

PCT

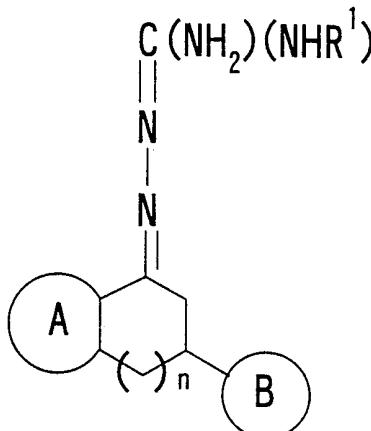
世界知的所有権機関
国際事務局
特許協力条約に基づいて公開された国際出願



(51) 国際特許分類6 C07D 209/08, 209/88, 215/38, 231/56, 237/28, 239/74, 261/20, 307/79, 333/36, 401/04, 405/04, 409/04, A61K 31/34, 31/38, 31/40, 31/415, 31/42, 31/47, 31/50, 31/505		A1	(11) 国際公開番号 WO99/42442		
			(43) 国際公開日 1999年8月26日(26.08.99)		
(21) 国際出願番号 PCT/JP99/00703			(74) 代理人 弁理士 朝日奈忠夫, 外(ASAHINA, Tadao et al.) 〒532-0024 大阪府大阪市淀川区十三本町2丁目17番85号 武田薬品工業株式会社 大阪工場内 Osaka, (JP)		
(22) 国際出願日 1999年2月18日(18.02.99)					
(30) 優先権データ 特願平10/38720 1998年2月20日(20.02.98) JP 特願平10/298383 1998年10月20日(20.10.98) JP			(81) 指定国 AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CU, CZ, EE, GD, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, 欧州特許(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許(GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), ヨーラシア特許(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)		
(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 武田薬品工業株式会社 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.)[JP/JP] 〒541-0045 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号 Osaka, (JP)					
(72) 発明者; および					
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 白石 充(SHIRAIISHI, Mitsuru)[JP/JP] 〒661-0002 兵庫県尼崎市塚口町4丁目33番地の26 Hyogo, (JP)			添付公開書類 国際調査報告書		
福本正司(FUKUMOTO, Shoji)[JP/JP] 〒651-2274 兵庫県神戸市西区竹の台1丁目21番地の72 Hyogo, (JP)					
楠本啓司(KUSUMOTO, Keiji)[JP/JP] 〒618-0013 大阪府三島郡島本町江川2丁目13番1-410号 Osaka, (JP)					
(54) Title: AMINO GUANIDINE HYDRAZONE DERIVATIVES, PROCESS FOR PRODUCING THE SAME AND DRUGS THEREOF					
(54) 発明の名称 アミノグアニジンヒドラゾン誘導体、その製法及び剤					
(57) Abstract					
<p>Compounds represented by general formula (I) or salts thereof having preventive and therapeutic effects on ischemic heart diseases, etc., and being useful as preventives/remedies for ischemic heart diseases such as heart infarction and arrhythmia. In formula (I), A represents optionally substituted 5- or 6-membered heteroaryl; B represents an optionally substituted 5- or 6-membered aromatic homocycle or heterocycle; R¹ represents hydrogen, hydroxy or lower alkyl; and n is 0 or 1.</p>					

(57)要約

虚血性心疾患等に予防治療効果を有し、心筋梗塞、不整脈等の虚血性心疾患等の
予防治療剤として有用である、式



[式中、A環は置換されていてもよい5ないし6員の芳香族複素環を、B環は置換
されていてもよい5ないし6員の芳香族同素もしくは複素環を、R¹は水素原子、
水酸基または低級アルキル基を、nは0または1を示す。]で表される化合物又は
その塩を提供する。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE アラブ首長国連邦	ES スペイン	L I リヒテンシュタイン	S G シンガポール
AL アルバニア	FI フィンランド	L K スリ・ランカ	S I スロヴェニア
AM アルメニア	FR フランス	L R リベリア	SK スロ伐キア
AT オーストリア	GA ガボン	L S レソト	SL シエラ・レオネ
AU オーストラリア	GB 英国	L T リトアニア	SN セネガル
AZ アゼルバイジャン	GD グレナダ	L U ルクセンブルグ	SZ スワジ蘭
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ	GE グルジア	L V ラトヴィア	TD チャード
BB バルバドス	GH ガーナ	MC モナコ	TG トーゴー
BE ベルギー	GM ガンビア	MD モルドヴァ	TJ タジキスタン
BF ブルガニア・ファソ	GN ギニア	MG マダガスカル	TM トルクメニスタン
BG ブルガリア	GW ギニア・ビサオ	MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TR トルコ
BJ ベナン	GR ギリシャ	共和国	TT トリニダッド・トバゴ
BR ブラジル	HR クロアチア	ML マリ	UA ウクライナ
BY ベラルーシ	HU ハンガリー	MN モンゴル	UG ウガンダ
CA カナダ	ID インドネシア	MR モーリタニア	US 米国
CF 中央アフリカ	IE アイルランド	MW マラウイ	UZ ウズベキスタン
CG コンゴ	IL イスラエル	MX メキシコ	VN ヴィエトナム
CH スイス	IN インド	NE ニジェール	YU ユーゴースラビア
CI コートジボアール	IS アイスランド	NL オランダ	ZA 南アフリカ共和国
CM カメルーン	IT イタリア	NO ノールウェー	ZW ジンバブエ
CN 中国	J P 日本	NZ ニュー・ジーランド	
CU キューバ	KE ケニア	PL ポーランド	
CY キプロス	KG キルギスタン	PT ポルトガル	
CZ チェコ	KP 北朝鮮	RO ルーマニア	
DE ドイツ	KR 韓国	RU ロシア	
DK デンマーク	KZ カザフスタン	SD スーダン	
EE エストニア	LC セントルシア	SE スウェーデン	

明細書

アミノグアニジンヒドラゾン誘導体、その製法及び剤

技術分野

5 本発明は医薬として有用なアミノグアニジンヒドラゾン誘導体及び剤に関する。本発明のアミノグアニジンヒドラゾン誘導体を含有するナトリウムープロトン(Na-H)交換阻害剤は、心筋梗塞及びそれに伴う機能不全、不整脈、不安定狭心症、心肥大、PTCA(経皮経管冠動脈形成術:percutaneous transluminal coronary angioplasty)後の再閉塞、高血圧及びそれに伴う組織障害等の予防及び
10 治療効果を有する。

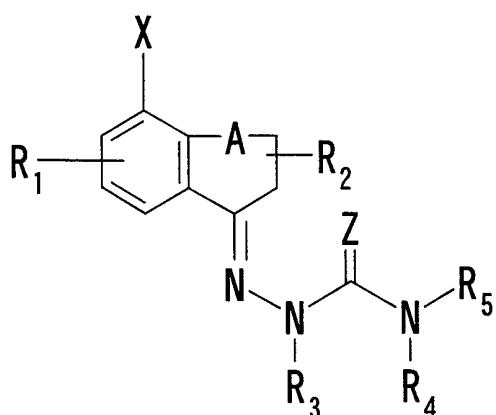
背景技術

虚血下での細胞障害に対して、改善作用・細胞保護作用(特に心筋に対して)を示すと考えられるNa-H交換阻害剤が、虚血性疾患治療薬の領域で注目されている。
15

アシルグアニジン誘導体で、カリウム保持利尿剤であるアミロリド(amiloride)は、Na-H交換阻害作用を有するがその作用は弱く、強いナトリウムチャンネル阻害作用を有する。

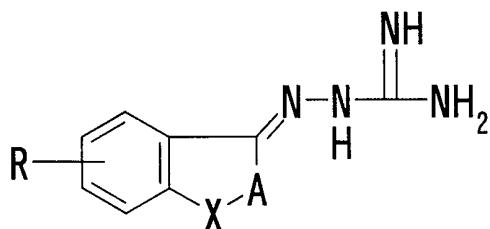
Na-H交換阻害剤としては、種々のアシルグアニジン誘導体が特開平6-22
20 8082、WO 96/04241、EP 708091及びEP 708088等に開示されている。

