I666206

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 **(11)證書號數：TW I666206 B**

(45)公告日： 中華民國 108 (2019) 年 07 月 21 日

(21)申請案號：104124071 (22)申請日： 中華民國 104 (2015) 年 07 月 24 日

(51)Int. Cl.： *C07D401/10 (2006.01)* *C07D401/14 (2006.01)*
C07D403/14 (2006.01) *C07D405/10 (2006.01)*
C07D413/10 (2006.01) *C07D413/14 (2006.01)*
C07D417/10 (2006.01) *A61K31/4725(2006.01)*

(30)優先權：2014/07/25 日本 2014-151726
2015/03/13 日本 2015-051289

(71)申請人：日商大正製藥股份有限公司 (日本) TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)
日本

(72)發明人：黑田翔一 KURODA, SHOICHI (JP) ；川部憲一 KAWABE, KENICHI (JP) ；宇敷康信 USHIKI, YASUNOBU (JP) ；太田裕之 OHTA, HIROSHI (JP) ；宇根內史 UNEUCHI, FUMITO (JP) ；柴田剛 SHIBATA, TSUYOSHI (JP) ；田伏英哲 TABUSE, HIDEAKI (JP) ；宗友栄二 MUNETOMO, EIJI (JP) ；長南寿実 CHONAN, SUMI (JP)

(74)代理人：林志剛

(56)參考文獻：

TW 200637842A

審查人員：陳世芹

申請專利範圍項數：21 項 圖式數：0 共 302 頁

(54)名稱

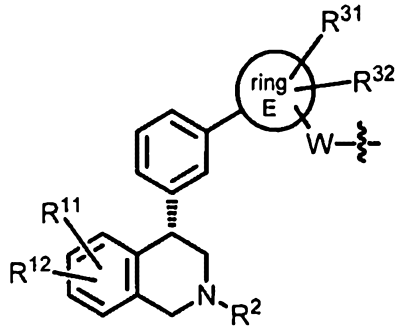
以雜芳基取代之苯基四氫異喹啉化合物

(57)摘要

提供具有優異的 NHE3 阻礙作用之下述式〔1〕所表示之化合物或其製藥學所容許之鹽。

【化 15】A-Y [1](式〔1〕中，A 為下述式〔2〕所表示之構造，

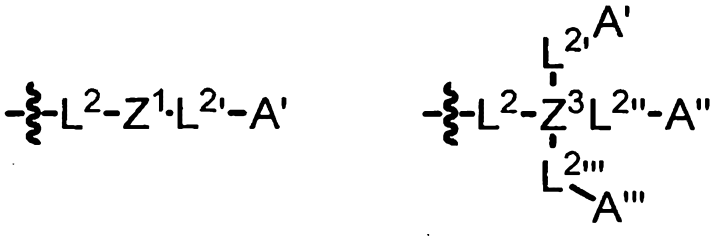
【化１６】



［２］

在此，式〔2〕中，R^{11} 及 R^{12} 為鹵素原子等，R^2 為 $C_{1\text{-}6}$ 烷基等，環 E 為三唑、四唑、嘧啶等，R^{31} 及 R^{32} 為氫原子、$C_{1\text{-}6}$ 烷基、$C_{1\text{-}6}$ 烷氧基等，W 為單鍵、式-NH-、式-O-、或式-CONH-，Y 為氫原子或下述式〔3’〕所表示之構造

【化１７】



[3’]

。)

特徵化學式：

式[1]

[1]

發明專利說明書

（本說明書格式、順序，請勿任意更動）

【發明名稱】(中文/英文)

以雜芳基取代之苯基四氫異喹啉化合物

【技術領域】

[0001] 本發明係關於具有鈉/質子交換輸送體 3（Na^+/H^+ exchanger 3、Natrium Hydrogen Exchanger 3、以下亦稱「NHE3」）阻礙作用之新穎化合物及含有彼等作為有效成分之醫藥。

【先前技術】

[0002] 便秘及便秘症係指排便次數與排便量減少且排泄糞便伴隨痛苦或者困難之狀態。認為因飲食生活的變化、運動不足、受限於時間壓力多的社會生活、人口高齡化，便秘症的頻率增加。

[0003] 攝取的食物在胃及小腸被消化，其營養分主要在小腸被吸收。之後，不消化物之腸內容物由小腸被送至大腸。在大腸，水分邊被吸收邊固形化，且因蠕動運動而移動至肛門側，到達 S 狀結腸後而滯留。滯留的糞便因被稱為大蠕動之收縮運動而流入直腸內，直腸壁延展而因該刺激而傳達至脊髓的排便中樞，產生排便反射，引起肛門括約肌鬆弛、直腸之收縮。同時大腦意識到便意，隨意地腹壓提高而進行排便。但是因年齡增加或飲食生活的變

化或者運動不足等，下部消化道之自律神經機能或運動機能或者排便反射機能降低、或者、誘發腸管中水分之過度吸收或腸液分泌降低等，則造成便秘症。

[0004] 大多數便秘症患者因即使伴隨不快感但很少對日常生活造成大阻礙，故多以 OTC 成藥或民間療法等進行自我治療。但是、便秘除了 QOL 降低，因便秘導致全身不適，在伴隨全身疾病而產生便秘之部分症狀時，其治療具有重要性。

[0005] 便秘症，以其原因而分為器質性便秘與機能性便秘。器質性便秘為因大腸息肉或大腸癌等而消化道閉塞發病的便秘。另一方面，機能性便秘分為藥物性便秘與症候性便秘及慢性特發性便秘症。藥物性便秘係因阿片等之抑制腸管運動之藥物所致之便秘。症候性便秘係因消化器疾病以外之疾病而繼發性發病之便秘。而慢性特發性便秘症為機能性便秘中最高頻率發病之便秘。慢性特發性便秘症因壓力或飲食環境的變化而發病。

[0006] 便秘型過敏性腸症候群（IBS-C），為無消化道器質的變化、持續有以腹痛·腹部不快感與排便異常為主體之消化器症狀之便秘症。機能性便秘患者之一部份亦有分類為 IBS-C 之情形。

[0007] 便秘症所使用的藥劑，可舉例如分類為氧化鎂等之鹽類輕瀉劑或者乳果糖等之糖類輕瀉劑的滲透壓性輕瀉劑、聚卡波非鈣等之膨脹性輕瀉劑、番瀉苷或匹可硫酸鈉等之刺激性輕瀉劑、磺基琥珀酸鈉二辛酯等之浸潤性

輕瀉劑等。亦使用普卡必利等之血清素 4（5-HT4）受體激動劑、魯比前列酮等之 Type-2 氯化物通道（ClC-2）激動劑等。

[0008] 在便秘症之藥物治療，首先使用鹽類輕瀉劑或者膨脹性輕瀉劑。鹽類輕瀉劑之氧化鎂，在高齡者或者腎臟損害時等需要留意高鎂血症。膨脹性輕瀉劑之聚卡波非鈣，因作用緩和而表現效果需要時間。在此等藥劑不夠的場合，使用刺激性輕瀉劑。但是、刺激性輕瀉劑雖然作用於腸管神經叢使蠕動運動亢進，但長期使用成為習慣性，產生神經叢之萎縮，使大腸鬆弛惡化。其使用盡可能地少量且短期間。

近年、在被承認的魯比前列酮中亦有噁心或嘔吐之副作用。又，對腎機能高度降低的患者需慎重投與。

[0009] 如此，既存便秘治療藥在安全性面、藥效面無法謂之完美，且報告指出任一藥劑滿足度皆不高（非專利文獻 1 及 2）。期望創造出更安全、更有效的便秘症治療藥，認為如此之藥劑有益於多數慢性便秘症患者。

[0010] 而消化道內分泌的消化液中存在大量的鈉。藉由使其在消化道再吸收，維持鈉之體內穩態。即消化道雖然吸收體液 9L 與約 800mmol 之鈉，但其中 7.5L 的體液與鈉 650mmol 源自消化液，剩餘的 1.5L 的體液與 150mmoL 的鈉源自於經口（非專利文獻 3）。而消化道吸收幾乎全部的鈉，排泄至糞便中的鈉為 5mmol 左右。

[0011] 該鈉再吸收的主要機構為 electroneutral 之輸

送與 electrogenic 之輸送（非專利文獻 4）。electroneutral 之輸送主要為表現於小腸及近端結腸的 NHE3 所致。例如報告有在空腸的鈉吸收之一半左右係來自 NHE3（非專利文獻 5）。electrogenic 之輸送為在遠端結腸之上皮鈉通道 ENac 所致。

[0012] 阻礙腸管的 NHE3 活性之物質（以下、記載為 NHE3 阻礙物質），藉由抑制來自腸管之鈉吸收，在腸管內使鈉滯留。滯留的鈉因滲透壓而將水分引出，故使腸管內容物軟化。因此，認為 NHE3 阻礙物質可用作為慢性便秘或 IBS-C 或者藥劑誘發性便秘之治療藥（非專利文獻 6 及 7）。

[0013] 又，NHE3 阻礙物質抑制從腸管之鈉吸收，使鈉排出至糞便。因此，認為亦可作為模仿減鹽的藥劑。

[0014] 既存高血壓治療藥或腎臟病治療藥，雖可使用血管收縮素受體拮抗藥或血管收縮素變換酵素阻礙藥等之降壓藥，但此等藥劑之效果不足。又，減鹽療法雖已知對此等疾病的預防及治療有益，但在現代生活中持續遵守減鹽有困難。另一方面，報告有模仿減鹽的 NHE3 阻礙物質，在大鼠中使血壓降低，進而與血管收縮素變換酵素阻礙藥併用，更強力使血壓降低（非專利文獻 6）。因此，認為以 NHE3 阻礙物質單劑及與既存降壓藥之併用療法，可發揮治療效果。

[0015] 在此，嚴重腎機能降低的腎衰竭患者，無法將多餘的鈉及體液充分排泄至尿中。而利尿藥的藥效亦消

失。因此，必須每週接受數次血液透析。在透析時引發體液滯留所致之體重增加及血壓上昇，造成透析操作改善體液滯留所致的血壓降低。因該體液滯留及透析所致之除水反覆進行，血壓上昇下降對腎衰竭患者之心機能有負面影響，心臟病發病風險增大、使預後惡化。因此，腎衰竭患者為使血壓變動減輕，透析間需嚴格減鹽及飲水限制，但因其嚴格度而遵守困難。報告有 NHE3 阻礙物質，在大鼠中，亢進鈉排出至糞便，抑制體液滯留，抑制心肥大（非專利文獻 7）。

[0016] 因此，認為 NHE3 阻礙物質，亦可用作為減輕腎衰竭患者之心臟病發病風險之藥劑。

[0017] 另一方面，報告有某種的 NHE3 阻礙物質，不僅抑制從腸管之鈉吸收，亦抑制磷吸收，促進磷排出至糞便（專利文獻 24、非專利文獻 8）。進而，報告有某種的 NHE3 阻礙物質，投與腎衰竭大鼠而降低血中磷濃度。

[0018] 磷代謝以小腸與腎臟中的吸收與排泄之二個主要作用而被維持。一日攝取約 1.2g 的磷，其 3 分之 1 的約 0.4g 被排泄至糞便中、剩餘的 3 分之 2 的約 0.8g 被吸收（非專利文獻 9）。而每日約 0.8g 的磷排泄至尿中。且消化液中亦含有磷，被排泄至糞便中。體內中在骨及血液間亦為磷之平衡狀態。

[0019] 在此，在腎機能嚴重降低的腎衰竭患者，因無法排泄一日約 0.8g 的磷，血中磷濃度上昇，發生高磷血症。在高磷血症，引起骨或副甲狀腺之機能異常、骨質

疏鬆症或副甲狀腺機能亢進症。又，磷與鈣一起沈積在血管、鈣化，因此心血管疾病之發病風險增大。

[0020] 在日本透析醫學會之指南「伴隨慢性腎臟病之骨·礦物質代謝異常的診療指南」，指出慢性腎臟病產生的礦物質代謝異常，不僅骨或副甲狀腺之異常，且透過血管鈣化等而對生命預後有極大影響，提出此等複合疾病為伴隨慢性腎臟病之骨-礦物質代謝異常（Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder、以下亦稱 CKD-MBD）（非專利文獻 10）。在 CKD-MBD 指南，指摘尤其高磷血症引起骨或副甲狀腺的機能異常，使血管鈣化惡化，使骨質疏鬆症或心血管疾病的發病風險增大，對生命預後有極大影響。而建議優先矯正高磷血症。

[0021] 在腎衰竭患者，以透析進行血中磷之除去。但是、僅以透析無法維持血中磷濃度在正常範圍。因此，其次的策略為使用高磷血症治療藥的磷吸附藥。磷吸附藥為在腸管與磷結合，而直接移動至糞便，而促進磷排出之藥劑。此等藥劑雖然確實有血中磷濃度降低作用，但服用量需一日數公克而服藥負擔大。原本就有飲水限制，而服藥錠數多的透析患者，在服藥負擔上顯著有遵循之困難。又，磷吸附藥分類為含金屬型與聚合物系之磷吸附藥，但有各自之問題。金屬系的磷吸附藥，有金屬負荷所致之長期安全性之疑慮。又，聚合物系的磷吸附藥因在腸管內膨脹，而頻繁發生便秘或腹部鼓脹感等之消化道症狀。

[0022] 因此，新穎高磷血症治療藥期望為安全性

面、便利性面被改善、且為遵循性佳的藥物。

[0023] NHE3 阻礙物質因不含金屬、且亦非聚合物，上述磷吸附藥所特有的副作用不存在。又，認為與磷吸附藥比較，服用量亦可降低。因此，認為 NHE3 阻礙物質可用作為在安全性面、便利性面被改善的遵循性佳的高磷血症治療藥。而可長期使用之 NHE3 阻礙物質認為可用作為改善 CKD-MBD 之藥劑。

[0024] 又，腎衰竭患者為了不使體液滯留惡化而有飲水限制。因此，腸管內的水分含量降低。又，腎衰竭患者亦有高鉀血症的風險，因限制鉀攝取，故蔬菜的攝取受限制。因飲水限制及蔬菜攝取限制，腎衰竭患者發生便秘頻率高。NHE3 阻礙物質認為對腎衰竭患者特有便秘亦有改善作用。

[0025] 如此，NHE3 阻礙物質為可治療腎衰竭患者之高磷血症及 CKD-MBD 之藥劑、及可減輕體液滯留之藥劑、以及甚至可改善腎衰竭患者之便秘之藥劑，總括改善腎衰竭患者之 QOL，期待作為非常有用的藥劑。

[0026] 在心臟衰竭患者亦發生體液滯留。而該體液滯留進一步使心機能惡化。一般心臟衰竭治療使用利尿藥，但利尿藥在腎機能降低的患者，藥效減弱，且有引起鉀異常之情形。NHE3 阻礙物質與腎機能無關而可使體液排出至糞便。因此，認為 NHE3 阻礙物質可用作為新穎的心臟衰竭治療藥。

[0027] 進而，在肝硬化患者亦發生體液滯留。又，

因有益於第 2 型糖尿病的治療之 PPAR 激動劑等亦造成藥劑性之體液滯留。認為 NHE3 阻礙物質亦可使此等體液滯留減輕。

[0028] 而作為阻礙 NHE3 之化合物，報告有醯基胍衍生物（專利文獻 1）、脒衍生物（專利文獻 2~3）、胍衍生物（專利文獻 4~6）、四氫異喹啉衍生物（專利文獻 7~14）、2-胺基咪唑啶或者 2-胺基咪唑衍生物（專利文獻 15~19）、胺基二氫異喹啉衍生物（專利文獻 20~21）、胺基茚滿衍生物（專利文獻 22~23）等，但未揭示具有本發明之構造的化合物。

[0029] 又，雖報告某種的 NHE3 阻礙化合物有磷吸收抑制作用，但未報告具有本發明之構造的化合物具有該作用（專利文獻 24、非專利文獻 8）。

〔先前技術文獻〕

〔專利文獻〕

[0030]

〔專利文獻 1〕WO97/24113 號

〔專利文獻 2〕WO2001/021582 號

〔專利文獻 3〕WO2001/072742 號

〔專利文獻 4〕WO2001/0791866 號

〔專利文獻 5〕WO2003/051866 號

〔專利文獻 6〕WO2003/055490 號

〔專利文獻 7〕WO2003/048129 號

〔專利文獻 8〕WO2003/055880 號

〔專利文獻 9〕WO2004/085404 號

〔專利文獻 10〕WO2006/032372 號

〔專利文獻 11〕WO2006/074813 號

〔專利文獻 12〕WO2007/033773 號

〔專利文獻 13〕WO2010/078449 號

〔專利文獻 14〕WO2014/029984 號

〔專利文獻 15〕WO2003/053434 號

〔專利文獻 16〕WO2003/101984 號

〔專利文獻 17〕WO2004/069806 號

〔專利文獻 18〕WO2004/069811 號

〔專利文獻 19〕WO2005/026173 號

〔專利文獻 20〕WO2007/107245 號

〔專利文獻 21〕WO2007/107246 號

〔專利文獻 22〕WO2010/025856 號

〔專利文獻 23〕WO2014/029983 號

〔專利文獻 24〕WO2014/169094 號

〔非專利文獻〕

[0031]

〔非專利文獻 1〕Alimentary Pharmacology and Therapeutics，37，137-145，2013

〔非專利文獻 2〕Alimentary Pharmacology and Therapeutics，25，599-608，2007

〔非專利文獻 3〕Annual Review of Physiology，67，411-443，2005

〔非專利文獻 4〕Journal of physiology and pharmacology，57，7，51-79，2006

〔非專利文獻 5〕American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology，282，G776-G784，2002

〔非專利文獻 6〕Hypertension，60，1560-1567，2012

〔非專利文獻 7〕Science Translational Medicine，6，227ra36，1-6，2014

〔非專利文獻 8〕Journal of the American Society of Nephrology，26，5，1138-1149，2015

〔非專利文獻 9〕透析 NextVIII， 2012

〔非專利文獻 10〕透析會誌，45，4，301-356，2012

【發明內容】

〔發明所欲解決之課題〕

[0032] 本發明之目的為提供具有優異的 NHE3 阻礙作用之化合物。

〔用以解決課題之手段〕

[0033] 本發明者們為了達成上述課題而努力檢討之結果，發現下述式〔1〕所表示之化合物具有優異的 NHE3 阻礙作用。

[0034] 即本發明為

[0035]

（1）提供下述式〔1〕

[0036]

【化1】

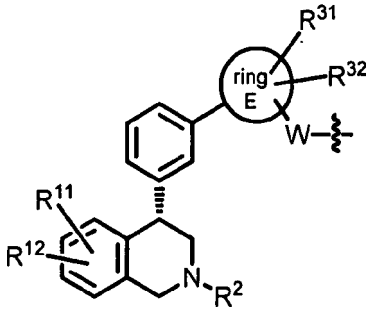
$$A—Y \quad [1]$$

（式〔1〕中，

A為下述式〔2〕所表示之構造，

[0037]

【化2】



[2]

在此，式〔2〕中，

R^{11}及R^{12}，相同或相異，為氫原子或鹵素原子，

R^{2}為氫原子或C_{1-6}烷基，

環E為吡咯、呋喃、吡唑、咪唑、異噁唑、噁唑、異噻唑、三唑、噁二唑、四唑、吡啶、噠嗪、嘧啶、或吡嗪，

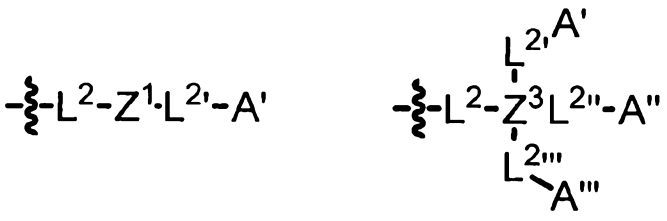
R^{31}及R^{32}，相同或相異，為氫原子、氰基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、或單C_{1-6}烷基胺基，

W為單鍵、式-NH-、式-O-、或式-CONH-，

Y為氫原子或下述式〔3'〕中任一的構造，

[0038]

【化3】



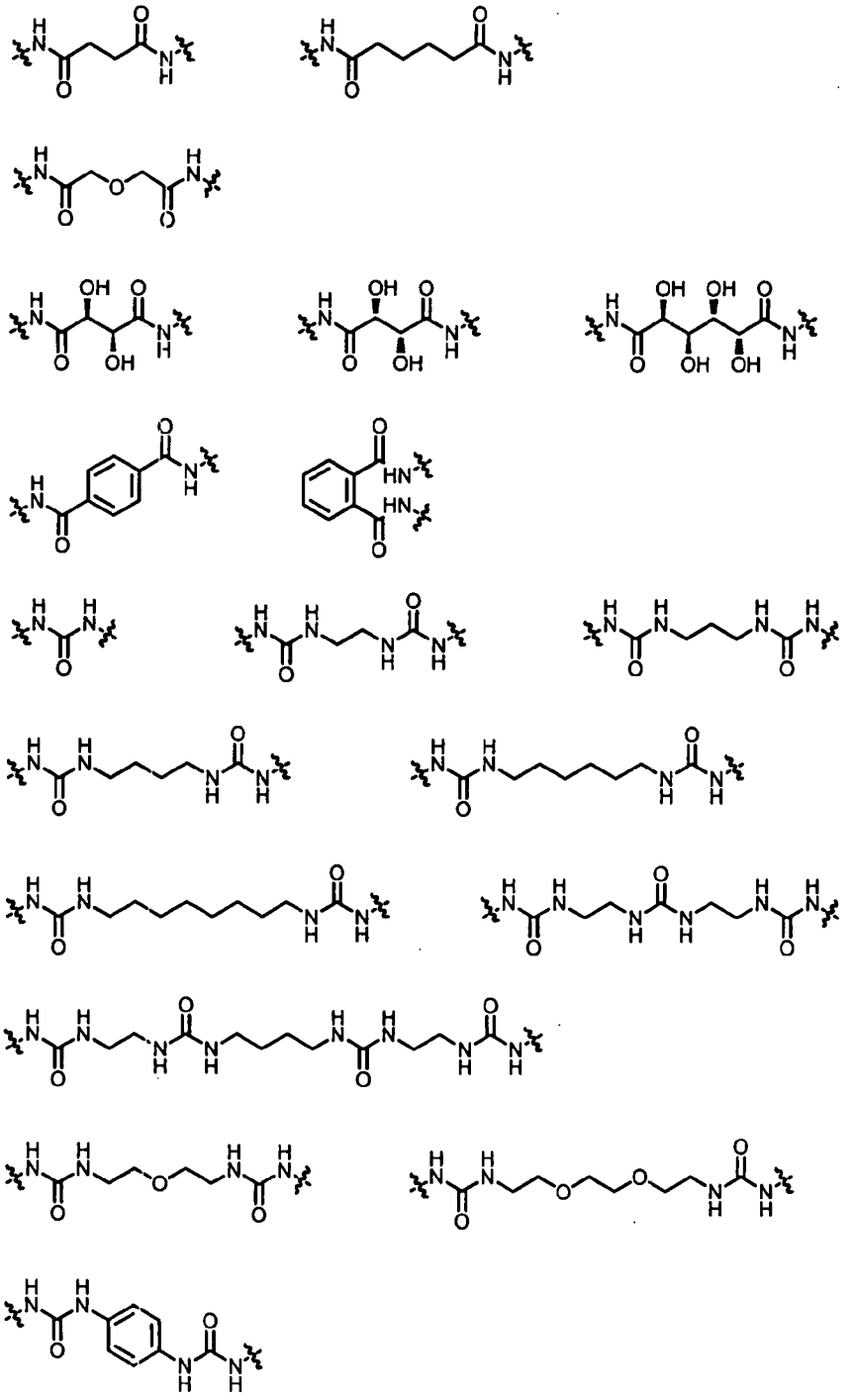
[3']

在此，式〔3'〕中，

Z^1為下述式群〔4'〕中任一的構造，

[0039]

【化４】

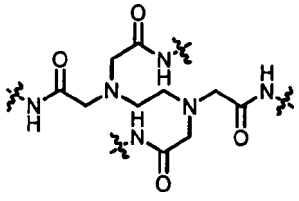


[4']

Z^3 為下述式〔4-a〕的構造，

[0040]

【化5】

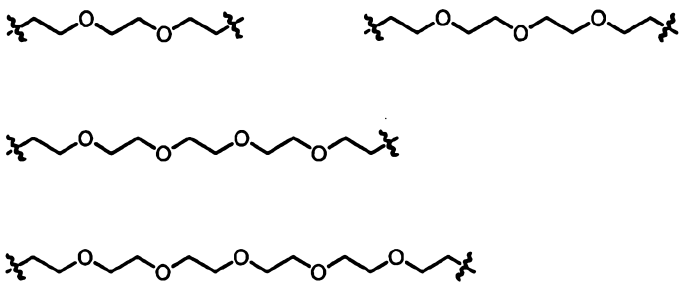


[4－a]

L^2、$L^{2'}$、$L^{2''}$及 $L^{2'''}$，相同或相異，為下述式群〔5〕中任一的構造，

[0041]

【化6】



[5]

A’、A”及 A’”為與前述 A 所表示之構造相同之構造。）

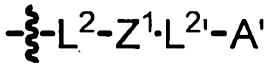
所表示之化合物或其製藥學所容許之鹽。

（2）本發明之其他態樣為提供

Y 為氫原子或下述式〔3〕所表示之構造，

[0042]

【化7】



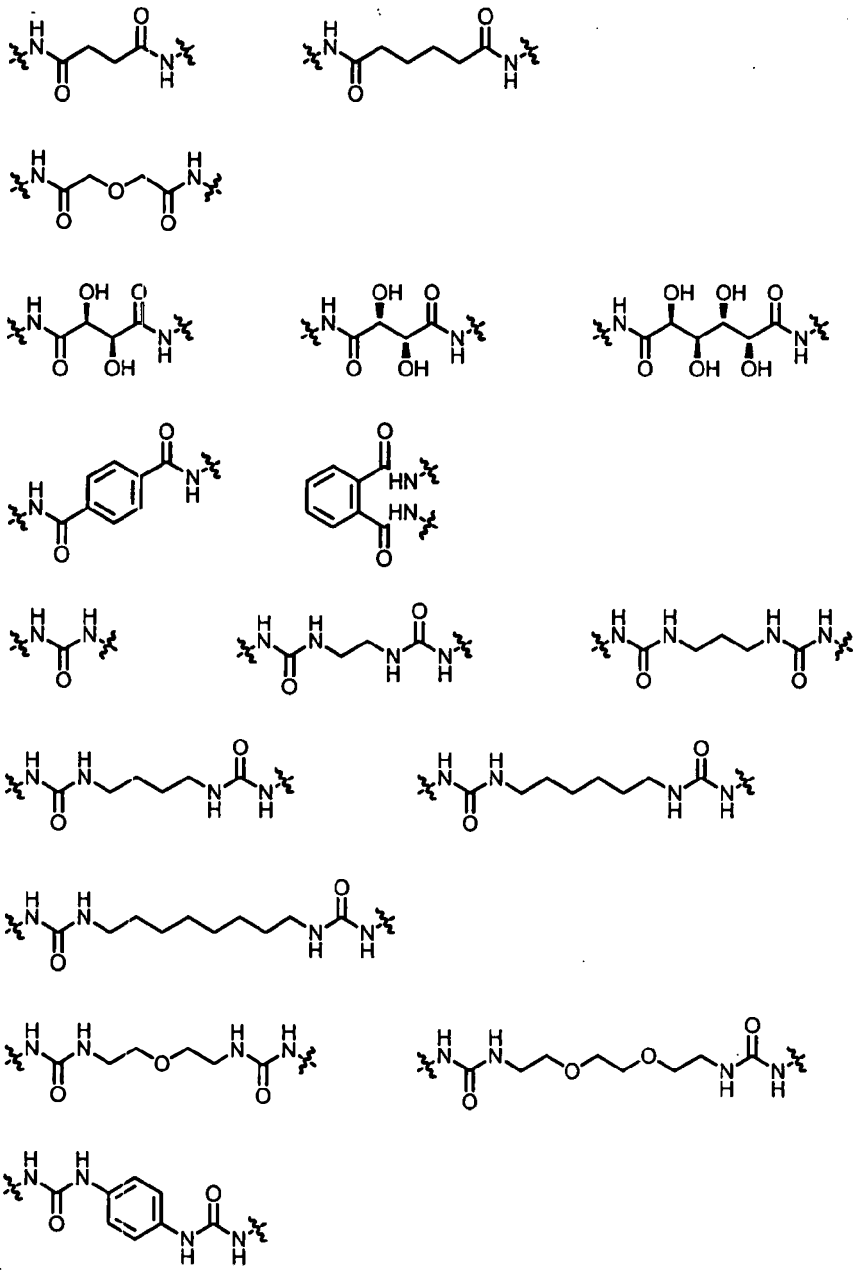
[3]

在此，式〔3〕中，

Z^1 為下述式群〔4〕中任一的構造，

[0043]

【化8】

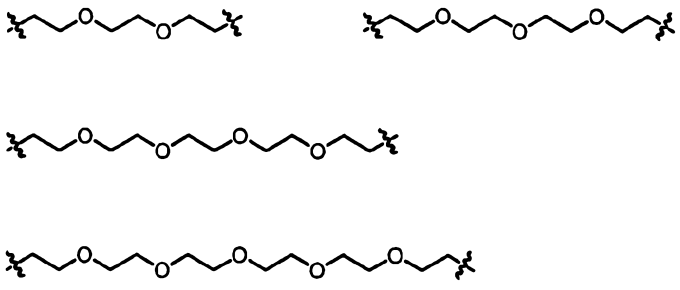


[4]

L^2及$L^{2'}$，相同地為下述式群〔5〕中任一的構造，

[0044]

【化9】



[5]

A’為與前述 A 所表示之構造相同之構造

的（1）記載之化合物或其製藥學所容許之鹽。

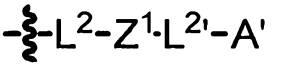
[0045]

（3）本發明之其他態樣為提供

Y 為下述式〔3〕所表示之構造

[0046]

【化10】



[3]

（式〔3〕中，

L^2、$L^{2'}$、Z^1、及 A’同前述。）

的（1）或（2）記載之化合物或其製藥學所容許之鹽。

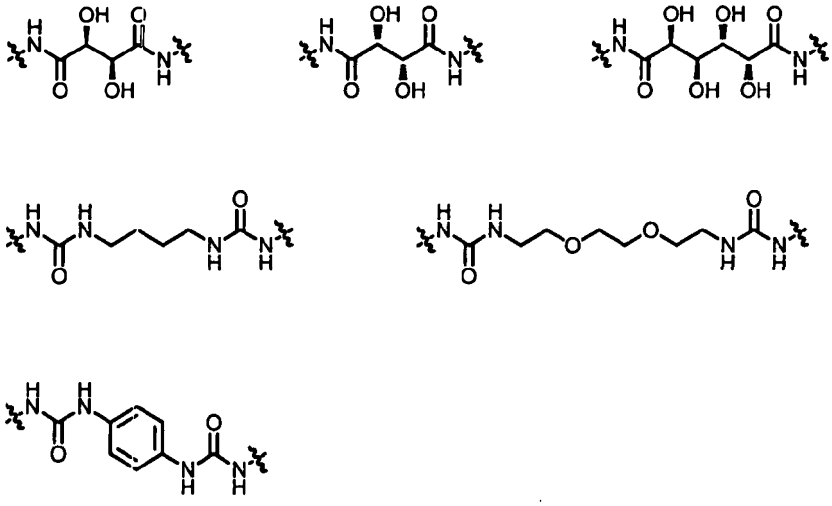
[0047]

（4）本發明之其他態樣為提供

Z^1 為下述式群〔6〕中任一的構造

[0048]

【化１１】



[6]

的（１）～（３）之任一記載之化合物或其製藥學所容許之鹽。

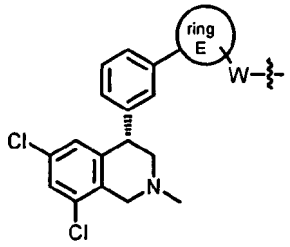
[0049]

（５）本發明之其他態樣為提供

前述式〔２〕所表示之構造為下述式〔７〕

[0050]

【化１２】



[7]

（式〔７〕中，

環 E 及 W 同前述。）

的（４）記載之化合物或其製藥學所容許之鹽。

[0051]

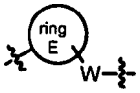
（６）本發明之其他態樣為提供

前述式〔７〕中，下述式〔８〕所表示之構造為下述式

群〔9〕中任一的構造

[0052]

【化13】



[8]

[0053]

【化14】

[9]

的（5）記載之化合物或其製藥學所容許之鹽。

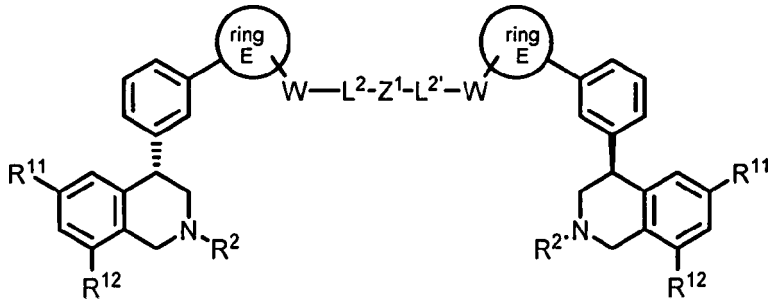
[0054]

（7）本發明之其他態樣為提供

下述式〔16〕

[0055]

【化15】



[16]

（式〔16〕中，

R^{11}及R^{12}為鹵素原子，

R^{2}為C_{1-6}烷基，

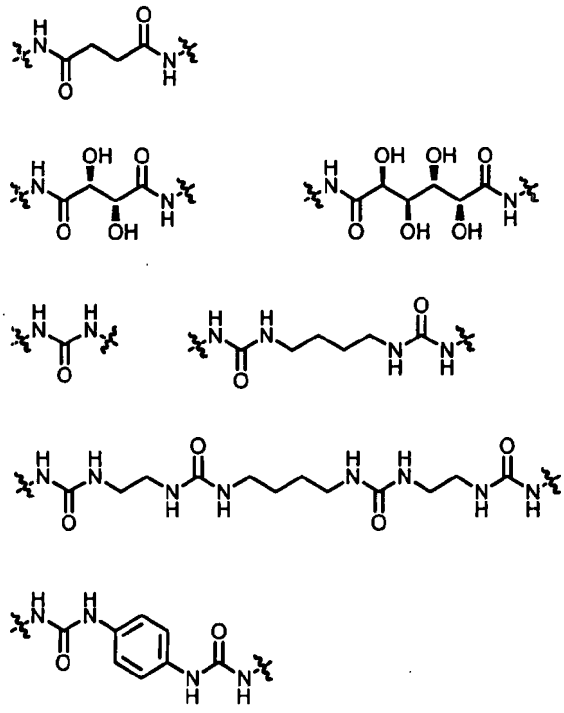
環E為吡唑、咪唑、三唑、四唑、吡啶、噠嗪、或嘧啶，

W為單鍵、式-NH-、式-O-、或式-CONH-，

Z^1為下述式群〔17〕中任一的構造，

[0056]

【化16】

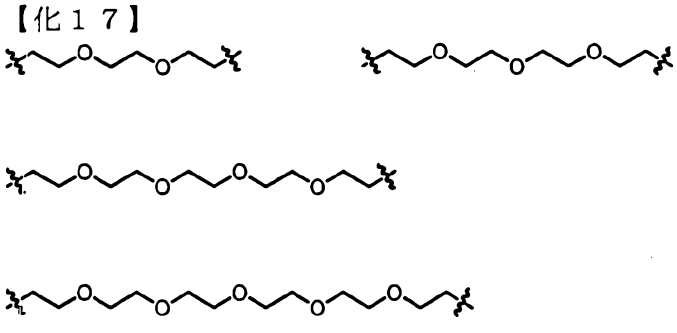


[17]

L^2及$L^{2'}$為下述式群〔5〕中任一的構造

[0057]

【化17】



[5]

。）

所表示之（1）記載之化合物或其製藥學所容許之鹽。

[0058]

（8）本發明之其他態樣為提供

R^{11}及R^{12}為氫原子，

R^2為甲基，

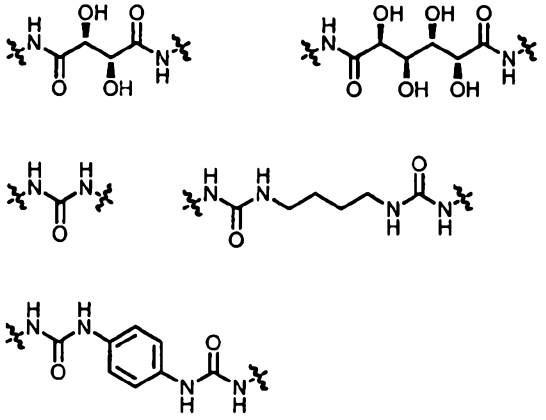
環E為三唑、四唑、吡啶、噠嗪、或嘧啶，

W為單鍵、式-NH-、或式-CONH-，

Z^1為下述式群〔17'〕中任一的構造

[0059]

【化18】



[17']

的（7）記載之化合物或其製藥學所容許之鹽。

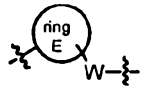
[0060]

（9）本發明之其他態樣為提供

前述式〔16〕中，下述式〔8〕所表示之構造為下述式群〔18〕中任一的構造

[0061]

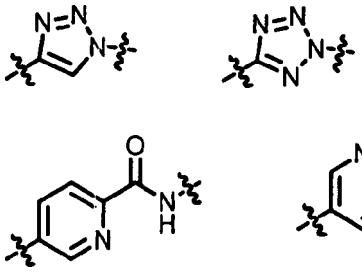
【化19】



[8]

[0062]

【化２０】



[18]

的（8）記載之化合物或其製藥學所容許之鹽。

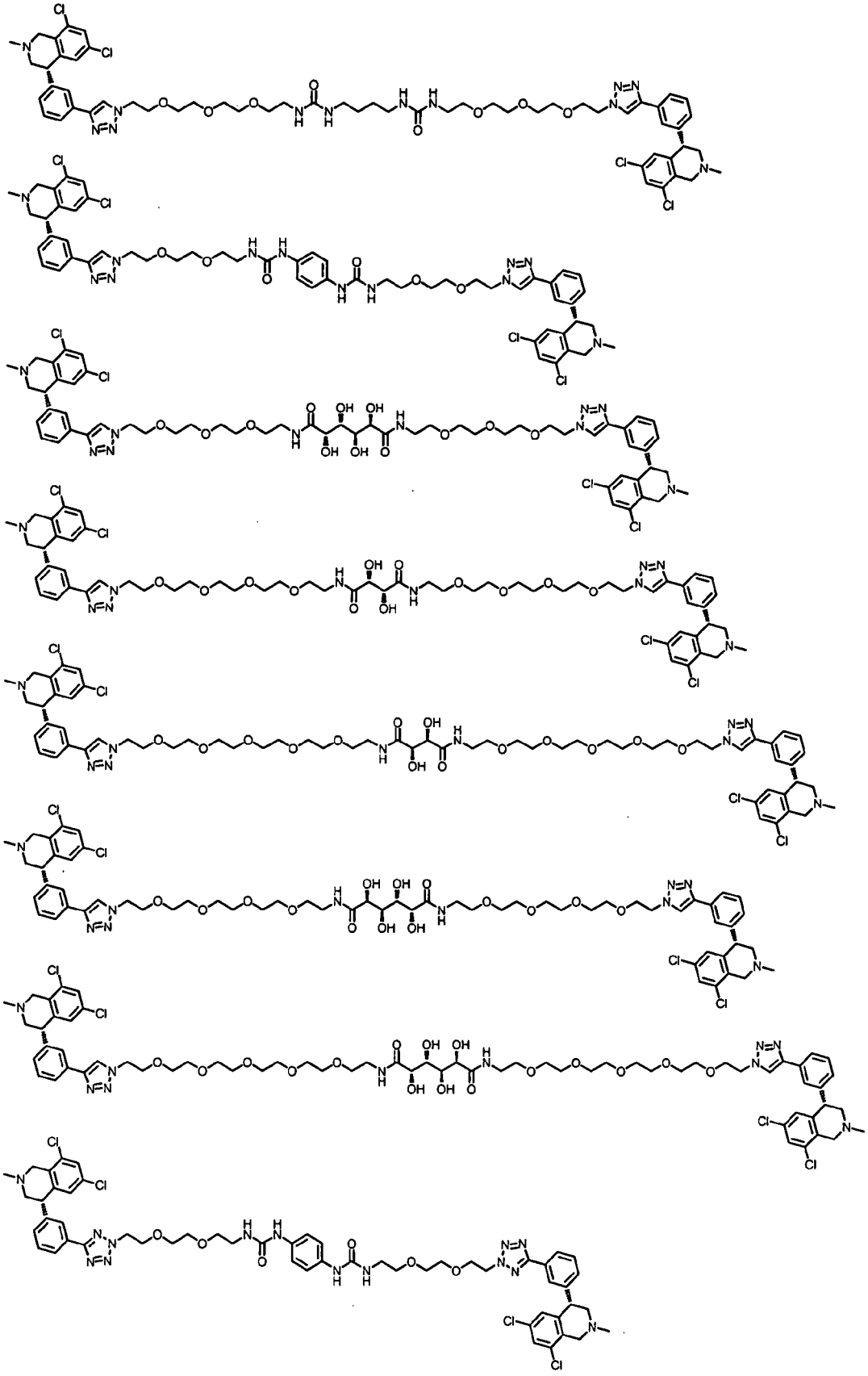
[0063]

（10）本發明之其他態樣為提供

以下所示之（1）或（7）記載之化合物或其製藥學所容許之鹽：

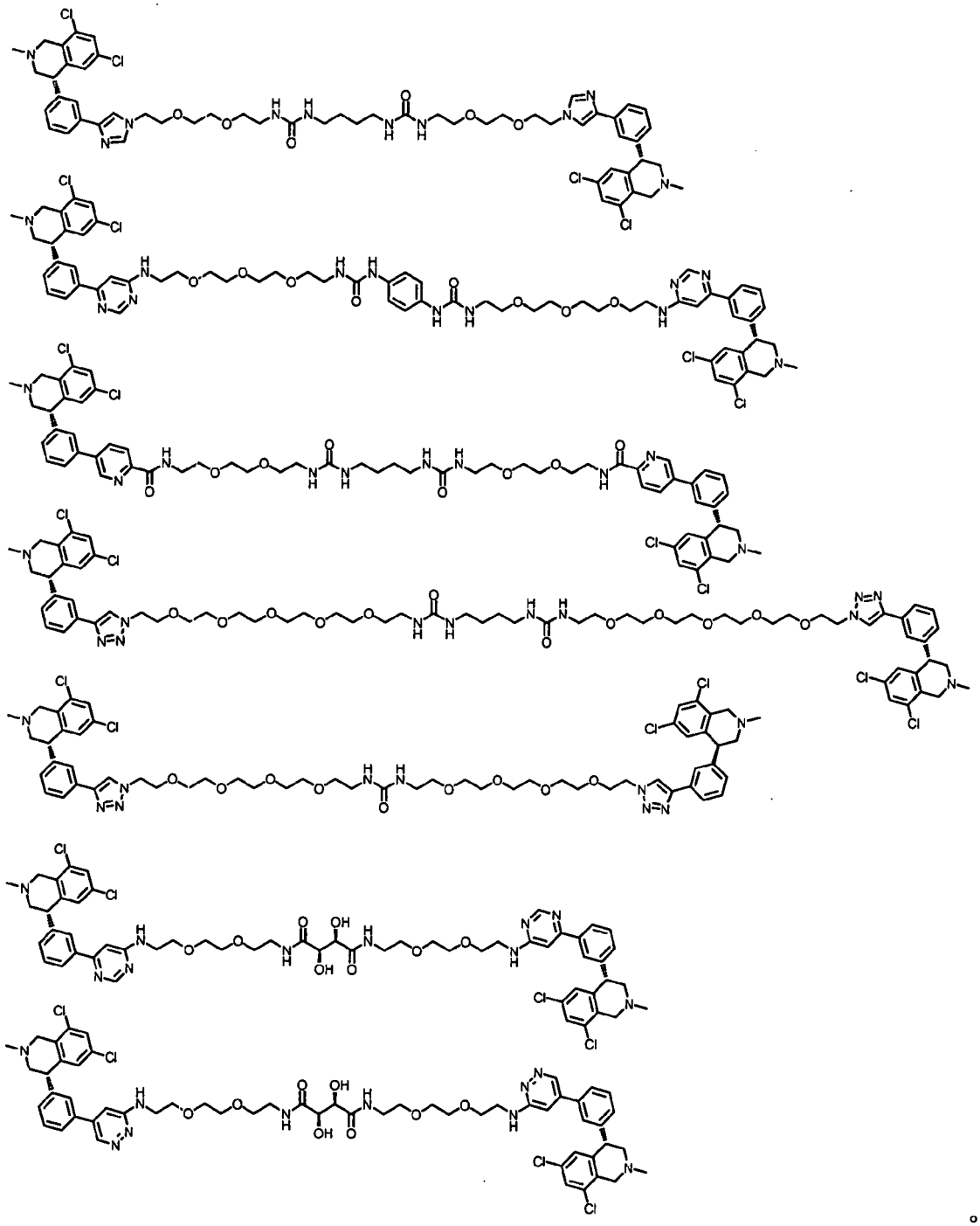
[0064]

【化21】



[0065]

【化２２】



[0066]

（11）本發明之其他態樣為提供

含有（1）~（10）之任一記載之化合物或其製藥學所容許之鹽作為有效成分之醫藥。

[0067]

（12）本發明之其他態樣為提供

含有（1）~（10）之任一記載之化合物或其製藥學所容許之鹽作為有效成分的 NHE3 阻礙劑。

[0068]

（13）本發明之其他態樣為提供

含有（1）~（10）之任一記載之化合物或其製藥學所容許之鹽作為有效成分的腸內水分分泌促進劑。

[0069]

（14）本發明之其他態樣為提供

含有（1）~（10）之任一記載之化合物或其製藥學所容許之鹽作為有效成分的便秘的預防藥或治療藥。

[0070]

（15）本發明之其他態樣為提供

含有（1）~（10）之任一記載之化合物或其製藥學所容許之鹽作為有效成分的鈉吸收抑制劑。

[0071]

（16）本發明之其他態樣為提供

含有（1）~（10）之任一記載之化合物或其製藥學所容許之鹽作為有效成分的高血壓的預防藥或治療藥。

[0072]

（17）本發明之其他態樣為提供

含有（1）~（10）之任一記載之化合物或其製藥學所容許之鹽作為有效成分的腎臟病的預防藥或治療藥。

[0073]

（18）本發明之其他態樣為提供

含有（1）~（10）之任一記載之化合物或其製藥學所容許之鹽作為有效成分的體液滯留的預防藥或治療藥。

[0074]

（19）本發明之其他態樣為提供

含有（1）~（10）之任一記載之化合物或其製藥學所容許之鹽作為有效成分的磷吸收抑制劑。

[0075]

（20）本發明之其他態樣為提供

含有（1）~（10）之任一記載之化合物或其製藥學所容許之鹽作為有效成分的高磷血症的預防藥或治療藥。

[0076]（21）本發明之其他態樣為提供

含有（1）~（10）之任一記載之化合物或其製藥學所容許之鹽作為有效成分的 CKD-MBD 的預防藥或治療藥。

〔發明效果〕

[0077] 藉由本發明，可提供具有優異的 NHE3 阻礙作用之化合物。

本發明化合物具有 NHE3 阻礙作用。以本發明化合物作為有效成分的醫藥，可作為源自便秘、高血壓、腎臟病、腎衰竭之體液滯留、心臟衰竭或肝硬化或藥劑所致之體液滯留的預防或治療的醫藥。

又，本發明化合物中亦存在具有磷吸收抑制作用者。

以此等化合物作為有效成分的醫藥，可成為對高磷血症或CKD-MBD的預防或治療有效的醫藥。

【實施方式】

〔實施發明之最佳形態〕

[0078] 本發明提供具有優異的 NHE3 阻礙作用之前述式〔1〕所表示之化合物或其製藥學所容許之鹽。

[0079] 以下將本發明之化合物進一步詳細說明，但本發明不特別限於例示者。

[0080] 「鹵素原子」係指氟原子、氯原子、溴原子、碘原子。

[0081] 「C_{1-6}烷基」係指具有 1~6 個碳原子的直鏈狀或分枝狀的烷基。例如甲基、乙基、n-丙基、異丙基、n-丁基、異丁基、sec-丁基、tert-丁基、n-戊基、異戊基、新戊基、2-甲基丁基、n-己基、異己基等。

[0082] 「C_{1-6}烷氧基」係指具有 1~6 個碳原子的直鏈狀或分枝狀的烷氧基。例如甲氧基、乙氧基、n-丙氧基、異丙氧基、n-丁氧基、異丁氧基、sec-丁氧基、tert-丁氧基、n-戊基氧基、異戊基氧基、新戊基氧基、2-甲基丁氧基、n-己基氧基、異己基氧基等。

[0083] 「單 C_{1-6}烷基胺基」係指具有 1 個前述「C_{1-6}烷基」作為取代基的胺基。例如甲基胺基、乙基胺基、n-丙基胺基、異丙基胺基、n-丁基胺基、異丁基胺基、sec-丁基胺基、tert-丁基胺基、n-戊基胺基、異戊基胺基、新

戊基胺基、2-甲基丁基胺基、n-己基胺基、異己基胺基等。

[0084] 本發明化合物之一較佳態樣如下述。

[0085] 較佳 R^{11} 為鹵素原子、更佳 R^{11} 為氯原子、

較佳 R^{12} 為鹵素原子、更佳 R^{12} 為氯原子、

較佳 R^{2} 為 C_{1-6} 烷基、更佳 R^{2} 為甲基、

[0086] 較佳環 E 為吡唑、咪唑、三唑、四唑、吡啶、噠嗪、嘧啶、或吡嗪、

此時，較佳 R^{31} 為氫原子、較佳 R^{32} 為氫原子、

此時，較佳 W 為單鍵或式-NH-、

更佳環 E 為三唑、四唑、或嘧啶、

此時，較佳 R^{31} 為氫原子、較佳 R^{32} 為氫原子、

此時，較佳 W 為單鍵或式-NH-、

一個再較佳環 E 為三唑或四唑、

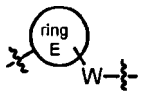
此時，較佳 R^{31} 為氫原子、較佳 R^{32} 為氫原子、

此時，較佳 W 為單鍵、

此時，尤佳環 E 與 W（前述式〔7〕中，下述式〔8〕所表示之構造）為下述式群〔10〕中任一的構造、

[0087]

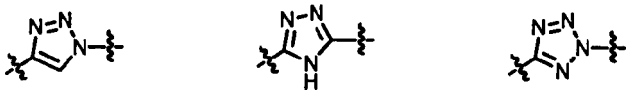
【化23】



[8]

[0088]

【化２４】



［１０］

其他之更佳環 E 為嘧啶、

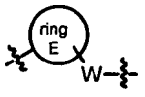
此時，較佳 R^{31} 為氫原子、較佳 R^{32} 為氫原子、

此時，較佳 W 為式-NH-、

此時，尤佳環 E 與 W（前述式〔7〕中，下述式〔8〕所表示之構造）為下述式〔11〕的構造，

[0089]

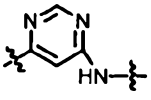
【化２５】



［8］

[0090]

【化２６】

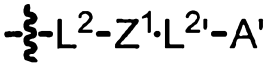


［１１］

[0091] 較佳 Y 為下述式〔3〕所表示之構造，

[0092]

【化２７】



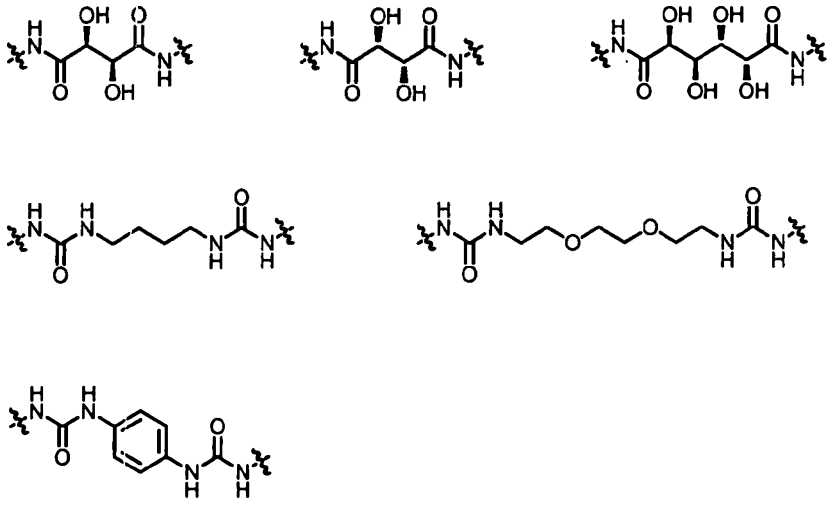
［3］

[0093] 在此，

較佳 Z^1 為下述式群〔6〕中任一的構造，

[0094]

【化２８】

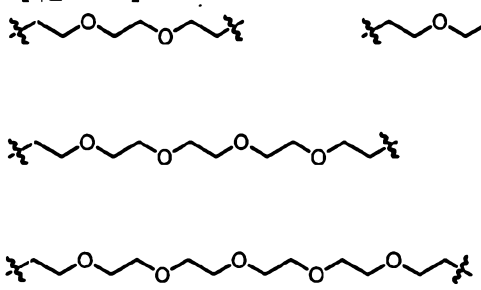


[6]

較佳 L^2 及 $L^{2'}$ 為下述式群〔５〕中任一的構造。

[0095]

【化２９】



[5]

[0096] 本發明化合物其他較佳態樣如下述。

[0097] 較佳 R^{11} 為鹵素原子、更佳 R^{11} 為氯原子、

較佳 R^{12} 為鹵素原子、更佳 R^{12} 為氯原子、

較佳 R^2 為 C_{1-6} 烷基，更佳 R^2 為甲基，

[0098] 較佳環 E 為吡唑、咪唑、三唑、四唑、吡啶、噠嗪、或嘧啶，

此時，較佳 R^{31} 為氫原子、較佳 R^{32} 為氫原子、

此時，較佳 W 為單鍵、式-NH-、或式-CONH-，

更佳環 E 為三唑、四唑、吡啶、噠嗪、或嘧啶，

此時，較佳 R^{31} 為氫原子、較佳 R^{32} 為氫原子、

此時，較佳 W 為單鍵、式-NH-、或式-CONH-，

一個再較佳環 E 為三唑或四唑，

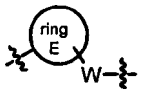
此時，較佳 R^{31} 為氫原子、較佳 R^{32} 為氫原子、

此時，較佳 W 為單鍵、

此時，尤佳環 E 與 W（前述式〔7〕中，下述式〔8〕所表示之構造）為下述式群〔19〕中任一的構造，

[0099]

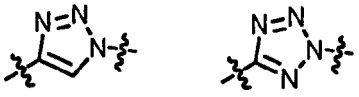
【化３０】



[8]

[0100]

【化３１】



[19]

其他之更佳環 E 為吡啶、噠嗪、或嘧啶，

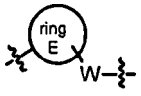
此時，較佳 R^{31} 為氫原子、較佳 R^{32} 為氫原子、

此時，較佳 W 為式-NH-或式-CONH-，

此時，尤佳環 E 與 W（前述式〔7〕中，下述式〔8〕所表示之構造）為下述式〔20〕的構造，

[0101]

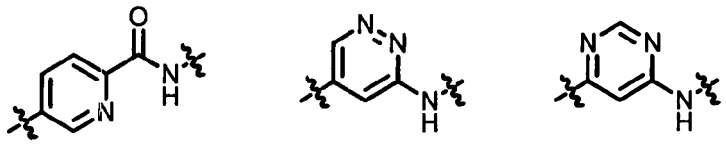
【化３２】



[8]

[0102]

【化３３】

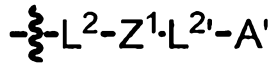


[２０]

[0103] 較佳 Y 為下述式〔３〕所表示之構造，

[0104]

【化３４】



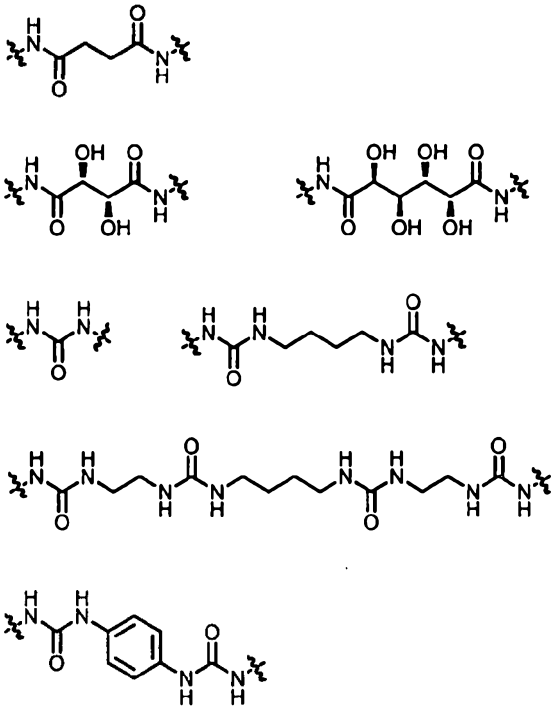
[３]

[0105] 在此，

較佳 Z^1 為下述式群〔17〕中任一的構造，

[0106]

【化３５】

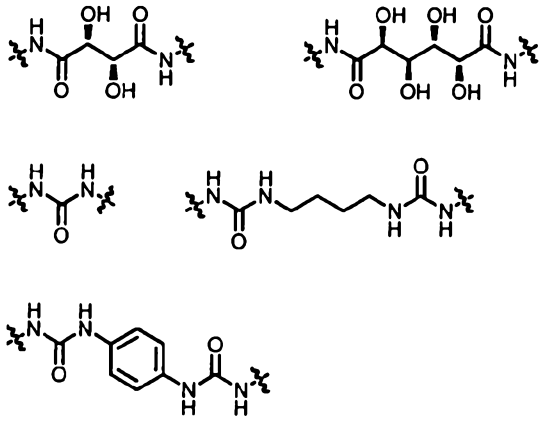


[１７]

更佳 Z^1 為下述式群〔17'〕中任一的構造，

[0107]

【化３６】

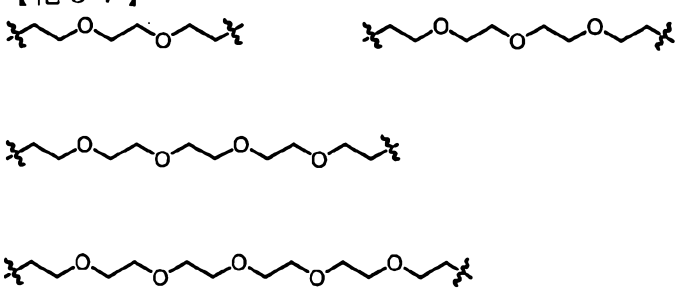


[17']

較佳 L^2 及 $L^{2'}$ 為下述式群〔5〕中任一的構造。

[0108]

【化３７】

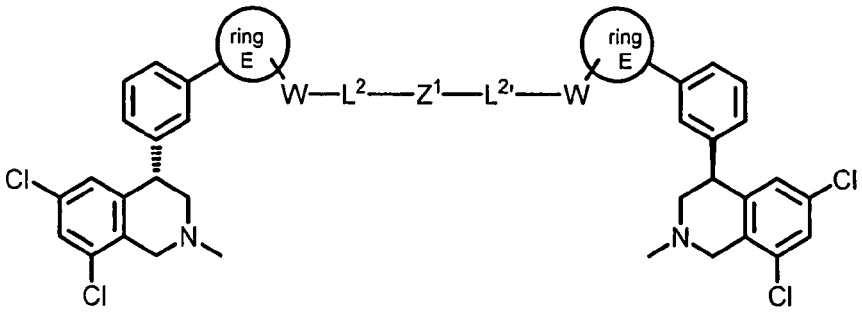


[5]

[0109] 本發明化合物之一較佳態樣為下述式〔1-a〕所表示之化合物或其製藥學所容許之鹽。

[0110]

【化３８】



[1－a]

在此，環 E、W、Z^1、L^2、及 $L^{2'}$ 之較佳態樣如上述。

[0111] 此時，更佳態樣為

環 E 為三唑、四唑、或嘧啶，

此時，較佳 W 為單鍵或式-NH-之場合。

[0112] 此時，一更佳態樣為

環 E 為三唑或四唑，

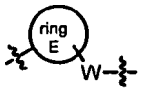
此時，較佳 W 為單鍵之場合，

此時，尤佳態樣為

前述式〔1-a〕中，下述式〔8〕所表示之構造為下述式群〔10〕中任一的構造之場合。

[0113]

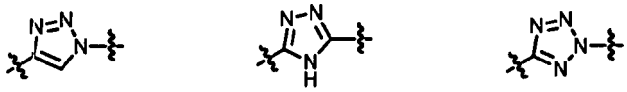
【化39】



[8]

[0114]

【化40】



[10]

此時，其他更佳態樣為

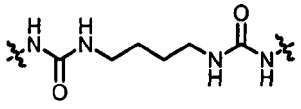
環 E 為嘧啶，

此時，較佳 W 為式-NH-、

Z^1 為下述式〔12〕的構造，

[0115]

【化41】



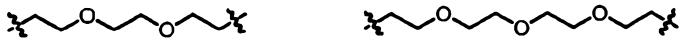
[12]

L^2 及 $L^{2'}$，相同地為下述式群〔13〕中任一的構造之

場合，

[0116]

【化４２】



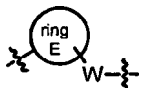
[１３]

[0117] 此時，尤佳態樣為

前述式〔1-a〕中，下述式〔8〕所表示之構造為下述式〔11〕的構造之場合。

[0118]

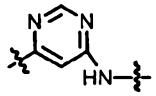
【化４３】



[８]

[0119]

【化４４】

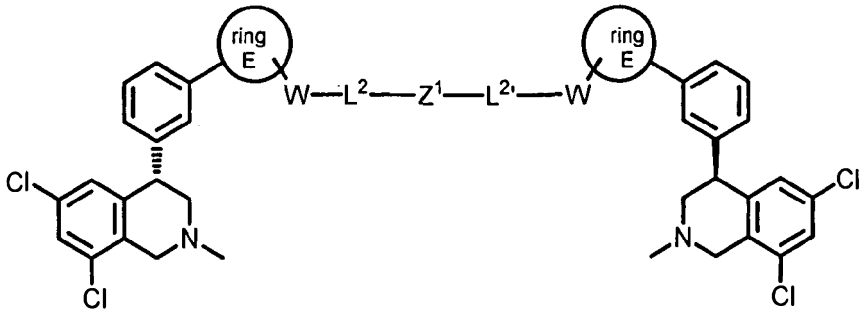


[１１]

[0120] 本發明化合物其他較佳態樣為下述式〔1-a〕所表示之化合物或其製藥學所容許之鹽。

[0121]

【化４５】



[１－ａ]

在此，環 E、W、Z^1、L^2、及 $L^{2'}$之較佳態樣如上述。

[0122] 此時，更佳態樣為

環 E 為三唑、四唑、吡啶、噠嗪、或嘧啶，

此時，較佳 W 為單鍵、式-NH-、或式-CONH-之場合。

[0123] 此時，一更佳態樣為

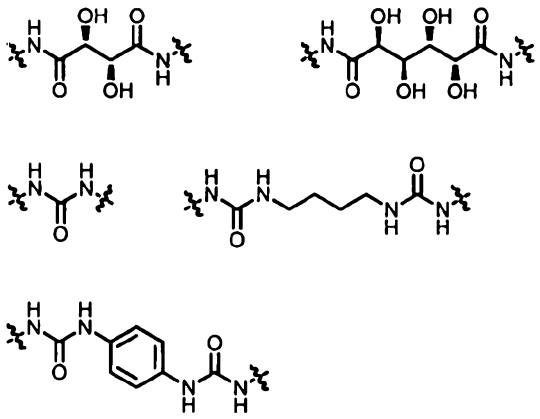
環 E 為三唑或四唑，

此時，較佳 W 為單鍵之場合，

較佳 Z^1 為下述式〔17'〕的構造，

[0124]

【化46】

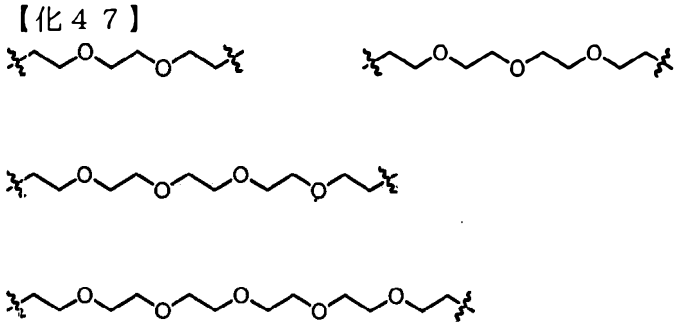


[17']

較佳 L^2 及 $L^{2'}$，相同地為下述式群〔5〕中任一的構造。

[0125]

【化47】



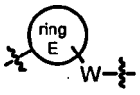
[5]

此時，尤佳態樣為

前述式〔1-a〕中，下述式〔8〕所表示之構造為下述式群〔19〕中任一的構造之場合，

[0126]

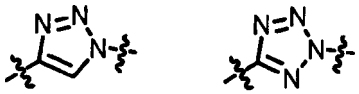
【化48】



[8]

[0127]

【化49】



[19]

