

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2005年8月18日 (18.08.2005)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2005/075432 A1

(51) 国際特許分類: C07D 217/24, A61K
31/472, 31/4725, 31/5377, 31/695, A61P 35/00, 43/00,
C07D 401/04, 405/04, 405/10, 409/04

2478530 神奈川県鎌倉市梶原 200 中外製薬株式会社
社内 Kanagawa (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2005/001787

(74) 代理人: 社本 一夫, 外(SHAMOTO, Ichio et al.); 〒
1000004 東京都千代田区大手町二丁目 2 番 1 号 新大
手町ビル 206 区 ユアサハラ法律特許事務所 Tokyo
(JP).

(22) 国際出願日: 2005年2月7日 (07.02.2005)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が
可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR,
BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA,
NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE,
SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2004-031213 2004年2月6日 (06.02.2004) JP

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

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

(72) 発明者; および

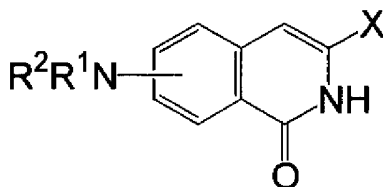
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 服部 一夫 (HAT-
TORI, Kazuo) [JP/JP]; 〒2478530 神奈川県鎌倉市梶
原 200 中外製薬株式会社内 Kanagawa (JP). 新妻 諭
(NIIZUMA, Satoshi) [JP/JP]; 〒2478530 神奈川県鎌倉
市梶原 200 中外製薬株式会社内 Kanagawa (JP). 江
田 浩幸 (EDA, Hiroyuki) [JP/JP]; 〒2478530 神奈川
県鎌倉市梶原 200 中外製薬株式会社内 Kanagawa (JP).
辰野 健二 (TATSUNO, Kenji) [JP/JP]; 〒2478530 神奈
川県鎌倉市梶原 200 中外製薬株式会社内 Kana-
gawa (JP). 吉田 美幸 (YOSHIDA, Miyuki) [JP/JP]; 〒

添付公開書類:
— 国際調査報告書

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

(54) Title: 1-(2H)-ISOQUINOLONE DERIVATIVES AND USE THEREOF AS ANTICANCER AGENTS

(54) 発明の名称: 1-(2H)-イソキノロン誘導体およびその抗ガン剤としての使用



(1)

(57) Abstract: Compounds which have high antitumor activity and are useful as therapeutic and preventive drugs efficacious against proliferative diseases such as cancer; and medicinal compositions containing the compounds. More specifically, compounds represented by the general formula (1) or prodrugs thereof or pharmaceutically acceptable salts of both; and medicines or medicinal compositions containing the compounds: (1) wherein the -NR¹R² group is bonded to the isoquinolone ring at the 6- or 7-position; X is optionally substituted phenyl or heteroaryl; and R¹ and R² are each independently hydrogen or C₁₋₈ alkyl.

WO 2005/075432 A1

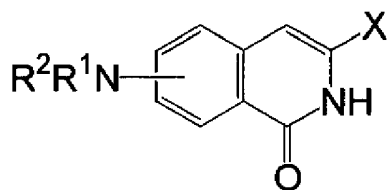


(57) 要約:

高い抗腫瘍活性を有し、癌などの増殖性疾患に有効な治療および予防薬に有用な化合物、更にはこれらの化合物を含む医薬組成物を提供する。

本発明により、式(I)

【化1】



(1)

(式中、基 $\text{-NR}^1\text{R}^2$ はイソキノロン環6位または7位に結合し、 X は置換されていてもよいフェニル基またはヘテロアリアル基であり、 R^1 および R^2 は、独立に、水素原子または C_{1-8} アルキル基より選択される)

の化合物またはそのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容されうる塩、ならびに当該化合物を含む医薬、医薬組成物などが提供される。

明 細 書

1-(2H)-イソキノロン誘導体およびその抗ガン剤としての使用

技術分野

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

技術背景

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

- [0003] 一方、このようなイソキノロン誘導体の薬理活性についての報告もなされており、Octamer社の研究者によって抗炎症作用を有するイソキノロン誘導体について報告がなされている(特許文献1を参照)。また、Guilford 社の研究者によって、3-フェニル-1-(2H)-イソキノロンがポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼに対して阻害活性を有すること、およびその放射線増感剤としての使用について報告されている(特許文献3を参照)。また、抗癌作用を有するイソキノロン誘導体については、1989年にDu Pont社の研究者によって、3-(1-ナフチル)-1-(2H)-イソキノロン誘導体が抗癌作用を示すことが報告されている(特許文献2を参照)。さらにその後、Won-Jea Choらは、抗癌作用を有する3-アリアルイソキノロン誘導体についての報告を行っている(非特許文献3-6を参照)。しかし、これらのイソキノロン誘導体の有する抗癌活性は必ずしも十分ではなく、より高い抗癌活性を有し、かつ好ましい物性を有する化合物が求められていた。

特許文献1: 国際公開第98/51307号パンフレット

特許文献2: 米国特許第4942163号明細書

特許文献3: 国際公開第99/11624号

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

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

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

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

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

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

発明の開示

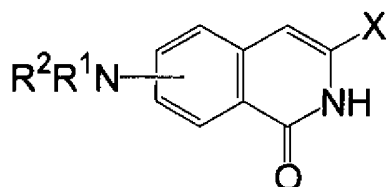
発明が解決しようとする課題

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

課題を解決するための手段

- [0005] 本件発明者らは、3-アリール-1-(2H)-イソキノロン誘導体化合物の開発を鋭意行なった結果、特異な構造を有する誘導体が、優れた抗腫瘍作用を有し、増殖性疾患に対する治療剤(特に治療剤)として有用であることを見だし、本件発明を完成するに至った。
- [0006] すなわち前記特許文献2(米国特許第4942163号明細書)で開示されている3-(1-ナフチル)-1-(2H)-イソキノロン誘導体および前記非特許文献2–5で開示されている1-(2H)-イソキノロン誘導体に対して、本発明の化合物は優れた抗腫瘍作用を有する。
- [0007] すなわち、本発明の一つの側面によれば、式(1):

[0008] [化1]



(1)

[0009] [式中、 $-NR^1R^2$ は、イソキノロン環の6位または7位に結合し；

R^1 および R^2 は、独立に、水素原子および C_{1-8} アルキル基から選択され；

Xは、フェニル基またはヘテロアリール基であり；ここで当該フェニル基およびヘテロアリール基は、A群から選択される1またはそれ以上の置換基により置換されていてもよく；

A群は、 C_{1-8} アルキル基(当該アルキル基は、ハロゲン原子、アリール基、ヘテロアリール基、 $-OR^{11}$ および $-NR^{12}R^{13}$ から選択される1またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい)、 C_{2-7} アルケニル基(当該 C_{2-7} アルケニル基は、ハロゲン原子、 C_{1-8} アルキル基、アリール C_{1-6} アルキル基、アリール基およびヘテロアリール基から選択される1またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい)、 C_{2-7} アルキニル基(当該 C_{2-7} アルキニル基は、ハロゲン原子、 C_{1-8} アルキル基、アリール C_{1-6} アルキル基、アリール基、ヘテロアリール基および $-SiR^{15}R^{16}R^{17}$ から選択される1またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい)、ハロゲン原子、水酸基、アリール基、ヘテロアリール基、シアノ基、アミノ基(当該アミノ基は、 $-OR^{11}$ または $-NR^{12}R^{13}$ で置換されていてもよい C_{1-8} アルキル基、アリール基、アリール C_{1-6} アルキル基およびヘテロアリール基から選択される1または2の置換基により窒素原子上を置換されていてもよい)、 $-S(O)_nR^{14}$ (ここでnは0-2の整数を示す)、 C_{1-6} アルコキシ基(当該アルコキシ基は、アリール基、ヘテロアリール基、 $-OR^{11}$ 、 $-NR^{12}R^{13}$ およびハロゲン原子から選択される1またはそれ以上の基により置換されていてもよい)、アリールオキシ基、ヘテロアリールオキシ基、B群から選択される1またはそれ以上の基により置換されていてもよい4-7員ヘテロ環基およびアルキレンジオキシ基からなり；ここで、

R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} および R^{14} は、独立に、水素原子、 C_{1-8} アルキル基(当該アルキル基は、ハロゲン原子、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、アミノ基、 C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基、アリーール基およびヘテロアリーール基から選択される1またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい)、アリーール基およびヘテロアリーール基から選択され;または、 R^{12} および R^{13} は結合する窒素と一緒にあって、少なくとも1個の窒素原子を含む4-7員ヘテロ環を形成していてもよく;

R^{15} 、 R^{16} および R^{17} は、独立に、 C_{1-8} アルキル基およびアリーール基から選択され; B群は、ハロゲン原子、アリーール基、ヘテロアリーール基、アリーールオキシ基、ヘテロアリーールオキシ基、アミノ基(当該アミノ基は、 C_{1-8} アルキル基、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルキルアミノ C_{1-6} アルキル基およびジ C_{1-6} アルキルアミノ C_{1-6} アルキル基、アリーール基、アリーール C_{1-6} アルキル基およびヘテロアリーール基から選択される1または2の置換基により窒素原子上を置換されていてもよい)、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基(当該アルコキシ基は、ハロゲン原子、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルアミノ基およびジ C_{1-6} アルキルアミノ基から選択される1またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい)、 C_{1-8} アルキル基(当該アルキル基は、ハロゲン原子、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、アミノ基、アリーール基、ヘテロアリーール基、 C_{1-6} アルキルアミノ基およびジ C_{1-6} アルキルアミノ基から選択される1またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい)からなる]

で表される化合物またはそのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容されうる塩が提供される。

[0010] 本発明の別の側面によれば、基- NR^1R^2 がイソキノロン環7位に結合する、上記の式(1)の化合物またはそのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容されうる塩もまた提供される。

[0011] 本発明のさらに別の側面によれば、基- NR^1R^2 が、ジ C_{1-8} アルキルアミノ基または C_{1-8} アルキルアミノ基である、上記の式(1)の化合物またはそのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容されうる塩もまた提供される。

[0012] 本発明のさらに別の側面によれば、基- NR^1R^2 が、ジ C_{1-8} アルキルアミノ基である、上記の式(1)の化合物またはそのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容されうる

塩もまた提供される。

- [0013] 本発明のさらに別の側面によれば、基-NR¹R²が、ジメチルアミノ基である、上記の式(1)の化合物またはそのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容されうる塩もまた提供される。
- [0014] 本発明のさらに別の側面によれば、Xが、A群から選択される1またはそれ以上の置換基により置換されていてもよいフェニル基である、上記の式(1)の化合物またはそのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容されうる塩もまた提供される。
- [0015] 本発明のさらに別の側面によれば、A群が、1またはそれ以上のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₈アルキル基、C₁₋₆アルキルチオ基、ジC₁₋₆アルキルアミノ基、4〜7員ヘテロ環基、C₂₋₇アルケニル基、C₂₋₇アルキニル基、C₁₋₆アルコキシ基(当該アルコキシ基は1またはそれ以上のハロゲン原子で置換されていてもよい)および水酸基からなる、上記の式(1)の化合物またはそのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容されうる塩もまた提供される。
- [0016] 本発明のさらに別の側面によれば、A群が、水素原子、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、メチルチオ基、メトキシ基、クロロ基、ビニル基、エチニル基、ジメチルアミノ基、モルホリニル基、ピペリジニル基、又はピロリジニル基である、上記の式(1)の化合物またはそのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容されうる塩もまた提供される。
- [0017] 本発明のさらに別の側面によれば、Xが、1またはそれ以上のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₈アルキル基、C₁₋₆アルキルチオ基、ジC₁₋₆アルキルアミノ基、少なくとも窒素原子を一つ含む4〜7員ヘテロ環基、C₂₋₇アルケニル基、C₂₋₇アルキニル基およびC₁₋₆アルコキシ基(当該アルコキシ基は1またはそれ以上のハロゲン原子で置換されていてもよい)から選択される1またはそれ以上の置換基により置換されていてもよいフェニル基である、上記の式(1)の化合物またはそのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容されうる塩もまた提供される。
- [0018] 本発明のさらに別の側面によれば、Xが、少なくとも2位に、1またはそれ以上のハロゲン原子で置換されたC₁₋₈アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基(当該アルコキシ基は1またはそれ以上のハロゲン原子で置換されていてもよい)、ジC₁₋₆アルキルアミノ基、少な

くとも窒素原子を一つ含む4〜7員ヘテロ環基またはC₁₋₆アルキルチオ基を有するフェニル基;少なくとも3位に、C₁₋₈アルキル基、C₂₋₇アルケニル基、C₂₋₇アルキニル基、C₁₋₆アルコキシ基、ジC₁₋₆アルキルアミノ基またはC₁₋₆アルコキシ基(当該アルコキシ基は1またはそれ以上のハロゲン原子で置換されていてもよい)を有するフェニル基;もしくは少なくとも4位に水酸基を有するフェニル基である上記式(1)の化合物またはそのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容されうる塩もまた提供される。

[0019] 本発明のさらに別の側面によれば、上記式(1)の化合物またはそのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容されうる塩を有効成分とする医薬組成物もまた提供される。

[0020] 本発明のさらに別の側面によれば、上記式(1)の化合物またはそのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容されうる塩を有効成分とする悪性腫瘍の治療剤および予防剤もまた提供される。ここでいう悪性腫瘍には、例えば固形癌などが含まれる。

発明の効果

[0021] 本発明により、優れた抗腫瘍作用を有する1-(2H)-イソキノロン誘導体が提供される。また本発明により、増殖性疾患、例えば癌に有効な治療および予防薬に有用な化合物、更にはこれらの化合物を含む医薬組成物が提供される。

発明の実施の形態

[0022] 本発明において「アリール基」とは、炭素数6〜10の芳香族炭化水素基を意味し、例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチルなどが含まれる。

[0023] 本発明において「ヘテロアリール基」とは、1またはそれ以上の酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択されるヘテロ原子を含む5〜10員芳香族ヘテロ環基を意味し、例えば、フリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、インドリル、キノリニル、イソキノリルなどが含まれる。

[0024] 本発明において「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などを意味する。好ましいハロゲン原子としては、例えばフッ素原子が挙げられる。

[0025] 本発明において「C₁₋₈アルキル基」とは、炭素数1〜8の直鎖状、分岐鎖状のアルキ

ル基、ならびに炭素数3〜8の環状および部分的に環状のアルキル基を意味し、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、s-ブチル、i-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、3-メチルブチル、2-メチルブチル、1-メチルブチル、1-エチルプロピル、n-ヘキシル、4-メチルペンチル、3-メチルペンチル、2-メチルペンチル、1-メチルペンチル、3-エチルブチル、および2-エチルブチルなど、ならびに、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、メチルシクロプロピル、シクロプロピルメチル、およびメチルヘキシルなどが含まれる。好ましいC₁₋₈アルキル基としては、例えば、直鎖状または分岐鎖状のC₁₋₈アルキル基、さらに好ましくは直鎖状または分岐鎖状のC₁₋₆アルキル基が挙げられる。

[0026] 本発明において「C₂₋₇アルケニル基」とは、炭素数2〜7の直鎖または分岐鎖状のアルケニル基を意味し、例えば、エテニル(ビニル)、1-プロペニル、2-プロペニル(アリル)、プロペン-2-イル、3-ブテニル(ホモアリル)、などが含まれる。

[0027] 本発明において「C₂₋₇アルキニル基」とは、炭素数2〜7の直鎖または分岐鎖状のアルキニル基を意味し、例えば、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、および3-ブチニルなどが含まれる。

