(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2016 年 1 月 28 日(28.01.2016)

WIPO | PCT

(10) 国際公開番号
WO 2016/013657 A1

(51) 国際特許分類:
C07D 401/10 (2006.01) *C07D 403/14* (2006.01)
A61K 31/4725 (2006.01) *C07D 405/10* (2006.01)
A61P 1/10 (2006.01) *C07D 413/10* (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01) *C07D 413/14* (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) *C07D 417/10* (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2015/071111

(22) 国際出願日: 2015 年 7 月 24 日(24.07.2015)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2014-151726 2014 年 7 月 25 日(25.07.2014) JP
特願 2015-051289 2015 年 3 月 13 日(13.03.2015) JP

(71) 出願人: 大正製薬株式会社(**TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.**) [JP/JP]; 〒1708633 東京都豊島区高田３丁目２４番１号 Tokyo (JP).

(72) 発明者: 黒田　翔一(**KURODA Shoichi**); 〒1708633 東京都豊島区高田３丁目２４番１号　大正製薬株式会社内 Tokyo (JP). 川部　憲一(**KAWABE Kenichi**); 〒1708633 東京都豊島区高田３丁目２４番１号　大正製薬株式会社内 Tokyo (JP). 宇敷　康信(**USHIKI Yasunobu**); 〒1708633 東京都豊島区高田３丁目２４番１号　大正製薬株式会社内 Tokyo (JP). 太田　裕之(**OHTA Hiroshi**); 〒1708633 東京都豊島区高田３丁目２４番１号　大正製薬株式会社内 Tokyo (JP). 宇根内　史(**UNEUCHI Fumito**); 〒1708633 東京都豊島区高田３丁目２４番１号　大正製薬株式会社内 Tokyo (JP). 柴田　剛(**SHIBATA Tsuyoshi**); 〒1708633 東京都豊島区高田３丁目２４番１号　大正製薬株式会社内 Tokyo (JP). 田伏　英哲(**TABUSE Hideaki**); 〒1708633 東京都豊島区高田３丁目２４番１号　大正製薬株式会社内 Tokyo (JP). 宗友　栄二(**MUNETOMO Eiji**); 〒1708633 東京都豊島区高田３丁目２４番１号　大正製薬株式会社内 Tokyo (JP). 長南　寿実(**CHONAN Sumi**); 〒1708633 東京都豊島区高田３丁目２４番１号　大正製薬株式会社内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 小林　浩，外(**KOBAYASHI Hiroshi** et al.); 〒1040028 東京都中央区八重洲二丁目８番７号　福岡ビル９階　阿部・井窪・片山法律事務所 Tokyo (JP).

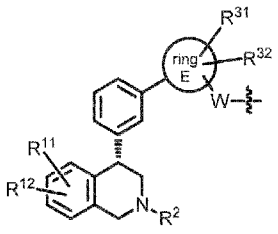
(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN,

[続葉有]

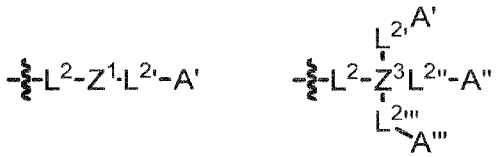
(54) **Title**: PHENYL TETRAHYDROISOQUINOLINE COMPOUND SUBSTITUTED WITH HETEROARYL

(54) 発明の名称 : ヘテロアリールで置換されたフェニルテトラヒドロイソキノリン化合物

A—Y [1]



[2]



[3']

(57) **Abstract**: Provided is a compound represented by formula [1] that has excellent NHE3 inhibitory effects, or a pharmaceutically acceptable salt thereof. (In formula [1], A indicates a structure represented by formula [2]. In formula [2], R11 and R12 represent a halogen atom or the like, R2 indicates a C1-6 alkyl or the like, ring E indicates a triazole, a tetrazole, a pyrimidine or the like, R31 and R32 represent a hydrogen atom, a C1-6 alkyl, a C1-6 alkoxy or the like, and W indicates a single bond, a formula –NH–, a formula –O–, or a formula –CONH–. Y indicates a hydrogen atom or a structure represented by formula [3'].)

(57) 要約: 優れたＮＨＥ３阻害作用を有する下記式［１］で表される化合物又はその製薬学的に許容される塩を提供する。（式［１］中、 Ａは、下記式［２］で表される構造を示し、ここで、式［２］中、 R^{11}及びR^{12}は、ハロゲン原子等を示し、R^{2}は、C_{1-6}アルキル等を示し、環Ｅは、トリアゾール、テトラゾール、ピリミジン等を示し、R^{31}及びR^{32}は、水素原子、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ等を示し、Ｗは、単結合、式－ＮＨ－、式－Ｏ－、又は式－ＣＯＮＨ－を示し、Ｙは、水素原子又は下記式［３'］で表される構造を示す。）

WO 2016/013657 A1

CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告（条約第 21 条(3)）

明　細　書

発明の名称 ：

ヘテロアリールで置換されたフェニルテトラヒドロイソキノリン化合物

技術分野

[0001] 本発明は、ナトリウム／プロトン交換輸送体３（Ｎａ$^{+}$/Ｈ$^{+}$ ｅｘｃｈａｎｇｅｒ ３、 Ｎａｔｒｉｕｍ Ｈｙｄｒｏｇｅｎ Ｅｘｃｈａｎｇｅｒ ３、以下、「ＮＨＥ３」ともいう）阻害作用を有する新規化合物およびそれらを有効成分として含有する医薬に関する。

背景技術

[0002] 便秘および便秘症は、便通の回数と排便量が減少し、便の排泄に苦痛あるいは困難を伴う状態をいう。食生活の変化、運動不足、時間に拘束されストレスの多い社会生活、人口の高齢化により便秘症の頻度は増加していると推定される。

[0003] 摂取された食物は胃および小腸にて消化され、その栄養分は主に小腸にて吸収される。その後、不消化物となった腸内容物は小腸から大腸に送られる。大腸では水分が吸収されながら固形化し、蠕動運動により肛門側に移動し、Ｓ状結腸に達して貯留する。貯留した便が、大蠕動と呼ばれる収縮運動により直腸内に流入すると、直腸壁が進展しその刺激により脊髄の排便中枢に伝わり、排便反射が生じて、肛門括約筋の弛緩、直腸の収縮が引き起こされる。同時に大脳に便意として認識され、随意的に腹圧を高め、排便が行われる。しかし、加齢や食生活の変化あるいは運動不足などによって、下部消化管の自律神経機能や運動機能あるいは排便反射機能が低下すると、あるいは、腸管における水分の過吸収や腸液分泌低下等が誘発されると、便秘症が発症する。

[0004] 大多数の便秘症患者は、不快感を伴っても日常生活に大きな支障を来すことが少ないために、ＯＴＣ薬や民間療法などで自己治療することが多い。しかし、便秘はＱＯＬ低下に加え、便秘により全身に不調を招き、便秘が全身

疾患に伴う一部分症として生じる場合は、その治療の重要性が指摘されている。

[0005] 便秘症は、その原因により、器質性便秘と機能性便秘に分けられる。器質性便秘は大腸ポリープや大腸がんなどによって、消化管が閉塞することによって発症する便秘である。一方、機能性便秘は、薬物性便秘と症候性便秘および慢性特発性便秘症に分類される。薬物性便秘はオピオイドなどの腸管運動を抑制する薬物による便秘である。症候性便秘は消化器疾患以外の疾患にて続発的に発症する便秘である。そして、慢性特発性便秘症は機能性便秘の中で最も高頻度に発症する便秘である。慢性特発性便秘症はストレスや食環境の変化によって発症する。

[0006] 便秘型過敏性腸症候群（ＩＢＳ-Ｃ）は、消化管に器質的な変化がなく、腹痛・腹部不快感と便通異常を主体とする消化器症状が持続する便秘症である。機能性便秘の患者の一部は、ＩＢＳ-Ｃに分類されることもある。

[0007] 便秘症に使用される薬剤として、酸化マグネシウムなどの塩類下剤あるいはラクツロースなどの糖類下剤に分類される浸透圧性下剤、ポリカルボフィルカルシウムなどの膨張性下剤、センノシドやピコスルファートナトリウムなどの刺激性下剤、ジオクチルソジウムスルホサクシネートなどの浸潤性下剤などが挙げられる。プルカロプリドなどのセロトニン４（５－ＨＴ４）受容体アゴニスト、ルビプロストンなどのタイプ－２クロライドチャンネル（ＣＩＣ－２）アゴニストなども使用される。

[0008] 便秘症の薬物治療では、まず塩類下剤あるいは膨張性下剤が使用される。塩類下剤である酸化マグネシウムは、高齢者あるいは腎障害時などでの高マグネシウム血症に注意を要する。膨張性下剤であるポリカルボフィルカルシウムは、作用は穏やかで効果の発現に時間を要する。これら薬剤で不十分な場合は、刺激性下剤が使用される。しかし、刺激性下剤は、腸管神経叢に作用し蠕動運動を亢進させるが、長期使用で習慣性となり、神経叢の萎縮が生じ大腸の弛緩を悪化させる。その使用は可能な限り少量で短期間に留められる。

近年、承認されたルビプロストンにおいても、副作用として悪心や嘔吐が認められる。また、腎機能が高度に低下した患者には慎重投与となっている。

[0009] このように、既存の便秘治療薬は安全性面、薬効面で未だ完全とは言えず、いずれの薬剤でも満足度は高くないことが報告されている（非特許文献１および２）。より安全で、より有効な便秘症治療薬を創出することが望まれ、そのような薬剤は、多くの慢性便秘症患者にとって有益であると考えられる。

[0010] さて、消化管内に分泌された消化液には大量のナトリウムが存在する。これを消化管が再吸収することで、ナトリウムの体内のホメオスタシスを維持している。すなわち、消化管は体液９Ｌと約８００ｍｍｏｌのナトリウムを吸収するが、そのうち７．５Ｌの体液とナトリウム６５０ｍｍｏｌが消化液由来であり、残りの１．５Ｌの体液と１５０ｍｍｏｌのナトリウムが経口由来である（非特許文献３）。そして消化管はほぼすべてのナトリウムを吸収し、便中に排泄されるナトリウムは、５ｍｍｏｌ程度である。

[0011] このナトリウム再吸収の主要な機構は、ｅｌｅｃｔｒｏｎｅｕｔｒａｌな輸送とｅｌｅｃｔｒｏｇｅｎｉｃな輸送である（非特許文献４）。ｅｌｅｃｔｒｏｎｅｕｔｒａｌな輸送は、小腸および近接結腸に発現するＮＨＥ３によって主になされる。例えば、空腸でのナトリウム吸収の半分程度がＮＨＥ３由来であると報告されている（非特許文献５）。ｅｌｅｃｔｒｏｇｅｎｉｃな輸送は、遠位結腸にて上皮ナトリウムチャネルＥＮａｃによってなされる。

[0012] 腸管のＮＨＥ３活性を阻害する物質（以下、ＮＨＥ３阻害物質と記載する）は、腸管からのナトリウム吸収を抑制することで、腸管内でナトリウムを貯留させる。貯留したナトリウムは浸透圧によって水分を引き出すため、腸管内容物を軟化させる。そのため、ＮＨＥ３阻害物質は、慢性便秘やＩＢＳ-Ｃあるいは薬剤誘発性便秘の治療薬として有用であると考えられる（非特許文献６および７）。

[0013] また、ＮＨＥ３阻害物質は腸管からのナトリウム吸収を抑制して、糞便にナトリウムを排出する。そのため、減塩を模倣した薬剤としても有用であると考えられる。

[0014] 既存の高血圧治療薬や腎症治療薬として、アンジオテンシン受容体拮抗薬やアンジオテンシン変換酵素阻害薬などの降圧薬が用いられているが、これら薬剤の効果は十分ではない。また、減塩療法は、これら疾患の予防および治療に有益であることが知られているが、現代生活において減塩を継続的に遵守することは難しい。一方、減塩を模倣したＮＨＥ３阻害物質はラットにおいて血圧を低下させ、さらにアンジオテンシン変換酵素阻害薬との併用にて、より強力に血圧を低下させることが報告されている（非特許文献６）。そのため、ＮＨＥ３阻害物質は、単剤および、既存の降圧薬との併用療法にて、治療効果を発揮すると考えられる。

[0015] ここで、高度に腎機能が低下した腎不全患者は、余剰のナトリウムおよび体液を尿中に十分排泄することができない。そして、利尿薬の薬効も消失する。そのため、週に数回血液透析を受けなければならない。透析間では体液貯留による体重増加および血圧上昇が発症し、透析操作にて体液貯留が改善することによる血圧低下が起こる。この体液貯留および透析による除水が繰り返されることによる、血圧の上昇下降が腎不全患者の心機能に悪影響を与え、心疾患発症リスクが増大し、予後を悪化させてしまう。そのため、腎不全患者には血圧の変動を軽減するために、透析間に厳しい減塩および飲水制限が課せられるが、その厳しさゆえ、遵守するのは困難である。ＮＨＥ３阻害物質は、ラットにおいて、糞便へのナトリウム排出を亢進し、体液貯留を抑制し、心肥大を抑制することが報告されている（非特許文献７）。

[0016] そのため、ＮＨＥ３阻害物質は、腎不全患者の心疾患発症リスクを軽減する薬剤としても有用であると考えられる。

[0017] 一方、ある種のＮＨＥ３阻害物質には、腸管からのナトリウム吸収を抑制するだけではなく、リン吸収も抑制し、糞便へのリン排出を亢進することが報告されている（特許文献２４、非特許文献８）。さらに、ある種のＮＨＥ

３阻害物質には、腎不全ラットへの投与にて血中リン濃度を低下させることが報告されている。

[0018] リン代謝は小腸と腎臓における吸収と排泄の二つの主要な作用によって維持されている。一日約１．２ｇのリンを摂取し、その３分の１の約０．４ｇは糞便中に排泄され、残り３分の２の約０．８ｇは吸収される（非特許文献９）。そして、毎日約０．８ｇのリンが尿中へ排泄される。また消化液にもリンが含有されており、糞便中に排泄される。体内においても、骨および血液間でリンの平衡状態にある。

[0019] ここで、腎機能が高度に低下した腎不全患者では、一日約０．８ｇのリン排泄ができないため、血中リン濃度が上昇し、高リン血症が発症する。高リン血症では、骨や副甲状腺の機能異常が起こり、骨粗鬆症や副甲状腺機能亢進症が発症する。また、リンがカルシウムとともに血管に沈着し、石灰化するため、心血管疾患の発症リスクが増大する。

[0020] 日本透析医学会のガイドライン「慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常の診療ガイドライン」では、慢性腎臓病で生ずるミネラル代謝異常は、骨や副甲状腺の異常のみならず、血管の石灰化などを介して、生命予後に大きな影響を与えることを報告し、これらの複合疾患を、慢性腎臓病に伴う骨－ミネラル代謝異常（Ｃｈｒｏｎｉｃ Ｋｉｄｎｅｙ Ｄｉｓｅａｓｅ－Ｍｉｎｅｒａｌ ａｎｄ Ｂｏｎｅ Ｄｉｓｏｒｄｅｒ、以下、ＣＫＤ－ＭＢＤともいう）と提唱している（非特許文献１０）。ＣＫＤ－ＭＢＤガイドラインでは、特に、高リン血症が、骨や副甲状腺の機能異常を引き起こし、血管石灰化を増悪させて、骨粗鬆症や心血管疾患の発症リスクを増大させて、生命予後に大きな影響を与えることを指摘している。そして、高リン血症を優先して是正することを推薦している。

[0021] 腎不全患者では、透析にて血中リンの除去を行う。しかし、透析だけで血中リン濃度を正常域に維持することはできない。そのため、次善の策として、高リン血症治療薬のリン吸着薬が使用される。リン吸着薬は腸管内でリンと結合し、そのまま糞便へ移行することで、リン排出を亢進させる薬剤であ

る。これら薬剤は、血中リン濃度の低下作用は確実なものの、服用量は一日数グラムと服薬負担が大きい。元来、飲水制限を余儀なくされる一方、服薬錠数が多い透析患者においては、服薬負担にてアドヒアランスを著しく損なう。また、リン吸着薬は金属含有タイプとポリマー系のリン吸着薬に分類されるが、それぞれに問題がある。金属系のリン吸着薬では、金属負荷による長期安全性の懸念がある。また、ポリマー系のリン吸着薬は腸管内で膨張するために、便秘や腹部膨満感などの消化管症状が頻発する。

[0022] そのため、新規高リン血症治療薬には、安全性面、利便性面が改善された、アドヒアランスの良い薬物が望まれている。

[0023] ＮＨＥ３阻害物質は金属を含まず、ポリマーでもないため、上記のリン吸着薬に特有の副作用は存在しない。また、リン吸着薬と比較して服用量も低減できると考えられる。そのため、ＮＨＥ３阻害物質は、安全性面、利便性面が改善された、アドヒアランスの良い高リン血症治療薬として有用であると考えられる。そして、長期使用できるＮＨＥ３阻害物質は、ＣＫＤ－ＭＢＤを改善する薬剤として有用であると考えられる。

[0024] また、腎不全患者には、体液貯留を悪化させないよう飲水制限が課せられる。そのため、腸管内の水分含量が低下する。また、腎不全患者には高カリウム血症のリスクもあり、カリウム摂取を制限するために、野菜の摂取制限が課せられる。この飲水制限および野菜摂取制限のため、腎不全患者は高頻度に便秘を発症する。ＮＨＥ３阻害物質は、腎不全患者特有の便秘に対しても改善作用を有すると考えられる。

[0025] このように、ＮＨＥ３阻害物質は、腎不全患者の高リン血症およびＣＫＤ－ＭＢＤを治療できる薬剤、および体液貯留を軽減できる薬剤、ならびに腎不全患者の便秘までも改善できる薬剤となり、腎不全患者のＱＯＬを総括的に改善し、非常に有用な薬剤として期待される。

[0026] 心不全患者においても体液貯留が発症する。そして、この体液貯留がさらに心機能を増悪させる。一般的に、心不全治療には利尿薬を使用するが、利尿薬は腎機能が低下した患者には薬効が減弱し、また、カリウム異常を引き

起こす場合がある。ＮＨＥ３阻害物質は、腎機能に関係なく体液を糞便に排出することができる。そのため、ＮＨＥ３阻害物質は新規心不全治療薬として有用であると考えられる。

[0027] さらに、肝硬変患者においても体液貯留が発症する。また、２型糖尿病の治療に有用であるＰＰＡＲアゴニストなどによっても薬剤性の体液貯留が発症する。ＮＨＥ３阻害物質は、これらの体液貯留も軽減することができると考えられる。

[0028] さて、ＮＨＥ３を阻害する化合物としては、アシルグアニジン誘導体（特許文献１）、アミジン誘導体（特許文献２～３）、グアニジン誘導体（特許文献４～６）、テトラヒドロイソキノリン誘導体（特許文献７～１４）、２－アミノイミダゾリジンあるいは２－アミノイミダゾール誘導体（特許文献１５～１９）、アミノジヒドロイソキノリン誘導体（特許文献２０～２１）、アミノインダン誘導体（特許文献２２～２３）等が報告されているが、本発明の構造を有する化合物は開示されていない。

[0029] また、ある種のＮＨＥ３阻害化合物には、リン吸収抑制作用があることが報告されているが、本発明の構造を有する化合物にその作用は報告されていない（特許文献２４、非特許文献８）。

先行技術文献

特許文献

[0030] 特許文献1：ＷＯ９７／２４１１３号

特許文献2：ＷＯ２００１／０２１５８２号

特許文献3：ＷＯ２００１／０７２７４２号

特許文献4：ＷＯ２００１／０７９１８６６号

特許文献5：ＷＯ２００３／０５１８６６号

特許文献6：ＷＯ２００３／０５５４９０号

特許文献7：ＷＯ２００３／０４８１２９号

特許文献8：ＷＯ２００３／０５５８８０号

特許文献9：ＷＯ２００４／０８５４０４号

特許文献10：ＷＯ２００６／０３２３７２号

特許文献11：ＷＯ２００６／０７４８１３号

特許文献12：ＷＯ２００７／０３３７７３号

特許文献13：ＷＯ２０１０／０７８４４９号

特許文献14：ＷＯ２０１４／０２９９８４号

特許文献15：ＷＯ２００３／０５３４３４号

特許文献16：ＷＯ２００３／１０１９８４号

特許文献17：ＷＯ２００４／０６９８０６号

特許文献18：ＷＯ２００４／０６９８１１号

特許文献19：ＷＯ２００５／０２６１７３号

特許文献20：ＷＯ２００７／１０７２４５号

特許文献21：ＷＯ２００７／１０７２４６号

特許文献22：ＷＯ２０１０／０２５８５６号

特許文献23：ＷＯ２０１４／０２９９８３号

特許文献24：ＷＯ２０１４／１６９０９４号

非特許文献

[0031] 非特許文献1：Ａｌｉｍｅｎｔａｒｙ Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ ａｎｄ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ，３７，１３７－１４５，２０１３

非特許文献2：Ａｌｉｍｅｎｔａｒｙ Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ ａｎｄ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ，２５，５９９－６０８，２００７

非特許文献3：Ａｎｎｕａｌ Ｒｅｖｉｅｗ ｏｆ Ｐｈｙｓｉｏｌｏｇｙ，６７，４１１－４４３，２００５

非特許文献4：Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ ｐｈｙｓｉｏｌｏｇｙ ａｎｄ ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ，５７，７，５１-７９，２００６

非特許文献5：Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｐｈｙｓｉｏｌｏｇｙ-Ｇａｓｔｒｏｉｎｔｅｓｔｉｎａｌ ａｎｄ Ｌｉｖｅｒ Ｐｈｙｓｉｏｌｏｇｙ，２８２，Ｇ７７６-Ｇ７８４，２００２

非特許文献6：Ｈｙｐｅｒｔｅｎｓｉｏｎ，６０，１５６０-１５６７，２０

１２

非特許文献7：Ｓｃｉｅｎｃｅ Ｔｒａｎｓｌａｔｉｏｎａｌ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ，６，２２７ｒａ３６，１－６，２０１４

非特許文献8：Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ ｔｈｅ Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｓｏｃｉｅｔｙ ｏｆ Ｎｅｐｈｒｏｌｏｇｙ，２６，５，１１３８－１１４９，２０１５

非特許文献9：透析ネクストVIII，２０１２

非特許文献10：透析会誌，４５，４，３０１-３５６，２０１２

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0032] 本発明の目的は、優れたＮＨＥ３阻害作用を有する化合物を提供することである。

課題を解決するための手段

[0033] 本発明者らは、上記課題を達成すべく鋭意検討を重ねた結果、下記式［１］で表される化合物が、優れたＮＨＥ３阻害作用を有することを見出した。

[0034] すなわち、本発明は、

[0035] （１）下記式［１］

[0036] [化1]



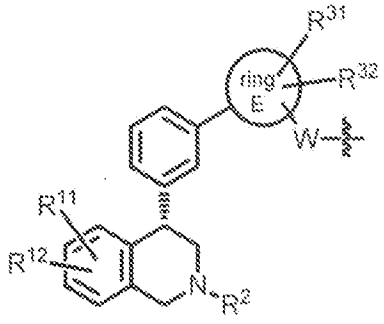
［１］

（式［１］中、

Ａは、下記式［２］で表される構造を示し、

[0037]

[化2]



［２］

ここで、式［２］中、

R^{11}及びR^{12}は、同一に又は異なって、水素原子又はハロゲン原子を示し、

R^{2}は、水素原子又はC_{1-6}アルキルを示し、

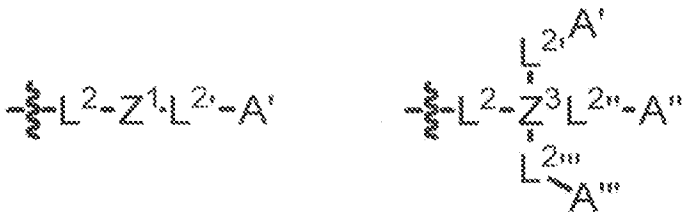
環Ｅは、ピロール、フラン、ピラゾール、イミダゾール、イソオキサゾール、オキサゾール、イソチアゾール、トリアゾール、オキサジアゾール、テトラゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、又はピラジンを示し、

R^{31}及びR^{32}は、同一に又は異なって、水素原子、シアノ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、又はモノC_{1-6}アルキルアミノを示し、

Ｗは、単結合、式－ＮＨ－、式－Ｏ－、又は式－ＣＯＮＨ－を示し、

Ｙは、水素原子又は下記式［３’］のいずれかの構造を示し、

[0038] [化3]



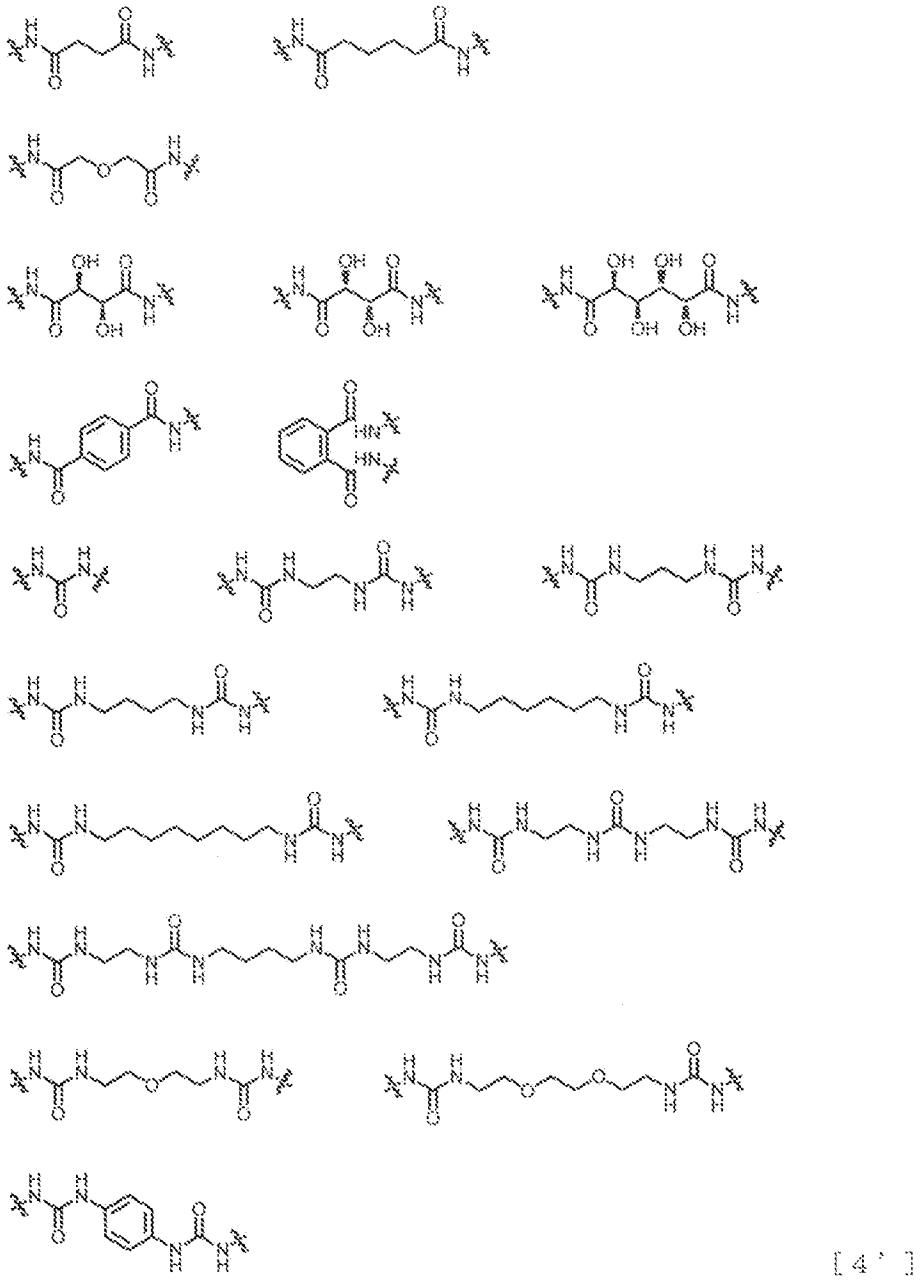
［３’］

ここで、式［３’］中、

Z^{1}は、下記式群［４’］のいずれかの構造を示し、

[0039]

[化4]

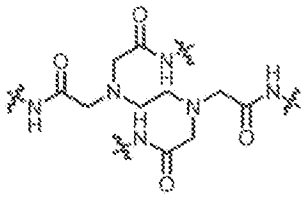


[4']

Z^3は、下記式［４－ａ］の構造を示し、

[0040]

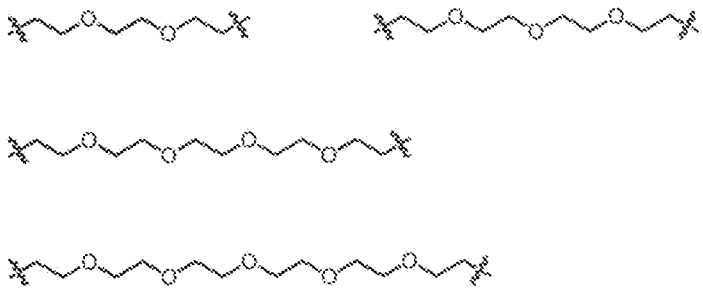
[化5]



[４－ａ]

Ｌ^{2}、Ｌ^{2}’、Ｌ^{2}”及びＬ^{2}’”は、同一に又は異なって、下記式群［５］のいずれかの構造を示し、

[0041] [化6]



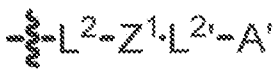
[５]

Ａ’、Ａ”及びＡ’”は、前記Ａで表される構造と同一の構造を示す。）で表される化合物又はその製薬学的に許容される塩を提供することである。

（２）本発明の他の態様としては、

Ｙが、水素原子又は下記式［３］で表される構造であり、

[0042] [化7]



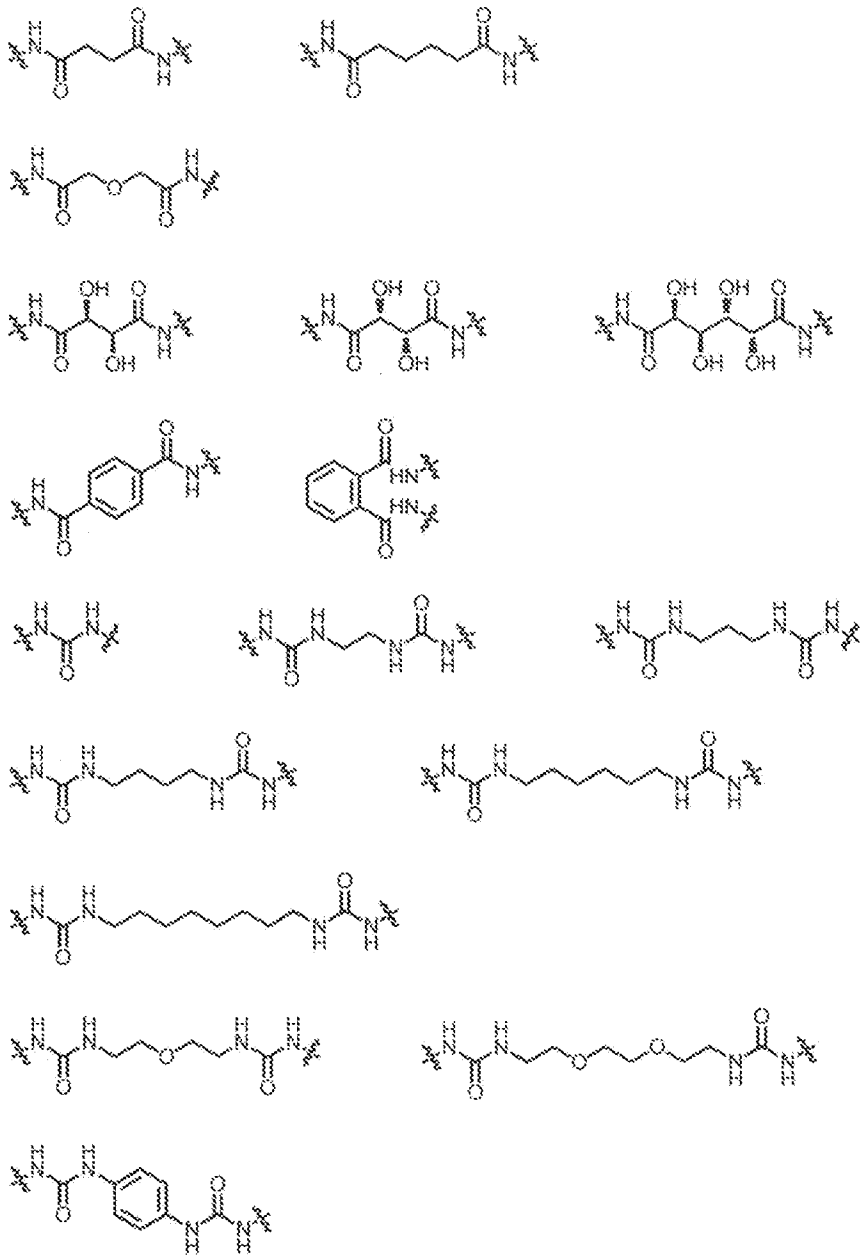
[３]

ここで、式［３］中、

Ｚ^{1}が、下記式群［４］のいずれかの構造であり、

[0043]

[化8]

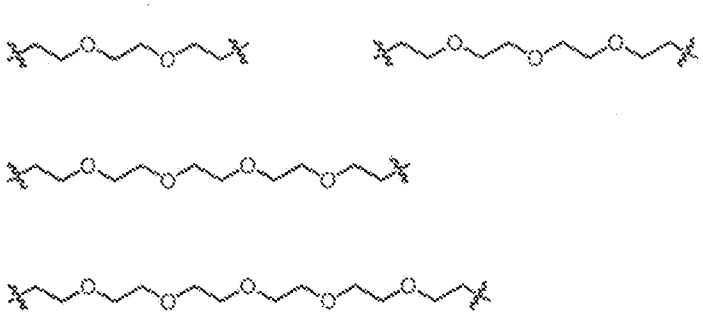


[4]

L^2及び$L^{2'}$が、同一に、下記式群［５］のいずれかの構造であり、

[0044]

[化9]



[５]

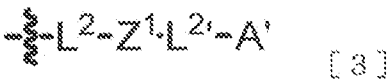
A’が、前記Ａで表される構造と同一の構造

である、（１）に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を提供することである。

[0045] （３）本発明の他の態様としては、

Ｙが、下記式［３］で表される構造

[0046] [化10]



［３］

（式［３］中、

L^2、$L^{2'}$、Z^1、及びA’は、前記の通りである。）

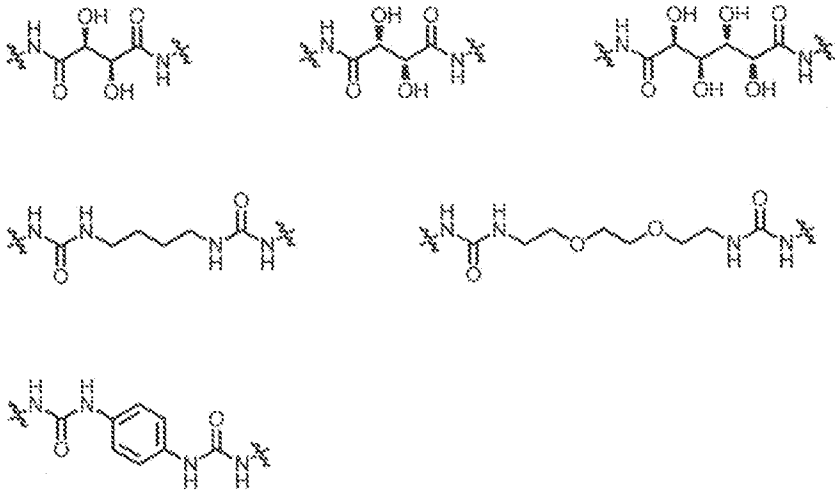
である、（１）又は（２）に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を提供することである。

[0047] （４）本発明の他の態様としては、

Z^1が、下記式群［６］のいずれかの構造

[0048]

[化11]



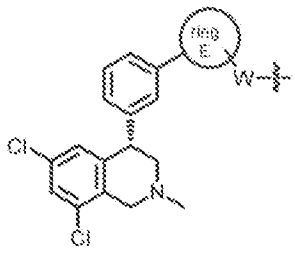
[６]

である、（１）～（３）のいずれかに記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を提供することである。

[0049] （５）本発明の他の態様としては、

前記式［２］で表される構造が、下記式［７］

[0050] [化12]



［７］

（式［７］中、

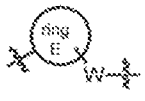
環Ｅ及びWは、前記の通りである。）

である、（４）に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を提供することである。

[0051] （６）本発明の他の態様としては、

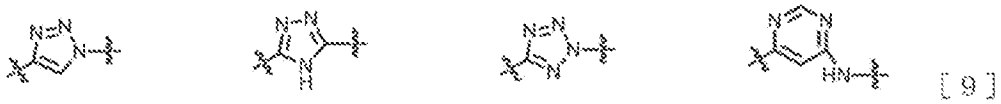
前記式［７］中、下記式［８］で表される構造が、下記式群［９］のいずれかの構造

[0052] [化13]



[８]

[0053] [化14]



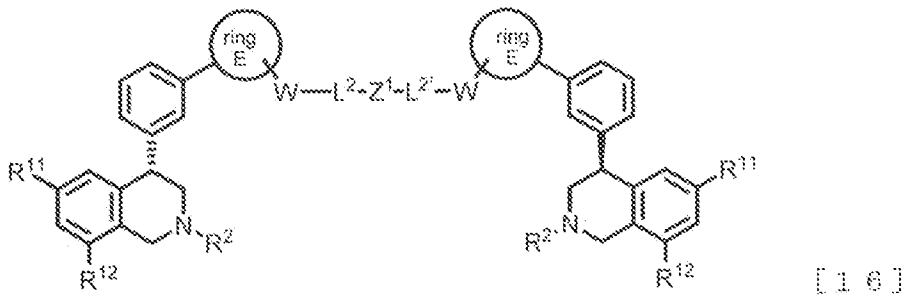
[９]

である、（５）に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を提供することである。

[0054] （７）本発明の他の態様としては、

下記式［１６］

[0055] [化15]



［１６］

（式［１６］中、

R^{11}及びR^{12}が、ハロゲン原子であり、

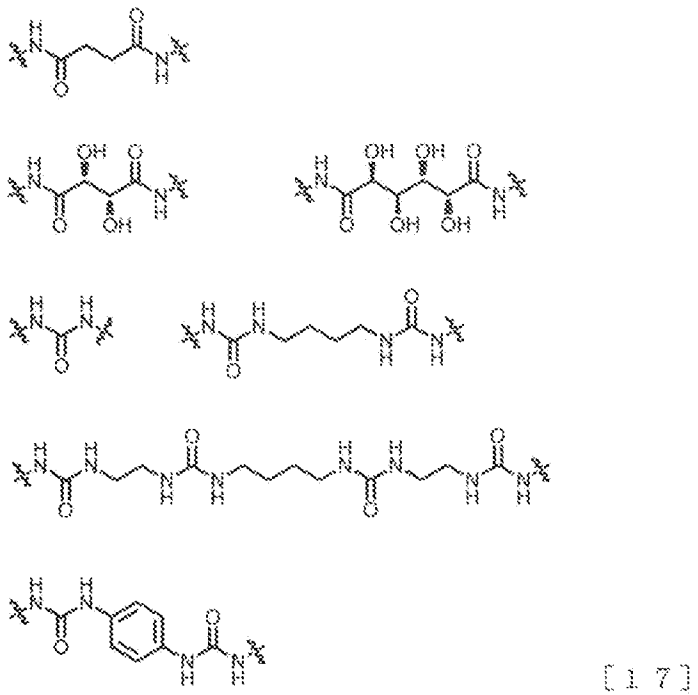
R^{2}が、C_{1-6}アルキルであり、

環Ｅが、ピラゾール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピリジン、ピリダジン、又はピリミジンであり、

Ｗが、単結合、式－ＮＨ－、式－Ｏ－、又は式－ＣＯＮＨ－であり、

Z^{1}が、下記式群［１７］のいずれかの構造であり、

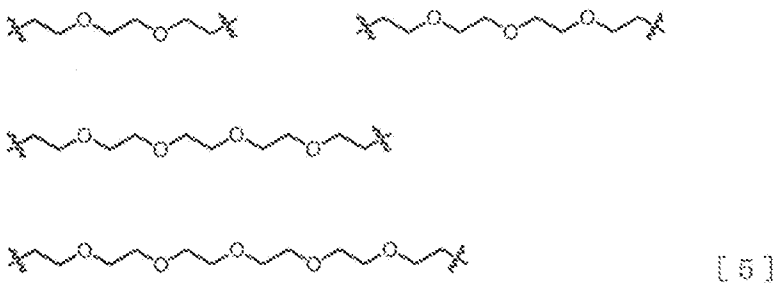
[0056] [化16]



[17]

L²及びL²'が、下記式群［５］のいずれかの構造

[0057] [化17]



[5]

である。）

で表される、（１）に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を提供することである。

[0058] （８）本発明の他の態様としては、

R^{11}及びR^{12}が、塩素原子であり、

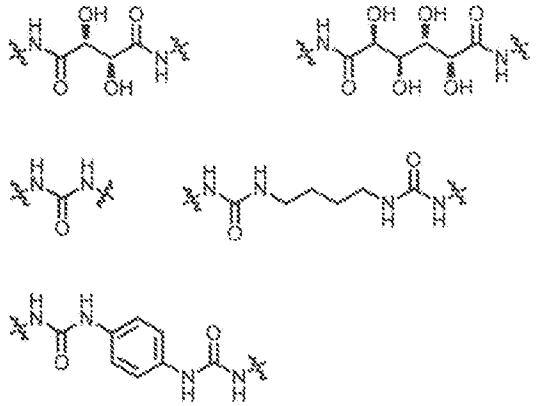
R^{2}が、メチルであり、

環Ｅが、トリアゾール、テトラゾール、ピリジン、ピリダジン、又はピリミジンであり、

Ｗが、単結合、式－ＮＨ－、又は式－ＣＯＮＨ－であり、

Z^{1}が、下記式群［１７’］のいずれかの構造

[0059] [化18]



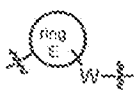
［１７’］

である、（７）に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を提供することである。

[0060] （９）本発明の他の態様としては、

前記式［１６］中、下記式［８］で表される構造が、下記式群［１８］のいずれかの構造

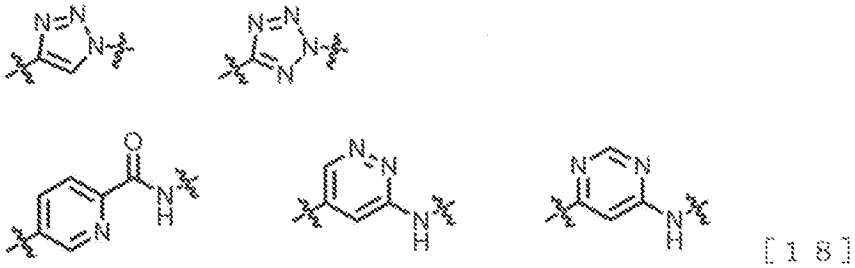
[0061] [化19]



［８］

[0062]

[化20]



[18]

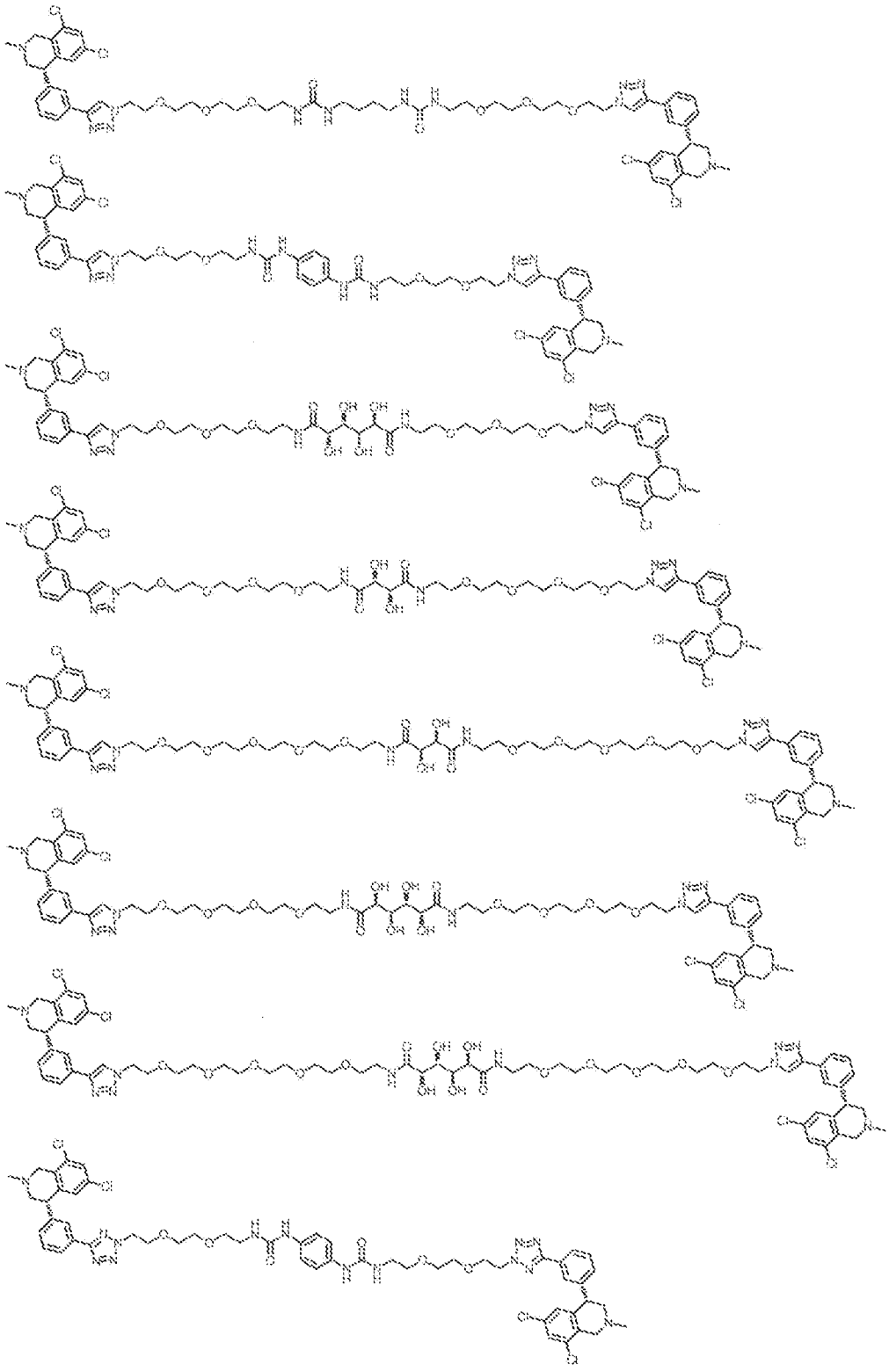
である、（８）に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を提供することである。

[0063] （１０）本発明の他の態様としては、

以下に示す、（１）又は（７）に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を提供することである：

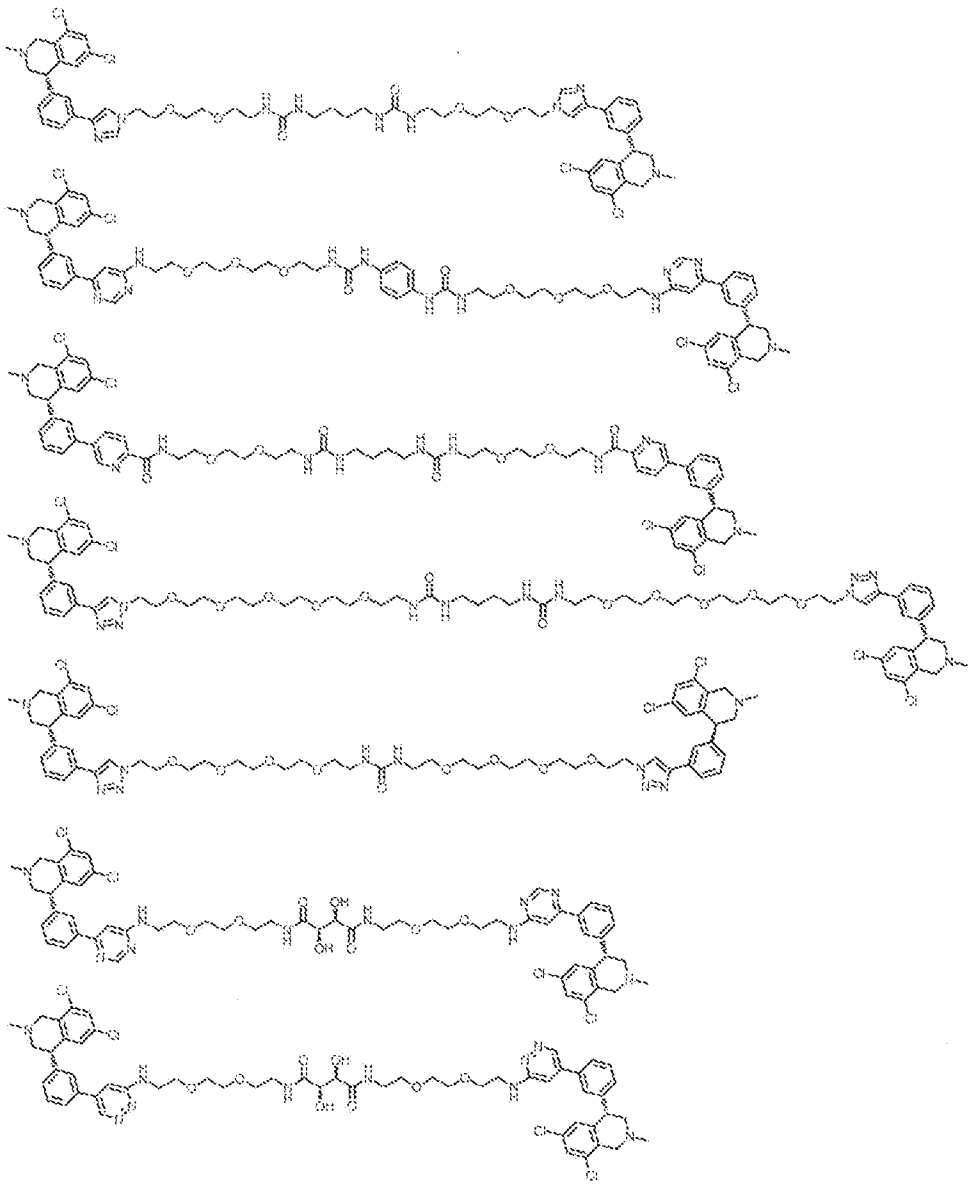
[0064]

[化21]



[0065]

[化22]



[0066] （１１）本発明の他の態様としては、

（１）～（１０）のいずれかに記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬を提供することである。

[0067] （１２）本発明の他の態様としては、

（１）～（１０）のいずれかに記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有するＮＨＥ３阻害剤を提供することである。

[0068] （１３）本発明の他の態様としては、

（１）～（１０）のいずれかに記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する腸内水分分泌促進剤を提供することである。

[0069] （１４）本発明の他の態様としては、

（１）～（１０）のいずれかに記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する便秘の予防薬又は治療薬を提供することである。

[0070] （１５）本発明の他の態様としては、

（１）～（１０）のいずれかに記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有するナトリウム吸収抑制剤を提供することである。

[0071] （１６）本発明の他の態様としては、

（１）～（１０）のいずれかに記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する高血圧の予防薬又は治療薬を提供することである。

[0072] （１７）本発明の他の態様としては、

（１）～（１０）のいずれかに記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する腎症の予防薬又は治療薬を提供することである。

[0073] （１８）本発明の他の態様としては、

（１）～（１０）のいずれかに記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する体液貯留の予防薬又は治療薬を提供することである。

[0074] （１９）本発明の他の態様としては、

（１）～（１０）のいずれかに記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有するリン吸収抑制剤を提供することである。

[0075] （２０）本発明の他の態様としては、

（１）～（１０）のいずれかに記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する高リン血症の予防薬又は治療薬を提供するこ

とである。

[0076] （２１）本発明の他の態様としては、

（１）～（１０）のいずれかに記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有するＣＫＤ－ＭＢＤの予防薬又は治療薬を提供することである。

発明の効果

[0077] 本発明により、優れたＮＨＥ３阻害作用を有する化合物を提供することが可能となった。

本発明化合物はＮＨＥ３阻害作用を有する。本発明化合物を有効成分とする医薬は、便秘、高血圧、腎症、腎不全に由来する体液貯留、心不全や肝硬変や薬剤による体液貯留の予防又は治療に有効な医薬となり得る。

また、本発明化合物の中にはリン吸収抑制作用を有するものも存在する。これらの化合物を有効成分とする医薬は、高リン血症やＣＫＤ-ＭＢＤの予防又は治療に有効な医薬となり得る。

発明を実施するための形態

[0078] 本発明は、優れたＮＨＥ３阻害作用を有する前記式［１］で表される化合物又はその製薬学的に許容される塩を提供する。

[0079] 以下に、本発明の化合物についてさらに詳細に説明するが、本発明は、例示されたものに特に限定されない。

[0080] 「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を示す。

[0081] 「C_{1-6}アルキル」とは、炭素原子を１～６個有する直鎖状又は分岐状のアルキルを示す。例えば、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ｎ－ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、２－メチルブチル、ｎ－ヘキシル、イソヘキシル等が挙げられる。

[0082] 「C_{1-6}アルコキシ」とは、炭素原子を１～６個有する直鎖状又は分岐状のアルコキシを示す。例えば、メトキシ、エトキシ、ｎ－プロポキシ、イソプロ

ポキシ、ｎ－ブトキシ、イソブトキシ、ｓｅｃ－ブトキシ、ｔｅｒｔ－ブトキシ、ｎ－ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、２－メチルブトキシ、ｎ－ヘキシルオキシ、イソヘキシルオキシ等が挙げられる。

[0083] 「モノC_{1-6}アルキルアミノ」とは、前記「C_{1-6}アルキル」を置換基として1個有するアミノを示す。例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ｎ－プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ｎ－ブチルアミノ、イソブチルアミノ、ｓｅｃ－ブチルアミノ、ｔｅｒｔ－ブチルアミノ、ｎ－ペンチルアミノ、イソペンチルアミノ、ネオペンチルアミノ、２－メチルブチルアミノ、ｎ－ヘキシルアミノ、イソヘキシルアミノ等が挙げられる。

[0084] 本発明化合物のひとつの好ましい態様は、以下の通りである。

[0085] 好ましいR^{11}はハロゲン原子であり、より好ましいR^{11}は塩素原子であり、
好ましいR^{12}はハロゲン原子であり、より好ましいR^{12}は塩素原子であり、
好ましいR^{2}はC_{1-6}アルキルであり、より好ましいR^{2}はメチルであり、

[0086] 好ましい環Ｅは、ピラゾール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、又はピラジンであり、

