

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5235887号  
(P5235887)

(45) 発行日 平成25年7月10日 (2013. 7. 10)

(24) 登録日 平成25年4月5日 (2013. 4. 5)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 217/24 (2006. 01)

A 6 1 P 43/00 (2006. 01)

A 6 1 P 9/12 (2006. 01)

A 6 1 P 9/10 (2006. 01)

A 6 1 P 9/00 (2006. 01)

C O 7 D 217/24 C S P

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 9/12

A 6 1 P 9/10 1 O 1

A 6 1 P 9/00

請求項の数 10 (全 113 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2009-529306 (P2009-529306)  
 (86) (22) 出願日 平成19年9月13日 (2007. 9. 13)  
 (65) 公表番号 特表2010-504342 (P2010-504342A)  
 (43) 公表日 平成22年2月12日 (2010. 2. 12)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2007/078343  
 (87) 国際公開番号 W02008/036540  
 (87) 国際公開日 平成20年3月27日 (2008. 3. 27)  
 審査請求日 平成22年7月2日 (2010. 7. 2)  
 (31) 優先権主張番号 60/826, 284  
 (32) 優先日 平成18年9月20日 (2006. 9. 20)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)  
 (31) 優先権主張番号 60/864, 484  
 (32) 優先日 平成18年11月6日 (2006. 11. 6)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 511141700  
 アエリー ファーマシューティカルズ インコーポレイテッド  
 アメリカ合衆国 ノースカロライナ州 2  
 7709 リサーチ トライアングル パーク キット クリーク ロード 702  
 O ビーオーボックス 12320 スイート 270  
 (74) 代理人 100092093  
 弁理士 辻居 幸一  
 (74) 代理人 100082005  
 弁理士 熊倉 禎男  
 (74) 代理人 100084663  
 弁理士 箱田 篤

最終頁に続く

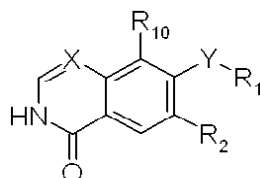
(54) 【発明の名称】 R h o キナーゼ阻害剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 ( I ) の化合物、または、式 ( I ) の化合物の互変異性体もしくは塩。

【化 4】



( I )

(式中、R<sub>1</sub>は、

C<sub>3-8</sub>シクロアルキル、C<sub>3-8</sub>シクロアルキルC<sub>1-6</sub>アルキル、ハロC<sub>1-6</sub>アルキル、アミノC<sub>1-6</sub>アルキル、ヒドロキシC<sub>1-6</sub>アルキル、アリール、アリールC<sub>1-6</sub>アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールC<sub>1-6</sub>アルキル、ヘテロシクリル、-C<sub>1-3</sub>アルキルOアリール、-C(H)<sub>0-1</sub>(C<sub>1-6</sub>アルキル)<sub>1-2</sub>アリール、-CH(OH)アリール、-C(OH)(CH<sub>3</sub>)アリール、-CH[OC(O)C<sub>1-6</sub>アルキル]アリール、-CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>アリール、-CH<sub>2</sub>OC(O)C<sub>1-6</sub>アルキル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>S(O)<sub>0-2</sub>アリール、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>S(O)<sub>0-2</sub>C<sub>1-6</sub>アルキル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>CO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>アルキル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>NHC<sub>1-6</sub>アルキル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>NHC<sub>1-6</sub>アルキルC<sub>3-8</sub>シクロアルキル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>CN、およびCH(R<sub>3</sub>)N(R<sub>4</sub>)(R<sub>5</sub>)から選択され；

10

20

$R_3$ が、H、アリール、 $C_{1-6}$ アルキル、 $-(CH_2)_{1-3}$ アリール、および $(CH_2)_{1-3}$ ヘテロアリールから選択され；

$R_4$ が、H、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{3-12}$ シクロアルキル、 $C_{3-7}$ シクロアルキル $C_{1-6}$ アルキル、アリール、アリール $(CH_2)_{1-3}$ 、ヘテロアリール $(CH_2)_{1-3}$ 、 $C_{1-3}$ アルキルO $(CH_2)_{1-3}$ 、テトラヒドロピラン-4-イルメチル、および $(C_{1-3}$ アルキル) $_2N(CH_2)_{2-4}$ から選択され；

$R_5$ が、H、および $C_{1-6}$ アルキルから選択され；

または、 $R_4$ 、および $R_5$ が、それらが結合している窒素原子とともにヘテロシクリル基を形成することができ；

それぞれアリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキル、およびヘテロシクリル基が、ハロゲン、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{3-8}$ シクロアルキル、 $C_{1-6}$ アルキル、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、オキソ、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-C_{0-3}$ アルキル $CO_2H$ 、 $C_{1-6}$ アルキル $CO_2-$ 、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル $C_{0-3}$ アルキル $-$ 、 $-SO_2C_{1-6}$ アルキル $NR_6R_7$ 、 $-C_{0-3}$ アルキル $SO_2NR_6R_7$ 、 $-C_{0-3}C(O)NR_6R_7$ 、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリール $C_{1-3}$ アルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル $SO_2-$ 、アリール $C_{1-3}$ アルキル、アリールオキシ、アリールチオ、および $C_{0-3}NR_6R_7$ 基から選ばれる1~3基で置換されてもよく；

それぞれアリール、およびヘテロアリール基が、ハロゲン、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルキル、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-C(O)NR_8R_9$ 、 $-SO_2NR_8R_9$ 、 $-SO_2Me$ 、および1または2の $C_{1-6}$ アルキル基または $C(O)C_{1-6}$ アルキル基で置換されてもよいアミノ基から選ばれる1~3基で置換されてもよく；

$R_2$ は、H、ハロゲン、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、および $C_{1-6}$ アルキルから選択され；

$R_6$ 、および $R_7$ が、独立してH、 $C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)C_{1-6}$ アルキル、および $C_{1-6}$ アルキル $NH_2$ から選ばれ；または、 $R_6$ 、および $R_7$ が、それらが結合している窒素とともにピペラジン、ピペリジンまたはピロリジン環を形成することができ；

$R_8$ 、および $R_9$ が、独立してH、およびメチルから選ばれ；

$R_{10}$ は、H、Cl、およびFから選択され；

Xは、CHであり；そして

Yは、 $-NHC(O)-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、および $NHC(O)O-$ から選択される。)

#### 【請求項2】

$R_1$ は、

$C_{3-8}$ シクロアルキル、 $C_{3-8}$ シクロアルキル $C_{1-6}$ アルキル、フェニル、ベンジル、フェニルエチル、チエニル、ピリジル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、チエニルメチル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、 $-CH_2O$ フェニル、 $-CH(C_{1-3}$ アルキル)フェニル、 $-CH(OH)$ フェニル、 $-C(OH)(CH_3)$ フェニル、 $-CH[OC(O)CH_3]$ フェニル、 $-CH_2OCH_2$ フェニル、 $-CH_2OC(O)C_{1-6}$ アルキル、 $-(CH_2)_{1-3}S(O)_{0-2}$ フェニル、 $-(CH_2)_{1-2}S(O)_{0-2}C_{1-6}$ アルキル、 $-(CH_2)_{1-3}CO_2C_{1-6}$ アルキル、 $-(CH_2)_{1-3}NHC_{1-6}$ アルキル、 $-(CH_2)_{1-3}NHC_{1-6}$ アルキル $C_{3-8}$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_{1-2}CN$ および $-CH(R_3)N(R_4)(R_5)$ から選択され、

$R_3$ が、H、フェニル、 $C_{1-6}$ アルキル、ベンジル、フェニルエチル、およびピリジルメチルから選択され；

$R_4$ が、H、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{3-12}$ シクロアルキル、 $C_{3-7}$ シクロアルキル $C_{1-6}$ アルキル、フェニル、ベンジル、チエニルエチル、 $C_{1-3}$ アルキルO $(CH_2)_{1-3}$ 、テトラヒドロピラン-4-イルメチル、および $(C_{1-3})_2N(CH_2)_{2-4}$ から選択され；

および $R_5$ が、Hおよび $C_{1-6}$ アルキルから選択され；

または、 $R_4$ および $R_5$ が、それらが結合している窒素原子とともにピペリジン、ピペラジ

10

20

30

40

50

ン、またはチオモルホリン基を形成することができ；

それぞれシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、フェニル、ベンジル、フェニルエチル、チエニル、ピリジル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、チエニルメチル、ピペリジン、ピペラジニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、およびチオモルホリン基が、ハロゲン、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルキル、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $C_{1-6}$ アルキル $CO_2-$ 、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル、フェニル、ピリミジル、ピリジル、モルホリニル、ベンジル、フェニルオキシ、およびフェニルチオ、および1または2の $C_{1-6}$ アルキル基、または $C(O)C_{1-6}$ アルキル基で置換されてもよいアミノ基から選ばれる1～3基で置換されてもよく；

それぞれフェニル、ベンジル、ピリミジニル、およびピリジル基が、ハロゲン、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルキル、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-C(O)NR_8R_9$ 、 $-SO_2NR_8R_9$ 、 $-SO_2Me$ 、および1または2の $C_{1-6}$ アルキル基、または $C(O)C_{1-6}$ アルキル基で置換されてもよいアミノ基から選ばれる1～3基で置換されてもよく；

$R_2$ は、 $H$ 、 $Br$ 、 $Cl$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、およびメチルから選択され；

$R_8$ および $R_9$ が、独立して $H$ およびメチルから選ばれ；

$R_{10}$ は、 $H$ 、 $Cl$ および $F$ から選ばれ；そして

$X$ は、 $CH$ である請求項1に記載の式(I)の化合物、または、式(I)の化合物の互変異性体もしくは塩。

#### 【請求項3】

$R_1$ は、

シクロペンチル、シクロヘキシル、フェニル、ベンジル、フェニルエチル、チエニルメチル、ピペリジニル、ピロリジニル、 $-CH_2S$ フェニル、および $-CH(R_3)N(R_4)(R_5)$ から選択され、

$R_3$ が、 $H$ 、フェニル、 $C_{1-6}$ アルキル、ベンジル、およびフェニルエチルから選択され；

$R_4$ が、 $H$ 、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{3-12}$ シクロアルキル、 $C_{3-7}$ シクロアルキルメチル、ベンジル、チエニルエチル、テトラヒドロピラン-4-イルメチルから選択され；

そして、 $R_5$ が、 $H$ およびメチルから選択され；

または、 $R_4$ および $R_5$ が、それらが結合している窒素原子とともにピペリジン基を形成することができ；

それぞれシクロペンチル、シクロヘキシル、フェニル、ベンジル、フェニルエチル、チエニルメチル、ピペリジニル、およびピロリジニル基が、ハロゲン、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルキル、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、フェニル、および1または2の $C_{1-6}$ アルキル基、または $C(O)C_{1-6}$ アルキル基で置換されてもよいアミノ基から選択される1～3基で置換されてもよく；

それぞれフェニル基が、ハロゲン、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルキル、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、および1または2の $C_{1-6}$ アルキル基、または $C(O)C_{1-6}$ アルキル基で置換されてもよいアミノ基から選択される1～3基で置換されてもよく；

$R_2$ は、 $H$ 、 $Br$ 、および $Cl$ から選択され；

$R_{10}$ は $H$ であり、；

$X$ は、 $CH$ であり；そして

$Y$ は、 $-NH C(O)-$ である請求項1に記載の式(I)の化合物、または、式(I)の化合物の互変異性体もしくは塩。

#### 【請求項4】

以下から選ばれる請求項1に記載の式(I)の化合物、または、それらの互変異性体もしくは塩；

$N-(7-クロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル)-2-ジメチルアミノ-2-フェニル-アセトアミド$ ；

$N-(7-クロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル)-2-($

- 4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - アセトアミド ;  
 N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - 2 - ( シクロヘキシルメチル - アミノ ) - アセトアミド ;  
 N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - 2 - ( 4 - ヒドロキシ - ピペリジン - 1 - イル ) - 2 - フェニル - アセトアミド ;  
 2 - ベンジルアミノ - N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - 2 - フェニル - アセトアミド ;  
 N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - 2 - チオモルホリン - 4 - イル - プロピオンアミド ;  
 N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - 2 - ( 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ナフタレン - 1 - イルアミノ ) - アセトアミド ;  
 N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - 2 - ( 2 - チオフェン - 2 - イル - エチルアミノ ) - プロピオンアミド ;  
 N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - 2 - メチルアミノ - 2 - フェニル - アセトアミド ;  
 N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - 2 - シクロプロピルアミノ - 2 - フェニル - アセトアミド ;  
 N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - 2 - ( エチル - メチル - アミノ ) - 2 - フェニル - アセトアミド ;  
 ( S ) - 2 - アミノ - N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - 3 - フェニル - プロピオンアミド ;  
 ( R ) - 2 - アミノ - N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - 3 - フェニル - プロピオンアミド ;  
 ( R ) - 2 - アミノ - N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - 2 - フェニル - アセトアミド ;  
 N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - 2 - シクロブチルアミノ - 2 - フェニル - アセトアミド ;  
 N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - 2 - ( シクロプロピルメチル - アミノ ) - 2 - フェニル - アセトアミド ;  
 N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - 2 - ( 3 - エトキシ - プロピルアミノ ) - 2 - フェニル - アセトアミド ;  
 N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - 2 - [ ( 2 - ジメチルアミノ - エチル ) - エチル - アミノ ] - 2 - フェニル - アセトアミド ;  
 N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - 2 - [ ( テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルメチル ) - アミノ ] - アセトアミド ;  
 2 - ( アダマンタン - 1 - イルアミノ ) - N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - アセトアミド ;  
 N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - 2 - [ ( ピリジン - 2 - イルメチル ) - アミノ ] - アセトアミド ;  
 N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - 2 - [ ( ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミノ ] - アセトアミド ;  
 N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - 2 - [ ( ピリジン - 4 - イルメチル ) - アミノ ] - アセトアミド ;  
 N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - 2 - ( シクロヘキシルメチル - アミノ ) - プロピオンアミド ;  
 ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - カルバミン酸イソプロピルエステル ;  
 2 - ジメチルアミノ - N - ( 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - アセトアミド ;  
 2 - ( シクロヘキシルメチル - アミノ ) - N - ( 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノ

ノリン - 6 - イル) - アセトアミド;  
 2 - ジメチルアミノ - N - ( 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル )  
 - 2 - フェニル - アセトアミド;  
 酢酸 ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イルカルバモイル ) - フェニル - メチルエステル;  
 1 - ベンジル - 3 - ( 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - 尿素  
 ;  
 N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - 2 - ヒ  
 ドロキシ - 2 - フェニル - アセトアミド;  
 ( R ) - 2 - アミノ - N - ( 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) 10  
 - 2 - フェニル - アセトアミド;  
 N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - 2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 3 - メチル - ブチルアミド;  
 2 , 5 - ジクロロ - チオフェン - 3 - カルボン酸 ( 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソ  
 キノリン - 6 - イル ) - アミド;  
 N - ( 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - 2 - フェニルスルフ  
 アニル - ニコチンアミド;  
 2 - ( 3 - メトキシ - フェニル ) - N - ( 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン  
 - 6 - イル ) - アセトアミド;  
 2 - ( 4 - クロロ - フェノキシ ) - N - ( 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン 20  
 - 6 - イル ) - ニコチンアミド;  
 2 - ( 4 - クロロ - フェノキシ ) - 2 - メチル - N - ( 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ -  
 イソキノリン - 6 - イル ) - プロピオンアミド;  
 N - ( 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - スクシンアミド酸エ  
 チルエステル;  
 チオフェン - 2 - カルボン酸 ( 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル )  
 ) - アミド;  
 1 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - シクロペンタンカルボン酸 ( 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒ  
 ドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - アミド;  
 2 - ( 4 - クロロ - フェノキシ ) - N - ( 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン 30  
 - 6 - イル ) - アセトアミド;  
 N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - 2 - メ  
 チル - ベンズアミド;  
 N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - 2 - フ  
 ェニル - アセトアミド;  
 N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - 2 , 3  
 , 6 - トリフルオロ - ベンズアミド  
 N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - 5 - フ  
 ルオロ - 2 - メチル - ベンズアミド  
 2 - クロロ - N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イ 40  
 ル ) - 4 - ニトロ - ベンズアミド;  
 2 - プロモ - N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イ  
 ル ) - ベンズアミド;  
 N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - 2 - ( 4 - フ  
 ルオロ - フェニル ) - アセトアミド;  
 N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - 2 , 2  
 - ジメチル - プロピオンアミド;  
 N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - 3 , 3  
 - ジメチル - ブチルアミド;  
 N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - 2 - フ 50

- エニルスルファニル - ニコチンアミド ;  
 2, 4 - ジクロロ - N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - ベンズアミド ;  
 5 - メチル - 3 - フェニル - イソオキサゾール - 4 - カルボン酸 ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - アミド ;  
 N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - 2, 4, 6 - トリフルオロ - ベンズアミド ;  
 2, 3 - ジクロロ - N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - ベンズアミド ;  
 2 - アミノ - N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - 3 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - プロピオンアミド ; 10  
 2 - アミノ - N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - 2 - ( 3 - クロロ - フェニル ) - アセトアミド ;  
 ( R ) - 2 - アミノ - 2 - シクロヘキシル - N - ( 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - アセトアミド ;  
 ( R ) - 2 - アミノ - 2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - N - ( 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - アセトアミド ;  
 ( R ) - ピリジン - 2 - カルボン酸 ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - アミド ;  
 ( S ) - ピリジン - 2 - カルボン酸 ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - アミド ; 20  
 2 - アミノ - N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - アセトアミド ;  
 ピペリジン - 4 - カルボン酸 ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - アミド ;  
 ( R ) - 2 - アミノ - N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - 3 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - プロピオンアミド ;  
 ( R ) - 2 - アミノ - N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - 2 - p - トリル - アセトアミド ;  
 ( S ) - 2 - アミノ - N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - 3 - シクロヘキシル - プロピオンアミド ; 30  
 ( R ) - 2 - アミノ - N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - 3 - シクロヘキシル - プロピオンアミド ;  
 ( R ) - 2 - アミノ - 4, 4 - ジメチル - ペンタン酸 ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - アミド ;  
 ( S ) - 2 - アミノ - 4, 4 - ジメチル - ペンタン酸 ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - アミド ;  
 2 - クロロ - N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - 4 - メタンスルホニル - ベンズアミド ;  
 2 - クロロ - N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - 4 - モルホリン - 4 - イル - ベンズアミド ; 40  
 ( R ) - 2 - アミノ - N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - 3 - ナフタレン - 2 - イル - プロピオンアミド ;  
 ( R ) - 2 - アミノ - N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - 3 - ナフタレン - 1 - イル - プロピオンアミド ;  
 ( R ) - 2 - アミノ - N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - 3 - ピリジン - 4 - イル - プロピオンアミド ;  
 2 - メチル - 2 - メチルアミノ - N - ( 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - プロピオンアミド ;  
 2 - アミノ - 2 - メチル - N - ( 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - 50

- ル) - プロピオンアミド ;
- ( R ) - N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル )  
- 2 - メトキシ - 2 - フェニル - アセトアミド ;
- ( S ) - N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル )  
- 2 - メトキシ - 2 - フェニル - アセトアミド ;
- 3 - アミノ - N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - プロピオンアミド ;
- ( R ) - 2 - アミノ - N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - 3 - メチル - ブチルアミド ;
- N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - 3 , 3  
, 3 - トリフルオロ - 2 - メトキシ - 2 - フェニル - プロピオンアミド ;
- N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - 2 - オ  
キソ - 2 - フェニル - アセトアミド ;
- ( R ) - ピペリジン - 2 - カルボン酸 ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イ  
ソキノリン - 6 - イル ) - アミド ;
- 2 - tert - ブチルアミノ - N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソ  
キノリン - 6 - イル ) - アセトアミド ;
- ( R ) - 2 - メトキシ - N - ( 7 - メトキシ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノ  
リン - 6 - イル ) - 2 - フェニル - アセトアミド ;
- ( S ) - 2 - メトキシ - N - ( 7 - メトキシ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノ  
リン - 6 - イル ) - 2 - フェニル - アセトアミド ;
- ( R ) - 2 - アミノ - 2 - シクロヘキシル - N - ( 7 - メトキシ - 1 - オキソ - 1 , 2 -  
ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - アセトアミド ;
- ( S ) - 2 - アミノ - 2 - シクロヘキシル - N - ( 7 - メトキシ - 1 - オキソ - 1 , 2 -  
ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - アセトアミド ;
- 4 - ブロモ - 2 - クロロ - N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノ  
リン - 6 - イル ) - ベンズアミド ;
- 2 - クロロ - N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イ  
ル ) - 5 - メタンスルホニル - ベンズアミド ;
- ( R ) - テトラヒドロ - フラン - 2 - カルボン酸 ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジ  
ヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - アミド ;
- ( S ) - N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル )  
- 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニル - アセトアミド ;
- ( R ) - N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル )  
- 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニル - アセトアミド ;
- N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - 2 - シ  
アノ - ベンズアミド ;
- N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - 2 - メ  
チル - 4 - ニトロ - ベンズアミド ;
- N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - 4 - ニ  
トロ - 2 - トリフルオロメチル - ベンズアミド ;
- N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - 2 - モ  
ルホリン - 4 - イルメチル - ベンズアミド ;
- 1 - アミノ - シクロヘキサカルボン酸 ( 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン  
- 6 - イル ) - アミド ;
- ( R ) - 2 - アミノ - N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン  
- 6 - イル ) - 2 - シクロヘキシル - アセトアミド ;
- ( R ) - 2 - アミノ - 4 - メチル - ペンタン酸 ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒ  
ドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - アミド ;
- ( S ) - 2 - アミノ - N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン

- 6 - イル) - 2 - シクロヘキシル - アセトアミド ;
- ( S ) - 2 - アミノ - 4 - メチル - ペンタン酸 ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - アミド ;
- ( S ) - 2 - アミノ - N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - 3 - メチル - ブチルアミド ;
- N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - 2 - ( 4 - メチル - ピペラジン - 1 - イルメチル ) - ベンズアミド ;
- 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 5 - カルボン酸 ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - アミド ;
- 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 8 - カルボン酸 ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - アミド ;
- 1 - メチル - ピペリジン - 4 - カルボン酸 ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - アミド ;
- ( R ) - N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - 3 - メチル - スクシンアミド酸メチルエステル ;
- 2 - クロロ - N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - 3 - ニトロ - ベンズアミド ;
- 2 - クロロ - N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - 5 - ニトロ - ベンズアミド ;
- ( S ) - テトラヒドロ - フラン - 2 - カルボン酸 ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - アミド ;
- N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - 3 - メチルスルファニル - プロピオンアミド ;
- N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - 2 - シアノ - アセトアミド ;
- 2 - ブロモ - N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - 4 - メチル - ベンズアミド ;
- テトラヒドロ - ピラン - 4 - カルボン酸 ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - アミド ;
- N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - 3 - フェニル - スクシンアミド酸 ;
- N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - マロンアミド酸エチルエステル ;
- N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - 2 - メチルスルファニル - アセトアミド ;
- ( S ) - ピロリジン - 3 - カルボン酸 ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - アミド ;
- ( S ) - ピペリジン - 3 - カルボン酸 ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - アミド ;
- ( R ) - ピペリジン - 3 - カルボン酸 ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - アミド ;
- N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - 2 - メタンスルホニル - アセトアミド ;
- N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - 2 - フェニル - マロンアミド酸 ;
- ( S ) - ピペリジン - 2 - カルボン酸 ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - アミド ;
- 1 - メタンスルホニル - 4 - メチル - ピペリジン - 4 - カルボン酸 ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - アミド ;
- 2 - クロロ - N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - 3 -

10

20

30

40

50



- ル) - 4 - ニトロ - ベンズアミド ;  
 N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - 4 - メ  
 タンスルホニル - ベンズアミド ;  
 ( R ) - ピロリジン - 3 - カルボン酸 ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イ  
 ソキノリン - 6 - イル ) - アミド ;  
 4 - アミノ - シクロヘキサンカルボン酸 ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ -  
 イソキノリン - 6 - イル ) - アミド ;  
 4 - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イルカルバモイ  
 ル ) - シクロヘキサンカルボン酸 ;  
 ( R ) - N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) 10  
 - 2 - イソプロポキシ - 2 - フェニル - アセトアミド ;  
 ( R ) - N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル )  
 - 2 - フェノキシ - プロピオンアミド ;  
 ( S ) - N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル )  
 - 2 - フェノキシ - プロピオンアミド ;  
 4 - フェニル - ピペリジン - 4 - カルボン酸 ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒド  
 ロ - イソキノリン - 6 - イル ) - アミド ;  
 4 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - ピペリジン - 4 - カルボン酸 ( 7 - クロロ - 1 - オキソ  
 - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - アミド ;  
 4 - ベンジル - ピペリジン - 4 - カルボン酸 ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒド 20  
 ロ - イソキノリン - 6 - イル ) - アミド ;  
 ( R ) - ピペリジン - 3 - カルボン酸 ( 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン -  
 6 - イル ) - アミド ;  
 ( S ) - ピペリジン - 3 - カルボン酸 ( 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン -  
 6 - イル ) - アミド ;  
 1 - メチル - ピペリジン - 4 - カルボン酸 ( 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリ  
 ン - 6 - イル ) - アミド ;  
 ( R ) - N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル )  
 - 2 - ヒドロキシ - 3 - メチル - ブチルアミド ;  
 ピペラジン - 2 - カルボン酸 ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリ 30  
 ン - 6 - イル ) - アミド ;  
 4 - メチル - ピペリジン - 4 - カルボン酸 ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ  
 - イソキノリン - 6 - イル ) - アミド ;  
 ( 3 S , 4 S ) - 3 - メチル - ピペリジン - 4 - カルボン酸 ( 7 - クロロ - 1 - オキソ -  
 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - アミド ;  
 ( トランス ) - 4 - フェニル - ピペリジン - 3 - カルボン酸 ( 7 - クロロ - 1 - オキソ -  
 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - アミド ;  
 酢酸 4 - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イルカルバ  
 モイル ) - シクロヘキシルエステル  
 ( 1 R , 3 S ) - 3 - アミノ - シクロペンタンカルボン酸 ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 40  
 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - アミド ;  
 4 - ヒドロキシ - シクロヘキサンカルボン酸 ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒド  
 ロ - イソキノリン - 6 - イル ) - アミド ;  
 ( S ) - N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル )  
 - 2 - シクロヘキシル - 2 - ヒドロキシ - アセトアミド ;  
 ( R ) - N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル )  
 - 2 - シクロヘキシル - 2 - ヒドロキシ - アセトアミド ;  
 ( S ) - N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル )  
 - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニル - プロピオンアミド ;  
 ( R ) - N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) 50

- 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニル - プロピオンアミド ;
- ( 1 R , 3 S ) - 3 - アミノ - シクロヘキサンカルボン酸 ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - アミド ;
- ( 1 R , 3 S ) - 3 - アミノ - シクロヘキサンカルボン酸 ( 7 - メトキシ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - アミド ;
- ( 3 R , 4 S ) - 3 - メチル - ピペリジン - 4 - カルボン酸 ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - アミド ;
- 4 - ジメチルアミノ - シクロヘキサンカルボン酸 ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - アミド ;
- 3 - アミノ - シクロブタンカルボン酸 ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - アミド ; 10
- 4 - アミノ - 1 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - シクロヘキサンカルボン酸 ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - アミド ;
- N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - 4 - メタンスルホニル - 2 - メチル - ベンズアミド ;
- ( 1 S , 3 S ) - 3 - アミノ - シクロヘキサンカルボン酸 ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - アミド ;
- ( S ) - N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - 2 - シクロヘキシル - 2 - イソプロピルアミノ - アセトアミド ;
- 4 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - ピロリジン - 3 - カルボン酸 ( 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - アミド ; 20
- ( 1 S , 2 S ) - 2 - メチル - 4 - オキソ - シクロヘキサンカルボン酸 ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - アミド ;
- 3 - フェニル - ピロリジン - 3 - カルボン酸 ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - アミド ;
- 1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - カルボン酸 ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - アミド ;
- 4 - フェニル - ピロリジン - 3 - カルボン酸 ( 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - アミド ;
- 1 - シクロヘキシル - ピペリジン - 4 - カルボン酸 ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - アミド ; 30
- 1 - ピリジン - 4 - イルメチル - ピペリジン - 4 - カルボン酸 ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - アミド ;
- N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - 2 - メチル - 4 - ( ピペラジン - 1 - スルホニル ) - ベンズアミド ;
- ( R ) - N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - 2 - ( 2 - クロロ - フェニル ) - 2 - ヒドロキシ - アセトアミド ;
- ( R ) - N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - 2 - ( 3 - クロロ - フェニル ) - 2 - ヒドロキシ - アセトアミド ;
- ( 2 S , 3 R ) - 2 - アミノ - 3 - メチル - ペンタン酸 ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - アミド ; 40
- N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - 2 - フェニル - イソブチルアミド ;
- 1 - ベンジル - ピペリジン - 4 - カルボン酸 ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - アミド ;
- ( トランス ) - 4 - フェニル - ピロリジン - 3 - カルボン酸 ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - アミド ;
- ( トランス ) - 4 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - ピロリジン - 3 - カルボン酸 ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - アミド ;
- ( 3 R , 4 S ) - 1 , 3 - ジメチル - ピペリジン - 4 - カルボン酸 ( 7 - クロロ - 1 - オ 50

キソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル) - アミド ;  
 5 - フェニル - ピペリジン - 3 - カルボン酸 ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル) - アミド ;  
 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 7 - カルボン酸 ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル) - アミド ;  
 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 6 - カルボン酸 ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル) - アミド ;  
 4 - ( 3 - アミノ - プロパン - 1 - スルホニル) - 2 - クロロ - N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル) - ベンズアミド ;  
 ( トランス ) - 4 - ( 3 - ブロモ - フェニル) - ピロリジン - 3 - カルボン酸 ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル) - アミド ;  
 ( トランス ) 4 - ( 4 - クロロ - フェニル) - ピロリジン - 3 - カルボン酸 ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル) - アミド ;  
 ( 1 R, 5 S, 6 R ) - 3 - アザ - ピシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 6 - カルボン酸 ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル) - アミド ;  
 ( 1 R, 5 S, 6 S ) - 3 - アザ - ピシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 6 - カルボン酸 ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル) - アミド ;  
 ( R ) - N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル) - 2 - ( 4 - クロロ - フェニル) - 2 - ヒドロキシ - プロピオンアミド ;  
 1 - メチル - ピペリジン - 4 - カルボン酸 ( 7 - ブロモ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル) - アミド ;  
 1 - メチル - ピペリジン - 4 - カルボン酸 ( 7 - フルオロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル) - アミド ;  
 1 - メチル - ピペリジン - 4 - カルボン酸 ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル) - アミド ;  
 1 - メチル - ピペリジン - 4 - カルボン酸 ( 7 - シアノ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル) - アミド ;  
 ( トランス ) - 4 - フェニル - ピロリジン - 3 - カルボン酸 ( 7 - ブロモ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル) - アミド ;  
 4 - ( 4 - クロロ - フェニル) - ピロリジン - 3 - カルボン酸 ( 7 - ブロモ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル) - アミド ;  
 ( トランス ) - 4 - フェニル - ピロリジン - 3 - カルボン酸 ( 5 - クロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル) - アミド ; および  
 ( トランス ) - 4 - フェニル - ピロリジン - 3 - カルボン酸 ( 7 - クロロ - 5 - フルオロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル) - アミド。

【請求項 5】

請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物を含む医薬組成物。

【請求項 6】

R h o キナーゼを阻害するための、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物を含む医薬組成物。

【請求項 7】

循環器疾患または状態を治療するための、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物を含む医薬組成物。

【請求項 8】

循環器疾患または状態が、高血圧、アテローム硬化症、再狭窄、脳卒中、心不全、冠血管れん縮、脳血管れん縮、虚血ノ再かん流障害、肺高血圧、狭心症、心筋梗塞、末梢動脈疾患、冠動脈疾患、およびそれらの組合せからなる群から選ばれる、請求項 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

高血圧に起因する腎疾患、勃起不全、喘息、緑内障または臓器不全を治療するための、

請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物を含む医薬組成物。

【請求項 10】

緑内障を治療するための、請求項 9 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明の分野

本発明は、置換 2 H - イソキノリン - 1 - オン、および、3 H - キナゾリン - 4 - オン誘導体に関し、R h o キナーゼの阻害剤として有用であり、したがって R h o キナーゼの活性によって媒介、または、持続される様々な疾患および障害（循環器疾患、癌、神経疾患、腎臓疾患、気管支喘息、勃起不全、および緑内障を含む）を治療することに有効である。本発明は、これらの化合物を含む医薬組成物、様々な疾患および障害の治療におけるこれらの化合物を使用する方法、これらの化合物を調製する工程、およびこれらの工程における有効な中間体にも関する。

10

【背景技術】

【0002】

R h o - キナーゼ ( R O C K ) は、セリン - トレオニンタンパク質キナーゼファミリーの 1 つである。R O C K には 2 つのアイソフォーム R O C K 1 および R O C K 2 がある ( T. Ishizaki ら, EMBO J., 1996, 15, 1885-1893 )。R O C K は、複数の細胞シグナル経路において重要な役割を果たす R h o A ( 低分子量 G T P 結合タンパク質 ( G タンパク質 ) ) のエフェクター分子として同定されている。R O C K および R h o A は、組織において広範に発現している。R h o A / R O C K シグナル経路は、多くの細胞機能、たとえば組織化、細胞粘着、細胞遊走、および細胞質分裂に作用することに関わる ( K. Riento および A. J. Ridley, Nat Rev Mol Cell Biol, 2003, 4, 446-56 )。それは、平滑筋収縮を制御することにも直接関わる ( A.P. Somlyo, Nature, 1997, 389, 908-911 )。それらの受容体が活性化されて、R h o A は活性化され、次々とそれは R O C K を活性化する。活性化 R O C K は、ミオシン軽鎖ホスファターゼのミオシン結合サブユニットをリン酸化し、該ホスファターゼの活性を阻害して収縮にいたる。血管系における平滑筋の収縮は、血圧を増加させ高血圧にいたる。R h o A / R O C K シグナル経路は、様々な血管作動性因子、たとえばアンジオテンシン I I、ウロテンシン I I、エンドセリン - 1、セロトニン、ノルエピネフリンおよび血小板由来増殖因子 ( P D G F ) によって開始されるシグナル伝達において重要な役割を有することは、先行文献においてかなりの根拠がある。これらの因子の多くは、循環器疾患の発病に関与する。

20

30

【0003】

先行文献におけるさらなる調査で、公知の R O C K 阻害剤ファスジル ( T. Asano ら, J. Pharmacol. Exp. Ther., 1987, 24, 1033-1040 ) または Y - 27632 ( M. Uehata ら, Nature, 1997, 389, 990-994 ) を使用することで、R O C K と循環器疾患との間の関連がさらに示されている。たとえば、R O C K 発現および活性は、自然発症高血圧ラットで向上することが示され、これらの動物において高血圧の発生と関連することを示唆している。R O C K 阻害剤 Y - 27632 ( M. Uehata ら, Nature, ibid ) は、自然発症高血圧ラット、腎性高血圧ラット、およびデオキシコルチゾン酢酸塩高血圧ラットモデルのような 3 つの高血圧ラットモデルにおいて血圧の有意な減少を示し、一方でコントロールラットにおける血圧では小さな効果しか認められなかったことで、R O C K と高血圧との関連が強化された。

40

【0004】

他の調査においては R O C K とアテローム性動脈硬化との関連を示唆している。たとえば、R O C K のドミナントネガティブ型の遺伝子導入は、ブタの大腿動脈においてバルーン障害後の新生内膜形成を抑制した。同様のモデルにおいて、R O C K 阻害剤 Y - 27632 もラットの新生内膜形成を阻害した。I L - 1 ベータ誘導冠動脈狭窄のブタモデルにおいて、R O C K 阻害剤ファスジルの長期間投与は、冠動脈狭窄を連続的に減弱し、冠動

50

脈狭窄リモデリングの退行も促進することが示された。

【 0 0 0 5 】

さらなる調査は、R O C K 阻害剤が他の循環器疾患の治療において有用であろうことを示唆する。たとえば、ラット脳卒中モデルにおいて、ファスジルは梗塞面積および神経学的欠損の双方を減弱することを示した。R O C K 阻害剤 Y - 2 7 6 3 2 は、ダール食塩感受性ラットにおいて、心室肥大改善し、および、うっ血性心不全のモデルにおいて機能することを示した。

他の動物または臨床調査では、R O C K が、冠血管れん縮、脳血管れん縮、虚血 / 再かん流障害、肺高血圧、狭心症、腎疾患および勃起不全として挙げられるさらなる疾患と関係付けられている。

10

【 0 0 0 6 】

上記の調査は、R O C K と、高血圧、アテローム硬化症、再狭窄、脳卒中、心不全、冠血管れん縮、脳血管れん縮、虚血 / 再かん流障害、肺高血圧、狭心症、ならびに腎疾患および勃起不全として挙げられる循環器疾患との関連の証拠を提示する。平滑筋における R O C K の示された作用を考えれば、R O C K 阻害剤が、喘息および緑内障として例示される平滑筋の過反応を含む他の疾患にも有用であるかもしれない。さらに、R h o キナーゼは、様々な他の疾患、たとえば気道炎症、および過反応症、癌、ならびに脊髄損傷、アルツハイマー病、多発性硬化、脳卒中、および神経因性疼痛のような神経障害の治療におけるドラッグ標的として示される。

【 0 0 0 7 】

20

循環器疾患を治療するための新しいドラッグの医学ニーズは満たされていない。2 0 0 3 年に公表された調査において、米国の成人人口のほぼ 2 9 % が 1 9 9 9 - 2 0 0 0 年に高血圧であると推定されている ( I. Hajjar ら, JAMA, 2003, 290, 199-206 )。さらに、この期間に調査された高血圧の個人の 6 9 % は、彼らの血圧測定の際に高血圧コントロールをしていなかった。この形態は、糖尿病を患う高血圧患者においてより悪く、調査されたそれらの患者の 7 5 % は、彼らの血圧を目的標準までコントロールすることができなかった。そのほかにさらなる最近の調査は、同様の結果を示しており、血圧を目的標準までコントロールすることができたのは高血圧患者の三分の一未満であることを示した ( V. Andros, Am. J. Manag. Care, 2005, 11, S215-S219 )。それゆえに、たとえば利尿剤、

ブロッカー、アンジオテンシン、変換酵素阻害剤、アンジオテンシンブロッカーおよびカルシウムチャネルブロッカーで高血圧を治療するのに有用な多くの投薬にも関わらず、高血圧の制御は不十分である、または、多くの患者で現在の投薬への耐性がある。適切に治療しない場合、高血圧は、他の循環器疾患および臓器不全、たとえば冠動脈疾患、脳卒中、心筋梗塞、心不全、腎不全、末梢動脈疾患という結果を導く。