[0028] 本発明において「C₁₋₆アルコキシ基」とは、アルキル部分として炭素数1〜6の直鎖または分岐鎖状、ならびに炭素数3〜6の環状および部分的に環状のアルキル基を有するアルキルオキシ基を意味し、例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、s-ブトキシ、i-ブトキシ、t-ブトキシ、n-ペントキシ、3-メチルブトキシ、2-メチルブトキシ、1-メチルブトキシ、1-エチルプロポキシ、n-ヘキシルオキシ、4-メチルペントキシ、3-メチルペントキシ、2-メチルペントキシ、1-メチルペントキシ、3-エチルブトキシ、および2-エチルブトキシ、シクロプロポキシ、シクロブトキシ、シクロペントキシ、シクロヘキシルオキシ、シクロプロピルメトキシなどが含まれる。

[0029] 本発明において「アリールオキシ基」とは、アリール部分として既に定義した炭素数6〜10の芳香族炭化水素基を有するアリールオキシ基を意味し、例えば、フェノキシ、1-ナフトキシおよび2-ナフトキシなどが含まれる。

[0030] 本発明において「ヘテロアリールオキシ基」とは、ヘテロアリール部分として既に定

義した1またはそれ以上の酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択されるヘテロ原子を含む5〜10員芳香族ヘテロ環基を有するヘテロアリールオキシ基を意味し、例えば、フリルオキシ、チエニルオキシ、ピロリルオキシ、イミダゾリルオキシ、ピラゾリルオキシ、オキサゾリルオキシ、イソオキサゾリルオキシ、チアゾリルオキシ、イソチアゾリルオキシ、オキサジアゾリルオキシ、チアジアゾリルオキシ、トリアゾリルオキシ、テトラゾリルオキシ、ピリジニルオキシ、ピリミジニルオキシ、ピラジニルオキシ、ピリダジニルオキシ、インドリルオキシ、キノリニルオキシ、イソキノリニルオキシなどが含まれる。

[0031] 本発明において「C₁₋₆ アルキルアミノ基」とは、アルキル部分として炭素数1〜6の直鎖または分岐鎖状、ならびに炭素数3〜6の環状および部分的に環状のアルキル基を有するアルキルアミノ基を意味し、例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、n-プロピルアミノ、i-プロピルアミノ、n-ブチルアミノ、s-ブチルアミノ、i-ブチルアミノ、t-ブチルアミノ、n-ペンチルアミノ、3-メチルブチルアミノ、2-メチルブチルアミノ、1-メチルブチルアミノ、1-エチルプロピルアミノ、およびn-ヘキシルアミノ、4-メチルペンチルアミノ、3-メチルペンチルアミノ、2-メチルペンチルアミノ、1-メチルペンチルアミノ、3-エチルブチルアミノ、および2-エチルブチルアミノなどが含まれる。

[0032] 本発明において「ジC₁₋₆ アルキルアミノ」とは、2つのアルキル部分として炭素数1〜6の直鎖または分岐鎖状、ならびに炭素数3〜6の環状および部分的に環状のアルキル基を有するジアルキルアミノ基を意味し、当該2つのアルキル部分は同一でも異なってもよい。当該「ジC₁₋₆ アルキルアミノ」には、例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジn-プロピルアミノ、ジi-プロピルアミノ、ジn-ブチルアミノ、メチル-n-ブチルアミノ、メチル-s-ブチルアミノ、メチル-i-ブチルアミノ、メチル-t-ブチルアミノ、エチル-n-ブチルアミノ、エチル-s-ブチルアミノ、エチル-i-ブチルアミノ、エチル-t-ブチルアミノ、などが含まれる。

[0033] 本発明において「C₁₋₆ アルキルチオ基」とは、アルキル部分として炭素数1〜6の直鎖または分岐鎖状、ならびに炭素数3〜6の環状および部分的に環状のアルキル基を有するアルキルチオ基を意味し、例えば、メチルチオ、エチルチオ、n-プロピルチオ、i-プロピルチオ、n-ブチルチオ、s-ブチルチオ、i-ブチルチオ、t-ブチルチオ

、*n*-ペンチルチオ、3-メチルブチルチオ、2-メチルブチルチオ、1-メチルブチルチオ、1-エチルプロピルチオ、*n*-ヘキシルチオ、4-メチルペンチルチオ、3-メチルペンチルチオ、2-メチルペンチルチオ、1-メチルペンチルチオ、3-エチルブチルチオ、および2-エチルブチルチオなどが含まれる。

[0034] 本発明において「アリールC₁₋₆アルキル基」とは、アリール部分として既に定義した炭素数6-10の芳香族炭化水素基を有し、アルキル部分として既に定義した炭素数1-6の直鎖または分岐鎖状のアルキル基を有するアラルキル基であり、例えば、ベンジル、1-フェネチル、2-フェネチルなどを含む。

[0035] 本発明において「少なくとも窒素原子を一つ含む4-7員ヘテロ環」とは、1またはそれ以上の窒素原子を含み、その他に酸素原子および硫黄原子から選択されるヘテロ原子を1またはそれ以上含んでいてもよく、環に含まれる原子数が4-7の飽和または不飽和ヘテロ環を意味し、芳香族ヘテロ環も含まれる。具体的には、例えば、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、ピロール、イミダゾール、イミダゾリン、ピラゾール、ピラゾリン、オキサゾリン、モルホリン、チオモルホリン、ヘキサメチレンイミンなどが含まれる。

[0036] 本発明において「少なくとも窒素原子を一つ含む4-7員ヘテロ環基」とは、1またはそれ以上の窒素原子を含み、その他に酸素原子および硫黄原子から選択されるヘテロ原子を1またはそれ以上含んでいてもよく、環に含まれる原子数が4-7の飽和または不飽和ヘテロ環基を意味し、芳香族ヘテロ環基も含まれる。具体的には、例えば、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピローリル、イミダゾリル、イミダゾリニル、ピラゾリル、ピラゾリニル、オキサゾリニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ヘキサメチレンイミノなどが含まれる。当該ヘテロ環基の置換位置は、炭素原子上または窒素原子上の置換可能な位置であれば特に限定されない。

[0037] 本発明において「4-7員ヘテロ環基」とは、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選択されるヘテロ原子を1またはそれ以上含んでいてもよい、環に含まれる原子数が4-7の飽和または不飽和ヘテロ環を意味し、芳香族ヘテロ環も含まれる。具体的には、例えば、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピローリ

ル、イミダゾリル、イミダゾリニル、ピラゾリル、ピラゾリニル、オキサゾリニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ヘキサメチレンイミノ、フリル、テトラヒドロフリル、チエニル、テトラヒドロチエニル、ジオキソラニル、オキサチオラニル、ジオキサニルなどが含まれる。当該ヘテロ環基の置換位置は、炭素原子上または窒素原子上の置換可能な位置であれば特に限定されない。

[0038] 本発明において「 $-\text{SiR}^{15}\text{R}^{16}\text{R}^{17}$ 」で表される基の具体例には、例えば、トリメチルシリル、*t*-ブチルジメチルシリル、トリエチルシリル、および*t*-ブチルジフェニルシリルなどが含まれる。

[0039] 本発明において「 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{14}$ 」は、 $-\text{SR}^{14}$ 、 $-\text{SOR}^{14}$ または $-\text{SO}_2\text{R}^{14}$ を意味し、例えば、 $-\text{S}(\text{O})_n(\text{C}_{1-6}$ アルキル基)、 $-\text{S}(\text{O})_n$ (アリール基)、 $-\text{S}(\text{O})_n$ (ヘテロアリール基)を含む。「 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{14}$ 」の具体例には、例えば、メチルチオ、エチルチオ、*n*-プロピルチオ、イソプロピルチオ、トリフルオロメチルチオ、ベンジルチオ、4-メチルフェニルチオ、フェニルチオ、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、*n*-プロピルスルフィニル、イソプロピルスルフィニル、トリフルオロメチルスルフィニル、ベンジルスルフィニル、4-メチルフェニルスルフィニル、フェニルスルフィニル、メチルスルホニル、エチルスルホニル、*n*-プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、トリフルオロメチルスルホニル、ベンジルスルホニル、4-メチルフェニルスルホニル、およびフェニルスルホニルなどが含まれる。

[0040] 本発明において「 C_{1-6} アルキレンジオキシ基」は、炭素数1-6の直鎖状または分岐鎖状のアルキレン基を含み隣接する炭素原子に結合する2価の基「 $-\text{O}-(\text{C}_{1-6}$ アルキレン)- $\text{O}-$ 」であり、例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、メチルメチレンジオキシ、ジメチルメチレンジオキシなどが含まれる。

[0041] 本明細書において、任意の基が1またはそれ以上の置換基で置換されている場合、当該置換基は同一であっても異なってもよく、置換基の数は1から化学構造上置換可能な最大数までである。置換基の数は、例えば1-7、典型的には1-5、好ましくは1-3である。

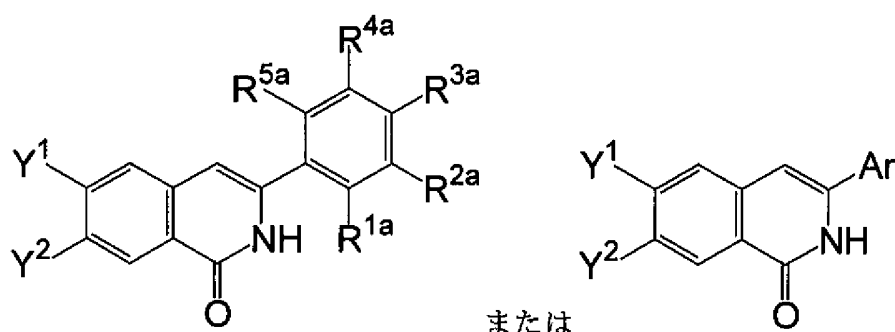
[0042] 本発明は、式(1)で表される化合物の塩および当該化合物のプロドラッグの薬学的に許容な塩を含む。これらの塩は、当該化合物または当該化合物のプロドラッグと、

医薬品の製造に使用可能である酸または塩基とを接触させることにより製造される。当該塩には、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、スルホン酸塩、リン酸塩、ホスホン酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、リンゴ酸塩、サリチル酸塩などのカルボン酸塩、または、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；マグネシウム塩、カルシウム塩などのアルカリ土類金属塩；アンモニウム塩、アルキルアンモニウム塩、ジアルキルアンモニウム塩、トリアルキルアンモニウム塩、テトラアルキルアンモニウム塩などのアンモニウム塩などが含まれる。

[0043] 本発明の「プロドラッグ」とは、生理条件下、酵素的あるいは非酵素的に式(1)の化合物または製薬上許容されうるそれらの塩に変換される、式(1)の化合物の誘導体を意味する。プロドラッグは、患者に投与されたときには不活性であってもよいが、生体内では活性のある式(1)の化合物に変換されて存在するものである。

[0044] 本発明の式(1)で表される化合物には、以下の式：

[0045] [化2]

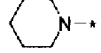
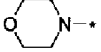


[0046] で表される化合物も含まれ、本発明の具体例には、例えば、以下の表1に示す化合物も含まれる。ただし、本発明はこれらの例示に限定されるものではない。

なお、表中の番号に対応する化合物名を併せて示す。

[0047] 下記表において、「Me」はメチル基を示し、「Et」はエチル基を示し、「t-Bu」はt-ブチル基を示し、「*」は結合部分を示す。







[0048] [表1-1]

化合物番号	R ^{1a}	R ^{2a}	R ^{3a}	R ^{4a}	R ^{5a}	Y ¹	Y ²	Ar	実施例
1		H	H	H	H	H	NMe ₂	-	実施例 1 工程C
2	Cl	H	H	H	H	H	NMe ₂	-	実施例 2
3	OMe	H	H	H	H	H	NMe ₂	-	実施例 3
4	SMe	H	H	H	H	H	NMe ₂	-	実施例 4
5	F	H	H	H	H	H	NMe ₂	-	実施例 5
6	CF ₃	H	H	H	H	H	NMe ₂	-	実施例 6
7		H	H	H	H	H	NMe ₂	-	実施例 7
8	OCF ₃	H	H	H	H	H	NMe ₂	-	実施例 8
9	H	OMe	H	H	H	H	NMe ₂	-	実施例 9
10	H	Cl	H	H	H	H	NMe ₂	-	実施例 10


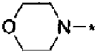


[0049] [表1-2]

11	H	CF ₃	H	H	H	H	NMe ₂	-	実施例 1 1
12	H	F	H	H	H	H	NMe ₂	-	実施例 1 2
13	H	OE _t	H	H	H	H	NMe ₂	-	実施例 1 3
14	H	Br	H	H	H	H	NMe ₂	-	実施例 1 4
15	H	Et	H	H	H	H	NMe ₂	-	実施例 1 5
16	H	OCF ₃	H	H	H	H	NMe ₂	-	実施例 1 6
17	H	H	OMe	H	H	H	NMe ₂	-	実施例 1 7
18	H	H	Cl	H	H	H	NMe ₂	-	実施例 1 8
19	H	H	F	H	H	H	NMe ₂	-	実施例 1 9
20	H	H	CF ₃	H	H	H	NMe ₂	-	実施例 2 0
21	H	H	NMe ₂	H	H	H	NMe ₂	-	実施例 2 1
22	H	H	OCF ₃	H	H	H	NMe ₂	-	実施例 2 2


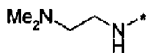
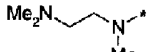
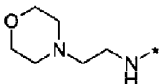
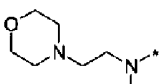
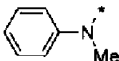
[0050] [表1-3]

23	H	NMe ₂		实施例 23
24	H	NMe ₂		实施例 24
25	H	NMe ₂		实施例 25
26	H	NMe ₂		实施例 26
27	H	Cl	H	Cl	H	H	NMe ₂	.	实施例 27
28	H	OMe	H	OMe	H	H	NMe ₂	.	实施例 28
29	H	NMe ₂		实施例 29
30	H	OMe	OMe	OMe	H	H	NMe ₂	.	实施例 30
31	Cl	H	H	H	Me	H	NMe ₂	.	实施例 31
32	NMe ₂	H	H	H	H	H	NMe ₂	.	实施例 32
33	H		H	H	H	H	NMe ₂	.	实施例 33

[0051] [表1-4]

34	H	NMe ₂	H	H	H	H	NMe ₂	-	实施例 3 4
35	H		H	H	H	H	NMe ₂	-	实施例 3 5
36	H		H	H	H	H	NMe ₂	-	实施例 3 6
37	H		H	H	H	H	NMe ₂	-	实施例 3 7
38	H		H	H	H	H	NMe ₂	-	实施例 3 8
39	H	Me ₃ Si—C≡C*	H	H	H	H	NMe ₂	-	实施例 3 9
40	H	t-Bu—C≡C*	H	H	H	H	NMe ₂	-	实施例 4 0 工程B
41	H	NMe ₂	H	H	Me	H	NMe ₂	-	实施例 4 1 工程B
42	H	OH	H	H	H	H	NMe ₂	-	实施例 4 2
43	H	H	OH	H	H	H	NMe ₂	-	实施例 4 3
44	H	HO—CH ₂ *	H	H	H	H	NMe ₂	-	实施例 4 4

[0052] [表1-5]

45	H		H	H	H	H	NMe ₂	-	实施例 45
46A	H		H	H	H	H	NMe ₂	-	实施例 46 工程A
46B	H		H	H	H	H	NMe ₂	-	实施例 46 工程B
47A	H		H	H	H	H	NMe ₂	-	实施例 47 工程A
47B	H		H	H	H	H	NMe ₂	-	实施例 47 工程B
48	H		H	H	H	H	NMe ₂	-	实施例 48
49	H	NH ₂	H	H	H	H	NMe ₂	-	实施例 49
50	H	H	H	H	H	NMe ₂	H	-	实施例 50 工程E
51B	CF ₃	H	H	H	H	H	Cl	-	实施例 51 工程E