このとき、好ましいR^{31}は水素原子であり、好ましいR^{32}は水素原子であり、

このとき、好ましいＷは単結合又は式－ＮＨ－であり、

より好ましい環Ｅは、トリアゾール、テトラゾール、又はピリミジンであり、

このとき、好ましいR^{31}は水素原子であり、好ましいR^{32}は水素原子であり、

このとき、好ましいＷは単結合又は式－ＮＨ－であり、

ひとつのさらに好ましい環Ｅは、トリアゾール又はテトラゾールであり、

このとき、好ましいR^{31}は水素原子であり、好ましいR^{32}は水素原子であり、

このとき、好ましいＷは単結合であり、

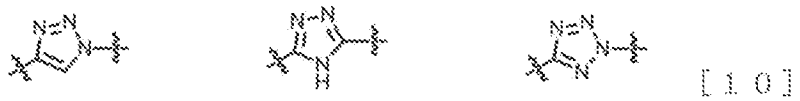
このとき、特に好ましい環ＥとＷ（前記式［７］中、下記式［８］で表される構造）は、下記式群［１０］のいずれかの構造であり、

[0087] [化23]



［８］

[0088] [化24]



［１０］

他のさらに好ましい環Ｅは、ピリミジンであり、

このとき、好ましいＲ^{31}は水素原子であり、好ましいＲ^{32}は水素原子であり、

このとき、好ましいＷは式－ＮＨ－であり、

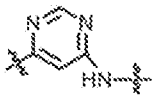
このとき、特に好ましい環ＥとＷ（前記式［７］中、下記式［８］で表される構造）は、下記式［１１］の構造であり、

[0089] [化25]



［８］

[0090] [化26]

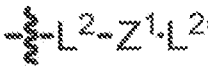


［１１］

[0091] 好ましいＹは、下記式［３］で表される構造であり、

[0092]

[化27]

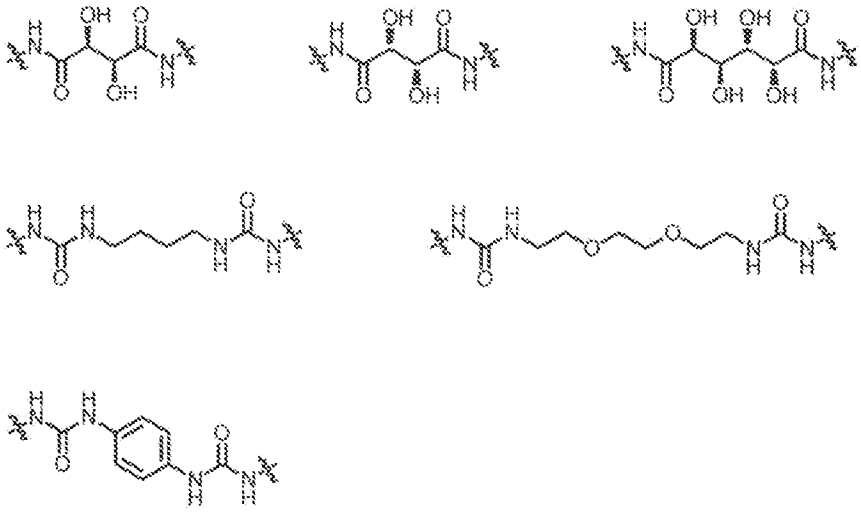


[３]

[0093] ここで、

好ましいZ[1]は、下記式群［６］のいずれかの構造であり、

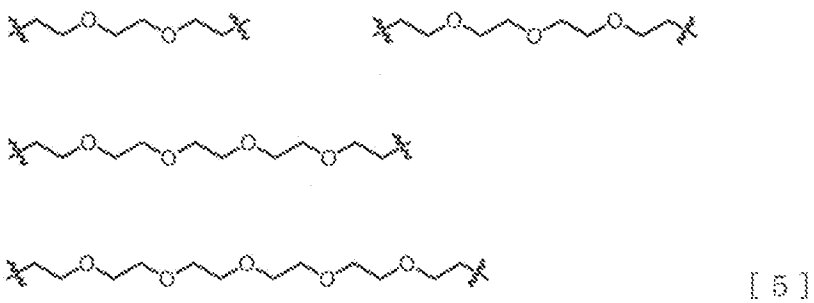
[0094] [化28]



[６]

好ましいL[2]及びL[2']は、下記式群［５］のいずれかの構造である。

[0095] [化29]



[５]

[0096] 本発明化合物の他の好ましい態様は、以下の通りである。

[0097] 好ましいＲ[11]はハロゲン原子であり、より好ましいＲ[11]は塩素原子であり、

好ましいＲ[12]はハロゲン原子であり、より好ましいＲ[12]は塩素原子であり、

好ましいＲ[2]はC_{1-6}アルキルであり、より好ましいＲ[2]はメチルであり、

[0098] 好ましい環Ｅは、ピラゾール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピリジン、ピリダジン、又はピリミジンであり、

このとき、好ましいＲ[31]は水素原子であり、好ましいＲ[32]は水素原子であり、

このとき、好ましいＷは単結合、式－ＮＨ－、又は式－ＣＯＮＨ－であり、

より好ましい環Ｅは、トリアゾール、テトラゾール、ピリジン、ピリダジン、又はピリミジンであり、

このとき、好ましいＲ[31]は水素原子であり、好ましいＲ[32]は水素原子であり、

このとき、好ましいＷは単結合、式－ＮＨ－、又は式－ＣＯＮＨ－であり、

ひとつのさらに好ましい環Ｅは、トリアゾール又はテトラゾールであり、

このとき、好ましいＲ[31]は水素原子であり、好ましいＲ[32]は水素原子であり、

このとき、好ましいＷは単結合であり、

このとき、特に好ましい環ＥとＷ（前記式［７］中、下記式［８］で表される構造）は、下記式群［１９］のいずれかの構造であり、

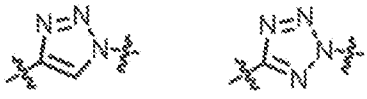
[0099] [化30]



［８］

[0100]

[化31]



[１９]

他のさらに好ましい環Ｅは、ピリジン、ピリダジン、又はピリミジンであり、

このとき、好ましいＲ[31]は水素原子であり、好ましいＲ[32]は水素原子であり、

このとき、好ましいＷは式－ＮＨ－又は式－ＣＯＮＨ－であり、

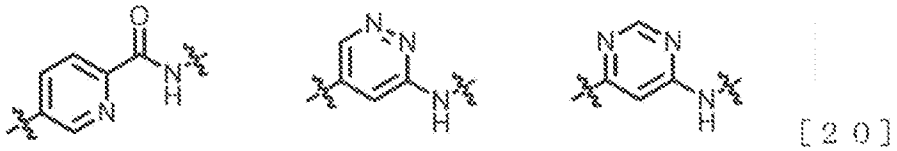
このとき、特に好ましい環ＥとＷ（前記式［７］中、下記式［８］で表される構造）は、下記式［２０］の構造であり、

[0101] [化32]



[８]

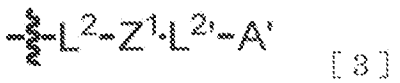
[0102] [化33]



[２０]

[0103] 好ましいＹは、下記式［３］で表される構造であり、

[0104] [化34]

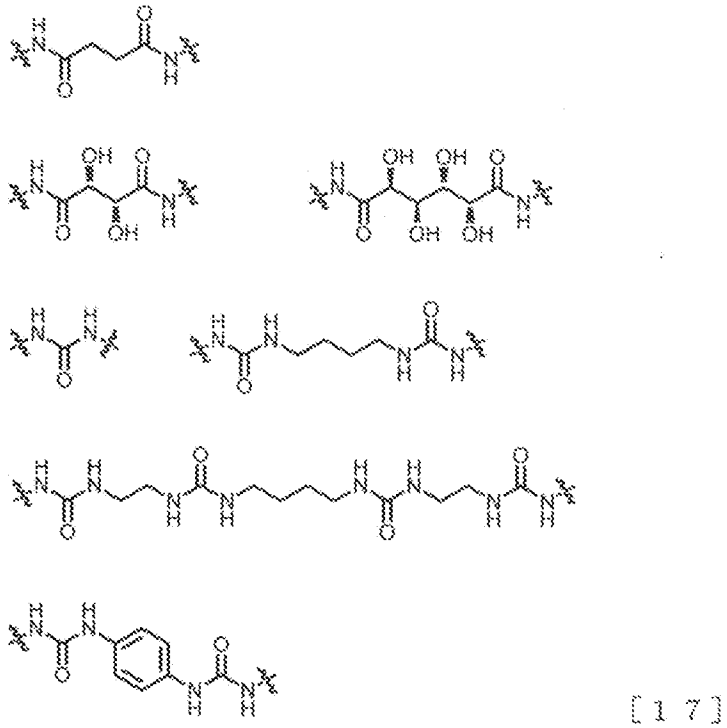


[３]

[0105] ここで、

好ましいZ[1]は、下記式群［１７］のいずれかの構造であり、

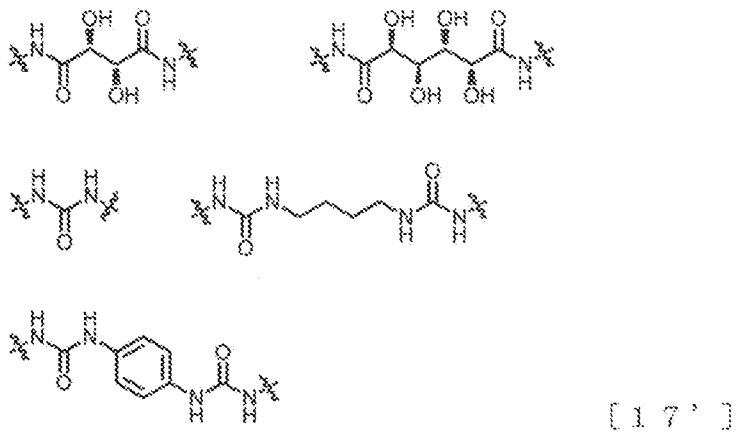
[0106] [化35]



［１７］

より好ましいZ[1]は、下記式群［１７’］のいずれかの構造であり、

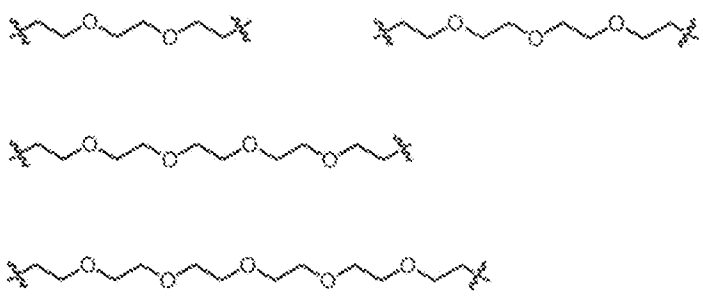
[0107] [化36]



［１７’］

好ましいL[2]及びL[2’]は、下記式群［５］のいずれかの構造である。

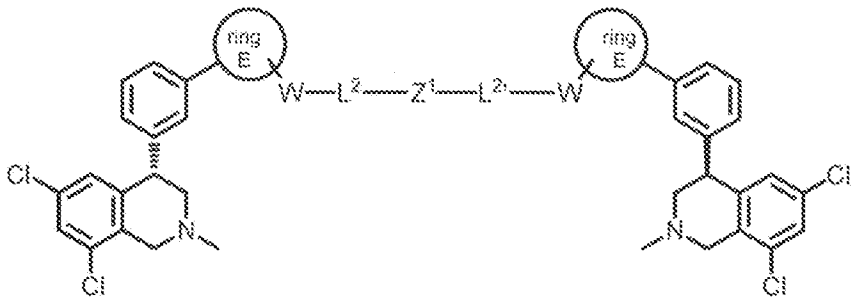
[0108] [化37]



[５]

[0109] 本発明化合物のひとつの好ましい態様は、下記式［１－ａ］で示される化合物又はその製薬学的に許容される塩である。

[0110] [化38]



［１－ａ］

ここで、環Ｅ、Ｗ、Z^1、L^2、及び$L^{2'}$の好ましい態様は、上記に記載した通りである。

[0111] このとき、より好ましい態様は、

環Ｅがトリアゾール、テトラゾール、又はピリミジンであり、

このとき、好ましいＷは単結合又は式－ＮＨ－である場合である。

[0112] このとき、ひとつのさらに好ましい態様は、

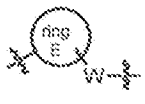
環Ｅがトリアゾール又はテトラゾールであり、

このとき、好ましいＷは単結合である場合であり、

このとき、特に好ましい態様は、

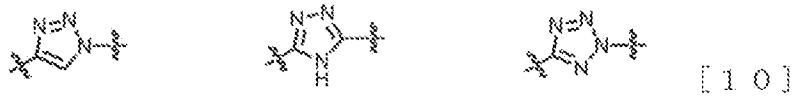
前記式［１－ａ］中、下記式［８］で表される構造が、下記式群［１０］のいずれかの構造である場合である。

[0113] [化39]



［８］

[0114] [化40]



［１０］

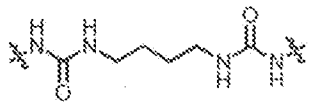
このとき、他のさらに好ましい態様は、

環Ｅが、ピリミジンであり、

このとき、好ましいＷは式－ＮＨ－であり、

Z^1が、下記式［１２］の構造であり、

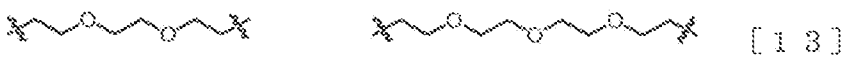
[0115] [化41]



［１２］

L^2及び$L^{2'}$が、同一に、下記式群［１３］のいずれかの構造である場合であり、

[0116] [化42]



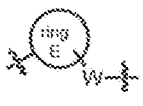
［１３］

[0117] このとき、特に好ましい態様は、

前記式［１－ａ］中、下記式［８］で表される構造が、下記式［１１］の

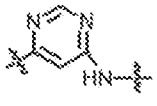
構造である場合である。

[0118] [化43]



[8]

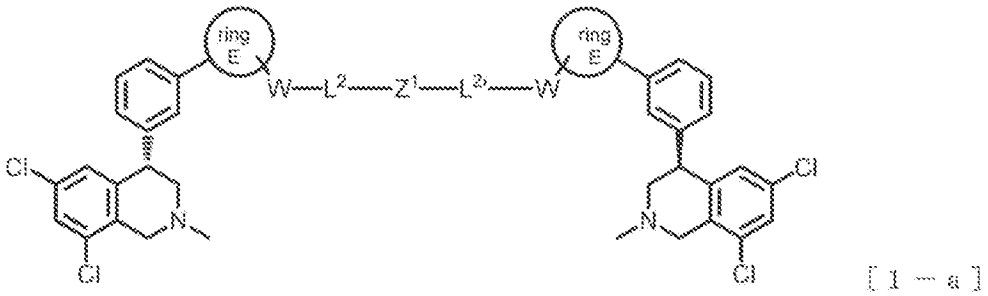
[0119] [化44]



[1 1]

[0120] 本発明化合物の他の好ましい態様は、下記式［１－ａ］で示される化合物又はその製薬学的に許容される塩である。

[0121] [化45]



[1 － a]

ここで、環Ｅ、Ｗ、Z^1、L^2、及び$L^{2'}$の好ましい態様は、上記に記載した通りである。

[0122] このとき、より好ましい態様は、

環Ｅがトリアゾール、テトラゾール、ピリジン、ピリダジン、又はピリミジンであり、

このとき、好ましいＷは単結合、式－ＮＨ－、又は式－ＣＯＮＨ－である場合である。

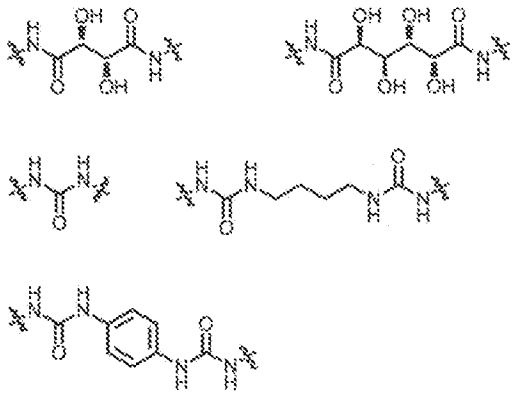
[0123] このとき、ひとつのさらに好ましい態様は、

環Ｅがトリアゾール又はテトラゾールあり、

このとき、好ましいWは単結合である場合であり、

好ましいZ^1は、下記式［１７’］の構造であり、

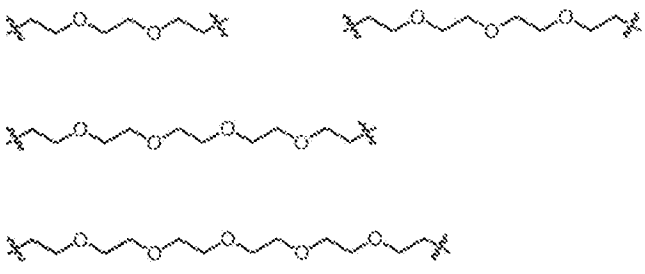
[0124] [化46]



［１７’］

好ましいL^2及び$L^{2'}$は、同一に、下記式群［５］のいずれかの構造である。

[0125] [化47]

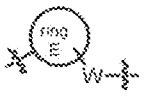


［５］

このとき、特に好ましい態様は、

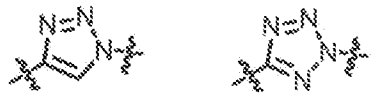
前記式［１－ａ］中、下記式［８］で表される構造が、下記式群［１９］のいずれかの構造である場合であり、

[0126] [化48]



［８］

[0127] [化49]



[１９]

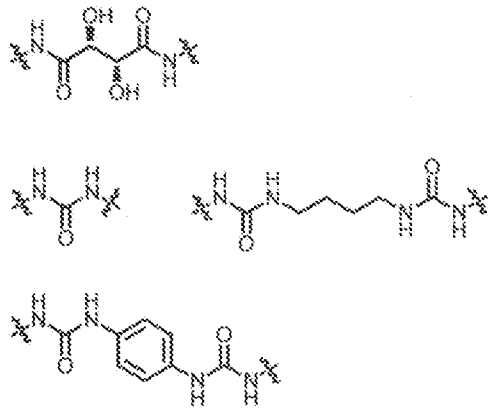
[0128] このとき、他のさらに好ましい態様は、

環Ｅが、ピリジン、ピリダジン、又はピリミジンであり、

このとき、好ましいＷは式－ＮＨ－又は式－ＣＯＮＨ－であり、

好ましいＺ[1]は、下記式［２１］の構造であり、

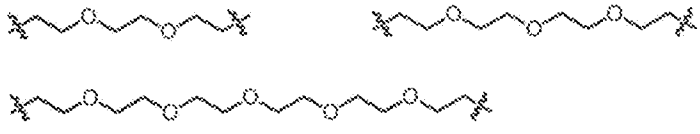
[0129] [化50]



[２１]

Ｌ[2]及びＬ[2’]が、同一に、下記式群［２２］のいずれかの構造である場合であり、

[0130] [化51]



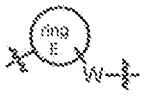
[２２]

[0131] このとき、特に好ましい態様は、

前記式［１－ａ］中、下記式［８］で表される構造が、下記式［２３］の

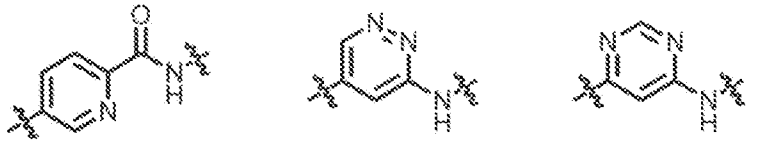
構造である場合である。

[0132] [化52]



[8]

[0133] [化53]



[23]

[0134] 本発明の化合物は、ヘテロアリールで置換されたフェニルテトラヒドロイソキノリン化合物であり、本発明の化合物はその製薬学的に許容される塩でも良い（以下、適宜「本発明の化合物」という。）。

[0135] 製薬学的に許容される塩としては、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、リン酸塩、硫酸塩、硝酸塩のような鉱酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、ｐ－トルエンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩のようなスルホン酸塩、シュウ酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、コハク酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、安息香酸塩、マンデル酸塩、アスコルビン酸塩、乳酸塩、グルコン酸塩、リンゴ酸塩のような有機酸塩等の酸付加塩、グリシン塩、リジン塩、アルギニン塩、オルニチン塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩、又は、リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩のような無機塩若しくはアンモニウム塩、トリエチルアミン塩、ジイソプロピルアミン塩、シクロヘキシルアミン塩のような有機塩基との塩が挙げられる。なお、塩には、含水塩が含まれる。

[0136] 本発明の化合物は、不斉中心を持つことがあり、その場合種々の光学異性体が存在する。したがって、本発明の化合物は、（Ｒ）および（Ｓ）の別々

の光学活性体として、およびラセミ体又は（ＲＳ）混合物として存在し得る。また、不斉中心を２個以上持つ化合物の場合には、さらにそれぞれの光学異性によるジアステレオマーも存在する。本発明の化合物は、これらすべての型を、任意の割合で含む混合物も含む。たとえば、ジアステレオマーは当業者によく知られた方法、たとえば分別結晶法等によって分離することができ、また、光学活性体はこの目的のためによく知られた有機化学的手法によって得ることができる。また、本発明の化合物には、シス体、トランス体などの幾何異性体が存在することがある。さらに、本発明の化合物は、互変異性を有し、種々の互変異性体が存在する。本発明の化合物は、それらの異性体、及びそれらの異性体を任意の割合で含んだ混合物も含む。

さらに、本発明化合物又はその塩が水和物又は溶媒和物を形成する場合、それらも本発明化合物又はその塩の範囲内に含まれる。

[0137] 本発明化合物は、ＮＨＥ３阻害作用を有する。本発明化合物は、腸管内でナトリウムを貯留させて、水を引き出すことで、腸管内容物を軟化させ、便秘を解消することができる。ここで、便秘とは、器質性便秘、薬物性便秘と症候性便秘および、その他便秘を包含する。

[0138] 本発明化合物は、ＮＨＥ３阻害作用以外の作用機序を有する、既存の便秘治療薬あるいは開発中の薬物と併用して使用することもできる。本発明化合物とその他の薬剤を組み合わせることによって、それぞれ単剤で得られる効果よりも、併用した場合に、より強力な薬理効果が期待できる。

[0139] 上記の併用可能な既存の便秘治療薬としては、例えば、酸化マグネシウムなどの塩類下剤あるいはラクツロースなどの糖類下剤に分類される浸透圧性下剤、ポリカルボフィルカルシウムなどの膨張性下剤、センノシドやピコスルファートナトリウムなどの刺激性下剤、ジオクチルソジウムスルホサクシネートなどの浸潤性下剤、モサプリドなどのセロトニン４（５－ＨＴ４）受容体アゴニスト、ルビプロストンなどのタイプ－２クロライドチャンネル（ＣＩＣ－２）アゴニストなどを挙げることができる。

[0140] 上記の併用可能な開発中の薬物としては、例えば、リナクロチドなどのグ

アニル酸シクラーゼ受容体アゴニスト、メチルナルトレキソンなどのオピオイド受容体アンタゴニスト、エロビキシバットなどのＩＢＡＴ阻害物質、ＫＷＡ-０７１１などのＳＧＬＴ１阻害物質、ＤＳＰ-６９５２などのセロトニン４（５－ＨＴ４）受容体アゴニスト、ＤＳ-３８０１などのＧＰＲ３８アゴニストを挙げることができる。

[0141] 本発明化合物は、腸管内でナトリウムの吸収を阻害し、糞便にナトリウムを排出することで、高血圧を予防又は治療することができる。ここで、高血圧とは、本態性高血圧、二次性高血圧、食塩感受性高血圧を包含する。また、減塩を模倣した薬剤としても有用であると考えられる。

[0142] 本発明化合物は、腸管内でナトリウムの吸収を阻害することで、腎症を予防又は治療することができる。ここで、腎症とは、糖尿病性腎症、糸球体腎炎、腎硬化症、多発性嚢胞腎を包含する。

[0143] 本発明化合物は、腸管内でナトリウムの吸収を阻害し、糞便へのナトリウム排出および体液排出を亢進させるため、体液貯留を予防又は治療することができる。ここで、体液貯留とは、腎不全による体液貯留、心不全による体液貯留、肝硬変による体液貯留、薬剤による体液貯留を包含する。

[0144] そのため、本発明化合物は、ＮＨＥ３阻害作用以外の作用機序を有する、既存の高血圧治療薬や腎症治療薬さらには体液貯留を改善する既存の治療薬あるいは開発中の薬物と併用して使用することもできる。本発明化合物とその他の薬剤を組み合わせることによって、それぞれ単剤で得られる効果よりも、併用した場合に、より強力な薬理効果が期待できる。

[0145] 上記の併用可能な既存の高血圧治療薬や腎症治療薬や心不全治療薬さらには体液貯留を改善する薬物としては、例えば、カンデサルタンなどのアンジオテンシンII受容体アンタゴニスト、リシノプリルなどのアンジオテンシン変換酵素阻害剤、エプレレノンなどのアルドステロン受容体アンタゴニスト、アリスキレンなどのレニン阻害剤、アムロジピンなどのカルシウムチャネルアンタゴニスト、サイアザイド系やループ利尿薬などの利尿薬、カルベジロールなどのαおよびβ遮断薬、アミオダロンなどのＫチャネル遮断薬など

を挙げることができる。

[0146] 上記の併用可能な開発中の薬物としては、例えば、アトラセンタンなどのエンドセリン受容体アンタゴニスト、ルボキシスタウリンなどのＰＫＣ阻害薬、ＢＭＳ-７４１６７２などのＣＣＲ２受容体アンタゴニスト、ＢＡＹ-９４-８８６２などのアルデステロン受容体アンタゴニスト、ＡＣＴ－０５８３６２などのウロテンシン受容体アンタゴニスト、ＰＦ－４８９７９１などのホスホジエステラーゼ阻害薬、ダグルトリルなどのＮＥＰ/ＥＣＥ阻害薬、ＬＹ－２３８２７７０などのＴＧＦベータ抗体、アミノグアニジンなどの糖化反応阻害剤、バルドキソロンメチルなどのＫｅａｐ１－Ｎｒｆ２活性化薬、ＡＳＰ-８２３２などのＶＡＰ－1阻害薬、アルデステロン合成酵素阻害薬、腸管内トリプシン阻害薬、ＬＰＡ受容体アンタゴニスト、エポキシドヒドロラーゼ阻害薬、ＥＰ４受容体アンタゴニストなどを挙げることができる。

[0147] さらに、本発明化合物は、糖尿病治療薬あるいは開発中の薬物との組み合わせによって、糖尿病性腎症の進展を抑制することが期待される。

[0148] 上記の併用可能な糖尿病治療薬としては、インスリン製剤、アカルボースなどのα－グルコシダーゼ阻害薬、ルセオグリフロジンなどのＳＧＬＴ２阻害薬、メトホルミンなどのビグアナイド薬、ミチグリニドなどのインスリン分泌促進薬、シタグリプチンなどのジペプチジルペプチダーゼＩＶ阻害薬、リラグルチドなどのＧＬＰ－１受容体アゴニスト、ピオグリタゾンなどのＰＰＡＲγアゴニスト、エパルレスタットなどのアルドース還元酵素阻害薬などを挙げることができる。

[0149] 上記の併用可能な開発中の薬物としては、ＰＦ－０４９３７３１９などのグルコキナーゼアクチベーター、ＭＫ－０８９３などのグルカゴン受容体アンタゴニスト、ＴＴＰ０５４などのＧＬＰ－１受容体アゴニスト、プラムリンチドなどのアミリンアゴニスト、ＩＮＣＢ－１３７３９などの１１ベータＨＳＤ１阻害薬、ＴＡＫ－８７５などのＧＰＲ４０受容体アゴニスト、ＰＳＮ－８２１などのＡＣＣ阻害薬、ＰＳＮ－８２１などのＧＰＲ１１９受容体アゴニスト、ＬＣ－５４０４４９などのＧＰＲ１２０受容体アゴニスト、Ｓ

Ｂ-７５６０５０などのＴＧＲ５受容体アゴニスト、ラニレスタットなどのアルドース還元酵素阻害薬、ＫＷＡ-０７１１などのＳＧＬＴ１阻害物質、アディポネクチン受容体アゴニストなどを挙げることができる。

[0150] さらに、本発明化合物は、腸管内でリンの吸収を阻害し、糞便にリンを排出する。そのため、高リン血症治療薬としても有用であると考えられる。

[0151] 本発明化合物は、腸管内でリンの吸収を阻害することで、ＣＫＤ－ＭＢＤを予防又は治療することができる。ここで、ＣＫＤ－ＭＢＤとは、高リン血症、高カルシウム血症、副甲状腺機能亢進症、血管石灰化および、骨代謝異常による骨粗鬆症を包含する。

[0152] そのため、本発明化合物は、ＮＨＥ３阻害作用以外の作用機序を有する、ＣＫＤ－ＭＢＤの既存の治療薬あるいは開発中の薬物と併用して使用することもできる。本発明化合物とその他の薬剤を組み合わせることによって、それぞれ単剤で得られる効果よりも、併用した場合に、より強力な薬理効果が期待できる。

[0153] 併用可能な既存のＣＫＤ－ＭＢＤの治療薬としては、例えば、炭酸カルシウム、塩酸セベラマー、ビキサロマー、炭酸ランタンやクエン酸第二鉄などのリン吸着薬、シナカルセトやファレカルシトリオールなどの副甲状腺機能亢進症治療薬、イバンドロン酸ナトリウムなどのビスホスホネート製剤などの骨粗鬆症治療薬などを挙げることができる。

[0154] 併用可能な開発中のＣＫＤ－ＭＢＤの治療薬としては、例えば、ＰＡ２１などのリン吸着薬、ＯＮＯ－５１６３やＫＨＫ７５８０などの副甲状腺機能亢進症の治療薬などを挙げることができる。

[0155] 本発明化合物は、単独又は薬学的あるいは薬剤学的に許容される添加剤と共に投与することができる。

[0156] 本発明の化合物を医薬として用いるためには、固体組成物、液体組成物及びその他の組成物のいずれの形態でもよく、必要に応じて最適のものが選択される。本発明の医薬は、本発明の化合物に薬学的に許容される添加剤を配合して製造することができる。具体的には、常用の賦形剤又は希釈剤、そし

て、必要に応じて一般に使用される結合剤、崩壊剤、潤滑剤、被覆剤、糖衣剤、pH調整剤、溶解剤又は水性若しくは非水性溶媒などを添加し、常用の製剤技術によって、錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、粉剤、散剤、液剤、乳剤、懸濁剤、注射剤等に調製する事ができる。前記添加剤としては、たとえば、水、乳糖、デキストロース、フラクトース、ショ糖、ソルビトール、マンニトール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、デンプン、コーンスターチ、ガム、ゼラチン、アルギネート、ケイ酸カルシウム、リン酸カルシウム、セルロース、水シロップ、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、アルキルパラヒドロキシベンゾエート、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、寒天、ペクチン、アラビアゴム、グリセリン、ゴマ油、オリーブ油、大豆油カカオバター、エチレングリコール、低粘度ヒドロキシプロピルセルロース（ＨＰＣ－Ｌ）、微結晶セルロース、カルボキシメチルセルロース（ＣＭＣ）、カルボキシメチルセルロースナトリウム（ＣＭＣ－Ｎａ）等やその他常用されるものを挙げることができる。

[0157] また、本発明化合物は、α、β若しくはγ－シクロデキストリン又はメチル化シクロデキストリン等と包接化合物を形成させて製剤化することができる。

[0158] 本発明に係る医薬は、本発明化合物と前述の併用可能な化合物について、単一の製剤（配合剤）又は別々に製剤化して得られる２種以上の製剤とすることができる。これらの化合物を別々に製剤化して２種以上の製剤とした場合には、個々の製剤を同時又は一定の時間間隔を空けて投与することが可能である。当該２種以上の製剤は、１日にそれぞれ異なる回数で投与することもできる。また、当該２種以上の製剤は、異なる経路で投与することもできる。

[0159] 本発明に係る医薬を異なる２種の製剤とする場合は、同時に、又は極めて短い間隔で投与する可能性が高いため、例えば、市販されている医薬の添付文書や販売パンフレット等の文書に、それぞれを併用する旨を記載するのが好ましい。

[0160] 本発明化合物の製剤の製造例を以下に示す。

製剤例１

以下の成分を含有する顆粒剤を製造する。

成分：式［１］で表される化合物又はその製薬学的に許容される塩、乳糖、コーンスターチ、ＨＰＣ－Ｌ。

式［１］で表される化合物又はその製薬学的に許容される塩と乳糖をふるいに通す。コーンスターチをふるいに通す。これらを混合機にて混合する。混合末にＨＰＣ－Ｌ水溶液を添加し、練合、造粒（押し出し造粒）した後、乾燥する。得られた乾燥顆粒を振動ふるいで篩過し顆粒剤を得る。

[0161] 製剤例２

以下の成分を含有するカプセル充填用散剤を製造する。

成分：式［１］で表される化合物又はその製薬学的に許容される塩、乳糖、コーンスターチ、ステアリン酸マグネシウム。

式［１］で表される化合物又はその製薬学的に許容される塩と乳糖をふるいに通す。コーンスターチをふるいに通す。これらとステアリン酸マグネシウムを混合機にて混合し、散剤を得る。得られた散剤はカプセルに充填することができる。

[0162] 製剤例３

以下の成分を含有するカプセル充填用顆粒剤を製造する。

成分：式［１］で表される化合物又はその製薬学的に許容される塩、乳糖、コーンスターチ、ＨＰＣ－Ｌ。

式［１］で表される化合物又はその製薬学的に許容される塩と乳糖をふるいに通す。コーンスターチをふるいに通す。これらを混合機にて混合する。混合末にＨＰＣ－Ｌ水溶液を添加し、練合、造粒した後、乾燥する。得られた乾燥顆粒を振動ふるいで篩過し整粒し、顆粒を得る。得られた顆粒はカプセルに充填することができる。

[0163] 製剤例４

以下の成分を含有する錠剤を製造する。

成分：式［１］で表される化合物又はその製薬学的に許容される塩、乳糖、微結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、ＣＭＣ－Ｎａ。

式［１］で表される化合物又はその製薬学的に許容される塩と乳糖と微結晶セルロース、ＣＭＣ－Ｎａをふるいに通し、混合する。混合末にステアリン酸マグネシウムを添加し、製剤用混合末を得る。本混合末を直打し錠剤を得る。

[0164] 本発明化合物をＮＨＥ３阻害剤などとして使用する場合は、本発明化合物をそのまま経口投与してもよい。また、本発明化合物を有効成分として含む剤として経口投与してもよい。

[0165] 本発明化合物をリン吸収抑制剤などとして使用する場合は、本発明化合物をそのまま経口投与してもよい。また、本発明化合物を有効成分として含む剤として経口投与してもよい。

[0166] 本発明化合物の投与量は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状などによっても異なるが、例えば、成人の貧血を呈した患者に経口投与する場合、通常１回量として０．１ｍｇ～１０００ｍｇ、好ましくは１ｍｇ～２００ｍｇであり、この量を、１日に１回～３回、又は２日～３日に１回投与するのが望ましい。

[0167] 本発明化合物は、以下に示す方法によって合成することができるが、下記製造法は一般的製造法例を示すものであり、製造法を限定するものではない。

[0168] 本発明化合物の合成は、化学の分野において自体公知の方法、又はそれに類似する一つ若しくは二つ以上のプロセスを経る方法を用いることも可能である。このような方法としては、例えば、オーガニック　ファンクショナル　グループ　プレパレーションズ（ＯＲＧＡＮＩＣ　ＦＵＮＣＴＩＯＮＡＬ　ＧＲＯＵＰ　ＰＲＥＰＡＲＡＴＩＯＮＳ）　第２版　アカデミックプレス社（ＡＣＡＤＥＭＩＣ　ＰＲＥＳＳ，ＩＮＣ．）１９８６年刊、コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ（Ｃｏｍｐｒｅｈｅｎｓｉｖｅ　Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｔｒａｎｓｆｏｒｍａｔｉｏｎｓ）　ブイシー

エイチ　パブリッシャーズ（ＶＣＨ　Ｐｕｂｌｉｓｈｅｒｓ　Ｉｎｃ．）１９８９年刊、ペプチド合成の基礎と実験　丸善株式会社刊　１９８５年、などに記載の方法等が挙げられる。

[0169] 本発明化合物の合成において、出発原料又は中間体等に含まれる官能基の適当な保護及び脱保護の方法は、当業者に周知の方法、例えば、グリーンズ　プロテクティブ　グループス　イン　オーガニック　シンセシス（Ｇｒｅｅｎｅ’ｓ　Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ　Ｇｒｏｕｐｓ　ｉｎ　Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ）　ジョン・ウィリー　アンド　サンズ（Ｊｏｈｎ　Ｗｉｌｅｙ　ａｎｄ　Ｓｏｎｓ社）２００６年刊等に記載の方法に準じて実施することができる。

[0170] 本発明化合物の一般的な製造法をスキーム１から１８に示すが、下記製造法は実施例の大部分を占める化合物の一般的製造法例を示すものであり、製造法を限定するものではない。工程を実施する順番を変更する、ヒドロキシ基やアミノ基に保護基を施して反応を実施し後の工程で脱保護を実施する、それぞれの工程途中において新たな工程を追加することによりＲ^{2}、Ｒ^{11}、Ｒ^{12}、環Ｅ、Ｇ^{2}、Ｇ^{3}、Ｇ^{4}、Ｚ^{A}、Ｚ^{B}、Ｘ^{1}、Ｚ^{1}、及びＷを本発明から逸脱しない範囲内で変更する等の当業者において周知の方法を用いることでも本発明化合物は製造できる。

[0171] 本一般的製造法において「薗頭カップリング反応」とは、例えば、不活性溶媒中、２０℃乃至２００℃の温度で、トリエチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン等の塩基存在下、パラジウム触媒と銅触媒を用いてアリールハライド化合物又はヘテロアリールハライド化合物とアセチレン化合物をカップリングさせる反応を意味する。

[0172] 「薗頭カップリング反応」に用いるパラジウム触媒としては、例えば、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム（０）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）ジクロリド等の当業者に公知のパラジウム触媒が挙げられる。また銅触媒としては、例えば、ヨウ化銅（Ｉ）、臭化銅（Ｉ）、塩化銅（Ｉ）

等の当業者に公知の銅触媒が挙げられる。

[0173] 本一般的製造法において「ヒュスゲン環化反応」とは、例えば、不活性溶媒中、２０℃乃至１６０℃の温度で、銅触媒、塩基存在下又は非存在下、及びアスコルビン酸ナトリウム存在下、又は非存在下、アジド化合物とアルキン化合物を［３＋２]双極子環化付加させる反応を意味する。

[0174] 「ヒュスゲン環化反応」に用いる銅触媒としては、例えば、ヨウ化銅（Ｉ）、臭化銅（Ｉ）、硫酸銅（ＩＩ）等の当業者に公知の銅触媒が挙げられる。

[0175] 本一般的製造法において「鈴木カップリング反応」とは、例えば、不活性溶媒中、２０℃乃至１６０℃の温度で、パラジウム触媒と炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等の塩基存在下、ビニルハライド化合物、アリールハライド化合物又はヘテロアリールハライド化合物とアリールホウ素化合物又はヘテロアリールホウ素化合物をカップリングさせる反応を意味する。

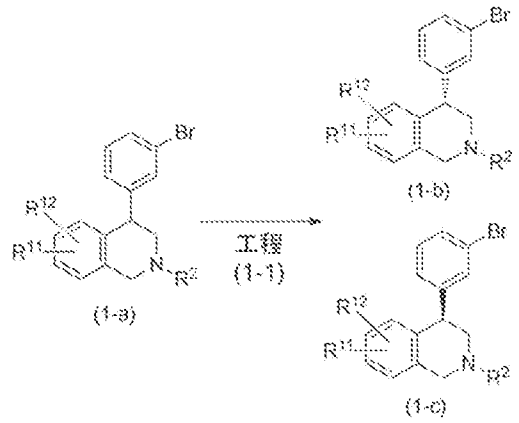
[0176] 「鈴木カップリング反応」に用いるパラジウム触媒としては、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）、ビス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム（０）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）ジクロリド、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）ジアセテート又は［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド　ジクロロメタン錯体（１：１）等の当業者に公知のパラジウム触媒が挙げられる。また、塩基存在下、酢酸パラジウム（ＩＩ）又はパラジウム－活性炭素とトリフェニルホスフィンを用いて系中でパラジウム（０）触媒を発生させて反応に用いることもできる。

[0177] 以下の一般的合成法で用いる原料である化合物（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）は、市販化合物、公知化合物、又は当業者に公知

である種々の有機合成手法を用いて入手容易な化合物より合成した化合物として入手できる。

スキーム１：化合物（１－ａ）から化合物（１－ｂ）、（１－ｃ）の合成法

[0178] [化54]



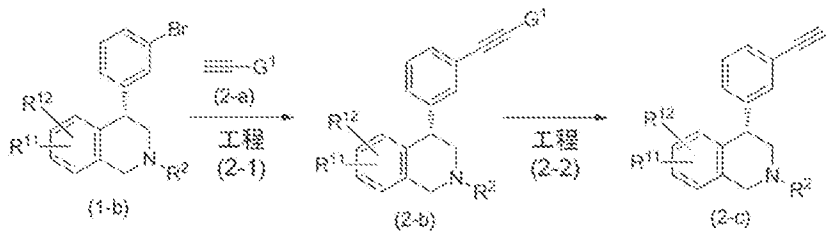
[0179] （スキーム中、Ｒ２、Ｒ１１、及びＲ１２は前記に同じである。）

[0180] 工程（１－１）：

化合物（１－ｂ）、化合物（１－ｃ）の製造方法：キラル分取ＨＰＬＣ等を用いて化合物（１－ａ）を光学分割することにより、化合物（１－ｂ）、化合物（１－ｃ）を高い光学純度で入手することができる。

スキーム２：化合物（１－ｂ）から化合物（２－ｃ）の合成法

[0181] [化55]



[0182] （スキーム中、Ｒ２、Ｒ１１、及びＲ１２は前記に同じであり、Ｇ１はアセチレン基の保護基を示す。）

[0183] 工程（２－１）：

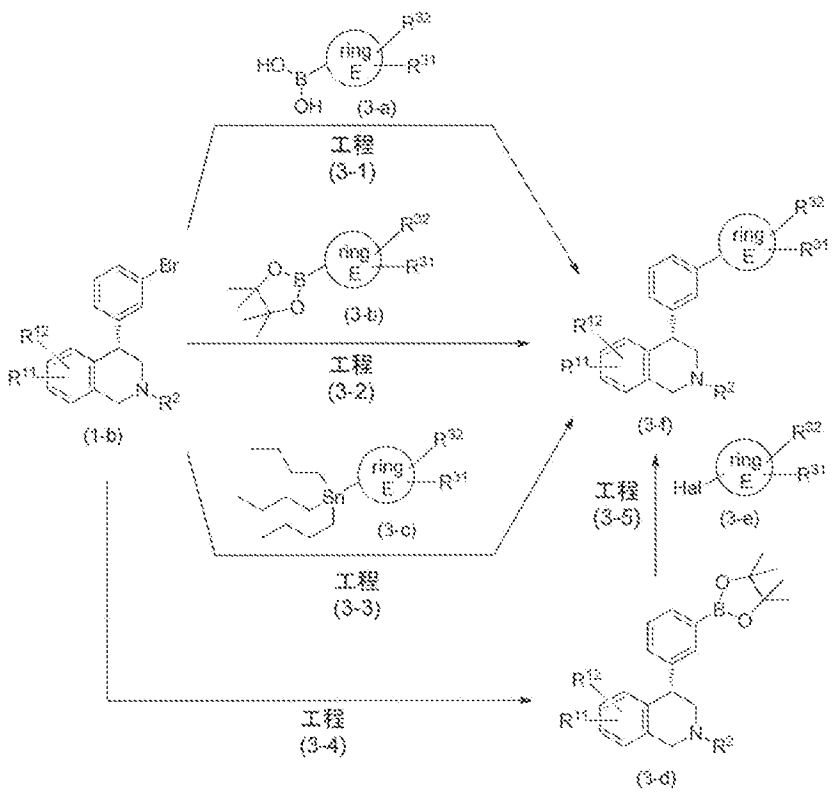
化合物（２－ｂ）の製造方法：化合物（１－ｂ）と化合物（２－ａ）の「菌頭カップリング反応」を行うことにより、化合物（２－ｂ）を製造することができる。

工程（２－２）：

化合物（２－ｃ）の製造方法：化合物（２－ｂ）を基質とし、不活性溶媒中、０℃乃至８０℃の温度で、炭酸カリウム、又はテトラブチルアンモニウムフルオライド等を用いた脱保護反応により、化合物（２－ｃ）を製造することができる。

スキーム３：化合物（１－ｂ）、又は（３－ｄ）から化合物（３－ｆ）の合成法

[0184] [化56]



[0185] （スキーム中、Ｒ^{2}、Ｒ^{11}、Ｒ^{12}、Ｒ^{31}、Ｒ^{32}、及び環Ｅは前記に同じであり、Ｈａｌはハロゲン原子を示す。）

[0186] 工程（３－１）：

化合物（３－ｆ）の製造方法：化合物（１－ｂ）と化合物（３－ａ）の「鈴木カップリング反応」を行うことにより、化合物（３－ｆ）を製造することができる。

工程（３－２）：

化合物（３－ｆ）の別途製造方法：化合物（１－ｂ）と化合物（３－ｂ）の「鈴木カップリング反応」を行うことにより、化合物（３－ｆ）を製造することができる。

工程（３－３）：

化合物（３－ｆ）の別途製造方法：化合物（１－ｂ）と化合物（３－ｃ）を、不活性溶媒中、２０℃乃至１６０℃の温度で、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）等のパラジウム（０）触媒を用いてカップリング反応させることにより、化合物（３－ｆ）を製造することができる。

工程（３－４）：

化合物（３－ｄ）の製造方法：化合物（１－ｂ）を基質とし、不活性溶媒中、２０℃乃至１６０℃の温度で、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド　ジクロロメタン錯体（１：１）等のパラジウム触媒、及び酢酸カリウム等の塩基存在下、ビス（ピナコラト）ジボロンと反応させることにより、化合物（３－ｄ）を製造することができる。

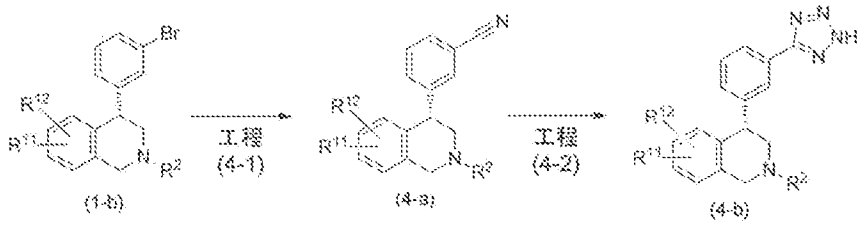
工程（３－５）：

化合物（３－ｆ）の別途製造方法：化合物（３－ｄ）と化合物（３－ｅ）の「鈴木カップリング反応」を行うことにより、化合物（３－ｆ）を製造することができる。

スキーム４：化合物（１－ｂ）から化合物（４－ｂ）の合成法

[0187]

[化57]



[0188] （スキーム中、R^2、R^{11}、及びR^{12}は前記に同じである。）

[0189] 工程（４－１）：

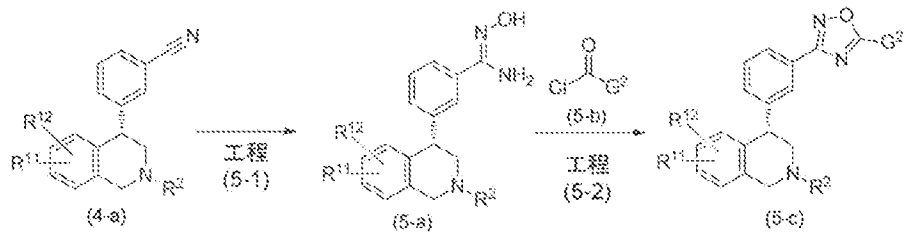
化合物（４－ａ）の製造方法：化合物（１－ｂ）を基質とし、不活性溶媒中、２０℃乃至１６０℃の温度で、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）等のパラジウム（０）触媒存在下、亜鉛ジシアニドと反応させることにより、化合物（４－ａ）を製造することができる。

工程（４－２）：

化合物（４－ｂ）の製造方法：化合物（４－ａ）を基質とし、不活性溶媒中、２０℃乃至１５０℃の温度で、塩化アンモニウム、又はトリエチルアミン塩酸塩等のアミンの無機酸塩存在下、アジ化ナトリウム等のアジ化物を反応させることにより、化合物（４－ｂ）を製造することができる。

スキーム５：化合物（４－ａ）から化合物（５－ｃ）の合成法

[0190] [化58]



[0191] （スキーム中、R^2、R^{11}、及びR^{12}は前記に同じであり、G^2はC_{1-6}アルキル基を示す。）

[0192] 工程（５－１）：

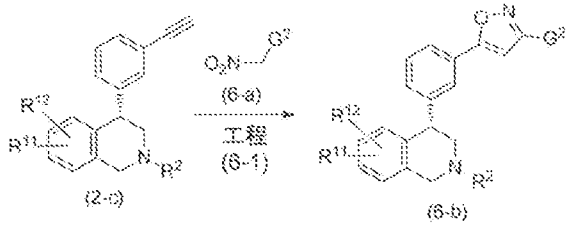
化合物（５－ａ）の製造方法：化合物（４－ａ）を基質とし、不活性溶媒中、２０℃乃至８０℃の温度で、ヒドロキシルアミンと反応させることにより、化合物（５－ａ）を製造することができる。

工程（５－２）：

化合物（５－ｃ）の製造方法：化合物（５－ａ）を基質とし、不活性溶媒中、０℃乃至１６０℃の温度で、トリエチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン等の塩基存在下、化合物（５－ｂ）と反応させることにより、化合物（５－ｃ）を製造することができる。

スキーム６：化合物（２－ｃ）から化合物（６－ｂ）の合成法

[0193] [化59]



[0194] （スキーム中、R^2、R^{11}、及びR^{12}は前記に同じであり、G^2はC_{1-6}アルキル基を示す。）

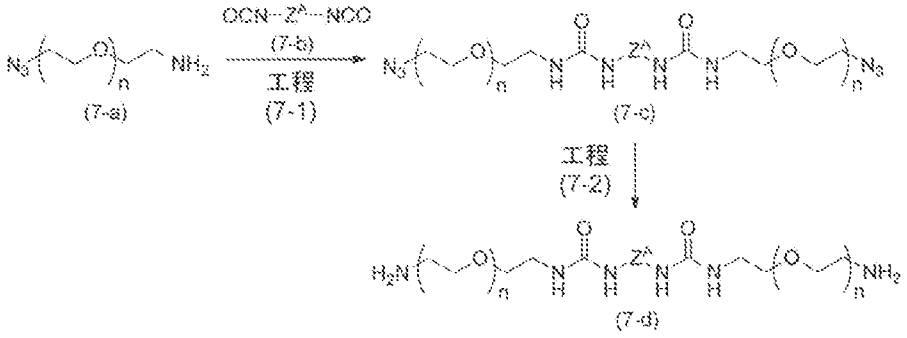
[0195] 工程（６－１）：

化合物（６－ｂ）の製造方法：化合物（２－ｃ）を基質とし、不活性溶媒中、２０℃乃至１００℃の温度で、イソシアン酸フェニル、及びトリエチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン等の塩基存在下、化合物（６－ａ）と反応させることにより、化合物（６－ｂ）を製造することができる。

スキーム７：化合物（７－ａ）から化合物（７－ｄ）の合成法

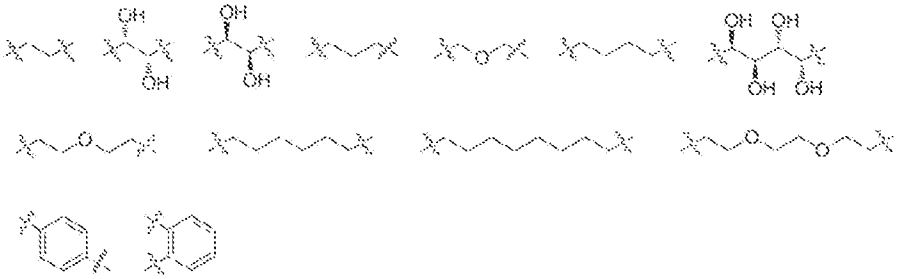
[0196]

[化60]



[0197] （スキーム中、ｎは２～５の整数を示し、Ｚ^{A}は下記式群［１４］で表されるいずれかの構造を示す。）

[0198] [化61]



［１４］

[0199] 工程（７－１）：

化合物（７－ｃ）の製造方法：化合物（７－ａ）を基質とし、不活性溶媒中、０℃乃至１００℃の温度で、トリエチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン等の塩基存在下、又は非存在下、化合物（７－ｂ）と反応させることにより、化合物（７－ｃ）を製造することができる。

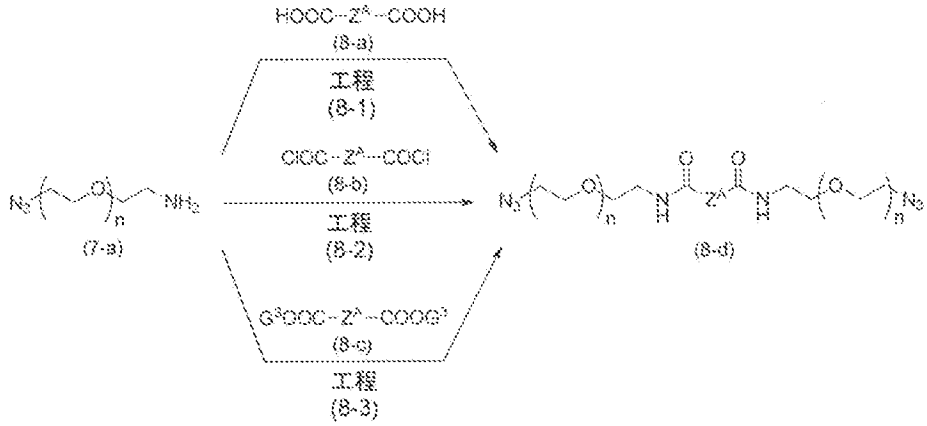
工程（７－２）：

化合物（７－ｄ）の製造方法：化合物（７－ｂ）を基質とし、不活性溶媒中、０℃乃至８０℃の温度で、トリフェニルホスフィン、水を作用させるか、又は水素雰囲気下又は水素加圧下、酸存在下又は非存在下、パラジウム－

活性炭素等を作用させることにより、化合物（７－ｄ）を製造することができる。

スキーム８：化合物（７－ａ）から化合物（８－ｄ）の合成法

[0200] [化62]