30

【 0 0 0 8 】

治験による R O C K 阻害剤の多くの報告があるが (たとえば、E. Hu および D. Lee, Expert Opin. Ther. Targets, 2005, 9, 715-736 参照)、これまでファスジルが唯一の市販されている R O C K 阻害剤である。ファスジルの点滴処方、日本において脳血管れん縮の治療に対して認可されている。循環器疾患、癌、神経疾患、腎不全、気管支ぜんそく、勃起不全、および緑内障の治療のための R O C K 阻害剤を含む新しい治療学のニーズがある。

40

【 発明の概要 】

【 課題を解決するための手段 】

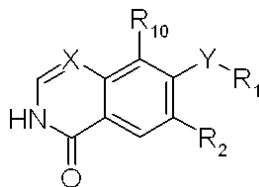
【 0 0 0 9 】

本発明の概要

全体的な局面として、本発明は、以下の式 ( I ) の化合物を対象とする：

【 0 0 1 0 】

## 【化 1】



## ( I )

式中  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $X$  および  $Y$  は本明細書中で定義され、同様に、それらの化合物の互変異性体もしくはそれらの塩を対象とする。式 ( I ) の化合物は有益な薬理学的特性、特に、

10

R h o キナーゼの阻害活性を有することが分かっている。

## 【 0 0 1 1 】

別の局面において、本発明は、個体に上記の化合物を投与する工程を含む、個体の R h o キナーゼ活性を阻害する方法を対象とする。

別の局面において、本発明は、個体に上記の化合物を投与する工程を含む R h o キナーゼの活性に関連する疾患または障害を治療する方法を対象とする。

別の局面において、本発明は、個体に上記の化合物を投与する工程を含む循環器疾患または状態を治療する方法を対象とする。治療することができる該疾患の例示としては、たとえば、高血圧、アテローム硬化症、脳卒中、心不全、再狭窄、心筋梗塞、臓器不全、腎不全、冠動脈疾患、末梢動脈疾患、冠血管れん縮、脳血管れん縮、虚血 / 再かん流障害、肺高血圧、狭心症、勃起不全、および腎疾患が挙げられる。

20

## 【 0 0 1 2 】

別の局面において、本発明は、個体に上記の化合物を投与する工程を含む、喘息、緑内障のような平滑筋反応性亢進に関係する疾患を治療する方法を対象とする。

別の局面において、本発明は、上記のような本発明の化合物を治療が必要な個体に投与する工程を含む、気道炎症および応答性亢進のような病態生理学的状態、癌、および様々な神経疾患での R h o キナーゼに関係する疾患を治療する方法を対象とする。

またさらなる局面において、本発明は、上記化合物を含む医薬組成物、上記化合物を調製する工程、およびこれらの工程における有効な中間体を対象とする。

30

## 【発明を実施するための形態】

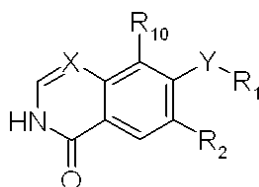
## 【 0 0 1 3 】

本発明の詳細な説明

実施形態において、式 ( I ) の化合物、または、それらの化合物の互変異性体もしくはそれらの化合物の塩、好ましくは、医薬的に許容されるそれらの塩が提供される。

## 【 0 0 1 4 】

## 【化 2】



40

## ( I )

## 【 0 0 1 5 】

式中：

$R_1$  は、

$C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-8}$  シクロアルキル、 $C_{3-8}$  シクロアルキル  $C_{1-6}$  アルキル、ハロ  $C_{1-6}$  アルキル、アミノ  $C_{1-6}$  アルキル、ヒドロキシ  $C_{1-6}$  アルキル、アリール、アリール  $C_{1-6}$  アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール  $C_{1-6}$  アルキル、ヘテロシクリル、 $-C_{1-3}$  アルキル  $O$  アリール、 $-C(H)_{0-1}(C_{1-6}$  アルキル) $_{1-2}$  アリール、 $-CH(OH)$  アリ

50

ール、 $-C(OH)(CH_3)$ アリール、 $-CH[OC(O)C_{1-6}$ アルキル]アリール、 $-CH_2OCH_2$ アリール、 $-CH_2OC(O)C_{1-6}$ アルキル、 $-(CH_2)_{1-3}S(O)_{0-2}$ アリール、 $-(CH_2)_{1-2}S(O)_{0-2}C_{1-6}$ アルキル、 $-(CH_2)_{1-3}CO_2C_{1-6}$ アルキル、 $-(CH_2)_{1-3}NHC_{1-6}$ アルキル、 $-(CH_2)_{1-3}NHC_{1-6}$ アルキル $C_{3-8}$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_{1-2}CN$ 、および $CH(R_3)N(R_4)(R_5)$ から選択され；

$R_3$ が、H、アリール、 $C_{1-6}$ アルキル、 $-(CH_2)_{1-3}$ アリール、および $(CH_2)_{1-3}$ ヘテロアリールから選択され；

$R_4$ が、H、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{3-12}$ シクロアルキル、 $C_{3-7}$ シクロアルキル $C_{1-6}$ アルキル、アリール、アリール $(CH_2)_{1-3}$ 、ヘテロアリール $(CH_2)_{1-3}$ 、 $C_{1-3}$ アルキルO $(CH_2)_{1-3}$ 、テトラヒドロピラン-4-イルメチル、および $(C_{1-3}$ アルキル) $_2N(CH_2)_{2-4}$ から選択され；

$R_5$ が、H、および $C_{1-6}$ アルキルから選択され；

または、 $R_4$ 、および $R_5$ が、それらが結合している窒素原子とともにヘテロシクリル基を形成することができ；

それぞれアリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキル、およびヘテロシクリル基が、ハロゲン、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{3-8}$ シクロアルキル、 $C_{1-6}$ アルキル、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、オキソ、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-C_{0-3}$ アルキル $CO_2H$ 、 $C_{1-6}$ アルキル $CO_2-$ 、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル $C_{0-3}$ アルキル $-$ 、 $-SO_2C_{1-6}$ アルキル $NR_6R_7$ 、 $-C_{0-3}$ アルキル $SO_2NR_6R_7$ 、 $-C_{0-3}C(O)NR_6R_7$ 、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリール $C_{1-3}$ アルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル $SO_2-$ 、アリール $C_{1-3}$ アルキル、アリールオキシ、アリールチオ、および $C_{0-3}NR_6R_7$ 基から選ばれる1~3基で置換されてもよく；

それぞれアリール、およびヘテロアリール基が、ハロゲン、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルキル、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-C(O)NR_8R_9$ 、 $-SO_2NR_8R_9$ 、 $-SO_2Me$ 、および1または2の $C_{1-6}$ アルキル基または $C(O)C_{1-6}$ アルキル基で置換されてもよいアミノ基から選ばれる1~3基で置換されてもよく；

$R_2$ は、H、ハロゲン、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、および $C_{1-6}$ アルキルから選択され；

$R_6$ 、および $R_7$ が、独立してH、 $C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)C_{1-6}$ アルキル、および $C_{1-6}$ アルキル $NH_2$ から選ばれ；または、 $R_6$ 、および $R_7$ が、それらが結合している窒素とともにピペラジン、ピペリジンまたはピロリジン環を形成することができ；

$R_8$ 、および $R_9$ が、独立してH、およびメチルから選ばれ；

$R_{10}$ は、H、Cl、およびFから選択され；

Xは、C、およびNから選択され；そして

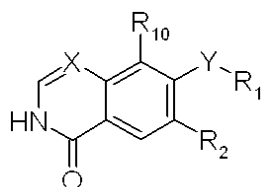
Yは、 $-NHC(O)-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、および $NHC(O)O-$ から選択される。

好ましくは、 $R_1$ が $C_{1-6}$ アルキルでYが $-NHC(O)-$ である場合に、 $R_1$ はメチル基でない。

実施形態において、式(I)の化合物、または、それらの化合物の互変異性体もしくはそれらの化合物の塩、好ましくは、医薬的に許容されるそれらの塩が提供される。

【0016】

【化3】



(I)

10

20

30

40

50

式中：

$R_1$ は、

$C_{3-8}$ シクロアルキル、 $C_{3-8}$ シクロアルキル $C_{1-6}$ アルキル、ハロ $C_{1-6}$ アルキル、アミノ $C_{1-6}$ アルキル、ヒドロキシ $C_{1-6}$ アルキル、アリール、アリール $C_{1-6}$ アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール $C_{1-6}$ アルキル、ヘテロシクリル、 $-C_{1-3}$ アルキルオアリール、 $-C(H)_{0-1}(C_{1-6}$ アルキル) $_{1-2}$ アリール、 $-CH(OH)$ アリール、 $-C(OH)(CH_3)$ アリール、 $-CH[OC(O)C_{1-6}$ アルキル]アリール、 $-CH_2OCH_2$ アリール、 $-CH_2OC(O)C_{1-6}$ アルキル、 $-(CH_2)_{1-3}S(O)_{0-2}$ アリール、 $-(CH_2)_{1-2}S(O)_{0-2}C_{1-6}$ アルキル、 $-(CH_2)_{1-3}CO_2C_{1-6}$ アルキル、 $-(CH_2)_{1-3}NHC_{1-6}$ アルキル、 $-(CH_2)_{1-3}NHC_{1-6}$ アルキル $C_{3-8}$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_{1-2}CN$ 、および $CH(R_3)N(R_4)(R_5)$ から選択され；

10

$R_3$ が、H、アリール、 $C_{1-6}$ アルキル、 $-(CH_2)_{1-3}$ アリール、および $(CH_2)_{1-3}$ ヘテロアリールから選択され；

$R_4$ が、H、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{3-12}$ シクロアルキル、 $C_{3-7}$ シクロアルキル $C_{1-6}$ アルキル、アリール、アリール $(CH_2)_{1-3}$ 、ヘテロアリール $(CH_2)_{1-3}$ 、 $C_{1-3}$ アルキル $O(CH_2)_{1-3}$ 、テトラヒドロピラン-4-イルメチル、および $(C_{1-3}$ アルキル) $_2N(CH_2)_{2-4}$ から選択され；

$R_5$ が、H、および $C_{1-6}$ アルキルから選択され；

または、 $R_4$ 、および $R_5$ が、それらが結合している窒素原子とともにヘテロシクリル基を形成することができ；

20

それぞれアリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキル、およびヘテロシクリル基が、ハロゲン、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{3-8}$ シクロアルキル、 $C_{1-6}$ アルキル、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、オキソ、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-C_{0-3}$ アルキル $CO_2H$ 、 $C_{1-6}$ アルキル $CO_2-$ 、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル $C_{0-3}$ アルキル $-$ 、 $-SO_2C_{1-6}$ アルキル $NR_6R_7$ 、 $-C_{0-3}$ アルキル $SO_2NR_6R_7$ 、 $-C_{0-3}C(O)NR_6R_7$ 、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリール $C_{1-3}$ アルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル $SO_2-$ 、アリール $C_{1-3}$ アルキル、アリールオキシ、アリールチオ、および $C_{0-3}NR_6R_7$ 基から選ばれる1～3基で置換されてもよく；

それぞれアリール、およびヘテロアリール基が、ハロゲン、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルキル、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-C(O)NR_8R_9$ 、 $-SO_2NR_8R_9$ 、 $-SO_2Me$ 、および1または2の $C_{1-6}$ アルキル基または $C(O)C_{1-6}$ アルキル基で置換されてもよいアミノ基から選ばれる1～3基で置換されてもよく；

30

$R_2$ は、H、ハロゲン、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、および $C_{1-6}$ アルキルから選択され；

$R_6$ 、および $R_7$ が、独立してH、 $C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)C_{1-6}$ アルキル、および $C_{1-6}$ アルキル $NH_2$ から選ばれる；または、 $R_6$ 、および $R_7$ が、それらが結合している窒素とともにピペラジン、ピペリジンまたはピロリジン環を形成することができ；

$R_8$ 、および $R_9$ が、独立してH、およびメチルから選ばれる；

$R_{10}$ は、H、Cl、およびFから選択され；

40

Xは、C、およびNから選択され；そして

Yは、 $-NHC(O)-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、および $NHC(O)O-$ から選択される。

#### 【0017】

別の実施形態において、上記の式(I)の化合物、または、それらの化合物の互変異性体もしくはそれらの化合物の塩、好ましくは、医薬的に許容されるそれらの塩が提供される。

式中：

$R_1$ は、

$C_{3-8}$ シクロアルキル、 $C_{3-8}$ シクロアルキル $C_{1-6}$ アルキル、フェニル、ベンジル、フェ

50



ニルエチル、チエニル、ピリジル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、チエニルメチル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、 $-CH_2O$ フェニル、 $-CH(C_{1-3}$ アルキル)フェニル、 $-CH(OH)$ フェニル、 $-C(OH)(CH_3)$ フェニル、 $-CH[OC(O)CH_3]$ フェニル、 $-CH_2OCH_2$ フェニル、 $-CH_2OC(O)C_{1-6}$ アルキル、 $-(CH_2)_{1-3}S(O)_{0-2}$ フェニル、 $-(CH_2)_{1-2}S(O)_{0-2}C_{1-6}$ アルキル、 $-(CH_2)_{1-3}CO_2C_{1-6}$ アルキル、 $-(CH_2)_{1-3}NHC_{1-6}$ アルキル、 $-(CH_2)_{1-3}NHC_{1-6}$ アルキル $C_{3-8}$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_{1-3}CN$ および $-CH(R_3)N(R_4)(R_5)$ から選択され、

$R_3$ が、H、フェニル、 $C_{1-6}$ アルキル、ベンジル、フェニルエチル、およびピリジルメチルから選択され；

10

$R_4$ が、H、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{3-12}$ シクロアルキル、 $C_{3-7}$ シクロアルキル $C_{1-6}$ アルキル、フェニル、ベンジル、チエニルエチル、 $C_{1-3}$ アルキル $O(CH_2)_{1-3}$ 、テトラヒドロピラン-4-イルメチル、および $(C_{1-3})_2N(CH_2)_{2-4}-$ ；

および $R_5$ が、Hおよび $C_{1-6}$ アルキルから選択され；

または、 $R_4$ および $R_5$ が、それらが結合している窒素原子とともにピペリジン、ピペラジン、またはチオモルホリン基を形成することができ；

それぞれシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、フェニル、ベンジル、フェニルエチル、チエニル、ピリジル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、チエニルメチル、ピペリジン、ピペラジニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、およびチオモルホリン基が、ハロゲン、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルキル、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $C_{1-6}$ アルキル $CO_2-$ 、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル、フェニル、ピリミジル、ピリジル、モルホリニル、ベンジル、フェニルオキシ、およびフェニルチオ、および1または2の $C_{1-6}$ アルキル基、または $C(O)C_{1-6}$ アルキル基で置換されてもよいアミノ基から選ばれる1～3基で置換されてもよく；

20

それぞれフェニル、ベンジル、ピリミジニル、およびピリジル基が、ハロゲン、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルキル、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-C(O)NR_8R_9$ 、 $-SO_2NR_8R_9$ 、 $-SO_2Me$ 、および1または2の $C_{1-6}$ アルキル基、または $C(O)C_{1-6}$ アルキル基で置換されてもよいアミノ基から選ばれる1～3基で置換されてもよく；

$R_2$ は、H、Br、Cl、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、およびメチルから選択され；

30

$R_8$ および $R_9$ が、独立してHおよびメチルから選ばれ；

$R_{10}$ は、H、ClおよびFから選ばれ；

Xは、CおよびNから選択され；そして

Yは、 $-NHC(O)-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、および $NHC(O)O-$ から選択される。

#### 【0018】

別の実施形態において、上記の式(I)の化合物、または、それらの化合物の互変異性体もしくはそれらの化合物の塩、好ましくは、医薬的に許容されるそれらの塩が提供される。

式中：

40

$R_1$ は、

シクロペンチル、シクロヘキシル、フェニル、ベンジル、フェニルエチル、チエニルメチル、ピペリジニル、ピロリジニル(pyrrolodiny)、 $-CH_2S$ フェニル、および $-CH(R_3)N(R_4)(R_5)$ から選択され、

$R_3$ が、H、フェニル、 $C_{1-6}$ アルキル、ベンジル、およびフェニルエチルから選択され；

$R_4$ が、H、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{3-12}$ シクロアルキル、 $C_{3-7}$ シクロアルキルメチル、ベンジル、チエニルエチル、テトラヒドロピラン-4-イルメチルから選択され；

そして、 $R_5$ が、Hおよびメチルから選択され；

または、 $R_4$ および $R_5$ が、それらが結合している窒素原子とともにピペリジン基を形成

50

することができ；

それぞれシクロペンチル、シクロヘキシル、フェニル、ベンジル、フェニルエチル、チエニルメチル、ピペリジニル、およびピロリジニル基が、ハロゲン、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルキル、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、フェニル、および1または2の $C_{1-6}$ アルキル基、または $C(O)C_{1-6}$ アルキル基で置換されてもよいアミノ基から選択される1～3基で置換されてもよく；

それぞれフェニル基が、ハロゲン、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルキル、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、および1または2の $C_{1-6}$ アルキル基、または $C(O)C_{1-6}$ アルキル基で置換されてもよいアミノ基から選択される1～3基で置換されてもよく；

$R_2$ は、H、Br、およびClから選択され；

$R_{10}$ はHであり、；

Xは、CおよびNから選択され；そして

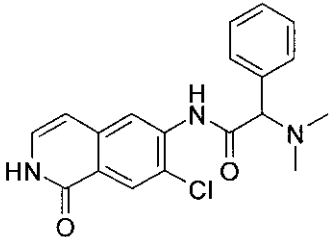
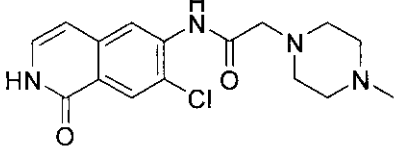
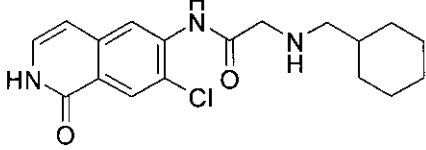
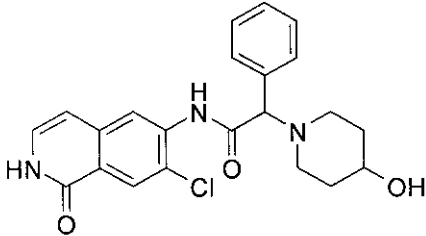
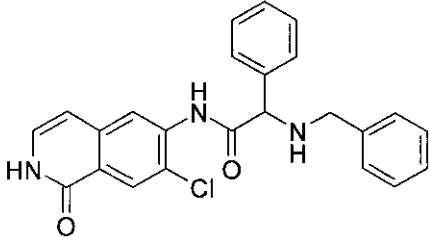
Yは、 $-NHC(O)-$ である。

#### 【0019】

本発明のさらなる実施形態において、以下の群から選ばれる式(I)の化合物、またはそれらの互変異性体もしくはそれらの塩、好ましくは医薬的に許容されるそれらの塩が提供される：

#### 【0020】

【表 1】

構造	名前
	N-(7-クロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-2-ジメチルアミノ-2-フェニル-アセトアミド
	N-(7-クロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-2-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-アセトアミド
	N-(7-クロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-2-(シクロヘキシルメチル-アミノ)-アセトアミド
	N-(7-クロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-2-(4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル)-2-フェニル-アセトアミド
	2-ベンジルアミノ-N-(7-クロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-2-フェニル-アセトアミド

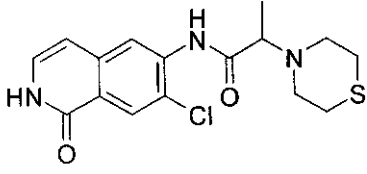
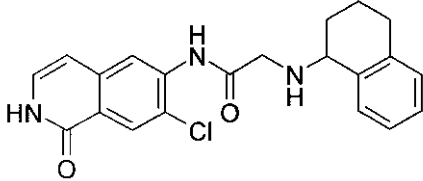
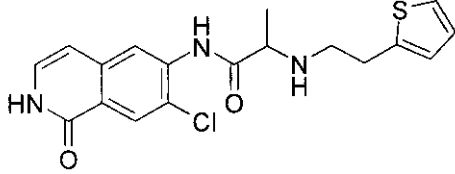
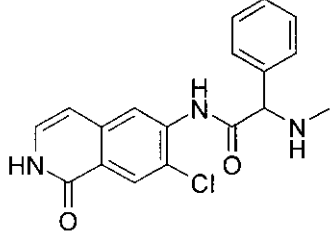
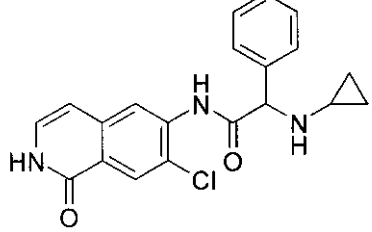
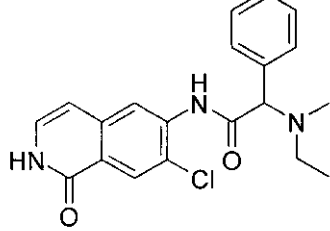
10

20

30

【 0 0 2 1 】

【表 2】

	N-(7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-2-チオモルホリン-4-イルプロピオンアミド
	N-(7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イルラミノ)-アセトアミド
	N-(7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-2-(2-チオフエン-2-イル-エチルアミノ)-プロピオンアミド
	N-(7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-2-メチルアミノ-2-フェニル-アセトアミド
	N-(7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-2-シクロプロピルアミノ-2-フェニル-アセトアミド
	N-(7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-2-(エチル-メチル-アミノ)-2-フェニル-アセトアミド

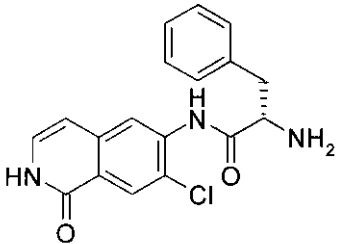
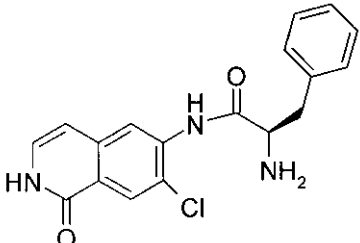
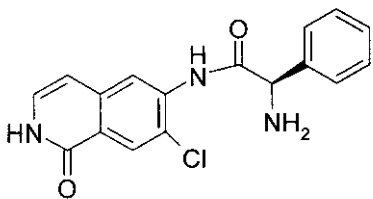
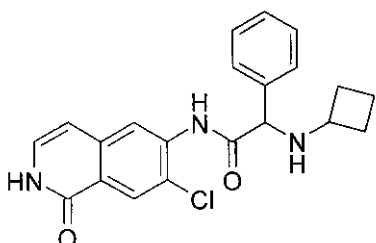
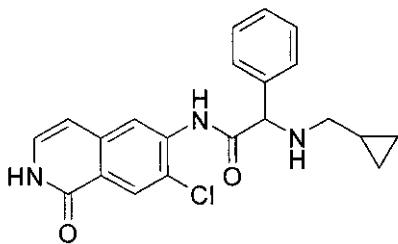
10

20

30

40

【表 3】

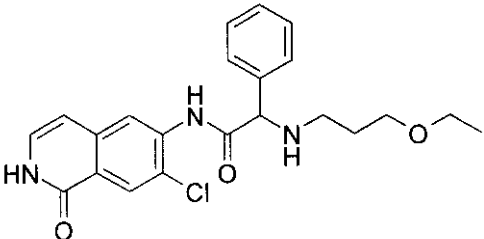
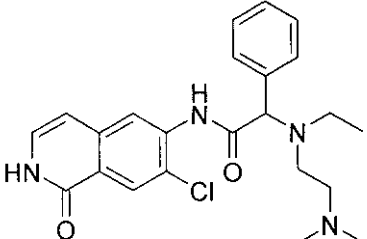
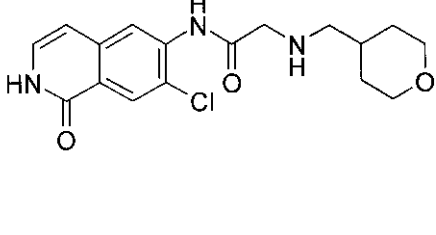
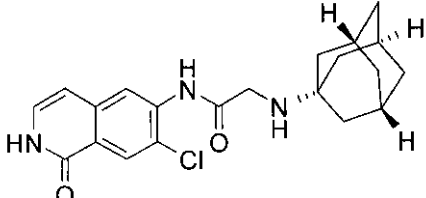
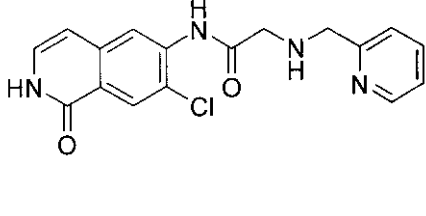
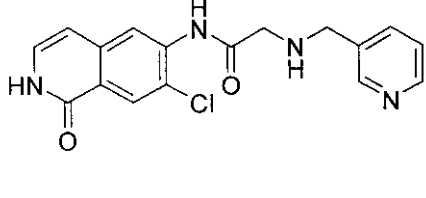
	(S)-2-アミノ-N-(7-クロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-3-フェニルプロピオンアミド
	(R)-2-アミノ-N-(7-クロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-3-フェニルプロピオンアミド
	(R)-2-アミノ-N-(7-クロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-2-フェニルアセトアミド
	N-(7-クロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-2-シクロブチルアミノ-2-フェニルアセトアミド
	N-(7-クロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-2-(シクロプロピルメチルアミノ)-2-フェニルアセトアミド

10

20

30

【表 4】

	N-(7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-2-((3-エトキシプロピルアミノ)-2-フェニルアセトアミド
	N-(7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-2-[(2-ジメチルアミノエチル)-エチルアミノ]-2-フェニルアセトアミド
	N-(7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-2-[(テトラヒドロピラン-4-イルメチル)-アミノ]-アセトアミド
	2-(アダマンタン-1-イルアミノ)-N-(7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-アセトアミド
	N-(7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-2-[(ピリジン-2-イルメチル)-アミノ]-アセトアミド
	N-(7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-2-[(ピリジン-3-イルメチル)-アミノ]-アセトアミド

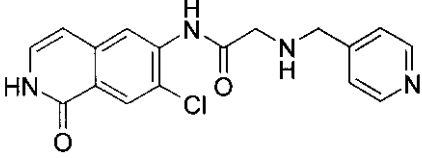
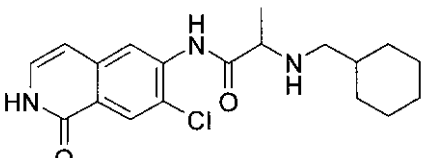
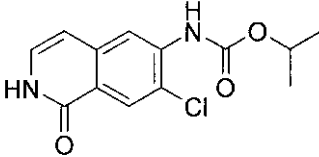
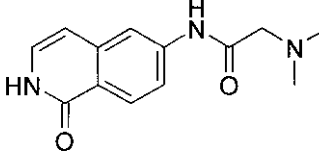
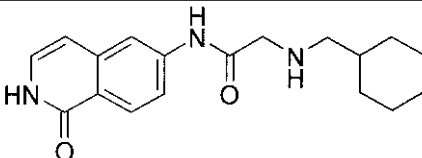
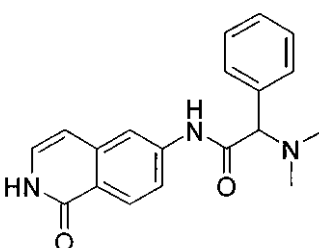
10

20

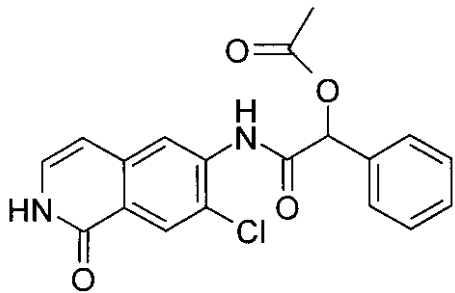
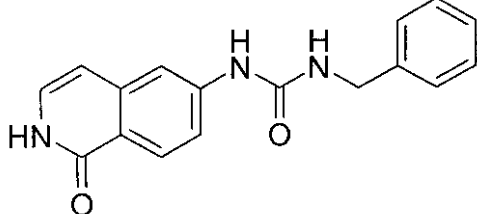
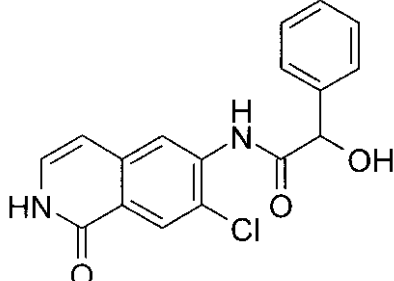
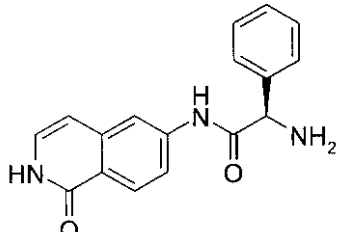
30

40

【表 5】

	<p>N-(7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル)-2-[(ピリジン-4-イルメチル)-アミノ]-アセトアミド</p>	
	<p>N-(7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル)-2-(シクロヘキシルメチル-アミノ)-プロピオンアミド</p>	10
	<p>(7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル)-カルバミン酸イソプロピルエステル</p>	20
	<p>2-ジメチルアミノ-N-(1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル)-アセトアミド</p>	
	<p>2-(シクロヘキシルメチル-アミノ)-N-(1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル)-アセトアミド</p>	30
	<p>2-ジメチルアミノ-N-(1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル)-2-フェニル-アセトアミド</p>	

【表 6】

	酢酸(7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イルカルバモイル)-フェニルメチルエステル
	1-ベンジル-3-(1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル)-尿素
	N-(7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル)-2-ヒドロキシ-2-フェニル-アセトアミド
	(R)-2-アミノ-N-(1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル)-2-フェニル-アセトアミド

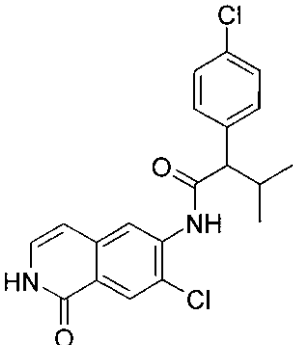
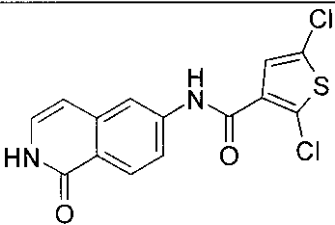
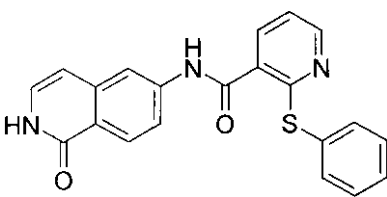
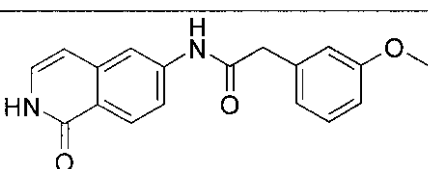
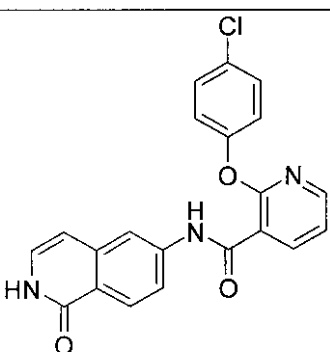
10

20

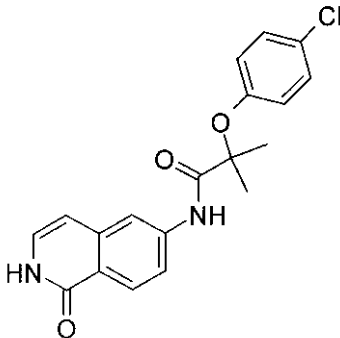
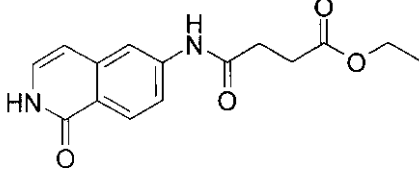
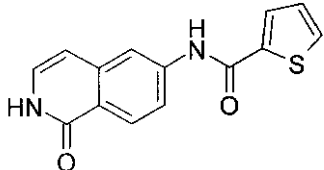
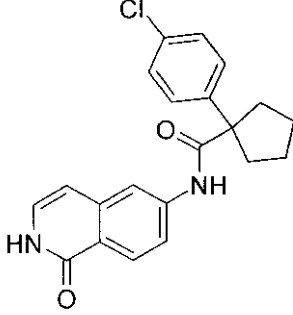
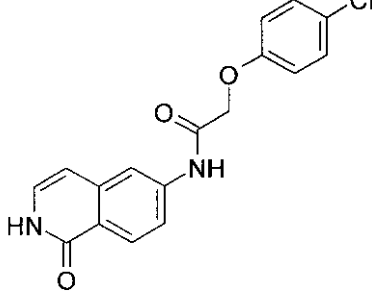
30



【表 7】

	N-(7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-2-(4-クロロフェニル)-3-メチルブチルアミド
	2, 5-ジクロロチオフェン-3-カルボン酸(1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-アミド
	N-(1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-2-フェニルスルファニルニコチンアミド
	2-(3-メトキシフェニル)-N-(1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-アセトアミド
	2-(4-クロロフェノキシ)-N-(1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-ニコチンアミド

【表 8】

	<p>2-(4-クロロフェノキシ)-2-メチル-N-(1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-プロピオンアミド</p>
	<p>N-(1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-スクシンアミド酸エチルエステル</p>
	<p>チオフェン-2-カルボン酸(1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-アミド</p>
	<p>1-(4-クロロフェニル)-シクロペンタンカルボン酸(1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-アミド</p>
	<p>2-(4-クロロフェノキシ)-N-(1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-アセトアミド</p>

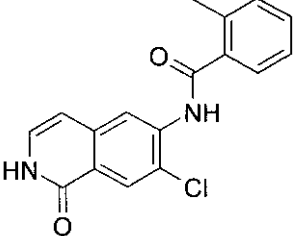
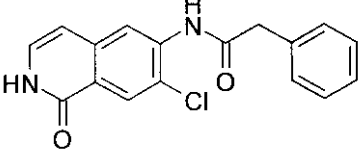
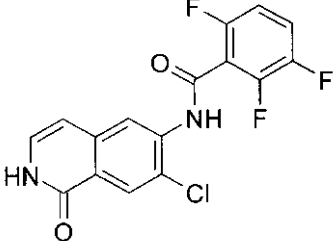
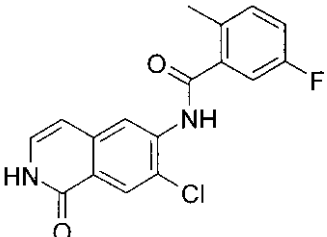
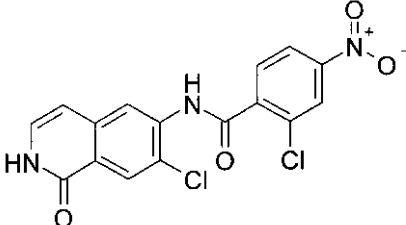
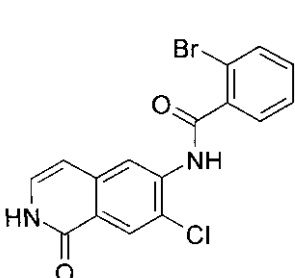
10

20

30

40

【表 9】

	N-(7-クロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-2-メチルベンズアミド
	N-(7-クロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-2-フェニルアセトアミド
	N-(7-クロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-2,3,6-トリフルオロベンズアミド
	N-(7-クロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-5-フルオロ-2-メチルベンズアミド
	2-クロロ-N-(7-クロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-4-ニトロベンズアミド
	2-ブロモ-N-(7-クロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)ベンズアミド

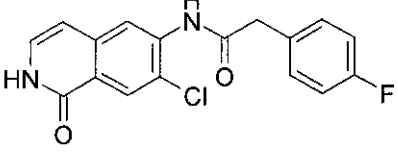
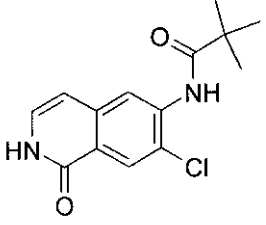
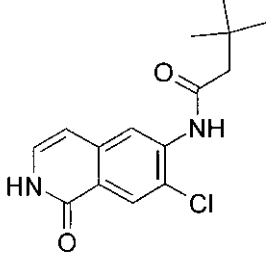
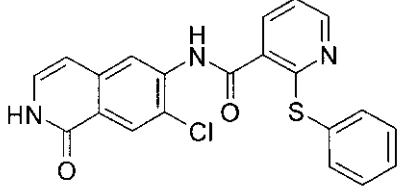
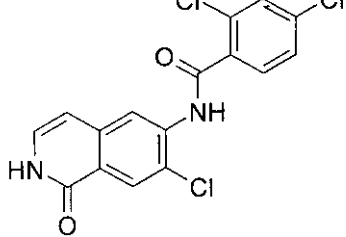
10

20

30

40

【表 10】

	N-(7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-アセトアミド
	N-(7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-2, 2-ジメチルプロピオンアミド
	N-(7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-3, 3-ジメチルブチルアミド
	N-(7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-2-フェニルスルファニルニコチンアミド
	2, 4-ジクロロ-N-(7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-ベンズアミド

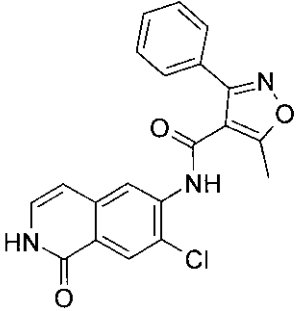
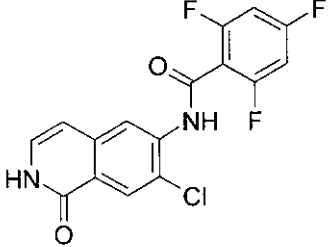
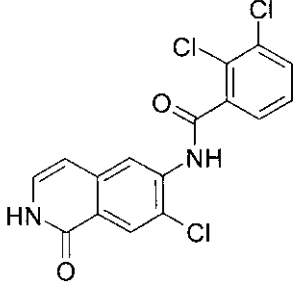
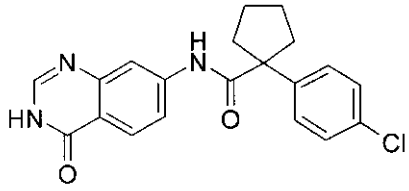
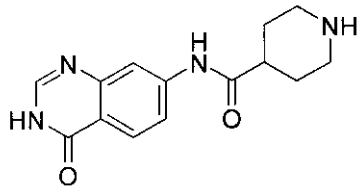
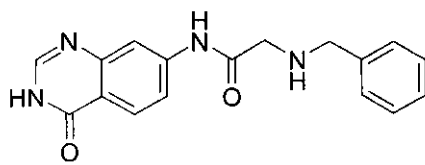
10

