(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7566776号
(P7566776)

(45)発行日　令和6年10月15日(2024.10.15)

(24)登録日　令和6年10月4日(2024.10.4)

(51)国際特許分類

C07D 401/04 (2006.01)	C07D	401/04		CSP
C07D 403/04 (2006.01)	C07D	403/04		
C07D 401/14 (2006.01)	C07D	401/14		
C07D 471/04 (2006.01)	C07D	471/04	113	
C07D 417/14 (2006.01)	C07D	471/04	116	

請求項の数　36　（全289頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2021-561703(P2021-561703)
(86)(22)出願日　令和2年4月16日(2020.4.16)
(65)公表番号　特表2022-530203(P2022-530203A)
(43)公表日　令和4年6月28日(2022.6.28)
(86)国際出願番号　PCT/IB2020/053601
(87)国際公開番号　WO2020/212897
(87)国際公開日　令和2年10月22日(2020.10.22)
審査請求日　令和5年4月14日(2023.4.14)
(31)優先権主張番号　62/835,113
(32)優先日　平成31年4月17日(2019.4.17)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73)特許権者　509087759
ヤンセン バイオテツク，インコーポレーテツド
アメリカ合衆国ペンシルベニア州１９０４４ホーシヤム・リツジビユードライブ８００／８５０
(74)代理人　100092783
弁理士　小林 浩
(74)代理人　100095360
弁理士　片山 英二
(74)代理人　100120134
弁理士　大森 規雄
(74)代理人　100093676
弁理士　小林 純子
(74)代理人　100194423

最終頁に続く

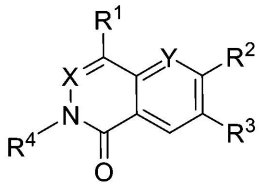
(54)【発明の名称】　ジヒドロオロト酸デヒドロゲナーゼ阻害剤

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

式（Ｉ）：

【化１】



(I)

の構造を有し、式中、

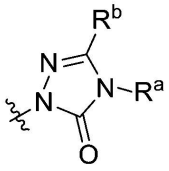
Ｘは、ＣＨ又はＮであり、

Ｙは、ＣＨ又はＮであり、

R^1は、$C_{1\sim6}$アルキル；ＯＨ又はOCH_3で置換されている$C_{1\sim6}$アルキル；$C_{2\sim6}$アルケニル；$C_{1\sim6}$ハロアルキル；ＯＨ又はOCH_3で置換されている$C_{1\sim6}$ハロアルキル；$C_{2\sim6}$ハロアルケニル；Ｎ（CH_3）$_2$；$C_{3\sim6}$シクロアルキル；$C_{1\sim6}$アルキルで置換されている$C_{3\sim6}$シクロアルキル；及びフェニルからなる群から選択され；

R^2は、

【化２】



であり、式中、

R^aは、$C_{1～6}$アルキル、$C_{1～6}$ハロアルキル、及び$C_{3～6}$シクロアルキルからなる群から選択され、

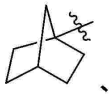
R^bは、$C_{1～6}$アルキル、又は、ＯＨ、ハロ、ＣＮ、$OC_{1～6}$アルキル、$OC_{1～6}$ハロアルキル、及び$OC_{3～6}$シクロアルキルからなる群から選択されるメンバーで置換されている$C_{1～6}$アルキルであり、

R^3は、Ｈ、ハロ、CH_3及びOCH_3からなる群から選択され、

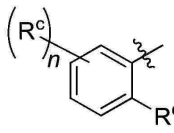
R^4は、

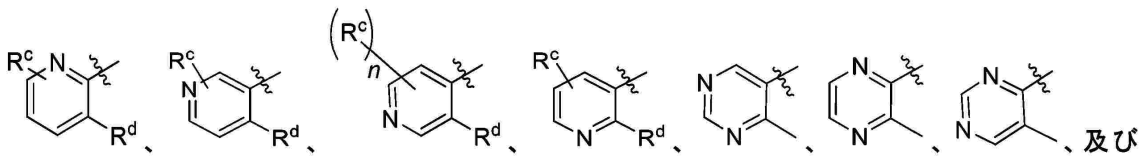
（ｅ）$C_{1～6}$アルキル；１つ又は２つのOCH_3で置換されている$C_{1～6}$アルキル；$C_{3～6}$シクロアルキル；CH_3又はOCH_3で置換されている$C_{3～6}$シクロアルキル；CH_2－$C_{3～6}$シクロアルキル；及び

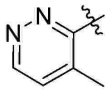
【化３】

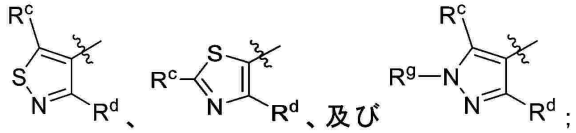


、

(f)  ;

(g)  、及び

 ;並びに

(h)  ;

からなる群から選択され、

式中、

各R^cは、独立して、Ｈ；ハロ；$C_{1～6}$アルキル；ＯＨ、OCH_3、SCH_3、及びOCF_3からなる群から選択されるメンバーで置換されている$C_{1～6}$アルキル；$C_{1～6}$ハロアルキル；ＯＨ及びOCH_3からなる群から選択されるメンバーで置換されている$C_{1～6}$ハロアルキル；NO_2；ＯＨ；Ｏ－CH_2CH_2OH；及び$OC_{1～6}$アルキルからなる群から選択され、

R^dは、Ｈ；ハロ；$C_{1～6}$アルキル；ＯＨ、OCH_3、SCH_3、及びOCF_3からなる群から選択されるメンバーで置換されている$C_{1～6}$アルキル；$C_{1～6}$ハロアルキル；ＯＨ及びOCH_3からなる群から選択されるメンバーで置換されている$C_{1～6}$ハロアルキル；ＣＮ；及び$OC_{1～6}$アルキルからなる群から選択され、

Ｒ^{g}は、Ｈ；Ｃ$_{1～6}$アルキル；ＯＨ、ＯＣＨ$_{3}$、ＳＣＨ$_{3}$、及びＯＣＦ$_{3}$からなる群から選択されるメンバーで置換されているＣ$_{1～6}$アルキル；Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル；並びにＯＨ及びＯＣＨ$_{3}$からなる群から選択されるメンバーで置換されているＣ$_{1～6}$ハロアルキルからなる群から選択され、かつ

ｎが１又は２である、化合物；

又はその医薬的に許容される塩、同位体、Ｎ－オキシド、溶媒和物、若しくは立体異性体。

【請求項２】

ＸがＣＨである、請求項１に記載の化合物；又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、同位体変異体、若しくはＮ－オキシド。

【請求項３】

ＸがＮである、請求項１に記載の化合物；又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、同位体変異体、若しくはＮ－オキシド。

【請求項４】

ＹがＮである、請求項１～３のいずれか一項に記載の化合物；又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、同位体変異体、若しくはＮ－オキシド。

【請求項５】

ＹがＣＨである、請求項１～３のいずれか一項に記載の化合物；又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、同位体変異体、若しくはＮ－オキシド。

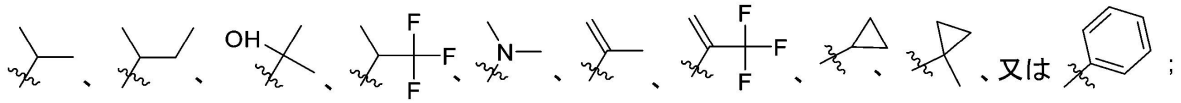
【請求項６】

Ｒ^{1}が、Ｃ$_{1～4}$アルキル；ＯＨ若しくはＯＣＨ$_{3}$で置換されているＣ$_{1～4}$アルキル；Ｃ$_{2～4}$アルケニル；Ｃ$_{1～4}$ハロアルキル；ＯＨ若しくはＯＣＨ$_{3}$で置換されているＣ$_{1～4}$ハロアルキル；Ｃ$_{2～4}$ハロアルケニル、Ｎ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$；シクロプロピル；Ｃ$_{1～4}$アルキルで置換されているシクロプロピル；又はフェニルである、請求項１～５のいずれか一項に記載の化合物；又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、同位体変異体、若しくはＮ－オキシド。

【請求項７】

Ｒ^{1}が、ＣＨ$_{3}$、ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、

【化４】

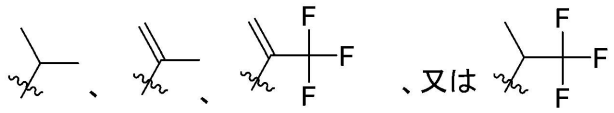


である、請求項１～５のいずれか一項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、同位体変異体、若しくはＮ－オキシド。

【請求項８】

Ｒ^{1}が、

【化５】

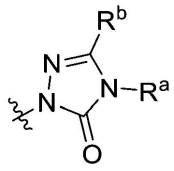


である、請求項１～５のいずれか一項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、同位体変異体、若しくはＮ－オキシド。

【請求項９】

Ｒ^{2}が、

【化６】



であり；

式中、

R^bは、ＯＨ、ハロ、ＣＮ、$OC_{1\sim4}$アルキル、$OC_{1\sim4}$ハロアルキル、又は$OC_{3\sim6}$シクロアルキルで置換されている$C_{1\sim4}$アルキルであり、

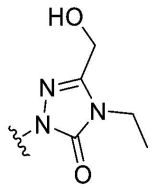
R^aは、$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{1\sim4}$ハロアルキル、又はC_{3-6}シクロアルキルである、請求項１～８のいずれか一項に記載の化合物、

又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、同位体変異体、若しくはＮ－オキシド。

【請求項１０】

R^2が、

【化７】



である、請求項１～８のいずれか一項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、同位体変異体、若しくはＮ－オキシド。

【請求項１１】

R^3が、Ｈである、請求項１～１０のいずれか一項に記載の化合物；又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、同位体変異体、若しくはＮ－オキシド。

【請求項１２】

R^3が、Ｆである、請求項１～１０のいずれか一項に記載の化合物；又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、同位体変異体、若しくはＮ－オキシド。

【請求項１３】

R^3が、CH_3である、請求項１～１０のいずれか一項に記載の化合物；又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、同位体変異体、若しくはＮ－オキシド。

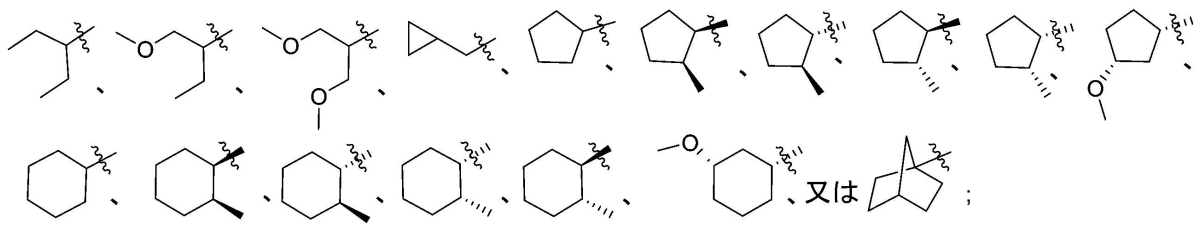
【請求項１４】

R^3が、OCH_3である、請求項１～１０のいずれか一項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、同位体変異体、若しくはＮ－オキシド。

【請求項１５】

R^4が、

【化８】

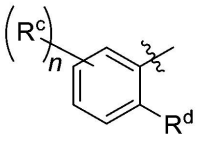


、又は

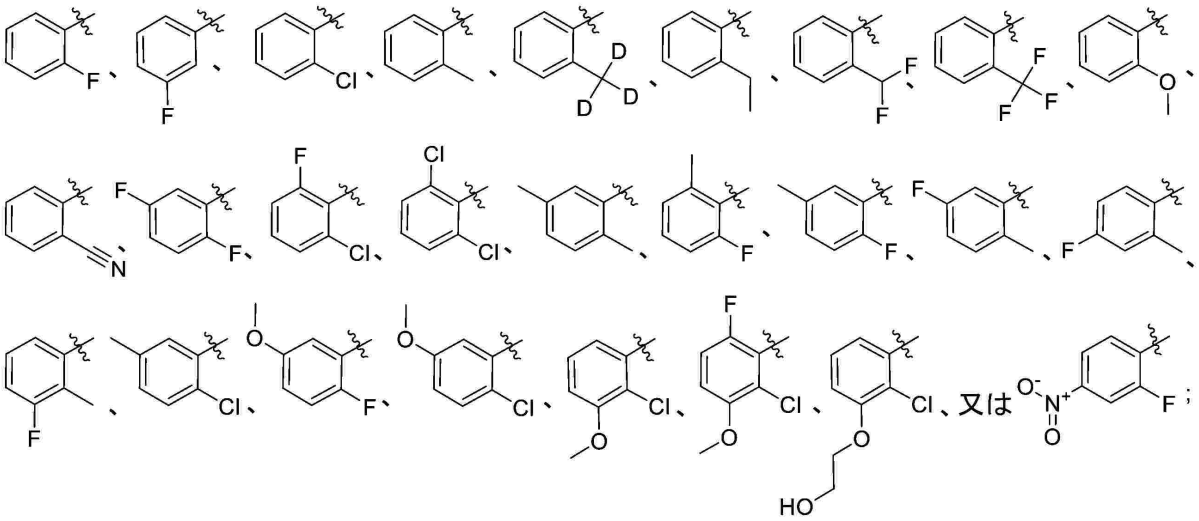
；

である、請求項１～１４のいずれか一項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、同位体変異体、若しくはＮ－オキシド。

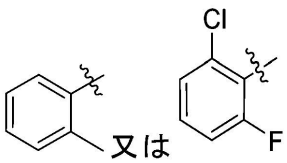
【請求項１６】
Ｒ^{4}が、
【化９】



であり；
式中、
各Ｒ^{c}は、独立して、Ｈ、ハロ、Ｃ$_{1～4}$アルキル、Ｃ$_{1～4}$ハロアルキル、ＮＯ$_{2}$、Ｏ－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＯＨ、及びＯＣ$_{1～4}$アルキルからなる群から選択され、
Ｒ^{d}は、Ｈ、ハロ、Ｃ$_{1～4}$アルキル、ＣＮ、及びＯＣ$_{1～6}$アルキルからなる群から選択され、かつ、
ｎが１又は２である、請求項１～１４のいずれか一項に記載の化合物；
又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、同位体変異体、若しくはＮ－オキシド。
【請求項１７】
Ｒ^{4}が、
【化１０】

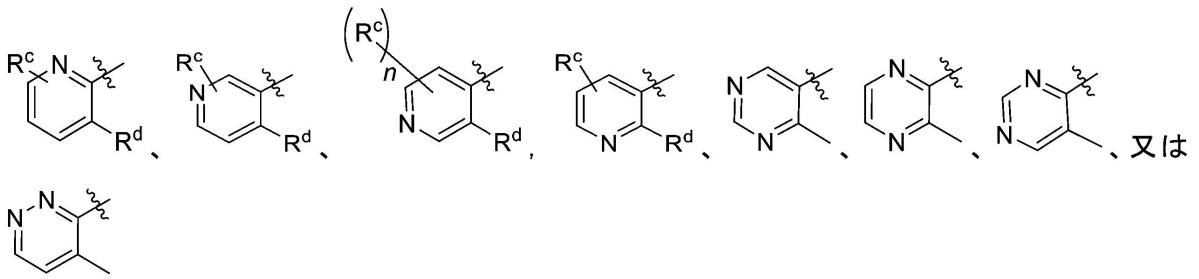


である、請求項１～１４のいずれか一項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、同位体変異体、若しくはＮ－オキシド。
【請求項１８】
Ｒ^{4}が、
【化１１】



である、請求項１～１４のいずれか一項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、同位体変異体、若しくはＮ－オキシド。
【請求項１９】
Ｒ^{4}が、

【化１２】



であり、

式中、

各Ｒ^{c}は、独立して、Ｈ、ハロ、Ｃ$_{1～4}$アルキル、Ｃ$_{1～4}$ハロアルキル、ＯＣ$_{1～4}$アルキル、及びＯＨからなる群から選択され、

Ｒ^{d}は、ハロ、Ｃ$_{1～4}$アルキル、及びＯＣ$_{1～4}$アルキルからなる群から選択され、かつ、

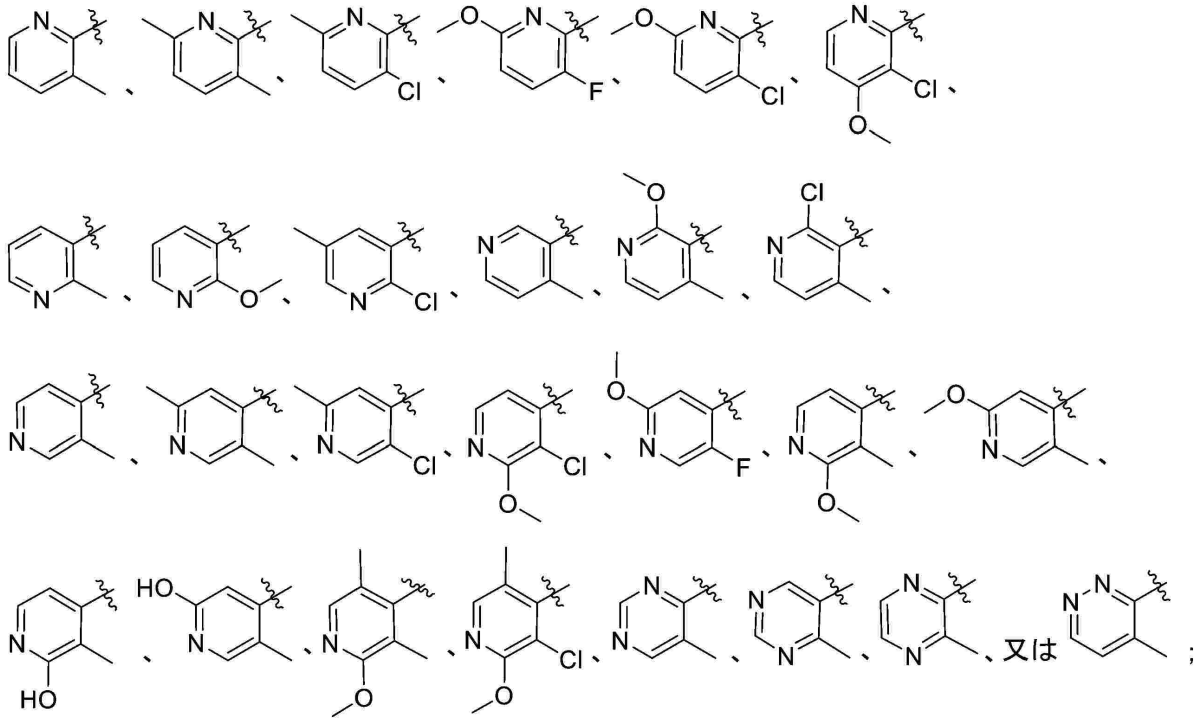
ｎが１又は２である、請求項１～１４のいずれか一項に記載の化合物；

又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、同位体変異体、若しくはＮ－オキシド。

【請求項２０】

Ｒ^{4}が、

【化１３】



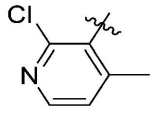
である、請求項１～１４のいずれか一項に記載の化合物；

又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、同位体変異体、若しくはＮ－オキシド。

【請求項２１】

Ｒ^{4}が、

【化１４】

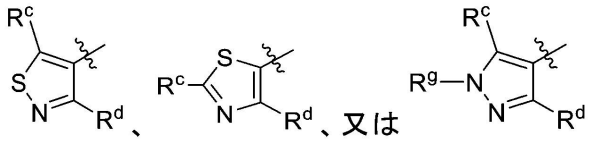


である、請求項１～１４のいずれか一項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、同位体変異体、若しくはＮ－オキシド。

【請求項２２】

Ｒ^{4}が、

【化１５】



であり、

式中、

Ｒ^{c}は、Ｈ又はハロであり、

Ｒ^{d}は、Ｃ$_{1～4}$アルキルであり、かつ、

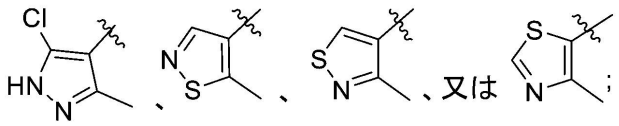
ＲgはＨである、請求項１～１４のいずれか一項に記載の化合物、

又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、同位体変異体、若しくはＮ－オキシド。

【請求項２３】

Ｒ^{4}が、

【化１６】



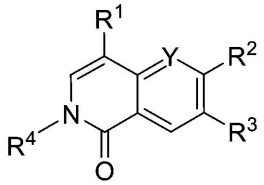
である、請求項１～１４のいずれか一項に記載の化合物；

又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、同位体変異体、若しくはＮ－オキシド。

【請求項２４】

式（ＩＡ）

【化１７】



(IA)

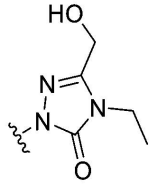
の構造を有し、式中、

Ｙは、ＣＨ又はＮであり、

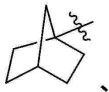
Ｒ^{1}は、Ｃ$_{1～6}$アルキル；ＯＨ又はＯＣＨ$_{3}$で置換されているＣ$_{1～6}$アルキル；Ｃ$_{2～6}$アルケニル；Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル；ＯＨ又はＯＣＨ$_{3}$で置換されているＣ$_{1～6}$ハロアルキル；Ｃ$_{2～6}$ハロアルケニル；Ｎ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$；Ｃ$_{3～6}$シクロアルキル；Ｃ$_{1～6}$アルキルで置換されているＣ$_{3～6}$シクロアルキル；及びフェニルからなる群から選択され；

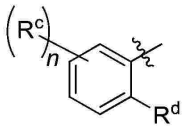
Ｒ^{2}は、

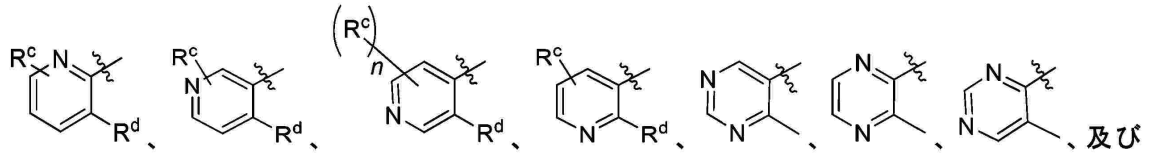
【化１８】

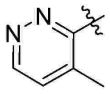


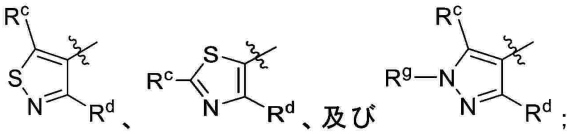
であり、
R^3は、H、ハロ、CH_3及びOCH_3からなる群から選択され、
R^4は、
（ｅ）$C_{1\sim6}$アルキル；１つ又は２つのOCH_3で置換されている$C_{1\sim6}$アルキル；$C_{3\sim6}$シクロアルキル；CH_3又はOCH_3で置換されている$C_{3\sim6}$シクロアルキル；$CH_2-C_{3\sim6}$シクロアルキル；及び
【化１９】


、


(f)


(g)


；並びに


(h)

からなる群から選択され、式中、
各R^cは、独立して、H；ハロ；$C_{1\sim6}$アルキル；OH、OCH_3、SCH_3、及びOCF_3からなる群から選択されるメンバーで置換されている$C_{1\sim6}$アルキル；$C_{1\sim6}$ハロアルキル；OH及びOCH_3からなる群から選択されるメンバーで置換されている$C_{1\sim6}$ハロアルキル；NO_2；OH；$O-CH_2CH_2OH$；及び$OC_{1\sim6}$アルキルからなる群から選択され、
R^dは、H；ハロ；$C_{1\sim6}$アルキル；OH、OCH_3、SCH_3、及びOCF_3からなる群から選択されるメンバーで置換されている$C_{1\sim6}$アルキル；$C_{1\sim6}$ハロアルキル；OH及びOCH_3からなる群から選択されるメンバーで置換されている$C_{1\sim6}$ハロアルキル；CN；及び$OC_{1\sim6}$アルキルからなる群から選択され、
R^gは、H；$C_{1\sim6}$アルキル；OH、OCH_3、SCH_3、及びOCF_3からなる群から選択されるメンバーで置換されている$C_{1\sim6}$アルキル；$C_{1\sim6}$ハロアルキル；並びにOH及びOCH_3からなる群から選択されるメンバーで置換されている$C_{1\sim6}$ハロアルキルからなる群から選択され、かつ
ｎが１又は２である、請求項１の化合物；
又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、同位体変異体、若しくはＮ－オキシド。
【請求項２５】
式（ＩＢ）

【化２０】

(IB)

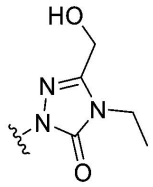
の構造を有し、式中、

Ｙは、ＣＨ又はＮであり、

Ｒ^{1}は、Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル及びＣ$_{2～6}$アルケニルからなる群から選択され、

Ｒ^{2}は、

【化２１】

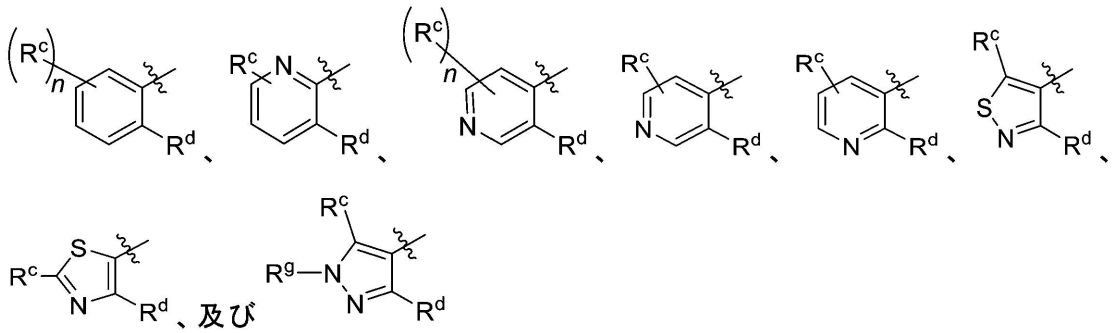


であり、

Ｒ^{3}は、Ｈ、ハロ、及びＣＨ$_{3}$からなる群から選択され、

Ｒ^{4}は、

【化２２】



からなる群から選択され、

式中、

Ｒ^{c}は、Ｈ；ハロ；Ｃ$_{1～6}$アルキル；ＯＨ、ＯＣＨ$_{3}$、ＳＣＨ$_{3}$、及びＯＣＦ$_{3}$からなる群から選択されるメンバーで置換されているＣ$_{1～6}$アルキル；Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル；ＯＨ及びＯＣＨ$_{3}$からなる群から選択されるメンバーで置換されているＣ$_{1～6}$ハロアルキル；並びにＮＯ$_{2}$からなる群から選択され、

Ｒ^{d}は、Ｈ；ハロ；Ｃ$_{1～6}$アルキル；ＯＨ、ＯＣＨ$_{3}$、ＳＣＨ$_{3}$、及びＯＣＦ$_{3}$からなる群から選択されるメンバーで置換されているＣ$_{1～6}$アルキル；Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル；ＯＨ及びＯＣＨ$_{3}$からなる群から選択されるメンバーで置換されているＣ$_{1～6}$ハロアルキル；ＣＮ；及びＯＣ$_{1～6}$アルキルからなる群から選択され、

Ｒ^{g}は、Ｈ；Ｃ$_{1～6}$アルキル；ＯＨ、ＯＣＨ$_{3}$、ＳＣＨ$_{3}$、及びＯＣＦ$_{3}$からなる群から選択されるメンバーで置換されているＣ$_{1～6}$アルキル；Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル；並びにＯＨ及びＯＣＨ$_{3}$からなる群から選択されるメンバーで置換されているＣ$_{1～6}$ハロアルキルからなる群から選択され、かつ、

ｎが１である、請求項１に記載の化合物、

又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、同位体変異体、若しくはＮ－

オキシド。
【請求項２６】
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（３－フルオロフェニル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（３－フルオロフェニル）－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（３－フルオロフェニル）－４－フェニルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－（３，３，３－トリフルオロプロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２，６－ジクロロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－（１－メチルシクロプロピル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２，６－ジクロロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－４－シクロプロピル－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）－２－（２－（トリフルオロメチル）フェニル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－１－オキソ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－２（１Ｈ）－イル）ベンゾニトリル；
２－（２－クロロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）－２－（ｏ－トリル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（２－フルオロ－４－ニトロフェニル）

－４－ヨードイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２－クロロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－イソプロピルフタラジン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（３－フルオロフェニル）－４－イソプロピルフタラジン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－イソプロピルフタラジン－１（２Ｈ）－オン；
４－エチル－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（３－フルオロフェニル）フタラジン－１（２Ｈ）－オン；
４－エチル－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（ｏ－トリル）フタラジン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（ｏ－トリル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２－クロロ－４－メチルピリジン－３－イル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－（１－メチルシクロプロピル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（３－フルオロフェニル）－４－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
４－（ジメチルアミノ）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（ｏ－トリル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）フタラジン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－７－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－６－フルオロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）フタラジン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－メトキシ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）フタラジン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－７－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－６－メトキシ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）フタラジン－１（２Ｈ）－オン；
２－（５－クロロ－３－メチル－１Ｈ－ピラゾル－４－イル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－８－（プロパ－１－エン－２－イル）－６－（ｏ－トリル）－１，６－ナフチリジン－５（６Ｈ）－オン；
２－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ

－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－８－メチル－６－（ｏ－トリル）ピリド［２，３－ｄ］ピリダジン－５（６Ｈ）－オン；
２－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－８－イソプロピル－６－（ｏ－トリル）ピリド［２，３－ｄ］ピリダジン－５（６Ｈ）－オン；
６－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－２－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－８－（プロパ－１－エン－２－イル）－１，６－ナフチリジン－５（６Ｈ）－オン；
６－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－２－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－８－イソプロピル－１，６－ナフチリジン－５（６Ｈ）－オン；
（Ｓ）－２－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－６－（ｏ－トリル）－８－（１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－１，６－ナフチリジン－５（６Ｈ）－オン；
（Ｒ）－２－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－６－（ｏ－トリル）－８－（１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－１，６－ナフチリジン－５（６Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（４－メチルチアゾール－５－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－８－イソプロピル－６－（ｏ－トリル）－１，６－ナフチリジン－５（６Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（２－フルオロ－５－メチルフェニル）－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（２－フルオロ－５－メチルフェニル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２－クロロ－５－メチルフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（２－フルオロ－５－メトキシフェニル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２－クロロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）－２－（ｏ－トリル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２－クロロ－５－メトキシフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
ラセミ体－４－（ｓｅｃ－ブチル）－２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１

，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（３－クロロ－６－メトキシピリジン－２－イル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（２－メトキシ－４－メチルピリジン－３－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２－クロロ－６－フルオロ－３－メトキシフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（ｏ－トリル）フタラジン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルフタラジン－１（２Ｈ）－オン；
ラセミ体－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（ｏ－トリル）－４－（１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）フタラジン－１（２Ｈ）－オン；
（Ｓ＊）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（ｏ－トリル）－４－（１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）フタラジン－１（２Ｈ）－オン；
（Ｒ＊）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（ｏ－トリル）－４－（１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）フタラジン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－（１－メチルシクロプロピル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（２－メトキシ－４－メチルピリジン－３－イル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（５－クロロ－３－メチル－１Ｈ－ピラゾル－４－イル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（３－クロロ－２－メトキシ－５－メチルピリジン－４－イル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（３－クロロ－２－メトキシ－５－メチルピリジン－４－イル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノ

リン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（２－フルオロ－５－メチルフェニル）－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（４－フルオロ－２－メチルフェニル）－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２－クロロ－３－（２－ヒドロキシエトキシ）フェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（２－フルオロフェニル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（５－フルオロ－２－メチルフェニル）－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２，５－ジフルオロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（２－フルオロ－６－メチルフェニル）－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２－クロロ－３－メトキシフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（２－メトキシ－３，５－ジメチルピリジン－４－イル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２，５－ジフルオロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（２－フルオロ－６－メチルフェニル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（３－フルオロ－２－メチルフェニル）－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２，５－ジメチルフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（４－フルオロ－２－メチルフェニル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（２－フルオロフェニル）－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（２

－メトキシ－３，５－ジメチルピリジン－４－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－メチル－４－（プロパ－１－エン－２－イル）－２－（ｏ－トリル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２－クロロ－６－フルオロ－３－メトキシフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（ｏ－トリル）－４－（３，３，３－トリフルオロプロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（５－フルオロ－２－メチルフェニル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（２－メトキシフェニル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２－クロロ－５－メチルピリジン－３－イル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（５－フルオロ－２－メトキシピリジン－４－イル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（３－フルオロ－２－メチルフェニル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２，５－ジメチルフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
ラセミ体－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（ｏ－トリル）－４－（１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（２－エチルフェニル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（２－メトキシピリジン－３－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（５－フルオロ－２－メトキシピリジン－４－イル）－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２－クロロ－５－メチルピリジン－３－イル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（２－（メチル－ｄ３）フェニル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；

６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（４－メチルピリジン－５－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（２－メトキシフェニル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（３－フルオロ－６－メトキシピリジン－２－イル）－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（３－メチルピラジン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２－クロロ－５－メチルピリジン－３－イル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－６－（２－フルオロ－５－メチルフェニル）－８－イソプロピル－１，６－ナフチリジン－５（６Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ４－イソプロピル－２－（４－メチルピリダジン－３－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
（Ｓ）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（ｏ－トリル）－４－（１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
（Ｒ）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（ｏ－トリル）－４－（１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（２－（トリフルオロメチル）フェニル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（５－メチルピリジン－４－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２－（ジフルオロメチル）フェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（３－クロロ－２－メトキシピリジン－４－イル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－シクロヘキシル－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（３－クロロ－６－メチルピリジン－２－イル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－シクロペンチル－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；

２－（３－クロロ－４－メトキシピリジン－２－イル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－メチルシクロヘキシル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（１，３－ジメトキシプロパン－２－イル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（２－メトキシ－５－メチルピリジン－４－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－メチルシクロヘキシル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（シクロプロピルメチル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（１－メトキシブタン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２－クロロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（３－メチルピリジン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
ラセミ体－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（（シス）－３－メトキシシクロペンチル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（（１Ｒ＊，２Ｒ＊）－２－メチルシクロヘキシル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（（１Ｓ＊，２Ｓ＊）－２－メチルシクロヘキシル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（ペンタン－３－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（（１Ｒ＊，２Ｒ＊）－２－メチルシクロペンチル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（（１Ｓ＊，２Ｓ＊）－２－メチルシクロペンチル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（（１Ｒ＊，２Ｓ＊）－２－メチルシクロペンチル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（（

１Ｓ＊，２Ｒ＊）－２－メチルシクロペンチル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
ラセミ体－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（（シス）－３－メトキシシクロヘキシル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（２－メトキシ－３－メチルピリジン－４－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－８－イソプロピル－６－（２－メトキシフェニル）－１，６－ナフチリジン－５（６Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（３－メチルイソチアゾール－４－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（５－メチルイソチアゾール－４－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－８－イソプロピル－６－（２－（トリフルオロメチル）フェニル）－１，６－ナフチリジン－５（６Ｈ）－オン；
２－（３，６－ジメチルピリジン－２－イル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２，５－ジメチルピリジン－４－イル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（４－メチルピリジン－３－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（３－メチルピリジン－４－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（２－メチルピリジン－３－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（２－ヒドロキシ－５－メチルピリジン－４－イル）－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（２－（ジフルオロメチル）フェニル）－２－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－８－イソプロピル－１，６－ナフチリジン－５（６Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（２－ヒドロキシ－３－メチルピリジン－４－イル）－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；及び
２－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－８－イソプロピル－６－（ｏ－D_3－トリル）－１，６－ナフチリジン－５（６Ｈ）－オン；
からなる群から選択される化合物；

又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、同位体変異体、若しくはＮ－オキシド。

【請求項２７】

２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；

６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（ｏ－トリル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；

２－（２－クロロ－４－メチルピリジン－３－イル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；

２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－（１－メチルシクロプロピル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；

２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）フタラジン－１（２Ｈ）－オン；

２－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－８－イソプロピル－６－（ｏ－トリル）－１，６－ナフチリジン－５（６Ｈ）－オン；

６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（ｏ－トリル）フタラジン－１（２Ｈ）－オン；

２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルフタラジン－１（２Ｈ）－オン；

６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（２－（メチル－ｄ３）フェニル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；

（Ｒ）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（ｏ－トリル）－４－（１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；

６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（２－（トリフルオロメチル）フェニル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；

２－（２－（ジフルオロメチル）フェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；

からなる群から選択される化合物；

又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、同位体変異体、若しくはＮ－オキシド。

【請求項２８】

（Ａ）請求項１～２７のいずれか一項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、同位体変異体、若しくはＮ－オキシドと、（Ｂ）少なくとも１つの医薬的に許容される賦形剤と、を含む、医薬組成物。

【請求項２９】

６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（３－フルオロフェニル）－４－（プロ

パ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（３－フルオロフェニル）－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（３－フルオロフェニル）－４－フェニルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－（３，３，３－トリフルオロプロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２，６－ジクロロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－（１－メチルシクロプロピル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２，６－ジクロロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－４－シクロプロピル－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）－２－（２－（トリフルオロメチル）フェニル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－１－オキソ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－２（１Ｈ）－イル）ベンゾニトリル；
２－（２－クロロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）－２－（ｏ－トリル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（２－フルオロ－４－ニトロフェニル）－４－ヨードイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２－クロロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－イソプロピルフタラジン－１（２Ｈ）－オン；

６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（３－フルオロフェニル）－４－イソプロピルフタラジン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－イソプロピルフタラジン－１（２Ｈ）－オン；
４－エチル－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（３－フルオロフェニル）フタラジン－１（２Ｈ）－オン；
４－エチル－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（ｏ－トリル）フタラジン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（ｏ－トリル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２－クロロ－４－メチルピリジン－３－イル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－（１－メチルシクロプロピル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（３－フルオロフェニル）－４－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
４－（ジメチルアミノ）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（ｏ－トリル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）フタラジン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－７－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－６－フルオロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）フタラジン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－メトキシ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）フタラジン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－７－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－６－メトキシ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）フタラジン－１（２Ｈ）－オン；
２－（５－クロロ－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－８－（プロパ－１－エン－２－イル）－６－（ｏ－トリル）－１，６－ナフチリジン－５（６Ｈ）－オン；
２－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－８－メチル－６－（ｏ－トリル）ピリド［２，３－ｄ］ピリダジン－５（６Ｈ）－オン；
２－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－８－イソプロピル－６－（ｏ

－トリル）ピリド［２，３－ｄ］ピリダジン－５（６Ｈ）－オン；
６－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－２－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－８－（プロパ－１－エン－２－イル）－１，６－ナフチリジン－５（６Ｈ）－オン；
６－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－２－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－８－イソプロピル－１，６－ナフチリジン－５（６Ｈ）－オン；
（Ｓ）－２－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－６－（ｏ－トリル）－８－（１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－１，６－ナフチリジン－５（６Ｈ）－オン；
（Ｒ）－２－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－６－（ｏ－トリル）－８－（１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－１，６－ナフチリジン－５（６Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（４－メチルチアゾール－５－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－８－イソプロピル－６－（ｏ－トリル）－１，６－ナフチリジン－５（６Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（２－フルオロ－５－メチルフェニル）－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（２－フルオロ－５－メチルフェニル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２－クロロ－５－メチルフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２－クロロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）－２－（ｏ－トリル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２－クロロ－５－メトキシフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
ラセミ体－４－（ｓｅｃ－ブチル）－２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（３－クロロ－６－メトキシピリジン－２－イル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；

６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（２－メトキシ－４－メチルピリジン－３－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２－クロロ－６－フルオロ－３－メトキシフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（ｏ－トリル）フタラジン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルフタラジン－１（２Ｈ）－オン；
ラセミ体－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（ｏ－トリル）－４－（１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）フタラジン－１（２Ｈ）－オン；
（Ｓ＊）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（ｏ－トリル）－４－（１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）フタラジン－１（２Ｈ）－オン；
（Ｒ＊）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（ｏ－トリル）－４－（１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）フタラジン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－（１－メチルシクロプロピル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（２－メトキシ－４－メチルピリジン－３－イル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（５－クロロ－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（３－クロロ－２－メトキシ－５－メチルピリジン－４－イル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（３－クロロ－２－メトキシ－５－メチルピリジン－４－イル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（２－フルオロ－５－メチルフェニル）－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；

６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（４－フルオロ－２－メチルフェニル）－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２－クロロ－３－（２－ヒドロキシエトキシ）フェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（２－フルオロフェニル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（５－フルオロ－２－メチルフェニル）－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２，５－ジフルオロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（２－フルオロ－６－メチルフェニル）－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２－クロロ－３－メトキシフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（２－メトキシ－３，５－ジメチルピリジン－４－イル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２，５－ジフルオロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（２－フルオロ－６－メチルフェニル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（３－フルオロ－２－メチルフェニル）－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２，５－ジメチルフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（４－フルオロ－２－メチルフェニル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（２－フルオロフェニル）－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（２－メトキシ－３，５－ジメチルピリジン－４－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－メチル－４－（プロパ－１－エン－２－イル）－２－（ｏ－トリル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；

２－（２－クロロ－６－フルオロ－３－メトキシフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（ｏ－トリル）－４－（３，３，３－トリフルオロプロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（５－フルオロ－２－メチルフェニル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（２－メトキシフェニル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２－クロロ－５－メチルピリジン－３－イル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（５－フルオロ－２－メトキシピリジン－４－イル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（３－フルオロ－２－メチルフェニル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２，５－ジメチルフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
ラセミ体－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（ｏ－トリル）－４－（１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（２－エチルフェニル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（２－メトキシピリジン－３－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（５－フルオロ－２－メトキシピリジン－４－イル）－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２－クロロ－５－メチルピリジン－３－イル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（２－（メチル－ｄ３）フェニル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（４－メチルピリジン－５－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ

－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（２－メトキシフェニル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（３－フルオロ－６－メトキシピリジン－２－イル）－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（３－メチルピラジン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２－クロロ－５－メチルピリジン－３－イル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－６－（２－フルオロ－５－メチルフェニル）－８－イソプロピル－１，６－ナフチリジン－５（６Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ４－イソプロピル－２－（４－メチルピリダジン－３－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
（Ｓ）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（ｏ－トリル）－４－（１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
（Ｒ）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（ｏ－トリル）－４－（１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（２－（トリフルオロメチル）フェニル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（５－メチルピリジン－４－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２－（ジフルオロメチル）フェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（３－クロロ－２－メトキシピリジン－４－イル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－シクロヘキシル－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（３－クロロ－６－メチルピリジン－２－イル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－シクロペンチル－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（３－クロロ－４－メトキシピリジン－２－イル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ

－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－メチルシクロヘキシル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（１，３－ジメトキシプロパン－２－イル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（２－メトキシ－５－メチルピリジン－４－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－メチルシクロヘキシル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（シクロプロピルメチル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（１－メトキシブタン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２－クロロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（３－メチルピリジン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
ラセミ体－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（（シス）－３－メトキシシクロペンチル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（（１Ｒ＊，２Ｒ＊）－２－メチルシクロヘキシル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（（１Ｓ＊，２Ｓ＊）－２－メチルシクロヘキシル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（ペンタン－３－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（（１Ｒ＊，２Ｒ＊）－２－メチルシクロペンチル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（（１Ｓ＊，２Ｓ＊）－２－メチルシクロペンチル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（（１Ｒ＊，２Ｓ＊）－２－メチルシクロペンチル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（（１Ｓ＊，２Ｒ＊）－２－メチルシクロペンチル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
ラセミ体－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（（シス）－３－メトキシシクロヘキシル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；

２－（ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（２－メトキシ－３－メチルピリジン－４－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－８－イソプロピル－６－（２－メトキシフェニル）－１，６－ナフチリジン－５（６Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（３－メチルイソチアゾール－４－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（５－メチルイソチアゾール－４－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－８－イソプロピル－６－（２－（トリフルオロメチル）フェニル）－１，６－ナフチリジン－５（６Ｈ）－オン；
２－（３，６－ジメチルピリジン－２－イル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２，５－ジメチルピリジン－４－イル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（４－メチルピリジン－３－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（３－メチルピリジン－４－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（２－メチルピリジン－３－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（２－ヒドロキシ－５－メチルピリジン－４－イル）－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（２－（ジフルオロメチル）フェニル）－２－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－８－イソプロピル－１，６－ナフチリジン－５（６Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（２－ヒドロキシ－３－メチルピリジン－４－イル）－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；及び
２－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－８－イソプロピル－６－（ｏ－D_3－トリル）－１，６－ナフチリジン－５（６Ｈ）－オン；
からなる群から選択される有効量の、化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、同位体変異体、若しくはＮ－オキシドと、少なくとも１つの医薬的に許容される賦形剤と、を含む、医薬組成物。

【請求項３０】

請求項１～２７のいずれか一項に記載の少なくとも１つの化合物、又はその医薬的に許容

される塩、溶媒和物、立体異性体、同位体変種、若しくはＮ－オキシドを含む医薬組成物であって、前記医薬組成物は、疾患、障害、若しくは医学的病状に罹患しているか、又は疾患、障害、若しくは医学的病状と診断された対象を治療する方法であって、前記少なくとも１つの化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、同位体変種、若しくはＮ－オキシドを対象に投与することによって、前記対象におけるジヒドロオロト酸オキシゲナーゼ酵素活性を阻害又は変化させることを含む、方法において使用されるためのものである、医薬組成物。

【請求項３１】

前記疾患、障害、又は病状が、炎症性障害及び自己免疫障害からなる群から選択される、請求項３０に記載の医薬組成物。

【請求項３２】

前記疾患、障害、又は病状が、癌である、請求項３０に記載の医薬組成物。

【請求項３３】

前記疾患、障害、又は病状が、リンパ腫、白血病、癌腫、及び肉腫からなる群から選択される、請求項３０に記載の医薬組成物。

【請求項３４】

前記疾患、障害、又は病状が、急性リンパ芽球性白血病、急性骨髄性白血病、（急性）Ｔ細胞白血病、急性リンパ芽球性白血病、急性リンパ性白血病、急性単球性白血病、急性前骨髄球性白血病、二表現型Ｂ骨髄単球性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性骨髄単球性白血病、大型顆粒リンパ性白血病、形質細胞白血病、及び急性骨髄性白血病に発展し得る骨髄異形成症候群からなる群から選択される、請求項３０に記載の医薬組成物。

【請求項３５】

前記疾患、障害、又は病状が、急性骨髄性白血病である、請求項３０に記載の医薬組成物。

【請求項３６】

前記少なくとも１つの化合物が、

６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（３－フルオロフェニル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；

６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（３－フルオロフェニル）－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；

２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；

６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（３－フルオロフェニル）－４－フェニルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；

２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；

２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－（３，３，３－トリフルオロプロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；

２－（２，６－ジクロロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－（１－メチルシクロプロピル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；

２－（２，６－ジクロロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－

５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－４－シクロプロピル－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）－２－（２－（トリフルオロメチル）フェニル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－１－オキソ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－２（１Ｈ）－イル）ベンゾニトリル；
２－（２－クロロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）－２－（ｏ－トリル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（２－フルオロ－４－ニトロフェニル）－４－ヨードイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２－クロロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－イソプロピルフタラジン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（３－フルオロフェニル）－４－イソプロピルフタラジン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－イソプロピルフタラジン－１（２Ｈ）－オン；
４－エチル－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（３－フルオロフェニル）フタラジン－１（２Ｈ）－オン；
４－エチル－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（ｏ－トリル）フタラジン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（ｏ－トリル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２－クロロ－４－メチルピリジン－３－イル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－（１－メチルシクロプロピル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；

６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（３－フルオロフェニル）－４－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
４－（ジメチルアミノ）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（ｏ－トリル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）フタラジン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－７－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－６－フルオロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）フタラジン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－メトキシ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）フタラジン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－７－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－６－メトキシ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）フタラジン－１（２Ｈ）－オン；
２－（５－クロロ－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－８－（プロパ－１－エン－２－イル）－６－（ｏ－トリル）－１，６－ナフチリジン－５（６Ｈ）－オン；
２－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－８－メチル－６－（ｏ－トリル）ピリド［２，３－ｄ］ピリダジン－５（６Ｈ）－オン；
２－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－８－イソプロピル－６－（ｏ－トリル）ピリド［２，３－ｄ］ピリダジン－５（６Ｈ）－オン；
６－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－２－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－８－（プロパ－１－エン－２－イル）－１，６－ナフチリジン－５（６Ｈ）－オン；
６－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－２－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－８－イソプロピル－１，６－ナフチリジン－５（６Ｈ）－オン；
（Ｓ）－２－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－６－（ｏ－トリル）－８－（１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－１，６－ナフチリジン－５（６Ｈ）－オン；
（Ｒ）－２－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－６－（ｏ－トリル）－８－（１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－１，６－ナフチリジン－５（６Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（４－メチルチアゾール－５－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－８－イソプロピル－６－（ｏ

－トリル）－１，６－ナフチリジン－５（６Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（２－フルオロ－５－メチルフェニル）－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（２－フルオロ－５－メチルフェニル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２－クロロ－５－メチルフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（２－フルオロ－５－メトキシフェニル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２－クロロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）－２－（ｏ－トリル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２－クロロ－５－メトキシフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
ラセミ体－４－（ｓｅｃ－ブチル）－２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（３－クロロ－６－メトキシピリジン－２－イル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（２－メトキシ－４－メチルピリジン－３－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２－クロロ－６－フルオロ－３－メトキシフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（ｏ－トリル）フタラジン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルフタラジン－１（２Ｈ）－オン；
ラセミ体－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（ｏ－トリル）－４－（１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）フタラジン－１（２Ｈ）－オン；
（Ｓ＊）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒ

ドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（ｏ－トリル）－４－（１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）フタラジン－１（２Ｈ）－オン；
（Ｒ＊）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（ｏ－トリル）－４－（１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）フタラジン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－（１－メチルシクロプロピル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（２－メトキシ－４－メチルピリジン－３－イル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（５－クロロ－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（３－クロロ－２－メトキシ－５－メチルピリジン－４－イル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（３－クロロ－２－メトキシ－５－メチルピリジン－４－イル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（２－フルオロ－５－メチルフェニル）－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（４－フルオロ－２－メチルフェニル）－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２－クロロ－３－（２－ヒドロキシエトキシ）フェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（２－フルオロフェニル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（５－フルオロ－２－メチルフェニル）－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２，５－ジフルオロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（２－フルオロ－６－メチルフェニル）－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２－クロロ－３－メトキシフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）

－７－フルオロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（２－メトキシ－３，５－ジメチルピリジン－４－イル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２，５－ジフルオロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（２－フルオロ－６－メチルフェニル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（３－フルオロ－２－メチルフェニル）－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２，５－ジメチルフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（４－フルオロ－２－メチルフェニル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（２－フルオロフェニル）－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（２－メトキシ－３，５－ジメチルピリジン－４－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－メチル－４－（プロパ－１－エン－２－イル）－２－（ｏ－トリル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２－クロロ－６－フルオロ－３－メトキシフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（ｏ－トリル）－４－（３，３，３－トリフルオロプロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（５－フルオロ－２－メチルフェニル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（２－メトキシフェニル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２－クロロ－５－メチルピリジン－３－イル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（５－フルオロ－２－メトキシピリジン－４－イル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；

６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（３－フルオロ－２－メチルフェニル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２，５－ジメチルフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
ラセミ体－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（ｏ－トリル）－４－（１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（２－エチルフェニル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（２－メトキシピリジン－３－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（５－フルオロ－２－メトキシピリジン－４－イル）－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２－クロロ－５－メチルピリジン－３－イル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（２－（メチル－ｄ３）フェニル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（４－メチルピリジン－５－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（２－メトキシフェニル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（３－フルオロ－６－メトキシピリジン－２－イル）－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（３－メチルピラジン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２－クロロ－５－メチルピリジン－３－イル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－６－（２－フルオロ－５－メチルフェニル）－８－イソプロピル－１，６－ナフチリジン－５（６Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ４－イソプロピル－２－（４－メチルピリダジン－３－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
（Ｓ）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（ｏ－トリル）－４－（１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；

（Ｒ）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（ｏ－トリル）－４－（１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（２－（トリフルオロメチル）フェニル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（５－メチルピリジン－４－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２－（ジフルオロメチル）フェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（３－クロロ－２－メトキシピリジン－４－イル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－シクロヘキシル－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（３－クロロ－６－メチルピリジン－２－イル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－シクロペンチル－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（３－クロロ－４－メトキシピリジン－２－イル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－メチルシクロヘキシル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（１，３－ジメトキシプロパン－２－イル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（２－メトキシ－５－メチルピリジン－４－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－メチルシクロヘキシル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（シクロプロピルメチル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（１－メトキシブタン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２－クロロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ

－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（３－メチルピリジン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
ラセミ体－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（（シス）－３－メトキシシクロペンチル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（（１Ｒ＊，２Ｒ＊）－２－メチルシクロヘキシル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（（１Ｓ＊，２Ｓ＊）－２－メチルシクロヘキシル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（ペンタン－３－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（（１Ｒ＊，２Ｒ＊）－２－メチルシクロペンチル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（（１Ｓ＊，２Ｓ＊）－２－メチルシクロペンチル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（（１Ｒ＊，２Ｓ＊）－２－メチルシクロペンチル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（（１Ｓ＊，２Ｒ＊）－２－メチルシクロペンチル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
ラセミ体－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（（シス）－３－メトキシシクロヘキシル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（２－メトキシ－３－メチルピリジン－４－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－８－イソプロピル－６－（２－メトキシフェニル）－１，６－ナフチリジン－５（６Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（３－メチルイソチアゾール－４－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（５－メチルイソチアゾール－４－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－８－イソプロピル－６－（２－（トリフルオロメチル）フェニル）－１，６－ナフチリジン－５（６Ｈ）－オン；
２－（３，６－ジメチルピリジン－２－イル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；

２－（２，５－ジメチルピリジン－４－イル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（４－メチルピリジン－３－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（３－メチルピリジン－４－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（２－メチルピリジン－３－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（２－ヒドロキシ－５－メチルピリジン－４－イル）－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（２－（ジフルオロメチル）フェニル）－２－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－８－イソプロピル－１，６－ナフチリジン－５（６Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（２－ヒドロキシ－３－メチルピリジン－４－イル）－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；及び
２－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－８－イソプロピル－６－（ｏ－D_3－トリル）－１，６－ナフチリジン－５（６Ｈ）－オン；
又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、同位体変異体、若しくはＮ－オキシドである、請求項３０～３５のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
（関連出願の相互参照）
本出願は、２０１９年４月１７日出願の米国特許仮出願第６２／８３５，１１３号に基づく優先権の利益を主張するものであり、その全容及びあらゆる目的について参照により本明細書に組み込まれる。
【０００２】
（発明の分野）
本発明は、ジヒドロオロト酸デヒドロゲナーゼ（ＤＨＯＤＨ）阻害剤である新規化合物に関する。これらの化合物は、ＤＨＯＤＨを阻害することに利点がある疾患、障害、又は病状の治療に有用であり得る。本発明はまた、このような化合物のうちの１つ以上を含む医薬組成物と、このような化合物及び組成物を調製するプロセスと、癌、並びに自己免疫及び炎症性疾患、症候群、及び障害を治療する方法のためのこのような化合物又は医薬組成物の使用とに関する。
【背景技術】
【０００３】
急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）は、正常造血幹細胞において生じる変異に起因する血液及び骨髄のクローン性疾患である。ＡＭＬは、多様な細胞遺伝学的、形態学的、及び免疫表現型の特徴を呈するという点で異種疾患であり、骨髄芽球として知られているクローン性異常骨髄前駆細胞の蓄積を特徴とする。これらの細胞は、正常な骨髄分化の崩壊、及び過剰な増殖を示し、その結果、造血細胞の形成が減少する。疾患の寛解は、標準的な導入化学療法を用いて達成することができるが、難治性及び再発性疾患は、白血病性幹細胞の残存に起因して課題のままである。したがって、ＡＭＬは、５年全生存率が３０％未満であ

る、米国において１年あたり２０，０００件超の新規症例を伴うアンメットメディカルニーズを表す（Ｓｔｅｉｎ ＥＴ ｅｔ ａｌ．，Ｈｅａｌｔｈ Ｑｕａｌ Ｌｉｆｅ Ｏｕｔｃｏｍｅｓ １６：１９３，２０１８）。

【０００４】

分化療法は、正常細胞では分化及び幹細胞自己再生の喪失が関連しているという知見に基づいて、ＡＭＬ治療に対する魅力的なアプローチであると考えられる。全ＡＭＬのうちの１０～１５％となる急性前骨髄球性白血病の全トランス型レチノイン酸による治療は、分化療法のためのパラダイムである。レチノイン酸は、ｔ（１５，１７）染色体転座によってコードされている前骨髄球性白血病タンパク質（ＰＭＬ）－レチノイン酸受容体－α（ＲＡＲ－α）融合タンパク質を標的とする。ＰＭＬ－ＲＡＲを標的とすると、融合タンパク質によって誘導される転写的に媒介される分化の遮断が特異的に解除され、単剤ＡＴＲＡによる早期臨床試験は、全ての治療を受けた患者において完全な血液学的寛解を示した（ＭｃＣｕｌｌｏｃｈ Ｄ ｅｔ ａｌ．Ｏｎｃｏ Ｔａｒｇｅｔｓ Ｔｈｅｒ ２０１７；１０：１５８５－１６０１；Ｎｏｗａｋ Ｄ ｅｔ ａｌ．Ｂｌｏｏｄ １１３：３６５５，２００９）。

【０００５】

分化療法は成功しているが、ＡＭＬ患者の小集団にのみ適用可能である。追加の分化誘導剤を同定することを目的とする研究が行われているが、成功は限定的である。近年、ホメオボックスタンパク質ＨｏｘＡ９を発現している初代マウス骨髄細胞の成熟の遮断を克服する低分子を同定することを目的とした表現型スクリーニングにおいて、潜在的により広範に適用可能な分化標的としてジヒドロオロト酸デヒドロゲナーゼ（ＤＨＯＤＨ）が浮上してきた。このタンパク質は、幹細胞の維持／分化のバランスをとることに関与する重要な転写因子であり、通常造血前駆細胞において発現し、分化の誘導時にダウンレギュレーションされ、ＡＭＬで広く過剰発現することが見出されている（Ｓｙｋｅｓ ｅｔ ａｌ．，Ｃｅｌｌ １６７：１７１，２０１６）。

【０００６】

ＤＨＯＤＨは、デノボピリミジン生合成経路における第４のステップであるジヒドロオロト酸のオロト酸への酸化を触媒する、ミトコンドリア内膜に位置するフラビンモノヌクレオチド（ＦＭＮ）フラボタンパク質である。ＤＨＯＤＨの阻害は、ヌクレオチド合成のための重要な前駆体であるピリミジン合成だけでなく、糖タンパク質及びリン脂質の生合成も減少させる（Ｒｅｉｓ ＲＡＧ ｅｔ ａｌ．，Ａｒｃｈｉｖｅｓ Ｂｉｏｃｈｅｍ Ｂｉｏｐｈｙｓｉｃｓ ６３２：１７５，２０１７；Ｖｙａｓ ＶＫ ｅｔ ａｌ．，Ｍｉｎｉ Ｒｅｖ Ｍｅｄ Ｃｈｅｍ １１：１０３９，２０１１）。ＤＨＯＤＨは、それぞれ関節リウマチ及び多発性硬化症についてＦＤＡに承認されている低分子ＤＨＯＤＨ阻害剤レフルノミド及びテリフルノミドによる自己免疫疾患の治療について検証されている標的である（Ｌｏｌｌｉ ＭＬ ｅｔ ａｌ．，Ｒｅｃｅｎｔ ｐａｔｅｎｔｓ ｏｎ Ａｎｔｉ－Ｃａｎｃｅｒ Ｄｒｕｇ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ １３：８６，２０１８）。

【０００７】

分化マーカーＣＤ１１ｂ及びＣＤ１４のアップレギュレーションによって証明されるように、ＤＨＯＤＨ阻害がインビトロにおいてＡＭＬ分化を駆動し、その結果、用量依存性抗白血病効果が得られ、白血病幹細胞が減少し、インビボにおける生存時間が延長されることを示すＳｙｋｅｓらによる最初の所見以来、低分子ＤＨＯＤＨ阻害剤が、付随する細胞周期停止、ＣＤ１１ｂ及びＣＤ１４のアップレギュレーション、及びアポトーシスの誘導を伴うＡＭＬ細胞に対する抗増殖活性を媒介することを示す追加の証拠が得られている（Ｗｕ Ｄ ｅｔ ａｌ．Ｈａｅｍａｔｏｌｏｇｉｃａ １０３：１４７２，２０１８；Ｓａｉｎａｓ Ｓ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｍｅｄ Ｃｈｅｍ ６１：６０３４，２０１８；Ｃａｏ Ｌ ｅｔ ａｌ．，Ｍｏｌ Ｃａｎｃｅｒ Ｔｈｅｒ，Ｏｃｔｏｂｅｒ ２３ｒｄ Ｅｐｕｂ ａｈｅａｄ ｏｆ ｐｒｉｎｔ）。更に、インビトロ及びインビボモデルにおける前臨床固形腫瘍は、ＤＨＯＤＨ阻害の有効性を示し、ＤＨＯＤＨは、ＰＴＥＮ及びＫＲＡＳ変異体固形腫瘍における合成致死性として同定された（Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ ａｎｄ Ｔｈ

ｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ，Ｅｐｕｂ Ｏｃｔｏｂｅｒ １９ｔｈ，２０１８；Ｍａｔｈｕｒ Ｄ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ ７：１，２０１７；Ｃｅｌｌ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｂｉｏｌｏｇｙ ２５：１，２０１８）。

【発明の概要】

【０００８】

したがって、癌並びに／又は炎症及び免疫疾患に罹患している患者に治療効果を提供するＤＨＯＤＨ阻害剤に対する必要性が依然として存在する。

【０００９】

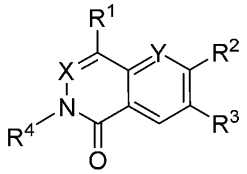
本発明の実施形態は、化合物、当該化合物を含有する医薬組成物、当該化合物を作製及び精製する方法、ＤＨＯＤＨ酵素活性の阻害剤として当該化合物を使用する方法、並びに自己免疫若しくは炎症性障害などの疾患、障害、若しくは病状、又は癌などの疾患に罹患しているか又は診断された対象の治療において当該化合物を使用する方法に関する。本発明のＤＨＯＤＨ阻害剤は、癌及び／又は免疫疾患に罹患している患者に治療上の効果を提供し得る。

【００１０】

本発明の実施形態は、式（Ｉ）の化合物であって：

【００１１】

【化１】



(I)

式中、

Ｘは、ＣＨ又はＮであり、

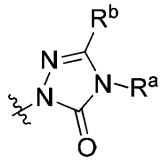
Ｙは、ＣＨ又はＮであり、

R^1は、$C_{1\sim6}$アルキル；ＯＨ又はOCH_3で置換されている$C_{1\sim6}$アルキル；$C_{2\sim6}$アルケニル；$C_{1\sim6}$ハロアルキル；ＯＨ又はOCH_3で置換されている$C_{1\sim6}$ハロアルキル；$C_{2\sim6}$ハロアルケニル；Ｎ（CH_3）$_2$；$C_{3\sim6}$シクロアルキル；$C_{1\sim6}$アルキルで置換されている$C_{3\sim6}$シクロアルキル；及びフェニルからなる群から選択され；

R^2は、

【００１２】

【化２】



であり、式中、

R^aは、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{1\sim6}$ハロアルキル、及び$C_{3\sim6}$シクロアルキルからなる群から選択され、

R^bは、$C_{1\sim6}$アルキル、又は、ＯＨ、ハロ、ＣＮ、$OC_{1\sim6}$アルキル、$OC_{1\sim6}$ハロアルキル、及び$OC_{3\sim6}$シクロアルキルからなる群から選択されるメンバーで置換されている$C_{1\sim6}$アルキルであり、

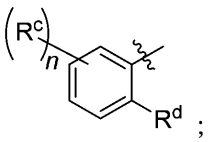
R^3は、Ｈ、ハロ、CH_3及びOCH_3からなる群から選択され、

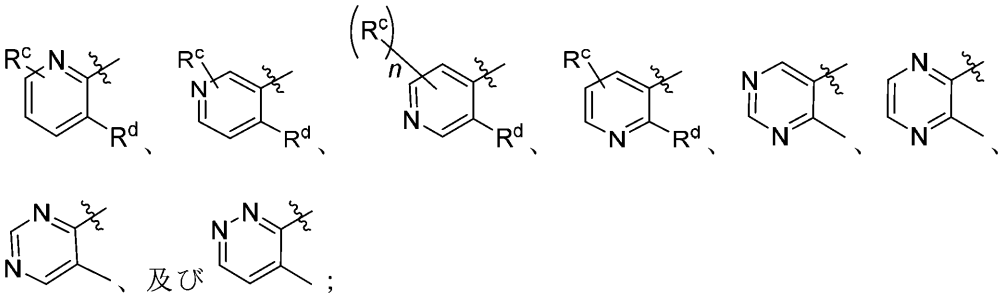
R^4は、

（ａ）$C_{1\sim6}$アルキル；１つ又は２つのOCH_3で置換されている$C_{1\sim6}$アルキル；$C_{3\sim6}$シクロアルキル；CH_3又はOCH_3で置換されている$C_{3\sim6}$シクロアルキル；

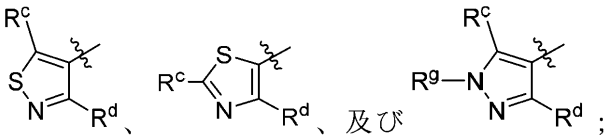
ＣＨ$_2$－Ｃ$_{3～6}$シクロアルキル；及び
【００１３】
【化３】

、

（ｂ）
【００１４】
【化４】

；

（ｃ）
【００１５】
【化５】

、及び

；

並びに
（ｄ）
【００１６】
【化６】

、及び

；

からなる群から選択され、
式中、
各Ｒ^{c}は、独立して、Ｈ；ハロ；Ｃ$_{1～6}$アルキル；ＯＨ、ＯＣＨ$_3$、ＳＣＨ$_3$、及びＯＣＦ$_3$からなる群から選択されるメンバーで置換されているＣ$_{1～6}$アルキル；Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル；ＯＨ及びＯＣＨ$_3$からなる群から選択されるメンバーで置換されているＣ$_{1～6}$ハロアルキル；ＮＯ$_2$；ＯＨ；Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＨ；及びＯＣ$_{1～6}$アルキルからなる群から選択され、
Ｒ^{d}は、Ｈ；ハロ；Ｃ$_{1～6}$アルキル；ＯＨ、ＯＣＨ$_3$、ＳＣＨ$_3$、及びＯＣＦ$_3$からなる群から選択されるメンバーで置換されているＣ$_{1～6}$アルキル；Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル；ＯＨ及びＯＣＨ$_3$からなる群から選択されるメンバーで置換されているＣ$_{1～6}$ハロアルキル；ＣＮ；及びＯＣ$_{1～6}$アルキルからなる群から選択され、
Ｒ^{g}は、Ｈ；Ｃ$_{1～6}$アルキル；ＯＨ、ＯＣＨ$_3$、ＳＣＨ$_3$、及びＯＣＦ$_3$からなる群から選択されるメンバーで置換されているＣ$_{1～6}$アルキル；Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル；並びにＯＨ及びＯＣＨ$_3$からなる群から選択されるメンバーで置換されているＣ$_{1～6}$ハロアルキ

ルからなる群から選択され、かつ、
ｎが１又は２である、化合物、
又はその医薬的に許容される塩、同位体、Ｎ－オキシド、溶媒和物、若しくは立体異性体である。
【００１７】
本発明は、更に、式（Ｉ）の化合物、又はその医薬的に許容される塩、同位体、Ｎ－オキシド、溶媒和物、若しくは立体異性体を使用して、癌及び／又は炎症若しくは免疫疾患を含むがこれらに限定されない、ＤＨＯＤＨ酵素活性の阻害によって疾患、症候群、病状、又は障害が影響を受ける、哺乳動物及び／又はヒトを含む対象における疾患、症候群、病状、又は障害を治療するか又は改善する方法を提供する。
【００１８】
以下の「発明を実施するための形態」から及び本発明の実践によって、本発明の更なる実施形態、特徴、及び利点が明らかになるであろう。
【発明を実施するための形態】
【００１９】
特に定義しない限り、本明細書で使用される全ての技術用語及び科学用語は、当業者が一般的に理解しているのと同じ意味を有する。本明細書及び添付の特許請求の範囲で使用するとき、逆の定めのない限り、以下の用語は、本発明の理解を容易にするために指定される意味を有する。
【００２０】
単数形「ａ」、「ａｎ」、及び「ｔｈｅ」は、文脈上明らかに指定されていない限り、複数の参照対象を包含する。
【００２１】
置換基に関連して用いられる「独立して」という用語は、２個以上の置換基が考えられる場合に、それらの置換基が互いに同じであっても異なってもよい状況を意味する。
【００２２】
「置換されている」という用語は、指定された基又は部分が、１つ以上の置換基を持つことを意味する。「非置換」という用語は、指定された基が置換基を持たないことを意味する。「任意選択的に置換されている」という用語は、指定された基が非置換であるか、又は１つ以上の置換基で置換されていることを意味する。「置換されている」という用語が、構造系を説明するために用いられる場合、その置換は、その系において結合価が許容されるどの位置でも生じることを意味する。
【００２３】
特定の使用例において具体的に限定しない限り、用語「アルキル」は、鎖内に１～８個の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖アルキル基を指す。アルキル基の例としては、メチル（Ｍｅ）、エチル（Ｅｔ）、ｎ－プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル（ｔＢｕ）、ペンチル、イソペンチル、ｔｅｒｔ－ペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、及び当該技術分野の通常の技術及び本明細書に示す教示に照らして上記の例のいずれか１つに相当するとみなされる基が挙げられる。用語「$Ｃ_{１～６}$アルキル」は、鎖内に１～６個の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖アルキル基を指す。用語「$Ｃ_{１～４}$アルキル」は、鎖内に１～４個の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖アルキル基を指す。
【００２４】
用語「アルケニル」は、少なくとも１つの二重結合を含有することを除いて、長さ及び可能な置換が上記のアルキルと同様である不飽和脂肪族基を含む。例えば、用語「アルケニル」は、直鎖アルケニル基（例えば、エテニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニル、デセニルなど）を含む。アルケニルという用語は、炭化水素骨格の１つ以上の炭素を置換する酸素、窒素、硫黄、又はリン原子を含むアルケニル基を更に含む。特定の実施形態では、直鎖又は分枝鎖アルケニル基は、その骨格中に６個以下の炭素原子を有する（例えば、直鎖の場合$Ｃ_{２～６}$、分枝鎖の場合Ｃ

３～６）。

【００２５】

用語「シクロアルキル」は、炭素環当たり３～１２個の環原子を有する飽和若しくは部分飽和の単環式、縮合多環式、又はスピロ多環式炭素環を指す。「Ｃ$_{3～6}$シクロアルキル」は、炭素環１個当たり３～６個の環原子を有する炭素環を指す。シクロアルキル基の具体例として、適切に結合した部分の形態での以下の実体が挙げられる：

【００２６】

【化７】

【００２７】

「ハロゲン」又は「ハロ」という用語は、塩素、フッ素、臭素、又はヨウ素を表す。

【００２８】

用語「シアノ」は、基ＣＮを指す。

【００２９】

「ハロアルキル」という用語は、任意選択的に水素がハロゲンで置換されている、鎖内に１～６個の炭素原子を有する、直鎖又は分枝鎖アルキル基を指す。本明細書で使用するとき、「Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル」という用語は、任意選択的に水素がハロゲンで置換されている、鎖内に１～６個の炭素原子を有する直鎖若しくは分枝鎖アルキル基を指す。本明細書で使用するとき、「Ｃ$_{1～4}$ハロアルキル」という用語は、任意選択的に水素がハロゲンで置換されている、鎖内に１～４個の炭素原子を有する直鎖若しくは分枝鎖アルキル基を指す。「ハロアルキル」基の例としては、トリフルオロメチル（ＣＦ$_3$）、ジフルオロメチル（ＣＦ$_2$Ｈ）、モノフルオロメチル（ＣＨ$_2$Ｆ）、ペンタフルオロエチル（ＣＦ$_2$ＣＦ$_3$）、テトラフルオロエチル（ＣＨＦＣＦ$_3$）、モノフルオロエチル（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｆ）、トリフルオロエチル（ＣＨ$_2$ＣＦ$_3$）、テトラフルオロトリフルオロメチルエチル（ＣＦ（ＣＦ$_3$）$_2$）、及び当該技術分野の通常の技術及び本明細書に提供される教示に照らして上記の例のうちのいずれか１つと同等であるとみなされる基が挙げられる。

【００３０】

用語「ハロアルケニル」は、上記のアルキルに類似した長さ及び場合により置換を有するが、少なくとも１つの二重結合を含有し、かつ任意選択的に水素がハロゲンで置換されている、鎖中に１～６個の炭素原子を有する不飽和脂肪族基を含む。

【００３１】

「アリール」という用語は、環当たり６個の原子を有する、単環式芳香炭素環（環原子が全て炭素である環状構造）を指す。（アリール基における炭素原子は、ｓｐ２混成である。）

【００３２】

用語「フェニル」は、以下の部分を指す：

【００３３】

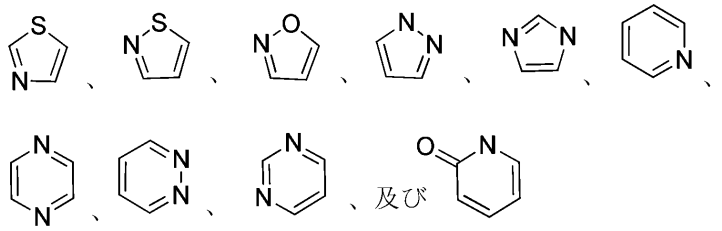
【化８】

。

【００３４】

「ヘテロアリール」という用語は、複素環当たり３～９個の環原子を有する、単環式又は縮合二環式複素環（炭素原子から選択される環原子を有し、かつ窒素、酸素、及び硫黄から選択されるヘテロ原子を４個以下の数で有する環構造）を指す。ヘテロアリール基の例示的な例としては、適切に結合した部分の形態でのものである、下記の実体が挙げられる。

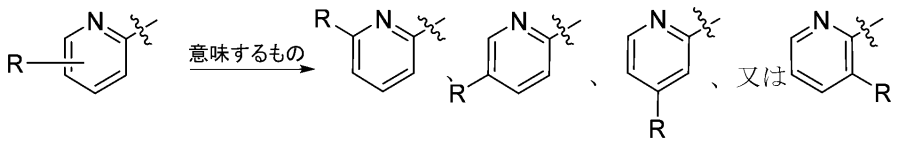
【００３５】
【化９】



【００３６】
用語「フェニル」は、以下の部分を指す：
【００３７】
【化１０】

。

【００３８】
当業者は、上に列挙又は例示したシクロアルキル、ヘテロアリール、及びアリール基の種が網羅的ではなく、これらの定義された用語の範囲内で追加の種を選択してもよいことを理解するであろう。
【００３９】
「可変の取り付け点」という用語は、基が構造体内の２つ以上の代替位置で取り付けられることを意味する。この取り付けは、常に、環原子の１つに水素原子を置換する。換言すれば、下記の図に示されるように、結合の全ての順列は、単一の図によって表される。
【００４０】
【化１１】



【００４１】
当業者であれば、所与の環に対して２つ以上のそのような置換基が存在する場合、各置換基の結合が他の全てとは独立していることを認識するであろう。上記に列挙又は例示された基は、網羅的ではない。
【００４２】
本明細書で使用するとき、特に明記しない限り、用語「又は」は「及び／又は」を意味する。
【００４３】
本明細書で使用するとき、用語「包含する」、「含有する」、及び「含む」は、幅広い非限定的意味で用いられる。
【００４４】
本明細書で使用するとき、用語「組成物」は、指定の量の指定の成分を含む生成物に加えて、指定の量の指定の成分の組み合わせから直接的又は間接的に生じる任意の生成物を包含することを意図する。
【００４５】
本明細書で使用するとき、任意の疾患、病状、症候群、又は障害を「治療する（treat）」、「治療すること（treating）」、又は「治療（treatment）」という用語は、一実施形態では、当該疾患、病状、症候群、又は障害を改善すること（すなわち、当該疾患又はその臨床症状のうちの少なくとも１つの発症を減速又は阻止又は低減すること）を指す。

別の実施形態では、「治療する」、「治療すること」、又は「治療」は、患者が認識できない場合があるものを含む、疾患、病状、症候群、又は障害に関連する又は原因となる少なくとも１つの生理学的又は生化学的パラメータを軽減又は改善することを指す。更に別の実施形態では、「治療する」、「治療すること」、又は「治療」は、身体的（例えば、認識可能な症状の安定化）、生理学的（例えば、身体的パラメータの安定化）のいずれか若しくはその両方において、疾患、病状、症候群、又は障害を調節することを指す。更に別の実施形態では、「治療する」、「治療すること」、又は「治療」は、疾患、病状、症候群、又は障害の発現又は発症を防止又は遅延させることを指す。

【００４６】

用語「対象」及び「患者」は、本明細書において互換的に使用され、動物、好ましくは哺乳動物、最も好ましくはヒトを指し得る。

【００４７】

本明細書で使用するとき、活性化合物、医薬品、及び活性成分という用語は、医薬的に活性のある化合物を指すために互換的に使用される。担体、希釈剤、又は賦形剤などの、薬物組成物中の他の成分は、実質的に又は完全に医薬的に不活性であってもよい。医薬組成物（本明細書では組成物又は製剤とも称される）は、１つ以上の担体及び／又は１つ以上の賦形剤及び／又は１つ以上の希釈剤と組み合わせて活性成分を含んでいてもよい。

【００４８】

用語「治療的に有効な量」（本明細書では「有効量」と互換的に使用される）は、酵素若しくはタンパク質の活性の低減若しくは阻害、又は症状の改善、病状の軽減、疾患進行の減速若しくは遅延、又は疾患の予防を含む、研究者、獣医師、医師、又は他の臨床家が求めている生物学的又は医薬的応答を組織系、動物、又はヒトにおいて惹起する（例えば、本発明の化合物などの活性化合物又は医薬品の）量を指す。別の言い方をすれば、治療的に有効な量という用語は、特定の対象に投与されたとき、対象における疾患、病状、症候群、若しくは障害を阻害、軽減、若しくは治癒させることによって、あるいは疾患、病状、症候群、若しくは障害、又はこれらの症状の発症を予防的に阻害、防止、又は遅延させることによって治療効果を達成する量を指し得る。治療的に有効な量は、対象における疾患、病状、症候群、若しくは障害の１つ以上の症状をある程度緩和する；並びに／又は疾患、病状、症候群、若しくは障害に関連する若しくは原因となる１つ以上の生理学的若しくは生化学的パラメータを部分的若しくは完全に正常に戻す；並びに／又は疾患、病状、症候群、若しくは障害、又はこれらの症状の発症の可能性を低下させる量であり得る。

【００４９】

「医薬的に許容される」は、全般的に安全、非毒性、かつ生物学的にも若しくは他の点でも望ましくない点がないものである医薬組成物の調製において有用であることを意味し、動物及びヒトの医薬用途に許容されるものを含む。

【００５０】

「医薬的に許容される塩」は、無毒であり、生物学的に許容されるか、又はそうでなければ対象に投与するのに生物学的に好適である、式（Ｉ）によって表される化合物（並びに式（ＩＡ）、（ＩＢ）、及び（ＩＣ）の化合物）の酸又は塩基の塩を意味するものとする。全般的には、Ｓ．Ｍ．Ｂｅｒｇｅ，ｅｔ　ａｌ．，「Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｓａｌｔｓ」，Ｊ．Ｐｈａｒｍ．Ｓｃｉ．，１９７７，６６：１－１９，ａｎｄ　Ｈａｎｄｂｏｏｋ　ｏｆ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｓａｌｔｓ，Ｐｒｏｐｅｒｔｉｅｓ，Ｓｅｌｅｃｔｉｏｎ，ａｎｄ　Ｕｓｅ，Ｓｔａｈｌ　ａｎｄ　Ｗｅｒｍｕｔｈ，Ｅｄｓ．，Ｗｉｌｅｙ－ＶＣＨ　ａｎｄ　ＶＨＣＡ，Ｚｕｒｉｃｈ，２００２を参照されたい。好ましい医薬的に許容される塩は、薬理学的に効果があり、過度の毒性、刺激、又はアレルギー反応を起こすことなく患者の組織に接触するのに適したものである。

【００５１】

医薬的に許容される塩の非限定的な例としては、硫酸塩、ピロ硫酸塩、重硫酸塩、亜硫酸塩、重亜硫酸塩、リン酸塩、リン酸一水素塩、リン酸二水素塩、メタリン酸塩、ピロリン酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、酢酸塩、プロピオン酸塩、デカン酸塩、カプリル酸

塩、アクリル酸塩、ギ酸塩、イソ酪酸塩、カプロン酸塩、ヘプタン酸塩、プロピオル酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、スベリン酸塩、セバシン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、ブチン－１，４－二酸塩、ヘキシン－１，６－二酸塩、安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩、ヒドロキシ安息香酸塩、メトキシ安息香酸、フタル酸塩、スルホン酸塩、キシレンスルホン酸塩、フェニル酢酸塩、フェニルプロピオン酸塩、フェニル酪酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、γ－ヒドロキシ酪酸塩、グリコール酸塩、酒石酸塩、メタン－スルホン酸塩、プロパンスルホン酸塩、ナフタレン－１－スルホン酸塩、ナフタレン－２－スルホン酸塩、及びマンデル酸塩が挙げられる。

【００５２】

溶媒和物という用語は、式（Ｉ）の化合物が形成することができる、溶媒付加形態、並びにその塩を含む。そのような溶媒付加形態の例は、例えば水和物、アルコラートなどである。

【００５３】

式（Ｉ）の化合物は、十分に酸性の基、十分に塩基性の基、又は両方の種類の官能基を有し得ることから、多くの無機又は有機塩基、及び無機及び有機酸と反応して医薬的に許容される塩を生成し得る。

【００５４】

式（Ｉ）の化合物は、塩基性の特徴を有する少なくとも１つの窒素を含み得るので、所望の医薬的に許容される塩は、当該技術分野で利用可能な任意の好適な方法によって、例えば、無機酸（例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、スルファミン酸、硝酸、ホウ酸、リン酸など）、又は有機酸（例えば、酢酸、フェニル酢酸、プロピオン酸、ステアリン酸、乳酸、アスコルビン酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、イセチオン酸、コハク酸、吉草酸、フマル酸、マロン酸、ピルビン酸、シュウ酸、グリコール酸、サリチル酸、オレイン酸、パルミチン酸、ラウリン酸、ピラノシジル酸（例えば、グルクロン酸又はガラクツロン酸）、α－ヒドロキシ酸（例えば、マンデル酸、クエン酸、又は酒石酸）、アミノ酸（例えば、アスパラギン酸又はグルタミン酸）、芳香族酸（例えば、安息香酸、２－アセトキシ安息香酸、ナフトエ酸、又は桂皮酸）、スルホン酸（例えば、ラウリルスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸））、本明細書に例として与えられるものなどの酸の任意の適合性混合物、並びに等価物としてみなされる任意の他の酸及びその混合物で遊離塩基を処理することによって調製することができる。

【００５５】

式（Ｉ）の化合物はカルボン酸部分を含有し得、所望の医薬的に許容される塩は、任意の好適な方法によって、例えば、無機又は有機塩基、例えばアミン（第一級、第二級又は第三級）、アルカリ金属水酸化物、アルカリ土類金属水酸化物、本明細書に例として与えられるものなどの塩基の任意の適合性混合物、並びに当該技術分野の技能の通常のレベルに照らして等価物又は許容される代替物であるとみなされる任意の他の塩基及びその混合物で遊離酸を処理することによって調製することができる。好適な塩の例示的な例としては、グリシン及びアルギニンなどのアミノ酸、アンモニア、炭酸塩、重炭酸塩、第一級、第二級、及び第三級のアミン、並びにベンジルアミン、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、ピペラジン、Ｎ－メチル－グルカミン、及びトロメタミンなどの環状アミンに由来する有機塩、並びにナトリウム、カルシウム、カリウム、マグネシウム、マンガン、鉄、銅、亜鉛、アルミニウム、及びリチウムに由来する無機塩が挙げられる。

【００５６】

本明細書で使用される各化合物は、その化学式、化学名、略称などに関して互換的に議論することができる。

【００５７】

本明細書で与えられる式はいずれも、その構造式によって描写される構造を有する化合物に加えて、特定の変形又は形態も表すことを意図する。具体的には、本明細書で与えられる任意の式の化合物は、不斉中心を有していてもよく、したがって、異なる鏡像異性体型で存在してもよい。一般式の化合物の光学異性体及び立体異性体並びにこれらの混合物

は全て、このような式の範囲内であるとみなされる。本発明の化合物は、１つ以上の不斉中心を有する場合があるので、かかる化合物が、個々の（Ｒ）－若しくは（Ｓ）－立体異性体として、又はこれらの混合物として生成する可能性がある。したがって、本明細書で与えられるいかなる式も、ラセミ体、その鏡像異性体型のうちの１つ以上、そのジアステレオマー型のうちの１つ以上、及びこれらの混合物を表すことを意図する。更に、また本明細書で与えられるいかなる式も、たとえかかる形態が明示されていなくても、かかる化合物の水和物、溶媒和物、及び多形体、並びにこれらの混合物を指すことを意図する。

【００５８】

立体中心における「Ｒ」という用語は、当該技術分野で定義されているように、その立体中心が純粋にＲ－配置であることを示す。同様に、「Ｓ」という用語は、純粋にＳ配置であることを意味する。本願明細書で使用する場合、「ＲＳ」という用語は、Ｒ配置及びＳ配置の混合物として存在する立体中心を指す。

【００５９】

立体化学的な結合の表記をされずに図示されている立体中心を１つ含む化合物は、２つの鏡像異性体の混合物である。立体化学的な結合の表記をされずに図示されている立体中心を２つ含む化合物は、４つのジアステレオマーの混合物である。「ＲＳ」と標識され、かつ立体化学的結合の表記を付して図示されている立体中心を２つ含む化合物は、図示されているように相対的な立体化学を有する２成分性混合物である。立体化学的結合の表記なしで図示されている未標識の立体中心は、Ｒ配置とＳ配置との混合である。立体化学的結合の表記を付して図示されている未標識の立体中心に関しては、その絶対的な立体化学は図示されたとおりのものである。

【００６０】

特に指示しない限り、明細書及び特許請求の範囲における特定の化合物の記載又は命名は、ラセミ体又は他のもののその個々の鏡像異性体及び混合物の両方を含むことを意図する。立体化学の判定及び立体異性体の分離の方法は、当該技術分野で周知である。

【００６１】

本明細書に記載の化合物に対する言及は、（ａ）このような化合物の列挙された形態、及び（ｂ）命名時に当該化合物が存在すると考えられる媒体中のこのような化合物の形態のいずれか、のいずれか１つに対する言及を表す。例えば、本明細書におけるＲ－ＣＯＯＨなどの化合物に対する言及は、例えばＲ－ＣＯＯＨ（ｓ）、Ｒ－ＣＯＯＨ（ｓｏｌ）、及びＲ－ＣＯＯ－（ｓｏｌ）のいずれか１つに対する言及を包含する。この例では、Ｒ－ＣＯＯＨ（ｓ）は、例えば、錠剤又はいくつかの他の固体の医薬組成物若しくは調製物中に存在し得るとき、固体化合物を指し、Ｒ－ＣＯＯＨ（ｓｏｌ）は、溶媒中における化合物の非解離形態を指し、Ｒ－ＣＯＯ－（ｓｏｌ）は、溶媒中における化合物の解離形態、例えばかかる解離形態がＲ－ＣＯＯＨに由来するか、その塩に由来するか、又は媒質中で解離を起こしたと考えられるときにＲ－ＣＯＯ－を生じる他の任意の実体に由来するかにかかわらず、水性環境中における化合物の解離形態などの、解離形態を指す。別の例では、「実体を式Ｒ－ＣＯＯＨの化合物に曝露する」などの表現は、かかる曝露が生じる媒質中に存在する化合物Ｒ－ＣＯＯＨの形態（複数可）に、かかる実体を曝露することを指す。更に別の例では、「実体を式Ｒ－ＣＯＯＨの化合物と反応させる」などの表現は、（ａ）かかる反応が生じる媒質中に存在する、かかる実体の化学的に関連する形態（複数可）の実体、が、（ｂ）かかる反応が生じる媒質中に存在する化合物Ｒ－ＣＯＯＨの化学的に関連する形態（複数可）、と反応することを指す。これに関連して、このような実体が、例えば水性環境中に存在する場合、化合物Ｒ－ＣＯＯＨもこのような同じ媒体中に存在するので、当該実体はＲ－ＣＯＯＨ（ａｑ）及び／又はＲ－ＣＯＯ－（ａｑ）（添字「（ａｑ）」は、化学及び生化学における慣習的な意味に従って「水溶液」を意味する）などの種に曝露されていると理解される。これらの命名法の例において、カルボン酸官能基を選択したが、この選択は限定を意図するものではなく、単なる例示である。同様の例は、ヒドロキシル、塩基性窒素メンバー、例えばアミン中の窒素メンバー、及び化合物を含有する媒質中で既知の様式に従って相互作用又は変換する他の任意の基が挙げられるが、これ

らに限定されない、他の官能基に関しても提供できることが理解される。かかる相互作用及び変換としては、解離、会合、互変異性、加溶媒分解（加水分解を含む）、溶媒和（水和を含む）、プロトン化、及び脱プロトン化が挙げられるが、これらに限定されない。本明細書ではこれに関連して更なる例を提供しないが、その理由は、所与の媒質中で生じるこれらの相互作用及び変換は、当業者に既知であるためである。

【００６２】

また、本明細書で与えられるいかなる式も、化合物の非標識形態に加えて同位体標識形態も表すことを意図する。同位体標識化合物は、１つ又は２つ以上の原子が、濃縮形態で、選択された原子質量又は質量数を有する原子に置換されていることを除いて、本明細書で与えられる式で描写される構造を有する。自然存在比を超える形態の、本発明の化合物に組み込むことが可能な同位体の例としては、それぞれ、^{2}Ｈ（又は化学記号Ｄ）、^{3}Ｈ（又は化学記号Ｔ）、^{11}Ｃ、^{13}Ｃ、^{14}Ｃ、^{15}Ｎ、^{18}Ｏ、^{17}Ｏ、^{31}Ｐ、^{32}Ｐ、^{35}Ｓ、^{18}Ｆ、^{36}Ｃｌ、及び^{125}Ｉなどの、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素、塩素、及びヨウ素の同位体が挙げられる。かかる同位体標識化合物は、代謝研究（好ましくは^{14}Ｃを用いた）、反応速度研究（例えば、^{2}Ｈ又は^{3}Ｈを用いた）、薬剤若しくは基質組織分布アッセイを含む検出若しくは造影技術［例えば、陽電子放出断層撮影法（ＰＥＴ）若しくは単光子放出コンピュータ断層撮影法（ＳＰＥＣＴ）］、又は患者の放射線処置において有用である。特に、^{18}Ｆ又は^{11}Ｃ標識化合物は、ＰＥＴ又はＳＰＥＣＴ検査に特に好適である場合がある。更に、より重い同位体、例えば重水素（すなわち、^{2}Ｈ、又はＤ）などによる置換を行うと、代謝安定性がより高くなり、例えばインビボ半減期が長くなるかあるいは必要な投薬量が少なくなるなどの結果として、特定の治療的利点が得られ得る。本発明の同位体標識化合物は、概して、容易に入手可能な同位体標識試薬を非同位体標識試薬の代わりに用いることによって、以下に説明するスキーム、又は実施例及び調製に開示する手順を実施することにより調製することができる。

【００６３】

用語Ｃ$_{n\sim m}$アルキルは、直鎖又は分枝しているかにかかわらず、鎖中の炭素メンバーの総数Ｎがｎ≦Ｎ≦ｍ（ここで、ｍ＞ｎ）を満たす脂肪鎖を指す。

【００６４】

複数の同じ置換基が様々な基に割り当てられるとき、かかるそれぞれの基に対する具体的なの個々の置換基の割り当ては、残りの基に対する具体的な個々の置換基の割り当てとは独立してなされることを意味する。限定としてではなく例示として、Ｑ基及びＲ基のそれぞれがＨ又はＦであり得る場合、Ｑ基に対するＨ又はＦの選択は、Ｒ基に対するＨ又はＦの選択とは独立して行われるため、Ｑ基に対する割り当ての選択は、別途明示的に示されない限り、Ｒ基に対する割り当ての選択を決定又は条件づけせず、その逆もまた同様である。この点に関し、例示的な請求項の記載は、「Ｑ基及びＲ基のそれぞれが独立してＨ若しくはＦである」、又は「Ｑ基及びＲ基のそれぞれはＨ及びＦからなる群から独立して選択される」として解釈されることになる。

【００６５】

別の例では、明示的にその双極性イオン形態で命名されていない場合でさえも、双極性イオンを形成することが知られている化合物に言及することにより、双極性イオン性化合物が本明細書に包含される。双極性イオン（複数可）及びその同義語である双極性イオン性化合物（複数可）などの用語は、周知であり、かつ定義された学名の標準的な集合の一部である、ＩＵＰＡＣによって承認されている標準的な名称である。これに関連して、双極性イオンという名称には、Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｅｎｔｉｔｉｅｓ ｏｆ Ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ（ＣｈＥＢＩ）ｄｉｃｔｉｏｎａｒｙ ｏｆ ｍｏｌｅｃｕｌａｒ ｅｎｔｉｔｉｅｓによって、識別名称ＣＨＥＢＩ：２７３６９が割り当てられている。全般的に周知であるとおり、双極性イオン又は双極性イオン性化合物は、反対の符号の形式単位電荷を有する中性化合物である。これらの化合物は、時に「分子内塩」という用語で呼ばれる。他の文献ではこれら化合物を「両性イオン」と呼んでいるが、この後者の用語は更に他の文献では誤った名称とされている。具体例として、アミノエタン酸（アミ

ノ酸のグリシン）は、式、H_2NCH_2COOHを有し、いくつかの媒質（この場合、中性媒質）中において双極性イオン$^+H_3NCH_2COO^-$の形態で存在する。これら用語の既知の十分に確立された意味における、双極性イオン、双極性イオン性化合物、分子内塩、及び両性イオンは、いかなる場合においても当業者にそのように認識されるとおり、本発明の範囲内である。当業者によって認識されることになるあらゆる実施形態を命名する必要はないので、本発明の化合物に関連する双極性イオン性化合物の構造を本明細書には明示しない。しかし、これらも本発明の実施形態の一部である。所与の化合物の様々な形態を導く所与の媒質中における相互作用及び変換は当業者に既知であるので、本明細書ではこれに関連する更なる例を提供しない。

【００６６】

本明細書で与えられるいずれかの式に言及する場合、指定された変数に関する可能な種のリストからの特定の部分の選択は、他の箇所に現れる変数に関してその種の同じ選択を定義することを意図するものではない。言い換えれば、変数が２回以上現れる場合、指定されたリストからの種の選択は、特に指示がない限り、式中の他の箇所における同じ変数に関する種の選択とは無関係である。

【００６７】

置換基の用語についての第１の例として、置換基$S^1example$が、S_1及びS_2のうちの１つであり、置換基$S^2example$が、S_3及びS_4のうちの１つである場合、これらの割り当ては、$S^1example$がS_1であり、かつ$S^2example$がS_3である、$S^1example$がS_1であり、かつ$S^2example$がS_4である、$S^1example$がS_2であり、かつ$S^2example$がS_3である、$S^1example$がS_2であり、かつ$S^2example$がS_4であるという選択肢、及びこのような選択肢のそれぞれの等価物によって与えられる本発明の実施形態を指す。したがって、より短い「$S^1example$がS_1及びS_2のうちの１つであり、$S^2example$がS_3及びS_4のうちの１つである」という用語は、限定としてではなく簡潔にするために本明細書に使用される。一般的表現で記述された置換基の用語についての上記の第１の例は、本明細書に記載する様々な置換基の割り当てを例示することを意味する。

【００６８】

更に、任意のメンバー又は置換基に関して２つ以上の割り当てが与えられる場合、本発明の実施形態は、独立して解釈することによりリストに挙げられている割り当て及びその相当物から作ることができる様々な組分けを含む。置換基の用語の第２の例として、置換基$Sexample$が、S_1、S_2、及びS_3のうちの１つであると本明細書に記載されている場合、この列挙は、$Sexample$がS_1である；$Sexample$がS_2である；$Sexample$がS_3である；$Sexample$がS_1及びS_2のうちの１つである；$Sexample$がS_1及びS_3のうちの１つである；$Sexample$がS_2及びS_3のうちの１つである；$Sexample$がS_1、S_2及びS_3のうちの１つである；並びに$Sexample$がこれらの選択肢のそれぞれのものの任意の等価物である、本発明の実施形態を指す。したがって、より短い「$Sexample$がS_1、S_2、及びS_3のうちの１つである」という用語は、限定としてではなく簡潔にするために本明細書に使用される。一般的表現で述べた置換基の用語に関する上記の第２の例は、本明細書に記載される様々な置換基の割り当てを例示するためのものである。

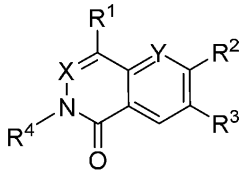
【００６９】

命名法「C_i～C_j」（ｊ＞ｉ）は、本明細書において、ある置換基のクラスに適用する場合、ｉ及びｊを含むｉ個～ｊ個の炭素メンバーの数の各々及び全てが独立して実現される本発明の実施形態を指すことを意味する。例として、C_1～C_3という用語は、独立して、１個の炭素メンバー（C_1）を有する実施形態、２個の炭素メンバー（C_2）を有する実施形態、及び３個の炭素メンバー（C_3）を有する実施形態を指す。

【００７０】

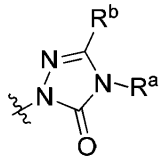
本発明の第１の実施形態（本明細書では、実施形態１とも呼ばれる）は、式（Ｉ）の化合物を含み、

【００７１】
【化１２】

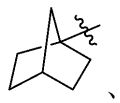


(I)

式中、
Ｘは、ＣＨ又はＮであり、
Ｙは、ＣＨ又はＮであり、
R^1は、$C_{1\sim6}$アルキル；ＯＨ及びOCH_3からなる群から選択される１つの置換基で置換されている$C_{1\sim6}$アルキル；$C_{2\sim6}$アルケニル；$C_{1\sim6}$ハロアルキル；ＯＨ及びOCH_3からなる群から選択される１つの置換基で置換されている$C_{1\sim6}$ハロアルキル；$C_{2\sim6}$ハロアルケニル；Ｎ（CH_3）$_2$；$C_{3\sim6}$シクロアルキル；１つの$C_{1\sim6}$アルキル置換基で置換されている$C_{3\sim6}$シクロアルキル；及びフェニルからなる群から選択され；
R^2は、
【００７２】
【化１３】

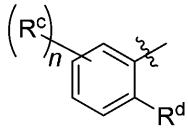


であり、式中、
R^aは、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{1\sim6}$ハロアルキル、及び$C_{3\sim6}$シクロアルキルからなる群から選択され、
R^bは、$C_{1\sim6}$アルキル、又は、ＯＨ、ハロ、ＣＮ、$OC_{1\sim6}$アルキル、$OC_{1\sim6}$ハロアルキル、及び$OC_{3\sim6}$シクロアルキルからなる群から選択されるメンバーで置換されている$C_{1\sim6}$アルキルであり、
R^3は、Ｈ、ハロ、CH_3及びOCH_3からなる群から選択され、
R^4は、
（ａ）$C_{1\sim6}$アルキル；１つ又は２つのOCH_3で置換されている$C_{1\sim6}$アルキル；$C_{3\sim6}$シクロアルキル；CH_3又はOCH_3で置換されている$C_{3\sim6}$シクロアルキル；$CH_2-C_{3\sim6}$シクロアルキル；及び
【００７３】
【化１４】



、

（ｂ）
【００７４】
【化１５】

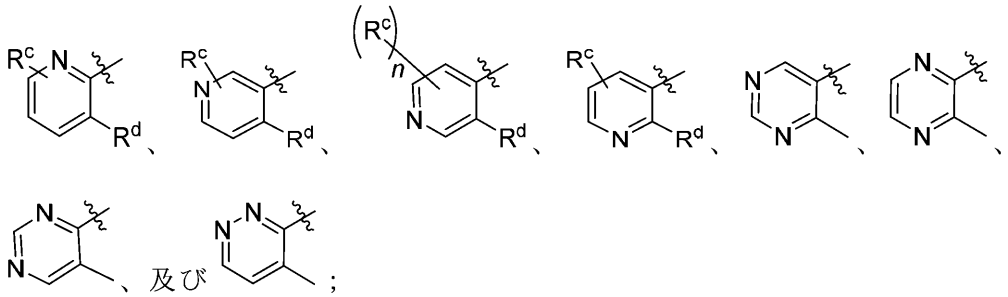


；

（ｃ）

【００７５】

【化１６】



、及び

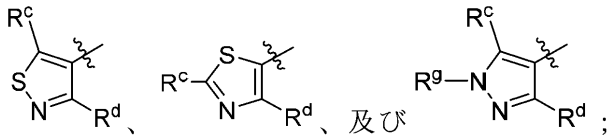
；

並びに

（ｄ）

【００７６】

【化１７】



、及び

；

からなる群から選択され、

式中、

各Ｒ^{c}は、独立して、Ｈ；ハロ；Ｃ$_{1～6}$アルキル；ＯＨ、ＯＣＨ$_{3}$、ＳＣＨ$_{3}$、及びＯＣＦ$_{3}$からなる群から選択されるメンバーで置換されているＣ$_{1～6}$アルキル；Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル；ＯＨ及びＯＣＨ$_{3}$からなる群から選択されるメンバーで置換されているＣ$_{1～6}$ハロアルキル；ＮＯ$_{2}$；ＯＨ；Ｏ－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＯＨ；及びＯＣ$_{1～6}$アルキルからなる群から選択され、

Ｒ^{d}は、Ｈ；ハロ；Ｃ$_{1～6}$アルキル；ＯＨ、ＯＣＨ$_{3}$、ＳＣＨ$_{3}$、及びＯＣＦ$_{3}$からなる群から選択されるメンバーで置換されているＣ$_{1～6}$アルキル；Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル；ＯＨ及びＯＣＨ$_{3}$からなる群から選択されるメンバーで置換されているＣ$_{1～6}$ハロアルキル；ＣＮ；及びＯＣ$_{1～6}$アルキルからなる群から選択され、

Ｒ^{g}は、Ｈ；Ｃ$_{1～6}$アルキル；ＯＨ、ＯＣＨ$_{3}$、ＳＣＨ$_{3}$、及びＯＣＦ$_{3}$からなる群から選択されるメンバーで置換されているＣ$_{1～6}$アルキル；Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル；並びにＯＨ及びＯＣＨ$_{3}$からなる群から選択されるメンバーで置換されているＣ$_{1～6}$ハロアルキルからなる群から選択され、かつ

ｎが１又は２である、化合物、

又はその医薬的に許容される塩、同位体、Ｎ－オキシド、溶媒和物、若しくは立体異性体である。

【００７７】

本発明の更なる実施形態は、ＸがＣＨである、式（Ｉ）の化合物である。

【００７８】

本発明の更なる実施形態は、ＸがＮである、式（Ｉ）の化合物である。

【００７９】

本発明の更なる実施形態は、ＹがＣＨである、式（Ｉ）の化合物である。

【００８０】

本発明の更なる実施形態は、ＹがＮである、式（Ｉ）の化合物である。

【００８１】

本発明の更なる実施形態は、Ｒ^{1}が、Ｃ$_{1～4}$アルキル；ＯＨ若しくはＯＣＨ$_{3}$で置換されているＣ$_{1～4}$アルキル；Ｃ$_{2～4}$アルケニル；Ｃ$_{1～4}$ハロアルキル；ＯＨ若しくはＯ

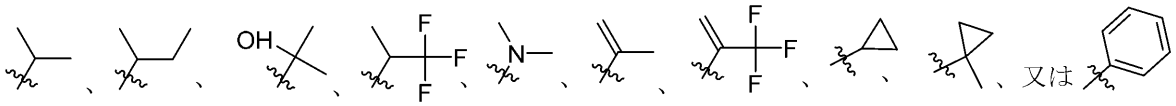
ＣＨ３で置換されているＣ１～４ハロアルキル；Ｃ２～４ハロアルケニル、Ｎ（ＣＨ３）２；シクロプロピル；Ｃ１～４アルキルで置換されているシクロプロピル；又はフェニルである、式（Ｉ）の化合物である。

【００８２】

本発明の更なる実施形態は、Ｒ１が、ＣＨ３、ＣＨ２ＣＨ３、

【００８３】

【化１８】



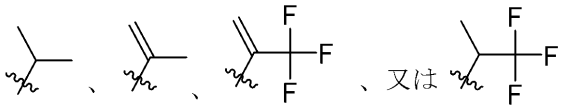
である、式（Ｉ）の化合物である。

【００８４】

本発明の更なる実施形態は、Ｒ１が

【００８５】

【化１９】



である、式（Ｉ）の化合物である。

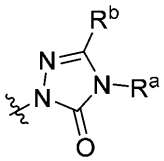
【００８６】

本発明の更なる実施形態は、式（Ｉ）の化合物であり、式中、

Ｒ２は、

【００８７】

【化２０】



であり、

式中、Ｒｂは、ＯＨ、ハロ、ＣＮ、ＯＣ１～４アルキル、ＯＣ１～４ハロアルキル、又はＯＣ３～６シクロアルキルで置換されているＣ１～４アルキルであり、

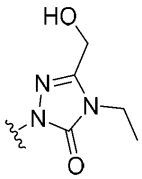
Ｒａは、Ｃ１～４アルキル、Ｃ１～４ハロアルキル、又はＣ３～６シクロアルキルである。

【００８８】

本発明の更なる実施形態は、Ｒ２が、

【００８９】

【化２１】



である、式（Ｉ）の化合物である。

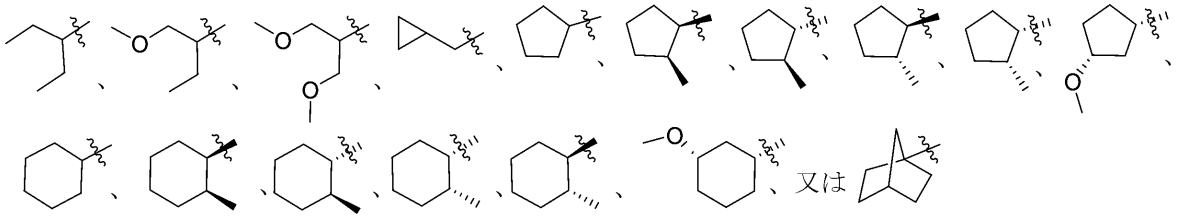
【００９０】

本発明の更なる実施形態は、Ｒ３がＨである、式（Ｉ）の化合物である。

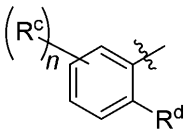
【００９１】

本発明の更なる実施形態は、Ｒ３がＦである、式（Ｉ）の化合物である。

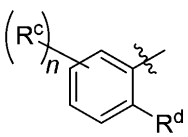
【００９２】
本発明の更なる実施形態は、R^3がCH_3である、式（Ｉ）の化合物である。
【００９３】
本発明の更なる実施形態は、R^3がOCH_3である、式（Ｉ）の化合物である。
【００９４】
本発明の更なる実施形態は、R^4が、
【００９５】
【化２２】



である、式（Ｉ）の化合物である。
【００９６】
本発明の更なる実施形態は、式（Ｉ）の化合物であり、式中、
R_4は、
【００９７】
【化２３】



であり、
式中、
各R^cは、独立して、Ｈ；ハロ；$C_{1\sim4}$アルキル；ＯＨ、OCH_3、SCH_3、及びOCF_3からなる群から選択されるメンバーで置換されている$C_{1\sim}$アルキル；$C_{1\sim4}$ハロアルキル；ＯＨ及びOCH_3からなる群から選択されるメンバーで置換されている$C_{1\sim4}$ハロアルキル；並びにNO_2からなる群から選択され、
R^dは、Ｈ；ハロ；$C_{1\sim4}$アルキル；ＯＨ、OCH_3、SCH_3、若しくはOCF_3で置換されている$C_{1\sim4}$アルキル；$C_{1\sim4}$ハロアルキル；ＯＨ若しくはOCH_3で置換されている$C_{1\sim4}$ハロアルキル；又は$OC_{1\sim4}$アルキル；ＣＮ及び$OC_{1\sim6}$アルキルからなる群から選択され、かつ
ｎは、１又は２である。
【００９８】
本発明の更なる実施形態は、式（Ｉ）の化合物であり、式中、
R_4は、
【００９９】
【化２４】



