

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2008年10月16日 (16.10.2008)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2008/123582 A1

(51) 国際特許分類:

C07D 217/04 (2006.01)	A61P 37/06 (2006.01)
A61K 31/472 (2006.01)	A61P 37/08 (2006.01)
A61K 31/4725 (2006.01)	A61P 43/00 (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01)	C07D 401/12 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)	C07D 405/12 (2006.01)
A61P 27/14 (2006.01)	C07D 409/12 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)	C07D 417/12 (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01)	

4 3 興和株式会社 東京創薬研究所内 Tokyo (JP). 石川 哲也 (ISHIKAWA, Tetsuya) [JP/JP]; 〒1890022 東京都東村山市野口町 2-17-4 3 興和株式会社 東京創薬研究所内 Tokyo (JP). 荒井 俊晴 (ARAI, Toshiharu) [JP/JP]; 〒1890022 東京都東村山市野口町 2-17-4 3 興和株式会社 東京創薬研究所内 Tokyo (JP). 伊東 尚浩 (ITO, Takahiro) [JP/JP]; 〒1890022 東京都東村山市野口町 2-17-4 3 興和株式会社 東京創薬研究所内 Tokyo (JP). 原 琢弥 (HARA, Takuya) [JP/JP]; 〒1890022 東京都東村山市野口町 2-17-4 3 興和株式会社 東京創薬研究所内 Tokyo (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2008/056677

(22) 国際出願日: 2008年4月3日 (03.04.2008)

(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:

60/909,997	2007年4月4日 (04.04.2007)	US
60/939,415	2007年5月22日 (22.05.2007)	US

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 興和株式会社 (KOWA COMPANY, LTD.) [JP/JP]; 〒4608625 愛知県名古屋市中区錦 3丁目 6番 2 9号 Aichi (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 佐藤 精一 (SATO, Seichi) [JP/JP]; 〒1890022 東京都東村山市野口町 2-17-4 3 興和株式会社 東京創薬研究所内 Tokyo (JP). 田頭 潤也 (TAGASHIRA, Junya) [JP/JP]; 〒1890022 東京都東村山市野口町 2-17-4 3 興和株式会社 東京創薬研究所内 Tokyo (JP). 竹村 俊司 (TAKEMURA, Shunji) [JP/JP]; 〒1890022 東京都東村山市野口町 2-17-4 3 興和株式会社 東京創薬研究所内 Tokyo (JP). 三宅 祥元 (MIYAKE, Yoshiharu) [JP/JP]; 〒1890022 東京都東村山市野口町 2-17-

(74) 代理人: 小栗 昌平, 外 (OGURI, Shohei et al.); 〒1050003 東京都港区西新橋一丁目 7番 1 3号 栄光特許事務所 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, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, 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, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, 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, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

(54) Title: TETRAHYDROISOQUINOLINE COMPOUND

(54) 発明の名称: テトラヒドロイソキノリン化合物

(57) Abstract: A specific tetrahydroisoquinoline compound which is useful as a chemokine receptor type 3 (CCR3) antagonist and a medicinal composition containing the same as the active ingredient. This tetrahydroisoquinoline compound is useful in treating or preventing diseases in which CCR3 participates.

(57) 要約: 本発明は、ケモカインレセプタータイプ3 (CCR3) 拮抗薬として有用な特定のテトラヒドロイソキノリン化合物、及び、これを有効成分として含有する医薬組成物に関する。本発明のテトラヒドロイソキノリン化合物は、CCR3の関与する疾患の治療または予防に有用である。

明 細 書

テトラヒドロイソキノリン化合物

技術分野

- [0001] 本発明は、CCR3拮抗薬として有用なテトラヒドロイソキノリン化合物、及び、これを有効成分として含有する医薬組成物に関する。本発明のテトラヒドロイソキノリン化合物は、CCR3の関与する疾患の治療または予防に有用である。

背景技術

- [0002] ケモカイン受容体ファミリーの一つであるケモカインレセプタータイプ3(以下、CCR3と称する)は、好酸球、好塩基球、ヘルパーT細胞の一部に発現する7回膜貫通型のG蛋白共役型受容体である(非特許文献1)。

CCR3のリガンドであるエオタキシンは細胞走化性を有するサイトカインという意味で名づけられたケモカインの1種で、CCR3に特異的に結合し、細胞内カルシウム濃度の上昇、細胞骨格の変化をもたらし、結果として細胞運動機能の亢進を引き起こす(非特許文献2)。また、好酸球においてCCR3が活性化されると、好酸球表面上の接着分子の発現亢進を引き起こすことにより、組織への好酸球の浸潤を促進することが示唆され(非特許文献3)、さらに細胞内の顆粒に存在するMBP(Major Basic Protein)、ECP(Eosinophil Cationic Protein)といった細胞傷害性を有する塩基性蛋白の顆粒からの分泌を引き起こし、結果として組織傷害性に作用する(非特許文献4)。

CCR3の発現レベルを健常者と比較した検討において、喘息患者の気道生検で、mRNAレベル、蛋白レベルともに有意に発現が亢進していること、また、CCR3を遺伝子工学的に欠失させたノックアウトマウスを用いた検討、CCR3蛋白の中和抗体を投与した検討、抗原感作、誘発による病態モデル等において、気管支肺胞洗浄液中の好酸球数の減少とともに、気道過敏性の亢進を改善させることなどが報告されている(非特許文献5～7)。

以上の知見から、CCR3は、病変局所に好酸球の浸潤が見られることを特徴とした喘息、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、アトピー性皮膚炎などの疾患の発

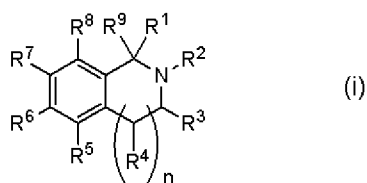
生、進展に深く関与しており、CCR3拮抗薬はこれらの疾患の予防または治療に有効であることが期待される(非特許文献8～14)。

これまでにCCR3拮抗薬としては、直鎖アルキルアミン誘導体(特許文献1)、ピペリジン誘導体(特許文献2～4、非特許文献11、15～21)、モルホリン誘導体(特許文献5～7)、ピロリジン誘導体(特許文献8、9)、ピペラジン誘導体(特許文献10、11)、ビスクロピペリジン誘導体(非特許文献22)、アゼチジン誘導体(特許文献12)などが報告されている。

また、テトラヒドロイソキノリン骨格を有するCCR3拮抗薬(特許文献13、14)の報告もあるが、本発明化合物はこれらの文献に開示されている化合物とは構造も活性の強度も異なる。

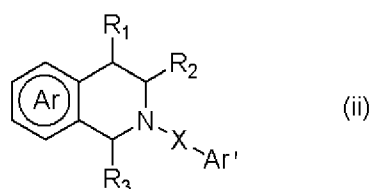
ちなみに、その他のテトラヒドロイソキノリン化合物としては、一般式(i)で示される化合物(特許文献15)や、一般式(ii)で示される化合物(特許文献16)等も知られているが、これらの文献にはCCR3拮抗活性については開示も示唆もなく、また、本発明の式(1)で示される特定のテトラヒドロイソキノリン化合物についても全く開示されていない。

[0003] [化1]



[0004] (各記号の定義は、当該公報を参照。)

[0005] [化2]



[0006] (各記号の定義は、当該公報を参照。)

[0007] 特許文献1:国際公開WO2002/59081パンフレット

特許文献2:国際公開WO2000/53600パンフレット

特許文献3:国際公開WO2005/09775パンフレット

- 特許文献4:国際公開WO2006/13073パンフレット
- 特許文献5:国際公開WO2002/26723パンフレット
- 特許文献6:国際公開WO2003/99287パンフレット
- 特許文献7:国際公開WO2006/28284パンフレット
- 特許文献8:国際公開WO2000/51607パンフレット
- 特許文献9:国際公開WO2004/58762パンフレット
- 特許文献10:国際公開WO2003/68759パンフレット
- 特許文献11:国際公開WO2006/015851パンフレット
- 特許文献12:国際公開WO2005/26113パンフレット
- 特許文献13:国際公開WO2002/26708パンフレット
- 特許文献14:国際公開WO2003/41641パンフレット
- 特許文献15:国際公開WO2002/46164 パンフレット
- 特許文献16:米国特許第 5,294,621号
- 非特許文献1:J. Biol Chem 270 (1995) 16491-16494
- 非特許文献2:J.Clin.Invest. 99 (1997) 178-187
- 非特許文献3:J.Clin.Invest. 101 (1998) 2017-2024
- 非特許文献4:Blood. 95 (2000) 1911-1917
- 非特許文献5:J Immunol 163 (1999) 6321-6329
- 非特許文献6:Proc Natl Acad Sci USA. 99 (2002) 1479-1484
- 非特許文献7:Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 284 (2003) L169-L178
- 非特許文献8:Expert Opin Investig Drugs. 9 (2000) 43-52
- 非特許文献9:Allergy 59 (2004) 1243-1258
- 非特許文献10:Curr Drug Targets Inflamm Allergy 2 (2003) 81-94
- 非特許文献11:Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 11 (2001) 1219-1223
- 非特許文献12:Biochem Biophys Res Commun. 339 (2006) 1217-1223
- 非特許文献13:J. Org. Chem. 71 (2006) 8975-8977
- 非特許文献14:Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 11 (2001) 1445-1450
- 非特許文献15:Chem.Pharm.Bull.51(6) 697-701 (2003)

非特許文献16:Am J Respir Crit Care Med Vol 165. pp1602-1609, 2002

非特許文献17:Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 12 (2002) 1785-1789

非特許文献18:Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 14 (2004) 1645-1649

非特許文献19:J.Med.Chem. 2002, 45, 3749-3804

非特許文献20:Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 15 (2005) 787-791

非特許文献21:Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 16 (2006) 5695-5699

非特許文献22:Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 13 (2003) 3597-3600

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0008] 本発明は、CCR3拮抗活性を有する新規な化合物を提供することを目的とする。

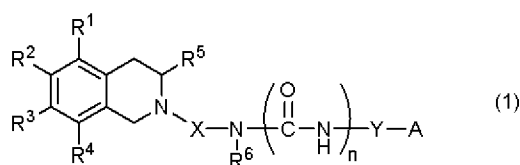
課題を解決するための手段

[0009] かかる状況の下、本発明者らは、鋭意研究を行った結果、以下の式(1)で示されるテトラヒドロイソキノリン化合物がCCR3に対する拮抗活性を有することを見出し、本発明を完成するに至った。本発明のテトラヒドロイソキノリン化合物は、新規化合物であり、テトラヒドロイソキノリン骨格を有する点で、公知のCCR3拮抗剤とは構造が全く異なる。

すなわち、本発明は、一般式(1)で示されるテトラヒドロイソキノリン化合物又はその製薬学的に許容される塩を含む。さらに、本発明は、以下の態様を含む。

1. 下記式(1):

[0010] [化3]



[0011] (式中、

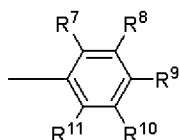
R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 は、同一または異なって、 $-\text{H}$ 、 $-\text{ハロゲン}$ 、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{S}-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CO}-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{CO}-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{CO}-\text{NH}-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{アルキル})_2$ 、または $-\text{NH}-\text{CO}-\text{C}_{1-6}$ アルキル、を示し、

R^5 は、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル、置換されていてもよい C_{6-14} アリール、 $-C_{1-6}$ アルキレン-置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル、または $-C_{1-6}$ アルキレン-置換されていてもよい C_{6-14} アリールを示し、
 R^6 は、 $-H$ 、置換されていてもよい $-C_{1-6}$ アルキル、または $-Y'-A'$ を示し、
 X は C_{1-6} アルキレンを示し、
 Y 及び Y' は、同一または異なって、単結合又は C_{1-6} アルキレンを示し、
 A 及び A' は、同一または異なって、置換されていてもよい C_{6-14} アリールまたは置換されていてもよい3～15員のヘテロ環基を示し、
 n は0または1を示す。)

で示されるテトラヒドロイソキノリン化合物、その製薬学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

[0012] 2. n が0で、 A が以下の式で示される基である上記1. 記載のテトラヒドロイソキノリン化合物、その製薬学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物

[0013] [化4]



[0014] (ここで、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} は、同一または異なって、 $-H$ 、 $-ハロゲン$ 、 $-OH$ 、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-S-C_{1-6}$ アルキル、 $-SO_2-C_{1-6}$ アルキル、 $-SO_2$ - $ハロゲン$ - C_{1-6} アルキル、 $-COOH$ 、 $-CO-C_{1-6}$ アルキル、 $-CO-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-CO-NH_2$ 、 $-CO-NH(C_{1-6}$ アルキル)、 $-CO-N(C_{1-6}$ アルキル)、 $-SO_2NH(C_{1-6}$ アルキル)、 $-SO_2N(C_{1-6}$ アルキル)、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 C_{6-14} アリール、3～15員のヘテロ環基、または、 $-N(R^{12})(R^{13})$ (ここで、 R^{12} 及び R^{13} は、同一または異なって、 $-H$ 、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、3～15員のヘテロ環基、 $-C_{1-6}$ アルキレン- C_{3-10} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキレン- C_{6-14} アリール、 $-C_{1-6}$ アルキレン-3～15員のヘテロ環、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、 $-CO-C_{1-6}$ アルキル、 $-SO_2-C_{1-6}$ アルキル、または $-SO_2$ - $ハロゲン$ - C_{1-6} アルキルを示す)を示す。)

3. X がエチレン、 Y がメチレン、 R^6 が $-H$ である上記2. 記載のテトラヒドロイソキノリン化合物、その製薬学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

4. R^1 、 R^4 が-Hで、 R^2 、 R^3 が、同一又は異なって、-Hまたは-ハロゲンである上記3. 記載のテトラヒドロイソキノリン化合物、その製薬学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

5. R^5 が、置換されていてもよいベンジルである上記4. 記載のテトラヒドロイソキノリン化合物、その製薬学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

6. R^5 が、ハロゲンベンジルである上記5. 記載のテトラヒドロイソキノリン化合物、その製薬学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

7. n が0で、 R^6 が、 $-C_{1-6}$ アルキレン-置換されていてもよい C_{6-14} アリールで、 A 及び A' が、同一または異なって、置換されていてもよい3～15員のヘテロ環基、またはナフチルである上記1. 記載のテトラヒドロイソキノリン化合物、その製薬学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

8. A 及び A' が、同一または異なって、ピリジル、ピリジル N-オキシド、ピリミジニル、イミダゾリル、ピロリル、チエニル、フリル、チアゾリル、キノリル、インドリル、及びベンゾイミダゾリルから選ばれる置換されていてもよいヘテロ環基、またはナフチルである上記7. 記載のテトラヒドロイソキノリン化合物、その製薬学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

9. R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 が、同一または異なって、-Hまたは-ハロゲン、 X がエチレン、 Y がメチレン、 R^6 が-Hである上記8. 記載のテトラヒドロイソキノリン化合物、その製薬学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

10. N-(4-tert-ブチルベンジル)-2-[3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミン、

N-(3-アセチルベンジル)-2-[3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミン、

3-[[2-[3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチルアミノ]メチル]-N,N-ジエチルベンズアミド、

N-(4-tert-ブチルベンジル)-2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミン、

N-(3-アセチルベンジル)-2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-

3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミン、

N-[3-(メタンスルホニルアミノ)ベンジル]-2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミン、

N-(3,5-ジメタンスルホニルアミノベンジル)-2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミン、

4-[[2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチルアミノ]メチル]-N-イソプロピルアニリン、

4-[[2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチルアミノ]メチル]-N-エチルアニリン、

N-[4-(4-モルホリノ)ベンジル]-2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミン、

4-[[2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチルアミノ]メチル]-N-(2-メトキシエチル)アニリン、

3-[[2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチルアミノ]メチル]-N,N-ジエチルベンズアミド、

N-[4-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)ベンジル]-2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミン、

3-[[2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチルアミノ]メチル]ベンズアミド、

N-(4-tert-ブチルベンジル)-2-[3-(4-クロロベンジル)-6-フルオロ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミン、

N-(3-メタンスルホニルアミノベンジル)-2-[3-(4-クロロベンジル)-6-フルオロ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミン、

4-[[2-[7-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチルアミノ]メチル]-N-イソプロピルアニリン、

N-(ピリジン-4-イル)メチル-2-[3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミン、及び

N-(ピリジン-4-イル)メチル-2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)

－3,4－ジヒドロイソキノリン－2(1H)－イル]エタンアミン

から選択されるテトラヒドロイソキノリン化合物、その製薬学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

11. 上記1. ～10. のいずれか1項に記載のテトラヒドロイソキノリン化合物、その製薬学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物と、製薬学的に許容される担体とからなる医薬組成物。

12. 上記1. ～10. のいずれか1項に記載のテトラヒドロイソキノリン化合物、その製薬学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物を有効成分とするケモカインレセプタータイプ3(CCR3)拮抗剤。

13. 上記1. ～10. のいずれか1項に記載のテトラヒドロイソキノリン化合物、その製薬学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物を有効成分とする喘息、アレルギー性鼻炎、副鼻腔炎、アレルギー性結膜炎、アトピー性皮膚炎、潰瘍性大腸炎、クローン病、関節リウマチ、自己免疫疾患、HIV感染、またはHIV感染に伴う疾患の予防及び／または治療剤。

発明の効果

[0015] 本発明のテトラヒドロイソキノリン化合物は優れたCCR3拮抗作用を示し、CCR3の関与する疾患(特に、喘息、アレルギー性鼻炎、副鼻腔炎、アレルギー性結膜炎、アトピー性皮膚炎、潰瘍性大腸炎、クローン病、関節リウマチ等のアレルギー又は自己免疫疾患等及びHIV感染とそれに伴う脳炎及び痴呆症等)の予防または治療薬として有用である。

図面の簡単な説明

[0016] [図1]本発明に係る化合物による卵白アルブミン誘発モルモット好酸球浸潤モデルにおける肺への好酸球浸潤抑制作用を示すグラフである。

[図2]本発明に係る化合物によるエオタキシン誘発モルモット好酸球浸潤モデルにおける肺への好酸球浸潤抑制作用を示すグラフである。

[図3]本発明に係る化合物による卵白アルブミン誘発モルモット喘息モデルにおける気道過敏性抑制作用を示すグラフである。

発明を実施するための最良の形態

[0017] 以下、本発明について詳細に説明する。

本明細書中、「置換されていてもよい」とは、無置換、あるいは、「同一または異なる置換基を1から置換可能な最大数有していること」を示す。

[0018] 「アルキル」は、直鎖または分枝状であってもよい。従って、「C₁₋₆ アルキル」とは、具体的にはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、イソヘキシル等、又はこれらの構造異性体であり、好ましくはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、イソペンチル、イソヘキシルである。

[0019] 「アルキレン」とは、アルキルの任意の位置の水素を1個除去してなる2価基を意味する。従って、「C₁₋₆ アルキレン」とは、具体的にはメチレン、エチレン、メチルメチレン、ジメチルメチレン、プロピレン、ブチレン、ペンチレン、ヘキシレン等である。好ましくはC₁₋₃のアルキレンであり、より好ましくはメチレン、エチレン、プロピレンである。

[0020] 「シクロアルキル」とは、C₃₋₁₀の非芳香族の炭化水素環を意味し、架橋環やスピロ環を形成していてもよい。また部分的に不飽和結合を有していてもよく、ベンゼン環が縮合していてもよい。但し、ベンゼン環が縮合している場合、結合手は非芳香族環上にある。従って、「C₃₋₁₀ シクロアルキル」とは、具体的にはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロオクチル、シクロヘキセニル、シクロオクタジエニル、アダマンチル、ノルボルニル、1乃至3位に結合手を有するインダニル等が挙げられ、好ましくはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル若しくはシクロヘキシルである。

また、「-C₁₋₆ アルキレン-C₃₋₁₀ シクロアルキル」とは、前記C₁₋₆ アルキレンの結合手の一つと前記C₃₋₁₀ シクロアルキルとが結合した基である。具体的には、シクロプロピルメチル、シクロプロピルエチル、シクロプロピルプロピル、シクロペンチルメチル、シクロペンチルエチル、シクロペンチルプロピル、シクロヘキシルメチル、シクロヘキシルエチル、シクロヘキシルプロピル等が挙げられる。

[0021] 「ハロゲン」とは、ハロゲノ基を意味し、具体的には例えばフルオロ(-F)、クロロ(-Cl)、ブロモ(-Br)、ヨード(-I)等が挙げられ、好ましくはフルオロ、クロロ、最も好ましくはフルオロである。

[0022] 「アリール」とは、単環から3環の C_{6-14} の芳香族の炭化水素環を意味する。従って、「 C_{6-14} アリール」とは、具体的にはフェニル、ナフチル、アズレニル、インデニル、アントリル、フェナントリル、フルオレニル等が挙げられ、好ましくはフェニルである。

また、「 $-C_{1-6}$ アルキレン- C_{6-14} アリール」とは、前記 C_{1-6} アルキレンの結合手の一つと前記 C_{6-14} アリールとが結合した基である。具体的には、ベンジル、フェネチル、フェニルプロピル、フェニルブチル、フェニルペンチル、フェニルヘキシル、ナフチルメチル、ナフチルエチル、ナフチルプロピル、ナフチルブチル、ナフチルペンチル、ナフチルヘキシル、インデニルメチル、インデニルエチル、インデニルプロピル、アズレニルメチル、アズレニルエチル、アズレニルプロピル、アントリルメチル、アントリルエチル、アントリルプロピル、フェナントリルメチル、フェナントリルエチル、フェナントリルプロピル、フルオレニルメチル、フルオレニルエチル、フルオレニルプロピル等が挙げられる。

[0023] 「ヘテロ環基」とは、酸素原子、イオウ原子及び窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1から4個含有する3～15員（好ましくは5～10員）の単環から三環式のヘテロ環基を意味し、飽和環、芳香環及びその部分的に水素化された環基を包含する。従って、「3～15員のヘテロ環基」とは、具体的にはピリジル、ピラジニル、ピリミジル、ピリダジニル、イミダゾリル、ピロリジル、ピロリル、チエニル、フリル、ピラニル、チアゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、キノリル、イソキノリル、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロイソキノリル、ペリリジル、ペピラジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、インドリル、イソインドリル、インドリニル、ベンゾイミダゾリル、テトラヒドロベンゾイミダゾリル、テトラヒドロピラニル、クロマニル等が挙げられる。

また、「 $-C_{1-6}$ アルキレン-3～15員のヘテロ環基」とは、前記 C_{1-6} アルキレンの結合手の一つと前記3～15員のヘテロ環基とが結合した基である。具体的には、ピリジルメチル、ピリジルエチル、ピリジルプロピル、テトラヒドロピラニルメチル、テトラヒドロピラニルエチル、テトラヒドロピラニルプロピル、モルホリニルメチル、モルホリニルエチル、モルホリニルプロピル等が挙げられる。

[0024] 「ハロゲン C_{1-6} アルキル」とは、前記「 C_{1-6} アルキル」の1個以上の任意の水素原子が、同一または異なった前記「ハロゲン」で置換された基を意味する。具体的にはトリフ

ルオロメチル、ペンタフルオロエチル等が挙げられ、好ましくは、トリフルオロメチルである。

また、「ハロゲノベンジル」とは、ベンゼン環上の1個以上の任意の水素原子が、同一または異なった前記「ハロゲン」で置換されたベンジル基を意味する。具体的には2-フルオロベンジル、3-フルオロベンジル、4-フルオロベンジル、2-ブロモベンジル、3-ブロモベンジル、4-ブロモベンジル、2-クロロベンジル、3-クロロベンジル、4-クロロベンジル、3,4-ジフルオロベンジル、3,5-ジフルオロベンジル、3,4-ジブロモベンジル、3,5-ジブロモベンジル、3,4-ジクロロベンジル、3,5-ジクロロベンジル等が挙げられ、好ましくは2-フルオロベンジル、4-フルオロベンジル、2-クロロベンジル、4-クロロベンジルである。

[0025] 「置換されていてもよい C_{1-6} アルキル」、「置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル」、「置換されていてもよい C_{6-14} アリール」、「置換されていてもよい3~15員のヘテロ環基」、「 $-C_{1-6}$ アルキレン-置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル」、および「 $-C_{1-6}$ アルキレン-置換されていてもよいアリール」の置換基としては、これらの基についての置換基として用いることができる基であれば、特に制限はない。好ましくは、-ハロゲン、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4} \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_{1-4} \text{ アルキル})_2$ 、 $-CO-NH_2$ 、 $-CO-NH(C_{1-4} \text{ アルキル})$ 、 $-CO-N(C_{1-4} \text{ アルキル})_2$ 、 $-NH-CO-(C_{1-4} \text{ アルキル})$ 、 $-NH-CO-O(C_{1-4} \text{ アルキル})$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 C_{1-4} アルキル基、 $-O(C_{1-4} \text{ アルキル})$ 、 $-OH$ 、 $-S(C_{1-4} \text{ アルキル})$ 、 $-SH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH(C_{1-4} \text{ アルキル})$ 、 $-SO_2N(C_{1-4} \text{ アルキル})_2$ 、 $-NHSO_2(C_{1-4} \text{ アルキル})$ 、 $-N(SO_2C_{1-4} \text{ アルキル})_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CO-O(C_{1-4} \text{ アルキル})$ などの基であり、より好ましくは、-ハロゲン、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-3} \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_{1-3} \text{ アルキル})_2$ 、 $-CO-NH_2$ 、 $-CO-NH(C_{1-3} \text{ アルキル})$ 、 $-CO-N(C_{1-3} \text{ アルキル})_2$ 、 $-NH-CO-(C_{1-3} \text{ アルキル})$ 、 $-NH-CO-O(C_{1-3} \text{ アルキル})$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 C_{1-3} アルキル基、 $-O(C_{1-3} \text{ アルキル})$ 、 $-OH$ 、 $-S(C_{1-3} \text{ アルキル})$ 、 $-SH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH(C_{1-3} \text{ アルキル})$ 、 $-SO_2N(C_{1-3} \text{ アルキル})_2$ 、 $-NHSO_2(C_{1-3} \text{ アルキル})$ 、 $-N(SO_2C_{1-3} \text{ アルキル})_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CO-O(C_{1-3} \text{ アルキル})$ などの基である。

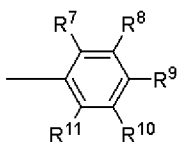
「置換されていてもよい C_{1-6} アルキル」、「置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル」、「置換されていてもよい C_{6-14} アリール」、「置換されていてもよい3~15員のヘテロ環

基]、 —C_{1-6} アルキレン—置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル」、および、「 —C_{1-6} アルキレン—置換されていてもよいアリール」は、無置換であるか、あるいは、上記置換基を1から3個(最も好ましくは1個)有することが好ましい。

[0026] 本発明の好ましい態様を以下に示す。

(A) 一般式(1)で示されるテトラヒドロイソキノリン化合物において、 n が0で、 A が以下の式で示される基である化合物、その製薬学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物

[0027] [化5]



[0028] (ここで、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} は、同一または異なって、 —H 、 —ハロゲン 、 —OH 、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、 —O—C_{1-6} アルキル、 —S—C_{1-6} アルキル、 —SO—C_{2-1-6} アルキル、 —SO—ハロゲン—C_{1-6} アルキル、 —COOH 、 —CO—C_{1-6} アルキル、 —CO—O—C_{1-6} アルキル、 —CO—NH—C_{2-1-6} アルキル、 —CO—NH—C_{1-6} アルキル)、 —CO—N—C_{1-6} アルキル)、 —SO—NH—C_{2-1-6} アルキル)、 —SO—N—C_{2-1-6} アルキル)、 —NO—C_{2-1-6} アルキル)、 —CN 、 C_{6-14} アリール、3～15員のヘテロ環基、または、 $\text{—N(R}^{12}\text{)(R}^{13}\text{)}$ (ここで、 R^{12} 及び R^{13} は、同一または異なって、 —H 、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、3～15員のヘテロ環基、 —C_{1-6} アルキレン— C_{3-10} シクロアルキル、 —C_{1-6} アルキレン— C_{6-14} アリール、 —C_{1-6} アルキレン—3～15員のヘテロ環、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、 —CO—C_{1-6} アルキル、 —SO—C_{2-1-6} アルキル、または —SO—ハロゲン—C_{1-6} アルキルを示す)を示す)。

(B) 一般式(1)で示されるテトラヒドロイソキノリン化合物において、 X がエチレン、 Y がメチレン、 R^6 が —H である化合物、その製薬学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

(C) 一般式(1)で示されるテトラヒドロイソキノリン化合物において、 R^1 、 R^4 が —H で、 R^2 、 R^3 が、同一又は異なって、 —H または —ハロゲン である化合物、その製薬学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

(D) 一般式(1)で示されるテトラヒドロイソキノリン化合物において、 R^5 が、置換されていてもよいベンジルである化合物、その製薬学的に許容される塩、またはそれらの溶

媒和物。

(E) 一般式(1)で示されるテトラヒドロイソキノリン化合物において、 R^5 が、ハロゲンベンジルである化合物、その製薬学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

(F) 一般式(1)で示されるテトラヒドロイソキノリン化合物において、 n が0で、 R^5 が、 $-C_{1-6}$ アルキレン-置換されていてもよい C_{6-14} アリール(さらに好ましくは置換されてもよいベンジル)で、 A 及び A' が、同一または異なって、置換されていてもよい3～15員のヘテロ環基、またはナフチルである化合物、その製薬学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

(G) 一般式(1)で示されるテトラヒドロイソキノリン化合物において、 A 及び A' が、同一または異なって、ピリジル、ピリジル N-オキシド、ピリミジニル、イミダゾリル、ピロリル、チエニル、フリル、チアゾリル、キノリル、インドリル、及びベンゾイミダゾリルから選ばれる置換されていてもよいヘテロ環基、またはナフチルである化合物、その製薬学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

(H) 一般式(1)で示されるテトラヒドロイソキノリン化合物において、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 が、同一または異なって、 $-H$ または $-ハロゲン$ 、 X がエチレン、 Y がメチレン、 R^6 が $-H$ である化合物、その製薬学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

[0029] 本発明の別の好ましい態様として、上記の好ましい態様や好ましい置換基の範囲の任意の組み合わせが含まれる。

[0030] 本発明化合物として、以下の化合物、その製薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物が特に好ましい。

N-(4-tert-ブチルベンジル)-2-[3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミン(実施例96)、

N-(3-アセチルベンジル)-2-[3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミン(実施例106)、

3-[[2-[3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチルアミノ]メチル]-N,N-ジエチルベンズアミド(実施例115)、

N-(4-tert-ブチルベンジル)-2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミン(実施例121)、

N-(3-アセチルベンジル)-2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミン(実施例122)、

N-[3-(メタンスルホニルアミノ)ベンジル]-2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミン(実施例126)

、

N-(3,5-ジメタンスルホニルアミノベンジル)-2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミン(実施例133)

4-[[2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチルアミノ]メチル]-N-イソプロピルアニリン(実施例138)、

4-[[2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチルアミノ]メチル]-N-エチルアニリン(実施例139)、

N-[4-(4-モルホリノ)ベンジル]-2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミン(実施例140)、

4-[[2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチルアミノ]メチル]-N-(2-メトキシエチル)アニリン(実施例150)、

3-[[2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチルアミノ]メチル]-N,N-ジエチルベンズアミド(実施例151)

、

N-[4-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)ベンジル]-2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミン(実施例154)、

3-[[2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチルアミノ]メチル]ベンズアミド(実施例155)、

N-(4-tert-ブチルベンジル)-2-[3-(4-クロロベンジル)-6-フルオロ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミン(実施例156)、

N-(3-メタンスルホニルアミノベンジル)-2-[3-(4-クロロベンジル)-6-フ

ルオロ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミン(実施例157)、
 4-[[2-[7-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチルアミノ]メチル]-N-イソプロピルアニリン(実施例161)、
 N-(ピリジン-4-イル)メチル-2-[3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミン(実施例171)、及び
 N-(ピリジン-4-イル)メチル-2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミン(実施例180)

[0031] なお、本発明化合物には、生体内において代謝されて本発明化合物に変換される化合物、いわゆるプロドラッグもすべて包含される。本発明化合物のプロドラッグを形成する基としては、「プログレス・イン・メディシン(Progress in Medicine)」、ライフサイエンス・メディカ社、1985年、5巻、p.2157-2161に記載されている基や、廣川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻 分子設計163-198ページに記載されている基が挙げられる。

[0032] 「製造法」

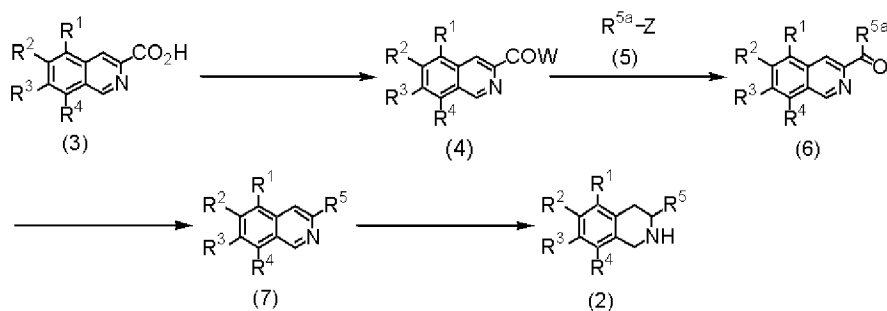
本発明化合物の、代表的な製造方法を以下に示す。

本発明化合物(1)は一般式(2)で示される1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン誘導体から製造することができる。

一般式(2)で示される1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン誘導体は、例えば次の製造法に従い製造することができる。

[0033] [製造法1]

[0034] [化6]



[0035] (式中、R¹からR⁵は前記と同じものを示し、Wは塩素、臭素、ヨウ素、水酸基、メキシ、エトキシ、プロピルオキシ、アセトキシ、N、O-ジメチルヒドロキシルアミン等を示し、

Zはマグネシウムクロライド、マグネシウムブロマイド、リチウム等を示す。またR^{5a}は前記のR⁵より1炭素短いものを示し、R^{5a}-CH₂がR⁵を示す。)

[0036] 一般式(3)で示されるイソキノリン誘導体を一般に用いられる方法(Comprehensive Organic Transformations Second Edition, John Wiley & Sons, Inc.)によりイソキノリン誘導体(4)が得られる。例えば塩基の存在下又は非存在下、等量あるいは過剰量のオキサリルクロライド、又はチオニルクロライドを溶媒中で反応させることにより目的物(W=塩素)が得られる。

あるいは塩基の存在下又は非存在下、等量あるいは過剰量のN, O-ジメチルヒドロキシルアミン、メタノール、エタノール、又は無水酢酸と溶媒中で反応させることにより目的物(W=N, O-ジメチルヒドロキシルアミン、メトキシ、エトキシ、又はアセトキシ)が得られる。

この時、反応試薬として、DCC、WSC、オキサリルクロライド、チオニルクロライド等を使用することができる。

溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、トルエン、ジオキサン、メタノール、エタノール、酢酸エチル、アセトニトリル、プロピオニトリル、水等を単独又は組み合わせて使用することができる。

塩基としては例えばピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム等が挙げられる。

反応条件は、-80~180℃、好ましくは-30~130℃にて1分~5日間、好ましくは15分~3日間である。

[0037] 上記反応で得られたイソキノリン誘導体(4)を、等量あるいは過剰量の反応試薬R^{5a}-Z(5)と溶媒中で反応させることによってケトン体(6)が得られる。

溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン、トルエン、ジオキサン、ジエチルエーテル、クロロホルム等を単独又は組み合わせて使用することができるが、この限りではない。

反応条件は、-80~180℃、好ましくは-30~130℃にて1分~5日間、好ましくは15分~3日間である。

[0038] 上記反応で得られたケトン体(6)を、塩基の存在下又は非存在下、ヒドラジン等と溶

媒中で反応させることによって、あるいは水素雰囲気下パラジウムクロライド、パラジウムブラック、プラチナオキサイド、ロジウム-アルミナなどで還元させることによって、あるいは等量あるいは過剰量の水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素亜鉛、水素化リチウムアルミニウム、リチウムアルミニウムハイドライド等で還元させることによってイソキノリン体(7)が得られる。

溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、エチレングリコール、プロパンジオール、テトラヒドロフラン、トルエン、ジオキサン、ジエチルエーテル、クロロホルム、水等を単独又は組み合わせて使用することができる。

塩基としてはピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム等が挙げられる。

接触還元反応における水素圧は、通常、常圧～50気圧、好ましくは常圧～10気圧である。

反応条件は、80～380℃、好ましくは100～200℃にて1分～5日間、好ましくは1時間～3日間である。

[0039] 上記反応で得られたイソキノリン体(7)を、等量あるいは過剰量の水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素亜鉛、水素化リチウムアルミニウム、リチウムアルミニウムハイドライド等の還元剤で還元させることによって、あるいはこれらの還元剤に等量あるいは過剰量のニッケルクロライドなどを加えることで、または水素雰囲気下パラジウムクロライド、パラジウムブラック、プラチナオキサイド、ロジウム-アルミナなどで還元させることによって1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン誘導体(2)が得られる。

溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、酢酸エチル、水等を単独又は組み合わせて使用することができる。

接触還元反応における水素圧は、通常、常圧～50気圧、好ましくは常圧～10気圧である。

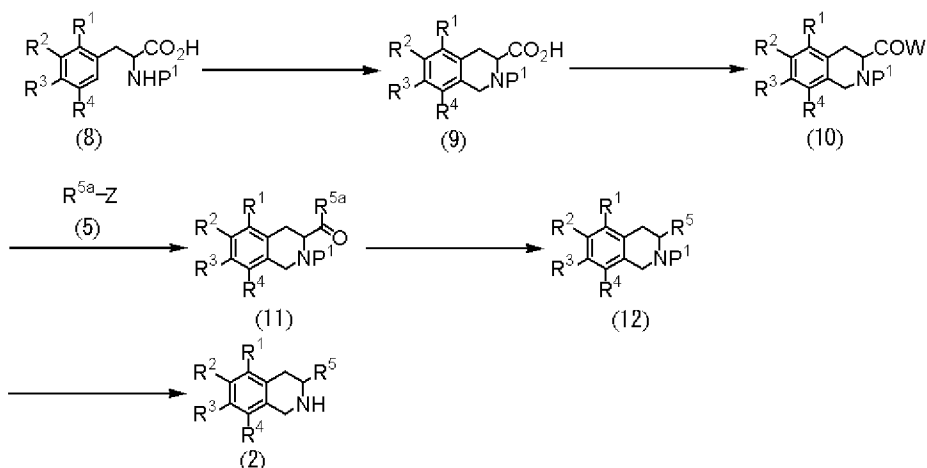
反応条件は、-80～180℃、好ましくは-30～130℃にて1分～5日間、好ましくは1時間～3日間である。

[0040] また、一般式(2)で示される1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン誘導体は次の方法

を用いて製造することができる。

[0041] [製造法2]

[0042] [化7]



[0043] (式中、 R^1 から R^5 および R^{5a} および W , Z は前記と同じものを示し、 P^1 は保護基を示す。)

[0044] 一般式(8)で示されるフェニルアラニン誘導体を酸あるいは塩基の存在下又は非存在下、等量あるいは過剰量のホルムアルデヒド水溶液、パラホルムアルデヒド等と反応することで1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリンイソキノリン誘導体(9)が得られる。保護基 P^1 としては特に制限はないが、一般に用いられる方法(Protective Groups in Organic Synthesis Third Edition, John Wiley & Sons, Inc.)などにより導入できるものであり、例えばメチルカルバメート、エチルカルバメート、9-フルオレニルメチルカルバメート、9-(2-スルホ)フルオレニルメチルカルバメート、9-(2, 7-ジブromo)フルオレニルメチルカルバメート、2, 7-ジ-tert-ブチル-[9-(10, 10-ジオキソ-10, 10, 10, 10-テトラヒドロチオキサンチル)]メチルカルバメート、4-メトキシフェニルカルバメート、2,2,2-トリクロロエチルカルバメート、2-トリメチルシリルエチルカルバメート、2-フェネチルエチルカルバメート、1-(1-アダマンチル)-1-メチルエチルカルバメート、1,1-ジメチル-2-ハロエチルカルバメート、1,1-ジメチル-2,2-ジブromoエチルカルバメート、1-メチル-1-(4-ビフェニル)エチルカルバメート、1-(3,5-ジ-tert-ブチルフェニル)-1-メチルエチルカルバメート、2-(N, N-ジシクロヘキシルカルボキシアミド)エチルカルバメート、tert-ブチル

カルバメート、1-アダマンチルカルバメート、ビニルカルバメート、メタンスルホニル、ベンゼンスルホニル、2-メトキシカルボニルエチルスルホニル等が挙げられる。

溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン、トルエン、ジオキサン、ジエチルエーテル、クロロホルム等を単独又は組み合わせて使用することができる。

酸としては例えば塩酸、硫酸、臭素酸、酢酸、トリフルオロ酢酸等を単独又は組み合わせて使用することができる。

塩基としてはピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等が挙げられる。

反応条件は、 $-80\sim 180^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $-30\sim 130^{\circ}\text{C}$ にて1分～5日間、好ましくは1時間～3日間である。

[0045] 一般式(9)で示される1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン誘導体を製造例1のイソキノリン誘導体(4)を合成した方法と同様にして1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン誘導体(10)が得られる。

[0046] 上記反応で得られた1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン誘導体(10)を、製造例1のケトン体(6)を合成した方法と同様にしてケトン体(11)が得られる。

[0047] 上記反応で得られたケトン体(11)を等量あるいは過剰量の水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素亜鉛、水素化リチウムアルミニウム、リチウムアルミニウムハイドライド等の還元剤で還元させることによって、あるいはこれらの還元剤に等量あるいは過剰量のニッケルクロライドなどを加えることで、あるいは水素雰囲気下パラジウムクロライド、パラジウムブラック、プラチナオキシド、ロジウム-アルミナなどで還元させることによってテトラヒドロイソキノリン誘導体(12)が得られる。

溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、酢酸エチル、水等を単独又は組み合わせて使用することができる。

接触還元反応における水素圧は、通常、常圧～50気圧、好ましくは常圧～10気圧である。

反応条件は、 $-80\sim 180^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $-30\sim 130^{\circ}\text{C}$ にて1分～5日間、好ましくは1時間～3日間である。

[0048] 上記反応で得られた1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン誘導体(12)は当該保護基

の保護・脱保護条件として一般に用いられる方法 (Protective Groups in Organic Synthesis Third Edition, John Wiley & Sons, Inc.)などを参考にして脱保護することで1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン誘導体(2)が得られる。例えば酸性条件下、加熱することで脱保護することにより目的物が得られる。

溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン、トルエン、ジオキサン、ジエチルエーテル、クロロホルム等を単独又は組み合わせて使用することができる。

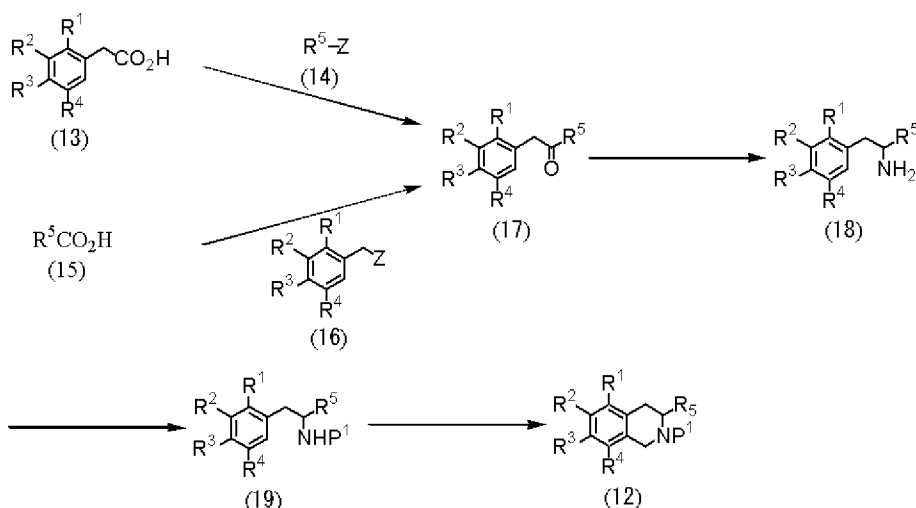
酸としては塩酸、硫酸、臭素酸、酢酸、トリフルオロ酢酸等を単独又は組み合わせて使用することができる。

反応条件は、0～250℃、好ましくは30～200℃にて1分～5日間、好ましくは1時間～3日間である。

[0049] また、一般式(12)で示される1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン誘導体は次の方法を用いて製造することができる。

[0050] [製造法3]

[0051] [化8]



[0052] (式中、 R^1 から R^5 、 P^1 及びZは前記と同じものを示す。)

[0053] 一般式(13)で示されるフェニル酢酸誘導体を製造例1のケトン体(6)を合成した方法と同様にしてケトン体(17)が得られる。またカルボン酸体(15)からも同様にしてケトン体(17)が得られる。

[0054] 上記反応で得られたケトン体(17)を、等量あるいは過剰量の酢酸アンモニウム、蟻酸アンモニウム、炭酸アンモニウム、水酸化アンモニウム、塩化アンモニウム等のアミ

ンと水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシヒドロホウ酸ナトリウム、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム等で反応することでアミン体(18)が得られる。

溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、テトラヒドロフラン、トルエン、ジオキサン、ジエチルエーテル等を単独又は組み合わせて使用することができる。

反応条件は、 $-80\sim 180^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $-30\sim 130^{\circ}\text{C}$ にて1分～5日間、好ましくは1時間～3日間である。

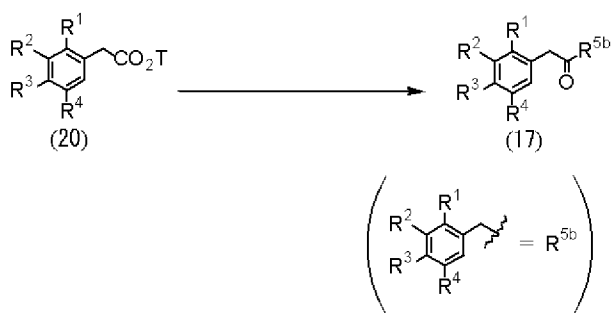
[0055] 上記反応で得られたアミン体(18)に製造例2のフェニルアラニン誘導体(8)と同様な保護基を一般に用いられる方法(Protective Groups in Organic Synthesis Third Edition, John Wiley & Sons, Inc.)を参考にして導入することでアミン保護体(19)が得られる。

[0056] 上記反応で得られたアミン保護体(19)を製造例2の1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリンイソキノリン誘導体(9)を合成する方法と同様にして1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン誘導体(12)が得られる。

[0057] また、一般式(17)で示されるケトン体のうち左右対称な1,3-ビス-2-プロパノン体は次の方法を用いて製造することができる。

[0058] [製造法4]

[0059] [化9]



[0060] (式中、 R^1 から R^4 は前記と同じものを示し、Tはメキシ、エトキシ等を示す。)

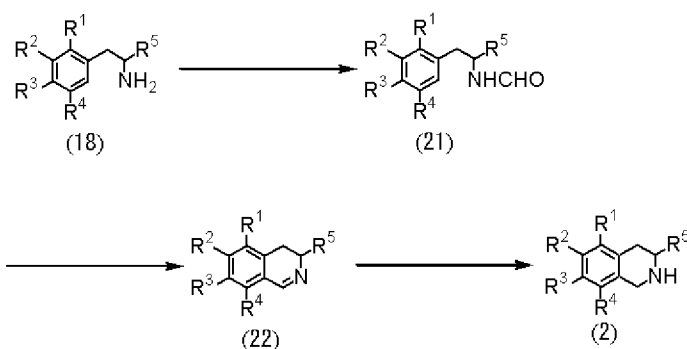
[0061] 一般式(20)で示されるエステル体を、等量あるいは過剰量のイソプロピルマグネシウムブロマイド、tert-ブチルマグネシウムブロマイド、tert-ブトキシカリウム等で反応することでケトン体(17)が得られる。溶媒としては、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、トルエン、ジオキサン、メタノール、エタノール、プロパノール等を単独

又は組み合わせて使用することができる。反応条件は、 $-100\sim 100^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $-80\sim 60^{\circ}\text{C}$ にて1分～5日間、好ましくは1時間～3日間である。

[0062] また、一般式(2)で示される1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン誘導体は次の方法を用いて製造することができる。

[0063] [製造法5]

[0064] [化10]



[0065] (式中、 R^1 から R^5 は前記と同じものを示す。)

[0066] 一般式(18)で示されるアミン体を酸あるいは塩基の存在下又は非存在下、等量あるいは過剰量の蟻酸と溶媒中で反応させることによってホルミル体(21)が得られる。

この時、反応試薬として無水酢酸、DCC、WSC、オキザリルクロライド等を使用することができる。

溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン、トルエン、ジオキサン、メタノール、エタノール、酢酸エチル、アセトニトリル、プロピオニトリル、水等を単独又は組み合わせて使用することができる。

酸としては例えば塩酸、硫酸、臭素酸、酢酸、トリフルオロ酢酸等を単独又は組み合わせて使用することができる。

塩基としてはピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム等が挙げられる。

反応条件は、 $-80\sim 180^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $-30\sim 130^{\circ}\text{C}$ にて1分～5日間、好ましくは15分～3日間反応である。

[0067] 上記反応で得られたホルミル体(21)を、等量あるいは過剰量のPPAと5酸化2リンと溶媒中で反応することで3,4-ジヒドロイソキノリン体(22)が得られる。

溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン、トルエン、ジオキサン、ジエチルエーテル、クロロホルム等を単独又は組み合わせて使用することができる。

反応条件は、0～300℃、好ましくは50～250℃にて1分～5日間、好ましくは1時間～3日間である。

[0068] 上記反応で得られた3,4-ジヒドロイソキノリン体(22)を、酸の存在下又は非存在下、水素雰囲気下パラジウムクロライド、パラジウムブラック、プラチナオキシド、ロジウム-アルミナなどで還元させることによって、あるいは等量あるいは過剰量の水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素亜鉛、水素化リチウムアルミニウム、リチウムアルミニウムハイドライド等で還元させることによって1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン誘導体(2)が得られる。

溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、エチレングリコール、プロパンジオール、テトラヒドロフラン、トルエン、ジオキサン、ジエチルエーテル、クロロホルム、水等を単独又は組み合わせて使用することができる。

酸としては例えば塩酸、硫酸、臭素酸、酢酸、トリフルオロ酢酸等を単独又は組み合わせて使用することができる。

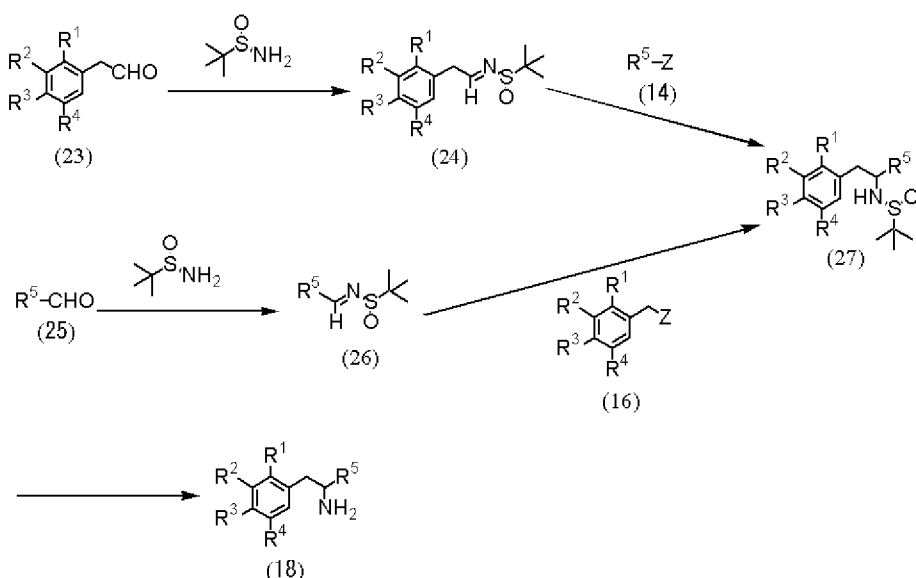
接触還元反応における水素圧は、通常、常圧～50気圧、好ましくは常圧～10気圧である。

反応条件は、-100～200℃、好ましくは-50～150℃にて1分～5日間、好ましくは1時間～3日間である。

[0069] また、一般式(18)で示されるアミン体は公知の方法(J. Am. Chem. Soc.1997, 119, 9913-9914. J. Org. Chem. 1999, 64, 1278-1284.など)を用いて製造することができる。

[0070] [製造法6]

[0071] [化11]



[0072] (式中、R¹からR⁵及びZは前記と同じものを示す。)

[0073] 一般式(23)で示されるフェニルアセトアルデヒド誘導体を等量あるいは過剰量のtert-ブタンスルフィンアミドと溶媒中で反応させることによってN-スルフィニルイミン体(24)が得られる。またアルデヒド体(25)からも同様にしてN-スルフィニルイミン体(26)が得られる。

この時、反応試薬として硫酸マグネシウム、硫酸銅、PPTS、チタニウム(IV)メトキシド、チタニウム(IV)エトキシド等を使用することができる。

溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン、トルエン、ジオキサン、ジエチルエーテル、クロロホルム、ジクロロメタン等を単独又は組み合わせて使用することができる。

反応条件は、-80~180℃、好ましくは-30~130℃にて1分~5日間、好ましくは15分~3日間である。

[0074] 上記反応で得られたN-スルフィニルイミン体(24)を、等量あるいは過剰量のグリニャール試薬あるいはリチウム試薬である一般式(14)と溶媒中で反応させることによって、あるいは(26)の化合物を、等量あるいは過剰量のグリニャール試薬あるいはリチウム試薬である一般式(16)と溶媒中で反応させることによってスルフィンアミド体(27)が得られる。

溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン、トルエン、ジオキサン、ジエチルエーテル、クロロホルム、ジクロロメタン等を単独又は組み合わせて使用することができる。

反応条件は、-100~180℃、好ましくは-80~130℃にて1分~5日間、好まし

くは15分～3日間である。

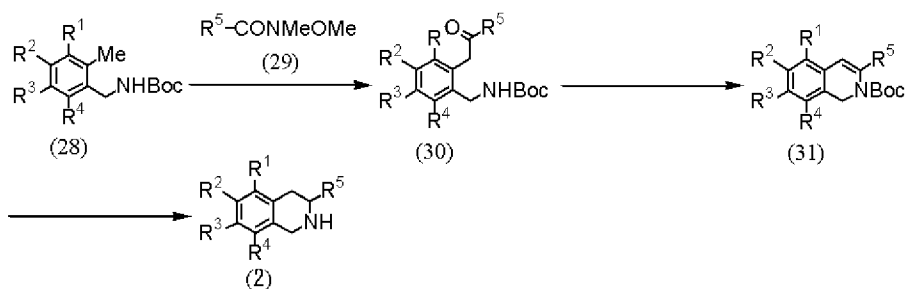
[0075] 上記反応で得られたスルフィンアミド体(27)を酸の存在下又は非存在下、溶媒中でスルフィンを除去することでアミン体(18)が得られる。

酸としては例えば塩酸、硫酸、臭素酸、酢酸、トリフルオロ酢酸等を単独又は組み合わせて使用することができる。溶媒としては例えばメタノール、エタノール、プロパノール、エチレングリコール、プロパンジオール、テトラヒドロフラン、トルエン、ジオキサン、ジエチルエーテル、クロロホルム、水等を単独又は組み合わせて使用することができる。反応条件は、 $-80\sim 180^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $-30\sim 130^{\circ}\text{C}$ にて1分～5日間、好ましくは15分～3日間である。

[0076] また、一般式(2)で示される1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン誘導体は公知の方法(Can.J.Chem.1994, 72, 23)を用いて製造することができる。この反応経路を化学反応式で示すと次の通りである。

[0077] [製造法7]

[0078] [化12]



[0079] (式中、 R^1 から R^5 は前記と同じものを示す。)

[0080] 一般式(28)で示されるN-Boc-2-メチルベンジルアミン体を等量あるいは過剰量の試薬の存在下、等量あるいは過剰量のN-メトキシ-N-メチルアミド体(29)と溶媒中で反応させることによってケトン体(30)が得られる。

この時、反応試薬としてn-ブチルリチウム、tert-ブチルリチウム、sec-ブチルリチウム、メチルリチウム、エチルリチウム等を単独又は組み合わせて使用することができる。

溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、トルエン、ジオキサン、酢酸エチル、等を単独又は組み合わせて使用することができる。

反応条件は、 $-100\sim 50^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $-80\sim 30^{\circ}\text{C}$ にて1分～5日間、好ましくは15分～3日間である。

[0081] 上記反応で得られたケトン体(30)を酸の存在下又は非存在下、溶媒中で脱保護反応と同時に閉環反応を行うことで1,2-ジヒドロイソキノリン体(31)が得られる。

酸としては塩酸、硫酸、臭素酸、酢酸、トリフルオロ酢酸等を単独又は組み合わせて使用することができる。溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、トルエン、ジオキサン、酢酸エチル、クロロホルム、ジクロロメタン、水等を単独又は組み合わせて使用することができる。反応条件は、 $-80\sim 180^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $-50\sim 150^{\circ}\text{C}$ にて1分～5日間、好ましくは1時間～3日間反応させることによって目的物が得られる。

[0082] 上記反応で得られた1,2-ジヒドロイソキノリン体(31)を、等量あるいは過剰量の水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化リチウムアルミニウム等の還元剤の還元剤で還元させることによって、あるいはこれらの還元剤に等量あるいは過剰量のニッケルクロライドなどを加えることで、または水素雰囲気下パラジウムクロライド、パラジウムブラック、プラチナオキサイド、ロジウム-アルミナなどで還元させることによって1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン誘導体(2)が得られる。

溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、酢酸エチル、水等を単独又は組み合わせて使用することができる。

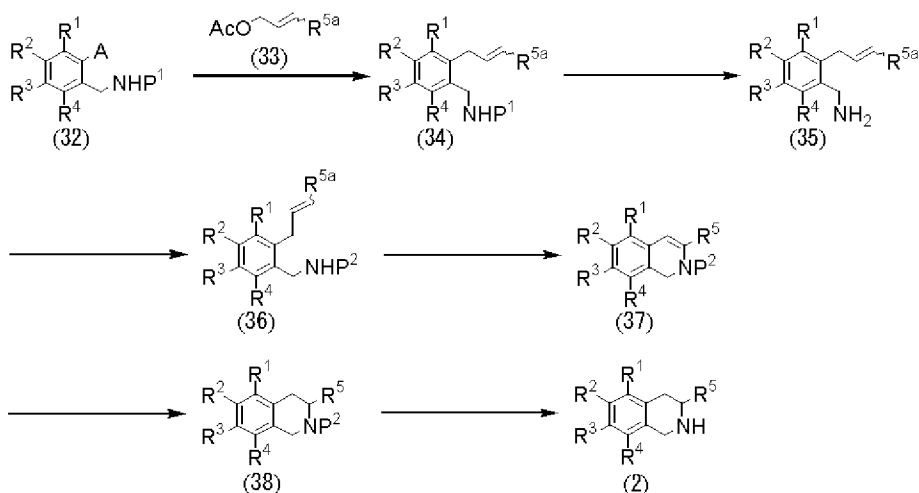
接触還元反応における水素圧は、通常、常圧～50気圧、好ましくは常圧～10気圧である。

反応条件は、 $-80\sim 180^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $-30\sim 130^{\circ}\text{C}$ にて1分～5日間、好ましくは1時間～3日間である。

[0083] また、一般式(2)で示される1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン誘導体は次の方法を用いて製造することができる。

[0084] [製造法8]

[0085] [化13]



[0086] (式中、 R^1 から R^{5a} 、 P^1 は前記と同じものを示し、 P^2 は保護基を示し、Aはハロゲン等を示す。)

[0087] 一般式(32)で示されるベンジルアミン保護体を等量あるいは過剰量の試薬の存在下、等量あるいは過剰量のオレフィン体(33)と溶媒中で反応させることによってベンジルアミン保護体(34)が得られる。反応試薬としてはビストリブチルスズ、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ 等を単独又は組み合わせて使用することができる。溶媒としては、例えばジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、トルエン、ジオキサン、酢酸エチル等を単独又は組み合わせて使用することができる。反応条件は、 $-30 \sim 230^\circ\text{C}$ 、好ましくは $0 \sim 200^\circ\text{C}$ にて1分～5日間、好ましくは15分～3日間である。

[0088] 一般式(34)で示されるベンジルアミン保護体を製造法2の1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン誘導体(2)を合成した方法と同様に当該保護基の保護・脱保護条件として一般に用いられる方法(Protective Groups in Organic Synthesis Third Edition, John Wiley & Sons, Inc.)を参考にして脱保護することでベンジルアミン体(35)が得られる。

[0089] 一般式(35)で示されるベンジルアミン体を当該保護基の保護・脱保護条件として一般に用いられる方法(Protective Groups in Organic Synthesis Third Edition, John Wiley & Sons, Inc.)を参考にして脱保護することでベンジルアミン体保護体(36)が得られる。

[0090] 一般式(36)で示されるベンジルアミン保護体を塩基の存在下又は非存在下、等量あるいは過剰量の試薬の存在下、溶媒中で反応させることによって3,4-ジヒドロイソ

キノリン体(37)が得られる。この時、反応試薬として $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ 、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$ 、ベンゾキノン、塩化リチウム等を単独又は組み合わせて使用することができる。溶媒としては、例えばジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、トルエン、ジオキサン、酢酸エチル等を単独又は組み合わせて使用することができる。塩基としては例えばピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム等が挙げられる。反応条件は、 $-30\sim 230^\circ\text{C}$ 、好ましくは $0\sim 200^\circ\text{C}$ にて1分～5日間、好ましくは15分～3日間である。

[0091] 一般式(37)で示される3,4-ジヒドロイソキノリン体を製造法6の1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン誘導体(2)を合成した方法と同様に還元することで1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン誘導体(38)が得られる。

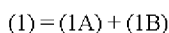
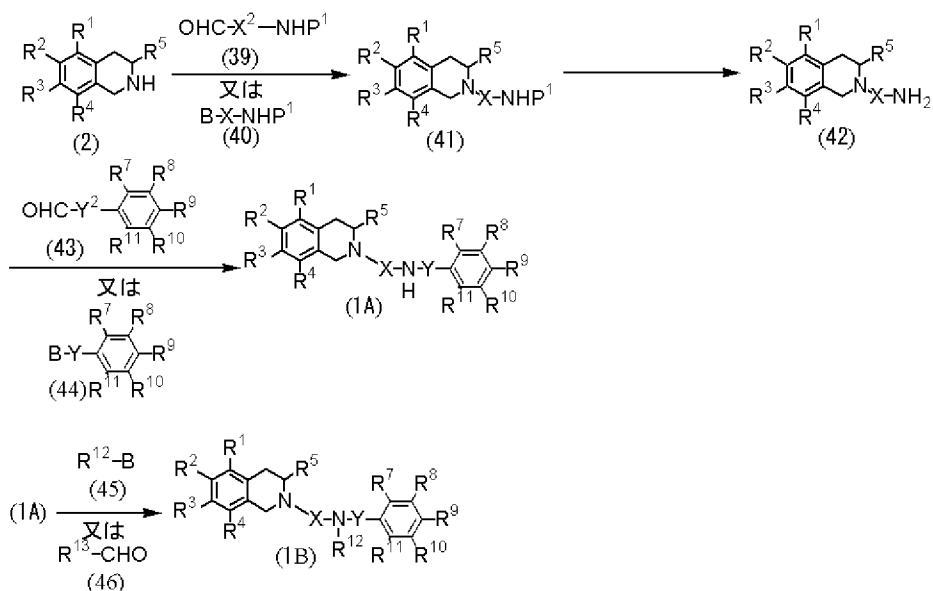
[0092] 一般式(38)で示される1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン誘導体を製造法2の1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン誘導体(2)を合成した方法と同様に当該保護基の保護・脱保護条件として一般に用いられる方法(Protective Groups in Organic Synthesis Third Edition, John Wiley & Sons, Inc.)を参考にして脱保護することで1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン誘導体(2)が得られる。

[0093] 一般式(2)で示される1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン誘導体から本発明化合物(1)を製造することができる。本発明化合物(1)は種々の方法で製造することができる。製造法は特に制限されるものではなく、例えば、次の反応工程に従い製造することができる。

[0094] 1. $n=0$ である、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン誘導体の製造法

[0095] [製造法9]

[0096] [化14]



[0097] (式中、 R^1 から R^{11} 、 P^1 は前記と同じものを示す。 R^{12} は R^6 のうち水素原子以外を示し、 R^{13} は R^{12} よりも1炭素短いものを示し、すなわち $\text{R}^{13}\text{-CH}_2\text{-}$ が R^{12} を示す。また X^2 は前記 X よりも1炭素短いものを示し、 Y^2 は前記 Y よりも1炭素短いものを示す、すなわち $\text{X}^2\text{-CH}_2\text{-}$ が X を示し、 $\text{Y}^2\text{-CH}_2\text{-}$ が Y を示す。 B はハロゲン、メタンスルホニルオキシ基等の脱離基を示す。)

[0098] 一般式(2)で示される1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン誘導体を酸の存在下又は非存在下、MS(モレキュラーシーブ)等の乾燥剤の存在下又は非存在下、等量あるいは過剰量のアルデヒド体(39)と溶媒中で反応させることによって目的物(41)が得られる。この時、反応試薬として水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシヒドロホウ酸ナトリウム、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム等を使用することができる。溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン、トルエン、ジオキサン、メタノール、エタノール、酢酸エチル、アセトニトリル、プロピオニトリル、水等を単独又は組み合わせて使用することができる。酸としては酢酸等が挙げられる。反応条件は、 $-80\sim 150^\circ\text{C}$ 、好ましくは $0\sim 100^\circ\text{C}$ にて1分～5日間、好ましくは15分～3日間である。

[0099] また1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン誘導体(2)を塩基の存在下又は非存在下、等量あるいは過剰量の(40)と溶媒中で反応させることによって1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン誘導体(41)が得られる。溶媒としては、例えばクロロホルム、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、トルエン、ジオキサン、メタノール、エタノール、酢酸エチル

、アセトニトリル、プロピオニトリル、水等を単独又は組み合わせて使用することができる。塩基としてはピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム等が挙げられる。反応条件は、 $-80\sim 180^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $-30\sim 130^{\circ}\text{C}$ にて1分～5日間、好ましくは15分～3日間である。

[0100] 上記反応で得られた1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン誘導体(41)の保護基 P^1 としてはメチルカルバメート、エチルカルバメート、9-フルオレニルメチルカルバメート、9-(2-スルホ)フルオレニルメチルカルバメート、9-(2, 7-ジブromo)フルオレニルメチルカルバメート、2, 7-ジ-tert-ブチル-[9-(10, 10-ジオキソ-10, 10, 10-テトラヒドロチオキサシチル)]メチルカルバメート、4-メトキシフェニルカルバメート、2,2,2-トリクロロエチルカーバメート、2-トリメチルシリルエチルカーバメート、2-フェネチルエチルカーバメート、1-(1-アダマンチル)-1-メチルエチルカーバメート、1,1-ジメチル-2-ハロエチルカーバメート、1,1-ジメチル-2,2-ジブromoエチルカーバメート、1-メチル-1-(4-ビフェニル)エチルカーバメート、1-(3,5-ジ-tert-ブチルフェニル)-1-メチルエチルカーバメート、2-(N, N-ジシクロヘキシルカルボキシアミド)エチルカルバメート、tert-ブチルカルバメート、1-アダマンチルカルバメート、ビニルカルバメート、フタルイミド等が挙げられる。保護基の除去は当該保護基の保護・脱保護条件として一般に用いられる方法(Protective Groups in Organic Synthesis Third Edition, John Wiley & Sons, Inc.)を参考にして脱保護させることにより1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン誘導体(42)が得られる。

[0101] 上記反応で得られた1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン誘導体(42)を酸の存在下又は非存在下、MS(モレキュラーシーブ)等の乾燥剤の存在下又は非存在下、等量あるいは過剰量のアルデヒド体(43)と溶媒中で反応させることによって1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン誘導体(1A)が得られる。反応試薬としては水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシヒドロホウ酸ナトリウム、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム等が挙げられる。溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン、トルエン、ジオキサン、メタノール、エタノール、酢酸エチル、アセトニトリル、プロピオニトリル、水等を単独又は組み合わせ

て使用することができる。酸としては酢酸等が挙げられる。反応条件は、 $-80\sim 150^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $0\sim 100^{\circ}\text{C}$ にて1分～5日間、好ましくは15分～3日間である。

