノ酢酸　(R)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル　塩酸塩

[0894] [化202]



[0895] 工程Aで得られたN－tert－ブトキシカルボニル－N－メチルアミノ酢酸　(R)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル(1．15g、2．0mmol)の塩化メチレン溶液(10mL)に4N塩酸－酢酸エチル溶液(5mL、20mmol)を0℃にて加え、室温で5時間攪拌した。反応混合物にエーテルを加え、粉末を完全に析

出させた後にろ取し、エーテル、ヘキサンで洗浄し、減圧下乾燥し、メチルアミノ酢酸(R)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1,2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル 塩酸塩(967mg、95%)を白色粉末として得た。

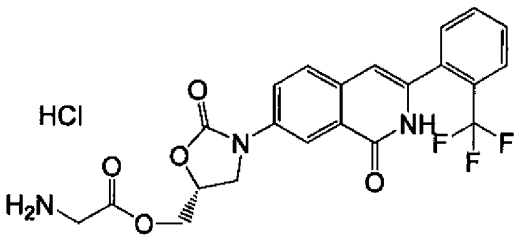
[0896] ^{1}H－NMR(DMSO－d_6) δ:2.55－2.65(3H, m), 3.95－4.12(2H, m), 4.24－4.40(1H, m), 4.48－4.58(2H, m), 4.98－5.12(1H, m), 6.50(1H, s), 7.55－7.93(5H, m), 8.10(1H, dd, J=8.6, 2.4Hz), 8.21(1H, d, J=2.4Hz), 9.19(2H, brs), 11.60(1H, brs)

ESI(LC－MSポジティブモード)m/z 476(M+H)。

[0897] [実施例3－2]

アミノ酢酸 (R)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1,2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル 塩酸塩

[0898] [化203]



[0899] Boc－Sar－OHの代わりにBoc－Gly－OHを用い、実施例3－1と類似の方法により表題の化合物を合成した。

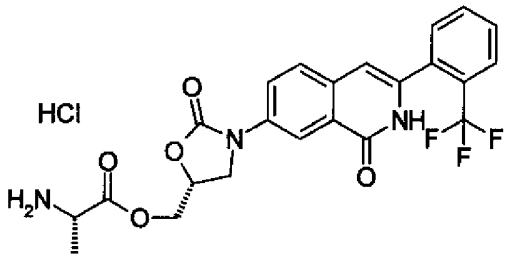
[0900] ^{1}H－NMR(DMSO－d_6) δ:3.84－4.96(1H, m), 3.06－4.08(1H, m), 4.23－4.37(1H, m), 4.48－4.56(2H, m), 4.95－5.10(1H, m), 6.50(1H, s), 7.58－7.93(1H, m), 8.10(1H, dd, J=8.7, 2.5Hz), 8.21(1H, d, J=2.5Hz), 8.35(3H, brs), 11.63(1H, s)

ESI(LC－MSポジティブモード)m/z 462(M+H)。

[0901] [実施例3－3]

(S)－2－アミノプロピオン酸 (R)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1, 2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル 塩酸塩

[0902] [化204]



[0903] Boc－Sar－OHの代わりにL－Boc－Ala－OHを用い、実施例3－1と類似の方法により表題の化合物を合成した。

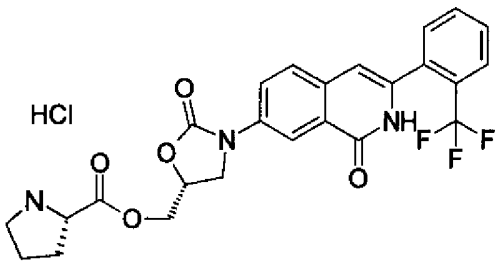
[0904] ^{1}H－NMR(DMSO－d_6) δ:1. 38(3H, d, J＝7. 1Hz), 4. 0－4. 10(1H, m), 4. 10－4. 24(1H, m), 4. 28－4. 38(1H, m), 4. 38－4. 69(2H, m), 4. 97－5. 12(1H, m), 6. 50(1H, s), 7. 58－7. 93(1H, m), 8. 10(1H, dd, J＝8. 7, 2. 4Hz), 8. 22(1H, d, J＝2. 5Hz), 8. 46(3H, brs), 11. 63(1H, s)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 476(M＋H)。

[0905] [実施例3－4]

(S)－ピロリジン－2－カルボン酸 (R)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1, 2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル 塩酸塩

[0906] [化205]



[0907] Boc－Sar－OHの代わりにL－Boc－Pro－OHを用い、実施例3－1と類似の方

法により表題の化合物を合成した。

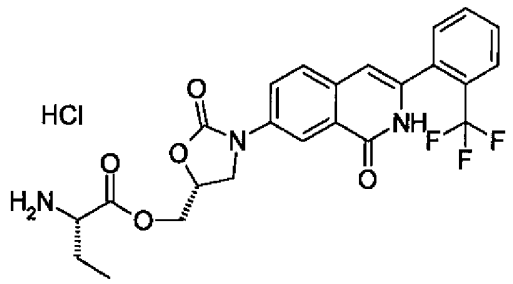
[0908] ^{1}H－NMR(DMSO－d$_6$) δ:1.81－2.07(3H, m), 2.12－2.30(1H, m), 3.11－3.32(1H, m), 4.03－4.17(1H, m), 4.25－4.39(1H, m), 4.39－4.50(2H, m), 4.53－4.68(1H, m), 4.99－5.13(1H, m), 6.50(1H, s), 7.55－7.93(5H, m), 8.10(1H, dd, J＝8.7, 2.5Hz), 8.23(1H, d, J＝2.5Hz), 9.09(1H, brs), 10.06(1H, brs), 11.63(1H, brs)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 502(M＋H)。

[0909] ［実施例3－5］

(S)－2－アミノブタン酸 (R)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1,2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチル エステル塩酸塩

[0910] [化206]



[0911] Boc－Sar－OHの代わりにL－Boc－Abu－OHを用い、実施例3－1と類似の方法により表題の化合物を合成した。

[0912] ^{1}H－NMR(DMSO－d$_6$) δ:0.75－1.00(3H, m), 1.73－1.90(1H, m), 3.95－4.12(1H, m), 4.35－4.49(1H, m), 4.39－4.50(1H, m), 4.58－4.70(1H, m), 5.00－5.11(1H, m), 6.50(1H, s), 7.58－7.92(1H, m), 8.09(1H, dd, J＝8.7, 2.5Hz), 8.22(1H, d, J＝2.5Hz), 8.52(3H, brs), 11.63(1H, brs)

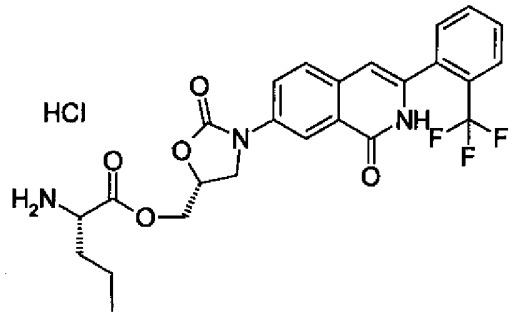
ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 490(M＋H)。

[0913] ［実施例3－6］

(S)－2－アミノペンタン酸 (R)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオ

ロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル　塩酸塩

[0914] [化207]



[0915] Boc－Sar－OHの代わりにL－Boc－Nva－OHを用い、実施例3－1と類似の方法により表題の化合物を合成した。

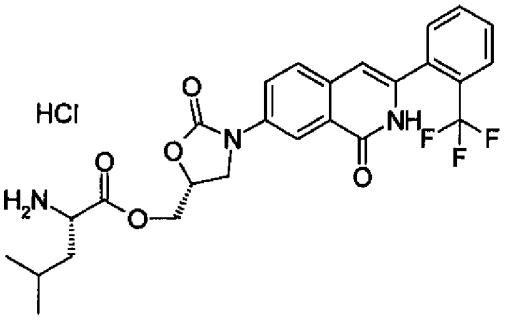
[0916] ^{1}H－NMR(DMSO－d_6) δ:0.79(1H, t, J=8.1Hz), 1.1－1.72(4H, m), 3.90－4.12(2H, m), 4.25－4.34(1H, m), 4.34－4.48(1H, m), 4.58－4.70(1H, m), 4.98－5.12(1H, m), 6.50(1H, s), 7.54－7.93(5H, m), 8.10(1H, dd, J=8.7, 2.5Hz), 8.23(1H, d, J=2.5Hz), 8.54(3H, brs), 11.62(1H, brs)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z　504(M+H)。

[0917] [実施例3－7]

(S)－2－アミノ－4－メチル－ペンタン酸　(R)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル　塩酸塩

[0918] [化208]



[0919] Boc－Sar－OHの代わりにL－Boc－Leu－OHを用い、実施例3－1と類似の方法により表題の化合物を合成した。

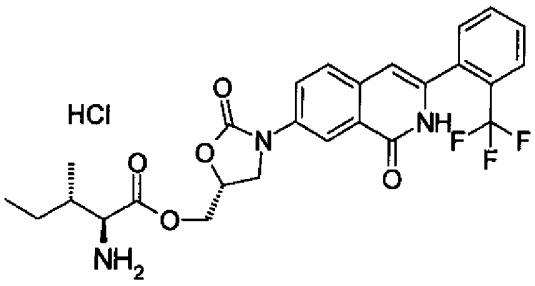
[0920] ^{1}H－NMR(DMSO－d$_6$) δ:0.7－0.84(6H, m), 1.52－1.63(2H, m), 1.63－1.79(1H, m), 3.92－4.14(2H, m), 4.28－4.46(2H, m), 4.60－4.69(1H, m), 5.00－5.13(1H, m), 6.50(1H, s), 7.58－7.93(5H, m), 8.11(1H, dd, J=8.7, 2.5Hz), 8.23(1H, d, J=2.5Hz), 8.48(3H, brs), 11.62(1H, brs)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 518(M+H)。

[0921] [実施例3－8]

(2S, 3S)－2－アミノ－3－メチルペンタン酸 (R)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1, 2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル 塩酸塩

[0922] [化209]



[0923] Boc－Sar－OHの代わりにL－Boc－ILe－OHを用い、実施例3－1と類似の方法により表題の化合物を合成した。

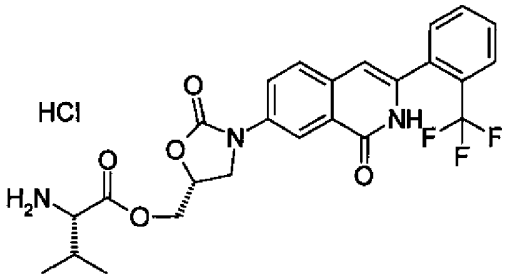
[0924] ^{1}H－NMR(DMSO－d$_6$) δ:0.72－0.95(6H, m), 1.17－1.50(1H, m), 1.80－1.95(1H, m), 3.94－4.09(1H, m), 4.26－4.48(2H, m), 4.58－4.70(1H, m), 5.0－5.13(1H, m), 6.50(1H, s), 7.58－7.93(5H, m), 8.11(1H, dd, J=8.7, 2.5Hz), 8.22(1H, d, J=2.5Hz), 8.50(2H, brs), 11.63(1H, brs)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 518(M+H)。

[0925] [実施例3－9]

(S)－2－アミノ－3－メチル－ブタン酸 (R)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1, 2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル 塩酸塩

[0926] [化210]



[0927] Boc－Sar－OHの代わりにL－Boc－Val－OHを用い、実施例3－1と類似の方法により表題の化合物を合成した。

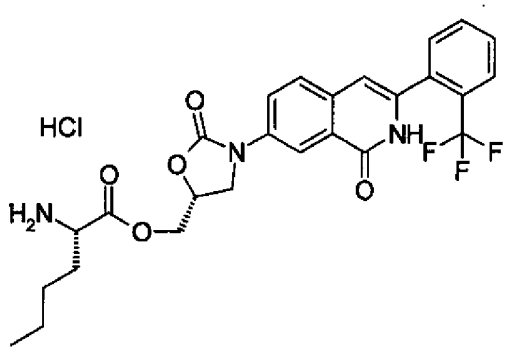
[0928] ^{1}H－NMR(DMSO－d_6) δ :0. 96(6H, t, J＝7. 4Hz), 1. 20－1. 30(1H, m), 3. 92－4. 08(2H, m), 4. 26－4. 52(2H, m), 4. 60－4. 70(1H, m), 4. 99－5. 12(1H, m), 6. 50(1H, s), 7. 55－7. 96(5H, m), 8. 10(1H, d, J＝2. 5, 8. 7Hz), 8. 21(1H, d, J＝2. 5Hz), 11. 63(1H, brs)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 504(M＋H)。

[0929] [実施例3－10]

(S)－2－アミノヘキサン酸 (R)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1, 2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル 塩酸塩

[0930] [化211]



[0931] Boc－Sar－OHの代わりにL－Boc－Nle－OHを用い、実施例3－1と類似の方法により表題の化合物を合成した。

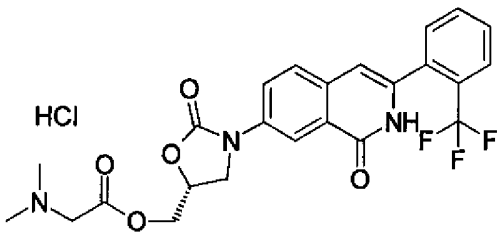
[0932] ^{1}H－NMR(DMSO－d$_6$) δ:0.86(1H, t, J=8.1Hz), 1.55－1.80(6H, m), 3.90－4.12(2H, m), 4.24－4.36(1H, m), 4.33－4.49(1H, m), 4.58－4.70(1H, m), 4.98－5.12(1H, m), 6.50(1H, s), 7.54－7.93(5H, m), 8.11(1H, dd, J=8.7, 2.5Hz), 8.24(1H, d, J=2.5Hz), 8.54(3H, brs), 11.62(1H, brs)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 518(M+H)。

[0933] [実施例3－11]

ジメチルアミノ酢酸(R)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1,2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル 塩酸塩

[0934] [化212]



[0935] Boc－Sar－OHの代わりにN,N－dimethyl－Gly－OHを用い、実施例3－1工程Aと類似の方法により縮合反応を行った。反応混合物を減圧下濃縮することによっ

て得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール＝20:1)で精製後、塩化メチレン中、4N塩酸－酢酸エチル溶液2等量を0℃にて加え、30分攪拌した。反応混合物にエーテルを加え粉末を完全に析出させろ取し、エーテル、ヘキサンで洗浄し、減圧下乾燥し、(R)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1, 2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル　塩酸塩を白色粉末として得た。

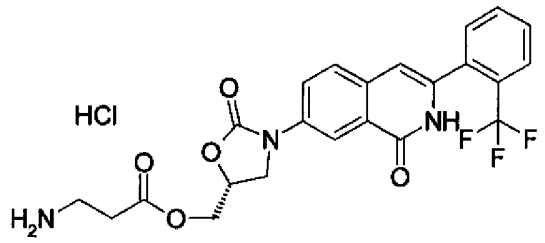
[0936] ^{1}H－NMR(DMSO－d_6) δ:2. 84(6H, s), 4. 0－4. 10(1H, m), 4. 15－4. 38(2H, s), 4. 44－4. 60(2H, s), 5. 0－5. 12(1H, s), 6. 50(1H, s), 7. 57－7. 94(5H, m), 8. 10(1H, dd, J＝8. 7, 2. 4Hz), 8. 22(1H, d, J＝2. 4Hz), 10. 52(1H, brs), 11. 63(1H, brs)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z　490(M＋H)。

[0937] [実施例3－12]

3－アミノプロピオン酸　(R)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1, 2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチル　エステル塩酸塩

[0938] [化213]



[0939] Boc－Sar－OHの代わりにBoc－beta－Ala－OHを用い、実施例3－1と類似の方法により表題の化合物を合成した。

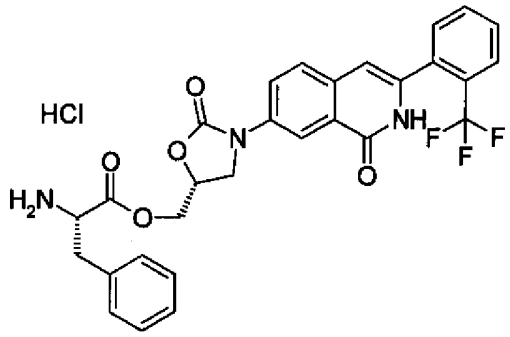
[0940] ^{1}H－NMR(DMSO－d_6) δ:2. 73(2H, t, J＝8. 1Hz), 2. 91－3. 10(2H, m), 3. 95－4. 08(1H, m), 4. 22－4. 48(3H, m), 4. 85－5. 10(1H, m), 6. 50(1H, s), 7. 58－7. 93(5H, m), 7. 97(3H, brs), 8. 09(1H, dd, J＝8. 7, 2. 5Hz), 8. 23(1H, d, J＝2. 5Hz), 11. 63(1H, brs)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 476(M＋H)。

[0941] [実施例3－13]

(S)－2－アミノ－3－フェニルプロピオン酸 (R)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1,2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル 塩酸塩

[0942] [化214]



[0943] Boc－Sar－OHの代わりにL－Boc－Phe－OHを用い、実施例3－1と類似の方法により表題の化合物を合成した。

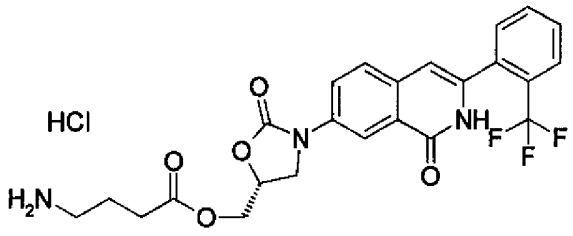
[0944] ^{1}H－NMR(DMSO－d_6) δ:3.06－3.24(2H, m), 3.83－3.98(1H, m), 4.17－4.31(1H, m), 4.31－4.55(3H, m), 4.85－5.00(1H, m), 6.50(1H, s), 7.14－7.38(5H, m), 7.59－7.93(5H, m), 8.09(1H, dd, J＝8.7, 2.5Hz), 8.19(1H, d, J＝2.5Hz), 8.63(3H, s), 11.63(1H, brs)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 552(M＋H)。

[0945] [実施例3－14]

4－アミノブタン酸 (R)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1,2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル 塩酸塩

[0946] [化215]



[0947] Boc－Sar－OHの代わりにL－Boc－gamma－Abu－OHを用い、実施例3－1と類似の方法により表題の化合物を合成した。

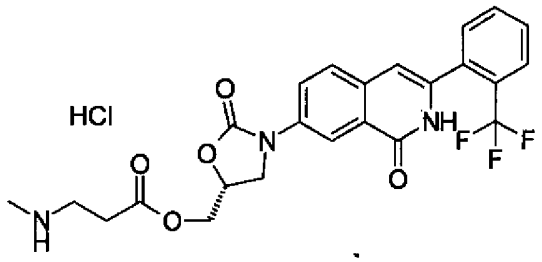
[0948] ^{1}H－NMR(DMSO－d_6) δ:1.79－1.90(2H, m), 2.42－2.55(2H, m), 2.68－2.89(2H, m), 3.91－4.12(1H, m), 4.24－4.46(2H, m), 4.92－5.09(1H, m), 6.50(1H, s), 7.54－8.0(8H, m), 8.09(1H, dd, J=8.9, 2.5Hz), 8.23(1H, d, J=2.5Hz), 11.63(1H, brs)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 490(M+H)。

[0949] [実施例3－15]

3－メチルアミノプロピオン酸 (R)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1,2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル 塩酸塩

[0950] [化216]



[0951] Boc－Sar－OHの代わりにBoc－N－methyl－beta－Ala－OHを用い、実施例3－1と類似の方法により表題の化合物を合成した。

[0952] ^{1}H－NMR(DMSO－d_6) δ:2.69(2H, t, J=8.1Hz), 2.82(2H, t, J=8.1Hz), 2.98－3.18(3H, m), 3.95－4.13(1H, m), 4.23－4.48(3H, m), 4.95－5.12(1H, s), 6.50(1H, s), 7.56－7.95(5H, m), 8.09(1H, dd,

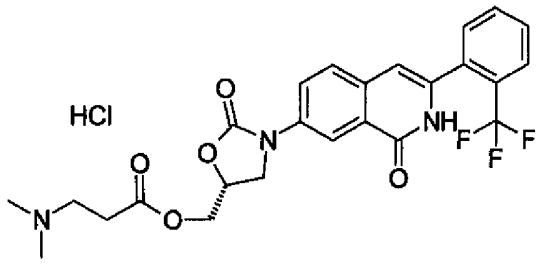
J＝8. 7, 2. 4Hz), 8. 24(1H, d, J＝2. 4Hz), 8. 94(2H, brs), 11. 63(1H, s)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 490(M＋H)。

[0953] ［実施例3－16］

3－ジメチルアミノプロピオン酸 (R)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1, 2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル 塩酸塩

[0954] [化217]



[0955] Boc－Sar－OHの代わりにBoc－N, N－dimethyl－beta－Ala－OHを用い、実施例3－1と類似の方法により表題の化合物を合成した。

[0956] ^{1}H－NMR(DMSO－d$_6$) δ:2. 68－2. 78(3H, m), 2. 81－2. 98(1H, m), 3. 20－3. 35(2H, m), 3. 95－4. 08(1H, m), 4. 22－4. 43(3H, m), 4. 92－5. 09(1H, m), 6. 50(1H, s), 7. 57－7. 95(5H, m), 8. 10(1H, dd, J＝8. 7, 2. 5Hz), 8. 23(1H, d, J＝2. 5Hz), 11. 63(1H, s)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 504(M＋H)。

[0957] ［実施例3－17］

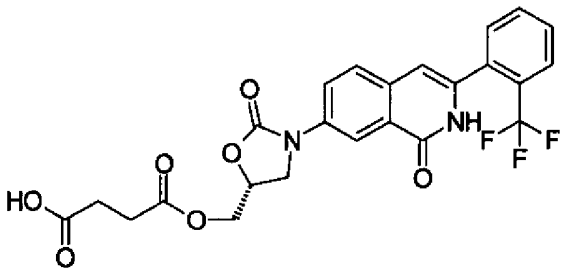
3－{(R)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1, 2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメトキシカルボニル}プロピオン酸ナトリウム

工程A

3－{(R)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1, 2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメトキシカルボニル}プ

ロピオン酸

[0958] [化218]



[0959] 実施例1－14工程Bで得られた7－((R)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン(50mg、0．12mmol)をピリジン(3mL)に溶解した溶液に、コハク酸無水物(14mg、0．14mmol)を加え、50℃で6時間攪拌した。更にコハク酸無水物(24mg、0．25mmol)を加え、50℃で15時間攪拌した。反応混合物に1Nの塩酸を加え、析出した粉末をろ取し、水で洗浄した。風乾後、減圧下乾燥し、3－{(R)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメトキシカルボニル}プロピオン酸(46mg、74％)を白色粉末として得た。

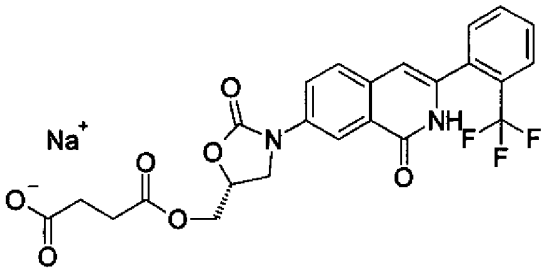
[0960] ^{1}H－NMR($CDCl_3$) δ：2．63(4H，s)，4．03－4．24(2H，m)，4．37－4．46(2H，m)，4．84－5．00(1H，m)，6．59(1H，s)，7．42－7．74(4H，m)，7．81(1H，d，J＝7．6Hz)，7．97(1H，s)，8．61(1H，dd，J＝8．9，2．3Hz)，10．08(1H，brs)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 505(M＋H)。

[0961] 工程B

3－{(R)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメトキシカルボニル}プロピオン酸ナトリウム

[0962] [化219]



[0963] 工程Aで得られた3－{(R)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1,2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメトキシカルボニル}プロピオン酸(44mg、0.09mmol)を酢酸エチルに溶解し、1N－水酸化ナトリウム水溶液(79μL、0.08mmol)と水とともに分液ロートに入れ、よく振った後、水層を凍結乾燥し、3－{(R)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1,2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメトキシカルボニル}プロピオン酸ナトリウム(24mg、58%)を白色粉末として得た。

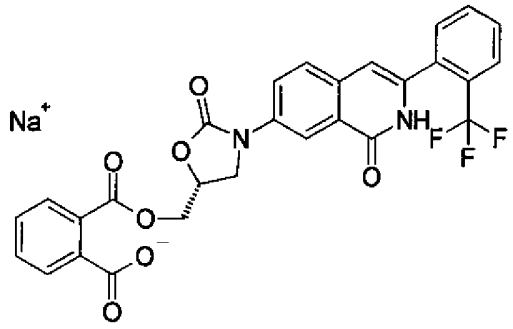
[0964] ^{1}H－NMR(DMSO－d_6) δ:2.11(2H, t, J=7.0Hz), 2.39(2H, t, J=7.0Hz), 3.96－4.09(1H, m), 4.18－4.35(2H, m), 4.90－5.05(1H, m), 6.49(1H, s), 7.55－7.91(5H, m), 8.08(1H, dd, J=2.5, 8.7Hz), 8.24(1H, d, J=2.5Hz)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 505(M+H)。