[0128] 此時，其他更佳態樣為

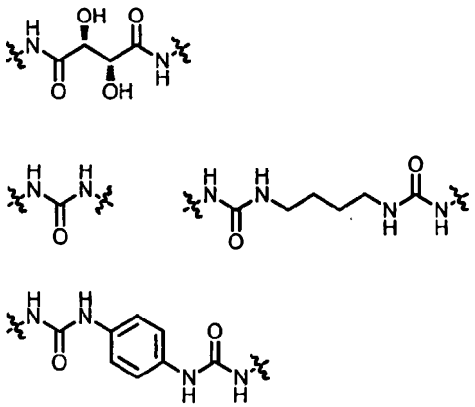
環 E 為吡啶、噻嗪、或嘧啶，

此時，較佳 W 為式-NH-或式-CONH-，

較佳 Z^1 為下述式〔21〕的構造，

[0129]

【化50】

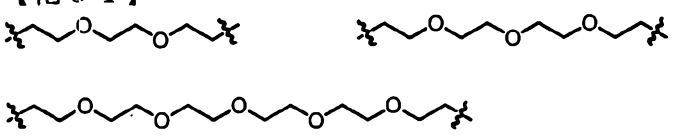


[21]

L^2 及 $L^{2'}$，相同地為下述式群〔22〕中任一的構造之場合，

[0130]

【化51】



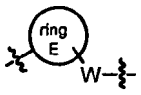
[22]

[0131] 此時，尤佳態樣為

前述式〔1-a〕中，下述式〔8〕所表示之構造為下述式〔23〕的構造之場合。

[0132]

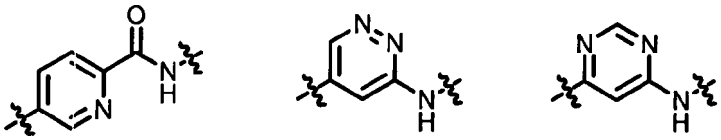
【化52】



[8]

[0133]

【化53】



[23]

[0134] 本發明之化合物為以雜芳基取代之苯基四氫異喹啉化合物，本發明之化合物亦可為其製藥學所容許之鹽（以下、適宜稱「本發明之化合物」。）。

[0135] 製藥學的所容許之鹽，可舉例如鹽酸鹽、氫溴酸鹽、碘化氫酸鹽、磷酸鹽、硫酸鹽、硝酸鹽般無機酸鹽、甲磺酸鹽、乙烷磺酸鹽、苯磺酸鹽、p-甲苯磺酸鹽、三氟甲磺酸鹽般磺酸鹽、草酸鹽、酒石酸鹽、檸檬酸鹽、馬來酸鹽、琥珀酸鹽、乙酸鹽、三氟乙酸鹽、安息香酸鹽、杏仁酸鹽、抗壞血酸鹽、乳酸鹽、葡萄糖酸鹽、蘋果

酸鹽般有機酸鹽等之酸加成鹽、甘胺酸鹽、賴胺酸鹽、精胺酸鹽、鳥胺酸鹽、麩胺酸鹽、天門冬胺酸鹽般胺基酸鹽、或、鋰鹽、鈉鹽、鉀鹽、鈣鹽、鎂鹽般無機鹽或者銨鹽、三乙基胺鹽、二異丙基胺鹽、環己基胺鹽般與有機鹼之鹽。又，鹽包含含水鹽。

[0136] 本發明之化合物有具有不對稱中心之情形，該場合存在種種之光學異構物。因此，本發明之化合物可以（R）及（S）各自的光學活性體、及消旋體或（RS）混合物存在。又，在具有 2 個以上不對稱中心之化合物的場合，亦可進而存在各自的光學異構性所致之非鏡像異構物。本發明之化合物亦包含此等全部的型以任意比例含有的混合物。例如，非鏡像異構物可以該業者熟知的方法、例如分步結晶法等進行分離，又，光學活性體因應該目的，可以熟知的有機化學的手法得到。又，本發明之化合物有存在順式體、反式體等之幾何異構物之情形。進而，本發明之化合物具有互變異構性而存在種種之互變異構物。本發明之化合物亦包含彼等的異構物、及以任意比例含有彼等的異構物的混合物。

進而，本發明化合物或其鹽形成水合物或溶劑合物時，彼等亦包含於本發明化合物或其鹽的範圍內。

[0137] 本發明化合物具有 NHE3 阻礙作用。本發明化合物藉由在腸管內使鈉滯留而引出水，可使腸管內容物軟化、消除便秘。在此，便秘包含器質性便秘、藥物性便秘與症候性便秘及其他便秘。

[0138] 本發明化合物亦可與具有 NHE3 阻礙作用以外之作用機轉的既存便秘治療藥或者開發中的藥物併用。藉由組合本發明化合物與其他藥劑，併用的場合可期待較以各自單劑所得到的效果更強力的藥理效果。

[0139] 上述可併用的既存的便秘治療藥，可舉例如分類為氧化鎂等之鹽類輕瀉劑或者乳果糖等之糖類輕瀉劑的滲透壓性輕瀉劑、聚卡波非鈣等之膨脹性輕瀉劑、番瀉苷或匹可硫酸鈉等之刺激性輕瀉劑、磺基琥珀酸鈉二辛酯等之浸潤性輕瀉劑、莫沙必利等之血清素 4（5-HT4）受體激動劑、魯比前列酮等之 Type-2 氯化物通道（ClC-2）激動劑等。

[0140] 上述可併用的開發中之藥物，可舉例如利那洛肽等之鳥苷酸環化酶受體激動劑、甲基納曲酮等之阿片受體拮抗劑、Elobixibat 等之 IBAT 阻礙物質、KWA-0711 等之 SGLT1 阻礙物質、DSP-6952 等之血清素 4（5-HT4）受體激動劑、DS-3801 等之 GPR38 激動劑。

[0141] 本發明化合物藉由在腸管內阻礙鈉之吸收，使鈉排出至糞便，可預防或治療高血壓。在此，高血壓包含本態性高血壓、二次性高血壓、食鹽感受性高血壓。又，認為亦可作為模仿減鹽的藥劑。

[0142] 本發明化合物藉由在腸管內阻礙鈉之吸收，可預防或治療腎臟病。在此，腎臟病包含糖尿病性腎臟病、絲球體腎炎、腎硬化症、多發性腎囊腫。

[0143] 本發明化合物，在腸管內阻礙鈉之吸收，促

進鈉排出及體液排出至糞便，故可預防或治療體液滯留。在此，體液滯留包含腎衰竭所致之體液滯留、心臟衰竭所致之體液滯留、肝硬化所致之體液滯留、藥劑所致之體液滯留。

[0144] 因此，本發明化合物亦可與具有 NHE3 阻礙作用以外的作用機轉之既存的高血壓治療藥或腎臟病治療藥、改善體液滯留之既存的治療藥或者開發中之藥物併用。藉由組合本發明化合物與其他藥劑，併用之場合可期待較各自單劑所得到的效果更強力的藥理效果。

[0145] 上述可併用的既存的高血壓治療藥或腎臟病治療藥或心臟衰竭治療藥、改善體液滯留之藥物，可舉例如坎地沙坦等之血管收縮素 II 受體拮抗劑、賴諾普利等之血管收縮素變換酵素阻礙劑、依普利酮等之醛固酮受體拮抗劑、阿利吉崙等之腎素阻礙劑、氨氯地平等之鈣通道拮抗劑、噻嗪類系或環管利尿藥等之利尿藥、卡維地洛等之 α 及 β 阻斷劑、胺碘酮等之 K 通道阻斷劑等。

[0146] 上述可併用的開發中之藥物，可舉例如 Atrasentan 等之內皮素受體拮抗劑、Ruboxistaurin 等之 PKC 阻礙藥、BMS-741672 等之 CCR2 受體拮抗劑、BAY-94-8862 等之醛固酮受體拮抗劑、ACT-058362 等之硬骨魚緊張肽受體拮抗劑、PF-489791 等之磷酸二酯酶阻礙藥、Daglutril 等之 NEP/ECE 阻礙藥、LY-2382770 等之 TGFBeta 抗體、胺基胍等之糖化反應阻礙劑、Bardoxolone methyl 等之 Keap1-Nrf2 活性化藥、ASP-8232 等之 VAP-1

阻礙藥、醛固酮合成酵素阻礙藥、腸管內胰蛋白胺阻礙藥、LPA 受體拮抗劑、環氧化物水解酶阻礙藥、EP4 受體拮抗劑等。

[0147] 進而，本發明化合物藉由與糖尿病治療藥或者開發中之藥物組合，期待可抑制糖尿病性腎臟病的進展。

[0148] 上述可併用的糖尿病治療藥，可舉例如胰島素製劑、阿卡波糖等之 α-葡萄糖苷酶阻礙藥、Luseogliflozin 等之 SGLT2 阻礙藥、Metformin 等之雙胍類藥、米格列奈等之胰島素分泌促進藥、西他列汀等之 dipeptidyl-peptidase IV 阻礙藥、Liraglutide 等之 GLP-1 受體激動劑、Pioglitazone 等之 PPARγ 激動劑、Epalrestat 等之醛醣還原酵素阻礙藥等。

[0149] 上述可併用的開發中之藥物，可舉例如 PF-04937319 等之葡萄糖激酶激活劑 Beta、MK-0893 等之昇糖激素受體拮抗劑、TTP054 等之 GLP-1 受體激動劑、普蘭林肽等之胰島類澱粉多胜激動劑、INCB-13739 等之 11BetaHSD1 阻礙藥、TAK-875 等之 GPR40 受體激動劑、PSN-821 等之 ACC 阻礙藥、PSN-821 等之 GPR119 受體激動劑、LC-540449 等之 GPR120 受體激動劑、SB-756050 等之 TGR5 受體激動劑、Ranirestat 等之醛醣還原酵素阻礙藥、KWA-0711 等之 SGLT1 阻礙物質、脂聯素受體激動劑等。

[0150] 進而，本發明化合物在腸管內阻礙磷之吸

收，將磷排出至糞便。因此，認為亦可用在高磷血症治療藥。

[0151] 本發明化合物藉由在腸管內阻礙磷之吸收，可預防或治療 CKD-MBD。在此，CKD-MBD 包含高磷血症、高鈣血症、副甲狀腺機能亢進症、血管鈣化及骨代謝異常所致之骨質疏鬆症。

[0152] 因此，本發明化合物亦可與具有 NHE3 阻礙作用以外的作用機轉之 CKD-MBD 的既存的治療藥或者開發中之藥物併用。藉由組合本發明化合物與其他藥劑，併用之場合可期待較各自單劑所得到的效果更強力的藥理效果。

[0153] 可併用的既存的 CKD-MBD 之治療藥，可舉例如碳酸鈣、Sevelamer Hydrochloride、Bikisaroma、碳酸鑭或檸檬酸鐵檸等之磷吸附藥、Cinacalcet 或 falecalcitriol 等之副甲狀腺機能亢進症治療藥、伊班膦酸鈉等之雙磷酸酯製劑等之骨質疏鬆症治療藥等。

[0154] 可併用的開發中之 CKD-MBD 之治療藥，可舉例如 PA21 等之磷吸附藥、ONO-5163 或 KHK7580 等之副甲狀腺機能亢進症的治療藥等。

[0155] 本發明化合物可單獨或與藥學上或者藥劑學上可容許的添加劑一起投與。

[0156] 為了將本發明之化合物用作為醫藥，可為固體組成物、液體組成物及其他組成物的任一形態，因應必要選擇最適當者。本發明之醫藥，可於本發明之化合物搭

配藥學上所容許的添加劑來製造。具體上可添加常用的賦形劑或稀釋劑、以及因應必要之一般所使用的結合劑、崩散劑、潤滑劑、被覆劑、糖衣劑、pH 調整劑、溶解劑或水性或者非水性溶劑等，以常用之製劑技術來調製錠劑、丸劑、膠囊劑、顆粒劑、粉劑、散劑、液劑、乳劑、懸濁劑、注射劑等。前述添加劑，可舉例如水、乳糖、葡萄糖、果糖、蔗糖、山梨醣醇、甘露醇、聚乙二醇、丙二醇、澱粉、玉米澱粉、膠、明膠、藻酸鹽、矽酸鈣、磷酸鈣、纖維素、水糖漿、甲基纖維素、聚乙烯基吡咯啶酮、烷基對羥基苯甲酸酯、滑石、硬酯酸、硬酯酸鎂、寒天、果膠、阿拉伯膠、甘油、芝麻油、橄欖油、大豆油可可脂、乙二醇、低黏度羥基丙基纖維素（HPC-L）、微結晶纖維素、羧基甲基纖維素（CMC）、羧基甲基纖維素鈉（CMC-Na）等或其他常用者。

[0157] 又，本發明化合物可與 α、β 或者 γ-環糊精或甲基化環糊精等形成包接化合物而製劑化。

[0158] 本發明之醫藥可為本發明化合物與前述可併用的化合物單一之製劑（搭配劑）或分別地製劑化而得到的 2 種以上之製劑。在將此等的化合物分別地製劑化作成 2 種以上之製劑的場合，各自之製劑可同時或間隔一定時間間隔投與。該 2 種以上之製劑 1 日亦可以各自不同的次數投與。又，該 2 種以上之製劑亦可以不同的路徑投與。

[0159] 將本發明之醫藥作成不同的 2 種之製劑的場合，因為同時、或以極短間隔投與的可能性，以例如在市

售醫藥的附件文書或販賣小冊等之文書記載各自併用者為佳。

[0160] 本發明化合物之製劑之製造例如下。

製劑例 1

製造含以下成分的顆粒劑。

成分：式〔1〕所表示之化合物或其製藥學所容許之鹽、乳糖、玉米澱粉、HPC-L。

將式〔1〕所表示之化合物或其製藥學所容許之鹽與乳糖過篩。將玉米澱粉過篩。將此等以混合機進行混合。於混合末添加 HPC-L 水溶液，進行柔捏、造粒（擠出造粒）後，進行乾燥。將得到的乾燥顆粒以振動篩過篩而得到顆粒劑。

[0161]

製劑例 2

製造含以下成分的膠囊充填用散劑。

成分：式〔1〕所表示之化合物或其製藥學所容許之鹽、乳糖、玉米澱粉、硬酯酸鎂。

將式〔1〕所表示之化合物或其製藥學所容許之鹽與乳糖過篩。將玉米澱粉過篩。將此等與硬酯酸鎂以混合機進行混合，得到散劑。得到的散劑可充填於膠囊。

[0162]

製劑例 3

製造含以下成分的膠囊充填用顆粒劑。

成分：式〔1〕所表示之化合物或其製藥學所容許之鹽、乳糖、玉米澱粉、HPC-L。

將式〔1〕所表示之化合物或其製藥學所容許之鹽與乳糖過篩。將玉米澱粉過篩。將此等以混合機進行混合。於混合末添加 HPC-L 水溶液，柔捏、造粒後，進行乾燥。將得到的乾燥顆粒以振動篩過篩、整粒，而得到顆粒。得到的顆粒可充填於膠囊。

[0163]

製劑例 4

製造含以下成分的錠劑。

成分：式〔1〕所表示之化合物或其製藥學所容許之鹽、乳糖、微結晶纖維素、硬酯酸鎂、CMC-Na。

將式〔1〕所表示之化合物或其製藥學所容許之鹽與乳糖與微結晶纖維素、CMC-Na 過篩，進行混合。於混合末中添加硬酯酸鎂，得到製劑用混合末。將此混合末直接壓製得到錠劑。

[0164] 將本發明化合物用作為 NHE3 阻礙劑等的場合，可將本發明化合物直接經口投與。又，含本發明化合物作為有效成分的製劑，可經口投與。

[0165] 將本發明化合物用作為磷吸收抑制劑等的場合，可將本發明化合物直接經口投與。又，含本發明化合物作為有效成分的製劑亦可經口投與。

[0166] 本發明化合物的投與量因投與對象、投與路徑、對象疾病、症狀等而不同，例如對呈現成人貧血的患

者經口投與之場合，通常 1 次量為 0.1mg~1000mg、較佳為 1mg~200mg，以將該量 1 日 1 次~3 次、或 2 日~3 日 1 次投與為佳。

[0167] 本發明化合物雖可用以下所示方法進行合成，但下述製造法為例示一般的製造法，非限定製造法者。

[0168] 本發明化合物的合成亦可使用化學領域中本身習知的方法、或經由其類似的一個或者二個以上之製程的方法。如此之方法，可舉例如 ORGANIC FUNCTIONAL GROUP PREPARATIONS 第 2 版 ACADEMIC PRESS，INC.1986 年刊、Comprehensive Organic Transformations VCH Publishers Inc.1989 年刊、胜肽合成的基礎與實驗丸善股份公司刊 1985 年、等記載之方法等。

[0169] 本發明化合物的合成中，起始原料或中間體等所含有的官能基之適當的保護及脫保護方法，可依據依據該業者習知的方法、例如 Greene's Protective Groups in Organic Synthesis John Wiley and Sons 公司 2006 年刊等記載之方法實施。

[0170] 本發明化合物的一般製造法在路徑 1~18 表示，但下述製造法為實施例之大部分化合物的一般製造法例，而非限定製造法者。亦可使用藉由變更實施步驟之順序、對羥基或胺基加上保護基、實施反應後的步驟實施脫保護、在各自的步驟途中追加新的步驟，而使 R^2、R^{11}、R^{12}、環 E、G^2、G^3、G^4、Z^A、Z^B、X^1、Z^1、及 W 在不脫

離本發明的範圍內進行變更等之該業者習知的方法製造本發明化合物。

[0171] 本發明一般的製造法中「薗頭耦合反應」係指例如惰性溶劑中、20℃乃至 200℃的溫度，三乙基胺、N,N-二異丙基乙基胺等之鹼存在下、使用鈀觸媒與銅觸媒，使芳基鹵化物化合物或雜芳基鹵化物化合物與乙炔化合物進行耦合反應。

[0172] 「薗頭耦合反應」使用的鈀觸媒，可舉例如肆三苯基膦鈀（0）、參（二亞苄基丙酮）二鈀（0）、雙（三苯基膦）鈀（II）二氯化物等之該業者所習知鈀觸媒。又銅觸媒，可舉例如碘化銅（I）、溴化銅（I）、氯化銅（I）等之該業者所習知銅觸媒。

[0173] 本發明一般的製造法中「Huisgen 環化反應」係指例如惰性溶劑中、20℃乃至 160℃的溫度，銅觸媒、鹼存在下或不存在下、及抗壞血酸鈉存在下、或不存在下、使疊氮化合物與炔化合物進行〔3+2〕雙極子環化加成反應。

[0174] 「Huisgen 環化反應」使用的銅觸媒，可舉例如碘化銅（I）、溴化銅（I）、硫酸銅（II）等之該業者所習知銅觸媒。

[0175] 本發明一般的製造法中「鈴木耦合反應」係指例如惰性溶劑中、20℃乃至 160℃的溫度，鈀觸媒與碳酸鉀、碳酸鈉等之鹼存在下、使乙烯基鹵化物化合物、芳基鹵化物化合物或雜芳基鹵化物化合物與芳基硼化合物或

雜芳基硼化合物耦合之反應。

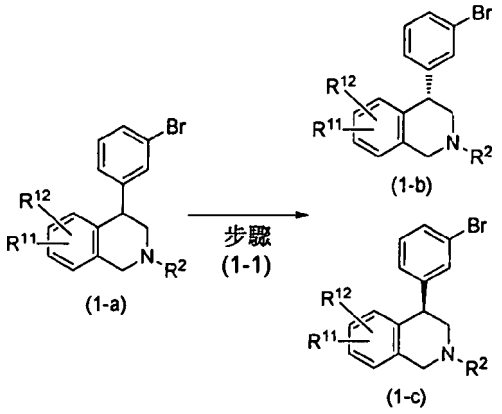
[0176] 「鈴木耦合反應」使用的鈀觸媒，可舉例如肆（三苯基膦）鈀（0）、雙（二亞苄基丙酮）鈀（0）、參（二亞苄基丙酮）二鈀（0）、雙（三苯基膦）鈀（II）二氯化物、雙（三苯基膦）鈀（II）二乙酸酯或〔1,1'-雙（二苯基膦基）二茂鐵〕鈀（II）二氯化物 二氯甲烷錯合物（1：1）等之該業者所習知鈀觸媒。又，亦可在鹼存在下、使用乙酸鈀（II）或鈀-活性碳與三苯基膦，在系統中產生鈀（0）觸媒而用於反應。

[0177] 在以下一般合成法使用的原料之化合物（1-a）、（2-a）、（3-a）、（3-b）、（3-c）、（3-e）、（5-b）、（6-a）、（7-a）、（7-b）、（8-a）、（8-b）、（8-c）、（10-a）、（10-b）、（10-d）、（10-j）、（11-a）、（11-g）、（12-a）、（12-b）、（13-b）、（14-a）、（16-c）、（18-a）可以市售化合物、習知化合物、或使用該業者所習知的種種有機合成手法由容易取得的化合物合成之化合物取得。

路徑 1：從化合物（1-a）合成化合物（1-b）、〔1-c〕的合成法

[0178]

【化５４】



[0179]（路徑中，R^2、R^{11}、及 R^{12} 同前述。）

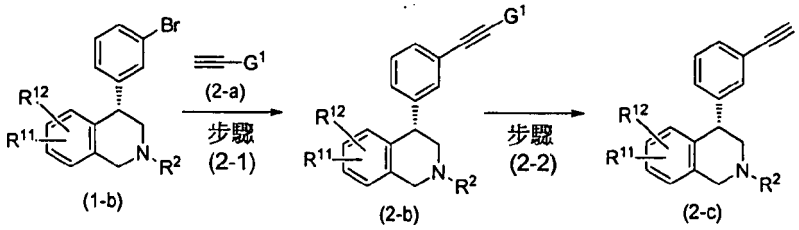
[0180] 步驟（1-1）：

化合物（1-b）、化合物（1-c）之製造方法：藉由使用手性分離 HPLC 等將化合物（1-a）光學分割，可以高光學純度取得化合物（1-b）、化合物（1-c）。

路徑 2：從化合物（1-b）合成化合物（2-c）的合成法

[0181]

【化５５】



[0182]（路徑中，R^2、R^{11}、及 R^{12} 同前述，G^1 為乙炔基之保護基。）

[0183] 步驟（2-1）：

化合物（2-b）之製造方法：藉由進行化合物（1-b）與化合物（2-a）之「薗頭耦合反應」，可製造化合物（2-

b）。

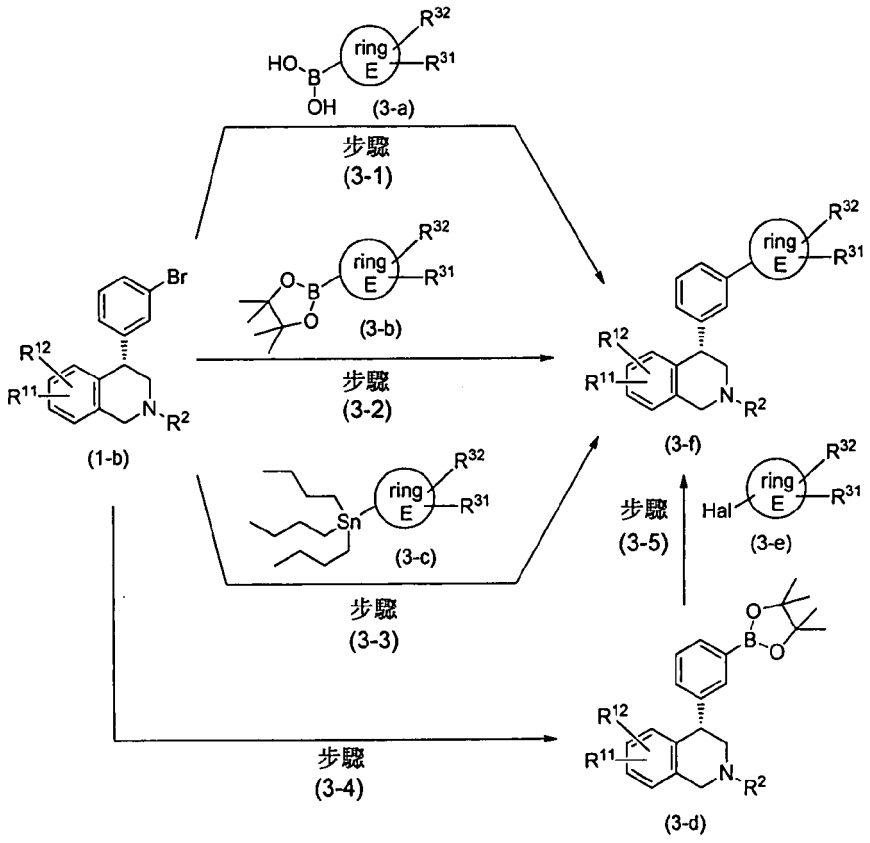
步驟（2-2）：

化合物（2-c）之製造方法：藉由以化合物（2-b）作為基質，惰性溶劑中，在 0℃乃至 80℃的溫度，使用碳酸鉀、或四丁基銨氟化物等的脫保護反應，可製造化合物（2-c）。

路徑 3：從化合物（1-b）、或（3-d）合成化合物（3-f）的合成法

[0184]

【化５６】



[0185]（路徑中，R^2、R^{11}、R^{12}、R^{31}、R^{32}、及環 E 同前述，Hal 為鹵素原子。）

[0186] 步驟（3-1）：

化合物（3-f）之製造方法：藉由進行化合物（1-b）與化合物（3-a）之「鈴木耦合反應」，可製造化合物（3-f）。

步驟（3-2）：

化合物（3-f）之另外製造方法：藉由進行化合物（1-b）與化合物（3-b）之「鈴木耦合反應」，可製造化合物（3-f）。

步驟（3-3）：

化合物（3-f）之另外製造方法：藉由使化合物（1-b）與化合物（3-c），在惰性溶劑中、20℃乃至 160℃的溫度，使用肆（三苯基膦）鈀（0）等之鈀（0）觸媒進行耦合反應，可製造化合物（3-f）。

步驟（3-4）：

化合物（3-d）之製造方法：藉由以化合物（1-b）作為基質，惰性溶劑中、20℃乃至 160℃的溫度，〔1,1'-雙（二苯基膦基）二茂鐵〕鈀（II）二氯化物 二氯甲烷錯合物（1：1）等之鈀觸媒、及乙酸鉀等之鹼存在下，與雙聯頻哪醇硼酸酯反應，可製造化合物（3-d）。

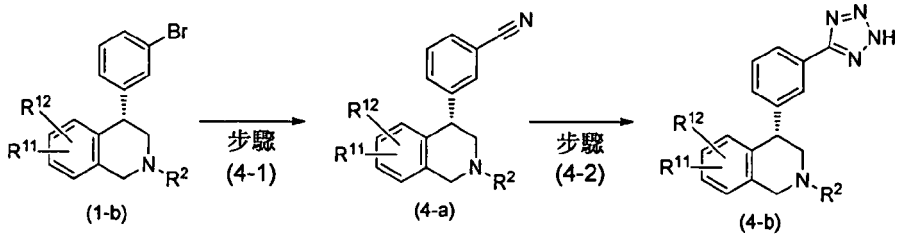
步驟（3-5）：

化合物（3-f）之另外製造方法：藉由進行化合物（3-d）與化合物（3-e）之「鈴木耦合反應」，可製造化合物（3-f）。

路徑 4：從化合物（1-b）合成化合物（4-b）的合成法

[0187]

【化 5 7】



[0188]（路徑中，R^2、R^{11}、及 R^{12} 同前述。）

[0189]

步驟（4-1）：

化合物（4-a）之製造方法：藉由以化合物（1-b）作為基質，惰性溶劑中、20℃乃至 160℃的溫度，肆（三苯基膦）鈀（0）等之鈀（0）觸媒存在下，與鋅二氰化物反應，可製造化合物（4-a）。

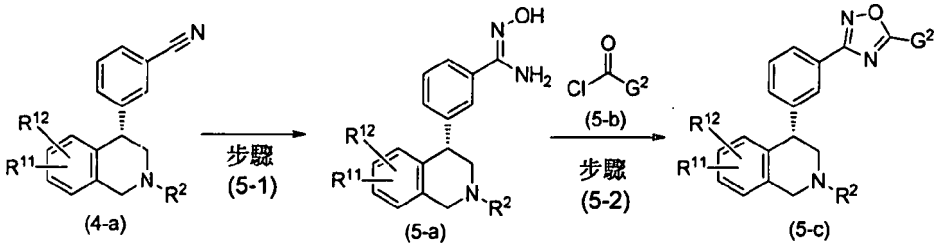
步驟（4-2）：

化合物（4-b）之製造方法：藉由以化合物（4-a）作為基質，惰性溶劑中、20℃乃至 150℃的溫度，氯化銨、或三乙基胺鹽酸鹽等之胺的無機酸鹽存在下，與疊氮化鈉等之疊氮化物反應，可製造化合物（4-b）。

路徑 5：從化合物（4-a）合成化合物（5-c）的合成法

[0190]

【化５８】



[0191]（路徑中，R^2、R^{11}、及 R^{12} 同前述，G^2 為 C_{1-6} 烷基。）

[0192]

步驟（5-1）：

化合物（5-a）之製造方法：藉由以化合物（4-a）作為基質，惰性溶劑中、20℃乃至 80℃的溫度，與羥基胺反應，可製造化合物（5-a）。

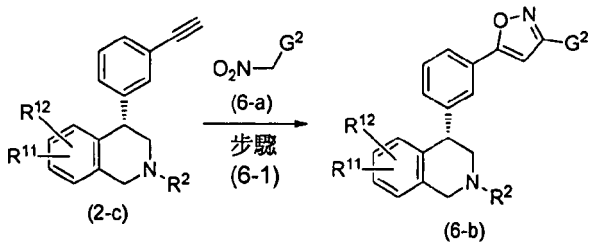
步驟（5-2）：

化合物（5-c）之製造方法：藉由以化合物（5-a）作為基質，惰性溶劑中，在 0℃乃至 160℃的溫度，三乙基胺、N,N-二異丙基乙基胺等之鹼存在下，與化合物（5-b）反應，可製造化合物（5-c）。

路徑 6：從化合物（2-c）合成化合物（6-b）的合成法

[0193]

【化５９】



[0194]（路徑中，R^2、R^{11}、及 R^{12} 同前述，G^2 為 C_{1-6} 烷基。）

[0195]

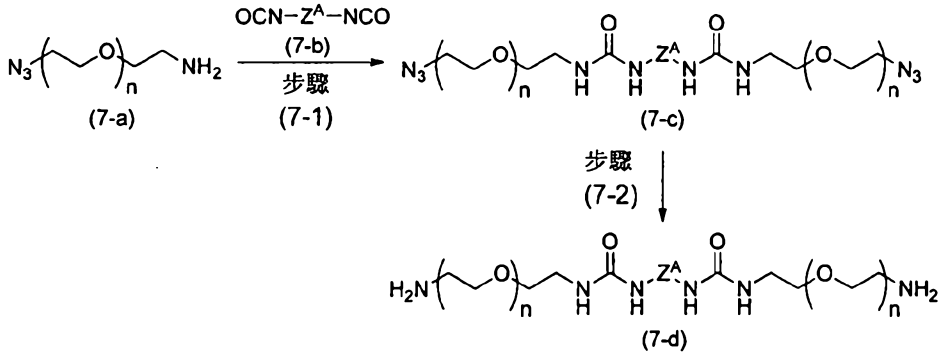
步驟（6-1）：

化合物（6-b）之製造方法：藉由以化合物（2-c）作為基質，惰性溶劑中，在 20℃乃至 100℃之溫度，異氰酸苯基酯、及三乙基胺、N,N-二異丙基乙基胺等之鹼存在下，與化合物（6-a）反應，可製造化合物（6-b）。

路徑 7：從化合物（7-a）合成化合物（7-d）的合成法

[0196]

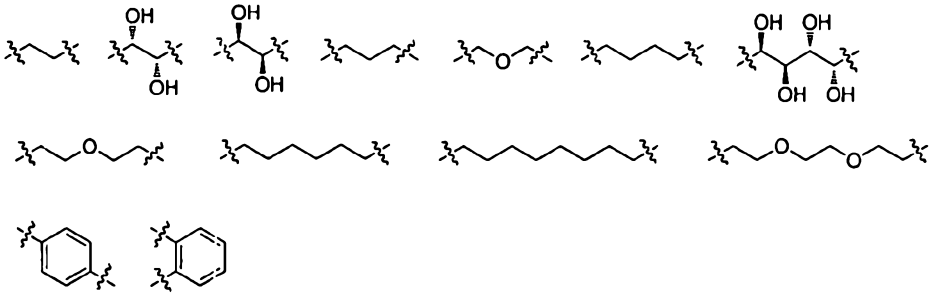
【化６０】



[0197]（路徑中，n 為 2~5 的整數，Z^A 為下述式群〔14〕所表示之任一的構造。）

[0198]

【化６１】



[１４]

[0199]

步驟（7-1）：

化合物（7-c）之製造方法：藉由以化合物（7-a）作為基質，惰性溶劑中、在 0℃乃至 100℃的溫度，三乙基胺、N,N-二異丙基乙基胺等之鹼存在下或不存在下，與化合物（7-b）反應，可製造化合物（7-c）。

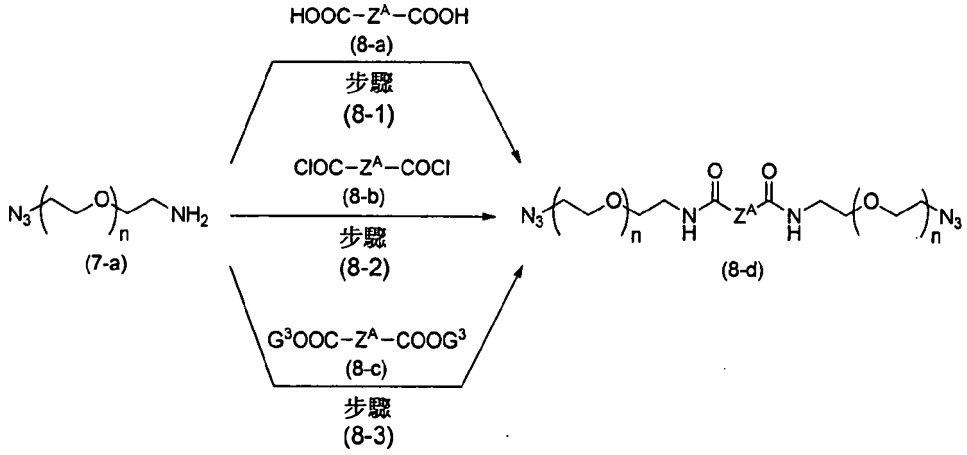
步驟（7-2）：

化合物（7-d）之製造方法：藉由以化合物（7-b）作為基質，惰性溶劑中，在 0℃乃至 80℃的溫度，與三苯基膦、水作用、或在氫環境下或氫加壓下、酸存在下或不存在下，與鈀-活性碳等作用，可製造化合物（7-d）。

路徑 8：從化合物（7-a）合成化合物（8-d）的合成法

[0200]

【化62】



[0201]（路徑中，G^3 為羧基的保護基，n、及 Z^A 同前述。）

[0202]

步驟（8-1）：

化合物（8-d）之製造方法：藉由以化合物（7-a）作為基質，惰性溶劑中，在 0℃乃至 80℃的溫度，各種碳二醯亞胺、二苯基磷酸疊氮、苯並三唑-1-基氧基-參二甲基胺基鏻鹽、4-（4、6-二甲氧基-1、3、5-三嗪-2-基）-4-甲基嗎啉鹽酸鹽等之脫水縮合劑存在下、三乙基胺、N,N-二異丙基乙基胺等之鹼存在下或不存在下，與化合物（8-a）反應，可製造化合物（8-d）。

步驟（8-2）：

化合物（8-d）之另外製造方法：藉由以化合物（7-a）作為基質，惰性溶劑中，在 0℃乃至 80℃的溫度，三乙基胺、N,N-二異丙基乙基胺等之鹼存在下，與化合物（8-b）反應，可製造化合物（8-d）。

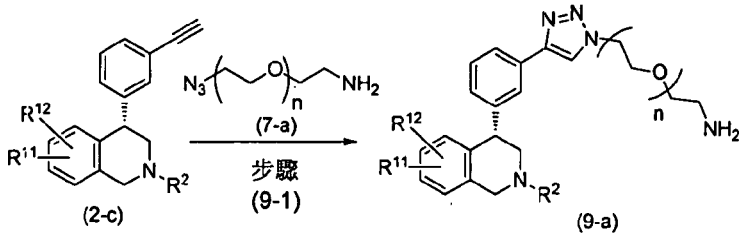
步驟（8-3）：

化合物（8-d）之另外製造方法：藉由以化合物（7-a）作為基質，惰性溶劑中，在 0℃乃至 80℃的溫度，三乙基胺、N,N-二異丙基乙基胺等之鹼存在下或不存在下，與化合物（8-c）反應，可製造化合物（8-d）。

路徑 9：從化合物（2-c）合成化合物（9-a）的合成法

[0203]

【化 6 3】



[0204]（路徑中，R^2、R^{11}、R^{12}、及 n 同前述。）

[0205]

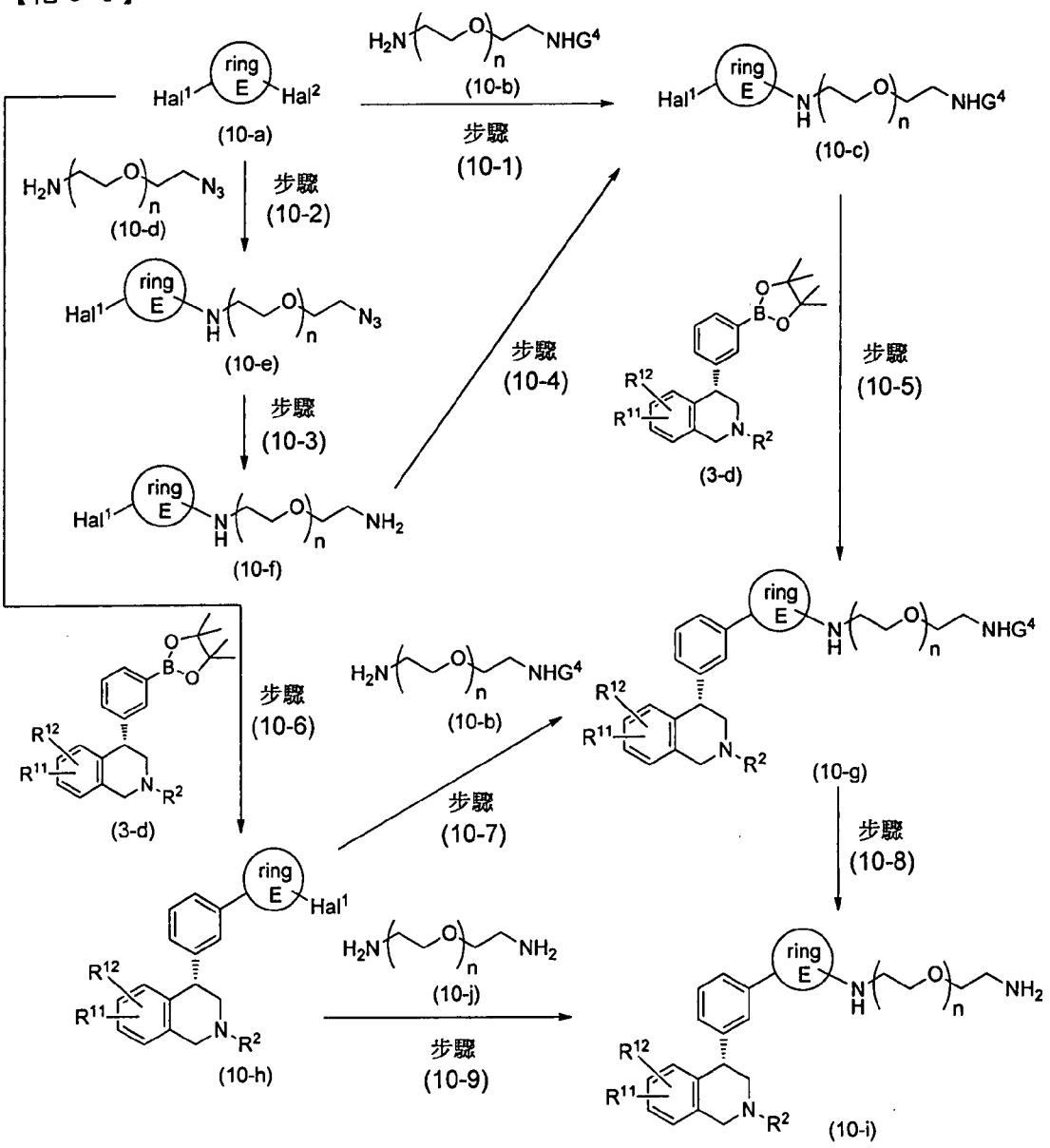
步驟（9-1）：

化合物（9-a）之製造方法：藉由進行化合物（2-c）與化合物（7-a）之「Huisgen 環化反應」，可製造化合物（9-a）。

路徑 10：從化合物（10-a）合成化合物（10-i）的合成法

[0206]

【化64】



[0207]（路徑中，R^2、R^{11}、R^{12}、環 E、及 n 同前述，Hal^1、Hal^2 為相同或相異的鹵素原子，G^4 為胺基之保護基。）

[0208]

步驟（10-1）：

化合物（10-c）之製造方法：藉由以化合物（10-a）作為基質，惰性溶劑中、20℃乃至 180℃的溫度，三乙基

胺、N,N-二異丙基乙基胺、或者碳酸鉀等之鹼存在下或不存在下，與（10-b）反應，可製造化合物（10-c）。

步驟（10-2）：

化合物（10-e）之製造方法：藉由以化合物（10-a）作為基質，以與步驟（10-1）相同之操作，與化合物（10-d）反應，可製造化合物（10-e）。

步驟（10-3）：

化合物（10-f）之製造方法：藉由以化合物（10-e）作為基質，惰性溶劑中，在 0℃乃至 80℃的溫度，與三苯基膦、水作用，可製造化合物（10-f）。

步驟（10-4）：

化合物（10-c）之另外製造方法：藉由以化合物（10-f）作為基質，惰性溶劑中，在 0℃乃至 80℃的溫度，使用二碳酸二-tert-丁基酯等保護胺基，可製造化合物（10-c）。

步驟（10-5）：

化合物（10-g）之製造方法：藉由進行化合物（10-c）與化合物（3-d）之「鈴木耦合反應」，可製造化合物（10-g）。

步驟（10-6）：

化合物（10-h）之製造方法：藉由進行化合物（10-a）與化合物（3-d）之「鈴木耦合反應」，可製造化合物（10-h）。

步驟（10-7）：

化合物（10-g）之另外製造方法：藉由以化合物（10-h）作為基質，以與步驟（10-1）相同之操作，與化合物（10-b）反應，可製造化合物（10-g）。

步驟（10-8）：

化合物（10-i）之製造方法：藉由以化合物（10-g）作為基質，惰性溶劑中，在20℃乃至100℃之溫度，使用鹽酸、氫溴酸、或者三氟乙酸等之酸的脫保護反應、或氫環境下或氫加壓下、酸存在下或不存在下、使用鈀-活性碳等的脫保護反應，可製造化合物（10-i）。

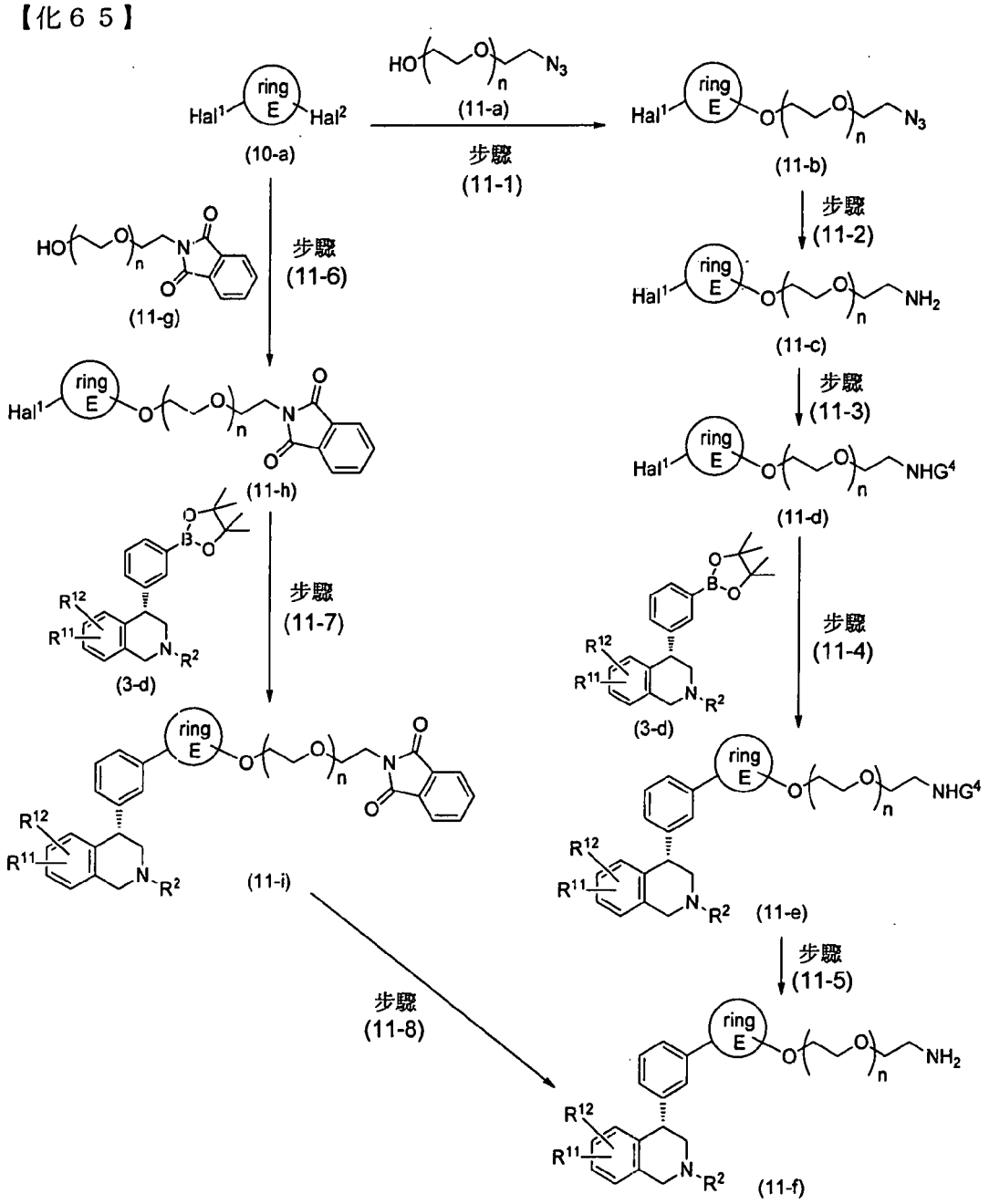
步驟（10-9）：

化合物（10-i）之另外製造方法：藉由以化合物（10-h）作為基質，以與步驟（10-1）相同之操作，與化合物（10-j）反應，可製造化合物（10-i）。

路徑11：從化合物（10-a）合成化合物（11-f）的合成法

[0209]

【化65】



[0210]（路徑中，R^2、R^{11}、R^{12}、環 E、Hal^1、Hal^2、n、及 G^4 同前述。）

[0211] 步驟（11-1）：

化合物（11-b）之製造方法：藉由以化合物（10-a）作為基質，惰性溶劑中，在 0℃乃至 60℃的溫度，叔丁醇鉀等之鹼存在下，與（11-a）反應，可製造化合物（11-

b）。

步驟（11-2）：

化合物（11-c）之製造方法：藉由以化合物（11-b）作為基質，進行與步驟（10-3）同樣的操作，可製造化合物（11-c）。

步驟（11-3）：

化合物（11-d）之製造方法：藉由以化合物（11-c）作為基質，惰性溶劑中，在 0℃乃至 80℃的溫度，使用二碳酸二-tert-丁基酯等保護胺基，可製造化合物（11-d）。

步驟（11-4）：

化合物（11-e）之製造方法：藉由進行化合物（11-d）與化合物（3-d）之「鈴木耦合反應」，可製造化合物（11-e）。

步驟（11-5）：

化合物（11-f）之製造方法：藉由以化合物（11-e）作為基質，進行與步驟（10-8）相同操作，可製造化合物（11-f）。

步驟（11-6）：

化合物（11-h）之製造方法：藉由以化合物（10-a）作為基質，惰性溶劑中、在 0℃乃至 100℃的溫度，氫化鈉等之鹼存在下，與（11-g）反應，可製造化合物（11-h）。

步驟（11-7）：

化合物（11-i）之製造方法：藉由進行化合物（11-

h）與化合物（3-d）之「鈴木耦合反應」，可製造化合物（11-i）。

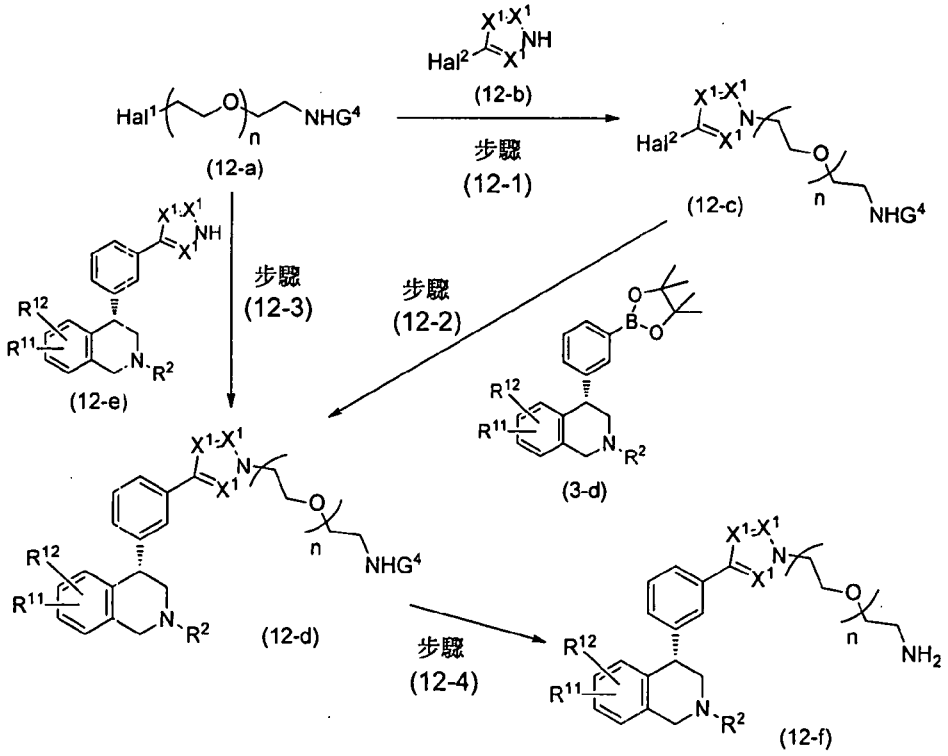
步驟（11-8）：

化合物（11-f）之另外製造方法：藉由以化合物（11-i）作為基質，惰性溶劑中，在 20℃乃至 100℃之溫度，使用肼等的脫保護反應，可製造化合物（11-f）。

路徑 12：從化合物（12-a）合成化合物（12-f）的合成法

[0212]

【化６６】



[0213]（路徑中，R^2、R^{11}、R^{12}、n、Hal^1、Hal^2、及 G^4 同前述，X^1 相同或相異，表示式-CH-或者氮原子。）

[0214]

步驟（12-1）：

化合物（12-c）之製造方法：藉由以化合物（12-a）作為基質，惰性溶劑中，在 0℃乃至 160℃的溫度，碳酸鉀等之鹼存在下、及四丁基銨碘存在下或不存在下，與化合物（12-b）反應，可製造化合物（12-c）。

步驟（12-2）：

化合物（12-d）之製造方法：藉由進行化合物（12-c）與化合物（3-d）之「鈴木耦合反應」，可製造化合物（12-d）。

步驟（12-3）：

化合物（12-d）之另外製造方法：藉由以化合物（12-a）作為基質，惰性溶劑中，在 0℃乃至 160℃的溫度，碳酸鉀等之鹼存在下、及四丁基銨碘存在下或不存在下，與化合物（12-e）反應，可製造化合物（12-d）。

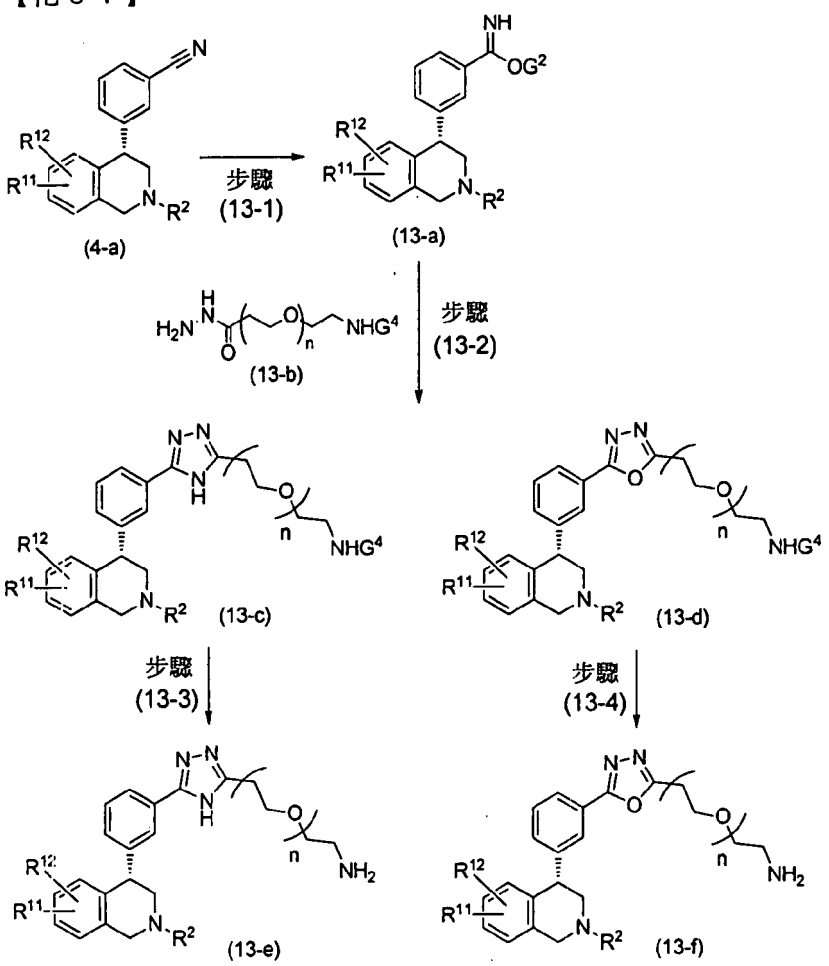
步驟（12-4）：

化合物（12-f）之製造方法：藉由以化合物（12-d）作為基質，進行與步驟（10-8）相同操作，可製造化合物（12-f）。

路徑 13：從化合物（4-a）合成化合物（13-e）、（13-f）的合成法

[0215]

【化67】



[0216]（路徑中，R^2、R^{11}、R^{12}、n、G^2 及 G^4 同前述。）

[0217]

步驟（13-1）：

化合物（13-a）之製造方法：藉由以化合物（4-a）作為基質，甲醇、乙醇等之醇溶劑中、0℃乃至 80℃的溫度，與甲醇鈉等之鹼金屬醇化物、或鹽酸等之酸、或氯化乙醯等作用，可製造化合物（13-a）。

步驟（13-2）：

化合物（13-c）、化合物（13-d）之製造方法：藉由以化合物（13-a）作為基質，惰性溶劑中、20℃乃至 160

℃的溫度，與化合物（13-b）反應，可製造化合物（13-c）、化合物（13-d）。得到的化合物可藉由使用二氧化矽膠體滲透層析法或HPLC等，進行分割而各自分離。

步驟（13-3）：

化合物（13-e）之製造方法：藉由以化合物（13-c）作為基質，進行與步驟（10-8）相同操作，可製造化合物（12-f）。

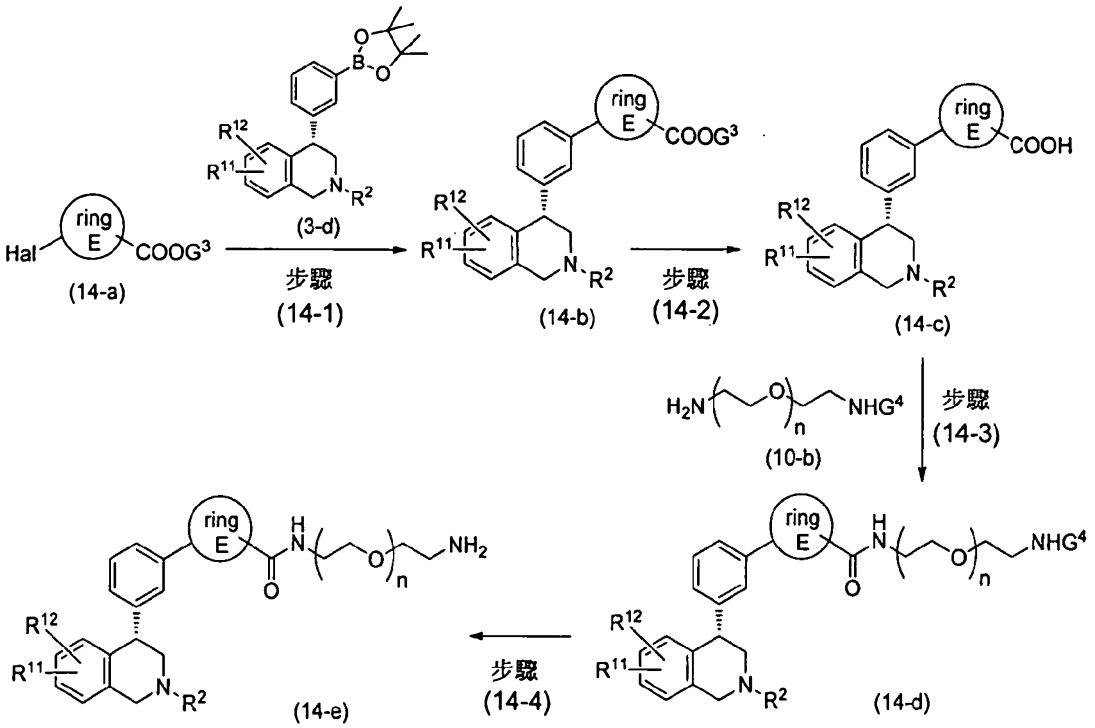
步驟（13-4）：

化合物（13-f）之製造方法：藉由以化合物（13-d）作為基質，進行與步驟（10-8）相同操作，可製造化合物（13-f）。

路徑14：從化合物（14-a）合成化合物（14-e）的合成法

[0218]

【化68】



（路徑中，R^2、R^{11}、R^{12}、環 E、Hal、G^3、G^4、及 n 同前述。）

[0219]

步驟（14-1）：

化合物（14-b）之製造方法：藉由進行化合物（14-a）與化合物（3-d）之「鈴木耦合反應」，可製造化合物（14-b）。

步驟（14-2）：

化合物（14-c）之製造方法：藉由以化合物（14-b）作為基質，惰性溶劑中、在 0℃乃至 100℃的溫度，與氫氧化鋰、或氫氧化鈉等作用，可製造化合物（14-c）。

步驟（14-3）：

化合物（14-d）之另外製造方法：藉由以化合物（14-c）作為基質，以與步驟（8-1）相同操作與化合物（10-b）反應，可製造化合物（14-d）。

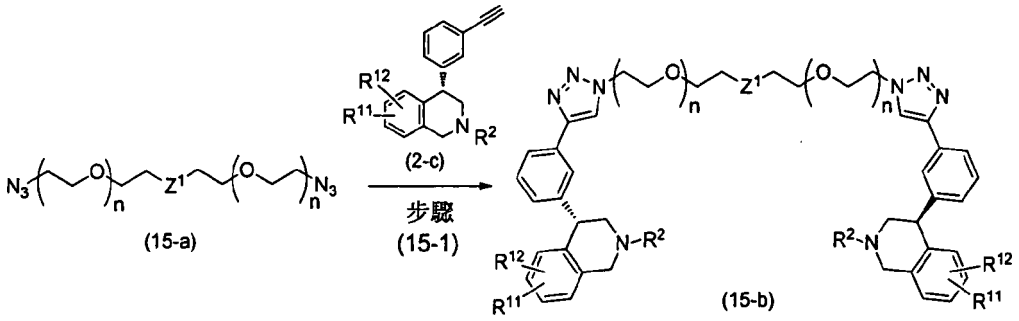
步驟（14-4）：

藉由以化合物（14-d）作為基質，進行與步驟（10-8）相同操作，可製造化合物（14-e）。

路徑 15：從化合物（15-a）合成化合物（15-b）的合成法

[0220]

【化69】



[0221]（路徑中，Z^1、R^2、R^{11}、R^{12}、及 n 同前述。）

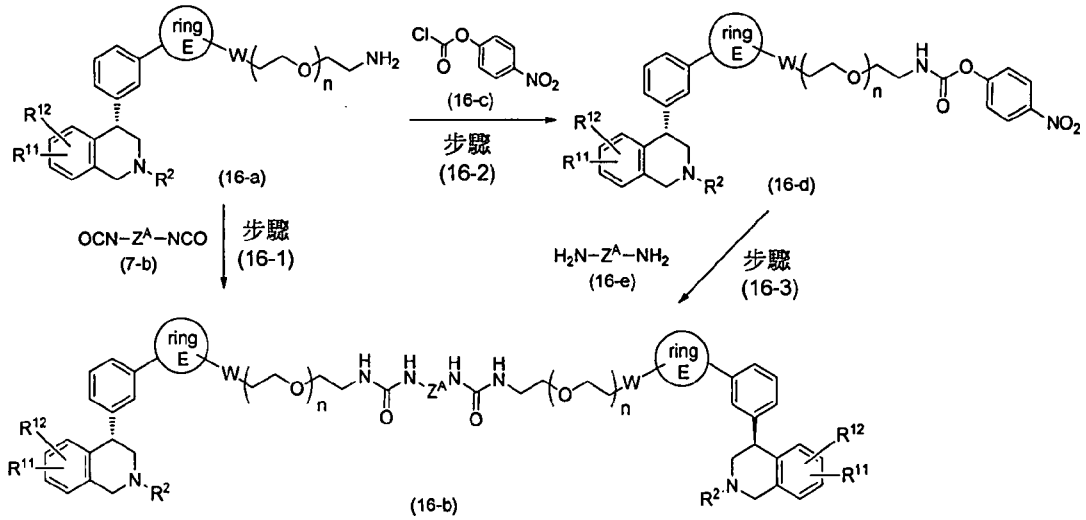
[0222] 步驟（15-1）：

化合物（15-b）之製造方法：藉由進行化合物（15-a）與化合物（2-c）之「Huisgen 環化反應」，可製造化合物（15-b）。

路徑 16：從化合物（16-a）合成化合物（16-b）的合成法

[0223]

【化70】



[0224]（路徑中，R^2、R^{11}、R^{12}、環 E、W、n、及 Z^A 同前述。）

[0225]

步驟（16-1）：

化合物（16-b）之製造方法：藉由以化合物（16-a）作為基質，以與步驟（7-1）相同操作，與化合物（7-b）反應，可製造化合物（16-b）。

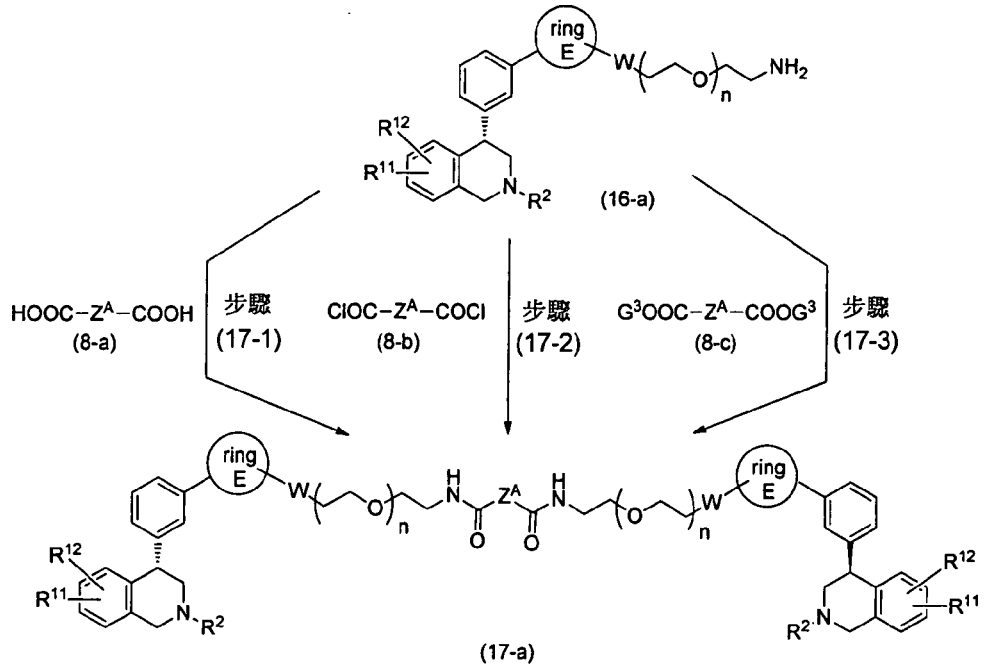
化合物（16-d）之製造方法：藉由以化合物（16-a）作為基質，惰性溶劑中，在 0℃乃至 160℃的溫度，三乙基胺、N,N-二異丙基乙基胺等之鹼存在下或不存在下，與化合物（16-c）反應，可製造化合物（16-d）。