[0102] また1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン誘導体(42)を塩基の存在下又は非存在下、等量あるいは過剰量の(44)と溶媒中で反応させることによって1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン誘導体(1A)が得られる。溶媒としては、例えばクロロホルム、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、トルエン、ジオキサン、メタノール、エタノール、酢酸エチル、アセトニトリル、プロピオニトリル、水等を単独又は組み合わせて使用することができる。塩基としてはピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム等が挙げられる。反応条件は、 $-80\sim 180^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $-30\sim 130^{\circ}\text{C}$ にて1分～5日間、好ましくは15分～3日間である。

[0103] 上記反応で得られた1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン誘導体(1A)を塩基あるいは酸の存在下又は非存在下、等量あるいは過剰量の(45)と溶媒中で反応させると(1B)が得られる。すなわち一般式(1)の R^6 が水素原子以外のものが得られる。溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン、トルエン、ジオキサン、ジエチルエーテル等を単独又は組み合わせて使用することができる。塩基としてはピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、*n*-ブチルリチウム、*sec*-ブチルリチウム、*tert*-ブチルリチウム、メチルリチウム等が挙げられる。反応条件は、 $-180\sim 180^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $-80\sim 80^{\circ}\text{C}$ にて1分～7日間、好ましくは1時間～5日間である。

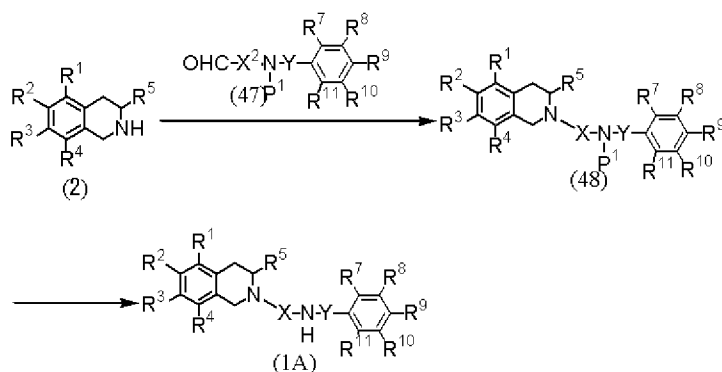
[0104] 上記反応で得られた1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン誘導体(1A)を酸の存在下又は非存在下、MS(モレキュラーシーブ)等の乾燥剤の存在下又は非存在下、等量あるいは過剰量のアルデヒド体(46)と溶媒中で反応させることによって1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン誘導体(1B)が得られる。この時、反応試薬として水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシヒドロホウ酸ナトリウム、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム等を使用することができる。溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン、トルエン、ジオキサン、メタノール、エタノール、酢酸エチル、アセトニトリル、プロピオニトリル、水等を単独又は組み合わせて使用することができる。酸としては酢酸等が挙げられる。反応条件は

、 $-80\sim 150^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $0\sim 100^{\circ}\text{C}$ にて1分～5日間、好ましくは15分～3日間である。

[0105] また、一般式(1A)で示される1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン誘導体は次の方法を用いて製造することができる。

[0106] [製造法10]

[0107] [化15]



[0108] (式中、 R^1 から R^{11} 、 P^1 、 X 、 X^2 および Y は前記と同じものを示す。)

[0109] 一般式(2)で示される1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン誘導体を酸の存在下又は非存在下、等量あるいは過剰量のアルデヒド体(47)と溶媒中で反応させることによって目的物(48)が得られる。この時、反応試薬として水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシヒドロホウ酸ナトリウム、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム等を使用することができる。溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン、トルエン、ジオキサン、メタノール、エタノール、酢酸エチル、アセトニトリル、プロピオニトリル、水等を単独又は組み合わせて使用することができる。酸としては酢酸等が挙げられる。反応条件は、 $-80\sim 150^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $0\sim 100^{\circ}\text{C}$ にて1分～5日間、好ましくは15分～3日間である。

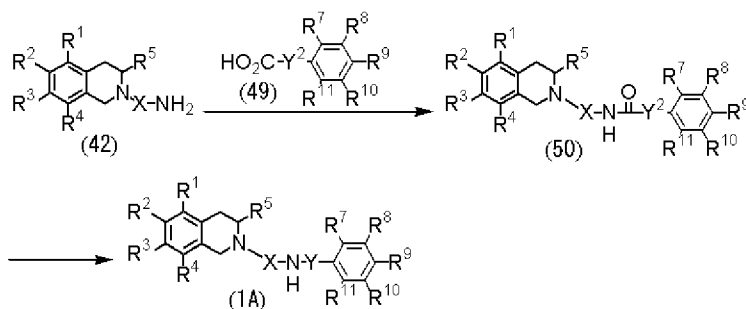
[0110] 上記反応で得られた1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン誘導体(48)の保護基 P^1 としてはメチルカルバメート、エチルカルバメート、9-フルオレニルメチルカルバメート、9-(2-スルホ)フルオレニルメチルカルバメート、9-(2, 7-ジブromo)フルオレニルメチルカルバメート、2, 7-ジ-tert-ブチル-[9-(10, 10-ジオキソ-10, 10, 10-テトラヒドロチオキサンチル)]メチルカルバメート、4-メトキシフェニルカルバメート、2,2,2-トリクロロエチルカーバメート、2-トリメチルシリルエチルカーバメート、2-フェネチルエチルカーバメート、1-(1-アダマンチル)-1-メチル

エチルカーバメート、1,1-ジメチル-2-ハロエチルカーバメート、1,1-ジメチル-2,2-ジブロモエチルカーバメート、1-メチル-1-(4-ビフェニル)エチルカーバメート、1-(3,5-ジ-tert-ブチルフェニル)-1-メチルエチルカーバメート、2-(N,N-ジシクロヘキシルカルボキシアミド)エチルカルバメート、tert-ブチルカルバメート、1-アダマンチルカルバメート、ビニルカルバメート等が挙げられる。またこの保護基の除去は当該保護基の保護・脱保護条件として一般に用いられる方法(Protective Groups in Organic Synthesis Third Edition, John Wiley & Sons, Inc.)を参考にして行うことができ、脱保護反応により1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン誘導体(1A)が得られる。

[0111] また、一般式(1A)で示される1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン誘導体は次の方法を用いて製造することができる。

[0112] [製造法11]

[0113] [化16]



[0114] (式中、 R^1 から R^{11} 、 X^1 、 Y および Y^2 は前記と同じものを示す。)

[0115] 一般式(42)で示される1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン誘導体を塩基の存在下又は非存在下、等量あるいは過剰量のカルボン酸体(49)と溶媒中で反応させることによって1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン誘導体(50)が得られる。この時、反応試薬としてDCC、WSC、オキザリルクロライド、無水酢酸等を使用することができる。溶媒としては、例えばクロロホルム、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、トルエン、ジオキサン、メタノール、エタノール、酢酸エチル、アセトニトリル、プロピオニトリル、水等を単独又は組み合わせて使用することができる。塩基としてはピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム等が挙げられる。反応条件は、 $-80 \sim 180^\circ\text{C}$ 、好ましくは

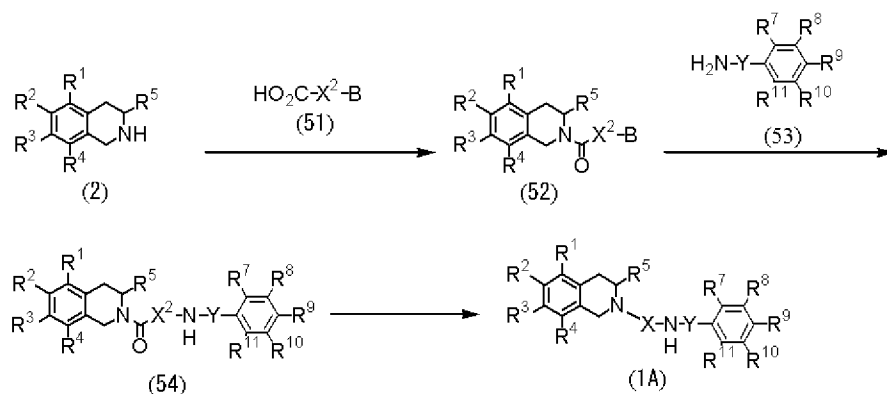
−30〜130℃にて1分〜5日間、好ましくは15分〜3日間である。

[0116] 上記反応で得られた1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン誘導体(50)を等量あるいは過剰量の水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素亜鉛、水素化リチウムアルミニウム、リチウムアルミニウムハイドライド、ボラン等の還元剤で還元させることによって1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン誘導体(1A)が得られる。溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン、トルエン、ジオキサン、ジエチルエーテル、等を単独又は組み合わせて使用することができる。反応条件は、−80〜180℃、好ましくは−30〜130℃にて1分〜5日間、好ましくは1時間〜3日間である。

[0117] また、一般式(1A)で示される1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン誘導体は次の方法を用いて製造することができる。

[0118] [製造法12]

[0119] [化17]



[0120] (式中、R¹からR¹¹、B、X、X²及びYは前記と同じものを示す。)

[0121] 一般式(2)で示される1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン誘導体を塩基の存在下又は非存在下、等量あるいは過剰量のカルボン酸体(51)と溶媒中で反応させることによって1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン誘導体(52)が得られる。この時、反応試薬としてDCC、WSC、オキザリクロライド、無水酢酸等を使用することができる。溶媒としては、例えばクロロホルム、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、トルエン、ジオキサン、メタノール、エタノール、酢酸エチル、アセトニトリル、プロピオニトリル、水等を単独又は組み合わせて使用することができる。塩基としてはピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジメチルアニリン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム等が挙げられる。反応条件は、−80〜

180℃、好ましくは−30〜130℃にて1分〜5日間、好ましくは15分〜3日間である。

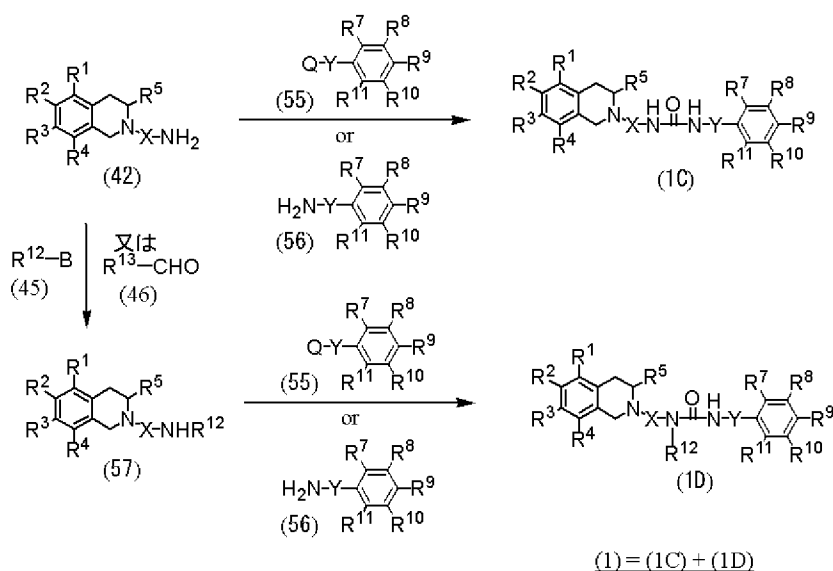
[0122] 一般式(52)で示される1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン誘導体を塩基の存在下又は非存在下、等量あるいは過剰量のアミン体(53)と溶媒中で反応させることによって1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン誘導体(54)が得られる。溶媒としては、例えばクロロホルム、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、トルエン、ジオキサン、メタノール、エタノール、酢酸エチル、アセトニトリル、プロピオニトリル、水等を単独又は組み合わせて使用することができる。塩基としてはピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム等が挙げられる。反応条件は、−80〜180℃、好ましくは−30〜130℃にて1分〜5日間、好ましくは15分〜3日間である。

[0123] 一般式(54)で示される1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン誘導体を製造法10の1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン誘導体(1A)を合成した方法あるいは一般に用いられる方法(Comprehensive Organic Transformations Second Edition, John Wiley & Sons, Inc.)を参考に還元することで1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン誘導体(1A)が得られる。

[0124] 2. $n=1$ である、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン誘導体の製造法

[0125] [製造法13]

[0126] [化18]



[0127] (式中、 R^1 から R^{13} 、X、Yは前記と同じものを示し、Qはイソシアネート、カルバミド酸

フェニルなどのウレア結合試薬を示す。)

- [0128] 製造法11で得られた1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン誘導体(42)を塩基の存在下又は非存在下、等量あるいは過剰量の(55)と溶媒中で反応させることによって1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン誘導体(1C)が得られる。

溶媒としては、例えばクロロホルム、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、トルエン、ジオキサン、酢酸エチル、アセトニトリル等を単独又は組み合わせて使用することができる。

塩基としてはピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム等が挙げられる。

反応条件は、 $-80\sim 150^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $0\sim 150^{\circ}\text{C}$ にて1分～5日間、好ましくは15分～3日間である。

- [0129] また1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン誘導体(42)を塩基の存在下又は非存在下、等量あるいは過剰量のアミン体(56)と溶媒中で反応試薬を用いて反応させることによって1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン誘導体(1C)が得られる。

溶媒としては、例えばクロロホルム、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、トルエン、ジオキサン、酢酸エチル、アセトニトリル等を単独又は組み合わせて使用することができる。

塩基としてはピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム等が挙げられる。

反応試薬としてはCDI、トリホスゲン等が挙げられる。

反応条件は、 $-80\sim 180^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $0\sim 150^{\circ}\text{C}$ にて1分～5日間、好ましくは15分～3日間である。

- [0130] また、製造法9に記載したアルキル化反応と同様な方法により製造した(57)を経由することにより、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン誘導体(1D)が得られる。

- [0131] なお、上記一般式における R^1 から R^{13} などの置換基は必要に応じ一般に用いられる方法(Comprehensive Organic Transformations Second Edition, John Wiley & Sons, Inc.)を参考に、酸化、還元、アルキル化、アミド化、エステル化、加水分解、還元的アミノ化等により適宜変換させることにより、目的物が得られる。

[0132] このようにして製造された本発明化合物は、遊離のまま、または常法を利用した造塩処理を施し、その塩として単離・精製することができる。単離・精製は、抽出、濃縮、留去、結晶化、濾過、再結晶、各種クロマトグラフィー等の通常の方法により行うことができる。

[0133] さらに、本発明は本発明化合物又はその薬学的に許容される酸付加塩の各種の水和物や溶媒和物及び結晶多形を有する物質も包含する。

[0134] 式(1)で示される1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン化合物の製薬学的に許容される塩も本発明に包含される。式(1)で示されるテトラヒドロイソキノリン化合物の製薬学的に許容される塩としては、具体的には、無機酸(例えば、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の)や有機酸(例えば、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸等)との酸付加塩、無機塩基(例えば、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム等)や有機塩基(例えば、メチルアミン、エチルアミン、エタノールアミン、リジン、オルニチン等)との付加塩、アンモニウム塩等が挙げられる。

式(1)で示されるテトラヒドロイソキノリン化合物やその製薬学的に許容される塩の溶媒和物としては、各種の水和物や溶媒和物(例えば、エタノールなどのアルコールとの溶媒和物)が挙げられる。

各種の異性体は異性体間の物理化学的性質の差を利用し、常法により単離できる。たとえばラセミ混合物は、例えば酒石酸等の一般的な光学活性酸とのジアステレオマー塩に導き光学分割する方法等の一般的ラセミ分割法により、光学的に純粋な異性体に導くことができる。また、ジアステレオマー混合物は、例えば分別結晶化または各種クロマトグラフィー等により分割できる。また、光学活性な化合物は適当な光学活性な原料を用いることにより製造することもできる。

[0135] また、一般式(1)で表されるテトラヒドロイソキノリン化合物は、テトラヒドロイソキノリン骨格の3位に不斉炭素を有する。本発明は該不斉炭素に基づくいずれの立体配置からなる異性体をも包含し、例えば、ラセミ体やいずれか一方の光学活性体を包含する。

[0136] 本発明の医薬組成物は、一般式(1)で表されるテトラヒドロイソキノリン化合物、その製薬学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物を有効成分として含有するものであつて、本発明の化合物を単独で用いてもよいが、通常は薬学的に許容される担体、及び／又は希釈剤を配合して使用される。

医薬組成物の投与ルートは、特に限定されず、治療目的に応じて適宜選択できる。例えば、経口剤、注射剤、坐剤、軟膏剤、吸入剤、点眼剤、点鼻剤、貼付剤等のいずれでもよい。これらの投与形態に適した医薬組成物は、公知の製剤方法を利用することによって製造できる。

[0137] 経口用固形製剤を調製する場合は、一般式(1)で表される化合物に製薬学的に許容される賦形剤、更に必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味剤、矯臭剤等を加えた後、常法を利用して、錠剤、被覆錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤等を製造することができる。添加剤は、当該分野で一般的に使用されているものでよい。例えば、賦形剤としては、乳糖、白糖、塩化ナトリウム、ブドウ糖、デンプン、炭酸カルシウム、カオリン、微結晶セルロース、珪酸等が挙げられる。結合剤としては水、エタノール、プロパノール、単シロップ、ブドウ糖液、デンプン液、ゼラチン液、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルスターチ、メチルセルロース、エチルセルロース、シェラック、リン酸カルシウム、ポリビニルピロリドン等が挙げられる。崩壊剤としては乾燥デンプン、アルギン酸ナトリウム、カンテン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド、乳糖等が挙げられる。滑沢剤としては精製タルク、ステアリン酸塩、ホウ砂、ポリエチレングリコール等が挙げられる。矯味剤としては白糖、橙皮、クエン酸、酒石酸等が挙げられる。

[0138] 経口用液体製剤を調製する場合は、一般式(1)で表される化合物に矯味剤、緩衝剤、安定化剤、矯臭剤等を加えて常法を利用して内服液剤、シロップ剤、エリキシル剤等を製造することができる。矯味剤としては上記に挙げられたものでよく、緩衝剤としてはクエン酸ナトリウム等が、安定化剤としてはトラガント、アラビアゴム、ゼラチン等が挙げられる。

[0139] 注射剤を調製する場合は、一般式(1)で表される化合物にpH調節剤、緩衝剤、安

定化剤、等張化剤、局所麻酔剤等を添加し、常法を利用して皮下、筋肉及び静脈内注射剤を製造することができる。pH調製剤及び緩衝剤としてはクエン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、リン酸ナトリウム等が挙げられる。安定化剤としてはピロ亜硫酸ナトリウム、EDTA、チオグリコール酸、チオ乳酸等が挙げられる。局所麻酔剤としては塩酸プロカイン、塩酸リドカイン等が挙げられる。等張化剤としては、塩化ナトリウム、ブドウ糖等が挙げられる。

[0140] 坐薬を調製する場合は、一般式(1)で表される化合物に公知の坐薬用担体、例えば、ポリエチレングリコール、ラノリン、カカオ脂、脂肪酸トリグリセライド等、更に必要に応じて界面活性剤(例えば、ツイーン(登録商標))等を加えた後、常法を利用して製造することができる。

[0141] 軟膏剤を調製する場合は、一般式(1)で表される化合物に通常使用される基剤、安定化剤、湿潤剤、保存剤等が必要に応じて配合され、常法を利用して混合、製剤化される。基剤としては、流動パラフィン、白色ワセリン、サラシミツロウ、オクチルドデシルアルコール、パラフィン等が挙げられる。保存剤としては、p-ヒドロキシ安息香酸メチル、p-ヒドロキシ安息香酸エチル、p-ヒドロキシ安息香酸プロピル等が挙げられる。

[0142] 上記以外に、常法を利用して吸入剤、点眼剤、点鼻剤とすることもできる。

[0143] 一般式(1)で表される化合物の投与量は年齢、体重、症状、投与形態及び投与回数等によって異なるが、通常は成人に対して一般式(1)で表わされる化合物として1日あたり1mgから1000mgを、1回又は数回に分けて経口投与又は非経口投与するのが好ましい。

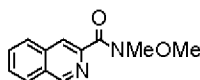
実施例

[0144] 以下、実施例により本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例により何ら制限されるものではない。また、代表的な出発物質の製造例を参考例として示す。

[0145] 実施例1 N-ベンジル-2-[3-ベンジル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

a) N-メトキシ-N-メチルイソキノリン-3-カルボキシアミドの製造

[0146] [化19]

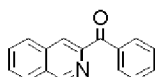


[0147] 3-イソキノリンカルボン酸200 mg、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン 1塩酸塩169 mg、WSC 332 mg、トリエチルアミン582 mgをジクロロメタン2 mLに溶解し、室温下3時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで除水後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルムのみ)を用いて精製し、表題化合物169 mg(収率67%)を淡黄色固化物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.47 (3H, s), 3.80 (3H, s), 7.69 (1H, ddd, $J = 1.2, 8.0, 8.0$ Hz), 7.76 (1H, ddd, $J = 1.2, 8.0, 8.0$ Hz), 7.92 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.02 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.14 (1H, s), 9.25 (1H, s).

[0148] b) 3-ベンゾイルイソキノリンの製造

[0149] [化20]

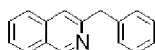


[0150] アルゴン気流下、N-メトキシ-N-メチルイソキノリン-3-カルボキシアミド168 mgを無水THF1 mLに溶解し、氷冷冷却下攪拌した。反応液にフェニルマグネシウムブロマイド0.8 mL(1 mol/L THF溶液)をゆつくりと加え、30分攪拌を続けた。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した後、有機層を希塩酸、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで除水後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルムのみ)を用いて精製し、表題化合物154 mg(収率77%)を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.51 (2H, dd, $J = 7.5, 7.5$ Hz), 7.61 (1H, dd, $J = 1.2, 7.5$ Hz), 7.76 (1H, ddd, $J = 1.2, 7.8, 7.8$ Hz), 7.80 (1H, ddd, $J = 1.2, 7.8, 7.8$ Hz), 8.01 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.05-8.12 (3H, m), 8.47 (1H, s), 9.34 (1H, s).

[0151] c) 3-ベンジルイソキノリンの製造

[0152] [化21]

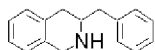


[0153] 3-ベンゾイルイソキノリン303 mg、ヒドラジン水和物 9.75 g、を室温下、エチレングリコール10 mLに溶解し、150°Cで攪拌した。10分後、反応液に粉碎した水酸化カリウム3.65 gを加え、180°Cまで昇温し更に2時間反応を続けた。反応終了後、反応液を放冷冷却し水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで除水後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ジエチルエーテル:n-ヘキサン=1:1)を用いて精製し、表題化合物280 mg(収率95%)を微黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.32 (2H, s), 7.20-7.27 (5H, m), 7.43 (1H, s), 7.54 (1H, m), 7.61-7.67 (1H, m), 7.72 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.94 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 9.22 (1H, s).

[0154] d) 3-ベンジル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンの製造

[0155] [化22]

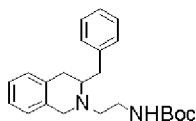


[0156] 3-ベンジルイソキノリン2.21 g、二塩化ニッケル・六水和物2.88 gを室温下、メタノール50 mLに溶解し、水素化ホウ素ナトリウム4.58 gを30分かけて加えた。室温下にてさらに4時間攪拌した。反応終了後、反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで除水後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=100:1→50:1)を用いて精製し、表題化合物1.85 g(収率82%)を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.66 (1H, dd, $J = 10.5, 16.1$ Hz), 2.74-2.92 (3H, m), 3.13-3.23 (1H, m), 4.03 (2H, s), 6.98-7.15 (4H, m), 7.25-7.36 (5H, m).

[0157] e) tert-ブチル 2-[3-ベンジル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチルカルバメートの製造

[0158] [化23]



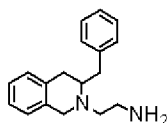
[0159] 3-ベンジル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン116 mgをトルエン2 mLに溶解し、室温下でMS-4A(100 mg)、N-Boc-2-アミノアセトアルデヒド91 mg、トリアセトキシヒドロホウ酸ナトリウム95.9 mg、酢酸0.01 mLを加えて、一晩攪拌した。反応終了後、反

応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで除水後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=20:1)を用いて精製し、表題化合物145 mgを淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.44 (9H, s), 2.51 (1H, dd, $J = 9.8, 13.2$ Hz), 2.58 (1H, dd, $J = 2.4, 16.6$ Hz), 2.68–2.95 (4H, m), 3.18–3.37 (3H, m), 3.84 (2H, s), 5.00 (1H, brs), 7.02–7.32 (9H, m).

[0160] f) 2-[3-ベンジル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[0161] [化24]

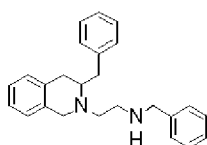


[0162] tert-ブチル 2-[3-ベンジル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチルカルバメート145 mgの酢酸エチル2 mL溶液に対して、室温下、4N塩酸/酢酸エチル溶液2 mLを加え、室温で一晩攪拌した。反応終了後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで除水後、減圧濃縮した。得られた残渣をPLC(クロロホルム:メタノール=20:1)を用いて精製し、表題化合物73.9 mg(2工程収率54%)を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.34 (2H, brs), 2.53 (1H, dd, $J = 9.9, 13.3$ Hz), 2.59 (1H, dd, $J = 4.4, 16.9$ Hz), 2.68–2.90 (5H, m), 2.93 (1H, dd, $J = 5.0, 13.3$ Hz), 3.23–3.31 (1H, m), 3.85 (2H, s), 7.04–7.09 (2H, m), 7.12–7.18 (3H, m), 7.20 (1H, dd, $J = 7.3, 7.3$ Hz), 7.25–7.36 (3H, m).

[0163] g) N-ベンジル-2-[3-ベンジル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[0164] [化25]

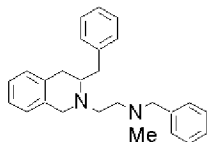


[0165] 2-[3-ベンジル-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミン26 mgをトルエン1 mLに溶解し、室温下でMS-4A (30 mg)、ベンズアルデヒド10.4 mg、トリアセトキシヒドロホウ酸ナトリウム18 mg、酢酸0.01 mLを加えて、一晩攪拌した。反応終了後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで除水後、減圧濃縮した。得られた残渣をPLC(クロロホルム:メタノール=20:1)を用いて精製し、表題化合物24.4 mg(収率70%)を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.49 (1H, dd, $J = 9.8, 13.2$ Hz), 2.56 (1H, dd, $J = 3.8, 16.5$ Hz), 2.45-2.66 (1H, br), 2.75-2.96 (6H, m), 3.20-3.28 (1H, m), 3.78 (2H, s), 3.81 (2H, s), 7.01-7.08 (2H, m), 7.09-7.21 (5H, m), 7.22-7.34 (7H, m).

[0166] 実施例2 N-ベンジル-N-メチル-2-[3-ベンジル-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[0167] [化26]



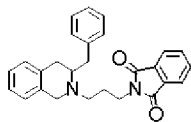
[0168] 実施例1で得られたN-ベンジル-2-[3-ベンジル-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンを原料とし、パラホルムアルデヒドを用いて実施例1-g)と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.29 (3H, s), 2.44 (1H, dd, $J = 10.5, 12.8$ Hz), 2.57 (1H, dd, $J = 4.4, 16.6$ Hz), 2.61-2.73 (2H, m), 2.75-2.87 (2H, m), 2.88-2.95 (1H, m), 2.97 (1H, dd, $J = 3.2, 12.8$ Hz), 3.18-3.30 (1H, m), 3.57 (2H, s), 3.83 (1H, d, $J = 15.7$ Hz), 3.90 (1H, d, $J = 15.7$ Hz), 7.01-7.05 (2H, m), 7.06-7.10 (2H, m), 7.11-7.16 (2H, m), 7.16-7.22 (1H, m), 7.23-7.30 (3H, m), 7.31-7.36 (4H, m).

[0169] 実施例3 N-ベンジル-3-[3-ベンジル-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]プロパンアミンの製造

a) N-3-[[3-ベンジル-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]プロピル]フタルイミドの製造

[0170] [化27]

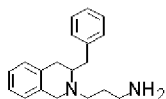


[0171] 実施例1-d)で得られた3-ベンジル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン79.4 mgをトルエン1 mLに溶解し、室温下で炭酸カリウム98.4 mg、N-(3-ブロモプロピル)フタルイミド114 mgを加えて、100℃で4日間攪拌した。反応終了後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで除水後、減圧濃縮した。得られた残渣をPLC(クロロホルム:メタノール=20:1)を用いて精製し、表題化合物52.8 mg(収率36%)を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.96 (2H, tt, $J = 6.9, 6.9$ Hz), 2.40 (1H, dd, $J = 10.4, 12.8$ Hz), 2.51 (1H, dd, $J = 3.4, 16.1$ Hz), 2.68–2.83 (3H, m), 2.90 (1H, dd, $J = 2.9, 16.1$ Hz), 3.18–3.27 (1H, m), 3.76 (1H, d, $J = 14.8$ Hz), 3.80 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 3.83 (1H, d, $J = 14.8$ Hz), 6.96–7.05 (2H, m), 7.07–7.12 (4H, m), 7.17 (1H, dd, $J = 7.3, 7.3$ Hz), 7.23–7.29 (2H, m), 7.65 (2H, dd, $J = 2.9, 5.4$ Hz), 7.79 (2H, dd, $J = 2.9, 5.4$ Hz).

[0172] b) 3-[3-ベンジル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]プロパンアミンの製造

[0173] [化28]



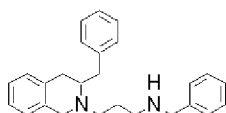
[0174] N-3-[[3-ベンジル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]プロピル]フタルイミド38.8 mgをメタノール2 mLに溶解し、室温下でヒドラジン1水和物100 μL を加えた。リフラックスの状態に4時間反応を続けた。反応終了後、反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで除水後、減圧濃縮した。得られた残渣をPLC(クロロホルム:メタノール=10:1)を用いて精製し、表題化合物23.5 mg(収率71%)を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.74 (2H, tt, $J = 7.0, 7.0$ Hz), 2.45 (1H, dd, $J = 10.2, 13.0$ Hz),

2.59 (1H, dd, J = 4.0, 16.5 Hz), 2.68–2.85 (5H, m), 2.97 (1H, dd, J = 3.9, 13.0 Hz), 3.22–3.30 (1H, m), 3.82 (1H, d, J = 15.9 Hz), 3.89 (1H, d, J = 15.9 Hz), 7.03–7.08 (2H, m), 7.11–7.16 (4H, m), 7.20 (1H, dd, J = 7.4, 7.4 Hz), 7.25–7.31 (2H, m).

[0175] c) N-ベンジル-3-[3-ベンジル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]プロパンアミンの製造

[0176] [化29]

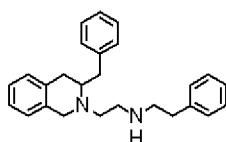


[0177] 実施例1-g)と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.85 (2H, tt, J = 7.0, 7.0 Hz), 2.46 (1H, dd, J = 10.2, 13.0 Hz), 2.58 (1H, dd, J = 4.0, 16.5 Hz), 2.66–2.88 (5H, m), 2.93 (1H, dd, J = 3.9, 13.0 Hz), 3.22–3.33 (1H, m), 3.76 (2H, s), 3.86 (1H, s), 3.87 (1H, s), 7.00–7.34 (14H, m).

[0178] 実施例4 N-フェネチル-2-[3-ベンジル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[0179] [化30]



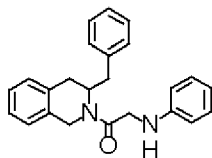
[0180] ベンズアルデヒドの代わりにフェニルアセトアルデヒドを用いて実施例1-g)と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.46 (1H, dd, J = 10.5, 12.9 Hz), 2.58 (1H, dd, J = 4.3, 16.5 Hz), 2.77–2.86 (8H, m), 2.95 (1H, d, J = 3.2 Hz), 2.98 (1H, d, J = 3.2 Hz), 3.21–3.26 (1H, m), 3.83 (1H, d, J = 16.0 Hz), 3.91 (1H, d, J = 16.0 Hz), 7.03–7.06 (2H, m), 7.11–7.29 (12H, m).

[0181] 実施例5 N-フェニル-2-[3-ベンジル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

a) 2-(2-アニリノアセチル)-3-ベンジル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンの製造

[0182] [化31]

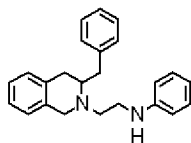


[0183] 実施例1-d)で得られた3-ベンジル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン89 mgを塩化メチレン2 mLに溶解し、N,N-ジメチルアニリン53 mg、ブromoアセチルブromaid 73 mgを加え氷冷下30分攪拌した。反応終了後、水を加えクロロホルムで抽出した。クロロホルム層を食塩水洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去しPLC(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製して2-(2-ブromoアセチル)-3-ベンジル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンを黄色油状物として120 mg (収率 88%)得た。このうち34 mgをアニリン 10 mg, および炭酸カリウム15 mgとアセトニトリル1 mLに溶解し、60°Cで4時間攪拌した。反応終了後、反応液を酢酸エチルにて濾過し、減圧濃縮しPTLC(クロロホルム:メタノール=10:1)を用いて精製し、表題化合物を黄色油状物として28 mg (収率 72%)得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.54 (0.5H, dd, $J = 9.8, 13.2$ Hz), 2.68-2.94 (3H, m), 3.09 (0.5H, dd, $J = 3.9, 15.9$ Hz), 3.44 (0.5H, d, $J = 15.6$ Hz), 3.85 (0.5H, d, $J = 15.6$ Hz), 3.90 (0.5H, d, $J = 15.9$), 3.97 (0.5H, d, $J = 15.9$), 4.27-4.32 (0.5H, m), 4.46 (0.5H, d, $J = 18.0$ Hz), 4.53 (0.5H, d, $J = 15.9$ Hz), 4.64 (0.5H, d, $J = 15.9$ Hz), 4.77 (0.5H, br), 4.94 (0.5H, br), 5.17-5.23 (0.5H, m), 5.27 (0.5H, d, $J = 18.0$ Hz), 6.53 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.65 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.70 (0.5H, d, $J = 7.4$ Hz), 6.73 (0.5H, d, $J = 7.4$ Hz), 7.10-7.33 (11H, m).

b) N-フェニル-2-[3-ベンジル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[0184] [化32]



[0185] 2-(2-アニリノアセチル)-3-ベンジル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン10 mgをTHF 1 mLに溶解し、アルゴン雰囲気下LAH 1.1 mgを加え、氷冷下2時間攪拌した

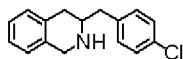
。反応終了後2N 塩酸を加え、発泡が止んだら飽和重曹水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去しPLC(クロロホルム:メタノール=10:1)で精製し表題化合物を淡黄色油状物として2.5 mg (収率26 %)得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.66 (1H, dd, $J = 10.6, 16.5$ Hz), 2.79 (1H, dd, $J = 3.6, 16.2$ Hz), 2.80–2.92 (2H, m), 3.14–3.19 (1H, m), 3.32 (2H, t, $J = 5.2$ Hz), 3.84 (2H, t, $J = 5.2$ Hz), 4.03 (2H, s), 6.67 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 6.74 (1H, dd, $J = 7.3, 7.3$ Hz), 7.00–7.07 (2H, m), 7.10–7.13 (1H, m), 7.18 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.20 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.25–7.29 (4H, m), 7.33 (2H, d, $J = 6.8$ Hz).

[0186] 実施例6 N-ベンジル-2-[3-(4-クロロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

a) 3-(4-クロロベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンの製造

[0187] [化33]

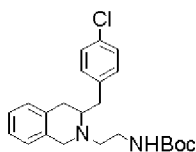


[0188] フェニルマグネシウムブロマイドの代わりに4-クロロフェニルマグネシウムブロマイドを用いて、実施例1-a, b, c, d)と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.51–2.61 (1H, m), 2.70–2.87 (3H, m), 3.07–3.13 (1H, m), 3.99 (2H, s), 6.98–7.03 (2H, m), 7.08–7.10 (2H, m), 7.15 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.27 (2H, d, $J = 7.8$ Hz).

[0189] b) tert-ブチル 2-[3-(4-クロロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチルカルバメートの製造

[0190] [化34]



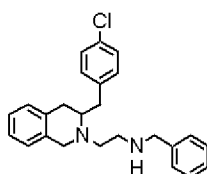
[0191] 実施例1-e)と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.44 (9H, s), 2.47 (1H, dd, $J = 9.4, 13.3$ Hz), 2.54 (1H, dd, $J =$

4.0, 16.5 Hz), 2.68-2.73 (1H, m), 2.78-2.88 (3H, m), 3.20-3.34 (3H, m), 3.80 (1H, d, J = 17.0 Hz), 3.84 (1H, d, J = 17.0 Hz), 7.05-7.07 (4H, m), 7.15-7.18 (1H, m), 7.24-7.27 (2H, m).

[0192] c) N-ベンジル-2-[3-(4-クロロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[0193] [化35]



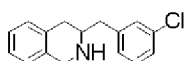
[0194] 実施例1-f, g)と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.45 (1H, dd, J = 9.8, 13.2 Hz), 2.52 (1H, dd, J = 3.6, 16.5 Hz), 2.75-2.79 (3H, m), 2.81-2.89 (3H, m), 3.16-3.22 (1H, m), 3.77 (2H, s), 3.79 (2H, s), 6.96-7.06 (3H, m), 7.10-7.19 (3H, m), 7.24-7.31 (5H, m), 7.35-7.37 (2H, m).

[0195] 実施例7 N-ベンジル-2-[3-(3-クロロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

a) 3-(3-クロロベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンの製造

[0196] [化36]

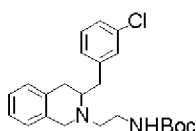


[0197] フェニルマグネシウムブロマイドの代わりに3-クロロフェニルマグネシウムブロマイドを用いて、実施例1-a, b, c, d)と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.53-2.65 (1H, m), 2.73-2.87 (3H, m), 3.11-3.19 (1H, m), 4.03 (2H, s), 6.99-7.02 (1H, m), 7.04-7.07 (1H, m), 7.10-7.15 (3H, m), 7.22-7.28 (3H, m).

[0198] b) tert-ブチル 2-[3-(3-クロロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチルカルバメートの製造

[0199] [化37]

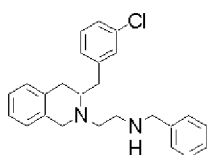


[0200] 実施例1-e)と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.44 (9H, s), 2.48 (1H, dd, $J = 9.5, 13.2$ Hz), 2.55 (1H, dd, $J = 3.8, 16.5$ Hz), 2.68-2.73 (1H, m), 2.77-2.89 (3H, m), 3.19-3.34 (3H, m), 3.80 (1H, d, $J = 16.2$ Hz), 3.85 (1H, d, $J = 16.2$ Hz), 7.00 (1H, d, $J = 7.1$ Hz), 7.04-7.08 (2H, m), 7.12-7.21 (5H, m).

[0201] c) N-ベンジル-2-[3-(3-クロロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[0202] [化38]



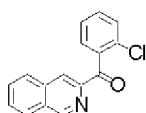
[0203] 実施例1-f, g)と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.46 (1H, dd, $J = 9.8, 13.4$ Hz), 2.51 (1H, dd, $J = 3.6, 16.6$ Hz), 2.74-2.78 (3H, m), 2.81-2.88 (3H, m), 3.16-3.22 (1H, m), 3.77 (2H, s), 3.80 (2H, s), 7.01-7.06 (2H, m), 7.11-7.19 (2H, m), 7.20 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.22 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.26-7.32 (5H, m), 7.36-7.38 (2H, m).

[0204] 実施例8 N-ベンジル-2-[3-(2-クロロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

a) 3-(2-クロロベンゾイル)イソキノリンの製造

[0205] [化39]



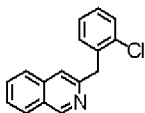
[0206] アルゴン雰囲気下、実施例1-a)で得られたN-メトキシ-N-メチルイソキノリン-3-カルボキシアミド120 mg、2-ブロモクロロベンゼン159 mg及びTMEDA 0.14 mLのTHF 3 mL溶液に、 -78°C で BuLi (1.57M)溶液を少量ずつ加えた。反応液を同温で10分間、更に氷冷下1時間攪拌した。反応終了後、反応液に氷水と塩化アンモニ

ウムを加え酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去し、171 mgの粗生成物を得た。これをPLC (ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し表題化合物97 mg(収率 65%)を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.40–7.48 (3H, m), 7.55 (1H, m), 7.75–7.83 (2H, m), 8.01–8.07 (2H, m), 8.54 (1H, s), 9.29 (1H, m).

[0207] b) 3-(2-クロロベンジル)イソキノリンの製造

[0208] [化40]

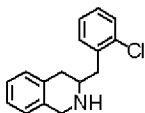


[0209] 実施例1-c)と同様に反応・処理し、表題化合物を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.45 (2H, s), 7.18–7.42 (5H, m), 7.54 (1H, m), 7.64 (1H, m), 7.71 (1H, m), 7.94 (1H, m), 9.23 (1H, s).

[0210] c) 3-(2-クロロベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンの製造

[0211] [化41]

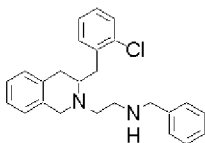


[0212] 実施例1-d)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.64–2.81 (2H, m), 2.90–3.05 (2H, m), 3.28 (1H, m), 4.05 (2H, s), 7.00–7.40 (8H, m).

[0213] d) N-ベンジル-2-[3-(2-クロロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[0214] [化42]



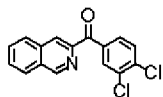
[0215] 実施例1-e, f, g)と同様に反応・処理し、表題化合物を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.50–2.61 (2H, m), 2.75–2.90 (4H, m), 2.96–3.11 (2H, m), 3.37 (1H, m), 3.79 (2H, s), 3.82 (2H, s), 7.02–7.34 (13H, m).

[0216] 実施例9 N-ベンジル-2-[3-(3,4-ジクロロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

a) 3-(3,4-ジクロロベンゾイル)イソキノリンの製造

[0217] [化43]

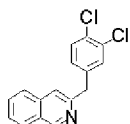


[0218] フェニルマグネシウムブロマイドの代わりに3,4-ジクロロフェニルマグネシウムブロマイドを用いて実施例1-a, b)と同様に反応・処理し、表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.59 (1H, d, $J = 12.7$ Hz), 7.77-7.85 (2H, m), 7.97-8.13 (3H, m), 8.27 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 8.55 (1H, s), 9.33 (1H, s).

[0219] b) 3-(3,4-ジクロロベンジル)イソキノリンの製造

[0220] [化44]

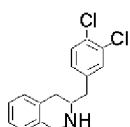


[0221] 実施例1-c)と同様に反応・処理し、表題化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.25 (2H, s), 7.16 (1H, dd, $J = 1.9, 8.3$ Hz), 7.37 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.40 (1H, d, $J = 1.9$ Hz), 7.45 (1H, s), 7.57 (1H, ddd, $J = 1.2, 7.5, 7.5$ Hz), 7.67 (1H, ddd, $J = 1.2, 7.5, 7.5$ Hz), 7.75 (1H, brd, $J = 8.3$ Hz), 7.95 (1H, brd, $J = 8.3$ Hz), 9.21 (1H, s).

[0222] c) 3-(3,4-ジクロロベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンの製造

[0223] [化45]



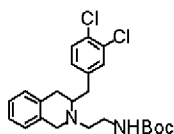
[0224] 実施例1-d)と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.56-2.87 (4H, m), 3.09-3.19 (1H, m), 4.02 (2H, s), 7.00-7.12 (5H, m), 7.24-7.38 (2H, m).

[0225] d) tert-ブチル 2-[3-(3,4-ジクロロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン

－2(1H)－イル]エチルカルバメートの製造

[0226] [化46]

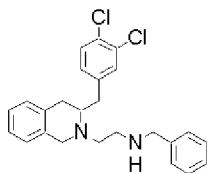


[0227] 実施例1－e)と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.42 (9H, s), 2.46 (1H, dd, $J = 9.5, 13.3$ Hz), 2.51 (1H, dd, $J = 4.1, 16.2$ Hz), 2.68–2.87 (4H, m), 3.20–3.29 (3H, m), 3.77 (1H, d, $J = 16.1$ Hz), 3.83 (1H, d, $J = 16.1$ Hz), 7.03–7.05 (2H, m), 7.11–7.16 (2H, m), 7.21–7.27 (3H, m).

[0228] e) N－ベンジル－2－[3－(3,4－ジクロロベンジル)－3,4－ジヒドロイソキノリン－2(1H)－イル]エタンアミンの製造

[0229] [化47]



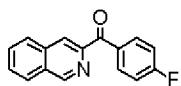
[0230] 実施例1－f, g)と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.44 (1H, dd, $J = 9.6, 13.4$ Hz), 2.49 (1H, dd, $J = 3.9, 16.4$ Hz), 2.72–2.80 (3H, m), 2.81–2.88 (3H, m), 3.16–3.24 (1H, m), 3.76 (2H, s), 3.81 (2H, s), 7.00–7.05 (3H, m), 7.14–7.17 (3H, m), 7.25–7.31 (6H, m).

[0231] 実施例10 N－ベンジル－2－[3－(4－フルオロベンジル)－3,4－ジヒドロイソキノリン－2(1H)－イル]エタンアミンの製造

a) 3－(4－フルオロベンゾイル)イソキノリンの製造

[0232] [化48]



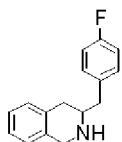
[0233] フェニルマグネシウムブロマイドの代わりに4－フルオロフェニルマグネシウムブロマイドを用いて実施例1－a, b)と同様に反応・処理し、表題化合物を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.19 (2H, dd, $J = 8.7, 8.7$ Hz), 7.76–7.84 (2H, m), 8.03 (1H, d,

J = 8.0 Hz), 8.10 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.16–8.22 (2H, m), 8.51 (1H, s), 9.31 (1H, s)

[0234] b) 3-(4-フルオロベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンの製造

[0235] [化49]

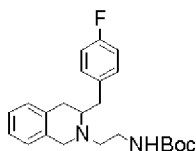


[0236] 実施例1-c, d)と同様に反応・処理し、表題化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.60 (1H, dd, J = 10.5, 16.1 Hz), 2.70–2.86 (3H, m), 3.05–3.15 (1H, m), 4.01 (2H, s), 6.96–7.06 (4H, m), 6.98–7.11 (2H, m), 7.18–7.22 (2H, m).

[0237] c) tert-ブチル 2-[3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチルカルバメートの製造

[0238] [化50]

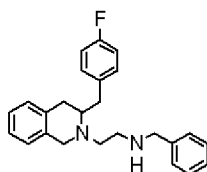


[0239] 実施例1-e)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.44 (9H, s), 2.46–2.60 (2H, m), 2.69–2.76 (1H, m), 2.80–2.95 (3H, m), 3.20–3.38 (3H, m), 3.88 (2H, s), 5.10 (1H, brs), 6.98 (2H, dd, J = 8.6, 8.6 Hz), 7.04–7.12 (4H, m), 7.14–7.19 (2H, m).

[0240] d) N-ベンジル-2-[3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[0241] [化51]



[0242] 実施例1-f, g)と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

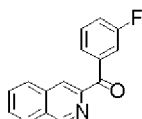
$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 2.46 (1H, dd, J = 9.8, 13.4 Hz), 2.53 (1H, dd, J = 4.0, 16.5 Hz), 2.75–2.95 (6H, m), 3.14–3.22 (1H, m), 3.80 (2H, d, J = 4.6 Hz), 3.85 (2H, s), 6.

96 (2H, dd, $J = 8.8, 8.8$ Hz), 7.01–7.06 (2H, m), 7.07–7.16 (4H, m), 7.27–7.37 (5H, m).

[0243] 実施例11 N-ベンジル-2-[3-(3-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

a) 3-(3-フルオロベンゾイル)イソキノリンの製造

[0244] [化52]

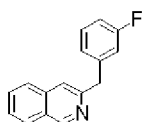


[0245] フェニルマグネシウムブロマイドの代わりに3-フルオロフェニルマグネシウムブロマイドを用いて実施例1-a, b)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.31 (1H, m), 7.49 (1H, m), 7.75–7.92 (4H, m), 8.00–8.10 (2H, m), 8.51 (1H, s), 9.34 (1H, s).

[0246] b) 3-(3-フルオロベンジル)イソキノリンの製造

[0247] [化53]

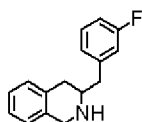


[0248] 実施例1-c)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.30 (2H, s), 6.93 (1H, m), 7.01 (1H, m), 7.10 (1H, m), 7.28 (1H, m), 7.45 (1H, s), 7.56 (1H, m), 7.66 (1H, m), 7.74 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.94 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 9.22 (1H, s).

[0249] c) 3-(3-フルオロベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンの製造

[0250] [化54]



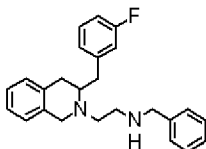
[0251] 実施例1-d)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.58–2.90 (4H, m), 3.16 (1H, m), 4.03 (2H, s), 6.90–7.32 (8H,

m).

[0252] d) N-ベンジル-2-[3-(3-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[0253] [化55]



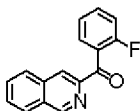
[0254] 実施例1-e, f, g)と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.44-2.56 (2H, m), 2.72-2.94 (6H, m), 3.21 (1H, m), 3.79 (4H, s), 6.80-7.33 (13H, m).

[0255] 実施例12 N-ベンジル-2-[3-(2-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

a) 3-(2-フルオロベンゾイル)イソキノリンの製造

[0256] [化56]

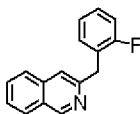


[0257] フェニルマグネシウムブロマイドの代わりに2-フルオロフェニルマグネシウムブロマイドを用いて実施例1-a, b)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.21-7.55 (3H, m), 7.70 (1H, m), 7.80-7.90 (2H, m), 8.11-8.20 (2H, m), 8.47 (1H, s), 9.28 (1H, s).

[0258] b) 3-(2-フルオロベンジル)イソキノリンの製造

[0259] [化57]

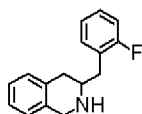


[0260] 実施例1-c)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.46 (2H, s), 7.09 (1H, m), 7.25-7.33 (2H, m), 7.38 (1H, s), 7.50-7.75 (4H, m), 7.94 (1H, m), 9.23 (1H, s).

[0261] c) 3-(2-フルオロベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンの製造

[0262] [化58]

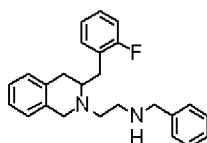


[0263] 実施例1-d)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.60-2.95 (4H, m), 3.15 (1H, m), 4.02 (2H, s), 6.98-7.14 (4H, m), 7.22-7.36 (4H, m).

[0264] d) N-ベンジル-2-[3-(2-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[0265] [化59]



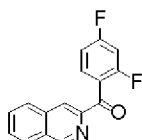
[0266] 実施例1-e, f, g)と同様に反応・処理し、表題化合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.44-2.60 (2H, m), 2.70-2.95 (6H, m), 3.22 (1H, m), 3.79 (4H, s), 7.04-7.31 (13H, m).

[0267] 実施例13 N-ベンジル-2-[3-(2,4-ジフルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

a) 3-(2,4-ジフルオロベンゾイル)イソキノリンの製造

[0268] [化60]

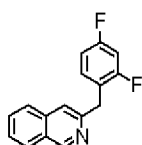


[0269] 2-ブロモクロロベンゼンの代わりに1-ブロモ-2,4-ジフルオロベンゼンを用いて実施例8-a)と同様に反応・処理し、表題化合物を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.90 (1H, m), 7.03 (1H, m), 7.75-7.84 (5H, m), 9.63 (1H, s), 9.28 (1H, s).

[0270] b) 3-(2,4-ジフルオロベンジル)イソキノリンの製造

[0271] [化61]

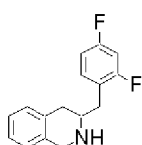


[0272] 実施例1-c)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.28 (2H, s), 7.11 (1H, m), 7.14-7.28 (2H, m), 7.38 (1H, s), 7.47 (1H, m), 7.57 (1H, m), 7.66 (1H, m), 7.87 (1H, m), 9.15 (1H, s).

[0273] c) 3-(2,4-ジフルオロベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンの製造

[0274] [化62]

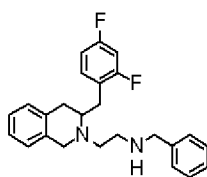


[0275] 実施例1-d)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.56-2.94 (4H, m), 3.18 (1H, m), 4.05 (2H, s), 6.83 (1H, m), 6.98-7.14 (4H, m), 7.20-7.30 (2H, m).

[0276] d) N-ベンジル-2-[3-(2,4-ジフルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[0277] [化63]



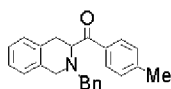
[0278] 実施例1-e, f, g)と同様に反応・処理し、表題化合物を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.45-2.60 (2H, m), 2.70-3.00 (6H, m), 3.25 (1H, m), 3.75-3.82 (4H, m), 6.75 (1H, m), 6.96-7.34 (11H, m).

[0279] 実施例14 N-ベンジル-2-[3-(4-メチルベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

a) 2-ベンジル-3-(4-メチルベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンの製造

[0280] [化64]

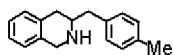


[0281] 6-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸メチルの代わりに1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸メチルを用いて、実施例32-a, b, c, d)と同様に反応、処理し表題化合物を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.41 (3H, s), 3.04 (1H, dd, $J = 5.6, 17.0$ Hz), 3.31 (1H, dd, $J = 7.6, 17.0$ Hz), 3.60 (1H, d, $J = 15.0$ Hz), 3.79-3.83 (2H, m), 3.97 (1H, d, $J = 15.0$ Hz), 4.48 (1H, dd, $J = 5.6, 7.6$ Hz), 6.96 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.11-7.27 (10H, m), 8.04 (2H, d, $J = 8.1$ Hz).

[0282] b) 3-(4-メチルベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンの製造

[0283] [化65]

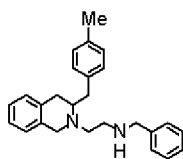


[0284] 実施例32-e)と同様に反応、処理し表題化合物を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.34 (3H, s), 2.64-2.84 (4H, m), 3.10-3.17 (1H, m), 4.02 (2H, s), 6.99-7.15 (8H, m).

[0285] c) N-ベンジル-2-[3-(4-メチルベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[0286] [化66]



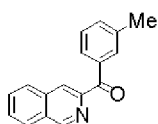
[0287] 実施例32-f, g)と同様に反応、処理し表題化合物を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.29 (3H, s), 2.56-2.64 (2H, m), 2.87-2.99 (5H, m), 3.10-3.18 (1H, m), 3.37-3.44 (1H, m), 3.58 (1H, d, $J = 15.8$ Hz), 3.78 (1H, d, $J = 15.8$ Hz), 4.02 (2H, s), 6.93 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 7.05-7.36 (12H, m).

[0288] 実施例15 N-ベンジル-2-[3-(3-メチルベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

a) 3-(3-メチルベンゾイル)イソキノリンの製造

[0289] [化67]

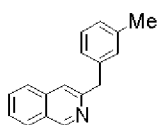


[0290] フェニルマグネシウムブロマイドの代わりに3-メチルフェニルマグネシウムブロマイドを用いて実施例1-a, b)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.44 (3H, s), 7.36-7.43 (2H, m), 7.74-7.86 (4H, m), 8.00-8.09 (2H, m), 8.45 (1H, s), 9.34 (1H, s).

[0291] b) 3-(3-メチルベンジル)イソキノリンの製造

[0292] [化68]

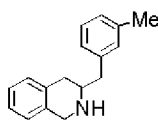


[0293] 実施例1-c)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.32 (3H, s), 4.28 (2H, s), 7.03-7.23 (4H, m), 7.43 (1H, m), 7.53 (1H, m), 7.64 (1H, m), 7.72 (1H, m), 7.92 (1H, m), 9.21 (1H, s).

[0294] c) 3-(3-メチルベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンの製造

[0295] [化69]

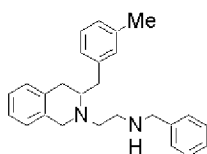


[0296] 実施例1-d)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.35 (3H, s), 2.60-2.90 (4H, m), 3.15 (1H, m), 4.02 (2H, s), 6.99-7.14 (7H, m), 7.22 (1H, m).

[0297] d) N-ベンジル-2-[3-(3-メチルベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[0298] [化70]



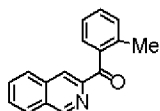
[0299] 実施例1-e, f, g)と同様に反応・処理し、表題化合物を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.31 (3H, s), 2.43 (1H, m), 2.56 (1H, m), 2.75–2.95 (6H, m), 3.22 (1H, m), 3.80 (4H, s), 6.88–7.33 (13H, m).

[0300] 実施例16 N-ベンジル-2-[3-(2-メチルベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

a) 3-(2-メチルベンゾイル)イソキノリンの製造

[0301] [化71]

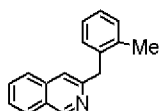


[0302] フェニルマグネシウムブロマイドの代わりに2-メチルフェニルマグネシウムブロマイドを用いて実施例1-a, b)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.39 (3H, s), 7.26–7.33 (2H, m), 7.41–7.48 (2H, m), 7.74–7.82 (2H, m), 7.99–8.07 (2H, m), 8.46 (1H, s), 9.32 (1H, s).

[0303] b) 3-(2-メチルベンジル)イソキノリンの製造

[0304] [化72]

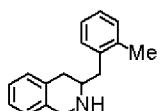


[0305] 実施例1-c)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.29 (3H, s), 4.34 (2H, s), 7.18–7.30 (5H, m), 7.53 (1H, m), 7.60–7.67 (2H, m), 7.93 (1H, m), 9.22 (1H, s).

[0306] c) 3-(2-メチルベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンの製造

[0307] [化73]



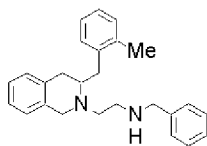
[0308] 実施例1-d)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.36 (3H, s), 2.65–2.92 (4H, m), 3.16 (1H, m), 4.03 (2H, s), 7.00–7.24 (8H, m).

[0309] d) N-ベンジル-2-[3-(2-メチルベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H

)-イル]エタンアミンの製造

[0310] [化74]



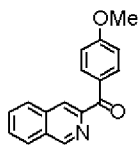
[0311] 実施例1-e, f, g)と同様に反応・処理し、表題化合物を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.22 (3H, s), 2.48-2.60 (2H, m), 2.70-2.98 (6H, m), 3.22 (1H, m), 3.80 (2H, s), 3.82 (2H, s), 7.00-7.32 (13H, m).

[0312] 実施例17 N-ベンジル-2-[3-(4-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

a) 3-(4-メトキシベンゾイル)イソキノリンの製造

[0313] [化75]

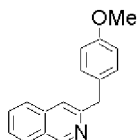


[0314] フェニルマグネシウムブロマイドの代わりに4-メトキシフェニルマグネシウムブロマイドを用いて実施例1-a, b)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.90 (3H, s), 6.99 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 7.33-7.82 (2H, m), 8.00 (1H, m), 8.07 (1H, m), 8.15 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 8.44 (1H, s), 9.33 (1H, s).

[0315] b) 3-(4-メトキシベンジル)イソキノリンの製造

[0316] [化76]

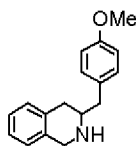


[0317] 実施例1-c)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.80 (3H, s), 4.26 (2H, s), 6.86 (2H, d, $J = 6.6$ Hz), 7.24 (2H, d, $J = 6.6$ Hz), 7.40 (1H, s), 7.53 (1H, m), 7.63 (1H, m), 7.71 (1H, m), 7.92 (1H, m), 9.21 (1H, s).

[0318] c) 3-(4-メキシベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンの製造

[0319] [化77]

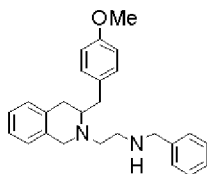


[0320] 実施例1-d)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.58-2.86 (4H, m), 3.10 (1H, m), 3.81 (3H, s), 4.02 (2H, s), 6.87 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.98-7.12 (4H, m), 7.17 (2H, d, $J = 8.8$ Hz).

[0321] d) N-ベンジル-2-[3-(4-メキシベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[0322] [化78]



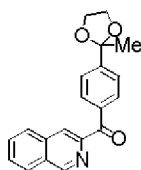
[0323] 実施例1-e, f, g)と同様に反応・処理し、表題化合物を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.42 (1H, m), 2.55 (1H, m), 2.70-2.92 (6H, m), 3.17 (1H, m), 3.78 (3H, s), 3.79 (2H, s), 6.80 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.98-7.08 (4H, m), 7.12-7.18 (2H, m), 7.22-7.34 (5H, m).

[0324] 実施例18 N-ベンジル-2-[3-(4-アセチルベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

a) 3-[4-(2-メチル-1,3-ジオキサラン-2-イル)ベンゾイル]イソキノリンの製造

[0325] [化79]



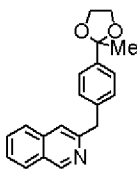
[0326] 2-ブロモクロロベンゼンの代わりに2-(4-ブロモフェニル)-2-メチル-1,3-ジオキサランを用いて実施例8-a)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状

物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.69 (3H, s), 3.76–3.85 (2H, m), 4.00–4.12 (2H, m), 7.63 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.76–7.83 (2H, m), 8.02–8.10 (4H, m), 8.50 (1H, s), 9.34 (1H, s).

[0327] b) 3-[4-(2-メチル-1,3-ジオキソラン-2-イル)ベンジル]イソキノリンの製造

[0328] [化80]

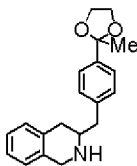


[0329] 実施例1-c)と同様に反応・処理し、表題化合物を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.64 (3H, s), 3.74–3.82 (2H, m), 3.98–4.06 (2H, m), 4.30 (2H, s), 7.29 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.42 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.47 (1H, s), 7.54 (1H, m), 7.65 (1H, m), 7.74 (1H, m), 7.93 (1H, m), 9.22 (1H, s).

[0330] c) 3-[4-(2-メチル-1,3-ジオキソラン-2-イル)ベンジル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンの製造

[0331] [化81]

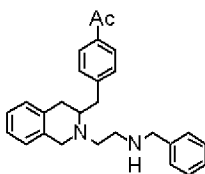


[0332] 実施例1-d)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.67 (3H, s), 2.60–2.90 (4H, m), 3.14 (1H, m), 3.80–3.85 (2H, m), 4.00–4.08 (4H, m), 6.98–7.14 (4H, m), 7.23 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.44 (2H, d, $J = 8.1$ Hz).

[0333] d) N-ベンジル-2-[3-(4-アセチルベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[0334] [化82]



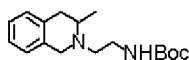
[0335] 実施例1-e, f, g)と同様に反応・処理した後、4N 塩酸/酢酸エチル4 mLを加え室温で50分間攪拌した。有機層を重曹水、続いて食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去し表題化合物を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.57 (3H, s), 2.50-2.56 (2H, m), 2.74-2.98 (6H, m), 3.23 (1H, m), 3.79 (2H, s), 3.76-3.84 (2H, m), 7.00-7.38 (11H, m), 7.85 (2H, d, $J = 8.3$ Hz).

[0336] 実施例19 N-ベンジル-2-[3-メチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

a) tert-ブチル 2-[3-メチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチルカルバメートの製造

[0337] [化83]

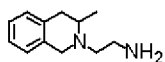


[0338] 3-ベンジル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンの代わりに3-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンを用いて実施例1-e)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.07 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 1.44 (9H, s), 2.54-2.64 (2H, m), 2.69-2.76 (1H, m), 2.96-3.12 (2H, m), 3.22-3.30 (2H, m), 3.66-3.78 (2H, m), 5.08 (1H, brs), 7.00-7.16 (4H, m).

[0339] b) 2-[3-メチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[0340] [化84]

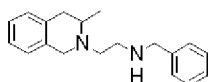


[0341] 実施例1-f)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.11 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 2.56-2.84 (4H, m), 2.94-3.10 (2H, m), 3.28-3.33 (1H, m), 3.67-3.84 (2H, m), 7.01-7.14 (4H, m).

[0342] c) N-ベンジル-2-[3-メチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[0343] [化85]



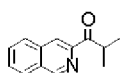
[0344] 実施例1-g)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.06 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.56 (1H, dd, $J = 5.6, 16.1$ Hz), 2.62–2.72 (1H, m), 2.74–2.82 (3H, m), 2.98 (1H, dd, $J = 4.8, 16.1$ Hz), 3.02–3.10 (1H, m), 3.65 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 3.72 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 3.83 (2H, s), 6.96–7.01 (1H, m), 7.04–7.15 (3H, m), 7.24–7.33 (5H, m).

[0345] 実施例20 N-ベンジル-2-[3-イソブチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

a) イソプロピル 3-キノリノケトンの製造

[0346] [化86]

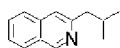


[0347] フェニルマグネシウムブロマイドの代わりにイソプロピルマグネシウムブロマイドを用いて、実施例1-a, b)と同様に反応、処理し表題化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.27 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 4.22 (1H, sept, $J = 6.8$ Hz), 7.71–7.79 (2H, m), 8.00 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.05 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.49 (1H, s), 9.29 (1H, s).

[0348] b) 3-イソブチルイソキノリンの製造

[0349] [化87]



[0350] 実施例1-c)と同様に反応、処理し表題化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.95 (3H, d, $J = 1.2$ Hz), 0.97 (3H, d, $J = 1.2$ Hz), 2.15–2.27 (1H, m), 2.79 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.43 (1H, s), 7.52 (1H, dd, $J = 7.4, 7.4$ Hz), 7.64 (1H, dd, $J = 7.4, 7.4$ Hz), 7.74 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.92 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 9.20 (1H, s).

[0351] c) 3-イソブチルテトラヒドロイソキノリンの製造

[0352] [化88]

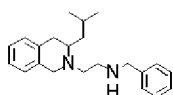


[0353] 実施例1-d)と同様に反応、処理し表題化合物を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.92-0.98 (6H, m), 1.31-1.38 (1H, m), 1.40-1.47 (1H, m), 1.78-1.90 (1H, m), 2.48 (1H, dd, $J = 10.8, 16.3$ Hz), 2.79 (1H, dd, $J = 3.8, 16.1$ Hz), 2.91-2.98 (1H, m), 4.03 (1H, d, $J = 15.8$ Hz), 4.09 (1H, d, $J = 15.8$ Hz), 7.00-7.02 (1H, m), 7.06-7.14 (3H, m).

[0354] d) N-ベンジル-2-[3-イソブチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[0355] [化89]



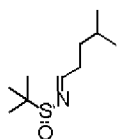
[0356] 実施例32-f, g)と同様に反応、処理し表題化合物を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.89 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.16-1.22 (1H, m), 1.36-1.43 (1H, m), 1.64-1.71 (1H, m), 2.52-2.66 (2H, m), 2.76 (3H, brs), 2.91-3.03 (2H, m), 3.73 (2H, s), 3.84 (2H, s), 6.96-7.00 (1H, m), 7.06-7.14 (3H, m), 7.25-7.34 (5H, m).

[0357] 実施例21 N-ベンジル-2-[3-(2-メチルブチル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

a) N-(4-メチルペンチリデン)-2-メチルプロパンスルフィンアミドの製造

[0358] [化90]

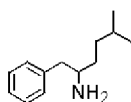


[0359] 5-メチルヘキサノール-1-オンの代わりに4-メチルペンタノール-1-オンを用いて、実施例22-a)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.93 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.19 (9H, s), 1.47-1.67 (3H, m), 2.50-2.55 (2H, m), 8.07 (1H, t, $J = 4.6$ Hz).

[0360] b) 5-メチル-1-フェニル-2-ヘキシルアミンの製造

[0361] [化91]

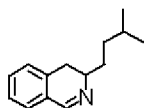


[0362] 実施例22-b)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.89 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 0.90 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.22–1.69 (5H, m), 2.44 (1H, dd, $J = 8.8, 13.4$ Hz), 2.82 (1H, dd, $J = 4.4, 13.4$ Hz), 2.92–2.98 (1H, m), 7.18–7.32 (5H, m).

c) 3-(3-メチルブチル)-3,4-ジヒドロイソキノリンの製造

[0363] [化92]

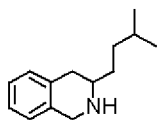


[0364] 実施例37-c, d)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.92 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 0.93 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.29–1.39 (1H, m), 1.42–1.52 (1H, m), 1.54–1.67 (2H, m), 1.75–1.85 (1H, m), 2.56 (1H, dd, $J = 12.8, 15.9$ Hz), 2.77 (1H, dd, $J = 5.8, 15.9$ Hz), 3.44–3.54 (1H, m), 7.15 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.27–7.37 (3H, m), 8.33 (1H, d, $J = 2.7$ Hz).