20

30

【 0 0 3 0 】

【表 1 1】

	5-メチル-3-フェニル-イソオキサゾール-4-カルボン酸(7-クロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-アミド
	N-(7-クロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-2,4,6-トリフルオロベンズアミド
	2,3-ジクロロ-N-(7-クロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-ベンズアミド
	1-(4-クロロフェニル)-シクロペンタンカルボン酸(4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-7-イル)-アミド
	ピペリジン-4-カルボン酸(4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-7-イル)-アミド
	2-ベンジルアミノ-N-(4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-7-イル)-アセトアミド

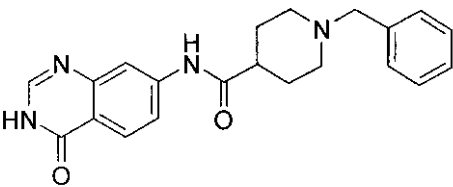
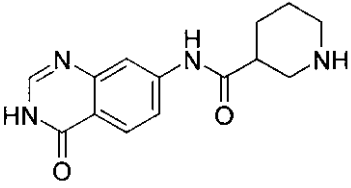
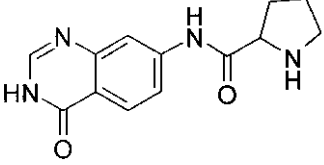
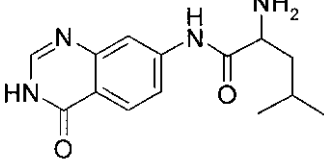
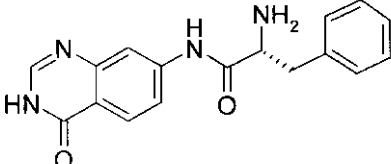
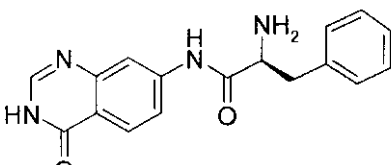
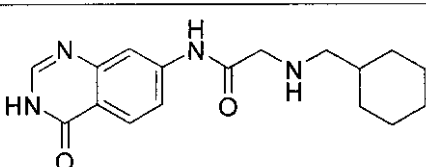
10

20

30

40

【表 1 2】

	1-ベンジル-ピペリジン -4-カルボン酸(4-オ キソ-3, 4-ジヒドロ-キ ナゾリン-7-イル)-アミ ド
	ピペリジン-3-カルボン 酸(4-オキソ-3, 4-ジ ヒドロ-キナゾリン-7- イル)-アミド
	ピロリジン-2-カルボン 酸(4-オキソ-3, 4-ジ ヒドロ-キナゾリン-7- イル)-アミド
	2-アミノ-4-メチル- ペンタン酸(4-オキソ- 3, 4-ジヒドロ-キナゾリ ン-7-イル)-アミド
	(R)-2-アミノ-N-(4- オキソ-3, 4-ジヒドロ -キナゾリン-7-イル) -3-フェニル-プロピオ ンアミド
	(S)-2-アミノ-N-(4- オキソ-3, 4-ジヒドロ -キナゾリン-7-イル) -3-フェニル-プロピオ ンアミド
	2-(シクロヘキシルメチ ル-アミノ)-N-(4-オ キソ-3, 4-ジヒドロ-キ ナゾリン-7-イル)-ア セトアミド

10

20

30

【 0 0 3 2 】

【表 13】

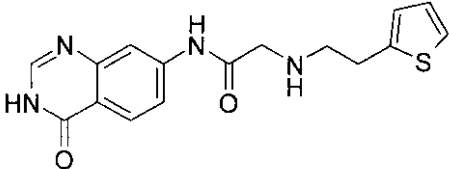
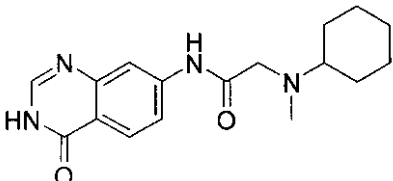
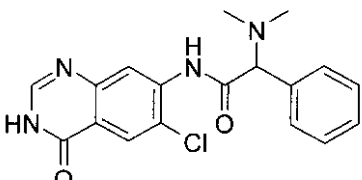
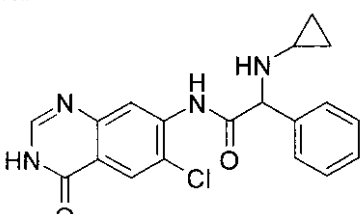
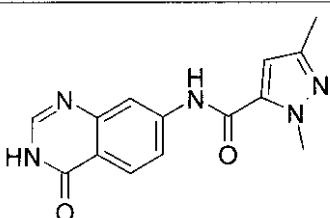
	2-メチルアミノ-N-(4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-7-イル)-2-フェニルアセトアミド
	2-アミノ-N-(4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-7-イル)-2-フェニルアセトアミド
	2-シクロプロピルアミノ-N-(4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-7-イル)-2-フェニルアセトアミド
	(R)-2-アミノ-N-(4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-7-イル)-2-フェニルアセトアミド
	(R)-ピロリジン-2-カルボン酸(4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-7-イル)-アミド
	(R)-2-アミノ-3-メチル-N-(4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-7-イル)-2-フェニルアセトアミド
	2-(シクロプロピルメチルアミノ)-N-(4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-7-イル)-2-フェニルアセトアミド

10

20

30

【表 1 4】

	N-(4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-イル)-2-(2-チオフェン-2-イル-エチルアミノ)-アセトアミド
	2-(シクロヘキシル-メチル-アミノ)-N-(4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-イル)-アセトアミド
	N-(6-クロロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-イル)-2-ジメチルアミノ-2-フェニル-アセトアミド
	N-(6-クロロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-イル)-2-シクロプロピルアミノ-2-フェニル-アセトアミド
	2, 5-ジメチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-イル)-アミド

10

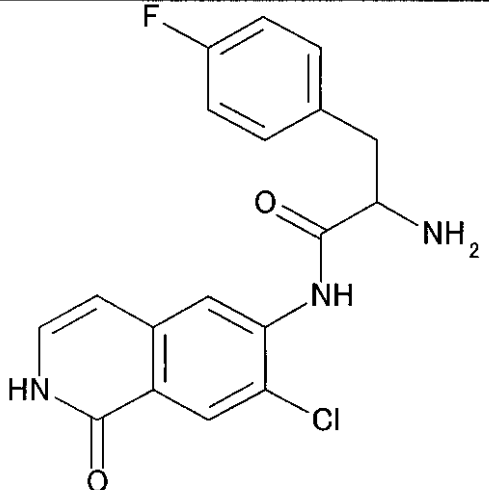
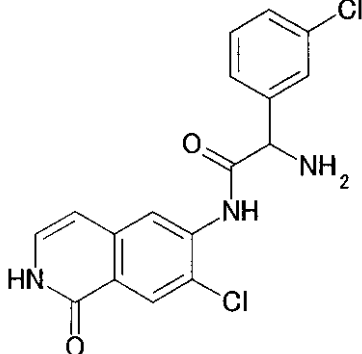
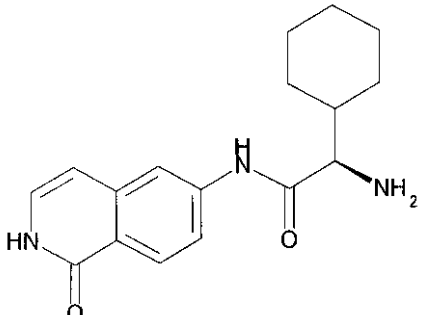
20

30

【 0 0 3 4 】



【表 15】

	<p>2-アミノ-N-(7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル)-3-(4-フルオロフェニル)-プロピオンアミド</p>
	<p>2-アミノ-N-(7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル)-2-(3-クロロフェニル)-アセトアミド</p>
	<p>(R)-2-アミノ-2-シクロヘキシル-N-(1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル)-アセトアミド</p>

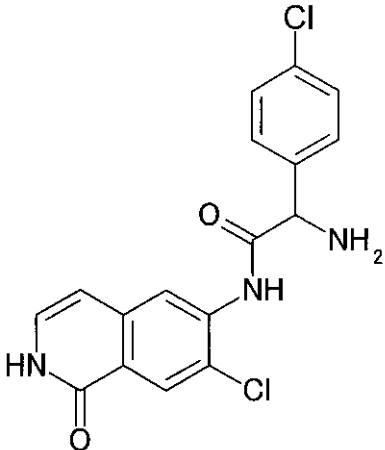
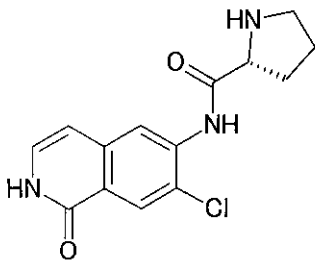
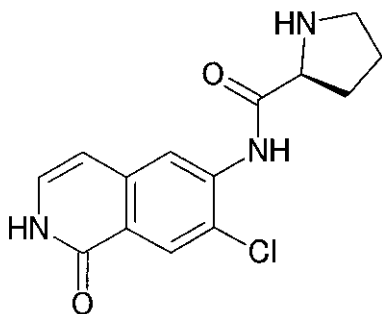
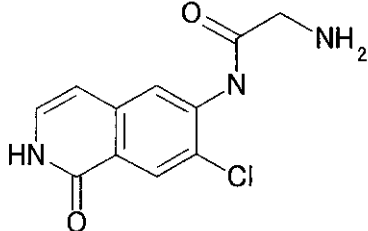
10

20

30

【 0 0 3 5 】

【表 16】

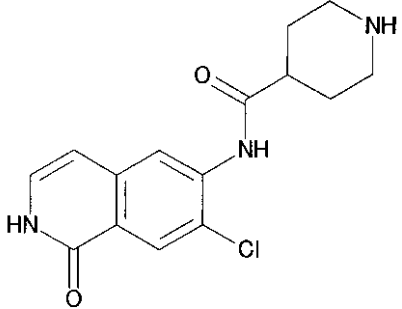
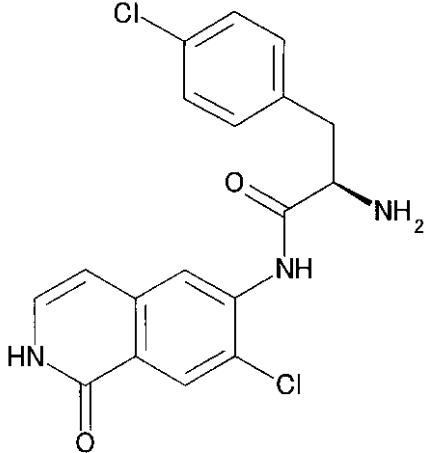
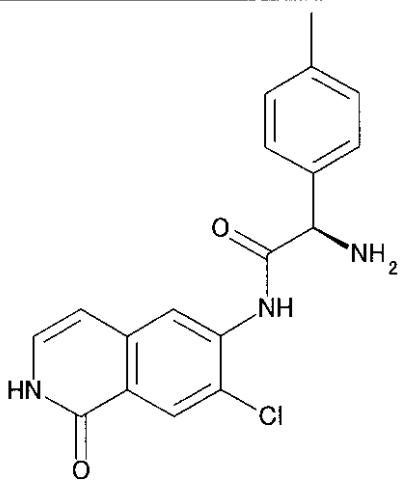
	(R)-2-アミノ-2-(4-クロロフェニル)-N-(1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-アセトアミド
	(R)-ピロリジン-2-カルボン酸(7-クロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-アミド
	(S)-ピロリジン-2-カルボン酸(7-クロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-アミド
	2-アミノ-N-(7-クロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-アセトアミド

10

20

30

【表 17】

	<p>ピペリジン-4-カルボン酸(7-クロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-アミド</p>
	<p>(R)-2-アミノ-N-(7-クロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-3-(4-クロロフェニル)-プロピオンアミド</p>
	<p>(R)-2-アミノ-N-(7-クロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-2-p-トリル-アセトアミド</p>

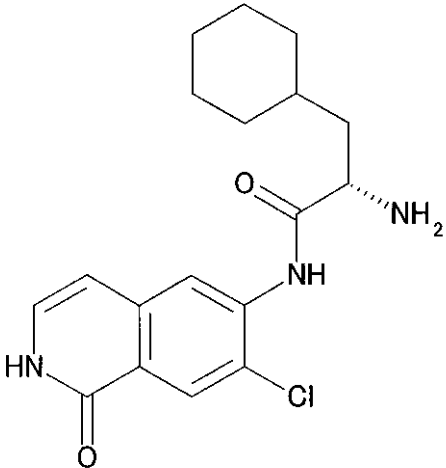
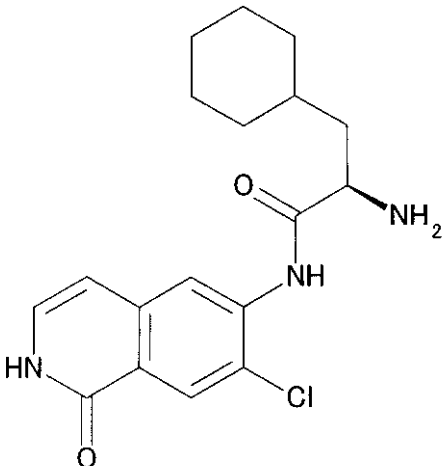
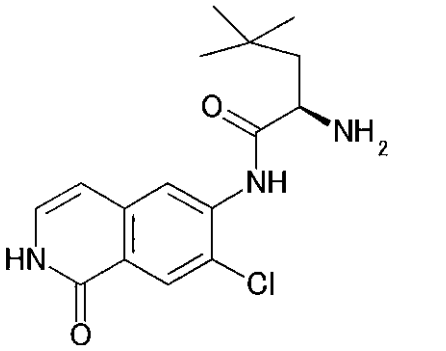
10

20

30

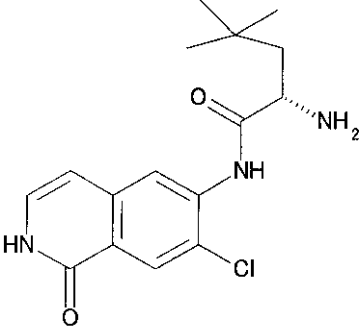
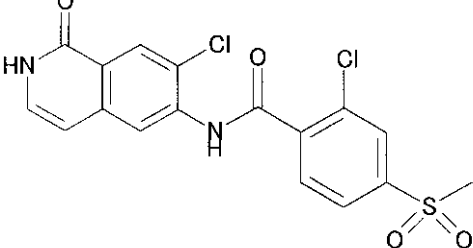
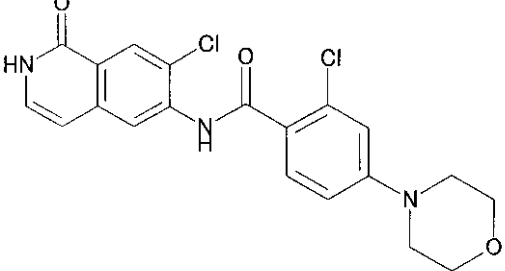
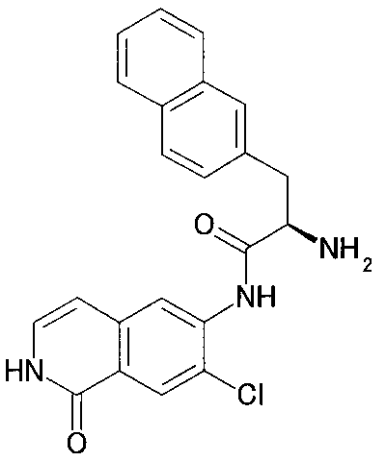
【 0 0 3 7 】

【表 18】

	<p>(S)-2-アミノ-N-(7-クロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-3-シクロヘキシルプロピオンアミド</p>	10
	<p>(R)-2-アミノ-N-(7-クロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-3-シクロヘキシルプロピオンアミド</p>	20
	<p>(R)-2-アミノ-4,4-ジメチル-5-(7-クロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-アミド</p>	30

【0038】

【表 19】

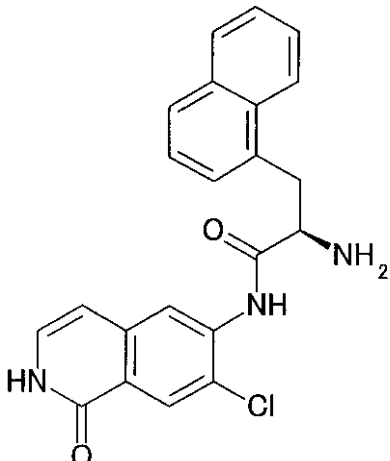
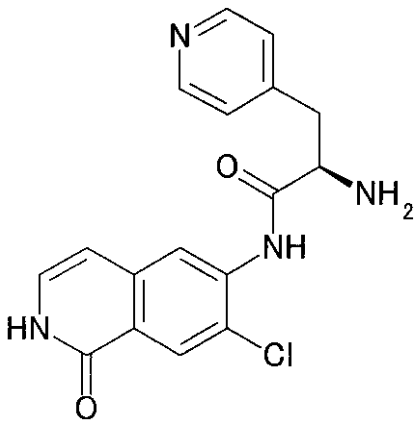
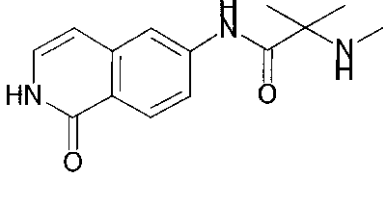
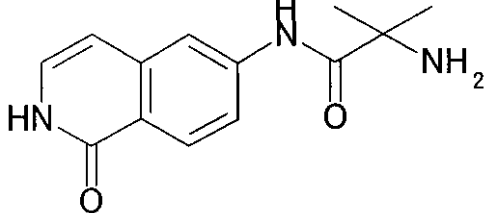
	(S)-2-アミノ-4,4-ジメチル-ペンタン酸(7-クロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル)-アミド
	2-クロロ-N-(7-クロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル)-4-メタンスルホニル-ベンズアミド
	2-クロロ-N-(7-クロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル)-4-モルホリン-4-イル-ベンズアミド
	(R)-2-アミノ-N-(7-クロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル)-3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド

10

20

30

【表 20】

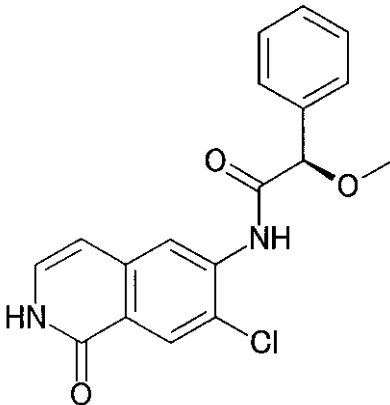
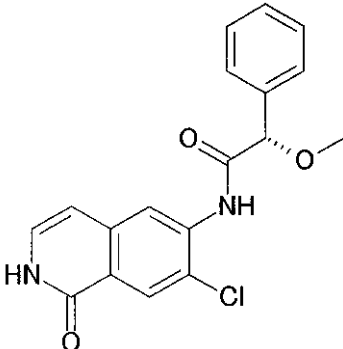
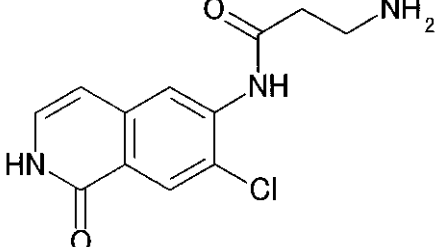
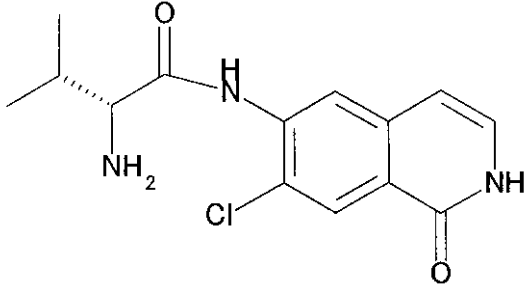
	(R)-2-アミノ-N-(7-クロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-3-ナフタレン-1-イル-プロピオンアミド
	(R)-2-アミノ-N-(7-クロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-3-ピリジン-4-イル-プロピオンアミド
	2-メチル-2-メチルアミノ-N-(1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-プロピオンアミド
	2-アミノ-2-メチル-N-(1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-プロピオンアミド

10

20

30

【表 2 1】

	(R)-N-(7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル)-2-メトキシ-2-フェニル-アセトアミド
	(S)-N-(7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル)-2-メトキシ-2-フェニル-アセトアミド
	3-アミノ-N-(7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル)-プロピオンアミド
	(R)-2-アミノ-N-(7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル)-3-メチル-ブチルアミド

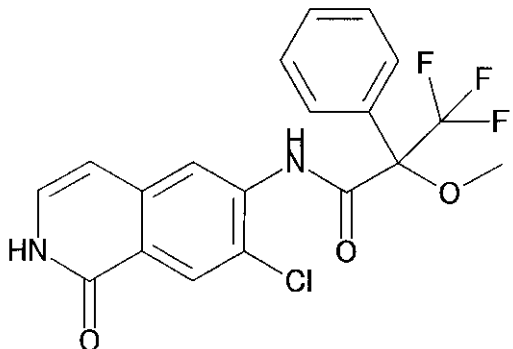
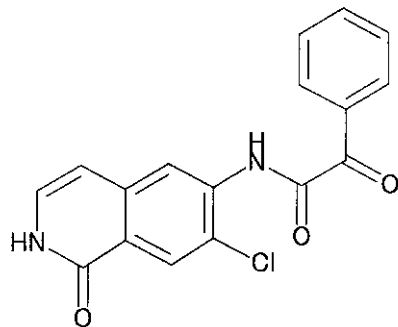
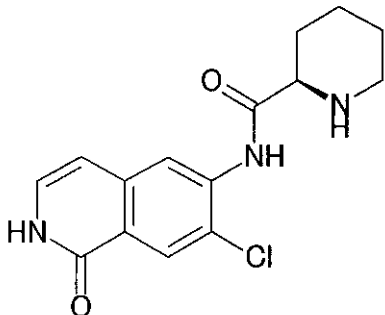
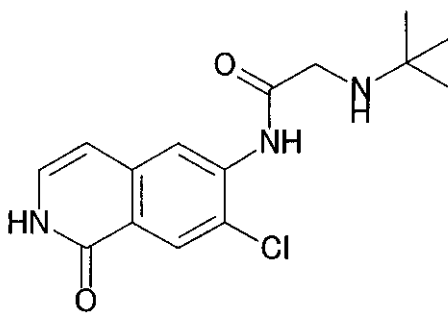
10

20

30

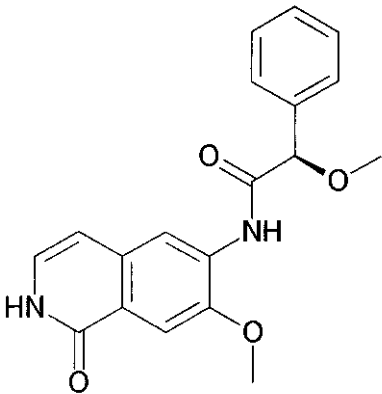
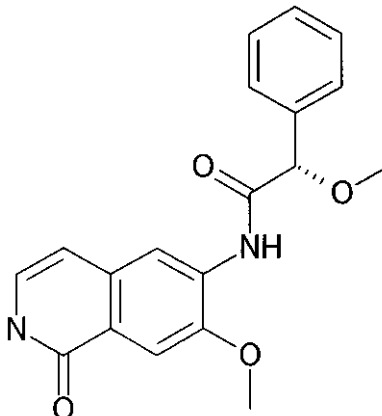
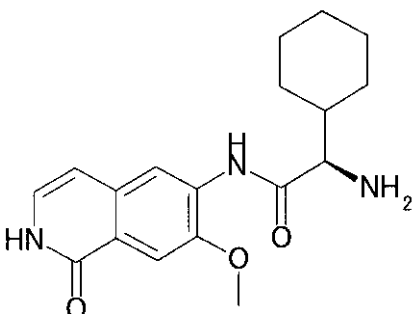
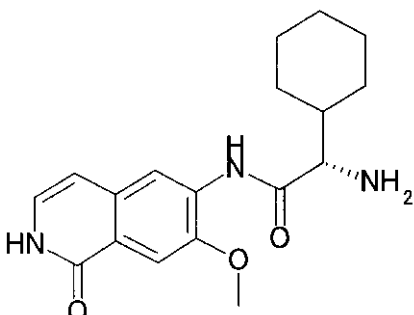
40

【表 2 2】

	N-(7-クロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-3,3,3-トリフルオロ-2-メトキシ-2-フェニルプロピオンアミド
	N-(7-クロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-2-オキソ-2-フェニルアセトアミド
	(R)-ピペリジン-2-カルボン酸(7-クロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-アミド
	2-tert-ブチルアミノ-N-(7-クロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-アセトアミド



【表 2 3】

	<p>(R)-2-メトキシ-N-(7-メトキシ-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-2-フェニルエチルアセトアミド</p>
	<p>(S)-2-メトキシ-N-(7-メトキシ-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-2-フェニルエチルアセトアミド</p>
	<p>(R)-2-アミノ-2-シクロヘキシル-N-(7-メトキシ-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-アセトアミド</p>
	<p>(S)-2-アミノ-2-シクロヘキシル-N-(7-メトキシ-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-アセトアミド</p>

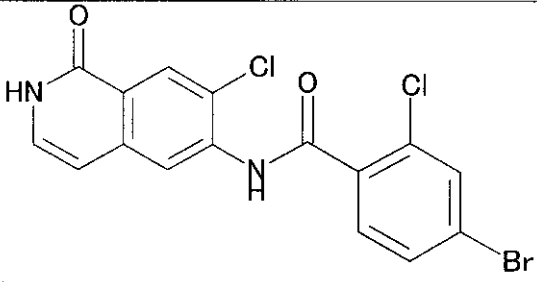
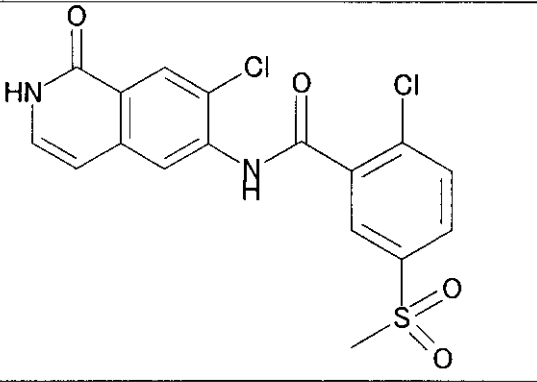
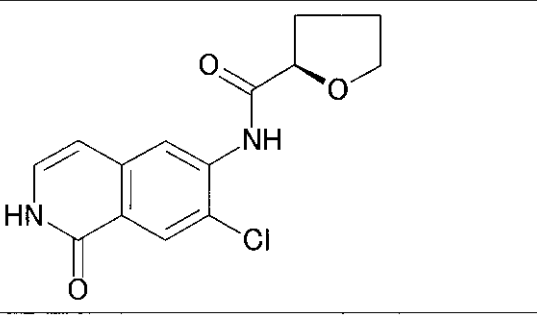
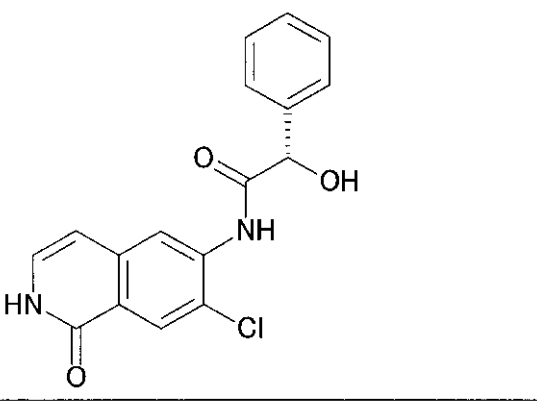
10

20

30

40

【表 2 4】

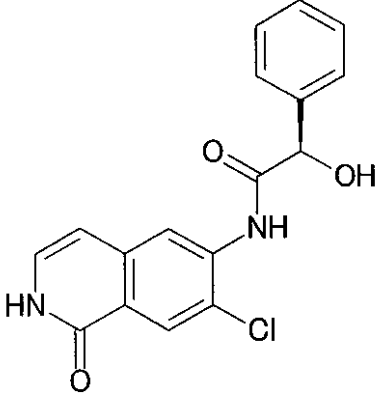
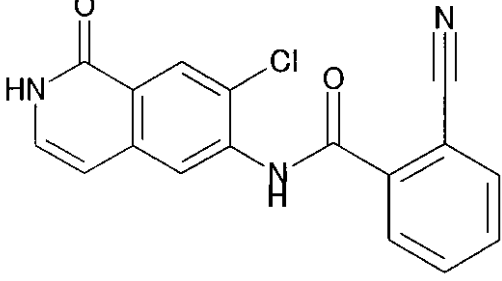
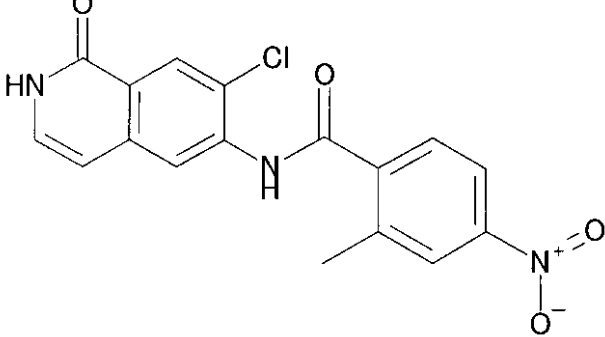
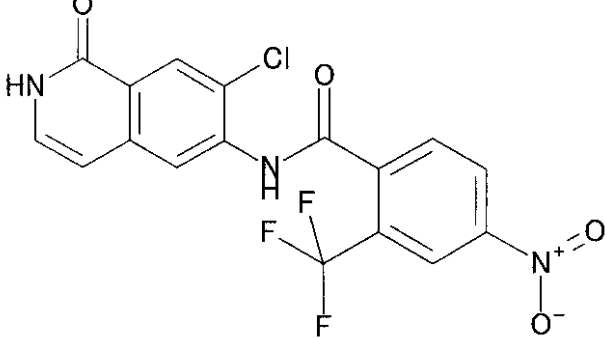
	<p>4-ブロモ-2-クロロ- N-(7-クロロ-1-オキ ソ-1, 2-ジヒドロイ ソキノリン-6-イル)-ベン ズアミド</p>
	<p>2-クロロ-N-(7-クロ ロ-1-オキソ-1, 2-ジ ヒドロイソキノリン-6- イル)-5-メタンスルホ ニル-ベンズアミド</p>
	<p>(R)-テトラヒドロフラン -2-カルボン酸(7-クロ ロ-1-オキソ-1, 2-ジ ヒドロイソキノリン-6- イル)-アミド</p>
	<p>(S)-N-(7-クロロ-1 -オキソ-1, 2-ジヒドロ -イソキノリン-6-イル) -2-ヒドロキシ-2-フェ ニル-アセトアミド</p>

10

20

30

【表 25】

	(R)-N-(7-クロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド
	N-(7-クロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-2-シアノーベンズアミド
	N-(7-クロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-2-メチル-4-ニトロベンズアミド
	N-(7-クロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-4-ニトロ-2-トリフルオロメチルベンズアミド

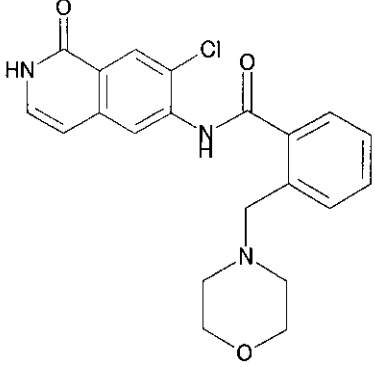
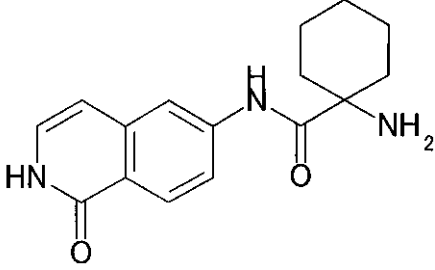
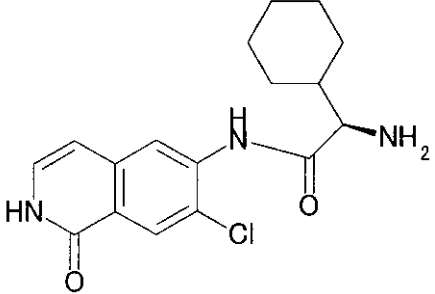
10

20

30

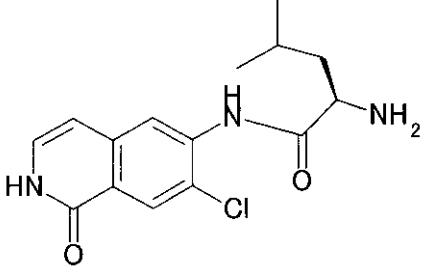
40

【表 2 6】

	<p>N-(7-クロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-2-モルホリン-4-イルメチルベンズアミド</p>
	<p>1-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸(1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-アミド</p>
	<p>(R)-2-アミノ-N-(7-クロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-2-シクロヘキシル-アセトアミド</p>

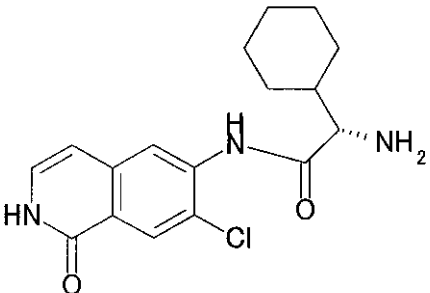
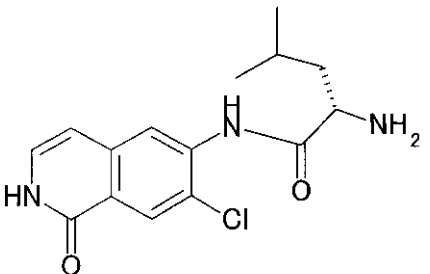
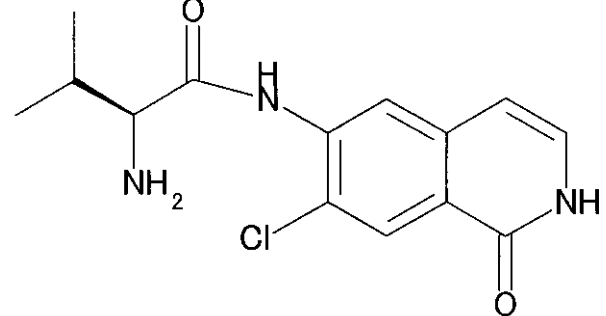
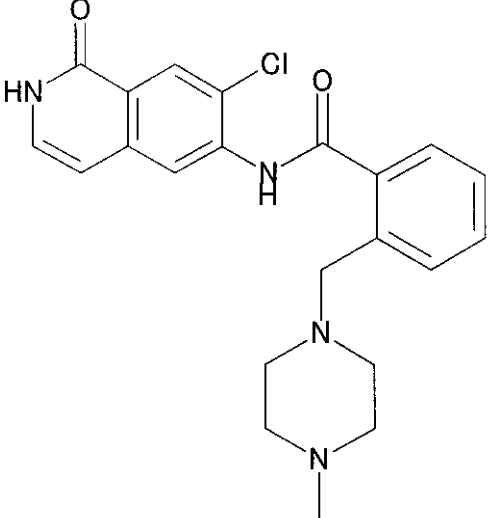
10

20

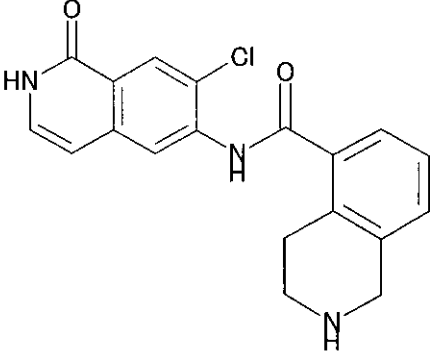
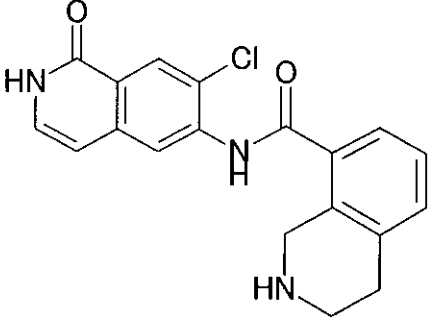
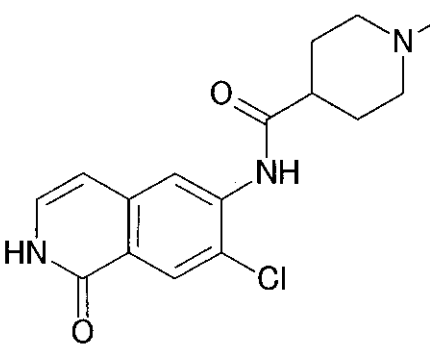
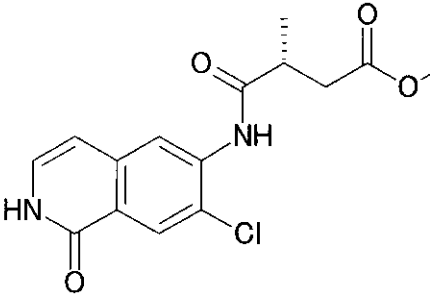
	<p>(R)-2-アミノ-4-メチルペンタン酸(7-クロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-アミド</p>
---	--

30

【表 27】

	(S)-2-アミノ-N-(7-クロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-2-シクロヘキシルアセトアミド
	(S)-2-アミノ-4-メチルペンタン酸(7-クロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-アミド
	(S)-2-アミノ-N-(7-クロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-3-メチルブチルアミド
	N-(7-クロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-ベンズアミド