化合物（16-b）之另外製造方法：藉由以化合物（16-d）作為基質，惰性溶劑中，在 0℃乃至 160℃的溫度，三乙基胺、N,N-二異丙基乙基胺等之鹼存在下或不存在下，與化合物（16-e）反應，可製造化合物（16-b）。

路徑 17：從化合物（16-a）合成化合物（17-a）的合成法

[0226]

【化７１】



[0227]（路徑中，R^2、R^{11}、R^{12}、環 E、W、n、Z^A、及 G^3 同前述。）

[0228]

步驟（17-1）：

化合物（17-a）之製造方法：藉由以化合物（16-a）作為基質，以與步驟（8-1）相同操作，與化合物（8-a）反應，可製造化合物（17-a）。

步驟（17-2）：

化合物（17-a）之另外製造方法：藉由以化合物（16-a）作為基質，以與步驟（8-2）相同操作，與化合物（8-b）反應，可製造化合物（17-a）。

步驟（17-3）：

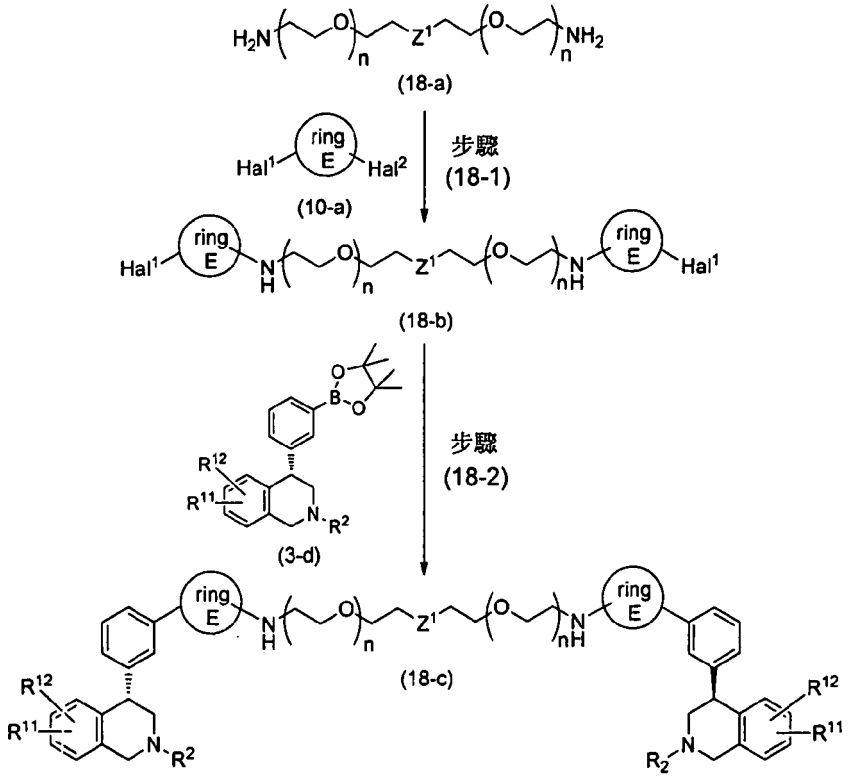
化合物（17-a）之另外製造方法：藉由以化合物（16-a）作為基質，以與步驟（8-3）相同操作，與化合物（8-

c）反應，可製造化合物（17-a）。

路徑 18：從化合物（18-a）合成化合物（18-c）的合成法

[0229]

【化 7 2】



[0230]（路徑中，n、Z^1、Hal^1、Hal^2、環 E、R^2、R^{11}、及 R^{12}同前述。）

[0231]

步驟（18-1）：

化合物（18-b）之製造方法：藉由以化合物（18-a）作為基質，以與步驟（10-1）相同之操作，與化合物（10-a）反應，可製造化合物（18-b）。

步驟（18-2）：

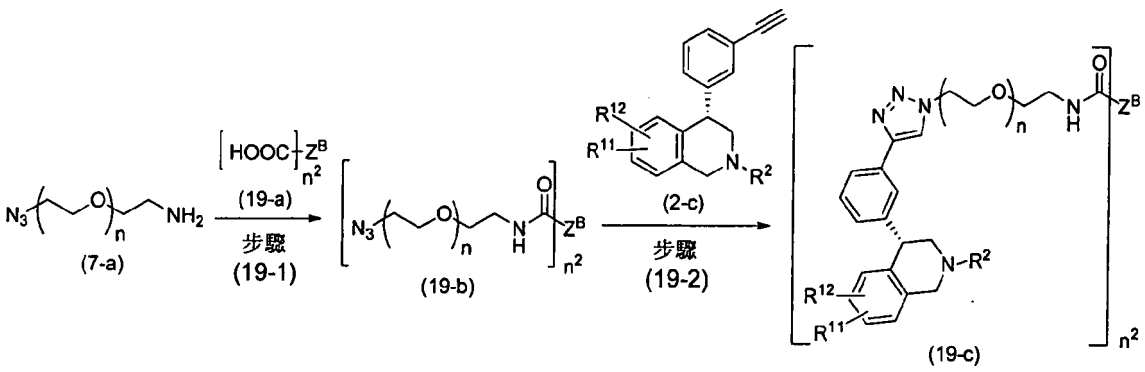
化合物（18-c）之製造方法：藉由進行化合物（18-

b）與化合物（3-d）之「鈴木耦合反應」，可製造化合物（18-c）。

路徑 19：從化合物（7-a）合成化合物（19-c）的合成法

[0232]

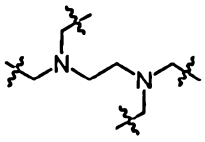
【化 73】



[0233]（路徑中，n、R^2、R^{11}、及 R^{12} 同前述，n^2 為 4，Z^B 為下述式〔15〕所表示之構造。）

[0234]

【化 74】



〔15〕

[0235]

步驟（19-1）：

化合物（19-b）之製造方法：藉由以化合物（7-a）作為基質，以與步驟（8-1）相同操作，與化合物（19-a）反應，可製造化合物（19-b）。

步驟（19-2）：

化合物（19-c）之製造方法：藉由進行化合物（19-

b）與化合物（2-c）之「Huisgen 環化反應」，可製造化合物（19-c）。

[0236] 本發明化合物的一般製造法的反應溫度為-78℃乃至 250℃、較佳為-20℃乃至 80℃。反應時間為 5 分鐘乃至 3 日、較佳為 30 分鐘乃至 18 小時。本製造方法可在常壓下、加壓下、微波照射下等實施。

[0237] 將本發明化合物的一般製造法記載之鹼、酸、及惰性溶劑更具體記載，但不限於以下例示。又，關於可使用的分離手法亦具體記載但同樣地不限於以下例示。

[0238] 「鹼」係指例如鹼金屬或鹼土類金屬的氫化物（氫化鋰、氫化鈉、氫化鉀、氫化鈣等）、鹼金屬或鹼土類金屬的醯胺類（鋰醯胺、鈉醯胺、鋰二異丙基醯胺、鋰二環己基醯胺、鋰六甲基 Disilazide、鉀六甲基 Disilazide 等）、鹼金屬或鹼土類金屬的氫氧化物（氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鋰、氫氧化銫等）、鹼金屬或鹼土類金屬的碳酸鹽（碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸鈣、碳酸銫等）、鹼金屬的碳酸氫鹽（碳酸氫鈉、碳酸氫鉀等）、鹼金屬或鹼土類金屬的磷酸鹽（磷酸三鉀等）等之無機鹼、鹼金屬或鹼土類金屬的 C_{1-15} 醇化物（甲醇鈉、乙醇鈉、叔丁醇鉀等）、胺類（三乙基胺、N,N-二異丙基乙基胺、N-甲基嗎啉等）、鹼性雜環化合物（吡啶、4-二甲基胺基吡啶、DBU（1,8-二氮雜雙環〔5.4.0〕十一-7-烯）、DBN（1,5-二氮雜雙環〔4.3.0〕壬烷-5-烯）、咪唑、2,6-二甲

基吡啶等）。

[0239]「酸」係指例如無機酸（鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等）、有機酸（p-甲苯磺酸、甲磺酸、三氟乙酸、甲酸、乙酸、樟腦磺酸等）、路易士酸（三氟化硼、三溴化硼、氯化鋁、釔三氟甲磺酸酯、鐿三氟甲磺酸酯等）。

[0240]「惰性溶劑」為不阻礙反應，一定程度溶解起始原料者，則不特別限定，例如腈系溶劑、醯胺系溶劑、鹵素化碳系溶劑、醚系溶劑、芳香族系溶劑、烴系溶劑、酯系溶劑、醇系溶劑、亞碸系溶劑、水，此等亦可將二種以上以適宜比例混合使用。

[0241] 腈系溶劑，可舉例如乙腈、丙腈。醯胺系溶劑，可舉例如 N,N-二甲基甲醯胺（以下縮寫為 DMF）、N,N-二甲基乙醯胺、N-甲基吡咯啶酮。鹵素化碳系溶劑，可舉例如二氯甲烷、氯仿、1,2-二氯乙烷、四氯化碳。醚系溶劑，可舉例如二乙基醚（以下可縮寫為“醚”。）、四氫呋喃（以下可縮寫為 THF。）、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷。芳香族系溶劑，可舉例如苯、甲苯、二甲苯、吡啶。烴系溶劑，可舉例如戊烷、己烷、庚烷、環己烷。酯系溶劑，可舉例如乙酸乙基酯、甲酸乙基酯。醇系溶劑，可舉例如甲醇、乙醇、異丙基醇、tert-丁基醇、乙二醇。亞碸系溶劑，可舉例如二甲基亞碸（以下可縮寫為 DMSO。）。

[0242] 上述製造法所得到的化合物，可藉由習知手

段，例如溶劑萃取、液性變換、轉溶、結晶、再結晶、各種層析法進行分離精製。

[0243] 本發明化合物的一般製造中的化合物可使用之保護基記載如以下，但不限於該例示，亦可適當選擇其他者。

[0244] 胺基的保護基，可舉例如胜肽合成時一般可使用的 C_{1-6} 醯基（甲醯基、乙醯基、丙醯基等）、C_{2-15} 烷氧基羰基（甲氧基羰基、乙氧基羰基、tert-丁氧基羰基、苄基氧基羰基、9-芴基甲氧基羰基等）、芳基羰基（苯甲醯基等）、三苯甲基、鄰苯二甲醯基、N,N-二甲基胺基伸甲基、取代矽烷基（三甲基矽烷基、三乙基矽烷基、二甲基苯基矽烷基、tert-丁基二甲基矽烷基、tert-丁基二乙基矽烷基、tert-丁基二苯基矽烷基等）、C_{2-6} 烯基（1-烯丙基等）。此等的基可以鹵素原子、C_{1-6} 烷氧基（甲氧基、乙氧基、丙氧基等）、及硝基所選出的 1 個以上之取代基所取代。

[0245] 羧基的保護基，可舉例如 C_{1-6} 烷基（甲基、乙基、tert-丁基等）、C_{7-20} 芳烷基（苄基、三苯甲基等）、苯基、取代矽烷基（三甲基矽烷基、三乙基矽烷基、二甲基苯基矽烷基、tert-丁基二甲基矽烷基、tert-丁基二乙基矽烷基、tert-丁基二苯基矽烷基等）、C_{2-6} 烯基（1-烯丙基等）。此等的基可以鹵素原子、C_{1-6} 烷氧基（甲氧基、乙氧基、丙氧基等）、及硝基所選出的 1 個以上之取代基所取代。

[0246] 羥基的保護基，可舉例如 C_{1-6} 烷基（甲基、乙基、tert-丁基等）、C_{7-20} 芳烷基（苄基、三苯甲基等）、苯基、取代矽烷基（三甲基矽烷基、三乙基矽烷基、二甲基苯基矽烷基、tert-丁基二甲基矽烷基、tert-丁基二乙基矽烷基、tert-丁基二苯基矽烷基等）、C_{2-6} 烯基（1-烯丙基等）、C_{1-6} 醯基（甲醯基、乙醯基、丙醯基等）、C_{2-15} 烷氧基羰基（甲氧基羰基、乙氧基羰基、tert-丁氧基羰基、苄基氧基羰基、9-芴基甲氧基羰基等）、芳基羰基（苯甲醯基等）、2-四氫吡喃基、2-四氫呋喃。此等的基可以鹵素原子、C_{1-6} 烷氧基（甲氧基、乙氧基、丙氧基等）、及硝基所選出的 1 個以上之取代基所取代。

[0247] 羰基，例如可藉由形成環狀縮醛（1,3-二噁烷、1,3-二氧戊環等）、非環狀縮醛（二-C_{1-6} 烷基縮醛（二甲基縮醛、二乙基縮醛等））來保護。

[0248] 本發明用以下參考例、實施例、試驗例及製劑例更詳細說明，但此等不限制本發明，且亦可在不脫離本發明之範圍下變化。

[0249] 本發明用以下參考例、實施例、及試驗例更詳細說明，此等不限制本發明，且亦可在不脫離本發明之範圍下變化。

[0250] NMR（核磁共振）頻譜為在室溫，以 200MHz（GEMINI2000/200，Varian Instruments）300MHz（INOVA 300，Varian Instruments、JEOL JNM-ECP300，日本電子、JEOL JNM-ECX300，日本電子）500MHz（JEOL

ECA500、JEOL JNM-ECP500，日本電子）600MHz（JEOL JNM-ECA600，日本電子）進行測定。本說明書中之化學位移值以相對於內部標準物質（四甲基矽烷）的 parts per million（δ）值表示。

[0251] 質量頻譜係以 Waters micromass ZQ（ESI：電噴灑離子化法）、Waters Acquity SQ Detector（ESI：電噴灑離子化法）、Thermo SCIENTIFIC LTQ XL（ESI：電噴灑離子化法）、Micromass GCT mass spectrometer（EI：電子離子化法）、島津 LCMS-2010EV mass spectrometer（ESI：電噴灑離子化法/APCI：大氣壓離子化法 Dual）、島津 LCMS-IT-TOF mass spectrometer（ESI：電噴灑離子化法/APCI：大氣壓離子化法 Dual）、ThermoFisher Scientific LCQ Deca XP（ESI：電噴灑離子化法）、或 Agilent Technologies Quadrupole LC/MS 6130（ESI：電噴灑離子化法/APCI：大氣壓離子化法 Dual）進行測定。

[0252] 反應為使用 TLC（默克「Silica gel 60、F254」或 FUJI SILYSIACHEMICAL LTD.「CHROMATOREX TLC Plates NH」）或逆相 HPLC 或者 LC-MS 測定進行程度。

[0253] 二氧化矽膠體滲透層析法中，使用默克「Silica gel 60」、FUJI SILYSIACHEMICAL LTD.「Silica gel PSQ60」、關東化學「Silica gel 60」、「Silica gel 60N」、FUJI SILYSIACHEMICAL LTD.

「CHROMATOREX NH」或者 填充柱（YAMAZEN Hi-Flash™ Column 或者 MORITEX Purif Pack、MORITEX Purif Pack-NH、Biotage（登錄商標）SNAP Cartridge KP-Sil、Biotage（登錄商標）SNAP Cartridge KP-NH、Biotage（登錄商標）SNAP Cartridge HP-Sphere、Biotage（登錄商標）ZIP™Cartridge）。

[0254] 分離 HPLC 管柱，使用 SunFire™ Prep C18OBD™ 5μm（I.D.30mm、Length 50mm）、YMC-Actus Triart C18 5μm（50x30mm））、Daicel Corporation CHIRALCEL OD-H 5μm（I.D.20mm、Length 250mm）、GL Science Inc.Inertsil ODS-3 5μm（I.D.20mm、Length 250mm）、Daicel Corporation CHIRALPAK IA 5μm（I.D.20mm、Length 250mm）、Daicel Corporation CHIRALPAK IB 5μm（I.D.20mm、Length 250mm）或 Daicel Corporation CHIRALPAK IE 5μm（I.D.20mm、Length 250mm）。

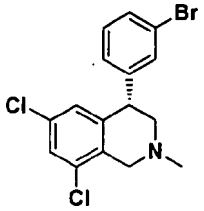
[0255] LC-MS 分離，使用 Agilent Technologies Quadrupole LC/MS 6130（Waters XBridge™ Prep C18 5μm OBD™（I.D.19mm、Length 100mm）、或 YMC-Actus Triart C18 5μm（50x30mm））。

[0256]

參考例 1-1（4S）-4-（3-溴苯基）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉

[0257]

【化75】



將 4-（3-溴苯基）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉（20mg、WO2003/048129 小冊記載）每次 5mg 分 4 次以手性分離 HPLC（CHIRALPAK IA 5μm（I.D.20mm、Length 250mm）、己烷：2-丙醇=10：90、5.0mL/min、254nm）進行分離，藉由將在滯留時間慢者（滯留時間約 22 分鐘）溶出的劃分濃縮，得到標題化合物（6.0mg、100%ee）之無色油狀物質。

LC-MS 滯留時間 0.647 min

LC: Agilent 1290

ESI/APCI MS: Agilent 6130

Column: Waters Acquity CSH C18 1.7um, 2.1x50mm

Solvent: H_2O:CH_3CN(0.1% Formic acid)

Gradient: 0.8mL/min, 0min(80:20) →1.2-1.4min(1:99)

MS (+) : 372 $[M+H]^+$。

手性 HPLC 滯留時間 2.780 min

Column: CHIRALPAK IA 3um, 4.6x150mm

Solvent: Hexane:2-propanol=10:90, 1ml/min。

[0258]

參考例 1-2（4S）-4-（3-溴苯基）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉（2S，3S）-（+）-二苯甲醯基-D-酒石

酸鹽 1 乙醇 1 水合物

將 4-（3-溴苯基）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉（68g、WO2003/048129 小冊記載）之乙醇（1.4L）溶液加熱至 40℃，加入（2S，3S）-（+）-二苯甲醯基-D-酒石酸（65g）、水（68mL），升溫至 72℃後，進行放冷攪拌。在放冷至 40~50℃的時點加入種晶。使反應系冰冷，過濾不溶物，以冰冷的乙醇洗淨，得到標題化合物（55g、38%、99.5%ee）之無色固體。

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.17 (t, J=7.0Hz, 3H), 2.87 (s, 3H), 3.13-3.26 (m, 1H), 3.46-3.54 (m, 1H), 3.55-3.65 (m, 2H), 4.05-4.17 (m, 1H), 4.37-4.54 (m, 2H), 4.83-4.91 (m, 2H), 5.87-5.93 (m, 2H), 6.64-6.70 (m, 1H), 7.10-7.18 (m, 1H), 7.28 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.37-7.43 (m, 2H), 7.45-7.53 (m, 5H), 7.57-7.67 (m, 2H), 8.06-8.15 (m, 4H)。

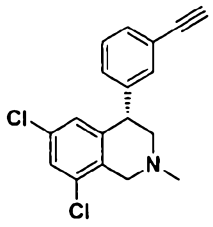
MS (+)：372 $[M+H]^+$。

[0259]

參考例 2-1（4S）-6,8-二氯-4-（3-乙炔基苯基）-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉

[0260]

【化 7 6】



（1）參考例 1-1 所得到的（4S）-4-（3-溴苯基）-

6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉（0.20g）之乙腈（2.0mL）、三乙基胺（2.3mL）溶液中，加入碘化銅（I）（5.1mg）、雙（三苯基膦）鈀（II）二氯化物（19mg）、三甲基矽烷基乙炔（0.12mL），在微波照射下（BIOTAGE 60、100℃）進行1小時攪拌。將反應液進行矽藻土（登錄商標）過濾後，使濾液在減壓下濃縮。得到的殘渣以二氧化矽膠體滲透層析法（Biotage（登錄商標）SNAP Cartridge HP-Sphere、己烷：乙酸乙基酯=100：0→70：30）進行精製，得到（4S）-6,8-二氯-2-甲基-4-｛3-〔（三甲基矽烷基）乙炔基〕苯基｝-1,2,3,4-四氫異喹啉（0.13g、59%）之褐色油狀物質。

LC-MS 滯留時間 0.935 min

LC: Agilent 1290

ESI/APCI MS: Agilent 6130

Column: Waters Acquity CSH C18 1.7um, 2.1x50mm

Solvent: H_2O:CH_3CN(0.1% Formic acid)

Gradient: 0.8mL/min, 0min(80:20) →1.2-1.4min(1:99)

MS (+) : 388 $[M+H]^+$。

（2）（4S）-6,8-二氯-2-甲基-4-｛3-〔（三甲基矽烷基）乙炔基〕苯基｝-1,2,3,4-四氫異喹啉（0.13g）之甲醇（3.8mL）溶液中，冰冷下加入碳酸鉀（0.18g），在室溫進行1小時攪拌。於反應液中加入水，以乙酸乙基酯進行萃取。使有機層以無水硫酸鎂乾燥、進行過濾後，使濾液在減壓下濃縮。得到的殘渣以二氧化矽膠體滲透層析法

（Biotage（登錄商標）SNAP Cartridge KP-NH、己烷：乙酸乙基酯=100：0→80：20）進行精製，得到標題化合物（83mg、82%）之褐色油狀物質。

LC-MS 滯留時間 0.635 min

LC: Agilent 1290

ESI/APCI MS: Agilent 6130

Column: Waters Acquity CSH C18 1.7um, 2.1x50mm

Solvent: H_2O:CH_3CN(0.1% Formic acid)

Gradient: 0.8mL/min, 0min(80:20) →1.2-1.4min(1:99)

MS (+)：316 $[M+H]^+$。

[0261]

參考例 2-2（4S）-6,8-二氯-4-（3-乙炔基苯基）-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉鹽酸鹽

將參考例 2-1 所得到的（4S）-6,8-二氯-4-（3-乙炔基苯基）-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉溶於乙醇後，加入 4mol/L 氯化氫-1,4-二噁烷，減壓下將溶劑餾去，得到標題化合物（0.17g）之無色固體。

LC-MS 滯留時間 0.635 min

LC: Agilent 1290

ESI/APCI MS: Agilent 6130

Column: Waters Acquity CSH C18 1.7um, 2.1x50mm

Solvent: H_2O:CH_3CN(0.1% Formic acid)

Gradient: 0.8mL/min, 0min(80:20) →1.2-1.4min(1:99)

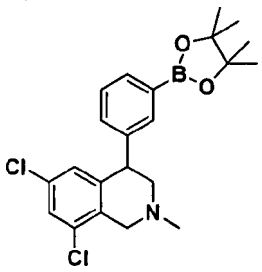
MS (+)：316 $[M+H]^+$。

[0262]

參考例 3-1 6,8-二氯-2-甲基-4-〔3-（4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊環-2-基）苯基〕-1,2,3,4-四氫異喹啉

[0263]

【化77】



氮氣體環境下、4-（3-溴苯基）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉（0.50g、WO2003/048129 小冊記載）（0.50g）之 1,4-二噁烷（5.0mL）溶液中，在室溫加入雙聯頻哪醇硼酸酯（0.51g）、〔1,1'-雙（二苯基膦基）二茂鐵〕鈀（II）二氯化物 二氯甲烷錯合物（1：1）（0.11g）及乙酸鉀（0.26g），在 90℃進行 6 小時攪拌。使反應溶液放冷後，加入水，以乙酸乙基酯進行萃取。使有機層以無水硫酸鎂乾燥、進行矽藻土（登錄商標）過濾後，使濾液在減壓下濃縮。得到的殘渣以二氧化矽膠體滲透層析法（Biotage（登錄商標）SNAP Cartridge HP-Sphere、己烷：乙酸乙基酯=100：0→50：50）進行精製，得到標題化合物（0.35g、53%）之褐色油狀物質。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.36 (s, 12H), 2.49 (s, 3H), 2.59 (dd, J=11.5, 9.5Hz, 1H), 3.02-3.09 (m, 1H), 3.44-3.52 (m, 1H), 3.94 (d, J=16.0Hz, 1H), 4.25-4.33 (m, 1H), 6.72-6.77 (m, 1H), 7.15-7.23 (m, 2H), 7.28-7.35 (m, 1H),

7.63 (s, 1H), 7.73 (dt, J=7.3, 1.2Hz, 1H)。

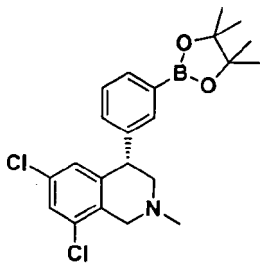
MS (+) : 418 $[M+H]^+$。

[0264]

參考例 3-2（4S）-6,8-二氯-2-甲基-4-〔3-（4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊環-2-基）苯基〕-1,2,3,4-四氫異喹啉

[0265]

【化78】



氬氣體環境下、將參考例 1-1 所得到的（4S）-4-（3-溴苯基）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉（0.66g）、雙聯頻哪醇硼酸酯（0.67g）、乙酸鉀（0.35g）、〔1,1'-雙（二苯基膦基）二茂鐵〕鈀（II）二氯化物 二氯甲烷錯合物（1：1）（0.14g）之 1,4-二噁烷（8.8mL）懸濁液，在 80℃進行 12 小時攪拌。於反應液中加入水後，以無水硫酸鎂乾燥、進行過濾後，減壓下將溶劑餾去。得到的殘渣以二氧化矽膠體滲透層析法（Biotage（登錄商標）SNAP Cartridge HP-Sphere、己烷：乙酸乙基酯=100：0→70：30）進行精製，進而以二氧化矽膠體滲透層析法（Biotage（登錄商標）SNAP Cartridge HP-Sphere、己烷：乙酸乙基酯=99：1→50：50）進行精製，得到標題化合物（0.15g、20%）之無色非晶質狀物質。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.36 (s, 12H), 2.48 (s, 3H), 2.52-2.63 (m, 1H), 2.96-3.06 (m, 1H), 3.42-3.53 (m, 1H), 3.82-3.94 (m, 1H), 4.22-4.33 (m, 1H), 6.73-6.78 (m, 1H), 7.15-7.23 (m, 2H), 7.28-7.35 (m, 1H), 7.62-7.66 (m, 1H), 7.69-7.75 (m, 1H)。

MS (+) : 418 $[M+H]^+$。

[0266]

參考例 3-3（4S）-6,8-二氯-2-甲基-4-〔3-（4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊環-2-基）苯基〕-1,2,3,4-四氫異喹啉鹽酸鹽

參考例 3-2 所得到的（（4S）-6,8-二氯-2-甲基-4-〔3-（4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊環-2-基）苯基〕-1,2,3,4-四氫異喹啉（25mg）中加入 4mol/L 氯化氫-乙酸乙基酯（0.20mL），在室溫進行 13 小時攪拌。濾取不溶物而得到標題化合物（22mg）之無色固體。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.29 (s, 12H), 2.96 (s, 3H), 3.46-3.64 (m, 1H), 3.65-3.86 (m, 1H), 4.25-4.51 (m, 1H), 4.51-4.63 (m, 1H), 4.63-4.83 (m, 1H), 6.71 (br. s., 1H), 7.35-7.51 (m, 2H), 7.55 (br. s., 1H), 7.61-7.76 (m, 2H), 11.32 (br. s., 1H)。

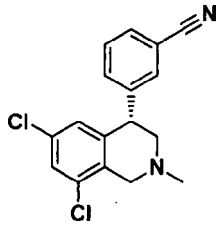
MS (+) : 418 $[M+H]^+$。

[0267]

參考例 4-1 3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯甲腈

[0268]

【化79】



氮氣體環境下、於參考例 1-1 所得到的（4S）-4-（3-溴苯基）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉（0.50g）的 N,N-二甲基甲醯胺（5.0mL）溶液中，室溫下加入鋅二氰化物（0.40g）、肆（三苯基膦）鈀（0）（0.31g），在100℃進行 5 小時攪拌。於反應液中加入水，以乙酸乙基酯進行萃取。使有機層以無水硫酸鎂乾燥、進行過濾後，使濾液在減壓下濃縮。得到的殘渣以二氧化矽膠體滲透層析法（Biotage（登錄商標）SNAP Cartridge HP-Sphere、己烷：乙酸乙基酯=100：0→30：70）進行精製，得到標題化合物（0.40g、94%）之淡黃色油狀物質。

LC-MS 滯留時間 0.553 min

LC: Agilent 1290

ESI/APCI MS: Agilent 6130

Column: Waters Acquity CSH C18 1.7um, 2.1x50mm

Solvent: H_2O:CH_3CN(0.1% Formic acid)

Gradient: 0.8mL/min, 0min(80:20) →1.2-1.4min(1:99)

MS (+) : 317 $[M+H]^+$。

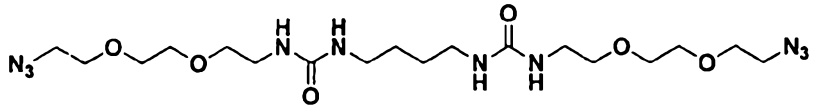
[0269]

參考例 5-1 1,1'-丁烷-1,4-二基雙（3-｛2-〔2-（2-疊氮乙

氧基）乙氧基〕乙基｝尿素）

[0270]

【化80】



2-〔2-（2-疊氮乙氧基）乙氧基〕乙烷胺（0.50g）之1,2-二氯乙烷（10mL）溶液中，加入三乙基胺（0.60g）、1,4-二異氰氧基丁烷（0.20g），在室溫進行整夜攪拌。將反應溶液減壓下濃縮後，得到的殘渣以二氧化矽膠體滲透層析法（Biotage（登錄商標）SNAP Cartridge HP-Sphere、氯仿：甲醇=100：0→80：20）進行精製，得到標題化合物（0.52g、37%）之無色固體。

LC-MS 滯留時間 0.588 min

LC: Agilent 1290

ESI/APCI MS: Agilent 6130

Column: Waters Acquity CSH C18 1.7um, 2.1x50mm

Solvent: H_2O:CH_3CN(0.1% Formic acid)

Gradient: 0.8mL/min, 0min(80:20) →1.2-1.4min(1:99)

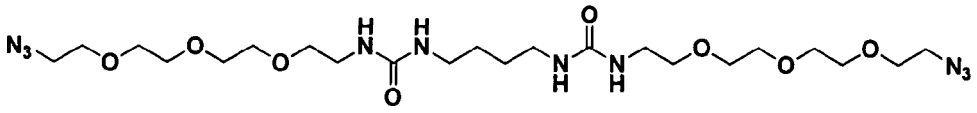
MS (+) : 489 $[M+H]^+$。

[0271]

參考例 5-2 1,1'-丁烷-1,4-二基雙〔3-（2-｛2-〔2-（2-疊氮乙氧基）乙氧基〕乙氧基｝乙基）尿素〕

[0272]

【化81】



2-（2-（2-（2-疊氮乙氧基）乙氧基）乙氧基）乙烷胺（0.50g）之氯仿（7.5mL）溶液中，冰冷下加入三乙基胺（0.79mL），在室溫滴下 1,4-二異氰氧基丁烷（0.15mL）之氯仿（7.5mL）溶液，在室溫進行 10 分鐘攪拌。將反應溶液減壓下濃縮後，得到的殘渣以二氧化矽膠體滲透層析法（Biotage（登錄商標）SNAP Cartridge HP-Sphere、氯仿：甲醇=100：0→90：10）進行精製，得到標題化合物（0.50g、76%）之無色固體。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.43-1.58 (m, 4H), 3.15-3.23 (m, 4H), 3.32-3.45 (m, 8H), 3.52-3.58 (m, 4H), 3.62-3.72 (m, 20H), 5.10-5.25 (m, 4H)。

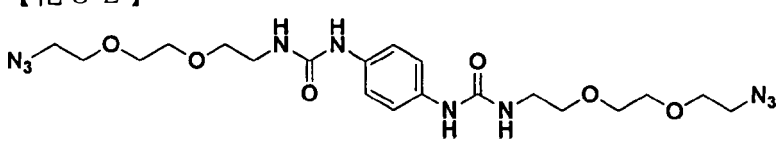
MS (+)：577 $[M+H]^+$。

[0273]

參考例 5-3 1,1'-苯-1,4-二基雙（3-｛2-〔2-（2-疊氮乙氧基）乙氧基〕乙基｝尿素）

[0274]

【化82】



除取代使用 1,4-二異氰氧基丁烷，而使用 1,4-二異氰氧基苯以外，實質上實施與參考例 5-1 同樣之反應，可得

到標題化合物（0.16g、55%）之無色固體。

LC-MS 滯留時間 0.679 min

LC: Agilent 1290

ESI/APCI MS: Agilent 6130

Column: Waters Acquity CSH C18 1.7um, 2.1x50mm

Solvent: H_2O:CH_3CN(0.1% Formic acid)

Gradient: 0.8mL/min, 0min(80:20) →1.2-1.4min(1:99)

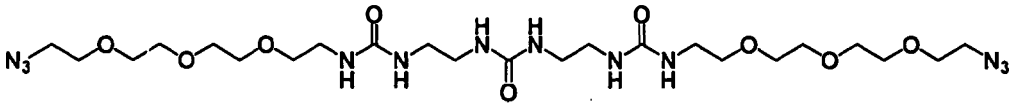
MS (+) : 509 $[M+H]^+$。

[0275]

參考例 5-4 1,1'-〔羰基雙（亞胺基乙烷-2，1-二基）〕雙〔3-（2-｛2-〔2-（2-疊氮乙氧基）乙氧基〕乙氧基｝乙基）尿素〕

[0276]

【化83】



（1）1,1'-羰基二咪唑（1.6g）之四氫呋喃（10mL）溶液中，加入（2-胺基乙基）氨基甲酸 tert-丁基酯（3.2g），在室溫進行 3 小時攪拌。於反應溶液中加入水，並以氯仿進行萃取。將有機層以硫酸鈉乾燥，過濾後，使濾液在減壓下濃縮。得到的殘渣中加入少量的氯仿後，加入乙酸乙基酯，濾取不溶物而得到〔羰基雙（亞胺基乙烷-2，1-二基）〕雙氨基甲酸二-tert-丁基酯（1.6g）之無色非晶質狀物質。

LC-MS 滯留時間 0.728 min

LC: Agilent 1290

ESI/APCI MS: Agilent 6130

Column: Waters Acquity CSH C18 1.7um, 2.1x50mm

Solvent: H_2O:CH_3CN(0.1% Formic acid)

Gradient: 0.8mL/min, 0min(80:20) →1.2-1.4min(1:99)

MS (+) : 347 $[M+H]^+$。

（2）〔羰基雙（亞胺基乙烷-2，1-二基）〕雙氨基甲酸二-tert-丁基酯（1.4g）中加入 4mol/L 氯化氫-1,4-二噁烷溶液（5.0mL），在室溫進行 1 小時攪拌後，加入 1,4-二噁烷（5.0mL），在室溫進行 16 小時攪拌。濾取不溶物，以氯仿洗淨，得到 1,3-雙（2-胺基乙基）尿素 鹽酸鹽（0.70g、80%）之無色非晶質狀物質。

LC-MS 滯留時間 0.230 min

LC：Agilent 1290

ESI/APCI MS: Agilent 6130

Column: Waters Acquity CSH C18 1.7um, 2.1x50mm

Solvent: H_2O:CH_3CN(0.1% Formic acid)

Gradient: 0.8mL/min, 0min(80:20) →1.2-1.4min(1:99)

MS (+) : 147 $[M+H]^+$。

（3）2-｛2-〔2-（2-疊氮乙氧基）乙氧基〕乙氧基｝乙烷胺（0.93g）之氯仿（10mL）溶液中，加入三乙基胺（0.85mL）、氯甲酸 4-硝基苯基酯（0.82g），在 0℃進行 30 分鐘攪拌。於反應液中加入水，以氯仿進行萃取。將有機層以硫酸鈉乾燥，過濾後，使濾液在減壓下濃縮。

得到的殘渣以二氧化矽膠體滲透層析法（Biotage（登錄商標）SNAP Cartridge HP-Sphere、己烷：乙酸乙基酯=95：5→0：100）進行精製，得到（2-｛2-〔2-（2-疊氮乙氧基）乙氧基〕乙氧基｝乙基）氨基甲酸 4-硝基苯基酯（0.90g、55%）之無色油狀物質。

LC-MS 滯留時間 0.868 min

LC: Agilent 1290

ESI/APCI MS: Agilent 6130

Column: Waters Acquity CSH C18 1.7um, 2.1x50mm

Solvent: H_2O:CH_3CN(0.1% Formic acid)

Gradient: 0.8mL/min, 0min(80:20) →1.2-1.4min(1:99)

MS (+)：384 $[M+H]^+$。

（4）於（2-｛2-〔2-（2-疊氮乙氧基）乙氧基〕乙氧基｝乙基）氨基甲酸 4-硝基苯基酯（0.89g）之氯仿（4.0mL）溶液中，加入三乙基胺（0.32mL）、1,3-雙（2-胺基乙基）尿素 鹽酸鹽（0.25g），在室溫進行 30 分鐘攪拌。之後加入 N,N-二甲基甲醯胺（4.0mL），60℃進行 2 小時攪拌。反應溶液中加入乙酸乙基酯（20mL），冰冷下進行 30 分鐘攪拌後，濾取不溶物，得到標題化合物（0.55g、75%）之無色非晶質狀物質。

LC-MS 滯留時間 0.580 min

LC: Agilent 1290

ESI/APCI MS: Agilent 6130

Column: Waters Acquity CSH C18 1.7um, 2.1x50mm

Solvent: H_2O:CH_3CN(0.1% Formic acid)

Gradient: 0.8mL/min, 0min(80:20) →1.2-1.4min(1:99)

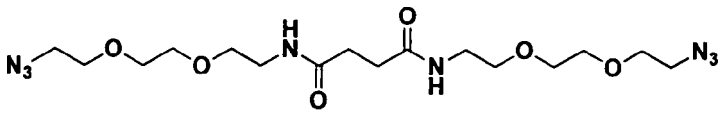
MS (+) : 635 $[M+H]^+$。

[0277]

參考例 6-1 N,N'-雙｛2-〔2-（2-疊氮乙氧基）乙氧基〕乙基｝丁烷二醯胺

[0278]

【化８４】



在 2-〔2-（2-疊氮乙氧基）乙氧基〕乙烷胺（0.20g）的 N,N-二甲基甲醯胺（10mL）溶液中，加入丁烷二酸（68mg）、O-（7-氮雜苯並三唑-1-基）-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸鹽（0.87g）、三乙基胺（0.12g），在室溫進行整夜攪拌。使反應溶液以 LC-MS 分離（LC（Agilent1260）、ESIMS（6130Quadrupole、ESI）、管柱（YMC-Actus Triart 5μm C18 50x30mm）、移動相（0.1%甲酸 in H_2O：0.1%甲酸 in CH_3CN=90：10→20：80→5：95）、50mL/min.）進行精製，得到標題化合物（0.16g、65%）之無色油狀物質。

LC-MS 滯留時間 0.583 min

LC: Agilent 1290

ESI/APCI MS: Agilent 6130

Column: Waters Acquity CSH C18 1.7um, 2.1x50mm

Solvent: H_2O:CH_3CN(0.1% Formic acid)

Gradient: 0.8mL/min, 0min(80:20) →1.2-1.4min(1:99)

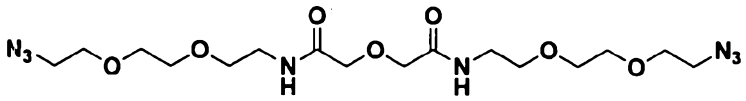
MS (+) : 431 $[M+H]^+$。

[0279]

參考例 6-2 1-疊氮-N-｛2-〔2-（2-疊氮乙氧基）乙氧基〕乙基｝-10-側氧基-3，6，12-三氧雜-9-氮雜十四烷-14-醯胺

[0280]

【化85】



除取代使用丁烷二酸，而使用 2.2'-氧基二乙酸以外，實質上實施與參考例 6-1 同樣之反應，可得到標題化合物（0.15g、61%）之無色油狀物質。

LC-MS 滯留時間 0.601 min

LC: Agilent 1290

ESI/APCI MS: Agilent 6130

Column: Waters Acquity CSH C18 1.7um, 2.1x50mm

Solvent: H_2O:CH_3CN(0.1% Formic acid)

Gradient: 0.8mL/min, 0min(80:20) →1.2-1.4min(1:99)

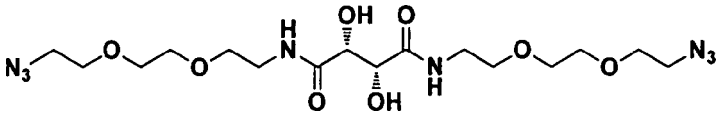
MS (+) : 447 $[M+H]^+$。

[0281]

參考例 6-3（2R,3R）-N,N'-雙｛2-〔2-（2-疊氮乙氧基）乙氧基〕乙基｝-2,3-二羥基丁烷二醯胺

[0282]

【化86】



除取代使用丁烷二酸，而使用 L-（+）-酒石酸以外，實質上實施與參考例 6-1 同樣之反應，可得到標題化合物（0.15g、56%）之無色油狀物質。

LC-MS 滯留時間 0.512 min

LC: Agilent 1290

ESI/APCI MS: Agilent 6130

Column: Waters Acquity CSH C18 1.7um, 2.1x50mm

Solvent: H_2O:CH_3CN(0.1% Formic acid)

Gradient: 0.8mL/min, 0min(80:20) →1.2-1.4min(1:99)

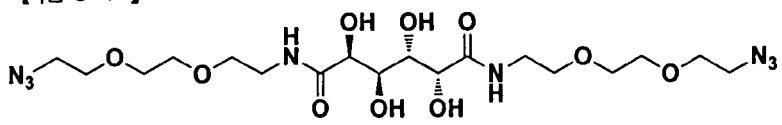
MS (+) : 463 $[M+H]^+$。

[0283]

參考例 6-4（2R,3S,4R,5S）-N,N'-雙｛2-〔2-（2-疊氮乙氧基）乙氧基〕乙基｝-2,3,4,5-四羥基己烷二醯胺

[0284]

【化87】



於 D-半乳糖酸 1,6-二甲基酯（0.25g、WO 2014/002039 小冊記載）之甲醇（5.0mL）溶液中，加入 2-〔2-（2-疊氮乙氧基）乙氧基〕乙烷胺（0.46g）、N,N-二異丙基乙基胺（0.46g），加熱迴流下、進行 6 小時攪拌。

將反應溶液減壓下濃縮，使得到的殘渣以 LC-MS 分離（LC（Agilent1260）、ESIMS（6130Quadrupole、ESI）、管柱（YMC-Actus Triart 5μm C18 50x30mm）、移動相（0.1%甲酸 in H_2O：0.1%甲酸 in CH_3CN=95：5→50：50→5：95）、50mL/min.）進行精製，得到標題化合物（0.25g、46%）之無色固體。

LC-MS 滯留時間 0.823 min

LC: Agilent 1290

ESI/APCI MS: Agilent 6130

Column: Waters Acquity CSH C18 1.7um, 2.1x50mm

Solvent: H_2O:CH_3CN(0.1% Formic acid)

Gradient: 0.8mL/min, 0min(95:5) →1.2min(50:50)

1.0mL/min, →1.38min(3:97)

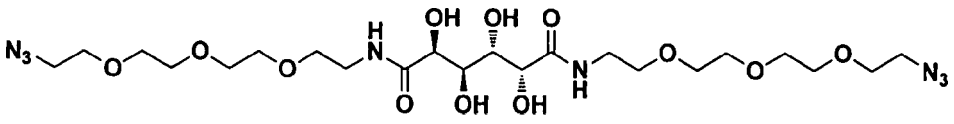
MS (+) : 523 $[M+H]^+$。

[0285]

參考例 6-5（2R,3S,4R,5S）-N,N'-雙（2-｛2-〔2-（2-疊氮乙氧基）乙氧基〕乙氧基｝乙基）-2,3,4,5-四羥基己烷二醯胺

[0286]

【化88】



於 D-半乳糖酸 1,6-二甲基酯（0.50g、WO 2014/002039 小冊記載）之甲醇（5.0mL）溶液中，加入 2-

{2-〔2-(2-疊氮乙氧基)乙氧基〕乙氧基}乙烷胺(1.1g)、N,N-二異丙基乙基胺(0.92g),加熱迴流下、進行6小時攪拌。將反應溶液減壓下濃縮,使得到的殘渣以LC-MS分離(LC(Agilent1260)、ESIMS(6130Quadrupole、ESI)、管柱(YMC-Actus Triart 5μm C18 50x30mm)、移動相(0.1%甲酸 in H_2O:0.1%甲酸 in CH_3CN=95:5→50:50→5:95)、50mL/min.)進行精製,得到標題化合物(0.85g、66%)之無色固體。

LC-MS滯留時間0.934 min

LC: Agilent 1290

ESI/APCI MS: Agilent 6130

Column: Waters Acquity CSH C18 1.7um, 2.1x50mm

Solvent: H_2O:CH_3CN(0.1% Formic acid)

Gradient: 0.8mL/min, 0min(95:5) →1.2min(50:50)

1.0mL/min, →1.38min(3:97)

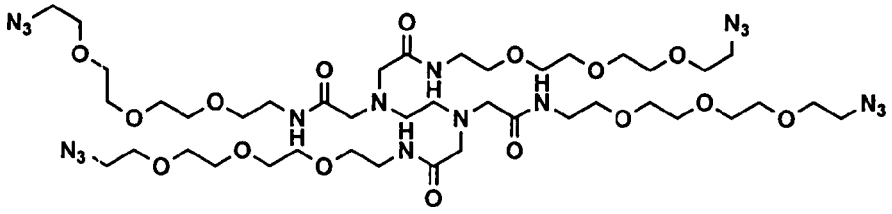
MS (+): 611 $[M+H]^+$。

[0287]

參考例6-6 1-疊氮-N-(2-{2-〔2-(2-疊氮乙氧基)乙氧基〕乙氧基}乙基)-15,18-雙(1-疊氮-13-側氧基-3,6,9-三氧雜-12-氮雜十四烷-14-基)-13-側氧基-3,6,9-三氧雜-12,15,18-三氮雜二十烷(Triazaicosane)-20-醯胺

[0288]

【化89】



於 2,2',2",2"'-（乙烷-1,2-二基二次氮基）四乙酸（0.17g）、2-{2-〔2-（2-疊氮乙氧基）乙氧基〕乙氧基}乙烷胺（0.17g）的 N,N-二甲基甲醯胺（5.0mL）溶液中，加入 2-{2-〔2-（2-疊氮乙氧基）乙氧基〕乙氧基}乙烷胺（0.50g）、O-（7-氮雜苯並三唑-1-基）-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸鹽（1.1g）、N,N-二異丙基乙基胺（0.50mL），在室溫進行整夜攪拌。使反應溶液以逆相分離 HPLC（管柱（YMC-Actus Triart 5μm C18 50x30mm）、移動相（0.1%三氟乙酸 in H_2O：0.1%三氟乙酸 in MeCN=90：10→20：80→5：95、40mL/min.）進行精製，得到標題化合物（0.38g、61%）之無色油狀物質。

LC-MS 滯留時間 1.200 min

LC: Agilent 1290

ESI/APCI MS: Agilent 6130

Column: Waters Acquity CSH C18 1.7um, 2.1x50mm

Solvent: H_2O:CH_3CN(0.1% Formic acid)

Gradient: 0.8mL/min, 0min(95:5) →1.2min(50:50)

1.0mL/min, →1.38min(3:97)

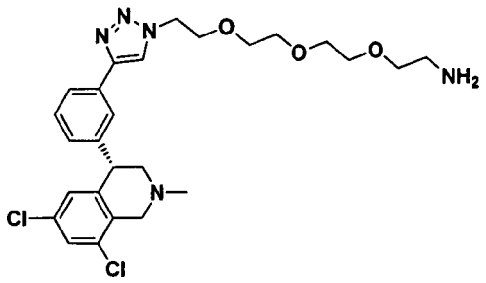
MS (+) : 1094 $[M+H]^+$。

[0289]

參考例 7-1 2-（2-｛2-〔2-（4-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝-1H-1,2,3-三唑-1-基）乙氧基〕乙氧基｝乙氧基）乙烷胺

[0290]

【化90】



使參考例 2-2 所得到的（4S）-6,8-二氯-4-（3-乙炔基苯基）-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉鹽酸鹽（50mg）、2-（2-（2-（2-疊氮乙氧基）乙氧基）乙氧基）乙烷胺（31mg）、硫酸銅（2.0mg）、抗壞血酸鈉（6.0mg）之乙醇（2.0mL）-水（0.5mL）混合溶液在室溫進行整夜攪拌。使反應溶液以逆相分離 HPLC（管柱（YMC-Actus Triart 5μm C18 50x30mm）、移動相（0.1%三氟乙酸 in H_2O：0.1%三氟乙酸 in MeCN=90：10→20：80→5：95、40mL/min.）進行精製，進而以二氧化矽膠體滲透層析法（Biotage（登錄商標）SNAP Cartridge KP-NH、氯仿：甲醇=100：0→90：10）進行精製，得到標題化合物（40mg、53%）之無色油狀物質。

LC-MS 滯留時間 0.769 min

LC: Agilent 1290

ESI/APCI MS: Agilent 6130

Column: Waters Acquity CSH C18 1.7um, 2.1x50mm

Solvent: H_2O:CH_3CN(0.1% Formic acid)

Gradient: 0.8mL/min, 0min(95:5) →1.2min(50:50)

1.0mL/min, →1.38min(3:97)

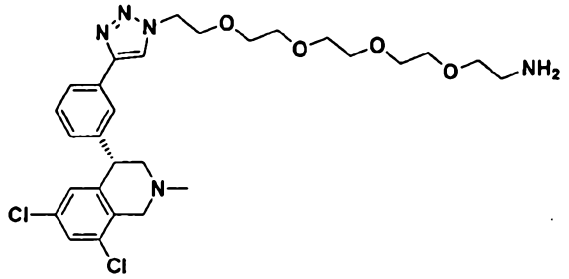
MS (+) : 534 $[M+H]^+$。

[0291]

參考例 7-2 14-（4-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝-1H-1,2,3-三唑-1-基）-3,6,9,12-四氧雜十四烷-1-胺

[0292]

【化91】



（1）於 3,6,9,12-四氧雜十四烷-1,14-二醇（2.0g）之氯仿（20mL）溶液中，加入 p-甲苯磺醯基氯化物（3.2g）後，冰冷下緩緩加入氫氧化鉀（3.8g）。冰冷下進行 3 小時攪拌後，於反應溶液中加入水，並以氯仿進行萃取。使有機層以無水硫酸鎂乾燥、進行過濾後，使濾液在減壓下濃縮，得到 3,6,9,12-四氧雜十四烷-1,14-二基雙（4-甲基苯磺酸酯）（4.7g）之淡黃色油狀物質。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.45 (s, 6H), 3.50-3.65 (m, 12H), 3.66-3.72 (m, 4H), 4.11-4.19 (m, 4H), 7.30-7.38

(m, 4H), 7.74-7.84 (m, 4H)。

MS (+) : 547 $[M+H]^+$。

（2）於 3,6,9,12-四氧雜十四烷-1,14-二基雙（4-甲基苯磺酸酯）（4.7g）的 N,N-二甲基甲醯胺（40mL）溶液中，加入四丁基銨碘（0.31g）、疊氮化鈉（2.2g），在80℃進行 3 小時攪拌。將反應溶液放冷後，減壓下將溶劑餾去。得到的殘渣中加入二乙基醚，在室溫進行 15 分鐘攪拌。將不溶物過濾，使濾液在減壓下濃縮。得到的殘渣以二氧化矽膠體滲透層析法（Biotage（登錄商標）SNAP Cartridge HP-Sphere、己烷：乙酸乙基酯=75：25→10：90）進行精製，得到 1,14-二疊氮-3,6,9,12-四氧雜十四烷（1.7g、71%（2 步驟））之淡黃色油狀物質。

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.39 (t, J=5.1Hz, 4H), 3.64-3.71 (m, 16H)。

MS (+) : 311 $[M+Na]^+$。

（3）於 1,14-二疊氮-3,6,9,12-四氧雜十四烷（1.7g）之二乙基醚（10mL）溶液中，冰冷下加入四氫呋喃（1mL）、1mol/L 鹽酸（15mL）。之後，加入三苯基膦（1.6g）之二乙基醚（5.0mL）溶液，在室溫進行 30 小時攪拌。將有機層除去，使水層以二乙基醚洗淨。水層中添加氫氧化鈉，作成 pH14 後，以氯仿進行萃取。使有機層以無水硫酸鎂乾燥、進行過濾後，將濾液在減壓下濃縮，得到 14-疊氮-3,6,9,12-四氧雜十四烷-1-胺（1.3g、85%）之無色油狀物質。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.87 (t, J=5.2Hz, 2H), 3.39 (t, J=5.2Hz, 2H), 3.48-3.54 (m, 2H), 3.58-3.72 (m, 14H)。

MS (+) : 263 $[M+H]^+$。

（4）除取代使用 2-（2-（2-（2-疊氮乙氧基）乙氧基）乙氧基）乙烷胺，而使用 14-疊氮-3,6,9,12-四氧雜十四烷-1-胺以外，實質上實施與參考例 7-1 同樣之反應，可得到標題化合物（98mg、30%）之無色油狀物質。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.48 (s, 3H), 2.63 (dd, J=11.5, 8.5Hz, 1H), 2.84 (t, J=5.3Hz, 2H), 3.02 (dd, J=11.5, 5.3Hz, 1H), 3.42-3.69 (m, 15H), 3.84 (d, J=15.7Hz, 1H), 3.88-3.96 (m, 2H), 4.21-4.32 (m, 1H), 4.55-4.63 (m, 2H), 6.81 (dd, J=2.0, 0.9Hz, 1H), 7.10 (dt, J=7.7, 1.4Hz, 1H), 7.22 (dd, J=2.0, 0.9Hz, 1H), 7.36 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.68 (dt, J=7.7, 1.4Hz, 1H), 7.74 (t, J=1.4Hz, 1H), 7.99 (s, 1H)。

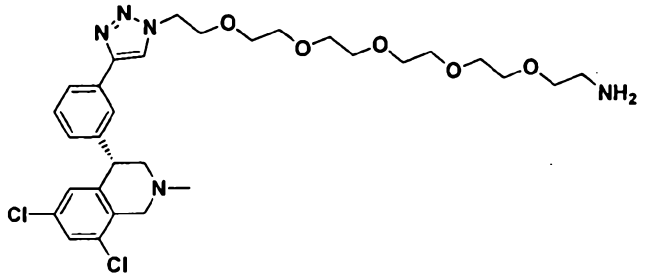
MS (+) : 578 $[M+H]^+$。

[0293]

參考例 7-3 17-（4-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝-1H-1,2,3-三唑-1-基）-3,6,9,12,15-五氧雜十七烷-1-胺

[0294]

【化92】



除取代使用 3,6,9,12-四氧雜十四烷-1,14-二醇，而使用 3,6,9,12,15-五氧雜十七烷-1，17-二醇以外，實質上實施與參考例 7-2（1）（2）（3）（4）同樣之反應，可得到標題化合物（0.13g、28%（4 步驟））之無色油狀物質。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.48 (s, 3H), 2.63 (dd, J=11.7, 8.5Hz, 1H), 2.84 (t, J=5.3Hz, 2H), 3.03 (dd, J=11.7, 4.7Hz, 1H), 3.43-3.70 (m, 19H), 3.84 (d, J=16.0Hz, 1H), 3.88-3.95 (m, 2H), 4.21-4.33 (m, 1H), 4.54-4.63 (m, 2H), 6.81 (d, J=1.1Hz, 1H), 7.10 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.19-7.25 (m, 1H), 7.36 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.68 (dt, J=7.7, 1.4Hz, 1H), 7.72-7.76 (m, 1H), 7.99 (s, 1H)。

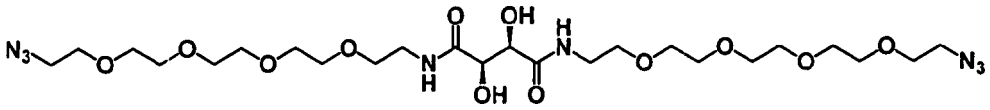
MS (+)：622 $[M+H]^+$。

[0295]

參考例 7-4（2R,3R）-N,N'-雙（14-疊氮-3,6,9,12-四氧雜十四-1-基）-2,3-二羥基丁烷二醯胺

[0296]

【化93】



於參考例 7-2（3）所得到的 14-疊氮-3,6,9,12-四氧雜十四烷-1-胺（0.30g）、N,N-二異丙基乙基胺（0.20mL）之甲醇（6.0mL），加入 L-酒石酸（+）-二甲基酯（82mg），在 60℃進行 48 小時攪拌。放冷至室溫後，將反應溶液進行減壓下濃縮。得到的殘渣中，加入 1mol/L 鹽酸，以氯仿進行萃取。使有機層通過 Biotage（登錄商標）Phase Separator 後，使濾液在減壓下濃縮，得到標題化合物（0.12g）之黃色油狀物質。

LC-MS 滯留時間 1.097 min

LC: Agilent 1290

ESI/APCI MS: Agilent 6130

Column: Waters Acquity CSH C18 1.7um, 2.1x50mm

Solvent: H_2O:CH_3CN(0.1% Formic acid)

Gradient: 0.8mL/min, 0min(95:5) →1.2min(50:50)

1.0mL/min, →1.38min(3:97)

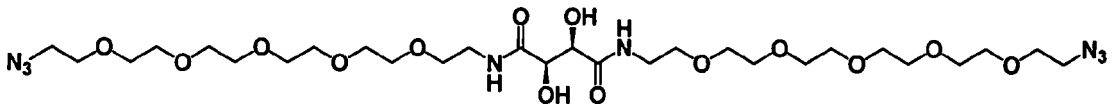
MS (+) : 639 $[M+H]^+$。

[0297]

參考例 7-5（2R,3R）-N,N'-雙（17-疊氮-3,6,9,12,15-五氧雜十七-1-基）-2,3-二羥基丁烷二醯胺

[0298]

【化94】



除取代使用參考例 7-2（3）所得到的 14-疊氮-3,6,9,12-四氧雜十四烷-1-胺，而使用參考例 7-3（3）所得到的 17-疊氮-3,6,9,12,15-五氧雜十七烷-1-胺以外，實質上實施與參考例 7-4 同樣之反應，可得到標題化合物（0.19g、51%）之淡黃色油狀物質。

LC-MS 滯留時間 1.144 min

LC: Agilent 1290

ESI/APCI MS: Agilent 6130

Column: Waters Acquity CSH C18 1.7um, 2.1x50mm

Solvent: H_2O:CH_3CN(0.1% Formic acid)

Gradient: 0.8mL/min, 0min(95:5) →1.2min(50:50)

1.0mL/min, →1.38min(3:97)

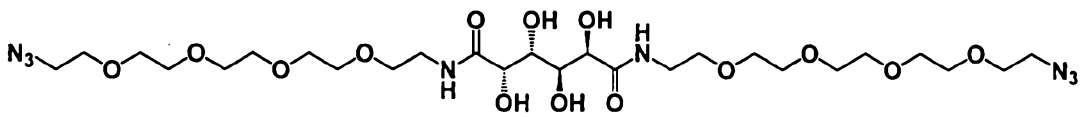
MS (+) : 727 $[M+H]^+$。

[0299]

參考例 7-6（2R,3S,4R,5S）-N,N'-雙（14-疊氮-3,6,9,12-四氧雜十四-1-基）-2,3,4,5-四羥基己烷二醯胺

[0300]

【化95】



除取代使用 2-〔2-（2-疊氮乙氧基）乙氧基〕乙烷胺，而使用參考例 7-2（3）所得到的 14-疊氮-3,6,9,12-四

氧雜十四烷-1-胺以外，實質上實施與參考例 6-4 同樣之反應，可得到標題化合物（0.20g、63%）之無色固體。

LC-MS 滯留時間 1.012 min

LC: Agilent 1290

ESI/APCI MS: Agilent 6130

Column: Waters Acquity CSH C18 1.7um, 2.1x50mm

Solvent: H_2O:CH_3CN(0.1% Formic acid)

Gradient: 0.8mL/min, 0min(95:5) →1.2min(50:50)

1.0mL/min, →1.38min(3:97)

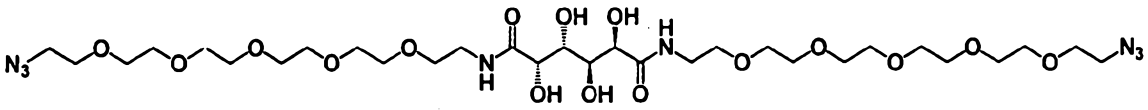
MS (+) : 699 $[M+H]^+$。

[0301]

參考例 7-7（2R,3S,4R,5S）-N,N'-雙（17-疊氮-3,6,9,12,15-五氧雜十七-1-基）-2,3,4,5-四羥基己烷二醯胺

[0302]

【化96】



除取代使用 2-〔2-（2-疊氮乙氧基）乙氧基〕乙烷胺，而使用參考例 7-3（3）所得到的 17-疊氮-3,6,9,12,15-五氧雜十七烷-1-胺以外，實質上實施與參考例 6-4 同樣之反應，可得到標題化合物（0.25g、61%）之無色固體。

LC-MS 滯留時間 1.066 min

LC: Agilent 1290

ESI/APCI MS: Agilent 6130

Column: Waters Acquity CSH C18 1.7um, 2.1x50mm

Solvent: H_2O:CH_3CN(0.1% Formic acid)

Gradient: 0.8mL/min, 0min(95:5) →1.2min(50:50)

1.0mL/min, →1.38min(3:97)

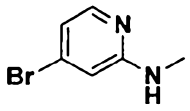
MS (+) : 787 $[M+H]^+$。

[0303]

參考例 8-1 4-溴-N-甲基吡啶-2-胺

[0304]

【化97】



4-溴-2-氟吡啶（0.50g）中，加入 2.0mol/L 甲基胺-四氫呋喃溶液（7.1mL），在微波照射下（BIOTAGE 60、150℃）進行 1 小時攪拌。使反應溶液濃縮後，得到的殘渣以二氧化矽膠體滲透層析法（MORITEX Purif Pack-NH、己烷：乙酸乙基酯=99：1→60：40）進行精製，得到標題化合物（0.49g、93%）之無色固體。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.91 (d, J=5.1Hz, 3H), 6.56 (d, J=1.6Hz, 1H), 6.73 (dd, J=5.4, 1.6Hz, 1H), 7.90 (d, J=5.4Hz, 1H)。

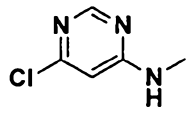
MS (+) : 187 $[M+H]^+$。

[0305]

參考例 8-2 6-氯-N-甲基嘧啶-4-胺

[0306]

【化９８】



4,6-二氯嘧啶（0.50g）之四氫呋喃（0.84mL）溶液中，加入三乙基胺（0.94mL）後，冰冷下滴下 2.0mol/L 甲基胺-四氫呋喃溶液（1.7mL），在室溫進行 23 小時攪拌。使反應溶液濃縮後，得到的殘渣以二氧化矽膠體滲透層析法（MORITEX Purif Pack-NH、氯仿）進行精製，得到標題化合物（0.45g、93%）之無色固體。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.96 (d, J=5.0Hz, 3H), 6.35 (s, 1H), 8.35 (s, 1H)。

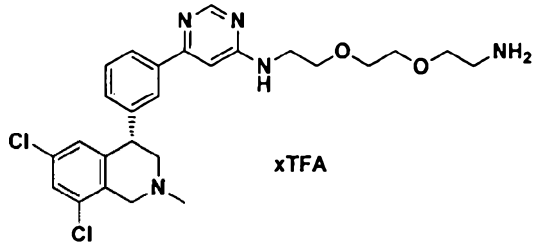
MS (+) : 144 $[M+H]^+$。

[0307]

參考例 8-3 N-｛2-〔2-（2-胺基乙氧基）乙氧基〕乙基｝-6-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝嘧啶-4-胺 三氟乙酸鹽

[0308]

【化９９】



（1）4,6-二氯嘧啶（0.60g）之四氫呋喃（10mL）溶液中，加入三乙基胺（0.56mL）後，少量逐次加入｛2-〔2-（2-胺基乙氧基）乙氧基〕乙基｝氨基甲酸 tert-丁基酯

（0.50g）之四氫呋喃（15mL）懸濁液，在室溫進行 20 小時攪拌。進而在 60℃進行 5 小時攪拌。將反應溶液放冷後，進行減壓下濃縮。於得到的殘渣中加入水，以乙酸乙基酯進行萃取。使有機層以無水硫酸鎂乾燥、進行過濾後，使濾液在減壓下濃縮。得到的殘渣以二氧化矽膠體滲透層析法（Biotage（登錄商標）SNAP Cartridge HP-Sphere、氯仿：甲醇=100：0→92：8）進行精製，得到〔2-（2-｛2-〔（6-氯嘧啶-4-基）胺基〕乙氧基｝乙氧基）乙基〕氨基甲酸 tert-丁基酯（0.59g、41%）之無色油狀物質。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.45 (s, 9H), 3.22-3.76 (m, 12H), 6.39 (s, 1H), 8.35 (s, 1H)。

MS (+)：361 $[M+H]^+$。

（2）氬氣體環境下、參考例 3-3 所得到的（4S）-6,8-二氯-2-甲基-4-〔3-（4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊環-2-基）苯基〕-1,2,3,4-四氫異喹啉鹽酸鹽（0.25g）、〔2-（2-｛2-〔（6-氯嘧啶-4-基）胺基〕乙氧基｝乙氧基）乙基〕氨基甲酸 tert-丁基酯（0.20g）、肆（三苯基膦）鈀（0）（32mg）之 1,4-二噁烷（8.0mL）懸濁液中，加入飽和碳酸氫鈉水溶液（1.4mL），加熱迴流下進行 12 小時攪拌。將反應溶液放冷後，過濾不溶物。使得到的濾液以逆相分離 HPLC（管柱（YMC-Actus Triart 5μm C18 50x30mm）、移動相（0.1%三氟乙酸 in H_2O：0.1%三氟乙酸 in MeCN=90：10→20：80→5：95、40mL/min.）進行

精製，得到〔2-（2-｛2-〔（6-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝嘧啶-4-基）胺基〕乙氧基｝乙氧基）乙基〕氨基甲酸 tert-丁基 三氟乙酸鹽（0.28g）之無色非晶質狀物質。

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.41 (s, 9H), 3.12-3.25 (m, 5H), 3.44-3.97 (m, 12H), 4.45-4.56 (m, 1H), 4.73-4.84 (m, 2H), 6.85-6.92 (m, 1H), 6.98-7.08 (m, 1H), 7.53-7.61 (m, 2H), 7.65-7.91 (m, 3H), 8.65-8.75 (m, 1H).