[0365] d) 3-(3-メチルブチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンの製造

[0366] [化93]

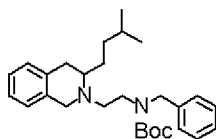


[0367] 実施例37-e)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.92 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.25–1.40 (2H, m), 1.45–1.61 (3H, m), 2.51 (1H, dd, $J = 11.0, 16.6$ Hz), 2.78–2.87 (2H, m), 4.04 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 4.09 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 7.00–7.03 (1H, m), 7.06–7.13 (3H, m).

[0368] e) tert-ブチル ベンジル[2-[3-(3-メチルブチル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチル]カルバメートの製造

[0369] [化94]



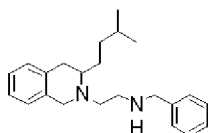
[0370] 実施例32-f)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.86 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 0.88 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 1.19–1.28 (

4H, m), 1.43-1.56 (10H, m), 2.46-2.88 (5H, m), 3.22-3.51 (2H, m), 3.74-3.78 (2H, m), 4.47-4.48 (2H, m), 6.98-7.00 (1H, m), 7.03-7.06 (1H, m), 7.09-7.14 (2H, m), 7.22-7.32 (5H, m).

[0371] f) N-ベンジル-2-[3-(3-メチルブチル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[0372] [化95]



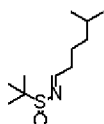
[0373] 実施例32-g)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.85 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 0.86 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.20-1.34 (3H, m), 1.45-1.61 (2H, m), 2.53-2.58 (1H, m), 2.63-2.78 (4H, m), 2.84-2.93 (2H, m), 3.70 (1H, d, $J = 16.1$ Hz), 3.77 (1H, d, $J = 16.1$ Hz), 3.83 (2H, s), 6.97-7.00 (1H, m), 7.05-7.07 (1H, m), 7.09-7.15 (2H, m), 7.22-7.32 (5H, m).

[0374] 実施例22 N-ベンジル-2-[3-(4-メチルペンチル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

a) N-(5-メチルヘキシリデン)-2-メチルプロパンスルフィンアミドの製造

[0375] [化96]

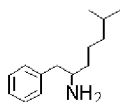


[0376] 2-メチル-2-プロパンスルフィンアミド 280 mgをジクロロメタン10 mLに溶解させ、硫酸銅800 mg、5-メチルヘキサセン-1-オン260.6 mgを順次加え、室温で2日間攪拌した。反応終了後、反応液をセライトろ過し、ジクロロメタンで洗浄した。ろ液を減圧濃縮し溶媒を留去し、カラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物457.8 mg(収率92%)を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.89 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.20 (9H, s), 1.21-1.27 (1H, m), 1.51-1.67 (4H, m), 2.47-2.53 (2H, m), 8.05-8.08 (1H, m).

[0377] b) 6-メチル-1-フェニル-2-ヘプチルアミンの製造

[0378] [化97]



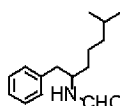
[0379] アルゴン雰囲気下、N-(5-メチルヘキシリデン)-2-メチルプロパンスルフィンアミド458 mgを無水ジクロロメタン10 mLに溶解した。-40°C冷却下、反応液にフェニルマグネシウムブロマイド2.9 mL (1mol/L THF溶液)をゆっくりと加え、1時間攪拌し、その後、0°Cに昇温し、さらに3時間攪拌した。反応終了後、反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した後、有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー精製し、黄色油状物498.7 mgを得た。

得られた油状物のうち208 mgをメタノール2 mLに溶解し、氷冷下、4N 塩酸・酢酸エチル0.5 mLを加えて攪拌した。室温で3.5時間攪拌した。反応終了後、反応液を氷冷下、飽和重曹水、酢酸エチルを加えて、有機層を分離し、水層に再度酢酸エチルを加え抽出し、有機層を合わせて、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し溶媒を留去、シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して目的物を黄色油状物として96.9 mg (収率 53%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.87 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.17-1.26 (2H, m), 1.31-1.39 (2H, m), 1.41-1.59 (3H, m), 2.50 (1H, dd, $J = 8.8, 13.4$ Hz), 2.81 (1H, dd, $J = 5.1, 13.4$ Hz), 2.98-3.05 (1H, m), 7.18-7.38 (5H, m).

[0380] c) N-ホルミル-6-メチル-1-フェニル-2-ヘプチルアミンの製造

[0381] [化98]

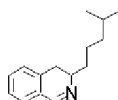


[0382] 実施例37-c)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.85 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.08-1.61 (7H, m), 2.66 (1H, dd, $J = 8.0, 13.9$ Hz), 2.76-2.88 (2H, m), 7.12-7.32 (5H, m), 8.13 (1H, s).

[0383] d) 3-(4-メチルペンチル)-3,4-ジヒドロイソキノリンの製造

[0384] [化99]

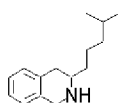


[0385] 実施例37-d)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.89 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.20–1.27 (2H, m), 1.42–1.63 (4H, m), 1.72–1.82 (1H, m), 2.56 (1H, dd, $J = 12.4, 16.1$ Hz), 2.77 (1H, dd, $J = 5.8, 16.1$ Hz), 3.49–3.56 (1H, m), 7.15 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.27–7.36 (3H, m), 8.33 (1H, d, $J = 2.7$ Hz).

[0386] e) 3-(4-メチルペンチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンの製造

[0387] [化100]

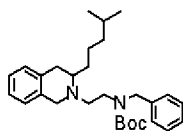


[0388] 実施例37-e)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.89 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.19–1.28 (2H, m), 1.39–1.60 (5H, m), 2.52 (1H, dd, $J = 10.5, 16.1$ Hz), 2.81 (1H, dd, $J = 3.9, 16.1$ Hz), 2.84–2.90 (1H, m), 4.05 (1H, d, $J = 15.8$ Hz), 4.10 (1H, d, $J = 15.8$ Hz), 7.00–7.03 (1H, m), 7.06–7.13 (3H, m).

[0389] f) tert-ブチル ベンジル[2-[3-(4-メチルペンチル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチル]カルバメートの製造

[0390] [化101]

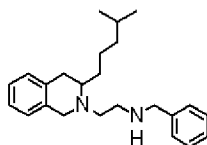


[0391] 実施例32-f)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.86 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.12–1.18 (2H, m), 1.24–1.37 (3H, m), 1.43–1.52 (11H, m), 2.47–2.92 (5H, m), 3.22–3.49 (2H, m), 3.74–3.78 (2H, m), 4.47–4.49 (2H, m), 6.97–7.01 (1H, m), 7.03–7.06 (1H, m), 7.10–7.13 (2H, m), 7.20–7.32 (5H, m).

[0392] g) N-ベンジル-2-[3-(4-メチルペンチル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[0393] [化102]



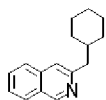
[0394] 実施例32-gと同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.85 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.12–1.18 (2H, m), 1.26–1.36 (3H, m), 1.45–1.56 (2H, m), 2.57 (1H, dd, $J = 6.6, 17.6$ Hz), 2.61–2.75 (4H, m), 2.87–2.92 (2H, m), 3.71 (1H, d, $J = 16.1$ Hz), 3.76 (1H, d, $J = 16.1$ Hz), 3.81 (2H, s), 6.97–7.00 (1H, m), 7.05–7.13 (3H, m), 7.21–7.34 (5H, m).

[0395] 実施例23 N-ベンジル-2-[3-シクロヘキシルメチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

a) 3-シクロヘキシルメチルイソキノリンの製造

[0396] [化103]

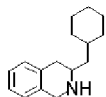


[0397] フェニルマグネシウムブロマイドの代わりにシクロヘキシルマグネシウムクロライドを用いて、実施例1-a, b, c)と同様に反応・処理し、表題化合物を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.98–1.32 (5H, m), 1.60–1.78 (5H, m), 1.82–1.95 (1H, m), 2.80 (2H, d, $J = 7.1$ Hz), 7.42 (1H, s), 7.51 (1H, dd, $J = 7.9, 7.9$ Hz), 7.63 (1H, dd, $J = 7.9, 7.9$ Hz), 7.74 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.92 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 9.21 (1H, s).

[0398] b) 3-シクロヘキシルメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンの製造

[0399] [化104]



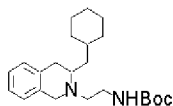
[0400] 実施例1-d)と同様に反応・処理し、表題化合物を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.98–1.02 (2H, m), 1.10–1.58 (6H, m), 1.62–1.80 (5H, m), 2.01 (1H, brs), 2.49 (1H, dd, $J = 10.5, 16.4$ Hz), 2.79 (1H, dd, $J = 3.6, 16.4$ Hz), 2.94–3.04 (1H, m), 4.04 (1H, d, $J = 16.1$ Hz), 4.09 (1H, d, $J = 16.1$ Hz), 6.98–7.03 (1H, m)

), 7.04–7.08 (1H, m), 7.08–7.14 (2H, m).

[0401] c) tert-ブチル 2-[3-シクロヘキシルメチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチルカルバメートの製造

[0402] [化105]

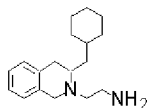


[0403] 実施例1-e)と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.84–0.97 (2H, m), 1.12–1.32 (4H, m), 1.44 (9H, s), 1.42–1.53 (2H, m), 1.60–1.78 (5H, m), 2.55 (1H, dd, $J = 5.6, 16.6$ Hz), 2.57–2.64 (1H, m), 2.66–2.76 (1H, m), 2.92 (1H, dd, $J = 5.2, 16.6$ Hz), 3.08–3.36 (3H, m), 3.80 (2H, s), 5.24 (1H, brs), 7.00–7.10 (2H, m), 7.11–7.17 (2H, m).

[0404] d) 2-[3-シクロヘキシルメチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[0405] [化106]

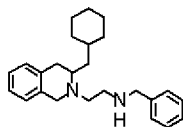


[0406] 実施例1-f)と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.83–0.96 (2H, m), 1.09–1.46 (6H, m), 1.62–1.79 (5H, m), 2.54 (1H, dd, $J = 5.3, 16.7$ Hz), 2.58–2.63 (1H, m), 2.64–2.72 (1H, m), 2.86 (2H, t, $J = 5.7$ Hz), 2.94 (1H, dd, $J = 5.3, 16.8$ Hz), 3.05–3.12 (1H, m), 3.54 (2H, brs), 3.77 (2H, s), 6.98–7.04 (1H, m), 7.05–7.15 (3H, m).

[0407] e) N-ベンジル-2-[3-シクロヘキシルメチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[0408] [化107]



[0409] 実施例1-g)と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

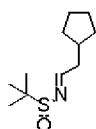
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.79–0.94 (2H, m), 1.06–1.26 (4H, m), 1.28–1.46 (2H, m), 1.58

-1.74 (5H, m), 2.42-2.56 (1H, br), 2.52 (1H, dd, $J = 5.0, 16.5$ Hz), 2.60-2.68 (1H, m), 2.71-2.79 (3H, m), 2.91 (1H, dd, $J = 5.1, 16.5$ Hz), 3.02-3.10 (1H, m), 3.72 (2H, s), 3.84 (2H, s), 6.96-7.00 (1H, m), 7.04-7.15 (3H, m), 7.22-7.34 (5H, m).

[0410] 実施例24 N-ベンジル-2-[3-シクロペンチルメチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

a) N-(2-シクロペンチルエチリデン)-2-メチルプロパンスルフィンアミドの製造

[0411] [化108]

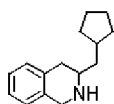


[0412] 5-メチルヘキサノール-1-オンの代わりにシクロペンタンアセトアルデヒドを用いて、実施例22-a)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.20 (9H, s), 1.51-1.69 (6H, m), 1.79-1.80 (2H, m), 2.15-2.23 (1H, m), 2.53 (2H, dd, $J = 5.1, 6.8$ Hz), 8.06 (1H, t, $J = 5.1$ Hz).

[0413] b) 3-シクロペンチルメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンの製造

[0414] [化109]

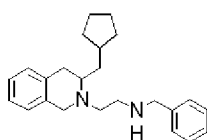


[0415] 実施例22-b)、37-c, d, e)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.08-1.19 (2H, m), 1.48-1.86 (8H, m), 1.95-2.05 (1H, m), 2.52 (1H, dd, $J = 10.5, 16.1$ Hz), 2.84 (1H, dd, $J = 3.4, 16.1$ Hz), 2.89-2.97 (1H, m), 4.05 (1H, d, $J = 16.1$ Hz), 4.11 (1H, d, $J = 16.1$ Hz), 7.00-7.03 (1H, m), 7.06-7.09 (1H, m), 7.11-7.14 (2H, m).

[0416] c) N-ベンジル-2-[3-シクロペンチルメチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[0417] [化110]

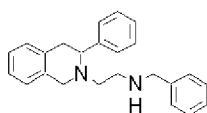


[0418] 実施例32-f, g)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.01-1.09 (2H, m), 1.18-1.37 (2H, m), 1.46-1.63 (4H, m), 1.69-1.79 (2H, m), 1.80-1.90 (1H, m), 2.58 (1H, dd, $J = 4.6, 16.4$ Hz), 2.63-2.78 (4H, m), 2.90-3.01 (2H, m), 3.73 (2H, s), 3.82 (2H, s), 6.97-7.00 (1H, m), 7.05-7.08 (1H, m), 7.11-7.14 (2H, m), 7.22-7.32 (5H, m).

[0419] 実施例25 N-ベンジル-2-[3-フェニル-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[0420] [化111]



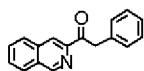
[0421] J. Med. Chem., 1989, 32(6), 1242-1248.を参考にして合成した3-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリンを用いて、実施例1-e, f, g)と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.65-2.85 (4H, m), 3.09 (2H, d, $J = 7.6$ Hz), 3.58 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 3.69-3.74 (3H, m), 3.90 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 7.03 (1H, dd, $J = 4.4, 4.4$ Hz), 7.10 (1H, dd, $J = 4.4, 4.4$ Hz), 7.16-7.18 (2H, m), 7.26-7.31 (10H, m).

[0422] 実施例26 N-ベンジル-2-[3-(2-フェネチル)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

a) ベンジル 3-イソキノリノケトンの製造

[0423] [化112]

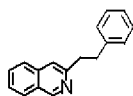


[0424] フェニルマグネシウムブロマイドの代わりにベンジルマグネシウムブロマイドを用いて実施例1-a, b)と同様に反応・処理し、表題化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.66 (2H, s), 7.23-7.26 (1H, m), 7.30 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 7.32 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 7.39 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 7.72-7.77 (2H, m), 7.98-8.00 (1H, m), 8.05-8.07 (1H, m), 8.50 (1H, s), 9.32 (1H, s).

[0425] b) 3-(2-フェネチル)イソキノリンの製造

[0426] [化113]

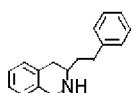


[0427] 実施例1-c)と同様に反応・処理し、表題化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.05–3.09 (2H, m), 3.15–3.19 (2H, m), 7.15–7.22 (5H, m), 7.35 (1H, s), 7.45–7.49 (1H, m), 7.55–7.59 (1H, m), 7.65 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.87 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 9.16 (1H, s).

[0428] c) 3-(2-フェネチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンの製造

[0429] [化114]

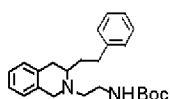


[0430] 実施例1-d)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.84–1.91 (2H, m), 2.59 (1H, dd, $J = 10.4, 16.2$ Hz), 2.78–2.95 (4H, m), 4.07 (2H, s), 7.01–7.03 (1H, m), 7.07–7.14 (3H, m), 7.18–7.31 (5H, m).

[0431] d) tert-ブチル 2-[3-(2-フェネチル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチルカルバメートの製造

[0432] [化115]

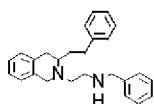


[0433] 実施例1-e)と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.43 (9H, s), 1.60–1.69 (1H, m), 1.84–1.92 (1H, m), 2.56–2.77 (5H, m), 2.90–3.00 (2H, m), 3.18–3.25 (2H, m), 3.76 (1H, d, $J = 16.3$ Hz), 3.81 (1H, d, $J = 16.3$ Hz), 7.00–7.03 (1H, m), 7.07–7.15 (4H, m), 7.18 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.25–7.29 (2H, m).

[0434] e) N-ベンジル-2-[3-(2-フェネチル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[0435] [化116]



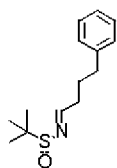
[0436] 実施例1-f, g)と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.58-1.67 (1H, m), 1.85-1.93 (1H, m), 2.59-2.78 (7H, m), 2.90-3.00 (2H, m), 3.71 (1H, d, $J = 16.6$ Hz), 3.78 (1H, d, $J = 16.6$ Hz), 3.81 (2H, s), 6.96-7.01 (1H, m), 7.06-7.08 (1H, m), 7.12-7.18 (5H, m), 7.23-7.27 (3H, m), 7.31 (4H, m).

[0437] 実施例27 N-ベンジル-2-[3-(3-フェニルプロピル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

a) N-(4-フェニルブチリデン)-2-メチルプロパンスルフィンアミドの製造

[0438] [化117]

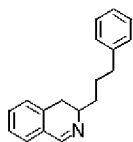


[0439] 5-メチルヘキサノール-1-オンの代わりに4-フェニルブチルアルデヒドを用いて、実施例22-a)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.20 (9H, s), 1.97 (2H, tt, $J = 7.6, 7.6$ Hz), 2.55 (2H, dt, $J = 4.4, 7.6$ Hz), 2.70 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.17-7.31 (5H, m), 8.09 (1H, t, $J = 4.4$ Hz).

[0440] b) 3-(3-フェニルプロピル)-3,4-ジヒドロイソキノリンの製造

[0441] [化118]

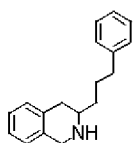


[0442] 実施例22-b)、37-c, d)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.65-1.97 (4H, m), 2.55 (1H, dd, $J = 13.4, 16.1$ Hz), 2.69 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.75 (1H, dd, $J = 5.9, 16.1$ Hz), 3.49-3.59 (1H, m), 7.12-7.36 (9H, m), 8.32 (1H, d, $J = 2.7$ Hz).

[0443] c) 3-(3-フェニルプロピル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンの製造

[0444] [化119]

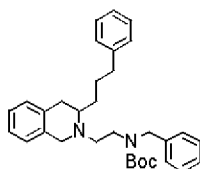


[0445] 実施例37-e)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.54-1.65 (2H, m), 1.73-1.84 (2H, m), 2.51 (1H, dd, $J = 10.2, 16.4$ Hz), 2.67 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 2.81 (1H, dd, $J = 3.7, 16.4$ Hz), 2.86-2.93 (1H, m), 4.03 (1H, d, $J = 16.1$ Hz), 4.08 (1H, d, $J = 16.1$ Hz), 7.00-7.02 (1H, m), 7.05-7.07 (1H, m), 7.10-7.13 (2H, m), 7.16-7.21 (3H, m), 7.25-7.30 (2H, m).

[0446] d) tert-ブチル ベンジル[2-[3-(3-フェニルプロピル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチル]カルバメートの製造

[0447] [化120]

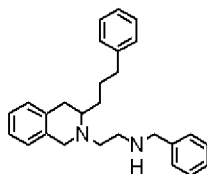


[0448] 実施例32-f)と同様に反応・処理し、表題化合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30-1.58 (12H, m), 1.63-1.71 (2H, m), 2.44-3.00 (6H, m), 3.23-3.45 (2H, m), 3.74-3.78 (2H, m), 4.46 (2H, s), 6.98-7.32 (14H, m).

[0449] e) N-ベンジル-2-[3-(3-フェニルプロピル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[0450] [化121]



[0451] 実施例32-g)と同様に反応・処理し、表題化合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.32-1.41 (1H, m), 1.57-1.73 (3H, m), 2.54-2.75 (7H, m), 2.87-2.98 (2H, m), 3.69 (1H, d, $J = 16.1$ Hz), 3.76 (1H, d, $J = 16.1$ Hz), 3.82 (2H, s), 6.96-6.99 (1H, m), 7.04-7.06 (1H, m), 7.09-7.19 (5H, m), 7.22-7.31 (7H, m).

[0452] 実施例28 N-ベンジル-2-[3-ベンジル-5-クロロ-3,4-ジヒドロイソキノリ

ン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造の製造

a) 3-クロロ-2-メチルベンジルアルコールの製造

[0453] [化122]



[0454] 3-クロロ-2-メチル安息香酸1.70gのTHF 20 mL溶液に氷冷下、ボランTHFコンプレックス20 mLを滴下し、室温下で2時間攪拌した。反応終了後、反応液に1N塩酸を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで除水後、減圧濃縮し、表題化合物1.52 g(収率97%)を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.39 (3H, s), 4.72 (2H, s), 7.13 (1H, dd, $J = 7.6, 7.9$ Hz), 7.27 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.32 (1H, d, $J = 7.9$ Hz).

[0455] b) 3-クロロ-2-メチルベンジルククロライドの製造

[0456] [化123]

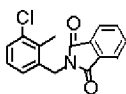


[0457] 3-クロロ-2-メチルベンジルアルコール910 mgを塩化メチレン10 mLに溶解し、室温下でトリエチルアミン1.21 mL、メタンсульフォニルククロライド495 μL を加え、3時間攪拌した。反応終了後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで除水後、減圧濃縮し、表題化合物700 mg(収率69%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.47(3H, s), 4.61 (2H, s), 7.12 (1H, dd, $J = 7.7, 7.9$ Hz), 7.22 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 7.35 (1H, d, $J = 7.9$ Hz).

[0458] c) N-(3-クロロ-2-メチルベンジル)フタルイミドの製造

[0459] [化124]



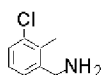
[0460] 3-クロロ-2-メチルベンジルククロライド700 mgをアセトニトリル10 mLに溶解し、室温下で炭酸カリウム829 mg、フタルイミドカリウム889 mgを加えた。その後80°Cまで昇温し更に一晩反応を続けた。反応終了後、反応液を放冷冷却し水を加え、クロロホルム

ムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで除水後、減圧濃縮し、表題化合物1.15 g(収率100%)を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.52 (3H, s), 4.89 (2H, s), 7.06 (1H, dd, $J = 7.7, 7.8$ Hz), 7.18 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 7.29 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.74 (2H, dd, $J = 3.1, 5.5$ Hz), 7.87 (2H, dd, $J = 3.1, 5.5$ Hz).

[0461] d) 3-クロロ-2-メチルベンジルアミンの製造

[0462] [化125]

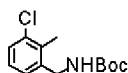


[0463] N-(3-クロロ-2-メチルベンジル)フタルイミド1.15 gをメタノール20 mLに溶解し、室温下でヒドラジン1水和物5 mLを加えた。その後80°Cまで昇温し更に一晩反応を続けた。反応終了後、反応液を放冷冷却し水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで除水後、減圧濃縮し、表題化合物628 mg(収率100%)を無色透明油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.38 (3H, s), 3.88 (2H, s), 7.11 (1H, dd, $J = 7.7, 8.1$ Hz), 7.22 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 7.27 (1H, d, $J = 8.1$ Hz).

[0464] e) tert-ブチル (3-クロロ-2-メチルベンジル)カルバメートの製造

[0465] [化126]

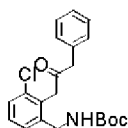


[0466] 3-クロロ-2-メチルベンジルアミン628 mg及びジ-tert-ブチル ジカルボネート969 mgをクロロホルム10 mLに溶解し、室温下でトリエチルアミン1.13 mLを加えた。室温下のまま5時間反応を続けた。反応終了後、水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで除水後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=8:1)を用いて精製し、表題化合物904 mg(収率88%)を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.46 (9H, s), 2.37 (3H, s), 4.34 (2H, d, $J = 5.6$ Hz), 4.70 (1H, brs), 7.10 (1H, dd, $J = 7.1, 7.8$ Hz), 7.15 (1H, d, $J = 7.1$ Hz), 7.30 (1H, d, $J = 7.8$ Hz).

[0467] f) 1-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)-6-クロロフェニル]-3-フェニル-2-プロパノンの製造

[0468] [化127]

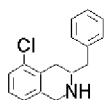


[0469] アルゴン気流下においてtert-ブチル (3-クロロ-2-メチルベンジル)カルバメート573 mgをTHF 10 mLに溶解し、 -78°C においてTMEDA 739 μL 、s-BuLi 4.88 mL (1.01M THF溶液)を順次滴下した。 -30°C まで昇温し、同温度で5分攪拌した。再び -78°C に冷却し、N-メトキシ-N-メチルベンズアミド440 mgのTHF 3 mL溶液を滴下した。 -78°C にて30分攪拌した後、 -30°C まで昇温し2時間攪拌、さらに室温まで昇温し1時間攪拌した。反応終了後、水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで除水後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=5:1)を用いて精製し、表題化合物527 mg(収率63%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.44 (9H, s), 3.86 (2H, s), 4.01 (2H, s), 4.16 (2H, d, $J = 5.4$ Hz), 4.74 (1H, brs), 7.15-7.22 (2H, m), 7.23-7.37 (6H, m).

[0470] g) 3-ベンジル-5-クロロ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンの製造

[0471] [化128]



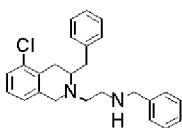
[0472] 1-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)-6-クロロフェニル]-3-フェニル-2-プロパノン427 mgを塩化メチレン5 mLに溶解し、氷冷下でトリフルオロ酢酸3 mLを加えて、室温にて1時間攪拌した。原料消失を確認後、減圧濃縮し、得られた残渣をエタノール5 mLに溶解した。氷冷下水素化ホウ素ナトリウム173 mgを加え、室温にて1時間攪拌した。反応終了後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで除水後、減圧濃縮した。得られた残渣をクロロホルム-ヘキサンを用いて再結晶し、表題化合物173 mgを白色結晶として得た。また再結晶操作の際の母液をPLC(クロロホルム:メタ

ノール＝20:1)を用いて精製し、表題化合物88.6 mgを淡黄色油状物として得た。合わせて表題化合物262 mg(収率89%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.95–3.07 (2H, m), 3.10 (1H, dd, $J = 10.7, 12.8$ Hz), 3.57–3.67 (1H, m), 3.69 (1H, dd, $J = 3.9, 12.8$ Hz), 4.36 (1H, d, $J = 16.1$ Hz), 4.51 (1H, d, $J = 16.1$ Hz), 7.04 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 7.17 (1H, dd, $J = 7.7, 7.7$ Hz), 7.26–7.32 (4H, m), 7.33–7.39 (2H, m).

[0473] h) N-ベンジル-2-(3-ベンジル-5-クロロ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)エタンアミンの製造

[0474] [化129]



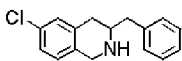
[0475] 実施例32-f, g)と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.39 (1H, dd, $J = 9.6, 13.1$ Hz), 2.56 (1H, dd, $J = 4.8, 12.3$ Hz), 2.60–2.72 (3H, m), 2.73–2.86 (2H, m), 2.88 (1H, dd, $J = 4.9, 13.1$ Hz), 3.22–3.34 (1H, m), 3.75 (2H, s), 3.79 (2H, s), 7.06–7.14 (2H, m), 7.16–7.32 (11H, m).

[0476] 実施例29 N-ベンジル-2-[3-ベンジル-6-クロロ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

a) 3-ベンジル-6-クロロ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンの製造

[0477] [化130]

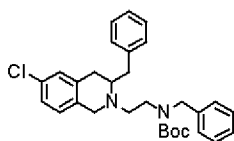


[0478] 3-クロロ-2-メチル安息香酸の代わりに4-クロロ-2-メチル安息香酸を用いて、実施例28-a, b, c, d, e, f, g)と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.62 (1H, dd, $J = 10.2, 16.6$ Hz), 2.73–2.77 (1H, m), 2.79 (1H, dd, $J = 7.8, 13.4$ Hz), 2.89 (1H, dd, $J = 5.8, 13.4$ Hz), 3.09–3.17 (1H, m), 3.95 (1H, d, $J = 15.8$ Hz), 4.00 (1H, d, $J = 15.8$ Hz), 6.94 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.06–7.09 (2H, m), 7.24–7.28 (3H, m), 7.32–7.36 (2H, m).

[0479] b) tert-ブチル ベンジル[2-[3-ベンジル-6-クロロ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチル]カルバメートの製造

[0480] [化131]

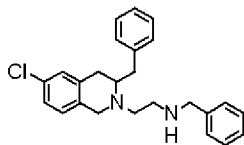


[0481] 実施例32-fと同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.44-1.48 (9H, br), 2.35-2.86 (6H, m), 3.09-3.46 (3H, m), 3.69-3.84 (2H, m), 4.44-4.49 (2H, m), 6.92-7.33 (13H, m).

[0482] c) N-ベンジル-2-[3-ベンジル-6-クロロ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[0483] [化132]



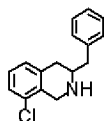
[0484] 実施例32-gと同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.42 (1H, dd, $J = 10.2, 13.2$ Hz), 2.52 (1H, dd, $J = 3.6, 16.6$ Hz), 2.74-2.92 (6H, m), 3.17-3.23 (1H, m), 3.74 (2H, s), 3.79 (2H, s), 6.96 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.05 (1H, m), 7.09 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.09 (1H, s), 7.12 (1H, dd, $J = 2.2, 8.3$ Hz), 7.17-7.33 (8H, m).

[0485] 実施例30 N-ベンジル-2-[3-ベンジル-8-クロロ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

a) 3-ベンジル-8-クロロ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンの製造

[0486] [化133]

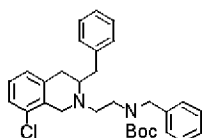


[0487] 3-クロロ-2-メチル安息香酸の代わりに2-クロロ-6-メチル安息香酸を用いて、実施例28-a, b, c, d, e, f, gと同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.64 (1H, dd, $J = 10.4, 16.3$ Hz), 2.74–2.79 (1H, m), 2.80 (1H, dd, $J = 7.8, 13.4$ Hz), 2.88 (1H, dd, $J = 5.9, 13.4$ Hz), 3.08–3.15 (1H, m), 3.87 (1H, d, $J = 16.7$ Hz), 4.19 (1H, d, $J = 16.7$ Hz), 6.97 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.06 (1H, dd, $J = 7.8, 7.8$ Hz), 7.16 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.24–7.27 (3H, m), 7.31–7.36 (2H, m).

[0488] b) tert-ブチル ベンジル[2-[3-ベンジル-8-クロロ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチル]カルバメートの製造

[0489] [化134]

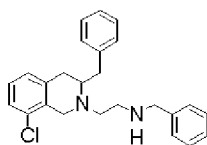


[0490] 実施例32-fと同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.44–1.49 (9H, br), 2.34–2.87 (6H, m), 3.08–3.47 (3H, m), 3.69–3.84 (2H, m), 4.44–4.49 (2H, m), 6.95 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.05–7.12 (3H, m), 7.18–7.33 (9H, m).

[0491] c) N-ベンジル-2-[3-ベンジル-8-クロロ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[0492] [化135]



[0493] 実施例32-gと同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.41 (1H, dd, $J = 10.2, 13.2$ Hz), 2.56 (1H, dd, $J = 3.3, 16.4$ Hz), 2.76–2.95 (6H, m), 3.19–3.25 (1H, m), 3.68 (1H, d, $J = 17.1$ Hz), 3.81 (2H, s), 3.89 (1H, d, $J = 17.1$ Hz), 6.97 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.05–7.12 (3H, m), 7.16–7.33 (9H, m).

[0494] 実施例31 N-ベンジル-2-[3-ベンジル-5-フルオロ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

a) 3-フルオロ-2-メチルベンジルアルコールの製造

[0495] [化136]

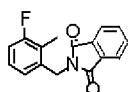


[0496] 3-クロロ-2-メチル安息香酸の代わりに3-フルオロ-2-メチル安息香酸を用いて、実施例28-a)と同様に反応・処理し、表題化合物を無色透明油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.26 (3H, d, $J = 2.0$ Hz), 4.71 (2H, s), 6.94–7.01 (1H, m), 7.06–7.20 (2H, m).

[0497] b) N-(3-フルオロ-2-メチルベンジル)フタルイミドの製造

[0498] [化137]

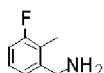


[0499] 実施例28-b, c)と同様に反応・処理し、表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.39 (3H, d, $J = 2.2$ Hz), 4.87 (2H, s), 6.91–6.98 (1H, m), 7.04–7.12 (2H, m), 7.74 (2H, dd, $J = 3.1, 5.4$ Hz), 7.87 (2H, dd, $J = 3.1, 5.4$ Hz).

[0500] c) 3-フルオロ-2-メチルベンジルアミンの製造

[0501] [化138]

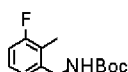


[0502] 実施例28-d)と同様に反応・処理し、表題化合物を無色透明油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.25 (3H, d, $J = 2.4$ Hz), 3.87 (2H, s), 6.93 (1H, dd, $J = 8.5, 8.5$ Hz), 7.08–7.18 (2H, m).

[0503] d) tert-ブチル (3-フルオロ-2-メチルベンジル)カルバメートの製造

[0504] [化139]

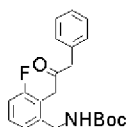


[0505] 実施例28-e)と同様に反応・処理し、表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.46 (9H, s), 2.23 (3H, d, $J = 2.0$ Hz), 4.32 (2H, d, $J = 5.6$ Hz), 4.70 (1H, brs), 6.96 (1H, dd, $J = 8.3, 8.3$ Hz), 7.03 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.09–7.16 (1H, m).

[0506] e) 1-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)-6-フルオロフェニル]-3-フェニル-2-プロパノンの製造

[0507] [化140]

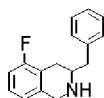


[0508] 実施例28-f)と同様に反応・処理し、表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.44 (9H, s), 3.83 (2H, s), 3.87 (2H, s), 4.15 (2H, d, $J = 5.4$ Hz), 4.79 (1H, brs), 6.98 (1H, dd, $J = 8.6, 8.6$ Hz), 7.09 (1H, d, $J = 8.6, 8.6$ Hz), 7.18–7.37 (6H, m).

[0509] f) 3-ベンジル-5-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンの製造

[0510] [化141]

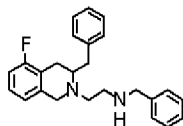


[0511] 実施例28-g)と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.18 (1H, brs), 2.48 (1H, dd, $J = 10.8, 16.9$ Hz), 2.81 (1H, dd, $J = 8.1, 13.5$ Hz), 2.88 (1H, dd, $J = 3.8, 16.9$ Hz), 2.95 (1H, dd, $J = 5.5, 13.5$ Hz), 3.08–3.16 (1H, m), 3.98 (1H, d, $J = 15.8$ Hz), 4.03 (1H, d, $J = 15.8$ Hz), 6.80 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.85 (1H, dd, $J = 8.9, 8.9$ Hz), 7.04–7.11 (1H, m), 7.23–7.29 (3H, m), 7.31–7.36 (2H, m).

[0512] g) N-ベンジル-2-[3-ベンジル-5-フルオロ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[0513] [化142]



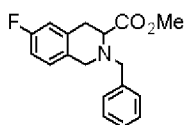
[0514] 実施例32-f, g)と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.47 (1H, dd, $J = 9.7, 13.3$ Hz), 2.64–2.68 (2H, m), 2.72–2.80 (3H, m), 2.84–2.96 (2H, m), 3.03–3.30 (1H, m), 3.79 (2H, s), 3.80 (2H, s), 6.83 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.87 (1H, dd, $J = 8.7, 8.7$ Hz), 7.08–7.15 (3H, m), 7.17–7.32 (8H, m).

[0515] 実施例32 N-ベンジル-2-[3-ベンジル-6-フルオロ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

a) 2-ベンジル-6-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸メチルの製造

[0516] [化143]

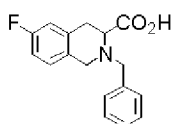


[0517] 6-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸メチル702 mg、ベンジルククロライド425 mg、炭酸カリウム425 mgをアセトニトリル5 mLに溶解し、還流下3時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで除水後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(アセトン:n-ヘキサン=1:20)を用いて精製し、表題化合物460 mg(収率46%)を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.09 (1H, dd, $J = 3.7, 16.1$ Hz), 3.09 (1H, dd, $J = 3.7, 16.1$ Hz), 3.68 (3H, s), 3.75-3.82 (2H, m), 3.92-4.00 (3H, m), 6.79-6.87 (2H, m), 6.91-6.96 (1H, m), 7.25-7.40 (5H, m).

[0518] b) 2-ベンジル-6-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸の製造

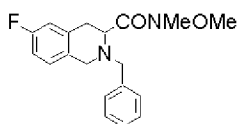
[0519] [化144]



[0520] 2-ベンジル-6-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸メチル460 mg、水酸化リチウム・1水和物640 mg、をTHF:H₂O = 1:1.5 mLに溶解し、還流下1時間攪拌した。反応液に水を加え、塩化アンモニウムと重曹水で調整して中和しクロロホルムで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで除水後、減圧濃縮し、表題化合物436 mg(収率99%)を淡黄色油状物として得た。

[0521] c) N-メトキシ-N-メチル-(2-ベンジル-6-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン)-3-カルボキシアミドの製造

[0522] [化145]

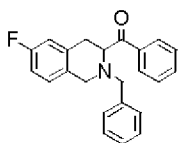


[0523] 2-ベンジル-6-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 436 mg、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン 1塩酸塩164 mg、BOP-Reagent 743 mg、トリエチルアミン340 mgをジクロロメタン10 mLに溶解し、室温下3時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した後、有機層を重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで除水後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム:飽和アンモニアメタノール=10:1)を用いて精製し、表題化合物474 mg(収率94%)を淡黄色固化物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.06-3.14 (1H, m), 3.15 (3H, s), 3.38-3.49 (1H, m), 3.61 (3H, s), 4.14-4.60 (5H, m), 6.84-6.94 (2H, m), 7.06-7.12 (1H, m), 7.34-7.41 (3H, m), 7.42-7.48 (2H, m).

[0524] d) 3-ベンゾイル-2-ベンジル-6-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンの製造

[0525] [化146]



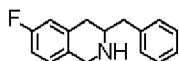
[0526] アルゴン気流下、N-メトキシ-N-メチル-(2-ベンジル-6-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン)-3-カルボキシアミド200 mgを無水THF 4 mLに溶解し、氷冷冷却下攪拌した。反応液にフェニルマグネシウムクロライド 0.9 mL(2mol/L THF溶液)をゆっくりと加え、1時間30分攪拌を続けた。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した後、有機層を希塩酸、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで除水後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(アセトン:ヘキサン=1:8)を用いて精製し、表題化合物66 mg(収率31%)を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.05 (1H, dd, J = 6.1, 17.2 Hz), 3.29 (1H, dd, J = 6.8, 17.2 Hz), 3.47-3.51 (1H, m), 3.63 (1H, d, J = 13.2 Hz), 3.76-3.84 (3H, m), 3.88-3.96 (1H, m)

), 4.53 (1H, dd, J = 6.5, 6.5 Hz), 6.81–6.89 (2H, m), 6.91–6.96 (1H, m), 7.17–7.30 (5H, m), 7.44–7.52 (2H, m), 7.56–7.62 (1H, m), 8.06–8.13 (2H, m).

[0527] e) 3-ベンジル-6-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンの製造

[0528] [化147]

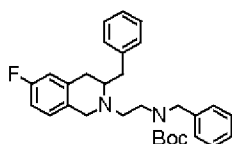


[0529] 3-ベンゾイル-2-ベンジル-6-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン 66 mg、10% Pd-C 30 mgをエタノール2 mLと4N塩酸2 mLに溶解し、水素雰囲気下、室温で48時間攪拌を続けた。反応液をセライトろ過し、濾液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=5:1)を用いて精製し、表題化合物8 mg(収率18%)を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.64 (1H, dd, J = 10.2, 16.6 Hz), 2.73–2.80 (1H, m), 2.81 (1H, dd, J = 7.8, 13.4 Hz), 2.89 (1H, dd, J = 5.8, 13.4 Hz), 3.10–3.20 (1H, m), 3.97 (1H, d, J = 15.4 Hz), 4.01 (1H, d, J = 15.4 Hz), 6.76 (1H, dd, J = 2.6, 9.5 Hz), 6.81 (1H, ddd, J = 2.6, 8.5, 8.5 Hz), 6.96 (1H, dd, J = 5.8, 8.5 Hz), 7.24–7.28 (3H, m), 7.32–7.37 (2H, m).

[0530] f) tert-ブチル ベンジル[2-[3-ベンジル-6-フルオロ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチル]カルバメートの製造

[0531] [化148]

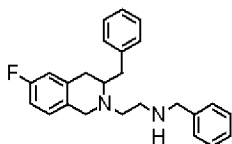


[0532] 3-ベンジル-6-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン8 mg、tert-ブチル ベンジル(2-オキソエチル)カルバメート 9.3 mg、トリアセトキシヒドロホウ酸ナトリウム11 mg、酢酸10 μL をトルエン0.5 mLに溶解し、室温で30分攪拌を続けた。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した後、有機層を重曹水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで除水後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ジエチルエーテル:ヘキサン=1:2)を用いて精製し、表題化合物14 mg(収率85%)を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.40–1.50 (9H, br), 2.34–3.50 (9H, m), 3.69–3.86 (2H, m), 4.40–4.50 (2H, m), 6.74 (1H, dd, $J = 2.6, 9.5$ Hz), 6.84 (1H, ddd, $J = 2.6, 8.4, 8.4$ Hz), 6.92–7.00 (1H, m), 7.04–7.14 (2H, m), 7.18–7.34 (8H, m).

[0533] g) N-ベンジル-2-[3-ベンジル-6-フルオロ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[0534] [化149]



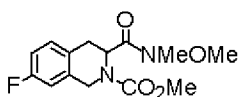
[0535] tert-ブチル ベンジル[2-[3-ベンジル-6-フルオロ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチル]カルバメート 13 mg を4N塩酸—酢酸エチル溶液 0.5 mLに溶解し、室温で30分攪拌を続けた。反応液を減圧濃縮し、酢酸エチルに溶解し、重曹水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで除水後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=10:1)を用いて精製し、表題化合物10 mg(収率99%)を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.44 (1H, dd, $J = 10.2, 13.1$ Hz), 2.53 (1H, dd, $J = 3.7, 16.6$ Hz), 2.74–2.90 (6H, m), 3.16–3.24 (1H, m), 3.74 (2H, s), 3.80 (2H, s), 6.76 (1H, dd, $J = 2.7, 9.5$ Hz), 6.85 (1H, ddd, $J = 2.7, 8.3, 8.3$ Hz), 6.98 (1H, dd, $J = 5.8, 8.3$ Hz), 7.06–7.12 (2H, m), 7.16–7.34 (8H, m).

[0536] 実施例33 N-ベンジル-2-[3-ベンジル-7-フルオロ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

a) N-メトキシ-N-メチル-(7-フルオロ-2-メトキシカルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン)-3-カルボキシアミドの製造

[0537] [化150]



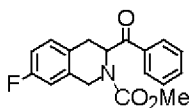
[0538] 4-フルオロフェニルアラニン274 mg、トリエチルアミン300 mgの塩化メチレン 1 mL 溶液に氷冷メチルクロロホルム284 mgの塩化メチレン0.5 mL溶液を滴下し、室温で16時間反応させた。反応終了後、反応液に水を加えて希釈し、2N塩酸で酸性にし

て酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重曹水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥して減圧濃縮し黄色油状物を得た。得られた黄色油状物360 mgの酢酸0.6 mL溶液に、硫酸0.2 mLと パラホルムアルデヒド 47 mgを加え、室温で18時間反応させた。反応終了後、氷冷下反応液に水を加えて希釈し、5N水酸化ナトリウムでアルカリ性にして酢酸エチルで抽出した。有機層を水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥して減圧濃縮し黄色油状物を得た。得られた黄色油状物380 mg、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン 1塩酸塩176 mg、BOP reagent 797 mg、トリエチルアミン450 mgをジクロロメタン5 mLに溶解し、室温下3時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで除水後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルムのみ)を用いて精製し、表題化合物66 mg(収率23%)を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.96 (0.7H, m), 3.13–3.20 (3.3H, m), 3.67–3.80 (4H, m), 3.85 (2H, s), 4.56–4.88 (3H, m), 5.05 (0.3H, dd, $J = 5.9, 5.9$ Hz), 5.20 (0.7H, dd, $J = 5.9, 5.9$ Hz), 6.85–7.11 (3H, m).

[0539] b) 3-ベンゾイル-7-フルオロ-2-メトキシカルボニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリンの製造

[0540] [化151]



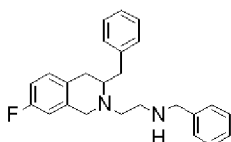
[0541] アルゴン気流下、N-メトキシ-N-メチル-(7-フルオロ-2-メトキシカルボニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン)-3-カルボキシアミド60 mgを無水THF 1 mLに溶解し、氷冷冷却下攪拌した。反応液にフェニルマグネシウムブロマイド 0.8 mL (1 mol/L THF溶液)をゆっくりと加え、30分攪拌を続けた。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した後、有機層を希塩酸、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで除水後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルムのみ)を用いて精製し、表題化合物15 mg(収率19%)を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.05–3.26 (2H, m), 3.69 (1H, s), 3.79 (2H, s), 4.55 (0.7H, d,

$J = 16.6$ Hz), 4.60 (0.3H, d, $J = 16.4$ Hz), 4.81 (0.7H, d, $J = 16.6$ Hz), 4.87 (0.3H, d, $J = 16.4$ Hz), 5.70 (0.3H, dd, $J = 4.8, 6.5$ Hz), 5.92 (0.7H, dd, $J = 3.7, 6.3$ Hz), 6.82–7.02 (3H, m), 7.45–7.62 (3H, m), 7.87–7.93 (2H, m).

[0542] c) N-ベンジル-2-[3-ベンジル-7-フルオロ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[0543] [化152]



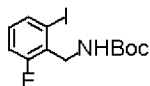
[0544] 3-ベンゾイル-7-フルオロ-2-メトキシカルボニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン12 mgの6N塩酸水溶液2 mL溶液を加熱還流下で16時間反応させた。氷冷下反応液に水を加えて希釈し、5N水酸化ナトリウムでアルカリ性にしてクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥して減圧濃縮し黄色油状物を得た。得られた黄色油状物10 mg、10% Pd-C 3 mgをエタノール2 mLと4N塩酸酢酸エチル溶液0.2 mLに溶解し、水素雰囲気下、室温で48時間攪拌を続けた。反応液をセライトろ過し、濾液を減圧濃縮し、黄色油状物8 mgを得た。黄色油状物8 mg及び N-Boc-2-ベンジルアミノエタナール 9 mgのトルエン1 mL溶液に、トリアセトキシヒドロホウ酸ナトリウム9 mg、酢酸 5 mgを順次加え室温で2時間攪拌した。重曹水を加えアルカリ性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去し黄色油状物10 mgを得た。この黄色油状物に4N 塩酸/酢酸エチル 2 mLを加え室温で30分攪拌した。有機層を重曹水、続いて食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=10:1)を用いて精製し、表題化合物 2 mg(収率41 %)を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.47 (1H, dd, $J = 9.6, 13.4$ Hz), 2.52 (1H, dd, $J = 3.4, 15.8$ Hz), 2.75–2.81 (4H, m), 2.86–2.92 (2H, m), 3.21–3.26 (1H, m), 3.74 (2H, s), 3.80 (2H, s), 6.73 (1H, dd, $J = 2.4, 9.3$ Hz), 6.85 (1H, ddd, $J = 2.4, 8.3, 8.3$ Hz), 7.00 (1H, d, $J = 5.6, 8.3$ Hz), 7.10 (2H, d, $J = 7.1$ Hz), 7.17–7.32 (8H, m).

[0545] 実施例34 N-ベンジル-2-[3-ベンジル-8-フルオロ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

a) N-(2-フルオロ-6-ヨードベンジル)カルバミド酸 t-ブチルの製造

[化153]

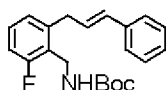


[0546] アルゴン雰囲気下、2-フルオロ-6-ヨードベンゾニトリル 123 mgをテトラヒドロフラン 2 mLに溶解し、ボラン-テトラヒドロフラン コンプレックス1.5 mLを加え加熱還流下で一晩攪拌した。反応液を室温まで冷却し、2N 塩酸を加えさらに1時間攪拌した。反応終了後、反応液に重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した後、有機層を重曹水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで除水後、減圧濃縮し、2-フルオロ-6-ヨードベンジルアミン87 mg(70 %)を微黄色油状物として得た。これとジ-tert-ブチル ジカルボネート 68 mg、トリエチルアミン31 mgをクロロホルム1 mLに溶解し、室温で1時間攪拌した。反応終了後、反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した後、有機層を重曹水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで除水後、減圧濃縮した。得られた残渣をPLC(n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1)を用いて精製し、表題化合物80 mg(収率 81%)を微黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s), 4.50 (2H, s), 6.95-7.00 (1H, m), 7.04-7.08 (1H, m), 7.63 (1H, d, $J = 7.8$ Hz).

[0547] b) N-(2-フルオロ-6-シンナミルベンジル)カルバミド酸 t-ブチルの製造

[0548] [化154]



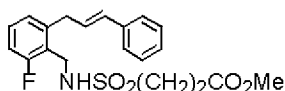
[0549] アルゴン雰囲気下、N-(2-フルオロ-6-ヨードベンジル)カルバミド酸 t-ブチル300 mgと酢酸シンナミル 0.29 mL、ビストリブチルスズ1.28 mL、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$ 70 mg、をDMF 2.5 mLに溶解し、120 °Cで2時間攪拌した。反応終了後、反応液にジエチルエーテルを加えセライトろ過をし、濾液に水を加え、ジエチルエーテルで抽出した後、有機層を重曹水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで除水後、減圧濃縮した。得られた残渣をPLC(n-ヘキサン:酢酸エチル=3:1)を用いて精製し、表題

化合物121 mg(収率 52%)を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.51 (9H, s), 3.69 (2H, d, $J = 3.9$ Hz), 4.42 (2H, d, $J = 5.1$ Hz), 4.70 (1H, br), 6.33–6.36 (2H, m), 6.95 (1H, dd, $J = 8.8, 8.8$ Hz), 7.04 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.17–7.23 (2H, m), 7.25–7.34 (4H, m).

[0550] c) N-(2-フルオロ-6-シンナミルベンジル)-2-メトキシカルボニルエタンスルホンアミドの製造

[0551] [化155]

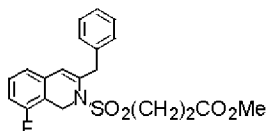


[0552] N-(2-フルオロ-6-シンナミルベンジル)カルバミド酸 t-ブチル34 mgを4N 塩酸 酢酸エチル溶液に溶解し、室温で1時間攪拌した。反応終了後、反応液に重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した後、有機層を重曹水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで除水後、減圧濃縮し、2-フルオロ-6-シンナミルベンジルアミンの粗生成物24 mgを微黄色油状物として得た。得られた粗生成物と2-メトキシカルボニルエチル スルホニルクロライド19 mg、炭酸ナトリウム21 mgを塩化メチレン 1 mL、水1 mLに溶解し氷冷下1時間攪拌した。反応終了後、反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した後、有機層を重曹水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで除水後、減圧濃縮した。得られた残渣をPLC(n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1)を用いて精製し、表題化合物29 mg(収率 79%)を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.73 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 2.75 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 3.27 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 3.29 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 3.68 (3H, s), 3.69 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 4.40 (2H, d, $J = 4.4$ Hz), 4.72 (1H, br), 6.28–6.36 (2H, m), 6.98 (1H, ddd, $J = 0.9, 9.1, 9.1$ Hz), 7.08 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.18–7.22 (2H, m), 7.25–7.34 (4H, m).

[0553] d) メチル 3-[(3-ベンジル-8-フルオロイソキノリン-2(1H)-イル)スルホニル]プロパノエートの製造

[0554] [化156]

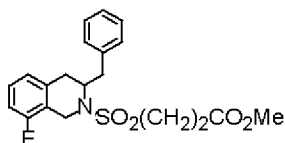


[0555] アルゴン雰囲気下、N-(2-フルオロ-6-シンナミルベンジル)-2-メトキシカルボニルエタンスルホンアミド 20 mg と $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ 3 mg、ベンゾキノン 6 mg、塩化リチウム 21 mg、炭酸ナトリウム 12 mg を THF 1 mL に溶解し、加熱還流下で 36 時間攪拌した。反応終了後、反応液にジエチルエーテルを加えセライトろ過をし、濾液に水を加え、ジエチルエーテルで抽出した後、有機層を重曹水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで除水後、減圧濃縮した。得られた残渣を PTLC (n-ヘキサン：酢酸エチル=1:1) を用いて精製し、表題化合物 10 mg (収率 46%) を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.58 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 2.60 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 2.99 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 3.01 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 3.64 (3H, s), 3.96 (2H, s), 4.70 (2H, s), 6.32 (1H, s), 6.90 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 6.98 (1H, dd, $J = 8.5, 8.5$ Hz), 7.20–7.34 (6H, m).

[0556] e) メチル 3-[(3-ベンジル-8-フルオロ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)スルホニル]プロパノエートの製造

[0557] [化157]

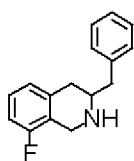


[0558] 水素雰囲気下、メチル 3-[(3-ベンジル-8-フルオロイソキノリン-2(1H)-イル)スルホニル]プロパノエート 9 mg と 10% Pd/C 9 mg をエタノール 1 mL に溶解し、室温で 2 時間攪拌した。反応終了後、反応液にジエチルエーテルを加えセライトろ過、濾液を減圧濃縮し表題化合物 10 mg (収率 100%) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.44–2.61 (2H, m), 2.71–2.78 (2H, m), 2.89 (1H, dd, $J = 7.8, 13.2$ Hz), 2.91–3.02 (2H, m), 3.10 (1H, dd, $J = 5.8, 16.3$ Hz), 3.64 (3H, s), 4.32 (1H, d, $J = 17.4$ Hz), 4.48–4.53 (1H, m), 4.85 (1H, d, $J = 17.4$ Hz), 6.93 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.95 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.18–7.25 (4H, m), 7.30–7.34 (2H, m).

[0559] f) 3-ベンジル-8-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンの製造

[0560] [化158]



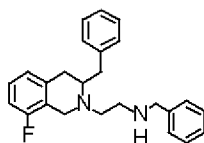
[0561] メチル 3-[[3-ベンジル-8-フルオロ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]スルホニル]プロパノエート10 mg を3N 塩酸1.5 mL、tert-ブタノール0.5 mL に溶解し70°Cで40時間攪拌した。

反応終了後、反応液に濾液に水を加え、酢酸エチルで抽出した後、有機層を重曹水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで除水後、減圧濃縮した。得られた残渣をPLC(クロロホルム:メタノール=10:1)を用いて精製し、表題化合物4 mg(収率 7%)を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.64 (1H, dd, $J = 10.5, 16.4$ Hz), 2.76-2.91(3H, m), 3.11-3.18 (1H, m), 3.89 (1H, d, $J = 16.2$ Hz), 4.18 (1H, d, $J = 16.2$ Hz), 6.92-6.97 (2H, m), 6.80-6.85 (2H, m), 7.08 (1H, dd, $J = 7.8, 13.8$ Hz), 7.24-7.28 (3H, m), 7.32-7.36 (2 H, m).

[0562] g) N-ベンジル-2-[3-ベンジル-8-フルオロ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[0563] [化159]



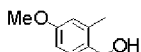
[0564] 実施例32-f, g)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.46 (1H, dd, $J = 10.0, 13.2$ Hz), 2.56 (1H, dd, $J = 3.4, 16.7$ Hz), 2.77-2.95 (6H, m), 3.20-3.25 (1H, m), 3.72 (1H, d, $J = 16.8$ Hz), 3.81 (2H, s), 3.88 (1H, d, $J = 16.8$ Hz), 6.83-6.89 (2H, m), 7.08-7.20 (4H, m), 7.24-7.31 (7H, m).

[0565] 実施例35 N-ベンジル-2-[3-ベンジル-6-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

a) 4-メトキシ-2-メチルベンジルアルコールの製造

[0566] [化160]

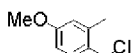


[0567] 3-クロロ-2-メチル安息香酸の代わりに4-メトキシ-2-メチル安息香酸を用いて、実施例28-a)と同様に反応・処理し、表題化合物を無色透明油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.38 (1H, t, $J = 5.3$ Hz), 2.37 (3H, s), 3.80 (3H, s), 4.64 (2H, d, $J = 5.3$ Hz), 6.72 (1H, dd, $J = 2.6, 8.1$ Hz), 6.75 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 7.24 (1H, d, $J = 8.1$ Hz).

[0568] b) 4-メトキシ-2-メチルベンジルクロライドの製造

[0569] [化161]

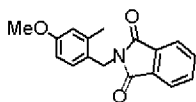


[0570] 実施例28-b)と同様に反応・処理し、表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.41 (3H, s), 3.79 (3H, s), 4.60 (2H, s), 6.71 (1H, d, $J = 2.6, 8.3$ Hz), 6.75 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 7.22 (1H, d, $J = 8.3$ Hz).

[0571] c) N-(4-メトキシ-2-メチルベンジル)フタルイミドの製造

[0572] [化162]

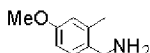


[0573] 実施例28-c)と同様に反応・処理し、表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.47 (3H, s), 3.76 (3H, s), 4.81 (2H, s), 6.68 (1H, dd, $J = 2.6, 8.3$ Hz), 6.71 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 7.28 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.71 (2H, dd, $J = 3.1, 5.4$ Hz), 7.84 (2H, d, $J = 3.1, 5.4$ Hz).

[0574] d) 4-メトキシ-2-メチルベンジルアミンの製造

[0575] [化163]

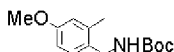


[0576] 実施例28-d)と同様に反応・処理し、表題化合物を無色透明油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.33 (3H, s), 3.79 (3H, s), 3.80 (2H, s), 6.70–6.75 (2H, m), 7.20 (1H, d, $J = 9.0$ Hz).

[0577] e) tert-ブチル (4-メトキシ-2-メチルベンジル)カルバメートの製造

[0578] [化164]

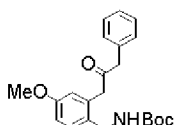


[0579] 実施例28-e)と同様に反応・処理し、表題化合物を白色結晶性粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.46 (9H, s), 2.31 (3H, s), 3.78 (3H, s), 4.25 (2H, d, $J = 5.1$ Hz), 4.59 (1H, brs), 6.70 (1H, dd, $J = 2.7, 8.3$ Hz), 6.73 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 7.14 (1H, d, $J = 8.3$ Hz).

[0580] f) 1-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)-5-メトキシフェニル]-3-フェニル-2-プロパノンの製造

[0581] [化165]

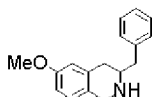


[0582] 実施例28-f)と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.43-1.44 (9H, m), 3.75 (2H, s), 3.75 (2H, s), 3.79 (3H, s), 4.11 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 4.18 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 4.74 (1H, brs), 6.55 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.69 (1H, s), 6.71-6.78 (2H, m), 7.15-7.38 (4H, m).

[0583] g) 3-ベンジル-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンの製造

[0584] [化166]

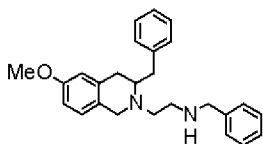


[0585] 実施例28-g)と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.64 (1H, dd, $J = 10.3, 16.4$ Hz), 2.74 (1H, dd, $J = 3.9, 16.4$ Hz), 2.80-2.92 (2H, m), 3.12-3.20 (1H, m), 3.76 (3H, s), 3.95 (1H, d, $J = 16.2$ Hz), 3.99 (1H, d, $J = 16.2$ Hz), 6.59 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.69 (1H, dd, $J = 2.6, 8.4$ Hz), 6.92 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.22-7.28 (3H, m), 7.31-7.38 (2H, m).

[0586] h) N-ベンジル-2-[3-ベンジル-6-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[0587] [化167]



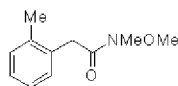
[0588] 実施例32-f, g)と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.48 (1H, dd, $J = 10.0, 13.2$ Hz), 2.53 (1H, dd, $J = 3.4, 16.6$ Hz), 2.77–2.80 (3H, m), 2.83–2.93 (3H, m), 3.19–3.24 (1H, m), 3.72 (2H, s), 3.78 (3H, s), 3.80 (2H, s), 6.59 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.73 (1H, dd, $J = 2.6, 8.3$ Hz), 6.94 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.11 (2H, d, $J = 7.1$ Hz), 7.16–7.33 (8H, m).

[0589] 実施例36 N-ベンジル-2-[3-イソブチル-5-メチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

a) 2-(2-トリルイル)-N-メトキシ-N-メチルアセトアミドの製造

[0590] [化168]



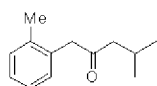
[0591] 2-メチルフェニル酢酸2.60 gとN,O-ジメチルヒドロキシルアミン 1塩酸塩2.53 gのクロロホルム 50 mL溶液を氷冷下で10分間攪拌後、WSC1塩酸塩 4.98 gを加えて10分間攪拌した。さらにトリエチルアミン 5.25 gを加えて10分間攪拌後室温で3時間反応させた。

反応終了後、氷冷下反応液に1N塩酸を加えて希釈し、クロロホルム抽出した。クロロホルム層を飽和重曹水、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製し、表題化合物3.20 g(収率96%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.31 (3H, s), 3.21 (3H, s), 3.61 (3H, s), 3.77 (2H, s), 7.12–7.21 (4H, m).

[0592] b) 4-メチル-1-(2-トリルイル)-ペンタン-4-オンの製造

[0593] [化169]



[0594] アルゴン雰囲気下、2-(2-トリルイル)-N-メトキシ-N-メチルアセトアミド 3.20

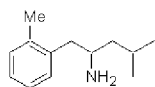
g の THF 10 mL 溶液に氷冷下イソブチルマグネシウムブロマイド 24.8 mL (2.0M エーテル溶液)をゆっくり滴下して加え、1時間反応させた。

反応終了後、氷冷下反応液に1N塩酸をゆっくり加えて希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重曹水、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=5:1)及びPLC(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、表題化合物 49 mg (収率 2%)を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.89 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.09–2.20 (1H, m), 2.24 (3H, s), 2.30 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 3.68 (2H, s), 7.10–7.18 (4H, m).

[0595] c) 4-メチル-1-(2-トリイル)-2-ペンチルアミンの製造

[0596] [化170]



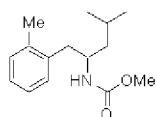
[0597] 4-メチル-1-(2-トリイル)-ペンタン-4-オン 49 mg、酢酸アンモニウム 175 mg、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム 0.31 mL (1M テトラヒドロフラン溶液)のメタノール溶液 1 mLを70°Cで8時間反応させた。5N水酸化ナトリウム 0.5 mLを加え70°Cでさらに2時間反応させた。

反応終了後、クロロホルム抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥して減圧濃縮した。得られた残渣をPLC(クロロホルム:アンモニア飽和メタノール=20:1)で精製し、表題化合物 42 mg (収率 85%)を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.89 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 0.94 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.29–1.39 (2H, m), 1.67–1.87 (1H, m), 2.33 (3H, s), 2.43 (1H, dd, $J = 9.2, 13.5$ Hz), 2.81 (1H, d, $J = 4.3, 13.5$ Hz), 3.01–3.13 (1H, m), 7.09–7.20 (4H, m).

[0598] d) メチル 4-メチル-1-(2-トリイル)-ペンタン-2-イルカルバメートの製造

[0599] [化171]



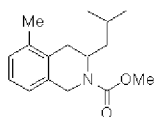
[0600] 4-メチル-1-(2-トルイル)-2-ペンチルアミン 42 mg、ピリジン 70 mg の塩化メチレン 溶液 1 mL に氷冷メチルクロロホルム 82 mg の塩化メチレン 溶液 0.5 mL を滴下し、室温で 36 時間反応させた。

反応終了後、反応液に水を加えて希釈し、2N 塩酸で酸性にして酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重曹水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥して減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝10:1～8:1）で精製し、表題化合物 53 mg（収率 97%）を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.84 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 0.89 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.23–1.34 (2H, m), 1.67 (1H, br), 2.35 (3H, s), 2.71 (1H, dd, $J = 6.8, 13.5$ Hz), 2.83 (1H, dd, $J = 6.1, 13.5$ Hz), 3.61 (3H, brs), 3.94 (1H, br), 4.40 (1H, br), 7.08–7.16 (4H, m).

[0601] e) メチル 3-イソブチル-5-メチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシレートの製造

[0602] [化172]



[0603] メチル 4-メチル-1-(2-トルイル)-ペンタン-2-イルカルバメート 53 mg の酢酸溶液 0.6 mL に、硫酸 0.2 mL と パラホルムアルデヒド 12.6 mg を加え、室温で 18 時間反応させた。

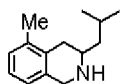
反応終了後、氷冷下反応液に水を加えて希釈し、5N 水酸化ナトリウムでアルカリ性にして酢酸エチルで抽出した。有機層を水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥して減圧濃縮した。得られた残渣を PLC（ヘキサン：酢酸エチル＝4:1）で精製し、表題化合物 20 mg（収率 36%）を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.90 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 0.93 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.10 (1H, br)

1.43–1.56 (2H, m), 2.23 (3H, s), 2.58 (1H, m), 2.85 (1H, dd, $J = 6.1, 16.3$ Hz), 3.74 (3H, s), 4.22 (1H, m), 4.55–5.10 (2H, br), 6.95 (1H, m), 7.02–7.11 (2H, m).

[0604] f) 3-イソブチル-5-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンの製造

[0605] [化173]

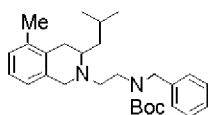


[0606] メチル 3-イソブチル-5-メチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシレート 20 mg の塩酸(0.8 mL)-酢酸(0.3 mL)溶液を90°Cで48時間反応させた。氷冷下反応液に水を加えて希釈し、5N水酸化ナトリウムでアルカリ性にしてクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥して減圧濃縮した。得られた残渣をPLC(クロロホルム:アンモニア飽和メタノール=20:1)で精製し、表題化合物13 mg(収率 84%)を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.96 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.34–1.51 (2H, m), 1.89–1.99 (1H, m), 2.21 (3H, s), 2.39 (1H, d, $J = 10.7$ Hz), 2.69 (1H, dd, $J = 4.1, 16.2$ Hz), 2.90–2.99 (1H, m), 4.02 (1H, d, $J = 16.1$ Hz), 4.09 (1H, d, $J = 16.1$ Hz), 6.89 (1H, d, $J = 7.1$ Hz), 7.00–7.07 (2H, m).

[0607] g) tert-ブチル ベンジル[2-[3-イソブチル-5-メチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチル]カルバメートの製造

[0608] [化174]

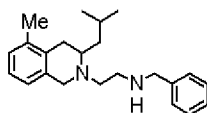


[0609] 実施例32-f)と同様に反応・処理し、表題化合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.90 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 0.91 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.13–1.21 (1H, m), 1.41–1.48 (10H, br), 1.61 (1H, br), 2.20 (3H, s), 2.30–2.72 (4H, m), 2.90–3.45 (3H, m), 3.71–3.80 (2H, m), 4.46 (1H, m), 4.48 (1H, m), 6.85 (1H, br), 7.00 (1H, d, $J = 6.6$ Hz), 7.05–7.07 (1H, m), 7.20–7.33 (5H, m).

[0610] h) N-ベンジル-2-[3-イソブチル-5-メチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[0611] [化175]



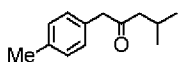
[0612] 実施例32-g)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.90 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.17–1.25 (1H, m), 1.40–1.48 (1H, m), 1.67–1.77 (1H, m), 2.21 (3H, s), 2.38 (1H, dd, $J = 5.6, 16.8$ Hz), 2.58–2.74 (5H, m), 3.04–3.11 (1H, m), 3.72 (1H, d, $J = 16.3$ Hz), 3.78 (1H, d, $J = 16.3$ Hz), 3.82 (2H, s), 6.84 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.00 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.04 (1H, dd, $J = 7.3, 7.3$ Hz), 7.24–7.35 (5H, m).