【表 28】

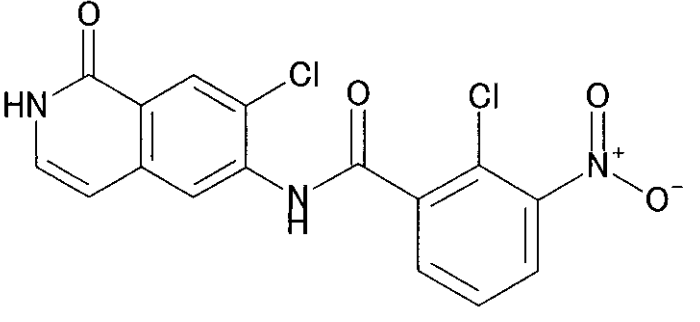
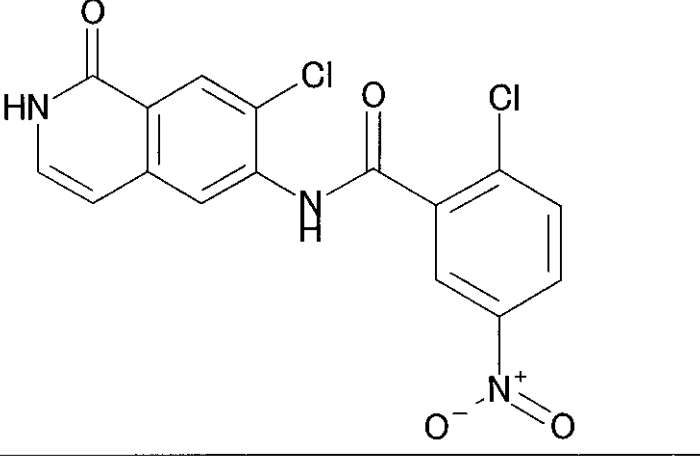
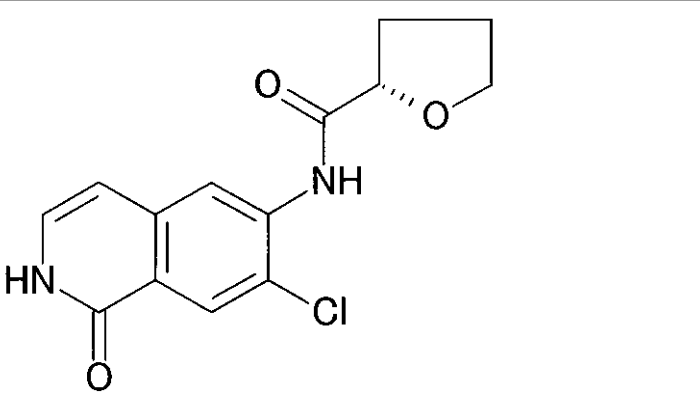
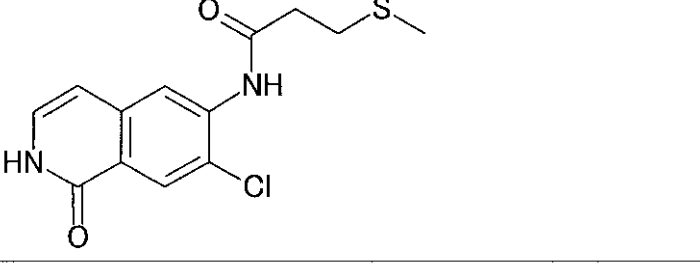
	1, 2, 3, 4-テトラヒドロ イソキノリン-5-カル ボン酸(7-クロロ-1-オ キソ-1, 2-ジヒドロイ ソキノリン-6-イル)-ア ミド
	1, 2, 3, 4-テトラヒドロ イソキノリン-8-カル ボン酸(7-クロロ-1-オ キソ-1, 2-ジヒドロイ ソキノリン-6-イル)-ア ミド
	1-メチル-ピペリジン- 4-カルボン酸(7-クロロ -1-オキソ-1, 2-ジヒ ドロイソキノリン-6-イ ル)-アミド
	(R)-N-(7-クロロ-1 -オキソ-1, 2-ジヒドロ イソキノリン-6-イル) -3-メチル-スクシンア ミド酸メチルエステル

10

20

30

【表 29】

	<p>2-クロロ-N-(7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-3-ニトロベンズアミド</p>
	<p>2-クロロ-N-(7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-5-ニトロベンズアミド</p>
	<p>(S)-テトラヒドロフラン-2-カルボン酸(7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-アミド</p>
	<p>N-(7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-3-メチルスルファニルプロピオンアミド</p>

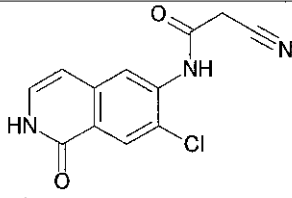
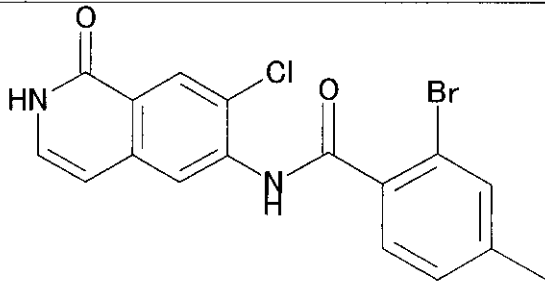
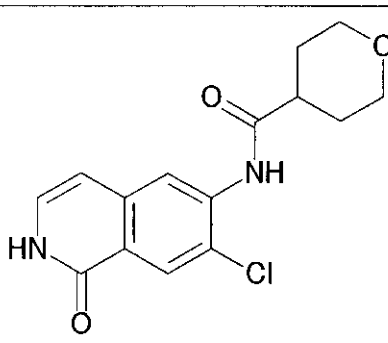
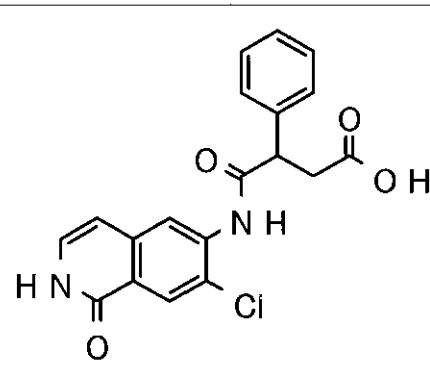
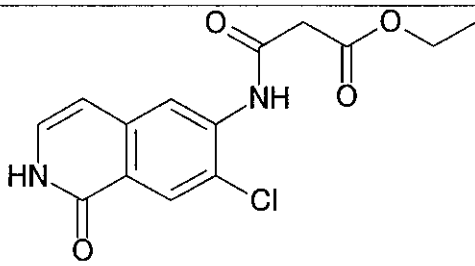
10

20

30

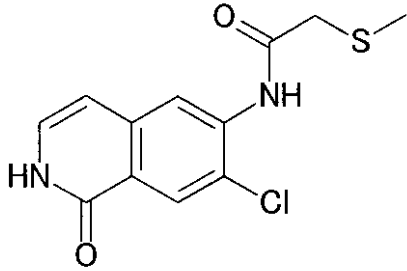
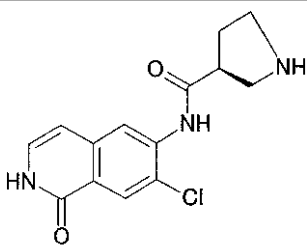
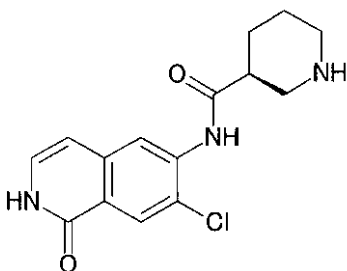
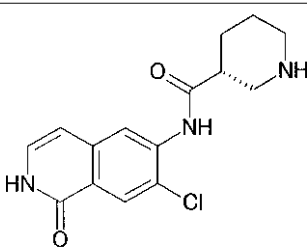
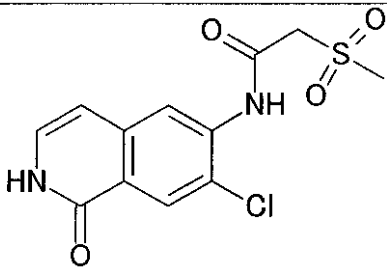
40

【表 30】

	N-(7-クロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-2-シアノーアセトアミド
	2-ブロモ-N-(7-クロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-4-メチルベンズアミド
	テトラヒドロピラン-4-カルボン酸(7-クロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-アミド
	N-(7-クロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-3-フェニルスクシンアミド酸
	N-(7-クロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-マロンアミド酸エチルエステル



【表 3 1】

	N-(7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-2-メチルスルファニル-アセトアミド
	(S)-ピロリジン-3-カルボン酸(7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-アミド
	(S)-ピペリジン-3-カルボン酸(7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-アミド
	(R)-ピペリジン-3-カルボン酸(7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-アミド
	N-(7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-2-メタンスルホニル-アセトアミド

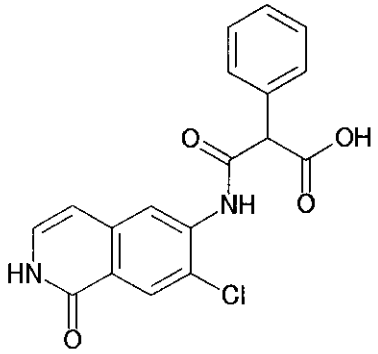
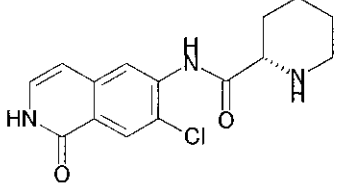
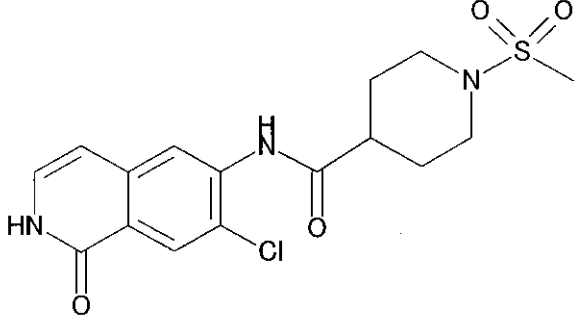
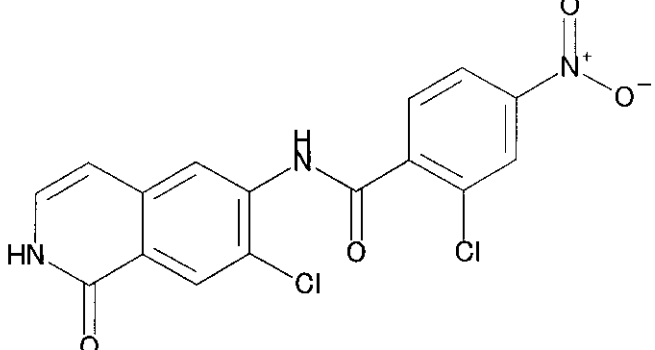
10

20

30

40

【表 3 2】

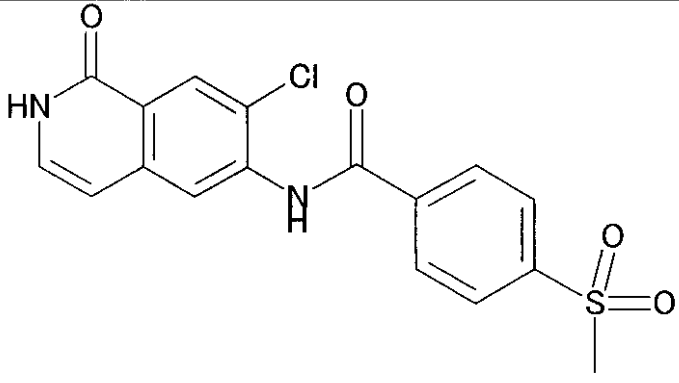
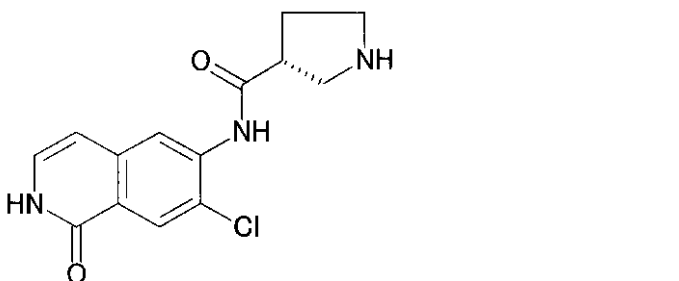
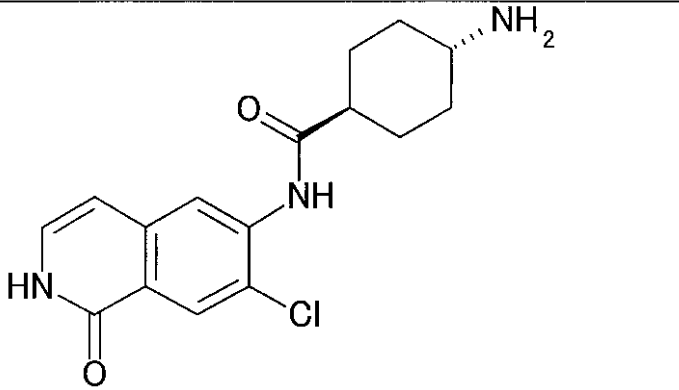
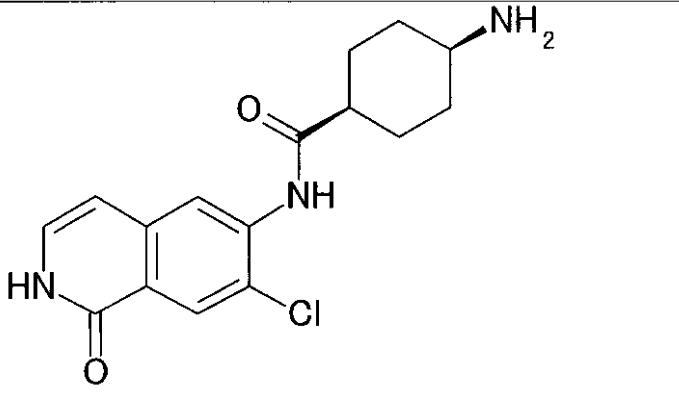
	<p>N-(7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-2-フェニルマロンアミド酸</p>
	<p>(S)-ピペリジン-2-カルボン酸(7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-アミド</p>
	<p>1-メタンスルホニル-4-メチルピペリジン-4-カルボン酸(7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-アミド</p>
	<p>2-クロロ-N-(7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-4-ニトロベンズアミド</p>

10

20

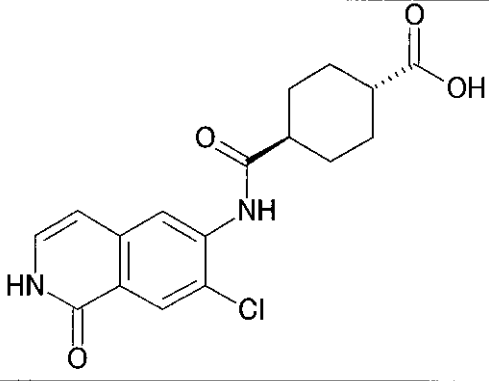
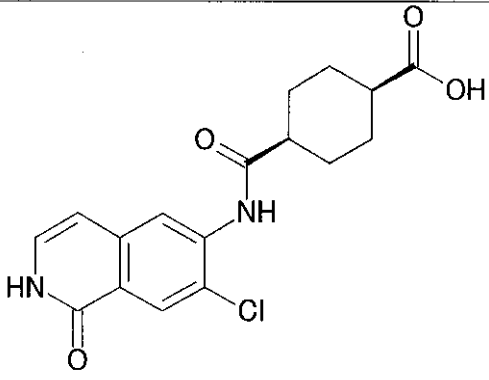
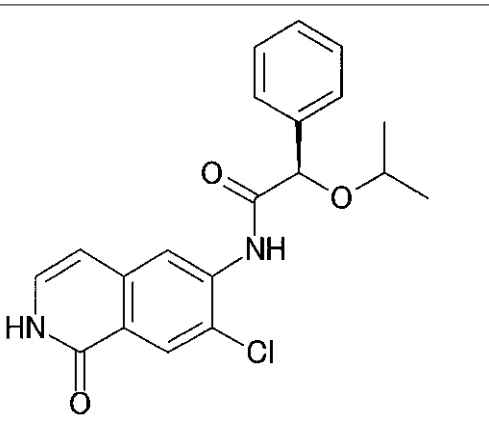
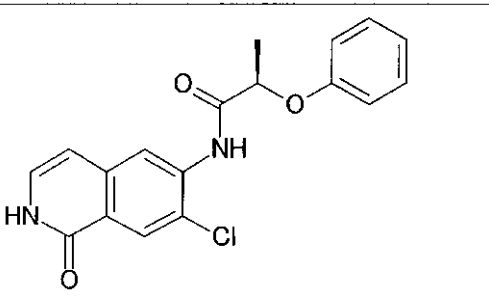
30

【表 3 3】

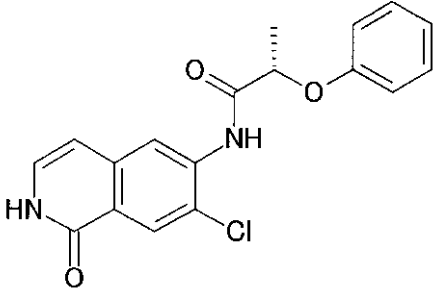
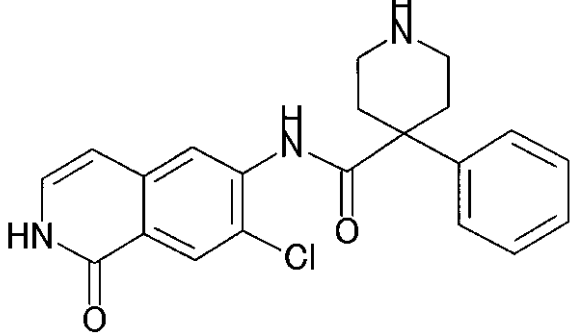
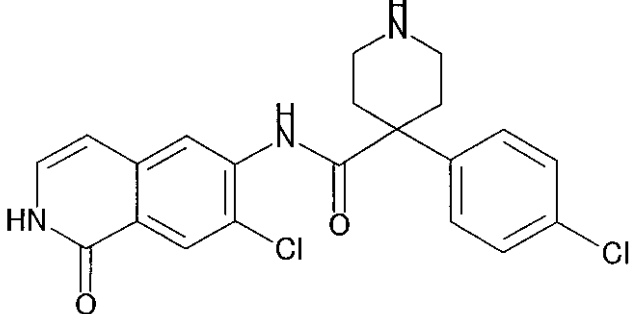
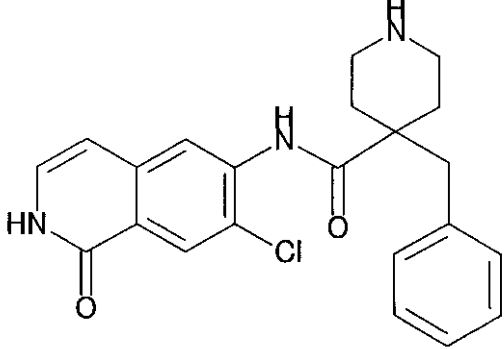
	<p>N-(7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-4-メタンスルホニルベンズアミド</p>	10
	<p>(R)-ピロリジン-3-カルボン酸(7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-アミド</p>	20
	<p>4-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸(7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-アミド</p>	30
	<p>4-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸(7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-アミド</p>	40

【 0 0 5 3 】

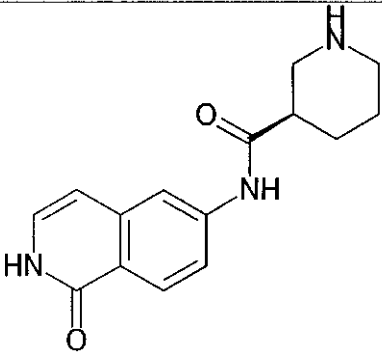
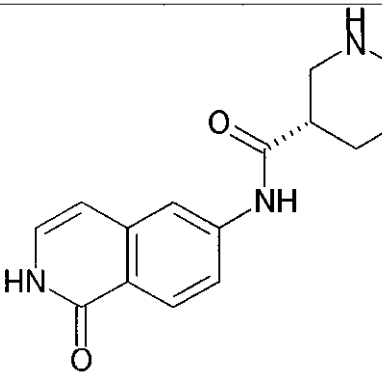
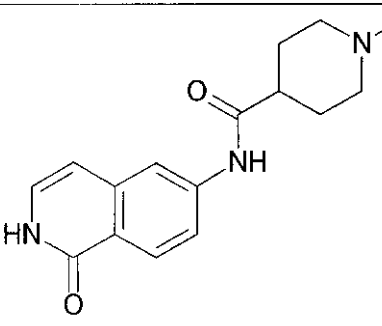
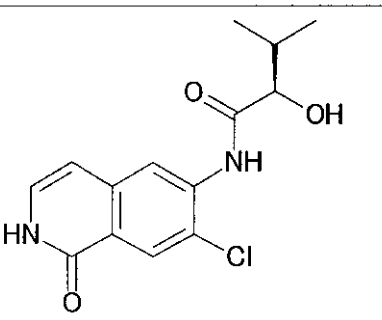
【表 3 4】

	<p>4-(7-クロロ-1-オキ ソ-1, 2-ジヒドロ-イソ キノリン-6-イルカルバ モイル)-シクロヘキサン カルボン酸</p>	10
	<p>4-(7-クロロ-1-オキ ソ-1, 2-ジヒドロ-イソ キノリン-6-イルカルバ モイル)-シクロヘキサン カルボン酸</p>	20
	<p>(R)-N-(7-クロロ-1 -オキソ-1, 2-ジヒドロ -イソキノリン-6-イル) -2-イソプロポキシ-2 -フェニル-アセトアミド</p>	30
	<p>(R)-N-(7-クロロ-1 -オキソ-1, 2-ジヒドロ -イソキノリン-6-イル) -2-フェノキシ-プロピ オンアミド</p>	40

【表 3 5】

	(S)-N-(7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル)-2-フェノキシプロピオンアミド
	4-フェニルピペリジン-4-カルボン酸(7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル)-アミド
	4-(4-クロロフェニル)ピペリジン-4-カルボン酸(7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル)-アミド
	4-ベンジルピペリジン-4-カルボン酸(7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル)-アミド

【表 3 6】

	(R)-ピペリジン-3-カルボン酸(1-オキソ-1,2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル)-アミド
	(S)-ピペリジン-3-カルボン酸(1-オキソ-1,2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル)-アミド
	1-メチル-ピペリジン-4-カルボン酸(1-オキソ-1,2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル)-アミド
	(R)-N-(7-クロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル)-2-ヒドロキシ-3-メチル-ブチルアミド

【 0 0 5 6 】

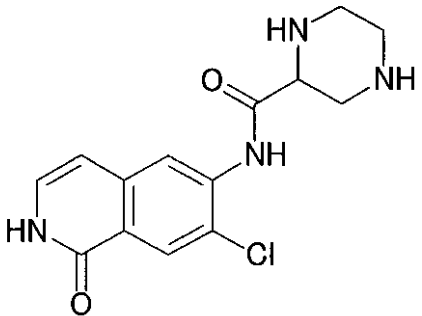
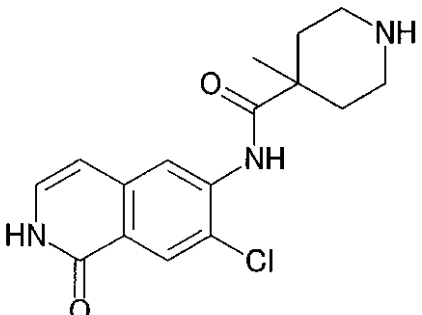
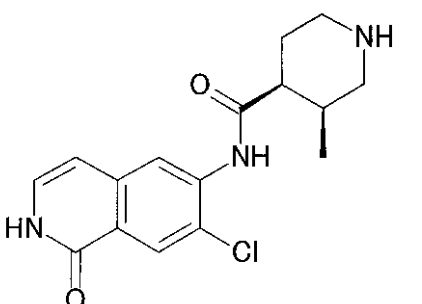
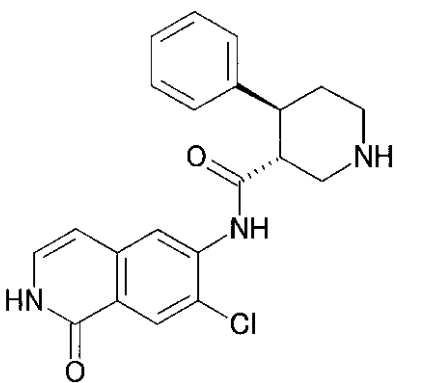
10

20

30

40

【表 3 7】

	<p>ピペラジン-2-カルボン酸(7-クロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-アミド</p>
	<p>4-メチル-ピペリジン-4-カルボン酸(7-クロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-アミド</p>
	<p>(3S, 4S)-3-メチル-ピペリジン-4-カルボン酸(7-クロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-アミド</p>
	<p>(トランス)-4-フェニル-ピペリジン-3-カルボン酸(7-クロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-アミド</p>

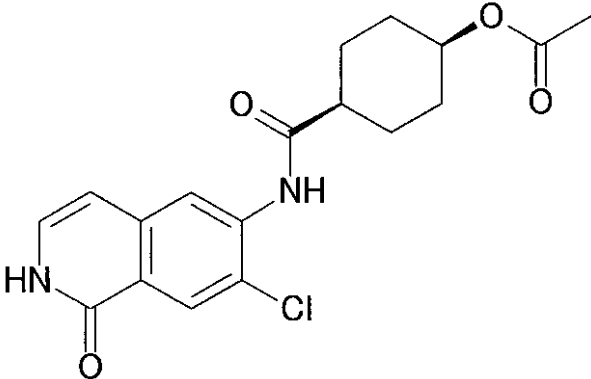
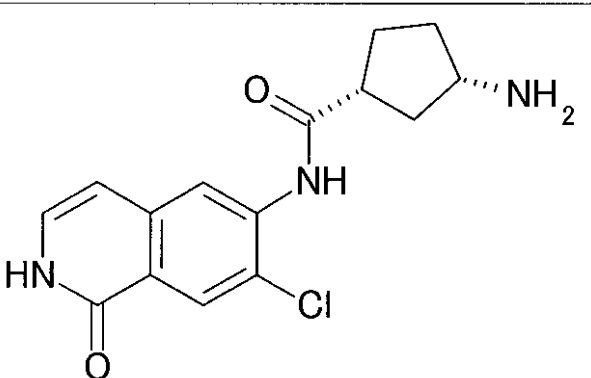
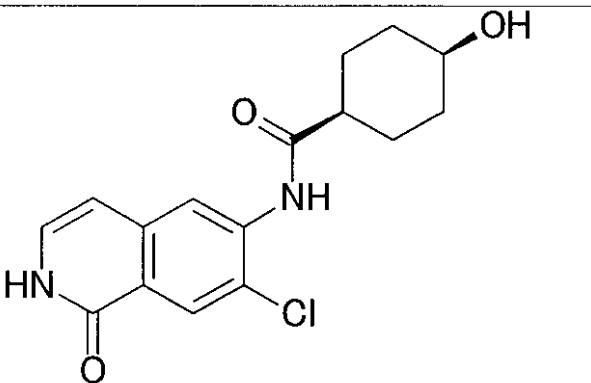
10

20

30

40

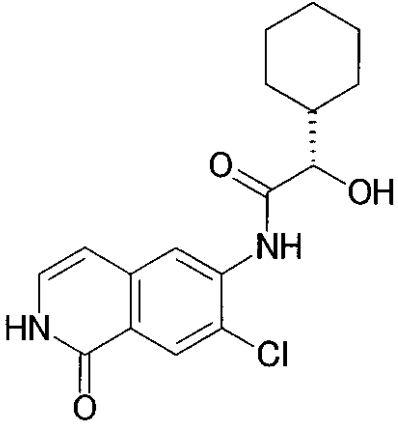
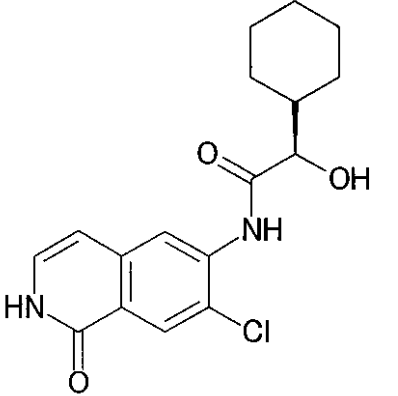
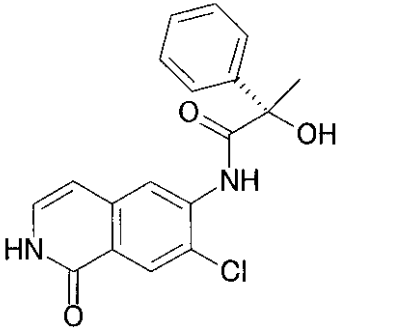
【表 3 8】

	<p>酢酸4-(7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イルカルバモイル)-シクロヘキシル エステル</p>	10
	<p>(1R, 3S)-3-アミノ-シクロペンタンカルボン酸 (7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル)-アミド</p>	20
	<p>4-ヒドロキシーシクロヘキサンカルボン酸(7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル)-アミド</p>	30

【 0 0 5 8 】



【表 3 9】

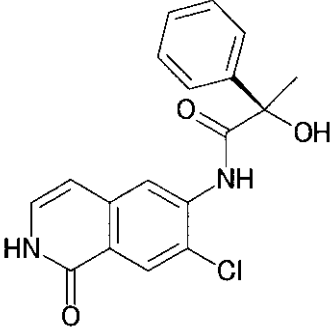
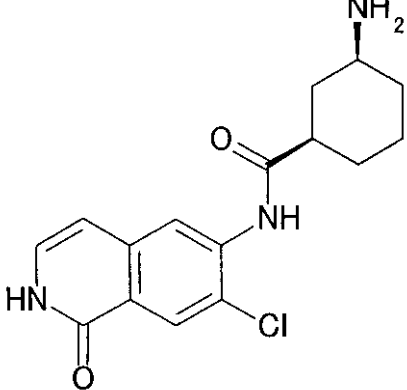
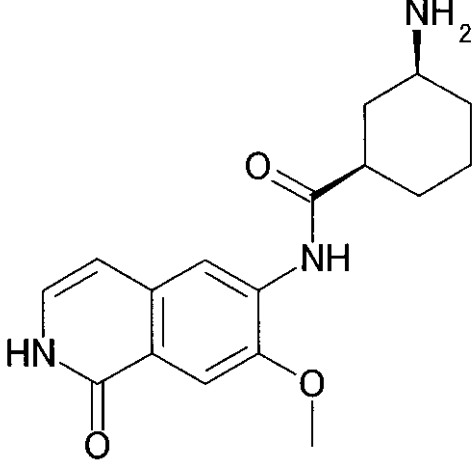
	<p>(S)-N-(7-クロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-2-シクロヘキシル-2-ヒドロキシーアセトアミド</p>
	<p>(R)-N-(7-クロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-2-シクロヘキシル-2-ヒドロキシーアセトアミド</p>
	<p>(S)-N-(7-クロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-2-ヒドロキシー-2-フェニル-プロピオンアミド</p>

10

20

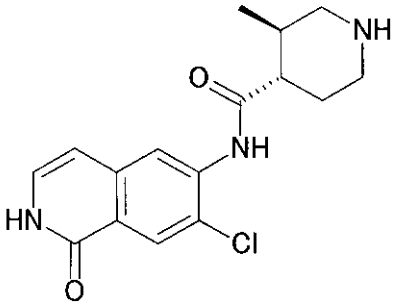
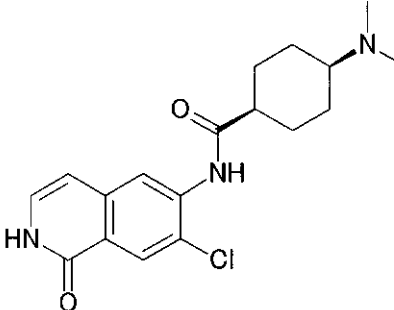
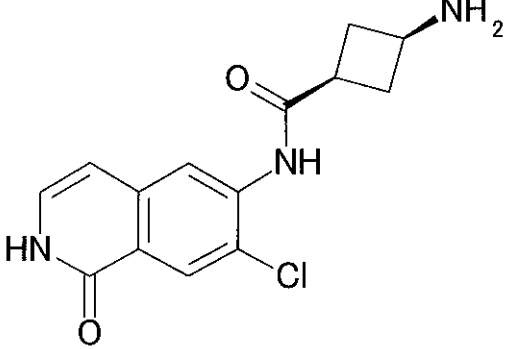
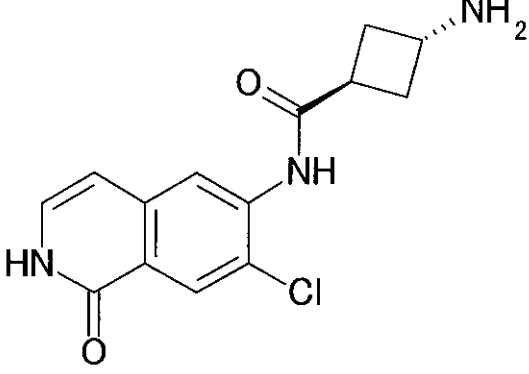
30

【表 4 0】

	<p>(R)-N-(7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル)-2-ヒドロキシ-2-フェニル-プロピオンアミド</p>	10
	<p>(1R, 3S)-3-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸(7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル)-アミド</p>	20
	<p>(1R, 3S)-3-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸(7-メトキシ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル)-アミド</p>	30

【 0 0 6 0 】

【表 4 1】

	(3R, 4S)-3-メチル- ピペリジン-4-カルボ ン酸(7-クロロ-1-オキ ソ-1, 2-ジヒドロ-イソ キノリン-6-イル)-ア ミド
	4-ジメチルアミノ-シク ロヘキサンカルボン酸(7- クロロ-1-オキソ-1, 2- ジヒドロ-イソキノリン- 6-イル)-アミド
	3-アミノ-シクロブタンカ ルボン酸(7-クロロ-1- オキソ-1, 2-ジヒドロ- イソキノリン-6-イル)- アミド
	3-アミノ-シクロブタンカ ルボン酸(7-クロロ-1- オキソ-1, 2-ジヒドロ- イソキノリン-6-イル)- アミド

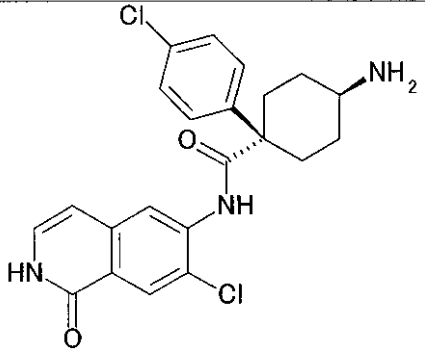
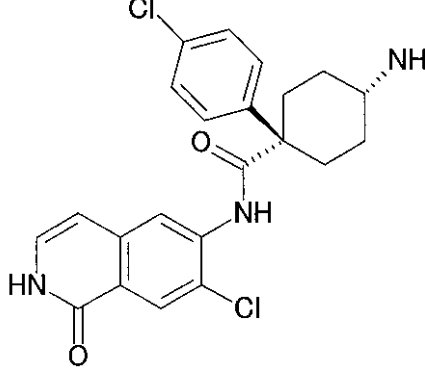
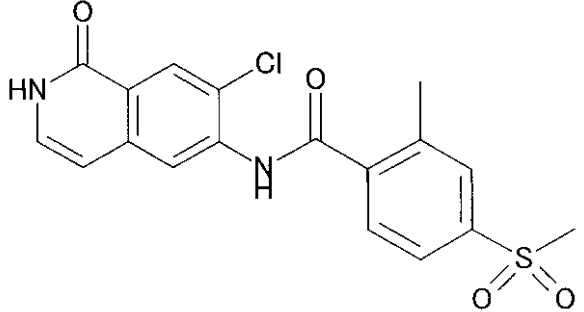
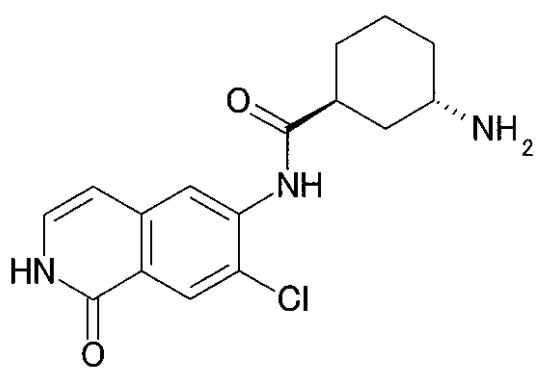
10

20

30

40

【表 4 2】

	<p>4-アミノ-1-(4-クロロフェニル)-シクロヘキサンカルボン酸(7-クロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-アミド</p>
	<p>4-アミノ-1-(4-クロロフェニル)-シクロヘキサンカルボン酸(7-クロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-アミド</p>
	<p>N-(7-クロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-4-メタンスルホニル-2-メチルベンズアミド</p>
	<p>(1S, 3S)-3-アミノシクロヘキサンカルボン酸(7-クロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-アミド</p>

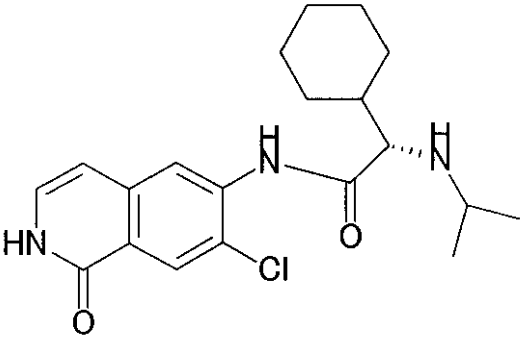
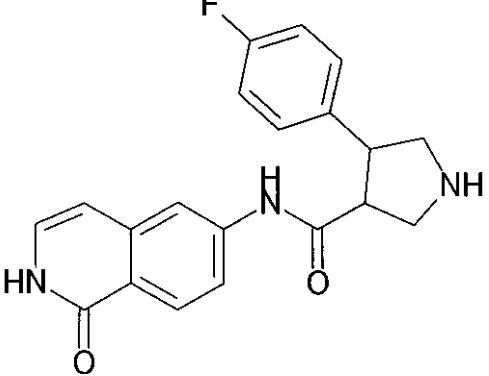
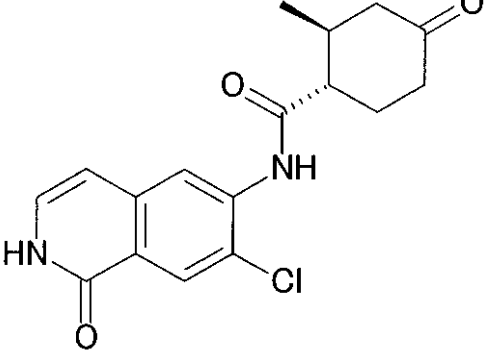
10