一方、EP 456133には、式



[式中、Aは結合手または $-CH_2-$ を、Xは式 $-C(=Y)-NR_6R_7$ で表される基を、YおよびZはNHを、R₁は水素、低級アルキル、水酸基、低級アルコキシ又はハロゲンを、R₂は水素または低級アルキルを、R₃、R₄およびR₆は水素を、R₅およびR₇はそれぞれ水素、低級アルキルまたは水酸基を示す。]で表される化合物が抗ガン剤または原虫感染症治療剤として有用であることが開示されている。

また、特公昭60-239454には、式



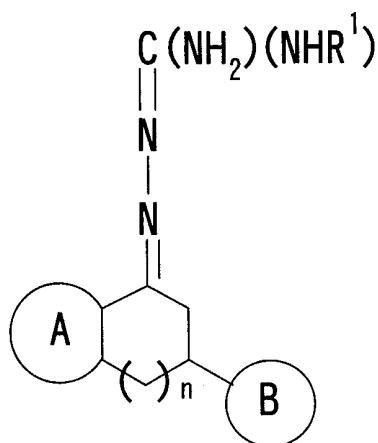
[式中、Rは水素、ハロゲン等を、Aは結合手、CR⁴R⁵、CR⁶R⁷-CR⁸R⁹、CR¹⁰R¹¹-CR¹²R¹³-CR¹⁴R¹⁵等を、XはCR¹R²、O、S(O)n(n=0, 1, 2)、NR³等を、R¹~R¹⁵はそれぞれ、水素、置換されていてもよい芳香族または複素芳香族基等を示す。]で表される化合物がジギタリス様作用またはジギタリス拮抗作用を有することが開示されている。

アミロリドは、その強いナトリウムチャネル阻害作用のため、血圧降下作用及び塩分排泄作用を伴い、これらの作用は、心拍障害の治療のためには望ましいものではない。

発明の開示

本発明は、心筋梗塞及びそれに伴う機能不全、不整脈、不安定狭心症、心肥大、PTCA後の再閉塞、高血圧及びそれに伴う組織障害等の予防及び治療効果を有するNa-H交換阻害剤を提供するものである。

本発明者らは、Na-H交換阻害剤につき種々検討した結果、式(I)



[式中、A環は置換されていてもよい5ないし6員の芳香族複素環を、B環は置換されていてもよい5ないし6員の芳香族同素もしくは複素環を、R¹は水素原子、

水酸基または低級アルキル基を、nは0または1を示す。]で表される新規化合物

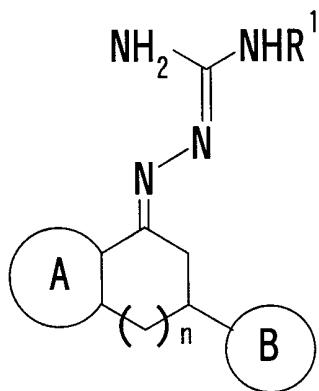
又はその塩（以下、化合物（I）と略称する）を初めて合成し、この化合物（I）が予想外にも優れたN a-H交換阻害作用を有することを見い出し、これらに基づいて本発明を完成した。

すなわち、本発明は、

(1) 化合物（I）、

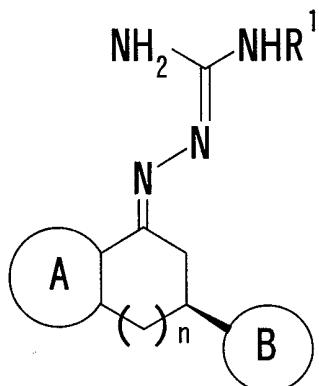
10 (2) 化合物（I）のプロドラッグ、

(3) 式



[式中の記号は前記（1）記載と同意義を示す。]で表される化合物又はその塩、

(4) 式



[式中の記号は前記（1）記載と同意義を示す。]で表される化合物又はその塩、

(5) 芳香族複素環が酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選ばれたヘテロ原子を1ないし3個含む芳香族複素環である前記（1）記載の化合物、

5 (6) A環がそれぞれ置換されていてもよいピリジン環、ピリダジン環、ピロール環、ピラゾール環、フラン環、チオフェン環、イソキサゾール環又はピリミジン環である前記（1）記載の化合物、

(7) B環がそれぞれ置換されていてもよいピリジン環、ピロール環、フラン環、チオフェン環又はベンゼン環である前記（1）記載の化合物、

10 (8) R¹が水素原子である前記（1）記載の化合物、

(9) nが1である前記（1）記載の化合物、

(10) (S) - (-) - 7 - (2, 5-ジクロロチオフェン-3-イル) - 5 - グアニジノイミノ-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリンまたはその塩；

15 (11) (±) - 7 - (2, 5-ジクロロチオフェン-3-イル) - 5 - グアニジノイミノ-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリンまたはその塩；

(12) (S) - (-) - 7 - (2-クロロフェニル) - 5 - グアニジノイミノ-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリンまたはその塩；

(13) (±) - 7 - (2-クロロフェニル) - 5 - グアニジノイミノ-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリンまたはその塩；

(14) (±) - 7 - (2, 5-ジクロロフェニル) - 5 - グアニジノイミノ-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロシンノリンまたはその塩；

(15) (±) - 7 - (5-クロロ-2-メチルフェニル) - 5 - グアニジノイミ

ノ-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリンまたはその塩；

(16) (±)-7-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリンまたはその塩；

(17) (±)-7-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)-5-グアニジノイ

5 ミノ-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリンまたはその塩；

(18) (±)-7-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリンまたはその塩；

(19) (±)-7-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロシンノリンまたはその塩；

10 (20) (±)-7-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロシンノリンまたはその塩； (2

1) 前記(1)記載の化合物又はその塩を含有することを特徴とする医薬組成物、

(22) Na-H交換阻害剤である前記(21)記載の組成物、

(23) 虚血性心疾患予防治療剤である前記(21)記載の組成物、

15 (24) 虚血性心疾患が心筋梗塞、不安定狭心症又は不整脈である前記(23)記載の組成物、

(25) 心不全予防治療剤である前記(21)記載の組成物、

(26) Na-H交換阻害剤の製造のための前記(1)記載の化合物又はその塩の使用、

20 (27) 虚血性心疾患予防治療剤の製造のための前記(1)記載の化合物又はその塩の使用、

(28) 心不全予防治療剤の製造のための前記(1)記載の化合物又はその塩の使用、

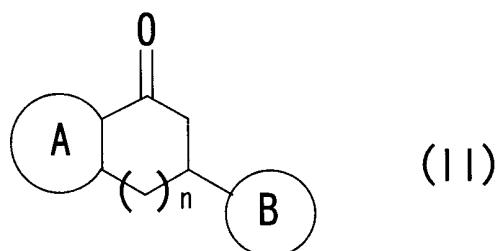
(29) 哺乳動物に前記(1)記載の化合物又はその塩の有効量を投与することを特徴とする哺乳動物におけるNa-H交換を阻害する方法、

(30) 哺乳動物に前記(1)記載の化合物又はその塩の有効量を投与することを特徴とする哺乳動物における虚血性心疾患の予防・治療方法、

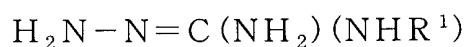
(31) 哺乳動物に前記(1)記載の化合物又はその塩の有効量を投与することを

特徴とする哺乳動物における心不全の予防・治療方法、
及び

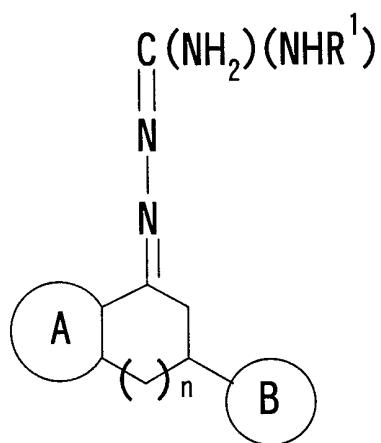
(32) 式 (II)



5 [式中、A環は置換されていてもよい5ないし6員の芳香族複素環を、B環は置換
されていてもよい5ないし6員の芳香族同素もしくは複素環を、nは0または1を
示す。]で表される化合物又はその塩と式 (III)



〔式中、R¹は水素原子、水酸基または低級アルキル基を示す。〕で表される化
合物又はその塩とを反応させることを特徴とする式 (I)