[0613] 実施例37 N-ベンジル-2-[3-イソブチル-7-メチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

a) 4-メチル-1-(4-トルイル)-ペンタン-2-オンの製造

[0614] [化176]

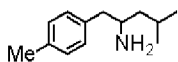


[0615] N-メトキシ-N-メチル-3-メチルブタンアミドと4-メチルベンジルマグネシウムクロライドを用いて、実施例36-b)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.87 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.13 (1H, m), 2.30 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.33 (3H, s), 3.62 (2H, s), 7.08 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.13 (2H, d, $J = 8.1$ Hz).

[0616] b) 4-メチル-1-(4-トルイル)-ペンタン-2-アミンの製造

[0617] [化177]

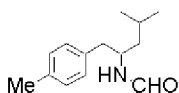


[0618] 実施例36-c)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.90 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 0.94 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.29 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.76 (1H, m), 2.33 (3H, s), 2.38 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 2.41 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 3.04 (1H, m), 7.08 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.11 (2H, d, $J = 8.1$ Hz).

[0619] c) N-ホルミル-4-メチル-1-(4-トルイル)-ペンタン-2-アミンの製造

[0620] [化178]

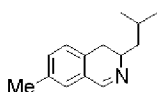


[0621] 2-メチルー5-(4-トルイル)－ペンタン－2-アミン87 mgを蟻酸994 mgに加え、50℃で攪拌した。反応液に無水酢酸 404 mgを加え、その後室温にて5.5時間、更に50℃で1.5時間攪拌した。反応液を氷と飽和重曹水の混液に注ぎ酢酸エチルで抽出した。有機層を重曹水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を留去し、表題化合物を75 mg(収率 75%)の微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.86-0.95 (6H, m), 1.24-1.32 (2H, m), 1.66 (1H, m), 2.32 (3H, s), 2.70-2.83 (2H, m), 4.35(1H, m), 7.00-7.12 (4H, m).

[0622] d) 3-イソブチルー7-メチルー3,4-ジヒドロイソキノリンの製造

[0623] [化179]

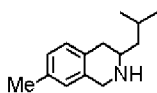


[0624] PPA 1gと P_2O_5 0.2g を混合し170-180℃で1時間攪拌した。この混合物のうち286 mgをN-ホルミル-2-メチルー5-(4-トルイル)－ペンタン－2-アミン34 mgと混合し160-170℃で1時間攪拌した。反応液に氷水を加え炭酸カリウムでアルカリ性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去し、表題化合物を24.5 mg(収率 79%)の微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.95 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.39 (1H, m), 1.70 (1H, m), 1.97 (1H, m), 2.36 (3H, s), 2.47 (1H, dd, $J = 12.4, 18.6$ Hz), 2.74 (1H, dd, $J = 5.9, 18.6$ Hz), 3.62 (1H, m), 7.04 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.10 (1H, s), 7.17 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 8.30 (1H, d, $J = 2.4$ Hz).

[0625] e) 3-イソブチルー7-メチルー1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンの製造

[0626] [化180]



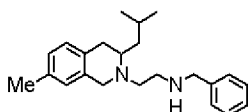
[0627] 3-イソブチルー3-メチルー3,4-ジヒドロイソキノリン24.5 mgのメタノール(1 mL)溶液に水素化ホウ素ナトリウム 4.5 mgを加え室温で5分間攪拌した。反応終了後、反

応液に2N 塩酸を加え減圧乾固後、飽和重曹水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去し、表題化合物を24 mg(収率 96%)の微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.94 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 0.95 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.30–1.46 (2H, m), 1.83 (1H, m), 2.29 (3H, s), 2.43 (1H, m), 2.75 (1H, m), 2.92 (1H, m), 4.00 (1H, d, $J = 16.3$ Hz), 4.06 (1H, d, $J = 16.3$ Hz), 6.84 (1H, s), 6.94 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 6.97 (1H, d, $J = 8.1$ Hz).

[0628] f) N-ベンジル-2-[3-イソブチル-7-メチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[0629] [化181]



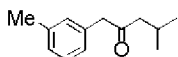
[0630] 実施例32-f, g)と同様に反応・処理し、表題化合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.17 (1H, m), 1.38 (1H, m), 1.65 (1H, m), 2.29 (3H, s), 2.45 (1H, m), 2.62 (1H, m), 2.65–2.75 (3H, m), 2.85 (1H, m), 3.00 (1H, m), 3.70 (2H, s), 3.81 (2H, s), 6.81 (1H, s), 6.95 (2H, s), 7.30–7.40 (5H, m).

[0631] 実施例38 N-ベンジル-2-[3-イソブチル-6-メチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

a) 4-メチル-1-(3-トリルイル)-ペンタン-2-オンの製造

[0632] [化182]

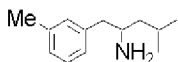


[0633] N-メトキシ-N-メチル-3-メチルブタンアミドと3-メチルベンジルマグネシウムクロライドを用いて、実施例36-b)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.87 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.13 (1H, m), 2.32 (2H, d, $J = 7.0$ Hz), 2.34 (3H, s), 3.62 (2H, s), 6.99 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.00 (1H, s), 7.07 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.21 (1H, dd, $J = 7.5, 7.5$ Hz).

[0634] b) 4-メチル-1-(3-トリルイル)-ペンタン-2-アミンの製造

[0635] [化183]

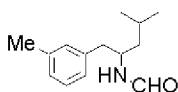


[0636] 実施例36-c)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.90 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 0.94 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.28 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.77 (1H, m), 2.34 (3H, s), 2.36 (1H, dd, $J = 9.0, 14.4$ Hz), 2.76 (1H, d, $J = 4.1, 14.4$ Hz), 3.05 (1H, m), 6.98–7.04 (3H, m), 7.19 (1H, dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz).

[0637] c) N-ホルミル-4-メチル-1-(3-トルイル)-ペンタン-2-アミンの製造

[0638] [化184]

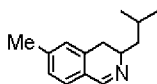


[0639] 実施例37-c)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88–0.95 (6H, m), 1.31 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.64 (1H, m), 2.33 (3H, s), 2.70–2.84 (2H, m), 4.38 (1H, m), 6.92–7.05 (3H, m), 7.18 (1H, dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz), 8.13 (1H, s).

[0640] d) 3-イソブチル-6-メチル-3,4-ジヒドロイソキノリンの製造

[0641] [化185]

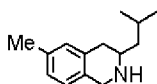


[0642] 実施例37-d)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.96 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.39 (1H, m), 1.70 (1H, m), 1.97 (1H, m), 2.36 (3H, s), 2.48 (1H, dd, $J = 5.9, 16.2$ Hz), 2.73 (1H, dd, $J = 5.9, 16.2$ Hz), 3.60 (1H, m), 6.96 (1H, s), 7.09 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.17 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.29 (1H, d, $J = 2.7$ Hz).

[0643] e) 3-イソブチル-6-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンの製造

[0644] [化186]

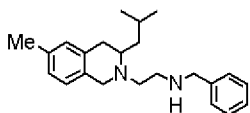


[0645] 実施例37-e)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.94 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 0.95 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.30–1.48 (2 H, m), 1.83 (1H, m), 2.29 (3H, s), 2.44 (1H, m), 2.74 (1H, m), 2.91 (1H, m), 4.00 (1 H, d, $J = 15.6$ Hz), 4.04 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 6.89 (1H, s), 6.92–6.96 (2H, m).

[0646] f) N-ベンジル-2-[3-イソブチル-6-メチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[0647] [化187]



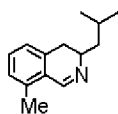
[0648] 実施例32-f, g)と同様に反応・処理し、表題化合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 0.89 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.17 (1H, m), 1.38 (1H, m), 1.68 (1H, m), 2.29 (3H, s), 2.48 (1H, dd, $J = 5.1, 16.1$ Hz), 2.67 (1 H, m), 2.68–2.75 (3H, m), 2.87 (1H, dd, $J = 5.4, 16.1$ Hz), 3.00 (1H, m), 3.69 (2H, s), 3.82 (2H, s), 6.86–6.96 (3H, m), 7.22–7.32 (5H, m).

[0649] 実施例39 N-ベンジル-2-[3-イソブチル-8-メチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

a) 3-イソブチル-8-メチル-3,4-ジヒドロイソキノリンの製造

[0650] [化188]

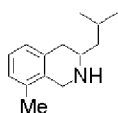


[0651] 実施例38-d)の反応で、表題化合物を3-イソブチル-6-メチル-3,4-ジヒドロイソキノリンの異性体として得た。表題化合物は黄色油状物であった。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.95 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 0.97 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.41 (1H, m), 1.71 (1H, m), 1.98 (1H, m), 2.47 (1H, dd, $J = 11.7, 16.1$ Hz), 2.48 (3H, s), 2.71 (1H, dd, $J = 5.4, 16.1$ Hz), 3.52 (1H, m), 6.97 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.07 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.22 (1H, dd, $J = 7.8, 7.8$ Hz), 8.63 (1H, d, $J = 2.7$ Hz).

[0652] b) 3-イソブチル-8-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンの製造

[0653] [化189]

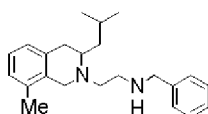


[0654] 実施例37-e)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.94 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 0.95 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.30–1.46 (2H, m), 1.83 (1H, m), 2.18 (3H, s), 2.49 (1H, dd, $J = 10.5, 16.1$ Hz), 2.79 (1H, dd, $J = 3.9, 16.1$ Hz), 2.91 (1H, m), 3.92 (1H, d, $J = 16.1$ Hz), 4.04 (1H, d, $J = 16.1$ Hz), 6.89–6.98 (2H, m), 7.05 (1H, dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz).

[0655] c) N-ベンジル-2-[3-イソブチル-8-メチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[0656] [化190]



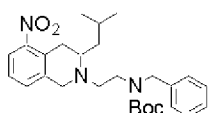
[0657] 実施例32-f, g)と同様に反応・処理し、表題化合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.87 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 0.88 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.16 (1H, m), 1.34 (1H, m), 1.70 (1H, m), 2.14 (3H, s), 2.55 (1H, m), 2.66–2.78 (4H, m), 2.95–3.20 (2H, m), 3.54 (1H, d, $J = 16.6$ Hz), 3.63 (1H, d, $J = 16.6$ Hz), 3.81 (1H, s), 3.82 (1H, s), 6.88–6.98 (2H, m), 7.05 (1H, dd, $J = 7.3, 7.3$ Hz), 7.24–7.32 (5H, m).

[0658] 実施例40 N-ベンジル-2-[3-イソブチル-5-ニトロ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

a) tert-ブチル ベンジル[2-[3-イソブチル-5-ニトロ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチル]カルバメートの製造

[0659] [化191]



[0660] アルゴン雰囲気下、実施例20-c)で得られた3-イソブチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン405 mg のアセトニトリル(3 mL)溶液に氷冷しながら10分間攪拌後、ニトロニウムテトラフルオロボレート426 mgを加え、30分間反応した。反応液を10%アンモニア水で中和後、クロロホルム抽出し、クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄して、硫

酸ナトリウム乾燥後、減圧濃縮した。

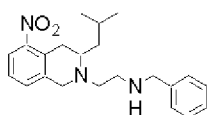
得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=30:1)で精製し、さらにシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=5:1~1:1)で分画した。各フラクションをP-TLC(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、混合物油状物200 mgを得た。

得られた油状物を実施例32-f)と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.04–1.14 (1H, m), 1.33 (1H, brs), 1.42–1.49 (9H, br), 1.62–1.73 (1H, m), 2.50–2.79 (3H, m), 2.80–3.10 (2H, m), 3.20–3.46 (2H, m), 3.79–3.89 (2H, m), 4.48 (2H, brs), 7.21–7.34 (7H, m), 7.96 (1H, d, $J = 10.5$ Hz).

[0661] b) N-ベンジル-2-[3-イソブチル-5-ニトロ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[0662] [化192]



[0663] 実施例32-g)と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.09–1.17 (1H, m), 1.34–1.43 (1H, m), 1.61–1.73 (1H, m), 2.59–2.68 (1H, m), 2.71–2.82 (4H, m), 3.02–3.07 (1H, m), 3.10 (1H, dd, $J = 5.1, 17.6$ Hz), 3.76–3.87 (4H, m), 7.22–7.35 (7H, m), 7.78 (1H, dd, $J = 2.2, 7.3$ Hz).

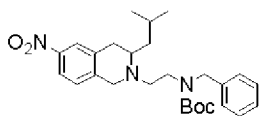
MS (FAB) m/z 368 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

IR (ATR cm^{-1}): 2953, 1524, 1452, 1346, 733, 698.

[0664] 実施例41 N-ベンジル-2-[3-イソブチル-6-ニトロ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

a) tert-ブチル ベンジル[2-[3-イソブチル-6-ニトロ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチル]カルバメートの製造

[0665] [化193]

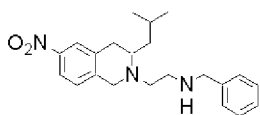


[0666] 実施例40-a)の反応で、tert-ブチル ベンジル[2-[3-イソブチル-5-ニトロ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチル]カルバメートの異性体としてtert-ブチル ベンジル[2-[3-イソブチル-6-ニトロ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチル]カルバメートを淡黄色油状物として得た。得られた油状物を実施例32-f)と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.89 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.03-1.19 (1H, m), 1.31 (1H, br), 1.40-1.50 (9H, br), 1.65-1.74 (1H, m), 2.39-2.80 (2H, m), 2.56 (1H, dd, $J = 5.4, 16.6$ Hz), 2.80-3.17 (2H, m), 3.17-3.44 (2H, m), 3.83 (2H, br), 4.47 (2H, brs), 7.13 (1H, brs), 7.20-7.33 (5H, m), 7.94-7.99 (2H, br).

[0667] b) N-ベンジル-2-[3-イソブチル-6-ニトロ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[0668] [化194]



[0669] 実施例32-g)と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

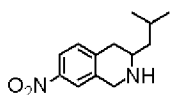
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.89 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.08-1.16 (1H, m), 1.34-1.41 (1H, m), 1.61-1.73 (1H, m), 2.59-2.68 (2H, m), 2.72-2.78 (3H, m), 3.01 (1H, dd, $J = 5.1, 16.3$ Hz), 3.01-3.09 (1H, m), 3.78 (2H, s), 3.82 (2H, s), 7.13 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.23-7.35 (5H, m), 7.95-7.99 (2H, m).

MS (FAB) m/z 368 ($M+H$) $^+$

[0670] 実施例42 N-ベンジル-2-[3-イソブチル-7-ニトロ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

a) 3-イソブチル-7-ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンの製造

[0671] [化195]

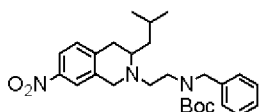


[0672] 実施例40-a)の反応で、表題化合物をtert-ブチル ベンジル[2-[3-イソブチル-5-ニトロ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチル]カルバメートの異性体として淡黄色油状物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.96 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.33-1.49 (2H, m), 1.77-1.91 (1H, m), 2.55 (1H, dd, $J = 10.2, 16.6$ Hz), 2.89 (1H, dd, $J = 3.9, 17.1$ Hz), 2.93-3.01 (1H, m), 4.14 (2H, s), 7.22 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.92 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 7.98 (1H, dd, $J = 2.2, 8.3$ Hz).

[0673] b) tert-ブチル ベンジル[2-[3-イソブチル-7-ニトロ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチル]カルバメートの製造

[0674] [化196]

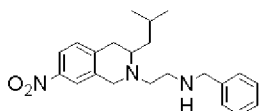


[0675] 実施例32-f)と同様に反応・処理し、表題化合物を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.89 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.05-1.14 (1H, m), 1.34 (1H, br), 1.40-1.50 (9H, br), 1.68 (1H, br), 2.35-2.75 (3H, m), 2.80-3.25 (2H, m), 3.30-3.43 (2H, br), 3.82 (2H, br), 4.48 (2H, br), 7.17-7.31 (6H, m), 7.87 (1H, br), 7.97 (1H, br).

[0676] c) N-ベンジル-2-[3-イソブチル-7-ニトロ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[0677] [化197]



[0678] 実施例32-g)と同様に反応・処理し、表題化合物を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.89 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.04-1.16 (1H, m), 1.35-1.43 (1H, m), 1.61-1.72 (1H, m), 2.58-2.67 (2H, m), 2.71-2.78 (3H, m), 2.99 (1H, dd, $J = 5.4, 16.8$ Hz), 3.03-3.10 (1H, m), 3.78 (2H, s), 3.83 (2H, s), 7.21 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.24-7.35 (5H, m), 7.88 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.98 (1H, dd, $J = 2.4, 8.3$ Hz).

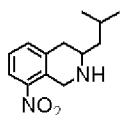
MS (FAB) m/z 368 ($M+H$) $^+$

IR (ATR cm^{-1}): 2953, 1522, 1343, 739, 699.

[0679] 実施例43 N-ベンジル-2-[3-イソブチル-8-ニトロ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

a) 3-イソブチル-8-ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンの製造

[0680] [化198]

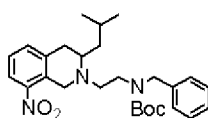


[0681] 実施例40-a)の反応で、tert-ブチル ベンジル[2-[3-イソブチル-5-ニトロ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチル]カルバメートの異性体として表題化合物を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.96 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.33-1.49 (2H, m), 1.78-1.90 (1H, m), 2.57 (1H, dd, $J = 10.2, 16.3$ Hz), 2.90 (1H, dd, $J = 3.9, 16.3$ Hz), 2.93-3.00 (1H, m), 4.32 (1H, d, $J = 17.8$ Hz), 4.38 (1H, d, $J = 17.8$ Hz), 7.29 (1H, dd, $J = 7.8, 7.8$ Hz), 7.36 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.87 (1H, d, $J = 7.8$ Hz).

[0682] b) tert-ブチル ベンジル[2-[3-イソブチル-8-ニトロ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチル]カルバメートの製造

[0683] [化199]

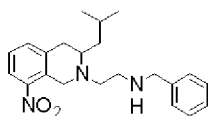


[0684] 実施例32-f)と同様に反応・処理し、表題化合物を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.90 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.08-1.17 (1H, m), 1.40-1.50 (10H, m), 1.65-1.74 (1H, br), 2.25-2.75 (2H, m), 2.66 (1H, dd, $J = 6.1, 16.8$ Hz), 2.85-3.41 (4H, br), 3.98-4.01 (2H, br), 4.41-4.52 (2H, br), 7.18-7.34 (7H, m), 7.86 (1H, d, $J = 7.8$ Hz).

[0685] c) N-ベンジル-2-[3-イソブチル-8-ニトロ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[0686] [化200]



[0687] 実施例32-g)と同様に反応・処理し、表題化合物を黄色油状物として得た。

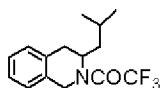
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.90 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.13–1.21 (1H, m), 1.40–1.47 (1H, m), 1.65–1.74 (1H, m), 2.56–2.65 (2H, m), 2.69–2.78 (3H, m), 2.97–3.07 (2H, m), 3.81 (2H, s), 4.04 (2H, s), 7.20–7.37 (7H, m), 7.86 (1H, dd, $J = 0.98, 8.0$ Hz).

IR (ATR cm^{-1}): 2953, 1525, 1345, 733, 698.

[0688] 実施例44 N-ベンジル-2-[7-アセチル-3-イソブチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

a) 3-イソブチル-2-トリフルオロアセチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンの製造

[0689] [化201]

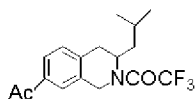


[0690] 実施例20で得られた3-イソブチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン 206 mgに無水トリフルオロ酢酸 458 mgを加え室温で2時間攪拌後、再び無水トリフルオロ酢酸 200 mgを加え40°Cで1時間攪拌した。反応終了後、反応液を減圧濃縮後、酢酸エチルを加え重曹水続いて食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去し表題化合物を淡黄色油状物として283 mg(収率 91%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.92–0.97 (6H, m), 1.18–1.62 (3H, m), 2.72 (1H, m), 3.15 (1H, m), 4.25 (0.5H, d, $J = 17.6$ Hz), 4.43 (0.5H, m), 4.49 (0.5H, d, $J = 17.6$ Hz), 4.83 (0.5H, d, $J = 17.6$ Hz), 5.04 (0.5H, m), 5.26 (0.5H, d, $J = 17.6$ Hz), 7.11–7.26 (4H, m).

[0691] b) 7-アセチル-3-イソブチル-2-トリフルオロアセチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンの製造

[0692] [化202]

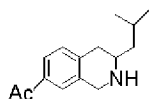


[0693] 3-イソブチル-2-トリフルオロアセチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン 193 mg、アルミニウムクロライド 533 mg及び二硫化炭素 5 mLの混合液に44°Cでアセチルクロライド 157 mgを加えた後、45°Cで1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、2N塩酸と氷を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を重曹水、続いて食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、表題化合物を黄色油状物として202 mg(収率 91%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.87-0.95 (6H, m), 1.21-1.56 (3H, m), 2.60 (3H, s), 2.80 (1H, m), 3.18 (1H, m), 4.30 (0.5H, d, $J = 17.1$ Hz), 4.46 (0.5H, m), 4.54 (0.5H, d, $J = 17.1$ Hz), 4.90 (0.5H, d, $J = 17.1$ Hz), 5.08 (0.5H, m), 5.33 (0.5H, d, $J = 17.1$ Hz), 7.22-7.27 (1H, m), 7.73-7.83 (2H, m).

[0694] c) 7-アセチル-3-イソブチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンの製造

[0695] [化203]

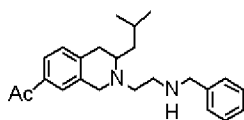


[0696] 7-アセチル-3-イソブチル-2-トリフルオロアセチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン 40 mgに3N 塩酸 1 mL及びn-ブタノール 0.5 mLを加え一夜加熱還流した。反応終了後、反応液に重曹水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、表題化合物を黄色油状物として24 mg(収率 85%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.96 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.34-1.50 (2H, m), 1.83 (1H, m), 2.55 (1H, m), 2.57 (3H, s), 2.85 (1H, m), 3.00 (1H, m), 4.13 (2H, s), 7.16 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.64 (1H, s), 7.71 (1H, d, $J = 7.8$ Hz).

[0697] d) N-ベンジル-2-[7-アセチル-3-イソブチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[0698] [化204]



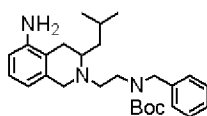
[0699] 実施例32-f, g)と同様に反応・処理し、表題化合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.82 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.07 (1H, m), 1.33 (1H, m), 1.61 (1H, m), 2.50 (3H, s), 2.52-2.60 (2H, m), 2.67-2.69 (3H, m), 2.90 (1H, m), 2.97 (1H, m), 3.70 (2H, s), 3.75 (2H, s), 7.08 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.15-7.30 (5H, m), 7.53 (1H, s), 7.64 (1H, d, $J = 7.8$ Hz).

[0700] 実施例45 N-ベンジル-2-[5-アミノ-3-イソブチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

a) tert-ブチル ベンジル[2-[5-アミノ-3-イソブチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチル]カルバメートの製造

[0701] [化205]



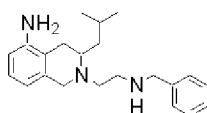
[0702] 実施例40-a)で得られたtert-ブチル ベンジル[2-[3-イソブチル-5-ニトロ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチル]カルバメート28 mgと ニッケル(II)クロライド28 mg のメタノール(1 mL)溶液に氷冷下10分間攪拌後、水素化ホウ素ナトリウム9 mgを加えて30分間反応した。

反応終了後、1N 塩酸で弱酸性にして5分攪拌後、2N水酸化ナトリウムでアルカリ性とし、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた油状物をP-TLC(クロロホルム:メタノール=20:1)精製し、表題化合物を淡黄色油状物として18 mg(収率 69%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.90 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 0.91 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.14-1.23 (1H, m), 1.40-1.50 (9H, br), 1.72 (1H, br), 2.15 (1H, br), 2.38-2.71 (3H, m), 3.02-3.78 (6H, m), 4.35-4.50 (2H, br), 6.46 (1H, brs), 6.54 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.96 (1H, dd, $J = 7.8, 7.8$ Hz), 7.19-7.33 (5H, m).

[0703] b) N-ベンジル-2-[5-アミノ-3-イソブチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[0704] [化206]



[0705] 実施例32-g)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.90 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 0.91 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.19–1.27 (1H, m), 1.43–1.51 (1H, m), 1.65–1.80 (1H, m), 2.19 (1H, dd, $J = 5.9, 16.1$ Hz), 2.51 (1H, dd, $J = 5.6, 16.1$ Hz), 2.56–2.65 (1H, m), 2.65–2.76 (3H, m), 3.07–3.15 (1H, m), 3.56 (2H, s), 3.70 (1H, d, $J = 16.3$ Hz), 3.76 (1H, d, $J = 16.3$ Hz), 3.81 (2H, s), 6.47 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.54 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.96 (1H, dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz), 7.21–7.32 (5H, m).

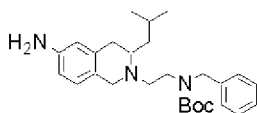
MS (FAB) m/z 338 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

IR (ATR cm^{-1}): 2951, 1619, 1591, 1467, 770, 737, 698.

[0706] 実施例46 N-ベンジル-2-[6-アミノ-3-イソブチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

a) tert-ブチル ベンジル[2-[6-アミノ-3-イソブチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチル]カルバメートの製造

[0707] [化207]



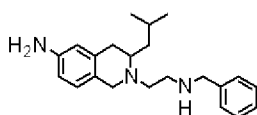
[0708] 実施例41-a)で得られたtert-ブチル ベンジル[2-[3-イソブチル-6-ニトロ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチル]カルバメートを用いて、実施例45-a)と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.08–1.17 (1H, m), 1.32 (1H, br), 1.40–1.50 (9H, br), 1.67 (1H, br), 2.35–3.05 (4H, m), 3.15–3.75 (5H, m), 4.45–4.59 (2H, m), 6.40 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 6.49 (1H, dd, $J = 2.2, 8.1$ Hz), 6.77 (1H, brd, $J = 8.1$ Hz), 7.20–7.33 (5H, m).

MS (FAB) m/z 438 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

[0709] b) N-ベンジル-2-[6-アミノ-3-イソブチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[0710] [化208]



[0711] 実施例32-g)と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.87 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 0.88 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.13–1.21 (1H, m), 1.33–1.42 (1H, m), 1.61–1.73 (1H, m), 2.42 (1H, dd, $J = 5.4, 16.3$ Hz), 2.57–2.75 (4H, m), 2.81 (1H, dd, $J = 5.1, 16.3$ Hz), 2.94–3.01 (1H, m), 3.51 (2H, brs), 3.63 (2H, s), 3.81 (2H, s), 6.41 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.49 (1H, dd, $J = 2.4, 8.1$ Hz), 6.78 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.21–7.32 (5H, m).

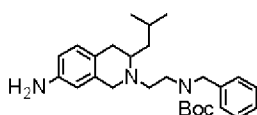
MS (FAB) m/z 338 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

IR (ATR cm^{-1}): 2952, 2924, 1622, 1507, 1452, 809, 736, 698.

[0712] 実施例47 N-ベンジル-2-[7-アミノ-3-イソブチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

a) tert-ブチル ベンジル[2-[7-アミノ-3-イソブチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチル]カルバメートの製造

[0713] [化209]

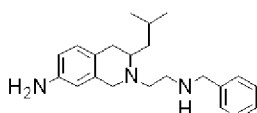


[0714] 実施例42-b)で得られたtert-ブチル ベンジル[2-[3-イソブチル-7-ニトロ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチル]カルバメートを用いて、実施例45-a)と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.09–1.18 (1H, m), 1.40–1.50 (9H, br), 1.60–1.75 (1H, br), 2.37 (1H, dd, $J = 6.6, 16.3$ Hz), 2.40–2.70 (3H, m), 2.85–3.00 (1H, br), 3.22–3.70 (5H, m), 4.40–4.55 (2H, br), 6.33 (1H, brs), 6.50 (1H, dd, $J = 2.4, 8.0$ Hz), 6.84 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.21–7.33 (5H, m).

[0715] b) N-ベンジル-2-(7-アミノ-3-イソブチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)エタンアミンの製造

[0716] [化210]



[0717] 実施例32-g)と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

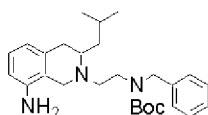
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.87 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 0.88 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.13–1.22 (1H, m), 1.34–1.42 (1H, m), 1.63–1.74 (1H, m), 2.40 (1H, dd, $J = 5.4, 16.1$ Hz), 2.57–2.65 (1H, m), 2.67–2.81 (3H, m), 2.78 (1H, dd, $J = 5.4, 16.1$ Hz), 2.94–3.02 (1H, m), 3.50 (2H, brs), 3.65 (2H, s), 3.81 (2H, s), 6.43 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.50 (1H, d, $J = 2.4, 8.0$ Hz), 6.85 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.20–7.33 (5H, m).

MS (FAB) m/z 338 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

[0718] 実施例48 N-ベンジル-2-[8-アミノ-3-イソブチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

a) tert-ブチル ベンジル[2-[8-アミノ-3-イソブチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチル]カルバメートの製造

[0719] [化211]

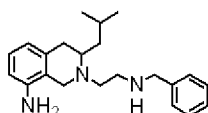


[0720] 実施例43-b)で得られたtert-ブチル ベンジル[2-[3-イソブチル-8-ニトロ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチル]カルバメートを用いて、実施例45-a)と同様に反応・処理し、表題化合物を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.87 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.09–1.14 (1H, m), 1.25–1.35 (1H, br), 1.40–1.65 (9H, m), 1.60–1.70 (1H, br), 2.49 (1H, dd, $J = 5.6, 16.3$ Hz), 2.50–3.00 (3H, m), 3.27–3.56 (5H, m), 4.50 (2H, brs), 6.51 (1H, dd, $J = 7.8$ Hz), 6.53 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.97 (1H, dd, $J = 7.6, 7.8$ Hz), 7.23–7.33 (5H, m).

[0721] b) N-ベンジル-2-[8-アミノ-3-イソブチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[0722] [化212]



[0723] 実施例32-g)と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.87 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.12–1.20 (1H, m), 1.30–1.39 (1H, m), 1.59–1.70 (1H, m), 2.52 (1H, dd, $J = 4.1, 16.1$ Hz), 2.65–2.82 (4H, m), 2.93 (1H, dd, $J = 5.1, 16.1$ Hz), 2.95–3.02 (1H, m), 3.41 (2H, brs), 3.42 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 3.51 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 3.80 (1H, d, $J = 13.4$ Hz), 3.83 (1H, d, $J = 13.4$ Hz), 6.51 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.54 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.97 (1H, dd, $J = 7.6, 7.8$ Hz), 7.21–7.33 (5H, m).

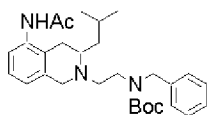
MS (FAB) m/z 338 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

IR (ATR cm^{-1}): 2952, 2926, 1621, 1591, 1467, 1297, 768, 735, 696.

[0724] 実施例49 N-ベンジル-2-[5-アセトアミド-3-イソブチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

a) tert-ブチル ベンジル[2-[5-アセトアミド-3-イソブチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチル]カルバメートの製造

[0725] [化213]



[0726] 実施例45-a)で得られたN-ベンジル-2-[5-アミノ-3-イソブチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミン14 mg とピリジン 3.8 mgの塩化メチレン (2 mL) 溶液を氷冷下10分間攪拌した。アセチルクロライド 4.9 mgの 塩化メチレン (1 mL) 溶液を滴下し、室温で16時間攪拌した。

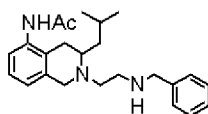
反応液に水を加えてクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮し、PLC (クロロホルム:メタノール=20:1) 精製して表題化合物を微黄色油状物として16 mg(収率 100%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.90 (6H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.09–1.19 (1H, m), 1.40–1.50 (9H, br), 1.50–1.68 (2H, br), 2.21 (3H, s), 2.21–2.75 (4H, m), 2.96–3.49 (3H, m), 3.70–3.80 (2H, m), 4.46 (2H, brs), 6.85 (2H, brs), 7.15 (1H, dd, $J = 7.8, 7.8$ Hz), 7.19–7.33 (5H, m), 7.69 (1H, d, $J = 7.8$ Hz).

[0727] b) N-ベンジル-2-[5-アセトアミド-3-イソブチル-3,4-ジヒドロイソキノリン

－2(1H)－イル]エタンアミンの製造

[0728] [化214]



[0729] 実施例32－g)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.90 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.13–1.23 (1H, m), 1.40–1.46 (1H, m), 1.65–1.76 (1H, br), 2.20 (3H, s), 2.31 (1H, dd, $J = 5.1, 16.1$ Hz), 2.50–2.74 (5H, m), 3.05–3.15 (1H, br), 3.73 (1H, d, $J = 16.6$ Hz), 3.78 (1H, d, $J = 16.6$ Hz), 3.81 (2H, s), 6.84 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.86–6.92 (1H, br), 7.15 (1H, dd, $J = 7.8, 7.8$ Hz), 7.22–7.35 (5H, m), 7.67 (1H, d, $J = 7.8$ Hz).

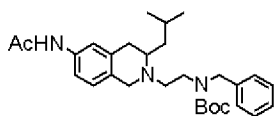
MS (FAB) m/z 380 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

IR (ATR cm^{-1}): 2953, 1662, 1536, 1468, 1367, 1269, 749, 698.

[0730] 実施例50 N－ベンジル－2－[6－アセトアミド－3－イソブチル－3,4－ジヒドロイソキノリン－2(1H)－イル]エタンアミンの製造

a) tert－ブチル ベンジル[2－[6－アセトアミド－3－イソブチル－3,4－ジヒドロイソキノリン－2(1H)－イル]エチル]カルバメートの製造

[0731] [化215]

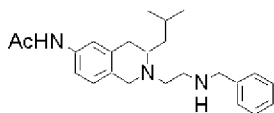


[0732] 実施例46－a)で得られたN－ベンジル－2－[6－アミノ－3－イソブチル－3,4－ジヒドロイソキノリン－2(1H)－イル]エタンアミンを用いて、実施例49－a)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.08–1.16 (1H, m), 1.25–1.37 (1H, br), 1.40–1.50 (9H, br), 1.62–1.71 (1H, br), 2.15 (3H, s), 2.35–2.50 (1H, m), 2.46 (1H, dd, $J = 6.1, 16.6$ Hz), 2.50–3.05 (3H, m), 3.24–3.50 (2H, br), 3.62–3.77 (2H, br), 4.37–4.60 (2H, br), 6.92 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.17 (2H, brs), 7.19–7.33 (5H, m).

[0733] b) N－ベンジル－2－[6－アセトアミド－3－イソブチル－3,4－ジヒドロイソキノリン－2(1H)－イル]エタンアミンの製造

[0734] [化216]



[0735] 実施例32-gと同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

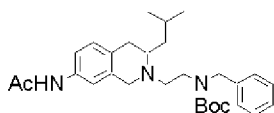
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.87 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.11–1.19 (1H, m), 1.33–1.43 (1H, m), 1.61–1.72 (1H, m), 2.15 (3H, s), 2.50 (1H, dd, $J = 4.9, 16.0$ Hz), 2.57–2.67 (1H, m), 2.67–2.76 (3H, m), 2.89 (1H, dd, $J = 5.1, 16.1$ Hz), 2.96–3.03 (1H, m), 3.68 (2H, s), 3.81 (2H, s), 6.93 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.15–7.18 (2H, br), 7.21–7.34 (5H, m).

MS (FAB) m/z 380 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

[0736] 実施例51 N-ベンジル-2-[7-アセトアミド-3-イソブチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

a) tert-ブチル ベンジル[2-[7-アセトアミド-3-イソブチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチル]カルバメートの製造

[0737] [化217]

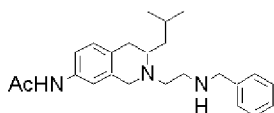


[0738] 実施例47-a)で得られたN-ベンジル-2-[7-アミノ-3-イソブチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンを用いて、実施例49-a)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (6H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.08–1.16 (1H, br), 1.33 (1H, br), 1.40–1.50 (9H, br), 1.67 (1H, br), 2.15 (3H, s), 2.43 (1H, dd, $J = 5.6, 16.1$ Hz), 2.45–3.54 (6H, m), 3.60–3.80 (2H, br), 4.45–4.55 (2H, br), 6.99 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.05–7.20 (2H, br), 7.22–7.32 (5H, m).

[0739] b) N-ベンジル-2-[7-アセトアミド-3-イソブチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[0740] [化218]



[0741] 実施例32-g)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (6H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.11–1.19 (1H, m), 1.33–1.42 (1H, m), 1.63–1.73 (1H, m), 2.15 (3H, s), 2.47 (1H, dd, $J = 4.9, 16.6$ Hz), 2.57–2.65 (1H, m), 2.65–2.74 (3H, m), 2.85 (1H, dd, $J = 4.9, 16.6$ Hz), 2.97–3.04 (1H, m), 3.71 (2H, s), 3.81 (2H, s), 7.00 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.01 (1H, br), 7.12 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.23–7.32 (5H, m).

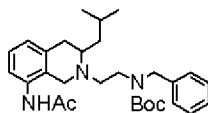
MS (FAB) m/z 380 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

IR (ATR cm^{-1}): 2958, 1665, 1602, 1546, 1504, 1367, 821, 739, 698.

[0742] 実施例52 N-ベンジル-2-[8-アセトアミド-3-イソブチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

a) tert-ブチル ベンジル[2-[8-アセトアミド-3-イソブチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチル]カルバメートの製造

[0743] [化219]

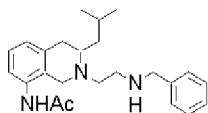


[0744] 実施例48-a)で得られたN-ベンジル-2-[8-アミノ-3-イソブチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンを用いて、実施例49-a)と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.09–1.24 (1H, br), 1.25–1.35 (1H, br), 1.40–1.50 (9H, br), 1.64–1.83 (1H, m), 2.20 (3H, brs), 2.49 (2H, br), 2.60–2.65 (1H, m), 2.79–2.89 (1H, br), 2.90–2.98 (1H, br), 3.25–3.45 (2H, br), 3.50–3.74 (2H, br), 4.40–4.51 (2H, br), 6.90–6.98 (1H, br), 7.15 (1H, dd, $J = 7.6, 7.8$ Hz), 7.22–7.48 (6H, m).

[0745] b) N-ベンジル-2-[8-アセトアミド-3-イソブチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[0746] [化220]



[0747] 実施例32-g)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.87 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.10–1.18 (1H, m), 1.30–1.38 (1H, m), 1.61–1.70 (1H, m), 2.16 (3H, s), 2.54 (1H, dd, $J = 4.1, 16.1$ Hz), 2.60–2.78 (4H, m), 2.90–3.03 (2H, m), 3.57 (2H, s), 3.81 (2H, s), 6.71 (1H, br), 6.93 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.15 (1H, dd, $J = 7.8, 7.8$ Hz), 7.22–7.34 (5H, m), 7.42 (1H, d, $J = 7.8$ Hz).

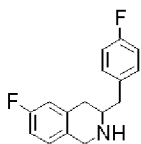
MS (FAB) m/z 380 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

IR (ATR cm^{-1}): 1662, 1535, 1468, 1453, 1368, 1295, 778, 739, 698.

[0748] 実施例53 N-ベンジル-2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

a) 6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンの製造

[0749] [化221]

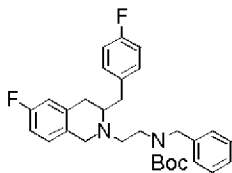


[0750] フェニルマグネシウムブロマイドの代わりに4-フルオロフェニルマグネシウムブロマイドを用いて、実施例32-a, b, c, d, e)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.80 (1H, dd, $J = 4.2, 16.8$ Hz), 2.92 (1H, dd, $J = 10.0, 16.8$ Hz), 2.95 (1H, dd, $J = 9.2, 13.2$ Hz), 3.33 (1H, dd, $J = 5.1, 13.2$ Hz), 3.34–3.44 (1H, m), 4.19 (1H, m), 4.31 (1H, m), 6.76 (1H, dd, $J = 2.4, 9.3$ Hz), 6.88 (1H, ddd, $J = 2.4, 8.5, 8.5$ Hz), 6.98–7.07 (3H, m), 7.18–7.24 (2H, m).

[0751] b) tert-ブチル ベンジル[2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチル]カルバメートの製造

[0752] [化222]

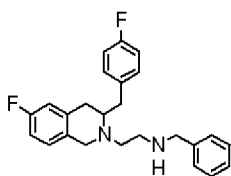


[0753] 実施例32-f)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.40–1.50 (9H, br), 2.34–2.90 (6H, m), 3.00–3.50 (3H, m), 3.60–3.90 (2H, m), 4.40–4.58 (2H, m), 6.73 (1H, dd, $J = 2.7, 9.5$ Hz), 6.85 (1H, ddd, $J = 2.7, 8.4, 8.4$ Hz), 6.90–7.10 (4H, m), 7.10–7.30 (6H, m).

[0754] c) N-ベンジル-2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[0755] [化223]



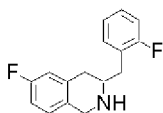
[0756] 実施例32-g)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.40–2.52 (2H, m), 2.65–2.90 (6H, m), 3.12–3.22 (1H, m), 3.71 (2H, s), 3.82 (2H, s), 6.76 (1H, dd, $J = 2.2, 9.2$ Hz), 6.80–7.10 (6H, m), 7.16–7.34 (5H, m).

[0757] 実施例54 N-ベンジル-2-[6-フルオロ-3-(2-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

a) 6-フルオロ-3-(2-フルオロベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンの製造

[0758] [化224]



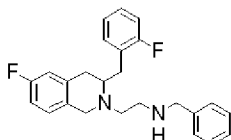
[0759] フェニルマグネシウムブロマイドの代わりに2-フルオロフェニルマグネシウムブロマイドを用いて、実施例32-a, b, c, d, e)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.68 (1H, dd, $J = 10.0, 16.6$ Hz), 2.76 (1H, dd, $J = 4.2, 16.6$ Hz), 2.94 (2H, d, $J = 6.6$ Hz), 3.24 (1H, dddd, $J = 4.2, 6.6, 6.6, 10.0$ Hz), 4.02 (1H, d, $J = 15.5$ Hz), 4.07 (1H, d, $J = 15.5$ Hz), 6.76 (1H, dd, $J = 2.4, 9.5$ Hz), 6.82 (1H, ddd, $J = 2.4, 8.6, 8.6$ Hz), 6.97 (1H, dd, $J = 5.9, 8.6$ Hz), 7.04–7.10 (1H, m), 7.11 (

1H, ddd, J = 1.2, 7.6, 7.6 Hz), 7.22-7.29 (3H, m).

[0760] b) N-ベンジル-2-[6-フルオロ-3-(2-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロ
イソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[0761] [化225]



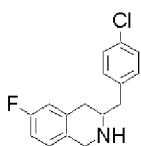
[0762] 実施例32-f, g)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.48 (1H, dd, J = 9.8, 13.2 Hz), 2.52 (1H, dd, J = 3.4, 17.1 Hz), 2.77-2.99 (6H, m), 3.22-3.30 (1H, m), 3.72 (2H, s), 3.85 (2H, s), 6.76 (1H, dd, J = 2.4, 9.5 Hz), 6.84 (1H, ddd, J = 2.4, 8.4, 8.4 Hz), 6.95 (1H, dd, J = 5.6, 8.4 Hz), 6.98-7.10 (3H, m), 7.16-7.20 (1H, m), 7.24-7.34 (5H, m).

[0763] 実施例55 N-ベンジル-2-[3-(4-クロロベンジル)-6-フルオロ-3,4-ジ
ヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

a) 3-(4-クロロベンジル)-6-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンの製
造

[0764] [化226]



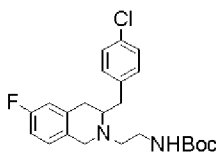
[0765] フェニルマグネシウムブロマイドの代わりに4-クロロフェニルマグネシウムブロマイドを用いて、実施例32-a, b, c, d, e)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.59 (1H, dd, J = 10.2, 16.3 Hz), 2.70-2.78 (2H, m), 2.83 (1H, dd, J = 5.8, 13.6 Hz), 3.05-3.13 (1H, m), 3.94 (1H, d, J = 15.5 Hz), 3.99 (1H, d, J = 15.5 Hz), 6.75 (1H, dd, J = 2.4, 9.8 Hz), 6.80 (1H, ddd, J = 2.4, 8.5, 8.5 Hz), 6.95 (1H, dd, J = 5.6, 8.5 Hz), 7.18 (2H, dd, J = 1.8, 6.5 Hz), 7.30 (2H, dd, J = 1.8, 6.5 Hz).

[0766] b) tert-ブチル 2-[3-(4-クロロベンジル)-6-フルオロ-3,4-ジヒドロイソ

キノリン-2(1H)-イル]エチルカルバメートの製造

[0767] [化227]

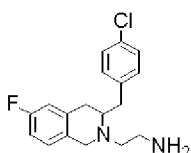


[0768] 実施例1-e)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.43 (9H, s), 2.45 (1H, dd, $J = 9.5, 13.4$ Hz), 2.48–2.54 (1H, m), 2.62–2.88 (4H, m), 3.14–3.34 (3H, m), 3.72–3.82 (2H, m), 4.92 (1H, brs), 6.75 (1H, dd, $J = 2.4, 9.3$ Hz), 6.85 (1H, ddd, $J = 2.4, 8.5, 8.5$ Hz), 7.00 (1H, dd, $J = 5.8, 8.5$ Hz), 7.04 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.25 (2H, d, $J = 8.3$ Hz).

[0769] c) 2-[3-(4-クロロベンジル)-6-フルオロ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[0770] [化228]

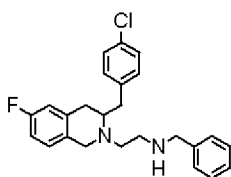


[0771] 実施例1-f)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.45 (1H, dd, $J = 10.0, 13.2$ Hz), 2.51 (1H, dd, $J = 3.8, 16.7$ Hz), 2.64–2.87 (5H, m), 2.90 (1H, dd, $J = 4.5, 13.5$ Hz), 3.17–3.23 (1H, m), 3.77 (1H, d, $J = 15.7$ Hz), 3.83 (1H, d, $J = 15.7$ Hz), 6.73–6.78 (1H, m), 6.83–6.88 (1H, m), 6.99–7.03 (1H, m), 7.05 (2H, dd, $J = 1.3, 8.0$ Hz), 7.25 (2H, dd, $J = 1.3, 8.0$ Hz).

[0772] d) N-ベンジル-2-[3-(4-クロロベンジル)-6-フルオロ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[0773] [化229]



[0774] 実施例1-g)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

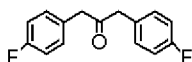
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.42 (1H, dd, $J = 10.0, 13.0$ Hz), 2.49 (1H, dd, $J = 3.7, 16.6$ Hz), 2.64–2.87 (5H, m), 2.90 (1H, dd, $J = 4.5, 13.5$ Hz), 3.17–3.23 (1H, m), 3.77 (1H, d, $J = 15.7$ Hz), 3.83 (1H, d, $J = 15.7$ Hz), 6.73–6.78 (1H, m), 6.83–6.88 (1H, m), 6.99–7.03 (1H, m), 7.05 (2H, dd, $J = 1.3, 8.0$ Hz), 7.25 (2H, dd, $J = 1.3, 8.0$ Hz).

), 2.72-2.92 (6H, m), 3.13-3.22 (1H, m), 3.73 (2H, s), 3.80 (2H, s), 6.75 (1H, dd, J = 2.5, 9.4 Hz), 6.86 (1H, ddd, J = 2.5, 8.5, 8.5 Hz), 6.98 (1H, dd, J = 5.8, 8.5 Hz), 7.02 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.22 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.23-7.36 (5H, m).

[0775] 実施例56 N-ベンジル-2-[7-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

a) 1,3-ビス(4-フルオロフェニル)-2-プロパノンの製造

[0776] [化230]

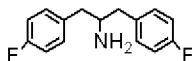


[0777] 窒素雰囲気下、エチル 4-フルオロフェニルアセテート 155 g を -30°C でジエチルエーテル(1L)に溶解し、イソプロピルマグネシウムブロマイド 1.5 kg を内温が 0°C を超えないように調整しながら加えた。試薬添加後、室温で3.5時間攪拌した。濃塩酸 200 mL を含む氷水(約 1 L)に反応液を注ぎ、食塩で飽和し有機層を分離した。水層を酢酸エチルで抽出し有機層を合わせ、食塩飽和重曹水、食塩水の順に洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を留去し、140 g の黄色油状物を得た。この黄色油状物に酢酸 1 L および 6N 塩酸 200 mL を加え2時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残渣を酢酸エチル(1.5 L)に溶解し飽和重曹水、食塩水の順に洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を留去し、105 g(収率 100%)の目的物をオレンジ色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.70 (4H, s), 6.96 - 7.04 (4H, m), 7.06 - 7.14 (4H, m),

[0778] b) 2-アミノ-1,3-ビス(4-フルオロフェニル)-2-プロパノンの製造

[0779] [化231]

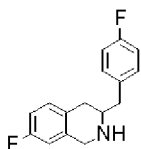


[0780] 実施例36-c)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.52 (2H, dd, J = 13.5, 8.8 Hz), 2.80 (2H, dd, J = 13.5, 4.5 Hz), 3.21 (1H, m), 6.96-7.02 (4H, m), 7.14-7.18 (4H, m).

[0781] c) 7-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンの製造

[0782] [化232]

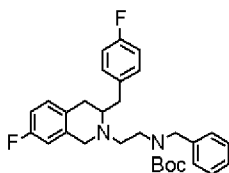


[0783] 実施例37-c, d, e)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.55 (1H, m), 2.70-2.88 (3H, m), 3.09 (1H, m), 4.00 (2H, s), 6.73 (1H, m), 6.82 (1H, m), 6.97-7.04 (3H, m), 7.14-7.25 (2H, m).

[0784] d) tert-ブチル ベンジル[2-[7-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチル]カルバメートの製造

[0785] [化233]

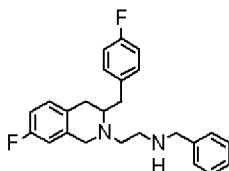


[0786] 実施例32-f)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.42-1.50 (9H, br), 2.34-2.88 (6H, m), 3.02-3.48 (3H, m), 3.68-3.84 (2H, m), 4.42-4.50 (2H, m), 6.69-6.75 (1H, m), 6.84 (1H, ddd, $J = 2.4, 8.6, 8.6$ Hz), 6.92-7.08 (5H, m), 7.18-7.34 (5H, m).

[0787] e) N-ベンジル-2-[7-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[0788] [化234]



[0789] 実施例32-g)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

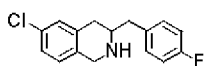
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.43 (1H, dd, $J = 9.8, 13.4$ Hz), 2.48 (1H, dd, $J = 3.9, 16.4$ Hz), 2.68-2.92 (6H, m), 3.10-3.20 (1H, m), 3.74 (2H, s), 3.79 (2H, s), 6.73 (1H, dd, $J = 2.5, 9.3$ Hz), 6.85 (1H, ddd, $J = 2.5, 8.6, 8.6$ Hz), 6.90-7.05 (5H, m), 7.22-7.34 (5

H, m).

[0790] 実施例57 N-ベンジル-2-[6-クロロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

a) 6-クロロ-3-(4-フルオロベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンの製造

[0791] [化235]

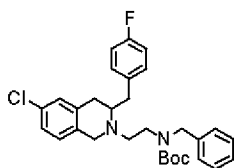


[0792] tert-ブチル (3-クロロ-2-メチルベンジル)カルバメートの代わりにtert-ブチル (4-クロロ-2-メチルベンジル)カルバメートを用いて、実施例28-f, g)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.59 (1H, dd, $J = 10.7, 16.1$ Hz), 2.70-2.79 (2H, m), 2.85 (1H, dd, $J = 5.6, 13.4$ Hz), 3.05-3.13 (1H, m), 3.95 (1H, d, $J = 15.8$ Hz), 4.01 (1H, d, $J = 15.8$ Hz), 6.94 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.02 (2H, dd, $J = 8.6, 8.8$ Hz), 7.05 (1H, d, $J = 1.9$ Hz), 7.08 (1H, dd, $J = 1.9, 8.1$ Hz), 7.21 (2H, dd, $J = 5.4, 8.6$ Hz).

[0793] b) tert-ブチル ベンジル[2-[6-クロロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチル]カルバメートの製造

[0794] [化236]

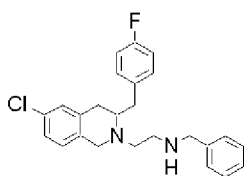


[0795] 実施例32-f)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.44-1.48 (9H, br), 2.34-2.82 (6H, m), 3.05-3.48 (3H, m), 3.72-3.81 (2H, m), 4.43-4.48 (2H, m), 6.93-7.33 (13H, m).

[0796] c) N-ベンジル-2-[6-クロロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[0797] [化237]



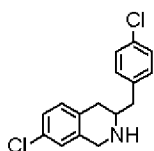
[0798] 実施例32-g)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.41 (1H, dd, $J = 9.8, 13.2$ Hz), 2.49 (1H, dd, $J = 3.8, 16.4$ Hz), 2.73-2.88 (6H, m), 3.13-3.19 (1H, m), 3.74 (2H, s), 3.79 (2H, s), 6.92-6.97 (3H, m), 7.01-7.05 (3H, m), 7.13 (1H, dd, $J = 2.2, 8.1$ Hz), 7.23-7.33 (5H, m).

[0799] 実施例58 N-ベンジル-2-[7-クロロ-3-(4-クロロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[0800] a) 7-クロロ-3-(4-クロロベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンの製造

[0801] [化238]

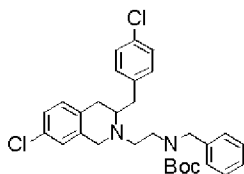


[0802] 4-フルオロフェニルアセテートの代わりに4-クロロフェニルアセテートを用いて、実施例56-a)、36-c)、37-c, d, e)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.54 (1H, dd, $J = 9.8, 16.1$ Hz), 2.68-2.88 (3H, m), 3.05-3.13 (1H, m), 3.98 (2H, s), 6.96-7.32 (7H, m).

[0803] b) tert-ブチル ベンジル[2-[7-クロロ-3-(4-クロロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチル]カルバメートの製造

[0804] [化239]



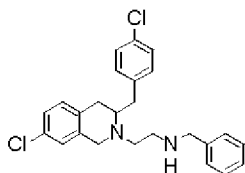
[0805] 実施例32-f)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.42-1.52 (9H, br), 2.34-2.88 (6H, m), 3.02-3.46 (3H, m), 3.6-3.82 (2H, m), 4.38-4.50 (2H, m), 6.92-7.04 (4H, m), 7.11 (1H, dd, $J = 1.9, 8.0$ Hz)

), 7.16–7.34 (7H, m).

c) N-ベンジル-2-[7-クロロ-3-(4-クロロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[0806] [化240]

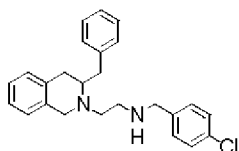


[0807] 実施例32-g)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.42 (1H, dd, $J = 9.8, 13.4$ Hz), 2.46 (1H, dd, $J = 3.9, 16.6$ Hz), 2.70–2.88 (6H, m), 3.13–3.22 (1H, m), 3.74 (2H, s), 3.78 (2H, s), 6.94–7.04 (4H, m) 7.11 (1H, dd, $J = 1.7, 8.0$ Hz), 7.19–7.34 (7H, m).

[0808] 実施例59 N-(4-クロロベンジル)-2-[3-ベンジル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[0809] [化241]

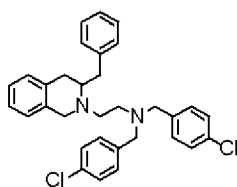


[0810] ベンズアルデヒドの代わりに4-クロロベンズアルデヒドを用いて実施例1-g)と同様に反応・処理し、表題化合物を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.49 (1H, dd, $J = 9.8, 13.2$ Hz), 2.57 (1H, dd, $J = 3.8, 16.5$ Hz), 2.72–2.79 (3H, m), 2.83–2.92 (3H, m), 3.20–3.26 (1H, m), 3.75 (2H, s), 3.79 (2H, s), 7.02–7.06 (2H, m), 7.10 (2H, d, $J = 7.0$ Hz), 7.11–7.22 (5H, m), 7.24–7.28 (4H, m).

[0811] 実施例60 2-[3-ベンジル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]-N, N-ビス(4-クロロベンジル)エタンアミンの製造

[0812] [化242]

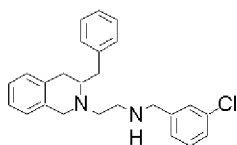


[0813] 実施例59 の反応で、表題化合物も同時に得た。表題化合物は黄色油状物であった。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.38 (1H, dd, $J = 10.4, 12.8$ Hz), 2.54 (1H, dd, $J = 4.1, 16.4$ Hz), 2.66–2.86 (6H, m), 3.09–3.15 (1H, m), 3.55 (2H, d, $J = 13.9$ Hz), 3.59 (2H, d, $J = 13.9$ Hz), 3.71 (1H, d, $J = 13.9$ Hz), 3.76 (1H, d, $J = 13.9$ Hz), 6.96–7.00 (3H, m), 7.02–7.04 (1H, m), 7.13–7.16 (2H, m), 7.19 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 7.23–7.30 (10H, m).

[0814] 実施例61 N-(3-クロロベンジル)-2-[3-ベンジル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[0815] [化243]

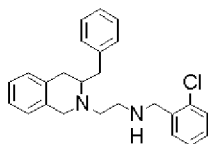


[0816] ベンズアルデヒドの代わりに3-クロロベンズアルデヒドを用いて実施例1-g)と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.49 (1H, dd, $J = 9.8, 13.2$ Hz), 2.57 (1H, dd, $J = 3.8, 16.3$ Hz), 2.71–2.80 (3H, m), 2.83–2.93 (3H, m), 3.21–3.27 (1H, m), 3.73 (1H, d, $J = 13.8$ Hz), 3.77 (1H, d, $J = 13.8$ Hz), 3.81 (2H, s), 7.04 (1H, d, $J = 5.6$ Hz), 7.06 (1H, d, $J = 5.6$ Hz), 7.10–7.18 (6H, m), 7.21–7.29 (5H, m).

[0817] 実施例62 N-(2-クロロベンジル)-2-[3-ベンジル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[0818] [化244]



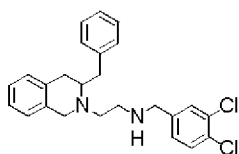
[0819] ベンズアルデヒドの代わりに2-クロロベンズアルデヒドを用いて実施例1-g)と同様に

に反応・処理し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.47 (1H, dd, $J = 10.0, 13.1$ Hz), 2.55 (1H, dd, $J = 3.7, 16.4$ Hz), 2.78–2.83 (3H, m), 2.86–2.93 (3H, m), 3.19–3.24 (1H, m), 3.79 (2H, s), 3.89 (2H, s), 7.01–7.06 (2H, m), 7.09 (2H, d, $J = 7.1$ Hz), 7.14–7.26 (7H, m), 7.32–7.37 (2H, m).

[0820] 実施例63 N-(3,4-ジクロロベンジル)-2-[3-ベンジル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[0821] [化245]

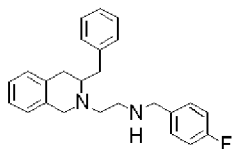


[0822] ベンズアルデヒドの代わりに3,4-ジクロロベンズアルデヒドを用いて、実施例1-g)と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.42 (1H, dd, $J = 10.5, 12.9$ Hz), 2.57 (1H, dd, $J = 4.2, 16.6$ Hz), 2.66–2.92 (6H, m), 3.17–3.23 (1H, m), 3.56 (2H, s), 3.78 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 3.83 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 7.00–7.06 (3H, m), 7.15–7.27 (5H, m), 7.35 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.44 (2H, d, $J = 1.7$ Hz).

[0823] 実施例64 N-(4-フルオロベンジル)-2-[3-ベンジル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[0824] [化246]



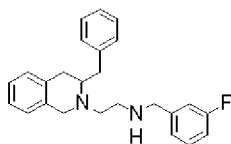
[0825] ベンズアルデヒドの代わりに4-フルオロベンズアルデヒドを用いて、実施例1-g)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.53 (1H, dd, $J = 9.8, 13.2$ Hz), 2.58 (1H, dd, $J = 3.9, 16.6$ Hz), 2.70–2.90 (5H, m), 2.93 (1H, dd, $J = 4.7, 13.3$ Hz), 3.20–3.30 (1H, m), 3.49 (2H, s), 3.86 (2H, s), 7.04–7.32 (13H, m).

[0826] 実施例65 N-(3-フルオロベンジル)-2-[3-ベンジル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

ン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[0827] [化247]

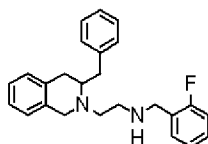


[0828] ベンズアルデヒドの代わりに3-フルオロベンズアルデヒドを用いて、実施例1-g)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.49 (1H, dd, $J = 9.8, 13.2$ Hz), 2.57 (1H, dd, $J = 3.9, 16.4$ Hz), 2.72-2.88 (5H, m), 2.91 (1H, dd, $J = 4.9, 13.2$ Hz), 3.20-3.28 (1H, m), 3.75 (1H, d, $J = 13.8$ Hz), 3.83 (1H, d, $J = 13.8$ Hz), 3.81 (2H, s), 6.90-7.30 (13H, m).

[0829] 実施例66 N-(2-(2-フルオロベンジル)-2-[3-ベンジル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[0830] [化248]

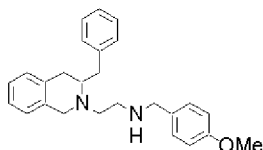


[0831] ベンズアルデヒドの代わりに2-フルオロベンズアルデヒドを用いて、実施例1-g)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.46 (1H, dd, $J = 10.1, 13.0$ Hz), 2.55 (1H, dd, $J = 3.7, 16.4$ Hz), 2.74-2.94 (6H, m), 3.17-3.24 (1H, m), 3.79 (2H, s), 3.85 (2H, s), 6.98-7.32 (13H, m).

[0832] 実施例67 N-(4-メトキシベンジル)-2-[3-ベンジル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[0833] [化249]

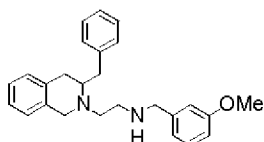


[0834] ベンズアルデヒドの代わりに4-メトキシベンズアルデヒドを用いて、実施例1-g)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.47-2.57 (2H, m), 2.77-2.96 (6H, m), 3.18-3.26 (1H, m), 3.54 (1H, d, $J = 16.2$ Hz), 3.70 (1H, d, $J = 16.2$ Hz), 3.79 (3H, s), 3.92 (2H, s), 6.83 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.95-6.98 (1H, m), 7.03-7.06 (1H, m), 7.09-7.30 (10H, m).

[0835] 実施例68 N-(3-メトキシベンジル)-2-[3-ベンジル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[0836] [化250]

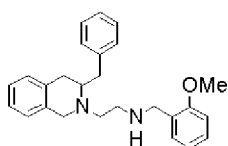


[0837] ベンズアルデヒドの代わりに3-メトキシベンズアルデヒドを用いて、実施例1-g)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.52 (1H, dd, $J = 9.8, 14.0$ Hz), 2.55 (1H, dd, $J = 3.4, 16.0$ Hz), 2.77-2.98 (6H, m), 3.22-3.29 (1H, m), 3.60-3.70 (2H, m), 3.73 (3H, s), 3.89 (2H, s), 6.80-6.88 (2H, m), 6.98-7.38 (11H, m).

[0838] 実施例69 N-(2-メトキシベンジル)-2-[3-ベンジル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[0839] [化251]

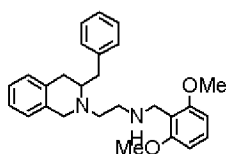


[0840] ベンズアルデヒドの代わりに2-メトキシベンズアルデヒドを用いて、実施例1-g)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.47 (1H, dd, $J = 9.8, 13.2$ Hz), 2.58 (1H, dd, $J = 3.0, 16.8$ Hz), 2.78-2.88 (5H, m), 3.04-3.24 (3H, m), 3.29 (3H, s), 3.50 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 3.92 (1H, d, $J = 13.4$ Hz), 4.29 (1H, d, $J = 13.4$ Hz), 6.63 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 6.81 (1H, d, $J = 6.4$ Hz), 6.95-6.88 (2H, m), 6.98-7.39 (9H, m).

[0841] 実施例70 N-(2,6-ジメトキシベンジル)-2-[3-ベンジル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[0842] [化252]

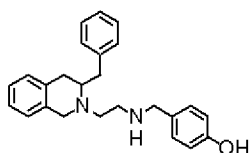


[0843] ベンズアルデヒドの代わりに2,6-ジメトキシベンズアルデヒドを用いて、実施例1-g)と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.44 (1H, dd, $J = 10.0, 13.2$ Hz), 2.57 (1H, dd, $J = 3.6, 16.4$ Hz), 2.75–2.85 (3H, m), 2.95–3.15 (4H, m), 3.53 (6H, s), 3.80 (2H, s), 4.22 (1H, d, $J = 13.4$ Hz), 4.33 (1H, d, $J = 13.4$ Hz), 6.42 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 6.75 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 7.06 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 7.15–7.30 (7H, m).

[0844] 実施例71 N-(4-ヒドロキシベンジル)-2-[3-ベンジル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[0845] [化253]

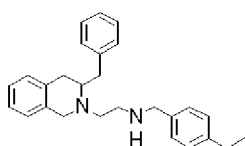


[0846] ベンズアルデヒドの代わりに4-ヒドロキシベンズアルデヒドを用いて、実施例1-g)と同様に反応・処理し、表題化合物を白色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 2.37 (1H, dd, $J = 10.2, 13.0$ Hz), 2.51 (1H, dd, $J = 3.6, 16.3$ Hz), 2.74–2.82 (3H, m), 2.97–3.08 (3H, m), 3.29–3.31 (1H, m), 3.46 (1H, d, $J = 16.1$ Hz), 3.65 (1H, d, $J = 16.1$ Hz), 3.93 (2H, s), 6.78 (2H, d, $J = 6.6$ Hz), 6.89–7.04 (2H, m), 7.14–7.28 (9H, m).

[0847] 実施例72 N-(4-エチルベンジル)-2-[3-ベンジル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[0848] [化254]

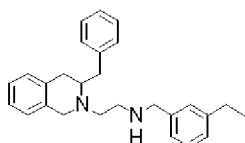


[0849] ベンズアルデヒドの代わりに4-エチルベンズアルデヒドを用いて、実施例1-g)と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.24 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.47 (1H, dd, $J = 10.0, 12.9$ Hz), 2.56 (1H, dd, $J = 3.6, 16.6$ Hz), 2.63 (2H, q, $J = 7.6$ Hz), 2.77–2.80 (3H, m), 2.84–2.94 (3H, m), 3.19–3.25 (1H, m), 3.77 (2H, s), 3.78 (2H, s), 7.01–7.06 (2H, m), 7.09–7.20 (8H, m), 7.24–7.31 (3H, m).

[0850] 実施例73 N-(3-エチルベンジル)-2-[3-ベンジル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[0851] [化255]

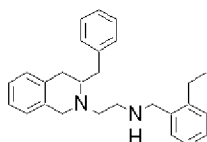


[0852] ベンズアルデヒドの代わりに3-エチルベンズアルデヒドを用いて、実施例1-g)と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.22 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.48 (1H, dd, $J = 10.0, 12.9$ Hz), 2.56 (1H, dd, $J = 3.6, 16.6$ Hz), 2.62 (2H, q, $J = 7.6$ Hz), 2.77–2.82 (3H, m), 2.87–2.94 (3H, m), 3.21–3.28 (1H, m), 3.78 (2H, s), 3.80 (2H, s), 7.02–7.06 (2H, m), 7.08–7.21 (8H, m), 7.24–7.28 (3H, m).

[0853] 実施例74 N-(2-エチルベンジル)-2-[3-ベンジル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[0854] [化256]



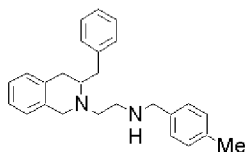
[0855] ベンズアルデヒドの代わりに2-エチルベンズアルデヒドを用いて、実施例1-g)と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.18 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.48 (1H, dd, $J = 10.0, 13.2$ Hz), 2.56 (1H, dd, $J = 3.6, 16.5$ Hz), 2.67 (2H, q, $J = 7.6$ Hz), 2.78–2.86 (4H, m), 2.90–2.96 (2H, m), 3.20–3.27 (1H, m), 3.79 (2H, s), 3.81 (2H, s), 7.01–7.06 (2H, m), 7.10 (2H, d, $J = 7.1$ Hz), 7.14–7.18 (7H, m), 7.24–7.30 (2H, m).