であり、
各R^cは、独立して、Ｈ、ハロ、$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{1\sim4}$ハロアルキル、NO_2、$O-CH_2CH_2OH$、及び$OC_{1\sim4}$アルキルからなる群から選択され、

Ｒ^{d}は、Ｈ、ハロ、Ｃ$_{1～4}$アルキル、ＣＮ、及びＯＣ$_{1～6}$アルキルからなる群から選択され、かつ、

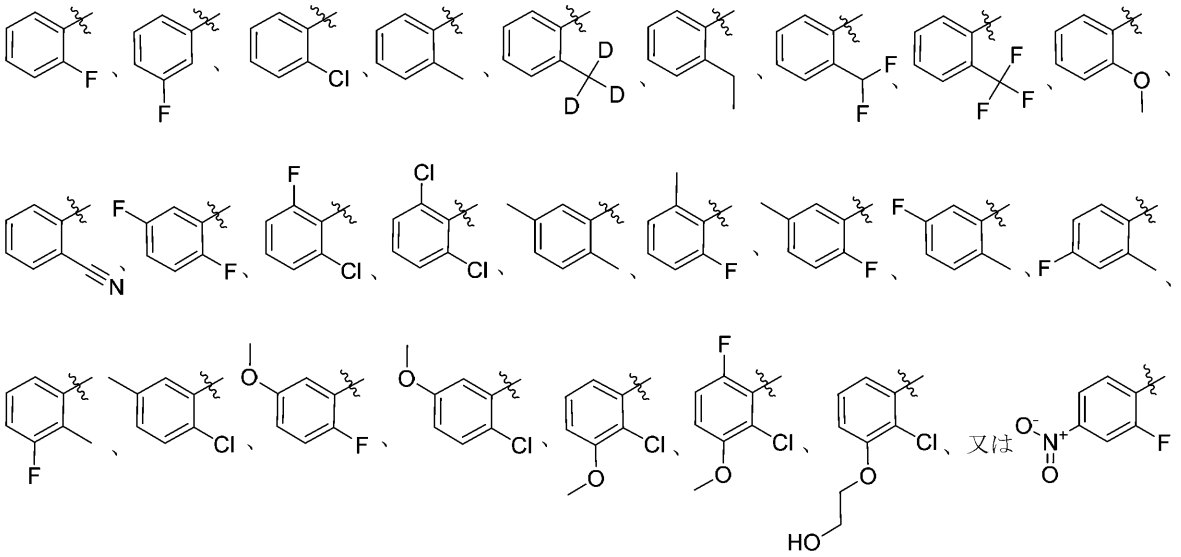
ｎは、１又は２である。

【０１００】

本発明の更なる実施形態は、Ｒ^{4}が、

【０１０１】

【化２５】



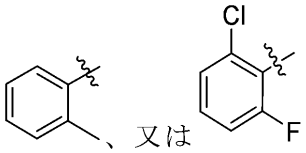
である、式（Ｉ）の化合物である。

【０１０２】

本発明の更なる実施形態は、式（Ｉ）の化合物であり、式中、Ｒ^{4}は、

【０１０３】

【化２６】



である。

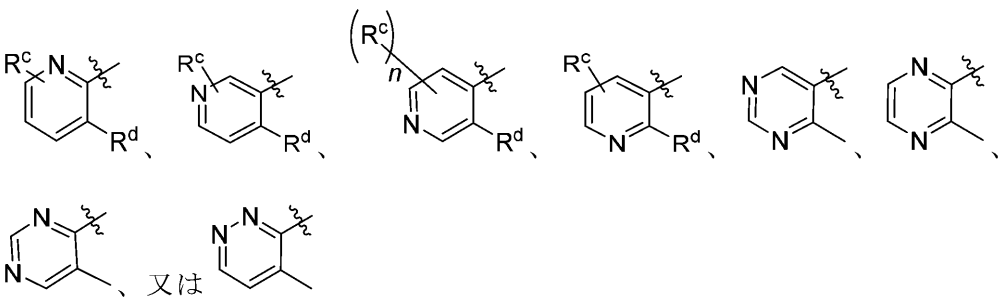
【０１０４】

本発明の更なる実施形態は、式（Ｉ）の化合物であり、式中、

Ｒ^{4}は、

【０１０５】

【化２７】



であり、

式中、

各R^cは、独立して、H；ハロ；$C_{1\sim4}$アルキル；OH、OCH_3、SCH_3、及びOCF_3からなる群から選択されるメンバーで置換されている$C_{1\sim}$アルキル；$C_{1\sim4}$ハロアルキル；OH及びOCH_3からなる群から選択されるメンバーで置換されている$C_{1\sim4}$ハロアルキルから選択され、かつ

R^dは、ハロ；$C_{1\sim4}$アルキル；OH、OCH_3、SCH_3、若しくはOCF_3で置換されている$C_{1\sim4}$アルキル；$C_{1\sim4}$ハロアルキル；OH若しくはOCH_3で置換されている$C_{1\sim4}$ハロアルキル；又は$OC_{1\sim4}$アルキル；CN；及び$OC_{1\sim6}$アルキルからなる群から選択される。

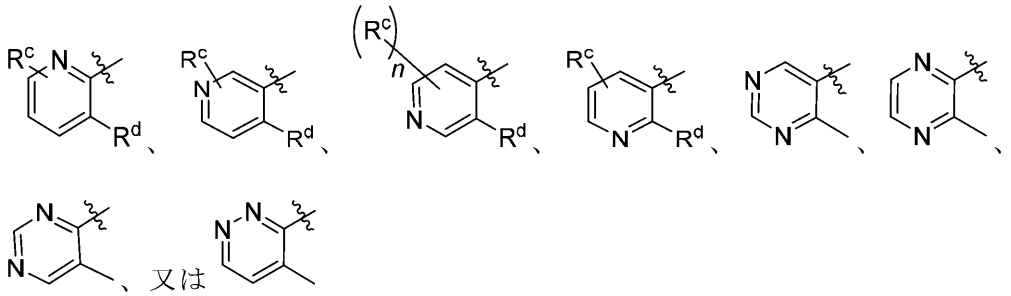
【０１０６】

本発明の更なる実施形態は、式（Ｉ）の化合物であり、式中、

R^4は、

【０１０７】

【化２８】



であり；

式中、

各R^cは、独立して、H、ハロ、$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{1\sim4}$ハロアルキル、$OC_{1\sim4}$アルキル、及びOHからなる群から選択され、

R^dは、ハロ、$C_{1\sim4}$アルキル、及び$OC_{1\sim4}$アルキルからなる群から選択され、かつ、

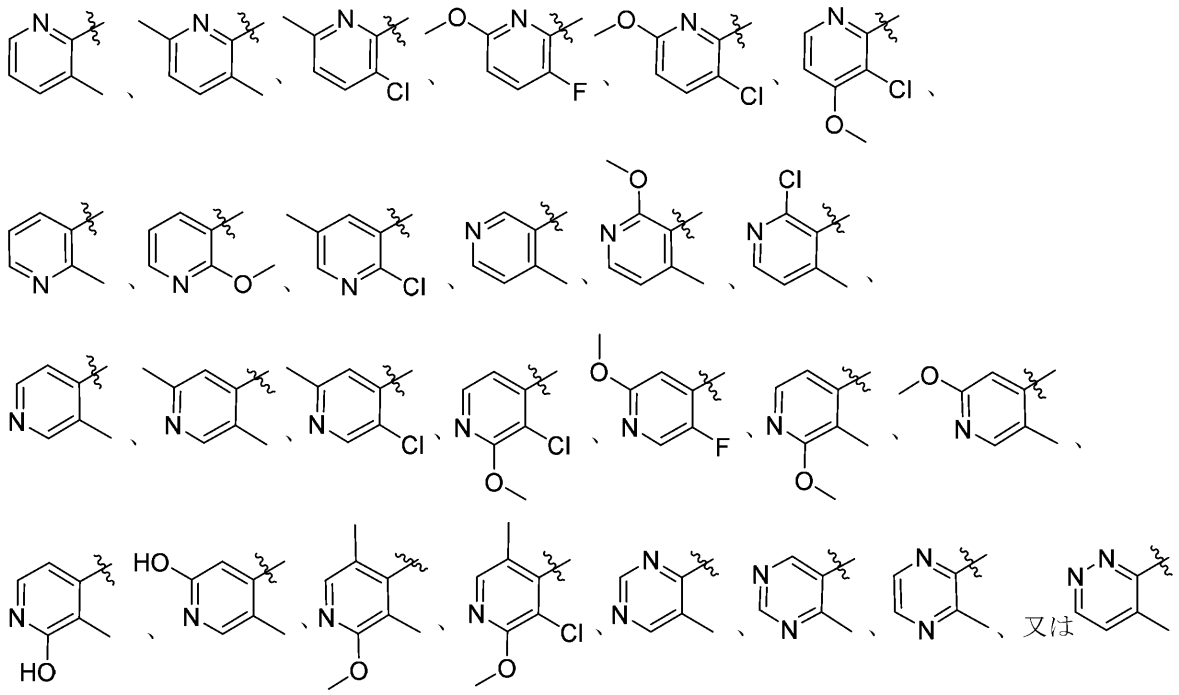
nは、１又は２である。

【０１０８】

本発明の更なる実施形態は、R^4が、

【０１０９】

【化２９】



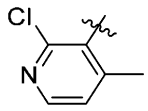
である、式（Ｉ）の化合物である。

【０１１０】

本発明の更なる実施形態は、Ｒ^{4}が、

【０１１１】

【化３０】



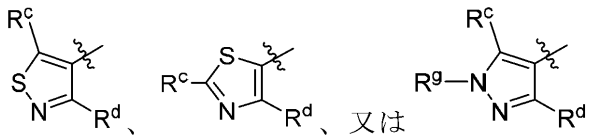
である、式（Ｉ）の化合物である。

【０１１２】

本発明の更なる実施形態は、式（Ｉ）の化合物であり、式中、Ｒ^{4}は、

【０１１３】

【化３１】



であり、式中、

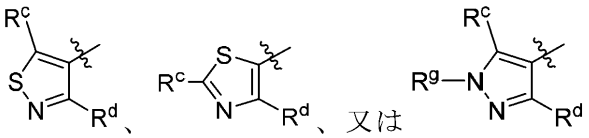
Ｒ^{c}は、Ｈ；ハロ；Ｃ$_{1～4}$アルキル；ＯＨ、ＯＣＨ$_{3}$、ＳＣＨ$_{3}$、若しくはＯＣＦ$_{3}$で置換されているＣ$_{1～4}$アルキル；Ｃ$_{1～4}$ハロアルキル；ＯＨ若しくはＯＣＨ$_{3}$で置換されているＣ$_{1～4}$ハロアルキル；又はＯＣ$_{1～4}$アルキルであり、

Ｒ^{d}は、ハロ；Ｃ$_{1～4}$アルキル；ＯＨ、ＯＣＨ$_{3}$、ＳＣＨ$_{3}$、若しくはＯＣＦ$_{3}$で置換されているＣ$_{1～4}$アルキル；Ｃ$_{1～4}$ハロアルキル；又はＯＨ若しくはＯＣＨ$_{3}$で置換されているＣ$_{1～4}$ハロアルキルであり、

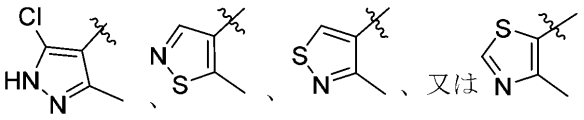
Ｒ^{g}はＨ；Ｃ$_{1～4}$アルキル；ＯＨ、ＯＣＨ$_{3}$、ＳＣＨ$_{3}$、若しくはＯＣＦ$_{3}$で置換されているＣ$_{1～4}$アルキル；Ｃ$_{1～4}$ハロアルキル；又はＯＨ若しくはＯＣＨ$_{3}$で置換されているＣ$_{1～4}$ハロアルキルである。

【０１１４】

本発明の更なる実施形態は、式（Ｉ）の化合物であり、式中、
R^4は、
【０１１５】
【化３２】



であり、
式中、
R^cは、Ｈ又はハロであり、
R^dは、Ｃ$_{1～4}$アルキルであり、かつ、
R^gは、Ｈである。
【０１１６】
本発明の更なる実施形態は、R^4が、
【０１１７】
【化３３】



である、式（Ｉ）の化合物である。
【０１１８】
本発明の更なる実施形態は、以下の表１に示される化合物から選択される化合物、並びに、任意選択的に、その医薬的に許容される塩、同位体、Ｎ－オキシド、溶媒和物、及び立体異性体のうち１つ以上である。
【０１１９】

【表１－１】

表１

実施例番号	化合物名
１	６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（３－フルオロフェニル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２	６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（３－フルオロフェニル）－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
３	２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
４	６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（３－フルオロフェニル）－４－フェニルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
５	２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６	２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－（３，３，３－トリフルオロプロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
７	２－（２，６－ジクロロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－（１－メチルシクロプロピル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
８	２－（２，６－ジクロロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
９	２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－４－シクロプロピル－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
１０	２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
１１	２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
１２	６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）－２－（２－（トリフルオロメチル）フェニル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
１３	２－（６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－１－オキソ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－２（１Ｈ）－イル）ベンゾニトリル；
１４	２－（２－クロロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
１５	６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）－２－（ｏ－トリル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
１６	６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（２－フルオロ－４－ニトロフェニル）－４－ヨードイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
１７	２－（２－クロロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－イソプロピルフタラジン－１（２Ｈ）－オン；
１８	６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（３－フルオロフェニル）－４－イソプロピルフタラジン－１（２Ｈ）－オン；
１９	２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－イソプロピルフタラジン－１（２Ｈ）－オン；
２０	４－エチル－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（３－フルオロフェニル）フタラジン－１（２Ｈ）－オン；

【０１２０】

【表１－２】

（表１の続き）

実施例番号	化合物名
21	４－エチル－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（ｏ－トリル）フタラジン－１（２Ｈ）－オン；
22	６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（ｏ－トリル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
23	２－（２－クロロ－４－メチルピリジン－３－イル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
24	２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－（１－メチルシクロプロピル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
25	６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（３－フルオロフェニル）－４－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
26	４－（ジメチルアミノ）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（ｏ－トリル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
27	２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）フタラジン－１（２Ｈ）－オン；
28	２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－７－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－６－フルオロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）フタラジン－１（２Ｈ）－オン；
29	２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－メトキシ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）フタラジン－１（２Ｈ）－オン；
30	２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－７－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－６－メトキシ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）フタラジン－１（２Ｈ）－オン；
31	２－（５－クロロ－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
32	２－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－８－（プロパ－１－エン－２－イル）－６－（ｏ－トリル）－１，６－ナフチリジン－５（６Ｈ）－オン；
33	２－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－８－メチル－６－（ｏ－トリル）ピリド［２，３－ｄ］ピリダジン－５（６Ｈ）－オン；
34	２－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－８－イソプロピル－６－（ｏ－トリル）ピリド［２，３－ｄ］ピリダジン－５（６Ｈ）－オン；
35	６－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－２－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－８－（プロパ－１－エン－２－イル）－１，６－ナフチリジン－５（６Ｈ）－オン；
36	６－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－２－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－８－イソプロピル－１，６－ナフチリジン－５（６Ｈ）－オン；
37	（Ｓ）－２－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－６－（ｏ－トリル）－８－（１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－１，６－ナフチリジン－５（６Ｈ）－オン；
38	（Ｒ）－２－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－６－（ｏ－トリル）－８－（１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－１，６－ナフチリジン－５（６Ｈ）－オン；
39	６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（４－メチルチアゾール－５－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
40	２－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－８－イソプロピル－６－（ｏ－トリル）－１，６－ナフチリジン－５（６Ｈ）－オン；

【０１２１】

【表１－３】

（表１の続き）

実施例番号	化合物名
41	６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（２－フルオロ－５－メチルフェニル）－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
42	６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（２－フルオロ－５－メチルフェニル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
43	２－（２－クロロ－５－メチルフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
44	６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（２－フルオロ－５－メトキシフェニル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
45	２－（２－クロロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
46	６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）－２－（ｏ－トリル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
47	２－（２－クロロ－５－メトキシフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
48	ラセミ体－４－（ｓｅｃ－ブチル）－２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
49	２－（３－クロロ－６－メトキシピリジン－２－イル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
50	６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（２－メトキシ－４－メチルピリジン－３－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
51	２－（２－クロロ－６－フルオロ－３－メトキシフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
52	２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
53	６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（ｏ－トリル）フタラジン－１（２Ｈ）－オン；
54	２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルフタラジン－１（２Ｈ）－オン；
55	ラセミ体６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（ｏ－トリル）－４－（１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）フタラジン－１（２Ｈ）－オン；
56	（Ｓ*）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（ｏ－トリル）－４－（１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）フタラジン－１（２Ｈ）－オン；
57	（Ｒ*）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（ｏ－トリル）－４－（１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）フタラジン－１（２Ｈ）－オン；
58	２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－（１－メチルシクロプロピル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
59	６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（２－メトキシ－４－メチルピリジン－３－イル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；

【０１２２】

【表１－４】

（表１の続き）

実施例番号	化合物名
60	２－（５－クロロ－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
61	２－（３－クロロ－２－メトキシ－５－メチルピリジン－４－イル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
62	２－（３－クロロ－２－メトキシ－５－メチルピリジン－４－イル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
63	６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（２－フルオロ－５－メチルフェニル）－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
64	６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（４－フルオロ－２－メチルフェニル）－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
65	２－（２－クロロ－３－（２－ヒドロキシエトキシ）フェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
66	６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（２－フルオロフェニル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
67	６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（５－フルオロ－２－メチルフェニル）－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
68	２－（２，５－ジフルオロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
69	６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（２－フルオロ－６－メチルフェニル）－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
70	２－（２－クロロ－３－メトキシフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
71	６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（２－メトキシ－３，５－ジメチルピリジン－４－イル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
72	２－（２，５－ジフルオロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
73	６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（２－フルオロ－６－メチルフェニル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
74	６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（３－フルオロ－２－メチルフェニル）－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
75	２－（２，５－ジメチルフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
76	６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（４－フルオロ－２－メチルフェニル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
77	６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（２－フルオロフェニル）－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
78	６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（２－メトキシ－３，５－ジメチルピリジン－４－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；

【０１２３】

【表１－５】

（表１の続き）

実施例番号	化合物名
79	６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－メチル－４－（プロパ－１－エン－２－イル）－２－（ｏ－トリル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
80	２－（２－クロロ－６－フルオロ－３－メトキシフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
81	６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（ｏ－トリル）－４－（３，３，３－トリフルオロプロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
82	６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（５－フルオロ－２－メチルフェニル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
83	６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（２－メトキシフェニル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
84	２－（２－クロロ－５－メチルピリジン－３－イル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
85	６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（５－フルオロ－２－メトキシピリジン－４－イル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
86	６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（３－フルオロ－２－メチルフェニル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
87	２－（２，５－ジメチルフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
88	ラセミ体－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（ｏ－トリル）－４－（１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
89	６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（２－エチルフェニル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
90	６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（２－メトキシピリジン－３－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
91	６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（５－フルオロ－２－メトキシピリジン－４－イル）－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
92	２－（２－クロロ－５－メチルピリジン－３－イル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
93	６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（２－（メチル－d_3）フェニル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
94	６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（４－メチルピリジン－５－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
95	６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（２－メトキシフェニル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
96	６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（３－フルオロ－６－メトキシピリジン－２－イル）－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
97	６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（３－メチルピラジン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；

【０１２４】

【表１－６】

（表１の続き）

実施例番号	化合物名
98	２－（２－クロロ－５－メチルピリジン－３－イル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
99	２－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－６－（２－フルオロ－５－メチルフェニル）－８－イソプロピル－１，６－ナフチリジン－５（６Ｈ）－オン；
100	６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ　４－イソプロピル－２－（４－メチルピリダジン－３－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
101	（Ｓ）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（ｏ－トリル）－４－（１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
102	（Ｒ）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（ｏ－トリル）－４－（１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
103	６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（２－（トリフルオロメチル）フェニル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
104	６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（５－メチルピリミジン－４－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
105	２－（２－（ジフルオロメチル）フェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
106	２－（３－クロロ－２－メトキシピリジン－４－イル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
107	２－シクロヘキシル－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
108	２－（３－クロロ－６－メチルピリジン－２－イル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
109	２－シクロペンチル－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
110	２－（３－クロロ－４－メトキシピリジン－２－イル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
111	６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－メチルシクロヘキシル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
112	２－（１，３－ジメトキシプロパン－２－イル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
113	６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（２－メトキシ－５－メチルピリジン－４－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
114	６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－メチルシクロヘキシル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
115	２－（シクロプロピルメチル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
116	６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（１－メトキシブタン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；

【０１２５】

【表１－７】

（表１の続き）

実施例番号	化合物名
１１７	２－（２－クロロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
１１８	６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（３－メチルピリジン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
１１９	ラセミ体６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（（シス）－３－メトキシシクロペンチル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
１２０	６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（（１Ｒ＊，２Ｒ＊）－２－メチルシクロヘキシル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
１２１	６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（（１Ｓ＊，２Ｓ＊）－２－メチルシクロヘキシル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
１２２	６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（ペンタン－３－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
１２３	６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（（１Ｒ＊，２Ｒ＊）－２－メチルシクロペンチル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
１２４	６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（（１Ｓ＊，２Ｓ＊）－２－メチルシクロペンチル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
１２５	６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（（１Ｒ＊，２Ｓ＊）－２－メチルシクロペンチル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
１２６	６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（（１Ｓ＊，２Ｒ＊）－２－メチルシクロペンチル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
１２７	ラセミ体６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（（シス）－３－メトキシシクロヘキシル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
１２８	２－（ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
１２９	６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（２－メトキシ－３－メチルピリジン－４－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
１３０	２－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－８－イソプロピル－６－（２－メトキシフェニル）－１，６－ナフチリジン－５（６Ｈ）－オン；
１３１	６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（３－メチルイソチアゾール－４－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
１３２	６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（５－メチルイソチアゾール－４－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；

【０１２６】

【表１－８】

（表１の続き）

実施例番号	化合物名
１３３	２－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－８－イソプロピル－６－（２－（トリフルオロメチル）フェニル）－１，６－ナフチリジン－５（６Ｈ）－オン；
１３４	２－（３，６－ジメチルピリジン－２－イル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
１３５	２－（２，５－ジメチルピリジン－４－イル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
１３６	６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（４－メチルピリジン－３－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
１３７	６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（３－メチルピリジン－４－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
１３８	６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（２－メチルピリジン－３－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
１３９	６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（２－ヒドロキシ－５－メチルピリジン－４－イル）－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
１４０	６－（２－（ジフルオロメチル）フェニル）－２－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－８－イソプロピル－１，６－ナフチリジン－５（６Ｈ）－オン；
１４１	６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（２－ヒドロキシ－３－メチルピリジン－４－イル）－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；及び
１４２	２－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－８－イソプロピル－６－（ｏ－D_3－トリル）－１，６－ナフチリジン－５（６Ｈ）－オン。

【０１２７】

本発明の更なる実施形態は、以下：からなる群より選択される化合物、

２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；

６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（ｏ－トリル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；

２－（２－クロロ－４－メチルピリジン－３－イル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；

２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－（１－メチルシクロプロピル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；

２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）２９６フタラジン－１（２Ｈ）－オン；

２－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－８－イソプロピル－６－（ｏ－トリル）－１，６－ナフチリジン－５（６Ｈ）－オン；

６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（ｏ

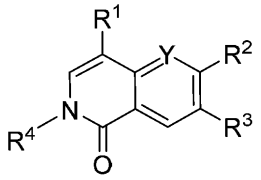
－トリル）２９７フタラジン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルフタラジン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（２－（メチル－ｄ３）フェニル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
（Ｒ）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（ｏ－トリル）－４－（１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（２－（トリフルオロメチル）フェニル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２－（ジフルオロメチル）フェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
並びに、任意選択的に、その医薬的に許容される塩、同位体、Ｎ－オキシド、溶媒和物、及び立体異性体のうち１つ以上である。

【０１２８】

本発明の更なる実施形態は、式（ＩＡ）を有する式（Ｉ）の化合物であり：

【０１２９】

【化３４】

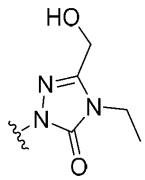


(IA)

式中、
Ｙは、ＣＨ又はＮであり、
R^1は、Ｃ$_{1\sim6}$アルキル；ＯＨ又はＯＣＨ$_3$で置換されているＣ$_{1\sim6}$アルキル；Ｃ$_{2\sim6}$アルケニル；Ｃ$_{1\sim6}$ハロアルキル；ＯＨ又はＯＣＨ$_3$で置換されているＣ$_{1\sim6}$ハロアルキル；Ｃ$_{2\sim6}$ハロアルケニル；Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$；Ｃ$_{3\sim6}$シクロアルキル；Ｃ$_{1\sim6}$アルキルで置換されているＣ$_{3\sim6}$シクロアルキル；及びフェニルからなる群から選択され；
R^2は、

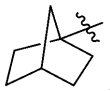
【０１３０】

【化３５】

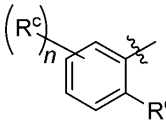


であり、
R^3は、Ｈ、ハロ、ＣＨ$_3$及びＯＣＨ$_3$からなる群から選択され、
R^4は、
（ａ）Ｃ$_{1\sim6}$アルキル；１つ又は２つのＯＣＨ$_3$で置換されているＣ$_{1\sim6}$アルキル；Ｃ$_{3\sim6}$シクロアルキル；ＣＨ$_3$又はＯＣＨ$_3$で置換されているＣ$_{3\sim6}$シクロアルキル；

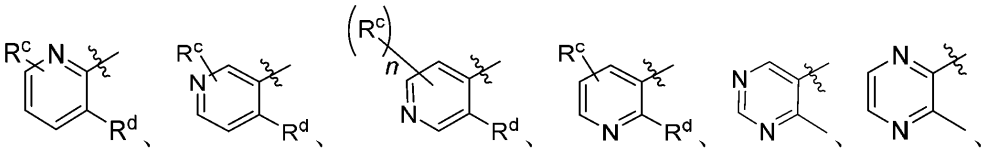
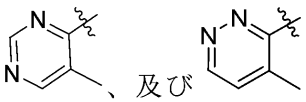
ＣＨ$_2$－Ｃ$_{3～6}$シクロアルキル；及び
【０１３１】
【化３６】


、

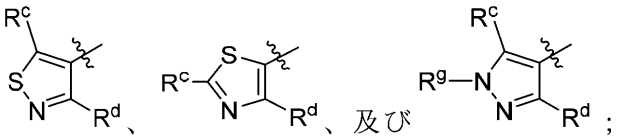
（ｂ）
【０１３２】
【化３７】


；

（ｃ）
【０１３３】
【化３８】

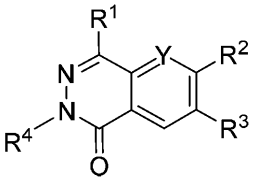

、及び

；

並びに
（ｄ）
【０１３４】
【化３９】


；

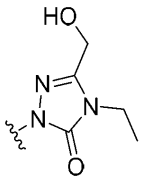
からなる群から選択され、
式中、
各Ｒ^{c}は、独立して、Ｈ；ハロ；Ｃ$_{1～6}$アルキル；ＯＨ、ＯＣＨ$_3$、ＳＣＨ$_3$、及びＯＣＦ$_3$からなる群から選択されるメンバーで置換されているＣ$_{1～6}$アルキル；Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル；ＯＨ及びＯＣＨ$_3$からなる群から選択されるメンバーで置換されているＣ$_{1～6}$ハロアルキル；ＮＯ$_2$；ＯＨ；Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＨ；及びＯＣ$_{1～6}$アルキルからなる群から選択され、
Ｒ^{d}は、Ｈ；ハロ；Ｃ$_{1～6}$アルキル；ＯＨ、ＯＣＨ$_3$、ＳＣＨ$_3$、及びＯＣＦ$_3$からなる群から選択されるメンバーで置換されているＣ$_{1～6}$アルキル；Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル；ＯＨ及びＯＣＨ$_3$からなる群から選択されるメンバーで置換されているＣ$_{1～6}$ハロアルキル；ＣＮ；及びＯＣ$_{1～6}$アルキルからなる群から選択され、
Ｒ^{g}は、Ｈ；Ｃ$_{1～6}$アルキル；ＯＨ、ＯＣＨ$_3$、ＳＣＨ$_3$、及びＯＣＦ$_3$からなる群から選択されるメンバーで置換されているＣ$_{1～6}$アルキル；Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル；並びにＯＨ及びＯＣＨ$_3$からなる群から選択されるメンバーで置換されているＣ$_{1～6}$ハロアルキ

ルからなる群から選択され、かつ、
ｎが１又は２である、化合物、
又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、同位体変異体、若しくはＮ－オキシドである。
【０１３５】
本発明の更なる実施形態は、式（ＩＢ）を有する式（Ｉ）の化合物であり：
【０１３６】
【化４０】

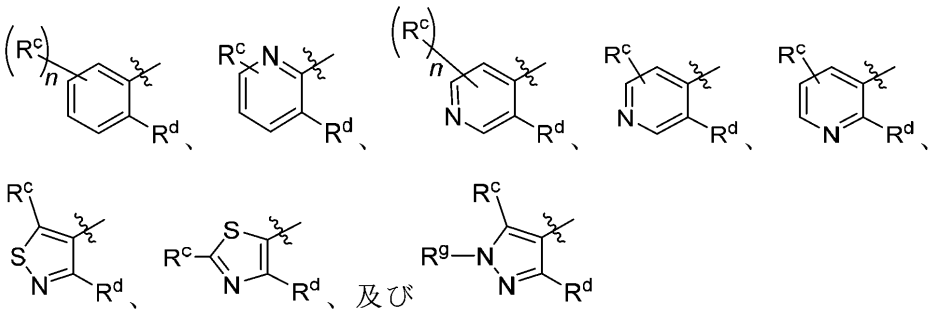


(IB)

式中、
Ｙは、ＣＨ又はＮであり、
Ｒ^{1}は、Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル及びＣ$_{2～6}$アルケニルからなる群から選択され、
Ｒ^{2}は、
【０１３７】
【化４１】



であり、
Ｒ^{3}は、Ｈ、ハロ、及びＣＨ$_{3}$からなる群から選択され、
Ｒ^{4}は、
【０１３８】
【化４２】



からなる群から選択され、
式中、
Ｒ^{c}は、Ｈ；ハロ；Ｃ$_{1～6}$アルキル；ＯＨ、ＯＣＨ$_{3}$、ＳＣＨ$_{3}$、及びＯＣＦ$_{3}$からなる群から選択されるメンバーで置換されているＣ$_{1～6}$アルキル；Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル；ＯＨ及びＯＣＨ$_{3}$からなる群から選択されるメンバーで置換されているＣ$_{1～6}$ハロアルキル；並びにＮＯ$_{2}$からなる群から選択され、
Ｒ^{d}は、Ｈ；ハロ；Ｃ$_{1～6}$アルキル；ＯＨ、ＯＣＨ$_{3}$、ＳＣＨ$_{3}$、及びＯＣＦ$_{3}$からなる群から選択されるメンバーで置換されているＣ$_{1～6}$アルキル；Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル；

ＯＨ及びＯＣＨ$_3$からなる群から選択されるメンバーで置換されているＣ$_{1～6}$ハロアルキル；ＣＮ；及びＯＣ$_{1～6}$アルキルからなる群から選択され、
Ｒ^{g}は、Ｈ；Ｃ$_{1～6}$アルキル；ＯＨ、ＯＣＨ$_3$、ＳＣＨ$_3$、及びＯＣＦ$_3$からなる群から選択されるメンバーで置換されているＣ$_{1～6}$アルキル；Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル；並びにＯＨ及びＯＣＨ$_3$からなる群から選択されるメンバーで置換されているＣ$_{1～6}$ハロアルキルからなる群から選択され、かつ
ｎが１である、化合物、
又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、同位体変異体、若しくはＮ－オキシドである。

【０１３９】

また、式（Ｉ）（並びに式（ＩＡ）及び（ＩＢ））の化合物の鏡像異性体及びジアステレオマーも本発明の範囲内である。また、式（Ｉ）（並びに式（ＩＡ）及び（ＩＢ））の化合物の医薬的に許容される塩、Ｎ－オキシド又は溶媒和物も本発明の範囲内である。また、式（Ｉ）（並びに式（ＩＡ）及び（ＩＢ））の化合物の医薬的に許容されるプロドラッグ、及び式（Ｉ）（並びに式（ＩＡ）及び（ＩＢ））の化合物の医薬的に活性のある代謝物も本発明の範囲内である。

【０１４０】

また、式（Ｉ）（並びに式（ＩＡ）及び（ＩＢ））の化合物の同位体変異体、例えば、式（Ｉ）の重水素化化合物も本発明の範囲内である。また、式（Ｉ）（並びに式（ＩＡ）及び（ＩＢ））の化合物の同位体変異体の医薬的に許容される塩、Ｎ－オキシド、又は溶媒和物も本発明の範囲内である。また、式（Ｉ）（並びに式（ＩＡ）及び（ＩＢ））の化合物の同位体変異体の医薬的に許容されるプロドラッグ、及び式（Ｉ）（並びに式（ＩＡ）及び（ＩＢ））の化合物の同位体変異体の医薬的に活性のある代謝物も本発明の範囲内である。

【０１４１】

本発明の実施形態の化合物（これらの医薬的に許容される塩及び医薬的に許容される溶媒和物を含む）は、単独で投与することができる場合であっても、全般的には、意図された投与経路及び標準的な製薬学的又は獣医学的な慣行の観点から選ばれる、医薬的に許容される担体、医薬的に許容される賦形剤及び／又は医薬的に許容される希釈剤との混合物として投与される。

【０１４２】

したがって、本発明の特定の実施形態は、式（Ｉ）の化合物及び少なくとも１つの医薬的に許容される担体、医薬的に許容される賦形剤、及び／又は医薬的に許容される希釈剤を含む製薬学的及び獣医学的組成物を目的とする。一例として、本発明の実施形態の医薬組成物では、式（Ｉ）の化合物を、任意の好適な結合剤、潤滑剤、懸濁化剤、コーティング剤、可溶化剤、及びこれらの組み合わせと混合してもよい。

【０１４３】

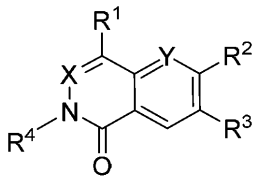
本発明の実施形態は、本明細書に記載の任意の実施形態による、有効量の、式（Ｉ）の化合物、並びに医薬的に許容される塩、同位体、Ｎ－オキシド、溶媒和物、及びこれらの立体異性体から選択される少なくとも１つの化合物と、少なくとも１つの医薬的に許容される賦形剤と、を含む医薬組成物に関する。

【０１４４】

本発明の追加の実施形態は、
（Ａ）式（Ｉ）の化合物から選択される有効量の、式（Ｉ）の化合物から選択される少なくとも１つの化合物：

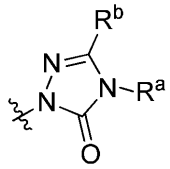
【０１４５】

【化４３】

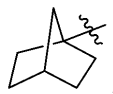


(I)

［式中、
Ｘは、ＣＨ又はＮであり、
Ｙは、ＣＨ又はＮであり、
Ｒ^{1}は、Ｃ$_{1～6}$アルキル；ＯＨ又はＯＣＨ$_{3}$で置換されているＣ$_{1～6}$アルキル；Ｃ$_{2～6}$アルケニル；Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル；ＯＨ又はＯＣＨ$_{3}$で置換されているＣ$_{1～6}$ハロアルキル；Ｃ$_{2～6}$ハロアルケニル；Ｎ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$；Ｃ$_{3～6}$シクロアルキル；Ｃ$_{1～6}$アルキルで置換されているＣ$_{3～6}$シクロアルキル；及びフェニルからなる群から選択され；
Ｒ^{2}は、
【０１４６】
【化４４】

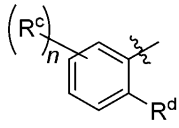


であり、式中、
Ｒ^{a}は、Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル、及びＣ$_{3～6}$シクロアルキルからなる群から選択され、
Ｒ^{b}は、Ｃ$_{1～6}$アルキル、又は、ＯＨ、ハロ、ＣＮ、ＯＣ$_{1～6}$アルキル、ＯＣ$_{1～6}$ハロアルキル、及びＯＣ$_{3～6}$シクロアルキルからなる群から選択されるメンバーで置換されているＣ$_{1～6}$アルキルであり、
Ｒ^{3}は、Ｈ、ハロ、ＣＨ$_{3}$及びＯＣＨ$_{3}$からなる群から選択され、
Ｒ^{4}は、
（ａ）Ｃ$_{1～6}$アルキル；１つ又は２つのＯＣＨ$_{3}$で置換されているＣ$_{1～6}$アルキル；Ｃ$_{3～6}$シクロアルキル；ＣＨ$_{3}$又はＯＣＨ$_{3}$で置換されているＣ$_{3～6}$シクロアルキル；ＣＨ$_{2}$－Ｃ$_{3～6}$シクロアルキル；及び
【０１４７】
【化４５】



、

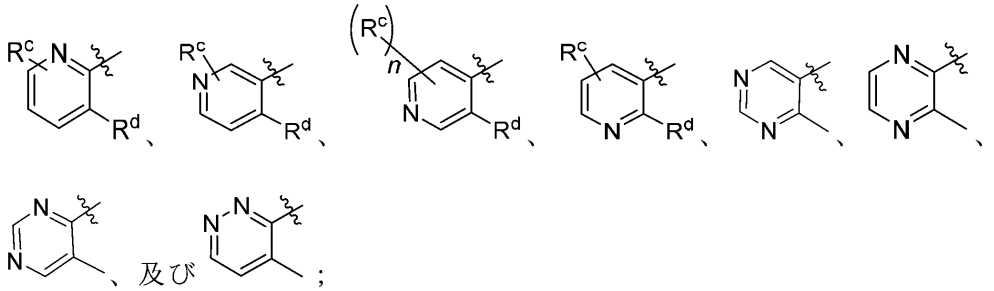
（ｂ）
【０１４８】
【化４６】



；

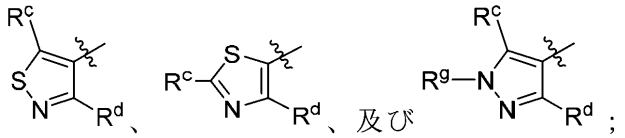
（ｃ）

【０１４９】
【化４７】



；

並びに
（ｄ）
【０１５０】
【化４８】



；

からなる群から選択され、
式中、
各Ｒ^{c}は、独立して、Ｈ；ハロ；Ｃ$_{1～6}$アルキル；ＯＨ、ＯＣＨ$_{3}$、ＳＣＨ$_{3}$、及びＯＣＦ$_{3}$からなる群から選択されるメンバーで置換されているＣ$_{1～6}$アルキル；Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル；ＯＨ及びＯＣＨ$_{3}$からなる群から選択されるメンバーで置換されているＣ$_{1～6}$ハロアルキル；ＮＯ$_{2}$；ＯＨ；Ｏ－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＯＨ；及びＯＣ$_{1～6}$アルキルからなる群から選択され、
Ｒ^{d}は、Ｈ；ハロ；Ｃ$_{1～6}$アルキル；ＯＨ、ＯＣＨ$_{3}$、ＳＣＨ$_{3}$、及びＯＣＦ$_{3}$からなる群から選択されるメンバーで置換されているＣ$_{1～6}$アルキル；Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル；ＯＨ及びＯＣＨ$_{3}$からなる群から選択されるメンバーで置換されているＣ$_{1～6}$ハロアルキル；ＣＮ；及びＯＣ$_{1～6}$アルキルからなる群から選択され、
Ｒ^{g}は、Ｈ；Ｃ$_{1～6}$アルキル；ＯＨ、ＯＣＨ$_{3}$、ＳＣＨ$_{3}$、及びＯＣＦ$_{3}$からなる群から選択されるメンバーで置換されているＣ$_{1～6}$アルキル；Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル；並びにＯＨ及びＯＣＨ$_{3}$からなる群から選択されるメンバーで置換されているＣ$_{1～6}$ハロアルキルからなる群から選択され、かつ
ｎが１又は２である］、
又はその医薬的に許容される塩、同位体、Ｎ－オキシド、溶媒和物、若しくは立体異性体と、
（Ｂ）少なくとも１つの医薬的に許容される賦形剤と、を含む、医薬組成物である。
【０１５１】
本発明の更なる実施形態は、有効量の、表１に示す化合物（例えば、実施例１～１４２から選択される化合物）、又は表１の化合物の医薬的に許容される塩、同位体、Ｎ－オキシド、溶媒和物、若しくは立体異性体、表１の化合物の医薬的に許容されるプロドラッグ、又は表１の化合物の医薬的に活性のある代謝物と、少なくとも１つの医薬的に許容される賦形剤と、を含む医薬組成物である。
【０１５２】
本発明の１つ以上の化合物を含有する固体経口剤形、例えば、錠剤又はカプセルは、必要に応じて、少なくとも１つの剤形で一度に投与してよい。持続放出性製剤で化合物を投与することも可能である。
【０１５３】

本発明の化合物が投与され得る追加の経口形態としては、エリキシル剤、液剤、シロップ剤、及び懸濁剤が挙げられ、それぞれ任意選択的に香味剤及び着色剤を含有する。

【０１５４】

あるいは、１つ以上の式（Ｉ）の化合物は、吸入（気管内又は鼻腔内）により、又は坐剤若しくはペッサリーの形態で投与してもよく、あるいは、ローション、溶液、クリーム、軟膏、又は散布剤の形態で局所的に塗布してもよい。例えば、当該化合物は、ポリエチレングリコール又は流動パラフィンの水性エマルションを含む、それからなる、かつ／又は本質的にそれからなるクリームに添加することができる。当該化合物は、クリームの約１重量％～約１０重量％の濃度で、必要に応じて任意の安定剤及び保存剤と共にワックス又は軟パラフィン基剤を含む、それからなる、かつ／又はそれから本質的になる軟膏に添加することもできる。投与の代替手段としては、皮膚又は経皮貼付剤を使用することによる経皮投与が挙げられる。

【０１５５】

本発明の医薬組成物（並びに本発明の化合物単独）は、非経口的に、例えば、陰茎海綿体内、静脈内、筋肉内、皮下、皮内、又は髄腔内に注入することができる。この場合、組成物はまた、適切な担体、適切な賦形剤、及び適切な希釈剤のうちの少なくとも１つを含む。

【０１５６】

非経口投与について、本発明の医薬組成物は、例えば、溶液を血液と等張にするうえで充分な塩及び単糖などの他の物質を含んでもよい滅菌水溶液の形態で最もよく使用される。

【０１５７】

口腔又は舌下投与では、本発明の医薬組成物を錠剤又はトローチ剤の形態で投与してもよく、これは従来法で製剤化することができる。

【０１５８】

更なる例として、活性成分として式（Ｉ）の化合物の少なくとも１つを含有する医薬組成物を、従来の製薬学的配合技術に従って、化合物と、医薬的に許容される担体、医薬的に許容される希釈剤、及び／又は医薬的に許容される賦形剤とを混合することによって調製することができる。担体、賦形剤、及び希釈剤は、所望の投与経路（例えば、経口、非経口など）に応じ、広範な形態をとることができる。それゆえに、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤及び溶液などの液体経口製剤の場合、適切な担体、賦形剤及び希釈剤としては、水、グリコール、油、アルコール、着香剤、防腐剤、安定剤、着色剤及びこれらに類するものが挙げられる。散剤、カプセル剤、及び錠剤などの固体経口製剤の場合、適切な担体、賦形剤及び希釈剤としては、デンプン、糖類、希釈剤、造粒剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤及びこれらに類するものが挙げられる。吸収及び崩壊の主要部位を調節するために、固体経口製剤を糖などの物質で任意選択的にコーティングするか、又は腸溶性コーティングを施すことができる。非経口投与の場合、担体、賦形剤及び希釈剤は、通常、滅菌水を含み、組成物の溶解度及び保存性を高めるために他の成分を添加してもよい。注射用懸濁剤又は溶剤はまた、水性担体を、適切な添加剤、例えば、可溶化剤及び保存剤と共に使用して、調製することもできる。

【０１５９】

特定の実施形態によれば、式（Ｉ）の化合物又はその医薬組成物の治療的に有効な量は、平均的な（７０ｋｇの）ヒトについて、１日当たり約１～約（４回）のレジメンで、約０．１ｍｇ～約３０００ｍｇ又はその中の任意の特定の量若しくは範囲、具体的には、約１ｍｇ～約１０００ｍｇ又はその中の任意の特定の量若しくは範囲を含み得るが、式（Ｉ）の化合物の治療的に有効な量は、治療される疾患、症候群、病状、及び障害によって変動することが当業者には明らかである。

【０１６０】

本発明の実施形態は、約１ｍｇ～約５００ｍｇの量の式（Ｉ）の化合物を含む、経口投与用医薬組成物を目的とする。

【０１６１】

有利なことに、式（Ｉ）の化合物は、１日量を単回で投与してもよく、あるいは、１日の総投与量を１日に２回、３回、及び（４回）の分割量で投与してもよい。

【０１６２】

投与される式（Ｉ）の化合物の最適な投与量は容易に決定することができ、用いられる具体的な化合物、投与モード、調製物の強度、及び疾患、症候群、病状、又は障害の進行状態によって変動する。加えて、治療される具体的な対象に関連する要因、例えば、対象の性別、年齢、体重、食事及び投与タイミングにより、適切な治療レベル及び所望の治療効果を得るために用量を調節する必要が生じる。したがって、上記の投与量は平均的な場合の例である。当然、これより高いか低い用量範囲が有効である個々の例が存在する場合があり、これらも本発明の範囲内に含まれる。

【０１６３】

式（Ｉ）の化合物は、それを必要としている対象に式（Ｉ）の化合物の使用を施す場合は常に、上記の組成物及び投与レジメンのいずれかで、又は当技術分野において確立されている組成物及び投与レジメンを用いて、投与することができる。

【０１６４】

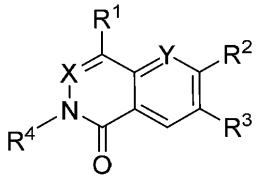
特定の実施形態によれば、１つ以上の式（Ｉ）の化合物は、ＤＨＯＤＨ酵素活性の阻害によって影響を受ける疾患、症候群、病状、又は障害を治療、改善、及び／又は予防する方法において有用である。

【０１６５】

本発明の更なる実施形態は、炎症性障害、自己免疫疾患、又は癌のような障害の治療における、例えば、ジヒドロオロト酸オキシゲナーゼ酵素活性を阻害することによる、式（Ｉ）の化合物；

【０１６６】

【化４９】



(I)

［式中、

Ｘは、ＣＨ又はＮであり、

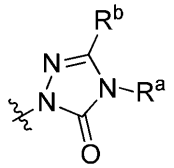
Ｙは、ＣＨ又はＮであり、

Ｒ^{1}は、Ｃ$_{1\sim6}$アルキル；ＯＨ又はＯＣＨ$_{3}$で置換されているＣ$_{1\sim6}$アルキル；Ｃ$_{2\sim6}$アルケニル；Ｃ$_{1\sim6}$ハロアルキル；ＯＨ又はＯＣＨ$_{3}$で置換されているＣ$_{1\sim6}$ハロアルキル；Ｃ$_{2\sim6}$ハロアルケニル；Ｎ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$；Ｃ$_{3\sim6}$シクロアルキル；Ｃ$_{1\sim6}$アルキルで置換されているＣ$_{3\sim6}$シクロアルキル；及びフェニルからなる群から選択され；

Ｒ^{2}は、

【０１６７】

【化５０】



であり、式中、

Ｒ^{a}は、Ｃ$_{1\sim6}$アルキル、Ｃ$_{1\sim6}$ハロアルキル、及びＣ$_{3\sim6}$シクロアルキルからなる群から選択され、

Ｒ^{b}は、Ｃ$_{1～6}$アルキル、又は、ＯＨ、ハロ、ＣＮ、ＯＣ$_{1～6}$アルキル、ＯＣ$_{1～6}$ハロアルキル、及びＯＣ$_{3～6}$シクロアルキルからなる群から選択されるメンバーで置換されているＣ$_{1～6}$アルキルであり、

Ｒ^{3}は、Ｈ、ハロ、ＣＨ$_{3}$及びＯＣＨ$_{3}$からなる群から選択され、

Ｒ^{4}は、

（ａ）Ｃ$_{1～6}$アルキル；１つ又は２つのＯＣＨ$_{3}$で置換されているＣ$_{1～6}$アルキル；Ｃ$_{3～6}$シクロアルキル；ＣＨ$_{3}$又はＯＣＨ$_{3}$で置換されているＣ$_{3～6}$シクロアルキル；ＣＨ$_{2}$－Ｃ$_{3～6}$シクロアルキル；及び

【０１６８】

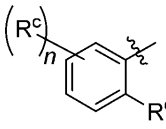
【化５１】

、

（ｂ）

【０１６９】

【化５２】

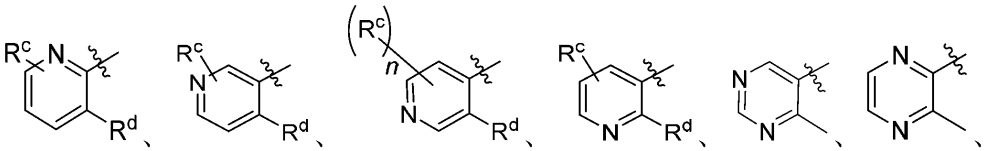


；

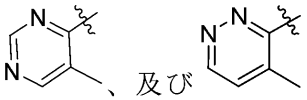
（ｃ）

【０１７０】

【化５３】



、及び



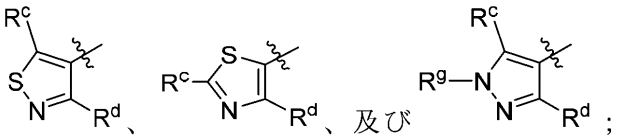
；

並びに

（ｄ）

【０１７１】

【化５４】



、及び

；

からなる群から選択され、

式中、

各Ｒ^{c}は、独立して、Ｈ；ハロ；Ｃ$_{1～6}$アルキル；ＯＨ、ＯＣＨ$_{3}$、ＳＣＨ$_{3}$、及びＯＣＦ$_{3}$からなる群から選択されるメンバーで置換されているＣ$_{1～6}$アルキル；Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル；ＯＨ及びＯＣＨ$_{3}$からなる群から選択されるメンバーで置換されているＣ$_{1～6}$ハロアルキル；ＮＯ$_{2}$；ＯＨ；Ｏ－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＯＨ；及びＯＣ$_{1～6}$アルキルからなる群から選択され、

R^dは、Ｈ；ハロ；$C_{1\sim6}$アルキル；ＯＨ、OCH_3、SCH_3、及びOCF_3からなる群から選択されるメンバーで置換されている$C_{1\sim6}$アルキル；$C_{1\sim6}$ハロアルキル；ＯＨ及びOCH_3からなる群から選択されるメンバーで置換されている$C_{1\sim6}$ハロアルキル；ＣＮ；及び$OC_{1\sim6}$アルキルからなる群から選択され、

R^gは、Ｈ；$C_{1\sim6}$アルキル；ＯＨ、OCH_3、SCH_3、及びOCF_3からなる群から選択されるメンバーで置換されている$C_{1\sim6}$アルキル；$C_{1\sim6}$ハロアルキル；並びにＯＨ及びOCH_3からなる群から選択されるメンバーで置換されている$C_{1\sim6}$ハロアルキルからなる群から選択され、かつ

ｎが１又は２である］、

又はその医薬的に許容される塩、同位体、Ｎ－オキシド、溶媒和物、若しくは立体異性体の使用に関する。

【０１７２】

更なる態様では、本発明は、ジヒドロオロト酸デヒドロゲナーゼ（ＤＨＯＤＨ）酵素活性を阻害又は変化させる方法であって、ＤＨＯＤＨを、任意の式（Ｉ）の化合物、本明細書に開示されている態様又は実施形態と接触させ、それにより、ＤＨＯＤＨ酵素活性を阻害するか又は他の点で変化させることを含む、方法を提供する。

【０１７３】

本発明の更なる実施形態は、それを必要としている対象に式（Ｉ）の化合物を投与することを含む、ジヒドロオロト酸デヒドロゲナーゼ（ＤＨＯＤＨ）酵素活性によって媒介されるか又は他の点で影響を受ける、疾患、障害、又は病状を治療する方法を提供する。

【０１７４】

本明細書で使用するとき、用語「ＤＨＯＤＨ阻害剤」は、ＤＨＯＤＨ活性を阻害又は低下させる剤を指し得る。

【０１７５】

一実施形態では、用語「治療的に有効な量」（又は「有効量」）は、対象に投与されたとき、（１）（ｉ）ＤＨＯＤＨ酵素活性によって媒介される、若しくは（ｉｉ）ＤＨＯＤＨ酵素活性に関連する、若しくは（ｉｉｉ）ＤＨＯＤＨ酵素の活性（正常又は異常）を特徴とする、病状、若しくは障害、若しくは疾患を少なくとも部分的に軽減、阻害、予防、及び／若しくは改善する；又は（２）ＤＨＯＤＨ酵素の活性を低減若しくは阻害する；又は（３）ＤＨＯＤＨの発現を低減若しくは阻害する；又は（４）ＤＨＯＤＨのタンパク質レベルを改変する、のに有効である、本発明の化合物の量を指す。特定の理論に束縛されるものではないが、ＤＨＯＤＨ阻害剤は、前駆腫瘍細胞内の骨髄分化の制御に関与するタンパク質の核酸合成を阻害する、細胞周期を停止させる、又は翻訳後グリコシル化を変化させることによって作用すると考えられる。

【０１７６】

本発明の更なる実施形態は、ＤＨＯＤＨ酵素活性によって媒介されるか又は他の点で影響を受ける疾患、障害、又は病状に罹患しているか又は疾患、障害、又は病状であると診断された対象を治療する方法であって、このような治療を必要としている対象に、有効量の、式（Ｉ）の化合物（並びに式（ＩＡ）及び（ＩＢ）、例えば、表１の化合物）、式（Ｉ）の化合物（並びに式（ＩＡ）及び（ＩＢ）、例えば、表１の化合物）の鏡像異性体及びジアステレオマー、式（Ｉ）の化合物（並びに式（ＩＡ）及び（ＩＢ）、例えば、表１の化合物）の同位体変異体、並びに上記のもの全ての医薬的に許容される塩から選択される少なくとも１つの化合物を投与することを含む、方法である。別の言い方をすれば、一実施形態によれば、癌などの疾患、障害、又は病状に罹患しているか又は疾患、障害、又は病状であると診断された対象を治療する方法は、有効量の、式（Ｉ）の化合物（並びに式（ＩＡ）及び（ＩＢ）、例えば、表１の化合物）、及び上記のもの全ての医薬的に許容される塩からなる群から選択される少なくとも１つの化合物を当該対象に投与することを含む（例えば、対象におけるジヒドロオロト酸オキシゲナーゼ酵素活性を阻害するか又は他の点で変化させることによる）。

【０１７７】

別の実施形態では、本発明のＤＨＯＤＨの阻害剤は、自己免疫及び炎症性障害、例えば、関節炎、炎症性腸疾患、胃炎、強直性脊椎炎、潰瘍性大腸炎、膵炎、クローン病、セリアック病、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、ループス腎炎、リウマチ熱、痛風、臓器若しくは移植片拒絶反応、慢性同種移植拒絶反応、急性又は慢性移植片対宿主病、アトピー性皮膚炎を含む皮膚炎、皮膚筋炎、乾癬、ベーチェット病、ブドウ膜炎、重症筋無力症、グレーブス病、橋本甲状腺炎、シェーグレン症候群、水疱形成障害、抗体媒介性血管炎症候群、免疫複合体性血管炎、アレルギー障害、喘息、気管支炎、慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）、嚢胞性線維症、肺炎、肺水腫を含む肺疾患、塞栓症、線維症、サルコイドーシス、高血圧症及び気腫、珪肺症、呼吸不全、急性呼吸窮迫症候群、ＢＥＮＴＡ病、ベリリウム症、並びに多発性筋炎を含むがこれらに限定されない、免疫疾患の治療に使用することができる。

【０１７８】

本明細書で使用するとき、特に注記しない限り、「影響」又は「影響を受ける」という用語は（ＤＨＯＤＨ酵素活性の阻害又は変化によって影響を受ける疾患、障害、又は病状に言及する場合）、当該疾患、症候群、病状、若しくは障害の１つ以上の症状若しくは徴候の頻度及び／又は重症度を低下させることを含み、並びに／又は当該疾患、症候群、病状、若しくは障害の１つ以上の症状若しくは徴候の発症、又は上記疾患、病状、症候群、若しくは障害の発症を予防することを含む。

【０１７９】

本発明の更なる実施形態は、癌の治療方法であって、それを必要としている対象に、治療的に有効な量の式（Ｉ）の化合物、又はその医薬的に許容される塩、同位体、Ｎ－オキシド、溶媒和物、若しくは立体異性体を投与することを含む、方法を提供する。

【０１８０】

一実施形態によれば、癌は、リンパ腫、白血病、癌、及び肉腫から選択されるが、これらに限定されない。

【０１８１】

本発明の更なる実施形態は、１つ以上の癌の種類を治療するための、式（Ｉ）の化合物、又はその医薬的に許容される塩、同位体、Ｎ－オキシド、溶媒和物、若しくは立体異性体の使用を提供する。

【０１８２】

特定の実施形態によれば、本明細書に記載される使用及び治療方法は、癌の治療を目的とし、当該癌は、以下から選択されるが、これらに限定されるものではない：

急性リンパ芽球性白血病（ＡＬＬ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、（急性）Ｔ細胞白血病、急性単球性白血病、急性前骨髄球性白血病（ＡＰＬ）、二表現型（bisphenotypic）Ｂ骨髄単球性白血病、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、慢性骨髄単球性白血病（ＣＭＭＬ）、大型顆粒リンパ性白血病、形質細胞白血病、及び急性骨髄性白血病に発展し得る骨髄異形成症候群（ＭＤＳ）を含むが、これらに限定されない白血病；

ＡＩＤ関連リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ）、Ｔ－非ホジキンリンパ腫（Ｔ－ＮＨＬ）、びまん性大細胞型リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）、活性化Ｂ細胞ＤＬＢＣＬ、胚中心Ｂ細胞ＤＬＢＣＬ、二重適合リンパ腫、及び二重発現リンパ腫などのＮＨＬのサブタイプを含むが、これらに限定されないリンパ腫；未分化大細胞リンパ腫、周辺Ｂ細胞リンパ腫、及び原発性縦隔Ｂ細胞リンパ腫、免疫芽球性大細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、濾胞性リンパ腫、ヘアリーセル白血病、ホジキン病、マントル細胞リンパ腫（ＭＣＬ）、リンパ形質細胞性リンパ腫、前駆体Ｂリンパ芽球性リンパ腫、中枢神経系リンパ腫、小リンパ球性リンパ腫（ＳＬＬ）、及び慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）；前駆体Ｔリンパ芽球性リンパ腫／白血病、末梢Ｔ細胞リンパ腫（ＰＴＣＬ）、皮膚Ｔ細胞リンパ腫（ＣＴＣＬ）、血管免疫芽球性Ｔ細胞リンパ腫、節外性ナチュラルキラーＴ細胞リンパ腫、腸症型Ｔ細胞リンパ腫、皮下脂肪織炎様Ｔ細胞リンパ腫、未分化大細胞リンパ腫などのＴ細胞ＮＨＬ；

軟組織の肉腫、神経肉腫、骨肉腫、悪性線維性組織球腫、リンパ肉腫、及び横紋筋肉腫

を含むが、これらに限定されない肉腫；
及び
乳癌、結腸直腸癌腫、胃癌、神経膠肉腫、頭頸部癌、肝細胞癌腫、肺癌、多発性骨髄腫、神経芽腫、卵巣癌、膵臓癌、前立腺癌、腎細胞癌腫、及び肉腫を含むが、これらに限定されない固形腫瘍などの他の癌。

【０１８３】

一実施形態では、本発明のＤＨＯＤＨの阻害剤による治療から恩恵を享受し得る癌としては、リンパ腫、白血病、癌腫、及び肉腫、例えば、非ホジキンリンパ腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）、マントル細胞リンパ腫（ＭＣＬ）、濾胞性リンパ腫（ＦＬ）、周辺帯リンパ腫、Ｔ細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、バーキットリンパ腫、多発性骨髄腫、脳（神経膠腫）、膠芽腫、乳癌、結腸直腸／結腸癌、前立腺癌、非小細胞肺癌を含む肺癌、胃癌、子宮内膜癌、黒色腫、膵臓癌、肝臓癌、腎臓癌、扁平上皮癌、卵巣癌、肉腫、骨肉腫、甲状腺癌、膀胱癌、頭頸部癌、精巣癌、ユーイング肉腫、横紋筋肉腫、髄芽腫、神経芽腫、子宮頸癌、腎癌、尿路上皮癌、外陰癌、食道癌、唾液腺癌、上咽頭癌、口腔癌、口の癌、並びにＧＩＳＴ（消化管間質腫瘍）が挙げられるが、これらに限定されない。

【０１８４】

本発明の別の実施形態では、本発明の化合物は、１つ以上の他の医薬品と組み合わせて、より具体的には、１つ以上の抗癌剤、例えば、化学療法剤、抗増殖剤、若しくは免疫調節剤と組み合わせて、又は癌療法における補助剤、例えば免疫抑制剤若しくは抗炎症剤と組み合わせて使用してもよい。本発明の化合物と組み合わせて投与され得る抗癌剤の更なる非限定的な例としては、生体化合物、例えば、モノクローナル抗体（例えば、癌細胞関連抗原への結合時にエフェクター機能を媒介する、又は癌細胞で発現している受容体と可溶性若しくは細胞結合リガンドとの相互作用を遮断する）、免疫細胞のリダイレクションを媒介する二重特異性抗体などが挙げられる。実施形態によれば、癌を治療する方法は、有効量の本発明の化合物（例えば、表１に示す化合物などの式（Ｉ）の化合物、その医薬的に許容される塩、同位体、Ｎ－オキシド、溶媒和物、及び立体異性体から選択される）と、有効量の１つ以上の追加の抗癌剤と、を投与することを含み、当該方法は、本発明の化合物及び追加の抗癌剤を同時に（例えば、同じ医薬組成物の一部として）又は逐次投与することを含む。実施形態によれば、医薬組成物は、有効量の本発明の化合物（例えば、表１に示す化合物などの式（Ｉ）の化合物、その医薬的に許容される塩、同位体、Ｎ－オキシド、溶媒和物、及びこれらの立体異性体から選択される）、有効量の１つ以上の追加の抗癌剤、及び任意選択的に１つ以上の賦形剤を含む。

【０１８５】

本発明の更なる実施形態は、単独で又は当業者に周知の古典的な抗腫瘍化合物と組み合わせた、癌、リンパ腫、及び白血病の治療のための化学療法レジメンの一部としての、式（Ｉ）の化合物、又はその医薬的に許容される塩、同位体、Ｎ－オキシド、溶媒和物、若しくは立体異性体の使用を提供する。

【０１８６】

全般的な合成方法

次に、本発明の方法において有用な例示的な化合物を、以下のそれらの全般的調製についての例示的な合成スキーム及びそれに続く具体例を参照することによって説明する。本明細書における様々な化合物を得るためには、最終的に所望される置換基が、適宜保護を行って又は行わずに、反応スキームを通じて保持され、所望される生成物が得られるように、出発材料を好適に選択することができることを、当業者であれば理解するであろう。あるいは、最終的に所望される置換基の代わりに、反応スキームを介して担持されかつ所望される置換基で適宜置換され得る、好適な基を用いることが必要な又は望ましい場合があり得る。特に明記されない限り、可変部は、式（Ｉ）を参照して上で定義したとおりである。反応は、溶媒の融点と還流温度との間、好ましくは０℃と溶媒の還流温度との間で実施することができる。反応は、従来式加熱又はマイクロ波加熱を用いて加熱下で実施さ

れてもよい。反応は、密閉圧力容器内で、溶媒の通常の還流温度より高い温度で実施されてもよい。

【０１８７】

本明細書、特にスキーム及び実施例で使用される略語は、以下の表２のとおりである。

【０１８８】

【表２－１】

表２．

略語	名称
Å	オングストローム
ACN又はMeCN	アセトニトリル
AcOH	氷酢酸
AcOK	酢酸カリウム
$AgBF_4$	テトラフルオロホウ酸銀
$AlMe_3$	トリメチルアルミニウム
Ar	アルゴン
aq.	水性
$AuCl_3$	塩化金(III)
BCl_3	三塩化ホウ素
Bn又はBzl	ベンジル
Boc	tert－ブチルオキシカルボニル
$(Boc)_2O$	ジ－tert－ブチルジカーボネート
Catacxium A Pd G2	クロロ[(ジ(１－アダマンチル)－Ｎ－ブチルホスフィン)－２－(２－アミノビフェニル)]パラジウム(II)
$CdCl_2$	塩化カドミウム
Celite(登録商標)	珪藻土
conc.	濃縮／濃
CO_2	二酸化炭素
$(COCl)_2$	塩化オキサリル
CuI	ヨウ化銅(I)
$Cu(OAc)_2$	酢酸銅(II)
Cy_2NMe	Ｎ，Ｎ－ジシクロヘキシルメチルアミン
Cs_2CO_3	炭酸セシウム
DCC	Ｎ，Ｎ’－ジシクロヘキシル－カルボジイミド
DCE	ジクロロエタン
DCM	ジクロロメタン
DIPEA又はDIEA	ジイソプロピルエチルアミン
DEAD	ジエチルアゾジカルボキシレート
DEA	ジエタノールアミン
DHP	３，４－ジヒドロピラン
DMA	ジメチルアニリン
DMAP	４－ジメチルアミノピリジン
DME	ジメトキシエタン
DMF	Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド
DMP	デス・マーチン・ペルヨージナン、又は１，１，１－tris(アセチルオキシ)－１，１－ジヒドロ－１，２－ベンズヨードキソル－３－(１Ｈ)－オン
DMSO	ジメチルスルホキシド
Dppf又はDPPF	１，１’－ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン
EDCI	１－エチル－３－(３－ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド
ES－API	エレクトロスプレー－大気圧イオン化
ESI	エレクトロスプレーイオン化
$Et_3N \cdot 3HF$	トリエチルアミン三フッ化水素
EtOAc又はEA	酢酸エチル
EtOH	エタノール
EtONa	ナトリウムエトキシド
EtMgBr	エチルマグネシウムブロミド
GCMS	ガスクロマトグラフィー質量分析

【０１８９】

【表２－２】

（表２の続き）

略語	名称
h又はhr	時間
H_2	水素ガス
HCl	塩化水素
HPLC	高速液体クロマトグラフィ
HPA	次亜リン酸
H_2SO_4	硫酸
i－PrMgCl	イソプロピルマグネシウムクロリド
IPA	イソプロピルアミン
iPrOH	イソプロピルアルコール又は２－プロパノール
イソバレルアルデヒド	３－メチルブタナール
KHMDS	カリウムビス（トリメチルシリル）アミド
KI	ヨウ化カリウム
$K_2OsO_4 . 2H_2O$	オスミウム酸カリウム（VI）二水和物
K_2CO_3	炭酸カリウム
K_3PO_4	リン酸カリウム
LCMS又はLC／MS	液体クロマトグラフィー質量分析
LiHMDS	リチウムビス（トリメチルシリル）アミド
MeOH	メタノール
MeMgBr	メチルマグネシウムブロミド
$Mg(ClO_4)_2$	過塩素酸マグネシウム
$MgSO_4$	硫酸マグネシウム
MHz	メガヘルツ
min	分
MS	質量分析
$NaBH_4$	水素化ホウ素ナトリウム
NaHMDS	ナトリウムビス（トリメチルシリル）アミド
NaOH	水酸化ナトリウム
NaOEt	ナトリウムエトキシド
$NaHCO_3$	重炭酸ナトリウム
Na_2CO_3	炭酸ナトリウム
$NaIO_4$	過ヨウ素酸ナトリウム
$NaNO_2$	亜硝酸ナトリウム
Na_2SO_4	硫酸ナトリウム
N_2	窒素ガス
NBS	Ｎ－ブロモスクシンイミド
NCS	Ｎ－クロロスクシンイミド
$NH_2NH_2 . H_2O$	ヒドラジン一水和物
NIS	Ｎ－ヨードスクシンイミド
NH_4Cl	塩化アンモニウム
NH_4HCO_3	重炭酸アンモニウム
$NH_3 . H_2O$又はNH_4OH	水酸化アンモニウム
NMR	核磁気共鳴
$[Pd(アリル)Cl]_2$	アリルクロロパラジウム二量体、又はビス（アリル）ジクロロジパラジウム、又はビス（アリル）ジクロロパラジウム、又はビス（アリルクロロパラジウム）、又はジアリルジクロロジパラジウム
$PdCl_2(PPh_3)_2$又は$Pd(PPh_3)_2Cl_2$	ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）二塩化物
$Pd(PPh_3)_4$	テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム

【０１９０】

【表２－３】

（表２の続き）

略語	名称
$Pd(OAc)_2$	酢酸パラジウム（II）
$P(tBu_3)PdG_2$又は tBu_3PPdG_2	クロロ［（トリ－tert－ブチルホスフィン）－２－（２－アミノビフェニル）］ パラジウム（II）
PE	石油エーテル
PPh_3	トリフェニルホスフィン
ppm	百万分率
$Pd(dppf)Cl_2{\cdot}CH_2Cl_2$ 又は$Pd(dppf)Cl_2$．DCM	１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］－パラジウム（II） ジクロリドジクロロメタン錯体
Pd／C	パラジウム炭素
PG	保護基
RP	逆相
rt又はRT	室温
R_t	保持時間
$RhCl(PPh_3)_3$又は $Rh(PPh_3)_3Cl$	ウィルキンソン触媒、又はクロロトリス（トリフェニルホスフィン）ロジウム（I）
Sec	秒
SFC	超臨界流体クロマトグラフィ
SiO_2	シリカゲル
$SOCl_2$	塩化チオニル
O_2	酸素ガス
TBAB	テトラブチルアンモニウムブロミド又はテトラ－ｎ－ブチルアンモニウムブロミド
TBDPS	tert－ブチルジフェニルクロロシラン
TBAF	フッ化テトラブチルアンモニウム
TBHP	tert－ブチルヒドロペルオキシド
TBS	tert－ブチルジメチルシリル
TES	トリエチルシラン
TIPS	トリイソプロピルシラン
TEA又はEt_3N	トリエチルアミン
TFA	トリフルオロ酢酸
THF	テトラヒドロフラン
$TiCl_4$	四塩化チタン
TLC	薄層クロマトグラフィ
TF_2NPh	Ｎ－フェニルビス（トリフルオロメタンスルホンイミド）
トリフレート	トリフルオロメタンスルホニル
Tf_2O	トリフルオロメタンスルホン酸無水物
TMSOiPr	イソプロポキシトリメチルシラン
（PTSA又はpTsOH）又は トシル酸	ｐ－トルエンスルホン酸

【０１９１】

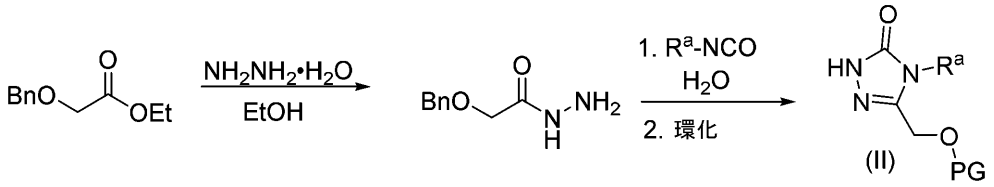
調製例

次に、本発明の方法において有用な例示的な化合物を、以下のその全般的調製についての例示的な合成スキーム及び以下の具体例を参照することによって説明する。

【０１９２】

【化５５】

スキーム１



【０１９３】

スキームＩに従って、エチル２－（ベンジルオキシ）アセテートから３ステップで式（ＩＩ）の１，２，４－トリアゾール－５（４Ｈ）－オン化合物（式中、ＰＧはＢｎである）を調製する。第１のステップでは、７０～８５℃の範囲の温度で、ＥｔＯＨなどの好適な溶媒中において、エチル２－（ベンジルオキシ）アセテートをヒドラジン水和物と反応させることによって、２－（ベンジルオキシ）アセトヒドラジドを調製する。水などの好適な溶媒中で、ヒドラジドと式Ｒａ－ＮＣＯのイソシアネート（式中、Ｒａは$C_{1\sim6}$アルキルである）とを反応させて、対応するセミカルバジドを提供する。その後、水などの好適な溶媒中で、ＮａＯＨなどの好適な塩基を用いてセミカルバジドを環化することにより、式（ＩＩ）の化合物（式中、ＰＧはＢｎである）を提供する。

【０１９４】

式（ＩＩ）の化合物（式中、Ｒａは$C_{1\sim6}$ハロアルキル又は$C_{3\sim6}$シクロアルキルである）は、式Ｒａ－ＮＣＯの好適に置換されている化合物を使用して、前述のように調製することができる（式中、Ｒａは$C_{1\sim6}$ハロアルキル又は$C_{3\sim6}$シクロアルキルである）。

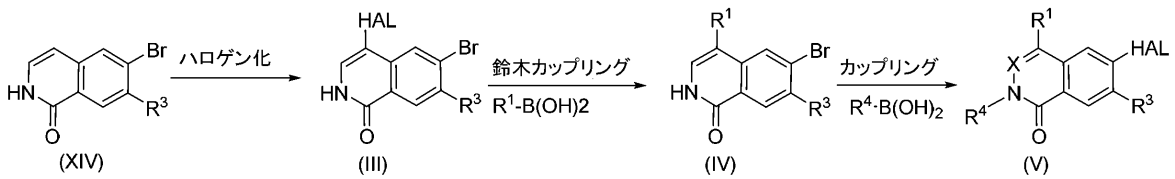
【０１９５】

Ｔ．Ｗ．Ｇｒｅｅｎｅ ａｎｄ Ｐ．Ｇ．Ｍ．Ｗｕｔｓ，「Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，」３ ｅｄ．，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ＆Ｓｏｎｓ，１９９９に記載されているものなどの確立されている方法を使用して、２ステップで、ＰＧがＢｎである式（ＩＩ）の化合物から、ＰＧがＴＢＤＰＳである式（ＩＩ）の化合物への、保護基交換を達成する。第１のステップでは、当業者に周知の水素化分解条件下でベンジル基の脱保護を達成して、アルコールを提供する。例えば、Ｐｄ／Ｃなどのパラジウム触媒を使用し、H_2下、ＥｔＯＨ、ＭｅＯＨ、ＥｔＯＡｃ、又はこれらの混合物などの好適な溶媒中、好ましくはＥｔＯＨ中で、ＨＣｌの存在下又は存在なしで、４～７２時間かけて、脱保護を達成する。第２のステップでは、ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリルクロリドと、イミダゾール、ジメチルアミノピリジン、ピリジンなどの好適な塩基とを用いて、ＤＭＦ、ＤＣＭなどの溶媒中、０℃から室温までの範囲の温度で、対応するアルコールをシリルエーテルとして保護して、式（ＩＩ）の化合物（式中、ＰＧはＴＢＤＰＳである）を得る。

【０１９６】

【化５６】

スキーム２



【０１９７】

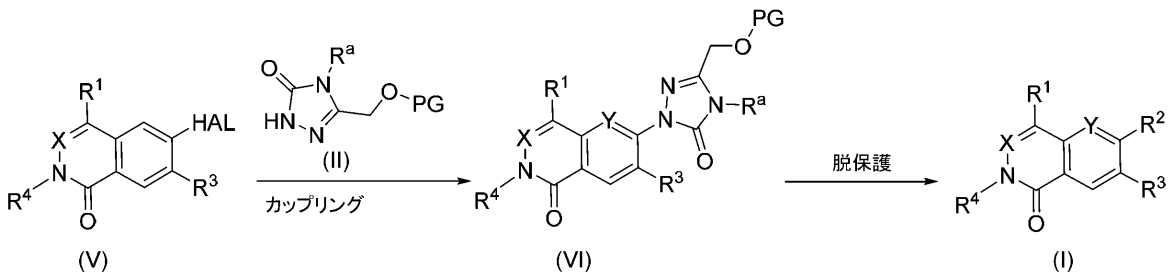
スキーム２に従って、R^3がＨである式（ＸＩＶ）の化合物が、Ｎ－ヨードスクシンイミド（ＮＩＳ）などのハロゲン化試薬で処理され、アセトニトリルなどの非プロトン性溶媒中、加熱条件下で処理して、式（ＩＩＩ）のハロゲン化化合物（式中、ＨＡＬはヨウド

である）を得る。式$R^1-B(OH)_2$の化合物は、当業者に周知の鈴木カップリング条件下で式（ＩＩＩ）の化合物と反応させて、式（ＩＶ）の化合物を提供する。例えば、式（ＩＩＩ）の化合物（式中、ＨＡＬはヨウドである）を、$R^1-B(OH)_2$（式中、R^1は、実施形態１に定義されるとおり任意選択的に置換されている$C_{2\sim6}$アルケニル又はアリールである）などの市販の又は合成により入手可能なボロン酸（又はボロン酸エステル）；ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）ジクロリド、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウムなどのパラジウム触媒；リン酸カリウム、Cs_2CO_3などの好適な塩基と、ジオキサン、水、エタノール、又はこれらの混合物などの好適な溶媒中で反応させて、式（ＩＶ）の化合物を得る。式（ＩＶ）の化合物（式中、R^3はＨである）を、当業者に周知の銅（ＩＩ）により媒介されるチャン・ラム・カップリング条件下で、式$R^4-B(OH)_2$の化合物と反応させることにより、式（Ｖ）の化合物（式中、ＨＡＬはブロミドであり、ＸはＣＨであり、R^3はＨである）を得る。例えば、式（ＩＶ）の化合物を、ＤＣＭ、ＡＣＮ、ジオキサン、ＴＨＦなどの好適な溶媒中で、式$R^4-B(OH)_2$の化合物（式中、R^4は実施形態１で定義されるとおりである）、酢酸銅（ＩＩ）などの触媒、ピリジン、NEt_3などの塩基と、反応させて、式（Ｖ）の化合物を得る。

【０１９８】

【化５７】

スキーム３



【０１９９】

スキーム３に従って、式（Ｖ）の化合物（式中、R^1は、任意選択的に置換されている$C_{2\sim6}$アルケニルであり、R^3はＨであり、R^4は、請求項１に記載のように好適に置換されているフェニルであり、ＨＡＬはＢｒである）のウルマン型芳香族アミノ化反応で、１，４－ジオキサン、ＤＭＳＯ、ＤＭＦ、ＴＨＦ、ＡＣＮなどの好適な溶媒中で、触媒ＣｕＩ及びジアミン（例えばトランス－１，２－ジアミノシクロヘキサン）の存在下、及びK_3PO_4、K_2CO_3、Cs_2CO_3、$NaHCO_3$、トリエチルアミンなどの塩基の存在下で、市販の又は合成により入手可能な式（ＩＩ）の求核化合物（式中、R^aは$C_{1\sim6}$アルキル）（例えば、好適に保護されたトリアゾロン（式中、ＰＧは、ベンジル、４－メトキシベンジル、又はＴＢＤＰＳ、ＴＢＳ、ＴＥＳ、若しくはＴＩＰＳなどのアルキル若しくはアリールシランから選択される））と反応させて、式（ＶＩ）の化合物（式中、ＸはＣＨであり、ＹはＣＨである）を得る。

【０２００】

式（ＶＩ）の化合物（式中、ＰＧはＢｎであり、R^1は$C_{2\sim6}$アルケニルである）を、当業者に周知のシモンズ・スミス・シクロプロパン化反応条件下で反応させて、式（ＶＩ）の化合物（式中、R^1は、$C_{1\sim6}$アルキルで置換されている$C_{3\sim6}$シクロアルキルである）を得る。例えば、式（ＶＩ）の化合物（式中、R^1は

【０２０１】

【化５８】

である）を、トルエンなどの好適な溶媒中、０℃から室温までの範囲の温度で、３時間

～２６時間にわたり、ジヨードメタン、ジエチル亜鉛と反応させることにより、式（ＶＩ）の化合物（式中、Ｒ^{1}は、ＣＨ$_{3}$で置換されているシクロプロピルである）を得る。

【０２０２】

次いで、Ｔ．Ｗ．Ｇｒｅｅｎｅ及びＰ．Ｇ．Ｍ．Ｗｕｔｓ、「Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ」、第３版、Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ＆Ｓｏｎｓ、１９９９に記載されているような確立された方法を用いる脱保護により、式（Ｉ）の化合物（式中、Ｘ及びＹはＣＨである）が得られる。例えば、式（ＶＩ）の化合物（式中、Ｒ^{3}はＨであり、ＰＧはＴＢＤＰＳである）を、当業者に既知の条件を使用して、好ましくはＴＢＡＦを用いて、ＴＨＦなどの好適な溶媒中で脱保護する。好ましい方法では、ＰＧはＴＢＤＰＳであり、Ｒ^{a}はＣ$_{1}$～$_{6}$アルキルである。あるいは、ＴＢＤＰＳ保護基の除去は、トリエチルアミン三フッ化水素（Ｅｔ$_{3}$Ｎ・３ＨＦ）を用いて達成される。

【０２０３】

Ｂｎ保護基の除去は、パラジウム炭素（Ｐｄ／Ｃ）などの触媒の存在下で、水素ガスの存在下で達成される。保護基Ｂｎの除去はまた、約８０℃の温度でＴＦＡを使用して達成される。

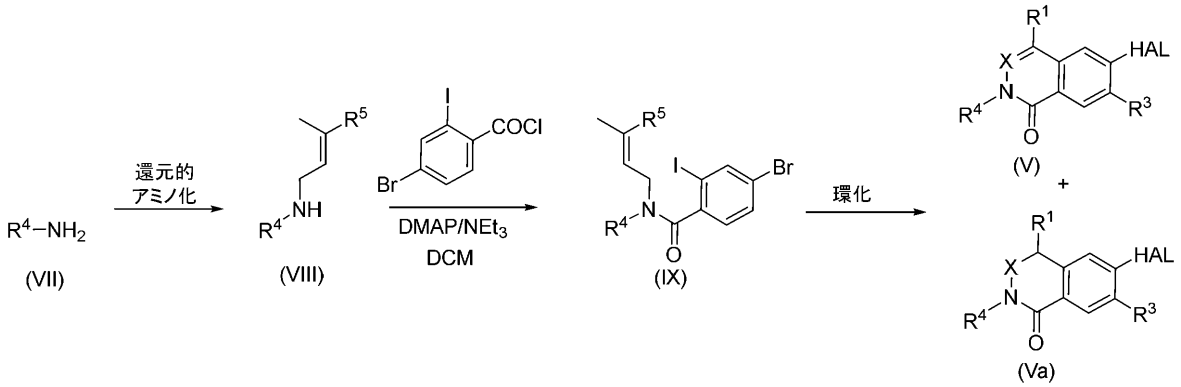
【０２０４】

式（Ｉ）の化合物（式中、ＸはＣＨであり、ＹはＣＨであり、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}は、それぞれ、実施形態１に記載されるように定義され、Ｒ^{1}は、Ｃ$_{2}$～$_{6}$アルケニルである）は、当業者に周知の水素化条件を用いて還元され、例えば、Ｈ$_{2}$下で、ＭｅＯＨ、ＴＨＦ、ＥｔＯＡｃなどの好適な溶媒中で、Ｐｄ／Ｃ又はウィルキンソン触媒［ＲｈＣｌ（ＰＰｈ$_{3}$）$_{3}$］との反応により、式（Ｉ）の化合物（式中、Ｒ^{1}はＣ$_{2}$～$_{6}$アルキルである）を得る。

【０２０５】

【化５９】

スキーム４



【０２０６】

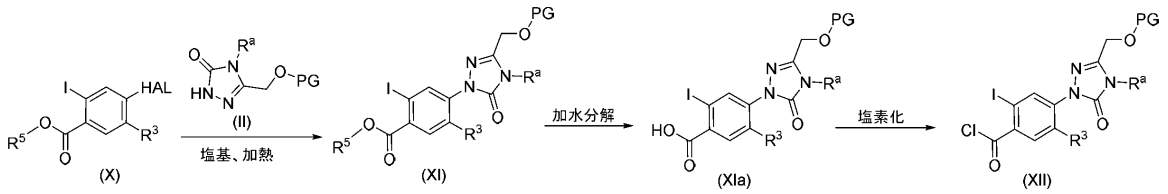
スキーム４に従って、ジクロロメタン（ＤＣＭ）などの非プロトン性溶媒中で、ＴｉＣｌ$_{4}$と、トリエチルアミンなどの塩基とを用いて、式（ＶＩＩ）の化合物の、３－メチル－２－ブテナール、３－メチルペンター２－エナールなどのα，β－不飽和アルデヒドとの還元的アミノ化により、エナミン中間体を提供し、次いでこれを、ＮａＢＨ$_{4}$などの還元剤を使用して還元して、式（ＶＩＩＩ）の化合物（式中、Ｒ^{5}はＣ$_{1}$～$_{4}$アルキルであり、Ｒ^{4}は実施形態１に定義されるとおりである）を得る。式（ＶＩＩＩ）の化合物を、ジクロロメタン（ＤＣＭ）などの無水非プロトン性溶媒中で、トリエチルアミン及び４－ジメチルアミノピリジン（ＤＭＡＰ）などの塩基を用いて、市販の又は合成により入手可能な４－ブロモ－２－ヨードベンゾイルクロリドとカップリングさせて、式（ＩＸ）の化合物を得る。式（ＩＸ）の化合物を、加熱ヘック反応条件下で、酢酸パラジウム（ＩＩ）、テトラブチルアンモニウムブロミド、及び酢酸カリウムで処理することにより、式（Ｖ）

の分子内環化化合物（式中、R^1は任意選択的に置換されている$C_{2～6}$アルキルであり、R^3はＨであり、ＸはＣＨであり、ＨＡＬはＢｒである）と、式（Ｖａ）の分子内環化化合物（R^1は任意選択的に置換されている$C_{2～6}$アルキルであり、R^3はＨであり、ＸはCH_2であり、ＨＡＬはＢｒである）とを得る。

【０２０７】

【化６０】

スキーム５



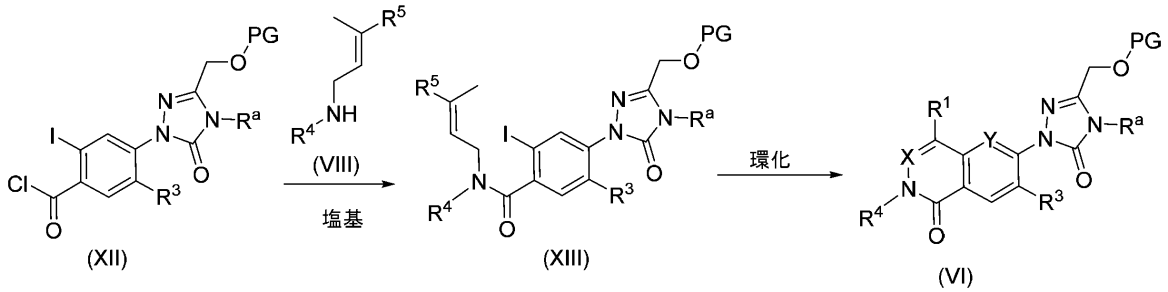
【０２０８】

スキーム５に従って、ＤＭＳＯ、ＤＭＦ、ＴＨＦ、ＡＣＮなどの好適な溶媒中で、K_3PO_4、K_2CO_3、Cs_2CO_3、$NaHCO_3$、トリメチルアミンなどの塩基の存在下で、市販の又は合成により入手可能な式（Ｘ）の化合物（式中、ＨＡＬはＦであり、R^3はＦであり、R^5はＨ又は$C_{1～4}$アルキルである）を、市販の又は合成により入手可能な式（ＩＩ）（式中、R^aは$C_{1～6}$アルキルである）の求核化合物（例えば好適に保護されたトリアゾロンなどであり、式中、ＰＧは、ベンジル、４－メトキシベンジル、又はＴＰＤＰＳ、ＴＢＳ、ＴＥＳ、若しくはＴＩＰＡなどのアルキル若しくはアリールシランから選択される）と反応させることにより、式（ＸＩ）の化合物を得る。好ましい方法では、ＰＧはＢｎであり、R^aは$C_{1～6}$アルキルである。式（ＸＩ）のエステルは、R^5が$C_{1～4}$アルキルである場合、酸性又は塩基性条件下でその対応する酸に加水分解される。例えば、ｔｅｒｔ－ブチルエステル（R^5はｔｅｒｔ－ブチル）のＴＦＡによる処理、あるいは、水性溶媒中でＮａＯＨのような塩基による加水分解により、式（ＸＩａ）の化合物（式中、R^5はＨ）を得る。当業者に周知の条件を用いて、式（ＸＩａ）の化合物を塩素化することにより、式（ＸＩＩ）の塩化アシルを得る。例えば、式（ＸＩａ）の化合物は、$SOCl_2$中で加熱されるか、又はＤＣＭ中で、塩化オキサリルで処理される。

【０２０９】

【化６１】

スキーム６



【０２１０】

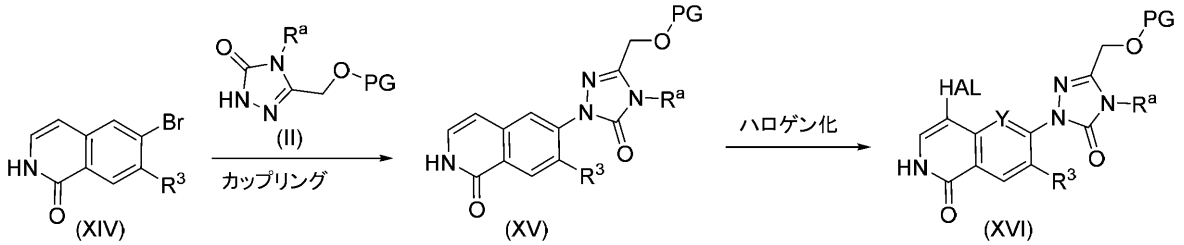
スキーム６に従って、ジクロロメタン（ＤＣＭ）などの無水非プロトン性溶媒中で、トリエチルアミン（ＴＥＡ）と４－ジメチルアミノピリジン（ＤＭＡＰ）との混合物などの塩基を用いて、式（ＸＩＩ）の化合物（式中、R^3はＨ又はＦであり、ＰＧはＢｎであり、R^aは$C_{1～6}$アルキルである）を、式（ＶＩＩＩ）の化合物（式中、R^5は$C_{1～4}$アルキルである）と反応させて、式（ＸＩＩＩ）の化合物を得る。式（ＶＩ）の化合物（式中、ＸはＣＨであり、ＹはＣＨである）は、式（ＸＩＩＩ）の化合物（式中、R^1は、請求項１に記述されるように任意選択的に置換されている$C_{1～6}$アルキルである）を、加熱

ヘック反応条件下で、酢酸パラジウム（ＩＩ）、テトラブチルアンモニウムブロミド、及び酢酸カリウムで処理し、これにより分子内環化化合物の混合物を得、これを分離して、R^1が$C_{2\sim6}$アルキルであり、R^3がＨ又はＦである中間化合物が単離される。

【０２１１】

【化６２】

スキーム７



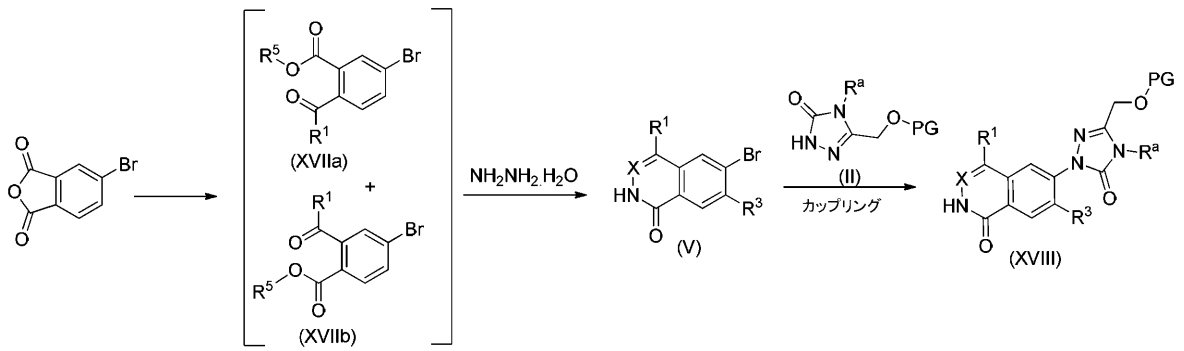
【０２１２】

スキーム７に従って、前述の方法に従い、式（ＸＩＶ）の化合物（式中、R^3はＨ又はＦである）を、式（ＩＩ）の化合物（例えば、好適に保護されたトリアゾロン（式中、ＰＧは、ベンジル、４－メトキシベンジル、又はＴＢＤＰＳ、ＴＢＳ、ＴＥＳ、若しくはＴＩＰＳなどのアルキル若しくはアリールシランから選択される））とのウルマン型芳香族アミノ化反応で、式（ＸＶ）の化合物を得る。好ましい方法では、ＰＧはＢｎであり、R^aは$C_{1\sim6}$アルキルである。式（ＸＶ）の化合物を、加熱条件下で、アセトニトリルなどの非プロトン性溶媒中、Ｎ－ヨードスクシンイミド（ＮＩＳ）などのハロゲン化試薬で処理して、式（ＸＶＩ）のハロゲン化化合物（式中、ＹはＣＨであり、ＨＡＬはヨウドである）を得る。

【０２１３】

【化６３】

スキーム８



【０２１４】

スキーム８に従って、式（ＸＶＩＩａ）及び（ＸＶＩＩｂ）の化合物が、５－ブロモイソベンゾフラン－１，３－ジオンから２ステップで調製される。$CdCl_2$、の存在下、ＴＨＦなどの非プロトン性溶媒中で、５－ブロモイソベンゾフラン－１，３－ジオンを、市販の又は合成により入手可能な好適に置換されているアルキルグリニャール試薬（ｉ－ＰｒＭｇＣｌ、ＥｔＭｇＢｒなど）と反応させ、続いて、K_2CO_3、Cs_2CO_3などの塩基の存在下、ＤＭＦ、ＤＭＳＯなどの非プロトン性溶媒中で、式R^5－Ｉのアルキル化剤（式中、R^5は$C_{1\sim4}$アルキルである）（例えばヨードメタン又はヨードエタンなど）で処理し、式（ＸＶＩＩａ）及び（ＸＶＩＩｂ）の位置異性体エステルの混合物を得る（式中、R^1は任意選択的に置換されている$C_{1\sim6}$アルキルである）。同様の方法で、アリールグリニャール試薬を使用して、式（ＸＶＩＩａ）及び（ＶＸＩＩｂ）を得ることができる（式中、R^1は好適に置換されているフェニルである）。式（ＸＶＩＩａ）及び（Ｘ

ＶＩＩｂ）の位置異性体は分離されていないが、直接使用され、対応するフタラジノン（混合物）に変換される。例えば、エタノール又はメタノールなどの好適な溶媒中で、室温～９０℃の範囲の温度で、６～２０時間かけて、式（ＸＶＩＩａ）及び式（ＸＶＩＩｂ）の混合物を過剰量のヒドラジンで処理する。式（Ｖ）の所望のフタラジノン化合物は、沈殿、結晶化、又はフラッシュクロマトグラフィにより精製することによって、他の位置異性体から容易に分離することができる。触媒ＣｕＩと、ジアミン（例えばトランス－１，２－ジアミノシクロヘキサン）と、及びK_3PO_4、K_2CO_3、Cs_2CO_3、$NaHCO_3$、トリエチルアミンなどの塩基の存在下で、１，４－ジオキサン、ＤＭＳＯ、ＤＭＦ、ＴＨＦ、ＡＣＮなどの好適な溶媒中において、式（Ｖ）の化合物と、式（ＩＩ）の適切に保護されたトリアゾロン（式中、R^aは$C_{1～6}$アルキルであり、ＰＧは、ベンジル、４－メトキシベンジル、又はＴＢＤＰＳ、ＴＢＳ、ＴＥＳ、又はＴＩＰＳなどのアルキル若しくはアリールシランから選択される）とのウルマン型芳香族アミノ化反応により、式（ＸＶＩＩＩ）の化合物（式中、ＸはＮである）を得る。

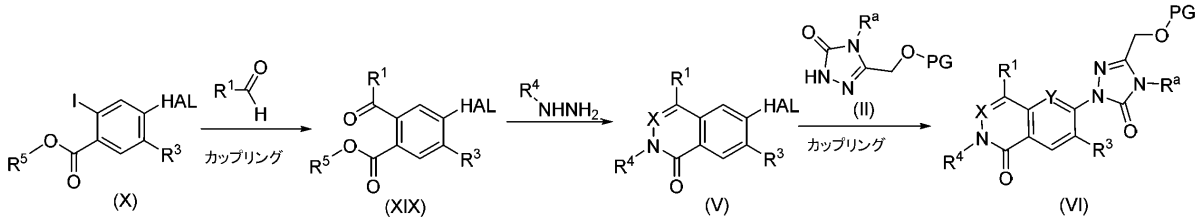
【０２１５】

式（ＸＶＩＩＩ）の化合物（式中、R^1は$C_{2～6}$アルケニルである）を、当業者に周知のシモンズ・スミス・シクロプロパン化反応条件下で反応させて、式（ＸＶＩＩＩ）の化合物（式中、R^1は、$C_{1～6}$アルキルで置換されている$C_{3～6}$シクロアルキルである）を得る。例えば、トルエンなどの好適な溶媒中、０℃から室温までの範囲の温度で２４～２６時間、式（ＸＶＩＩＩ）の化合物（式中、R^1は$C_{2～6}$アルケニルである）を、ジヨードメタン、ジエチル亜鉛と反応させて、式（ＸＶＩＩＩ）の化合物（式中、R^1はCH_3で置換されているシクロプロピルである）を得る。

【０２１６】

【化６４】

スキーム９



【０２１７】

スキーム９に従って、式（Ｘ）の化合物（式中、ＨＡＬはＢｒであり、R^3はＨであり、R^5はCH_3である）を、パラジウム触媒カルボニル化反応で、市販の又は合成により入手可能な式R^1－ＣＨＯのアルデヒド（式中、R^1は$C_{1～6}$アルキルである）とカップリングさせ、式（ＸＩＸ）の対応するケトン化合物を得る（同様の変換はＳｕｃｈａｎｄｅｔ　ａｌ，Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．２０１６，８１，６４０９－６４２３に報告されている）。例えば、$Pd(OAc)_2$などのパラジウム触媒と、Ag_2Oと、ｔｅｒｔ－ブチルヒドロペルオキシド（ＴＢＨＰ）の水溶液などの酸化剤との存在下で、約１２０℃の温度で１０～１４時間、４－ブロモ－２－ヨード安息香酸メチルとイソブチルアルデヒドとを反応させ、４－ブロモ－２－イソブチリル安息香酸メチルを得た。式（ＸＩＸ）のケトン化合物を、ヒドラジンR^4－ＮＨＮＨ$_2$（式中、R^4は、２－クロロ－６－フルオロフェニルヒドラジンなどの好適に置換されているアリールである）と反応させ、式（Ｖ）の化合物（式中、ＸはＮである）を得る。式（Ｖ）の化合物と、前述のように好適に保護されたトリアゾロン（ＩＩ）とのウルマン型芳香族アミノ化反応により、式（ＶＩ）の化合物（式中、ＹはＣＨであり、R^1は$C_{1～6}$アルキルから選択される）が得られる。

【０２１８】

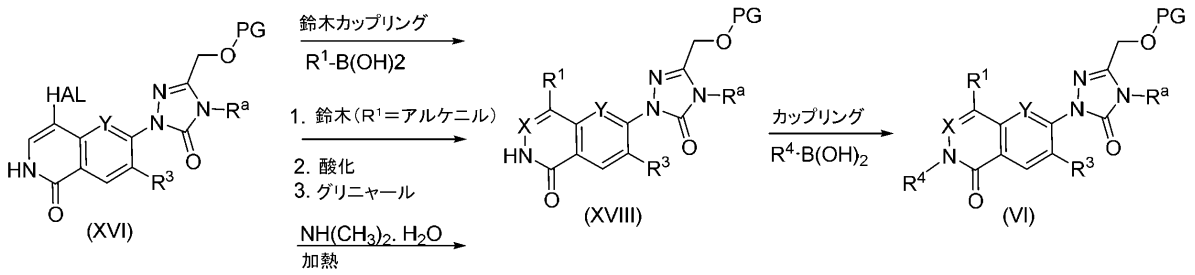
式（ＶＩ）の化合物（式中、ＹはＣＨであり、R^1はフェニルであり、ＸはＮである）は、前述の方法を用いて、４－ブロモ－２－イソブチリル安息香酸メチルと、市販の又は合成により入手可能な式R^1－ＣＨＯのアルデヒド（式中、R^1はフェニルである）とを

カップリングすることにより、同様の方法で調製することができる。

【０２１９】

【化６５】

スキーム１０



【０２２０】

スキーム１０に従って、式Ｒ^{1}－Ｂ（ＯＨ）$_{2}$の化合物を、当業者に周知の鈴木カップリング条件下で、式（ＸＶＩ）の化合物と反応させて、式（ＸＶＩＩＩ）の化合物（式中、ＸはＣＨである）を得る。例えば、ジオキサン、水、エタノール、又はこれらの混合物などの好適な溶媒中で、式（ＸＶＩ）の化合物（式中、ＹはＣＨ、ＨＡＬはヨウドである）を、Ｒ^{1}－Ｂ（ＯＨ）$_{2}$（式中、Ｒ^{1}は、実施形態１に定義されるとおり任意選択的に置換されるＣ$_{2～6}$アルケニル又はＣ$_{3～6}$シクロアルキルである）などの市販の又は合成により入手可能なボロン酸（又はボロン酸エステル）、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）ジクロリドなどのパラジウム触媒、リン酸カリウム、Ｃｓ$_{2}$ＣＯ$_{3}$などの好適な塩基と反応させて、式（ＸＶＩＩＩ）の化合物（式中、ＸはＣＨである）を得る。上記のカップリング反応中に、反応条件の間のヨウ化物の喪失により、式（ＸＶＩＩＩ）の化合物（式中、ＸはＣＨであり、Ｒ^{1}はＨ）が得られることが見出されている。当業者に周知の、又は前述のように、銅（ＩＩ）によって媒介されるチャン・ラム・カップリング条件下で、式（ＸＶＩＩＩ）の化合物（式中、ＸはＣＨ又はＮである）を、式Ｒ^{4}－Ｂ（ＯＨ）$_{2}$の化合物と反応させることにより、式（ＶＩ）の化合物（式中、ＸはＣＨ又はＮであり、Ｒ^{1}は、任意選択的に置換されているＣ$_{2～6}$アルケニルであり、Ｒ^{3}はＨ又はＦであり、Ｒ^{4}は、請求項１に記載のように好適に置換されているフェニルである）を得る。

【０２２１】

式（ＸＶＩＩＩ）の化合物（式中、Ｒ^{1}はＮ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$である）は、式（ＸＶＩ）の化合物（式中、ＨＡＬはＢｒであり、ＰＧはＢｎである）から調製される。式（ＸＶＩ）の化合物と、水中のＮＨ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$などのアミンとを、約１１０℃の温度で９６時間反応させることにより、式（ＸＶＩＩＩ）（式中、Ｒ^{1}はＮ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$であり、Ｒ^{a}はＣ$_{1～6}$アルキルである）の化合物を得る。上記の方法に従って、Ｒ^{1}がＮ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$である式（Ｉ）の化合物を調製する。

【０２２２】

式（ＸＶＩＩＩ）の化合物（式中、Ｒ^{1}はＯＨで置換されているＣ$_{1～6}$アルキルである）は、式（ＸＶＩＩＩ）の化合物（式中、Ｒ^{1}はＣ$_{2～6}$アルケニルであり、ＰＧはＢｎである）から２ステップで調製される。第１のステップでは、ＮａＩＯ$_{4}$、及びＫ$_{2}$ＯｓＯ$_{4}$．２Ｈ$_{2}$Ｏ又はＯｓＯ$_{4}$などの酸化条件下で、ＴＨＦ／Ｈ$_{2}$Ｏなどの好適な溶媒中、式（ＸＶＩＩＩ）の化合物（式中、Ｒ^{1}は

【０２２３】

【化６６】

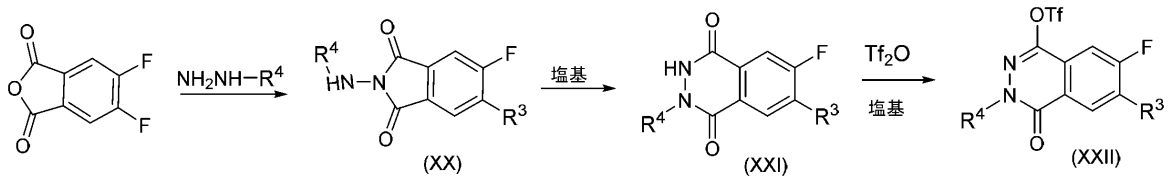
である）を、０℃から室温までの範囲の温度で４８～７２時間にわたって反応させることにより、ケトン中間化合物を得る。第２のステップでは、ジエチルエーテルなどの好適

な溶媒中で、このケトン中間化合物と、メチルマグネシウムブロミドなどのグリニャール試薬とを、０℃から室温までの範囲の温度で３～３０時間にわたって反応させることにより、式（ＸＶＩＩＩ）の化合物（式中、R^1はＯＨで置換されている$C_{1～6}$アルキルである）を得る。

【０２２４】

【化６７】

スキーム１１



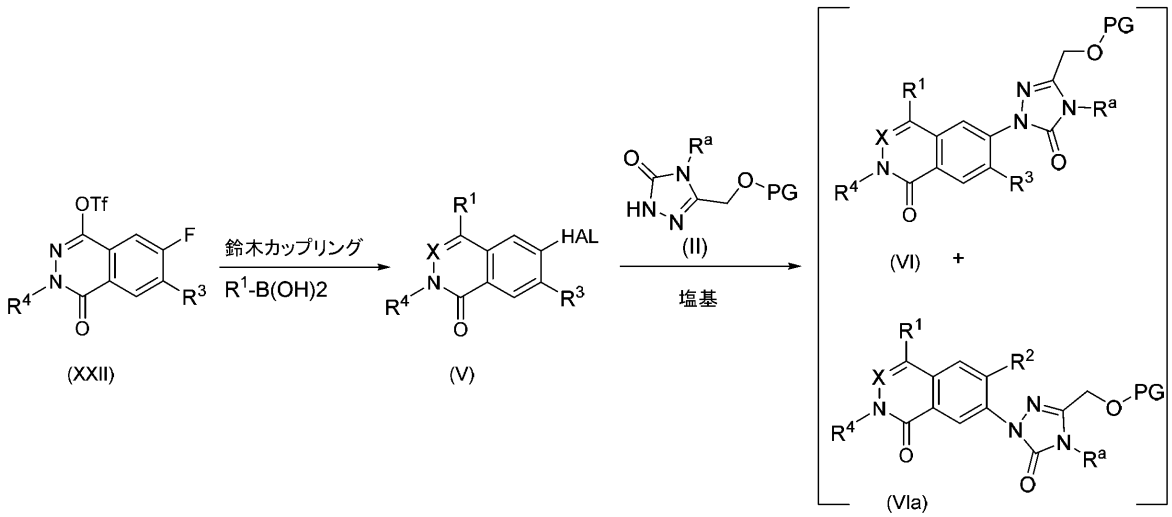
【０２２５】

スキーム１１に従って、酢酸中で、４，５－ジフルオロフタル酸無水物を、式R^4－ＮＨＮH_2（式中、R^4は、（２－クロロ－６－フルオロフェニル）ヒドラジン塩酸塩などの好適に置換されているフェニル又はヘテロアリールである）のヒドラジン化合物と、約１２５℃の温度で約１．５時間にわたって反応させることにより、式（ＸＸ）の化合物（式中、R^3はＦである）を得る。エタノール、メタノールなどの非プロトン性溶媒中、ナトリウムエトキシド又はナトリウムメトキシドなどの塩基性条件下で、式（ＸＸ）の化合物を室温で約１．５時間転位反応させることにより、式（ＸＸＩ）の環拡張化合物を得る。トリフルオロメタンスルホニル（トリフラート）などのスルホン酸系脱離基による式（ＸＸＩ）の化合物の誘導体生成は、ＤＣＭなどの好適な溶媒中で、トリフルオロメタンスルホン酸無水物（Tf_2O）などのトリフラート化剤と、トリエチルアミン（ＴＥＡ）、ピリジンなどの塩基とで反応させることによって達成され、式（ＸＸＩＩ）の化合物を得る。Ｎ－フェニルビス（トリフルオロメタンスルホンイミド）（TF_2NPh）などのより穏やかなトリフラート化剤と、ＴＥＡ、ＤＩＥＡなどの塩基を、ＤＣＭなどの好適な溶媒中で使用することができる。