[0965] [実施例3－18]

2－{(R)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1,2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメトキシカルボニル}安息香酸ナトリウム

[0966] [化220]

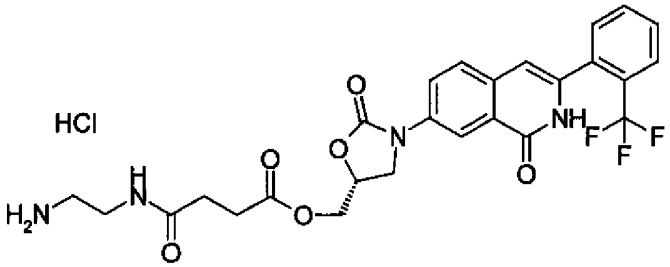


[0967] コハク酸無水物の代わりにフタル酸無水物を用い、実施例3－17と類似の方法により表題の化合物を合成した。

[0968] ^{1}H－NMR(DMSO－d_6) δ:4.26(1H, d, J=7.9Hz), 4.43(1H, d, J=4.0Hz), 5.0－5.12(1H, m), 6.49(1H, s), 7.15－7.40(4H, m), 7.60－7.93(5H, m), 8.05(1H, dd, J=8.7, 2.5Hz), 8.29(1H, d, J=2.5Hz)
ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 553(M+H)。

[0969] [実施例3－19]
2－アミノエチルサクシナミン酸 (R)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1,2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル 塩酸塩

[0970] [化221]



[0971] 実施例3－17工程Bで得られた3－{(R)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1,2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメトキシカルボニル}プロピオン酸とN－(2－アミノエチル)－カルバミン酸 tert－ブチルをWSCIで縮合させ、反応混合物を減圧下濃縮することによって得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール=20:1)で精製後、

実施例3－1工程Bと類似の方法により表題の化合物を合成した。

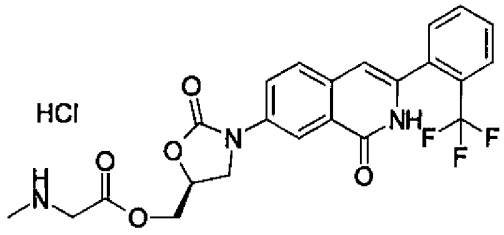
[0972] ^{1}H－NMR(DMSO－d$_6$) δ:2.23－2.65(6H, m), 2.83(2H, t, J＝5.4Hz), 3.9－4.04(1H, m), 4.21－4.39(2H, m), 4.90－5.06(1H, m), 6.50(1H, s), 7.58－7.92(5H, m), 7.94(1H, brs), 8.03－8.20(2H, m), 8.23(1H, d, J＝2.5Hz), 11.63(1H, brs)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 547(M＋H)。

[0973] [実施例3－20]

メチルアミノ酢酸 (S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1, 2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル 塩酸塩

[0974] [化222]



[0975] 実施例1－14工程Bで得られた7－((R)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オンの代わりに実施例1－13工程Bで得られた7－((S)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オンを用い、実施例3－1と類似の方法により表題の化合物を合成した。

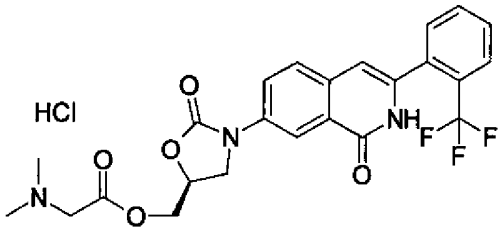
[0976] ^{1}H－NMR(DMSO－d$_6$) δ:2.55－2.65(3H, m), 3.95－4.12(2H, m), 4.24－4.40(1H, m), 4.48－4.58(2H, m), 4.98－5.12(1H, m), 6.50(1H, s), 7.55－7.93(5H, m), 8.10(1H, dd, J＝8.6, 2.4Hz), 8.21(1H, d, J＝2.4Hz), 9.19(2H, brs), 11.60(1H, brs)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 476(M＋H)。

[0977] ［実施例3－21］

ジメチルアミノ酢酸 (S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1, 2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル 塩酸塩

[0978] [化223]



[0979] 実施例1－14工程Bで得られた7－((R)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オンの代わりに実施例1－13工程Bで得られた7－((S)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オンを用い、実施例3－11と類似の方法により表題の化合物を合成した。

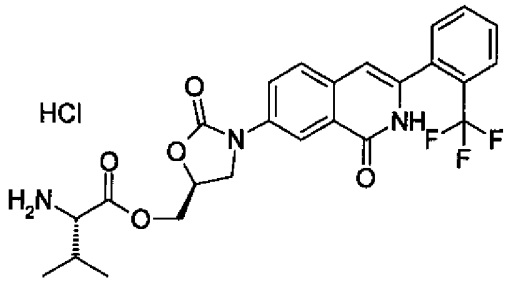
[0980] ^{1}H－NMR(DMSO－d_6) δ:2. 84(6H, s), 4. 0－4. 10(1H, m), 4. 15－4. 38(2H, s), 4. 44－4. 60(2H, s), 5. 0－5. 12(1H, s), 6. 50(1H, s), 7. 57－7. 94(5H, m), 8. 10(1H, dd, J＝8. 7, 2. 4Hz), 8. 22(1H, d, J＝2. 4Hz), 10. 52(1H, brs), 11. 63(1H, brs)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 490(M＋H)。

[0981] ［実施例3－22］

(S)－2－アミノ－3－メチルブタン酸 (S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1, 2－ジヒドロ－イソキノリン－7－イル]－オキサゾリジン－5－イルメチルエステル 塩酸塩

[0982] [化224]

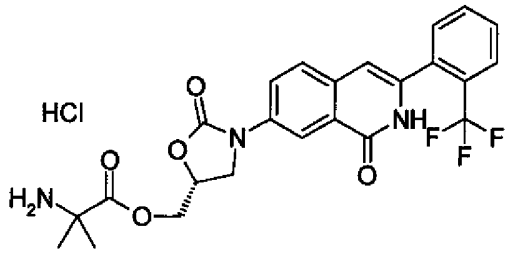


[0983] 実施例1－14工程Bで得られた7－((R)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オンの代わりに実施例1－13工程Bで得られた7－((S)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オンを用い、実施例3－9と類似の方法により表題の化合物を合成した。

[0984] ^{1}H－NMR(270MHz, DMSO－d_6) δ (ppm):0. 93(3H, d, J＝6. 9Hz), 0. 94(3H, d, J＝6. 9Hz), 2. 14－2. 21(1H, m), 3. 93(1H, brs), 4. 02(1H, dd, J＝6. 3, 9. 1Hz), 4. 35(1H, t, J＝9. 3Hz), 4. 48－4. 61(2H, m), 5. 03－5. 12(1H, m), 6. 51(1H, s), 7. 63－7. 90(5H, m), 8. 09(1H, dd, J＝2. 3, 8. 8Hz), 8. 23(1H, d, J＝2. 3Hz), 8. 70(1H, brs), 11. 65(1H, brs)
ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 504(M＋H)。

[0985] [実施例3－23]
2－アミノ－2－メチル－プロピオン酸 (R)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－トリフルオロメチルフェニル)－1, 2－ジヒドロ－イソキノリン－7－イル]－オキサゾリジン－5－イルメチルエステル 塩酸塩

[0986] [化225]



[0987] Boc－Sar－OHの代わりにBoc－alfa－dimethyl－Gly－OHを用い、実施例3－1と類似の方法により表題の化合物を合成した。

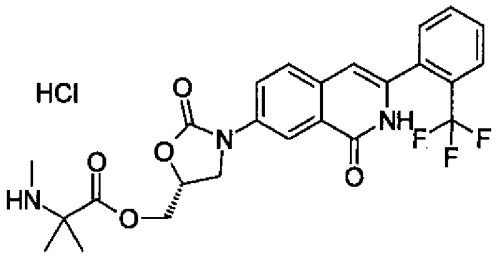
[0988] ^{1}H－NMR(270MHz, DMSO－d_6) δ (ppm):1. 42(3H, s), 1. 46(3H, s), 4. 07(1H, dd, J=6. 1, 8. 6Hz), 4. 35(1H, dd, J=4. 4, 12. 2Hz), 4. 59(1H, dd, J=2. 6, 12. 2Hz), 5. 02－5. 11(1H, m), 6. 51(1H, s), 7. 63－7. 89(5H, m), 8. 10(1H, dd, J=2. 5, 8. 8Hz), 8. 22(1H, d, J=2. 5Hz), 8. 71(2H, brs), 11. 64(1H, brs)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 490(M+H)。

[0989] [実施例3－24]

2－メチル－2－メチルアミノ－プロピオン酸 (R)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1, 2－ジヒドロ－イソキノリン－7－イル]－オキサゾリジン－5－イルメチルエステル 塩酸塩

[0990] [化226]



[0991] Boc－Sar－OHの代わりにBoc－alfa－dimethyl－Sar－OHを用い、実施例3－1と類似の方法により表題の化合物を合成した。

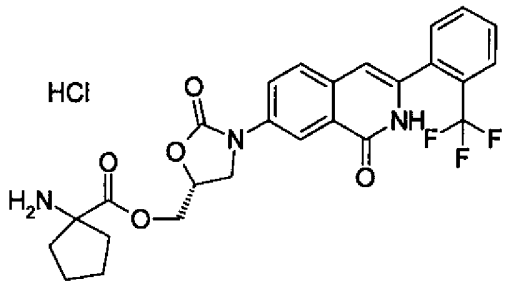
[0992] ^{1}H－NMR(270MHz, DMSO－d$_6$) δ (ppm):1. 46(3H, s), 1. 50(3H, s), 2. 50(3H, brs), 4. 12(1H, t, J＝6. 1Hz), 4. 35(1H, t, J＝9. 0Hz), 4. 47(1H, dd, J＝4. 4, 12. 3Hz), 4. 61(1H, d, J＝12. 3Hz), 6. 51(1H, s), 7. 64－7. 90(5H, m), 8. 10(1H, dd, J＝2. 3, 8. 7Hz), 8. 25(1H, d, J＝2. 3Hz), 9. 88(1H, brs), 11. 66(1H, brs)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 504(M＋H)。

[0993] ［実施例3－25］

1－アミノ－シクロペンタンカルボン酸 (R)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1, 2－ジヒドロ－イソキノリン－7－イル]－オキサゾリジン－5－イルメチル エステル 塩酸塩

[0994] ［化227］



[0995] Boc－Sar－OHの代わりにBoc－alfa－cyclopentyl－Sar－OHを用い、実施例3－1と類似の方法により表題の化合物を合成した。

[0996] ^{1}H－NMR(270MHz, DMSO－d$_6$) δ (ppm):1. 50－2. 17(8H, m), 4. 09(1H, t, J＝5. 6Hz), 4. 36(1H, t, J＝9. 3Hz), 4. 45(1H, dd, J＝3. 9, 12. 2Hz), 4. 58(1H, d, J＝12. 2Hz), 5. 10(1H, brs), 6. 51(1H, s), 7. 64－7. 90(5H, m), 8. 10(1H, dd, J＝2. 5, 8. 7Hz), 8. 24(1H, d, J＝2. 5Hz), 8. 81(2H, brs), 11. 66(1H, brs)

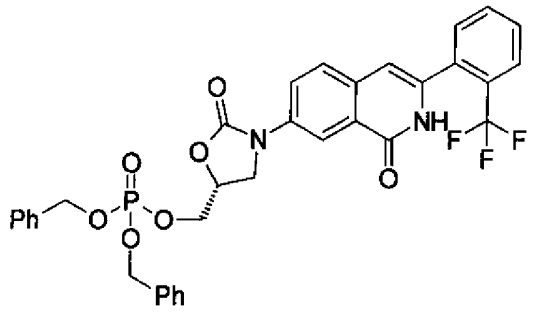
ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 516(M＋H)

［実施例3－26］

リン酸 ジベンジルエステル (R)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1, 2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]－オキサゾリジン－5－

イルメチルエステル

[0997] [化228]



[0998] 実施例1－14工程Bで得られた7－((R)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン(150mg、0．37mmol)をアセトニトリル(5mL)に溶解した溶液にN，N－ジイソプロピルエチルアミン(0．516mL、2．96mmol)、四塩化炭素(0．706mL、7．4mmol)、N，N－ジメチルアミノピリジン(14mg、0．22mmol)、ジベンジルホスファイト(0．410mL、1．86mmol)を加え、50℃で15時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮することによって得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル＝1:5)で精製することにより、リン酸 ジベンジルエステル (R)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]－オキサゾリジン－5－イルメチルエステル(85mg、34％)を無色泡状物質として得た。

[0999] ^{1}H－NMR(DMSO－d_6) δ:3．56－3．80(1H，m)，3．85－4．02(1H，m)，4．13－4．26(1H，m)，4．73－4．86(1H，m)，5．22－5．35(4H，m)，6．52(1H，s)，7．20－7．40(10H，m)，7．55－7．95(5H，m)，8．11(1H，dd，J＝8．7，2．5Hz)，8．25(1H，d，J＝2．5Hz)，11．62(1H，brs)

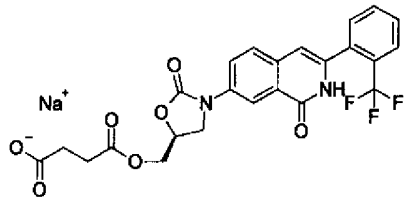
ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 665(M＋H)。

[1000] [実施例4－1]

3－{(R)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメトキシカルボニル}プ

ロピオン酸ナトリウム

[1001] [化229]



[1002] 実施例1－14工程Bで得られた7－((R)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オンの代わりに実施例1－13工程Bで得られた7－((S)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オンを用い、実施例3－17と類似の方法により表題の化合物を合成した。

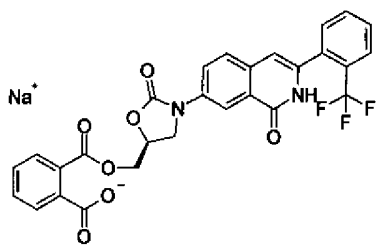
[1003] ^{1}H－NMR(DMSO－d_6) δ:2.11(2H, t, J＝7.0Hz), 2.39(2H, t, J＝7.0Hz), 3.96－4.09(1H, m), 4.18－4.35(2H, m), 4.90－5.05(1H, m), 6.49(1H, s), 7.55－7.91(5H, m), 8.08(1H, dd, J＝2.5, 8.7Hz), 8.24(1H, d, J＝2.5Hz)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 505(M＋H)。

[1004] [実施例4－2]

2－{(S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1,2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメトキシカルボニル}安息香酸ナトリウム

[1005] [化230]

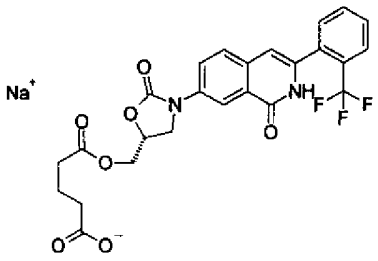


[1006] コハク酸無水物の代わりにフタル酸無水物を用い、さらに実施例1－14工程Bで得られた7－((R)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オンの代わりに実施例1－13工程Bで得られた7－((S)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オンを用い、実施例3－17と類似の方法により表題の化合物を合成した。

[1007] ^{1}H－NMR(DMSO－d_6) δ:4.26(1H, d, J=7.9Hz), 4.43(1H, d, J=4.0Hz), 5.0－5.12(1H, m), 6.49(1H, s), 7.15－7.40(4H, m), 7.60－7.93(5H, m), 8.05(1H, dd, J=8.7, 2.5Hz), 8.29(1H, d, J=2.5Hz)
ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 553(M+H)。

[1008] [実施例4－3]
3－{(R)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1,2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメトキシカルボニル}ブタン酸ナトリウム

[1009] [化231]



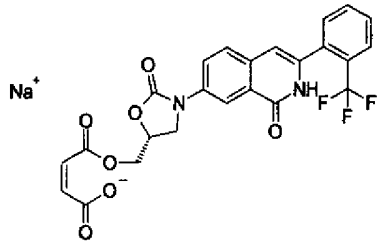
[1010] コハク酸無水物の代わりにグルタル酸無水物を用い、実施例3－17と類似の方法により表題の化合物を合成した。

[1011] ^{1}H－NMR(DMSO－d_6) δ:1.66(2H, quint, J=8.0Hz), 1.83(2H, t, J=8.0Hz), 2.33(2H, t, J=8.0Hz), 3.94－4.00(1H, m), 4.21－4.38(3H, m), 4.89－5.07(1H, m), 6.48(1H, s), 7.60－7.90(5H, m), 8.07(1H, dd, J=2.5, 8.7Hz), 8.23(1H, d, J=2.5Hz)
ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 519(M+H)。

[1012] [実施例4－4]

(Z)－3－{(R)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメトキシカルボニル}アクリル酸ナトリウム

[1013] [化232]



[1014] コハク酸無水物の代わりにマレイン酸無水物を用い、実施例3－17と類似の方法により表題の化合物を合成した。

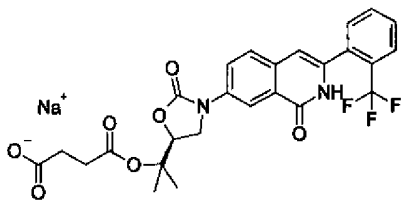
[1015] ^{1}H－NMR(DMSO－d$_6$) δ：3．96－4．05(1H，m)，4．25－4．49(3H，m)，4．98－5．10(1H，m)，6．15(1H，d，J＝12．0Hz)，6．49(1H，s)，6．75(1H，d，J＝12．0Hz)，7．60－8．11(5H，m)，8．08(1H，dd，J＝2．5，8．7Hz)，8．23(1H，d，J＝2．5Hz)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 503(M＋H)。

[1016] [実施例4－5]

2－(1－メチル－1－{(S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルエトキシカルボニル}プロピオン酸ナトリウム

[1017] [化233]



[1018] 実施例1－14工程Bで得られた7－((R)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサ

ゾリジン－3－イル）－3－（2－トリフルオロメチルフェニル）－2H－イソキノリン－1－オンの代わりに実施例2－11工程Bで得られた7－[（S）－5－（1－ヒドロキシ－1－メチルエチル）－2－オキソオキサゾリジン－3－イル]－3－（2－トリフルオロメチルフェニル）－2H－イソキノリン－1－オンを用い、実施例3－17と類似の方法により表題の化合物を合成した。但し、縮合時の反応温度は50℃でなくピリジン溶媒中、還流下（115℃）行った。

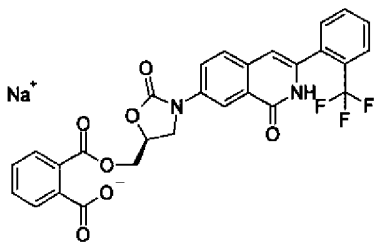
[1019] ^{1}H－NMR（DMSO－d_6）δ：1．60（6H，s），2．05（2H，t，J＝6．8Hz），2．28（2H，t，J＝6．8Hz），4．21（2H，d，J＝7．7Hz），4．83（1H，t，J＝7．6Hz），6．50（1H，s），7．59－7．92（5H，m），8．14（1H，dd，J＝8．7，2．5Hz），8．29（1H，d，J＝2．5Hz）

ESI（LC－MSポジティブモード）m／z 533（M＋H）。

[1020] [実施例4－6]

2－（1－メチル－1－{（S）－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－（2－トリフルオロメチルフェニル）－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルエトキシカルボニル}安息香酸ナトリウム

[1021] [化234]



[1022] コハク酸無水物の代わりにフタル酸無水物を用い、さらに実施例1－14工程Bで得られた7－（（R）－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル）－3－（2－トリフルオロメチルフェニル）－2H－イソキノリン－1－オンの代わりに実施例1－13工程Bで得られた7－（（S）－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル）－3－（2－トリフルオロメチルフェニル）－2H－イソキノリン－1－オンを用い、実施例3－17と類似の方法により表題の化合物を合成した。但し、縮合時の反応温度は50℃でなくピリジン溶媒中、還流下（115℃）行った。

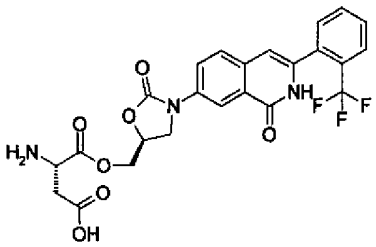
[1023] ^{1}H－NMR(DMSO－d_6) δ:1.60(3H, s), 1.66(3H, s), 4.12－4.22(1H, m), 4.52－4.61(1H, m), 4.80－4.91(1H, m), 6.49(1H, s), 7.20－7.32(4H, m), 7.48－7.90(5H, m), 8.07(1H, dd, J＝8.7, 2.5Hz), 8.45(1H, d, J＝2.5Hz).

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 581(M＋H)。

[1024] [実施例4－7]

(S)－2－アミノコハク酸 1－{(R)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1,2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]－オキサゾリジン－5－イルメチル}エステル

[1025] [化235]



[1026] Boc－Sar－OHの代わりに(L)－Z－Asp(OBzl)－OHを用い、さらに実施例1－14工程Bで得られた7－((R)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オンの代わりに実施例1－13工程Bで得られた7－((S)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オンを用い、実施例3－1と類似の方法により縮合を行い、実施例1－36と類似の方法により10%Pd－C触媒を用い、水素雰囲気下、脱保護し表題の化合物を合成した。

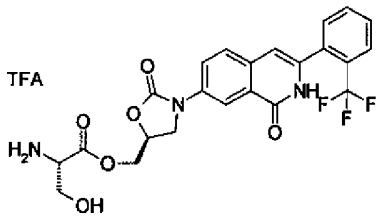
[1027] ^{1}H－NMR(DMSO－d_6) δ:2.76－2.85(2H, m), 3.92－4.05(1H, m), 4.22－4.33(2H, m), 4.40－4.55(2H, m), 4.90－5.02(1H, m), 6.48(1H, s), 7.55－7.90(5H, m), 8.09(1H, dd, J＝2.5, 8.7Hz), 8.17(1H, d, J＝2.5Hz)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 520(M＋H)。

[1028] ［実施例4－8］

(S)－2－アミノ－3－ヒドロキシプロピオン酸 (R)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1, 2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル トリフルオロ酢酸塩

[1029] ［化236］



[1030] Boc－Sar－OHの代わりに(L)－Boc－Ser(t－Bu)－OHを用い、さらに実施例1－14工程Bで得られた7－((R)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オンの代わりに実施例1－13工程Bで得られた7－((S)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オンを用い、実施例3－1と類似の方法により表題の化合物を合成した。

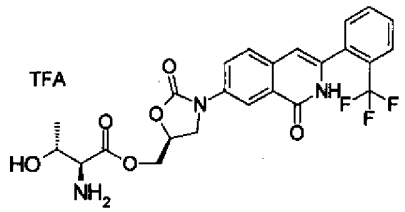
[1031] ^{1}H－NMR(DMSO－d_6) δ :3. 37(1H, dd, J＝3. 4, 11. 7Hz), 3. 85(1H, dd, J＝4. 4, 11. 7Hz), 4. 03(1H, dd, J＝6. 5, 9. 0Hz), 4. 22(1H, brs), 4. 32(1H, t, J＝9. 2Hz), 4. 49(1H, dd, J＝5. 4, 12. 2Hz), 4. 55(1H, dd, J＝2. 9, 12. 2Hz), 4. 55(1H, dd, J＝2. 9, 12. 2Hz), 5. 00－5. 09(1H, brs), 6. 51(1H, s), 7. 63(1H, d, J＝7. 3Hz), 7. 70－7. 81(3H, m), 7. 88(1H, d, J＝7. 3Hz), 8. 10(1H, dd, J＝2. 4, 8. 8Hz), 8. 23(1H, d, J＝2. 4Hz), 8. 45(2H, brs), 11. 63(1H, brs)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 492(M＋H)。

[1032] ［実施例4－9］

(2S, 3R)－2－アミノ－3－ヒドロキシブタン酸 (R)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1, 2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル トリフルオロ酢酸塩

[1033] [化237]



[1034] Boc－Sar－OHの代わりに(L)－Boc－Thr(t－Bu)－OHを用い、さらに実施例1－14工程Bで得られた7－((R)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オンの代わりに実施例1－13工程Bで得られた7－((S)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オンを用い、実施例3－1と類似の方法により表題の化合物を合成した。

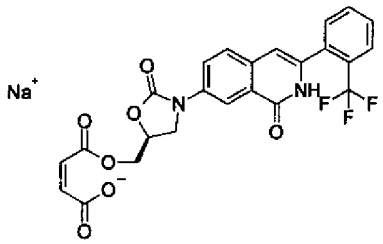
[1035] ^{1}H－NMR(DMSO－d_6) δ:1.20(3H, d, J=6.3Hz), 4.02(2H, t, J=6.8Hz), 4.14－4.17(1H, m), 4.32(1H, t, J=8.8Hz), 4.49(1H, dd, J=5.4, 12.2Hz), 4.54(1H, dd, J=2.9, 12.2Hz), 5.04(1H, brs), 6.51(1H, s), 7.63(1H, d, J=7.8Hz), 7.70－7.81(3H, m), 7.87(1H, d, J=7.3Hz), 8.09(1H, dd, J=2.5, 8.8Hz), 8.22(1H, d, J=2.5Hz), 8.34(2H, brs), 11.63(1H, brs)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 506(M＋H)。