[0856] 実施例75 N-(4-メチルベンジル)-2-[3-ベンジル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

ン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[0857] [化257]

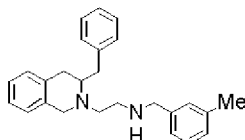


[0858] ベンズアルデヒドの代わりに4-メチルベンズアルデヒドを用いて、実施例1-g)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.33 (3H, s), 2.47 (1H, dd, $J = 10.0, 13.2$ Hz), 2.55 (1H, dd, $J = 3.7, 16.4$ Hz), 2.74-2.93 (6H, m), 3.18-3.24 (1H, m), 3.76 (2H, s), 3.79 (2H, s), 7.02-7.29 (13H, m).

[0859] 実施例76 N-(3-メチルベンジル)-2-[3-ベンジル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[0860] [化258]

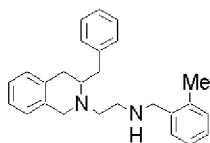


[0861] ベンズアルデヒドの代わりに3-メチルベンズアルデヒドを用いて、実施例1-g)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.32 (3H, s), 2.47 (1H, dd, $J = 10.0, 12.9$ Hz), 2.56 (1H, dd, $J = 3.6, 16.3$ Hz), 2.74-2.95 (6H, m), 3.18-3.26 (1H, m), 3.76 (2H, s), 3.79 (2H, s), 7.00-7.29 (13H, m).

[0862] 実施例77 N-(2-メチルベンジル)-2-[3-ベンジル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[0863] [化259]

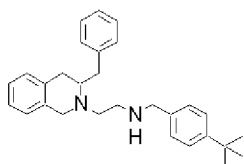


[0864] ベンズアルデヒドの代わりに2-メチルベンズアルデヒドを用いて、実施例1-g)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.29 (3H, s), 2.47 (1H, dd, $J = 10.0, 13.2$ Hz), 2.56 (1H, dd, $J = 3.8, 16.5$ Hz), 2.74–2.94 (6H, m), 3.18–3.26 (1H, m), 3.78 (2H, s), 3.79 (2H, s), 7.00–7.28 (13H, m).

[0865] 実施例78 N-(4-tert-ブチルベンジル)-2-[3-ベンジル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[0866] [化260]

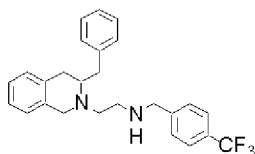


[0867] ベンズアルデヒドの代わりに4-tert-ブチルベンズアルデヒドを用いて、実施例1-g)と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.31 (9H, s), 2.48 (1H, dd, $J = 10.0, 13.2$ Hz), 2.56 (1H, dd, $J = 3.5, 16.4$ Hz), 2.77–2.82 (3H, m), 2.85–2.95 (3H, m), 3.20–3.25 (1H, m), 3.78 (4H, s), 7.02–7.08 (2H, m), 7.12–7.28 (9H, m), 7.33 (2H, d, $J = 8.3$ Hz).

[0868] 実施例79 N-(4-トリフルオロメチルベンジル)-2-[3-ベンジル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[0869] [化261]

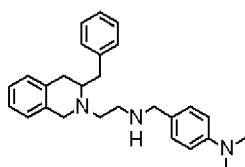


[0870] ベンズアルデヒドの代わりに4-トリフルオロメチルベンズアルデヒドを用いて、実施例1-g)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.50 (1H, dd, $J = 9.9, 13.2$ Hz), 2.57 (1H, dd, $J = 3.8, 16.5$ Hz), 2.72–2.94 (6H, m), 3.21–3.28 (1H, m), 3.81 (2H, s), 3.83 (2H, s), 7.02–7.34 (9H, m), 7.39 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.56 (2H, d, $J = 8.0$ Hz).

[0871] 実施例80 N-(4-ジメチルアミノベンジル)-2-[3-ベンジル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[0872] [化262]

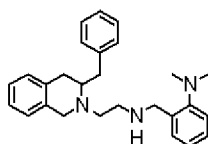


[0873] ベンズアルデヒドの代わりに4-ジメチルアミノベンズアルデヒドを用いて、実施例1-g)と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.49 (1H, dd, $J = 10.0, 13.2$ Hz), 2.56 (1H, dd, $J = 3.6, 16.4$ Hz), 2.77–2.92 (6H, m), 2.93 (6H, s), 3.22–3.27 (1H, m), 3.73–3.80 (4H, m), 6.68 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.98–7.18 (9H, m), 7.25–7.28 (2H, m).

[0874] 実施例81 N-(2-ジメチルアミノベンジル)-2-[3-ベンジル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[0875] [化263]

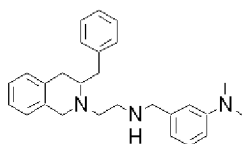


[0876] ベンズアルデヒドの代わりに2-ジメチルアミノベンズアルデヒドを用いて、実施例1-g)と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.45 (1H, dd, $J = 10.4, 12.7$ Hz), 2.56 (1H, dd, $J = 3.6, 16.3$ Hz), 2.62 (6H, s), 2.78–2.95 (6H, m), 3.19–3.26 (1H, m), 3.76 (2H, s), 3.86 (1H, d, $J = 13.4$ Hz), 3.91 (1H, d, $J = 13.4$ Hz), 7.00–7.30 (13H, m).

[0877] 実施例82 N-(3-ジメチルアミノベンジル)-2-[3-ベンジル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[0878] [化264]



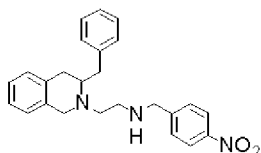
[0879] ベンズアルデヒドの代わりに3-ジメチルアミノベンズアルデヒドを用いて、実施例1-g)と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.47 (1H, dd, $J = 10.2, 13.0$ Hz), 2.55 (1H, dd, $J = 3.9, 16.6$ Hz), 2.78–2.94 (6H, m), 2.91 (6H, s), 3.20–3.25 (1H, m), 3.77 (4H, s), 6.23 (2H, dd, J

= 2.0, 8.0 Hz), 6.67 (1H, s), 7.00–7.05 (2H, m), 7.09–7.20 (6H, m), 7.24–7.28 (2H, m).

[0880] 実施例83 N-(4-ニトロベンジル)-2-[3-ベンジル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[0881] [化265]

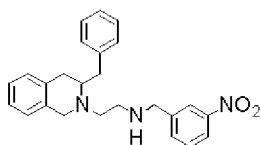


[0882] ベンズアルデヒドの代わりに4-ニトロベンズアルデヒドを用いて、実施例1-g)と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.51 (1H, dd, $J = 9.6, 13.3$ Hz), 2.58 (1H, dd, $J = 3.8, 16.5$ Hz), 2.71–2.81 (3H, m), 2.84–2.94 (3H, m), 3.22–3.28 (1H, m), 3.80 (1H, d, $J = 16.4$ Hz), 3.84 (1H, d, $J = 16.4$ Hz), 3.85 (1H, d, $J = 14.6$ Hz), 3.89 (1H, d, $J = 14.6$ Hz), 7.03–7.08 (2H, m), 7.11–7.20 (5H, m), 7.24–7.28 (2H, m), 7.44 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.16 (2H, d, $J = 8.8$ Hz).

[0883] 実施例84 N-(3-ニトロベンジル)-2-[3-ベンジル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[0884] [化266]



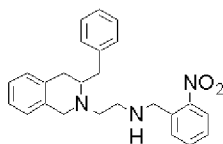
[0885] ベンズアルデヒドの代わりに3-ニトロベンズアルデヒドを用いて、実施例1-g)と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.51 (1H, dd, $J = 9.5, 13.2$ Hz), 2.58 (1H, dd, $J = 3.9, 16.4$ Hz), 2.72–2.94 (6H, m), 3.23–3.28 (1H, m), 3.81 (1H, d, $J = 16.1$ Hz), 3.84 (1H, d, $J = 14.2$ Hz), 3.86 (1H, d, $J = 16.1$ Hz), 3.89 (1H, d, $J = 14.2$ Hz), 7.04–7.28 (9H, m), 7.47 (1H, dd, $J = 7.8, 7.8$ Hz), 7.63 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.10 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.18 (1H, s).

[0886] 実施例85 N-(2-ニトロベンジル)-2-[3-ベンジル-3,4-ジヒドロイソキノリン

—2(1H)—イル]エタンアミンの製造

[0887] [化267]

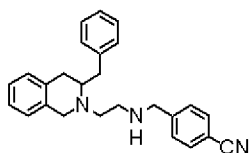


[0888] ベンズアルデヒドの代わりに2-ニトロベンズアルデヒドを用いて、実施例1-g)と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.49 (1H, dd, $J = 9.8, 13.2$ Hz), 2.57 (1H, dd, $J = 4.2, 16.4$ Hz), 2.76–2.94 (6H, m), 3.22–3.28 (1H, m), 3.83 (2H, s), 4.04 (2H, s), 7.03–7.26 (9H, m), 7.37–7.42 (1H, m), 7.56 (1H, dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz), 7.61 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.94 (1H, d, $J = 7.6$ Hz).

[0889] 実施例86 N-(4-シアノベンジル)—2—[3-ベンジル—3,4-ジヒドロイソキノリン—2(1H)—イル]エタンアミンの製造

[0890] [化268]

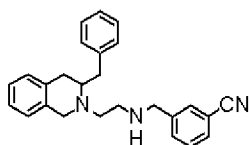


[0891] 実施例1-f)で得られた2-[3-ベンジル—3,4-ジヒドロイソキノリン—2(1H)—イル]エタンアミン(27 mg, 0.1 mmol)、4-シアノベンジルブロマイド(20 mg, 0.1 mmol)および炭酸カリウム(17 mg, 0.12 mmol)をアセトニトリル1 mLに溶解し、60°Cで3時間攪拌した。反応終了後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで除水後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=10:1)を用いて精製し、表題化合物14 mg(収率 36.7%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.51 (1H, dd, $J = 9.8, 13.2$ Hz), 2.57 (1H, dd, $J = 3.4, 16.2$ Hz), 2.70–2.79 (3H, m), 2.83–2.92 (3H, m), 3.23–3.26 (1H, m), 3.82 (4H, s), 7.04–7.20 (7H, m), 7.25–7.30 (2H, m), 7.39 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.59 (2H, d, $J = 7.8$ Hz).

[0892] 実施例87 N-(3-シアノベンジル)—2—[3-ベンジル—3,4-ジヒドロイソキノリン—2(1H)—イル]エタンアミンの製造

[0893] [化269]

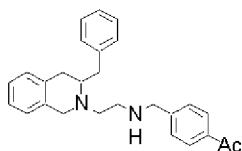


[0894] 4-シアノベンジルブロマイドの代わりに3-シアノベンジルブロマイドを用いて、実施例86と同様に反応・処理し、表題化合物を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.53 (1H, dd, $J = 9.8, 13.2$ Hz), 2.58 (1H, dd, $J = 3.4, 16.2$ Hz), 2.71–2.79 (3H, m), 2.84–2.92 (3H, m), 3.23–3.27 (1H, m), 3.74 (1H, d, $J = 16.4$ Hz), 3.80 (1H, d, $J = 16.4$ Hz), 3.82 (2H, s), 7.00–7.02 (1H, m), 7.07–7.20 (6H, m), 7.26 (2H, dd, $J = 7.3, 7.3$ Hz), 7.40 (1H, dd, $J = 7.8, 7.8$ Hz), 7.52–7.56 (2H, m), 7.64 (1H, s).

[0895] 実施例88 N-(4-アセチルベンジル)-2-[3-ベンジル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[0896] [化270]

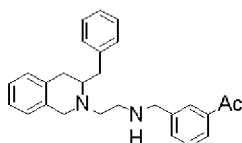


[0897] ベンズアルデヒドの代わりに4-(2-メチル-1,3-ジオキサラン-2-イル)ベンズアルデヒドを用いて、実施例1-g)と同様に反応・処理した。得られた黄色油状物(17 mg)をアセトン1 mLに溶解し、2N 塩酸を2 mLを加え、室温で1時間攪拌した。反応後、飽和重曹水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去して表題化合物を11 mg(収率 79%)の淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.49 (1H, dd, $J = 9.5, 13.5$ Hz), 2.53 (1H, dd, $J = 3.4, 16.2$ Hz), 2.59 (3H, s), 2.73–2.84 (3H, m), 2.87–2.93 (3H, m), 3.20–3.26 (1H, m), 3.80 (2H, s), 3.84 (2H, s), 7.02–7.07 (2H, m), 7.10 (2H, d, $J = 7.1$ Hz), 7.15–7.20 (3H, m), 7.24–7.27 (2H, m), 7.37 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.90 (2H, d, $J = 8.2$ Hz).

[0898] 実施例89 N-(3-アセチルベンジル)-2-[3-ベンジル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[0899] [化271]



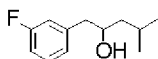
[0900] 4-(2-メチル-1,3-ジオキソラン-2-イル)ベンズアルデヒドの代わりに3-(2-メチル-1,3-ジオキソラン-2-イル)ベンズアルデヒドを用いて、実施例88と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.49 (1H, dd, $J = 9.5, 13.5$ Hz), 2.53-2.61 (4H, m), 2.74-2.84 (3H, m), 2.86-2.96 (3H, m), 3.20-3.29 (1H, m), 3.81 (2H, s), 3.84 (2H, s), 7.02-7.08 (2H, m), 7.10 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.14-7.19 (3H, m), 7.23-7.27 (2H, m), 7.41 (1H, dd, $J = 7.8, 7.8$ Hz), 7.51 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.84 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.88 (1H, s).

[0901] 実施例90 N-[3-(メタンスルホニルアミノ)ベンジル]-2-[6-フルオロ-3-イソブチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

a) 1-(3-フルオロフェニル)-4-メチル-2-ペンタノールの製造

[0902] [化272]

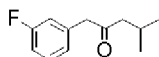


[0903] 3-フルオロベンゼンアセトアルデヒド97 mg、イソブチルマグネシウムブロマイド0.386 mL (2M/ジエチルエーテル溶液)をTHF 0.2 mLに溶解し室温下、1時間攪拌した。反応終了後、反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで除水後、減圧濃縮した。得られた残渣をPLC(酢酸エチル:ヘキサン=1:2)を用いて精製し、表題化合物102 mg(収率 74%)を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.91 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 0.94 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.30 (1H, dd, $J = 4.2, 9.0$ Hz), 1.41-1.49 (1H, m), 1.71-1.86 (1H, m), 2.63 (1H, dd, $J = 8.3, 13.4$ Hz), 2.76-2.87 (1H, m), 3.81-3.92 (1H, m), 6.90-6.95 (2H, m), 6.97-7.02 (1H, m), 7.23-7.30 (1H, m).

[0904] b) 1-(3-フルオロフェニル)-4-メチル-ペンタン-2-オールの製造

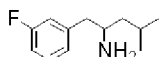
[0905] [化273]



[0906] 1-(3-フルオロフェニル)-4-メチル-2-ペンタノール102 mg、PCC 122 mg、MS-4A 100 mgをジクロロメタン1 mLに溶解し、室温下1晩攪拌した。反応終了後、反応液濾過し濾液に水を加えクロロホルムで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで除水後、減圧濃縮した。得られた残渣をPLC(クロロホルムのみ)を用いて精製し、表題化合物36 mg(収率 36%)を淡黄色油状物として得た。
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.89 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.08-2.19 (1H, m), 2.33 (2H, d, $J = 7.1$ Hz), 3.66 (2H, s), 6.88-7.00 (3H, m), 7.26-7.31 (1H, m).

[0907] c) 1-(3-フルオロフェニル)-4-メチル-ペンタン-2-アミンの製造

[0908] [化274]

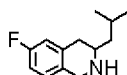


[0909] 実施例36-c)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.89 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 0.94 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.24-1.32 (4H, m), 1.70-1.82 (1H, m), 2.43 (1H, dd, $J = 8.8, 13.4$ Hz), 2.77 (1H, dd, $J = 4.4, 13.4$ Hz), 3.01-3.10 (1H, m), 6.86-6.94 (2H, m), 6.95-7.02 (1H, m), 7.22-7.30 (1H, m).

[0910] d) 6-フルオロ-3-イソブチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンの製造

[0911] [化275]

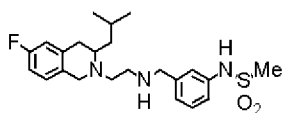


[0912] 実施例36-d, e, f)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。
 。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.89 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 0.94 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 1.34-1.51 (2H, m), 1.88-1.89 (1H, m), 2.40-2.49 (1H, m), 2.74-2.80 (1H, m), 3.12-3.22 (1H, m), 4.03 (2H, s), 6.80-7.00 (3H, m).

[0913] e) N-[3-(メタンスルホニルアミノ)ベンジル]-2-[6-フルオロ-3-イソブチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[0914] [化276]

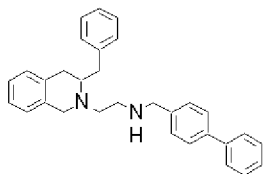


[0915] 実施例117-d, e, f, g)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.89 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.12–1.20 (1H, m), 1.34–1.42 (1H, m), 1.60–1.72 (1H, m), 2.52 (1H, dd, $J = 4.4, 16.1$ Hz), 2.58–2.68 (1H, m), 2.72–2.78 (3H, m), 2.86–3.04 (2H, m), 2.98 (3H, s), 3.71 (2H, s), 3.82 (2H, s), 6.78 (1H, dd, $J = 2.4, 9.0$ Hz), 6.83 (1H, ddd, $J = 2.4, 8.6, 8.6$ Hz), 6.95 (1H, dd, $J = 5.6, 8.3$ Hz), 7.12–7.18 (2H, m), 7.26–7.32 (2H, m).

[0916] 実施例91 N-(4-フェニルベンジル)-2-[3-ベンジル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[0917] [化277]

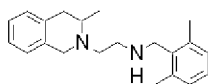


[0918] ベンズアルデヒドの代わりに4-フェニルベンズアルデヒドを用いて、実施例1-g)と同様に反応・処理し、表題化合物を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.48 (1H, dd, $J = 10.0, 13.1$ Hz), 2.57 (1H, dd, $J = 3.9, 16.4$ Hz), 2.75–2.84 (3H, m), 2.87–2.94 (3H, m), 3.21–3.27 (1H, m), 3.79 (1H, d, $J = 13.6$ Hz), 3.84 (2H, s), 3.86 (1H, d, $J = 13.6$ Hz), 7.10–7.25 (9H, m), 7.34–7.36 (2H, m), 7.41–7.45 (3H, m), 7.54 (2H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.58 (2H, d, $J = 7.6$ Hz).

[0919] 実施例92 N-(2,6-ジメチルベンジル)-2-[3-メチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[0920] [化278]



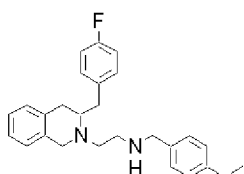
[0921] ベンズアルデヒドの代わりに2,6-ジメチルベンズアルデヒドを用いて、実施例19

－c)と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.04 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 2.35 (6H, m), 2.54 (1H, dd, $J = 4.8, 16.2$ Hz), 2.67 (1H, dd, $J = 6.4, 12.4$ Hz), 2.76–2.86 (3H, m), 2.98 (1H, dd, $J = 4.8, 16.2$ Hz), 3.01–3.09 (1H, m), 3.58 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 3.67 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 3.82 (2H, m), 6.94–6.99 (3H, m), 7.03–7.07 (2H, m), 7.10–7.13 (2H, m).

[0922] 実施例93 N-(4-エチルベンジル)-2-[3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[0923] [化279]

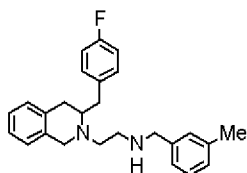


[0924] ベンズアルデヒドの代わりに4-エチルベンズアルデヒドを用いて実施例10-d)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.23 (3H, t, $J = 7.7$ Hz), 2.45 (1H, dd, $J = 10.0, 13.2$ Hz), 2.51 (1H, dd, $J = 3.8, 16.6$ Hz), 2.63 (2H, q, $J = 7.7$ Hz), 2.74–2.90 (6H, m), 3.12–3.22 (1H, m), 3.75 (2H, s), 3.78 (2H, s), 6.88–6.96 (2H, m), 7.00–7.06 (4H, m), 7.10–7.21 (6H, m).

[0925] 実施例94 N-(3-メチルベンジル)-2-[3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[0926] [化280]

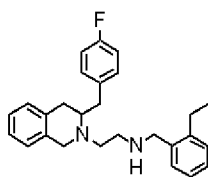


[0927] ベンズアルデヒドの代わりに3-メチルベンズアルデヒドを用いて実施例10-d)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.32 (3H, s), 2.45 (1H, dd, $J = 9.8, 13.4$ Hz), 2.52 (1H, dd, $J = 3.9, 16.1$ Hz), 2.72–2.90 (6H, m), 3.14–3.22 (1H, m), 3.76 (2H, s), 3.79 (2H, s), 6.88–7.22 (12H, m).

[0928] 実施例95 N-(2-エチルベンジル)-2-[3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[0929] [化281]

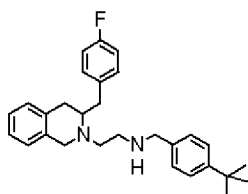


[0930] ベンズアルデヒドの代わりに2-エチルベンズアルデヒドを用いて実施例10-d)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.18 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.45 (1H, dd, $J = 9.8, 13.2$ Hz), 2.52 (1H, dd, $J = 3.8, 16.6$ Hz), 2.66 (2H, q, $J = 7.6$ Hz), 2.75-2.91 (6H, m), 3.15-3.23 (1H, m), 3.79 (2H, s), 3.80 (2H, s), 6.90-6.95 (2H, m), 7.00-7.07 (4H, m), 7.10-7.21 (6H, m).

[0931] 実施例96 N-(4-tert-ブチルベンジル)-2-[3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[0932] [化282]

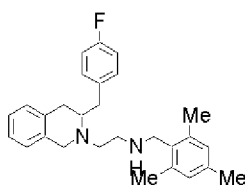


[0933] ベンズアルデヒドの代わりに4-tert-ブチルベンズアルデヒドを用いて実施例10-d)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.31 (9H, s), 2.45 (1H, dd, $J = 9.8, 13.4$ Hz), 2.52 (1H, dd, $J = 3.9, 16.4$ Hz), 2.74-2.91 (6H, m), 3.14-3.22 (1H, m), 3.76 (2H, s), 3.78 (2H, s), 6.90-6.96 (2H, m), 7.00-7.07 (4H, m), 7.14-7.18 (2H, m), 7.21 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.33 (2H, d, $J = 8.3$ Hz).

[0934] 実施例97 N-(2,4,6-トリメチルベンジル)-2-[3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[0935] [化283]



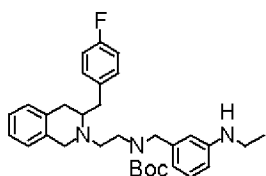
[0936] ベンズアルデヒドの代わりに2, 4, 6-トリメチルベンズアルデヒドを用いて実施例10-d)と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.24 (3H, s), 2.29 (6H, s), 2.43 (1H, dd, $J = 9.8, 13.3$ Hz), 2.50 (1H, dd, $J = 3.7, 16.4$ Hz), 2.74-2.90 (6H, m), 3.13-3.19 (1H, m), 3.73 (2H, s), 3.77 (2H, s), 6.81 (2H, s), 6.88-6.92 (2H, m), 6.98-7.04 (4H, m), 7.14 (2H, dd, $J = 3.4, 5.6$ Hz).

[0937] 実施例98 N-(3-エチルアミノベンジル)-2-[3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

a) tert-ブチル 3-エチルアミノベンジル[2-[3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチル]カルバメートの製造

[0938] [化284]



[0939] 実施例117-e)で得られたtert-ブチル 3-アミノベンジル[2-[3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチル]カルバメート35.4 mg をトルエン 1 mLに溶解させ、氷冷下、アセトアルデヒド 3.2 mg、トリアセトキシヒドロホウ酸ナトリウム18.4 mg、酢酸1 μL を加えて、室温で1.5時間攪拌した。反応終了後、反応液を氷冷下、飽和重曹水、酢酸エチルを加えて、有機層を分離し、水層に再度酢酸エチルを加え抽出し、有機層を合わせて、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し溶媒を留去し、粗生成物を得た。

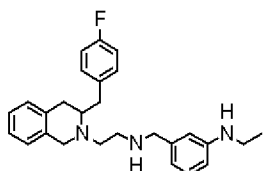
粗生成物をPLCで精製して表題化合物21.6 mg(収率 58%)を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.23 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.46 (9H, s), 2.40 (1H, dd, $J = 10.0, 12.9$ Hz), 2.48-2.52 (1H, m), 2.60-2.86 (4H, m), 3.12 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 3.15-3.44

(3H, m), 3.83 (2H, s), 4.38 (2H, s), 6.44–6.55 (3H, m), 6.95 (2H, dd, $J = 8.7, 8.7$ Hz), 7.01–7.14 (7H, m).

[0940] b) N-(3-エチルアミノベンジル)-2-[3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[0941] [化285]



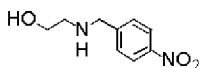
[0942] 実施例32-g)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.22 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.44 (1H, dd, $J = 9.9, 13.4$ Hz), 2.52 (1H, dd, $J = 4.0, 16.4$ Hz), 2.74–2.90 (6H, m), 3.12 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 3.15–3.20 (1H, m), 3.72 (2H, s), 3.77 (1H, d, $J = 16.4$ Hz), 3.81 (1H, d, $J = 16.4$ Hz), 6.47–6.50 (1H, m), 6.54 (1H, s), 6.60 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.94 (2H, dd, $J = 8.8, 8.8$ Hz), 6.91–7.02 (4H, m), 7.11 (1H, dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz), 7.13–7.16 (2H, m).

[0943] 実施例99 N-(4-アミノベンジル)-2-[3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

a) 2-(4-ニトロベンジルアミノ)エタノールの製造

[0944] [化286]

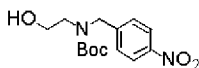


[0945] 3-ニトロベンズアルデヒドの代わりに4-ニトロベンズアルデヒドを用いて、実施例117-a)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.83 (2H, t, $J = 5.1$ Hz), 3.71 (2H, t, $J = 5.1$ Hz), 3.94 (2H, s), 7.52 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.20 (2H, d, $J = 8.8$ Hz).

[0946] b) tert-ブチル 2-ヒドロキシエチル(4-ニトロベンジル)カルバメートの製造

[0947] [化287]

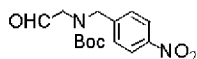


[0948] 実施例117-b)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.41–1.57 (9H, br), 3.47 (2H, brs), 3.76 (2H, brs), 4.59 (2H, brs), 7.40 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.21 (2H, d, $J = 8.5$ Hz).

[0949] c) tert-ブチル 4-ニトロベンジル(2-オキソエチル)カルバメートの製造

[0950] [化288]

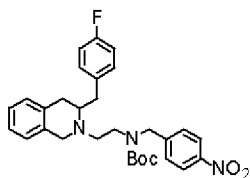


[0951] 実施例117-c)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.45–1.47 (9H, br), 3.91 (1H, s), 4.07 (1H, s), 4.58–4.63 (2H, m), 7.39–7.45 (2H, m), 8.19–8.21 (2H, m), 9.51–9.58 (1H, m).

[0952] d) tert-ブチル (4-ニトロベンジル) – [2 – [3 – (4-フルオロベンジル) – 3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H) – イル]エチル]カルバメートの製造

[0953] [化289]

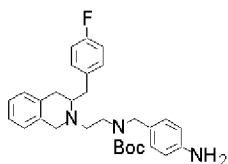


[0954] 実施例32-f)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.38–1.49 (9H, br), 2.46 (1H, dd, $J = 9.8, 13.6$ Hz), 2.49–2.55 (1H, m), 2.60–2.86 (4H, m), 3.12–3.49 (3H, m), 3.81 (2H, s), 4.49–4.55 (2H, m), 6.96 (2H, dd, $J = 8.8, 8.8$ Hz), 7.00–7.06 (4H, m), 7.13–7.16 (2H, m), 7.29–7.38 (2H, m), 8.15 (2H, d, $J = 8.8$ Hz).

[0955] e) tert-ブチル (4-アミノベンジル) – [2 – [3 – (4-フルオロベンジル) – 3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H) – イル]エチル]カルバメートの製造

[0956] [化290]



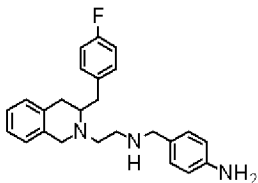
[0957] 実施例117-e)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47 (9H, s), 2.41 (1H, dd, $J = 9.8, 13.4$ Hz), 2.46–2.52 (1H, m), 2.55–2.83 (4H, m), 3.07–3.62 (3H, m), 3.78–3.86 (2H, m), 4.32 (2H, s), 6.63 (2

H, d, J = 8.5 Hz), 6.96 (2H, dd, J = 8.5, 8.5 Hz), 7.02-7.15 (8H, m).

[0958] f) N-(4-アミノベンジル)-2-[3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[0959] [化291]



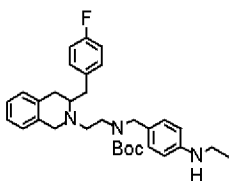
[0960] 実施例32-g)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.50 (1H, dd, J = 9.0, 13.0 Hz), 2.51 (1H, dd, J = 5.4, 16.1 Hz), 2.78-2.95 (6H, m), 3.20-3.24 (1H, m), 3.64 (1H, d, J = 16.1 Hz), 3.72 (1H, d, J = 16.1 Hz), 3.76 (1H, d, J = 13.4 Hz), 3.80 (1H, d, J = 13.4 Hz), 6.62 (2H, d, J = 7.8 Hz), 6.92-7.09 (8H, m), 7.13-7.16 (2H, m).

[0961] 実施例100 N-(4-エチルアミノベンジル)-2-[3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

a) tert-ブチル 4-エチルアミノベンジル[2-[3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチル]カルバメートの製造

[0962] [化292]



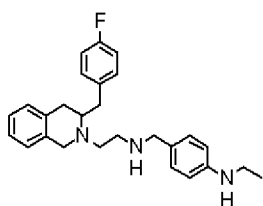
[0963] 実施例99-e)で得られたN-(4-アミノベンジル)-2-[3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンを用いて実施例98-a)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.25 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.47 (9H, s), 2.39 (1H, dd, J = 10.5, 13.2 Hz), 2.44-2.51 (1H, m), 2.54-2.83 (4H, m), 3.14 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.08-3.43 (3H, m), 3.74-3.87 (2H, m), 4.30-4.37 (2H, m), 6.54 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.95 (2H, dd, J = 8.8, 8.8 Hz), 7.00-7.14 (8H, m).

[0964] b) N-(4-エチルアミノベンジル)-2-[3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒ

ドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[0965] [化293]

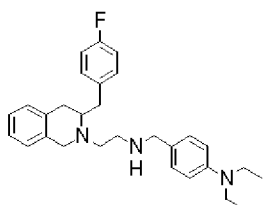


[0966] 実施例32-g)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.25 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.44 (1H, dd, $J = 9.8, 13.2$ Hz), 2.51 (1H, dd, $J = 3.9, 16.4$ Hz), 2.74-2.88 (6H, m), 3.14 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 3.11-3.18 (1H, m), 3.69 (2H, s), 3.77 (2H, s), 6.55 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 6.93 (2H, dd, $J = 8.6, 8.6$ Hz), 7.01-7.05 (4H, m), 7.08 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.13-7.16 (2H, m).

[0967] 実施例101 N-(4-ジエチルアミノベンジル)-2-[3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[0968] [化294]

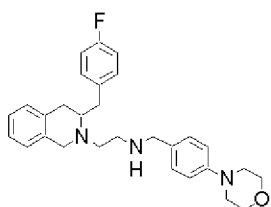


[0969] ベンズアルデヒドの代わりに4-ジエチルアミノベンズアルデヒドを用いて実施例10-d)と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.14 (6H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.43 (1H, dd, $J = 10.0, 13.4$ Hz), 2.51 (1H, dd, $J = 3.9, 16.4$ Hz), 2.74-2.90 (6H, m), 3.13-3.19 (1H, m), 3.33 (4H, q, $J = 7.1$ Hz), 3.67 (1H, d, $J = 13.4$ Hz), 3.70 (1H, d, $J = 13.4$ Hz), 3.76 (1H, d, $J = 16.1$ Hz), 3.80 (1H, d, $J = 16.1$ Hz), 6.63 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.93 (2H, dd, $J = 8.6, 8.6$ Hz), 7.01-7.05 (4H, m), 7.11 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.13-7.15 (2H, m).

[0970] 実施例102 N-[4-(4-モルホリニル)ベンジル]-2-[3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[0971] [化295]

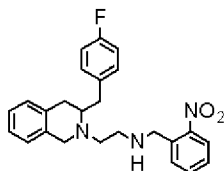


[0972] ベンズアルデヒドの代わりに4-(4-モルホリニル)ベンズアルデヒドを用いて実施例10-d)と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.45 (1H, dd, $J = 9.6, 13.3$ Hz), 2.52 (1H, dd, $J = 3.8, 16.5$ Hz), 2.76-2.87 (6H, m), 3.12-3.19 (5H, m), 3.73 (2H, s), 3.78 (2H, s), 3.86 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 6.86 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.91-6.96 (2H, m), 7.02-7.05 (4H, m), 7.14-7.20 (4H, m).

[0973] 実施例103 N-(2-ニトロベンジル)-2-[3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[0974] [化296]

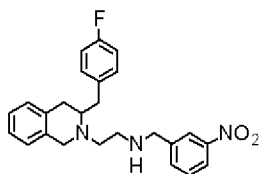


[0975] ベンズアルデヒドの代わりに2-ニトロベンズアルデヒドを用いて実施例10-d)と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.48 (1H, dd, $J = 9.5, 13.5$ Hz), 2.54 (1H, dd, $J = 3.6, 16.6$ Hz), 2.75-2.79 (3H, m), 2.82-2.90 (3H, m), 3.19-3.24 (1H, m), 3.82 (2H, s), 4.04 (2H, s), 6.92 (2H, dd, $J = 8.8, 8.8$ Hz), 7.04-7.08 (4H, m), 7.14-7.16 (2H, m), 7.40 (1H, ddd, $J = 1.8, 8.0, 8.0$ Hz), 7.56-7.60 (2H, m), 7.94 (1H, d, $J = 7.6$ Hz).

[0976] 実施例104 N-(3-ニトロベンジル)-2-[3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[0977] [化297]

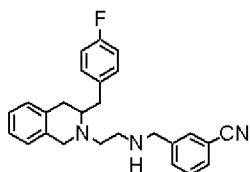


[0978] ベンズアルデヒドの代わりに3-ニトロベンズアルデヒドを用いて実施例10-d)と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.49 (1H, dd, $J = 9.5, 13.4$ Hz), 2.52 (1H, dd, $J = 3.6, 16.6$ Hz), 2.73–2.78 (3H, m), 2.84–2.90 (3H, m), 3.19–3.24 (1H, m), 3.82 (2H, s), 3.87 (2H, s), 6.93 (2H, dd, $J = 8.8, 8.8$ Hz), 7.05–7.07 (4H, m), 7.15–7.17 (2H, m), 7.47 (1H, dd, $J = 7.8, 7.8$ Hz), 7.62 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 8.10 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 8.18 (1H, s).

[0979] 実施例105 N-(3-シアノベンジル)-2-[3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[0980] [化298]

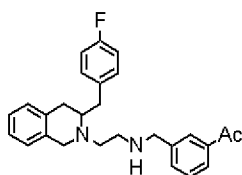


[0981] ベンズアルデヒドの代わりに3-シアノベンズアルデヒドを用いて実施例10-d)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.49 (1H, dd, $J = 9.5, 13.4$ Hz), 2.52 (1H, dd, $J = 4.2, 16.4$ Hz), 2.68–2.80 (3H, m), 2.83–2.90 (3H, m), 3.18–3.24 (1H, m), 3.79–3.80 (2H, brs), 3.82 (2H, s), 6.92–6.96 (2H, m), 7.04–7.09 (4H, m), 7.14–7.18 (2H, m), 7.40 (1H, d, $J = 7.7, 7.7$ Hz), 7.50–7.55 (2H, m), 7.61 (1H, s).

[0982] 実施例106 N-(3-アセチルベンジル)-2-[3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[0983] [化299]

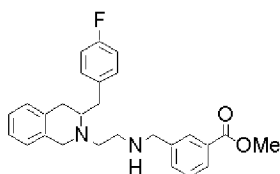


[0984] 実施例10-b)で得られた3-(4-フルオロベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンを用いて、実施例89と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.48 (1H, dd, $J = 9.3, 13.2$ Hz), 2.54 (1H, dd, $J = 3.4, 16.6$ Hz), 2.58 (3H, s), 2.74–2.94 (6H, m), 3.17–3.25 (1H, m), 3.80 (2H, s), 3.86 (2H, s), 6.89–6.95 (2H, m), 6.98–7.08 (4H, m), 7.13–7.18 (2H, m), 7.42 (1H, dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz), 7.51 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.85 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.89 (1H, s).

[0985] 実施例107 N-(3-メトキシカルボニルベンジル)-2-[3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[0986] [化300]

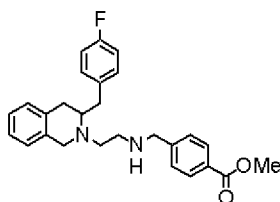


[0987] ベンズアルデヒドの代わりにメチル 3-ホルミルベンゾエートを用いて実施例10-d)と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.46 (1H, dd, $J = 9.5, 13.4$ Hz), 2.53 (1H, dd, $J = 3.9, 16.6$ Hz), 2.72–2.79 (3H, m), 2.81–2.89 (3H, m), 3.16–3.22 (1H, m), 3.79 (2H, s), 3.83 (2H, s), 3.90 (3H, s), 6.92 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.94 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.02–7.06 (4H, m), 7.13–7.17 (2H, m), 7.38 (1H, dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz), 7.49 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.93 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.97 (1H, s).

[0988] 実施例108 N-(4-メトキシカルボニルベンジル)-2-[3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[0989] [化301]



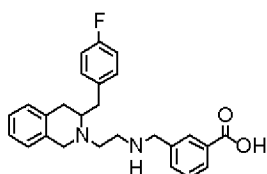
[0990] ベンズアルデヒドの代わりにメチル 4-ホルミルベンゾエートを用いて実施例10-d)と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.46 (1H, dd, $J = 9.6, 13.3$ Hz), 2.53 (1H, dd, $J = 4.0, 16.5$ Hz), 2.71–2.79 (3H, m), 2.81–2.90 (3H, m), 3.15–3.21 (1H, m), 3.80 (2H, s), 3.83 (2H, s), 3.90 (3H, s), 6.92 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.94 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.02–7.06 (4H, m), 7.13–7.17 (2H, m), 7.38 (1H, dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz), 7.49 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.93 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.97 (1H, s).

d, J = 2.6 Hz), 3.91 (3H, s), 6.92 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.94 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.03 (2H, d, J = 5.6), 7.05 (2H, d, J = 5.6), 7.14–7.17 (2H, m), 7.35 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.98 (2H, d, J = 8.3 Hz).

[0991] 実施例109 3-[[2-[3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチルアミノ]メチル]安息香酸の製造

[0992] [化302]

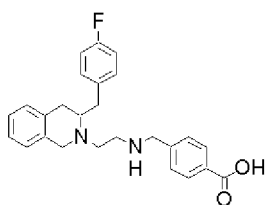


[0993] 実施例107で得られたN-(3-メトキシカルボニルベンジル)-2-[3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンを用いて実施例110と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.44–2.51 (2H, m), 2.81–2.98 (5H, m), 3.09–3.12 (1H, m), 3.25–3.29 (1H, m), 3.81 (2H, s), 3.95 (2H, s), 6.85 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.87 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.98–7.04 (4H, m), 7.08–7.11 (2H, m), 7.26–7.35 (2H, m), 8.03 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.44–8.48 (1H, m).

[0994] 実施例110 4-[[2-[3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチルアミノ]メチル]安息香酸の製造

[0995] [化303]



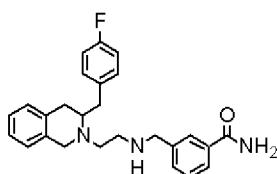
[0996] 実施例108で得られたN-(4-メトキシカルボニルベンジル)-2-[3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミン9 mgを2.5N水酸化ナトリウム水溶液1 mLおよびエタノール1 mLに溶解し、0℃で3時間攪拌した。反応終了後、反応液に2N塩酸を加え、クロロホルムで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで除水後、減圧濃縮し、表題化合物6 mg(収率

76%)を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.46–2.54 (2H, m), 2.84–2.98 (5H, m), 3.04–3.08 (1H, m), 3.28–3.34 (1H, m), 3.86 (2H, s), 3.98 (2H, s), 6.88 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.90 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.00–7.06 (4H, m), 7.11–7.14 (2H, m), 7.32 (2H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.90 (2H, d, $J = 7.6$ Hz).

[0997] 実施例111 3-[[2-[3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチルアミノ]メチル]ベンズアミド

[0998] [化304]

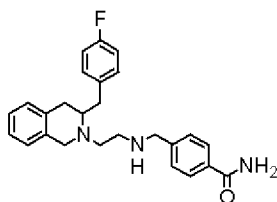


[0999] ベンズアルデヒドの代わりに3-ホルミルベンズアミドを用いて実施例10-d)と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.47 (1H, dd, $J = 9.6, 13.3$ Hz), 2.53 (1H, dd, $J = 3.6, 16.6$ Hz), 2.77–2.83 (3H, m), 2.86–2.90 (3H, m), 3.19–3.23 (1H, m), 3.81 (2H, s), 3.84 (2H, s), 5.76 (1H, br), 6.21 (1H, br), 6.92 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.94 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.03–7.07 (4H, m), 7.14–7.17 (2H, m), 7.39 (1H, dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz), 7.41–7.46 (1H, m), 7.71 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.81 (1H, s).

[1000] 実施例112 4-[[2-[3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチルアミノ]メチル]ベンズアミド

[1001] [化305]



[1002] ベンズアルデヒドの代わりに4-ホルミルベンズアミドを用いて実施例10-d)と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

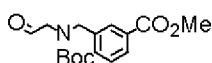
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.48 (1H, dd, $J = 9.6, 13.5$ Hz), 2.54 (1H, dd, $J = 4.4, 16.8$ Hz),

), 2.73–2.80 (3H, m), 2.83–2.91 (3H, m), 3.18–3.24 (1H, m), 3.80 (2H, s), 3.84 (2H, s), 5.73 (1H, br), 6.09 (1H, br), 6.92 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.94 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.01–7.07 (4H, m), 7.14 (1H, d, J = 3.4 Hz), 7.16 (1H, d, J = 3.4 Hz), 7.36 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.70 (2H, d, J = 8.0 Hz).

[1003] 実施例113 3-[[2-[3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチルアミノ]メチル]-N-エチルベンズアミドの製造

a) tert-ブチル [(3-メトキシカルボニル)ベンジル](2-オキシエチル)カルバメート

[1004] [化306]

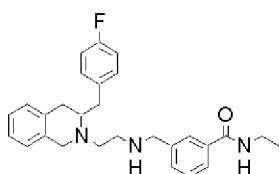


[1005] 3-ニトロベンズアルデヒドの代わりに3-ホルミルベンゾエートを用いて、実施例117-a, b, c)と同様に反応、処理し表題化合物を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.48–1.50 (9H, br), 3.90–3.93 (5H, m), 4.80 (2H, s), 7.39 (1H, dd, J = 7.8, 7.8 Hz), 7.47–7.51 (1H, m), 7.93–7.98 (2H, m), 9.29 (1H, br).

[1006] b) 3-[[2-[3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチルアミノ]メチル]-N-エチルベンズアミド

[1007] [化307]



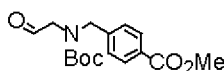
[1008] 実施例114-b)と同様に反応、処理し表題化合物を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.24 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.47 (1H, dd, J = 9.6, 13.3 Hz), 2.53 (1H, dd, J = 4.1, 16.5 Hz), 2.76–2.80 (3H, m), 2.82–2.89 (3H, m), 3.16–3.21 (1H, m), 3.44–3.51 (2H, m), 3.80 (2H, s), 3.82 (2H, s), 6.21 (1H, br), 6.92 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.94 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.03–7.05 (4H, m), 7.14 (1H, d, J = 3.4 Hz), 7.16 (1H, d, J = 3.4 Hz), 7.35–7.42 (2H, m), 7.66 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.72 (1H, s).

[1009] 実施例114 4-[[2-[3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチルアミノ]メチル]-N-エチルベンズアミドの製造

a) tert-ブチル [(4-メトキシカルボニル)ベンジル] (2-オキシエチル)カルバメート

[1010] [化308]

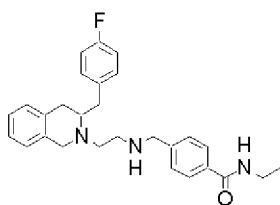


[1011] 3-ニトロベンズアルデヒドの代わりに4-ホルミルベンゾエートを用いて、実施例17-a, b, c)と同様に反応、処理し表題化合物を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.43-1.49 (9H, m), 3.87-3.95 (5H, m), 4.51-4.59 (2H, m), 7.27-7.34 (2H, m), 7.99-8.02 (2H, m), 9.46-9.54 (1H, m).

[1012] b) 4-[[2-[3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチルアミノ]メチル]-N-エチルベンズアミドの製造

[1013] [化309]



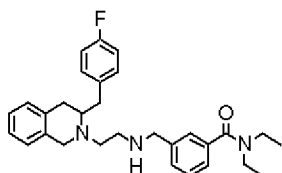
[1014] tert-ブチル [(3-メトキシカルボニル)ベンジル] (2-オキシエチル)カルバメートを用いて実施例32-f)、実施例110と同様に反応、処理し黄色油状物を得た。得られた油状物 28 mgとエチルアミン塩酸塩15 mgをジクロロメタン(1 mL)に加え攪拌下、WSC・HCl 31 mg、続いてトリエチルアミン16 mgを加え室温で3時間攪拌した。反応終了後、反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで除水後、減圧濃縮し30 mgの粗生成物を得た。得られた残渣30 mgを4N塩酸 酢酸エチル溶液1 mLに溶解し室温で1時間攪拌した。反応終了後、反応液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで除水後、減圧濃縮しPLC(クロロホルム:メタノール=5:1)を用いて精製し、表題化合物20 mg(収率80%)を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.25 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.47 (1H, dd, $J = 9.5, 13.4$ Hz), 2.53 (1H, dd, $J = 3.9, 16.2$ Hz), 2.72-2.77 (3H, m), 2.82-2.89 (3H, m), 3.16-3.22 (1H, m), 3.46-3.53 (2H, m), 3.79 (2H, s), 3.82 (2H, s), 6.10 (1H, br), 6.93 (1H, d, $J = 8.8$ Hz).

Hz), 6.96 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.02–7.07 (4H, m), 7.14 (1H, d, J = 3.4 Hz), 7.16 (1H, d, J = 3.4 Hz), 7.32 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.70 (2H, d, J = 7.6 Hz).

[1015] 実施例115 3-[[2-[3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチルアミノ]メチル]-N,N-ジエチルベンズアミドの製造

[1016] [化310]

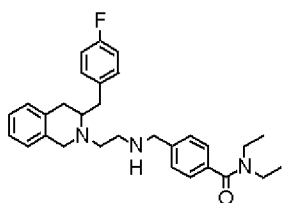


[1017] エチルアミン塩酸塩の代わりにジエチルアミンを用いて、実施例113-b)と同様と反応、処理し表題化合物を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.11 (3H, br), 1.26 (3H, br), 2.48 (1H, dd, J = 9.6, 13.6 Hz), 2.53 (1H, dd, J = 4.1, 16.6 Hz), 2.75–2.91 (6H, m), 3.19–3.24 (3H, m), 3.47–3.59 (2H, br), 3.80 (2H, s), 3.82 (2H, s), 6.95 (1H, dd, J = 8.8, 8.8 Hz), 7.04–7.09 (4H, m), 7.15 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.16 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.23–7.26 (1H, m), 7.32–7.33 (4H, m).

[1018] 実施例116 4-[[2-[3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチルアミノ]メチル]-N,N-ジエチルベンズアミドの製造

[1019] [化311]



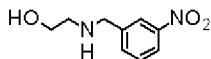
[1020] エチルアミン塩酸塩の代わりにジエチルアミンを用いて、実施例114-b)と同様と反応、処理し表題化合物を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.04–1.16 (3H, br), 1.18–1.32 (3H, br), 2.58 (1H, dd, J = 9.5, 13.4 Hz), 2.64 (1H, dd, J = 3.9, 16.6 Hz), 2.74–2.90 (6H, m), 3.11–3.24 (3H, m), 3.46–3.55 (2H, br), 3.88–3.94 (2H, m), 4.03 (2H, s), 7.00–7.13 (6H, m), 7.20–7.32 (6H, m).

[1021] 実施例117 N-(3-メタンスルホニルアミノベンジル)-2-[3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

a) 2-(3-ニトロベンジルアミノ)エタノールの製造

[1022] [化312]

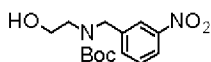


[1023] 3-ニトロベンズアルデヒド 500 mg、エタノールアミン 202 mgをエタノール10 mLに溶解し、80°Cで攪拌した。これに水素化ホウ素ナトリウム 125 mgを加え3時間攪拌した。反応終了後、反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した後、有機層を重曹水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで除水後、減圧濃縮し、表題化合物 594 mg(収率 92%)を黄色固化物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.83 (2H, t, $J = 5.2$ Hz), 3.72 (2H, t, $J = 5.2$ Hz), 3.95 (2H, s), 7.49-7.64 (2H, m), 8.08-8.18 (2H, m).

[1024] b) tert-ブチル 2-ヒドロキシエチル(3-ニトロベンジル)カルバメートの製造

[1025] [化313]

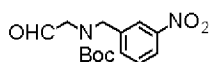


[1026] アルゴン雰囲気下、2-(3-ニトロベンジルアミノ)エタノール 594 mg、ジ-tert-ブチル ジカルボネート 793 mg、トリエチルアミン 367 mgをクロロホルム 12 mL に溶解し、室温で6時間攪拌した。反応終了後、反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した後、有機層を重曹水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで除水後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ジエチルエーテル:n-ヘキサン=3:1)を用いて精製し、表題化合物 549 mg(収率 61%)を微黄色固化物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.46 (9H, brs), 3.44 (2H, brs), 3.76 (2H, brs), 4.58 (2H, brs), 7.47-7.53 (1H, m), 7.59 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 8.09-8.16 (2H, m).

[1027] c) tert-ブチル 3-ニトロベンジル(2-オキシエチル)カルバメートの製造

[1028] [化314]

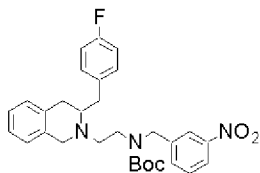


[1029] アルゴン雰囲気下、オキザリルクロライド 307 mg をジクロロメタン 3 mL に溶解し、ドライアイス-アセトン冷却下撹拌した。これにジメチルスルホキシド 376 mg とジクロロメタン 2 mL の混合溶液をゆっくり滴下し、続いてトリエチルアミン 941 mg を滴下した。30 分後、反応液を室温に昇温し、更に 2 時間撹拌を続けた。反応終了後、反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した後、有機層を重曹水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで除水後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ジエチルエーテル：*n*-ヘキサン＝3：1）を用いて精製し、表題化合物 475 mg（収率 87%）を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.48 (9H, s), 3.89–4.07 (2H, m), 4.53–4.64 (2H, m), 7.49–7.64 (2H, m), 8.08–8.18 (2H, m), 9.50–9.58 (1H, m).

[1030] d) tert-ブチル 3-ニトロベンジル[2-[3-(4-フルオロベンジル)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチル]カルバメートの製造

[1031] [化315]

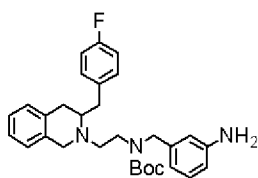


[1032] [(tert-ブトキシカルボニル)ベンジルアミノ]アセトアルデヒドの代わりにtert-ブチル 3-ニトロベンジル(2-オキソエチル)カルバメートを用いて、実施例32-f)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.38–1.54 (9H, br), 2.45 (1H, dd, $J = 10.0, 13.2$ Hz), 2.52 (1H, dd, $J = 3.4, 16.6$ Hz), 2.62–2.94 (4H, m), 3.06–3.52 (3H, m), 3.82 (2H, s), 4.46–4.58 (2H, m), 6.92–7.00 (2H, m), 7.00–7.10 (4H, m), 7.12–7.18 (2H, m), 7.40–7.60 (2H, m), 8.06–8.12 (2H, m).

[1033] e) tert-ブチル 3-アミノベンジル[2-[3-(4-フルオロベンジル)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチル]カルバメートの製造

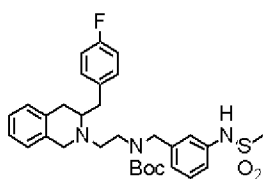
[1034] [化316]



- [1035] アルゴン雰囲気下、tert-ブチル 3-ニトロベンジル[2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチル]カルバメート 190 mgをメタノール 8 mLに溶解し、氷冷下攪拌した。ニッケルクロライド・6水和物 343 mgを加え、次に水素化ホウ素ナトリウム 73 mgをゆっくりと加える。試薬添加終了後、反応液を室温まで昇温し10分攪拌した。反応終了後、反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した後、有機層を重曹水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで除水後、減圧濃縮し、表題化合物 155 mg(収率 87%)を黄色油状物として得た。
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.46 (9H, s), 2.42 (1H, dd, $J = 10.0, 13.2$ Hz), 2.48-2.53 (1H, m), 2.60-2.85 (4H, m), 3.10-3.87 (5H, m), 4.36-4.38 (2H, m), 6.51-6.64 (3H, m), 6.96 (2H, dd, $J = 8.7, 8.7$ Hz), 7.01-7.15 (7H, m).

- [1036] f) tert-ブチル 3-メタンスルホンアミドベンジル[2-[3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチル]カルバメートの製造

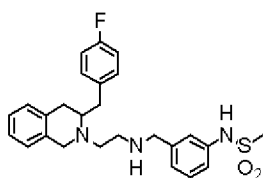
- [1037] [化317]



- [1038] アルゴン雰囲気下、tert-ブチル 3-アミノベンジル[2-[3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチル]カルバメート 78 mg、メタンスルホンクロライド 20 mg、ピリジン 27 mgをクロロホルム 1.6 mLに溶解し氷冷下30分攪拌した。反応終了後、反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した後、有機層を重曹水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで除水後、減圧濃縮し、表題化合物 59 mg(収率 66%)を微黄色油状物として得た。

- [1039] g) N-(3-メタンスルホンアミノベンジル)-2-[3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

- [1040] [化318]



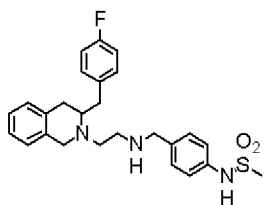
[1041] 実施例32-g)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.48 (1H, dd, $J = 9.5, 13.2$ Hz), 2.54 (1H, dd, $J = 3.9, 16.6$ Hz), 2.75–2.94 (6H, m), 2.95 (3H, s), 3.19–3.30 (1H, m), 3.79 (2H, s), 3.81 (2H, s), 6.90–6.97 (2H, m), 7.02–7.11 (4H, m), 7.12–7.18 (4H, m), 7.27–7.32 (2H, m).

[1042] 実施例118 N-(4-メタンスルホニルアミノベンジル)-2-[3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

a) N-(4-メタンスルホニルアミノベンジル)-2-[3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[1043] [化319]

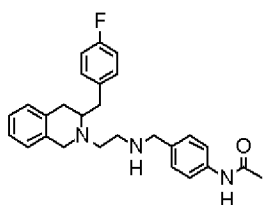


[1044] 実施例99-e)で得られたtert-ブチル (4-アミノベンジル)-[2-[3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチル]カルバメートを用いて117-f)、32-g)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.48 (1H, dd, $J = 9.3, 13.4$ Hz), 2.54 (1H, dd, $J = 3.9, 16.6$ Hz), 2.74–2.91 (6H, m), 2.97 (3H, s), 3.18–3.24 (1H, m), 3.76 (2H, s), 3.80 (2H, s), 6.93 (2H, dd, $J = 8.7, 8.7$ Hz), 7.02–7.17 (8H, m), 7.26 (2H, d, $J = 8.3$ Hz).

[1045] 実施例119 N-[4-(アセチルアミノ)ベンジル]-2-[3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[1046] [化320]



[1047] 実施例99-e)で得られたtert-ブチル (4-アミノベンジル) - [2 - [3 - (4-フルオロベンジル) - 3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H) - イル] エチル] カルバメート 42.9 mgを10 mLナスフラスコに取りジクロロメタン 1 mLに溶解させ、氷冷下、無水酢酸 12.0 mg、ピリジン 7.0 mgを順次加えて、そのまま1時間攪拌した。反応終了後、反応液を氷冷下、飽和重曹水、酢酸エチルを加えて、有機層を分離し、水層に再度酢酸エチルを加え抽出し、有機層を合わせて、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し溶媒を留去し、粗生成物を 46.6 mg(収率 10 0%) 得た。

得られた粗生成物46.6 mgを 10 mLナスフラスコに取り酢酸エチル 1 mLに溶解させ、氷冷下、4N 塩酸-酢酸エチル 1 mLを加えて攪拌した。室温で2時間攪拌した。反応終了後、反応液を氷冷下、飽和重曹水、酢酸エチルを加えて、有機層を分離し、水層に再度酢酸エチルを加え抽出し、有機層を合わせて、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し溶媒を留去し、粗生成物を 37.8 mg得た。

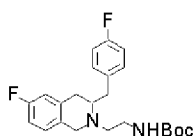
粗生成物をPLCで精製して表題化合物 29.9 mg(収率 79%)を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.17 (3H, s), 2.46 (1H, dd, $J = 9.8, 13.4$ Hz), 2.52 (1H, dd, $J = 3.8, 16.7$ Hz), 2.73-2.88 (6H, m), 3.14-3.21 (1H, m), 3.75 (2H, s), 3.79 (2H, s), 6.93 (2H, dd, $J = 8.6, 8.6$ Hz), 7.02-7.24 (4H, m), 7.13-7.16 (2H, m), 7.23 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.43 (2H, d, $J = 8.1$ Hz).

[1048] 実施例120 N-(4-エチルベンジル)-2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H) - イル]エタンアミンの製造

a) tert-ブチル 2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H) - イル]エチルカルバメートの製造

[1049] [化321]

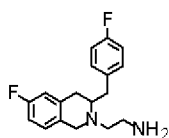


[1050] 3-ベンジル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンの代わりに実施例53-a)で得られた6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンを用いて、実施例1-e)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.44 (9H, s), 2.46 (1H, dd, $J = 9.3, 13.4$ Hz), 2.52 (1H, dd, $J = 2.6, 16.4$ Hz), 2.64-2.73 (1H, m), 2.76-2.90 (3H, m), 3.14-3.36 (3H, m), 3.79 (2H, s), 4.90 (1H, brs), 6.77 (1H, dd, $J = 2.2, 9.5$ Hz), 6.87 (1H, ddd, $J = 2.2, 8.6, 8.6$ Hz), 6.94-7.04 (3H, m), 7.04-7.12 (2H, m).

[1051] b) 2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[1052] [化322]

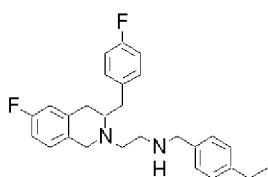


[1053] 実施例1-f)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.40-2.62 (4H, m), 2.66-2.96 (6H, m), 3.16-3.28 (1H, m), 3.80 (2H, s), 6.76 (1H, dd, $J = 2.0, 9.5$ Hz), 6.86 (1H, ddd, $J = 2.0, 8.3, 8.3$ Hz), 6.94-7.04 (3H, m), 7.08 (2H, dd, $J = 5.9, 8.0$ Hz).

[1054] c) N-(4-エチルベンジル)-2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[1055] [化323]



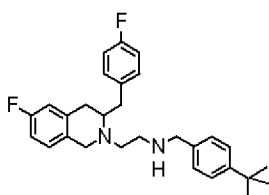
[1056] ベンズアルデヒドの代わりに4-エチルベンズアルデヒドを用いて、実施例1-g)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.22 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.50 (1H, dd, $J = 4.2, 11.7$ Hz), 2.53 (

1H, dd, J = 8.8, 13.2 Hz), 2.63 (2H, q, J = 7.6 Hz), 2.81 (1H, dd, J = 6.6, 13.9 Hz), 2.84–3.08 (5H, m), 3.25–3.32 (1H, m), 3.48 (1H, d, J = 16.0 Hz), 3.63 (1H, d, J = 16.0 Hz), 3.96 (1H, d, J = 13.6 Hz), 4.02 (1H, d, J = 13.6 Hz), 6.75 (1H, dd, J = 2.5, 9.3 Hz), 6.82–6.89 (2H, m), 6.91–6.97 (2H, m), 7.09–7.31 (2H, m), 7.17 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.23 (2H, d, J = 8.1 Hz).

[1057] 実施例121 N-(4-tert-ブチル ベンジル)-2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[1058] [化324]

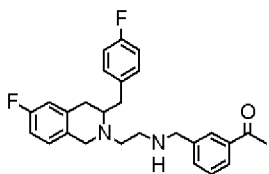


[1059] 4-エチルベンズアルデヒドの代わりに4-tert-ブチルベンズアルデヒドを用いて、実施例120-c)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.31 (9H, s), 2.42 (1H, dd, J = 10.0, 13.4 Hz), 2.49 (1H, dd, J = 3.6, 16.6 Hz), 2.72–2.91 (6H, m), 3.12–3.20 (1H, m), 3.73 (2H, s), 3.77 (2H, s), 6.75 (1H, dd, J = 2.5, 9.5 Hz), 6.85 (1H, ddd, J = 2.5, 8.3, 8.3 Hz), 6.90–6.96 (3H, m), 7.00–7.07 (2H, m), 7.21 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.33 (2H, d, J = 8.1 Hz).

[1060] 実施例122 N-(3-アセチルベンジル)-2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[1061] [化325]



[1062] 実施例120-b)で得られた2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンを用いて、実施例89と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

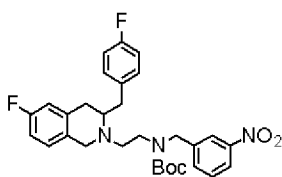
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.44 (1H, dd, J = 9.5, 13.4 Hz), 2.50 (1H, dd, J = 3.9, 16.6 Hz), 2.59 (3H, s), 2.71–2.90 (6H, m), 3.14–3.22 (1H, m), 3.75 (2H, s), 3.84 (2H, s), 6.7

6 (1H, dd, J = 2.6, 9.5 Hz), 6.85 (1H, ddd, J = 2.6, 8.3, 8.3 Hz), 6.90–7.06 (5H, m), 7.41 (1H, dd, J = 7.7, 7.7 Hz), 7.50 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.84 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.89 (1H, s).

[1063] 実施例123 N-(3-ニトロベンジル)-2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

a) tert-ブチル 3-ニトロベンジル[2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチル]カルバメートの製造

[1064] [化326]

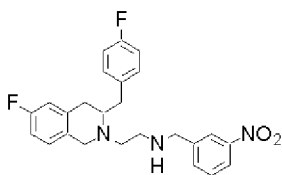


[1065] 3-(4-フルオロベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンの代わりに実施例5 3-a)で得られた6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンを用いて、実施例117-d)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.39–1.51 (9H, br), 2.42 (1H, dd, J = 9.8, 13.4 Hz), 2.49 (1H, dd, J = 4.2, 16.6 Hz), 2.62–2.90 (3H, m), 2.75 (1H, dd, J = 5.0, 16.7 Hz), 3.08–3.52 (3H, m), 3.77 (2H, s), 4.46–4.58 (2H, m), 6.74 (1H, dd, J = 2.4, 9.5 Hz), 6.85 (1H, ddd, J = 2.4, 8.5, 8.5 Hz), 6.94–7.08 (5H, m), 7.42–7.58 (2H, m), 8.07–8.12 (2H, m).

[1066] b) N-(3-ニトロベンジル)-2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[1067] [化327]



[1068] 実施例32-g)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

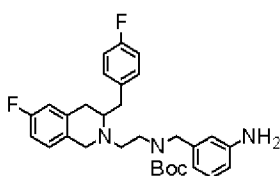
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.48 (1H, dd, J = 9.3, 13.4 Hz), 2.53 (1H, dd, J = 3.9, 17.1 Hz)

, 2.72-2.79 (3H, m), 2.81-2.91 (3H, m), 3.18-3.24 (1H, m), 3.79 (2H, s), 3.88 (2H, s), 6.77 (1H, dd, J = 2.6, 9.6 Hz), 6.87 (1H, ddd, J = 2.6, 8.5, 8.5 Hz), 6.91-6.97 (2H, m), 7.00 (1H, dd, J = 5.6, 8.8 Hz), 7.04-7.09 (2H, m), 7.48 (1H, dd, J = 7.8, 7.8 Hz), 7.62-7.65 (1H, m), 8.11 (1H, dd, J = 1.5, 7.8 Hz), 8.18 (1H, s).

[1069] 実施例124 N-(3-アミノベンジル)-2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

a) tert-ブチル 3-アミノベンジル[2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチル]カルバメートの製造

[1070] [化328]

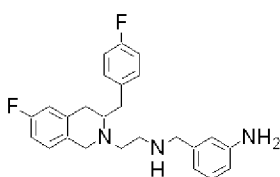


[1071] 実施例123-a)で得られたtert-ブチル 3-ニトロベンジル[2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチル]カルバメートを用いて、実施例117-e)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.46 (9H, brs), 2.39 (1H, dd, J = 9.9, 13.3 Hz), 2.44-2.52 (1H, m), 2.54-3.84 (11H, m), 4.34-4.40 (2H, m), 6.50-6.65 (3H, m), 6.73 (1H, dd, J = 2.6, 9.4 Hz), 6.84 (1H, ddd, J = 2.6, 8.5, 8.5 Hz), 6.94-7.11 (6H, m).

[1072] b) N-(3-アミノベンジル)-2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[1073] [化329]



[1074] 実施例32-g)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

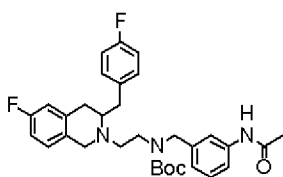
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.44 (1H, dd, J = 9.8, 13.4 Hz), 2.50 (1H, dd, J = 3.9, 16.8 Hz), 2.72-2.92 (6H, m), 3.14-3.25 (1H, m), 3.52-3.68 (2H, m), 3.72-3.74 (4H, m), 6.56

-6.60 (1H, m), 6.62-6.68 (2H, m), 6.75 (1H, dd, $J = 2.5, 9.3$ Hz), 6.85 (1H, ddd, $J = 2.5, 8.3, 8.3$ Hz), 6.92-7.01 (3H, m), 7.02-7.12 (3H, m).

[1075] 実施例125 N-[3-(アセチルアミノ)ベンジル]-2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

a) tert-ブチル 3-(アセチルアミノ)ベンジル[2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチル]カルバメートの製造

[1076] [化330]

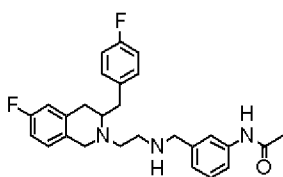


[1077] 実施例124-a)で得られたtert-ブチル 3-アミノベンジル[2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチル]カルバメートを用いて、実施例119と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.44-1.47 (9H, br), 2.14 (3H, s), 2.39 (1H, dd, $J = 9.9, 13.3$ Hz), 2.47 (1H, dd, $J = 4.0, 16.5$ Hz), 2.55-2.88 (4H, m), 3.05-3.49 (3H, m), 3.71-3.81 (2H, m), 4.38-4.46 (2H, m), 6.73 (1H, dd, $J = 2.6, 9.4$ Hz), 6.84 (1H, ddd, $J = 2.6, 8.7, 8.7$ Hz), 6.93-7.48 (10H, m).