[式中の記号は前記と同意義を示す。]で表される化合物又はその塩の製造法等に
関する。

15 上記式 (I) 中、A環は置換されていてもよい5ないし6員の芳香族複素環を示
す。

Aで示される「置換されていてもよい5ないし6員の芳香族複素環」の芳香族複
素環としては、例えば、環系を構成する原子（環原子）として、酸素原子、硫黄原
子及び窒素原子等から選ばれたヘテロ原子1ないし3種（好ましくは1ないし2

種)を少なくとも1個(好ましくは1ないし3個、さらに好ましくは1ないし2個)含む芳香族複素環等が挙げられる。

かかる「芳香族複素環」としては、例えばフラン、チオフェン、ピロール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、ピラゾール、1, 2, 3-オキサジアゾール、1, 2, 4-オキサジアゾール、1, 3, 4-オキサジアゾール、フラザン、1, 2, 3-チアジアゾール、1, 2, 4-チアジアゾール、1, 3, 4-チアジアゾール、1, 2, 3-トリアゾール、1, 2, 4-トリアゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、トリアジン等)などの5ないし6員の芳香族複素環などが挙げられる。

なかでも、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選ばれたヘテロ原子を1ないし3個(好ましくは1ないし2個)含む5ないし6員の芳香族複素環が好ましく、好ましいA環の具体例としては、ピリジン環、ピリダジン環、ピロール環、ピラゾール環、フラン環、チオフェン環、イソキサゾール環、ピリミジン環(好ましくは、ピリジン環、ピリダジン環、ピロール環、ピラゾール環などの窒素原子を1ないし2個含む5ないし6員の含窒素芳香族複素環など、さらに好ましくは、ピリジン環、ピラゾール環、ピリダジン環などの窒素原子を1ないし2個含む5ないし6員の含窒素芳香族複素環など)などが挙げられる。

上記式(I)中、B環は置換されていてもよい5ないし6員の芳香族同素もしくは複素環を示す。

Bで示される「置換されていてもよい5ないし6員の芳香族同素環」としては、置換されていてもよいベンゼン環などが挙げられる。

Bで示される「置換されていてもよい5ないし6員の芳香族複素環」の芳香族複素環としては、例えば、環系を構成する原子(環原子)として、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子等から選ばれたヘテロ原子1ないし3種(好ましくは1ないし2種)を少なくとも1個(好ましくは1ないし3個、さらに好ましくは1ないし2個)含む芳香族複素環等が挙げられる。

かかる「芳香族複素環」としては、例えばフラン、チオフェン、ピロール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、ピラ

ゾール、1, 2, 3-オキサジアゾール、1, 2, 4-オキサジアゾール、1, 3, 4-オキサジアゾール、フラザン、1, 2, 3-チアジアゾール、1, 2, 4-チアジアゾール、1, 3, 4-チアジアゾール、1, 2, 3-トリアゾール、1, 2, 4-トリアゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、トリアジン等)などの5ないし6員の芳香族複素環などが挙げられるが、なかでも、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選ばれたヘテロ原子を1ないし3個(好ましくは1ないし2個)含む5ないし6員の芳香族複素環が好ましい。

好ましいB環の具体例としては、ベンゼン環、ピロール環、フラン環、チオフェン環、ピリジン環(好ましくはベンゼン環、フラン環、チオフェン環など)などの酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選ばれたヘテロ原子を1個含んでいてもよい5ないし6員の芳香族同素もしくは複素環などが挙げられる。

A環およびB環は、例えば(1)ハロゲン原子、(2)水酸基、(3)ニトロ基、(4)シアノ基、(5)置換されていてもよい低級アルキル基、(6)置換されていてもよい低級アルケニル基、(7)置換されていてもよい低級アルキニル基、(8)置換されていてもよい低級アラルキル基、(9)置換されていてもよい低級アルコキシ基、(10)置換されていてもよいメルカプト基、(11)置換されていてもよいアミノ基、(12)エステル化若しくはアミド化されていてもよいカルボキシル基、(13)置換されていてもよいスルホニル基、(14)置換されていてもよいアシリル基及び(15)置換されていてもよいフェニル基から選ばれる1ないし4個(好ましくは1ないし2個)で同一若しくは異なるて置換可能な位置に置換されていてもよく、(16)隣接する2個の置換基が結合して2価の炭化水素基を形成してもよく、また、A環またはB環の窒素原子は酸化されていてもよい。

また、A環またはB環が2-オキシピリジンなどのように水酸基を置換基として有する含窒素芳香族複素環である場合には、A環またはB環は、 α -ピリドンなどのようなオキソ基を有する含窒素芳香族複素環(水酸基を置換基として有する含窒素芳香族複素環と化学構造上、等価である)を示していてもよく、A環またはB環がオキソ基を有する含窒素芳香族複素環である場合には、A環またはB環の窒素原子上に上記したA環またはB環が有していてもよい置換基が存在していてもよい。

(1)としてのハロゲン原子としては、例えば塩素、臭素、フッ素、ヨウ素等が挙げられる。

(5)としての置換されていてもよい低級アルキル基としては、例えばC₁₋₆アルキル基（例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、t-ブチル、s-ブチル、ペンチル、ヘキシル等）等が挙げられる。

かかる低級アルキル基は、ハロゲン原子（例えば塩素、臭素、フッ素、ヨウ素等）、水酸基、ニトロ基、シアノ基、低級(C₁₋₆)アルコキシ基（例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ、ペニチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等）、ハロゲノ低級(C₁₋₆)アルコキシ基（例えばCF₃O、CHF₂O等）等から選ばれる1ないし3個の同一若しくは異なった置換基で、置換可能な位置に置換されてもよい。

(6)としての置換されていてもよい低級アルケニル基としては、例えばビニル、アリル、イソプロペニル、2-メチルアリル、1-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-エチル-1-ブテニル、2-メチル-2-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニル等のC₂₋₆アルケニル基等が挙げられる。

かかる低級アルケニル基は、ハロゲン原子（例えば塩素、臭素、フッ素、ヨウ素等）、水酸基、ニトロ基、シアノ基、低級(C₁₋₆)アルコキシ基（例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ、ペニチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等）、ハロゲノ低級(C₁₋₆)アルコキシ基（例えばCF₃O、CHF₂O等）等から選ばれる1ないし3個の同一若しくは異なった置換基で、置換可能な位置に置換されてもよい。

(7)としての置換されていてもよい低級アルキニル基としては、例えばエチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、

1 -ペニチニル、2 -ペニチニル、3 -ペニチニル、4 -ペニチニル、1 -ヘキシニル、2 -ヘキシニル、3 -ヘキシニル、4 -ヘキシニル、5 -ヘキシニル等のC₂₋₆アルキニル基が挙げられる。

かかる低級アルキニル基は、ハロゲン原子（例えば塩素、臭素、フッ素、ヨウ素等）、水酸基、ニトロ基、シアノ基、低級(C₁₋₆)アルコキシ基（例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等）、ハロゲノ低級(C₁₋₆)アルコキシ基（例えばCF₃O、CHF₂O等）等から選ばれる1ないし3個の同一若しくは異なった置換基で、置換可能な位置に置換されてもよい。

(8)としての置換されていてもよい低級アラルキル基としては、例えばベンジル、フェネチル等のC₇₋₁₀アラルキル基（好ましくは、フェニル-C₁₋₆アルキル基など）等が挙げられる。

かかる低級アラルキル基は、例えばハロゲン原子（例えば塩素、臭素、フッ素、ヨウ素等）、水酸基、ニトロ基、シアノ基、低級(C₁₋₆)アルキル基（例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル等）、ハロゲノ低級(C₁₋₆)アルキル基（例えばCF₃、CF₂CF₃、CH₂F、CHF₂等）、低級(C₁₋₆)アルコキシ基（例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等）、ハロゲノ低級(C₁₋₆)アルコキシ基（例えばCF₃O、CHF₂O等）等から選ばれる1ないし3個の同一若しくは異なった置換基で、置換可能な位置に置換されてもよい。

(9)としての置換されていてもよい低級アルコキシ基としては、C₁₋₆アルコキシ基（例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等）等が挙げられる。