[0053] [表1-6]

51C	CF ₃	H	H	H	H	H	NH ₂	-	実施例 5 1 工程 C
52A	H	H	H	H	H	H	Cl	-	実施例 5 2 A
52B	H	H	H	H	H	H	NH ₂	-	実施例 5 2 B
53A	OCF ₃	H	H	H	H	H	Cl	-	実施例 5 3 A
53B	OCF ₃	H	H	H	H	H	NH ₂	-	実施例 5 3 B
54	H	H	H	H	H	H	NHMe	-	実施例 5 4

[0054] 以下に、上記化合物番号に対応する化合物名を示す。

- (1): 7-ジメチルアミノ-3-(2-ピペリジン-1-イルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (2): 3-(2-クロロフェニル)-7-ジメチルアミノ-2H-イソキノリン-1-オン、
- (3): 7-ジメチルアミノ-3-(2-メトキシフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (4): 7-ジメチルアミノ-3-(2-メチルスルファニルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (5): 7-ジメチルアミノ-3-(2-フルオロフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (6): 7-ジメチルアミノ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (7): 7-ジメチルアミノ-3-(2-モルホリン-4-イルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (8): 7-ジメチルアミノ-3-(2-トリフルオロメトキシフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (9): 7-ジメチルアミノ-3-(3-メトキシフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン、

- (10): 3-(3-クロロフェニル)-7-ジメチルアミノ-2H-イソキノリン-1-オン、
- (11): 7-ジメチルアミノ-3-(3-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (12): 7-ジメチルアミノ-3-(3-フルオロフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (13): 7-ジメチルアミノ-3-(3-エトキシフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (14): 3-(3-ブロモフェニル)-7-ジメチルアミノ-2H-イソキノリン-1-オン、
- (15): 7-ジメチルアミノ-3-(3-エチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (16): 7-ジメチルアミノ-3-(3-トリフルオロメトキシフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (17): 7-ジメチルアミノ-3-(4-メトキシフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (18): 3-(4-クロロフェニル)-7-ジメチルアミノ-2H-イソキノリン-1-オン、
- (19): 7-ジメチルアミノ-3-(4-フルオロフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (20): 7-ジメチルアミノ-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (21): 7-ジメチルアミノ-3-(4-ジメチルアミノフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (22): 7-ジメチルアミノ-3-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (23): 7-ジメチルアミノ-3-フラン-2-イル-2H-イソキノリン-1-オン、
- (24): 7-ジメチルアミノ-3-フラン-3-イル-2H-イソキノリン-1-オン、
- (25): 7-ジメチルアミノ-3-チオフェン-2-イル-2H-イソキノリン-1-オン、
- (26): 7-ジメチルアミノ-3-ピリジン-2-イル-2H-イソキノリン-1-オン、
- (27): 3-(3, 5-ジクロロフェニル)-7-ジメチルアミノ-2H-イソキノリン-1-オン、
- (28): 3-(3, 5-ジメトキシフェニル)-7-ジメチルアミノ-2H-イソキノリン-1-オン、
- (29): 3-ベンゾ[1, 3]ジオキサール-5-イル-7-ジメチルアミノ-2H-イソキノリン-1-オン、
- (30): 7-ジメチルアミノ-3-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン、

- (31): 3-(2-クロロ-6-メチルフェニル)-7-ジメチルアミノ-2H-イソキノリン-1-オン、
- (32): 7-ジメチルアミノ-3-(2-ジメチルアミノフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (33): 7-ジメチルアミノ-3-(3-ビニルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (34): 7-ジメチルアミノ-3-(3-ジメチルアミノフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (35): 7-ジメチルアミノ-3-(3-ピロリジン-1-イルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (36): 7-ジメチルアミノ-3-(3-モルホリン-4-イルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (37): 7-ジメチルアミノ-3-(3-ピペリジン-1-イルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (38): 7-ジメチルアミノ-3-(3-[1, 3]ジオキサラン-2-イルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (39): 7-ジメチルアミノ-3-(3-トリメチルシリルエチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (40): 7-ジメチルアミノ-3-[3-(3, 3-ジメチルブタ-1-イニル)フェニル]-2H-イソキノリン-1-オン、
- (41): 7-ジメチルアミノ-3-(5-ジメチルアミノ-2-メチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (42): 7-ジメチルアミノ-3-(3-ヒドロキシフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (43): 7-ジメチルアミノ-3-(4-ヒドロキシフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (44): 7-ジメチルアミノ-3-(3-ヒドロキシメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (45): 7-ジメチルアミノ-3-(3-エチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (46A): 7-ジメチルアミノ-3-[3-(2-ジメチルアミノエチルアミノ)フェニル]-2H-イソキノリン-1-オン、

- (46B) : 7-ジメチルアミノ-3-[3-[(2-ジメチルアミノエチル)メチルアミノ]フェニル]-2H-イソキノリン-1-オン、
- (47A) : 7-ジメチルアミノ-3-[3-(2-モルホリン-4-イルエチルアミノ)フェニル]-2H-イソキノリン-1-オン、
- (47B) : 7-ジメチルアミノ-3-[3-[メチル(2-モルホリン-4-イルエチル)アミノ]フェニル]-2H-イソキノリン-1-オン、
- (48) : 7-ジメチルアミノ-3-[3-(メチルフェニルアミノ)フェニル]-2H-イソキノリン-1-オン、
- (49) : 3-(3-アミノフェニル)-7-ジメチルアミノ-2H-イソキノリン-1-オン、
- (50) : 6-ジメチルアミノ-3-フェニル-2H-イソキノリン-1-オン、
- (51B) : 7-クロロ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (51C) : 7-アミノ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (52A) : 7-クロロ-3-フェニル-2H-イソキノリン-1-オン、
- (52B) : 7-アミノ-3-フェニル-2H-イソキノリン-1-オン、
- (53A) : 7-クロロ-3-(2-トリフルオロメキシフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (53B) : 7-アミノ-3-(2-トリフルオロメキシフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (54) : 7-メチルアミノ-3-フェニル-2H-イソキノリン-1-オン。

[0055] 次に本発明化合物の製造方法について説明する。なお、以下に示した製造方法において、定義した基が実施方法の条件下で望まない化学的変換を受けてしまう場合、例えば、官能基の保護、脱保護等の手段を用いることにより、製造を実施することができる。ここで保護基の選択および脱着操作は、例えば、「Greene and Wuts, “Protective Groups in Organic Synthesis” (第2版, John Wiley & Sons 1991)」に記載の方法を挙げることができ、これらを反応条件に応じて適宜用いればよい。また、必要に応じて置換基導入等の反応工程の順序を変えることもできる。一般式(1)で示される本発明化合物の製造方法としては、種々の方法が考えられ、通常の有機合成手段を用いて合成できるが、代表的なものとしては例えば以下に示す方法により製造することができる。

[0056] 代表的製造方法

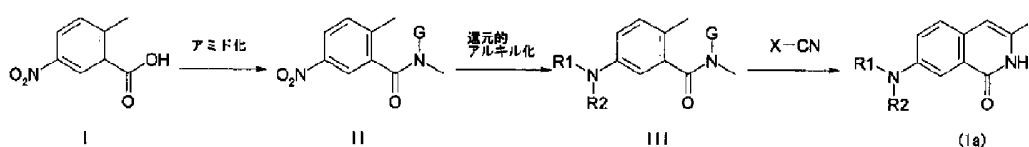
製造方法1

本発明の式(1)であらわされる化合物は例えば下記の方法に従って製造することができるが、本発明の化合物の製造方法はこれらに限定されるものでない。本発明の化合物はいずれも文献未載の新規化合物であるが、周知の化学的手法により製造することができる。なお製造に際して用いる原料化合物としては市販されているものを用いても、または必要に応じて常法により製造してもよい。なお以下の反応工程1〜4およびその説明においてX、R¹、R²は前記式(1)に記載のものと同意義である。また以下の反応式において使用する略号は、当該技術分野の当業者が理解しうる通常の意味を有するものである。またLは、ハロゲン原子であり、Gは、水素または、メチル基を表す。

[0057] 1. 式(1)化合物(1a)の一般的合成法

反応工程1

[0058] [化3]



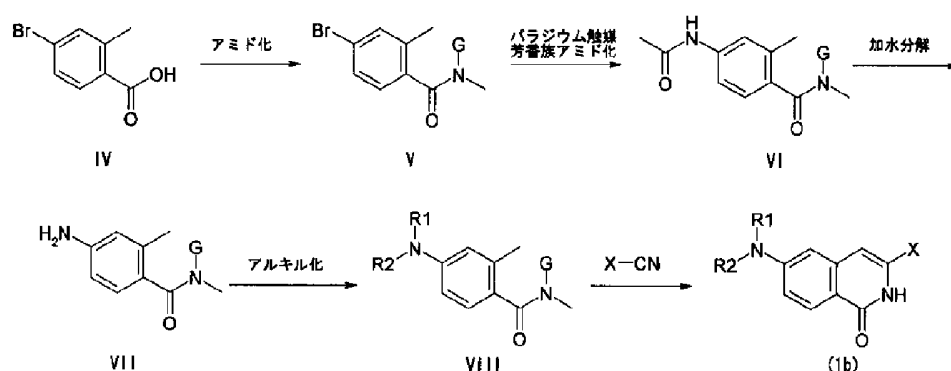
[0059] 2-メチル-5-ニトロベンズアミドIIは、市販試薬である2-メチル-5-ニトロ安息香酸Iを通常のアミド化の方法を用いることにより容易に得ることができる。得られた2-メチル-5-ニトロベンズアミドIIを単離精製後、公知の方法(還元的アミノ化;特開2000-095740号公報)により2-メチルベンズアミド誘導体IIIを得る。得られた2-メチルベンズアミド誘導体IIIから公知の方法(米国特許第4942163号明細書; Won-Jea Choら, Arch. Pharm. Res., 20, 264-268 (1997); Bioorg. Med. Chem. Lett. 8, 41-46 (1998); Arch. Pharm. Res., 24, 276-280 (2001); Bioorg. Med. Chem. 10, 2953-2961 (2002))を用いることより式(1a)で表される化合物を製造することができる。すなわち、式(1a)で表される化合物は2-メチルベンズアミド誘導体(III)を適当な溶媒中(例えばTHFおよびEt₂O)、適当な塩基(例えば、LDA、t-BuLi、s-BuLiおよびBuLi)

にて適当な温度(例えば、 -78°C から溶媒沸点まで)でリチオ化し、適当な温度(たとえば、 -78°C から溶媒沸点)において市販試薬あるいは公知の方法で調整した芳香族あるいはヘテロ芳香族ニトリル誘導体と反応させることによって得ることができる。

[0060] 2. 式(1)化合物(1b)の一般的合成法

反応工程2

[0061] [化4]



[0062] 4-ブロモ-2-メチルベンズアミド誘導体Vは、市販試薬である4-ブロモ-2-メチル安息香酸IVから反応工程1と同様に通常のアミド化の方法を用いることにより容易に得ることができる。得られた4-ブロモ-2-メチルベンズアミド誘導体Vを単離精製後、公知の方法(芳香族アミド化:Org. Lett., 2, 1101-1104 (2000);Tetrahedron Lett., 42, 7155-7157 (2001))により2-メチル-4-アセチルアミドベンズアミド誘導体VIを得る。得られた2-メチル-4-アセチルアミドベンズアミド誘導体VIを加水分解後、公知の方法(還元的アミノ化)により2-メチルベンズアミド誘導体VIIIを得ることができる。式(1b)で表される化合物は、反応工程1と同様の公知の方法(米国特許第4942163号明細書;Won-Jea Cho, et al., Arch. Pharm. Res., 20, 264-268 (1997);Bioorg. Med. Chem. Lett. 8, 41-46 (1998);Arch. Pharm. Res., 24, 276-280 (2001);Bioorg. Med. Chem. 10, 2953-2961 (2002))を用いることにより2-メチルベンズアミド誘導体VIから製造することができる。

[0063] 原料化合物の合成

本発明化合物の原料化合物の一部は新規化合物であり、これらの化合物は公知の原料化合物と同様にして、あるいは当業者に公知の方法を用いて容易に合成でき

る。

- [0064] 以上、本発明に係る式(1)の化合物の製造方法の一例を示したが、上述の反応工程に示した目的化合物の単離・精製は、抽出、濃縮、留去、結晶化、濾過、再結晶、各種クロマトグラフィーなどの通常の化学操作を適用して行うことができる。
- [0065] 本発明の化合物およびその医薬的に許容し得る塩には、式(1)で表される化合物の全ての立体異性体(例えば、エナンチオマー、ジアステレオマー(シス及びトランス幾何異性体を含む。))、前記異性体のラセミ体、およびその他の混合物が含まれる。
- [0066] また本発明の化合物およびその医薬的に許容し得る塩には、いくつかの互変異性形態、例えばエノール及びイミン形態、ケト及びエナミン形態、並びにそれらの混合物で存在することができる。互変異性体は、溶液中で、互変異性セットの混合物として存在する。固体の形態では、通常、一方の互変異性体が優勢である。一方の互変異性体を記載することがあるが、本発明には、本発明の化合物の全ての互変異性体が含まれる。
- [0067] 本発明に係る化合物がフリー体として得られる場合、当該化合物が形成していてもよい塩またはそれらの水和物もしくは溶媒和物の状態に、常法に従って変換することができる。
- [0068] また、本発明に係る化合物が、当該化合物の塩、水和物、または溶媒和物として得られる場合、化合物のフリー体に常法に従って変換することができる。
- [0069] 本発明に係る化合物またはその医薬的に許容し得る塩は、優れた抗腫瘍作用を有し、体内における安定性および水に対する溶解性に優れ、増殖性疾患の予防剤または治療剤(特に治療剤)として有用である。また、本発明に係る化合物またはその医薬的に許容し得る塩は、乳癌、大腸癌、卵巣癌、肺癌、膵臓癌、肝臓癌、子宮癌、脳癌、前立腺癌、急性白血病、および胃癌のような種々の癌などの増殖性疾患の予防剤または治療剤(特に治療剤)として有用である。
- [0070] これらの方法は、開示した本発明の化合物またはその医薬的に許容し得る塩を含む医薬組成物の医薬的に有効な量を、このような治療を必要とするかまたはこのような疾患または状態にかかった患者に投与する工程を包含する。
- [0071] 本発明の医薬組成物を、癌などの増殖性疾患の治療剤又は予防剤として使用する

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

[0072] 上記の製剤は、賦形剤、滑沢剤(コーティング剤)、結合剤、崩壊剤、安定剤、矯味矯臭剤、希釈剤などの添加剤を用いて周知の方法で製造される。

[0073] 例えば、賦形剤としては、デンプン、バレイショデンプン、トウモロコシデンプン等のデンプン、乳糖、結晶セルロース、リン酸水素カルシウム等を挙げることができる。

[0074] コーティング剤としては、例えば、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、セラック、タルク、カルナウバロウ、パラフィン等を挙げることができる。

[0075] 結合剤としては、例えばポリビニルピロリドン、マクロゴール及び前記賦形剤と同様の化合物を挙げることができる。

[0076] 崩壊剤としては、例えば前記賦形剤と同様の化合物及びクロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、架橋ポリビニルピロリドンのような化学修飾されたデンプン・セルロース類を挙げることができる。

[0077] 安定剤としては、例えばメチルパラベン、プロピルパラベンのようなパラオキシ安息香酸エステル類;クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェニルエチルアルコールのようなアルコール類;塩化ベンザルコニウム;フェノール、クレゾールのようなフェエノール類;チメロサール;デヒドロ酢酸;及びソルビン酸を挙げることができる。