[1078] b) N-[3-(アセチルアミノ)ベンジル]-2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミン

[1079] [化331]



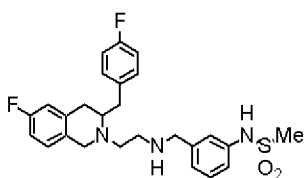
[1080] 実施例32-g)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.15 (3H, s), 2.43 (1H, dd, $J = 9.6, 13.3$ Hz), 2.50 (1H, dd, $J = 3.7, 16.6$ Hz), 2.70-2.90 (6H, m), 3.13-3.22 (1H, m), 3.73 (2H, s), 3.77 (2H, s), 6

.75 (1H, dd, $J = 2.6, 9.4$ Hz), 6.86 (1H, ddd, $J = 2.6, 8.6, 8.6$ Hz), 6.91–7.07 (7H, m), 7.13 (1H, s), 7.38–7.44 (2H, m).

[1081] 実施例126 N-[3-(メタンスルホニルアミノ)ベンジル]-2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[1082] [化332]

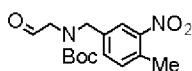


[1083] 実施例124-a)で得られたtert-ブチル 3-アミノベンジル[2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチル]カルバメートを用いて、実施例117-f)、32-g)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.44 (1H, dd, $J = 9.8, 13.4$ Hz), 2.50 (1H, dd, $J = 3.9, 16.6$ Hz), 2.72–2.90 (6H, m), 2.95 (3H, s), 3.14–3.22 (1H, m), 3.76 (2H, s), 3.77 (2H, s), 6.75 (1H, dd, $J = 2.4, 9.5$ Hz), 6.86 (1H, ddd, $J = 2.4, 8.5, 8.5$ Hz), 6.94 (2H, ddd, $J = 2.0, 6.6, 8.6$ Hz), 6.99 (1H, dd, $J = 5.7, 8.5$ Hz), 7.02–7.15 (4H, m), 7.26–7.31 (2H, m).

[1084] 実施例127 N-(4-メチル-3-ニトロベンジル)-2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造
a) [(tert-ブトキシカルボニル) 4-メチル-3-ニトロベンジルアミノ]アセトアルデヒドの製造

[1085] [化333]



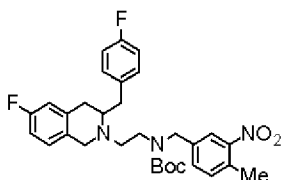
[1086] 3-ニトロベンズアルデヒドの代わりに4-メチル-3-ニトロベンズアルデヒドを用いて、実施例117-a, b, c)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47 (9H, s), 2.59 (3H, s), 3.84–4.04 (2H, m), 4.46–4.58 (2H,

m), 7.28-7.46 (2H, m), 7.81-7.88 (1H, m), 9.48-9.56 (1H, m).

[1087] b) tert-ブチル 4-メチル-3-ニトロベンジル[2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチル]カルバメートの製造

[1088] [化334]

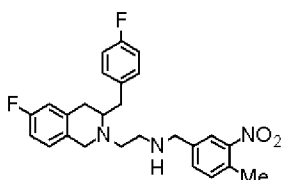


[1089] 3-(4-フルオロベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンの代わりに6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンを用いて、実施例117-d)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.38-1.50 (9H, br), 2.41 (1H, dd, $J = 9.8, 13.4$ Hz), 2.48 (1H, dd, $J = 4.2, 16.6$ Hz), 2.56 (3H, s), 2.68-2.90 (3H, m), 3.00-3.50 (4H, m), 3.74-3.78 (2H, m), 4.38-4.52 (2H, m), 6.74 (1H, dd, $J = 2.4, 9.5$ Hz), 6.85 (1H, ddd, $J = 2.4, 8.3, 8.3$ Hz), 6.93-7.00 (3H, m), 7.01-7.08 (2H, m), 7.22-7.26 (1H, m), 7.28-7.40 (1H, m), 7.83 (1H, s).

[1090] c) N-(4-メチル-3-ニトロベンジル)-2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[1091] [化335]

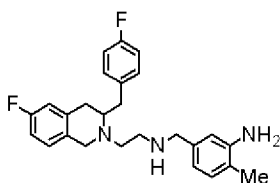


[1092] 実施例32-g)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.48 (1H, dd, $J = 9.3, 13.4$ Hz), 2.53 (1H, dd, $J = 3.9, 17.1$ Hz), 2.58 (3H, s), 2.73-2.92 (6H, m), 3.19-3.26 (1H, m), 3.78 (2H, s), 3.83 (2H, s), 6.77 (1H, dd, $J = 2.6, 9.5$ Hz), 6.86 (1H, ddd, $J = 2.6, 8.5, 8.5$ Hz), 6.91-6.96 (2H, m), 6.99 (1H, dd, $J = 5.9, 8.5$ Hz), 7.07 (2H, dd, $J = 5.5, 8.4$ Hz), 7.28 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.46 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.90 (1H, s).

[1093] 実施例128 N-(3-アミノ-4-メチルベンジル)-2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[1094] [化336]

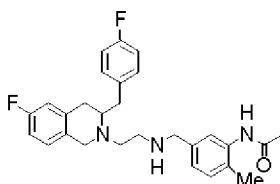


[1095] 実施例127-b)で得られたtert-ブチル 4-メチル-3-ニトロベンジル[2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチル]カルバメートを用いて実施例117-e)と同様に反応・処理し、続いて32-g)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.14 (3H, s), 2.41 (1H, dd, $J = 10.0, 13.2$ Hz), 2.48 (1H, dd, $J = 3.5, 16.5$ Hz), 2.72-2.89 (6H, m), 3.11-3.19 (1H, m), 3.45-3.60 (2H, m), 3.69 (2H, s), 3.74 (2H, s), 6.58-6.62 (2H, m), 6.75 (1H, dd, $J = 2.6, 9.5$ Hz), 6.85 (1H, dd, $J = 2.6, 8.5, 8.5$ Hz), 6.92-7.06 (6H, m).

[1096] 実施例129 N-(3-アセチルアミノ-4-メチルベンジル)-2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[1097] [化337]



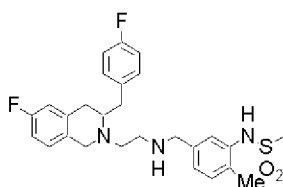
[1098] 実施例127-b)で得られたtert-ブチル 4-メチル-3-ニトロベンジル[2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチル]カルバメートを用いて実施例117-e)、119、32-g)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.18 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.41 (1H, dd, $J = 9.9, 13.3$ Hz), 2.49 (1H, dd, $J = 3.5, 16.5$ Hz), 2.70-2.90 (6H, m), 3.12-3.20 (1H, m), 3.73 (2H, s), 3.75 (2H, s), 6.74 (1H, dd, $J = 2.4, 9.5$ Hz), 6.85 (1H, ddd, $J = 2.4, 8.5, 8.5$ Hz), 6.93

(2H, ddd, $J = 2.2, 6.6, 8.8$ Hz), 6.98 (1H, dd, $J = 5.8, 8.5$ Hz), 7.00–7.06 (4H, m), 7.12 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.69 (1H, s).

[1099] 実施例130 N-(3-メタンスルホニルアミノ-4-メチルベンジル)-2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[1100] [化338]



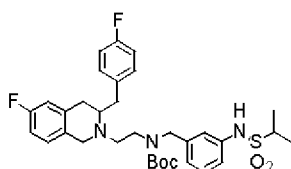
[1101] 実施例127-b)で得られたtert-ブチル 4-メチル-3-ニトロベンジル[2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチル]カルバメートを用いて実施例117-e, f)、32-g)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.29 (3H, s), 2.43 (1H, dd, $J = 9.8, 13.4$ Hz), 2.50 (1H, dd, $J = 3.9, 16.6$ Hz), 2.72–2.90 (6H, m), 2.97 (3H, s), 3.12–3.22 (1H, m), 3.75–3.77 (4H, m), 6.75 (1H, dd, $J = 2.5, 9.5$ Hz), 6.85 (1H, ddd, $J = 2.5, 8.6, 8.6$ Hz), 6.94 (2H, ddd, $J = 2.0, 6.7, 8.7$ Hz), 6.99 (1H, dd, $J = 5.6, 8.6$ Hz), 7.01–7.08 (3H, m), 7.16 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.37 (1H, d, $J = 1.0$ Hz).

[1102] 実施例131 N-[3-(2-プロピルスルホニルアミノ)ベンジル]-2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

a) tert-ブチル 3-(2-プロピルスルホニルアミノ)ベンジル-[2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチル]カルバメートの製造

[1103] [化339]

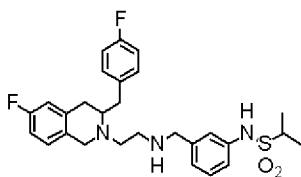


[1104] メタンスルホニルクロライドの代わりに2-プロパンスルホニルクロライドを用いて、実施例126と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.36 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.44–1.47 (9H, br), 2.41 (1H, dd, $J = 10.0, 13.4$ Hz), 2.48 (1H, dd, $J = 3.9, 16.4$ Hz), 2.61–2.83 (4H, m), 3.02–3.42 (4H, m), 3.72–3.82 (2H, m), 4.39–4.44 (2H, m), 6.74 (1H, dd, $J = 2.4, 9.5$ Hz), 6.85 (1H, ddd, $J = 2.4, 8.6, 8.6$ Hz), 6.94–7.27 (9H, m).

[1105] b) N-[3-(2-プロピルスルホニルアミノ)ベンジル]-2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[1106] [化340]



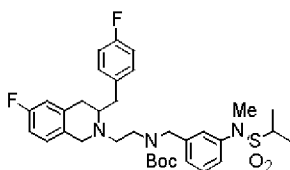
[1107] 実施例32-g)と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.37 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.42–2.53 (2H, m), 2.74–2.90 (6H, m), 3.16–3.22 (1H, m), 3.25–3.32 (1H, m), 3.76 (2H, s), 3.77 (2H, s), 6.74–7.28 (11H, m).

[1108] 実施例132 N-[3-(N-メチル-2-プロピルスルホニルアミノ)ベンジル]-2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

a) tert-ブチル [3-(N-メチル-2-プロピルスルホニルアミノ)ベンジル]-[2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチル]カルバメートの製造

[1109] [化341]



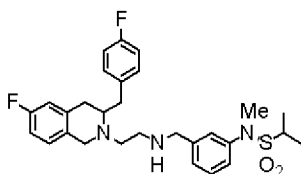
[1110] 実施例131-a)で得られたtert-ブチル 3-(2-プロピルスルホニルアミノ)ベン

ジルー[2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチル]カルバメート8.7 mgを THF 1 mLに溶解させ、氷冷下、水素化ナトリウム 0.7 mgを加えて15分攪拌した。ヨードメタン 2.6 mgを加えて、室温で3時間攪拌した。反応終了後、反応液を氷冷下、飽和重曹水、酢酸エチルを加えて、有機層を分離し、水層に再度酢酸エチルを加え抽出し、有機層を合わせて、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し溶媒を留去し、粗生成物を 10.0 mg得た。粗生成物をPLCで精製して 目的物を6.3 mg(収率 71%)得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.34 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.42-1.49 (9H, br), 2.41 (1H, dd, $J = 10.0, 13.4$ Hz), 2.45-2.51 (1H, m), 2.59-2.95 (4H, m), 3.11-3.36 (4H, m), 3.34 (3H, s), 3.72-3.84 (2H, m), 4.39-4.49 (2H, m), 6.74 (1H, dd, $J = 2.4, 9.5$ Hz), 6.85 (1H, ddd, $J = 2.4, 8.5, 8.5$ Hz), 6.96 (2H, dd, $J = 8.5, 8.5$ Hz), 7.00-7.31 (7H, m).

[1111] b) N-[3-(N-メチル-2-プロピルスルホニルアミノ)ベンジル]-2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[1112] [化342]



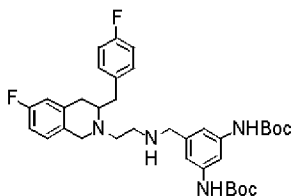
[1113] 実施例32-g)と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.35 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.44 (1H, dd, $J = 9.8, 13.2$ Hz), 2.51 (1H, dd, $J = 3.6, 16.6$ Hz), 2.74-2.90 (6H, m), 3.15-3.22 (1H, m), 3.24-3.31 (1H, m), 3.35 (3H, s), 3.77 (2H, s), 3.79 (2H, s), 6.76 (1H, d, $J = 9.5$ Hz), 6.86 (1H, dd, $J = 8.8, 8.8$ Hz), 6.94 (2H, dd, $J = 8.5, 8.5$ Hz), 6.98 (1H, dd, $J = 5.8, 8.8$ Hz), 7.05 (2H, dd, $J = 5.4, 8.5$ Hz), 7.18 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 7.21-7.33 (2H, m), 7.36 (1H, s).

[1114] 実施例133 N-(3,5-ジメタンスルホニルアミノベンジル)-2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

a) N-[3,5-ビス(tert-ブチルオキシカルボニル)アミノベンジル]-2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[1115] [化343]

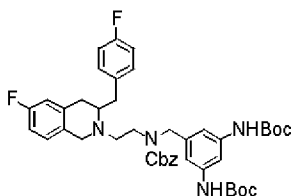


[1116] 4-エチルベンズアルデヒドの代わりに3,5-ビス(tert-ブチルオキシカルボニル)アミノベンズアルデヒドを用いて、実施例120-c)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.50 (18H, s), 2.41 (1H, dd, $J = 10.0, 13.2$ Hz), 2.45-2.51 (1H, m), 2.71-2.89 (6H, m), 2.13-3.19 (1H, m), 3.70 (1H, d, $J = 7.1$ Hz), 3.72 (2H, s), 3.74 (1H, d, $J = 7.1$ Hz), 6.74 (1H, dd, $J = 2.4, 9.5$ Hz), 6.85 (1H, ddd, $J = 2.4, 8.6, 8.6$ Hz), 6.95 (2H, dd, $J = 8.6, 8.6$ Hz), 6.97-7.01 (3H, m), 7.04 (2H, dd, $J = 5.6, 8.6$ Hz), 7.36 (1H, s).

[1117] b) N-(ベンジルオキシカルボニル)-N-[3,5-ビス(tert-ブチルオキシカルボニル)アミノベンジル]-2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[1118] [化344]



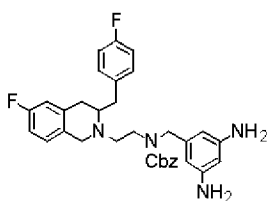
[1119] N-[3,5-ビス(tert-ブチルオキシカルボニル)アミノベンジル]-2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミン 31.5 mgを 20 mLナスフラスコに取りジクロロメタン 1.5 mLに溶解させ、氷冷下、トリエチルアミン 0.01 mL、Cbz-クロライド 0.01 mLを順次加え、室温で1時間攪拌した。反応終了後、反応液を氷冷下、飽和重曹水、クロロホルムを加えて、有機層

を分離し、水層に再度クロロホルムを加え抽出し、有機層を合わせて、飽和食塩水で洗淨した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し溶媒を留去し、粗生成物を 120.0 mg 得た。粗生成物を PLC で精製して表題化合物 35.8 mg (収率 93%) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.50 (18H, s), 2.28–2.88 (6H, m), 2.98–3.20 (1H, m), 3.33–3.50 (2H, m), 3.73 (1H, d, $J = 16.1$ Hz), 3.78 (1H, d, $J = 16.1$ Hz), 4.41–4.46 (2H, m), 5.15 (1H, d, $J = 14.9$ Hz), 5.19 (1H, d, $J = 14.9$ Hz), 6.28 (1H, s), 6.44 (1H, s), 6.70–7.06 (7H, m), 7.30–7.46 (6H, m).

[1120] c) N-(3,5-ジアミノベンジル)-N-(ベンジルオキシカルボニル)-2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[1121] [化345]



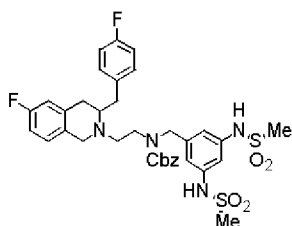
[1122] N-(ベンジルオキシカルボニル)-N-[3,5-ビス(tert-ブチルオキシカルボニル)アミノベンジル]-2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミン 35.8 mg をジクロロメタン 2.5 mL に溶解させ、氷冷下、TFA 1.5 mL を加えて、そのまま 2 時間攪拌した。反応終了後、反応液を、飽和重曹水、クロロホルムを加えて、有機層を分離し、水層に再度クロロホルムを加え抽出し、有機層を合わせて、飽和食塩水で洗淨した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し溶媒を留去し、粗生成物を 25.6 mg 得た。

粗生成物を PLC で精製して 目的物を 20.9 mg (収率 79%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.28–3.84 (11H, m), 4.32–4.35 (2H, m), 5.17 (2H, s), 5.87 (1H, s), 5.90–5.93 (1H, m), 6.00 (1H, s), 6.70–7.08 (6H, m), 7.30–7.37 (6H, m).

[1123] d) N-(ベンジルオキシカルボニル)-N-[3,5-ビス(メタンスルホニル)アミノベンジル]-2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[1124] [化346]

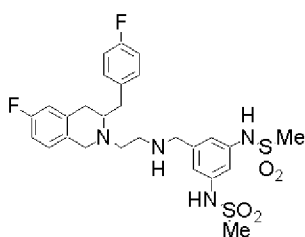


[1125] 実施例117-f)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.32-2.51 (2H, m), 2.62-2.86 (3H, m), 2.92-3.01 (6H, m), 3.06-3.49 (4H, m), 3.67-3.84 (2H, m), 4.40-4.44 (2H, m), 5.16 (2H, s), 6.71-7.07 (9H, m), 7.28-7.36 (6H, m).

[1126] e) N-(3,5-ジメタンスルホニルアミノベンジル)-2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[1127] [化347]



[1128] N-(ベンジルオキシカルボニル)-N-[3,5-ビス(メタンスルホニル)アミノベンジル]-2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミン(25.0 mg, 0.04 mmol)をメタノール 1.5 mLに溶解させ、室温下、Pd-C 100 mgを加えて、水素ガス雰囲気下で1.5時間攪拌した。反応終了後、反応液をセライトろ過した。ろ液を減圧濃縮し溶媒を留去し、PLCで精製して 目的物を6.8 mg(収率 33%)を淡黄色油状物として得た。

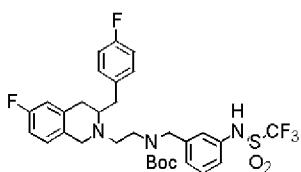
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.45 (1H, dd, $J = 9.8, 13.2$ Hz), 2.51 (1H, dd, $J = 3.6, 16.6$ Hz), 2.75-2.90 (6H, m), 2.98 (6H, s), 3.12-3.23 (1H, m), 3.73 (2H, s), 3.79 (2H, s), 6.76 (1H, dd, $J = 2.7, 9.3$ Hz), 6.87 (1H, ddd, $J = 2.7, 8.6, 8.6$ Hz), 6.90 (1H, s), 6.91 (1H, s), 6.95 (2H, dd, $J = 8.6, 8.6$ Hz), 6.96 (1H, s), 7.02 (1H, dd, $J = 5.6, 8.6$ Hz), 7.06 (2H, dd, $J = 5.6, 8.6$ Hz).

[1129] 実施例134 N-(3-トリフルオロメタンスルホニルアミノベンジル)-2-[6-フル

オロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

a) tert-ブチル 3-トリフルオロメタンスルホニルアミノベンジル[2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチル]カルバメートの製造

[1130] [化348]

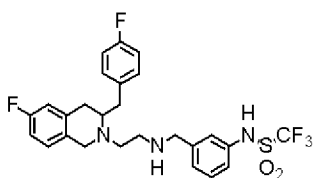


[1131] メタンスルホニルクロライドの代わりにトリフルオロメタンスルホニルクロライドを用いて、実施例126と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.46 (9H, s), 2.39 (1H, dd, $J = 10.0, 13.4$ Hz), 2.45-2.50 (1H, m), 2.58-2.84 (4H, m), 3.07-3.83 (5H, m), 4.35-4.39 (2H, m), 6.51-6.64 (3H, m), 6.73 (1H, dd, $J = 2.4, 9.5$ Hz), 6.84 (1H, ddd, $J = 2.4, 8.6, 8.6$ Hz), 6.94-7.11 (6H, m).

[1132] b) N-(3-トリフルオロメタンスルホニルアミノベンジル)-2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[1133] [化349]



[1134] 実施例32-gと同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

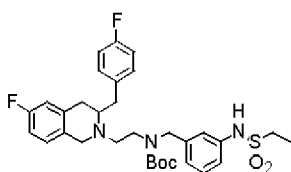
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.42 (1H, dd, $J = 9.8, 13.2$ Hz), 2.50 (1H, dd, $J = 3.7, 16.6$ Hz), 2.73-2.89 (6H, m), 3.17 (1H, dt, $J = 4.6, 9.8$ Hz), 3.70 (2H, s), 3.72 (1H, d, $J = 16.1$ Hz), 3.77 (1H, d, $J = 16.1$ Hz), 6.57 (1H, dd, $J = 1.7, 7.8$ Hz), 6.62 (1H, s), 6.66 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.76 (1H, dd, $J = 2.7, 9.5$ Hz), 6.86 (1H, ddd, $J = 2.7, 8.5, 8.5$ Hz), 6.95 (2H, ddd, $J = 2.2, 8.5, 8.5$ Hz), 6.99 (1H, dd, $J = 5.8, 8.5$ Hz), 7.04 (2H

, ddd, $J = 2.2, 5.6, 8.5$ Hz), 7.09 (1H, dd, $J = 7.8, 7.8$ Hz).

[1135] 実施例135 N-(3-エタンスルホニルアミノベンジル)-2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

a) tert-ブチル 3-エタンスルホニルアミノベンジル[2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチル]カルバメートの製造

[1136] [化350]

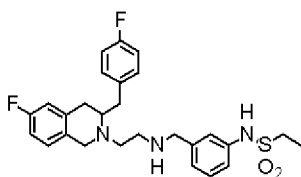


[1137] メタンスルホニルクロライドの代わりにエタンスルホニルクロライドを用いて、実施例126と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.34 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.43-1.51 (9H, br), 2.41 (1H, dd, $J = 10.0, 13.4$ Hz), 2.48 (1H, dd, $J = 3.4, 16.8$ Hz), 2.57-2.89 (4H, m), 3.10 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 3.15-3.49 (3H, m), 3.77 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 3.81 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 4.40-4.45 (2H, m), 6.74 (1H, dd, $J = 2.4, 9.5$ Hz), 6.86 (1H, ddd, $J = 2.4, 8.6, 8.6$ Hz), 7.00 (2H, dd, $J = 8.6, 8.6$ Hz), 7.01-7.09 (3H, m), 7.09 (1H, s), 7.10-7.14 (2H, m), 7.27 (1H, dd, $J = 7.3, 7.3$ Hz).

[1138] b) N-(3-エタンスルホニルアミノベンジル)-2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[1139] [化351]



[1140] 実施例32-gと同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

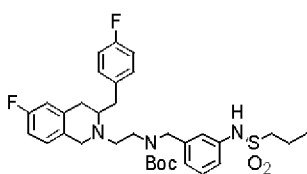
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 2.43-2.54 (2H, m), 2.82-3.04 (6H, m), 3.09 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 3.20-3.29 (1H, m), 3.74 (2H, s), 3.91 (2H, s), 6.73 (1H,

d, $J = 9.0$ Hz), 6.84 (1H, dd, $J = 8.0, 8.0$ Hz), 6.90–6.97 (3H, m), 7.05–7.09 (3H, m), 7.23–7.27 (2H, m), 7.39 (1H, s).

[1141] 実施例136 N-(3-プロパンスルホニルアミノベンジル)-2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

a) tert-ブチル (3-プロパンスルホニルアミノベンジル)-[2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチル]カルバメートの製造

[1142] [化352]

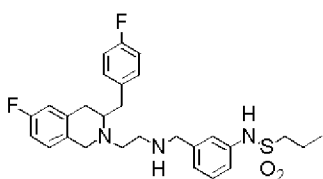


[1143] メタンスルホニルクロライドの代わりにプロパンスルホニルクロライドを用いて、実施例126と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.00 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 1.43–1.51 (9H, br), 1.83 (2H, tq, $J = 7.6, 7.6$ Hz), 2.41 (1H, dd, $J = 10.0, 13.4$ Hz), 2.46–2.53 (1H, m), 2.58–2.88 (4H, m), 3.02–3.06 (2H, m), 3.19–3.48 (3H, m), 3.70–3.83 (2H, m), 4.40–4.45 (2H, m), 6.74 (1H, dd, $J = 2.4, 9.5$ Hz), 6.86 (1H, ddd, $J = 2.4, 8.3, 8.3$ Hz), 6.97 (2H, dd, $J = 8.5, 8.5$ Hz), 7.00–7.10 (6H, m), 7.27 (1H, dd, $J = 7.8, 7.8$ Hz).

[1144] b) N-(3-プロパンスルホニルアミノベンジル)-2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[1145] [化353]



[1146] 実施例32-gと同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

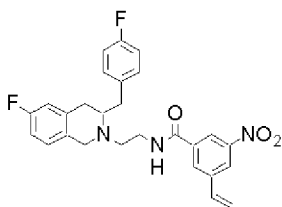
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.00 (3H, t, $J = 7.8$ Hz), 1.83 (2H, tq, $J = 5.4, 7.8$ Hz), 2.44 (1H, dd, $J = 9.8, 13.4$ Hz), 2.51 (1H, dd, $J = 3.9, 16.6$ Hz), 2.73–2.89 (6H, m), 3.01–3

.05 (2H, m), 3.15–3.21 (1H, m), 3.74 (1H, d, $J = 16.6$ Hz), 3.77 (2H, s), 3.78 (1H, d, $J = 16.6$ Hz), 6.76 (1H, dd, $J = 2.7, 9.5$ Hz), 6.86 (1H, ddd, $J = 2.7, 8.6, 8.6$ Hz), 6.95 (2H, ddd, $J = 2.2, 8.8, 8.8$ Hz), 7.00 (1H, dd, $J = 5.6, 8.6$ Hz), 7.05 (2H, ddd, $J = 2.2, 5.6, 8.8$ Hz), 7.06–7.10 (2H, m), 7.11 (1H, s), 7.27 (1H, dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz).

[1147] 実施例137 N-(3-メタンスルホニルアミノ-5-エチルベンジル)-2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

a) N-[2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチル]-3-ビニル-5-ニトロベンズアミドの製造

[1148] [化354]

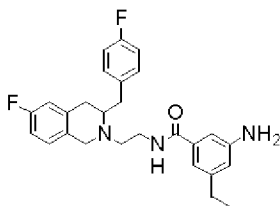


[1149] 実施例120-b)で得られた2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミン100 mg、3-ビニル-5-ニトロ安息香酸 65 mg をクロロホルム1 mLに溶解し、WSC 96 mg を加え30 分攪拌した。反応終了後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した後、有機層を重曹水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで除水後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=10:1)を用いて精製し、表題化合物 112 mg(収率 74 %)を黄色固化物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.55 (1H, dd, $J = 8.5, 13.7$ Hz), 2.58 (1H, dd, $J = 4.6, 16.8$ Hz), 2.80–2.97 (4H, m), 3.27–3.34 (1H, m), 3.45–3.54 (1H, m), 3.66–3.73 (1H, m), 3.89 (2H, s), 5.50 (1H, d, $J = 11.0$ Hz), 5.94 (1H, d, $J = 17.6$ Hz), 6.77 (1H, dd, $J = 11.0, 17.6$ Hz), 6.78–6.92 (5H, m), 7.02–7.10 (3H, m), 8.05–8.07 (1H, m), 8.26–8.28 (1H, m), 8.33–8.35 (1H, m).

[1150] b) N-[2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチル]-3-アミノ-5-エチルベンズアミドの製造

[1151] [化355]

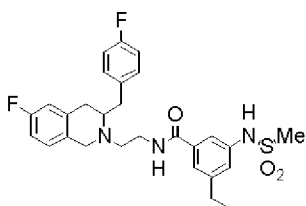


[1152] N-[2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチル]-3-ビニル-5-ニトロベンズアミド 112 mgをメタノール2 mLに溶解し、10% Pd-C 12 mgを加え、水素雰囲気下4時間攪拌を続けた。
反応終了後、反応液をセライトろ過し、表題化合物103 mg(収率 98%)を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.19 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.47-2.63 (3H, m), 2.57 (2H, q, $J = 7.6$ Hz), 2.80-3.04 (5H, m), 3.28-3.37 (1H, m), 3.46-3.56 (1H, m), 3.64-3.76 (1H, m), 3.93 (2H, brs), 6.64 (1H, brs), 6.77-6.96 (7H, m), 7.02-7.10 (3H, m).

[1153] c) N-[2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチル]-3-エチル-5-メタンスルホニルアミノベンズアミドの製造

[1154] [化356]

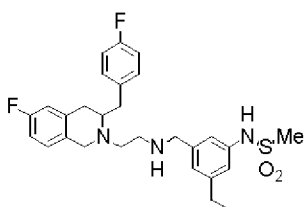


[1155] 実施例117-fと同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.20 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.47-2.63 (3H, m), 2.60 (2H, q, $J = 7.6$ Hz), 2.80-3.04 (5H, m), 2.99 (3H, s), 3.26-3.93 (3H, m), 6.65 (1H, brs), 6.75-7.12 (10H, m).

[1156] d) N-(3-メタンスルホニルアミノ-5-エチルベンジル)-2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[1157] [化357]



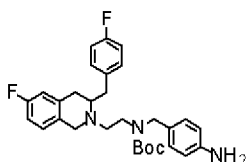
- [1158] アルゴン雰囲気下、N-[2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチル]-3-エチル-5-メタンスルホニルアミノベンズアミド62 mg をTHF 1 mLに溶解し、ボラン-THFコンプレックス(1 mL)を加え60°Cで一晩攪拌した。反応液を室温まで冷却し、1N 塩酸を加えさらに6時間攪拌した。反応終了後、反応液に重曹水を加え、クロロホルムで抽出した後、有機層を重曹水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで除水後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=10:1)を用いて精製し、表題化合物42 mg(収率 70 %)を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.20 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.44 (1H, dd, $J = 9.8, 13.2$ Hz), 2.50 (1H, dd, $J = 3.7, 16.8$ Hz), 2.50-2.54 (1H, m), 2.60 (2H, q, $J = 7.6$ Hz), 2.74-2.90 (5H, m), 2.96 (3H, s), 3.12-3.22 (1H, m), 3.74 (2H, s), 3.76 (2H, s), 6.75 (1H, dd, $J = 2.6, 9.3$ Hz), 6.86 (1H, ddd, $J = 2.6, 8.0, 8.0$ Hz), 6.92-7.08 (8H, m).

- [1159] 実施例138 4-[[2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチルアミノ]メチル]-N-イソプロピルアニリンの製造

a) tert-ブチル (4-アミノベンジル)-[2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチル]カルバメートの製造

- [1160] [化358]

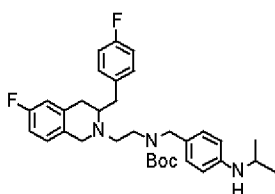


- [1161] 3-ベンジル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンの代わりに実施例53-a)で得られた6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンを用いて、実施例99-d, e)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.46 (9H, s), 2.34–3.48 (8H, m), 3.62–3.82 (3H, m), 4.29–4.39 (2H, m), 6.62 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 6.70–7.06 (9H, m).

[1162] b) tert-ブチル (4-イソプロピルアミノ)ベンジル-[2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチル]カルバメートの製造

[1163] [化359]

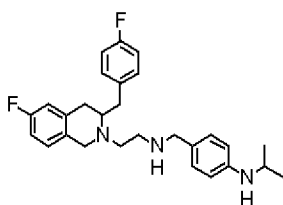


[1164] アセトアルデヒドの代わりにアセトンを用いて、実施例98-a)と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.20 (6H, d, $J = 6.1$ Hz), 1.47 (9H, s), 2.37 (1H, dd, $J = 10.2$, 13.2 Hz), 2.43–2.48 (1H, m), 2.52–2.89 (4H, m), 3.01–3.44 (3H, m), 3.55–3.65 (1H, m), 3.67–3.82 (2H, m), 4.28–4.38 (2H, m), 6.52 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.70–6.74 (1H, m), 6.85 (1H, dd, $J = 8.5$, 8.5 Hz), 6.93–7.08 (7H, m).

[1165] c) 4-[[2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチルアミノ]メチル]-N-イソプロピルアニリンの製造

[1166] [化360]



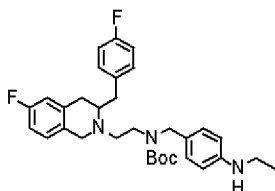
[1167] 実施例32-g)と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.20 (6H, d, $J = 6.1$ Hz), 2.40 (1H, dd, $J = 10.0$, 13.4 Hz), 2.48 (1H, dd, $J = 3.7$, 16.6 Hz), 2.73–2.88 (6H, m), 3.13 (1H, m), 3.56–3.68 (1H, m), 3.67 (2H, s), 3.73 (2H, s), 6.53 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 6.74 (1H, dd, $J = 2.4$, 9.5 Hz), 6.85 (1H, ddd, $J = 2.4$, 8.5, 8.5 Hz), 6.94 (2H, dd, $J = 8.6$, 8.6 Hz), 6.98 (1H, dd, $J = 5.6$, 8.5 Hz), 7.03 (2H, dd, $J = 5.6$, 8.6 Hz), 7.07 (2H, d, $J = 8.3$ Hz).

[1168] 実施例139 4-[[2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチルアミノ]メチル]-N-エチルアニリンの製造

a) tert-ブチル (4-エチルアミノ)ベンジル-[2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチル]カルバメートの製造

[1169] [化361]

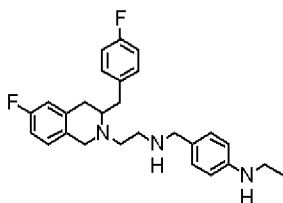


[1170] 実施例138-a)で得られたtert-ブチル (4-アミノベンジル)-[2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチル]カルバメートを用いて、アセトンの代わりにアセトアルデヒドを用いて、実施例138-b)と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.25 (3H, d, $J = 7.1$ Hz), 1.47 (9H, s), 2.36 (1H, dd, $J = 10.5$, 12.7 Hz), 2.43-2.48 (1H, m), 2.52-2.89 (4H, m), 3.13 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 3.22-3.45 (3H, m), 3.68-3.84 (2H, m), 4.28-4.39 (2H, m), 6.54 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 6.72 (1H, dd, $J = 2.2$, 9.5 Hz), 6.84 (1H, ddd, $J = 2.2$, 8.5, 8.5 Hz), 6.93-7.09 (7H, m).

[1171] b) 4-[[2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチルアミノ]メチル]-N-エチルアニリンの製造

[1172] [化362]



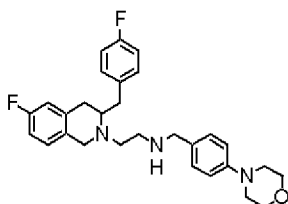
[1173] 実施例32-g)と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.25 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.41 (1H, dd, $J = 9.9$, 13.3 Hz), 2.48 (1H, dd, $J = 3.6$, 16.7 Hz), 2.76-2.87 (6H, m), 3.11-3.17 (3H, m), 3.70 (2H, s), 3.71 (2H, s), 6.55 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 6.75 (1H, dd, $J = 2.2$, 9.5 Hz), 6.85 (1H, ddd, J

= 2.2, 8.5, 8.5 Hz), 6.92–6.99 (3H, m), 7.03 (2H, dd, $J = 5.4, 8.6$ Hz), 7.08 (2H, d, $J = 8.3$ Hz).

[1174] 実施例140 N-[4-(4-モルホリノ)ベンジル]-2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[1175] [化363]

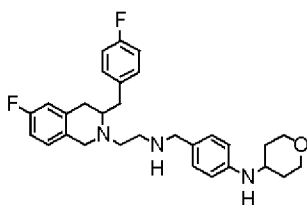


[1176] 4-エチルベンズアルデヒドの代わりに4-モルホリノベンズアルデヒドを用いて、実施例120-c)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.42 (1H, dd, $J = 9.8, 13.4$ Hz), 2.49 (1H, dd, $J = 3.7, 16.6$ Hz), 2.74–2.89 (6H, m), 3.12–3.19 (5H, m), 3.72 (2H, s), 3.74 (2H, s), 3.86 (2H, d, $J = 4.9$ Hz), 3.87 (2H, d, $J = 4.6$ Hz), 6.75 (1H, dd, $J = 2.2, 9.2$ Hz), 6.82–6.88 (3H, m), 6.94 (2H, dd, $J = 8.6, 8.6$ Hz), 6.97 (1H, dd, $J = 5.6, 8.0$ Hz), 7.03 (2H, dd, $J = 5.6, 8.6$ Hz), 7.19 (2H, d, $J = 8.5$ Hz).

[1177] 実施例141 4-[[2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチルアミノ]メチル]-N-(4-テトラヒドロピラニル)アニリンの製造

[1178] [化364]



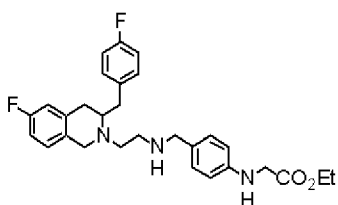
[1179] アセトンの代わりにテトラヒドロ-4H-ピラン-4-オンを用いて、実施例138-b, c)と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.41–1.51 (2H, m), 2.02 (2H, d, $J = 12.9$ Hz), 2.43 (1H, dd, $J = 9.8, 13.5$ Hz), 2.48 (1H, dd, $J = 3.9, 17.0$ Hz), 2.76–2.92 (6H, m), 3.16–3.20 (1H, m), 3.47–3.54 (3H, m), 3.71 (2H, s), 3.73 (2H, s), 3.98–4.02 (2H, m), 6.55 (2H, d,

$J = 8.3$ Hz), 6.75 (1H, dd, $J = 2.4, 9.5$ Hz), 6.84–6.87 (1H, m), 6.92–6.98 (3H, m), 7.04 (2H, dd, $J = 5.5, 8.5$ Hz), 7.10 (2H, d, $J = 8.5$ Hz).

[1180] 実施例142 4-[[2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチルアミノ]メチル]-N-エトキシカルボニルメチルアニリンの製造

[1181] [化365]

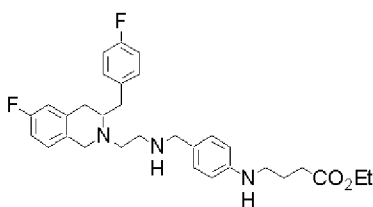


[1182] ブロモシクロプロパンの代わりにエチルブロマセテートを用いて、実施例148と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.42 (1H, dd, $J = 9.8, 13.4$ Hz), 2.49 (1H, dd, $J = 4.2, 16.8$ Hz), 2.75–2.77 (3H, m), 2.83–2.87 (3H, m), 3.13–3.19 (1H, m), 3.70 (4H, s), 3.89 (2H, d, $J = 5.4$ Hz), 4.25 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 6.56 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.75 (1H, dd, $J = 2.4, 9.5$ Hz), 6.85 (1H, ddd, $J = 2.4, 8.6, 8.6$ Hz), 6.92–6.97 (3H, m), 6.99–7.06 (2H, m), 7.10 (2H, d, $J = 8.5$ Hz).

[1183] 実施例143 4-[[2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチルアミノ]メチル]-N-(3-エトキシカルボニルプロピル)アニリンの製造

[1184] [化366]



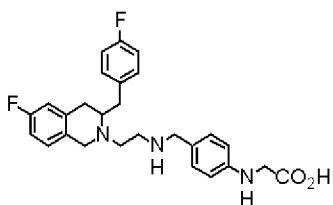
[1185] ブロモシクロプロパンの代わりにエチル 4-ブromobutyrateを用いて、実施例148と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.25 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.94 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 2.39–2.44 (3H, m), 2.48 (1H, dd, $J = 3.8, 16.5$ Hz), 2.73–2.78 (3H, m), 2.81–2.88 (3H, m), 3.13

-3.19 (3H, m), 3.69 (2H, s), 3.72 (2H, s), 4.14 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 6.55 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.75 (1H, dd, $J = 2.4, 9.5$ Hz), 6.85 (1H, ddd, $J = 2.4, 8.6, 8.6$ Hz), 6.92-6.99 (3H, m), 7.02-7.08 (4H, m).

[1186] 実施例144 4-[[2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチルアミノ]メチル]-N-カルボキシメチルアニリンの製造

[1187] [化367]

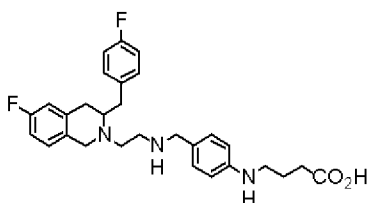


[1188] 実施例142で得られた4-[[2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチルアミノ]メチル]-N-エトキシカルボニルアニリン (10 mg、0.02 mmol)と水酸化リチウム・1水和物 (41 mg、1.0 mmol)をTHF 1 mLおよび水0.5 mLに溶解し、室温で終夜攪拌した。反応終了後、反応液に2N塩酸を加え、クロロホルムで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで除水後、減圧濃縮し、表題化合物3 mg(収率 44.2%)を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.38 (1H, dd, $J = 9.8, 13.0$ Hz), 2.47 (1H, dd, $J = 3.8, 16.8$ Hz), 2.68-2.87 (6H, m), 3.04-3.08 (1H, m), 3.83-3.86 (4H, s), 4.33-4.38 (2H, m), 6.60 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.72 (1H, dd, $J = 2.4, 8.6$ Hz), 6.85 (1H, ddd, $J = 2.4, 8.5, 8.5$ Hz), 6.94-6.98 (3H, m), 7.04-7.13 (4H, m).

[1189] 実施例145 4-[[2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチルアミノ]メチル]-N-(3-カルボキシプロピル)アニリンの製造

[1190] [化368]

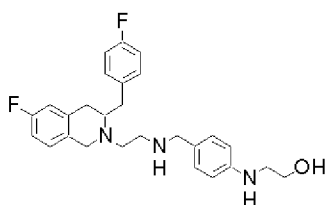


[1191] 4-[[2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチルアミノ]メチル]-N-エトキシカルボニルアニリンの代わりに4-[[2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチルアミノ]メチル]-N-(3-エトキシカルボニルプロピル)アニリンを用いて、実施例144と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.78 (2H, q, $J = 3.4$ Hz), 2.34-2.40 (2H, m), 2.71-2.79 (4H, m), 2.88 (2H, br), 2.96 (2H, br), 3.08-3.16 (1H, m), 3.58 (2H, s), 3.62 (2H, brs), 3.71 (2H, brs), 6.36 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.62-6.65 (1H, m), 6.74-6.79 (1H, m), 6.83-6.87 (3H, m), 6.86 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.96-7.00 (4H, m).

[1192] 実施例146 4-[[2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチルアミノ]メチル]-N-(2-ヒドロキシエチル)アニリンの製造

[1193] [化369]

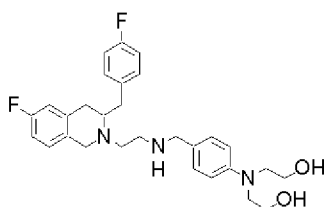


[1194] ブロモシクロプロパンの代わりにエチル 2-ブロモエタノールを用いて、実施例148と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.43-2.53 (2H, m), 2.76-2.96 (6H, m), 3.19-3.21 (1H, m), 3.29 (2H, t, $J = 5.1$ Hz), 3.64 (2H, s), 3.77 (2H, s), 3.84 (2H, t, $J = 5.1$ Hz), 6.59 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.76 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 6.83-6.88 (1H, m), 6.93-7.00 (3H, m), 7.05-7.09 (4H, m).

[1195] 実施例147 4-[[2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチルアミノ]メチル]-N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アニリンの製造

[1196] [化370]

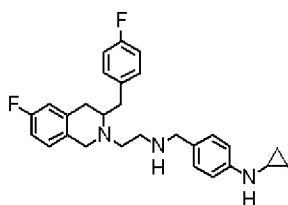


[1197] 実施例146で同時に得られた。表題化合物を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.43–2.55 (2H, m), 2.78–2.95 (6H, m), 3.20–3.28 (1H, m), 3.57 (4H, t, $J = 5.2$ Hz), 3.64 (2H, s), 3.78 (2H, s), 3.85 (4H, t, $J = 5.2$ Hz), 6.65 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.77 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 6.83–6.89 (1H, m), 6.91–6.99 (3H, m), 7.05–7.14 (4H, m).

[1198] 実施例148 4-[[2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチルアミノ]メチル]-N-シクロプロピルアニリンの製造

[1199] [化371]



[1200] 実施例138-a)で得られたtert-ブチル (4-アミノベンジル)-[2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチル]カルバメート44 mg、ブロモシクロプロパン53 mgおよび炭酸カリウム70 mgをアセトニトリル1 mLに溶解し、60°Cで3日間攪拌した。反応終了後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで除水後、減圧濃縮しPLC(クロロホルム:メタノール=10:1)を用いて精製し、黄色油状物3 mgを得た。得られた残渣3 mgを4N-塩酸 酢酸エチル溶液1 mLに溶解し室温で1時間攪拌した。反応終了後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで除水後、減圧濃縮しPLC(クロロホルム:メタノール=5:1)を用いて精製し、表題化合物2 mg(収率82%)を淡黄色油状物として得た。

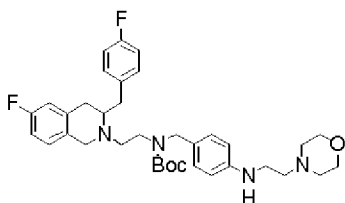
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.21–1.25 (4H, m), 2.49 (1H, dd, $J = 9.6, 13.5$ Hz), 2.52 (1H,

dd, $J = 3.9, 16.8$ Hz), 2.79–2.95 (6H, m), 3.17–3.24 (1H, m), 3.62–3.79 (5H, m), 6.36 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.77 (1H, dd, $J = 2.4, 9.2$ Hz), 6.83–6.89 (1H, m), 6.94 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.97 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.04–7.09 (4H, m).

[1201] 実施例149 4-[[2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチルアミノ]メチル]-N-[2-(4-モルホリノ)エチル]アニリンの製造

a) tert-ブチル 4-[2-(4-モルホリノ)エチル]アミノベンジル[2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチル]カルバメートの製造

[1202] [化372]

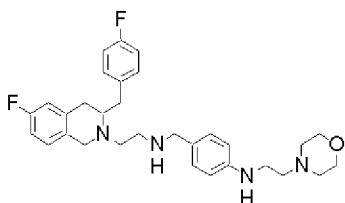


[1203] アセトンの代わりに4-モルホリンアセトアルデヒドを用いて、実施例138-b, c)と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47 (9H, s), 2.37 (1H, dd, $J = 10.0, 13.2$ Hz), 2.43–2.52 (6H, m), 2.63 (2H, t, $J = 5.6$ Hz), 2.66–2.74 (2H, br), 2.77–2.90 (2H, br), 3.15 (2H, t, $J = 5.6$ Hz), 3.24–3.34 (2H, br), 3.66–3.83 (2H, m), 3.72 (4H, t, $J = 4.4$ Hz), 4.34 (2H, d, $J = 13.9$ Hz), 6.58 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 6.73 (1H, dd, $J = 2.4, 10.5$ Hz), 6.84 (1H, ddd, $J = 2.4, 8.5, 8.5$ Hz), 6.96 (2H, dd, $J = 8.5, 8.5$ Hz), 7.00–7.09 (5H, m).

[1204] b) 4-[[2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチルアミノ]メチル]-N-[2-(4-モルホリノ)エチル]アニリンの製造

[1205] [化373]



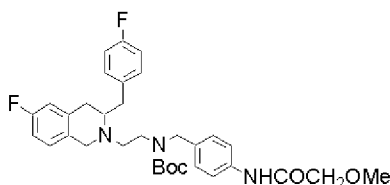
[1206] 実施例32-g)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.45 (1H, dd, $J = 10.0, 13.2$ Hz), 2.44–2.52 (5H, br), 2.63 (2H, t, $J = 5.8$ Hz), 2.72–2.80 (3H, m), 2.80–2.89 (2H, m), 3.12–3.18 (4H, br), 3.68 (2H, s), 3.70–3.78 (6H, m), 6.59 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.75 (1H, dd, $J = 2.4, 9.5$ Hz), 6.85 (1H, ddd, $J = 2.4, 8.5, 8.5$ Hz), 6.94 (2H, dd, $J = 8.5, 8.5$ Hz), 6.91–7.06 (1H, m), 7.02 (2H, dd, $J = 5.6, 8.5$ Hz), 7.95 (2H, d, $J = 8.5$ Hz).

[1207] 実施例150 4-[[2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチルアミノ]メチル]-N-(2-メトキシエチル)アニリンの製造

a) tert-ブチル 4-メトキシアセトアミドベンジル[2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチル]カルバメートの製造

[1208] [化374]

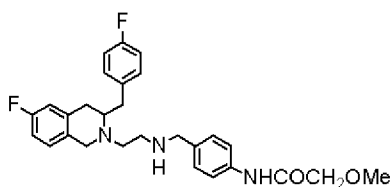


[1209] 実施例138-a)で得られたtert-ブチル (4-アミノベンジル)-[2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチル]カルバメート40 mg、ピリジン1 μL のジクロロメタン(1 mL)溶液にメトキシアセチルクロライド 11 mgを氷冷下加えた後、室温で30分間攪拌した。反応終了後、反応液にクロロホルムを加え重曹水、食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を留去し、表題化合物を淡黄色油状物として34 mg(収率 74%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.45 (9H, brs), 2.30–3.30 (9H, m), 3.51 (3H, s), 3.60–3.80 (2H, m), 4.02 (2H, s), 4.40–4.44 (2H, m), 6.73 (1H, m), 6.85 (1H, m), 6.95–7.30 (5H, m), 6.97 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.52 (2H, d, $J = 8.5$ Hz).

[1210] b) N-(4-メトキシアセトアミドベンジル)-2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[1211] [化375]

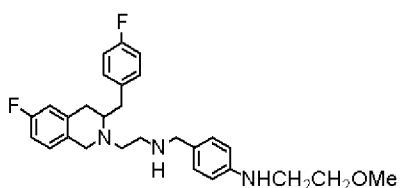


[1212] 実施例32-g)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.40–2.51 (2H, m), 2.70–2.90 (6H, m), 3.15 (1H, m), 3.51 (3H, s), 3.74 (2H, s), 3.76 (2H, s), 4.02 (2H, s), 6.76 (1H, m), 6.80–7.10 (6H, m), 7.24–7.26 (2H, m), 7.52 (2H, d, $J = 8.3$ Hz).

[1213] c) 4-[[2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチルアミノ]メチル]-N-(2-メトキシエチル)アニリンの製造

[1214] [化376]

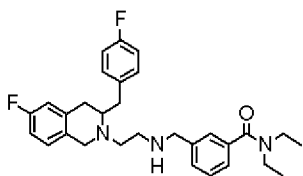


[1215] N-(4-メトキシアセトアミドベンジル)-2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミン28 mgをTHF 0.5 mLに溶解し、ボラン・テトラヒドロフラン(1 M)溶液1 mLを加え室温で1時間攪拌した。反応終了後、反応液を減圧濃縮し2N 塩酸 1 mLを加え100℃で10分間攪拌した。残渣に飽和重曹水を加えクロロホルムで抽出し、食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去し、表題化合物を黄色油状物として18 mg(収率 67%)得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.3–2.51 (2H, m), 2.70–2.90 (6H, m), 3.15 (1H, m), 3.28 (2H, t, $J = 5.1$ Hz), 3.39 (3H, s), 3.61 (2H, t, $J = 5.1$ Hz), 3.69 (2H, s), 3.72 (2H, s), 6.58 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.75 (1H, m), 6.85 (1H, m), 6.93–7.05 (5H, m), 7.08 (2H, d, $J = 8.5$ Hz).

[1216] 実施例151 3-[[2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチルアミノ]メチル]-N,N-ジエチルベンズアミドの製造

[1217] [化377]



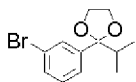
[1218] 4-エチルベンズアルデヒドの代わりにN, N-ジエチル 3-ホルミルベンズアミドを用いて、実施例120-c)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.04-1.14 (3H, br), 1.19-1.29 (3H, br), 2.48 (1H, dd, $J = 9.6, 13.4$ Hz), 2.54 (1H, dd, $J = 3.6, 16.8$ Hz), 2.74-2.94 (6H, m), 3.15-3.29 (3H, br), 3.50 (2H, br), 3.80 (2H, s), 3.82 (2H, s), 6.94 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.96 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.04-7.07 (3H, m), 7.14-7.16 (2H, m), 7.30-7.33 (4H, m).

[1219] 実施例152 N-(3-イソプロピルカルボニルベンジル)-2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

a) 2-(3-ブロモフェニル)-2-イソプロピル-1, 3-ジオキサランの製造

[1220] [化378]

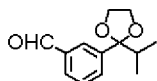


[1221] 1-ブロモ-3-イソブチリルベンゼン150 mg、エチレングリコール 204 mg、トリメチルオルトフォルメート 350 mg、p-トルエンスルホン酸 10 mgをトルエン 4 mLに溶解し、60°Cで2日間攪拌した。反応終了後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで除水後、減圧濃縮し、表題化合物を淡黄色油状物 146 mg(収率 80%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.17 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 3.44 (1H, sept, $J = 6.8$ Hz), 3.81-3.84 (2H, m), 4.25-4.28 (2H, m), 7.31 (1H, ddd, $J = 0.8, 7.9, 7.9$ Hz), 7.62-7.65 (1H, m), 7.81-7.84 (1H, m), 8.02-8.08 (1H, m).

[1222] b) 2-(3-ホルミルフェニル)-2-イソプロピル-1, 3-ジオキサランの製造

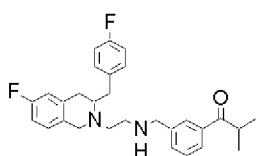
[1223] [化379]



[1224] 2-(3-ブロモフェニル)-2-イソプロピル-1,3-ジオキソラン110 mg、をTHF 1 mLに溶解し、-78度に冷却しn-ブチリチウム 0.36 mL (1.5M ヘキサン溶液)を加え15分攪拌した。その後 DMF (0.53 mL)を加え室温下1時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで除水後、減圧濃縮し、表題化合物を淡黄色油状物57 mg(収率 61%)として得た。

[1225] c) N-(3-イソプロピルカルボニルベンジル)-2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[1226] [化380]

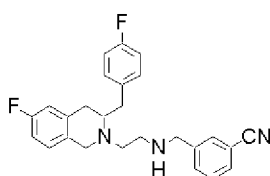


[1227] 4-エチルベンズアルデヒドの代わりに得られた2-(3-ホルミルフェニル)-2-イソプロピル-1,3-ジオキソランを用いて、実施例120-c)と同様に反応・処理した。更に、4N塩酸-酢酸エチル溶液で2時間攪拌し、減圧濃縮した。残渣に飽和重曹水を加えクロロホルムで抽出し、食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去し、表題化合物を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.69 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 0.93 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.00 (1H, s, sept, $J = 6.8$ Hz), 2.44 (1H, dd, $J = 9.5, 13.4$ Hz), 2.50 (1H, dd, $J = 3.5, 16.7$ Hz), 2.77-2.90 (6H, m), 3.17-3.22 (1H, m), 3.72 (2H, s), 3.84 (2H, s), 6.72-6.78 (1H, m), 6.83-6.89 (1H, m), 6.93-6.97 (3H, m), 7.04-7.07 (2H, m), 7.14 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.23-7.27 (2H, m), 7.32 (1H, s).

[1228] 実施例153 N-(3-シアノベンジル)-2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[1229] [化381]

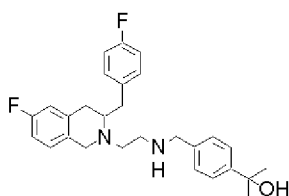


[1230] 4-エチルベンズアルデヒドの代わりに3-シアノベンズアルデヒドを用いて、実施例120-c)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.46 (1H, dd, $J = 9.5, 13.6$ Hz), 2.52 (1H, dd, $J = 3.9, 16.8$ Hz), 2.69–2.89 (6H, m), 3.19 (1H, dt, $J = 5.1, 9.5$ Hz), 3.77 (2H, s), 3.78 (1H, d, $J = 13.9$ Hz), 3.82 (1H, d, $J = 13.9$ Hz), 6.76 (1H, dd, $J = 2.7, 9.5$ Hz), 6.87 (1H, ddd, $J = 2.7, 8.4, 8.4$ Hz), 6.95 (2H, ddd, $J = 2.2, 8.8, 8.8$ Hz), 7.00 (1H, dd, $J = 5.6, 8.4$ Hz), 7.06 (2H, dd, $J = 5.6, 8.8$ Hz), 7.40 (1H, dd, $J = 7.7$ Hz), 7.51–7.55 (2H, m), 7.61 (1H, s).

[1231] 実施例154 N-[4-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)ベンジル]-2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[1232] [化382]

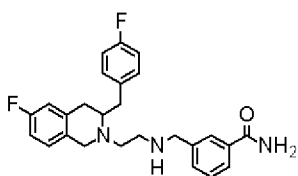


[1233] 4-エチルベンズアルデヒドの代わりに4-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)ベンズアルデヒドを用いて、実施例120-c)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.57 (6H, s), 2.43 (1H, dd, $J = 9.5, 13.6$ Hz), 2.49 (1H, dd, $J = 3.6, 16.8$ Hz), 2.73–2.79 (3H, m), 2.83–2.90 (3H, m), 3.16–3.20 (1H, m), 3.73 (2H, s), 3.79 (2H, s), 6.75 (1H, dd, $J = 2.4, 9.5$ Hz), 6.84 (1H, ddd, $J = 2.4, 8.3, 8.3$ Hz), 6.91–6.99 (3H, m), 7.04 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 7.06 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 7.25 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.43 (2H, d, $J = 8.6$ Hz).

[1234] 実施例155 3-[[2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチルアミノ]メチル]ベンズアミドの製造

[1235] [化383]

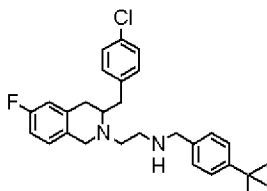


- [1236] 4-エチルベンズアルデヒドの代わりにN, N-ジエチル 3-ホルミルベンズアミドを用いて、実施例120-c)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.47 (1H, dd, $J = 9.5, 13.4$ Hz), 2.53 (1H, dd, $J = 3.9, 16.2$ Hz), 2.77-2.83 (3H, m), 2.86-2.90 (3H, m), 3.19-3.23 (1H, m), 3.81 (2H, s), 3.84 (2H, s), 5.76 (1H, brs), 6.21 (1H, brs), 6.75 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.85 (1H, dd, $J = 8.5, 8.5$ Hz), 6.86 (1H, dd, $J = 8.5, 8.5$ Hz), 7.03-7.07 (4H, m), 7.39 (1H, dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz), 7.45 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.70 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.81 (1H, s).

- [1237] 実施例156 N-(4-tert-ブチル ベンジル)-2-[3-(4-クロロベンジル)-6-フルオロ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

- [1238] [化384]



- [1239] 3-ベンジル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンの代わりに実施例55-a)で得られる3-(4-クロロベンジル)-6-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンを用いて、実施例78と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

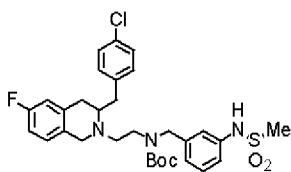
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.31 (9H, s), 2.42 (1H, dd, $J = 9.8, 13.2$ Hz), 2.48 (1H, dd, $J = 3.9, 16.6$ Hz), 2.72-2.90 (6H, m), 3.12-3.20 (1H, m), 3.72 (2H, s), 3.77 (2H, s), 6.75 (1H, dd, $J = 2.4, 9.3$ Hz), 6.85 (1H, ddd, $J = 2.4, 8.3, 8.3$ Hz), 6.97 (1H, dd, $J = 5.9, 8.3$ Hz), 7.02 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.19-7.24 (4H, m), 7.33 (2H, d, $J = 8.3$ Hz).

- [1240] 実施例157 N-(3-メタンスルホニルアミノベンジル)-2-[3-(4-クロロベンジル)-6-フルオロ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

a) tert-ブチル 3-メタンスルホニルアミノベンジル[2-[3-(4-クロロベンジル

)-6-フルオロ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチル]カルバメートの製造

[1241] [化385]

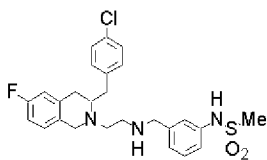


[1242] 3-(4-フルオロベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンの代わりに実施例55-a)で得られる3-(4-クロロベンジル)-6-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンを用いて、実施例117-d, e, f)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.43-1.51 (9H, br), 2.41 (1H, dd, $J = 9.8, 13.2$ Hz), 2.48 (1H, dd, $J = 3.9, 16.6$ Hz), 2.62-2.85 (4H, m), 2.98 (3H, s), 3.10-3.43 (3H, m), 3.71-3.82 (2H, m), 4.39-4.45 (2H, m), 6.74 (1H, dd, $J = 2.2, 9.3$ Hz), 6.86 (1H, ddd, $J = 2.2, 8.8, 8.8$ Hz), 6.97-7.11 (6H, m), 7.25 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.29 (1H, dd, $J = 7.8, 7.8$ Hz).

[1243] b) N-(3-メタンスルホニルアミノベンジル)-2-[3-(4-クロロベンジル)-6-フルオロ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[1244] [化386]



[1245] 実施例32-g)と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

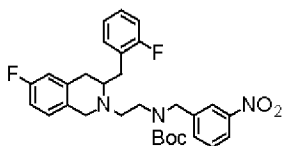
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.44 (1H, dd, $J = 10.0, 13.4$ Hz), 2.50 (1H, dd, $J = 3.9, 16.8$ Hz), 2.73-2.89 (6H, m), 2.96 (3H, s), 3.15-3.22 (1H, m), 3.74 (1H, d, $J = 17.1$ Hz), 3.77 (2H, s), 3.78 (1H, d, $J = 17.1$ Hz), 6.75 (1H, dd, $J = 2.4, 9.3$ Hz), 6.86 (1H, ddd, $J = 2.4, 8.5, 8.5$ Hz), 6.99 (1H, dd, $J = 5.6, 8.5$ Hz), 7.03 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.09-7.12 (2H, m), 7.13 (1H, s), 7.23 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.30 (1H, dd, $J = 7.6, 8.8$ Hz).

[1246] 実施例158 N-(3-メタンスルホンアミドベンジル)-2-[6-フルオロ-3-(2

ーフルオロベンジル)－3,4－ジヒドロイソキノリン－2(1H)－イル]エタンアミンの製造

a) tert-ブチル 3-ニトロベンジル[2-[6-フルオロ-3-(2-フルオロベンジル)－3,4－ジヒドロイソキノリン－2(1H)－イル]エチル]カルバメートの製造

[1247] [化387]

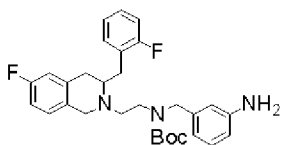


[1248] 3-(4-フルオロベンジル)－1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンの代わりに実施例5 4-a)で得られる6-フルオロ-3-(2-フルオロベンジル)－1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンを用いて、実施例117-d)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.40-1.51 (9H, br), 2.44 (1H, dd, $J = 9.8, 13.0$ Hz), 2.52 (1H, dd, $J = 4.0, 16.4$ Hz), 2.62-2.96 (4H, m), 3.18-3.60 (3H, m), 3.78 (2H, s), 4.46-4.62 (2H, m), 6.72-6.79 (1H, m), 6.82-6.89 (1H, m), 6.95-7.11 (4H, m), 7.16-7.23 (1H, m), 7.46 (1H, dd, $J = 8.2, 8.2$ Hz), 7.50-7.60 (1H, m), 8.07-8.11 (2H, m).

[1249] b) tert-ブチル 3-アミノベンジル[2-[6-フルオロ-3-(2-フルオロベンジル)－3,4－ジヒドロイソキノリン－2(1H)－イル]エチル]カルバメートの製造

[1250] [化388]

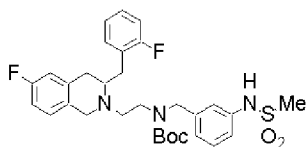


[1251] 実施例117-e)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.41-1.52 (9H, br), 2.38-2.98 (5H, m), 2.52 (1H, dd, $J = 4.4, 16.0$ Hz), 3.20-3.38 (2H, m), 3.44-3.86 (5H, m), 4.32-4.44 (2H, m), 6.50-6.66 (3H, m), 6.72-6.80 (1H, m), 6.82-6.88 (1H, m), 6.96-7.30 (6H, m).

[1252] c) tert-ブチル 3-メタンスルホニルアミノベンジル[2-[6-フルオロ-3-(2-フルオロベンジル)－3,4－ジヒドロイソキノリン－2(1H)－イル]エチル]カルバメートの製造

[1253] [化389]

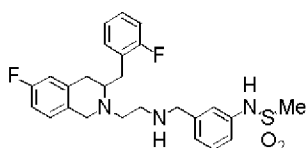


[1254] 実施例117-f)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.48 (9H, brs), 2.38-3.36 (6H, m), 3.60-3.92 (3H, m), 4.20-4.34 (2H, m), 4.46 (2H, brs), 6.80-6.84 (1H, m), 6.96-7.30 (10H, m).

[1255] d) N-(3-メタンスルホニルアミノベンジル)-2-[6-フルオロ-3-(2-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[1256] [化390]



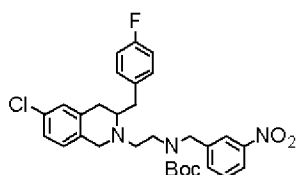
[1257] 実施例117-g)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.48 (1H, dd, $J = 9.8, 12.9$ Hz), 2.54 (1H, dd, $J = 2.9, 16.6$ Hz), 2.74-2.99 (6H, m), 2.95 (3H, s), 3.18-3.32 (1H, m), 3.78 (2H, s), 3.79 (2H, s), 6.77 (1H, dd, $J = 2.4, 9.2$ Hz), 6.89 (1H, ddd, $J = 2.4, 8.5, 8.5$ Hz), 6.97-7.22 (7H, m), 7.25-7.30 (2H, m).

[1258] 実施例159 N-(3-メタンスルホニルアミノベンジル)-2-[6-クロロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

a) tert-ブチル 3-ニトロベンジル[2-[6-クロロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチル]カルバメートの製造

[1259] [化391]



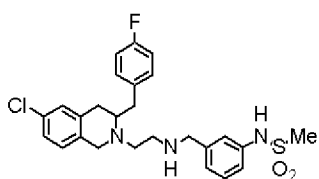
[1260] 3-(4-フルオロベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンの代わりに実施例57-a)で得られる6-クロロ-3-(4-フルオロベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンを用いて、実施例117-d)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状

物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.38–1.52 (9H, br), 2.41 (1H, dd, $J = 9.9, 13.3$ Hz), 2.48 (1H, dd, $J = 4.0, 16.6$ Hz), 2.58–2.94 (3H, m), 2.74 (1H, dd, $J = 5.1, 16.6$ Hz), 3.05–3.26 (1H, m), 3.30–3.50 (2H, m), 3.77 (2H, s), 4.44–4.58 (2H, m), 6.92–7.00 (3H, m), 7.00–7.09 (3H, m), 7.10–7.16 (1H, m), 7.47 (1H, dd, $J = 8.0, 8.0$ Hz), 7.50–7.60 (1H, m), 8.06–8.12 (2H, m).

[1261] b) N-(3-メタンスルホニルアミノベンジル)-2-[6-クロロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[1262] [化392]



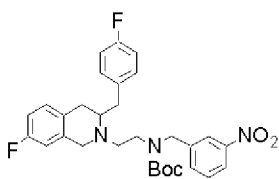
[1263] 実施例117-e, f, g)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.43 (1H, dd, $J = 9.5, 13.4$ Hz), 2.50 (1H, dd, $J = 3.8, 16.7$ Hz), 2.72–2.92 (6H, m), 2.96 (3H, s), 3.15–3.24 (1H, m), 3.76 (2H, s), 3.78 (2H, s), 6.91–6.99 (3H, m), 7.02–7.16 (6H, m), 7.25–7.33 (2H, m).

[1264] 実施例160 N-(3-メタンスルホンアミドベンジル)-2-[7-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

a) tert-ブチル 3-ニトロベンジル[2-[7-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチル]カルバメートの製造

[1265] [化393]



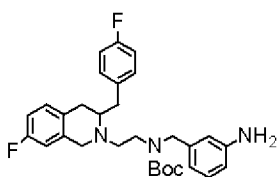
[1266] 3-(4-フルオロベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンの代わりに実施例56-c)で得られた7-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロ

イソキノリンを用いて、実施例117-d)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.42-1.56 (9H, m), 2.40-2.50 (2H, m), 2.60-2.90 (4H, m), 3.20-3.80 (3H, m), 3.79 (2H, s), 4.48-4.55 (2H, m), 6.72-7.08 (7H, m), 7.45-7.58 (2H, m), 8.10 (2H, d, $J = 7.3$ Hz).