【０２２６】

【化６８】

スキーム１２



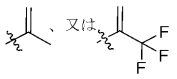
【０２２７】

スキーム１２に従って、式R^1－Ｂ（ＯＨ）$_2$の化合物を、前述の鈴木カップリング条件下で、式（ＸＸＩＩ）の化合物と反応させて、式（Ｖ）の化合物（式中、ＸはＮである）を得る。例えば、式（ＸＸＩＩ）の化合物を、ジオキサン、水、エタノール、又はこれ

らの混合物などの好適な溶媒中で、R^1－Ｂ（ＯＨ）$_2$（式中、実施形態１に定義されるとおり、R^1は$C_{2\sim6}$アルケニル又は$C_{2\sim6}$ハロアルケニルである）などの市販の又は合成により入手可能なボロン酸（又はボロン酸エステル）と、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン－パラジウム（ＩＩ）ジクロリド又はビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）ジクロリドなどのパラジウム触媒と、リン酸カリウム、Cs_2CO_3、K_2CO_3などの好適な塩基と反応させて、式（Ｖ）の化合物を得る。式（Ｖ）の化合物（式中、R^1は$C_{2\sim6}$アルキル又は$C_{2\sim6}$ハロアルキルである）は、式（Ｖ）の化合物（式中、R^1は$C_{2\sim6}$アルケニル又は$C_{2\sim6}$ハロアルケニルである）の化合物の選択的水素化によって容易に調製される。例えば、式（Ｖ）の化合物（式中、R^1は

【０２２８】

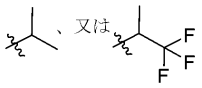
【化６９】



である）を、Ｐｄ／Ｃなどの触媒を用いる水素化条件下、ＥｔＯＡｃなどの好適な溶媒中で、室温で水素ガス（２０～４５ｐｓｉ）の雰囲気下で、４～２４時間にわたって反応させて、式（Ｖ）の化合物（式中、R^1は

【０２２９】

【化７０】

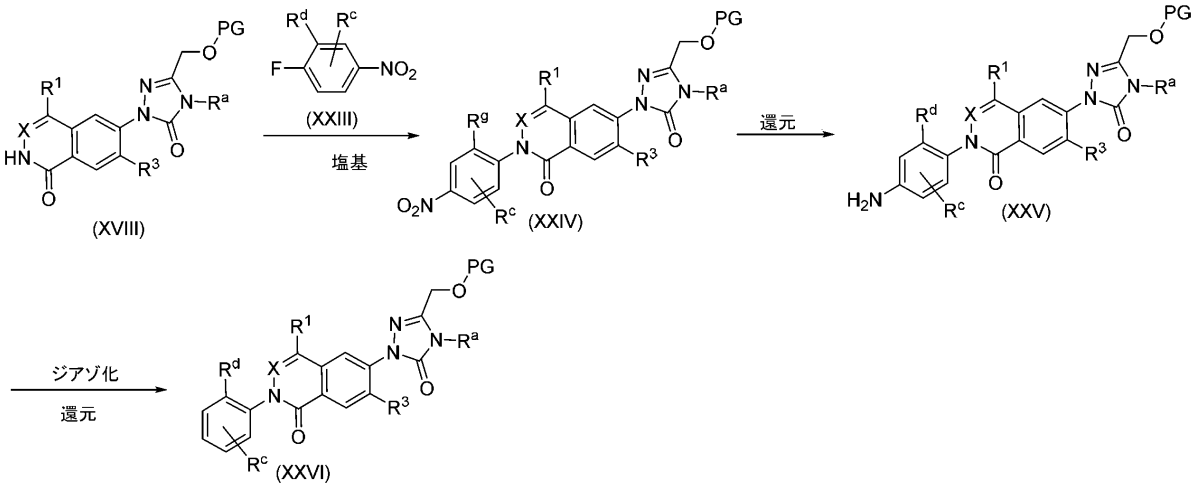


である）を得る。前述の条件を用いた、式（Ｖ）の化合物と、式（ＩＩ）の適切に保護されたトリアゾロンとの反応により、式（ＶＩ）及び（ＶＩａ）の化合物の混合物が得られ、これは、保護基の脱保護の前又は後に分離することができる。

【０２３０】

【化７１】

スキーム１３



【０２３１】

スキーム１３に従って、式（ＸＶＩＩＩ）の化合物のＮ－アリール化は、好適に置換されている市販の又は合成により入手可能な式（ＸＸＩＩＩ）のフルオロ化合物（式中、R^c及びR^dは、実施形態１で定義されるとおりである）の反応によって達成される。K_2CO_3、Cs_2CO_3などの塩基の存在下、ＤＭＦ、ＤＣＭなどの非プロトン性溶媒中で、式（ＸＶＩＩＩ）の化合物（式中、R^1はＨ、$C_{2\sim6}$アルケニル、$C_{2\sim6}$ハロアルケニル、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、$C_{1\sim6}$アルキルで置換されている$C_{3\sim6}$シクロアルキルであり、ＸはＣＨ又はＮである）を、市販の又は合成により入手可能な式（ＸＸＩＩＩ）の

フルオロ化合物と、６５～１００℃の範囲の温度で反応させることにより、式（ＸＸＩＶ）の化合物を得る。

【０２３２】

式（ＸＸＩＶ）の化合物の還元は、メタノールと水との混合溶媒中で、亜鉛又は鉄及びNH_4Clを用いて達成され、式（ＸＸＶ）のアミノ化合物を得る。

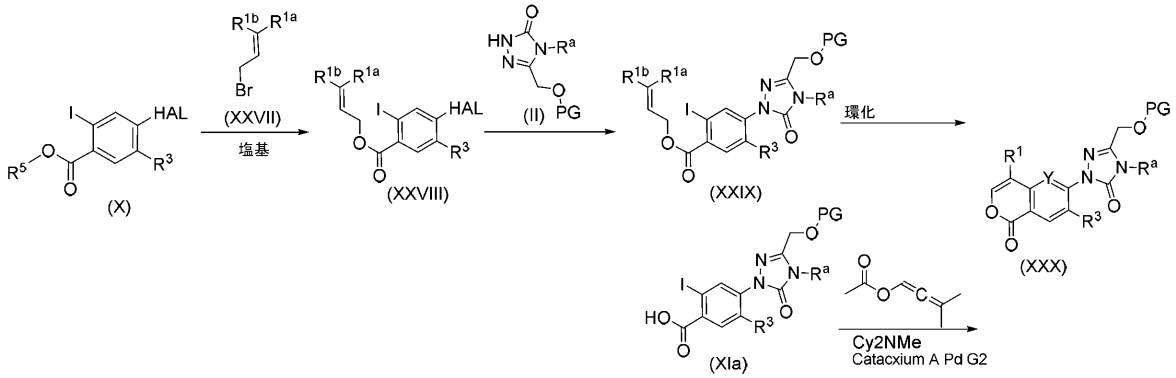
【０２３３】

式（ＸＸＶ）の化合物を、酸性水溶液中で$NaNO_2$を用い、又は例えばＥｔＯＨなどの好適な溶媒中で他の亜硝酸試薬を用いて、０℃の温度でジアゾ化し、その後、０～８５℃の範囲の温度で亜鉛を用いてジアゾ基を還元することにより、又はH_3PO_2で処理することにより、式（ＸＸＶＩ）の化合物（式中、R^c及びR^dは、実施形態１の記述で定義されるとおりである）を得る。

【０２３４】

【化７２】

スキーム１４



【０２３５】

スキーム１４に従って、K_2CO_3、Cs_2CO_3などの塩基の存在下、ＤＭＳＯ、ＤＭＦ、ＴＨＦ、ＡＣＮなどの好適な溶媒中で、式（Ｘ）の化合物（式中、ＨＡＬはＦであり、R^5はＨであり、R^3はＦである）を、市販の又は合成により入手可能な式（ＸＸＶＩＩ）の化合物（式中、R^{1a}及びR^{1b}は、それぞれ独立してＨ又は$C_{1\sim4}$アルキルであり、例えば１－ブロモ－３－メチル－２－ブテンである）と反応させて、式（ＸＸＶＩＩＩ）のエステル化合物（式中、R^3はＦであり、ＨＡＬはＦである）を得る。式（ＸＸＶＩＩＩ）の化合物（式中、R^{1a}及びR^{1b}はそれぞれ独立して$C_{1\sim4}$ハロアルキル又は$C_{3\sim6}$シクロアルキルから選択される）は、同様の様式で作製され得る。式（ＸＸＶＩＩＩ）のエステルと、式（ＩＩ）の好適に保護されたトリアゾロン化合物とを、K_3PO_4、K_2CO_3、Cs_2CO_3、$NaHCO_3$、トリエチルアミンなどの塩基の存在下、１，４－ジオキサン、ＤＭＳＯ、ＤＭＦ、ＴＨＦ、ＡＣＮなどの好適な溶媒中で反応させて、式（ＸＸＩＸ）の化合物を得る。好ましい方法では、ＰＧはＢｎであり、R^aは$C_{1\sim6}$アルキルである。式（ＸＸＩＸ）の化合物（式中、R^3はＨ又はＦである）は、ヘック反応条件下において、例えばクロロ［（トリ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィン）－２－（２－アミノビフェニル）］パラジウム（ＩＩ）（Ｐ（ｔＢｕ$_3$）ＰｄＧ$_2$）、Ｎ－シクロヘキシル－Ｎ－メチル－シクロヘキサンアミンなどの触媒を、トルエンなどの好適な溶媒中で用い、約１５～８０℃の温度で、約１８～３６時間分子内環化させることにより、式（ＸＸＸ）のイソクマリン化合物（式中、ＹはＣＨであり、R^1はイソプロピルであり、R^3はＨ又はＦであり、R^a及びＰＧは上記のように定義される）を得る。

【０２３６】

式（ＸＸＸ）のイソクマリン化合物（式中、R^1は

【０２３７】

【化７３】

である）は、式（ＸＩａ）の化合物及びメチルブター１，２－ジエン－１－イルアセテートから調製される。メチルブター１，２－ジエン－１－イルアセテートは、市販されており、又は２－メチル－３－ブチン－２－オールから２ステップで調製される。Ｍｇ（ＣｌＯ$_4$）$_2$などの触媒の存在下、ＤＣＭなどの好適な溶媒中で、無水酢酸を２－メチル－３－ブチン－２－オールと反応させて、２－メチルブト－３－イン－２－イルアセテートを得る。２－メチルブト－３－イン－２－イルアセテートを、触媒量のルイス酸（ＡｇＢＦ$_4$、ＡｇＣｌＯ$_4$、ＰｔＣｌ$_2$など）と反応させ、３－メチルブター１，２－ジエン－１－イルアセテートを得る。３－メチルブター１，２－ジエン－１－イルアセテートは、前述のようなヘック反応条件下で分子間環化を用い、式（ＸＩａ）の化合物（式中、Ｒ^{5}はＨである）とカップリングさせる。例えば、Ｃａｔａｃｘｉｕｍ Ａ Ｐｄ Ｇ２、及びＣｙ$_2$ＮＭｅパラジウム（ＩＩ）などの触媒、テトラブチルアンモニウムブロミドのような相転移試薬、及び酢酸カリウムのような塩基を用い、ＤＭＦなどの好適な溶媒中で、７０～９０℃の温度で、１０～１６時間にわたって反応させることにより、式（ＸＸＸ）のイソクマリン化合物（式中、ＹはＣＨであり、Ｒ^{1}は、

【０２３８】

【化７４】

である）を得る。

【０２３９】

式（ＸＸＸ）の化合物（式中、ＹはＣＨであり、Ｒ^{1}は

【０２４０】

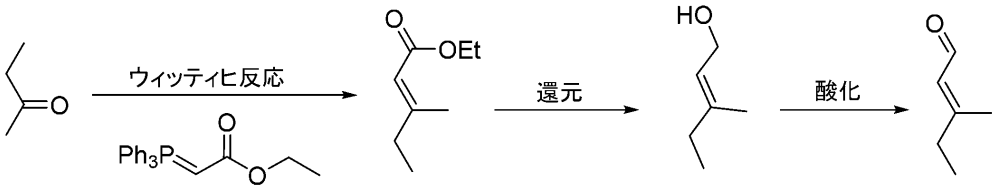
【化７５】

である）を、ウィルキンソン触媒［ＲｈＣｌ（ＰＰｈ$_3$）$_3$］などの触媒を使用する水素化条件下、室温で、ＴＨＦなどの好適な溶媒中で選択的に還元することにより、式（ＸＸＸ）のイソクマリン化合物（式中、Ｒ^{1}はイソプロピルである）を得る。

【０２４１】

【化７６】

スキーム１５



【０２４２】

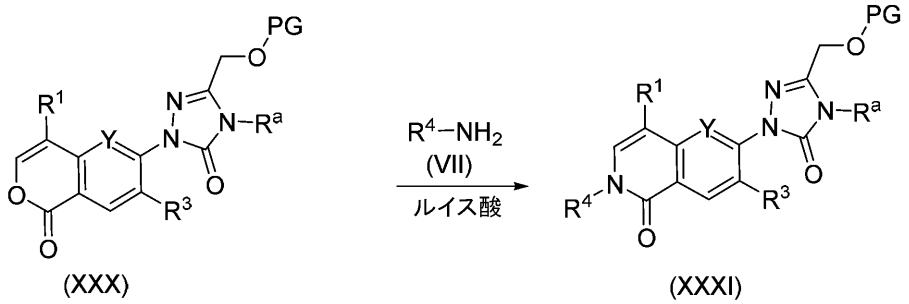
スキーム１５に従って、当業者に周知のウィッティヒ反応条件を用いて、２－ブタノンをエチル３－メチルペンター２－エノエートに変換する。例えば、２－ブタノンを、トルエンなどの好適な溶媒中、室温から溶媒の還流温度までの範囲の温度で、安息香酸、ＬｉＣｌ、及びドデシル硫酸ナトリウム（ＳＤＳ）などの添加剤あり又はなしで、（カルベトキシメチレン）トリフェニルホスホランなどのトリフェニルホスホニウムイリドと、１２

～２４時間反応させる。エチル３－メチルペンター２－エノエートを、トルエンなどの好適な溶媒中、－７８℃～室温の範囲の温度で、ＤＩＢＡＬ－Ｈなどの好適な還元剤を用いて、３－メチルペンター２－エン－１－オールに還元する。３－メチルペンター２－エン－１－オールは、当業者に周知の酸化条件、例えば、ＥｔＯＡｃ、ＤＭＳＯ、ＤＣＭなどの溶媒中、約－７８℃～室温（約２３℃）の範囲の温度で、ＤＭＰ（デス・マーチン・ペルヨージナン）、SO_3－ピリジン、スワーン条件［（ＣＯＣｌ）$_2$、ＤＭＳＯ、Et_3N］、ＰＣＣなどを使用して、３－メチルペンター２－エナールに酸化させる。好ましい方法では、３－メチルペンター２－エン－１－オールを、デス・マーチン・ペルヨージナンと共に２５℃で１～４時間酸化させ、３－メチルペンター２－エナールにする。

【０２４３】

【化７７】

スキーム１６



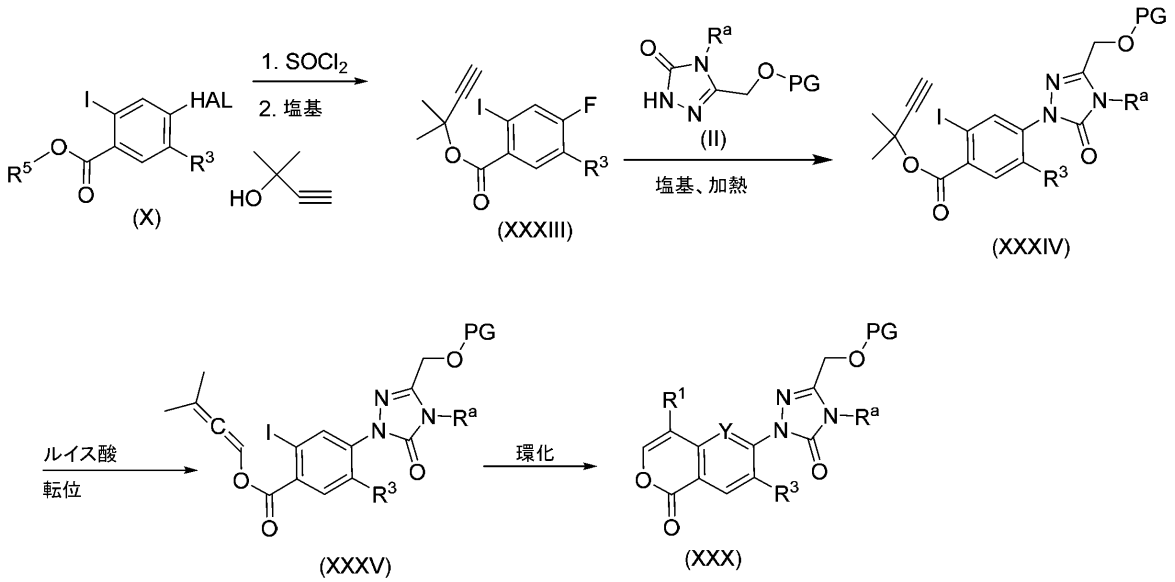
【０２４４】

スキーム１６に従って、ＤＣＭ、トルエンなどの適切な非プロトン性溶媒中で、式（ＸＸ）の化合物のイソクマリン（式中、ＹはＣＨである）を、市販の又は合成により入手可能な式R^4－NH_2のアミン化合物（式中、R^4は、実施形態１で定義されるとおりである）、及び$AlMe_3$、$AlCl_3$などのようなルイス酸と反応させ、式（ＸＸＸＩ）の化合物（式中、ＹはＣＨであり、R^1、R^3、R^4及びR^aは、実施形態１に記載されるように定義される。

【０２４５】

【化７８】

スキーム１７



【０２４６】

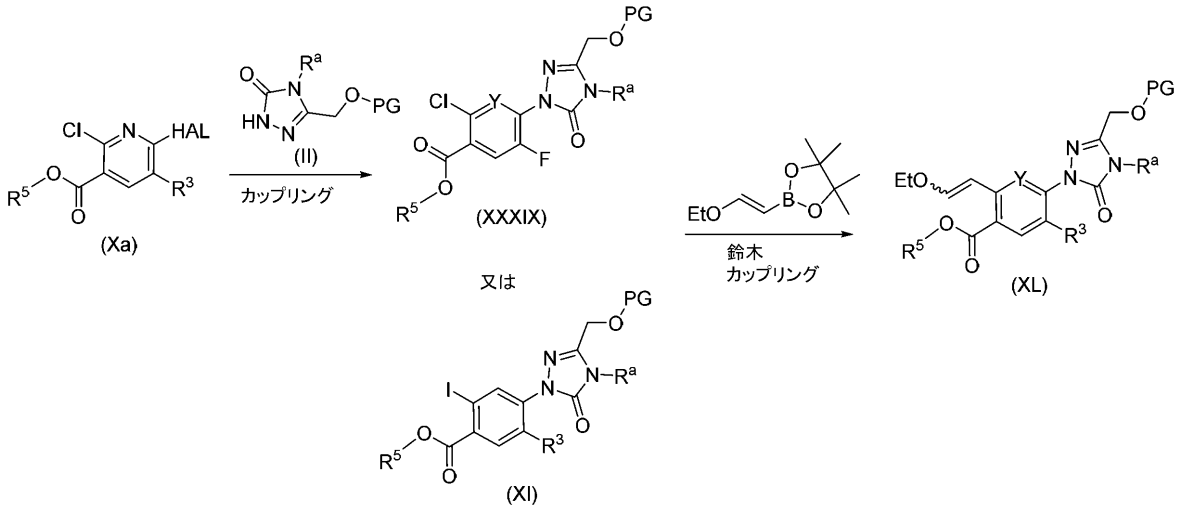
式（ＸＸＸ）のイソクマリン化合物は、スキーム１７により調製することができる。４

，５－ジフルオロ－２－ヨード安息香酸クロリドは、塩化オキサリル又は塩化チオニルなどの当業者に周知の条件を用いて、触媒量のＤＭＦの存在下で、ジクロロメタン（ＤＣＭ）、テトラヒドロフラン（ＴＨＦ）、アセトニトリル（ＡＣＮ）、トルエンなどの非プロトン性非極性溶媒などの好適な溶媒中で、０℃～室温の範囲の温度で、式（Ｘ）の化合物（式中、ＨＡＬはＦであり、R^5はＨであり、R^3はＦである）の化合物から調製され、４，５－ジフルオロ－２－ヨード安息香酸クロリドを形成する。４，５－ジフルオロ－２－ヨード安息香酸クロリドは、ＤＣＭなどの好適な溶媒中で、トリエチルアミン及びＤＭＡＰなどの塩基の存在下で、市販の又は合成により入手可能な２－メチルブト－３－イン－２－オールと反応させることができ、式（ＸＸＸＩＩＩ）のエステル化合物を得る。前述した方法を使用して、式（ＸＸＸＩＩＩ）の化合物を式（ＩＩ）の化合物と反応させることにより、式（ＸＸＸＩＶ）の化合物を得ることができる。式（ＸＸＸＩＶ）の化合物を、触媒量のルイス酸（例えば$AgClO_4$、$PtCl_2$など）で処理することにより、式（ＸＸＸＶ）の転位された化合物を得ることができる。式（ＸＸＸＶ）の化合物（式中、R^3はＨ又はＦである）は、酢酸パラジウム（ＩＩ）などの触媒、テトラブチルアンモニウムブロミドのような相転移試薬、及び酢酸カリウムのような塩基を使用するなど、ヘック反応条件下で、７０～９０℃の温度で１～３時間、分子内環化させることができ、これにより式（ＸＸＸ）のイソクマリン化合物（式中、ＹはＣＨである）を得る。

【０２４７】

【化７９】

スキーム１８



【０２４８】

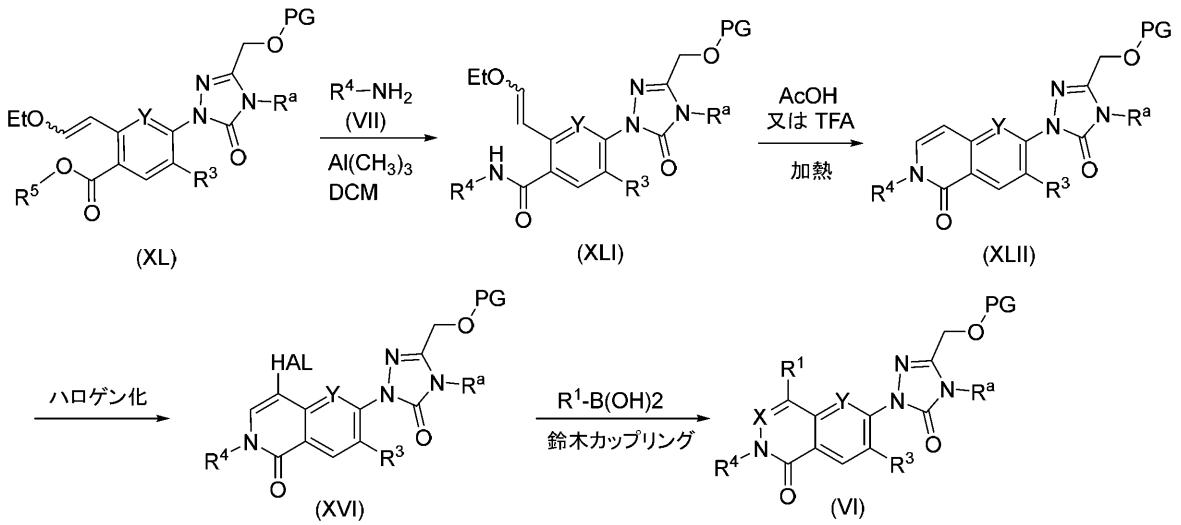
スキーム１８に従って、式（Ｘａ）の化合物（式中、ＨＡＬはＣｌであり、R^5は$CH(CH_3)_2$であり、R^3はＦである）は、Ｃｈｅｎらの米国特許出願公開第２０１６－０１７６８６９号に記載されている方法に従って、市販又は合成により入手可能である。K_2CO_3、Cs_2CO_3、$NaHCO_3$、トリエチルアミンなどの塩基の存在下、ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）、ＤＭＦ、ＴＨＦ、ＡＣＮなどの好適な溶媒中で、式（Ｘａ）の化合物を、市販の又は合成により入手可能な式（ＩＩ）の求核化合物（式中、ＰＧはベンジルであり、R^cは$C_{1\sim6}$アルキルである）と反応させることにより、式（ＸＸＸＩＸ）の化合物（式中、ＹはＮである）を得る。式（ＸＸＸＩＸ）の化合物又は式（ＸＩ）の化合物（式中、R^3はＦであり、R^5は$C_{1\sim4}$アルキルである）は、ジオキサン、水、エタノール、又はこれらの混合物などの好適な溶媒中で、従来の加熱又はマイクロ波加熱を用いて、市販の１－エトキシエテン－２－ボロン酸ピナコールエステルと、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）ジクロリド、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン－パラジウム（ＩＩ）ジクロリドなどのパラジウム触媒と、Cs_2CO_3などの適切な塩基とを反応させ、式（ＸＬ）の化合物（式中、Ｙは、Ｎ又はＣＨである）

を得る。

【０２４９】

【化８０】

スキーム１９



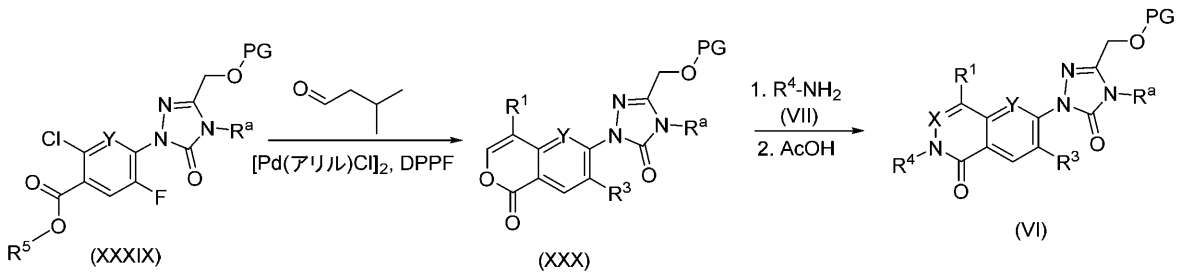
【０２５０】

スキーム１９に従って、式Ｒ^{4}－ＮＨ$_{2}$（式中、Ｒ^{4}は実施形態１に定義されるとおりである）の化合物を、トリメチルアルミニウムと、ジクロロメタン、トルエン、又はこれらの混合物などの好適な溶媒中で反応させ、得られた溶液を、式（ＸＬ）の化合物（式中、ＹはＣＨ又はＮである）と合わせて、式（ＸＬＩ）の化合物を得る。式（ＸＬＩ）の化合物（式中、ＹはＣＨ又はＮである）を、５０℃～９０℃の加熱条件下で酢酸又はトリフルオロ酢酸で処理して、式（ＸＬＩＩ）の化合物を得る。式（ＸＬＩＩ）の化合物を、室温で、無水ジメチルホルムアミド中でＮ－ブロモスクシンイミドを用いてハロゲン化することにより、式（ＸＶＩ）の化合物（式中、ＨＡＬはＢｒである）を得る。式Ｒ^{1}－Ｂ（ＯＨ）$_{2}$の化合物を、当業者に周知の、又は前述したように、鈴木カップリング条件下で式（ＸＶＩ）の化合物と反応させて、式（ＶＩ）の化合物（式中、Ｒ^{1}は、実施形態１で定義されるように、任意選択的に置換されているＣ$_{2～6}$アルケニル、Ｃ$_{2～6}$ハロアルケニル、又はアリールである）を得る。式（ＶＩ）の化合物（式中、Ｒ^{1}は、任意選択的に置換されているＣ$_{2～6}$アルケニル、Ｃ$_{2～6}$ハロアルケニルである）を、ウィルキンソン触媒（（ＰＰｈ$_{3}$）$_{3}$ＲｈＣｌ）を用いて水素化条件下で反応させて、式（ＶＩ）の化合物（式中、Ｒ^{1}は、Ｃ$_{2～6}$アルキル又はＣ$_{2～6}$ハロアルキルである）を得る。

【０２５１】

【化８１】

スキーム２０



【０２５２】

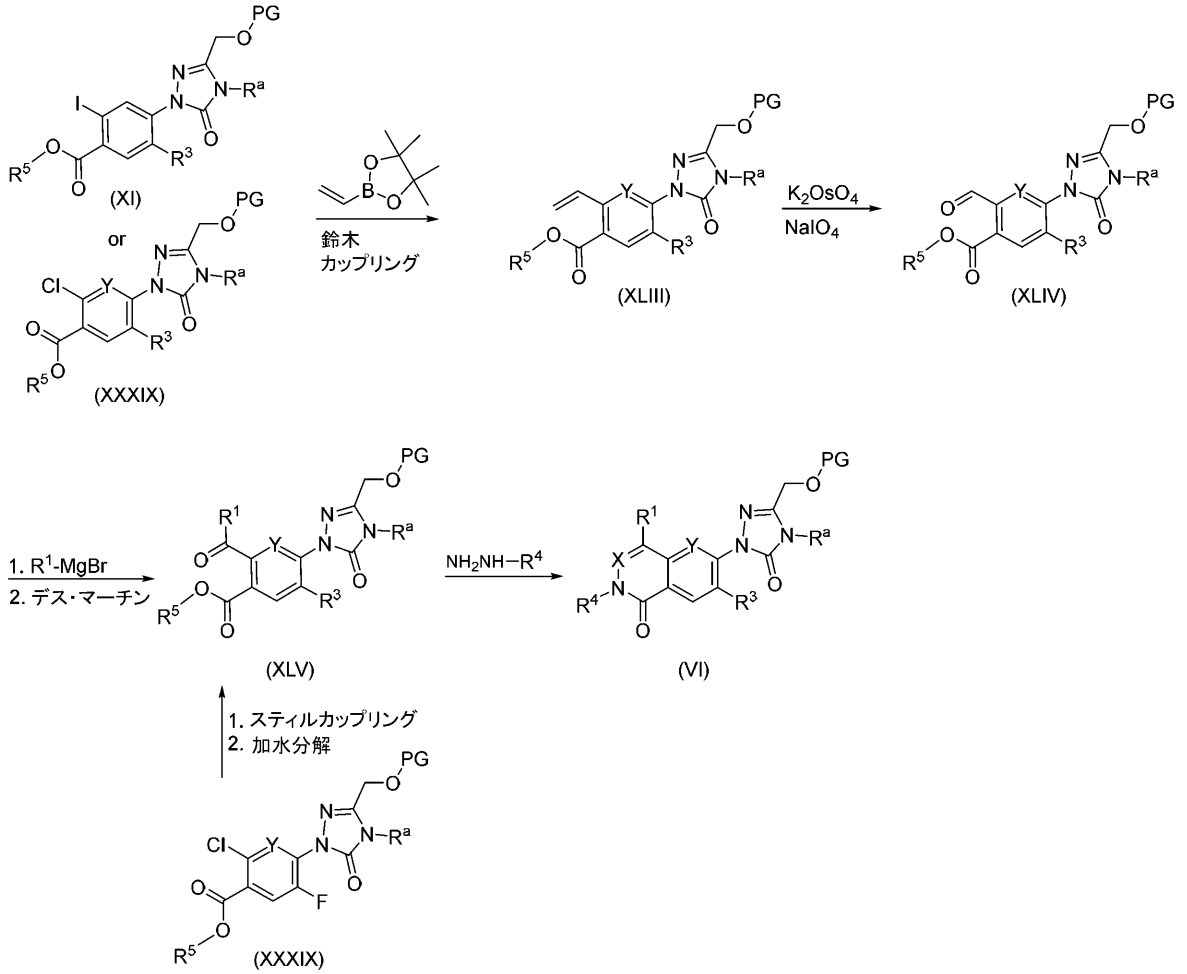
スキーム２０に従って、３－メチルブタナールを、モレキュラーシーブ（４Ａ）などの水捕捉剤の存在下、ジオキサンなどの好適な溶媒中で、式（ＸＸＸＩＸ）の化合物（式中、ＹはＮであり、Ｒ^{5}はＣＨ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$である）、及びパラジウム触媒（例えば、アリル

パラジウム（ＩＩ）塩化物二量体など）と、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン（ｄｐｐｆ）などの配位子、Cs_2CO_3などの適切な塩基と反応させることにより、式（ＸＶ）の化合物（式中、R^1はイソプロピルである）を得る。式R^4-NH_2（式中、R^4は、実施形態１に定義されるとおりである）の化合物を、トリメチルアルミニウムと、ジクロロメタン、トルエン、又はこれらの混合物などの好適な溶媒中で反応させ、得られた溶液を、式（ＸＸＸ）の化合物と合わせて、続いて、８０～１００℃の加熱温度で、５～２４時間の範囲の時間にわたって酢酸で処理することにより、式（ＶＩ）の化合物（式中、ＸはＣＨであり、ＹはＮであり、R^1はイソプロピルであり、R^3はＦである）を得る。

【０２５３】

【化８２】

スキーム２１



【０２５４】

スキーム２１に従って、式（ＸＸＸＩＸ）又は式（ＸＩ）の化合物（式中、R^3はＦであり、R^5は$C_{1\sim4}$アルキルである）を、市販のビニルボロン酸ピナコールエステル、及びビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）ジクロリド、又は１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン－パラジウム（ＩＩ）ジクロリドジクロロメタン錯体などのパラジウム触媒と、Cs_2CO_3などの適切な塩基とを、ジオキサン、水、エタノール、又はこれらの混合物などの好適な溶媒中で反応させて、式（ＸＬＩＩＩ）（式中、Ｙは、Ｎ又はＣＨである）を得る。式（ＸＬＩＩＩ）の化合物中のビニル基は、オスミウム酸カリウム（ＶＩ）二水和物／過ヨウ素酸ナトリウム、又はオゾン分解などを用いて、式（ＸＬＩＶ）のアルデヒド基に選択的に変換される。式（ＸＬＩＶ）の化合物を、市販の又は合成により入手可能な、好適に置換されているアルキルグリニャール試薬（ｉ－Ｐ

ｒＭｇＣｌなど）と、ＴＨＦなどの非プロトン性溶媒中で反応させ、続いて、デス・マーチン試薬、又はスワーン酸化条件などの酸化試薬による後続の処理を行うことにより、式（ＸＬＶ）のケトン化合物を得る。

【０２５５】

式（ＸＬＶ）の化合物は、式（ＸＸＸＩＸ）の化合物から２ステップで調製される。式（ＸＬａ）の化合物（R^3がＦであり、R^5が$C_{1\sim4}$アルキルである）を、市販のトリブチル（１－エトキシビニル）スズ、及びビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）ジクロリド、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン－パラジウム（ＩＩ）ジクロリドなどのパラジウム触媒と、ジオキサン、水、エタノール、又はこれらの混合物などの好適な溶媒中で反応させる。次に、室温で、ＨＣｌ水溶液で処理するなどの条件を用いた酸性加水分解により、式（ＸＬＶ）の化合物（式中、ＸはＮであり、ＹはＮ又はＣＨであり、R^1はメチルである）が得られる。

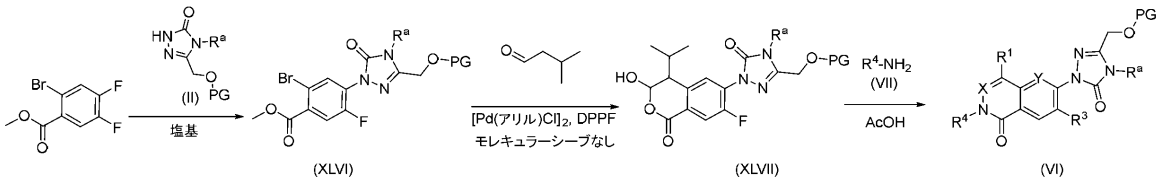
【０２５６】

市販の又は合成により入手可能なヒドラジンR^4-NHNH_2（式中、R^4は実施形態１で定義されるとおりである）（例えば、２－クロロ－６－フルオロフェニルヒドラジン、ｏ－トリルヒドラジン）を、炭酸カリウムなどの好適に選択された塩基の存在下で、７０～１２０℃などの加熱条件下で、トルエン、又はこれらの混合物などの好適な溶媒中で、式（ＸＬＶ）の化合物と縮合させることにより、式（ＶＩ）の化合物（式中、ＸはＮであり、ＹはＣＨ又はＮであり、R^4は、実施形態１で定義されるとおりである）を得る。

【０２５７】

【化８３】

スキーム２２



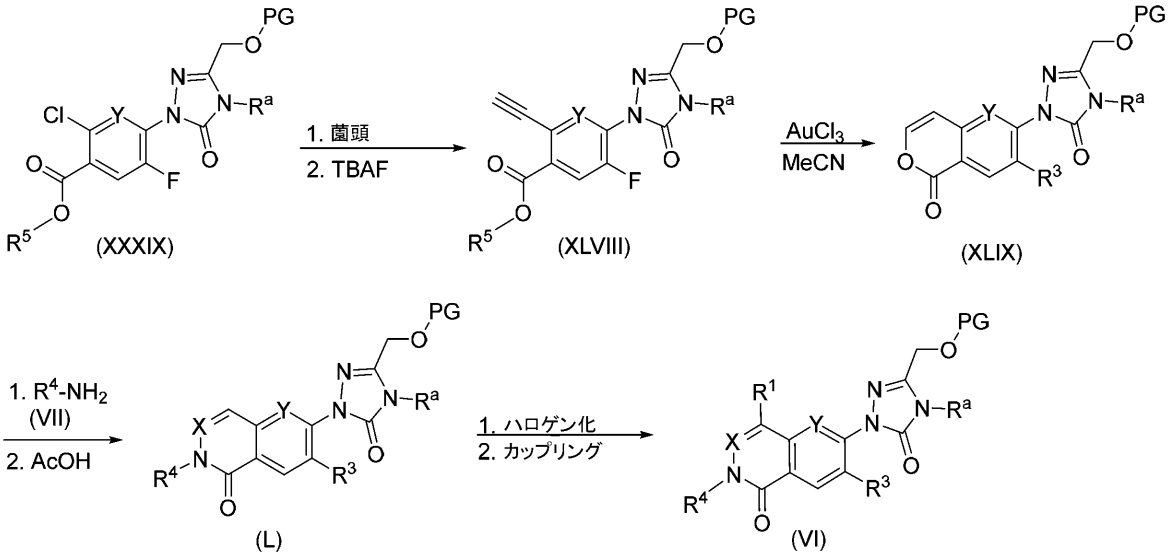
【０２５８】

スキーム２２に従って、K_3PO_4、K_2CO_3、Cs_2CO_3、$NaHCO_3$、トリエチルアミンなどの好適な塩基の存在下、１，４－ジオキサン、ＤＭＳＯ、ＤＭＦ、ＴＨＦ、ＡＣＮなどの好適な溶媒中で、メチル２－ブロモ－４，５－ジフルオロベンゾエートと、式（ＩＩ）の好適に保護されたトリアゾロン化合物との反応により、式（ＸＬＶＩ）の化合物を得る。好ましい方法では、ＰＧはＢｎであり、R^aは$C_{1\sim6}$アルキルである（スキーム１４で前述されているとおり）。ジオキサンなどの好適な溶媒中で、モレキュラーシーブ（４Ａ）などの水捕捉剤が存在しない状態で、３－メチルブタナールを、パラジウム触媒（例えば、アリルパラジウム（ＩＩ）塩化物二量体など）と共に、式（ＸＬＶＩ）の化合物と、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン（ｄｐｐｆ）などの配位子と、Cs_2CO_3などの適切な塩基とに反応させて、式（ＸＬＶＩＩ）の化合物を得る。式R^4-NH_2（式中、R^4は、実施形態１に定義されるとおりである）の化合物を、ジクロロメタン、ジクロロエタン、トルエン、又はこれらの混合物などの好適な溶媒中で、トリメチルアルミニウムと反応させ、得られた溶液を、式（ＸＬＶＩＩ）の化合物と合わせて、続いて、８０～１００℃の加熱温度で、５～２４時間の範囲の時間にわたって酢酸で処理することにより、式（ＶＩ）の化合物（式中、ＸはＣＨであり、ＹはＣＨであり、R^1はイソプロピルであり、R^3はＦである）を得る。特定の場合において、ｏ－トルイジンなどの式R^4-NH_2の化合物を、８０～１００℃の加熱温度で、１０～２４時間の範囲の時間にわたって、酢酸中で式化合物（ＸＬＶＩＩ）の化合物と直接縮合させ、式（ＶＩ）の化合物（式中、Ｘ、Ｙ、R^1、R^3は上記に定義されている）を得る。

【０２５９】

【化８４】

スキーム２３



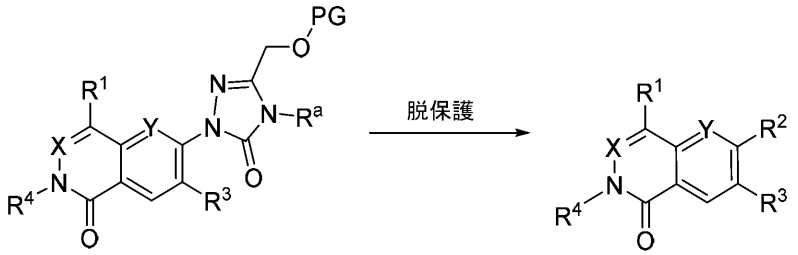
【０２６０】

スキーム２３に従って、式（ＸＸＩＸ）の化合物（式中、R^5は$C_{1\sim4}$アルキルであり、ＹはＮであり、R^3はＦである）を、ＡＣＮ、トルエンなどの好適な溶媒中で、パラジウム（ＩＩ）ビス（トリフェニルホスフィン）ジクロリドなどのパラジウム触媒、ヨウ素銅などの銅触媒、好適な塩基（例えばトリエチルアミン）と共に、トリメチルシリルアセチレンなどのシリル保護アルキンと、薗頭カップリング反応させる。ＴＨＦなどの好適な溶媒中で、室温で、ＴＢＡＦを用いて脱保護を行い、式（ＸＬＶＩＩＩ）の化合物を得る。式（ＸＬＩＸ）の化合物は、ＭｅＣＮなどの好適な溶媒混合物中で、金触媒（好ましくは$AuCl_3$）を使用して得られる。$AuCl_3$触媒の環化による同様の変換は、Ｍａｒｃｈａｌ，Ｅ．ｅｔ ａｌ ｉｎ Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ ２００７，６３，９９７９－９９９０によって記述されている。式R^4-NH_2（式中、R^4は、実施形態１に定義されるとおりである）の化合物を、トリメチルアルミニウムと、ジクロロメタン、ジクロロエタン、トルエン、又はこれらの混合物などの好適な溶媒中で反応させ、得られた溶液を、式（ＸＬＩＸ）の化合物と合わせて、続いて、８０～１００℃の加熱温度で、５～２４時間の範囲の時間にわたって酢酸で処理することにより、式（Ｌ）の化合物を得る。ＮＢＳを、室温で、好適な溶媒（好ましくはＤＭＦ）中で使用した後、当業者に周知の条件を用いたクロスカップリングを行い、好ましくはパラジウム（ＩＩ）ビス（トリフェニルホスフィン）ジクロリドなどのパラジウム触媒、Cs_2CO_3、Na_2CO_3などの塩基を用い、１，４－ジオキサン及び水からなる溶媒混合物中で、１００℃の温度でクロスカップリングさせることにより、式（ＶＩ）の化合物（式中、ＸはＣＨであり、ＹはＮであり、R^3はＦであり、R^1、R^a及びＰＧは前述のように定義される）を得る。

【０２６１】

【化８５】

スキーム２４



(VI) (I)

【０２６２】

スキーム２４に従って、式（ＶＩ）の化合物（式中、ＰＧはＢｎである）を、当業者に周知の条件を用いて、好ましくは密封管内で未希釈のＴＦＡ中で、約６０～９０℃の温度で脱保護を行い、又は、ＤＣＭなどの好適な溶媒中で、約－７８℃の温度で、BCl_3を用いることにより脱保護を行い、又は、パラジウム炭素（Ｐｄ／Ｃ）などの触媒の存在下で、水素ガスで処理することにより、式（Ｉ）の化合物を得る。

【０２６３】

同様の方法で、式（ＸＶＩＩＩ）の化合物（式中、R^1はＩであり、ＰＧはＴＢＤＰＳであり、ＺはＮO_2であり、ＸはＮである）のＮ－アリール化及びその場でのＴＢＤＰＳ脱保護が、当業者に周知の、又は前述した条件を用いて達成され、式（Ｉ）の化合物を得ることができる。

【０２６４】

式（Ｉ）の化合物（式中、R^3はＦである）を、芳香族求核置換反応において反応させて、式（Ｉ）の化合物（式中、R^3はOCH_3である）を得る。例えば、式（Ｉ）の化合物（式中、R^3はＦである）を、ＭｅＯＨなどの好適な溶媒中で、ＮａＯＨなどの好適な塩基と反応させて、式（Ｉ）の化合物（式中、ＹはＣＨ、R^3はOCH_3である）を得る。

【０２６５】

当業者に周知の方法を用いて、式（Ｉ）の化合物を、その対応する塩に変換してもよい。例えば、式（Ｉ）のアミンを、例えばEt_2O、CH_2Cl_2、ＴＨＦ、ＭｅＯＨ、クロロホルム、又はイソプロパノールなどの溶媒中、トリフルオロ酢酸、ＨＣｌ、又はクエン酸で処理して、対応する塩形態を提供する。あるいは、逆相ＨＰＬＣ精製条件の結果としてトリフルオロ酢酸塩又はギ酸塩が得られる。式（Ｉ）の化合物の医薬的に許容される塩の結晶質形態は、極性溶媒（複数の極性溶媒の混合物及び複数の極性溶媒の水性混合物を含む）から又は非極性溶媒（複数の非極性溶媒の混合物を含む）から再結晶化させることによって、結晶質形態で得ることができる。

【０２６６】

本発明による化合物が少なくとも１つのキラル中心を有する場合、結果としてそれらは鏡像異性体として存在してもよい。化合物が２つ以上のキラル中心を有する場合、それらはジアステレオマーとして追加的に存在し得る。かかる異性体及びその混合物は全て、本発明の範囲内に包含されると理解される。

【０２６７】

上述のスキームに従って調製される化合物は、形態特異的合成によって、又は分解によって、単一の鏡像異性体などの単一の形態として得ることができる。あるいは、上述のスキームに従って調製される化合物は、ラセミ（１：１）又は非ラセミ（１：１ではない）混合物などの様々な形態の混合物として得られてもよい。鏡像異性体のラセミ及び非ラセミ混合物が得られる場合、当業者に既知の従来の単離方法、例えば、キラルクロマトグラフィ、再結晶化、ジアステレオマー塩形成、ジアステレオマー付加体への誘導体化、生体内変換、又は酵素による変換などを用いて、単一の鏡像異性体を単離することができる。位置異性体混合物又はジアステレオマー混合物が得られる場合、適用可能であるなら、従

来の方法、例えば、クロマトグラフィ又は結晶化などを用いて単一の異性体を分離してもよい。

【０２６８】

以下の具体的な実施例は、本発明及び様々な好ましい実施形態を更に例示するために提供される。

【実施例】

【０２６９】

以下の実施例に記述する化合物及び対応する分析データを得る際、特に指示しない限り、以下の実験及び分析プロトコルに従った。

【０２７０】

特に記載がない限り、反応混合物は窒素雰囲気下、室温（ｒｔ）で磁気的に撹拌した。溶液を「乾燥させる」場合、全般的にNa_2SO_4又は$MgSO_4$などの乾燥剤で乾燥させた。混合物、溶液、及び抽出物を「濃縮する」場合、典型的には減圧下においてロータリーエバポレーターで濃縮した。

【０２７１】

順相シリカゲルクロマトグラフィ（ＦＣＣ）は、プレパックされたカートリッジを使用して、シリカゲル（SiO_2）において実行した。

【０２７２】

分取逆相高速液体クロマトグラフィ（Preparative reverse-phase high performance liquid chromatography、ＲＰ　ＨＰＬＣ）は、次の方法のいずれかで行った。

方法Ａ。Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｓｙｎｅｒｇｉ　Ｃ１８（１０μｍ、１５０×２５ｍｍ）又はＢｏｓｔｏｎ　Ｇｒｅｅｎ　ＯＤＳ　Ｃ１８（５μｍ、１５０×３０ｍｍ）を備えるＧｉｌｓｏｎ　ＧＸ－２８１ｓｅｍｉ－ｐｒｅｐ－ＨＰＬＣ、２５ｍＬ／分の流量で、１０分間にわたって水中５→９９％ＡＣＮ（０．２２５％ＦＡを含む）、次いで、１００％ＡＣＮで２分間保持の移動相。

又は

方法Ｂ。Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｓｙｎｅｒｇｉ　Ｃ１８（１０μｍ、１５０×２５ｍｍ）又はＢｏｓｔｏｎ　Ｇｒｅｅｎ　ＯＤＳ　Ｃ１８（５μｍ、１５０×３０ｍｍ）を備えるＧｉｌｓｏｎ　ＧＸ－２８１ｓｅｍｉ－ｐｒｅｐ－ＨＰＬＣ、２５ｍＬ／分の流量で、１０分間にわたって水中５→９９％ＡＣＮ（０．１％ＴＦＡ）、次いで、１００％ＡＣＮで２分間保持の移動相。

又は

方法Ｃ。Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｓｙｎｅｒｇｉ　Ｃ１８（１０μｍ、１５０×２５ｍｍ）又はＢｏｓｔｏｎ　Ｇｒｅｅｎ　ＯＤＳ　Ｃ１８（５μｍ、１５０×３０ｍｍ）を備えるＧｉｌｓｏｎ　ＧＸ－２８１ｓｅｍｉ－ｐｒｅｐ－ＨＰＬＣ、２５ｍＬ／分の流量で、１０分間にわたって水中５→９９％ＡＣＮ（０．０５％ＨＣｌ）、次いで、１００％ＡＣＮで２分間保持の移動相。

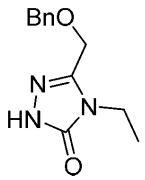
又は

方法Ｄ。Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ　Ｃ１８（１０μｍ、１５０×２５ｍｍ）、ＡＤ（１０μｍ、２５０ｍｍ×３０ｍｍ）、又はＷａｔｅｒｓ　ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８カラム（５μｍ、１５０×３０ｍｍ）を備えるＧｉｌｓｏｎ　ＧＸ－２８１ｓｅｍｉ－ｐｒｅｐ－ＨＰＬＣ、２５ｍＬ／分の流量で、１０分間にわたって水中０→９９％ＡＣＮ（０．０５％水酸化アンモニウムｖ／ｖを含む）、次いで、１００％ＡＣＮで２分間保持の移動相。

又は

方法Ｅ。Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ　Ｃ１８（１０μｍ、１５０×２５ｍｍ）又はＷａｔｅｒｓ　ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８カラム（５μｍ、１５０×３０ｍｍ）を備えるＧｉｌｓｏｎ　ＧＸ－２８１ｓｅｍｉ－ｐｒｅｐ－ＨＰＬＣ、２５ｍＬ／分の流量で、１０分間にわたって水中５→９９％ＡＣＮ（１０ｍＭ　NH_4HCO_3）、次いで、１００％ＡＣＮで２分間保持の移動相。

【０２７３】
分取超臨界流体高速液体クロマトグラフィ（Preparative supercritical fluid high performance liquid chromatography、ＳＦＣ）は、Ｔｈａｒ　８０　Ｐｒｅｐ－ＳＦＣシステム、又はＷａｔｅｒｓ製のＷａｔｅｒｓ　８０Ｑ　Ｐｒｅｐ－ＳＦＣシステムのいずれかで行った。ＡＢＰＲを１００バールに設定して、ＣＯ２をＳＦ条件に維持し、流量は、５０ｇ／分～７０ｇ／分の範囲の流量で、化合物特性に従って検証することができる。カラム温度は周囲温度であった。
【０２７４】
別途記載のない限り、ポジティブモードのエレクトロスプレーイオン化（ＥＳＩ）を用いてＳＨＩＭＡＤＺＵ　ＬＣＭＳ－２０２０　ＭＳＤ又はＡｇｉｌｅｎｔ　１２００＼Ｇ６１１０Ａ　ＭＳＤで質量スペクトル（ＭＳ）を得た。質量の計算値（ｃａｌｃｄ．）は、正確な質量に相当する。
【０２７５】
核磁気共鳴（ＮＭＲ）スペクトルは、Ｂｒｕｋｅｒ　ＡＶＩＩＩ　４００型分光計で得た。多重度の定義は次のとおりである：ｓ＝一重線、ｄ＝二重線、ｔ＝三重線、ｑ＝四重線、ｄｄ＝二重の二重線、ｄｄｄ＝二重の二重線の二重線、ｔｄ＝三重の二重線、ｄｔ＝二重の三重線、ｓｐｔ＝七重線、ｑｕｉｎ＝五重線、ｍ＝多重線、ｂｒ＝幅広線。交換可能なプロトンを含む化合物では、当該プロトンは、ＮＭＲスペクトルの実施に使用される溶媒の選択及び溶液中の化合物の濃度に応じて、ＮＭＲスペクトルで可視化されていてもよいし、されていなくてもよいことが理解されるであろう。
【０２７６】
化学名は、ＣｈｅｍＤｒａｗ　Ｕｌｔｒａ１２．０、ＣｈｅｍＤｒａｗ　Ｕｌｔｒａ１４．０（ＣａｍｂｒｉｄｇｅＳｏｆｔ　Ｃｏｒｐ．，Ｃａｍｂｒｉｄｇｅ，ＭＡ）又はＡＣＤ／Ｎａｍｅ　Ｖｅｒｓｉｏｎ　１０．０１（Ａｄｖａｎｃｅｄ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ）を使用して作成した。
【０２７７】
Ｒ＊又はＳ＊と表記される化合物は、絶対配置が決定されなかった鏡像異性的に純粋な化合物である。
【０２７８】
中間体１：３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－５（４Ｈ）－オン。
【０２７９】
【化８６】



【０２８０】
ステップＡ。２－（ベンジルオキシ）アセトヒドラジド。ＥｔＯＨ（５００ｍＬ）中エチル２－（ベンジルオキシ）アセテート（５５ｇ、２８３．１７ｍｍｏｌ）の溶液に、$NH_2NH_2 \cdot H_2O$（２８．３ｇ、５６６ｍｍｏｌ、２７．５ｍＬ）を添加した。反応混合物を７８℃で６時間加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮して、標題生成物（５２ｇ、粗）を無色の油状物として得た。これを更に精製することなく次のステップにそのまま使用した。
【０２８１】
ステップＢ。３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－５（４Ｈ）－オン。H_2O（５００ｍＬ）中２－（ベンジルオキシ）アセトヒドラジド（５２ｇ、２８８ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃でイソシアナトエタン（２５．１

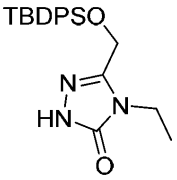
ｇ、３４６ｍｍｏｌ、２７．９ｍＬ）を滴下した。添加が完了した後、混合物を２５℃で１２時間撹拌した。混合物にH_2O（２０ｍＬ）及びＮａＯＨ（５７．７ｇ、１．４４ｍｏｌ）の水溶液（１２０ｍＬ）を添加した。混合物を９５℃で１２時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却してから、０℃で、ＨＣｌ（１２Ｍ）で反応を停止させ、ｐＨを６に調整した。固体を濾過し、減圧下で乾燥させて、白色固体として標題化合物を得た（６１ｇ、収率９１％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ ９．２３－９．０９（ｍ，１Ｈ），７．４１－７．３１（ｍ，５Ｈ），４．５８－４．５３（ｍ，２Ｈ），４．４５－４．４２（ｍ，２Ｈ），３．８２－３．７５（ｍ，２Ｈ），１．３３－１．２９（ｍ，３Ｈ）ｐｐｍ。

【０２８２】

中間体２：５－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）メチル）－４－エチル－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン。

【０２８３】

【化８７】



【０２８４】

ステップＡ。４－エチル－５－（ヒドロキシメチル）－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン。

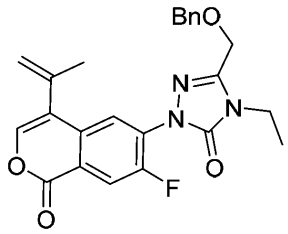
メタノール（２００ｍＬ）中５－［（ベンジルオキシ）メチル］－４－メチル－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン（８ｇ、３４．３ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液にＰｄ／Ｃ（２ｇ）を添加した。得られた混合物を水素下で維持し、室温で６時間撹拌した。次いで、得られた混合物を濾過し、濾液を濃縮して、白色の固体として粗生成物４－エチル－５－（ヒドロキシメチル）－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オンを得た（４．３ｇ、収率８８％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$DMSO-d_6$）δ １１．５２（ｓ，１Ｈ），５．５５（ｔ，Ｊ＝５．５０Ｈｚ，１Ｈ），４．３２（ｄ，Ｊ＝５．５０Ｈｚ，２Ｈ），３．６４（ｑ，Ｊ＝６．９７Ｈｚ，２Ｈ），１．１８（ｔ，Ｊ＝６．９７Ｈｚ，３Ｈ）ｐｐｍ。

【０２８５】

ステップＢ。５－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）メチル）－４－エチル－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン。

ＤＣＭ（３０ｍＬ）中４－エチル－５－（ヒドロキシメチル）－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン（３ｇ、２１ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、ｔｅｒｔ－ブチルクロロジフェニルシラン（６．５ｍＬ、２５ｍｍｏｌ、１．２当量）及びピリジン（１．８６ｍＬ、２３ｍｍｏｌ、１．１当量）を添加した。得られた混合物を終夜室温で撹拌した。反応混合物を、水（１００ｍＬ）で反応を停止させた。得られた混合物をＤＣＭ（３回×１００ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ（SiO_2、５０～８０％酢酸エチル／石油エーテル）によって精製して、白色の固体として５－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）メチル）－４－エチル－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オンを得た（４．９ｇ、収率６１％）。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：$C_{21}H_{27}N_3O_2Si$の質量計算値、３８１．２；ｍ／ｚ実測値、３８２．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ ９．９８（ｓ，１Ｈ），７．６１－７．７２（ｍ，４Ｈ），７．３２－７．５４（ｍ，６Ｈ），４．５４（ｓ，２Ｈ），３．８４（ｑ，Ｊ＝７．３４Ｈｚ，２Ｈ），１．３３（ｔ，Ｊ＝７．３４Ｈｚ，３Ｈ），１．０７（ｓ，９Ｈ）ｐｐｍ。

【０２８６】
中間体３：５－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－２－（７－フルオロ－１－オキソ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）－１Ｈ－イソクロメン－６－イル）－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン。
【０２８７】
【化８８】



【０２８８】
ステップＡ。ｔｅｒｔ－ブチル４，５－ジフルオロ－２－ヨードベンゾエート。４，５－ジフルオロ－２－ヨード安息香酸（３ｇ、１１ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（３０ｍＬ）に溶解させ、次いで、ジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカーボネート（４．６ｇ、２１ｍｍｏｌ）を添加し、続いてＤＭＡＰ（６４５ｍｇ、５．３ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を窒素下、５０℃で終夜撹拌し、次いで室温まで冷却した。溶媒を減圧下にて蒸発させた。残渣をＥｔＯＡｃで希釈し、ブラインで洗浄した。有機層を分離し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカカラムクロマトグラフィ（勾配溶出：石油エーテル中０～５％のＥｔＯＡｃ）により精製して、標題化合物を黄色油として得た（２．９ｇ、収率：７９％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ７．７７（ｄｄ，Ｊ＝１０．２，７．９Ｈｚ，１ Ｈ），７．６３（ｄｄ，Ｊ＝１０．２，７．９Ｈｚ，１ Ｈ），１．６２（ｓ，９ Ｈ）ｐｐｍ；^{19}Ｆ ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ－１３１．５５－－１３１．１３（ｍ，１ Ｆ），－１３６．９７－－１３６．６５（ｍ，１ Ｆ）ｐｐｍ。
【０２８９】
ステップＢ。ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－５－フルオロ－２－ヨードベンゾエート。無水ＤＭＦ（３０ｍＬ）中、ｔｅｒｔ－ブチル４，５－ジフルオロ－２－ヨードベンゾエート（３．２ｇ、９．４ｍｍｏｌ）、３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－５（４Ｈ）－オン（中間体１、２．６ｇ、１１．２ｍｍｏｌ）、及びCs_2CO_3（６．１ｇ、１８．７ｍｍｏｌ）の混合物を、窒素下、７５℃で１時間撹拌し、次いで室温まで冷却した。混合物をＣｅｌｉｔｅ（登録商標）のパッドで濾過し、パッドをＥｔＯＡｃで洗浄した。濾液を合わせ、ブラインで洗浄し、濃縮した。残渣をシリカカラムクロマトグラフィ（勾配溶出：石油エーテル中０～４０％のＥｔＯＡｃ）により精製して、標題化合物を無色の非晶質固体として得た（５ｇ、収率：９６％）。ＥＳＩ－ＭＳ：$C_{23}H_{25}FIN_3O_4$の質量計算値、５５３．１；ｍ／ｚ実測値、５５４．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ８．１６（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１ Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，１ Ｈ），７．２９－７．４５（ｍ，５ Ｈ），４．６１（ｓ，２ Ｈ），４．５０（ｓ，２ Ｈ），３．８４（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２ Ｈ），１．６３（ｓ，９ Ｈ），１．３５（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３ Ｈ）ｐｐｍ；^{19}Ｆ ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ－１１９．０９（ｄｄ，Ｊ＝１０．６，７．０Ｈｚ，１ Ｆ）ｐｐｍ。
【０２９０】
ステップＣ。４－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－５－フルオロ－２－ヨード安息香酸。Ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－５－フルオロ－２－ヨードベンゾエート（５ｇ、９ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５０ｍＬ）中溶液に

、ＴＦＡ（１０ｍＬ）をゆっくりと添加した。反応混合物を、室温で終夜撹拌した。反応混合物を真空下で濃縮した。得られた残渣を、石油エーテルで、室温で３０分間粉砕した。混合物を濾過し、固体を石油エーテルですすいだ。沈殿を収集し、減圧下で乾燥させて、標題化合物を白色固体として得た（４．１ｇ、収率：９１％）。ＥＳＩ－ＭＳ：$C_{19}H_{17}FIN_3O_4$の質量計算値、４９７．０；ｍ／ｚ実測値、４９８．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ８．１６（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１ Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，１ Ｈ），７．２８－７．４３（ｍ，５ Ｈ），４．６０（ｓ，２ Ｈ），４．５７（ｓ，２ Ｈ），３．７４（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２ Ｈ），１．２３（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３ Ｈ）ｐｐｍ；^{19}Ｆ ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ－１１９．９１（ｓ，１ Ｆ）ｐｐｍ。

【０２９１】

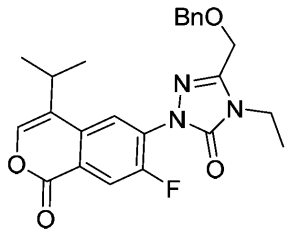
ステップＤ。５－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－２－（７－フルオロ－１－オキソ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）－１Ｈ－イソクロメン－６－イル）－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン。３－メチルブタ－１，２－ジエン－１－イルアセテート（中間体１２、２８０ｍｇ、２．２ｍｍｏｌ）、４－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－５－フルオロ－２－ヨード安息香酸（１．１ｇ、２．２ｍｍｏｌ）及びCy_2NMe（８６７ｍｇ、４．４ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（７ｍＬ）中混合物に、窒素下で、Ｃａｔａｃｘｉｕｍ Ａ Ｐｄ Ｇ２（７４．２ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を窒素下で、９０℃で終夜撹拌した。次に混合物を室温に冷却し、ＥｔＯＡｃで希釈し、ブラインで洗浄した。有機層を分離し、水層を合わせ、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカカラムクロマトグラフィ（勾配溶出：石油エーテル中０～８０％のＥｔＯＡｃ）により精製して、標題化合物を黄色固体として得た（２４０ｍｇ、収率：２５％）。ＥＳＩ－ＭＳ：$C_{24}H_{22}FN_3O_4$の質量計算値、４３５．２；ｍ／ｚ ４３６．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ８．１５（ｄ，Ｊ＝１０．５Ｈｚ，１ Ｈ），７．８６（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１ Ｈ），７．３０－７．４５（ｍ，５ Ｈ），７．１９（ｓ，１ Ｈ），５．３７－５．３９（ｍ，１ Ｈ），５．１８（ｓ，１ Ｈ），４．６２（ｓ，２ Ｈ），４．５３（ｓ，２ Ｈ），３．８７（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２ Ｈ），２．１１（ｓ，３ Ｈ），１．３７（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３ Ｈ）ｐｐｍ。

【０２９２】

中間体４：５－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－２－（７－フルオロ－４－イソプロピル－１－オキソ－１Ｈ－イソクロメン－６－イル）－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン。

【０２９３】

【化８９】



【０２９４】

方法Ｉ：

ステップＡ。３－メチルブト－２－エン－１－イル４，５－ジフルオロ－２－ヨードベンゾエート。４，５－ジフルオロ－２－ヨード安息香酸（１．４ｇ、４．９ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（４．８ｇ、１４．８ｍｍｏｌ）の無水ＤＭＦ（２０ｍＬ）中混合物に、１－ブロモ－３－メチル－２－ブテン（１．５ｇ、９．９ｍｍｏｌ）を添加した。反応混

合物を室温で１８時間撹拌した。混合物を水で希釈し、この混合物をＤＣＭ及びＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機抽出物をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィ（SiO_2、勾配溶出：ヘプタン中１０～２０％のＥｔＯＡｃ）により精製して、目的の生成物を無色の油として得た（１．６ｇ、収率：９２％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ ７．８０（ｄｄ，Ｊ＝７．５８，９．５４Ｈｚ，１Ｈ），７．７３（ｄｄ，Ｊ＝７．８３，１０．７６Ｈｚ，１Ｈ），５．４２－５．５２（ｍ，１Ｈ），４．８２（ｄ，Ｊ＝７．３４Ｈｚ，２Ｈ），１．８０（ｓ，３Ｈ），１．７８（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ。

【０２９５】

ステップＢ。３－メチルブト－２－エン－１－イル４－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－５－フルオロ－２－ヨードベンゾエート。３－メチルブト－２－エン－１－イル４，５－ジフルオロ－２－ヨードベンゾエート（１．６ｇ、４．５ｍｍｏｌ）、３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－５（４Ｈ）－オン（中間体１、２．１ｇ、９．１ｍｍｏｌ）の無水ＤＭＦ（２５ｍＬ）中混合物に、Cs_2CO_3（２．９ｇ、９．１ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を窒素下で８５℃で１時間加熱した後、室温に冷却した。混合物を水で希釈し、個の混合物をＤＣＭ及びＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機抽出物をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィ（SiO_2、勾配溶出：ヘプタン中２０～５０％のＥｔＯＡｃ）により精製して、標題化合物を白色固体として得た（２．４ｇ、収率：９３％）。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：$C_{24}H_{25}FIN_3O_4$の質量計算値、５６５．１；ｍ／ｚ実測値、５６６．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ ８．２１（ｄ，Ｊ＝６．８５Ｈｚ，１Ｈ），７．７３（ｄ，Ｊ＝１１．２５Ｈｚ，１Ｈ），７．２９－７．４４（ｍ，５Ｈ），５．４１－５．５３（ｍ，１Ｈ），４．８４（ｄ，Ｊ＝７．３４Ｈｚ，２Ｈ），４．６０（ｓ，２Ｈ），４．５０（ｓ，２Ｈ），３．８４（ｑ，Ｊ＝７．２２Ｈｚ，２Ｈ），１．８０（ｓ，３Ｈ），１．７８（ｄ，Ｊ＝０．９８Ｈｚ，３Ｈ），１．３４（ｔ，Ｊ＝７．２２Ｈｚ，３Ｈ）ｐｐｍ。

【０２９６】

ステップＣ。５－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－２－（７－フルオロ－４－イソプロピル－１－オキソ－１Ｈ－イソクロメン－６－イル）－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン。３－メチルブト－２－エン－１－イル４－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－５－フルオロ－２－ヨードベンゾエート（４ｇ、６．８６ｍｍｏｌ、１当量）のトルエン（２００ｍＬ）中の混合物に、（tBu_3P）PdG_2（３５１ｍｇ、０．６９ｍｍｏｌ、０．１当量）、Ｎ－シクロヘキシル－Ｎ－メチル－シクロヘキサンアミン（１．６０ｍＬ、７．５４ｍｍｏｌ、１．１当量）をそれぞれ添加した。反応混合物を窒素で３回脱気し、次いで、窒素雰囲気下８０℃で１８時間加熱した。ＬＣＭＳ分析は、出発物質の約１８％が残ったことを示した。混合物を１５℃に冷却し、追加のＮ－シクロヘキシル－Ｎ－メチル－シクロヘキサンアミン（０．７２ｍＬ、３．４３ｍｍｏｌ、０．５当量）及びtBu_3PPdG_2（１７６ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ、０．０５当量）を添加した。反応混合物を窒素で脱気し、次いで、窒素雰囲気下８０℃で１６時間加熱した。混合物を減圧下で濃縮し、次いでH_2O（２００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（１５０ｍＬ×３回）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し（１００ｍＬ×２回）、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィ（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝５／１～３／１）により残渣を精製して、標題化合物を黄色油として得た（１．１ｇ、３５％）。ＥＳＩ－ＭＳ：$C_{24}H_{24}FN_3O_4$の質量計算値、４３７．２；ｍ／ｚ実測値、４３８．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ ８．１６（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，１Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４２－７．３４（ｍ，５Ｈ），７．１３（ｓ，１Ｈ），４．６３（ｓ，２Ｈ），４．５４（ｓ，２Ｈ），３．８８（ｄｄ，

Ｊ＝７．２，１４．４Ｈｚ，２Ｈ），３．１３－３．０６（ｍ，１Ｈ），１．３８（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），１．３２（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，６Ｈ）ｐｐｍ。

【０２９７】

方法ＩＩ：

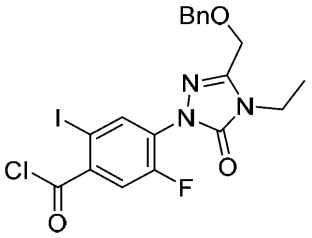
５－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－２－（７－フルオロ－１－オキソ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）－１Ｈ－イソクロメン－６－イル）－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン（中間体３、５．９ｇ、１３．５ｍｍｏｌ）の室温のＴＨＦ（１００ｍＬ）中溶液に、ウィルキンソン触媒［$RhCl(PPh_3)_3$］（３．８ｇ、４．１ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を脱気し、水素ガスでパージした。反応混合物を、水素雰囲気下（１５Ｐｓｉ）で、室温で１２時間撹拌した。混合物を濃縮した。残渣をシリカカラムクロマトグラフィ（溶出：石油エーテル中０～２５％のＥｔＯＡｃ）により精製して、標題化合物を黄色固体として得た（１．５ｇ、収率：７７％）。ＥＳＩ－ＭＳ：$C_{24}H_{24}FN_3O_4$の質量計算値、４３７．２；ｍ／ｚ実測値４３８．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ８．１０（ｄ，Ｊ＝１０．５Ｈｚ，１ Ｈ），８．０１（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１ Ｈ），７．４６（ｓ，１ Ｈ），７．２６－７．４２（ｍ，５ Ｈ），４．６１（ｓ，２ Ｈ），４．５９（ｓ，２ Ｈ），３．７７（ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２ Ｈ），３．０８（ｄｔ，Ｊ＝１３．４，６．８Ｈｚ，１ Ｈ），１．２２－１．２８（ｍ，９ Ｈ）ｐｐｍ；^{19}Ｆ ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ－１１８．２９（ｂｒ ｓ，１ Ｆ）ｐｐｍ。

【０２９８】

中間体５：４－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－５－フルオロ－２－イソベンゾイルクロリド。

【０２９９】

【化９０】



【０３００】

ステップＡ。ｔｅｒｔ－ブチル４，５－ジフルオロ－２－ヨードベンゾエート。４，５－ジフルオロ－２－ヨード安息香酸（３ｇ、１１ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（３０ｍＬ）に溶解させ、次いで、ジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカーボネート（４．６ｇ、２１ｍｍｏｌ）を添加し、続いてＤＭＡＰ（６４５ｍｇ、５．３ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を窒素下、５０℃で終夜撹拌し、次いで室温まで冷却した。溶媒を減圧下にて蒸発させた。残渣をＥｔＯＡｃで希釈し、ブラインで洗浄した。有機層を分離し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカカラムクロマトグラフィ（勾配溶出：石油エーテル中０～５％のＥｔＯＡｃ）により精製して、標題化合物を黄色油として得た（２．９ｇ、収率：７９％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ ７．７７（ｄｄ，Ｊ＝１０．２，７．９Ｈｚ，１ Ｈ），７．６３（ｄｄ，Ｊ＝１０．２，７．９Ｈｚ，１ Ｈ），１．６２（ｓ，９ Ｈ）ｐｐｍ；^{19}Ｆ ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ－１３１．５５－－１３１．１３（ｍ，１ Ｆ），－１３６．９７－－１３６．６５（ｍ，１ Ｆ）ｐｐｍ。

【０３０１】

ステップＢ。ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－５－フルオロ－２－ヨードベンゾエート。無水ＤＭＦ（３０ｍＬ）中、ｔｅｒｔ－ブチル４，５－ジフルオロ－２－ヨードベンゾエート（３．２ｇ、９．４ｍｍｏｌ）、３－（（ベン

ジルオキシ）メチル）－４－エチル－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－５（４Ｈ）－オン（中間体１、２．６ｇ、１１．２ｍｍｏｌ）、及びCs_2CO_3（６．１ｇ、１８．７ｍｍｏｌ）の混合物を、窒素下、７５℃で１時間撹拌し、次いで室温まで冷却した。混合物をＣｅｌｉｔｅ（登録商標）のパッドで濾過し、パッドをＥｔＯＡｃで洗浄した。濾液を合わせ、ブラインで洗浄し、濃縮した。残渣をシリカカラムクロマトグラフィ（勾配溶出：石油エーテル中０～４０％のＥｔＯＡｃ）により精製して、標題化合物を無色の非晶質固体として得た（５ｇ、収率：９６％）。ＥＳＩ－ＭＳ：$C_{23}H_{25}FIN_3O_4$の質量計算値、５５３．１；ｍ／ｚ実測値、５５４．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ ８．１６（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１ Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，１ Ｈ），７．２９－７．４５（ｍ，５ Ｈ），４．６１（ｓ，２ Ｈ），４．５０（ｓ，２ Ｈ），３．８４（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２ Ｈ），１．６３（ｓ，９ Ｈ），１．３５（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３ Ｈ）ｐｐｍ；^{19}Ｆ ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ－１１９．０９（ｄｄ，Ｊ＝１０．６，７．０Ｈｚ，１ Ｆ）ｐｐｍ。

【０３０２】

ステップＣ。４－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－５－フルオロ－２－ヨード安息香酸。Ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－５－フルオロ－２－ヨードベンゾエート（５ｇ、９ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５０ｍＬ）中溶液に、ＴＦＡ（１０ｍＬ）をゆっくりと添加した。反応混合物を、室温で終夜撹拌した。反応混合物を真空下で濃縮した。得られた残渣を、石油エーテルで、室温で３０分間粉砕した。混合物を濾過し、固体を石油エーテルですすいだ。沈殿を収集し、減圧下で乾燥させて、標題化合物を白色固体として得た（４．１ｇ、収率：９１％）。ＥＳＩ－ＭＳ：$C_{19}H_{17}FIN_3O_4$の質量計算値、４９７．０；ｍ／ｚ実測値、４９８．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ８．１６（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１ Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，１ Ｈ），７．２８－７．４３（ｍ，５ Ｈ），４．６０（ｓ，２ Ｈ），４．５７（ｓ，２ Ｈ），３．７４（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２ Ｈ），１．２３（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３ Ｈ）ｐｐｍ；^{19}Ｆ ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ－１１９．９１（ｓ，１ Ｆ）ｐｐｍ。

【０３０３】

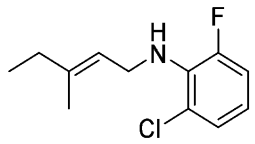
ステップＤ。４－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－５－フルオロ－２－ヨードベンゾイルクロリド。４－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－５－フルオロ－２－ヨード安息香酸（３．５ｇ、７ｍｍｏｌ）の$SOCl_2$（１４ｍＬ）中溶液を、還流下で１５分間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、濃縮した。残渣に無水トルエンを添加した後、混合物を蒸発させて粗生成物を黄色のゴムとして得た（３．６ｇ）。これを更に精製することなく次のステップに直接使用した。

【０３０４】

中間体６：２－クロロ－６－フルオロ－Ｎ－（３－メチルペンタ－２－エン－１－イル）アニリン。

【０３０５】

【化９１】



【０３０６】

ステップＡ。エチル３－メチルペンタ－２－エノエート。２－ブタノン（５２ｇ、７１

７．６ｍｍｏｌ）及び（カルベトキシメチレン）トリフェニルホスホラン（５０ｇ、１４３．５ｍｍｏｌ）のトルエン（６５ｍＬ）中溶液に、安息香酸（３．５ｇ、２８．７ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を還流させながら１６時間加熱した。混合物を石油エーテルで希釈し、シリカゲルのショートパッドを通して濾過した。シリカゲルをヘキサンで洗浄した。濾液を減圧下、０～２℃で濃縮した。残渣をシリカカラムクロマトグラフィ（溶出：石油エーテル中０～１０％のＥｔＯＡｃ）により精製して、標題化合物を無色液体として得た（２３．３ｇ、粗）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　５．５８－５．６９（ｍ，１　Ｈ），４．１３（ｑｄ，Ｊ＝７．１，４．９Ｈｚ，２　Ｈ），２．６２（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１　Ｈ），２．０９－２．２０（ｍ，３　Ｈ），１．８６（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１　Ｈ），１．２４－１．２８（ｍ，３　Ｈ），１．０１－１．０９（ｍ，３　Ｈ）ｐｐｍ。

【０３０７】

ステップＢ。３－メチルペンター２－エン－１－オール。－７８℃のＤＩＢＡＬ－Ｈ（１１８ｍＬ、１１８ｍｍｏｌ）のトルエン溶液（１Ｍ）に、窒素下、エチル　３－メチルペンター２－エノエート（２０ｇ、粗）のトルエン溶液（４０ｍＬ）を滴下した。反応混合物を－７８℃で２時間撹拌した。混合物を室温まで加温し、０℃の酒石酸カリウムナトリウム飽和水溶液にゆっくり注いだ。混合物を２時間撹拌した後、Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標）パッドにより濾過した。パッドをＤＣＭ／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ、３／１）で洗浄し、濾液をＤＣＭで抽出した。有機抽出物を分離し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカカラムクロマトグラフィ（溶出：石油エーテル中０～１００％のＤＣＭ、次いでＤＣＭ中０～３０％のＥｔＯＡｃ）により精製して、標題化合物を無色液体として得た（７ｇ、２ステップの収率：５７％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　５．３５－５．４６（ｍ，１　Ｈ），４．１１－４．２１（ｍ，２　Ｈ），２．０２－２．１３（ｍ，２　Ｈ），１．６７－１．７６（ｍ，３　Ｈ），０．９８－１．０６（ｍ，３　Ｈ）ｐｐｍ。

【０３０８】

ステップＣ。３－メチルペンター２－エナール。３－メチルペンター２－エン－１－オール（２ｇ、２０．０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２０ｍＬ）中溶液に、デス・マーチン・ペルヨージナン（１０ｇ、２４．０ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で１時間撹拌した。混合物をＣｅｌｉｔｅ（登録商標）のショートパッドに通して濾過した。パッドをＤＣＭで洗浄した。合わせた濾液を飽和$NaHCO_3$水溶液で洗った。有機層を分離し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、０～２℃で減圧下において濃縮した。粗生成物をシリカカラムクロマトグラフィ（溶出：ＤＣＭ）により精製し、標題化合物を無色液体として得た（１．５ｇ、収率：７７％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　９．９１－１０．０４（ｍ，１　Ｈ），５．７８－５．９０（ｍ，１　Ｈ），２．５８（ｑ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１　Ｈ），２．２３（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１　Ｈ），２．１６（ｓ，２　Ｈ），１．９６（ｄ，Ｊ＝１．１Ｈｚ，１　Ｈ），１．１６（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１　Ｈ），１．０９（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，２　Ｈ）ｐｐｍ。

【０３０９】

ステップＤ。Ｎ－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－３－メチルペンター２－エン－１－イミン。２－クロロ－６－フルオロアニリン（１．２ｇ、８．２ｍｍｏｌ）及び３－メチルペンター２－エナール（０．９７ｇ、９．９ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１８ｍＬ）中混合物に、０℃で窒素下、トリエチルアミン（４．６ｍＬ、３３ｍｍｏｌ）を添加し、続いて$TiCl_4$（５ｍＬ、５ｍｍｏｌ）のＤＣＭ溶液（１Ｍ）を滴下した。得られた混合物を０℃で１時間撹拌した後、室温に加温し、４時間撹拌した。混合物を、NH_4Cl飽和水溶液に注いだ。混合物が濁り、Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標）のパッドを通して濾過した。パッドをＥｔＯＡｃで洗浄した。合わせた濾液をＤＣＭ及び水で希釈した。有機層を分離し、水層をＤＣＭで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ（勾配溶出：石油エーテル中０～５％のＤＣＭ）により精製して、標題化合物を淡黄色の油として

得た（１．３ｇ、収率：７０％）。

【０３１０】

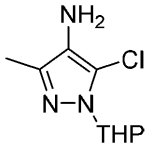
ステップＥ。２－クロロ－６－フルオロ－Ｎ－（３－メチルペンタ－２－エン－１－イル）アニリン。Ｎ－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－３－メチルペンタ－２－エン－１－イミン（１．３ｇ、５．７６ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（２０ｍＬ）中溶液に、$NaBH_4$（２１８ｍｇ、５．８ｍｍｏｌ）を添加し、１時間後、別のバッチの$NaBH_4$（２１８ｍｇ、５．８ｍｍｏｌ）を添加した。合計で$NaBH_4$（１．１ｇ、２９ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を、室温で終夜撹拌した。混合物を濃縮してから、水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル上のコンビフラッシュカラムクロマトグラフィ（溶離剤：石油エーテル中０～５％のＤＣＭ）により精製して、標題化合物を黄色油として得た（４３０ｍｇ、収率：３３％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ６．９５－７．０２（ｍ，１ Ｈ），６．８４（ｄｄｄ，Ｊ＝１２．２，８．３，１．３Ｈｚ，１ Ｈ），６．５２－６．６３（ｍ，１ Ｈ），５．１７－５．２８（ｍ，１ Ｈ），３．８５（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２ Ｈ），３．７３（ｓ，１ Ｈ），１．９１－２．０７（ｍ，２ Ｈ），１．５８－１．６８（ｍ，３ Ｈ），０．８９－０．９６（ｍ，３ Ｈ）。

【０３１１】

中間体７：５－クロロ－３－メチル－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－アミン。

【０３１２】

【化９２】



【０３１３】

ステップＡ。５－クロロ－３－メチル－４－ニトロ－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール。３－メチル－４－ニトロピラゾール（２ｇ、１５．７ｍｍｏｌ）のＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）溶液に、ＤＨＰ（２ｇ、２３．６ｍｍｏｌ）及び$TsOH.H_2O$（１５０ｍｇ、０．７９ｍｍｏｌ）を室温で添加した。混合物を室温で終夜撹拌した。Et_3N（０．４ｍＬ）を添加し、混合物をブラインで洗浄した。次に有機層を分離し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をＴＨＦ（４５ｍＬ）に溶解し、温度を－７８℃に下げた。ＬｉＨＭＤＳ（１０．６ｍＬ、１３．８ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１Ｍ）溶液を、窒素下で混合物に添加した。－７８℃で４５分後、ヘキサクロロエタン（８．９ｇ、３７．８ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２０ｍＬ）溶液を滴下した。反応混合物を室温まで加温し、終夜撹拌した。混合物を飽和NH_4Cl水溶液に注ぎ、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機相を分離し、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカカラムクロマトグラフィ（勾配溶出：石油エーテル中０～４０％のＥｔＯＡｃ）により精製して、標題化合物を白色固体として得た（１．８ｇ、収率：５８％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ５．５２（ｄｄ，Ｊ＝１０．０，２．７Ｈｚ，１ Ｈ），４．０７－４．１５（ｍ，１ Ｈ），３．７０（ｔｄ，Ｊ＝１１．３，２．８Ｈｚ，１ Ｈ），２．５７（ｓ，３ Ｈ），２．３７－２．４７（ｍ，１ Ｈ），２．１１－２．１９（ｍ，１ Ｈ），１．８６－１．９０（ｍ，１ Ｈ），１．７２－１．７５（ｍ，１ Ｈ），１．６４（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１ Ｈ），１．５３（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，１ Ｈ）ｐｐｍ。

【０３１４】

ステップＢ。５－クロロ－３－メチル－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－アミン。５－クロロ－３－メチル－４－ニトロ－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（１００ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ

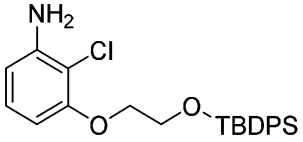
）のＭｅＯＨ／ＴＨＦ／H_2O（ｖ／ｖ／ｖ、１／１／１、３ｍＬ）中溶液に、鉄粉末（１１４ｍｇ、２．０ｍｍｏｌ）及びNH_4Cl（１０９ｍｇ、２．０ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を７０℃で１．５時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標）のパッドを通して濾過した。パッドをＥｔＯＡｃで洗浄した。合わせた濾液を飽和$NaHCO_3$水溶液で洗った。有機層を分離し、水層をＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカカラムクロマトグラフィ（勾配溶出：石油エーテル中０～５０％のＥｔＯＡｃ）により精製して、標題化合物を黄色油として得た（７０ｍｇ、収率：７９％）。ＥＳＩ－ＭＳ：$C_9H_{14}ClN_3O$の質量計算値、２１５．１；ｍ／ｚ実測値、２１６．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３１５】

中間体８：３－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）エトキシ）－２－クロロアニリン。

【０３１６】

【化９３】



【０３１７】

ステップＡ。ｔｅｒｔ－ブチル（２－（２－クロロ－３－ニトロフェノキシ）エトキシ）ジフェニルシラン。２－クロロ－３－ニトロフェノール（２００ｍｇ、１．２ｍｍｏｌ）、２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）エタン－１－オール（５５４ｍｇ、１．８ｍｍｏｌ）及びPPh_3（４５３ｍｇ、１．７ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１０ｍＬ）中混合物に、窒素下、０℃で、ＤＥＡＤ（２８１ｍｇ、１６１ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温まで加温し、室温で１２時間撹拌した。飽和NH_4Cl水溶液を添加し、混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、Ｎａ２ＳＯ４で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカカラムクロマトグラフィ（勾配溶出：石油エーテル中０～１０％のＥｔＯＡｃ）により精製して、標題化合物を黄色油として得た（２４０ｍｇ、収率：４６％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ７．７２（ｄｄ，Ｊ＝７．８，１．５Ｈｚ，４ Ｈ），７．３５－７．４９（ｍ，７ Ｈ），７．３０（ｔ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１ Ｈ），７．１２（ｄｄ，Ｊ＝８．３，１．２Ｈｚ，１ Ｈ），４．２０－４．２５（ｍ，２ Ｈ），４．０６（ｔ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，２ Ｈ），１．０６（ｓ，９ Ｈ）ｐｐｍ。

【０３１８】

ステップＢ。３－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）エトキシ）－２－クロロアニリン。ｔｅｒｔ－ブチル（２－（２－クロロ－３－ニトロフェノキシ）エトキシ）ジフェニルシラン（２２０ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）、NH_4Cl（２５８ｍｇ、４．８ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（３ｍＬ）、ＭｅＯＨ（３ｍＬ）及びＨ２Ｏ（３ｍＬ）中の混合物に、鉄粉末（２６９ｍｇ、４．８ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を７０℃で２時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、ＥｔＯＡｃで希釈し、Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標）のパッドを通して濾過した。Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標）をＥｔＯＡｃで洗浄した。合わせた濾液をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカカラムクロマトグラフィ（勾配溶出：石油エーテル中０～１１％のＥｔＯＡｃ）により精製して、標題化合物を黄色固体として得た（１９２ｍｇ、収率：９２％）。ＥＳＩ－ＭＳ：$C_{24}H_{28}ClNO_2Si$の質量計算値、４２５．２；ｍ／ｚ実測値、４２６．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ７．７５（ｄｄ，Ｊ＝７．９，１．６Ｈｚ，４ Ｈ），７．３５－７．４８（ｍ，６ Ｈ），６．９７（ｔ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１ Ｈ），６．４２（ｄｄ，Ｊ＝８．２，１．１Ｈｚ，１ Ｈ），６．３３（ｄｄ，Ｊ

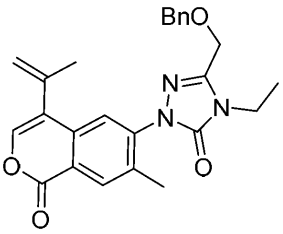
＝８．２，１．１Ｈｚ，１　Ｈ），４．１３－４．１７（ｍ，２　Ｈ），４．０７－４．１３（ｍ，２　Ｈ），４．０１－４．０６（ｍ，２　Ｈ），１．０６（ｓ，９　Ｈ）ｐｐｍ。

【０３１９】

中間体９：５－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－２－（７－メチル－１－オキソ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）－１Ｈ－イソクロメン－６－イル）－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン。

【０３２０】

【化９４】



【０３２１】

ステップＡ。ｔｅｒｔ－ブチル２－ブロモ－４－フルオロ－５－メチルベンゾエート。２－ブロモ－４－フルオロ－５－メチル安息香酸（１ｇ、４．３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１０ｍＬ）中溶液に、（Ｂｏｃ）$_2$Ｏ（１．９ｇ、８．６ｍｍｏｌ）を添加し、続いてＤＭＡＰ（２６２ｍｇ、２．１ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物が橙色になり、窒素下、５０℃で終夜撹拌した。混合物を室温に冷却し、ＥｔＯＡｃで希釈し、ブラインで洗浄した。有機層を分離し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカカラムクロマトグラフィ（溶出：石油エーテル中０～３％のＥｔＯＡｃ）により精製して、標題化合物を無色油として得た（９００ｍｇ、収率：７２％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ　７．５７（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１　Ｈ），７．２４（ｄ，Ｊ＝４．６Ｈｚ，１　Ｈ），２．２２（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，３　Ｈ），１．５８（ｓ，９　Ｈ）ｐｐｍ。

【０３２２】

ステップＢ。ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－ブロモ－５－メチルベンゾエート。ｔｅｒｔ－ブチル２－ブロモ－４－フルオロ－５－メチルベンゾエート（７５０ｍｇ、２．６ｍｍｏｌ）、５－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン（８００ｍｇ、３．４ｍｍｏｌ）、及びCs_2CO_3（１．７ｇ、５．２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（８ｍＬ）中混合物を、９０℃で１６時間撹拌した。反応物に、飽和NH_4Cl水溶液を添加することにより、反応を停止させた。混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をコンビフラッシュクロマトグラフィ（SiO_2、溶離剤：石油エーテル中０～２２％のＥｔＯＡｃ）により精製して、標題化合物を無色ゴムとして得た（１ｇ、収率：７１％）。ＥＳＩ－ＭＳ：$C_{24}H_{28}BrN_3O_4$の質量計算値、５０１．１；ｍ／ｚ実測値、５０２．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ　７．６４（ｄ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，２Ｈ），７．３３－７．４３（ｍ，５　Ｈ），４．６１（ｓ，２　Ｈ），４．５０（ｓ，２Ｈ），３．８５（ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２　Ｈ），２．３１（ｓ，３　Ｈ），１．６２（ｓ，９　Ｈ），１．３６（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３　Ｈ）ｐｐｍ。

【０３２３】

ステップＣ。４－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－ブロモ－５－メチル安息香酸。ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－ブロモ－５－メチルベンゾエート（５００ｍｇ、０．９０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５ｍＬ）中溶液に、ＴＦＡ（１ｍＬ）を添加した。混合物を室温で１２時間撹拌した。混合物を濃縮

した。残渣をＤＣＭに溶解し、石油エーテルをゆっくりと添加した。混合物を室温で３０分間撹拌した。混合物を濾過し、沈殿を石油エーテルですすいだ。固体を収集し、減圧下で乾燥させて、標題化合物を白色固体として得た（３６０ｍｇ、収率：８６％）。ＥＳＩ－ＭＳ：$C_{20}H_{20}BrN_3O_4$の質量計算値、４４５．１；ｍ／ｚ実測値、４４６．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ７．７７（ｓ，１ Ｈ），７．７０（ｓ，１ Ｈ），７．２９－７．４１（ｍ，５ Ｈ），４．５９（ｓ，２ Ｈ），４．５６（ｓ，２ Ｈ），３．７４（ｑ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２ Ｈ），２．２４（ｓ，３ Ｈ），１．２３（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３ Ｈ）ｐｐｍ。

【０３２４】

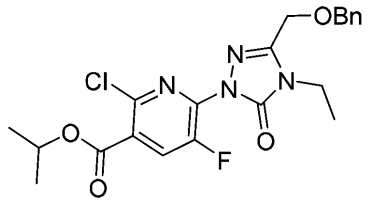
ステップＤ。５－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－２－（７－メチル－１－オキソ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）－１Ｈ－イソクロメン－６－イル）－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン。４－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－ブロモ－５－メチル安息香酸（５６０ｍｇ、１．２６ｍｍｏｌ）、３－メチルブタ－１，２－ジエン－１－イルアセテート（中間体１２、１．５８ｇ、１２．５ｍｍｏｌ）、ＡｃＯＫ（３６９ｍｇ、３．７６ｍｍｏｌ）及びＴＢＡＢ（８０９ｍｇ、２．５１ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（３．９ｍＬ）中混合物に、窒素下で、Ｐｄ（ＯＡｃ）$_2$（１４１ｍｇ、０．６３ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を窒素下で、９０℃で終夜撹拌した。混合物を室温に冷却し、ＥｔＯＡｃで希釈し、ブラインで洗浄した。有機層を分離し、水層をＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層を合わせ、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカカラムクロマトグラフィ（勾配溶出：石油エーテル中０～７０％のＥｔＯＡｃ）により精製して、標題化合物を黄色固体として得た（４１０ｍｇ、収率：７３％）。ＥＳＩ－ＭＳ：$C_{25}H_{25}N_3O_4$の質量計算値、４３１．２；ｍ／ｚ実測値、４３２．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ８．２８（ｓ，１ Ｈ），７．５９（ｓ，１ Ｈ），７．３１－７．４６（ｍ，５ Ｈ），７．１７（ｓ，１ Ｈ），５．３０－５．３７（ｍ，１ Ｈ），５．１５（ｓ，１ Ｈ），４．６３（ｓ，２ Ｈ），４．５２（ｓ，２ Ｈ），３．８７（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２ Ｈ），２．４６（ｓ，３ Ｈ），２．１０（ｓ，３ Ｈ），１．３８（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３ Ｈ）ｐｐｍ。

【０３２５】

中間体１０：イソプロピル ６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－クロロ－５－フルオロニコチネート。

【０３２６】

【化９５】



【０３２７】

ステップＡ。２，６－ジクロロ－５－フルオロニコチノイルクロリド。２，６－ジクロロ－５－フルオロニコチン酸（２０ｇ、９５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２００ｍＬ）中溶液に、０℃で（ＣＯＣｌ）$_2$（１２．７ｇ、１０．０ｍｍｏｌ）及びＤＭＦ（６９．６ｍｇ、０．９５２ｍｍｏｌ）を滴下した。混合物を０℃で３０分間撹拌し、次いで、２５℃に加温し、１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、無色の油状物として所望の生成物（２１．７ｇ、粗）を得、これを更に精製することなく使用した。

【０３２８】

ステップＢ。イソプロピル２，６－ジクロロ－５－フルオロニコチネート。プロパン－

２－オール（８．５６ｇ、１４２ｍｍｏｌ、１０．９ｍＬ）及びピリジン（９．０２ｇ、１１４ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２００ｍＬ）中の混合物に、０℃で２，６－ジクロロ－５－フルオロニコチノイルクロリド（２１．７ｇ、９６．０ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５０ｍＬ）中溶液を添加した。混合物を２５℃で１時間撹拌した。混合物を水（３００ｍＬ）に注いだ。水相を酢酸エチル（３００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１／１～１０：１）により精製して、標題化合物（２１ｇ、収率８６．８２％）を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：$C_9H_8Cl_2FNO_2$の質量計算値、２５０．１；ｍ／ｚ実測値、２５２．０［Ｍ＋Ｈ］＋。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ７．９７－７．９５（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），５．３２－５．２５（ｍ，１Ｈ），１．５８－１．３９（ｍ，６Ｈ）ｐｐｍ。

【０３２９】

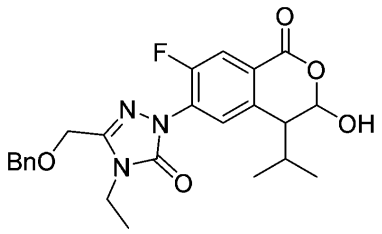
ステップＣ。イソプロピル６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－クロロ－５－フルオロニコチネート。ＤＭＳＯ（４０ｍＬ）中イソプロピル２，６－ジクロロ－５－フルオロニコチネート（４ｇ、１５．８７ｍｍｏｌ）の混合物に、３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－５（４Ｈ）－オン（３．８９ｇ、１６．６６ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3（３．２９ｇ、２３．８０ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を８０℃で３時間撹拌した。ＬＣＭＳは、出発物質が消費され、望ましい質量が検出されたことを示した。混合物をH_2O（３０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×３回）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～１：１）により精製して、標題化合物（５．７ｇ、収率７９．８６％）を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：$C_{21}H_{22}ClFN_4O_4$の質量計算値、４４８．１；ｍ／ｚ実測値、４４９．２［Ｍ＋Ｈ］＋。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ８．１０（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４３－７．３１（ｍ，５Ｈ），５．３０（ｔｄ，Ｊ＝６．３，１２．５Ｈｚ，１Ｈ），４．６１（ｓ，２Ｈ），４．５４（ｓ，２Ｈ），３．８５（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．４１（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，６Ｈ），１．３７－１．３１（ｍ，３Ｈ）ｐｐｍ。

【０３３０】

中間体１１：５－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－２－（７－フルオロ－３－ヒドロキシ－４－イソプロピル－１－オキソイソクロマン－６－イル）－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン。

【０３３１】

【化９６】



【０３３２】

ステップＡ。メチル４－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－ブロモ－５－フルオロベンゾエート。メチル２－ブロモ－４，５－ジフルオロベンゾエート（１００．０ｇ、３９８ｍｍｏｌ）、５－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン（中間体１、１１３．５ｇ、５０８ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3（１００．０ｇ、７２４ｍｍｏｌ）を入れたフラスコに、無水ＤＭＦ（１０００ｍＬ）を添加した。反応混合物を窒素下、５０℃で１６時間加熱した

後、更に５－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン（１１ｇ、５１ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を引き続き５０℃で撹拌した。混合物を室温に冷却し、１０分間撹拌した。水（１０００ｍＬ）を滴下し、混合物を室温で２時間撹拌した。沈殿物を濾過により収集し、乾燥させて、粗生成物を得た（１９０ｇ）。生成物をＤＭＦ（５００ｍＬ）中で３０分間撹拌した後、水（５００ｍＬ）を添加した。混合物を２時間撹拌した。沈殿物を濾過により収集し、乾燥させて、標題化合物を得た（１８０ｇ、収率：９０％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ ７．９５（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，１Ｈ），７．７３（ｄ，Ｊ＝１０．７Ｈｚ，１Ｈ），７．４４－７．２７（ｍ，５ Ｈ），４．６０（ｓ，２ Ｈ），４．５０（ｓ，２ Ｈ），３．９５（ｓ，３Ｈ），３．８４（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２ Ｈ），１．３４（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３ Ｈ）ｐｐｍ。

【０３３３】

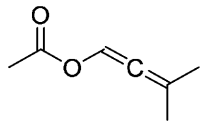
ステップＢ。５－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－２－（７－フルオロ－３－ヒドロキシ－４－イソプロピル－１－オキソイソクロマン－６－イル）－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン。メチル４－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－ブロモ－５－フルオロベンゾエート（３０ｇ、６５．９ｍｍｏｌ）、キサントホス（４．０２ｇ、６．６ｍｍｏｌ）、［Ｐｄ（アリル）Ｃｌ］$_{2}$（１．３８ｇ、３．７７ｍｍｏｌ）、Ｃｓ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（４２．６ｇ、１３０ｍｍｏｌ）のジメチルアセトアミド（３００ｍＬ）中混合物に、３－メチルブタナール（４１．４ｍＬ、３８６ｍｍｏｌ）をゆっくりと添加した。反応混合物を窒素下、８０℃で２２時間加熱した。混合物を濾過し、ｐＨが７～８になるまでＮＨ$_{4}$Ｃｌ水溶液を添加し、反応を停止させた。混合物を酢酸エチル（２０００ｍＬ×２回）で抽出した。合わせた有機抽出物を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ（ＳｉＯ$_{2}$、勾配溶出：石油エーテル中１～３３％の酢酸エチル）により精製して、標題化合物を油として得た（６１．７ｇ、収率：５６％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ ７．９３（ｄ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，１Ｈ），７．５５（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，１Ｈ），７．４４－７．２８（ｍ，５Ｈ），５．９２（ｓ，１Ｈ），４．６１（ｓ，２Ｈ），４．５１（ｓ，２Ｈ），４．３７（ｂｒ ｓ，１Ｈ），３．８５（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．８０（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），１．９２（ｓｐｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），１．３５（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），１．０５（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），０．９３（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）ｐｐｍ。

【０３３４】

中間体１２：３－メチルブタ－１，２－ジエン－１－イルアセテート。

【０３３５】

【化９７】



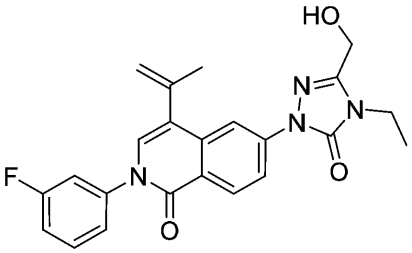
【０３３６】

ステップＡ。２－メチルブト－３－イン－２－イルアセテート。０℃の無水酢酸（３８ｇ、３７１ｍｍｏｌ）中のＭｇ（ＣｌＯ$_{4}$）$_{2}$（７９６ｍｇ、３．６ｍｍｏｌ）の混合物に、２－メチル－３－ブチン－２－オール（３０ｇ、３５７ｍｍｏｌ）を滴下した。反応混合物を０℃１０分間撹拌してから、室温に加温し、終夜撹拌した。反応混合物をＤＣＭで希釈し、次いで飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$水溶液及び飽和Ｎａ$_{2}$ＣＯ$_{3}$水溶液で洗浄した。有機層を分離し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過し、０℃で濃縮した。残渣をシリカカラムクロマトグラフィ（溶出：ＤＣＭ）により精製し、標題化合物を淡黄色の油として得た（３５．８ｇ、収率：８０％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ ２．５４（ｓ，１ Ｈ），２．０３（ｓ，３ Ｈ），１．６７（ｓ，６ Ｈ）ｐｐｍ。

【０３３７】
ステップＢ。３－メチルブター１，２－ジエン－１－イルアセテート。２－メチルブト－３－イン－２－イルアセテート（２．５ｇ、２０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２０ｍＬ）中溶液に、ＡｇＢＦ$_4$（１１７ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ）を窒素下で添加した。得られた無色溶液を、混合物が黒色溶液になるまで窒素下で３５℃で２時間撹拌した。混合物をアンモニア水溶液（１０％）で洗浄した。有機層を分離し、水性層をＤＣＭで抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカカラムクロマトグラフィ（勾配溶出：石油エーテル中０～３％ＥｔＯＡｃ）により精製して、標題化合物を黄色油として得た（６５０ｍｇ、収率：２６％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ　７．２０（ｄｔ，Ｊ＝４．１，２．０Ｈｚ，１　Ｈ），２．１１（ｓ，３　Ｈ），１．８１（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，６　Ｈ）ｐｐｍ。

【０３３８】
実施例２：６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（３－フルオロフェニル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン。

【０３３９】
【化９８】



【０３４０】
ステップＡ。６－ブロモ－４－ヨードイソキノリン－１（２Ｈ）－オン。
６－ブロモ－２Ｈ－イソキノリン－１－オン（２．９ｇ、１２．９ｍｍｏｌ）の無水アセトニトリル（ＡＣＮ）（５０ｍＬ）中懸濁液に、Ｎ－ヨードスクシンイミド（ＮＩＳ）（４．４ｇ、１９．４ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を窒素下、８０℃で２時間加熱及び撹拌し、次いで、２５℃まで冷却した。混合物を、焼結漏斗を通して濾過し、沈殿物を収集し、水で洗浄し、真空中で乾燥させて、褐色の固体として所望の生成物（３．５ｇ、粗、７７％）を得、これを更に精製することなく次のステップにおいて粗で使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：C_9H_5BrINOの質量計算値、３４８．９；ｍ／ｚ実測値、３４９．８［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３４１】
ステップＢ。６－ブロモ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン。１，４－ジオキサン（２０ｍＬ）及びエタノール（２０ｍＬ）及び水（１０ｍＬ）中、６－ブロモ－４－ヨードイソキノリン－１（２Ｈ）－オン（０．７ｇ、２ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（３．３ｇ、１０ｍｍｏｌ）の混合物に、それぞれビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）ジクロリド（０．７ｇ、１ｍｍｏｌ）及びイソプロペニルフェニルボロン酸ピナコールエステル（１．３ｇ、４ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を窒素で脱気し、次いで、２５℃で２４時間撹拌した。混合物を水（５０ｍＬ）に注いだ。水相をエチルエーテル（１００ｍＬ）及び酢酸エチル（ＥｔＯＡｃ）（１００ｍＬ）で順に抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィ（SiO_2、ヘプタン中１０～７０％酢酸エチル）によって精製して、白色の固体として所望の生成物を得た（０．１２ｇ、収率２３％）。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：$C_{12}H_{10}BrNO$の質量計算値、２６３．０；ｍ／ｚ実測値、２６４．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ　１１．１５（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．３０（ｄ，Ｊ＝８．４２Ｈｚ，

１Ｈ），７．８５（ｄ，Ｊ＝１．５９Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｂｒ　ｄｄ，Ｊ＝１．５９，８．４２Ｈｚ，１Ｈ），７．０６（ｓ，１Ｈ），５．３７（ｓ，１Ｈ），５．０９（ｓ，１Ｈ），２．１１（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ。

【０３４２】

ステップＣ。６－ブロモ－２－（３－フルオロフェニル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン。ジクロロメタン（ＤＣＭ）（２０ｍＬ）及びトリエチルアミン（３ｍＬ）中、６－ブロモ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン（１２０ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）及び３－フルオロフェニルボロン酸（１９１ｍｇ、１．４ｍｍｏｌ）の混合物に、酢酸銅（ＩＩ）（８２．５ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）及びピリジン（０．１１ｍＬ、１．３６ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を２５℃で１８時間撹拌した。シリカゲルのショートパッドを通して混合物を濾過し、シリカゲルを酢酸エチル（１００ｍＬ）で洗浄した。濾液を濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィ（SiO_2、ヘプタン中２０～５０％ＥｔＯＡｃ）によって精製して、非晶質ゴムとして所望の粗生成物を得た（１１８ｍｇ、７２％）。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：$C_{18}H_{13}BrFNO$の質量計算値、３５８．０；ｍ／ｚ実測値、３５８．０［Ｍ］$^+$。

【０３４３】

ステップＤ。６－（３－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（３－フルオロフェニル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン。無水１，４－ジオキサン（６ｍＬ）中、６－ブロモ－２－（３－フルオロフェニル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン（実施例１、ステップＣの生成物、１１４ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）及びK_3PO_4（３３８ｍｇ、１．６ｍｍｏｌ）の混合物に、それぞれ５－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）メチル）－４－エチル－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン（中間生成物２、３０４ｍｇ、０．８ｍｍｏｌ）、ＣｕＩ（６０ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）、及びトランス－Ｎ，Ｎ’－ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジアミン（４５ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）を添加した。混合物をゆっくりと加熱し、窒素下、９５℃で２時間撹拌し、次いで、２５℃に冷却し、水の添加により反応を停止させた。混合物を酢酸エチル（５０ｍＬ×２回）で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィ（ヘプタン中２０～５０％ＥｔＯＡｃ）によって精製して、白色の固体として所望の生成物を得た（１２５ｍｇ、６０％）。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：$C_{39}H_{39}FN_4O_3Si$の質量計算値、６５８．３；ｍ／ｚ実測値、６５９．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３４４】

ステップＥ。６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（３－フルオロフェニル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン。テトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（１０ｍＬ）中６－（３－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（３－フルオロフェニル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン（９２ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）の溶液に、テトラブチルアンモニウムフルオリド（０．１４ｍＬ、０．１４ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）溶液（１Ｍ）を添加した。混合物を２５℃で０．５時間撹拌した。混合物をH_2O（１５ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（５０ｍＬ×２回）で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィ（ヘプタン中３０～１００％ＥｔＯＡｃ）によって精製し、次いで、分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８カラム、水中１０～９０％勾配ＭｅＣＮ）によって更に精製して、白色の固体として標題化合物を得た（３５ｍｇ、収率６０％）。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：$C_{23}H_{21}FN_4O_3$の質量計算値、４２０．２；ｍ／ｚ