[1036] [実施例4－10]

(Z)－3－{(S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1,2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメトキシカルボニル}アクリル酸ナトリウム

[1037] [化238]



[1038] コハク酸無水物の代わりにマレイン酸無水物を用い、さらに実施例1－14工程Bで得られた7－((R)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オンの代わりに実施例1－13工程Bで得られた7－((S)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オンを用い、実施例3－17と類似の方法により表題の化合物を合成した。

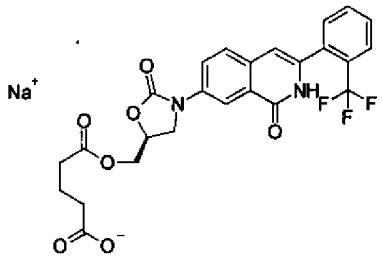
[1039] ^{1}H－NMR(DMSO－d_6) δ:3.96－4.05(1H, m), 4.25－4.49(3H, m), 4.98－5.10(1H, m), 6.15(1H, d, J＝12.0Hz), 6.49(1H, s), 6.75(1H, d, J＝12.0Hz), 7.60－8.11(5H, m), 8.08(1H, dd, J＝2.5, 8.7Hz), 8.23(1H, d, J＝2.5Hz)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 503(M＋H)。

[1040] [実施例4－11]

(Z)－3－{(S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1,2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメトキシカルボニル}アクリル酸ナトリウム

[1041] [化239]



[1042] コハク酸無水物の代わりにグルタル酸無水物を用い、さらに実施例1－14工程Bで

得られた7－((R)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オンの代わりに実施例1－13工程Bで得られた7－((S)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オンを用い、実施例3－17と類似の方法により表題の化合物を合成した。

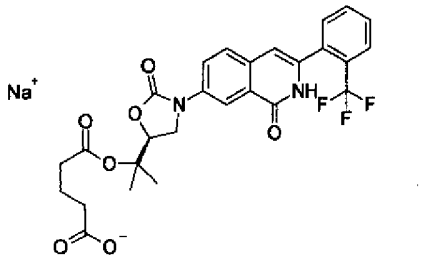
[1043] ^{1}H－NMR(DMSO－d$_6$) δ:1.66(2H, quint, J=8.0Hz), 1.83(2H, t, J=8.0Hz), 2.33(2H, t, J=8.0Hz), 3.94－4.00(1H, m), 4.21－4.38(3H, m), 4.89－5.07(1H, m), 6.48(1H, s), 7.60－7.90(5H, m), 8.07(1H, dd, J=2.5, 8.7Hz), 8.23(1H, d, J=2.5Hz)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 519(M+H)。

[1044] [実施例4－12]

2－{(S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1,2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメトキシカルボニル}安息香酸ナトリウム

[1045] [化240]



[1046] コハク酸無水物の代わりにグルタル酸無水物を用い、さらに実施例1－14工程Bで得られた7－((R)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オンの代わりに実施例2－11工程Bで得られた7－[(S)－5－(1－ヒドロキシ－1－メチルエチル)－2－オキソオキサゾリジン－3－イル]－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オンを用い、実施例3－17と類似の方法により表題の化合物を合成した。但し、縮合時の反応温度は50℃でなくピリジン溶媒中、還流下(115℃)行った。

[1047] ^{1}H－NMR(DMSO－d$_6$) δ:1.60(6H, s), 1.55－1.70(2H, m), 1.79－1

. 88(2H, m), 2. 19－2. 31(2H, m), 4. 08－4. 35(2H, m), 4. 74－4. 84(1H, m), 6. 49(1H, s), 7. 59－7. 91(5H, m), 8. 12(1H, dd, J＝8. 8, 2. 6 Hz), 8. 30(1H, d, J＝2. 6Hz)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 457(M＋H)。

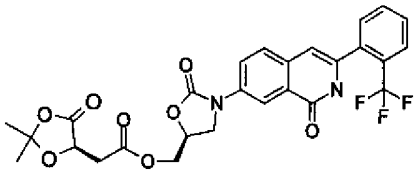
[1048] ［実施例4－13］

3－{(S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1, 2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメトキシカルボニル}－(S)－2－ヒドロキシプロピオン酸ナトリウム

工程A

((R)－2, 2－ジメチル－5－オキソ－[1, 3]ジオキソラン－4－イル)酢酸 3－{(S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1, 2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチル}エステル

[1049] [化241]



[1050] Boc－Sar－OHの代わりに(R)－2, 2－ジメチル－5－オキソ－1, 3－ジオキソラン－4－酢酸を用い、さらに実施例1－14工程Bで得られた7－((R)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オンの代わりに実施例1－13工程Bで得られた7－((S)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オンを用い、実施例3－1工程Aと類似の方法により縮合し表題の化合物を合成した。

[1051] ^{1}H－NMR($CDCl_3$) δ :1. 52(3H, s), 1. 58(3H, s), 2. 78－3. 05(2H, m), 4. 02(1H, dd, J＝9. 2, 6. 3Hz), 4. 28(1H, t, J＝9. Hz), 4. 34－4. 58(2H, m), 4. 66－4. 75(1H, m), 4. 91－5. 02(1H, m), 6. 52(1H, s), 7. 52

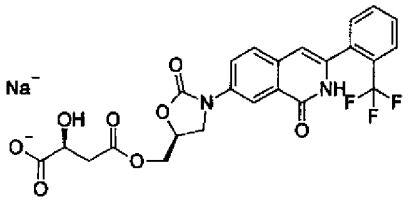
－7. 84(5H, m), 7. 93(1H, d, J＝2. 5Hz), 8. 51(1H, dd, J＝8. 9, 2. 5Hz), 9. 28(1H, s)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 561(M＋H)。

[1052] 工程B

3－{(S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1, 2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメトキシカルボニル}－(S)－2－ヒドロキシプロピオン酸ナトリウム

[1053] [化242]



[1054] 工程Aで得られた((R)－2, 2－ジメチル－5－オキソ－[1, 3]ジオキソラン－4－イル)酢酸 3－{(S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1, 2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチル}エステル(50mg、0. 09mmol)のTHF溶液(1mL)に水(1mL)、酢酸(0. 102mL、1. 8mmol)を0℃にて加え、還流下5時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、分取用TLC(メルク社 1. 13792:ジクロロメタン:メタノール＝5:1)で精製することにより3－{(S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1, 2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメトキシカルボニル}－(S)－2－ヒドロキシプロピオン酸(28mg、60%)を白色固体として得た。このものを実施例3－17工程Bと類似の方法によりナトリウム塩とし、表題の化合物を合成した。

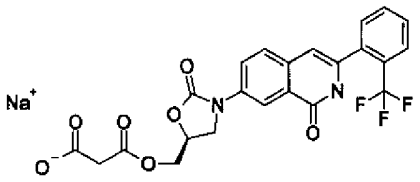
[1055] ^{1}H－NMR(DMSO－d_6) δ :2. 21(1H, dd, J＝14. 7, 9. 4Hz), 2. 68(1H, dd, J＝14. 7, 4. 1Hz), 3. 79(1H, dd, J＝9. 4, 4. 1Hz), 3. 99－4. 05(1H, m), 4. 23－4. 34(3H, m), 4. 92－5. 02(1H, m), 6. 49(1H, s), 7. 59－7. 90, 8. 05(1H, dd, J＝8. 7, 2. 5Hz), 8. 24(1H, d, J＝2. 5Hz)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 521(M＋H)。

[1056] ［実施例4－14］

3－{(S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1,2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメトキシカルボニル}エタン酸ナトリウム

[1057] ［化243］



[1058] Boc－Sar－OHの代わりにモノ－t－ブチルマロン酸エステルを用い、さらに実施例1－14工程Bで得られた7－((R)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オンの代わりに実施例1－13工程Bで得られた7－((S)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オンを用い、実施例3－1と類似の方法により縮合、脱保護し、実施例3－17工程Bと類似の方法によりナトリウム塩とし、表題の化合物を合成した。

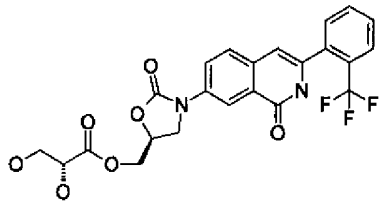
[1059] ^{1}H－NMR(DMSO－d_6) δ:3.50(2H, s), 3.91－4.43(3H, m), 4.88－5.05(1H, m), 6.49(1H, s), 7.60－7.89 (5H, m), 8.03－8.09(1H, m), 8.23(1H, t, J＝3.0Hz).

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 491(M＋H)。

[1060] ［実施例4－15］

3－{(S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1,2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメトキシカルボニル}エタン酸ナトリウム

[1061] ［化244］



[1062] Boc－Sar－OHの代わりに(R)－2, 2－ジメチル－1, 3－ジオキソラン－4－カルボン酸を用い、さらに実施例1－14工程Bで得られた7－((R)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オンの代わりに実施例1－13工程Bで得られた7－((S)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オンを用い、実施例3－1工程Aと類似の方法により縮合し、実施例4－13工程Bと類似の方法により脱保護し、表題の化合物を合成した。

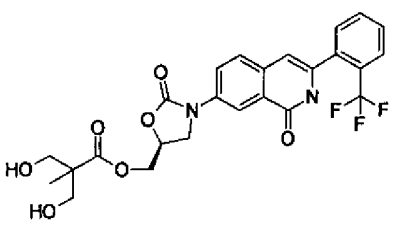
[1063] ^{1}H－NMR(DMSO－d_6) δ:3. 51－3. 60(2H, m), 3. 92－4. 13(2H, m), 4. 23－4. 47(3H, m), 4. 95－5. 04(1H, m), 6. 49(1H, s), 7. 59－7. 93(5H, m), 8. 08(1H, dd, J＝8. 7, 2. 5Hz), 8. 22(1H, d, J＝2. 5Hz), 11. 64(1H, s).

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 493(M＋H)。

[1064] [実施例4－16]

3－ヒドロキシー2－ヒドロキシメチルー2－メチルプロピオン酸 (S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1, 2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル

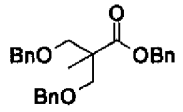
[1065] [化245]



[1066] 工程A

3－ベンジルオキシ－2－ベンジルオキシメチル－2－メチルプロピオン酸 ベンジルエステル

[1067] [化246]



[1068] 水素化ナトリウム(55%:488mg, 11. 2mmol)のDMF溶液(5mL)に2, 2－ビス(ヒドロキシメチル)プロピオン酸(500mg, 3. 73mmol)を0℃にて加え、室温で15時間攪拌した。氷冷下にて1規定塩酸を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去することによって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＝20:1、次に9:1)で精製することにより、3－ベンジルオキシ－2－ベンジルオキシメチル－2－メチルプロピオン酸 ベンジルエステル(518mg、収率34%)を無色油状物質として得た。

[1069] ^{1}H－NMR($CDCl_3$) δ:1. 27(3H, s), 3. 65(4H, s), 4. 49(4H, s), 5. 15(2H, s), 7. 19－7. 40(15H, m)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 405(M＋H)。

[1070] 工程B

3－ヒドロキシー2－ヒドロキシメチルー2－メチルプロピオン酸 (S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1, 2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル

工程Aで得られた3－ベンジルオキシ－2－ベンジルオキシメチル－2－メチルプロピオン酸 ベンジルエステル(350mg、0. 87mmol)のTHF溶液(2. 6mL)に1規定水酸化ナトリウム水溶液(2. 6mL)を加え、還流下3時間攪拌した。水と酢酸エチルを加え、水層を取り出し、その水層に1規定塩酸を加え酸性にし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去することによって得られた残渣を精製することなく、粗精製の3－ベンジルオキシ－2－ベンジルオキシメチル－2－メチルプロピオン酸(95mg)を無色油状物質として得た。Boc－Sar

－OHの代わりに、得られた3－ベンジルオキシ－2－ベンジルオキシメチル－2－メチルプロピオン酸を用い、さらに実施例1－14工程Bで得られた7－((R)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オンの代わりに実施例1－13工程Bで得られた7－((S)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オンを用い、実施例3－1と類似の方法により縮合を行い、実施例1－36と類似の方法により10%Pd－C触媒を用い、水素雰囲気下、脱保護し表題の化合物を合成した。

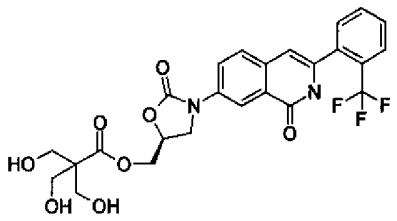
[1071] ^{1}H－NMR(DMSO－d_6) δ:0.98(3H, s), 3.30－3.49(3H, m), 3.92－4.03(1H, m), 4.21－4.37((3H, m), 4.60－4.77(2H, m), 4.92－5.04(1H, m), 6.48(1H, s), 7.57－7.91(5H, m), 8.06(1H, dd, J=8.7, 2.4Hz), 8.23(1H, d, J=2.4Hz), 11.62(1H, s).

ESI(LC－MSポジティブモード)m/z 521(M+H)。

[1072] [実施例4－17]

3－ヒドロキシー2, 2－ビスヒドロキシメチルプロピオン酸 (S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1, 2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル

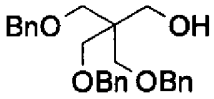
[1073] [化247]



[1074] 工程A

3－ベンジルオキシ－2, 2－ビス(ベンジルオキシメチル)プロパン－1－オール

[1075] [化248]



[1076] ペンタエリトリトール(500mg、3．67mmol)のDMF溶液20mLに、水素化ナトリウム(440mg、11．01mmol)、ベンジルブロミド(1．3mL、11．01mmol)を加え、室温で14時間攪拌した。これに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。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去することによって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＝5:1)で精製することにより、3－ベンジルオキシ－2，2－ビス(ベンジルオキシメチル)プロパン－1－オール(560mg、38%)を無色油状物質として得た。

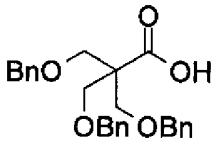
[1077] ^{1}H－NMR(CDCl$_3$) δ:3．57(6H，s)，3．78(2H，s)，4．49(6H，s)，7．28－7．37(15H，m)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 407(M＋H)。

[1078] 工程B

3－ベンジルオキシ－2，2－ビス(ベンジルオキシメチル)プロピオン酸

[1079] [化249]



[1080] 上記工程Aで得られた3－ベンジルオキシ－2，2－ビス(ベンジルオキシメチル)プロパン－1－オール(200mg、0．492mmol)のアセトン溶液5mLに、氷冷下Jones試薬(0．984mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。これに水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去することにより、3－ベンジルオキシ－2，2－ビス(ベンジルオキシメチル)プロピオン酸(206mg、100%)を無色固体として得た。

[1081] ^{1}H－NMR(CDCl$_3$) δ:3．73(6H，s)，4．51(6H，s)，7．27－7．33(15H，m)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 421(M＋H)。

[1082] 工程C

3－ヒドロキシー2, 2－ビスヒドロキシメチルプロピオン酸 (S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1, 2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル

Boc－Sar－OHの代わりに工程Bで得られた3－ベンジルオキシ－2, 2－ビス(ベンジルオキシメチル)プロピオン酸を用い、さらに実施例1－14工程Bで得られた7－((R)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オンの代わりに実施例1－13工程Bで得られた7－((S)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オンを用い、実施例3－1と類似の方法により縮合を行い、実施例1－36と類似の方法により10%Pd－C触媒を用い、水素雰囲気下、脱保護し表題の化合物を合成した。

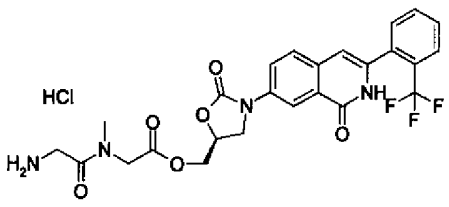
[1083] ^{1}H－NMR(CD_3OD) δ:3. 70(3H, s), 3. 71(3H, s), 4. 13(1H, dd, J＝5. 6, 9. 1Hz), 4. 35(1H, t, J＝9. 1Hz), 4. 44(2H, d, J＝3. 3Hz), 5. 02－5. 08(1H, m), 6. 61(1H, d, J＝7. 6Hz), 7. 66－7. 77(3H, m), 7. 85(1H, d, J＝6. 9Hz), 8. 26－8. 31(2H, m)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 537(M＋H)。

[1084] [実施例4－18]

(2－アミノアセチル)メチルアミノ酢酸 (S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1, 2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル 塩酸塩

[1085] [化250]



[1086] Boc－Sar－OHの代わりにBoc－Gly－Sar－OHを用い、さらに実施例1－14工程Bで得られた7－((R)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オンの代わりに実施例1－13工程Bで得られた7－((S)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オンを用い、実施例3－1と類似の方法により表題の化合物を合成した。

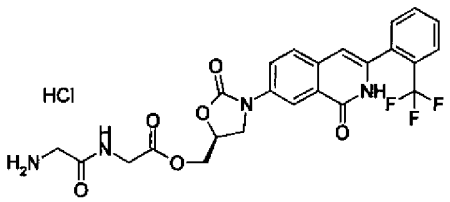
[1087] ^{1}H－NMR(270MHz, DMSO－d_6) δ (ppm):2. 88(1H, s), 3. 00(2H, s), 3. 80－4. 04(3H, m), 4. 24－4. 34(3H, m), 4. 41－4. 45(2H, m), 4. 9－5. 1(1H, m), 6. 51(1H, s), 7. 64(1H, d, J＝7. 42Hz), 7. 69－7. 82(3H, m), 7. 86－7. 89(1H, m), 8. 07－8. 14(3H, m), 8. 22－8. 23(1H, m), 11. 64(1H, brs)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 533(M＋H)。

[1088] [実施例4－19]

2－アミノアセチルアミノ酢酸 (S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1, 2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル 塩酸塩

[1089] [化251]



[1090] Boc－Sar－OHの代わりにBoc－Gly－Gly－OHを用い、さらに実施例1－14工程Bで得られた7－((R)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オンの代わりに実施例1－13工程Bで得られた7－((S)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オンを用い、実施例3－1と類似の方法により表題の化合物を合成した。

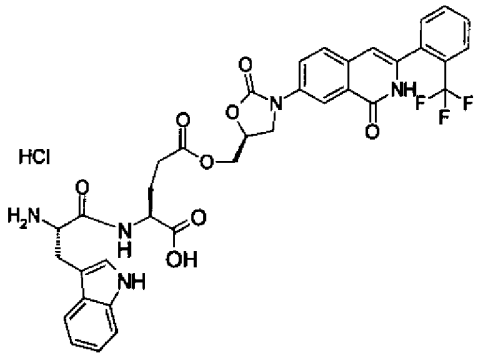
[1091] ^{1}H－NMR(400MHz, DMSO－d_6) δ (ppm):3. 60－3. 64(2H, m), 3. 98－4. 06(3H, m), 4. 27－4. 32(1H, m), 4. 38－4. 46(2H, m), 4. 98－5. 04(1H, m), 6. 50(1H, s), 7. 63(1H, d, J＝7. 32Hz), 7. 7－7. 8(3H, m), 7. 88(1H, d, J＝6. 84Hz), 8. 07－8. 1(3H, m), 8. 23(1H, d, J＝2. 44Hz), 8. 85(1H, t, J＝5. 86Hz), 11. 6(1H, brs)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 519(M＋H)。

[1092] [実施例4－20]

(S)－2－[(S)－2－アミノ－3－(1H－インドール－3－イル)プロピオニルアミノ]－ペンタン二酸 5－{(S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1, 2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチル}エステル、

[1093] [化252]



[1094] Boc－Sar－OHの代わりにBoc－Trp－Glu(OH)－OtBuを用い、さらに実施例1－14工程Bで得られた7－((R)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オンの代わりに実施例1－13工程Bで得られた7－((S)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オンを用い、実施例3－1と類似の方法により表題の化合物を合成した。

[1095] ^{1}H－NMR(400MHz, DMSO－d_6) δ (ppm):1. 80－1. 95(1H, m), 2. 05－2. 15(1H, m), 2. 45－2. 47, 2. 98－3. 04(1H, m), 3. 17－3. 23, 3. 39－3. 51, 3. 97－4. 00(2H, m), 4. 27－4. 40(4H, m), 4. 9－5. 0(1H, m)

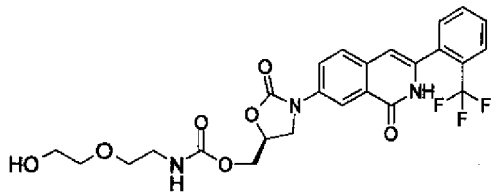
, 6. 49(1H, s), 6. 99－7. 03(1H, m), 7. 08－7. 11(1H, m), 7. 23(1H, m), 7. 37(1H, d, J＝8. 30Hz), 7. 63(1H, d, J＝7. 81Hz), 7. 69－7. 80(4H, m), 7. 88(1H, d, J＝7. 81Hz), 8. 08(1H, dd, J＝2. 44, 8. 79Hz), 8. 23(1H, d, J＝2. 44Hz), 8. 77(brs), 10. 99(1H, brs)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 742(M＋H)。

[1096] [実施例4－21]

[2－(2－ヒドロキシエトキシ)エチル]カルバミン酸 (S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1, 2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル

[1097] [化253]



[1098] DL－3－アミノ－1, 2－プロパンジオールの代わりに2－(2－アミノエトキシ)エタノールを用い、実施例4－23と類似の方法により表題の化合物を合成した。

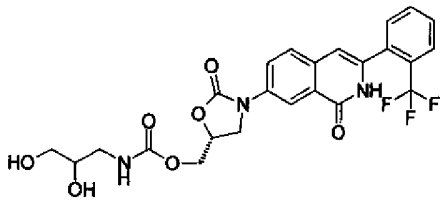
[1099] ^{1}H－NMR($CDCl_3$) δ :3. 32(2H, dd, J＝5. 1, 10. 0Hz), 3. 44－3. 51(4H, m), 3. 64(2H, t, J＝4. 8Hz), 4. 02(1H, dd, J＝6. 6, 9. 1Hz), 4. 21(1H, t, J＝9. 1Hz), 4. 32(1H, dd, J＝4. 6, 12. 2Hz), 4. 40(1H, dd, J＝3. 7, 12. 2Hz), 4. 84－4. 93(1H, m), 6. 11(1H, t, J＝5. 3Hz), 6. 49(1H, s), 7. 52－7. 67(4H, m), 7. 77(1H, d, J＝7. 4Hz), 7. 92(1H, d, J＝2. 3Hz), 8. 42(1H, dd, J＝2. 3, 8. 9Hz), 9. 83(1H, brs)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 536(M＋H)。

[1100] [実施例4－22]

(2, 3－ジヒドロキシプロピル)カルバミン酸 (R)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1, 2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル

[1101] [化254]



[1102] 実施例1－14工程Bで得られた7－((R)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オンの代わりに実施例1－13工程Bで得られた7－((S)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オンを用い、実施例4－23と類似の方法により表題の化合物を合成した。

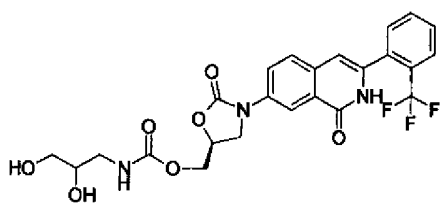
[1103] ^{1}H－NMR($CDCl_3$) δ:2.75－3.40(5H, m), 3.40－3.61(1H, m), 3.82－4.33(3H, m), 4.45－4.60(1H, m), 4.65－4.75(1H, m), 4.83－5.02(1H, m), 6.48(1H, s), 7.23(1H, t, J＝5.7Hz), 7.55－7.91(5H, m), 8.06(1H, dd, J＝8.7, 2.5Hz), 8.23(1H, d, J＝2.5Hz), 11.63(1H, s)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 522(M＋H)。

[1104] [実施例4－23]

(2, 3－ジヒドロキシプロピル)カルバミン酸 (S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1, 2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル

[1105] [化255]



[1106] 実施例1－13工程Bで得られた7－((S)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン(40mg、0．10mmol)のピリジン溶液(1mL)にクロロギ酸 4－ニトロフェニル(100mg、0．5mmol)を加え、室温で17時間攪拌した。反応混合物にDL－3－アミノ－1，2－プロパンジオール(180mg、1．98mmol)を加え、室温で5時間攪拌した。氷冷下にて1規定塩酸を加え酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去することによって得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール＝10:1)で精製することにより、(2，3－ジヒドロキシプロピル)カルバミン酸 (S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル(23mg、収率45%)を無色油状物質として得た。