[1267] b) tert-ブチル 3-アミノベンジル[2-[7-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチル]カルバメートの製造

[1268] [化394]

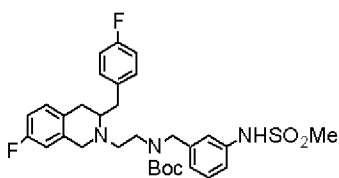


[1269] 実施例117-e)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26 (9H, brs), 2.30-2.50 (2H, m), 2.50-2.80 (3H, m), 3.00-3.50 (3H, m), 3.62 (1H, m), 3.65-3.85 (2H, m), 4.32-4.42 (2H, m), 6.50-7.10 (11H, m).

[1270] c) tert-ブチル 3-メタンスルホニルアミノベンジル[2-[7-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチル]カルバメートの製造

[1271] [化395]

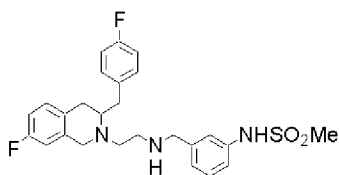


[1272] 実施例117-f)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.44-1.48 (9H, m), 2.39-2.50 (2H, m), 2.54-2.80 (3H, m), 3.02 (3H, s), 3.16-3.50 (3H, m), 3.80 (1H, m), 3.92 (2H, s), 3.80-4.00 (2H, m), 6.72-7.10 (7H, m), 7.26-7.31 (4H, m).

[1273] d) N-(3-メタンスルホニルアミノベンジル)-2-[7-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[1274] [化396]



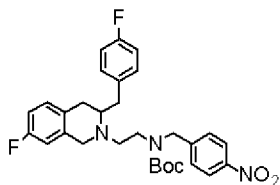
[1275] 実施例117-g)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.43-2.52 (2H, m), 2.72-2.90 (6H, m), 2.97 (3H, s), 3.19 (1H, m), 3.77 (2H, s), 3.78 (2H, s), 6.75 (1H, m), 6.84-7.16 (9H, m), 7.32 (1H, m).

[1276] 実施例161 4-[[2-[7-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチルアミノ]メチル]-N-イソプロピルアニリンの製造

a) tert-ブチル 4-ニトロベンジル[2-[7-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチル]カルバメートの製造

[1277] [化397]

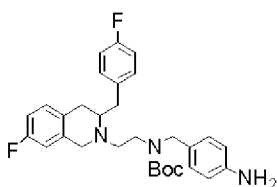


[1278] 実施例56-c)で得られた7-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンと[N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-4-ニトロベンジルアミノ]アセトアルデヒドを実施例117-d)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.39-1.49 (9H, m), 2.40-2.50 (2H, m), 2.50-3.50 (7H, m), 3.80 (2H, brs), 4.45-4.55 (2H, m), 6.70-7.10 (5H, m), 6.98 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.30-7.40 (2H, m), 8.16 (2H, d, $J = 8.5$ Hz).

[1279] b) tert-ブチル 4-アミノベンジル[2-[7-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチル]カルバメートの製造

[1280] [化398]

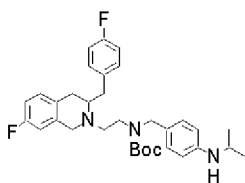


[1281] 実施例117-e)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47 (9H, s), 2.30–2.50 (2H, m), 2.50–3.70 (9H, m), 4.26–4.38 (2H, m), 6.63 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 6.65–7.10 (9H, m).

[1282] c) tert-ブチル 4-イソプロピルアミノベンジル[2-[7-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチル]カルバメートの製造

[1283] [化399]

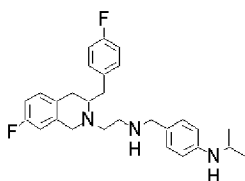


[1284] 実施例138-b)と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.20 (6H, d, $J = 6.1$ Hz), 1.47 (9H, s), 2.30–2.50 (2H, m), 2.50–3.60 (10H, m), 4.28–4.36 (2H, m), 6.52 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 6.70–7.08 (9H, m).

[1285] d) 4-[[2-[7-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチルアミノ]メチル]-N-イソプロピルアニリンの製造

[1286] [化400]



[1287] 実施例32-g)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

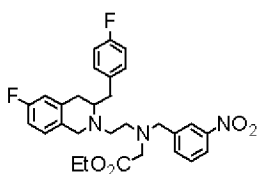
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.21 (6H, d, $J = 6.3$ Hz), 2.40–2.50 (2H, m), 2.70–2.88 (6H, m), 3.16 (1H, m), 3.62 (1H, m), 3.69 (2H, s), 3.72 (2H, s), 6.53 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 6.73 (1H, m), 6.85 (1H, m), 6.95 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 6.92–7.10 (5H, m).

[1288] 実施例162 N-[3-(メタンスルホニルアミノ)ベンジル]-N-[2-[6-フルオロ

－3－（4－フルオロベンジル）－3,4－ジヒドロイソキノリン－2（1H）－イル]エチル]
グリシンの製造

a) N－（3－ニトロベンジル）－N－[2－[6－フルオロ－3－（4－フルオロベンジル）
－3,4－ジヒドロイソキノリン－2（1H）－イル]エチル]グリシン エチルエステルの製
造

[1289] [化401]

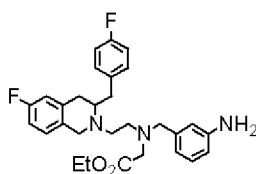


[1290] 実施例123-b)で得られたN－（3－ニトロベンジル）－2－[6－フルオロ－3－（4－フルオロベンジル）－3,4－ジヒドロイソキノリン－2（1H）－イル]エタンアミン106 mg、エチルブロモアセテート40 mg、炭酸カリウム33 mgをアセトニトリル1mL に溶解し、室温で3時間攪拌した。反応終了後、反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで除水後、減圧濃縮した。得られた残渣をPLC（クロロホルム：メタノール＝20：1）を用いて精製し、表題化合物97 mg（収率 76%）を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.24 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.39 (1H, dd, $J = 10.0, 13.2$ Hz), 2.49 (1H, dd, $J = 3.8, 16.5$ Hz), 2.70–2.92 (6H, m), 3.10–3.19 (1H, m), 3.44 (2H, s), 3.72 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 3.81 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 3.95 (2H, s), 4.12 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 6.74 (1H, dd, $J = 2.5, 9.5$ Hz), 6.85 (1H, ddd, $J = 2.5, 8.6, 8.6$ Hz), 6.91–7.02 (5H, m), 7.46 (1H, dd, $J = 7.9, 7.9$ Hz), 7.68–7.71 (1H, m), 8.08–8.12 (1H, m), 8.26 (1H, brs).

[1291] b) N－（3－アミノベンジル）－N－[2－[6－フルオロ－3－（4－フルオロベンジル）－3,4－ジヒドロイソキノリン－2（1H）－イル]エチル]グリシン エチルエステルの製造

[1292] [化402]

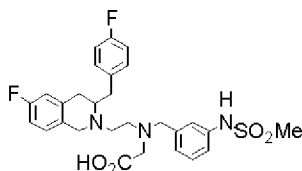


[1293] 実施例117-e)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.25 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.50–2.60 (1H, m), 2.71 (1H, dd, $J = 6.8, 17.8$ Hz), 2.92–3.04 (2H, m), 3.12–3.22 (1H, m), 3.28–3.38 (2H, m), 3.44–3.56 (4H, m), 3.56 (2H, s), 3.75 (2H, s), 4.13 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.35 (1H, d, $J = 16.3$ Hz), 4.56 (1H, d, $J = 16.3$ Hz), 6.66 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.79 (1H, dd, $J = 2.4, 8.8$ Hz), 6.90–7.09 (7H, m), 7.18–7.25 (2H, m).

[1294] c) N-[3-(メタンスルホニルアミノ)ベンジル]-N-[2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチル]グリシンの製造

[1295] [化403]



[1296] 実施例117-f)と同様に反応後、2N水酸化ナトリウム水溶液1 mLとTHF 1 mLに溶解し、室温で1時間攪拌した。反応終了後、反応液に2N塩酸を加え、クロロホルムで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで除水後、減圧濃縮し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

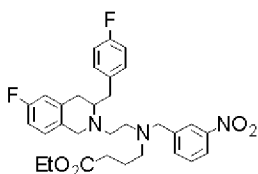
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.34–2.42 (1H, m), 2.46–2.56 (1H, m), 2.74–3.00 (6H, m), 2.97 (3H, s), 3.24–3.32 (1H, m), 3.36–3.42 (2H, m), 3.80–3.88 (2H, m), 4.06–4.18 (2H, m), 6.68–6.76 (1H, m), 6.82–6.90 (1H, m), 6.94–7.06 (5H, m), 7.10–7.22 (2H, m), 7.24–7.36 (3H, m).

[1297] 実施例163 N-[3-(メタンスルホニルアミノ)ベンジル]-N-(3-カルボキシプロピル)-2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

a) N-(3-ニトロベンジル)-N-(3-エトキシカルボキシプロピル)-2-[6-フ

ルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミン

[1298] [化404]

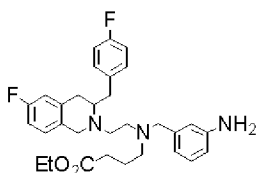


[1299] エチルブロモアセテートの代わりにエチルブロモブチレートを用いて、実施例162-a)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.22 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.81 (2H, tt, $J = 7.1, 7.1$ Hz), 2.33 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.39 (1H, dd, $J = 10.0, 13.2$ Hz), 2.48-2.53 (1H, m), 2.53 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.62-2.90 (6H, m), 3.08-3.18 (1H, m), 3.71 (2H, s), 3.72 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 3.78 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 4.09 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 6.74 (1H, dd, $J = 2.4, 9.5$ Hz), 6.85 (1H, ddd, $J = 2.4, 8.5, 8.5$ Hz), 6.98-7.05 (5H, m), 7.44 (1H, dd, $J = 7.9, 7.9$ Hz), 7.66 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.08 (1H, dd, $J = 2.1, 7.9$ Hz), 8.20-8.23 (1H, br).

[1300] b) N-(3-アミノベンジル)-N-(3-エトキシカルボキシプロピル)-2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[1301] [化405]



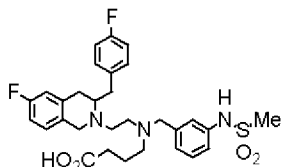
[1302] 実施例117-e)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.21 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.90-2.00 (2H, m), 2.24-2.30 (2H, m), 2.34 (2H, t, $J = 8.2$ Hz), 2.44 (1H, dd, $J = 9.8, 13.4$ Hz), 2.51 (1H, dd, $J = 3.9, 16.6$ Hz), 2.68-2.92 (5H, m), 3.20-3.29 (1H, m), 3.34-3.52 (5H, m), 3.82 (1H, d, $J = 15.9$ Hz), 3.88 (1H, d, $J = 15.9$ Hz), 4.03 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 6.48-6.54 (2H, m), 6.58 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 6.75 (1H, dd, $J = 2.4, 9.3$ Hz), 6.86 (1H, ddd, $J = 2.5, 8.5, 8.5$ Hz).

Hz), 6.94–7.12 (6H, m).

[1303] c) N-[3-(メタンスルホニルアミノ)ベンジル]-N-(3-カルボキシプロピル)-2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[1304] [化406]

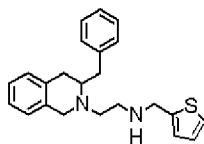


[1305] 実施例162-c)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.97 (2H, tt, $J = 7.3, 7.3$ Hz), 2.30–2.60 (7H, m), 2.80–3.00 (4H, m), 2.99 (3H, s), 3.34–3.56 (4H, m), 3.92 (2H, brs), 6.76 (1H, dd, $J = 2.2, 9.5$ Hz), 6.88 (1H, ddd, $J = 2.2, 8.6, 8.6$ Hz), 6.96–7.35 (10H, m).

[1306] 実施例164 N-(チオフエン-2-イル)メチル-2-[3-ベンジル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[1307] [化407]

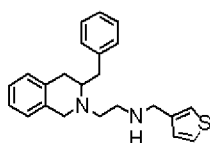


[1308] ベンズアルデヒドの代わりに2-チオフエンカルボキシアルデヒドを用いて実施例1-g)と同様に反応・処理し、表題化合物11 mg (収率 60%)を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.47 (1H, dd, $J = 10.0, 13.2$ Hz), 2.55 (1H, dd, $J = 3.7, 16.4$ Hz), 2.74–2.88 (5H, m), 2.91 (1H, dd, $J = 5.4, 13.2$ Hz), 3.18–3.30 (1H, m), 3.81 (2H, s), 3.99 (2H, s), 6.89–6.92 (1H, m), 6.94 (1H, dd, $J = 3.4, 5.1$ Hz), 7.01–7.08 (2H, m), 7.09–7.32 (8H, m).

[1309] 実施例165 N-(チオフエン-3-イル)メチル-2-[3-ベンジル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[1310] [化408]

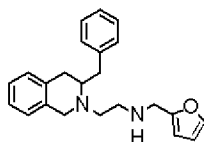


- [1311] ベンズアルデヒドの代わりに3-チオフエンカルボキシアルデヒドを用いて実施例1-g)と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.48 (1H, dd, $J = 10.0, 13.2$ Hz), 2.56 (1H, dd, $J = 3.8, 16.6$ Hz), 2.74-2.95 (6H, m), 3.19-3.27 (1H, m), 3.80 (2H, s), 3.81 (2H, s), 6.99-7.22 (9H, m), 7.23-7.30 (3H, m).

- [1312] 実施例166 N-(フラン-2-イル)メチル-2-[3-ベンジル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

- [1313] [化409]

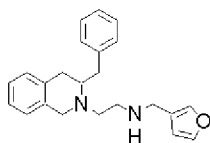


- [1314] ベンズアルデヒドの代わりに2-フルアルデヒドを用いて実施例1-g)と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.47 (1H, dd, $J = 10.0, 13.2$ Hz), 2.56 (1H, dd, $J = 3.8, 16.5$ Hz), 2.75-2.82 (3H, m), 2.85-2.94 (3H, m), 3.19-3.23 (1H, m), 3.78 (2H, s), 3.80 (2H, s), 6.16 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 6.30 (1H, dd, $J = 2.0, 3.2$ Hz), 7.03-7.34 (10H, m).

- [1315] 実施例167 N-(フラン-3-イル)メチル-2-[3-ベンジル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

- [1316] [化410]



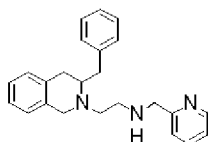
- [1317] ベンズアルデヒドの代わりに3-フルアルデヒドを用いて実施例1-g)と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.49 (1H, dd, $J = 10.0, 13.2$ Hz), 2.57 (1H, dd, $J = 3.9, 16.6$ Hz), 2.75-2.82 (3H, m), 2.85-2.94 (3H, m), 3.19-3.23 (1H, m), 3.78 (2H, s), 3.80 (2H, s), 6.16 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 6.30 (1H, dd, $J = 2.0, 3.2$ Hz), 7.03-7.34 (10H, m).

z), 2.77-2.83 (3H, m), 2.86-2.94 (3H, m), 3.22-3.26 (1H, m), 3.64 (2H, s), 3.82 (2H, s), 6.35 (1H, brs), 7.05-7.37 (11H, m).

[1318] 実施例168 N-(ピリジン-2-イル)メチル-2-[3-ベンジル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[1319] [化411]

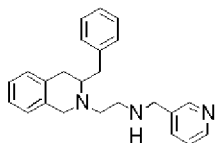


[1320] ベンズアルデヒドの代わりにピリジン-2-カルボキシアルデヒドを用いて実施例1-g)と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.49 (1H, dd, $J = 10.3, 10.3$ Hz), 2.58 (1H, d, $J = 16.4$ Hz), 2.70 (1H, brs), 2.79-3.00 (6H, m), 3.22-3.33 (1H, m), 3.84 (2H, s), 3.96 (2H, s), 7.02-7.32 (11H, m), 7.63 (1H, dd, $J = 7.7, 7.7$ Hz), 8.50-8.56 (1H, m).

[1321] 実施例169 N-(ピリジン-3-イル)メチル-2-[3-ベンジル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[1322] [化412]

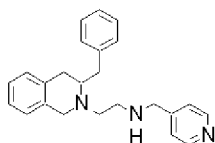


[1323] ベンズアルデヒドの代わりにピリジン-3-カルボキシアルデヒドを用いて実施例1-g)と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.18 (1H, brs), 2.47-2.62 (2H, m), 2.71-2.96 (6H, m), 3.20-3.30 (1H, m), 3.79 (2H, s), 3.82 (2H, s), 7.02-7.30 (10H, m), 7.63 (1H, d, $J = 7.1$ Hz), 8.47-8.55 (2H, m).

[1324] 実施例170 N-(ピリジン-4-イル)メチル-2-[3-ベンジル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[1325] [化413]



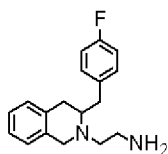
[1326] ベンズアルデヒドの代わりにピリジン-4-カルボキシアルデヒドを用いて実施例1-g)と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.11 (1H, brs), 2.52 (1H, dd, $J = 9.8, 13.2$ Hz), 2.59 (1H, dd, $J = 3.8, 16.5$ Hz), 2.68-2.96 (6H, m), 3.23-3.31 (1H, m), 3.79 (2H, s), 3.82 (2H, s), 7.02-7.30 (11H, m), 8.50-8.54 (2H, m).

[1327] 実施例171 N-(ピリジン-4-イル)メチル-2-[3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

a) 2-[3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[1328] [化414]

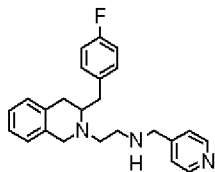


[1329] 実施例10-c)で得られたtert-ブチル 2-[3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチルカルバメートを用いて実施例1-f)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.53 (1H, dd, $J = 10.0, 13.2$ Hz), 2.59 (1H, dd, $J = 4.2, 15.8$ Hz), 2.64-2.94 (6H, m), 3.17-3.26 (1H, m), 3.83 (2H, s), 4.42 (2H, brs), 6.96 (2H, dd, $J = 8.6, 8.6$ Hz), 7.02-7.16 (6H, m).

[1330] b) N-(ピリジン-4-イル)メチル-2-[3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[1331] [化415]



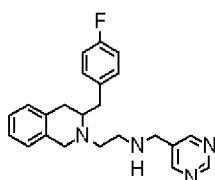
[1332] ベンズアルデヒドの代わりにピリジン-4-カルボキシアルデヒドを用いて実施例1-g)と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.50 (1H, dd, $J = 9.5, 13.4$ Hz), 2.56 (1H, dd, $J = 3.9, 16.4$ Hz)

), 2.70–2.80 (3H, m), 2.83–2.92 (3H, m), 3.18–3.26 (1H, m), 3.79 (2H, s), 3.82 (2H, s), 6.95 (2H, ddd, $J = 2.2, 6.6, 8.8$ Hz), 7.02–7.09 (4H, m), 7.15–7.18 (2H, m), 7.19–7.22 (2H, m), 8.53 (2H, dd, $J = 1.6, 4.5$ Hz).

[1333] 実施例172 N-(ピリミジン-5-イル)メチル-2-[3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[1334] [化416]

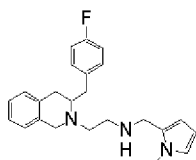


[1335] ベンズアルデヒドの代わりにピリミジン-5-カルボキシアルデヒドを用いて実施例1-g)と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.50 (1H, dd, $J = 9.4, 13.3$ Hz), 2.55 (1H, dd, $J = 3.8, 16.2$ Hz), 2.69–2.80 (3H, m), 2.83–2.90 (3H, m), 3.18–3.24 (1H, m), 3.76 (1H, d, $J = 14.2$ Hz), 3.81 (1H, d, $J = 14.2$ Hz), 3.83 (2H, s), 6.92–6.97 (2H, m), 7.05–7.09 (4H, m), 7.15–7.17 (2H, m), 8.68 (2H, s), 9.12 (1H, s).

[1336] 実施例173 N-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)メチル-2-[3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[1337] [化417]



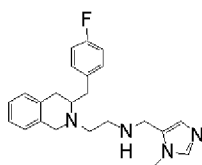
[1338] ベンズアルデヒドの代わりに1-メチル-1H-ピロール-2-カルボアルデヒドを用いて実施例1-g)と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.45 (1H, dd, $J = 9.5, 13.4$ Hz), 2.53 (1H, dd, $J = 3.9, 16.4$ Hz), 2.74–2.90 (6H, m), 3.15–3.21 (1H, m), 3.56 (3H, s), 3.74 (2H, s), 3.77 (2H, s), 6.01 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 6.03–6.05 (1H, m), 6.55 (1H, dd, $J = 2.4, 2.4$ Hz), 6.92–6.97 (2H, m), 7.02–7.07 (4H, m), 7.13–7.16 (2H, m).

[1339] 実施例174 N-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル-2-[3-(4

ーフルオロベンジル)－3,4－ジヒドロイソキノリン－2(1H)－イル]エタンアミンの製造

[1340] [化418]

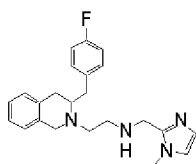


[1341] ベンズアルデヒドの代わりに1－メチル－1H－イミダゾール－5－カルボアルデヒドを用いて実施例1－g)と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.45 (1H, dd, $J = 9.8, 13.3$ Hz), 2.52 (1H, dd, $J = 3.9, 16.3$ Hz), 2.73–2.90 (6H, m), 3.16–3.23 (1H, m), 3.63 (3H, s), 3.80 (2H, s), 3.86 (2H, s), 6.81 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 6.92–6.97 (3H, m), 7.03–7.08 (4H, m), 7.14–7.16 (2H, m).

[1342] 実施例175 N－(1－メチル－1H－イミダゾール－2－イル)メチル－2－[3－(4－フルオロベンジル)－3,4－ジヒドロイソキノリン－2(1H)－イル]エタンアミンの製造

[1343] [化419]



[1344] ベンズアルデヒドの代わりに1－メチル－1H－イミダゾール－2－カルボアルデヒドを用いて実施例1－g)と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

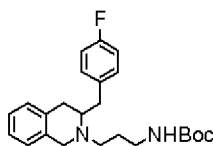
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.45 (1H, dd, $J = 9.8, 13.3$ Hz), 2.53 (1H, dd, $J = 3.7, 16.2$ Hz), 2.76–2.88 (6H, m), 3.14–3.22 (1H, m), 3.63 (3H, s), 3.79 (2H, s), 3.86 (2H, s), 6.81 (2H, s), 6.89–6.98 (3H, m), 7.00–7.05 (3H, m), 7.13–7.16 (2H, m).

[1345] 実施例176 N－(ピリジン－4－イル)メチル－3－[3－(4－フルオロベンジル)－3,4－ジヒドロイソキノリン－2(1H)－イル]プロパンアミンの製造

a) tert－ブチル 3－[3－(4－フルオロベンジル)－3,4－ジヒドロイソキノリン－2

(1H)－イル]プロピルカルバメートの製造

[1346] [化420]

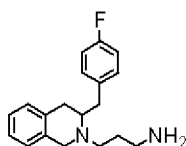


[1347] 2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)アセトアルデヒドの代わりに3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロピオンアルデヒドを用いて実施例1-e)と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.41 (9H, s), 1.75 (2H, tt, $J = 6.5, 6.5$ Hz), 2.44 (1, dd, $J = 10.2, 13.2$ Hz), 2.55 (1H, dd, $J = 4.0, 16.4$ Hz), 2.64–2.78 (2H, m), 2.84 (1H, dd, $J = 5.1, 16.4$ Hz), 2.90 (1H, dd, $J = 4.1, 13.2$ Hz), 3.15–3.27 (3H, m), 3.80 (1H, d, $J = 16.1$ Hz), 3.87 (1H, d, $J = 16.1$ Hz), 5.26 (1H, brs), 6.97 (2H, ddd, $J = 2.2, 6.5, 8.7$ Hz), 7.01–7.09 (4H, m), 7.12–7.17 (2H, m).

[1348] b) 3-[3-(4-フルオロベンジル)－3,4-ジヒドロイソキノリン－2(1H)－イル]プロパンアミンの製造

[1349] [化421]

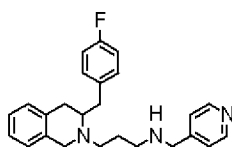


[1350] 実施例1-f)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.66–1.74 (2H, m), 2.45 (1H, dd, $J = 10.2, 13.0$ Hz), 2.59 (1H, dd, $J = 4.0, 16.5$ Hz), 2.68–2.97 (6H, m), 3.21–3.29 (1H, m), 3.84 (1H, d, $J = 15.9$ Hz), 3.89 (1H, d, $J = 15.9$ Hz), 7.00–7.09 (6H, m), 7.12–7.20 (2H, m).

[1351] c) N-(ピリジン－4－イル)メチル－3-[3-(4-フルオロベンジル)－3,4-ジヒドロイソキノリン－2(1H)－イル]プロパンアミンの製造

[1352] [化422]

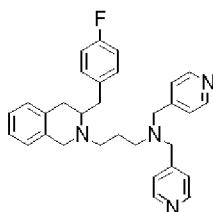


[1353] ベンズアルデヒドの代わりにピリジン-4-カルボキシアルデヒドを用いて実施例1-g)と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.82 (2H, tt, $J = 6.7, 6.7$ Hz), 2.44 (1H, dd, $J = 10.0, 13.2$ Hz), 2.55 (1H, dd, $J = 4.2, 16.4$ Hz), 2.72 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 2.72-2.84 (3H, m), 2.91 (1H, dd, $J = 4.2, 13.2$ Hz), 3.20-3.27 (1H, m), 3.77 (2H, s), 3.83 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 3.90 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 6.96 (2H, ddd, $J = 2.2, 6.3, 8.5$ Hz), 7.02-7.10 (4H, m), 7.14-7.18 (2H, m), 7.18-7.22 (2H, m), 8.49 (2H, dd, $J = 1.5, 4.4$ Hz).

[1354] 実施例177 N, N-ビス[(ピリジン-4-イル)メチル]-3-[3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]プロパンアミンの製造

[1355] [化423]

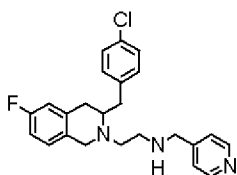


[1356] 実施例176-c)の反応で、表題化合物も同時に得た。表題化合物は黄色油状物であった。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.70-1.86 (2H, m), 2.40 (1H, dd, $J = 10.3, 13.2$ Hz), 2.50 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.47-2.55 (1H, m), 2.59-2.70 (3H, m), 2.83-2.90 (1H, m), 3.08-3.17 (1H, m), 3.55 (2H, d, $J = 14.6$ Hz), 3.59 (2H, d, $J = 14.6$ Hz), 3.77 (1H, d, $J = 16.7$ Hz), 3.82 (1H, d, $J = 16.7$ Hz), 6.98 (2H, ddd, $J = 2.2, 6.6, 8.8$ Hz), 7.01-7.07 (4H, m), 7.14-7.18 (2H, m), 7.26-7.29 (4H, m), 8.52 (4H, dd, $J = 1.5, 4.4$ Hz).

[1357] 実施例178 N-(ピリジン-4-イル)メチル-2-[3-(4-クロロベンジル)-6-フルオロ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[1358] [化424]



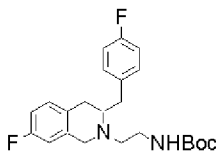
[1359] 実施例55-c)で得られた2-[3-(4-クロロベンジル)-6-フルオロ-3,4-ジ

ヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンを出発原料として、ベンズアルデヒドの代わりにピリジン-4-カルボキシアルデヒドを用いて実施例1-g)と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.47 (1H, dd, $J = 9.3, 13.4$ Hz), 2.51 (1H, dd, $J = 3.7, 16.2$ Hz), 2.68-2.78 (3H, m), 2.81-2.91 (3H, m), 3.17-3.26 (1H, m), 3.76 (2H, s), 3.79 (2H, s), 6.77 (1H, dd, $J = 2.6, 9.3$ Hz), 6.87 (1H, ddd, $J = 2.6, 8.5, 8.5$ Hz), 7.00 (1H, dd, $J = 5.9, 8.5$ Hz), 7.04 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.21 (2H, d, $J = 5.9$ Hz), 7.23 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.53 (2H, dd, $J = 1.4, 5.9$ Hz).

- [1360] 実施例179 N-(ピリジン-4-イル)メチル-2-[7-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造
a) tert-ブチル 2-[3-(4-フルオロベンジル)-7-フルオロ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチルカルバメートの製造

[1361] [化425]

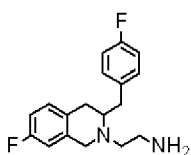


- [1362] 実施例56-c)で得られた7-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンを用いて、実施例1-e)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.44 (9H, s), 2.46-2.54 (2H, m), 2.64-2.87 (4H, m), 3.16-3.32 (3H, m), 3.81 (2H, s), 4.90 (1H, brs), 6.76-7.10 (7H, m).

- [1363] b) 2-[3-(4-フルオロベンジル)-7-フルオロ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[1364] [化426]



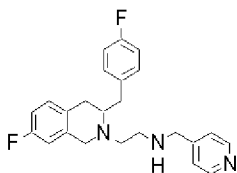
- [1365] 実施例1-f)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.45-2.53 (2H, m), 2.66-2.92 (6H, m), 3.22 (1H, m), 3.82 (2H,

s), 6.75-7.10 (7H, m).

[1366] c) N-(ピリジン-4-イル)メチル-2-[7-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[1367] [化427]



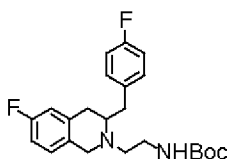
[1368] ベンズアルデヒドの代わりにピリジン-4-カルボキシアルデヒドを用いて実施例1-g)と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.45-2.54 (2H, m), 2.70-2.92 (6H, m), 3.21 (1H, m), 3.79 (4H, s), 6.75-7.08 (7H, m), 7.21 (1H, d, $J = 5.9$ Hz), 7.72 (1H, m), 8.52-8.54 (2H, m).

[1369] 実施例180 N-(ピリジン-4-イル)メチル-2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

a) tert-ブチル 2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチルカルバメートの製造

[1370] [化428]

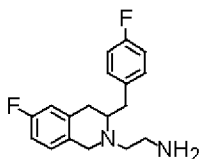


[1371] 実施例53-a)で得られた6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンを用いて、実施例1-e)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.44 (9H, s), 2.46 (1H, dd, $J = 9.3, 13.4$ Hz), 2.52 (1H, dd, $J = 2.6, 16.4$ Hz), 2.64-2.73 (1H, m), 2.76-2.90 (3H, m), 3.14-3.36 (3H, m), 3.79 (2H, s), 4.90 (1H, brs), 6.77 (1H, dd, $J = 2.2, 9.5$ Hz), 6.87 (1H, ddd, $J = 2.2, 8.6, 8.6$ Hz), 6.94-7.04 (3H, m), 7.04-7.12 (2H, m).

[1372] b) 2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[1373] [化429]

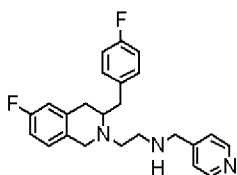


[1374] 実施例1-f)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.40-2.62 (4H, m), 2.66-2.96 (6H, m), 3.16-3.28 (1H, m), 3.80 (2H, s), 6.76 (1H, dd, $J = 2.0, 9.5$ Hz), 6.86 (1H, ddd, $J = 2.0, 8.3, 8.3$ Hz), 6.94-7.04 (3H, m), 7.08 (2H, dd, $J = 5.9, 8.0$ Hz).

[1375] c) N-(ピリジン-4-イル)メチル-2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[1376] [化430]

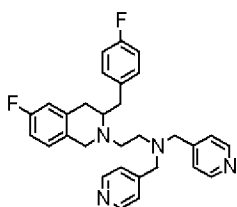


[1377] ベンズアルデヒドの代わりにピリジン-4-カルボキシアルデヒドを用いて実施例1-g)と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.47 (1H, dd, $J = 9.5, 13.4$ Hz), 2.52 (1H, dd, $J = 3.9, 16.6$ Hz), 2.70-2.76 (3H, m), 2.81-2.91 (3H, m), 3.16-3.24 (1H, m), 3.77 (2H, s), 3.79 (2H, s), 6.76 (1H, dd, $J = 2.4, 9.5$ Hz), 6.87 (1H, ddd, $J = 2.4, 8.3, 8.3$ Hz), 6.96 (2H, dd, $J = 1.9, 6.4, 8.3$ Hz), 7.00 (1H, dd, $J = 5.6, 8.3$ Hz), 7.04-7.08 (2H, m), 7.21 (2H, d, $J = 5.8$ Hz), 8.53-8.56 (2H, m).

[1378] 実施例181 N,N-ビス[(ピリジン-4-イル)メチル]-2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[1379] [化431]

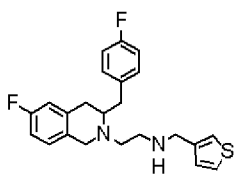


[1380] 実施例180-c)の反応で、表題化合物も同時に得た。表題化合物は黄色油状物であった。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.38 (1H, dd, $J = 9.9, 13.4$ Hz), 2.49 (1H, dd, $J = 4.2, 16.4$ Hz), 2.63–2.86 (6H, m), 3.06–3.13 (1H, m), 3.64 (4H, brs), 3.69 (2H, brs), 6.75 (1H, dd, $J = 2.6, 9.5$ Hz), 6.86 (1H, ddd, $J = 2.6, 8.5, 8.5$ Hz), 6.92–6.96 (5H, m), 7.29–7.32 (4H, m), 8.53 (4H, dd, $J = 1.5, 4.4$ Hz).

[1381] 実施例182 N-(チオフエン-3-イル)メチル-2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[1382] [化432]

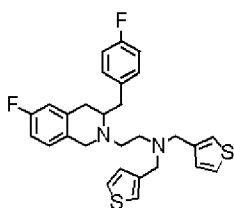


[1383] ベンズアルデヒドの代わりに3-チオフエンカルボキシアルデヒドを用いて実施例1-g)と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.44 (1H, dd, $J = 9.8, 13.4$ Hz), 2.50 (1H, dd, $J = 3.9, 16.6$ Hz), 2.73–2.92 (6H, m), 3.14–3.23 (1H, m), 3.73 (2H, s), 3.84 (2H, s), 6.75 (1H, dd, $J = 2.4, 9.3$ Hz), 6.85 (1H, ddd, $J = 2.4, 8.5, 8.5$ Hz), 6.92–7.02 (5H, m), 7.05 (1H, dd, $J = 5.6, 8.5$ Hz), 7.11–7.14 (1H, br), 7.27 (1H, dd, $J = 3.0, 4.9$ Hz).

[1384] 実施例183 N,N-ビス[(チオフエン-3-イル)メチル]-2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[1385] [化433]

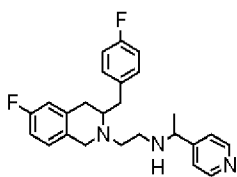


[1386] 実施例182の反応で、表題化合物も同時に得た。表題化合物は黄色油状物であった。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.34 (1H, dd, $J = 10.2, 13.2$ Hz), 2.48 (1H, dd, $J = 4.2, 16.6$ Hz), 2.64–2.86 (6H, m), 3.06–3.13 (1H, m), 3.66 (4H, s), 3.70 (1H, d, $J = 15.1$ Hz), 3.76 (1H, d, $J = 15.1$ Hz), 6.73 (1H, dd, $J = 2.4, 9.5$ Hz), 6.84 (1H, ddd, $J = 2.4, 8.5, 8.5$ Hz), 6.92–6.95 (5H, m), 7.07 (2H, dd, $J = 1.2, 4.9$ Hz), 7.13 (2H, dd, $J = 1.2, 2.9$ Hz), 7.26 (2H, dd, $J = 2.9, 4.9$ Hz).

[1387] 実施例184 N-[1-(ピリジン-4-イル)]エチル-2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[1388] [化434]

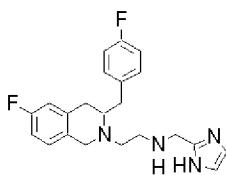


[1389] ベンズアルデヒドの代わりに4-アセチルピリジンを用いて実施例1-g)と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.29 (1.5H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.30 (1.5H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.45 (1H, dd, $J = 9.5, 13.7$ Hz), 2.49–2.84 (7H, m), 3.14–3.24 (1H, m), 3.68–3.74 (1H, m), 3.69 (2H, s), 6.77 (1H, dd, $J = 2.3, 9.3$ Hz), 6.86 (1H, ddd, $J = 2.3, 8.6, 8.6$ Hz), 6.96–7.00 (3H, m), 7.04–7.09 (2H, m), 7.21 (2H, dd, $J = 1.6, 5.9$ Hz), 8.50–8.54 (2H, m).

[1390] 実施例185 N-(1H-イミダゾール-2-イル)メチル-2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[1391] [化435]

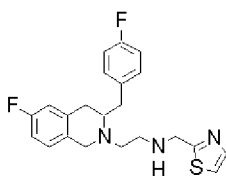


[1392] ベンズアルデヒドの代わりにイミダゾール-2-カルボキシアルデヒドを用いて実施例1-g)と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.49 (1H, dd, $J = 9.8, 13.4$ Hz), 2.56 (1H, dd, $J = 3.7, 16.8$ Hz), 2.72–2.92 (6H, m), 3.22–3.28 (1H, m), 3.79 (2H, s), 3.96 (2H, s), 6.79 (1H, dd, $J = 2.4, 9.2$ Hz), 6.86 (2H, brs), 6.88 (1H, ddd, $J = 2.4, 8.3, 8.3$ Hz), 6.96 (2H, ddd, $J = 2.0, 8.8, 8.8$ Hz), 7.01 (1H, dd, $J = 5.6, 8.3$ Hz), 7.08 (2H, dd, $J = 5.6, 8.8$ Hz).

[1393] 実施例186 N-(チアゾリン-2-イル)メチル-2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[1394] [化436]

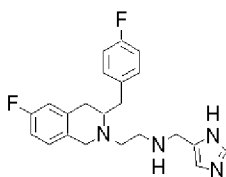


[1395] ベンズアルデヒドの代わりにチアゾール-2-カルボキシアルデヒドを用いて実施例1-g)と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.45 (1H, dd, $J = 9.8, 13.2$ Hz), 2.51 (1H, dd, $J = 3.4, 16.6$ Hz), 2.73–2.91 (6H, m), 3.17–3.23 (1H, m), 3.77 (1H, d, $J = 16.8$ Hz), 3.81 (1H, d, $J = 16.8$ Hz), 4.10 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 4.15 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 6.76 (1H, dd, $J = 2.0, 9.2$ Hz), 6.86 (1H, ddd, $J = 2.0, 8.3, 8.3$ Hz), 6.95 (2H, dd, $J = 8.8, 8.8$ Hz), 7.00 (1H, dd, $J = 5.6, 8.3$ Hz), 7.06 (2H, dd, $J = 5.6, 8.8$ Hz), 7.26 (1H, d, $J = 2.9$ Hz), 7.71 (1H, d, $J = 2.9$ Hz).

[1396] 実施例187 N-(1H-イミダゾール-5-イル)メチル-2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[1397] [化437]



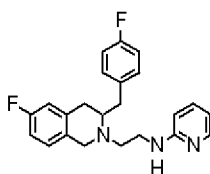
[1398] ベンズアルデヒドの代わりにイミダゾール-4-カルボキシアルデヒドを用いて実施例1-g)と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.45 (1H, dd, $J = 9.8, 13.4$ Hz), 2.51 (1H, dd, $J = 3.6, 16.6$ Hz)

, 2.72-2.91 (6H, m), 3.16-3.23 (1H, m), 3.78 (2H, s), 3.80 (2H, s), 6.76 (1H, dd, J = 2.4, 9.5 Hz), 6.86 (1H, ddd, J = 2.4, 8.3, 8.3 Hz), 6.89 (1H, s), 6.95 (2H, dd, J = 8.8, 8.8 Hz), 7.00 (1H, dd, J = 5.6, 8.3 Hz), 7.06 (2H, dd, J = 5.6, 8.8 Hz), 7.52 (1H, s).

[1399] 実施例188 N-(ピリジン-2-イル)-2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[1400] [化438]

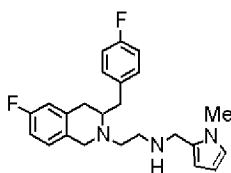


[1401] 実施例180-b)で得られた2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミン 40 mg、2-クロロピリジン 17 mg、炭酸カリウム 36 mgをDMF 0.4 mL 中、120°Cで一晩攪拌した。反応終了後、反応液を放冷冷却し水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで除水後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム:アンモニア飽和メタノール=10:1)を用いて精製し、表題化合物 6 mg(収率13%)を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.49-2.60 (2H, m), 2.70-2.92 (3H, m), 3.12 (1H, dd, J = 5.0, 13.0 Hz), 3.18-3.36 (2H, m), 3.44-3.54 (1H, m), 3.81 (2H, s), 5.90-5.99 (1H, br), 6.60-6.82 (3H, m), 6.89 (1H, ddd, J = 2.4, 8.4, 8.4 Hz), 6.94-7.16 (6H, m), 8.02-8.10 (1H, br).

[1402] 実施例189 N-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)メチル-2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[1403] [化439]

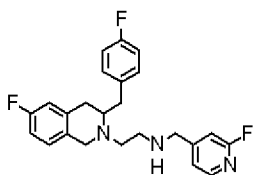


[1404] ベンズアルデヒドの代わりに1-メチルピロールー4-カルボキシアレデヒドを用いて実施例1-g)と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.42 (1H, dd, $J = 9.8, 13.2$ Hz), 2.50 (1H, dd, $J = 3.9, 16.6$ Hz), 2.71–2.89 (6H, m), 3.14–3.20 (1H, m), 3.56 (3H, s), 3.71 (2H, s), 3.75 (2H, s), 6.00–6.01 (1H, m), 6.03–6.05 (1H, m), 6.55–6.56 (1H, m), 6.75 (1H, dd, $J = 2.4, 9.3$ Hz), 6.85 (1H, ddd, $J = 2.4, 8.5, 8.5$ Hz), 6.95 (2H, ddd, $J = 2.0, 8.8, 8.8$ Hz), 6.98 (1H, dd, $J = 5.6, 8.5$ Hz), 7.05 (2H, ddd, $J = 2.2, 5.6, 8.8$ Hz).

[1405] 実施例190 N-(2-フルオロピリジン-4-イル)メチルー2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[1406] [化440]

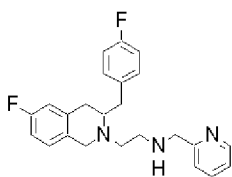


[1407] ベンズアルデヒドの代わりに2-フルオロピリジン-4-カルボキシアレデヒドを用いて実施例1-g)と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.49 (1H, dd, $J = 9.5, 13.4$ Hz), 2.54 (1H, dd, $J = 3.9, 16.8$ Hz), 2.70–2.81 (3H, m), 2.81–2.94 (3H, m), 3.20–3.30 (1H, m), 3.79 (2H, s), 3.83 (2H, s), 6.75–6.80 (1H, m), 6.85–6.92 (2H, m), 6.94–7.04 (3H, m), 7.05–7.12 (3H, m), 8.12–8.16 (1H, m).

[1408] 実施例191 N-(ピリジン-2-イル)メチルー2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[1409] [化441]

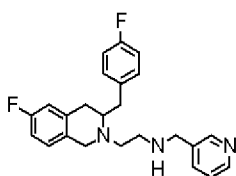


[1410] ベンズアルデヒドの代わりにピリジン-2-カルボキシアレデヒドを用いて実施例1-g)と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.40-2.53 (2H, m), 2.77-2.92 (6H, m), 3.19 (1H, m), 3.75 (1H, d, $J = 15.9$ Hz), 3.81 (1H, d, $J = 15.9$ Hz), 3.92 (2H, s), 6.75-7.30 (9H, m), 7.64 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 8.54 (1H, d, $J = 4.1$ Hz).

[1411] 実施例192 N-(ピリジン-3-イル)メチル-2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[1412] [化442]

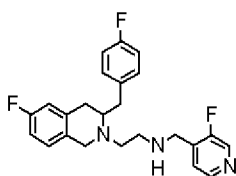


[1413] ベンズアルデヒドの代わりにピリジン-3-カルボキシアルデヒドを用いて実施例1-g)と同様に反応・処理し、表題化合物を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.42-2.54 (2H, m), 2.70-2.90 (6H, m), 3.18 (1H, m), 3.76 (2H, s), 3.79 (2H, s), 6.75-7.26 (8H, m), 7.61 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.50 (1H, d, $J = 4.9$ Hz), 8.54 (1H, s).

[1414] 実施例193 N-(3-フルオロピリジン-4-イル)メチル-2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[1415] [化443]



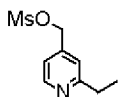
[1416] ベンズアルデヒドの代わりに3-フルオロピリジン-4-カルボキシアルデヒドを用いて実施例1-g)と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.47 (1H, dd, $J = 9.5, 13.4$ Hz), 2.52 (1H, dd, $J = 3.9, 16.2$ Hz), 2.72-2.78 (3H, m), 2.83-2.90 (3H, m), 3.17-3.24 (1H, m), 3.77 (2H, s), 3.86 (2H, s), 6.74-6.78 (1H, m), 6.84-6.90 (1H, m), 6.93-7.01 (3H, m), 7.06 (2H, dd, $J = 5.5, 8.3$ Hz), 7.30 (1H, dd, $J = 5.5, 5.5$ Hz), 8.35 (1H, d, $J = 4.6$ Hz), 8.39 (1H, d, $J = 1.6$ Hz).

[1417] 実施例194 N-(2-エチルピリジン-4-イル)メチル-2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

a) 2-エチル-4-[(メチルスルホニルオキシ)メチル]ピリジンの製造

[1418] [化444]

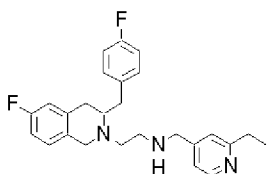


[1419] 2-エチル-4-ヒドロキシメチルピリジン82 mg及びトリエチルアミン79 mgのジクロロメタン(2 mL)溶液にメタンスルホニルクロライド 82 mgを加え室温で1時間攪拌した。PLC(クロロホルム:メタノール=10:1)で精製後、酢酸エチルに溶解し、重曹水、食塩水の順に洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去し表題化合物47 mg(収率36%)を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.32 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.86 (2H, q, $J = 7.6$ Hz), 3.05 (3H, s), 5.21 (2H, s), 7.13 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 7.18 (1H, s), 8.57 (1H, d, $J = 5.1$ Hz).

[1420] b) N-(2-エチルピリジン-4-イル)メチル-2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[1421] [化445]



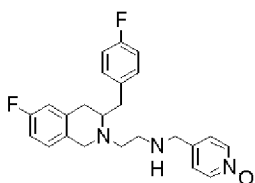
[1422] 実施例180-b)で得られた2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミン 67 mg、2-エチル-4-[(メチルスルホニルオキシ)メチル]ピリジン47 mg、炭酸カリウム30 mgをアセトニトリル(2 ml)に加え60°Cで2時間攪拌した。濃縮後、PLC(クロロホルム:メタノール=10:1)で精製し表題化合物 26 mg (収率 28 %) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.29 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.42-2.56 (2H, m), 2.70-2.90 (8H, m), 3.20 (1H, m), 3.77 (4H, brs), 6.74-7.10 (9H, m), 8.44 (1H, d, $J = 5.0$ Hz).

[1423] 実施例195 N-(1-オキシドピリジン-4-イル)メチル-2-[6-フルオロ-3-

－(4－フルオロベンジル)－3,4－ジヒドロイソキノリン－2(1H)－イル]エタンアミン
の製造

[1424] [化446]

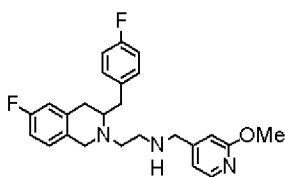


[1425] ベンズアルデヒドの代わりに4－ピリジンカルボキシアルデヒド N－オキシドを用いて実施例1－g)と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.48 (1H, dd, $J = 9.5, 13.7$ Hz), 2.53 (1H, dd, $J = 3.9, 16.4$ Hz), 2.67–2.78 (3H, m), 2.82–2.91 (3H, m), 3.18–3.24 (1H, m), 3.73 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 3.77 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 3.78 (2H, s), 6.77 (1H, dd, $J = 2.7, 9.4$ Hz), 6.88 (1H, ddd, $J = 2.7, 8.4, 8.4$ Hz), 6.97 (2H, ddd, $J = 2.1, 6.7, 8.8$ Hz), 7.01 (1H, dd, $J = 5.6, 8.4$ Hz), 7.08–7.10 (2H, m), 7.22 (2H, d, $J = 7.1$ Hz), 8.14 (2H, d, $J = 7.1$ Hz).

[1426] 実施例196 N－(2－メトキシピリジン－4－イル)メチルー2－[6－フルオロ－3－(4－フルオロベンジル)－3,4－ジヒドロイソキノリン－2(1H)－イル]エタンアミンの製造

[1427] [化447]



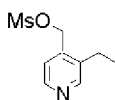
[1428] ベンズアルデヒドの代わりに2－メトキシピリジン－4－カルボキシアルデヒドを用いて実施例1－g)と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.42–2.56 (2H, m), 2.68–2.92 (6H, m), 3.19 (1H, m), 3.74 (2H, s), 3.77 (2H, s), 3.94 (3H, s), 6.68 (1H, s), 6.74–7.08 (8H, m), 8.08 (1H, d, $J = 5.1$ Hz).

[1429] 実施例197 N－(3－エチルピリジン－4－イル)メチルー2－[6－フルオロ－3－(4－フルオロベンジル)－3,4－ジヒドロイソキノリン－2(1H)－イル]エタンアミンの製造

a) 3-エチル-4-[(メチルスルホニルオキシ)メチル]ピリジンの製造

[1430] [化448]

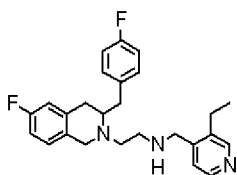


[1431] 2-エチル-4-ヒドロキシメチルピリジンの代わりに3-エチル-4-ヒドロキシメチルピリジンを用いて実施例194-a)と同様に反応・処理し、表題化合物を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.24 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.64 (2H, q, $J = 7.6$ Hz), 4.78 (2H, s), 7.41 (1H, d, $J = 4.9$ Hz), 8.37 (1H, s), 8.44 (1H, d, $J = 4.9$ Hz).

[1432] b) N-(3-エチルピリジン-4-イル)メチル-2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[1433] [化449]

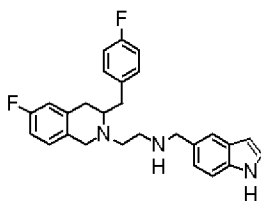


[1434] 実施例194-b)と同様に反応・処理し、表題化合物を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.21 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.44-2.58 (2H, m), 2.64 (2H, q, $J = 7.6$ Hz), 2.70-2.92 (6H, m), 3.21 (1H, m), 3.77 (2H, s), 3.79 (2H, s), 6.74-7.12 (8H, m), 7.22 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 8.38 (1H, s).

[1435] 実施例198 N-(1H-インドール-5-イル)メチル-2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[1436] [化450]

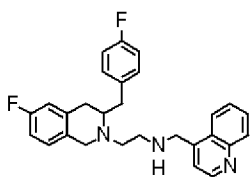


[1437] ベンズアルデヒドの代わりに5-インドールカルボキシアレドを用いて実施例1-g)と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.39 (1H, dd, $J = 9.8, 13.4$ Hz), 2.45 (1H, dd, $J = 3.7, 16.6$ Hz), 2.73–2.90 (6H, m), 3.07–3.12 (1H, m), 3.61 (1H, d, $J = 16.6$ Hz), 3.66 (1H, d, $J = 16.6$ Hz), 3.94 (2H, s), 6.51 (1H, s), 6.74 (1H, dd, $J = 2.7, 9.5$ Hz), 6.83 (1H, ddd, $J = 2.7, 8.6, 8.6$ Hz), 6.89 (1H, dd, $J = 5.6, 8.6$ Hz), 6.90 (2H, ddd, $J = 2.2, 8.8, 8.8$ Hz), 6.97 (2H, ddd, $J = 2.2, 5.6, 8.8$ Hz), 7.09 (1H, dd, $J = 1.7, 8.3$ Hz), 7.23 (1H, dd, $J = 2.7, 2.7$ Hz), 7.32 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.52 (1H, s).

[1438] 実施例199 N-(キノリン-4-イル)メチル-2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[1439] [化451]

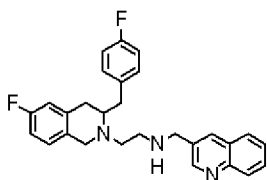


[1440] ベンズアルデヒドの代わりにキノリン-4-カルボキシアルデヒドを用いて実施例1-g)と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.40–2.52 (2H, m), 2.76–2.94 (6H, m), 3.14–3.22 (1H, m), 3.75 (2H, s), 4.26 (2H, s), 6.73–6.78 (1H, m), 6.83–6.89 (1H, m), 6.90–7.00 (3H, m), 7.00–7.07 (2H, m), 7.36–7.40 (1H, m), 7.46–7.52 (1H, m), 7.65–7.72 (1H, m), 8.04 (1H, brd, $J = 8.4$ Hz), 8.11 (1H, brd, $J = 8.4$ Hz), 8.85 (1H, dd, $J = 2.0, 4.2$ Hz).

[1441] 実施例200 N-(キノリン-3-イル)メチル-2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[1442] [化452]



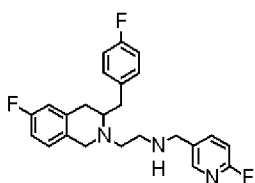
[1443] ベンズアルデヒドの代わりにキノリン-3-カルボキシアルデヒドを用いて実施例1-g)と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.44 (1H, dd, $J = 9.8, 13.4$ Hz), 2.51 (1H, dd, $J = 3.9, 16.8$ Hz), 2.74–2.92 (6H, m), 3.15–3.22 (1H, m), 3.77 (2H, s), 3.99 (2H, s), 6.76 (1H, dd, $J = 2.7, 8.3$ Hz), 6.83 (1H, ddd, $J = 2.7, 8.6, 8.6$ Hz), 6.89 (1H, dd, $J = 5.6, 8.6$ Hz), 6.90 (2H, ddd, $J = 2.2, 8.8, 8.8$ Hz), 6.97 (2H, ddd, $J = 2.2, 5.6, 8.8$ Hz), 7.09 (1H, dd, $J = 1.7, 8.3$ Hz), 7.23 (1H, dd, $J = 2.7, 2.7$ Hz), 7.32 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.52 (1H, s).

= 2.4, 9.2 Hz), 6.85 (1H, ddd, J = 2.4, 8.4, 8.4 Hz), 6.88–6.97 (2H, m), 6.97 (1H, d, J = 5.7, 8.4 Hz), 7.00–7.06 (2H, m), 7.54 (1H, ddd, J = 1.5, 8.3, 8.3 Hz), 7.69 (1H, ddd, J = 1.5, 8.3, 8.3 Hz), 7.77 (1H, brd, J = 8.3 Hz), 8.06 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.10 (1H, brd, J = 8.3 Hz), 8.87 (1H, d, J = 2.0 Hz).

[1444] 実施例201 N-(2-フルオロピリジン-5-イル)メチル-2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[1445] [化453]

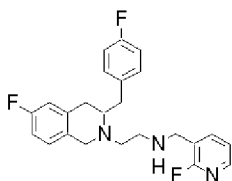


[1446] ベンズアルデヒドの代わりに2-フルオロピリジン-5-カルボキシアルデヒドを用いて実施例1-g)と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.45 (1H, dd, J = 9.6, 13.6 Hz), 2.51 (1H, dd, J = 3.9, 16.6 Hz), 2.73–2.77 (3H, m), 2.81–2.89 (3H, m), 3.15–3.21 (1H, m), 3.77 (2H, s), 3.81 (2H, s), 6.76 (1H, dd, J = 2.4, 9.5 Hz), 6.86 (1H, ddd, J = 2.6, 8.3, 8.3 Hz), 6.93–7.07 (5H, m), 7.13–7.17 (1H, m), 7.73–7.76 (1H, m), 8.10 (1H, d, J = 4.6 Hz).

[1447] 実施例202 N-(2-フルオロピリジン-3-イル)メチル-2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[1448] [化454]



[1449] ベンズアルデヒドの代わりに2-フルオロピリジン-3-カルボキシアルデヒドを用いて実施例1-g)と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

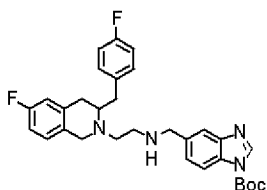
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.46 (1H, dd, J = 9.6, 13.5 Hz), 2.52 (1H, dd, J = 3.9, 16.8 Hz), 2.80–2.77 (3H, m), 2.82–2.90 (3H, m), 3.15–3.23 (1H, m), 3.77 (2H, s), 3.82 (2H, s), 6.76 (1H, dd, J = 2.4, 9.5 Hz), 6.86 (1H, ddd, J = 2.6, 8.3, 8.3 Hz), 6.93–7.07 (5H, m), 7.13–7.17 (1H, m), 7.73–7.76 (1H, m), 8.10 (1H, d, J = 4.6 Hz).

s), 6.76 (1H, dd, $J = 2.5, 9.4$ Hz), 6.86 (1H, ddd, $J = 2.7, 8.3, 8.3$ Hz), 6.93–7.01 (3H, m), 7.04–7.08 (2H, m), 7.13–7.17 (1H, m), 7.73–7.78 (1H, m), 8.10 (1H, d, $J = 4.8$ Hz).

[1450] 実施例203 N-(1H-ベンズイミダゾール-5-イル)メチル-2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

a) N-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-1H-ベンズイミダゾール-5-イル]メチル-2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[1451] [化455]

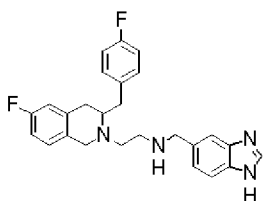


[1452] ベンズアルデヒドの代わりに1-(tert-ブトキシカルボニル)-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボキシアルデヒドを用いて実施例1-g)と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.70 (9H, s), 2.37–2.50 (2H, m), 2.77–2.88 (6H, m), 3.07–3.18 (1H, m), 3.73 (2H, s), 3.93 (2H, s), 6.75 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.83–7.03 (6H, m), 7.33 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.70 (1H, s), 7.91 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.42 (1H, s).

[1453] b) N-(1H-ベンズイミダゾール-5-イル)メチル-2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[1454] [化456]



[1455] N-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-1H-ベンズイミダゾール-5-イル]メチル-2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2

(1H)－イル]エタンアミン4.1 mgを酢酸エチル0.5 mLに溶解させ、氷冷下、4N 塩酸－酢酸エチル 0.5 mLを加えて室温で一夜攪拌した。反応終了後、反応液を氷冷下、飽和重曹水、酢酸エチルを加えて、有機層を分離し、水層に再度酢酸エチルを加え抽出し、有機層を合わせて、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し溶媒を留去し、粗生成物を得た。

粗生成物をPLCで精製して 目的物を2.9 mg(収率 88%)得た。

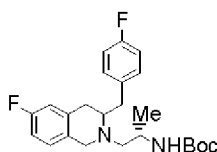
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.42 (1H, dd, $J = 9.8, 13.4$ Hz), 2.49 (1H, dd, $J = 3.7, 16.8$ Hz), 2.75–2.90 (6H, m), 3.14–3.18 (1H, m), 3.73 (2H, s), 3.92 (2H, s), 6.75 (1H, dd, $J = 2.4, 9.3$ Hz), 6.85 (1H, ddd, $J = 2.4, 8.3, 8.3$ Hz), 6.92 (2H, ddd, $J = 2.0, 8.8, 8.8$ Hz), 6.95 (1H, dd, $J = 5.6, 8.3$ Hz), 7.01 (2H, ddd, $J = 2.2, 5.6, 8.8$ Hz), 7.21 (1H, dd, $J = 1.5, 8.3$ Hz), 7.52–7.64 (2H, m), 8.03 (1H, s).

[1456] 実施例204 N－(ピリジン－4－イル)メチル－2－[6－フルオロ－3－(4－フルオロベンジル)－3,4－ジヒドロイソキノリン－2(1H)－イル]－[

(S)－1－メチル]エタンアミンの製造

a) tert－ブチル 2－[6－フルオロ－3－(4－フルオロベンジル)－3, 4－ジヒドロイソキノリン－2(1H)－イル]－[(S)－1－メチル]エチルカルバメート

[1457] [化457]

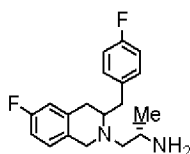


[1458] 実施例53－a)で得られた6－フルオロ－3－(4－フルオロベンジル)－1,2,3,4－テトラヒドロイソキノリンを用いて、2－(tert－ブトキシカルボニルアミノ)アセトアルデヒドの代わりに(S)－2－(tert－ブトキシカルボニルアミノ)プロピオンアルデヒドを用いて実施例1－e)と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.17 (3H, d, $J = 8.6$ Hz), 1.43 (9H, s), 2.40–2.65 (4H, m), 2.77–2.90 (2H, m), 3.17 (1H, m), 3.70–3.90 (2H, m), 4.68 (1H, m), 6.75–7.11 (7H, m).

[1459] b) 2－[6－フルオロ－3－(4－フルオロベンジル)－3, 4－ジヒドロイソキノリン－2(1H)－イル]－[(S)－1－メチル]エタンアミンの製造

[1460] [化458]

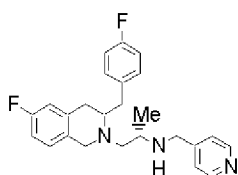


[1461] 実施例1-f)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.20-1.28 (3H, m), 2.42-2.55 (2H, m), 2.85-2.96 (2H, m), 3.15-3.25 (2H, m), 3.70 (1H, m), 3.89 (1H, m), 4.11 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 4.13 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 6.73-7.11 (7H, m).

[1462] c) N-(ピリジン-4-イル)メチル-2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]-[(S)-1-メチル]エタンアミンの製造

[1463] [化459]



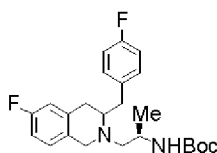
[1464] ベンズアルデヒドの代わりにピリジン-4-カルボキシアルデヒドを用いて実施例1-g)と同様に反応・処理し、表題化合物を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.99 (1.5H, d, $J = 6.1$ Hz), 1.00 (1.5H, d, $J = 6.1$ Hz), 2.36-2.90 (2H, m), 3.13 (0.5H, m), 3.20 (0.5H, m), 3.50-3.89 (4H, m), 6.77-7.17 (9H, m), 8.47-8.52 (2H, m).

[1465] 実施例205 N-(ピリジン-4-イル)メチル-2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]-[(R)-1-メチル]エタンアミンの製造

a) tert-ブチル 2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]-[(R)-1-メチル]エチルカルバメートの製造

[1466] [化460]

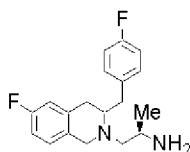


[1467] 実施例53-a)で得られた6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンを用いて、2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)アセトアルデヒドの代わりに(R)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロピオンアルデヒドを用いて実施例1-e)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.17 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.43 (9H, s), 2.39-2.46 (4H, m), 2.79-2.89 (2H, m), 3.21-3.23 (1H, m), 3.67-3.89 (3H, m), 6.76 (1H, dd, $J = 2.4, 9.5$ Hz), 6.87 (1H, ddd, $J = 2.4, 8.5, 8.5$ Hz), 6.95-7.12 (3H, m), 7.04-7.12 (2H, m).

[1468] b) 2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]-[(R)-1-メチル]エタンアミンの製造

[1469] [化461]

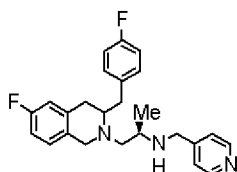


[1470] 実施例1-f)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.04 (1.5H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.05 (1.5H, d, $J = 6.3$ Hz), 2.23-2.37 (1H, m), 2.40-2.68 (3H, m), 2.81-2.92 (2H, m), 3.14-3.24 (2H, m), 3.69-3.76 (1H, m), 3.89 (1H, d, $J = 16.1$ Hz), 6.77 (1H, dd, $J = 2.4, 9.5$ Hz), 6.87 (1H, ddd, $J = 2.4, 8.5, 8.5$ Hz), 6.94-7.04 (3H, m), 7.07 (2H, dd, $J = 5.6, 8.5$ Hz).

[1471] c) N-(ピリジン-4-イル)メチル-2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]-[(R)-1-メチル]エタンアミンの製造

[1472] [化462]



[1473] ベンズアルデヒドの代わりにピリジン-4-カルボキシアレヒドを用いて実施例1-g)と同様に反応・処理し、表題化合物を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.00 (1.5H, d, $J = 6.1$ Hz), 1.01 (1.5H, d, $J = 6.1$ Hz), 2.34-2.

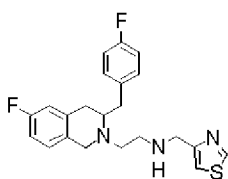
6.9 (4H, m), 2.72-2.90 (3H, m), 3.10-3.24 (1H, m), 3.50-3.90 (4H, m), 6.78 (1H, dd, $J = 2.4, 9.5$ Hz), 6.83-6.99 (4H, m), 7.03-7.17 (4H, m), 8.46 (1H, dd, $J = 1.5, 4.4$ Hz), 8.51 (1H, dd, $J = 1.5, 4.4$ Hz).

IR (ATR cm^{-1}): 1601, 1560, 1221, 1139, 860, 811, 757.

MS (FAB) m/z 408 (M)⁺

[1474] 実施例206 N-(チアゾール-4-イル)メチル-2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[1475] [化463]

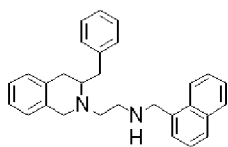


[1476] ベンズアルデヒドの代わりに4-チアゾールカルボアルデヒドを用いて実施例1-g)と同様に反応・処理し、表題化合物を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.40-2.53 (2H, m), 2.75-2.92 (6H, m), 3.17 (1H, m), 3.78 (2H, brs), 3.98 (2H, s), 6.75-7.07 (7H, m), 7.14 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.76 (1H, d, $J = 2.0$ Hz).

[1477] 実施例207 N-[(1-ナフチル)メチル]-2-[3-ベンジル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[1478] [化464]

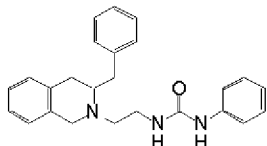


[1479] ベンズアルデヒドの代わりに1-ナフチルアルデヒドを用いて、製造例1-g)と同様に反応・処理し、表題化合物を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.44 (1H, dd, $J = 10.0, 13.2$ Hz), 2.51 (1H, dd, $J = 3.6, 16.5$ Hz), 2.73-2.82 (3H, m), 2.86-2.94 (3H, m), 3.16-3.21 (1H, m), 3.77 (2H, s), 4.24 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 4.27 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 7.00-7.07 (5H, m), 7.13-7.25 (4H, m), 7.41-7.44 (4H, m), 7.76 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.82-7.85 (1H, m), 8.05-8.08 (1H, m)

[1480] 実施例208 1-[2-[3-ベンジル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチル]-3-フェニルウレアの製造

[1481] [化465]

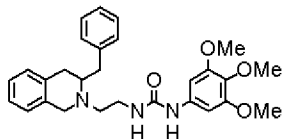


[1482] 実施例1-f)で得られた2-[3-ベンジル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミン30 mgの塩化メチレン1 mL溶液に対して、室温下、フェニルイソシアナート13.8 mgを加え、室温で1時間攪拌した。反応終了後、反応液を減圧濃縮した。得られた残渣をPLC(クロロホルム:メタノール=10:1)を用いて精製し、表題化合物32.2 mg(収率60%)を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.55-2.65 (2H, m), 2.68-2.76 (1H, m), 2.80-2.90 (2H, m), 2.91 (1H, dd, $J = 5.6, 11.9$ Hz), 3.27-3.40 (3H, m), 3.88 (1H, d, $J = 18.1$ Hz), 3.94 (1H, d, $J = 18.1$ Hz), 5.15-5.30 (1H, br), 6.95-7.00 (1H, m), 7.05-7.10 (2H, m), 7.13-7.35 (11H, m).