[0201] （スキーム中、G^3はカルボキシ基の保護基であり、ｎ、及びZ^Aは前記に同じである。）

[0202] 工程（８－１）：

化合物（８－ｄ）の製造方法：化合物（７－ａ）を基質とし、不活性溶媒中、０℃乃至８０℃の温度で、各種カルボジイミド、ジフェニルリン酸アジド、ベンゾトリアゾール－１－イルオキシ－トリスジメチルアミノホスホニウム塩、４－（４、６－ジメトキシ－１、３、５－トリアジン－２－イル）－４－メチルモルホリン塩酸塩等の脱水縮合剤存在下、トリエチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン等の塩基存在下、又は非存在下、化合物（８－ａ）を反応させることにより、化合物（８－ｄ）を製造することができる。

工程（８－２）：

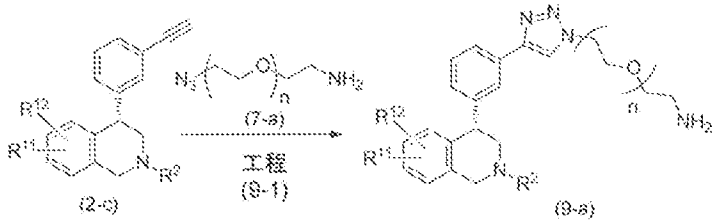
化合物（８－ｄ）の別途製造方法：化合物（７－ａ）を基質とし、不活性溶媒中、０℃乃至８０℃の温度で、トリエチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン等の塩基存在下、化合物（８－ｂ）を反応させることにより、化合物（８－ｄ）を製造することができる。

工程（８－３）：

化合物（８－ｄ）の別途製造方法：化合物（７－ａ）を基質とし、不活性溶媒中、０℃乃至８０℃の温度で、トリエチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン等の塩基存在下又は非存在下、化合物（８－ｃ）を反応させることにより、化合物（８－ｄ）を製造することができる。

スキーム９：化合物（２－ｃ）から化合物（９－ａ）の合成法

[0203] [化63]



[0204] （スキーム中、R^2、R^{11}、R^{12}、及びｎは前記に同じである。）

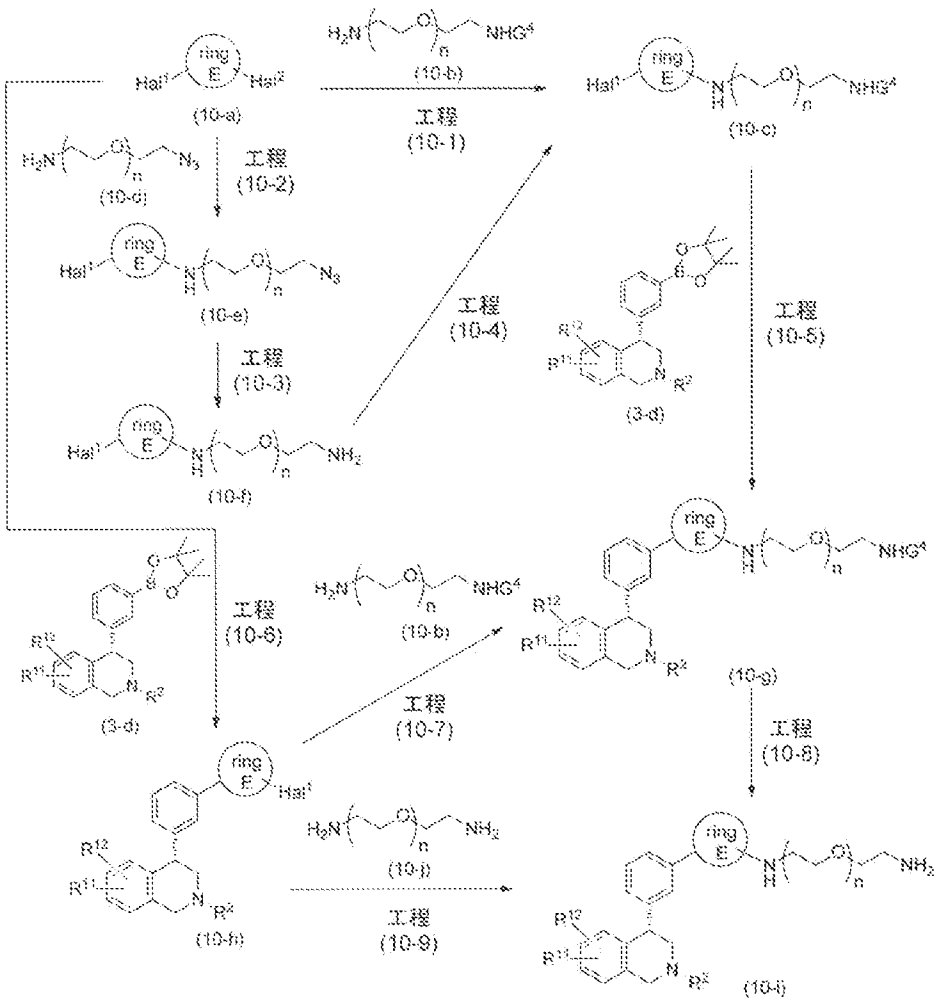
[0205] 工程（９－１）：

化合物（９－ａ）の製造方法：化合物（２－ｃ）と化合物（７－ａ）の「ヒュスゲン環化反応」を行うことにより、化合物（９－ａ）を製造することができる。

スキーム１０：化合物（１０－ａ）から化合物（１０－ｉ）の合成法

[0206]

[化64]



[0207] （スキーム中、R^2、R^{11}、R^{12}、環E、及びnは前記に同じであり、Hal^1、Hal^2は同一の又は異なったハロゲン原子を示し、G^4はアミノ基の保護基を示す。）

[0208] 工程（１０－１）：

化合物（１０－ｃ）の製造方法：化合物（１０－ａ）を基質とし、不活性溶媒中、２０℃乃至１８０℃の温度で、トリエチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン、あるいは炭酸カリウム等の塩基存在下、又は非存在下、（１０－ｂ）を反応させることにより、化合物（１０－ｃ）を製造することができる。

工程（１０－２）：

化合物（１０－ｅ）の製造方法：化合物（１０－ａ）を基質とし、工程（１０－１）と同様の操作で化合物（１０－ｄ）と反応させることにより、化合物（１０－ｅ）を製造することができる。

工程（１０－３）：

化合物（１０－ｆ）の製造方法：化合物（１０－ｅ）を基質とし、不活性溶媒中、０℃乃至８０℃の温度で、トリフェニルホスフィン、水を作用させることにより、化合物（１０－ｆ）を製造することができる。

工程（１０－４）：

化合物（１０－ｃ）の別途製造方法：化合物（１０－ｆ）を基質とし、不活性溶媒中、０℃乃至８０℃の温度で、二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル等を用いてアミノ基を保護することにより、化合物（１０－ｃ）を製造することができる。

工程（１０－５）：

化合物（１０－ｇ）の製造方法：化合物（１０－ｃ）と化合物（３－ｄ）の「鈴木カップリング反応」を行うことにより、化合物（１０－ｇ）を製造することができる。

工程（１０－６）：

化合物（１０－ｈ）の製造方法：化合物（１０－ａ）と化合物（３－ｄ）の「鈴木カップリング反応」を行うことにより、化合物（１０－ｈ）を製造することができる。

工程（１０－７）：

化合物（１０－ｇ）の別途製造方法：化合物（１０－ｈ）を基質とし、工程（１０－１）と同様の操作で化合物（１０－ｂ）と反応させることにより、化合物（１０－ｇ）を製造することができる。

工程（１０－８）：

化合物（１０－ｉ）の製造方法：化合物（１０－ｇ）を基質とし、不活性溶媒中、２０℃乃至１００℃の温度で、塩酸、臭化水素酸、あるいはトリフ

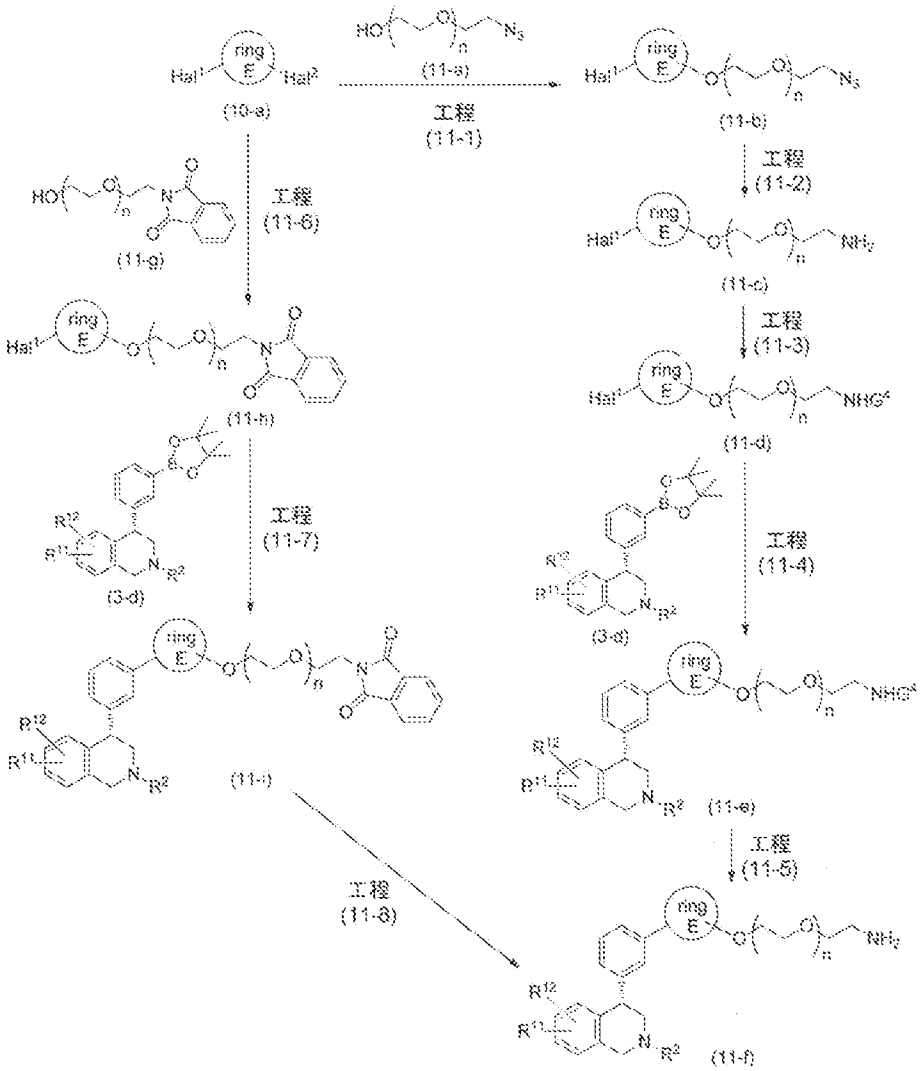
ルオロ酢酸等の酸を用いた脱保護反応、又は水素雰囲気下又は水素加圧下、酸存在下又は非存在下、パラジウム－活性炭素等を用いた脱保護反応により、化合物（１０－ｉ）を製造することができる。

工程（１０－９）：

化合物（１０－ｉ）の別途製造方法：化合物（１０－ｈ）を基質とし、工程（１０－１）と同様の操作で化合物（１０－ｊ）と反応させることにより、化合物（１０－ｉ）を製造することができる。

スキーム１１：化合物（１０－ａ）から化合物（１１－ｆ）の合成法

[0209] [化65]



[0210] （スキーム中、Ｒ２、Ｒ１１、Ｒ１２、環Ｅ、Ｈａｌ１、Ｈａｌ２、ｎ、及びＧ４は

前記に同じである。）

[0211] 工程（１１－１）：

化合物（１１－ｂ）の製造方法：化合物（１０－ａ）を基質とし、不活性溶媒中、０℃乃至６０℃の温度で、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド等の塩基存在下、（１１－ａ）を反応させることにより、化合物（１１－ｂ）を製造することができる。

工程（１１－２）：

化合物（１１－ｃ）の製造方法：化合物（１１－ｂ）を基質とし、工程（１０－３）と同様の操作を行うことにより、化合物（１１－ｃ）を製造することができる。

工程（１１－３）：

化合物（１１－ｄ）の製造方法：化合物（１１－ｃ）を基質とし、不活性溶媒中、０℃乃至８０℃の温度で、二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル等を用いてアミノ基を保護することにより、化合物（１１－ｄ）を製造することができる。

工程（１１－４）：

化合物（１１－ｅ）の製造方法：化合物（１１－ｄ）と化合物（３－ｄ）の「鈴木カップリング反応」を行うことにより、化合物（１１－ｅ）を製造することができる。

工程（１１－５）：

化合物（１１－ｆ）の製造方法：化合物（１１－ｅ）を基質とし、工程（１０－８）と同様の操作を行うことにより、化合物（１１－ｆ）を製造することができる。

工程（１１－６）：

化合物（１１－ｈ）の製造方法：化合物（１０－ａ）を基質とし、不活性溶媒中、０℃乃至１００℃の温度で、水素化ナトリウム等の塩基存在下、（１１－ｇ）を反応させることにより、化合物（１１－ｈ）を製造することができる。

工程（１１－７）：

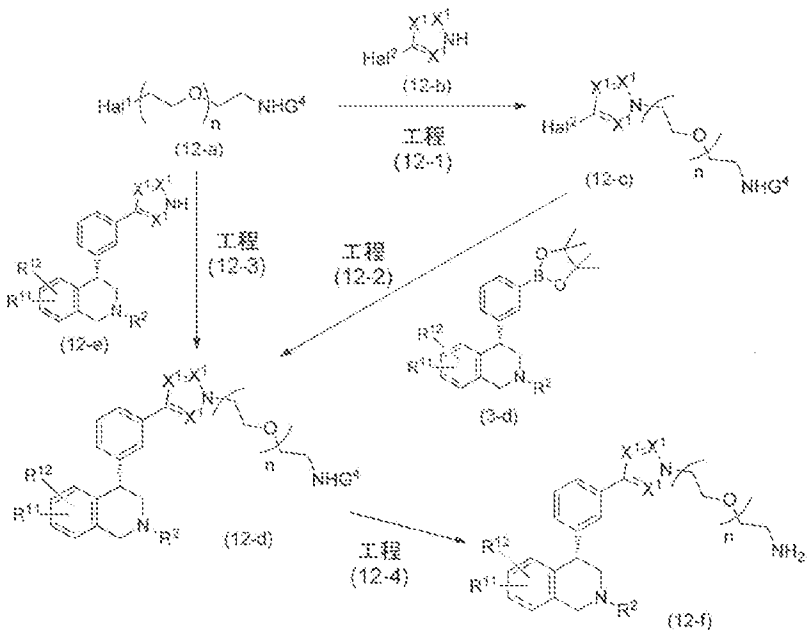
化合物（１１－ｉ）の製造方法：化合物（１１－ｈ）と化合物（３－ｄ）の「鈴木カップリング反応」を行うことにより、化合物（１１－ｉ）を製造することができる。

工程（１１－８）：

化合物（１１－ｆ）の別途製造方法：化合物（１１－ｉ）を基質とし、不活性溶媒中、２０℃乃至１００℃の温度で、ヒドラジン等を用いた脱保護反応により、化合物（１１－ｆ）を製造することができる。

スキーム１２：化合物（１２－ａ）から化合物（１２－ｆ）の合成法

[0212] [化66]



[0213] （スキーム中、R^2、R^{11}、R^{12}、ｎ、Hal^1、Hal^2、及びG^4は前記に同じであり、X^1は同一に又は異なって、式－ＣＨ－あるいは窒素原子を示す。）

[0214] 工程（１２－１）：

化合物（１２－ｃ）の製造方法：化合物（１２－ａ）を基質とし、不活性溶媒中、０℃乃至１６０℃の温度で、炭酸カリウム等の塩基存在下、及びテ

トラブチルアンモニウムヨージド存在下、又は非存在下、化合物（１２－ｂ）と反応させることにより、化合物（１２－ｃ）を製造することができる。

工程（１２－２）：

化合物（１２－ｄ）の製造方法：化合物（１２－ｃ）と化合物（３－ｄ）の「鈴木カップリング反応」を行うことにより、化合物（１２－ｄ）を製造することができる。

工程（１２－３）：

化合物（１２－ｄ）の別途製造方法：化合物（１２－ａ）を基質とし、不活性溶媒中、０℃乃至１６０℃の温度で、炭酸カリウム等の塩基存在下、及びテトラブチルアンモニウムヨージド存在下、又は非存在下、化合物（１２－ｅ）と反応させることにより、化合物（１２－ｄ）を製造することができる。

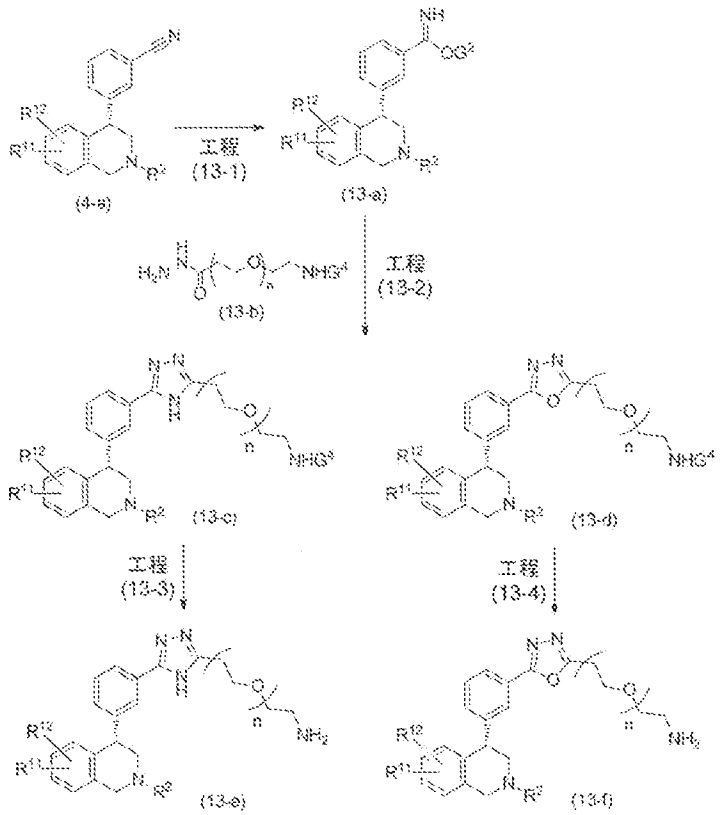
工程（１２－４）：

化合物（１２－ｆ）の製造方法：化合物（１２－ｄ）を基質とし、工程（１０－８）と同様の操作を行うことにより、化合物（１２－ｆ）を製造することができる。

スキーム１３：化合物（４－ａ）から化合物（１３－ｅ）、（１３－ｆ）の合成法

[0215]

[化67]



[0216] （スキーム中、R^2、R^{11}、R^{12}、ｎ、G^2及びG^4は前記に同じである。）

[0217] 工程（１３－１）：

化合物（１３－ａ）の製造方法：化合物（４－ａ）を基質とし、メタノール、エタノール等のアルコール溶媒中、０℃乃至８０℃の温度で、ナトリウムメトキシド等のアルカリ金属アルコキシド、又は塩酸等の酸、又は塩化アセチル等を作用させることにより、化合物（１３－ａ）を製造することができる。

工程（１３－２）：

化合物（１３－ｃ）、化合物（１３－ｄ）の製造方法：化合物（１３－ａ）を基質とし、不活性溶媒中、２０℃乃至１６０℃の温度で、化合物（１３－ｂ）と反応させることにより、化合物（１３－ｃ）、化合物（１３－ｄ）を製造することができる。得られる化合物はシリカゲルカラムクロマトグラフィーやＨＰＬＣ等を用い、分割することでそれぞれ単離することができる

。

工程（１３－３）：

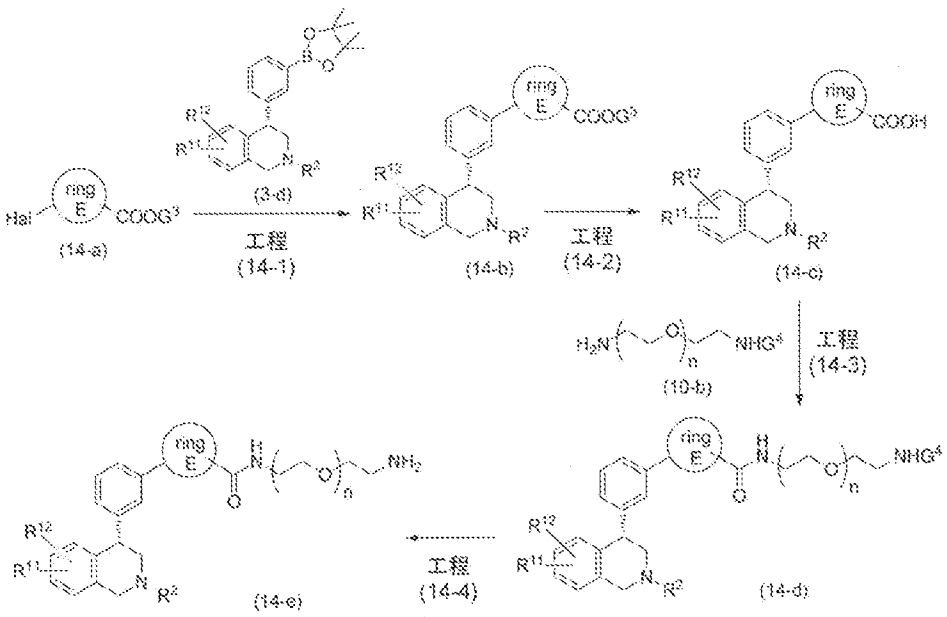
化合物（１３－ｅ）の製造方法：化合物（１３－ｃ）を基質とし、工程（１０－８）と同様の操作を行うことにより、化合物（１２－ｆ）を製造することができる。

工程（１３－４）：

化合物（１３－ｆ）の製造方法：化合物（１３－ｄ）を基質とし、工程（１０－８）と同様の操作を行うことにより、化合物（１３－ｆ）を製造することができる。

スキーム１４：化合物（１４－ａ）から化合物（１４－ｅ）の合成法

[0218] [化68]



（スキーム中、Ｒ２、Ｒ１１、Ｒ１２、環Ｅ、Ｈａｌ、Ｇ３、Ｇ４、及びｎは前記に同じである。）

[0219] 工程（１４－１）：

化合物（１４－ｂ）の製造方法：化合物（１４－ａ）と化合物（３－ｄ）の「鈴木カップリング反応」を行うことにより、化合物（１４－ｂ）を製造

することができる。

工程（１４－２）：

化合物（１４－ｃ）の製造方法：化合物（１４－ｂ）を基質とし、不活性溶媒中、０℃乃至１００℃の温度で、水酸化リチウム、又は水酸化ナトリウム等を作用させることにより、化合物（１４－ｃ）を製造することができる。

工程（１４－３）：

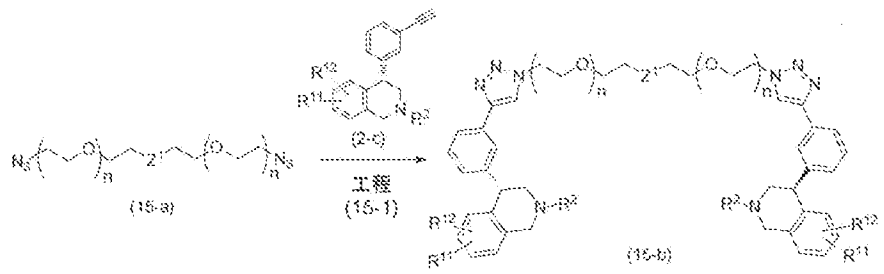
化合物（１４－ｄ）の別途製造方法：化合物（１４－ｃ）を基質とし、工程（８－１）と同様の操作で化合物（１０－ｂ）と反応させることにより、化合物（１４－ｄ）を製造することができる。

工程（１４－４）：

化合物（１４－ｄ）を基質とし、工程（１０－８）と同様の操作を行うことにより、化合物（１４－ｅ）を製造することができる。

スキーム１５：化合物（１５－ａ）から化合物（１５－ｂ）の合成法

[0220] [化69]



[0221] （スキーム中、Z^1、R^2、R^{11}、R^{12}、及びｎは前記に同じである。）

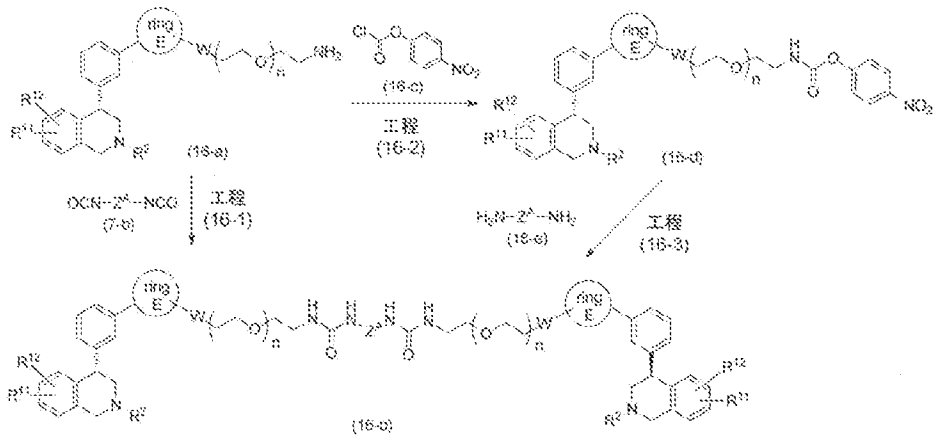
[0222] 工程（１５－１）：

化合物（１５－ｂ）の製造方法：化合物（１５－ａ）と化合物（２－ｃ）の「ヒュスゲン環化反応」を行うことにより、化合物（１５－ｂ）を製造することができる。

スキーム１６：化合物（１６－ａ）から化合物（１６－ｂ）の合成法

[0223]

[化70]



[0224] （スキーム中、R^2、R^{11}、R^{12}、環E、W、n、及びZ^Aは前記に同じである。）

[0225] 工程（１６－１）：

化合物（１６－ｂ）の製造方法：化合物（１６－ａ）を基質とし、工程（７－１）と同様の操作で化合物（７－ｂ）と反応させることにより、化合物（１６－ｂ）を製造することができる。

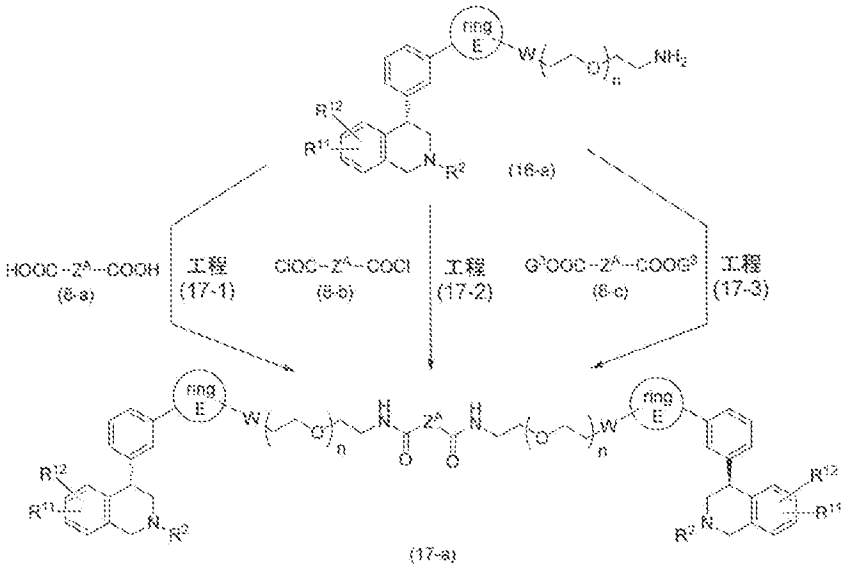
化合物（１６－ｄ）の製造方法：化合物（１６－ａ）を基質とし、不活性溶媒中、０℃乃至１６０℃の温度で、トリエチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン等の塩基存在下、又は非存在下、化合物（１６－ｃ）と反応させることにより、化合物（１６－ｄ）を製造することができる。

化合物（１６－ｂ）の別途製造方法：化合物（１６－ｄ）を基質とし、不活性溶媒中、０℃乃至１６０℃の温度で、トリエチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン等の塩基存在下、又は非存在下、化合物（１６－ｅ）と反応させることにより、化合物（１６－ｂ）を製造することができる。

スキーム１７：化合物（１６－ａ）から化合物（１７－ａ）の合成法

[0226]

[化71]



[0227] （スキーム中、R^2、R^{11}、R^{12}、環E、W、n、Z^A、及びG^3は前記に同じである。）

[0228] 工程（１７－１）：

化合物（１７－ａ）の製造方法：化合物（１６－ａ）を基質とし、工程（８－１）と同様の操作で化合物（８－ａ）と反応させることにより、化合物（１７－ａ）を製造することができる。

工程（１７－２）：

化合物（１７－ａ）の別途製造方法：化合物（１６－ａ）を基質とし、工程（８－２）と同様の操作で化合物（８－ｂ）と反応させることにより、化合物（１７－ａ）を製造することができる。

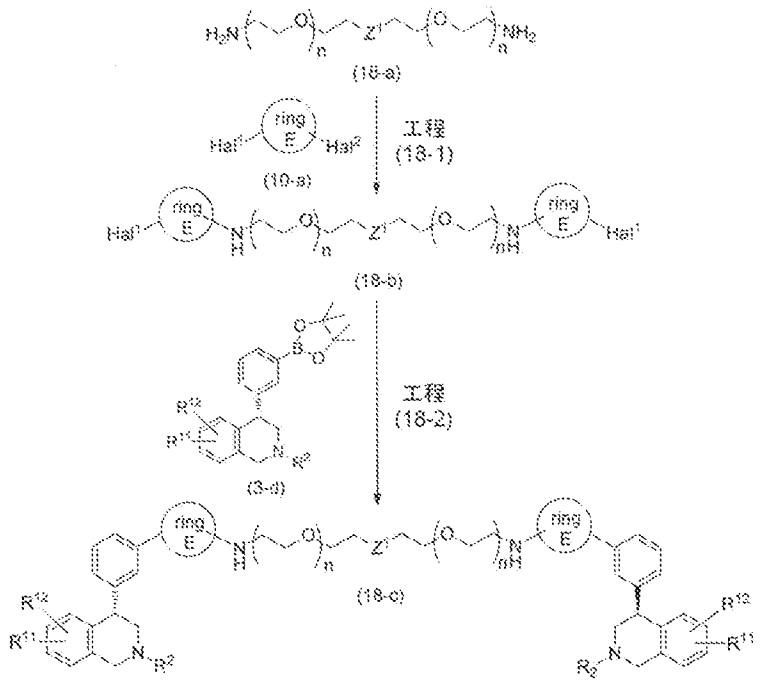
工程（１７－３）：

化合物（１７－ａ）の別途製造方法：化合物（１６－ａ）を基質とし、工程（８－３）と同様の操作で化合物（８－ｃ）と反応させることにより、化合物（１７－ａ）を製造することができる。

スキーム１８：化合物（１８－ａ）から化合物（１８－ｃ）の合成法

[0229]

[化72]



[0230] （スキーム中、ｎ、Z^1、Hal^1、Hal^2、環Ｅ、R^2、R^{11}、及びR^{12}は前記に同じである。）

[0231] 工程（１８－１）：

化合物（１８－ｂ）の製造方法：化合物（１８－ａ）を基質とし、工程（１０－１）と同様の操作で化合物（１０－ａ）と反応させることにより、化合物（１８－ｂ）を製造することができる。

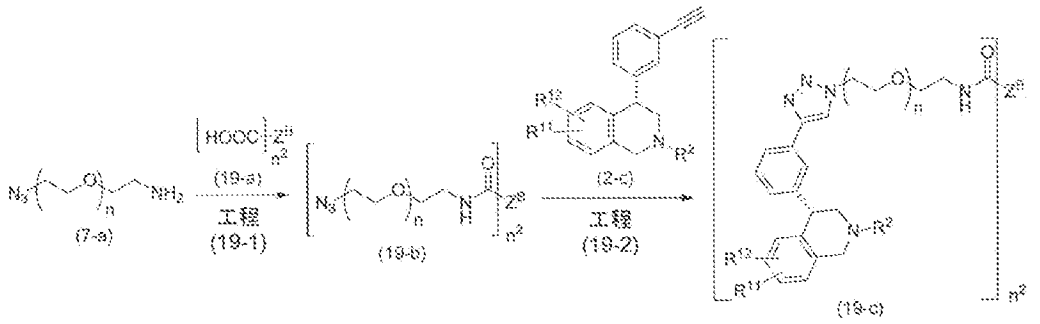
工程（１８－２）：

化合物（１８－ｃ）の製造方法：化合物（１８－ｂ）と化合物（３－ｄ）の「鈴木カップリング反応」を行うことにより、化合物（１８－ｃ）を製造することができる。

スキーム１９：化合物（７－ａ）から化合物（１９－ｃ）の合成法

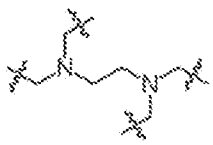
[0232]

[化73]



[0233] （スキーム中、ｎ、Ｒ^{2}、Ｒ^{11}、及びＲ^{12}は前記に前記に同じであり、ｎ^{2}は４を示し、Ｚ^{B}は下記式［１５］で表される構造を示す。）

[0234] [化74]



［１５］

[0235] 工程（１９－１）：

化合物（１９－ｂ）の製造方法：化合物（７－ａ）を基質とし、工程（８－１）と同様の操作で化合物（１９－ａ）と反応させることにより、化合物（１９－ｂ）を製造することができる。

工程（１９－２）：

化合物（１９－ｃ）の製造方法：化合物（１９－ｂ）と化合物（２－ｃ）の「ヒュスゲン環化反応」を行うことにより、化合物（１９－ｃ）を製造することができる。

[0236] 本発明化合物の一般的製造法の反応温度とは、－７８℃乃至２５０℃、好ましくは－２０℃乃至８０℃である。反応時間は５分乃至３日間であり、好ましくは３０分乃至１８時間である。本製造方法は常圧下、加圧下、マイクロウェーブ照射下等で実施することができる。

[0237] 本発明化合物の一般的製造法の記載における塩基、酸、及び不活性溶媒に

ついて、さらに具体的に記載するが、以下の例示に限定されない。また、使用できる単離手法についても具体的に記載するが、同様に以下の例示に限定されない。

[0238] 「塩基」とは、例えば、アルカリ金属又はアルカリ土類金属の水素化物（水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウム等）、アルカリ金属又はアルカリ土類金属のアミド類（リチウムアミド、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムジシクロヘキシルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジド等）、アルカリ金属又はアルカリ土類金属の水酸化物（水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化バリウム等）、アルカリ金属又はアルカリ土類金属の炭酸塩（炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸カルシウム、炭酸セシウム等）、アルカリ金属の炭酸水素塩（炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等）、アルカリ金属又はアルカリ土類金属のリン酸塩（リン酸三カリウム等）などの無機塩基、アルカリ金属又はアルカリ土類金属のC_{1-15}アルコキシド（ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム ｔｅｒｔ－ブトキシド等）、アミン類（トリエチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン、Ｎ－メチルモルホリン等）、塩基性複素環化合物（ピリジン、４－ジメチルアミノピリジン、ＤＢＵ（１，８－ジアザビシクロ〔５．４．０〕ウンデカ－７－エン）、ＤＢＮ（１，５－ジアザビシクロ〔４．３．０〕ノナン－５－エン）、イミダゾール、２，６－ルチジン等）が挙げられる。

[0239] 「酸」とは、例えば、無機酸（塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等）、有機酸（ｐ－トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、ギ酸、酢酸、カンファースルホン酸等）、ルイス酸（三フッ化ホウ素、三臭化ホウ素、塩化アルミニウム、スカンジウムトリフラート、イッテルビウムトリフラート等）が挙げられる。

[0240] 「不活性溶媒」としては、反応を阻害せず、出発原料をある程度溶解するものであれば特に限定はなく、例えば、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ハ

ロゲン化炭素系溶媒、エーテル系溶媒、芳香族系溶媒、炭化水素系溶媒、エステル系溶媒、アルコール系溶媒、スルホキシド系溶媒、水が挙げられ、これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

[0241] ニトリル系溶媒としては、例えば、アセトニトリル、プロピオニトリルが挙げられる。アミド系溶媒としては、例えば、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（以下ＤＭＦと略す場合もある）、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、Ｎ－メチルピロリドンが挙げられる。ハロゲン化炭素系溶媒としては、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、１，２－ジクロロエタン、四塩化炭素が挙げられる。エーテル系溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル（以下“エーテル”と略す場合もある。）、テトラヒドロフラン（以下ＴＨＦと略す場合もある。）、１，４－ジオキサン、１，２－ジメトキシエタンが挙げられる。芳香族系溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、ピリジンが挙げられる。炭化水素系溶媒としては、例えば、ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサンが挙げられる。エステル系溶媒としては、例えば、酢酸エチル、ギ酸エチルが挙げられる。アルコール系溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、ｔｅｒｔ－ブチルアルコール、エチレングリコールが挙げられる。スルホキシド系溶媒としては、例えば、ジメチルスルホキシド（以下ＤＭＳＯと略す場合もある。）が挙げられる。

[0242] 上記製造法により得られた化合物は、公知の手段、例えば、溶媒抽出、液性変換、転溶、晶出、再結晶、各種クロマトグラフィーによって単離精製することができる。

[0243] 本発明化合物の一般的製造における化合物が用いることができる保護基を以下に記載するがその例示に限定されず、他にも適当に選択することができる。

[0244] アミノの保護基としては、例えば、ペプチド合成時に一般的に用いられるC_{1-6}アシル（ホルミル、アセチル、プロピオニル等）、C_{2-15}アルコキシカルボニル（メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、ｔｅｒｔ－ブトキ

シカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、９－フルオレニルメチレノキシカルボニル等）、アリールカルボニル（ベンゾイル等）、トリチル、フタロイル、Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノメチレン、置換シリル（トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル、ｔｅｒｔ－ブチルジエチルシリル、ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル等）、C_{2-6}アルケニル（１－アリル等）が挙げられる。これらの基は、ハロゲン原子、C_{1-6}アルコキシ（メトキシ、エトキシ、プロポキシ等）、及びニトロから選ばれる１つ以上の置換基で置換されていてもよい。

[0245] カルボキシの保護基としては、例えば、C_{1-6}アルキル（メチル、エチル、ｔｅｒｔ－ブチル等）、C_{7-20}アラルキル（ベンジル、トリチル等）、フェニル、置換シリル（トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル、ｔｅｒｔ－ブチルジエチルシリル、ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル等）、C_{2-6}アルケニル（１－アリル等）が挙げられる。これらの基は、ハロゲン原子、C_{1-6}アルコキシ（メトキシ、エトキシ、プロポキシ等）、及びニトロから選ばれる１つ以上の置換基で置換されていてもよい。

[0246] ヒドロキシの保護基としては、例えば、C_{1-6}アルキル（メチル、エチル、ｔｅｒｔ－ブチル等）、C_{7-20}アラルキル（ベンジル、トリチル等）、フェニル、置換シリル（トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル、ｔｅｒｔ－ブチルジエチルシリル、ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル等）、C_{2-6}アルケニル（１－アリル等）、C_{1-6}アシル（ホルミル、アセチル、プロピオニル等）、C_{2-15}アルコキシカルボニル（メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、９－フルオレニルメチレノキシカルボニル等）、アリールカルボニル（ベンゾイル等）、２－テトラヒドロピラニル、２－テトラヒドロフリルが挙げられる。これらの基は、ハロゲン原子、C_{1-6}アルコキシ（メトキシ、エトキシ、プロポキシ等）、及びニトロから選ばれる１つ以上の置換基で置換されていてもよい。

[0247] カルボニルは、例えば、環状アセタール（１，３－ジオキサン、１，３－ジオキソラン等）、非環状アセタール（ジ－C_{1-6}アルキルアセタール（ジメチルアセタール、ジエチルアセタール等））を形成することで保護することができる。

[0248] 本発明は、以下の参考例、実施例、試験例及び製剤例によって、更に詳細に説明されるが、これらは本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

[0249] 本発明は、以下の参考例、実施例、及び試験例によって、更に詳細に説明されるが、これらは本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

[0250] ＮＭＲ（核磁気共鳴）スペクトルは、室温にて、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）にて測定した。本明細書中の化学シフト値は、内部標準物質（テトラメチルシラン）に対するｐａｒｔｓ　ｐｅｒ　ｍｉｌｌｉｏｎ（δ）値で示した。

[0251] 質量スペクトルは、Ｗａｔｅｒｓ　ｍｉｃｒｏｍａｓｓ　ＺＱ（ＥＳＩ：電子スプレーイオン化法）、Ｗａｔｅｒｓ　Ａｃｑｕｉｔｙ　ＳＱ　Ｄｅｔｅｃｔｏｒ（ＥＳＩ：電子スプレーイオン化法）、Ｔｈｅｒｍｏ　ＳＣＩＥＮＴＩＦＩＣ　ＬＴＱ　ＸＬ（ＥＳＩ：電子スプレーイオン化法）、Ｍｉｃｒｏｍａｓｓ　ＧＣＴ　ｍａｓｓ　ｓｐｅｃｔｒｏｍｅｔｅｒ（ＥＩ：電子イオン化法）、島津ＬＣＭＳ－２０１０ＥＶ　ｍａｓｓ　ｓｐｅｃｔｒｏｍｅｔｅｒ（ＥＳＩ：電子スプレーイオン化法／ＡＰＣＩ：大気圧イオン化法　Ｄｕａｌ）、島津ＬＣＭＳ－ＩＴ－ＴＯＦ　ｍａｓｓ　ｓｐｅｃｔｒｏｍｅｔｅｒ（ＥＳＩ：電子スプレーイオン化法／ＡＰＣＩ：大気圧イオン化法

Ｄｕａｌ）、ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ ＬＣＱ Ｄｅｃａ ＸＰ（ＥＳＩ：電子スプレーイオン化法）、又はＡｇｉｌｅｎｔ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ Ｑｕａｄｒｕｐｏｌｅ ＬＣ／ＭＳ ６１３０ （ＥＳＩ：電子スプレーイオン化法／ＡＰＣＩ：大気圧イオン化法 Ｄｕａｌ）にて測定した。

[0252] 反応はＴＬＣ（メルク「Ｓｉｌｉｃａ ｇｅｌ ６０、Ｆ２５４」又は富士シリシア化学「ＣＨＲＯＭＡＴＯＲＥＸ ＴＬＣ Ｐｌａｔｅｓ ＮＨ」）又は逆相ＨＰＬＣもしくはＬＣ－ＭＳを用いて進行度合を測定した。

[0253] シリカゲルカラムクロマトグラフィーには、メルク「Ｓｉｌｉｃａ ｇｅｌ ６０」、富士シリシア化学「Ｓｉｌｉｃａ ｇｅｌ ＰＳＱ６０」、関東化学「Ｓｉｌｉｃａ ｇｅｌ ６０」、「Ｓｉｌｉｃａ ｇｅｌ ６０Ｎ」、富士シリシア化学「ＣＨＲＯＭＡＴＯＲＥＸ ＮＨ」もしくはパックドカラム（ＹＡＭＡＺＥＮ Ｈｉ－Ｆｌａｓｈ™ Ｃｏｌｕｍｎ もしくはＭＯＲＩＴＥＸ Ｐｕｒｉｆ Ｐａｃｋ、ＭＯＲＩＴＥＸ Ｐｕｒｉｆ Ｐａｃｋ－ＮＨ、Ｂｉｏｔａｇｅ（登録商標）ＳＮＡＰ Ｃａｒｔｒｉｄｇｅ ＫＰ－Ｓｉｌ、Ｂｉｏｔａｇｅ（登録商標）ＳＮＡＰ Ｃａｒｔｒｉｄｇｅ ＫＰ－ＮＨ、Ｂｉｏｔａｇｅ（登録商標）ＳＮＡＰ Ｃａｒｔｒｉｄｇｅ ＨＰ－Ｓｐｈｅｒｅ、Ｂｉｏｔａｇｅ（登録商標）ＺＩＰ™Ｃａｒｔｒｉｄｇｅ）を用いた。

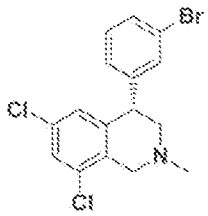
[0254] 分取ＨＰＬＣカラムには、ＳｕｎＦｉｒｅ™ Ｐｒｅｐ Ｃ１８ＯＢＤ™ ５μｍ （Ｉ．Ｄ．３０ｍｍ、Ｌｅｎｇｔｈ ５０ｍｍ）、ＹＭＣ－Ａｃｔｕｓ Ｔｒｉａｒｔ Ｃ１８ ５μｍ （５０ｘ３０ｍｍ））、Ｄａｉｃｅｌ Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ ＣＨＩＲＡＬＣＥＬ ＯＤ－Ｈ ５μｍ（Ｉ．Ｄ．２０ｍｍ、Ｌｅｎｇｔｈ ２５０ｍｍ）、ＧＬ Ｓｃｉｅｎｃｅ Ｉｎｃ．Ｉｎｅｒｔｓｉｌ ＯＤＳ－３ ５μｍ（Ｉ．Ｄ．２０ｍｍ、Ｌｅｎｇｔｈ ２５０ｍｍ）、Ｄａｉｃｅｌ Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ ＩＡ ５μｍ（Ｉ．Ｄ．２０ｍｍ、Ｌｅｎｇｔｈ ２５０ｍｍ）、Ｄａｉｃｅｌ Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ ＩＢ

５μｍ（Ｉ．Ｄ．２０ｍｍ、Ｌｅｎｇｔｈ　２５０ｍｍ）又はＤａｉｃｅｌ　Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ　ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＥ　５μｍ（Ｉ．Ｄ．２０ｍｍ、Ｌｅｎｇｔｈ　２５０ｍｍ）を使用した。

[0255] ＬＣ－ＭＳ分取にはＡｇｉｌｅｎｔ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ　Ｑｕａｄｒｕｐｏｌｅ　ＬＣ／ＭＳ　６１３０（Ｗａｔｅｒｓ　ＸＢｒｉｄｇｅ™　Ｐｒｅｐ　Ｃ１８　５μｍ　ＯＢＤ™（Ｉ．Ｄ．１９ｍｍ、Ｌｅｎｇｔｈ　１００ｍｍ）、又はＹＭＣ－Ａｃｔｕｓ　Ｔｒｉａｒｔ　Ｃ１８　５μｍ（５０ｘ３０ｍｍ））を使用した。

[0256] 参考例１－１　（４Ｓ）－４－（３－ブロモフェニル）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン

[0257] [化75]



４－（３－ブロモフェニル）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン（２０ｍｇ、ＷＯ２００３／０４８１２９　パンフレット記載）を、５ｍｇずつ４回に分けてキラル分取ＨＰＬＣ（ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＡ　５μｍ（Ｉ．Ｄ．２０ｍｍ、Ｌｅｎｇｔｈ　２５０ｍｍ）、ヘキサン：２－プロパノール＝１０：９０、５．０ｍＬ／ｍｉｎ、２５４ｎｍ）で分離し、保持時間が遅い方（保持時間約２２分）で溶出した画分を濃縮することで、表題化合物（６．０ｍｇ、１００％ｅｅ）を無色油状物質として得た。

LC-MS 保持時間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 $[M+H]^+$.

キラルＨＰＬＣ 保持時間　2.780 min

Column: CHIRALPAK IA 3um, 4.6x150mm

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

[0258] 参考例１－２　（４Ｓ）－４－（３－ブロモフェニル）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン（２Ｓ，３Ｓ）－（＋）－ジベンゾイル－Ｄ－酒石酸塩１エタノール１水和物

４－（３－ブロモフェニル）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン（６８ｇ、ＷＯ２００３／０４８１２９パンフレット記載）のエタノール（１．４Ｌ）溶液を４０℃に加熱し、（２Ｓ，３Ｓ）－（＋）－ジベンゾイル－Ｄ－酒石酸（６５ｇ）、水（６８ｍＬ）を加え、７２℃まで昇温後、放冷攪拌した。４０～５０℃まで放冷した時点で種晶を加えた。反応系を氷冷し、不溶物をろ過、氷冷したエタノールで洗浄して、表題化合物（５５ｇ、３８％、９９．５％ｅｅ）を無色固体として得た。

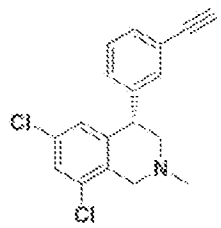
^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δppm 1.17 (t, J=7.0Hz, 3H), 2.87 (s, 3H), 3.13-3.26 (m, 1H), 3.46-3.54 (m, 1H), 3.55-3.65 (m, 2H), 4.05-4.17 (m, 1H), 4.37-4.54 (m, 2H), 4.83-4.91 (m, 2H), 5.87-5.93 (m, 2H), 6.64-6.70 (m, 1H), 7.10-7.18 (m, 1H), 7.28 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.37-7.43 (m, 2H), 7.45-7.53 (m, 5H), 7.57-7.67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

MS (+) : 372 $[M+H]^+$.

[0259] 参考例２－１　（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－４－（３－エチニルフェニル）－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン

[0260]

[化76]



（１）参考例１－１で得られた（４Ｓ）－４－（３－ブロモフェニル）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン（０．２０ｇ）のアセトニトリル（２．０ｍＬ）、トリエチルアミン（２．３ｍＬ）溶液に、ヨウ化銅（Ｉ）（５．１ｍｇ）、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）ジクロリド（１９ｍｇ）、トリメチルシリルアセチレン（０．１２ｍＬ）を加え、マイクロウェーブ照射下（バイオタージ６０、１００℃）で１時間攪拌した。反応液をセライト（登録商標）ろ過した後、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ（登録商標）ＳＮＡＰ　Ｃａｒｔｒｉｄｇｅ　ＨＰ－Ｓｐｈｅｒｅ、ヘキサン：酢酸エチル＝１００：０→７０：３０）で精製し、（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－４－｛３－［（トリメチルシリル）エチニル］フェニル｝－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン（０．１３ｇ、５９％）を褐色油状物質として得た。

LC-MS 保持時間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－ジクロロ－２－メチル－４－｛３－［（トリメチルシリル）エチニル］フェニル｝－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリ

ン（０．１３ｇ）のメタノール（３．８ｍＬ）溶液に、氷冷下で炭酸カリウム（０．１８ｇ）を加え、室温で１時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ別後、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ（登録商標）ＳＮＡＰ　Ｃａｒｔｒｉｄｇｅ　ＫＰ－ＮＨ、ヘキサン：酢酸エチル＝１００：０→８０：２０）で精製し、表題化合物（８３ｍｇ、８２％）を褐色油状物質として得た。

LC-MS 保持時間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] 参考例２－２　（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－４－（３－エチニルフェニル）－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン塩酸塩

参考例２－１で得られた（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－４－（３－エチニルフェニル）－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリンをエタノール溶解させた後、４ｍｏｌ／Ｌ塩化水素－１，４－ジオキサンを加え、減圧下溶媒を留去して、表題化合物（０．１７ｇ）を無色固体として得た。

LC-MS 保持時間 0.635 min

LC:Agilent 1290

ESI/APCI MS:Agilent 6130

Column: Waters Acquity CSH C18 1.7um, 2.1x50mm

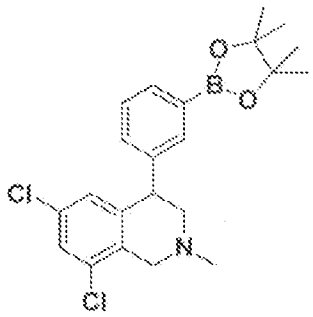
Solvent: H_2O:CH_3CN(0.1% Formic acid)

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

MS (+) : 316 $[M+H]^+$.

[0262] 参考例３－１　６，８－ジクロロ－２－メチル－４－［３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル］－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン

[0263] [化77]



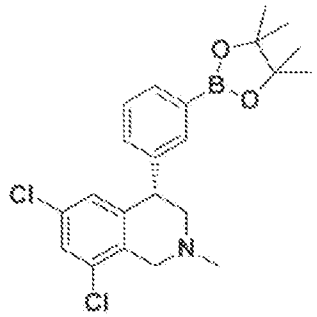
窒素ガス雰囲気下、４－（３－ブロモフェニル）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン（０．５０ｇ、ＷＯ２００３／０４８１２９　パンフレット記載）（０．５０ｇ）の１，４－ジオキサン（５．０ｍＬ）溶液に、室温でビス（ピナコラト）ジボロン（０．５１ｇ）、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド　ジクロロメタン錯体（１：１）（０．１１ｇ）及び酢酸カリウム（０．２６ｇ）を加え、９０℃で６時間攪拌した。反応溶液を放冷後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、セライト（登録商標）ろ過した後、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ（登録商標）ＳＮＡＰ　Ｃａｒｔｒｉｄｇｅ　ＨＰ－Ｓｐｈｅｒｅ、ヘキサン：酢酸エチル＝１００：０→５０：５０）で精製し、表題化合物（０．３５ｇ、５３％）を褐色油状物質として得た。

^{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] 参考例３－２　（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－４－［３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル］－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン

[0265] [化78]



アルゴンガス雰囲気下、参考例１－１で得られた（４Ｓ）－４－（３－ブロモフェニル）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン（０．６６ｇ）、ビス（ピナコラト）ジボロン（０．６７ｇ）、酢酸カリウム（０．３５ｇ）、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド　ジクロロメタン錯体（１：１）（０．１４ｇ）の１，４－ジオキサン（８．８ｍＬ）懸濁液を、８０℃で１２時間撹拌した。反応液に水を加えた後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ別後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ（登録商標）ＳＮＡＰ　Ｃａｒｔｒｉｄｇｅ　ＨＰ－Ｓｐｈｅｒｅ、ヘキサン：酢酸エチル＝１００：０→７０：３０）で精製し、更にシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ（登録商標）ＳＮＡＰ　Ｃａｒｔｒｉｄｇｅ　ＨＰ－Ｓｐｈｅｒｅ、ヘキサン：酢酸エチル＝９９：１→５０：５０）で精製し、表題化合物（０．１５ｇ、２０％）を無色アモルファス状物質として得た。

^{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), 4.2

2-4.33 (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] 参考例３－３　（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－４－［３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル］－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン塩酸塩

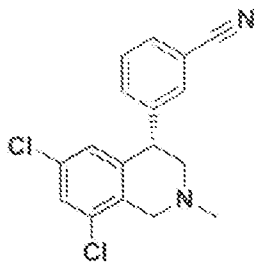
参考例３－２で得られた（（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－４－［３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル］－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン（２５ｍｇ）に４ｍｏｌ／Ｌ塩化水素－酢酸エチル（０．２０ｍＬ）を加え、室温で１３時間攪拌した。不溶物をろ取して、表題化合物（２２ｍｇ）を無色固体として得た。

^{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] 参考例４－１　３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］ベンゾニトリル

[0268] [化79]



窒素ガス雰囲気下、参考例１－１で得られた（４Ｓ）－４－（３－ブロモ

フェニル）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン（０．５０ｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５．０ｍＬ）溶液に、室温で亜鉛ジシアニド（０．４０ｇ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（０．３１ｇ）を加え、１００℃で５時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ別後、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ（登録商標）ＳＮＡＰ　Ｃａｒｔｒｉｄｇｅ　ＨＰ－Ｓｐｈｅｒｅ、ヘキサン：酢酸エチル＝１００：０→３０：７０）で精製し、表題化合物（０．４０ｇ、９４％）を淡黄色油状物質として得た。

LC-MS 保持時間0.553 min

LC:Agilent 1290

ESI/APCI MS:Agilent 6130

Column: Waters Acquity CSH C18 1.7um, 2.1x50mm

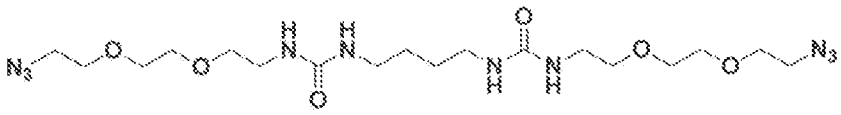
Solvent: H_2O:CH_3CN(0.1% Formic acid)

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

MS (+) : 317 $[M+H]^+$.