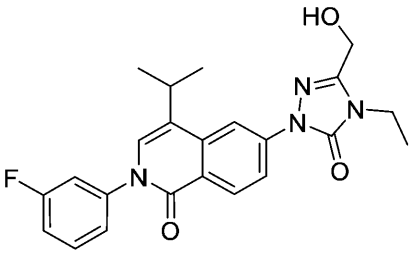
実測値、４２１．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）ｄ　８．４０（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），８．１５（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝９．０９Ｈｚ，１Ｈ），７．５５－７．５９（ｍ，１Ｈ），７．４９（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝９．６０Ｈｚ，１Ｈ），７．２５－７．４２（ｍ，３Ｈ），５．４０（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），５．１７（ｓ，１Ｈ），４．５３（ｓ，２Ｈ），３．８１（ｑ，Ｊ＝６．８７Ｈｚ，２Ｈ），２．１４（ｓ，３Ｈ），１．２９（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝６．８７Ｈｚ，３Ｈ）ｐｐｍ。

【０３４５】

実施例２：６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（３－フルオロフェニル）－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン。

【０３４６】

【化９９】



【０３４７】

メタノール（５ｍＬ）中６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（３－フルオロフェニル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン（３５ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｐｄ／Ｃ（１８ｍｇ、１０％）を添加した。混合物を脱気し、水素ガスで３回パージした。次いで、反応混合物を水素雰囲気下（１５ｐｓｉ）、２５℃で１２時間撹拌した。混合物をＣｅｌｉｔｅ（登録商標）のショートパッドに通して濾過した。濾液を濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８カラム、水中１０～９０％勾配ＡＣＮ）によって精製して、白色の固体として標題化合物を得た（８ｍｇ、収率４２％）。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：$C_{23}H_{23}FN_4O_3$の質量計算値、４２２．２；ｍ／ｚ実測値、４２３．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）ｄ　８．５１（ｓ，１Ｈ），８．４１（ｄ，Ｊ＝８．８４Ｈｚ，１Ｈ），８．１３（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝８．８４Ｈｚ，１Ｈ），７．５４－７．６４（ｍ，１Ｈ），７．２８－７．４１（ｍ，３Ｈ），７．２０（ｓ，１Ｈ），４．５４（ｓ，２Ｈ），３．７６－３．８７（ｍ，２Ｈ），３．１６－３．２８（ｍ，１Ｈ），１．２３－１．４１（ｍ，９Ｈ）ｐｐｍ。

【０３４８】

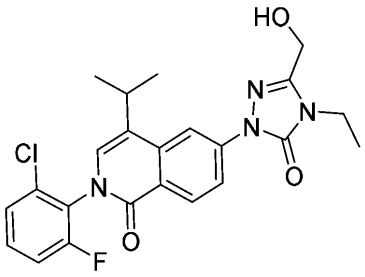
ラセミ体６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（３－フルオロフェニル）－４－イソプロピル－３，４－ジヒドロイソキノリン－１（２Ｈ）－オンも、白色固体の他の生成物として単離された（１５ｍｇ、収率４２％）。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：$C_{23}H_{25}FN_4O_3$の質量計算値、４２４．２；ｍ／ｚ実測値、４２５．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）ｄ　７．９４－８．１０（ｍ，２Ｈ），７．９２（ｓ，１Ｈ），７．４５－７．５１（ｍ，１Ｈ），７．３１（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１１．１２Ｈｚ，１Ｈ），７．２６（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝８．０８Ｈｚ，１Ｈ），７．１１（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝８．３４Ｈｚ，１Ｈ），５．８２（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），４．５１（ｓ，２Ｈ），４．２７（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１０．６１Ｈｚ，１Ｈ），３．５９－３．９８（ｍ，３Ｈ），１．９２－２．１６（ｍ，１Ｈ），１．２８（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝６．８２Ｈｚ，３Ｈ），０．９２（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝６．５７Ｈｚ，３Ｈ），０．８８（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝６．５７Ｈｚ，３Ｈ）ｐｐｍ。

【０３４９】

実施例３：２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン。

【０３５０】

【化１００】



【０３５１】

ステップＡ。Ｎ－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－３－メチルブト－２－エン－１－イミン。０℃で無水ジクロロメタン（５０ｍＬ）中２－クロロ－６－フルオロアニリン（２．９ｇ、２０ｍｍｏｌ）及び３－メチル－２－ブテナール（２ｇ、２３．９ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（８．３ｍＬ、６０ｍｍｏｌ）を添加し、続いて、$TiCl_4$（３ｇ、１６ｍｍｏｌ）を滴下した。反応混合物を０℃で１時間撹拌し、次いで、２５℃に加温し、４時間撹拌した。混合物をＣｅｌｉｔｅ（登録商標）のショートパッドを通して濾過し、濾液をジクロロメタンと水とに分液した。有機層を分離し、水層をジクロロメタンで抽出した。合わせた有機抽出物を$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮して、黄色の油状物として所望の粗生成物を得た（３．３ｇ、７８％）。これを、更に精製することなく次のステップにおいて粗で使用した。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ ８．３６（ｄｄ，Ｊ＝２．２０，９．６６Ｈｚ，１Ｈ），７．２０（ｄ，Ｊ＝７．８３Ｈｚ，１Ｈ），６．９４－７．０９（ｍ，２Ｈ），６．３２（ｂｒ ｄ，Ｊ＝９．６６Ｈｚ，１Ｈ），５．３０（ｓ，１Ｈ），２．００（ｓ，６Ｈ）。

【０３５２】

ステップＢ。２－クロロ－６－フルオロ－Ｎ－（３－メチルブタ－２－エン－１－イル）アニリン。メタノール（２５ｍＬ）中粗Ｎ－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－３－メチルブト－２－エン－１－イミン（３．３ｇ、１５．６ｍｍｏｌ）の溶液に、２５℃で$NaBH_4$（０．５９ｇ、１５．６ｍｍｏｌ）を添加し、１時間の間隔後、別のバッチの$NaBH_4$（０．５９ｇ、１５．６ｍｍｏｌ）を添加した。合計３当量の$NaBH_4$（１．８ｇ、４７ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濃縮乾固した。混合物を酢酸エチルと水との間で分離した。有機層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物を$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィ（SiO_2、ヘプタン中５～２５％ＥｔＯＡｃ）によって精製して、黄色の油として所望の生成物（収量、１．９ｇ、５７％）を得た。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ ７．０５（ｂｒ ｄ，Ｊ＝７．５８Ｈｚ，１Ｈ），６．８３－６．９７（ｍ，１Ｈ），６．５５－６．７３（ｍ，１Ｈ），５．３２（ｂｒ ｓ，１Ｈ），３．９１（ｂｒ ｄ，Ｊ＝６．５７Ｈｚ，２Ｈ），３．８２（ｂｒ ｓ，１Ｈ），１．７３（ｓ，３Ｈ），１．６８（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ。

【０３５３】

ステップＣ。４－ブロモ－２－ヨードベンゾイルクロリド。４－ブロモ－２－ヨード安息香酸（２．５ｇ、７．７ｍｍｏｌ）を入れたフラスコに、$SOCl_2$（７ｍＬ）を添加した。混合物を８０℃で１５分間加熱し、次いで、２５℃に冷却し、濃縮して、オフホワイトの固体として粗４－ブロモ－２－ヨードベンゾイルクロリドを得た。これを更に精製することなく次のステップで使用した。

【０３５４】

ステップＤ：４－ブロモ－Ｎ－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－２－ヨード－

Ｎ－（３－メチルブト－２－エン－１－イル）ベンズアミド）－オン。粗４－ブロモ－２－ヨードベンゾイルクロリドをジクロロメタン（１０ｍＬ）に溶解させ、次いで、０℃で２－クロロ－６－フルオロ－Ｎ－（３－メチルブト－２－エン－１－イル）アニリン（１．１ｇ、５．１ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（２．１ｍｍｏｌ、１５ｍｍｏｌ）の予冷ジクロロメタン溶液（２０ｍＬ）にゆっくり滴下し、続いて、触媒量の４－ジメチルアミノピリジン（ＤＭＡＰ）（６ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を２５℃で３時間加温及び撹拌した。飽和$NaHCO_3$水溶液を添加することにより、反応を停止させた。有機層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物を水、ブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮して、褐色の油状物として所望の粗生成物を得た（２．４ｇ、８９％）。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：$C_{18}H_{15}BrClFINO$の質量計算値、５２０．９；ｍ／ｚ実測値、５２２．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３５５】

ステップＥ。ラセミ体－６－ブロモ－２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－１（２Ｈ）－オン、及び６－ブロモ－２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン。無水Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（３０ｍＬ）中４－ブロモ－Ｎ－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－２－ヨード－Ｎ－（３－メチルブト－２－エン－１－イル）ベンズアミド）－オン（１．２ｇ、２．３ｍｍｏｌ）、テトラブチルアンモニウムブロミド（１．４８ｇ、４．６ｍｍｏｌ）、及び酢酸カリウム（０．６８ｇ、６．９ｍｍｏｌ）の混合物に、２５℃で酢酸パラジウム（ＩＩ）（０．２６ｇ、１．１ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を窒素下、８０℃で１．５時間加熱及び撹拌し、次いで、２５℃に冷却し、水（１００ｍＬ）を添加した。混合物をエチルエーテル（１００ｍＬ）及び酢酸エチル（１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィ（SiO_2、ヘプタン中３０～６０％ＥｔＯＡｃ）によって精製して、白色の固体の混合物として２つの異性体生成物を得た（約３：１、５９０ｍｇ、６５％）。この混合物を更に分離することなく、次のステップで直接使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：$C_{18}H_{14}BrClFNO$の質量計算値、３９３．０；ｍ／ｚ実測値、３９４．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３５６】

ステップＦ。ラセミ体６－（３－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－１（２Ｈ）－オン、及び６－（３－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン。無水１，４－ジオキサン（８ｍＬ）中の、ラセミ体６－ブロモ－２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－１（２Ｈ）－オン及び６－ブロモ－２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン（約３：１、５９０ｍｇ、１．４９ｍｍｏｌ）、並びにK_3PO_4（９４６ｍｇ、４．５ｍｍｏｌ）の混合物に、５－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）メチル）－４－エチル－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン（中間体２、１０６３ｍｇ、２．８ｍｍｏｌ）、ＣｕＩ（２１２ｍｇ、１．１ｍｍｏｌ）、及びトランス－Ｎ，Ｎ’－ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジアミン（１５９ｍｇ、１．１ｍｍｏｌ）をそれぞれ添加した。反応混合物をゆっくり加熱し、窒素下、９５℃で３時間撹拌し、次いで、２５℃に冷却し、水の添加により反応を停止させた（４０ｍＬ）。混合物を酢酸エチル（２００ｍＬ×２回）で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィ（SiO_2、ヘプタン中０～４０％ＥｔＯ

Ａｃ）によって精製して、白色の泡状の混合物として２つの異性体生成物を得た（約４：１、６２０ｍｇ、７９％）。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：$C_{39}H_{40}ClFN_4O_3Si$の質量計算値、６９４．３；ｍ／ｚ実測値、６９５．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３５７】

ステップＧ。２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン。ラセミ体６－（３－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－１（２Ｈ）－オン、及び６－（３－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン（約４：１、６２０ｍｇ、０．８５ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（１０ｍＬ）中混合物に、テトラブチルアンモニウムフルオリド（０．８ｍＬ、０．８ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）溶液（１Ｍ）を添加した。反応混合物を２５℃で０．５時間撹拌した。混合物をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィ（ヘプタン中５０～１００％ＥｔＯＡｃ）によって精製し、次いで、分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８カラム、水中２０～８０％勾配ＭｅＣＮ）によって更に精製して、白色の固体として２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オンを得た（３６ｍｇ、１１％）。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：$C_{23}H_{22}ClFN_4O_3$の質量計算値、４５６．１；ｍ／ｚ実測値、４５７．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）ｄ ８．６１（ｄ，Ｊ＝１．９６Ｈｚ，１Ｈ），８．５６（ｄ，Ｊ＝８．８０Ｈｚ，１Ｈ），８．１０（ｄｄ，Ｊ＝１．９６，８．８０Ｈｚ，１Ｈ），７．３４－７．４６（ｍ，１Ｈ），７．１６－７．３３（ｍ，２Ｈ），６．７７（ｓ，１Ｈ），４．７０（ｓ，２Ｈ），３．８５－３．９７（ｍ，２Ｈ），３．２７－３．４４（ｍ，１Ｈ），１．４０－１．４６（ｍ，３Ｈ），１．３０－１．４０（ｍ，６Ｈ）ｐｐｍ。

【０３５８】

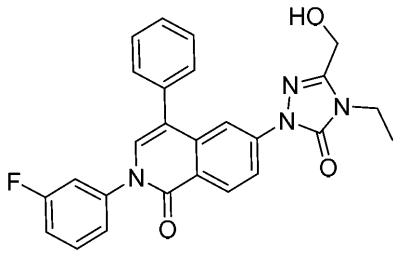
ラセミ体－２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－１（２Ｈ）－オンを、白色固体の第２の生成物として単離した（２８０ｍｇ、収率８５％）。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：$C_{23}H_{22}ClFN_4O_3$の質量計算値、４５６．１；ｍ／ｚ実測値、４５７．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）ｄ ８．２４（ｂｒ ｄ，Ｊ＝９．０９Ｈｚ，１Ｈ），７．９８（ｂｒ ｓ，２Ｈ），７．２７－７．３５（ｍ，２Ｈ），７．０６－７．１６（ｍ，１Ｈ），５．１５（ｂｒ ｄ，Ｊ＝４．０４Ｈｚ，１Ｈ），４．８５，４．７５（２ ｓ，１Ｈ），４．６８（ｓ，２Ｈ），３．９７－４．０７（ｍ，１Ｈ），３．８４－３．９５（ｍ，４Ｈ），１．８７，１．８４（２ ｓ，３Ｈ），１．４０（ｂｒ ｔ，Ｊ＝７．０７Ｈｚ，３Ｈ）ｐｐｍ。

【０３５９】

実施例４：６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（３－フルオロフェニル）－４－フェニルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン。

【０３６０】

【化１０１】



【０３６１】

ステップＡ。６－ブロモ－４－フェニルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン。１，４－ジオキサン（２０ｍＬ）中、６－ブロモ－４－ヨードイソキノリン－１（２Ｈ）－オン（実施例１ステップＡ、０．５５ｇ、１．７ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（１．３ｇ、３．９ｍｍｏｌ）の混合物に、それぞれビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）ジクロリド（０．２２ｇ、０．３１ｍｍｏｌ）及びフェニルボロン酸（０．２９ｇ、２．４ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を窒素で脱気し、次いで、８５℃で加熱した。反応の進行をＴＬＣで注意深く監視した。０．５時間後、ＴＬＣ分析により、出発物質のほぼ完全な消費及び所望の生成物の生成が示された。混合物を２５℃に冷却し、シリカゲルのショートパッドを通して濾過した。シリカゲルを酢酸エチルで洗浄した。合わせた濾液を濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィ（SiO_2、ヘプタン中１０～７０％酢酸エチル）によって精製して、白色の固体として所望の生成物を得た（０．１６ｇ、収率３３％）。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：$C_{15}H_{10}BrNO$の質量計算値、２９９．０；ｍ／ｚ実測値、２９８．１［Ｍ－Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １１．６５（ｂｒ ｄ，Ｊ＝４．０４Ｈｚ，１Ｈ），８．２１（ｄ，Ｊ＝８．５９Ｈｚ，１Ｈ），７．７１（ｂｒ ｄ，Ｊ＝８．５９Ｈｚ，１Ｈ），７．５６（ｓ，１Ｈ），７．４１－７．５３（ｍ，５Ｈ），７．１８（ｂｒ ｄ，Ｊ＝５．５６Ｈｚ，１Ｈ）ｐｐｍ。

【０３６２】

ステップＢ。６－ブロモ－２－（３－フルオロフェニル）－４－フェニルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン。ジクロロメタン（ＤＣＭ）（２０ｍＬ）及びトリエチルアミン（２ｍＬ）中、６－ブロモ－４－フェニルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン（１６０ｍｇ、０．５３ｍｍｏｌ）及び３－フルオロフェニルボロン酸（２２４ｍｇ、１．６ｍｍｏｌ）の混合物に、酢酸銅（ＩＩ）（４８ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）及びピリジン（０．１３ｍＬ、１．６ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を２５℃で４８時間撹拌した。シリカゲルのショートパッドを通して混合物を濾過し、シリカゲルを酢酸エチル（１００ｍＬ）で洗浄した。濾液を濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィ（SiO_2、ヘプタン中２０～５０％ＥｔＯＡｃ）によって精製して、黄色の非晶質ゴムとして所望の粗生成物を得た（１８０ｍｇ、８６％）。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：$C_{21}H_{13}BrFNO$の質量計算値、３９３．０；ｍ／ｚ実測値、３９４．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３６３】

ステップＣ。６－（３－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（３－フルオロフェニル）－４－フェニルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン。無水１，４－ジオキサン（６ｍＬ）中、６－ブロモ－２－（３－フルオロフェニル）－４－フェニルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン（１００ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）及びK_3PO_4（１６１ｍｇ、０．７ｍｍｏｌ）の混合物に、５－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）メチル）－４－エチル－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン（中間体２、１９４ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）、ＣｕＩ（４８ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）、及びトランス－Ｎ，Ｎ’－ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジアミン（３６ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）をそれぞれ添加した。混合物をゆっくりと加熱し、

窒素下、９５℃で２時間撹拌し、次いで、２５℃に冷却し、水の添加によりクエンチした。混合物を酢酸エチル（５０ｍＬ×２回）で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィ（ヘプタン中２０～５０％ＥｔＯＡｃ）によって精製して、白色の固体として所望の生成物を得た（１２０ｍｇ、６８％）。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：$C_{42}H_{39}FN_4O_3Si$の質量計算値、６９４．３；ｍ／ｚ実測値、６９５．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ８．６０（ｄ，Ｊ＝８．５９Ｈｚ，１Ｈ），８．２８（ｓ，１Ｈ），８．１５（ｂｒ ｄ，Ｊ＝８．５９Ｈｚ，１Ｈ），７．６６（ｂｒ ｄ，Ｊ＝７．０７Ｈｚ，４Ｈ），７．３４－７．５３（ｍ，１２Ｈ），７．２７－７．３３（ｍ，２Ｈ），７．０８－７．１９（ｍ，２Ｈ），４．６２（ｓ，２Ｈ），３．８８（ｂｒ ｑ，Ｊ＝６．８２Ｈｚ，２Ｈ），１．３４（ｂｒ ｔ，Ｊ＝６．８２Ｈｚ，３Ｈ），１．０７（ｓ，９Ｈ）ｐｐｍ。

【０３６４】

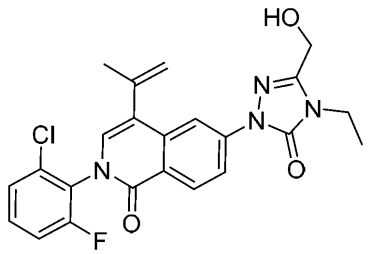
ステップＤ。６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（３－フルオロフェニル）－４－フェニルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン。テトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（１０ｍＬ）中６－（３－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（３－フルオロフェニル）－４－フェニルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン（１２０ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）の溶液に、テトラブチルアンモニウムフルオリド（０．１７ｍＬ、０．１７ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）溶液（１Ｍ）を添加した。混合物を２５℃で０．５時間撹拌した。混合物をH_2O（１５ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（５０ｍＬ×２回）で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し（２０ｍＬ）、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィ（ヘプタン中３０～１００％ＥｔＯＡｃ）によって精製して、白色の固体として標題化合物を得た（５０ｍｇ、収率６３％）。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：$C_{26}H_{21}FN_4O_3$の質量計算値、４５６．２；ｍ／ｚ実測値、４５７．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）ｄ ８．５５－８．６５（ｍ，１Ｈ），８．３０（ｓ，１Ｈ），８．２０（ｂｒ ｄ，Ｊ＝８．５９Ｈｚ，１Ｈ），７．３９－７．５６（ｍ，６Ｈ），７．２８－７．３２（ｍ，２Ｈ），７．１７（ｓ，１Ｈ），７．１０－７．１６（ｍ，１Ｈ），４．６４（ｂｒ ｄ，Ｊ＝６．１９Ｈｚ，２Ｈ），３．８６（ｑ，Ｊ＝７．０７Ｈｚ，２Ｈ），２．２７（ｔ，Ｊ＝６．１９Ｈｚ，１Ｈ），１．３７（ｂｒ ｔ，Ｊ＝７．０７Ｈｚ，３Ｈ）ｐｐｍ。

【０３６５】

実施例５：２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン。

【０３６６】

【化１０２】



【０３６７】

ステップＡ。６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－イソキノリン－１（２

Ｈ）－オン。無水１，４－ジオキサン（３７ｍＬ）中、６－ブロモ－２－（３－フルオロフェニル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン（実施例１、ステップＣの生成物、１．８ｇ、８．０ｍｍｏｌ）及びK_3PO_4（３．４ｇ、１６ｍｍｏｌ）の混合物に、３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－５（４Ｈ）－オン（中間生成物１、２．２ｇ、９．６ｍｍｏｌ）、ＣｕＩ（１．５ｇ、８．０ｍｍｏｌ）、及びトランス－Ｎ，Ｎ’－ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジアミン（１．１ｇ、８．０ｍｍｏｌ）をそれぞれ添加した。混合物をゆっくりと加熱し、窒素下、９５℃で２４時間撹拌し、次いで、２５℃に冷却し、水の添加により反応を停止させた。混合物をジクロロメタン（２００ｍＬ×２回）及び酢酸エチル（２００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィ（ヘプタン中５０～１００％ＥｔＯＡｃ）によって精製して、白色の固体として所望の生成物を得た（２．５ｇ、８２％）。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：$C_{21}H_{20}N_4O_3$の質量計算値、３７６．２；ｍ／ｚ実測値、３７７．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ　１０．５８（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．４７（ｄ，Ｊ＝８．８０Ｈｚ，１Ｈ），８．２９（ｓ，１Ｈ），８．１７（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝８．８０Ｈｚ，１Ｈ），７．２９－７．４５（ｍ，５Ｈ），７．１５（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝６．８５Ｈｚ，１Ｈ），６．６０（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝６．８５Ｈｚ，１Ｈ），４．６２（ｓ，２Ｈ），４．５５（ｓ，２Ｈ），３．８７（ｑ，Ｊ＝６．９２Ｈｚ，２Ｈ），１．３６（ｔ，Ｊ＝６．９２Ｈｚ，３Ｈ）ｐｐｍ。

【０３６８】

ステップＢ。６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－ヨードイソキノリン－１（２Ｈ）－オン。６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－イソキノリン－１（２Ｈ）－オン（２．５ｇ、６．６ｍｍｏｌ）の無水アセトニトリル（６０ｍＬ）中懸濁液に、Ｎ－ヨードスクシンイミド（ＮＩＳ）（２．９ｇ、１３ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を窒素下、８０℃で２時間加熱及び撹拌し、次いで、２５℃まで冷却した。混合物を、焼結漏斗を通して濾過し、沈殿物を収集し、水で洗浄し、真空中で乾燥させて、オフホワイトの固体として所望の生成物（１．２ｇ、粗、３６％）を得、これを更に精製することなく次のステップにおいて粗で使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：$C_{21}H_{19}IN_4O_3$の質量計算値、５０２．１；ｍ／ｚ実測値、５０３．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ　１０．９７（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．５５（ｄ，Ｊ＝１．９６Ｈｚ，１Ｈ），８．４４（ｄ，Ｊ＝８．８０Ｈｚ，１Ｈ），８．２３（ｄｄ，Ｊ＝１．９６，８．８０Ｈｚ，１Ｈ），７．６１（ｓ，１Ｈ），７．３０－７．４８（ｍ，５Ｈ），４．６３（ｓ，２Ｈ），４．５７（ｓ，２Ｈ），３．８８（ｑ，Ｊ＝７．３４Ｈｚ，２Ｈ），１．３７（ｔ，Ｊ＝７．３４Ｈｚ，３Ｈ）ｐｐｍ。

【０３６９】

ステップＣ。６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン。１，４－ジオキサン（２０ｍＬ）及びエタノール（２０ｍＬ）及び水（１０ｍＬ）中、６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－ヨードイソキノリン－１（２Ｈ）－オン（０．８ｇ、１．６ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（１．６ｇ、４．８ｍｍｏｌ）の混合物に、それぞれビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）ジクロリド（０．５６ｇ、０．８ｍｍｏｌ）及びイソプロペニルフェニルボロン酸ピナコールエステル（０．６７ｇ、４ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を窒素で脱気し、次いで、８５℃で１時間加熱した。混合物を水（５０ｍＬ）に注いだ。水相をエチルエーテル（１００ｍＬ）及び酢酸エチル（ＥｔＯＡｃ）（１００ｍＬ）で順に抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィ（SiO_2、ヘプ

タン中５０～１００％酢酸エチル）によって精製して、白色の固体として所望の生成物を得た（０．４５ｇ、収率６８％）。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：$C_{24}H_{24}N_4O_3$の質量計算値、４１６．２；ｍ／ｚ実測値、４１７．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ １０．５９（ｂｒ ｓ，１Ｈ），８．５１（ｄ，Ｊ＝８．８０Ｈｚ，１Ｈ），８．４８（ｄ，Ｊ＝２．０３Ｈｚ，１Ｈ），８．１４（ｄｄ，Ｊ＝２．０３，８．８０Ｈｚ，１Ｈ），７．３０－７．４３（ｍ，５Ｈ），７．０６（ｂｒ ｓ，１Ｈ），５．３５－５．３９（ｍ，１Ｈ），５．１５（ｄ，Ｊ＝０．９８Ｈｚ，１Ｈ），４．６１（ｓ，２Ｈ），４．５５（ｓ，２Ｈ），３．８７（ｑ，Ｊ＝７．２２Ｈｚ，２Ｈ），２．１８（ｓ，３Ｈ），１．３６（ｔ，Ｊ＝７．２２Ｈｚ，３Ｈ）ｐｐｍ。

【０３７０】

ステップＤ。６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（２－クロロ－６－フルオロ－４－ニトロフェニル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン。６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン（０．２ｇ、０．４８ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（０．４７ｇ、１．４ｍｍｏｌ）の無水ＤＭＦ（８ｍＬ）中混合物に、３－クロロ－４，５－ジフルオロニトロベンゼン（０．１７ｇ、０．８６ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を窒素下、８５℃で１時間撹拌した。反応混合物を、$NaHCO_3$飽和溶液（５０ｍＬ）に注いだ。水相をエチルエーテル（５０ｍＬ）及び酢酸エチル（ＥｔＯＡｃ）（５０ｍＬ）で順に抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィ（SiO_2、ヘプタン中２０～５０％酢酸エチル）によって精製して、白色の固体として所望の生成物を得た（０．１５ｇ、収率５３％）。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：$C_{30}H_{25}ClFN_5O_5$の質量計算値、５８９．２；ｍ／ｚ実測値、５９０．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ８．５３（ｄ，Ｊ＝８．８０Ｈｚ，１Ｈ），８．５１（ｄ，Ｊ＝２．４５Ｈｚ，１Ｈ），８．２９－８．３２（ｍ，１Ｈ），８．１７（ｄｄ，Ｊ＝１．９６，８．８０Ｈｚ，１Ｈ），８．０９（ｄｄ，Ｊ＝２．４５，８．３１Ｈｚ，１Ｈ），７．２９－７．４６（ｍ，５Ｈ），６．８０（ｓ，１Ｈ），５．４０（ｔ，Ｊ＝１．７１Ｈｚ，１Ｈ），５．１４－５．２５（ｍ，１Ｈ），４．６３（ｓ，２Ｈ），４．５５（ｓ，２Ｈ），３．８７（ｑ，Ｊ＝７．０１Ｈｚ，２Ｈ），２．２１（ｓ，３Ｈ），１．３７（ｔ，Ｊ＝７．０１Ｈｚ，３Ｈ）ｐｐｍ。

【０３７１】

ステップＥ。２－（４－アミノ－２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン。６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（２－クロロ－６－フルオロ－４－ニトロフェニル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン（１．４ｇ、２．４ｍｍｏｌ）のメタノール（１００ｍＬ）及び酢酸エチル（４０ｍＬ）中混合物に、NH_4Cl（１．１ｇ、２１ｍｍｏｌ）及び亜鉛（１．５５ｇ、２３ｍｍｏｌ）それぞれの水溶液（２０ｍＬ）を添加した。反応混合物を２５℃で１時間撹拌した。この混合物をＣｅｌｉｔｅ（登録商標）のショートパッドを通して濾過した。濾液を少量に濃縮した後、酢酸エチル（ＥｔＯＡｃ）と水とに分液した。有機層を分離し、水相を酢酸エチル（ＥｔＯＡｃ）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗生成物を白色の泡状物として得た（１．３ｇ、粗、収率９７％）。これを更に精製することなく次のステップにおいて粗で使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：$C_{30}H_{27}ClFN_5O_3$の質量計算値、５５９．２；ｍ／ｚ実測値、５６０．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３７２】

ステップＦ。６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン。０℃の、粗２－（４－アミノ－２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン（０．５ｇ、０．８９ｍｍｏｌ、推定）のエタノール（２５ｍＬ）及び濃H_2SO_4（５ｍＬ）中溶液に、$NaNO_2$（０．２２ｇ、３．１ｍｍｏｌ）の水溶液（１０ｍＬ）を添加した。混合物を０℃で０．５時間撹拌し、次に次亜リン酸（２０ｍＬ、５０％　ｗ／ｗ）を添加した。反応混合物を０℃で０．５時間撹拌した後、室温で１時間撹拌した。混合物を水（５０ｍＬ）に注ぎ、ジクロロメタン（５０ｍＬ）及び酢酸エチル（ＥｔＯＡｃ）（５０ｍＬ）で順に抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィ（SiO_2、ヘプタン中２０～７０％酢酸エチル）によって精製して、白色の固体として標題化合物を得た（０．１１ｇ、収率２３％）。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：$C_{30}H_{26}ClFN_4O_3$の質量計算値、５４４．２；ｍ／ｚ実測値、５４５．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　８．５５（ｄ，Ｊ＝８．８０Ｈｚ，１Ｈ），８．４９（ｄ，Ｊ＝１．９６Ｈｚ，１Ｈ），８．１４（ｄｄ，Ｊ＝１．９６，８．８０Ｈｚ，１Ｈ），７．３０－７．４３（ｍ，７Ｈ），７．１５－７．２３（ｍ，１Ｈ），６．８６（ｓ，１Ｈ），５．３６－５．３９（ｍ，１Ｈ），５．２０（ｄｄ，Ｊ＝０．９８，１．９６Ｈｚ，１Ｈ），４．６２（ｓ，２Ｈ），４．５５（ｓ，２Ｈ），３．８７（ｑ，Ｊ＝７．２２Ｈｚ，２Ｈ），２．２０（ｓ，３Ｈ），１．３６（ｔ，Ｊ＝７．２２Ｈｚ，３Ｈ）ｐｐｍ。

【０３７３】

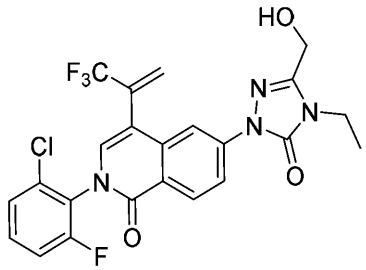
ステップＧ。２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン。６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン（０．１１ｇ、０．２ｍｍｏｌ）をトリフルオロ酢酸（５ｍＬ）に溶解し、反応混合物を密封管内に移し、８０℃で１７時間加熱した後、室温まで冷却した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィ（SiO_2、ヘプタン中５０～１００％ＥｔＯＡｃ）によって精製し、次いで、分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８カラム、水中２０～８０％勾配ＭｅＣＮ）によって更に精製して、白色の固体として目的の生成物を得た（４５ｍｇ、収率４９％）。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：$C_{23}H_{20}ClFN_4O_3$の質量計算値、５４４．２；ｍ／ｚ実測値、５４５．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　８．５５（ｄ，Ｊ＝８．８０Ｈｚ，１Ｈ），８．４８（ｄ，Ｊ＝１．９６Ｈｚ，１Ｈ），８．１２（ｄｄ，Ｊ＝１．９６，８．８０Ｈｚ，１Ｈ），７．３１－７．４６（ｍ，２Ｈ），７．１６－７．２５（ｍ，１Ｈ），６．８６（ｓ，１Ｈ），５．３７（ｔ，Ｊ＝１．８３Ｈｚ，１Ｈ），５．３０（ｓ，１Ｈ），５．２０（ｄｄ，Ｊ＝０．９８，１．８３Ｈｚ，１Ｈ），４．７０（ｓ，２Ｈ），３．９２（ｑ，Ｊ＝７．３４Ｈｚ，２Ｈ），２．２０（ｓ，３Ｈ），１．４２（ｔ，Ｊ＝７．３４Ｈｚ，３Ｈ）ｐｐｍ。

【０３７４】

実施例６：２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－（３，３，３－トリフルオロプロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン。

【０３７５】

【化１０３】



【０３７６】

ステップＡ。６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－（３，３，３－トリフルオロプロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン。１，４－ジオキサン（２０ｍＬ）及びエタノール（２０ｍＬ）及び水（１０ｍＬ）中、６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－ヨードイソキノリン－１（２Ｈ）－オン（実施例５、ステップＢの生成物、０．５ｇ、１．０ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（０．９７ｇ、２．９８ｍｍｏｌ）の混合物に、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）ジクロリド（０．３５ｇ、０．５ｍｍｏｌ）及び１－（トリフルオロメチル）ビニルボロン酸ヘキシレングリコールエステル（０．５５ｇ、２．５ｍｍｏｌ）をそれぞれ添加した。反応混合物を窒素で脱気し、次いで、８５℃で２時間加熱した。混合物を水（５０ｍＬ）に注いだ。水相をエチルエーテル（１００ｍＬ）及び酢酸エチル（ＥｔＯＡｃ）（１００ｍＬ）で順に抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィ（SiO_2、ヘプタン中３０～１００％酢酸エチル）によって精製して、白色の固体として所望の生成物を得た（０．４５ｇ、収率９６％）。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：$C_{24}H_{21}F_3N_4O_3$の質量計算値、４７０．２；ｍ／ｚ実測値、４１７．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　１０．４２（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．５１（ｄ，Ｊ＝８．８０Ｈｚ，１Ｈ），８．３５（ｄ，Ｊ＝１．９６Ｈｚ，１Ｈ），８．１４－８．２８（ｍ，１Ｈ），７．３０－７．５０（ｍ，５Ｈ），７．１５（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝４．４０Ｈｚ，１Ｈ），６．４０（ｄ，Ｊ＝１．２４Ｈｚ，１Ｈ），５．８１（ｄ，Ｊ＝１．２４Ｈｚ，１Ｈ），４．６１（ｓ，２Ｈ），４．５４（ｓ，２Ｈ），３．８６（ｑ，Ｊ＝７．１７Ｈｚ，２Ｈ），１．３６（ｔ，Ｊ＝７．１７Ｈｚ，３Ｈ）ｐｐｍ。

【０３７７】

ステップＢ。６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（２－クロロ－６－フルオロ－４－ニトロフェニル）－４－（３，３，３－トリフルオロプロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン。－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－（３，３，３－トリフルオロプロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン（０．４５ｇ、０．９６ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（０．９３ｇ、２．９ｍｍｏｌ）の無水ＤＭＦ（１６ｍＬ）中混合物に、３－クロロ－４，５－ジフルオロニトロベンゼン（０．３３ｇ、１．７ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を窒素下、８５℃で１時間撹拌した。反応混合物を、$NaHCO_3$飽和水溶液（１００ｍＬ）に注いだ。水相をエチルエーテル（１００ｍＬ）及び酢酸エチル（ＥｔＯＡｃ）（１００ｍＬ）で順に抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィ（SiO_2、ヘプタン中２０～５０％酢酸エチル）によって精製して、白色の固体として所望の生成物を得た（０．２２ｇ、収率３５％）。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：$C_{30}H_{22}ClF_4N_5O_5$の質量計算値、６４３．１；ｍ／ｚ実測値、５９０．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨ

ｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　８．５４（ｄ，Ｊ＝８．８０Ｈｚ，１Ｈ），８．４１（ｄ，Ｊ＝１．９６Ｈｚ，１Ｈ），８．３０－８．３２（ｍ，１Ｈ），８．２６（ｄｄ，Ｊ＝１．９６，８．８０Ｈｚ，１Ｈ），８．１０（ｄｄ，Ｊ＝２．４５，８．３１Ｈｚ，１Ｈ），７．３１－７．４１（ｍ，５Ｈ），６．９４（ｓ，１Ｈ），６．４４（ｄ，Ｊ＝１．２２Ｈｚ，１Ｈ），５．９０（ｄ，Ｊ＝１．２２Ｈｚ，１Ｈ），４．６２（ｓ，２Ｈ），４．５５（ｓ，２Ｈ），３．８７（ｄ，Ｊ＝６．８５Ｈｚ，３Ｈ），１．３６（ｔ，Ｊ＝６．８５Ｈｚ，３Ｈ）ｐｐｍ。

【０３７８】

ステップＣ。２－（４－アミノ－２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－（３，３，３－トリフルオロプロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン。６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（２－クロロ－６－フルオロ－４－ニトロフェニル）－４－（３，３，３－トリフルオロプロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン（０．２２ｇ、０．３４ｍｍｏｌ）のメタノール（４０ｍＬ）及び酢酸エチル（２０ｍＬ）中溶液に、ＮＨ$_4$Ｃｌ（０．１６ｇ、３ｍｍｏｌ）及び亜鉛（０．２２ｇ、３．４ｍｍｏｌ）それぞれの水溶液（５ｍＬ）を添加した。反応混合物を２５℃で１時間撹拌した。混合物をＣｅｌｉｔｅ（登録商標）のショートパッドに通して濾過した。濾液を少量に濃縮した後、酢酸エチル（ＥｔＯＡｃ）と水とに分液した。有機層を分離し、水相を酢酸エチル（ＥｔＯＡｃ）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗生成物を白色の泡状物として得た（０．２ｇ、粗、収率９７％）。これを更に精製することなく次のステップにおいて粗で使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：Ｃ$_{30}$Ｈ$_{24}$ＣｌＦ$_4$Ｎ$_5$Ｏ$_3$の質量計算値、６１３．２；ｍ／ｚ実測値、６１４．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３７９】

ステップＤ。６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－４－（３，３，３－トリフルオロプロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン。０℃の、粗２－（４－アミノ－２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－（３，３，３－トリフルオロプロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン（０．２ｇ、０．３３ｍｍｏｌ、推定）のエタノール（２０ｍＬ）及び濃Ｈ$_2$ＳＯ$_4$（４ｍＬ）中溶液に、ＮａＮＯ$_2$（０．０３ｇ、０．５ｍｍｏｌ）の水溶液（１０ｍＬ）を添加した。混合物を０℃で０．５時間撹拌し、次に次亜リン酸（２０ｍＬ、５０％　ｗ／ｗ）を添加した。反応混合物を０℃で０．５時間撹拌した後、室温で１時間撹拌した。混合物を水（５０ｍＬ）に注ぎ、ジクロロメタン（５０ｍＬ）及び酢酸エチル（ＥｔＯＡｃ）（５０ｍＬ）で順に抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィ（ＳｉＯ$_2$、ヘプタン中２０～７０％酢酸エチル）によって精製して、白色の固体として所望の生成物を得た（２１ｍｇ、収率１０％）。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：Ｃ$_{30}$Ｈ$_{23}$ＣｌＦ$_4$Ｎ$_4$Ｏ$_3$の質量計算値、５９８．１；ｍ／ｚ実測値、５９９．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　８．５６（ｄ，Ｊ＝８．８０Ｈｚ，１Ｈ），８．３８（ｄ，Ｊ＝１．９６Ｈｚ，１Ｈ），８．２２（ｄｄ，Ｊ＝１．９６，８．８０Ｈｚ，１Ｈ），７．３３－７．４４（ｍ，７Ｈ），７．１３－７．２８（ｍ，１Ｈ），７．００（ｓ，１Ｈ），６．４１（ｄ，Ｊ＝１．４７Ｈｚ，１Ｈ），５．８９（ｄ，Ｊ＝１．４７Ｈｚ，１Ｈ），４．６２（ｓ，２Ｈ），４．５５（ｓ，２Ｈ），３．８６（ｑ，Ｊ＝７．０１Ｈｚ，３Ｈ），１．３６（ｔ，Ｊ＝７．０１Ｈｚ，３Ｈ）ｐｐｍ。

【０３８０】

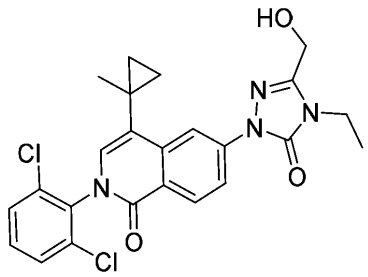
ステップＥ。２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－（３，３，３－トリフルオロプロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン。６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－４－（３，３，３－トリフルオロプロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン（２１ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）をトリフルオロ酢酸（５ｍＬ）に溶解し、反応混合物を密封管内に移し、８０℃で１７時間加熱した後、室温まで冷却した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィ（SiO_2、ヘプタン中５０～１００％ＥｔＯＡｃ）によって精製し、次いで、分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８カラム、水中２０～８０％勾配ＭｅＣＮ）によって更に精製して、白色の固体として目的の生成物を得た（９ｍｇ、収率５０％）。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：$C_{23}H_{17}ClF_4N_4O_3$の質量計算値、５０８．１；ｍ／ｚ実測値、５０９．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ８．５６（ｂｒ ｄ，Ｊ＝８．８０Ｈｚ，１Ｈ），８．３６（ｓ，１Ｈ），８．２１（ｂｒ ｄｄ，Ｊ＝１．４７，８．８０Ｈｚ，１Ｈ），７．３３－７．５１（ｍ，２Ｈ），７．１６－７．２６（ｍ，１Ｈ），７．００（ｓ，１Ｈ），６．４１（ｓ，１Ｈ），５．８８（ｓ，１Ｈ），４．７０（ｂｒ ｄ，Ｊ＝６．２４Ｈｚ，２Ｈ），３．９０（ｑ，Ｊ＝７．０９Ｈｚ，２Ｈ），２．１４（ｂｒ ｔ，Ｊ＝６．２４Ｈｚ，１Ｈ），１．４２（ｂｒ ｔ，Ｊ＝７．０９Ｈｚ，３Ｈ）ｐｐｍ。

【０３８１】

実施例７：２－（２，６－ジクロロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－（１－メチルシクロプロピル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン。

【０３８２】

【化１０４】



【０３８３】

ステップＡ。６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－（１－メチルシクロプロピル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン、及び６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン。０℃の無水トルエン（１０ｍＬ）中のジヨードメタン（１．６ｇ、６ｍｍｏｌ）の混合物に、ジエチル亜鉛（３．９ｇ、４．８ｍｍｏｌ）のトルエン溶液（１５％）を添加した。混合物を窒素下０℃で１５分間加熱した後、６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン（２５０ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ）のトルエン（２０ｍＬ）中懸濁液を添加した。反応混合物を０℃で０．５時間撹拌した後、室温に加温し、２４時間撹拌した。反応混合物を、$NaHCO_3$飽和溶液（５０ｍＬ）に注いだ。水相をＤＣＭ（５０ｍＬ）及び酢酸エチル（ＥｔＯＡｃ）（５０ｍＬ）で順に抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィ（SiO_2

、ヘプタン中５０～１００％酢酸エチル）によって精製し、６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－（１－メチルシクロプロピル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン、及び未反応６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オンを混合物として得た。これは更に精製することなく、次のステップに直接使用した。白色固体（約１：４比、１９０ｍｇ、収率７０％）。

【０３８４】

ステップＢ。６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（２，６－ジクロロ－４－ニトロフェニル）－４－（１－メチルシクロプロピル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン、及び６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（２，６－ジクロロ－４－ニトロフェニル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン。６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－（１－メチルシクロプロピル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン、及び６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン（約１：４、０．１９ｇ、０．４５ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（０．３５ｇ、１．１ｍｍｏｌ）の無水ＤＭＦ（６ｍＬ）中混合物に、３，５－ジクロロ－４－フルオロニトロベンゼン（０．１９ｇ、０．９ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を窒素下、８５℃で１時間撹拌した。反応混合物を、$NaHCO_3$飽和溶液（５０ｍＬ）に注いだ。水相をエチルエーテル（５０ｍＬ）及び酢酸エチル（ＥｔＯＡｃ）（５０ｍＬ）で順に抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィ（SiO_2、ヘプタン中２０～５０％酢酸エチル）で精製して、混合物として２つの生成物を得た。これは更に精製することなく、次のステップに直接使用した。白色固体（１１２ｍｇ、収率５１％）。

【０３８５】

６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（２，６－ジクロロ－４－ニトロフェニル）－４－（１－メチルシクロプロピル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン：ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：$C_{31}H_{27}Cl_2N_5O_5$の質量計算値、６１９．１；ｍ／ｚ実測値、６２０．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（２，６－ジクロロ－４－ニトロフェニル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン：ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：$C_{30}H_{25}Cl_2N_5O_5$の質量計算値、６０５．１；ｍ／ｚ実測値、６０６．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３８６】

ステップＣ。２－（４－アミノ－２，６－ジクロロフェニル）－６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－（１－メチルシクロプロピル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン、及び２－（４－アミノ－２，６－ジクロロフェニル）－６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン。６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（２，６－ジクロロ－４－ニトロフェニル）－４－（１－メチルシクロプロピル）イソキノリン－１（２Ｈ）

－オン、及び６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（２，６－ジクロロ－４－ニトロフェニル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン（約１：４、１１２ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）のメタノール（４０ｍＬ）及び酢酸エチル（２０ｍＬ）中混合物に、NH_4Cl（７１ｍｇ、１．３ｍｍｏｌ）及び亜鉛（９７ｍｇ、１．５ｍｍｏｌ）それぞれの水溶液（１０ｍＬ）を添加した。反応混合物を２５℃で１時間撹拌した。混合物をＣｅｌｉｔｅ（登録商標）のショートパッドに通して濾過した。濾液を少量に濃縮した後、酢酸エチル（ＥｔＯＡｃ）と水とに分液した。有機層を分離し、水相を酢酸エチル（ＥｔＯＡｃ）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗生成物を混合物の白色の泡状物として得た（約１：５比率、９６ｍｇ、粗、収率９７％）。これを更に精製することなく次のステップにおいて粗で使用した。２－（４－アミノ－２，６－ジクロロフェニル）－６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－（１－メチルシクロプロピル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン：ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：$C_{31}H_{29}Cl_2N_5O_3$の質量計算値、５８９．２；ｍ／ｚ実測値、５９０．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$；２－（４－アミノ－２，６－ジクロロフェニル）－６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オンＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：$C_{30}H_{27}Cl_2N_5O_3$の質量計算値、５７５．２；ｍ／ｚ実測値、５７６．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３８７】

ステップＤ。６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（２，６－ジクロロフェニル）－４－（１－メチルシクロプロピル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン、及び６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（２，６－ジクロロフェニル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン。０℃の、粗２－（４－アミノ－２，６－ジクロロフェニル）－６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－（１－メチルシクロプロピル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン、及び２－（４－アミノ－２，６－ジクロロフェニル）－６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン（約１：５比率、９６ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ、推定）のエタノール（２０ｍＬ）及び濃H_2SO_4（４ｍＬ）中溶液に、$NaNO_2$（３４ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ）の水溶液（４ｍＬ）を添加した。反応混合物を０℃で１時間撹拌し、次に亜鉛粉末（９１ｍｇ、１．４ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で０．５時間加熱した後、８５℃で１時間加熱した。混合物を室温に冷却し、水（５０ｍＬ）に注ぎ、ＮａＯＨ水溶液及び$NaHCO_3$水溶液によりｐＨを７～８に調整した。混合物をジクロロメタン（５０ｍＬ）及び酢酸エチル（ＥｔＯＡｃ）（５０ｍＬ）で順に抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィ（SiO_2、ヘプタン中２０～７０％酢酸エチル）によって精製して、混合物として２つの所望の生成物を得た。白色の固体（約１：４、５０ｍｇ、収率６４％）。６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（２，６－ジクロロフェニル）－４－（１－メチルシクロプロピル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン：ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：$C_{31}H_{28}Cl_2N_4O_3$の質量計算値、５７４．２；ｍ／ｚ実測値、５７５．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$；６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（２，６－ジクロロフ

ェニル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン：ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：$C_{30}H_{26}Cl_2N_4O_3$の質量計算値、５６０．１；ｍ／ｚ実測値、５６１．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３８８】

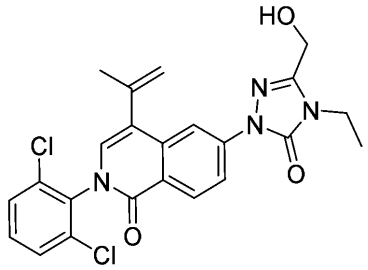
ステップＥ。２－（２，６－ジクロロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－（１－メチルシクロプロピル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン。６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（２，６－ジクロロフェニル）－４－（１－メチルシクロプロピル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン、及び６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（２，６－ジクロロフェニル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン（約１：４、５０ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）の混合物を、トリフルオロ酢酸（３ｍＬ）に溶解し、反応混合物を密封管に移し、８０℃で１７時間加熱した後、室温まで冷却した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィ（SiO_2、ヘプタン中５０～１００％ＥｔＯＡｃ）によって精製し、次いで、分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８カラム、水中２０～８０％勾配ＭｅＣＮ）によって更に精製して、白色の固体として目的の生成物を得た（２ｍｇ、収率２４％）。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：$C_{24}H_{22}Cl_2N_4O_3$の質量計算値、４８４．１；ｍ／ｚ実測値、４８５．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ８．９２（ｄ，Ｊ＝２．２１Ｈｚ，１Ｈ），８．５４（ｄ，Ｊ＝８．８０Ｈｚ，１Ｈ），８．０９（ｄｄ，Ｊ＝２．２１，８．８０Ｈｚ，２Ｈ），７．４８－７．５４（ｍ，２Ｈ），７．３２－７．３９（ｍ，１Ｈ），６．８９（ｓ，１Ｈ），４．７２（ｄ，Ｊ＝６．３６Ｈｚ，２Ｈ），３．９４（ｑ，Ｊ＝７．３４Ｈｚ，２Ｈ），２．１７（ｔ，Ｊ＝６．３６Ｈｚ，１Ｈ），１．５０（ｓ，３Ｈ），１．４４（ｔ，Ｊ＝７．３４Ｈｚ，３Ｈ），０．８１－０．９７（ｍ，４Ｈ）ｐｐｍ。

【０３８９】

実施例８：２－（２，６－ジクロロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン。

【０３９０】

【化１０５】



【０３９１】

２－（２，６－ジクロロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－（１－メチルシクロプロピル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン（実施例７、ステップＥ）の調製において、第２の生成物として標題化合物を得た。白色の固体（８ｍｇ、収率２４％）。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：$C_{23}H_{20}Cl_2N_4O_3$の質量計算値、４７０．１；ｍ／ｚ実測値、４７１．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ８．５５（ｄ，Ｊ＝８．８０Ｈｚ，１Ｈ），８．４９（ｄ，Ｊ＝２．２１Ｈｚ，１Ｈ），８．１２（ｄｄ，Ｊ＝２．２１，８．８０Ｈｚ，１Ｈ），７．４７－７．５３（ｍ，２Ｈ），７．３３－７．４０（ｍ，１Ｈ），６．８０（ｓ，１Ｈ），５．３５－５．３８（ｍ

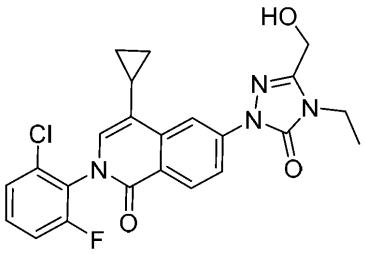
，１Ｈ），５．２０（ｓ，１Ｈ），４．７０（ｄ，Ｊ＝６．３６Ｈｚ，３Ｈ），３．９２（ｑ，Ｊ＝７．３４Ｈｚ，３Ｈ），２．２０（ｔ，Ｊ＝６．３６Ｈｚ，１Ｈ），２．２０（ｓ，３Ｈ），１．４２（ｔ，Ｊ＝７．３４Ｈｚ，３Ｈ）ｐｐｍ。

【０３９２】

実施例９：２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－４－シクロプロピル－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン。

【０３９３】

【化１０６】



【０３９４】

ステップＡ。６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－シクロプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン、及び６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン。１，４－ジオキサン（２０ｍＬ）及びエタノール（２０ｍＬ）及び水（１０ｍＬ）中、６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－ヨードイソキノリン－１（２Ｈ）－オン（実施例５、ステップＢの生成物、０．６ｇ、１．２ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（１．２ｇ、３．６ｍｍｏｌ）の混合物に、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）ジクロリド（０．４２ｇ、０．６ｍｍｏｌ）及びシクロプロピルボロン酸（０．２６ｇ、２．９ｍｍｏｌ）をそれぞれ添加した。反応混合物を窒素で脱気し、次いで、８５℃で２４時間加熱した。混合物を水（５０ｍＬ）に注いだ。水相をエチルエーテル（１００ｍＬ）及び酢酸エチル（ＥｔＯＡｃ）（１００ｍＬ）で順に抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィ（SiO_2、ヘプタン中３０～１００％酢酸エチル）で精製して、混合物として２つの生成物を得た。これは更に精製することなく、次のステップに直接使用した。白色固体（約１：２．５、０．３５ｇ、収率７５％）。６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－シクロプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン：ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：$C_{24}H_{24}N_4O_3$の質量計算値、４１６．２；ｍ／ｚ実測値、４１７．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$；６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン：ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：$C_{21}H_{20}N_4O_3$の質量計算値、３７６．２；ｍ／ｚ実測値、３７７．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３９５】

ステップＢ。６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（２－クロロ－６－フルオロ－４－ニトロフェニル）－４－シクロプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン、及び６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（２－クロロ－６－フルオロ－４－ニトロフェニル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン。６－（３－（（ベンジル

オキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－シクロプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン、及び６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン。（約１：２．５、０．３５ｇ、０．９ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（０．３９ｇ、１．２ｍｍｏｌ）の無水ＤＭＦ（６ｍＬ）中混合物に、３－クロロ－４，５－ジフルオロニトロベンゼン（０．１６ｇ、０．９ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を窒素下、８５℃で１時間撹拌した。反応混合物を、$NaHCO_3$飽和溶液（５０ｍＬ）に注いだ。水相をエチルエーテル（５０ｍＬ）及び酢酸エチル（ＥｔＯＡｃ）（５０ｍＬ）で順に抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィ（SiO_2、ヘプタン中２０～５０％酢酸エチル）で精製して、混合物として２つの生成物を得た。これは更に精製することなく、次のステップに直接使用した。白色固体（約１：２．３、３３０ｍｇ、収率７０％）。６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（２－クロロ－６－フルオロ－４－ニトロフェニル）－４－シクロプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン：ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：$C_{30}H_{25}ClFN_5O_5$の質量計算値、５８９．２；ｍ／ｚ実測値、５９０．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$；６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（２－クロロ－６－フルオロ－４－ニトロフェニル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン：ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：$C_{27}H_{21}ClFN_5O_5$の質量計算値、５４９．１；ｍ／ｚ実測値、５５０．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３９６】

ステップＣ。２－（４－アミノ－２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－シクロプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン、及び２－（４－アミノ－２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン。６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（２－クロロ－６－フルオロ－４－ニトロフェニル）－４－シクロプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン、及び６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（２－クロロ－６－フルオロ－４－ニトロフェニル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン（約１：２．３、３３０ｍｇ、０．５８ｍｍｏｌ）の、メタノール（４０ｍＬ）及び酢酸エチル（２０ｍＬ）中混合物に、NH_4Cl（８２ｍｇ、１．５ｍｍｏｌ）及び亜鉛（１１１ｍｇ、１．７ｍｍｏｌ）の水溶液（１０ｍＬ）をそれぞれ添加した。反応混合物を２５℃で１時間撹拌した。混合物をＣｅｌｉｔｅ（登録商標）のショートパッドに通して濾過した。濾液を少量に濃縮した後、酢酸エチル（ＥｔＯＡｃ）と水とに分液した。有機層を分離し、水相を酢酸エチル（ＥｔＯＡｃ）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、２つの粗生成物を混合物の白色の泡状物として得た（約１：２比率、２７０ｍｇ、粗、収率８６％）。これを更に精製することなく次のステップにおいて粗で使用した。２－（４－アミノ－２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－シクロプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン：ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：$C_{30}H_{27}ClFN_5O_3$の質量計算値、５５９．２；ｍ／ｚ実測値、５６０．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$；２－（４－アミノ－２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン：ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ

）：$C_{27}H_{23}ClFN_5O_3$の質量計算値、５１９．２；ｍ／ｚ実測値、５２０．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３９７】

ステップＤ。６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－４－シクロプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン、及び６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン。０℃の、粗２－（４－アミノ－２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－シクロプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン、及び２－（４－アミノ－２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン（約１：２比率、２７０ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ、推定）のエタノール（２５ｍＬ）及び濃H_2SO_4（５ｍＬ）中溶液に、$NaNO_2$（３９ｍｇ、０．５６ｍｍｏｌ）の水溶液（１０ｍＬ）を添加した。反応混合物を０℃で１時間撹拌し、次に亜鉛粉末（１０５ｍｇ、１．６ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で０．５時間加熱した後、８５℃で１時間加熱した。混合物を室温に冷却し、水（５０ｍＬ）に注ぎ、ＮａＯＨ水溶液及び$NaHCO_3$水溶液によりｐＨを７～８に調整した。混合物をジクロロメタン（５０ｍＬ）及び酢酸エチル（ＥｔＯＡｃ）（５０ｍＬ）で順に抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィ（SiO_2、ヘプタン中２０～７０％酢酸エチル）によって精製して、混合物として２つの所望の生成物を得た。白色の固体（約１：２、１８０ｍｇ、収率６８％）。６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－４－シクロプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン：ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：$C_{30}H_{26}ClFN_4O_3$の質量計算値、５４４．２；ｍ／ｚ実測値、５４５．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$；６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン：ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：$C_{27}H_{22}ClFN_4O_3$の質量計算値、５０４．１；ｍ／ｚ実測値、５０５．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３９８】

ステップＥ。２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－４－シクロプロピル－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン。６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－４－シクロプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン、及び６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン（約１：２、１８０ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）をトリフルオロ酢酸（８ｍＬ）に溶解し、反応混合物を密封管に移し、８０℃で１７時間加熱した後、室温まで冷却した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィ（SiO_2、ヘプタン中５０～１００％ＥｔＯＡｃ）によって精製し、次いで、分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８カラム、水中２０～８０％勾配ＭｅＣＮ）によって更に精製して、白色の固体として目的の生成物を得た（１７ｍｇ、収率３４％）。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：$C_{23}H_{20}ClFN_4O_3$の質量計算値、４５４．１；ｍ／ｚ実測値、４５５．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ　８．８３（ｄ，Ｊ＝１．９６Ｈｚ，１Ｈ），８．５２（ｄ，

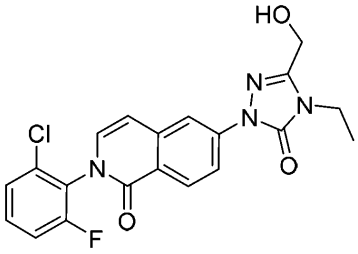
Ｊ＝８．８０Ｈｚ，１Ｈ），８．１６（ｄｄ，Ｊ＝１．９６，８．８０Ｈｚ，１Ｈ），７．３３－７．４４（ｍ，２Ｈ），７．１６－７．２３（ｍ，１Ｈ），６．７９（ｄ，Ｊ＝０．９８Ｈｚ，１Ｈ），４．７２（ｄ，Ｊ＝６．３６Ｈｚ，２Ｈ），３．９３（ｑ，Ｊ＝７．２５Ｈｚ，２Ｈ），２．１７（ｔ，Ｊ＝６．３６Ｈｚ，１Ｈ），１．９４－２．０２（ｍ，１Ｈ），１．４４（ｔ，Ｊ＝７．２５Ｈｚ，３Ｈ），０．９６－１．０５（ｍ，２Ｈ），０．５８－０．６５（ｍ，２Ｈ）ｐｐｍ。

【０３９９】

実施例１０：２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン。

【０４００】

【化１０７】



【０４０１】

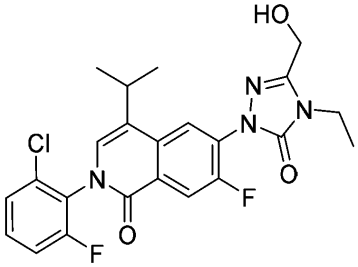
２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－４－シクロプロピル－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン（実施例９、ステップＥ）の調製において、第２の生成物として標題化合物を得た。白色の固体（３４ｍｇ、収率７４％）。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：$C_{20}H_{16}ClFN_4O_3$の質量計算値、４１４．１；ｍ／ｚ実測値、４１５．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　８．４９（ｄ，Ｊ＝８．８０Ｈｚ，１Ｈ），８．３０（ｄ，Ｊ＝１．９６Ｈｚ，１Ｈ），８．１５（ｄｄ，Ｊ＝１．９６，８．８０Ｈｚ，１Ｈ），７．３１－７．４７（ｍ，２Ｈ），７．１５－７．２７（ｍ，１Ｈ），６．９６（ｄ，Ｊ＝７．５９Ｈｚ，１Ｈ），６．６５（ｄ，Ｊ＝７．５９Ｈｚ，１Ｈ），４．７０（ｓ，２Ｈ），３．９２（ｄ，Ｊ＝７．２２Ｈｚ，２Ｈ），１．４３（ｔ，Ｊ＝７．２２Ｈｚ，３Ｈ）ｐｐｍ。

【０４０２】

実施例１１：２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン。

【０４０３】

【化１０８】



【０４０４】

ステップＡ。６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オ

ン。ＤＣＭ（６ｍＬ）中２－クロロ－６－フルオロアニリン（３９９ｍｇ、２．７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、窒素下でＡｌＭｅ$_3$（２Ｍトルエン溶液、１．０３ｍＬ、２．０６ｍｍｏｌ）を滴下した。混合物を室温で０．５時間撹拌した後、５－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－２－（７－フルオロ－４－イソプロピル－１－オキソ－１Ｈ－イソクロメン－６－イル）－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン（中間体４、３００ｍｇ、０．６９ｍｍｏｌ）のＤＣＭ溶液（６ｍＬ）を添加した。混合物を室温で終夜撹拌した。ＨＣｌ水溶液（１Ｎ、１．８ｍＬ）を添加し、混合物を２分間撹拌した後、水に注ぎ、ＤＣＭで抽出した。有機抽出物を分離し、ブラインで洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過した。残渣をＡｃＯＨ（１５ｍＬ）に溶解し、９０℃で終夜撹拌した。この混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィ（ＳｉＯ$_2$、勾配溶出：石油エーテル中０～７０％のＥｔＯＡｃ）により精製して、標題化合物を黄色油として得た（３２０ｍｇ、収率：８２％）。ＭＳ（ＥＳＩ）：Ｃ$_{30}$Ｈ$_{27}$ＣｌＦ$_2$Ｎ$_4$Ｏ$_3$の質量計算値、５６４．２；ｍ／ｚ実測値、５６５．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ８．３３（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，１ Ｈ），８．０９（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１ Ｈ），７．３６－７．４５（ｍ，７ Ｈ），７．１９－７．２６（ｍ，１ Ｈ），６．７４（ｓ，１ Ｈ），４．６４（ｓ，２ Ｈ），４．５６（ｓ，２ Ｈ），３．９０（ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２ Ｈ），３．２８（ｄｔ，Ｊ＝１３．６，６．６Ｈｚ，１ Ｈ），１．４０（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３ Ｈ），１．３４（ｄｄ，Ｊ＝６．８，４．０Ｈｚ，６ Ｈ）；^{19}Ｆ ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ－１１６．４７－－１１６．２３（ｍ，１ Ｆ），－１２０．５２（ｓ，１ Ｆ）ｐｐｍ。

【０４０５】

ステップＢ。２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン。６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン（１．５２ｇ，２．７ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（６２ｍＬ）撹拌溶液に、－７８℃で、ＢＣｌ$_3$（１Ｍトルエン溶液、１３．４ｍＬ、１３．４ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を－７８℃で１時間撹拌した。ＭｅＯＨ水（１７ｍＬ）を添加し、次いで混合物を－７８℃で０．５時間撹拌した。混合物をＤＣＭで希釈し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液で洗浄した。有機抽出物を分離し、ブラインで洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を分取逆相ＨＰＬＣ（固定相：Ｂｏｓｔｏｎ Ｐｒｉｍｅ Ｃ１８、５μｍ、１５０×３０ｍｍ；移動相：水（０．０４％ ＮＨ$_3$．Ｈ$_2$Ｏ＋１０ｍＭ ＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$）（Ａ）－ＭｅＣＮ（Ｂ）、勾配溶出：８分間にわたって、Ａ中４５～７５％のＢ、流量：２５ｍＬ／分）により精製し、標題化合物を白色粉末として得た（８７５ｍｇ、収率６９％）。ＭＳ（ＥＳＩ）：Ｃ$_{23}$Ｈ$_{21}$ＣｌＦ$_2$Ｎ$_4$Ｏ$_3$の質量計算値、４７４．１；ｍ／ｚ実測値、４７５．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ８．３２（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，１ Ｈ），８．０９（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１ Ｈ），７．３７－７．４８（ｍ，２Ｈ），７．２０－７．２５（ｍ，１ Ｈ），６．７４（ｓ，１ Ｈ），４．６９（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，２ Ｈ），３．９４（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２ Ｈ），３．２７（ｄｔ，Ｊ＝１３．４，６．６Ｈｚ，１ Ｈ），２．５７（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１ Ｈ），１．４４（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３ Ｈ），１．３３（ｄｄ，Ｊ＝６．８，４．０Ｈｚ，６ Ｈ）；^{19}Ｆ ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ｐｐｍ－１１６．３７（ｄｄ，Ｊ＝９．５，５．１Ｈｚ，１ Ｆ），－１２０．５８（ｄｄ，Ｊ＝１１．７，７．３Ｈｚ，１ Ｆ）ｐｐｍ。

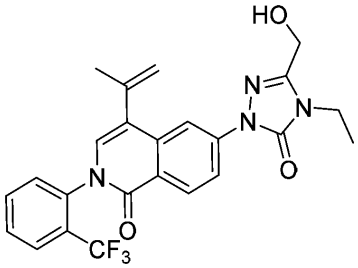
【０４０６】

実施例１２：６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジ

ヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）－２－（２－（トリフルオロメチル）フェニル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン。

【０４０７】

【化１０９】



【０４０８】

ステップＡ。６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）－２－（２－（トリフルオロメチル）フェニル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン。６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン（３００ｍｇ、０．５７ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（３６９ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ）の無水ＤＭＦ（１．５ｍＬ）中溶液に、２－フルオロベンゾトリフルオリド（１１１ｍｇ、０．６８ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を窒素下で１３０℃で４日間撹拌した後、室温に冷却した。水を添加し、混合物をＤＣＭで抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカカラムクロマトグラフィ（溶離剤：ＤＣＭ中０～１％のＭｅＯＨ）により精製して、標題化合物を黄色固体として得た（１７７ｍｇ、収率：４９％）。ＥＳＩ－ＭＳ：$C_{31}H_{27}F_3N_4O_3$の質量計算値、５６０．２；ｍ／ｚ実測値、５６１．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４０９】

ステップＢ。６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）－２－（２－（トリフルオロメチル）フェニル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン。６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）－２－（２－（トリフルオロメチル）フェニル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン（１７７ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）のＴＦＡ（３ｍＬ）中混合物を、窒素下、密封管内で、７０℃で終夜加熱し、次いで室温まで冷却した。飽和$NaHCO_3$水溶液により溶液の反応を停止させた。水層をＤＣＭで抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカカラムクロマトグラフィ（勾配溶出：ＤＣＭ中０～４０％のＥｔＯＡｃ）により精製した後、分取逆相ＨＰＬＣ（固定相：Ｂｏｓｔｏｎ　Ｐｒｉｍｅ Ｃ１８、５μｍ、１５０×２５ｍｍ；移動相：水（０．０４％　$NH_3 \cdot H_2O$＋１０ｍＭNH_4HCO_3）（Ａ）－ＭｅＣＮ（Ｂ）、勾配溶出：８分間にわたって、Ａ中４５～７５％のＢ、流量：２５ｍＬ／分）により更に精製し、標題化合物を白色粉末として得た（５０ｍｇ、収率３５％）。ＥＳＩ－ＭＳ：$C_{24}H_{21}F_3N_4O_3$の質量計算値、４７０．２；ｍ／ｚ実測値、４７１．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．４２（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１　Ｈ），８．３５（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），８．１３（ｄｄ，Ｊ＝８．８，２．１Ｈｚ，１　Ｈ），７．９４（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１　Ｈ），７．８４－７．９０（ｍ，１　Ｈ），７．７２－７．７８（ｍ，１　Ｈ），７．６７（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１　Ｈ），７．２７（ｓ，１　Ｈ），５．８３（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１　Ｈ），５．３６（ｓ，１　Ｈ），５．０７（ｓ，１　Ｈ），４．５２（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２　Ｈ），３．８０（ｑ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２　Ｈ），２．１０（ｓ，３　Ｈ），１．２８（ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３　Ｈ）ｐｐｍ；^{19}Ｆ　ＮＭＲ（３７６Ｍ

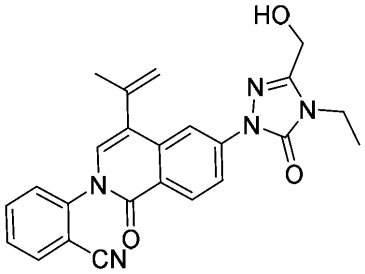
Ｈｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ－５９．３７（ｓ，１　Ｆ）ｐｐｍ。

【０４１０】

実施例１３：２－（６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－１－オキソ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－２（１Ｈ）－イル）ベンゾニトリル。

【０４１１】

【化１１０】



【０４１２】

ステップＡ。２－（６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－１－オキソ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－２（１Ｈ）－イル）ベンゾニトリル。６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン（３００ｍｇ、０．５７ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（３６９ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１．５ｍＬ）中混合物に、２－フルオロベンゾニトリル（８２．２ｍｇ、０．６８ｍｍｏｌ）を添加した。次いで反応混合物を８５℃で２０時間加熱した。混合物を室温に冷却し、水に注ぎ、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層を、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮乾固させた。残渣をシリカカラムクロマトグラフィ（勾配溶出：ＤＣＭ中０～１０％のＥｔＯＡｃ）により精製し、粗生成物として標題化合物を得た。これを更に精製することなく使用した。赤色のゴム（５８０ｍｇ、粗）。ＥＳＩ－ＭＳ：$C_{31}H_{27}N_5O_3$の質量計算値、５１７．２；ｍ／ｚ実測値、５１８．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　８．５６（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１　Ｈ），８．４９（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１　Ｈ），８．１６（ｄｄ，Ｊ＝８．８，２．０Ｈｚ，１　Ｈ），７．８２－７．８６（ｍ，１　Ｈ），７．７７（ｔｄ，Ｊ＝７．９，１．３Ｈｚ，１　Ｈ），７．５４－７．６０（ｍ，２　Ｈ），７．３４－７．４２（ｍ，５　Ｈ），７．０１（ｓ，１　Ｈ），５．３８（ｓ，１　Ｈ），５．２２（ｓ，１Ｈ），４．６２（ｓ，２　Ｈ），４．５５（ｓ，２　Ｈ），３．８７（ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２　Ｈ），２．２１（ｓ，３　Ｈ），１．３６（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３　Ｈ）ｐｐｍ。

【０４１３】

ステップＢ。２－（６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－１－オキソ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－２（１Ｈ）－イル）ベンゾニトリル。－７８℃で、２－（６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－１－オキソ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－２（１Ｈ）－イル）ベンゾニトリル（５００ｍｇ粗、０．８９ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２７ｍＬ）中溶液に、窒素下、BCl_3（４．５ｍＬ、４．５ｍｍｏｌ）のトルエン溶液（１Ｍ）を添加した。反応混合物を－７８℃で１時間撹拌した。ＭｅＯＨ（３ｍＬ）を－７８℃で添加し、次いで混合物を０．５時間撹拌した。混合物をＤＣＭで希釈し、飽和$NaHCO_3$水溶液で洗浄した。有機層を分離し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を分取逆相ＨＰＬＣ（固定相：Ｂｏｓｔｏｎ　Ｐｒｉｍｅ　Ｃ１８、５μｍ、１５０×２５ｍｍ；移動相：Ｈ２Ｏ（０．０４％　NH_3．H_2O＋１０ｍＭ　NH_4HCO_3）（Ａ）－ＭｅＣＮ（Ｂ）、勾配溶出：８分間にわたっ

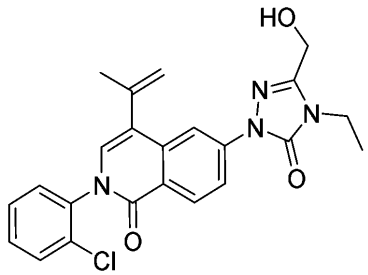
て、Ａ中４０～７０％のＢ、流量：２５ｍＬ／分）により精製し、標題化合物を白色固体として得た（４８ｍｇ、２ステップの収率１４％）。ＥＳＩ－ＭＳ：$C_{24}H_{21}N_5O_3$の質量計算値、４２７．２；ｍ／ｚ実測値、４２８．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ８．４１（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１ Ｈ），８．３７（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１ Ｈ），８．１７（ｄｄ，Ｊ＝８．８，２．０Ｈｚ，１ Ｈ），８．０６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１ Ｈ），７．８８－７．９４（ｍ，１ Ｈ），７．７５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１ Ｈ），７．６６（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１ Ｈ），７．４４（ｓ，１ Ｈ），５．７９（ｂｒ ｔ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，１ Ｈ），５．４２（ｓ，１ Ｈ），５．１７（ｓ，１ Ｈ），４．５３（ｂｒ ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，２ Ｈ），３．８１（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２ Ｈ），２．１４（ｓ，３ Ｈ），１．２９（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）ｐｐｍ。

【０４１４】

実施例１４：２－（２－クロロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン。

【０４１５】

【化１１１】



【０４１６】

ステップＡ。６－（３－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－イソキノリン－１（２Ｈ）－オン。無水１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）中の６－ブロモ－２Ｈ－イソキノリン－１－オン（１ｇ、４．５ｍｍｏｌ）の混合物に、５－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）メチル）－４－エチル－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン（中間体２、２．１ｇ、５．４ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（２．６ｇ、８ｍｍｏｌ）、ＣｕＩ（０．４ｇ、２．２ｍｍｏｌ）、ＫＩ（０．５ｍｇ、３．１ｍｍｏｌ）及びトランス－１，２－ジアミノシクロヘキサン（０．３ｇ、２．７ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を窒素下、１１０℃で終夜加熱した。混合物をＣｅｌｉｔｅ（登録商標）のショートパッドに通して濾過し、濾液を減圧下で蒸発させた。粗生成物をシリカカラムクロマトグラフィ（勾配溶出：石油エーテル中０～３０％のＥｔＯＡｃ）により精製して、標題化合物を黄色固体として得た（１．２ｇ、収率：４６％）。ＥＳＩ－ＭＳ：$C_{30}H_{32}N_4O_3Si$の質量計算値、５２４．２；ｍ／ｚ実測値、５２５．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １１．２３（ｂｒ ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１ Ｈ），８．２３（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１ Ｈ），８．０６（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１ Ｈ），７．９７（ｄｄ，Ｊ＝８．８，２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６２－７．７０（ｍ，４ Ｈ），７．４１－７．５１（ｍ，６ Ｈ），７．１４－７．２２（ｍ，１ Ｈ），６．５７（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１ Ｈ），４．７５（ｓ，２Ｈ），３．８２（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２ Ｈ），１．２９（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３ Ｈ），１．０３（ｓ，９ Ｈ）ｐｐｍ。

【０４１７】

ステップＢ。６－（３－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－ヨードイソキノリン－１（２Ｈ）－オン。６－（３－（（（ｔｅｒｔ－ブチ

ルジフェニルシリル）オキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－イソキノリン－１（２Ｈ）－オン（１．２ｇ、２ｍｍｏｌ）の無水アセトニトリル（ＭｅＣＮ）（３０ｍＬ）中混合物に、Ｎ－ヨードスクシンイミド（ＮＩＳ）（０．５ｇ、２．４ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を還流させながら３時間加熱した。次いで混合物を室温に冷却し、減圧下で蒸発させた。残渣をシリカカラムクロマトグラフィ（勾配溶出：石油エーテル中０～３０％のＥｔＯＡｃ）により精製して、標題化合物を黄色固体として得た（１．１ｇ、収率：７４％）。ＥＳＩ－ＭＳ：$C_{30}H_{31}IN_4O_3Si$の質量計算値、６５０．１；ｍ／ｚ実測値、６５１．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １１．４９（ｂｒｓ，１ Ｈ），８．２２－８．３１（ｍ，２ Ｈ），８．０３（ｄｄ，Ｊ＝８．８，２．０Ｈｚ，１ Ｈ），７．６４－７．７２（ｍ，５ Ｈ），７．４４－７．４９（ｍ，６ Ｈ），４．７７（ｓ，２ Ｈ），３．８３（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２ Ｈ），１．３０（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３ Ｈ），１．０４（ｓ，９ Ｈ）ｐｐｍ。

【０４１８】

ステップＣ。６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン。窒素下、６－（３－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－ヨードイソキノリン－１（２Ｈ）－オン（５００ｍｇ、０．６９ｍｍｏｌ）の、ＥｔＯＨ（２０ｍＬ）及びH_2O（５ｍＬ）中混合物に、イソプロペニルボロン酸ピナコールエステル（２８８ｍｇ、１．７１ｍｍｏｌ）、$PdCl_2(PPh_3)_2$（２４１ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（６７０ｍｇ、２．０６ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を窒素下、１００℃で１２時間加熱した。混合物を少量になるまで濃縮し、次に水を添加した。混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。残渣をシリカカラムクロマトグラフィ（勾配溶出：ＤＣＭ中０～１０％のＭｅＯＨ）により精製して、標題化合物を黄色固体として得た（１０５ｍｇ、収率：４７％）。ＥＳＩ－ＭＳ：$C_{17}H_{18}N_4O_3$の質量計算値、３２６．１；ｍ／ｚ実測値、３２７．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １１．２７（ｂｒｄ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，１ Ｈ），８．２３－８．３９（ｍ，２ Ｈ），８．０６（ｄｄ，Ｊ＝８．８，２．０Ｈｚ，１ Ｈ），７．０３（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１ Ｈ），５．７９（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１ Ｈ），５．３４（ｓ，１ Ｈ），５．０７（ｓ，１ Ｈ），４．５１（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２ Ｈ），３．７９（ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２ Ｈ），２．０９（ｓ，３ Ｈ），１．２７（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３ Ｈ）ｐｐｍ。

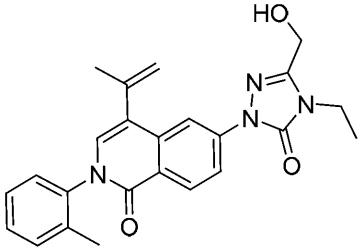
【０４１９】

ステップＤ。２－（２－クロロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン。６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン（１０５ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（６ｍＬ）中混合物に、２－クロロフェニルボロン酸（２０１ｍｇ、１．３ｍｍｏｌ）、Et_3N（６５ｍｇ、０．６４ｍｍｏｌ）及び$Cu(OAc)_2$（５８ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）をそれぞれ添加した。反応混合物をO_2（１５Ｐｓｉ）下で、室温で７２時間撹拌した。反応物に、飽和NH_4Cl水溶液を添加することにより、反応を停止させた。混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を分取逆相ＨＰＬＣ（固定相：Ｘｔｉｍａｔｅ Ｃ１８、５μｍ、１５０×２５ｍｍ；移動相：水（０．２２５％ギ酸）（Ａ）－ＭｅＣＮ（Ｂ）、勾配溶出：７分間にわたって、Ａ中５７～８７％のＢ、流量：３０ｍＬ／分）により精製して、標題化合物を黄色固体として得た（４．７ｍｇ、収率：３％）。

【０４２０】
ＥＳＩ－ＭＳ：$C_{23}H_{21}ClN_4O_3$の質量計算値、４３６．１；ｍ／ｚ実測値、４３７．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ８．４０（ｄ，Ｊ＝１．９６Ｈｚ，１Ｈ），８．３５（ｄ，Ｊ＝８．８０Ｈｚ，１Ｈ），８．１２（ｄｄ，Ｊ＝１．９６，８．８０Ｈｚ，１Ｈ），７．６４－７．７０（ｍ，１Ｈ），７．５５－７．６１（ｍ，１Ｈ），７．４７－７．５３（ｍ，２Ｈ），７．２２（ｓ，１Ｈ），５．７９（ｔ，Ｊ＝５．８７Ｈｚ，１Ｈ），５．３７（ｓ，１Ｈ），５．１１（ｓ，１Ｈ），４．５０（ｄ，Ｊ＝５．８７Ｈｚ，２Ｈ），３．７８（ｑ，Ｊ＝７．０９Ｈｚ，２Ｈ），２．１０（ｓ，３Ｈ），１．２６（ｂｒ ｔ，Ｊ＝７．０９Ｈｚ，３Ｈ）ｐｐｍ。

【０４２１】
実施例１５：６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）－２－（ｏ－トリル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン。

【０４２２】
【化１１２】

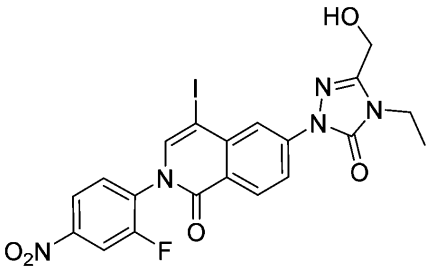


【０４２３】
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン（２００ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（６ｍＬ）中混合物に、２－メチルフェニルボロン酸（３０４ｍｇ、２．２ｍｍｏｌ）、Et_3N（２２７ｍｇ、２．２ｍｍｏｌ）及び$Cu(OAc)_2$（１０２ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ）をそれぞれ添加した。反応混合物をO_2（１５Ｐｓｉ）下で、室温で７２時間撹拌した。反応物に、飽和NH_4Cl水溶液を添加することにより、反応を停止させた。混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を分取逆相ＨＰＬＣ（固定相：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｇｅｍｉｎｉ－ＮＸ、５μｍ、１５０×３０ｍｍ；移動相：水（０．０４％ $NH_3.H_2O$＋１０ｍＭ NH_4HCO_3）（Ａ）－ＭｅＣＮ（Ｂ）、勾配溶出：８分間にわたって、Ａ中４２～７２％のＢ、流量：２５ｍＬ／分）により精製し、標題化合物を黄色固体として得た（２８ｍｇ、収率１２％）。

【０４２４】
ＥＳＩ－ＭＳ：$C_{24}H_{24}N_4O_3$の質量計算値、４１６．２；ｍ／ｚ実測値、４１７．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ８．３９（ｄ，Ｊ＝１．７１Ｈｚ，１Ｈ），８．３５（ｄ，Ｊ＝８．８０Ｈｚ，１Ｈ），８．１０（ｄｄ，Ｊ＝１．７１，８．８０Ｈｚ，１Ｈ），７．２７－７．４２（ｍ，４Ｈ），７．１６（ｓ，１Ｈ），５．７９（ｔ，Ｊ＝５．８７Ｈｚ，１Ｈ），５．３５（ｓ，１Ｈ），５．１１（ｓ，１Ｈ），４．４９（ｄ，Ｊ＝５．８７Ｈｚ，２Ｈ），３．７７（ｑ，Ｊ＝７．０９Ｈｚ，２Ｈ），２．０９（ｓ，３Ｈ），２．０５（ｓ，３Ｈ），１．２５（ｔ，Ｊ＝７．０９Ｈｚ，３Ｈ）ｐｐｍ。

【０４２５】
実施例１６：６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（２－フルオロ－４－ニトロフェニル）－４－ヨードイソキノリン－１（２Ｈ）－オン。

【０４２６】
【化１１３】

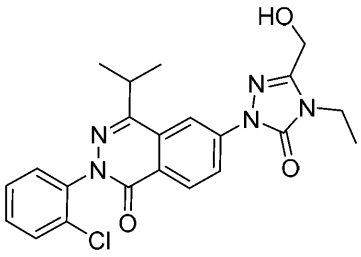


【０４２７】
６－（３－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－ヨードイソキノリン－１（２Ｈ）－オン（１２０ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（６３ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）の無水ＤＭＦ（１．２ｍＬ）中混合物に、３，４－ジフルオロニトロベンゼン（２９ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）を窒素下で添加した。反応混合物を窒素下、室温で２日間撹拌した。混合物をＣｅｌｉｔｅ（登録商標）のパッドで濾過し、パッドをＥｔＯＡｃで洗浄した。濾液を合わせ、濃縮した。残渣を分取逆相ＨＰＬＣ（固定相：Ｂｏｓｔｏｎ　Ｇｒｅｅｎ　ＯＤＳ、５μｍ、１５０×３０ｍｍ；移動相：H_2O（０．０４％　$NH_3 \cdot H_2O$＋１０ｍＭ　NH_4HCO_3）（Ａ）－ＭｅＣＮ（Ｂ）、勾配溶出：８分間にわたって、Ａ中４５～７５％のＢ、流量：２５ｍＬ／分）により精製し、標題化合物を黄色固体として得た（２５ｍｇ、収率２９％）。

【０４２８】
ＥＳＩ－ＭＳ：$C_{20}H_{15}IN_5O_5$の質量計算値、５５１．０；ｍ／ｚ実測値、５５１．８［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．４３（ｄ，Ｊ＝１．９６Ｈｚ，１Ｈ），８．３７（ｄｄ，Ｊ＝２．２７，９．２４Ｈｚ，１Ｈ），８．３２（ｄ，Ｊ＝８．８０Ｈｚ，１Ｈ），８．２１－８．２５（ｍ，１Ｈ），８．１９（ｄｄ，Ｊ＝２．２７，９．２４Ｈｚ，１Ｈ），８．０４（ｓ，１Ｈ），７．９１－７．９８（ｍ，１Ｈ），４．５１（ｓ，２Ｈ），３．７９（ｑ，Ｊ＝７．０９Ｈｚ，２Ｈ），１．２７（ｔ，Ｊ＝７．０９Ｈｚ，３Ｈ）ｐｐｍ；^{19}Ｆ　ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ－１１５．２７（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１　Ｆ）ｐｐｍ。

【０４２９】
実施例１７：２－（２－クロロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－イソプロピルフタラジン－１（２Ｈ）－オン。

【０４３０】
【化１１４】



【０４３１】
ステップＡ。４－ブロモ－２－イソブチリル安息香酸及び５－ブロモ－２－イソブチリル安息香酸。ＴＨＦ（３０ｍＬ）中$CdCl_2$（３．８ｇ、２０．５ｍｍｏｌ）の懸濁液に、０℃でｉ－ＰｒＭｇＣｌ（２０．５ｍＬ、４１ｍｍｏｌ）のＴＨＦ溶液（２Ｍ）を添加した。混合物を窒素下、４５℃で１時間加熱した後、０℃に冷却し、次いで窒素下で４

－ブロモフタル酸無水物（３．５ｇ、１５．４ｍｍｏｌ）のＴＨＦ溶液（７ｍＬ）を添加した。反応混合物を４５℃で１２時間撹拌してから濃縮した。次いでＨＣｌ水溶液（１Ｍ）を添加し、混合物をＥｔＯＡｃで２回抽出した。合わせた有機層を、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、２つの標題化合物の位置異性体粗混合物を黄色の油として得た（４．９ｇ）。これを更に精製することなく次のステップで使用した。

【０４３２】

ステップＢ。エチル４－ブロモ－２－イソブチリルベンゾエート及びエチル５－ブロモ－２－イソブチリルベンゾエート。粗４－ブロモ－２－イソブチリル安息香酸及び５－ブロモ－２－イソブチリル安息香酸の混合物（４．９ｇ、９．１ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１４ｍＬ）中溶液に、K_2CO_3（３．８ｇ、２７ｍｍｏｌ）及びヨードエタン（２．２ｍＬ、２７ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を、室温で終夜撹拌した。懸濁液をＣｅｌｉｔｅ（登録商標）のパッドで濾過し、濾液を濃縮した。残渣をシリカカラムクロマトグラフィ（勾配溶出：石油エーテル中０～４％のＥｔＯＡｃ）によって精製して、２つの標題化合物の位置異性体混合物をオレンジ色の油（４ｇ）として得た。

【０４３３】

ステップＣ。６－ブロモ－４－イソプロピルフタラジン－１（２Ｈ）－オン。エチル４－ブロモ－２－イソブチルベンゾエート及びエチル５－ブロモ－２－イソブチルベンゾエート（４ｇの混合物、６．７ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（２８ｍＬ）中溶液に、室温で$NH_2NH_2.H_2O$（６．１ｍＬ、１０７ｍｍｏｌ、９８％）を添加した。反応混合物を９０℃で終夜還流した。混合物を室温まで冷却し、沈殿物を濾過により収集した。濾液を濃縮し、残渣をＥｔＯＡｃで粉砕した。固体を濾過により収集した。沈殿物の２つのバッチを合わせ、水ですすぎ、減圧下で乾燥させて、標記化合物を黄色の固体として得た（８１９ｍｇ、３ステップの収率：２０％）。ＥＳＩ－ＭＳ：$C_{11}H_{11}BrN_2O$の質量計算値、２６６．０；ｍ／ｚ実測値、２６７．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １２．６３（ｓ，１Ｈ），８．２５（ｓ，Ｊ＝１．４７Ｈｚ，１Ｈ），８．１８（ｄ，Ｊ＝８．５６Ｈｚ，１Ｈ），８．０２（ｄｄ，Ｊ＝１．４７，８．５６Ｈｚ，１Ｈ），３．５８（ｑ，Ｊ＝６．５１Ｈｚ，１Ｈ），１．２５（ｄ，Ｊ＝６．５１Ｈｚ，６Ｈ）ｐｐｍ。

【０４３４】

濾液を濃縮し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィ（ヘプタン中２０～７５％ＥｔＯＡｃ）によって精製して、第２の化合物７－ブロモ－４－イソプロピルフタラジン－１（２Ｈ）－オンを白色固体として得た（３２０ｍｇ、３ステップの収率：８％）。ＥＳＩ－ＭＳ：$C_{11}H_{11}BrN_2O$の質量計算値、２６６．０；ｍ／ｚ実測値、２６７．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １２．６８（ｓ，１Ｈ），８．３６（ｓ，１Ｈ），８．０９－８．１７（ｍ，１Ｈ），７．９５－８．０７（ｍ，１Ｈ），３．４６－３．６３（ｍ，１Ｈ），１．２６（ｄ，Ｊ＝６．５７Ｈｚ，６Ｈ）ｐｐｍ。

【０４３５】

ステップＤ。６－（３－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－イソプロピルフタラジン－１（２Ｈ）－オン。１，４－ジオキサン（１８．５ｍＬ）中の６－ブロモ－４－イソプロピルフタラジン－１（２Ｈ）－オン（６１９ｍｇ、２．３ｍｍｏｌ）の混合物に、５－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）メチル）－４－エチル－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン（中間体２、１．０６ｇ、２．８ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（１．４ｇ、４．２ｍｍｏｌ）、ＣｕＩ（２２１ｍｇ、１．２ｍｍｏｌ）、ＫＩ（２６９ｍｇ、１．６ｍｍｏｌ）及びトランス－１，２－ジアミノシクロヘキサン（１５９ｍｇ、１．４ｍｍｏｌ）を窒素下で添加した。反応物を窒素下、１１０℃で終夜加熱した。混合物を室温に冷却し、水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機抽出物を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカカラムクロマトグラフィ（勾配溶出：石油エーテル中０～３２

％のＥｔＯＡｃ）により精製して、標題化合物を黄色固体として得た（４１０ｍｇ、収率：３１％）。ＥＳＩ－ＭＳ：$C_{32}H_{37}N_5O_3Si$の質量計算値、５６７．３；ｍ／ｚ実測値、５６８．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ９．８９（ｓ，１ Ｈ），８．６５（ｄ，Ｊ＝１．９Ｈｚ，１ Ｈ），８．５０（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１ Ｈ），８．３１（ｄｄ，Ｊ＝８．８，１．９Ｈｚ，１ Ｈ），７．７１（ｄｄ，Ｊ＝７．８，１．５Ｈｚ，４ Ｈ），７．３８－７．５２（ｍ，６ Ｈ），４．７０（ｓ，２ Ｈ），３．９４（ｑ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２ Ｈ），３．５３（ｑ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），１．３５－１．４４（ｍ，９ Ｈ），１．１１（ｓ，９ Ｈ）ｐｐｍ。

【０４３６】

ステップＥ。６－（３－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（２－クロロフェニル）－４－イソプロピルフタラジン－１（２Ｈ）－オン。６－（３－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－イソプロピルフタラジン－１（２Ｈ）－オン（８８１ｍｇ、１．６ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）中溶液に、２－クロロフェニルボロン酸（９７１ｍｇ、６．２ｍｍｏｌ）、Ｃｕ（ＯＡｃ）$_2$（２８２ｍｇ、１．６ｍｍｏｌ）及びEt_3N（０．４ｍＬ、３．１ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物をO_2（１５Ｐｓｉ）下で、室温で５日間撹拌した。反応物に、飽和NH_4Cl水溶液を添加することにより、反応を停止させた。混合物をＥｔＯＡｃで２回抽出し、有機層を分離した。合わせた有機抽出物を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカカラムクロマトグラフィ（勾配溶出：石油エーテル中０～３２％のＥｔＯＡｃ）により精製して、標題化合物を褐色の油として得た（３６ｍｇ、収率：３％）。ＥＳＩ－ＭＳ：$C_{38}H_{40}ClN_5O_3Si$の質量計算値、６７７．３；ｍ／ｚ実測値、６７８．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ８．６４（ｄ，Ｊ＝１．９Ｈｚ，１ Ｈ），８．５２（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１ Ｈ），８．２９（ｄｄ，Ｊ＝８．８，１．９Ｈｚ，１ Ｈ），７．６３－７．７１（ｍ，４ Ｈ），７．３３－７．５６（ｍ，１０ Ｈ），４．６７（ｓ，２ Ｈ），３．９１（ｑ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２ Ｈ），３．５４（ｑ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，１ Ｈ），１．３３－１．４１（ｍ，９ Ｈ），１．０８（ｓ，９ Ｈ）ｐｐｍ。

【０４３７】

ステップＦ。２－（２－クロロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－イソプロピルフタラジン－１（２Ｈ）－オン。６－（３－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（２－クロロフェニル）－４－イソプロピルフタラジン－１（２Ｈ）－オン（１８ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２．５ｍＬ）中溶液に、トリエチルアミン三フッ化水素（$Et_3N\cdot 3HF$）（６４．２ｍｇ、０．４０ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を６０℃で４時間撹拌した。混合物を室温まで冷却し、濃縮した。残渣を水で希釈し、混合物をＥｔＯＡｃで２回抽出した。有機層を合わせ、乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を分取逆相ＨＰＬＣ（固定相：ＨＴ Ｃ１８ Ｈｉｇｈｌｏａｄ、５μｍ、１５０×２５ｍｍ；移動相：水（０．０４％ $NH_3\cdot H_2O$＋１０ｍＭ NH_4HCO_3）（Ａ）－ＭｅＣＮ（Ｂ）、勾配溶出：７．５分間にわたって、Ａ中３８～６８％のＢ、流量：３０ｍＬ／分）により精製し、標題化合物を白色固体として得た（２．６ｍｇ、収率２２％）。ＥＳＩ－ＭＳ：$C_{22}H_{22}ClN_5O_3$の質量計算値、４３９．１；ｍ／ｚ実測値、４４０．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ８．７３（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１ Ｈ），８．５８（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１ Ｈ），８．３８（ｄｄ，Ｊ＝８．７，１．８Ｈｚ，１ Ｈ），７．５４－７．６０（ｍ，１ Ｈ），７．４９－７．５４（ｍ，１ Ｈ），７．３７－７．４７（ｍ，２ Ｈ），４．７２（ｓ，２ Ｈ），３．９４（ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２ Ｈ），３．５９（ｑ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，１ Ｈ），２．３７（ｓ，１ Ｈ），１．４５（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３

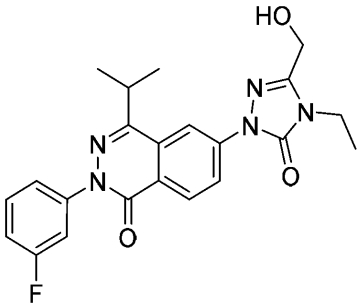
Ｈ），１．３９（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，６　Ｈ）ｐｐｍ。

【０４３８】

実施例１８：６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（３－フルオロフェニル）－４－イソプロピルフタラジン－１（２Ｈ）－オン。

【０４３９】

【化１１５】



【０４４０】

ステップＡ。６－ブロモ－２－（３－フルオロフェニル）－４－イソプロピルフタラジン－１（２Ｈ）－オン。６－ブロモ－４－イソプロピルフタラジン－１（２Ｈ）－オン（３００ｍｇ、１．１ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２０ｍＬ）中溶液に、３－フルオロフェニルボロン酸（４７１ｍｇ、３．４ｍｍｏｌ）、Ｃｕ（ＯＡｃ）$_2$（２４５ｍｇ、１．３ｍｍｏｌ）、ピリジン（０．２７ｍＬ、３．３ｍｍｏｌ）及びＥｔ$_3$Ｎ（３ｍＬ、２２ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を空気中、室温で１８時間撹拌した。反応物をシリカゲルのショートパッドで濾過し、シリカゲルをＥｔＯＡｃで洗浄した。合わせた濾液を濃縮した。残渣をシリカカラムクロマトグラフィ（勾配溶出：ヘプタン中２０～５０％のＥｔＯＡｃ）により精製して、標題化合物を無色のゴムとして得た（２５０ｍｇ、収率：６２％）。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：Ｃ$_{17}$Ｈ$_{14}$ＢｒＦＮ$_2$Ｏの質量計算値、３６０．０；ｍ／ｚ実測値、３６１．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４４１】

ステップＢ。６－（３－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（３－フルオロフェニル）－４－イソプロピルフタラジン－１（２Ｈ）－オン。無水１，４－ジオキサン（８ｍＬ）中、６－ブロモ－２－（３－フルオロフェニル）－４－イソプロピルフタラジン－１（２Ｈ）－オン（２５０ｍｇ、０．６９ｍｍｏｌ）及びＫ$_3$ＰＯ$_4$（４４１ｍｇ、２．１ｍｍｏｌ）の混合物に、５－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）メチル）－４－エチル－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン（中間体２、５２８ｍｇ、１．４ｍｍｏｌ）、ＣｕＩ（１３２ｍｇ、０．６９ｍｍｏｌ）、及びトランス－Ｎ，Ｎ’－ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジアミン（９８ｍｇ、０．６９ｍｍｏｌ）をそれぞれ添加した。混合物をゆっくりと加熱し、窒素下、９５℃で２時間撹拌し、次いで、２５℃に冷却し、水の添加により反応を停止させた。混合物を酢酸エチル（５０ｍＬ×２回）で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ（ヘプタン中２０～５０％ＥｔＯＡｃ）によって精製して、白色の固体として所望の生成物を得た（２００ｍｇ、４３％）。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：Ｃ$_{38}$Ｈ$_{40}$ＦＮ$_5$Ｏ$_3$Ｓｉの質量計算値、６６１．３；ｍ／ｚ実測値、６６２．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　８．６６（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．５８（ｄ，Ｊ＝８．５９Ｈｚ，１Ｈ），８．３３（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝８．５９Ｈｚ，１Ｈ），７．７０（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝６．５７Ｈｚ，４Ｈ），７．６５（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝８．０８Ｈｚ，１Ｈ），７．５８（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１０．６１Ｈｚ，１Ｈ），７．３８－７．５１（ｍ，７Ｈ），７．０５（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝８．０８Ｈｚ，１Ｈ），４．７０（ｓ，２Ｈ），３．９

４（ｑ，Ｊ＝７．０７Ｈｚ，２Ｈ），３．５９（ｑ，Ｊ＝６．７６Ｈｚ，１Ｈ），１．３６－１．４６（ｍ，９Ｈ），１．１１（ｓ，９Ｈ）ｐｐｍ。

【０４４２】

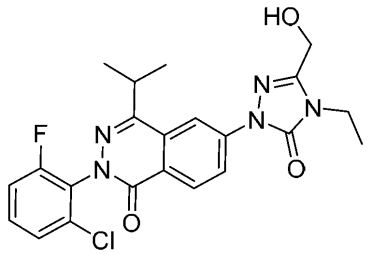
ステップＣ。６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（３－フルオロフェニル）－４－イソプロピルフタラジン－１（２Ｈ）－オン。テトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（１０ｍＬ）中、６－（３－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（３－フルオロフェニル）－４－イソプロピルフタラジン－１（２Ｈ）－オン（２００ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）の溶液に、テトラブチルアンモニウムフルオリド（０．４５ｍＬ、０．４５ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）溶液（１Ｍ）を添加した。混合物を２５℃で０．５時間撹拌した。混合物をH_2O（１５ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（５０ｍＬ×２回）で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し（２０ｍＬ）、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィ（SiO_2、ヘプタン中、３０～７０％のＥｔＯＡｃ）によって精製して、白色の固体として標題化合物を得た（１２０ｍｇ、収率９４％）。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：$C_{22}H_{22}FN_5O_3$の質量計算値、４２３．２；ｍ／ｚ実測値、４２４．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．６５（ｄ，Ｊ＝１．９６Ｈｚ，１Ｈ），８．４９（ｄ，Ｊ＝８．８０Ｈｚ，１Ｈ），８．４２（ｄｄ，Ｊ＝１．９６，８．８０Ｈｚ，１Ｈ），７．５２－７．６４（ｍ，３Ｈ），７．２２－７．３１（ｍ，１Ｈ），５．８７（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），４．５５（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），３．８３（ｑ，Ｊ＝７．１８Ｈｚ，２Ｈ），３．５４（ｑ，Ｊ＝６．５６Ｈｚ，１Ｈ），１．３５（ｄ，Ｊ＝６．５６Ｈｚ，６Ｈ），１．３１（ｔ，Ｊ＝７．１８Ｈｚ，３Ｈ）ｐｐｍ。

【０４４３】

実施例１９：２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－１－（シクロヘキシルメチル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－イソプロピルフタラジン－１（２Ｈ）－オン。

【０４４４】

【化１１６】



【０４４５】

ステップＡ。メチル４－ブロモ－２－イソブチリルベンゾエート。メチル４－ブロモ－２－ヨードベンゾエート（１４２０ｍｇ、４．２ｍｍｏｌ）を充填した試験管に、イソブチルアルデヒド（１２０１ｍｇ、１７ｍｍｏｌ）、$Pd(OAc)_2$（９４ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）、Ag_2O（１２５５ｍｇ、５．４ｍｍｏｌ）及び水溶液（７０％ｗ／ｗ）のｔｅｒｔ－ブチルヒドロペルオキシド（ＴＢＨＰ）（２６８１ｍｇ、２１ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を窒素で脱気し、密封し、１２０℃で１２時間撹拌しながら加熱した。反応物を室温まで冷却し、$NaHCO_3$水溶液（５０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（１００ｍＬ×２回）で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し（２０ｍＬ）、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカカラムクロマトグラフィ（勾配溶出：ヘプタン中１０～３０％のＥｔＯＡｃ）により精製して、標題化合物を白色の固体として得た（１６７ｍｇ、収率：１４％）。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：$C_{12}H_{13}Br$

O_3の質量計算値、２８４．０；ｍ／ｚ実測値、２８５．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　７．８３（ｄ，Ｊ＝８．３１Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄｄ，Ｊ＝１．９６，８．３１Ｈｚ，１Ｈ），７．４２（ｄ，Ｊ＝１．９６Ｈｚ，１Ｈ），３．８８（ｓ，３Ｈ），３．０２（ｓｐｔ，Ｊ＝６．８９Ｈｚ，１Ｈ），１．２１（ｄ，Ｊ＝６．８９Ｈｚ，６Ｈ）ｐｐｍ。

【０４４６】

ステップＢ。６－ブロモ－２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－４－イソプロピルフタラジン－１（２Ｈ）－オン。無水エタノール（２０ｍＬ）中のメチル４－ブロモ－２－イソブチルベンゾエート（１６７ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ）の溶液に、２－クロロ－６－フルオロフェニルヒドラジン（６５８ｍｇ、４．１ｍｍｏｌ）及び濃H_2SO_4（１０ｍＬ）を添加した。反応混合物を７０℃で２日間加熱した。反応物を室温まで冷却し、水（５０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（５０ｍＬ）及び酢酸エチル（１００ｍＬ×２回）で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し（７５ｍＬ）、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ（勾配溶出：ヘプタン中２０～５０％のＥｔＯＡｃ）により精製して、標題化合物を白色の固体として得た（２１ｍｇ、収率：９％）。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：$C_{17}H_{13}BrClFN_2O$の質量計算値、３９４．０；ｍ／ｚ実測値、３９５．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　８．４０（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝８．３４Ｈｚ，１Ｈ），８．０６（ｓ，１Ｈ），７．９０（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝８．３４Ｈｚ，１Ｈ），７．３２－７．４５（ｍ，２Ｈ），７．１９（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝８．３４Ｈｚ，１Ｈ），３．４７（ｓｐｔ，Ｊ＝７．１４Ｈｚ，１Ｈ），１．３６（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝７．１４Ｈｚ，６Ｈ）ｐｐｍ。

【０４４７】

ステップＣ。６－（３－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－４－イソプロピルフタラジン－１（２Ｈ）－オン。無水１，４－ジオキサン（３ｍＬ）中、６－ブロモ－２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－４－イソプロピルフタラジン－１（２Ｈ）－オン（１７ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）及びK_3PO_4（３６ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）の混合物に、５－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）メチル）－４－エチル－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン（中間体２、４９ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）、ＣｕＩ（１６ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）、及びトランス－Ｎ，Ｎ’－ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジアミン（１２ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）をそれぞれ添加した。混合物をゆっくりと加熱し、窒素下、９５℃で３時間撹拌し、次いで、２５℃に冷却し、水の添加により反応を停止させた。混合物を酢酸エチル（５０ｍＬ×２回）で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ（SiO_2、ヘプタン中、２０～５０％のＥｔＯＡｃ）によって精製して、白色の固体として所望の生成物を得た（１７ｍｇ、５７％）。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：$C_{38}H_{39}ClFN_5O_3Si$の質量計算値、６９５．３；ｍ／ｚ実測値、６９６．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　８．６８（ｓ，１Ｈ），８．５６（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝８．５９Ｈｚ，１Ｈ），８．３２（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝８．５９Ｈｚ，１Ｈ），７．７０（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝６．０６Ｈｚ，４Ｈ），７．３３－７．５１（ｍ，８Ｈ），７．２０（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝８．０８Ｈｚ，１Ｈ），４．７０（ｓ，２Ｈ），３．９４（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝７．０７Ｈｚ，３Ｈ），３．５７（ｓｐｔ，Ｊ＝７．０１Ｈｚ，１Ｈ），１．３４－１．４４（ｍ，９Ｈ），１．１０（ｂｒｓ，９Ｈ）ｐｐｍ。

【０４４８】

ステップＤ。２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－イソプロピルフタラジン－１（２Ｈ）－オン。テトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（１ｍＬ）中、６－（３－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）

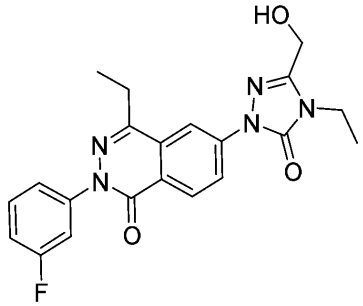
メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－４－イソプロピルフタラジン－１（２Ｈ）－オン（１７ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）の溶液に、テトラブチルアンモニウムフルオリド（０．１ｍＬ、０．１ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）溶液（１Ｍ）を添加した。混合物を２５℃で０．５時間撹拌した。混合物をH_2O（１５ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（５０ｍＬ×２回）で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し（２０ｍＬ）、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ（SiO_2、ヘプタン中、３０～７０％のＥｔＯＡｃ）によって精製し、次いで、分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８カラム、水中１０～９０％勾配ＭｅＣＮ）によって更に精製して、白色の固体として標題化合物を得た（８ｍｇ、収率：７１％）。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：$C_{22}H_{21}ClFN_5O_3$の質量計算値、４５７．１；ｍ／ｚ実測値、４５８．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ８．７４（ｂｒ ｓ，１Ｈ），８．５８（ｂｒ ｄ，Ｊ＝８．５９Ｈｚ，１Ｈ），８．３９（ｂｒ ｄ，Ｊ＝８．５９Ｈｚ，１Ｈ），７．３４－７．４５（ｍ，２Ｈ），７．２０（ｂｒ ｄ，Ｊ＝８．０８Ｈｚ，１Ｈ），４．７３（ｂｒ ｓ，２Ｈ），３．９４（ｔ，Ｊ＝６．５７Ｈｚ，２Ｈ），３．５２－３．６５（ｍ，１Ｈ），２．０６（ｂｒ ｓ，１Ｈ），１．４４（ｂｒ ｔ，Ｊ＝６．５７Ｈｚ，３Ｈ），１．３８（ｂｒ ｄ，Ｊ＝７．１４Ｈｚ，６Ｈ）ｐｐｍ。