20

30

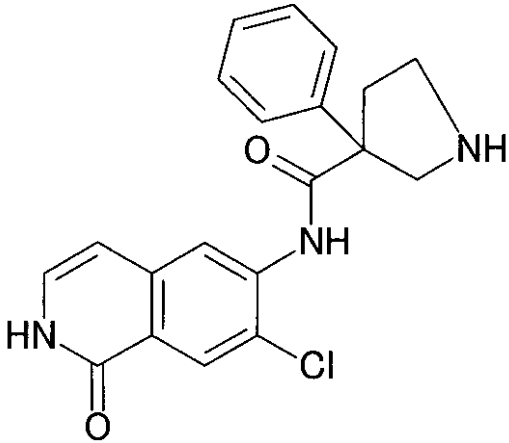
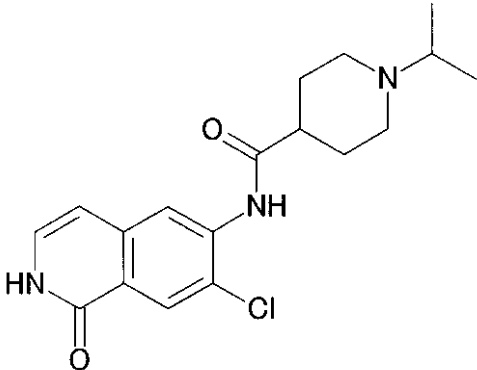
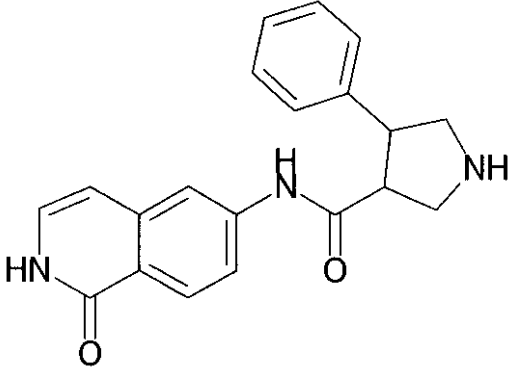
40

【表 4 3】

	<p>(S)-N-(7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル)-2-シクロヘキシル-2-イソプロピルアミノアセトアミド</p>	10
	<p>4-(4-フルオロフェニル)-ピロリジン-3-カルボン酸(1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-アミド</p>	20
	<p>(1S, 2S)-2-メチル-4-オキソシクロヘキサンカルボン酸(7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-アミド</p>	30

【 0 0 6 3 】

【表 4 4】

	<p>3-フェニル-ピロリジン-3-カルボン酸(7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル)-アミド</p>
	<p>1-イソプロピル-ピペリジン-4-カルボン酸(7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル)-アミド</p>
	<p>4-フェニル-ピロリジン-3-カルボン酸(1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル)-アミド</p>

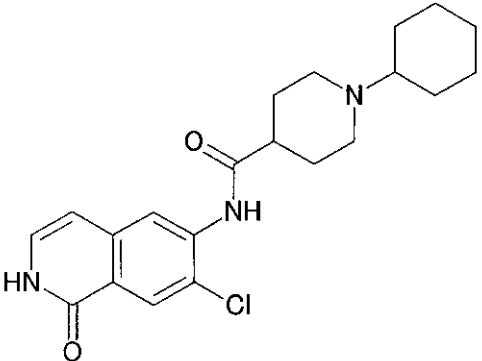
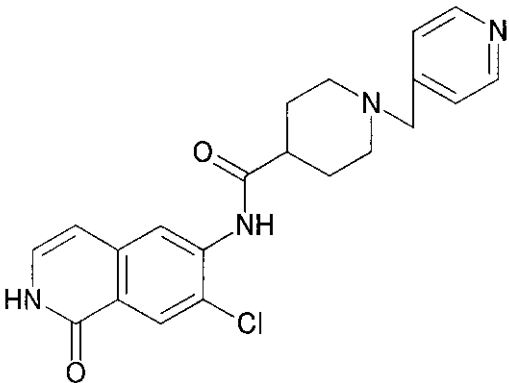
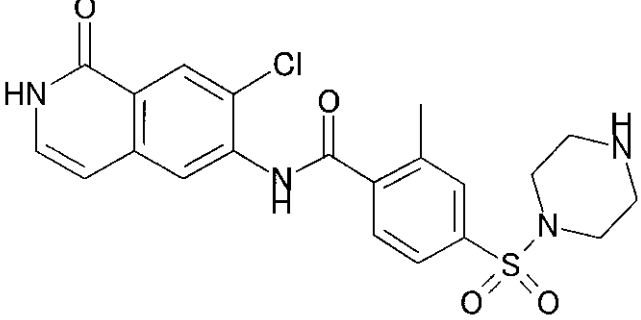
10

20

30

【 0 0 6 4 】

【表 4 5】

	<p>1-シクロヘキシル-ピペリジン-4-カルボン酸(7-クロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-アミド</p>
	<p>1-ピリジン-4-イルメチル-ピペリジン-4-カルボン酸(7-クロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-アミド</p>
	<p>N-(7-クロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-2-メチル-4-(ピペラジン-1-スルホニル)-ベンズアミド</p>

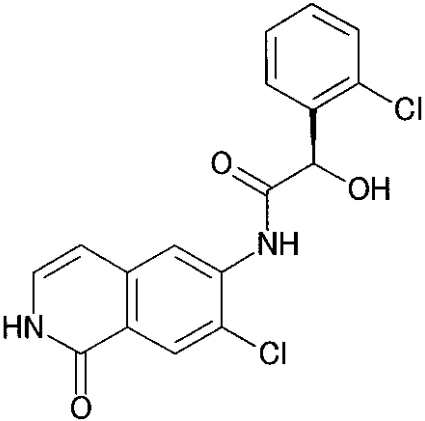
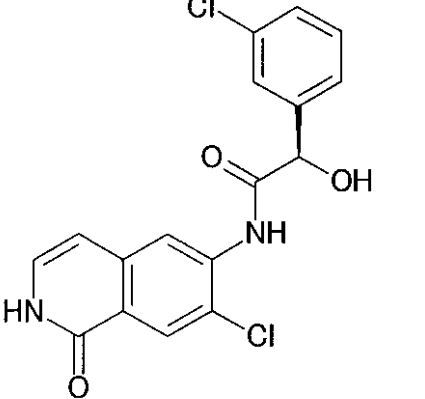
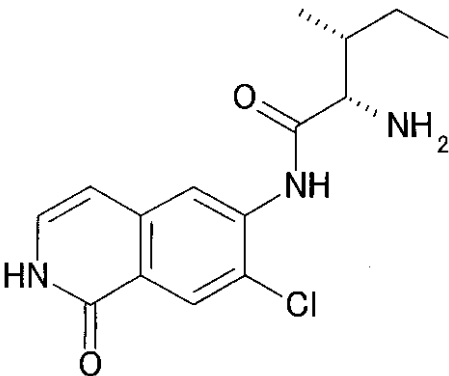
10

20

30

【 0 0 6 5 】

【表 4 6】

	<p>(R)-N-(7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル)-2-(2-クロロフェニル)-2-ヒドロキシーアセトアミド</p>
	<p>(R)-N-(7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシーアセトアミド</p>
	<p>(2S, 3R)-2-アミノ-3-メチルペンタン酸(7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-アミド</p>

10

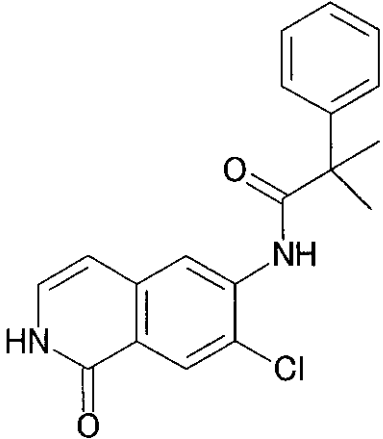
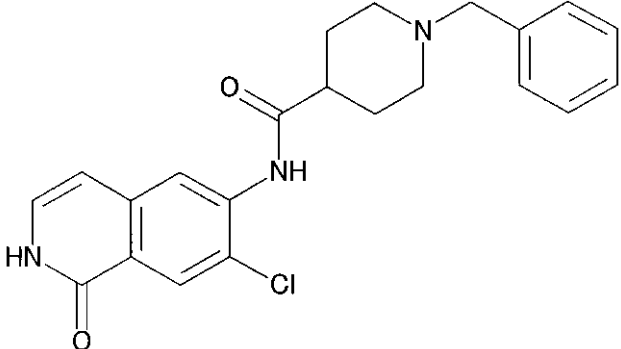
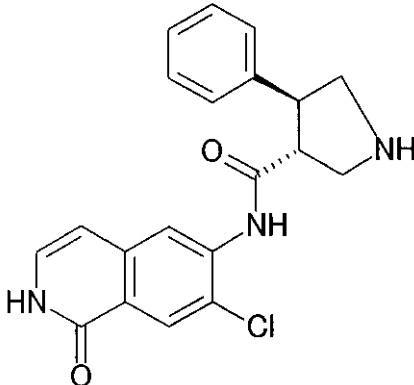
20

30

【 0 0 6 6 】

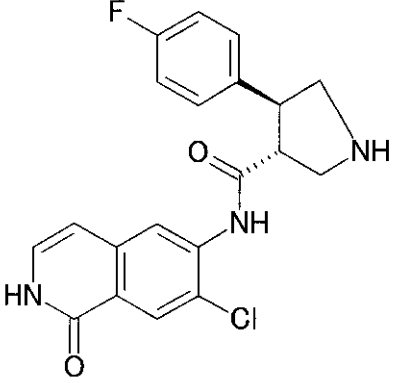
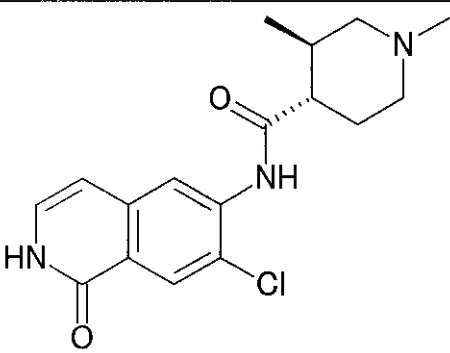
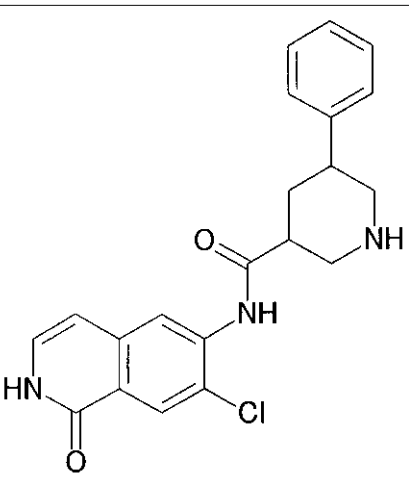
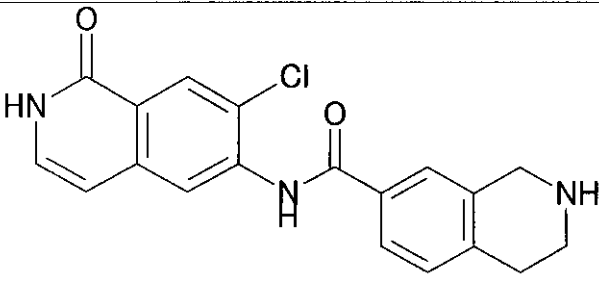


【表 4 7】

	<p>N-(7-クロロ-1-オキ ソ-1, 2-ジヒドロイソ キノリン-6-イル)-2- フェニルイソブチルアミド</p>	10
	<p>1-ベンジルピペリジン -4-カルボン酸(7-クロ ロ-1-オキソ-1, 2-ジ ヒドロイソキノリン-6- イル)-アミド</p>	20
	<p>(トランス)-4-フェニル -ピロリジン-3-カルボ ン酸(7-クロロ-1-オキ ソ-1, 2-ジヒドロイソ キノリン-6-イル)-アミ ド</p>	30

【 0 0 6 7 】

【表 48】

	<p>(トランス)-4-(4-フル オローフェニル)-ピペリジ ン-3-カルボン酸(7-クロ ロ-1-オキソ-1, 2-ジ ヒドロ-イソキノリン-6 -イル)-アミド</p>
	<p>(3R, 4S)-1, 3-ジメチ ルーピペリジン-4-カル ボン酸(7-クロロ-1-オ キソ-1, 2-ジヒドロ-イ ソキノリン-6-イル)-ア ミド</p>
	<p>5-フェニルーピペリジン -3-カルボン酸(7-クロ ロ-1-オキソ-1, 2-ジ ヒドロ-イソキノリン-6- イル)-アミド</p>
	<p>1, 2, 3, 4-テトラヒドロ -イソキノリン-7-カル ボン酸(7-クロロ-1-オ キソ-1, 2-ジヒドロ-イ ソキノリン-6-イル)-ア ミド</p>

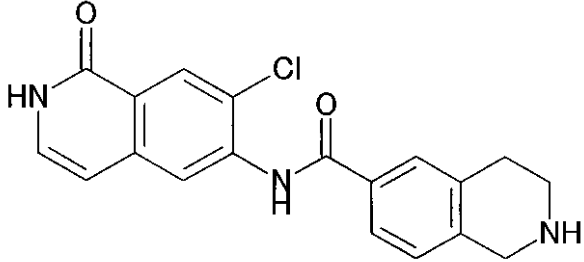
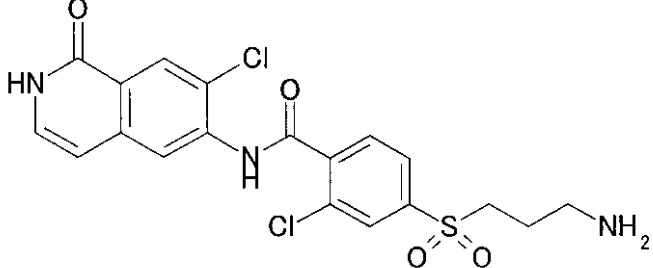
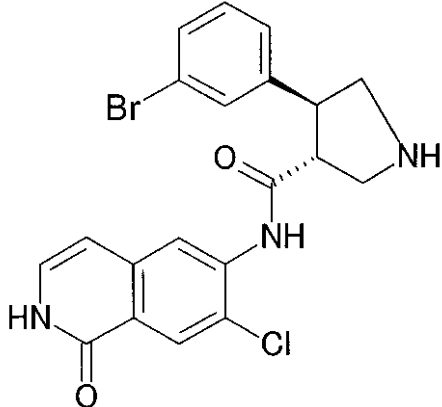
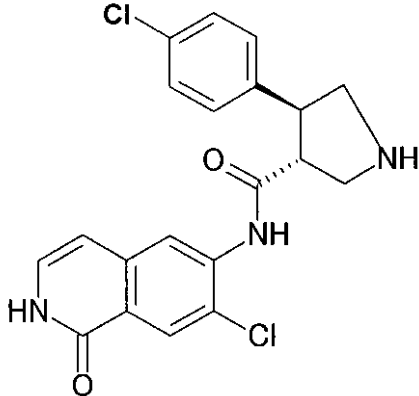
10

20

30

40

【表 49】

	<p>1, 2, 3, 4-テトラヒドロ ーイソキノリン-6-カル ボン酸(7-クロロ-1-オ キソ-1, 2-ジヒドロ-イ ソキノリン-6-イル)-ア ミド</p>
	<p>4-(3-アミノ-プロパン -1-スルホニル)-2- クロロ-N-(7-クロロ- 1-オキソ-1, 2-ジヒド ロ-イソキノリン-6-イ ル)-ベンズアミド</p>
	<p>(トランス)-4-(3-プロ モーフェニル)-ピロリジ ン-3-カルボン酸(7-クロ ロ-1-オキソ-1, 2-ジ ヒドロ-イソキノリン-6- イル)-アミド</p>
	<p>(トランス)-4-(4-クロ ロ-フェニル)-ピロリジ ン-3-カルボン酸(7-クロ ロ-1-オキソ-1, 2-ジ ヒドロ-イソキノリン-6- イル)-アミド</p>

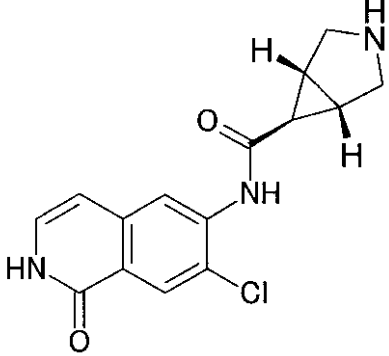
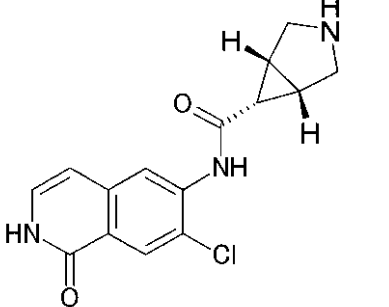
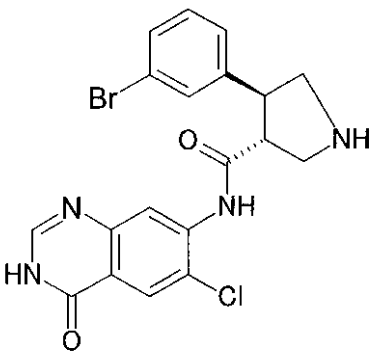
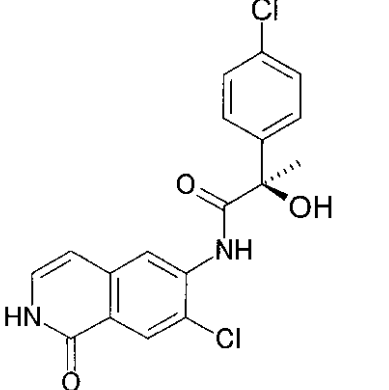
10

20

30

40

【表 50】

	(1R, 5S, 6R)－3－アザ －ビシクロ[3. 1. 0]ヘキ サン－6－カルボン酸(7 －クロロ－1－オキソ 1, 2－ジヒドロ－イソキノ リン－6－イル)－アミド
	(1R, 5S, 6S)－3－アザ －ビシクロ[3. 1. 0]ヘキ サン－6－カルボン酸(7 －クロロ－1－オキソ 1, 2－ジヒドロ－イソキノ リン－6－イル)－アミド
	(トランス)－4－(3－プロ モ－フェニル)－ピロリジン －3－カルボン酸(6－クロ ロ－4－オキソ－3, 4－ジ ヒドロ－キナゾリン－7－イ ル)－アミド
	(R)－N－(7－クロロ－1 －オキソ－1, 2－ジヒドロ －イソキノリン－6－イル) －2－(4－クロロ－フェニ ル)－2－ヒドロキシ－プロ ピオンアミド

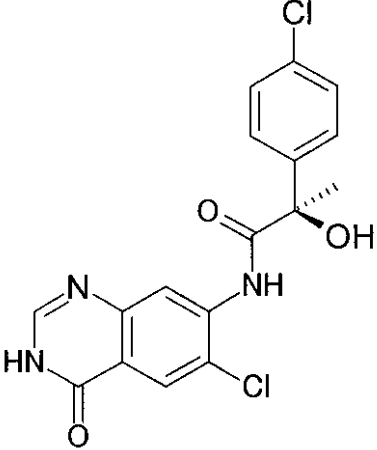
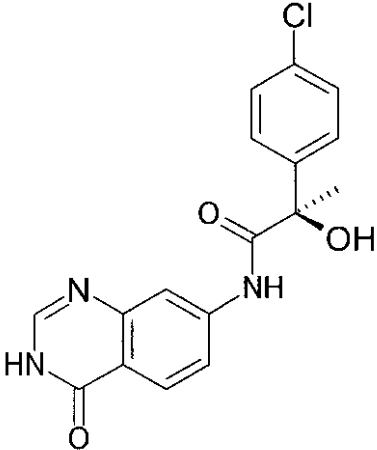
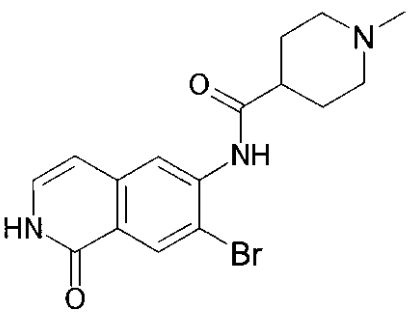
10

20

30

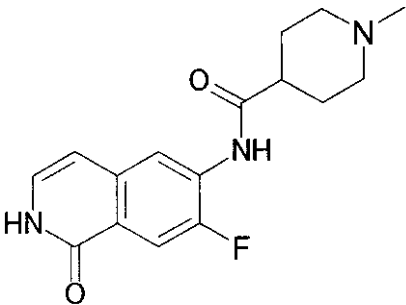
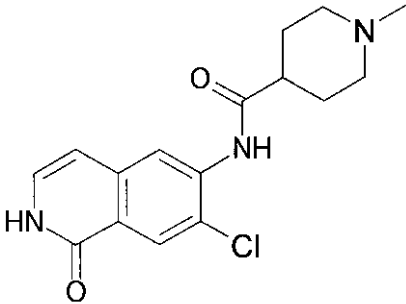
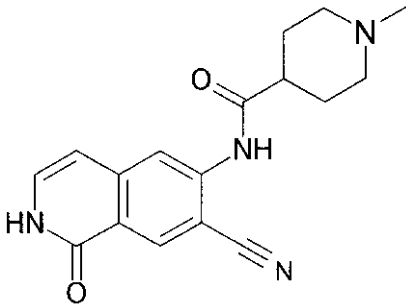
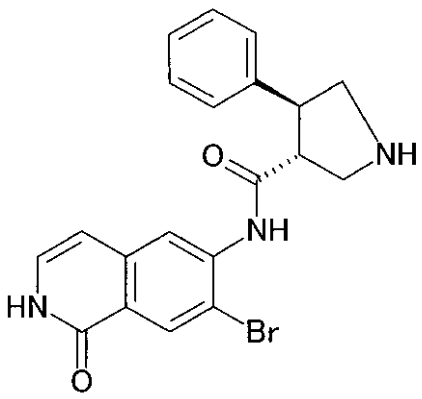
40

【表 5 1】

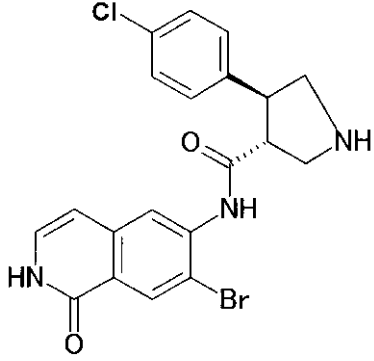
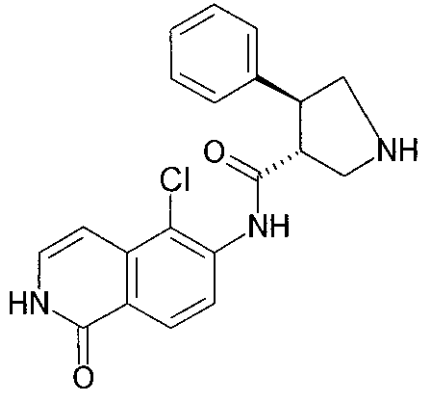
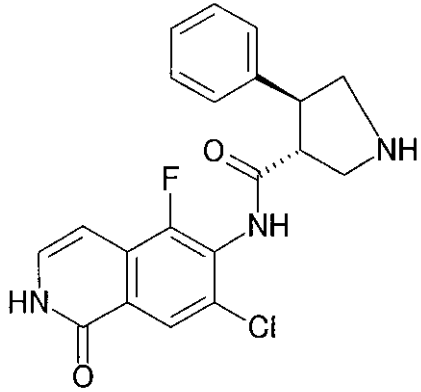
	<p>(R)-N-(6-クロロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-イル)-2-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシプロピオンアミド</p>	10
	<p>(R)-2-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシ-N-(4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-イル)-プロピオンアミド</p>	20
	<p>1-メチルピペリジン-4-カルボン酸(7-ブロモ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-アミド</p>	30

【 0 0 7 1 】

【表 5 2】

	1-メチル-ピペリジン-4-カルボン酸(7-フルオロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル)-アミド
	1-メチル-ピペリジン-4-カルボン酸(7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル)-アミド
	1-メチル-ピペリジン-4-カルボン酸(7-シアノ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル)-アミド
	(トランス)-4-フェニル-ピロリジン-3-カルボン酸(7-ブロモ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル)-アミド

【表 5 3】

	(トランス-4-(4-クロロ-フェニル)-ピロリジン-3-カルボン酸(7-ブロモ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル)-アミド	10
	(トランス)-4-フェニル-ピロリジン-3-カルボン酸(5-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル)-アミド	20
	(トランス)-4-フェニル-ピロリジン-3-カルボン酸(7-クロロ-5-フルオロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル)-アミド	30

## 【0073】

本発明のさらなる実施形態において、以下の群から選ばれる式(I)の化合物、またはそれらの互変異性体もしくはそれらの塩、好ましくは医薬的に許容されるそれらの塩が提供される：

N-(7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル)-2-ジメチルアミノ-2-フェニル-アセトアミド；

N-(7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル)-2-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-アセトアミド；

N-(7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル)-2-(シクロヘキシルメチル-アミノ)-アセトアミド；

N-(7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル)-2-(4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル)-2-フェニル-アセトアミド；

2-ベンジルアミノ-N-(7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル)-2-フェニル-アセトアミド；

N-(7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル)-2-チオモルホリン-4-イル-プロピオンアミド；

40

50

N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - 2 - ( 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ナフタレン - 1 - イルアミノ ) - アセトアミド ;  
 N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - 2 - ( 2 - チオフェン - 2 - イル - エチルアミノ ) - プロピオンアミド ;  
 N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - 2 - メチルアミノ - 2 - フェニル - アセトアミド ;  
 N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - 2 - シクロプロピルアミノ - 2 - フェニル - アセトアミド ;  
 N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - 2 - ( エチル - メチル - アミノ ) - 2 - フェニル - アセトアミド ;  
 ( S ) - 2 - アミノ - N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - 3 - フェニル - プロピオンアミド ;  
 ( R ) - 2 - アミノ - N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - 3 - フェニル - プロピオンアミド ;  
 ( R ) - 2 - アミノ - N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - 2 - フェニル - アセトアミド ;  
 N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - 2 - シクロブチルアミノ - 2 - フェニル - アセトアミド ;  
 N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - 2 - ( シクロプロピルメチル - アミノ ) - 2 - フェニル - アセトアミド ;  
 N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - 2 - ( 3 - エトキシ - プロピルアミノ ) - 2 - フェニル - アセトアミド ;  
 N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - 2 - [ ( 2 - ジメチルアミノ - エチル ) - エチル - アミノ ] - 2 - フェニル - アセトアミド ;  
 N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - 2 - [ ( テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルメチル ) - アミノ ] - アセトアミド ;  
 2 - ( アダマンタン - 1 - イルアミノ ) - N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - アセトアミド ;  
 N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - 2 - [ ( ピリジン - 2 - イルメチル ) - アミノ ] - アセトアミド ;  
 N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - 2 - [ ( ピリジン - 3 - イルメチル ) - アミノ ] - アセトアミド ;  
 N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - 2 - [ ( ピリジン - 4 - イルメチル ) - アミノ ] - アセトアミド ;  
 N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - 2 - ( シクロヘキシルメチル - アミノ ) - プロピオンアミド ;  
 ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - カルバミン酸イソプロピルエステル ;  
 2 - ジメチルアミノ - N - ( 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - アセトアミド ;  
 2 - ( シクロヘキシルメチル - アミノ ) - N - ( 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - アセトアミド ;  
 2 - ジメチルアミノ - N - ( 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - 2 - フェニル - アセトアミド ;  
 酢酸 ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イルカルバモイル ) - フェニル - メチルエステル ;  
 1 - ベンジル - 3 - ( 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - 尿素 ;  
 N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニル - アセトアミド ;

10

20

30

40

50



( R ) - 2 - アミノ - N - ( 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル )  
 - 2 - フェニル - アセトアミド ;  
 N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - 2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 3 - メチル - プチルアミド ;  
 2 , 5 - ジクロロ - チオフェン - 3 - カルボン酸 ( 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - アミド ;  
 N - ( 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - 2 - フェニルスルファニル - ニコチンアミド ;  
 2 - ( 3 - メトキシ - フェニル ) - N - ( 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - アセトアミド ;  
 2 - ( 4 - クロロ - フェノキシ ) - N - ( 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - ニコチンアミド ;  
 2 - ( 4 - クロロ - フェノキシ ) - 2 - メチル - N - ( 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - プロピオンアミド ;  
 N - ( 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - スクシニアミド酸エチルエステル ;  
 チオフェン - 2 - カルボン酸 ( 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - アミド ;  
 1 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - シクロペンタンカルボン酸 ( 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - アミド ;  
 2 - ( 4 - クロロ - フェノキシ ) - N - ( 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - アセトアミド ;  
 N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - 2 - メチル - ベンズアミド ;  
 N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - 2 - フェニル - アセトアミド ;  
 N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - 2 , 3 , 6 - トリフルオロ - ベンズアミド ;  
 N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - 5 - フルオロ - 2 - メチル - ベンズアミド ;  
 2 - クロロ - N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - 4 - ニトロ - ベンズアミド ;  
 2 - プロモ - N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - ベンズアミド ;  
 N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - 2 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - アセトアミド ;  
 N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - 2 , 2 - ジメチル - プロピオンアミド ;  
 N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - 3 , 3 - ジメチル - プチルアミド ;  
 N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - 2 - フェニルスルファニル - ニコチンアミド ;  
 2 , 4 - ジクロロ - N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - ベンズアミド ;  
 5 - メチル - 3 - フェニル - イソオキサゾール - 4 - カルボン酸 ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - アミド ;  
 N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - 2 , 4 , 6 - トリフルオロ - ベンズアミド ;  
 2 , 3 - ジクロロ - N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - ベンズアミド ;

10

20

30

40

50

2 - アミノ - N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - 3 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - プロピオンアミド ;  
 2 - アミノ - N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - 2 - ( 3 - クロロ - フェニル ) - アセトアミド ;  
 ( R ) - 2 - アミノ - 2 - シクロヘキシル - N - ( 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - アセトアミド ;  
 ( R ) - 2 - アミノ - 2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - N - ( 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - アセトアミド ;  
 ( R ) - ピロリジン - 2 - カルボン酸 ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - アミド ;  
 ( S ) - ピロリジン - 2 - カルボン酸 ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - アミド ;  
 2 - アミノ - N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - アセトアミド ;  
 ピペリジン - 4 - カルボン酸 ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - アミド ;  
 ( R ) - 2 - アミノ - N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - 3 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - プロピオンアミド ;  
 ( R ) - 2 - アミノ - N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - 2 - p - トリル - アセトアミド ;  
 ( S ) - 2 - アミノ - N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - 3 - シクロヘキシル - プロピオンアミド ;  
 ( R ) - 2 - アミノ - N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - 3 - シクロヘキシル - プロピオンアミド ;  
 ( R ) - 2 - アミノ - 4 , 4 - ジメチル - ペンタン酸 ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - アミド ;  
 ( S ) - 2 - アミノ - 4 , 4 - ジメチル - ペンタン酸 ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - アミド ;  
 2 - クロロ - N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - 4 - メタンスルホニル - ベンズアミド ;  
 2 - クロロ - N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - 4 - モルホリン - 4 - イル - ベンズアミド ;  
 ( R ) - 2 - アミノ - N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - 3 - ナフタレン - 2 - イル - プロピオンアミド ;  
 ( R ) - 2 - アミノ - N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - 3 - ナフタレン - 1 - イル - プロピオンアミド ;  
 ( R ) - 2 - アミノ - N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - 3 - ピリジン - 4 - イル - プロピオンアミド ;  
 2 - メチル - 2 - メチルアミノ - N - ( 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - プロピオンアミド ;  
 2 - アミノ - 2 - メチル - N - ( 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - プロピオンアミド ;  
 ( R ) - N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - 2 - メトキシ - 2 - フェニル - アセトアミド ;  
 ( S ) - N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - 2 - メトキシ - 2 - フェニル - アセトアミド ;  
 3 - アミノ - N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - プロピオンアミド ;  
 ( R ) - 2 - アミノ - N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - 3 - メチル - ブチルアミド ;

10

20

30

40

50

N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - 3 , 3  
 , 3 - トリフルオロ - 2 - メトキシ - 2 - フェニル - プロピオンアミド ;  
 N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - 2 - オ  
 キソ - 2 - フェニル - アセトアミド ;  
 ( R ) - ピペリジン - 2 - カルボン酸 ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イ  
 ソキノリン - 6 - イル ) - アミド ;  
 2 - tert - ブチルアミノ - N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソ  
 キノリン - 6 - イル ) - アセトアミド ;  
 ( R ) - 2 - メトキシ - N - ( 7 - メトキシ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノ  
 リン - 6 - イル ) - 2 - フェニル - アセトアミド ;  
 ( S ) - 2 - メトキシ - N - ( 7 - メトキシ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノ  
 リン - 6 - イル ) - 2 - フェニル - アセトアミド ;  
 ( R ) - 2 - アミノ - 2 - シクロヘキシル - N - ( 7 - メトキシ - 1 - オキソ - 1 , 2 -  
 ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - アセトアミド ;  
 ( S ) - 2 - アミノ - 2 - シクロヘキシル - N - ( 7 - メトキシ - 1 - オキソ - 1 , 2 -  
 ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - アセトアミド ;  
 4 - ブロモ - 2 - クロロ - N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノ  
 リン - 6 - イル ) - ベンズアミド ;  
 2 - クロロ - N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イ  
 ル ) - 5 - メタンスルホニル - ベンズアミド ;  
 ( R ) - テトラヒドロ - フラン - 2 - カルボン酸 ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジ  
 ヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - アミド ;  
 ( S ) - N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル )  
 - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニル - アセトアミド ;  
 ( R ) - N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル )  
 - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニル - アセトアミド ;  
 N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - 2 - シ  
 アノ - ベンズアミド ;  
 N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - 2 - メ  
 チル - 4 - ニトロ - ベンズアミド ;  
 N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - 4 - ニ  
 トロ - 2 - トリフルオロメチル - ベンズアミド ;  
 N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - 2 - モ  
 ルホリン - 4 - イルメチル - ベンズアミド ;  
 1 - アミノ - シクロヘキサノカルボン酸 ( 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン  
 - 6 - イル ) - アミド ;  
 ( R ) - 2 - アミノ - N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン  
 - 6 - イル ) - 2 - シクロヘキシル - アセトアミド ;  
 ( R ) - 2 - アミノ - 4 - メチル - ペンタン酸 ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒ  
 ドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - アミド ;  
 ( S ) - 2 - アミノ - N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン  
 - 6 - イル ) - 2 - シクロヘキシル - アセトアミド ;  
 ( S ) - 2 - アミノ - 4 - メチル - ペンタン酸 ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒ  
 ドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - アミド ;  
 ( S ) - 2 - アミノ - N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン  
 - 6 - イル ) - 3 - メチル - ブチルアミド ;  
 N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - 2 - ( 4  
 - メチル - ピペラジン - 1 - イルメチル ) - ベンズアミド ;  
 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 5 - カルボン酸 ( 7 - クロロ - 1 - オキ  
 ソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - アミド ;

10

20

30

40

50

1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 8 - カルボン酸 (7 - クロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル) - アミド;  
 1 - メチル - ピペリジン - 4 - カルボン酸 (7 - クロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル) - アミド;  
 (R) - N - (7 - クロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル) - 3 - メチル - スクシニアミド酸メチルエステル;  
 2 - クロロ - N - (7 - クロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル) - 3 - ニトロ - ベンズアミド;  
 2 - クロロ - N - (7 - クロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル) - 5 - ニトロ - ベンズアミド;  
 (S) - テトラヒドロ - フラン - 2 - カルボン酸 (7 - クロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル) - アミド;  
 N - (7 - クロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル) - 3 - メチルスルファニル - プロピオンアミド;  
 N - (7 - クロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル) - 2 - シアノ - アセトアミド;  
 2 - ブロモ - N - (7 - クロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル) - 4 - メチル - ベンズアミド;  
 テトラヒドロ - ピラン - 4 - カルボン酸 (7 - クロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル) - アミド;  
 N - (7 - クロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル) - 3 - フェニル - スクシニアミド酸;  
 N - (7 - クロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル) - マロンアミド酸エチルエステル;  
 N - (7 - クロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル) - 2 - メチルスルファニル - アセトアミド;  
 (S) - ピロリジン - 3 - カルボン酸 (7 - クロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル) - アミド;  
 (S) - ピペリジン - 3 - カルボン酸 (7 - クロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル) - アミド;  
 (R) - ピペリジン - 3 - カルボン酸 (7 - クロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル) - アミド;  
 N - (7 - クロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル) - 2 - メタンスルホニル - アセトアミド;  
 N - (7 - クロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル) - 2 - フェニル - マロンアミド酸;  
 (S) - ピペリジン - 2 - カルボン酸 (7 - クロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル) - アミド;  
 1 - メタンスルホニル - 4 - メチル - ピペリジン - 4 - カルボン酸 (7 - クロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル) - アミド;  
 2 - クロロ - N - (7 - クロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル) - 4 - ニトロ - ベンズアミド;  
 N - (7 - クロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル) - 4 - メタンスルホニル - ベンズアミド;  
 (R) - ピロリジン - 3 - カルボン酸 (7 - クロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル) - アミド;  
 4 - アミノ - シクロヘキサニルカルボン酸 (7 - クロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル) - アミド;  
 4 - アミノ - シクロヘキサニルカルボン酸 (7 - クロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル) - アミド;

10

20

30

40

50

4 - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イルカルバモイル ) - シクロヘキサンカルボン酸 ;

( R ) - N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - 2 - イソプロポキシ - 2 - フェニル - アセトアミド ;

( R ) - N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - 2 - フェノキシ - プロピオンアミド ;

( S ) - N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - 2 - フェノキシ - プロピオンアミド ;

4 - フェニル - ピペリジン - 4 - カルボン酸 ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - アミド ;

10

4 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - ピペリジン - 4 - カルボン酸 ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - アミド ;

4 - ベンジル - ピペリジン - 4 - カルボン酸 ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - アミド ;

( R ) - ピペリジン - 3 - カルボン酸 ( 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - アミド ;