[1483] 実施例209 1-[2-[3-ベンジル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチル]-3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ウレアの製造

[1484] [化466]



[1485] フェニルイソシアネートの代わりにトリメトキシフェニルイソシアナートを用いて実施例208と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色アモルファスとして得た。

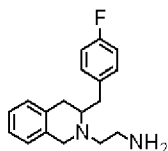
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.50-2.61 (1H, m), 2.62 (1H, dd, $J = 4.5, 17.0$ Hz), 2.72-2.90 (3H, m), 2.93 (1H, dd, $J = 5.4, 13.7$ Hz), 3.31-3.40 (3H, m), 3.67 (6H, s), 3.75 (3H, s), 3.91 (1H, d, $J = 18.4$ Hz), 3.95 (1H, d, $J = 18.4$ Hz), 5.30-5.51 (1H, br), 6.54 (2H, s), 7.05-7.10 (2H, s), 7.12-7.25 (5H, m), 7.29-7.34 (2H, m).

[1486] 実施例210 1-ベンジル-3-[2-[3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロ

イソキノリン-2(1H)-イル]エチル]ウレアの製造

a) 2-[3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンの製造

[1487] [化467]

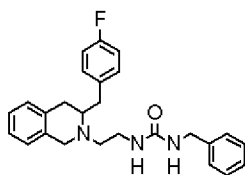


[1488] 実施例10-c)で得られたtert-ブチル 2-[3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチルカルバメートを用いて実施例1-f)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.53 (1H, dd, $J = 10.0, 13.2$ Hz), 2.59 (1H, dd, $J = 4.2, 15.8$ Hz), 2.64-2.94 (6H, m), 3.17-3.26 (1H, m), 3.83 (2H, s), 4.42 (2H, brs), 6.96 (2H, dd, $J = 8.6, 8.6$ Hz), 7.02-7.16 (6H, m).

[1489] b) 1-ベンジル-3-[2-[3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチル]ウレアの製造

[1490] [化468]

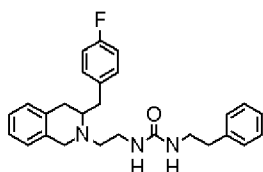


[1491] フェニルイソシアネートの代わりにベンジルイソシアナートを用いて実施例208と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.48 (1H, dd, $J = 9.5, 13.6$ Hz), 2.62 (1H, dd, $J = 4.4, 15.6$ Hz), 2.66-2.88 (4H, m), 3.16-3.23 (1H, m), 3.24-3.40 (2H, m), 3.78 (1H, d, $J = 16.1$ Hz), 3.82 (1H, d, $J = 16.1$ Hz), 4.29 (2H, d, $J = 5.6$ Hz), 4.80-4.90 (1H, br), 5.00-5.18 (1H, br), 6.95 (2H, dd, $J = 8.7, 8.7$ Hz), 7.02-7.09 (4H, m), 7.14-7.20 (2H, m), 7.20-7.28 (5H, m).

[1492] 実施例211 1-[2-[3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチル]-3-(2-フェニルエチル)ウレアの製造

[1493] [化469]

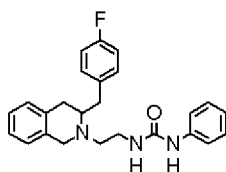


[1494] 実施例210-a)で得られた2-[3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンを出発原料として、フェニルイソシアネートの代わりにフェネチルイソシアナートを用いて実施例208と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.50 (1H, dd, $J = 9.2, 13.6$ Hz), 2.55 (1H, dd, $J = 4.2, 17.0$ Hz), 2.64-2.89 (6H, m), 3.18-3.44 (5H, m), 3.89 (2H, brs), 4.32 (1H, brs), 4.68-4.86 (1H, br), 6.95 (2H, dd, $J = 8.7, 8.7$ Hz), 7.02-7.09 (4H, m), 7.12-7.30 (7H, m).

[1495] 実施例212 1-[2-[3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチル]-3-フェニルウレアの製造

[1496] [化470]

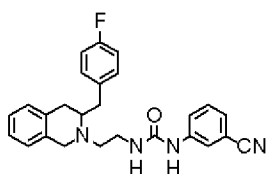


[1497] 実施例210-a)で得られた2-[3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンを出発原料とし、実施例208と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.55 (1H, dd, $J = 9.3, 13.4$ Hz), 2.58 (1H, dd, $J = 4.9, 16.4$ Hz), 2.72-2.94 (4H, m), 3.24-3.30 (1H, m), 3.34-3.42 (2H, m), 3.90 (2H, brs), 5.11-5.17 (1H, br), 6.99 (2H, ddd, $J = 2.2, 6.4, 8.6$ Hz), 6.99-7.02 (1H, m), 7.06-7.12 (4H, m), 7.18-7.29 (7H, m).

[1498] 実施例213 1-(3-シアノフェニル)-3-[2-[3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチル]ウレアの製造

[1499] [化471]



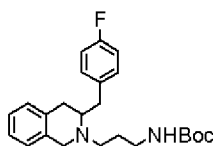
[1500] 実施例210-a)で得られた2-[3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミンを出発原料とし、フェニルイソシアネートの代わりに3-シアノフェニルイソシアネートを用いて実施例208と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.61 (1H, dd, $J = 8.8, 13.6$ Hz), 2.65 (1H, dd, $J = 5.1, 15.6$ Hz), 2.75-2.83 (1H, m), 2.85-2.95 (3H, m), 3.30-3.40 (3H, m), 3.95 (2H, brs), 5.08-5.15 (1H, br), 7.00 (2H, ddd, $J = 8.7, 8.7$ Hz), 7.09-7.15 (2H, m), 7.19-7.26 (4H, m), 7.36-7.48 (3H, m), 7.52-7.60 (1H, m), 7.66-7.71 (1H, m).

[1501] 実施例214 1-[3-[3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]プロピル]-3-フェニルウレアの製造

a) tert-ブチル 3-[3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]プロピルカルバメートの製造

[1502] [化472]



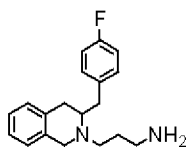
[1503] 2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)アセトアルデヒドの代わりに3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロピオンアルデヒドを用いて実施例1-e)と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.41 (9H, s), 1.75 (2H, tt, $J = 6.5, 6.5$ Hz), 2.44 (1H, dd, $J = 10.2, 13.2$ Hz), 2.55 (1H, dd, $J = 4.0, 16.4$ Hz), 2.64-2.78 (2H, m), 2.84 (1H, dd, $J = 5.1, 16.4$ Hz), 2.90 (1H, dd, $J = 4.1, 13.2$ Hz), 3.15-3.27 (3H, m), 3.80 (1H, d, $J = 16.1$ Hz), 3.87 (1H, d, $J = 16.1$ Hz), 5.26 (1H, brs), 6.97 (2H, ddd, $J = 2.2, 6.5, 8.7$ Hz), 7.01-7.09 (4H, m), 7.12-7.17 (2H, m).

[1504] b) 3-[3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]

プロパンアミンの製造

[1505] [化473]

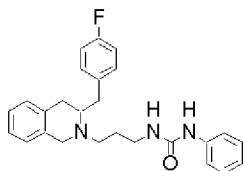


[1506] 実施例1-f)と同様に反応・処理し、表題化合物を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.66-1.74 (2H, m), 2.45 (1H, dd, $J = 10.2, 13.0$ Hz), 2.59 (1H, dd, $J = 4.0, 16.5$ Hz), 2.68-2.97 (6H, m), 3.21-3.29 (1H, m), 3.84 (1H, d, $J = 15.9$ Hz), 3.89 (1H, d, $J = 15.9$ Hz), 7.00-7.09 (6H, m), 7.12-7.20 (2H, m).

[1507] c) 1-[3-[3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]プロピル]-3-フェニルウレアの製造

[1508] [化474]

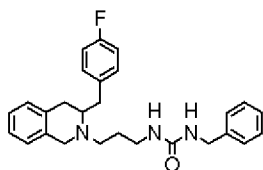


[1509] 実施例208と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.75-1.84 (2H, m), 2.42 (1H, dd, $J = 10.1, 13.2$ Hz), 2.53 (1H, dd, $J = 4.0, 16.6$ Hz), 2.71 (1H, dd, $J = 4.8, 16.6$ Hz), 2.79 (2H, t, $J = 6.1$ Hz), 2.86 (1H, dd, $J = 4.4, 13.2$ Hz), 3.16-3.24 (1H, m), 3.30-3.48 (2H, m), 3.81 (2H, brs), 6.36-6.58 (1H, br), 6.97 (2H, dd, $J = 8.7, 8.7$ Hz), 6.99-7.09 (5H, m), 7.12-7.20 (7H, m).

[1510] 実施例215 1-ベンジル-3-[3-[3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]プロピル]ウレアの製造

[1511] [化475]



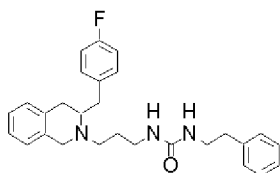
[1512] 実施例214-b)で得られた3-[3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノ

ノリン-2(1H)-イル]プロパンアミンを出発原料として、フェニルイソシアネートの代わりにベンジルイソシアナートを用いて実施例208と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.70–1.80 (2H, m), 2.41 (1H, dd, $J = 10.0, 13.2$ Hz), 2.51 (1H, dd, $J = 3.6, 16.6$ Hz), 2.72–2.80 (3H, m), 2.88 (1H, dd, $J = 4.2, 13.2$ Hz), 3.17–3.24 (1H, m), 3.25–3.36 (2H, m), 3.77 (2H, brs), 4.12 (1H, dd, $J = 5.6, 15.1$ Hz), 4.28 (1H, dd, $J = 6.1, 15.1$ Hz), 4.98–5.22 (1H, br), 6.95 (2H, dd, $J = 8.7, 8.7$ Hz), 6.99–7.06 (4H, m), 7.12–7.18 (5H, m), 7.19–7.24 (3H, m).

[1513] 実施例216 1-[3-[3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]プロピル]-3-(2-フェニルエチル)ウレアの製造

[1514] [化476]

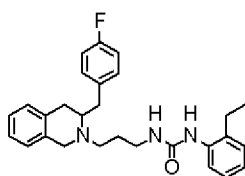


[1515] 実施例214-b)で得られた3-[3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]プロパンアミンを出発原料として、フェニルイソシアネートの代わりにフェネチルイソシアナートを用いて実施例208と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.68–1.79 (2H, m), 2.43 (1H, dd, $J = 10.0, 13.4$ Hz), 2.55 (1H, dd, $J = 3.4, 16.6$ Hz), 2.64 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 2.76 (1H, dd, $J = 5.9, 16.6$ Hz), 2.78 (2H, t, $J = 6.1$ Hz), 2.88 (1H, dd, $J = 4.4, 13.4$ Hz), 3.11–3.34 (6H, m), 3.80 (2H, brs), 4.58–4.80 (1H, br), 6.96 (2H, ddd, $J = 2.2, 6.6, 8.8$ Hz), 7.02–7.08 (6H, m), 7.16–7.20 (3H, m), 7.22–7.24 (2H, m).

[1516] 実施例217 1-(2-エチルフェニル)-3-[3-[3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]プロピル]ウレアの製造

[1517] [化477]

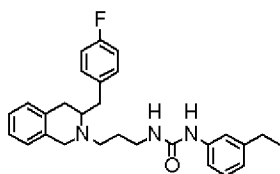


- [1518] 実施例214-b)で得られた3-[3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]プロパンアミンを出発原料として、フェニルイソシアネートの代わりに2-エチルフェニルイソシアネートを用いて実施例208と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色アモルファスとして得た。

MS (EI) m/z 445 (M)⁺

- [1519] 実施例218 1-(3-エチルフェニル)-3-[3-[3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]プロピル]ウレアの製造

- [1520] [化478]

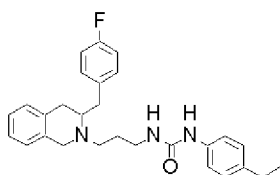


- [1521] 実施例214-b)で得られた3-[3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]プロパンアミンを出発原料として、フェニルイソシアネートの代わりに3-エチルフェニルイソシアネートを用いて実施例208と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色アモルファスとして得た。

MS (EI) m/z 445 (M)⁺

- [1522] 実施例219 1-(4-エチルフェニル)-3-[3-[3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]プロピル]ウレアの製造

- [1523] [化479]



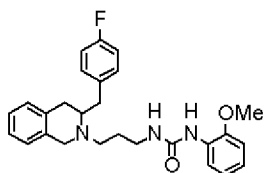
- [1524] 実施例214-b)で得られた3-[3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]プロパンアミンを出発原料として、フェニルイソシアネートの代わりに4-エチルフェニルイソシアネートを用いて実施例208と同様に反応・処理し、

表題化合物を淡黄色アモルファスとして得た。

MS (EI) m/z 445 (M)⁺

[1525] 実施例220 1-[3-[3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]プロピル]-3-(2-メキシフェニル)ウレアの製造

[1526] [化480]

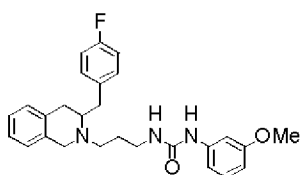


[1527] 実施例214-b)で得られた3-[3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]プロパンアミンを出発原料として、フェニルイソシアネートの代わりに2-メキシフェニルイソシアネートを用いて実施例208と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色アモルファスとして得た。

MS (FAB) m/z 448 ($M+H$)⁺

[1528] 実施例221 1-[3-[3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]プロピル]-3-(3-メキシフェニル)ウレアの製造

[1529] [化481]

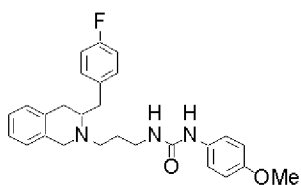


[1530] 実施例214-b)で得られた3-[3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]プロパンアミンを出発原料として、フェニルイソシアネートの代わりに3-メキシフェニルイソシアネートを用いて実施例208と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色アモルファスとして得た。

MS (FAB) m/z 448 ($M+H$)⁺

[1531] 実施例222 1-[3-[3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]プロピル]-3-(4-メキシフェニル)ウレアの製造

[1532] [化482]

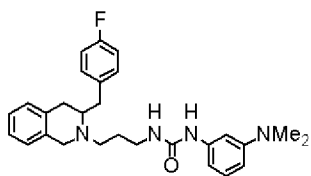


- [1533] 実施例214-b)で得られた3-[3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]プロパンアミンを出発原料として、フェニルイソシアネートの代わりに4-メキシフェニルイソシアネートを用いて実施例208と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色アモルファスとして得た。

MS (FAB) m/z 448 (M+H)⁺

- [1534] 実施例223 1-(3-ジメチルアミノフェニル)-3-[3-[3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]プロピル]ウレアの製造

- [1535] [化483]

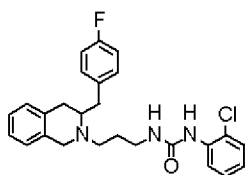


- [1536] 実施例214-b)で得られた3-[3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]プロパンアミン 30 mg、(3-ジメチルアミノフェニル)カルバミド酸フェニル 28 mg、トリエチルアミン 31 mgをトルエン1 mLに溶かし、還流下、30分攪拌した。反応終了後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで除水後、減圧濃縮した。得られた残渣をPLC(クロロホルム:メタノール=10:1)を用いて精製し、表題化合物22.3 mg(収率48%)を淡黄色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.76 (2H, tt, J = 6.1, 6.1 Hz), 2.37 (1H, dd, J = 10.3, 12.9 Hz), 2.47 (1H, dd, J = 4.0, 16.7 Hz), 2.62-2.88 (4H, m), 2.86 (6H, s), 3.23-3.24 (1H, m), 3.25-3.29 (2H, m), 3.75 (1H, d, J = 16.1 Hz), 3.81 (1H, d, J = 16.1 Hz), 5.98 (1H, brs), 6.35-6.39 (1H, m), 6.45 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.49 (1H, brs), 6.66 (1H, brs), 6.80-7.04 (6H, m), 7.10-7.24 (3H, m).

- [1537] 実施例224 1-(2-クロロフェニル)-3-[3-[3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]プロピル]ウレアの製造

[1538] [化484]

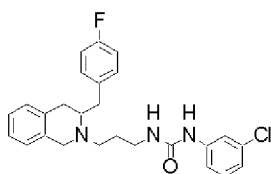


[1539] 実施例214-b)で得られた3-[3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]プロパンアミンを出発原料として、フェニルイソシアネートの代わりに2-クロロフェニルイソシアネートを用いて実施例208と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色アモルファスとして得た。

MS (FAB) m/z 452, 454 ($M+H$)⁺

[1540] 実施例225 1-(3-クロロフェニル)-3-[3-[3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]プロピル]ウレアの製造

[1541] [化485]

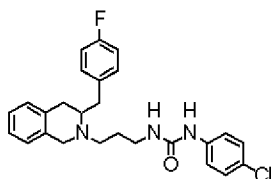


[1542] 実施例214-b)で得られた3-[3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]プロパンアミンを出発原料として、フェニルイソシアネートの代わりに3-クロロフェニルイソシアネートを用いて実施例208と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色アモルファスとして得た。

MS (FAB) m/z 452, 454 ($M+H$)⁺

[1543] 実施例226 1-(4-クロロフェニル)-3-[3-[3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]プロピル]ウレアの製造

[1544] [化486]



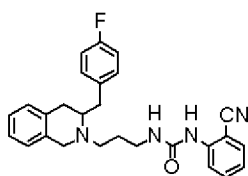
[1545] 実施例214-b)で得られた3-[3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]プロパンアミンを出発原料として、フェニルイソシアネートの代

わりに4-クロロフェニルイソシアネートを用いて実施例208と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色アモルファスとして得た。

MS (FAB) m/z 452, 454 ($M+H$)⁺

[1546] 実施例227 1-(2-シアノフェニル)-3-[3-[3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]プロピル]ウレアの製造

[1547] [化487]

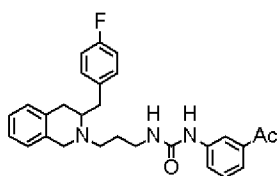


[1548] (3-ジメチルアミノフェニル)カルバミド酸フェニルの代わりに(2-シアノフェニル)カルバミド酸フェニルを用いて実施例223と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色アモルファスとして得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.82 (2H, tt, J = 6.4, 6.4 Hz), 2.46 (1H, dd, J = 10.0, 13.2 Hz), 2.47 (1H, dd, J = 4.0, 17.1 Hz), 2.70-2.89 (4H, m), 3.23-3.34 (1H, m), 3.25-3.42 (2H, m), 3.75-3.79 (2H, br), 4.15-4.25 (1H, br), 6.25-6.45 (1H, br), 6.81 (1H, dd, J = 2.2, 6.4 Hz), 6.85-7.24 (10H, m), 7.40-7.46 (1H, m).

[1549] 実施例228 1-(3-アセチルフェニル)-3-[3-[3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]プロピル]ウレアの製造

[1550] [化488]

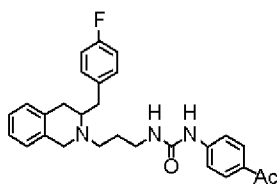


[1551] (3-ジメチルアミノフェニル)カルバミド酸フェニルの代わりに(3-アセチルフェニル)カルバミド酸フェニルを用いて実施例223と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色アモルファスとして得た。

MS (FAB) m/z 460 ($M+H$)⁺

[1552] 実施例229 1-(4-アセチルフェニル)-3-[3-[3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]プロピル]ウレアの製造

[1553] [化489]

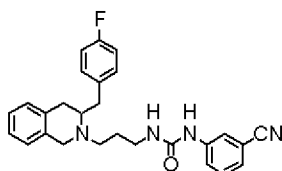


[1554] 実施例214-b)で得られた3-[3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]プロパンアミンを出発原料として、フェニルイソシアネートの代わりに4-アセチルフェニルイソシアネートを用いて実施例208と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色アモルファスとして得た。

MS (FAB) m/z 460 (M+H)⁺

[1555] 実施例230 1-(3-シアノフェニル)-3-[3-[3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]プロピル]ウレアの製造

[1556] [化490]

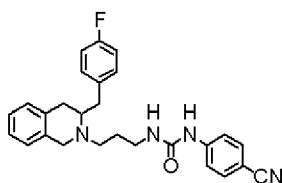


[1557] 実施例214-b)で得られた3-[3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]プロパンアミンを出発原料として、フェニルイソシアネートの代わりに3-シアノフェニルイソシアネートを用いて実施例208と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色アモルファスとして得た。

MS (FAB) m/z 443 (M+H)⁺

[1558] 実施例231 1-(4-シアノフェニル)-3-[3-[3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]プロピル]ウレアの製造

[1559] [化491]



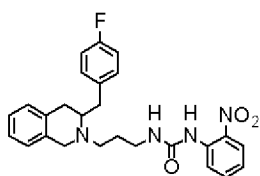
[1560] 実施例214-b)で得られた3-[3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]プロパンアミンを出発原料として、フェニルイソシアネートの代

わりに4-シアノフェニルイソシアネートを用いて実施例208と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色アモルファスとして得た。

MS (FAB) m/z 443 ($M+H$)⁺

[1561] 実施例232 1-[3-[3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]プロピル]-3-(2-ニトロフェニル)ウレアの製造

[1562] [化492]

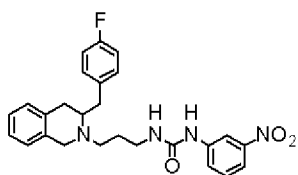


[1563] 実施例214-b)で得られた3-[3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]プロパンアミンを出発原料として、フェニルイソシアネートの代わりに2-ニトロフェニルイソシアネートを用いて実施例208と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色アモルファスとして得た。

MS (FAB) m/z 463 ($M+H$)⁺

[1564] 実施例233 1-[3-[3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]プロピル]-3-(3-ニトロフェニル)ウレアの製造

[1565] [化493]

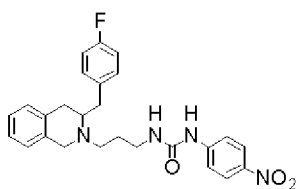


[1566] 実施例214-b)で得られた3-[3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]プロパンアミンを出発原料として、フェニルイソシアネートの代わりに3-ニトロフェニルイソシアネートを用いて実施例208と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色アモルファスとして得た。

MS (FAB) m/z 463 ($M+H$)⁺

[1567] 実施例234 1-[3-[3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]プロピル]-3-(4-ニトロフェニル)ウレアの製造

[1568] [化494]

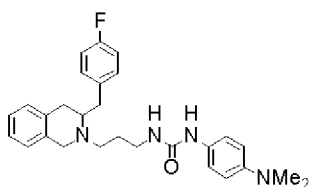


実施例214-b)で得られた3-[3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]プロパンアミンを出発原料として、フェニルイソシアネートの代わりに4-ニトロフェニルイソシアネートを用いて実施例208と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色アモルファスとして得た。

MS (FAB) m/z 463 ($M+H$)⁺

[1569] 実施例235 1-(4-ジメチルアミノフェニル)-3-[3-[3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]プロピル]ウレアの製造

[1570] [化495]



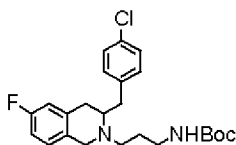
[1571] 実施例214-b)で得られた3-[3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]プロパンアミンを出発原料として、フェニルイソシアネートの代わりに4-ジメチルアミノフェニルイソシアネートを用いて実施例208と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色アモルファスとして得た。

MS (FAB) m/z 461 ($M+H$)⁺

[1572] 実施例236 1-[3-[3-(4-クロロベンジル)-6-フルオロ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]プロピル]-3-フェニルウレアの製造

a) tert-ブチル 3-[3-(4-クロロベンジル)-6-フルオロ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]プロピルカルバメートの製造

[1573] [化496]



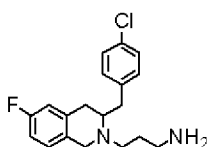
[1574] 実施例55-a)で得られた3-(4-クロロベンジル)-6-フルオロ-1,2,3,4-

テトラヒドロイソキノリンを出発原料として、2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)アセトアルデヒドの代わりに3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロピオンアルデヒドを用いて実施例1-e)と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.41 (9H, s), 1.70-1.79 (2H, m), 2.40 (1H, dd, $J = 10.3, 13.2$ Hz), 2.51 (1H, dd, $J = 3.5, 16.7$ Hz), 2.64-2.78 (2H, m), 2.81 (1H, dd, $J = 5.0, 16.7$ Hz), 2.89 (1H, dd, $J = 3.9, 13.2$ Hz), 3.15-3.26 (3H, m), 3.74 (1H, d, $J = 15.7$ Hz), 3.83 (1H, d, $J = 15.7$ Hz), 5.10-5.23 (1H, br), 6.75 (1H, dd, $J = 2.4, 9.3$ Hz), 6.86 (1H, ddd, $J = 2.4, 8.3, 8.3$ Hz), 7.01 (1H, dd, $J = 5.9, 8.3$ Hz), 7.04 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.25 (2H, d, $J = 8.0$ Hz).

[1575] b) 3-[3-(4-クロロベンジル)-6-フルオロ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]プロパンアミンの製造

[1576] [化497]

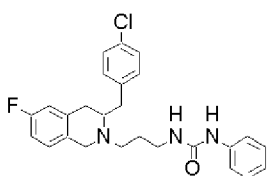


[1577] 実施例1-f)と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.60-1.72 (2H, m), 2.40 (1H, dd, $J = 10.2, 13.1$ Hz), 2.54 (1H, dd, $J = 3.9, 16.7$ Hz), 2.64-2.95 (6H, m), 3.18-3.29 (3H, m), 3.79 (1H, d, $J = 15.9$ Hz), 3.87 (1H, d, $J = 15.9$ Hz), 6.76 (1H, dd, $J = 2.5, 9.3$ Hz), 6.88 (1H, ddd, $J = 2.5, 8.4, 8.4$ Hz), 7.00 (1H, dd, $J = 5.7, 8.4$ Hz), 7.02 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.27 (2H, d, $J = 8.0$ Hz).

[1578] c) 1-[3-[3-(4-クロロベンジル)-6-フルオロ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]プロピル]-3-フェニルウレアの製造

[1579] [化498]

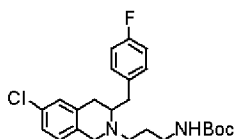


[1580] 実施例208と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.74–1.82 (2H, m), 2.37 (1H, dd, $J = 10.0, 13.2$ Hz), 2.46 (1H, dd, $J = 3.8, 17.1$ Hz), 2.66 (1H, dd, $J = 5.6, 17.1$ Hz), 2.73–2.78 (2H, m), 2.83 (1H, dd, $J = 4.1, 13.2$ Hz), 3.13–3.20 (1H, m), 3.29–3.45 (2H, m), 3.71 (1H, d, $J = 15.8$ Hz), 3.78 (1H, d, $J = 15.8$ Hz), 6.42–6.45 (1H, br), 6.73 (1H, dd, $J = 2.7, 9.2$ Hz), 6.80–7.02 (1H, m), 6.87 (1H, ddd, $J = 2.7, 8.6, 8.6$ Hz), 6.98 (1H, dd, $J = 5.6, 8.6$ Hz), 6.99 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.13–7.19 (4H, m), 7.25 (2H, d, $J = 8.3$ Hz).

[1581] 実施例237 1-[6-クロロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]プロピル]-3-フェニルウレアの製造a) tert-ブチル 3-[6-クロロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]プロピルカルバメートの製造

[1582] [化499]

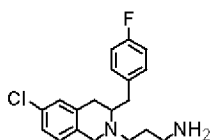


[1583] 実施例57-a)で得られた6-クロロ-3-(4-フルオロベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンを出発原料として、2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)アセトアルデヒドの代わりに3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロピオンアルデヒドを用いて実施例1-e)と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.41 (9H, s), 1.70–1.77 (2H, m), 2.40 (1H, dd, $J = 10.3, 13.2$ Hz), 2.51 (1H, dd, $J = 3.9, 1.8$ Hz), 2.64–2.84 (3H, m), 2.89 (1H, dd, $J = 3.9, 12.9$ Hz), 3.17–3.24 (3H, m), 3.75 (1H, d, $J = 15.9$ Hz), 3.83 (1H, d, $J = 15.9$ Hz), 6.95–7.01 (3H, m), 7.04–7.08 (3H, m), 7.13 (1H, dd, $J = 2.0, 8.0$ Hz).

[1584] b) 3-[6-クロロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]プロパンアミンの製造

[1585] [化500]

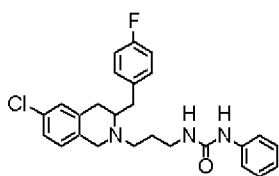


[1586] 実施例1-f)と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.71-1.79 (2H, m), 2.37 (1H, dd, $J = 10.2, 13.2$ Hz), 2.49 (1H, dd, $J = 3.6, 17.1$ Hz), 2.63-2.82 (5H, m), 2.89 (1H, dd, $J = 3.4, 12.7$ Hz), 3.15-3.22 (1H, m), 3.73 (1H, d, $J = 16.4$ Hz), 3.83 (1H, d, $J = 16.4$ Hz), 6.94-7.11 (7H, m).

[1587] c) 1-[3-[6-クロロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]プロピル]-3-フェニルウレアの製造

[1588] [化501]



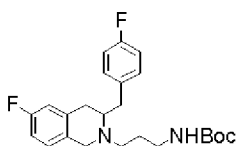
[1589] 実施例208と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.51-1.86 (2H, m), 2.36 (1H, dd, $J = 10.2, 13.0$ Hz), 2.46 (1H, dd, $J = 3.1, 16.6$ Hz), 2.64 (1H, dd, $J = 5.2, 16.6$ Hz), 2.73-2.81 (2H, m), 2.84 (1H, dd, $J = 4.1, 13.5$ Hz), 3.14-3.21 (1H, m), 3.29-3.46 (2H, m), 3.72 (1H, d, $J = 16.6$ Hz), 3.78 (1H, d, $J = 16.6$ Hz), 6.94-7.04 (7H, m), 7.13-7.19 (5H, m).

[1590] 実施例238 1-[3-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]プロピル]-3-フェニルウレアの製造

a) tert-ブチル 3-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]プロピルカルバメートの製造

[1591] [化502]



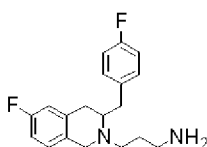
[1592] 実施例53-a)で得られた6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンを出発原料として、2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)アセトアルデヒドの代わりに3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロピオンアルデヒドを用いて実施例1-e)と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.41 (9H, s), 1.70-1.80 (2H, m), 2.42 (1H, dd, $J = 10.3, 13.3$ Hz), 2.53 (1H, dd, $J = 3.9, 16.0$ Hz), 2.66-2.80 (2H, m), 2.82 (1H, dd, $J = 5.2, 16.0$ Hz).

z), 2.93 (1H, dd, J = 4.2, 13.2 Hz), 3.14–3.29 (3H, m), 3.77 (1H, d, J = 15.8 Hz), 3.86 (1H, d, J = 15.8 Hz), 5.18 (1H, brs), 6.76 (1H, dd, J = 2.4, 9.2 Hz), 6.87 (1H, dd, J = 2.4, 8.6, 8.6 Hz), 6.98 (2H, ddd, J = 2.0, 6.6, 8.6 Hz), 7.00–7.10 (3H, m).

[1593] b) 3-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]プロパンアミンの製造

[1594] [化503]

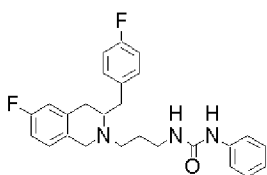


[1595] 実施例1-f)と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.68–1.78 (2H, m), 2.40 (1H, dd, J = 10.2, 13.2 Hz), 2.52 (1H, dd, J = 4.0, 16.3 Hz), 2.65–2.83 (5H, m), 2.92 (1H, dd, J = 4.9, 13.2 Hz), 3.16–3.24 (1H, m), 3.76 (1H, d, J = 15.7 Hz), 3.85 (1H, d, J = 15.7 Hz), 6.75 (1H, dd, J = 2.2, 9.5 Hz), 6.85 (1H, ddd, J = 2.2, 8.6, 8.6 Hz), 6.97 (2H, ddd, J = 2.0, 6.8, 8.8 Hz), 7.00–7.10 (3H, m).

[1596] c) 1-[3-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]プロピル]-3-フェニルウレアの製造

[1597] [化504]



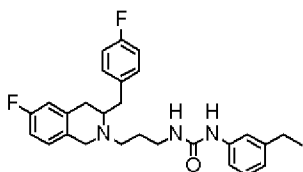
[1598] 実施例208と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.70–1.80 (2H, m), 2.35 (1H, dd, J = 10.3, 13.2 Hz), 2.46 (1H, dd, J = 3.9, 16.7 Hz), 2.65 (1H, dd, J = 5.0, 16.7 Hz), 2.68–2.76 (2H, m), 2.82 (1H, dd, J = 4.1, 13.2 Hz), 3.08–3.18 (1H, m), 3.24–3.40 (2H, m), 3.68 (1H, d, J = 15.2 Hz), 3.75 (1H, d, J = 15.2 Hz), 5.85 (1H, brs), 6.72 (1H, dd, J = 2.2, 9.3 Hz), 6.86 (1H, ddd, J = 2.4, 8.5, 8.5 Hz), 6.92–7.02 (6H, m), 7.12–7.18 (4H, m).

[1599] 実施例239 1-(3-エチルフェニル)-3-[3-[6-フルオロ-3-(4-フルオ

ロベンジル)－3,4－ジヒドロイソキノリン－2(1H)－イル]プロピル]ウレアの製造

[1600] [化505]

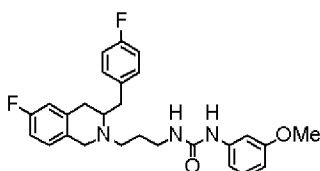


[1601] 実施例238－b)で得られた3－[6－フルオロ－3－(4－フルオロベンジル)－3,4－ジヒドロイソキノリン－2(1H)－イル]プロパンアミンを出発原料として、フェニルイソシアネートの代わりに3－エチルフェニルイソシアネートを用いて実施例208と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.14 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 1.70–1.80 (2H, m), 2.33 (1H, dd, $J = 10.2, 13.2$ Hz), 2.45 (1H, dd, $J = 3.9, 15.6$ Hz), 2.49 (2H, q, $J = 7.6$ Hz), 2.65 (1H, dd, $J = 5.0, 15.6$ Hz), 2.67–2.76 (2H, m), 2.81 (1H, dd, $J = 4.2, 13.2$ Hz), 3.09–3.18 (1H, m), 3.24–3.38 (2H, m), 3.68 (1H, d, $J = 15.5$ Hz), 3.75 (1H, d, $J = 15.5$ Hz), 5.86 (1H, brs), 6.71 (1H, dd, $J = 2.6, 9.3$ Hz), 6.85 (1H, ddd, $J = 2.6, 8.3, 8.3$ Hz), 6.91–7.08 (8H, m), 7.26 (1H, s).

[1602] 実施例240 1－[3－[6－フルオロ－3－(4－フルオロベンジル)－3,4－ジヒドロイソキノリン－2(1H)－イル]プロピル]－3－(3－メトキシフェニル)ウレアの製造

[1603] [化506]



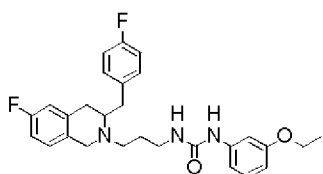
[1604] 実施例238－b)で得られた3－[6－フルオロ－3－(4－フルオロベンジル)－3,4－ジヒドロイソキノリン－2(1H)－イル]プロパンアミンを出発原料として、フェニルイソシアネートの代わりに3－メトキシフェニルイソシアネートを用いて実施例208と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.70–1.79 (2H, m), 2.35 (1H, dd, $J = 10.0, 13.4$ Hz), 2.45 (1H, dd, $J = 4.0, 16.6$ Hz), 2.62–2.72 (3H, m), 2.82 (1H, dd, $J = 3.6, 13.4$ Hz), 3.10–3.18 (1H, m), 3.25–3.40 (2H, m), 3.69 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 3.70 (3H, s), 3.75 (1H, d,

J = 15.4 Hz), 5.94 (1H, brs), 6.51 (1H, dd, J = 2.4, 8.3 Hz), 6.67 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.71 (1H, d, J = 9.5 Hz), 6.85 (1H, ddd, J = 2.4, 8.3, 8.3 Hz), 6.91–7.06 (8H, m)

[1605] 実施例241 1-(3-エトキシフェニル)-3-[3-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]プロピル]ウレアの製造

[1606] [化507]

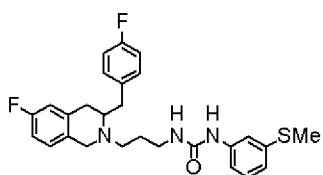


[1607] 実施例238-b)で得られた3-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]プロパンアミンを出発原料として、フェニルイソシアネートの代わりに3-エトキシフェニルイソシアネートを用いて実施例208と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.33 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.68–1.79 (2H, m), 2.33 (1H, dd, J = 10.4, 13.2 Hz), 2.45 (1H, dd, J = 3.8, 16.6 Hz), 2.61–2.77 (3H, m), 2.81 (1H, dd, J = 4.0, 13.2 Hz), 3.08–3.19 (1H, m), 3.24–3.40 (2H, m), 3.68 (1H, d, J = 16.1 Hz), 3.75 (1H, d, J = 16.1 Hz), 3.90 (2H, q, J = 6.9 Hz), 5.99 (1H, brs), 6.50 (1H, dd, J = 2.4, 8.3 Hz), 6.65–6.74 (2H, m), 6.85 (1H, ddd, J = 2.4, 8.6, 8.6 Hz), 6.88–7.07 (8H, m).

[1608] 実施例242 1-[3-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]プロピル]-3-(3-チオメトキシフェニル)ウレアの製造

[1609] [化508]



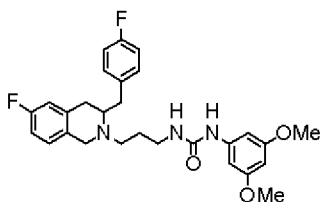
[1610] 実施例238-b)で得られた3-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]プロパンアミンを出発原料として、フェニルイソ

シアネートの代わりに3-チオメトキシフェニルイソシアネートを用いて実施例208と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.70-1.81 (2H, m), 2.36 (1H, dd, $J = 10.2, 13.4$ Hz), 2.39 (3H, s), 2.47 (1H, dd, $J = 3.6, 17.1$ Hz), 2.64-2.78 (3H, m), 2.83 (1H, dd, $J = 4.1, 13.4$ Hz), 3.12-3.20 (1H, m), 3.24-3.40 (2H, m), 3.69 (1H, d, $J = 15.9$ Hz), 3.76 (1H, d, $J = 15.9$ Hz), 5.91 (1H, brs), 6.73 (1H, dd, $J = 2.4, 9.2$ Hz), 6.82 (1H, dd, $J = 1.8, 7.1$ Hz), 6.85-6.90 (2H, m), 6.74-7.06 (7H, m), 7.18 (1H, dd, $J = 1.8, 1.8$ Hz).

[1611] 実施例243 1-(3,5-ジメトキシフェニル)-3-[3-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]プロピル]ウレアの製造

[1612] [化509]

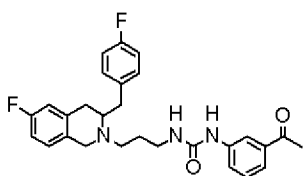


[1613] 実施例238-b)で得られた3-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]プロパンアミンを出発原料として、フェニルイソシアネートの代わりに3,5-ジメトキシフェニルイソシアネートを用いて実施例208と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.69-1.78 (2H, m), 2.34 (1H, dd, $J = 10.3, 13.2$ Hz), 2.45 (1H, dd, $J = 3.9, 16.6$ Hz), 2.63-2.76 (3H, m), 2.82 (1H, dd, $J = 4.2, 13.2$ Hz), 3.08-3.18 (1H, m), 3.23-3.38 (2H, m), 3.66 (6H, s), 3.67 (1H, d, $J = 15.9$ Hz), 3.75 (1H, d, $J = 15.9$ Hz), 6.04 (1H, brs), 6.08 (1H, dd, $J = 2.2, 2.2$ Hz), 6.45 (2H, d, $J = 2.2$ Hz), 6.70 (1H, dd, $J = 2.4, 9.5$ Hz), 6.84 (1H, ddd, $J = 2.4, 8.6, 8.6$ Hz), 6.92-7.03 (5H, m), 7.12 (1H, brs).

[1614] 実施例244 1-(3-アセチルフェニル)-3-[3-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]プロピル]ウレアの製造

[1615] [化510]

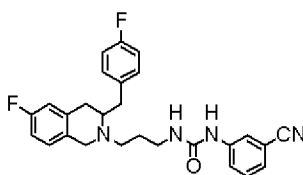


[1616] 実施例238-b)で得られた3-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]プロパンアミンを出発原料として、フェニルイソシアネートの代わりに3-アセチルフェニルイソシアネートを用いて実施例208と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.74-1.84 (2H, m), 2.39 (1H, dd, $J = 10.1, 13.3$ Hz), 2.50 (1H, dd, $J = 3.4, 15.6$ Hz), 2.52 (3H, s), 2.72 (1H, dd, $J = 4.9, 15.6$ Hz), 2.73-2.83 (2H, m), 2.86 (1H, dd, $J = 4.5, 13.3$ Hz), 3.18-3.26 (1H, m), 3.29-3.43 (2H, m), 3.72 (1H, d, $J = 15.9$ Hz), 3.78 (1H, d, $J = 15.9$ Hz), 5.88 (1H, brs), 6.73 (1H, dd, $J = 2.4, 9.3$ Hz), 6.85 (1H, ddd, $J = 2.4, 8.6, 8.6$ Hz), 6.92-7.00 (3H, m), 7.01-7.06 (2H, m), 7.24 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.51 (1H, dd, $J = 1.7, 7.8$ Hz), 7.48-7.55 (1H, m), 7.75 (1H, dd, $J = 1.7, 1.7$ Hz).

[1617] 実施例245 1-(3-シアノフェニル)-3-[3-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]プロピル]ウレアの製造

[1618] [化511]



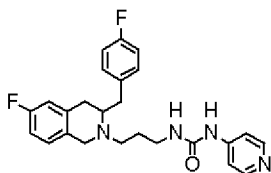
[1619] 実施例238-b)で得られた3-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]プロパンアミンを出発原料として、フェニルイソシアネートの代わりに3-シアノフェニルイソシアネートを用いて実施例208と同様に反応・処理し、表題化合物を淡黄色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.72-1.88 (2H, m), 2.43 (1H, dd, $J = 10.0, 13.4$ Hz), 2.57 (1H, dd, $J = 2.9, 16.8$ Hz), 2.76-2.85 (3H, m), 2.89 (1H, dd, $J = 4.6, 13.4$ Hz), 3.24-3.32 (1H, m), 3.32-3.42 (2H, m), 3.78 (2H, s), 5.73 (1H, brs), 6.79 (1H, dd, $J = 2.7, 9.3$ Hz), 6.89 (1H, ddd, $J = 2.7, 8.6, 8.6$ Hz), 6.96-7.02 (3H, m), 7.03-7.09 (2H, m),

7.17-7.21 (2H, m), 7.30-7.37 (1H, m), 7.53 (1H, brs).

[1620] 実施例246 1-[3-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]プロピル]-3-(4-ピリジニル)ウレアの製造

[1621] [化512]



[1622] 実施例238-b)で得られた3-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]プロパンアミン 60 mg、4-アミノピリジン 20 mg及びCDI 34 mg をTHF 1.2 mLに溶解し60°Cで3時間攪拌した。反応終了後、反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで除水後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=10:1)を用いて精製し、表題化合物10 mg(収率12%)を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.68-1.80 (2H, m), 2.41 (1H, dd, $J = 10.3, 13.2$ Hz), 2.52 (1H, dd, $J = 3.7, 16.6$ Hz), 2.66-2.84 (5H, m), 2.92 (1H, dd, $J = 4.0, 13.2$ Hz), 3.17-3.26 (1H, m), 3.76 (1H, d, $J = 15.9$ Hz), 3.85 (1H, d, $J = 15.9$ Hz), 4.11 (1H, brs), 6.52 (2H, dd, $J = 1.5, 4.6$ Hz), 6.75 (1H, dd, $J = 2.4, 9.2$ Hz), 6.86 (1H, ddd, $J = 2.4, 8.6, 8.6$ Hz), 6.98 (2H, ddd, $J = 2.0, 6.8, 8.8$ Hz), 7.02 (1H, dd, $J = 5.8, 8.6$ Hz), 7.04-7.09 (2H, m), 7.11 (1H, brs), 8.22 (2H, dd, $J = 1.5, 4.6$ Hz).

[1623] 試験例1 CCR3拮抗作用試験

モルモット好酸球の調整は、文献(Pinkus, Blood. 52 (1978) 127-134)の方法を参考にして行った。即ち、6週齢のHartley系雄性モルモット(日本エスエルシー)腹腔内に、PBS(-)で希釈したポリミキシンB(SIGMA)を動物あたり2 mgとなるように週1回注入した。同様の操作を4回行った24時間後、ジエチルエーテル麻酔下にて腹腔内に個体あたり6U/mLのヘパリンおよび1mM EDTAを含むPBS(-)50mLを注入し、同液を回収した。1mM EDTAを含むPBS(-)にて洗浄後、比重1.070のPercoll液に懸濁した細胞を、不連続Percollグラジエント液を用いた遠心分離を

行って好酸球粗画分を得た。PBS(－)にて洗浄後、1%FCSを含むRPMI－1640培地(SIGMA)にて懸濁し、CO₂インキュベータ中で終夜培養した。翌日細胞を回収し、0.1%BSA(Bovine Serum Albumin、ウシ血清アルブミン、SIGMA)を含むRPMI－1640培地にて懸濁した好酸球に被験化合物を加え、37℃、30分間静置して前処置した。96ウェルケモタキシスチャンバー(Neuroprobe)の下室に終濃度100ng/mLとなるように調製したモルモットエオタキシン(Chmeical Synthesis Services)と被験化合物の混合液を加え、ポリビニルピロリドン(PVP)処理済みのポアサイズ5μmのポリカーボネートフィルター(Neuroprobe)、上室にウェルあたり12.0x10⁵個の好酸球と被験化合物の混合液の順で重ねてセットし、CO₂インキュベータ中で1時間反応させた。反応終了後、フィルターを取り出し、Diff－Quik染色キット(国際試薬)にて細胞染色を行い、顕微鏡下で遊走した好酸球を計数した。ウェルあたり5視野のカウントを行い、その平均値をもって遊走好酸球数とし、エオタキシンのみの反応を100%とした場合の阻害率を算出し、濃度－阻害率曲線から50%阻害を示す濃度(IC50値)を算出した。結果を表1に示す。

[1624] [表1]

表 1

No.	IC50 値 (nM)
実施例 9 6	30
実施例 1 0 6	7
実施例 1 2 6	1
実施例 1 3 8	4
実施例 1 3 9	40
実施例 1 5 0	4
実施例 1 5 4	20
実施例 1 5 6	80
実施例 1 5 7	25
実施例 1 6 1	25
実施例 1 7 1	14
実施例 1 8 0	2

[1625] 試験例2 卵白アルブミン誘発モルモット好酸球浸潤モデルにおける肺への好酸球浸潤抑制作用

雄性Std/Hartleyモルモット(n=8)に10 μ g卵白アルブミン(OVA、Sigma)と100 mg水酸化アルミニウム(和光純薬)との懸濁液を腹腔内投与することにより感作(初回感作)を行い、さらにその2日後に同様の条件で再度感作を行なった。

初回感作から16日後に、0.5%OVAを30分間吸入させ、その30分前と4時間後に0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁させた本発明化合物(実施例126)を10 mg/kgの用量で投与した。なお、control群には溶媒(0.5%メチルセルロース水溶液)のみを投

与し、normal群には無処置動物を用いた。

初回感作から17日後、肺胞内を0.1%BSAを含むPBSで洗浄(10 mL×5往復×2回)して肺胞洗浄液を回収した。

回収した肺胞洗浄液は、多項目自動血球分析装置XT-2000i(Sysmex)により好酸球数を測定した。結果を図1に示す。

[1626] 試験例3 エオタキシン誘発モルモット好酸球浸潤モデルにおける肺への好酸球浸潤抑制作用

雄性Std/Hartleyモルモットに10 μ g卵白アルブミン(OVA、Sigma)と100 mg水酸化アルミニウム(和光純薬)との懸濁液を腹腔内投与することにより感作(初回感作)し、さらにその2日後に同様の条件で再度感作をした。

初回感作から16日後、生理食塩水に溶解させた被験物質(実施例180)を3 mg/kgの用量で静脈内投与し、その5分後に100ngエオタキシン(PeproTech)を気管内投与した。

なお、control群には溶媒(生理食塩水)のみを投与し、normal群には無処置動物を用いた。

エオタキシン気管内投与の2時間後、肺胞内を0.1%BSAを含むPBSで洗浄(10 mL×5往復×2回)し、肺胞洗浄液を回収した。

回収した肺胞洗浄液は総白血球数をカウントし、作成した塗抹標本のDiff-Quick染色により好酸球比率を測定し、好酸球数を算出した。結果を図2に示す。

[1627] 試験例4 卵白アルブミン誘発モルモット喘息モデルにおける気道過敏性抑制作用

雄性Std/Hartleyモルモット(n=10)に10 μ g卵白アルブミン(OVA、Sigma)と100 mg水酸化アルミニウム(和光純薬)との懸濁液を腹腔内投与することにより感作を行なった。

感作から7、14、21日後に、0.5%OVAを5分間、感作から28日後に5%OVAを30分間吸入させ、それぞれ、OVA吸入30分前と4時間後に0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁させた本発明化合物(実施例161)を10 mg/kgの用量で投与した。また、感作から8～13、15～20、22～27日後は、1日1回、30 mg/kgの用量でそれぞれ本発

明化合物を同様に投与した。なお、control群には溶媒(0.5%メチルセルロース水溶液)のみを投与し、normal群には無処置動物を用いた。

感作から29日後、ペントバルビタール麻酔・人工呼吸下で1.25~80 μ g/kgアセチルコリン(Ach)の静脈内投与による気道収縮を測定し、気道過敏性の指標として20%気道収縮を誘発するAch濃度(PC20)を算出した。結果を図3に示す。

[1628] 以上から、本発明の化合物は、試験例1より優れたCCR3拮抗作用を有することが示され、試験例2、3、4より、具体的なアレルギー疾患のモデルに対しても有効に作用することから、CCR3の関与する疾患、特に喘息、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、アトピー性皮膚炎等の疾患の予防及び／又は治療剤として優れた効果を発揮することが示唆される。なお、本発明の化合物は、毒性もほとんどないことが確認されており、医薬として有用である。

[1629] 本発明を詳細にまた特定の実施態様を参照して説明したが、本発明の精神と範囲を逸脱することなく様々な変更や修正を加えることができることは当業者にとって明らかである。

本出願は、2007年4月4日出願の米国仮特許出願第60/909,997号(U.S. Provisional patent application No. 60/909,997)および2007年5月22日出願の米国仮特許出願第60/939,415号(U.S. Provisional patent application No. 60/939,415)、に基づくものであり、その内容は全てここに参照として取り込まれる。

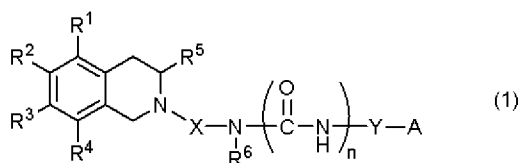
産業上の利用可能性

[1630] 本発明のテトラヒドロイソキノリン化合物は、医薬の活性成分として有用である。特に、本発明の化合物は、CCR3に結合してCCR3発現細胞の活性化を抑制する作用(CCR3拮抗作用)を有するため、CCR3の関与する疾患(特に、喘息、アレルギー性鼻炎、副鼻腔炎、アレルギー性結膜炎、アトピー性皮膚炎、潰瘍性大腸炎、クローン病、関節リウマチ等のアレルギー又は自己免疫疾患等及びHIV感染とそれに伴う脳炎及び痴呆症等)の予防または治療薬として有用である。

請求の範囲

[1] 下記式(1):

[化1]



(式中、

$\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4$ は、同一または異なって、 $-\text{H}$ 、 $-\text{ハロゲン}$ 、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{S}-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CO}-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{CO}-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{CO}-\text{NH}-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{アルキル})_2$ 、または $-\text{NH}-\text{CO}-\text{C}_{1-6}$ アルキル、を示し、

R^5 は、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル、置換されていてもよい C_{6-14} アリール、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキレン-置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル、または $-\text{C}_{1-6}$ アルキレン-置換されていてもよい C_{6-14} アリールを示し、

R^6 は、 $-\text{H}$ 、置換されていてもよい $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、または $-\text{Y}'-\text{A}'$ を示し、

X は C_{1-6} アルキレンを示し、

Y 及び Y' は、同一または異なって、単結合又は C_{1-6} アルキレンを示し、

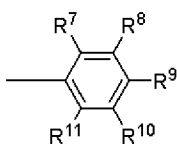
A 及び A' は、同一または異なって、置換されていてもよい C_{6-14} アリールまたは置換されていてもよい3～15員のヘテロ環基を示し、

n は0または1を示す。)

で示されるテトラヒドロイソキノリン化合物、その製薬学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

[2] n が0で、 A が以下の式で示される基である請求項1記載のテトラヒドロイソキノリン化合物、その製薬学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物

[化2]



(ここで、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} は、同一または異なって、 $-H$ 、 $-ハロゲン$ 、 $-OH$ 、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-S-C_{1-6}$ アルキル、 $-SO_2-C_{1-6}$ アルキル、 $-SO_2$ -ハロゲン C_{1-6} アルキル、 $-COOH$ 、 $-CO-C_{1-6}$ アルキル、 $-CO-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-CO-NH_2$ 、 $-CO-NH(C_{1-6}$ アルキル)、 $-CO-N(C_{1-6}$ アルキル)、 $-SO_2NH(C_{1-6}$ アルキル)、 $-SO_2N(C_{1-6}$ アルキル)、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 C_{6-14} アリール、3～15員のヘテロ環基、または、 $-N(R^{12})(R^{13})$ (ここで、 R^{12} 及び R^{13} は、同一または異なって、 $-H$ 、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、3～15員のヘテロ環基、 $-C_{1-6}$ アルキレン- C_{3-10} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキレン- C_{6-14} アリール、 $-C_{1-6}$ アルキレン-3～15員のヘテロ環、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、 $-CO-C_{1-6}$ アルキル、 $-SO_2-C_{1-6}$ アルキル、または $-SO_2$ -ハロゲン C_{1-6} アルキルを示す)を示す。)

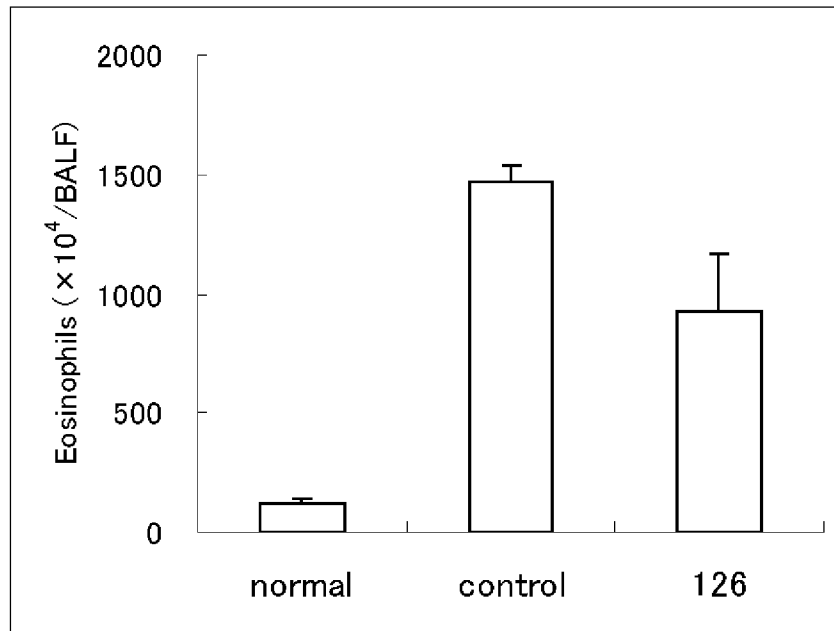
- [3] Xがエチレン、Yがメチレン、 R^6 が $-H$ である請求項2記載のテトラヒドロイソキノリン化合物、その製薬学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物。
- [4] R^1 、 R^4 が $-H$ で、 R^2 、 R^3 が、同一又は異なって、 $-H$ または $-ハロゲン$ である請求項3記載のテトラヒドロイソキノリン化合物、その製薬学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物。
- [5] R^5 が、置換されていてもよいベンジルである請求項4記載のテトラヒドロイソキノリン化合物、その製薬学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物。
- [6] R^5 が、ハロゲンベンジルである請求項5記載のテトラヒドロイソキノリン化合物、その製薬学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物。
- [7] n が0で、 R^5 が、 $-C_{1-6}$ アルキレン-置換されていてもよい C_{6-14} アリールで、A及びA'が、同一または異なって、置換されていてもよい3～15員のヘテロ環基、またはナフチルである請求項1記載のテトラヒドロイソキノリン化合物、その製薬学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物。
- [8] A及びA'が、同一または異なって、ピリジル、ピリジル N-オキシド、ピリミジニル、イミダゾリル、ピロリル、チエニル、フリル、チアゾリル、キノリル、インドリル、及びベンゾイミダゾリルから選ばれる置換されていてもよいヘテロ環基、またはナフチルである請求項7記載のテトラヒドロイソキノリン化合物、その製薬学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

- [9] R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 が、同一または異なって、-Hまたは-ハロゲン、Xがエチレン、Yがメチレン、 R^6 が-Hである請求項8記載のテトラヒドロイソキノリン化合物、その製薬学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物。
- [10] N-(4-tert-ブチルベンジル)-2-[3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミン、
N-(3-アセチルベンジル)-2-[3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミン、
3-[[2-[3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチルアミノ]メチル]-N, N-ジエチルベンズアミド、
N-(4-tert-ブチルベンジル)-2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミン、
N-(3-アセチルベンジル)-2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミン、
N-[3-(メタンスルホニルアミノ)ベンジル]-2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミン、
N-(3,5-ジメタンスルホニルアミノベンジル)-2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミン、
4-[[2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチルアミノ]メチル]-N-イソプロピルアニリン、
4-[[2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチルアミノ]メチル]-N-エチルアニリン、
N-[4-(4-モルホリノ)ベンジル]-2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミン、
4-[[2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチルアミノ]メチル]-N-(2-メトキシエチル)アニリン、
3-[[2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチルアミノ]メチル]-N, N-ジエチルベンズアミド、
N-[4-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)ベンジル]-2-[6-フルオロ-3-(

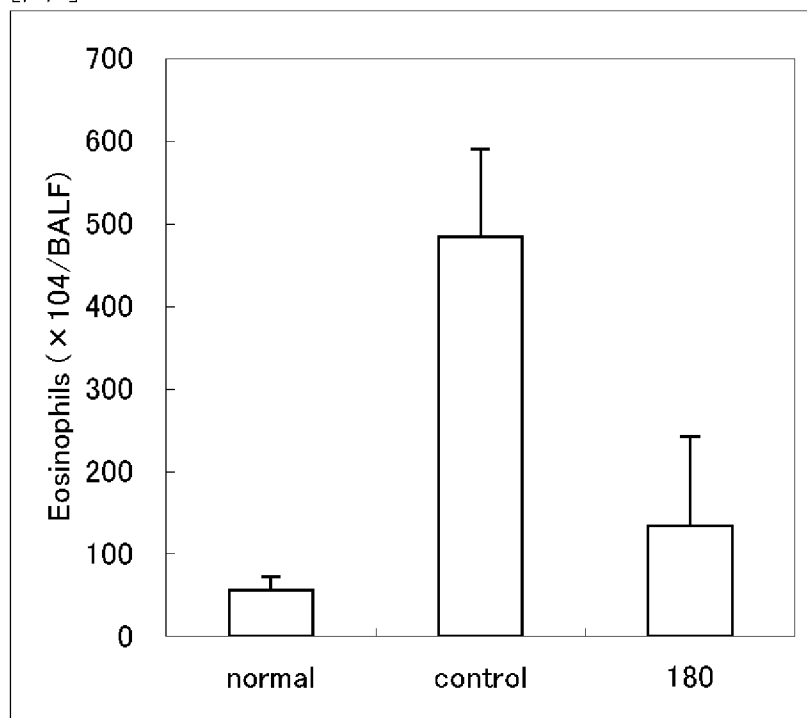
4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミン、
3-[[2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチルアミノ]メチル]ベンズアミド、
N-(4-tert-ブチルベンジル)-2-[3-(4-クロロベンジル)-6-フルオロ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミン、
N-(3-メタンスルホニルアミノベンジル)-2-[3-(4-クロロベンジル)-6-フルオロ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミン、
4-[[2-[7-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エチルアミノ]メチル]-N-イソプロピルアニリン、
N-(ピリジン-4-イル)メチル-2-[3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミン、及び
N-(ピリジン-4-イル)メチル-2-[6-フルオロ-3-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]エタンアミン
から選択されるテトラヒドロイソキノリン化合物、その製薬学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

- [11] 請求項1～10のいずれか1項に記載のテトラヒドロイソキノリン化合物、その製薬学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物と、製薬学的に許容される担体とからなる医薬組成物。
- [12] 請求項1～10のいずれか1項に記載のテトラヒドロイソキノリン化合物、その製薬学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物を有効成分とするケモカインレセプタータイプ3(CCR3)拮抗剤。
- [13] 請求項1～10のいずれか1項に記載のテトラヒドロイソキノリン化合物、その製薬学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物を有効成分とする喘息、アレルギー性鼻炎、副鼻腔炎、アレルギー性結膜炎、アトピー性皮膚炎、潰瘍性大腸炎、クローン病、関節リウマチ、自己免疫疾患、HIV感染、またはHIV感染に伴う疾患の予防及び／または治療剤。

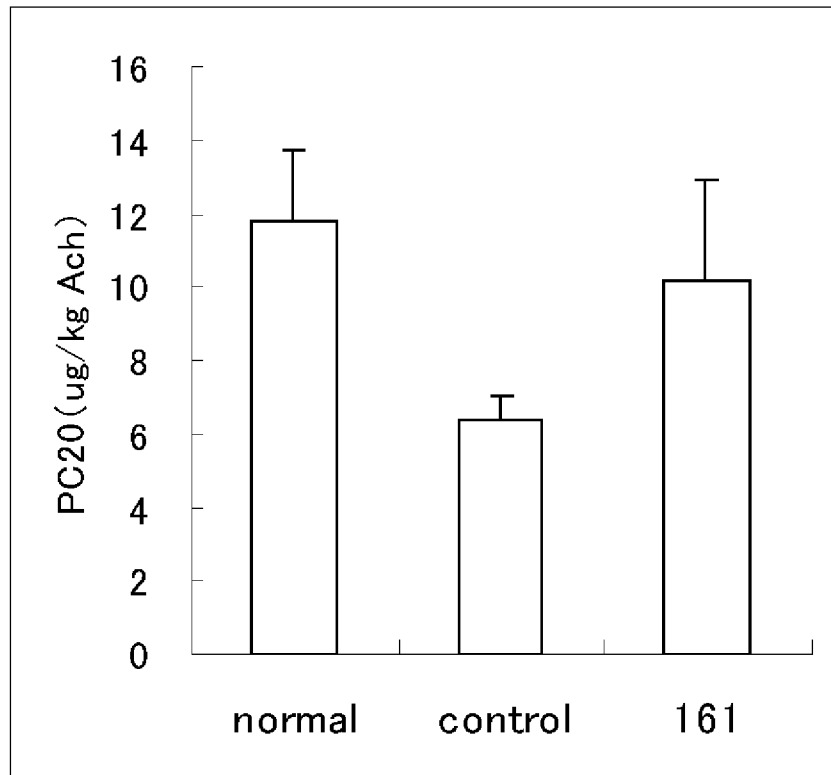
[図1]



[図2]



[図3]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2008/056677

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
see extra sheet.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D217/04, A61K31/472, A61K31/4725, A61P1/04, A61P11/06, A61P27/14,
A61P29/00, A61P31/18, A61P37/06, A61P37/08, A61P43/00, C07D401/12,
C07D405/12, C07D409/12, C07D417/12

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 1996-2008
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2008 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2008

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
Caplus (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2002/012166 A2 (LION BIOSCIENCE AG, DE), 14 February, 2002 (14.02.02), Claims 16, 20 to 42; example 1; page 105; cmpd 12, 13 & AU 200172555 A & US 6768024 B1	1-2, 11
A	WO 2002/026708 A1 (TORAY IND INC), 04 April, 2002 (04.04.02), Claims & AU 200192276 A & JP 2002-187880 A	1-13
A	WO 2000/066551 A1 (TAKEDA CHEM IND LTD), 09 November, 2000 (09.11.00), Claims; example 4 & JP 2001-011073 A & AU 200041433 A & EP 1180513 A1	1-13

☒ 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
09 May, 2008 (09.05.08)

Date of mailing of the international search report
20 May, 2008 (20.05.08)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2008/056677

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 2006-514618 A (MERCK & CO INC), 11 May, 2006 (11.05.06), Claims 1, 33 to 36; Par. No. [0005]; example 81 & WO 2004/042351 A2 & AU 2003284165 A1 & EP 1558253 A2 & US 2005/250814 A1	1-13
A	JP 2004-529132 A (ACTELION PHARMACEUTICALS LTD), 24 September, 2004 (24.09.04), Claims & WO 02/076979 A1 & EP 001379523 A1 & US 2004/0110744 A1	1-13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2008/056677

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

C07D217/04(2006.01)i, A61K31/472(2006.01)i, A61K31/4725(2006.01)i,
A61P1/04(2006.01)i, A61P11/06(2006.01)i, A61P27/14(2006.01)i,
A61P29/00(2006.01)i, A61P31/18(2006.01)i, A61P37/06(2006.01)i,
A61P37/08(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D401/12(2006.01)i,
C07D405/12(2006.01)i, C07D409/12(2006.01)i, C07D417/12(2006.01)i

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national
classification and IPC)

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. 特別ページ参照

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 (I P C))

Int.Cl. C07D217/04, A61K31/472, A61K31/4725, A61P1/04, A61P11/06, A61P27/14, A61P29/00, A61P31/18, A61P37/06, A61P37/08, A61P43/00, C07D401/12, C07D405/12, C07D409/12, C07D417/12

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	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 0 8 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 0 8 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 0 8 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 (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 2002/012166 A2 (LION BIOSCIENCE AG, DE) 2002. 02. 14, Claim 16, 20-42, Example 1, p.105, compd 12, 13 & AU 200172555 A & US 6768024 B1	1-2, 11
A	WO 2002/026708 A1 (TORAY IND INC) 2002. 04. 04, 請求の範囲 & AU 200192276 A & JP 2002-187880 A	1-13

☒ 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

0 9 . 0 5 . 2 0 0 8

国際調査報告の発送日

2 0 . 0 5 . 2 0 0 8

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (I S A / J P)

郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5

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)

榎本 佳予子

4 P

4 1 4 9

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 9 2

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 請求の範囲の番号
A	WO 2000/066551 A1 (TAKEDA CHEM IND LTD) 2000. 11. 09, 請求の範囲、実施例 4 & JP 2001-011073 A & AU 200041433 A & EP 1180513 A1	1-13
A	JP 2006-514618 A (MERCK & CO INC) 2006. 05. 11, 請求項 1, 33-36, 【0005】, 実施例 81 & WO 2004/042351 A2 & AU 2003284165 A1 & EP 1558253 A2 & US 2005/250814 A1	1-13
A	JP 2004-529132 A (ACTELION PHARMACEUTICALS LTD) 2004. 09. 24, 請求の範囲 & WO 02/076979 A1 & EP 001379523 A1 & US 2004/0110744 A1	1-13

発明の属する分野の分類

C07D217/04(2006.01)i, A61K31/472(2006.01)i, A61K31/4725(2006.01)i,
A61P1/04(2006.01)i, A61P11/06(2006.01)i, A61P27/14(2006.01)i, A61P29/00(2006.01)i,
A61P31/18(2006.01)i, A61P37/06(2006.01)i, A61P37/08(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i,
C07D401/12(2006.01)i, C07D405/12(2006.01)i, C07D409/12(2006.01)i,
C07D417/12(2006.01)i