[0269] 参考例５－１　１，１’－ブタン－１，４－ジイルビス（３－｛２－［２－（２－アジドエトキシ）エトキシ］エチル｝尿素）

[0270] [化80]



２－［２－（２－アジドエトキシ）エトキシ］エタンアミン（０．５０ｇ）の１，２－ジクロロエタン（１０ｍＬ）溶液に、トリエチルアミン（０．６０ｇ）、１，４－ジイソシアナトブタン（０．２０ｇ）を加え、室温で終夜撹拌した。反応溶液を減圧下濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムク

ロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ（登録商標）ＳＮＡＰ　Ｃａｒｔｒｉｄｇｅ　ＨＰ－Ｓｐｈｅｒｅ、クロロホルム：メタノール＝１００：０→８０：２０）で精製し、表題化合物（０．５２ｇ、３７％）を無色固体として得た。

LC-MS 保持時間0.588 min

LC:Agilent 1290

ESI/APCI MS:Agilent 6130

Column: Waters Acquity CSH C18 1.7um, 2.1x50mm

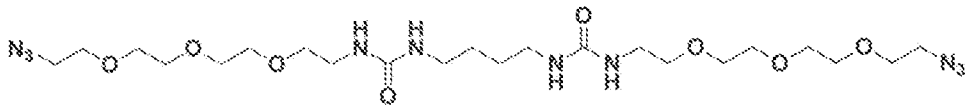
Solvent: H_2O:CH_3CN(0.1% Formic acid)

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

MS (+) : 489 $[M+H]^+$.

[0271] 参考例５－２　１，１’－ブタン－１，４－ジイルビス［３－（２－｛２－［２－（２－アジドエトキシ）エトキシ］エトキシ｝エチル）尿素］

[0272] [化81]



２－（２－（２－（２－アジドエトキシ）エトキシ）エトキシ）エタンアミン（０．５０ｇ）のクロロホルム（７．５ｍＬ）溶液に、氷冷下でトリエチルアミン（０．７９ｍＬ）を加え、室温で１，４－ジイソシアナトブタン（０．１５ｍＬ）のクロロホルム（７．５ｍＬ）溶液を滴下し、室温で１０分間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ（登録商標）ＳＮＡＰ　Ｃａｒｔｒｉｄｇｅ　ＨＰ－Ｓｐｈｅｒｅ、クロロホルム：メタノール＝１００：０→９０：１０）で精製し、表題化合物（０．５０ｇ、７６％）を無色固体として得た。

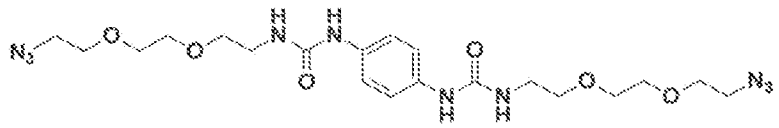
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.43-1.58 (m, 4H), 3.15-3.23 (m, 4H), 3.32-3.45 (m, 8H), 3.52-3.58 (m, 4H), 3.62-3.72 (m, 20H), 5.10-5.25 (m,

4H).

MS (+) : 577 $[M+H]^+$.

[0273] 参考例５－３　１，１’－ベンゼン－１，４－ジイルビス（３－｛２－［２－（２－アジドエトキシ）エトキシ］エチル｝尿素）

[0274] [化82]



１，４－ジイソシアナトブタンを使用する代わりに、１，４－ジイソシアナトベンゼンを使用する以外は、実質的に参考例５－１と同様の反応を実施して、表題化合物（０．１６ｇ、５５％）を無色固体として得た。

LC-MS 保持時間 0.679 min

LC:Agilent 1290

ESI/APCI MS:Agilent 6130

Column: Waters Acquity CSH C18 1.7um, 2.1x50mm

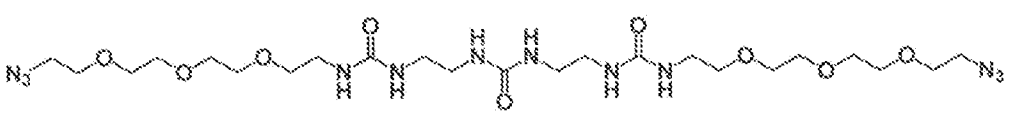
Solvent: H_2O:CH_3CN(0.1% Formic acid)

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

MS (+) : 509 $[M+H]^+$.

[0275] 参考例５－４　１，１’－［カルボニルビス（イミノエタン－２，１－ジイル）］ビス［３－（２－｛２－［２－（２－アジドエトキシ）エトキシ］エトキシ｝エチル）尿素］

[0276] [化83]



（１）１，１’－カルボニルジイミダゾール（１．６ｇ）のテトラヒドロフ

ラン（１０ｍＬ）溶液に、（２－アミノエチル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３．２ｇ）を加え、室温で３時間攪拌した。反応溶液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ別後、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣に少量のクロロホルムを加えた後、酢酸エチルを加え、不溶物をろ取して、［カルボニルビス（イミノエタン－２，１－ジイル）］ビスカルバミン酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（１．６ｇ）を無色アモルファス状物質として得た。

LC-MS 保持時間 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）［カルボニルビス（イミノエタン－２，１－ジイル）］ビスカルバミン酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（１．４ｇ）に４ｍｏｌ／Ｌ塩化水素－１，４－ジオキサン溶液（５．０ｍＬ）を加え、室温で１時間攪拌後、１，４－ジオキサン（５．０ｍＬ）を加え、室温で１６時間攪拌した。不溶物をろ取し、クロロホルムで洗浄して、１，３－ビス（２－アミノエチル）尿素 塩酸塩（０．７０ｇ、８０％）を無色アモルファス状物質として得た。

LC-MS 保持時間 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－アジドエトキシ）エトキシ］エトキシ｝エタ

ンアミン（０．９３ｇ）のクロロホルム（１０ｍＬ）溶液に、トリエチルアミン（０．８５ｍＬ）、カルボノクロリド酸４－ニトロフェニル（０．８２ｇ）を加え、０℃で３０分間撹拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ別後、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ（登録商標）ＳＮＡＰ　Ｃａｒｔｒｉｄｇｅ　ＨＰ－Ｓｐｈｅｒｅ、ヘキサン：酢酸エチル＝９５：５→０：１００）で精製し、（２－｛２－［２－（２－アジドエトキシ）エトキシ］エトキシ｝エチル）カルバミン酸４－ニトロフェニル（０．９０ｇ、５５％）を無色油状物質として得た。

LC-MS 保持時間 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）（２－｛２－［２－（２－アジドエトキシ）エトキシ］エトキシ｝エチル）カルバミン酸４－ニトロフェニル（０．８９ｇ）のクロロホルム（４．０ｍＬ）溶液に、トリエチルアミン（０．３２ｍＬ）、１，３－ビス（２－アミノエチル）尿素 塩酸塩（０．２５ｇ）を加え、室温で３０分撹拌した。その後Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（４．０ｍＬ）を加え、６０℃で２時間撹拌した。反応溶液に酢酸エチル（２０ｍＬ）を加え、氷冷下３０分撹拌した後、不溶物をろ取し、表題化合物（０．５５ｇ、７５％）を無色アモルファス状物質として得た。

LC-MS 保持時間 0.580 min

LC:Agilent 1290

ESI/APCI MS:Agilent 6130

Column: Waters Acquity CSH C18 1.7um, 2.1x50mm

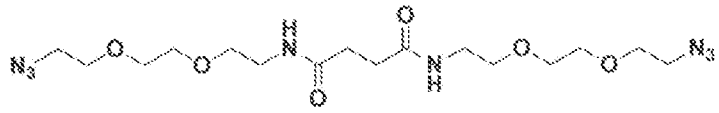
Solvent: H_2O:CH_3CN(0.1% Formic acid)

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

MS (+) : 635 $[M+H]^+$.

[0277] 参考例６－１　Ｎ，Ｎ’－ビス｛２－［２－（２－アジドエトキシ）エトキシ］エチル｝ブタンジアミド

[0278] [化84]



２－［２－（２－アジドエトキシ）エトキシ］エタンアミン（０．２０ｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１０ｍＬ）溶液に、ブタン二酸（６８ｍｇ）、Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩（０．８７ｇ）、トリエチルアミン（０．１２ｇ）を加え、室温で終夜攪拌した。反応溶液をＬＣ－ＭＳ分取（ＬＣ（Ａｇｉｌｅｎｔ１２６０）、ＥＳＩＭＳ（６１３０Ｑｕａｄｒｕｐｏｌｅ、ＥＳＩ）、カラム（ＹＭＣ－Ａｃｔｕｓ　Ｔｒｉａｒｔ　５μｍ　Ｃ１８　５０ｘ３０ｍｍ）、移動相（０．１％ギ酸　ｉｎ　H_2O：０．１％ギ酸　ｉｎ　CH_3CN＝９０：１０→２０：８０→５：９５）、５０ｍＬ／ｍｉｎ．）で精製し、表題化合物（０．１６ｇ、６５％）を無色油状物質として得た。

LC-MS 保持時間 0.583 min

LC:Agilent 1290

ESI/APCI MS:Agilent 6130

Column: Waters Acquity CSH C18 1.7um, 2.1x50mm

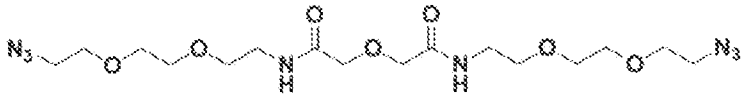
Solvent: H_2O:CH_3CN(0.1% Formic acid)

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

MS (+) : 431 $[M+H]^+$.

[0279] 参考例６－２　１－アジド－Ｎ－｛２－［２－（２－アジドエトキシ）エトキシ］エチル｝－１０－オキソ－３，６，１２－トリオキサ－９－アザテトラデカン－１４－アミド

[0280] [化85]



ブタン二酸を使用する代わりに、２，２’－オキシ二酢酸を使用する以外は、実質的に参考例６－１と同様の反応を実施して、表題化合物（０．１５ｇ、６１％）を無色油状物質として得た。

LC-MS 保持時間 0.601 min

LC:Agilent 1290

ESI/APCI MS:Agilent 6130

Column: Waters Acquity CSH C18 1.7um, 2.1x50mm

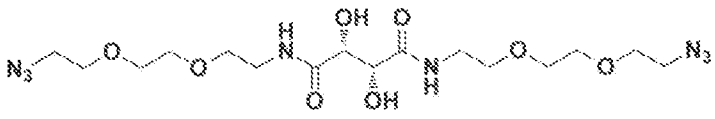
Solvent: H_2O:CH_3CN(0.1% Formic acid)

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

MS (+) : 447 $[M+H]^+$.

[0281] 参考例６－３　（２Ｒ，３Ｒ）－Ｎ，Ｎ’－ビス｛２－［２－（２－アジドエトキシ）エトキシ］エチル｝－２，３－ジヒドロキシブタンジアミド

[0282] [化86]



ブタン二酸を使用する代わりに、Ｌ－（＋）－酒石酸を使用する以外は、実質的に参考例６－１と同様の反応を実施して、表題化合物（０．１５ｇ、５６％）を無色油状物質として得た。

LC-MS 保持時間 0.512 min

LC:Agilent 1290

ESI/APCI MS:Agilent 6130

Column: Waters Acquity CSH C18 1.7um, 2.1x50mm

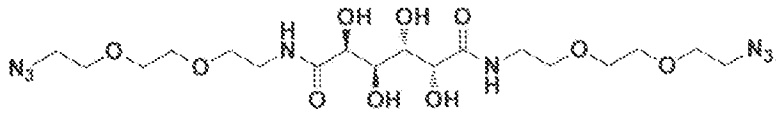
Solvent: H_2O:CH_3CN(0.1% Formic acid)

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

MS (+) : 463 $[M+H]^+$.

[0283] 参考例６－４　（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｓ）－Ｎ，Ｎ’－ビス｛２－［２－（２－アジドエトキシ）エトキシ］エチル｝－２，３，４，５－テトラヒドロキシヘキサンジアミド

[0284] [化87]



Ｄ－ガラクタル酸１，６－ジメチル（０．２５ｇ、ＷＯ２０１４／００２０３９　パンフレット記載）のメタノール（５．０ｍＬ）溶液に、２－［２－（２－アジドエトキシ）エトキシ］エタンアミン（０．４６ｇ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．４６ｇ）を加え、加熱還流下、６時間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮し、得られた残渣をＬＣ－ＭＳ分取（ＬＣ（Ａｇｉｌｅｎｔ１２６０）、ＥＳＩＭＳ（６１３０Ｑｕａｄｒｕｐｏｌｅ、ＥＳＩ）、カラム（ＹＭＣ－Ａｃｔｕｓ　Ｔｒｉａｒｔ　５μｍ　Ｃ１８　５０ｘ３０ｍｍ）、移動相（０．１％ギ酸　ｉｎ　H_2O：０．１％ギ酸　ｉｎ　CH_3CN＝９５：５→５０：５０→５：９５）、５０ｍＬ／ｍｉｎ．）で精製して、表題化合物（０．２５ｇ、４６％）を無色固体として得た。

LC-MS 保持時間 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)

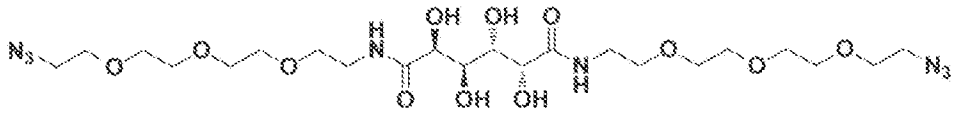
Gradient: 0.8mL/min, 0min(95:5) →1.2min(50:50)

1.0mL/min, →1.38min(3:97)

MS (+) : 523 $[M+H]^+$.

[0285] 参考例６－５　（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｓ）－Ｎ，Ｎ’－ビス（２－｛２－［２－（２－アジドエトキシ）エトキシ］エトキシ｝エチル）－２，３，４，５－テトラヒドロキシヘキサンジアミド

[0286] [化88]



Ｄ－ガラクタル酸１，６－ジメチル（０．５０ｇ、ＷＯ２０１４／００２０３９　パンフレット記載）のメタノール（５．０ｍＬ）溶液に、２－｛２－［２－（２－アジドエトキシ）エトキシ］エトキシ｝エタンアミン（１．１ｇ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．９２ｇ）を加え、加熱還流下、６時間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮し、得られた残渣をＬＣ－ＭＳ分取（ＬＣ（Ａｇｉｌｅｎｔ１２６０）、ＥＳＩＭＳ（６１３０Ｑｕａｄｒｕｐｏｌｅ、ＥＳＩ）、カラム（ＹＭＣ－Ａｃｔｕｓ　Ｔｒｉａｒｔ　５μｍ　Ｃ１８　５０ｘ３０ｍｍ）、移動相（０．１％ギ酸　ｉｎ　$Ｈ_2Ｏ$：０．１％ギ酸　ｉｎ　$ＣＨ_3ＣＮ$＝９５：５→５０：５０→５：９５）、５０ｍＬ／ｍｉｎ．）で精製して、表題化合物（０．８５ｇ、６６％）を無色固体として得た。

LC-MS 保持時間 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)

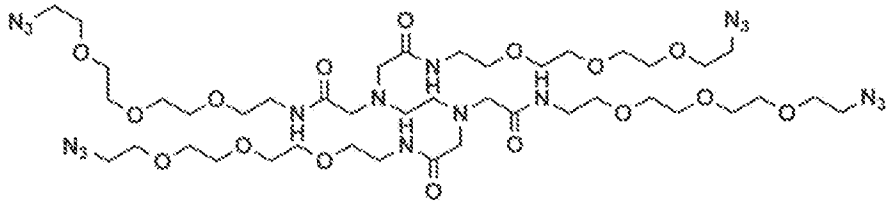
Gradient: 0.8mL/min, 0min(95:5) →1.2min(50:50)

1.0mL/min, →1.38min(3:97)

MS (+) : 611 $[M+H]^+$.

[0287] 参考例６－６　１－アジド－Ｎ－（２－｛２－［２－（２－アジドエトキシ）エトキシ］エトキシ｝エチル）－１５，１８－ビス（１－アジド－１３－オキソ－３，６，９－トリオキサ－１２－アザテトラデカン－１４－イル）－１３－オキソ－３，６，９－トリオキサ－１２，１５，１８－トリアザイコサン－２０－アミド

[0288] [化89]



２，２’，２’’，２’’’－（エタン－１，２－ジイルジニトリロ）四酢酸（０．１７ｇ）、２－｛２－［２－（２－アジドエトキシ）エトキシ］エトキシ｝エタンアミン（０．１７ｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５．０ｍＬ）溶液に、２－｛２－［２－（２－アジドエトキシ）エトキシ］エトキシ｝エタンアミン（０．５０ｇ）、Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩（１．１ｇ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．５０ｍＬ）を加え、室温で終夜攪拌した。反応溶液を逆相分取ＨＰＬＣ（カラム（ＹＭＣ－Ａｃｔｕｓ　Ｔｒｉａｒｔ　５μｍ　Ｃ１８　５０ｘ３０ｍｍ）、移動相（０．１％トリフルオロ酢酸　ｉｎ　H_2O：０．１％トリフルオロ酢酸　ｉｎ　ＭｅＣＮ＝９０：１０→２０：８０→５：９５、４０ｍＬ／ｍｉｎ．）で精製して、表題化合物（０．３８ｇ、６１％）を無色油状物質として得た。

LC-MS 保持時間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)

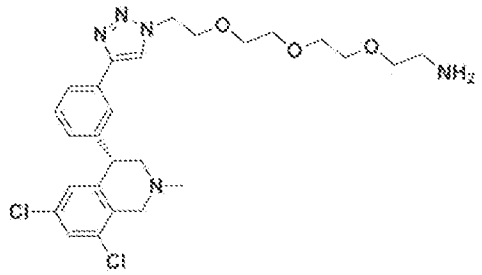
Gradient: 0.8mL/min, 0min(95:5) →1.2min(50:50)

1.0mL/min, →1.38min(3:97)

MS (+) : 1094 $[M+H]^+$.

[0289] 参考例７－１　２－（２－｛２－［２－（４－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）エトキシ］エトキシ｝エトキシ）エタンアミン

[0290] [化90]



参考例２－２で得られた（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－４－（３－エチニルフェニル）－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン塩酸塩（５０ｍｇ）、２－（２－（２－（２－アジドエトキシ）エトキシ）エトキシ）エタンアミン（３１ｍｇ）、硫酸銅（２．０ｍｇ）、アスコルビン酸ナトリウム（６．０ｍｇ）のエタノール（２．０ｍＬ）－水（０．５ｍＬ）混合溶液を室温で終夜攪拌した。反応溶液を逆相分取ＨＰＬＣ（カラム（ＹＭＣ－Ａｃｔｕｓ　Ｔｒｉａｒｔ　５μｍ　Ｃ１８　５０×３０ｍｍ）、移動相（０．１％トリフルオロ酢酸　ｉｎ　H_2O：０．１％トリフルオロ酢酸　ｉｎ　ＭｅＣＮ＝９０：１０→２０：８０→５：９５、４０ｍＬ／ｍｉ

ｎ．）で精製し、更にシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ（登録商標）ＳＮＡＰ　Ｃａｒｔｒｉｄｇｅ　ＫＰ－ＮＨ、クロロホルム：メタノール＝１００：０→９０：１０）で精製して、表題化合物（４０ｍｇ、５３％）を無色油状物質として得た。

LC-MS 保持時間 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)

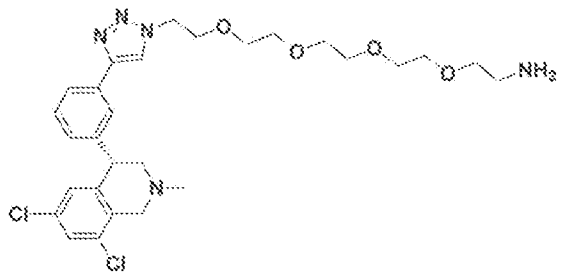
Gradient: 0.8mL/min, 0min(95:5) →1.2min(50:50)

1.0mL/min, →1.38min(3:97)

MS (+) : 534 $[M+H]^+$.

[0291] 参考例７－２　１４－（４－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）－３，６，９，１２－テトラオキサテトラデカン－１－アミン

[0292] [化91]



（１）３，６，９，１２－テトラオキサテトラデカン－１，１４－ジオール（２．０ｇ）のクロロホルム（２０ｍＬ）溶液に、ｐ－トルエンスルホニルクロリド（３．２ｇ）を加えた後、氷冷下で水酸化カリウム（３．８ｇ）をゆっくりと加えた。氷冷下で３時間攪拌後、反応溶液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ別後、ろ液

を減圧下濃縮して、３，６，９，１２－テトラオキサテトラデカン－１，１４－ジイルビス（４－メチルベンゼンスルホナート）（４．７ｇ）を淡黄色油状物質として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δppm 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）３，６，９，１２－テトラオキサテトラデカン－１，１４－ジイルビス（４－メチルベンゼンスルホナート）（４．７ｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（４０ｍＬ）溶液に、テトラブチルアンモニウムヨージド（０．３１ｇ）、アジ化ナトリウム（２．２ｇ）を加え、８０℃で３時間攪拌した。反応溶液を放冷後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣にジエチルエーテルを加え、室温で１５分攪拌した。不溶物をろ別し、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ（登録商標）ＳＮＡＰ　Ｃａｒｔｒｉｄｇｅ　ＨＰ－Ｓｐｈｅｒｅ、ヘキサン：酢酸エチル＝７５：２５→１０：９０）で精製し、１，１４－ジアジド－３，６，９，１２－テトラオキサテトラデカン（１．７ｇ、７１％（２工程））を淡黄色油状物質として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δppm 3.39 (t, J=5.1Hz, 4H), 3.64-3.71 (m, 16H).

MS (+) : 311 $[M+Na]^+$.

（３）１，１４－ジアジド－３，６，９，１２－テトラオキサテトラデカン（１．７ｇ）のジエチルエーテル（１０ｍＬ）溶液に、氷冷下でテトラヒドロフラン（１ｍＬ）、１ｍｏｌ／Ｌ塩酸（１５ｍＬ）を加えた。その後、トリフェニルホスフィン（１．６ｇ）のジエチルエーテル（５．０ｍＬ）溶液を加え、室温で３０時間攪拌した。有機層を除去し、水層をジエチルエーテルで洗浄した。水層に水酸化ナトリウムを加え、ｐＨを１４とした後、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ別後、

ろ液を減圧下濃縮して１４－アジド－３，６，９，１２－テトラオキサテトラデカン－１－アミン（１．３ｇ、８５％）を無色油状物質として得た。

^{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 $[M+H]^+$.

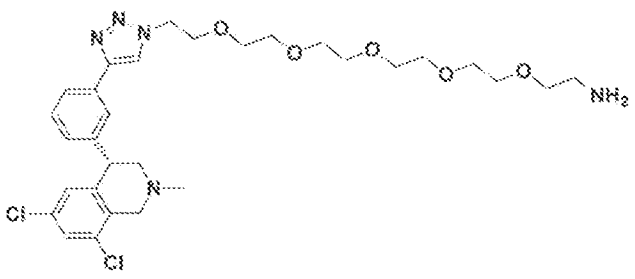
（４）２－（２－（２－（２－アジドエトキシ）エトキシ）エトキシ）エタンアミンを使用する代わりに、１４－アジド－３，６，９，１２－テトラオキサテトラデカン－１－アミンを使用する以外は、実質的に参考例７－１と同様の反応を実施して、表題化合物（９８ｍｇ、３０％）を無色油状物質として得た。

^{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] 参考例７－３　１７－（４－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）－３，６，９，１２，１５－ペンタオキサヘプタデカン－１－アミン

[0294] [化92]



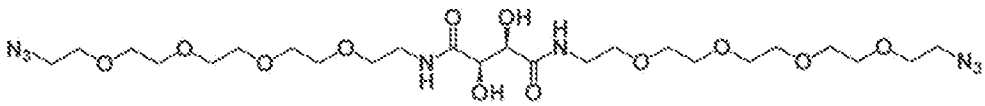
３，６，９，１２－テトラオキサテトラデカン－１，１４－ジオールを使用する代わりに、３，６，９，１２，１５－ペンタオキサヘプタデカン－１，１７－ジオールを使用する以外は、実質的に参考例７－２（１）（２）（３）（４）と同様の反応を実施して、表題化合物（０．１３ｇ、２８％（４工程））を無色油状物質として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δppm 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] 参考例７－４　（２Ｒ，３Ｒ）－Ｎ，Ｎ’－ビス（１４－アジド－３，６，９，１２－テトラオキサテトラデカ－１－イル）－２，３－ジヒドロキシブタンジアミド

[0296] [化93]



参考例７－２（３）で得られた１４－アジド－３，６，９，１２－テトラオキサテトラデカン－１－アミン（０．３０ｇ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．２０ｍＬ）のメタノール（６．０ｍＬ）に、Ｌ－酒石酸（＋）－ジメチル（８２ｍｇ）を加え、６０℃で４８時間攪拌した。室温まで放冷後、反応溶液を減圧下濃縮した。得られた残渣に１ｍｏｌ／Ｌ塩酸を加え、クロロホルムで抽出した。有機層をＢｉｏｔａｇｅ（登録商標）Ｐｈａｓｅ　Ｓｅｐａｒａｔｏｒへ通した後、ろ液を減圧下濃縮して、表題化合物（０．１２ｇ）を黄色油状物質として得た。

LC-MS 保持時間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)

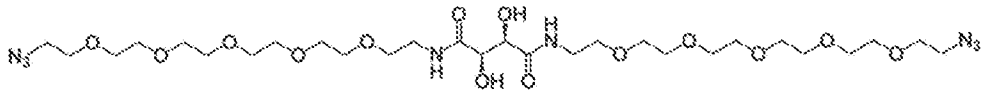
Gradient: 0.8mL/min, 0min(95:5) →1.2min(50:50)

1.0mL/min, →1.38min(3:97)

MS (+) : 639 $[M+H]^+$.

[0297] 参考例７－５　（２Ｒ，３Ｒ）－Ｎ，Ｎ’－ビス（１７－アジド－３，６，９，１２，１５－ペンタオキサヘプタデカ－１－イル）－２，３－ジヒドロキシブタンジアミド

[0298] [化94]



参考例７－２（３）で得られた１４－アジド－３，６，９，１２－テトラオキサテトラデカン－１－アミンを使用する代わりに、参考例７－３（３）で得られた１７－アジド－３，６，９，１２，１５－ペンタオキサヘプタデカン－１－アミンを使用する以外は、実質的に参考例７－４と同様の反応を実施して、表題化合物（０．１９ｇ、５１％）を淡黄色油状物質として得た。

LC-MS 保持時間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)

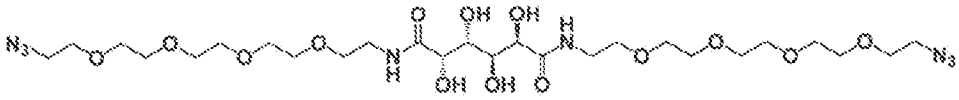
Gradient: 0.8mL/min, 0min(95:5) →1.2min(50:50)

1.0mL/min, →1.38min(3:97)

MS (+) : 727 $[M+H]^+$.

[0299] 参考例７－６　（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｓ）－Ｎ，Ｎ’－ビス（１４－アジド－３，６，９，１２－テトラオキサテトラデカ－１－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロキシヘキサンジアミド

[0300] [化95]



２－［２－（２－アジドエトキシ）エトキシ］エタンアミンを使用する代わりに、参考例７－２（３）で得られた１４－アジド－３，６，９，１２－テトラオキサテトラデカン－１－アミンを使用する以外は、実質的に参考例６－４と同様の反応を実施して、表題化合物（０．２０ｇ、６３％）を無色固体として得た。

LC-MS 保持時間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)

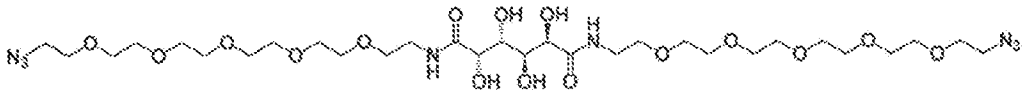
1.0mL/min, →1.38min(3:97)

MS (+) : 699 $[M+H]^+$.

[0301] 参考例７－７　（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｓ）－Ｎ，Ｎ’－ビス（１７－アジド－３，６，９，１２，１５－ペンタオキサヘプタデカ－１－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロキシヘキサンジアミド

[0302]

[化96]



２－［２－（２－アジドエトキシ）エトキシ］エタンアミンを使用する代わりに、参考例７－３（３）で得られた１７－アジド－３，６，９，１２，１５－ペンタオキサヘプタデカン－１－アミンを使用する以外は、実質的に参考例６－４と同様の反応を実施して、表題化合物（０．２５ｇ、６１％）を無色固体として得た。

LC-MS 保持時間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)

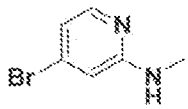
Gradient: 0.8mL/min, 0min(95:5) →1.2min(50:50)

1.0mL/min, →1.38min(3:97)

MS (+) : 787 $[M+H]^+$.

[0303] 参考例８－１　４－ブロモ－Ｎ－メチルピリジン－２－アミン

[0304] [化97]



４－ブロモ－２－フルオロピリジン（０．５０ｇ）に２．０ｍｏｌ／Ｌメチルアミン－テトラヒドロフラン溶液（７．１ｍＬ）を加え、マイクロウェーブ照射下（バイオタージ６０、１５０℃）で１時間攪拌した。反応溶液を濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＭＯＲＩＴ

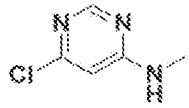
ＥＸ　Ｐｕｒｉｆ　Ｐａｃｋ－ＮＨ、ヘキサン：酢酸エチル＝９９：１→６０：４０）で精製し、表題化合物（０．４９ｇ、９３％）を無色固体として得た。

^{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] 参考例８－２　６－クロロ－Ｎ－メチルピリミジン－４－アミン

[0306] [化98]



４，６－ジクロロピリミジン（０．５０ｇ）のテトラヒドロフラン（０．８４ｍＬ）溶液にトリエチルアミン（０．９４ｍＬ）を加えた後、氷冷下で２．０ｍｏｌ／Ｌメチルアミン－テトラヒドロフラン溶液（１．７ｍＬ）を滴下し、室温で２３時間攪拌した。反応溶液を濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＭＯＲＩＴＥＸ　Ｐｕｒｉｆ　Ｐａｃｋ－ＮＨ、クロロホルム）で精製し、表題化合物（０．４５ｇ、９３％）を無色固体として得た。

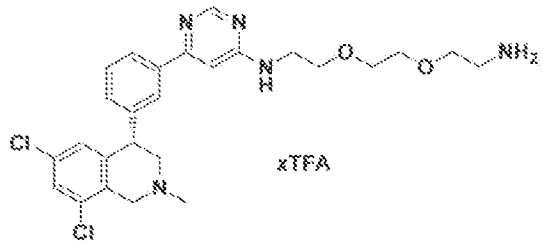
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.96 (d, J=5.0Hz, 3H), 6.35 (s, 1H), 8.35 (s, 1H).

MS (+) : 144 $[M+H]^+$.

[0307] 参考例８－３　Ｎ－｛２－［２－（２－アミノエトキシ）エトキシ］エチル｝－６－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピリミジン－４－アミン トリフルオロ酢酸塩

[0308]

[化99]



（１）４，６－ジクロロピリミジン（０．６０ｇ）のテトラヒドロフラン（１０ｍＬ）溶液に、トリエチルアミン（０．５６ｍＬ）を加えた後、｛２－［２－（２－アミノエトキシ）エトキシ］エチル｝カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（０．５０ｇ）のテトラヒドロフラン（１５ｍＬ）懸濁液を少量ずつ加え、室温で２０時間攪拌した。更に６０℃で５時間攪拌した。反応溶液を放冷後、減圧下濃縮した。得られた残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ別後、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ（登録商標）ＳＮＡＰ　Ｃａｒｔｒｉｄｇｅ　ＨＰ－Ｓｐｈｅｒｅ、クロロホルム：メタノール＝１００：０→９２：８）で精製し、［２－（２－｛２－［（６－クロロピリミジン－４－イル）アミノ］エトキシ｝エトキシ）エチル］カルバミン酸　ｔｅｒｔ－ブチル（０．５９ｇ、４１％）を無色油状物質として得た。

^{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）アルゴンガス雰囲気下、参考例３－３で得られた（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－４－［３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル］－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン塩酸塩（０．２５ｇ）、［２－（２－｛２－［（６－クロロピリミジン－４－イル）アミノ］エトキシ｝エトキシ）エチル］カル

バミン酸 ｔｅｒｔ－ブチル（０．２０ｇ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（３２ｍｇ）の１，４－ジオキサン（８．０ｍＬ）懸濁液に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（１．４ｍＬ）を加え、加熱還流下１２時間攪拌した。反応溶液を放冷後、不溶物をろ別した。得られたろ液を逆相分取ＨＰＬＣ（カラム（ＹＭＣ－Ａｃｔｕｓ Ｔｒｉａｒｔ ５μｍ Ｃ１８ ５０ｘ３０ｍｍ）、移動相（０．１％トリフルオロ酢酸 ｉｎ H_2O：０．１％トリフルオロ酢酸 ｉｎ ＭｅＣＮ＝９０：１０→２０：８０→５：９５、４０ｍＬ／ｍｉｎ．）にて精製して、［２－（２－｛２－［（６－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］エトキシ｝エトキシ）エチル］カルバミン酸 ｔｅｒｔ－ブチル トリフルオロ酢酸塩（０．２８ｇ）を無色アモルファス状物質として得た。

^{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）［２－（２－｛２－［（６－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］エトキシ｝エトキシ）エチル］カルバミン酸 ｔｅｒｔ－ブチル トリフルオロ酢酸塩（０．２８ｇ）の１，２－ジクロロエタン（１５ｍＬ）溶液に、トリフルオロ酢酸（５．０ｍＬ）を加え、室温で２時間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮し、メタノール共沸し、減圧下溶媒を留去して、表題化合物（０．３３ｇ）を無色アモルファス状物質として得た。

^{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] 参考例８－４　Ｎ－｛２－［２－（２－アミノエトキシ）エトキシ］エチル｝－６－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピラジン－２－アミン

（１）２，６－ジクロロピラジン（０．３０ｇ）、｛２－［２－（２－アミノエトキシ）エトキシ］エチル｝カルバミン酸　ｔｅｒｔ－ブチル（０．５０ｇ）、トリエチルアミン（０．６２ｍＬ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１５ｍＬ）溶液を８０℃で４時間攪拌した。反応溶液を放冷後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ別後、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ（登録商標）ＳＮＡＰ　Ｃａｒｔｒｉｄｇｅ　ＨＰ－Ｓｐｈｅｒｅ、クロロホルム：メタノール＝１００：０→８０：２０）で精製し、更にシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ（登録商標）ＳＮＡＰ　Ｃａｒｔｒｉｄｇｅ　ＨＰ－Ｓｐｈｅｒｅ、ヘキサン：酢酸エチル＝９２：８→３４：６６）で精製して、［２－（２－｛２－［（６－クロロピラジン－２－イル）アミノ］エトキシ｝エトキシ）エチル］カルバミン酸　ｔｅｒｔ－ブチル（０．２９ｇ、４０％）を無色油状物質として得た。

^{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）窒素ガス雰囲気下、参考例３－２で得られた（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－４－［３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル］－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン（０．１６ｇ）、［２－（２－｛２－［（６－クロロピラ

ジン－２－イル）アミノ］エトキシ｝エトキシ）エチル］カルバミン酸 ｔｅｒｔ－ブチル（０．２５ｇ）の１，４－ジオキサン（７．５ｍＬ）溶液に、炭酸水素ナトリウム（０．１６ｇ）の水溶液（２．５ｍＬ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（２２ｍｇ）を加え、１１０℃で１２時間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮後、逆相分取ＨＰＬＣ（カラム（ＹＭＣ－Ａｃｔｕｓ Ｔｒｉａｒｔ ５μｍ Ｃ１８ ５０ｘ３０ｍｍ）、移動相（０．１％トリフルオロ酢酸 ｉｎ H_2O：０．１％トリフルオロ酢酸 ｉｎ ＭｅＣＮ＝９７：３→３０：７０→５：９５、４０ｍＬ／ｍｉｎ．）で精製し、［２－（２－｛２－［（６－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピラジン－２－イル）アミノ］エトキシ｝エトキシ）エチル］カルバミン酸 ｔｅｒｔ－ブチル トリフルオロ酢酸塩（０．２５ｇ）を黄色油状物質として得た。

^{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）［２－（２－｛２－［（６－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピラジン－２－イル）アミノ］エトキシ｝エトキシ）エチル］カルバミン酸 ｔｅｒｔ－ブチル トリフルオロ酢酸塩（０．２９ｇ）の１，２－ジクロロエタン（３．０ｍＬ）溶液に、氷冷下、トリフルオロ酢酸（１．０ｍＬ）を加え、室温で１時間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ（登録商標）ＳＮＡＰ Ｃａｒｔｒｉｄｇｅ ＫＰ－ＮＨ、クロロホルム：メタノール＝１００：０→８０：２０）で精製し、表題化合物（０．１８ｇ、７８％（２工程））を無色油状物質として得た。

^{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 $[M+H]^+$.

参考例８－５　Ｎ－｛２－［２－（２－アミノエトキシ）エトキシ］エチル｝－５－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピリミジン－２－アミン ２トリフルオロ酢酸塩

（１）｛２－［２－（２－アミノエトキシ）エトキシ］エチル｝カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（０．４０ｇ）のジメチルスルホキシド（５．０ｍＬ）溶液に、炭酸カリウム（０．４５ｇ）、２，５－ジブロモピリミジン（０．３８ｇ）を加え、１００℃で２時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ別後、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ（登録商標）ＳＮＡＰ　Ｃａｒｔｒｉｄｇｅ　ＨＰ－Ｓｐｈｅｒｅ、ヘキサン：酢酸エチル＝１００：０→２０：８０）で精製し、［２－（２－｛２－［（５－ブロモピリミジン－２－イル）アミノ］エトキシ｝エトキシ）エチル］カルバミン酸 ｔｅｒｔ－ブチル（０．５１ｇ、７８％）を無色アモルファス状物質として得た。

LC-MS 保持時間 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）参考例８－３（１）で得られた［２－（２－｛２－［（６－クロロピリミジン－４－イル）アミノ］エトキシ｝エトキシ）エチル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルを使用する代わりに、［２－（２－｛２－［（５－ブロモピリミジン－２－イル）アミノ］エトキシ｝エトキシ）エチル］カルバミン酸 ｔｅｒｔ－ブチルを使用する以外は、実質的に参考例８－３（２）（３）と同様の反応を実施して、表題化合物（０．１０ｇ）を無色アモルファス状物質として得た。

LC-MS 保持時間 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] 参考例８－６　Ｎ－｛２－［２－（２－アミノエトキシ）エトキシ］エチル｝－４－［３－（６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル）フェニル］ピリジン－２－アミン トリフルオロ酢酸塩

４，６－ジクロロピリミジンを使用する代わりに４－ブロモ－２－フルオロピリジンを使用し、参考例３－３で得られた（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－４－［３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル］－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン塩酸塩を使用する代わりに参考例３－１で得られた６，８－ジクロロ－２－メチル－４－［３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル］－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリンを使用する以外は、実質的に参考例８－３（１）（２）（３）と同様の反応を実施して、表題化合物（４０ｍｇ）を無色アモルファ

ス状物質として得た。

^{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] 参考例８－７　Ｎ－｛２－［２－（２－アミノエトキシ）エトキシ］エチル｝－４－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピリジン－２－アミン トリフルオロ酢酸塩

４，６－ジクロロピリミジンを使用する代わりに、４－ブロモ－２－フルオロピリジンを使用する以外は、実質的に参考例８－３（１）（２）（３）と同様の反応を実施して、表題化合物（０．３４ｇ）を無色油状物質として得た。

^{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] 参考例８－８　Ｎ－｛２－［２－（２－アミノエトキシ）エトキシ］エチル｝－６－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピリダジン－４－アミン トリフルオロ酢酸塩

２，５－ジブロモピリミジンの代わりに３，５－ジブロモピリダジンを使用する以外は、実質的に参考例８－５（１）（２）と同様の反応を実施して、表題化合物（０．１８ｇ）を褐色油状物質として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δppm 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）参考例８－３（２）で得られた［２－（２－｛２－［（６－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］エトキシ｝エトキシ）エチル］カルバミン酸 ｔｅｒｔ－ブチルを使用する代わりに［２－（２－｛２－［（６－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピリダジン－４－イル）アミノ］エトキシ｝エトキシ）エチル］カルバミン酸 ｔｅｒｔ－ブチルを使用する以外は、実質的に参考例８－３（３）と同様の反応を実施して、表題化合物（０．１８ｇ、ｑｕａｎｔ．）を褐色油状物質として得た。

^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD) δppm 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] 参考例８－９　Ｎ－（２－｛２－［２－（２－アミノエトキシ）エトキシ］エトキシ｝エチル）－６－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピリミジン－４－アミン

（１）２－｛２－［２－（２－アジドエトキシ）エトキシ］エトキシ｝エタンアミン（２．８ｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２４ｍＬ）溶液に

、二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（２．８ｇ）を加え、室温で２時間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ（登録商標）ＳＮＡＰ Ｃａｒｔｒｉｄｇｅ ＨＰ－Ｓｐｈｅｒｅ、ヘキサン：酢酸エチル＝９８：２→３０：７０）で精製して、（２－｛２－［２－（２－アジドエトキシ）エトキシ］エトキシ｝エチル）カルバミン酸 ｔｅｒｔ－ブチル（４．２ｇ）を無色油状物質として得た。

^{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）（２－｛２－［２－（２－アジドエトキシ）エトキシ］エトキシ｝エチル）カルバミン酸 ｔｅｒｔ－ブチル（４．２ｇ）のテトラヒドロフラン（３５ｍＬ）溶液に、トリフェニルホスフィン（３．７ｇ）を加え、室温で２時間攪拌した。反応溶液に水（１０ｍＬ）を加え、室温で４５分間、６０℃で２時間攪拌した。反応溶液を放冷後、減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ（登録商標）ＳＮＡＰ Ｃａｒｔｒｉｄｇｅ ＫＰ－ＮＨ、クロロホルム：酢酸エチル＝１００：０→０：１００）で精製した。溶媒を減圧下留去後、得られた残渣に水を加え、トルエンで洗浄し、水層を減圧下濃縮して、（２－｛２－［２－（２－アミノエトキシ）エトキシ］エトキシ｝エチル）カルバミン酸 ｔｅｒｔ－ブチル（３．１ｇ、８４％（２工程））を無色油状物質として得た。

^{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）４，６－ジクロロピリミジン（０．２０ｇ）、（２－｛２－［２－（２－アミノエトキシ）エトキシ］エトキシ｝エチル）カルバミン酸 ｔｅｒｔ－ブチル（０．３６ｇ）のアセトニトリル（７．４ｍＬ）溶液に、炭酸カリ

ウム（０．２０ｇ）を加え、８０℃で１７時間攪拌した。反応溶液を放冷後、減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ（登録商標）ＳＮＡＰ Ｃａｒｔｒｉｄｇｅ ＨＰ－Ｓｐｈｅｒｅ、クロロホルム：メタノール＝１００：０→８８：１２）で精製して｛２－［２－（２－｛２－［（６－クロロピリミジン－４－イル）アミノ］エトキシ｝エトキシ）エトキシ］エチル｝カルバミン酸 ｔｅｒｔ－ブチル（０．５１ｇ、ｑｕａｎｔ．）を黄色油状物質として得た。

^{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）参考例８－３（１）で得られた［２－（２－｛２－［（６－クロロピリミジン－４－イル）アミノ］エトキシ｝エトキシ）エチル］カルバミン酸 ｔｅｒｔ－ブチルを使用する代わりに、｛２－［２－（２－｛２－［（６－クロロピリミジン－４－イル）アミノ］エトキシ｝エトキシ）エトキシ］エチル｝カルバミン酸 ｔｅｒｔ－ブチルを使用する以外は、実質的に参考例８－３（２）と同様の反応を実施して、｛２－［２－（２－｛２－［（６－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］エトキシ｝エトキシ）エトキシ］エチル｝カルバミン酸 ｔｅｒｔ－ブチル トリフルオロ酢酸塩（０．１７ｇ）を無色油状物質として得た。

LC-MS 保持時間 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）参考例８－４（２）で得られた［２－（２－｛２－［（６－｛３－［

（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピラジン－２－イル）アミノ］エトキシ｝エトキシ）エチル］カルバミン酸 ｔｅｒｔ－ブチル トリフルオロ酢酸塩を使用する代わりに、｛２－［２－（２－｛２－［（６－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］エトキシ｝エトキシ）エトキシ］エチル｝カルバミン酸 ｔｅｒｔ－ブチルを使用する以外は、実質的に参考例８－４（３）と同様の反応を実施して、表題化合物（０．１１ｇ、４０％（２工程）を無色油状物質として得た。

^{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] 参考例８－１０ Ｎ－（２－｛２－［２－（２－アミノエトキシ）エトキシ］エトキシ｝エチル）－６－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピリダジン－４－アミン

（１）２，５－ジブロモピリミジンの代わりに３，５－ジブロモピリダジンを使用し、｛２－［２－（２－アミノエトキシ）エトキシ］エチル｝カルバミン酸 ｔｅｒｔ－ブチルを使用する代わりに、参考例８－９（２）で得た（２－｛２－［２－（２－アミノエトキシ）エトキシ］エトキシ｝エチル）カルバミン酸 ｔｅｒｔ－ブチルを使用する以外は、実質的に参考例８－５（１）と同様の反応を実施して、｛２－［２－（２－｛２－［（６－ブロモピリダジン－４－イル）アミノ］エトキシ｝エトキシ）エトキシ］エチル｝カルバミン酸 ｔｅｒｔ－ブチル（０．２８ｇ、５０％）を褐色油状物質として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δppm 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）参考例８－４（１）で得られた［２－（２－｛２－［（６－クロロピラジン－２－イル）アミノ］エトキシ｝エトキシ）エチル］カルバミン酸 ｔｅｒｔ－ブチルを使用する代わりに、｛２－［２－（２－｛２－［（６－ブロモピリダジン－４－イル）アミノ］エトキシ｝エトキシ）エトキシ］エチル｝カルバミン酸 ｔｅｒｔ－ブチルを使用する以外は、実質的に参考例８－４（２）（３）と同様の反応を実施して、表題化合物（３４ｍｇ、１３％（２工程））を無色油状物質として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δppm 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] 参考例８－１１　Ｎ－（２－｛２－［２－（２－アミノエトキシ）エトキシ］エトキシ｝エチル）－６－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピラジン－２－アミン

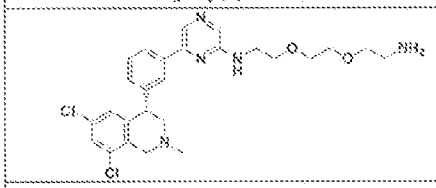
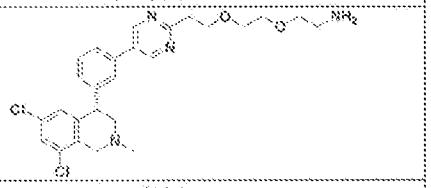
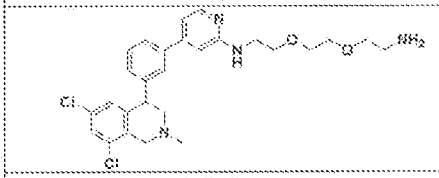
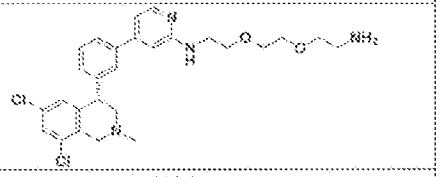
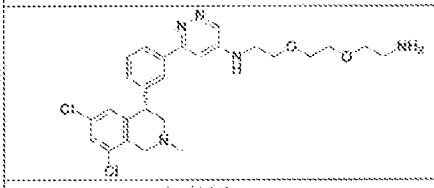
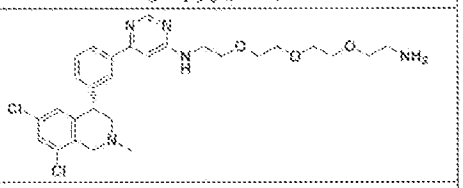
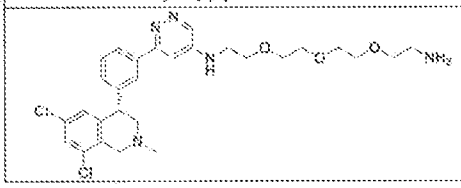
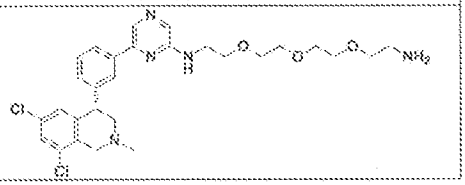
４，６－ジクロロピリミジンを使用する代わりに２，６－ジクロロピラジンを使用し、２－［２－（２－アミノエトキシ）エトキシ］エチル｝カルバミン酸 ｔｅｒｔ－ブチルを使用する代わりに、参考例８－９（２）で得られた２－｛２－［２－（２－アミノエトキシ）エトキシ］エトキシ｝エチル）カルバミン酸 ｔｅｒｔ－ブチルを使用する以外は、実質的に参考例８－４（１）（２）（３）と同様の反応を実施して、表題化合物（０．１４ｇ、２７％（３工程））を無色油状物質として得た。

^{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] 以下の表１－１に、参考例８－４～８－１１の構造を示す。

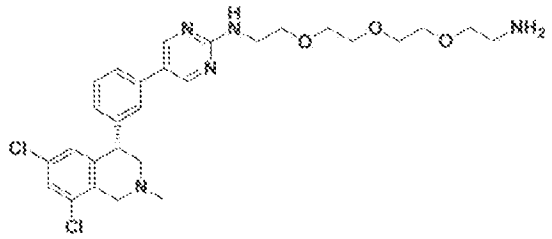
[0317] [表1-1]

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] 参考例９－１ Ｎ－（２－｛２－［２－（２－アミノエトキシ）エトキシ］エトキシ｝エチル）－５－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピリミジン－２－アミン

[0319]

[化100]



（１）２－｛２－［２－（２－アジドエトキシ）エトキシ］エトキシ｝エタンアミン（１．５ｇ）のジメチルスルホキシド（８０ｍＬ）溶液に、２，５－ジブロモピリミジン（１．７ｇ）、炭酸カリウム（１．９ｇ）を加え、１００℃で３時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ別後、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ（登録商標）ＳＮＡＰ　Ｃａｒｔｒｉｄｇｅ　ＨＰ－Ｓｐｈｅｒｅ、ヘキサン：酢酸エチル＝１００：０→０：１００）で精製し、Ｎ－（２－｛２－［２－（２－アジドエトキシ）エトキシ］エトキシ｝エチル）－５－ブロモピリミジン－２－アミン（２．１ｇ、８１％）を得た。

LC-MS 保持時間 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）（Ｎ－（２－｛２－［２－（２－アジドエトキシ）エトキシ］エトキシ｝エチル）－５－ブロモピリミジン－２－アミン（１．８ｇ）のテトラヒドロフラン（４２ｍＬ）－水（８．３ｍＬ）混合溶液に、トリフェニルホスフィン（１．２ｇ）を加え、室温で６時間攪拌した。反応溶液に二炭酸ジ－

ｔｅｒｔ－ブチル（１．９ｇ）を加え、室温で終夜間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ別後、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ（登録商標）ＳＮＡＰ　Ｃａｒｔｒｉｄｇｅ　ＨＰ－Ｓｐｈｅｒｅ、ヘキサン：酢酸エチル＝１００：０→０：１００）で精製し、Ｎ－（２－｛２－［２－（２－アジドエトキシ）エトキシ］エトキシ｝エチル）－５－ブロモピリミジン－２－アミン（１．１ｇ、５７％）を得た。

LC-MS 保持時間 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）参考例８－４（１）で得られた［２－（２－｛２－［（６－クロロピラジン－２－イル）アミノ］エトキシ｝エトキシ）エチル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルを使用する代わりに、（｛２－［２－（２－｛２－［（５－ブロモピリミジン－２－イル）アミノ］エトキシ｝エトキシ）エトキシ］エチル｝カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルを使用する以外は、参考例８－４（２）（３）と同様の反応を実施して、表題化合物（０．２７ｇ、３３％（２工程））を淡黄油状物質として得た。

LC-MS 保持時間 0.358 min

LC:Agilent 1290

ESI/APCI MS:Agilent 6130

Column: Waters Acquity CSH C18 1.7um, 2.1x50mm

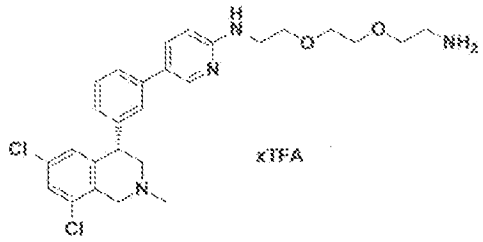
Solvent: H_2O:CH_3CN(0.1% Formic acid)

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

MS (+) : 560 $[M+H]^+$.