MS (+) : 616 $[M+H]^+$。

（3）於〔2-（2-｛2-〔（6-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝嘧啶-4-基）胺基〕乙氧基｝乙氧基）乙基〕氨基甲酸 tert-丁基 三氟乙酸鹽（0.28g）之 1,2-二氯乙烷（15mL）溶液中，加入三氟乙酸（5.0mL），在室溫進行 2 小時攪拌。將反應溶液在減壓下濃縮、進行甲醇共沸，減壓下將溶劑餾去，得到標題化合物（0.33g）之無色非晶質狀物質。

^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ ppm 3.04-3.15 (m, 5H), 3.57-3.91 (m, 12H), 4.41-4.51 (m, 1H), 4.69-4.78 (m, 2H), 6.80-6.89 (m, 1H), 6.96-7.07 (m, 1H), 7.47-7.57 (m, 2H), 7.62-7.69 (m, 1H), 7.70-7.88 (m, 2H), 8.59-8.71 (m, 1H).

MS (+) : 516 $[M+H]^+$。

[0309]

參考例 8-4 N-｛2-〔2-（2-胺基乙氧基）乙氧基〕乙基｝-6-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-

基〕苯基｝吡嗪-2-胺

（1）將 2,6-二氯吡嗪（0.30g）、｛2-〔2-（2-胺基乙氧基）乙氧基〕乙基｝氨基甲酸 tert-丁基酯（0.50g）、三乙基胺（0.62mL）的 N,N-二甲基甲醯胺（15mL）溶液在 80℃進行 4 小時攪拌。使反應溶液放冷後，加入水，以乙酸乙基酯進行萃取。有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥，過濾後，使濾液在減壓下濃縮。得到的殘渣以二氧化矽膠體滲透層析法（Biotage（登錄商標）SNAP Cartridge HP-Sphere、氯仿：甲醇=100：0→80：20）進行精製，進而以二氧化矽膠體滲透層析法（Biotage（登錄商標）SNAP Cartridge HP-Sphere、己烷：乙酸乙基酯=92：8→34：66）進行精製，得到〔2-（2-｛2-〔（6-氯吡嗪-2-基）胺基〕乙氧基｝乙氧基）乙基〕氨基甲酸 tert-丁基酯（0.29g、40%）之無色油狀物質。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.45 (s, 9H), 3.20-3.45 (m, 2H), 3.53-3.71 (m, 10H), 5.00-5.10 (m, 1H), 5.34-5.46 (m, 1H), 7.67-7.88 (m, 2H)。

MS (+)：361 $[M+H]^+$。

（2）氮氣體環境下、於參考例 3-2 所得到的（4S）-6,8-二氯-2-甲基-4-〔3-（4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊環-2-基）苯基〕-1,2,3,4-四氫異喹啉（0.16g）、〔2-（2-｛2-〔（6-氯吡嗪-2-基）胺基〕乙氧基｝乙氧基）乙基〕氨基甲酸 tert-丁基酯（0.25g）之 1,4-二噁烷（7.5mL）溶

液中，加入碳酸氫鈉（0.16g）的水溶液（2.5mL）、肆（三苯基膦）鈀（0）（22mg），在110℃進行12小時攪拌。將反應溶液減壓下濃縮後，以逆相分離HPLC（管柱（YMC-Actus Triart 5μm C18 50x30mm）、移動相（0.1%三氟乙酸 in H_2O：0.1%三氟乙酸 in MeCN=97：3→30：70→5：95、40mL/min.）進行精製，得到〔2-（2-｛2-〔（6-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝吡嗪-2-基）胺基〕乙氧基｝乙氧基）乙基〕氨基甲酸 tert-丁基 三氟乙酸鹽（0.25g）之黃色油狀物質。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.43 (br. s., 9H), 3.06 (s, 3H), 3.21-3.89 (m, 16H), 3.99-4.24 (m, 1H), 4.65-4.89 (m, 2H), 6.79-6.86 (m, 1H), 7.32 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.36-7.39 (m, 1H), 7.53 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.89 (d, J=7.7Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.21 (s, 1H)。

MS (+)：616 $[M+H]^+$。

（3）於〔2-（2-｛2-〔（6-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝吡嗪-2-基）胺基〕乙氧基｝乙氧基）乙基〕氨基甲酸 tert-丁基 三氟乙酸鹽（0.29g）之 1,2-二氯乙烷（3.0mL）溶液中，冰冷下、加入三氟乙酸（1.0mL），在室溫進行 1 小時攪拌。將反應溶液進行減壓下濃縮，使得到的殘渣以二氧化矽膠體滲透層析法（Biotage（登錄商標）SNAP Cartridge KP-NH、氯仿：甲醇=100：0→80：20）進行精製，得到標題化合物

（0.18g、78%（2步驟））之無色油狀物質。

^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ ppm 2.50 (s, 3H), 2.66-2.71 (m, 1H), 2.76 (t, J=5.4Hz, 2H), 3.07-3.12 (m, 1H), 3.50 (t, J=5.4Hz, 2H), 3.58 (d, J=16.10Hz, 1H), 3.60-3.71 (m, 8H), 3.88 (d, J=16.10Hz, 1H), 4.37-4.41 (m, 1H), 6.85 (m, 1H), 7.25 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.30-7.38 (m, 1H), 7.44 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.92 (d, J=7.8Hz, 1H), 8.13 (s, 1H)。

MS (+)：516 $[M+H]^+$。

參考例 8-5 N-｛2-〔2-（2-胺基乙氧基）乙氧基〕乙基｝-5-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝嘧啶-2-胺 2三氟乙酸鹽

（1）於｛2-〔2-（2-胺基乙氧基）乙氧基〕乙基｝氨基甲酸 tert-丁基酯（0.40g）之二甲基亞碸（5.0mL）溶液中，加入碳酸鉀（0.45g）、2,5-二溴嘧啶（0.38g），在100℃進行 2 小時攪拌。於反應溶液加入水，以乙酸乙基酯進行萃取。使有機層以無水硫酸鎂乾燥、進行過濾後，使濾液在減壓下濃縮。得到的殘渣以二氧化矽膠體滲透層析法（Biotage（登錄商標）SNAP Cartridge HP-Sphere、己烷：乙酸乙基酯=100：0→20：80）進行精製，得到〔2-（2-｛2-〔（5-溴嘧啶-2-基）胺基〕乙氧基｝乙氧基）乙基〕氨基甲酸 tert-丁基酯（0.51g、78%）之無色非晶質狀物質。

LC-MS 滯留時間 0.928 min

LC: Agilent 1290

ESI/APCI MS: Agilent 6130

Column: Waters Acquity CSH C18 1.7um, 2.1x50mm

Solvent: H_2O:CH_3CN(0.1% Formic acid)

Gradient: 0.8mL/min, 0min(80:20) →1.2-1.4min(1:99)

MS (+) : 405 $[M+H]^+$。

（2）除取代使用參考例 8-3（1）所得到的〔2-（2-｛2-〔（6-氯嘧啶-4-基）胺基〕乙氧基｝乙氧基）乙基〕氨基甲酸 tert-丁基酯，而使用〔2-（2-｛2-〔（5-溴嘧啶-2-基）胺基〕乙氧基｝乙氧基）乙基〕氨基甲酸 tert-丁基酯以外，實質上實施與參考例 8-3（2）（3）同樣之反應，可得到標題化合物（0.10g）之無色非晶質狀物質。

LC-MS 滯留時間 0.294 min

LC: Agilent 1290

ESI/APCI MS: Agilent 6130

Column: Waters Acquity CSH C18 1.7um, 2.1x50mm

Solvent: H_2O:CH_3CN(0.1% Formic acid)

Gradient: 0.8mL/min, 0min(80:20) →1.2-1.4min(1:99)

MS (+) : 516 $[M+H]^+$。

[0310]

參考例 8-6 N-｛2-〔2-（2-胺基乙氧基）乙氧基〕乙基｝-4-〔3-（6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基）苯基〕吡啶-2-胺 三氟乙酸鹽

除取代使用 4,6-二氯嘧啶，而使用 4-溴-2-氟吡啶，取代使用參考例 3-3 所得到的（4S）-6,8-二氯-2-甲基-4-〔3-（4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊環-2-基）苯基〕-1,2,3,4-四氫異喹啉鹽酸鹽，而使用參考例 3-1 所得到的 6,8-二氯-2-甲基-4-〔3-（4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊環-2-基）苯基〕-1,2,3,4-四氫異喹啉以外，實質上實施與參考例 8-3（1）（2）（3）同樣之反應，可得到標題化合物（40mg）之無色非晶質狀物質。

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 3.06-3.13 (m, 2H), 3.17 (s, 3H), 3.60-3.83 (m, 11H), 3.85-3.95 (m, 1H), 4.46-4.58 (m, 1H), 4.73-4.87 (m, 2H), 6.82-6.89 (m, 1H), 7.18-7.25 (m, 1H), 7.32-7.38 (m, 1H), 7.43-7.49 (m, 1H), 7.50-7.54 (m, 1H), 7.59-7.67 (m, 1H), 7.71-7.76 (m, 1H), 7.78-7.85 (m, 1H), 7.88-7.94 (m, 1H).

MS (+) : 515 $[M+H]^+$。

[0311]

參考例 8-7 N-｛2-〔2-（2-胺基乙氧基）乙氧基〕乙基｝-4-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝吡啶-2-胺 三氟乙酸鹽

除取代使用 4,6-二氯嘧啶，而使用 4-溴-2-氟吡啶以外，實質上實施與參考例 8-3（1）（2）（3）同樣之反應，可得到標題化合物（0.34g）之無色油狀物質。

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 3.06-3.13 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 3.60-3.75 (m, 9H), 3.75-3.82 (m, 2H), 3.85-3.96

(m, 1H), 4.46-4.57 (m, 1H), 4.72-4.83 (m, 2H), 6.84-6.90 (m, 1H), 7.18-7.24 (m, 1H), 7.31-7.35 (m, 1H), 7.43-7.49 (m, 1H), 7.53-7.56 (m, 1H), 7.59-7.67 (m, 1H), 7.70-7.74 (m, 1H), 7.79-7.85 (m, 1H), 7.88-7.93 (m, 2H)。

MS (+) : 515 $[M+H]^+$。

[0312]

參考例 8-8 N-｛2-〔2-（2-胺基乙氧基）乙氧基〕乙基｝-6-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝噠嗪-4-胺 三氟乙酸鹽

除取代 2,5-二溴嘧啶，而使用 3,5-二溴噠嗪以外，實質上實施與參考例 8-5（1）（2）同樣之反應，可得到標題化合物（0.18g）之褐色油狀物質。

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.45 (br. s., 9H), 2.49 (s, 3H), 2.61-2.71 (m, 1H), 2.87-3.20 (m, 1H), 3.25-3.90 (m, 14H), 4.27-4.41 (m, 1H), 4.95 (br. s., 1H), 5.06 (br. s., 1H), 6.67-7.01 (m, 2H), 7.12-7.26 (m, 2H), 7.42 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.81 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.88-7.96 (m, 1H), 8.53-8.70 (m, 1H)。

MS (+) : 616 $[M+H]^+$。

（2）除取代使用參考例 8-3（2）所得到的〔2-（2-｛2-〔（6-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝嘧啶-4-基）胺基〕乙氧基｝乙氧基）乙基〕氨基甲酸 tert-丁基酯，而使用〔2-（2-｛2-〔（6-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕

苯基｝噠嗪-4-基）胺基〕乙氧基｝乙氧基）乙基〕氨基甲酸 tert-丁基酯以外，實質上實施與參考例 8-3（3）同樣之反應，可得到標題化合物（0.18g、quant.）之褐色油狀物質。

^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ ppm 3.07-3.14 (m, 2H), 3.19 (s, 3H), 3.63-3.75 (m, 10H), 3.75-3.83 (m, 4H), 3.86-3.98 (m, 1H), 4.44-4.58 (m, 1H), 4.76-4.90 (m, 3H), 6.89 (s, 1H), 7.33-7.40 (m, 1H), 7.49-7.57 (m, 1H), 7.59 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.72 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.88 (d, J=7.8Hz, 1H), 8.49-8.82 (m, 1H)。

MS (+)：516 $[M+H]^+$

[0313]

參考例 8-9 N-（2-｛2-〔2-（2-胺基乙氧基）乙氧基〕乙氧基｝乙基）-6-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝嘧啶-4-胺

（1）2-｛2-〔2-（2-疊氮乙氧基）乙氧基〕乙氧基｝乙烷胺（2.8g）的 N,N-二甲基甲醯胺（24mL）溶液中，加入二碳酸二-tert-丁基酯（2.8g），在室溫進行 2 小時攪拌。將反應溶液進行減壓下濃縮，使得到的殘渣以二氧化矽膠體滲透層析法（Biotage（登錄商標）SNAP Cartridge HP-Sphere、己烷：乙酸乙基酯=98：2→30：70）進行精製，得到（2-｛2-〔2-（2-疊氮乙氧基）乙氧基〕乙氧基｝乙基）氨基甲酸 tert-丁基酯（4.2g）之無色油狀物質。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.45 (s, 9H), 3.26-3.37 (m, 2H), 3.36-3.44 (m, 2H), 3.50-3.59 (m, 2H), 3.59-3.73 (m, 10H), 5.02 (br. s, 1H).

MS (+) : 341 $[M+Na]^+$。

（2）於（2-｛2-〔2-（2-疊氮乙氧基）乙氧基〕乙氧基｝乙基）氨基甲酸 tert-丁基酯（4.2g）之四氫呋喃（35mL）溶液中，加入三苯基膦（3.7g），在室溫進行 2 小時攪拌。於反應溶液加入水（10mL），在室溫進行 45 分鐘、60℃進行 2 小時攪拌。將反應溶液放冷後，進行減壓下濃縮，使得到的殘渣以二氧化矽膠體滲透層析法（Biotage（登錄商標）SNAP Cartridge KP-NH、氯仿：乙酸乙基酯=100：0→0：100）進行精製。將溶劑減壓下餾去後，於得到的殘渣中加入水，以甲苯進行洗淨，使水層進行減壓下濃縮，得到（2-｛2-〔2-（2-胺基乙氧基）乙氧基〕乙氧基｝乙基）氨基甲酸 tert-丁基酯（3.1g、84%（2 步驟））之無色油狀物質。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.45 (s, 9H), 2.84-2.91 (m, 2H), 3.25-3.37 (m, 2H), 3.48-3.58 (m, 4H), 3.59-3.70 (m, 8H), 5.25 (br. s, 1H)。

MS (+) : 293 $[M+H]^+$。

（3）於 4,6-二氯嘧啶（0.20g）、（2-｛2-〔2-（2-胺基乙氧基）乙氧基〕乙氧基｝乙基）氨基甲酸 tert-丁基酯（0.36g）之乙腈（7.4mL）溶液中，加入碳酸鉀（0.20g），在 80℃進行 17 小時攪拌。將反應溶液放冷

後，進行減壓下濃縮，使得到的殘渣以二氧化矽膠體滲透層析法（Biotage（登錄商標）SNAP Cartridge HP-Sphere、氯仿：甲醇=100：0→88：12）進行精製，得到{2-〔2-（2-{2-〔（6-氯嘧啶-4-基）胺基〕乙氧基}乙氧基）乙氧基〕乙基}氨基甲酸 tert-丁基酯（0.51g、quant.）之黃色油狀物質。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.44 (s, 9H), 3.20-3.40 (m, 2H), 3.44-3.75 (m, 14H), 6.42 (s, 1H), 8.34 (s, 1H)。

MS (+)：405 $[M+H]^+$。

（4）除取代使用參考例 8-3（1）所得到的〔2-（2-{2-〔（6-氯嘧啶-4-基）胺基〕乙氧基}乙氧基）乙基〕氨基甲酸 tert-丁基酯，而使用{2-〔2-（2-{2-〔（6-氯嘧啶-4-基）胺基〕乙氧基}乙氧基）乙氧基〕乙基}氨基甲酸 tert-丁基酯以外，實質上實施與參考例 8-3（2）同樣的反應，得到{2-〔2-（2-{2-〔（6-{3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基}嘧啶-4-基）胺基〕乙氧基}乙氧基）乙氧基〕乙基}氨基甲酸 tert-丁基 三氟乙酸鹽（0.17g）之無色油狀物質。

LC-MS 滯留時間 0.547 min

LC: Agilent 1290

ESI/APCI MS: Agilent 6130

Column: Waters Acquity CSH C18 1.7um, 2.1x50mm

Solvent: H_2O:CH_3CN(0.1% Formic acid)

Gradient: 0.8mL/min, 0min(80:20) →1.2-1.4min(1:99)

MS (+)：660 $[M+H]^+$。

（5）除取代使用參考例 8-4（2）所得到的〔2-（2-{2-〔（6-{3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基}吡嗪-2-基）胺基〕乙氧基}乙氧基）乙基〕氨基甲酸 tert-丁基 三氟乙酸鹽，而使用{2-〔2-（2-{2-〔（6-{3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基}嘧啶-4-基）胺基〕乙氧基}乙氧基）乙氧基〕乙基}氨基甲酸 tert-丁基酯以外，實質上實施與參考例 8-4（3）同樣之反應，可得到標題化合物（0.11g、40%（2步驟）之無色油狀物質。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.46 (s, 3H), 2.56-2.67 (m, 1H), 2.81-2.90 (m, 2H), 2.94-3.06 (m, 1H), 3.47-3.57 (m, 3H), 3.58-3.73 (m, 12H), 3.76-3.86 (m, 1H), 4.25-4.36 (m, 1H), 6.28 (br. s, 1H), 6.70-6.77 (m, 1H), 6.78-6.83 (m, 1H), 7.16-7.24 (m, 2H), 7.39 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.78-7.87 (m, 2H), 8.64 (d, J=1.1Hz, 1H)。

MS (+)：560 $[M+H]^+$。

[0314]

參考例 8-10 N-（2-{2-〔2-（2-胺基乙氧基）乙氧基〕乙氧基}乙基）-6-{3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基}噠嗪-4-胺

（1）除取代 2,5-二溴嘧啶，而使用 3,5-二溴噠嗪，取代使用{2-〔2-（2-胺基乙氧基）乙氧基〕乙基}氨基甲酸 tert-丁基酯，而使用參考例 8-9（2）得到的（2-{2-

〔2-（2-胺基乙氧基）乙氧基〕乙氧基｝乙基）氨基甲酸tert-丁基酯以外，實質上實施與參考例 8-5（1）同樣的反應，得到｛2-〔2-（2-｛2-〔（6-溴噠嗪-4-基）胺基〕乙氧基｝乙氧基）乙氧基〕乙基｝氨基甲酸 tert-丁基酯（0.28g、50%）之褐色油狀物質。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.45 (s, 9H), 3.21-3.70 (m, 16H), 5.26 (br. s., 1H), 5.44 (br. s., 1H), 6.59-6.75 (m, 1H), 8.50-8.62 (m, 1H)。

MS (+)：449, 451 $[M+H]^+$。

MS (-)：447, 449 $[M-H]^-$。

（2）除取代使用參考例 8-4（1）所得到的〔2-（2-｛2-〔（6-氯吡嗪-2-基）胺基〕乙氧基｝乙氧基）乙基〕氨基甲酸 tert-丁基酯，而使用｛2-〔2-（2-｛2-〔（6-溴噠嗪-4-基）胺基〕乙氧基｝乙氧基）乙氧基〕乙基｝氨基甲酸 tert-丁基酯以外，實質上實施與參考例 8-4（2）（3）同樣之反應，可得到標題化合物（34mg、13%（2步驟））之無色油狀物質。

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 2.50 (s, 3H), 2.63-2.86 (m, 3H), 3.05-3.17 (m, 1H), 3.44-3.74 (m, 15H), 3.86-3.94 (m, 1H), 4.35-4.46 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.05 (d, J=3.4Hz, 1H), 7.25-7.35 (m, 2H), 7.44-7.53 (m, 1H), 7.74-7.85 (m, 2H), 8.53 (d, J=3.4Hz, 1H)。

MS (+)：560 $[M+H]^+$。

[0315]

參考例 8-11 N-（2-｛2-〔2-（2-胺基乙氧基）乙氧基〕乙氧基｝乙基）-6-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝吡嗪-2-胺

除取代使用 4,6-二氯嘧啶，而使用 2,6-二氯吡嗪，取代使用 2-〔2-（2-胺基乙氧基）乙氧基〕乙基｝氨基甲酸 tert-丁基酯，而使用參考例 8-9（2）所得到的 2-｛2-〔2-（2-胺基乙氧基）乙氧基〕乙氧基｝乙基）氨基甲酸 tert-丁基酯以外，實質上實施與參考例 8-4（1）（2）（3）同樣之反應，可得到標題化合物（0.14g、27%（3 步驟））之無色油狀物質。

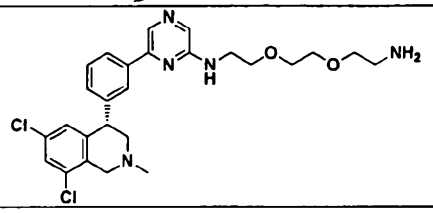
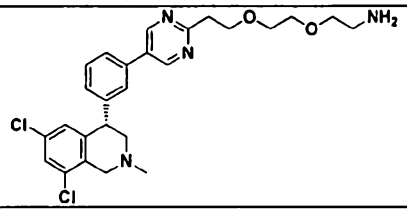
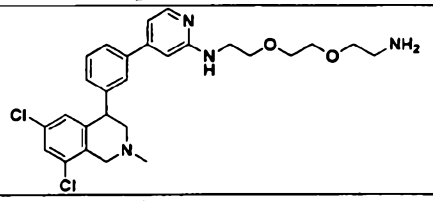
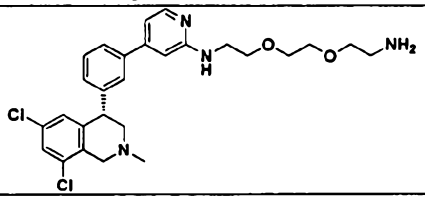
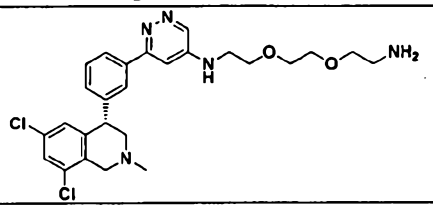
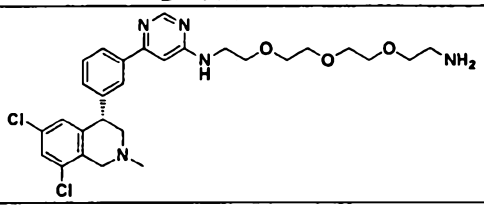
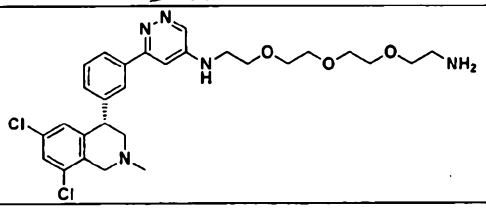
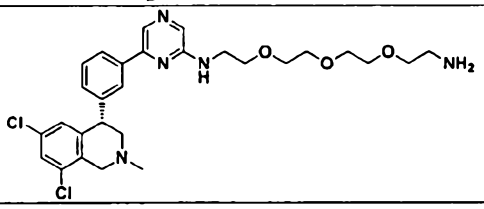
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.46-2.51 (m, 3H), 2.55-2.75 (m, 1H), 2.84-2.92 (m, 2H), 2.98-3.08 (m, 1H), 3.50-3.60 (m, 3H), 3.61-3.77 (m, 12H), 3.77-3.85 (m, 1H), 4.25-4.37 (m, 1H), 5.68 (m, 1H), 6.83-6.87 (m, 1H), 7.14-7.21 (m, 1H), 7.21-7.26 (m, 1H), 7.32-7.52 (m, 1H), 7.78-7.83 (m, 1H), 7.83-7.93 (m, 2H), 8.22 (s, 1H)。

MS (+) : 560 $[M+H]^+$。

[0316] 在以下表 1-1 為參考例 8-4~8-11 之構造。

[0317]

【表１－１】

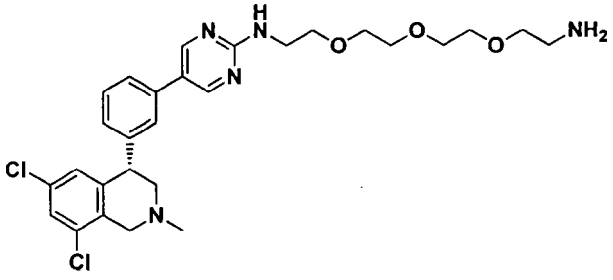
参考例８－４	参考例８－５
	
参考例８－６	参考例８－７
	
参考例８－８	参考例８－９
	
参考例８－１０	参考例８－１１
	

[0318]

參考例 9-1 N-（2-｛2-〔2-（2-胺基乙氧基）乙氧基〕乙氧基｝乙基）-5-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝嘧啶-2-胺

[0319]

【化１００】



（1）於 2-｛2-〔2-（2-疊氮乙氧基）乙氧基〕乙氧基｝乙烷胺（1.5g）之二甲基亞碸（80mL）溶液中，加入2,5-二溴嘧啶（1.7g）、碳酸鉀（1.9g），在 100℃進行 3 小時攪拌。於反應溶液加入水，以乙酸乙基酯進行萃取。使有機層以無水硫酸鎂乾燥、進行過濾後，使濾液在減壓下濃縮。得到的殘渣以二氧化矽膠體滲透層析法（Biotage（登錄商標）SNAP Cartridge HP-Sphere、己烷：乙酸乙基酯=100：0→0：100）進行精製，得到 N-（2-｛2-〔2-（2-疊氮乙氧基）乙氧基〕乙氧基｝乙基）-5-溴嘧啶-2-胺（2.1g、81%）。

LC-MS 滯留時間 0.849 min

LC: Agilent 1290

ESI/APCI MS: Agilent 6130

Column: Waters Acquity CSH C18 1.7um, 2.1x50mm

Solvent: H_2O:CH_3CN(0.1% Formic acid)

Gradient: 0.8mL/min, 0min(80:20) →1.2-1.4min(1:99)

MS (+) : 375, 377 $[M+H]^+$。

（2）於（N-（2-｛2-〔2-（2-疊氮乙氧基）乙氧基〕乙氧基｝乙基）-5-溴嘧啶-2-胺（1.8g）之四氫呋喃（42mL）-水（8.3mL）混合溶液中，加入三苯基膦（1.2g），在室溫進行 6 小時攪拌。於反應溶液加入二碳酸二-tert-丁基酯（1.9g），在室溫進行整夜間攪拌。於反應溶液加入水，以乙酸乙基酯進行萃取。使有機層以無水硫酸鎂乾燥、進行過濾後，使濾液在減壓下濃縮。得到的

殘渣以二氧化矽膠體滲透層析法（Biotage（登錄商標）SNAP Cartridge HP-Sphere、己烷：乙酸乙基酯=100：0→0：100）進行精製，得到 N-（2-｛2-〔2-（2-疊氮乙氧基）乙氧基〕乙氧基｝乙基）-5-溴嘧啶-2-胺（1.1g、57%）。

LC-MS 滯留時間 0.929 min

LC: Agilent 1290

ESI/APCI MS: Agilent 6130

Column: Waters Acquity CSH C18 1.7um, 2.1x50mm

Solvent: H_2O:CH_3CN(0.1% Formic acid)

Gradient: 0.8mL/min, 0min(80:20) →1.2-1.4min(1:99)

MS (+)：449, 451 $[M+H]^+$。

（3）除取代使用參考例 8-4（1）所得到的〔2-（2-｛2-〔（6-氯吡嗪-2-基）胺基〕乙氧基｝乙氧基）乙基〕氨基甲酸 tert-丁基酯，而使用（｛2-〔2-（2-｛2-〔（5-溴嘧啶-2-基）胺基〕乙氧基｝乙氧基）乙氧基〕乙基｝氨基甲酸 tert-丁基酯以外，實施與參考例 8-4（2）（3）同樣之反應，可得到標題化合物（0.27g、33%（2 步驟））之淡黃油狀物質。

LC-MS 滯留時間 0.358 min

LC: Agilent 1290

ESI/APCI MS: Agilent 6130

Column: Waters Acquity CSH C18 1.7um, 2.1x50mm

Solvent: H_2O:CH_3CN(0.1% Formic acid)

Gradient: 0.8mL/min, 0min(80:20) →1.2-1.4min(1:99)

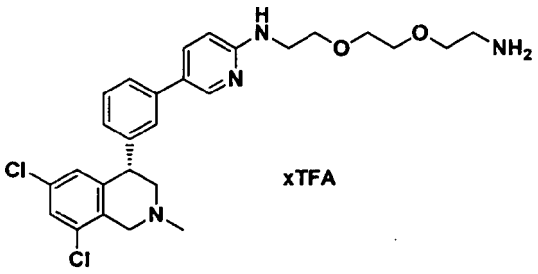
MS (+) : 560 $[M+H]^+$。

[0320]

參考例 10-1 N-｛2-〔2-（2-胺基乙氧基）乙氧基〕乙基｝-5-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝吡啶-2-胺 三氟乙酸鹽

[0321]

【化101】



（1）於參考例 1-1 所得到的（4S）-4-（3-溴苯基）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉（0.15g）、（6-氟吡啶-3-基）亞硼酸（0.12g）、肆（三苯基膦）鈀（0）（46mg）之 1,4-二噁烷（20mL）懸濁液中，加入飽和碳酸氫鈉水溶液（1.0mL），在 100℃進行 2 小時攪拌。於反應溶液加入水，以乙酸乙基酯進行萃取。使有機層以無水硫酸鎂乾燥、進行過濾後，使濾液在減壓下濃縮。得到的殘渣以二氧化矽膠體滲透層析法（Biotage（登錄商標）SNAP Cartridge HP-Sphere、己烷：乙酸乙基酯=88：12→0：100）進行精製，得到（4S）-6,8-二氯-4-〔3-（6-氟吡啶-3-基）苯基〕-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉（0.14g、88%）之褐色油狀物質。

LC-MS 滯留時間 0.661 min

LC：Agilent 1290

ESI/APCI MS: Agilent 6130

Column: Waters Acquity CSH C18 1.7um, 2.1x50mm

Solvent: H_2O:CH_3CN(0.1% Formic acid)

Gradient: 0.8mL/min, 0min(80:20) →1.2-1.4min(1:99)

MS (+)：387 $[M+H]^+$。

（2）使（4S）-6,8-二氯-4-〔3-（6-氟吡啶-3-基）苯基〕-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉（0.14g）與｛2-〔2-（2-胺基乙氧基）乙氧基〕乙基｝氨基甲酸 tert-丁基酯（0.90g）之混合物，在微波照射下（BIOTAGE 60、130℃）進行 4 小時攪拌。於反應溶液加入水，以乙酸乙基酯進行萃取。使有機層以無水硫酸鎂乾燥、進行過濾後，使濾液在減壓下濃縮。得到的殘渣以二氧化矽膠體滲透層析法（Biotage（登錄商標）SNAP Cartridge HP-Sphere、氯仿：甲醇=98：2→80：20）進行精製，得到〔2-（2-｛2-〔（5-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝吡啶-2-基）胺基〕乙氧基｝乙氧基）乙基〕氨基甲酸 tert-丁基酯（0.17g、75%）之淡褐色油狀物質。

LC-MS 滯留時間 0.520 min

LC: Agilent 1290

ESI/APCI MS: Agilent 6130

Column: Waters Acquity CSH C18 1.7um, 2.1x50mm

Solvent: H_2O:CH_3CN(0.1% Formic acid)

Gradient: 0.8mL/min, 0min(80:20) →1.2-1.4min(1:99)

MS (+) : 615 $[M+H]^+$。

（3）除取代使用參考例 8-3（2）所得到的〔2-（2-{2-〔（6-{3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基}嘧啶-4-基）胺基〕乙氧基}乙氧基）乙基〕氨基甲酸 tert-丁基 三氟乙酸鹽，而使用〔2-（2-{2-〔（5-{3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基}吡啶-2-基）胺基〕乙氧基}乙氧基）乙基〕氨基甲酸 tert-丁基酯以外，實質上實施與參考例 8-3（3）同樣之反應，可得到標題化合物（0.27g）之褐色油狀物質。

LC-MS 滯留時間 0.568 min

LC: Agilent 1290

ESI/APCI MS: Agilent 6130

Column: Waters Acquity CSH C18 1.7um, 2.1x50mm

Solvent: H_2O:CH_3CN(0.1% Formic acid)

Gradient: 0.8mL/min, 0min(95:5) →1.2min(50:50)

1.0mL/min, →1.38min(3:97)

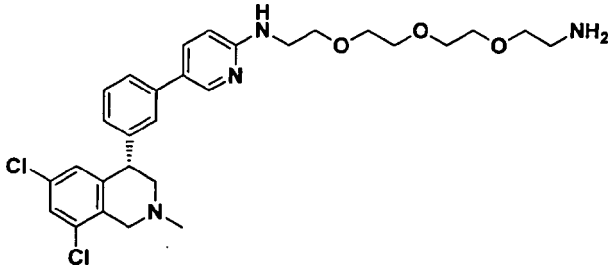
MS (+) : 515 $[M+H]^+$。

[0322]

參考例 10-2 N-（2-{2-〔2-（2-胺基乙氧基）乙氧基〕乙氧基}乙基）-5-{3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基}吡啶-2-胺

[0323]

【化102】



除取代使用{2-〔2-(2-胺基乙氧基)乙氧基〕乙基}氨基甲酸 tert-丁基酯，而使用參考例 8-9(2)得到的(2-{2-〔2-(2-胺基乙氧基)乙氧基〕乙氧基}乙基)氨基甲酸 tert-丁基酯以外，實質上實施與參考例 10-1(2)(3)同樣的反應，並以二氧化矽膠體滲透層析法(Biotage(登錄商標) SNAP Cartridge SNAP Cartridge KP-NH、氯仿：甲醇=100：0→95：5)進行精製，得到標題化合物(60mg、60%(2步驟))之黃色油狀物質。

LC-MS 滯留時間 0.594 min

LC: Agilent 1290

ESI/APCI MS: Agilent 6130

Column: Waters Acquity CSH C18 1.7um, 2.1x50mm

Solvent: H_2O:CH_3CN(0.1% Formic acid)

Gradient: 0.8mL/min, 0min(95:5) →1.2min(50:50)

1.0mL/min, →1.38min(3:97)

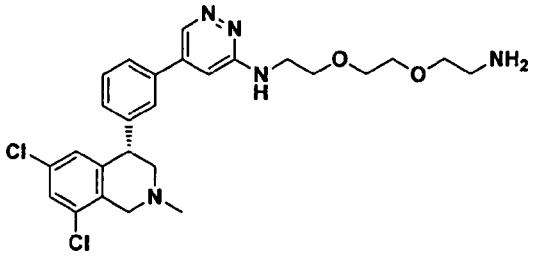
MS (+) : 559 $[M+H]^+$。

參考例 10-3 N-{2-〔2-(2-胺基乙氧基)乙氧基〕乙基}-5-{3-〔(4S)-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-

基〕苯基}噠嗪-3-胺

[0324]

【化103】



（1）氬氣體環境下、於參考例 3-2 所得到的（4S）-6,8-二氯-2-甲基-4-〔3-（4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊環-2-基）苯基〕-1,2,3,4-四氫異喹啉（0.48g）、3,5-二氯噠嗪（0.22g）之 1,4-二噁烷（18mL）溶液中，加入碳酸鈉（0.46g）的水溶液（6.0mL）、肆（三苯基膦）鈀（0）（63mg），加熱迴流下、進行 15 小時攪拌。將反應溶液減壓下濃縮後，得到的殘渣中加入乙酸乙基酯，以矽藻土（登錄商標）過濾，使濾液在減壓下濃縮。將得到的殘渣以逆相分離 HPLC（管柱（YMC-Actus Triart 5μm C18 50x30mm）、移動相（0.1%三氟乙酸 in H_2O：0.1%三氟乙酸 in MeCN=97：3→30：70→5：95、40mL/min.）進行精製，進而以二氧化矽膠體滲透層析法（Biotage（登錄商標）SNAP Cartridge KP-NH、己烷：乙酸乙基酯=100：0→80：20）進行精製，得到（4S）-6,8-二氯-4-〔3-（6-氯噠嗪-4-基）苯基〕-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉（0.37g、83%）之淡黃色油狀物質。

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.49 (s, 3H), 2.65-2.70 (m, 1H), 2.97-3.09 (m, 1H), 3.59 (d, J=16.1Hz, 1H), 3.81

(d, J=16.1Hz, 1H), 4.27-4.41 (m, 1H), 6.80-6.84 (m, 1H), 7.24-7.26 (m, 1H), 7.33 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.49 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.86 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.91 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 9.16 (d, J=2.3Hz, 1H)。

MS (+) : 404 $[M+H]^+$。

（2）將（4S）-6,8-二氯-4-〔3-（6-氯噠嗪-4-基）苯基〕-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉（0.14g）、2.2'-〔乙烷-1,2-二基雙（氧基）〕二乙烷胺（0.52mL）之 1,4-二噁烷（4.0mL）溶液在外溫 150℃進行 4 小時、120℃進行 19 小時攪拌。將反應溶液減壓下濃縮後，將得到的殘渣以逆相分離 HPLC（管柱（YMC-Actus Triart 5μm C18 50x30mm）、移動相（0.1%甲酸 in H_2O：0.1%甲酸 in MeCN=95：5→80：20→50：50→5：95、40mL/min.）進行精製，進而以二氧化矽膠體滲透層析法（MORITEX Purif Pack-NH、氯仿：甲醇=100：0→80：20）進行精製，得到標題化合物（0.12g、64%）之無色油狀物質。

LC-MS 滯留時間 0.477 min

LC: Agilent 1290

ESI/APCI MS: Agilent 6130

Column: Waters Acquity CSH C18 1.7um, 2.1x50mm

Solvent: H_2O:CH_3CN(0.1% Formic acid)

Gradient: 0.8mL/min, 0min(95:5) →1.2min(50:50)

1.0mL/min, →1.38min(3:97)

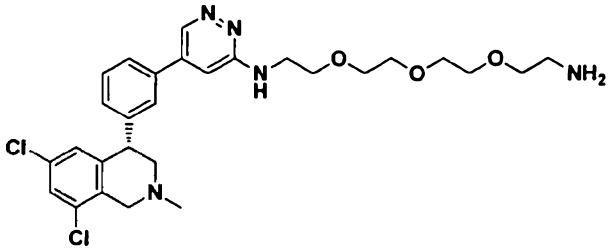
MS (+) : 516 $[M+H]^+$。

[0325]

參考例 10-4 N-（2-｛2-〔2-（2-胺基乙氧基）乙氧基〕乙氧基｝乙基）-5-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝噠嗪-3-胺

[0326]

【化104】



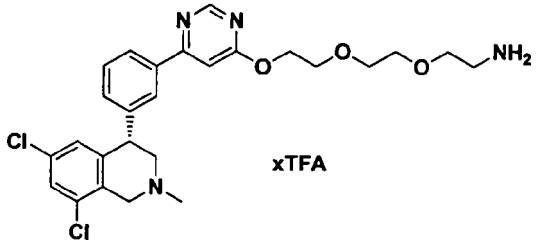
除取代使用 2.2'-〔乙烷-1,2-二基雙（氧基）〕二乙烷胺，而使用 2.2'-〔氧基雙（乙烷-2，1-二基氧基）〕二乙烷胺以外，實質上實施與參考例 10-3（2）同樣之反應，可得到標題化合物（71mg、59%）之無色油狀物質。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.48 (s, 3H), 2.60-2.70 (m, 1H), 2.86-2.92 (m, 2H), 2.99-3.08 (m, 1H), 3.37-3.57 (m, 5H), 3.61-3.79 (m, 10H), 3.79-3.88 (m, 1H), 4.29-4.37 (m, 1H), 6.22 (br. s., 1H), 6.78 (d, J=2.7Hz, 1H), 6.81-6.85 (m, 1H), 7.18-7.25 (m, 2H), 7.41 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.80 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.88-7.92 (m, 1H), 8.61 (d, J=2.7Hz, 1H)。MS (+)：560 $[M+H]^+$。

[0327]

參考例 11-1 2-（2-｛2-〔（6-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝嘧啶-4-基）氧基〕乙氧基｝乙氧基）乙烷胺

[0328]

【化105】



（1）2-〔2-（2-氯乙氧基）乙氧基〕乙醇（1.0g）的N,N-二甲基甲醯胺（35mL）溶液中，加入鄰苯二甲醯亞胺鉀（6.0g），在100℃進行18小時攪拌。將反應溶液放冷後，過濾不溶物，並以乙酸乙基酯洗淨，使濾液在減壓下濃縮。於得到的殘渣中加入水，以氯仿進行萃取。使有機層以無水硫酸鎂乾燥、進行過濾後，將濾液在減壓下濃縮，得到2-{2-〔2-（2-羥基乙氧基）乙氧基〕乙基}-1H-異吲哚-1，3（2H）-二酮（8.3g）之淡黃色油狀物質。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.51-3.57 (m, 2H), 3.59-3.71 (m, 6H), 3.73-3.80 (m, 2H), 3.89-3.95 (m, 2H), 7.70-7.74 (m, 2H), 7.84-7.88 (m, 2H)。

MS (+)：280 $[M+H]^+$。

（2）2-{2-〔2-（2-羥基乙氧基）乙氧基〕乙基}-1H-異吲哚-1，3（2H）-二酮（0.16g）之1,4-二噁烷（3.0mL）溶液中，冰冷下，加入氫化鈉（純度55%、28mg），在室溫進行25分鐘攪拌。於反應溶液少量逐次加入4,6-二氯嘧啶（0.10g），在80℃進行10小時攪拌。冰冷下、加入硫酸鈉10水合物，將不溶物過濾，使濾液

在減壓下濃縮。得到的殘渣以二氧化矽膠體滲透層析法（Biotage（登錄商標）SNAP Cartridge HP-Sphere、氯仿：甲醇=100：0→94：6）進行精製，進而以二氧化矽膠體滲透層析法（Biotage（登錄商標）SNAP Cartridge HP-Sphere、己烷：乙酸乙基酯=99：1→50：50→25：75）進行精製，得到 2-〔2-（2-｛2-〔（6-氯嘧啶-4-基）氧基〕乙氧基｝乙氧基）乙基〕-1H-異吲哚-1，3（2H）-二酮（75mg、33%）之無色固體。

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.54-3.59 (m, 4H), 3.66 (t, J=5.8Hz, 2H), 3.68-3.71 (m, 2H), 3.82 (t, J=5.8Hz, 2H), 4.35-4.41 (m, 2H), 6.69 (d, J=0.8Hz, 1H), 7.59-7.66 (m, 2H), 7.71-7.77 (m, 2H), 8.45 (s, 1H)。

MS (+)：392 $[M+H]^+$。

（3）除取代使用參考例 8-3（1）所得到的〔2-（2-｛2-〔（6-氯嘧啶-4-基）胺基〕乙氧基｝乙氧基）乙基〕氨基甲酸 tert-丁基酯，而使用 2-〔2-（2-｛2-〔（6-氯嘧啶-4-基）氧基〕乙氧基｝乙氧基）乙基〕-1H-異吲哚-1，3（2H）-二酮以外，實質上實施與參考例 8-3（2）同樣的反應，得到｛2-〔2-（2-｛2-〔（6-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝嘧啶-4-基）氧基〕乙氧基｝乙氧基）乙基〕-1H-異吲哚-1，3（2H）-二酮（0.57g、60%）之淡黃色非晶質狀物質。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.48 (s, 3H), 2.58-2.69 (m, 1H), 2.98-3.08 (m, 1H), 3.49-3.71 (m, 5H), 3.72-3.87

(m, 5H), 3.87-3.94 (m, 2H), 4.28-4.37 (m, 1H), 4.46-4.53 (m, 2H), 6.78-6.81 (m, 1H), 7.12 (d, J=1.1Hz, 1H), 7.21-7.29 (m, 2H), 7.40-7.47 (m, 1H), 7.65-7.69 (m, 2H), 7.79-7.83 (m, 2H), 7.86-7.93 (m, 2H), 8.80 (d, J=1.1Hz, 1H)。

MS (+)：647 $[M+H]^+$。

（4）{2-〔2-（2-{2-〔（6-{3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基}嘧啶-4-基）氧基〕乙氧基}乙氧基）乙基〕-1H-異吲哚-1，3（2H）-二酮（0.57g）之乙醇（21mL）溶液中，加入肼-1 水合物（2.1mL），在 80℃進行 2 小時攪拌。將反應溶液放冷後，將不溶物過濾，以二乙基醚洗淨。將濾液在減壓下濃縮，使剩下的水層以氯仿進行萃取。使有機層以無水硫酸鎂乾燥、進行過濾後，使濾液在減壓下濃縮。得到的殘渣以二氧化矽膠體滲透層析法（MORITEX Purif Pack-NH、乙酸乙基酯：甲醇=100：0→95：5）進行精製，進而以二氧化矽膠體滲透層析法（Biotage（登錄商標）SNAP Cartridge HP-Sphere、氯仿：甲醇=99：1→91：9→80：20→50：50→75：25）進行精製，得到標題化合物（0.34g、74%）之淡褐色油狀物質。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.48 (s, 3H), 2.58-2.68 (m, 1H), 2.84-2.92 (m, 2H), 2.97-3.07 (m, 1H), 3.48-3.61 (m, 3H), 3.63-3.69 (m, 2H), 3.70-3.76 (m, 2H), 3.77-3.86 (m, 1H), 3.86-3.92 (m, 2H), 4.27-4.36 (m, 1H), 4.55-4.63 (m, 2H), 6.77-6.82 (m, 1H), 7.14 (d, J=1.1Hz, 1H), 7.21-

7.29 (m, 2H), 7.39-7.48 (m, 1H), 7.85-7.93 (m, 2H), 8.81 (d, J=1.1Hz, 1H)。

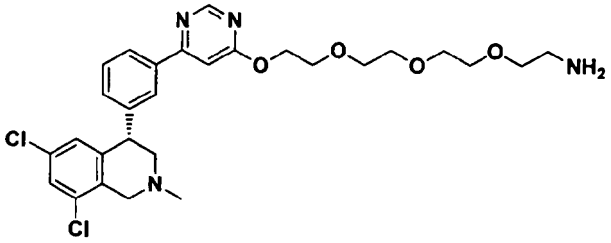
MS (+) : 517 $[M+H]^+$。

[0329]

參考例 11-2 2-〔2-（2-｛2-〔（6-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝嘧啶-4-基）氧基〕乙氧基｝乙氧基）乙氧基〕乙烷胺

[0330]

【化106】



（1）於 4,6-二氯嘧啶（0.20g）之四氫呋喃（3.9mL）溶液中，加入 2-｛2-〔2-（2-疊氮乙氧基）乙氧基〕乙氧基｝乙醇（0.29g）之四氫呋喃（1.5mL）溶液，冰冷下、少量逐次添加叔丁醇鉀（0.14g），在同溫進行 1 小時 15 分鐘攪拌。於反應溶液加入水，以乙酸乙基酯進行萃取。使有機層以無水硫酸鎂乾燥、進行過濾後，使濾液在減壓下濃縮。得到的殘渣以二氧化矽膠體滲透層析法（Biotage（登錄商標）SNAP Cartridge HP-Sphere、己烷：乙酸乙基酯=100：0→50：50）進行精製，得到 4-（2-｛2-〔2-（2-疊氮乙氧基）乙氧基〕乙氧基｝乙氧基）-6-氯嘧啶（0.39g、86%）之無色油狀物質。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.33-3.45 (m, 2H), 3.59-3.76 (m, 10H), 3.79-3.90 (m, 2H), 4.51-4.60 (m, 2H), 6.79-6.85 (m, 1H), 8.56 (d, J=0.8Hz, 1H)。

MS (+) : 332 $[M+H]^+$。

（2）除取代使用（N-（2-｛2-〔2-（2-疊氮乙氧基）乙氧基〕乙氧基｝乙基）-5-溴嘧啶-2-胺，而使用 4-（2-｛2-〔2-（2-疊氮乙氧基）乙氧基〕乙氧基｝乙氧基）-6-氯嘧啶以外，實質上實施與參考例 9-1（2）同樣的反應，得到｛2-〔2-（2-｛2-〔（6-氯嘧啶-4-基）氧基〕乙氧基｝乙氧基）乙氧基〕乙基｝氨基甲酸 tert-丁基酯（1.6g、92%）之無色油狀物質。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.44 (s, 9H), 3.31 (q, J=5.2Hz, 2H), 3.50-3.57 (m, 2H), 3.58-3.74 (m, 8H), 3.82-3.88 (m, 2H), 4.51-4.62 (m, 2H), 5.06 (br. s., 1H), 6.82 (d, J=0.9Hz, 1H), 8.56 (d, J=0.9Hz, 1H)。

MS (+) : 406 $[M+H]^+$。

（3）氮氣體環境下、於參考例 3-3 所得到的（4S）-6,8-二氯-2-甲基-4-〔3-（4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊環-2-基）苯基〕-1,2,3,4-四氫異喹啉鹽酸鹽（1.2g）之 1,4-二噁烷（16mL）-水（4.0mL）混合溶液中，加入碳酸鉀（2.1g），在室溫進行 10 分鐘攪拌後，加入｛2-〔2-（2-｛2-〔（6-氯嘧啶-4-基）氧基〕乙氧基｝乙氧基）乙氧基〕乙基｝氨基甲酸 tert-丁基酯（1.6g）、肆（三苯基膦）鈀（0）（0.31g），在 95℃進行 16 小時攪拌。將反

應溶液減壓下濃縮後，得到的殘渣以二氧化矽膠體滲透層析法（Biotage（登錄商標）SNAP Cartridge HP-Sphere、己烷：乙酸乙基酯=85：15→0：100）進行精製，進而以二氧化矽膠體滲透層析法（Biotage（登錄商標）SNAP Cartridge KP-NH、己烷：乙酸乙基酯=92：8→65：35）進行精製，得到（｛2-〔2-（2-｛2-〔（6-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝嘧啶-4-基）氧基〕乙氧基｝乙氧基）乙氧基〕乙基｝氨基甲酸 tert-丁基酯（1.2g、69%）之無色油狀物質。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.43 (s, 9H), 2.48 (s, 3H), 2.63 (dd, J=11.8, 8.1Hz, 1H), 3.01 (dd, J=11.8, 5.4Hz, 1H), 3.31 (m, 2H), 3.50-3.56 (m, 2H), 3.57-3.85 (m, 10H), 3.85-3.93 (m, 2H), 4.26-4.36 (m, 1H), 4.55-4.63 (m, 2H), 5.06 (br. s., 1H), 6.80 (s, 1H), 7.13 (d, J=0.6Hz, 1H), 7.24 (m, J=2.2Hz, 2H), 7.43 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.85-7.92 (m, 2H), 8.81 (d, J=0.6Hz, 1H)。

MS (+)：661 $[M+H]^+$。

（4）除取代使用參考例 8-4（2）所得到的〔2-（2-｛2-〔（6-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝吡嗪-2-基）胺基〕乙氧基｝乙氧基）乙基〕氨基甲酸 tert-丁基 三氟乙酸鹽，而使用（｛2-〔2-（2-｛2-〔（6-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝嘧啶-4-基）氧基〕乙氧基｝乙氧基）乙氧基〕乙基｝氨基甲酸 tert-丁基酯以外，實質上

實施與參考例 8-4（3）同樣之反應，可得到標題化合物（1.0g、97%）之無色油狀物質。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.48 (s, 3H), 2.63 (dd, J=11.5, 8.1Hz, 1H), 2.86 (t, J=5.2Hz, 2H), 3.01 (dd, J=11.5, 5.4Hz, 1H), 3.45-3.76 (m, 11H), 3.81 (d, J=16.3Hz, 1H), 3.85-3.92 (m, 2H), 4.23-4.38 (m, 1H), 4.53-4.66 (m, 2H), 6.80 (d, J=1.2Hz, 1H), 7.14 (d, J=1.1Hz, 1H), 7.21-7.26 (m, 2H), 7.43 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.84-7.94 (m, 2H), 8.81 (d, J=1.1Hz, 1H)。

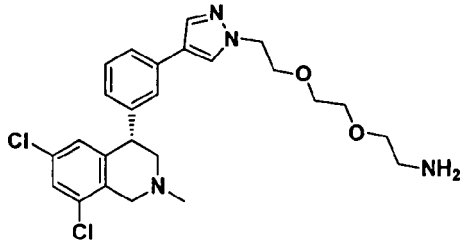
MS (+) : 561 $[M+H]^+$。

[0331]

參考例 12-1 2-｛2-〔2-（4-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝-1H-吡唑-1-基）乙氧基〕乙氧基｝乙烷胺

[0332]

【化107】



（1）於｛2-〔2-（2-羥基乙氧基）乙氧基〕乙基｝氨基甲酸 tert-丁基酯（1.0g）之四氫呋喃（20mL）溶液中，加入三苯基膦（2.1g）、四溴化碳（2.7g），在室溫進行 1 日攪拌。將反應液進行矽藻土（登錄商標）過濾後，以二乙基醚洗淨後，使濾液在減壓下濃縮。得到的殘

渣以二氧化矽膠體滲透層析法（Biotage（登錄商標）SNAP Cartridge HP-Sphere、己烷：乙酸乙基酯=100：0→50：50）進行精製，得到｛2-〔2-（2-溴乙氧基）乙氧基〕乙基｝氨基甲酸 tert-丁基酯（1.0g、80%）之無色油狀物質。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.45 (s, 9H), 3.28-3.36 (m, 2H), 3.45-3.51 (m, 2H), 3.53-3.58 (m, 2H), 3.62-3.69 (m, 4H), 3.78-3.86 (m, 2H), 5.01 (br. s., 1H)。

（2）使後述的實施例 1-4 所得到的（4S）-6,8-二氯-2-甲基-4-〔3-（1H-吡唑-4-基）苯基〕-1,2,3,4-四氫異喹啉（0.11g）、｛2-〔2-（2-溴乙氧基）乙氧基〕乙基｝氨基甲酸 tert-丁基酯（0.15g）、碳酸鉀（76mg）、四丁基銨碘（11mg）之 1,4-二噁烷（1.1mL）溶液在 60℃進行 1 日攪拌。使反應溶液放冷後，加入水，以乙酸乙基酯進行萃取。使有機層以無水硫酸鎂乾燥、進行過濾後，使濾液在減壓下濃縮。得到的殘渣以二氧化矽膠體滲透層析法（Biotage（登錄商標）SNAP Cartridge KP-NH、己烷：乙酸乙基酯=100：0→70：30）進行精製，得到（2-｛2-〔2-（4-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝-1H-吡唑-1-基）乙氧基〕乙氧基｝乙基）氨基甲酸 tert-丁基酯（85mg、47%）之無色油狀物質。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.43 (s, 9H), 2.49 (s, 3H), 2.60 (dd, J=11.5, 8.7Hz, 1H), 3.02 (dd, J=11.5, 5.9Hz, 1H), 3.24-3.77 (m, 9H), 3.81-3.92 (m, 3H), 4.20-4.27 (m,

1H), 4.33 (t, J=5.4Hz, 2H), 5.02 (br. s., 1H), 6.81-6.83 (m, 1H), 6.99 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.22-7.41 (m, 4H), 7.74 (s, 1H), 7.76 (s, 1H)。

MS (+) : 589 $[M+H]^+$。

（3）除取代使用參考例 8-4（2）所得到的〔2-（2-{2-〔（6-{3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基}吡嗪-2-基）胺基〕乙氧基}乙氧基）乙基〕氨基甲酸 tert-丁基 三氟乙酸鹽，而使用（2-{2-〔2-（4-{3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基}-1H-吡唑-1-基）乙氧基〕乙氧基}乙基）氨基甲酸 tert-丁基酯以外，實質上實施與參考例 8-4（3）同樣之反應，可得到標題化合物（52mg、74%）之褐色油狀物質。

LC-MS 滯留時間 0.736 min

LC: Agilent 1290

ESI/APCI MS: Agilent 6130

Column: Waters Acquity CSH C18 1.7um, 2.1x50mm

Solvent: H_2O:CH_3CN(0.1% Formic acid)

Gradient: 0.8mL/min, 0min(95:5) →1.2min(50:50)

1.0mL/min, →1.38min(3:97)

MS (+) : 489 $[M+H]^+$。

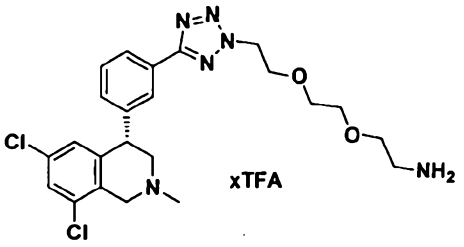
[0333]

參考例 12-2 2-{2-〔2-（5-{3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基}-2H-四唑-2-基）乙氧

基〕乙氧基｝乙烷胺 三氟乙酸鹽

[0334]

【化108】



（1）除取代使用後述的實施例 1-4 所得到的（4S）-6,8-二氯-2-甲基-4-〔3-（1H-吡唑-4-基）苯基〕-1,2,3,4-四氫異喹啉，而使用實施例 2-1 所得到的（4S）-6,8-二氯-2-甲基-4-〔3-（2H-四唑-5-基）苯基〕-1,2,3,4-四氫異喹啉以外，實質上實施與參考例 12-1（2）同樣的反應，得到（2-｛2-〔2-（5-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝-2H-四唑-2-基）乙氧基〕乙氧基｝乙基）氨基甲酸 tert-丁基酯（0.24g、70%）之淡黃色油狀物質。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.42 (s, 9H), 2.49 (s, 3H), 2.65 (dd, J=11.7, 8.4Hz, 1H), 3.03 (dd, J=11.7, 5.6Hz, 1H), 3.20-3.34 (m, 2H), 3.43-3.66 (m, 7H), 3.83 (d, J=15.9Hz, 1H), 4.11 (t, J=5.7 Hz, 2H), 4.26-4.36 (m, 1H), 4.85 (t, J=5.7Hz, 2H), 6.80 (d, J=1.1Hz, 1H), 7.22-7.30 (m, 2H), 7.44 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.98 (t, J=1.4 Hz, 1H), 8.06 (dt, J=7.8, 1.4Hz, 1H)。

MS (+) : 591 $[M+H]^+$。

（2）除取代使用參考例 8-3（2）所得到的〔2-（2-

{2-〔（6-{3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基}嘧啶-4-基）胺基〕乙氧基}乙氧基）乙基〕氨基甲酸 tert-丁基酯，而使用（2-{2-〔2-（5-{3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基}-2H-四唑-2-基）乙氧基〕乙氧基}乙基）氨基甲酸 tert-丁基酯以外，實質上實施與參考例 8-3（3）同樣之反應，可得到標題化合物（0.34g）之淡黃色油狀物質。

LC-MS 滯留時間 0.720 min

LC: Agilent 1290

ESI/APCI MS: Agilent 6130

Column: Waters Acquity CSH C18 1.7um, 2.1x50mm

Solvent: H_2O:CH_3CN(0.1% Formic acid)

Gradient: 0.8mL/min, 0min(95:5) →1.2min(50:50)

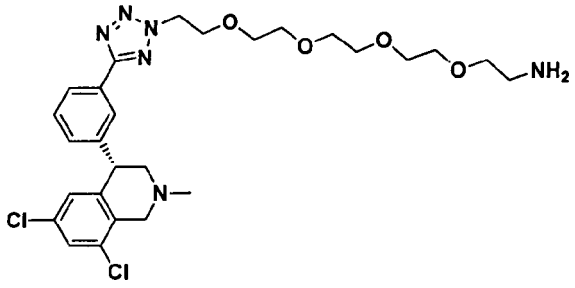
1.0mL/min, →1.38min(3:97)

MS (+) : 491 $[M+H]^+$。

參考例 12-3 14-（5-{3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基}-2H-四唑-2-基）-3,6,9,12-四氧雜十四烷-1-胺

[0335]

【化１０９】



（１）於 3,6,9,12-四氧雜十四烷-1,14-二醇（15g）之四氫呋喃（50mL）溶液中，加入甲磺醯基氯化物（1.2mL）後，冰冷下滴下三乙基胺（2.2mL）之四氫呋喃（25mL）溶液，在室溫進行 12 小時攪拌。減壓下將溶劑餾去。於得到的殘渣加入乙醇（75mL）後，加入疊氮化鈉（5.1g），加熱迴流下進行 3 小時攪拌。將反應溶液放冷後，進行減壓下濃縮。於得到的殘渣中加入水，以氯仿進行萃取。使有機層以無水硫酸鎂乾燥、進行過濾後，將濾液在減壓下濃縮，得到 14-疊氮-3,6,9,12-四氧雜十四烷-1-醇（5.5g）之淡紅色油狀物質。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.39 (t, J=5.1Hz, 2H), 3.56-3.77 (m, 18H)。

MS (+) : 264 $[M+H]^+$。

（２）14-疊氮-3,6,9,12-四氧雜十四烷-1-醇（5.5g）之四氫呋喃（60mL）溶液中，加入三苯基膦（4.3g），在室溫進行 5 分鐘攪拌後，加入水（6.0mL），室溫進行 5 小時攪拌。於該反應溶液加入二碳酸二-tert-丁基酯（4.3g）、四氫呋喃（1.5mL），在室溫進行 66 小時攪拌。減壓下將溶劑餾去後，得到的殘渣以二氧化矽膠體滲

透層析法（Biotage（登錄商標）SNAP Cartridge HP-Sphere、氯仿：甲醇=100：0→85：15）進行精製，得到（14-羥基-3,6,9,12-四氧雜十四-1-基）氨基甲酸 tert-丁基酯（3.3g）之淡黃色油狀物質。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.45 (s, 9H), 3.32 (q, J=5.1Hz, 2H), 3.50-3.57 (m, 2H), 3.59-3.81 (m, 16H)。

MS (+)：360 $[M+Na]^+$。

（3）除取代使用｛2-〔2-（2-羥基乙氧基）乙氧基〕乙基｝氨基甲酸 tert-丁基酯，而使用（14-羥基-3,6,9,12-四氧雜十四-1-基）氨基甲酸 tert-丁基酯以外，實質上實施與參考例 12-1（1）同樣的反應，得到（14-溴-3,6,9,12-四氧雜十四-1-基）氨基甲酸 tert-丁基酯（1.1g、60%）之無色油狀物質。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.45 (s, 9H), 3.31 (q, J=5.3Hz, 2H), 3.44-3.51 (m, 2H), 3.51-3.57 (m, 2H), 3.59-3.71 (m, 12H), 3.77-3.85 (m, 2H)。

MS (+)：422 $[M+Na]^+$。

（4）除取代使用後述的實施例 1-4 所得到的（4S）-6,8-二氯-2-甲基-4-〔3-（1H-吡唑-4-基）苯基〕-1,2,3,4-四氫異喹啉，而使用實施例 2-1 所得到的（4S）-6,8-二氯-2-甲基-4-〔3-（2H-四唑-5-基）苯基〕-1,2,3,4-四氫異喹啉，取代參考例 12-1（1）所得到的｛2-〔2-（2-溴乙氧基）乙氧基〕乙基｝氨基甲酸 tert-丁基酯，使用（14-溴-3,6,9,12-四氧雜十四-1-基）氨基甲酸 tert-丁基酯以外，實

質上實施與參考例 12-1（2）（3）同樣之反應，可得到標題化合物（0.13g、36%（2步驟））之無色油狀物質。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.48 (s, 3H), 2.64 (dd, J=11.6, 8.3Hz, 1H), 2.86 (t, J=5.2Hz, 2H), 2.97-3.08 (m, 1H), 3.47-3.53 (m, 2H), 3.56-3.68 (m, 13H), 3.83 (d, J=16.0Hz, 1H), 4.06-4.15 (m, 2H), 4.26-4.34 (m, 1H), 4.84 (t, J=5.6Hz, 2H), 6.80 (dd, J=2.1, 1.0Hz, 1H), 7.21-7.29 (m, 2H), 7.44 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.98 (t, J=1.7Hz, 1H), 8.05 (dt, J=7.7, 1.7Hz, 1H)。

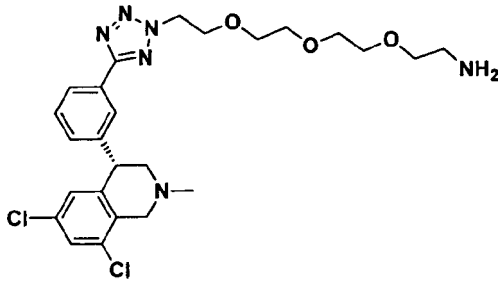
MS (+)：579 $[M+H]^+$。

[0336]

參考例 12-4 2-（2-｛2-〔2-（5-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝-2H-四唑-2-基）乙氧基〕乙氧基｝乙氧基）乙烷胺

[0337]