( S ) - ピペリジン - 3 - カルボン酸 ( 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - アミド ;

1 - メチル - ピペリジン - 4 - カルボン酸 ( 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - アミド ;

20

( R ) - N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - 2 - ヒドロキシ - 3 - メチル - ブチルアミド ;

ピペラジン - 2 - カルボン酸 ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - アミド ;

4 - メチル - ピペリジン - 4 - カルボン酸 ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - アミド ;

( 3 S , 4 S ) - 3 - メチル - ピペリジン - 4 - カルボン酸 ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - アミド ;

( 3 R , 4 S ) - 4 - フェニル - ピペリジン - 3 - カルボン酸 ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - アミド ;

30

酢酸 4 - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イルカルバモイル ) - シクロヘキシルエステル

( 1 R , 3 S ) - 3 - アミノ - シクロペンタンカルボン酸 ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - アミド ;

4 - ヒドロキシ - シクロヘキサンカルボン酸 ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - アミド ;

( S ) - N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - 2 - シクロヘキシル - 2 - ヒドロキシ - アセトアミド ;

( R ) - N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - 2 - シクロヘキシル - 2 - ヒドロキシ - アセトアミド ;

40

( S ) - N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニル - プロピオンアミド ;

( R ) - N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニル - プロピオンアミド ;

( 1 R , 3 S ) - 3 - アミノ - シクロヘキサンカルボン酸 ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - アミド ;

( 1 R , 3 S ) - 3 - アミノ - シクロヘキサンカルボン酸 ( 7 - メトキシ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - アミド ;

( 3 R , 4 S ) - 3 - メチル - ピペリジン - 4 - カルボン酸 ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - アミド ;

50

4 - ジメチルアミノ - シクロヘキサンカルボン酸 ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - アミド ;

3 - アミノ - シクロブタンカルボン酸 ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - アミド ;

4 - アミノ - 1 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - シクロヘキサンカルボン酸 ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - アミド ;

N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - 4 - メタンスルホニル - 2 - メチル - ベンズアミド ;

( 1 S , 3 S ) - 3 - アミノ - シクロヘキサンカルボン酸 ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - アミド ;

( S ) - N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - 2 - シクロヘキシル - 2 - イソプロピルアミノ - アセトアミド ;

4 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - ピロリジン - 3 - カルボン酸 ( 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - アミド ;

( 1 S , 2 S ) - 2 - メチル - 4 - オキソ - シクロヘキサンカルボン酸 ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - アミド ;

3 - フェニル - ピロリジン - 3 - カルボン酸 ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - アミド ;

1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - カルボン酸 ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - アミド ;

4 - フェニル - ピロリジン - 3 - カルボン酸 ( 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - アミド ;

1 - シクロヘキシル - ピペリジン - 4 - カルボン酸 ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - アミド ;

1 - ピリジン - 4 - イルメチル - ピペリジン - 4 - カルボン酸 ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - アミド ;

N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - 2 - メチル - 4 - ( ピペラジン - 1 - スルホニル ) - ベンズアミド ;

( R ) - N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - 2 - ( 2 - クロロ - フェニル ) - 2 - ヒドロキシ - アセトアミド ;

( R ) - N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - 2 - ( 3 - クロロ - フェニル ) - 2 - ヒドロキシ - アセトアミド ;

( 2 S , 3 R ) - 2 - アミノ - 3 - メチル - ペンタン酸 ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - アミド ;

N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - 2 - フェニル - イソブチルアミド ;

1 - ベンジル - ピペリジン - 4 - カルボン酸 ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - アミド ;

( 3 R , 4 S ) - 4 - フェニル - ピロリジン - 3 - カルボン酸 ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - アミド ;

( 3 R , 4 S ) - 4 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - ピロリジン - 3 - カルボン酸 ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - アミド ;

( 3 R , 4 S ) - 1 , 3 - ジメチル - ピペリジン - 4 - カルボン酸 ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - アミド ;

5 - フェニル - ピペリジン - 3 - カルボン酸 ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - アミド ;

1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 7 - カルボン酸 ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - アミド ;

1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 6 - カルボン酸 ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - アミド ;

10

20

30

40

50

4 - ( 3 - アミノ - プロパン - 1 - スルホニル ) - 2 - クロロ - N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - ベンズアミド ;  
 4 - ( 3 - ブロモ - フェニル ) - ピロリジン - 3 - カルボン酸 ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - アミド ;  
 4 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - ピロリジン - 3 - カルボン酸 ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - アミド ;  
 ( 1 R , 5 S , 6 R ) - 3 - アザ - ビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 6 - カルボン酸 ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - アミド ;  
 ( 1 R , 5 S , 6 S ) - 3 - アザ - ビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 6 - カルボン酸 ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - アミド ;  
 ( R ) - N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - 2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 2 - ヒドロキシ - プロピオンアミド ;  
 1 - メチル - ピペリジン - 4 - カルボン酸 ( 7 - ブロモ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - アミド ;  
 1 - メチル - ピペリジン - 4 - カルボン酸 ( 7 - フルオロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - アミド ;  
 1 - メチル - ピペリジン - 4 - カルボン酸 ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - アミド ;  
 1 - メチル - ピペリジン - 4 - カルボン酸 ( 7 - シアノ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - アミド ;  
 4 - フェニル - ピロリジン - 3 - カルボン酸 ( 7 - ブロモ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - アミド ; および  
 4 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - ピロリジン - 3 - カルボン酸 ( 7 - ブロモ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - アミド。

【 0 0 7 4 】

本発明のさらなる実施形態において、以下の群から選ばれる式 ( I ) の化合物、またはそれらの互変異性体もしくはそれらの塩、好ましくは医薬的に許容されるそれらの塩が提供される :

1 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - シクロペンタンカルボン酸 ( 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - キナゾリン - 7 - イル ) - アミド ;  
 ピペリジン - 4 - カルボン酸 ( 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - キナゾリン - 7 - イル ) - アミド ;  
 2 - ベンジルアミノ - N - ( 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - キナゾリン - 7 - イル ) - アセトアミド ;  
 1 - ベンジル - ピペリジン - 4 - カルボン酸 ( 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - キナゾリン - 7 - イル ) - アミド ;  
 ピペリジン - 3 - カルボン酸 ( 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - キナゾリン - 7 - イル ) - アミド ;  
 ピロリジン - 2 - カルボン酸 ( 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - キナゾリン - 7 - イル ) - アミド ;  
 2 - アミノ - 4 - メチル - ペンタン酸 ( 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - キナゾリン - 7 - イル ) - アミド ;  
 ( R ) - 2 - アミノ - N - ( 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - キナゾリン - 7 - イル ) - 3 - フェニル - プロピオンアミド ;  
 ( S ) - 2 - アミノ - N - ( 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - キナゾリン - 7 - イル ) - 3 - フェニル - プロピオンアミド ;  
 2 - ( シクロヘキシルメチル - アミノ ) - N - ( 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - キナゾリン - 7 - イル ) - アセトアミド ;  
 2 - メチルアミノ - N - ( 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - キナゾリン - 7 - イル ) - 2 - フェニル - アセトアミド ;

2 - アミノ - N - ( 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - キナゾリン - 7 - イル ) - 2 - フェニル - アセトアミド ;  
 2 - シクロプロピルアミノ - N - ( 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - キナゾリン - 7 - イル ) - 2 - フェニル - アセトアミド ;  
 ( R ) - 2 - アミノ - N - ( 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - キナゾリン - 7 - イル ) - 2 - フェニル - アセトアミド ;  
 ( R ) - ピロリジン - 2 - カルボン酸 ( 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - キナゾリン - 7 - イル ) - アミド ;  
 ( R ) - 2 - アミノ - 3 - メチル - N - ( 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - キナゾリン - 7 - イル ) - ブチルアミド ;  
 2 - ( シクロプロピルメチル - アミノ ) - N - ( 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - キナゾリン - 7 - イル ) - アセトアミド ;  
 N - ( 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - キナゾリン - 7 - イル ) - 2 - ( 2 - チオフェン - 2 - イル - エチルアミノ ) - アセトアミド ;  
 2 - ( シクロヘキシル - メチル - アミノ ) - N - ( 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - キナゾリン - 7 - イル ) - アセトアミド ;  
 N - ( 6 - クロロ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - キナゾリン - 7 - イル ) - 2 - ジメチルアミノ - 2 - フェニル - アセトアミド ;  
 N - ( 6 - クロロ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - キナゾリン - 7 - イル ) - 2 - シクロプロピルアミノ - 2 - フェニル - アセトアミド ;  
 2 , 5 - ジメチル - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 ( 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - キナゾリン - 7 - イル ) - アミド ;  
 4 - ( 3 - ブロモ - フェニル ) - ピロリジン - 3 - カルボン酸 ( 6 - クロロ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - キナゾリン - 7 - イル ) - アミド ;  
 ( R ) - N - ( 6 - クロロ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - キナゾリン - 7 - イル ) - 2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 2 - ヒドロキシ - プロピオンアミド ; および  
 ( R ) - 2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 2 - ヒドロキシ - N - ( 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - キナゾリン - 7 - イル ) - プロピオンアミド。

# 【 0 0 7 5 】

本出願の明細書に開示された化合物において、命名が構造と矛盾する事象では、化合物は構造で定義されるものと解されるべきである。

本発明の別の実施形態において、上記の式 ( I ) の化合物は、個体に R h o キナーゼを介する疾患容態または状態を治療する方法で使用され、該方法は、式 ( I ) の化合物、または、それらの互変異性体もしくはそれらの塩、好ましくは医薬的に許容されるそれらの塩の有効な量を個体に投与する工程を含む。

# 【 0 0 7 6 】

本発明の別の実施形態において、上記の式 ( I ) の化合物は、個体に循環器疾患または状態を治療する方法で使用され、該方法は、式 ( I ) の化合物、または、それらの互変異性体もしくはそれらの塩、好ましくは医薬的に許容されるそれらの塩の有効な量を個体に投与する工程を含む。好ましくは、循環器疾患または状態は、高血圧、アテローム硬化症、再狭窄、脳卒中、心不全、冠血管れん縮、脳血管れん縮、虚血 / 再かん流障害、肺高血圧、狭心症、心筋梗塞、末梢動脈疾患、冠動脈疾患、およびそれらの組合せである。

さらに本発明の別の実施形態において、上記の式 ( I ) の化合物は、個体に高血圧に起因する腎疾患、勃起不全、喘息、緑内障または臓器不全を治療する方法で使用され、該方法は、式 ( I ) の化合物、または、それらの互変異性体もしくはそれらの塩、好ましくは医薬的に許容されるそれらの塩の有効な量を個体に投与する工程を含む。

# 【 0 0 7 7 】

1 以上の不斉炭素元素を含む本発明のいずれかの化合物は、ラセミ化合物、ラセミ混合物、単一エナンチオマー、ジアステレオマー混合物、および、単一のジアステレオマーとして生じ得る。それらの化合物全ての異性体は明示的に本発明に含まれる。それぞれの立



体中心炭素は、RまたはS配置、または配置の組合せからなることができる。

式(I)の化合物の一部は、一よりも多い互変異性体として存在することができる。本発明は、全ての該互変異性体を用いた方法を含む。

本発明の化合物は、本明細書における式(I)の化合物を包含することを意味し、プロドラッグ、ならびにそれらの溶媒和物および水和物を含む。

#### 【0078】

本明細書中で用いられる全ての用語は、特に明記しない限り、本分野において公知である一般的な意味として理解されるべきである。たとえば、「C<sub>1-4</sub>アルキル」は、1 - 4炭素を含む脂肪族飽和炭化水素の一価の基であり、たとえば、メチル、エチル、n - プロピル、1 - メチルエチル(イソプロピル)、n - ブチル、またはt - ブチルである；「C<sub>1-4</sub>アルコキシ」は、末端酸素を有するC<sub>1-4</sub>アルキルであり、たとえば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシである。全てのアルキル、アルケニル、およびアルキニル基は、特に明記しない限り、構造的に起こり得る分岐または非分岐、環化または非環化であると理解されるべきである。他のより特定の詳細な定義は、以下のとおりである：

シクロアルキルおよびシクロアルケニル基を含む炭素環は、3 - 12炭素原子を含む炭化水素環である。これらの炭素環は、芳香族または非芳香族環系、単環または多環式のいずれかとすることができる。非芳香族環系は、単価または多価不飽和とできる。好ましい炭素環は、限定されないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘプタニル、シクロヘプテニル、フェニル、インダニル(indanyl)、インデニル(indenyl)、ベンゾシクロブタニル(benzocyclobutanyl)、ジヒドロナフチル(dihydronaphthyl)、テトラヒドロナフチル(tetrahydronaphthyl)、ナフチル、デカヒドロナフチル(decahydronaphthyl)、ベンゾシクロヘプタニル(benzocycloheptanyl)、およびベンゾシクロヘプテニル(benzocycloheptenyl)を含む。シクロアルキル、たとえばシクロブタニルおよびシクロブチルが指す特定用語は、同じ意味で用いられるものとする。

#### 【0079】

用語「複素環」は、安定した非芳香族4 - 8員環(ただし好ましくは5または6員環)の単環、または、非芳香族8 - 11員環の二環式の複素環基で、飽和、または、不飽和のいずれかでもよいものを参照する。それぞれ複素環は、炭素原子、および、窒素、酸素、および硫黄から選択される1以上の好ましくは1 - 4のヘテロ原子からなる。複素環は、環の原子に結合されてもよく、安定した構造の構築に寄与する。特に明記しない限り、複素環は、限定されないが、たとえば、ピロリジニル、ピロリニル、モルホリニル、チオモルホリニル、チオモルホリニルスルホキシド、チオモルホリニルスルホン、ジオキサニル、ピペリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、1,3 - ジオキサノン、1,3 - ジオキサノン、1,4 - ジオキサニル、ピペリジノニル、テトラヒドロピリミドニル、ペンタメチレンスルフィド、ペンタメチレンスルホキシド、ペンタメチレンスルホン、テトラメチレンスルフィド、テトラメチレンスルホキシド、および、テトラメチレンスルホンを含む。

#### 【0080】

用語「ヘテロアリアル」は、芳香族5 - 8員環の単環、または、8 - 11員環の二環で、N、OおよびSのような1 - 4ヘテロ原子を含むことを意味すると理解される。特に明記しない限り、該ヘテロアリアルは、チエニル、フラニル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、ピラゾリル、ピロリル、イミダゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピラニル、キノキサリニル、インドリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチエニル、キノリニル、キナゾリニル、ナフチリジニル、インダゾリル、トリアゾリル、ピラゾロ[3,4-b]ピリミジニル、プリニル、ピロロ[2,3-b]ピリジニル、ピラゾロ[3,4-b]ピリジニル、ツベルシジニル、オキサゾ[4,5-b]ピリジニル、および、イミダゾ[4,5-b]ピリジニルを含む。

本明細書中で、用語「ヘテロ原子」は、O、N、SおよびPのような炭素以外の原子を

意味するものと理解されるべきである。

【0081】

全てのアルキル基または炭素鎖において、1以上の炭素原子は、ヘテロ原子：O、SまたはNで置換されてもよく、Nが置換されない場合に、それはNHであると理解され、ヘテロ原子は、分岐または非分岐炭素鎖において末端炭素原子、または、内部炭素原子のいずれかで置換され得ることも理解されるべきである。該基は、本明細書で記載したようにオキソのような基によって置換されて、特に限定されないが、アルコキシカルボニル、アシル、アミド、およびチオキソのような定義に帰着する。

本明細書で使用される用語「アリール」は、上記のようなフェニル、ナフチル、または、ヘテロアリールのような芳香族炭素環を意味すると理解されるべきである。それぞれアリールまたはヘテロアリールは、特に明記されない限り、部分的にまたは完全に水素化された誘導体を含む。たとえば、キノリニルには、デカヒドロキノリニル (decahydroquinoliny) およびテトラヒドロキノリニル (tetrahydroquinoliny) が含まれ、ナフチルにはそれがテトラヒドロナフチル (tetrahydronaphthyl) のような水素化された誘導体が含まれる。本明細書で記載したアリールおよびヘテロアリール化合物の部分的にまたは完全に水素化された他の誘導体は、本分野の同業者にとっても明らかなものであろう。

【0082】

本明細書で用いられる「窒素」および「硫黄」には、窒素および硫黄の酸化型、および、いずれかの塩基窒素の四級化型が含まれる。たとえば、 $-S-C_{1-6}$  アルキル基において、特に明記しない限り、これは、 $-S(O)-C_{1-6}$  アルキル、および、 $-S(O)_2-C_{1-6}$  アルキルを含むことが理解されるべきであり、同じく、 $R_a$  がフェニル、かつ、 $m$  が0、1または2である場合に、 $-S-R_a$  は、フェニル  $-S(O)_m-$  として表すことができる。

本明細書で用いられる用語「ハロゲン」は、臭素、塩素、フッ素またはヨウ素、好ましくはフッ素、または塩素を意味するものと理解されるべきである。定義「部分的にまたは完全にハロゲン化される」；部分的にまたは完全にフッ素化される；「1以上のハロゲン原子で置換される」は、たとえば、1以上の炭素原子でのモノ、ジ、またはトリハロ誘導体を含む。アルキルにおいて、例示として限定されないが  $-CH_2CHF_2$ 、 $-CF_3$  などがある。

【0083】

本発明の化合物は、本分野における当業者によって理解されるような「化学的に安定」であると考えられるもののみである。たとえば、「ダングリング原子価 (dangling valency)」または「カルバニオン」を有する化合物は、本明細書で開示された本発明方法によって意図する化合物ではない。

本発明におけるほかの局面において、本発明の化合物は、本発明の化合物、または互変異性体、または、それらの塩を有効な量、好ましくは医薬的に有効な量、および、医薬的に許容される賦形剤または担体を含む医薬組成物として処方される。医薬的に許容される塩が好ましい。

本発明は、サンプルに対するRhokinase機能のインビトロ診断に関する測定のためのキットも提供する：このキットは(a)本発明における化合物、またはそれらの互変異性体、またはそれらの塩の診断に関して有効な量、および、(b)診断に関するキットの使用説明書を含む。

【0084】

本発明には、式(I)の化合物の医薬的に許容される誘導体が含まれる。「医薬的に許容される誘導体」とは、いずれかの医薬的に許容される塩もしくはエステル、または、個体に投与され、(直接または間接的に)本発明に有益な化合物、または、それらの薬理的活性代謝生成物もしくは薬理学的活性残渣を提供することができるいずれかの他の化合物を言及する。薬理学的活性代謝生成物は、酵素的にまたは化学的に代謝することができる本発明のいずれかの化合物を意味するものと理解されるべきである。このようなものとして、たとえば、式(I)の水酸化または酸化誘導体化合物が挙げられる。

## 【0085】

医薬的に許容される塩としては、医薬的に許容される無機および有機酸および塩基から誘導されるものが挙げられる。好ましい酸の例示としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、過塩酸、フマル酸、マレイン酸、リン酸、グリコール酸、乳酸、サリチル酸、コハク酸、トルエン - p - スルホン酸、酒石酸、酢酸、クエン酸、メタンスルホン酸、ギ酸、ベンゾイン酸、マロン酸、ナフタレン - 2 - スルホン酸、および、ベンゼンスルホン酸が挙げられる。他の酸、たとえばシュウ酸は、それ自身は医薬的に許容されないが、化合物およびその医薬的に許容される酸付加塩を得る時の中間体として有用な塩の調製において用いることができる。好ましい塩基から誘導される塩として、アルカリ金属（たとえばナトリウム）、アルカリ土類金属（たとえばマグネシウム）、アンモニウム、および  $N - (C_1 - C_4 \text{アルカリ})_4^+$  塩を挙げることができる。

10

## 【0086】

さらに、本発明の範囲は、式 (I) の化合物のプロドラッグの使用を含む。プロドラッグとしては、単純な化学変換で、本発明の化合物を生成するために改変された化合物が挙げられる。単純な化学変換としては、加水分解、酸化、および還元が挙げられる。特に、プロドラッグが個体に投与される場合には、プロドラッグは本明細書に開示された化合物に変換され、そして、所望の薬理学的効果を与えることができる。

## 【0087】

合成方法の概要

本発明は、さらに、式 (I) の化合物を製造する方法を提供する。本発明の化合物は、一般的な方法および以下に記載する実施例によって調製され、方法は、本分野における当業者に公知である。最適反応条件および反応時間は、用いられる特定の反応物に依存して変更することができる。特に明記しない限り、溶媒、温度、圧力、および他の反応条件は、本分野における当業者によって容易に選ばれるものとすることができる。詳細な手順は、合成実施例のセクションにおいて提供される。反応進行は、薄層クロマトグラフィ (TLC) のような従来の方法によって観測することができる。中間体および生成物は、当業者に公知の方法として挙げられるカラムクロマトグラフィ、HPLC、または再結晶によって精製できる。

20

## 【0088】

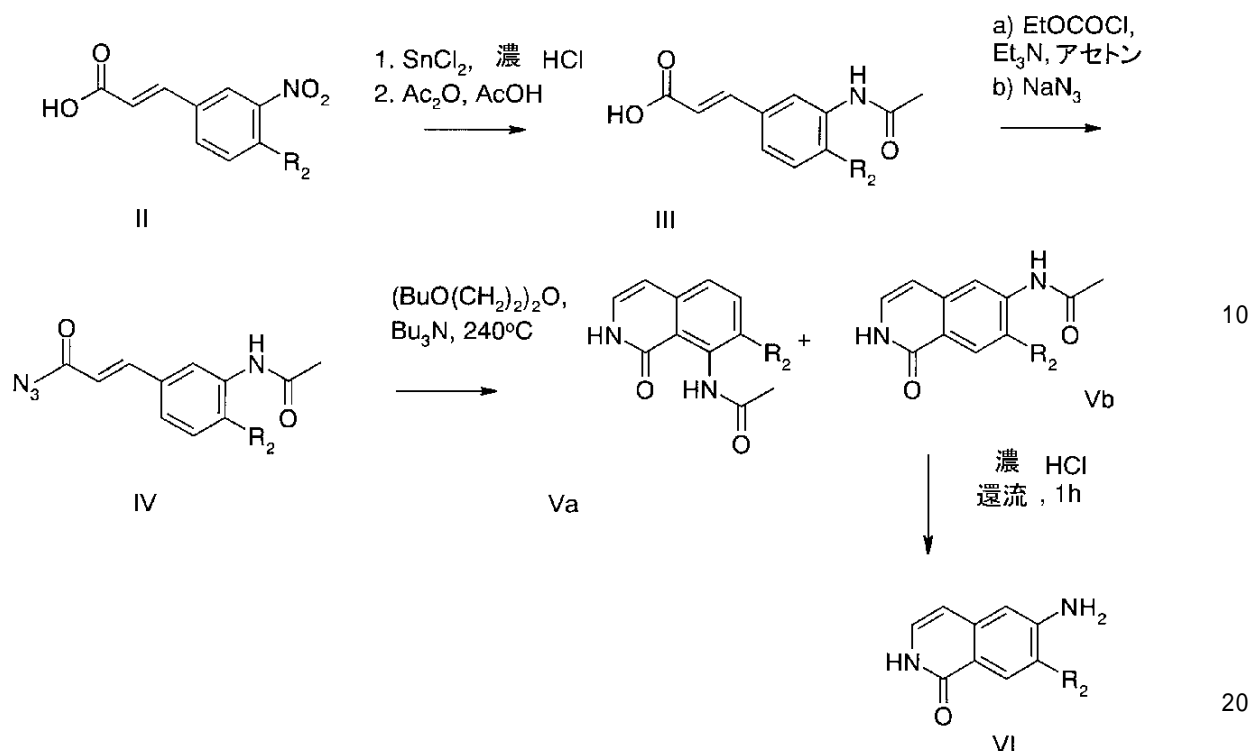
$X = C$  を有する式 (I) の化合物を調製するために使用されるイソキノリノンコア構造は、本分野の公知の方法で調製でき（たとえば F. Eloy and A. Deryckere, J. Heterocyclic Chem., 1971, 8, 57; N. Briet et al., Tetrahedron, 2002, 58, 5761）、スキーム 1 で概要を述べる。

30

スキーム 1

## 【0089】

## 【化 4】



## 【0090】

ニトロ置換桂皮酸（II）を、たとえば塩酸中で塩化スズ（II）を用いて対応するアミンに還元する。該アミンは、アセチル基のような環化反応条件で相溶性がある保護基で保護されている。成果物のアミド置換桂皮酸（III）を本分野で公知の方法で対応するアシルアジドに変換する：たとえば、トリエチルアミンのようなアミンの存在下で、クロロギ酸エチルのようなクロロホルマートで処理し、続いてアジ化ナトリウムのようなアジドの水溶液で成果物の混合無水物の処理をして、カルボン酸を活性化する。ジエチレングリコールジブチルエーテル（ジブチルカルビトール）またはジフェニルエーテルのようなジエチレングリコールのエーテルのような溶液中で、好ましくは、トリブチルアミンのような塩基の存在下で、200 - 300、好ましくは230 - 260の温度で加熱することによって、成果物のアシルアジド（IV）をイソキノロンに変換する。場合によっては、R<sub>1</sub>の性質に依存して位置異性体生成物の混合物が形成され、（V<sub>a</sub>およびV<sub>b</sub>）は、クロマトグラフィで分離することができる。

## 【0091】

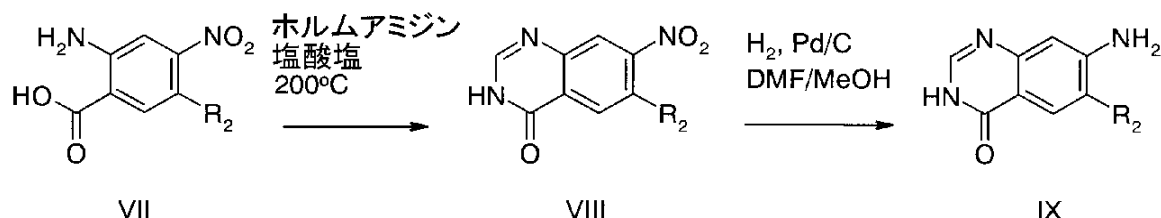
保護基は、加水分解によって、好ましくは濃塩酸のような酸を用いた酸性条件下で、分離された6 - アミノ異性体から取り除くことができる。成果物のアミノイソキノリン形態（VI）を本分野で公知の方法で、かつ後述する合成実施例セクションに記載された方法を用いて、カルボン酸またはカルボン酸誘導体とカップリングすることで、式（I）（X = C、Y = -NHCO-）のアミド誘導体の調製に用いることができる。尿素（X = C、Y = -NHCONH-）およびカルバマート（X = C、Y = -NHCOO-）は、それぞれイソシアネートまたはクロロホルマートとイソキノリン（isoquinoline）VIとの反応によって調製することができる。

X = Nである式（I）の化合物の調製に用いたキナゾリノン中間体（IX）は、スキーム2に記載するように本分野で公知の方法で調製することができる。

## スキーム2

## 【0092】

## 【化5】



## 【0093】

ニトロアントラニル酸 (VII) をホルムアミジン塩、好ましくは塩酸塩または酢酸塩とともに、約 200 の温度で加熱することで VII が得られる (Q. Chao et al., J. Med. Chem. 1999, 42, 3860)。代わりに、アントラニル酸をホルムアミドとともに、マイクロ波反応器を用いて 130 - 150 の温度で加熱することで (F.-R. Alexandre et al., Tet. Lett. 2002, 43, 3911, and F.-R. Alexandre et al., Tet. Lett. 2003, 44, 4455)、VII が得られる。ニトロ基からアミン (IX) への還元は、従来の方法で行なうことができ、たとえば、パラジウムでの接触水素化、または、パラジウム触媒と水素源としてのギ酸アンモニウムとを用いた移動水素化が挙げられる。成果物のアミノキナゾリノン形態 (IX) を、本分野で公知の方法で、かつ後述する合成実施例セクションに記載された方法を用いて、カルボン酸またはカルボン酸誘導体とカップリングすることで、式 (I) ( $X = N$ ,  $Y = -NHC(O)-$ ) のアミド誘導体の調製に用いることができる。尿素 ( $X = N$ ,  $Y = -NHC(O)NH-$ ) およびカルバマート ( $X = C$ ,  $Y = -NHC(O)O-$ ) は、それぞれイソシアネートまたはクロロホルマートとイソキノリノム (isoquinolinome) VI との反応によって調製することができる。

## 【0094】

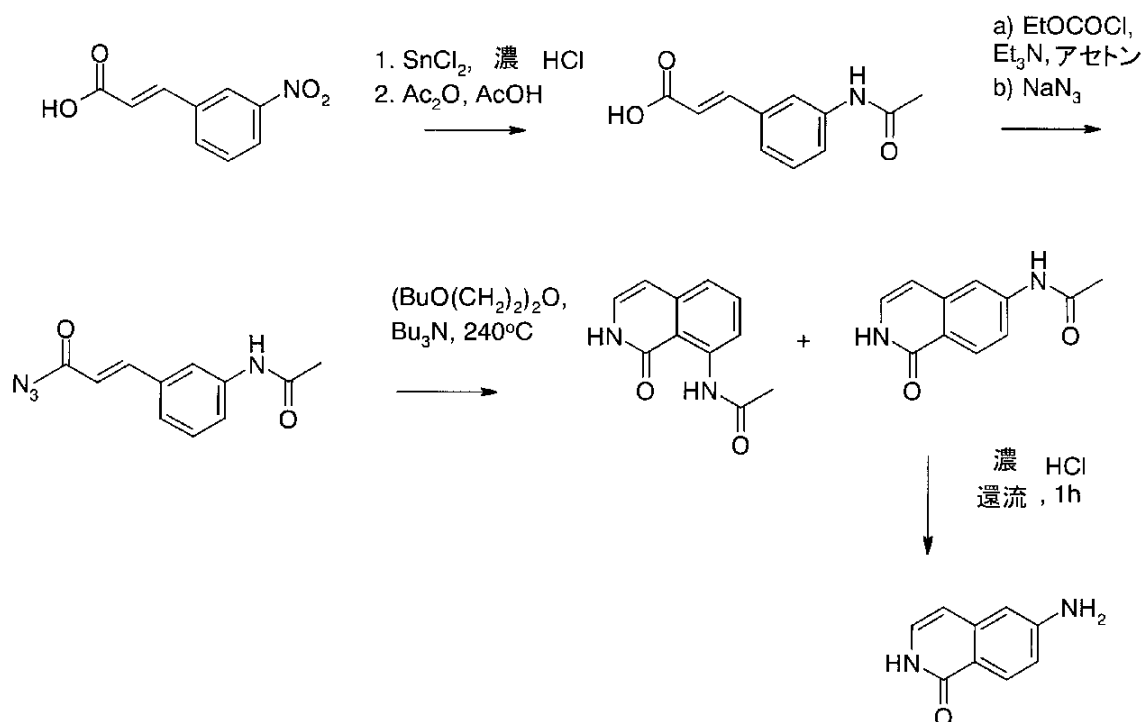
## 合成実施例

実施例 1 - 7 は、式 (I) の所望の化合物を調製するために用いることができる 6 - アミノイソキノリン - 1 - オンおよび 7 - アミノキナゾリン - 4 - オン中間体の合成を示す。

実施例 1 : 6 - アミノイソキノリン - 1 - オンの合成

## 【0095】

## 【化6】



## 【0096】

塩化スズ(II)二水和物(170 g、0.75 mol)を濃HCl(200 mL)に溶解した。透明な溶液を得るために加温が必要だった。3-ニトロ桂皮酸(35 g、0.181 mol)を攪拌しながら部分的位置(portionwise)に加えた。約20%の3-ニトロ桂皮酸を添加してから、混合物をヒートガンで45℃まで加温して反応開始した。添加速度は、65-75℃の温度で維持するように制御した。反応は発熱したが、このスケールでは勢いがよいわけではない。添加が完了し、反応がおさまり始めてから、フラスコを65℃のオイルバスに1時間移動させた。次に混合物は室温まで冷却した。固体を濾過し、2N HCl(100 mL)で洗浄し、乾燥させた。濾過固形分を1時間真空オーブンで乾燥させ、一晩空気中におき、粗アミン約65 gを得た。この物質を、酢酸(300 mL)に懸濁し、そして、無水酢酸(150 mL、1.6 mol)を徐々に攪拌しながら添加した。開始時の発熱がおさまってから、混合物を110℃のオイルバス中で2時間攪拌し、透明な溶液を得た。LCMSは、所望のアセトアニリドに完全に変換することを示した。溶液を冷却し、水(50 mL)を添加した。一晩静置してから、溶液を約300 mLに濃縮した。さらに水(100 mL)および2N HCl(50 mL)を添加した。沈殿物を濾過し、水で洗浄し、乾燥して、3-アセトアミド桂皮酸(33.2 g、89%)を得た。

10

## 【0097】

3-アセトアミド桂皮酸(3.0 g、15 mmol)およびトリエチルアミン(4.2 mL、30 mmol)を含むアセトン(27 mL)溶液を氷バスで冷却した。エチルクロロホルマー(1.86 mL、19.5 mmol)を添加し、溶液を氷中で40分間攪拌した。トリエチルアミン塩酸塩が沈殿した。アジ化ナトリウム(1.46 g、22.5 mmol)を含む水(3 mL)溶液を添加した。混合物を氷中で40分間攪拌し、1時間室温で攪拌した。水(15 mL)を添加し、溶液をジクロロメタンで3回抽出した。組み合わせられた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、蒸散して乾燥させ、結晶アジドを得た。

20

## 【0098】

この反応を進行する一方で、マグネチック攪拌器を備えた100 mLの3口丸底フラスコ、側管付き滴下ポート、J-KEMコントローラーに接続された熱電温度計、および、短工程蒸留の上部と受液器によって蒸留される空気冷却器をジエチレングリコールジブチルエーテル(ジブチルカルビトール)(10 mL)とトリブチルアミン(3.57 mL、15 mmol)の混合物で充満させた。攪拌した溶液をJ-KEMコントローラーと接続した加熱マントルを用いて240℃まで加熱した。添加ポートの上部に接続した注入口を介して、窒素を装置内に通過させた。アジドをジクロロメタン(80 mL、加温)に再溶解し、この溶液を添加ポートに移した。窒素ストリームをとめた。アジド溶液をゆっくりと滴下し、230℃~240℃に温度を維持した。アジドを添加することで非常に活発なガス発生が生じた。溶液を添加することでジクロロメタンを取り除いた。添加は2時間10分かけて行ない、この間、ジクロロメタンとジブチルカルビトールとの混合物である蒸留液を受液器で回収した。添加の間定期的に受液器を交換した。ジクロロメタンを蒸散し、フラスコ中の残留液を反応槽に戻した。添加が完了してから、温度を240℃で40分間維持した。加熱マントルをはずした。漆黒の固体がフラスコの壁に沈殿した。冷却し、結晶沈殿物を形成した。該沈殿物を濾過によって回収し、エーテルで洗浄した。フラスコに漆黒の固体は残ったままだった。さらに固体を、そのままエーテル濾過により結晶化した。上清をデカントし、固体は濾過沈殿物で一体化した。上清を高い真空状態で蒸留し、カルビトールおよびトリブチルアミンを除去した。蒸留による一体化した固体と容器中の残渣は、8-アセトアミドイソキノリン-1-オンおよび6-アセトアミドイソキノリン-1-オンの双方を含んでいた。この物質を2%~15%グラジエントのジクロロメタン/メタノールを用いてシリカでのクロマトグラフィーで精製した。最初に溶出した成分は、8-アセトアミド異性体(700 mgの純粋な異性体)だった。第2に溶出した成分は、所望の6-アセトアミド異性体(600 mg)だった。この成分は不純物を含み、不純物は少量のメタノール(約3 mL)と物質を粉末化することで取り除かれた。該結晶を

30

40

50

濾過し、少量のメタノールの液滴で洗浄し乾燥させ純粋な 6 - アセトアミドイソキノリン - 1 - オンを得た ( 3 5 4 m g 、 1 2 % ) 。

【 0 0 9 9 】

6 - アセトアミドイソキノリン - 1 - オン ( 1 . 6 2 g 、 8 . 0 m m o l ) を含む 6 M H C l ( 6 0 m L ) の攪拌懸濁液を 6 5 のオイルバスで攪拌しながら加熱した。2 時間後に透明な溶液を得てから、L C M S によって反応を完了した。溶液を冷却し蒸散してほぼ完全に乾燥させた。メタノールを残渣から結晶固体の塩酸塩を残して蒸散させた。該塩を水 ( 4 0 m L ) に懸濁し、そして 6 0 で加熱して溶解した。6 0 の成果物の溶液に水酸化アンモニウムを滴下すると、直ちに沈殿物が形成された。混合物は氷で冷却し、結晶を濾過し、水で洗浄し、最終的に少量のメタノールの液滴で幾分かの褐色を取り除いた。結晶を乾燥し、表題の化合物を得た ( 1 . 0 0 g 、 7 8 % ) 。

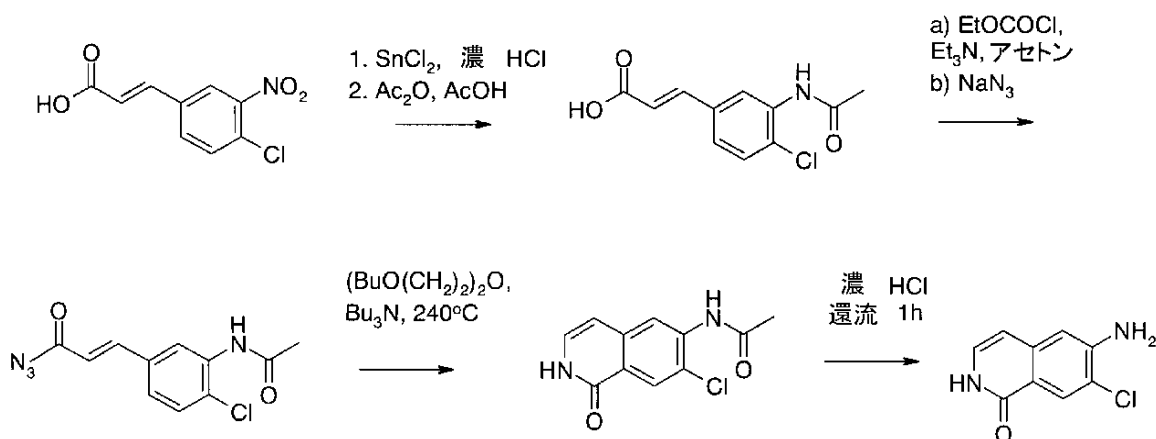
10

【 0 1 0 0 】

実施例 2 : 6 - アミノ 5 - クロロイソキノリン - 1 - オンの合成

【 0 1 0 1 】

【 化 7 】



20

【 0 1 0 2 】

塩化スズ ( I I ) 二水和物 ( 1 0 3 g 、 0 . 4 6 m o l ) を濃 H C l ( 1 2 0 m L ) に溶解した。透明な溶液を得るために加温が必要だった。4 - クロロ - 3 - ニトロ桂皮酸 ( 2 5 g 、 0 . 1 1 m o l ) を攪拌しながら部分的位置 ( portionwise ) に加えた。約 2 0 % の出発物質を添加してから、混合物をヒートガンで開始反応する 4 5 まで加温した。添加速度は、6 5 - 7 5 の温度で維持するように制御した。温度が 8 0 を超えることを防ぐためにウォーターバスを用いて冷却した。添加が完了し、反応がおさまり始めてから、混合物を 6 5 で 1 時間オイルバスに移動させた。次に混合物は室温まで冷却した。固体を濾過し、2 M H C l ( 6 0 m L ) で洗浄し、乾燥させた。濾過固形分を 1 時間真空オーブンで乾燥させ、一晚空気中におき、粗生成物約 3 4 g を得た。この物質を酢酸 ( 1 0 0 m L ) に攪拌しながら懸濁し、そして、無水酢酸 ( 1 0 0 m L 、 1 . 1 m o l ) を一度に添加した。温度は 3 5 まで上昇した。開始時の発熱がおさまってから、混合物を 1 1 0 で 2 時間オイルバスにおいて攪拌したが、溶解しなかった。L C M S は、所望のアセトアニリドに完全に変換することを示した。溶液を冷却し、水 ( 5 0 m L ) を注意して添加した。混合物を約 2 0 0 m L に濃縮した。さらに水 ( 1 0 0 m L ) および 2 M H C l ( 5 0 m L ) を添加した。沈殿物を濾過し、水で洗浄し、乾燥して 3 - アセトアミド - 4 - クロロ桂皮酸 ( 2 5 . 0 g 、 9 5 % ) を得た。