【０４４９】

実施例２０：４－エチル－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（３－フルオロフェニル）フタラジン－１（２Ｈ）－オン。

【０４５０】

【化１１７】



【０４５１】

ステップＡ。４－ブロモ－２－プロピオニル安息香酸及び５－ブロモ－２－プロピオニル安息香酸。ＴＨＦ（１０ｍＬ）中、$CdCl_2$（３．６ｇ、２０ｍｍｏｌ）の混合物に、０℃でＥｔＭｇＢｒ（１３．３ｍＬ、４０ｍｍｏｌ）のジエチルエーテル溶液（３Ｍ）を添加した。混合物を４５℃で１時間撹拌した後、４－ブロモフタル酸無水物（３．４ｇ、１５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ溶液（５ｍＬ）を窒素下で添加した。反応混合物を４５℃で１２時間撹拌した。混合物を室温まで冷却し、濃縮した。ＨＣｌ水溶液（１Ｎ）を添加し、混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層を分離し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、２つの標題化合物の位置異性体粗混合物を黄色の油として得た（４．０ｇ）。これを更に精製することなく次のステップで使用した。

【０４５２】

ステップＢ。エチル４－ブロモ－２－プロピオニルベンゾエート及びエチル５－ブロモ－２－プロピオニルベンゾエート。４－ブロモ－２－プロピオニル安息香酸及び５－ブロモ－２－プロピオニル安息香酸（４ｇの混合物、７．７ｍｍｏｌ）の無水ＤＭＦ（１５ｍＬ）中混合物に、ヨードエタン（１．９ｍＬ、２３ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3（３．２ｇ、２３ｍｍｏｌ）を添加した。この反応混合物を室温で終夜撹拌した。混合物をシリカゲルのショートパッドで濾過し、シリカゲルをＥｔＯＡｃで洗浄した。濾液を合わせ、濃縮

した。残渣をシリカカラムクロマトグラフィ（SiO_2、勾配溶出：石油エーテル中０～３％のＥｔＯＡｃ）により精製して、２つの標題化合物の位置異性体混合物を黄色の油として得た（２．７ｇ、２ステップの収率５４％）。これを更に精製することなく次のステップで使用した。

【０４５３】

ステップＣ。６－ブロモ－４－エチルフタラジン－１（２Ｈ）－オン。エチル４－ブロモ－２－プロピオニルベンゾエート及びエチル５－ブロモ－２－プロピオニルベンゾエート（２．４ｇ、４．２ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（１５ｍＬ）中混合物に、$NH_2NH_2.H_2O$（９２４ｍｇ、１８ｍｍｏｌ、９８％）を添加した。反応混合物を室温で６時間撹拌した。固体を濾過により収集した。濾液を濃縮し、残渣を石油エーテルで粉砕した。沈殿物を収集した。収集した沈殿物を合わせ、水で洗浄し、減圧下で乾燥させて、標題化合物を白色固体として得た（３２０ｍｇ、収率２４％）。ＥＳＩ－ＭＳ：$C_{10}H_9BrN_2O$の質量計算値、２５２．０；ｍ／ｚ実測値、２５２．８［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １２．５５（ｓ，１ Ｈ），８．１１－８．１５（ｍ，２Ｈ），７．９８（ｄｄ，Ｊ＝８．３，１．７Ｈｚ，１ Ｈ），２．９２（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２ Ｈ），１．２０（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，３ Ｈ）ｐｐｍ。第２の生成物７ブロモ－４－エチルフタラジン－１（２Ｈ）－オンは、フラッシュカラムクロマトグラフィ（ヘプタン中２０～７５％のＥｔＯＡｃ）による濾液の精製から得ることができるが、特徴付けられない。

【０４５４】

ステップＤ。６－ブロモ－４－エチル－２－（３－フルオロフェニル）フタラジン－１（２Ｈ）－オン。６－ブロモ－４－エチルフタラジン－１（２Ｈ）－オン（５０ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２ｍＬ）中混合物に、３－フルオロフェニルボロン酸（４５ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）、Et_3N（３２ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）及び$Cu(OAc)_2$（２９ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物をO_2（１５Ｐｓｉ）下で、室温で１２時間撹拌した。水を添加し、混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。有機相を分離し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィ（SiO_2、勾配溶出：石油エーテル中０～５％のＥｔＯＡｃ）により精製して、標題化合物を白色固体として得た（６０ｍｇ、収率：９５％）。ＥＳＩ－ＭＳ：$C_{16}H_{12}BrFN_2O$の質量計算値、３４６．０；ｍ／ｚ実測値、３４７．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４５５】

ステップＥ。６－（３－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－エチル－２－（３－フルオロフェニル）フタラジン－１（２Ｈ）－オン。無水１，４－ジオキサン（４ｍＬ）中の６－ブロモ－４－エチル－２－（３－フルオロフェニル）フタラジン－１（２Ｈ）－オン（１２０ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）の混合物に、５－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）メチル）－４－エチル－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン（中間体２、１４１ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（１７７ｍｇ、０．５４ｍｍｏｌ）、ＣｕＩ（２９ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）、ＫＩ（３５ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）及びトランス－１，２－ジアミノシクロヘキサン（２１ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）を窒素下で添加した。反応混合物を窒素下、１１０℃で終夜加熱した。混合物を室温に冷却し、Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標）のショートパッドを通して濾過した。濾液を減圧下で蒸発させた。残渣をフラッシュクロマトグラフィ（SiO_2、勾配溶出：石油エーテル中０～１４％のＥｔＯＡｃ）により精製して、標題化合物を無色のゴムとして得た（１３０ｍｇ、収率：６６％）。ＥＳＩ－ＭＳ：$C_{37}H_{38}FN_5O_3Si$の質量計算値、６４７．３；ｍ／ｚ実測値、６４８．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４５６】

ステップＦ。４－エチル－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（３－フルオ

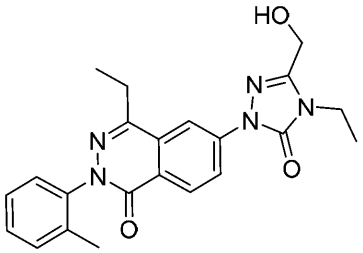
ロフェニル）フタラジン－１（２Ｈ）－オン。ＴＨＦ（２ｍＬ）中、６－（３－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－エチル－２－（３－フルオロフェニル）フタラジン－１（２Ｈ）－オン（２０ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）の溶液に、Et_3N．３ＨＦ（７４ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を６０℃で１．５時間撹拌した。混合物を室温まで冷却し、濃縮した。残渣を分取逆相ＨＰＬＣ（固定相：Ｂｏｓｔｏｎ　Ｐｒｉｍｅ　Ｃ１８、５μｍ、１５０×３０ｍｍ；移動相：水（０．０５％水酸化アンモニウム）（Ａ）－ＭｅＣＮ（Ｂ）、勾配溶出：９分間にわたって、Ａ中４５～７５％のＢ、流量：２５ｍＬ／分）により精製して、標題化合物を黄色固体として得た（９ｍｇ、収率：７１％）。ＥＳＩ－ＭＳ：$C_{21}H_{20}FN_5O_3$の質量計算値、４０９．２；ｍ／ｚ実測値、４１０．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．５１（ｓ，１Ｈ），８．３７－８．４６（ｍ，２Ｈ），７．４７－７．６０（ｍ，３Ｈ），７．１６－７．２８（ｍ，１Ｈ），５．８２（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），４．５２（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝３．９１Ｈｚ，２Ｈ），３．８０（ｑ，Ｊ＝６．８５Ｈｚ，２Ｈ），２．９８（ｑ，Ｊ＝７．４２Ｈｚ，２Ｈ），１．２８（ｑ，Ｊ＝７．４２Ｈｚ，６Ｈ）ｐｐｍ；^{19}Ｆ　ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ－１１２．７０（ｂｒ　ｓ，１　Ｆ）ｐｐｍ。

【０４５７】

実施例２１：４－エチル－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（ｏ－トリル）フタラジン－１（２Ｈ）－オン。

【０４５８】

【化１１８】



【０４５９】

ステップＡ。６－ブロモ－４－エチル－２－（ｏ－トリル）フタラジン－１（２Ｈ）－オン。６－ブロモ－４－エチルフタラジン－１（２Ｈ）－オン（５０ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２ｍＬ）中混合物に、２－メチルフェニルボロン酸（４３ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）、Et_3N（３２ｍｇ、０３２ｍｍｏｌ）及び$Cu(OAc)_2$（２９ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物をO_2（１５Ｐｓｉ）下で、室温で１２時間撹拌した。飽和NH_4Cl水溶液を添加し、混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。有機相を分離し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（石油エーテル中１７％のＥｔＯＡｃ）により精製して、標題化合物を黄色のゴムとして得た（２３ｍｇ、収率：３６％）。ＥＳＩ－ＭＳ：$C_{17}H_{15}BrN_2O$の質量計算値、３４２．０；ｍ／ｚ実測値、３４３．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４６０】

ステップＢ。６－（３－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－エチル－２－（ｏ－トリル）フタラジン－１（２Ｈ）－オン。無水１，４－ジオキサン（１．５ｍＬ）中の６－ブロモ－４－エチル－２－（ｏ－トリル）フタラジン－１（２Ｈ）－オン（２３ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）の混合物に、５－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）メチル）－４－エチル－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン（中間体２、２７ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）、Cs_2

ＣＯ$_3$（３３ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）、ＣｕＩ（５ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）、ＫＩ（７ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）及びトランス－１，２－ジアミノシクロヘキサン（４ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を窒素下、１１０℃で終夜加熱した。混合物を室温まで冷却し、シリカゲルのショートパッドで濾過し、シリカゲルをＥｔＯＡｃで洗浄した。合わせた濾液を濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（石油エーテル中２５％のＥｔＯＡｃ）により精製して、標題化合物を白色固体として得た（１５ｍｇ、収率：３５％）。ＥＳＩ－ＭＳ：Ｃ$_{38}$Ｈ$_{41}$Ｎ$_5$Ｏ$_3$Ｓｉの質量計算値、６４３．３；ｍ／ｚ実測値、６４４．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４６１】

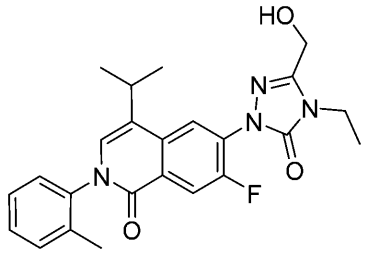
ステップＣ。４－エチル－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（ｏ－トリル）フタラジン－１（２Ｈ）－オン。ＴＨＦ（２ｍＬ）中、６－（３－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－エチル－２－（ｏ－トリル）フタラジン－１（２Ｈ）－オン（１５ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｅｔ$_3$Ｎ．３ＨＦ（４９ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を６０℃で１時間撹拌した。混合物を室温まで冷却し、濃縮した。残渣を分取逆相ＨＰＬＣ（固定相：Ｘｔｉｍａｔｅ　Ｃ１８、５μｍ、１５０×２５ｍｍ；移動相：水（０．２２５％ギ酸）（Ａ）－ＭｅＣＮ（Ｂ）、勾配溶出：７分間にわたって、Ａ中４４～７４％のＢ、流量：３０ｍＬ／分）により精製して、標題化合物を黄色固体として得た（７．３ｍｇ、収率：８９％）。ＥＳＩ－ＭＳ：Ｃ$_{22}$Ｈ$_{23}$Ｎ$_5$Ｏ$_3$の質量計算値、４０５．２；ｍ／ｚ実測値、４０６．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　８．５８（ｓ，１　Ｈ），８．４５（ｓ，２　Ｈ），７．３１－７．４２（ｍ，４　Ｈ），５．８６（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１　Ｈ），４．５６（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２　Ｈ），３．８４（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２　Ｈ），３．００（ｑ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，２　Ｈ），２．０９（ｓ，３　Ｈ），１．３０－１．３４（ｍ，３　Ｈ），１．２６－１．３０（ｍ，３　Ｈ）ｐｐｍ。

【０４６２】

実施例２２：６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（ｏ－トリル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン。

【０４６３】

【化１１９】



【０４６４】

ステップＡ。６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（ｏ－トリル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン。５－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－２－（７－フルオロ－３－ヒドロキシ－４－イソプロピル－１－オキソイソクロマン－６－イル）－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン（中間体１１、５６ｇ、１２３ｍｍｏｌ）のＡｃＯＨ（１６０ｍＬ）中混合物に、ｏ－トルイジン（１４．８ｇ、１３８ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を８０℃で１６時間加熱した。混合物を濃縮し、ＮａＨＣＯ$_3$水溶液でｐＨを７～８に調整した。混合物を酢酸エチル（１６０ｍＬ×２回）で抽出した。合わせた有機抽出物を濃縮し

た。残渣をフラッシュクロマトグラフィ（SiO_2、ＤＣＭ中０～２０％の酢酸エチル）により精製して、標題化合物を油として得た（３２．５ｇ、収率：５０％）。ＭＳ（ＥＳＩ）：$C_{31}H_{31}FN_4O_3$の質量計算値、５２６．２；ｍ／ｚ実測値、５２７．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ８．３３（ｄ，Ｊ＝１０．９Ｈｚ，１Ｈ），８．０７（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４４－７．２７（ｍ，９Ｈ），６．８４（ｓ，１Ｈ），４．６４（ｓ，２Ｈ），４．５５（ｓ，２Ｈ），３．８９（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），３．２３（ｓｐｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），２．１６（ｓ，３Ｈ），１．３９（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），１．３１（ｄｄ，Ｊ＝６．８，２．１Ｈｚ，６Ｈ）ｐｐｍ。

【０４６５】

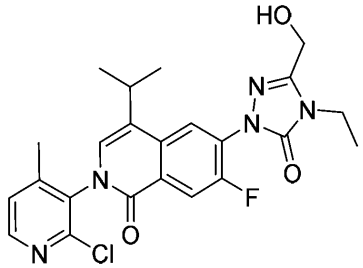
ステップＢ。６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（ｏ－トリル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン。－７８℃で、６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（ｏ－トリル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン（２６．５ｇ、５０．３ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２３０ｍＬ）中の撹拌溶液に、BCl_3（２９０ｍＬ、２９０ｍＬ）のＤＣＭ溶液（１Ｍ）を添加した。反応混合物を１５℃で０．５時間撹拌した。－７８℃～－２０℃のＭｅＯＨ（１００ｍＬ）により反応を停止させた。混合物を水とＤＣＭとの間で分画した。有機層を分離し、水層をＤＣＭ（１１０ｍＬ×２回）で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し（３０ｍＬ×２回）、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た（２７．５ｇ）。生成物をメチルエチルケトン（８２ｍＬ）及びヘプタン（２９０ｍＬ）で粉砕し、純粋な生成物（１７．５ｇ）を得た。これをエタノール及び水で再結晶化させて、標題化合物を白色固体として得た（１６ｇ、収率：７３％）。ＭＳ（ＥＳＩ）：$C_{24}H_{25}FN_4O_3$の質量計算値、４３６．２；ｍ／ｚ実測値、４３７．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ８．３３（ｄ，Ｊ＝１１．２，１ Ｈ），８．０８（ｄ，Ｊ＝６．８，１ Ｈ），７．３９－７．３３（ｍ，３ Ｈ），７．２８（ｓ，１ Ｈ），６．８５（ｓ，１ Ｈ），４．６９（ｂｒ ｓ，２ Ｈ），３．９４（ｑ，Ｊ＝７．１１Ｈｚ，２ Ｈ），３．２７（ｔｄ，Ｊ＝１３．６６，６．８２Ｈｚ，１ Ｈ），２．３２（ｂｒ ｓ，１ Ｈ），２．１７（ｓ，３ Ｈ），１．４５（ｔ，Ｊ＝７．１１Ｈｚ，３ Ｈ），１．３２（ｄｄ，Ｊ＝６．８２，１．８３Ｈｚ，６ Ｈ）ｐｐｍ。

【０４６６】

実施例２３：２－（２－クロロ－４－メチルピリジン－３－イル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン。

【０４６７】

【化１２０】



【０４６８】

ステップＡ。４－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－Ｎ－（２－クロロ－４－メチルピリジン－３－イル）－５－フルオロ－２－（１－ヒドロキシ－３－メチルブト

－１－エン－２－イル）ベンズアミド。０℃で、３－アミノ－２－クロロ－４－メチルピリジン（３１０ｍｇ、２．２ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（４．０ｍＬ）中溶液に、トリメチルアルミニウム（０．８２ｍＬ、トルエン中２Ｍ、１．６ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を５分間撹拌した後、５－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－２－（７－フルオロ－４－イソプロピル－１－オキソ－１Ｈ－イソクロメン－６－イル）－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン（中間体４、２３８ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）のＤＣＭ溶液（１．０ｍＬ）を添加した。反応混合物を室温までゆっくり加温した後、６０℃に加熱し、終夜撹拌した。ＭｅＯＨを滴下し、続いて水を滴下することにより、反応を慎重に停止させた。この有機物をＥｔＯＡｃ（３回）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物を更に精製することなく使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：$C_{30}H_{31}ClFN_5O_4$の質量計算値、５７９．２；ｍ／ｚ実測値、５８０．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４６９】

ステップＢ。６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（２－クロロ－４－メチルピリジン－３－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン。ＥｔＯＨ中の４－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１　Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－Ｎ－（２－クロロ－４－メチルピリジン－３－イル）－５－フルオロ－２－（１－ヒドロキシ－３－メチルブト－１－エン－２－イル）ベンズアミド（３１６ｍｇ、０．５４ｍｍｏｌ）の混合物を９０℃で４８時間撹拌した後、室温まで冷却し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ（SiO_2、２０～７０％　ＥｔＯＡｃ／ヘプタン）により精製して、標題化合物を得た（１５５ｍｇ、２ステップの収率５１％）。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：$C_{30}H_{29}ClFN_5O_3$の質量計算値、５６１．２；ｍ／ｚ実測値、５６２．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　：８．２８－８．３９（ｍ，２Ｈ），８．１１（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３２－７．４４（ｍ，５Ｈ），７．２９（ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１Ｈ），６．６７（ｓ，１Ｈ），４．６４（ｓ，２Ｈ），４．５６（ｓ，２Ｈ），３．８３－３．９６（ｍ，２Ｈ），３．２１－３．３８（ｍ，１Ｈ），２．２４（ｓ，３Ｈ），１．３９（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ），１．３３（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，６Ｈ）ｐｐｍ。

【０４７０】

ステップＣ。２－（２－クロロ－４－メチルピリジン－３－イル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン。－７８℃で、ＤＣＭ中、６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（２－クロロ－４－メチルピリジン－３－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン（１００ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）の溶液に、三塩化ホウ素（０．５３ｍＬ、１Ｍ　ＤＣＭ、０．５３ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を１．５時間撹拌してから、追加の三塩化ホウ素０．２５ｍＬを添加した。更に１時間撹拌した後、ＭｅＯＨを滴下し、続いて水を滴下することにより、反応を慎重に停止させた。有機物をＤＣＭで抽出し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。カラムクロマトグラフィ（SiO_2、６０～１００％　ＥｔＯＡｃ／ヘプタン）による精製により、微量不純物と共に標題化合物を得た（７２ｍｇ、収率８６％）。この不純生成物を、ＲＰＨＰＬＣ（Ｉｓｃｏ　ＡｃｕｕＰｒｅｐ、３０×１００ｍｍ　Ｃ１８、１０～７０％　ＡＣＮ／１０ｍＭ　NH_4OH水溶液）により再精製した。純粋な標題化合物を白色固体として得た（３６．５ｍｇ、収率４３％）。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：$C_{23}H_{23}ClFN_5O_3$の質量計算値、４７１．２；ｍ／ｚ実測値、４７２．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　：８．２４－８．４４（ｍ，２Ｈ），８．１１（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２９（ｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，１Ｈ），６．６７（ｓ，１Ｈ

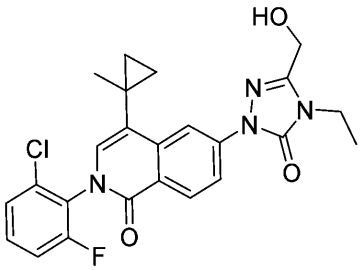
），４．７２（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），３．９５（ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），３．１９－３．３６（ｍ，１Ｈ），２．２４（ｓ，３Ｈ），２．１０（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），１．４５（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ），１．３３（ａｐｐ．　ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，６Ｈ）ｐｐｍ。

【０４７１】

実施例２４：２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－（１－メチルシクロプロピル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン。

【０４７２】

【化１２１】



【０４７３】

ステップＡ。６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－４－（１－メチルシクロプロピル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン。０℃の無水トルエン（２０ｍＬ）中のジヨードメタン（３７３ｍｇ、。１４ｍｍｏｌ）の混合物に、ジエチル亜鉛（９１８ｍｇ、１．１ｍｍｏｌ）のトルエン溶液（１５％）を添加した。混合物を窒素下０℃で１５分間加熱した後、６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－４－（１－メチルシクロプロピル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン（３８ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ）のトルエン（２０ｍＬ）中懸濁液を添加した。反応混合物を０℃で０．５時間撹拌した後、室温に加温し、２４時間撹拌した。反応混合物を、$NaHCO_3$飽和溶液（５０ｍＬ）に注いだ。水相をＤＣＭ（５０ｍＬ）及び酢酸エチル（ＥｔＯＡｃ）（５０ｍＬ）で順に抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィ（SiO_2、ヘプタン中５０～１００％酢酸エチル）によって精製し、標題生成物、及び未反応６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－４－（１－メチルシクロプロピル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オンを混合物として得た。これは更に生成することなく、次のステップに直接使用した。白色固体（約１：４比、１５ｍｇ、収率３８％）。

【０４７４】

ステップＢ。２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－（１－メチルシクロプロピル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン。６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－４－（１－メチルシクロプロピル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン、及び６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－４－（１－メチルシクロプロピル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オンの混合物（約１：４、１５ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）をトリフルオロ酢酸（３ｍＬ）に溶解し、反応混合物を密封管に移し、８０℃で１７時間加熱した後、室温まで冷却した。混合物を減圧下で濃

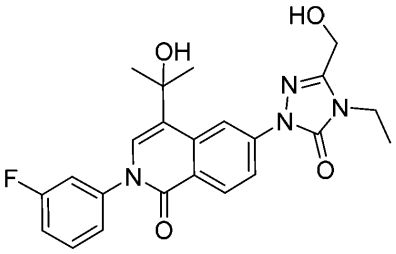
縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィ（SiO_2、ヘプタン中５０～１００％ＥｔＯＡｃ）によって精製し、次いで、分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８カラム、水中２０～８０％勾配ＭｅＣＮ）によって更に精製して、白色の固体として目的の生成物を得た（１ｍｇ、収率１１％）。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：$C_{24}H_{22}ClFN_4O_3$の質量計算値、４６８．１；ｍ／ｚ実測値、４６９．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ ８．９１（ｄ，Ｊ＝２．０８Ｈｚ，１Ｈ），８．５２（ｄ，Ｊ＝８．８０Ｈｚ，１Ｈ），８．０９（ｄｄ，Ｊ＝２．０８，８．８０Ｈｚ，１Ｈ），７．３３－７．４８（ｍ，２Ｈ），７．１７－７．２４（ｍ，１Ｈ），６．９５（ｓ，１Ｈ），４．７１（ｄ，Ｊ＝６．６１Ｈｚ，２Ｈ），３．８４－４．０２（ｍ，２Ｈ），２．４１（ｔ，Ｊ＝６．６１Ｈｚ，１Ｈ），１．４９（ｓ，３Ｈ），１．４４（ｔ，Ｊ＝７．３４Ｈｚ，３Ｈ），０．７８－０．８８（ｍ，４Ｈ）ｐｐｍ。

【０４７５】

実施例２５：６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（３－フルオロフェニル）－４－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン。

【０４７６】

【化１２２】



【０４７７】

ステップＡ。４－アセチル－６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－イソキノリン－１（２Ｈ）－オン。窒素下、０℃で、６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン（１００ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）の、ＴＨＦ／H_2O（ｖ／ｖ、４：１、５ｍＬ）溶液に、$NaIO_4$（１２１ｍｇ、０．５７ｍｍｏｌ）及び$K_2OsO_4.2H_2O$（３．５ｍｇ、０．０１ｍｍｏｌ）を添加した。得られた淡褐色懸濁液を室温で３日間撹拌した。混合物を水で希釈し、室温で３０分間撹拌した後、濾過した。固体を収集し、減圧下で乾燥させた。粗生成物を、分取逆相ＨＰＬＣ（固定相：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｇｅｍｉｎｉ－ＮＸ、５μｍ、１５０×３０ｍｍ；移動相：水（０．０５％ ＨＣｌ）（Ａ）－ＭｅＣＮ（Ｂ）、勾配溶出：８分間にわたって、Ａ中４０～７０％のＢ、流量：２５ｍＬ／分）により更に精製して、標題化合物をオフホワイトの固体として得た（２０ｍｇ、収率：２３％）。ＥＳＩ－ＭＳ：$C_{23}H_{22}N_4O_4$の質量計算値、４１８．２；ｍ／ｚ実測値、４１９．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １１．９６（ｂｒｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１ Ｈ），９．４８（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１ Ｈ），８．３１（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１ Ｈ），８．１７－８．２３（ｍ，２ Ｈ），７．３６－７．４１（ｍ，４ Ｈ），７．２９－７．３６（ｍ，１ Ｈ），４．６２（ｄ，Ｊ＝３．９Ｈｚ，４Ｈ），３．７７（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２ Ｈ），２．５４（ｓ，３Ｈ），１．２４（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３ Ｈ）ｐｐｍ。

【０４７８】

ステップＢ。６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン。０℃で、４－アセチル－６－（

３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－イソキノリン－１（２Ｈ）－オン（２０ｍｇ、０．０４３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＴＨＦ（０．２ｍＬ）中のメチルマグネシウムブロミド（２１μＬ、０．０６ｍｍｏｌ）のジエチルエーテル溶液（３Ｍ）を滴下した。得られた黄色懸濁液を０℃で３時間撹拌し、次いで室温までゆっくりと加温し、２４時間撹拌した。混合物をゆっくりと飽和NH_4Cl水溶液に注ぎ、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を分離し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィ（SiO_2、勾配溶出：ＤＣＭ中１～４％ＭｅＯＨ）により精製して、標題を白色固体として得た（１０ｍｇ、収率：５０％）。ＥＳＩ－ＭＳ：$C_{24}H_{26}N_4O_4$の質量計算値、４３４．２；ｍ／ｚ実測値、４３５．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １１．１３（ｂｒ ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１ Ｈ），９．０３（ｓ，１ Ｈ），８．３２（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１ Ｈ），８．０１（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１ Ｈ），７．２６－７．４５（ｍ，５ Ｈ），７．１０（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１ Ｈ），５．１２（ｓ，１ Ｈ），４．６１（ｓ，４ Ｈ），３．７７（ｑ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２ Ｈ），１．６０（ｓ，６ Ｈ），１．２３－１．２７（ｍ，３ Ｈ）ｐｐｍ。

【０４７９】

ステップＣ。６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（３－フルオロフェニル）－４－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン。６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン（１００ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）、Et_3N（６４μＬ、０．４６ｍｍｏｌ）、３－フルオロフェニルボロン酸（６４．４ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（３ｍＬ）中混合物に、４Å ＭＳ粉末（０．１ｇ）及び$Cu(OAc)_2$（４１．８ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物をO_2下、室温で２日間撹拌した。混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、その後、Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標）のショートパッドに通して濾過した。パッドをＥｔＯＡｃで洗浄し、合わせた濾液をH_2Oで洗浄した。有機層を分離し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィ（SiO_2、勾配溶出：ＤＣＭ中１～５％ＭｅＯＨ）により精製して、標題化合物を黄色固体として得た（４０ｍｇ、収率：２５％）。ＥＳＩ－ＭＳ：$C_{30}H_{29}FN_4O_4$の質量計算値、５２８．２；ｍ／ｚ実測値、５２９．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ９．１５（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１ Ｈ），８．６１（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，１ Ｈ），８．１１（ｄｄ，Ｊ＝８．９，１．８Ｈｚ，１ Ｈ），７．８３－８．０５（ｍ，１ Ｈ），７．４４－７．５５（ｍ，２ Ｈ），７．３６－７．４０（ｍ，５ Ｈ），７．２２－７．２６（ｍ，１ Ｈ），７．１３－７．１９（ｍ，１ Ｈ），４．６３（ｓ，２ Ｈ），４．５７（ｓ，２ Ｈ），３．８９（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２ Ｈ），１．８５（ｓ，６ Ｈ），１．３８（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）ｐｐｍ；^{19}Ｆ ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ－１１１．１７（ｓ，１ Ｆ）ｐｐｍ。

【０４８０】

ステップＤ。６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（３－フルオロフェニル）－４－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン。窒素下、－７８℃で、６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（３－フルオロフェニル）－４－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン（４０ｍｇ、０．０５７ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２ｍＬ）溶液に、BCl_3（トルエン中１Ｍ溶液、２８３μＬ、０．２８ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を－７８℃で１時間撹拌した。混合物を－７８℃で、ＭｅＯＨ（１ｍＬ）により反応を停止させ、０．５時間撹拌した。混合物をＤＣＭで希釈し、飽和$NaHCO_3$水溶液で洗浄した。有機層を分離し

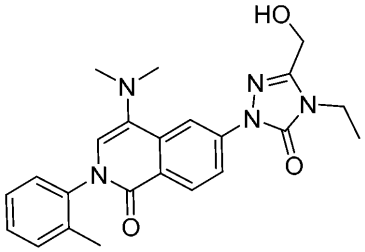
、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を分取逆相ＨＰＬＣ（固定相：Ｗａｔｅｒｓ Ｘｂｒｉｄｇｅ Ｐｒｅｐ ＯＢＤ Ｃ１８、１０μｍ、１５０×４０ｍｍ；移動相：H_2O（１０ｍＭ NH_4HCO_3）（Ａ）－ＭｅＣＮ（Ｂ）、勾配溶出：２５分間にわたって、Ａ中０～７０％のＢ、流量：２５ｍＬ／分）により精製し、標題化合物を白色固体として得た（２０ｍｇ、収率：４０％）。ＥＳＩ－ＭＳ：$C_{23}H_{23}FN_4O_4$の質量計算値、４３８．２；ｍ／ｚ実測値、４３９．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ９．０８（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１ Ｈ），８．４１（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１ Ｈ），８．１１（ｄｄ，Ｊ＝９．０，２．０Ｈｚ，１ Ｈ），７．５５－７．６４（ｍ，１ Ｈ），７．４７（ｄｔ，Ｊ＝９．９，２．２Ｈｚ，１ Ｈ），７．２９－７．３９（ｍ，３ Ｈ），５．８３（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１ Ｈ），５．２５（ｓ，１ Ｈ），４．５２（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２ Ｈ），３．８２（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２ Ｈ），１．６４（ｓ，６ Ｈ），１．２９（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３ Ｈ）ｐｐｍ。

【０４８１】

実施例２６：４－（ジメチルアミノ）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（ｏ－トリル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン。

【０４８２】

【化１２３】



【０４８３】

ステップＡ。６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－ブロモイソキノリン－１（２Ｈ）－オン。６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－イソキノリン－１（２Ｈ）－オン（２ｇ、３．９ｍｍｏｌ）のＭｅＣＮ（２０ｍＬ）中混合物に、ＮＢＳ（８４２ｍｇ、４．７ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を還流させながら１６時間加熱した。混合物を室温まで冷却し、濾過した。収集した沈殿物をＤＣＭで洗浄して、標題化合物を黄色の固体として得た（９８０ｍｇ、収率：５５％）。ＥＳＩ－ＭＳ：$C_{21}H_{19}BrN_4O_3$の質量計算値、４５４．１；ｍ／ｚ実測値、４５５．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １１．５９（ｂｒ ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ），８．４２（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１ Ｈ），８．３２（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，１ Ｈ），８．１７（ｄｄ，Ｊ＝８．９，２．１Ｈｚ，１ Ｈ），７．６１（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１ Ｈ），７．３７－７．６２（ｍ，５ Ｈ），４．６４（ｓ，２ Ｈ），４．６２（ｓ，２ Ｈ），３．７８（ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２ Ｈ），１．２５（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３ Ｈ）ｐｐｍ。

【０４８４】

ステップＢ。６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－（ジメチルアミノ）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン。６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－ブロモイソキノリン－１（２Ｈ）－オン（９３０ｍｇ、２ｍｍｏｌ）を入れたフラスコに、ジメチルアミン（４０％水溶液、５ｍＬ）を添加した。反応混合物を３０ｍＬオートクレーブ内で１１０℃で４日間加熱した。混合物を室温まで冷却し、ＤＣＭ及び水で希

釈した。有機層を分離し、水性層をＤＣＭで抽出した。合わせた有機抽出物をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカカラムクロマトグラフィ（SiO_2、勾配溶出：ＤＣＭ中０～１％のＭｅＯＨ）により精製して、標題化合物を黄色固体として得た（１６１ｍｇ、収率：１８％）。ＥＳＩ－ＭＳ：$C_{23}H_{25}N_5O_3$の質量計算値、４１９．２；ｍ／ｚ実測値、４２０．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４８５】

ステップＣ。６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－（ジメチルアミノ）－２－（ｏ－トリル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン。６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－（ジメチルアミノ）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン（１６０ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）、Et_3N（７２ｍｇ、０．７１ｍｍｏｌ）、２－メチルフェニルボロン酸（９７ｍｇ、０．７１ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（９ｍＬ）中混合物に、４Å ＭＳ粉末（３００ｍｇ）及び$Cu(OAc)_2$（６４ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物をO_2下、３０℃で２日間撹拌した。次いでH_2Oを添加し、混合物をＤＣＭで抽出した。有機層を分離し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィ（SiO_2、勾配溶出：石油エーテル中０～１００％のＥｔＯＡｃ）により精製して、標題化合物を黄色固体として得た（３１ｍｇ、収率：１４％）。ＥＳＩ－ＭＳ：$C_{30}H_{31}N_5O_3$の質量計算値、５０９．２；ｍ／ｚ実測値、５１０．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ８．６８（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１ Ｈ），８．５５（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１ Ｈ），８．１６（ｄｄ，Ｊ＝８．８，２．２Ｈｚ，１ Ｈ），７．３３－７．４３（ｍ，９ Ｈ），６．６８（ｓ，１ Ｈ），４．６４（ｓ，２ Ｈ），４．５７（ｓ，２ Ｈ），３．８９（ｑ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ），２．７８（ｓ，６ Ｈ），２．２０（ｓ，３ Ｈ），１．３６－１．４１（ｍ，３Ｈ）ｐｐｍ。

【０４８６】

ステップＤ。４－（ジメチルアミノ）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（ｏ－トリル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン。窒素下、－７８℃で、６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－（ジメチルアミノ）－２－（ｏ－トリル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン（３１ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２ｍＬ）中溶液に、BCl_3（トルエン中１Ｍ溶液、２５４μＬ、０．２５ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を－７８℃で１時間撹拌した。次いで－７８℃でＭｅＯＨ（１ｍＬ）により反応を停止させ、混合物を－７８℃で０．５時間撹拌した。次いで飽和$NaHCO_3$水溶液を添加し、混合物をＤＣＭで抽出した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を分取逆相ＨＰＬＣ（固定相：Ｗａｔｅｒｓ Ｘｂｒｉｄｇｅ Ｐｒｅｐ ＯＢＤ Ｃ１８、１０μｍ、１５０×４０ｍｍ；移動相：H_2O（１０ｍＭ NH_4HCO_3）（Ａ）－ＭｅＣＮ（Ｂ）、勾配溶出：３０分間にわたって、Ａ中０－６０％のＢ、流量：２５ｍＬ／分）により精製し、標題化合物を白色固体として得た（１３ｍｇ、収率：５３％）。ＥＳＩ－ＭＳ：$C_{23}H_{25}N_5O_3$の質量計算値、４１９．２；ｍ／ｚ実測値、４２０．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ８．５４（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１ Ｈ），８．３５（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１ Ｈ），８．１５（ｄｄ，Ｊ＝９．０，２．１Ｈｚ，１ Ｈ），７．２９－７．４４（ｍ，４ Ｈ），６．９３（ｓ，１Ｈ），５．８３（ｂｒ ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１ Ｈ），４．５４（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２ Ｈ），３．８２（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２ Ｈ），３．３１（ｓ，６ Ｈ），２．６９（ｓ，３ Ｈ），１．３０（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３ Ｈ）ｐｐｍ。

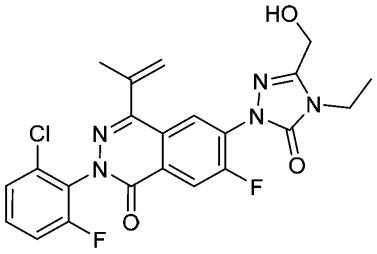
【０４８７】

実施例２７：２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール

－１－イル）－７－フルオロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）フタラジン－１（２Ｈ）－オン。

【０４８８】

【化１２４】



【０４８９】

ステップＡ。２－（（２－クロロ－６－フルオロフェニル）アミノ）－５，６－ジフルオロイソインドリン－１，３－ジオン。４，５－ジフルオロフタル酸無水物（１．８３ｇ、９．９４ｍｍｏｌ）及び（２－クロロ－６－フルオロフェニル）ヒドラジン塩酸塩（２．４０ｇ、１２．２ｍｍｏｌ）のＡｃＯＨ（４５ｍＬ）中の反応混合物を、１２５℃で１．５時間加熱し、次いで約１５ｍＬに濃縮した。透明な混合物を５０ｍＬの水に注いだ。形成されたオフホワイト固体を濾過し、次いで、ＮａＨＣＯ$_3$水溶液中で撹拌し、再度濾過し、水で洗浄し、終夜減圧下で乾燥させて、標題化合物を得た（２．９３ｇ、９０％）。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：Ｃ$_{14}$Ｈ$_6$ＣｌＦ$_3$Ｎ$_2$Ｏ$_2$の質量計算値、３２６．０；ｍ／ｚ実測値、３２７．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　７．７３（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），７．２０－７．１３（ｍ，１Ｈ），６．９７－６．９０（ｍ，２Ｈ），６．４８（ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，１Ｈ）ｐｐｍ。

【０４９０】

ステップＢ。２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６，７－ジフルオロ－２，３－ジヒドロフタラジン－１，４－ジオン。２－（（２－クロロ－６－フルオロフェニル）アミノ）－５，６－ジフルオロイソインドリン－１，３－ジオン（１．５１ｇ、４．６２ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（２８ｍＬ）中懸濁液に、ＥｔＯＮａのＥｔＯＨ溶液（２１％、２．６ｍＬ、６．９６ｍｍｏｌ）を添加した。室温で１．５時間撹拌した後、数滴の水を添加し、続いて３．８ｍＬの２Ｎ　ＨＣｌを添加して、ｐＨを約４に調整した。減圧下で溶媒を除去した後、ＤＣＭ及び水を残渣に添加した。白色固体を濾過した後、濾液を分離し、水層をＤＣＭで抽出した。合わせた有機層をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を固体搭載フラッシュカラムクロマトグラフィ（ＳｉＯ$_2$、ヘプタン中０～６０％のＥｔＯＡｃ）によって精製して、白色の結晶性固体として標題化合物を得た（２５０ｍｇ、１７％）。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：Ｃ$_{14}$Ｈ$_6$ＣｌＦ$_3$Ｎ$_2$Ｏ$_2$の質量計算値、３２６．０；ｍ／ｚ実測値、３２７．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　９．２６（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．２３（ｄｄ，Ｊ＝７．６，９．５Ｈｚ，１Ｈ），７．６８（ｄｄ，Ｊ＝７．３，９．３Ｈｚ，１Ｈ），７．４７（ｄｔ，Ｊ＝５．９，８．３Ｈｚ，１Ｈ），７．４３－７．３５（ｍ，１Ｈ），７．２３（ｄｔ，Ｊ＝１．５，８．６Ｈｚ，１Ｈ）ｐｐｍ。

【０４９１】

ステップＣ。３－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６，７－ジフルオロ－４－オキソ－３，４－ジヒドロフタラジン－１－イル　トリフルオロメタンスルホネート。４℃で、２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６，７－ジフルオロ－２，３－ジヒドロフタラジン－１，４－ジオン（３７７ｍｇ、１．１５ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（３５ｍＬ）中の混合物に、Ｔｆ$_2$Ｏ（０．３０ｍＬ、１．８３ｍｍｏｌ）を添加し、続いてＥｔ$_3$Ｎ（０．４２ｍＬ、３．０３ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温にて１７．５時間にわたって撹拌し、その後、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィ（ＳｉＯ$_2$、ヘプタン中０～５０％ＥｔＯＡｃ）によって精製して、粘稠な黄色の油として標題

化合物を得た（４６０ｍｇ、８７％）。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：$C_{15}H_5ClF_6N_2O_4$の質量計算値、４５８．０；ｍ／ｚ実測値、４５９．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ８．３２（ｄｄ，Ｊ＝７．３，９．３Ｈｚ，１Ｈ），７．７２（ｄｄ，Ｊ＝６．８，９．３Ｈｚ，１Ｈ），７．４７（ｄｔ，Ｊ＝５．９，８．３Ｈｚ，１Ｈ），７．４２－７．３６（ｍ，１Ｈ），７．２２（ｄｔ，Ｊ＝１．０，８．６Ｈｚ，１Ｈ）ｐｐｍ。

【０４９２】

ステップＤ。２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６，７－ジフルオロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）フタラジン－１（２Ｈ）－オン。ジオキサン（３ｍＬ）中の、３－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６，７－ジフルオロ－４－オキソ－３，４－ジヒドロフタラジン－１－イル トリフルオロメタンスルホネート（１４１ｍｇ、０．３１０ｍｍｏｌ）、イソプロペニルボロン酸ピナコールエステル（７８ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ｉｉ）ジクロリド（２５ｍｇ、０．０３６ｍｍｏｌ）の混合物に、K_2CO_3の水溶液（２Ｍ、０．３０ｍＬ、０．６０ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物をアルゴンで約５分間パージし、次いで８５℃で３時間加熱した。混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃと水とに分液した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィ（SiO_2、ヘプタン中０～５０％ＥｔＯＡｃ）によって精製して、オフホワイトの固体として標題化合物を得た（１０１ｍｇ、９４％）。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：$C_{17}H_{10}ClF_3N_2O$の質量計算値、３５０．０；ｍ／ｚ実測値、３５１．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ８．３２（ｄｄ，Ｊ＝７．６，１０．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｄｄ，Ｊ＝７．３，１０．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４７－７．３２（ｍ，２Ｈ），７．２４－７．１３（ｍ，１Ｈ），５．６７－５．５８（ｍ，１Ｈ），５．３４（ｔ，Ｊ＝１．０Ｈｚ，１Ｈ），２．１９（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ。

【０４９３】

ステップＥ。６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－７－フルオロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）フタラジン－１（２Ｈ）－オン、及び７－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６－フルオロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）フタラジン－１（２Ｈ）－オン。ＤＭＦ（２ｍＬ）中、２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６，７－ジフルオロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）フタラジン－１（２Ｈ）－オン（５６ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）、５－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン（５１ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3（４５ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）の反応混合物を、８５℃で４時間加熱し、次いで室温まで冷却し、濃縮した。粗残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィ（SiO_2、ヘプタン中０～５０％ＥｔＯＡｃ）によって精製して、２つの標題化合物を得た（それぞれ、５８ｍｇ、６４％及び１９ｍｇ、２１％）。

【０４９４】

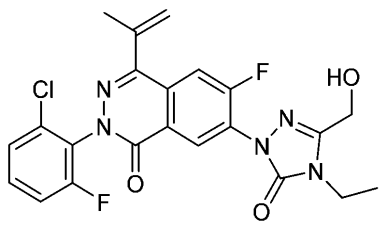
６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－７－フルオロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）フタラジン－１（２Ｈ）－オン：ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：$C_{29}H_{24}ClF_2N_5O_3$の質量計算値、５６３．２；ｍ／ｚ実測値、５６４．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ８．３４（ｓ，１Ｈ），８．３２（ｄ，Ｊ＝３．９Ｈｚ，１Ｈ），７．４４－７．３１（ｍ，７Ｈ），７．２３－７．１６（ｍ，１Ｈ），５．６７－５．６０（ｍ，１Ｈ），５．４１（ｔ，Ｊ＝１．０Ｈｚ，１Ｈ），４．６３（ｓ，２Ｈ），４．５４（ｓ，２Ｈ），３．８８（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．２１（ｔ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，３Ｈ），１．３８（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ）ｐｐｍ。

【０４９５】
７－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６－フルオロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）フタラジン－１（２Ｈ）－オン：ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：$C_{29}H_{24}ClF_2N_5O_3$の質量計算値、５６３．２；ｍ／ｚ実測値、５６４．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ　ＣＤＣｌ$_3$）δ　８．７２（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４６－７．２９（ｍ，７Ｈ），７．２３－７．１２（ｍ，１Ｈ），５．６７－５．６０（ｍ，１Ｈ），５．３７（ｔ，Ｊ＝１．０Ｈｚ，１Ｈ），４．６２（ｓ，２Ｈ），４．５２（ｓ，２Ｈ），３．８７（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．２０（ｓ，３Ｈ），１．３７（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）ｐｐｍ。

【０４９６】
ステップＦ。２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）フタラジン－１（２Ｈ）－オン。６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－７－フルオロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）フタラジン－１（２Ｈ）－オン及び７－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６－フルオロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）フタラジン－１（２Ｈ）－オン（４０ｍｇ，０．０７１ｍｍｏｌ）のＴＦＡ（０．３ｍＬ）中溶液を、７０℃で８時間加熱し、次いで室温まで冷却し、濃縮した。０．５ｍＬのＭｅＯＨ及び０．５ｍＬのＴＨＦ中の残渣を、０．１５ｍＬの３Ｍ　ＮａＯＨで１．５時間処理した。濃縮後、残渣をＲＰ－ＨＰＬＣ（Ｇｅｍｉｎｉ　Ｃ１８　１１０Ａ、５ｕＭ　１００×３０ｍｍ、１０ｍＭ　NH_4OHを含む水中、２０～１００％のCH_3CN、６０ｍＬ／分）により精製し、２つの生成物のうちの１つを標題化合物として得た（１５ｍｇ、４５％）。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：$C_{22}H_{18}ClF_2N_5O_3$の質量計算値、４７３．１；ｍ／ｚ実測値、４７４．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　８．３９－８．２７（ｍ，２Ｈ），７．５０－７．２８（ｍ，２Ｈ），７．２０（ｔ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），５．７０－５．５６（ｍ，１Ｈ），５．４０（ｓ，１Ｈ），４．６７（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），３．９３（ｑ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ），２．７１－２．５５（ｍ，１Ｈ），２．２０（ｓ，３Ｈ），１．４２（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ）ｐｐｍ。

【０４９７】
実施例２８：２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－７－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－６－フルオロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）フタラジン－１（２Ｈ）－オン。

【０４９８】
【化１２５】



【０４９９】
２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメ

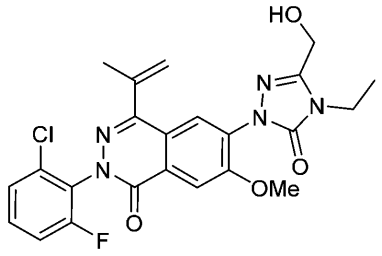
チル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）フタラジン－１（２Ｈ）－オン（実施例２７、ステップＦ）の調製において、標題化合物を第２の生成物として得た（３ｍｇ）。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：$C_{22}H_{18}ClF_2N_5O_3$の質量計算値、４７３．１；ｍ／ｚ実測値、４７４．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　８．６９（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４６－７．２８（ｍ，２Ｈ），７．２５－７．１３（ｍ，１Ｈ），５．６８－５．５５（ｍ，１Ｈ），５．３７（ｓ，１Ｈ），４．６７（ｓ，２Ｈ），３．９１（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．３７（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），２．２０（ｓ，３Ｈ），１．４２（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ）ｐｐｍ。

【０５００】

実施例２９：２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－メトキシ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）フタラジン－１（２Ｈ）－オン。

【０５０１】

【化１２６】



【０５０２】

ステップＡ：２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）フタラジン－１（２Ｈ）－オン、及び（１－（２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－７－フルオロ－１－オキソ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）－１，２－ジヒドロフタラジン－６－イル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）メチル２，２，２－トリフルオロアセテート。ＴＦＡ（０．３ｍＬ）中の、６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－７－フルオロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）フタラジン－１（２Ｈ）－オン（２５ｍｇ、０．０４４ｍｍｏｌ）の溶液を、７０℃で８時間加熱し、次いで室温まで冷却し、濃縮して粗標題化合物を得た。これを更に精製することなく次のステップにそのまま使用した。

【０５０３】

ステップＢ：２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－メトキシ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）フタラジン－１（２Ｈ）－オン。２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）フタラジン－１（２Ｈ）－オン、及び（１－（２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－７－フルオロ－１－オキソ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）－１，２－ジヒドロフタラジン－６－イル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）メチル２，２，２－トリフルオロアセテート（ステップＡから得られた粗生成

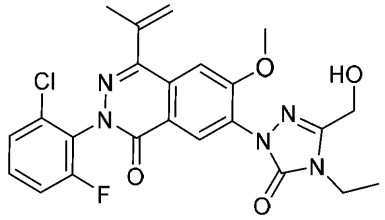
物）の、０．５ｍＬのＭｅＯＨ及び０．５ｍＬのＴＨＦ中の溶液を、０．１０ｍＬの３ＭＮａＯＨで１．５時間処理した。濃縮後、残渣をＲＰ－ＨＰＬＣ（Ｇｅｍｉｎｉ　Ｃ１８　１１０Ａ、５ｕＭ　１００×３０ｍｍ、１０ｍＭ　NH_4OHを含む水中、２０～１００％のCH_3CN、６０ｍＬ／分）により精製し、標題化合物を得た（６．７ｍｇ、３１％）。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：$C_{23}H_{21}ClFN_5O_4$の質量計算値、４８５．１；ｍ／ｚ実測値、４８６．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　８．０５（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，２Ｈ），７．４５－７．３３（ｍ，２Ｈ），７．２５－７．１４（ｍ，１Ｈ），５．５８（ｓ，１Ｈ），５．３７（ｓ，１Ｈ），４．６７（ｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，２Ｈ），４．０４（ｓ，３Ｈ），３．９２（ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），２．３２（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），２．１９（ｓ，３Ｈ），１．４３（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）ｐｐｍ。

【０５０４】

実施例３０：２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－７－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－６－メトキシ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）フタラジン－１（２Ｈ）－オン。

【０５０５】

【化１２７】



【０５０６】

ステップＡ：２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－７－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－６－フルオロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）フタラジン－１（２Ｈ）－オン、及び（１－（３－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－７－フルオロ－４－オキソ－１－（プロパ－１－エン－２－イル）－３，４－ジヒドロフタラジン－６－イル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）メチル２，２，２－トリフルオロアセテート。ＴＦＡ（０．３ｍＬ）中の、７－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６－フルオロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）フタラジン－１（２Ｈ）－オン（１２ｍｇ、０．０２１ｍｍｏｌ）の溶液を、７０℃で８時間加熱し、室温まで冷却し、濃縮して粗標題化合物を得た。これを更に精製することなく次のステップにそのまま使用した。

【０５０７】

ステップＢ：２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－７－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－６－メトキシ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）フタラジン－１（２Ｈ）－オン。２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－７－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－６－フルオロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）フタラジン－１（２Ｈ）－オン、及び（１－（３－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－７－フルオロ－４－オキソ－１－（プロパ－１－エン－２－イル）－３，４－ジヒドロフタラジン－６－イル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）メチル２，２，２－トリフルオロアセテート（ステップＡから得られた粗生成

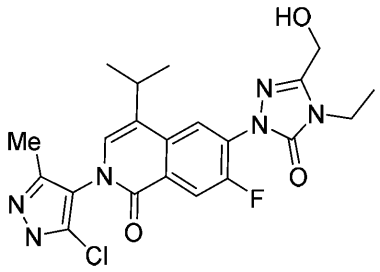
物）の、０．５ｍＬのＭｅＯＨ及び０．５ｍＬのＴＨＦ中の溶液を、０．１０ｍＬの３ＭＮａＯＨで１．５時間処理した。濃縮後、残渣をＲＰ－ＨＰＬＣ（Ｇｅｍｉｎｉ　Ｃ１８　１１０Ａ、５ｕＭ　１００×３０ｍｍ、１０ｍＭ　NH_4OHを含む水中、２０～１００％のCH_3CN、６０ｍＬ／分）により精製し、標題化合物を得た（３ｍｇ、２９％）。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：$C_{23}H_{21}ClFN_5O_4$の質量計算値、４８５．１；ｍ／ｚ実測値、４８６．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^1H　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　８．５１（ｓ，１Ｈ），７．４３（ｓ，１Ｈ），７．４２－７．３２（ｍ，２Ｈ），７．２４－７．１２（ｍ，１Ｈ），５．６４－５．６０（ｍ，１Ｈ），５．３９（ｓ，１Ｈ），４．６６（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），４．００（ｓ，３Ｈ），３．９０（ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），２．２２（ｓ，３Ｈ），２．１８（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），１．４６－１．３８（ｍ，３Ｈ）ｐｐｍ。

【０５０８】

実施例３１：２－（５－クロロ－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン。

【０５０９】

【化１２８】



【０５１０】

ステップＡ。６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（５－クロロ－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン。０℃、N_2雰囲気下で、５－クロロ－３－メチル－４－アミノ－１Ｈ－ピラゾール（２６０ｍｇ、２．０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（３．０ｍＬ）溶液に、ＡｌMe_3（０．７４ｍＬ、トルエン中２Ｍ、１．５ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を５分間撹拌した後、５－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－２－（７－フルオロ－４－イソプロピル－１－オキソ－１Ｈ－イソクロメン－６－イル）－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン（中間体４、２１６ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１．５ｍＬ）溶液を添加した。反応物を室温までゆっくり加温した後、６０℃で終夜加熱した。反応物を０℃に冷却した後、ＭｅＯＨを滴下し、続いて水を滴下することにより、反応を慎重に停止させた。この有機物をＤＣＭで抽出した（２回）。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗混合物をＡｃＯＨ（１．０ｍＬ）に溶解し、９０℃で２４時間加熱した。次いで混合物を室温に冷却し、K_2CO_3で中和した。有機物をＥｔＯＡｃで抽出し（３回）、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物の油をフラッシュカラムクロマトグラフィ（SiO_2、５０～７０％　ＥｔＯＡｃ／ヘプタン）により精製して、標題化合物を無色の油として得た（１８３ｍｇ、２ステップの収率６７％）。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：$C_{28}H_{28}ClFN_6O_3$の質量計算値、５５０．２；ｍ／ｚ実測値、５５１．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５１１】

ステップＢ。２－（５－クロロ－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２

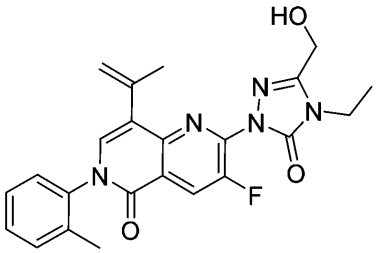
，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン。－７８℃で、６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（５－クロロ－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン（１８０ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（３．３ｍＬ）溶液に、BCl_3（０．９８ｍＬ、ＤＣＭ中１Ｍ、０．９８ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を２時間撹拌した後、ＭｅＯＨを滴下し、続いて水を滴下することにより、反応を停止させた。混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、分液漏斗に移した。有機物をＥｔＯＡｃで抽出した（２回）。合わせた有機層を飽和$NaHCO_3$水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物の油をシリカ上に吸着させ、カラムクロマトグラフィ（SiO_2、６０～８０％　ＥｔＯＡｃ／ヘプタン）により精製して、微量の不純物を有する標題化合物を無色の油として得た（１４７ｍｇ）。この物質をＲＰ　ＨＰＬＣ（Ｉｓｃｏ　Ａｃｕｕｐｒｅｐ、３０～１００ｍｍ　Ｇｅｍｉｎｉ　Ｃ１８，２０～４０％ＡＣＮ／１０ｍＭ　NH_4OH水溶液）で再精製し、続いて追加のカラムクロマトグラフィ（SiO_2、６０～８０％　ＥｔＯＡｃ／ヘプタン）により精製し、標題化合物を白色固体として得た（１７ｍｇ、収率１１％）。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：$C_{21}H_{22}ClFN_6O_3$の質量計算値、４６０．１；ｍ／ｚ実測値、４６１．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　９．８１－９．９９（ｍ，１Ｈ），８．３２（ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，１Ｈ），８．０８（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８３（ｓ，１Ｈ），４．７１（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），３．９４（ｑ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ），３．２５（ｍ，１Ｈ），２．２８（ｓ，３Ｈ），２．０３－２．１６（ｍ，１Ｈ），１．４５（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ），１．３３（ｍ，６Ｈ）ｐｐｍ。

【０５１２】

実施例３２：２－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－８－（プロパ－１－エン－２－イル）－６－（ｏ－トリル）－１，６－ナフチリジン－５（６Ｈ）－オン。

【０５１３】

【化１２９】



【０５１４】

ステップＡ。メチル６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－クロロ－５－フルオロニコチネート。メチル２，６－ジクロロ－５－フルオロニコチネート（７．４８ｇ、３３．４ｍｍｏｌ）、５－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン（７．９４５ｇ、３４．１ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（６．９２ｇ、５０．１ｍｍｏｌ）のＤＭＳＯ（１６０ｍＬ）溶液を、８０℃で１時間撹拌した。混合物をＥｔＯＡｃ及び水で希釈し、分液漏斗に移した。有機物をＥｔＯＡｃで抽出した（２回）。合わせた有機相をブラインで洗浄し（３回）、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィ（SiO_2、ヘプタン中２０～５０％酢酸エチル）によって精製して、標題化合物を白色の固体として得た（２６．６ｇ、収率９０％）。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：$C_{19}H_{18}ClFN_4O_4$の質量計算値、４２０．１；ｍ／ｚ実測値、４２１．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　８．１５（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２８－

７．５０（ｍ，５Ｈ），４．６０（ｓ，２Ｈ），４．５４（ｓ，２Ｈ），３．９９（ｓ，３Ｈ），３．８５（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．３４（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ）ｐｐｍ。

【０５１５】

ステップＢ。メチル６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－５－フルオロ－２－（（トリメチルシリル）エチニル）ニコチネート。メチル６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－クロロ－５－フルオロニコチネート（１．８ｇ、４．２ｍｍｏｌ）、トリメチルシリルアセチレン（２．９４ｍＬ、０．７０９ｇ／ｍＬ、２１．２ｍｍｏｌ）、$PdCl_2(PPh_3)_2$（２９８ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ）、ＣｕＩ（１２１ｍｇ、０．６４ｍｍｏｌ）、ＴＥＡ（１．１８ｍＬ、０．７２８ｇ／ｍＬ、８．５ｍｍｏｌ）及びＭｅＣＮ（４ｍＬ）を、マイクロ波バイアルに入れた。この混合物を１００℃で２時間撹拌した後、室温まで冷却した。混合物をＣｅｌｉｔｅ（登録商標）で濾過した後、フラッシュカラムクロマトグラフィ（SiO_2、１０～６０％　ＥｔＯＡｃ／ヘプタン）により精製して、標題化合物を粘着性の暗色の油として得た（１．６５ｇ、収率８０％）。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：$C_{24}H_{27}FN_4O_4Si$の質量計算値、４８２．２；ｍ／ｚ実測値、４８３．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ８．１４（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），７．２９－７．５０（ｍ，５Ｈ），４．６０（ｓ，２Ｈ），４．５４（ｓ，２Ｈ），３．９７（ｓ，３Ｈ），３．８４（ｑ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ），１．３２（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ），０．２７（ｓ，９Ｈ）ｐｐｍ。

【０５１６】

ステップＣ。メチル６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－エチニル－５－フルオロニコチネート。メチル６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－５－フルオロ－２－（（トリメチルシリル）エチニル）ニコチネート（６．６ｇ、１３．７ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１１０ｍＬ）溶液に、ＴＢＡＦ（１５．０ｍＬ、ＴＨＦ中１Ｍ、１５．０ｍｍｏｌ）を添加した。この反応物を室温で０．５時間撹拌し、水及びＥｔＯＡｃで希釈した。有機物をＥｔＯＡｃで抽出し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィ（SiO_2，２０～６０％　ＥｔＯＡｃヘプタン）による精製により、標題化合物を褐色固体として得た（５．６ｇ，定量収率）。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：$C_{21}H_{19}FN_4O_4$の質量計算値、４１０．１；ｍ／ｚ実測値、４１１．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５１７】

ステップＤ。２－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－５Ｈ－ピラノ［４，３－ｂ］ピリジン－５－オン。撹拌棒を入れたバイアルに、メチル６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－エチニル－５－フルオロニコチネート（１．５８ｇ、３．８５ｍｍｏｌ）及び$AuCl_3$（１１７ｍｇ、０．３９ｍｍｏｌ）を入れた。バイアルを排気し、窒素を充填した後、水（１３９μＬ、７．７１ｍｍｏｌ）及びＭｅＣＮ（４０ｍＬ）を添加した。混合物を５０℃で１．５時間加熱し、次いでＣｅｌｉｔｅ（登録商標）のパッドで濾過し、濃縮した。粗残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィ（SiO_2、４０～７０％　ＥｔＯＡｃ／ヘプタン）によって精製して、標題化合物を粘稠な油として得た（１．２ｇ、収率７８％）。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：$C_{20}H_{17}FN_4O_4$の質量計算値、３９６．１；ｍ／ｚ実測値、３９７．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５１８】

ステップＥ。２－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－６－（

ｏ－トリル）－１，６－ナフチリジン－５（６Ｈ）－オン。０℃のｏ－トルイジン（１．２ｍＬ、１．００８ｇ／ｍＬ、１１．１ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２７．０ｍＬ）溶液に、ＡｌＭｅ$_3$（４．２ｍＬ、トルエン中２Ｍ、８．３ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を５分間撹拌した後、ＤＣＭ（５．０ｍＬ）溶液中の２－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－５Ｈ－ピラノ［４，３－ｂ］ピリジン－５－オン（１．１ｇ、２．８ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温に加温し、終夜撹拌した。ＭｅＯＨを滴下して反応を慎重に停止させ、次に水及びＤＣＭで希釈し、分液漏斗に移した。希釈ＨＣｌ（０．５Ｎ）を添加した。有機物をＤＣＭで抽出し（３回）、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣をＡｃＯＨ（６．０ｍＬ）に溶解し、９０℃で３時間撹拌した後、室温に冷却し、ＥｔＯＡｃ及び水で希釈した。混合物をK_2CO_3で中和した後、有機相をＥｔＯＡｃで抽出した（２回）。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィ（SiO_2、３０～７０％　ＥｔＯＡｃ／ヘプタン）によって精製して、標題化合物を得た（７１０ｍｇ、収率５３％）。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：$C_{27}H_{24}FN_5O_3$の質量計算値、４８５．２；ｍ／ｚ実測値、４８６．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５１９】

ステップＦ。２－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－８－ブロモ－３－フルオロ－６－（ｏ－トリル）－１，６－ナフチリジン－５（６Ｈ）－オン。２－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－６－（ｏ－トリル）－１，６－ナフチリジン－５（６Ｈ）－オン（１１１ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）及びＮＢＳ（４９ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１．７ｍＬ）溶液を、室温で３時間撹拌した。混合物を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィ（SiO_2、２０～４０％　ＥｔＯＡｃ／ヘプタン）により精製して、標記化合物を白色固体として得た（１０７ｍｇ、収率８３％）。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：$C_{27}H_{23}BrFN_5O_3$の質量計算値、５６３．１；ｍ／ｚ実測値、５６４．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５２０】

ステップＧ。２－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－８－（プロパ－１－エン－２－イル）－６－（ｏ－トリル）－１，６－ナフチリジン－５（６Ｈ）－オン。２－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－８－ブロモ－３－フルオロ－６－（ｏ－トリル）－１，６－ナフチリジン－５（６Ｈ）－オン（１０５ｍｇ、０．１８６ｍｍｏｌ）、イソプロペニルボロン酸ピナコールエステル（１０５μＬ、０．８９４ｇ／ｍＬ、０．５６ｍｍｏｌ）、$PdCl_2(PPh_3)_2$（１３ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（１２１ｍｇ、０．３７ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（３．７ｍＬ）及び水（１．９ｍＬ）溶液を、１００℃で３時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、ＥｔＯＡｃ及び水で希釈した。有機物をＥｔＯＡｃで抽出し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィ（SiO_2、２０～４０％　ＥｔＯＡｃ／ヘプタン）によって精製して、標題化合物を黄色の油として得た（９１ｍｇ、収率９３％）。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：$C_{30}H_{28}FN_5O_3$の質量計算値、５２５．２；ｍ／ｚ実測値、５２６．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５２１】

ステップＨ。２－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－８－（プロパ－１－エン－２－イル）－６－（ｏ－トリル）－１，６－ナフチリジン－５（６Ｈ）－オン。－７８℃で、２－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－８－（

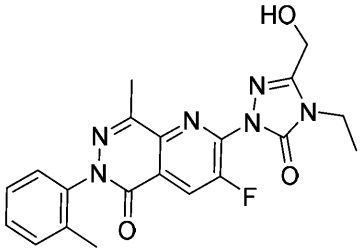
プロパ－１－エン－２－イル）－６－（ｏ－トリル）－１，６－ナフチリジン－５（６Ｈ）－オン（９０ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１．０ｍＬ）溶液に、BCl_3（０．５１ｍＬ、ＤＣＭ中１Ｍ、０．５１ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を１時間撹拌した後、ＭｅＯＨ及び水により反応を停止させた。有機物をＤＣＭで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。カラムクロマトグラフィ（SiO_2，５０～８０％　ＥｔＯＡｃ／ヘプタン）による精製により、標題化合物を淡黄色の固体として得た（４１ｍｇ、収率　５５％）。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：$C_{23}H_{22}FN_5O_3$の質量計算値、４３５．２；ｍ／ｚ実測値、４３６．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ　８．５６（ｄ，Ｊ＝９．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２８－７．４４（ｍ，５Ｈ），５．４０（ｓ，１Ｈ），５．２２（ｓ，１Ｈ），４．７０（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），３．９２（ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），２．３３（ｓ，３Ｈ），２．１９（ｓ，３Ｈ），１．４３（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）ｐｐｍ。

【０５２２】

実施例３３：２－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－８－メチル－６－（ｏ－トリル）ピリド［２，３－ｄ］ピリダジン－５（６Ｈ）－オン。

【０５２３】

【化１３０】



【０５２４】

ステップＡ。イソプロピル２－アセチル－６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－５－フルオロニコチネート。イソプロピル６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－クロロ－５－フルオロニコチネート（中間体１０、５６４ｍｇ、１．２６ｍｍｏｌ）、$PdCl_2(PPh_3)_2$（８８ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）、トリブチル（１－エトキシビニル）スズ（０．６４ｍＬ、１．０６９ｇ／ｍＬ、１．９ｍｍｏｌ）及びトルエン（５．６ｍＬ）を、マイクロ波バイアルに入れた。混合物をアルゴンでスパージし、次いで封止し、１００℃で１．５時間加熱した。混合物をＥｔＯＡｃ及び水で希釈した。有機物をＥｔＯＡｃで抽出し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣をアセトン（２ｍＬ）及びＨＣｌ（３Ｎ、２ｍＬ）に溶解し、２時間激しく撹拌した。混合物をK_2CO_3で中和し、次いで水とＥｔＯＡｃで希釈した。有機物をＥｔＯＡｃで抽出した（２回）。有機層を飽和$aHCO_3$水溶液、続いてブラインで洗浄した。有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィ（SiO_2，３０～５０％　ＥｔＯＡｃ／ヘプタン）による精製により、標題化合物を淡黄色の油として得た（６１４ｍｇ、収率９９％）。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：$C_{23}H_{25}FN_4O_5$の質量計算値、４５６．２；ｍ／ｚ実測値、４５７．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ　７．８９（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２９－７．４７（ｍ，５Ｈ），５．２７（ｓｐｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），４．６２（ｓ，２Ｈ），４．５４（ｓ，２Ｈ），３．８６（ｑ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ），２．６８（ｓ，３Ｈ），１．３２－１．４２（ｍ，９Ｈ）ｐｐｍ。

【０５２５】

ステップＢ。２－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４

，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－８－メチル－６－（ｏ－トリル）ピリド［２，３－ｄ］ピリダジン－５（６Ｈ）－オン。イソプロピル２－アセチル－６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－５－フルオロニコチネート（１０７ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）、ｏ－トリルヒドラジン塩酸塩（７４ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（１６２ｍｇ、１．２ｍｍｏｌ）のトルエン（０．８ｍＬ）溶液を、１１０℃で終夜撹拌した。混合物を濾過し、濃縮した。粗混合物をカラムクロマトグラフィ（SiO_2、２０～４０％ ＥｔＯＡｃ／ヘプタン）によって精製して、標題化合物を淡黄色の固体として得た（９２ｍｇ、収率７８％）。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：$C_{27}H_{25}FN_6O_3$の質量計算値、５００．２；ｍ／ｚ実測値、５０１．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ８．５７（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３０－７．５１（ｍ，９Ｈ），４．６５（ｓ，２Ｈ），４．５７（ｓ，２Ｈ），３．８９（ｑ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ），２．７２（ｓ，３Ｈ），２．１９（ｓ，３Ｈ），１．３９（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ）ｐｐｍ。

【０５２６】

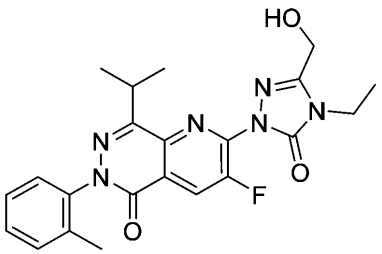
ステップＣ。２－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－８－メチル－６－（ｏ－トリル）ピリド［２，３－ｄ］ピリダジン－５（６Ｈ）－オン。－７８℃で、２－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－８－メチル－６－（ｏ－トリル）ピリド［２，３－ｄ］ピリダジン－５（６Ｈ）－オン（９２ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２．０ｍＬ）溶液に、BCl_3（０．３６８ｍＬ、ＤＣＭ中１Ｍ、０．３７ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を－７８℃で１．５時間撹拌し、次いで水で反応を停止させた。有機物をＤＣＭで抽出し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗物質をカラムクロマトグラフィ（SiO_2、３０～５０％ ＥｔＯＡｃ／ヘプタン）により精製し、続いてＲＰ ＨＰＬＣ（Ｉｓｃｏ Ａｃｕｕｐｒｅｐ、Ｃ１８カラム１００×３０ｍｍ Ｇｅｍｉｎｉ、２０～１００％ ＡＣＮ／１０ｍＭ NH_4OH水溶液）により再精製して、標題化合物を白色固体として得た（５７ｍｇ、収率７５％）。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：$C_{20}H_{19}FN_6O_3$の質量計算値、４１０．２；ｍ／ｚ実測値、４１１．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ８．５７（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２９－７．４６（ｍ，４Ｈ），４．７３（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），３．９５（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．７２（ｓ，３Ｈ），２．１９（ｍ，４Ｈ），１．４５（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）ｐｐｍ。

【０５２７】

実施例３４：２－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－８－イソプロピル－６－（ｏ－トリル）ピリド［２，３－ｄ］ピリダジン－５（６Ｈ）－オン。

【０５２８】

【化１３１】



【０５２９】

ステップＡ。イソプロピル ６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－５－フ

ルオロ－２－ビニルニコチネート。イソプロピル６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－クロロ－５－フルオロニコチネート（中間体１０、７．６４ｇ、１７．０ｍｍｏｌ）、ビニルボロン酸ピナコールエステル（３．５ｍＬ、０．９０８ｇ／ｍＬ、２０．４ｍｍｏｌ）、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン－パラジウム（ＩＩ）ジクロリドジクロロメタン錯体（２７８ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）、Na_2CO_3（７．２２ｇ、６８．１ｍｍｏｌ）、１，４－ジオキサン（１５ｍＬ）及び水（１５ｍＬ）を圧力容器に入れた。この混合物をＡｒでスパージし、１００℃に加熱し、終夜撹拌した。次いで混合物をＥｔＯＡｃ及び水で希釈した。有機物をＥｔＯＡｃで抽出し（３回）、次にブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。粗物質をフラッシュカラムクロマトグラフィ（SiO_2、２０～４０％　ＥｔＯＡｃ／ヘプタン）によって精製して、標題化合物を暗色の油として得た（７．６８ｇ、定量）。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：$C_{23}H_{25}FN_4O_4$の質量計算値、４４０．２；ｍ／ｚ実測値、４４１．１。

【０５３０】

ステップＢ。イソプロピル　６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－５－フルオロ－２－ホルミルニコチネート。ジオキサン（４０ｍＬ）及び水（４０ｍＬ）中の、イソプロピル　６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－５－フルオロ－２－ビニルニコチネート（２．４ｇ、５．５ｍｍｏｌ）、過ヨウ素酸ナトリウム（２．４ｇ、１１．０ｍｍｏｌ）、オスミウム酸カリウム（ＶＩ）二水和物（２０３ｍｇ、０．５５ｍｍｏｌ）を、室温で終夜撹拌した。混合物をＥｔＯＡｃ及び水で希釈し、分液漏斗に移した。有機物をＥｔＯＡｃで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗混合物をカラムクロマトグラフィ（SiO_2、４０～１００％　ＥｔＯＡｃ／ヘプタン）によって精製して、標題化合物を黄色の油として得た（８８７ｍｇ、収率３６％）。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：$C_{22}H_{23}FN_4O_5$の質量計算値、４４２．２ｍ／、４４３．１。

【０５３１】

ステップＣ。イソプロピル６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－５－フルオロ－２－（１－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）ニコチネート、及び２－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－７－イソプロピルフロ［３，４－ｂ］ピリジン－５（７Ｈ）－オンの混合物。－７８℃で、イソプロピル　６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－５－フルオロ－２－ホルミルニコチネート（３００ｍｇ、０．６８ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（６．４ｍＬ）溶液に、イソプロピルマグネシウムブロミド（０．９９ｍＬ、ＴＨＦ中０．７５Ｍ、０．７５ｍｍｏｌ）を滴下した。混合物を同じ温度で２時間撹拌した後、ゆっくりと０℃に加温した。混合物を、飽和NH_4Cl水溶液で反応を停止させた。有機物をＥｔＯＡｃで抽出し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。カラムクロマトグラフィ（SiO_2、０～５０％　ＥｔＯＡｃ／ヘプタン）による精製により、標題化合物の混合物を白色固体として得た（８０ｍｇ）。

【０５３２】

ステップＤ。イソプロピル　６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－５－フルオロ－２－イソブチルニコチネート。イソプロピル６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－５－フルオロ－２－（１－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）ニコチネート、及び２－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－７－イソプロ

ピルフロ［３，４－ｂ］ピリジン－５（７Ｈ）－オンの混合物（７８ｍｇ）のＤＣＭ（２．０ｍＬ）溶液に、ＤＭＰ（７５ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で１６時間撹拌した。混合物をＤＣＭで希釈し、Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標）で濾過してから濃縮した。カラムクロマトグラフィ（SiO_2、１０～４０％　ＥｔＯＡｃ／ヘプタン）による精製により、標題化合物を得た（５７ｍｇ、収率７３％）。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：$C_{25}H_{29}FN_4O_5$の質量計算値、４８４．２；ｍ／ｚ実測値、４８５．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５３３】

ステップＥ。２－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－８－イソプロピル－６－（ｏ－トリル）ピリド［２，３－ｄ］ピリダジン－５（６Ｈ）－オン。イソプロピル　６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－５－フルオロ－２－イソブチルニコチネート（９７ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）、ｏ－トリルヒドラジン塩酸塩（６３．５ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（１３８ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）のトルエン（０．６８ｍＬ）溶液を、１１０℃で終夜撹拌した。混合物を濾過し、濃縮した。粗混合物をカラムクロマトグラフィ（SiO_2、２０～４０％　ＥｔＯＡｃ／ヘプタン）によって精製して、標題化合物を得た（６０ｍｇ、収率４４％）。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：$C_{29}H_{29}FN_6O_3$の質量計算値、５２８．２；ｍ／ｚ実測値、５２９．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５３４】

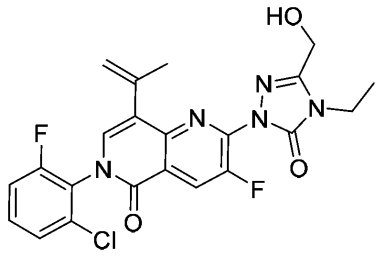
ステップＦ。２－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－８－イソプロピル－６－（ｏ－トリル）ピリド［２，３－ｄ］ピリダジン－５（６Ｈ）－オン。－７８℃で、２－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－８－イソプロピル－６－（ｏ－トリル）ピリド［２，３－ｄ］ピリダジン－５（６Ｈ）－オン（５８ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２．０ｍＬ）溶液に、BCl_3（０．３３ｍＬ、ＤＣＭ中１Ｍ、０．３３ｍｍｏｌ）を滴下した。混合物を１．５時間撹拌した後、ＭｅＯＨ、次に水により反応を停止させた。有機物をＤＣＭで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣をＲＰ　ＨＰＬＣ（Ｉｓｃｏ　Ａｃｕｕｐｒｅｐ、Ｃ１８　Ｇｅｍｉｎｉ　３０×１００カラム、１０～１００％　ＡＣＮ／１０ｍＭ　NH_4OH水溶液）により精製し、標題化合物を白色固体として得た（２７ｍｇ、収率５６％）。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：$C_{22}H_{23}FN_6O_3$の質量計算値、４３８．２；ｍ／ｚ実測値、４３９．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ　８．５６（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），７．３２－７．４２（ｍ，４Ｈ），４．７３（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），３．８０－４．０１（ｍ，３Ｈ），２．１３－２．２２（ｍ，４Ｈ），１．４５（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ），１．３５（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，６Ｈ）ｐｐｍ。

【０５３５】

実施例３５：６－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－２－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－８－（プロパ－１－エン－２－イル）－１，６－ナフチリジン－５（６Ｈ）－オン。

【０５３６】

【化１３２】



【０５３７】

ステップＡ。イソプロピル６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（２－エトキシビニル）－５－フルオロニコチネート。イソプロピル６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－クロロ－５－フルオロニコチネート（中間体１０、１．３７ｇ、３．１ｍｍｏｌ）、１－エトキシエテン－２－ボロン酸ピナコールエステル（７２５ｍｇ、３．７ｍｍｏｌ）、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン－パラジウム（ＩＩ）ジクロリドジクロロメタン錯体（１８７ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）、Na_2CO_3（１．３ｇ、１２．２ｍｍｏｌ）、１，４－ジオキサン（５．５ｍＬ）及び水（５．５ｍＬ）を、マイクロ波バイアルに入れた。この混合物をＡｒでスパージし、１００℃に加熱し、終夜撹拌した。次いで混合物をＥｔＯＡｃ及び水で希釈した。有機物をＥｔＯＡｃで抽出し（３回）、次にブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。粗物質をカラムクロマトグラフィ（SiO_2、２０～５０％　ＥｔＯＡｃ／ヘプタン）によって精製して、標題化合物を黄橙色の油として得た（１．５８ｇ、定量）。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：$C_{25}H_{29}FN_4O_5$の質量計算値、４８４．２；ｍ／ｚ実測値、４８５．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５３８】

ステップＢ。２－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－６－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－３－フルオロ－１，６－ナフチリジン－５（６Ｈ）－オン。０℃の２－クロロ－６－フルオロアニリン（６７６ｍｇ、４．６ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（３．０ｍＬ）溶液に、$AlMe_3$（３．１ｍＬ、トルエン中２Ｍ、６．２ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を５分間撹拌した後、ＤＣＭ（３．０ｍＬ）中のイソプロピル－６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（２－エトキシビニル）－５－フルオロニコチネート（７３０ｍｇ、１．５ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を、室温で終夜撹拌した。混合物を５０℃に加熱し、６時間撹拌した後、室温まで冷却し、ＭｅＯＨ．を注意深く添加することにより、反応を停止させた。希釈ＨＣｌを添加して固体を溶解させ、有機層をＤＣＭで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣をＡｃＯＨ（４．０ｍＬ）に溶解し、９０℃で１時間加熱した。混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、分液漏斗に移した。有機物をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィ（SiO_2、４０～７０％　ＥｔＯＡｃ／ヘプタン）によって精製して、標題化合物を黄色／橙色の固体として得た（６７５ｍｇ、収率８６％）。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：$C_{26}H_{20}ClF_2N_5O_3$の質量計算値、５２３．１；ｍ／ｚ実測値、５２４．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５３９】

ステップＣ。２－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－８－ブロモ－６－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－３－フルオロ－１，６－ナフチリジン－５（６Ｈ）－オン。２－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－

ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－６－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－３－フルオロ－１，６－ナフチリジン－５（６Ｈ）－オン（６７５ｍｇ、１．３ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（９．３ｍＬ）溶液に、ＮＢＳ（２７５ｍｇ、１．５ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で終夜撹拌した。ＥｔＯＡｃ及び水を添加した。有機物をＥｔＯＡｃで抽出し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィ（SiO_2、２０～５０％　ＥｔＯＡｃ／ヘプタン）による精製により、標題化合物を褐色固体として得た（４４３ｍｇ、収率５７％）。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：$C_{26}H_{19}BrClF_2N_5O_3$の質量計算値、６０１．０；ｍ／ｚ実測値、６０２．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

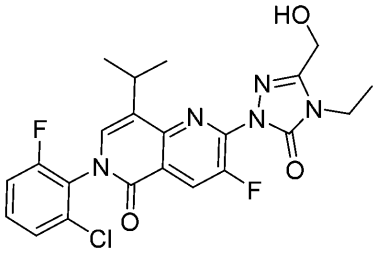
【０５４０】

ステップＤ。２－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－６－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－３－フルオロ－８－（プロパ－１－エン－２－イル）－１，６－ナフチリジン－５（６Ｈ）－オン。２－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－８－ブロモ－６－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－３－フルオロ－１，６－ナフチリジン－５（６Ｈ）－オン（１７８ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）、４，４，５，５－テトラメチル－２－（プロパ－１－エン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（０．１７ｍＬ、０．８９４ｇ／ｍＬ、０．８９ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_2$Ｃｌ$_2$（２１ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（１９２ｍｇ、０．５９ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（４．１ｍＬ）及び水（１．７ｍＬ）に、Ａｒでスパージした後、１００℃で３時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、ＥｔＯＡｃ及び水で希釈した。有機物をＥｔＯＡｃで抽出し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィ（SiO_2、２０～４０％　ＥｔＯＡｃ／ヘプタン）によって精製して、標題化合物を油として得た（１４９ｍｇ、収率９０％）。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：$C_{29}H_{24}ClF_2N_5O_3$の質量計算値、５６３．２；ｍ／ｚ実測値、５６４．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５４１】

ステップＥ。６－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－２－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－８－（プロパ－１－エン－２－イル）－１，６－ナフチリジン－５（６Ｈ）－オン。－７８℃で、２－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－６－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－３－フルオロ－８－（プロパ－１－エン－２－イル）－１，６－ナフチリジン－５（６Ｈ）－オン（６４ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２．０ｍＬ）溶液に、BCl_3（０．５７ｍＬ、ＤＣＭ中１Ｍ、０．５７ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を１．５時間撹拌した後、ＭｅＯＨを滴下し、続いて水を滴下することにより、反応を慎重に停止させた。有機物をＤＣＭで抽出し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。カラムクロマトグラフィ（ＳｉＯ２、４０～７０％　ＥｔＯＡｃ／ヘプタン）による精製により、微量の不純物を有する標題化合物を得た。生成物をＲＰ　ＨＰＬＣ（Ｉｓｃｏ　ＡｃｕｕＰｒｅｐ、３０×１００ｍｍ　Ｇｅｍｉｎｉ　Ｃ１８カラム、２０～７０％　ＡＣＮ／水（１０ｍＭ　NH_4OH）により再精製して、標記化合物を淡黄色の固体として得た（２２ｍｇ、収率４１％）。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：$C_{22}H_{18}ClF_2N_5O_3$の質量計算値、４７３．１；ｍ／ｚ実測値、４７４．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　８．５５（ｄ，Ｊ＝９．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３６－７．５０（ｍ，２Ｈ），７．２０－７．２５（ｍ，１Ｈ），７．１５（ｓ，１Ｈ），５．３８（ｓ，１Ｈ），５．２３（ｓ，１Ｈ），４．６９（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，２Ｈ），３．９２（ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），２．３４（ｓ，３Ｈ），２．１８－２．２８（ｍ，１Ｈ），１．４２（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）ｐｐｍ。

【０５４２】
実施例３６。６－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－２－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－８－イソプロピル－１，６－ナフチリジン－５（６Ｈ）－オン。
【０５４３】
【化１３３】

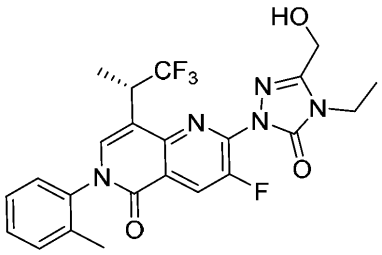


【０５４４】
ステップＡ。２－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－６－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－３－フルオロ－８－イソプロピル－１，６－ナフチリジン－５（６Ｈ）－オン。２－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－６－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－３－フルオロ－８－（プロパ－１－エン－２－イル）－１，６－ナフチリジン－５（６Ｈ）－オン（６５ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（３．０ｍＬ）溶液に、Ｒｈ（ＰＰｈ$_3$）$_3$Ｃｌ（３２ｍｇ、０．０３４６ｍｍｏｌ）を添加した。混合物にH_2を５分間バブリングした後、終夜撹拌した。混合物を濃縮し、カラムクロマトグラフィ（SiO_2、２０～５０％　ＥｔＯＡｃ／ヘプタン）により精製して、標記化合物を得た（５５ｍｇ、収率８４％）。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：$C_{29}H_{26}ClF_2N_5O_3$の質量計算値、５６５．２；ｍ／ｚ実測値、５６６．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【０５４５】
ステップＢ。６－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－２－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－８－イソプロピル－１，６－ナフチリジン－５（６Ｈ）－オン。－７８℃で、２－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－６－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－３－フルオロ－８－イソプロピル－１，６－ナフチリジン－５（６Ｈ）－オン（５５ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１．１ｍＬ）溶液に、BCl_3（０．３４ｍＬ、ＤＣＭ中１Ｍ、０．３４ｍｍｏｌ）を滴下した。反応物を１時間撹拌した後、ＭｅＯＨを添加し、続いて水を添加することにより、反応を停止させた。有機物をＤＣＭで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。逆相ＨＰＬＣ（１０～１００％　ＭｅＣＮ／１０ｍＭ　NH_4OH水溶液、Ｇｅｍｉｎｉ　Ｃ１８　５μＭ　Ｃ１８　１００Å　１００×３０ｍｍカラム）による精製により、凍結乾燥後に、標題化合物を白色固体として得た（３０ｍｇ、収率６５％）。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：$C_{22}H_{20}ClF_2N_5O_3$の質量計算値、４７５．１；ｍ／ｚ実測値、４７６．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　８．５４（ｄ，Ｊ＝９．８Ｈｚ，１Ｈ），７．５５－７．３５（ｍ，２Ｈ），７．２６－７．２０（ｍ，１Ｈ），６．９３（ｓ，１Ｈ），４．７０（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），３．９４（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），３．７４－３．５５（ｍ，１Ｈ），２．３９（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），１．４４（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ），１．３２（ｄｄ，Ｊ＝３．２，６．６Ｈｚ，６Ｈ）ｐｐｍ。
【０５４６】

実施例３７。（Ｓ）－２－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－６－（ｏ－トリル）－８－（１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－１，６－ナフチリジン－５（６Ｈ）－オン。

【０５４７】

【化１３４】



【０５４８】

ステップＡ。２－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－６－（ｏ－トリル）－８－（３，３，３－トリフルオロプロパ－１－エン－２－イル）１，６－ナフチリジン－５（６Ｈ）－オン。２－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－８－ブロモ－３－フルオロ－６－（ｏ－トリル）－１，６－ナフチリジン－５（６Ｈ）－オン（１００ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）（実施例３２、ステップＦ）、１－（トリフルオロメチル）ビニルボロン酸ヘキシレングリコールエステル（１１８ｍｇ、０．５３ｍｍｏｌ）、$PdCl_2(PPh_3)_2$（１２ｍｇ、０．０１８ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（１１５ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（２．５ｍＬ）及び水（１．０ｍＬ）溶液を、１００℃で３時間撹拌した。追加の$Pd(PPh_3)_2Cl_2$（６ｍｇ）、Cs_2CO_3（６０ｍｇ）及び１－（トリフルオロメチル）ビニルボロン酸ヘキシレングリコールエステル（５０ｍｇ）を添加し、反応物を１００℃で引き続き終夜撹拌した。混合物を室温に冷却し、次いでＥｔＯＡｃ及び水で希釈した。有機物をＥｔＯＡｃで抽出し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィ（SiO_2、０～４０％　ＥｔＯＡｃ／ヘプタン）によって精製して、標題化合物を黄橙色の油として得た（９７ｍｇ、収率９５％）。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：$C_{30}H_{25}F_4N_5O_3$の質量計算値、５７９．２；ｍ／ｚ実測値、５８０．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５４９】

ステップＢ。２－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－６－（ｏ－トリル）－８－（１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－１，６－ナフチリジン－５（６Ｈ）－オン。２－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－６－（ｏ－トリル）－８－（３，３，３－トリフルオロプロパ－１－エン－２－イル）－１，６－ナフチリジン－５（６Ｈ）－オン（９７ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（４．４ｍＬ）溶液に、$(PPh_3)_3RhCl$（４６ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）を添加した。混合物に水素を５分間バブリングした後、終夜撹拌した。混合物をシリカ上に吸着させ、カラムクロマトグラフィ（SiO_2、２０～５０％　ＥｔＯＡｃ／ヘプタン）により精製して、標記化合物を黄色／橙色の油として得た（６３ｍｇ、収率６５％）。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：$C_{30}H_{27}F_4N_5O_3$の質量計算値、５８１．２；ｍ／ｚ実測値、５８２．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５５０】

ステップＣ。（Ｓ）－２－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４

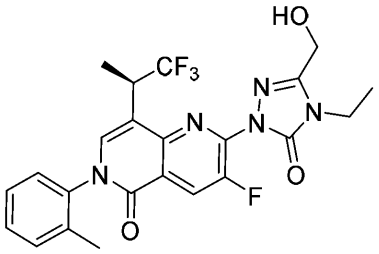
，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－６－（ｏ－トリル）－８－（１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－１，６－ナフチリジン－５（６Ｈ）－オン。－７８℃で、２－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－６－（ｏ－トリル）－８－（１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－１，６－ナフチリジン－５（６Ｈ）－オン（６２ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１．０ｍＬ）溶液に、BCl_3（０．４３ｍＬ、ＤＣＭ中１Ｍ、０．４３ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を０．５時間撹拌した後、ＭｅＯＨを添加し、続いて水を添加することにより、反応を停止させた。有機物をＤＣＭで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。カラムクロマトグラフィ（SiO_2、５０％　ＥｔＯＡｃ／ヘプタン）による精製により、ラセミ化合物（４６ｍｇ、収率８７％）が得られた。キラルＳＦＣ（固定相：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＡＤ－Ｈ　５μｍ　２５０＊２１．２ｍｍ、移動相：８５％　CO_2、１５％　ｉＰｒＯＨ）により精製を行い、標題化合物を得た（１５ｍｇ、収率２９％）。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：$C_{23}H_{21}F_4N_5O_3$の質量計算値、４９１．２；ｍ／ｚ実測値、４９２．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ　８．５６（ｄ，Ｊ＝９．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２７－７．４６（ｍ，５Ｈ），４．６４－４．７７（ｍ，３Ｈ），３．９４（ｑ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），２．１５（ｓ，３Ｈ），１．４１－１．５２（ｍ，６Ｈ）ｐｐｍ。

【０５５１】

実施例３８。（Ｒ）－２－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－６－（ｏ－トリル）－８－（１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－１，６－ナフチリジン－５（６Ｈ）－オン。

【０５５２】

【化１３５】



【０５５３】

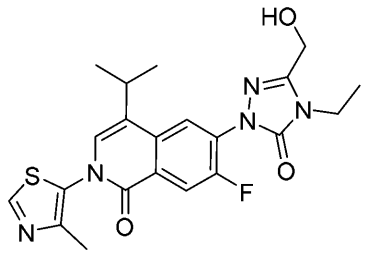
（Ｓ）－２－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－６－（ｏ－トリル）－８－（１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－１，６－ナフチリジン－５（６Ｈ）－オン（実施例３７、ステップＣ）の精製を、キラルＳＦＣ（固定相：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＡＤ－Ｈ　５μｍ　２５０＊２１．２ｍｍ、移動相：８５％　CO_2、１５％　ｉＰｒＯＨ）により実施し、標題化合物を得た（１９ｍｇ、収率３６％）。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：$C_{23}H_{21}F_4N_5O_3$の質量計算値、４９１．２；ｍ／ｚ実測値、４９２．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ　８．５６（ｄ，Ｊ＝９．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２７－７．４６（ｍ，５Ｈ），４．６４－４．７７（ｍ，３Ｈ），３．９４（ｑ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），２．１５（ｓ，３Ｈ），１．４１－１．５２（ｍ，６Ｈ）ｐｐｍ。

【０５５４】

実施例３９。６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（４－メチルチアゾール－５－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン。

【０５５５】

【化１３６】



【０５５６】

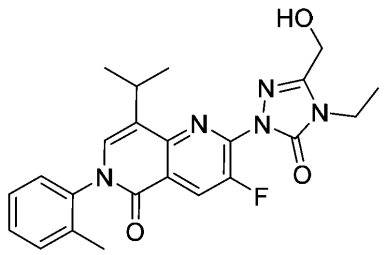
実施例３１のステップＡ～Ｂと同様の方法で、５－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－２－（７－フルオロ－４－イソプロピル－１－オキソ－１Ｈ－イソクロメン－６－イル）－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン（中間体４）を使用し、ステップＡで５－クロロ－３－メチル－４－アミノ－１Ｈ－ピラゾールの代わりに４－メチル－１，３－トリアゾール－５－アミンを使用して、標題化合物を調製した。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：$C_{21}H_{22}FN_5O_3$の質量計算値、４４３．１；ｍ／ｚ実測値、４４１．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ８．８０（ｓ，１Ｈ），８．３０（ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，１Ｈ），８．０９（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），６．８６（ｓ，１Ｈ），４．７１（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），３．９４（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），３．１８－３．３４（ｍ，１Ｈ），２．３３－２．４５（ｍ，３Ｈ），１．４５（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ），１．３３（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，６Ｈ）ｐｐｍ。

【０５５７】

実施例４０。２－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－８－イソプロピル－６－（ｏ－トリル）－１，６－ナフチリジン－５（６Ｈ）－オン。

【０５５８】

【化１３７】



【０５５９】

ステップＡ。２－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－８－イソプロピル－６－（ｏ－トリル）－１，６－ナフチリジン－５（６Ｈ）－オン。２－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－８－（プロパ－１－エン－２－イル）－６－（ｏ－トリル）－１，６－ナフチリジン－５（６Ｈ）－オン（実施例３２、ステップＧ）（１３９ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（７．０ｍＬ）溶液に、$(PPh_3)_3RhCl$（７３ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）を添加した。混合物に水素を５分間バブリングした後、終夜撹拌した。混合物を濃縮し、カラムクロマトグラフィ（SiO_2、２０～５０％ ＥｔＯＡｃ／ヘプタン）により精製して、標記化合物を黄色／橙色の油として得た（１３９ｍｇ、収率１００％）。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：$C_{30}H_{30}FN_5O_3$の質量計算値、５２７．２；ｍ／ｚ実測値、５２８．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５６０】

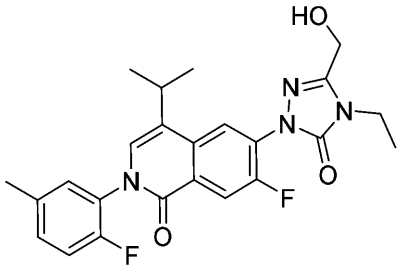
ステップＢ。２－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－８－イソプロピル－６－（ｏ－トリル）－１，６－ナフチリジン－５（６Ｈ）－オン。－７８℃で、２－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－８－イソプロピル－６－（ｏ－トリル）－１，６－ナフチリジン－５（６Ｈ）－オン（１３０ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２．０ｍＬ）溶液に、BCl_3（０．８６ｍＬ、ＤＣＭ中１Ｍ、０．８６ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を１時間撹拌した後、ＭｅＯＨ、次に水により反応を停止させた。有機物をＤＣＭで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。逆相ＨＰＬＣ（Ｉｓｃｏ Ａｃｕｕｐｒｅｐ、１００×３０ｍｍ Ｇｅｍｉｎｉ Ｃ１８カラム、２０～１００％ ＡＣＮ／１０ｍＭ NH_4OH）による精製により、標題化合物を白色固体として得た（８４ｍｇ、収率７７％）。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：$C_{23}H_{24}FN_5O_3$の質量計算値、４３７．２；ｍ／ｚ実測値、４３８．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ ８．５５（ｄ，Ｊ＝９．７Ｈｚ，１Ｈ），７．４４－７．３４（ｍ，３Ｈ），７．２８（ｓ，１Ｈ），７．０４（ｓ，１Ｈ），４．６９（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），３．９４（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），３．６６（ｓｐｔ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ），２．５９－２．５２（ｍ，１Ｈ），２．１６（ｓ，３Ｈ），１．４４（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），１．３１（ｄｄ，Ｊ＝１．８，６．９Ｈｚ，６Ｈ）；^{19}Ｆ ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ－１２５．６５（ｓ，１Ｆ）ｐｐｍ。

【０５６１】

実施例４１：６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（２－フルオロ－５－メチルフェニル）－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン。

【０５６２】

【化１３８】



【０５６３】

実施例３１のステップＡ～Ｂと同様の方法で、５－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－２－（７－フルオロ－４－イソプロピル－１－オキソ－１Ｈ－イソクロメン－６－イル）－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン（中間体４）を使用し、ステップＡで５－クロロ－３－メチル－４－アミノ－１Ｈ－ピラゾールの代わりに２－フルオロ－５－メチルアニリンを使用して、標題化合物を調製した。ＥＳＩ－ＭＳ：$C_{24}H_{24}F_2N_4O_3$の質量計算値、４５４．２；ｍ／ｚ実測値、４５５．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ ８．０７－８．１６（ｍ，２Ｈ），７．４０（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１ Ｈ），７．２９－７．３５（ｍ，２ Ｈ），７．１６（ｓ，１ Ｈ），５．８２（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１ Ｈ），４．５１（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２ Ｈ），３．８１（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２ Ｈ），３．２３（ｄｔ，Ｊ＝１３．６，６．９Ｈｚ，１ Ｈ），２．３６（ｓ，３ Ｈ），１．２３－１．３３（ｍ，９Ｈ）ｐｐｍ。^{19}Ｆ ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ－１２０．３８（ｓ，１ Ｆ），－１２５．８７（ｓ，１ Ｆ）ｐｐｍ。

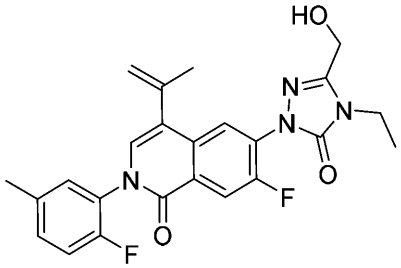
【０５６４】

実施例４２：６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（２－フル

オロ－５－メチルフェニル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン。

【０５６５】

【化１３９】



【０５６６】

ステップＡ。６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（２－フルオロ－５－メチルフェニル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン。ＤＣＭ（２ｍＬ）中の２－フルオロ－５－メチルアニリン（１１５ｍｇ、０．９２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＡｌＭｅ$_3$（２Ｍ、０．３４ｍＬ、０．６８ｍｍｏｌ）を窒素下で添加した。混合物を１６℃で０．５時間撹拌した後、５－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－２－（７－フルオロ－１－オキソ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）－１Ｈ－イソクロメン－６－イル）－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン（中間体３、１００ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）のＤＣＭ溶液（２ｍＬ）を添加した。混合物を室温で終夜撹拌した。ＨＣｌ水溶液（１Ｎ、０．６ｍＬ）を添加し、混合物を２分間撹拌した後、水（１５ｍＬ）に注ぎ、ＤＣＭで抽出した（１５ｍＬ×２回）。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し（２０ｍＬ×２回）、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮した。残渣をＡｃＯＨ（５ｍＬ）に溶解し、９０℃で終夜撹拌した。混合物を水（２０ｍＬ）に注ぎ、酢酸エチル（１５ｍＬ×２回）で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し（２０ｍＬ×３回）、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィ（ＳｉＯ$_2$、石油エーテル／酢酸エチル＝５／１～１／１）により残渣を精製して、標題化合物を黄色油として得た（７０ｍｇ、５６％）。ＥＳＩ－ＭＳ：Ｃ$_{31}$Ｈ$_{28}$Ｆ$_2$Ｎ$_4$Ｏ$_3$の質量計算値、５４２．２；ｍ／ｚ実測値、５４３．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　８．３１（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，１　Ｈ），７．９９（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１　Ｈ），７．３３－７．４２（ｍ，５　Ｈ），７．２１－７．２６（ｍ，２　Ｈ），７．１３－７．１８（ｍ，１　Ｈ），６．９８（ｓ，１　Ｈ），５．３５－５．３７（ｍ，１　Ｈ），５．１８（ｓ，１　Ｈ），４．６３（ｓ，２　Ｈ），４．５５（ｓ，２　Ｈ），３．８９（ｑ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２　Ｈ），２．４０（ｓ，３　Ｈ），２．１６（ｓ，３　Ｈ），１．３８（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３　Ｈ）ｐｐｍ；^{19}Ｆ　ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ－１２０．０６（ｓ，１　Ｆ），－１２５．５１（ｓ，１　Ｆ）ｐｐｍ。

【０５６７】

ステップＢ。６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（２－フルオロ－５－メチルフェニル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン。６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（２－フルオロ－５－メチルフェニル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン（７０ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５ｍＬ）溶液に、－７８℃で、ＢＣｌ$_3$（１Ｍ、０．６ｍＬ、０．６ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を－７８℃で１時間撹拌した。－７８℃のＭｅＯＨ（１．５ｍＬ）により反応を停止させた。混合物をＤＣＭで希釈し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液で洗浄した。有機抽出物を分離し、ブライン

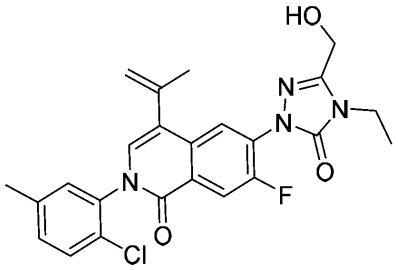
で洗浄し（３０ｍＬ×２回）、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を分取逆相ＨＰＬＣ（固定相：Ｂｏｓｔｏｎ　Ｐｒｉｍｅ　Ｃ１８、５μｍ、１５０×３０ｍｍ；移動相：水（０．０４％　$NH_3.H_2O$＋１０ｍＭ　NH_4HCO_3）（Ａ）－ＭｅＣＮ（Ｂ）、勾配溶出：８分間にわたって、Ａ中４５～７５％のＢ、流量：２５ｍＬ／分）により精製し、標題化合物を白色粉末として得た（３０ｍｇ、収率５５％）。ＥＳＩ－ＭＳ：$C_{24}H_{22}F_2N_4O_3$の質量計算値、４５２．２；ｍ／ｚ実測値、４５３．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．１５（ｄ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，１　Ｈ），７．９８（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１　Ｈ），７．４２（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１　Ｈ），７．３９（ｓ，１　Ｈ），７．３１－７．３７（ｍ，２　Ｈ），５．８２（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１　Ｈ），５．４１（ｓ，１　Ｈ），５．１５（ｓ，１　Ｈ），４．５０（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２　Ｈ），３．８１（ｑ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，２　Ｈ），２．３６（ｓ，３　Ｈ），２．１１（ｓ，３　Ｈ），１．３０（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３　Ｈ）ｐｐｍ。^{19}Ｆ　ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ－１１９．５０（ｓ，１Ｆ），－１２５．７９（ｓ，１　Ｆ）ｐｐｍ。

【０５６８】

実施例４３：２－（２－クロロ－５－メチルフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン。

【０５６９】

【化１４０】



【０５７０】

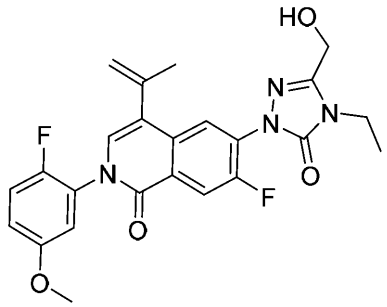
実施例４２のステップＡ～Ｂと同様の方法で、５－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－２－（７－フルオロ－１－オキソ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）－１Ｈ－イソクロメン－６－イル）－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン（中間体３）を使用し、ステップＡで２－フルオロ－５－メチルアニリンの代わりに２－クロロ－５－メチルアニリンを使用して、標題化合物を調製した。ＥＳＩ－ＭＳ：$C_{24}H_{22}ClFN_4O_3$の質量計算値、４６８．１；ｍ／ｚ実測値、４６９．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．３０（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，１　Ｈ），８．００（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１　Ｈ），７．４６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１　Ｈ），７．２３（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２　Ｈ），６．９０（ｓ，１　Ｈ），５．３６（ｓ，１　Ｈ），５．１８（ｓ，１　Ｈ），４．６８（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，２　Ｈ），３．９３（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２　Ｈ），２．３６－２．４１（ｍ，４　Ｈ），２．１５（ｓ，３　Ｈ），１．４３（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３　Ｈ）ｐｐｍ。^{19}Ｆ　ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ－１２０．２３（ｓ，１　Ｆ）ｐｐｍ。

【０５７１】

実施例４４：６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（２－フルオロ－５－メトキシフェニル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン。

【０５７２】

【化１４１】



【０５７３】

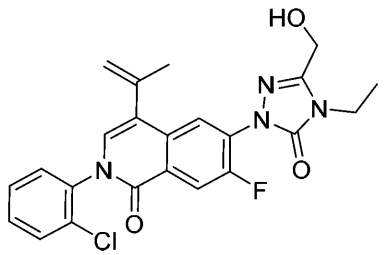
実施例４２のステップＡ～Ｂと同様の方法で、５－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－２－（７－フルオロ－１－オキソ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）－１Ｈ－イソクロメン－６－イル）－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン（中間体３）を使用し、ステップＡで２－フルオロ－５－メチルアニリンの代わりに２－フルオロ－５－メトキシアニリンを使用して、標題化合物を調製した。ＥＳＩ－ＭＳ：$C_{24}H_{22}F_2N_4O_4$の質量計算値、４６８．２；ｍ／ｚ実測値、４６９．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ ８．３０（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，１ Ｈ），８．００（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１ Ｈ），７．１５－７．２２（ｍ，１Ｈ），６．９３－７．００（ｍ，３ Ｈ），５．３６（ｓ，１ Ｈ），５．１７（ｓ，１Ｈ），４．６７（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，２ Ｈ），３．９２（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２ Ｈ），３．８３（ｓ，３ Ｈ），２．６３（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１ Ｈ），２．１５（ｓ，３ Ｈ），１．４２（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３ Ｈ）ｐｐｍ。^{19}Ｆ ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ－１１９．９２（ｓ，１ Ｆ），－１３１．０６（ｓ，１ Ｆ）ｐｐｍ。

【０５７４】

実施例４５：２－（２－クロロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン。

【０５７５】

【化１４２】



【０５７６】

実施例４２のステップＡ～Ｂと同様の方法で、５－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－２－（７－フルオロ－１－オキソ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）－１Ｈ－イソクロメン－６－イル）－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン（中間体３）を使用し、ステップＡで２－フルオロ－５－メチルアニリンの代わりに２－クロロアニリンを使用して、標題化合物を調製した。ＥＳＩ－ＭＳ：$C_{23}H_{20}ClFN_4O_3$の質量計算値、４５４．１；ｍ／ｚ実測値、４５５．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ ８．３０（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，１ Ｈ），８．０１（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１ Ｈ），７．５９（ｄｄ，Ｊ＝５．５，３．５Ｈｚ，１Ｈ），７．４１－７．４８（ｍ，３ Ｈ），６．９１（ｓ，１ Ｈ），５．３５－５．３７（ｍ，１ Ｈ），５．１８（ｓ，１ Ｈ），４．６８（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，２ Ｈ），３．９３（ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２ Ｈ），２．４５（ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，１ Ｈ），２．