【化１１０】



（1）除取代使用參考例 12-3（1）所得到的 14-疊氮-3,6,9,12-四氧雜十四烷-1-醇，而使用 2-｛2-〔2-（2-疊氮乙氧基）乙氧基〕乙氧基｝乙醇以外，實質上實施與參考例 12-3（2）同樣的反應，得到（2-｛2-〔2-（2-羥基乙氧

基）乙氧基〕乙氧基｝乙基）氨基甲酸 tert-丁基酯（2.4g、90%）之無色油狀物質。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.45 (s, 9H), 3.32 (q, J=4.9Hz, 2H), 3.51-3.57 (m, 2H), 3.59-3.77 (m, 12H)。

MS (+) : 316 $[M+Na]^+$。

（2）除取代使用｛2-〔2-（2-羥基乙氧基）乙氧基〕乙基｝氨基甲酸 tert-丁基酯，而使用（2-｛2-〔2-（2-羥基乙氧基）乙氧基〕乙氧基｝乙基）氨基甲酸 tert-丁基酯以外，實質上實施與參考例 12-1（1）同樣的反應，得到（2-｛2-〔2-（2-溴乙氧基）乙氧基〕乙氧基｝乙基）氨基甲酸 tert-丁基酯（2.2g、74%）之無色油狀物質。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.45 (s, 9H), 3.32 (q, J=5.3Hz, 2H), 3.44-3.51 (m, 2H), 3.52-3.58 (m, 2H), 3.59-3.73 (m, 8H), 3.82 (t, J=6.3Hz, 2H)。

MS (+) : 378 $[M+Na]^+$。

（3）除取代使用後述的實施例 1-4 所得到的（4S）-6,8-二氯-2-甲基-4-〔3-（1H-吡唑-4-基）苯基〕-1,2,3,4-四氫異喹啉，而使用實施例 2-1 所得到的（4S）-6,8-二氯-2-甲基-4-〔3-（2H-四唑-5-基）苯基〕-1,2,3,4-四氫異喹啉，取代參考例 12-1（1）所得到的｛2-〔2-（2-溴乙氧基）乙氧基〕乙基｝氨基甲酸 tert-丁基酯，使用（2-｛2-〔2-（2-溴乙氧基）乙氧基〕乙氧基｝乙基）氨基甲酸 tert-丁基酯以外，實質上實施與參考例 12-1（2）（3）同樣之反應，可得到標題化合物（0.42g）之淡黃色非晶質

狀物質。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.48 (s, 3H), 2.64 (dd, J=11.6, 8.3Hz, 1H), 2.84 (t, J=5.2Hz, 2H), 3.02 (dd, J=11.6, 5.7Hz, 1H), 3.47 (t, J=5.2Hz, 2H), 3.51-3.68 (m, 9H), 3.83 (d, J=16.2Hz, 1H), 4.07-4.15 (m, 2H), 4.27-4.35 (m, 1H), 4.84 (t, J=5.7Hz, 2H), 6.80 (d, J=1.1Hz, 1H), 7.23-7.28 (m, 2H), 7.44 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.98 (t, J=1.7Hz, 1H), 8.02-8.09 (m, 1H)。

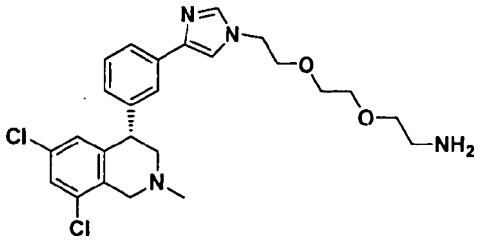
MS (+) : 535 $[M+H]^+$。

[0338]

參考例 13-1 2-｛2-〔2-（4-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝-1H-咪唑-1-基）乙氧基〕乙氧基｝乙烷胺

[0339]

【化１１１】



（1）4-碘-1H-咪唑（0.24g）的 N,N-二甲基甲醯胺（5.0mL）溶液中，加入碳酸鉀（0.34g）、參考例 12-1（1）所得到的｛2-〔2-（2-溴乙氧基）乙氧基〕乙基｝氨基甲酸 tert-丁基酯（0.42g），在 100℃進行 3 小時攪拌。於反應溶液加入水，以乙酸乙基酯進行萃取。使有機層以無水硫酸鎂乾燥、進行過濾後，使濾液在減壓下濃縮。得

到的殘渣以二氧化矽膠體滲透層析法（Biotage（登錄商標）SNAP Cartridge HP-Sphere、己烷：乙酸乙基酯=100：0→0：100）進行精製，得到（2-｛2-〔2-（4-碘-1H-咪唑-1-基）乙氧基〕乙氧基｝乙基）氨基甲酸 tert-丁基酯（0.34g、65%）。

LC-MS 滯留時間 1.005 min

LC: Agilent 1290

ESI/APCI MS: Agilent 6130

Column: Waters Acquity CSH C18 1.7um, 2.1x50mm

Solvent: H_2O:CH_3CN(0.1% Formic acid)

Gradient: 0.8mL/min, 0min(95:5) →1.2min(50:50)

1.0mL/min, →1.38min(3:97)

MS (+)：426 $[M+H]^+$。

（2）氮氣體環境下、於參考例 3-2 所得到的（4S）-6,8-二氯-2-甲基-4-〔3-（4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊環-2-基）苯基〕-1,2,3,4-四氫異喹啉（60mg）之 1,4-二噁烷（4.2mL）-水（0.83mL）混合溶液中，加入（2-｛2-〔2-（4-碘-1H-咪唑-1-基）乙氧基〕乙氧基｝乙基）氨基甲酸 tert-丁基酯（73mg）、肆（三苯基膦）鈀（0）（17mg）、碳酸鉀（59mg），在 100℃進行 2 小時攪拌。於反應溶液加入水，以乙酸乙基酯進行萃取。使有機層以無水硫酸鎂乾燥、進行過濾後，使濾液在減壓下濃縮。得到的殘渣以二氧化矽膠體滲透層析法（Biotage（登錄商標）SNAP Cartridge HP-Sphere、氯仿：甲醇=100：

0→90：10）進行精製，得到（（2-｛2-〔2-（4-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝-1H-咪唑-1-基）乙氧基〕乙氧基｝乙基）氨基甲酸tert-丁基酯（36mg、43%）。

LC-MS 滯留時間 0.873 min

LC: Agilent 1290

ESI/APCI MS: Agilent 6130

Column: Waters Acquity CSH C18 1.7um, 2.1x50mm

Solvent: H_2O:CH_3CN(0.1% Formic acid)

Gradient: 0.8mL/min, 0min(95:5) →1.2min(50:50)

1.0mL/min, →1.38min(3:97)

MS (+)：589 $[M+H]^+$。

（3）除取代使用參考例 8-4（2）所得到的〔2-（2-｛2-〔（6-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝吡嗪-2-基）胺基〕乙氧基｝乙氧基）乙基〕氨基甲酸 tert-丁基 三氟乙酸鹽，而使用｛（（2-｛2-〔2-（4-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝-1H-咪唑-1-基）乙氧基〕乙氧基｝乙基）氨基甲酸 tert-丁基酯以外，實質上實施與參考例 8-4（3）同樣之反應，可得到標題化合物（30mg、100%）之淡黃色油狀物質。

LC-MS 滯留時間 0.357 min

LC: Agilent 1290

ESI/APCI MS: Agilent 6130

Column: Waters Acquity CSH C18 1.7um, 2.1x50mm

Solvent: H_2O:CH_3CN(0.1% Formic acid)

Gradient: 0.8mL/min, 0min(95:5) →1.2min(50:50)

1.0mL/min, →1.38min(3:97)

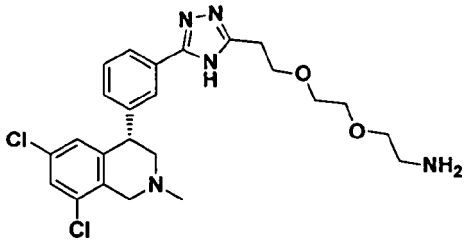
MS (+) : 489 $[M+H]^+$。

[0340]

參考例 14-1 2-｛2-〔2-（5-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝-4H-1,2,4-三唑-3-基）乙氧基〕乙氧基｝乙烷胺

[0341]

【化１１２】



（1）〔2-（2-羥基乙氧基）乙基〕氨基甲酸 tert-丁基酯（5.0g）之 1,4-二噁烷（15mL）溶液中，加入丙烯酸 tert-丁基酯（7.1mL）後，加入 60%氫氧化鉀水溶液（0.57mL），在室溫進行 1 日攪拌。於反應溶液中加入水，並以氯仿進行萃取。有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥，過濾後，使濾液在減壓下濃縮。得到的殘渣以二氧化矽膠體滲透層析法（Biotage（登錄商標）SNAP Cartridge HP-Sphere、己烷：乙酸乙基酯=100：0→40：60）進行精製，得到 2,2-二甲基-4-側氧基-3,8,11-三氧雜-5-氮雜十四烷-14-酸 tert-丁基酯（5.0g、62%）之

無色油狀物質。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.42-1.48 (m, 18H), 2.52 (t, J=6.5Hz, 2H), 3.27-3.35 (m, 2H), 3.51-3.56 (m, 2H), 3.60 (s, 4H), 3.72 (t, J=6.5Hz, 2H), 4.81-5.17 (m, 1H)。

（2）2,2-二甲基-4-側氧基-3,8,11-三氧雜-5-氮雜十四烷-14-酸 tert-丁基酯（5.0g）之氯仿（25mL）溶液中，冰冷下加入三氟乙酸（25mL），在室溫進行 4 小時攪拌。將反應溶液減壓下濃縮後，進行氯仿共沸、減壓下將溶劑餾去，而得到 3-〔2-（2-胺基乙氧基）乙氧基〕丙烷酸三氟乙酸鹽（4.3g）之褐色油狀物質。

LC-MS 滯留時間 0.208 min

LC: Agilent 1290

ESI/APCI MS: Agilent 6130

Column: Waters Acquity CSH C18 1.7um, 2.1x50mm

Solvent: H_2O:CH_3CN(0.1% Formic acid)

Gradient: 0.8mL/min, 0min(95:5) →1.2min(50:50)

1.0mL/min, →1.38min(3:97)

MS (+) : 178 $[M+H]^+$。

MS (-) : 176 $[M-H]^-$。

（3）於 3-〔2-（2-胺基乙氧基）乙氧基〕丙烷酸三氟乙酸鹽（3.3g）的水（17mL）溶液，水浴中加入飽和碳酸氫鈉（2.4g）、氯甲酸苄基酯（1.6mL）之 1,4-二噁烷（5.0mL）溶液，在室溫進行 1 日攪拌。將反應溶液減壓下濃縮後，加入 1mol/L 鹽酸，以乙酸乙基酯進行萃取。

使有機層以無水硫酸鎂乾燥、進行過濾後，使濾液在減壓下濃縮，得到 3-側氧基-1-苯基-2,7,10-三氧雜-4-氮雜十三烷-13-酸（3.5g、98%（2步驟））之淡黃色油狀物質。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.44 (t, J=6.4Hz, 2H), 3.10-3.17 (m, 2H), 3.38-3.43 (m, 2H), 3.46-3.50 (m, 4H), 3.57-3.62 (m, 2H), 5.01 (s, 2H), 7.28-7.37 (m, 5H)。

MS (+)：312 $[M+H]^+$。

MS (-)：310 $[M-H]^-$。

（4）使 3-側氧基-1-苯基-2,7,10-三氧雜-4-氮雜十三烷-13-酸（3.5g）、肼基甲酸 tert-丁基酯（2.2g）、1-乙基-3-（3-二甲基胺基丙基）碳二醯亞胺鹽酸鹽（3.2g）、1-羥基苯並三唑 1 水合物（2.6g）、三乙基胺（2.4mL）之氯仿（35mL）溶液，在室溫進行 1 日攪拌。於反應溶液中加入水，並以氯仿進行萃取。使有機層以無水硫酸鎂乾燥、進行過濾後，使濾液在減壓下濃縮。得到的殘渣以二氧化矽膠體滲透層析法（Biotage（登錄商標）SNAP Cartridge HP-Sphere、氯仿：甲醇=100：0→90：10）進行精製，得到 4,14-二側氧基-16-苯基-7,10,15-三氧雜-2,3,13-三氮雜十六烷-1-酸 tert-丁基酯（2.1g、44%）之無色油狀物質。

LC-MS 滯留時間 0.789 min

LC: Agilent 1290

ESI/APCI MS: Agilent 6130

Column: Waters Acquity CSH C18 1.7um, 2.1x50mm

Solvent: H_2O:CH_3CN(0.1% Formic acid)

Gradient: 0.8mL/min, 0min(80:20) →1.2-1.4min(1:99)

MS (-) : 424 $[M-H]^-$。

（5）於 4,14-二側氧基-16-苯基-7,10,15-三氧雜-2,3,13-三氮雜十六烷-1-酸 tert-丁基酯（2.1g）之氯仿（11mL）溶液中，冰冷下加入三氟乙酸（11mL），在室溫進行 2 小時攪拌。將反應溶液減壓下濃縮後，得到的殘渣以二氧化矽膠體滲透層析法（Biotage（登錄商標）SNAP Cartridge KP-NH、氯仿：甲醇=100：0→90：10）進行精製，得到｛2-〔2-（3-肼基-3-側氧基丙氧基）乙氧基〕乙基｝氨基甲酸苄基酯（1.2g、72%）之無色非晶質狀物質。

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.47-2.52 (m, 2H), 3.39-3.44 (m, 2H), 3.56-3.70 (m, 8H), 4.99-5.14 (m, 2H), 6.81-7.00 (m, 1H), 7.31-7.41 (m, 5H), 8.22 (br. s., 1 H)。

MS (+) : 326 $[M+H]^+$。

（6）氮氣體環境下、於參考例 4-1 所得到的 3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯甲腈（0.60g）之乙醇（6.0mL）溶液，冰冷下滴下氯化乙醯（4.8mL），密閉條件下、在室溫進行 1 日攪拌。冰冷下緩緩添加飽和碳酸氫鈉水溶液，以乙酸乙基酯進行萃取。使有機層以無水硫酸鎂乾燥、進行過濾後，使濾液在減壓下濃縮，得到 3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯甲脒酸乙基酯（0.63g、91%）之黃色油狀

物質。

LC-MS 滯留時間 0.645 min

LC: Agilent 1290

ESI/APCI MS: Agilent 6130

Column: Waters Acquity CSH C18 1.7um, 2.1x50mm

Solvent: H_2O:CH_3CN(0.1% Formic acid)

Gradient: 0.8mL/min, 0min(95:5) →1.2min(50:50)

1.0mL/min, →1.38min(3:97)

MS (+) : 363 $[M+H]^+$。

（7）使｛2-〔2-（3-肼基-3-側氧基丙氧基）乙氧基〕乙基｝氨基甲酸苄基酯（0.33g）、3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯甲脒酸乙基酯（0.31g）之乙酸（3.1mL）溶液，在加熱迴流下進行 2 小時攪拌。使反應溶液濃縮後，得到的殘渣以二氧化矽膠體滲透層析法（Biotage（登錄商標）SNAP Cartridge HP-Sphere、氯仿：甲醇=100：0→90：10）進行精製後，進而以二氧化矽膠體滲透層析法（Biotage（登錄商標）SNAP Cartridge KP-NH、己烷：乙酸乙基酯=100：0→0：100）進行精製，得到（2-｛2-〔2-（5-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝-4H-1,2,4-三唑-3-基）乙氧基〕乙氧基｝乙基）氨基甲酸苄基酯（0.35g、66%）之淡黃色油狀物質。又，得到（2-｛2-〔2-（5-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝-1,3,4-噁二唑-2-基）乙氧基〕乙氧基｝乙

基）氨基甲酸苄基酯（0.16g、30%）之淡黃色油狀物質。

（7）-1：（2-{2-〔2-（5-{3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基}-4H-1,2,4-三唑-3-基）乙氧基〕乙氧基}乙基）氨基甲酸苄基酯

LC-MS 滯留時間 1.171 min

LC: Agilent 1290

ESI/APCI MS: Agilent 6130

Column: Waters Acquity CSH C18 1.7um, 2.1x50mm

Solvent: H_2O:CH_3CN(0.1% Formic acid)

Gradient: 0.8mL/min, 0min(95:5) →1.2min(50:50)

1.0mL/min, →1.38min(3:97)

MS (+) : 624 $[M+H]^+$。

MS (-) : 622 $[M-H]^-$。

（7）-2：（2-{2-〔2-（5-{3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基}-1,3,4-噁二唑-2-基）乙氧基〕乙氧基}乙基）氨基甲酸苄基酯

LC-MS 滯留時間 1.219 min

LC: Agilent 1290

ESI/APCI MS: Agilent 6130

Column: Waters Acquity CSH C18 1.7um, 2.1x50mm

Solvent: H_2O:CH_3CN(0.1% Formic acid)

Gradient: 0.8mL/min, 0min(95:5) →1.2min(50:50)

1.0mL/min, →1.38min(3:97)

MS (+) : 625 $[M+H]^+$。

（8）氮氣體環境下、於（2-{2-〔2-（5-{3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基}-4H-1,2,4-三唑-3-基）乙氧基〕乙氧基}乙基）氨基甲酸苄基酯（0.35g）之甲醇（11mL）溶液中，加入 10%鈀-活性碳（35mg），氫氣體環境下、在室溫進行 1 日攪拌。將 10%鈀-活性碳以矽藻土（登錄商標）過濾，以氯仿洗淨後，使濾液在減壓下濃縮。得到的殘渣以二氧化矽膠體滲透層析法（Biotage（登錄商標）SNAP Cartridge KP-NH、己烷：乙酸乙基酯=100：0→98：2）進行精製，得到標題化合物（0.12g、44%）之無色非晶質狀物質。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.48 (s, 3H), 2.62 (dd, J=11.5, 8.9Hz, 1H), 3.02-3.19 (m, 5H), 3.45-3.72 (m, 7H), 3.83-3.90 (m, 3H), 4.24-4.34 (m, 1H), 6.78-6.82 (m, 1H), 7.06-7.14 (m, 1H), 7.18-7.22 (m, 1H), 7.36 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.89-7.95 (m, 1H), 7.97-8.03 (m, 1H)。

MS (+)：490 $[M+H]^+$。

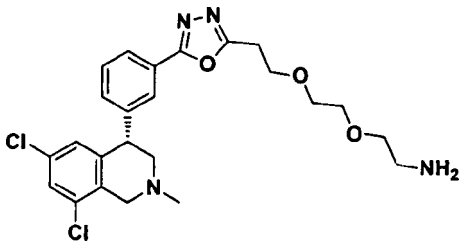
MS (-)：488 $[M-H]^-$。

[0342]

參考例 14-2 2-{2-〔2-（5-{3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基}-1,3,4-噁二唑-2-基）乙氧基〕乙氧基}乙烷胺

[0343]

【化113】



除取代使用參考例 14-1（7）-1 所得到的（2-｛2-〔2-（5-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝-4H-1,2,4-三唑-3-基）乙氧基〕乙氧基｝乙基）氨基甲酸苄基酯，而使用參考例 14-1（7）-2 所得到的（2-｛2-〔2-（5-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝-1,3,4-噁二唑-2-基）乙氧基〕乙氧基｝乙基）氨基甲酸苄基酯以外，實質上實施與參考例 14-1（8）同樣之反應，可得到標題化合物（47mg、38%）之淡黃色油狀物質。

LC-MS 滯留時間 0.676 min

LC: Agilent 1290

ESI/APCI MS: Agilent 6130

Column: Waters Acquity CSH C18 1.7um, 2.1x50mm

Solvent: H_2O:CH_3CN(0.1% Formic acid)

Gradient: 0.8mL/min, 0min(95:5) →1.2min(50:50)

1.0mL/min, →1.38min(3:97)

MS (+) : 491 $[M+H]^+$。

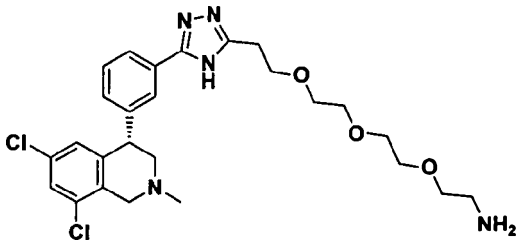
[0344]

參考例 14-3 2-（2-｛2-〔2-（5-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝-4H-1,2,4-三唑-3-

基）乙氧基〕乙氧基｝乙氧基）乙烷胺

[0345]

【化114】



（1）3-｛2-〔2-（2-胺基乙氧基）乙氧基〕乙氧基｝丙烷酸 tert-丁基酯（1.5g）的水（7.5mL）懸濁液中，水浴中加入飽和碳酸氫鈉（1.1g）、氯甲酸苄基酯（0.76mL）之 1,4-二噁烷（7.5mL）溶液，在室溫進行 1 日攪拌。將反應溶液減壓下濃縮後，加入水，以乙酸乙基酯進行萃取。使有機層以無水硫酸鎂乾燥、進行過濾後，使濾液在減壓下濃縮。得到的殘渣以二氧化矽膠體滲透層析法（Biotage（登錄商標）SNAP Cartridge HP-Sphere、氯仿：甲醇=100：0→90：10）進行精製，得到 3-側氧基-1-苯基-2,7,10,13-四氧雜-4-氮雜十六烷-16-酸 tert-丁基酯（2.1g、92%）之無色油狀物質。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.44 (s, 9H), 2.48 (t, J=6.5Hz, 2H), 3.33-3.42 (m, 2H), 3.51-3.63 (m, 10H), 3.67-3.73 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 5.28-5.39 (m, 1H), 7.31-7.40 (m, 5H)。

（2）於 3-側氧基-1-苯基-2,7,10,13-四氧雜-4-氮雜十六烷-16-酸 tert-丁基酯（2.1g）之 1,4-二噁烷（10mL）溶液中，加入 4mol/L 氯化氫-1,4-二噁烷溶液（10mL），在

室溫進行 1 日攪拌。將反應溶液減壓下濃縮後，進行氯仿共沸、減壓下將溶劑餾去，而得到 3-側氧基-1-苯基-2,7,10,13-四氧雜-4-氮雜十六烷-16-酸（1.8g、99%）之無色油狀物質。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.59 (t, J=5.9Hz, 2H), 3.36-3.77 (m, 14H), 5.07-5.14 (m, 2H), 7.34-7.38 (m, 5H)。

MS (+) : 356 $[M+H]^+$。

MS (-) : 354 $[M-H]^-$。

（3）除取代使用參考例 14-1（3）所得到的 3-側氧基-1-苯基-2,7,10-三氧雜-4-氮雜十三烷-13-酸，而使用 3-側氧基-1-苯基-2,7,10,13-四氧雜-4-氮雜十六烷-16-酸以外，實質上實施與參考例 14-1（4）（5）（7）（8）同樣之反應，可得到標題化合物（0.11g、18%（4 步驟））之無色非晶質狀物質。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.46-2.49 (m, 3H), 2.63 (dd, J=11.5, 9.0Hz, 1H), 2.88-2.94 (m, 2H), 2.98-3.08 (m, 1H), 3.14 (t, J=5.4Hz, 2H), 3.50-3.85 (m, 14H), 4.27-4.34 (m, 1H), 6.79-6.82 (m, 1H), 7.09-7.15 (m, 1H), 7.21 (dd, J=2.0, 0.8Hz, 1H), 7.36 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.89-7.94 (m, 1H), 7.98-8.04 (m, 1H)。

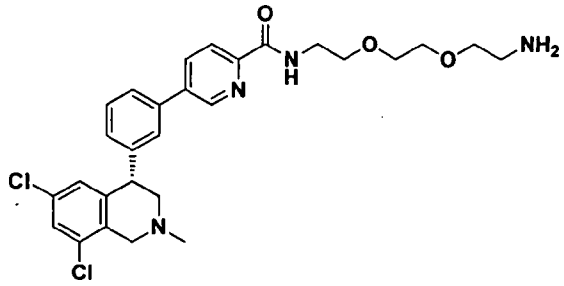
MS (+) : 534 $[M+H]^+$。

MS (-) : 532 $[M-H]^-$。

參考例 15-1 N-｛2-〔2-（2-胺基乙氧基）乙氧基〕乙基｝-5-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝吡啶-2-羧醯胺

[0346]

【化１１５】



（1）除取代使用（6-氟吡啶-3-基）亞硼酸，而使用〔6-（甲氧基羰基）吡啶-3-基〕亞硼酸以外，實質上實施與參考例 10-1（1）同樣的反應，得到 5-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝吡啶-2-羧酸甲基酯（90mg、62%）之無色油狀物質。

LC-MS 滯留時間 0.606 min

LC: Agilent 1290

ESI/APCI MS: Agilent 6130

Column: Waters Acquity CSH C18 1.7um, 2.1x50mm

Solvent: H_2O:CH_3CN(0.1% Formic acid)

Gradient: 0.8mL/min, 0min(80:20) →1.2-1.4min(1:99)

MS (+) : 427 $[M+H]^+$。

（2）5-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝吡啶-2-羧酸甲基酯（90mg）之四氫呋喃（3.0mL）-水（1.0mL）混合溶液中，加入氫氧化鋰

1 水合物（18mg），在室溫進行 1 小時攪拌。進行反應溶液之減壓下濃縮，得到 5-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝吡啶-2-羧酸鋰（88mg）之淡黃色固體。

LC-MS 滯留時間 0.882 min

LC: Agilent 1290

ESI/APCI MS: Agilent 6130

Column: Waters Acquity CSH C18 1.7um, 2.1x50mm

Solvent: H_2O:CH_3CN(0.1% Formic acid)

Gradient: 0.8mL/min, 0min(95:5) →1.2min(50:50)

1.0mL/min, →1.38min(3:97)

MS (+) : 413 $[M+H]^+$。

（3）5-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝吡啶-2-羧酸鋰（88mg）的 N,N-二甲基甲醯胺（2.0mL）溶液中，加入｛2-〔2-（2-胺基乙氧基）乙氧基〕乙基｝氨基甲酸 tert-丁基酯（80mg）、O-（7-氮雜苯並三唑-1-基）-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸鹽（0.13g）、N,N-二異丙基乙基胺（45mg），在室溫進行整夜攪拌。使反應溶液以逆相分離 HPLC（管柱（YMC-Actus Triart 5μm C18 50x30mm）、移動相（0.1%三氟乙酸 in H_2O：0.1%三氟乙酸 in MeCN=90：10→20：80→5：95、40mL/min.）進行精製，得到｛2-〔2-（2-｛〔（5-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝吡啶-2-基）羰基〕胺基｝乙氧基）乙氧

基〕乙基｝氨基甲酸 tert-丁基酯（0.14g）之淡褐色油狀物質。

LC-MS 滯留時間 1.275 min

LC: Agilent 1290

ESI/APCI MS: Agilent 6130

Column: Waters Acquity CSH C18 1.7um, 2.1x50mm

Solvent: H_2O:CH_3CN(0.1% Formic acid)

Gradient: 0.8mL/min, 0min(95:5) →1.2min(50:50)

1.0mL/min, →1.38min(3:97)

MS (+) : 643 $[M+H]^+$。

（4）除取代使用參考例 8-4（2）所得到的〔2-（2-｛2-〔（6-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝吡嗪-2-基）胺基〕乙氧基｝乙氧基）乙基〕氨基甲酸 tert-丁基 三氟乙酸鹽，而使用｛2-〔2-（2-｛〔（5-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝吡啶-2-基）羰基〕胺基｝乙氧基）乙氧基〕乙基｝氨基甲酸 tert-丁基酯以外，實質上實施與參考例 8-4（3）同樣之反應，可得到標題化合物（25mg、22%（3步驟））之無色油狀物質。

LC-MS 滯留時間 0.793 min

LC: Agilent 1290

ESI/APCI MS: Agilent 6130

Column: Waters Acquity CSH C18 1.7um, 2.1x50mm

Solvent: H_2O:CH_3CN(0.1% Formic acid)

Gradient: 0.8mL/min, 0min(95:5) →1.2min(50:50)

1.0mL/min, →1.38min(3:97)

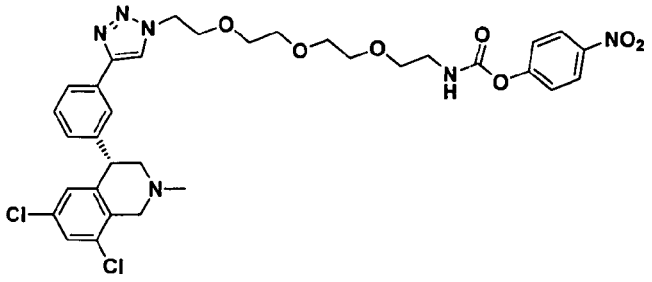
MS (+) : 543 $[M+H]^+$。

[0347]

參考例 16-1 〔2-（2-｛2-〔2-（4-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝-1H-1,2,3-三唑-1-基）乙氧基〕乙氧基｝乙氧基）乙基〕氨基甲酸 4-硝基苯基酯

[0348]

【化116】



於氯甲酸 4-硝基苯基酯（0.10g）之氯仿（2.0mL）溶液中，加入參考例 7-1 所得到的 2-（2-｛2-〔2-（4-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝-1H-1,2,3-三唑-1-基）乙氧基〕乙氧基｝乙氧基）乙烷胺（0.22g），加入三乙基胺（86μL），在室溫進行整夜攪拌。使反應溶液以二氧化矽膠體滲透層析法（Biotage（登錄商標）SNAP Cartridge HP-Sphere、己烷：乙酸乙基酯=90：10→0：100→丙酮）進行精製，得到標題化合物（0.18g、63%）之無色油狀物質。

LC-MS 滯留時間 1.235 min

LC: Agilent 1290

ESI/APCI MS: Agilent 6130

Column: Waters Acquity CSH C18 1.7um, 2.1x50mm

Solvent: H_2O:CH_3CN(0.1% Formic acid)

Gradient: 0.8mL/min, 0min(95:5) →1.2min(50:50)

1.0mL/min, →1.38min(3:97)

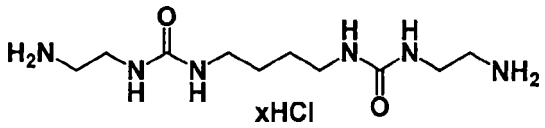
MS (+) : 699 $[M+H]^+$。

[0349]

參考例 17-1 1,1'-丁烷-1,4-二基雙〔3-（2-胺基乙基）尿素〕鹽酸鹽

[0350]

【化117】



（1）於（2-胺基乙基）氨基甲酸 tert-丁基酯（0.69g）之氯仿（10mL）溶液中，加入 1,4-二異氰氧基丁烷（0.30g）。在室溫進行 1 小時攪拌後，濾取不溶物，以氯仿洗淨，得到（4，11-二側氧基-3，5，10，12-四氮雜十四烷-1,14-二基）雙氨基甲酸二-tert-丁基酯（0.81g、82%）之無色固體。

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.33-1.56 (m, 22H) 3.02-3.24 (m, 12H)。

（2）於（4，11-二側氧基-3，5，10，12-四氮雜十四烷-1,14-二基）雙氨基甲酸二-tert-丁基酯（0.40g）之甲醇

（10mL）溶液中，加入 4mol/L 氯化氫-1,4-二噁烷溶液（0.9mL），在室溫進行 6 小時攪拌。將反應溶液減壓下濃縮後，加入甲醇、氯仿、四氫呋喃，在室溫進行攪拌，濾取不溶物，而得到標題化合物（0.20g、88%）之無色固體。

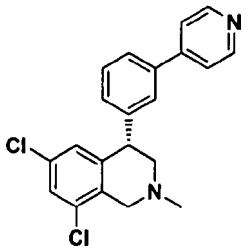
^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.41-1.60 (m, 4H) 2.96-3.05 (m, 4H) 3.08-3.19 (m, 4H) 3.33-3.42 (m, 4H)。

[0351]

實施例 1-1 （4S）-6,8-二氯-2-甲基-4-〔3-（吡啶-4-基）苯基〕-1,2,3,4-四氫異喹啉

[0352]

【化118】



氬氣體環境下、於參考例 1-1 所得到的（4S）-4-（3-溴苯基）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉（50mg）、肆（三苯基膦）鈀（0）（7.8mg）、吡啶-4-基亞硼酸（25mg）之乙醇（1.5mL）懸濁液中，加入飽和碳酸氫鈉水溶液（0.30mL），加熱迴流下、進行 4 小時攪拌。於反應溶液加入無水硫酸鎂，過濾後，使濾液在減壓下濃縮。得到的殘渣以二氧化矽膠體滲透層析法（Biotage（登錄商標）SNAP Cartridge HP-Sphere、氯仿：甲醇=100：0→90：10）進行精製，得到標題化合物（34mg、68%）

之黃色非晶質狀物質。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.49 (s, 3H), 2.57-2.68 (m, 1H), 2.95-3.06 (m, 1H), 3.52-3.62 (m, 1H), 3.74-3.85 (m, 1H), 4.24-4.35 (m, 1H), 6.83 (d, J=1.2Hz, 1H), 7.21-7.27 (m, 2H), 7.40-7.51 (m, 4H), 7.51-7.57 (m, 1H), 8.61-8.69 (m, 2H)。

MS (+) : 369 $[M+H]^+$

[0353]

實施例 1-2 （4S）-6,8-二氯-2-甲基-4-〔3-（吡啶-3-基）苯基〕-1,2,3,4-四氫異喹啉 三氟乙酸鹽

氬氣體環境下、於參考例 1-1 所得到的（4S）-4-（3-溴苯基）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉（50mg）、肆（三苯基膦）鈀（0）（7.8mg）、吡啶-3-基亞硼酸（25mg）之乙醇（1.5mL）懸濁液中，加入飽和碳酸氫鈉水溶液（0.30mL），加熱迴流下、進行 4 小時攪拌。於反應溶液加入無水硫酸鎂，過濾後，使濾液在減壓下濃縮。將得到的殘渣以逆相分離 HPLC（管柱（YMC-Actus Triart 5μm C18 50x30mm）、移動相（0.1%甲酸 in H_2O：0.1%甲酸 in MeCN=95：5→80：20→50：50→5：95、40mL/min.）進行精製，得到標題化合物（32mg）之無色油狀物質。

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 3.18 (s, 3H), 3.64-3.78 (m, 1H), 3.85-3.99 (m, 1H), 4.46-4.59 (m, 1H), 4.73-4.90 (m, 2H), 6.87-6.92 (m, 1H), 7.42-7.49 (m, 1H), 7.50-7.55

(m, 1H), 7.62-7.70 (m, 1H), 7.74-7.79 (m, 1H), 7.82-7.88 (m, 1H), 8.11 (dd, J=8.2, 5.7Hz, 1H), 8.79-8.90 (m, 2H), 9.18 (d, J=1.6Hz, 1H)。

MS (+) : 369 $[M+H]^+$。

[0354]

實施例 1-3 （4S）-6,8-二氯-2-甲基-4-〔3-（1H-吡唑-3-基）苯基〕-1,2,3,4-四氫異喹啉

（1）氮氣體環境下、於參考例 1-2 所得到的（4S）-4-（3-溴苯基）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉（2S，3S）-（+）-二苯甲醯基-D-酒石酸鹽 1 乙醇 1 水合物（0.10g）之 1,4-二噁烷（8.0mL）-水（2.0mL）混合溶液中，緩緩滴下 1-（四氫-2H-吡喃-2-基）-5-（4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊環-2-基）-1H-吡唑（57mg）、氯〔2-（二環己基膦基）-3,6-二甲氧基-2'-4'-6'-三-i-丙基-1,1'-聯苯基〕〔2-（2-胺基乙基）苯基〕鈀（II）（10mg）、叔丁醇鈉（60mg），在 100℃進行進行 1 小時攪拌。於反應溶液加入水，以乙酸乙基酯進行萃取。使有機層以無水硫酸鎂乾燥、進行過濾後，使濾液在減壓下濃縮。得到的殘渣以二氧化矽膠體滲透層析法（Biotage（登錄商標）SNAP Cartridge HP-Sphere、己烷：乙酸乙基酯=100：0→0：100）進行精製，得到（4S）-6,8-二氯-2-甲基-4-{3-〔1-（四氫-2H-吡喃-2-基）-1H-吡唑-5-基〕苯基}-1,2,3,4-四氫異喹啉（10mg、16%）之無色油狀物質。

LC-MS 滯留時間 0.661 min

LC: Agilent 1290

ESI/APCI MS: Agilent 6130

Column: Waters Acquity CSH C18 1.7um, 2.1x50mm

Solvent: H_2O:CH_3CN(0.1% Formic acid)

Gradient: 0.8mL/min, 0min(80:20) →1.2-1.4min(1:99)

MS (+) : 442 $[M+H]^+$。

（2）於（4S）-6,8-二氯-2-甲基-4-｛3-〔1-（四氫-2H-吡喃-2-基）-1H-吡唑-5-基〕苯基｝-1,2,3,4-四氫異喹啉（10mg）之甲醇（1.6mL）-水（0.40mL）混合溶液中，加入三氟乙酸（1.0mL），在室溫進行 1 小時攪拌。將反應溶液進行減壓下濃縮，使得到的殘渣以二氧化矽膠體滲透層析法（Biotage（登錄商標）SNAP Cartridge KP-NH、己烷：乙酸乙基酯=100：0→0：100）進行精製，得到標題化合物（0.30mg、4.0%）之無色非晶質狀物質。

LC-MS 滯留時間 0.541 min

LC: Agilent 1290

ESI/APCI MS: Agilent 6130

Column: Waters Acquity CSH C18 1.7um, 2.1x50mm

Solvent: H_2O:CH_3CN(0.1% Formic acid)

Gradient: 0.8mL/min, 0min(80:20) →1.2-1.4min(1:99)

MS (+) : 358 $[M+H]^+$。

[0355]

實施例 1-4 （4S）-6,8-二氯-2-甲基-4-〔3-（1H-吡唑-4-基）苯基〕-1,2,3,4-四氫異喹啉 三氟乙酸鹽

（1）氮氣體環境下、於參考例 1-1 所得到的（4S）-4-（3-溴苯基）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉（0.50g）之 1,4-二噁烷（10mL）-水（2.5mL）混合溶液中，加入 4-（4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊環-2-基）-1H-吡唑-1-羧酸 tert-丁基酯（0.59g）、參（二亞苄基丙酮）二鈀（0）（0.12g）、三（2-呋喃）膦（0.19g）、碳酸銫（0.88g），在 90℃進行 5 小時攪拌。於反應溶液加入水，以乙酸乙基酯進行萃取。使有機層以無水硫酸鎂乾燥、進行過濾後，使濾液在減壓下濃縮。得到的殘渣以二氧化矽膠體滲透層析法（Biotage（登錄商標）SNAP Cartridge HP-Sphere、己烷：乙酸乙基酯=100：0→5：95）進行精製，得到 4-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝-1H-吡唑-1-羧酸 tert-丁基酯（0.42g、68%）之無色油狀物質。

LC-MS 滯留時間 0.740 min

LC: Agilent 1290

ESI/APCI MS: Agilent 6130

Column: Waters Acquity CSH C18 1.7um, 2.1x50mm

Solvent: H_2O:CH_3CN(0.1% Formic acid)

Gradient: 0.8mL/min, 0min(80:20) →1.2-1.4min(1:99)

MS (+) : 458 $[M+H]^+$。

（2）4-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝-1H-吡唑-1-羧酸 tert-丁基酯（0.42g）之氯仿（2.1mL）溶液中，冰冷下加入三氟乙酸

（2.1mL），在室溫進行 2 小時攪拌。將反應溶液減壓下濃縮後，進行氯仿共沸，減壓下將溶劑餾去，得到標題化合物（0.42g）之黑色油狀物質。

LC-MS 滯留時間 0.514 min

LC: Agilent 1290

ESI/APCI MS: Agilent 6130

Column: Waters Acquity CSH C18 1.7um, 2.1x50mm

Solvent: H_2O:CH_3CN(0.1% Formic acid)

Gradient: 0.8mL/min, 0min(80:20) →1.2-1.4min(1:99)

MS (+) : 358 $[M+H]^+$。

[0356]

實施例 1-5 （4S）-6,8-二氯-2-甲基-4-〔3-（6-甲基噠嗪-4-基）苯基〕-1,2,3,4-四氫異喹啉 三氟乙酸鹽

除取代使用吡啶-3-基亞硼酸，而使用 3-甲基-5-（4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊環-2-基）噠嗪以外，實質上實施與實施例 1-2 同樣之反應，可得到標題化合物（28mg）之黃色非晶質狀物質。

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 2.85 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 3.65-3.79 (m, 1H), 3.87-3.99 (m, 1H), 4.45-4.59 (m, 1H), 4.74-4.89 (m, 2H), 6.85-6.92 (m, 1H), 7.49-7.58 (m, 2H), 7.65-7.75 (m, 1H), 7.90-7.96 (m, 1H), 7.97-8.05 (m, 1H), 8.36-8.42 (m, 1H), 9.56-9.63 (m, 1H)。

MS (+) : 384 $[M+H]^+$。

[0357]

實施例 1-6 （4S）-6,8-二氯-2-甲基-4-〔3-（吡啶-2-基）苯基〕-1,2,3,4-四氫異喹啉 三氟乙酸鹽

氬氣體環境下、將參考例 1-1 所得到的（4S）-4-（3-溴苯基）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉（50mg）、肆（三苯基膦）鈀（0）（7.8mg）、2-（三丁基錫）吡啶（74mg）之 1,4-二噁烷（1.5mL）溶液，在 100℃進行 15 小時攪拌。將反應溶液放冷後，以逆相分離 HPLC（管柱（YMC-Actus Triart 5μm C18 50x30mm）、移動相（0.1%三氟乙酸 in H_2O：0.1%三氟乙酸 in MeCN=90：10→20：80→5：95、40mL/min.）進行精製，得到標題化合物（65mg）之淡黃色油狀物質。

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 3.17 (s, 3H), 3.63-3.76 (m, 1H), 3.87-3.97 (m, 1H), 4.47-4.58 (m, 1H), 4.72-4.86 (m, 2H), 6.90-6.95 (m, 1H), 7.46-7.51 (m, 1H), 7.53-7.57 (m, 1H), 7.63-7.70 (m, 1H), 7.70-7.76 (m, 1H), 7.86-7.91 (m, 1H), 7.94-8.00 (m, 1H), 8.11-8.17 (m, 1H), 8.26-8.35 (m, 1H), 8.72-8.78 (m, 1H)。

MS (+)：369 $[M+H]^+$。

[0358]

實施例 1-7 4-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝吡啶-2-甲腈

除取代使用吡啶-4-基亞硼酸，而使用 4-（4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊環-2-基）吡啶-2-甲腈以外，實質上實施與實施例 1-1 同樣之反應，可得到標題化合物

（8.5mg、16%）之淡黃色非晶質狀物質。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.49 (s, 3H), 2.61-2.70 (m, 1H), 2.95-3.04 (m, 1H), 3.58-3.68 (m, 1H), 3.70-3.80 (m, 1H), 4.25-4.33 (m, 1H), 6.78-6.82 (m, 1H), 7.25-7.27 (m, 1H), 7.30-7.35 (m, 1H), 7.42-7.56 (m, 3H), 7.65-7.71 (m, 1H), 7.85-7.90 (m, 1H), 8.74 (dd, J=5.1, 0.8Hz, 1H)。

MS (+) : 394 $[M+H]^+$。

[0359]

實施例 1-8 6,8-二氯-2-甲基-4-〔3-（1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基）苯基〕-1,2,3,4-四氫異喹啉

氮氣體環境下、於參考例 3-1 所得到的 6,8-二氯-2-甲基-4-〔3-（4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊環-2-基）苯基〕-1,2,3,4-四氫異喹啉（50mg）之二噁烷（1.0mL）-水（0.25mL）混合溶液中，加入 4-溴-1-甲基三唑（23mg）、三（2-呋喃）膦（17mg）、碳酸銫（78mg）、參（二亞苄基丙酮）二鈀（0）（11mg），在 90℃進行 5 小時攪拌。將反應溶液放冷後，加入水，以乙酸乙基酯進行萃取。使有機層以無水硫酸鎂乾燥、進行過濾後，使濾液在減壓下濃縮。得到的殘渣以二氧化矽膠體滲透層析法（Biotage（登錄商標）SNAP Cartridge HP-Sphere、己烷：乙酸乙基酯=100：0→5：95）進行精製，得到標題化合物（12mg、收率 23%）之淡褐色非晶質狀物質。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.48 (s, 3H), 2.63 (dd,

J=11.0, 8.5Hz, 1H), 3.03 (dd, J=11.0, 4.9Hz, 1H), 3.52 (d, J=15.7Hz, 1H), 3.84 (d, J=15.7Hz, 1H), 4.15 (s, 3H), 4.25-4.32 (m, 1H), 6.80-6.83 (m, 1H), 7.08-7.15 (m, 1H), 7.23 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.33-7.40 (m, 1H), 7.60-7.80 (m, 3H)。

MS (+) : 373 $[M+H]^+$。

[0360]

實施例 1-9 4-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝-N-甲基吡啶-2-胺 三氟乙酸鹽

氮氣體環境下、使參考例 3-2 所得到的（4S）-6,8-二氯-2-甲基-4-〔3-（4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊環-2-基）苯基〕-1,2,3,4-四氫異喹啉（40mg）、參考例 8-1 所得到的 4-溴-N-甲基吡啶-2-胺（36mg）、肆（三苯基膦）鈀（0）（5.6mg）、飽和碳酸氫鈉水溶液（0.96mL）之 1,4-二噁烷（4.8mL）懸濁液在加熱迴流下進行 3.5 小時攪拌。使反應溶液以逆相分離 HPLC（管柱（YMC-Actus Triart 5μm C18 50x30mm）、移動相（0.1%三氟乙酸 in H_2O：0.1%三氟乙酸 in MeCN=90：10→20：80→5：95、40mL/min.）進行精製，得到標題化合物（39mg）之無色非晶質狀物質。

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 3.08 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 3.63-3.76 (m, 1H), 3.85-3.96 (m, 1H), 4.46-4.58 (m, 1H), 4.73-4.87 (m, 2H), 6.83-6.90 (m, 1H), 7.17-7.23 (m, 1H), 7.24-7.28 (m, 1H), 7.43-7.49 (m, 1H), 7.50-7.55 (m, 1H), 7.59-7.67 (m, 1H), 7.71-7.76 (m, 1H), 7.79-7.85 (m,

1H), 7.87-7.92 (m, 1H)。

MS (+) : 398 $[M+H]^+$。

[0361]

實施例 1-10（4S）-6,8-二氯-2-甲基-4-〔3-（嘧啶-5-基）苯基〕-1,2,3,4-四氫異喹啉 三氟乙酸鹽

除取代使用參考例 3-2 所得到的（4S）-6,8-二氯-2-甲基-4-〔3-（4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊環-2-基）苯基〕-1,2,3,4-四氫異喹啉，而使用參考例 1-1 所得到的（4S）-4-（3-溴苯基）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉，取代使用參考例 8-1 所得到的 4-溴-N-甲基吡啶-2-胺，而使用嘧啶-5-基亞硼酸以外，實質上實施與實施例 1-9 同樣之反應，可得到標題化合物（45mg）之無色非晶質狀物質。

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 3.18 (s, 3H), 3.63-3.77 (m, 1H), 3.87-3.98 (m, 1H), 4.45-4.58 (m, 1H), 4.71-4.88 (m, 2H), 6.88-6.94 (m, 1H), 7.36-7.42 (m, 1H), 7.49-7.53 (m, 1H), 7.58-7.66 (m, 1H), 7.67-7.70 (m, 1H), 7.74-7.79 (m, 1H), 9.08 (s, 2H), 9.15 (s, 1H)。

MS (+) : 370 $[M+H]^+$。

[0362]

實施例 1-11 （4S）-6,8-二氯-4-〔3-（2-甲氧基吡啶-4-基）苯基〕-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉 三氟乙酸鹽

除取代使用參考例 3-2 所得到的（4S）-6,8-二氯-2-甲基-4-〔3-（4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊環-2-基）苯

基〕-1,2,3,4-四氫異喹啉，而使用參考例 1-1 所得到的（4S）-4-（3-溴苯基）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉，取代使用參考例 8-1 所得到的 4-溴-N-甲基吡啶-2-胺，而使用（2-甲氧基吡啶-4-基）亞硼酸以外，實質上實施與實施例 1-9 同樣之反應，可得到標題化合物（41mg）之無色非晶質狀物質。

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 3.17 (s, 3H), 3.63-3.76 (m, 1H), 3.86-3.96 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 4.46-4.58 (m, 1H), 4.72-4.87 (m, 2H), 6.86-6.92 (m, 1H), 7.26-7.31 (m, 1H), 7.35-7.44 (m, 2H), 7.50-7.54 (m, 1H), 7.55-7.64 (m, 1H), 7.70-7.75 (m, 1H), 7.78-7.84 (m, 1H), 8.21-8.26 (m, 1H)。

MS (+) : 399 $[M+H]^+$。

[0363]

實施例 1-12 （4S）-6,8-二氯-4-〔3-（2-乙基吡啶-4-基）苯基〕-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉 三氟乙酸鹽

除取代使用參考例 3-2 所得到的（4S）-6,8-二氯-2-甲基-4-〔3-（4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊環-2-基）苯基〕-1,2,3,4-四氫異喹啉，而使用參考例 1-1 所得到的（4S）-4-（3-溴苯基）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉，取代使用參考例 8-1 所得到的 4-溴-N-甲基吡啶-2-胺，而使用 2-乙基-4-（4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊環-2-基）吡啶以外，實質上實施與實施例 1-9 同樣之反應，可得到標題化合物（25mg）之黃色非晶質狀物質。

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.47 (t, J=7.6Hz, 3H), 3.09-3.17 (m, 2H), 3.17 (s, 3H), 3.65-3.79 (m, 1H), 3.88-4.00 (m, 1H), 4.46-4.58 (m, 1H), 4.75-4.89 (m, 2H), 6.84-6.92 (m, 1H), 7.50-7.57 (m, 2H), 7.65-7.74 (m, 1H), 7.90-7.95 (m, 1H), 7.97-8.04 (m, 1H), 8.17-8.23 (m, 1H), 8.24-8.29 (m, 1H), 8.69-8.75 (m, 1H)。

MS (+) : 397 $[M+H]^+$。

[0364]

實施例 1-13 （4S）-6,8-二氯-4-〔3-（6-甲氧基嘧啶-4-基）苯基〕-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉 三氟乙酸鹽

除取代使用參考例 8-1 所得到的 4-溴-N-甲基吡啶-2-胺，而使用 4-氯-6-甲氧基嘧啶以外，實質上實施與實施例 1-9 同樣之反應，可得到標題化合物（2.6mg）之無色非晶質狀物質。

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 3.16 (s, 3H), 3.60-3.75 (m, 1H), 3.85-3.95 (m, 1H), 4.38 (s, 3H), 4.46-4.59 (m, 1H), 4.65-4.80 (m, 2H), 6.86-6.94 (m, 1H), 7.32-7.36 (m, 1H), 7.39-7.46 (m, 1H), 7.53-7.56 (m, 1H), 7.56-7.63 (m, 1H), 7.96-8.01 (m, 1H), 8.04-8.10 (m, 1H), 8.79 (d, J=1.1Hz, 1H)。

MS (+) : 400 $[M+H]^+$。

實施例 1-14 （4S）-6,8-二氯-2-甲基-4-〔3-（吡嗪-2-基）苯基〕-1,2,3,4-四氫異喹啉 三氟乙酸鹽

除取代使用 2-（三丁基錫）吡啶，而使用 2-（三丁基錫）吡嗪以外，實質上實施與實施例 1-6 同樣之反應，可得到標題化合物（11mg）之淡黃色油狀物質。

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 3.17 (s, 3H), 3.62-3.76 (m, 1H), 3.86-3.98 (m, 1H), 4.46-4.59 (m, 1H), 4.70-4.84 (m, 2H), 6.88-6.95 (m, 1H), 7.37-7.45 (m, 1H), 7.51-7.56 (m, 1H), 7.57-7.66 (m, 1H), 8.00-8.05 (m, 1H), 8.08-8.15 (m, 1H), 8.54-8.60 (m, 1H), 8.66-8.71 (m, 1H), 9.11-9.17 (m, 1H)。

MS (+)：370 $[M+H]^+$。

[0365]

實施例 1-15 6-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝-N-甲基嘧啶-4-胺 三氟乙酸鹽

除取代使用參考例 8-1 所得到的 4-溴-N-甲基吡啶-2-胺，而使用參考例 8-2 所得到的 6-氯-N-甲基嘧啶-4-胺以外，實質上實施與實施例 1-9 同樣之反應，可得到標題化合物（49mg）之淡黃色非晶質狀物質。

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 3.09-3.21 (m, 6H), 3.60-3.77 (m, 1H), 3.85-3.98 (m, 1H), 4.43-4.58 (m, 1H), 4.71-4.87 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.97-7.12 (m, 1H), 7.50-7.62 (m, 2H), 7.64-8.00 (m, 3H), 8.55-8.77 (m, 1H)。

MS (+)：399 $[M+H]^+$。

[0366]

實施例 1-16 （4S）-6,8-二氯-2-甲基-4-〔3-（嘧啶-2-

基）苯基〕-1,2,3,4-四氫異喹啉 三氟乙酸鹽

除取代使用 2-（三丁基錫）吡啶，而使用 2-（三丁基錫）嘧啶以外，實質上實施與實施例 1-6 同樣之反應，可得到標題化合物（11mg）之無色非晶質狀物質。

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 3.16 (s, 3H), 3.61-3.74 (m, 1H), 3.85-3.96 (m, 1H), 4.47-4.59 (m, 1H), 4.68-4.80 (m, 2H), 6.89-6.95 (m, 1H), 7.36-7.41 (m, 1H), 7.41-7.46 (m, 1H), 7.53-7.55 (m, 1H), 7.56-7.63 (m, 1H), 8.28-8.32 (m, 1H), 8.39-8.47 (m, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.86 (s, 1H)。

MS (+) : 370 $[M+H]^+$。

[0367]

實施例 1-17 （4S）-6,8-二氯-2-甲基-4-〔3-（噻嗪-4-基）苯基〕-1,2,3,4-四氫異喹啉 三氟乙酸鹽

除取代使用 2-（三丁基錫）吡啶，而使用 4-（三丁基錫）噻嗪，取代使用參考例 1-1 所得到的（4S）-4-（3-溴苯基）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉，而使用參考例 1-2 所得到的（4S）-4-（3-溴苯基）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉（2S，3S）-（+）-二苯甲醯基-D-酒石酸鹽 1 乙醇 1 水合物以外，實質上實施與實施例 1-6 同樣之反應，可得到標題化合物（22mg）之淡褐色非晶質狀物質。

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 3.18 (s, 3H), 3.64-3.77 (m, 1H), 3.87-3.98 (m, 1H), 4.44-4.59 (m, 1H), 4.75-4.87 (m, 2H), 6.87-6.93 (m, 1H), 7.45-7.51 (m, 1H), 7.52-7.55

(m, 1H), 7.63-7.71 (m, 1H), 7.84-7.89 (m, 1H), 7.92-7.97 (m, 1H), 8.17-8.23 (m, 1H), 9.29-9.35 (m, 1H), 9.62-9.67 (m, 1H).

MS (+) : 370 $[M+H]^+$。

[0368]

實施例 1-18 （4S）-6,8-二氯-2-甲基-4-〔3-（1-甲基-1H-咪唑-4-基）苯基〕-1,2,3,4-四氫異喹啉

氮氣體環境下、於參考例 3-2 所得到的（4S）-6,8-二氯-2-甲基-4-〔3-（4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊環-2-基）苯基〕-1,2,3,4-四氫異喹啉（50mg）之二噁烷（1.0mL）、水（0.25mL）溶液中，加入 4-溴-1-甲基-1H-咪唑（14mg）、三（2-呋喃）膦（17mg）、碳酸銫（78mg）、參（二亞苄基丙酮）二鈀（0）（11mg），在 90℃進行 1 日攪拌。將反應溶液放冷後，加入水，以乙酸乙基酯進行萃取。使有機層以無水硫酸鎂乾燥、進行過濾後，使濾液在減壓下濃縮。得到的殘渣以 LC-MS 分離（LC（Agilent1260）、ESIMS（6130Quadrupole、ESI）、管柱（YMC-Actus Triart 5μm C18 50x30mm）、移動相（0.1%甲酸 in H_2O：0.1%甲酸 in CH_3CN=95：5→50：50→5：95）、50mL/min.）進行精製，得到標題化合物（3.6mg、收率 6.7%）之無色油狀物質。

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 2.60 (s, 3H), 2.80 (dd, J=11.8, 9.8Hz, 1H), 3.17-3.26 (m, 1H), 3.62-3.71 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 4.01-4.12 (m, 1H), 4.37 (dd, J=9.8, 5.8Hz,

1H), 6.79-6.83 (m, 1H), 7.07 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.31-7.38 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.54-7.69 (m, 3H)。

MS (+) : 372 $[M+H]^+$。

[0369]

實施例 1-19 （4S）-6,8-二氯-2-甲基-4-〔3-（3-甲基-1,2-噻唑-5-基）苯基〕-1,2,3,4-四氫異喹啉鹽酸鹽

氮氣體環境下、於參考例 3-3 所得到的（4S）-6,8-二氯-2-甲基-4-〔3-（4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊環-2-基）苯基〕-1,2,3,4-四氫異喹啉鹽酸鹽（50mg）之二噁烷（1.0mL）、水（0.25mL）溶液中，加入 3-溴-5-甲基-異噻唑（24mg）、三（2-呋喃）膦（17mg）、碳酸銫（78mg）、參（二亞苄基丙酮）二鈀（0）（11mg），在 90℃進行 5 小時攪拌。將反應溶液放冷後，加入水，以乙酸乙基酯進行萃取。使有機層以無水硫酸鎂乾燥、進行過濾後，使濾液在減壓下濃縮。得到的殘渣以二氧化矽膠體滲透層析法（Biotage（登錄商標）SNAP Cartridge HP-Sphere、己烷：乙酸乙基酯=100：0→10：90）進行精製。得到的黃色油狀物質（30mg）中加入乙酸乙基酯（1.5mL）與 4mol/L 氯化氫-乙酸乙基酯（0.5mL），減壓下將溶劑餾去，得到標題化合物（31mg、收率 55%）之淡褐色固體。

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 2.50 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 3.57-3.70 (m, 1H), 3.86-3.96 (m, 1H), 4.40-4.53 (m, 1H), 4.62-4.84 (m, 2H), 6.87 (s., 1H), 7.28-7.37 (m, 1H),

7.45 (s, 1H), 7.50-7.59 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.71 (d, J=7.8Hz, 1H)。

MS (+) : 389 $[M+H]^+$。

[0370]

實施例 1-20 （4S）-6,8-二氯-2-甲基-4-〔3-（噻嗪-3-基）苯基〕-1,2,3,4-四氫異喹啉鹽酸鹽

氮氣體環境下、於參考例 3-2 所得到的（4S）-6,8-二氯-2-甲基-4-〔3-（4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊環-2-基）苯基〕-1,2,3,4-四氫異喹啉（30mg）、3-溴噻嗪氫溴酸鹽（25mg）之 1,2-二甲氧基乙烷（2.0mL）溶液中，加入肆（三苯基膦）鈀（0）（12mg）、2mol/L 碳酸氫鈉水溶液（0.12mL），在微波照射下（BIOTAGE 60、120℃）進行 1 小時攪拌。將反應溶液放冷後，進行矽藻土（登錄商標）過濾，使濾液在減壓下濃縮。得到的殘渣以二氧化矽膠體滲透層析法（Biotage（登錄商標）SNAP Cartridge HP-Sphere、己烷：乙酸乙基酯=80：20→0：100→氯仿：甲醇=100：0→80：20）進行精製，進而使得到的殘渣以二氧化矽膠體滲透層析法（Biotage（登錄商標）SNAP Cartridge KP-NH、己烷：乙酸乙基酯=88：12→0：100）進行精製。減壓下將溶劑餾去，於得到的殘渣中加入乙酸乙基酯（0.1mL）後，滴下 4mol/L 氯化氫-乙酸乙基酯（0.1mL），在室溫進行 15 分鐘攪拌後，減壓下將溶劑餾去，得到標題化合物（2.4mg）之淡黃色固體。

^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ ppm 3.19 (br. s., 3H), 3.27-

3.34 (m, 2H), 3.68-3.83 (m, 1H), 3.84-4.00 (m, 1H), 4.45-4.61 (m, 1H), 6.88 (br. s., 1H), 7.55 (br. s., 1H), 7.58-7.65 (m, 1H), 7.67-7.79 (m, 1H), 8.08-8.25 (m, 2H), 8.38-8.55 (m, 1H), 8.86-9.02 (m, 1H), 9.54 (br. s., 1H)。

MS (+) : 370 $[M+H]^+$。

[0371]

實施例 1-21 （4S）-6,8-二氯-2-甲基-4-〔3-（1H-吡咯-2-基）苯基〕-1,2,3,4-四氫異喹啉

（1）除取代使用吡啶-4-基亞硼酸，而使用〔1-（tert-丁氧基羰基）-1H-吡咯-2-基〕亞硼酸以外，實質上實施與實施例 1-1 同樣的反應，得到 2-{3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基}-1H-吡咯-1-羧酸 tert-丁基酯（54mg、58%）之淡黃色非晶質狀物質。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.35 (s, 9H), 2.48 (s, 3H), 2.60 (dd, J=11.5, 8.5Hz, 1H), 3.02 (dd, J=11.5, 5.4Hz, 1H), 3.48 (d, J=16.3Hz, 1H), 3.83 (d, J=16.3Hz, 1H), 4.23 (br. s., 1H), 6.13-6.19 (m, 1H), 6.19-6.24 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.10 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.20-7.26 (m, 2H), 7.28 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.33 (dd, J=3.2, 1.8Hz, 1H)。

MS (+) : 457 $[M+H]^+$。

（2）於 2-{3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基}-1H-吡咯-1-羧酸 tert-丁基酯（42mg）之 1,2-二氯乙烷（1.8mL）溶液中，加入三氟乙

酸（0.9mL），在室溫進行 30 分鐘攪拌。於反應溶液加入水，緩緩加入飽和碳酸鈉水溶液後，以乙酸乙基酯進行萃取。有機層以飽和碳酸鈉水溶液及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉使乾燥，過濾後，使濾液在減壓下濃縮。得到的殘渣以二氧化矽膠體滲透層析法（Biotage（登錄商標）SNAP Cartridge HP-Sphere、己烷：乙酸乙基酯=88：12→9：91）進行精製，得到標題化合物（16mg、48%）之無色非晶質狀物質。

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.50 (s, 3H), 2.63 (br. s., 1H), 3.02 (br. s., 1H), 3.55 (d, J=15.7Hz, 1H), 3.84 (d, J=16.1Hz, 1H), 4.25 (br. s., 1H), 6.25-6.33 (m, 1H), 6.47-6.54 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.84-6.89 (m, 1H), 6.99 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.24 (d, J=1.7Hz, 1H), 7.27 (br. s., 1H), 7.31 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.39 (d, J=7.8Hz, 1H), 8.46 (br. s., 1H)。

MS (+)：357 $[M+H]^+$。

[0372]

實施例 1-22 （4S）-6,8-二氯-2-甲基-4-〔3-（1,3-噁唑-2-基）苯基〕-1,2,3,4-四氫異喹啉鹽酸鹽

除取代使用 2-（三丁基錫）吡啶，而使用 2-（三丁基錫）-1,3-噁唑以外，實質上實施與實施例 1-6 同樣之反應，可得到標題化合物（6.6mg、13%）之無色固體。

LC-MS 滯留時間 0.581 min

LC: Agilent 1290

ESI/APCI MS: Agilent 6130

Column: Waters Acquity CSH C18 1.7um, 2.1x50mm

Solvent: H_2O:CH_3CN(0.1% Formic acid)

Gradient: 0.8mL/min, 0min(80:20) →1.2-1.4min(1:99)

MS (+) : 359 $[M+H]^+$。

[0373]

實施例 1-23 （4S）-6,8-二氯-4-〔3-（呋喃-2-基）苯基〕-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉

除取代使用 2-（三丁基錫）吡啶，而使用三丁基（呋喃-2-基）甲錫烷以外，實質上實施與實施例 1-6 同樣之反應，可得到標題化合物（28mg、58%）之無色非晶質狀物質。

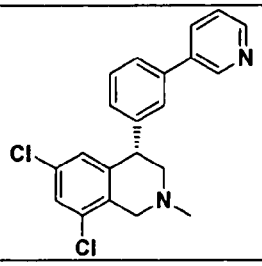
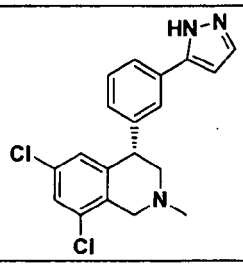
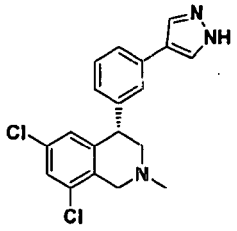
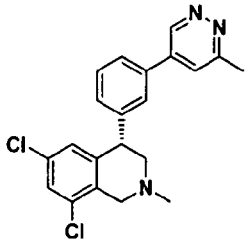
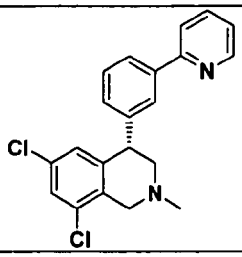
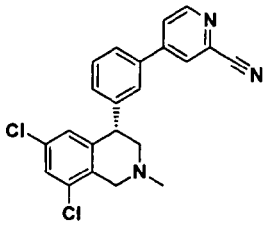
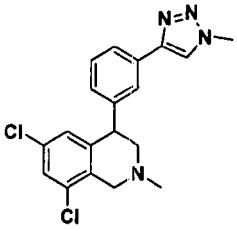
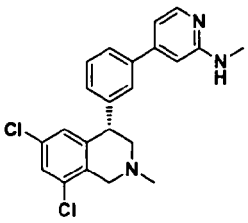
^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.37-2.53 (m, 3H), 2.60 (dd, J=11.6, 8.6Hz, 1H), 2.95-3.10 (m, 1H), 3.44-3.58 (m, 1H), 3.84 (d, J=16.2Hz, 1H), 4.17-4.34 (m, 1H), 6.47 (dd, J=3.3, 1.8Hz, 1H), 6.64 (dd, J=3.3, 0.7Hz, 1H), 6.81 (d, J=0.9Hz, 1H), 7.03 (dt, J=7.7, 1.4Hz, 1H), 7.23 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.32 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.43-7.52 (m, 2H), 7.53-7.61 (m, 1H)。