[0078] 矯味矯臭剤としては、例えば通常使用される、甘味料、酸味料、香料等を挙げることができる。

[0079] また、液剤を製造するための溶媒としては、エタノール、フェノール、クロロクレゾール、精製水、蒸留水等を使用することができる。

[0080] 界面活性剤又は乳化剤としては、例えば、ポリソルベート80、ステアリン酸ポリオキ

シル40、ラウロマクロゴール等を挙げることができる。

- [0081] 本発明の医薬組成物を、増殖性疾患の治療剤若しくは予防剤として使用する場合、本発明の化合物又はその医薬的に許容されうる塩の使用量は、症状、年齢、体重、相対的健康状態、他の投薬の存在、投与方法等により異なる。例えば、患者(温血動物、特に人間)に対して、一般に有効な量は、有効成分(式(I)で表される本発明の化合物)として、経口剤の場合、一日につき体重1kg当たり好ましくは0.01~1000mg、さらに好ましくは体重1kg当たり0.1~300mgであり、一日当たりの使用量は、普通の体重の成人患者に対しては、好ましくは1~5000mgの範囲にある。非経口剤の場合、一日につき体重1kg当たり好ましくは0.01~1000mg、さらに好ましくは体重1kg当たり1~5000mgである。これを症状に応じて投与することが望ましい

実施例

- [0082] 以下本発明を実施例により更に詳しく説明するが本発明はこれら実施例に限定されるものではない。なおNMR解析はJEOL社製JNM-EX270(270MHz)、JNM-GSX400(400MHz)あるいはJNM-A500(500MHz)を用いて行いNMRデータはppm(parts per million)で表わし、サンプル溶媒からの重水素ロック信号を参照した。質量スペクトルデータはJEOL社製JMS-DX303あるいはJMS-SX/SX102Aを用いて、また高速液体クロマトグラフィーを備えた質量スペクトルデータは、Waters社製996-600E勾配高速液体クロマトグラフィー付きマイクロマス(micromass社製ZMD)を用いて得た。高速液体クロマトグラフィーの条件は、下記のいずれかを用いた。

- [0083] 高速液体クロマトグラフィーの条件1

カラム:Combi ODS(ODS, 5 μ m, 4.6mmI. D. x50mm, 和光純薬工業社製)、COSMOSIL(ODS, 5 μ m, 4.6mmI. D. x50mm, ナカライテスク社製)、あるいはInertsil C18(ODS, 5 μ m, 4.6mmI. D. x50mm, GLサイエンス社製)

移動相:0.05%トリフルオロ酢酸を含有する水(A)及び0.05%トリフルオロ酢酸を含有するアセトニトリル(B)

溶出法:10%Bから95%B(3.5分)、95%Bから10%B(1分)、10%Bで保持(0.5分)のステップワイズな溶媒勾配溶出

流速:4.0mL/分

高速液体クロマトグラフィーの条件2

カラム:Combi ODS(ODS, 5 μ m, 4.6mmI. D. x50mm, 和光純薬工業社製)、COSMOSIL(ODS, 5 μ m, 4.6mmI. D. x50mm, ナカライテスク社製)、あるいはInertsil C18(ODS, 5 μ m, 4.6mmI. D. x50mm, GLサイエンス社製))

移動相:0.05%トリフルオロ酢酸を含有する水(A)及び0.05%トリフルオロ酢酸を含有するアセトニトリル(B)

溶出法:30%Bから35%B(0.2分)、35%Bから98%B(3.3分)、98%Bから30%B(1分)、30%Bで保持(0.5分)のステップワイズな溶媒勾配溶出

流速:4.0mL/分

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

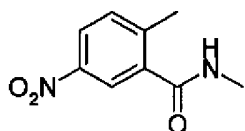
[0084] 化合物の調製において、必要に応じ保護基により官能基を保護し、標的分子の保護体を調製した後、保護基は除去した。保護基の選択および脱着操作は例えば「Greene and Wuts, "Protective Group in Organic Synthesis" 第2版、John Wiley & Sons 1991」に記載の方法により実施した。

[0085] [実施例1]

7-ジメチルアミノ-3-(2-ピペリジン-1-イルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン
工程A

2, N-ジメチル-5-ニトロベンズアミド

[0086] [化5]



[0087] 2-メチル-5-ニトロ安息香酸25.0g(138mmol)に塩化チオニル40mL(552mmol)を加え加熱還流下4時間攪拌したのち、過剰の塩化チオニルを減圧下留去し

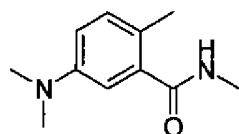
た。残った残渣を塩化メチレン140mLに溶解し、氷冷下にて40%メチルアミン水溶液32mL(414mmol)を滴下後、0°Cにて2時間攪拌した。反応液に水100mLを加え、塩化メチレン(500mLx1、300mLx1)で抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した結果、2, N-ジメチル-5-ニトロベンズアミド25.6g(96%)を無色固体として得た。

[0088] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.56(3H, s), 3.04(3H, d, $J=4.9$ Hz), 5.92(1H, brs), 7.40(1H, d, $J=8.1$ Hz), 8.16(1H, dd, $J=2.2, 8.1$ Hz), 8.22(1H, d, $J=2.2$ Hz)。

[0089] 工程B

5-ジメチルアミノ-2, N-ジメチルベンズアミド

[0090] [化6]



[0091] 工程Aで調製した2, N-ジメチル-5-ニトロベンズアミド25.6g(138mmol)をメタノール(550mL)に溶解し、37%ホルマリン水溶液25mLと10%パラジウム炭素690mgを加え、水素雰囲気下室温にて1昼夜攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液を濃縮して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:1-3:1)で精製し、5-ジメチルアミノ-2, N-ジメチルベンズアミド 20.7g(81%)を無色固体として得た。

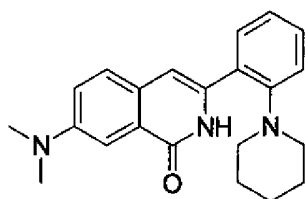
[0092] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.32(3H, s), 2.91(6H, s), 3.00(3H, d, $J=4.9$ Hz), 5.72(1H, brs), 6.67-6.74(2H, m), 7.06(1H, d, $J=7.8$ Hz)

ESI(LC-MS positive mode)m/z 193(M+H)。

[0093] 工程C

7-ジメチルアミノ-3-(2-ピペリジン-1-イルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン

[0094] [化7]



[0095] 工程Bで調製した5-ジメチルアミノ-2, N-ジメチルベンズアミド 96.4mg (0.5mmol)をTHF2mLに溶解し、氷冷下にて1.56Mブチルリチウムヘキサン溶液1.0mL (1.56mmol)を滴下した。反応液を0°Cにて30分攪拌した後、2-ピペリジン-1-イルベンズニトリル 186.3mg (1.0mmol)を加え加熱還流下1時間攪拌した。反応液を放冷したのち水を加え室温にて1時間攪拌し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=2:1-3:1)にて精製し、7-ジメチルアミノ-3-(2-ピペリジン-1-イルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン 45.1mg (26%)を黄色油状物質として得た。

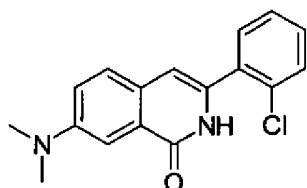
[0096] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.48-1.60 (2H, m), 1.71-1.83 (4H, m), 2.85-2.97 (4H, m), 3.08 (6H, s), 6.70 (1H, d, $J=1.6\text{Hz}$), 7.11-7.18 (3H, m), 7.28-7.36 (1H, m), 7.50 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.59 (1H, dd, $J=1.6, 7.8\text{Hz}$), 7.63 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 11.44 (1H, brs)
ESI(LC-MS positive mode) m/z 348 (M+H)。

[0097] 以下に示す化合物(実施例2から実施例39)は市販または既知のニトリルを原料として用い、実施例1工程Cと類似の方法により合成した。

[0098] [実施例2]

3-(2-クロロフェニル)-7-ジメチルアミノ-2H-イソキノリン-1-オン

[0099] [化8]



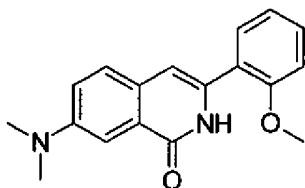
[0100] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.09 (6H, s), 6.56 (1H, s), 7.19 (1H, dd, $J=3.0, 8.9\text{Hz}$), 7.34–7.42 (2H, m), 7.45–7.52 (3H, m), 7.60 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 8.46 (1H, brs)

ESI(LC-MS positive mode) m/z 299 (M+H).

[0101] [実施例3]

7-ジメチルアミノ-3-(2-メキシフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン

[0102] [化9]



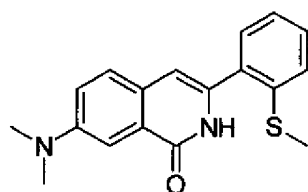
[0103] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.08 (6H, s), 3.92 (3H, s), 6.67 (1H, s), 7.06 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.07 (1H, dd, $J=1.0, 7.3\text{Hz}$), 7.17 (1H, dd, $J=2.6, 8.6\text{Hz}$), 7.37 (1H, ddd, $J=1.7, 7.3, 8.3\text{Hz}$), 7.52 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.57 (1H, dd, $J=1.7, 7.3\text{Hz}$), 7.60 (1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 9.44 (1H, brs)

ESI(LC-MS positive mode) m/z 295 (M+H).

[0104] [実施例4]

7-ジメチルアミノ-3-(2-メチルスルファニルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン

[0105] [化10]



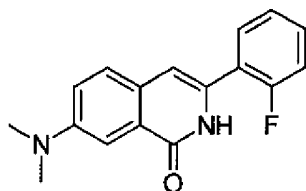
[0106] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.42 (3H, s), 3.09 (6H, s), 6.54 (1H, s), 7.18 (1H, dd, $J=3.0, 8.9\text{Hz}$), 7.23–7.27 (1H, m), 7.30–7.46 (3H, m), 7.48 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.62 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 8.58 (1H, brs)

ESI(LC-MS positive mode) m/z 311 (M+H).

[0107] [実施例5]

7-ジメチルアミノ-3-(2-フルオロフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン

[0108] [化11]



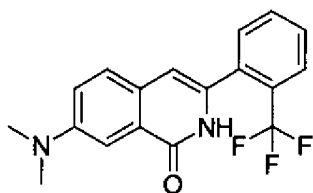
[0109] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.10 (6H, s), 6.74 (1H, s), 7.18 (1H, dd, $J=3.0, 8.9\text{Hz}$), 7.21–7.29 (2H, m), 7.32–7.45 (1H, m), 7.50 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.53–7.60 (2H, m), 8.76 (1H, brs)

ESI(LC-MS positive mode) m/z 283 (M+H).

[0110] [実施例6]

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

[0111] [化12]



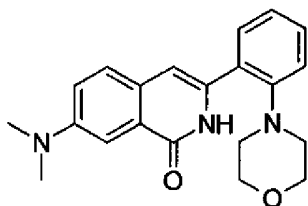
[0112] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3. 16(6H, s), 5. 45(1H, brs), 6. 77(1H, s), 7. 45(1H, dd, $J=3. 0, 8. 9\text{Hz}$), 7. 52–7. 56(1H, m), 7. 61(1H, d, $J=8. 9\text{Hz}$), 7. 64–7. 72(3H, m), 7. 80–7. 85(1H, m)

ESI(LC-MS positive mode) m/z 333(M+H)。

[0113] [実施例7]

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

[0114] [化13]



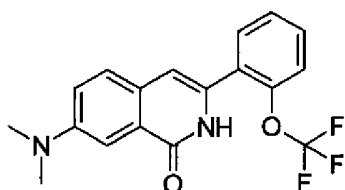
[0115] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2. 94–3. 00(4H, m), 3. 09(6H, s), 3. 82–3. 90(4H, m), 6. 68(1H, d, $J=2. 0\text{Hz}$), 7. 10–7. 13(3H, m), 7. 31–7. 40(1H, m), 7. 50(1H, d, $J=8. 9\text{Hz}$), 7. 56–7. 63(3H, m)

ESI(LC-MS positive mode) m/z 350(M+H)。

[0116] [実施例8]

7-ジメチルアミノ-3-(2-トリフルオロメトキシフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン

[0117] [化14]



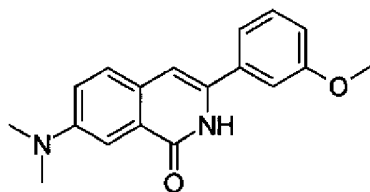
[0118] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.09(6H, s), 6.64(1H, s), 7.16–7.21(1H, dd, $J=2.64, 8.58\text{Hz}$), 7.36–7.51(4H, m), 7.57–7.60(2H, m), 8.70(1H, brs)

EI-MS m/z 348(M^+).

[0119] [実施例9]

7-ジメチルアミノ-3-(3-メトキシフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン

[0120] [化15]



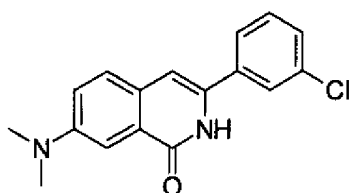
[0121] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.09(6H, s), 3.89(3H, s), 6.72(1H, s), 6.95(1H, dd, $J=2.0, 7.9\text{Hz}$), 7.12–7.23(3H, m), 7.39(1H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 7.50(1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.58(1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 8.97(1H, brs)

ESI(LC-MS positive mode) m/z 295($\text{M}+\text{H}$).

[0122] [実施例10]

3-(3-クロロフェニル)-7-ジメチルアミノ-2H-イソキノリン-1-オン

[0123] [化16]



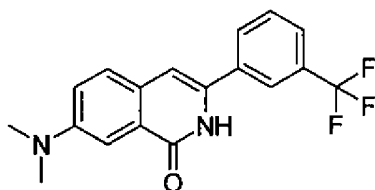
[0124] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3. 10 (6H, s), 6. 73 (1H, s), 7. 19 (1H, dd, $J=2. 8, 8. 3\text{Hz}$), 7. 33–7. 45 (2H, m), 7. 48–7. 53 (2H, m), 7. 59 (1H, d, $J=2. 6\text{Hz}$), 7. 67 (1H, m), 9. 09 (1H, brs)

ESI(LC-MS positive mode) m/z 299 (M+H)。

[0125] [実施例11]

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

[0126] [化17]



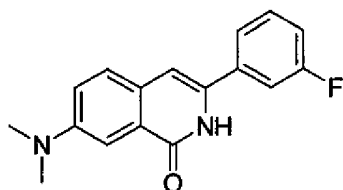
[0127] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3. 11 (6H, s), 6. 78 (1H, s), 7. 20 (1H, dd, $J=2. 6, 8. 9\text{Hz}$), 7. 45–7. 70 (4H, m), 7. 79–7. 87 (1H, m), 7. 95 (1H, m), 9. 09 (1H, brs)

ESI(LC-MS positive mode) m/z 333 (M+H)。

[0128] [実施例12]

7-ジメチルアミノ-3-(3-フルオロフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン

[0129] [化18]

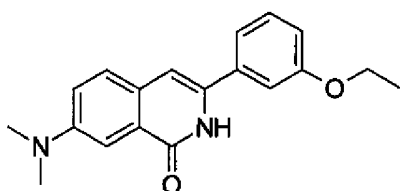


[0130] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.10 (6H, s), 6.74 (1H, s), 7.05–7.15 (1H, m), 7.19 (1H, dd, $J=3.0, 8.9\text{Hz}$), 7.37–7.47 (3H, m), 7.51 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.60 (1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 9.16 (1H, brs)
ESI(LC-MS positive mode) m/z 283 (M+H)。

[0131] [実施例13]

7-ジメチルアミノ-3-(3-エトキシフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン

[0132] [化19]

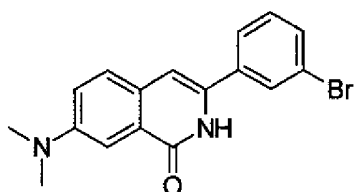


[0133] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.45 (3H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 3.09 (6H, s), 4.10 (2H, q, $J=6.9\text{Hz}$), 6.71 (1H, s), 6.94 (1H, dd, $J=1.7, 7.9\text{Hz}$), 7.12 (1H, m), 7.13–7.21 (2H, m), 7.37 (1H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 7.49 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.58 (1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 8.74 (1H, brs)
ESI(LC-MS positive mode) m/z 309 (M+H)。

[0134] [実施例14]

3-(3-ブロモフェニル)-7-ジメチルアミノ-2H-イソキノリン-1-オン

[0135] [化20]



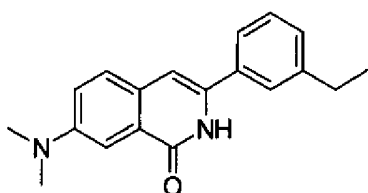
[0136] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.10 (6H, s), 6.73 (1H, s), 7.19 (1H, dd, $J=2.6, 8.9\text{Hz}$), 7.34 (1H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 7.43–7.65 (4H, m), 7.85 (1H, t, $J=1.8\text{Hz}$), 9.31 (1H, brs)

ESI(LC-MS positive mode) m/z 299, 281 (M+H).