[0320] 参考例１０－１　Ｎ－｛２－［２－（２－アミノエトキシ）エトキシ］エチル｝－５－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピリジン－２－アミン トリフルオロ酢酸塩

[0321] [化101]



（１）参考例１－１で得られた（４Ｓ）－４－（３－ブロモフェニル）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン（０．１５ｇ）、（６－フルオロピリジン－３－イル）ボロン酸（０．１２ｇ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（４６ｍｇ）の１，４－ジオキサン（２０ｍＬ）懸濁液に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（１．０ｍＬ）を加え、１００℃で２時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ別後、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ（登録商標）ＳＮＡＰ　Ｃａｒｔｒｉｄｇｅ　ＨＰ－Ｓｐｈｅｒｅ、ヘキサン：酢酸エチル＝８８：１２→０：１００）で精製し、（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－４－［３－（６－フルオロピリジン－３－イル）フェニル］－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン（０．１４ｇ、８８％）を褐色油状物質として得た。

LC-MS 保持時間 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）（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－４－［３－（６－フルオロピリジン－３－イル）フェニル］－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン（０．１４ｇ）と｛２－［２－（２－アミノエトキシ）エトキシ］エチル｝カルバミン酸 ｔｅｒｔ－ブチル（０．９０ｇ）の混合物を、マイクロウェーブ照射下（バイオタージ６０、１３０℃）で４時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ別後、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ（登録商標）ＳＮＡＰ Ｃａｒｔｒｉｄｇｅ ＨＰ－Ｓｐｈｅｒｅ、クロロホルム：メタノール＝９８：２→８０：２０）で精製し、［２－（２－｛２－［（５－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピリジン－２－イル）アミノ］エトキシ｝エトキシ）エチル］カルバミン酸 ｔｅｒｔ－ブチル（０．１７ｇ、７５％）を淡褐色油状物質として得た。

LC-MS 保持時間 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）参考例８－３（２）で得られた［２－（２－｛２－［（６－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］エト

キシ｝エトキシ）エチル］カルバミン酸 ｔｅｒｔ－ブチル トリフルオロ酢酸塩を使用する代わりに、［２－（２－｛２－［（５－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピリジン－２－イル）アミノ］エトキシ｝エトキシ）エチル］カルバミン酸 ｔｅｒｔ－ブチルを使用する以外は、実質的に参考例８－３（３）と同様の反応を実施して、表題化合物（０．２７ｇ）を褐色油状物質として得た。

LC-MS 保持時間 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)

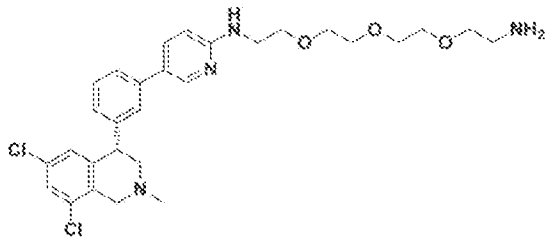
Gradient: 0.8mL/min, 0min(95:5) →1.2min(50:50)

1.0mL/min, →1.38min(3:97)

MS (+) : 515 $[M+H]^+$.

[0322] 参考例１０－２　Ｎ－（２－｛２－［２－（２－アミノエトキシ）エトキシ］エトキシ｝エチル）－５－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピリジン－２－アミン

[0323] [化102]



｛２－［２－（２－アミノエトキシ）エトキシ］エチル｝カルバミン酸 ｔｅｒｔ－ブチルを使用する代わりに、参考例８－９（２）で得た（２－｛２－［２－（２－アミノエトキシ）エトキシ］エトキシ｝エチル）カルバミン

酸 ｔｅｒｔ－ブチルを使用する以外は、実質的に参考例１０－１（２）（３）と同様の反応を実施し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ（登録商標）ＳＮＡＰ Ｃａｒｔｒｉｄｇｅ ＳＮＡＰ Ｃａｒｔｒｉｄｇｅ ＫＰ－ＮＨ、クロロホルム：メタノール＝１００：０→９５：５）で精製して、表題化合物（６０ｍｇ、６０％（２工程））を黄色油状物質として得た。

LC-MS 保持時間 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)

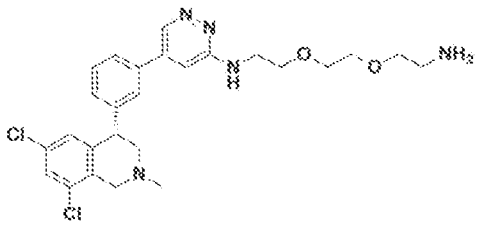
Gradient: 0.8mL/min, 0min(95:5) →1.2min(50:50)

1.0mL/min, →1.38min(3:97)

MS (+) : 559 $[M+H]^+$.

参考例１０－３ Ｎ－｛２－［２－（２－アミノエトキシ）エトキシ］エチル｝－５－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピリダジン－３－アミン

[0324] [化103]



（１）アルゴンガス雰囲気下、参考例３－２で得られた（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－４－［３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル］－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン（０．４８ｇ）、３，５－ジクロロピリダジン（０．

２２ｇ）の１，４－ジオキサン（１８ｍＬ）溶液に、炭酸ナトリウム（０．４６ｇ）の水溶液（６．０ｍＬ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（６３ｍｇ）を加え、加熱還流下、１５時間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮後、得られた残渣に酢酸エチルを加え、セライト（登録商標）でろ過し、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣を逆相分取ＨＰＬＣ（カラム（ＹＭＣ－Ａｃｔｕｓ　Ｔｒｉａｒｔ　５μｍ　Ｃ１８　５０ｘ３０ｍｍ）、移動相（０．１％トリフルオロ酢酸　ｉｎ　H_2O：０．１％トリフルオロ酢酸　ｉｎ　ＭｅＣＮ＝９７：３→３０：７０→５：９５、４０ｍＬ／ｍｉｎ．）で精製し、更にシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ（登録商標）ＳＮＡＰ　Ｃａｒｔｒｉｄｇｅ　ＫＰ－ＮＨ、ヘキサン：酢酸エチル＝１００：０→８０：２０）で精製して、（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－４－［３－（６－クロロピリダジン－４－イル）フェニル］－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン（０．３７ｇ、８３％）を淡黄色油状物質として得た。

^{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）（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－４－［３－（６－クロロピリダジン－４－イル）フェニル］－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン（０．１４ｇ）、２，２’－［エタン－１，２－ジイルビス（オキシ）］ジエタンアミン（０．５２ｍＬ）の１，４－ジオキサン（４．０ｍＬ）溶液を外温１５０℃で４時間、１２０℃で１９時間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮後、得られた残渣を逆相分取ＨＰＬＣ（カラム（ＹＭＣ－Ａｃｔｕｓ　Ｔｒｉａｒｔ　５μｍ　Ｃ１８　５０ｘ３０ｍｍ）、移動相（０．１％ギ酸　ｉｎ　H_2O：０．１％ギ酸　ｉｎ　ＭｅＣＮ＝９５：５→８０：２０

→５０：５０→５：９５、４０ｍＬ／ｍｉｎ．）で精製し、更にシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＭＯＲＩＴＥＸ　Ｐｕｒｉｆ　Ｐａｃｋ－ＮＨ、クロロホルム：メタノール＝１００：０→８０：２０）で精製して、表題化合物（０．１２ｇ、６４％）を無色油状物質として得た。

LC-MS 保持時間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)

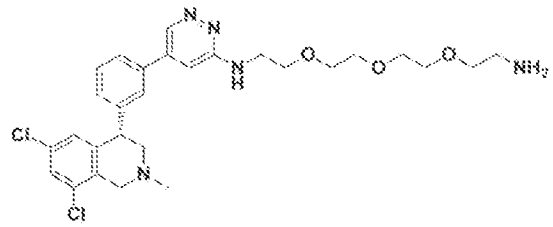
Gradient: 0.8mL/min, 0min(95:5) →1.2min(50:50)

1.0mL/min, →1.38min(3:97)

MS (+) : 516 $[M+H]^+$.

[0325] 参考例１０－４　Ｎ－（２－｛２－［２－（２－アミノエトキシ）エトキシ］エトキシ｝エチル）－５－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピリダジン－３－アミン

[0326] [化104]



２，２’－［エタン－１，２－ジイルビス（オキシ）］ジエタンアミンを使用する代わりに、２，２’－［オキシビス（エタン－２，１－ジイルオキシ）］ジエタンアミンを使用する以外は、実質的に参考例１０－３（２）と同様の反応を実施して、表題化合物（７１ｍｇ、５９％）を無色油状物質として得た。

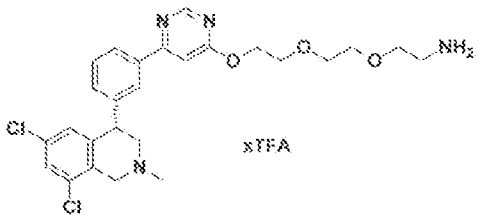
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.48 (s, 3H), 2.60-2.70 (m, 1H), 2.86-2.

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] 参考例１１－１　２－（２－｛２－［（６－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピリミジン－４－イル）オキシ］エトキシ｝エトキシ）エタンアミン

[0328] [化105]



（１）２－［２－（２－クロロエトキシ）エトキシ］エタノール（１．０ｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（３５ｍＬ）溶液に、フタルイミドカリウム（６．０ｇ）を加え、１００℃で１８時間攪拌した。反応溶液を放冷後、不溶物をろ別し、酢酸エチルで洗浄、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ別後、ろ液を減圧下濃縮し、２－｛２－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）エトキシ］エチル｝－１Ｈ－イソインドール－１，３（２Ｈ）－ジオン（８．３ｇ）を淡黄色油状物質として得た。

^{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－ヒドロキシエトキシ）エトキシ］エチル｝－

１Ｈ－イソインドール－１，３（２Ｈ）－ジオン（０．１６ｇ）の１，４－ジオキサン（３．０ｍＬ）溶液に、氷冷下、水素化ナトリウム（純度５５％、２８ｍｇ）を加え、室温で25分間攪拌した。反応溶液に４，６－ジクロロピリミジン（０．１０ｇ）を少量ずつ加え、８０℃で１０時間攪拌した。氷冷下、硫酸ナトリウム１０水和物を加え、不溶物をろ別し、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ（登録商標）ＳＮＡＰ　Ｃａｒｔｒｉｄｇｅ　ＨＰ－Ｓｐｈｅｒｅ、クロロホルム：メタノール＝１００：０→９４：６）で精製し、更にシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ（登録商標）ＳＮＡＰ　Ｃａｒｔｒｉｄｇｅ　ＨＰ－Ｓｐｈｅｒｅ、ヘキサン：酢酸エチル＝９９：：１→５０：５０→２５：７５）で精製して、２－［２－（２－｛２－［（６－クロロピリミジン－４－イル）オキシ］エトキシ｝エトキシ）エチル］－１Ｈ－イソインドール－１，３（２Ｈ）－ジオン（７５ｍｇ、３３％）を無色固体として得た。

^{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）参考例８－３（１）で得られた［２－（２－｛２－［（６－クロロピリミジン－４－イル）アミノ］エトキシ｝エトキシ）エチル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルを使用する代わりに、２－［２－（２－｛２－［（６－クロロピリミジン－４－イル）オキシ］エトキシ｝エトキシ）エチル］－１Ｈ－イソインドール－１，３（２Ｈ）－ジオンを使用する以外は、実質的に参考例８－３（２）と同様の反応を実施して、｛２－［２－（２－｛２－［（６－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピリミジン－４－イル）オキシ］エトキシ｝エトキシ）エチル］－１Ｈ－イソインドール－１，３（２Ｈ）－ジオン（０．５７ｇ、６０％）を淡黄色アモルファス状物質として

得た。

^{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 $[M+H]^+$.

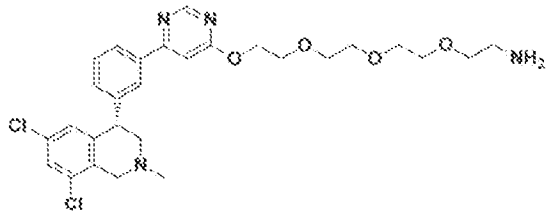
（４）｛２－［２－（２－｛２－［（６－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピリミジン－４－イル）オキシ］エトキシ｝エトキシ）エチル］－１Ｈ－イソインドール－１，３（２Ｈ）－ジオン（０．５７ｇ）のエタノール（２１ｍＬ）溶液に、ヒドラジン－１水和物（２．１ｍＬ）を加え、８０℃で２時間攪拌した。反応溶液を放冷後、不溶物をろ別し、ジエチルエーテルで洗浄した。ろ液を減圧下濃縮し、残った水層をクロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ別後、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＭＯＲＩＴＥＸ　Ｐｕｒｉｆ　Ｐａｃｋ－ＮＨ、酢酸エチル：メタノール＝１００：０→９５：５）で精製し、更にシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ（登録商標）ＳＮＡＰ　Ｃａｒｔｒｉｄｇｅ　ＨＰ－Ｓｐｈｅｒｅ、クロロホルム：メタノール＝９９：１→９１：９→８０：２０→５０：５０→７５：２５）で精製し表題化合物（０．３４ｇ、７４％）を淡褐色油状物質として得た。

^{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] 参考例１１－２　２－［２－（２－｛２－［（６－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピリミジン－４－イル）オキシ］エトキシ｝エトキシ）エトキシ］エタンアミン

[0330] [化106]



（１）４，６－ジクロロピリミジン（０．２０ｇ）のテトラヒドロフラン（３．９ｍＬ）溶液に、２－｛２－［２－（２－アジドエトキシ）エトキシ］エトキシ｝エタノール（０．２９ｇ）のテトラヒドロフラン（１．５ｍＬ）溶液を加え、氷冷下、カリウム ｔｅｒｔ－ブトキシド（０．１４ｇ）を少量ずつ加え、同温で１時間１５分攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ別後、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ（登録商標）ＳＮＡＰ　Ｃａｒｔｒｉｄｇｅ　ＨＰ－Ｓｐｈｅｒｅ、ヘキサン：酢酸エチル＝１００：０→５０：５０）で精製し、４－（２－｛２－［２－（２－アジドエトキシ）エトキシ］エトキシ｝エトキシ）－６－クロロピリミジン（０．３９ｇ、８６％）を無色油状物質として得た。

^{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）（Ｎ－（２－｛２－［２－（２－アジドエトキシ）エトキシ］エトキシ｝エチル）－５－ブロモピリミジン－２－アミンを使用する代わりに、４

－（２－｛２－［２－（２－アジドエトキシ）エトキシ］エトキシ｝エトキシ）－６－クロロピリミジンを使用する以外は、実質的に参考例９－１（２）と同様の反応を実施して、｛２－［２－（２－｛２－［（６－クロロピリミジン－４－イル）オキシ］エトキシ｝エトキシ）エトキシ］エチル｝カルバミン酸 ｔｅｒｔ－ブチル（１．６ｇ、９２％）を無色油状物質として得た。

^{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）窒素ガス雰囲気下、参考例３－３で得られた（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－４－［３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル］－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン塩酸塩（１．２ｇ）の１，４－ジオキサン（１６ｍＬ）－水（４．０ｍＬ）混合溶液に、炭酸カリウム（２．１ｇ）を加え、室温で１０分間攪拌後、｛２－［２－（２－｛２－［（６－クロロピリミジン－４－イル）オキシ］エトキシ｝エトキシ）エトキシ］エチル｝カルバミン酸 ｔｅｒｔ－ブチル（１．６ｇ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（０．３１ｇ）を加え、９５℃で１６時間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ（登録商標）ＳＮＡＰ Ｃａｒｔｒｉｄｇｅ ＨＰ－Ｓｐｈｅｒｅ、ヘキサン：酢酸エチル＝８５：１５→０：１００）で精製し、更にシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ（登録商標）ＳＮＡＰ Ｃａｒｔｒｉｄｇｅ ＫＰ－ＮＨ、ヘキサン：酢酸エチル＝９２：８→６５：３５）で精製して、（｛２－［２－（２－｛２－［（６－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピリミジン－４－イル）オキシ］エトキシ｝

エトキシ）エトキシ］エチル｝カルバミン酸 ｔｅｒｔ－ブチル（１．２ｇ、６９％）を無色油状物質として得た。

^{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）参考例８－４（２）で得られた［２－（２－｛２－［（６－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピラジン－２－イル）アミノ］エトキシ｝エトキシ）エチル］カルバミン酸 ｔｅｒｔ－ブチル トリフルオロ酢酸塩を使用する代わりに、（｛２－［２－（２－｛２－［（６－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピリミジン－４－イル）オキシ］エトキシ｝エトキシ）エトキシ］エチル｝カルバミン酸 ｔｅｒｔ－ブチルを使用する以外は、実質的に参考例８－４（３）と同様の反応を実施して、表題化合物（１．０ｇ、９７％）を無色油状物質として得た。

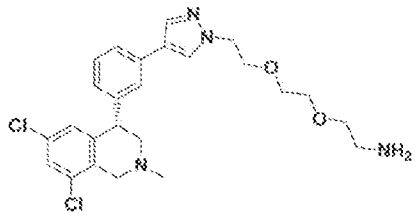
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.48 (s, 3H), 2.63 (dd, J=11.5, 8.1Hz, 1H), 2.86 (t, J=5.2Hz, 2H), 3.01 (dd, J=11.5, 5.4Hz, 1H), 3.45-3.76 (m, 11H), 3.81 (d, J=16.3Hz, 1H), 3.85-3.92 (m, 2H), 4.23-4.38 (m, 1H), 4.53-4.66 (m, 2H), 6.80 (d, J=1.2Hz, 1H), 7.14 (d, J=1.1Hz, 1H), 7.21-7.26 (m, 2H), 7.43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

MS (+) : 561 $[M+H]^+$.

[0331] 参考例１２－１　２－｛２－［２－（４－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル

］フェニル｝－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エトキシ］エトキシ｝エタンアミン

[0332] [化107]



（１）｛２－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）エトキシ］エチル｝カルバミン酸 ｔｅｒｔ－ブチル（１．０ｇ）のテトラヒドロフラン（２０ｍＬ）溶液に、トリフェニルホスフィン（２．１ｇ）、四臭化炭素（２．７ｇ）を加え、室温で１日攪拌した。反応液をセライト（登録商標）ろ過した後、ジエチルエーテルで洗浄後、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ（登録商標）ＳＮＡＰ Ｃａｒｔｒｉｄｇｅ ＨＰ－Ｓｐｈｅｒｅ、ヘキサン：酢酸エチル＝１００：０→５０：５０）で精製し、｛２－［２－（２－ブロモエトキシ）エトキシ］エチル｝カルバミン酸 ｔｅｒｔ－ブチル（１．０ｇ、８０％）を無色油状物質として得た。

^{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）後述の実施例１－４で得られた（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－４－［３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）フェニル］－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン（０．１１ｇ）、｛２－［２－（２－ブロモエトキシ）エトキシ］エチル｝カルバミン酸 ｔｅｒｔ－ブチル（０．１５ｇ）、炭酸カリウム（７６ｍｇ）、テトラブチルアンモニウムヨージド（１１ｍｇ）の１，４－ジオキサン（１．１ｍＬ）溶液を、６０℃で１日攪拌した。反応溶液を放冷後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫

酸マグネシウムで乾燥させ、ろ別後、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ（登録商標）ＳＮＡＰ　Ｃａｒｔｒｉｄｇｅ　ＫＰ－ＮＨ、ヘキサン：酢酸エチル＝１００：０→７０：３０）で精製し、（２－｛２－［２－（４－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エトキシ］エトキシ｝エチル）カルバミン酸 ｔｅｒｔ－ブチル（８５ｍｇ、４７％）を無色油状物質として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δppm 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）参考例８－４（２）で得られた［２－（２－｛２－［（６－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピラジン－２－イル）アミノ］エトキシ｝エトキシ）エチル］カルバミン酸 ｔｅｒｔ－ブチル トリフルオロ酢酸塩を使用する代わりに、（２－｛２－［２－（４－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エトキシ］エトキシ｝エチル）カルバミン酸 ｔｅｒｔ－ブチルを使用する以外は、実質的に参考例８－４（３）と同様の反応を実施して、表題化合物（５２ｍｇ、７４％）を褐色油状物質として得た。

LC-MS 保持時間 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)

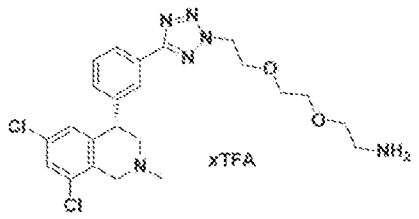
Gradient: 0.8mL/min, 0min(95:5) →1.2min(50:50)

1.0mL/min, →1.38min(3:97)

MS (+) : 489 $[M+H]^+$.

[0333] 参考例１２－２　２－｛２－［２－（５－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝－２Ｈ－テトラゾール－２－イル）エトキシ］エトキシ｝エタンアミン トリフルオロ酢酸塩

[0334] [化108]



（１）後述の実施例１－４で得られた（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－４－［３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）フェニル］－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリンを使用する代わりに、実施例２－１で得られた（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－４－［３－（２Ｈ－テトラゾール－５－イル）フェニル］－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリンを使用する以外は、実質的に参考例１２－１（２）と同様の反応を実施して、（２－｛２－［２－（５－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝－２Ｈ－テトラゾール－２－イル）エトキシ］エトキシ｝エチル）カルバミン酸 ｔｅｒｔ－ブチル（０．２４ｇ、７０％）を淡黄色油状物質として得た。

^1H 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）参考例８－３（２）で得られた［２－（２－｛２－［（６－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］エトキシ｝エトキシ）エチル］カルバミン酸 ｔｅｒｔ－ブチルを使用する代わりに、（２－｛２－［２－（５－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝－２Ｈ－テトラゾール－２－イル）エトキシ］エトキシ｝エチル）カルバミン酸 ｔｅｒｔ－ブチルを使用する以外は、実質的に参考例８－３（３）と同様の反応を実施して、表題化合物（０．３４ｇ）を淡黄色油状物質として得た。

LC-MS 保持時間 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)

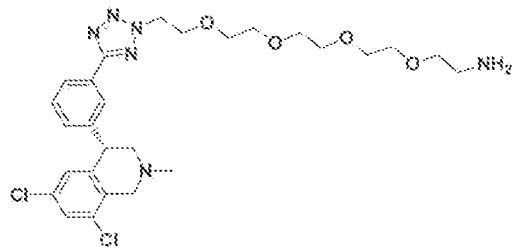
1.0mL/min, →1.38min(3:97)

MS (+) : 491 $[M+H]^+$.

参考例１２－３　１４－（５－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝－２Ｈ－テトラゾール－２－イル）－３，６，９，１２－テトラオキサテトラデカン－１－アミン

[0335]

[化109]



（１）３，６，９，１２－テトラオキサテトラデカン－１，１４－ジオール（１５ｇ）のテトラヒドロフラン（５０ｍＬ）溶液に、メタンスルホニルクロリド（１．２ｍＬ）を加えた後、氷冷下でトリエチルアミン（２．２ｍＬ）のテトラヒドロフラン（２５ｍＬ）溶液を滴下し、室温で１２時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した。得られた残渣にエタノール（７５ｍＬ）を加えた後、アジ化ナトリウム（５．１ｇ）を加え、加熱還流下で３時間攪拌した。反応溶液を放冷後、減圧下濃縮した。得られた残渣に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ別後、ろ液を減圧下濃縮して１４－アジド－３，６，９，１２－テトラオキサテトラデカン－１－オール（５．５ｇ）を淡赤色油状物質として得た。

^{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－アジド－３，６，９，１２－テトラオキサテトラデカン－１－オール（５．５ｇ）のテトラヒドロフラン（６０ｍＬ）溶液に、トリフェニルホスフィン（４．３ｇ）を加え、室温で５分間攪拌後、水（６．０ｍＬ）を加え、室温で５時間攪拌した。その反応溶液に二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（４．３ｇ）、テトラヒドロフラン（１．５ｍＬ）を加え、室温で６６時間攪拌した。減圧下溶媒を留去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ（登録商標）ＳＮＡＰ　Ｃａｒｔｒｉｄｇｅ　ＨＰ－Ｓｐｈｅｒｅ、クロロホルム：メタノール＝１００：０→８５：１５）で精製し、（１４－ヒドロキシ－３，６，９，１２－テトラオキサテト

ラデカ－１－イル）カルバミン酸　ｔｅｒｔ－ブチル（３．３ｇ）を淡黄色油状物質として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δppm 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）｛２－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）エトキシ］エチル｝カルバミン酸　ｔｅｒｔ－ブチルの代わりに、（１４－ヒドロキシ－３，６，９，１２－テトラオキサテトラデカ－１－イル）カルバミン酸　ｔｅｒｔ－ブチルを使用する以外は、実質的に参考例１２－１（１）と同様の反応を実施して、（１４－ブロモ－３，６，９，１２－テトラオキサテトラデカ－１－イル）カルバミン酸　ｔｅｒｔ－ブチル（１．１ｇ、６０％）を無色油状物質として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δppm 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）後述の実施例１－４で得られた（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－４－［３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）フェニル］－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリンを使用する代わりに、実施例２－１で得られた（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－４－［３－（２Ｈ－テトラゾール－５－イル）フェニル］－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリンを使用し、参考例１２－１（１）で得られた｛２－［２－（２－ブロモエトキシ）エトキシ］エチル｝カルバミン酸　ｔｅｒｔ－ブチルの代わりに、（１４－ブロモ－３，６，９，１２－テトラオキサテトラデカ－１－イル）カルバミン酸　ｔｅｒｔ－ブチルを使用する以外は、実質的に参考例１２－１（２）（３）と同様の反応を実施して、表題化合物（０．１３ｇ、３６％（２工程））を無色油状物質として得た。

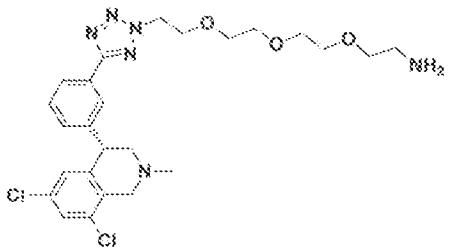
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δppm 2.48 (s, 3H), 2.64 (dd, J=11.6, 8.3Hz, 1

H), 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] 参考例１２－４　２－（２－｛２－［２－（５－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝－２Ｈ－テトラゾール－２－イル）エトキシ］エトキシ｝エトキシ）エタンアミン

[0337] [化110]



（１）参考例１２－３（１）で得られた１４－アジド－３，６，９，１２－テトラオキサテトラデカン－１－オールを使用する代わりに、２－｛２－［２－（２－アジドエトキシ）エトキシ］エトキシ｝エタノールを使用する以外は、実質的に参考例１２－３（２）と同様の反応を実施して、（２－｛２－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）エトキシ］エトキシ｝エチル）カルバミン酸　ｔｅｒｔ－ブチル（２．４ｇ、９０％）を無色油状物質として得た。

^{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）｛２－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）エトキシ］エチル｝カルバミン酸　ｔｅｒｔ－ブチルの代わりに、（２－｛２－［２－（２－ヒドロキシエトキシ）エトキシ］エトキシ｝エチル）カルバミン酸　ｔｅｒｔ－ブチルを

使用する以外は、実質的に参考例１２－１（１）と同様の反応を実施して、（２－｛２－［２－（２－ブロモエトキシ）エトキシ］エトキシ｝エチル）カルバミン酸 ｔｅｒｔ－ブチル（２．２ｇ、７４％）を無色油状物質として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δppm 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）後述の実施例１－４で得られた（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－４－［３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）フェニル］－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリンを使用する代わりに、実施例２－１で得られた（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－４－［３－（２Ｈ－テトラゾール－５－イル）フェニル］－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリンを使用し、参考例１２－１（１）で得られた｛２－［２－（２－ブロモエトキシ）エトキシ］エチル｝カルバミン酸 ｔｅｒｔ－ブチルの代わりに、（２－｛２－［２－（２－ブロモエトキシ）エトキシ］エトキシ｝エチル）カルバミン酸 ｔｅｒｔ－ブチルを使用する以外は、実質的に参考例１２－１（２）（３）と同様の反応を実施して、表題化合物（０．４２ｇ）を淡黄色アモルファス状物質として得た。

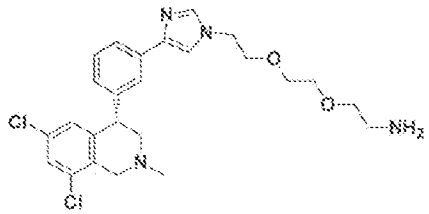
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δppm 2.48 (s, 3H), 2.64 (dd, J=11.6, 8.3Hz, 1H), 2.84 (t, J=5.2Hz, 2H), 3.02 (dd, J=11.6, 5.7Hz, 1H), 3.47 (t, J=5.2Hz, 2H), 3.51-3.68 (m, 9H), 3.83 (d, J=16.2Hz, 1H), 4.07-4.15 (m, 2H), 4.27-4.35 (m, 1H), 4.84 (t, J=5.7Hz, 2H), 6.80 (d, J=1.1Hz, 1H), 7.23-7.28 (m, 2H), 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] 参考例１３－１　２－｛２－［２－（４－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル

］フェニル｝－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）エトキシ］エトキシ｝エタンアミン

[0339] [化111]



（１）４－ヨード－１Ｈ－イミダゾール（０．２４ｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５．０ｍＬ）溶液に、炭酸カリウム（０．３４ｇ）、参考例１２－１（１）で得られた｛２－［２－（２－ブロモエトキシ）エトキシ］エチル｝カルバミン酸 ｔｅｒｔ－ブチル（０．４２ｇ）を加え、１００℃で３時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ別後、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ（登録商標）ＳＮＡＰ Ｃａｒｔｒｉｄｇｅ ＨＰ－Ｓｐｈｅｒｅ、ヘキサン：酢酸エチル＝１００：０→０：１００）で精製し、（２－｛２－［２－（４－ヨード－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）エトキシ］エトキシ｝エチル）カルバミン酸 ｔｅｒｔ－ブチル（０．３４ｇ、６５％）を得た。

LC-MS 保持時間 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）窒素ガス雰囲気下、参考例３－２で得られた（４Ｓ）－６，８－ジク

ロロ－２－メチル－４－［３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル］－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン（６０ｍｇ）の１，４－ジオキサン（４．２ｍＬ）－水（０．８３ｍＬ）混合溶液に、（２－｛２－［２－（４－ヨード－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）エトキシ］エトキシ｝エチル）カルバミン酸 ｔｅｒｔ－ブチル（７３ｍｇ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（１７ｍｇ）、炭酸カリウム（５９ｍｇ）を加え、１００℃で２時間撹拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ別後、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ（登録商標）ＳＮＡＰ Ｃａｒｔｒｉｄｇｅ ＨＰ－Ｓｐｈｅｒｅ、クロロホルム：メタノール＝１００：０→９０：１０）で精製し、（（２－｛２－［２－（４－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）エトキシ］エトキシ｝エチル）カルバミン酸 ｔｅｒｔ－ブチル（３６ｍｇ、４３％）をとして得た。

LC-MS 保持時間 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）参考例８－４（２）で得られた［２－（２－｛２－［（６－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピラジン－２－イル）アミノ］エトキシ｝エトキシ）エチル］カルバミン酸 ｔｅｒｔ－ブチル トリフルオロ酢酸

塩を使用する代わりに、｛（（２－｛２－［２－（４－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）エトキシ］エトキシ｝エチル）カルバミン酸 ｔｅｒｔ－ブチルを使用する以外は、実質的に参考例８－４（３）と同様の反応を実施して、表題化合物（３０ｍｇ、１００％）を淡黄色油状物質として得た。

LC-MS 保持時間 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)

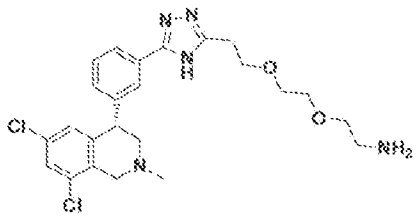
Gradient: 0.8mL/min, 0min(95:5) →1.2min(50:50)

1.0mL/min, →1.38min(3:97)

MS (+) : 489 $[M+H]^+$.

[0340] 参考例１４－１　２－｛２－［２－（５－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）エトキシ］エトキシ｝エタンアミン

[0341] [化112]



（１）［２－（２－ヒドロキシエトキシ）エチル］カルバミン酸 ｔｅｒｔ－ブチル（５．０ｇ）の１，４－ジオキサン（１５ｍＬ）溶液に、アクリル酸ｔｅｒｔ－ブチル（７．１ｍＬ）を加えた後、６０％水酸化カリウム水溶液（０．５７ｍＬ）を加え、室温で１日撹拌した。反応溶液に水を加え、クロ

ロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ別後、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ（登録商標）ＳＮＡＰ　Ｃａｒｔｒｉｄｇｅ　ＨＰ－Ｓｐｈｅｒｅ、ヘキサン：酢酸エチル＝１００：０→４０：６０）で精製し、２，２－ジメチル－４－オキソ－３，８，１１－トリオキサ－５－アザテトラデカン－１４－酸 ｔｅｒｔ－ブチル（５．０ｇ、６２％）を無色油状物質として得た。

^{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－ジメチル－４－オキソ－３，８，１１－トリオキサ－５－アザテトラデカン－１４－酸 ｔｅｒｔ－ブチル（５．０ｇ）のクロロホルム（２５ｍＬ）溶液に、氷冷下でトリフルオロ酢酸（２５ｍＬ）を加え、室温で４時間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮後、クロロホルム共沸し、減圧下溶媒を留去して、３－［２－（２－アミノエトキシ）エトキシ］プロパン酸 トリフルオロ酢酸塩(４．３ｇ)を褐色油状物質として得た。

LC-MS 保持時間 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）３－［２－（２－アミノエトキシ）エトキシ］プロパン酸 トリフルオロ酢酸塩（３．３ｇ）の水（１７ｍＬ）溶液に、水浴中で飽和炭酸水素ナトリウム（２．４ｇ）、クロロギ酸ベンジル（１．６ｍＬ）の１，４－ジオキ

サン（５．０ｍＬ）溶液を加え、室温で１日攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮後、１ｍｏｌ／Ｌ塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ別後、ろ液を減圧下濃縮して、３－オキソ－１－フェニル－２，７，１０－トリオキサ－４－アザトリデカン－１３－酸（３．５ｇ、９８％（２工程））を淡黄色油状物質として得た。

^{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）３－オキソ－１－フェニル－２，７，１０－トリオキサ－４－アザトリデカン－１３－酸（３．５ｇ）、カルバジン酸 ｔｅｒｔ－ブチル（２．２ｇ）、１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（３．２ｇ）、１－ヒドロキシベンゾトリアゾール１水和物（２．６ｇ）、トリエチルアミン（２．４ｍＬ）のクロロホルム（３５ｍＬ）溶液を、室温で１日攪拌した。反応溶液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ別後、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ（登録商標）ＳＮＡＰ Ｃａｒｔｒｉｄｇｅ ＨＰ－Ｓｐｈｅｒｅ、クロロホルム：メタノール＝１００：０→９０：１０）で精製し、４，１４－ジオキソ－１６－フェニル－７，１０，１５－トリオキサ－２，３，１３－トリアザヘキサデカン－１－酸 ｔｅｒｔ－ブチル（２．１ｇ、４４％）を無色油状物質として得た。

LC-MS 保持時間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）４，１４－ジオキソ－１６－フェニル－７，１０，１５－トリオキサ－２，３，１３－トリアザヘキサデカン－１－酸 ｔｅｒｔ－ブチル（２．１ｇ）のクロロホルム（１１ｍＬ）溶液に、氷冷下でトリフルオロ酢酸（１１ｍＬ）を加え、室温で２時間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ（登録商標）ＳＮＡＰ Ｃａｒｔｒｉｄｇｅ ＫＰ－ＮＨ、クロロホルム：メタノール＝１００：０→９０：１０）で精製し、｛２－［２－（３－ヒドラジニル－３－オキソプロポキシ）エトキシ］エチル｝カルバミン酸ベンジル（１．２ｇ、７２％)を無色アモルファス状物質として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δppm 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）窒素ガス雰囲気下、参考例４－１で得られた３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］ベンゾニトリル（０．６０ｇ）のエタノール（６．０ｍＬ）溶液に、氷冷下で塩化アセチル（４．８ｍＬ）を滴下し、密閉条件下、室温で１日攪拌した。氷冷下で飽和炭酸水素ナトリウム水溶液をゆっくり加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ別後、ろ液を減圧下濃縮して、３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］ベンゼンカルボキシミド酸エチル（０．６３ｇ、９１％）を黄色油状物質として得た。

LC-MS 保持時間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）｛２－［２－（３－ヒドラジニル－３－オキソプロポキシ）エトキシ］エチル｝カルバミン酸ベンジル（０．３３ｇ）、３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］ベンゼンカルボキシミド酸エチル（０．３１ｇ）の酢酸（３．１ｍＬ）溶液を、加熱還流下で２時間攪拌した。反応溶液を濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ（登録商標）ＳＮＡＰ　Ｃａｒｔｒｉｄｇｅ　ＨＰ－Ｓｐｈｅｒｅ、クロロホルム：メタノール＝１００：０→９０：１０）で精製した後、更にシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ（登録商標）ＳＮＡＰ　Ｃａｒｔｒｉｄｇｅ　ＫＰ－ＮＨ、ヘキサン：酢酸エチル＝１００：０→０：１００）で精製して、（２－｛２－［２－（５－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）エトキシ］エトキシ｝エチル）カルバミン酸ベンジル（０．３５ｇ、６６％）を淡黄色油状物質として得た。また、（２－｛２－［２－（５－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）エトキシ］エトキシ｝エチル）カルバミン酸ベンジル（０．１６ｇ、３０％）を淡黄色油状物質として得た。

（７）－１：（２－｛２－［２－（５－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）エトキシ］エトキシ｝エチル）カルバミン酸ベンジル

LC-MS 保持時間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－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）エトキシ］エトキシ｝エチル）カルバミン酸ベンジル

LC-MS 保持時間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）窒素ガス雰囲気下、（２－｛２－［２－（５－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）エトキシ］エトキシ｝エチル）カルバミン酸ベンジル（０．３５ｇ）のメタノール（１１ｍＬ）溶液に、１０％パラジウム－活性炭素（３５ｍｇ）を加え、水素ガス雰囲気下、室温で１日撹拌した。１０％パラジウム－活性炭素をセライト（登録商標）でろ別し、クロロホルムで洗浄後、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇ

ｅ（登録商標）ＳＮＡＰ　Ｃａｒｔｒｉｄｇｅ　ＫＰ－ＮＨ、ヘキサン：酢酸エチル＝１００：０→９８：２）で精製して、表題化合物（０．１２ｇ、４４％）を無色アモルファス状物質として得た。

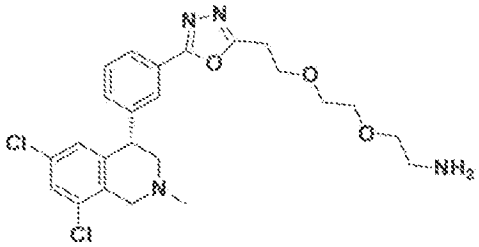
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δppm 2.48 (s, 3H), 2.62 (dd, J=11.5, 8.9Hz, 1H), 3.02-3.19 (m, 5H), 3.45-3.72 (m, 7H), 3.83-3.90 (m, 3H), 4.24-4.34 (m, 1H), 6.78-6.82 (m, 1H), 7.06-7.14 (m, 1H), 7.18-7.22 (m, 1H), 7.36 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.89-7.95 (m, 1H), 7.97-8.03 (m, 1H).

MS (+) : 490 $[M+H]^+$.

MS (-) : 488 $[M-H]^-$.

[0342] 参考例１４－２　２－｛２－［２－（５－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）エトキシ］エトキシ｝エタンアミン

[0343] [化113]



参考例１４－１（７）－１で得られた（２－｛２－［２－（５－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）エトキシ］エトキシ｝エチル）カルバミン酸ベンジルを使用する代わりに、参考例１４－１（７）－２で得られた（２－｛２－［２－（５－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）エトキシ］エトキシ｝エチル）カルバミン酸ベンジルを使用する以外は、実質的に参考例１４－１（８）と同様の反応を実施して、表

題化合物（４７ｍｇ、３８％）を淡黄色油状物質として得た。

LC-MS 保持時間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)

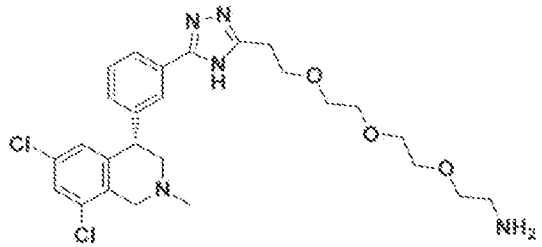
Gradient: 0.8mL/min, 0min(95:5) →1.2min(50:50)

1.0mL/min, →1.38min(3:97)

MS (+) : 491 $[M+H]^+$.

[0344] 参考例１４－３　２－（２－｛２－［２－（５－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）エトキシ］エトキシ｝エトキシ）エタンアミン

[0345] [化114]



（１）３－｛２－［２－（２－アミノエトキシ）エトキシ］エトキシ｝プロパン酸　ｔｅｒｔ－ブチル（１．５ｇ）の水（７．５ｍＬ）懸濁液に、水浴中で飽和炭酸水素ナトリウム（１．１ｇ）、クロロギ酸ベンジル（０．７６ｍＬ）の１，４－ジオキサン（７．５ｍＬ）溶液を加え、室温で１日攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ別後、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ（登録商標）ＳＮＡＰ　Ｃａｒｔｒｉｄｇｅ　ＨＰ－Ｓｐｈｅｒｅ、クロロホルム：メタ

ノール＝１００：０→９０：１０）で精製し、３－オキソ－１－フェニル－２，７，１０，１３－テトラオキサ－４－アザヘキサデカン－１６－酸 ｔｅｒｔ－ブチル（２．１ｇ、９２％）を無色油状物質として得た。

^{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）３－オキソ－１－フェニル－２，７，１０，１３－テトラオキサ－４－アザヘキサデカン－１６－酸 ｔｅｒｔ－ブチル（２．１ｇ）の１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）溶液に、４ｍｏｌ／Ｌ塩化水素－１，４－ジオキサン溶液（１０ｍＬ）を加え、室温で１日攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮後、クロロホルム共沸し、減圧下溶媒を留去して、３－オキソ－１－フェニル－２，７，１０，１３－テトラオキサ－４－アザヘキサデカン－１６－酸（１．８ｇ、９９％）を無色油状物質として得た。

^{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）参考例１４－１（３）で得られた３－オキソ－１－フェニル－２，７，１０－トリオキサ－４－アザトリデカン－１３－酸を使用する代わりに、３－オキソ－１－フェニル－２，７，１０，１３－テトラオキサ－４－アザヘキサデカン－１６－酸を使用する以外は、実質的に参考例１４－１（４）（５）（７）（８）と同様の反応を実施して、表題化合物（０．１１ｇ、１８％（４工程））を無色アモルファス状物質として得た。

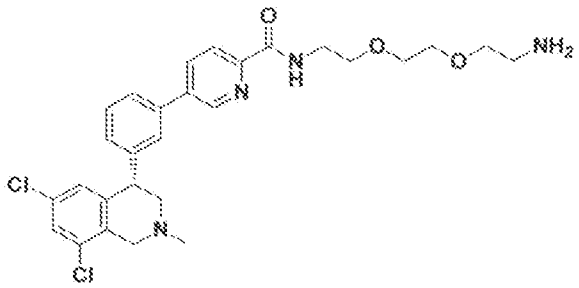
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.46-2.49 (m, 3H), 2.63 (dd, J=11.5, 9.0 Hz, 1H), 2.88-2.94 (m, 2H), 2.98-3.08 (m, 1H), 3.14 (t, J=5.4Hz, 2H), 3.50-3.85 (m, 14H), 4.27-4.34 (m, 1H), 6.79-6.82 (m, 1H), 7.09-7.15 (m, 1H), 7.21 (dd, J=2.0, 0.8Hz, 1H), 7.36 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.89-7.94 (m, 1H), 7.98-8.04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

MS (+) : 534 $[M+H]^+$.

MS (-) : 532 $[M-H]^-$.

参考例１５－１　Ｎ－｛２－［２－（２－アミノエトキシ）エトキシ］エチル｝－５－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピリジン－２－カルボキサミド

[0346] [化115]



（１）（６－フルオロピリジン－３－イル）ボロン酸を使用する代わりに、［６－（メトキシカルボニル）ピリジン－３－イル］ボロン酸を使用する以外は、実質的に参考例１０－１（１）と同様の反応を実施して、５－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピリジン－２－カルボン酸メチル（９０ｍｇ、６２％）を無色油状物質として得た。

LC-MS 保持時間 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－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピリジン－２－カ

ルボン酸メチル（９０ｍｇ）のテトラヒドロフラン（３．０ｍＬ）－水（１．０ｍＬ）混合溶液に、水酸化リチウム１水和物（１８ｍｇ）を加え、室温で１時間撹拌した。反応溶液の減圧下濃縮して、５－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピリジン－２－カルボン酸 リチウム（８８ｍｇ）を淡黄色固体として得た。

LC-MS 保持時間 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－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピリジン－２－カルボン酸 リチウム（８８ｍｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２．０ｍＬ）溶液に、｛２－［２－（２－アミノエトキシ）エトキシ］エチル｝カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（８０ｍｇ）、Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩（０．１３ｇ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（４５ｍｇ）を加え、室温で終夜撹拌した。反応溶液を逆相分取ＨＰＬＣ（カラム（ＹＭＣ－Ａｃｔｕｓ Ｔｒｉａｒｔ ５μｍ Ｃ１８ ５０ｘ３０ｍｍ）、移動相（０．１％トリフルオロ酢酸 ｉｎ H_2O：０．１％トリフルオロ酢酸 ｉｎ ＭｅＣＮ＝９０：１０→２０：８０→５：９５、４０ｍＬ／ｍｉｎ．）で精製し、｛２－［２－（２－｛［（５－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピリジン－２－イル）カルボニル］アミノ｝エトキシ

）エトキシ］エチル｝カルバミン酸 ｔｅｒｔ－ブチル（０．１４ｇ）を淡褐色油状物質として得た。

LC-MS 保持時間 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）参考例８－４（２）で得られた［２－（２－｛２－［（６－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピラジン－２－イル）アミノ］エトキシ｝エトキシ）エチル］カルバミン酸 ｔｅｒｔ－ブチル トリフルオロ酢酸塩を使用する代わりに、｛２－［２－（２－｛［（５－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピリジン－２－イル）カルボニル］アミノ｝エトキシ）エトキシ］エチル｝カルバミン酸 ｔｅｒｔ－ブチルを使用する以外は、実質的に参考例８－４（３）と同様の反応を実施して、表題化合物（２５ｍｇ、２２％（３工程））を無色油状物質として得た。

LC-MS 保持時間 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)

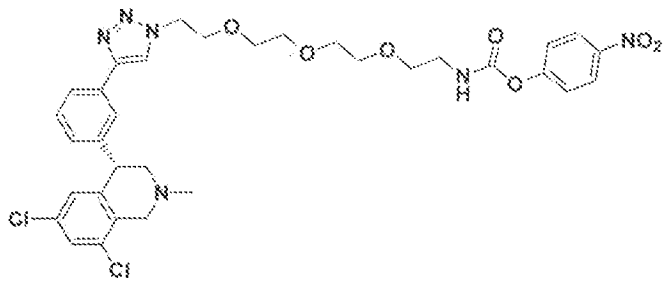
Gradient: 0.8mL/min, 0min(95:5) →1.2min(50:50)

1.0mL/min, →1.38min(3:97)

MS (+) : 543 $[M+H]^+$.

[0347] 参考例１６－１　［２－（２－｛２－［２－（４－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）エトキシ］エトキシ｝エトキシ）エチル］カルバミン酸 ４－ニトロフェニル

[0348] [化116]



クロロぎ酸４－ニトロフェニル（０．１０ｇ）のクロロホルム（２．０ｍＬ）溶液に、参考例７－１で得られた２－（２－｛２－［２－（４－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）エトキシ］エトキシ｝エトキシ）エタンアミン（０．２２ｇ）を加え、トリエチルアミン（８６μＬ）を加えて、室温で終夜攪拌した。反応溶液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ（登録商標）ＳＮＡＰ　Ｃａｒｔｒｉｄｇｅ　ＨＰ－Ｓｐｈｅｒｅ、ヘキサン：酢酸エチル＝９０：１０→０：１００→アセトン）で精製し、表題化合物（０．１８ｇ、６３％）を無色油状物質として得た。

LC-MS 保持時間 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)

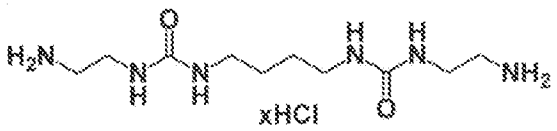
Gradient: 0.8mL/min, 0min(95:5) →1.2min(50:50)

1.0mL/min, →1.38min(3:97)

MS (+) : 699 $[M+H]^+$.

[0349] 参考例１７－１　１，１’－ブタン－１，４－ジイルビス［３－（２－アミノエチル）尿素］塩酸塩

[0350] [化117]



（１）（２－アミノエチル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（０．６９ｇ）のクロロホルム（１０ｍＬ）溶液に、１，４－ジイソシアナトブタン（０．３０ｇ）を加えた。室温にて1時間攪拌後、不溶物をろ取し、クロロホルムで洗浄して（４，１１－ジオキソ－３，５，１０，１２－テトラアザテトラデカン－１，１４－ジイル）ビスカルバミン酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（０．８１ｇ、８２％）を無色固体として得た。

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

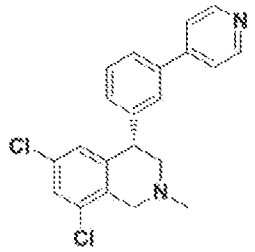
（２）（４，１１－ジオキソ－３，５，１０，１２－テトラアザテトラデカン－１，１４－ジイル）ビスカルバミン酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（０．４０ｇ）のメタノール（１０ｍＬ）溶液に、４ｍｏｌ／Ｌ塩化水素－１，４－ジオキサン溶液（０．９ｍＬ）を加え、室温で６時間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮後、メタノール、クロロホルム、テトラヒドロフランを加え、室温で攪拌し、不溶物をろ取して表題化合物（０．２０ｇ、８８％）を無色固体として得た。

^{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] 実施例１－１　（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－４－［３－（ピリジン－４－イル）フェニル］－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン

[0352]

[化118]



アルゴンガス雰囲気下、参考例１－１で得られた（４Ｓ）－４－（３－ブロモフェニル）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン（５０ｍｇ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（７．８ｍｇ）、ピリジン－４－イルボロン酸（２５ｍｇ）のエタノール（１．５ｍＬ）懸濁液に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（０．３０ｍＬ）を加え、加熱還流下、４時間攪拌した。反応溶液に無水硫酸マグネシウムを加え、ろ別後、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ（登録商標）ＳＮＡＰ Ｃａｒｔｒｉｄｇｅ　ＨＰ－Ｓｐｈｅｒｅ、クロロホルム：メタノール＝１００：０→９０：１０）で精製し、表題化合物（３４ｍｇ、６８％）を黄色アモルファス状物質）として得た。

^{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] 実施例１－２　（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－４－［３－（ピリジン－３－イル）フェニル］－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン トリフルオロ酢酸塩

アルゴンガス雰囲気下、参考例１－１で得られた（４Ｓ）－４－（３－ブロモフェニル）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン（５０ｍｇ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）

パラジウム（０）（７．８ｍｇ）、ピリジン－３－イルボロン酸（２５ｍｇ）のエタノール（１．５ｍＬ）懸濁液に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（０．３０ｍＬ）を加え、加熱還流下、４時間攪拌した。反応溶液に無水硫酸マグネシウムを加え、ろ別後、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣を逆相分取ＨＰＬＣ（カラム（ＹＭＣ－Ａｃｔｕｓ　Ｔｒｉａｒｔ　５μｍ　Ｃ１８　５０ｘ３０ｍｍ）、移動相（０．１％ギ酸　ｉｎ　H_2O：０．１％ギ酸　ｉｎ　ＭｅＣＮ＝９５：５→８０：２０→５０：５０→５：９５、４０ｍＬ／ｍｉｎ．）で精製し、表題化合物（３２ｍｇ）を無色油状物質として得た。

^{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] 実施例１－３　（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－４－［３－（１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル］－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン

（１）窒素ガス雰囲気下、参考例１－２で得られた（４Ｓ）－４－（３－ブロモフェニル）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン　（２Ｓ，３Ｓ）－（＋）－ジベンゾイル－Ｄ－酒石酸塩１エタノール１水和物（０．１０ｇ）の１，４－ジオキサン（８．０ｍＬ）－水（２．０ｍＬ）混合溶液に、１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（５７ｍｇ）、クロロ［２－（ジシクロヘキシルホスフィノ）－３，６－ジメトキシ－２’－４’－６’－トリ－ｉ－プロピル－１，１’－ビフェニル］［２－（２－アミノエチル）フェニル］パラジウム（ＩＩ）（１０ｍｇ）、ナトリウム　ｔｅｒｔ－ブトキシド（

６０ｍｇ）を加え、１００℃で１時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ別後、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ（登録商標）ＳＮＡＰ　Ｃａｒｔｒｉｄｇｅ　ＨＰ－Ｓｐｈｅｒｅ、ヘキサン：酢酸エチル＝１００：０→０：１００）で精製し、（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－４－｛３－［１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル］フェニル｝－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン（１０ｍｇ、１６％）を無色油状物質として得た。

LC-MS 保持時間 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）（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－４－｛３－［１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル］フェニル｝－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン（１０ｍｇ）のメタノール（１．６ｍＬ）－水（０．４０ｍＬ）混合溶液に、トリフルオロ酢酸（１．０ｍＬ）を加え、室温で１時間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ（登録商標）ＳＮＡＰ　Ｃａｒｔｒｉｄｇｅ　ＫＰ－ＮＨ、ヘキサン：酢酸エチル＝１００：０→０：１００）で精製して、表題化合物（０．３０ｍｇ、４．０％）を無色アモルファス状物質として得た。

LC-MS 保持時間 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] 実施例１－４　（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－４－［３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）フェニル］－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン トリフルオロ酢酸塩

（１）窒素ガス雰囲気下、参考例１－１で得られた（４Ｓ）－４－（３－ブロモフェニル）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン（０．５０ｇ）の１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）－水（２．５ｍＬ）混合溶液に、４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（０．５９ｇ）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）（０．１２ｇ）、トリ（2-フリル）ホスフィン（０．１９ｇ）、炭酸セシウム（０．８８ｇ）を加え、９０℃で５時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ別後、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ（登録商標）ＳＮＡＰ　Ｃａｒｔｒｉｄｇｅ　ＨＰ－Ｓｐｈｅｒｅ、ヘキサン：酢酸エチル＝１００：０→５：９５）で精製し、４－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボン酸 ｔｅｒｔ－ブチル（０．４２ｇ、６８％）を無色油状物質として得た。

LC-MS 保持時間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－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボン酸 ｔｅｒｔ－ブチル（０．４２ｇ）のクロロホルム（２．１ｍＬ）溶液に、氷冷下でトリフルオロ酢酸（２．１ｍＬ）を加え、室温で２時間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮後、クロロホルム共沸し、減圧下溶媒を留去して、表題化合物（０．４２ｇ）を黒色油状物質として得た。

LC-MS 保持時間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] 実施例１－５　（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－４－［３－（６－メチルピリダジン－４－イル）フェニル］－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン トリフルオロ酢酸塩

ピリジン－３－イルボロン酸を使用する代わりに、３－メチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリダジンを使用する以外は、実質的に実施例１－２と同様の反応を実施して、表題化合物（２８ｍｇ）を黄色アモルファス状物質として得た。

^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] 実施例１－６　（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－４－［３－（ピ

リジン－２－イル）フェニル］－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン トリフルオロ酢酸塩

アルゴンガス雰囲気下、参考例１－１で得られた（４Ｓ）－４－（３－ブロモフェニル）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン（５０ｍｇ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（７．８ｍｇ）、２－（トリブチルスタンナニル）ピリジン（７４ｍｇ）の１，４－ジオキサン（１．５ｍＬ）溶液を、１００℃で１５時間攪拌した。反応溶液を放冷後、逆相分取ＨＰＬＣ（カラム（ＹＭＣ－Ａｃｔｕｓ　Ｔｒｉａｒｔ　５μｍ　Ｃ１８　５０ｘ３０ｍｍ）、移動相（０．１％トリフルオロ酢酸　ｉｎ　H_2O：０．１％トリフルオロ酢酸　ｉｎ　ＭｅＣＮ＝９０：１０→２０：８０→５：９５、４０ｍＬ／ｍｉｎ．）にて精製して、表題化合物（６５ｍｇ）を淡黄色油状物質として得た。

^{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] 実施例１－７　４－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピリジン－２－カルボニトリル

ピリジン－４－イルボロン酸を使用する代わりに、４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－カルボニトリルを使用する以外は、実質的に実施例１－１と同様の反応を実施して、表題化合物（８．５ｍｇ、１６％）を淡黄色アモルファス状物質として得た。

^{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] 実施例１－８　６，８－ジクロロ－２－メチル－４－［３－（１－メチル－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）フェニル］－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン

窒素ガス雰囲気下、参考例３－１で得られた６，８－ジクロロ－２－メチル－４－［３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル］－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン（５０ｍｇ）のジオキサン（１．０ｍＬ）－水（０．２５ｍＬ）混合溶液に、４－ブロモ－１－メチルトリアゾール（２３ｍｇ）、トリ（２－フリル）ホスフィン（１７ｍｇ）、炭酸セシウム（７８ｍｇ）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）（１１ｍｇ）を加えて、９０℃で５時間撹拌した。反応溶液を放冷後、水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ別後、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ（登録商標）ＳＮＡＰ　Ｃａｒｔｒｉｄｇｅ　ＨＰ－Ｓｐｈｅｒｅ、ヘキサン：酢酸エチル＝１００：０→５：９５）で精製し、表題化合物（１２ｍｇ、収率２３％）を淡褐色アモルファス状物質として得た。

^{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] 実施例１－９　４－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝－Ｎ－メ

チルピリジン－２－アミン トリフルオロ酢酸塩

窒素ガス雰囲気下、参考例３－２で得られた（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－４－［３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル］－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン（４０ｍｇ）、参考例８－１で得られた４－ブロモ－Ｎ－メチルピリジン－２－アミン（３６ｍｇ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（５．６ｍｇ）、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（０．９６ｍＬ）の１，４－ジオキサン（４．８ｍＬ）懸濁液を加熱還流下３．５時間攪拌した。反応溶液を逆相分取ＨＰＬＣ（カラム（ＹＭＣ－Ａｃｔｕｓ Ｔｒｉａｒｔ ５μｍ Ｃ１８ ５０ｘ３０ｍｍ）、移動相（０．１％トリフルオロ酢酸 ｉｎ H_2O：０．１％トリフルオロ酢酸 ｉｎ ＭｅＣＮ＝９０：１０→２０：８０→５：９５、４０ｍＬ／ｍｉｎ．）で精製し、表題化合物（３９ｍｇ）を無色アモルファス状物質として得た。

^{1}H 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] 実施例１－１０ （４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－４－［３－（ピリミジン－５－イル）フェニル］－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン トリフルオロ酢酸塩

参考例３－２で得られた（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－４－［３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル］－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリンを使用する代わりに、参考例１－１で得られた（４Ｓ）－４－（３－ブロモフェニル）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリンを使用し、参考例８－１で得られた４－ブロモ－Ｎ－メチルピリジ

ン－２－アミンを使用する代わりに、ピリミジン－５－イルボロン酸を使用する以外は、実質的に実施例１－９と同様の反応を実施して、表題化合物（４５ｍｇ）を無色アモルファス状物質として得た。

^{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] 実施例１－１１　（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－４－［３－（２－メトキシピリジン－４－イル）フェニル］－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン トリフルオロ酢酸塩

参考例３－２で得られた（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－４－［３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル］－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリンを使用する代わりに、参考例１－１で得られた（４Ｓ）－４－（３－ブロモフェニル）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリンを使用し、参考例８－１で得られた４－ブロモ－Ｎ－メチルピリジン－２－アミンを使用する代わりに、（２－メトキシピリジン－４－イル）ボロン酸を使用する以外は、実質的に実施例１－９と同様の反応を実施して、表題化合物（４１ｍｇ）を無色アモルファス状物質として得た。

^{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] 実施例１－１２　（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－４－［３－（２－エチルピリジン－４－イル）フェニル］－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒド

ロイソキノリン トリフルオロ酢酸塩

参考例３－２で得られた（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－４－［３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル］－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリンを使用する代わりに、参考例１－１で得られた（４Ｓ）－４－（３－ブロモフェニル）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリンを使用し、参考例８－１で得られた４－ブロモ－Ｎ－メチルピリジン－２－アミンを使用する代わりに、２－エチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジンを使用する以外は、実質的に実施例１－９と同様の反応を実施して、表題化合物（２５ｍｇ）を黄色アモルファス状物質として得た。

^{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] 実施例１－１３　（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－４－［３－（６－メトキシピリミジン－４－イル）フェニル］－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン トリフルオロ酢酸塩

参考例８－１で得られた４－ブロモ－Ｎ－メチルピリジン－２－アミンを使用する代わりに、４－クロロ－６－メトキシピリミジンを使用する以外は、実質的に実施例１－９と同様の反応を実施して、表題化合物（２．６ｍｇ）を無色アモルファス状物質として得た。

^{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 $[M+H]^+$.