かかる低級アルコキシ基は、ハロゲン原子（例えば塩素、臭素、フッ素、ヨウ素

等)、水酸基、ニトロ基、シアノ基、低級(C_{1-6})アルコキシ基(例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、*s*-ブトキシ、*t*-ブトキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等)、ハロゲン低級(C_{1-6})アルコキシ基(例えば CF_3O 、 CHF_2O 等)等から選ばれる1ないし3個の同一若しくは異なった置換基で、置換可能な位置に置換されていてもよい。

(10)としての置換されていてもよいメルカプト基としては、置換されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基(例えばメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、*s*-ブチルチオ、*t*-ブチルチオ、ペンチルチオ、イソペンチルチオ、ネオペンチルチオ、ヘキシルチオ等)等が挙げられる。

かかる C_{1-6} アルキルチオ基は、ハロゲン原子(例えば塩素、臭素、フッ素、ヨウ素等)、水酸基、ニトロ基、シアノ基、低級(C_{1-6})アルコキシ基(例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、*s*-ブトキシ、*t*-ブトキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等)、ハロゲン低級(C_{1-6})アルコキシ基(例えば CF_3O 、 CHF_2O 等)等から選ばれる1ないし3個の同一若しくは異なった置換基で、置換可能な位置に置換されていてもよい。

(11)としての置換されていてもよいアミノ基としては、例えば低級(C_{1-6})アルキル(例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*s*-ブチル、*t*-ブチル、ペンチル、ヘキシル等)、低級(C_{1-6})アルコキシ(例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、*s*-ブトキシ、*t*-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等)、ハロゲン低級(C_{1-6})アルキル(例えば CF_3 、 CF_3CF_2 、 CH_2F 、 CHF_2 等)、低級(C_{3-6})シクロアルキル(例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等)、水酸基、カルバモイル、フェニル、フェニル-低級(C_{1-6})アルキル(例えばベンジル、フェネチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル等)、低級(C_{1-6})アルカノイル(例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、ピバロイル等)、 C_{3-6} シクロアルキル-カ

ルボニル（例えばシクロプロピルカルボニル、シクロブチルカルボニル、シクロペニチルカルボニル、シクロヘキシリカルボニル等）、ベンゾイル、フェニル-C₂-₆アルカノイル（例えばフェニルアセチル、フェニルプロピオニル等）、低級(C₁-₆)アルコキシカルボニル（例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、
5 プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、t-ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、ヘキシリオキシカルボニル等）、フェノキシカルボニル、フェニル-C₁-₆アルコキシカルボニル（例えばベンジロキシカルボニル、フェニルエトキシカルボニル等）、
10 低級(C₁-₆)アルキルスルフィニル（例えばメチルスルフィニル、エチルスルフィニル、プロピルスルフィニル、イソプロピルスルフィニル、ブチルスルフィニル、イソブチルスルフィニル、s-ブチルスルフィニル、t-ブチルスルフィニル、ペ
ンチルスルフィニル、ヘキシリスルフィニル等）、C₃-₆シクロアルキルスルフィニル（例えばシクロプロピルスルフィニル、シクロブチルスルフィニル、シクロペニチルスルフィニル、シクロヘキシリスルフィニル等）、フェニルスルフィニル、
15 低級(C₁-₆)アルキルスルホニル（例えばメチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニル、イソブチルスルホニル、t-ブチルスルホニル、s-ブチルスルホニル、ペ
ンチルスルホニル、ヘキシリスルホニ尔等）、C₃-₆シクロアルキルスルホニル（例えばシクロプロピルスルホニル、シクロブチルスルホニル、シクロペニチルスルホニル、シクロヘキシリスルホニ尔等）、
20 低級(C₁-₆)アルコキシスルホニル（例えばメトキシスルホニル、エトキシスルホニル、プロポキシスルホニル、イソプロポキシスルホニル、ブ
トキシスルホニル、イソブトキシスルホニル、s-ブトキシスルホニル、t-ブ
トキシスルホニル、ペニチルオキシスルホニル、ヘキシリオキシスルホニル等）及びフェニルスルホニル等から選ばれる1ないし2個で同一若しくは異なって置換されていてもよいアミノ基が挙げられる。

また、このような置換基の2個が窒素原子と一緒にになって環状アミノ基を形成する場合もあり、このような環状アミノ基としては、例えばピロリジノ、ピペリジノ、モルホリノ、チオモルホリノ等が用いられる。

上述のごとく具体的に例示された個々の置換されていてもよいアミノ基は、例えばハロゲン原子（例えば塩素、臭素、フッ素、ヨウ素等）、水酸基、ニトロ基、シアノ基、低級(C_{1-6})アルキル基（例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*s*-ブチル、*t*-ブチル、ペンチル、ヘキシル等）、ハロゲノ低級(C_{1-6})アルキル基（例えば CF_3 、 CF_2CF_3 、 CH_2F 、 CHF_2 等）、低級(C_{1-6})アルコキシ基（例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、*s*-ブトキシ、*t*-ブトキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等）、ハロゲノ低級(C_{1-6})アルコキシ基（例えば CF_3O 、 CHF_2O 等）等から選ばれる1ないし3個の同一若しくは異なる置換基で、置換可能な位置に置換されていてもよい。

(12)としてのエステル化若しくはアミド化されていてもよいカルボキシル基における、

エステル化されたカルボキシル基としては、例えば低級(C_{1-6})アルコキシカルボニル基（例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、*s*-ブトキシカルボニル、*t*-ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、イソペンチルオキシカルボニル、ネオペンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル等）、 C_{3-6} シクロアルコキシカルボニル（例えばシクロプロポキシカルボニル、シクロブチルオキシカルボニル、シクロペンチルオキシカルボニル、シクロヘキシルオキシカルボニル等）、フェニル- C_{1-6} アルコキシカルボニル（例えばベンジルオキシカルボニル、フェニルオキシカルボニル等）、ニトロキシ C_{1-6} アルコキシカルボニル（例えば2-ニトロキシエトキシカルボニル、3-ニトロキシプロポキシカルボニル等）等が挙げられる。

アミド化されたカルボキシル基としては、カルバモイル、N-モノ-低級(C_{1-6})アルキルカルバモイル（例えばメチルカルバモイル、エチルカルバモイル、プロピルカルバモイル、イソプロピルカルバモイル、ブチルカルバモイル、イソブチルカルバモイル、*s*-ブチルカルバモイル、*t*-ブチルカルバモイル、ペンチルカルバモイル、ヘキシルカルバモイル等）、N,N-ジ-低級(C_{1-6})アルキルカルバモ

イル（例えばN, N-ジメチルカルバモイル、N, N-ジエチルカルバモイル、N, N-ジプロピルカルバモイル、N, N-ジブチルカルバモイル等）、C₃₋₆シクロアルキルカルバモイル（例えばシクロプロピルカルバモイル、シクロブチルカルバモイル、シクロペンチルカルバモイル、シクロヘキシルカルバモイル等）、フェニル-C₁₋₆アルキルカルバモイル（例えばベンジルカルバモイル、フェネチルカルバモイル等）、ニトロキシC₁₋₆アルキルアミノカルボニル（例えば2-ニトロキシエチルカルバモイル、3-ニトロキシプロピルカルバモイル等）、環状アミノカルボニル（例えばモルホリノカルボニル、ピペリジノカルボニル、ピロリジノカルボニル、チオモルホリノカルボニル等）、アニリノカルボニル等が挙げられる。

上述のごとく具体的に例示された個々の「エステル化若しくはアミド化されてもよいカルボキシル基」は、例えばハロゲン原子（例えば塩素、臭素、フッ素、ヨウ素等）、水酸基、ニトロ基、シアノ基、低級(C₁₋₆)アルキル基（例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル等）、ハロゲノ低級(C₁₋₆)アルキル基（例えばCF₃、CF₂CF₃、CH₂F、CHF₂等）、低級(C₁₋₆)アルコキシ基（例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等）、ハロゲノ低級(C₁₋₆)アルコキシ基（例えばCF₃O、CHF₂O等）等から選ばれる1ないし3個の同一若しくは異なった置換基で、置換可能な位置に置換されてもよい。