[0137] [実施例15]

7-ジメチルアミノ-3-(3-エチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン

[0138] [化21]



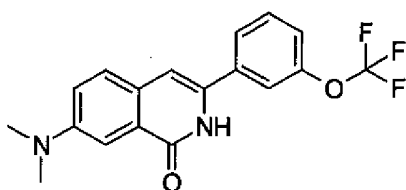
[0139] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.30 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.74 (2H, q, $J=7.6\text{Hz}$), 3.09 (6H, s), 6.73 (1H, s), 7.19 (1H, dd, $J=3.0, 8.9\text{Hz}$), 7.22–7.27 (1H, m), 7.34–7.53 (4H, m), 7.59 (1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 9.05 (1H, brs)

ESI(LC-MS positive mode) m/z 293 (M+H).

[0140] [実施例16]

7-ジメチルアミノ-3-(3-トリフルオロメトキシフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン

[0141] [化22]



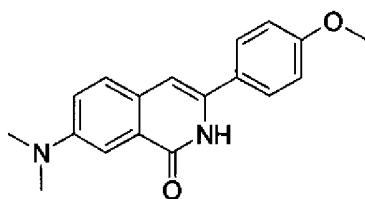
[0142] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.10 (6H, s), 6.74 (1H, s), 7.17–7.21 (1H, dd, $J=2.64, 8.58\text{Hz}$), 7.48–7.58 (6H, m)

EI-MS m/z 348 (M^+).

[0143] [実施例17]

7-ジメチルアミノ-3-(4-メキシフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン

[0144] [化23]



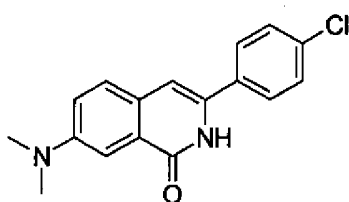
[0145] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.08 (6H, s), 3.87 (3H, s), 6.63 (1H, s), 6.98–7.03 (2H, m), 7.18 (1H, dd, $J=2.6, 8.9\text{Hz}$), 7.48 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.50–7.55 (2H, m), 7.58 (1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 8.70 (1H, brs)

ESI(LC-MS positive mode) m/z 295 (M^+H).

[0146] [実施例18]

3-(4-クロロフェニル)-7-ジメチルアミノ-2H-イソキノリン-1-オン

[0147] [化24]

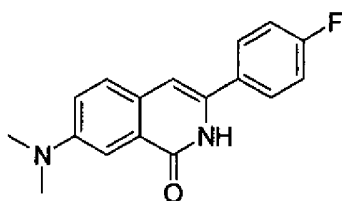


[0148] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3. 10 (6H, s), 6. 69 (1H, s), 7. 18 (1H, dd, $J=2. 8, 8. 9\text{Hz}$), 7. 42–7. 60 (6H, m), 8. 93 (1H, brs)
ESI(LC-MS positive mode) m/z 299 (M+H)。

[0149] [実施例19]

7-ジメチルアミノ-3-(4-フルオロフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン

[0150] [化25]



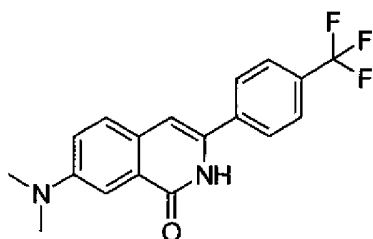
[0151] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3. 09 (6H, s), 6. 65 (1H, s), 7. 12–7. 23 (3H, m), 7. 49 (1H, d, $J=8. 9\text{Hz}$), 7. 56–7. 63 (3H, m), 8. 89 (1H, brs)

ESI(LC-MS positive mode) m/z 283 (M+H)。

[0152] [実施例20]

7-ジメチルアミノ-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン

[0153] [化26]



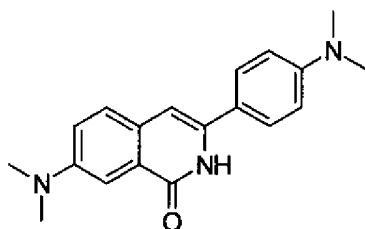
[0154] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3. 11 (6H, s), 6. 79 (1H, s), 7. 19 (1H, dd, $J=2. 6, 8. 9\text{Hz}$), 7. 52 (1H, d, $J=8. 9\text{Hz}$), 7. 58 (1H, d, $J=2. 6\text{Hz}$), 7. 74 (4H, s), 9. 06 (1H, brs)

ESI(LC-MS positive mode)m/z 333(M+H)。

[0155] [実施例21]

7-ジメチルアミノ-3-(4-ジメチルアミノフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン

[0156] [化27]



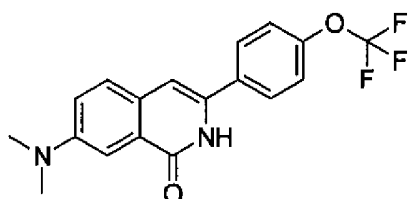
[0157] $^1\text{H-NMR}$ (270mhz, CDCl_3) δ (ppm): 3. 02 (6H, s), 3. 07 (6H, s), 6. 61 (1H, s), 6. 74-6. 82 (2H, m), 7. 18 (1H, dd, $J=2. 6, 8. 6\text{Hz}$), 7. 43-7. 50 (3H, m), 7. 57 (1H, d, $J=2. 6\text{Hz}$), 8. 66 (1H, brs)

ESI(LC-MS positive mode)m/z 308(M+H)。

[0158] [実施例22]

7-ジメチルアミノ-3-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン

[0159] [化28]



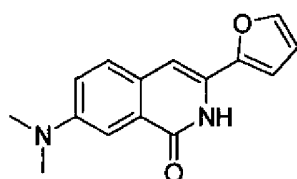
[0160] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3. 10 (6H, s), 6. 71 (1H, s), 7. 15–7. 20 (1H, m), 7. 31–7. 35 (2H, m), 7. 49–7. 52 (1H, d, $J=8. 58\text{Hz}$), 7. 58–7. 66 (3H, m)

EI-MS m/z 348 (M^+).

[0161] [実施例23]

7-ジメチルアミノ-3-フラン-2-イル-2H-イソキノリン-1-オン

[0162] [化29]



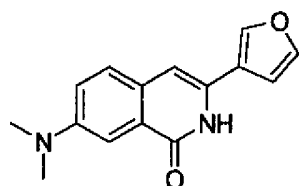
[0163] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3. 09 (6H, s), 6. 53 (1H, dd, $J=1. 6, 3. 3\text{Hz}$), 6. 73 (1H, d, $J=3. 3\text{Hz}$), 6. 79 (1H, s), 7. 14–7. 22 (1H, m), 7. 44–7. 52 (2H, m), 7. 57–7. 62 (1H, m), 9. 03 (1H, brs)

ESI(LC-MS positive mode) m/z 255 ($\text{M}+\text{H}$).

[0164] [実施例24]

7-ジメチルアミノ-3-フラン-3-イル-2H-イソキノリン-1-オン

[0165] [化30]



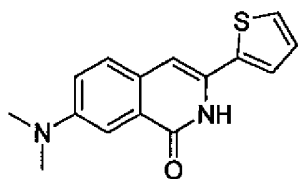
[0166] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.09 (6H, s), 6.59 (1H, s), 7.68–7.72 (1H, m), 7.14–7.23 (1H, m), 7.46 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.58–7.64 (1H, m), 7.66–7.74 (1H, m), 7.93 (1H, s), 9.28 (1H, brs)

ESI(LC-MS positive mode) m/z 255 (M+H).

[0167] [実施例25]

7-ジメチルアミノ-3-チオフェン-2-イル-2H-イソキノリン-1-オン

[0168] [化31]



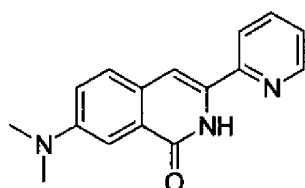
[0169] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.09 (6H, s), 6.71 (1H, s), 7.10 (1H, dd, $J=3.6, 5.0\text{Hz}$), 7.17 (1H, dd, $J=2.6, 8.9\text{Hz}$), 7.32 (1H, dd, $J=1.0, 5.0\text{Hz}$), 7.47 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.55–7.63 (2H, m), 8.63 (1H, brs)

ESI(LC-MS positive mode) m/z 271 (M+H).

[0170] [実施例26]

7-ジメチルアミノ-3-ピリジン-2-イル-2H-イソキノリン-1-オン

[0171] [化32]



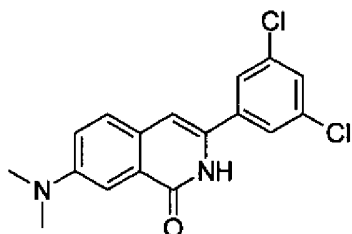
[0172] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 3.05 (6H, s), 7.30 (1H, dd, $J=3.0, 8.9\text{Hz}$), 7.34–7.44 (2H, m), 7.47 (1H, d, $J=1.3\text{Hz}$), 7.65 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.93 (1H, dt, $J=1.6, 8.3\text{Hz}$), 8.12 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.66–8.67 (1H, m), 10.47 (1H, brs)

ESI(LC-MS positive mode) m/z 266 (M+H).

[0173] [実施例27]

3-(3,5-ジクロロフェニル)-7-ジメチルアミノ-2H-イソキノリン-1-オン

[0174] [化33]



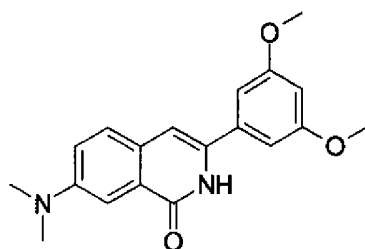
[0175] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.11 (6H, s), 6.75 (1H, s), 7.15–7.24 (1H, m), 7.35–7.41 (1H, m), 7.51 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.55–7.67 (3H, m), 9.72 (1H, brs)

ESI(LC-MS positive mode) m/z 333 (M+H).

[0176] [実施例28]

3-(3,5-ジメトキシフェニル)-7-ジメチルアミノ-2H-イソキノリン-1-オン

[0177] [化34]



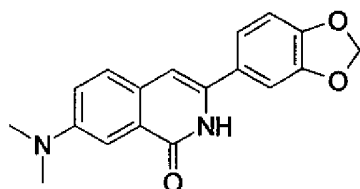
[0178] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.09 (6H, s), 3.87 (6H, s), 6.51 (1H, t, $J=2.0\text{Hz}$), 6.72 (1H, s), 6.78 (2H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.19 (1H, dd, $J=3.0, 8.9\text{Hz}$), 7.50 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.58 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 9.25 (1H, brs)

ESI(LC-MS positive mode) m/z 333 (M+H).

[0179] [実施例29]

3-ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イル-7-ジメチルアミノ-2H-イソキノリン-1-オン

[0180] [化35]



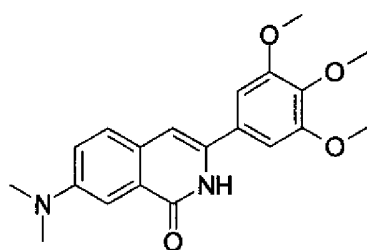
[0181] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.09 (6H, s), 6.04 (2H, s), 6.60 (1H, s), 6.90 (1H, dd, $J=0.7, 7.9\text{Hz}$), 7.06-7.13 (2H, m), 7.18 (1H, dd, $J=2.6, 8.9\text{Hz}$), 7.46 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.58 (1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 8.90 (1H, brs)

ESI(LC-MS positive mode) m/z 309 (M+H).

[0182] [実施例30]

7-ジメチルアミノ-3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン

[0183] [化36]



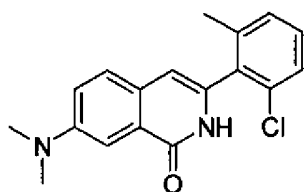
[0184] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.10 (6H, s), 3.90 (3H, s), 3.96 (6H, s), 6.67 (1H, s), 6.83 (2H, s), 7.19 (1H, dd, $J=2.7, 8.6\text{Hz}$), 7.51 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.58 (1H, d, $J=2.7\text{Hz}$), 9.11 (1H, brs)

ESI(LC-MS positive mode) m/z 355 (M+H).

[0185] [実施例31]

3-(2-クロロ-6-メチルフェニル)-7-ジメチルアミノ-2H-イソキノリン-1-オン

[0186] [化37]



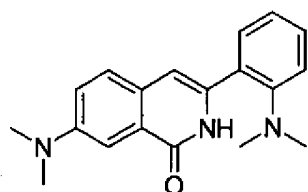
[0187] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.28 (3H, s), 3.09 (6H, s), 6.35 (1H, s), 7.18-7.34 (4H, m), 7.45-7.48 (1H, m), 7.61-7.62 (1H, d, $J=2.64\text{Hz}$), 8.32 (1H, brs)

EI-MS m/z 312, 314 (M^+).

[0188] [実施例32]

7-ジメチルアミノ-3-(2-ジメチルアミノフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン

[0189] [化38]



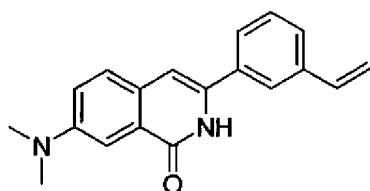
[0190] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.70 (6H, s), 3.09 (6H, s), 6.69 (1H, d, $J=1.6\text{Hz}$), 7.03–7.20 (3H, m), 7.28–7.35 (1H, m), 7.50 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.54 (1H, dd, $J=1.6, 7.6\text{Hz}$), 7.61 (1H, d, $J=2.7\text{Hz}$), 10.71 (1H, brs)

ESI(LC-MS positive mode) m/z 308 (M+H).

[0191] [実施例33]

7-ジメチルアミノ-3-(3-ビニルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン

[0192] [化39]



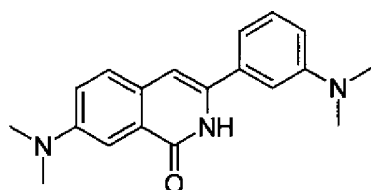
[0193] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.09 (6H, s), 5.35 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 5.87 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 6.70–6.85 (2H, m), 7.19 (1H, dd, $J=3.0, 8.9\text{Hz}$), 7.40–7.45 (2H, m), 7.47–7.55 (2H, m), 7.56–7.60 (1H, m), 7.65–7.70 (1H, m), 9.14 (1H, brs)

ESI(LC-MS positive mode) m/z 291 (M+H).