実施例１－１４　（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－４－［３－（ピラジン－２－イル）フェニル］－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン トリフルオロ酢酸塩

２－（トリブチルスタンナニル）ピリジンを使用する代わりに、２－（トリブチルスタンナニル）ピラジンを使用する以外は、実質的に実施例１－６と同様の反応を実施して、表題化合物（１１ｍｇ）を淡黄色油状物質として得た。

^{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] 実施例１－１５　６－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝－Ｎ－メチルピリミジン－４－アミン トリフルオロ酢酸塩

参考例８－１で得られた４－ブロモ－Ｎ－メチルピリジン－２－アミンを使用する代わりに、参考例８－２で得られた６－クロロ－Ｎ－メチルピリミジン－４－アミンを使用する以外は、実質的に実施例１－９と同様の反応を実施して、表題化合物（４９ｍｇ）を淡黄色アモルファス状物質として得た。

^{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] 実施例１－１６　（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－４－［３－（ピリミジン－２－イル）フェニル］－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン トリフルオロ酢酸塩

２－（トリブチルスタンナニル）ピリジンを使用する代わりに、２－（トリブチルスタンナニル）ピリミジンを使用する以外は、実質的に実施例１－６と同様の反応を実施して、表題化合物（１１ｍｇ）を無色アモルファス状物質として得た。

^{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] 実施例１－１７　（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－４－［３－（ピリダジン－４－イル）フェニル］－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン トリフルオロ酢酸塩

２－（トリブチルスタンナニル）ピリジンを使用する代わりに、４－（トリブチルスタンナニル）ピリダジンを使用し、参考例１－１で得られた（４Ｓ）－４－（３－ブロモフェニル）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリンを使用する代わりに、参考例１－２で得られた（４Ｓ）－４－（３－ブロモフェニル）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン （２Ｓ，３Ｓ）－（＋）－ジベンゾイル－Ｄ－酒石酸塩１エタノール１水和物を使用する以外は、実質的に実施例１－６と同様の反応を実施して、表題化合物（２２ｍｇ）を淡褐色アモルファス状物質として得た。

^{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] 実施例１－１８　（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－４－［３－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）フェニル］－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン

窒素ガス雰囲気下、参考例３－２で得られた（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－４－［３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル］－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン（５０ｍｇ）のジオキサン（１．０ｍＬ）、水（０．２５ｍＬ）溶液に、４－ブロモ－１－メチル－１Ｈ－イミダゾール（１４ｍｇ）、トリ（２－フリル）ホスフィン（１７ｍｇ）、炭酸セシウム（７８ｍｇ）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）（１１ｍｇ）を加えて、９０℃で１日撹拌した。反応溶液を放冷後、水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ別後、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をＬＣ－ＭＳ分取（ＬＣ（Ａｇｉｌｅｎｔ１２６０）、ＥＳＩＭＳ（６１３０Ｑｕａｄｒｕｐｏｌｅ、ＥＳＩ）、カラム（ＹＭＣ－Ａｃｔｕｓ　Ｔｒｉａｒｔ　５μｍ　Ｃ１８　５０ｘ３０ｍｍ）、移動相（０．１％ギ酸　ｉｎ　H_2O：０．１％ギ酸　ｉｎ　CH_3CN＝９５：５→５０：５０→５：９５）、５０ｍＬ／ｍｉｎ．）で精製して、表題化合物（３．６ｍｇ、収率６．７％）を無色油状物質として得た。

^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] 実施例１－１９　（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－４－［３－（３－メチル－１，２－チアゾール－５－イル）フェニル］－１，２，３，４

－テトラヒドロイソキノリン塩酸塩

窒素ガス雰囲気下、参考例３－３で得られた（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－４－［３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル］－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン塩酸塩（５０ｍｇ）のジオキサン（１．０ｍＬ）、水（０．２５ｍＬ）溶液に、３－ブロモ－５－メチル－イソチアゾール（２４ｍｇ）、トリ（２－フリル）ホスフィン（１７ｍｇ）、炭酸セシウム（７８ｍｇ）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）（１１ｍｇ）を加えて、９０℃で５時間撹拌した。反応溶液を放冷後、水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ別後、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ（登録商標）ＳＮＡＰ　Ｃａｒｔｒｉｄｇｅ　ＨＰ－Ｓｐｈｅｒｅ、ヘキサン：酢酸エチル＝１００：０→１０：９０）で精製した。得られた黄色油状物質（３０ｍｇ）に酢酸エチル（１．５ｍＬ）と４ｍｏｌ／Ｌ塩化水素－酢酸エチル（０．５ｍＬ）を加え、減圧下溶媒を留去して、表題化合物（３１ｍｇ、収率５５％）を淡褐色固体として得た。

^{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] 実施例１－２０　（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－４－［３－（ピリダジン－３－イル）フェニル］－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン塩酸塩

窒素ガス雰囲気下、参考例３－２で得られた（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－４－［３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル］－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン（３０ｍｇ）、３－ブロモピリダジン臭化水素酸塩（２５ｍｇ

）の１，２－ジメトキシエタン（２．０ｍＬ）溶液に、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（１２ｍｇ）、２ｍｏｌ／Ｌ炭酸水素ナトリウム水溶液（０．１２ｍＬ）を加え、マイクロウェーブ照射下（バイオタージ６０、１２０℃）で１時間攪拌した。反応溶液を放冷後、セライト（登録商標）ろ過し、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ（登録商標）ＳＮＡＰ　Ｃａｒｔｒｉｄｇｅ　ＨＰ－Ｓｐｈｅｒｅ、ヘキサン：酢酸エチル＝８０：２０→０：１００→クロロホルム：メタノール＝１００：０→８０：２０）で精製し、更にられた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ（登録商標）ＳＮＡＰ　Ｃａｒｔｒｉｄｇｅ　ＫＰ－ＮＨ、ヘキサン：酢酸エチル＝８８：１２→０：１００）で精製した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣に酢酸エチル（０．１ｍＬ）を加えた後、４ｍｏｌ／Ｌ塩化水素－酢酸エチル（０．１ｍＬ）を滴下し、室温で１５分間攪拌後、減圧下溶媒を留去して、表題化合物（２．４ｍｇ）を淡黄色固体として得た。

^{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] 実施例１－２１　（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－４－［３－（１Ｈ－ピロール－２－イル）フェニル］－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン

（１）ピリジン－４－イルボロン酸を使用する代わりに、［１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－１Ｈ－ピロール－２－イル］ボロン酸を使用する以外は、実質的に実施例１－１と同様の反応を実施して、２－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝－１Ｈ－ピロール－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチル（５４ｍｇ、５８％）を淡黄色アモルファス状物質として得た。

^{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）２－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝－１Ｈ－ピロール－１－カルボン酸 ｔｅｒｔ－ブチル（４２ｍｇ）の１，２－ジクロロエタン（１．８ｍＬ）溶液に、トリフルオロ酢酸（０．９ｍＬ）を加え、室温で３０分間攪拌した。反応溶液に水を加え、飽和炭酸ナトリウム水溶液をゆっくり加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ別後、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ（登録商標）ＳＮＡＰ Ｃａｒｔｒｉｄｇｅ ＨＰ－Ｓｐｈｅｒｅ、ヘキサン：酢酸エチル＝８８：１２→９：９１）で精製し、表題化合物（１６ｍｇ、４８％）を無色アモルファス状物質として得た。

^{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., 1 H).

MS (+) : 357 $[M+H]^+$.

[0372] 実施例１－２２　（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－４－［３－（１，３－オキサゾール－２－イル）フェニル］－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン塩酸塩

２－（トリブチルスタンナニル）ピリジンを使用する代わりに、２－（ト

リブチルスタンナニル）－１，３－オキサゾールを使用する以外は、実質的に実施例１－６と同様の反応を実施して、表題化合物（６．６ｍｇ、１３％）を無色固体として得た。

LC-MS 保持時間 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] 実施例１－２３　（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－４－［３－（フラン－２－イル）フェニル］－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン

２－（トリブチルスタンナニル）ピリジンを使用する代わりに、トリブチル（フラン－２－イル）スタンナンを使用する以外は、実質的に実施例１－６と同様の反応を実施して、表題化合物（２８ｍｇ、５８％）を無色アモルファス状物質として得た。

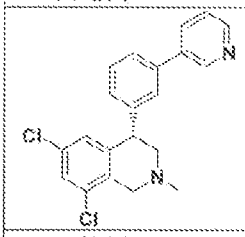
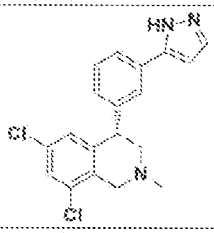
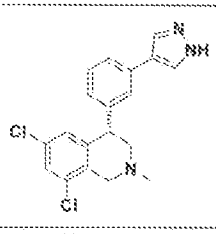
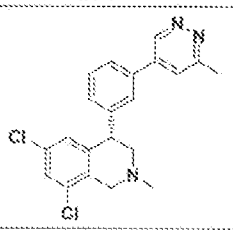
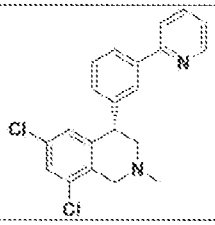
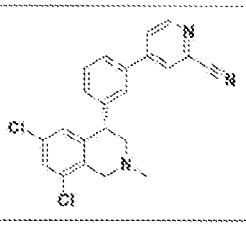
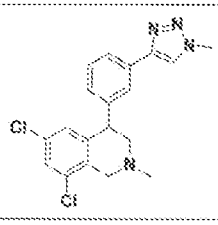
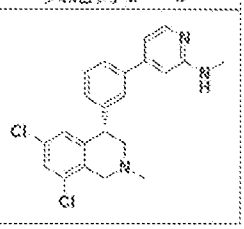
^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.37-2.53 (m, 3H), 2.60 (dd, J=11.6, 8.6Hz, 1H), 2.95-3.10 (m, 1H), 3.44-3.58 (m, 1H), 3.84 (d, J=16.2Hz, 1H), 4.17-4.34 (m, 1H), 6.47 (dd, J=3.3, 1.8Hz, 1H), 6.64 (dd, J=3.3, 0.7Hz, 1H), 6.81 (d, J=0.9Hz, 1H), 7.03 (dt, J=7.7, 1.4Hz, 1H), 7.23 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.32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

MS (+) : 358 $[M+H]^+$.

[0374]　以下の表２－１～２－２に、実施例１－２～１－２３の構造を示す。

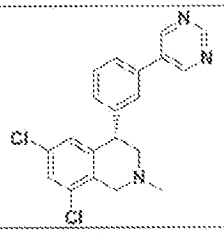
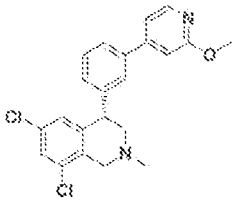
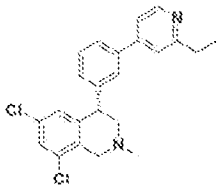
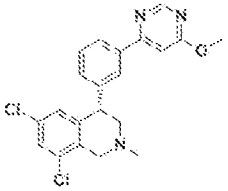
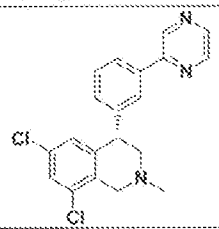
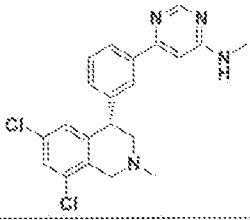
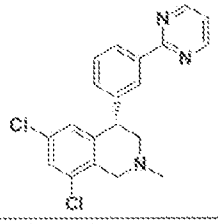
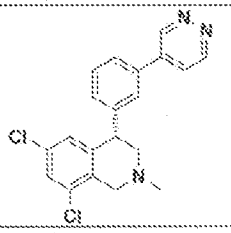
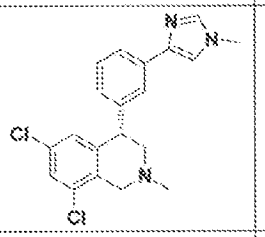
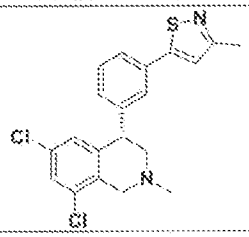
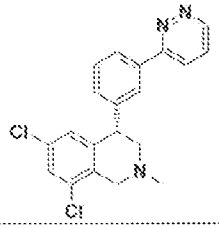
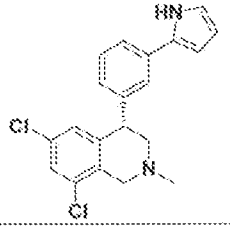
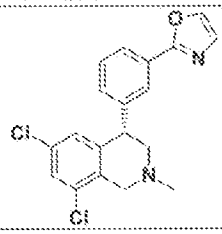
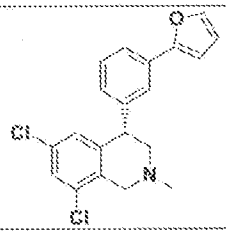
[0375]

[表2-1]

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

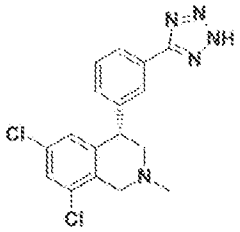
[0376]

[表2-2]

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

[0377] 実施例２－１　（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－４－［３－（２Ｈ－テトラゾール－５－イル）フェニル］－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン

[0378] [化119]



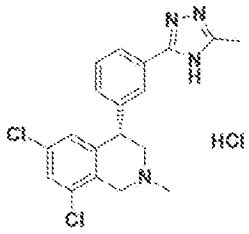
参考例４－１で得られた３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］ベンゾニトリル（１．３ｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２０ｍＬ）溶液に、塩化アンモニウム（０．７７ｇ）、アジ化ナトリウム（０．９３ｇ）を加え、１００℃で１７時間攪拌した。反応溶液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ別後、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＳＮＡＰ　Ｃａｒｔｒｉｄｇｅ　ＨＰ－Ｓｐｈｅｒｅ、Ｂｉｏｔａｇｅ（登録商標）、クロロホルム：メタノール＝９５：５→４０：６０）で精製し、表題化合物（１．１ｇ、７３％）を淡褐色アモルファス状物質として得た。

^{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] 実施例３－１　（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－４－［３－（３－メチル－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－５－イル）フェニル］－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン塩酸塩

[0380] [化120]



参考例４－１で得られた３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］ベンゾニトリル（５０ｍｇ）のメタノール（０．５０ｍＬ）懸濁液に、氷冷下でナトリウムメトキシド（２８％メタノール溶液、１７ｍｇ）を加え、室温で３日間攪拌

した。反応溶液を濃縮し、得られた残渣に酢酸（０．５０ｍＬ）、アセトヒドラジド（１４ｍｇ）を加え、加熱還流下で２時間攪拌した。反応溶液を放冷後、減圧下濃縮した。得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ別後、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ（登録商標）ＳＮＡＰ Ｃａｒｔｒｉｄｇｅ ＨＰ－Ｓｐｈｅｒｅ、クロロホルム：メタノール＝１００：０→９０：１０）で精製した。得られた無色油状物質（４．０ｍｇ）に酢酸エチル（１．５ｍＬ）と４ｍｏｌ／Ｌ塩化水素－酢酸エチル（０．５ｍＬ）を加え、減圧下溶媒を留去して、表題化合物（４．１ｍｇ）を無色固体として得た。

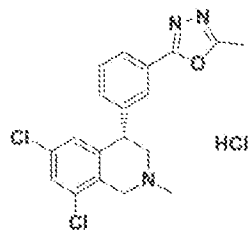
^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 2.72 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 3.59-3.79 (m, 1H), 3.93 (dd, J=11.8, 6.1Hz, 1H), 4.47-4.65 (m, 1H), 4.76-4.86 (m, 2H), 6.88 (br. s., 1H), 7.52-7.60 (m, 2H), 7.68 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.94-8.05 (m, 2H).

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

MS (-) : 371 $[M-H]^-$.

[0381] 実施例４－１　（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－４－［３－（５－メチル－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）フェニル］－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン塩酸塩

[0382] [化121]



参考例４－１で得られた３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］ベンゾニトリル（５０ｍｇ）のメタノール（０．５０ｍＬ）懸濁液に、氷冷下でヒドロキシ

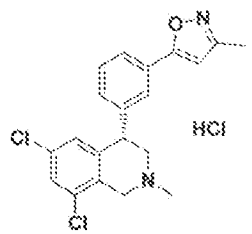
ルアミン（５０％水溶液、３４ｍｇ）を加え、室温で３日間攪拌した。反応溶液を濃縮し、得られた残渣にクロロホルム（０．５０ｍＬ）を加えた後、氷冷下でトリエチルアミン（３３μＬ）、塩化アセチル（１３μＬ）を加え、室温で２時間、６０℃で４時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（０．５０ｍＬ）を加え、１００℃で５時間攪拌した。反応溶液を放冷後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ別後、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ（登録商標）ＳＮＡＰ　Ｃａｒｔｒｉｄｇｅ　ＨＰ－Ｓｐｈｅｒｅ、ヘキサン：酢酸エチル＝１００：０→３０：７０）で精製した。得られた黄色油状物質（９．１ｍｇ）に酢酸エチル（１．５ｍＬ）と４ｍｏｌ／Ｌ塩化水素－酢酸エチル（０．５ｍＬ）を加え、減圧下溶媒を留去して、表題化合物（９．３ｍｇ）を黄色固体として得た。

^{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] 実施例５－１　（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－４－［３－（３－メチル－１，２－オキサゾール－５－イル）フェニル］－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン塩酸塩

[0384] [化122]



参考例２－１で得られた（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－４－（３－エチニルフェニル）－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン（

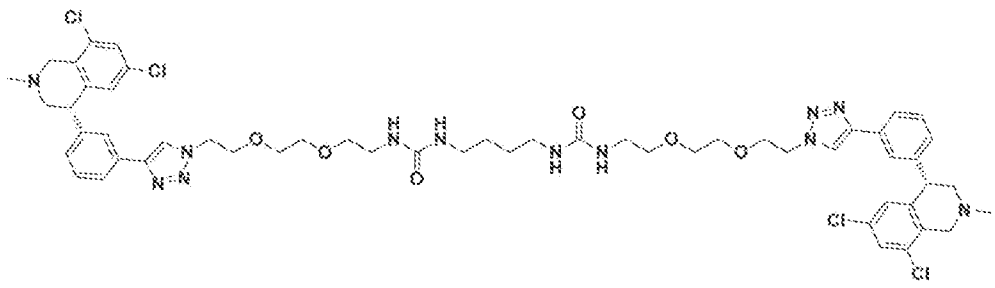
９０ｍｇ）、イソシアナトベンゼン（０．１９ｍＬ）、ニトロエタン（２０μＬ）のトルエン（２．０ｍＬ）溶液に、トリエチルアミン（２．６μＬ）を加え、８０℃で１２時間攪拌した。反応溶液を放冷後、水を加え５０分間攪拌した。不溶物をろ別し、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ（登録商標）ＳＮＡＰ　Ｃａｒｔｒｉｄｇｅ　ＨＰ－Ｓｐｈｅｒｅ、ヘキサン：酢酸エチル＝１００：０→５０：５０）で精製した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣に酢酸エチル（０．５ｍＬ）に溶解させ、氷冷下、４ｍｏｌ／Ｌ塩化水素－酢酸エチル（０．５ｍＬ）を滴下した。１５分間攪拌後に減圧下溶媒を留去して、表題化合物（４９ｍｇ、４２％）を淡褐色アモルファス状物質として得た。

^{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=8.0 Hz, 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] 実施例６－１　１，１’－ブタン－１，４－ジイルビス［３－（２－｛２－［２－（４－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）エトキシ］エトキシ｝エチル）尿素］

[0386] [化123]



参考例２－１で得られた（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－４－（３－エチニ

ルフェニル）－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン（７０ｍｇ）のｔｅｒｔ－ブタノール（３．３ｍＬ）－水（１．７ｍＬ）混合溶液に、参考例５－１で得られた１，１’－ブタン－１，４－ジイルビス（３－｛２－［２－（２－アジドエトキシ）エトキシ］エチル｝尿素）（４３ｍｇ）、硫酸銅（１．１ｍｇ）、アスコルビン酸ナトリウム（８．８ｍｇ）を加え、室温で３時間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ（登録商標）ＳＮＡＰ　Ｃａｒｔｒｉｄｇｅ　ＫＰ－ＮＨ、クロロホルム：メタノール＝１００：０→８０：２０）で精製し、表題化合物（６５ｍｇ、５２％）を無色アモルファス状物質として得た。

LC-MS 保持時間 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] 実施例６－２　１，１’－ブタン－１，４－ジイルビス｛３－［２－（２－｛２－［２－（４－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）エトキシ］エトキシ｝エトキシ）エチル］尿素｝塩酸塩

参考例２－２で得られた（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－４－（３－エチニルフェニル）－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン塩酸塩（０．３０ｇ）のｔｅｒｔ－ブタノール（４．０ｍＬ）－水（１．０ｍＬ）混合溶液に、参考例５－２で得られた１，１’－ブタン－１，４－ジイルビス［３－（２－｛２－［２－（２－アジドエトキシ）エトキシ］エトキシ｝エチル）尿素］（０．２５ｇ）、硫酸銅（２１ｍｇ）、アスコルビン酸

ナトリウム（３３ｍｇ）を加え、室温で３時間攪拌した。その後、加熱還流下で２日間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ（登録商標）ＳＮＡＰ　Ｃａｒｔｒｉｄｇｅ　ＫＰ－ＮＨ、クロロホルム：メタノール＝１００：０→７０：３０）で精製し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をＬＣ－ＭＳ分取（ＬＣ（Ａｇｉｌｅｎｔ１２６０）、ＥＳＩＭＳ（６１３０Ｑｕａｄｒｕｐｏｌｅ、ＥＳＩ）、カラム（ＹＭＣ－Ａｃｔｕｓ　Ｔｒｉａｒｔ　５μｍ　Ｃ１８　５０ｘ３０ｍｍ）、移動相（０．１％ギ酸　ｉｎ　H_2O：０．１％ギ酸　ｉｎ　CH_3CN＝９０：１０→８０：２０→５：９５）、５０ｍＬ／ｍｉｎ．）で精製した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ（登録商標）ＳＮＡＰ　Ｃａｒｔｒｉｄｇｅ　ＫＰ－ＮＨ、クロロホルム：メタノール＝１００：０→７０：３０）で精製した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をエタノールに溶解させ、４ｍｏｌ／Ｌ塩化水素－１，４－ジオキサン（０．２０ｍＬ）を加え、溶媒を減圧下留去して、表題化合物（７８ｍｇ）を無色アモルファス状物質として得た。

LC-MS 保持時間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] 実施例６－３　Ｎ，Ｎ’－ビス（２－｛２－［２－（４－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）エトキシ］エトキシ｝エチル）ブタンジアミド塩酸塩

参考例５－２で得られた１，１’－ブタン－１，４－ジイルビス［３－（

２－｛２－［２－（２－アジドエトキシ）エトキシ］エトキシ｝エチル）尿素］を使用する代わりに参考例６－１で得られたＮ，Ｎ’－ビス｛２－［２－（２－アジドエトキシ）エトキシ］エチル｝ブタンジアミドを使用する以外は、実質的に実施例６－２と同様の反応を実施して、表題化合物（７．０ｍｇ）を無色アモルファス状物質として得た。

LC-MS 保持時間 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] 実施例６－４　１－（４－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）－Ｎ－（２－｛２－［２－（４－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）エトキシ］エトキシ｝エチル）－１０－オキソ－３，６，１２－トリオキサ－９－アザテトラデカン－１４－アミド塩酸塩

参考例５－２で得られた１，１’－ブタン－１，４－ジイルビス［３－（２－｛２－［２－（２－アジドエトキシ）エトキシ］エトキシ｝エチル）尿素］を使用する代わりに参考例６－２で得られた１－アジド－Ｎ－｛２－［２－（２－アジドエトキシ）エトキシ］エチル｝－１０－オキソ－３，６，１２－トリオキサ－９－アザテトラデカン－１４－アミドを使用する以外は、実質的に実施例６－２と同様の反応を実施して、表題化合物（３３ｍｇ）を無色アモルファス状物質として得た。

LC-MS 保持時間 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] 実施例６－５　１，１’－ベンゼン－１，４－ジイルビス［３－（２－｛２－［２－（４－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）エトキシ］エトキシ｝エチル）尿素］塩酸塩

参考例５－２で得られた１，１’－ブタン－１，４－ジイルビス［３－（２－｛２－［２－（２－アジドエトキシ）エトキシ］エトキシ｝エチル）尿素］を使用する代わりに参考例５－３で得られた１，１’－ベンゼン－１，４－ジイルビス（３－｛２－［２－（２－アジドエトキシ）エトキシ］エチル｝尿素）を使用する以外は、実質的に実施例６－２と同様の反応を実施して、表題化合物（４１ｍｇ）を無色アモルファス状物質として得た。

LC-MS 保持時間 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] 実施例６－６　（２Ｒ，３Ｒ）－Ｎ，Ｎ’－ビス（２－｛２－［２－（４－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝－１Ｈ－１，２，３－トリア

ゾール－１－イル）エトキシ］エトキシ｝エチル）－２，３－ジヒドロキシブタンジアミド塩酸塩

参考例５－２で得られた１，１’－ブタン－１，４－ジイルビス［３－（２－｛２－［２－（２－アジドエトキシ）エトキシ］エトキシ｝エチル）尿素］を使用する代わりに参考例６－３で得られた（２Ｒ，３Ｒ）－Ｎ，Ｎ’－ビス｛２－［２－（２－アジドエトキシ）エトキシ］エチル｝－２，３－ジヒドロキシブタンジアミドを使用する以外は、実質的に実施例６－２と同様の反応を実施して、表題化合物（２０ｍｇ）を無色アモルファス状物質として得た。

LC-MS 保持時間 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] 実施例６－７　（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｓ）－Ｎ，Ｎ’－ビス（２－｛２－［２－（４－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）エトキシ］エトキシ｝エチル）－２，３，４，５－テトラヒドロキシヘキサンジアミド塩酸塩

参考例６－４で得られた（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｓ）－Ｎ，Ｎ’－ビス｛２－［２－（２－アジドエトキシ）エトキシ］エチル｝－２，３，４，５－テトラヒドロキシヘキサンジアミド（７４ｍｇ）のｔｅｒｔ－ブタノール（８．０ｍＬ）－水（２．０ｍＬ）混合溶液に、参考例２－２で得られた（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－４－（３－エチニルフェニル）－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン塩酸塩（０．１０ｇ）、硫酸銅（

７．１ｍｇ）、アスコルビン酸ナトリウム（１１ｍｇ）、トリエチルアミン（０．４０ｍＬ）を加え、室温で３時間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ（登録商標）ＳＮＡＰ　Ｃａｒｔｒｉｄｇｅ　ＫＰ－ＮＨ、クロロホルム：メタノール＝１００：０→７０：３０）で精製し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をエタノールに溶解させ、４ｍｏｌ／Ｌ塩化水素－１，４－ジオキサン（０．２０ｍＬ）を加え、溶媒を減圧下留去して、表題化合物（０．１５ｇ）を淡緑色アモルファス状物質として得た。

LC-MS 保持時間 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] 実施例６－８　（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｓ）－Ｎ，Ｎ’－ビス［２－（２－｛２－［２－（４－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）エトキシ］エトキシ｝エトキシ）エチル］－２，３，４，５－テトラヒドロキシヘキサンジアミド塩酸塩

参考例６－５で得られた（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｓ）－Ｎ，Ｎ’－ビス（２－｛２－［２－（２－アジドエトキシ）エトキシ］エトキシ｝エチル）－２，３，４，５－テトラヒドロキシヘキサンジアミド（８７ｍｇ）のｔｅｒｔ－ブタノール（８．０ｍＬ）－水（２．０ｍＬ）混合溶液に、参考例２－２で得られた（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－４－（３－エチニルフェニル）－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン塩酸塩（０．１０ｇ）、硫酸銅（７．１ｍｇ）、アスコルビン酸ナトリウム（１１ｍｇ）、

トリエチルアミン（０．４０ｍＬ）を加え、室温で３時間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ（登録商標）ＳＮＡＰ　Ｃａｒｔｒｉｄｇｅ　ＫＰ－ＮＨ、クロロホルム：メタノール＝１００：０→７０：３０）で精製し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をエタノールに溶解させ、４ｍｏｌ／Ｌ塩化水素－１，４－ジオキサン（０．２０ｍＬ）を加え、溶媒を減圧下留去して、表題化合物（０．１４ｇ）を淡緑色アモルファス状物質として得た。

LC-MS 保持時間 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] 実施例６－９　（２Ｒ，３Ｒ）－Ｎ，Ｎ’－ビス［１４－（４－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）－３，６，９，１２－テトラオキサテトラデカ－１－イル］－２，３－ジヒドロキシブタンジアミド塩酸塩

参考例２－２で得られた（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－４－（３－エチニルフェニル）－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン塩酸塩（０．１３ｇ）、硫酸銅（２．８ｍｇ）、アスコルビン酸ナトリウム（７．１ｍｇ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．１８ｍＬ）のエタノール（６．４ｍＬ）－水（１．６ｍＬ）混合溶液に、参考例７－４で得られた（２Ｒ，３Ｒ）－Ｎ，Ｎ’－ビス（１４－アジド－３，６，９，１２－テトラオキサテトラデカ－１－イル）－２，３－ジヒドロキシブタンジアミド（０．１１ｇ）のエタノール（１．６ｍＬ）－水（０．４ｍＬ）混合溶

液を加え、室温で２２時間攪拌した。その後、硫酸銅（２．８ｍｇ）、アスコルビン酸ナトリウム（７．１ｍｇ）を加え、室温で２４時間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮し、得られた残渣を逆相分取ＨＰＬＣ（カラム（ＹＭＣ－Ａｃｔｕｓ　Ｔｒｉａｒｔ　５μｍ　Ｃ１８　５０ｘ３０ｍｍ）、移動相（０．１％ギ酸　ｉｎ　H_2O：０．１％ギ酸　ｉｎ　ＭｅＣＮ＝９５：５→８０：２０→５０：５０→５：９５、４０ｍＬ／ｍｉｎ．）で精製した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ（登録商標）ＳＮＡＰ　Ｃａｒｔｒｉｄｇｅ　ＫＰ－ＮＨ、クロロホルム：メタノール＝９８：２→８５：１５）で精製した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣（３０ｍｇ）にエタノール（３．０ｍＬ）、４ｍｏｌ／Ｌ塩化水素－酢酸エチル（２４μＬ）を加え、室温で１５分間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣にジエチルエーテルを加え、粉末化した後、上澄みを除去した。得られた残渣を減圧下濃縮して、表題化合物（３３ｍｇ、１４％）を無色アモルファス状物質として得た。

LC-MS 保持時間 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] 実施例６－１０　（２Ｒ，３Ｒ）－Ｎ，Ｎ’－ビス［１７－（４－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）－３，６，９，１２，１５－ペンタオキサヘプタデカ－１－イル］－２，３－ジヒドロキシブタンジアミド塩酸塩

参考例７－４で得られた（２Ｒ，３Ｒ）－Ｎ，Ｎ’－ビス（１４－アジド

－３，６，９，１２－テトラオキサテトラデカ－１－イル）－２，３－ジヒドロキシブタンジアミドを使用する代わりに参考例７－５で得られた（２Ｒ，３Ｒ）－Ｎ，Ｎ’－ビス（１７－アジド－３，６，９，１２，１５－ペンタオキサヘプタデカ－１－イル）－２，３－ジヒドロキシブタンジアミドを使用する以外は、実質的に実施例６－９と同様の反応を実施して、表題化合物（３７ｍｇ、９．９％）を無色アモルファス状物質として得た。

LC-MS 保持時間 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] 実施例６－１１　（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｓ）－Ｎ，Ｎ’－ビス［１４－（４－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）－３，６，９，１２－テトラオキサテトラデカ－１－イル］－２，３，４，５－テトラヒドロキシヘキサンジアミド塩酸塩

参考例７－４で得られた（２Ｒ，３Ｒ）－Ｎ，Ｎ’－ビス（１４－アジド－３，６，９，１２－テトラオキサテトラデカ－１－イル）－２，３－ジヒドロキシブタンジアミドを使用する代わりに参考例７－６で得られた（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｓ）－Ｎ，Ｎ’－ビス（１４－アジド－３，６，９，１２－テトラオキサテトラデカ－１－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロキシヘキサンジアミドを使用する以外は、実質的に実施例６－９と同様の反応を実施して、表題化合物（７２ｍｇ、１９％）を無色アモルファス状物質として得た。

LC-MS 保持時間 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] 実施例６－１２　（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｓ）－Ｎ－［１７－（４－｛３－［（４Ｒ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）－３，６，９，１２，１５－ペンタオキサヘプタデカ－１－イル］－Ｎ’－［１７－（４－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）－３，６，９，１２，１５－ペンタオキサヘプタデカ－１－イル］２，３，４，５－テトラヒドロキシヘキサンジアミド塩酸塩

参考例７－４で得られた（２Ｒ，３Ｒ）－Ｎ，Ｎ’－ビス（１４－アジド－３，６，９，１２－テトラオキサテトラデカ－１－イル）－２，３－ジヒドロキシブタンジアミドを使用する代わりに参考例７－７で得られた（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｓ）－Ｎ，Ｎ’－ビス（１７－アジド－３，６，９，１２，１５－ペンタオキサヘプタデカ－１－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロキシヘキサンジアミドを使用する以外は、実質的に実施例６－９と同様の反応を実施して、表題化合物（８５ｍｇ、１９％）を無色アモルファス状物質として得た。

LC-MS 保持時間 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] 実施例６－１３　１，１’－［カルボニルビス（イミノエタン－２，１－ジイル）］ビス｛３－［２－（２－｛２－［２－（４－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）エトキシ］エトキシ｝エトキシ）エチル］尿素｝塩酸塩

参考例２－２で得られた（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－４－（３－エチニルフェニル）－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン塩酸塩（０．１２ｇ）のエタノール（６．０ｍＬ）－水（１．５ｍＬ）混合溶液に、炭酸水素ナトリウム（３０ｍｇ）を加え、窒素ガス雰囲気下で１０分間攪拌後、参考例５－４で得られた１，１’－［カルボニルビス（イミノエタン－２，１－ジイル）］ビス［３－（２－｛２－［２－（２－アジドエトキシ）エトキシ］エトキシ｝エチル）尿素］（０．１０ｇ）、硫酸銅（２．６ｍｇ）、アスコルビン酸ナトリウム（７．０ｍｇ）を加え、５０℃で３時間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ（登録商標）ＳＮＡＰ　Ｃａｒｔｒｉｄｇｅ　ＫＰ－ＮＨ、クロロホルム：メタノール＝１００：０→６０：４０）で精製した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣に１，４－ジオキサン（２．０ｍＬ）を加えた後、４ｍｏｌ／Ｌ塩化水素－１，４－ジオキサン（０．８８ｍＬ）を加え、攪拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣を少量のメタノールに溶解させた後、酢酸エチルを加えた。得られた懸濁液を減圧下濃縮して、表題化合物（０．１０ｇ、４９％）を無色アモルファス状物質として得た。

LC-MS 保持時間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)

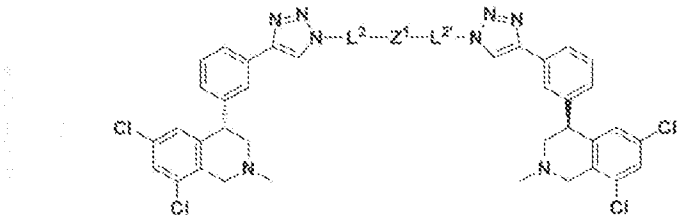
Gradient: 0.8mL/min, 0min(80:20) →1.2-1.4min(1:99)

MS (+) : 1267 $[M+H]^+$.

[0399] 以下の表３－１～３－２に、実施例６－２～６－１３の構造を示す。

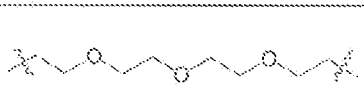
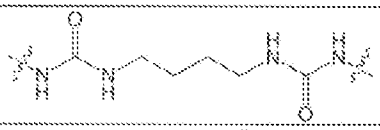
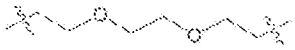
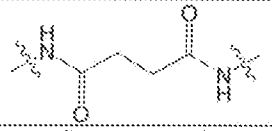
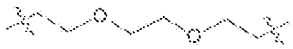
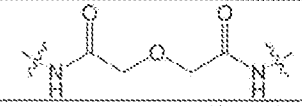
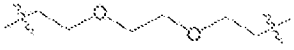
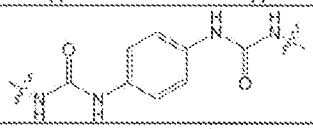
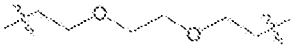
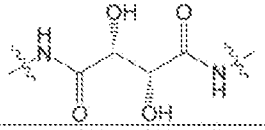
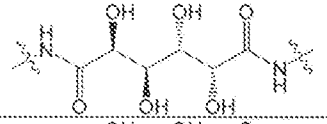
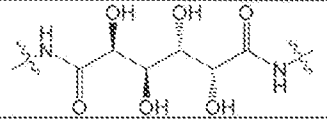
[0400] 実施例６－２～６－１３

[0401] [化124]



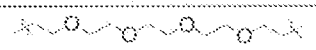
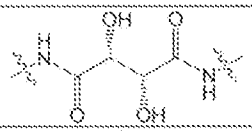
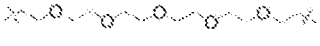
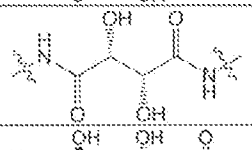
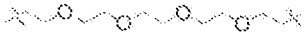
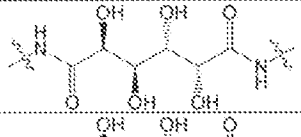
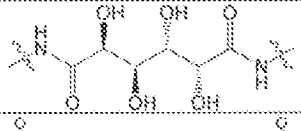
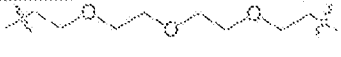
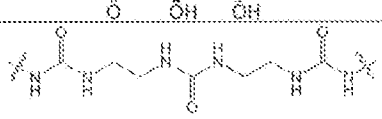
[0402]

[表3-1]

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

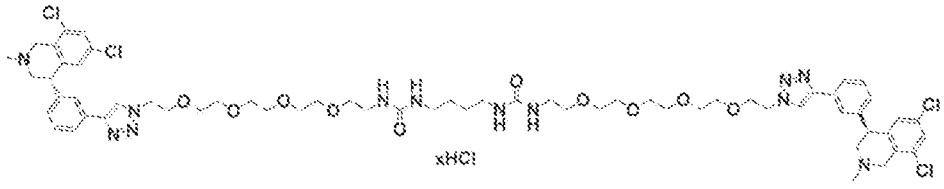
[0403]

[表3-2]

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

[0404] 実施例７－１　１，１’－ブタン－１，４－ジイルビス｛３－［１４－（４－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）－３，６，９，１２－テトラオキサテトラデカ－１－イル］尿素｝塩酸塩

[0405] [化125]



参考例７－２で得られた１４－（４－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）－３，６，９，

１２－テトラオキサテトラデカン－１－アミン（９８ｍｇ）の１，２－ジクロロエタン（８．０ｍＬ）溶液に、１，４－ジイソシアナトブタンの１，２－ジクロロエタン溶液（０．０５ｍｏｌ／Ｌ、１．５ｍＬ）を加え、室温で１０分間攪拌した。その後、１，４－ジイソシアナトブタンの１，２－ジクロロエタン溶液（０．０５ｍｏｌ／Ｌ、０．２０ｍＬ）を追加し、室温で１０分間攪拌した。反応溶液を濃縮後、得られた残渣を逆相分取ＨＰＬＣ（カラム（ＹＭＣ－Ａｃｔｕｓ　Ｔｒｉａｒｔ　５μｍ　Ｃ１８　５０ｘ３０ｍｍ）、移動相（０．１％ギ酸　ｉｎ　H_2O：０．１％ギ酸　ｉｎ　ＭｅＣＮ＝９５：５→８０：２０→５０：５０→５：９５、４０ｍＬ／ｍｉｎ．）で精製した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ（登録商標）ＳＮＡＰ　Ｃａｒｔｒｉｄｇｅ　ＫＰ－ＮＨ、クロロホルム：メタノール＝９９：１→８５：１５）で精製した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣（８０ｍｇ）にエタノール（３．０ｍＬ）、４ｍｏｌ／Ｌ塩化水素－酢酸エチル（６２μＬ）を加え、室温で１５分間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣にジエチルエーテルを加え、粉末化した後、上澄みを除去した。得られた残渣を減圧下濃縮して、表題化合物（８０ｍｇ）を無色アモルファス状物質として得た。

LC-MS 保持時間 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] 実施例７－２　１，１’－ブタン－１，４－ジイルビス｛３－［２－（２－｛２－［（６－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピリミジン－

４－イル）アミノ］エトキシ｝エトキシ）エチル］尿素｝４塩酸塩

参考例８－３で得られたＮ－｛２－［２－（２－アミノエトキシ）エトキシ］エチル｝－６－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピリミジン－４－アミン トリフルオロ酢酸塩（０．１２ｇ）の１，２－ジクロロエタン（１０ｍＬ）溶液に、トリエチルアミン（０．１７ｍＬ）を加えた後、１，４－ジイソシアナトブタン（８．０ｍｇ）の１，２－ジクロロエタン（４．０ｍＬ）溶液を滴下し、室温で１５分間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮後、逆相分取ＨＰＬＣ（カラム（ＹＭＣ－Ａｃｔｕｓ Ｔｒｉａｒｔ ５μｍ Ｃ１８ ５０ｘ３０ｍｍ）、移動相（０．１％トリフルオロ酢酸 ｉｎ H_2O：０．１％トリフルオロ酢酸 ｉｎ ＭｅＣＮ＝９７：３→３０：７０→５：９５、４０ｍＬ／ｍｉｎ．）で精製し、更にリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＭＯＲＩＴＥＸ Ｐｕｒｉｆ Ｐａｃｋ－ＮＨ）で精製した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣（４９ｍｇ）にエタノール（１．５ｍＬ）、２ｍｏｌ／Ｌ塩酸（０．１３ｍＬ）を加えた後、減圧下溶媒を留去して、表題化合物（５５ｍｇ、６１％）を淡黄色アモルファス状物質として得た。

LC-MS 保持時間 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] 実施例７－３ １，１’－ブタン－１，４－ジイルビス｛３－［２－（２－｛２－［（５－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピリミジン－

２－イル）アミノ］エトキシ｝エトキシ）エチル］尿素｝塩酸塩

参考例８－３で得られたＮ－｛２－［２－（２－アミノエトキシ）エトキシ］エチル｝－６－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピリミジン－４－アミン トリフルオロ酢酸塩を使用する代わりに、参考例８－５で得られたＮ－｛２－［２－（２－アミノエトキシ）エトキシ］エチル｝－５－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピリミジン－２－アミン トリフルオロ酢酸塩を使用する以外は、実質的に実施例７－２と同様の反応を実施して、表題化合物（３２ｍｇ）を淡黄色アモルファス状物質として得た。

LC-MS 保持時間 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] 実施例７－４　１，１’－ブタン－１，４－ジイルビス｛３－［２－（２－｛２－［（４－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピリジン－２－イル）アミノ］エトキシ｝エトキシ）エチル］尿素｝５塩酸塩

参考例８－３で得られたＮ－｛２－［２－（２－アミノエトキシ）エトキシ］エチル｝－６－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピリミジン－４－アミン トリフルオロ酢酸塩を使用する代わりに、参考例８－７で得られたＮ－｛２－［２－（２－アミノエトキシ）エトキシ］エチル｝－４－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テト

ラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピリジン－２－アミン トリフルオロ酢酸塩を使用する以外は、実質的に実施例７－２と同様の反応を実施して、表題化合物（６２ｍｇ）を無色アモルファス状物質として得た。

LC-MS 保持時間 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] 実施例７－５　１，１’－ブタン－１，４－ジイルビス［３－（２－｛２－［２－（４－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エトキシ］エトキシ｝エチル）尿素］２ギ酸塩

参考例７－２で得られた１４－（４－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）－３，６，９，１２－テトラオキサテトラデカン－１－アミンを使用する代わりに、参考例１２－１で得られた２－｛２－［２－（４－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）エトキシ］エトキシ｝エタンアミンを使用する以外は、実質的に実施例７－１と同様の反応を実施して（塩酸塩とする操作は行わない）、表題化合物（３．１ｍｇ、５．１％）を無色油状物質として得た。

LC-MS 保持時間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] 実施例７－６　１，１’－ブタン－１，４－ジイルビス｛３－［２－（２－｛２－［（６－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピリダジン－４－イル）アミノ］エトキシ｝エトキシ）エチル］尿素｝５塩酸塩

参考例８－３で得られたＮ－｛２－［２－（２－アミノエトキシ）エトキシ］エチル｝－６－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピリミジン－４－アミン トリフルオロ酢酸塩を使用する代わりに、参考例８－８で得られたＮ－｛２－［２－（２－アミノエトキシ）エトキシ］エチル｝－６－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピリダジン－４－アミン トリフルオロ酢酸塩を使用する以外は、実質的に実施例７－２と同様の反応を実施して、表題化合物（３４ｍｇ、２２％）を淡黄色アモルファス状物質として得た。

LC-MS 保持時間 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] 実施例７－７　１，１’－ブタン－１，４－ジイルビス｛３－［２－（２－

｛２－［（５－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピリジン－２－イル）アミノ］エトキシ｝エトキシ）エチル］尿素｝

参考例８－３で得られたＮ－｛２－［２－（２－アミノエトキシ）エトキシ］エチル｝－６－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピリミジン－４－アミン トリフルオロ酢酸塩を使用する代わりに、参考例１０－１で得られたＮ－｛２－［２－（２－アミノエトキシ）エトキシ］エチル｝－５－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピリジン－２－アミン トリフルオロ酢酸塩を使用する以外は、実質的に実施例７－２と同様の反応を実施して（塩酸塩とする操作は行わない）、表題化合物（４．０ｍｇ、１３％）を淡褐色固体として得た。

LC-MS 保持時間 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] 実施例７－８　１，１’－ベンゼン－１，４－ジイルビス｛３－［２－（２－｛２－［（５－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピリジン－２－イル）アミノ］エトキシ｝エトキシ）エチル］尿素｝

参考例８－３で得られたＮ－｛２－［２－（２－アミノエトキシ）エトキシ］エチル｝－６－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピリミジ

ン－４－アミン トリフルオロ酢酸塩を使用する代わりに、参考例１０－１で得られたＮ－｛２－［２－（２－アミノエトキシ）エトキシ］エチル｝－５－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピリジン－２－アミン トリフルオロ酢酸塩を使用し、１，４－ジイソシアナトブタンを使用する代わりに１，４－ジイソシアナトベンゼンを使用する以外は、実質的に実施例７－２と同様の反応を実施して（塩酸塩とする操作は行わない）、表題化合物（４．０ｍｇ、１３％）を淡褐色固体として得た。

LC-MS 保持時間 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] 実施例７－９　１，１’－ブタン－１，４－ジイルビス［３－（２－｛２－［２－（５－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝－２Ｈ－テトラゾール－２－イル）エトキシ］エトキシ｝エチル）尿素］塩酸塩

参考例８－３で得られたＮ－｛２－［２－（２－アミノエトキシ）エトキシ］エチル｝－６－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピリミジン－４－アミン トリフルオロ酢酸塩を使用する代わりに、参考例１２－２で得られた２－｛２－［２－（５－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝－２Ｈ－テトラゾール－２－イル）エトキシ］エトキシ｝エタンアミン トリフルオロ酢酸塩を使用する以外は、実質的に実施例７－２と同様の反応

を実施して、表題化合物（６２ｍｇ）を無色固体として得た。

LC-MS 保持時間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] 実施例７－１０　１，１’－ベンゼン－１，４－ジイルビス［３－（２－｛２－［２－（５－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝－２Ｈ－テトラゾール－２－イル）エトキシ］エトキシ｝エチル）尿素］塩酸塩

参考例８－３で得られたＮ－｛２－［２－（２－アミノエトキシ）エトキシ］エチル｝－６－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピリミジン－４－アミン トリフルオロ酢酸塩を使用する代わりに、参考例１２－２で得られた２－｛２－［２－（５－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝－２Ｈ－テトラゾール－２－イル）エトキシ］エトキシ｝エタンアミン トリフルオロ酢酸塩を使用し、１，４－ジイソシアナトブタンを使用する代わりに１，４－ジイソシアナトベンゼンを使用する以外は、実質的に実施例７－２と同様の反応を実施して、表題化合物（１７ｍｇ）を無色固体として得た。

LC-MS 保持時間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] 実施例７－１１　１，１’－ベンゼン－１，４－ジイルビス｛３－［２－（２－｛２－［（６－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピリミジン－４－イル）オキシ］エトキシ｝エトキシ）エチル］尿素｝トリフルオロ酢酸塩

参考例８－３で得られたＮ－｛２－［２－（２－アミノエトキシ）エトキシ］エチル｝－６－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピリミジン－４－アミン トリフルオロ酢酸塩を使用する代わりに参考例１１－１で得られた２－（２－｛２－［（６－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピリミジン－４－イル）オキシ］エトキシ｝エトキシ）エタンアミンのトリフルオロ酢酸塩を使用し、１，４－ジイソシアナトブタンを使用する代わりに１，４－ジイソシアナトベンゼンを使用する以外は、実質的に実施例７－２と同様の反応を実施して（塩酸塩とする操作は行わない）、表題化合物（２．２ｍｇ）を淡黄色アモルファス状物質として得た。

LC-MS 保持時間 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] 実施例７－１２　１，１’－ブタン－１，４－ジイルビス｛３－［２－（２

－｛２－［（６－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピリミジン－４－イル）オキシ］エトキシ｝エトキシ）エチル］尿素｝４塩酸塩

参考例８－３で得られたＮ－｛２－［２－（２－アミノエトキシ）エトキシ］エチル｝－６－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピリミジン－４－アミン トリフルオロ酢酸塩を使用する代わりに参考例１１－１で得られた２－（２－｛２－［（６－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピリミジン－４－イル）オキシ］エトキシ｝エトキシ）エタンアミンのトリフルオロ酢酸塩を使用する以外は、実質的に実施例７－２と同様の反応を実施して、表題化合物（１５ｍｇ、６０％）を無色アモルファス状物質として得た。

LC-MS 保持時間 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] 実施例７－１３　１，１’－ブタン－１，４－ジイルビス｛３－［２－（２－｛２－［（５－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピリダジン－３－イル）アミノ］エトキシ｝エトキシ）エチル］尿素｝４塩酸塩

参考例７－２で得られた１４－（４－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）－３，６，９，

１２－テトラオキサテトラデカン－１－アミンを使用する代わりに、参考例１０－３で得られたＮ－｛２－［２－（２－アミノエトキシ）エトキシ］エチル｝－５－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピリダジン－３－アミンを使用する以外は、実質的に実施例７－１と同様の反応を実施して、表題化合物（２５ｍｇ、４６％）を無色アモルファス状物質として得た。

LC-MS 保持時間 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] 実施例７－１４　１，１’－ベンゼン－１，４－ジイルビス｛３－［２－（２－｛２－［（６－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］エトキシ｝エトキシ）エチル］尿素｝トリフルオロ酢酸塩

１，４－ジイソシアナトブタンを使用する代わりに１，４－ジイソシアナトベンゼンを使用する以外は、実質的に実施例７－２と同様の反応を実施して（塩酸塩とする操作は行わない）、表題化合物（１１ｍｇ）を淡黄色アモルファス状物質として得た。

LC-MS 保持時間 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] 実施例７－１５　１，１’－ブタン－１，４－ジイルビス［３－（２－｛２－［２－（４－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）エトキシ］エトキシ｝エチル）尿素］塩酸塩

参考例７－２で得られた１４－（４－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）－３，６，９，１２－テトラオキサテトラデカン－１－アミンを使用する代わりに、参考例１３－１で得られた２－｛２－［２－（４－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）エトキシ］エトキシ｝エタンアミンを使用する以外は、実質的に実施例７－１と同様の反応を実施して、表題化合物（１５ｍｇ）を無色アモルファス状物質として得た。

LC-MS 保持時間 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] 実施例７－１６　１，１’－ベンゼン－１，４－ジイルビス（３－｛２－［２－（２－｛２－［（６－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］エトキシ｝エトキシ）エトキシ］エチル｝尿

素）塩酸塩

参考例７－２で得られた１４－（４－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）－３，６，９，１２－テトラオキサテトラデカン－１－アミンを使用する代わりに、参考例８－９で得られたＮ－（２－｛２－［２－（２－アミノエトキシ）エトキシ］エトキシ｝エチル）－６－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピリミジン－４－アミンを使用し、１，４－ジイソシアナトブタンを使用する代わりに１，４－ジイソシアナトベンゼンを使用する以外は、実質的に実施例７－１と同様の反応を実施して、表題化合物（４２ｍｇ）を淡黄色アモルファス状物質として得た。

LC-MS 保持時間 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] 実施例７－１７　１，１’－ブタン－１，４－ジイルビス（３－｛２－［２－（２－｛２－［（５－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピリジン－２－イル）アミノ］エトキシ｝エトキシ）エトキシ］エチル｝尿素）塩酸塩

参考例７－２で得られた１４－（４－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）－３，６，９，

１２－テトラオキサテトラデカン－１－アミンを使用する代わりに、参考例１０－２で得られたＮ－（２－｛２－［２－（２－アミノエトキシ）エトキシ］エトキシ｝エチル）－５－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピリジン－２－アミンを使用する以外は、実質的に実施例７－１と同様の反応を実施して、表題化合物（１４ｍｇ）を無色固体として得た。

LC-MS 保持時間 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] 実施例７－１８　Ｎ，Ｎ’－（１０，１７－ジオキソ－３，６，２１，２４－テトラオキサ－９，１１，１６，１８－テトラアザヘキサコサン－１，２６－ジイル）ビス（５－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピリジン－２－カルボキサミド）塩酸塩

参考例７－２で得られた１４－（４－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）－３，６，９，１２－テトラオキサテトラデカン－１－アミンを使用する代わりに、参考例１５－１で得られたＮ－｛２－［２－（２－アミノエトキシ）エトキシ］エチル｝－５－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピリジン－２－カルボキサミドを使用する以外は、実質的に実施例７－１と同様の反応を実施して、表題化合物（２６ｍｇ）を無色固体として得た。

LC-MS 保持時間 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 $[M+H]^+$.