MS (+) : 358 $[M+H]^+$。

[0374] 以下表 2-1~2-2 為實施例 1-2~1-23 的構造。

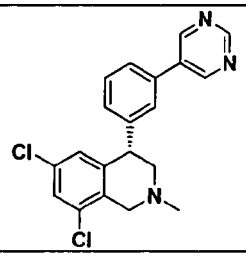
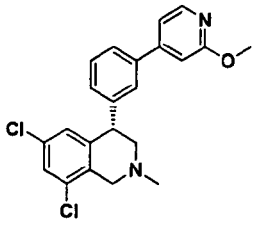
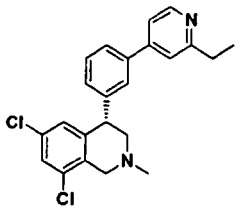
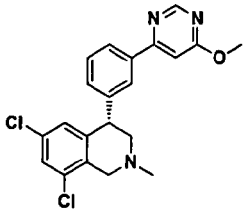
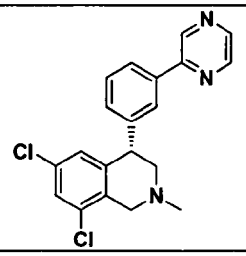
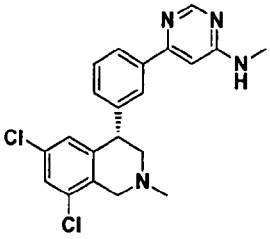
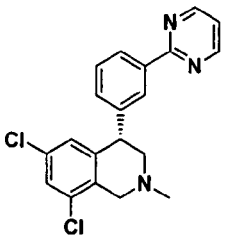
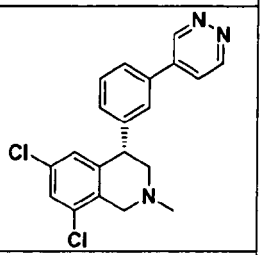
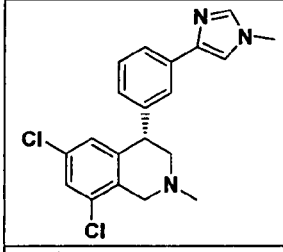
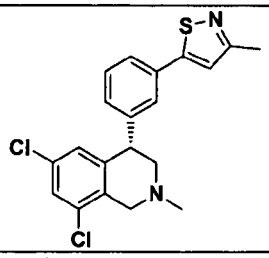
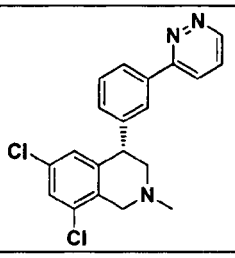
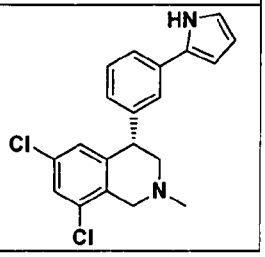
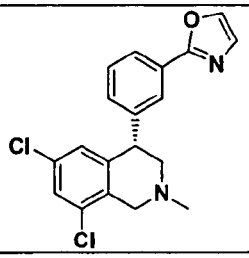
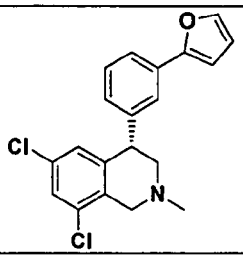
[0375]

【表２－１】

實施例１－２	實施例１－３	實施例１－４	實施例１－５
			
實施例１－６	實施例１－７	實施例１－８	實施例１－９
			

[0376]

【表２－２】

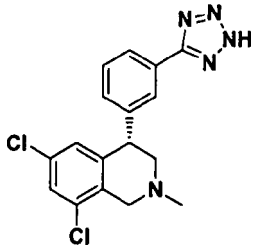
實施例１－１０	實施例１－１１	實施例１－１２	實施例１－１３
			
實施例１－１４	實施例１－１５	實施例１－１６	實施例１－１７
			
實施例１－１８	實施例１－１９	實施例１－２０	實施例１－２１
			
實施例１－２２	實施例１－２３		
			

[0377]

實施例 2-1 （4S）-6,8-二氯-2-甲基-4-〔3-（2H-四唑-5-基）苯基〕-1,2,3,4-四氫異喹啉

[0378]

【化119】



參考例 4-1 所得到的 3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯甲腈（1.3g）的 N,N-二甲基甲醯胺（20mL）溶液中，加入氯化銨（0.77g）、疊氮化鈉（0.93g），在 100℃進行 17 小時攪拌。於反應溶液中加入水，並以氯仿進行萃取。使有機層以無水硫酸鎂乾燥、進行過濾後，使濾液在減壓下濃縮。得到的殘渣以二氧化矽膠體滲透層析法（SNAP Cartridge HP-Sphere、Biotage（登錄商標）、氯仿：甲醇=95：5→40：60）進行精製，得到標題化合物（1.1g、73%）之淡褐色非晶質狀物質。

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 2.75 (s, 3H), 2.92-3.05 (m, 1H), 3.38 (dd, J=11.2, 5.1Hz, 1H), 3.88 (d, J=16.2Hz, 1H), 4.25 (d, J=16.5Hz, 1H), 4.83-4.97 (m, 1H), 6.82 (d, J=1.2Hz, 1H), 7.13-7.30 (m, 2H), 7.44 (t, J=7.8Hz, 1H), 8.10 (d, J=7.8Hz, 1H), 8.23 (s, 1H)。

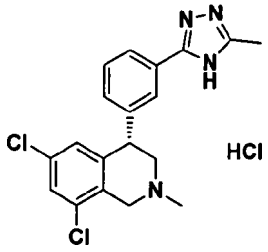
MS (+)：360 $[M+H]^+$。

[0379]

實施例 3-1（4S）-6,8-二氯-2-甲基-4-〔3-（3-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基）苯基〕-1,2,3,4-四氫異喹啉鹽酸鹽

[0380]

【化１２０】



於參考例 4-1 所得到的 3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯甲腈（50mg）之甲醇（0.50mL）懸濁液中，冰冷下加入甲醇鈉（28%甲醇溶液、17mg），在室溫進行 3 日攪拌。使反應溶液濃縮，於得到的殘渣中加入乙酸（0.50mL）、乙醯肼（14mg），加熱迴流下進行 2 小時攪拌。將反應溶液放冷後，進行減壓下濃縮。得到的殘渣中，加入飽和碳酸氫鈉水溶液，以乙酸乙基酯進行萃取。使有機層以無水硫酸鎂乾燥、進行過濾後，使濾液在減壓下濃縮。得到的殘渣以二氧化矽膠體滲透層析法（Biotage（登錄商標）SNAP Cartridge HP-Sphere、氯仿：甲醇=100：0→90：10）進行精製。得到的無色油狀物質（4.0mg）中加入乙酸乙基酯（1.5mL）與 4mol/L 氯化氫-乙酸乙基酯（0.5mL），減壓下將溶劑餾去，得到標題化合物（4.1mg）之無色固體。

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 2.72 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 3.59-3.79 (m, 1H), 3.93 (dd, J=11.8, 6.1Hz, 1H), 4.47-4.65 (m, 1H), 4.76-4.86 (m, 2H), 6.88 (br. s., 1H), 7.52-7.60 (m, 2H), 7.68 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.94-8.05 (m, 2H)。

MS (+)：373 $[M+H]^+$。

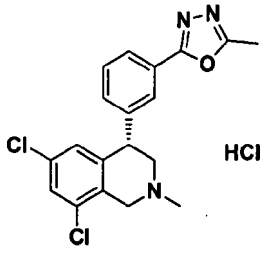
MS (-)：371 $[M-H]^-$。

[0381]

實施例 4-1 （4S）-6,8-二氯-2-甲基-4-〔3-（5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基）苯基〕-1,2,3,4-四氫異喹啉鹽酸鹽

[0382]

【化121】



參考例 4-1 所得到的 3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯甲腈（50mg）之甲醇（0.50mL）懸濁液中，冰冷下加入羥基胺（50%水溶液、34mg），在室溫進行 3 日攪拌。使反應溶液濃縮，於得到的殘渣中加入氯仿（0.50mL）後，冰冷下加入三乙基胺（33μL）、氯化乙醯（13μL），在室溫進行 2 小時、在 60℃進行 4 小時攪拌。減壓下將溶劑餾去，加入 N,N-二甲基甲醯胺（0.50mL），在 100℃進行 5 小時攪拌。使反應溶液放冷後，加入水，以乙酸乙基酯進行萃取。使有機層以無水硫酸鎂乾燥、進行過濾後，使濾液在減壓下濃縮。得到的殘渣以二氧化矽膠體滲透層析法（Biotage（登錄商標）SNAP Cartridge HP-Sphere、己烷：乙酸乙基酯=100：0→30：70）進行精製。得到的黃色油狀物質（9.1mg）中加入乙酸乙基酯（1.5mL）與 4mol/L 氯化氫-乙酸乙基酯（0.5mL），減壓下將溶劑餾去，得到標題化合物（9.3mg）之黃色固體。

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 2.65 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 3.55-3.72 (m, 1H), 3.86-3.96 (m, 1H), 4.43-4.55 (m, 1H), 4.68-4.85 (m, 2H), 6.84-6.92 (m, 1H), 7.44-7.64 (m, 3H), 7.96 (s, 1H), 8.04-8.12 (m, 1H)。

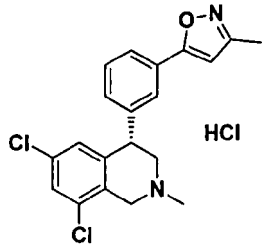
MS (+) : 374 $[M+H]^+$。

[0383]

實施例 5-1 （4S）-6,8-二氯-2-甲基-4-〔3-（3-甲基-1,2-噁唑-5-基）苯基〕-1,2,3,4-四氫異喹啉鹽酸鹽

[0384]

【化122】



於參考例 2-1 所得到的（4S）-6,8-二氯-4-（3-乙炔基苯基）-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉（90mg）、異氰氧基苯（0.19mL）、硝基乙烷（20μL）之甲苯（2.0mL）溶液中，加入三乙基胺（2.6μL），在 80℃進行 12 小時攪拌。將反應溶液放冷後，加入水並進行 50 分鐘攪拌。將不溶物過濾，使濾液在減壓下濃縮。得到的殘渣以二氧化矽膠體滲透層析法（Biotage（登錄商標）SNAP Cartridge HP-Sphere、己烷：乙酸乙基酯=100：0→50：50）進行精製。減壓下將溶劑餾去，使得到的殘渣溶於乙酸乙基酯（0.5mL），冰冷下、滴下 4mol/L 氯化氫-乙酸乙基酯（0.5mL）。15 分鐘攪拌後在減壓下將溶劑餾去，得到標

題化合物（49mg、42%）之淡褐色非晶質狀物質。

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.28 (s, 3H), 2.98 (br. s., 3H), 3.51-3.69 (m, 1H), 3.69-3.88 (m, 1H), 4.31-4.48 (m, 1H), 4.53-4.70 (m, 1H), 4.70-4.80 (m, 1H), 6.78 (br. s., 1H), 6.91 (s, 1H), 7.39 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.57 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.68 (br. s., 1H), 7.76 (s, 1H), 7.83 (d, J=8.0Hz, 1H), 11.22 (br. s., 1H)。

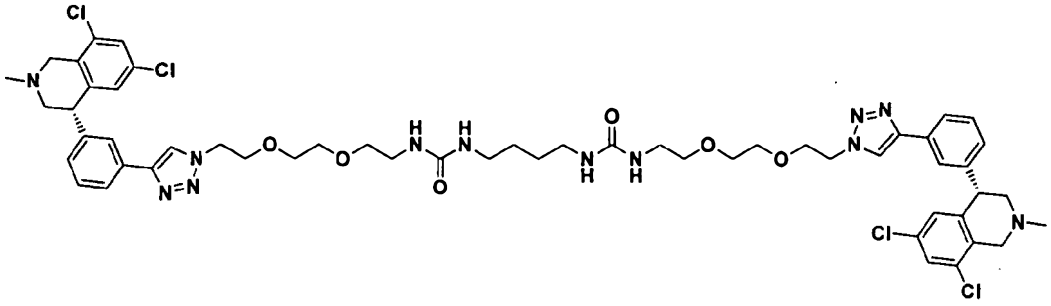
MS (+) : 373 $[M+H]^+$

[0385]

實施例 6-1 1,1'-丁烷-1,4-二基雙〔3-（2-｛2-〔2-（4-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝-1H-1,2,3-三唑-1-基）乙氧基〕乙氧基｝乙基）尿素〕

[0386]

【化123】



於參考例 2-1 所得到的（4S）-6,8-二氯-4-（3-乙炔基苯基）-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉（70mg）之 tert-丁醇（3.3mL）-水（1.7mL）混合溶液中，加入參考例 5-1 所得到的 1,1'-丁烷-1,4-二基雙（3-｛2-〔2-（2-疊氮乙氧基）乙氧基〕乙基｝尿素）（43mg）、硫酸銅

（1.1mg）、抗壞血酸鈉（8.8mg），在室溫進行 3 小時攪拌。將反應溶液進行減壓下濃縮，使得到的殘渣以二氧化矽膠體滲透層析法（Biotage（登錄商標）SNAP Cartridge KP-NH、氯仿：甲醇=100：0→80：20）進行精製，得到標題化合物（65mg、52%）之無色非晶質狀物質。

LC-MS 滯留時間 0.548 min

LC: Agilent 1290

ESI/APCI MS: Agilent 6130

Column: Waters Acquity CSH C18 1.7um, 2.1x50mm

Solvent: H_2O:CH_3CN(0.1% Formic acid)

Gradient: 0.8mL/min, 0min(80:20) →1.2-1.4min(1:99)

MS (+) : 1121 $[M+H]^+$.

[0387]

實施例 6-2 1,1'-丁烷-1,4-二基雙｛3-〔2-（2-｛2-〔2-（4-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝-1H-1,2,3-三唑-1-基）乙氧基〕乙氧基｝乙氧基）乙基〕尿素｝鹽酸鹽

於參考例 2-2 所得到的（4S）-6,8-二氯-4-（3-乙炔基苯基）-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉鹽酸鹽（0.30g）之 tert-丁醇（4.0mL）-水（1.0mL）混合溶液中，加入參考例 5-2 所得到的 1,1'-丁烷-1,4-二基雙〔3-（2-｛2-〔2-（2-疊氮乙氧基）乙氧基〕乙氧基｝乙基）尿素〕（0.25g）、硫酸銅（21mg）、抗壞血酸鈉（33mg），在室溫進行 3 小時攪拌。之後，加熱迴流下進行 2 日攪拌。

將反應溶液進行減壓下濃縮，使得到的殘渣以二氧化矽膠體滲透層析法（Biotage（登錄商標）SNAP Cartridge KP-NH、氯仿：甲醇=100：0→70：30）進行精製，減壓下將溶劑餾去。得到的殘渣以 LC-MS 分離（LC（Agilent1260）、ESIMS（6130Quadrupole、ESI）、管柱（YMC-Actus Triart 5μm C18 50x30mm）、移動相（0.1%甲酸 in H_2O：0.1%甲酸 in CH_3CN=90：10→80：20→5：95）、50mL/min.）進行精製。減壓下將溶劑餾去，得到的殘渣以二氧化矽膠體滲透層析法（Biotage（登錄商標）SNAP Cartridge KP-NH、氯仿：甲醇=100：0→70：30）進行精製。減壓下將溶劑餾去，將得到的殘渣溶於乙醇，加入 4mol/L 氯化氫-1,4-二噁烷（0.20mL），將溶劑減壓下餾去，得到標題化合物（78mg）之無色非晶質狀物質。

LC-MS 滯留時間 0.555 min

LC: Agilent 1290

ESI/APCI MS: Agilent 6130

Column: Waters Acquity CSH C18 1.7um, 2.1x50mm

Solvent: H_2O:CH_3CN(0.1% Formic acid)

Gradient: 0.8mL/min, 0min(80:20) →1.2-1.4min(1:99)

MS (+) : 1209 $[M+H]^+$, 1231 $[M+Na]^+$。

[0388]

實施例 6-3 N,N'-雙（2-｛2-〔2-（4-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝-1H-1,2,3-三

唑-1-基）乙氧基〕乙氧基｝乙基）丁烷二醯胺鹽酸鹽

除取代使用參考例 5-2 所得到的 1,1'-丁烷-1,4-二基雙〔3-（2-｛2-〔2-（2-疊氮乙氧基）乙氧基〕乙氧基｝乙基）尿素〕，而使用參考例 6-1 所得到的 N,N'-雙｛2-〔2-（2-疊氮乙氧基）乙氧基〕乙基｝丁烷二醯胺以外，實質上實施與實施例 6-2 同樣之反應，可得到標題化合物（7.0mg）之無色非晶質狀物質。

LC-MS 滯留時間 0.542 min

LC: Agilent 1290

ESI/APCI MS: Agilent 6130

Column: Waters Acquity CSH C18 1.7um, 2.1x50mm

Solvent: H_2O:CH_3CN(0.1% Formic acid)

Gradient: 0.8mL/min, 0min(80:20) →1.2-1.4min(1:99)

MS (+) : 1063 $[M+H]^+$。

[0389]

實施例 6-4 1-（4-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝-1H-1,2,3-三唑-1-基）-N-（2-｛2-〔2-（4-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝-1H-1,2,3-三唑-1-基）乙氧基〕乙氧基｝乙基）-10-側氧基-3，6，12-三氧雜-9-氮雜十四烷-14-醯胺鹽酸鹽

除取代使用參考例 5-2 所得到的 1,1'-丁烷-1,4-二基雙〔3-（2-｛2-〔2-（2-疊氮乙氧基）乙氧基〕乙氧基｝乙基）尿素〕，而使用參考例 6-2 所得到的 1-疊氮-N-

{2-〔2-（2-疊氮乙氧基）乙氧基〕乙基}-10-側氧基-3，6，12-三氧雜-9-氮雜十四烷-14-醯胺以外，實質上實施與實施例 6-2 同樣之反應，可得到標題化合物（33mg）之無色非晶質狀物質。

LC-MS 滯留時間 1.027 min

LC: Agilent 1290

ESI/APCI MS: Agilent 6130

Column: Waters Acquity CSH C18 1.7um, 2.1x50mm

Solvent: H_2O:CH_3CN(0.1% Formic acid)

Gradient: 0.8mL/min, 0min(95:5) →1.2min(50:50)

1.0mL/min, →1.38min(3:97)

MS (+) : 1079 $[M+H]^+$。

[0390]

實施例 6-5 1,1'-苯-1,4-二基雙〔3-（2-{2-〔2-（4-{3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基}-1H-1,2,3-三唑-1-基）乙氧基〕乙氧基}乙基）尿素〕鹽酸鹽

除取代使用參考例 5-2 所得到的 1,1'-丁烷-1,4-二基雙〔3-（2-{2-〔2-（2-疊氮乙氧基）乙氧基〕乙氧基}乙基）尿素〕，而使用參考例 5-3 所得到的 1,1'-苯-1,4-二基雙（3-{2-〔2-（2-疊氮乙氧基）乙氧基〕乙基}尿素）以外，實質上實施與實施例 6-2 同樣之反應，可得到標題化合物（41mg）之無色非晶質狀物質。

LC-MS 滯留時間 1.069 min

LC: Agilent 1290

ESI/APCI MS: Agilent 6130

Column: Waters Acquity CSH C18 1.7um, 2.1x50mm

Solvent: H_2O:CH_3CN(0.1% Formic acid)

Gradient: 0.8mL/min, 0min(95:5) →1.2min(50:50)

1.0mL/min, →1.38min(3:97)

MS (+) : 1141 $[M+H]^+$。

[0391]

實施例 6-6 （2R,3R）-N,N'-雙（2-｛2-〔2-（4-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝-1H-1,2,3-三唑-1-基）乙氧基〕乙氧基｝乙基）-2,3-二羥基丁烷二醯胺鹽酸鹽

除取代使用參考例 5-2 所得到的 1,1'-丁烷-1,4-二基雙〔3-（2-｛2-〔2-（2-疊氮乙氧基）乙氧基〕乙氧基｝乙基）尿素〕，而使用參考例 6-3 所得到的（2R,3R）-N,N'-雙｛2-〔2-（2-疊氮乙氧基）乙氧基〕乙基｝-2,3-二羥基丁烷二醯胺以外，實質上實施與實施例 6-2 同樣之反應，可得到標題化合物（20mg）之無色非晶質狀物質。

LC-MS 滯留時間 1.008 min

LC: Agilent 1290

ESI/APCI MS: Agilent 6130

Column: Waters Acquity CSH C18 1.7um, 2.1x50mm

Solvent: H_2O:CH_3CN(0.1% Formic acid)

Gradient: 0.8mL/min, 0min(95:5) →1.2min(50:50)

1.0mL/min, →1.38min(3:97)

MS (+) : 1095 $[M+H]^+$。

[0392]

實施例 6-7 （2R,3S,4R,5S）-N,N'-雙（2-｛2-〔2-（4-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝-1H-1,2,3-三唑-1-基）乙氧基〕乙氧基｝乙基）-2,3,4,5-四羥基己烷二醯胺鹽酸鹽

於參考例 6-4 所得到的（2R,3S,4R,5S）-N,N'-雙｛2-〔2-（2-疊氮乙氧基）乙氧基〕乙基｝-2,3,4,5-四羥基己烷二醯胺（74mg）之 tert-丁醇（8.0mL）-水（2.0mL）混合溶液中，加入參考例 2-2 所得到的（4S）-6,8-二氯-4-（3-乙炔基苯基）-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉鹽酸鹽（0.10g）、硫酸銅（7.1mg）、抗壞血酸鈉（11mg）、三乙基胺（0.40mL），在室溫進行 3 小時攪拌。將反應溶液進行減壓下濃縮，使得到的殘渣以二氧化矽膠體滲透層析法（Biotage（登錄商標）SNAP Cartridge KP-NH、氯仿：甲醇=100：0→70：30）進行精製，減壓下將溶劑餾去。將得到的殘渣溶於乙醇，加入 4mol/L 氯化氫-1,4-二噁烷（0.20mL），將溶劑減壓下餾去，得到標題化合物（0.15g）之淡綠色非晶質狀物質。

LC-MS 滯留時間 0.976 min

LC: Agilent 1290

ESI/APCI MS: Agilent 6130

Column: Waters Acquity CSH C18 1.7um, 2.1x50mm

Solvent: H_2O:CH_3CN(0.1% Formic acid)

Gradient: 0.8mL/min, 0min(95:5) →1.2min(50:50)

1.0mL/min, →1.38min(3:97)

MS (+) : 1155 $[M+H]^+$。

[0393]

實施例 6-8 （2R,3S,4R,5S）-N,N'-雙〔2-（2-｛2-〔2-（4-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝-1H-1,2,3-三唑-1-基）乙氧基〕乙氧基｝乙氧基）乙基〕-2,3,4,5-四羥基己烷二醯胺鹽酸鹽

於參考例 6-5 所得到的（2R,3S,4R,5S）-N,N'-雙（2-｛2-〔2-（2-疊氮乙氧基）乙氧基〕乙氧基｝乙基）-2,3,4,5-四羥基己烷二醯胺（87mg）之 tert-丁醇（8.0mL）-水（2.0mL）混合溶液中，加入參考例 2-2 所得到的（4S）-6,8-二氯-4-（3-乙炔基苯基）-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉鹽酸鹽（0.10g）、硫酸銅（7.1mg）、抗壞血酸鈉（11mg）、三乙基胺（0.40mL），在室溫進行 3 小時攪拌。將反應溶液進行減壓下濃縮，使得到的殘渣以二氧化矽膠體滲透層析法（Biotage（登錄商標）SNAP Cartridge KP-NH、氯仿：甲醇=100：0→70：30）進行精製，減壓下將溶劑餾去。將得到的殘渣溶於乙醇，加入 4mol/L 氯化氫-1,4-二噁烷（0.20mL），將溶劑減壓下餾去，得到標題化合物（0.14g）之淡綠色非晶質狀物質。

LC-MS 滯留時間 1.016 min

LC: Agilent 1290

ESI/APCI MS: Agilent 6130

Column: Waters Acquity CSH C18 1.7um, 2.1x50mm

Solvent: H_2O:CH_3CN(0.1% Formic acid)

Gradient: 0.8mL/min, 0min(95:5) →1.2min(50:50)

1.0mL/min, →1.38min(3:97)

MS (+) : 1243 $[M+H]^+$。

[0394]

實施例 6-9 （2R,3R）-N,N'-雙〔14-（4-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝-1H-1,2,3-三唑-1-基）-3,6,9,12-四氧雜十四-1-基〕-2,3-二羥基丁烷二醯胺鹽酸鹽

於參考例 2-2 所得到的（4S）-6,8-二氯-4-（3-乙炔基苯基）-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉鹽酸鹽（0.13g）、硫酸銅（2.8mg）、抗壞血酸鈉（7.1mg）、N,N-二異丙基乙基胺（0.18mL）之乙醇（6.4mL）-水（1.6mL）混合溶液中，加入參考例 7-4 所得到的（2R,3R）-N,N'-雙（14-疊氮-3,6,9,12-四氧雜十四-1-基）-2,3-二羥基丁烷二醯胺（0.11g）之乙醇（1.6mL）-水（0.4mL）混合溶液，在室溫進行 22 小時攪拌。之後，加入硫酸銅（2.8mg）、抗壞血酸鈉（7.1mg），在室溫進行 24 小時攪拌。將反應溶液在減壓下濃縮，將得到的殘渣以逆相分離 HPLC（管柱（YMC-Actus Triart 5μm C18 50x30mm）、移動相（0.1%甲酸 in H_2O：0.1%甲酸 in MeCN=95：5→80：20→50：

50→5：95、40mL/min.）進行精製。減壓下將溶劑餾去，得到的殘渣以二氧化矽膠體滲透層析法（Biotage（登錄商標）SNAP Cartridge KP-NH、氯仿：甲醇=98：2→85：15）進行精製。減壓下將溶劑餾去，於得到的殘渣（30mg）中加入乙醇（3.0mL）、4mol/L 氯化氫-乙酸乙基酯（24μL），在室溫進行 15 分鐘攪拌。減壓下將溶劑餾去，於得到的殘渣中加入二乙基醚，進行粉末化後，除去上清液。將得到的殘渣在減壓下濃縮，得到標題化合物（33mg、14%）之無色非晶質狀物質。

LC-MS 滯留時間 1.041 min

LC: Agilent 1290

ESI/APCI MS: Agilent 6130

Column: Waters Acquity CSH C18 1.7um, 2.1x50mm

Solvent: H_2O:CH_3CN(0.1% Formic acid)

Gradient: 0.8mL/min, 0min(95:5) →1.2min(50:50)

1.0mL/min, →1.38min(3:97)

MS (+) : 1271 $[M+H]^+$。

[0395]

實施例 6-10 （2R,3R）-N,N'-雙〔17-（4-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝-1H-1,2,3-三唑-1-基）-3,6,9,12,15-五氧雜十七-1-基〕-2,3-二羥基丁烷二醯胺鹽酸鹽

除取代使用參考例 7-4 所得到的（2R,3R）-N,N'-雙（14-疊氮-3,6,9,12-四氧雜十四-1-基）-2,3-二羥基丁烷二

醯胺，而使用參考例 7-5 所得到的（2R,3R）-N,N'-雙（17-疊氮-3,6,9,12,15-五氧雜十七-1-基）-2,3-二羥基丁烷二醯胺以外，實質上實施與實施例 6-9 同樣之反應，可得到標題化合物（37mg、9.9%）之無色非晶質狀物質。

LC-MS 滯留時間 1.059 min

LC: Agilent 1290

ESI/APCI MS: Agilent 6130

Column: Waters Acquity CSH C18 1.7um, 2.1x50mm

Solvent: H_2O:CH_3CN(0.1% Formic acid)

Gradient: 0.8mL/min, 0min(95:5) →1.2min(50:50)

1.0mL/min, →1.38min(3:97)

MS (+) : 1360 $[M+H]^+$。

[0396]

實施例 6-11 （2R,3S,4R,5S）-N,N'-雙〔14-（4-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝-1H-1,2,3-三唑-1-基）-3,6,9,12-四氧雜十四-1-基〕-2,3,4,5-四羥基己烷二醯胺鹽酸鹽

除取代使用參考例 7-4 所得到的（2R,3R）-N,N'-雙（14-疊氮-3,6,9,12-四氧雜十四-1-基）-2,3-二羥基丁烷二醯胺，而使用參考例 7-6 所得到的（2R,3S,4R,5S）-N,N'-雙（14-疊氮-3,6,9,12-四氧雜十四-1-基）-2,3,4,5-四羥基己烷二醯胺以外，實質上實施與實施例 6-9 同樣之反應，可得到標題化合物（72mg、19%）之無色非晶質狀物質。

LC-MS 滯留時間 1.022 min

LC: Agilent 1290

ESI/APCI MS: Agilent 6130

Column: Waters Acquity CSH C18 1.7um, 2.1x50mm

Solvent: H_2O:CH_3CN(0.1% Formic acid)

Gradient: 0.8mL/min, 0min(95:5) →1.2min(50:50)

1.0mL/min, →1.38min(3:97)

MS (-) : 1329 $[M-H]^-$。

[0397]

實施例 6-12 （2R,3S,4R,5S）-N-〔17-（4-｛3-〔（4R）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝-1H-1,2,3-三唑-1-基）-3,6,9,12,15-五氧雜十七-1-基〕-N'-〔17-（4-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝-1H-1,2,3-三唑-1-基）-3,6,9,12,15-五氧雜十七-1-基〕2,3,4,5-四羥基己烷二醯胺鹽酸鹽

除取代使用參考例 7-4 所得到的（2R,3R）-N,N'-雙（14-疊氮-3,6,9,12-四氧雜十四-1-基）-2,3-二羥基丁烷二醯胺，而使用參考例 7-7 所得到的（2R,3S,4R,5S）-N,N'-雙（17-疊氮-3,6,9,12,15-五氧雜十七-1-基）-2,3,4,5-四羥基己烷二醯胺以外，實質上實施與實施例 6-9 同樣之反應，可得到標題化合物（85mg、19%）之無色非晶質狀物質。

LC-MS 滯留時間 1.037 min

LC: Agilent 1290

ESI/APCI MS: Agilent 6130

Column: Waters Acquity CSH C18 1.7um, 2.1x50mm

Solvent: H_2O:CH_3CN(0.1% Formic acid)

Gradient: 0.8mL/min, 0min(95:5) →1.2min(50:50)

1.0mL/min, →1.38min(3:97)

MS (+) : 1420 $[M+H]^+$。

[0398]

實施例 6-13 1,1'-〔羰基雙（亞胺基乙烷-2，1-二基）〕雙｛3-〔2-（2-｛2-〔2-（4-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝-1H-1,2,3-三唑-1-基）乙氧基〕乙氧基｝乙氧基）乙基〕尿素｝鹽酸鹽

於參考例 2-2 所得到的（4S）-6,8-二氯-4-（3-乙炔基苯基）-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉鹽酸鹽（0.12g）之乙醇（6.0mL）-水（1.5mL）混合溶液中，加入碳酸氫鈉（30mg），氮氣體環境下進行 10 分鐘攪拌後，加入參考例 5-4 所得到的 1,1'-〔羰基雙（亞胺基乙烷-2，1-二基）〕雙〔3-（2-｛2-〔2-（2-疊氮乙氧基）乙氧基〕乙氧基｝乙基）尿素〕（0.10g）、硫酸銅（2.6mg）、抗壞血酸鈉（7.0mg），在 50℃進行 3 小時攪拌。將反應溶液進行減壓下濃縮，使得到的殘渣以二氧化矽膠體滲透層析法（Biotage（登錄商標）SNAP Cartridge KP-NH、氯仿：甲醇=100：0→60：40）進行精製。減壓下將溶劑餾去，於得到的殘渣中加入 1,4-二噁烷（2.0mL）後，加入 4mol/L 氯化氫-1,4-二噁烷（0.88mL），並進行攪拌。減壓下將溶劑餾去，使得到的殘渣溶於少量的甲醇後，加入

乙酸乙基酯。得到的懸濁液進行減壓下濃縮，得到標題化合物（0.10g、49%）之無色非晶質狀物質。

LC-MS 滯留時間 0.561 min

LC: Agilent 1290

ESI/APCI MS: Agilent 6130

Column: Waters Acquity CSH C18 1.7um, 2.1x50mm

Solvent: H_2O:CH_3CN(0.1% Formic acid)

Gradient: 0.8mL/min, 0min(80:20) →1.2-1.4min(1:99)

MS (+) : 1267 $[M+H]^+$。

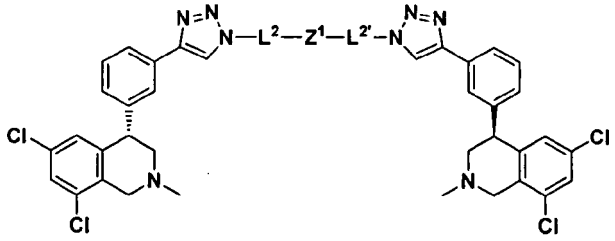
[0399] 以下表 3-1~3-2 為實施例 6-2~6-13 的構造。

[0400]

實施例 6-2~6-13

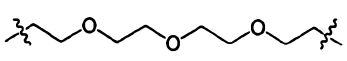
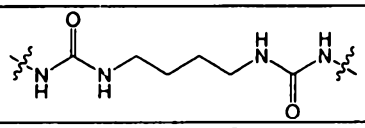
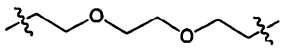
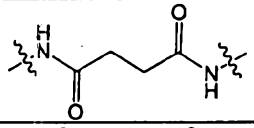
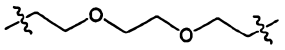
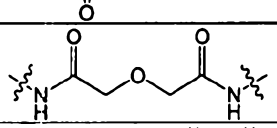
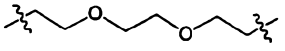
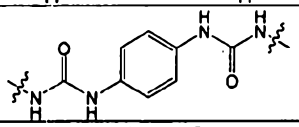
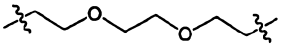
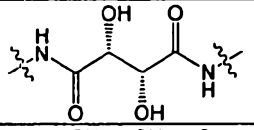
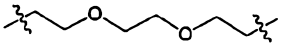
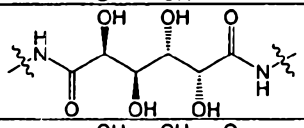
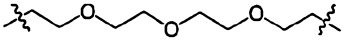
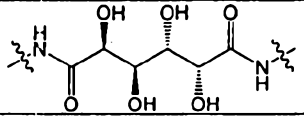
[0401]

【化１２４】



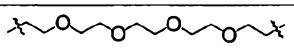
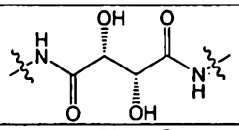
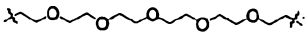
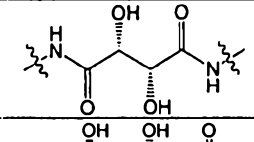
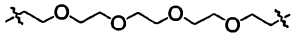
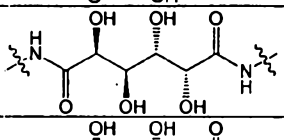
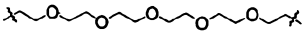
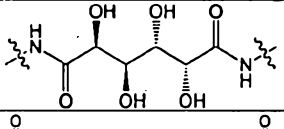
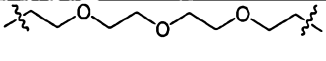
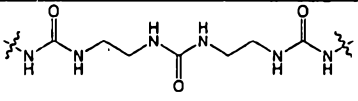
[0402]

【表３－１】

實施例	L^2, $L^{2'}$	Z^1
6－2		
6－3		
6－4		
6－5		
6－6		
6－7		
6－8		

[0403]

【表３－２】

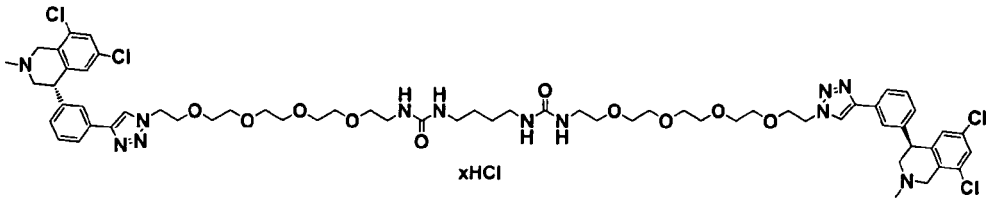
實施例	L^2, $L^{2'}$	Z^1
6－9		
6－10		
6－11		
6－12		
6－13		

[0404]

實施例 7-1 1,1'-丁烷-1,4-二基雙｛3-〔14-（4-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝-1H-1,2,3-三唑-1-基）-3,6,9,12-四氧雜十四-1-基〕尿素｝鹽酸鹽

[0405]

【化125】



於參考例 7-2 所得到的 14-（4-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝-1H-1,2,3-三唑-1-基）-3,6,9,12-四氧雜十四烷-1-胺（98mg）之 1,2-二氯乙烷（8.0mL）溶液中，加入 1,4-二異氰氧基丁烷的 1,2-二氯乙烷溶液（0.05mol/L、1.5mL），在室溫進行 10 分鐘攪拌。之後，追加 1,4-二異氰氧基丁烷的 1,2-二氯乙烷溶液（0.05mol/L、0.20mL），在室溫進行 10 分鐘攪拌。使反應溶液濃縮後，將得到的殘渣以逆相分離 HPLC（管柱（YMC-Actus Triart 5μm C18 50x30mm）、移動相（0.1%甲酸 in H_2O：0.1%甲酸 in MeCN=95：5→80：20→50：50→5：95、40mL/min.）進行精製。減壓下將溶劑餾去，得到的殘渣以二氧化矽膠體滲透層析法（Biotage（登錄商標）SNAP Cartridge KP-NH、氯仿：甲醇=99：1→85：15）進行精製。減壓下將溶劑餾去，於得

到的殘渣（80mg）中加入乙醇（3.0mL）、4mol/L 氯化氫-乙酸乙基酯（62μL），在室溫進行 15 分鐘攪拌。減壓下將溶劑餾去，於得到的殘渣中加入二乙基醚，進行粉末化後，除去上清液。將得到的殘渣在減壓下濃縮，得到標題化合物（80mg）之無色非晶質狀物質。

LC-MS 滯留時間 1.078 min

LC: Agilent 1290

ESI/APCI MS: Agilent 6130

Column: Waters Acquity CSH C18 1.7um, 2.1x50mm

Solvent: H_2O:CH_3CN(0.1% Formic acid)

Gradient: 0.8mL/min, 0min(95:5) →1.2min(50:50)

1.0mL/min, →1.38min(3:97)

MS (+) : 1297 $[M+H]^+$。

[0406]

實施例 7-2 1,1'-丁烷-1,4-二基雙｛3-〔2-（2-｛2-〔（6-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝嘧啶-4-基）胺基〕乙氧基｝乙氧基）乙基〕尿素｝4 鹽酸鹽

於參考例 8-3 所得到的 N-｛2-〔2-（2-胺基乙氧基）乙氧基〕乙基｝-6-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝嘧啶-4-胺 三氟乙酸鹽（0.12g）之 1,2-二氯乙烷（10mL）溶液中，加入三乙基胺（0.17mL）後，滴下 1,4-二異氰氧基丁烷（8.0mg）之 1,2-二氯乙烷（4.0mL）溶液，在室溫進行 15 分鐘攪拌。

將反應溶液減壓下濃縮後，以逆相分離 HPLC（管柱（YMC-Actus Triart 5μm C18 50x30mm）、移動相（0.1%三氟乙酸 in H_2O：0.1%三氟乙酸 in MeCN=97：3→30：70→5：95、40mL/min.）進行精製，進而以二氧化矽膠體滲透層析法（MORITEX Purif Pack-NH）進行精製。減壓下將溶劑餾去，於得到的殘渣（49mg）中加入乙醇（1.5mL）、2mol/L 鹽酸（0.13mL）後，減壓下將溶劑餾去，得到標題化合物（55mg、61%）之淡黃色非晶質狀物質。

LC-MS 滯留時間 0.851 min

LC: Agilent 1290

ESI/APCI MS: Agilent 6130

Column: Waters Acquity CSH C18 1.7um, 2.1x50mm

Solvent: H_2O:CH_3CN(0.1% Formic acid)

Gradient: 0.8mL/min, 0min(95:5) →1.2min(50:50)

1.0mL/min, →1.38min(3:97)

MS (+) : 1173 $[M+H]^+$。

[0407]

實施例 7-3 1,1'-丁烷-1,4-二基雙｛3-〔2-（2-｛2-〔（5-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝嘧啶-2-基）胺基〕乙氧基｝乙氧基）乙基〕尿素｝鹽酸鹽

除取代使用參考例 8-3 所得到的 N-｛2-〔2-（2-胺基乙氧基）乙氧基〕乙基｝-6-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲

基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝嘧啶-4-胺 三氟乙酸鹽，而使用參考例 8-5 所得到的 N-｛2-〔2-（2-胺基乙氧基）乙氧基〕乙基｝-5-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝嘧啶-2-胺 三氟乙酸鹽以外，實質上實施與實施例 7-2 同樣之反應，可得到標題化合物（32mg）之淡黃色非晶質狀物質。

LC-MS 滯留時間 1.103 min

LC: Agilent 1290

ESI/APCI MS: Agilent 6130

Column: Waters Acquity CSH C18 1.7um, 2.1x50mm

Solvent: H_2O:CH_3CN(0.1% Formic acid)

Gradient: 0.8mL/min, 0min(95:5) →1.2min(50:50)

1.0mL/min, →1.38min(3:97)

MS (+) : 1173 $[M+H]^+$。

[0408]

實施例 7-4 1,1'-丁烷-1,4-二基雙｛3-〔2-（2-｛2-〔（4-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝吡啶-2-基）胺基〕乙氧基｝乙氧基）乙基〕尿素｝5 鹽酸鹽

除取代使用參考例 8-3 所得到的 N-｛2-〔2-（2-胺基乙氧基）乙氧基〕乙基｝-6-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝嘧啶-4-胺 三氟乙酸鹽，而使用參考例 8-7 所得到的 N-｛2-〔2-（2-胺基乙氧基）乙氧基〕乙基｝-4-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-

1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝吡啶-2-胺 三氟乙酸鹽以外，實質上實施與實施例 7-2 同樣之反應，可得到標題化合物（62mg）之無色非晶質狀物質。

LC-MS 滯留時間 0.806 min

LC: Agilent 1290

ESI/APCI MS: Agilent 6130

Column: Waters Acquity CSH C18 1.7um, 2.1x50mm

Solvent: H_2O:CH_3CN(0.1% Formic acid)

Gradient: 0.8mL/min, 0min(95:5) →1.2min(50:50)

1.0mL/min, →1.38min(3:97)

MS (+) : 1171 $[M+H]^+$。

[0409]

實施例 7-5 1,1'-丁烷-1,4-二基雙〔3-（2-｛2-〔2-（4-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝-1H-吡唑-1-基）乙氧基〕乙氧基｝乙基）尿素〕2甲酸鹽

除取代使用參考例 7-2 所得到的 14-（4-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝-1H-1,2,3-三唑-1-基）-3,6,9,12-四氧雜十四烷-1-胺，而使用參考例 12-1 所得到的 2-｛2-〔2-（4-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝-1H-吡唑-1-基）乙氧基〕乙氧基｝乙烷胺以外，實質上實施與實施例 7-1 同樣反應（不進行作成鹽酸鹽的操作），得到標題化合物（3.1mg、5.1%）之無色油狀物質。

LC-MS 滯留時間 1.083 min

LC: Agilent 1290

ESI/APCI MS: Agilent 6130

Column: Waters Acquity CSH C18 1.7um, 2.1x50mm

Solvent: H_2O:CH_3CN(0.1% Formic acid)

Gradient: 0.8mL/min, 0min(95:5) →1.2min(50:50)

1.0mL/min, →1.38min(3:97)

MS (+) : 1119 $[M+H]^+$。

[0410]

實施例 7-6 1,1'-丁烷-1,4-二基雙｛3-〔2-（2-｛2-〔（6-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝噠嗪-4-基）胺基〕乙氧基｝乙氧基）乙基〕尿素｝5 鹽酸鹽

除取代使用參考例 8-3 所得到的 N-｛2-〔2-（2-胺基乙氧基）乙氧基〕乙基｝-6-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝嘧啶-4-胺 三氟乙酸鹽，而使用參考例 8-8 所得到的 N-｛2-〔2-（2-胺基乙氧基）乙氧基〕乙基｝-6-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝噠嗪-4-胺 三氟乙酸鹽以外，實質上實施與實施例 7-2 同樣之反應，可得到標題化合物（34mg、22%）之淡黃色非晶質狀物質。

LC-MS 滯留時間 0.748 min

LC: Agilent 1290

ESI/APCI MS: Agilent 6130

Column: Waters Acquity CSH C18 1.7um, 2.1x50mm

Solvent: H_2O:CH_3CN(0.1% Formic acid)

Gradient: 0.8mL/min, 0min(95:5) →1.2min(50:50)

1.0mL/min, →1.38min(3:97)

MS (+) : 1173 $[M+H]^+$。

[0411]

實施例 7-7 1,1'-丁烷-1,4-二基雙｛3-〔2-（2-｛2-〔（5-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝吡啶-2-基）胺基〕乙氧基｝乙氧基）乙基〕尿素｝

除取代使用參考例 8-3 所得到的 N-｛2-〔2-（2-胺基乙氧基）乙氧基〕乙基｝-6-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝嘧啶-4-胺 三氟乙酸鹽，而使用參考例 10-1 所得到的 N-｛2-〔2-（2-胺基乙氧基）乙氧基〕乙基｝-5-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝吡啶-2-胺 三氟乙酸鹽以外，實質上實施與實施例 7-2 同樣反應（不進行作成鹽酸鹽的操作），得到標題化合物（4.0mg、13%）之淡褐色固體。

LC-MS 滯留時間 0.829 min

LC: Agilent 1290

ESI/APCI MS: Agilent 6130

Column: Waters Acquity CSH C18 1.7um, 2.1x50mm

Solvent: H_2O:CH_3CN(0.1% Formic acid)

Gradient: 0.8mL/min, 0min(95:5) →1.2min(50:50)

1.0mL/min, →1.38min(3:97)

MS (+) : 1171 $[M+H]^+$。

[0412]

實施例 7-8 1,1'-苯-1,4-二基雙｛3-〔2-（2-｛2-〔（5-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝吡啶-2-基）胺基〕乙氧基｝乙氧基）乙基〕尿素｝

除取代使用參考例 8-3 所得到的 N-｛2-〔2-（2-胺基乙氧基）乙氧基〕乙基｝-6-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝嘧啶-4-胺 三氟乙酸鹽，而使用參考例 10-1 所得到的 N-｛2-〔2-（2-胺基乙氧基）乙氧基〕乙基｝-5-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝吡啶-2-胺 三氟乙酸鹽，取代使用 1,4-二異氰氧基丁烷，而使用 1,4-二異氰氧基苯以外，實質上實施與實施例 7-2 同樣反應（不進行作成鹽酸鹽的操作），得到標題化合物（4.0mg、13%）之淡褐色固體。

LC-MS 滯留時間 0.845 min

LC: Agilent 1290

ESI/APCI MS: Agilent 6130

Column: Waters Acquity CSH C18 1.7um, 2.1x50mm

Solvent: H_2O:CH_3CN(0.1% Formic acid)

Gradient: 0.8mL/min, 0min(95:5) →1.2min(50:50)

1.0mL/min, →1.38min(3:97)

MS (+) : 1191 $[M+H]^+$。

[0413]

實施例 7-9 1,1'-丁烷-1,4-二基雙〔3-（2-｛2-〔2-（5-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝-2H-四唑-2-基）乙氧基〕乙氧基｝乙基）尿素〕鹽酸鹽

除取代使用參考例 8-3 所得到的 N-｛2-〔2-（2-胺基乙氧基）乙氧基〕乙基｝-6-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝嘧啶-4-胺 三氟乙酸鹽，而使用參考例 12-2 所得到的 2-｛2-〔2-（5-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝-2H-四唑-2-基）乙氧基〕乙氧基｝乙烷胺 三氟乙酸鹽以外，實質上實施與實施例 7-2 同樣之反應，可得到標題化合物（62mg）之無色固體。

LC-MS 滯留時間 1.099 min

LC: Agilent 1290

ESI/APCI MS: Agilent 6130

Column: Waters Acquity CSH C18 1.7um, 2.1x50mm

Solvent: H_2O:CH_3CN(0.1% Formic acid)

Gradient: 0.8mL/min, 0min(95:5) →1.2min(50:50)

1.0mL/min, →1.38min(3:97)

MS (+) : 1123 $[M+H]^+$。

[0414]

實施例 7-10 1,1'-苯-1,4-二基雙〔3-（2-｛2-〔2-（5-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝-2H-四唑-2-基）乙氧基〕乙氧基｝乙基）尿素〕鹽酸鹽

除取代使用參考例 8-3 所得到的 N-｛2-〔2-（2-胺基乙氧基）乙氧基〕乙基｝-6-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝嘧啶-4-胺 三氟乙酸鹽，而使用參考例 12-2 所得到的 2-｛2-〔2-（5-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝-2H-四唑-2-基）乙氧基〕乙氧基｝乙烷胺 三氟乙酸鹽，取代使用 1,4-二異氰氧基丁烷，而使用 1,4-二異氰氧基苯以外，實質上實施與實施例 7-2 同樣之反應，可得到標題化合物（17mg）之無色固體。

LC-MS 滯留時間 1.135 min

LC: Agilent 1290

ESI/APCI MS: Agilent 6130

Column: Waters Acquity CSH C18 1.7um, 2.1x50mm

Solvent: H_2O:CH_3CN(0.1% Formic acid)

Gradient: 0.8mL/min, 0min(95:5) →1.2min(50:50)

1.0mL/min, →1.38min(3:97)

MS (+) : 1143 $[M+H]^+$。

[0415]

實施例 7-11 1,1'-苯-1,4-二基雙｛3-〔2-（2-｛2-〔（6-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕

苯基｝嘧啶-4-基）氧基〕乙氧基｝乙氧基）乙基〕尿素｝三氟乙酸鹽

除取代使用參考例 8-3 所得到的 N-｛2-〔2-（2-胺基乙氧基）乙氧基〕乙基｝-6-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝嘧啶-4-胺 三氟乙酸鹽，而使用參考例 11-1 所得到的 2-（2-｛2-〔（6-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝嘧啶-4-基）氧基〕乙氧基｝乙氧基）乙烷胺的三氟乙酸鹽，取代使用 1,4-二異氰氧基丁烷，而使用 1,4-二異氰氧基苯以外，實質上實施與實施例 7-2 同樣反應（不進行作成鹽酸鹽的操作），得到標題化合物（2.2mg）之淡黃色非晶質狀物質。

LC-MS 滯留時間 0.642 min

LC: Agilent 1290

ESI/APCI MS: Agilent 6130

Column: Waters Acquity CSH C18 1.7um, 2.1x50mm

Solvent: H_2O:CH_3CN(0.1% Formic acid)

Gradient: 0.8mL/min, 0min(80:20) →1.2-1.4min(1:99)

MS (+) : 1195 $[M+H]^+$。

[0416]

實施例 7-12 1,1'-丁烷-1,4-二基雙｛3-〔2-（2-｛2-〔（6-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝嘧啶-4-基）氧基〕乙氧基｝乙氧基）乙基〕尿素｝4 鹽酸鹽

除取代使用參考例 8-3 所得到的 N-{2-〔2-（2-胺基乙氧基）乙氧基〕乙基}-6-{3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基}嘧啶-4-胺 三氟乙酸鹽，而使用參考例 11-1 所得到的 2-（2-{2-〔（6-{3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基}嘧啶-4-基）氧基〕乙氧基}乙氧基）乙烷胺的三氟乙酸鹽以外，實質上實施與實施例 7-2 同樣之反應，可得到標題化合物（15mg、60%）之無色非晶質狀物質。

LC-MS 滯留時間 1.143 min

LC: Agilent 1290

ESI/APCI MS: Agilent 6130

Column: Waters Acquity CSH C18 1.7um, 2.1x50mm

Solvent: H_2O:CH_3CN(0.1% Formic acid)

Gradient: 0.8mL/min, 0min(95:5) →1.2min(50:50)

1.0mL/min, →1.38min(3:97)

MS (+) : 1175 $[M+H]^+$。

[0417]

實施例 7-13 1,1'-丁烷-1,4-二基雙{3-〔2-（2-{2-〔（5-{3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基}噠嗪-3-基）胺基〕乙氧基}乙氧基）乙基〕尿素}4 鹽酸鹽

除取代使用參考例 7-2 所得到的 14-（4-{3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基}-1H-1,2,3-三唑-1-基）-3,6,9,12-四氧雜十四烷-1-胺，

而使用參考例 10-3 所得到的 N-｛2-〔2-（2-胺基乙氧基）乙氧基〕乙基｝-5-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝噠嗪-3-胺以外，實質上實施與實施例 7-1 同樣之反應，可得到標題化合物（25mg、46%）之無色非晶質狀物質。

LC-MS 滯留時間 0.744 min

LC: Agilent 1290

ESI/APCI MS: Agilent 6130

Column: Waters Acquity CSH C18 1.7um, 2.1x50mm

Solvent: H_2O:CH_3CN(0.1% Formic acid)

Gradient: 0.8mL/min, 0min(95:5) →1.2min(50:50)

1.0mL/min, →1.38min(3:97)

MS (+) : 1173 $[M+H]^+$。

[0418]

實施例 7-14 1,1'-苯-1,4-二基雙｛3-〔2-（2-｛2-〔（6-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝嘧啶-4-基）胺基〕乙氧基｝乙氧基）乙基〕尿素｝三氟乙酸鹽

除取代使用 1,4-二異氰氧基丁烷，而使用 1,4-二異氰氧基苯以外，實質上實施與實施例 7-2 同樣反應（不進行作成鹽酸鹽的操作），得到標題化合物（11mg）之淡黃色非晶質狀物質。

LC-MS 滯留時間 0.870 min

LC: Agilent 1290

ESI/APCI MS: Agilent 6130

Column: Waters Acquity CSH C18 1.7um, 2.1x50mm

Solvent: H_2O:CH_3CN(0.1% Formic acid)

Gradient: 0.8mL/min, 0min(95:5) →1.2min(50:50)

1.0mL/min, →1.38min(3:97)

MS (+) : 1193 $[M+H]^+$。

[0419]

實施例 7-15 1,1'-丁烷-1,4-二基雙〔3-(2-{2-〔2-(4-{3-〔(4S)-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基}-1H-咪唑-1-基)乙氧基〕乙氧基}乙基)尿素〕鹽酸鹽

除取代使用參考例 7-2 所得到的 14-(4-{3-〔(4S)-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基}-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3,6,9,12-四氧雜十四烷-1-胺，而使用參考例 13-1 所得到的 2-{2-〔2-(4-{3-〔(4S)-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基}-1H-咪唑-1-基)乙氧基〕乙氧基}乙烷胺以外，實質上實施與實施例 7-1 同樣之反應，可得到標題化合物（15mg）之無色非晶質狀物質。

LC-MS 滯留時間 0.717 min

LC: Agilent 1290

ESI/APCI MS: Agilent 6130

Column: Waters Acquity CSH C18 1.7um, 2.1x50mm

Solvent: H_2O:CH_3CN(0.1% Formic acid)

Gradient: 0.8mL/min, 0min(95:5) →1.2min(50:50)

1.0mL/min, →1.38min(3:97)

MS (+) : 1119 $[M+H]^+$。

[0420]

實施例 7-16 1,1'-苯-1,4-二基雙（3-｛2-〔2-（2-｛2-〔（6-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝嘧啶-4-基）胺基〕乙氧基｝乙氧基）乙氧基〕乙基｝尿素）鹽酸鹽

除取代使用參考例 7-2 所得到的 14-（4-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝-1H-1,2,3-三唑-1-基）-3,6,9,12-四氧雜十四烷-1-胺，而使用參考例 8-9 所得到的 N-（2-｛2-〔2-（2-胺基乙氧基）乙氧基〕乙氧基｝乙基）-6-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝嘧啶-4-胺，取代使用 1,4-二異氰氧基丁烷，而使用 1,4-二異氰氧基苯以外，實質上實施與實施例 7-1 同樣之反應，可得到標題化合物（42mg）之淡黃色非晶質狀物質。

LC-MS 滯留時間 0.890 min

LC: Agilent 1290

ESI/APCI MS: Agilent 6130

Column: Waters Acquity CSH C18 1.7um, 2.1x50mm

Solvent: H_2O:CH_3CN(0.1% Formic acid)

Gradient: 0.8mL/min, 0min(95:5) →1.2min(50:50)

1.0mL/min, →1.38min(3:97)

MS (+) : 1281 $[M+H]^+$。

[0421]

實施例 7-17 1,1'-丁烷-1,4-二基雙（3-｛2-〔2-（2-｛2-〔（5-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝吡啶-2-基）胺基〕乙氧基｝乙氧基）乙氧基〕乙基｝尿素）鹽酸鹽

除取代使用參考例 7-2 所得到的 14-（4-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝-1H-1,2,3-三唑-1-基）-3,6,9,12-四氧雜十四烷-1-胺，而使用參考例 10-2 所得到的 N-（2-｛2-〔2-（2-胺基乙氧基）乙氧基〕乙氧基｝乙基）-5-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝吡啶-2-胺以外，實質上實施與實施例 7-1 同樣之反應，可得到標題化合物（14mg）之無色固體。

LC-MS 滯留時間 0.845 min

LC: Agilent 1290

ESI/APCI MS: Agilent 6130

Column: Waters Acquity CSH C18 1.7um, 2.1x50mm

Solvent: H_2O:CH_3CN(0.1% Formic acid)

Gradient: 0.8mL/min, 0min(95:5) →1.2min(50:50)

1.0mL/min, →1.38min(3:97)

MS (+) : 1260 $[M+H]^+$。

[0422]

實施例 7-18 N,N'-（10,17-二側氧基-3,6,21,24-四氧雜-

9,11,16,18-四氮雜二十六烷-1,26-二基）雙（5-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝吡啶-2-羧醯胺）鹽酸鹽

除取代使用參考例 7-2 所得到的 14-（4-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝-1H-1,2,3-三唑-1-基）-3,6,9,12-四氧雜十四烷-1-胺，而使用參考例 15-1 所得到的 N-｛2-〔2-（2-胺基乙氧基）乙氧基〕乙基｝-5-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝吡啶-2-羧醯胺以外，實質上實施與實施例 7-1 同樣之反應，可得到標題化合物（26mg）之無色固體。

LC-MS 滯留時間 1.132 min

LC: Agilent 1290

ESI/APCI MS: Agilent 6130

Column: Waters Acquity CSH C18 1.7um, 2.1x50mm

Solvent: H_2O:CH_3CN(0.1% Formic acid)

Gradient: 0.8mL/min, 0min(95:5) →1.2min(50:50)

1.0mL/min, →1.38min(3:97)

MS (+) : 1227 $[M+H]^+$。

實施例 7-19 1,1'-丁烷-1,4-二基雙（3-｛2-〔2-（2-｛2-〔（6-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝噠嗪-4-基）胺基〕乙氧基｝乙氧基）乙氧基〕乙基｝尿素）6 鹽酸鹽

除取代使用參考例 7-2 所得到的 14-（4-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝-1H-1,2,3-三唑-1-基）-3,6,9,12-四氧雜十四烷-1-胺，而使用參考例 8-10 所得到的 N-（2-｛2-〔2-（2-胺基乙氧基）乙氧基〕乙氧基｝乙基）-6-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝噠嗪-4-胺以外，實質上實施與實施例 7-1 同樣之反應，可得到標題化合物（34mg、76%）之無色非晶質狀物質。

LC-MS 滯留時間 0.771 min

LC: Agilent 1290

ESI/APCI MS: Agilent 6130

Column: Waters Acquity CSH C18 1.7um, 2.1x50mm

Solvent: H_2O:CH_3CN(0.1% Formic acid)

Gradient: 0.8mL/min, 0min(95:5) →1.2min(50:50)

1.0mL/min, →1.38min(3:97)

MS (+) : 1262 $[M+H]^+$。

[0423]

實施例 7-20 1,1'-丁烷-1,4-二基雙｛3-〔2-（2-｛2-〔（6-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝吡嗪-2-基）胺基〕乙氧基｝乙氧基）乙基〕尿素｝5 鹽酸鹽

除取代使用參考例 7-2 所得到的 14-（4-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝-1H-1,2,3-三唑-1-基）-3,6,9,12-四氧雜十四烷-1-胺，

而使用參考例 8-4 所得到的 N-{2-〔2-（2-胺基乙氧基）乙氧基〕乙基}-6-{3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基}吡嗪-2-胺以外，實質上實施與實施例 7-1 同樣之反應，可得到標題化合物（48mg、69%）之黃色非晶質狀物質。

LC-MS 滯留時間 1.114 min

LC: Agilent 1290

ESI/APCI MS: Agilent 6130

Column: Waters Acquity CSH C18 1.7um, 2.1x50mm

Solvent: H_2O:CH_3CN(0.1% Formic acid)

Gradient: 0.8mL/min, 0min(95:5) →1.2min(50:50)

1.0mL/min, →1.38min(3:97)

MS (+) : 1173 $[M+H]^+$。

[0424]

實施例 7-21 1,1'-丁烷-1,4-二基雙〔3-（2-{2-〔2-（5-{3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基}-4H-1,2,4-三唑-3-基）乙氧基〕乙氧基}乙基）尿素〕2 甲酸鹽

於參考例 14-1 所得到的 2-{2-〔2-（5-{3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基}-4H-1,2,4-三唑-3-基）乙氧基〕乙氧基}乙烷胺（30mg）之氯仿（0.6mL）溶液中，緩緩滴下 1,4-二異氰氧基丁烷（3.9μL）之氯仿（0.6mL）溶液，在室溫進行 2 小時攪拌。將反應溶液減壓下濃縮後，使得到的殘渣以 LC-MS

分離（LC（Agilent1260）、ESIMS（6130Quadrupole、ESI）、管柱（YMC-Actus Triart 5μm C18 50x30mm）、移動相（0.1%甲酸 in H_2O：0.1%甲酸 in CH_3CN=95：5→50：50→5：95）、50mL/min.）進行精製，得到標題化合物（4.5mg、13%）之無色非晶質狀物質。

LC-MS 滯留時間 0.973 min

LC: Agilent 1290

ESI/APCI MS: Agilent 6130

Column: Waters Acquity CSH C18 1.7um, 2.1x50mm

Solvent: H_2O:CH_3CN(0.1% Formic acid)

Gradient: 0.8mL/min, 0min(95:5) →1.2min(50:50)

1.0mL/min, →1.38min(3:97)

MS (+) : 1121 $[M+H]^+$。

[0425]

實施例 7-22 1,1'-丁烷-1,4-二基雙｛3-〔2-（2-｛2-〔2-（5-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝-4H-1,2,4-三唑-3-基）乙氧基〕乙氧基｝乙氧基）乙基〕尿素｝2甲酸鹽

除取代使用參考例 14-1 所得到的 2-｛2-〔2-（5-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝-4H-1,2,4-三唑-3-基）乙氧基〕乙氧基｝乙烷胺，而使用參考例 14-3 所得到的 2-（2-｛2-〔2-（5-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝-4H-1,2,4-三唑-3-基）乙氧基〕乙氧基｝乙氧基）乙

烷胺以外，實質上實施與實施例 7-21 同樣之反應，可得到標題化合物（16mg、44%）之無色非晶質狀物質。

LC-MS 滯留時間 0.989 min

LC: Agilent 1290

ESI/APCI MS: Agilent 6130

Column: Waters Acquity CSH C18 1.7um, 2.1x50mm

Solvent: H_2O:CH_3CN(0.1% Formic acid)

Gradient: 0.8mL/min, 0min(95:5) →1.2min(50:50)

1.0mL/min, →1.38min(3:97)

MS (+) : 1209 $[M+H]^+$。

MS (-) : 1207 $[M-H]^-$。

[0426]

實施例 7-23 1,1'-丁烷-1,4-二基雙〔3-（2-｛2-〔2-（5-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝-1,3,4-噁二唑-2-基）乙氧基〕乙氧基｝乙基）尿素〕4 甲酸鹽

除取代使用參考例 14-1 所得到的 2-｛2-〔2-（5-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝-4H-1,2,4-三唑-3-基）乙氧基〕乙氧基｝乙烷胺，而使用參考例 14-2 所得到的 2-｛2-〔2-（5-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝-1,3,4-噁二唑-2-基）乙氧基〕乙氧基｝乙烷胺以外，實質上實施與實施例 7-21 同樣之反應，可得到標題化合物（9.3mg、15%）之無色非晶質狀物質。

LC-MS 滯留時間 1.030 min

LC: Agilent 1290

ESI/APCI MS: Agilent 6130

Column: Waters Acquity CSH C18 1.7um, 2.1x50mm

Solvent: H_2O:CH_3CN(0.1% Formic acid)