[0194] [実施例34]

7-ジメチルアミノ-3-(3-ジメチルアミノフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン

[0195] [化40]



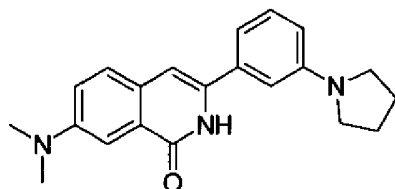
[0196] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.03(6H, s), 3.09(6H, s), 6.70(1H, s), 6.77(1H, dd, $J=2.6, 8.3\text{Hz}$), 6.85–6.89(1H, m), 6.92–6.97(1H, m), 7.19(1H, dd, $J=2.6, 8.9\text{Hz}$), 7.33(1H, t, $J=8.3\text{Hz}$), 7.50(1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.59(1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 8.74(1H, brs)

ESI(LC-MS positive mode) m/z 308(M+H)。

[0197] [実施例35]

7-ジメチルアミノ-3-(3-ピロリジン-1-イルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン

[0198] [化41]



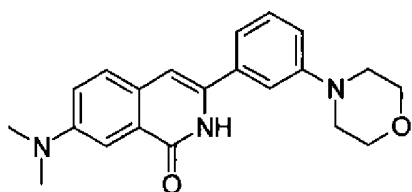
[0199] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.01–2.07(4H, m), 3.08(6H, s), 3.31–3.38(4H, m), 6.59(1H, dd, $J=1.7, 7.9\text{Hz}$), 6.68–6.71(2H, m), 6.87(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.18(1H, dd, $J=3.0, 8.9\text{Hz}$), 7.30(1H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 7.50(1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.58(1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 8.74(1H, brs)

ESI(LC-MS positive mode) m/z 334(M+H)。

[0200] [実施例36]

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

[0201] [化42]

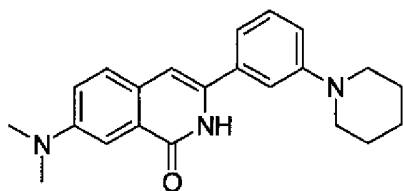


[0202] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.09(6H, s), 3.20–3.28(4H, m), 3.86–3.91(4H, m), 6.70(1H, s), 6.95(1H, dd, $J=2.1, 8.2\text{Hz}$), 7.07–7.15(2H, m), 7.19(1H, dd, $J=2.6, 8.6\text{Hz}$), 7.37(1H, t, $J=8.2\text{Hz}$), 7.50(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.58(1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 8.92(1H, brs)
ESI(LC-MS positive mode) m/z 350(M+H)。

[0203] [実施例37]

7-ジメチルアミノ-3-(3-ピペリジン-1-イルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン

[0204] [化43]

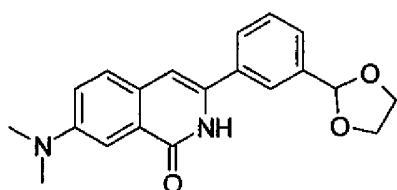


[0205] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.55–1.67(2H, m), 1.67–1.80(4H, m), 3.09(6H, s), 3.20–3.28(4H, m), 6.69(1H, s), 6.79(1H, d, $J=2.1, 7.9\text{Hz}$), 7.02(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.10(1H, m), 7.19(1H, d, $J=2.6, 8.9\text{Hz}$), 7.33(1H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 7.49(1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.58(1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 8.68(1H, brs)
ESI(LC-MS positive mode) m/z 348(M+H)。

[0206] [実施例38]

7-ジメチルアミノ-3-(3-[1,3]ジオキソラン-2-イルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン

[0207] [化44]



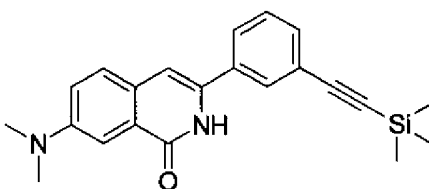
[0208] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.09 (6H, s), 4.04–4.21 (4H, m), 5.87 (1H, s), 6.75 (1H, s), 7.19 (1H, dd, $J=3.0, 8.9\text{Hz}$), 7.47–7.54 (3H, m), 7.57–7.67 (2H, m), 7.74 (1H, s), 8.78 (1H, brs)

ESI(LC-MS positive mode) m/z 337 (M+H).

[0209] [実施例39]

7-ジメチルアミノ-3-(3-トリメチルシリルエチニルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン

[0210] [化45]



[0211] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.28 (9H, s), 3.19 (6H, s), 6.73 (1H, s), 7.19 (1H, dd, $J=3.0, 8.9\text{Hz}$), 7.35–7.60 (5H, m), 7.71 (1H, m), 8.60 (1H, brs)

ESI(LC-MS positive mode) m/z 361 (M+H).

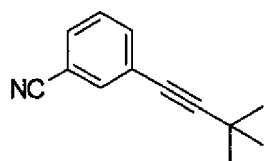
[0212] [実施例40]

7-ジメチルアミノ-3-[3-(3,3-ジメチルブタ-1-イニル)-フェニル]-2H-イソキノリン-1-オン

工程A

3-(3,3-ジメチルブタ-1-イニル)ベンズニトリル

[0213] [化46]



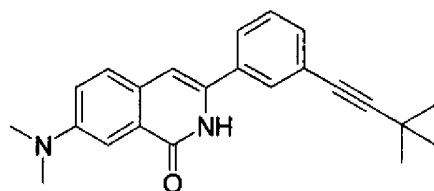
[0214] 2-ヨードベンゾニトリル 458mg (2.0mmol) のテトラヒドロフラン溶液 6mL に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン 1.045mL (6.0mmol)、3,3-ジメチルブター-1-イン 0.739mL (6.0mmol)、ヨウ化銅(I) 76.2mg (0.4mmol)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム 70.2mg (0.1mmol) を加え、室温にて7時間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液を減圧下濃縮後得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:100-1:50)で精製することにより、3-(3,3-ジメチルブター-1-イニル)ベンゾニトリル 204.2mg (56%) を淡褐色油状物質として得た。

[0215] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.32 (9H, s), 7.38 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 7.53 (1H, dd, $J=7.9, 1.3$ Hz), 7.59 (1H, dd, $J=7.9, 1.3$ Hz), 7.64-7.67 (1H, m)。

[0216] 工程B

7-ジメチルアミノ-3-[3-(3,3-ジメチルブター-1-イニル)-フェニル]-2H-イソキノリン-1-オン

[0217] [化47]



[0218] 工程Aで得られた3-(3,3-ジメチルブター-1-イニル)ベンゾニトリルを用い、実施例1工程Cと類似の方法により合成した。

[0219] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.33 (9H, s), 3.09 (6H, s), 6.72

(1H, s), 7.18 (1H, dd, J=3.0, 8.9Hz), 7.33–7.43 (2H, m), 7.45–7.52 (2H, m), 7.58 (1H, d, J=3.0Hz), 7.62–7.65 (1H, m), 8.61 (1H, br s)

ESI(LC-MS positive mode) m/z 345 (M+H).

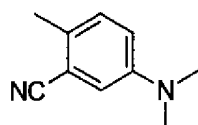
[0220] [実施例41]

7-ジメチルアミノ-3-(5-ジメチルアミノ-2-メチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン

工程A

5-ジメチルアミノ-2-メチルベンゾニトリル

[0221] [化48]



[0222] 5-アミノ-2-メチルベンゾニトリル 1.32g (10mmol) のアセトニトリル溶液40mL に37%ホルマリン水溶液7.5mL (100mmol)、酢酸1mL、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム 1.845g (30mmol) を加え室温にて3時間攪拌したのち、1N水酸化ナトリウム水溶液50mLを加えた。不溶物をろ去し、ろ液を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:20-1:15)で精製することにより、5-ジメチルアミノ-2-メチルベンゾニトリル 954.2mg (60%) を無色固体として得た。

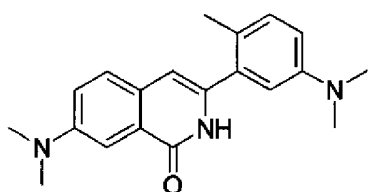
[0223] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.42 (3H, s), 2.94 (6H, s), 6.83 (1H, dd, J=2.1, 5.9Hz), 6.87 (1H, d, J=2.1Hz), 7.13 (1H, d, J=5.9 Hz)

ESI(LC-MS positive mode) m/z 161 (M+H).

[0224] 工程B

7-ジメチルアミノ-3-(5-ジメチルアミノ-2-メチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン

[0225] [化49]



[0226] 工程Aで得られた5-ジメチルアミノ-2-メチルベンゾニトリルを用い、実施例1工程Cと類似の方法により合成した。

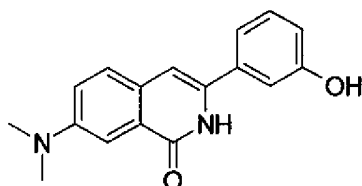
[0227] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2. 28 (3H, s), 2. 94 (6H, s), 3. 09 (6H, s), 6. 41 (1H, d, $J=1. 7\text{Hz}$), 6. 69–6. 77 (2H, m), 7. 15 (1H, d, $J=8. 6\text{Hz}$), 7. 19 (1H, dd, $J=3. 0, 8. 9\text{Hz}$), 7. 47 (1H, d, $J=8. 9\text{Hz}$), 7. 61 (1H, d, $J=3. 0\text{Hz}$), 8. 31 (1H, brs)

ESI(LC-MS positive mode) m/z 322 (M+H)。

[0228] [実施例42]

7-ジメチルアミノ-3-(3-ヒドロキシフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン

[0229] [化50]



[0230] 実施例9で得られた7-ジメチルアミノ-3-(3-メトキシフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン 359. 7mg (1. 22mmol)を塩化メチレン12mLに懸濁し、三臭化ホウ素2. 4mLを加え、室温にて一昼夜攪拌した。氷浴下にてメタノールを加えたことにより生じた固体をろ取り、この固体に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し減圧下溶媒留去した。得られた残渣をメタノールに懸濁し、固体をろ取りすることにより、7-ジメチルアミノ-3-(3-ヒドロキシフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン 120. 9mg (35%)を緑色固体として得た。

[0231] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 3. 02 (6H, s), 6. 74 (1H, s), 6. 75–6. 82 (1H, m), 7. 07–7. 12 (1H, m), 7. 13–7. 17 (1H, m), 7. 22–7

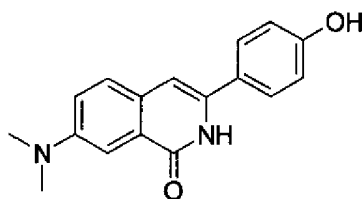
. 29(2H, m), 7. 33(1H, d, J=2. 6Hz), 7. 57(1H, d, J=8. 6Hz), 9. 58(1H, s), 11. 16(1H, s)

ESI(LC-MS positive mode)m/z 281(M+H)。

[0232] [実施例43]

7-ジメチルアミノ-3-(4-ヒドロキシフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン

[0233] [化51]



[0234] 実施例17で得られた7-ジメチルアミノ-3-(4-メトキシフェニル)-2H-イソキノリン-1-オンを原料として用い、実施例42と同様の方法により合成した。

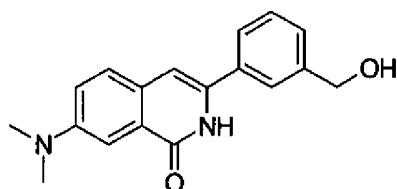
[0235] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 3. 00(6H, s), 6. 68(1H, s), 6. 82(2H, d, J=8. 6Hz), 7. 26(1H, dd, J=2. 6, 8. 9Hz), 7. 30-7. 35(1H, m), 7. 53(1H, d, J=8. 9Hz), 7. 58(2H, d, J=8. 6Hz), 9. 71(1H, brs), 11. 11(1H, brs)

ESI(LC-MS positive mode)m/z 281(M+H)。

[0236] [実施例44]

7-ジメチルアミノ-3-(3-ヒドロキシメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン

[0237] [化52]



[0238] 実施例38で得られた7-ジメチルアミノ-3-(3-[1, 3]ジオキソラン-2-イルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン 20. 1mg(0. 0598mmol)をアセトン1mL-水0. 1 mLの混合溶媒に懸濁し、p-トルエンスルホン酸ピリジニウム1水和物15. 0mg(0. 0598mmol)を加え、80°Cにて2時間攪拌した。反応液にメタノール、酢酸エチル及

び塩化メチレンを加え生じた固体をろ取することにより、黄色固体15.9mgを得た。

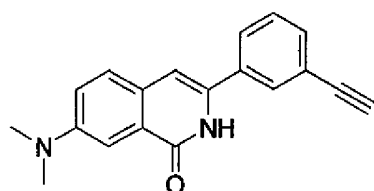
[0239] この黄色固体7.2mgをメタノール0.4mLに懸濁しテトラヒドロほう酸ナトリウム1.8mg(0.0479mmol)を加え、室温にて一昼夜攪拌した。反応液を濃縮し、得られた残渣を塩化メチレンに溶解し、この溶液を水と飽和食塩水で洗浄し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=2:1-塩化メチレン:メタノール=15:1)で精製することにより、7-ジメチルアミノ-3-(3-ヒドロキシメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン 5.4mg(75%)を淡黄色固体として得た。

[0240] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 3.02(6H, s), 4.56(2H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 5.25(1H, t, $J=5.6\text{Hz}$), 6.83(1H, s), 7.28(1H, dd, $J=2.6, 8.6\text{Hz}$), 7.26-7.28(2H, m), 7.41(1H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 7.59(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.62(1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 7.63-7.67(1H, m), 11.22(1H, brs) ESI(LC-MS positive mode) m/z 295(M+H)。

[0241] [実施例45]

7-ジメチルアミノ-3-(3-エチニルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン

[0242] [化53]



[0243] 実施例39で得られた7-ジメチルアミノ-3-(3-トリメチルシリルエチニルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン 14.5mg(0.0402mmol)のTHF溶液0.8mLに1M テトラブチルアンモニウムフルオリドTHF溶液0.040mL(0.040mmol)を加え、氷冷下にて10分間攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、その抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。抽出液を減圧下溶媒留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:2-3:2)で精製することにより、7-ジメチルアミノ-3-(3-エチニルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン 13.8mgを黄色固体として得た。

[0244] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 3.03(6H, s), 4.27(1H, s), 6.91(1H, s), 7.28(1H, dd, $J=2.6, 8.6\text{Hz}$), 7.34(1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 7.40–7.50(2H, m), 7.59(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.74–7.81(1H, m), 7.87(1H, s), 11.31(1H, brs)

ESI(LC-MS positive mode) m/z 289(M+H).