実施例７－１９　１，１’－ブタン－１，４－ジイルビス（３－｛２－［２－（２－｛２－［（６－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピリダジン－４－イル）アミノ］エトキシ｝エトキシ）エトキシ］エチル｝尿素）６塩酸塩

参考例７－２で得られた１４－（４－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）－３，６，９，１２－テトラオキサテトラデカン－１－アミンを使用する代わりに参考例８－１０で得られたＮ－（２－｛２－［２－（２－アミノエトキシ）エトキシ］エトキシ｝エチル）－６－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピリダジン－４－アミンを使用する以外は、実質的に実施例７－１と同様の反応を実施して、表題化合物（３４ｍｇ、７６％）を無色アモルファス状物質として得た。

LC-MS 保持時間 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] 実施例７－２０　１，１’－ブタン－１，４－ジイルビス｛３－［２－（２－｛２－［（６－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピラジン－２－イル）アミノ］エトキシ｝エトキシ）エチル］尿素｝５塩酸塩

参考例７－２で得られた１４－（４－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）－３，６，９，１２－テトラオキサテトラデカン－１－アミンを使用する代わりに、参考例８－４で得られたＮ－｛２－［２－（２－アミノエトキシ）エトキシ］エチル｝－６－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピラジン－２－アミンを使用する以外は、実質的に実施例７－１と同様の反応を実施して、表題化合物（４８ｍｇ、６９％）を黄色アモルファス状物質として得た。

LC-MS 保持時間 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] 実施例７－２１　１，１’－ブタン－１，４－ジイルビス［３－（２－｛２－［２－（５－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）エトキシ］エトキシ｝エチル）尿素］２

ギ酸塩

参考例１４－１で得られた２－｛２－［２－（５－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）エトキシ］エトキシ｝エタンアミン（３０ｍｇ）のクロロホルム（０．６ｍＬ）溶液に、１，４－ジイソシアナトブタン（３．９μＬ）のクロロホルム（０．６ｍＬ）溶液をゆっくり滴下し、室温で２時間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮後、得られた残渣をＬＣ－ＭＳ分取（ＬＣ（Ａｇｉｌｅｎｔ１２６０）、ＥＳＩＭＳ（６１３０Ｑｕａｄｒｕｐｏｌｅ、ＥＳＩ）、カラム（ＹＭＣ－Ａｃｔｕｓ　Ｔｒｉａｒｔ　５μｍ　Ｃ１８　５０ｘ３０ｍｍ）、移動相（０．１％ギ酸　ｉｎ　H_2O：０．１％ギ酸　ｉｎ　CH_3CN＝９５：５→５０：５０→５：９５）、５０ｍＬ／ｍｉｎ．）で精製して、表題化合物（４．５ｍｇ、１３％）を無色アモルファス状物質として得た。

LC-MS 保持時間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] 実施例７－２２　１，１’－ブタン－１，４－ジイルビス｛３－［２－（２－｛２－［２－（５－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）エトキシ］エトキシ｝エトキシ）エチル］尿素｝２ギ酸塩

参考例１４－１で得られた２－｛２－［２－（５－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン

－４－イル］フェニル｝－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）エトキシ］エトキシ｝エタンアミンを使用する代わりに、参考例１４－３で得られた２－（２－｛２－［２－（５－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）エトキシ］エトキシ｝エタンアミンを使用する以外は、実質的に実施例７－２１と同様の反応を実施して、表題化合物（１６ｍｇ、４４％）を無色アモルファス状物質として得た。

LC-MS 保持時間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] 実施例７－２３　１，１’－ブタン－１，４－ジイルビス［３－（２－｛２－［２－（５－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）エトキシ］エトキシ｝エチル）尿素］４ギ酸塩

参考例１４－１で得られた２－｛２－［２－（５－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）エトキシ］エトキシ｝エタンアミンを使用する代わりに、参考例１４－２で得られた２－｛２－［２－（５－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル

｝－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）エトキシ］エトキシ｝エタンアミンを使用する以外は、実質的に実施例７－２１と同様の反応を実施して、表題化合物（９．３ｍｇ、１５％）を無色アモルファス状物質として得た。

LC-MS 保持時間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] 実施例７－２４　１，１’－ベンゼン－１，４－ジイルビス｛３－［２－（２－｛２－［２－（４－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）エトキシ］エトキシ｝エトキシ）エチル］尿素｝塩酸塩

参考例７－１で得られた２－（２－｛２－［２－（４－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）エトキシ］エトキシ｝エトキシ）エタンアミン（４０ｍｇ）のクロロホルム（１．０ｍＬ）溶液に、１，４－ジイソシアナトベンゼン（４．８ｍｇ）を加え、室温にて終夜攪拌した。反応溶液を濃縮後、得られた残渣を分取ＴＬＣ（富士シリシア化学「ＣＨＲＯＭＡＴＯＲＥＸ　ＴＬＣ　Ｐｌａｔｅｓ　ＮＨ　０．２５ｍｍ」、クロロホルム：メタノール＝４０：１）で精製した。減圧下溶媒を留去後、得られた残渣をメタノールに溶解させ、４ｍｏｌ／Ｌ塩化水素－１，４－ジオキサン溶液を加えた後、減圧下溶媒を留去して、表題化合物（２５ｍｇ）を無色固体として得た。

LC-MS 保持時間 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] 実施例７－２５　１，１’－ベンゼン－１，４－ジイルビス（３－｛２－［２－（２－｛２－［（６－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピリミジン－４－イル）オキシ］エトキシ｝エトキシ）エトキシ］エチル｝尿素）塩酸塩

参考例７－２で得られた１４－（４－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）－３，６，９，１２－テトラオキサテトラデカン－１－アミンを使用する代わりに、参考例１１－２で得られた２－［２－（２－｛２－［（６－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピリミジン－４－イル）オキシ］エトキシ｝エトキシ）エトキシ］エタンアミンを使用し、１，４－ジイソシアナトブタンを使用する代わりに１，４－ジイソシアナトベンゼンを使用する以外は、実質的に実施例７－１と同様の反応を実施して、表題化合物（３２ｍｇ）を淡黄色アモルファス状物質として得た。

LC-MS 保持時間 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] 実施例７－２６　１，１’－［エタン－１，２－ジイルビス（オキシエタン－２，１－ジイル）］ビス｛３－［２－（２－｛２－［２－（４－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）エトキシ］エトキシ｝エトキシ）エチル］尿素｝塩酸塩

参考例１６－１で得られた［２－（２－｛２－［２－（４－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）エトキシ］エトキシ｝エトキシ）エチル］カルバミン酸 ４－ニトロフェニル（４２ｍｇ）のクロロホルム（１．２ｍＬ）－トリエチルアミン（７．８μＬ）混合溶液に、トリエチルアミン（１７μＬ）、２，２’－［エタン－１，２－ジイルビス（オキシ）］ジエタンアミンのクロロホルム溶液（０．５ｍｏｌ／Ｌ、４８μＬ）を加え、８０℃で３時間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮し、得られた残渣を分取ＴＬＣ（富士シリシア化学「ＣＨＲＯＭＡＴＯＲＥＸ　ＴＬＣ　Ｐｌａｔｅｓ　ＮＨ　０．２５ｍｍ」、クロロホルム：メタノール＝４０：１）で精製した。減圧下溶媒を留去後、得られた残渣をメタノールに溶解させ、４ｍｏｌ／Ｌ塩化水素－１，４－ジオキサン溶液を加えた後、減圧下溶媒を留去して、表題化合物（１５ｍｇ）を、無色アモルファス状物質として得た。

LC-MS 保持時間 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] 実施例７－２７　１，１’－ヘキサン－１，６－ジイルビス｛３－［２－（２－｛２－［２－（４－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）エトキシ］エトキシ｝エトキシ）エチル］尿素｝塩酸塩

１，４－ジイソシアナトブタンを使用する代わりに１，６－ジイソシアナトヘキサンを使用する以外は、実質的に実施例７－１と同様の反応を実施して、表題化合物（１１ｍｇ）を無色アモルファス状物質として得た。

LC-MS 保持時間 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] 実施例７－２８　１，１’－オクタン－１，８－ジイルビス｛３－［２－（２－｛２－［２－（４－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）エトキシ］エトキシ｝エトキシ）エチル］尿素｝塩酸塩

１，４－ジイソシアナトブタンを使用する代わりに１，８－ジイソシアナトオクタンを使用する以外は、実質的に実施例７－１と同様の反応を実施して、表題化合物（２０ｍｇ）を無色アモルファス状物質として得た。

LC-MS 保持時間 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] 実施例７－２９　１，１’－ブタン－１，４－ジイルビス｛３－［１４－（５－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝－２Ｈ－テトラゾール－２－イル）－３，６，９，１２－テトラオキサテトラデカ－１－イル］尿素｝塩酸塩

参考例７－２で得られた１４－（４－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）－３，６，９，１２－テトラオキサテトラデカン－１－アミンを使用する代わりに、参考例１２－３で得られた１４－（５－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝－２Ｈ－テトラゾール－２－イル）－３，６，９，１２－テトラオキサテトラデカン－１－アミンを使用する以外は、実質的に実施例７－１と同様の反応を実施して、表題化合物（６０ｍｇ）を無色アモルファス状物質として得た。

LC-MS 保持時間 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] 実施例７－３０　１，１’－ブタン－１，４－ジイルビス｛３－［２－（２－｛２－［２－（５－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝－２Ｈ－テトラゾール－２－イル）エトキシ］エトキシ｝エトキシ）エチル］尿素｝塩酸塩

参考例７－２で得られた１４－（４－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）－３，６，９，１２－テトラオキサテトラデカン－１－アミンを使用する代わりに、参考例１２－４で得られた２－（２－｛２－［２－（５－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝－２Ｈ－テトラゾール－２－イル）エトキシ］エトキシ｝エトキシ）エタンアミンを使用する以外は、実質的に実施例７－１と同様の反応を実施して、表題化合物（０．２２ｇ）を無色油状物質として得た。

LC-MS 保持時間 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] 実施例７－３１　１，１’－ブタン－１，４－ジイルビス（３－｛２－［２－（２－｛２－［（６－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピリミジン－４－イル）オキシ］エトキシ｝エトキシ）エトキシ］エチル｝尿素

）塩酸塩

参考例７－２で得られた１４－（４－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）－３，６，９，１２－テトラオキサテトラデカン－１－アミンを使用する代わりに、参考例１１－２で得られた２－［２－（２－｛２－［（６－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピリミジン－４－イル）オキシ］エトキシ｝エトキシ）エトキシ］エタンアミンを使用する以外は、実質的に実施例７－１と同様の反応を実施して、表題化合物（７６ｍｇ）を無色油状物質として得た。

LC-MS 保持時間 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] 実施例７－３２　１，１’－ブタン－１，４－ジイルビス（３－｛２－［２－（２－｛２－［（５－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピリダジン－３－イル）アミノ］エトキシ｝エトキシ）エトキシ］エチル｝尿素）４塩酸塩

参考例７－２で得られた１４－（４－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）－３，６，９，１２－テトラオキサテトラデカン－１－アミンを使用する代わりに、参考例１０－４で得られたＮ－（２－｛２－［２－（２－アミノエトキシ）エトキシ］エトキシ｝エチル）－５－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－

メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピリダジン－３－アミンを使用する以外は、実質的に実施例７－１と同様の反応を実施して、表題化合物（２９ｍｇ、７７％）を無色アモルファス状物質として得た。

LC-MS 保持時間 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] 実施例７－３３　１，１’－ブタン－１，４－ジイルビス（３－｛２－［２－（２－｛２－［（６－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピラジン－２－イル）アミノ］エトキシ｝エトキシ）エトキシ］エチル｝尿素）６塩酸塩

参考例７－２で得られた１４－（４－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）－３，６，９，１２－テトラオキサテトラデカン－１－アミンを使用する代わりに、参考例８－１１で得られたＮ－（２－｛２－［２－（２－アミノエトキシ）エトキシ］エトキシ｝エチル）－６－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピラジン－２－アミンを使用する以外は、実質的に実施例７－１と同様の反応を実施して、表題化合物（７８ｍｇ、７６％）を黄色アモルファス状物質として得た。

LC-MS 保持時間 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] 実施例７－３４　１，１’－エタン－１，２－ジイルビス｛３－［２－（２－｛２－［２－（４－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）エトキシ］エトキシ｝エトキシ）エチル］尿素｝塩酸塩

２，２’－［エタン－１，２－ジイルビス（オキシ）］ジエタンアミンを使用する代わりに、エタン－１，２－ジアミンを使用する以外は、実質的に実施例７－２６と同様の反応を実施して、表題化合物（３０ｍｇ）を無色アモルファス状物質として得た。

LC-MS 保持時間 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] 実施例７－３５　１，１’－プロパン－１，３－ジイルビス｛３－［２－（２－｛２－［２－（４－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）エトキシ］エトキシ｝エトキシ

）エチル］尿素｝塩酸塩

実施例７－３６　１，３－ビス［２－（２－｛２－［２－（４－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）エトキシ］エトキシ｝エトキシ）エチル］尿素 塩酸塩

２，２’－［エタン－１，２－ジイルビス（オキシ）］ジエタンアミンを使用する代わりに、プロパン－１，３－ジアミンを使用する以外は、実質的に実施例７－２６と同様の反応を実施して、１，１’－プロパン－１，３－ジイルビス｛３－［２－（２－｛２－［２－（４－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）エトキシ］エトキシ｝エトキシ）エチル］尿素｝塩酸塩（２５ｍｇ）を無色アモルファス状物質として得た。また、１，３－ビス［２－（２－｛２－［２－（４－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）エトキシ］エトキシ｝エトキシ）エチル］尿素 塩酸塩（１３ｍｇ）を無色アモルファス状物質として得た。

実施例７－３５

LC-MS 保持時間 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 $[M+H]^+$.

実施例７－３６

LC-MS 保持時間 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] 実施例７－３７　１，１’－（オキシジエタン－２，１－ジイル）ビス｛３－［２－（２－｛２－［２－（４－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）エトキシ］エトキシ｝エトキシ）エチル］尿素｝塩酸塩

２，２’－［エタン－１，２－ジイルビス（オキシ）］ジエタンアミンを使用する代わりに、２，２’－オキシジエタンアミンを使用する以外は、実質的に実施例７－２６と同様の反応を実施して、表題化合物（３０ｍｇ）を無色固体として得た。

LC-MS 保持時間 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] 実施例７－３８　１，１’－ブタン－１，４－ジイルビス（３－｛２－［２－（２－｛２－［（５－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピリミジン－２－イル）アミノ］エトキシ｝エトキシ）エトキシ］エチル｝尿素

）塩酸塩

参考例７－２で得られた１４－（４－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）－３，６，９，１２－テトラオキサテトラデカン－１－アミンを使用する代わりに、参考例９－１で得られたＮ－（２－｛２－［２－（２－アミノエトキシ）エトキシ］エトキシ｝エチル）－５－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピリミジン－２－アミンを使用する以外は、実質的に実施例７－１と同様の反応を実施して、表題化合物（３０ｍｇ）を無色アモルファス状物質として得た。

LC-MS 保持時間 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] 実施例７－３９　１，１’－ブタン－１，４－ジイルビス｛３－［１７－（４－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）－３，６，９，１２，１５－ペンタオキサヘプタデカ－１－イル］尿素｝塩酸塩

参考例７－３で得られた１７－（４－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）－３，６，９，１２，１５－ペンタオキサヘプタデカン－１－アミン（０．１３ｇ）の１，

２－ジクロロエタン（４．０ｍＬ）溶液に、１，４－ジイソシアナトブタンの１，２－ジクロロエタン溶液（０．０５ｍｏｌ／Ｌ、１．６ｍＬ）を加え、室温で１０分間攪拌した。その後、１，４－ジイソシアナトブタンの１，２－ジクロロエタン溶液（０．０５ｍｏｌ／Ｌ、０．２０ｍＬ）を追加し、室温で１０分間攪拌した。反応溶液を濃縮後、得られた残渣を逆相分取ＨＰＬＣ（カラム（ＹＭＣ－Ａｃｔｕｓ　Ｔｒｉａｒｔ　５μｍ　Ｃ１８　５０ｘ３０ｍｍ）、移動相（０．１％ギ酸　ｉｎ　H_2O：０．１％ギ酸　ｉｎ　ＭｅＣＮ＝９５：５→８０：２０→５０：５０→５：９５、４０ｍＬ／ｍｉｎ．）で精製した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ（登録商標）ＳＮＡＰ　Ｃａｒｔｒｉｄｇｅ　ＫＰ－ＮＨ、クロロホルム：メタノール＝９９：１→８５：１５）で精製した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣（０．１０ｇ）にエタノール（３．０ｍＬ）、４ｍｏｌ／Ｌ塩化水素－酢酸エチル（７４μＬ）を加え、室温で１５分間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣にジエチルエーテルを加え、粉末化した後、上澄みを除去した。得られた残渣を減圧下濃縮して、表題化合物（８３ｍｇ）を無色アモルファス状物質として得た。

LC-MS 保持時間 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] 実施例７－４０　１，１’－ブタン－１，４－ジイルビス（３－｛２－［２－（２－｛２－［（６－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］エトキシ｝エトキシ）エトキシ］エチル｝尿素

）トリフルオロ酢酸塩

（１）窒素ガス雰囲気下、参考例５－２で得られた１，１’－ブタン－１，４－ジイルビス［３－（２－｛２－［２－（２－アジドエトキシ）エトキシ］エトキシ｝エチル）尿素］（０．５ｇ）のメタノール（１０ｍＬ）溶液に、１０％パラジウム－活性炭素（２５ｍｇ）を加え、水素ガス雰囲気下、室温で３時間攪拌した。１０％パラジウム－活性炭素をセライト（登録商標）でろ別し、クロロホルムで洗浄後、ろ液を減圧下濃縮して、１，１’－ブタン－１，４－ジイルビス［３－（２－｛２－［２－（２－アミノエトキシ）エトキシ］エトキシ｝エチル）尿素］（０．４５ｇ、９９％）を無色固体として得た。

^{1}H 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－ジクロロピリミジン（４３ｍｇ）、１，１’－ブタン－１，４－ジイルビス［３－（２－｛２－［２－（２－アミノエトキシ）エトキシ］エトキシ｝エチル）尿素］（３０ｍｇ）のテトラヒドロフラン（１．０ｍＬ）懸濁液に、トリエチルアミン（４０μＬ）を加え、７０℃で１９時間攪拌した。反応溶液を放冷後、減圧下濃縮した。得られた残渣に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ別後、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ（登録商標）ＳＮＡＰ　Ｃａｒｔｒｉｄｇｅ　ＨＰ－Ｓｐｈｅｒｅ、ヘキサン：酢酸エチル＝９９：１→０：１００→クロロホルム：メタノール＝１００：０→８０：２０）で精製し、１，１’－ブタン－１，４－ジイルビス（３－｛２－［２－（２－｛２－［（６－クロロピリミジン－４－イル）アミノ］エトキシ｝エトキシ）エトキシ］エチル｝尿素）（２８ｍｇ、６５％）を無色油状物質として得た。

^{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）アルゴンガス雰囲気下、参考例３－３で得られた（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－４－［３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル］－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン塩酸塩（４１ｍｇ）、１，１’－ブタン－１，４－ジイルビス（３－｛２－［２－（２－｛２－［（６－クロロピリミジン－４－イル）アミノ］エトキシ｝エトキシ）エトキシ］エチル｝尿素）（２８ｍｇ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（６．５ｍｇ）の１，４－ジオキサン（１．８ｍＬ）懸濁液に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（０．４５ｍＬ）を加え、加熱還流下１２時間攪拌した。（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－４－［３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル］－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン塩酸塩（４２ｍｇ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（１３ｍｇ）、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（０．２３ｍＬ）を追加し、加熱還流下６時間攪拌した。反応溶液を放冷後、不溶物をろ別した。得られたろ液を逆相分取ＨＰＬＣ（カラム（ＹＭＣ－Ａｃｔｕｓ　Ｔｒｉａｒｔ　５μｍ　Ｃ１８　５０ｘ３０ｍｍ）、移動相（０．１％トリフルオロ酢酸　ｉｎ　H_2O：０．１％トリフルオロ酢酸　ｉｎ　ＭｅＣＮ＝９７：３→３０：７０→５：９５、４０ｍＬ／ｍｉｎ．）にて精製して、表題化合物（３０ｍｇ）を淡黄色油状物質として得た。

LC-MS 保持時間 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)

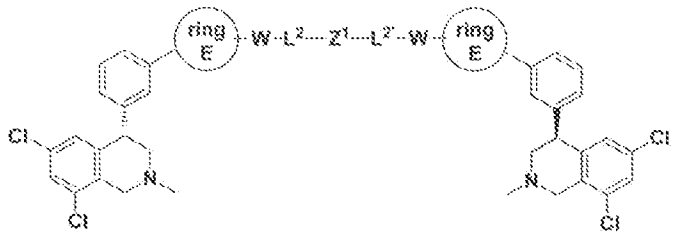
1.0mL/min, →1.38min(3:97)

MS (+) : 1262 $[M+H]^+$.

[0443] 以下の表４－１～４－３に、実施例７－２～７－４０の構造を示す。

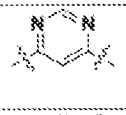
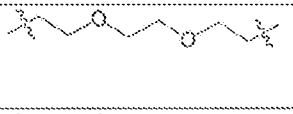
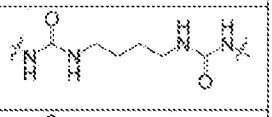
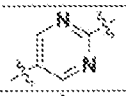
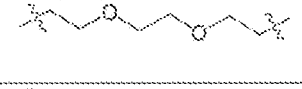
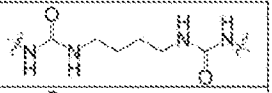
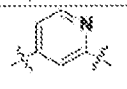
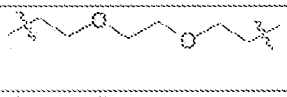
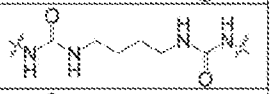
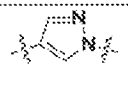
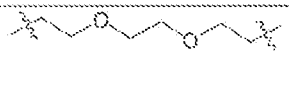
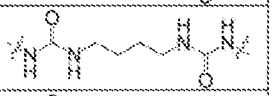
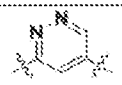
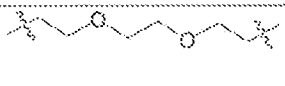
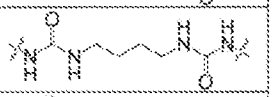
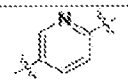
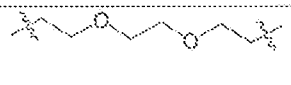
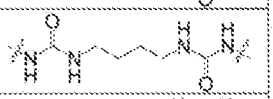
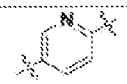
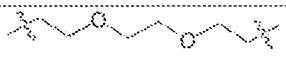
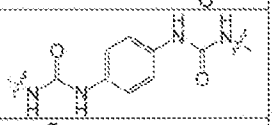
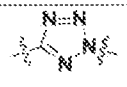
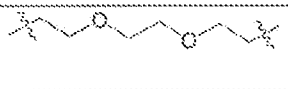
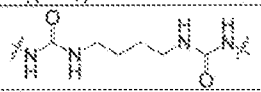
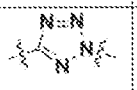
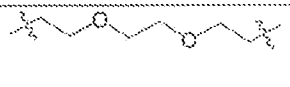
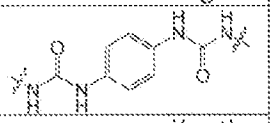
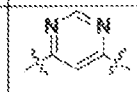
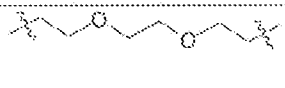
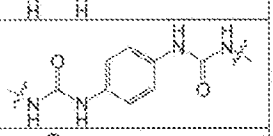
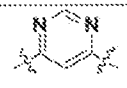
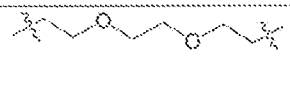
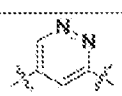
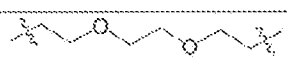
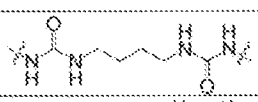
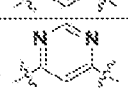
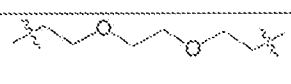
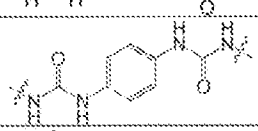
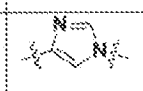
[0444] 実施例７－２～７－４０

[0445] [化126]



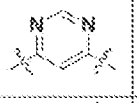
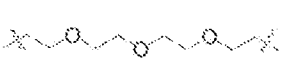
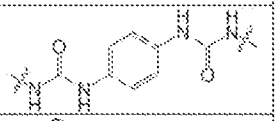
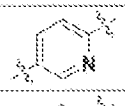
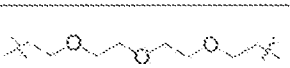
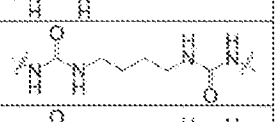
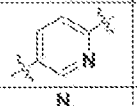
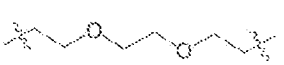
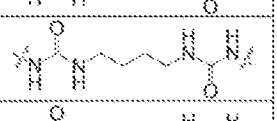
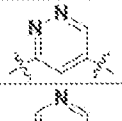
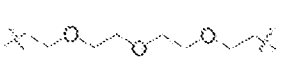
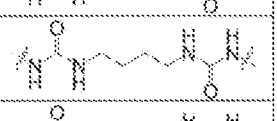
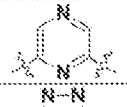
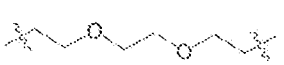
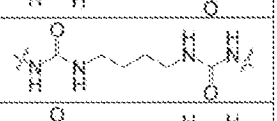
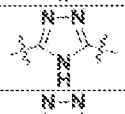
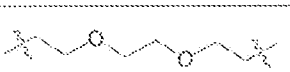
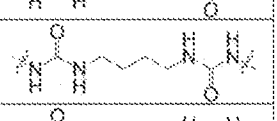
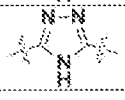
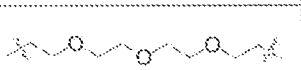
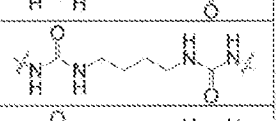
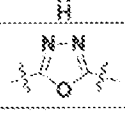
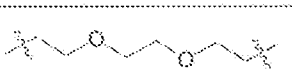
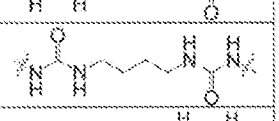
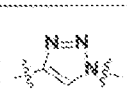
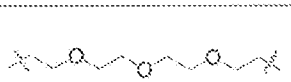
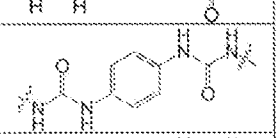
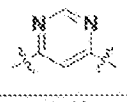
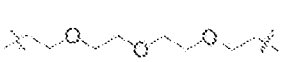
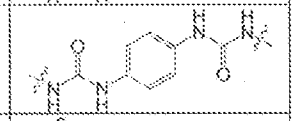
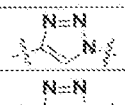
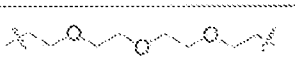
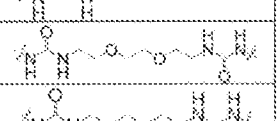
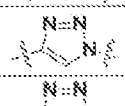
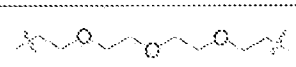
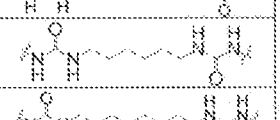
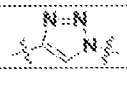
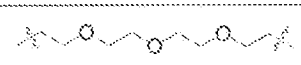
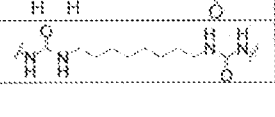
[0446]

[表4-1]

実施例	環E	W	L^2, $L^{2'}$	Z^1
7－2		－NH－		
7－3		－NH－		
7－4		－NH－		
7－5		単結合		
7－6		－NH－		
7－7		－NH－		
7－8		－NH－		
7－9		単結合		
7－10		単結合		
7－11		－O－		
7－12		－O－		
7－13		－NH－		
7－14		－NH－		
7－15		単結合		

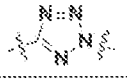
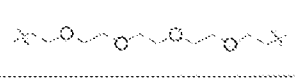
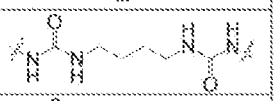
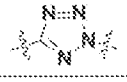
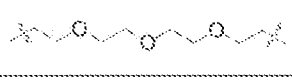
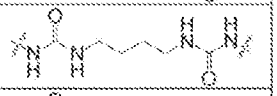
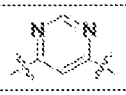
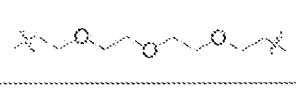
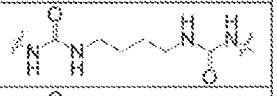
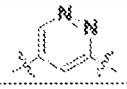
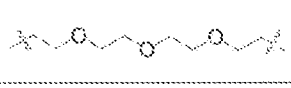
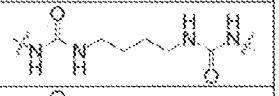
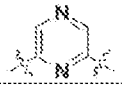
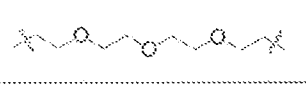
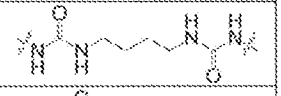
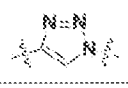
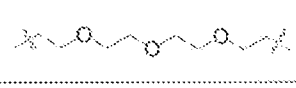
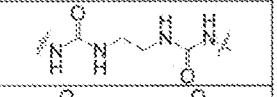
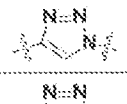
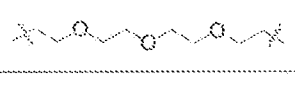
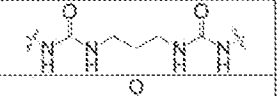
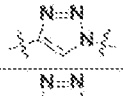
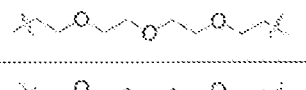
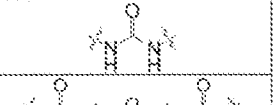
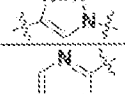
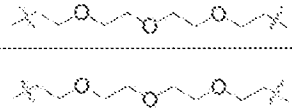
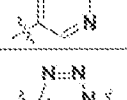
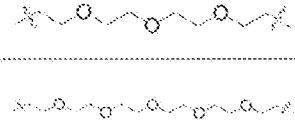
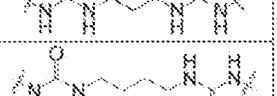
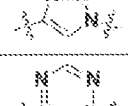
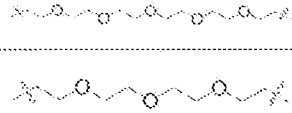
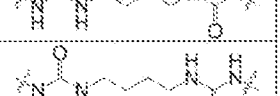
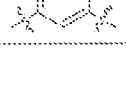
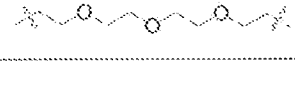
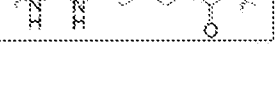
[0447]

[表4-2]

実施例	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		単結合		
7－22		単結合		
7－23		単結合		
7－24		単結合		
7－25		－O－		
7－26		単結合		
7－27		単結合		
7－28		単結合		

[0448]

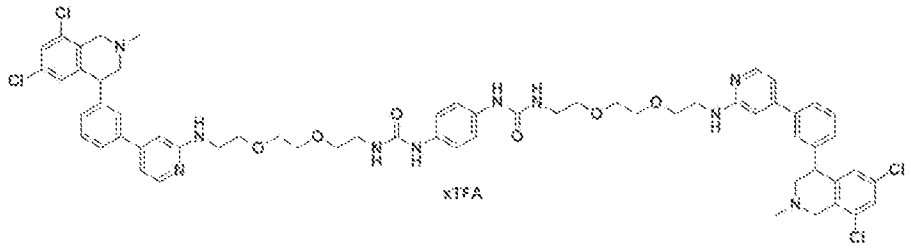
[表4-3]

実施例	環E	W	L^2, $L^{2'}$	Z^1
7－29		単結合		
7－30		単結合		
7－31		－O－		
7－32		－NH－		
7－33		－NH－		
7－34		単結合		
7－35		単結合		
7－36		単結合		
7－37		単結合		
7－38		－NH－		
7－39		単結合		
7－40		－NH－		

[0449] 実施例７－４１　１，１’－ベンゼン－１，４－ジイルビス［３－（２－｛２－［２－（｛４－［３－（６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル）フェニル］ピリジン－２－イル｝アミノ）エトキシ］エトキシ｝エチル）尿素］トリフルオロ酢酸塩

[0450]

[化127]



参考例８－３で得られたＮ－｛２－［２－（２－アミノエトキシ）エトキシ］エチル｝－６－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピリミジン－４－アミン トリフルオロ酢酸塩を使用する代わりに参考例８－６で得られたＮ－｛２－［２－（２－アミノエトキシ）エトキシ］エチル｝－４－［３－（６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル）フェニル］ピリジン－２－アミン トリフルオロ酢酸塩を使用し、１，４－ジイソシアナトブタンを使用する代わりに１，４－ジイソシアナトベンゼンを使用する以外は、実質的に実施例７－２と同様の反応を実施して、表題化合物（１６ｍｇ）を淡褐色アモルファス状物質として得た。

LC-MS 保持時間 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] 実施例７－４２　３，３’－ブタン－１，４－ジイルビス｛３－［１６－（４－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝－１Ｈ－１，２，３－ト

リアゾール－１－イル）－４－オキソ－８，１１，１４－トリオキサ－３，５－ジアザヘキサデカ－１－イル］尿素｝ギ酸塩

参考例１６－１で得られた［２－（２－｛２－［２－（４－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）エトキシ］エトキシ｝エトキシ）エチル］カルバミン酸 ４－ニトロフェニル（８７ｍｇ）、参考例１７－１で得られた１，１’－ブタン－１，４－ジイルビス［３－（２－アミノエチル）尿素］塩酸塩（２０ｍｇ）、トリエチルアミン（４３μＬ）のクロロホルム（２．０ｍＬ）溶液を８０℃で４時間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮し、得られた残渣を逆相分取ＨＰＬＣ（カラム（ＹＭＣ－Ａｃｔｕｓ Ｔｒｉａｒｔ ５μｍ Ｃ１８ ５０ｘ３０ｍｍ）、移動相（０．１％ギ酸 ｉｎ H_2O：０．１％ギ酸 ｉｎ ＭｅＣＮ＝９５：５→８０：２０→５０：５０→５：９５、４０ｍＬ／ｍｉｎ．）で精製し、表題化合物（８．０ｍｇ）を無色固体として得た。

LC-MS 保持時間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] 実施例７－４３ １，３－ビス［１４－（４－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）－３，６，９，１２－テトラオキサテトラデカ－１－イル］尿素 塩酸塩

参考例７－２で得られた１４－（４－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］

フェニル}－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）－３，６，９，１２－テトラオキサテトラデカン－１－アミン（８５ｍｇ）、トリエチルアミン（４５ｍｇ）のクロロホルム（５．０ｍＬ）溶液に、炭酸ビス(トリクロロメチル)（６．５ｍｇ）を加え、室温で３０分間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮後、得られた残渣を逆相分取ＨＰＬＣ（カラム（ＹＭＣ－Ａｃｔｕｓ Ｔｒｉａｒｔ ５μｍ Ｃ１８ ５０ｘ３０ｍｍ）、移動相（０．１％ギ酸 ｉｎ H_2O：０．１％ギ酸 ｉｎ ＭｅＣＮ＝９５：５→８０：２０→５０：５０→５：９５、４０ｍＬ／ｍｉｎ．）で精製した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ（登録商標）ＳＮＡＰ Ｃａｒｔｒｉｄｇｅ ＫＰ－ＮＨ、クロロホルム：メタノール＝９８：２→８５：１５）で精製した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣（８２ｍｇ）にエタノール（３．０ｍＬ）、４ｍｏｌ／Ｌ塩化水素－酢酸エチル（６９μＬ）を加え、室温で１５分間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣にジエチルエーテルを加え、粉末化した後、上澄みを除去した。得られた残渣を減圧下濃縮して、表題化合物（６０ｍｇ、７２％）を無色アモルファス状物質として得た。

LC-MS 保持時間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] 実施例７－４４ １，３－ビス［１４－（４－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル}－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）－３，６，９，１２－テトラオキサテトラデカ－１－イル］尿素 塩酸塩

参考例７－２で得られた１４－（４－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）－３，６，９，１２－テトラオキサテトラデカン－１－アミンを使用する代わりに、参考例７－３で得られた１７－（４－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）－３，６，９，１２，１５－ペンタオキサヘプタデカン－１－アミンを使用する以外は、実質的に実施例７－４３と同様の反応を実施して、表題化合物（１９ｍｇ、２２％）を無色アモルファス状物質として得た。

LC-MS 保持時間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] 実施例７－４５　１，１’－ベンゼン－１，４－ジイルビス｛３－［１４－（４－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）－３，６，９，１２－テトラオキサテトラデカ－１－イル］尿素｝塩酸塩

１，４－ジイソシアナトブタンを使用する代わりに１，４－ジイソシアナトベンゼンを使用する以外は、実質的に実施例７－１と同様の反応を実施して、表題化合物（４７ｍｇ、６１％）を無色アモルファス状物質として得た。

LC-MS 保持時間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] 実施例７－４６　１，１’－ベンゼン－１，４－ジイルビス｛３－［１７－（４－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）－３，６，９，１２，１５－ペンタオキサヘプタデカ－１－イル］尿素｝塩酸塩

参考例７－２で得られた１４－（４－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）－３，６，９，１２－テトラオキサテトラデカン－１－アミンを使用する代わりに、参考例７－３で得られた１７－（４－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）－３，６，９，１２，１５－ペンタオキサヘプタデカン－１－アミンを使用し、１，４－ジイソシアナトブタンを使用する代わりに１，４－ジイソシアナトベンゼンを使用する以外は、実質的に実施例７－１と同様の反応を実施して、表題化合物（５１ｍｇ、６２％）を無色アモルファス状物質として得た。

LC-MS 保持時間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)

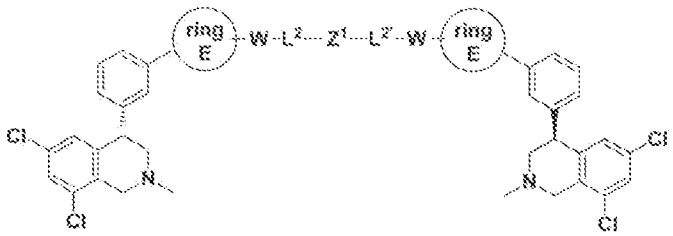
1.0mL/min, →1.38min(3:97)

MS (+) : 1405 $[M+H]^+$.

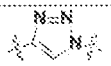
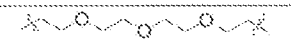
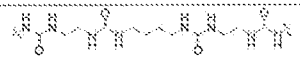
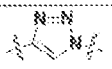
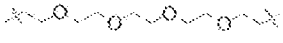
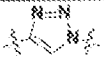
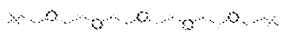
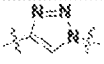
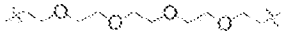
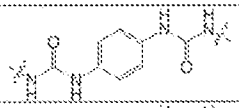
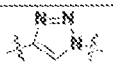
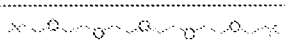
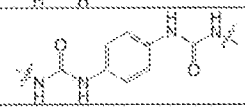
[0456] 以下の表５－１に、実施例７－４２～７－４６の構造を示す。

[0457] 実施例７－４２～７－４６

[0458] [化128]



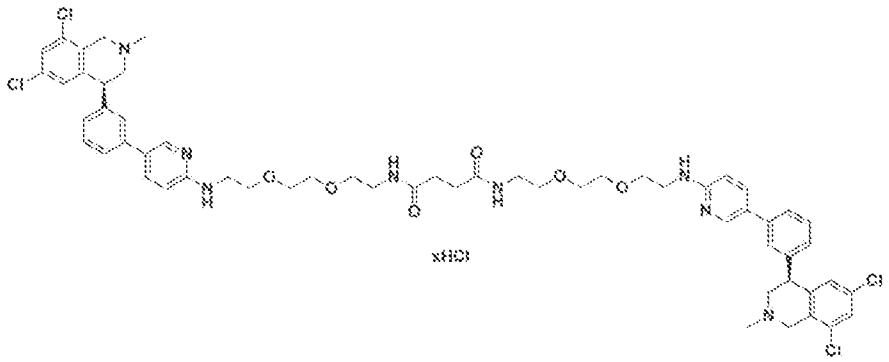
[0459] [表5-1]

実施例	環 E, E'	W, W'	L², L²'	Z¹
7－42		単結合		
7－43		単結合		
7－44		単結合		
7－45		単結合		
7－46		単結合		

[0460] 実施例８－１ Ｎ，Ｎ’－ビス［２－（２－｛２－［（５－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピリジン－２－イル）アミノ］エトキシ｝エトキシ）エチル］ブタンジアミド塩酸塩

[0461]

[化129]



参考例１０－１で得られたＮ－｛２－［２－（２－アミノエトキシ）エトキシ］エチル｝－５－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピリジン－２－アミン トリフルオロ酢酸塩（３０ｍｇ）の１，２－ジクロロエタン（１．０ｍＬ）溶液に、トリエチルアミン（１７μＬ）、二塩化ブタンジオイルの１，２－ジクロロエタン溶液（０．５ｍｏｌ／Ｌ、４６μＬ）を加え、室温で終夜攪拌した。反応溶液を逆相分取ＨＰＬＣ（カラム（ＹＭＣ－Ａｃｔｕｓ　Ｔｒｉａｒｔ　５μｍ　Ｃ１８　５０ｘ３０ｍｍ）、移動相（０．１％トリフルオロ酢酸　ｉｎ　H_2O：０．１％トリフルオロ酢酸　ｉｎ　ＭｅＣＮ＝９０：１０→２０：８０→５：９５、４０ｍＬ／ｍｉｎ．）で精製した。減圧下溶媒を留去後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムにて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ別後、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をエタノールに溶解させ、４ｍｏｌ／Ｌ塩化水素－１，４－ジオキサン溶液を加えた後、減圧下溶媒を留去して、表題化合物（１４ｍｇ）を無色固体として得た。

LC-MS 保持時間 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] 実施例８－２　（２Ｒ，３Ｒ）－Ｎ，Ｎ’－ビス［２－（２－｛２－［（５－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピリジン－２－イル）アミノ］エトキシ｝エトキシ）エチル］－２，３－ジヒドロキシブタンジアミド塩酸塩

参考例１０－１で得られたＮ－｛２－［２－（２－アミノエトキシ）エトキシ］エチル｝－５－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピリジン－２－アミン トリフルオロ酢酸塩（４５ｍｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１．０ｍＬ）溶液に、Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩（２７ｍｇ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１２μＬ）、Ｌ－（＋）－酒石酸（５．４ｍｇ）を加え、室温で終夜攪拌した。反応用液を逆相分取ＨＰＬＣ（カラム（ＹＭＣ－Ａｃｔｕｓ　Ｔｒｉａｒｔ　５μｍ　Ｃ１８　５０×３０ｍｍ）、移動相（０．１％トリフルオロ酢酸　ｉｎ　H_2O：０．１％トリフルオロ酢酸　ｉｎ　ＭｅＣＮ＝９０：１０→２０：８０→５：９５、４０ｍＬ／ｍｉｎ．）で精製し、更に分取ＴＬＣ（富士シリシア化学「ＣＨＲＯＭＡＴＯＲＥＸ　ＴＬＣ　Ｐｌａｔｅｓ　ＮＨ　０．２５ｍｍ」、クロロホルム：メタノール＝２０：１）で精製した。減圧下溶媒を留去後、得られた残渣をメタノールに溶解させ、４ｍｏｌ／Ｌ塩化水素－１，４－ジオキサン溶液を加えた後、減圧下溶媒を留去して、表題化合物（１０ｍｇ）を無色固体として得た。

LC-MS 保持時間 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] 実施例８－３　Ｎ，Ｎ’－ビス［２－（２－｛２－［（５－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピリジン－２－イル）アミノ］エトキシ｝エトキシ）エチル］ヘキサンジアミド塩酸塩

二塩化ブタンジオイルを使用する代わりに、二塩化ヘキサンジオイルを使用する以外は、実質的に実施例８－１と同様の反応を実施して、表題化合物（２１ｍｇ）を無色固体として得た。

LC-MS 保持時間 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] 実施例８－４　Ｎ，Ｎ’－ビス［２－（２－｛２－［（５－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピリジン－２－イル）アミノ］エトキシ｝エトキシ）エチル］ベンゼン－１，２－ジカルボキサミド塩酸塩

二塩化ブタンジオイルを使用する代わりに、二塩化ベンゼン－１，２－ジカルボニルを使用する以外は、実質的に実施例８－１と同様の反応を実施して、表題化合物（１２ｍｇ）を無色固体として得た。

LC-MS 保持時間 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] 実施例８－５　（２Ｒ，３Ｒ）－Ｎ，Ｎ’－ビス［２－（２－｛２－［２－（４－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）エトキシ］エトキシ｝エトキシ）エチル］－２，３－ジヒドロキシブタンジアミド塩酸塩

参考例７－１で得られた２－（２－｛２－［２－（４－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）エトキシ］エトキシ｝エトキシ）エタンアミン（４０ｍｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１．０ｍＬ）溶液に、Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩（２８ｍｇ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１３μＬ）、Ｌ－（＋）－酒石酸のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド溶液（０．５ｍｏｌ／Ｌ、６０μＬ）を加え、室温で終夜攪拌した。反応用液を逆相分取ＨＰＬＣ（カラム（ＹＭＣ－Ａｃｔｕｓ　Ｔｒｉａｒｔ　５μｍ　Ｃ１８　５０ｘ３０ｍｍ）、移動相（０．１％トリフルオロ酢酸　ｉｎ　H_2O：０．１％トリフルオロ酢酸　ｉｎ　ＭｅＣＮ＝９０：１０→２０：８０→５：９５、４０ｍＬ／ｍｉｎ．）で精製し、更に分取ＴＬＣ（富士シリシア化学「ＣＨＲＯＭＡＴＯＲＥＸ　ＴＬＣ　Ｐｌａｔｅｓ　ＮＨ　０．２５ｍｍ」、クロロホルム：メタノール＝２０：１）で精製した。減圧下溶媒を留去後、

得られた残渣をメタノールに溶解させ、４ｍｏｌ／Ｌ塩化水素－１，４－ジオキサン溶液を加えた後、減圧下溶媒を留去して、表題化合物（１４ｍｇ）を無色アモルファス状物質として得た。

LC-MS 保持時間 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] 実施例８－６　Ｎ，Ｎ’－ビス［２－（２－｛２－［（６－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピラジン－２－イル）アミノ］エトキシ｝エトキシ）エチル］ブタンジアミド５塩酸塩

参考例１０－１で得られたＮ－｛２－［２－（２－アミノエトキシ）エトキシ］エチル｝－５－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピリジン－２－アミン トリフルオロ酢酸塩を使用する代わりに、参考例８－４で得られたＮ－｛２－［２－（２－アミノエトキシ）エトキシ］エチル｝－６－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピラジン－２－アミンを使用する以外は、実質的に実施例８－１と同様の反応を実施して、表題化合物（２３ｍｇ、３１％）を黄色アモルファス状物質として得た。

LC-MS 保持時間 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] 実施例８－７　１－［（５－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピリジン－２－イル）アミノ］－Ｎ－［２－（２－｛２－［（５－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピリジン－２－イル）アミノ］エトキシ｝エトキシ）エチル］－１０－オキソ－３，６，１２－トリオキサ－９－アザテトラデカン－１４－アミド塩酸塩

二塩化ブタンジオイルを使用する代わりに、塩化 ２，２’－オキシジアセチルを使用する以外は、実質的に実施例８－１と同様の反応を実施して、表題化合物（１２ｍｇ）を無色固体として得た。

LC-MS 保持時間 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] 実施例８－８　（２Ｒ，３Ｒ）－Ｎ，Ｎ’－ビス［２－（２－｛２－［（６－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］エトキシ｝エトキシ）エチル］－２，３－ジヒドロキシブタンジアミド塩酸塩

参考例１０－１で得られたＮ－｛２－［２－（２－アミノエトキシ）エト

キシ］エチル｝－５－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピリジン－２－アミン トリフルオロ酢酸塩を使用する代わりに、実質的に参考例８－３で得られたＮ－｛２－［２－（２－アミノエトキシ）エトキシ］エチル｝－６－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピリミジン－４－アミン トリフルオロ酢酸塩をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ（登録商標）ＳＮＡＰ　Ｃａｒｔｒｉｄｇｅ　ＫＰ－ＮＨ、クロロホルム：メタノール＝１００：０→８５：１５）で精製して得られたＮ－｛２－［２－（２－アミノエトキシ）エトキシ］エチル｝－６－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピリミジン－４－アミンを使用する以外は、実質的に実施例８－２と同様の反応を実施して、表題化合物（６０ｍｇ）を淡黄色アモルファス状物質として得た。

LC-MS 保持時間 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] 実施例８－９　（２Ｓ，３Ｓ）－Ｎ，Ｎ’－ビス［２－（２－｛２－［２－（４－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）エトキシ］エトキシ｝エトキシ）エチル］－２，３－ジヒドロキシブタンジアミド塩酸塩

参考例７－１で得られた２－（２－｛２－［２－（４－｛３－［（４Ｓ）

－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）エトキシ］エトキシ｝エトキシ）エタンアミン（０．１０ｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５．０ｍＬ）溶液に、Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩（８５ｍｇ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（２９ｍｇ）、Ｄ－（－）－酒石酸（１３ｍｇ）を加え、室温で３時間攪拌した。反応溶液を濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ（登録商標）ＳＮＡＰ　Ｃａｒｔｒｉｄｇｅ　ＫＰ－ＮＨ、クロロホルム：メタノール＝１００：０→７０：３０）で精製した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をエタノール（５．０ｍＬ）に溶解し、４ｍｏｌ／Ｌ塩化水素－酢酸エチル（０．２０ｍＬ）を加えた。減圧下溶媒を留去し、表題化合物（１５ｍｇ）を無色アモルファス状物質として得た。