Gradient: 0.8mL/min, 0min(95:5) →1.2min(50:50)

1.0mL/min, →1.38min(3:97)

MS (+) : 1123 $[M+H]^+$。

[0427]

實施例 7-24 1,1'-苯-1,4-二基雙｛3-〔2-（2-｛2-〔2-（4-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝-1H-1,2,3-三唑-1-基）乙氧基〕乙氧基｝乙氧基）乙基〕尿素｝鹽酸鹽

於參考例 7-1 所得到的 2-（2-｛2-〔2-（4-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝-1H-1,2,3-三唑-1-基）乙氧基〕乙氧基｝乙氧基）乙烷胺（40mg）之氯仿（1.0mL）溶液中，加入 1,4-二異氰氧基苯（4.8mg），在室溫進行整夜攪拌。使反應溶液濃縮後，使得到的殘渣以分離 TLC（FUJI SILYSIACHEMICAL LTD.「CHROMATOREX TLC Plates NH 0.25mm」、氯仿：甲醇=40：1）進行精製。減壓下將溶劑餾去後，將得到的殘渣溶於甲醇，加入 4mol/L 氯化氫-1,4-二噁烷溶液後，減壓下將溶劑餾去，得到標題化合物（25mg）之無色固體。

LC-MS 滯留時間 1.066 min

LC: Agilent 1290

ESI/APCI MS: Agilent 6130

Column: Waters Acquity CSH C18 1.7um, 2.1x50mm

Solvent: H_2O:CH_3CN(0.1% Formic acid)

Gradient: 0.8mL/min, 0min(95:5) →1.2min(50:50)

1.0mL/min, →1.38min(3:97)

MS (+) : 1229 $[M+H]^+$。

[0428]

實施例 7-25 1,1'-苯-1,4-二基雙（3-｛2-〔2-（2-｛2-〔（6-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝嘧啶-4-基）氧基〕乙氧基｝乙氧基）乙氧基〕乙基｝尿素）鹽酸鹽

除取代使用參考例 7-2 所得到的 14-（4-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝-1H-1,2,3-三唑-1-基）-3,6,9,12-四氧雜十四烷-1-胺，而使用參考例 11-2 所得到的 2-〔2-（2-｛2-〔（6-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝嘧啶-4-基）氧基〕乙氧基｝乙氧基）乙氧基〕乙烷胺，取代使用 1,4-二異氰氧基丁烷，而使用 1,4-二異氰氧基苯以外，實質上實施與實施例 7-1 同樣之反應，可得到標題化合物（32mg）之淡黃色非晶質狀物質。

LC-MS 滯留時間 0.680 min

LC: Agilent 1290

ESI/APCI MS: Agilent 6130

Column: Waters Acquity CSH C18 1.7um, 2.1x50mm

Solvent: H_2O:CH_3CN(0.1% Formic acid)

Gradient: 0.8mL/min, 0min(80:20) →1.2-1.4min(1:99)

MS (+) : 1283 $[M+H]^+$。

[0429]

實施例 7-26 1,1'-〔乙烷-1,2-二基雙（氧基乙烷-2，1-二基）〕雙｛3-〔2-（2-｛2-〔2-（4-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝-1H-1,2,3-三唑-1-基）乙氧基〕乙氧基｝乙氧基）乙基〕尿素｝鹽酸鹽

於參考例 16-1 所得到的〔2-（2-｛2-〔2-（4-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝-1H-1,2,3-三唑-1-基）乙氧基〕乙氧基｝乙氧基）乙基〕氨基甲酸 4-硝基苯基酯（42mg）之氯仿（1.2mL）-三乙基胺（7.8μL）混合溶液中，加入三乙基胺（17μL）、2.2'-〔乙烷-1,2-二基雙（氧基）〕二乙烷胺的氯仿溶液（0.5mol/L、48μL），在 80℃進行 3 小時攪拌。將反應溶液進行減壓下濃縮，使得到的殘渣以分離 TLC（FUJI SILYSIACHEMICAL LTD.「CHROMATOREX TLC Plates NH 0.25mm」、氯仿：甲醇=40：1）進行精製。減壓下將溶劑餾去後，將得到的殘渣溶於甲醇，加入 4mol/L 氯化氫-1,4-二噁烷溶液後，減壓下將溶劑餾去，得到標題化合物（15mg）之無色非晶質狀物質。

LC-MS 滯留時間 1.036 min

LC: Agilent 1290

ESI/APCI MS: Agilent 6130

Column: Waters Acquity CSH C18 1.7um, 2.1x50mm

Solvent: H_2O:CH_3CN(0.1% Formic acid)

Gradient: 0.8mL/min, 0min(95:5) →1.2min(50:50)

1.0mL/min, →1.38min(3:97)

MS (+) : 1291 $[M+Na]^+$。

[0430]

實施例 7-27 1,1'-己烷-1,6-二基雙｛3-〔2-（2-｛2-〔2-（4-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝-1H-1,2,3-三唑-1-基）乙氧基〕乙氧基｝乙氧基）乙基〕尿素｝鹽酸鹽

除取代使用 1,4-二異氰氧基丁烷，而使用 1,6-二異氰氧基己烷以外，實質上實施與實施例 7-1 同樣之反應，可得到標題化合物（11mg）之無色非晶質狀物質。

LC-MS 滯留時間 1.088 min

LC: Agilent 1290

ESI/APCI MS: Agilent 6130

Column: Waters Acquity CSH C18 1.7um, 2.1x50mm

Solvent: H_2O:CH_3CN(0.1% Formic acid)

Gradient: 0.8mL/min, 0min(95:5) →1.2min(50:50)

1.0mL/min, →1.38min(3:97)

MS (+) : 1237 $[M+H]^+$。

[0431]

實施例 7-28 1,1'-辛烷-1,8-二基雙｛3-〔2-（2-｛2-〔2-（4-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝-1H-1,2,3-三唑-1-基）乙氧基〕乙氧基｝乙氧基）乙基〕尿素｝鹽酸鹽

取代使用 1,4-二異氰氧基丁烷，而使用 1,8-二異氰氧基辛烷以外，實質上實施與實施例 7-1 同樣之反應，可得到標題化合物（20mg）之無色非晶質狀物質。

LC-MS 滯留時間 1.139 min

LC: Agilent 1290

ESI/APCI MS: Agilent 6130

Column: Waters Acquity CSH C18 1.7um, 2.1x50mm

Solvent: H_2O:CH_3CN(0.1% Formic acid)

Gradient: 0.8mL/min, 0min(95:5) →1.2min(50:50)

1.0mL/min, →1.38min(3:97)

MS (+) : 1265 $[M+H]^+$。

[0432]

實施例 7-29 1,1'-丁烷-1,4-二基雙｛3-〔14-（5-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝-2H-四唑-2-基）-3,6,9,12-四氧雜十四-1-基〕尿素｝鹽酸鹽

除取代使用參考例 7-2 所得到的 14-（4-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝-1H-1,2,3-三唑-1-基）-3,6,9,12-四氧雜十四烷-1-胺，而使用參考例 12-3 所得到的 14-（5-｛3-〔（4S）-6,8-二

氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基}-2H-四唑-2-基）-3,6,9,12-四氧雜十四烷-1-胺以外，實質上實施與實施例 7-1 同樣之反應，可得到標題化合物（60mg）之無色非晶質狀物質。

LC-MS 滯留時間 1.153 min

LC: Agilent 1290

ESI/APCI MS: Agilent 6130

Column: Waters Acquity CSH C18 1.7um, 2.1x50mm

Solvent: H_2O:CH_3CN(0.1% Formic acid)

Gradient: 0.8mL/min, 0min(95:5) →1.2min(50:50)

1.0mL/min, →1.38min(3:97)

MS (+) : 1299 $[M+H]^+$。

[0433]

實施例 7-30 1,1'-丁烷-1,4-二基雙{3-〔2-（2-{2-〔2-（5-{3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基}-2H-四唑-2-基）乙氧基〕乙氧基}乙氧基）乙基〕尿素}鹽酸鹽

除取代使用參考例 7-2 所得到的 14-（4-{3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基}-1H-1,2,3-三唑-1-基）-3,6,9,12-四氧雜十四烷-1-胺，而使用參考例 12-4 所得到的 2-（2-{2-〔2-（5-{3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基}-2H-四唑-2-基）乙氧基〕乙氧基}乙氧基）乙烷胺以外，實質上實施與實施例 7-1 同樣之反應，可得到標題化

合物（0.22g）之無色油狀物質。

LC-MS 滯留時間 1.138 min

LC: Agilent 1290

ESI/APCI MS: Agilent 6130

Column: Waters Acquity CSH C18 1.7um, 2.1x50mm

Solvent: H_2O:CH_3CN(0.1% Formic acid)

Gradient: 0.8mL/min, 0min(95:5) →1.2min(50:50)

1.0mL/min, →1.38min(3:97)

MS (+) : 1211 $[M+H]^+$。

[0434]

實施例 7-31 1,1'-丁烷-1,4-二基雙（3-｛2-〔2-（2-｛2-〔（6-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝嘧啶-4-基）氧基〕乙氧基｝乙氧基）乙氧基〕乙基｝尿素）鹽酸鹽

除取代使用參考例 7-2 所得到的 14-（4-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝-1H-1,2,3-三唑-1-基）-3,6,9,12-四氧雜十四烷-1-胺，而使用參考例 11-2 所得到的 2-〔2-（2-｛2-〔（6-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝嘧啶-4-基）氧基〕乙氧基｝乙氧基）乙氧基〕乙烷胺以外，實質上實施與實施例 7-1 同樣之反應，可得到標題化合物（76mg）之無色油狀物質。

LC-MS 滯留時間 0.654 min

LC: Agilent 1290

ESI/APCI MS: Agilent 6130

Column: Waters Acquity CSH C18 1.7um, 2.1x50mm

Solvent: H_2O:CH_3CN(0.1% Formic acid)

Gradient: 0.8mL/min, 0min(80:20) →1.2-1.4min(1:99)

MS (+) : 1263 $[M+H]^+$。

[0435]

實施例 7-32 1,1'-丁烷-1,4-二基雙（3-｛2-〔2-（2-｛2-〔（5-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝噠嗪-3-基）胺基〕乙氧基｝乙氧基）乙氧基〕乙基｝尿素）4 鹽酸鹽

除取代使用參考例 7-2 所得到的 14-（4-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝-1H-1,2,3-三唑-1-基）-3,6,9,12-四氧雜十四烷-1-胺，而使用參考例 10-4 所得到的 N-（2-｛2-〔2-（2-胺基乙氧基）乙氧基〕乙氧基｝乙基）-5-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝噠嗪-3-胺以外，實質上實施與實施例 7-1 同樣之反應，可得到標題化合物（29mg、77%）之無色非晶質狀物質。

LC-MS 滯留時間 0.788 min

LC: Agilent 1290

ESI/APCI MS: Agilent 6130

Column: Waters Acquity CSH C18 1.7um, 2.1x50mm

Solvent: H_2O:CH_3CN(0.1% Formic acid)

Gradient: 0.8mL/min, 0min(95:5) →1.2min(50:50)

1.0mL/min, →1.38min(3:97)

MS (+) : 1262 $[M+H]^+$。

[0436]

實施例 7-33 1,1'-丁烷-1,4-二基雙（3-｛2-〔2-（2-｛2-〔（6-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝吡嗪-2-基）胺基〕乙氧基｝乙氧基）乙氧基〕乙基｝尿素）6 鹽酸鹽

除取代使用參考例 7-2 所得到的 14-（4-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝-1H-1,2,3-三唑-1-基）-3,6,9,12-四氧雜十四烷-1-胺，而使用參考例 8-11 所得到的 N-（2-｛2-〔2-（2-胺基乙氧基）乙氧基〕乙氧基｝乙基）-6-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝吡嗪-2-胺以外，實質上實施與實施例 7-1 同樣之反應，可得到標題化合物（78mg、76%）之黃色非晶質狀物質。

LC-MS 滯留時間 1.154 min

LC: Agilent 1290

ESI/APCI MS: Agilent 6130

Column: Waters Acquity CSH C18 1.7um, 2.1x50mm

Solvent: H_2O:CH_3CN(0.1% Formic acid)

Gradient: 0.8mL/min, 0min(95:5) →1.2min(50:50)

1.0mL/min, →1.38min(3:97)

MS (+) : 1262 $[M+H]^+$。

[0437]

實施例 7-34 1,1'-乙烷-1,2-二基雙｛3-〔2-（2-｛2-〔2-（4-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝-1H-1,2,3-三唑-1-基）乙氧基〕乙氧基｝乙氧基）乙基〕尿素｝鹽酸鹽

除取代使用 2.2'-〔乙烷-1,2-二基雙（氧基）〕二乙烷胺，而使用乙烷-1,2-二胺以外，實質上實施與實施例 7-26 同樣之反應，可得到標題化合物（30mg）之無色非晶質狀物質。

LC-MS 滯留時間 1.045 min

LC: Agilent 1290

ESI/APCI MS: Agilent 6130

Column: Waters Acquity CSH C18 1.7um, 2.1x50mm

Solvent: H_2O:CH_3CN(0.1% Formic acid)

Gradient: 0.8mL/min, 0min(95:5) →1.2min(50:50)

1.0mL/min, →1.38min(3:97)

MS (+) : 1181 $[M+H]^+$。

[0438]

實施例 7-35 1,1'-丙烷-1,3-二基雙｛3-〔2-（2-｛2-〔2-（4-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝-1H-1,2,3-三唑-1-基）乙氧基〕乙氧基｝乙氧基）乙基〕尿素｝鹽酸鹽

實施例 7-36 1,3-雙〔2-（2-｛2-〔2-（4-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝-1H-1,2,3-三唑-1-基）乙氧基〕乙氧基｝乙氧基）乙

基〕尿素 鹽酸鹽

除取代使用 2.2'-〔乙烷-1,2-二基雙（氧基）〕二乙烷胺，而使用丙烷-1,3-二胺以外，實質上實施與實施例 7-26 同樣的反應，得到 1,1'-丙烷-1,3-二基雙｛3-〔2-（2-｛2-〔2-（4-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝-1H-1,2,3-三唑-1-基）乙氧基〕乙氧基｝乙氧基）乙基〕尿素｝鹽酸鹽（25mg）之無色非晶質狀物質。又，得到 1,3-雙〔2-（2-｛2-〔2-（4-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝-1H-1,2,3-三唑-1-基）乙氧基〕乙氧基｝乙氧基）乙基〕尿素 鹽酸鹽（13mg）之無色非晶質狀物質。

實施例 7-35

LC-MS 滯留時間 1.053 min

LC: Agilent 1290

ESI/APCI MS: Agilent 6130

Column: Waters Acquity CSH C18 1.7um, 2.1x50mm

Solvent: H_2O:CH_3CN(0.1% Formic acid)

Gradient: 0.8mL/min, 0min(95:5) →1.2min(50:50)

1.0mL/min, →1.38min(3:97)

MS (+) : 1195 $[M+H]^+$。

實施例 7-36

LC-MS 滯留時間 1.068 min

LC: Agilent 1290

ESI/APCI MS: Agilent 6130

Column: Waters Acquity CSH C18 1.7um, 2.1x50mm

Solvent: H_2O:CH_3CN(0.1% Formic acid)

Gradient: 0.8mL/min, 0min(95:5) →1.2min(50:50)

1.0mL/min, →1.38min(3:97)

MS (+) : 1095 $[M+H]^+$。

[0439]

實施例 7-37 1,1'-（氧基二乙烷-2，1-二基）雙｛3-〔2-（2-｛2-〔2-（4-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝-1H-1,2,3-三唑-1-基）乙氧基〕乙氧基｝乙氧基）乙基〕尿素｝鹽酸鹽

除取代使用 2.2'-〔乙烷-1,2-二基雙（氧基）〕二乙烷胺，而使用 2.2'-氧基二乙烷胺以外，實質上實施與實施例 7-26 同樣之反應，可得到標題化合物（30mg）之無色固體。

LC-MS 滯留時間 1.052 min

LC: Agilent 1290

ESI/APCI MS: Agilent 6130

Column: Waters Acquity CSH C18 1.7um, 2.1x50mm

Solvent: H_2O:CH_3CN(0.1% Formic acid)

Gradient: 0.8mL/min, 0min(95:5) →1.2min(50:50)

1.0mL/min, →1.38min(3:97)

MS (+) : 1225 $[M+H]^+$。

[0440]

實施例 7-38 1,1'-丁烷-1,4-二基雙（3-｛2-〔2-（2-｛2-〔（5-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝嘧啶-2-基）胺基〕乙氧基｝乙氧基）乙氧基〕乙基｝尿素）鹽酸鹽

除取代使用參考例 7-2 所得到的 14-（4-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝-1H-1,2,3-三唑-1-基）-3,6,9,12-四氧雜十四烷-1-胺，而使用參考例 9-1 所得到的 N-（2-｛2-〔2-（2-胺基乙氧基）乙氧基〕乙氧基｝乙基）-5-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝嘧啶-2-胺以外，實質上實施與實施例 7-1 同樣之反應，可得到標題化合物（30mg）之無色非晶質狀物質。

LC-MS 滯留時間 1.134 min

LC: Agilent 1290

ESI/APCI MS: Agilent 6130

Column: Waters Acquity CSH C18 1.7um, 2.1x50mm

Solvent: H_2O:CH_3CN(0.1% Formic acid)

Gradient: 0.8mL/min, 0min(95:5) →1.2min(50:50)

1.0mL/min, →1.38min(3:97)

MS (+) : 1283 $[M+Na]^+$。

[0441]

實施例 7-39 1,1'-丁烷-1,4-二基雙｛3-〔17-（4-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯

基｝-1H-1,2,3-三唑-1-基）-3,6,9,12,15-五氧雜十七-1-基〕尿素｝鹽酸鹽

參考例 7-3 所得到的 17-（4-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝-1H-1,2,3-三唑-1-基）-3,6,9,12,15-五氧雜十七烷-1-胺（0.13g）之 1,2-二氯乙烷（4.0mL）溶液中，加入 1,4-二異氰氧基丁烷的 1,2-二氯乙烷溶液（0.05mol/L、1.6mL），在室溫進行 10 分鐘攪拌。之後，追加 1,4-二異氰氧基丁烷的 1,2-二氯乙烷溶液（0.05mol/L、0.20mL），在室溫進行 10 分鐘攪拌。使反應溶液濃縮後，將得到的殘渣以逆相分離 HPLC（管柱（YMC-Actus Triart 5μm C18 50x30mm）、移動相（0.1%甲酸 in H_2O：0.1%甲酸 in MeCN=95：5→80：20→50：50→5：95、40mL/min.）進行精製。減壓下將溶劑餾去，得到的殘渣以二氧化矽膠體滲透層析法（Biotage（登錄商標）SNAP Cartridge KP-NH、氯仿：甲醇=99：1→85：15）進行精製。減壓下將溶劑餾去，得到的殘渣（0.10g）中，加入乙醇（3.0mL）、4mol/L 氯化氫-乙酸乙基酯（74μL），在室溫進行 15 分鐘攪拌。減壓下將溶劑餾去，於得到的殘渣中加入二乙基醚，進行粉末化後，除去上清液。將得到的殘渣在減壓下濃縮，得到標題化合物（83mg）之無色非晶質狀物質。

LC-MS 滯留時間 1.091 min

LC: Agilent 1290

ESI/APCI MS: Agilent 6130

Column: Waters Acquity CSH C18 1.7um, 2.1x50mm

Solvent: H_2O:CH_3CN(0.1% Formic acid)

Gradient: 0.8mL/min, 0min(95:5) →1.2min(50:50)

1.0mL/min, →1.38min(3:97)

MS (+) : 1283 $[M+Na]^+$。

[0442]

實施例 7-40 1,1'-丁烷-1,4-二基雙（3-｛2-〔2-（2-｛2-〔（6-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝嘧啶-4-基）胺基〕乙氧基｝乙氧基）乙氧基〕乙基｝尿素）三氟乙酸鹽

（1）氮氣體環境下、於參考例 5-2 所得到的 1,1'-丁烷-1,4-二基雙〔3-（2-｛2-〔2-（2-疊氮乙氧基）乙氧基〕乙氧基｝乙基）尿素〕（0.5g）之甲醇（10mL）溶液中，加入 10%鈀-活性碳（25mg），氫氣體環境下、在室溫進行 3 小時攪拌。將 10%鈀-活性碳以矽藻土（登錄商標）過濾，以氯仿洗淨後，使濾液在減壓下濃縮，得到 1,1'-丁烷-1,4-二基雙〔3-（2-｛2-〔2-（2-胺基乙氧基）乙氧基〕乙氧基｝乙基）尿素〕（0.45g、99%）之無色固體。

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.31-1.36 (m, 4H), 2.63 (t, J=5.8Hz, 4H), 2.92-3.00 (m, 4H), 3.12 (q, J=5.8Hz, 4H), 3.31-3.40 (m, 8H), 3.43-3.59 (m, 16H), 5.81 (t, J=5.7Hz, 2H), 5.93 (t, J=5.7Hz, 2H)。

MS (+) : 525 $[M+H]^+$。

（2）4,6-二氯嘧啶（43mg）、1,1'-丁烷-1,4-二基雙〔3-（2-｛2-〔2-（2-胺基乙氧基）乙氧基〕乙氧基｝乙基）尿素〕（30mg）之四氫呋喃（1.0mL）懸濁液中，加入三乙基胺（40μL），在 70℃進行 19 小時攪拌。將反應溶液放冷後，進行減壓下濃縮。於得到的殘渣中加入水，以氯仿進行萃取。使有機層以無水硫酸鎂乾燥、進行過濾後，使濾液在減壓下濃縮。得到的殘渣以二氧化矽膠體滲透層析法（Biotage（登錄商標）SNAP Cartridge HP-Sphere、己烷：乙酸乙基酯=99：1→0：100→氯仿：甲醇=100：0→80：20）進行精製，得到 1,1'-丁烷-1,4-二基雙（3-｛2-〔2-（2-｛2-〔（6-氯嘧啶-4-基）胺基〕乙氧基｝乙氧基）乙氧基〕乙基｝尿素）（28mg、65%）之無色油狀物質。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.40-1.58 (m, 4H), 3.07-3.25 (m, 4H), 3.29-3.43 (m, 4H), 3.48-3.75 (m, 28H), 5.32-5.58 (m, 4H), 6.34-6.65 (m, 4H), 8.32 (s, 2H)。

MS (+)：749 [M+H]+。

（3）氬氣體環境下、於參考例 3-3 所得到的（4S）-6,8-二氯-2-甲基-4-〔3-（4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊環-2-基）苯基〕-1,2,3,4-四氫異喹啉鹽酸鹽（41mg）、1,1'-丁烷-1,4-二基雙（3-｛2-〔2-（2-｛2-〔（6-氯嘧啶-4-基）胺基〕乙氧基｝乙氧基）乙氧基〕乙基｝尿素）（28mg）、肆（三苯基膦）鈀（0）（6.5mg）之 1,4-二噁烷（1.8mL）懸濁液中，加入飽和碳酸氫鈉水溶液

（0.45mL），加熱迴流下進行 12 小時攪拌。追加（4S）-6,8-二氯-2-甲基-4-〔3-（4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊環-2-基）苯基〕-1,2,3,4-四氫異喹啉鹽酸鹽（42mg）、肆（三苯基膦）鈀（0）（13mg）、飽和碳酸氫鈉水溶液（0.23mL），加熱迴流下進行 6 小時攪拌。將反應溶液放冷後，過濾不溶物。使得到的濾液以逆相分離 HPLC（管柱（YMC-Actus Triart 5μm C18 50x30mm）、移動相（0.1%三氟乙酸 in H_2O：0.1%三氟乙酸 in MeCN=97：3→30：70→5：95、40mL/min.）進行精製，得到標題化合物（30mg）之淡黃色油狀物質。

LC-MS 滯留時間 0.872 min

LC: Agilent 1290

ESI/APCI MS: Agilent 6130

Column: Waters Acquity CSH C18 1.7um, 2.1x50mm

Solvent: H_2O:CH_3CN(0.1% Formic acid)

Gradient: 0.8mL/min, 0min(95:5) →1.2min(50:50)

1.0mL/min, →1.38min(3:97)

MS (+)：1262 $[M+H]^+$。

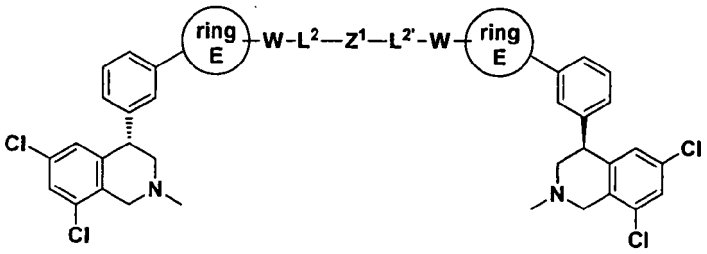
[0443] 以下表 4-1~4-3 中表示實施例 7-2~7-40 之構造。

[0444]

實施例 7-2~7-40

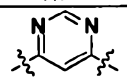
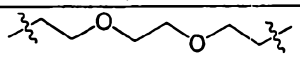
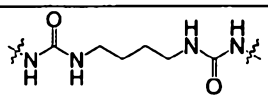
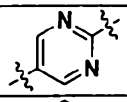
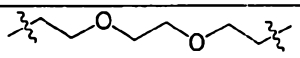
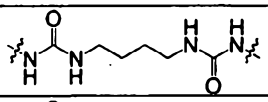
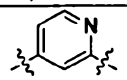
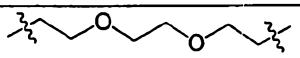
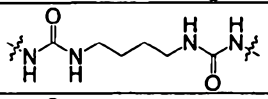
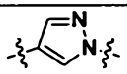
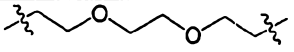
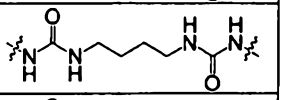
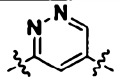
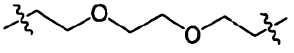
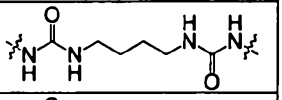
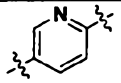
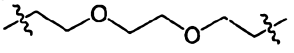
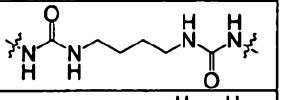
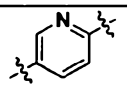
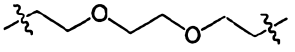
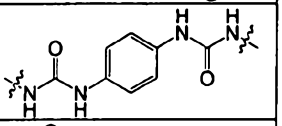
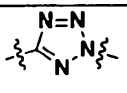
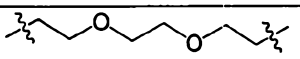
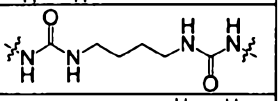
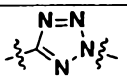
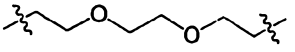
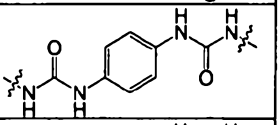
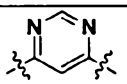
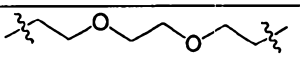
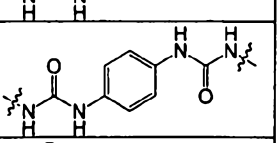
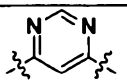
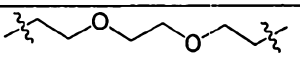
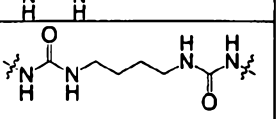
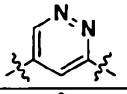
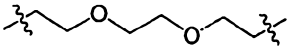
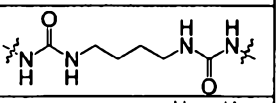
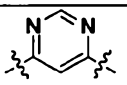
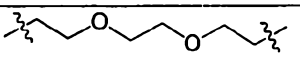
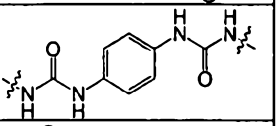
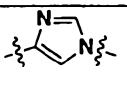
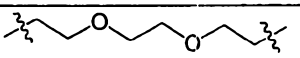
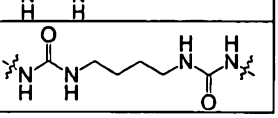
[0445]

【化１２６】



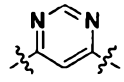
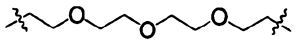
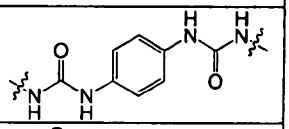
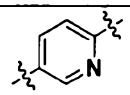
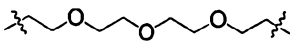
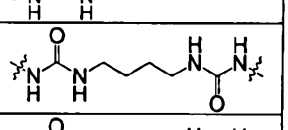
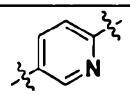
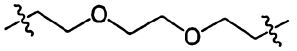
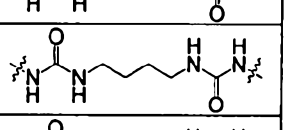
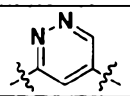
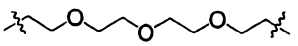
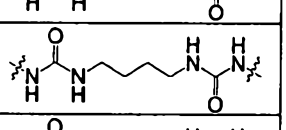
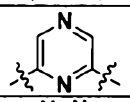
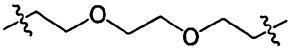
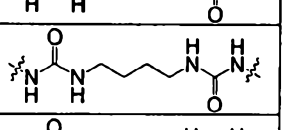
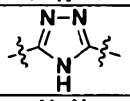
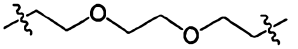
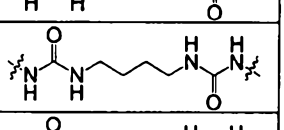
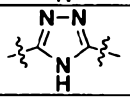
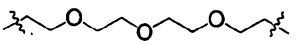
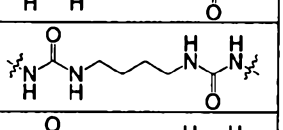
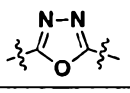
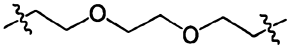
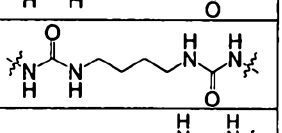
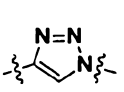
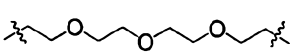
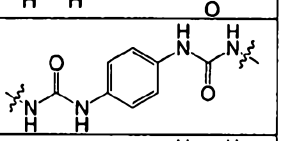
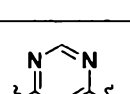
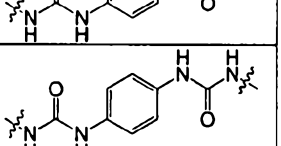
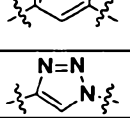
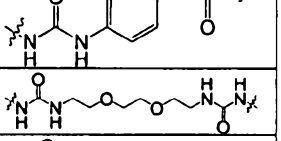
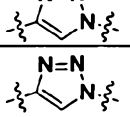
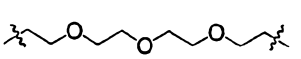
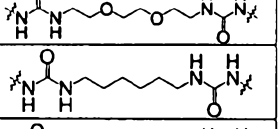
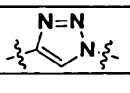
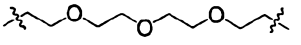
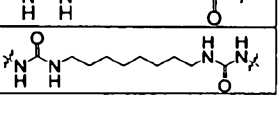
[0446]

【表４－１】

實施例	環E	W	L^2, $L^{2'}$	Z^1
7－2		－NH－		
7－3		－NH－		
7－4		－NH－		
7－5		單鍵		
7－6		－NH－		
7－7		－NH－		
7－8		－NH－		
7－9		單鍵		
7－10		單鍵		
7－11		－O－		
7－12		－O－		
7－13		－NH－		
7－14		－NH－		
7－15		單鍵		

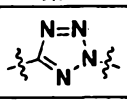
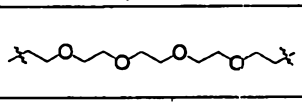
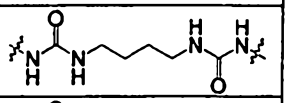
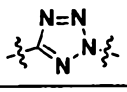
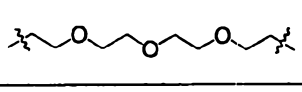
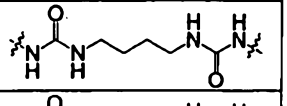
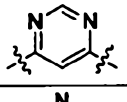
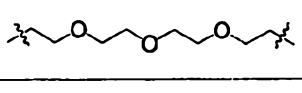
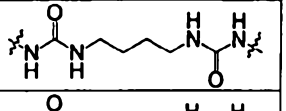
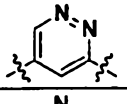
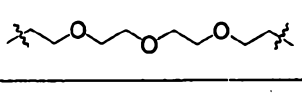
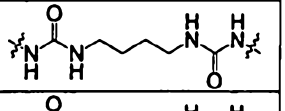
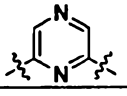
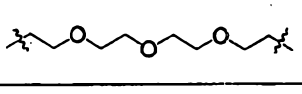
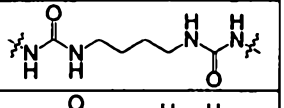
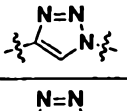
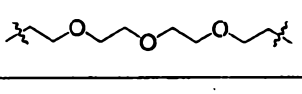
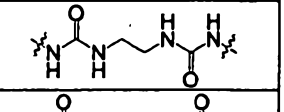
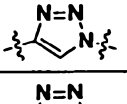
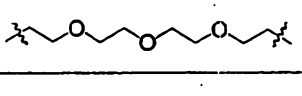
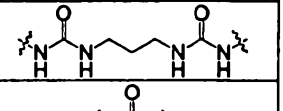
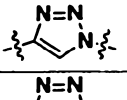
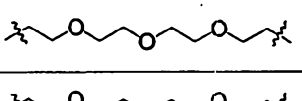
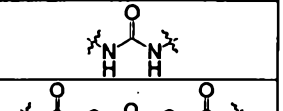
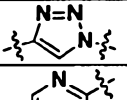
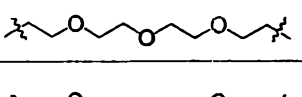
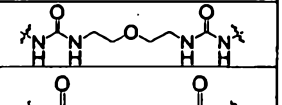
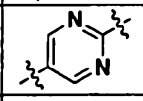
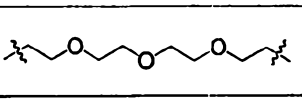
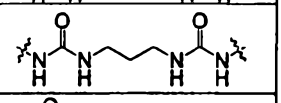
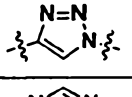
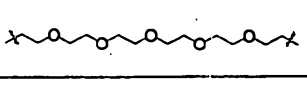
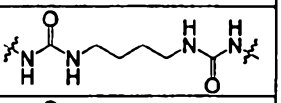
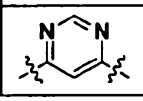
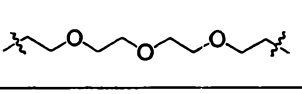
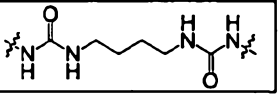
[0447]

【表４－２】

實施例	環E	W	L^2, $L^{2'}$	Z^1
7－16		－NH－		
7－17		－NH－		
7－18		－CONH－		
7－19		－NH－		
7－20		－NH－		
7－21		單鍵		
7－22		單鍵		
7－23		單鍵		
7－24		單鍵		
7－25		－O－		
7－26		單鍵		
7－27		單鍵		
7－28		單鍵		

[0448]

【表4－3】

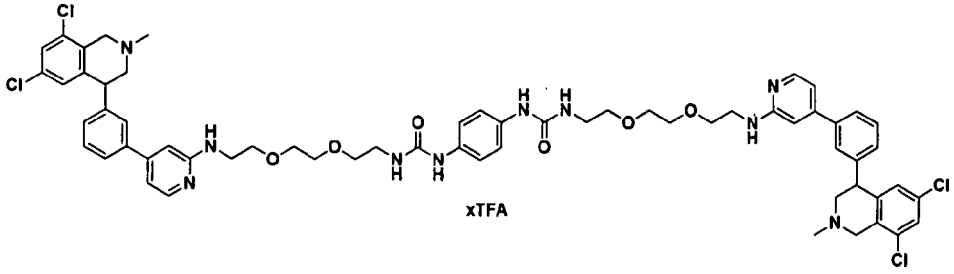
實施例	環E	W	L^2, $L^{2'}$	Z^1
7－29		單鍵		
7－30		單鍵		
7－31		－O－		
7－32		－NH－		
7－33		－NH－		
7－34		單鍵		
7－35		單鍵		
7－36		單鍵		
7－37		單鍵		
7－38		－NH－		
7－39		單鍵		
7－40		－NH－		

[0449]

實施例 7-41 1,1'-苯-1,4-二基雙〔3-（2-｛2-〔2-（｛4-〔3-（6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基）苯基〕吡啶-2-基｝胺基）乙氧基〕乙氧基｝乙基）尿素〕三氟乙酸鹽

[0450]

【化127】



除取代使用參考例 8-3 所得到的 N-{2-〔2-(2-胺基乙氧基)乙氧基〕乙基}-6-{3-〔(4S)-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基}嘧啶-4-胺 三氟乙酸鹽，而使用參考例 8-6 所得到的 N-{2-〔2-(2-胺基乙氧基)乙氧基〕乙基}-4-〔3-(6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基)苯基〕吡啶-2-胺 三氟乙酸鹽，取代使用 1,4-二異氰氧基丁烷，而使用 1,4-二異氰氧基苯以外，實質上實施與實施例 7-2 同樣之反應，可得到標題化合物(16mg)之淡褐色非晶質狀物質。

LC-MS 滯留時間 0.822 min

LC: Agilent 1290

ESI/APCI MS: Agilent 6130

Column: Waters Acquity CSH C18 1.7um, 2.1x50mm

Solvent: H_2O:CH_3CN(0.1% Formic acid)

Gradient: 0.8mL/min, 0min(95:5) →1.2min(50:50)

1.0mL/min, →1.38min(3:97)

MS (+) : 1191 $[M+H]^+$。

[0451]

實施例 7-42 3,3'-丁烷-1,4-二基雙{3-〔16-(4-{3-〔(4S)-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯

基｝-1H-1,2,3-三唑-1-基）-4-側氧基-8,11,14-三氧雜-3,5-二氮雜十六-1-基〕尿素｝甲酸鹽

使參考例 16-1 所得到的〔2-（2-｛2-〔2-（4-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝-1H-1,2,3-三唑-1-基）乙氧基〕乙氧基｝乙氧基）乙基〕氨基甲酸 4-硝基苯基酯（87mg）、參考例 17-1 所得到的 1,1'-丁烷-1,4-二基雙〔3-（2-胺基乙基）尿素〕鹽酸鹽（20mg）、三乙基胺（43μL）之氯仿（2.0mL）溶液在 80℃進行 4 小時攪拌。將反應溶液在減壓下濃縮，將得到的殘渣以逆相分離 HPLC（管柱（YMC-Actus Triart 5μm C18 50x30mm）、移動相（0.1%甲酸 in H_2O：0.1%甲酸 in MeCN=95：5→80：20→50：50→5：95、40mL/min.）進行精製，得到標題化合物（8.0mg）之無色固體。

LC-MS 滯留時間 0.921 min

LC: Agilent 1290

ESI/APCI MS: Agilent 6130

Column: Waters Acquity CSH C18 1.7um, 2.1x50mm

Solvent: H_2O:CH_3CN(0.1% Formic acid)

Gradient: 0.8mL/min, 0min(95:5) →1.2min(50:50)

1.0mL/min, →1.38min(3:97)

MS (+) : 1381 $[M+H]^+$。

[0452]

實施例 7-43 1,3-雙〔14-（4-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝-1H-1,2,3-三唑-1-

基）-3,6,9,12-四氧雜十四-1-基〕尿素 鹽酸鹽

於參考例 7-2 所得到的 14-（4-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝-1H-1,2,3-三唑-1-基）-3,6,9,12-四氧雜十四烷-1-胺（85mg）、三乙基胺（45mg）之氯仿（5.0mL）溶液中，加入碳酸雙（三氯甲基）酯（6.5mg），在室溫進行 30 分鐘攪拌。將反應溶液減壓下濃縮後，將得到的殘渣以逆相分離 HPLC（管柱（YMC-Actus Triart 5μm C18 50x30mm）、移動相（0.1%甲酸 in H_2O：0.1%甲酸 in MeCN=95：5→80：20→50：50→5：95、40mL/min.）進行精製。減壓下將溶劑餾去，得到的殘渣以二氧化矽膠體滲透層析法（Biotage（登錄商標）SNAP Cartridge KP-NH、氯仿：甲醇=98：2→85：15）進行精製。減壓下將溶劑餾去，得到的殘渣（82mg）中，加入乙醇（3.0mL）、4mol/L 氯化氫-乙酸乙基酯（69μL），在室溫進行 15 分鐘攪拌。減壓下將溶劑餾去，於得到的殘渣中加入二乙基醚，進行粉末化後，除去上清液。將得到的殘渣在減壓下濃縮，得到標題化合物（60mg、72%）之無色非晶質狀物質。

LC-MS 滯留時間 0.984 min

LC: Agilent 1290

ESI/APCI MS: Agilent 6130

Column: Waters Acquity CSH C18 1.7um, 2.1x50mm

Solvent: H_2O:CH_3CN(0.1% Formic acid)

Gradient: 0.8mL/min, 0min(95:5) →1.2min(50:50)

1.0mL/min, →1.38min(3:97)

MS (+) : 1183 $[M+H]^+$。

[0453]

實施例 7-44 1,3-雙〔14-（4-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝-1H-1,2,3-三唑-1-基）-3,6,9,12-四氧雜十四-1-基〕尿素 鹽酸鹽

除取代使用參考例 7-2 所得到的 14-（4-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝-1H-1,2,3-三唑-1-基）-3,6,9,12-四氧雜十四烷-1-胺，而使用參考例 7-3 所得到的 17-（4-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝-1H-1,2,3-三唑-1-基）-3,6,9,12,15-五氧雜十七烷-1-胺以外，實質上實施與實施例 7-43 同樣之反應，可得到標題化合物（19mg、22%）之無色非晶質狀物質。

LC-MS 滯留時間 1.094 min

LC: Agilent 1290

ESI/APCI MS: Agilent 6130

Column: Waters Acquity CSH C18 1.7um, 2.1x50mm

Solvent: H_2O:CH_3CN(0.1% Formic acid)

Gradient: 0.8mL/min, 0min(95:5) →1.2min(50:50)

1.0mL/min, →1.38min(3:97)

MS (+) : 1271 $[M+H]^+$。

[0454]

實施例 7-45 1,1'-苯-1,4-二基雙｛3-〔14-（4-｛3-〔

（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝-1H-1,2,3-三唑-1-基）-3,6,9,12-四氧雜十四-1-基〕尿素｝鹽酸鹽

除取代使用 1,4-二異氰氧基丁烷，而使用 1,4-二異氰氧基苯以外，實質上實施與實施例 7-1 同樣之反應，可得到標題化合物（47mg、61%）之無色非晶質狀物質。

LC-MS 滯留時間 1.004 min

LC: Agilent 1290

ESI/APCI MS: Agilent 6130

Column: Waters Acquity CSH C18 1.7um, 2.1x50mm

Solvent: H_2O:CH_3CN(0.1% Formic acid)

Gradient: 0.8mL/min, 0min(95:5) →1.2min(50:50)

1.0mL/min, →1.38min(3:97)

MS (+) : 1317 $[M+H]^+$。

[0455]

實施例 7-46 1,1'-苯-1,4-二基雙｛3-〔17-（4-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝-1H-1,2,3-三唑-1-基）-3,6,9,12,15-五氧雜十七-1-基〕尿素｝鹽酸鹽

除取代使用參考例 7-2 所得到的 14-（4-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝-1H-1,2,3-三唑-1-基）-3,6,9,12-四氧雜十四烷-1-胺，而使用參考例 7-3 所得到的 17-（4-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝-1H-1,2,3-三

唑-1-基）-3,6,9,12,15-五氧雜十七烷-1-胺，取代使用 1,4-二異氰氧基丁烷，而使用 1,4-二異氰氧基苯以外，實質上實施與實施例 7-1 同樣之反應，可得到標題化合物（51mg、62%）之無色非晶質狀物質。

LC-MS 滯留時間 1.021 min

LC: Agilent 1290

ESI/APCI MS: Agilent 6130

Column: Waters Acquity CSH C18 1.7um, 2.1x50mm

Solvent: H_2O:CH_3CN(0.1% Formic acid)

Gradient: 0.8mL/min, 0min(95:5) →1.2min(50:50)

1.0mL/min, →1.38min(3:97)

MS (+) : 1405 $[M+H]^+$。

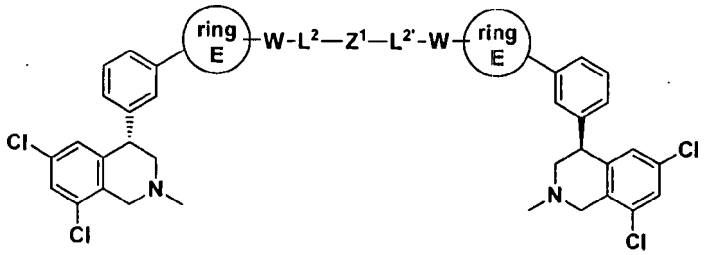
[0456] 在以下表 5-1 表示實施例 7-42~7-46 的構造。

[0457]

實施例 7-42~7-46

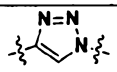
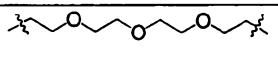
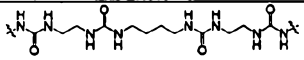
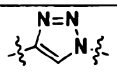
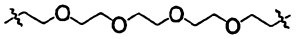
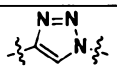
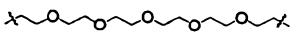
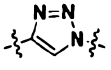
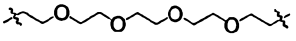
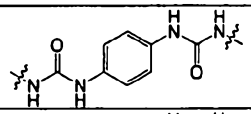
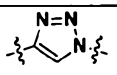
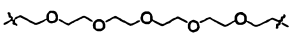
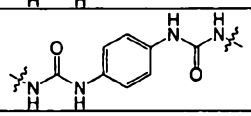
[0458]

【化128】



[0459]

【表5－1】

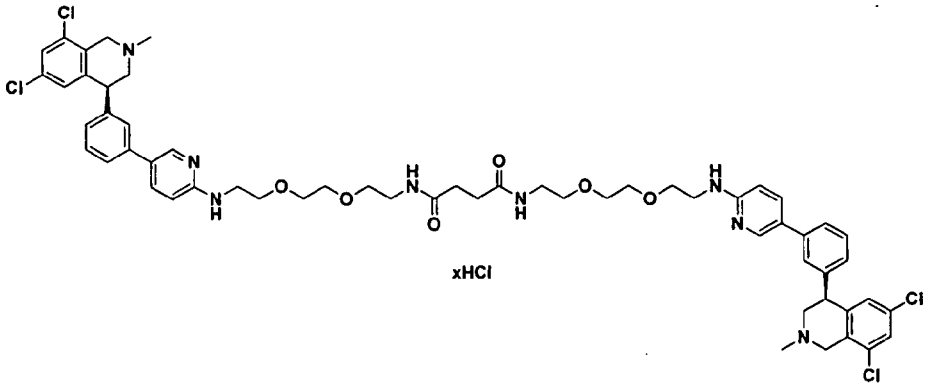
實施例	環 E, E'	W, W'	L^2, $L^{2'}$	Z^1
7－42		單鍵		
7－43		單鍵		
7－44		單鍵		
7－45		單鍵		
7－46		單鍵		

[0460]

實施例 8-1 N,N'-雙〔2-（2-｛2-〔（5-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝吡啶-2-基）胺基〕乙氧基｝乙氧基）乙基〕丁烷二醯胺鹽酸鹽

[0461]

【化129】



於參考例 10-1 所得到的 N-｛2-〔2-（2-胺基乙氧基）乙氧基〕乙基｝-5-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝吡啶-2-胺 三氟乙酸鹽

（30mg）之 1,2-二氯乙烷（1.0mL）溶液中，加入三乙基胺（17μL）、丁二醯二氯的 1,2-二氯乙烷溶液（0.5mol/L、46μL），在室溫進行整夜攪拌。使反應溶液以逆相分離 HPLC（管柱（YMC-Actus Triart 5μm C18 50x30mm）、移動相（0.1%三氟乙酸 in H_2O：0.1%三氟乙酸 in MeCN=90：10→20：80→5：95、40mL/min.）進行精製。減壓下將溶劑餾去後，加入飽和碳酸氫鈉水溶液，以氯仿進行萃取。使有機層以無水硫酸鎂乾燥、進行過濾後，使濾液在減壓下濃縮。將得到的殘渣溶於乙醇，加入 4mol/L 氯化氫-1,4-二噁烷溶液後，減壓下將溶劑餾去，得到標題化合物（14mg）之無色固體。

LC-MS 滯留時間 0.823 min

LC: Agilent 1290

ESI/APCI MS: Agilent 6130

Column: Waters Acquity CSH C18 1.7um, 2.1x50mm

Solvent: H_2O:CH_3CN(0.1% Formic acid)

Gradient: 0.8mL/min, 0min(95:5) →1.2min(50:50)

1.0mL/min, →1.38min(3:97)

MS (+)：1113 $[M+H]^+$。

[0462]

實施例 8-2 （2R,3R）-N,N'-雙〔2-（2-｛2-〔（5-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝吡啶-2-基）胺基〕乙氧基｝乙氧基）乙基〕-2,3-二羥基丁烷二醯胺鹽酸鹽

於參考例 10-1 所得到的 N-｛2-〔2-（2-胺基乙氧基）乙氧基〕乙基｝-5-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝吡啶-2-胺 三氟乙酸鹽（45mg）的 N,N-二甲基甲醯胺（1.0mL）溶液中，加入 O-（7-氮雜苯並三唑-1-基）-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸鹽（27mg）、N,N-二異丙基乙基胺（12μL）、L-（+）-酒石酸（5.4mg），在室溫進行整夜攪拌。將反應用液以逆相分離 HPLC（管柱（YMC-Actus Triart 5μm C18 50x30mm）、移動相（0.1%三氟乙酸 in H_2O：0.1%三氟乙酸 in MeCN=90：10→20：80→5：95、40mL/min.）進行精製，進而以分離 TLC（FUJI SILYSIACHEMICAL LTD.「CHROMATOREX TLC Plates NH 0.25mm」、氯仿：甲醇=20：1）進行精製。減壓下將溶劑餾去後，將得到的殘渣溶於甲醇，加入 4mol/L 氯化氫-1,4-二噁烷溶液後，減壓下將溶劑餾去，得到標題化合物（10mg）之無色固體。

LC-MS 滯留時間 0.809 min

LC: Agilent 1290

ESI/APCI MS: Agilent 6130

Column: Waters Acquity CSH C18 1.7um, 2.1x50mm

Solvent: H_2O:CH_3CN(0.1% Formic acid)

Gradient: 0.8mL/min, 0min(95:5) →1.2min(50:50)

1.0mL/min, →1.38min(3:97)

MS (+) : 1145 $[M+H]^+$。

[0463]

實施例 8-3 N,N'-雙〔2-（2-｛2-〔（5-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝吡啶-2-基）胺基〕乙氧基｝乙氧基）乙基〕己烷二醯胺鹽酸鹽

除取代丁二醯二氯，而使用己二醯二氯以外，實質上實施與實施例 8-1 同樣之反應，可得到標題化合物（21mg）之無色固體。

LC-MS 滯留時間 0.833 min

LC: Agilent 1290

ESI/APCI MS: Agilent 6130

Column: Waters Acquity CSH C18 1.7um, 2.1x50mm

Solvent: H_2O:CH_3CN(0.1% Formic acid)

Gradient: 0.8mL/min, 0min(95:5) →1.2min(50:50)

1.0mL/min, →1.38min(3:97)

MS (+) : 1141 $[M+H]^+$。

[0464]

實施例 8-4 N,N'-雙〔2-（2-｛2-〔（5-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝吡啶-2-基）胺基〕乙氧基｝乙氧基）乙基〕苯-1,2-二羧醯胺鹽酸鹽

除取代使用丁二醯二氯，而使用二氯化苯-1,2-二羰基酯以外，實質上實施與實施例 8-1 同樣之反應，可得到標題化合物（12mg）之無色固體。

LC-MS 滯留時間 0.861 min

LC: Agilent 1290

ESI/APCI MS: Agilent 6130

Column: Waters Acquity CSH C18 1.7um, 2.1x50mm

Solvent: H_2O:CH_3CN(0.1% Formic acid)

Gradient: 0.8mL/min, 0min(95:5) →1.2min(50:50)

1.0mL/min, →1.38min(3:97)

MS (+) : 1161 $[M+H]^+$。

[0465]

實施例 8-5 （2R,3R）-N,N'-雙〔2-（2-｛2-〔2-（4-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝-1H-1,2,3-三唑-1-基）乙氧基〕乙氧基｝乙氧基）乙基〕-2,3-二羥基丁烷二醯胺鹽酸鹽

於參考例 7-1 所得到的 2-（2-｛2-〔2-（4-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝-1H-1,2,3-三唑-1-基）乙氧基〕乙氧基｝乙氧基）乙烷胺（40mg）的 N,N-二甲基甲醯胺（1.0mL）溶液中，加入 O-（7-氮雜苯並三唑-1-基）-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸鹽（28mg）、N,N-二異丙基乙基胺（13μL）、L-（+）-酒石酸的 N,N-二甲基甲醯胺溶液（0.5mol/L、60μL），在室溫進行整夜攪拌。將反應用液以逆相分離 HPLC（管柱（YMC-Actus Triart 5μm C18 50x30mm）、移動相（0.1%三氟乙酸 in H_2O：0.1%三氟乙酸 in MeCN=90：10→20：80→5：95、40mL/min.）進行精製，進而以分離 TLC（FUJI SILYSIACHEMICAL LTD.

「CHROMATOREX TLC Plates NH 0.25mm」、氯仿：甲醇=20：1）進行精製。減壓下將溶劑餾去後，將得到的殘渣溶於甲醇，加入 4mol/L 氯化氫-1,4-二噁烷溶液後，減壓下將溶劑餾去，得到標題化合物（14mg）之無色非晶質狀物質。

LC-MS 滯留時間 1.013 min

LC: Agilent 1290

ESI/APCI MS: Agilent 6130

Column: Waters Acquity CSH C18 1.7um, 2.1x50mm

Solvent: H_2O:CH_3CN(0.1% Formic acid)

Gradient: 0.8mL/min, 0min(95:5) →1.2min(50:50)

1.0mL/min, →1.38min(3:97)

MS (+) : 1183 $[M+H]^+$。

[0466]

實施例 8-6 N,N'-雙〔2-（2-｛2-〔（6-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝吡嗪-2-基）胺基〕乙氧基｝乙氧基）乙基〕丁烷二醯胺 5 鹽酸鹽

除取代使用參考例 10-1 所得到的 N-｛2-〔2-（2-胺基乙氧基）乙氧基〕乙基｝-5-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝吡啶-2-胺 三氟乙酸鹽，而使用參考例 8-4 所得到的 N-｛2-〔2-（2-胺基乙氧基）乙氧基〕乙基｝-6-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝吡嗪-2-胺以外，實質上實施與實施例 8-1 同樣之反應，可得到標題化合物

（23mg、31%）之黃色非晶質狀物質。

LC-MS 滯留時間 1.108 min

LC: Agilent 1290

ESI/APCI MS: Agilent 6130

Column: Waters Acquity CSH C18 1.7um, 2.1x50mm

Solvent: H_2O:CH_3CN(0.1% Formic acid)

Gradient: 0.8mL/min, 0min(95:5) →1.2min(50:50)

1.0mL/min, →1.38min(3:97)

MS (+) : 1115 $[M+H]^+$。

[0467]

實施例 8-7 1-〔（5-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝吡啶-2-基）胺基〕-N-〔2-（2-｛2-〔（5-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝吡啶-2-基）胺基〕乙氧基｝乙氧基）乙基〕-10-側氧基-3，6，12-三氧雜-9-氮雜十四烷-14-醯胺鹽酸鹽

除取代使用丁二醯二氯，而使用氯化 2.2'-氧基二乙醯基酯以外，實質上實施與實施例 8-1 同樣之反應，可得到標題化合物（12mg）之無色固體。

LC-MS 滯留時間 0.827 min

LC: Agilent 1290

ESI/APCI MS: Agilent 6130

Column: Waters Acquity CSH C18 1.7um, 2.1x50mm

Solvent: H_2O:CH_3CN(0.1% Formic acid)

Gradient: 0.8mL/min, 0min(95:5) →1.2min(50:50)

1.0mL/min, →1.38min(3:97)

MS (+) : 1129 $[M+H]^+$。

[0468]

實施例 8-8 （2R,3R）-N,N'-雙〔2-（2-｛2-〔（6-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝嘧啶-4-基）胺基〕乙氧基｝乙氧基）乙基〕-2,3-二羥基丁烷二醯胺鹽酸鹽

除取代使用參考例 10-1 所得到的 N-｛2-〔2-（2-胺基乙氧基）乙氧基〕乙基｝-5-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝吡啶-2-胺 三氟乙酸鹽，而實質上使用將參考例 8-3 所得到的 N-｛2-〔2-（2-胺基乙氧基）乙氧基〕乙基｝-6-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝嘧啶-4-胺 三氟乙酸鹽以二氧化矽膠體滲透層析法（Biotage（登錄商標）SNAP Cartridge KP-NH、氯仿：甲醇=100：0→85：15）進行精製而得到的 N-｛2-〔2-（2-胺基乙氧基）乙氧基〕乙基｝-6-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝嘧啶-4-胺以外，實質上實施與實施例 8-2 同樣之反應，可得到標題化合物（60mg）之淡黃色非晶質狀物質。

LC-MS 滯留時間 0.823 min

LC: Agilent 1290

ESI/APCI MS: Agilent 6130

Column: Waters Acquity CSH C18 1.7um, 2.1x50mm

Solvent: H_2O:CH_3CN(0.1% Formic acid)

Gradient: 0.8mL/min, 0min(95:5) →1.2min(50:50)

1.0mL/min, →1.38min(3:97)

MS (+) : 1147 $[M+H]^+$。

[0469]

實施例 8-9 （2S，3S）-N,N'-雙〔2-（2-｛2-〔2-（4-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝-1H-1,2,3-三唑-1-基）乙氧基〕乙氧基｝乙氧基）乙基〕-2,3-二羥基丁烷二醯胺鹽酸鹽

於參考例 7-1 所得到的 2-（2-｛2-〔2-（4-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝-1H-1,2,3-三唑-1-基）乙氧基〕乙氧基｝乙氧基）乙烷胺（0.10g）的 N,N-二甲基甲醯胺（5.0mL）溶液中，加入 O-（7-氮雜苯並三唑-1-基）-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸鹽（85mg）、N,N-二異丙基乙基胺（29mg）、D-（-）-酒石酸（13mg），在室溫進行 3 小時攪拌。使反應溶液濃縮後，得到的殘渣以二氧化矽膠體滲透層析法（Biotage（登錄商標）SNAP Cartridge KP-NH、氯仿：甲醇=100：0→70：30）進行精製。減壓下將溶劑餾去，得到的殘渣溶於乙醇（5.0mL），加入 4mol/L 氯化氫-乙酸乙基酯（0.20mL）。減壓下將溶劑餾去，得到標題化合物（15mg）之無色非晶質狀物質。

LC-MS 滯留時間 1.010 min

LC: Agilent 1290

ESI/APCI MS: Agilent 6130

Column: Waters Acquity CSH C18 1.7um, 2.1x50mm

Solvent: H_2O:CH_3CN(0.1% Formic acid)

Gradient: 0.8mL/min, 0min(95:5) →1.2min(50:50)

1.0mL/min, →1.38min(3:97)

MS (+) : 1183 $[M+H]^+$。

[0470]

實施例 8-10 （2R,3R）-N,N'-雙｛2-〔2-（2-｛2-〔（6-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝嘧啶-4-基）胺基〕乙氧基｝乙氧基）乙氧基〕乙基｝-2,3-二羥基丁烷二醯胺鹽酸鹽

除取代使用參考例 10-1 所得到的 N-｛2-〔2-（2-胺基乙氧基）乙氧基〕乙基｝-5-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝吡啶-2-胺 三氟乙酸鹽，而使用參考例 8-9 所得到的 N-（2-｛2-〔2-（2-胺基乙氧基）乙氧基〕乙氧基｝乙基）-6-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝嘧啶-4-胺以外，實質上實施與實施例 8-2 同樣之反應，可得到標題化合物（60mg）之淡黃色非晶質狀物質。

LC-MS 滯留時間 0.861 min

LC: Agilent 1290

ESI/APCI MS: Agilent 6130

Column: Waters Acquity CSH C18 1.7um, 2.1x50mm

Solvent: H_2O:CH_3CN(0.1% Formic acid)

Gradient: 0.8mL/min, 0min(95:5) →1.2min(50:50)

1.0mL/min, →1.38min(3:97)

MS (+) : 1235 $[M+H]^+$。

[0471]

實施例 8-11 1-〔（6-｛3-〔（4R）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝嘧啶-4-基）胺基〕-N-｛2-〔2-（2-｛2-〔（6-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝嘧啶-4-基）胺基〕乙氧基｝乙氧基）乙氧基〕乙基｝-13-側氧基-3，6，9，15-四氧雜-12-氮雜十七烷-17-醯胺鹽酸鹽

除取代使用參考例 10-1 所得到的 N-｛2-〔2-（2-胺基乙氧基）乙氧基〕乙基｝-5-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝吡啶-2-胺 三氟乙酸鹽，而使用參考例 8-9 所得到的 N-（2-｛2-〔2-（2-胺基乙氧基）乙氧基〕乙氧基｝乙基）-6-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝嘧啶-4-胺，取代使用丁二醯二氯，而使用氯化 2.2'-氧基二乙醯基酯以外，實質上實施與實施例 8-1 同樣之反應，可得到標題化合物（30mg）之無色非晶質狀物質。

LC-MS 滯留時間 0.882 min

LC: Agilent 1290

ESI/APCI MS: Agilent 6130

Column: Waters Acquity CSH C18 1.7um, 2.1x50mm

Solvent: H_2O:CH_3CN(0.1% Formic acid)

Gradient: 0.8mL/min, 0min(95:5) →1.2min(50:50)

1.0mL/min, →1.38min(3:97)

MS (+) : 1219 $[M+H]^+$。

[0472]

實施例 8-12 N,N'-雙｛2-〔2-（2-｛2-〔（6-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝嘧啶-4-基）胺基〕乙氧基｝乙氧基）乙氧基〕乙基｝丁烷二醯胺鹽酸鹽

除取代使用參考例 10-1 所得到的 N-｛2-〔2-（2-胺基乙氧基）乙氧基〕乙基｝-5-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝吡啶-2-胺 三氟乙酸鹽，而使用參考例 8-9 所得到的 N-（2-｛2-〔2-（2-胺基乙氧基）乙氧基〕乙氧基｝乙基）-6-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝嘧啶-4-胺以外，實質上實施與實施例 8-1 同樣之反應，可得到標題化合物（47mg）之無色非晶質狀物質。

LC-MS 滯留時間 0.884 min

LC: Agilent 1290

ESI/APCI MS: Agilent 6130

Column: Waters Acquity CSH C18 1.7um, 2.1x50mm

Solvent: H_2O:CH_3CN(0.1% Formic acid)

Gradient: 0.8mL/min, 0min(95:5) →1.2min(50:50)

1.0mL/min, →1.38min(3:97)

MS (+) : 1203 $[M+H]^+$。

[0473]

實施例 8-13 N,N'-雙｛2-〔2-（2-｛2-〔（6-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝嘧啶-4-基）胺基〕乙氧基｝乙氧基）乙氧基〕乙基｝己烷二醯胺鹽酸鹽

除取代使用參考例 10-1 所得到的 N-｛2-〔2-（2-胺基乙氧基）乙氧基〕乙基｝-5-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝吡啶-2-胺 三氟乙酸鹽，而使用參考例 8-9 所得到的 N-（2-｛2-〔2-（2-胺基乙氧基）乙氧基〕乙氧基｝乙基）-6-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝嘧啶-4-胺，取代使用丁二醯二氯，而使用己二醯二氯以外，實質上實施與實施例 8-1 同樣之反應，可得到標題化合物（47mg）之無色非晶質狀物質。

LC-MS 滯留時間 0.894 min

LC: Agilent 1290

ESI/APCI MS: Agilent 6130

Column: Waters Acquity CSH C18 1.7um, 2.1x50mm

Solvent: H_2O:CH_3CN(0.1% Formic acid)

Gradient: 0.8mL/min, 0min(95:5) →1.2min(50:50)

1.0mL/min, →1.38min(3:97)

MS (+) : 1231 $[M+H]^+$。

[0474]

實施例 8-14 （2R,3R）-N-〔2-（2-｛2-〔（5-｛3-〔（4R）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝噠嗪-3-基）胺基〕乙氧基｝乙氧基）乙基〕-N'-〔2-（2-｛2-〔（5-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝噠嗪-3-基）胺基〕乙氧基｝乙氧基）乙基〕-2,3-二羥基丁烷二醯胺 4 鹽酸鹽