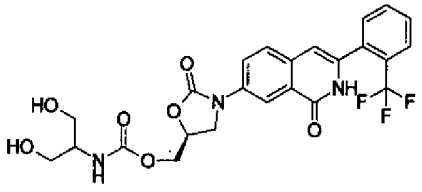
[1107] ^{1}H－NMR(DMSO－d_6) δ:2．75－3．40(5H，m)，3．40－3．61(1H，m)，3．82－4．33(3H，m)，4．45－4．60(1H，m)，4．65－4．75(1H，m)，4．83－5．02(1H，m)，6．48(1H，s)，7．23(1H，t，J＝5．7Hz)，7．55－7．91 (5H，m)，8．06(1H，dd，J＝8．7，2．5Hz)，8．23(1H，d，J＝2．5Hz)，11．63(1H，s)．

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 522(M＋H)。

[1108] [実施例4－24]

(2－ヒドロキシー1－ヒドロキシメチルエチル)カルバミン酸 (S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル

[1109] [化256]



[1110] DL－3－アミノ－1，2－プロパンジオールの代わりに2－アミノプロパン－1，3－ジオールを用い、実施例4－23と類似の方法により表題の化合物を合成した。

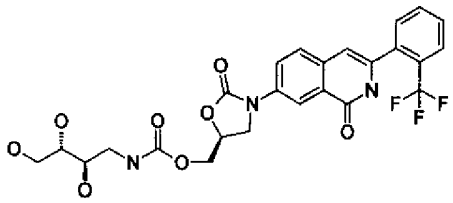
[1111] ^{1}H－NMR(DMSO－d_6) δ：3．28－3．45(2H，m)，3．90－4．01(1H，m)，4．15－4．36(4H，m)，4．52－4．65(1H，m)，6．49(1H，s)，6．98(1H，d，J＝7．6Hz)，7．60－7．91(5H，m)，8．08(1H，dd，J＝8．8，2．4Hz)，8．23(1H，d，J＝2．4Hz)，11．62(1H，s)．

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 522(M＋H)。

[1112] ［実施例4－25］

［(2R，3S)―2，3，4－トリヒドロキシブチル］カルバミン酸 (S)－2－オキソ－3－［1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル］オキサゾリジン－5－イルメチルエステル

[1113] ［化257］



[1114] DL－3－アミノ－1，2－プロパンジオールの代わりに(2S，3R)－4－アミノブタン－1，2，3－トリオールを用い、実施例4－23と類似の方法により表題の化合物を合成した。

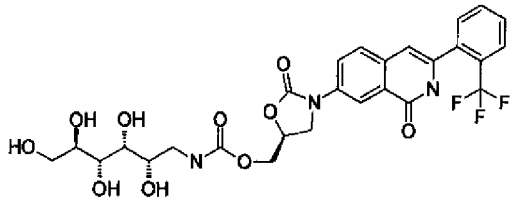
[1115] ^{1}H－NMR(CD_3OD) δ：3．08－3．35(2H，m)，3．46－3．72(4H，m)，4．03－4．13(1H，m)，4．25－4．48(3H，m)，4．92－5．05(1H，m)，6．60(1H，s)，7．55－7．88(5H，m)，8．26(2H，dd，J＝4．5，2．4Hz)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 522(M＋H)。

[1116] ［実施例4－26］

［(2S，3R，4R，5R)－2，3，4，5，6－ペンタヒドロキシヘキシル］カルバミン酸 (S)－2－オキソ－3－［1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル］オキサゾリジン－5－イルメチルエステル

[1117] [化258]



[1118] DL－3－アミノ－1，2－プロパンジオールの代わりにD－グルカミンを用い、実施例4－23と類似の方法により表題の化合物を合成した。

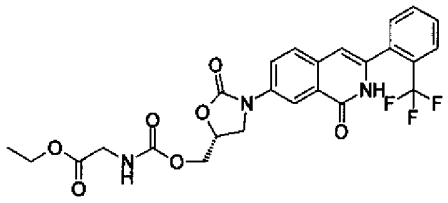
[1119] ^{1}H－NMR(CD_3OD) δ：3．05－3．41(2H，m)，3．53－3．86(6H，m)，4．00－4．13(1H，m)，4．24－4．48(3H，m)，4．92－5．06(1H，m)，6．61(1H，s)，7．55－7．89(5H，m)，8．27(2H，d，J＝7．3Hz)．

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 612(M＋H)。

[1120] [実施例4－27]

{(R)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメトキシカルボニルアミノ}酢酸 エチルエステル

[1121] [化259]



[1122] 実施例1－14工程Bで得られた7－((R)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン(20mg、0．050mmol)のジクロロメタン溶液に、イソシアナト酢酸エチル(6．6μL、0．059mmol)、トリエチルアミン(10．3μL、0．074mmol)を加え、室温で4時間攪拌した。これに飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去することによって得

られた残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール＝50:1)で精製することにより、{(R)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1,2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメトキシカルボニルアミノ}酢酸 エチルエステル 24mg(92%)を無色油状物質として得た。

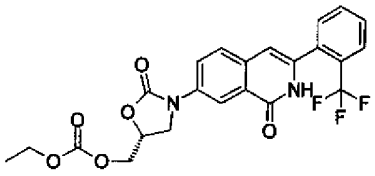
[1123] ^{1}H－NMR($CDCl_3$) δ:1.27(3H, t, J＝7.8Hz), 3.93(1H, dd, J＝1.8, 5.7Hz), 3.99(1H, d, J＝5.3Hz), 4.04－4.28(4H, m), 4.36(1H, dd, J＝4.9, 12.2Hz), 4.50(1H, dd, J＝3.8, 12.2Hz), 4.87－4.96(1H, m), 6.49(1H, s), 7.52－7.68(4H, m), 7.80(1H, d, J＝7.6Hz), 7.89(1H, d, J＝2.5Hz), 8.49(1H, dd, J＝2.5, 8.7Hz), 9.49(1H, brs)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 534(M＋H)。

[1124] [実施例4－28]

炭酸 エチルエステル (R)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1,2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル

[1125] [化260]



[1126] 実施例1－14工程Bで得られた7－((R)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン(20mg、0.050mmol)のジクロロメタン溶液に、クロロギ酸エチル(5.7μL、0.059mmol)、トリエチルアミン(10.3μL、0.074mmol)を加え、室温で18時間攪拌した。これに飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去することによって得られた残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール＝50:1)

で精製することにより、炭酸 エチルエステル (R)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1, 2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル 4mg(17%)を無色油状物質として得た。

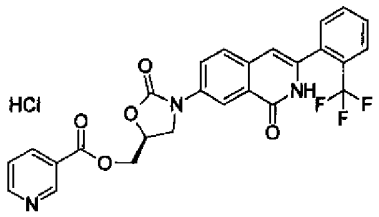
[1127] ^{1}H－NMR($CDCl_3$) δ :1. 32(3H, t, J=7. 1Hz), 4. 06(1H, dd, J=6. 5, 9. 3Hz), 4. 23(2H, dd, J=7. 3, 14. 3Hz), 4. 40(1H, dd, J=4. 8, 12. 0Hz), 4. 47(2H, dd, J=4. 3, 12. 0Hz), 4. 93－4. 99(1H, m), 6. 53(1H, s), 7. 55－7. 68(1H, m), 7. 83(1H, dd, J=1. 5, 7. 2Hz), 7. 94(1H, d, J=2. 5Hz), 8. 58(1H, dd, J=2. 5, 8. 9Hz), 8. 67(1H, brs)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 477(M+H)。

[1128] [実施例4－29]

ニコチン酸 (S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1, 2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル 塩酸塩

[1129] [化261]



[1130] Boc－Sar－OHの代わりにニコチン酸を用い、さらに実施例1－14工程Bで得られた7－((R)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オンの代わりに実施例1－13工程Bで得られた7－((S)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オンを用い、実施例3－1工程Aと類似の縮合方法により表題の化合物を合成した。

[1131] ^{1}H－NMR($DMSO－d_6$) δ :4. 18(1H, dd, J=6. 3, 9. 2Hz), 4. 37－4. 43(1H, m), 4. 62(1H, dd, J=4. 8, 12. 5Hz), 4. 69(1H, dd, J=2. 9, 12. 2Hz), 5. 13－5. 21(1H, m), 6. 50(1H, s), 7. 64－7. 82(5H, m), 7. 88(1H

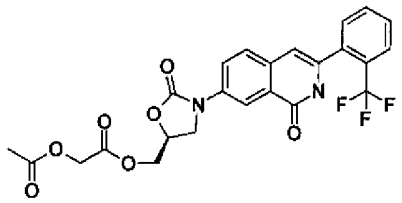
, d, J＝7. 6Hz), 8. 11(1H, d, J＝8. 6Hz), 8. 25(1H, s), 8. 37(1H, d, J＝7. 6Hz), 8. 85(1H, d, J＝5. 0Hz), 9. 09(1H, s), 11. 63(1H, brs)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 510(M＋H)。

[1132] [実施例4－30]

アセトキシ酢酸 (S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1, 2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル、

[1133] [化262]



[1134] Boc－Sar－OHの代わりにアセトキシ酢酸を用い、さらに実施例1－14工程Bで得られた7－((R)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オンの代わりに実施例1－13工程Bで得られた7－((S)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オンを用い、実施例3－1工程Aと類似の縮合方法により表題の化合物を合成した。

[1135] ^{1}H－NMR($CDCl_3$) δ:2. 09(3H, s), 4. 00(1H, dd, J＝6. 4, 9. 4Hz), 4. 27(1H, t, J＝9. 2Hz), 4. 45(1H, dd, J＝4. 9, 12. 2Hz), 4. 52(1H, dd, J＝3. 8, 12. 2Hz), 4. 64(2H, s), 4. 93－5. 02(1H, m), 6. 51(1H, s), 7. 55－7. 69(4H, m), 7. 80(1H, d, J＝7. 4Hz), 7. 94(1H, d, J＝2. 5Hz), 8. 49(1H, dd, J＝2. 5, 8. 8Hz), 9. 48(1H, brs)

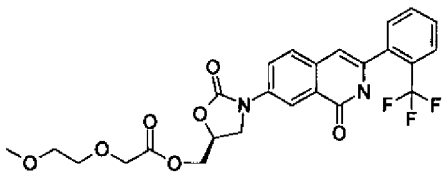
ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 505(M＋H)。

[1136] [実施例4－31]

(2－メトキシエトキシ)酢酸 (S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1, 2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イ

ルメチルエステル

[1137] [化263]



[1138] Boc－Sar－OHの代わりに(2－メトキシエトキシ)酢酸を用い、さらに実施例1－14工程Bで得られた7－((R)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オンの代わりに実施例1－13工程Bで得られた7－((S)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オンを用い、実施例3－1工程Aと類似の縮合方法により表題の化合物を合成した。

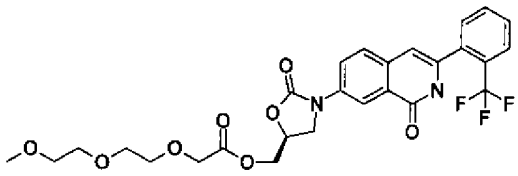
[1139] ^{1}H－NMR($CDCl_3$) δ:3.32(3H, s), 3.51(2H, t, J=4.3Hz), 3.68(2H, t, J=4.3Hz), 4.00(1H, dd, J=6.3, 9.2Hz), 4.20(2H, s), 4.27(1H, t, J=9.2Hz), 4.38(1H, dd, J=4.9, 12.2Hz), 4.49(1H, dd, J=4.0, 12.2Hz), 4.91－4.99(1H, m), 6.50(1H, s), 7.52－7.69(4H, m), 7.79(1H, d, J=8.9Hz), 7.91(1H, d, J=2.5Hz), 8.54(1H, dd, J=2.5, 8.9Hz), 8.72(1H, brs)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 521(M+H)。

[1140] [実施例4－32]

[2－(2－メトキシエトキシ)エトキシ]酢酸 (S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1,2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル

[1141] [化264]



[1142] Boc－Sar－OHの代わりに2－(2－メトキシエトキシ)エトキシ酢酸を用い、さらに実施例1－14工程Bで得られた7－((R)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オンの代わりに実施例1－13工程Bで得られた7－((S)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オンを用い、実施例3－1工程Aと類似の縮合方法により表題の化合物を合成した。

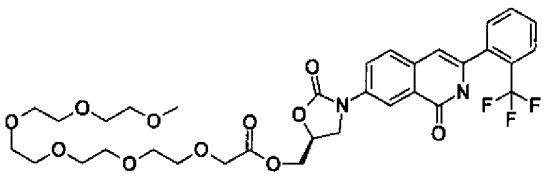
[1143] ^{1}H－NMR($CDCl_3$) δ:3.35(3H, s), 3.51－3.55(2H, m), 3.59－3.66(4H, m), 3.70－3.74(2H, m), 4.00(1H, dd, J=6.3, 9.3Hz), 4.22(2H, d, J=0.5Hz), 4.28(1H, t, J=9.2Hz), 4.42(1H, dd, J=5.1, 12.2Hz), 4.51(1H, dd, J=2.8, 12.2Hz), 4.93－4.99(1H, m), 6.52(1H, s), 7.56－7.70(4H, m), 7.80(1H, d, J=6.9Hz), 7.92(1H, d, J=2.5Hz), 8.51(1H, dd, J=2.5, 8.9Hz), 9.33(1H, brs)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 565(M+H)。

[1144] [実施例4－33]

[2－(2－{2－[2－(2－メトキシエトキシ)エトキシ]エトキシ}エトキシ)エトキシ]酢酸 (S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1,2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル

[1145] [化265]



[1146] Boc－Sar－OHの代わりに[2－(2－{2－[2－(2－メトキシエトキシ)エトキシ]エトキシ}エトキシ)エトキシ]酢酸を用い、さらに実施例1－14工程Bで得られた7－((R)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オンの代わりに実施例1－13工程Bで得られた7－((S)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オンを用い、実施例3－1工程Aと類似の縮合方法により表題の化合物を合成した。但し、[2－(2－{2－[2－(2－メトキシエトキシ)エトキシ]エトキシ}エトキシ)エトキシ]酢酸はペンタエチレングルコールモノベンジルエーテルの代わりにペンタエチレングルコールモノメチルエーテルを用い、実施例4－39工程Aと類似の方法により合成した。

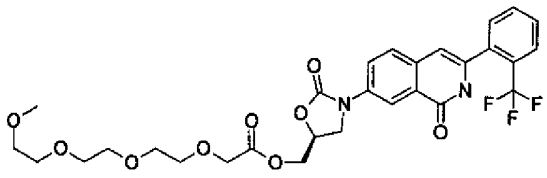
[1147] ^{1}H－NMR($CDCl_3$) δ :3. 36(3H, s), 3. 52－3. 75(20H, m), 4. 01(1H, dd, J＝6. 2, 9. 4Hz), 4. 22(2H, s), 4. 29(1H, t, J＝9. 1Hz), 4. 42(1H, dd, J＝5. 1, 12. 2Hz), 4. 51(1H, dd, J＝3. 9, 12. 2Hz), 4. 96－5. 01(1H, m), 6. 53(1H, s), 7. 56－7. 71(1H, m), 7. 81(1H, d, J＝6. 8Hz), 7. 94(1H, d, J＝2. 5Hz), 8. 53(1H, dd, J＝2. 5, 8. 9Hz), 9. 16(1H, brs)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 697(M＋H)。

[1148] [実施例4－34]

{2－[2－(2－メトキシエトキシ)エトキシ]エトキシ}酢酸 (S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1, 2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル

[1149] [化266]



[1150] Boc－Sar－OHの代わりに{2－[2－(2－メトキシエトキシ)エトキシ]エトキシ}酢酸を用い、さらに実施例1－14工程Bで得られた7－((R)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オンの代わりに実施例1－13工程Bで得られた7－((S)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オンを用い、実施例3－1工程Aと類似の縮合方法により表題の化合物を合成した。但し、{2－[2－(2－メトキシエトキシ)エトキシ]エトキシ}酢酸はペンタエチレングルコールモノベンジルエーテルの代わりにトリエチレングルコールモノメチルエーテルを用い、実施例4－39工程Aと類似の方法により合成した。

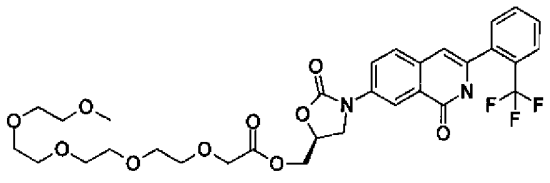
[1151] ^{1}H－NMR($CDCl_3$) δ:3.35(3H, s), 3.51－3.75(12H, m), 4.01(1H, dd, J＝6.2, 9.2Hz), 4.17－4.32(3H, m), 4.42(1H, dd, J＝5.1, 12.2Hz), 4.51(1H, dd, J＝3.8, 12.2Hz), 4.93－5.02(1H, m), 6.52(1H, s), 7.56－7.70(4H, m), 7.81(1H, d, J＝6.8Hz), 7.93(1H, dd, J＝2.5, 8.9Hz), 9.19(1H, brs)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 608(M＋H)。

[1152] [実施例4－35]

(2－{2－[2－(2－メトキシエトキシ)エトキシ]エトキシ}エトキシ)酢酸 (S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1,2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル

[1153] [化267]



[1154] Boc－Sar－OHの代わりに(2ー{2－[2－(2－メトキシエトキシ)エトキシ]エトキシ}エトキシ)酢酸を用い、さらに実施例1－14工程Bで得られた7－((R)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オンの代わりに実施例1－13工程Bで得られた7－((S)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オンを用い、実施例3－1工程Aと類似の縮合方法により表題の化合物を合成した。但し、(2ー{2－[2－(2－メトキシエトキシ)エトキシ]エトキシ}エトキシ)酢酸はペンタエチレングルコールモノベンジルエーテルの代わりにテトラエチレングルコールモノメチルエーテルを用い、実施例4－39工程Aと類似の方法により合成した。

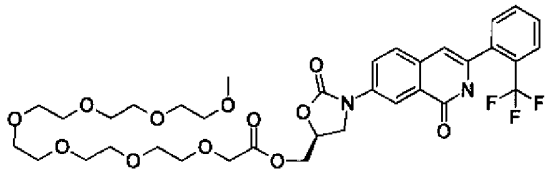
[1155] ^{1}H－NMR($CDCl_3$) δ:3.36(3H, s), 3.52－3.75(16H, m), 4.02(1H, dd, J＝6.4, 9.4Hz), 4.17－4.33(3H, m), 4.42(1H, dd, J＝5.1, 12.2Hz), 4.51(1H, dd, J＝4.0, 12.2Hz), 4.94－5.03(1H, m), 6.53(1H, s), 7.56－7.71(4H, m), 7.82(1H, d, J＝7.4Hz), 7.94(1H, d, J＝2.5Hz), 8.54(1H, dd, J＝2.5, 8.9Hz), 9.09(1H, brs)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 653(M＋H)。

[1156] [実施例4－36]

{2－[2－(2－{2－[2－(2－メトキシエトキシ)エトキシ]エトキシ}エトキシ)エトキシ]エトキシ}酢酸 (S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1,2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル

[1157] [化268]



[1158] Boc－Sar－OHの代わりに{2－[2－(2－{2－[2－(2－メトキシエトキシ)エトキシ]エトキシ}エトキシ)エトキシ]エトキシ}酢酸を用い、さらに実施例1－14工程Bで得られた7－((R)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オンの代わりに実施例1－13工程Bで得られた7－((S)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オンを用い、実施例3－1工程Aと類似の縮合方法により表題の化合物を合成した。但し、{2－[2－(2－{2－[2－(2－メトキシエトキシ)エトキシ]エトキシ}エトキシ)エトキシ]エトキシ}酢酸はペンタエチレングルコールモノベンジルエーテルの代わりにヘキサエチレングルコールモノメチルエーテルを用い、実施例4－39工程Aと類似の方法により合成した。

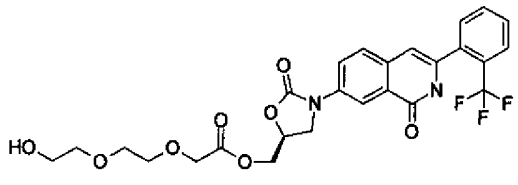
[1159] ^{1}H－NMR($CDCl_3$) δ:3.36(3H, s), 3.52－3.75(24H, m), 4.02(1H, dd, J=4.9, 12.2Hz), 4.17－4.33(3H, m), 4.41(1H, dd, J=4.9, 12.2Hz), 4.51(1H, dd, J=4.0, 12.2Hz), 4.94－5.00(1H, m), 6.53(1H, s), 7.55－7.71(4H, m), 7.82(1H, d, J=7.2Hz), 7.94(1H, d, J=2.3Hz), 8.57(1H, dd, J=2.3, 8.8Hz), 8.74(1H, brs)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 741(M＋H)。

[1160] [実施例4－37]

[2－(2－ヒドロキシエトキシ)エトキシ]酢酸 (S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1,2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル

[1161] [化269]



[1162] ペンタエチレングルコールモノベンジルエーテルの代わりにジエチレングルコールモノベンジルエーテルを用い、実施例4－39と類似の方法により表題の化合物を合成した。

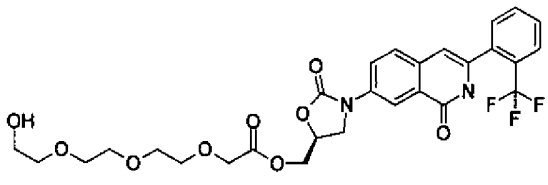
[1163] ^{1}H－NMR(CDCl$_3$) δ:3.56－3.76(8H, m), 4.05(1H, dd, J=6.2, 9.2 Hz), 4.22(2H, s), 4.29(1H, t, J=9.2Hz), 4.43(1H, dd, J=4.9, 12.2 Hz), 4.52(1H, dd, J=3.8, 12.2Hz), 4.94－5.03(1H, m), 6.53(1H, s), 7.55－7.71(1H, m), 7.81(1H, d, J=7.1Hz), 7.95(1H, d, J=2.5Hz), 8.55(1H, dd, J=2.5, 8.9Hz), 8.95(1H, brs)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 551(M＋H)。

[1164] [実施例4－38]

{2－[2－(2－ヒドロキシエトキシ)エトキシ]エトキシ}酢酸 (S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1,2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル

[1165] [化270]



[1166] ペンタエチレングルコールモノベンジルエーテルの代わりにトリエチレングルコールモノベンジルエーテルを用い、実施例4－39と類似の方法により表題の化合物を合成した。

[1167] ^{1}H－NMR(CDCl$_3$) δ:3.56－3.77(12H, m), 4.04(1H, dd, J=6.2, 9.