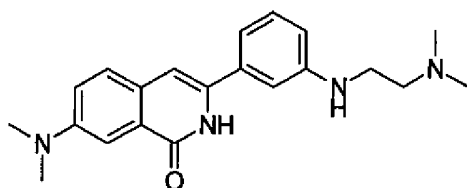
[0245] [実施例46]

7-ジメチルアミノ-3-[3-[(2-ジメチルアミノエチル)メチルアミノ]フェニル]-2H-イソキノリン-1-オン

工程A

7-ジメチルアミノ-3-[3-(2-ジメチルアミノエチルアミノ)フェニル]-2H-イソキノリン-1-オン

[0246] [化54]



[0247] 実施例10で得られた3-(3-クロロフェニル)-7-ジメチルアミノ-2H-イソキノリン-1-オン 29.8mg(0.1mmol)、2-(ジ-*t*-ブチルホスフィノ)ビフェニル 2.98mg(0.01mmol)、酢酸パラジウム1.12mg(0.005mmol)、ナトリウム-*t*-ブトキシド 38.4mg(0.4mmol)のトルエン懸濁液0.25mLにN,N-ジメチルエチレンジアミンを加え、110°Cにて1昼夜攪拌した。反応溶液を室温まで放冷した後、水を加え塩化メチレンで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール=7:1)で精製することにより、7-ジメチルアミノ-3-[3-(2-ジメチルアミノエチルアミノ)フェニル]-2H-イソキノリン-1-オン 25.2mg(71%)を黄色粘調液体として得た。

[0248] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.28(6H, s), 2.60(2H, t, $J=5.8\text{Hz}$), 3.08(6H, s), 3.21(2H, t, $J=5.8\text{Hz}$), 4.55(1H, brs), 6.63–6.71(2H, m), 6.81(1H, t, $J=2.0\text{Hz}$), 6.91(1H, dt, $J=7.9, 0.8\text{Hz}$), 7.18(

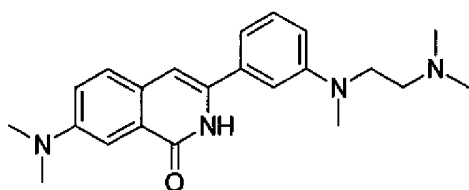
1H, dd, J=3.0, 8.9Hz), 7.26(1H, t, J=7.9Hz), 7.48(1H, d, J=8.9Hz), 7.58(1H, d, J=3.0Hz), 8.86(1H, brs)

ESI(LC-MS positive mode)m/z 351(M+H)。

[0249] 工程B

7-ジメチルアミノ-3-[3-[(2-ジメチルアミノエチル)メチルアミノ]フェニル]-2H-イソキノリン-1-オン

[0250] [化55]



[0251] 工程Aで得られた7-ジメチルアミノ-3-[3-(2-ジメチルアミノエチルアミノ)フェニル]-2H-イソキノリン-1-オン 19.6mg(0.056mmol)のメタノール溶液0.66mLに37%ホルマリン水溶液0.0182mL(0.224mmol)、酢酸(0.066mL)、シアノトリヒドロほう酸ナトリウム17.6mg(0.28mmol)を加え、室温にて6時間攪拌した。反応終了後、溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。抽出液を濃縮することによって得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール=20:1)で精製することにより、7-ジメチルアミノ-3-[3-[(2-ジメチルアミノエチル)メチルアミノ]フェニル]-2H-イソキノリン-1-オン 16.1mg(79%)を黄色固体として得た。

[0252] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.32(6H, s), 2.53(2H, t, J=7.4 Hz), 3.03(3H, s), 3.08(6H, s), 3.54(2H, d, J=7.4Hz), 6.71(1H, s), 6.72-6.78(1H, m), 6.88-6.96(2H, m), 7.19(1H, dd, J=2.6, 8.9 Hz), 7.31(1H, t, J=7.8Hz), 7.50(1H, d, J=8.9Hz), 7.58(1H, d, J=2.6Hz), 9.09(1H, brs)

ESI(LC-MS positive mode)m/z 365(M+H)。

[0253] [実施例47]

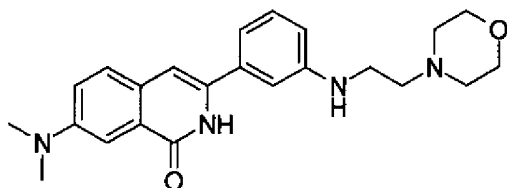
7-ジメチルアミノ-3-[3-[メチル(2-モルホリン-4-イルエチル)アミノ]フェニル]-

2H-イソキノリン-1-オン

工程A

7-ジメチルアミノ-3-[3-(2-モルホリン-4-イルエチルアミノ)フェニル]-2H-イソキノリン-1-オン

[0254] [化56]



[0255] 実施例46工程Aと類似の方法により合成した。

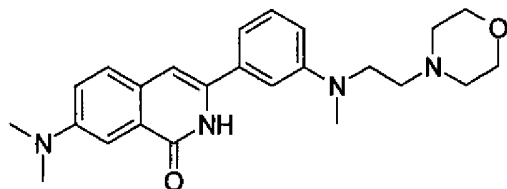
[0256] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.46(4H, m), 2.69(2H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 3.08(6H, s), 3.17-3.27(2H, m), 3.70-3.78(4H, m), 4.54(1H, brs), 6.67(1H, dd, $J=1.7, 8.3\text{Hz}$), 6.69(1H, s), 6.82(1H, t, $J=1.8\text{Hz}$), 6.94(1H, dt, $J=7.6, 0.8\text{Hz}$), 7.18(1H, dd, $J=3.0, 8.9\text{Hz}$), 7.27(1H, dd, $J=7.6, 8.3\text{Hz}$), 7.49(1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.58(1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 8.92(1H, brs)

ESI(LC-MS positive mode) m/z 393(M+H)。

[0257] 工程B

7-ジメチルアミノ-3-[3-[メチル(2-モルホリン-4-イルエチル)アミノ]フェニル]-2H-イソキノリン-1-オン

[0258] [化57]



[0259] 実施例46工程Bと類似の方法により合成した。

[0260] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.47-2.56(4H, m), 2.57(2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 2.98(3H, s), 3.03(6H, s), 3.56(2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 3.69

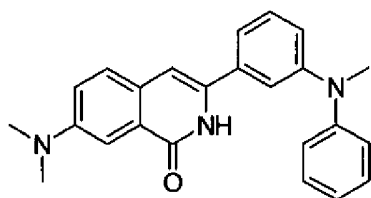
−3. 74(4H, m), 6. 71(1H, s), 6. 75(1H, dd, J=2. 3, 7. 9Hz), 6. 89−6. 94(2H, m), 7. 19(1H, dd, J=2. 6, 8. 6Hz), 7. 31(1H, t, J=7. 9Hz), 7. 50(1H, d, J=8. 6Hz), 7. 58(1H, d, J=2. 6Hz), 9. 12(1H, brs)

ESI(LC−MS positive mode)m/z 407(M+H)。

[0261] [実施例48]

7−ジメチルアミノ−3−[3−(メチルフェニルアミノ)フェニル]−2H−イソキノリン−1−オン

[0262] [化58]



[0263] 実施例46工程Aと類似の反応により合成した。

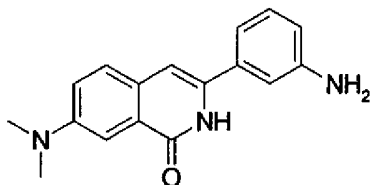
[0264] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3. 08(6H, s), 3. 38(3H, s), 6. 66(1H, s), 6. 97(1H, ddd, J=0. 7, 2. 3, 8. 3Hz), 7. 03−7. 21(6H, m), 7. 28−7. 37(3H, m), 7. 48(1H, d, J=8. 9Hz), 7. 57(1H, d, J=2. 6Hz), 8. 68(1H, brs)

ESI(LC−MS positive mode)m/z 370(M+H)。

[0265] [実施例49]

3−(3−アミノフェニル)−7−ジメチルアミノ−2H−イソキノリン−1−オン

[0266] [化59]



[0267] 実施例10で得られた3−(3−クロロフェニル)−7−ジメチルアミノ−2H−イソキノリン−1−オン 29. 8mg(0. 10mmol)、2−(ジシクロヘキシルホスフィノ)ジフェニル 3. 5

mg (0.010mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム 2.3mg (0.0025 mmol) 及び1Mリチウムビス(トリメチルシリル)アミドTHF溶液0.6mLの混合物を加熱還流下1昼夜攪拌した。反応液を室温まで放冷し、これに1N塩酸を加え、5分間攪拌した後に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え塩化メチレンで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧下溶媒留去することにより得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール=50:1-30:1)で精製することにより、3-(3-アミノフェニル)-7-ジメチルアミノ-2H-イソキノリン-1-オン 22.3mg (80%)を黄色固体として得た。

[0268] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 3.04 (6H, s), 6.76 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.14 (2H, brs), 7.20-7.28 (2H, m), 7.32-7.43 (4H, m), 7.68 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 9.48 (1H, brs)

ESI(LC-MS positive mode) m/z 280 (M+H)。

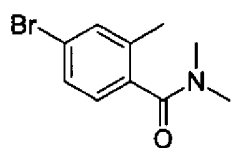
[0269] [実施例50]

6-ジメチルアミノ-3-フェニル-2H-イソキノリン-1-オンの合成

工程A

4-ブロモ-2, N, N-トリメチルベンズアミドの調製

[0270] [化60]



[0271] 4-ブロモ-2-メチル安息香酸1.075g (5.0mmol)の塩化メチレン10mL懸濁液に、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩1.054g (5.5 mmol)、DMAP61.1mg (0.5mmol)と2.0MジメチルアミンTHF溶液2.75mL (5.5mmol)を氷冷下にて加え、室温下1昼夜攪拌した。反応溶液に水と酢酸エチルを加え、有機層を分離した。有機層を1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。有機層を濃縮後得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:3-1:2)で

精製することにより、4-ブromo-2, N, N-トリメチルベンズアミド 980mg(81%)を無色油状物質として得た。

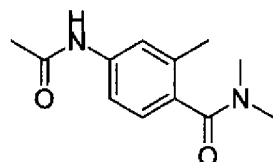
[0272] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2. 27(3H, s), 2. 83(3H, s), 3. 18(3H, s), 7. 05(1H, d, $J=7. 9\text{Hz}$), 7. 33-7. 39(2H, m)

ESI(LC-MS positive mode)m/z 242(M+H)。

[0273] 工程B

4-アセチルアミノ-2, N, N-トリメチルベンズアミドの調製

[0274] [化61]



[0275] 工程Aで得られた4-ブromo-2, N, N-トリメチルベンズアミド 694mg(2. 87mmol)の1, 4-ジオキサン溶液2. 9mLに、アセトアミド203. 2mg(3. 44mmol)、9, 9-ジメチル-4, 5-ビス(ジフェニルホスフィノ)キサンテン 24. 9mg(0. 043mmol)、炭酸セシウム1. 40g(4. 30mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム13. 1mg(0. 0143mmol)を加え、100°Cにて1昼夜攪拌した。反応終了後不溶物を濾去し、濾液を濃縮することによって得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール=40:1-25:1)で精製することにより、4-アセチルアミノ-2, N, N-トリメチルベンズアミド 580. 3mg(92%)を淡黄色粘性油状物質として得た。

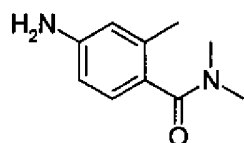
[0276] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2. 17(3H, s), 2. 25(3H, s), 2. 83(3H, s), 3. 12(3H, s), 7. 08(1H, d, $J=8. 1\text{Hz}$), 7. 24-7. 31(2H, m), 7. 57(1H, brs)

ESI(LC-MS positive mode)m/z 221(M+H)。

[0277] 工程C

4-アミノ-2, N, N-トリメチルベンズアミドの調製

[0278] [化62]



[0279] 工程Bで得られた4-アセチルアミノ-2, N, N-トリメチルベンズアミド 155.5mg (0.706mmol)のエタノール溶液5mLに、1N塩酸5mLを加え、100°Cにて11時間攪拌した。反応溶液を濃縮し得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、これを酢酸エチルにて抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムにて乾燥した後、濃縮することにより、4-アミノ-2, N, N-トリメチルベンズアミド 95.7mg (76%)を無色固体として得た。

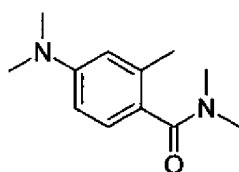
[0280] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.21 (3H, s), 2.86 (3H, brs), 3.10 (3H, brs), 3.70 (2H, brs), 6.47–6.52 (2H, m), 6.96 (1H, d, $J=6.8\text{Hz}$)

ESI(LC-MS positive mode) m/z 179 (M+H)。

[0281] 工程D

4-ジメチルアミノ-2, N, N-トリメチルベンズアミドの調製

[0282] [化63]



[0283] 工程Cで得られた4-アミノ-2, N, N-トリメチルベンズアミド 41.9mg (0.235mmol)のメタノール溶液に、37%ホルマリン水溶液0.15mLと10%パラジウム炭素10mgを加え、水素雰囲気下室温にて1昼夜攪拌した。不溶物を濾去し濾液を濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:2-2:3)で精製することにより、4-ジメチルアミノ-2, N, N-トリメチルベンズアミド 40.3mg (83%)を無色油状物質として得た。

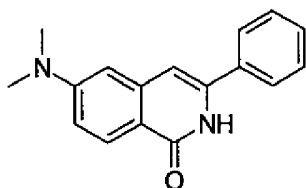
[0284] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.26 (3H, s), 2.89 (3H, brs), 2.9

6 (6H, s), 3.10 (3H, brs), 6.45–6.57 (2H, m), 7.05 (1H, d, J=8.1 Hz)
ESI(LC-MS positive mode) m/z 207 (M+H).

[0285] 工程E

6-ジメチルアミノ-3-フェニル-2H-イソキノリン-1-オンの調製

[0286] [化64]



[0287] 工程Dで得られた4-ジメチルアミノ-2, N, N-トリメチルベンズアミドのTHF溶液2 mLに1.47M t-ブチルリチウムペンタン溶液0.27 mL (0.391 mmol) を-78°Cにて加え、そのまま30分攪拌した。これにベンズニトリル0.040 mL (0.391 mmol) を加え、-78°Cで1時間、室温に昇温して2時間攪拌した。水を加えさらに1時間攪拌した後、反応液を酢酸エチルで抽出した。その抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮した。得られた残渣を塩化メチレンに溶解し、溶液に酢酸エチルを加え、減圧下塩化メチレンを留去することにより生じた固体を濾取することにより、6-ジメチルアミノ-3-フェニル-2H-イソキノリン-1-オン 31.2 mg (61%) を無色固体として得た。

[0288] $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.11 (6H, s), 6.62–6.65 (2H, m), 6.91 (1H, dd, J=2.7, 8.9 Hz), 7.40–7.54 (3H, m), 7.62–7.67 (2H, m), 8.24 (1H, d, J=8.9 Hz), 8.79 (1H, brs)

ESI(LC-MS positive mode) m/z 265 (M+H).