LC-MS 保持時間 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] 実施例８－１０　（２Ｒ，３Ｒ）－Ｎ，Ｎ’－ビス｛２－［２－（２－｛２－［（６－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］エトキシ｝エトキシ）エトキシ］エチル｝－２，３－ジヒドロキシブタンジアミド塩酸塩

参考例１０－１で得られたＮ－｛２－［２－（２－アミノエトキシ）エトキシ］エチル｝－５－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－

１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピリジン－２－アミン トリフルオロ酢酸塩を使用する代わりに、参考例８－９で得られたＮ－（２－｛２－［２－（２－アミノエトキシ）エトキシ］エトキシ｝エチル）－６－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピリミジン－４－アミンを使用する以外は、実質的に実施例８－２と同様の反応を実施して、表題化合物（６０ｍｇ）を淡黄色アモルファス状物質として得た。

LC-MS 保持時間 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] 実施例８－１１　１－［（６－｛３－［（４Ｒ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］－Ｎ－｛２－［２－（２－｛２－［（６－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］エトキシ｝エトキシ）エトキシ］エチル｝－１３－オキソ－３，６，９，１５－テトラオキサ－１２－アザヘプタデカン－１７－アミド塩酸塩

参考例１０－１で得られたＮ－｛２－［２－（２－アミノエトキシ）エトキシ］エチル｝－５－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピリジン－２－アミン トリフルオロ酢酸塩を使用する代わりに、参考例８－９で得られたＮ－（２－｛２－［２－（２－アミノエトキシ）エトキシ］エトキシ｝エチル）－６－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，

２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピリミジン－４－アミンを使用し、二塩化ブタンジオイルを使用する代わりに、塩化 ２，２’－オキシジアセチルを使用する以外は、実質的に実施例８－１と同様の反応を実施して、表題化合物（３０ｍｇ）を無色アモルファス状物質として得た。

LC-MS 保持時間 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] 実施例８－１２　Ｎ，Ｎ’－ビス｛２－［２－（２－｛２－［（６－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］エトキシ｝エトキシ）エトキシ］エチル｝ブタンジアミド塩酸塩

参考例１０－１で得られたＮ－｛２－［２－（２－アミノエトキシ）エトキシ］エチル｝－５－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピリジン－２－アミン トリフルオロ酢酸塩を使用する代わりに、参考例８－９で得られたＮ－（２－｛２－［２－（２－アミノエトキシ）エトキシ］エトキシ｝エチル）－６－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピリミジン－４－アミンを使用する以外は、実質的に実施例８－１と同様の反応を実施して、表題化合物（４７ｍｇ）を無色アモルファス状物質として得た。

LC-MS 保持時間 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] 実施例８－１３　Ｎ，Ｎ’－ビス｛２－［２－（２－｛２－［（６－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］エトキシ｝エトキシ）エトキシ］エチル｝ヘキサンジアミド塩酸塩

参考例１０－１で得られたＮ－｛２－［２－（２－アミノエトキシ）エトキシ］エチル｝－５－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピリジン－２－アミン トリフルオロ酢酸塩を使用する代わりに、参考例８－９で得られたＮ－（２－｛２－［２－（２－アミノエトキシ）エトキシ］エトキシ｝エチル）－６－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピリミジン－４－アミンを使用し、二塩化ブタンジオイルを使用する代わりに、 二塩化ヘキサンジオイルを使用する以外は、実質的に実施例８－１と同様の反応を実施して、表題化合物（４７ｍｇ）を無色アモルファス状物質として得た。

LC-MS 保持時間 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] 実施例８－１４　（２Ｒ，３Ｒ）－Ｎ－［２－（２－｛２－［（５－｛３－［（４Ｒ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピリダジン－３－イル）アミノ］エトキシ｝エトキシ）エチル］－Ｎ’－［２－（２－｛２－［（５－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピリダジン－３－イル）アミノ］エトキシ｝エトキシ）エチル］－２，３－ジヒドロキシブタネアミド４塩酸塩

参考例１０－３で得られたＮ－｛２－［２－（２－アミノエトキシ）エトキシ］エチル｝－５－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピリダジン－３－アミン（５１ｍｇ）、Ｌ－（＋）－酒石酸（７．４ｍｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（０．３ｍＬ）溶液に、トリエチルアミン（１４μＬ）、１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（１９ｍｇ）、１－ヒドロキシベンゾトリアゾール１水和物（１５ｍｇ）を加え、室温で４時間攪拌した。反応溶液を逆相分取ＨＰＬＣ（カラム（ＹＭＣ－Ａｃｔｕｓ　Ｔｒｉａｒｔ　５μｍ　Ｃ１８　５０ｘ３０ｍｍ）、移動相（０．１％ギ酸　ｉｎ　H_2O：０．１％ギ酸　ｉｎ　ＭｅＣＮ＝９５：５→８０：２０→５０：５０→５：９５、４０ｍＬ／ｍｉｎ．）で精製した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ（登録商標）ＳＮＡＰ　Ｃａｒｔｒｉｄｇｅ　ＫＰ－ＮＨ、クロロホルム：メタノール＝１００：０→８０：２０）で精製した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣（３７ｍｇ）をエタノール（１．０ｍＬ）に溶解し、２ｍｏｌ／Ｌ塩酸（０．２０ｍＬ）を加え、室温で１０分間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、表題化合物（３５ｍｇ、５５％）を無色アモルファス状物質として得た。

LC-MS 保持時間 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] 実施例８－１５　（２Ｒ，３Ｒ）－Ｎ，Ｎ’－ビス［２－（２－｛２－［２－（５－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）エトキシ］エトキシ｝エトキシ）エチル］－２，３－ジヒドロキシブタンジアミド２ギ酸塩

参考例１４－３で得られた２－（２－｛２－［２－（５－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）エトキシ］エトキシ｝エトキシ）エタンアミン（５０ｍｇ）、１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（２７ｍｇ）、１－ヒドロキシベンゾトリアゾール１水和物（２１ｍｇ）、トリエチルアミン（２０μＬ）のクロロホルム（１．０ｍＬ）溶液に、Ｌ－（＋）－酒石酸（６．３ｍｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１．０ｍＬ）溶液をゆっくり滴下し、室温で５時間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮後、得られた残渣をＬＣ－ＭＳ分取（ＬＣ（Ａｇｉｌｅｎｔ１２６０）、ＥＳＩＭＳ（６１３０Ｑｕａｄｒｕｐｏｌｅ、ＥＳＩ）、カラム（ＹＭＣ－Ａｃｔｕｓ Ｔｒｉａｒｔ　５μｍ　Ｃ１８　５０ｘ３０ｍｍ）、移動相（０．１％ギ酸 ｉｎ H_2O：０．１％ギ酸 ｉｎ CH_3CN＝９５：５→５０：５０→５：９５）、５０ｍＬ／ｍｉｎ．）で精製して、表題化合物（７．０ｍｇ、１３％）を黄色アモルファス状物質として得た。

LC-MS 保持時間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] 実施例８－１６　（２Ｒ，３Ｒ）－Ｎ，Ｎ’－ビス［２－（２－｛２－［（６－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピリミジン－４－イル）オキシ］エトキシ｝エトキシ）エチル］－２，３－ジヒドロキシブタンジアミド塩酸塩

参考例１０－１で得られたＮ－｛２－［２－（２－アミノエトキシ）エトキシ］エチル｝－５－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピリジン－２－アミン トリフルオロ酢酸塩を使用する代わりに、参考例１１－１で得られた２－（２－｛２－［（６－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピリミジン－４－イル）オキシ］エトキシ｝エトキシ）エタンアミンを使用する以外は、実質的に実施例８－２と同様の反応を実施して、表題化合物（５４ｍｇ）を無色アモルファス状物質として得た。

LC-MS 保持時間 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] 実施例８－１７　（２Ｒ，３Ｒ）－Ｎ，Ｎ’－ビス｛２－［２－（２－｛２

－［（６－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピリミジン－４－イル）オキシ］エトキシ｝エトキシ）エトキシ］エチル｝－２，３－ジヒドロキシブタンジアミド塩酸塩

参考例１０－１で得られたＮ－｛２－［２－（２－アミノエトキシ）エトキシ］エチル｝－５－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピリジン－２－アミン トリフルオロ酢酸塩を使用する代わりに、参考例１１－２で得られた２－［２－（２－｛２－［（６－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピリミジン－４－イル）オキシ］エトキシ｝エトキシ）エトキシ］エタンアミンを使用する以外は、実質的に実施例８－２と同様の反応を実施して、表題化合物（６０ｍｇ）を無色アモルファス状物質として得た。

LC-MS 保持時間 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] 実施例８－１８　１－［（６－｛３－［（４Ｒ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピリミジン－４－イル）オキシ］－Ｎ－｛２－［２－（２－｛２－［（６－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピリミジン－４－イル）オキシ］エトキシ｝エトキシ）エトキシ］エチル｝－１３－オキソ－３，６，９，１５－テトラオキサ－１２－アザヘプタデカン－１７－アミド塩酸塩

参考例１０－１で得られたＮ－｛２－［２－（２－アミノエトキシ）エトキシ］エチル｝－５－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピリジン－２－アミン トリフルオロ酢酸塩を使用する代わりに、参考例１１－２で得られた２－［２－（２－｛２－［（６－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピリミジン－４－イル）オキシ］エトキシ｝エトキシ）エトキシ］エタンアミンを使用し、Ｌ－（＋）－酒石酸を使用する代わりに、ジグリコール酸を使用する以外は、実質的に実施例８－２と同様の反応を実施して、表題化合物（７５ｍｇ）を無色アモルファス状物質として得た。

LC-MS 保持時間 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] 実施例８－１９　（２Ｒ，３Ｒ）－Ｎ，Ｎ’－ビス｛２－［２－（２－｛２－［（５－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピリダジン－３－イル）アミノ］エトキシ｝エトキシ）エトキシ］エチル｝－２，３－ジヒドロキシブタンジアミド４塩酸塩

参考例１０－３で得られたＮ－｛２－［２－（２－アミノエトキシ）エトキシ］エチル｝－５－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピリダジン－３－アミンを使用する代わりに、参考例１０－４で得られたＮ－（２－｛２－［２－（２－アミノエトキシ）エトキシ］エトキシ｝エチル）－５

－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピリダジン－３－アミンを使用する以外は、実質的に実施例８－１４と同様の反応を実施して、表題化合物（１８ｍｇ、４１％）を無色アモルファス状物質として得た。

LC-MS 保持時間 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] 実施例８－２０　（２Ｒ，３Ｒ）－Ｎ，Ｎ’－ビス｛２－［２－（２－｛２－［（６－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピラジン－２－イル）アミノ］エトキシ｝エトキシ）エトキシ］エチル｝－２，３－ジヒドロキシブタンジアミド４塩酸塩

参考例１０－３で得られたＮ－｛２－［２－（２－アミノエトキシ）エトキシ］エチル｝－５－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピリダジン－３－アミンを使用する代わりに、参考例８－１１で得られたＮ－（２－｛２－［２－（２－アミノエトキシ）エトキシ］エトキシ｝エチル）－６－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピラジン－２－アミンを使用する以外は、実質的に実施例８－１４と同様の反応を実施して、表題化合物（２５ｍｇ、３５％）を黄色アモルファス状物質として得た。

LC-MS 保持時間 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] 実施例８－２１　（２Ｒ，３Ｒ）－Ｎ，Ｎ’－ビス｛２－［２－（２－｛２－［（５－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピリミジン－２－イル）アミノ］エトキシ｝エトキシ）エトキシ］エチル｝－２，３－ジヒドロキシブタンジアミド ギ酸塩

参考例１０－１で得られたＮ－｛２－［２－（２－アミノエトキシ）エトキシ］エチル｝－５－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピリジン－２－アミン トリフルオロ酢酸塩を使用する代わりに、参考例９－１で得られたＮ－（２－｛２－［２－（２－アミノエトキシ）エトキシ］エトキシ｝エチル）－５－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピリミジン－２－アミンを使用する以外は、実質的に実施例８－２と同様の反応を実施して（塩酸塩とする操作は行わない）、表題化合物（８．０ｍｇ、６．０％）を無色アモルファス状物質として得た。

LC-MS 保持時間 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] 実施例８－２２　Ｎ，Ｎ’－ビス｛２－［２－（２－｛２－［（６－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピリミジン－４－イル）オキシ］エトキシ｝エトキシ）エトキシ］エチル｝ブタンジアミド塩酸塩

参考例１０－１で得られたＮ－｛２－［２－（２－アミノエトキシ）エトキシ］エチル｝－５－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピリジン－２－アミン トリフルオロ酢酸塩を使用する代わりに、参考例１１－２で得られた２－［２－（２－｛２－［（６－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピリミジン－４－イル）オキシ］エトキシ｝エトキシ）エトキシ］エタンアミンを使用する以外は、実質的に実施例８－１と同様の反応を実施して、表題化合物（４０ｍｇ）を無色アモルファス状物質として得た。

LC-MS 保持時間 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] 実施例８－２３　Ｎ，Ｎ’－ビス｛２－［２－（２－｛２－［（６－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピリミジン－４－イル）オキシ］エトキシ｝エトキシ）エトキシ］エチル｝ヘキサンジアミド塩酸塩

参考例１０－１で得られたＮ－｛２－［２－（２－アミノエトキシ）エトキシ］エチル｝－５－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピリジ

ン－２－アミン トリフルオロ酢酸塩を使用する代わりに、参考例１１－２で得られた２－［２－（２－｛２－［（６－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピリミジン－４－イル）オキシ］エトキシ｝エトキシ）エトキシ］エタンアミンを使用し、二塩化ブタンジオイルを使用する代わりに、 二塩化ヘキサンジオイルを使用する以外は、実質的に実施例８－１と同様の反応を実施して、表題化合物（１４ｍｇ）を無色アモルファス状物質として得た。

LC-MS 保持時間 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] 実施例８－２４　（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｓ）－Ｎ，Ｎ’－ビス［２－（２－｛２－［２－（５－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）エトキシ］エトキシ｝エトキシ）エチル］－２，３，４，５－テトラヒドロキシヘキサンジアミド塩酸塩

参考例１４－３で得られた２－（２－｛２－［２－（５－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）エトキシ］エトキシ｝エトキシ）エタンアミン（５８ｍｇ）と、（４Ｒ，４’Ｓ，５Ｓ，５’Ｒ）－２，２，２’，２’－テトラメチル－４，４’－ビ－１，３－ジオキソラン－５，５’－ジカルボン酸（１６ｍｇ、ＷＯ２００６／０９１８９４　パンフレット記載）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１．１ｍＬ）溶液に、Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）

－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩（４５ｍｇ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（３８μＬ）を加え、室温で７５分間攪拌した。反応溶液を逆相分取ＨＰＬＣ（カラム（ＹＭＣ－Ａｃｔｕｓ　Ｔｒｉａｒｔ　５μｍ　Ｃ１８　５０ｘ３０ｍｍ）、移動相（０．１％ギ酸　ｉｎ　H_2O：０．１％ギ酸　ｉｎ　ＭｅＣＮ＝９７：３→３０：７０→５：９５、４０ｍＬ／ｍｉｎ．）で精製した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣に水（１．０ｍＬ）、トリフルオロ酢酸（２．０ｍＬ）を加え、室温で終夜攪拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣を逆相分取ＨＰＬＣ（カラム（ＹＭＣ－Ａｃｔｕｓ　Ｔｒｉａｒｔ　５μｍ　Ｃ１８　５０ｘ３０ｍｍ）、移動相（０．１％ギ酸　ｉｎ　H_2O：０．１％ギ酸　ｉｎ　ＭｅＣＮ＝９７：３→３０：７０→５：９５、４０ｍＬ／ｍｉｎ．）で精製した。得られた精製溶液をＰＬ－HCO_3　ＭＰ－ＳＰＥ（登録商標）（０．２０ｇ）用いて中和し、その溶液を減圧下濃縮した。得られた残渣をエタノール（１．０ｍＬ）に溶解し、２ｍｏＬ／Ｌ塩酸（３．０μＬ）を加えた後、減圧下濃縮して、表題化合物（２．４ｍｇ）を淡黄色アモルファス状物質として得た。

LC-MS 保持時間 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] 実施例８－２５　（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｓ）－Ｎ，Ｎ’－ビス［２－（２－｛２－［２－（５－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝－２Ｈ－テトラゾール－２－イル）エトキシ］エトキシ｝エトキシ）エチル］－２

，３，４，５－テトラヒドロキシヘキサンジアミド塩酸塩

参考例１４－３で得られた２－（２－｛２－［２－（５－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）エトキシ］エトキシ｝エトキシ）エタンアミンを使用する代わりに、参考例１２－４で得られた２－（２－｛２－［２－（５－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝－２Ｈ－テトラゾール－２－イル）エトキシ］エトキシ｝エトキシ）エタンアミンを使用する以外は、実質的に実施例８－２４と同様の反応を実施して、表題化合物（２０ｍｇ、２８％）を淡黄色アモルファス状物質として得た。

LC-MS 保持時間 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] 実施例８－２６　（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｓ）－Ｎ，Ｎ’－ビス｛２－［２－（２－｛２－［（６－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピリミジン－４－イル）アミノ］エトキシ｝エトキシ）エトキシ］エチル｝－２，３，４，５－テトラヒドロキシヘキサンジアミド塩酸塩

参考例１４－３で得られた２－（２－｛２－［２－（５－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）エトキシ］エトキシ｝エトキシ）エタンアミンを使用する代わりに、参

考例８－９で得られたＮ－（２－｛２－［２－（２－アミノエトキシ）エトキシ］エトキシ｝エチル）－６－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝ピリミジン－４－アミンを使用する以外は、実質的に実施例８－２４と同様の反応を実施して、表題化合物（２５ｍｇ、３１％）を淡黄色アモルファス状物質として得た。

LC-MS 保持時間 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)

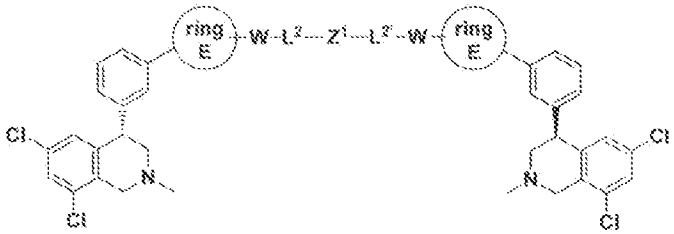
1.0mL/min, →1.38min(3:97)

MS (+) : 1295 $[M+H]^+$

[0487] 以下の表６－１～６－３に、実施例８－２～８－２６の構造を示す。

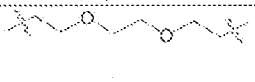
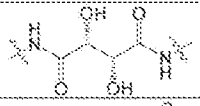
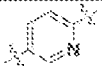
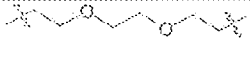
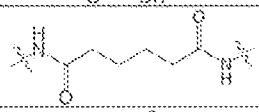
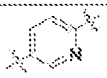
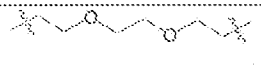
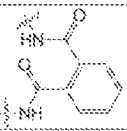
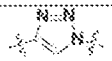
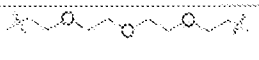
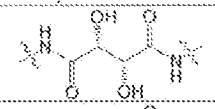
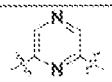
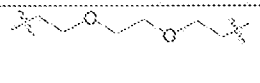
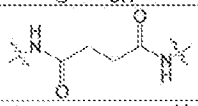
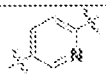
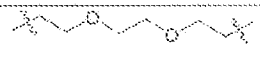
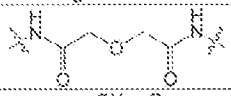
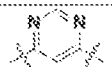
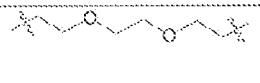
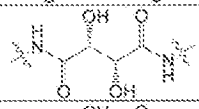
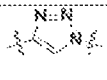
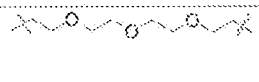
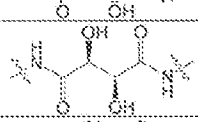
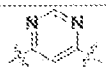
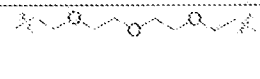
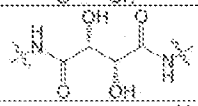
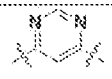
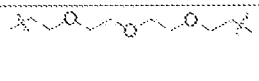
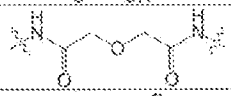
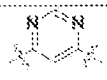
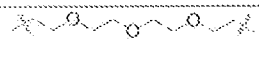
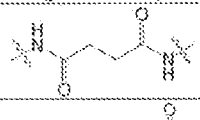
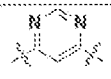
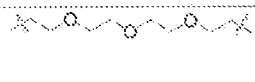
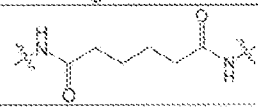
[0488] 実施例８－２～８－２６

[0489] [化130]



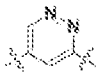
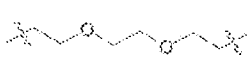
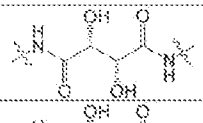
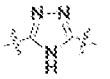
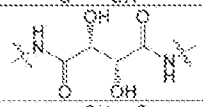
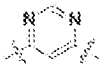
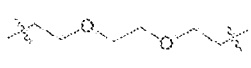
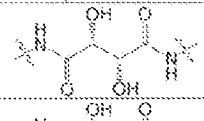
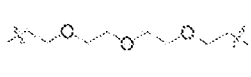
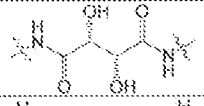
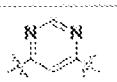
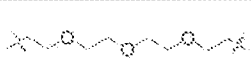
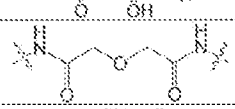
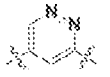
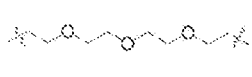
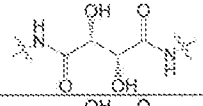
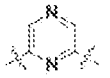
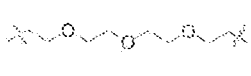
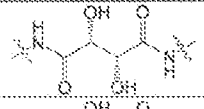
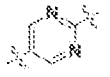
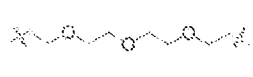
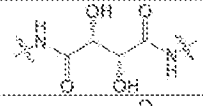
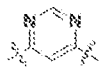
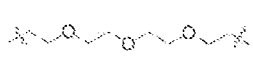
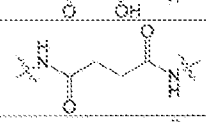
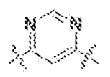
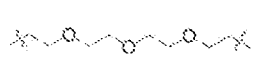
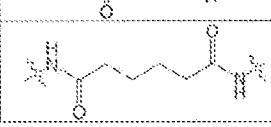
[0490]

[表6-1]

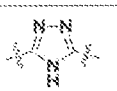
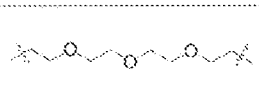
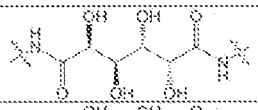
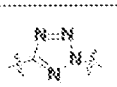
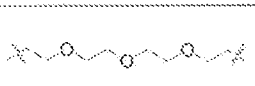
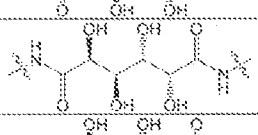
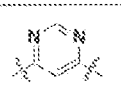
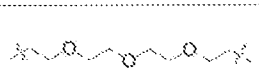
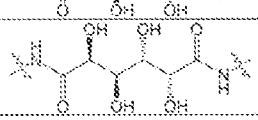
実施例	環E	W	L^2, $L^{2'}$	Z^1
8－2		－NH－		
8－3		－NH－		
8－4		－NH－		
8－5		単結合		
8－6		－NH－		
8－7		－NH－		
8－8		－NH－		
8－9		単結合		
8－10		－NH－		
8－11		－NH－		
8－12		－NH－		
8－13		－NH－		

[0491]

[表6-2]

実施例	環E	W	L², L²'	Z¹
8－14		－NH－		
8－15		単結合		
8－16		－O－		
8－17		－O－		
8－18		－O－		
8－19		－NH－		
8－20		－NH－		
8－21		－NH－		
8－22		－O－		
8－23		－O－		

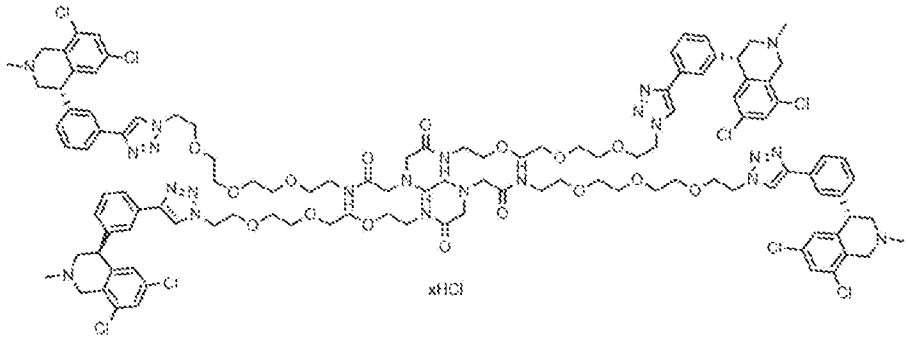
[0492] [表6-3]

8－24		単結合		
8－25		単結合		
8－26		－NH－		

[0493] 実施例９－１　１－（４－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）－Ｎ－［２－（２－｛２－［

２－（４－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）エトキシ］エトキシ｝エトキシ）エチル］－１５，１８－ビス［１－（４－｛３－［（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル］フェニル｝－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）－１３－オキソ－３，６，９－トリオキサ－１２－アザテトラデカン－１４－イル］－１３－オキソ－３，６，９－トリオキサ－１２，１５，１８－トリアザイコサン－２０－アミド塩酸塩

[0494] [化131]



参考例６－６で得られた１－アジド－Ｎ－（２－｛２－［２－（２－アジドエトキシ）エトキシ］エトキシ｝エチル）－１５，１８－ビス（１－アジド－１３－オキソ－３，６，９－トリオキサ－１２－アザテトラデカン－１４－イル）－１３－オキソ－３，６，９－トリオキサ－１２，１５，１８－トリアザイコサン－２０－アミド（６２ｍｇ）、参考例２－１で得られた（４Ｓ）－６，８－ジクロロ－４－（３－エチニルフェニル）－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン（０．１０ｇ）、硫酸銅（４．５ｍｇ）、アスコルビン酸ナトリウム（１２ｍｇ）のエタノール（２．０ｍＬ）－水（０．５ｍＬ）混合溶液を８５℃で３時間攪拌した。減圧下エタノールを留去後、フィルターろ過し、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣を逆相分取ＨＰＬＣ（カラム（ＹＭＣ－Ａｃｔｕｓ　Ｔｒｉａｒｔ　５μｍ

Ｃ１８　５０ｘ３０ｍｍ）、移動相（０．１％トリフルオロ酢酸　ｉｎ　H_2O：０．１％トリフルオロ酢酸　ｉｎ　ＭｅＣＮ＝９０：１０→２０：８０→５：９５、４０ｍＬ／ｍｉｎ．）で精製し、更に分取ＴＬＣ（富士シリシア化学「ＣＨＲＯＭＡＴＯＲＥＸ　ＴＬＣ　Ｐｌａｔｅｓ　ＮＨ　０．２５ｍｍ」、クロロホルム：メタノール＝２０：１）で精製した。減圧下溶媒を留去後、得られた残渣をメタノールに溶解させ、４ｍｏｌ／Ｌ塩化水素－１，４－ジオキサン溶液を加えた後、減圧下溶媒を留去して、表題化合物（１０ｍｇ、１４％）を淡黄色アモルファス状物質として得た。

LC-MS 保持時間 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] 本発明化合物のＮＨＥ３阻害作用を評価するには、例えば、試験例１に記載した方法など、公知の手法に従って行うことができる。

[0496] 本発明化合物のＮＨＥ３阻害作用を、以下の試験例１に記載した方法を用いて測定した。

試験例１

[0497] （１）内在ＮＨＥ欠損細胞株の作製

内在ＮＨＥ欠損細胞株はフクロネズミ腎臓（ＯＫ）細胞（ＡＴＣＣ）を用い、Ｊａｃｑｕｅｓ　Ｐｏｕｙｓｓｅｇｕｒらの方法（Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ．１９８４　Ｖｏｌ．８１．４８３３－４８３７）に従い作製した。

[0498] （２）発現プラスミドおよびヒトＮＨＥ３安定発現細胞株の作製

発現プラスミドはヒトＮＨＥ３（ＳＬＣ９Ａ３、Ａｃｃｅｓｓｉｏｎ　Ｎ

ｏ．ＮＭ＿００４１７４）ｃＤＮＡ配列（ジーンコピア社）をｐｃＤＮＡ３．２／Ｖ５－ＤＥＳＴベクター（ライフテクノロジーズ社）に挿入し構築した。

構築したヒトＮＨＥ３発現プラスミドを内在ＮＨＥ欠損ＯＫ細胞へ遺伝子導入し、安定発現細胞を作製した。遺伝子導入はヌクレオフェクター２ｂ装置（ロンザ社）を用いエレクトロポレーション法にて実施した。ジェネティシン（ライフテクノロジーズ社）　５００　ｕｇ／ｍＬ含有培地下で選択し安定発現細胞株を単離した。

[0499] （３）ＮＨＥ３阻害試験

細胞を用いたＮＨＥ３活性測定法：細胞内の酸性化後にＮＨＥ３を介して起こる細胞内ｐＨの回復を指標に活性を判定した。細胞内ｐＨの測定はＴｓｉｅｎら（Ｐｒｏｃ．　Ｎａｔｌ．　Ａｃａｄ．　Ｓｃｉ．　ＵＳＡ．，１９８４，８１，７４３６－７４４０）により報告されたｐＨ感受性蛍光指示薬法を一部改変して実施した。

ヒトＮＨＥ３安定発現細胞株をポリＤリジンコート９６ウェルプレート（グライナー社）中に播種し、一晩増殖させた。培地をウェルから吸引し、細胞をハンクス平衡塩緩衝液（１３７　ｍＭ　ＮａＣｌ、２０　ｍＭ　ＨＥＰＥＳ、５．６　ｍＭ　グルコース、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）で１回洗浄した後、０．２５μＭ　ＢＣＥＣＦ－ＡＭ（同仁化学社）を含むハンクス平衡塩緩衝液を加え３７℃で３０分間インキュベートした。ウェルから液を吸引し、NH_4Cl緩衝液（２０　ｍＭ　NH_4Cl、１１５　ｍＭ　塩化コリン、２０　ｍＭ　ＨＥＰＥＳ、５　ｍＭ　グルコース、４．７　ｍＭ　ＫＣｌ、１．２５　ｍＭ　$CaCl_2$、１．２５　ｍＭ　$MgCl_2$、ｐＨ７．４）を添加後３７℃で１０分間インキュベートした。NH_4Cl緩衝液中でインキュベートした細胞を、NH_4Clを含まない緩衝液（１３３．８　ｍＭ　塩化コリン、１０　ｍＭ　ＨＥＰＥＳ、５　ｍＭ　グルコース、４．７　ｍＭ　Ｋ

Ｃｌ，１．２５ ｍＭ ＣａＣｌ$_2$、１．２５ ｍＭ ＭｇＣｌ$_2$、０．９７ ｍＭ K_2HPO_4、０．２３ ｍＭ KH_2PO_4、ｐＨ７．４）で洗浄することによって細胞内ｐＨを低下させた。洗浄工程後、NH_4Clを含まない緩衝液で調製した試験化合物溶液７０μＬを細胞へ添加し、測定器ＦＤＳＳ６０００（浜松ホトニクス社）内で７０μＬのナトリウムイオンを含む緩衝液（１３３．８ ｍＭ ＮａＣｌ、１０ｍＭ ＨＥＰＥＳ、５ ｍＭ グルコース、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）を加えることでｐＨの回復を開始させた。細胞内ｐＨの回復をＢＣＥＣＦ蛍光（励起波長４８０ ｎｍ、蛍光波長５２０～５６０ ｎｍ）によってモニターし、ｐＨ回復の初速域をプロットした。試験化合物を含まないｐＨの回復を最大回復とし、その最大回復を５０％抑制するのに必要な試験化合物濃度をIC_{50}値として算出した。

[0500] （４）結果

各化合物のヒトＮＨＥ３阻害活性（ｎＭ）を以下の表７－１に示す。

[0501]

[表7-1]

実施例番号	IC_{50} (nM)	実施例番号	IC_{50} (nM)	実施例番号	IC_{50} (nM)	実施例番号	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	2.6
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] 本発明化合物のリン吸収抑制作用を評価するには、例えば、試験例２に記載した方法など、公知の手法に従って行うことができる。

[0503] 本発明化合物のリン吸収抑制作用を、以下の試験例２に記載した方法を用いて測定した。

試験例２

[0504] ＳＤラットでの^{32}Ｐリン酸経口負荷試験における本発明化合物のリン吸収抑制作用

８週齢のＳＤ系雄性ラット（日本エスエルシー株式会社）を実験動物として用いた。被験化合物を日本薬局方注射用水（光製薬社製）に、０．２ｍｇ

／ｍＬまたは０．６ｍｇ／ｍＬの濃度となるように懸濁あるいは溶解し、５ｍｌ／ｋｇ体重の容量で経口投与した。対照群には日本薬局方注射用水を同容量投与した。被験化合物及び注射用水投与から５分後に ^{32}Ｐリン酸(パーキンエルマー)を含有するリン酸溶液（１．３ｍＭ　NaH_2PO_4）を５ｍｌ／ｋｇで投与した。リン酸溶液投与３０分後に尾静脈より採血し、血液試料を直ちにＥＤＴＡ－２Ｋ（ＤＯＪＩＮＤＯ社製）と混合した。その後、３０００ｒｐｍ、１０分間、４℃で遠心分離し、血漿を回収した。

血漿１００μＬ中の放射活性を液体シンチレーションカウンターで測定し、リン酸吸収カウントとした。対照群の血漿中の放射活性をコントロールとして、リン酸吸収抑制率を以下の式により求めた。

リン酸吸収抑制率（％）＝（１－被験化合物投与群のリン酸吸収カウント／対照群のリン酸吸収カウント）×　１００

[0505] （２）結果

各化合物のリン酸吸収抑制率（％、投与用量は１ｍｇ／ｋｇ又は３ｍｇ／ｋｇ）を以下の表８－１に示す。なお、複数の用量での抑制率を測定することで、最小有効用量（Ｍｉｎｉｍｕｍ　Ｅｆｆｅｃｔｉｖｅ　Ｄｏｓｅ、ＭＥＤ）を算出することもできる。

[0506]

[表8-1]

実施例番号	用量 (mg/kg)	抑制率 (%)	実施例番号	用量 (mg/kg)	抑制率 (%)	実施例番号	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	36	8-18	3	27
7-6	3	24	7-40	3	28	8-20	3	37

産業上の利用可能性

[0507] 本発明化合物は、優れたＮＨＥ３阻害作用を有し、便秘、高血圧、腎症、腎不全に由来する体液貯留、心不全や肝硬変や薬剤による体液貯留の予防又は治療に有効な医薬品を提供するが可能となる。また、優れたリン吸収抑制作用を有し、高リン血症を代表とするＣＫＤ-ＭＢＤの予防又は治療に有効な医薬品を提供するが可能となる。本発明は、患者の負担を軽減し、医薬品産業の発達に寄与することが期待される。

請求の範囲

[請求項1] 下記式［１］

[化1]

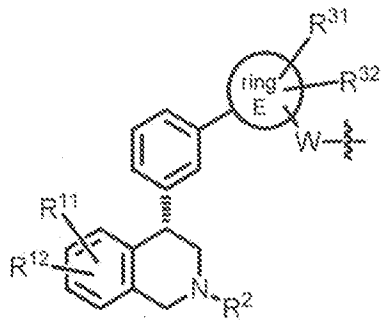


［１］

（式［１］中、

Ａは、下記式［２］で表される構造を示し、

[化2]



［２］

ここで、式［２］中、

R^{11}及びR^{12}は、同一に又は異なって、水素原子又はハロゲン原子を示し、

R^{2}は、水素原子又はC_{1-6}アルキルを示し、

環Ｅは、ピロール、フラン、ピラゾール、イミダゾール、イソオキサゾール、オキサゾール、イソチアゾール、トリアゾール、オキサジアゾール、テトラゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、又はピラジンを示し、

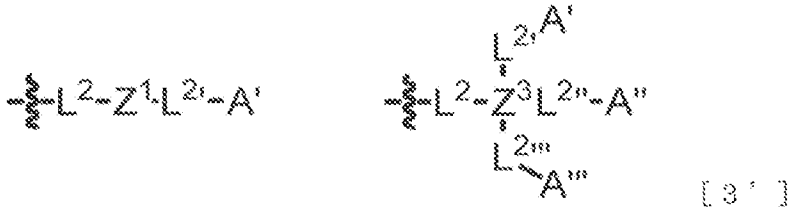
R^{31}及びR^{32}は、同一に又は異なって、水素原子、シアノ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、又はモノC_{1-6}アルキルアミノを示し、

Ｗは、単結合、式－ＮＨ－、式－Ｏ－、又は式－ＣＯＮＨ－を示し

、

Ｙは、水素原子又は下記式［３’］のいずれかの構造を示し、

[化3]

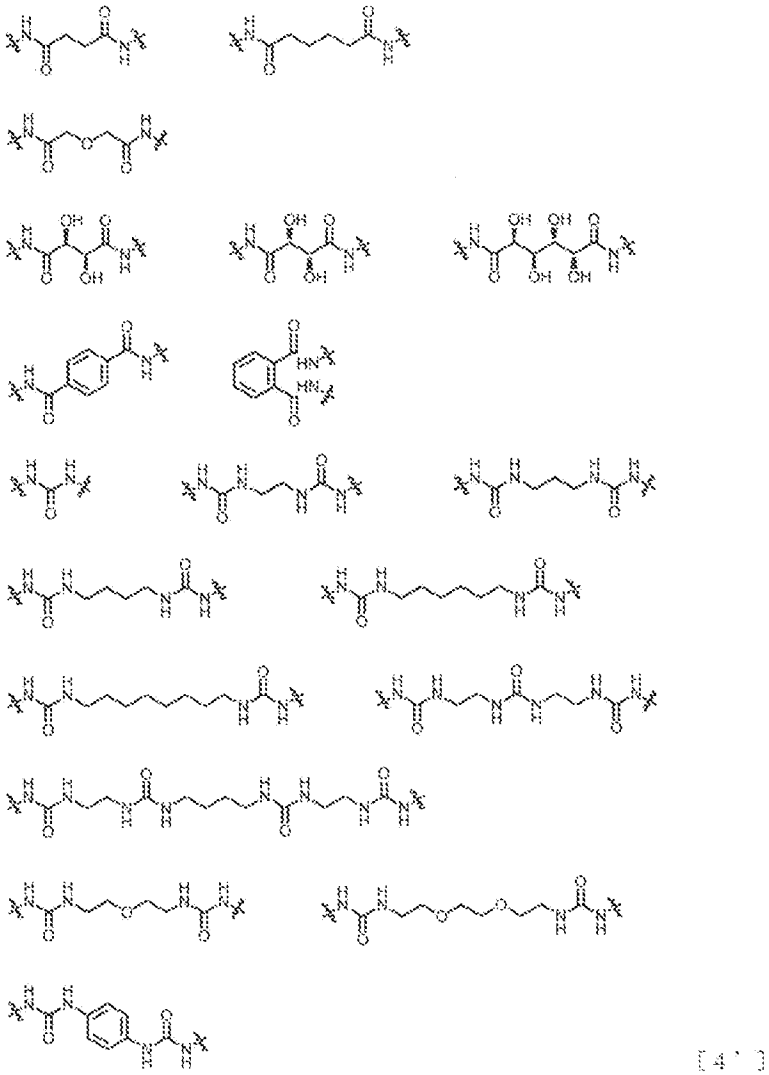


［３’］

ここで、式［３’］中、

Z^1は、下記式群［４’］のいずれかの構造を示し、

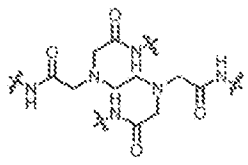
[化4]



[4']

Z^3は、下記式［４－ａ］の構造を示し、

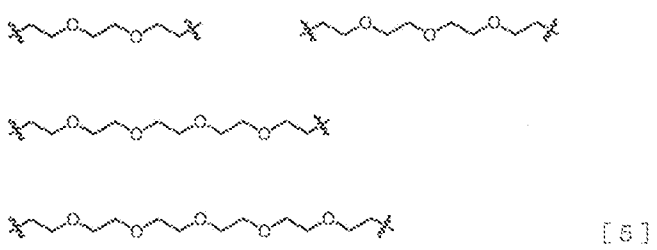
[化5]



[4－a]

L^2、$L^{2'}$、$L^{2''}$及び$L^{2'''}$は、同一に又は異なって、下記式群［５］のいずれかの構造を示し、

[化6]



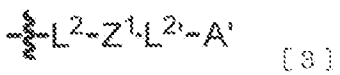
[6]

A’、A”及びA’”は、前記Aで表される構造と同一の構造を示す。）

で表される化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項2] Yが、水素原子又は下記式［３］で表される構造であり、

[化7]

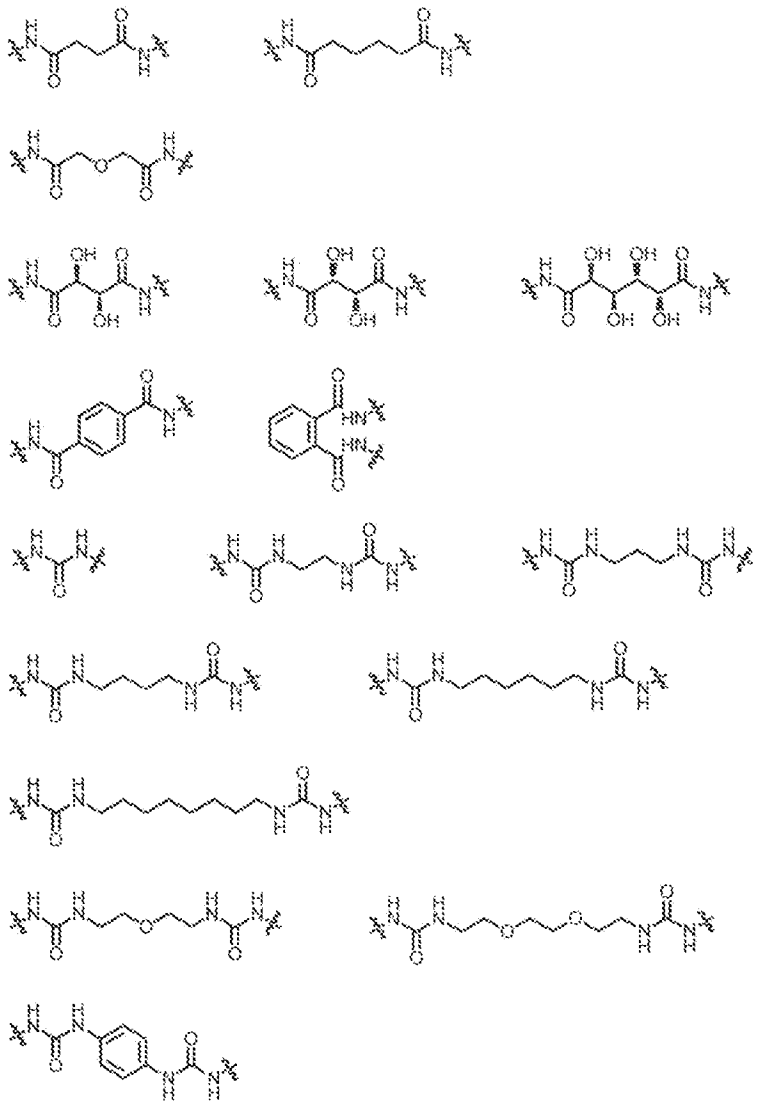


[3]

ここで、式［３］中、

Z^1が、下記式群［４］のいずれかの構造であり、

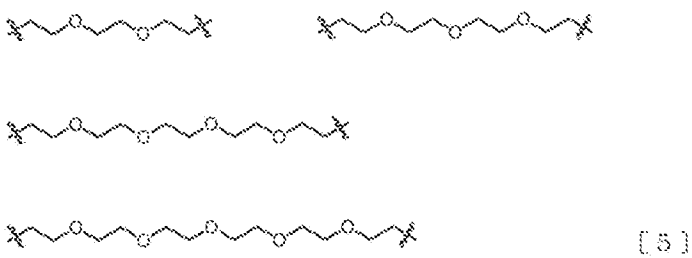
[化8]



[4]

L^2及び$L^{2'}$が、同一に、下記式群［５］のいずれかの構造であり、

[化9]



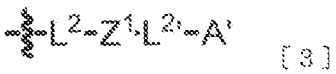
[5]

A’が、前記Ａで表される構造と同一の構造

である、請求項１に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項3] Ｙが、下記式［３］で表される構造

[化10]



[3]

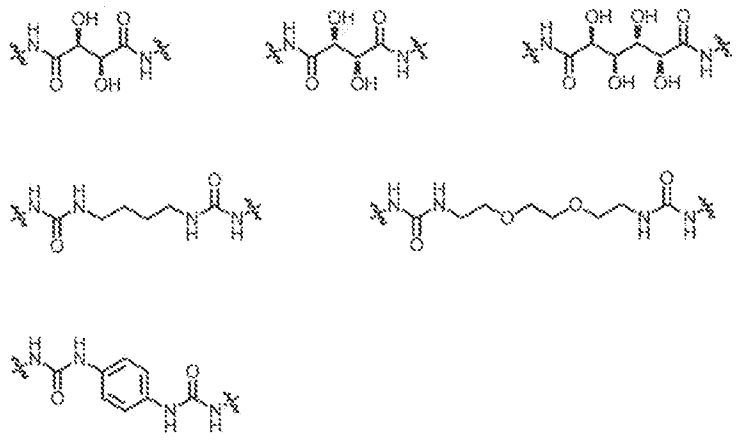
（式［３］中、

L^2、$L^{2'}$、Z^1、及びA’は、前記の通りである。）

である、請求項１又は２に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項4] Z^1が、下記式群［６］のいずれかの構造

[化11]

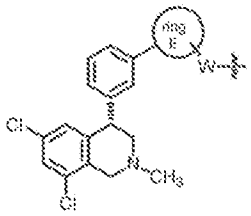


[６]

である、請求項１～３のいずれか１項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項5] 前記式［２］で表される構造が、下記式［７］

[化12]



［７］

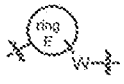
（式［７］中、

環Ｅ 及びWは、前記の通りである。）

である、請求項４に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

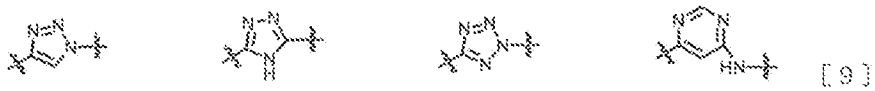
[請求項6] 前記式［７］中、下記式［８］で表される構造が、下記式群［９］のいずれかの構造

[化13]



［８］

[化14]



である、請求項５に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項7] 請求項１～６のいずれか１項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬。

[請求項8] 請求項１～６のいずれか１項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有するＮＨＥ３阻害剤。

[請求項9] 請求項１～６のいずれか１項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する腸内水分分泌促進剤。

[請求項10] 請求項１～６のいずれか１項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する便秘の予防薬又は治療薬。

[請求項11] 請求項１～６のいずれか１項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有するナトリウム吸収抑制剤。

[請求項12] 請求項１～６のいずれか１項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する高血圧の予防薬又は治療薬。

[請求項13] 請求項１～６のいずれか１項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する腎症の予防薬又は治療薬。

[請求項14] 請求項１～６のいずれか１項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する体液貯留の予防薬又は治療薬。

[請求項15] 請求項１～６のいずれか１項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有するリン吸収抑制剤。

[請求項16] 請求項１～６のいずれか１項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する高リン血症の予防薬又は治療薬。

[請求項17] 請求項１～６のいずれか１項に記載の化合物又はその製薬学的に許

容される塩を有効成分として含有するＣＫＤ－ＭＢＤの予防薬又は治療薬。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2015/071111

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
C07D401/10(2006.01)i, *A61K31/4725*(2006.01)i, *A61P1/10*(2006.01)i, *A61P43/00*(2006.01)i, *C07D401/14*(2006.01)i, *C07D403/14*(2006.01)i, *C07D405/10*(2006.01)i, *C07D413/10*(2006.01)i, *C07D413/14*(2006.01)i,

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D401/10, A61K31/4725, A61P1/10, A61P43/00, C07D401/14, C07D403/14, C07D405/10, C07D413/10, C07D413/14, C07D417/10

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2015
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2015 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2015

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAplus/REGISTRY(STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2008-526906 A (Sanofi Aventis), 24 July 2008 (24.07.2008), entire text & US 2008/0058328 A1 & WO 2006/074813 A1 & EP 1838315 A1 & KR 10-2007-0094916 A & CN 101184488 A	1-17
A	WO 2014/029984 A1 (Ardelyx, Inc.), 27 February 2014 (27.02.2014), entire text & EP 2887963 A1 & KR 10-2015-0073162 A & CN 104837503 A	1-17

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
08 October 2015 (08.10.15)	20 October 2015 (20.10.15)
Name and mailing address of the ISA/ Japan Patent Office 3-4-3,Kasumigaseki,Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915,Japan	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2015/071111

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2012-514009 A (Ardelyx, Inc.), 21 June 2012 (21.06.2012), entire text & WO 2010/078449 A2 & JP 2014-114300 A & US 2012/0263670 A1 & US 2013/0274285 A1 & US 2014/0107074 A1 & US 2015/0190389 A1 & EP 2384318 A2 & CN 102333759 A & KR 10-2011-0110287 A & CN 103819403 A	1-17
A	JP 2009-508889 A (Sanofi Aventis), 05 March 2009 (05.03.2009), entire text & JP 5231229 B & US 2008/0194621 A1 & WO 2007/033773 A1 & EP 1928836 A1 & KR 10-2008-0046675 A & CN 101268054 A	1-17
A	JP 2008-513525 A (Sanofi Aventis Deutschland GmbH), 01 May 2008 (01.05.2008), entire text & US 2007/0225323 A1 & WO 2006/032372 A1 & EP 1794128 A1 & KR 10-2007-0057858 A & CN 101023060 A	1-17
A	JP 2006-521306 A (Sanofi Aventis Deutschland GmbH), 21 September 2006 (21.09.2006), entire text & US 2005/0009863 A1 & WO 2004/085404 A1 & EP 1613600 A1 & KR 10-2005-0115304 A & CN 1798737 A	1-17
A	JP 2005-524616 A (Aventis Pharma Deutschland GmbH), 18 August 2005 (18.08.2005), entire text & US 2003/0171580 A1 & WO 2003/055880 A2 & EP 1465870 A2	1-17
A	JP 2005-515205 A (Aventis Pharma Deutschland GmbH), 26 May 2005 (26.05.2005), entire text & US 2004/0044211 A1 & US 2005/0009864 A1 & WO 2003/048129 A1 & EP 1453810 A1 & KR 10-2005-0044724 A & CN 1617856 A	1-17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2015/071111

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

C*07D417/10*(2006.01)i

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC)

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２０１５／０７１１１１

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　C07D401/10(2006.01)i, A61K31/4725(2006.01)i, A61P1/10(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D401/14(2006.01)i, C07D403/14(2006.01)i, C07D405/10(2006.01)i, C07D413/10(2006.01)i, C07D413/14(2006.01)i, C07D417/10(2006.01)i

Ｂ．　調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　C07D401/10, A61K31/4725, A61P1/10, A61P43/00, C07D401/14, C07D403/14, C07D405/10, C07D413/10, C07D413/14, C07D417/10

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	１９２２－１９９６年
日本国公開実用新案公報	１９７１－２０１５年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２０１５年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２０１５年

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

CAplus/REGISTRY (STN)

Ｃ．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
A	JP 2008-526906 A (サノフィーアベンティス) 2008.7.24, 全文 & US 2008/0058328 A1 & WO 2006/074813 A1 & EP 1838315 A1 & KR 10-2007-0094916 A & CN 101184488 A	1-17
A	WO 2014/029984 A1 (ARDELYX, INC.) 2014.2.27, 全文 & EP 2887963 A1 & KR 10-2015-0073162 A & CN 104837503 A	1-17
A	JP 2012-514009 A (アーデリクス, インコーポレーテッド) 2012.6.21, 全文	1-17

☑　Ｃ欄の続きにも文献が列挙されている。　　☐　パテントファミリーに関する別紙を参照。

＊　引用文献のカテゴリー
「Ａ」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「Ｅ」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「Ｌ」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
「Ｏ」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「Ｐ」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献
「Ｔ」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「Ｘ」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Ｙ」特に関連のある文献であって、当該文献と他の１以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「＆」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日
０８．１０．２０１５	２０．１０．２０１５

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

特許庁審査官（権限のある職員）　４Ｐ　４５００
早川　裕之
電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４９２

C（続き）．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
	& WO 2010/078449 A2 & JP 2014-114300 A & US 2012/0263670 A1 & US 2013/0274285 A1 & US 2014/0107074 A1 & US 2015/0190389 A1 & EP 2384318 A2 & CN 102333759 A & KR 10-2011-0110287 A & CN 103819403 A	
A	JP 2009-508889 A（サノフィーアベンティス）2009.3.5, 全文 & JP 5231229 B & US 2008/0194621 A1 & WO 2007/033773 A1 & EP 1928836 A1 & KR 10-2008-0046675 A & CN 101268054 A	1-17
A	JP 2008-513525 A（サノフィーアベンティス・ドイチュラント・ゲゼルシャフト・ミット・ベシュレンクテル・ハフツング）2008.5.1, 全文 & US 2007/0225323 A1 & WO 2006/032372 A1 & EP 1794128 A1 & KR 10-2007-0057858 A & CN 101023060 A	1-17
A	JP 2006-521306 A（サノフィーアベンティス・ドイチュラント・ゲゼルシャフト・ミット・ベシュレンクテル・ハフツング）2006.9.21, 全文 & US 2005/0009863 A1 & WO 2004/085404 A1 & EP 1613600 A1 & KR 10-2005-0115304 A & CN 1798737 A	1-17
A	JP 2005-524616 A（アベンティス・ファーマ・ドイチユラント・ゲゼルシャフト・ミット・ベシュレンクテル・ハフツング）2005.8.18, 全文 & US 2003/0171580 A1 & WO 2003/055880 A2 & EP 1465870 A2	1-17
A	JP 2005-515205 A（アベンティス・ファーマ・ドイチユラント・ゲゼルシャフト・ミット・ベシュレンクテル・ハフツング）2005.5.26, 全文 & US 2004/0044211 A1 & US 2005/0009864 A1 & WO 2003/048129 A1 & EP 1453810 A1 & KR 10-2005-0044724 A & CN 1617856 A	1-17