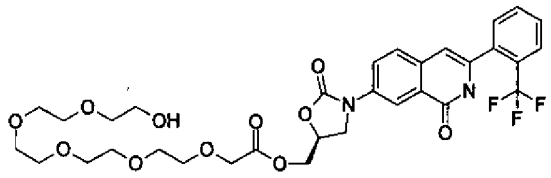
3Hz), 4. 17－4. 35(3H, m), 4. 42(1H, dd, J＝5. 0, 12. 2Hz), 4. 52(1H, dd, J＝3. 9, 12. 2Hz), 4. 94－5. 03(1H, m), 6. 53(1H, s), 7. 55－7. 71(4H, m), 7. 82(1H, d, J＝7. 6Hz), 7. 95(1H, d, J＝2. 5Hz), 8. 55(1H, dd, J＝2. 5, 8. 9Hz), 8. 92(1H, s)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 595(M＋H)。

[1168] [実施例4－39]

[2－(2－{2－[2－(2－ヒドロキシエトキシ)エトキシ]エトキシ}エトキシ)エトキシ]酢酸 (S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1, 2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル

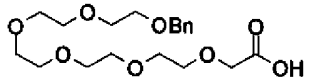
[1169] [化271]



[1170] 工程A

[2－(2－{2－[2－(2－ベンジルオキシエトキシ)エトキシ]エトキシ}エトキシ)エトキシ]酢酸

[1171] [化272]



[1172] ペンタエチレングリコールモノベンジルエーテル(328mg、1. 0mmol)に、金属ナトリウム(115mg、5. 0mmol)を加え、90℃で3時間攪拌した。これにクロロ酢酸(47mg、0. 5mmol)を加え、90℃で16時間攪拌した。これに水を加え、酢酸エチルで洗浄した後、水層を1規定塩酸で酸性に調整し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去することにより、粗精製の[2－(

2－{2－[2－(2－ベンジルオキシエトキシ)エトキシ]エトキシ}エトキシ)エトキシ]酢酸(390mg)を茶褐色油状物質として得た。

[1173] 工程B

[2－(2－{2－[2－(2－ヒドロキシエトキシ)エトキシ]エトキシ}エトキシ)エトキシ]酢酸 (S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1,2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル

Boc－Sar－OHの代わりに、工程Aで得られた粗精製の[2－(2－{2－[2－(2－ベンジルオキシエトキシ)エトキシ]エトキシ}エトキシ)エトキシ]酢酸を用い、さらに実施例1－14工程Bで得られた7－((R)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オンの代わりに実施例1－13工程Bで得られた7－((S)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オンを用い、実施例3－1と類似の方法により縮合を行い、実施例1－36と類似の方法により10%Pd－C触媒を用い、水素雰囲気下、脱保護し表題の化合物を合成した。

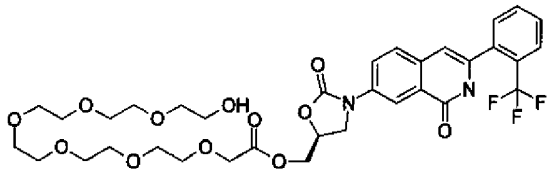
[1174] ^{1}H－NMR($CDCl_3$) δ:3.55－3.75(20H, m), 4.02(1H, dd, J=6.2, 9.2Hz), 4.22－4.33(3H, m), 4.42(1H, dd, J=5.0, 12.2Hz), 4.51(1H, dd, J=3.7, 12.2Hz), 4.94－5.03(1H, m), 6.52(1H, s), 7.56－7.70(4H, m), 7.80(1H, d, J=7.4Hz), 7.94(1H, d, J=2.3Hz), 8.51(1H, dd, J=2.3, 8.9Hz), 9.40(1H, brs)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 683(M+H)。

[1175] [実施例4－40]

{2－[2－(2－{2－[2－(2－ヒドロキシエトキシ)エトキシ]エトキシ}エトキシ)エトキシ]エトキシ}酢酸 (S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1,2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル

[1176] [化273]



[1177] ペンタエチレングルコールモノベンジルエーテルの代わりにヘキサエチレングルコールモノベンジルエーテルを用い、実施例4－39と類似の方法により表題の化合物を合成した。

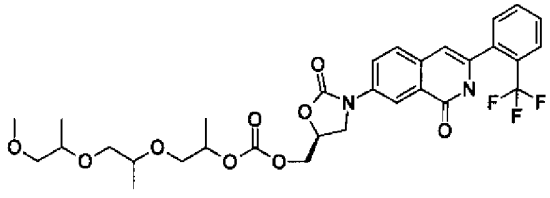
[1178] ^{1}H－NMR($CDCl_3$) δ：3.56－3.75(24H, m), 4.02(1H, dd, J＝6.3, 9.2Hz), 4.15－4.37(3H, m), 4.42(1H, dd, J＝5.0, 12.2Hz), 4.51(1H, dd, 3.8, 12.2Hz), 4.92－5.02(1H, m), 6.53(1H, s), 7.56－7.70(4H, m), 7.81(1H, d, J＝6.9Hz), 7.95(1H, d, J＝2.5Hz), 8.52(1H, dd, J＝2.5, 8.9Hz), 9.30(1H, brs)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 727(M＋H)。

[1179] [実施例4－41]

炭酸 2－[2－(2－メトキシ－1－メチルエトキシ)－1－メチルエトキシ]－1－メチルエチルエステル (S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1,2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル

[1180] [化274]



[1181] ヘキサエチレングルコールモノベンジルエーテルの代わりに2－[2－(2－メトキシ－1－メチルエトキシ)－1－メチルエトキシ]－1－メチルエタノールを用い、実施例4－45と類似の方法により表題の化合物を合成した。

[1182] ^{1}H－NMR($CDCl_3$) δ：1.12(6H, d, J＝5.1Hz), 1.26－1.31 (3H, m),

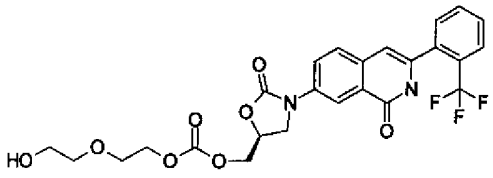
3. 27－3. 63(9H, m), 3. 35(3H, s), 4. 04(1H, dd, J＝6. 6, 9. 2Hz), 4. 26(1H, t, J＝9. 0Hz), 4. 39－4. 50(2H, m), 4. 86－4. 98(1H, m), 6. 51(1H, s), 7. 55－7. 70(4H, m), 7. 81(1H, d, J＝7. 3Hz), 7. 92(1H, d, J＝2. 5Hz), 8. 53(1H, dd, J＝2. 5, 8. 7Hz), 9. 23(1H, brs)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 637(M＋H)。

[1183] [実施例4－42]

炭酸 2－(2－ヒドロキシエトキシ)エチルエステル (S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1, 2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル

[1184] [化275]



[1185] ヘキサエチレングルコールモノベンジルエーテルの代わりにジエチレングルコールモノベンジルエーテルを用い、実施例4－45と類似の方法により表題の化合物を合成した。

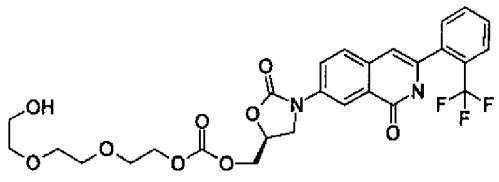
[1186] ^{1}H－NMR($CDCl_3$) δ :3. 59(4H, dd, J＝3. 8, 8. 6Hz), 3. 71(4H, dd, 3. 3, 5. 4Hz), 4. 07(1H, dd, 6. 4, 9. 0Hz), 4. 23－4. 34(1H, m), 4. 42(1H, dd, J＝4. 7, 12. 0Hz), 4. 51(1H, dd, J＝4. 0, 12. 0Hz), 4. 92－5. 01(1H, m), 6. 52(1H, s), 7. 52－7. 69(4H, m), 7. 80(1H, d, J＝7. 6Hz), 7. 91(1H, d, J＝2. 5Hz), 8. 52(1H, dd, J＝2. 5, 8. 7Hz)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 537(M＋H)。

[1187] [実施例4－43]

炭酸 2－[2－(2－ヒドロキシエトキシ)エトキシ]エチルエステル (S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1, 2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル

[1188] [化276]



[1189] ヘキサエチレングルコールモノベンジルエーテルの代わりにトリエチレングルコールモノベンジルエーテルを用い、実施例4－45と類似の方法により表題の化合物を合成した。

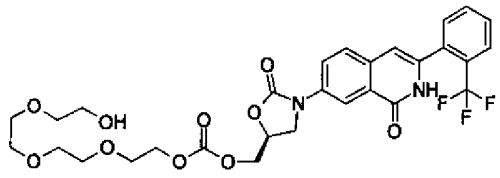
[1190] ^{1}H－NMR($CDCl_3$) δ：3．57－3．73(12H, m)，4．08(1H, dd, J＝6．6，9．2Hz)，4．24－4．34(1H, m)，4．42(1H, dd, J＝4．8，11．9Hz)，4．49(1H, dd, J＝4．2，11．9Hz)，4．93－5．02(1H, m)，6．52(1H, s)，7．55－7．69(4H, m)，7．79(1H, d, J＝7．4Hz)，7．92(1H, d, J＝2．3Hz)，8．51(1H, dd, J＝2．3，11．0Hz)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 581(M＋H)。

[1191] ［実施例4－44］

炭酸 2－{2－[2－(2－ヒドロキシエトキシ)エトキシ]エトキシ}エチルエステル (S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル

[1192] ［化277］



[1193] ヘキサエチレングルコールモノベンジルエーテルの代わりにテトラエチレングルコールモノベンジルエーテルを用い、実施例4－45と類似の方法により表題の化合物を合成した。

[1194] ^{1}H－NMR($CDCl_3$) δ：3．57－3．79(16H, m)，4．07(1H, dd, J＝6．8，9．2Hz)，4．25－4．34(1H, m)，4．41(1H, dd, J＝4．9，11．9Hz)，4．49(1H

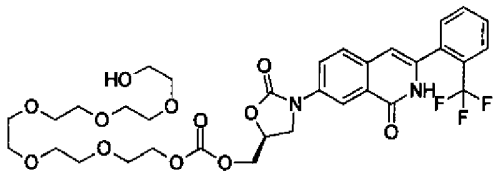
, dd, J＝4. 3, 11. 9Hz), 4. 92－5. 02(1H, m), 6. 52(1H, s), 7. 55－7. 7 0(4H, m), 7. 81(1H, d, J＝7. 6Hz), 7. 94(1H, s), 8. 54(1H, d, J＝8. 9H z)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 625(M＋H)。

[1195] [実施例4－45]

炭酸 2－[2－(2－{2－[2－(2－ヒドロキシエトキシ)エトキシ]エトキシ}エトキシ) エトキシ]エチルエステル (S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1, 2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル

[1196] [化278]



[1197] 実施例1－13工程Bで得られた7－((S)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン(30mg、0. 074mmol)のピリジン溶液1mLに、クロロギ酸 4－ニトロフェニルを加え、室温で6時間攪拌した。これにヘキサエチレングリコールモノベンジルエーテル(138mg、0. 370mmol)を加え60℃で14時間攪拌した。これに1規定塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去することによって得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール＝50:1)で精製することにより、炭酸 2－[2－(2－{2－[2－(2－ベンジルオキシエトキシ)エトキシ]エトキシ}エトキシ)エトキシ]エチルエステル (S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1, 2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]－オキサゾリジン－5－イルメチルエステル(22mg、収率37%)を無色油状物質として得た。このものを実施例1－36と類似の方法により10%Pd－C触媒を用い、水素雰囲気下、脱保護し表題の化合物を合成した。

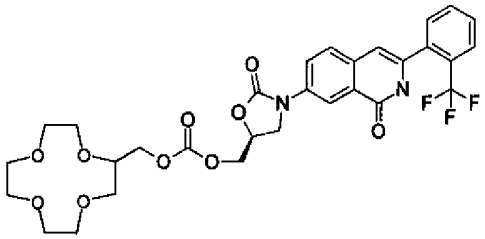
[1198] ^{1}H－NMR(CDCl$_3$) δ:3.57－3.74(24H, m), 4.07(1H, dd, J＝6.4, 9.2Hz), 4.25－4.34(1H, m), 4.41(1H, dd, J＝4.8, 11.9Hz), 4.49(1H, dd, J＝4.3, 11.9Hz), 4.93－5.01(1H, m), 6.53(1H, s), 7.56－7.68(4H, m), 7.81(1H, d, J＝7.4Hz), 7.93(1H, d, J＝2.5Hz), 8.55(1H, dd, J＝2.5, 9.8Hz), 9.14(1H, brs)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 713(M＋H)。

[1199] ［実施例4－46］

炭酸 (S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1,2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル 1,4,7,10－テトラオキサシクロドデク－2－イルメチルエステル

[1200] ［化279］



[1201] ヘキサエチレングルコールモノベンジルエーテルの代わりに1,4,7,10－テトラオキサシクロドデク－2－イルメチルアルコールを用い、実施例4－45と類似の方法により表題の化合物を合成した。

[1202] ^{1}H－NMR(CDCl$_3$) δ:3.55－3.92 (16H, m), 4.05(1H, dd, J＝6.4, 8.2Hz), 4.13－4.31(2H, m), 4.38－4.52(2H, m), 4.92－5.01(1H, m), 6.52(1H, s), 7.55－7.71(4H, m), 7.82(1H, d, J＝7.4Hz), 7.93(1H, d, J＝2.3Hz), 8.55(1H, dd, J＝2.3, 8.7Hz), 8.86(1H, brs)

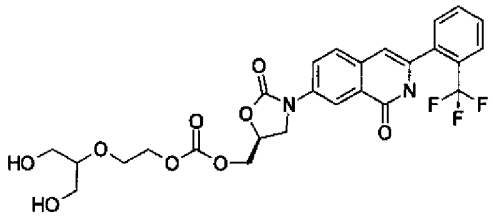
ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 637(M＋H)。

[1203] ［実施例4－47］

炭酸 2－(2－ヒドロキシー1－ヒドロキシメチルエトキシ)エチルエステル (S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1,2－ジヒドロイ

ソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル

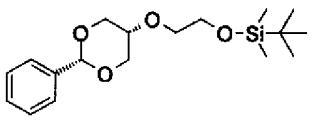
[1204] [化280]



[1205] 工程A

tert－ブチルジメチル－[2－(2－フェニル－[1, 3]ジオキサン－5－イルオキシ)エトキシ]シラン

[1206] [化281]

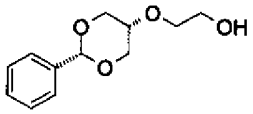


[1207] シス－1, 3－O－ベンジリデングリセロール(300mg、1. 66mmol)のDMF溶液5mLに、水素化ナトリウム(133mg、3. 32mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。これに(2－ブロモエトキシ)－tert－ブチルジメチルシラン(534μL、3. 32mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。これに飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去することにより、tert－ブチルジメチル－[2－(2－フェニル－[1, 3]ジオキサン－5－イルオキシ)エトキシ]シランの粗生成物(343mg)を無色油状物質として得た。

[1208] 工程B

2－(2－フェニル－[1, 3]ジオキサン－5－イルオキシ)エタノール

[1209] [化282]



[1210] 工程Aで得られた粗製のtert－ブチルジメチル－[2－(2－フェニル－[1, 3]ジオキサン－5－イルオキシ)エトキシ]シラン(343mg、1. 01mmol)のTHF溶液5mLに、TBAFの1M－THF溶液(1mL、1. 00mmol)を加え、室温で16時間攪拌した。これに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。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去することによって得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール＝50:1)で精製することにより、2－(2－フェニル－[1, 3]ジオキサン－5－イルオキシ)エタノール(39mg、収率17%)を無色油状物質として得た。

[1211] ^{1}H－NMR($CDCl_3$) δ :3. 33(1H, t, J＝1. 5Hz), 3. 67(2H, J＝4. 0Hz), 3. 78(2H, t, J＝4. 0Hz), 4. 06(2H, dd, J＝1. 5, 12. 7Hz), 4. 35(2H, dd, J＝1. 5, 12. 7Hz), 5. 57(1H, s), 7. 34－7. 37(3H, m), 7. 48－7. 52(2H, m)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 225(M＋H)。

[1212] 工程C

炭酸 2－(2－ヒドロキシ－1－ヒドロキシメチルエトキシ)エチルエステル (S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1, 2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル

ヘキサエチレングルコールモノベンジルエーテルの代わりに工程Bで得られた2－(2－フェニル－[1, 3]ジオキサン－5－イルオキシ)－エタノールを用い、実施例4－45と類似の方法により表題の化合物を合成した。

[1213] ^{1}H－NMR($CDCl_3$) δ :3. 49(1H, dt, J＝9. 6, 4. 8Hz), 3. 61－3. 84(6H, m), 4. 06－4. 34(4H, m), 4. 42(1H, dd, J＝4. 6, 11. 9Hz), 4. 51(1H, dd, J＝4. 3, 11. 9Hz), 4. 92－5. 01(1H, m), 6. 52(1H, s), 7. 52－7. 69(4H, m), 7. 79(1H, m), 7. 92(1H, d, J＝2. 6Hz), 8. 50(1H, dd, J＝2. 6, 8

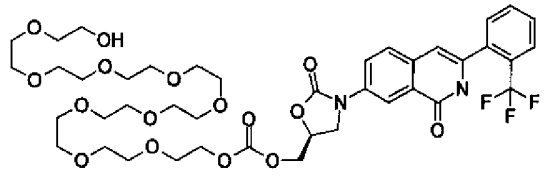
. 9Hz), 9. 19(1H, brs)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 567(M＋H)。

[1214] [実施例4－48]

炭酸 2－{2－[2－(2－{2－[2－(2－{2－[2－(2－ヒドロキシエトキシ)エトキシ]エトキシ}エトキシ)エトキシ]エトキシ}エトキシ)エトキシ]エトキシ}エチルエステル (S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1, 2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル

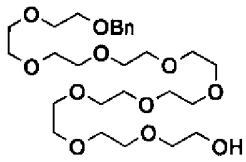
[1215] [化283]



[1216] 工程A

デカエチレングリコールモノベンジルエーテル

[1217] [化284]



[1218] デカエチレングリコール(200mg、0. 436mmol)のTHF溶液5mLに、水素化ナトリウム(35mg、0. 872mmol)、ベンジルブロミド(52μl、0. 436mmol)を加え室温で16時間攪拌した。これに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。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去することにより、粗精製のデカエチレングリコールモノベンジルエーテル(168mg)を無色油状物質として得た。

[1219] 工程B

炭酸 2－{2－[2－(2－{2－[2－(2－{2－[2－(2－ヒドロキシエトキシ)エトキシ

シ]エトキシ}エトキシ)エトキシ]エトキシ}エトキシ)エトキシ]エトキシ}エチルエステル (S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1,2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル

ヘキサエチレングルコールモノベンジルエーテルの代わりにデカエチレングルコールモノベンジルエーテルを用い、実施例4－45と類似の方法により表題の化合物を合成した。

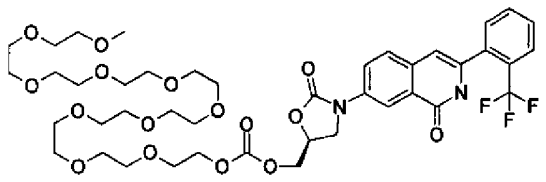
[1220] ^{1}H－NMR($CDCl_3$) δ:3.45－3.47(40H, m), 4.07(1H, t, J=9.3Hz), 4.28－4.33(1H, m), 4.41(1H, dd, J=4.6, 12.0Hz), 4.47(1H, dd, J=4.4, 12.0Hz), 4.92－5.00(1H, m), 6.55(1H, s), 7.55－7.70(4H, m), 7.82(1H, d, J=7.8Hz), 7.96(1H, d, J=2.0Hz), 8.57(1H, dd, J=2.0, 8.7Hz)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 889(M+H)。

[1221] [実施例4－49]

炭酸 2－{2－[2－(2－{2－[2－(2－{2－[2－(2－メトキシエトキシ)エトキシ]エトキシ}エトキシ)エトキシ]エトキシ}エトキシ)エトキシ]エトキシ}エチルエステル (S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1,2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル

[1222] [化285]



[1223] ヘキサエチレングルコールモノベンジルエーテルの代わりにデカエチレングルコールモノメチルエーテルを用い、実施例4－45と類似の方法により表題の化合物を合成した。

[1224] ^{1}H－NMR($CDCl_3$) δ:3.37(3H, s), 3.48－3.74(40H, m), 4.06(1H, dd, J=6.6, 9.2Hz), 4.24－4.34(1H, m), 4.41(1H, dd, J=4.5, 12.0H

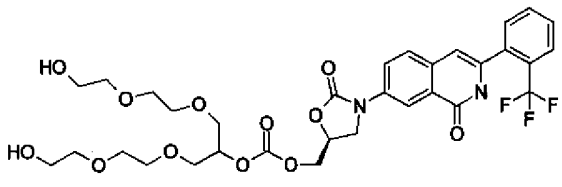
z), 4. 48(1H, dd, J=4. 3, 12. 0Hz), 4. 92－5. 01(1H, m), 6. 53(1H, s), 7. 54－7. 71(4H, m), 7. 82(1H, d, J=7. 3Hz), 7. 95(1H, d, J=2. 5Hz), 8. 57(1H, dd, J=2. 5, 8. 9Hz)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 903(M+H)。

[1225] [実施例4－50]

炭酸 2－[2－(2－ヒドロキシエトキシ)エトキシ]－1―[2－(2－ヒドロキシエトキシ)エトキシメチル]エチルエステル (S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1, 2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル

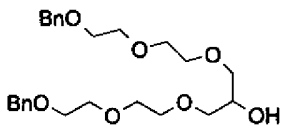
[1226] [化286]



[1227] 工程A

2－[2－(2－ベンジルオキシエトキシ)エトキシ]－1―[2－(2－ベンジルオキシエトキシ)エトキシメチル]エタノール

[1228] [化287]



[1229] ジエチレングリコールモノベンジルエーテル(500mg、2. 55mmol)のTHF溶液10mLに、n－ブチルリチウムTHF溶液(1. 6規定、1. 59mL、2. 55mmol)を－78℃にて加え、15分間攪拌後、DL－エピクロロヒドリン(0. 1mL、1. 28mmol)を加えた。室温、還流下、それぞれ1時間攪拌した後、反応を完結させるため、THF溶媒を減圧下留去し、無溶媒、100℃で攪拌した。これに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。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウ

ムで乾燥し、減圧下溶媒を留去することにより得られた残渣を分取液体クロマトグラフィー(水:アセトニトリル＝1:1、0．05%TFA)で精製することにより2－[2－(2－ベンジルオキシエトキシ)エトキシ]－1―[2－(2－ベンジルオキシエトキシ)エトキシメチル]エタノール(129mg、収率23%)を無色油状物質として得た。

[1230] 工程B

炭酸 2－[2－(2－ヒドロキシエトキシ)エトキシ]－1―[2－(2－ヒドロキシエトキシ)エトキシメチル]エチルエステル (S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル

ヘキサエチレングルコールモノベンジルエーテルの代わりに工程Aで得られた2－[2－(2－ベンジルオキシエトキシ)エトキシ]－1―[2－(2－ベンジルオキシエトキシ)エトキシメチル]エタノールを用い、実施例4－45と類似の方法により表題の化合物を合成した。

[1231] ^{1}H－NMR(DMSO－d_6) δ:3．33－3．60(20H, m)，3．90－4．01(1H, m)，4．18－4．63(5H, m)，4．81－4．93(1H, m)，6．48(1H, s)，7．57－7．90(5H, m)，8．05(1H, dd, J＝8．7, 2．5Hz)，8．22(1H, d, J＝2．5Hz)，11．61(1H, s)

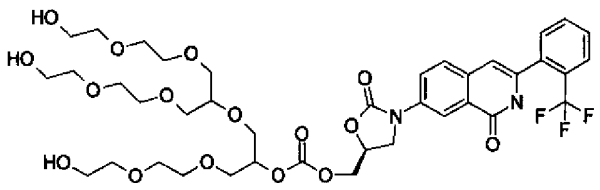
ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 699(M＋H)。

[1232] [実施例4－51]

炭酸 2－[2－(2－ヒドロキシエトキシ)エトキシ]－1－[2－[2－(2－ヒドロキシエトキシ)エトキシ]－1―[2－(2－ヒドロキシエトキシ)エトキシメチル]エトキシメチル]エチルエステル (S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル

別名:炭酸 1－[2－(2－ヒドロキシエトキシ)エトキシ]－3－{1，3－ビス[2－(2－ヒドロキシエトキシ)エトキシ]プロプ－2－イルオキシ}プロプ－2－イルエステル (S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル

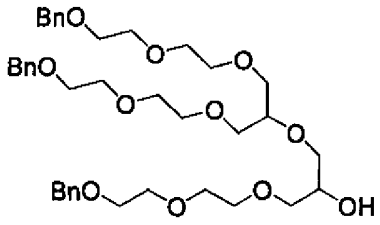
[1233] [化288]



[1234] 工程A

1－[2－(2－ベンジルオキシエトキシ)エトキシ]－3－{1, 3－ビス[2－(2－ベンジルオキシエトキシ)エトキシ]プロプ－2－イルオキシ}プロパン－2－オール

[1235] [化289]



[1236] 実施例4－50工程Aの副生成物として表題の化合物(52mg、9%)を無色油状物質として得た。

[1237] 工程B

炭酸 1－[2－(2－ヒドロキシエトキシ)エトキシ]－3－{1, 3－ビス[2－(2－ヒドロキシエトキシ)エトキシ]プロプ－2－イルオキシ}プロプ－2－イルエステル (S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1, 2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル

ヘキサエチレングルコールモノベンジルエーテルの代わりに工程Aで得られた化合物を用い、実施例4－45と類似の方法により表題の化合物を合成した。

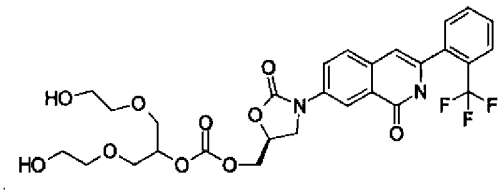
[1238] ^{1}H－NMR(DMSO－d_6) δ:3. 32－3. 73(35H, m), 3. 90－4. 00(1H, m), 4. 12－4. 65(4H, m), 4. 77－4. 87(1H, m), 4. 94－5. 12(1H, m), 6. 47(1H, s), 7. 58－7. 89(5H, m), 8. 00－8. 10(1H, m), 8. 18－8. 25(1H, m)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 861(M＋H)。

[1239] [実施例4－52]

炭酸 2－(2－ヒドロキシエトキシ)－1－(2－ヒドロキシエトキシメチル)エチルエステル (S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1,2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル

[1240] [化290]



[1241] 2－[2－(2－ベンジルオキシエトキシ)エトキシ]－1－[2－(2－ベンジルオキシエトキシ)エトキシメチル]エタノールの代わりに2－(2－ベンジルオキシエトキシ)－1－(2－ベンジルオキシエトキシメチル)エタノールを用い、実施例4－50と類似の方法により表題の化合物を合成した。

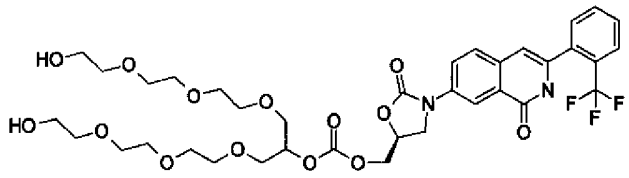
[1242] ^{1}H－NMR(DMSO－d_6) δ:3.30－3.64(12H, m), 3.92－4.01(1H, m), 4.22－4.68(5H, m), 4.81－4.92(1H, m), 4.95－5.06(1H, m), 6.48(1H, s), 7.58－7.90(5H, m), 8.05(1H, dd, J=8.7, 2.4Hz), 8.22(1H, d, J=2.4Hz), 11.62(1H, s).