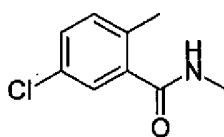
[0289] [実施例51]

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

工程A

5-クロロ-2, N-ジメチルベンズアミド

[0290] [化65]



[0291] 5-クロロ-2-メチル安息香酸25.0g(147mmol)に塩化チオニル42.8mL(586mmol)を加え加熱還流下1.5時間攪拌した後、過剰の塩化チオニルを減圧下留去した。残った残渣を塩化メチレン140mLに溶解し、氷冷下にて40%メチルアミン水溶液34.2mL(440mmol)を滴下後0℃にて1昼夜攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:3-3:2)で精製し、5-クロロ-2, N-ジメチルベンズアミド 24.2g(90%)を無色固体として得た。

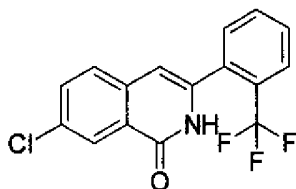
[0292] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.40(3H, s), 2.99(3H, d, $J=4.6$ Hz), 5.77(1H, brs), 7.15(1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.27(1H, dd, $J=2.3, 8.3$ Hz), 7.33(1H, d, $J=2.3$ Hz)

ESI(LC-MS positive mode) m/z 184(M+H)。

[0293] 工程B

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

[0294] [化66]



[0295] 1.8MリチウムジイソプロピルアミドTHF溶液 45.3mL(81.6mmol)をTHF68mLで希釈し、これに工程Aで調製した5-クロロ-2, N-ジメチルベンズアミド 5.0g(27.2mmol)のTHF溶液28mLを-78℃にて滴下した。これにさらに2-トリフルオロメチルベンズニトリル 4.65g(27.2mmol)のTHF溶液28mLを加え、-78℃に

て2.5時間攪拌した。反応液を室温まで昇温し飽和塩化アンモニウム水溶液を加えたのち酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮して生じた固体をろ取することにより7-クロロ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン 6.87g(78%)を無色固体として得た。

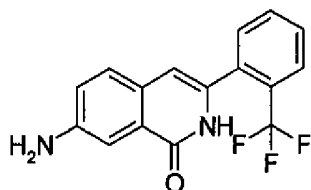
[0296] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6.49(1H, s), 7.33–7.72(5H, m), 7.81–7.84(1H, d, $J=7.26\text{Hz}$), 8.32–8.33(1H, d, $J=1.65\text{Hz}$), 9.18(1H, brs)

ESI(LC-MS positive mode) m/z 324(M+H)。

[0297] 工程C

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

[0298] [化67]



[0299] 工程Bで調製した7-クロロ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン 2.50g(7.72mmol)、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)ビフェニル 64.9mg(0.185mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム 70.7mg(0.0772mmol)の混合物に1Mリチウムビス(トリメチルシリル)アミドTHF溶液21mL(21mmol)を加え、加熱還流下1昼夜攪拌した。反応溶液を室温まで放冷し、1N塩酸63mLを加え5分間攪拌した後、5N水酸化ナトリウム水溶液8mLで中和し、塩化メチレンで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮することによって得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=3:1-6:1)で精製することにより、7-アミノ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン 2.14g(91%)を茶色固体として得た。

[0300] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 4.00(2H, brs), 6.43(1H, s), 7.0

7 (1H, dd, J=2.5, 8.3Hz), 7.40 (1H, d, J=8.3Hz), 7.50–7.69 (4H, m), 7.76–7.83 (1H, m), 8.63 (1H, brs)

ESI(LC-MS positive mode) m/z 305 (M+H)。

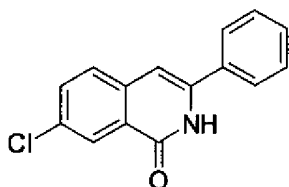
[0301] [実施例52]

7-アミノ-3-フェニル-2H-イソキノリン-1-オン

工程A

7-クロロ-3-フェニル-2H-イソキノリン-1-オン

[0302] [化68]



[0303] 実施例51工程Bと類似の方法により合成した。

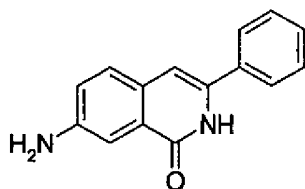
[0304] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6.74 (1H, s), 7.26–7.56 (4H, m), 7.61–7.66 (3H, m), 8.28 (1H, d, J=2.3Hz), 9.02 (1H, brs)

ESI(LC-MS positive mode) m/z 256 (M+H)。

[0305] 工程B

7-アミノ-3-フェニル-2H-イソキノリン-1-オン

[0306] [化69]



[0307] 工程Aで得られた7-クロロ-3-フェニル-2H-イソキノリン-1-オンを用い、実施例51工程Cと類似の方法により合成した。

[0308] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 5.57 (2H, brs), 6.75 (1H, s), 7.01 (1H, dd, J=2.7, 8.1Hz), 7.28–7.49 (5H, m), 7.73 (2H, d, J=8.

9Hz), 11. 10(1H, brs)

EI(positive mode)m/z 236(M+).

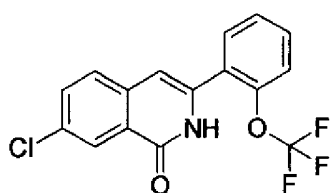
[0309] [実施例53]

7-アミノ-3-(2-トリフルオロメトキシフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン

工程A

7-クロロ-3-(2-トリフルオロメトキシフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン

[0310] [化70]



[0311] 実施例51工程Bと類似の方法により合成した。

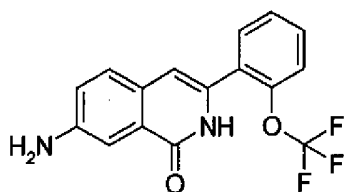
[0312] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 6. 72(1H, s), 7. 51-7. 56(2H, m), 7. 59-7. 70(2H, m), 7. 78(1H, s), 7. 79(1H, s), 8. 15(1H, s), 11. 81(1H, s)

ESI(LC-MS positive mode)m/z 340(M+H).

[0313] 工程B

7-アミノ-3-(2-トリフルオロメトキシフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン

[0314] [化71]



[0315] 工程Aで得られた7-クロロ-3-(2-トリフルオロメトキシフェニル)-2H-イソキノリン-1-オンを用い、実施例51工程Cと類似の方法により合成した。

[0316] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 4. 03(2H, brs), 6. 62(1H, s), 7. 07(1H, dd, $J=2. 5, 8. 4\text{Hz}$), 7. 35-7. 52(4H, m), 7. 58(1H, dd, $J=2. 0,$

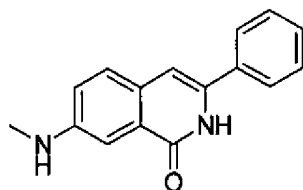
7. 3Hz), 7. 66 (1H, d, J=2. 3Hz), 8. 80 (1H, brs)

ESI(LC-MS positive mode)m/z 321 (M+H)。

[0317] [実施例54]

7-メチルアミノ-3-フェニル-2H-イソキノリン-1-オン

[0318] [化72]



[0319] 実施例52工程Bで得られた7-アミノ-3-フェニル-2H-イソキノリン-1-オン 65 mg (0. 275mmol) のメタノール溶液5mLに、37%ホルマリン水溶液22mgを加え、さらに10%パラジウム炭素30mgを加え、水素雰囲気下で4時間攪拌した。37%ホルマリン水溶液をさらに88mg追加し、一昼夜攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液を減圧下濃縮することによって得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール=49:1) で精製することにより、7-メチルアミノ-3-フェニル-2H-イソキノリン-1-オン 3mg (4%) を無色固体として得た。

[0320] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2. 97 (3H, s), 4. 08 (1H, brs), 6. 71 (1H, s), 7. 01 (1H, dd, J=2. 7, 8. 6Hz), 7. 37-7. 52 (5H, m), 7. 61 (2H, d, J=8. 6Hz), 8. 87 (1H, brs)

EI(positive mode)m/z 250 (M+)。

[実施例B-1]

[試験例1]

[細胞増殖阻害活性の測定]

本発明の化合物群の代表例に関して、細胞増殖阻害活性を測定した。

[0321] 癌細胞増殖阻害活性は、株式会社同仁化学研究所製 Cell Counting Kit-8を用いて測定した。American Type Culture Collection (米国バージニア州) より入手したヒト大腸癌細胞株HCT116を96穴培養プレートの1ウェルにつき、2000個ずつまき込み

、所定の濃度の化合物を添加後4日間37°C、5%CO₂環境下で培養した。培養4日目にCell Counting Kit-8の溶液を添加し、キット添付のプロトコールに準じて吸光度(測定波長450nm、参照波長615nm)を測定し、50%増殖阻害濃度(IC50)を算出した。結果を表2に示す。

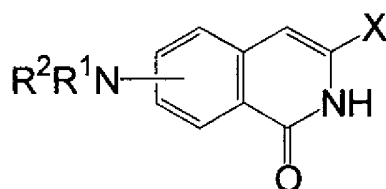
[0322] [表2]

化合物番号	細胞増殖阻害活性(HCT116)IC50(μM)
9	0.013
28	0.0089
6	0.015
7	0.001
8	0.0035
32	0.0011
33	0.0091
34	0.012

請求の範囲

[1] 式(1):

[化1]



(1)

[式中、 $-NR^1R^2$ は、イソキノロン環の6位または7位に結合し；

R^1 および R^2 は、独立に、水素原子および C_{1-8} アルキル基から選択され；

X は、フェニル基またはヘテロアリール基であり；ここで当該フェニル基およびヘテロアリール基は、A群から選択される1またはそれ以上の置換基により置換されていてもよく；

A群は、 C_{1-8} アルキル基(当該アルキル基は、ハロゲン原子、アリール基、ヘテロアリール基、 $-OR^{11}$ および $-NR^{12}R^{13}$ から選択される1またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい)、 C_{2-7} アルケニル基(当該 C_{2-7} アルケニル基は、ハロゲン原子、 C_{1-8} アルキル基、アリール C_{1-6} アルキル基、アリール基およびヘテロアリール基から選択される1またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい)、 C_{2-7} アルキニル基(当該 C_{2-7} アルキニル基は、ハロゲン原子、 C_{1-8} アルキル基、アリール C_{1-6} アルキル基、アリール基、ヘテロアリール基および $-SiR^{15}R^{16}R^{17}$ から選択される1またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい)、ハロゲン原子、水酸基、アリール基、ヘテロアリール基、シアノ基、アミノ基(当該アミノ基は、 $-OR^{11}$ または $-NR^{12}R^{13}$ で置換されていてもよい C_{1-8} アルキル基、アリール基、アリール C_{1-6} アルキル基およびヘテロアリール基から選択される1または2の置換基により窒素原子上を置換されていてもよい)、 $-S(O)_nR^{14}$ (ここで n は0-2の整数を示す)、 C_{1-6} アルコキシ基(当該アルコキシ基は、アリール基、ヘテロアリール基、 $-OR^{11}$ 、 $-NR^{12}R^{13}$ およびハロゲン原子から選択される1またはそれ以上の基により置換されていてもよい)、アリールオキシ基、ヘテロア

リールオキシ基、B群から選択される1またはそれ以上の基により置換されていてもよい4〜7員ヘテロ環基およびC₁₋₆アルキレンジオキシ基からなり;ここで、

R¹¹、R¹²、R¹³およびR¹⁴は、独立に、水素原子、C₁₋₈アルキル基(当該アルキル基は、ハロゲン原子、水酸基、C₁₋₆アルコキシ基、アミノ基、C₁₋₆アルキルアミノ基、ジC₁₋₆アルキルアミノ基、アリーール基およびヘテロアリーール基から選択される1またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい)、アリーール基およびヘテロアリーール基から選択され;または、R¹²およびR¹³は結合する窒素と一緒に、少なくとも1個の窒素原子を含む4〜7員ヘテロ環を形成していてもよく;

R¹⁵、R¹⁶およびR¹⁷は、独立に、C₁₋₈アルキル基およびアリーール基から選択され; B群は、ハロゲン原子、アリーール基、ヘテロアリーール基、アリーールオキシ基、ヘテロアリーールオキシ基、アミノ基(当該アミノ基は、C₁₋₈アルキル基、ヒドロキシC₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルキルアミノC₁₋₆アルキル基およびジC₁₋₆アルキルアミノC₁₋₆アルキル基、アリーール基、アリーールC₁₋₆アルキル基およびヘテロアリーール基から選択される1または2の置換基により窒素原子上を置換されていてもよい)、水酸基、C₁₋₆アルコキシ基(当該アルコキシ基は、ハロゲン原子、水酸基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルキルアミノ基およびジC₁₋₆アルキルアミノ基から選択される1またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい)、C₁₋₈アルキル基(当該アルキル基は、ハロゲン原子、水酸基、C₁₋₆アルコキシ基、アミノ基、アリーール基、ヘテロアリーール基、C₁₋₆アルキルアミノ基およびジC₁₋₆アルキルアミノ基から選択される1またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい)からなる]

で表される化合物またはそのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容されうる塩。

- [2] 基-NR¹R²がイソキノロン環7位に結合する、請求項1に記載の化合物またはそのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容されうる塩。
- [3] 基-NR¹R²が、ジC₁₋₈アルキルアミノ基またはC₁₋₈アルキルアミノ基である、請求項1または2に記載の化合物またはそのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容されうる塩。
- [4] 基-NR¹R²が、ジC₁₋₈アルキルアミノ基である、請求項1〜3のいずれか1項に記載の化合物またはそのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容されうる塩。

- [5] 基-NR¹R²が、ジメチルアミノ基である、請求項1〜4のいずれか1項に記載の化合物またはそのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容されうる塩。
- [6] Xが、A群から選択される1またはそれ以上の置換基により置換されていてもよいフェニル基である、請求項1〜5のいずれか1項に記載の化合物またはそのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容されうる塩。
- [7] A群が、1またはそれ以上のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₈ アルキル基、C₁₋₆ アルキルチオ基、ジC₁₋₆ アルキルアミノ基、4〜7員ヘテロ環基、C₂₋₇ アルケニル基、C₂₋₇ アルキニル基、C₁₋₆ アルコキシ基(当該アルコキシ基は1またはそれ以上のハロゲン原子で置換されていてもよい)および水酸基からなる、請求項1〜6のいずれか1項に記載の化合物またはそのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容されうる塩。
- [8] A群が、水素原子、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、メチルチオ基、メトキシ基、クロロ基、ビニル基、エチニル基、ジメチルアミノ基、モルホリニル基、ピペリジニル基、又はピロリジニル基からなる、請求項1〜7のいずれか1項に記載の化合物またはそのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容されうる塩。
- [9] 請求項1〜8のいずれか1項に記載の化合物またはそのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容されうる塩を有効成分とする医薬組成物。
- [10] 請求項1〜8のいずれか1項に記載の化合物またはそのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容されうる塩を有効成分とする悪性腫瘍の治療剤および予防剤。
- [11] 悪性腫瘍が固形癌である請求項10に記載の治療剤および予防剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/001787

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int.Cl ⁷ C07D217/24, A61K31/472, 31/4725, 31/5377, 31/695, A61P35/00, 43/00, C07D401/04, 405/04, 405/10, 409/04		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl ⁷ C07D217/24, A61K31/472, 31/4725, 31/5377, 31/695, A61P35/00, 43/00, C07D401/04, 405/04, 405/10, 409/04		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2005 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2005 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2005		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAPLUS/REGISTRY (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 4942163 A (E.I. DU PONT DE NEMOURS AND CO.), 17 July, 1990 (17.07.90), Claims 6, 36; table 7 (Family: none)	1-11
Y	CHO, W.J. et al., Synthesis and biological evaluation of 3-arylisoquinolines as antitumor agents, Bioorg.Med.Chem.Lett., 1998, Vol.8, No.1, p.41-6, page 43, table I, pages 44, Fig. I, Sansho	1-11
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 07 April, 2005 (07.04.05)		Date of mailing of the international search report 24 May, 2005 (24.05.05)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.⁷ C07D217/24, A61K31/472, 31/4725, 31/5377, 31/695, A61P35/00, 43/00, C07D401/04, 405/04, 405/10, 409/04

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.⁷ C07D217/24, A61K31/472, 31/4725, 31/5377, 31/695, A61P35/00, 43/00, C07D401/04, 405/04, 405/10, 409/04

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報 1922-1996年
 日本国公開実用新案公報 1971-2005年
 日本国実用新案登録公報 1996-2005年
 日本国登録実用新案公報 1994-2005年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS/REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	US 4942163 A (E. I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY), 1990.07.17 Claim6, 36, TABLE1, 7 参照 (ファミリーなし)	1-11
Y	CHO, W. J. et al, Synthesis and biological evaluation of 3-arylisquinolines as antitumor agents, Bioorg. Med. Chem. Lett., 1998, Vol.8, No.1, p.41-6 第43頁 TableI、第44頁 FigureI 参照	1-11

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
- 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
- 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
- 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
- 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
- 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
- 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
- 「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日
07.04.2005

国際調査報告の発送日
24.5.2005

国際調査機関の名称及びあて先
 日本国特許庁 (ISA/JP)
 郵便番号100-8915
 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)
 安川 聡
 電話番号 03-3581-1101 内線 3452