30

40

【 0 1 0 3 】

アセトン ( 1 0 0 m L ) 中に 3 - アセトアミド - 4 - クロロ桂皮酸 ( 7 . 1 9 g 、 3 0 m m o l ) およびトリエチルアミン ( 8 . 4 m L 、 6 0 m m o l ) を含む懸濁液を氷バスで冷却した。エチルクロロホルマー ( 3 . 7 3 m L 、 3 9 m m o l ) を添加し、溶液を氷中で 4 0 分間攪拌した。酸が溶解し沈殿物が形成した。アジ化ナトリウム ( 2 . 9 3 g

50

、45 mmol)の水(10 mL)溶液を添加した。混合物を氷中で40分間攪拌し、1時間室温で攪拌した。水(75 mL)を添加し、溶液をジクロロメタンで3回抽出した。組み合わせられた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、蒸発乾固させ、結晶アジドを得た。

#### 【0104】

この反応を進行する一方で、250 mLの3口丸底フラスコを用いて実施例1で記載したように装置を組み立て、ジエチレングリコールジブチルエーテル(ジブチルカルビトール)(75 mL)とトリブチルアミン(7.2 mL、30 mmol)とで充満させた。攪拌した溶液をJ-KEMコントローラーと接続した加熱マントルを用いて240℃まで加熱した。添加ポートの上部に接続した注入口を介して、窒素を装置内に通過させた。アジドを加熱しながらジクロロメタン(160 mL)に再溶解し、この溶液を添加ポートに移した。窒素ストリームをとめた。アジド溶液を滴下し、230℃~250℃に温度を維持して溶液を添加することでジクロロメタンが取り除かれた。添加は1時間40分かけて行なった。この間、ジクロロメタンとジブチルカルビトールとの混合物である蒸留液を受液器で回収した。添加の間定期的に受液器を交換した。ジクロロメタンを蒸散し、フラスコ中の残留液を反応槽に戻した。添加が完了してから、温度を240℃で30分間維持した。加熱マントルをはずした。冷却し、結晶沈殿物を形成した。冷却した溶液はエーテル(150 mL)で希釈し、一晚攪拌した。沈殿物を濾過で回収し、エーテルでよく洗浄し、少量のメタノールの液滴で幾分かの濃色を取り除いた。成果物のオフホワイトの固体を60℃で減圧下で乾燥し、6-アセトアミド-5-クロロイソキノリン-1-オン(3.1 g)を得た。この物質は、このステージで取り除かれなかった少量の成分を含んでいた。

#### 【0105】

6-アセトアミド-5-クロロイソキノリン-1-オン(1.4 g、5.9 mmol)を含む濃縮HCl(50 mL)の攪拌懸濁液を65℃のオイルバスで攪拌しながら加熱した。1時間後に透明な溶液を得てから、LCMSによって反応を完了した。溶液を冷却し蒸散してほぼ完全に乾燥させた。メタノールを残渣から結晶固体の塩酸塩を残して蒸散させた。該塩をメタノールに溶解し、過剰な水酸化アンモニウムで処理して遊離塩基を形成した。溶液は蒸散で乾燥し、2%~10%グラジエントのジクロロメタン/メタノールを用いたコンビフラッシュ(Combiflash)システムでクロマトグラフィによって精製した。主要な第2の溶出スポットを回収し、表題の化合物を得た(883 mg、72%)。

同様の手順を用いて、商業的に入手可能な出発物質から7-H、7-ブロモ、7-フルオロ、および7-トリフルオロメチル誘導体を合成した。7-シアノおよび7-メトキシ類似体は、以下に記載する方法で合成した。

#### 【0106】

実施例3：6-アミノ-7-シアノイソキノリン-1-オンの合成

#### 【0107】

#### 【化8】



#### 【0108】

1.5 mL乾燥ジメチルアセトアミド中における7-ブロモ-6-アミノイソキノロン塩酸塩(203 mg、0.74 mmol)、 $\text{Zn(CN)}_2$ (1.55 mmol)および $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (0.37 mmol)で反応バイアルを充満した。バイアルをシールし、20分間マイクロ波で100℃に加熱した。添加 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ で再充満して反応を行ない、さらに20分間加熱した。1N NaOH水溶液に希釈して反応させ、成果物の固体を濾過して分離した(615 mg)。所望の生成物は、固体と濾液との双方に存在し



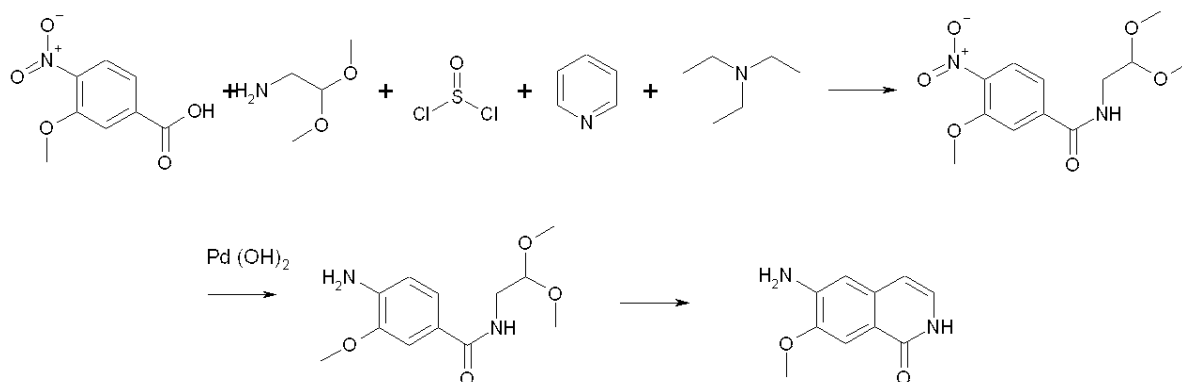
た。固体をジメチルアセトアミドに懸濁し、溶解しない物質を濾過して取り除き、かつ、濾液の逆相HPLCクロマトグラフィによって精製し白固体の所望の生成物を得た(62 mg、46%)。上記濾液は、1N HCl水溶液で中和され、成果物の粗生成物を濾過して分離した(233 mg)。この追加の物質は、さらに精製することなく使用した。

【0109】

実施例4：6-アミノ-7-メトキシイソキノリン-1-オンの合成

【0110】

【化9】



10

【0111】

3-メトキシ-4-ニトロ安息香酸(10.00 g、50.72 mmol)を含む $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (250 mL)の溶液にピリジン(4.89 mL、60.87 mmol)を添加し、続けて $\text{SOCl}_2$ (4.06 mL、55.80 mmol)を添加した。反応中5分間攪拌し、真空内で揮発性物質を除去した。粗生成物を $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (200 mL)に溶解し、トリエチルアミン(8.72 mL、60.87 mmol)、およびアミノアセトアルデヒドジメチルアセタール(6.40 g、60.87 mmol)を含む $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (50 mL)の溶液をシリンジで添加した。混合物は5分間攪拌し、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (250 mL)で希釈し、飽和 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液で洗浄し(2×200 mL)、 $\text{MgSO}_4$ で乾燥し、濾過し、濃縮して、次の変換に用いられる粗生成物(14.0 g)を得た。

20

【0112】

上記ニトロ化合物(14.0 g)およびカーボン(1.8 g)上20% $\text{Pd}(\text{OH})_2$ を含む溶液を $\text{MeOH}$ (150 mL)に溶解した。水素で充填したバルーンを取り付けて、該システムをパージして真空化した(3×)。懸濁液は、20時間攪拌し、珪藻土のパッドで濾過した。濾液は、真空状態で濃縮し、金泡の所望のアニン中間体(12.25 g、98%)を得ることができた。 $\text{MS}(\text{ES}^+)\text{m/e } 255[\text{M}+\text{H}]^+$

30

【0113】

アニリン(11.00 g、43.26 mmol)を含む濃 $\text{H}_2\text{SO}_4$ (100 mL)の溶液を100℃で1時間攪拌した。混合物を0℃に冷却し、注意深く6M  $\text{NaOH}$ で $\text{pH} = 10$ になるよう処理した。水溶混合物を $\text{EtOAc}$ で抽出し(5×300 mL)、 $\text{MgSO}_4$ で乾燥し、濾過し、濃縮し、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (50 mL)に懸濁し、固体を濾過することで精製されたベージュ色の粗固体を得た。固体を乾燥して、所望の6-アミノ-7-メトキシ-イソキノリン-1-オン(1.55 g、19%)を得た。 $\text{MS}(\text{ES}^+)\text{m/e } 191[\text{M}+\text{H}]^+$

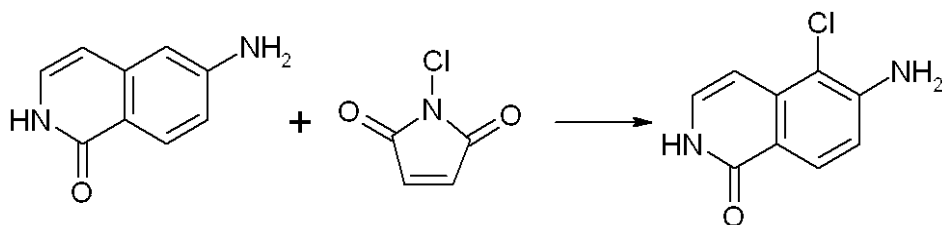
40

【0114】

実施例5：6-アミノ-5-クロロイソキノリン-1-オンの合成

【0115】

## 【化10】



## 【0116】

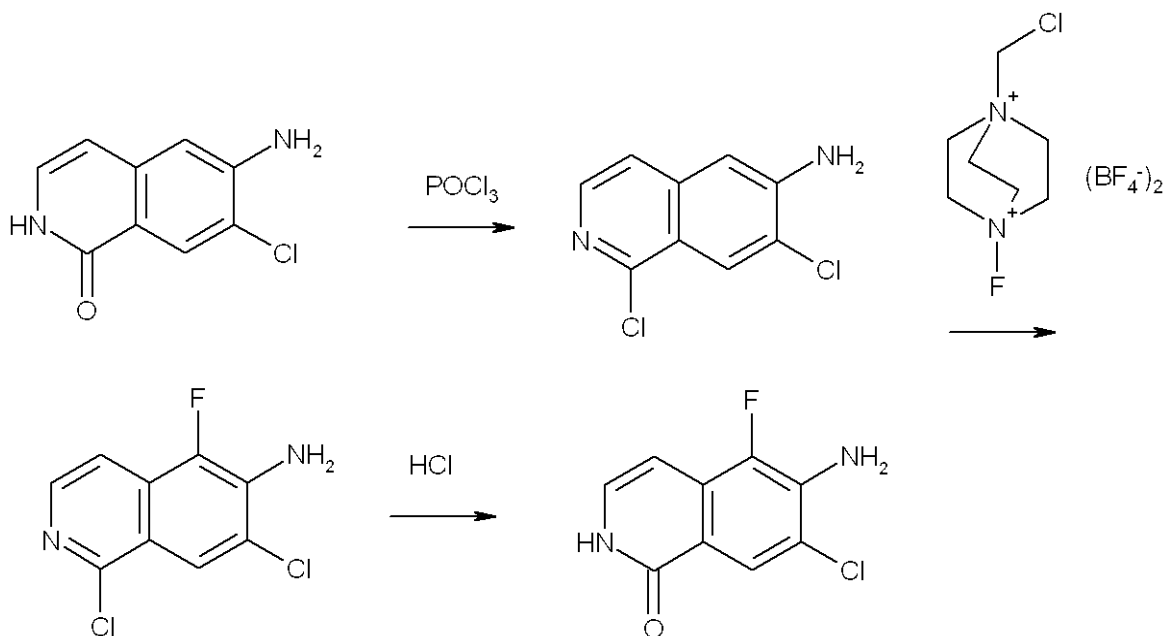
6 - アミノ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン ( 0 . 5 0 0 g ( 3 . 1 2 m m o l ) ) を含む DMF ( 3 0 m l ) の溶液に N - クロロスクシンイミド ( 0 . 4 5 g ( 3 . 4 m o l ) ) を添加した。混合物を室温で 1 5 時間攪拌し、次に氷に注ぎ入れ、全ての氷が溶解するまで溶液から固体が沈殿するまでの間攪拌した。黄褐色の固体を濾過により回収し、水で洗浄し、フィルターパッドで乾燥し、表題の化合物 0 . 5 0 g ( 収率 8 2 % ) を得た。 $C_9H_8ClN_2O [M+H]^+$  の MS 計算値 : 195 . 63 。 実測値 : 195 . 23 。

## 【0117】

実施例 7 : 6 - アミノ - 7 - クロロ - 5 - フルオロ - イソキノリン - 1 - オンの合成

## 【0118】

## 【化11】



## 【0119】

20 . 0 m L ( 2 1 5 m m o l ) のオキシ塩化リンを 0 まで冷却し、5 . 0 0 g ( 2 5 . 7 m m o l ) の 6 - アミノ - 7 - クロロ - 2 H - イソキノリン - 1 - オンを部分的 ( in portion ) に添加した。混合物を 100 で 3 時間加熱し、室温まで冷却し、氷に注ぎ入れた。全ての氷が溶解してから、10 % NaOH 水溶液をゆっくり添加して混合物の pH をわずかにアルカリに調整した。黄色の固体が溶液から沈殿し、濾過により回収し、水で洗浄して、無水  $Na_2SO_4$  で乾燥させて、3 . 0 g ( 5 5 % ) の 1 , 7 - ジクロロ - イソキノリン - 6 - イルアミンを得た。 $C_9H_7Cl_2N_2 [M+H]^+$  の MS 計算値 : 214 . 08 。 実測値 : 213 . 23 および 215 . 23 。

## 【0120】

1 , 7 - ジクロロ - イソキノリン - 6 - イルアミン ( 2 . 6 2 g ( 1 2 . 3 m m o l ) ) を含む DMF ( 1 3 0 m l ) の溶液に固体の Selectfluor ( 登録商標 ) ( 5 . 5 g ( 1 5 . 5 m o l ) ) を一度に添加した。混合物を室温で 1 5 時間攪拌した。混合物に氷に注ぎ入れ、全ての氷が溶解するまで溶液から固体が沈殿するまでの間攪拌した。

褐色の固体を濾過により回収し、水で洗浄し、フィルターパッドで乾燥し、1,7-ジクロロ-5-フルオロ-イソキノリン-6-イルアミン 1.0 g ( $^1\text{H}$ -NMRにより60%、21%)を得た。 $\text{C}_9\text{H}_5\text{Cl}_2\text{FN}_2[\text{M}]^+$ のMS計算値: 231.05。実測値: 231.68。

【0121】

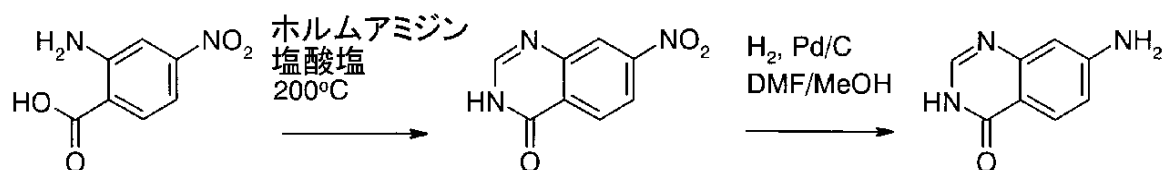
1.0 g (4.3 mmol)の上記粗中間体を含む2N塩酸(50 mL (100 mmol))の溶液の混合物を100 で15時間に加熱し、室温まで冷却した。10% NaOHを添加して溶液のpHをわずかにアルカリに調整した。溶液から沈殿した固体を濾過して回収し、フィルターパッドで乾燥した。残渣を0-50%のMeCNからヘキサンへのグラジエントを用いたフラッシュシリカゲルクロマトグラフィで精製して、表題の化合物の0.15 g (16%)を得た。 $\text{C}_9\text{H}_7\text{ClFN}_2\text{O}[\text{M}+\text{H}]^+$ のMS計算値: 213.62。実測値: 213.42。

【0122】

実施例8: 7-アミノキナゾリン-4-オンの合成

【0123】

【化12】



【0124】

4-ニトロアントラニル酸(10.0 g、54.9 mmol)およびホルムアミジン塩酸塩(6.63 g、82.4 mmol)とともに乳鉢と乳棒とで研磨し、粉末(本質的(intimate)混合物)を製造した。該混合物を250 mL丸底フラスコに移して、面上に均一に広げた。フラスコを200 のオイルバスに移した。固体の色は変化し、蒸留液がフラスコの側面に見られたが、全く融解しなかった。30分してからフラスコを加熱バスから離れた。0.3 M水酸化ナトリウム溶液(150 mL)を冷却したフラスコに添加し、黒い固体の塊をへらでくずし、1時間攪拌した。固体を濾過して水で洗浄した。濾液は処分した。黒い固体は、ジクロロメタン/メタノール(10:1)に懸濁し、シリカのプラグで濾過し、全く生成物が出てこなくなるまで同じ溶媒で溶出した。物質はTLCで黒いベースラインの物質に加えて1スポットであるが、難溶性であり、そのため溶媒は大量に必要だった。濾液は蒸散させて乾燥させ、固体残渣は少量のメタノールで粉末化し、濾過して、7-ニトロキナゾリン-4-オンを得た(4.65 g、44%)。

【0125】

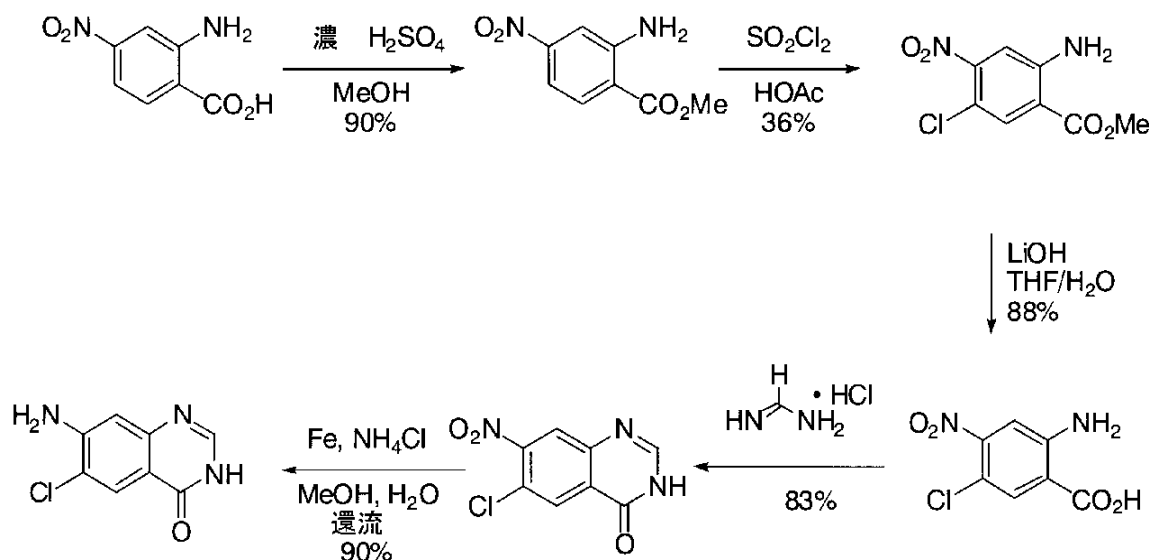
DMF(150 mL)およびメタノール(100 mL)に7-ニトロキナゾリノン(5.2 g、22.7 mmol)を懸濁し、Parrシェイカーにて50 psiでカーボン(600 mg)上の10%のパラジウムで水素化した。開始物質は3時間で消耗したが、水素化は反応が確実に終了するように18時間続けた。混合物を珪藻土で濾過し、生成物の全てが溶出するまでメタノール/DMF 2:1で洗浄した。濾液は蒸散させて乾燥させた。固体残渣をメタノール(20 mL)中で1時間攪拌し、濾過し、メタノールで洗浄し、乾燥することで微量成分(約10%)を含む粗アミン(3.88 g)を得た。粗生成物を2N HCl(100 mL)に溶解し、加温し、成果物の溶液を蒸散させて乾燥させて、塩酸塩を得た。該塩を沸騰水(30 mL)に溶解し、エタノール(30 mL)を添加した。溶媒を沸騰させて50 mLにした。塩酸塩を冷却して結晶化した。結晶を濾過し、少量のエタノールで洗浄し、乾燥させて、純粋な塩(3.02 g)を得た。オイルバスで65 に加温して塩を水(30 mL)に溶解した。水酸化アンモニウムを滴下すると、遊離塩基が即時に沈殿した。フラスコを氷で冷却し、結晶を濾過し、水で洗浄し、乾燥させて表記化合物を得た(2.35 g、54%)。

## 【 0 1 2 6 】

実施例 9 : 6 - クロロ - 7 - アミノキノゾリン - 4 - オンの合成

## 【 0 1 2 7 】

## 【 化 1 3 】



10

20

## 【 0 1 2 8 】

メタノール (500 mL) および濃  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (25 mL) を 4 - ニトロアントラニル酸 (30.0 g、165.0 mmol) に添加し、反応混合物を還流器で 48 時間加熱した。成果物の溶液を濃縮し、飽和  $\text{NaHCO}_3$  (200 mL) を加えた。液層は EtOAc で抽出した (2 x 150 mL)。複合有機抽出液を水 (100 mL) で洗浄し、かん水で洗浄し (100 mL)、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、濾過し、濃縮して、鮮やかなオレンジ色の固体であるメチルエステル (29.0 g、90%) を得た。

## 【 0 1 2 9 】

氷酢酸 (500 mL) 中に 4 - ニトロアントラニル酸メチルエステル (16.5 g、84 mmol) を懸濁し、塩化スルフリル (13.6 g、0.1 mol) を含む氷酢酸 (20 mL) の液を滴下した。均一な混合物を室温で 18 時間攪拌し、溶媒を真空内で蒸散した。残渣を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200 mL) に溶解し、飽和  $\text{NaHCO}_3$  (100 mL) および水 (100 mL) で洗浄した。有機層は、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗化合物の  $^1\text{H}$  NMR スペクトルで生成物の混合の組成が明らかになり、すなわち、所望の 5 - クロロ位置異性体、および、副生成物の 3 クロロ位置異性体、および、3, 5 - ジクロロ化された化合物であった。粗混合物をフラッシュクロマトグラフィ (シリカゲル、グラジエント 30 - 100% ヘキサン /  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) で精製し、淡黄色の固体として所望の 5 - クロロ - 4 - ニトロアントラニル酸メチルエステル (7.1 g、36%) を得た。

30

## 【 0 1 3 0 】

5 - クロロ - 4 - ニトロアントラニル酸メチルエステル (10.0 g、43 mmol) を含む THF (120 mL) の液に水 (40 mL) で溶解した LiOH (2.7 g、65 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 18 時間攪拌し、1 N HCl で pH ~ 4 に酸性化した。水層を EtOAc で抽出し (2 x 150 mL) ; 複合有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、濾過し、濃縮してオレンジ色の固体である 5 - クロロ - 4 - ニトロアントラニル酸 (8.7 g、88%) を得た。

40

## 【 0 1 3 1 】

5 - クロロ - 4 - ニトロアントラニル酸 (8.7 g、0.040 mol) およびホルムアミジン塩酸塩 (4.9 g、60 mmol) の混合物を乳鉢と乳棒を用いて粉碎して微細に、本質的な粉末にした。混合物を 250 mL 丸底フラスコに移して、205 に維持したオイルバスに浸漬した。40 分後、反応混合物の LCMS 分析で生成物に対応するマス

50

が示された。反応混合物を冷却し、粗生成物を小片に粉碎し、飽和  $\text{NaHCO}_3$  (300 mL) および水 (200 mL) で数回洗浄した。固体を空気乾燥し、 $\text{MeOH}$  (20 mL) の最小量で沈殿させて、黄褐色の粉末として 6 - クロロ - 7 - ニトロキナゾリン - 4 - オン (7.6 g、83%) を得た。

【0132】

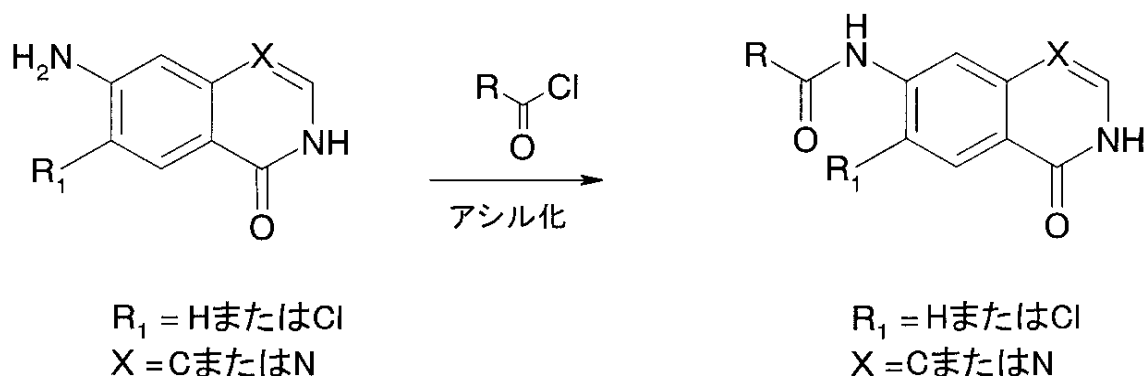
6 - クロロ - 7 - ニトロキナゾリン - 4 - オン (7.5 g、33 mmol) を含む  $\text{MeOH}$  (250 mL) の懸濁液に、水 (75 mL) に溶解した  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (17.7 g、0.33 mol) を添加した。鉄粉末 (18.5 g、330 mmol) を添加し、懸濁液を 65 で 2 時間加熱した。加温反応混合物を珪藻土で濾過し、 $\text{THF}$  (1 L) およびメタノール (500 mL) で数回洗浄した。濾液を濃縮し、水で洗浄し、50 で真空乾燥して褐色の固体の表記化合物 (6.5 g、90%) を得た。ESI-MS  $m/z$  196 [ $\text{C}_8\text{H}_6\text{ClN}_3\text{O} + \text{H}$ ] $^+$ 。

【0133】

実施例 10：式 (I) のアミドの平行合成 方法 1

【0134】

【化 14】



【0135】

実施例 1 - 4 の中間体を以下のように様々な酸塩化物とアシル化した：

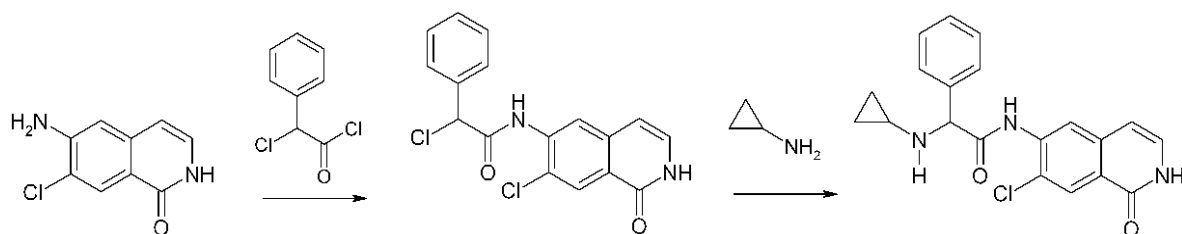
酸塩化物をジメチルアセトアミド (DMA) に溶解し、0.67 mM 溶液を得た。アミン中間体を DMA に溶解し、0.171 mM 溶液を得た。ディーブウェルマイクロタイタープレートのそれぞれのウェルに 150  $\mu\text{L}$  (100  $\mu\text{mol}$ ) の酸塩化物溶液を移した。350  $\mu\text{L}$  (60  $\mu\text{mol}$ ) の適したアミン溶液をそれぞれのウェルに添加した。プレートをシールし、24 時間振とう機に置いた。シリカ結合アミンスカベンジャー (約 50 mg) をそれぞれのウェルに添加し、プレートを 30 分間振とうした。シリカ結合カルボネートスカベンジャー (約 125 mg) をそれぞれのウェルに添加し、プレートをさらに 20 時間振とうした。プレートの内容物をフィルタープレートに移し、新しいディーブウェルプレートに濾過した。スカベンジャーを DMA にて 2 連 400 mL で洗浄した。それぞれのウェルから一定分量を LCMS 分析のために取り除いた。溶液をゲネバック (Genevac) で蒸散した。純度は UV 240 nm で評価した。80% 未満の純度のサンプルは、調製用 HPLC で精製した。

【0136】

実施例 11：N - (7 - クロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル) - 2 - シクロプロピルアミノ - 2 - フェニル - アセトアミドの合成 方法 2

【0137】

## 【化 15】



## 【0138】

7-クロロ, 6-アミノイソキノロン(25 mg、0.13 mmol)をDMFに溶解した。2-クロロフェニルアセチル塩化物(1.2 eq、22  $\mu$ L、0.15 mmol)を添加し、続いてジイソプロピルエチルアミン(2 eq、45  $\mu$ L、0.26 mmol)を添加した。反応混合物を反応ブロックにて75 で3時間振とうした。この粗反応混合物を精製することなく、次の工程で用いた。

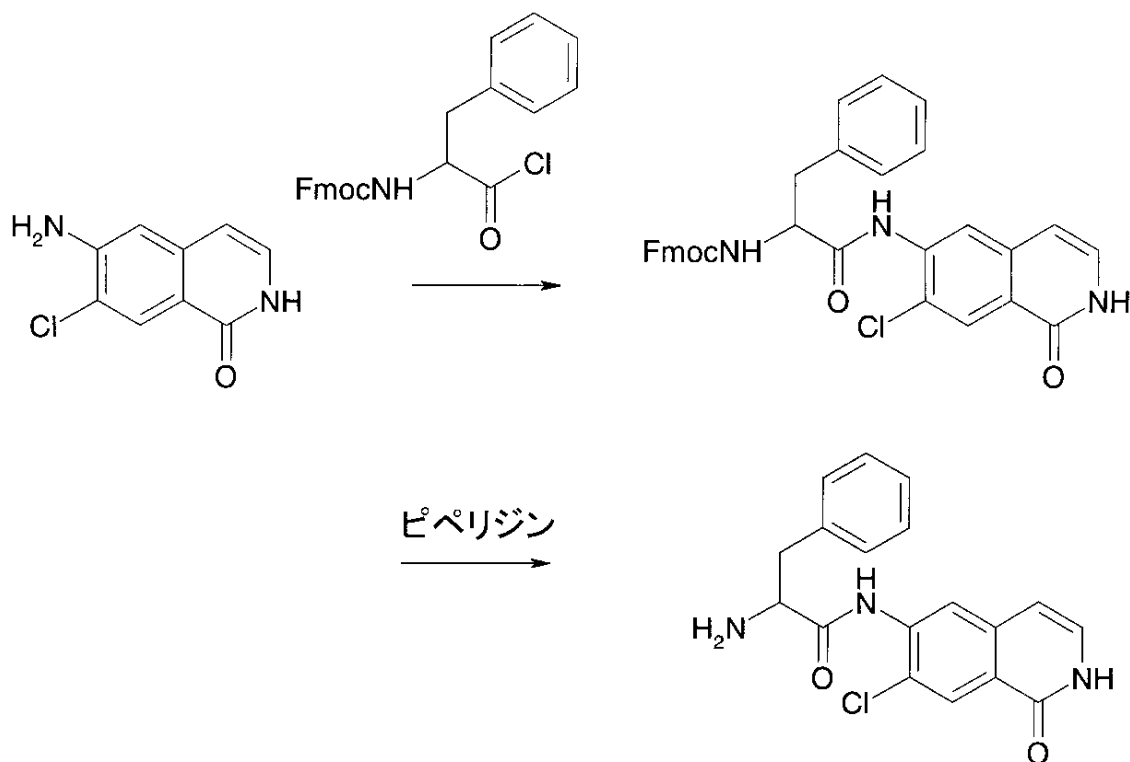
前工程の粗反応混合物をそのまま取り、過剰のシクロプロピルアミン(100  $\mu$ L、1.1 eq)を添加した。反応混合物を反応ブロックにて16時間75 で振とうした。この粗反応混合物を分取LC-MSでそのまま直接精製した。N-(7-クロロ-1-オキソ-1,2ジヒドロ-イソキノリン-6-イル)-2-シクロプロピルアミノ-2-フェニル-アセトアミド(21 mg、0.05 mmol)を40%収率でアモルファス固体として単離した。ES+ = 368。

## 【0139】

実施例12: 2-アミノ-N-(7-クロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル)-3-フェニル-プロピオンアミドの合成 方法3

## 【0140】

## 【化 16】



## 【0141】

6-アミノ-7-クロロ-2H-イソキノリン-1-オン(0.2 mmol、39 mg)およびL-Fmoc-2-アミノ-3-フェニル-プロピオン塩化物(0.2 mmol、81 mg)を3 mL DMFに溶解した。混合物を部屋で一晩攪拌した。HPLC-

MSで生成物が形成されたことを確認した。粗生成物をさらに精製することなく次の工程で用いた。MS (M + 1) 565。

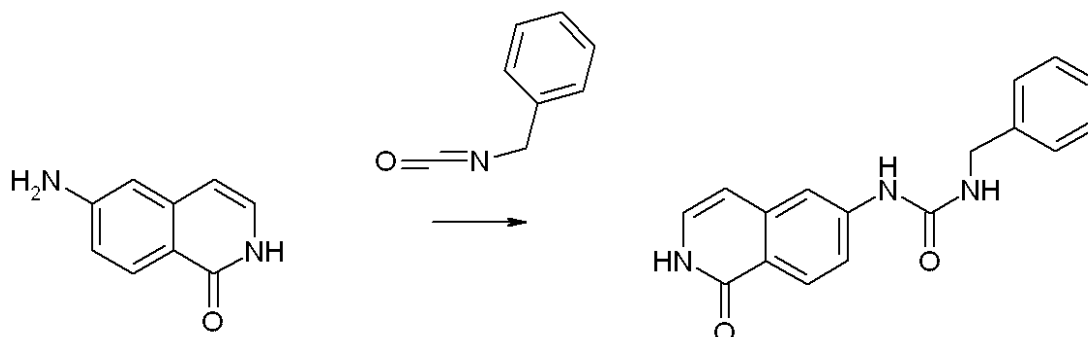
上記DMF中の粗生成物をピペリジン(5 - 10%全濃度)で処理し、そして、反応混合物を部屋で一晩攪拌した。分取HPLC精製をして表記の化合物を得た。MS (M + 1) 342。

【0142】

実施例13：1 - ベンジル - 3 - (1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル) - 尿素の合成 方法4

【0143】

【化17】



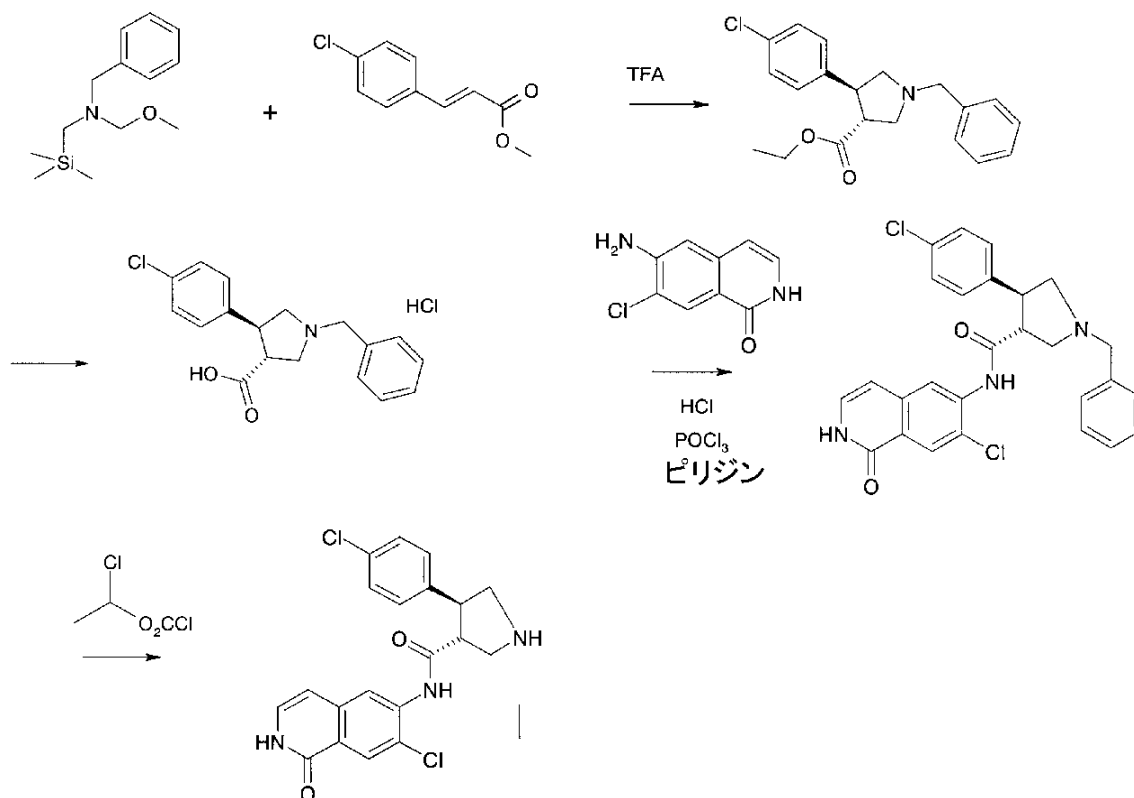
6 - アミノ - 2 N - イソキノリン - 1 - オン (0.2 mmol、39 mg) およびベンジルイソシアネート (0.2 mmol、27 mg) を 1 mL DMA に溶解した。混合物を 60 で一晩攪拌した。生成物を HPLC 精製で得た。MS (M + 1) 294。