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 611(M+H)。

[1243] [実施例4－53]

炭酸 2－{2－[2－(2－ヒドロキシエトキシ)エトキシ]エトキシ}－1－{2－[2－(2－ヒドロキシエトキシ)エトキシ]エトキシメチル}エチルエステル (S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1,2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル

[1244] [化291]



[1245] 2－[2－(2－ベンジルオキシエトキシ)エトキシ]－1―[2－(2－ベンジルオキシエトキシ)エトキシメチル]エタノールの代わりに2－{2－[2－(2－ヒドロキシエトキシ)エトキシ]エトキシ}－1－{2－[2－(2－ヒドロキシエトキシ)エトキシ]エトキシメチル}エタノールを用い、実施例4－50と類似の方法により表題の化合物を合成した。

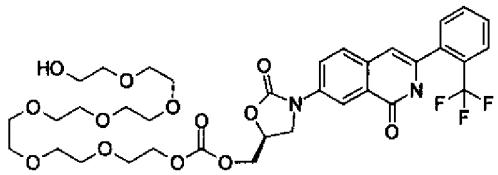
[1246] ^{1}H－NMR(DMSO－d_6) δ:3.30－3.59(28H, m), 3.90－4.02(1H, m), 4.18－4.71(5H, m), 4.81－4.92(1H, m), 4.95－5.06(1H, m), 6.47(1H, s), 7.58－7.89(5H, m), 8.05(1H, dd, J=8.7, 2.4Hz), 8.21(1H, d, J=2.4Hz).

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 787(M+H)。

[1247] [実施例4－54]

炭酸 2－{2－[2－(2－{2－[2－(2－ヒドロキシエトキシ)エトキシ]エトキシ}エトキシ)エトキシ]エトキシ}エチルエステル (S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1,2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル

[1248] [化292]



[1249] ヘキサエチレングルコールモノベンジルエーテルの代わりにヘプタエチレングルコールモノベンジルエーテルを用い、実施例4－45と類似の方法により表題の化合物を合成した。但し、ヘプタエチレングルコールモノベンジルエーテルはデカエチレン

グルコールの代わりにヘプタエチレングルコールを用い、実施例4－48工程Aと類似の方法により合成した。

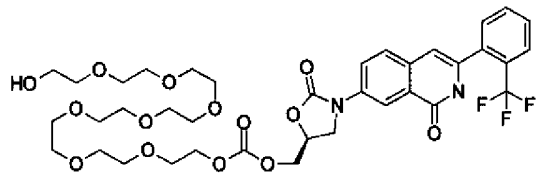
[1250] ^{1}H－NMR(CDCl$_3$) δ:3.57－3.73(28H, m), 4.04－4.12(1H, m), 4.25－4.34(1H, m), 4.38－4.51(2H, m), 4.93－5.01(1H, m), 7.57－7.69(4H, m), 7.82(1H, d, J＝7.1Hz), 7.95(1H, s), 8.59(1H, d, J＝8.9Hz)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 757(M＋H)。

[1251] [実施例4－55]

炭酸 2－(2－{2－[2－(2－{2－[2－(2－ヒドロキシエトキシ)エトキシ]エトキシ}エトキシ)エトキシ]エトキシ}エトキシ)エチルエステル (S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1,2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル

[1252] [化293]



[1253] ヘキサエチレングルコールモノベンジルエーテルの代わりにオクタエチレングルコールモノベンジルエーテルを用い、実施例4－45と類似の方法により表題の化合物を合成した。但し、オクタエチレングルコールモノベンジルエーテルはデカエチレングルコールの代わりにオクタエチレングルコールを用い、実施例4－48工程Aと類似の方法により合成した。

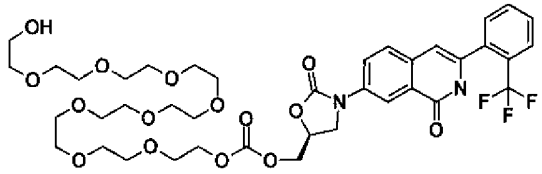
[1254] ^{1}H－NMR(CDCl$_3$) δ:3.58－3.81(32H, m), 4.07(1H, dd, J＝6.6, 9.1Hz), 4.25－4.34(1H, m), 4.41(1H, dd, J＝4.6, 11.9Hz), 4.49(1H, dd, J＝4.4, 11.9Hz), 4.94－5.02(1H, m), 6.57(1H, s), 7.56－7.72(4H, m), 7.83(1H, d, J＝7.4Hz), 7.95(1H, d, J＝2.3Hz), 8.58(1H, dd, J＝2.3, 8.9Hz)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 801(M＋H)。

[1255] [実施例4－56]

炭酸 2－[2－(2－{2－[2－(2－{2－[2－(2－ヒドロキシエトキシ)エトキシ]エトキシ}エトキシ)エトキシ]エトキシ}エトキシ)エトキシ]エチルエステル (S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1, 2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル

[1256] [化294]



[1257] ヘキサエチレングルコールモノベンジルエーテルの代わりにノナエチレングルコールモノベンジルエーテルを用い、実施例4－45と類似の方法により表題の化合物を合成した。但し、ノナエチレングルコールモノベンジルエーテルはデカエチレングルコールの代わりにノナエチレングルコールを用い、実施例4－48工程Aと類似の方法により合成した。

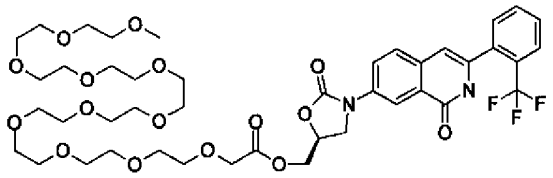
[1258] ^{1}H－NMR($CDCl_3$) δ :3. 59－3. 72(36H, m), 4. 07(1H, dd, J＝6. 4, 8. 9Hz), 4. 25－4. 34(1H, m), 4. 41(1H, dd, J＝4. 6, 12. 0Hz), 4. 48(1H, dd, J＝3. 8, 12. 0Hz), 4. 94－5. 02(1H, m), 6. 55(1H, s), 7. 55－7. 71(4H, m), 7. 82(1H, d, J＝7. 6Hz), 7. 95(1H, s), 8. 59(1H, dd, J＝2. 3, 8. 7Hz), 8. 89(1H, brs)

ESI(LC－MSポジティブモード)m／z 845(M＋H)。

[1259] [実施例4－57]

(2－{2－[2－(2－{2－[2－(2－{2－[2－(2－メトキシエトキシ)エトキシ]エトキシ}エトキシ)エトキシ]エトキシ}エトキシ)エトキシ]エトキシ}エトキシ)酢酸 (S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1, 2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]－オキサゾリジン－5－イルメチルエステル

[1260] [化295]



[1261] Boc－Sar－OHの代わりに(2－{2－[2－(2－{2－[2－(2－{2－[2－(2－メトキシ－エトキシ)エトキシ]エトキシ}エトキシ)エトキシ]エトキシ}エトキシ)エトキシ]エトキシ}エトキシ)酢酸を用い、さらに実施例1－14工程Bで得られた7－((R)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オンの代わりに実施例1－13工程Bで得られた7－((S)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オンを用い、実施例3－1工程Aと類似の縮合方法により表題の化合物を合成した。但し、(2－{2－[2－(2－{2－[2－(2－{2－[2－(2－メトキシ－エトキシ)エトキシ]エトキシ}エトキシ)エトキシ]エトキシ}エトキシ)エトキシ]エトキシ}エトキシ)酢酸はペンタエチレングルコールモノベンジルエーテルの代わりにデカエチレングルコールモノメチルエーテルを用い、実施例4－39工程Aと類似の方法により合成した。

[1262] ^{1}H－NMR($CDCl_3$) δ:3.37(3H, s), 3.53－3.73(40H, m), 4.02(1H, dd, J＝6.3, 9.2Hz), 4.18－4.34(3H, m), 4.42(1H, dd, J＝4.8, 12.2Hz), 4.51(1H, dd, J＝3.7, 12.2Hz), 4.95－5.04(1H, m), 6.52(1H, s), 7.58－7.72(4H, m), 7.82(1H, d, J＝8.1Hz), 7.95(1H, d, J＝2.3Hz), 8.53(1H, dd, J＝2.3, 8.9Hz), 9.28(1H, brs)

FAB－MS(ポジティブモード)m／z 939(M＋Na)。

[1263] [試験例1]

[細胞増殖阻害活性の測定]

本発明の化合物群の代表例に関して、細胞増殖阻害活性を測定した。

[1264] 癌細胞増殖阻害活性は、株式会社同仁化学研究所製 Cell Counting Kit-8を用い

て測定した。American Type Culture Collection(米国バージニア州)より入手したヒト大腸癌細胞株HCT116を96穴培養プレートの1ウェルにつき、2000個ずつまき込み、所定の濃度の化合物を添加後4日間37℃、5%CO_2環境下で培養した。培養4日目にCell Counting Kit-8の溶液を添加し、キット添付のプロトコールに準じて吸光度(測定波長450nm、参照波長615nm)を測定し、50%増殖阻害濃度(IC50)を算出した。

[1265] 結果を表6に示す。

[1266] [表6]

化合物番号	細胞増殖阻害活性(HCT116) IC50(μM)
9	0.53
11	0.45
15	0.11
14	0.30
35	0.96
36	0.31
29	0.091
32	0.53
33	0.29
27	0.021
8	0.20

[1267] [試験例2]

[抗腫瘍効果の測定]

本発明の化合物群の代表例に関し、抗腫瘍効果を測定した。

[1268] 抗腫瘍効果は、日本チャールズ・リバー株式会社より購入したBALB/c ヌードマウスにAmerican Type Culture Collection(米国バージニア州)より入手したヒト大腸癌細胞株HCT116を鼠頚部皮下に移植させた担癌マウスを用いて行った。
購入したヌードマウスは1週間の検疫期間の後、およそ$5X10^6$個のHCT116細胞を鼠頚部皮下に移植させた。腫瘍の大きさがおよそ$200mm^3$になった時点でのマウスを当該実験に供した。

[1269] 化合物は投与溶液に懸濁し、0.2mLを経口投与した。投与は投与開始日およびその7日後の計2回行った。抗腫瘍効果は、投与開始日から14日後における投与溶液投与対照群の腫瘍増殖との比較により腫瘍増殖抑制効果として算出した。

[1270] 腫瘍増殖抑制効果(TGI)=(1−薬剤処理群の腫瘍増殖量/対照群の腫瘍増殖量)X100 (%)
結果を表7に示す。

[1271] [表7]

化合物番号	抗腫瘍効果	
	用量 (mg/kg)	14日経過後の TGI (%)
14	300	113

[1272] [試験例3]
[溶解度の測定]
本発明の化合物群の代表例に関し、溶解性を測定した。

[1273] 測定は、内部標準法により、4点検量線(4000μM、1000μM、250μM、31.3μM)を作成することにより行った。試料溶液(100%DMSO)を凍結乾燥し、各溶液添加後、2時間攪拌し、試料が溶解した溶液をろ過後、ろ過液を分析機器で分析した。分析方法は、ろ過液をHPLC(UPLC)で測定した。溶解液として、生理食塩水、50mMクエン酸ソーダ−HCl緩衝(pH4.0)溶液を使用した。結果を表8に示す。

[1274] [表8]

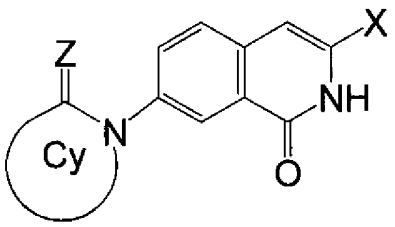
化合物番号	溶解度
B20	>2mM*
B9	>2mM*
C6	>2mM
C39	>2mM
C45	>2mM

＊50mMクエン酸ソーダ-HCl緩衝(pH4.0)溶液での溶解度

請求の範囲

[1] 式(1):

[化1]



(1)

[式中、Xは、アリール基またはヘテロアリール基であり、当該アリール基またはヘテロアリール基はA群から選択される1以上の置換基により置換されていてもよく;

A群は、C_{1-8}アルキル基(当該アルキル基は、ハロゲン原子、アリール基、ヘテロアリール基、$-OR^{11}$および$-NR^{12}R^{13}$から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい)、C_{2-7}アルケニル基(当該C_{2-7}アルケニル基は、ハロゲン原子、C_{1-8}アルキル基、アリールC_{1-6}アルキル基、アリール基およびヘテロアリール基から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい)、C_{2-7}アルキニル基(当該C_{2-7}アルキニル基は、ハロゲン原子、C_{1-8}アルキル基、アリールC_{1-6}アルキル基、アリール基およびヘテロアリール基から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい)、ハロゲン原子、水酸基、アリール基、ヘテロアリール基、シアノ基、アミノ基(当該アミノ基は、$-OR^{11}$または$-NR^{12}R^{13}$で置換されていてもよいC_{1-8}アルキル基、アリール基、アリールC_{1-6}アルキル基およびヘテロアリール基から選択される1または2の置換基により窒素原子上を置換されていてもよい)、$-S(O)_{n1}R^{14}$(ここでn1は0～2の整数である)、C_{1-6}アルコキシ基(当該アルコキシ基は、アリール基、ヘテロアリール基、$-OR^{11}$、$-NR^{12}R^{13}$およびハロゲン原子から選択される1以上の基により置換されていてもよい)、4～7員ヘテロ環基(当該ヘテロ環基は、C_{1-8}アルキル基、アリール基、アリールC_{1-6}アルキル基およびヘテロアリール基から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい)、アリールオキシ基、ヘテロアリールオキシ基およびC_{1-6}アルキレンジオキシ基からなり;ここで、

R^{11}、R^{12}、R^{13}およびR^{14}は、独立に、水素原子、C_{1-8}アルキル基（当該アルキル基は、水酸基、C_{1-6}アルコキシ基、アリールC_{1-6}アルコキシ基、アリール基およびヘテロアリール基から選択される1以上の置換基で置換されていてもよい）、アリール基およびヘテロアリール基から選択され；または、R^{12}およびR^{13}は結合する窒素と一緒になって、少なくとも1個の窒素原子を含む4～7員ヘテロ環を形成していてもよく；

Zは、O、SまたはNRaであり；Raは、水素原子、C_{1-8}アルキル基、アリールC_{1-6}アルキル基、アリール基またはヘテロアリール基であり；

Cyは、4～7員単環ヘテロ環または8～10員縮合ヘテロ環であり、当該ヘテロ環は、環に含まれる炭素原子上をQ1群から選択される1以上の置換基により置換されていてもよく、ここで当該ヘテロ環が－NH－を含む場合、当該窒素原子はQ2群から選択される置換基により置換されていてもよく；

Q1群は、B群から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC_{1-8}アルキル基、B群から選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC_{2-7}アルケニル基、水酸基、C_{1-6}アルコキシ基（当該アルコキシ基は、ハロゲン原子、水酸基、C_{1-6}アルコキシ基、アミノ基、C_{1-6}アルキルアミノ基、ジ（C_{1-6}アルキル）アミノ基、アリール基およびヘテロアリール基から選択される1以上の置換基で置換されていてもよい）、C_{1-6}アルキルカルボニル基、－$CONR^{21}R^{22}$、カルボキシ基、アリール基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、アリールオキシ基、ヘテロアリールオキシ基、アミノ基、C_{1-6}アルキルアミノ基、ジ（C_{1-6}アルキル）アミノ基、4～7員ヘテロ環基（当該ヘテロ環基は、C_{1-8}アルキル基、アリール基、アリールC_{1-6}アルキル基およびヘテロアリール基から選択される1または2の置換基により置換されていてもよい）、オキソ基およびチオキソ基からなり；ここで

R^{21}およびR^{22}は、独立に、水素原子、C_{1-8}アルキル基（当該アルキル基は、ハロゲン原子、水酸基、C_{1-6}アルコキシ基、アリール基、アミノ基、C_{1-6}アルキルアミノ基およびジ（C_{1-6}アルキル）アミノ基から選択される1以上の置換基で置換されていてもよい）、アリール基およびヘテロアリール基から選択され；または

R^{21}およびR^{22}は結合する窒素原子と一緒になって、少なくとも1個の窒素原子を含む4～7員ヘテロ環基（当該ヘテロ環基は、水酸基、C_{1-8}アルキル基（当該アルキル

基は、水酸基、C_{1-8}アルコキシ基およびアリール基から選択される1以上の置換基で置換されていてもよい)、アリール基およびヘテロアリール基から選択される1以上の置換基で置換されていてもよい)を形成していてもよく;

Q2群は、C_{1-8}アルキル基(当該アルキル基は、ハロゲン原子、水酸基、C_{1-6}アルコキシ基、アミノ基、C_{1-6}アルキルアミノ基、ジ(C_{1-6}アルキル)アミノ基、アリール基およびヘテロアリール基から選択される1以上の置換基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、アリールC_{1-6}アルコキシカルボニル基、アリール基、およびヘテロアリール基からなり;

B群は、ハロゲン原子、アリール基、ヘテロアリール基、オキソ基、C_{1-6}アルキルカルボニル基、C_{1-6}アルキルアミノカルボニル基、ジ(C_{1-6}アルキル)アミノカルボニル基、C_{1-6}アルコキシカルボニル基、アジド基、$-OR^{31}$、$-NR^{32}R^{33}$および$-S(O)_{n2}R^{39}$(ここでn2は0～2の整数である)からなり;ここで、

R^{31}は、水素原子、$-PO(OR^{41})OR^{42}$、C_{1-8}アルキル基(当該アルキル基は、ハロゲン原子、水酸基、C_{1-6}アルコキシ基で置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ基、アリール基および$-NR^{34}R^{35}$から選択される1以上の置換基で置換されていてもよい)、アリール基、ヘテロアリール基、C_{1-6}アルキルカルボニル基、C_{2-7}アルケニルカルボニル基、C_{3-8}シクロアルキルカルボニル基(当該C_{1-6}アルキルカルボニル基、C_{2-7}アルケニルカルボニル基およびC_{3-8}シクロアルキルカルボニル基は、水酸基、$-NR^{37}R^{38}$、水酸基で置換されていてもよいアリール基、ヘテロアリール基、メルカプト基、C_{1-6}アルキルチオ基、グアニジル基、カルボキシ基、C_{1-6}アルコキシカルボニル基、C_{1-6}アルキルカルボニルオキシ基、アリールC_{1-6}アルコキシ基、アミノカルボニル基、C_{1-6}アルキルアミノカルボニル基、およびジ(C_{1-6}アルキル)アミノカルボニル基(当該C_{1-6}アルキルアミノカルボニル基およびジ(C_{1-6}アルキル)アミノカルボニル基は、アミノ基、C_{1-6}アルキルアミノ基、およびジ(C_{1-6}アルキル)アミノ基から選択される1以上の置換基で置換されていてもよい)、および$-(OCHR^{74}CH_2)_l-OR^{73}$(ここでlは1～20の整数である)から選択される1以上の置換基で置換されていてもよい)、アリールカルボニル基、ヘテロアリールカルボニル基、4～12員ヘテロ環カルボニル基(当該アリールカルボニル基、ヘテロアリールカルボニル基およびヘテロ環カルボニル基は、水酸基、カ

ルボキシ基、C_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシカルボニル基、C_{1-6}アルキルカルボニル基（当該C_{1-6}アルコキシカルボニル基およびC_{1-6}アルキルカルボニル基は、水酸基、$-NR^{84}R^{85}$およびカルボキシ基から選択される1以上の置換基で置換されていてもよい）から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい）、C_{1-6}アルコキシカルボニル基（当該C_{1-6}アルコキシカルボニル基は、1以上の4～12員ヘテロ環基で置換されていてもよい）、$-CONR^{71}R^{72}$、$-CO(OCHR^{76}CH_2)_k-OR^{75}$（ここでkは1～20の整数である）および$-S(O)_{n3}R^{81}$（ここでn3は1～2の整数である）

から選択され；

R^{32}、R^{33}、R^{34}、R^{35}、R^{37}、R^{38}、R^{71}、R^{72}、R^{84}およびR^{85}は、それぞれ独立に、水素原子、C_{1-8}アルキル基（当該アルキル基は、ハロゲン原子、水酸基、C_{1-6}アルコキシ基、$-(OCH_2CH_2)_m-OH$（ここでmは1～20の整数である）、C_{1-6}アルコキシカルボニル基、アリール基、アミノ基、C_{1-6}アルキルアミノ基およびジ（C_{1-6}アルキル）アミノ基から選択される1以上の置換基で置換されていてもよい）、$-S(O)_{n4}R^{83}$（ここでn4は1～2の整数である）、C_{1-6}アルキルカルボニル基（当該C_{1-6}アルキルカルボニル基は、アミノ基、C_{1-6}アルキルアミノ基、ジ（C_{1-6}アルキル）アミノ基、アミノカルボニル基、水酸基で置換されていてもよいアリール基、ヘテロアリール基、水酸基、メルカプト基、C_{1-6}アルキルチオ基、グアニジル基およびカルボキシ基から選択される1以上の置換基で置換されていてもよい）、C_{1-6}アルキルアミノカルボニル基、C_{1-6}アルコキシカルボニル基、4～7員ヘテロ環カルボニル基、アリール基およびヘテロアリール基から選択され；

または

R^{32}およびR^{33}、R^{34}およびR^{35}、R^{37}およびR^{38}ならびにR^{84}およびR^{85}は、結合する窒素原子と一緒になって、少なくとも1個の窒素原子を含む4～7員ヘテロ環基（当該ヘテロ環基は、水酸基、C_{1-8}アルキル基（当該アルキル基は、水酸基、C_{1-8}アルコキシ基およびアリール基から選択される1以上の置換基で置換されていてもよい）、C_{1-8}アルコキシ基（当該アルコキシ基は、水酸基、C_{1-8}アルコキシ基およびアリール基から選択される1以上の置換基で置換されていてもよい）、アリール基およびヘテロアリール基から選択される1以上の置換基で置換されていてもよい）を形成していてもよく；

R^{39}およびR^{83}は、独立に、水素原子、C_{1-8}アルキル基（当該アルキル基は、水酸基、

C_{1-6}アルコキシ基、アリールC_{1-6}アルコキシ基、アリール基およびヘテロアリール基から選択される1以上の置換基で置換されていてもよい)、C_{2-8}アルケニル基、C_{3-6}シクロアルキル基、アリール基およびヘテロアリール基から選択され;

R^{41}およびR^{42}は、それぞれ独立に、水素原子、アリールC_{1-6}アルキル基またはC_{1-8}アルキル基から選択され;

R^{73}およびR^{75}は、独立に、水素原子、1以上の水酸基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基およびアリールC_{1-6}アルキル基から選択され;

存在するR^{74}およびR^{76}の各々は、独立に、水素原子、C_{1-6}アルキル基、水酸基で置換されているC_{1-6}アルキル基および$-CH_2(OCH_2CH_2)_i-OR^{80}$(ここでiは1～20の整数である)から選択され;

R^{80}は、水素原子、アリールC_{1-6}アルキル基および1以上の水酸基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基から選択され;

R^{81}は、C_{1-6}アルキル基を表す]

の化合物、そのプロドラッグ、または製薬上許容されうるそれらの塩。

[2] Cyが炭素原子上を、水酸基、基$-C(=O)-OR^{50}$、$-CR^{51}R^{52}-OR^{53}$、$-CR^zR^qCR^{51}R^{52}-OR^{53}$、$-C(=O)-NR^{54}R^{55}$または$-CR^{51}R^{52}-NR^{56}R^{57}$から選択される1または2の基により置換されており;

R^{50}は、水素原子またはC_{1-6}アルキル基(当該アルキル基は水酸基またはC_{1-6}アルコキシ基により置換されていてもよい)であり;

R^{51}およびR^{52}は独立に、水素原子、C_{1-3}アルキル基(当該アルキル基は水酸基およびアミノ基から選択される1以上の置換基で置換されていてもよい)、およびC_{2-3}アルケニル基から選択され;

R^zおよびR^qは独立に、水素原子、C_{1-3}アルキル基から選択され;

R^{53}は、水素原子、C_{1-6}アルキル基(当該アルキル基は、アリール基、水酸基、C_{1-6}アルコキシ基、C_{1-6}アルコキシC_{1-6}アルコキシ基および$-NR^xR^y$から選択される1～3の置換基により置換されていてもよい)、C_{1-6}アルキルカルボニル基(当該アルキルカルボニル基は、水酸基、C_{1-3}アルコキシ基、アリール基、$-NR^{61}R^{62}$、カルボキシ基、$-CONR^{63}R^{64}$および$-(OCHR^{74}CH_2)_l-OR^{73}$(ここで$R^{73}$、$R^{74}$およびlは請求項1に定

義したとおりである）から選択される1～3の置換基により置換されていてもよい）、アリールカルボニル基または4～7員ヘテロ環カルボニル基（当該アリールカルボニル基およびヘテロ環カルボニル基は、カルボキシ基、C_{1-6}アルコキシカルボニル基、C_{1-6}アルキルカルボニル基（当該C_{1-6}アルコキシカルボニル基およびC_{1-6}アルキルカルボニル基は、$-NR^{61}R^{62}$、カルボキシ基、および水酸基から選択される1以上の置換基で置換されていてもよい）から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい）または$-CO(OCHR^{76}CH_2)_k-OR^{75}$（ここで$R^{75}$、$R^{76}$およびkは請求項1に定義したとおりである）であり、