(13)としての置換されていてもよいスルホニル基としては、例えば低級(C₁₋₆)アルキルスルホニル（例えばメチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニル、イソブチルスルホニル、s-ブチルスルホニル、t-ブチルスルホニル、ペンチルスルホニル、ヘキシルスルホニル等）、C₃₋₆シクロアルキルスルホニル（例えばシクロプロピルスルホニル、シクロブチルスルホニル、シクロペンチルスルホニル、シクロヘキシルスルホニル等）、フェニル-C₁₋₆アルキルスルホニル（例えばベンジルスルホニル、フェネチルスルホニル等）、低級(C₁₋₆)アルコキシスルホニル（例えばメトキシスルホ

ニル、エトキシスルホニル、プロポキシスルホニル、イソプロポキシスルホニル、ブトキシスルホニル、イソブトキシスルホニル、*s*-ブトキシスルホニル、*t*-ブトキシスルホニル、ペンチルオキシスルホニル、ヘキシルオキシスルホニル等)、
5 C_{3-6} シクロアルキルオキシスルホニル(例えばシクロプロポキシスルホニル、シクロブチルオキシスルホニル、シクロペンチルオキシスルホニル等)、フェニル- C_{1-6} アルコキシスルホニル(例えばベンジルオキシスルホニル、フェネチルオキシスルホニル等)、スルファモイル、低級(C_{1-6})アルキルアミノスルホニル(例えばメチルアミノスルホニル、エチルアミノスルホニル、プロピルアミノスルホニル、イソプロピルアミノスルホニル、ブチルアミノスルホニル、イソブチルアミノスルホニル、*s*-ブチルアミノスルホニル、*t*-ブチルアミノスルホニル、ペンチルアミノスルホニル、ヘキシルアミノスルホニル等)、 C_{3-6} シクロアルキルアミノスルホニル(例えばシクロプロピルアミノスルホニル、シクロブチルアミノスルホニル、シクロペンチルアミノスルホニル、シクロヘキシルアミノスルホニル等)、フェニル- C_{1-6} アルキルアミノスルホニル(例えばベンジルアミノスルホニル、フェネチルアミノスルホニル等)、環状アミノスルホニル(例えばモルホリノスルホニル、ピペリジノスルホニル、ピロリジノスルホニル、チオモルホリノスルホニル等)、ニトロキシ- C_{1-6} アルキルアミノスルホニル(例えば2-ニトロキシエチルアミノスルホニル、3-ニトロキシプロピルアミノスルホニル等)、アニリノスルホニル等が挙げられる。

20 上述のごとく具体的に例示された個々の「置換されていてもよいスルホニル基」は、例えばハロゲン原子(例えば塩素、臭素、フッ素、ヨウ素等)、水酸基、ニトロ基、シアノ基、低級(C_{1-6})アルキル基(例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*s*-ブチル、*t*-ブチル、ペンチル、ヘキシル等)、ハロゲノ低級(C_{1-6})アルキル基(例えば CF_3 、 CF_2CF_3 、 CH_2F 、 CHF_2 等)、低級(C_{1-6})アルコキシ基(例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、*s*-ブトキシ、*t*-ブトキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等)、ハロゲノ低級(C_{1-6})アルコキシ基(例えば CF_3O 、 CHF_2O 等)等から選ばれる1ないし3個の同

一若しくは異なった置換基で、置換可能な位置に置換されていてもよい。

(14)としての低級アシル基としては、例えばカルボン酸、スルフィン酸又はスルホン酸から導かれる低級アシル基等が挙げられる。

ここで、カルボン酸から導かれる低級アシル基としては、例えば低級(C_{1-6})アルキルカルボニル(アルカノイル)(例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、ピバロイル等)、 C_{3-6} シクロアルキルカルボニル(例えばシクロプロピルカルボニル、シクロブチルカルボニル、シクロペニチルカルボニル、シクロヘキシリカルボニル等)、ベンゾイル等が挙げられる。

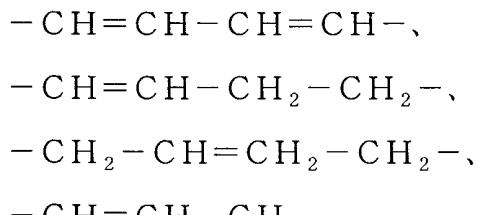
スルフィン酸から導かれる低級アシル基としては、例えば低級(C_{1-6})アルキルスルフィニル(例えばメチルスルフィニル、エチルスルフィニル、プロピルスルフィニル、イソプロピルスルフィニル、ブチルスルフィニル、イソブチルスルフィニル、s-ブチルスルフィニル、t-ブチルスルフィニル、ペンチルスルフィニル、ヘキシリスルフィニル等)、 C_{3-6} シクロアルキルスルフィニル(例えばシクロプロピルスルフィニル、シクロブチルスルフィニル、シクロペニチルスルフィニル、シクロヘキシリスルフィニル等)、フェニルスルフィニル等が挙げられる。

スルホン酸から導かれる低級アシル基としては、例えば低級(C_{1-6})アルキルスルホニル(例えばメチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニル、イソブチルスルホニル、s-ブチルスルホニル、t-ブチルスルホニル、ペンチルスルホニル、ヘキシリスルホニル等)、 C_{3-6} シクロアルキルスルホニル(例えばシクロプロピルスルホニル、シクロブチルスルホニル、シクロペニチルスルホニル、シクロヘキシリスルホニル等)、フェニルスルホニル等が挙げられる。

上述のごとく具体的に例示された個々の「低級アシル基」は、例えばハロゲン原子(例えば塩素、臭素、フッ素、ヨウ素等)、水酸基、ニトロ基、シアノ基、低級(C_{1-6})アルキル基(例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシリ等)、ハロゲノ低級(C_{1-6})アルキル基(例えば CF_3 、 CF_2CF_3 、 CH_2F 、 CHF_2 等)、低級(C_{1-6})アルコキシ基(例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキ

シ、s-ブトキシ、t-ブトキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、ヘキシリオキシ等)、ハロゲノ低級(C₁₋₆)アルコキシ基(例えばCF₃O、CHF₂O等)等から選ばれる1ないし3個の同一若しくは異なった置換基で、置換可能な位置に置換されていてもよい。

- 5 (15)としての置換されていてもよいフェニル基は、例えばハロゲン原子(例えば塩素、臭素、フッ素、ヨウ素等)、水酸基、ニトロ基、シアノ基、低級(C₁₋₆)アルキル基(例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシリ等)、ハロゲノ低級(C₁₋₆)アルキル基(例えばCF₃、CF₂CF₃、CH₂F、CHF₂等)、低級(C₁₋₆)アルコキシ基(例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、ヘキシリオキシ等)、ハロゲノ低級(C₁₋₆)アルコキシ基(例えばCF₃O、CHF₂O等)等から選ばれる1ないし3個の同一若しくは異なった置換基で、置換可能な位置に置換されていてもよい。
- 10 (16)としての2価の炭化水素基としては、例えば式



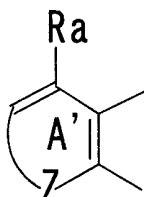
- 20 -(CH₂)_a- (aは3又は4である)

で表される基等が挙げられる。

ここで、上記した2価の炭化水素基は、A環の2個の環構成原子ともに5ないし6員環を形成するが、かかる5ないし6員環は、例えば低級(C₁₋₆)アルキル基(例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシリ等)、ハロゲン原子(例えば塩素、臭素、フッ素、ヨウ素等)、低級(C₁₋₆)アルコキシ基(例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、ヘキシリオキシ等)、ハロゲノ低級(C₁₋

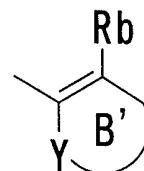
6) アルキル基(例えば CF_3 、 CF_2CF_3 、 CH_2F 、 CHF_2 等)、ハロゲン低級(C_{1-6})アルコキシ基(例えば CF_3O 、 $\text{CF}_2\text{CF}_3\text{O}$ 、 CH_2FO 、 CHF_2O 等)、低級(C_{1-6})アルコキシカルボニル基(例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、 s -ブトキシカルボニル、 t -ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、イソペンチルオキシカルボニル、ネオペンチルオキシカルボニル、ヘキシリオキシカルボニル等)、シアノ基、ニトロ基、水酸基等から選ばれる1ないし3個の同一若しくは異なる置換基で、置換可能な位置に置換されていてもよい。