【0144】

実施例14：4 - (4 - クロロ - フェニル) - ピロリジン - 3 - カルボン酸 (7 - クロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル) - アミドの合成

【0145】

【化18】



10

20

30

40

50

## 【0146】

ベンジル - メトキシメチル - トリメチルシラニルメチル (trimethylsilylmethyl) - アミン (2.05 mL、8.0 mmol) および (E) - 3 - (4 - クロロ - フェニル) - アクリル酸メチルエステル (1.57 g、8.0 mmol) を含むジクロロメタン (16 mL) の溶液に TFA (275 mg、2.4 mmol) を添加した。混合物を 23 で 30 分間攪拌し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> (20 mL) 水溶液で処理して、ジクロロメタンで抽出し (2 × 50 mL)、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィによる粗生成物の精製 (SiO<sub>2</sub>、ヘキサンからヘキサン : EtOAc = 1 : 1) で (トランス) - 1 - ベンジル - 4 - (4 - クロロ - フェニル) - ピロリジン - 3 - カルボン酸エチルエステル (2.11 g、80%) を得た。

10

## 【0147】

上記のエステル (1.01 g、2.94 mmol) を含む MeOH (15 mL) および THF (5 mL) の溶液を 6 M NaOH 水溶液 (4.9 mL、29.4 mmol) で処理し、2 時間加熱還流した。混合物を 6 M HCl 水で pH = 1 に酸性化し、ジクロロメタンで抽出し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、濃縮して、HCl 塩である 1 - ベンジル - 4 - (4 - クロロ - フェニル) - ピロリジン - 3 - カルボン酸 (1.00 g、97%) を得た。

## 【0148】

上記の酸 (1.06 g、3.0 mmol) および 6 - アミノ - 5 - クロロイソキノリン - 1 - オン (450 mg、2.3 mmol) のピリジン (5 mL) の溶液に POCl<sub>3</sub> (320 μL、3.5 mmol) を加えた。混合物を 1 時間攪拌し、水で処理し、EtOAc で抽出し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、そして濃縮して、1 - ベンジル - 4 - (4 - クロロ - フェニル) - ピロリジン - 3 - カルボン酸 (7 - クロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル) - アミド (454 mg、40%) を得た。

20

## 【0149】

上記 N - ベンジルピロリジン (216 mg、0.44 mmol) をジクロロエタン (5 mL) に溶解し、クロロエチルクロロホルマート (95 μL、0.88 mmol) で処理し、続いてプロトンスポンジ (69 mg、0.44 mmol) で処理した。混合物を 23 で 1 時間攪拌し、3 時間加熱還流した。混合物を真空内で濃縮し、MeOH (10 mL) で希釈し、2 時間加熱還流した。溶液を真空内で濃縮し、RP HPLC で精製し、TFA 塩である所望の生成物を得た (88 mg、40%)。MS MH<sup>+</sup> = 402.3。

30

## 【0150】

以下の化合物も合成方法の概要のセクションで説明された方法および上記の合成実施例を用いて調製した：



名前	MH+
N-(7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル)-2-ジメチルアミノ-2-フェニル-アセトアミド	357
N-(7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル)-2-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-アセトアミド	336
N-(7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル)-2-(シクロヘキシルメチル-アミノ)-アセトアミド	349
N-(7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル)-2-(4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル)-2-フェニル-アセトアミド	413
2-ベンジルアミノ-N-(7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル)-2-フェニル-アセトアミド	419
N-(7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル)-2-チオモルホリン-4-イル-プロピオンアミド	353
N-(7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル)-2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-ナフタレン-1-イルアミノ)-アセトアミド	383
N-(7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル)-2-(2-チオフエン-2-イル-エチルアミノ)-プロピオンアミド	377
N-(7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル)-2-メチルアミノ-2-フェニル-アセトアミド	343
N-(7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル)-2-(エチル-メチルアミノ)-2-フェニル-アセトアミド	371
(S)-2-アミノ-N-(7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル)-3-フェニル-プロピオンアミド	343
(R)-2-アミノ-N-(7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル)-3-フェニル-プロピオンアミド	343
(R)-2-アミノ-N-(7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル)-2-フェニル-アセトアミド	329
N-(7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル)-2-シクロブチルアミノ-2-フェニル-アセトアミド	383
N-(7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル)-2-(シクロプロピルメチル-アミノ)-2-フェニル-アセトアミド	383

10

20

30

40

N-(7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル)-2-(3-エトキシ-プロピルアミノ)-2-フェニル-アセトアミド	415	10
N-(7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル)-2-[(2-ジメチルアミノ-エチル)-エチル-アミノ]-2-フェニル-アセトアミド	428	
N-(7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル)-2-[(テトラヒドロ-ピラン-4-イルメチル)-アミノ]-アセトアミド	351	
2-(アダマンタン-1-イルアミノ)-N-(7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル)-アセトアミド	387	
N-(7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル)-2-[(ピリジン-2-イルメチル)-アミノ]-アセトアミド	344	
N-(7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル)-2-[(ピリジン-3-イルメチル)-アミノ]-アセトアミド	344	20
N-(7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル)-2-[(ピリジン-4-イルメチル)-アミノ]-アセトアミド	344	
N-(7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル)-2-(シクロヘキシル-メチル-アミノ)-アセトアミド	349	
N-(7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル)-2-メチルアミノ-プロピオンアミド	281	
2-ジメチルアミノ-N-(1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル)-アセトアミド	246	
2-(シクロヘキシルメチル-アミノ)-N-(1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル)-アセトアミド	314	30
2-ジメチルアミノ-N-(1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル)-2-フェニル-アセトアミド	322	
酢酸(7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イルカルバモイル)-フェニル-メチルエステル	372	
N-(7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル)-2-ヒドロキシ-2-フェニル-アセトアミド	330	40
(R)-2-アミノ-N-(1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル)-2-フェニル-アセトアミド	294	
N-(7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル)-2-(4-クロロ-フェニル)-3-メチル-ブチルアミド	390	

2, 5-ジクロロ-チオフェン-3-カルボン酸 (1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル) -アミド	340
N- (1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル) -2-フェニルスルファニル-ニコチンアミド	374
2- (3-メトキシ-フェニル) -N- (1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル) -アセトアミド	309
2- (4-クロロ-フェノキシ) -N- (1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル) -ニコチンアミド	393
2- (4-クロロ-フェノキシ) -2-メチル-N- (1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル) -プロピオンアミド	358
N- (1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル) -スクシンアミド酸エチルエステル	289
チオフェン-2-カルボン酸 (1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル) -アミド	271
1- (4-クロロ-フェニル) -シクロペンタンカルボン酸 (1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル) -アミド	368
2- (4-クロロ-フェノキシ) -N- (1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル) -アセトアミド	330
N- (7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル) -2-メチル-ベンズアミド	314
N- (7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル) -2-フェニル-アセトアミド	314
N- (7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル) -2, 3, 6-トリフルオロ-ベンズアミド	354
N- (7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル) -5-フルオロ-2-メチル-ベンズアミド	332
2-クロロ-N- (7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル) -4-ニトロ-ベンズアミド	379
2-ブロモ-N- (7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル) -ベンズアミド	379
N- (7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル) -2- (4-フルオロ-フェニル) -アセトアミド	332
N- (7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル) -2, 2-ジメチル-プロピオンアミド	280
N- (7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル) -3, 3-ジメチル-ブチルアミド	294

10

20

30

40

N- (7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル) - 2-フェニルスルファニル-ニコチンアミド	409	10
2, 4-ジクロロ-N- (7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル) -ベンズアミド	369	
5-メチル-3-フェニル-イソオキサゾール-4-カルボン酸 (7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル) -アミド	381	
N- (7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル) - 2, 4, 6-トリフルオロ-ベンズアミド	354	
1- (4-クロロ-フェニル) -シクロペンタンカルボン酸 (4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-7-イル) -アミド	368	
ピペリジン-4-カルボン酸 (4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-7-イル) -アミド	273	
2-ベンジルアミノ-N- (4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-7-イル) -アセトアミド	309	20
1-ベンジル-ピペリジン-4-カルボン酸 (4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-7-イル) -アミド	363	
ピペリジン-3-カルボン酸 (4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-7-イル) -アミド	273	
ピロリジン-2-カルボン酸 (4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-7-イル) -アミド	259	
2-アミノ-4-メチル-ペンタン酸 (4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-7-イル) -アミド	275	
(R) - 2-アミノ-N- (4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-7-イル) - 3-フェニル-プロピオンアミド	309	30
(S) - 2-アミノ-N- (4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-7-イル) - 3-フェニル-プロピオンアミド	309	
2- (シクロヘキシルメチル-アミノ) -N- (4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-7-イル) -アセトアミド	315	
2-メチルアミノ-N- (4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-7-イル) - 2-フェニル-アセトアミド	309	
2-アミノ-N- (4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-7-イル) - 2-フェニル-アセトアミド	295	
		40

【 0 1 5 4 】

2-シクロプロピルアミノ-N-(4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-イル)-2-フェニルアセトアミド	335
(R)-2-アミノ-N-(4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-イル)-2-フェニルアセトアミド	295
(R)-ピロリジン-2-カルボン酸(4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-イル)-アミド	259
(R)-2-アミノ-3-メチル-N-(4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-イル)-ブチルアミド	261
2-(シクロプロピルメチルアミノ)-N-(4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-イル)-アセトアミド	273
N-(4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-イル)-2-(2-チオフエン-2-イルエチルアミノ)-アセトアミド	329
2-(シクロヘキシルメチルアミノ)-N-(4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-イル)-アセトアミド	315
N-(6-クロロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-イル)-2-ジメチルアミノ-2-フェニルアセトアミド	357
N-(6-クロロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-イル)-2-シクロプロピルアミノ-2-フェニルアセトアミド	369
2, 5-ジメチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸(4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-イル)-アミド	284
2-アミノ-N-(7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-3-(4-フルオロフェニル)-プロピオンアミド	360
(R)-2-アミノ-2-シクロヘキシル-N-(1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-アセトアミド	300
(R)-2-アミノ-2-(4-クロロフェニル)-N-(1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-アセトアミド	362
(R)-ピロリジン-2-カルボン酸(7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-アミド	292
(S)-ピロリジン-2-カルボン酸(7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-アミド	292
2-アミノ-N-(7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-アセトアミド	252
ピペリジン-4-カルボン酸(7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-アミド	306
(R)-2-アミノ-N-(7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-3-(4-クロロフェニル)-プロピオンアミド	376

10

20

30

40

(R)-2-アミノ-N-(7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-2-p-トリル-アセトアミド	342
(S)-2-アミノ-N-(7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-3-シクロヘキシル-プロピオンアミド	348
(R)-2-アミノ-N-(7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-3-シクロヘキシル-プロピオンアミド	348
(R)-2-アミノ-4, 4-ジメチル-ペンタン酸(7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-アミド	322
(S)-2-アミノ-4, 4-ジメチル-ペンタン酸(7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-アミド	322
2-クロロ-N-(7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-4-メタンスルホニル-ベンズアミド	411
2-クロロ-N-(7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-4-モルホリン-4-イル-ベンズアミド	418
(R)-2-アミノ-N-(7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-3-ナフタレン-2-イル-プロピオンアミド	392
(R)-2-アミノ-N-(7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-3-ナフタレン-1-イル-プロピオンアミド	392
(R)-2-アミノ-N-(7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-3-ピリジン-4-イル-プロピオンアミド	343
2-メチル-2-メチルアミノ-N-(1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-プロピオンアミド	260
2-アミノ-2-メチル-N-(1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-プロピオンアミド	246
(R)-N-(7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-2-メトキシ-2-フェニル-アセトアミド	343
(S)-N-(7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-2-メトキシ-2-フェニル-アセトアミド	343
3-アミノ-N-(7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-プロピオンアミド	266
(R)-2-アミノ-N-(7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-3-メチル-ブチルアミド	294
N-(7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-3, 3, 3-トリフルオロ-2-メトキシ-2-フェニル-プロピオンアミド	411
N-(7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-2-オキソ-2-フェニル-アセトアミド	327

10

20

30

40

【 0 1 5 6 】

(R) - ピペリジン - 2 - カルボン酸 (7 - クロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル) - アミド	306
2 - tert - ブチルアミノ - N - (7 - クロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル) - アセトアミド	308
(R) - 2 - メトキシ - N - (7 - メトキシ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル) - 2 - フェニル - アセトアミド	339
(S) - 2 - メトキシ - N - (7 - メトキシ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル) - 2 - フェニル - アセトアミド	339
(R) - 2 - アミノ - 2 - シクロヘキシル - N - (7 - メトキシ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル) - アセトアミド	330
(S) - 2 - アミノ - 2 - シクロヘキシル - N - (7 - メトキシ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル) - アセトアミド	330
4 - ブロモ - 2 - クロロ - N - (7 - クロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル) - ベンズアミド	413
2 - クロロ - N - (7 - クロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル) - 5 - メタンスルホニル - ベンズアミド	412
(R) - テトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸 (7 - クロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル) - アミド	293
(S) - N - (7 - クロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニル - アセトアミド	329
(R) - N - (7 - クロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニル - アセトアミド	329
N - (7 - クロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル) - 2 - シアノ - ベンズアミド	324
N - (7 - クロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル) - 2 - メチル - 4 - ニトロ - ベンズアミド	358
N - (7 - クロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル) - 4 - ニトロ - 2 - トリフルオロメチル - ベンズアミド	412
N - (7 - クロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル) - 2 - モルホリン - 4 - イルメチル - ベンズアミド	398
1 - アミノ - シクロヘキサノカルボン酸 (1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル) - アミド	286
(R) - 2 - アミノ - N - (7 - クロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル) - 2 - シクロヘキシル - アセトアミド	334
(R) - 2 - アミノ - 4 - メチル - ペンタン酸 (7 - クロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル) - アミド	308
(S) - 2 - アミノ - N - (7 - クロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル) - 2 - シクロヘキシル - アセトアミド	334

10

20

30

40

【 0 1 5 7 】

(S) - 2 - アミノ - 4 - メチル - ペンタン酸 (7 - クロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル) - アミド	308	10
(S) - 2 - アミノ - N - (7 - クロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル) - 3 - メチル - ブチルアミド	294	
N - (7 - クロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル) - 2 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - ベンズアミド	411	
1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 5 - カルボン酸 (7 - クロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル) - アミド	354	
1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 8 - カルボン酸 (7 - クロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル) - アミド	354	
1 - メチル - ピペリジン - 4 - カルボン酸 (7 - クロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル) - アミド	320	20
(R) - N - (7 - クロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル) - 3 - メチル - スクシンアミド酸メチルエステル	323	
2 - クロロ - N - (7 - クロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル) - 3 - ニトロ - ベンズアミド	378	
2 - クロロ - N - (7 - クロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル) - 5 - ニトロ - ベンズアミド	378	
(S) - テトラヒドロ - フラン - 2 - カルボン酸 (7 - クロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル) - アミド	293	30
N - (7 - クロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル) - 3 - メチル - スルファニル - プロピオンアミド	297	
N - (7 - クロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル) - 2 - シアノ - アセトアミド	262	
2 - ブロモ - N - (7 - クロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル) - 4 - メチル - ベンズアミド	392	
テトラヒドロ - ピラン - 4 - カルボン酸 (7 - クロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル) - アミド	307	
N - (7 - クロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル) - 3 - フェニル - スクシンアミド酸	371	40
N - (7 - クロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル) - マロンアミド酸エチルエステル	309	
N - (7 - クロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル) - 2 - メチル - スルファニル - アセトアミド	283	
(S) - ピロリジン - 3 - カルボン酸 (7 - クロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル) - アミド	292	



(S) - ピペリジン - 3 - カルボン酸 (7 - クロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル) - アミド	306
(R) - ピペリジン - 3 - カルボン酸 (7 - クロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル) - アミド	306
N - (7 - クロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル) - 2 - メタンスルホニル - アセトアミド	315
N - (7 - クロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル) - 2 - フェニル - マロンアミド酸	357
(S) - ピペリジン - 2 - カルボン酸 (7 - クロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル) - アミド	306
1 - メタンスルホニル - 4 - メチル - ピペリジン - 4 - カルボン酸 (7 - クロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル) - アミド	398
2 - クロロ - N - (7 - クロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル) - 4 - ニトロ - ベンズアミド	378
N - (7 - クロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル) - 4 - メタンスルホニル - ベンズアミド	377
(R) - ピロリジン - 3 - カルボン酸 (7 - クロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル) - アミド	292
4 - アミノ - シクロヘキサンカルボン酸 (7 - クロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル) - アミド	320
4 - (7 - クロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イルカルバモイル) - シクロヘキサンカルボン酸	349
(R) - N - (7 - クロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル) - 2 - イソプロポキシ - 2 - フェニル - アセトアミド	371
(R) - N - (7 - クロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル) - 2 - フェノキシ - プロピオンアミド	343
(S) - N - (7 - クロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル) - 2 - フェノキシ - プロピオンアミド	343
4 - フェニル - ピペリジン - 4 - カルボン酸 (7 - クロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル) - アミド	382
4 - (4 - クロロ - フェニル) - ピペリジン - 4 - カルボン酸 (7 - クロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル) - アミド	416
4 - ベンジル - ピペリジン - 4 - カルボン酸 (7 - クロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル) - アミド	396
(R) - ピペリジン - 3 - カルボン酸 (1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル) - アミド	272
(S) - ピペリジン - 3 - カルボン酸 (1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル) - アミド	272

10

20

30

40

1-メチル-ピペリジン-4-カルボン酸 (1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル) -アミド	286
(R)-N-(7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル)-2-ヒドロキシ-3-メチル-ブチルアミド	295
ピペラジン-2-カルボン酸 (7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル) -アミド	307
4-メチル-ピペリジン-4-カルボン酸 (7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル) -アミド	320
(3S, 4S)-3-メチル-ピペリジン-4-カルボン酸 (7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル) -アミド	306
(トランス)-4-フェニル-ピペリジン-3-カルボン酸 (7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル) -アミド	382
(1R, 3S)-3-アミノ-シクロペンタンカルボン酸 (7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル) -アミド	306
4-ヒドロキシ-シクロヘキサンカルボン酸 (7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル) -アミド	321
(S)-N-(7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル)-2-シクロヘキシル-2-ヒドロキシアセトアミド	335
(R)-N-(7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル)-2-シクロヘキシル-2-ヒドロキシアセトアミド	335
(S)-N-(7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル)-2-ヒドロキシ-2-フェニル-プロピオンアミド	343
(R)-N-(7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル)-2-ヒドロキシ-2-フェニル-プロピオンアミド	343
(1R, 3S)-3-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸 (7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル) -アミド	320
(1R, 3S)-3-アミノ-シクロヘキサンカルボン酸 (7-メトキシ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル) -アミド	316
(3R, 4S)-3-メチル-ピペリジン-4-カルボン酸 (7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル) -アミド	320
4-ジメチルアミノ-シクロヘキサンカルボン酸 (7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル) -アミド	348

10

20

30

【 0 1 6 0 】

トランス-3-アミノ-シクロブタンカルボン酸 (7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル) -アミド	292
シス-3-アミノ-シクロブタンカルボン酸 (7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル) -アミド	292
4-アミノ-1- (シス-4-クロロフェニル) -シクロヘキサンカルボン酸 (7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル) -アミド	430
4-アミノ-1- (トランス-4-クロロフェニル) -シクロヘキサンカルボン酸 (7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル) -アミド	430
(S) -N- (7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル) -2-シクロヘキシル-2-イソプロピルアミノ-アセトアミド	391
(S) -N- (7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル) -2-シクロヘキシル-2-イソプロピルアミノ-アセトアミド	320
(S) -N- (7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル) -2-シクロヘキシル-2-イソプロピルアミノ-アセトアミド	376
4- (4-フルオロフェニル) -ピロリジン-3-カルボン酸 (1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル) -アミド	352
(1S, 2S) -2-メチル-4-オキソ-シクロヘキサンカルボン酸 (7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル) -アミド	333
3-フェニル-ピロリジン-3-カルボン酸 (7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル) -アミド	368
1-イソプロピル-ピペリジン-4-カルボン酸 (7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル) -アミド	348
1-シクロヘキシル-ピペリジン-4-カルボン酸 (7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル) -アミド	334
1-シクロヘキシル-ピペリジン-4-カルボン酸 (7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル) -アミド	388
N- (7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル) -2-メチル-4- (ピペラジン-1-スルホニル) -ベンズアミド	397
N- (7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル) -2-メチル-4- (ピペラジン-1-スルホニル) -ベンズアミド	461

10

20

30

40

【 0 1 6 1 】

(R) - N - (7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル) - 2 - (2-クロロ-フェニル) - 2-ヒドロキシ-アセトアミド	363
(R) - N - (7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル) - 2 - (3-クロロ-フェニル) - 2-ヒドロキシ-アセトアミド	363
(2 S, 3 R) - 2-アミノ-3-メチル-ペンタン酸 (7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル) - アミド	308
N - (7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル) - 2-フェニル-イソブチルアミド	341
1-ベンジル-ピペリジン-4-カルボン酸 (7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル) - アミド	396
(トランス) - 4-フェニル-ピロリジン-3-カルボン酸 (7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル) - アミド	368
(トランス) - 4 - (4-フルオロ-フェニル) - ピロリジン-3-カルボン酸 (7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル) - アミド	386
(3 R, 4 S) - 1, 3-ジメチル-ピペリジン-4-カルボン酸 (7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル) - アミド	334
5-フェニル-ピペリジン-3-カルボン酸 (7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル) - アミド	382
1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリン-7-カルボン酸 (7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル) - アミド	354
1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリン-6-カルボン酸 (7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル) - アミド	354
4 - (3-アミノ-プロパン-1-スルホニル) - 2-クロロ-N - (7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル) - ベンズアミド	454
(トランス) - 4 - (3-ブromo-フェニル) - ピロリジン-3-カルボン酸 (7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル) - アミド	447
(トランス) 4 - (4-クロロ-フェニル) - ピロリジン-3-カルボン酸 (7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル) - アミド	402
(1 R, 5 S, 6 R) - 3-アザ-ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-6-カルボン酸 (7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イル) - アミド	304

10

20

30

40

【 0 1 6 2 】

(1 R, 5 S, 6 S) - 3 - アザ - ビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサ - 6 - カルボン酸 ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - アミド	304
( トランス ) - 4 - ( 3 - プロモ - フェニル ) - ピロリジン - 3 - カルボン酸 ( 6 - クロロ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - キナゾリン - 7 - イル ) - アミド	448
( R ) - N - ( 7 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - 2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 2 - ヒドロキシ - プロピオンアミド	377
( R ) - N - ( 6 - クロロ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - キナゾリン - 7 - イル ) - 2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 2 - ヒドロキシ - プロピオンアミド	378
( R ) - 2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 2 - ヒドロキシ - N - ( 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - キナゾリン - 7 - イル ) - プロピオンアミド	344
1 - メチル - ピペリジン - 4 - カルボン酸 ( 7 - プロモ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - アミド	365
1 - メチル - ピペリジン - 4 - カルボン酸 ( 7 - フルオロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - アミド	304
1 - メチル - ピペリジン - 4 - カルボン酸 ( 7 - シアノ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - アミド	311
( トランス ) - 4 - フェニル - ピロリジン - 3 - カルボン酸 ( 7 - プロモ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - アミド	413
4 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - ピロリジン - 3 - カルボン酸 ( 7 - プロモ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - アミド	447
( トランス ) - 4 - フェニル - ピロリジン - 3 - カルボン酸 ( 5 - クロロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - アミド	369
( トランス ) - 4 - フェニル - ピロリジン - 3 - カルボン酸 ( 7 - クロロ - 5 - フルオロ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - アミド	386

10

20

30

## 【 0 1 6 3 】

## 生物活性評価

## 分子アッセイ

ROCK II ( 1 - 5 4 3 ) キナーゼ活性を、Camcrex PKLight ATP 検出試薬を利用して測定し；均一アッセイ技術は、残量 ATP を定量するルシフェリン - ルシフェラーゼを用いた。該アッセイは、384 ウェル低容量、白色、非結合表面マイクロタイタープレート ( Corning ) で行なった。アッセイバッファーは、25 mM HEPES、pH 7.5、10 mM MgCl<sub>2</sub>、50 mM KCl、0.2% BSA、0.01% CHAPS、100 μM Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub>、および、0.5 mM DTT とした。

テスト化合物 ( 純 DMSO に 500 μg/mL で溶解 ) を、アッセイバッファーの 1% DMSO 中に 3 μg/mL の最終開始濃度について用量反応を得るために連続希釈した。ROCK II ( 1 - 5 4 3 ) ( 62 , 408 Da ) をアッセイバッファーで希釈し、全容量 15 μL 中最終濃度 7.5 nM とした。ポジティブコントロールは、テスト化合物を含まない反応混合物とした；ネガティブコントロール ( ブランク ) はキナーゼを含まない反応混合物とした。キナーゼとテスト化合物とのプレインキュベーションを 15 分した後、アッセイバッファー中の ATP およびペプチド基質 ( AKRRRLSSLR A ) の混合物を、各ウェルに最終濃度がそれぞれ 750 nM ATP および 500 nM ペプチドとなるように添加した。28 でキナーゼ反応のインキュベーションを 90 分間行なった後に、10 μL の PKLight ATP 検出試薬 ( 予め室温に加温 ) をそれぞれのウェルに添加

40

50

した。アッセイプレート室温でさらに15分間インキュベートして、発光モードで分析値を読んだ。それぞれのテスト化合物の用量反応実験は、4連(in quadrulet)で行なった。テスト化合物の $IC_{50}$ 値は、用量反応カーブにおけるポジティブコントロールの50%反応を意味する。

好ましい化合物は本アッセイにおいて $IC_{50} < 1 \mu M$ となる。

選択した化合物をラット大動脈輪組織アッセイで評価した。

#### 【0164】

##### ラット大動脈輪組織アッセイ

過剰な結合組織を取り除き、4 PBS (118 mM NaCl; 4.7 mM KCl; 1.6 mM  $CaCl_2$ ; 1.2 mM  $KH_2PO_4$ ; 1.2 mM  $MgCl_2$ ; 10.0 mM D型グルコース; 25 mM  $NaHCO_3$ ; 0.02 mM NaEDTA; pH 7.25である)で満たしたペトリ皿の中で3-4 mm輪に切り込み、分析まで氷上に保持したSprague Dawleyラットのラット胸大動脈のセグメントを分析した。該輪は、力変換機で懸濁し、PBSを含む37 に温度制御した組織バスに移し、95%  $O_2$ および5%  $CO_2$ で連続して酸素を送り込んだ。等尺性力(Isometric force)を継続的に測定し、データをデジタル取得システムで収集した。該輪を2.5 gの力のプレロード下に移し、ベースラインの力になるように1時間平衡期間をおいた。該輪は50 mM KClで収縮し、正常化する最大収縮レベルを得た。30分間洗浄期間を置いてから、該輪を $10^{-6}$  Mフェニレフリンで収縮させ、 $10^{-7}$  Mアセチルコリン注射で弛緩させ、内皮細胞のインテグリティを確認した。第2の30分間洗浄期間を置いてから、 $10^{-6}$  Mフェニレフリンで第2回プレ収縮し、収縮状態で安定化させた。Rhoキナーゼ阻害剤の蓄積量応答は、半log間隔による1:1000希釈のDMSO媒体中で検査した。阻害剤をそれぞれ投与してから、応答は次の投与の添加まで安定化させた。阻害剤の蓄積量応答の後に組織をPBSで3回洗浄して、静止張力で釣り合わせることができた。上記のように第2のKCl収縮を行い、組織の生存能力を確認した。この後、第2のフェニレフリン収縮およびアセチルコリン注射を上記のように行なって、阻害剤検査後の内皮細胞のインテグリティを確認した。Rhoキナーゼ阻害剤の効果は、それぞれの投与でのフェニレフリン誘導収縮からの弛緩率として表した。それぞれの阻害剤の $IC_{50}$ は、フェニレフリン誘導収縮から50%弛緩をなす濃度から決定した。それぞれの阻害剤のデータは、4匹の異なるラットからの4つの異なるセグメントの平均を示す。

好ましい化合物は、本アッセイにおいて、 $IC_{50} < 10 \mu m$ となる。

#### 【0165】

##### 治療上の使用方法

本発明において、式(I)の化合物を利用する新規の方法が提供される。本明細書で開示された化合物は、効果的にRhoキナーゼを阻害する。Rhoキナーゼの阻害は、Rhoキナーゼ活性に関連する様々な循環器疾患または状態を予防または治療するための興味深い方法である。それゆえ、該化合物は、以下の状態および疾患のような背景セクションで記載したような疾患および状態の治療のために有用である：

高血圧、アテローム硬化症、再狭窄、脳卒中、心筋梗塞、心不全、冠動脈疾患、末梢動脈疾患、冠血管れん縮、脳血管れん縮、虚血/再かん流障害、肺高血圧、狭心症、勃起障害、腎疾患、および臓器不全。背景セクションで記載したように、本発明の化合物は、平滑筋の過反応に関連する、または、他の循環器疾患による活性化Rhoキナーゼに関連する疾患または状態を治療するためにも有用である。これらの疾患としては、限定はされないが、喘息、緑内障、癌、アルツハイマー病、多発性硬化、脊髄損傷、および神経因性疼痛が挙げられる。

#### 【0166】

これらの障害は、人においてよく特徴付けられるが、他の哺乳類における同様の病因において存在し、本発明の医薬組成物によって治療され得る。

治療上の使用において、本発明の化合物は、従来の方法によるいずれかの従来の医薬的投与形態で医薬組成物によって投与することができる。従来の医薬的投与形態は、典型的

に選ばれた特定の投与形態に適した医薬的に許容される担体を含む。投与の経路としては、限定されないが、静脈内投与、筋肉注射投与、皮下投与、滑液嚢内投与、注入投与、舌下投与、経皮投与、経口投与、局所投与、または吸入投与が挙げられる。

【 0 1 6 7 】

本発明の化合物は、単独で投与することができるが、阻害剤の安定性を促進し、ある形態においてそれらを含む医薬組成物の投与を促進し、溶解性または分散性を向上し、阻害活性を増強し、補助療法を提供する他の活性成分などのアジュバントと組合せて投与することができる。一形態において、たとえば、本発明の複数の化合物を投与することができる。有利に、このような併用療法は、従来の治療より低い投与量で利用でき、それゆえにそれらの薬剤を単剤治療で利用する場合に被る可能性のある毒性と副作用を回避することができる。本発明の化合物は、従来の治療剤と、または、他のアジュバントと単医薬組成物の中で物理的に組合せることができる。有利に、該化合物は、単投与形態とともに投与することができる。別の形態において、化合物の該組合せを含む医薬組成物は、少なくとも約 5 % の、さらに好ましくは少なくとも約 2 0 % の式 ( I ) の化合物 ( w / w )、または、それらの組合せを含む。本発明の化合物の最適比率 ( w / w ) は変えることができ、本分野の当業者の理解する範囲内である。また、本発明の化合物、および従来の治療剤または他のアジュバントは、別々に投与することができる ( 連続的に、またはパラレルに ) 。別々に投与することで、投与計画に高い柔軟性を有することができる。

10

【 0 1 6 8 】

上記のように、本発明の化合物の投与形態は、医薬的に許容される担体およびアジュバントで、本分野の当業者に公知で投与形態に適するものを含むことができる。これらの担体、およびアジュバントとしては、たとえば、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、血清タンパク質、緩衝物質、水、塩、または、電解質およびセルロース質物質が挙げられる。好ましい投与形態としては、タブレット、カプセル、カプレット、液体、溶液、懸濁液、エマルション、トローチ、シロップ、再構成可能なパウダー (reconstitutable powder)、顆粒、座薬及び経皮貼付が挙げられる。本発明の化合物の投与レベルおよび条件は、当該技術分野における当業者により特定の患者に適切な利用可能な方法及び技術から選択され得る。いくつかの形態においては、投与レベル範囲は、7 0 k g の患者で約 1 ~ 1 0 0 0 m g / 1 回投与である。1 日あたり 1 回投与で十分であり得るが、1 日あたり 5 回までの投与が可能である。経口投与については、2 0 0 0 m g / 日

20

30

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 9/10
A 6 1 P 15/10 (2006.01)	A 6 1 P 13/12
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 15/10
A 6 1 P 27/06 (2006.01)	A 6 1 P 11/06
A 6 1 K 31/472 (2006.01)	A 6 1 P 27/06
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/472
C 0 7 D 401/12 (2006.01)	A 6 1 K 31/496
A 6 1 K 31/4725 (2006.01)	C 0 7 D 401/12
A 6 1 K 31/541 (2006.01)	A 6 1 K 31/4725
C 0 7 D 409/12 (2006.01)	A 6 1 K 31/541
C 0 7 D 405/12 (2006.01)	C 0 7 D 409/12
C 0 7 D 239/88 (2006.01)	C 0 7 D 405/12
A 6 1 K 31/517 (2006.01)	C 0 7 D 239/88
C 0 7 D 403/12 (2006.01)	A 6 1 K 31/517
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	C 0 7 D 403/12
C 0 7 D 401/14 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377
	C 0 7 D 401/14

(74)代理人 100093300

弁理士 浅井 賢治

(74)代理人 100119013

弁理士 山崎 一夫

(74)代理人 100123777

弁理士 市川 さつき

(74)代理人 100154988

弁理士 小林 真知

(72)発明者 ボサナック トッド

アメリカ合衆国 コネチカット州 0 6 8 7 7 - 0 3 6 8 リッジフィールド リッジバリー ロ  
ード 9 0 0 ピーオーボックス 3 6 8 ベーリンガー インゲルハイム ファーマシューティ  
カルズ インコーポレイテッド内

(72)発明者 ジン ジョン ディヴィッド

アメリカ合衆国 コネチカット州 0 6 8 7 7 - 0 3 6 8 リッジフィールド リッジバリー ロ  
ード 9 0 0 ピーオーボックス 3 6 8 ベーリンガー インゲルハイム ファーマシューティ  
カルズ インコーポレイテッド内

(72)発明者 ヒッキー ユージーン リチャード

アメリカ合衆国 コネチカット州 0 6 8 7 7 - 0 3 6 8 リッジフィールド リッジバリー ロ  
ード 9 0 0 ピーオーボックス 3 6 8 ベーリンガー インゲルハイム ファーマシューティ  
カルズ インコーポレイテッド内

(72)発明者 カーレイン トーマス マーティン

アメリカ合衆国 コネチカット州 0 6 8 7 7 - 0 3 6 8 リッジフィールド リッジバリー ロ  
ード 9 0 0 ピーオーボックス 3 6 8 ベーリンガー インゲルハイム ファーマシューティ  
カルズ インコーポレイテッド内

(72)発明者 リウ ウエイミン

アメリカ合衆国 コネチカット州 0 6 8 7 7 - 0 3 6 8 リッジフィールド リッジバリー ロ  
ード 9 0 0 ピーオーボックス 3 6 8 ベーリンガー インゲルハイム ファーマシューティ  
カルズ インコーポレイテッド内

(72)発明者 プロコボウィッツ アンソニー エス



- アメリカ合衆国 コネチカット州 0 6 8 7 7 - 0 3 6 8 リッジフィールド リッジバリー ロ  
ード 9 0 0 ピーオーボックス 3 6 8 ベーリンガー インゲルハイム ファーマシューティ  
カルズ インコーポレイテッド内
- (72)発明者 シー チェン コン  
アメリカ合衆国 コネチカット州 0 6 8 7 7 - 0 3 6 8 リッジフィールド リッジバリー ロ  
ード 9 0 0 ピーオーボックス 3 6 8 ベーリンガー インゲルハイム ファーマシューティ  
カルズ インコーポレイテッド内
- (72)発明者 スノウ ロジャー ジョン  
アメリカ合衆国 コネチカット州 0 6 8 7 7 - 0 3 6 8 リッジフィールド リッジバリー ロ  
ード 9 0 0 ピーオーボックス 3 6 8 ベーリンガー インゲルハイム ファーマシューティ  
カルズ インコーポレイテッド内
- (72)発明者 ターナー マイケル ロバート  
アメリカ合衆国 コネチカット州 0 6 8 7 7 - 0 3 6 8 リッジフィールド リッジバリー ロ  
ード 9 0 0 ピーオーボックス 3 6 8 ベーリンガー インゲルハイム ファーマシューティ  
カルズ インコーポレイテッド内
- (72)発明者 ウー フランク  
アメリカ合衆国 コネチカット州 0 6 8 7 7 - 0 3 6 8 リッジフィールド リッジバリー ロ  
ード 9 0 0 ピーオーボックス 3 6 8 ベーリンガー インゲルハイム ファーマシューティ  
カルズ インコーポレイテッド内
- (72)発明者 ヤング エリック リチャード  
アメリカ合衆国 コネチカット州 0 6 8 7 7 - 0 3 6 8 リッジフィールド リッジバリー ロ  
ード 9 0 0 ピーオーボックス 3 6 8 ベーリンガー インゲルハイム ファーマシューティ  
カルズ インコーポレイテッド内
- (72)発明者 シュリアー サビーン ケイ  
アメリカ合衆国 コネチカット州 0 6 8 7 7 - 0 3 6 8 リッジフィールド リッジバリー ロ  
ード 9 0 0 ピーオーボックス 3 6 8 ベーリンガー インゲルハイム ファーマシューティ  
カルズ インコーポレイテッド内

審査官 池上 京子

(56)参考文献 国際公開第2 0 0 6 / 0 5 1 2 9 0 ( WO , A 1 )

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C 0 7 D

A 6 1 K 3 1 / 0 0 - 3 1 / 8 0

C A p l u s / R E G I S T R Y ( S T N )