R^{54}およびR^{55}は独立に、水素原子、C_{1-6}アルキル基（当該アルキル基は水酸基またはアミノ基により置換されていてもよい）から選択され；またはR^{54}およびR^{55}は結合する窒素原子と一緒になって、4～7員ヘテロ環を形成してもよく（当該ヘテロ環は、水酸基およびヒドロキシC_{1-6}アルキル基から選択される1～3の置換基より置換されていてもよい）；

R^{56}およびR^{57}は、独立に、水素原子、C_{1-6}アルキル基（当該アルキル基は水酸基またはアミノ基により置換されていてもよい）およびC_{1-6}アルキルスルホニル基（当該アルキルスルホニル基は水酸基またはアミノ基により置換されていてもよい）から選択され；またはR^{56}およびR^{57}は結合する窒素原子と一緒になって、4～7員ヘテロ環を形成してもよく（当該ヘテロ環は、水酸基およびヒドロキシC_{1-6}アルキル基から選択される1～3の置換基より置換されていてもよい）；

R^{61}およびR^{62}は独立に、水素原子、C_{1-6}アルキル基およびC_{1-6}アルキルカルボニル基（当該アルキルカルボニル基は、水酸基、C_{1-3}アルコキシ基、アリール基、アミノ基、C_{1-6}アルキルアミノ基、ジ（C_{1-6}アルキル）アミノ基、およびカルボキシ基から選択される1～3の置換基により置換されていてもよい）から選択され；またはR^{61}およびR^{62}は結合する窒素原子と一緒になって、4～7員ヘテロ環を形成してもよく；

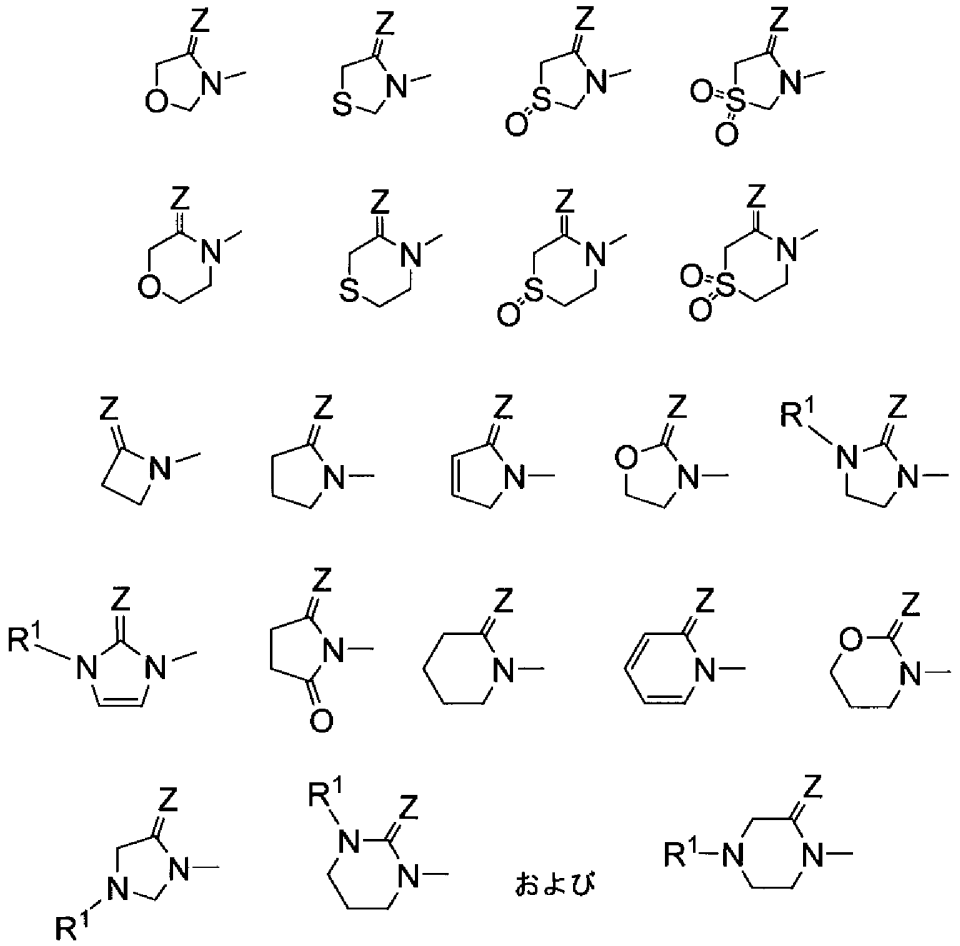
R^xおよびR^yは独立に、水素原子およびC_{1-6}アルキル基から選択され；

R^{63}およびR^{64}は独立に、水素原子およびC_{1-6}アルキル基（当該アルキル基は水酸基またはアミノ基により置換されていてもよい）から選択され；R^xおよびR^yまたはR^{63}およびR^{64}は結合する窒素原子と一緒になって、4～7員ヘテロ環を形成してもよい、請

求項1に記載の化合物、そのプロドラッグ、または製薬上許容されうるそれらの塩。

[3] Cyが、

[化2]

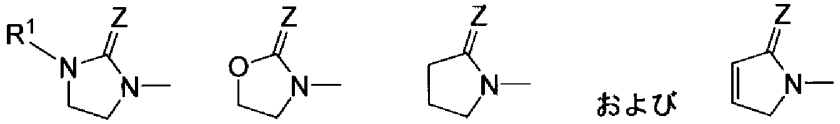


からなる群から選択されるヘテロ環であり;当該ヘテロ環は、環に含まれる炭素原子上をQ1群から選択される1以上の置換基により置換されていてもよく;

R^1は、水素原子、C_{1-8}アルキル基(当該アルキル基は、ハロゲン原子、水酸基、C_{1-6}アルコキシ基、アミノ基、C_{1-6}アルキルアミノ基、ジ(C_{1-6}アルキル)アミノ基、アリール基およびヘテロアリール基から選択される1以上の置換基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、アリールC_{1-6}アルコキシカルボニル基、アリール基またはヘテロアリール基である、請求項1または2に記載の化合物、そのプロドラッグ、または製薬上許容されうるそれらの塩。

[4] Cyが、

[化3]



からなる群から選択されるヘテロ環である、請求項3に記載の化合物、そのプロドラッグ、または製薬上許容されうるそれらの塩。

[5] Xが、アリール基であり、当該アリール基はA1群から選択される1またはそれ以上の置換基により置換されていてもよく;

A1群が、C_{1-8}アルキル基(当該アルキル基は、ハロゲン原子および$-NR^{12}R^{13}$から選択される1またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい)、ハロゲン原子、水酸基、アリール基、アミノ基(当該アミノ基は、C_{1-8}アルキル基およびアリール基から選択される1または2の置換基により窒素原子上を置換されていてもよい)、$-SR^{14}$、C_{1-6}アルコキシ基(当該アルコキシ基は、$-OR^{11}$およびハロゲン原子から選択される1以上の基により置換されていてもよい)、4～7員ヘテロ環基(当該ヘテロ環基は、C_{1-8}アルキル基から選択される1または2の置換基で置換されていてもよい)であり;ここで、

R^{11}、R^{12}、R^{13}およびR^{14}は、独立に、水素原子、C_{1-8}アルキル基およびアリール基から選択され;または、R^{12}およびR^{13}は結合する窒素と一緒になって、少なくとも1個の窒素原子を含む4～7員ヘテロ環を形成していてもよい、請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物、そのプロドラッグ、または製薬上許容されうるそれらの塩。

[6] ZがOである、請求項1～5のいずれか1項に記載の化合物、そのプロドラッグ、または製薬上許容されうるそれらの塩。

[7] Cyの環炭素原子上の置換基が、水酸基、C_{1-8}アルキル基(当該アルキル基は、水酸基、C_{1-6}アルキルアミノ基、ジ(C_{1-6}アルキル)アミノ基、少なくとも1個の窒素原子を含む4～7員ヘテロ環基(当該ヘテロ環基は、水酸基、水酸基で置換されてもよいC_{1-6}アルキル基により置換されていてもよい)、C_{1-6}アルキルカルボニルオキシ基(当該C_{1}

$_{-6}$アルキルカルボニルオキシ基は、水酸基および－(OCH$_2$CH$_2$)$_l$－OR^{73}(ここでR^{73}およびlは請求項1に定義したとおりである)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)、－OCO(OCHR^{76}CH$_2$)$_k$－OR^{75}(ここでR^{75}、R^{76}およびkは請求項1に定義したとおりである)から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい)および－CONR^{91}R^{92}から選択され;ここで、

R^{91}およびR^{92}は、それぞれ独立に、水素原子およびC$_{1-6}$アルキル基から選択され;または、R^{91}およびR^{92}は結合する窒素と一緒になって、少なくとも1個の窒素原子を含む4～7員ヘテロ環(当該ヘテロ環は、水酸基により置換されていてもよい)を形成していてもよい、請求項1～6のいずれか1項に記載の化合物、そのプロドラッグ、または製薬上許容されうるそれらの塩。

[8] Cyの環炭素原子上の置換基が、水酸基、ヒドロキシメチル基、1－ヒドロキシ－1－メチルエチル基から選択される、請求項1～7のいずれか1項に記載の化合物、そのプロドラッグ、または製薬上許容されうるそれらの塩。

[9] Cyの環炭素原子上の置換基が、－CH$_2$－OCOCH$_2$－(OCH$_2$CH$_2$)$_l$－OR^{73}(ここでR^{73}およびlは請求項1に定義したとおりである)、1または2の水酸基で置換されているプロピオニルオキシメチル基または－CH$_2$－OCO(OCHR^{76}CH$_2$)$_k$－OR^{75}(ここでR^{75}、R^{76}およびkは請求項1に定義したとおりである)である、請求項1～7のいずれか1項に記載の化合物、そのプロドラッグ、または製薬上許容されうるそれらの塩。

[10] Cyの環窒素原子上の置換基が、C$_{1-8}$アルキル基(当該アルキル基は、水酸基により置換されていてもよい)から選択される、請求項1～7のいずれか1項に記載の化合物、そのプロドラッグ、または製薬上許容されうるそれらの塩。

[11] Xがアリール基であり、当該アリール基は、ハロゲン原子、C$_{1-6}$アルキル基、ハロC$_{1-6}$アルキル基、C$_{1-6}$アルコキシ基、ハロC$_{1-6}$アルコキシ基、アリール基、および4～7員ヘテロ環基から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい、請求項1～10のいずれか1項に記載の化合物、そのプロドラッグ、または製薬上許容されうるそれらの塩。

[12] Xがアリール基であり、当該アリール基は、エチル基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、フェニル基またはモルホリニル基により置

換されていてもよい、請求項1～11のいずれか1項に記載の化合物、そのプロドラッグ、または製薬上許容されうるそれらの塩。

[13] 7－(2－オキソアゼチジン－1－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン、

7－(2－オキソピペリジン－1－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン、

7－(2－オキソ－2H－ピリジン－1－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン、

7－((R)－4－ヒドロキシ－2－オキソピロリジン－1－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン、

7－((S)－4－ヒドロキシ－2－オキソピロリジン－1－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン、

7－(4－メトキシ－2－オキソ－2, 5－ジヒドロピロール－1－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン、

7－((S)－2－ヒドロキシメチル－5－オキソピロリジン－1－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン、

7－(4－ベンジルオキシ－2－オキソ－2, 5－ジヒドロピロール－1－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン、

7－[3－(2－ヒドロキシエチル)－2－オキソイミダゾリジン－1－イル]－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン、

7－((R)－4－ヒドロキシメチル－2－オキサゾリジン－3－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン、

安息香酸(R)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1, 2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－4－イルメチル、

7－(5－クロロメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン、

7－((S)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン、

7－((R)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン、

7－(2－オキソピロリジン－1－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン、

7－((R)－2－ヒドロキシメチル－5－オキソピロリジン－1－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン、

7－(2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン、

7－(3－メチル－2－オキソ－2, 3－ジヒドロイミダゾール－1－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン、

7－((R)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－モルホリン－4－イルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン、

7－((R)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－メトキシフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン、

7－((R)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－o－トリル－2H－イソキノリン－1－オン、

7－((R)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－トリフルオロメトキシフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン、

3－ビフェニル－2－イル－7－((R)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－2H－イソキノリン－1－オン、

3－(2－エチルフェニル)－7－((R)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－2H－イソキノリン－1－オン、

3－(2, 6－ジメトキシフェニル)－7－((R)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－2H－イソキノリン－1－オン、

3－(2－フルオロフェニル)－7－((S)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－2H－イソキノリン－1－オン、

7－((S)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－トリフルオロメトキシフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン、

7－((S)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－モルホリン－4－イルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン、

7－[5－(2－ヒドロキシエチル)－2－オキソオキサゾリジン－3－イル]－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン、

7－(5－アジドメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン、

7－(5－アミノメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン、

N－{2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチル}アセトアミド、

7－(5－モルホリン－4－イルメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン、

7－[5－(4－ヒドロキシピペリジン－1－イルメチル)－2－オキソオキサゾリジン－3－イル]－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン、

7－((R)－4－ベンジルオキシメチル－3－メチル－2－オキソイミダゾリジン－1－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン、

7－((R)－4－ヒドロキシメチル－3－メチル－2－オキソイミダゾリジン－1－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン、

3－(2－エチルフェニル)－7－((S)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－2H－イソキノリン－1－オン、

7－[(S)－5－(2－ヒドロキシエチル)－2－オキソオキサゾリジン－3－イル]－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン、

7－[(S)－5－((R)－1，2－ジヒドロキシエチル)－2－オキソオキサゾリジン－3－イル]－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン、

3－{2－[2－(2－ベンジルオキシエトキシ)エトキシ]フェニル}－7－((R)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－2H－イソキノリン－1－オン、

3－{2－[2－(2－ヒドロキシエトキシ)エトキシ]フェニル}－7－((R)－5－ヒドロキ

シメチル－２－オキソオキサゾリジン－３－イル）－２Ｈ－イソキノリン－１－オン、

３－｛２－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）エトキシ］フェニル｝－７－（（Ｓ）－５－ヒドロキシメチル－２－オキソオキサゾリジン－３－イル）－２Ｈ－イソキノリン－１－オン、

３－（２，６－ビストリフルオロメチルフェニル）－７－（（Ｒ）－５－ヒドロキシメチル－２－オキソオキサゾリジン－３－イル）－２Ｈ－イソキノリン－１－オン、

７－［５－（２－ヒドロキシ－１－ヒドロキシメチルエチル）－２－オキソオキサゾリジン－３－イル］－３－（２－トリフルオロメチルフェニル）－２Ｈ－イソキノリン－１－オン、

２－オキソ－１－［１－オキソ－３－（２－トリフルオロメチルフェニル）－１，２－ジヒドロイソキノリン－７－イル］ピロリジン－３－カルボン酸エチル、

７－（３－ヒドロキシメチル－２－オキソピロリジン－１－イル）－３－（２－トリフルオロメチルフェニル）－２Ｈ－イソキノリン－１－オン、

７－（（Ｒ）－５－ヒドロキシメチル－２－オキソオキサゾリジン－３－イル）－３－（２－イソブチルフェニル）－２Ｈ－イソキノリン－１－オン、

３－（２－アリルフェニル）－７－（（Ｒ）－５－ヒドロキシメチル－２－オキソオキサゾリジン－３－イル）－２Ｈ－イソキノリン－１－オン、

７－（２－オキソ－［１，３］オキサジナン－３－イル）－３－（２－トリフルオロメチルフェニル）－２Ｈ－イソキノリン－１－オン、

７－（４－ヒドロキシ－２－オキソ－２，５－ジヒドロピロール－１－イル）－３－（２－トリフルオロメチルフェニル）－２Ｈ－イソキノリン－１－オン、

１－［１－オキソ－３－（２－トリフルオロメチルフェニル）－１，２－ジヒドロイソキノリン－７－イル］ピロリジン－２，５－ジオン、

２－オキソ－３－［１－オキソ－３－（２－トリフルオロメチルフェニル）－１，２－ジヒドロイソキノリン－７－イル］オキサゾリジン－５－カルボン酸エチル、

２－オキソ－３－［１－オキソ－３－（２－トリフルオロメチルフェニル）－１，２－ジヒドロイソキノリン－７－イル］オキサゾリジン－５－カルボン酸メチル、

７－［５－（１－ヒドロキシ－１－メチルエチル）－２－オキソオキサゾリジン－３－イル］－３－（２－トリフルオロメチルフェニル）－２Ｈ－イソキノリン－１－オン、

２－オキソ－３－［１－オキソ－３－（２－トリフルオロメチルフェニル）－１，２－ジヒド

ロイソキノリン－７－イル]オキサゾリジン－５－カルボン酸、

２－オキソ－３－[１－オキソ－３－(２－トリフルオロメチルフェニル)－１，２－ジヒドロイソキノリン－７－イル]オキサゾリジン－５－カルボン酸アミド、

２－オキソ－３－[１－オキソ－３－(２－トリフルオロメチルフェニル)－１，２－ジヒドロイソキノリン－７－イル]オキサゾリジン－５－カルボン酸メチルアミド、

２－オキソ－３－[１－オキソ－３－(２－トリフルオロメチルフェニル)－１，２－ジヒドロイソキノリン－７－イル]オキサゾリジン－５－カルボン酸ジメチルアミド、

２－オキソ－３－[１－オキソ－３－(２－トリフルオロメチルフェニル)－１，２－ジヒドロイソキノリン－７－イル]オキサゾリジン－５－カルボン酸(２－ヒドロキシエチル)アミド、

７－[５－(モルホリン－４－カルボニル)－２－オキソオキサゾリジン－３－イル]－３－(２－トリフルオロメチルフェニル)－２Ｈ－イソキノリン－１－オン、

７－[５－(４－ヒドロキシピペリジン－１－カルボニル)－２－オキソオキサゾリジン－３－イル]－３－(２－トリフルオロメチルフェニル)－２Ｈ－イソキノリン－１－オン、

７－[(S)－５－(１－ヒドロキシ－１－メチルエチル)－２－オキソオキサゾリジン－３－イル]－３－(２－トリフルオロメチルフェニル)－２Ｈ－イソキノリン－１－オン、

７－[(R)－５－(１－ヒドロキシ－１－メチルエチル)－２－オキソオキサゾリジン－３－イル]－３－(２－トリフルオロメチルフェニル)－２Ｈ－イソキノリン－１－オン、

(S)－２－オキソ－３－[１－オキソ－３－(２－トリフルオロメチルフェニル)－１，２－ジヒドロイソキノリン－７－イル]オキサゾリジン－５－カルボン酸アミド、

(R)－２－オキソ－３－[１－オキソ－３－(２－トリフルオロメチルフェニル)－１，２－ジヒドロイソキノリン－７－イル]オキサゾリジン－５－カルボン酸アミド、

７－[(S)－５－(４－ヒドロキシピペリジン－１－カルボニル)－２－オキソオキサゾリジン－３－イル]－３－(２－トリフルオロメチルフェニル)－２Ｈ－イソキノリン－１－オン、

７－[(R)－５－(４－ヒドロキシピペリジン－１－カルボニル)－２－オキソオキサゾリジン－３－イル]－３－(２－トリフルオロメチルフェニル)－２Ｈ－イソキノリン－１－オン、

7－[(R)－5－(2－メトキシエトキシメチル)－2－オキソオキサゾリジン－3－イル]－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン、

7－((R)－5－メトキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン、

7－{(R)－5－[2－(2－メトキシエトキシ)エトキシメチル]－2－オキソオキサゾリジン－3－イル}－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン、

7－[(R)－5－(2－モルホリン－4－イルエトキシメチル)－2－オキソオキサゾリジン－3－イル]－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン、

7－((R)－5－ベンジルオキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン、

7－((S)－2－オキソ－5－ピペリジン－1－イルメチルオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン、

7－[(S)－5－((S)－2－ヒドロキシメチルピロリジン－1－イルメチル)－2－オキソオキサゾリジン－3－イル]－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン、

7－[(S)－5－((S)－3－ヒドロキシピペリジン－1－イルメチル)－2－オキソオキサゾリジン－3－イル]－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン、

7－[(S)－5－((R)－3－ヒドロキシピペリジン－1－イルメチル)－2－オキソオキサゾリジン－3－イル]－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン、

7－[(S)－5－((R)－2－ヒドロキシメチルピロリジン－1－イルメチル)－2－オキソオキサゾリジン－3－イル]－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン、

7－[(S)－5－(4－ヒドロキシメチルピペリジン－1－イルメチル)－2－オキソオキサゾリジン－3－イル]－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1

－オン、

7－[(S)－5－(4－メトキシピペリジン－1－イルメチル)－2－オキソオキサゾリジン－3－イル]－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン、

7－((S)－5－モルホリン－4－イルメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン、

7－[(S)－(4－ヒドロキシピペリジン－1－イルメチル)－2－オキソオキサゾリジン－3－イル]－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン、

N－{(R)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチル}メタンスルホンアミド、

エタンスルホン酸{(R)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチル}アミド、

プロパン－1－スルホン酸{(R)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチル}アミド、

プロパン－2－スルホン酸{(R)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチル}アミド、

ペンタン－1－スルホン酸{(R)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチル}アミド、

N－{(R)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチル}ベンゼンスルホンアミド、

エテンスルホン酸{(R)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチル}ア

ミド、

2－ヒドロキシエタンスルホン酸{(R)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチル}}アミド、

7－((R)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－プロピルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン、

7－((R)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－[2－(2－メチルアリル)フェニル]－2H－イソキノリン－1－オン、

7－((R)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－プロポキシフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン、

7－((R)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－[2－(2－メトキシエトキシ)フェニル]－2H－イソキノリン－1－オン、

3－(2－エトキシフェニル)－7－((R)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－2H－イソキノリン－1－オン、

3－[2－(2，3－ジヒドロキシ－2－メチルプロピル)フェニル]－7－((R)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－2H－イソキノリン－1－オン、

7－((R)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－[2－(2－ヒドロキシプロピル)フェニル]－2H－イソキノリン－1－オン、

3－(1－エチル－1H－ベンゾイミダゾール－2－イル)－7－((R)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－2H－イソキノリン－1－オン、

7－((R)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－メチルスルファニルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン、

7－((R)－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－メタンスルホニルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン、

7－(4－ヒドロキシ－5－ヒドロキシメチル－2－オキソオキサゾリジン－3－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン、

7－[(S)－5－((S)－1，2－ジヒドロキシエチル)－2－オキソオキサゾリジン－3－イル]－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン、

シクロプロパンスルホン酸{(R)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチル}アミド、

7－(4－ヒドロキシメチル－2－オキソピロリジン－1－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン、

7－((S)－3－ヒドロキシ－2－オキソピロリジン－1－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン、

2－オキソ－1－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]ピロリジン－3－カルボン酸ジメチルアミド、

7－(3－モルホリン－4－イルメチル－2－オキソピロリジン－1－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン、

7－(2－オキソ－3－ピペリジン－1－イルメチルピロリジン－1－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン、

7－[3－(4－ヒドロキシピペリジン－1－イルメチル)－2－オキソピロリジン－1－イル]－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン、

7－((3R，4R)－3，4－ジヒドロキシ－2－オキソピロリジン－1－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン、

7－(5－ヒドロキシメチル)－3－メチル－2－オキソイミダゾリジン－1－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン、

7－((R)－4－ベンジルオキシメチル－2－オキソイミダゾリジン－1－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン、

7－((R)－4－ヒドロキシメチル－2－オキソイミダゾリジン－1－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン、

7－(3－メチル－2－オキソテトラヒドロピリミジン－1－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－1－オン、

3－オキソ－4－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]ピペラジン－1－カルボン酸ベンジル、

7－(2－オキソピペラジン－1－イル)－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－2H

－イソキノリン－１－オン、

７－［(R)－５－((S)－１，２－ジヒドロキシエチル)－２－オキソオキサゾリジン－３－イル］－３－(２－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－１－オン、

７－［(R)－５－((R)－１，２－ジヒドロキシエチル)－２－オキソオキサゾリジン－３－イル］－３－(２－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－１－オン、

７－(５，５－ビスヒドロキシメチル－２－オキソオキサゾリジン－３－イル)－３－(２－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－１－オン、

７－［３－(２－ヒドロキシエチル)－５－オキソイミダゾリジン－１－イル］－３－(２－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－１－オン、

７－((R)－５－ヒドロキシメチル－２－オキソオキサゾリジン－３－イル)－３－(３－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－１－オン、

７－((R)－５－ヒドロキシメチル－２－オキソオキサゾリジン－３－イル)－３－ナフタレン－１－イル－2H－イソキノリン－１－オン、

３－フラン－２－イル－７－((R)－５－ヒドロキシメチル－２－オキソオキサゾリジン－３－イル)－2H－イソキノリン－１－オン、

７－((R)－５－ヒドロキシメチル－２－オキソオキサゾリジン－３－イル)－３－チオフェン－２－イル－2H－イソキノリン－１－オン、

７－((S)－５－ジメチルアミノメチル－２－オキソオキサゾリジン－３－イル)－３－(２－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－１－オン、

７－［(S)－５－(１－ヒドロキシ－１－ビニルアリル)－２－オキソオキサゾリジン－３－イル］－３－(２－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－１－オン、