於參考例 10-3 所得到的 N-｛2-〔2-（2-胺基乙氧基）乙氧基〕乙基｝-5-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝噠嗪-3-胺（51mg）、L-（+）-酒石酸（7.4mg）的 N,N-二甲基甲醯胺（0.3mL）溶液中，加入三乙基胺（14μL）、1-乙基-3-（3-二甲基胺基丙基）碳二醯亞胺鹽酸鹽（19mg）、1-羥基苯並三唑 1 水合物（15mg），在室溫進行 4 小時攪拌。使反應溶液以逆相分離 HPLC（管柱（YMC-Actus Triart 5μm C18 50x30mm）、移動相（0.1%甲酸 in H_2O：0.1%甲酸 in MeCN=95：5→80：20→50：50→5：95、40mL/min.）進行精製。減壓下將溶劑餾去，得到的殘渣以二氧化矽膠體滲透層析法（Biotage（登錄商標）SNAP Cartridge KP-NH、氯仿：甲醇=100：0→80：20）進行精製。減壓下將溶劑餾去，得到的殘渣（37mg）溶於乙醇（1.0mL），加入 2mol/L 鹽酸（0.20mL），在室溫進行 10 分鐘攪拌。減壓下將溶劑餾去，得到標題化合物（35mg、55%）之無色非晶質狀物質。

LC-MS 滯留時間 0.734 min

LC: Agilent 1290

ESI/APCI MS: Agilent 6130

Column: Waters Acquity CSH C18 1.7um, 2.1x50mm

Solvent: H_2O:CH_3CN(0.1% Formic acid)

Gradient: 0.8mL/min, 0min(95:5) →1.2min(50:50)

1.0mL/min, →1.38min(3:97)

MS (+) : 1147 $[M+H]^+$。

[0475]

實施例 8-15 （2R,3R）-N,N'-雙〔2-（2-｛2-〔2-（5-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝-4H-1,2,4-三唑-3-基）乙氧基〕乙氧基｝乙氧基）乙基〕-2,3-二羥基丁烷二醯胺 2 甲酸鹽

於參考例 14-3 所得到的 2-（2-｛2-〔2-（5-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝-4H-1,2,4-三唑-3-基）乙氧基〕乙氧基｝乙氧基）乙烷胺（50mg）、1-乙基-3-（3-二甲基胺基丙基）碳二醯亞胺鹽酸鹽（27mg）、1-羥基苯並三唑 1 水合物（21mg）、三乙基胺（20μL）之氯仿（1.0mL）溶液中，緩緩滴下 L-（+）-酒石酸（6.3mg）的 N,N-二甲基甲醯胺（1.0mL）溶液，在室溫進行 5 小時攪拌。將反應溶液減壓下濃縮後，使得到的殘渣以 LC-MS 分離（LC（Agilent1260）、ESIMS（6130Quadrupole、ESI）、管柱（YMC-Actus Triart 5μm C18 50x30mm）、移動相（0.1%甲酸 in H_2O：0.1%甲酸 in CH_3CN=95：5→50：

50→5：95）、50mL/min.）進行精製，得到標題化合物（7.0mg、13%）之黃色非晶質狀物質。

LC-MS 滯留時間 0.985 min

LC: Agilent 1290

ESI/APCI MS: Agilent 6130

Column: Waters Acquity CSH C18 1.7um, 2.1x50mm

Solvent: H_2O:CH_3CN(0.1% Formic acid)

Gradient: 0.8mL/min, 0min(95:5) →1.2min(50:50)

1.0mL/min, →1.38min(3:97)

MS (+)：1183 $[M+H]^+$。

[0476]

實施例 8-16 （2R,3R）-N,N'-雙〔2-（2-｛2-〔（6-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝嘧啶-4-基）氧基〕乙氧基｝乙氧基）乙基〕-2,3-二羥基丁烷二醯胺鹽酸鹽

除取代使用參考例 10-1 所得到的 N-｛2-〔2-（2-胺基乙氧基）乙氧基〕乙基｝-5-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝吡啶-2-胺 三氟乙酸鹽，而使用參考例 11-1 所得到的 2-（2-｛2-〔（6-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝嘧啶-4-基）氧基〕乙氧基｝乙氧基）乙烷胺以外，實質上實施與實施例 8-2 同樣之反應，可得到標題化合物（54mg）之無色非晶質狀物質。

LC-MS 滯留時間 1.133 min

LC: Agilent 1290

ESI/APCI MS: Agilent 6130

Column: Waters Acquity CSH C18 1.7um, 2.1x50mm

Solvent: H_2O:CH_3CN(0.1% Formic acid)

Gradient: 0.8mL/min, 0min(95:5) →1.2min(50:50)

1.0mL/min, →1.38min(3:97)

MS (+) : 1149 $[M+H]^+$。

[0477]

實施例 8-17 （2R,3R）-N,N'-雙｛2-〔2-（2-｛2-〔（6-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝嘧啶-4-基）氧基〕乙氧基｝乙氧基）乙氧基〕乙基｝-2,3-二羥基丁烷二醯胺鹽酸鹽

除取代使用參考例 10-1 所得到的 N-｛2-〔2-（2-胺基乙氧基）乙氧基〕乙基｝-5-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝吡啶-2-胺 三氟乙酸鹽，而使用參考例 11-2 所得到的 2-〔2-（2-｛2-〔（6-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝嘧啶-4-基）氧基〕乙氧基｝乙氧基）乙氧基〕乙烷胺以外，實質上實施與實施例 8-2 同樣之反應，可得到標題化合物（60mg）之無色非晶質狀物質。

LC-MS 滯留時間 1.161 min

LC: Agilent 1290

ESI/APCI MS: Agilent 6130

Column: Waters Acquity CSH C18 1.7um, 2.1x50mm

Solvent: H_2O:CH_3CN(0.1% Formic acid)

Gradient: 0.8mL/min, 0min(95:5) →1.2min(50:50)

1.0mL/min, →1.38min(3:97)

MS (+) : 1237 $[M+H]^+$。

[0478]

實施例 8-18 1-〔（6-｛3-〔（4R）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝嘧啶-4-基）氧基〕-N-｛2-〔2-（2-｛2-〔（6-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝嘧啶-4-基）氧基〕乙氧基｝乙氧基）乙氧基〕乙基｝-13-側氧基-3，6，9，15-四氧雜-12-氮雜十七烷-17-醯胺鹽酸鹽

除取代使用參考例 10-1 所得到的 N-｛2-〔2-（2-胺基乙氧基）乙氧基〕乙基｝-5-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝吡啶-2-胺 三氟乙酸鹽，而使用參考例 11-2 所得到的 2-〔2-（2-｛2-〔（6-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝嘧啶-4-基）氧基〕乙氧基｝乙氧基）乙氧基〕乙烷胺，取代使用 L-（+）-酒石酸，而使用二乙醇酸以外，實質上實施與實施例 8-2 同樣之反應，可得到標題化合物（75mg）之無色非晶質狀物質。

LC-MS 滯留時間 1.189 min

LC: Agilent 1290

ESI/APCI MS: Agilent 6130

Column: Waters Acquity CSH C18 1.7um, 2.1x50mm

Solvent: H_2O:CH_3CN(0.1% Formic acid)

Gradient: 0.8mL/min, 0min(95:5) →1.2min(50:50)

1.0mL/min, →1.38min(3:97)

MS (+) : 1221 $[M+H]^+$。

[0479]

實施例 8-19 （2R,3R）-N,N'-雙｛2-〔2-（2-｛2-〔（5-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝噠嗪-3-基）胺基〕乙氧基｝乙氧基）乙氧基〕乙基｝-2,3-二羥基丁烷二醯胺 4 鹽酸鹽

除取代使用參考例 10-3 所得到的 N-｛2-〔2-（2-胺基乙氧基）乙氧基〕乙基｝-5-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝噠嗪-3-胺，而使用參考例 10-4 所得到的 N-（2-｛2-〔2-（2-胺基乙氧基）乙氧基〕乙氧基｝乙基）-5-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝噠嗪-3-胺以外，實質上實施與實施例 8-14 同樣之反應，可得到標題化合物（18mg、41%）之無色非晶質狀物質。

LC-MS 滯留時間 0.758 min

LC: Agilent 1290

ESI/APCI MS: Agilent 6130

Column: Waters Acquity CSH C18 1.7um, 2.1x50mm

Solvent: H_2O:CH_3CN(0.1% Formic acid)

Gradient: 0.8mL/min, 0min(95:5) →1.2min(50:50)

1.0mL/min, →1.38min(3:97)

MS (+) : 1235 $[M+H]^+$。

[0480]

實施例 8-20 （2R,3R）-N,N'-雙｛2-〔2-（2-｛2-〔（6-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝吡嗪-2-基）胺基〕乙氧基｝乙氧基）乙氧基〕乙基｝-2,3-二羥基丁烷二醯胺 4 鹽酸鹽

除取代使用參考例 10-3 所得到的 N-｛2-〔2-（2-胺基乙氧基）乙氧基〕乙基｝-5-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝噠嗪-3-胺，而使用參考例 8-11 所得到的 N-（2-｛2-〔2-（2-胺基乙氧基）乙氧基〕乙氧基｝乙基）-6-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝吡嗪-2-胺以外，實質上實施與實施例 8-14 同樣之反應，可得到標題化合物（25mg、35%）之黃色非晶質狀物質。

LC-MS 滯留時間 1.131 min

LC: Agilent 1290

ESI/APCI MS: Agilent 6130

Column: Waters Acquity CSH C18 1.7um, 2.1x50mm

Solvent: H_2O:CH_3CN(0.1% Formic acid)

Gradient: 0.8mL/min, 0min(95:5) →1.2min(50:50)

1.0mL/min, →1.38min(3:97)

MS (+) : 1235 $[M+H]^+$。

[0481]

實施例 8-21 （2R,3R）-N,N'-雙｛2-〔2-（2-｛2-〔（5-

{3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基}嘧啶-2-基）胺基〕乙氧基}乙氧基）乙氧基〕乙基}-2,3-二羥基丁烷二醯胺 甲酸鹽

除取代使用參考例 10-1 所得到的 N-{2-〔2-（2-胺基乙氧基）乙氧基〕乙基}-5-{3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基}吡啶-2-胺 三氟乙酸鹽，而使用參考例 9-1 所得到的 N-（2-{2-〔2-（2-胺基乙氧基）乙氧基〕乙氧基}乙基）-5-{3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基}嘧啶-2-胺以外，實質上實施與實施例 8-2 同樣反應（不進行作成鹽酸鹽的操作），得到標題化合物（8.0mg、6.0%）之無色非晶質狀物質。

LC-MS 滯留時間 1.119 min

LC: Agilent 1290

ESI/APCI MS: Agilent 6130

Column: Waters Acquity CSH C18 1.7um, 2.1x50mm

Solvent: H_2O:CH_3CN(0.1% Formic acid)

Gradient: 0.8mL/min, 0min(95:5) →1.2min(50:50)

1.0mL/min, →1.38min(3:97)

MS (+) : 1235 $[M+H]^+$。

[0482]

實施例 8-22 N,N'-雙{2-〔2-（2-{2-〔（6-{3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基}嘧啶-4-基）氧基〕乙氧基}乙氧基）乙氧基〕乙基}丁烷二醯

胺鹽酸鹽

除取代使用參考例 10-1 所得到的 N-{2-〔2-(2-胺基乙氧基)乙氧基〕乙基}-5-{3-〔(4S)-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基}吡啶-2-胺 三氟乙酸鹽，而使用參考例 11-2 所得到的 2-〔2-(2-{2-〔(6-{3-〔(4S)-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基}嘧啶-4-基)氧基〕乙氧基}乙氧基)乙氧基〕乙烷胺以外，實質上實施與實施例 8-1 同樣之反應，可得到標題化合物（40mg）之無色非晶質狀物質。

LC-MS 滯留時間 0.657 min

LC: Agilent 1290

ESI/APCI MS: Agilent 6130

Column: Waters Acquity CSH C18 1.7um, 2.1x50mm

Solvent: H_2O:CH_3CN(0.1% Formic acid)

Gradient: 0.8mL/min, 0min(80:20) →1.2-1.4min(1:99)

MS (+) : 1205 $[M+H]^+$, 1227 $[M+Na]^+$。

[0483]

實施例 8-23 N,N'-雙{2-〔2-(2-{2-〔(6-{3-〔(4S)-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基}嘧啶-4-基)氧基〕乙氧基}乙氧基)乙氧基〕乙基}己烷二醯胺鹽酸鹽

除取代使用參考例 10-1 所得到的 N-{2-〔2-(2-胺基乙氧基)乙氧基〕乙基}-5-{3-〔(4S)-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基}吡啶-2-胺 三氟乙

酸鹽，而使用參考例 11-2 所得到的 2-〔2-（2-｛2-〔（6-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝嘧啶-4-基）氧基〕乙氧基｝乙氧基）乙氧基〕乙烷胺，取代使用丁二醯二氯，而使用己二醯二氯以外，實質上實施與實施例 8-1 同樣之反應，可得到標題化合物（14mg）之無色非晶質狀物質。

LC-MS 滯留時間 0.662 min

LC: Agilent 1290

ESI/APCI MS: Agilent 6130

Column: Waters Acquity CSH C18 1.7um, 2.1x50mm

Solvent: H_2O:CH_3CN(0.1% Formic acid)

Gradient: 0.8mL/min, 0min(80:20) →1.2-1.4min(1:99)

MS (+) : 1233 $[M+H]^+$, 1255 $[M+Na]^+$。

[0484]

實施例 8-24 （2R,3S,4R,5S）-N,N'-雙〔2-（2-｛2-〔2-（5-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝-4H-1,2,4-三唑-3-基）乙氧基〕乙氧基｝乙氧基）乙基〕-2,3,4,5-四羥基己烷二醯胺鹽酸鹽

於參考例 14-3 所得到的 2-（2-｛2-〔2-（5-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝-4H-1,2,4-三唑-3-基）乙氧基〕乙氧基｝乙氧基）乙烷胺（58mg）、與（4R，4'S，5S，5'R）-2，2，2'，2'-四甲基-4，4'-雙-1,3-二氧戊環-5，5'-二羧酸（16mg、WO2006/091894 小冊記載）的 N,N-二甲基甲醯胺

（1.1mL）溶液中，加入 O-（7-氮雜苯並三唑-1-基）-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸鹽（45mg）、N,N-二異丙基乙基胺（38μL），在室溫進行 75 分鐘攪拌。使反應溶液以逆相分離 HPLC（管柱（YMC-Actus Triart 5μm C18 50x30mm）、移動相（0.1%甲酸 in H_2O：0.1%甲酸 in MeCN=97：3→30：70→5：95、40mL/min.）進行精製。減壓下將溶劑餾去，於得到的殘渣加入水（1.0mL）、三氟乙酸（2.0mL），在室溫進行整夜攪拌。減壓下將溶劑餾去，將得到的殘渣以逆相分離 HPLC（管柱（YMC-Actus Triart 5μm C18 50x30mm）、移動相（0.1%甲酸 in H_2O：0.1%甲酸 in MeCN=97：3→30：70→5：95、40mL/min.）進行精製。將得到的精製溶液使用 PL-HCO_3 MP-SPE（登錄商標）（0.20g）進行中和，使該溶液進行減壓下濃縮。得到的殘渣溶於乙醇（1.0mL），加入 2moL/L 鹽酸（3.0μL）後，進行減壓下濃縮，得到標題化合物（2.4mg）之淡黃色非晶質狀物質。

LC-MS 滯留時間 0.960 min

LC: Agilent 1290

ESI/APCI MS: Agilent 6130

Column: Waters Acquity CSH C18 1.7um, 2.1x50mm

Solvent: H_2O:CH_3CN(0.1% Formic acid)

Gradient: 0.8mL/min, 0min(95:5) →1.2min(50:50)

1.0mL/min, →1.38min(3:97)

MS (+) : 1243 $[M+H]^+$。

[0485]

實施例 8-25 （2R,3S,4R,5S）-N,N'-雙〔2-（2-｛2-〔2-（5-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝-2H-四唑-2-基）乙氧基〕乙氧基｝乙氧基）乙基〕-2,3,4,5-四羥基己烷二醯胺鹽酸鹽

除取代使用參考例 14-3 所得到的 2-（2-｛2-〔2-（5-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝-4H-1,2,4-三唑-3-基）乙氧基〕乙氧基｝乙氧基）乙烷胺，而使用參考例 12-4 所得到的 2-（2-｛2-〔2-（5-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝-2H-四唑-2-基）乙氧基〕乙氧基｝乙氧基）乙烷胺以外，實質上實施與實施例 8-24 同樣之反應，可得到標題化合物（20mg、28%）之淡黃色非晶質狀物質。

LC-MS 滯留時間 0.984 min

LC: Agilent 1290

ESI/APCI MS: Agilent 6130

Column: Waters Acquity CSH C18 1.7um, 2.1x50mm

Solvent: H_2O:CH_3CN(0.1% Formic acid)

Gradient: 0.8mL/min, 0min(95:5) →1.2min(50:50)

1.0mL/min, →1.38min(3:97)

MS (+) : 1245 $[M+H]^+$。

[0486]

實施例 8-26 （2R,3S,4R,5S）-N,N'-雙｛2-〔2-（2-｛2-〔（6-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-

4-基〕苯基｝嘧啶-4-基）胺基〕乙氧基｝乙氧基）乙氧基〕乙基｝-2,3,4,5-四羥基己烷二醯胺鹽酸鹽

除取代使用參考例 14-3 所得到的 2-（2-｛2-〔2-（5-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝-4H-1,2,4-三唑-3-基）乙氧基〕乙氧基｝乙氧基）乙烷胺，而使用參考例 8-9 所得到的 N-（2-｛2-〔2-（2-胺基乙氧基）乙氧基〕乙氧基｝乙基）-6-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝嘧啶-4-胺以外，實質上實施與實施例 8-24 同樣之反應，可得到標題化合物（25mg、31%）之淡黃色非晶質狀物質。

LC-MS 滯留時間 0.738 min

LC: Agilent 1290

ESI/APCI MS: Agilent 6130

Column: Waters Acquity CSH C18 1.7um, 2.1x50mm

Solvent: H_2O:CH_3CN(0.1% Formic acid)

Gradient: 0.8mL/min, 0min(95:5) →1.2min(50:50)

1.0mL/min, →1.38min(3:97)

MS (+) : 1295 $[M+H]^+$。

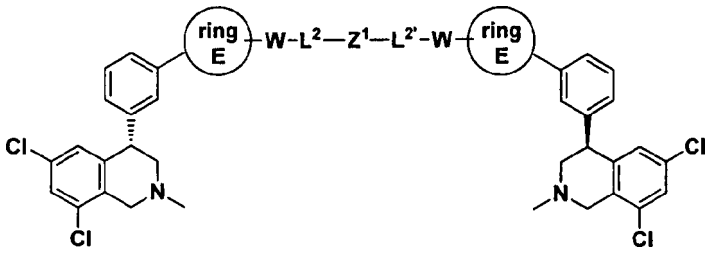
[0487] 以下表 6-1~6-3 表示實施例 8-2~8-26 的構造。

[0488]

實施例 8-2~8-26

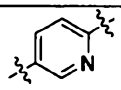
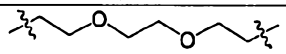
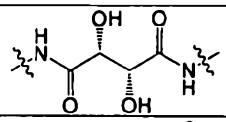
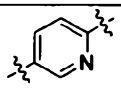
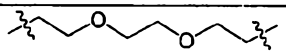
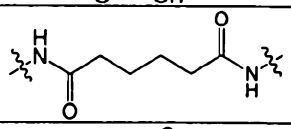
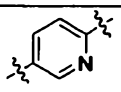
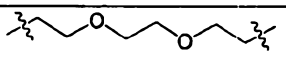
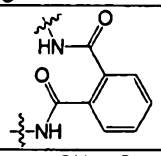
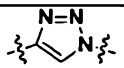
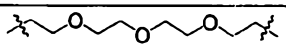
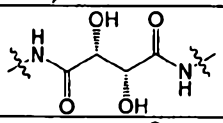
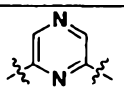
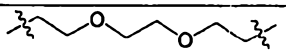
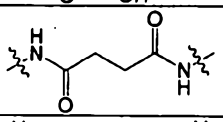
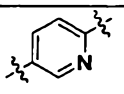
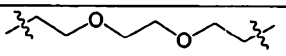
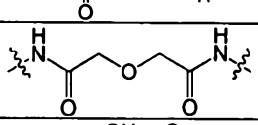
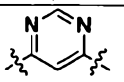
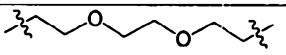
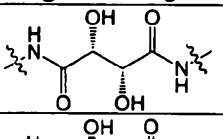
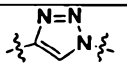
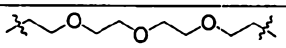
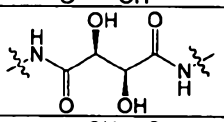
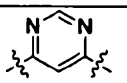
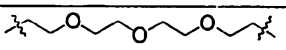
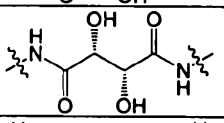
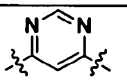
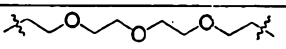
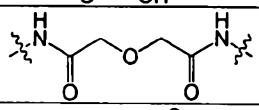
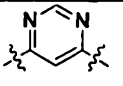
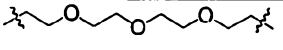
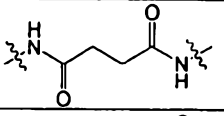
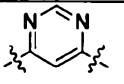
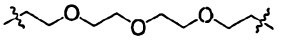
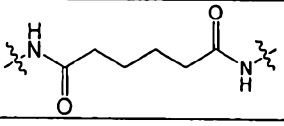
[0489]

【化１３０】



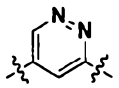
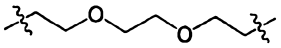
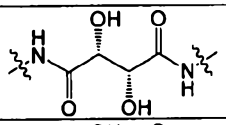
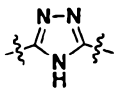
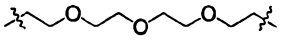
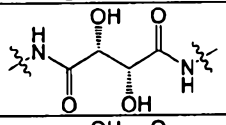
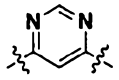
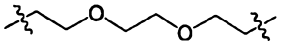
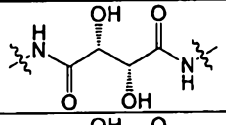
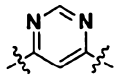
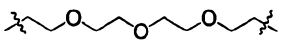
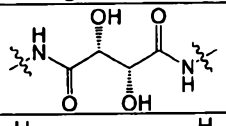
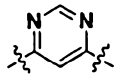
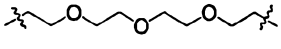
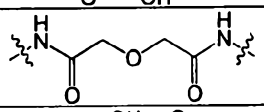
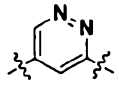
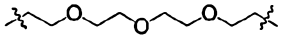
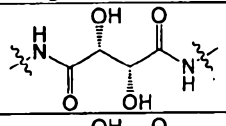
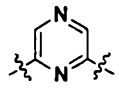
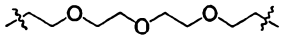
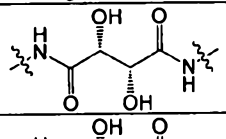
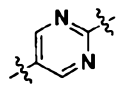
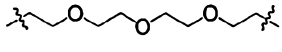
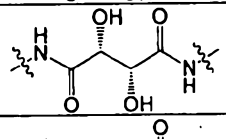
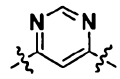
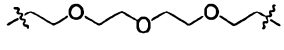
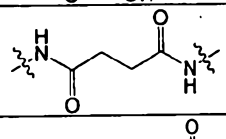
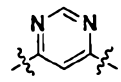
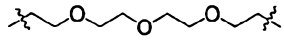
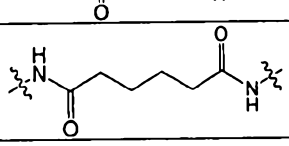
[0490]

【表6－1】

實施例	環E	W	L^2, $L^{2'}$	Z^1
8－2		－NH－		
8－3		－NH－		
8－4		－NH－		
8－5		單鍵		
8－6		－NH－		
8－7		－NH－		
8－8		－NH－		
8－9		單鍵		
8－10		－NH－		
8－11		－NH－		
8－12		－NH－		
8－13		－NH－		

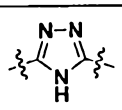
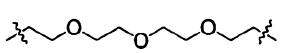
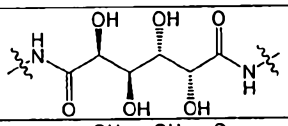
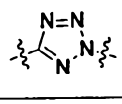
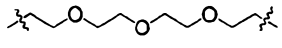
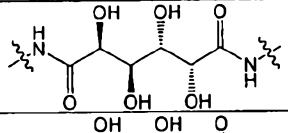
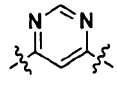
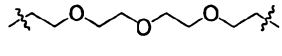
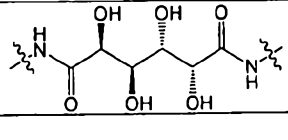
[0491]

【表６－２】

實施例	環E	W	L^2, $L^{2'}$	Z^1
8－14		－NH－		
8－15		單鍵		
8－16		－O－		
8－17		－O－		
8－18		－O－		
8－19		－NH－		
8－20		－NH－		
8－21		－NH－		
8－22		－O－		
8－23		－O－		

[0492]

【表６－３】

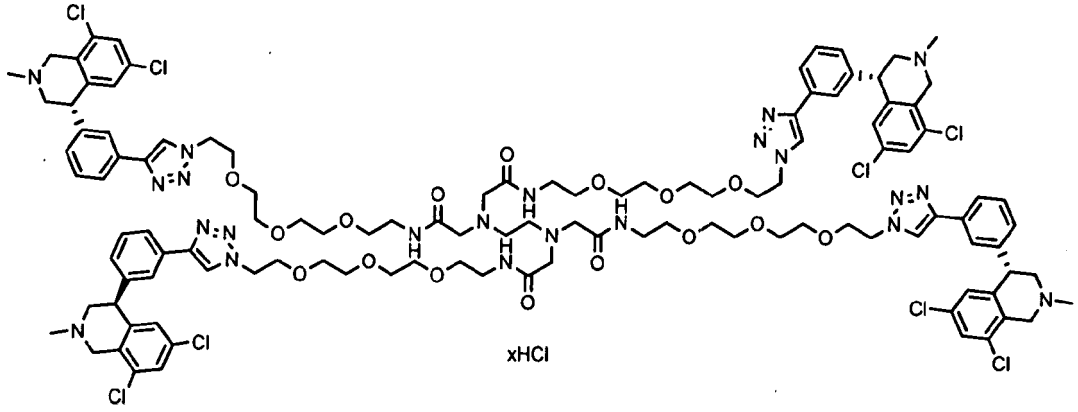
8－24		單鍵		
8－25		單鍵		
8－26		－NH－		

[0493]

實施例 9-1 1-（4-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝-1H-1,2,3-三唑-1-基）-N-〔2-（2-｛2-〔2-（4-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝-1H-1,2,3-三唑-1-基）乙氧基〕乙氧基｝乙氧基）乙基〕-15,18-雙〔1-（4-｛3-〔（4S）-6,8-二氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉-4-基〕苯基｝-1H-1,2,3-三唑-1-基）-13-側氧基-3,6,9-三氧雜-12-氮雜十四烷-14-基〕-13-側氧基-3,6,9-三氧雜-12,15,18-三氮雜二十烷-20-醯胺鹽酸鹽

[0494]

【化131】


Cl
Cl
N
N
N
N
O
O
O

水（0.5mL）混合溶液在 85℃進行 3 小時攪拌。減壓下將乙醇餾去後，進行過濾器過濾，使濾液在減壓下濃縮。將得到的殘渣以逆相分離 HPLC（管柱（YMC-Actus Triart 5μm C18 50x30mm）、移動相（0.1%三氟乙酸 in H_2O：0.1%三氟乙酸 in MeCN=90：10→20：80→5：95、40mL/min.）進行精製，進而以分離 TLC（FUJI SILYSIACHEMICAL LTD.「CHROMATOREX TLC Plates NH 0.25mm」、氯仿：甲醇=20：1）進行精製。減壓下將溶劑餾去後，將得到的殘渣溶於甲醇，加入 4mol/L 氯化氫-1,4-二噁烷溶液後，減壓下將溶劑餾去，得到標題化合物（10mg、14%）之淡黃色非晶質狀物質。

LC-MS 滯留時間 1.073 min

LC: Agilent 1290

ESI/APCI MS: Agilent 6130

Column: Waters Acquity CSH C18 1.7um, 2.1x50mm

Solvent: H_2O:CH_3CN(0.1% Formic acid)

Gradient: 0.8mL/min, 0min(95:5) →1.2min(50:50)

1.0mL/min, →1.38min(3:97)

MS (+) : 2359 $[M+H]^+$。

[0495] 在評估本發明化合物的 NHE3 阻礙作用，可以例如試驗例 1 記載的方法等、以習知手法進行。

[0496] 本發明化合物的 NHE3 阻礙作用使用以下試驗例 1 記載的方法測定。

試驗例 1

[0497]

（1）內在 NHE 缺陷細胞株之製作

內在 NHE 缺陷細胞株使用負鼠腎臟（OK）細胞（ATCC），並依據 Jacques Pouyssegur 等之方法（Proc. Natl. Acad. Sci.USA.1984 Vol. 81. 4833-4837）製作。

[0498]

（2）表現質體及人類 NHE3 安定表現細胞株之製作

表現質體為將人類 NHE3（SLC9A3、Accession No.NM_004174）cDNA 序列（GeneCopoeia 公司）插入 pcDNA3.2/V5-DEST 載體（Life Technologies 公司）而建構。

將建構的人類 NHE3 表現質體對內在 NHE 缺陷 OK 細胞進行基因導入，製作安定表現細胞。基因導入使用 Nucleofector2b 裝置（Lonza 公司），以電穿孔法實施。在含 geneticin（Life Technologies 公司）500 ug/mL 培養基下選擇，並分離安定表現細胞株。

[0499]

（3）NHE3 阻礙試驗

使用細胞的 NHE3 活性測定法：以細胞內酸性化後透過 NHE3 引起的細胞內 pH 回復為指標判定活性。細胞內 pH 之測定係將 Tsien 等（Proc. Natl. Acad. Sci. USA.，1984，81，7436-7440）報告的 pH 感受性螢光指示劑法進行部份改變來實施。

將人類 NHE3 安定表現細胞株播種於聚 D 賴胺酸塗佈 96 孔盤（Greiner 公司）中，進行一晚增殖。將培養基由孔中吸出，將細胞以 Hanks' Balanced Salt 緩衝液（137 mM NaCl、20 mM HEPES、5.6 mM 葡萄糖、5.3 mM KCl、1.3 mM $CaCl_2$、0.5 mM $MgCl_2$、0.4 mM $MgSO_4$、0.4 mM KH_2PO_4、0.3mM Na_2HPO_4、pH7.4）進行 1 次洗淨後，加入含有 0.25μM BCECF-AM（同仁化學公司）之 Hanks' Balanced Salt 緩衝液，在 37℃進行 30 分鐘培養。由孔吸出液體，添加 NH_4Cl 緩衝液（20 mM NH_4Cl、115 mM 氯化膽鹼、20 mM HEPES、5 mM 葡萄糖、4.7 mM KCl、1.25 mM $CaCl_2$、1.25 mM $MgCl_2$、pH7.4）後，在 37℃進行 10 分鐘培養。將在 NH_4Cl 緩衝液中培養的細胞以不含 NH_4Cl 的緩衝液（133.8 mM 氯化膽鹼、10 mM HEPES、5 mM 葡萄糖、4.7 mM KCl，1.25 mM $CaCl_2$、1.25 mM $MgCl_2$、0.97 mM K_2HPO_4、0.23 mM KH_2PO_4、pH7.4）洗淨，使細胞內 pH 降低。洗淨步驟後，將以不含 NH_4Cl 的緩衝液調製之試驗化合物溶液 70μL 添加至細胞，在測定器 FDSS6000（ Hamamatsu Photonics 公司）內加入含 70μL 的鈉離子之緩衝液（133.8 mM NaCl、10mM HEPES、5 mM 葡萄糖、4.7 mM KCl、1.25 mM $CaCl_2$、1.25 mM $MgCl_2$、0.97 mM Na_2HPO_4、0.23 mM NaH_2PO_4、pH7.4）以使 pH 開始回復。將細胞內 pH 之回復以 BCECF 螢光（激發波長 480 nm、螢光波長 520~560 nm）進行監測，並將 pH 回復的初速區域作圖。以不含試

驗化合物的 pH 之回復為最大回復，以使該最大回復抑制50%所必要的試驗化合物濃度作為 IC_{50} 值算出。

[0500]

（4）結果

各化合物的人類 NHE3 阻礙活性（nM）如以下表 7-1。

[0501]

【表 7－1】

實施例編號	IC_{50} (nM)	實施例編號	IC_{50} (nM)	實施例編號	IC_{50} (nM)	實施例編號	IC_{50} (nM)
1-1	217	6-3	301	7-19	17.7	8-2	10.7
1-2	217	6-4	97.6	7-20	7.5	8-3	13.2
1-3	392	6-5	9.5	7-21	3.8	8-4	115
1-4	257	6-6	75.0	7-22	5.7	8-5	2.8
1-5	58.1	6-7	1.1	7-23	5.5	8-6	15.5
1-6	373	6-8	0.8	7-24	5.6	8-7	41.7
1-7	626	6-9	4.1	7-25	13.6	8-8	6.2
1-8	126	6-10	6.2	7-26	5.2	8-9	3.6
1-9	561	6-11	1.4	7-27	11.3	8-10	3.2
1-10	169	6-12	2.3	7-28	7.3	8-11	7.5
1-11	1604	6-13	2.1	7-29	6.9	8-12	6.2
1-12	650	7-1	2.2	7-30	2.8	8-13	10.6
1-13	271	7-2	9.4	7-31	12.4	8-14	9.1
1-14	173	7-3	11.0	7-32	18.1	8-15	1.9
1-15	117	7-4	8.4	7-33	8.6	8-16	7.6
1-16	184	7-5	4.5	7-34	3.3	8-17	2.5
1-17	109	7-6	10.0	7-35	4.4	8-18	10.7
1-18	95.7	7-7	6.8	7-36	21.4	8-19	6.8
1-19	856	7-8	1084	7-37	6.6	8-20	3.3
1-20	208	7-9	7.3	7-38	3.8	8-21	3.2
1-21	1171	7-10	13.7	7-39	3.2	8-22	10.5
1-22	306	7-11	33.5	7-40	11.0	8-23	4.7
1-23	3220	7-12	7.5	7-41	5518	8-24	3.4
2-1	89.3	7-13	12.0	7-42	5.5	8-25	0.2
3-1	49.1	7-14	13.9	7-43	8.5	8-26	2.2
4-1	554	7-15	8.1	7-44	7.6	9-1	13.1
5-1	760	7-16	16.6	7-45	5.7		
6-1	2.4	7-17	4.4	7-46	10.9		
6-2	5.7	7-18	5.6	8-1	14.9		

[0502] 評估本發明化合物的磷吸收抑制作用，可藉

由例如試驗例 2 記載的方法等、習知手法進行。

[0503] 本發明化合物的磷吸收抑制作用使用以下試驗例 2 記載的方法測定。

試驗例 2

[0504] 在 SD 大鼠的 ^{32}P 磷酸經口負荷試驗中之本發明化合物的磷吸收抑制作用

以 8 週齡 SD 系雄性大鼠（Japan SLC 股份公司）作為實驗動物。將被試驗化合物於日本藥局方注射用水（光製藥公司製），以成為 0.2mg/mL 或 0.6mg/mL 的濃度懸濁或者溶解，以 5ml/kg 體重之容量經口投與。於對照群以日本藥局方注射用水進行同容量投與。被試驗化合物及注射用水投與 5 分鐘後以 5ml/kg 投與含 ^{32}P 磷酸（PerkinElmer ）之磷酸溶液（1.3mM NaH_2PO_4）。磷酸溶液投與 30 分鐘後，由尾靜脈採血，將血液試料立刻與 EDTA-2K（ DOJINDO 公司製）混合。之後，以 3000rpm、10 分鐘、4℃ 進行離心分離，回收血漿。

將血漿 100μL 中之放射活性以液體閃爍計數器測定，作為磷酸吸收數。以對照群血漿中之放射活性為控制組，將磷酸吸收抑制率用以下式求出。

磷酸吸收抑制率（%）=（1-被試驗化合物投與群的磷酸吸收數/對照群的磷酸吸收數）× 100

[0505]

（2）結果

各化合物的磷酸吸收抑制率（%、投與用量為 1mg/kg 或 3mg/kg）如以下表 8-1。又，藉由測定在複數用量之抑制率，亦可算出最小有效用量（Minimum Effective Dose、MED）。

[0506]

【表8－1】

實施例編號	用量 (mg/kg)	抑制率 (%)	實施例編號	用量 (mg/kg)	抑制率 (%)	實施例編號	用量 (mg/kg)	抑制率 (%)
6- 2	1	47	7- 9	3	22	7-42	3	29
6- 4	3	-5	7-10	3	35	7-43	3	37
6- 5	3	46	7-15	3	36	7-45	3	29
6- 8	3	34	7-16	3	34	7-46	3	23
6- 9	3	53	7-18	3	49	8- 6	3	26
6-10	3	38	7-19	3	19	8- 8	3	39
6-11	3	33	7-24	3	31	8-12	3	6
6-12	3	37	7-29	3	10	8-14	1	46
7- 2	3	23	7-30	3	28	8-16	3	31
7- 4	3	27	7-33	3	-1	8-17	3	18
7- 5	3	23	7-39	1	38	8-18	3	27
7- 6	3	24	7-40	3	28	8-20	3	37

〔產業上利用性〕

[0507] 本發明化合物具有優異的 NHE3 阻礙作用，可提供對源自便秘、高血壓、腎臟病、腎衰竭之體液滯留、心臟衰竭或肝硬化或藥劑所致之體液滯留的預防或治療有效的醫藥品。又，具有優異的磷吸收抑制作用，可提供對以高磷血症為代表之 CKD-MBD 的預防或治療有效的醫藥品。本發明期待減輕患者之負擔，對醫藥品產業發達有所貢獻。

公告本

I666206

發明摘要

※申請案號：104124071

※申請日：104年07月24日　　※IPC分類：C07D 401/10 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 405/10 (2006.01)
C07D 413/10 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/10 (2006.01)
A61K 31/4725 (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

以雜芳基取代之苯基四氫異喹啉化合物

【中文】

提供具有優異的 NHE3 阻礙作用之下述式〔1〕所表示之化合物或其製藥學所容許之鹽。

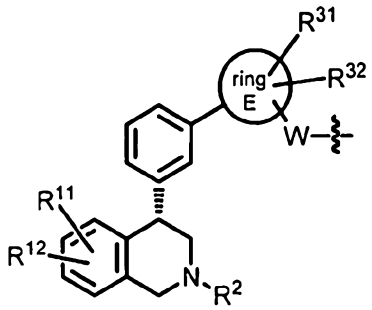
【化15】

A—Y　[1]

（式〔1〕中，

A為下述式〔2〕所表示之構造，

【化16】



[2]

在此，式〔2〕中，

R^{11}及R^{12}為鹵素原子等，

R^{2}為C_{1-6}烷基等，

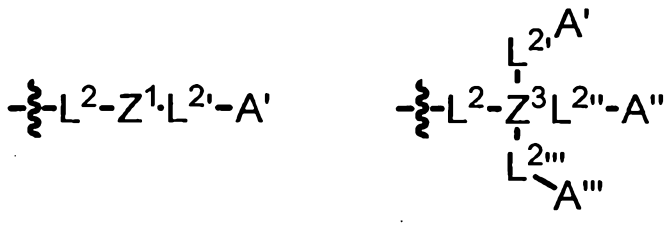
環E為三唑、四唑、嘧啶等，

R^{31}及R^{32}為氫原子、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基等，

W為單鍵、式-NH-、式-O-、或式-CONH-，

Y為氫原子或下述式〔3'〕所表示之構造

【化17】



[3']

。）

【英文】

【代表圖】

【本案指定代表圖】：無。

【本代表圖之符號簡單說明】：無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：式[1]

[1]

第 104124071 號　　民國 108 年 5 月 16 日修正

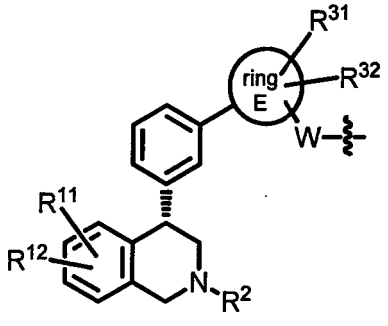
申請專利範圍

1. 一種以下述式〔1〕所表示之化合物或其製藥學所容許之鹽，

[1]

（式〔1〕中，

A 為下述式〔2〕所表示之構造，



[2]

在此，式〔2〕中，

R^{11} 及 R^{12}，為 Cl，

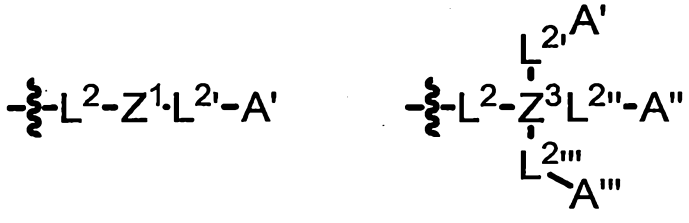
R^2 為 CH_3，

環 E 為吡咯、呋喃、吡唑、咪唑、異噁唑、噁唑、異噻唑、三唑、噁二唑、四唑、吡啶、噠嗪、嘧啶、或吡嗪，

R^{31} 及 R^{32}，相同或相異，為氫原子、氰基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、或單 C_{1-6} 烷基胺基，

W 為單鍵、式-NH-、式-O-、或式-CONH-，

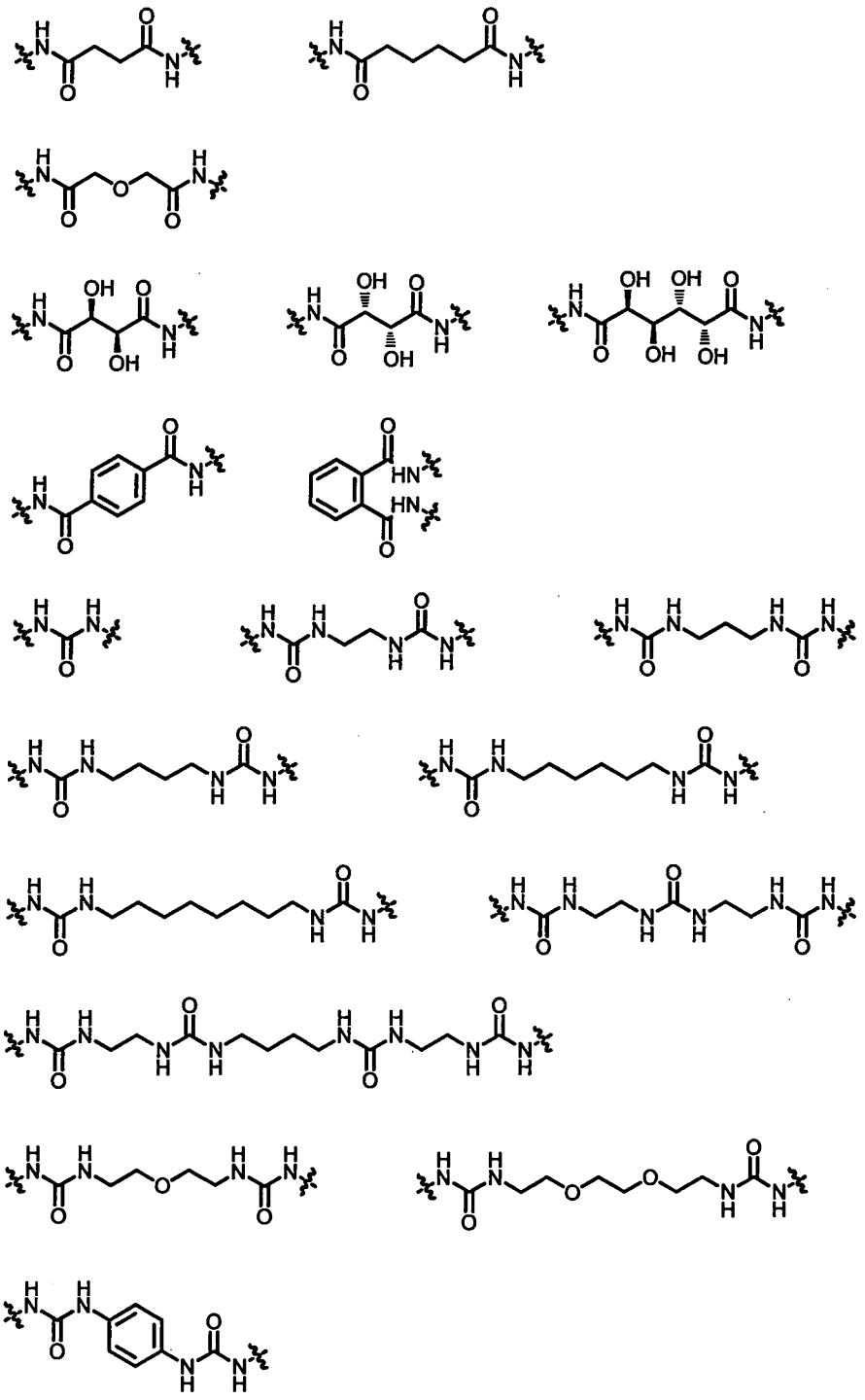
Y 為氫原子或下述式〔3'〕中任一的構造，



[3']

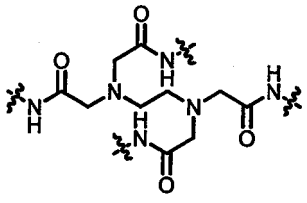
在此，式〔3’〕中，

Z^1 為下述式群〔4’〕中任一的構造，



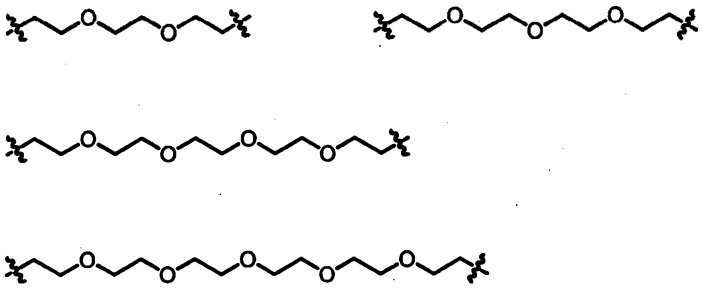
［4’］

Z^3 為下述式〔4-a〕的構造，



[4－a]

L^2、$L^{2'}$、$L^{2''}$及 $L^{2'''}$，相同或相異，為下述式群〔5〕中任一的構造，

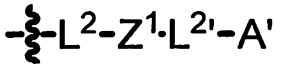


[5]

A’、A”及 A”’為與前述 A 所表示之構造相同之構造）。

2. 如請求項 1 記載之化合物或其製藥學所容許之鹽，其中，

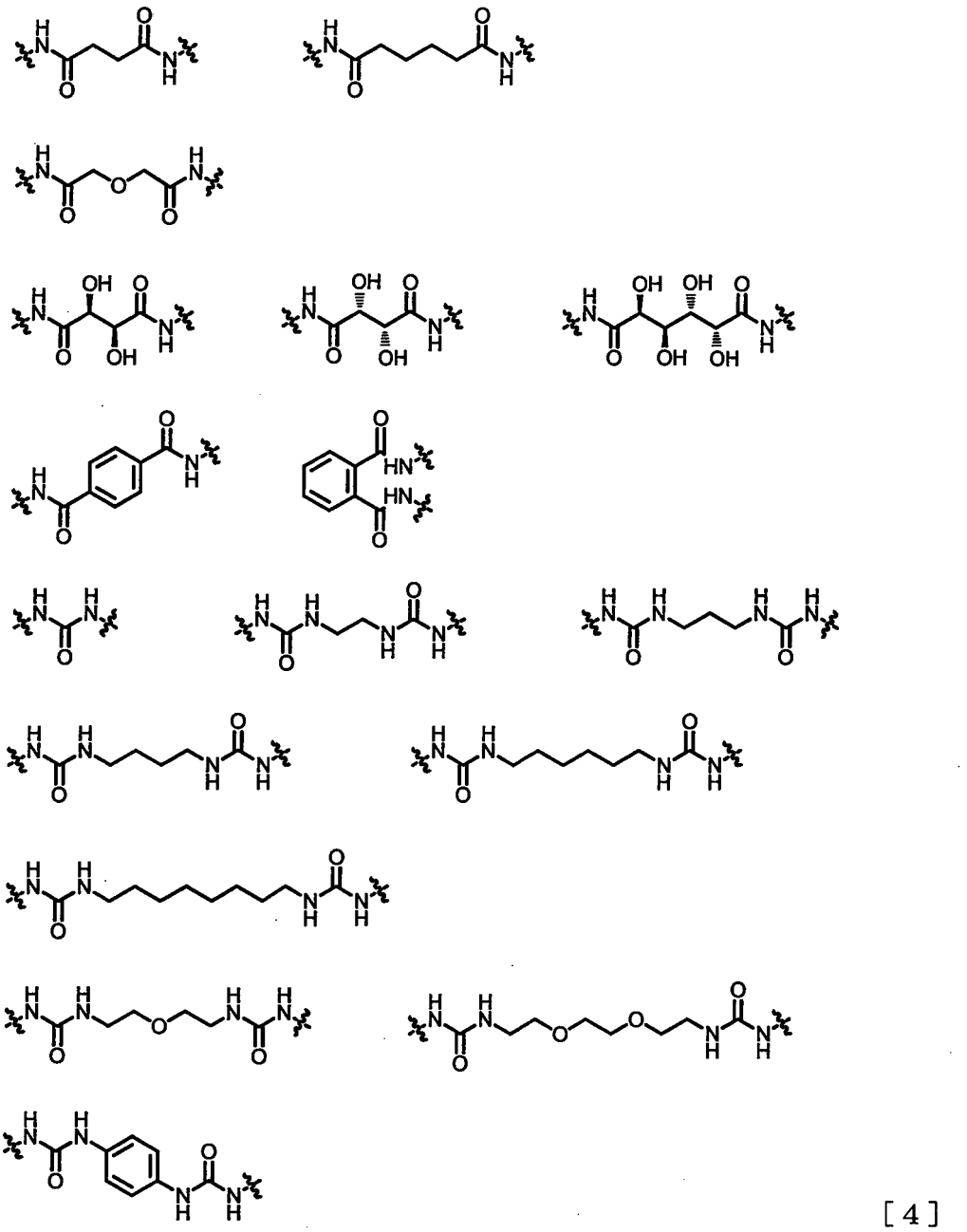
Y 為氫原子或下述式〔3〕所表示之構造，



[3]

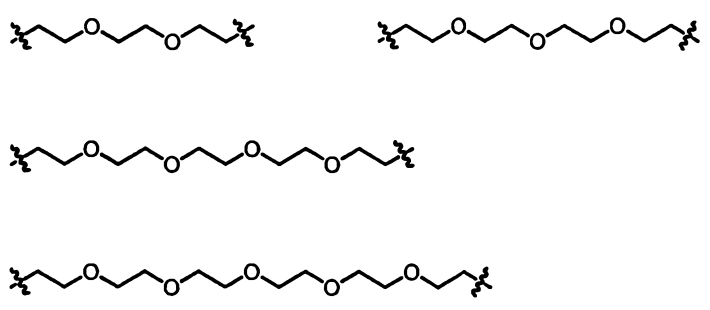
在此，式〔3〕中，

Z^1 為下述式群〔4〕中任一的構造，



[4]

L^2 及 $L^{2'}$ 相同，為下述式群〔5〕中任一的構造，

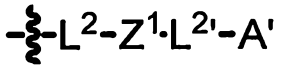


[5]

A’為與請求項 1 中 A 所表示之構造相同之構造。

3. 如請求項 1 或 2 記載之化合物或其製藥學所容許之鹽，其中

Y 為下述式〔3〕所表示之構造



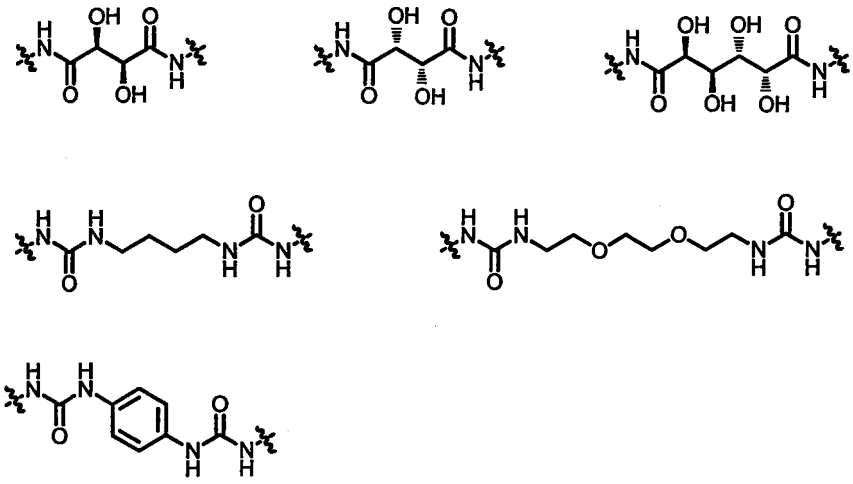
[3]

（式〔3〕中，

L^2、$L^{2'}$、Z^1、及 A'同請求項 1）。

4. 如請求項 1 或 2 記載之化合物或其製藥學所容許之鹽，其中，

Z^1 為下述式群〔6〕中任一的構造

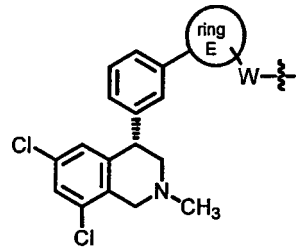


[6]

。

5. 如請求項 4 記載之化合物或其製藥學所容許之鹽，其中，

請求項 1 中式〔2〕所表示之構造為下述式〔7〕



[7]

（式〔7〕中，

環 E 及 W 同請求項 1）。

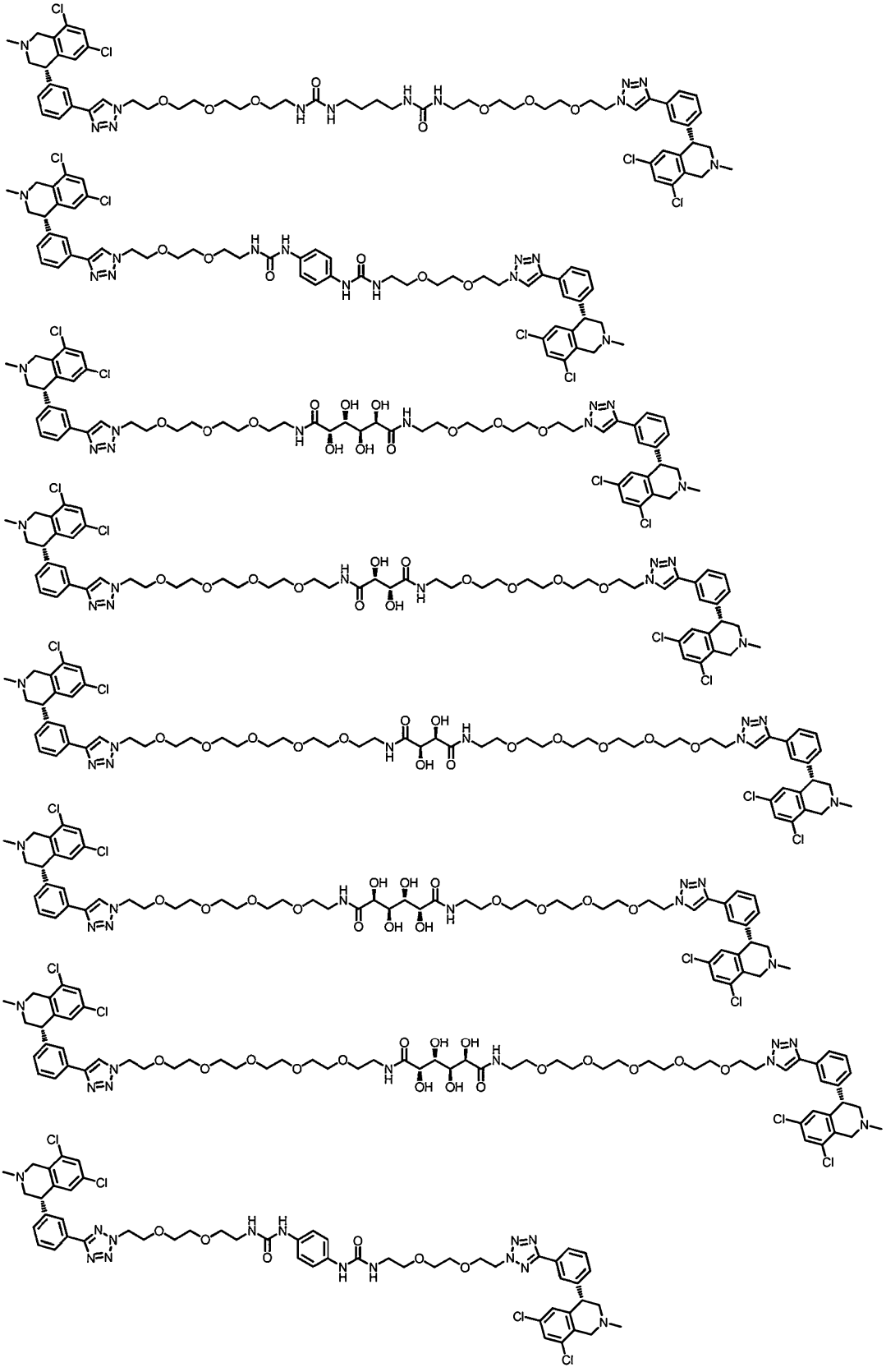
6. 如請求項 5 記載之化合物或其製藥學所容許之鹽，其中，

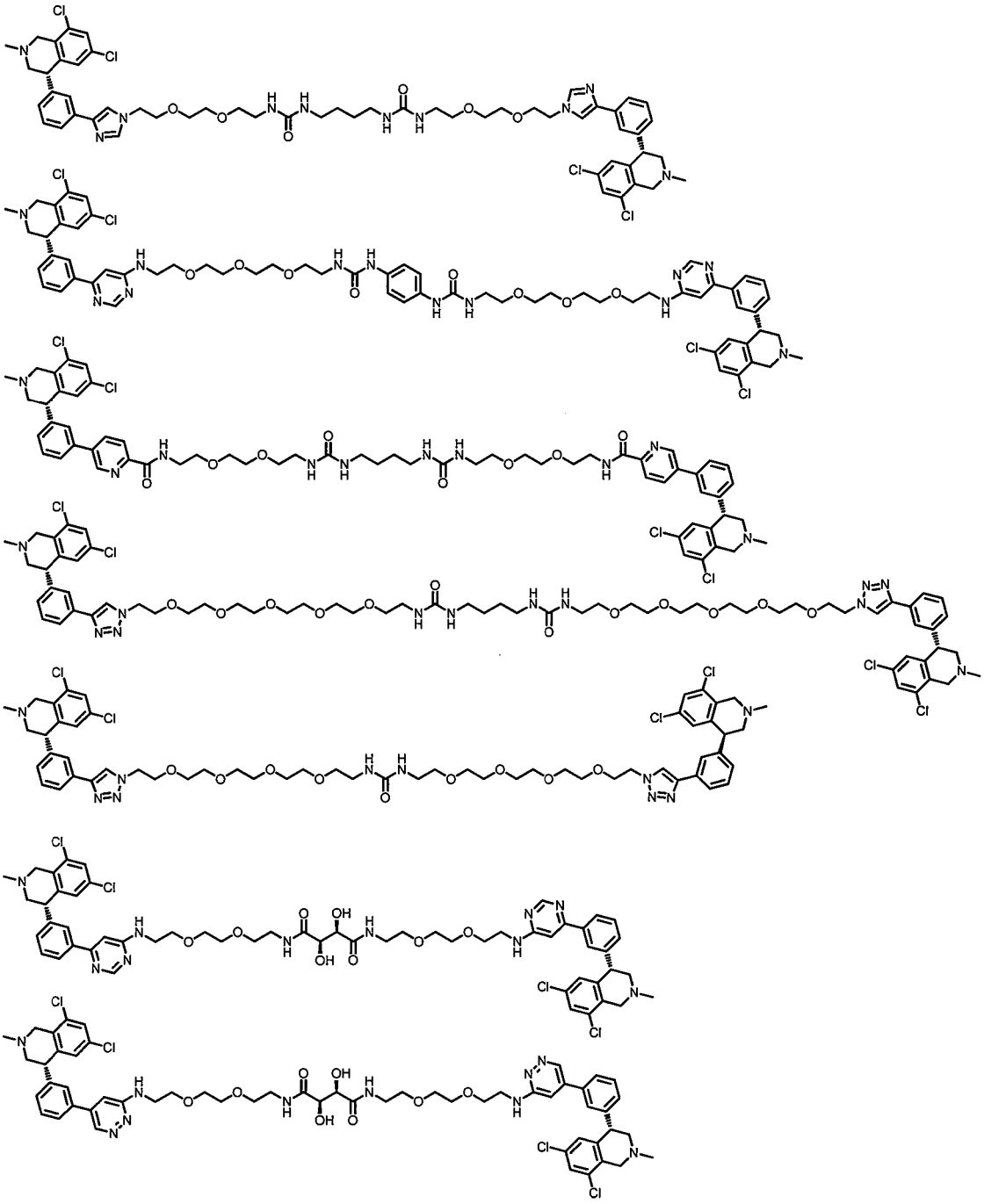
請求項 5 中式〔7〕中，下述式〔8〕所表示之構造為下述式群〔9〕中任一的構造

〔8〕

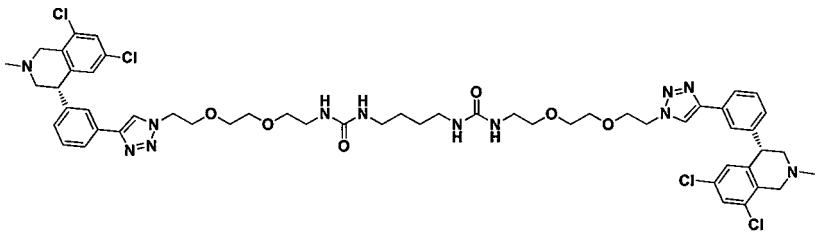
〔9〕。

7. 如請求項 1 記載之化合物或其製藥學所容許之鹽，其係選自以下之化合物群，



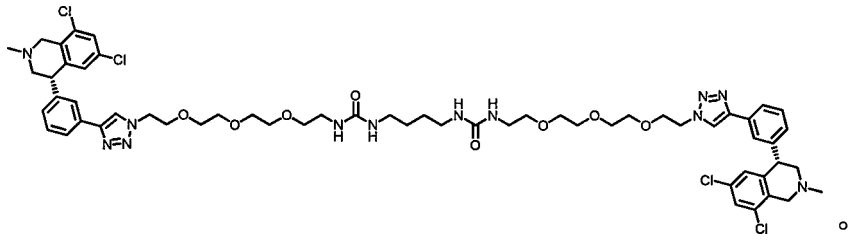


8. 如請求項 1 記載之化合物或其製藥學所容許之鹽，其如以下所示，

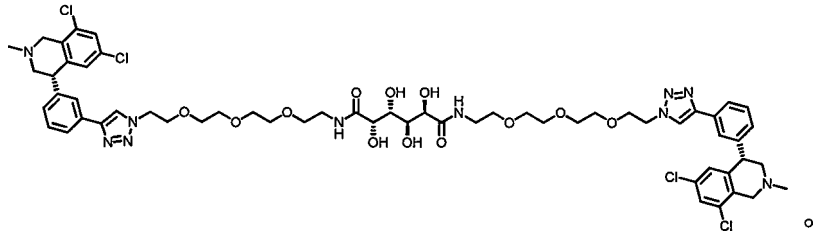


9. 如請求項 1 記載之化合物或其製藥學所容許之

鹽，其如以下所示，



10. 如請求項 1 記載之化合物或其製藥學所容許之鹽，其如以下所示，



11. 一種醫藥組成物，其特徵係含有請求項 1~10 中任 1 項記載之化合物或其製藥學所容許之鹽作為有效成分。

12. 一種如請求項 1~10 中任 1 項記載之化合物或其製藥學所容許之鹽之用途，其係用於製造 NHE3 阻礙劑。

13. 一種如請求項 1~10 中任 1 項記載之化合物或其製藥學所容許之鹽之用途，其係用於製造腸內水分分泌促進劑。

14. 一種如請求項 1~10 中任 1 項記載之化合物或其製藥學所容許之鹽之用途，其係用於製造便秘的治療藥。

15. 一種如請求項 1~10 中任 1 項記載之化合物或其製藥學所容許之鹽之用途，其係用於製造鈉吸收抑制劑。

16. 一種如請求項 1~10 中任 1 項記載之化合物或其製藥學所容許之鹽之用途，其係用於製造高血壓的治療

藥。

17. 一種如請求項 1~10 中任 1 項記載之化合物或其製藥學所容許之鹽之用途，其係用於製造腎臟病的治療藥。

18. 一種如請求項 1~10 中任 1 項記載之化合物或其製藥學所容許之鹽之用途，其係用於製造體液滯留的治療藥。

19. 一種如請求項 1~10 中任 1 項記載之化合物或其製藥學所容許之鹽之用途，其係用於製造磷吸收抑制劑。

20. 一種如請求項 1~10 中任 1 項記載之化合物或其製藥學所容許之鹽之用途，其係用於製造高磷血症的治療藥。

21. 一種如請求項 1~10 中任 1 項記載之化合物或其製藥學所容許之鹽之用途，其係用於製造 CKD-MBD 的治療藥。