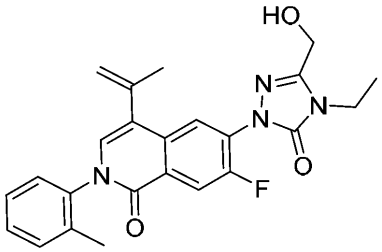
１５（ｓ，３　Ｈ），１．４３（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３　Ｈ）ｐｐｍ。^{19}Ｆ　ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ－１２０．１４（ｓ，１　Ｆ）ｐｐｍ。

【０５７７】

実施例４６：６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）－２－（ｏ－トリル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン。

【０５７８】

【化１４３】



【０５７９】

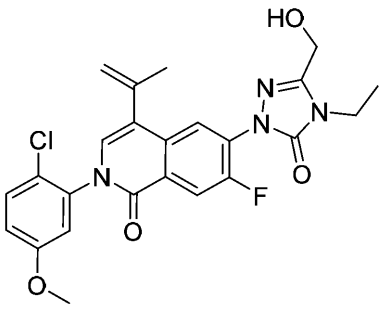
実施例４２のステップＡ～Ｂと同様の方法で、５－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－２－（７－フルオロ－１－オキソ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）－１Ｈ－イソクロメン－６－イル）－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン（中間体３）を使用し、ステップＡで２－フルオロ－５－メチルアニリンの代わりにｏ－トルイジンを使用して、標題化合物を調製した。ＥＳＩ－ＭＳ：Ｃ$_{24}$Ｈ$_{23}$ＦＮ$_4$Ｏ$_3$の質量計算値、４３４．２；ｍ／ｚ実測値、４３５．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　８．３１（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，１　Ｈ），８．０１（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１　Ｈ），７．３６－７．４０（ｍ，２　Ｈ），７．３２－７．３６（ｍ，１　Ｈ），７．２９（ｓ，１　Ｈ），６．９５（ｓ，１　Ｈ），５．３５（ｓ，１Ｈ），５．１６（ｓ，１　Ｈ），４．６８（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，２　Ｈ），３．９３（ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２　Ｈ），２．３８（ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，１　Ｈ），２．１９（ｓ，３　Ｈ），２．１５（ｓ，３　Ｈ），１．４３（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３　Ｈ）ｐｐｍ。^{19}Ｆ　ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ－１２０．４０（ｓ，１　Ｆ）ｐｐｍ。

【０５８０】

実施例４７：２－（２－クロロ－５－メトキシフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン。

【０５８１】

【化１４４】



【０５８２】

実施例４２のステップＡ～Ｂと同様の方法で、５－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－２－（７－フルオロ－１－オキソ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）－１Ｈ－イソクロメン－６－イル）－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－

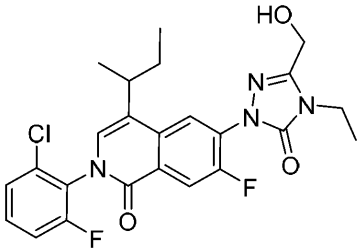
３－オン（中間体３）を使用し、ステップＡで２－フルオロ－５－メチルアニリンの代わりに２－クロロ－５－メトキシアニリンを使用して、標題化合物を調製した。ＥＳＩ－ＭＳ：$C_{24}H_{22}ClFN_4O_4$の質量計算値、４８４．１；ｍ／ｚ実測値、４８５．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ８．３１（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，１ Ｈ），８．０１（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１ Ｈ），７．４６（ｄ，Ｊ＝９．５Ｈｚ，１ Ｈ），６．９６－７．０１（ｍ，２ Ｈ），６．９０（ｓ，１ Ｈ），５．３６（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１ Ｈ），５．１８（ｓ，１ Ｈ），４．６９（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，２ Ｈ），３．９３（ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２ Ｈ），３．８４（ｓ，３ Ｈ），２．３６（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１ Ｈ），２．１５（ｓ，３ Ｈ），１．４３（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３ Ｈ）ｐｐｍ。^{19}Ｆ ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ－１２０．１６（ｓ，１ Ｆ）ｐｐｍ。

【０５８３】

実施例４８：ラセミ体－４－（ｓｅｃ－ブチル）－２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロイソキノリン－１（２Ｈ）－オン。

【０５８４】

【化１４５】



【０５８５】

ステップＡ。４－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－Ｎ－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－５－フルオロ－２－ヨード－Ｎ－（３－メチルペンタ－２－エン－１－イル）ベンズアミド。４－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１ Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－５－フルオロ－２－ヨードベンゾイルクロリド（中間体５、９１７ｍｇ、１．８ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（４ｍＬ）溶液に、０℃で、予冷した２－クロロ－６－フルオロ－Ｎ－（３－メチルペンタ－２－エン－１－イル）アニリン（中間体６、２７０ｍｇ、１．１９ｍｍｏｌ）を滴下し、続いてＤＣＭ（５ｍＬ）及びＤＭＡＰ（１４．５ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）中のEt_3N（０．５ｍＬ、３．６ｍｍｏｌ）を窒素下で慎重に添加した。反応混合物を室温で３時間撹拌した。反応物に飽和$NaHCO_3$水溶液を添加することにより、反応を停止させた。有機層を分離し、水性層をＤＣＭで抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル上のコンビフラッシュカラムクロマトグラフィ（溶離剤：石油エーテル中０～４０％のＥｔＯＡｃ）により精製して、標題化合物を黄色のゴムとして得た（７３０ｍｇ、収率：８０％）。ＥＳＩ－ＭＳ：$C_{31}H_{30}ClF_2IN_4O_3$の質量計算値、７０６．１；ｍ／ｚ実測値７０７．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５８６】

ステップＢ。６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－（ｓｅｃ－ブチル）－２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－７－フルオロイソキノリン－１（２Ｈ）－オン。４－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－Ｎ－（２－クロロ－６－フ

ルオロフェニル）－５－フルオロ－２－ヨード－Ｎ－（３－メチルペンタ－２－エン－１－イル）ベンズアミド（７３０ｍｇ、０．９５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（７．３ｍＬ）溶液に、ＴＢＡＢ（９１６ｍｇ、２．８ｍｍｏｌ）、ＡｃＯＫ（１８６ｍｇ、１．９ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＯＡｃ）$_2$（２１３ｍｇ、０．９５ｍｍｏｌ）をそれぞれ添加した。反応混合物を窒素下、８０℃で終夜加熱した。混合物を室温に冷却し、次いでＣｅｌｉｔｅ（登録商標）のパッドを通して濾過した。パッドをＥｔＯＡｃで洗浄した。合わせた濾液をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗生成物を、シリカゲル上のコンビフラッシュカラムクロマトグラフィ（溶離剤：石油エーテル中０～７０％ＥｔＯＡｃ）により精製した。粗生成物を分取逆相ＨＰＬＣ（固定相：Ｂｏｓｔｏｎ Ｕｎｉ Ｃ１８、５μｍ、１５０×４０ｍｍ；移動相：水（０．０４％ $NH_3.H_2O$＋１０ｍＭ NH_4HCO_3）（Ａ）－ＭｅＣＮ（Ｂ）、勾配溶出：８分間にわたって、Ａ中７０～１００％のＢ、流量：２５ｍＬ／分）により精製し、所望の生成物及び他の異性体の混合物を、淡黄色の固体として得た（２９０ｍｇ、収率：４５％）。これを更に精製することなく次のステップにそのまま使用した。ＥＳＩ－ＭＳ：$C_{31}H_{29}ClF_2N_4O_3$の質量計算値、５７８．２；ｍ／ｚ実測値５７９．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５８７】

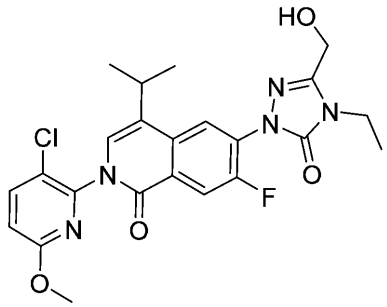
ステップＣ。４－（ｓｅｃ－ブチル）－２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロイソキノリン－１（２Ｈ）－オン。６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－（ｓｅｃ－ブチル）－２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－７－フルオロイソキノリン－１（２Ｈ）－オン及び他の異性体（２９０ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）のＥｔＯＡｃ（１８ｍＬ）溶液に、Ｐｄ／Ｃ（１０％、１３３ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）を添加した。懸濁液を減圧下で脱気し、H_2で数回パージした。混合物を、H_2（１５ｐｓｉ）下、室温で４時間、激しく撹拌した。混合物を濾過し、濃縮した。残渣を分取逆相ＨＰＬＣ（固定相：Ｂｏｓｔｏｎ ＵｎｉＣ１８、５μｍ、１５０×４０ｍｍ；移動相：水（０．０４％ $NH_3.H_2O$＋１０ｍＭ NH_4HCO_3）（Ａ）－ＭｅＣＮ（Ｂ）、勾配溶出：８分間にわたって、Ａ中４５～７５％のＢ、流量：２５ｍＬ／分）により精製した。生成物をＳＦＣ（固定相：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ－Ｃｅｌｌｕｌｏｓｅ－２、１０μｍ、２５０×３０ｍｍ、移動相：超臨界ＣＯ２（Ａ）－ＭｅＯＨ（０．１％ $NH_3.H_2O$）（Ｂ）、勾配溶出：Ａ中３０％ Ｂ、６０ｍＬ／分）で更に分離して、標題化合物を白色固体として得た（２３ｍｇ、３６％）。ＥＳＩ－ＭＳ：$C_{24}H_{23}ClF_2N_4O_3$の質量計算値、４８８．１；ｍ／ｚ実測値、４８９．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ８．３３（ｄ，Ｊ＝１１．３Ｈｚ，１Ｈ），８．０９（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３７－７．４６（ｍ，２Ｈ），７．１８－７．２５（ｍ，１Ｈ），６．７１（ｓ，１Ｈ），４．６５－４．７４（ｍ，２Ｈ），３．９４（ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），３．０５（ｄｄ，Ｊ＝１０．２，６．７Ｈｚ，１ Ｈ），２．２１－２．２８（ｍ，１Ｈ），１．６５－１．８２（ｍ，２Ｈ），１．４５（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），１．３０（ｔ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，３Ｈ），０．９６（ｔｄ，Ｊ＝７．３，１．９Ｈｚ，３Ｈ）；^{19}Ｆ ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ－１１６．２６（ｓ，１Ｆ），－１１６．５６（ｓ，１Ｆ），－１２０．６６（ｓ，１Ｆ）ｐｐｍ。

【０５８８】

実施例４９：２－（３－クロロ－６－メトキシピリジン－２－イル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン。

【０５８９】

【化１４６】



【０５９０】

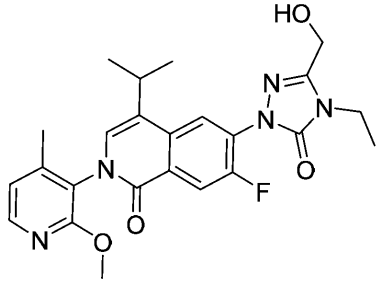
実施例３１のステップＡ～Ｂと同様の方法で、５－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－２－（７－フルオロ－４－イソプロピル－１－オキソ－１Ｈ－イソクロメン－６－イル）－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン（中間体４）を使用し、ステップＡで５－クロロ－３－メチル－４－アミノ－１Ｈ－ピラゾールの代わりに３－クロロ－６－メトキシピリジン－２－アミンを使用して、標題化合物を調製した。ＥＳＩ－ＭＳ：$C_{23}H_{23}ClFN_5O_4$の質量計算値、４８７．１；ｍ／ｚ実測値、４８８．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　８．３４（ｄ，Ｊ＝１１．３Ｈｚ，１　Ｈ），８．０９（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１　Ｈ），７．７６（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１　Ｈ），６．９２（ｓ，１　Ｈ），６．８６（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１　Ｈ），４．７０（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，２　Ｈ），３．９１－３．９８（ｍ，５　Ｈ），３．２７（ｑｕｉｎ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，１　Ｈ），２．３６（ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，１Ｈ），１．４５（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３　Ｈ），１．３５（ｄｄ，Ｊ＝６．８，２．８Ｈｚ，６　Ｈ）ｐｐｍ。^{19}Ｆ　ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ－１２０．８６（ｓ，１　Ｆ）ｐｐｍ。

【０５９１】

実施例５０：６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（２－メトキシ－４－メチルピリジン－３－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン。

【０５９２】

【化１４７】



【０５９３】

実施例３１のステップＡ～Ｂと同様の方法で、５－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－２－（７－フルオロ－４－イソプロピル－１－オキソ－１Ｈ－イソクロメン－６－イル）－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン（中間体４）を使用し、ステップＡで５－クロロ－３－メチル－４－アミノ－１Ｈ－ピラゾールの代わりに２－メトキシ－４－メチルピリジン－３－アミンを使用して、標題化合物を調製した。ＥＳＩ－ＭＳ：$C_{24}H_{26}FN_5O_4$の質量計算値、４６７．２；ｍ／ｚ実測値、４６８．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　８．３１（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，１　Ｈ），８．０４－８．１６（ｍ，２　Ｈ），６．９１（ｄ，Ｊ＝５．

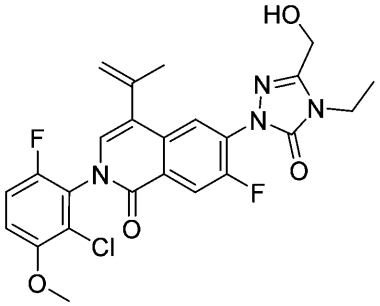
３Ｈｚ，１　Ｈ），６．６８（ｓ，１　Ｈ），４．６８（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２　Ｈ），３．８９－４．００（ｍ，５　Ｈ），３．２６（ｄｔ，Ｊ＝１３．４，６．７Ｈｚ，１　Ｈ），２．６４（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，１　Ｈ），２．１５（ｓ，３　Ｈ），１．４４（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３　Ｈ），１．３２（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，６　Ｈ）ｐｐｍ。^{19}Ｆ　ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ－１２１．０９（ｂｒ　ｓ，１　Ｆ）ｐｐｍ。

【０５９４】

実施例５１：２－（２－クロロ－６－フルオロ－３－メトキシフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン。

【０５９５】

【化１４８】



【０５９６】

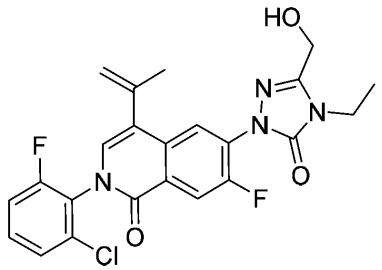
実施例４２のステップＡ～Ｂと同様の方法で、５－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－２－（７－フルオロ－１－オキソ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）－１Ｈ－イソクロメン－６－イル）－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン（中間体３）を使用し、ステップＡで２－フルオロ－５－メチルアニリンの代わりに２－クロロ－６－フルオロ－３－メトキシアニリンを使用して、標題化合物を調製した。ＥＳＩ－ＭＳ：Ｃ$_{24}$Ｈ$_{21}$ＣｌＦ$_2$Ｎ$_4$Ｏ$_4$の質量計算値、５０２．１；ｍ／ｚ実測値、５０３．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　８．３１（ｄ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，１　Ｈ），８．０１（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１　Ｈ），７．１６－７．２２（ｍ，１　Ｈ），７．０３（ｄｄ，Ｊ＝９．３，４．５Ｈｚ，１　Ｈ），６．８４（ｓ，１　Ｈ），５．３５－５．３７（ｍ，１　Ｈ），５．１９（ｓ，１　Ｈ），４．６９（ｄ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，２　Ｈ），３．８９－３．９８（ｍ，５　Ｈ），２．２２（ｂｒ　ｓ，１　Ｈ），２．１５（ｓ，３　Ｈ），１．４４（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３　Ｈ）ｐｐｍ。^{19}Ｆ　ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ－１２０．０６（ｓ，１　Ｆ），－１２７．０９（ｓ，１　Ｆ）ｐｐｍ。

【０５９７】

実施例５２：２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン。

【０５９８】

【化１４９】



【０５９９】

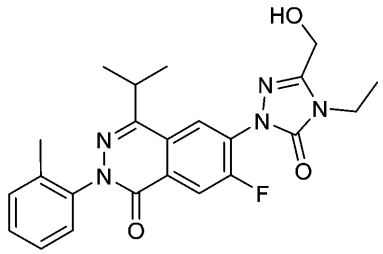
実施例４２のステップＡ～Ｂと同様の方法で、５－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－２－（７－フルオロ－１－オキソ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）－１Ｈ－イソクロメン－６－イル）－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン（中間体３）を使用し、ステップＡで２－フルオロ－５－メチルアニリンの代わりに２－クロロ－６－フルオロアニリンを使用して、標題化合物を調製した。ＥＳＩ－ＭＳ：$C_{23}H_{19}ClF_2N_4O_3$の質量計算値、４７２．１；ｍ／ｚ実測値、４７３．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ８．１６（ｄ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，１ Ｈ），８．０２（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１ Ｈ），７．５９－７．６７（ｍ，２ Ｈ），７．５１－７．５７（ｍ，１ Ｈ），７．４５（ｓ，１ Ｈ），５．８２（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１ Ｈ），５．４３（ｓ，１ Ｈ），５．１５（ｓ，１ Ｈ），４．５０（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２ Ｈ），３．８１（ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２ Ｈ），２．１０（ｓ，３ Ｈ），１．３０（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３ Ｈ）ｐｐｍ。^{19}Ｆ ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ－１２０．０６（ｓ，１ Ｆ），－１２７．０９（ｓ，１ Ｆ）ｐｐｍ。

【０６００】

実施例５３：６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（ｏ－トリル）フタラジン－１（２Ｈ）－オン。

【０６０１】

【化１５０】



【０６０２】

ステップＡ：５，６－ジフルオロ－２－（ｏ－トリルアミノ）イソインドリン－１，３－ジオン及び６，７－ジフルオロ－２－（ｏ－トリル）－２，３－ジヒドロフタラジン－１，４－ジオン。４，５－ジフルオロフタル酸無水物（１２．０ｇ、６５．２ｍｍｏｌ）及びｏ－トリルヒドラジン塩酸塩（１５．０ｇ、９４．６ｍｍｏｌ）のＡｃＯＨ（１１０ｍＬ）中の反応混合物を、１２０℃で２時間加熱した後、室温まで放冷した。沈殿した黄色固体を濾過し、ＮａＨＣＯ$_3$水溶液で洗浄し、次いで水で洗浄し、高真空で乾燥させて、５，６－ジフルオロ－２－（ｏ－トリルアミノ）イソインドリン－１，３－ジオンを得た（７．３２ｇ、３９．０％）。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：$C_{15}H_{10}F_2N_2O_2$の質量計算値、２８８．０７；ｍ／ｚ実測値、２８９．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ７．７６（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），７．１４（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），７．０７（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），６．９０（ｔ，Ｊ＝７

．３Ｈｚ，１Ｈ），６．５４（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），６．０６（ｓ，１Ｈ），２．３９（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ。

【０６０３】

濾液を減圧下で濃縮し、残渣に水を添加し、次いで濾過した。濾過した固体を$NaHCO_3$水溶液で洗浄し、次いで水で洗浄し、乾燥させ、フラッシュカラムクロマトグラフィ（１００％ＤＣＭ、ヘプタン中１０～７０％ＥｔＯＡｃ）によって精製して、５，６－ジフルオロ－２－（ｏ－トリルアミノ）イソインドリン－１，３－ジオン（２．４８ｇ、１３％）及び６，７－ジフルオロ－２－（ｏ－トリル）－２，３－ジヒドロフタラジン－１，４－ジオン（３．０１ｇ、１６％）を得た。

【０６０４】

ステップＢ：６，７－ジフルオロ－２－（ｏ－トリル）－２，３－ジヒドロフタラジン－１，４－ジオン。－２０～－２５℃で、５，６－ジフルオロ－２－（ｏ－トリルアミノ）イソインドリン－１，３－ジオン（１０．９６ｇ、３８．０ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（３６０ｍＬ）懸濁液に、ＮａＯＥｔのＥｔＯＨ溶液（２１％、１７．５ｍＬ、４６．９ｍｍｏｌ）をゆっくり添加し、黄色懸濁液を徐々に溶解させた。添加の完了後、全ての固体が溶解した。混合物を－２５℃で４．５時間撹拌し、数滴の水を添加し、続いて２４ｍＬの２Ｎ　ＨＣｌを添加してｐＨを約２にした。減圧下で溶媒を除去した後、固体残渣に２５０ｍＬのＤＣＭ及び５０ｍＬの水を添加し、混合物を４０～５０℃で約３０分間加熱した。固体を濾過した後、濾液を分離し、水層をＤＣＭで抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮し、固体搭載フラッシュカラムクロマトグラフィ（１００％ＤＣＭ、ヘプタン中２０～１００％　ＥｔＯＡｃ）により精製し、標題化合物をオフホワイトの固体として得た（３．９２ｇ、３６％）。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：$C_{15}H_{10}F_2N_2O_2$の質量計算値、２８８．０７；ｍ／ｚ実測値、２８９．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　８．２３（ｄｄ，Ｊ＝７．８，９．３Ｈｚ，１Ｈ），７．９０－７．６８（ｍ，１Ｈ），７．４７－７．２８（ｍ，４Ｈ），２．２２（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ。

【０６０５】

ステップＣ：６，７－ジフルオロ－４－オキソ－３－（ｏ－トリル）－３，４－ジヒドロフタラジン－１－イルトリフルオロメタンスルホネート。４℃のＤＣＭ（２２５ｍＬ）中６，７－ジフルオロ－２－（ｏ－トリル）－２，３－ジヒドロフタラジン－１，４－ジオン（６．９０ｇ、２３．９ｍｍｏｌ）の混合物に、Tf_2OのＤＣＭ溶液（１．０Ｍ、３８．０ｍＬ、３８．０ｍｍｏｌ）、続いてEt_3N（８．４ｍＬ、６１ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を４℃から室温で１７時間撹拌し、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィ（ヘプタン中１０～３０％　ＥｔＯＡｃ）によって精製して、黄色の固体として標題化合物を得た（５．７５ｇ、５７％）。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：$C_{16}H_9F_5N_2O_4$の質量計算値、４２０．０２；ｍ／ｚ実測値、４２１．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　８．３２（ｄｄ，Ｊ＝７．６，９．５Ｈｚ，１Ｈ），７．７０（ｄｄ，Ｊ＝７．１，９．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４６－７．２８（ｍ，４Ｈ），２．２０（ｓ，３Ｈ）。

【０６０６】

ステップＤ：６，７－ジフルオロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）－２－（ｏ－トリル）フタラジン－１（２Ｈ）－オン。６，７－ジフルオロ－４－オキソ－３－（ｏ－トリル）－３，４－ジヒドロフタラジン－１－イルトリフルオロメタンスルホネート（５．０２ｇ、１１．９ｍｍｏｌ）、イソプロペニルボロン酸ピナコールエステル（２．８１ｇ、１６．７ｍｍｏｌ）、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）ジクロリド（５００ｍｇ、０．７１０ｍｍｏｌ）、K_2CO_3水溶液（２．０Ｍ、１０ｍＬ、２０ｍｍｏｌ）の、ジオキサン（９０ｍＬ）中反応混合物を、アルゴンで３０分間パージし、次いで８５℃で３．５時間加熱した。濃縮後、残渣をＥｔＯＡｃと水とに分液した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィ（ヘプタン中０～３０％　ＥｔＯＡｃ）により精製し、標題化合物をオフホワイトの固体とし

て得た（３．５５ｇ、９５％）。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：$C_{18}H_{14}F_2N_2O$の質量計算値、３１２．１１；ｍ／ｚ実測値、３１３．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　８．３２（ｄｄ，Ｊ＝７．８，９．８Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄｄ，Ｊ＝７．３，１０．３Ｈｚ，１Ｈ），７．３９－７．２７（ｍ，４Ｈ），５．６４－５．５４（ｍ，１Ｈ），５．３１（ｓ，１Ｈ），２．２２－２．１５（ｍ，６Ｈ）ｐｐｍ。

【０６０７】

ステップＥ：６，７－ジフルオロ－４イソプロピル－２－（ｏ－トリル）フタラジン－１（２Ｈ）－オン。ＥｔＯＡｃ（８０ｍＬ）中の６，７－ジフルオロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）－２－（ｏ－トリル）フタラジン－１（２Ｈ）－オン（３．５５ｇ、１１．４ｍｍｏｌ）及び１０％　Ｐｄ／Ｃ（５００ｍｇ、０．４７０ｍｍｏｌ）の混合物を、２０ｐｓｉ　H_2下で１６時間水素添加した。シリカゲルを通して濾過することにより固体を除去した後、濾液を濃縮して、澄明な固体として標題化合物を得た（３．５７ｇ、９９％）。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：$C_{18}H_{16}F_2N_2O$の質量計算値、３１４．１２；ｍ／ｚ実測値、３１５．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　８．３２（ｄｄ，Ｊ＝７．８，９．８Ｈｚ，１Ｈ），７．６８（ｄｄ，Ｊ＝７．３，１０．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３９－７．２７（ｍ，４Ｈ），３．４６－３．３２（ｍ，１Ｈ），２．１７（ｓ，３Ｈ），１．３５（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，６Ｈ）ｐｐｍ。

【０６０８】

ステップＦ：６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（ｏ－トリル）フタラジン－１（２Ｈ）－オン。ＤＭＦ（１１０ｍＬ）中、６，７－ジフルオロ－４イソプロピル－２－（ｏ－トリル）フタラジン－１（２Ｈ）－オン（２．８９ｇ、９．１９ｍｍｏｌ）、５－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン（３．００ｇ、１２．９ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3（２．２９ｇ、１６．６ｍｍｏｌ）の反応混合物を、６０℃で１４時間加熱し、濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィ（ヘプタン中１０～４０％　ＥｔＯＡｃ）によって精製して、白色固体として標題化合物を得た（３．０５ｇ、６３％）。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：$C_{30}H_{30}FN_5O_3$の質量計算値、５２７．２３；ｍ／ｚ実測値、５２８．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　８．３３（ｄ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，１Ｈ），８．２６（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４６－７．２９（ｍ，９Ｈ），４．６４（ｓ，２Ｈ），４．５５（ｓ，２Ｈ），３．９０（ｑ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ），３．５７－３．４４（ｍ，１Ｈ），２．１８（ｓ，３Ｈ），１．４３－１．３３（ｍ，９Ｈ）ｐｐｍ。

【０６０９】

ステップＧ：６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（ｏ－トリル）フタラジン－１（２Ｈ）－オン。６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（ｏ－トリル）フタラジン－１（２Ｈ）－オン（３．０５ｇ、５．７８ｍｍｏｌ）及びＴＦＡ（３０ｍＬ）の溶液を、６５℃で８時間加熱し、濃縮した。残渣に１０ｍＬのトルエンを添加し、次いで減圧下で濃縮し、このプロセスを１回繰り返した。残渣を３０ｍＬのＴＨＦに溶解させ、８．７ｍＬの２Ｎ　K_2CO_3で７時間処理した。濃縮後、残渣をＥｔＯＡｃと水とに分液した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィ（ヘプタン中３０～８０％　ＥｔＯＡｃ）により精製し、標題化合物を白色の泡状物として得た（１．８８ｇ、７４％）。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：$C_{23}H_{24}FN_5O_3$の質量計算値、４３７．１９；ｍ／ｚ実測値、４３８．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　８．３２（ｄ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，１Ｈ），８．２７（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４２－７．２９（ｍ，４Ｈ），４．６９（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ

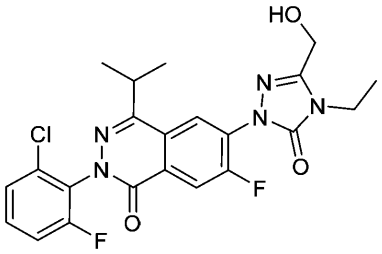
，２Ｈ），３．９４（ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），３．５６－３．４０（ｍ，１Ｈ），２．４７－２．３４（ｍ，１Ｈ），２．１８（ｓ，３Ｈ），１．４４（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ），１．３６（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，６Ｈ）ｐｐｍ。

【０６１０】

実施例５４：２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルフタラジン－１（２Ｈ）－オン。

【０６１１】

【化１５１】



【０６１２】

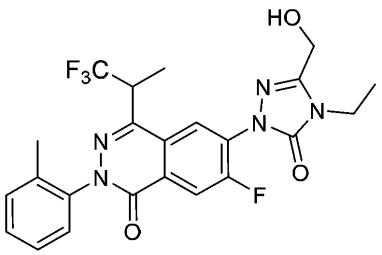
２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）フタラジン－１（２Ｈ）－オン（実施例２７、２０ｍｇ、０．０４２ｍｍｏｌ）及び１０％　Ｐｄ／Ｃ（５．５ｍｇ、０．００５２ｍｍｏｌ）のＥｔＯＡｃ（８．５ｍＬ）中混合物を、１　ａｔｍ　H_2バルーン下で４．５時間撹拌した。シリンジフィルターを通して濾過した後、濾液を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィ（ヘプタン中２０～７０％ＥｔＯＡｃ）により精製して標題化合物を得た（１７ｍｇ、８５％）。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：$C_{22}H_{20}ClF_2N_5O_3$の質量計算値、４７５．１２；ｍ／ｚ実測値、４７６．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　８．３０（ｄｄ，Ｊ＝１０．３，１２．２Ｈｚ　２Ｈ），７．４７－７．３１（ｍ，２Ｈ），７．２５－７．１３（ｍ，１Ｈ），４．７０（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），３．９４（ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），３．５７－３．３９（ｍ，１Ｈ），２．５４－２．３３（ｍ，１Ｈ），１．４４（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ），１．３６（ｄｄ，Ｊ＝４．９，６．８Ｈｚ，６Ｈ）。

【０６１３】

実施例５５：ラセミ体６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（ｏ－トリル）－４－（１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）フタラジン－１（２Ｈ）－オン。

【０６１４】

【化１５２】



【０６１５】

ステップＡ：６，７－ジフルオロ－２－（ｏ－トリル）－４－（３，３，３－トリフルオロプロパ－１－エン－２－イル）フタラジン－１（２Ｈ）－オン。６，７－ジフルオロ

－４－オキソ－３－（ｏ－トリル）－３，４－ジヒドロフタラジン－１－イル　トリフルオロメタンスルホネート（実施例５３、ステップＣ、４５０ｍｇ、１．０７ｍｍｏｌ）、１－（トリフルオロメチル）ビニルボロン酸ヘキシレングリコールエステル（４８０ｍｇ、２．１６ｍｍｏｌ）、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）ジクロリド（７５ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）、K_2CO_3水溶液（２．０Ｍ、１．１ｍＬ、２．２ｍｍｏｌ）の、ジオキサン（１０ｍＬ）中反応混合物を、アルゴンで１０分間パージし、次いで８５℃で５時間加熱した。濃縮後、残渣をＤＣＭとNH_4Cl水溶液とに分液した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィ（ヘプタン中０～４０％　ＥｔＯＡｃ）により精製し、標題化合物を透明な油として得た（３２１ｍｇ、８２％）。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：$C_{18}H_{11}F_5N_2O$の質量計算値、３６６．０８；ｍ／ｚ実測値、３６７．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ　８．４１－８．２５（ｍ，１Ｈ），７．５４（ｄｄ，Ｊ＝７．３，９．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４５－７．３０（ｍ，４Ｈ），６．４８（ｓ，１Ｈ），５．９７（ｓ，１Ｈ），２．１８（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ。

【０６１６】

ステップＢ：ラセミ体６，７－ジフルオロ－２－（ｏ－トリル）－４－（１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）フタラジン－１（２Ｈ）－オン。６，７－ジフルオロ－２－（ｏ－トリル）－４－（３，３，３－トリフルオロプロパ－１－エン－２－イル）フタラジン－１（２Ｈ）－オン（３２０ｍｇ、０．８７０ｍｍｏｌ）及び１０％　Ｐｄ／Ｃ（９１ｍｇ、０．０８６ｍｍｏｌ）のＥｔＯＡｃ（１７ｍＬ）中混合物を、２０ｐｓｉ H_2下で３時間水素添加した。シリカゲルパッドを通して固体を濾過した後、濾液を濃縮して、透明な固体として標題化合物を得た（３１５ｍｇ、９８％）。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：$C_{18}H_{13}F_5N_2O$の質量計算値、３６８．０９；ｍ／ｚ実測値、３６９．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ　８．３４（ｔ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．６７（ｄｄ，Ｊ＝６．８，１０．３Ｈｚ，１Ｈ），７．４９－７．２７（ｍ，４Ｈ），４．０９－３．９６（ｍ，１Ｈ），２．１６（ｓ，３Ｈ），１．６７－１．５３（ｍ，３Ｈ）ｐｐｍ。

【０６１７】

ステップＣ：ラセミ体６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（ｏ－トリル）－４－（１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）フタラジン－１（２Ｈ）－オン。６，７－ジフルオロ－２－（ｏ－トリル）－４－（１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）フタラジン－１（２Ｈ）－オン（３１５ｍｇ、０．８６０ｍｍｏｌ）、５－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン（２６０ｍｇ、１．１１ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3（２０９ｍｇ、１．５１ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）中反応混合物を、室温で２３時間撹拌し、濾過した。濾液を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィ（ヘプタン中２０～５０％　ＥｔＯＡｃ）により精製して標題化合物を得た（２３３ｍｇ、４７％）。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：$C_{30}H_{27}F_4N_5O_3$の質量計算値、５８１．２１；ｍ／ｚ実測値、５８２．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ　８．３５（ｄ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，１Ｈ），８．２３（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４４－７．３０（ｍ，９Ｈ），４．６５（ｓ，２Ｈ），４．５６（ｓ，２Ｈ），４．２２－４．０３（ｍ，１Ｈ），３．８９（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．１７（ｓ，３Ｈ），１．５９（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ），１．４０（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）ｐｐｍ。

【０６１８】

ステップＤ：ラセミ体６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（ｏ－トリル）－４－（１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）フタラジン－１（２Ｈ）－オン。６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４

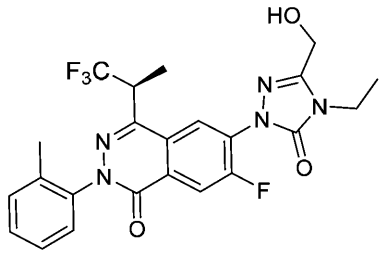
，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（ｏ－トリル）－４－（１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）フタラジン－１（２Ｈ）－オン（２３３ｍｇ、０．４００ｍｍｏｌ）のＴＦＡ（３．５ｍＬ）溶液を、６５℃で１０時間加熱し、濃縮した。残渣に２ｍＬのトルエンを添加し、次いで減圧下で濃縮し、このプロセスを繰り返した。残渣を２ｍＬのＴＨＦに溶解させ、０．６ｍＬの２Ｎ K_2CO_3で２時間処理した。濃縮後、残渣をＥｔＯＡｃと水とに分液した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィ（ヘプタン中４０～６０％ ＥｔＯＡｃ）により精製し、標題化合物を白色固体として得た（１６４ｍｇ、８３％）。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：$C_{23}H_{21}F_4N_5O_3$の質量計算値、４９１．１６；ｍ／ｚ実測値、４９２．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ ８．３４（ｄ，Ｊ＝１０．３Ｈｚ，１Ｈ），８．２４（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．４６－７．３０（ｍ，４Ｈ），４．７２（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），４．２０－４．０８（ｍ，１Ｈ），３．９５（ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），２．２１（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），２．１７（ｓ，３Ｈ），１．６６－１．５９（ｍ，３Ｈ），１．４６（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ）ｐｐｍ。

【０６１９】

実施例５６：（Ｓ＊）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（ｏ－トリル）－４－（１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）フタラジン－１（２Ｈ）－オン。

【０６２０】

【化１５３】



【０６２１】

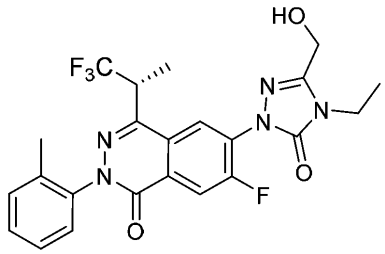
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（ｏ－トリル）－４－（１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）フタラジン－１（２Ｈ）－オン（実施例５５、１５５ｍｇ）の精製を、キラルＳＦＣ（固定相：ＣＨＩＲＡＣＥＬ ＯＪ－Ｈ ５μｍ ２５０×２０ｍｍ、移動相：８５％CO_2、１５％ ＭｅＯＨ）を介して実施して、標題化合物として第１のピークを得た（７０ｍｇ、４５％）。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：$C_{23}H_{21}F_4N_5O_3$の質量計算値、４９１．１６；ｍ／ｚ実測値、４９２．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ ８．３４（ｄ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，１Ｈ），８．２４（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４４－７．２９（ｍ，４Ｈ），４．７１（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），４．２３－４．０７（ｍ，１Ｈ），３．９５（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．２３（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），２．１７（ｓ，３Ｈ），１．６３－１．５３（ｍ，３Ｈ），１．４５（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ）。

【０６２２】

実施例５７：（Ｒ＊）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（ｏ－トリル）－４－（１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）フタラジン－１（２Ｈ）－オン。

【０６２３】

【化１５４】



【０６２４】

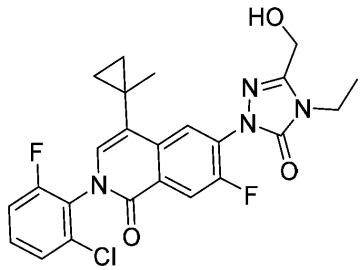
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（ｏ－トリル）－４－（１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）フタラジン－１（２Ｈ）－オン（１５５ｍｇ、実施例５５、ステップＤ）のキラルＳＦＣ精製から、第２のピークとして標題化合物（７０ｍｄ、４５％）を単離した。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：$C_{23}H_{21}F_4N_5O_3$の質量計算値、４９１．１６；ｍ／ｚ実測値、４９２．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ８．３４（ｄ，Ｊ＝１０．３Ｈｚ，１Ｈ），８．２４（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．４４－７．３０（ｍ，４Ｈ），４．７０（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），４．２５－４．０５（ｍ，１Ｈ），３．９４（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．３９（ｔ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，１Ｈ），２．１７（ｓ，３Ｈ），１．６９－１．５３（ｍ，３Ｈ），１．４５（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ）。

【０６２５】

実施例５８：２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－（１－メチルシクロプロピル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン。

【０６２６】

【化１５５】



【０６２７】

ステップＡ。５－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－２－（７－フルオロ－４－（１－メチルシクロプロピル）－１－オキソ－１Ｈ－イソクロメン－６－イル）－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン。０℃の無水トルエン（２０ｍＬ）中のジヨードメタン（３．７ｇ、１４ｍｍｏｌ）の混合物に、ジエチル亜鉛（９．２ｇ、１１ｍｍｏｌ）のトルエン溶液（１５％）を添加した。混合物を窒素下０℃で１５分間撹拌した後、５－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－２－（７－フルオロ－１－オキソ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）－１Ｈ－イソクロメン－６－イル）－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン（中間体３、３００ｍｇ、０．６９ｍｍｏｌ）のトルエン（２０ｍＬ）中懸濁液を添加した。反応混合物を０℃で０．５時間撹拌した後、室温に加温し、２４時間撹拌した。反応混合物を、ＮａＨＣＯ$_3$飽和溶液（５０ｍＬ）に注いだ。水相をＤＣＭ（５０ｍＬ）及び酢酸エチル（ＥｔＯＡｃ）（５０ｍＬ）で順に抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。残渣をＩＳＣＯクロマトグラフィ（SiO_2、ヘプタン中

５０～１００％酢酸エチル）によって精製して、標題化合物及び未反応の５－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－２－（７－フルオロ－１－オキソ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）－１Ｈ－イソクロメン－６－イル）－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オンを混合物として得た。これは更に生成することなく、次のステップに直接使用した。白色固体（１：１．５比、推定６０ｍｇ、収率：１９％）。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：$C_{25}H_{24}FN_3O_4$の質量計算値、４４９．２；ｍ／ｚ実測値、４５０．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６２８】

ステップＢ。６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－７－フルオロ－４－（１－メチルシクロプロピル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン。ＤＣＭ（６ｍＬ）中２－クロロ－６－フルオロアニリン（１９４ｍｇ、１．３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、窒素下で$AlMe_3$（２Ｍ、０．５ｍＬ、１．０ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で０．５時間撹拌した後、５－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－２－（７－フルオロ－４－（１－メチルシクロプロピル）－１－オキソ－１Ｈ－イソクロメン－６－イル）－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン及び（６０ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）及び５－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－２－（７－フルオロ－１－オキソ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）－１Ｈ－イソクロメン－６－イル）－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン（中間体３、９０ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）の混合物のＤＣＭ溶液（２ｍＬ）を添加した。混合物を室温で終夜撹拌した。ＭｅＯＨ（１ｍＬ）を添加した。この混合物を水に注ぎ、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、無水$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をＡｃＯＨ（２０ｍＬ）に溶解し、１００℃で２０時間撹拌した。この混合物を水に注ぎ、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、無水$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をＩＳＣＯクロマトグラフィ（SiO_2、４０ｇ、勾配溶出：ヘプタン中０～７０％のＥｔＯＡｃ）により精製して、標題化合物を黄色固体として得た（３３ｍｇ、収率：５６％）。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：$C_{31}H_{27}ClF_2N_4O_3$の質量計算値、５７６．２；ｍ／ｚ実測値、５７７．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ ８．５２（ｄ，Ｊ＝６．３６Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．８０Ｈｚ，１Ｈ），７．３０－７．５０（ｍ，８Ｈ），７．１９（ｄｄｄ，Ｊ＝１．７１，７．９５，８．９３Ｈｚ，１Ｈ），４．６４（ｓ，２Ｈ），４．５５（ｓ，２Ｈ），３．７２－４．００（ｍ，２Ｈ），１．３１－１．４６（ｍ，６Ｈ），０．６５－０．８２（ｍ，４Ｈ）ｐｐｍ。

【０６２９】

ステップＣ。２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－（１－メチルシクロプロピル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン。－７８℃で、６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－７－フルオロ－４－（１－メチルシクロプロピル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン（３０ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５ｍＬ）撹拌溶液に、BCl_3（１Ｍ、０．２６ｍＬ、０．２６ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を－７８℃で０．５時間撹拌した。－７８℃のＭｅＯＨ（１ｍＬ）により反応を停止させた。混合物をＤＣＭで希釈し、飽和$NaHCO_3$水溶液で洗浄した。有機抽出物を分離し、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を分取逆相ＨＰＬＣ［ＩＳＣＯ Ｃ１８（５μｍ、１５０×３０ｍｍ）（移動相：水中１０～９９％ ＭｅＣＮで１５分間、次いで１００％ ＭｅＣＮで２分間保持、流量２５ｍＬ／分］により精製し、白色粉末として標題化合物を得た（１５ｍｇ、収率５９％）。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：$C_{24}H_{21}ClF_2N_4O_3$の質量計算値、４８６．１；ｍ／ｚ実測値、４８７．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ ８．５２（ｄ，Ｊ＝６．

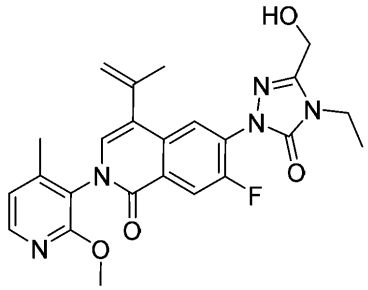
３６Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．８０Ｈｚ，１Ｈ），７．３２－７．４９（ｍ，３Ｈ），７．２０（ｄｔ，Ｊ＝１．７１，８．４４Ｈｚ，１Ｈ），５．３２（ｓ，１Ｈ），４．７１（ｄ，Ｊ＝６．３６Ｈｚ，２Ｈ），３．８２－４．０４（ｍ，２Ｈ），１．４４（ｔ，Ｊ＝７．０９Ｈｚ，３Ｈ），１．３６（ｓ，３Ｈ），０．６５－０．８２（ｍ，４Ｈ）ｐｐｍ。

【０６３０】

実施例５９：６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（２－メトキシ－４－メチルピリジン－３－イル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン。

【０６３１】

【化１５６】



【０６３２】

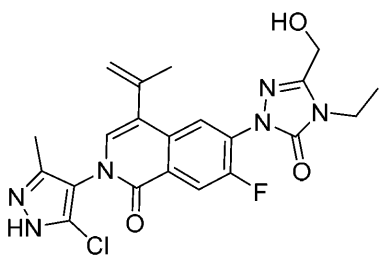
実施例４２のステップＡ～Ｂと同様の方法で、５－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－２－（７－フルオロ－１－オキソ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）－１Ｈ－イソクロメン－６－イル）－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン（中間体３）を使用し、ステップＡで２－フルオロ－５－メチルアニリンの代わりに２－メトキシ－４－メチル－ピリジン－３－イルアミンを使用して、標題化合物を調製した。ＥＳＩ－ＭＳ：$C_{24}H_{24}FN_5O_4$の質量計算値、４６５．２；ｍ／ｚ実測値、４６６．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ８．３０（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，１ Ｈ），８．１２（ｄ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，１ Ｈ），８．０１（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１ Ｈ），６．９１（ｄ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，１ Ｈ），６．７９（ｓ，１ Ｈ），５．３５（ｓ，１ Ｈ），５．１８（ｓ，１ Ｈ），４．６９（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２ Ｈ），３．８９－３．９７（ｍ，５ Ｈ），２．４１（ｂｒ ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１ Ｈ），２．１７（ｓ，３ Ｈ），２．１５（ｓ，３ Ｈ），１．４４（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３ Ｈ）ｐｐｍ。^{19}Ｆ ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ－１２０．５５（ｓ，１ Ｆ）ｐｐｍ。

【０６３３】

実施例６０：２－（５－クロロ－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン。

【０６３４】

【化１５７】



【０６３５】
ステップＡ。６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（５－クロロ－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－フルオロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン。５－クロロ－３－メチル－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－アミン（中間体７、１８６ｍｇ、０．８６ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２．５ｍＬ）溶液に、窒素下、ＡｌＭｅ$_3$（２Ｍ、０．３２ｍＬ、０．６４ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で０．５時間撹拌した後、５－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－２－（７－フルオロ－１－オキソ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）－１Ｈ－イソクロメン－６－イル）－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン（中間体３、９５ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）のＤＣＭ溶液（２．５ｍＬ）を添加した。混合物を室温で終夜撹拌した。ＨＣｌ水溶液（１Ｍ、０．４ｍＬ）を添加し、混合物を室温で２分間撹拌した。混合物を水に注ぎ、ＤＣＭで抽出した。有機相を分離し、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をＡｃＯＨ（７ｍＬ）に溶解し、９０℃で終夜撹拌した。混合物を室温に冷却した後、メタンスルホン酸（１３８ｍｇ、１．４ｍｍｏｌ）を添加した。この反応混合物を室温で終夜撹拌した。この混合物を水に注ぎ、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィ（SiO_2、石油エーテル中０～７０％のＥｔＯＡｃ）により精製して、標題化合物を黄色油として得た（５０ｍｇ、収率：４２％）。ＥＳＩ－ＭＳ：$C_{28}H_{26}ClFN_6O_3$の質量計算値、５４８．２；ｍ／ｚ実測値、５４９．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ８．３１（ｄ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，１ Ｈ），８．０２（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１ Ｈ），７．３４－７．４０（ｍ，５Ｈ），６．９３（ｓ，１ Ｈ），５．３７－５．４０（ｍ，１ Ｈ），５．１９（ｓ，１Ｈ），４．６３（ｓ，２ Ｈ），４．５５（ｓ，２ Ｈ），３．８９（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２ Ｈ），２．２５（ｓ，３ Ｈ），２．１６（ｓ，３ Ｈ），１．３５－１．４０（ｍ，３ Ｈ）；^{19}Ｆ ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ－１１９．７３（ｓ，１ Ｆ）ｐｐｍ。

【０６３６】
ステップＢ。２－（５－クロロ－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン。－７８℃で、６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（５－クロロ－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－７－フルオロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン（５０ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５ｍＬ）撹拌溶液に、BCl_3（１Ｍ、０．４５ｍＬ、０．４５ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を－７８℃で１時間撹拌した。－７８℃のＭｅＯＨ（２ｍＬ）により反応を停止させた。混合物をＤＣＭで希釈し、飽和$NaHCO_3$水溶液で洗浄した。有機抽出物を分離し、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を分取逆相ＨＰＬＣ（固定相：Ｂｏｓｔｏｎ Ｐｒｉｍｅ Ｃ１８、５μｍ、１５０×３０ｍｍ；移動相：水（０．０４％ $NH_3·H_2O$＋１０ｍＭ NH_4HCO_3）（Ａ）－ＭｅＣＮ（Ｂ）、勾配溶出：８分間にわたって、Ａ中３０～６０％のＢ、流量：２５ｍＬ／分）により精製し、標題化合物を白色粉末として得た（３３ｍｇ、収率７９％）。ＥＳＩ－ＭＳ：$C_{21}H_{20}ClFN_6O_3$の質量計算値、４５８．１；ｍ／ｚ実測値、４５９．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ １０．５７（ｂｒ ｓ，１ Ｈ），８．３０（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，１ Ｈ），８．０２（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１ Ｈ），６．９２（ｓ，１ Ｈ），５．３８（ｔ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１ Ｈ），５．１８（ｓ，１ Ｈ），４．７０（ｄ，Ｊ＝３．３Ｈｚ，２ Ｈ），３．９４（ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２ Ｈ），２．４８（ｂｒ ｓ，１ Ｈ），２．２６（ｓ，３

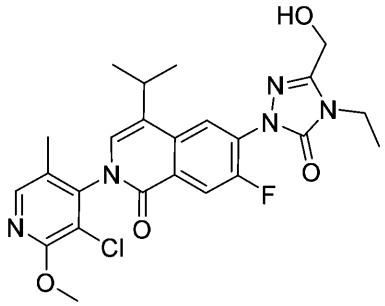
Ｈ），２．１６（ｓ，３　Ｈ），１．４４（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３　Ｈ）ｐｐｍ。．^{19}Ｆ　ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ－１１９．９６（ｓ，１　Ｆ）ｐｐｍ。

【０６３７】

実施例６１：２－（３－クロロ－２－メトキシ－５－メチルピリジン－４－イル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン。

【０６３８】

【化１５８】



【０６３９】

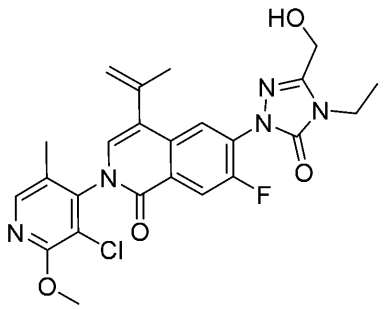
実施例３１のステップＡ～Ｂと同様の方法で、５－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－２－（７－フルオロ－４－イソプロピル－１－オキソ－１Ｈ－イソクロメン－６－イル）－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン（中間体４）を使用し、ステップＡで５－クロロ－３－メチル－４－アミノ－１Ｈ－ピラゾールの代わりに３－クロロ－２－メトキシ－５－メチルピリジン－４－アミンを使用して、標題化合物を調製した。ＥＳＩ－ＭＳ：Ｃ$_{24}$Ｈ$_{25}$ＣｌＦＮ$_5$Ｏ$_4$の質量計算値、５０１．２；ｍ／ｚ実測値、５０２．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ８．３２（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，１　Ｈ），８．０７－８．１４（ｍ，２　Ｈ），６．６２（ｓ，１　Ｈ），４．７０（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，２　Ｈ），４．０７（ｓ，３　Ｈ），３．９４（ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２　Ｈ），３．２７（ｓｐｔ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，１　Ｈ），２．４５（ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，１　Ｈ），２．０９（ｓ，３　Ｈ），１．４４（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３　Ｈ），１．３１（ｄｄ，Ｊ＝６．８，３．５Ｈｚ，６　Ｈ）ｐｐｍ。^{19}Ｆ　ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ－１２０．２５（ｓ，１　Ｆ）ｐｐｍ。

【０６４０】

実施例６２：２－（３－クロロ－２－メトキシ－５－メチルピリジン－４－イル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン。

【０６４１】

【化１５９】



【０６４２】

実施例４２のステップＡ～Ｂと同様の方法で、５－（（ベンジルオキシ）メチル）－４

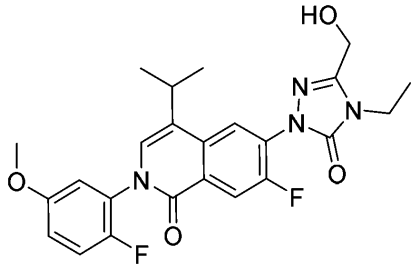
－エチル－２－（７－フルオロ－１－オキソ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）－１Ｈ－イソクロメン－６－イル）－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン（中間体３）を使用し、ステップＡで２－フルオロ－５－メチルアニリンの代わりに３－クロロ－２－メトキシ－５－メチルピリジン－４－アミンを使用して、標題化合物を調製した。ＥＳＩ－ＭＳ：$C_{24}H_{23}ClFN_5O_4$の質量計算値、４９９．１；ｍ／ｚ実測値、５００．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ８．３０（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，１ Ｈ），８．０８（ｓ，１ Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１ Ｈ），６．７２（ｓ，１ Ｈ），５．３７（ｓ，１ Ｈ），５．１８（ｓ，１ Ｈ），４．６８（ｓ，２ Ｈ），４．０６（ｓ，３ Ｈ），３．９３（ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２ Ｈ），２．４８（ｂｒ ｓ，１ Ｈ），２．１５（ｓ，３ Ｈ），２．１１（ｓ，３ Ｈ），１．４３（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３ Ｈ）ｐｐｍ。^{19}Ｆ ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ－１１９．５８（ｓ，１ Ｆ）ｐｐｍ。

【０６４３】

実施例６３：６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（２－フルオロ－５－メトキシフェニル）－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン。

【０６４４】

【化１６０】



【０６４５】

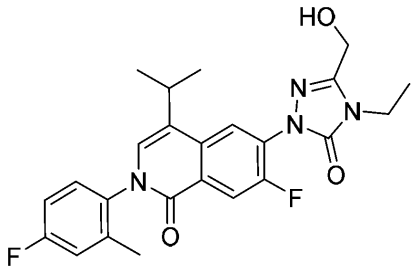
実施例３１のステップＡ～Ｂと同様の方法で、５－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－２－（７－フルオロ－４－イソプロピル－１－オキソ－１Ｈ－イソクロメン－６－イル）－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン（中間体４）を使用し、ステップＡで５－クロロ－３－メチル－４－アミノ－１Ｈ－ピラゾールの代わりに２－フルオロ－５－メトキシアニリンを使用して、標題化合物を調製した。ＥＳＩ－ＭＳ：$C_{24}H_{24}F_2N_4O_4$の質量計算値、４７０．２；ｍ／ｚ実測値、４７１．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ８．３２（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，１ Ｈ），８．０８（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１ Ｈ），７．１６－７．２３（ｍ，１ Ｈ），６．９２－７．００（ｍ，２ Ｈ），６．８８（ｓ，１ Ｈ），４．７０（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，２ Ｈ），３．９４（ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２ Ｈ），３．８３（ｓ，３Ｈ），３．１７－３．３２（ｍ，１ Ｈ），２．２８（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１ Ｈ），１．４４（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３ Ｈ），１．３２（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，６ Ｈ）ｐｐｍ。^{19}Ｆ ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ－１２０．６６（ｓ，１ Ｆ）（ｓ，１Ｆ）ｐｐｍ。

【０６４６】

実施例６４：６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（４－フルオロ－２－メチルフェニル）－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン。

【０６４７】

【化１６１】



【０６４８】

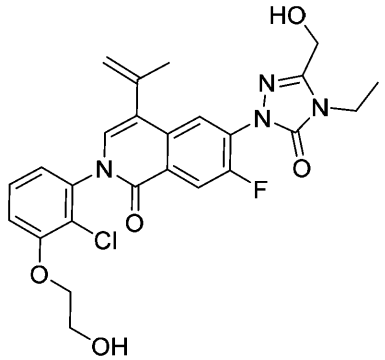
実施例３１のステップＡ～Ｂと同様の方法で、５－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－２－（７－フルオロ－４－イソプロピル－１－オキソ－１Ｈ－イソクロメン－６－イル）－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン（中間体４）を使用し、ステップＡで５－クロロ－３－メチル－４－アミノ－１Ｈ－ピラゾールの代わりに４－フルオロ－２－メチルアニリンを使用して、標題化合物を調製した。ＥＳＩ－ＭＳ：$C_{24}H_{24}F_2N_4O_3$の質量計算値、４５４．２；ｍ／ｚ実測値、４５５．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　８．３０（ｄ，Ｊ＝１１．３Ｈｚ，１　Ｈ），８．０８（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１　Ｈ），７．２４（ｄｄ，Ｊ＝８．５，５．３Ｈｚ，１　Ｈ），６．９９－７．１１（ｍ，２　Ｈ），６．７９（ｓ，１　Ｈ），４．６６（ｓ，２　Ｈ），３．９３（ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２　Ｈ），３．２６（ｄｔ，Ｊ＝１３．５，６．７Ｈｚ，１　Ｈ），２．８２（ｂｒ　ｓ，１　Ｈ），２．１４（ｓ，３Ｈ），１．４３（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３　Ｈ），１．３１（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，６　Ｈ）ｐｐｍ。^{19}Ｆ　ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ－１１２．９６（ｓ，１　Ｆ），－１２０．５９（ｓ，１　Ｆ）ｐｐｍ。

【０６４９】

実施例６５：２－（２－クロロ－３－（２－ヒドロキシエトキシ）フェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン。

【０６５０】

【化１６２】



【０６５１】

ステップＡ。６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（３－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）エトキシ）－２－クロロフェニル）－７－フルオロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン。実施例４２のステップＡと同様の方法で、５－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－２－（７－フルオロ－１－オキソ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）－１Ｈ－イソクロメン－６－イル）－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン（中間体３）を使用し、ステップＡで２－フルオロ－５－メチルアニリンの代わりに３－（

２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）エトキシ）－２－クロロアニリン（中間体８）を使用して、標題化合物を調製した。ＥＳＩ－ＭＳ：$C_{48}H_{48}ClFN_4O_5$の質量計算値、８４２．３；ｍ／ｚ実測値、８４３．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ８．３３（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，１ Ｈ），８．０２（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１ Ｈ），７．６７－７．８０（ｍ，４ Ｈ），７．２９－７．４９（ｍ，１２ Ｈ），７．０６（ｄｄ，Ｊ＝１０．９，８．２Ｈｚ，２ Ｈ），６．９０（ｓ，１ Ｈ），５．３６（ｓ，１ Ｈ），５．１９（ｓ，１ Ｈ），４．６４（ｓ，２ Ｈ），４．５５（ｓ，２ Ｈ），４．１８－４．２９（ｍ，２ Ｈ），４．０１－４．１０（ｍ，２ Ｈ），３．８９（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２ Ｈ），２．１６（ｓ，３ Ｈ），１．３９（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３ Ｈ），１．０７（ｓ，９ Ｈ）ｐｐｍ。

【０６５２】

ステップＢ。６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（２－クロロ－３－（２－ヒドロキシエトキシ）フェニル）－７－フルオロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン。６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（３－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）エトキシ）－２－クロロフェニル）－７－フルオロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン（３５ｍｇ、０．０３５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２ｍＬ）中混合物に、Et_3N．３ＨＦ（８６ｍｇ、０．５３ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を６０℃で１時間撹拌した。混合物を室温まで冷却した。イソプロポキシトリメチルシラン（ＴＭＳＯｉＰｒ）（１８７ｍｇ、１．４ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で２時間撹拌した。混合物を減圧下で蒸発させた。残渣をシリカカラムクロマトグラフィ（勾配溶出：石油エーテル中０～３０％ＥｔＯＡｃ）により精製して、標題化合物を黄色のゴムとして得た（２０ｍｇ、収率：９３％）。ＥＳＩ－ＭＳ：$C_{32}H_{30}ClFN_4O_5$の質量計算値、６０４．２；ｍ／ｚ実測値、６０５．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ８．３１（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，１ Ｈ），８．０１（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１ Ｈ），７．３２－７．４４（ｍ，６ Ｈ），７．１０（ｔ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，２Ｈ），６．９０（ｓ，１ Ｈ），５．３６（ｓ，１ Ｈ），５．１９（ｓ，１ Ｈ），４．６３（ｓ，２ Ｈ），４．５５（ｓ，２ Ｈ），４．２２（ｔ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，２ Ｈ），４．０３（ｂｒ ｓ，２ Ｈ），３．８９（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２ Ｈ），２．２１（ｂｒ ｓ，１ Ｈ），２．１６（ｓ，３ Ｈ），１．３８（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３ Ｈ）ｐｐｍ。

【０６５３】

ステップＣ。２－（２－クロロ－３－（２－ヒドロキシエトキシ）フェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン。実施例４２、ステップＣと同様の方法で標題化合物を調製した。ＥＳＩ－ＭＳ：$C_{25}H_{24}ClFN_4O_5$の質量計算値、５１４．１；ｍ／ｚ実測値、５１５．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ８．１４（ｄ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，１ Ｈ），７．９９（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１ Ｈ），７．４０－７．５３（ｍ，１ Ｈ），７．３３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１ Ｈ），７．２７（ｓ，１ Ｈ），７．１９（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１ Ｈ），５．８０（ｓ，１ Ｈ），５．４０（ｓ，１ Ｈ），５．１２（ｓ，１ Ｈ），４．９５（ｔ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，１ Ｈ），４．４９（ｓ，２ Ｈ），４．０９－４．２２（ｍ，２ Ｈ），３．７３－３．８５（ｍ，４ Ｈ），２．０９（ｓ，３ Ｈ），１．２９（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３ Ｈ）ｐｐｍ。^{19}Ｆ ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ－１１９．６８（ｂｒ ｓ，１ Ｆ）ｐｐｍ。

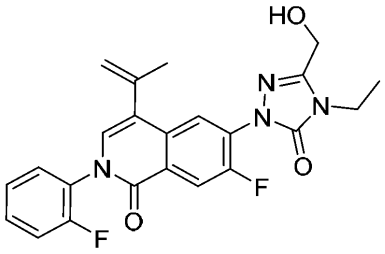
【０６５４】

実施例６６：６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジ

ヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（２－フルオロフェニル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン。

【０６５５】

【化１６３】



【０６５６】

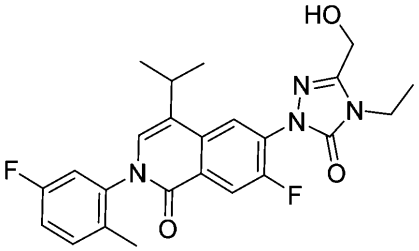
実施例４２のステップＡ～Ｂと同様の方法で、５－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－２－（７－フルオロ－１－オキソ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）－１Ｈ－イソクロメン－６－イル）－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン（中間体３）を使用し、ステップＡで２－フルオロ－５－メチルアニリンの代わりに２－フルオロアニリンを使用して、標題化合物を調製した。ＥＳＩ－ＭＳ：$C_{23}H_{20}F_2N_4O_3$の質量計算値、４３８．２；ｍ／ｚ実測値、４３９．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　８．１３（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，１　Ｈ），７．８３（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１　Ｈ），７．２５－７．３４（ｍ，２　Ｈ），７．０９－７．１６（ｍ，２　Ｈ），６．８３（ｓ，１　Ｈ），５．１８－５．２１（ｍ，１　Ｈ），５．０１（ｓ，１　Ｈ），４．４９（ｓ，２　Ｈ），３．７５（ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），２．７３（ｂｒ　ｓ，１　Ｈ），１．９８（ｓ，３　Ｈ），１．２５（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３　Ｈ）ｐｐｍ。^{19}Ｆ　ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ－１１９．８８（ｓ，１　Ｆ），－１２０．０６（ｓ，１　Ｆ）ｐｐｍ。

【０６５７】

実施例６７：６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（５－フルオロ－２－メチルフェニル）－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン。

【０６５８】

【化１６４】



【０６５９】

実施例３１のステップＡ～Ｂと同様の方法で、５－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－２－（７－フルオロ－４－イソプロピル－１－オキソ－１Ｈ－イソクロメン－６－イル）－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン（中間体４）を使用し、ステップＡで５－クロロ－３－メチル－４－アミノ－１Ｈ－ピラゾールの代わりに５－フルオロ－２－メチルアニリンを使用して、標題化合物を調製した。ＥＳＩ－ＭＳ：$C_{24}H_{24}F_2N_4O_3$の質量計算値、４５４．２；ｍ／ｚ実測値、４５５．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　８．３１（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，１　Ｈ），８．０８（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１　Ｈ），７．３３（ｄｄ，Ｊ＝８．３，６．０Ｈｚ，１　Ｈ），７．１０（ｔｄ，Ｊ＝８．３，２．８Ｈｚ，１　Ｈ），７．０３

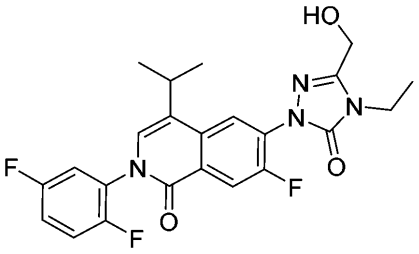
（ｄｄ，Ｊ＝８．７，２．６Ｈｚ，１　Ｈ），６．８０（ｓ，１　Ｈ），４．６６（ｓ，２Ｈ），３．９３（ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２　Ｈ），３．２６（ｓｐｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），２．７８（ｂｒ　ｓ，１　Ｈ），２．１１（ｓ，３　Ｈ），１．４３（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３　Ｈ），１．３１（ｄｄ，Ｊ＝６．８，１．８Ｈｚ，６　Ｈ）ｐｐｍ。^{19}Ｆ　ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ－１１５．２４（ｓ，１　Ｆ），－１２０．４６（ｓ，１　Ｆ）ｐｐｍ。

【０６６０】

実施例６８：２－（２，５－ジフルオロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン。

【０６６１】

【化１６５】



【０６６２】

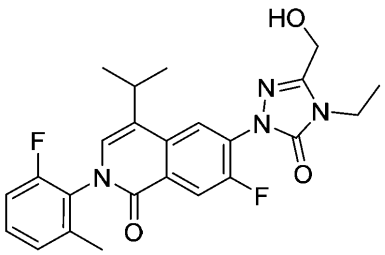
実施例３１のステップＡ～Ｂと同様の方法で、５－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－２－（７－フルオロ－４－イソプロピル－１－オキソ－１Ｈ－イソクロメン－６－イル）－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン（中間体４）を使用し、ステップＡで５－クロロ－３－メチル－４－アミノ－１Ｈ－ピラゾールの代わりに２，５－ジフルオロアニリンを使用して、標題化合物を調製した。ＥＳＩ－ＭＳ：Ｃ$_{23}$Ｈ$_{21}$Ｆ$_3$Ｎ$_4$Ｏ$_3$の質量計算値、４５８．２；ｍ／ｚ実測値、４５９．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　８．３０（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，１　Ｈ），８．０８（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１　Ｈ），７．１２－７．２６（ｍ，３　Ｈ），６．８５（ｓ，１　Ｈ），４．６９（ｂｒ　ｓ，２　Ｈ），３．９３（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２　Ｈ），３．２５（ｓｐｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１　Ｈ），２．５０－２．６０（ｍ，１　Ｈ），１．４３（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３　Ｈ），１．３２（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，６Ｈ）ｐｐｍ。^{19}Ｆ　ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ－１１６．６３－－１１６．４５（ｍ，１　Ｆ），－１２０．２２（ｓ，１　Ｆ），－１２５．４３（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１７．２Ｈｚ，１　Ｆ）ｐｐｍ。

【０６６３】

実施例６９：６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（２－フルオロ－６－メチルフェニル）－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン。

【０６６４】

【化１６６】



【０６６５】

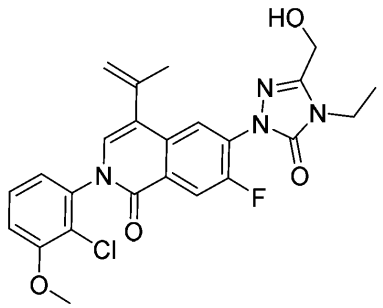
実施例３１のステップＡ～Ｂと同様の方法で、５－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－２－（７－フルオロ－４－イソプロピル－１－オキソ－１Ｈ－イソクロメン－６－イル）－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン（中間体４）を使用し、ステップＡで５－クロロ－３－メチル－４－アミノ－１Ｈ－ピラゾールの代わりに２－フルオロ－６－メチルアニリンを使用して、標題化合物を調製した。ＥＳＩ－ＭＳ：$C_{24}H_{24}F_2N_4O_3$の質量計算値、４５４．２；ｍ／ｚ実測値、４５５．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　８．３２（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，１　Ｈ），８．０８（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１　Ｈ），７．３５（ｔｄ，Ｊ＝８．０，５．５Ｈｚ，１　Ｈ），７．０７－７．２１（ｍ，２　Ｈ），６．７５（ｓ，１　Ｈ），４．６８（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，２　Ｈ），３．９４（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２　Ｈ），３．２１－３．３４（ｍ，１　Ｈ），２．５４（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１　Ｈ），２．１８（ｓ，３　Ｈ），１．４４（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３　Ｈ），１．３１（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，６　Ｈ）ｐｐｍ。^{19}Ｆ　ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ－１２０．７９（ｓ，１　Ｆ），－１２１．８３（ｓ，１　Ｆ）ｐｐｍ。

【０６６６】

実施例７０：２－（２－クロロ－３－メトキシフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン。

【０６６７】

【化１６７】



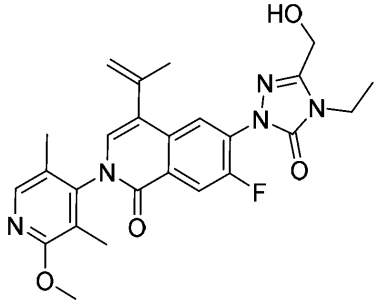
【０６６８】

実施例４２のステップＡ～Ｂと同様の方法で、ステップＡにおいて、５－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－２－（７－フルオロ－１－オキソ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）－１Ｈ－イソクロメン－６－イル）－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン（中間体３）を使用し、ステップＡで２－フルオロ－５－メチルアニリンの代わりに２－クロロ－３－メトキシアニリンを使用して、標題化合物を調製した。ＥＳＩ－ＭＳ：$C_{24}H_{22}ClFN_4O_4$の質量計算値、４８４．１；ｍ／ｚ実測値、４８５．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　８．３１（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，１　Ｈ），８．０１（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１　Ｈ），７．３７－７．４１（ｍ，１　Ｈ），７．０５－７．１０（ｍ，２　Ｈ），６．９０（ｓ，１　Ｈ），５．３５（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１　Ｈ），５．１８（ｓ，１　Ｈ），４．６８（ｓ，２　Ｈ），３．９７（ｓ，３　Ｈ），３．９３（ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２　Ｈ），２．３８（ｂｒ　ｓ，１　Ｈ），２．１５（ｓ，３　Ｈ），１．４３（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３　Ｈ）ｐｐｍ。^{19}Ｆ　ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ－１２０．３１（ｓ，１　Ｆ）ｐｐｍ。

【０６６９】

実施例７１：６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（２－メトキシ－３，５－ジメチルピリジン－４－イル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン。

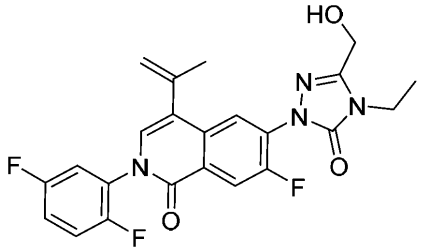
【０６７０】
【化１６８】



【０６７１】
実施例４２のステップＡ～Ｂと同様の方法で、５－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－２－（７－フルオロ－１－オキソ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）－１Ｈ－イソクロメン－６－イル）－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン（中間体３）を使用し、ステップＡで２－フルオロ－５－メチルアニリンの代わり２－メトキシ－３，５－ジメチルピリジン－４－アミンを使用して、標題化合物を調製した。ＥＳＩ－ＭＳ：$C_{25}H_{26}FN_5O_4$の質量計算値、４７９．２；ｍ／ｚ実測値、４８０．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ８．３１（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，１ Ｈ），８．００－８．０５（ｍ，２ Ｈ），６．７３（ｓ，１ Ｈ），５．３６（ｓ，１ Ｈ），５．１４－５．１９（ｍ，１ Ｈ），４．６９（ｓ，２ Ｈ），３．９９（ｓ，３ Ｈ），３．９３（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２ Ｈ），２．４６（ｂｒｓ，１ Ｈ），２．１５（ｓ，３ Ｈ），２．０３（ｓ，３ Ｈ），１．９９（ｓ，３ Ｈ），１．４４（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３ Ｈ）ｐｐｍ；^{19}Ｆ ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ－１１９．８５（ｓ，１ Ｆ）ｐｐｍ。

【０６７２】
実施例７２：２－（２，５－ジフルオロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン。

【０６７３】
【化１６９】



【０６７４】
実施例４２のステップＡ～Ｂと同様の方法で、５－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－２－（７－フルオロ－１－オキソ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）－１Ｈ－イソクロメン－６－イル）－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン（中間体３）を使用し、ステップＡで２－フルオロ－５－メチルアニリンの代わりに２，５－ジフルオロアニリンを使用して、標題化合物を調製した。ＥＳＩ－ＭＳ：$C_{23}H_{19}F_3N_4O_3$の質量計算値、４５６．１；ｍ／ｚ実測値、４５７．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ８．２９（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，１ Ｈ），８．００（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１ Ｈ），７．１３－７．２６（ｍ，３ Ｈ），６．９６（ｓ，１ Ｈ），５．３７（ｓ，１ Ｈ），５．１８（ｓ，１ Ｈ），４．６８（ｂ

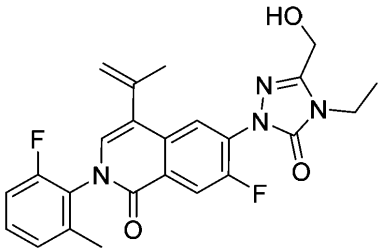
ｒ ｓ，２ Ｈ），３．９３（ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２ Ｈ），２．５５（ｂｒ ｓ，１ Ｈ），２．１５（ｓ，３ Ｈ），１．４３（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３ Ｈ）ｐｐｍ；^{19}Ｆ ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ－１１６．４７（ｂｒ ｄ，Ｊ＝１７．２Ｈｚ，１ Ｆ），－１１９．５７（ｓ，１ Ｆ），－１２５．３８（ｂｒ ｄ，Ｊ＝１７．２Ｈｚ，１ Ｆ）ｐｐｍ。

【０６７５】

実施例７３：６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（２－フルオロ－６－メチルフェニル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン。

【０６７６】

【化１７０】



【０６７７】

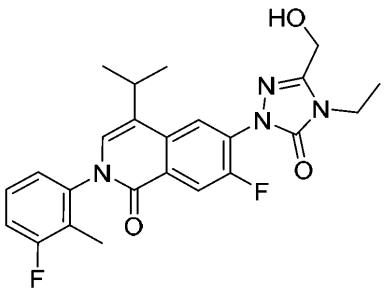
実施例４２のステップＡ～Ｂと同様の方法で、５－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－２－（７－フルオロ－１－オキソ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）－１Ｈ－イソクロメン－６－イル）－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン（中間体３）を使用し、ステップＡで２－フルオロ－５－メチルアニリンの代わりに２－フルオロ－６－メチルアニリンを使用して、標題化合物を調製した。ＥＳＩ－ＭＳ：Ｃ$_{24}$Ｈ$_{22}$Ｆ$_2$Ｎ$_4$Ｏ$_3$の質量計算値、４５２．２；ｍ／ｚ実測値、４５３．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ８．３０（ｄ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，１ Ｈ），８．０１（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１ Ｈ），７．３１－７．４０（ｍ，１ Ｈ），７．０６－７．１９（ｍ，２ Ｈ），６．８６（ｓ，１ Ｈ），５．３５（ｓ，１ Ｈ），５．１７（ｓ，１ Ｈ），４．６５（ｓ，２ Ｈ），３．９２（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２ Ｈ），２．９０（ｂｒ ｓ，１ Ｈ），２．２０（ｓ，３ Ｈ），２．１４（ｓ，３ Ｈ），１．４１（ｔ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，３ Ｈ）ｐｐｍ；^{19}Ｆ ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ－１２０．０２（ｓ，１ Ｆ），－１２１．８６（ｓ，１ Ｆ）ｐｐｍ。

【０６７８】

実施例７４：６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（３－フルオロ－２－メチルフェニル）－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン。

【０６７９】

【化１７１】



【０６８０】

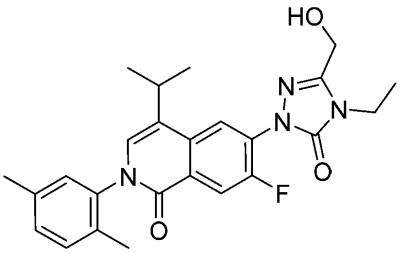
実施例３１のステップＡ～Ｂと同様の方法で、５－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－２－（７－フルオロ－４－イソプロピル－１－オキソ－１Ｈ－イソクロメン－６－イル）－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン（中間体４）を使用し、ステップＡで５－クロロ－３－メチル－４－アミノ－１Ｈ－ピラゾールの代わりに３－フルオロ－２－メチルアニリンを使用して、標題化合物を調製した。ＥＳＩ－ＭＳ：$C_{24}H_{24}F_2N_4O_3$の質量計算値、４５４．２；ｍ／ｚ実測値、４５５．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　８．３２（ｄ，Ｊ＝１１．３Ｈｚ，１　Ｈ），８．０９（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１　Ｈ），７．２８－７．３５（ｍ，１Ｈ），７．１３－７．２０（ｍ，１　Ｈ），７．１０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１　Ｈ），６．８１（ｓ，１　Ｈ），４．７０（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，２　Ｈ），３．９４（ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２　Ｈ），３．２７（ｄｔ，Ｊ＝１３．６，６．８Ｈｚ，１　Ｈ），２．３９（ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，１　Ｈ），２．０７（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，３　Ｈ），１．４５（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３　Ｈ），１．３１（ｄｄ，Ｊ＝６．８，１．３Ｈｚ，６　Ｈ）ｐｐｍ。^{19}Ｆ　ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ－１１３．８８（ｓ，１　Ｆ），－１２０．６６（ｓ，１　Ｆ）ｐｐｍ。

【０６８１】

実施例７５：２－（２，５－ジメチルフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン。

【０６８２】

【化１７２】



【０６８３】

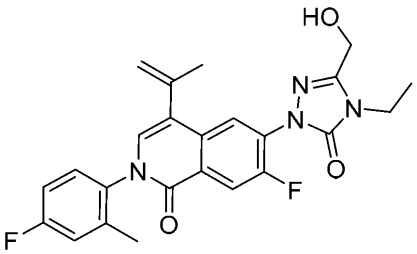
実施例３１のステップＡ～Ｂと同様の方法で、５－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－２－（７－フルオロ－４－イソプロピル－１－オキソ－１Ｈ－イソクロメン－６－イル）－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン（中間体４）を使用し、ステップＡで５－クロロ－３－メチル－４－アミノ－１Ｈ－ピラゾールの代わりに２，５－ジメチルアニリンを使用して、標題化合物を調製した。ＥＳＩ－ＭＳ：$C_{25}H_{27}FN_4O_3$の質量計算値、４５０．２；ｍ／ｚ実測値、４５１．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　８．３１（ｄ，Ｊ＝１１．３Ｈｚ，１Ｈ），８．０７（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１　Ｈ），７．２５（ｓ，１　Ｈ），７．１５－７．２２（ｍ，１　Ｈ），７．０８（ｓ，１　Ｈ），６．８３（ｓ，１　Ｈ），４．６５（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，２　Ｈ），３．９２（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２　Ｈ），３．２６（ｓｐｔ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，１　Ｈ），２．９４（ｂｒ　ｓ，１　Ｈ），２．３８（ｓ，３　Ｈ），２．１０（ｓ，３　Ｈ），１．４２（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３　Ｈ），１．３０（ｄｄ，Ｊ＝６．８，３．３Ｈｚ，６　Ｈ）ｐｐｍ。^{19}Ｆ　ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ－１２０．９６（ｓ，１　Ｆ）ｐｐｍ。

【０６８４】

実施例７６：６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（４－フルオロ－２－メチルフェニル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン。

【０６８５】

【化１７３】



【０６８６】

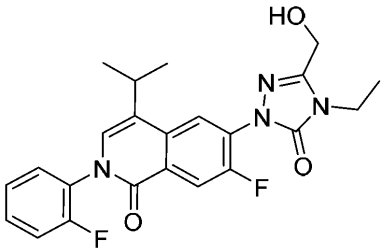
実施例４２のステップＡ～Ｂと同様の方法で、５－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－２－（７－フルオロ－１－オキソ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）－１Ｈ－イソクロメン－６－イル）－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン（中間体３）を使用し、ステップＡで２－フルオロ－５－メチルアニリンの代わりに３－フルオロ－２－メチルアニリンを使用して、標題化合物を調製した。ＥＳＩ－ＭＳ：$C_{24}H_{22}F_2N_4O_3$の質量計算値、４５２．２；ｍ／ｚ実測値、４５３．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　８．２９（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，１　Ｈ），８．０１（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１　Ｈ），７．２７－７．３５（ｍ，１Ｈ），７．０８－７．１９（ｍ，２　Ｈ），６．９２（ｓ，１　Ｈ），５．３５（ｓ，１Ｈ），５．１６（ｓ，１　Ｈ），４．６６（ｓ，２　Ｈ），３．９２（ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２　Ｈ），２．５５－２．６６（ｍ，１　Ｈ），２．１４（ｓ，３　Ｈ），２．０９（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，３　Ｈ），１．４２（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３　Ｈ）ｐｐｍ；^{19}ＦＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ－１１３．７９（ｓ，１　Ｆ），－１１９．９３（ｓ，１　Ｆ）ｐｐｍ。

【０６８７】

実施例７７：６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（２－フルオロフェニル）－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン。

【０６８８】

【化１７４】



【０６８９】

実施例３１のステップＡ～Ｂと同様の方法で、５－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－２－（７－フルオロ－４－イソプロピル－１－オキソ－１Ｈ－イソクロメン－６－イル）－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン（中間体４）を使用し、ステップＡで５－クロロ－３－メチル－４－アミノ－１Ｈ－ピラゾールの代わりに２－フルオロアニリンを使用して、標題化合物を調製した。ＥＳＩ－ＭＳ：$C_{23}H_{22}F_2N_4O_3$の質量計算値、４４０．２；ｍ／ｚ実測値、４４１．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　８．３２（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，１　Ｈ），８．０８（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１　Ｈ），７．４０－７．４９（ｍ，２　Ｈ），７．２７－７．３３（ｍ，２　Ｈ），６．８９（ｓ，１　Ｈ），４．６９（ｂｒ　ｓ，２　Ｈ），３．９３（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２　Ｈ），３．２６（ｄｔ，Ｊ＝１３．４，６．８Ｈｚ，１　Ｈ），２．４７（ｂｒ　ｓ，１　Ｈ），１．４４（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３　Ｈ），

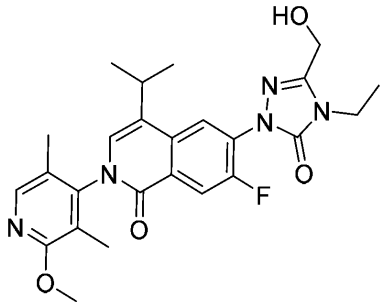
１．３２（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，６　Ｈ）ｐｐｍ。^{19}Ｆ　ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ－１２０．１２（ｓ，１　Ｆ），－１２０．６５（ｓ，１　Ｆ）ｐｐｍ。

【０６９０】

実施例７８：６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（２－メトキシ－３，５－ジメチルピリジン－４－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン。

【０６９１】

【化１７５】



【０６９２】

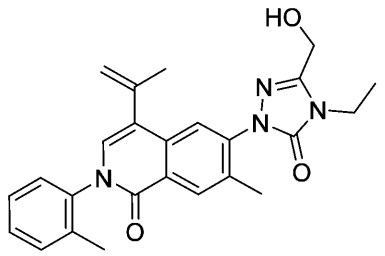
実施例３１のステップＡ～Ｂと同様の方法で、５－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－２－（７－フルオロ－４－イソプロピル－１－オキソ－１Ｈ－イソクロメン－６－イル）－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン（中間体４）を使用し、ステップＡで５－クロロ－３－メチル－４－アミノ－１Ｈ－ピラゾールの代わりに２－メトキシ－３，５－ジメチルピリジン－４－アミンを使用して、標題化合物を調製した。ＥＳＩ－ＭＳ：Ｃ$_{25}$Ｈ$_{28}$ＦＮ$_5$Ｏ$_4$の質量計算値、４８１．２；ｍ／ｚ実測値、４８２．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　８．３３（ｄ，Ｊ＝１１．３Ｈｚ，１　Ｈ），８．１０（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１　Ｈ），８．０１（ｓ，１　Ｈ），６．６３（ｓ，１　Ｈ），４．７２（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，２　Ｈ），４．００（ｓ，３　Ｈ），３．９５（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２　Ｈ），３．２５－３．３１（ｍ，１　Ｈ），２．１３（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１　Ｈ），２．０１（ｓ，３　Ｈ），１．９７（ｓ，３　Ｈ），１．４５（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３　Ｈ），１．３１（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，６　Ｈ）ｐｐｍ。^{19}Ｆ　ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ－１２０．５２（ｂｒ　ｓ，１　Ｆ）ｐｐｍ。

【０６９３】

実施例７９：６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－メチル－４－（プロパ－１－エン－２－イル）－２－（ｏ－トリル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン。

【０６９４】

【化１７６】



【０６９５】

実施例４２のステップＡ～Ｂと同様の方法で、５－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－２－（７－フルオロ－１－オキソ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）－１

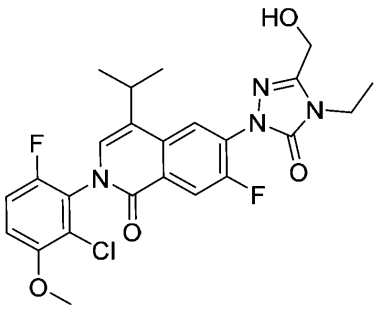
Ｈ－イソクロメン－６－イル）－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン（中間体３）の代わりに５－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－２－（７－メチル－１－オキソ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）－１Ｈ－イソクロメン－６－イル）－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン（中間体７）を使用し、ステップＡで２－フルオロ－５－メチルアニリンの代わりにｏ－トルイジンを使用して、標題化合物を調製した。ＥＳＩ－ＭＳ：$C_{25}H_{26}N_4O_3$の質量計算値、４３０．２；ｍ／ｚ実測値、４３１．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ ８．４４（ｓ，１ Ｈ），７．７６（ｓ，１ Ｈ），７．３５－７．３７（ｍ，２ Ｈ），７．３１－７．３５（ｍ，１ Ｈ），７．２９（ｓ，１ Ｈ），６．９１（ｓ，１ Ｈ），５．３１（ｓ，１ Ｈ），５．１４（ｓ，１ Ｈ），４．６７（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２ Ｈ），３．９２（ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２ Ｈ），２．４４（ｓ，３ Ｈ），２．３２（ｔ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，１ Ｈ），２．１７（ｓ，３ Ｈ），２．１３（ｓ，３Ｈ），１．４３（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３ Ｈ）ｐｐｍ。

【０６９６】

実施例８０：２－（２－クロロ－６－フルオロ－３－メトキシフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン。

【０６９７】

【化１７７】



【０６９８】

２－（２－クロロ－６－フルオロ－３－メトキシフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン（実施例５１、３５ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（０．７ｍＬ）溶液に、ウィルキンソン触媒［$RhCl(PPh_3)_3$（１９．２ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）を添加した。懸濁液を脱気し、H_2で数回パージした。反応混合物をH_2（１５ｐｓｉ）雰囲気下、室温で終夜撹拌した。混合物をＣｅｌｉｔｅ（登録商標）のショートパッドに通して濾過した。濾液をH_2Oで希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を分取逆相ＨＰＬＣ（固定相：Ｂｏｓｔｏｎ Ｐｒｉｍｅ Ｃ１８、５μｍ、１５０×３０ｍｍ；移動相：水（０．０４％ $NH_3.H_2O$＋１０ｍＭ NH_4HCO_3）（Ａ）－ＭｅＣＮ（Ｂ）、勾配溶出：７分間にわたって、Ａ中４０～７０％のＢ、流量：２５ｍＬ／分）により精製し、標題化合物をオフホワイト粉末として得た（２０．７ｍｇ、収率５９％）。ＥＳＩ－ＭＳ：$C_{24}H_{23}ClF_2N_4O_4$の質量計算値、５０４．１；ｍ／ｚ実測値、５０５．１。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ ８．３２（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，１Ｈ），８．０９（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１ Ｈ），７．１５－７．２２（ｍ，１ Ｈ），７．０３（ｄｄ，Ｊ＝９．３，４．５Ｈｚ，１ Ｈ），６．７３（ｓ，１ Ｈ），４．７０（ｓ，２ Ｈ），３．８９－３．９９（ｍ，５ Ｈ），３．２１－３．３０（ｍ，１ Ｈ），２．４７（ｂｒ ｓ，１ Ｈ），１．４４（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３ Ｈ），１．３２（ｄｄ，Ｊ＝６．８，４．０Ｈｚ，６ Ｈ ｐｐｍ）；^{19}Ｆ ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，ＣＤＣ

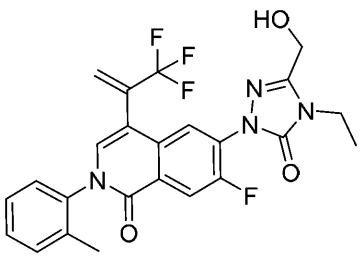
ｌ$_3$）δ－１２０．６９（ｂｒ　ｓ，１　Ｆ），－１２７．０５（ｓ，１　Ｆ）ｐｐｍ。

【０６９９】

実施例８１：６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（ｏ－トリル）－４－（３，３，３－トリフルオロプロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン。

【０７００】

【化１７８】



【０７０１】

ステップＡ。ｔｅｒｔ－ブチル（Ｅ）－４－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（２－エトキシビニル）－５－フルオロベンゾエート。Ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－５－フルオロ－２－ヨードベンゾエート（３．６ｇ、６．５ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（６．３６ｇ、１９．５ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（３４ｍＬ）中混合物に、２－（２－エトキシビニル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（３．２ｇ、１６．３ｍｍｏｌ）及びビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ｉｉ）ジクロリド（２．２８ｇ、３．２５ｍｍｏｌ）を窒素下で添加した。反応混合物を８５℃で８時間加熱した。混合物を室温に冷却した。水と酢酸エチルとに分液した。有機層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をＩＳＣＯクロマトグラフィ（SiO_2　８０ｇ、ヘプタン中３０～１００％　ＥｔＯＡｃ）によって精製し、所望の生成物を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：$C_{27}H_{32}FN_3O_5$の質量計算値、４９７．２；ｍ／ｚ実測値、４９８．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　７．６６（ｄ，Ｊ＝１１．２５Ｈｚ，１Ｈ），７．５６（ｄ，Ｊ＝７．３４Ｈｚ，１Ｈ），７．２９－７．４６（ｍ，５Ｈ），６．８８（ｄ，Ｊ＝１２．９７Ｈｚ，１Ｈ），６．６４（ｄ，Ｊ＝１２．９７Ｈｚ，１Ｈ），４．６０（ｓ，２Ｈ），４．５１（ｓ，２Ｈ），３．９３（ｑ，Ｊ＝７．１７Ｈｚ，２Ｈ），３．８５（ｑ，Ｊ＝７．０１Ｈｚ，２Ｈ），１．５９（ｓ，８Ｈ），１．３２－１．３７（ｍ，６Ｈ）ｐｐｍ。

【０７０２】

ステップＢ。４－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（２－エトキシビニル）－５－フルオロ－Ｎ－（ｏ－トリル）ベンズアミド。Ｏ－トルイジン（１．６ｍＬ、１５ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２５ｍＬ）溶液に、$AlMe_3$のトルエン溶液（２Ｍ）（１０ｍＬ、２０ｍｍｏｌ）を窒素下で添加した。混合物を５分間撹拌した後、ｔｅｒｔ－ブチル（Ｅ）－４－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（２－エトキシビニル）－５－フルオロベンゾエート（２．５ｇ、５ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２５ｍＬ）溶液を添加した。反応混合物を６０℃で１６時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、ＭｅＯＨ（２ｍＬ）を慎重に添加した。混合物をＨＣｌ水溶液（０．５Ｎ）とＤＣＭとに分液した。有機層を分離し、水性層をＤＣＭで抽出した。合わせた有機抽出物を無水$MgSO_4$で乾

燥させ、濾過し、濃縮して、粗生成物を得た（２．１ｇ、７８％）。これを、更に精製することなく次のステップにおいて直接使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：$C_{30}H_{31}FN_4O_4$の質量計算値、５３０．２；ｍ／ｚ実測値、５３１．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０７０３】

ステップＣ。６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（ｏ－トリル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン。４－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（２－エトキシビニル）－５－フルオロ－Ｎ－（ｏ－トリル）ベンズアミド（２．１ｇ、４ｍｍｏｌ）をトリフルオロ酢酸（１７ｍＬ）に溶解した。反応混合物を５０℃で１時間撹拌した。ＬＣＭＳにより、出発物質のほぼ完全な消費及び１つの所望の生成物の生成が示された。混合物を水（２００ｍＬ）に注ぎ、酢酸エチル（２００ｍＬ×２回）で抽出した。合わせた有機抽出物を$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をＩＳＣＯクロマトグラフィ（SiO_2、８０ｇ、ヘプタン中３０～７０％の酢酸エチル）により精製して、標題化合物を黄色固体として得た（１．０８ｇ、収率：５６％）。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：$C_{28}H_{25}FN_4O_3$の質量計算値、４８４．２；ｍ／ｚ実測値、４８５．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ　８．２７（ｄ，Ｊ＝１１．２５Ｈｚ，１Ｈ），７．８７（ｄ，Ｊ＝６．８５Ｈｚ，１Ｈ），７．２９－７．４４（ｍ，８Ｈ），７．１５－７．２５（ｍ，１Ｈ），７．０３（ｄ，Ｊ＝７．３４Ｈｚ，１Ｈ），６．５７（ｄ，Ｊ＝７．３４Ｈｚ，１Ｈ），４．６３（ｓ，２Ｈ），４．５４（ｓ，２Ｈ），３．８８（ｑ，Ｊ＝７．２５Ｈｚ，２Ｈ），２．１７（ｓ，３Ｈ），１．３８（ｔ，Ｊ＝７．２５Ｈｚ，３Ｈ）ｐｐｍ。

【０７０４】

ステップＤ。６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－ブロモ－７－フルオロ－２－（ｏ－トリル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン。６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（ｏ－トリル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン（１．０８ｇ、２．２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１８ｍＬ）溶液に、０℃で、ＮＢＳ（０．７２ｇ、４ｍｍｏｌ）を添加した。次に混合物を室温で３時間撹拌した。混合物を水に注ぎ、ＤＣＭで抽出した。有機層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物を$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をＩＳＣＯクロマトグラフィ（SiO_2、８０ｇ、ヘプタン中２０～４０％のＥｔＯＡｃ）により精製して、標題化合物を白色固体として得た（１．０１ｇ、収率：８０％）。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：$C_{28}H_{24}BrFN_4O_3$の質量計算値、５６２．１；ｍ／ｚ実測値、５６３．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ　８．３１（ｄ，Ｊ＝１０．２７Ｈｚ，１Ｈ），８．１７－８．２１（ｍ，１Ｈ），７．３０－７．４５（ｍ，９Ｈ），７．２５（ｓ，１Ｈ），４．６４（ｓ，２Ｈ），４．５５（ｓ，２Ｈ），３．８９（ｑ，Ｊ＝７．３４Ｈｚ，２Ｈ），２．１９（ｓ，３Ｈ），１．３９（ｔ，Ｊ＝７．３４Ｈｚ，３Ｈ）ｐｐｍ。

【０７０５】

ステップＥ。６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（ｏ－トリル）－４－（３，３，３－トリフルオロプロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン。６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１　Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－ブロモ－７－フルオロ－２－（ｏ－トリル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン（１．０１ｇ、１．７９ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（１．７５ｇ、５．３８ｍｍｏｌ）の、１，４－ジオキサン（２０ｍＬ）、エタノール（１０ｍＬ）及び水（１０ｍＬ）中の混合物に、窒素下で、１－（トリフルオロメチル）ビニルボロン酸ヘキシレングリコールエステル（０．

９９ｇ、４．４ｍｍｏｌ）及びビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）ジクロリド（０．６３ｇ、０．９ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を８５℃で８時間加熱した。混合物を室温に冷却した。水と酢酸エチルとに分液した。有機層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をＩＳＣＯクロマトグラフィ（SiO_2 ８０ｇ、ヘプタン中３０～１００％ ＥｔＯＡｃ）によって精製し、所望の生成物を白色固体として得た（０．６７ｇ、収率：６４％）。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：$C_{31}H_{26}F_4N_4O_3$の質量計算値、５７８．２；ｍ／ｚ実測値、５７９．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ８．３２（ｄ，Ｊ＝１０．７６Ｈｚ，１Ｈ），７．８９（ｄ，Ｊ＝６．８５Ｈｚ，１Ｈ），７．２８－７．４８（ｍ，９Ｈ），７．０８（ｓ，１Ｈ），６．３７（ｄ，Ｊ＝１．２３Ｈｚ，１Ｈ），５．８６（ｄ，Ｊ＝１．２３Ｈｚ，１Ｈ），４．６３（ｓ，２Ｈ），４．５４（ｓ，２Ｈ），３．８７（ｑ，Ｊ＝７．０５Ｈｚ，２Ｈ），２．１８（ｓ，３Ｈ），１．３７（ｔ，Ｊ＝７．０５Ｈｚ，３Ｈ）ｐｐｍ。

【０７０６】

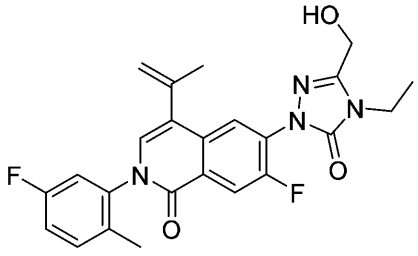
ステップＦ。６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（ｏ－トリル）－４－（３，３，３－トリフルオロプロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン。６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（ｏ－トリル）－４－（３，３，３－トリフルオロプロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン（７８ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５ｍＬ）中撹拌溶液に、－７８℃で、BCl_3（１Ｍ、０．４ｍＬ、０．４ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を－７８℃で０．５時間撹拌した。混合物をＤＣＭで希釈し、飽和$NaHCO_3$水溶液で洗浄した。有機抽出物を分離し、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をＩＳＣＯクロマトグラフィ（SiO_2 ４０ｇ、ヘプタン中５０～１００％ ＥｔＯＡｃ）で精製した。生成物をＩＳＣＯ分取逆相ＨＰＬＣ［Ｃ１８、水（０．２％ NH_4OH）中１０～９０％ ＭｅＣＮ］により更に精製して、標記化合物を白色の粉末として得た（２５ｍｇ、収率：３８％）。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：$C_{24}H_{20}F_4N_4O_3$の質量計算値、４８８．１；ｍ／ｚ実測値、４８９．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ８．３２（ｄ，Ｊ＝１０．７６Ｈｚ，１Ｈ），７．８８（ｄ，Ｊ＝６．８５Ｈｚ，１Ｈ），７．２８－７．４３（ｍ，４Ｈ），７．０８（ｓ，１Ｈ），６．３７（ｓ，１Ｈ），５．８６（ｓ，１Ｈ），４．６８（ｄ，Ｊ＝６．１２Ｈｚ，２Ｈ），３．９２（ｑ，Ｊ＝７．０５Ｈｚ，２Ｈ），２．２９（ｂｒ ｔ，Ｊ＝６．１２Ｈｚ，１Ｈ），２．１８（ｓ，３Ｈ），１．４３（ｔ，Ｊ＝７．０５Ｈｚ，３Ｈ）ｐｐｍ。

【０７０７】

実施例８２：６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（５－フルオロ－２－メチルフェニル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン。

【０７０８】

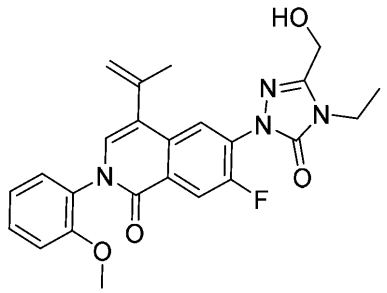
【化１７９】



【０７０９】
実施例４２のステップＡ～Ｂと同様の方法で、５－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－２－（７－フルオロ－１－オキソ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）－１Ｈ－イソクロメン－６－イル）－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン（中間体３）を使用し、ステップＡで２－フルオロ－５－メチルアニリンの代わりに５－フルオロ－２－メチルアニリンを使用して、標題化合物を調製した。ＥＳＩ－ＭＳ：$C_{24}H_{22}F_2N_4O_3$の質量計算値、４５２．２；ｍ／ｚ実測値、４５３．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ８．３０（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，１ Ｈ），８．０１（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１ Ｈ），７．３３（ｄｄ，Ｊ＝８．３，６．３Ｈｚ，１ Ｈ），７．０２－７．１４（ｍ，２ Ｈ），６．９０（ｓ，１ Ｈ），５．３６（ｓ，１ Ｈ），５．１６（ｓ，１ Ｈ），４．７０（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２ Ｈ），３．９３（ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２ Ｈ），２．１５－２．１９（ｍ，１ Ｈ），２．１４（ｓ，６ Ｈ），１．４４（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３ Ｈ）ｐｐｍ；^{19}Ｆ ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ－１１５．２６（ｓ，１ Ｆ），－１１９．９８（ｂｒ ｓ，１ Ｆ）ｐｐｍ。

【０７１０】
実施例８３：６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（２－メトキシフェニル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン。

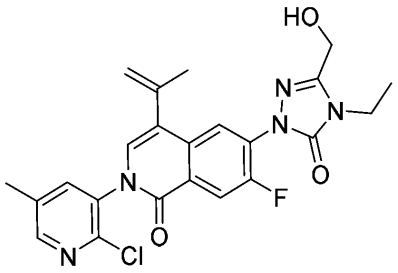
【０７１１】
【化１８０】



【０７１２】
実施例４２のステップＡ～Ｂと同様の方法で、５－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－２－（７－フルオロ－１－オキソ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）－１Ｈ－イソクロメン－６－イル）－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン（中間体３）を使用し、ステップＡで２－フルオロ－５－メチルアニリンの代わりにｏ－アニシジンを使用して、標題化合物を調製した。ＥＳＩ－ＭＳ：$C_{24}H_{23}FN_4O_4$の質量計算値、４５０．２；ｍ／ｚ実測値、４５１．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ８．３０（ｄ，Ｊ＝１１．３Ｈｚ，１ Ｈ），７．９９（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１ Ｈ），７．４１－７．４７（ｍ，１ Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１ Ｈ），７．０８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２ Ｈ），６．９５（ｓ，１Ｈ），５．３４（ｓ，１ Ｈ），５．１７（ｓ，１ Ｈ），４．６９（ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，２ Ｈ），３．９３（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２ Ｈ），３．８３（ｓ，３ Ｈ），２．３０（ｂｒ ｓ，１ Ｈ），２．１５（ｓ，３ Ｈ），１．４４（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３ Ｈ）ｐｐｍ；^{19}Ｆ ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ－１２１．０７（ｂｒ ｓ，１ Ｆ）ｐｐｍ。

【０７１３】
実施例８４：２－（２－クロロ－５－メチルピリジン－３－イル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン。

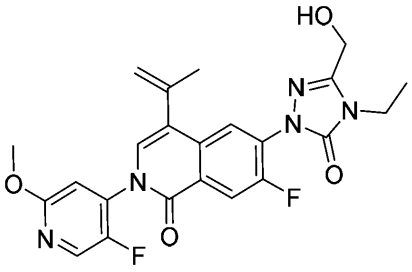
【０７１４】
【化１８１】



【０７１５】
実施例４２のステップＡ～Ｂと同様の方法で、５－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－２－（７－フルオロ－１－オキソ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）－１Ｈ－イソクロメン－６－イル）－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン（中間体３）を使用し、ステップＡで２－フルオロ－５－メチルアニリンの代わりに３－アミノ－２－クロロ－５－メチルピリジンを使用して、標題化合物を調製した。ＥＳＩ－ＭＳ：$C_{23}H_{21}ClFN_5O_3$の質量計算値、４６９．１；ｍ／ｚ実測値、４７０．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　８．３５（ｓ，１Ｈ），８．２９（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，１　Ｈ），８．０２（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６７（ｓ，１　Ｈ），６．８７（ｓ，１　Ｈ），５．３７（ｓ，１　Ｈ），５．１９（ｓ，１　Ｈ），４．７０（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２　Ｈ），３．９４（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２　Ｈ），２．４３（ｓ，３　Ｈ），２．２５（ｔ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，１　Ｈ），２．１６（ｓ，３　Ｈ），１．４４（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３　Ｈ）ｐｐｍ；^{19}Ｆ　ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ－１１９．６１（ｓ，１　Ｆ）ｐｐｍ。

【０７１６】
実施例８５：６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（５－フルオロ－２－メトキシピリジン－４－イル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン。

【０７１７】
【化１８２】



【０７１８】
実施例４２のステップＡ～Ｂと同様の方法で、５－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－２－（７－フルオロ－１－オキソ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）－１Ｈ－イソクロメン－６－イル）－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン（中間体３）を使用し、ステップＡで２－フルオロ－５－メチルアニリンの代わりに５－フルオロ－２－メトキシピリジン－４－アミンを使用して、標題化合物を調製した。ＥＳＩ－ＭＳ：$C_{23}H_{21}F_2N_5O_4$の質量計算値、４６９．２；ｍ／ｚ実測値、４７０．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　８．２９（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，１　Ｈ），８．１９（ｄ，Ｊ＝１．０Ｈｚ，１　Ｈ），８．００（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１　Ｈ），６．９４（ｓ，１　Ｈ），６．８６（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），５．３７（ｓ，１　Ｈ），５．１７（ｓ，１　Ｈ），４．６８（ｓ，２　Ｈ），３．

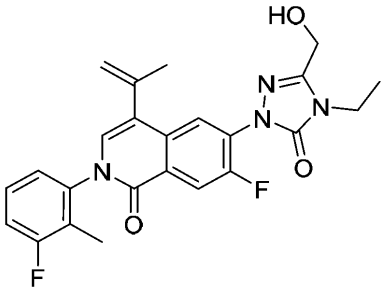
９５－４．００（ｍ，３　Ｈ），３．８９－３．９５（ｍ，２　Ｈ），２．５９（ｂｒ　ｓ，１　Ｈ），２．１４（ｓ，３　Ｈ），１．４３（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３　Ｈ）ｐｐｍ；^{19}Ｆ　ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ－１１９．２０（ｓ，１　Ｆ），－１４５．３２（ｓ，１　Ｆ）ｐｐｍ。

【０７１９】

実施例８６：６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（３－フルオロ－２－メチルフェニル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン。

【０７２０】

【化１８３】



【０７２１】

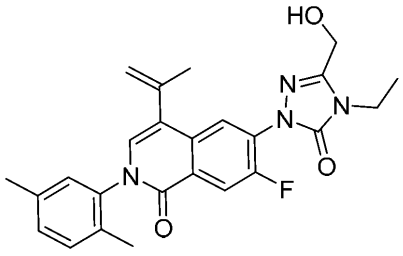
実施例４２のステップＡ～Ｂと同様の方法で、５－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－２－（７－フルオロ－１－オキソ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）－１Ｈ－イソクロメン－６－イル）－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン（中間体３）を使用し、ステップＡで２－フルオロ－５－メチルアニリンの代わりに３－フルオロ－２－メチルアニリンを使用して、標題化合物を調製した。ＥＳＩ－ＭＳ：Ｃ$_{24}$Ｈ$_{22}$Ｆ$_2$Ｎ$_4$Ｏ$_3$の質量計算値、４５２．２；ｍ／ｚ実測値、４５３．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　８．３０（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，１　Ｈ），８．０１（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１　Ｈ），７．２９－７．３６（ｍ，１Ｈ），７．０８－７．２１（ｍ，２　Ｈ），６．９２（ｓ，１　Ｈ），５．３６（ｓ，１Ｈ），５．１６（ｓ，１　Ｈ），４．７０（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，２　Ｈ），３．９３（ｑ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，２　Ｈ），２．１８（ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，１　Ｈ），２．１５（ｓ，３　Ｈ），２．０９（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，３　Ｈ），１．４４（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ）ｐｐｍ；^{19}Ｆ　ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ－１１３．７９（ｓ，１　Ｆ），－１１９．９３（ｓ，１　Ｆ）ｐｐｍ。