７－((R)－５－ヒドロキシメチル－２－オキソオキサゾリジン－３－イル)－３－(４－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－１－オン、

７－((R)－５－ヒドロキシメチル－２－オキソオキサゾリジン－３－イル)－３－(３－メチルチオフェン－２－イル)－2H－イソキノリン－１－オン、

７－(３－オキソモルホリン－４－イル)－３－(２－トリフルオロメチルフェニル)－2H－イソキノリン－１－オン、

メチルアミノ酢酸　(R)－２－オキソ－３－［１－オキソ－３－(２－トリフルオロメチル

フェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル、

アミノ酢酸 (R)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル、

(S)－2－アミノプロピオン酸 (R)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル、

(S)－ピロリジン－2－カルボン酸 (R)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル、

(S)－2－アミノブタン酸 (R)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル、

(S)－2－アミノペンタン酸 (R)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル、

(S)－2－アミノ－4－メチル－ペンタン酸 (R)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル、

(2S，3S)－2－アミノ－3－メチルペンタン酸 (R)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル、

(S)－2－アミノ－3－メチル－ブタン酸 (R)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル、

(S)－2－アミノヘキサン酸 (R)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イ

ルメチルエステル、

ジメチルアミノ酢酸 (R)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル、

3－アミノプロピオン酸 (R)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル、

(S)－2－アミノ－3－フェニルプロピオン酸 (R)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル、

4－アミノブタン酸 (R)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル、

3－メチルアミノプロピオン酸 (R)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル、

3－ジメチルアミノプロピオン酸 (R)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル、

3－{(R)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメトキシカルボニル}プロピオン酸、

2－{(R)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメトキシカルボニル}安息香酸、

2－アミノエチルサクシナミン酸 (R)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル、

メチルアミノ酢酸 (S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1, 2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル、

ジメチルアミノ酢酸 (S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1, 2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル、

(S)－2－アミノ－3－メチルブタン酸 (S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1, 2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル、

2－アミノ－2－メチルプロピオン酸 (R)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－トリフルオロメチルフェニル]－1, 2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル、

2－メチル－2－(メチルアミノ)プロピオン酸 (R)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1, 2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル、

1－アミノ－シクロペンタンカルボン酸 (R)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1, 2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル、

リン酸 ジベンジルエステル (R)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1, 2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]－オキサゾリジン－5－イルメチルエステル、

3－{(S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1, 2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメトキシカルボニル}プロピオン酸、

2－{(S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1, 2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメトキシカルボニル}安息香酸、

3－{(R)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1

，２－ジヒドロイソキノリン－７－イル]オキサゾリジン－５－イルメトキシカルボニル}ブタン酸、

(Z)－３－{(R)－２－オキソ－３－[１－オキソ－３－(２－トリフルオロメチルフェニル)－１，２－ジヒドロイソキノリン－７－イル]オキサゾリジン－５－イルメトキシカルボニル}アクリル酸、

２－(１－メチル－１－{(S)－２－オキソ－３－[１－オキソ－３－(２－トリフルオロメチルフェニル)－１，２－ジヒドロイソキノリン－７－イル]オキサゾリジン－５－イルエトキシカルボニル}プロピオン酸、

２－(１－メチル－１－{(S)－２－オキソ－３－[１－オキソ－３－(２－トリフルオロメチルフェニル)－１，２－ジヒドロイソキノリン－７－イル]オキサゾリジン－５－イルエトキシカルボニル}安息香酸、

(S)－２－アミノコハク酸　１－{(R)－２－オキソ－３－[１－オキソ－３－(２－トリフルオロメチルフェニル)－１，２－ジヒドロイソキノリン－７－イル]－オキサゾリジン－５－イルメチル}エステル、

(S)－２－アミノ－３－ヒドロキシプロピオン酸　(R)－２－オキソ－３－[１－オキソ－３－(２－トリフルオロメチルフェニル)－１，２－ジヒドロイソキノリン－７－イル]オキサゾリジン－５－イルメチルエステル、

(2S，3R)－２－アミノ－３－ヒドロキシブタン酸　(R)－２－オキソ－３－[１－オキソ－３－(２－トリフルオロメチルフェニル)－１，２－ジヒドロイソキノリン－７－イル]オキサゾリジン－５－イルメチルエステル、

(Z)－３－{(S)－２－オキソ－３－[１－オキソ－３－(２－トリフルオロメチルフェニル)－１，２－ジヒドロイソキノリン－７－イル]オキサゾリジン－５－イルメトキシカルボニル}アクリル酸、

３－{(S)－２－オキソ－３－[１－オキソ－３－(２－トリフルオロメチルフェニル)－１，２－ジヒドロイソキノリン－７－イル]オキサゾリジン－５－イルメトキシカルボニル}ブタン酸、

２－(１－メチル－１－{(S)－２－オキソ－３－[１－オキソ－３－(２－トリフルオロメチルフェニル)－１，２－ジヒドロイソキノリン－７－イル]オキサゾリジン－５－イルエト

キシカルボニル}ブタン酸、

3－{(S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1,2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメトキシカルボニル}－(S)－2－ヒドロキシプロピオン酸、

3－{(S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1,2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメトキシカルボニル}エタン酸、

(R)－2,3－ジヒドロキシプロピオン酸 (S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1,2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル、

3－ヒドロキシー2－ヒドロキシメチルー2－メチルプロピオン酸 (S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1,2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル、

3－ヒドロキシー2,2－ビスヒドロキシメチルプロピオン酸 (S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1,2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル、

(2－アミノアセチル)メチルアミノ酢酸 (S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1,2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル、

2－アミノアセチルアミノ酢酸 (S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1,2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル、

(S)－2－[(S)－2－アミノー3－(1H－インドール－3－イル)－プロピオニルアミノ]－ペンタン二酸 5－{(S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1,2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチル}エステル、

[2－(2－ヒドロキシエトキシ)エチル]カルバミン酸 (S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1,2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]

オキサゾリジン－５－イルメチルエステル、

(2, 3－ジヒドロキシプロピル)カルバミン酸(R)－２－オキソ－３－[１－オキソ－３－(２－トリフルオロメチルフェニル)－１, ２－ジヒドロイソキノリン－７－イル]オキサゾリジン－５－イルメチルエステル、

(2, 3－ジヒドロキシプロピル)カルバミン酸 (S)－２－オキソ－３－[１－オキソ－３－(２－トリフルオロメチルフェニル)－１, ２－ジヒドロイソキノリン－７－イル]オキサゾリジン－５－イルメチルエステル、

(２－ヒドロキシー１－ヒドロキシメチルエチル)カルバミン酸 (S)－２－オキソ－３－[１－オキソ－３－(２－トリフルオロメチルフェニル)－１, ２－ジヒドロイソキノリン－７－イル]オキサゾリジン－５－イルメチルエステル、

[(2R, 3S)―2, 3, 4－トリヒドロキシブチル]カルバミン酸 (S)－２－オキソ－３－[１－オキソ－３－(２－トリフルオロメチルフェニル)－１, ２－ジヒドロイソキノリン－７－イル]オキサゾリジン－５－イルメチルエステル、

[(2S, 3R, 4R, 5R)－2, 3, 4, 5, 6－ペンタヒドロキシヘキシル]カルバミン酸 (S)－２－オキソ－３－[１－オキソ－３－(２－トリフルオロメチルフェニル)－１, ２－ジヒドロイソキノリン－７－イル]オキサゾリジン－５－イルメチルエステル、

[(R)－２－オキソ－３－[１－オキソ－３－(２－トリフルオロメチルフェニル)－１, ２－ジヒドロイソキノリン－７－イル]オキサゾリジン－５－イルメトキシカルボニルアミノ]酢酸 エチルエステル、

炭酸 エチルエステル (R)－２－オキソ－３－[１－オキソ－３－(２－トリフルオロメチルフェニル)－１, ２－ジヒドロイソキノリン－７－イル]オキサゾリジン－５－イルメチルエステル、

ニコチン酸 (S)－２－オキソ－３－[１－オキソ－３－(２－トリフルオロメチルフェニル)－１, ２－ジヒドロイソキノリン－７－イル]オキサゾリジン－５－イルメチルエステル、

アセトキシ酢酸 (S)－２－オキソ－３－[１－オキソ－３－(２－トリフルオロメチルフェニル)－１, ２－ジヒドロイソキノリン－７－イル]オキサゾリジン－５－イルメチルエステル、

(2－メトキシエトキシ)酢酸 (S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル、

[2－(2－メトキシエトキシ)エトキシ]酢酸 (S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル、

[2－(2－{2－[2－(2－メトキシエトキシ)エトキシ]エトキシ}エトキシ)エトキシ]酢酸 (S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル、

{2－[2－(2－メトキシエトキシ)エトキシ]エトキシ}酢酸 (S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル、

(2ー{2－[2－(2－メトキシエトキシ)エトキシ]エトキシ}エトキシ)酢酸 (S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル、

{2－[2－(2－{2－[2－(2－メトキシエトキシ)エトキシ]エトキシ}エトキシ)エトキシ]エトキシ}酢酸 (S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル、

[2－(2－ヒドロキシエトキシ)エトキシ]酢酸 (S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル、

{2－[2－(2－ヒドロキシエトキシ)エトキシ]エトキシ}酢酸 (S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル、

[2－(2－{2－[2－(2－ヒドロキシエトキシ)エトキシ]エトキシ}エトキシ)エトキシ]酢酸 (S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル、

{2－[2－(2－{2－[2－(2－ヒドロキシエトキシ)エトキシ]エトキシ}エトキシ)エトキシ]エトキシ}酢酸 (S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル、

炭酸 2－[2－(2－メトキシー1－メチルエトキシ)－1－メチルエトキシ]－1－メチルエチルエステル (S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル、

炭酸 2－(2－ヒドロキシエトキシ)エチルエステル (S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル、

炭酸 2－[2－(2－ヒドロキシエトキシ)エトキシ]エチルエステル (S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル、

炭酸 2－{2－[2－(2－ヒドロキシエトキシ)エトキシ]エトキシ}エチルエステル (S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル、

炭酸 2－[2－(2－{2－[2－(2－ヒドロキシエトキシ)エトキシ]エトキシ}エトキシ)エトキシ]エチルエステル (S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル、

炭酸 (S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル 1，4，7，10－テトラオキサシクロドデクー2－イルメチルエステル、

炭酸 2－(2－ヒドロキシー1－ヒドロキシメチルエトキシ)エチルエステル (S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル、

炭酸 2－{2－[2－(2－{2－[2－(2－[2－[2－(2－ヒドロキシエトキシ)エトキシ

]エトキシ]エトキシ)エトキシ]エトキシ}エトキシ)エトキシ]エトキシ}エチルエステル （S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル、

炭酸 2－{2－[2－(2－{2－[2－(2－[2－[2－(2－メトキシエトキシ)エトキシ]エトキシ]エトキシ)エトキシ]エトキシ}エトキシ)エトキシ]エトキシ}エチルエステル (S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル、

炭酸 2－[2－(2－ヒドロキシエトキシ)エトキシ]－1―[2－(2－ヒドロキシエトキシ)エトキシメチル]エチルエステル (S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル、

炭酸 2－[2－(2－ヒドロキシエトキシ)エトキシ]－1－[2－[2－(2－ヒドロキシエトキシ)エトキシ]－1―[2－(2－ヒドロキシエトキシ)エトキシメチル]エトキシメチル]エチルエステル (S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル、

炭酸 2－(2－ヒドロキシエトキシ)－1－(2－ヒドロキシエトキシメチル)エチルエステル (S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル、

炭酸 2－{2－[2－(2－ヒドロキシエトキシ)エトキシ]エトキシ}－1－{2－[2－(2－ヒドロキシエトキシ)エトキシ]エトキシメチル}エチルエステル (S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル、

炭酸 2－{2－[2－(2－[2－[2－(2－ヒドロキシエトキシ)エトキシ]エトキシ]エトキシ)エトキシ]エトキシ}エチルエステル (S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル、

炭酸 2－(2－{2－[2－(2－[2－[2－(2－ヒドロキシエトキシ)エトキシ]エトキシ]

エトキシ)エトキシ]エトキシ}エトキシ)エチルエステル　(S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル、

炭酸　2－[2－(2－{2－[2－(2－[2－[2－(2－ヒドロキシエトキシ)エトキシ]エトキシ]エトキシ)エトキシ]エトキシ}エトキシ)エトキシ]エチルエステル　(S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル、

(2－{2－[2－(2－[2－[2－(2－[2－[2－(2－メトキシ-エトキシ)エトキシ]エトキシ]エトキシ)エトキシ]エトキシ]エトキシ)エトキシ]エトキシ)酢酸　(S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]－オキサゾリジン－5－イルメチル エステル、

アミノ酢酸　1－メチル－1－{(S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イル}エチルエステル、

メチルアミノ酢酸　1－メチル－1－{(S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イル}エチルエステル、

ジメチルアミノ酢酸　1－メチル－1－{(S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イル}エチルエステル、

4－アミノブタン酸　1－メチル－1－{(S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イル}エチルエステル、

(S)－2－アミノプロピオン酸　1－メチル－1－{(S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イル}エチルエステル、

(S)－2－アミノ－3－メチルブタン酸　1－メチル－1－{(S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イ

ル]オキサゾリジン－５－イル}エチルエステル、

(S)－ピロリジン－２－カルボン酸　１－メチル－１－{(S)－２－オキソ－３－[１－オキソ－３－(２－トリフルオロメチルフェニル)－１，２－ジヒドロイソキノリン－７－イル]オキサゾリジン－５－イル}エチルエステル、

[(２－アミノアセチル)メチルアミノ]酢酸　１－メチル－１－{(S)－２－オキソ－３－[１－オキソ－３－(２－トリフルオロメチルフェニル)－１，２－ジヒドロイソキノリン－７－イル]オキサゾリジン－５－イル}エチルエステル、

(S)－１－(２－アミノアセチル)ピロリジン－２－カルボン酸　１－メチル－１－{(S)－２－オキソ－３－[１－オキソ－３－(２－トリフルオロメチルフェニル)－１，２－ジヒドロイソキノリン－７－イル]オキサゾリジン－５－イル}エチルエステル、

(E)－３－{(R)－２－オキソ－３－[１－オキソ－３－(２－トリフルオロメチルフェニル)－１，２－ジヒドロイソキノリン－７－イル]オキサゾリジン－５－イルメトキシカルボニル}アクリル酸、

(S)－２－アミノペンタン二酸　１－{(R)－２－オキソ－３－[１－オキソ－３－(２－トリフルオロメチルフェニル)－１，２－ジヒドロイソキノリン－７－イル]オキサゾリジン－５－イルメチル}エステル、

(2S，3R，4S，5R)－３，４，５，６－テトラヒドロキシテトラヒドロピラン－２－カルボン酸　(S)－２－オキソ－３－[１－オキソ－３－(２－トリフルオロメチルフェニル)－１，２－ジヒドロイソキノリン－７－イル]オキサゾリジン－５－イルメチルエステル、

(２－{２－[２－(２－{２－[２－(２－メトキシエトキシ)エトキシ]エトキシ}エトキシ)エトキシ]エトキシ}エトキシ)酢酸　(S)－２－オキソ－３－[１－オキソ－３－(２－トリフルオロメチルフェニル)－１，２－ジヒドロイソキノリン－７－イル]オキサゾリジン－５－イルメチルエステル、

[２－(２－{２－[２－(２－{２－[２－(２－メトキシエトキシ)エトキシ]エトキシ}エトキシ)エトキシ]エトキシ}エトキシ)エトキシ]酢酸　(S)－２－オキソ－３－[１－オキソ－３－(２－トリフルオロメチルフェニル)－１，２－ジヒドロイソキノリン－７－イル]オキサゾリジン－５－イルメチルエステル、

{２－[２－(２－{２－[２－(２－{２－[２－(２－メトキシエトキシ)エトキシ]エトキシ}

エトキシ)エトキシ]エトキシ}エトキシ)エトキシ]エトキシ}酢酸 (S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1,2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル、

[2－(2－{2－[2－(2－{2－[2－(2－{2－[2－(2－メトキシエトキシ)エトキシ]エトキシ}エトキシ)エトキシ]エトキシ}エトキシ)エトキシ]エトキシ}エトキシ)エトキシ]酢酸 (S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1,2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]－オキサゾリジン－5－イルメチルエステル、

{2－[2－(2－{2－[2－(2－{2－[2－(2－{2－[2－(2－メトキシエトキシ)エトキシ]エトキシ}エトキシ)エトキシ]エトキシ}エトキシ)エトキシ]エトキシ}エトキシ)エトキシ]エトキシ}酢酸 (S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1,2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]－オキサゾリジン－5－イルメチルエステル、

炭酸 2－[2－(2－{2－[2－(2－{2－[2－(2－{2－[2－(2－メトキシエトキシ)エトキシ]エトキシ}エトキシ)エトキシ]エトキシ}エトキシ)エトキシ]エトキシ}エトキシ)エトキシ]エチルエステル (S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1,2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル、

炭酸 2－(2－{2－[2－(2－{2－[2－(2－{2－[2－(2－メトキシエトキシ)エトキシ]エトキシ}エトキシ)エトキシ]エトキシ}エトキシ)エトキシ]エトキシ}エトキシ)エチルエステル (S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1,2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル、

炭酸 2－[2－(2－{2－[2－(2－{2－[2－(2－メトキシエトキシ)エトキシ]エトキシ}エトキシ)エトキシ]エトキシ}エトキシ)エトキシ]エチルエステル (S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1,2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル、

炭酸 2－(2－{2－[2－(2－{2－[2－(2－メトキシエトキシ)エトキシ]エトキシ}エトキシ)エトキシ]エトキシ}エトキシ)エチルエステル (S)－2－オキソ－3－[1－

オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル、

炭酸 2－{2－[2－(2－{2－[2－(2－メトキシエトキシ)エトキシ]エトキシ}エトキシ)エトキシ]エトキシ}エチルエステル (S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル、

炭酸 2－[2－(2－{2－[2－(2－メトキシエトキシ)エトキシ]エトキシ}エトキシ)エトキシ]エチルエステル (S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル、

炭酸 2－(2－{2－[2－(2－メトキシエトキシ)エトキシ]エトキシ}エトキシ)エチルエステル (S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル、

炭酸 2－{2－[2－(2－メトキシエトキシ)エトキシ]エトキシ}エチルエステル (S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル、

炭酸 2－ [2－(2－メトキシエトキシ)エトキシ]エチルエステル (S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル、

炭酸 2－(2－メトキシエトキシ)エチルエステル (S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル、

炭酸 2－メトキシエチルエステル (S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル、

(2－{2－[2－(2－{2－[2－(2－ヒドロキシエトキシ)エトキシ]エトキシ}エトキシ)エトキシ]エトキシ}エトキシ)酢酸 (S)－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－(2－トリフルオロメチルフェニル)－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5

－イルメチルエステル、

［2－（2－{2－［2－（2－{2－［2－（2－ヒドロキシエトキシ）エトキシ］エトキシ}エトキシ）エトキシ］エトキシ}エトキシ）エトキシ］酢酸　（S）－2－オキソ－3－［1－オキソ－3－（2－トリフルオロメチルフェニル）－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル］オキサゾリジン－5－イルメチルエステル、

{2－［2－（2－{2－［2－（2－{2－［2－（2－ヒドロキシエトキシ）エトキシ］エトキシ}エトキシ）エトキシ］エトキシ}エトキシ）エトキシ］エトキシ}酢酸　（S）－2－オキソ－3－［1－オキソ－3－（2－トリフルオロメチルフェニル）－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル］オキサゾリジン－5－イルメチルエステル、

（2－{2－［2－（2－{2－［2－（2－{2－［2－（2－ヒドロキシエトキシ）エトキシ］エトキシ}エトキシ）エトキシ］エトキシ}エトキシ）エトキシ］エトキシ}エトキシ）酢酸　（S）－2－オキソ－3－［1－オキソ－3－（2－トリフルオロメチルフェニル）－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル］オキサゾリジン－5－イルメチルエステル、

［2－（2－{2－［2－（2－{2－［2－（2－{2－［2－（2－ヒドロキシエトキシ）エトキシ］エトキシ}エトキシ）エトキシ］エトキシ}エトキシ）エトキシ］エトキシ}エトキシ）エトキシ］酢酸　（S）－2－オキソ－3－［1－オキソ－3－（2－トリフルオロメチルフェニル）－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル］オキサゾリジン－5－イルメチルエステル、

（2－［2－（2－{2－［2－（2－{2－［2－（2－{2－［2－（2－ヒドロキシエトキシ）エトキシ］エトキシ}エトキシ）エトキシ］エトキシ}エトキシ）エトキシ］エトキシ}エトキシ）エトキシ］］エトキシ）酢酸　（S）－2－オキソ－3－［1－オキソ－3－（2－トリフルオロメチルフェニル）－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル］オキサゾリジン－5－イルメチルエステル、

炭酸　2－（2－{2－［2－（2－{2－［2－（2－{2－［2－（2－ヒドロキシエトキシ）エトキシ］エトキシ}エトキシ）エトキシ］エトキシ}エトキシ）エトキシ］エトキシ}エトキシ）エチルエステル　（S）－2－オキソ－3－［1－オキソ－3－（2－トリフルオロメチルフェニル）－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル］オキサゾリジン－5－イルメチルエステル、および

炭酸　2－［2－（2－{2－［2－（2－{2－［2－（2－{2－［2－（2－ヒドロキシエトキ

シ）エトキシ]エトキシ}エトキシ）エトキシ]エトキシ}エトキシ）エトキシ]エトキシ}エトキシ）エトキシ]エチルエステル　（S）－2－オキソ－3－[1－オキソ－3－（2－トリフルオロメチルフェニル）－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]オキサゾリジン－5－イルメチルエステル

から選択される、請求項1に記載の化合物、そのプロドラッグ、または製薬上許容されうるそれらの塩。

[14] 請求項1～13のいずれか1項に記載の化合物、そのプロドラッグ、または製薬上許容されうるそれらの塩を有効成分とする医薬組成物。

[15] 請求項1～13のいずれか1項に記載の化合物、そのプロドラッグ、または製薬上許容されうるそれらの塩を有効成分とする悪性腫瘍の治療剤または予防剤。

[16] 悪性腫瘍が固形癌である請求項15に記載の治療剤または予防剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2006/303180

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
C07D401/04(2006.01), ***A61K31/4725***(2006.01), ***A61K31/5377***(2006.01), ***A61P35/00***(2006.01), ***C07D413/04***(2006.01)

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)
C07D401/00-14, A61K31/00-80, A61P35/00, C07D413/00-14

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2006
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2006 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2006

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAplus(STN), REGISTRY(STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 4942163 A (E.I.Du Pont de Nemours and Co.), 17 July, 1990 (17.07.90), Full text (Family: none)	1-16
A	Won-Jea Cho et al., "Synthesis and biological evaluation of 3-arylisoquinolines as antitumor agents", Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, Vol.8, pages 41 to 46 (1998)	1-16
A	Won-Jea Cho et al., "Molecular modeling of 3-arylisoquinoline antitumor agents active against A-549.A comparative molecular field analysis study", Bioorganic & Medicinal Chemistry, Vol.10, pages 2953 to 2961 (2002)	1-16

☒ 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	Date of mailing of the international search report
23 May, 2006 (23.05.06)	30 May, 2006 (30.05.06)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2006/303180

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,A	WO 2005/075431 A1 (Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.), 18 August, 2005 (18.08.05), Claims 1, 4; examples 79, 105 (Family: none)	1-16
P,A	WO 2005/075432 A1 (Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.), 18 August, 2005 (18.08.05), Full text (Family: none)	1-16

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２００６／３０３１８０

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　*C07D401/04*(2006.01)，*A61K31/4725*(2006.01)，*A61K31/5377*(2006.01)，*A61P35/00*(2006.01)，*C07D413/04*(2006.01)

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.Cl.　C07D401/00-14，A61K31/00-80，A61P35/00，C07D413/00-14

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	１９２２－１９９６年
日本国公開実用新案公報	１９７１－２００６年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２００６年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２００６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(STN)，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
A	US 4942163 A (E.I.Du Pont de Nemours and Company) 1990.07.17　文献全体 ファミリー無し	1-16
A	Won-Jea Cho et al.，“Synthesis and biological evaluation of 3-arylisoquinolines as antitumor agents”， Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, Vol.8 pp.41-46 (1998)	1-16

☑　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 ２３．０５．２００６	国際調査報告の発送日 ３０．０５．２００６
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ） 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）　４Ｃ　９７３７ 高岡　裕美 電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４５２

Ｃ（続き）．　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
A	Won-Jea Cho et al., “Molecular modeling of 3-arylisoquinoline antitumor agents active against A-549.A comparative molecular field analysis study”, Bioorganic & Medicinal Chemistry, Vol.10 pp.2953-2961 (2002)	1-16
PA	WO 2005/075431 A1 (中外製薬株式会社) 2005.08.18　請求項1,4及び実施例79,105参照 ファミリー無し	1-16
PA	WO 2005/075432 A1 (中外製薬株式会社) 2005.08.18　文献全体 ファミリー無し	1-16