5 A環の置換基としては、ハロゲン化されていてもよい低級(C_{1-6})アルキル基(好ましくはメチル)、ハロゲン化されていてもよい低級(C_{1-6})アルコキシ基(好ましくはメトキシ)などが好ましく、A環としては、式



10 [式中、 A' 環は置換基 R_a 以外にさらに置換基を有していてもよい5ないし6員の芳香族複素環(好ましくは、ピリジン、ピラゾール、ピロール、フラン、さらに好ましくは、ピリジン、ピラゾール)を、Zは酸素原子、硫黄原子又は窒素原子を、 R_a は上記したA環の置換基(好ましくは、ハロゲン化されていてもよい低級(C_{1-6})アルキル基、ハロゲン化されていてもよい低級(C_{1-6})アルコキシ基など)を示す。]で表される環が好ましい。

15 B環の置換基としては、ハロゲン原子(好ましくは塩素)、ハロゲン化されていてもよい低級(C_{1-6})アルキル基(好ましくはメチル)、水酸基、ハロゲン化されていてもよい低級(C_{1-6})アルコキシ基(好ましくはメトキシ)などが好ましく、B環としては、式



〔式中、 B' 環は置換基 R_b 以外にさらに置換基を有していてもよい5ないし6員

の芳香族同素もしくは複素環（好ましくは、ベンゼン、チオフェン）を、Yは炭素原子、酸素原子、硫黄原子又は窒素原子を、R_bは水素原子または上記したB環の置換基（好ましくはハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい低級(C₁₋₆)アルキル基、水酸基、ハロゲン化されていてもよい低級(C₁₋₆)アルコキシ基など）を示す。】で表される環が好ましい。

上記式(I)中、R¹は水素原子、水酸基または低級アルキル基（例えば低級(C₁₋₆)アルキル基（例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル等）、好ましくはメチル）を示す。R¹としては、水素原子、水酸基、メチル基が好ましく、なかでも水素原子、水酸基が好ましく、とりわけ水素原子が好ましい。

上記式(I)中、nは0または1（好ましくは、1）を示す。

なかでも、化合物(I)としては、(S)-(-)-7-(2,5-ジクロロチオフェン-3-イル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン、(±)-7-(2,5-ジクロロチオフェン-3-イル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン、(S)-(-)-7-(2-クロロフェニル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン、(±)-7-(2-クロロフェニル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン、(±)-7-(2-ブロモフェニル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン、7-(3,5-ジクロロチオフェン-2-イル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン、7-(2,5-ジクロロフェニル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン、6-(2,5-ジクロロチオフェン-3-イル)-4-グアニジノイミノ-3-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロインダゾール、(±)-7-(2,5-ジクロロフェニル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロシンノリン、(±)-7-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン、(±)-7-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-グアニ

ジノイミノ-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン、(±)-7-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン、(±)-7-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキ
5 ノリン、(±)-7-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロシンノリン、(±)-7-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロシンノリンまたはそれらの塩が好ましく、とりわけ、(S)-(-)-7-(2, 5-ジクロロチオフェン-3-イル)-5-グアニジノイミ
10 ノ-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン、(±)-7-(2, 5-ジクロロチオフェン-3-イル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン、(S)-(-)-7-(2-クロロフェニル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン、(±)-
15 -7-(2-クロロフェニル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン、(±)-7-(2, 5-ジクロロフェニル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロシンノリン、(±)-7-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒ
20 ドロキノリン、(±)-7-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン、(±)-7-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキ
25 ノリン、(±)-7-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロシンノリンまたはそれらの塩が好ましい。

上記式(I)で表される化合物のプロドラッグは、生体内における生理条件下で

酵素や胃酸等による反応により上記式（I）で表される化合物に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして上記式（I）で表される化合物に変化する化合物、胃酸等により加水分解などを起こして上記式（I）で表される化合物に変化する化合物をいう。上記式（I）で表される化合物のプロドラッグとしては、上記式（I）で表される化合物のアミノ基がアシル化、アルキル化、りん酸化された化合物（例えば、上記式（I）で表される化合物のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、（5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル）メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラン化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物など）、上記式（I）で表される化合物の水酸基がアシル化、アルキル化、りん酸化、ほう酸化された化合物（例えば、上記式（I）で表される化合物の水酸基がアセチル化、パルミトイ化、プロパノイ化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物など）、あるいは、上記式（I）で表される化合物のカルボキシル基がエステル化、アミド化された化合物（例えば、上記式（I）で表される化合物のカルボキシル基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、（5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル）メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物など）等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって上記式（I）で表される化合物から製造することができる。

また上記式（I）で表される化合物のプロドラッグは、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163頁から198頁に記載されているような、生理的条件で上記式（I）で表される化合物に変化するものであってもよい。

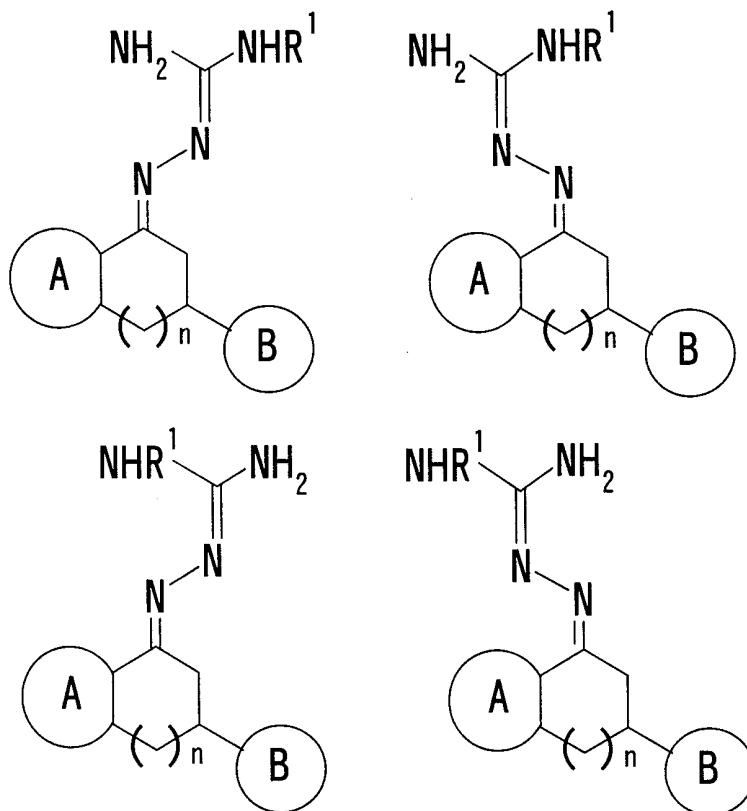
化合物（I）及びその合成中間体の塩としては、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、例えば酢酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、トルエンスルホン酸塩、メタンスルホン酸塩等の有機

酸塩、例えばアスパラギン酸、グルタミン酸、ピログルタミン酸、アルギニン、リジン、オルニチン等のアミノ酸との塩、例えばナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、アルミニウム塩等の金属塩、例えばトリエチルアミン塩、グアニジン塩、アンモニウム塩、ヒドラジン塩、キニーネ塩、シンコニン塩等の塩基との塩等の薬学的に許容され得る塩が挙げられる。

また、化合物(I)は水和物及び非水和物の何れであってもよい。

また、化合物(I)がコンフィグレーション・アイソマー(配置異性体)、ジアステレオマー、コンフォーマーなどとして存在する場合には、所望により、自体公知の分離、精製手段でそれぞれを単離することができる。