【０７２２】

実施例８７：２－（２，５－ジメチルフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン。

【０７２３】

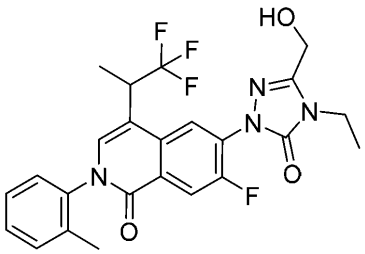
【化１８４】



【０７２４】
実施例４２のステップＡ～Ｂと同様の方法で、５－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－２－（７－フルオロ－１－オキソ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）－１Ｈ－イソクロメン－６－イル）－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン（中間体３）を使用し、ステップＡで２－フルオロ－５－メチルアニリンの代わりに２，５－ジメチルアニリンを使用して、標題化合物を調製した。ＥＳＩ－ＭＳ：$C_{25}H_{25}FN_4O_3$の質量計算値、４４８．２；ｍ／ｚ実測値、４４９．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ８．３１（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，１ Ｈ），８．００（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１ Ｈ），７．２４（ｓ，１ Ｈ），７．１５－７．２０（ｍ，１ Ｈ），７．０９（ｓ，１ Ｈ），６．９３（ｓ，１ Ｈ），５．３５（ｓ，１Ｈ），５．１６（ｓ，１ Ｈ），４．６９（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，２ Ｈ），３．９３（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２ Ｈ），２．３７（ｓ，３ Ｈ），２．２７（ｂｒ ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，１ Ｈ），２．１３（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，６ Ｈ），１．４３（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３ Ｈ）ｐｐｍ；^{19}Ｆ ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ－１２０．５４（ｓ，１ Ｆ）ｐｐｍ。

【０７２５】
実施例８８：ラセミ体－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（ｏ－トリル）－４－（１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン。

【０７２６】
【化１８５】



【０７２７】
ステップＡ。ラセミ体－６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（ｏ－トリル）－４－（１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン。６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（ｏ－トリル）－４－（３，３，３－トリフルオロプロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン（実施例８１、ステップＥからの生成物、０．６７ｇ、１．１６ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（３０ｍＬ）溶液に、室温で、ウィルキンソン触媒（ＲｈＣｌ（ＰＰｈ$_3$）$_3$）（０．５ｇ、０．６ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を脱気し、水素ガスでパージした。反応混合物を、水素雰囲気下（１５Ｐｓｉ）で、室温で１２時間撹拌した。混合物を濃縮した。残渣をＩＳＣＯクロマトグラフィ（SiO_2、８０ｇ、ヘプタン中３０～６０％のＥｔＯＡｃ）により精製して、標題化合物を白色の泡状物として得た（０．５６ｇ、収率：８３％）。ＥＳＩ－ＭＳ：$C_{31}H_{28}F_4N_4O_3$の質量計算値、５８０．２；ｍ／ｚ実測値５８１．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０７２８】
ステップＢ。ラセミ体－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（ｏ－トリル）－４－（１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン。ラセミ体－６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－

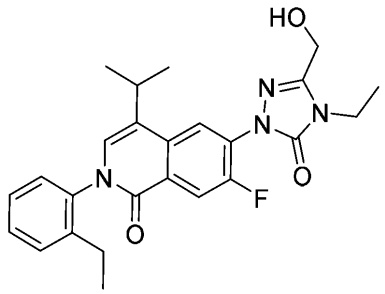
５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（ｏ－トリル）－４－（１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン（６３ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５ｍＬ）中撹拌溶液に、－７８℃で、ＢＣｌ$_3$（ＤＣＭ中１Ｍ、０．３３ｍＬ、０．３３ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を１で撹拌した。混合物をＤＣＭで希釈し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液で洗浄した。有機抽出物を分離し、ブラインで洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をＩＳＣＯクロマトグラフィ（ＳｉＯ$_2$　４０ｇ、ヘプタン中５０～８０％　ＥｔＯＡｃ）で精製した。生成物をＩＳＣＯ分取逆相ＨＰＬＣ［Ｃ１８、水（０．２％　ＮＨ$_4$ＯＨ）中１０～９０％　ＭｅＣＮ］により更に精製して、標記化合物を白色の粉末として得た（２６ｍｇ、収率：４９％）。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：Ｃ$_{24}$Ｈ$_{22}$Ｆ$_4$Ｎ$_4$Ｏ$_3$の質量計算値、４９０．２；ｍ／ｚ実測値、４９１．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　８．３５（ｄ，Ｊ＝１１．２５Ｈｚ，１　Ｈ），８．０４（ｄ，Ｊ＝６．８５Ｈｚ，１　Ｈ），７．１１－７．３９（ｓ，４　Ｈ），７．１０（ｓ，１　Ｈ），４．７１（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝４．８９Ｈｚ，２　Ｈ），３．８３－４．０１（ｍ，４　Ｈ），２．１６（ｓ，３　Ｈ）１．５３（ｄ，Ｊ＝７．３４Ｈｚ，３　Ｈ），１．４５（ｔ，Ｊ＝７．３４Ｈｚ，３　Ｈ）ｐｐｍ。

【０７２９】

実施例８９：６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（２－エチルフェニル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン。

【０７３０】

【化１８６】



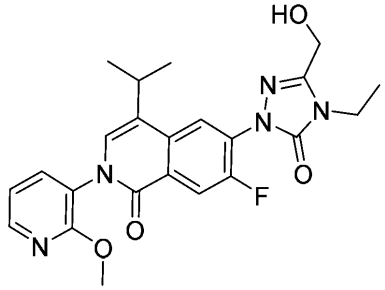
【０７３１】

実施例４２のステップＡ～Ｂと同様の方法で、５－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－２－（７－フルオロ－１－オキソ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）－１Ｈ－イソクロメン－６－イル）－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン（中間体３）を使用し、ステップＡで２－フルオロ－５－メチルアニリンの代わりに２－エチルアニリンを使用して、標題化合物を調製した。ＥＳＩ－ＭＳ：Ｃ$_{25}$Ｈ$_{27}$ＦＮ$_4$Ｏ$_3$の質量計算値、４５０．２；ｍ／ｚ実測値、４５１．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　８．３０（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，１　Ｈ），８．０５（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１　Ｈ），７．３７－７．４４（ｍ，２　Ｈ），７．３０－７．３６（ｍ，１　Ｈ），７．２２（ｓ，１　Ｈ），６．８３（ｓ，１　Ｈ），４．６５（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，２　Ｈ），３．９１（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２　Ｈ），３．２４（ｄｔ，Ｊ＝１３．５，６．８Ｈｚ，１　Ｈ），２．５３（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），２．３６－２．５１（ｍ，２　Ｈ），１．４１（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３　Ｈ），１．２８（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，６　Ｈ），１．１２（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，３　Ｈ）ｐｐｍ；^{19}Ｆ　ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ－１２１．０２（ｄｄ，Ｊ＝１１．０，６．６Ｈｚ，１　Ｆ）ｐｐｍ。

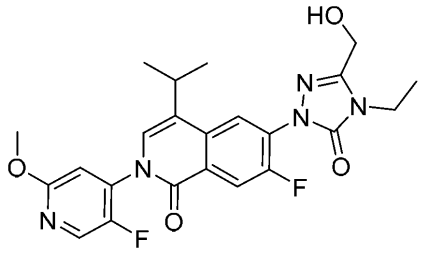
【０７３２】

実施例９０：６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピ

ル－２－（２－メトキシピリジン－３－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン。
【０７３３】
【化１８７】



【０７３４】
実施例３１のステップＡ～Ｂと同様の方法で、５－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－２－（７－フルオロ－４－イソプロピル－１－オキソ－１Ｈ－イソクロメン－６－イル）－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン（中間体４）を使用し、ステップＡで５－クロロ－３－メチル－４－アミノ－１Ｈ－ピラゾールの代わりに２－メトキシピリジン－３－アミンを使用して、標題化合物を調製した。ＥＳＩ－ＭＳ：$C_{23}H_{24}FN_5O_4$の質量計算値、４５３．２；ｍ／ｚ実測値、４５４．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　８．２５－８．３４（ｍ，２　Ｈ），８．０７（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１　Ｈ），７．６８（ｄｄ，Ｊ＝７．５，１．５Ｈｚ，１　Ｈ），７．０６（ｄｄ，Ｊ＝７．５，５．０Ｈｚ，１　Ｈ），６．８１（ｓ，１Ｈ），４．６９（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２　Ｈ），３．８９－３．９９（ｍ，５　Ｈ），３．２５（ｄｔ，Ｊ＝１３．６，６．６Ｈｚ，１　Ｈ），２．４７（ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，１Ｈ），１．４４（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３　Ｈ），１．３２（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，６　Ｈ）ｐｐｍ；^{19}Ｆ　ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ－１２３．２８－－１１９．３２（ｍ，１　Ｆ）ｐｐｍ。
【０７３５】
実施例９１：６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（５－フルオロ－２－メトキシピリジン－４－イル）－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン。
【０７３６】
【化１８８】



【０７３７】
実施例３１のステップＡ～Ｂと同様の方法で、５－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－２－（７－フルオロ－４－イソプロピル－１－オキソ－１Ｈ－イソクロメン－６－イル）－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン（中間体４）を使用し、ステップＡで５－クロロ－３－メチル－４－アミノ－１Ｈ－ピラゾールの代わりに５－フルオロ－２メトキシピリジン－４－アミンを使用して、標題化合物を調製した。ＥＳＩ－ＭＳ：$C_{23}H_{23}F_2N_5O_4$の質量計算値、４７１．２；ｍ／ｚ実測値、４７２．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　８．３２（ｄ，

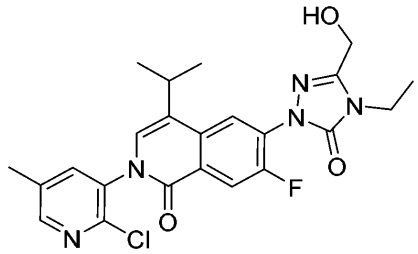
Ｊ＝１１．０Ｈｚ，１Ｈ），８．２０（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），８．１０（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８７－６．８３（ｍ，２Ｈ），４．７１（ｓ，２Ｈ），３．９８（ｓ，３Ｈ），３．９６－３．８９（ｍ，２Ｈ），３．３０－３．２１（ｍ，１Ｈ），２．３３（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１６．１Ｈｚ，１Ｈ），１．４５（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ），１．３３（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，６Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ－１１９．９３（ｓ，１Ｆ），－１４５．２８（ｓ，１Ｆ）ｐｐｍ。

【０７３８】

実施例９２：２－（２－クロロ－５－メチルピリジン－３－イル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン。

【０７３９】

【化１８９】



【０７４０】

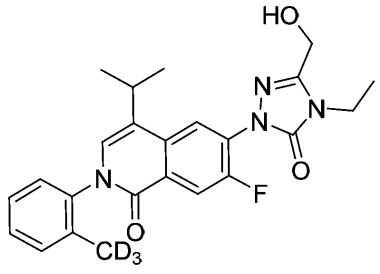
実施例３１のステップＡ～Ｂと同様の方法で、５－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－２－（７－フルオロ－４－イソプロピル－１－オキソ－１Ｈ－イソクロメン－６－イル）－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン（中間体４）を使用し、ステップＡで５－クロロ－３－メチル－４－アミノ－１Ｈ－ピラゾールの代わりに２－クロロ－５－メチルピリジン－３－アミンを使用して、標題化合物を調製した。ＥＳＩ－ＭＳ：Ｃ$_{23}$Ｈ$_{23}$ＣｌＦＮ$_5$Ｏ$_3$の質量計算値、４７１．１；ｍ／ｚ実測値、４７２．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　８．３５（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），８．３０（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，１Ｈ），８．１０（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），７．６６（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），６．７７（ｓ，１Ｈ），４．６９（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，２Ｈ），３．９４（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），３．２７（ｓｐｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），２．７８－２．７１（ｍ，１Ｈ），２．４３（ｓ，３Ｈ），１．４４（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），１．３２（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，６Ｈ）ｐｐｍ；^{19}Ｆ　ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ－１２０．１７（ｓ，１Ｆ）ｐｐｍ。

【０７４１】

実施例９３：６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（２－（メチル－ｄ$_3$）フェニル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン。

【０７４２】

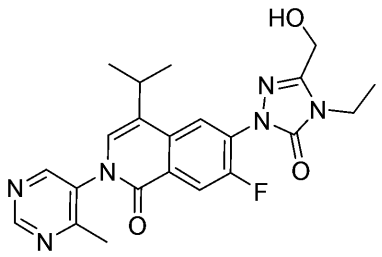
【化１９０】



【０７４３】
実施例３１のステップＡ～Ｂと同様の方法で、５－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－２－（７－フルオロ－４－イソプロピル－１－オキソ－１Ｈ－イソクロメン－６－イル）－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン（中間体４）を使用し、ステップＡで５－クロロ－３－メチル－４－アミノ－１Ｈ－ピラゾールの代わりに２－（メチル－ｄ３）－アニリンを使用して、標題化合物を調製した。ＥＳＩ（ＭＳ）：$C_{24}H_{22}D_3FN_4O_3$の質量計算値、４３９．２；ｍ／ｚ実測値、４４０．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ８．３３（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，１Ｈ），８．０８（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４１－７．３３（ｍ，３Ｈ），７．２８（ｓ，１Ｈ），６．８５（ｓ，１Ｈ），４．６９（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，２Ｈ），３．９４（ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），３．２７（ｑｕｉｎ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），２．４９（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），１．４５（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ），１．３１（ｄｄ，Ｊ＝１．８，６．８Ｈｚ，６Ｈ）ｐｐｍ；^{19}Ｆ ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ－１２１．０２（ｓ，１Ｆ）ｐｐｍ。

【０７４４】
実施例９４：６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（４－メチルピリジン－５－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン。

【０７４５】
【化１９１】

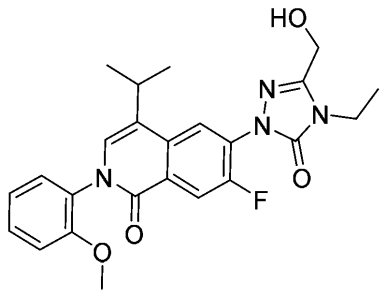


【０７４６】
実施例３１のステップＡ～Ｂと同様の方法で、５－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－２－（７－フルオロ－４－イソプロピル－１－オキソ－１Ｈ－イソクロメン－６－イル）－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン（中間体４）を使用し、ステップＡで５－クロロ－３－メチル－４－アミノ－１Ｈ－ピラゾールの代わりに５－アミノ－４－メチルピリミジンを使用して、標題化合物を調製した。ＥＳＩ－ＭＳ：$C_{22}H_{23}FN_6O_3$の質量計算値、４３８．２；ｍ／ｚ実測値、４３９．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ９．１７（ｓ，１Ｈ），８．６６（ｓ，１Ｈ），８．２６（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，１Ｈ），８．１５（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），６．７６（ｓ，１Ｈ），４．７０（ｂｒ ｄ，Ｊ＝３．３Ｈｚ，２Ｈ），３．９５（ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），３．２９（ｔｄ，Ｊ＝６．８，１３．６Ｈｚ，１Ｈ），２．８２（ｂｒ ｓ，１Ｈ），２．４５（ｓ，３Ｈ），１．４５（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），１．３３（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，６Ｈ）ｐｐｍ；^{19}Ｆ ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ－１１９．５３（ｓ，１Ｆ）ｐｐｍ。

【０７４７】
実施例９５：６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（２－メトキシフェニル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン。

【０７４８】

【化１９２】



【０７４９】

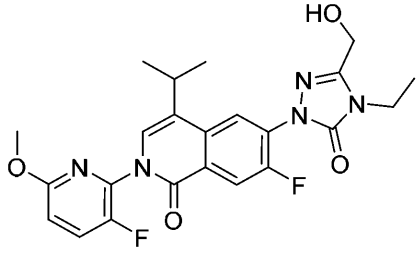
実施例３１のステップＡ～Ｂと同様の方法で、５－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－２－（７－フルオロ－４－イソプロピル－１－オキソ－１Ｈ－イソクロメン－６－イル）－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン（中間体４）を使用し、ステップＡで５－クロロ－３－メチル－４－アミノ－１Ｈ－ピラゾールの代わりにｏ－アニシジンを使用して、標題化合物を調製した。ＥＳＩ－ＭＳ：$C_{24}H_{25}FN_4O_4$の質量計算値、４５２．２；ｍ／ｚ実測値、４５３．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ８．３２（ｄ，Ｊ＝１１．３Ｈｚ，１Ｈ），８．０５（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４１－７．４７（ｍ，１Ｈ），７．３３（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．０４－７．１２（ｍ，２Ｈ），６．８５（ｓ，１Ｈ），４．６９（ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，２Ｈ），３．９４（ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），３．８２（ｓ，３Ｈ），３．２５（ｄｔ，Ｊ＝１３．６，６．８Ｈｚ，１Ｈ），２．３６（ｂｒｓ，１Ｈ），１．４４（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ），１．３１（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，６Ｈ）；^{19}Ｆ ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ－１２１．５６（ｓ，１Ｆ）ｐｐｍ。

【０７５０】

実施例９６：６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（３－フルオロ－６－メトキシピリジン－２－イル）－４－イソプロピルイソキノリン－１（２）－オン。

【０７５１】

【化１９３】



【０７５２】

実施例３１のステップＡ～Ｂと同様の方法で、５－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－２－（７－フルオロ－４－イソプロピル－１－オキソ－１Ｈ－イソクロメン－６－イル）－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン（中間体４）を使用し、ステップＡで５－クロロ－３－メチル－４－アミノ－１Ｈ－ピラゾールの代わりに３－フルオロ－６－メトキシピリジン－２－アミンを使用して、標題化合物を調製した。ＥＳＩ－ＭＳ：$C_{23}H_{23}F_2N_5O_4$の質量計算値、４７１．２；ｍ／ｚ実測値、４７２．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ８．３３（ｄ，Ｊ＝１１．３Ｈｚ，１Ｈ），８．０８（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），７．５５（ｔ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．１０（ｓ，１Ｈ），６．８５（ｄｄ，Ｊ＝８．８，２．８

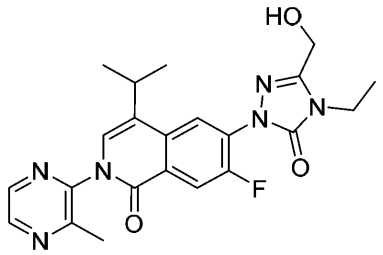
Ｈｚ，１Ｈ），４．７０（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，２Ｈ），３．９０－３．９８（ｍ，５Ｈ），３．２６（ｄｔ，Ｊ＝１３．７，６．８Ｈｚ，１Ｈ），２．３４（ｔ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，１Ｈ），１．４４（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ），１．３５（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，６Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ－１２０．６１（ｓ，１Ｆ），－１３３．１５（ｓ，１Ｆ）ｐｐｍ。

【０７５３】

実施例９７：６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（３－メチルピラジン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン。

【０７５４】

【化１９４】



【０７５５】

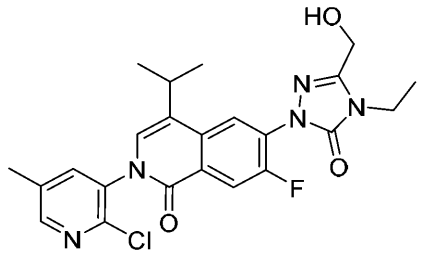
実施例３１のステップＡ～Ｂと同様の方法で、５－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－２－（７－フルオロ－４－イソプロピル－１－オキソ－１Ｈ－イソクロメン－６－イル）－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン（中間体４）を使用し、ステップＡで５－クロロ－３－メチル－４－アミノ－１Ｈ－ピラゾールの代わりに３－メチルピラジン－２－アミンを使用して、標題化合物を調製した。ＥＳＩ－ＭＳ：Ｃ$_{22}$Ｈ$_{23}$ＦＮ$_6$Ｏ$_3$の質量計算値、４３８．２；ｍ／ｚ実測値、４３９．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　８．３４（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，１Ｈ），８．２４（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ），８．２１（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ），７．８３（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８４（ｓ，１Ｈ），４．７０（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，２Ｈ），３．９４（ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），３．０２（ｄｔ，Ｊ＝１３．４，６．８Ｈｚ，１Ｈ），２．４９（ｓ，３Ｈ），２．４４－２．４８（ｍ，１Ｈ），１．４４（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ），１．２６（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，６Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ－１１８．４２（ｓ，１Ｆ）ｐｐｍ。

【０７５６】

実施例９８：２－（２－クロロ－５－メチルピリジン－３－イル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン。

【０７５７】

【化１９５】



【０７５８】

実施例３１のステップＡ～Ｂと同様の方法で、５－（（ベンジルオキシ）メチル）－４

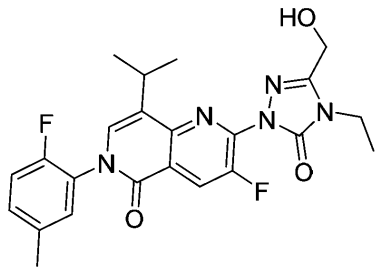
－エチル－２－（７－フルオロ－４－イソプロピル－１－オキソ－１Ｈ－イソクロメン－６－イル）－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン（中間体４）を使用し、ステップＡで５－クロロ－３－メチル－４－アミノ－１Ｈ－ピラゾールの代わりに２－クロロ－５－メチルピリジン－３－アミンを使用して、標題化合物を調製した。ＥＳＩ－ＭＳ：$C_{23}H_{23}ClFN_5O_3$の質量計算値、４７１．１；ｍ／ｚ実測値、４７２．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　８．３５（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），８．３０（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，１Ｈ），８．１０（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），７．６６（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），６．７７（ｓ，１Ｈ），４．６９（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，２Ｈ），３．９４（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），３．２７（ｓｐｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），２．７８－２．７１（ｍ，１Ｈ），２．４３（ｓ，３Ｈ），１．４４（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），１．３２（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，６Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ－１２０．１７（ｓ，１Ｆ）ｐｐｍ。

【０７５９】

実施例９９：２－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－６－（２－フルオロ－５－メチルフェニル）－８－イソプロピル－１，６－ナフチリジン－５（６Ｈ）－オン。

【０７６０】

【化１９６】



【０７６１】

ステップＡ。６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（２－エトキシビニル）－５－フルオロ－Ｎ－（２－フルオロ－５－メチルフェニル）ニコチンアミド。２－フルオロ－５－メチルアニリン（１０１ｍｇ、０．８０８ｍｍｏｌ）をトルエン（２ｍＬ）に溶解し、ＡｌＭｅ$_3$（トルエン中２Ｍ溶液、０．３０ｍＬ、０．６０ｍｍｏｌ）をN_2下で添加した。０．５時間撹拌した後、トルエン（２ｍＬ）中のイソプロピル６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（２－エトキシビニル）－５－フルオロニコチネート（１００ｍｇ、２０６．３９μｍｏｌ）の混合物を添加した。混合物を９０℃で終夜撹拌した。１Ｍ　ＨＣｌ水溶液（０．６ｍＬ）を添加し、室温で２分間撹拌した。混合物を水（２０ｍＬ）に注ぎ、ＤＣＭ（２５ｍＬ×２回）で抽出した。合わせた有機相を、ブライン（２０ｍＬ×２回）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～１／４）で精製し、標題化合物を黄色の油として得た（６４ｍｇ、１１６．４５μｍｏｌ、収率５８％、純度１００％）。ＭＳ（ＥＳＩ）：$C_{29}H_{29}F_2N_5O_4$の質量計算値、５４９．２；ｍ／ｚ実測値、５５０．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０７６２】

ステップＢ。２－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－６－（２－フルオロ－５－メチルフェニル）－１，６－ナフチリジン－５（６Ｈ）－オン。６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１

Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（２－エトキシビニル）－５－フルオロ－Ｎ－（２－フルオロ－５－メチルフェニル）ニコチンアミド（６４ｍｇ、１１６．４５μｍｏｌ）をＡｃＯＨ（３ｍＬ）に溶解し、９０℃で終夜撹拌した。混合物を水（１０ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃで抽出した（１２ｍＬ×２回）。合わせた有機相を、ブライン（１５ｍＬ×２回）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～１／４）で精製し、標題化合物を黄色の油として得た（４５ｍｇ、８５．８μｍｏｌ、収率７４％、純度９６％）。ＭＳ（ＥＳＩ）：$C_{27}H_{23}F_2N_5O_3$の質量計算値、５０３．２；ｍ／ｚ実測値、５０４．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ８．５４（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），７．４２－７．３４（ｍ，６Ｈ），７．３１（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２４－７．１４（ｍ，２Ｈ），６．８９（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），４．６３（ｓ，２Ｈ），４．５８（ｓ，２Ｈ），３．８９（ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），２．４０（ｓ，３Ｈ），１．３７（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）；^{19}Ｆ ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ－１２３．４１（ｓ，１Ｆ），－１２５．５９（ｓ，１Ｆ）ｐｐｍ。

【０７６３】

ステップＣ。２－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－８－ブロモ－３－フルオロ－６－（２－フルオロ－５－メチルフェニル）－１，６－ナフチリジン－５（６Ｈ）－オン。ＤＭＦ（３．５ｍＬ）中の２－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－６－（２－フルオロ－５－メチルフェニル）－１，６－ナフチリジン－５（６Ｈ）－オン（６５ｍｇ、１２９．１μｍｏｌ）及びＮＢＳ（２４．６ｍｇ、１３８．２μｍｏｌ）の混合物を、室温で終夜撹拌した。反応混合物に水（１２ｍＬ）を添加し、ＥｔＯＡｃ（１５ｍＬ×３回）で抽出した。有機層を合わせ、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～１／１）で精製し、標題化合物を黄色の油として得た（５５ｍｇ、９４μｍｏｌ、収率７６％、純度１００％）。ＭＳ（ＥＳＩ）：$C_{27}H_{22}BrF_2N_5O_3$の質量計算値、５８１．１；ｍ／ｚ実測値、５８２．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ８．５６（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），７．６６（ｓ，１Ｈ），７．４０－７．３２（ｍ，５Ｈ），７．３１－７．２７（ｍ，１Ｈ），７．２４－７．１５（ｍ，２Ｈ），４．６４（ｓ，２Ｈ），４．５８（ｓ，２Ｈ），３．８８（ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），２．４０（ｓ，３Ｈ），１．３７（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）；^{19}Ｆ ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ－１２２．１５（ｓ，１Ｆ），－１２５．２７（ｓ，１Ｆ）ｐｐｍ。

【０７６４】

ステップＤ。２－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－６－（２－フルオロ－５－メチルフェニル）－８－（プロパ－１－エン－２－イル）－１，６－ナフチリジン－５（６Ｈ）－オン。N_2下で、$PdCl_2(PPh_3)_2$（３４ｍｇ、４９μｍｏｌ）を、２－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－８－ブロモ－３－フルオロ－６－（２－フルオロ－５－メチルフェニル）－１，６－ナフチリジン－５（６Ｈ）－オン（９５ｍｇ、１６３．１２μｍｏｌ）、イソプロペニルフェニルボロン酸ピナコールエステル（５４．８ｍｇ、３２６．１１μｍｏｌ）及びCs_2CO_3（１５９．４ｍｇ、４８９．２３μｍｏｌ）の、ジオキサン／水（ｖ／ｖ、４／１、３ｍＬ）中の撹拌混合物に添加した。反応混合物を１００℃で１２時間撹拌した後、室温に冷却した。反応混合物をＣｅｌｉｔｅ（登録商標）のパッドを通して濾過し、濾過ケーキをＤＣＭ（１５ｍＬ）で洗浄した。濾液をH_2O（２０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭで抽出した（３０ｍＬ×２回）。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗生成物をカラムク

ロマトグラフィ（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～２／３）で精製し、標題化合物を黄色固体として得た（５０ｍｇ、８８．３μｍｏｌ、収率５４％、純度９６％）。ＭＳ（ＥＳＩ）：$C_{30}H_{27}F_2N_5O_3$の質量計算値、５４３．２；ｍ／ｚ実測値、５４４．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ８．５５（ｄ，Ｊ＝９．５Ｈｚ，１Ｈ），７．４２－７．３３（ｍ，５Ｈ），７．２９（ｓ，１Ｈ），７．２６－７．２２（ｍ，２Ｈ），７．２０－７．１４（ｍ，１Ｈ），５．３９（ｓ，１Ｈ），５．２３（ｓ，１Ｈ），４．６２（ｓ，２Ｈ），４．５４（ｓ，２Ｈ），３．８８（ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），２．４０（ｓ，３Ｈ），２．３４（ｓ，３Ｈ），１．３７（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）；^{19}Ｆ ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ－１２４．８６（ｓ，１Ｆ），－１２５．４８（ｓ，１Ｆ）ｐｐｍ。

【０７６５】

ステップＥ。２－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－６－（２－フルオロ－５－メチルフェニル）－８－イソプロピル－１，６－ナフチリジン－５（６Ｈ）－オン。ウィルキンソン触媒（３８．３ｍｇ、４１．４０μｍｏｌ）を、ＴＨＦ（４．５ｍＬ）中の２－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－６－（２－フルオロ－５－メチルフェニル）－８－（プロパ－１－エン－２－イル）－１，６－ナフチリジン－５（６Ｈ）－オン（７５ｍｇ、１３７．９８μｍｏｌ）の溶液に添加した。懸濁液を減圧下で脱気し、H_2で数回パージした。混合物を、H_2（１５ｐｓｉ）下、室温で２日間撹拌した。混合物を真空下で蒸発させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィ（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～１／１）で精製し、標題化合物を黄色のゴムとして得た（３０ｍｇ、５４．９９μｍｏｌ、収率４０％、純度１００％）。ＭＳ（ＥＳＩ）：$C_{30}H_{29}F_2N_5O_3$の質量計算値、５４５．２；ｍ／ｚ実測値、５４６．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ８．５２（ｄ，Ｊ＝９．５Ｈｚ，１Ｈ），７．３９－７．３１（ｍ，５Ｈ），７．２２－７．１１（ｍ，３Ｈ），７．０４（ｓ，１Ｈ），４．６１（ｓ，２Ｈ），４．５４（ｓ，２Ｈ），３．８７（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），３．６５－３．６１（ｍ，１Ｈ），２．３８（ｓ，３Ｈ），１．３６（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ），１．３０（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，６Ｈ）；^{19}Ｆ ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ－１２５．４４（ｄ，Ｊ＝９．５Ｈｚ，１Ｆ），－１２５．５７（ｂｒ ｓ，１Ｆ）ｐｐｍ。

【０７６６】

ステップＦ。２－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－６－（２－フルオロ－５－メチルフェニル）－８－イソプロピル－１，６－ナフチリジン－５（６Ｈ）－オン。－７８℃で、ＢＣｌ$_3$（トルエン中１Ｍ溶液、０．２８ｍＬ、０．２８ｍｍｏｌ）を、２－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－６－（２－フルオロ－５－メチルフェニル）－８－イソプロピル－１，６－ナフチリジン－５（６Ｈ）－オン（３０ｍｇ、５４．９９μｍｏｌ）のＤＣＭ（３ｍＬ）中撹拌溶液に添加し、混合物を－７８℃で１時間撹拌した。混合物を、－７８℃でＭｅＯＨ（１ｍＬ）により反応を停止させ、－７８℃で０．５時間撹拌した。混合物をＤＣＭ（１０ｍＬ）で希釈し、飽和$NaHCO_3$溶液（１２ｍＬ）で洗浄した。合わせた有機相を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を分取逆相ＨＰＬＣ（固定相：Ｂｏｓｔｏｎ Ｐｒｉｍｅ Ｃ１８、５μｍ、１５０×３０ｍｍ；移動相：水（０．０４％ $NH_3.H_2O$＋１０ｍＭ NH_4HCO_3）（Ａ）－ＭｅＣＮ（Ｂ）、勾配溶出：７分間にわたって、Ａ中４５～７５％のＢ、流量：２５ｍＬ／分）により精製し、標題化合物を白色粉末として得た（１９ｍｇ、４１．７２μｍｏｌ、収率７６％、純度１００％）。ＭＳ（ＥＳＩ）：$C_{23}H_{23}F_2N_5O_3$の質量計算値、４５５．２；ｍ／ｚ実測値、４５６．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ８．５４（ｄ，Ｊ＝９．５Ｈｚ，１Ｈ），

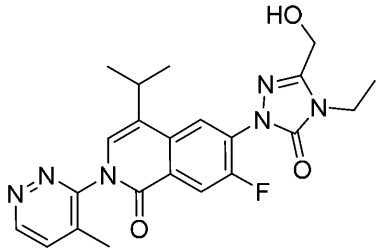
７．２６－７．１４（ｍ，３Ｈ），７．０７（ｓ，１Ｈ），４．７１（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），３．９４（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），３．６４（ｔｄ，Ｊ＝６．８，１３．７Ｈｚ，１Ｈ），２．４４－２．４２（ｍ，１Ｈ），２．４１（ｓ，３Ｈ），１．４５（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ），１．３２（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，６Ｈ）；^{19}Ｆ ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ－１２５．４４（ｓ，１Ｆ），－１２５．５５（ｓ，１Ｆ）ｐｐｍ。

【０７６７】

実施例１００：６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ４－イソプロピル－２－（４－メチルピリダジン－３－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン。

【０７６８】

【化１９７】



【０７６９】

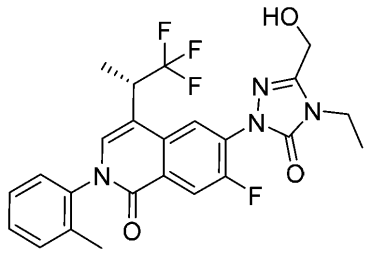
実施例３１のステップＡ～Ｂと同様の方法で、５－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－２－（７－フルオロ－４－イソプロピル－１－オキソ－１Ｈ－イソクロメン－６－イル）－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン（中間体４）を使用し、ステップＡで５－クロロ－３－メチル－４－アミノ－１Ｈ－ピラゾールの代わりに４－メチルピリダジン－３－アミンを使用して、標題化合物を調製した。ＥＳＩ－ＭＳ：Ｃ$_{22}$Ｈ$_{23}$ＦＮ$_6$Ｏ$_3$の質量計算値、４３８．２；ｍ／ｚ実測値、４３９．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ９．１５（ｂｒ ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），８．３０（ｂｒ ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，１Ｈ），８．１１（ｂｒ ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），７．５４（ｂｒ ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），７．１５（ｓ，１Ｈ），４．６９（ｂｒ ｓ，２Ｈ），３．９４（ｑ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，２Ｈ），３．３８－３．１９（ｍ，１Ｈ），２．９７（ｂｒ ｓ，１Ｈ），２．３２（ｓ，３Ｈ），１．４３（ｂｒ ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ），１．３４（ｂｒ ｄｄ，Ｊ＝６．８，１１．３Ｈｚ，６Ｈ）；^{19}Ｆ ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ－１２０．０４（ｂｒ ｓ，１Ｆ）ｐｐｍ。

【０７７０】

実施例１０１：（Ｓ）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（ｏ－トリル）－４－（１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン。

【０７７１】

【化１９８】

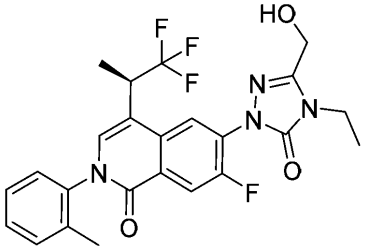


【０７７２】
ラセミ体６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（ｏ－トリル）－４－（１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン（実施例８８、４９０ｍｇ、０．８４ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２０ｍＬ）中撹拌溶液に、－７８℃で、BCl_3（ＤＣＭ中１Ｍ、２．５ｍＬ、２．５ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を－７８℃で０．５時間撹拌した。混合物をＤＣＭで希釈し、飽和$NaHCO_3$水溶液で洗浄した。有機抽出物を分離し、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をＩＳＣＯクロマトグラフィ（SiO_2　４０ｇ、ヘプタン中５０～８０％　ＥｔＯＡｃ）で精製した。ラセミ生成物（３５０ｍｇ）を、ＳＦＣ［ＡＤ－Ｈ（３×２５ｃｍ）、１５％イソプロパノール（０．１％ＤＥＡ）／CO_2、１００　ｂａｒ、４０ｍＬ／分、２２０ｎｍ、注入体積：０．５ｍＬ、１５ｍｇ／ｍＬエタノール：ＤＣＭ］によって、２つのキラルな鏡像異性体に分離した。

【０７７３】
（Ｓ）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（ｏ－トリル）－４－（１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン：１３５ｍｇ、収率：３３％。［ＳＦＣ（ｒｅｔ：３．２１分、第２ピーク）により９９％　ｅｅ］。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：$C_{24}H_{22}F_4N_4O_3$の質量計算値、４９０．２；ｍ／ｚ実測値、４９１．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ　８．３４（ｄ，Ｊ＝１１．２５Ｈｚ，１　Ｈ），７．８７－８．１４（ｍ，１Ｈ），７．３４－７．４５（ｍ，３Ｈ），７．２６（ｓ，１Ｈ），７．１０（ｓ，１　Ｈ），４．６９（ｓ，２　Ｈ），３．９４（ｑ，Ｊ＝７．３４Ｈｚ，３Ｈ），２．１５（ｓ，３Ｈ），１．５８－１．６９（ｍ，１Ｈ），１．５３（ｄ，Ｊ＝６．８５Ｈｚ，３　Ｈ），１．４４（ｔ，Ｊ＝７．３４Ｈｚ，３　Ｈ）ｐｐｍ。

【０７７４】
実施例１０２：（Ｒ）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（ｏ－トリル）－４－（１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン。

【０７７５】
【化１９９】



【０７７６】
ラセミ体６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（ｏ－トリル）－４－（１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン（実施例８８、３５０ｍｇ）を、ＳＦＣ［ＡＤ－Ｈ（３×２５ｃｍ）、１５％イソプロパノール（０．１％ＤＥＡ）／CO_2、１００　ｂａｒ、４０ｍＬ／分、２２０ｎｍ、注入体積：０．５ｍＬ、１５ｍｇ／ｍＬエタノール：ＤＣＭ］により、標題化合物を白色固体として得た（１４５ｍｇ、３５％）。［ＳＦＣ（ｒｅｔ：２．３９分、第１ピーク）により１００％　ｅｅ。絶対（Ｒ）構成はＸ線結晶解析により確認された］。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：$C_{24}H_{22}F_4N_4O_3$の質量計算値、４９０．２；ｍ／ｚ実測値、４９

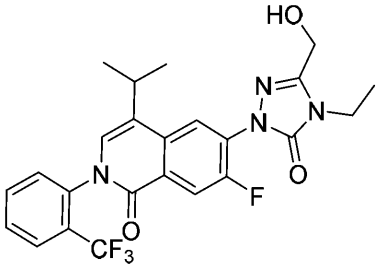
１．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　８．３４（ｄ，Ｊ＝１１．２５Ｈｚ，１　Ｈ），７．９３－８．１４（ｍ，１Ｈ），７．３０－７．４７（ｍ，３Ｈ），７．２８（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１．４７Ｈｚ，１Ｈ），７．１０（ｓ，１　Ｈ），４．６９（ｄ，Ｊ＝６．３６Ｈｚ，２　Ｈ），３．９４（ｑ，Ｊ＝７．３４Ｈｚ，３Ｈ），２．３６（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝６．３６Ｈｚ，１Ｈ），２．１５（ｓ，３　Ｈ）１．５３（ｄ，Ｊ＝７．３４Ｈｚ，３　Ｈ），１．４４（ｔ，Ｊ＝７．３４Ｈｚ，３　Ｈ）ｐｐｍ。

【０７７７】

実施例１０３：６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（２－（トリフルオロメチル）フェニル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン。

【０７７８】

【化２００】



【０７７９】

ステップＡ。６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（２－（トリフルオロメチル）フェニル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン。３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－１－（７－フルオロ－４－イソプロピル－１－オキソ－１Ｈ－イソクロメン－６－イル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－５（４Ｈ）－オン　５－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－２－（７－フルオロ－４－イソプロピル－１－オキソ－１Ｈ－イソクロメン－６－イル）－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン（中間体４、１００ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）及び２－アミノベンゾトリフルオリド（９２．１ｍｇ、０．５７ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５ｍＬ）中撹拌溶液に、窒素下、－７８℃で、ＬｉＨＭＤＳ（ＴＨＦ中１Ｍ、０．６８ｍＬ、０．６８ｍｍｏｌ）を滴下した。次いで、反応混合物を室温で終夜撹拌した。ＨＣｌ水溶液（１Ｍ、０．６ｍＬ）を添加して、反応を停止させた。混合物を水（１０ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃで抽出した（２０ｍＬ×３回）。合わせた有機相を無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をＡｃＯＨ（５ｍＬ）に溶解し、９０℃で終夜撹拌した。この混合物を水に注ぎ、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィ（ＳｉＯ$_{2}$、石油エーテル中０～５０％のＥｔＯＡｃ）により精製して、標題化合物を黄色のゴムとして得た（８０ｍｇ、６０％）。ＭＳ（ＥＳＩ）：Ｃ$_{31}$Ｈ$_{28}$Ｆ$_{4}$Ｎ$_{4}$Ｏ$_{3}$の質量計算値、５８０．２；ｍ／ｚ実測値、５８１．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　８．３０（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，１Ｈ），８．０８（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），７．８７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７８－７．７１（ｍ，１Ｈ），７．６７－７．６０（ｍ，１Ｈ），７．４８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４２－７．３５（ｍ，５Ｈ），６．８２（ｓ，１Ｈ），４．６４（ｓ，２Ｈ），４．５６（ｓ，２Ｈ），３．９０（ｑ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ），３．２７（ｔｄ，Ｊ＝６．５，１３．４Ｈｚ，１Ｈ），１．４０（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ），１．３０（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，６Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ－６０．６６（ｓ，１Ｆ），－１２０．５８（ｓ，１Ｆ）ｐｐｍ。

【０７８０】

ステップＢ。６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジ

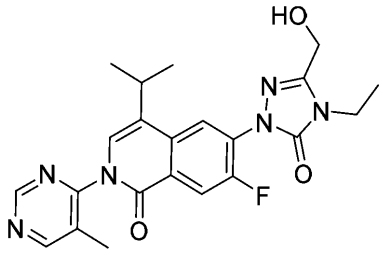
ヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（２－（トリフルオロメチル）フェニル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン。－７８℃で、６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（２－（トリフルオロメチル）フェニル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン（９５ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５ｍＬ）撹拌溶液に、BCl_3（トルエン中１Ｍ、０．８２ｍＬ、０．８２ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を－７８℃で１時間撹拌した。－７８℃のＭｅＯＨ（２ｍＬ）により反応を停止させた。混合物をＤＣＭで希釈し、飽和$NaHCO_3$水溶液で洗浄した。有機抽出物を分離し、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を分取逆相ＨＰＬＣ（固定相：Ｂｏｓｔｏｎ Ｐｒｉｍｅ Ｃ１８、５μｍ、１５０×３０ｍｍ；移動相：水（０．０４％ $NH_3.H_2O$＋１０ｍＭ NH_4HCO_3）（Ａ）－ＭｅＣＮ（Ｂ）、勾配溶出：８分間にわたって、Ａ中４５～７５％のＢ、流量：２５ｍＬ／分）により精製し、標題化合物を白色粉末として得た（４６．８ｍｇ、収率５６％）。ＥＳＩ－ＭＳ：$C_{24}H_{22}F_4N_4O_3$の質量計算値、４９０．２；ｍ／ｚ実測値、４９１．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ ８．３０（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，１Ｈ），８．０８（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），７．８７（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．７８－７．７２（ｍ，１Ｈ），７．６７－７．６１（ｍ，１Ｈ），７．４８（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８２（ｓ，１Ｈ），４．６９（ｂｒ ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，２Ｈ），３．９４（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），３．２６（ｔｄ，Ｊ＝６．８，１３．４Ｈｚ，１Ｈ），２．４７（ｂｒ ｓ，１Ｈ），１．４４（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ），１．３０（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，６Ｈ）；^{19}Ｆ ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ－６０．６５（ｓ，１Ｆ），－１２０．７０（ｂｒ ｄ，Ｊ＝１１．４Ｈｚ，１Ｆ）ｐｐｍ。

【０７８１】

実施例１０４：６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（５－メチルピリミジン－４－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン。

【０７８２】

【化２０１】



【０７８３】

実施例３１のステップＡ～Ｂと同様の方法で、５－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－２－（７－フルオロ－４－イソプロピル－１－オキソ－１Ｈ－イソクロメン－６－イル）－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン（中間体４）を使用し、ステップＡで５－クロロ－３－メチル－４－アミノ－１Ｈ－ピラゾールの代わりに４－アミノ－５－メチルピリミジンを使用して、ステップＡでＤＣＭの代わりにＤＣＥを使用し、かつ９０℃で４８時間加熱して、標題化合物を調製した。ＭＳ（ＥＳＩ）：$C_{22}H_{23}FN_6O_3$の質量計算値、４３８．２；ｍ／ｚ実測値、４３９．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ ９．１２（ｓ，１Ｈ），８．７７（ｓ，１Ｈ），８．３１（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，１Ｈ），８．１１（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），７．０９（ｓ，１Ｈ），４．６９（ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，２Ｈ），３．９４（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），３．２７（ｔｄ，Ｊ＝６．８，１３．６Ｈｚ，１Ｈ），２．６４（ｂｒ ｓ，１Ｈ），２．２７（ｓ，３Ｈ），１．４４（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３

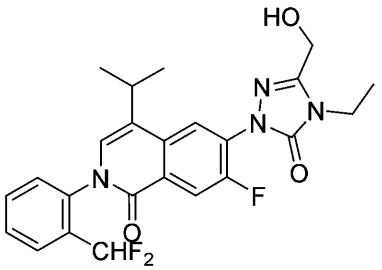
Ｈ），１．３５（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，６Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ－１２０．０３（ｓ，１Ｆ）ｐｐｍ。

【０７８４】

実施例１０５：２－（２－（ジフルオロメチル）フェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２）－オン。

【０７８５】

【化２０２】



【０７８６】

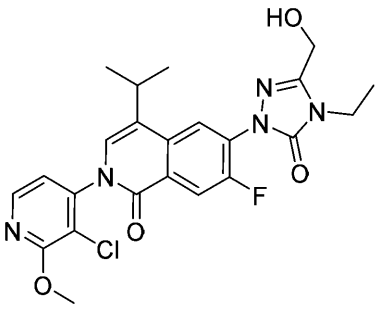
実施例１０３のステップＡ～Ｂと同様の方法で、３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－１－（７－フルオロ－４－イソプロピル－１－オキソ－１Ｈ－イソクロメン－６－イル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－５（４Ｈ）－オン　５－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－２－（７－フルオロ－４－イソプロピル－１－オキソ－１Ｈ－イソクロメン－６－イル）－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン（中間体４）を使用し、ステップＡで２－アミノベンゾトリフルオリドの代わりに２－（ジフルオロメチル）アニリンを使用して、標題化合物を調製した。ＥＳＩ－ＭＳ：Ｃ$_{24}$Ｈ$_{23}$Ｆ$_3$Ｎ$_4$Ｏ$_3$の質量計算値、４７２．２；ｍ／ｚ実測値、４７３．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　８．３１（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，１Ｈ），８．１１（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），７．８４－７．７９（ｍ，１Ｈ），７．６９－７．５７（ｍ，２Ｈ），７．３８（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），６．８８（ｓ，１Ｈ），６．８１－６．５０（ｍ，１Ｈ），４．７１（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，２Ｈ），３．９５（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），３．２７（ｔｄ，Ｊ＝６．８，１３．６Ｈｚ，１Ｈ），２．３２（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），１．４５（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），１．３２（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，６Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ－１０７．３３（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝３０１．７Ｈｚ，１Ｆ），－１２０．３４（ｓ，１Ｆ），－１２１．５８（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝３０１．７Ｈｚ，１Ｆ）ｐｐｍ。

【０７８７】

実施例１０６：２－（３－クロロ－２－メトキシピリジン－４－イル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン。

【０７８８】

【化２０３】

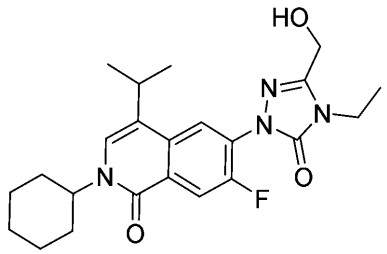


【０７８９】
ステップＡ。３－クロロ－２－メトキシピリジン－４－アミン。ＤＣＭ（４０ｍＬ）中の２－メトキシピリジン－４－アミン（２ｇ、１６ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮＣＳ（１．９４ｇ、１４．５ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。次に反応混合物を２０℃で４０分間撹拌した。混合物を水（５０ｍＬ）に注ぎ、ＤＣＭ（２０ｍＬ）で抽出した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。カラムクロマトグラフィ（SiO_2－、石油エーテル／酢酸エチル＝５０／１～５／１）により残渣を精製して、標題化合物を褐色の油として得た（１．７ｇ、６１％）。ＭＳ（ＥＳＩ）：$C_6H_7ClN_2$の質量計算値、１５８．０；ｍ／ｚ実測値、１５９．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ７．７１（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），６．３１（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），４．５５（ｂｒ ｓ，２Ｈ），３．９８（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ。

【０７９０】
ステップＢ。２－（３－クロロ－２－メトキシピリジン－４－イル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン。実施例３１のステップＡ～Ｂと同様の方法で、５－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－２－（７－フルオロ－４－イソプロピル－１－オキソ－１Ｈ－イソクロメン－６－イル）－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン（中間体４）を使用し、ステップＡで５－クロロ－３－メチル－４－アミノ－１Ｈ－ピラゾールの代わりに３－クロロ－２－メトキシピリジン－４－アミンを使用して、標題化合物を調製した。ＥＳＩ－ＭＳ：$C_{23}H_{23}ClFN_5O_4$の質量計算値、４８７．１；ｍ／ｚ実測値、４８８．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ８．３２（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，１Ｈ），８．２２（ｄ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，１Ｈ），８．１０（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），７．０４（ｄ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，１Ｈ），６．７５（ｓ，１Ｈ），４．７１（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），４．１０（ｓ，３Ｈ），３．９４（ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），３．２６（ｔｄ，Ｊ＝６．８，１３．４Ｈｚ，１Ｈ），２．３４（ｂｒ ｔ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，１Ｈ），１．４５（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），１．３２（ｄｄ，Ｊ＝５．３，６．５Ｈｚ，６Ｈ）；^{19}Ｆ ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ－１２０．２２（ｓ，１Ｆ）ｐｐｍ。

【０７９１】
実施例１０７：２－シクロヘキシル－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン。

【０７９２】
【化２０４】



【０７９３】
実施例３１のステップＡ～Ｂと同様の方法で、５－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－２－（７－フルオロ－４－イソプロピル－１－オキソ－１Ｈ－イソクロメン－６－イル）－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン（中間体４）を使用し、ステップＡで５－クロロ－３－メチル－４－アミノ－１Ｈ－ピラゾールの代わりにシクロヘキサンアミンを使用して、標題化合物を調製した。ＥＳＩ－ＭＳ：$C_{23}H_{29}FN_4O_3$の質量計算値、４２８．２；ｍ／ｚ実測値、４２９．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ

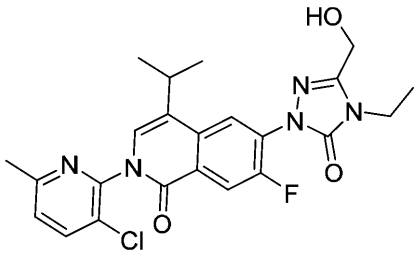
ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　８．２８（ｄ，Ｊ＝１１．３Ｈｚ，１Ｈ），７．９９（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），６．９７（ｓ，１Ｈ），４．９７（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），４．６８（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），３．９３（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），３．３０－３．１６（ｍ，１Ｈ），２．９１（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），１．９３（ｂｒ　ｓ，４Ｈ），１．７８（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１３．６Ｈｚ，２Ｈ），１．６２－１．４８（ｍ，４Ｈ），１．４２（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），１．３２（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，６Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ－１２１．７８（ｓ，１Ｆ）ｐｐｍ。

【０７９４】

実施例１０８：２－（３－クロロ－６－メチルピリジン－２－イル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン。

【０７９５】

【化２０５】



【０７９６】

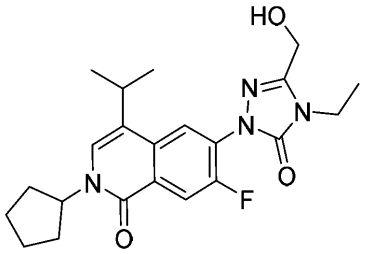
実施例３１のステップＡ～Ｂと同様の方法で、５－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－２－（７－フルオロ－４－イソプロピル－１－オキソ－１Ｈ－イソクロメン－６－イル）－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン（中間体４）を使用し、ステップＡで５－クロロ－３－メチル－４－アミノ－１Ｈ－ピラゾールの代わりに３－クロロ－６－メチルピリジン－２－アミンを使用して、標題化合物を調製した。ＭＳ（ＥＳＩ）：Ｃ$_{23}$Ｈ$_{23}$ＣＩＦＮ$_5$Ｏ$_3$の質量計算値、４７１．１；ｍ／ｚ実測値、４７２．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　８．３３（ｄ，Ｊ＝１１．３Ｈｚ，１Ｈ），８．０８（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），７．８１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２８（ｓ，１Ｈ），６．９２（ｓ，１Ｈ），４．７１（ｓ，２Ｈ），３．９５（ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），３．２７（ｔｄ，Ｊ＝６．７，１３．５Ｈｚ，１Ｈ），２．６２（ｓ，３Ｈ），２．３６－２．１９（ｍ，１Ｈ），１．４５（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ），１．３４（ｄｄ，Ｊ＝２．５，６．８Ｈｚ，６Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ－１２０．７９（ｓ，１Ｆ）ｐｐｍ。

【０７９７】

実施例１０９：２－シクロペンチル－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン。

【０７９８】

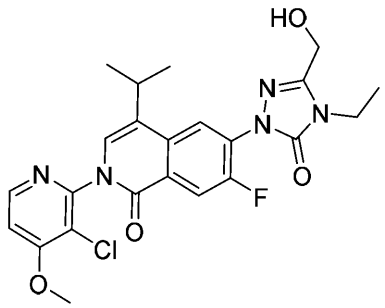
【化２０６】



【０７９９】
実施例３１のステップＡ～Ｂと同様の方法で、５－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－２－（７－フルオロ－４－イソプロピル－１－オキソ－１Ｈ－イソクロメン－６－イル）－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン（中間体４）を使用し、ステップＡで５－クロロ－３－メチル－４－アミノ－１Ｈ－ピラゾールの代わりにシクロペンタンアミンを使用して、標題化合物を調製した。ＭＳ（ＥＳＩ）：$C_{22}H_{27}FN_4O_3$の質量計算値、４１４．２；ｍ／ｚ実測値、４１５．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ８．２７（ｄ，Ｊ＝１１．３Ｈｚ，１Ｈ），７．９８（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９４（ｓ，１Ｈ），５．４２（ｑｕｉｎ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），４．６７（ｓ，２Ｈ），３．９２（ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），３．２２（ｑｕｉｎ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，２Ｈ），２．２４－２．１２（ｍ，２Ｈ），１．９５－１．８４（ｍ，２Ｈ），１．７７－１．６６（ｍ，４Ｈ），１．４１（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ），１．３１（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，６Ｈ）；^{19}Ｆ ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ－１２１．４３（ｓ，１Ｆ）ｐｐｍ。

【０８００】
実施例１１０：２－（３－クロロ－４－メトキシピリジン－２－イル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン。

【０８０１】
【化２０７】



【０８０２】
ステップＡ。３－クロロ－４－メトキシピリジン－２－アミン。ＭｅＣＮ（６０ｍＬ）中の４－メトキシピリジン－２－アミン（３ｇ、２４．１７ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮＣＳ（３ｇ、２２．４７ｍｍｏｌ）を０℃で少しずつ添加した。次いで反応混合物を２０℃で１．５時間撹拌した。混合物を水（５０ｍＬ）に注ぎ、ＤＣＭ（２０ｍＬ）で抽出した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。カラムクロマトグラフィ（SiO_2－、石油エーテル／酢酸エチル＝３／１～１／１）により残渣を精製して、標題化合物を褐色固体として得た（０．６ｇ、１５％）。ＭＳ（ＥＳＩ）：$C_6H_7ClN_2O$の質量計算値、１５８．０；ｍ／ｚ実測値、１５９．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ７．９０（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ），６．３４（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ），４．８６（ｂｒ ｓ，２Ｈ），３．９２（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ。

【０８０３】
ステップＢ。２－（３－クロロ－４－メトキシピリジン－２－イル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン。実施例３１のステップＡ～Ｂと同様の方法で、５－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－２－（７－フルオロ－４－イソプロピル－１－オキソ－１Ｈ－イソクロメン－６－イル）－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン（中間体４）を使用し、ステップＡで５－クロロ－３－メチル－４－アミノ－１Ｈ－ピラゾールの代わりに３－クロロ－４－メトキシピリジン－２－アミンを使用して、標題化合物を調

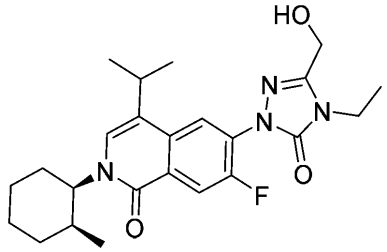
製した。ＭＳ（ＥＳＩ）：$C_{23}H_{23}ClFN_5O_4$の質量計算値、４８７．１；ｍ／ｚ実測値、４８８．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ８．４４（ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，１Ｈ），８．３３（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，１Ｈ），８．０８（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），７．０１（ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，１Ｈ），６．９３（ｓ，１Ｈ），４．６９（ｂｒ ｓ，２Ｈ），４．０５（ｓ，３Ｈ），３．９４（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），３．２６（ｔｄ，Ｊ＝６．５，１３．４Ｈｚ，１Ｈ），２．５４（ｂｒ ｓ，１Ｈ），１．４４（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），１．３３（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，６Ｈ）；^{19}Ｆ ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ－１２０．７６（ｓ，１Ｆ）ｐｐｍ。

【０８０４】

実施例１１１：６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－メチルシクロヘキシル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン。

【０８０５】

【化２０８】



【０８０６】

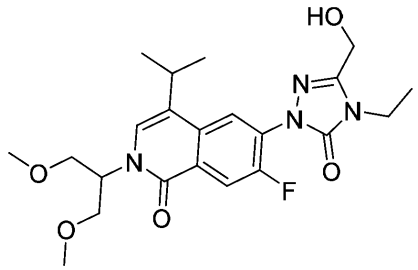
実施例１０３のステップＡ～Ｂと同様の方法で、３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－１－（７－フルオロ－４－イソプロピル－１－オキソ－１Ｈ－イソクロメン－６－イル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－５（４Ｈ）－オン ５－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－２－（７－フルオロ－４－イソプロピル－１－オキソ－１Ｈ－イソクロメン－６－イル）－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン（中間体４）を使用し、ステップＡで２－アミノベンゾトリフルオリドの代わりに（１Ｒ，２Ｓ）－２－メチルシクロヘキサンアミン塩酸塩を使用して、標題化合物を調製した。ＭＳ（ＥＳＩ）：$C_{24}H_{31}FN_4O_3$の質量計算値、４４２．２；ｍ／ｚ実測値、４４３．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ８．２９（ｄ，Ｊ＝１１．３Ｈｚ，１Ｈ），７．９９（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９６（ｓ，１Ｈ），５．０３（ｔｄ，Ｊ＝３．８，１３．１Ｈｚ，１Ｈ），４．６９（ｂｒ ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，２Ｈ），３．９３（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），３．２４（ｔｄ，Ｊ＝６．８，１３．６Ｈｚ，１Ｈ），２．５５（ｂｒ ｓ，１Ｈ），２．４９－２．３９（ｍ，１Ｈ），２．０７－１．９５（ｍ，２Ｈ），１．９１－１．７９（ｍ，１Ｈ），１．６７（ｂｒ ｓ，２Ｈ），１．５８－１．４９（ｍ，３Ｈ），１．４４（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），１．３１（ｄｄ，Ｊ＝１．８，６．８Ｈｚ，６Ｈ），０．８７（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）；^{19}Ｆ ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ－１２２．０１（ｓ，１Ｆ）ｐｐｍ。

【０８０７】

実施例１１２：２－（１，３－ジメトキシプロパン－２－イル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン。

【０８０８】

【化２０９】



【０８０９】

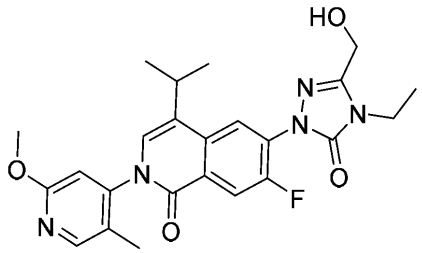
実施例３１のステップＡ～Ｂと同様の方法で、５－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－２－（７－フルオロ－４－イソプロピル－１－オキソ－１Ｈ－イソクロメン－６－イル）－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン（中間体４）を使用し、ステップＡで５－クロロ－３－メチル－４－アミノ－１Ｈ－ピラゾールの代わりに１，３－ジメトキシプロパン－２－アミンを使用して、標題化合物を調製した。ＭＳ（ＥＳＩ）：$C_{22}H_{29}FN_4O_5$の質量計算値、４４８．２；ｍ／ｚ実測値、４４９．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ８．２７（ｄ，Ｊ＝１１．３Ｈｚ，１Ｈ），７．９９（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２３（ｓ，１Ｈ），５．３２（ｑｕｉｎ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，１Ｈ），４．６７（ｓ，２Ｈ），３．９３（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），３．８６－３．８１（ｍ，２Ｈ），３．７６－３．７１（ｍ，２Ｈ），３．３６（ｓ，６Ｈ），３．２５－３．１７（ｍ，１Ｈ），２．８４（ｂｒ ｓ，１Ｈ），１．４３（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），１．３１（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，６Ｈ）；^{19}Ｆ ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ－１２１．８２（ｂｒ ｓ，１Ｆ）ｐｐｍ。

【０８１０】

実施例１１３：６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（２－メトキシ－５－メチルピリジン－４－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン。

【０８１１】

【化２１０】



【０８１２】

実施例３１のステップＡ～Ｂと同様の方法で、５－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－２－（７－フルオロ－４－イソプロピル－１－オキソ－１Ｈ－イソクロメン－６－イル）－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン（中間体４）を使用し、ステップＡで５－クロロ－３－メチル－４－アミノ－１Ｈ－ピラゾールの代わりに２－メトキシ－５－メチルピリジン－４－アミンを使用して、標題化合物を調製した。ＭＳ（ＥＳＩ）：$C_{24}H_{26}FN_5O_4$の質量計算値、４６７．２；ｍ／ｚ実測値、４６８．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ８．３２（ｄ，Ｊ＝１１．１Ｈｚ，１Ｈ），８．１７（ｓ，１Ｈ），８．１０（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ），６．７６（ｓ，１Ｈ），６．７２（ｓ，１Ｈ），４．７１（ｓ，２Ｈ），３．９８（ｓ，３Ｈ），３．９７－３．９１（ｍ，２Ｈ），３．２６（ｔｄ，Ｊ＝６．８，１３．

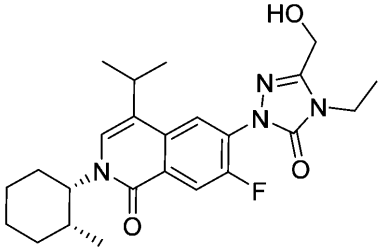
５Ｈｚ，１Ｈ），２．３８（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），２．０８（ｓ，３Ｈ），１．４５（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ），１．３１（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，６Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ－１２０．３１（ｓ，１Ｆ）ｐｐｍ。

【０８１３】

実施例１１４：６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－メチルシクロヘキシル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン。

【０８１４】

【化２１１】



【０８１５】

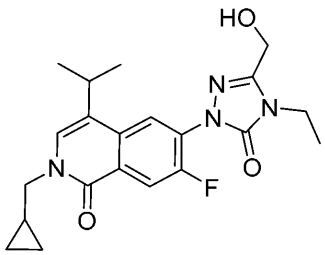
実施例３１のステップＡ～Ｂと同様の方法で、５－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－２－（７－フルオロ－４－イソプロピル－１－オキソ－１Ｈ－イソクロメン－６－イル）－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン（中間体４）を使用し、ステップＡで５－クロロ－３－メチル－４－アミノ－１Ｈ－ピラゾールの代わりに（１Ｓ，２Ｒ）－２－メチルシクロヘキサンアミンを使用して、標題化合物を調製した。ＭＳ（ＥＳＩ）：Ｃ$_{24}$Ｈ$_{31}$ＦＮ$_4$Ｏ$_3$の質量計算値、４４２．２；ｍ／ｚ実測値、４４３．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　８．２９（ｄ，Ｊ＝１１．３Ｈｚ，１Ｈ），７．９９（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ），６．９６（ｓ，１Ｈ），５．０３（ｔｄ，Ｊ＝３．７，１３．０Ｈｚ，１Ｈ），４．６９（ｓ，２Ｈ），３．９３（ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），３．２４（ｓｐｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），２．７５－２．６２（ｍ，１Ｈ），２．４４（ｂｒ　ｄｄ，Ｊ＝３．２，６．９Ｈｚ，１Ｈ），２．０８－１．９２（ｍ，２Ｈ），１．９０－１．８０（ｍ，１Ｈ），１．６３（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），１．５８－１．４８（ｍ，３Ｈ），１．４３（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），１．３０（ｄｄ，Ｊ＝１．９，６．８Ｈｚ，６Ｈ），０．８７（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ－１２１．９６（ｓ，１Ｆ）ｐｐｍ。

【０８１６】

実施例１１５：２－（シクロプロピルメチル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン。

【０８１７】

【化２１２】



【０８１８】

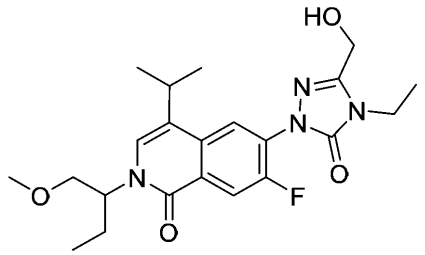
実施例３１のステップＡ～Ｂと同様の方法で、５－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－２－（７－フルオロ－４－イソプロピル－１－オキソ－１Ｈ－イソクロメン－６－イル）－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン（中間体４）を使用し、ステップＡで５－クロロ－３－メチル－４－アミノ－１Ｈ－ピラゾールの代わりにシクロプロピルメタンアミンを使用して、標題化合物を調製した。ＭＳ（ＥＳＩ）：$C_{21}H_{25}FN_4O_3$の質量計算値、４００．２；ｍ／ｚ実測値、４０１．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　８．２８（ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，１Ｈ），８．０１（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），６．９７（ｓ，１Ｈ），４．６８（ｓ，２Ｈ），４．０２－３．７７（ｍ，４Ｈ），３．３６－３．１３（ｍ，１Ｈ），２．９０（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），１．４３（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），１．３２（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，７Ｈ），０．６７－０．５６（ｍ，２Ｈ），０．４２（ｑ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，２Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ－１２１．５７（ｂｒ　ｄｄ，Ｊ＝７．０，１１．４Ｈｚ，１Ｆ）ｐｐｍ。

【０８１９】

実施例１１６：６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（１－メトキシブタン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン。

【０８２０】

【化２１３】



【０８２１】

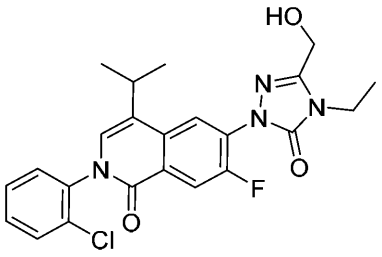
実施例３１のステップＡ～Ｂと同様の方法で、５－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－２－（７－フルオロ－４－イソプロピル－１－オキソ－１Ｈ－イソクロメン－６－イル）－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン（中間体４）を使用し、ステップＡで５－クロロ－３－メチル－４－アミノ－１Ｈ－ピラゾールの代わりに１－メトキシブタン－２－アミンを使用して、標題化合物を調製した。ＭＳ（ＥＳＩ）：$C_{22}H_{29}FN_4O_4$の質量計算値、４３２．２；ｍ／ｚ実測値、４３３．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　８．３０（ｄ，Ｊ＝１１．３Ｈｚ，１Ｈ），８．０４－７．９６（ｍ，１Ｈ），７．１０（ｓ，１Ｈ），５．１５（ｂｒｓ，１Ｈ），４．７０（ｓ，２Ｈ），３．９３（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），３．７８－３．７１（ｍ，１Ｈ），３．５９（ｄｄ，Ｊ＝３．７，１０．５Ｈｚ，１Ｈ），３．３４（ｓ，３Ｈ），３．２８－３．１６（ｍ，１Ｈ），２．２３（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），２．０６－１．７８（ｍ，２Ｈ），１．４４（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），１．３２（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，６Ｈ），０．９１（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，３Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ－１２２．０５（ｓ，１Ｆ）ｐｐｍ。

【０８２２】

実施例１１７：２－（２－クロロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン。

【０８２３】

【化２１４】



【０８２４】

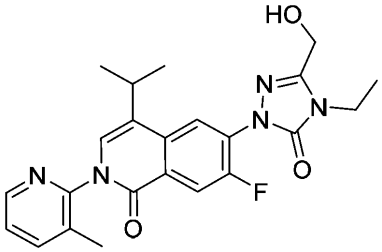
実施例３１のステップＡ～Ｂと同様の方法で、５－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－２－（７－フルオロ－４－イソプロピル－１－オキソ－１Ｈ－イソクロメン－６－イル）－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン（中間体４）を使用し、ステップＡで５－クロロ－３－メチル－４－アミノ－１Ｈ－ピラゾールの代わりに２－クロロアニリンを使用して、標題化合物を調製した。ＭＳ（ＥＳＩ）：$C_{23}H_{22}ClFN_4O_3$の質量計算値、４５６．１；ｍ／ｚ実測値、４５７．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　８．３３（ｄ，Ｊ＝１１．１Ｈｚ，１Ｈ），８．０９（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ），７．６３－７．５７（ｍ，１Ｈ），７．４７－７．４１（ｍ，３Ｈ），６．８１（ｓ，１Ｈ），４．７１（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），３．９５（ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），３．２７（ｔｄ，Ｊ＝６．９，１３．４Ｈｚ，１Ｈ），２．３２（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），１．４５（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ），１．３３（ｄｄ，Ｊ＝３．９，６．７Ｈｚ，６Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ－１２０．８４（ｓ，１Ｆ）ｐｐｍ。

【０８２５】

実施例１１８：６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（３－メチルピリジン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン。

【０８２６】

【化２１５】



【０８２７】

実施例３１のステップＡ～Ｂと同様の方法で、５－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－２－（７－フルオロ－４－イソプロピル－１－オキソ－１Ｈ－イソクロメン－６－イル）－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン（中間体４）を使用し、ステップＡで５－クロロ－３－メチル－４－アミノ－１Ｈ－ピラゾールの代わりに３－メチルピリジン－２－アミンを使用して、標題化合物を調製した。ＭＳ（ＥＳＩ）：$C_{23}H_{24}FN_5O_3$の質量計算値、４３７．２；ｍ／ｚ実測値、４３８．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　８．４９（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝３．５Ｈｚ，１Ｈ），８．３２（ｄ，Ｊ＝１１．１Ｈｚ，１Ｈ），８．０８（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ），７．７４（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３６（ｄｄ，Ｊ＝４．８，７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．０２（ｓ，１Ｈ），４．６８（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），３．９４（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），３．２７（ｔｄ，Ｊ＝６．８，１３．６Ｈｚ，１Ｈ），２．６５－２．５３（ｍ，１Ｈ），２．２４（ｓ，３Ｈ），１．４４（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ

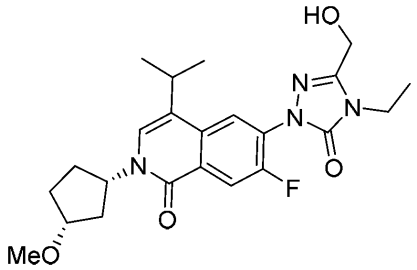
，３Ｈ），１．３４（ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，６Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ－１２０．８４（ｂｒ　ｓ，１Ｆ）ｐｐｍ。

【０８２８】

実施例１１９：ラセミ体６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（（シス）－３－メトキシシクロペンチル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン。

【０８２９】

【化２１６】



【０８３０】

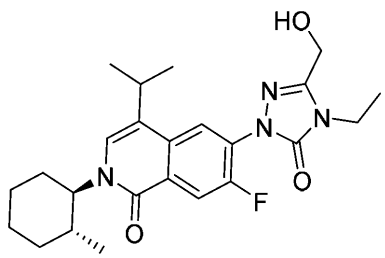
実施例１０３のステップＡ～Ｂと同様の方法で、３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－１－（７－フルオロ－４－イソプロピル－１－オキソ－１Ｈ－イソクロメン－６－イル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－５（４Ｈ）－オン　５－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－２－（７－フルオロ－４－イソプロピル－１－オキソ－１Ｈ－イソクロメン－６－イル）－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン（中間体４）を使用し、ステップＡで２－アミノベンゾトリフルオリドの代わりに（シス）－３－メトキシシクロペンタンアミン塩酸塩を使用して、標題化合物を調製した。ＭＳ（ＥＳＩ）：Ｃ$_{23}$Ｈ$_{29}$ＦＮ$_4$Ｏ$_4$の質量計算値、４４４．２；ｍ／ｚ実測値、４４５．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　８．２８（ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．９８（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），７．４１（ｓ，１Ｈ），５．７８－５．６８（ｍ，１Ｈ），４．６９（ｓ，２Ｈ），３．９３（ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ），３．３９（ｓ，３Ｈ），３．２２（ｔｄ，Ｊ＝６．７，１３．６Ｈｚ，１Ｈ），２．６２（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），２．３９（ｄｄｄ，Ｊ＝５．４，１０．４，１５．３Ｈｚ，１Ｈ），２．３１－２．２２（ｍ，１Ｈ），２．１０（ｂｒ　ｄｄ，Ｊ＝７．２，１１．６Ｈｚ，１Ｈ），１．８８－１．８０（ｍ，２Ｈ），１．７５－１．６７（ｍ，１Ｈ），１．４３（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），１．３１（ｄｄ，Ｊ＝３．９，６．７Ｈｚ，６Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ－１２１．９３（ｄｄ，Ｊ＝７．３，１１．７Ｈｚ，１Ｆ）ｐｐｍ。

【０８３１】

実施例１２０：６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（（１Ｒ＊，２Ｒ＊）－２－メチルシクロヘキシル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン。

【０８３２】

【化２１７】



【０８３３】
ステップＡ。ラセミ体トランス－６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（２－メチルシクロヘキシル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン。ＤＣＭ（３ｍＬ）中のトランス－２－メチル－シクロヘキシルアミン塩酸塩（３６９ｍｇ、２．４７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、０℃でEt_3N（０．３４ｍＬ、２．４７ｍｍｏｌ）を添加し、続いて窒素下で$AlMe_3$（トルエン中２Ｍ、０．９３ｍＬ、１．８６ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で０．５時間撹拌した後、５－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－２－（７－フルオロ－４－イソプロピル－１－オキソ－１Ｈ－イソクロメン－６－イル）－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン（中間体４、２７０ｍｇ、０．６１ｍｍｏｌ）のＤＣＭ溶液（２ｍＬ）を添加した。混合物を室温で終夜撹拌した。混合物を水に注ぎ、ＤＣＭで抽出した。有機相を分離し、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をＡｃＯＨ（５ｍＬ）に溶解し、９０℃で終夜撹拌した。この混合物を水に注ぎ、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィ（SiO_2、石油エーテル中０～５０％のＥｔＯＡｃ）により精製して、標題化合物を明黄色のゴムとして得た（３２５ｍｇ、９９％）。ＭＳ（ＥＳＩ）：$C_{31}H_{37}FN_4O_3$の質量計算値、５３２．３；ｍ／ｚ実測値、５３３．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ ８．２８（ｄ，Ｊ＝１１．５Ｈｚ，１Ｈ），７．９７（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４０－７．３０（ｍ，５Ｈ），６．８８（ｓ，１Ｈ），４．７５（ｂｒ ｓ，１Ｈ），４．６０（ｓ，２Ｈ），４．５２（ｓ，２Ｈ），３．８６（ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），３．３０－３．１４（ｍ，１Ｈ），１．８８（ｂｒ ｓ，４Ｈ），１．７７（ｂｒ ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），１．７２－１．６６（ｍ，１Ｈ），１．３９－１．３５（ｍ，３Ｈ），１．３４（ｓ，２Ｈ），１．３０（ｄｄ，Ｊ＝２．３，６．７Ｈｚ，６Ｈ），０．７３（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ）；^{19}Ｆ ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ－１２１．８５（ｂｒ ｄｄ，Ｊ＝７．０，１１．４Ｈｚ，１Ｆ）ｐｐｍ。

【０８３４】
ステップＢ。６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（（１Ｒ＊，２Ｒ＊）－２－メチルシクロヘキシル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン。－７８℃で、ラセミ体トランス－６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（２－メチルシクロヘキシル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン（３２５ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（４ｍＬ）撹拌溶液に、BCl_3（トルエン中１Ｍ、３．０５ｍＬ、３．０５ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を－７８℃で１時間撹拌した。－７８℃のＭｅＯＨ（２ｍＬ）により反応を停止させた。混合物をＤＣＭで希釈し、飽和$NaHCO_3$水溶液で洗浄した。有機抽出物を分離し、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ（SiO_2、勾配溶出：石油エーテル中０～５０％のＥｔＯＡｃ）により精製して、ラセミ体トランス化合物を白色粉末として得た（２３０ｍｇ、収率：８０．４０％）。ラセミ生成物を、キラルＳＦＣ（カラム：（Ｓ，Ｓ）Ｗｈｅｌｋ－０１ １００×４．６ｍｍＩ．Ｄ．、５μｍ；移動相：CO_2（Ａ）－ＩＰＡ（０．０５％ ＤＥＡ）（Ｂ）；均一溶媒：Ａ中４０％ Ｂ、流量：２．５ｍＬ／分、カラム温度４０℃；ＡＢＰＲ：１００ ｂａｒ）を用いて分離し、標記化合物を白色粉末として得た（５６．５ｍｇ、収率：２１％）。［９９％ｅｅ、保持時間２．２８０分；ＳＦＣ分析方法：（Ｓ，Ｓ）Ｗｈｅｌｋ－０１＿ＩＰＡ（ＤＥＡ）＿４］。ＭＳ（ＥＳＩ）：$C_{24}H_{31}FN_4O_3$の質量計算値、４４２．２；ｍ／ｚ実測値、４４３．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ ８．３１（ｄ，Ｊ＝１１．３Ｈｚ，１Ｈ），８．００（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），６．９０（ｓ，１Ｈ），４．８５－４．７２（ｍ，１Ｈ），４．７０（ｂｒ ｄ

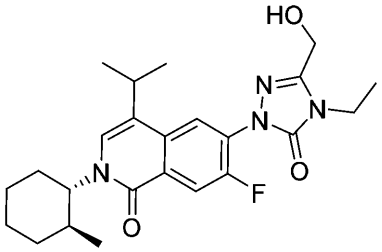
，Ｊ＝３．８Ｈｚ，２Ｈ），３．９３（ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），３．３０－３．２０（ｍ，１Ｈ），２．２９（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），１．９１（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１０．３Ｈｚ，３Ｈ），１．８０（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１１．３Ｈｚ，２Ｈ），１．５５－１．４８（ｍ，２Ｈ），１．４４（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ），１．３６－１．３４（ｍ，１Ｈ），１．３３（ｄｄ，Ｊ＝２．３，６．８Ｈｚ，６Ｈ），１．２７（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），０．７６（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，３Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ－１２１．８９（ｓ，１Ｆ）ｐｐｍ。

【０８３５】

実施例１２１：６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（（１Ｓ＊，２Ｓ＊）－２－メチルシクロヘキシル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン。

【０８３６】

【化２１８】



【０８３７】

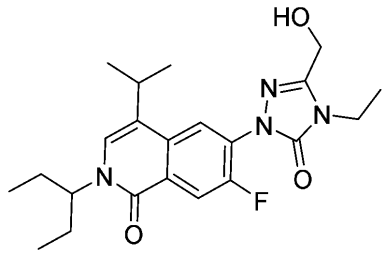
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（（１Ｒ＊，２Ｒ＊）－２－メチルシクロヘキシル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン（実施例１２０）を、キラルＳＦＣ（カラム：（Ｓ，Ｓ）Ｗｈｅｌｋ－０１　１００×４．６ｍｍＩ．Ｄ．、５μｍ；移動相：CO_2（Ａ）－ＩＰＡ（０．０５％　ＤＥＡ）（Ｂ）；均一溶媒：Ａ中４０％　Ｂ、流量：２．５ｍＬ／分、カラム温度４０℃；ＡＢＰＲ：１００　ｂａｒ）を用いて分離し、標題化合物を第２の生成物として得た。白色固体（６１．７ｍｇ、収率２３％）。［９８％ｅｅ、保持時間２．６６２分；ＳＦＣ分析方法：（Ｓ，Ｓ）Ｗｈｅｌｋ－０１＿ＩＰＡ（ＤＥＡ）＿４。］ＭＳ（ＥＳＩ）：$C_{24}H_{31}FN_4O_3$の質量計算値、４４２．２；ｍ／ｚ実測値、４４３．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　８．３０（ｄ，Ｊ＝１１．３Ｈｚ，１Ｈ），８．００（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），６．９０（ｓ，１Ｈ），４．７６（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），４．７０（ｓ，２Ｈ），３．９３（ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），３．２４（ｑｕｉｎ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），２．３８（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），１．９１（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，３Ｈ），１．８４－１．７１（ｍ，２Ｈ），１．５４（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），１．４４（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ），１．３６－１．３４（ｍ，１Ｈ），１．３３（ｄｄ，Ｊ＝２．３，６．８Ｈｚ，６Ｈ），１．２８（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１５．１Ｈｚ，１Ｈ），０．７６（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，３Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ－１２１．８７（ｓ，１Ｆ）ｐｐｍ。

【０８３８】

実施例１２２：６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（ペンタン－３－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン。

【０８３９】

【化２１９】



【０８４０】

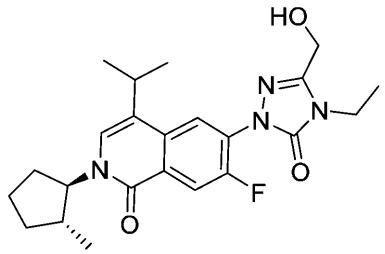
実施例３１のステップＡ～Ｂと同様の方法で、５－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－２－（７－フルオロ－４－イソプロピル－１－オキソ－１Ｈ－イソクロメン－６－イル）－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン（中間体４）を使用し、ステップＡで５－クロロ－３－メチル－４－アミノ－１Ｈ－ピラゾールの代わりに３－アミノペンタンを使用して、標題化合物を調製した。ＭＳ（ＥＳＩ）：$C_{22}H_{29}FN_4O_3$の質量計算値、４１６．２；ｍ／ｚ実測値、４１７．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　８．４０－８．２０（ｍ，１Ｈ），８．０８－７．９０（ｍ，１Ｈ），６．８２（ｄ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，１Ｈ），５．００（ｓ，１Ｈ），４．６９（ｓ，２Ｈ），３．９４（ｔ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，２Ｈ），３．３６－３．１５（ｍ，１Ｈ），３．０６（ｓ，１Ｈ），１．８５－１．７９（ｍ，２Ｈ），１．６９（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），１．４７－１．４０（ｍ，３Ｈ），１．３６－１．２５（ｍ，６Ｈ），０．９１－０．７９（ｍ，６Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ－１２１．５４－－１２１．７５（ｍ，１Ｆ）ｐｐｍ。

【０８４１】

実施例１２３：６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（（１Ｒ＊，２Ｒ＊）－２－メチルシクロペンチル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン。

【０８４２】

【化２２０】



【０８４３】

ステップＡ。ラセミ体及びジアステレオマー６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（２－メチルシクロペンチル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン。ＤＣＭ（３ｍＬ）中の２－メチルシクロペンタンアミン塩酸塩（２４８ｍｇ、１．８３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、Et_3N（０．３８ｍＬ、２．７４ｍｍｏｌ）を０℃で添加し、続いて窒素下で$AlMe_3$（トルエン中２Ｍ、０．６９ｍＬ、１．３８ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で０．５時間撹拌した後、５－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－２－（７－フルオロ－４－イソプロピル－１－オキソ－１Ｈ－イソクロメン－６－イル）－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン（中間体４、２００ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）のＤＣＭ溶液（３ｍＬ）を添加した。混合物を室温で終夜撹拌した。混合物を水に注ぎ、ＤＣＭで抽出した。有機相を

分離し、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をＡｃＯＨ（６ｍＬ）に溶解し、５０℃で終夜撹拌した。この混合物を水に注ぎ、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィ（SiO_2、石油エーテル中０～５０％のＥｔＯＡｃ）により精製して、標題化合物を黄色の油として得た（２０１．９ｍｇ、８５％）。ＭＳ（ＥＳＩ）：$C_{30}H_{35}FN_4O_3$の質量計算値、５１８．２；ｍ／ｚ実測値、５１９．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ ８．３１（ｂｒ ｄ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，１Ｈ），８．０３－７．９５（ｍ，１Ｈ），７．４１－７．３３（ｍ，５Ｈ），６．９２（ｂｒ ｄ，Ｊ＝３．３Ｈｚ，１Ｈ），５．５１－４．９３（ｍ，１Ｈ），４．６３（ｓ，２Ｈ），４．５５（ｓ，２Ｈ），３．９３－３．８５（ｍ，２Ｈ），３．３２－３．１８（ｍ，１Ｈ），２．２６－２．０３（ｍ，３Ｈ），１．９１－１．６７（ｍ，３Ｈ），１．３９（ｂｒ ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，４Ｈ），１．３５－１．２９（ｍ，６Ｈ），１．０２（ｂｒ ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，２Ｈ），０．７２（ｂｒ ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）；^{19}Ｆ ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ－１２１．７０－－１２１．９５（ｍ，１Ｆ）ｐｐｍ。

【０８４４】

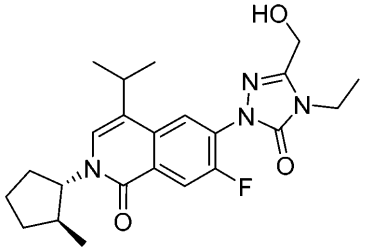
ステップＢ。６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（（１Ｒ＊，２Ｒ＊）－２－メチルシクロペンチル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン。－７８℃で、ラセミ体及びジアステレオマー６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（２－メチルシクロペンチル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン（２０１．９ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（６ｍＬ）撹拌溶液に、BCl_3（トルエン中１Ｍ、３．０ｍＬ、３．０ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を－７８℃で１時間撹拌した。－７８℃のＭｅＯＨ（２ｍＬ）により反応を停止させた。混合物をＤＣＭで希釈し、飽和$NaHCO_3$水溶液で洗浄した。有機抽出物を分離し、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を分取逆相ＨＰＬＣ（固定相：Ｂｏｓｔｏｎ Ｐｒｉｍｅ Ｃ１８、５μｍ、１５０×３０ｍｍ；移動相：水（０．０５％ NH_3H_2O＋１０ｍＭ NH_4HCO_3）（Ａ）－ＭｅＣＮ（Ｂ）、勾配溶出：７分間にわたって、Ａ中５０～８０％のＢ、流量：２５ｍＬ／分）により精製し、ラセミ体ジアステレオマー混合物を白色粉末として得た（９０．１ｍｇ、収率：５４％）。ラセミジアステレオマー混合物をキラルＳＦＣ：キラルＳＦＣ：（カラム：Ｃｈｉｒａｌｐａｋ ＡＳ－３ １００×４．６ｍｍ Ｉ．Ｄ．、３ ｕｍ；移動相：Ａ：CO_2 Ｂ：エタノール（０．０５％ ＤＥＡ）；勾配：４分間でＢを５％～４０％、４０％を２．５分間保持し、次いでＢを５％に１．５分間保持する。流量：２．８ｍＬ／分；カラム温度：３５℃；ＡＢＰＲ：１５００ｐｓｉ）によって精製して、標題化合物を白色粉末として得た（１１．５ｍｇ、収率：１３％）。［９９．５％ｅｅ、保持時間１．８０８分、ＳＦＣ分析法：ＡＳ＿ＥＴＯＨ＿ＤＥＡ＿５＿４０＿２８ＭＬ＿８ＭＩＮ］。ＭＳ（ＥＳＩ）：$C_{23}H_{29}FN_4O_3$の質量計算値、４２８．２；ｍ／ｚ実測値、４２９．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ ８．３０（ｄ，Ｊ＝１１．３Ｈｚ，１Ｈ），８．００（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），６．９２（ｓ，１Ｈ），５．０１（ｑ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，１Ｈ），４．７０（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，２Ｈ），３．９４（ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），３．２４（ｔｄ，Ｊ＝６．８，１３．６Ｈｚ，１Ｈ），２．２７－２．１７（ｍ，２Ｈ），２．１７－２．０９（ｍ，１Ｈ），２．０４（ｄｔ，Ｊ＝６．５，１２．４Ｈｚ，１Ｈ），１．９０－１．８１（ｍ，２Ｈ），１．７９－１．６９（ｍ，１Ｈ），１．４４（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），１．４０（ｂｒ ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），１．３３（ｄｄ，Ｊ＝３．８，６．８Ｈｚ，６Ｈ），１．０２（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，３Ｈ）；^{19}Ｆ ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ－１２１．７５（ｂｒ ｓ，１Ｆ）ｐｐｍ。

【０８４５】

実施例１２４：６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（（１Ｓ＊，２Ｓ＊）－２－メチルシクロペンチル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン。

【０８４６】

【化２２１】



【０８４７】

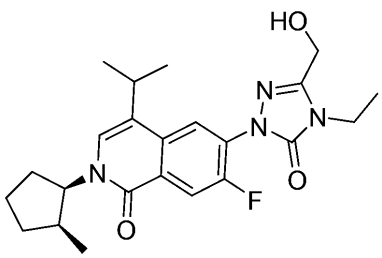
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（２－メチルシクロペンチル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン（実施例１２３、９０．１ｍｇ）のラセミ体ジアステレオマー混合物を、キラルＳＦＣ：（カラム：Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＳ－３　１００×４．６ｍｍ　Ｉ．Ｄ．、３　ｕｍ；移動相：Ａ：CO_2　Ｂ：エタノール（０．０５％　ＤＥＡ）；勾配：４分間でＢを５％～４０％、４０％を２．５分間保持し、次いでＢを５％に１．５分間保持する。流量：２．８ｍＬ／分；カラム温度：３５℃；ＡＢＰＲ：１５００ｐｓｉ）によって精製して、標題化合物を第２の生成物として得た。白色固体（１４．４ｍｇ、収率１６％）。［９７．９％ｅｅ、保持時間１．８８９分；ＳＦＣ分析法：ＡＳ＿ＥＴＯＨ＿ＤＥＡ＿５＿４０＿２８ＭＬ＿８ＭＩＮ］。ＭＳ（ＥＳＩ）：$C_{23}H_{29}FN_4O_3$の質量計算値、４２８．２；ｍ／ｚ実測値、４２９．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　８．３０（ｄ，Ｊ＝１１．３Ｈｚ，１Ｈ），８．００（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），６．９２（ｓ，１Ｈ），５．００（ｑ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，１Ｈ），４．６９（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝３．３Ｈｚ，２Ｈ），３．９３（ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），３．２４（ｔｄ，Ｊ＝６．８，１３．７Ｈｚ，１Ｈ），２．４８（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），２．２７－２．１７（ｍ，１Ｈ），２．１６－２．０８（ｍ，１Ｈ），２．０８－１．９８（ｍ，１Ｈ），１．９０－１．８１（ｍ，２Ｈ），１．８０－１．６８（ｍ，１Ｈ），１．４７－１．４２（ｍ，３Ｈ），１．４２－１．３８（ｍ，１Ｈ），１．３３（ｄｄ，Ｊ＝３．５，６．８Ｈｚ，６Ｈ），１．０２（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，３Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ－１２１．６６（ｓ，１Ｆ）ｐｐｍ。

【０８４８】

実施例１２５：６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（（１Ｒ＊，２Ｓ＊）－２－メチルシクロペンチル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン。

【０８４９】

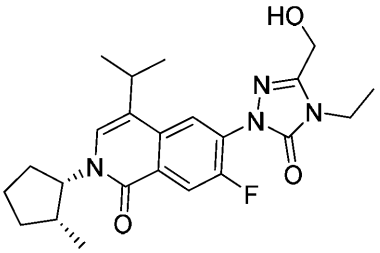
【化２２２】



【０８５０】
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（２－メチルシクロペンチル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン（実施例１２３、９０．１ｍｇ）のラセミ体ジアステレオマー混合物を、キラルＳＦＣ：（カラム：Ｃｈｉｒａｌｐａｋ ＡＳ－３ １００×４．６ｍｍ Ｉ．Ｄ．、３ ｕｍ；移動相：Ａ：CO_2 Ｂ：エタノール（０．０５％ ＤＥＡ）；勾配：４分間でＢを５％～４０％、４０％を２．５分間保持し、次いでＢを５％に１．５分間保持する。流量：２．８ｍＬ／分；カラム温度：３５℃；ＡＢＰＲ：１５００ｐｓｉ）によって精製して、標題化合物を第３の生成物として得た。白色固体（１１．１ｍｇ、収率１２％）。［９８．９％ｅｅ、保持時間１．９９４分；ＳＦＣ分析法：ＡＳ＿ＥＴＯＨ＿ＤＥＡ＿５＿４０＿２８ＭＬ＿８ＭＩＮ］。ＭＳ（ＥＳＩ）：$C_{23}H_{29}FN_4O_3$の質量計算値、４２８．２；ｍ／ｚ実測値、４２９．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ８．３１（ｄ，Ｊ＝１１．３Ｈｚ，１Ｈ），７．９９（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９３（ｓ，１Ｈ），５．４９－５．４０（ｍ，１Ｈ），４．７０（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．９４（ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），３．２４（ｔｄ，Ｊ＝６．８，１３．６Ｈｚ，１Ｈ），２．５１（ｔｄ，Ｊ＝７．６，１５．４Ｈｚ，１Ｈ），２．２９－２．１６（ｍ，２Ｈ），２．０８－１．９３（ｍ，３Ｈ），１．８３－１．６９（ｍ，１Ｈ），１．４７－１．４３（ｍ，３Ｈ），１．４２－１．３９（ｍ，１Ｈ），１．３２（ｄｄ，Ｊ＝１．８，６．８Ｈｚ，６Ｈ），０．７３（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ）；^{19}Ｆ ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ－１２１．８９（ｓ，１Ｆ）ｐｐｍ。

【０８５１】
実施例１２６：６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（（１Ｓ＊，２Ｒ＊）－２－メチルシクロペンチル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン。

【０８５２】
【化２２３】



【０８５３】
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（２－メチルシクロペンチル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン（実施例１２３、９０．１ｍｇ）のラセミ体ジアステレオマー混合物を、キラルＳＦＣ：（カラム：Ｃｈｉｒａｌｐａｋ ＡＳ－３ １００×４．６ｍｍ Ｉ．Ｄ．、３ ｕｍ；移動相：Ａ：CO_2 Ｂ：エタノール（０．０５％ ＤＥＡ）；勾配：４分間でＢを５％～４０％、４０％を２．５分間保持し、次いでＢを５％に１．５分間保持する。流量：２．８ｍＬ／分；カラム温度：３５℃；ＡＢＰＲ：１５００ｐｓｉ）によって精製して、標題化合物を第４の生成物として得た。白色固体（１０．６ｍｇ、収率１２％）。［１００％ｅｅ、保持時間２．０３４分；ＳＦＣ分析法：ＡＳ＿ＥＴＯＨ＿ＤＥＡ＿５＿４０＿２８ＭＬ＿８ＭＩＮ］。ＭＳ（ＥＳＩ）：$C_{23}H_{29}FN_4O_3$の質量計算値、４２８．２；ｍ／ｚ実測値、４２９．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ８．３１（ｄ，Ｊ＝１１．５Ｈｚ，１Ｈ），７．９９（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９３（ｓ，１Ｈ），５．４

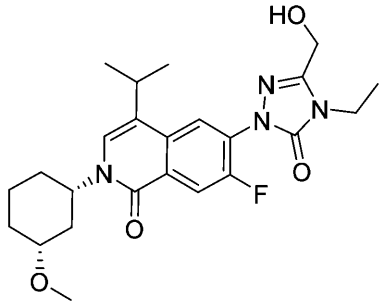
５（ｑ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．７０（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝４．３Ｈｚ，２Ｈ），３．９４（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），３．２４（ｔｄ，Ｊ＝６．７，１３．５Ｈｚ，１Ｈ），２．５６－２．４６（ｍ，１Ｈ），２．２７－２．１５（ｍ，２Ｈ），２．０８－１．９３（ｍ，３Ｈ），１．８３－１．７０（ｍ，１Ｈ），１．４７－１．４２（ｍ，３Ｈ），１．４２－１．３８（ｍ，１Ｈ），１．３２（ｄｄ，Ｊ＝１．８，６．８Ｈｚ，６Ｈ），０．７３（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ－１２１．８９（ｓ，１Ｆ）ｐｐｍ。

【０８５４】

実施例１２７：ラセミ体６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（（シス）－３－メトキシシクロヘキシル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン。

【０８５５】

【化２２４】



【０８５６】

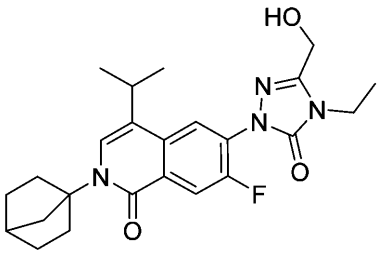
実施例１２０のステップＡ～Ｂと同様の方法で、５－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－２－（７－フルオロ－４－イソプロピル－１－オキソ－１Ｈ－イソクロメン－６－イル）－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン（中間体４）を使用し、ステップＡでトランス－２－メチル－シクロヘキシルアミン塩酸塩の代わりにシス－３－メトキシシクロヘキサンアミン塩酸塩を使用して、標題化合物を調製した。ＭＳ（ＥＳＩ）：Ｃ$_{24}$Ｈ$_{31}$ＦＮ$_4$Ｏ$_4$の質量計算値、４５８．２；ｍ／ｚ実測値、４５９．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　８．２９（ｄ，Ｊ＝１１．３Ｈｚ，１Ｈ），８．００（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），６．９５（ｓ，１Ｈ），５．１０－４．９９（ｍ，１Ｈ），４．６８（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，２Ｈ），３．９３（ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），３．４３－３．３２（ｍ，４Ｈ），３．２７－３．１８（ｍ，１Ｈ），２．６７－２．６１（ｍ，１Ｈ），２．３５（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１１．３Ｈｚ，１Ｈ），２．１８（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１２．３Ｈｚ，１Ｈ），１．９９－１．８８（ｍ，２Ｈ），１．５４－１．４７（ｍ，３Ｈ），１．４３（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），１．３１（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，６Ｈ），１．２６－１．２０（ｍ，１Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ－１２１．４３（ｓ，１Ｆ）ｐｐｍ。

【０８５７】

実施例１２８：２－（ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン。

【０８５８】

【化２２５】



【０８５９】

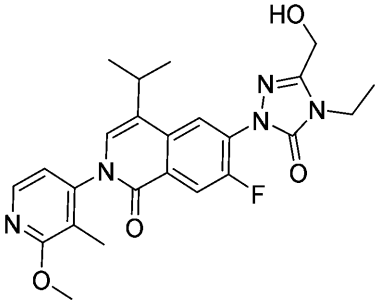
実施例１２０のステップＡ～Ｂと同様の方法で、５－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－２－（７－フルオロ－４－イソプロピル－１－オキソ－１Ｈ－イソクロメン－６－イル）－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン（中間体４）を使用し、ステップＡでトランス－２－メチル－シクロヘキシルアミン塩酸塩の代わりにビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－アミンを使用して、標題化合物を調製した。ＭＳ（ＥＳＩ）：$C_{24}H_{29}FN_4O_3$の質量計算値、４４０．２；ｍ／ｚ実測値、４４１．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　８．２６（ｄ，Ｊ＝１１．５Ｈｚ，１Ｈ），７．９７（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１３（ｓ，１Ｈ），４．６９（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，２Ｈ），３．９３（ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），３．２２（ｑｕｉｎ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），２．７０－２．６２（ｍ，２Ｈ），２．３９（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），２．３４（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），２．０４（ｓ，２Ｈ），１．９２－１．８３（ｍ，２Ｈ），１．７６－１．６８（ｍ，２Ｈ），１．５６（ｂｒｓ，２Ｈ），１．４４（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），１．３１（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，６Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ－１２２．０９（ｓ，１Ｆ）ｐｐｍ。

【０８６０】

実施例１２９：６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（２－メトキシ－３－メチルピリジン－４－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン。

【０８６１】

【化２２６】



【０８６２】

実施例３１のステップＡ～Ｂと同様の方法で、５－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－２－（７－フルオロ－４－イソプロピル－１－オキソ－１Ｈ－イソクロメン－６－イル）－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン（中間体４）を使用し、ステップＡで５－クロロ－３－メチル－４－アミノ－１Ｈ－ピラゾールの代わりに２－メトキシ－３－メチルピリジン－４－アミンを使用して、ステップＡでＤＣＭの代わりにＤＣＥを使用し、かつ９０℃で４０時間加熱して、標題化合物を調製した。ＭＳ（ＥＳＩ）：$C_{24}H_{26}FN_5O_4$の質量計算値、４６７．２；ｍ／ｚ実測値、４６８．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　８．３２（ｄ，Ｊ＝１

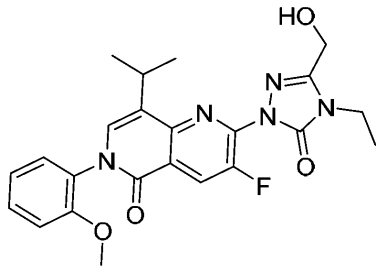
１．０Ｈｚ，１Ｈ），８．１９－８．０６（ｍ，２Ｈ），６．８６（ｄ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，１Ｈ），６．７７（ｓ，１Ｈ），４．７１（ｓ，２Ｈ），４．０３（ｓ，３Ｈ），３．９５（ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），３．２７（ｔｄ，Ｊ＝６．９，１３．６Ｈｚ，１Ｈ），２．３４（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），２．０２（ｓ，３Ｈ），１．４５（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），１．３２（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，６Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ－１２０．３９（ｓ，１Ｆ）ｐｐｍ。

【０８６３】

実施例１３０：２－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－８－イソプロピル－６－（２－メトキシフェニル）－１，６－ナフチリジン－５（６Ｈ）－オン。

【０８６４】

【化２２７】



【０８６５】

ステップＡ。６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（２－エトキシビニル）－５－フルオロ－Ｎ－（２－メトキシフェニル）ニコチンアミド。２－メトキシアニリン（３１８ｍｇ、２．５８ｍｍｏｌ）のトルエン（５ｍＬ）溶液に、ＡｌＭｅ$_3$のトルエン溶液（２Ｍ）（１．５５ｍＬ、３．１０ｍｍｏｌ）を窒素下で添加した。混合物を５分間撹拌した後、イソプロピル６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（２－エトキシビニル）－５－フルオロニコチネート（５５０ｍｇ、１．１４ｍｍｏｌ）のトルエン（５ｍＬ）溶液を添加した。反応混合物を９０℃で３時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、ＨＣｌ水溶液（１Ｎ、３ｍＬ）を慎重に添加した。混合物を水及び酢酸エチルの間で分割した。有機層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を無水ＭｇＳＯ$_4$上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ（ＳｉＯ$_2$、石油エーテル中０～５０％の酢酸エチル）により精製して、標題化合物を黄色のゴムとして得た（４８０ｍｇ、収率：６３％）。ＭＳ（ＥＳＩ）：Ｃ$_{29}$Ｈ$_{30}$ＦＮ$_5$Ｏ$_5$の質量計算値、５４７．２；ｍ／ｚ実測値、５４８．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０８６６】

ステップＢ。２－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－６－（２－メトキシフェニル）－１，６－ナフチリジン－５（６Ｈ）－オン。６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（２－エトキシビニル）－５－フルオロ－Ｎ－（２－メトキシフェニル）ニコチンアミド（４８０ｍｇ、０．７２ｍｍｏｌ）をＡｃＯＨ（１０ｍＬ）に溶解した。この反応混合物を９０℃で終夜撹拌した。ＬＣＭＳにより、出発物質のほぼ完全な消費及び１つの所望の生成物の生成が示された。混合物を水（３０ｍＬ）に注ぎ、酢酸エチル（２００ｍＬ×２回）で抽出した。合わせた有機抽出物を水で洗浄し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ（ＳｉＯ$_2$、石油エーテル中０～５０％の酢酸エチル）により精製して、標題化合物を黄色のゴムとして得た（３６０ｍｇ、収率：９７％）。ＭＳ（ＥＳＩ）：Ｃ$_{27}$Ｈ$_{24}$ＦＮ$_5$Ｏ$_4$の質量計算値、５０１．２；ｍ／ｚ実測値、５０２．３［Ｍ

＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　８．５５（ｄ，Ｊ＝９．５Ｈｚ，１Ｈ），７．４６（ｄｔ，Ｊ＝１．６，８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４２－７．３１（ｍ，６Ｈ），７．２６（ｓ，１Ｈ），７．１４－７．０７（ｍ，２Ｈ），６．８５（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），４．６３（ｓ，２Ｈ），４．５９（ｓ，２Ｈ），３．８９（ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），３．８２（ｓ，３Ｈ），１．３８（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ）ｐｐｍ。

【０８６７】

ステップＣ。２－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－８－ブロモ－３－フルオロ－６－（２－メトキシフェニル）－１，６－ナフチリジン－５（６Ｈ）－オン。２－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－６－（２－メトキシフェニル）－１，６－ナフチリジン－５（６Ｈ）－オン（３６０ｍｇ、０．６９ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５ｍＬ）溶液に、ＮＢＳ（１２３．５ｍｇ、０．６９ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。次に混合物を室温で３時間撹拌した。混合物を水（３０ｍＬ）に注ぎ、酢酸エチル（３０ｍＬ×２回）で抽出した。合わせた有機層を、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ（ＳｉＯ$_{2}$、勾配溶出：石油エーテル中０～５０％の酢酸エチル）により精製して、標題化合物を明黄色の固体として得た（１９０ｍｇ、収率：４５％）。ＭＳ（ＥＳＩ）：Ｃ$_{27}$Ｈ$_{23}$ＢｒＦＮ$_{5}$Ｏ$_{4}$の質量計算値、５７９．１；ｍ／ｚ実測値、５８０．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　８．５６（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），７．６１（ｓ，１Ｈ），７．５１－７．４５（ｍ，１Ｈ），７．４１－７．３７（ｍ，４Ｈ），７．３７－７．３２（ｍ，２Ｈ），７．１４－７．０７（ｍ，２Ｈ），４．６４（ｓ，２Ｈ），４．５８（ｓ，２Ｈ），３．８９（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），３．８４（ｓ，３Ｈ），１．３８（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）ｐｐｍ。

【０８６８】

ステップＤ。２－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－６－（２－メトキシフェニル）－８－（プロパ－１－エン－２－イル）－１，６－ナフチリジン－５（６Ｈ）－オン。２－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－８－ブロモ－３－フルオロ－６－（２－メトキシフェニル）－１，６－ナフチリジン－５（６Ｈ）－オン（１９０ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）及びＮａ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（１００ｍｇ、０．９４ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン／水（ｖ／ｖ、４／１、５ｍＬ）中混合物に、イソプロペニルボロン酸ピナコールエステル（１０６ｍｇ、０．６３ｍｍｏｌ）及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_{2}$．ＤＣＭ（４６ｍｇ、０．０６２ｍｍｏｌ）を窒素下で添加した。反応混合物を９０℃で５時間加熱した。混合物を室温に冷却した。水と酢酸エチルとに分液した。有機層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ（ＳｉＯ$_{2}$、石油エーテル中０～４５％の酢酸エチル）により精製して、標題化合物を褐色のゴムとして得た（１３０ｍｇ、収率：７６％）。ＭＳ（ＥＳＩ）：Ｃ$_{30}$Ｈ$_{28}$ＦＮ$_{5}$Ｏ$_{4}$の質量計算値、５４１．２；ｍ／ｚ実測値、５４２．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０８６９】

ステップＥ。２－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－８－イソプロピル－６－（２－メトキシフェニル）－１，６－ナフチリジン－５（６Ｈ）－オン。室温で、２－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－６－（２－メトキシフェニル）－８－（プロパ－１－エン－２－イル）－１，６－ナフチリジン－５（６Ｈ）－オン（１３０ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（６ｍＬ）溶液に、ウィルキ

ンソン触媒［ＲｈＣｌ（ＰＰｈ$_3$）$_3$］（６６．６ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を脱気し、水素ガスでパージした。反応混合物を、水素雰囲気下（１５Ｐｓｉ）で、室温で４０時間撹拌した。混合物を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ（ＳｉＯ$_2$、石油エーテル中０～４０％の酢酸エチル）により精製して、標題化合物をオフホワイトの固体として得た（９０ｍｇ、収率：６９％）。ＭＳ（ＥＳＩ）：Ｃ$_{30}$Ｈ$_{30}$ＦＮ$_5$Ｏ$_4$の質量計算値、５４３．２；ｍ／ｚ実測値、５４４．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０８７０】

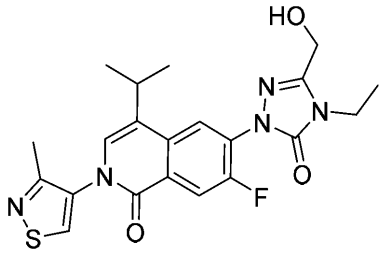
ステップＦ。２－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－８－イソプロピル－６－（２－メトキシフェニル）－１，６－ナフチリジン－５（６Ｈ）－オン。２－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－８－イソプロピル－６－（２－メトキシフェニル）－１，６－ナフチリジン－５（６Ｈ）－オン（９０ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５ｍＬ）中撹拌溶液に、ＢＣｌ$_3$（トルエン中１Ｍ、０．９１ｍＬ、０．９１ｍｍｏｌ）を－７８℃で添加した。反応混合物を－７８℃で０．５時間撹拌した。ＭｅＯＨ（３ｍＬ）を慎重に添加した。混合物をＤＣＭで希釈し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液で洗浄した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を分取逆相ＨＰＬＣ（固定相：Ｂｏｓｔｏｎ　Ｐｒｉｍｅ　Ｃ１８、５μｍ、１５０×３０ｍｍ；移動相：水（０．０５％　ＮＨ$_3$Ｈ$_2$Ｏ＋１０ｍＭ　ＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$）（Ａ）－ＭｅＣＮ（Ｂ）、勾配溶出：７分間にわたって、Ａ中４５～７５％のＢ、流量：２５ｍＬ／分）により精製し、標題化合物を白色粉末として得た（４１ｍｇ、収率５５％）。ＭＳ（ＥＳＩ）：Ｃ$_{23}$Ｈ$_{24}$ＦＮ$_5$Ｏ$_4$の質量計算値、４５３．２；ｍ／ｚ実測値、４５４．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　８．５４（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４６（ｄｔ，Ｊ＝１．８，７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．３４（ｄｄ，Ｊ＝１．６，７．７Ｈｚ，１Ｈ），７．１４－７．０７（ｍ，２Ｈ），７．０４（ｓ，１Ｈ），４．６９（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），３．９３（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），３．８２（ｓ，３Ｈ），３．６４（ｓｐｔ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ），２．５７（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，１Ｈ），１．４４（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），１．３１（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，６Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ（３７７ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ－１２６．２７（ｓ，１Ｆ）ｐｐｍ。

【０８７１】

実施例１３１：６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（３－メチルイソチアゾール－４－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン。

【０８７２】

【化２２８】



【０８７３】

実施例３１のステップＡ～Ｂと同様の方法で、５－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－２－（７－フルオロ－４－イソプロピル－１－オキソ－１Ｈ－イソクロメン－６－イル）－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン（中間体４）を使用し、ステップＡで５－クロロ－３－メチル－４－アミノ－１Ｈ－ピラゾールの代わりに３－メチルイソチアゾール－４－アミンを使用して、標題化合物を調製した。ＭＳ

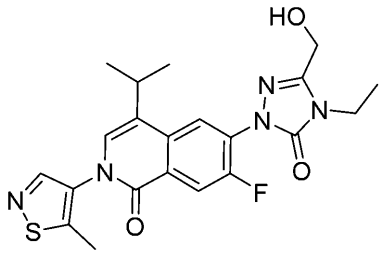
（ＥＳＩ）：$C_{21}H_{22}FN_5O_3$の質量計算値、４４３．１；ｍ／ｚ実測値、４４４．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　８．６９（ｓ，１Ｈ），８．３１（ｄ，Ｊ＝１１．１Ｈｚ，１Ｈ），８．１０（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８２（ｓ，１Ｈ），４．７１（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），３．９５（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），３．３３－３．１９（ｍ，１Ｈ），２．３８（ｓ，３Ｈ），２．２４（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，１Ｈ），１．４５（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），１．３３（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，６Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ－１２０．０７（ｓ，１Ｆ）ｐｐｍ。

【０８７４】

実施例１３２：６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（５－メチルイソチアゾール－４－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン。

【０８７５】

【化２２９】



【０８７６】

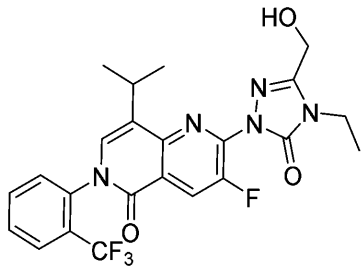
実施例３１のステップＡ～Ｂと同様の方法で、５－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－２－（７－フルオロ－４－イソプロピル－１－オキソ－１Ｈ－イソクロメン－６－イル）－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン（中間体４）を使用し、ステップＡで５－クロロ－３－メチル－４－アミノ－１Ｈ－ピラゾールの代わりに５－メチルイソチアゾール－４－アミンを使用して、標題化合物を調製した。ＭＳ（ＥＳＩ）：$C_{21}H_{22}FN_5O_3$の質量計算値、４４３．１；ｍ／ｚ実測値、４４４．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　８．４７（ｓ，１Ｈ），８．３２（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，１Ｈ），８．１０（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８３（ｓ，１Ｈ），４．７２（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，２Ｈ），３．９５（ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），３．３１－３．２１（ｍ，１Ｈ），２．４６（ｓ，３Ｈ），２．１７（ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，１Ｈ），１．４６（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ），１．３３（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，６Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ－１２０．０９（ｓ，１Ｆ）ｐｐｍ。

【０８７７】

実施例１３３：２－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－８－イソプロピル－６－（２－（トリフルオロメチル）フェニル）－１，６－ナフチリジン－５（６Ｈ）－オン。

【０８７８】

【化２３０】



【０８７９】

ステップＡ。６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（２－エトキシビニル）－５－フルオロ－Ｎ－（２－（トリフルオロメチル）フェニル）ニコチンアミド。イソプロピル６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（２－エトキシビニル）－５－フルオロニコチネート（１．２ｇ、２．４８ｍｍｏｌ）及び２－（トリフルオロメチル）アニリン（９９８ｍｇ、６．１９ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２５ｍＬ）溶液に、ＬｉＨＭＤＳ（ＴＨＦ中１Ｍ、７．４ｍＬ、７．４ｍｍｏｌ）を、窒素下、－７８℃で滴下で添加した。次いで反応混合物を０℃までゆっくりと加温し、０℃で５時間撹拌した。ＨＣｌ水溶液（１Ｍ、８ｍＬ）を添加した。混合物を水（２０ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃで抽出した（４０ｍＬ×３回）。合わせた有機抽出物を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をＡｃＯＨ（５ｍＬ）に溶解し、９０℃で終夜撹拌した。この混合物を水に注ぎ、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ（SiO_2、石油エーテル中０～８０％の酢酸エチル）により精製して、標題化合物を黄色のゴムとして得た（７００ｍｇ、粗）。ＭＳ（ＥＳＩ）：$C_{29}H_{27}F_4N_5O_4$の質量計算値、５８５．２；ｍ／ｚ実測値、５８６．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０８８０】

ステップＢ。２－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－６－（２－（トリフルオロメチル）フェニル）－１，６－ナフチリジン－５（６Ｈ）－オン。６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（２－エトキシビニル）－５－フルオロ－Ｎ－（２－（トリフルオロメチル）フェニル）ニコチンアミド（７００ｍｇ、粗）をＡｃＯＨ（１０ｍＬ）に溶解した。反応混合物を９０℃で１６時間撹拌した。ＬＣＭＳにより、出発物質のほぼ完全な消費及び１つの所望の生成物の生成が示された。混合物を水（３０ｍＬ）に注ぎ、酢酸エチル（３０ｍＬ×２回）で抽出した。合わせた有機抽出物を水で洗浄し、飽和$NaHCO_3$水溶液で洗浄し、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ（SiO_2、石油エーテル中０～５０％の酢酸エチル）により精製して、標題化合物を黄色のゴムとして得た（３４０ｍｇ、２ステップの収率：２４％）。ＭＳ（ＥＳＩ）：$C_{27}H_{21}F_4N_5O_3$の質量計算値、５３９．２；ｍ／ｚ実測値、５４０．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ ８．５２（ｄ，Ｊ＝９．４Ｈｚ，１Ｈ），７．８８（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．８０－７．７３（ｍ，１Ｈ），７．７０－７．６３（ｍ，１Ｈ），７．４６（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．４２－７．３９（ｍ，１Ｈ），７．３８－７．３２（ｍ，４Ｈ），７．２４（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），６．８９（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．６３（ｓ，２Ｈ），４．５９（ｓ，２Ｈ），３．９０（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．３８（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）；^{19}Ｆ ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ－６０．６０（ｓ，１Ｆ），－１２３．２７（ｓ，１Ｆ）ｐｐｍ。

【０８８１】

ステップＣ。２－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－８－ブロモ－３－フルオロ－６－（２－（トリフルオロメチル）フェニル）－１，６－ナフチリジン－５（６Ｈ）－オン。２－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－６－（２－（トリフルオロメチル）フェニル）－１，６－ナフチリジン－５（６Ｈ）－オン（３４０ｍｇ、０．６１ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５ｍＬ）溶液に、ＮＢＳ（１０８．５ｍｇ、０．６１ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。次に混合物を室温で３時間撹拌した。混合物を水（３０ｍＬ）に注ぎ、酢酸エチル（３０ｍＬ×２回）で抽出した。合わせた有機層を、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ（SiO_2、勾配溶出：石油エーテル中０～５０％の酢酸エチル）により精製して、標題化合物を橙色のゴムとして得た（２２０ｍｇ、収率：５８％）。ＭＳ（ＥＳＩ）：$C_{27}H_{20}BrF_4N_5O_3$の質量計算値、６１７．１；ｍ／ｚ実測値、６１８．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ８．５４（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，１Ｈ），７．８９（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．８１－７．７４（ｍ，１Ｈ），７．７２－７．６６（ｍ，１Ｈ），７．６０（ｓ，１Ｈ），７．４８（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４１－７．３３（ｍ，５Ｈ），４．６４（ｓ，２Ｈ），４．５８（ｓ，２Ｈ），３．８９（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．３８（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）；^{19}Ｆ ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ－６０．５２（ｂｒ ｓ，１Ｆ），－１２２．０１（ｂｒ ｓ，１Ｆ）ｐｐｍ。

【０８８２】

ステップＤ。２－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－８－（プロパ－１－エン－２－イル）－６－（２－（トリフルオロメチル）フェニル）－１，６－ナフチリジン－５（６Ｈ）－オン。２－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－８－ブロモ－３－フルオロ－６－（２－（トリフルオロメチル）フェニル）－１，６－ナフチリジン－５（６Ｈ）－オン（２１０ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）及びNa_2CO_3（１０８ｍｇ、１．０２ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン／水（ｖ／ｖ、４／１、５ｍＬ）中混合物に、イソプロペニルボロン酸ピナコールエステル（１１４ｍｇ、０．６８ｍｍｏｌ）及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2．ＤＣＭ（５０ｍｇ、０．０６８ｍｍｏｌ）を窒素下で添加した。反応混合物を９０℃で５時間加熱した。混合物を室温に冷却した。水と酢酸エチルとに分液した。有機層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ（SiO_2、石油エーテル中０～４５％の酢酸エチル）により精製して、標題化合物を黄色のゴムとして得た（１６０ｍｇ、収率：８１％）。ＭＳ（ＥＳＩ）：$C_{30}H_{25}F_4N_5O_3$の質量計算値、５７９．２；ｍ／ｚ実測値、５８０．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ８．５３（ｄ，Ｊ＝９．７Ｈｚ，１Ｈ），７．８８（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），７．８１－７．７４（ｍ，１Ｈ），７．７０－７．６４（ｍ，１Ｈ），７．５０（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），７．４３－７．３２（ｍ，５Ｈ），７．２３（ｓ，１Ｈ），５．３８（ｓ，１Ｈ），５．２２（ｓ，１Ｈ），４．６３（ｓ，２Ｈ），４．５５（ｓ，２Ｈ），３．８９（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．３４（ｓ，３Ｈ），１．３８（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）；^{19}Ｆ ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ－６０．５５（ｓ，１Ｆ），－１２４．７２（ｂｒ ｓ，１Ｆ）ｐｐｍ。

【０８８３】

ステップＥ。２－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－８－イソプロピル－６－（２－（トリフルオロメチル）フェニル）－１，６－ナフチリジン－５（６Ｈ）－オン。室温で、２－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－

オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－８－（プロパ－１－エン－２－イル）－６－（２－（トリフルオロメチル）フェニル）－１，６－ナフチリジン－５（６Ｈ）－オン（１６０ｍｇ、０．２７６ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１０ｍＬ）溶液に、ウィルキンソン触媒［ＲｈＣｌ（ＰＰｈ$_3$）$_3$］（７６．６ｍｇ、０．０８２ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を脱気し、水素ガスでパージした。反応混合物を、水素雰囲気下（１５Ｐｓｉ）で、室温で２４時間撹拌した。混合物を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ（ＳｉＯ$_2$、石油エーテル中０～３５％の酢酸エチル）により精製して、標題化合物をオフホワイトの固体として得た（１００ｍｇ、収率：６２％）。ＭＳ（ＥＳＩ）：Ｃ$_{30}$Ｈ$_{27}$Ｆ$_4$Ｎ$_5$Ｏ$_3$の質量計算値、５８１．２；ｍ／ｚ実測値、５８２．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ８．５２（ｄ，Ｊ＝９．５Ｈｚ，１Ｈ），７．８８（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），７．８０－７．７２（ｍ，１Ｈ），７．７０－７．６２（ｍ，１Ｈ），７．４９（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．４３－７．３１（ｍ，５Ｈ），７．０１（ｓ，１Ｈ），４．６４（ｓ，２Ｈ），４．５７（ｓ，２Ｈ），３．９０（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），３．６７（ｔｄ，Ｊ＝６．８，１３．６Ｈｚ，１Ｈ），１．４０（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），１．３０（ｄｄ，Ｊ＝０．９，６．９Ｈｚ，６Ｈ）；^{19}Ｆ ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ －６０．６２（ｓ，１Ｆ），－１２５．２９（ｓ，１Ｆ）ｐｐｍ。

【０８８４】

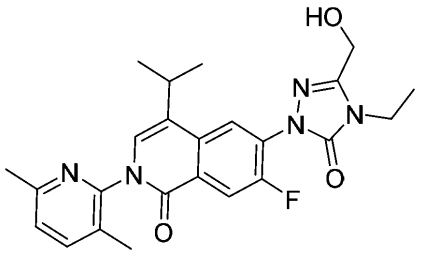
ステップＦ。２－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－８－イソプロピル－６－（２－（トリフルオロメチル）フェニル）－１，６－ナフチリジン－５（６Ｈ）－オン。２－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－８－イソプロピル－６－（２－（トリフルオロメチル）フェニル）－１，６－ナフチリジン－５（６Ｈ）－オン（１００ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５ｍＬ）中撹拌溶液に、ＢＣｌ$_3$（トルエン中１Ｍ、０．９５ｍＬ、０．９５ｍｍｏｌ）を－７８℃で添加した。反応混合物を－７８℃で０．５時間撹拌した。ＭｅＯＨ（３ｍＬ）を慎重に添加した。混合物をＤＣＭで希釈し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液で洗浄した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を分取逆相ＨＰＬＣ（固定相：Ｂｏｓｔｏｎ Ｐｒｉｍｅ Ｃ１８、５μｍ、１５０×３０ｍｍ；移動相：水（０．０５％ＮＨ$_3$Ｈ$_2$Ｏ＋１０ｍＭ ＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$）（Ａ）－ＭｅＣＮ（Ｂ）、勾配溶出：７分間にわたって、Ａ中４５～７５％のＢ、流量：２５ｍＬ／分）により精製し、標題化合物を白色粉末として得た（４９ｍｇ、収率５８％）。ＭＳ（ＥＳＩ）：Ｃ$_{23}$Ｈ$_{21}$Ｆ$_4$Ｎ$_5$Ｏ$_3$の質量計算値、４９１．２；ｍ／ｚ実測値、４９２．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ８．５２（ｄ，Ｊ＝９．４Ｈｚ，１Ｈ），７．８８（ｂｒ ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），７．８０－７．７２（ｍ，１Ｈ），７．７０－７．６１（ｍ，１Ｈ），７．４８（ｂｒ ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），７．０１（ｓ，１Ｈ），４．７０（ｓ，２Ｈ），３．９４（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），３．６６（ｔｄ，Ｊ＝６．９，１３．６Ｈｚ，１Ｈ），２．４８（ｂｒ ｓ，１Ｈ），１．４４（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），１．２９（ｂｒ ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，６Ｈ）；^{19}Ｆ ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ－６０．６１（ｓ，１Ｆ），－１２５．３０（ｂｒ ｓ，１Ｆ）ｐｐｍ。

【０８８５】

実施例１３４：２－（３，６－ジメチルピリジン－２－イル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン。

【０８８６】

【化２３１】



【０８８７】

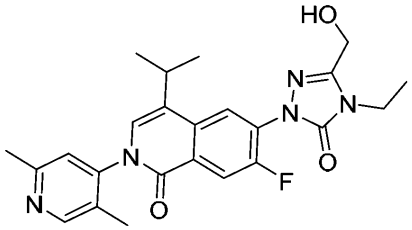
実施例３１のステップＡ～Ｂと同様の方法で、５－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－２－（７－フルオロ－４－イソプロピル－１－オキソ－１Ｈ－イソクロメン－６－イル）－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン（中間体４）を使用し、ステップＡで５－クロロ－３－メチル－４－アミノ－１Ｈ－ピラゾールの代わりに３，６－ジメチルピリジン－２－アミンを使用して、標題化合物を調製した。ＭＳ（ＥＳＩ）：$C_{24}H_{26}FN_5O_3$の質量計算値、４５１．２；ｍ／ｚ実測値、４５２．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ８．３１（ｄ，Ｊ＝１１．１Ｈｚ，１Ｈ），８．０７（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），６．９６（ｓ，１Ｈ），４．６８（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，２Ｈ），３．９４（ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），３．２６（ｓｐｔ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，１Ｈ），２．６４－２．５１（ｍ，４Ｈ），２．１６（ｓ，３Ｈ），１．４４（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），１．３３（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，６Ｈ）；^{19}Ｆ ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ－１２０．９６（ｓ，１Ｆ）ｐｐｍ。

【０８８８】

実施例１３５：２－（２，５－ジメチルピリジン－４－イル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン。

【０８８９】

【化２３２】



【０８９０】

実施例３１のステップＡ～Ｂと同様の方法で、５－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－２－（７－フルオロ－４－イソプロピル－１－オキソ－１Ｈ－イソクロメン－６－イル）－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン（中間体４）を使用し、ステップＡで５－クロロ－３－メチル－４－アミノ－１Ｈ－ピラゾールの代わりに２，５－ジメチルピリジン－４－アミンを使用して、ステップＡでＤＣＭの代わりにＤＣＥを使用し、かつ７５℃で２４時間加熱して、標題化合物を調製した。ＭＳ（ＥＳＩ）：$C_{24}H_{26}FN_5O_3$の質量計算値、４５１．２；ｍ／ｚ実測値、４５２．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ８．５２（ｓ，１Ｈ），８．３０（ｄ，Ｊ＝１１．１Ｈｚ，１Ｈ），８．１０（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ），７．１２（ｓ，１Ｈ），６．７５（ｓ，１Ｈ），４．６９（ｓ，２Ｈ），３．９５（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），３．２７ ｓｐｔ，Ｊ＝６．８，１３．６Ｈｚ，１Ｈ），２．６０（ｓ，３Ｈ），２．１４（ｓ，３Ｈ），１．７５（ｂｒ ｓ，１Ｈ），１．４５（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），１．３２（ｂｒ ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，６Ｈ）；^{19}Ｆ ＮＭＲ（３７

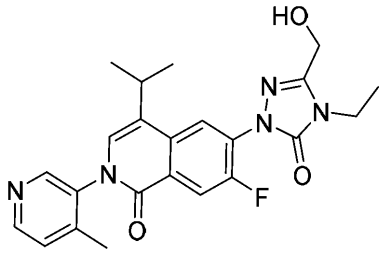
６ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ－１２０．０６（ｓ，１Ｆ）ｐｐｍ。

【０８９１】

実施例１３６：６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（４－メチルピリジン－３－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン。

【０８９２】

【化２３３】



【０８９３】

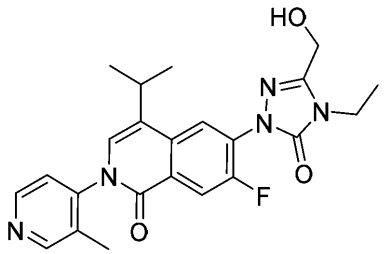
実施例３１のステップＡ～Ｂと同様の方法で、５－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－２－（７－フルオロ－４－イソプロピル－１－オキソ－１Ｈ－イソクロメン－６－イル）－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン（中間体４）を使用し、ステップＡで５－クロロ－３－メチル－４－アミノ－１Ｈ－ピラゾールの代わりに４－メチルピリジン－３－アミンを使用して、ステップＡでＤＣＭの代わりにＤＣＥを使用し、かつ８５℃で４時間加熱して、標題化合物を調製した。ＭＳ（ＥＳＩ）：Ｃ$_{23}$Ｈ$_{24}$ＦＮ$_5$Ｏ$_3$の質量計算値、４３７．５；ｍ／ｚ実測値、４３８．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　８．５６－８．４９（ｍ，２Ｈ），８．１７－８．０８（ｍ，２Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，１Ｈ），６．７７（ｓ，１Ｈ），４．６６（ｓ，２Ｈ），３．９４（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），３．２５（ｔｄ，Ｊ＝６．７，１３．５Ｈｚ，１Ｈ），２．２０（ｓ，３Ｈ），１．９２（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），１．４１（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），１．３０（ｄｄ，Ｊ＝３．２，６．６Ｈｚ，６Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ－１２０．１５（ｂｒ　ｓ，１Ｆ）ｐｐｍ。

【０８９４】

実施例１３７：６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（３－メチルピリジン－４－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン。

【０８９５】

【化２３４】



【０８９６】

実施例３１のステップＡ～Ｂと同様の方法で、５－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－２－（７－フルオロ－４－イソプロピル－１－オキソ－１Ｈ－イソクロメン－６－イル）－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン（中間体４）を使用し、ステップＡで５－クロロ－３－メチル－４－アミノ－１Ｈ－ピラゾールの代わりに３－メチルピリジン－４－アミンを使用して、ステップＡでＤＣＭの代わりにＤＣ

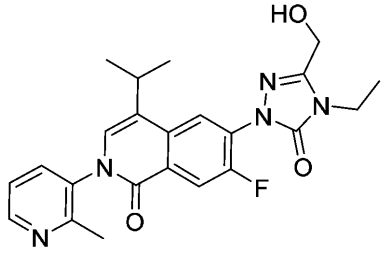
Ｅを使用し、かつ８５℃で２４時間加熱して、標題化合物を調製した。ＭＳ（ＥＳＩ）：$C_{23}H_{24}FN_5O_3$の質量計算値、４３７．２；ｍ／ｚ実測値、４３８．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ８．６７（ｓ，１Ｈ），８．６３（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ），８．３２（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，１Ｈ），８．１３（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ），７．２９（ｓ，１Ｈ），６．７８（ｓ，１Ｈ），４．７１（ｓ，２Ｈ），３．９７（ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），３．３６－３．２４（ｍ，１Ｈ），３．０５（ｂｒ ｓ，１Ｈ），２．２２（ｓ，３Ｈ），１．４６（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），１．３４（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，６Ｈ）；^{19}Ｆ ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ－１２０．００（ｓ，１Ｆ）ｐｐｍ。

【０８９７】

実施例１３８：６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（２－メチルピリジン－３－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン。

【０８９８】

【化２３５】



【０８９９】

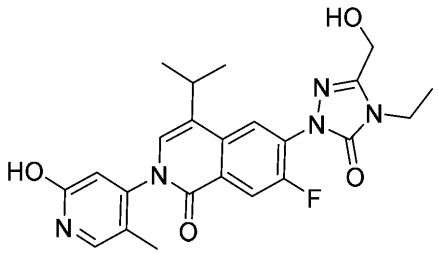
実施例３１のステップＡ～Ｂと同様の方法で、５－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－２－（７－フルオロ－４－イソプロピル－１－オキソ－１Ｈ－イソクロメン－６－イル）－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン（中間体４）を使用し、ステップＡで５－クロロ－３－メチル－４－アミノ－１Ｈ－ピラゾールの代わりに２－メチルピリジン－３－アミンを使用して、ステップＡでＤＣＭの代わりにＤＣＥを使用し、かつ９０℃で２４時間加熱して、標題化合物を調製した。ＭＳ（ＥＳＩ）：$C_{23}H_{24}FN_5O_3$の質量計算値、４３７．１；ｍ／ｚ実測値、４３８．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ８．６３（ｄｄ，Ｊ＝１．３，４．８Ｈｚ，１Ｈ），８．３２（ｄ，Ｊ＝１１．１Ｈｚ，１Ｈ），８．１１（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ），７．６４（ｄｄ，Ｊ＝１．３，７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．３４（ｄｄ，Ｊ＝４．９，７．９Ｈｚ，１Ｈ），６．７９（ｓ，１Ｈ），４．７１（ｓ，２Ｈ），３．９５（ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），３．２８（ｔｄ，Ｊ＝６．９，１３．６Ｈｚ，１Ｈ），２．４２（ｓ，４Ｈ），１．４６（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ），１．３３（ｄｄ，Ｊ＝１．６，６．７Ｈｚ，６Ｈ）；^{19}Ｆ ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ－１２０．２５（ｓ，１Ｆ）ｐｐｍ。

【０９００】

実施例１３９：６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（２－ヒドロキシ－５－メチルピリジン－４－イル）－４－イソプロピルイソキノリン－１（２）－オン。

【０９０１】

【化２３６】



【０９０２】

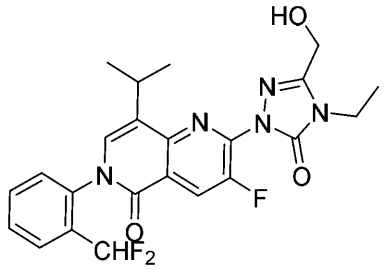
実施例３１のステップＡ～Ｂと同様の方法で、５－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－２－（７－フルオロ－４－イソプロピル－１－オキソ－１Ｈ－イソクロメン－６－イル）－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン（中間体４）を使用し、ステップＡで５－クロロ－３－メチル－４－アミノ－１Ｈ－ピラゾールの代わりに２－メトキシ－５－メチルピリジン－４－アミンを使用して、ステップＡでＤＣＭの代わりにＤＣＥを使用し、かつ９０℃で２４時間加熱して、標題化合物を調製した。ＭＳ（ＥＳＩ）：$C_{23}H_{24}FN_5O_4$の質量計算値、４５３．１；ｍ／ｚ実測値、４５４．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　１２．１８（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．３０（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，１Ｈ），８．１１（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３２（ｓ，１Ｈ），６．７９（ｓ，１Ｈ），６．６１（ｓ，１Ｈ），４．７２（ｓ，２Ｈ），３．９５（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），３．２７（ｔｄ，Ｊ＝６．７，１３．５Ｈｚ，１Ｈ），２．５２（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），１．９３（ｓ，３Ｈ），１．４５（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），１．３３（ｄｄ，Ｊ＝２．１，６．７Ｈｚ，６Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ－１１９．９９（ｓ，１Ｆ）ｐｐｍ。

【０９０３】

実施例１４０：６－（２－（ジフルオロメチル）フェニル）－２－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－８－イソプロピル－１，６－ナフチリジン－５（６Ｈ）－オン。

【０９０４】

【化２３７】



【０９０５】

ステップＡ。２－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－８－イソプロピル－５Ｈ－ピラノ［４，３－ｂ］ピリジン－５－オン。グローブボックス内で、イソプロピル６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－クロロ－５－フルオロニコチネート（中間体１０、１ｇ、２．２３ｍｍｏｌ）、ＤＰＰＦ（６１．７ｍｇ、１１１．３０μｍｏｌ）、［Ｐｄ（アリル）Ｃｌ］$_2$（１６．３ｍｇ、４４．５６μｍｏｌ）、Cs_2CO_3（１．４５ｇ、４．４６ｍｍｏｌ）及び４Å　ＭＳ（１ｇ）をフラスコに入れ、３－メチルブタナール（１．１９ｍＬ、１１．１４ｍｍｏｌ）のジオキサン（１５ｍＬ）溶液を、シリンジでゆっくりと添加した。反応混合物を１００℃で１６時間加熱し

た。混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ（SiO_2、勾配溶出：石油エーテル中１０～２５％の酢酸エチル）により精製して、標題化合物を明黄色の固体として得た（３７０ｍｇ、収率３７．６％）。ＭＳ（ＥＳＩ）：$C_{23}H_{23}FN_4O_4$の質量計算値、４３８．２；ｍ／ｚ実測値、４３９．１［Ｍ＋Ｈ］＋。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ８．３７（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．４３－７．３４（ｍ，５Ｈ），７．３１（ｓ，１Ｈ），４．６３（ｓ，２Ｈ），４．５５（ｓ，２Ｈ），３．８８（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），３．４４（ｔｄ，Ｊ＝７．０，１３．８Ｈｚ，１Ｈ），１．３８（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），１．３２（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，６Ｈ）；^{19}Ｆ ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）δ－１２２．４８（ｓ，１Ｆ）ｐｐｍ。

【０９０６】

ステップＢ。２－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－６－（２－（ジフルオロメチル）フェニル）－３－フルオロ－８－イソプロピル－１，６－ナフチリジン－５（６Ｈ）－オン。２－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－８－イソプロピル－５Ｈ－ピラノ［４，３－ｂ］ピリジン－５－オン（１５０ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）及び２－（ジフルオロメチル）アニリン塩酸塩（１５２ｍｇ、０．８５ｍｍｏｌ）の無水ＴＨＦ（６ｍＬ）中溶液に、ＬｉＨＭＤＳのＴＨＦ（１Ｍ）溶液（１．０１ｍＬ、１．０１ｍｍｏｌ）を窒素下、－７８℃で添加した。混合物を－７８℃で０．５分撹拌した後、室温に加温し、終夜撹拌した。ＨＣｌ水溶液（１Ｍ、０．６ｍＬ）を添加した。混合物を水（２０ｍＬ）に注ぎ、ＤＣＭ（２０ｍＬ×３回）で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し（２０ｍＬ×２回）、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をＡｃＯＨ（５ｍＬ）に溶解し、９０℃で終夜撹拌した。混合物を水（１５ｍＬ）に注ぎ、酢酸エチル（２０ｍＬ×３回）で抽出した。合わせた有機層をブライン（（１５ｍＬ×３回）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ（SiO_2、勾配溶出：石油エーテル中０～５０％の酢酸エチル）により、標題化合物を明黄色のゴムとして得た（１６２．８ｍｇ、収率８２．５％）。ＭＳ（ＥＳＩ）：$C_{30}H_{28}F_3N_5O_3$の質量計算値、５６３．２；ｍ／ｚ実測値、５６４．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ８．５３（ｄ，Ｊ＝９．７Ｈｚ，１Ｈ），７．８１（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．７２－７．５７（ｍ，２Ｈ），７．４４－７．３４（ｍ，６Ｈ），７．０８（ｓ，１Ｈ），６．８３－６．４６（ｍ，１Ｈ），４．６５（ｓ，２Ｈ），４．５７（ｓ，２Ｈ），３．９０（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），３．６７（ｔｄ，Ｊ＝６．７，１３．６Ｈｚ，１Ｈ），１．４０（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），１．３４－１．２９（ｍ，６Ｈ）；^{19}Ｆ ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ－１０８．０２（ｂｒ ｄ，Ｊ＝３０１．７Ｈｚ，１Ｆ），－１２１．０４（ｂｒ ｄ，Ｊ＝３０１．７Ｈｚ，１Ｆ），－１２４．９９（ｓ，１Ｆ）ｐｐｍ。

【０９０７】

ステップＣ。６－（２－（ジフルオロメチル）フェニル）－２－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－８－イソプロピル－１，６－ナフチリジン－５（６Ｈ）－オン。２－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－６－（２－（ジフルオロメチル）フェニル）－３－フルオロ－８－イソプロピル－１，６－ナフチリジン－５（６Ｈ）－オン（１６２．８ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（６ｍＬ）中撹拌溶液に、BCl_3（トルエン中１Ｍ、１．３８ｍＬ、１．３８ｍｍｏｌ）を－７８℃で添加した。反応混合物を－７８℃で１時間撹拌した。ＭｅＯＨ（２ｍＬ）を慎重に添加した。混合物をＤＣＭで希釈し、飽和$NaHCO_3$水溶液で洗浄した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を分取逆相ＨＰＬＣ（固定相：Ｂｏ

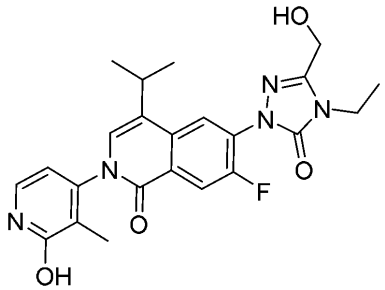
ｓｔｏｎ Ｐｒｉｍｅ Ｃ１８、５μｍ、１５０×３０ｍｍ；移動相：水（０．０５％ ＮＨ$_3$Ｈ$_2$Ｏ＋１０ｍＭ ＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$）（Ａ）－ＭｅＣＮ（Ｂ）、勾配溶出：７分間にわたって、Ａ中４５～７５％のＢ、流量：２５ｍＬ／分）により精製し、標題化合物を白色粉末として得た（４３ｍｇ、収率：３３％）。ＭＳ（ＥＳＩ）：Ｃ$_{23}$Ｈ$_{22}$Ｆ$_3$Ｎ$_5$Ｏ$_3$の質量計算値、４７３．２；ｍ／ｚ実測値、４７４．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ８．５３（ｄ，Ｊ＝９．５Ｈｚ，１Ｈ），７．８１（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．７２－７．６０（ｍ，２Ｈ），７．３８（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．０８（ｓ，１Ｈ），６．８３－６．４８（ｍ，１Ｈ），４．７１（ｂｒｄ，Ｊ＝３．３Ｈｚ，２Ｈ），３．９５（ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），３．７１－３．６２（ｍ，１Ｈ），２．３２（ｂｒ ｓ，１Ｈ），１．４５（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），１．３７－１．２７（ｍ，６Ｈ）；^{19}Ｆ ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ－１０８．０３（ｂｒ ｄ，Ｊ＝３０１．７Ｈｚ，１Ｆ），－１２０．９２（ｂｒ ｄ，Ｊ＝３０１．７Ｈｚ，１Ｆ），－１２５．００（ｓ，１Ｆ）ｐｐｍ。

【０９０８】

実施例１４１：６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（２－ヒドロキシ－３－メチルピリジン－４－イル）－４－イソプロピルイソキノリン－１（２）－オン。

【０９０９】

【化２３８】



【０９１０】

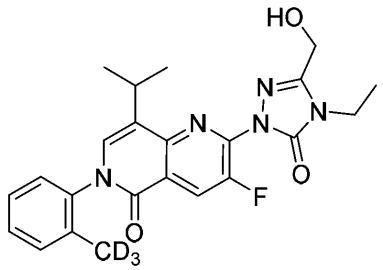
実施例３１のステップＡ～Ｂと同様の方法で、５－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－２－（７－フルオロ－４－イソプロピル－１－オキソ－１Ｈ－イソクロメン－６－イル）－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン（中間体４）を使用し、ステップＡで５－クロロ－３－メチル－４－アミノ－１Ｈ－ピラゾールの代わりに２－メトキシ－３－メチルピリジン－４－アミンを使用して、ステップＡでＤＣＭの代わりにＤＣＥを使用し、かつ９０℃で２５時間加熱して、標題化合物を調製した。ＭＳ（ＥＳＩ）：Ｃ$_{23}$Ｈ$_{24}$ＦＮ$_5$Ｏ$_4$の質量計算値、４５３．５；ｍ／ｚ実測値、４５４．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ １２．５６（ｂｒ ｓ，１Ｈ），８．３１（ｄ，Ｊ＝１１．１Ｈｚ，１Ｈ），８．１２（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ），７．３９（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ），６．７７（ｓ，１Ｈ），６．３２（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ），４．７０（ｓ，２Ｈ），４．０３－３．８６（ｍ，２Ｈ），３．３６－３．２１（ｍ，１Ｈ），３．１５（ｂｒ ｓ，１Ｈ），２．０１（ｓ，３Ｈ），１．４４（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），１．３３（ｄｄ，Ｊ＝３．２，６．８Ｈｚ，６Ｈ）；^{19}Ｆ ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ－１２０．０９（ｓ，１Ｆ）ｐｐｍ。

【０９１１】

実施例１４２：２－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－８－イソプロピル－６－（ｏ－Ｄ$_3$－トリル）－１，６－ナフチリジン－５（６Ｈ）－オン。

【０９１２】

【化２３９】



【０９１３】

実施例３１のステップＡ～Ｂと同様の方法で、５－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－２－（７－フルオロ－４－イソプロピル－１－オキソ－１Ｈ－イソクロメン－６－イル）－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン（中間体４）を使用し、ステップＡで５－クロロ－３－メチル－４－アミノ－１Ｈ－ピラゾールの代わりに２－（メチル－Ｄ$_3$）－アニリンを使用して、標題化合物を調製した。ＭＳ（ＥＳＩ））：$C_{23}H_{21}D_3FN_5O_3$の質量計算値、４４０．２；ｍ／ｚ実測値、４４１．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ８．５５（ｄ，Ｊ＝９．７Ｈｚ，１Ｈ），７．３９（ｓ，２Ｈ），７．３７－７．２８（ｍ，１Ｈ），７．２７（ｓ，１Ｈ），７．０４（ｓ，１Ｈ），４．７０（ｂｒ ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，２Ｈ），３．９４（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），３．７５－３．６２（ｍ，１Ｈ），２．４０（ｂｒ ｓ，１Ｈ），１．４５（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ），１．３１（ｄｄ，Ｊ＝１．８，６．９Ｈｚ，６Ｈ）；^{19}Ｆ ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ－１２５．６８（ｂｒ ｓ，１Ｆ）ｐｐｍ。

【０９１４】

生物学的データ

実施例１～１４２の化合物のＤＨＯＤＨ阻害活性を、以下のアッセイを用いて評価した。最大半量阻害濃度値（ＩＣ$_{50}$）を表３にまとめる。

【０９１５】

生物学的アッセイ

インビトロアッセイ：ＤＨＯＤＨ酵素アッセイ

以下のアッセイは、本明細書では「ＤＨＯＤＨ酵素アッセイ」と称される。ＤＨＯＤＨ酵素活性を検出するために、アッセイにおいて最終的な電子受容体としてジクロロインドフェノール（ＤＣＩＰ）を添加する。ＤＣＩＰは、アッセイで生成された還元補酵素Ｑから、又は恐らくユビキノンポケットに結合することによりＦＭＮを介してジヒドロオロト酸（ＤＨＯ）から電子を受容することができる。ＤＣＩＰ溶液は青色であり、約６００ｎｍにおいて強力な吸光度を有するが、還元時に無色になる（Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．（１９８６）２６１，１１３８６）。アッセイバッファは、ＭｉｌｌｉＱ水中に５０ｎＭ ＨＥＰＥＳ、ｐＨ７．５、１５０ｍＭ ＮａＣｌ、０．５ｍＭ ＥＤＴＡ、及び０．１％Ｔｒｉｔｏｎ Ｘ－１００を含有していた。アッセイバッファ中２０ｍＭ ＤＨＯ、５ｍＭ ＣｏＱ$_6$、及び１ｍＭ ＤＣＩＰからなる基質が、反応を開始させる。強力なＤＨＯＤＨ阻害剤ブレキナルとの反応を停止させることによって、エンドポイントモードでアッセイを実施する。ＢＭＧ Ｐｈｅｒａ Ｓｔａｒプレート読取分光光度計を使用して、吸光度測定値を得た。精製されたヒトＤＨＯＤＨは、Ｐｒｏｔｅｒｏｓ（カタログ番号ＰＲ－００４４）から購入した。化学物質はＳｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ、Ｔｅｋｎｏｖａ、及びＡｖａｎｔｉ Ｐｏｌａｒ Ｌｉｐｉｄｓから購入した。液体の取り扱いは、ＬａｂｃｙｔｅＥｃｈｏ及びＦｏｒｍｕｌａｔｒｉｘ Ｔｅｍｐｅｓｔを使用して実施した。

【０９１６】

インビトロアッセイ：ＭＯＬＭ－１３細胞アッセイ

以下のアッセイは、本明細書では「ＭＯＬＭ－１３細胞アッセイ」と呼ばれる。ＭＯＬＭ－１３細胞をＤＳＭＺから入手し、１０％熱不活性化ウシ胎児血清（ＦＢＳ；Ｉｎｖｉ

ｔｒｏｇｅｎ、カタログ番号１６１４０）を補給したＲＰＭＩ　１６４０＋Ｇｌｕｔａｍａｘ　＋２５ｍＭ　ＨＥＰＥＳ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ、カタログ番号７２４００）中で維持した。アッセイの設定の前日に、細胞をペレット化し、新鮮培地に再懸濁させ、計数し、細胞をＴ１５０フラスコに０．４×10^6細胞／ｍＬでプレーティングした。アッセイの日に、細胞をペレット化し、新鮮培地に再懸濁させ、計数し、白色の不透明な９６ウェル組織培養処理マイクロプレート（Ｐｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ、カタログ番号６００５６８０）に５，０００細胞／ウェルで播種した。細胞を、播種直後に７２時間、３７℃、５％CO_2で様々な濃度の試験化合物に曝露した。製造元の説明書に従ってＣｅｌｌＴｉｔｅｒ－Ｇｌｏアッセイ（Ｐｒｏｍｅｇａ）を使用してＰｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ　Ｅｎｖｉｓｉｏｎ　２１０４マルチラベルリーダーで細胞生存率を取得した。

【０９１７】

【表３－１】

表３

実施例番号	化合物名	MOLM－13 IC_{50}（nM）	hDHODH IC_{50}（nM）
1	６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（３－フルオロフェニル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；	６	９．８９
２	６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（３－フルオロフェニル）－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；	４０	７５．９
３	２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；	２	３．４６
４	６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（３－フルオロフェニル）－４－フェニルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；	１００	１７７
５	２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；	０．９	１．２９
６	２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－（３，３，３－トリフルオロプロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；	１	１．９４
７	２－（２，６－ジクロロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－（１－メチルシクロプロピル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；	２	０．９６５
８	２－（２，６－ジクロロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；	０．７	０．８３９
９	２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－４－シクロプロピル－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；	５	１１．５
１０	２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；	１００	３４４
１１	２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；	０．２	０．２２２
１２	６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）－２－（２－（トリフルオロメチル）フェニル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；	２	２．２９
１３	２－（６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－１－オキソ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－２（１Ｈ）－イル）ベンゾニトリル；	６	５．４９
１４	２－（２－クロロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；	０．４	０．７２４
１５	６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）－２－（ｏ－トリル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；	０．４	０．６３４

【０９１８】

【表３－２】

（表３の続き）

実施例番号	化合物名	MOLM－13 IC_{50}（nM）	hDHODH IC_{50}（nM）
16	６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－1Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（２－フルオロ－４－ニトロフェニル）－４－ヨードイソキノリン－１（2Ｈ）－オン；	300	1183
17	２－（２－クロロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－1Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－イソプロピルフタラジン－１（2Ｈ）－オン；	3	3．21
18	６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－1Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（３－フルオロフェニル）－４－イソプロピルフタラジン－１（2Ｈ）－オン；	30	80．7
19	２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－1Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－イソプロピルフタラジン－１（2Ｈ）－オン；	4	4．96
20	４－エチル－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－1Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（３－フルオロフェニル）フタラジン－１（2Ｈ）－オン；	100	83．5
21	４－エチル－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－1Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（ｏ－トリル）フタラジン－１（2Ｈ）－オン；	10	31．2
22	６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－1Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（ｏ－トリル）イソキノリン－１（2Ｈ）－オン；	0．2	0．396
23	２－（２－クロロ－４－メチルピリジン－３－イル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－1Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（2Ｈ）－オン；	3	3．57
24	２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－1Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－（１－メチルシクロプロピル）イソキノリン－１（2Ｈ）－オン；	1	1．65
25	６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－1Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（３－フルオロフェニル）－４－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）イソキノリン－１（2Ｈ）－オン；	NT	4264
26	４－（ジメチルアミノ）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－1Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（ｏ－トリル）イソキノリン－１（2Ｈ）－オン；	20	46．5
27	２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－1Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）フタラジン－１（2Ｈ）－オン；	NT	0．32
28	２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－７－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－1Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－６－フルオロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）フタラジン－１（2Ｈ）－オン；	NT	5．03
29	２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－1Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－メトキシ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）フタラジン－１（2Ｈ）－オン；	NT	82．6
30	２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－７－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－1Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－６－メトキシ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）フタラジン－１（2Ｈ）－オン；	NT	3480

【０９１９】

【表３－３】

（表３の続き）

実施例番号	化合物名	MOLM－13 IC_{50}（nM）	hDHODH IC_{50}（nM）
31	２－（５－クロロ－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；	６	０．７６４
32	２－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－８－（プロパ－１－エン－２－イル）－６－（ｏ－トリル）－１，６－ナフチリジン－５（６Ｈ）－オン；	２	１．０１
33	２－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－８－メチル－６－（ｏ－トリル）ピリド［２，３－ｄ］ピリダジン－５（６Ｈ）－オン；	＞１００	２４０
34	２－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－８－イソプロピル－６－（ｏ－トリル）ピリド［２，３－ｄ］ピリダジン－５（６Ｈ）－オン；	４	１．９７
35	６－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－２－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－８－（プロパ－１－エン－２－イル）－１，６－ナフチリジン－５（６Ｈ）－オン；	１	１．１５
36	６－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－２－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－８－イソプロピル－１，６－ナフチリジン－５（６Ｈ）－オン；	０．４	０．３５６
37	（Ｓ）－２－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－６－（ｏ－トリル）－８－（１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－１，６－ナフチリジン－５（６Ｈ）－オン；	３	１．８８
38	（Ｒ）－２－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－６－（ｏ－トリル）－８－（１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－１，６－ナフチリジン－５（６Ｈ）－オン；	０．５	０．４６４
39	６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（４－メチルチアゾール－５－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；	４０	１３
40	２－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－８－イソプロピル－６－（ｏ－トリル）－１，６－ナフチリジン－５（６Ｈ）－オン；	０．８	０．８０２
41	６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（２－フルオロ－５－メチルフェニル）－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；	２	２．９８
42	６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（２－フルオロ－５－メチルフェニル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；	０．９	１．６９
43	２－（２－クロロ－５－メチルフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；	０．４	０．９１７

【０９２０】

【表３－４】

（表３の続き）

実施例番号	化合物名	MOLM－13 IC_{50}（nM）	hDHODH IC_{50}（nM）
44	6－（4－エチル－3－（ヒドロキシメチル）－5－オキソ－4，5－ジヒドロ－1H－1，2，4－トリアゾール－1－イル）－7－フルオロ－2－（2－フルオロ－5－メトキシフェニル）－4－（プロパ－1－エン－2－イル）イソキノリン－1（2H）－オン；	0．7	2．22
45	2－（2－クロロフェニル）－6－（4－エチル－3－（ヒドロキシメチル）－5－オキソ－4，5－ジヒドロ－1H－1，2，4－トリアゾール－1－イル）－7－フルオロ－4－（プロパ－1－エン－2－イル）イソキノリン－1（2H）－オン；	0．3	1．41
46	6－（4－エチル－3－（ヒドロキシメチル）－5－オキソ－4，5－ジヒドロ－1H－1，2，4－トリアゾール－1－イル）－7－フルオロ－4－（プロパ－1－エン－2－イル）－2－（o－トリル）イソキノリン－1（2H）－オン；	0．3	0．746
47	2－（2－クロロ－5－メトキシフェニル）－6－（4－エチル－3－（ヒドロキシメチル）－5－オキソ－4，5－ジヒドロ－1H－1，2，4－トリアゾール－1－イル）－7－フルオロ－4－（プロパ－1－エン－2－イル）イソキノリン－1（2H）－オン；	0．7	1．21
48	ラセミ体－4－（sec－ブチル）－2－（2－クロロ－6－フルオロフェニル）－6－（4－エチル－3－（ヒドロキシメチル）－5－オキソ－4，5－ジヒドロ－1H－1，2，4－トリアゾール－1－イル）－7－フルオロイソキノリン－1（2H）－オン；	0．6	0．907
49	2－（3－クロロ－6－メトキシピリジン－2－イル）－6－（4－エチル－3－（ヒドロキシメチル）－5－オキソ－4，5－ジヒドロ－1H－1，2，4－トリアゾール－1－イル）－7－フルオロ－4－イソプロピルイソキノリン－1（2H）－オン；	2	1．09
50	6－（4－エチル－3－（ヒドロキシメチル）－5－オキソ－4，5－ジヒドロ－1H－1，2，4－トリアゾール－1－イル）－7－フルオロ－4－イソプロピル－2－（2－メトキシ－4－メチルピリジン－3－イル）イソキノリン－1（2H）－オン；	7	2．75
51	2－（2－クロロ－6－フルオロ－3－メトキシフェニル）－6－（4－エチル－3－（ヒドロキシメチル）－5－オキソ－4，5－ジヒドロ－1H－1，2，4－トリアゾール－1－イル）－7－フルオロ－4－（プロパ－1－エン－2－イル）イソキノリン－1（2H）－オン；	0．1	0．267
52	2－（2－クロロ－6－フルオロフェニル）－6－（4－エチル－3－（ヒドロキシメチル）－5－オキソ－4，5－ジヒドロ－1H－1，2，4－トリアゾール－1－イル）－7－フルオロ－4－（プロパ－1－エン－2－イル）イソキノリン－1（2H）－オン；	0．1	0．265
53	6－（4－エチル－3－（ヒドロキシメチル）－5－オキソ－4，5－ジヒドロ－1H－1，2，4－トリアゾール－1－イル）－7－フルオロ－4－イソプロピル－2－（o－トリル）フタラジン－1（2H）－オン；	0．7	0．778
54	2－（2－クロロ－6－フルオロフェニル）－6－（4－エチル－3－（ヒドロキシメチル）－5－オキソ－4，5－ジヒドロ－1H－1，2，4－トリアゾール－1－イル）－7－フルオロ－4－イソプロピルフタラジン－1（2H）－オン；	0．4	0．433
55	ラセミ体－6－（4－エチル－3－（ヒドロキシメチル）－5－オキソ－4，5－ジヒドロ－1H－1，2，4－トリアゾール－1－イル）－7－フルオロ－2－（o－トリル）－4－（1，1，1－トリフルオロプロパン－2－イル）フタラジン－1（2H）－オン；	0．5	1．2
56	（S*）－6－（4－エチル－3－（ヒドロキシメチル）－5－オキソ－4，5－ジヒドロ－1H－1，2，4－トリアゾール－1－イル）－7－フルオロ－2－（o－トリル）－4－（1，1，1－トリフルオロプロパン－2－イル）フタラジン－1（2H）－オン；	2	2．31
57	（R*）－6－（4－エチル－3－（ヒドロキシメチル）－5－オキソ－4，5－ジヒドロ－1H－1，2，4－トリアゾール－1－イル）－7－フルオロ－2－（o－トリル）－4－（1，1，1－トリフルオロプロパン－2－イル）フタラジン－1（2H）－オン；	1	1．15

【０９２１】

【表３－５】

（表３の続き）

実施例番号	化合物名	MOLM－13 IC_{50}（nM）	hDHODH IC_{50}（nM）
58	２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－（１－メチルシクロプロピル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；	４	８．８１
59	６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（２－メトキシ－４－メチルピリジン－３－イル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；	５	２．２３
60	２－（５－クロロ－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；	４	０．２８６
61	２－（３－クロロ－２－メトキシ－５－メチルピリジン－４－イル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；	２	０．６１７
62	２－（３－クロロ－２－メトキシ－５－メチルピリジン－４－イル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；	２	０．８３６
63	６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（２－フルオロ－５－メチルフェニル）－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；	２	２．７６
64	６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（４－フルオロ－２－メチルフェニル）－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；	０．５	０．４５９
65	２－（２－クロロ－３－（２－ヒドロキシエトキシ）フェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；	２０	１．６５
66	６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（２－フルオロフェニル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；	０．３	＜０．１６９
67	６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（５－フルオロ－２－メチルフェニル）－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；	０．９	０．６０５
68	２－（２，５－ジフルオロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；	３	２．２
69	６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（２－フルオロ－６－メチルフェニル）－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；	０．７	０．４３５
70	２－（２－クロロ－３－メトキシフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；	０．４	０．２４
71	６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（２－メトキシ－３，５－ジメチルピリジン－４－イル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；	１０	２．０２

【０９２２】

【表３－６】

（表３の続き）

実施例番号	化合物名	MOLM－13 IC_{50}（nM）	hDHODH IC_{50}（nM）
72	２－（２，５－ジフルオロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；	２	０．９４６
73	６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（２－フルオロ－６－メチルフェニル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；	０．７	０．５６２
74	６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（３－フルオロ－２－メチルフェニル）－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；	７	２．２４
75	２－（２，５－ジメチルフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；	１	０．５８
76	６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（４－フルオロ－２－メチルフェニル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；	４	１．５
77	６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（２－フルオロフェニル）－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；	３	１．８６
78	６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（２－メトキシ－３，５－ジメチルピリジン－４－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；	２０	２．３４
79	６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－メチル－４－（プロパ－１－エン－２－イル）－２－（ｏ－トリル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；	１０	１７．１
80	２－（２－クロロ－６－フルオロ－３－メトキシフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；	０．３	０．２７３
81	６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（ｏ－トリル）－４－（３，３，３－トリフルオロプロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；	０．３	０．２２６
82	６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（５－フルオロ－２－メチルフェニル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；	０．０９	０．２４９
83	６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（２－メトキシフェニル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；	０．２	０．４４４
84	２－（２－クロロ－５－メチルピリジン－３－イル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；	７０	６．５８
85	６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（５－フルオロ－２－メトキシピリジン－４－イル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；	２０	６．５５

【０９２３】

【表３－７】

（表３の続き）

実施例番号	化合物名	MOLM－13 IC_{50}（nM）	hDHODH IC_{50}（nM）
86	６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（３－フルオロ－２－メチルフェニル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；	３	１．１９
87	２－（２，５－ジメチルフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；	０．９	０．２９２
88	ラセミ体－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（ｏ－トリル）－４－（１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；	０．９	０．５２
89	６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（２－エチルフェニル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；	２	１．２１
90	６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（２－メトキシピリジン－３－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；	ＮＴ	２０．７
91	６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（５－フルオロ－２－メトキシピリジン－４－イル）－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；	３０	６．０５
92	２－（２－クロロ－５－メチルピリジン－３－イル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；	＞１００	１４．８
93	６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（２－（メチル－d_3）フェニル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；	０．６	０．４６３
94	６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（４－メチルピリジン－５－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；	＞１００	５６６
95	６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（２－メトキシフェニル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；	１	０．７７２
96	６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（３－フルオロ－６－メトキシピリジン－２－イル）－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；	９	６．１４
97	６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（３－メチルピラジン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；	＞１００	＞１００００
98	２－（２－クロロ－５－メチルピリジン－３－イル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；	５０	６．２９

【０９２４】

【表３－８】

（表３の続き）

実施例番号	化合物名	MOLM－13 IC_{50}（nM）	hDHODH IC_{50}（nM）
99	２－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－６－（２－フルオロ－５－メチルフェニル）－８－イソプロピル－１，６－ナフチリジン－５（６Ｈ）－オン；	７	６．１
１００	６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（４－メチルピリダジン－３－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；	＞１００	７０．７
１０１	（Ｓ）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（ｏ－トリル）－４－（１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；	０．４	１．１９
１０２	（Ｒ）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（ｏ－トリル）－４－（１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；	０．３	０．２６
１０３	６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（２－（トリフルオロメチル）フェニル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；	０．３	０．６６９
１０４	６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（５－メチルピリミジン－４－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；	＞１００	４３．５
１０５	２－（２－（ジフルオロメチル）フェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；	０．２	０．５２８
１０６	２－（３－クロロ－２－メトキシピリジン－４－イル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；	１０	４．８８
１０７	２－シクロヘキシル－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；	６	２．０７
１０８	２－（３－クロロ－６－メチルピリジン－２－イル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；	６	３．０７
１０９	２－シクロペンチル－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；	９	５．３７
１１０	２－（３－クロロ－４－メトキシピリジン－２－イル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；	２０	１０．４
１１１	６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－メチルシクロヘキシル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；	０．７	３．５４

【０９２５】

【表３－９】

（表３の続き）

実施例番号	化合物名	MOLM－13 IC_{50}（nM）	hDHODH IC_{50}（nM）
112	2－(1，3－ジメトキシプロパン－2－イル)－6－(4－エチル－3－(ヒドロキシメチル)－5－オキソ－4，5－ジヒドロ－1H－1，2，4－トリアゾール－1－イル)－7－フルオロ－4－イソプロピルイソキノリン－1(2H)－オン；	30	35．3
113	6－(4－エチル－3－(ヒドロキシメチル)－5－オキソ－4，5－ジヒドロ－1H－1，2，4－トリアゾール－1－イル)－7－フルオロ－4－イソプロピル－2－(2－メトキシ－5－メチルピリジン－4－イル)イソキノリン－1(2H)－オン；	3	2．1
114	6－(4－エチル－3－(ヒドロキシメチル)－5－オキソ－4，5－ジヒドロ－1H－1，2，4－トリアゾール－1－イル)－7－フルオロ－4－イソプロピル－2－((1S，2R)－2－メチルシクロヘキシル)イソキノリン－1(2H)－オン；	3	11．6
115	2－(シクロプロピルメチル)－6－(4－エチル－3－(ヒドロキシメチル)－5－オキソ－4，5－ジヒドロ－1H－1，2，4－トリアゾール－1－イル)－7－フルオロ－4－イソプロピルイソキノリン－1(2H)－オン；	80	50．9
116	6－(4－エチル－3－(ヒドロキシメチル)－5－オキソ－4，5－ジヒドロ－1H－1，2，4－トリアゾール－1－イル)－7－フルオロ－4－イソプロピル－2－(1－メトキシブタン－2－イル)イソキノリン－1(2H)－オン；	20	30．7
117	2－(2－クロロフェニル)－6－(4－エチル－3－(ヒドロキシメチル)－5－オキソ－4，5－ジヒドロ－1H－1，2，4－トリアゾール－1－イル)－7－フルオロ－4－イソプロピルイソキノリン－1(2H)－オン；	0．3	0．418
118	6－(4－エチル－3－(ヒドロキシメチル)－5－オキソ－4，5－ジヒドロ－1H－1，2，4－トリアゾール－1－イル)－7－フルオロ－4－イソプロピル－2－(3－メチルピリジン－2－イル)イソキノリン－1(2H)－オン；	10	14．8
119	ラセミ体－6－(4－エチル－3－(ヒドロキシメチル)－5－オキソ－4，5－ジヒドロ－1H－1，2，4－トリアゾール－1－イル)－7－フルオロ－4－イソプロピル－2－((シス)－3－メトキシシクロペンチル)イソキノリン－1(2H)－オン；	10	10．1
120	6－(4－エチル－3－(ヒドロキシメチル)－5－オキソ－4，5－ジヒドロ－1H－1，2，4－トリアゾール－1－イル)－7－フルオロ－4－イソプロピル－2－((1R*，2R*)－2－メチルシクロヘキシル)イソキノリン－1(2H)－オン；	1	1．68
121	6－(4－エチル－3－(ヒドロキシメチル)－5－オキソ－4，5－ジヒドロ－1H－1，2，4－トリアゾール－1－イル)－7－フルオロ－4－イソプロピル－2－((1S*，2S*)－2－メチルシクロヘキシル)イソキノリン－1(2H)－オン；	4	7．41
122	6－(4－エチル－3－(ヒドロキシメチル)－5－オキソ－4，5－ジヒドロ－1H－1，2，4－トリアゾール－1－イル)－7－フルオロ－4－イソプロピル－2－(ペンタン－3－イル)イソキノリン－1(2H)－オン；	10	13．4
123	6－(4－エチル－3－(ヒドロキシメチル)－5－オキソ－4，5－ジヒドロ－1H－1，2，4－トリアゾール－1－イル)－7－フルオロ－4－イソプロピル－2－((1R*，2R*)－2－メチルシクロペンチル)イソキノリン－1(2H)－オン；	9	16．8
124	6－(4－エチル－3－(ヒドロキシメチル)－5－オキソ－4，5－ジヒドロ－1H－1，2，4－トリアゾール－1－イル)－7－フルオロ－4－イソプロピル－2－((1S*，2S*)－2－メチルシクロペンチル)イソキノリン－1(2H)－オン；	0．9	1．36

【０９２６】

【表３－１０】

（表３の続き）

実施例番号	化合物名	MOLM－13 IC_{50}（nM）	hDHODH IC_{50}（nM）
125	６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（（１Ｒ*，２Ｓ*）－２－メチルシクロペンチル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；	６	１５．５
126	６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（（１Ｓ*，２Ｒ*）－２－メチルシクロペンチル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；	１	１．３２
127	ラセミ体－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（（シス）－３－メトキシシクロヘキシル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；	＞１００	１８１
128	２－（ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；	７	１９
129	６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（２－メトキシ－３－メチルピリジン－４－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；	５０	２９．２
130	２－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－８－イソプロピル－６－（２－メトキシフェニル）－１，６－ナフチリジン－５（６Ｈ）－オン；	０．９	０．８８５
131	６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（３－メチルイソチアゾール－４－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；	５０	３３．７
132	６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（５－メチルイソチアゾール－４－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；	４	３．７２
133	２－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－８－イソプロピル－６－（２－（トリフルオロメチル）フェニル）－１，６－ナフチリジン－５（６Ｈ）－オン；	２	ＮＴ
134	２－（３，６－ジメチルピリジン－２－イル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；	８	ＮＴ
135	２－（２，５－ジメチルピリジン－４－イル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；	５０	６．９３
136	６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（４－メチルピリジン－３－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；	８	４．７９

【０９２７】

【表３－１１】

（表３の続き）

実施例番号	化合物名	MOLM－13 IC_{50}（nM）	hDHODH IC_{50}（nM）
137	6－（4－エチル－3－（ヒドロキシメチル）－5－オキソ－4，5－ジヒドロ－1H－1，2，4－トリアゾール－1－イル）－7－フルオロ－4－イソプロピル－2－（3－メチルピリジン－4－イル）イソキノリン－1（2H）－オン；	8	8．08
138	6－（4－エチル－3－（ヒドロキシメチル）－5－オキソ－4，5－ジヒドロ－1H－1，2，4－トリアゾール－1－イル）－7－フルオロ－4－イソプロピル－2－（2－メチルピリジン－3－イル）イソキノリン－1（2H）－オン；	＞100	80．4
139	6－（4－エチル－3－（ヒドロキシメチル）－5－オキソ－4，5－ジヒドロ－1H－1，2，4－トリアゾール－1－イル）－7－フルオロ－2－（2－ヒドロキシ－5－メチルピリジン－4－イル）－4－イソプロピルイソキノリン－1（2H）－オン；	＞100	35．4
140	6－（2－（ジフルオロメチル）フェニル）－2－（4－エチル－3－（ヒドロキシメチル）－5－オキソ－4，5－ジヒドロ－1H－1，2，4－トリアゾール－1－イル）－3－フルオロ－8－イソプロピル－1，6－ナフチリジン－5（6H）－オン；	1	1．13
141	6－（4－エチル－3－（ヒドロキシメチル）－5－オキソ－4，5－ジヒドロ－1H－1，2，4－トリアゾール－1－イル）－7－フルオロ－2－（2－ヒドロキシ－3－メチルピリジン－4－イル）－4－イソプロピルイソキノリン－1（2H）－オン；及び	＞100	10．5
142	2－（4－エチル－3－（ヒドロキシメチル）－5－オキソ－4，5－ジヒドロ－1H－1，2，4－トリアゾール－1－イル）－3－フルオロ－8－イソプロピル－6－（o－D_3－トリル）－1，6－ナフチリジン－5（6H）－オン。	0．4	0．623

ＮＴは未試験を意味する。

【０９２８】

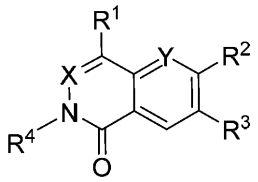
本発明の更なる実施形態は、ＤＨＯＤＨ酵素アッセイに従って０．７以下のＩＣ$_{50}$（ｎＭ）値を有する、及び／又はＭＯＬＭ－１３細胞アッセイに従って０．６以下のＩＣ$_{50}$（ｎＭ）値を有する、上記表３に示される化合物から選択される化合物、並びに任意選択的に、その医薬的に許容される塩、同位体、Ｎ－オキシド、溶媒和物、及び立体異性体のうち１つ以上である。本発明の更なる実施形態は、ＤＨＯＤＨ酵素アッセイに従って０．５以下のＩＣ$_{50}$（ｎＭ）値を有する、及び／又はＭＯＬＭ－１３細胞アッセイに従って０．４以下のＩＣ$_{50}$（ｎＭ）値を有する、上記表３に示される化合物から選択される化合物、並びに任意選択的に、その医薬的に許容される塩、同位体、Ｎ－オキシド、溶媒和物、及び立体異性体のうち１つ以上である。本発明の更なる実施形態は、ＤＨＯＤＨ酵素アッセイに従って０．４以下（又は０．１～０．４）のＩＣ$_{50}$（ｎＭ）値を有する（すなわち、化合物１１、８１、７０、８２、１０２、５２、５１、８０、６０、８７、２７、３６、２２から選択される）、及び／又はＭＯＬＭ－１３細胞アッセイに従って０．２以下（又は０．０１～０．２）のＩＣ$_{50}$（ｎＭ）値を有する（すなわち、化合物８２、５２、５１、１１、２２、８３、１０５から選択される）、上記表３に示される化合物から選択される化合物、並びに任意選択的に、その医薬的に許容される塩、同位体、Ｎ－オキシド、溶媒和物、及び立体異性体のうち１つ以上である。本発明の更なる実施形態は、ＤＨＯＤＨ酵素アッセイに従って０．４以下（又は０．１～０．４）のＩＣ$_{50}$（ｎＭ）値を有し、かつＭＯＬＭ－１３細胞アッセイに従って０．２以下（又は０．０１～０．２）のＩＣ$_{50}$（ｎＭ）値を有する（すなわち、化合物８２、５２、５１、１１、２２から選択される）、上記表３に示される化合物から選択される化合物、並びに任意選択的に、その医薬的に許容される塩、同位体、Ｎ－オキシド、溶媒和物、及び立体異性体のうち１つ以上である。

【０９２９】

本発明の例示的実施形態

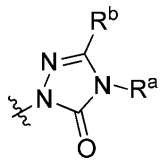
本発明は、以下の実施形態を参照することにより更に理解され得る。

【０９３０】
実施形態１：式（Ｉ）：
【０９３１】
【化２４０】

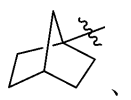


(I)

の構造を有し、式中、
Ｘは、ＣＨ又はＮであり、
Ｙは、ＣＨ又はＮであり、
Ｒ^{1}は、Ｃ$_{1～6}$アルキル；ＯＨ及びＯＣＨ$_{3}$からなる群から選択される１つの置換基で置換されているＣ$_{1～6}$アルキル；Ｃ$_{2～6}$アルケニル；Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル；ＯＨ及びＯＣＨ$_{3}$からなる群から選択される１つの置換基で置換されているＣ$_{1～6}$ハロアルキル；Ｃ$_{2～6}$ハロアルケニル；Ｎ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$；Ｃ$_{3～6}$シクロアルキル；１つのＣ$_{1～6}$アルキル置換基で置換されているＣ$_{3～6}$シクロアルキル；及びフェニルからなる群から選択され；
Ｒ^{2}は、
【０９３２】
【化２４１】



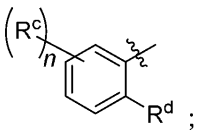
であり、式中、
Ｒ^{a}は、Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル、及びＣ$_{3～6}$シクロアルキルからなる群から選択され、
Ｒ^{b}は、Ｃ$_{1～6}$アルキル、又は、ＯＨ、ハロ、ＣＮ、ＯＣ$_{1～6}$アルキル、ＯＣ$_{1～6}$ハロアルキル、及びＯＣ$_{3～6}$シクロアルキルからなる群から選択されるメンバーで置換されているＣ$_{1～6}$アルキルであり、
Ｒ^{3}は、Ｈ、ハロ、ＣＨ$_{3}$及びＯＣＨ$_{3}$からなる群から選択され、
Ｒ^{4}は、
（ａ）Ｃ$_{1～6}$アルキル；１つ又は２つのＯＣＨ$_{3}$で置換されているＣ$_{1～6}$アルキル；Ｃ$_{3～6}$シクロアルキル；ＣＨ$_{3}$又はＯＣＨ$_{3}$で置換されているＣ$_{3～6}$シクロアルキル；ＣＨ$_{2}$－Ｃ$_{3～6}$シクロアルキル；及び
【０９３３】
【化２４２】



、

（ｂ）
【０９３４】

【化２４３】

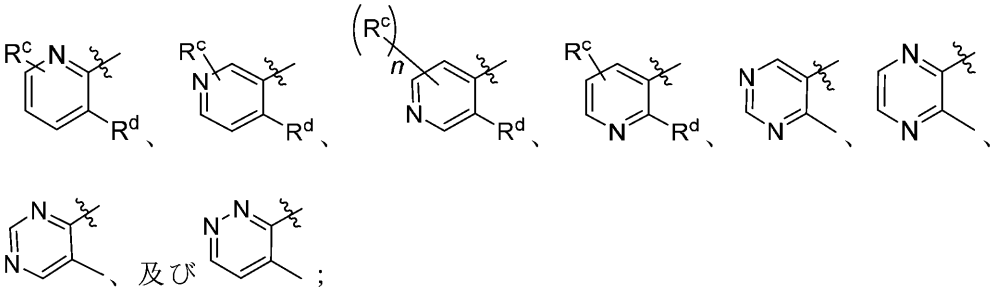


；

（ｃ）

【０９３５】

【化２４４】



、及び

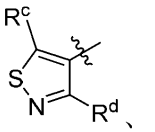
；

並びに

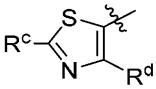
（ｄ）

【０９３６】

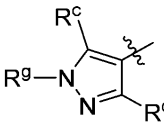
【化２４５】



、



、及び



；

からなる群から選択され、

式中、

各Ｒ^{c}は、独立して、Ｈ；ハロ；Ｃ$_{1～6}$アルキル；ＯＨ、ＯＣＨ$_{3}$、ＳＣＨ$_{3}$、及びＯＣＦ$_{3}$からなる群から選択されるメンバーで置換されているＣ$_{1～6}$アルキル；Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル；ＯＨ及びＯＣＨ$_{3}$からなる群から選択されるメンバーで置換されているＣ$_{1～6}$ハロアルキル；ＮＯ$_{2}$；ＯＨ；Ｏ－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＯＨ；及びＯＣ$_{1～6}$アルキルからなる群から選択され、

Ｒ^{d}は、Ｈ；ハロ；Ｃ$_{1～6}$アルキル；ＯＨ、ＯＣＨ$_{3}$、ＳＣＨ$_{3}$、及びＯＣＦ$_{3}$からなる群から選択されるメンバーで置換されているＣ$_{1～6}$アルキル；Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル；ＯＨ及びＯＣＨ$_{3}$からなる群から選択されるメンバーで置換されているＣ$_{1～6}$ハロアルキル；ＣＮ；及びＯＣ$_{1～6}$アルキルからなる群から選択され、

Ｒ^{g}は、Ｈ；Ｃ$_{1～6}$アルキル；ＯＨ、ＯＣＨ$_{3}$、ＳＣＨ$_{3}$、及びＯＣＦ$_{3}$からなる群から選択されるメンバーで置換されているＣ$_{1～6}$アルキル；Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル；並びにＯＨ及びＯＣＨ$_{3}$からなる群から選択されるメンバーで置換されているＣ$_{1～6}$ハロアルキルからなる群から選択され、かつ

ｎが１又は２である、化合物、

又はその医薬的に許容される塩、同位体、Ｎ－オキシド、溶媒和物、若しくは立体異性体。

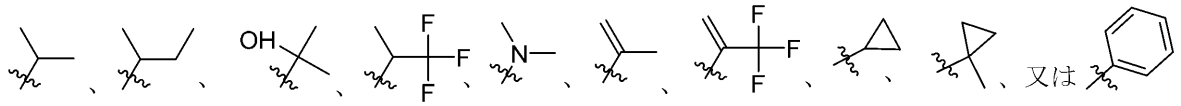
【０９３７】

実施形態２：ＸがＣＨである、上記実施形態１に記載の化合物；又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、同位体変異体、若しくはＮ－オキシド。

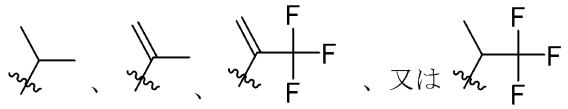
【０９３８】

実施形態３：ＸがＮである、上記実施形態１に記載の化合物；又はその医薬的に許容さ

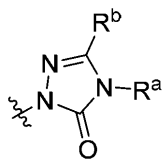
れる塩、溶媒和物、立体異性体、同位体変異体、若しくはＮ－オキシド。
【０９３９】
実施形態４：ＹがＮである、上記実施形態１～３のいずれか一項に記載の化合物；又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、同位体変異体、若しくはＮ－オキシド。
【０９４０】
実施形態５：ＹがＣＨである、上記実施形態１～３のいずれか一項に記載の化合物；又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、同位体変異体、若しくはＮ－オキシド。
【０９４１】
実施形態６：R^1が、$C_{1\sim4}$アルキル；ＯＨ若しくはOCH_3で置換されている$C_{1\sim4}$アルキル；$C_{2\sim4}$アルケニル；$C_{1\sim4}$ハロアルキル；ＯＨ若しくはOCH_3で置換されている$C_{1\sim4}$ハロアルキル；$C_{2\sim4}$ハロアルケニル、Ｎ（CH_3）$_2$；シクロプロピル；$C_{1\sim4}$アルキルで置換されているシクロプロピル；又はフェニルである、実施形態１～５のいずれか一項に記載の化合物；又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、同位体変異体、若しくはＮ－オキシド。
【０９４２】
実施形態７：R^1が、CH_3、CH_2CH_3、
【０９４３】
【化２４６】



である、上記実施形態１～５のいずれか一項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、同位体変異体、若しくはＮ－オキシド。
【０９４４】
実施形態８：R^1が
【０９４５】
【化２４７】

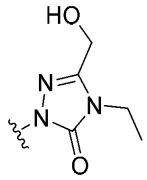


である、上記実施形態１～５のいずれか一項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、同位体変異体、若しくはＮ－オキシド。
【０９４６】
実施形態９：R^2が
【０９４７】
【化２４８】

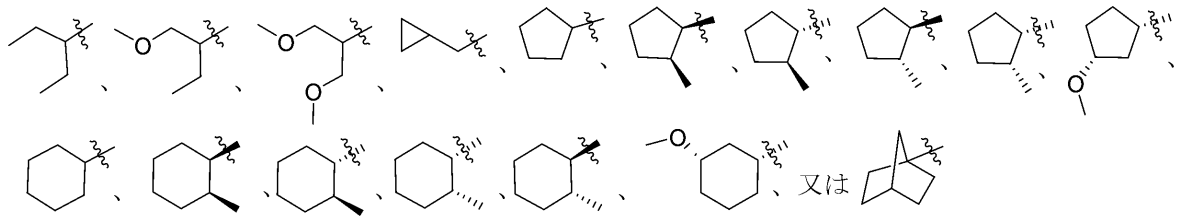


であり、
式中、
R^bは、ＯＨ、ハロ、ＣＮ、$OC_{1\sim4}$アルキル、$OC_{1\sim4}$ハロアルキル、又は$OC_{3\sim6}$シクロアルキルで置換されている$C_{1\sim4}$アルキルであり、
R^aは、$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{1\sim4}$ハロアルキル、又は$C_{3\sim6}$シクロアルキルである

、上記実施形態１～８のいずれか一項に記載の化合物、
又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、同位体変異体、若しくはＮ－オキシド。
【０９４８】
実施形態１０：Ｒ^{2}が
【０９４９】
【化２４９】

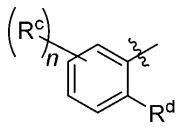


である、上記実施形態１～８のいずれか一項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、同位体変異体、若しくはＮ－オキシド。
【０９５０】
実施形態１１：Ｒ^{3}がＨである、上記実施形態１～１０のいずれか一項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、同位体変異体、若しくはＮ－オキシド。
【０９５１】
実施形態１２：Ｒ^{3}がＦである、上記実施形態１～１０のいずれか一項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、同位体変異体、若しくはＮ－オキシド。
【０９５２】
実施形態１３：Ｒ^{3}がCH_3である、上記実施形態１～１０のいずれか一項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、同位体変異体、若しくはＮ－オキシド。
【０９５３】
実施形態１４：Ｒ^{3}がOCH_3である、上記実施形態１～１０のいずれか一項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、同位体変異体、若しくはＮ－オキシド。
【０９５４】
実施形態１５：Ｒ^{4}が
【０９５５】
【化２５０】



である、上記実施形態１～１４のいずれか一項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、同位体変異体、若しくはＮ－オキシド。
【０９５６】
実施形態１６：Ｒ^{4}が
【０９５７】

【化２５１】



であり；

式中、

各Ｒ^{c}は、独立して、Ｈ、ハロ、Ｃ$_{1～4}$アルキル、Ｃ$_{1～4}$ハロアルキル、ＮＯ$_{2}$、Ｏ－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＯＨ、及びＯＣ$_{1～4}$アルキルからなる群から選択され、

Ｒ^{d}は、Ｈ、ハロ、Ｃ$_{1～4}$アルキル、ＣＮ、及びＯＣ$_{1～6}$アルキルからなる群から選択され、かつ、

ｎが１又は２である、上記実施形態１～１４のいずれか一項に記載の化合物、

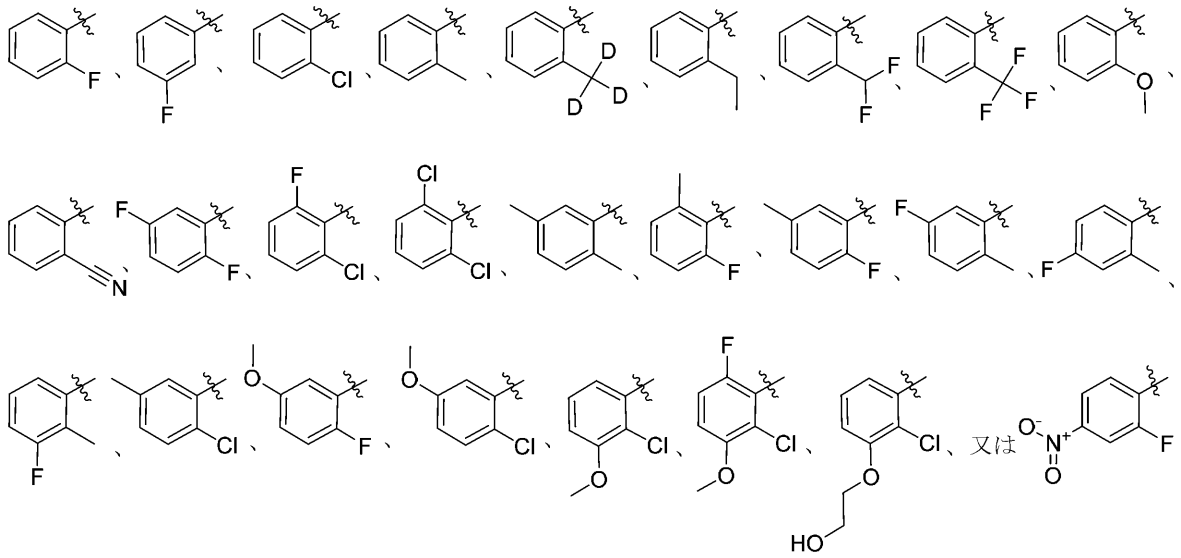
又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、同位体変異体、若しくはＮ－オキシド。

【０９５８】

実施形態１７：Ｒ^{4}が、

【０９５９】

【化２５２】



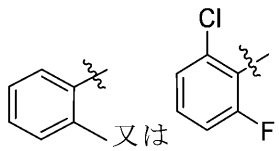
である、上記実施形態１～１４のいずれか一項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、同位体変異体、若しくはＮ－オキシド。

【０９６０】

実施形態１８：Ｒ^{4}が、

【０９６１】

【化２５３】



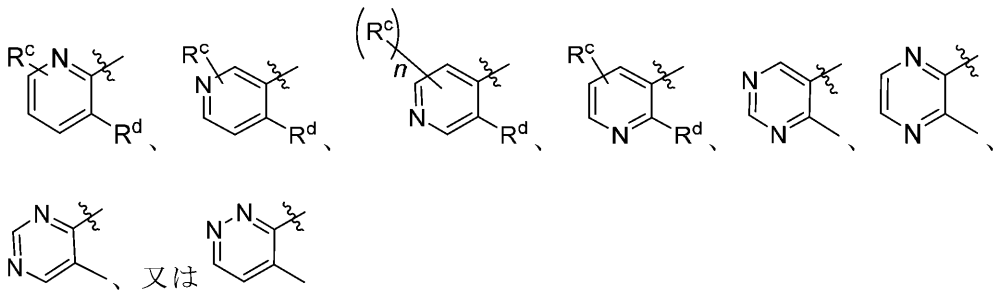
である、上記実施形態１～１４のいずれか一項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、同位体変異体、若しくはＮ－オキシド。

【０９６２】

実施形態１９：Ｒ$_{4}$が、

【０９６３】

【化２５４】



であり、

式中、

各Ｒ^{c}は、独立して、Ｈ、ハロ、Ｃ$_{1～4}$アルキル、Ｃ$_{1～4}$ハロアルキル、ＯＣ$_{1～4}$アルキル、及びＯＨからなる群から選択され、

Ｒ^{d}は、ハロ、Ｃ$_{1～4}$アルキル、及びＯＣ$_{1～4}$アルキルからなる群から選択され、かつ、

ｎが１又は２である、上記実施形態１～１４のいずれか一項に記載の化合物、

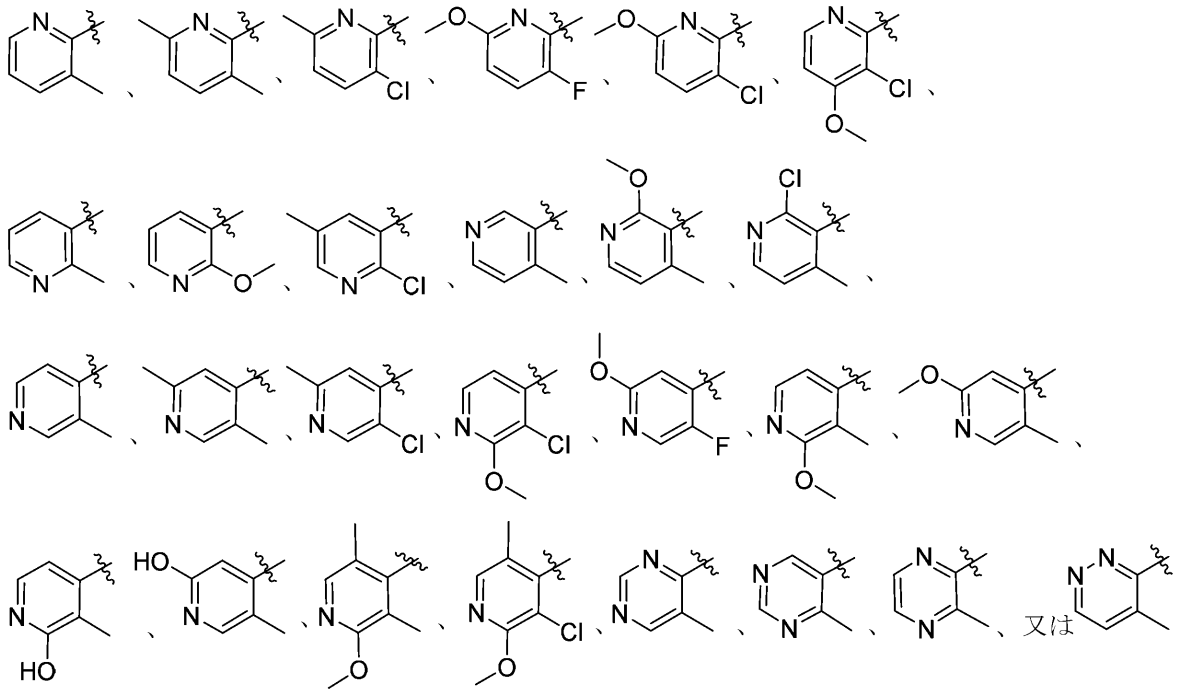
又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、同位体変異体、若しくはＮ－オキシド。

【０９６４】

実施形態２０：Ｒ^{4}が

【０９６５】

【化２５５】



である、上記実施形態１～１４のいずれか一項に記載の化合物、

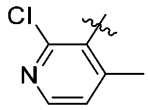
又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、同位体変異体、若しくはＮ－オキシド。

【０９６６】

実施形態２１：Ｒ^{4}が

【０９６７】

【化２５６】



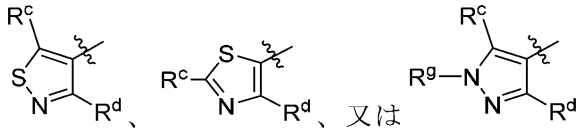
である、上記実施形態１～１４のいずれか一項に記載の化合物、
又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、同位体変異体、若しくはＮ－オキシド。

【０９６８】

実施形態２２：Ｒ^{4}が

【０９６９】

【化２５７】



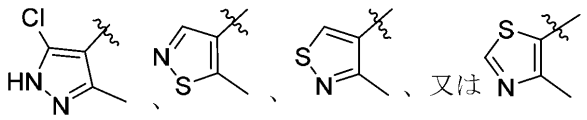
であり、
式中、
Ｒ^{c}は、Ｈ又はハロであり、
Ｒ^{d}は、Ｃ$_{1～4}$アルキルであり、かつ、
Ｒ^{g}はＨである、上記実施形態１～１４のいずれか一項に記載の化合物、
又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、同位体変異体、若しくはＮ－オキシド。

【０９７０】

実施形態２３：Ｒ^{4}が：

【０９７１】

【化２５８】



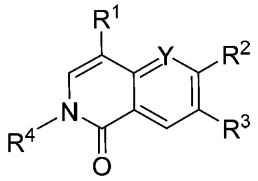
である、上記実施形態１～１４のいずれか一項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、同位体変異体、若しくはＮ－オキシド。

【０９７２】

実施形態２４：式（ＩＡ）：

【０９７３】

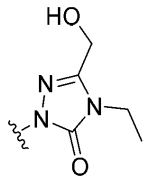
【化２５９】



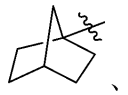
(IA)

を有し、式中、
Ｙは、ＣＨ又はＮであり、
Ｒ^{1}は、Ｃ$_{1～6}$アルキル；ＯＨ又はＯＣＨ$_{3}$で置換されているＣ$_{1～6}$アルキル；Ｃ$_{2～6}$アルケニル；Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル；ＯＨ又はＯＣＨ$_{3}$で置換されているＣ$_{1～6}$ハロアルキル；Ｃ$_{2～6}$ハロアルケニル；Ｎ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$；Ｃ$_{3～6}$シクロアルキル；Ｃ$_{1～6}$アル

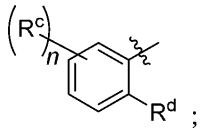
キルで置換されているＣ３～６シクロアルキル；及びフェニルからなる群から選択され；
Ｒ２は、
【０９７４】
【化２６０】



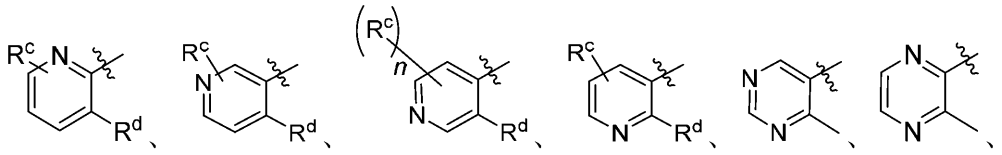
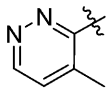
であり、
Ｒ３は、Ｈ、ハロ、ＣＨ３及びＯＣＨ３からなる群から選択され、
Ｒ４は、
（ａ）Ｃ１～６アルキル；１つ又は２つのＯＣＨ３で置換されているＣ１～６アルキル；Ｃ３～６シクロアルキル；ＣＨ３又はＯＣＨ３で置換されているＣ３～６シクロアルキル；ＣＨ２－Ｃ３～６シクロアルキル；及び
【０９７５】
【化２６１】


、

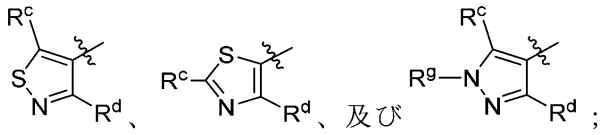
（ｂ）
【０９７６】
【化２６２】


；

（ｃ）
【０９７７】
【化２６３】


、及び

；

並びに
（ｄ）
【０９７８】
【化２６４】


、及び
；

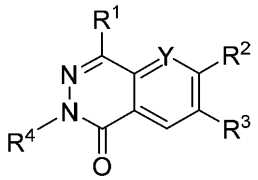
からなる群から選択され、
式中、
各R^cは、独立して、Ｈ；ハロ；$C_{1～6}$アルキル；ＯＨ、OCH_3、SCH_3、及びOCF_3からなる群から選択されるメンバーで置換されている$C_{1～6}$アルキル；$C_{1～6}$ハロアルキル；ＯＨ及びOCH_3からなる群から選択されるメンバーで置換されている$C_{1～6}$ハロアルキル；NO_2；ＯＨ；Ｏ－CH_2CH_2OH；及び$OC_{1～6}$アルキルからなる群から選択され、
R^dは、Ｈ；ハロ；$C_{1～6}$アルキル；ＯＨ、OCH_3、SCH_3、及びOCF_3からなる群から選択されるメンバーで置換されている$C_{1～6}$アルキル；$C_{1～6}$ハロアルキル；ＯＨ及びOCH_3からなる群から選択されるメンバーで置換されている$C_{1～6}$ハロアルキル；ＣＮ；及び$OC_{1～6}$アルキルからなる群から選択され、
R^gは、Ｈ；$C_{1～6}$アルキル；ＯＨ、OCH_3、SCH_3、及びOCF_3からなる群から選択されるメンバーで置換されている$C_{1～6}$アルキル；$C_{1～6}$ハロアルキル；並びにＯＨ及びOCH_3からなる群から選択されるメンバーで置換されている$C_{1～6}$ハロアルキルからなる群から選択され、かつ
ｎが１又は２である、上記実施形態１の化合物、
又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、同位体変異体、若しくはＮ－オキシド。

【０９７９】

実施形態２５：式（ＩＢ）：

【０９８０】

【化２６５】

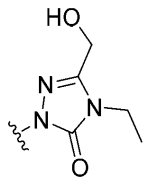


(IB)

を有し、式中、
Ｙは、ＣＨ又はＮであり、
R^1は、$C_{1～6}$アルキル、$C_{1～6}$ハロアルキル及び$C_{2～6}$アルケニルからなる群から選択され、
R^2は、

【０９８１】

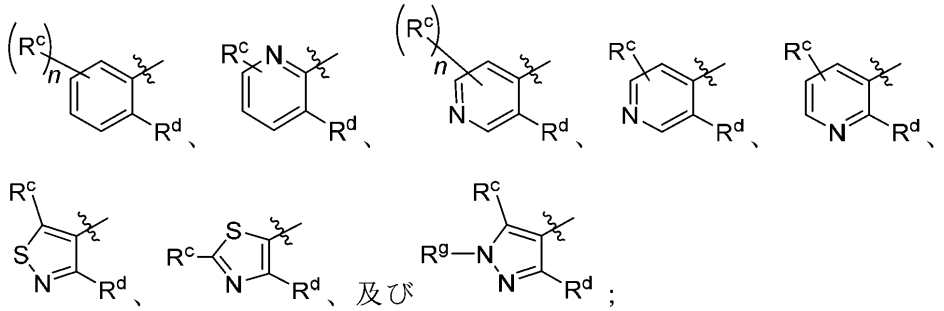
【化２６６】



であり、
R^3は、Ｈ、ハロ、及びCH_3からなる群から選択され、
R^4は、

【０９８２】

【化２６７】



からなる群から選択され、

式中、

R^cは、Ｈ；ハロ；$C_{1\sim6}$アルキル；ＯＨ、OCH_3、SCH_3、及びOCF_3からなる群から選択されるメンバーで置換されている$C_{1\sim6}$アルキル；$C_{1\sim6}$ハロアルキル；ＯＨ及びOCH_3からなる群から選択されるメンバーで置換されている$C_{1\sim6}$ハロアルキル；並びにNO_2からなる群から選択され、

R^dは、Ｈ；ハロ；$C_{1\sim6}$アルキル；ＯＨ、OCH_3、SCH_3、及びOCF_3からなる群から選択されるメンバーで置換されている$C_{1\sim6}$アルキル；$C_{1\sim6}$ハロアルキル；ＯＨ及びOCH_3からなる群から選択されるメンバーで置換されている$C_{1\sim6}$ハロアルキル；ＣＮ；及び$OC_{1\sim6}$アルキルからなる群から選択され、

R^gは、Ｈ；$C_{1\sim6}$アルキル；ＯＨ、OCH_3、SCH_3、及びOCF_3からなる群から選択されるメンバーで置換されている$C_{1\sim6}$アルキル；$C_{1\sim6}$ハロアルキル；並びにＯＨ及びOCH_3からなる群から選択されるメンバーで置換されている$C_{1\sim6}$ハロアルキルからなる群から選択され、かつ

ｎが１である、上記実施形態１の化合物、

又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、同位体変異体、若しくはＮ－オキシド。

【０９８３】

実施形態２６：化合物１～１４２（表１に示す）からなる群から選択される化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、同位体変異体、若しくはＮ－オキシド。

【０９８４】

実施形態２７Ａ：

２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；

６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（ｏ－トリル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；

２－（２－クロロ－４－メチルピリジン－３－イル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；

２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－（１－メチルシクロプロピル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；

２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）２９６フタラジン－１（２Ｈ）－オン；

２－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ

－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－８－イソプロピル－６－（ｏ－トリル）－１，６－ナフチリジン－５（６Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（ｏ－トリル）２９７フタラジン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルフタラジン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（２－（メチル－ｄ３）フェニル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
（Ｒ）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（ｏ－トリル）－４－（１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（２－（トリフルオロメチル）フェニル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２－（ジフルオロメチル）フェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
からなる群から選択される化合物、
又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、同位体変異体、若しくはＮ－オキシド。

【０９８５】

実施形態２７Ｂ：化合物８２、５２、５１、１１、２２からなる群から選択される化合物（例えば、ＤＨＯＤＨ酵素アッセイに従って０．４以下（又は０．１～０．４）のＩＣ$_{50}$（ｎＭ）値を有し、かつＭＯＬＭ－１３細胞アッセイに従って０．２以下（又は０．０１～０．２）のＩＣ$_{50}$（ｎＭ）値を有する）、並びに、任意選択的に、その医薬的に許容される塩、同位体、Ｎ－オキシド、溶媒和物、及び立体異性体のうち１つ以上。

【０９８６】

実施形態２８：（Ａ）実施形態１～２７のいずれか一項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、同位体変異体、若しくはＮ－オキシドと、（Ｂ）少なくとも１つの医薬的に許容される賦形剤と、を含む、医薬組成物。

【０９８７】

実施形態２９Ａ：化合物１～１４２（表１に示す）からなる群から選択される有効量の、化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、同位体変異体、若しくはＮ－オキシドと、少なくとも１つの医薬的に許容される賦形剤と、を含む、医薬組成物。

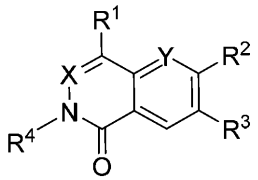
【０９８８】

実施形態２９Ｂ：上記実施形態２７Ａ又は２７Ｂに記載される有効量の、化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、同位体変異体、若しくはＮ－オキシドと、少なくとも１つの医薬的に許容される賦形剤と、を含む、医薬組成物。

【０９８９】

実施形態３０：疾患、障害、若しくは医学的病状に罹患しているか、又は疾患、障害、若しくは医学的病状と診断された対象を治療する方法であって、有効量の、上記実施形態１～２７のいずれか一項に記載の少なくとも１つの化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、同位体変種、若しくはＮ－オキシドを対象に投与することによって、当該対象におけるジヒドロオロト酸オキシゲナーゼ酵素活性を阻害又は変化させることを含む、方法。

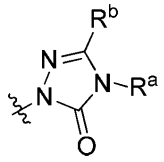
【０９９０】
実施形態３１：当該疾患、障害、又は病状が、炎症性障害及び自己免疫障害からなる群から選択される、上記実施形態３０に記載の方法。
【０９９１】
実施形態３２：当該疾患、障害、又は病状が、癌である、上記実施形態３０に記載の方法。
【０９９２】
実施形態３３：当該疾患、障害、又は病状が、リンパ腫、白血病、癌腫、及び肉腫からなる群から選択される、上記実施形態３０に記載の方法。
【０９９３】
実施形態３４：当該疾患、障害、又は病状が、急性リンパ芽球性白血病、急性骨髄性白血病、（急性）Ｔ細胞白血病、急性リンパ芽球性白血病、急性リンパ性白血病、急性単球性白血病、急性前骨髄球性白血病、二表現型Ｂ骨髄単球性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性骨髄単球性白血病、大型顆粒リンパ性白血病、形質細胞白血病、及び急性骨髄性白血病に発展し得る骨髄異形成症候群からなる群から選択される、上記実施形態３０に記載の方法。
【０９９４】
実施形態３５：当該疾患、障害、又は病状が、急性骨髄性白血病である、上記実施形態３０に記載の方法。
【０９９５】
実施形態３６Ａ：当該少なくとも１つの化合物が、化合物１～１４２（表１に示す）から選択される、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、同位体変異体、若しくはＮ－オキシドである、上記実施形態３０～３５のいずれか一項に記載の方法。
【０９９６】
実施形態３６Ｂ：当該少なくとも１つの化合物が、上記実施形態２７Ａ又は２７Ｂに記載されるものから選択される、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、同位体変異体、若しくはＮ－オキシドである、上記実施形態３０～３５のいずれか一項に記載の方法。
【０９９７】
本発明の実施形態は、更に、式（Ｉ）：
【０９９８】
【化２６８】



(I)

の化合物であって、式中、
Ｘが、ＣＨであり、
Ｙは、ＣＨであり、
R^1は、$C_{1\sim6}$アルキル；ＯＨ又はＯＣＨ$_3$で置換されている$C_{1\sim6}$アルキル；$C_{2\sim6}$アルケニル；$C_{1\sim6}$ハロアルキル；ＯＨ又はＯＣＨ$_3$で置換されている$C_{1\sim6}$ハロアルキル；$C_{2\sim6}$ハロアルケニル；Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$；$C_{3\sim6}$シクロアルキル；$C_{1\sim6}$アルキルで置換されている$C_{3\sim6}$シクロアルキル；及びフェニルからなる群から選択され；
R^2は、
【０９９９】

【化２６９】



であり、式中、

R^aは、$C_{1～6}$アルキル、$C_{1～6}$ハロアルキル、及び$C_{3～6}$シクロアルキルからなる群から選択され、

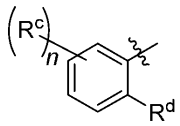
R^bは、$C_{1～6}$アルキル、又は、ＯＨ、ハロ、ＣＮ、$OC_{1～6}$アルキル、$OC_{1～6}$ハロアルキル、及び$OC_{3～6}$シクロアルキルからなる群から選択されるメンバーで置換されている$C_{1～6}$アルキルであり、

R^3は、Ｈ、ハロ、CH_3及びOCH_3からなる群から選択され、

R^4は、

【１０００】

【化２７０】



であり、

式中、

各R^cは、独立して、Ｈ；ハロ；$C_{1～6}$アルキル；ＯＨ、OCH_3、SCH_3、及びOCF_3からなる群から選択されるメンバーで置換されている$C_{1～6}$アルキル；$C_{1～6}$ハロアルキル；ＯＨ及びOCH_3からなる群から選択されるメンバーで置換されている$C_{1～6}$ハロアルキル；NO_2；ＯＨ；Ｏ－CH_2CH_2OH；及び$OC_{1～6}$アルキルからなる群から選択され、

R^dは、Ｈ；ハロ；$C_{1～6}$アルキル；ＯＨ、OCH_3、SCH_3、及びOCF_3からなる群から選択されるメンバーで置換されている$C_{1～6}$アルキル；$C_{1～6}$ハロアルキル；ＯＨ及びOCH_3からなる群から選択されるメンバーで置換されている$C_{1～6}$ハロアルキル；ＣＮ及び$OC_{1～6}$アルキルからなる群から選択され、かつ、

ｎが１又は２である、化合物、

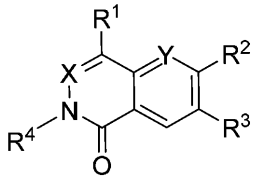
又はその医薬的に許容される塩、同位体、Ｎ－オキシド、溶媒和物、若しくは立体異性体を含む。

【１００１】

本発明の実施形態は、更に、式（Ｉ）：

【１００２】

【化２７１】



(I)

の化合物であって、式中、

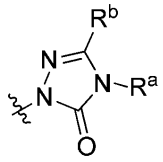
Ｘが、ＣＨであり、

Ｙは、ＣＨであり、

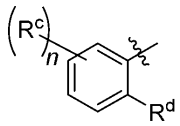
R^1は、$C_{1～6}$アルキルであり、

R^2は、

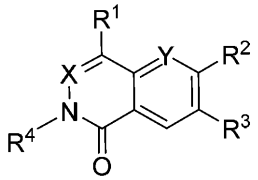
【１００３】
【化２７２】



であり、式中、
R^aは、$C_{1～6}$アルキル、$C_{1～6}$ハロアルキル、及び$C_{3～6}$シクロアルキルからなる群から選択され、
R^bは、$C_{1～6}$アルキル、又は、ＯＨ、ハロ、ＣＮ、$OC_{1～6}$アルキル、$OC_{1～6}$ハロアルキル、及び$OC_{3～6}$シクロアルキルからなる群から選択されるメンバーで置換されている$C_{1～6}$アルキルであり、
R^3は、Ｈ、ハロ、CH_3及びOCH_3からなる群から選択され、
R^4は、
【１００４】
【化２７３】



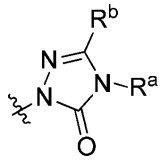
であり、
式中、
R^cはＨであり、
R^dは、Ｈ；ハロ；$C_{1～6}$アルキル；ＯＨ、OCH_3、SCH_3、及びOCF_3からなる群から選択されるメンバーで置換されている$C_{1～6}$アルキル；$C_{1～6}$ハロアルキル；ＯＨ及びOCH_3からなる群から選択されるメンバーで置換されている$C_{1～6}$ハロアルキル；ＣＮ及び$OC_{1～6}$アルキルからなる群から選択され、かつ
ｎが１である、化合物、
又はその医薬的に許容される塩、同位体、Ｎ－オキシド、溶媒和物、若しくは立体異性体を含む。
【１００５】
本発明の実施形態は、更に、式（Ｉ）：
【１００６】
【化２７４】



(I)

の化合物であって、式中、
Ｘが、ＣＨであり、
Ｙは、ＣＨであり、
R^1は、$C_{1～6}$アルキルであり、
R^2は、
【１００７】

【化２７５】

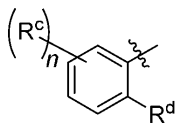


であり、式中、

R^aは、$C_{1\sim6}$アルキルであり、R^bは、$C_{1\sim6}$アルキル、又はＯＨで置換されている$C_{1\sim6}$アルキルであり、R^3は、ハロであり、R^4は、

【１００８】

【化２７６】



であり、

式中、

R^cはＨであり、R^dは、$C_{1\sim6}$アルキルであり、かつ、ｎが１である、化合物、

又はその医薬的に許容される塩、同位体、Ｎ－オキシド、溶媒和物、若しくは立体異性体を含む。

【１００９】

本発明の更なる実施形態は、式（Ｉ）の化合物であり、式中、ＸはＣＨであり、ＹはＣＨである。

【１０１０】

一実施形態によれば、式（Ｉ）の化合物の上述の実施形態のいずれも、遊離塩基形態であり得る。別の実施形態によれば、式（Ｉ）の化合物の上述の実施形態のいずれも、その医薬的に許容される塩であり得る。

【１０１１】

更なる実施形態では、本発明は、調製例に定義される式（Ｉ）のサブグループに関する。

【１０１２】

更なる実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、例示されるいずれかの化合物、医薬的に許容される塩、同位体、Ｎ－オキシド、溶媒和物、及びこれらの立体異性体からなる群から選択される。

【１０１３】

更なる実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、遊離塩基形態の例示された化合物のいずれかからなる群から選択される。

【１０１４】

上記の実施形態の全ての可能な組み合わせは、本発明の範囲内に包含されるとみなされる。

【１０１５】

加えて、本発明は、薬剤として使用するための、式（Ｉ）の化合物、又はその医薬的に許容される塩、同位体、Ｎ－オキシド、溶媒和物、若しくは立体異性体に関する。

【１０１６】

更に、本発明は、特に本明細書に列挙される疾患、障害、若しくは医学的病状においてＤＨＯＤＨを阻害することに利点がある、障害、若しくは医学的病状の治療又は予防に使用するための、式（Ｉ）の化合物、又はその医薬的に許容される塩、同位体、Ｎ－オキシド、溶媒和物、若しくは立体異性体に関する。

【１０１７】

更に、本発明は、特に本明細書に列挙される任意のタイプの癌の治療又は予防に使用するための、式（Ｉ）の化合物、又はその医薬的に許容される塩、同位体、Ｎ－オキシド、

溶媒和物、若しくは立体異性体に関する。
【１０１８】
更に、本発明は、特に本明細書に列挙される任意のタイプの免疫疾患の治療又は予防に使用するための、式（Ｉ）の化合物、又はその医薬的に許容される塩、同位体、Ｎ－オキシド、溶媒和物、若しくは立体異性体に関する。
【１０１９】
更に、本発明は、本明細書で言及される疾患のいずれか１つの治療又は予防に使用するための、式（Ｉ）の化合物、又はその医薬的に許容される塩、同位体、Ｎ－オキシド、溶媒和物、若しくは立体異性体に関する。
【１０２０】
更に、本発明は、本明細書で言及される疾患のいずれか１つの治療又は予防に使用するための、式（Ｉ）の化合物、又はその医薬的に許容される塩、同位体、Ｎ－オキシド、溶媒和物、若しくは立体異性体に関する。
【１０２１】
更に、本発明は、本明細書で言及される疾患、障害、若しくは医学的病状のいずれか１つの治療又は予防のための薬剤の製造のための、式（Ｉ）の化合物、又はその医薬的に許容される塩、同位体、Ｎ－オキシド、溶媒和物、若しくは立体異性体に関する。
【１０２２】
更に、本発明は、本明細書で言及される疾患、障害、若しくは医学的病状のいずれか１つの治療のための薬剤の製造のための、式（Ｉ）の化合物、又はその医薬的に許容される塩、同位体、Ｎ－オキシド、溶媒和物、若しくは立体異性体に関する。

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI		
Ａ６１Ｋ	*31/4725(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	417/14	
Ａ６１Ｋ	*31/502(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/4725	
Ａ６１Ｋ	*31/4375(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/502	
Ａ６１Ｋ	*31/5025(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/4375	
Ａ６１Ｋ	*31/506(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/5025	
Ａ６１Ｋ	*31/497(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/506	
Ａ６１Ｋ	*31/501(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/497	
Ａ６１Ｐ	*43/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/501	
Ａ６１Ｐ	*29/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１１１
Ａ６１Ｐ	*37/06 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	29/00	
Ａ６１Ｐ	*35/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	37/06	
Ａ６１Ｐ	*35/02 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/00	
		Ａ６１Ｐ	35/02	

弁理士　植竹 友紀子

(72)発明者　クダク，スコット

アメリカ合衆国 ペンシルベニア州 １９４７７，スプリング ハウス，，マッキーン ロード １４００

(72)発明者　ジャン，ジュミン

アメリカ合衆国 ペンシルベニア州 １９４７７，スプリング ハウス，，マッキーン ロード １４００

(72)発明者　デラット，リンジー

アメリカ合衆国 ペンシルベニア州 １９４７７，スプリング ハウス，，マッキーン ロード １４００

(72)発明者　ワン，アイファ

アメリカ合衆国 ペンシルベニア州 １９４７７，スプリング ハウス，，マッキーン ロード １４００

審査官　三木 寛

(56)参考文献　国際公開第２０１８／０７７９２３（WO，Ａ１）

特開２００７－０１５９５２（ＪＰ，Ａ）

国際公開第２００５／０８５２１４（WO，Ａ１）

特表２０１０－５１６６８２（ＪＰ，Ａ）

ACS Infectious Diseases，2018年，Vol.4(4)，p.508-515

(58)調査した分野　(Int.Cl.，ＤＢ名)

Ｃ０７Ｄ

Ａ６１Ｋ

Ａ６１Ｐ

ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ（ＳＴＮ）