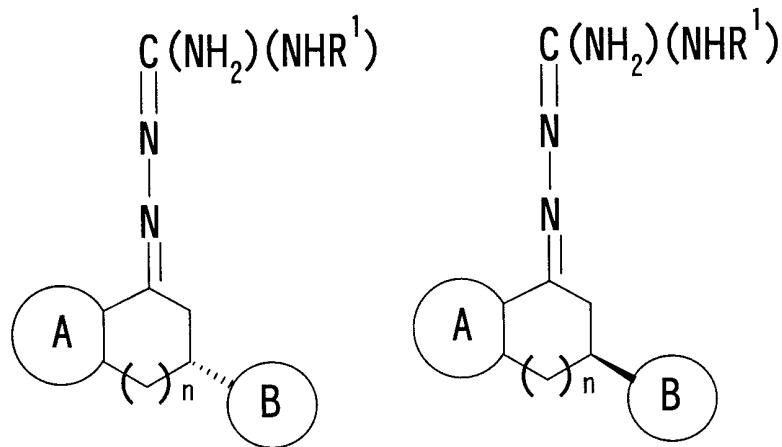
化合物(I)は、ヒドラゾン構造部分にA環を含む縮合複素環との立体配置に基づく幾何異性を有し、E及びZ異性体又はそれらの混合物で存在し得る。さらに、R¹が水酸基または低級アルキル基を示す場合、グアニジノ基の二重結合に基づく幾何異性を有し、E及びZ異性体又はそれらの混合物で存在し得る。本発明の化合物には、以下に示す個々の異性体及びそれらの混合物が含まれる。



15

また、化合物(I)は、B環が置換している部分などに存在する不斉炭素に基づく光学異性を有し、個々の不斉炭素について、R体及びS体又はそれらの混合物で

存在し得る。これらは、通常の光学分割手段により、個々のR体、S体に分離することができ、各々の光学活性体、ならびにラセミ体の何れについても、本発明に包含される。例えば、本発明の化合物には、以下に示す個々の光学活性体及びそれらの混合物が包含される。

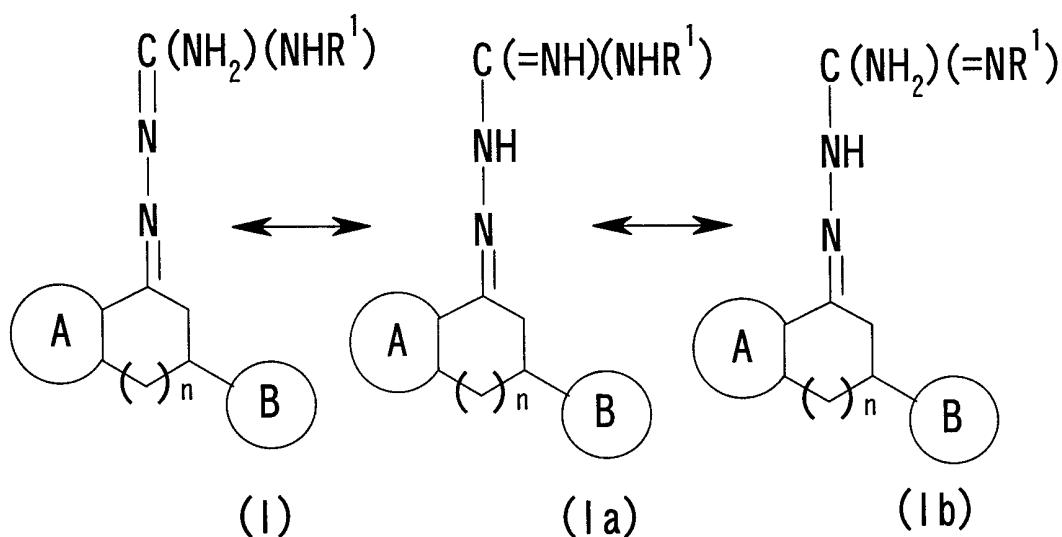


5

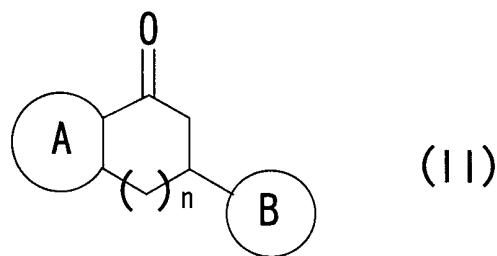
本明細書において、化合物(I)の原料化合物あるいは合成中間体又はその塩を、“又はその塩”を省略して、化合物(I)の原料化合物あるいは合成中間体と略記する場合がある。

また、化合物(I)は化合物(Ia)及び化合物(Ib)と化学構造上、等価体である。

10



化合物(I)は、例えば特開平7-309837、特願平9-224945(特開平10-114753)、特願平9-224946(特開平10-114744)などに記載の方法あるいはそれに準じた方法により合成することができるほか、式



[式中の記号は前記と同意義である。] で表される化合物又はその塩と、

式 (III) $\text{H}_2\text{N}-\text{N}=\text{C}(\text{NH}_2)(\text{NHR}^1)$

[式中の記号は前記と同意義である。] で表されるアミノグアニジン化合物又はそ

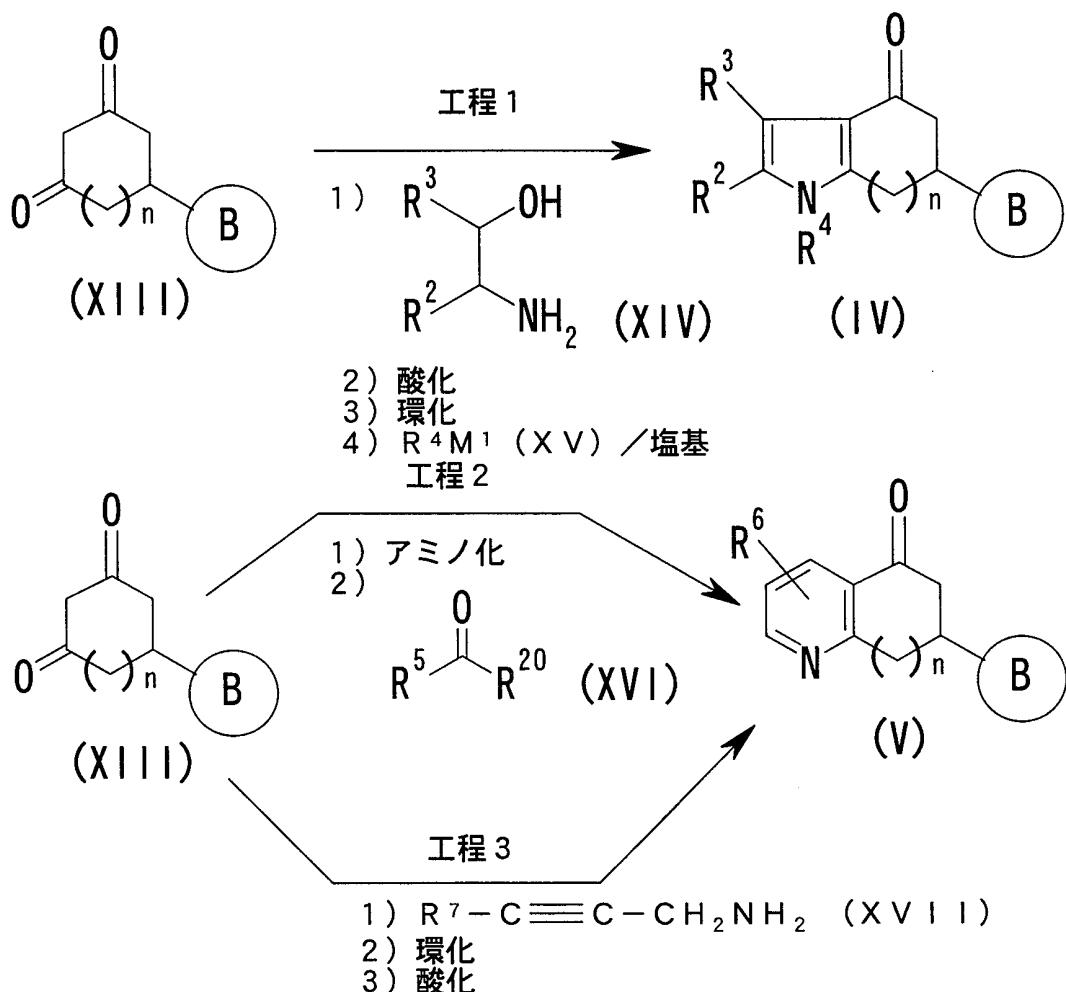
5 の塩とを反応させること等により製造することができる。

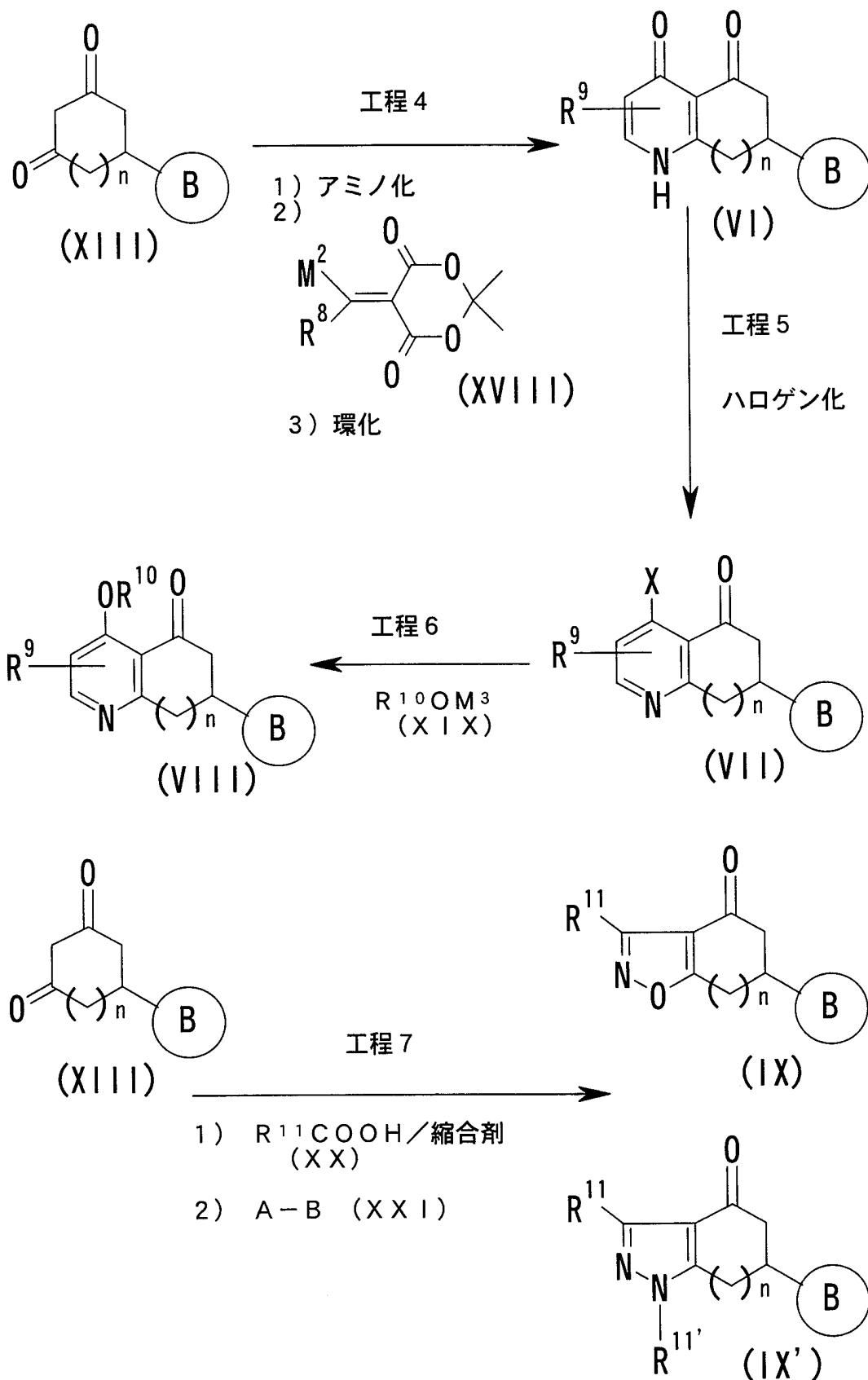
化合物 (III) は化合物 (II) 1 モルに対して通常約 1 から約 2 モル用いる。この反応は、必要に応じ、約 1 / 10 から約 10 倍モル程度のトリエチルアミン、ピロリジン、酢酸ナトリウム、三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル、塩酸、硫酸、p-トルエンスルホン酸等を触媒として添加することにより、円滑に反応を進行させ
10 ることもできる。

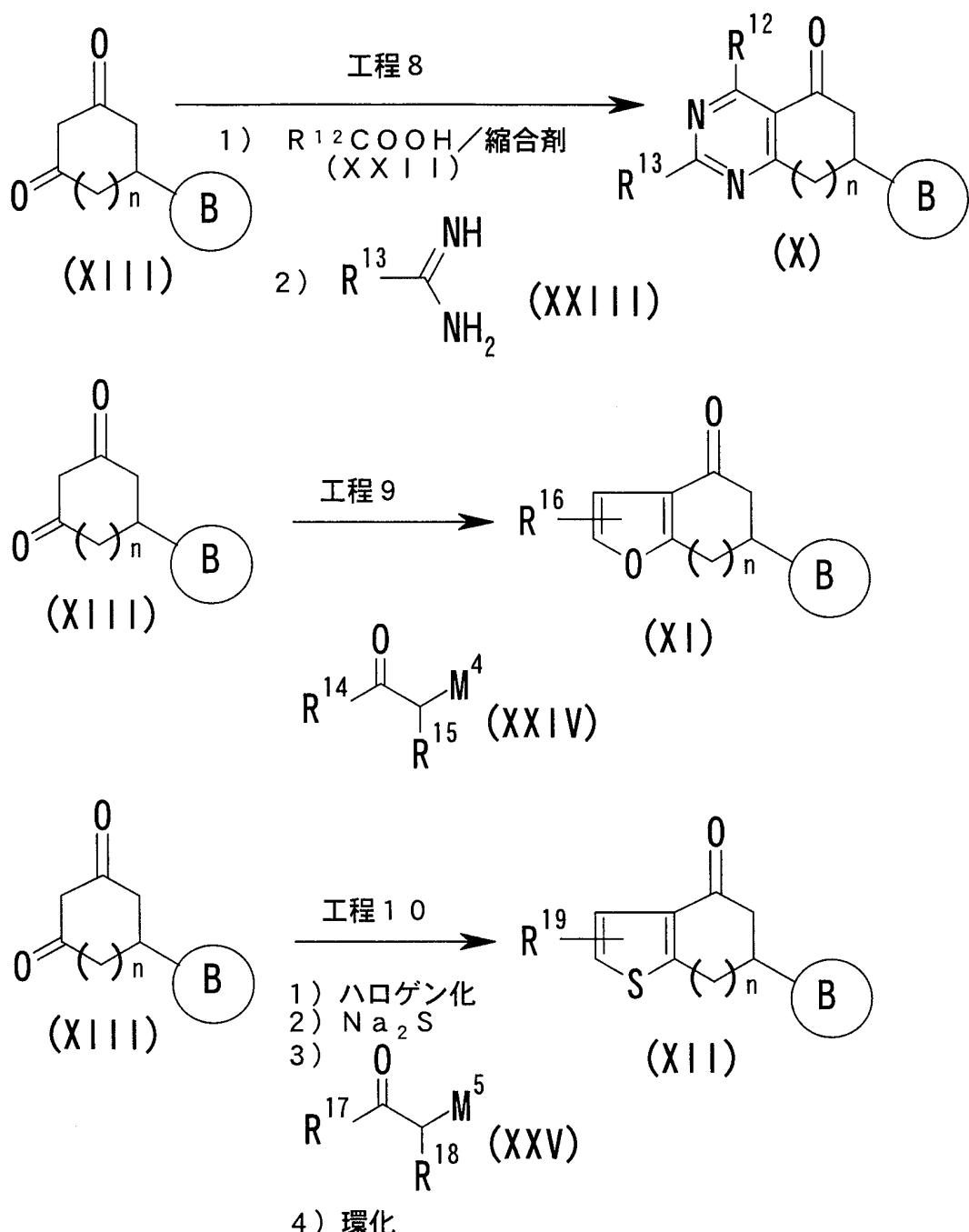
例えば、本縮合反応は、不活性溶媒、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン、1, 4-ジオキサン、トルエン、ベンゼン、キシレン、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、ジメチルホルムアミド (D
15 MF)、ジメチルスルホキシド (DMSO)、酢酸、ピリジン、水等、あるいはこれらの混合溶媒の中で行うことができる。反応は約 0 °C ないし約 180 °C の温度範囲で行われる。

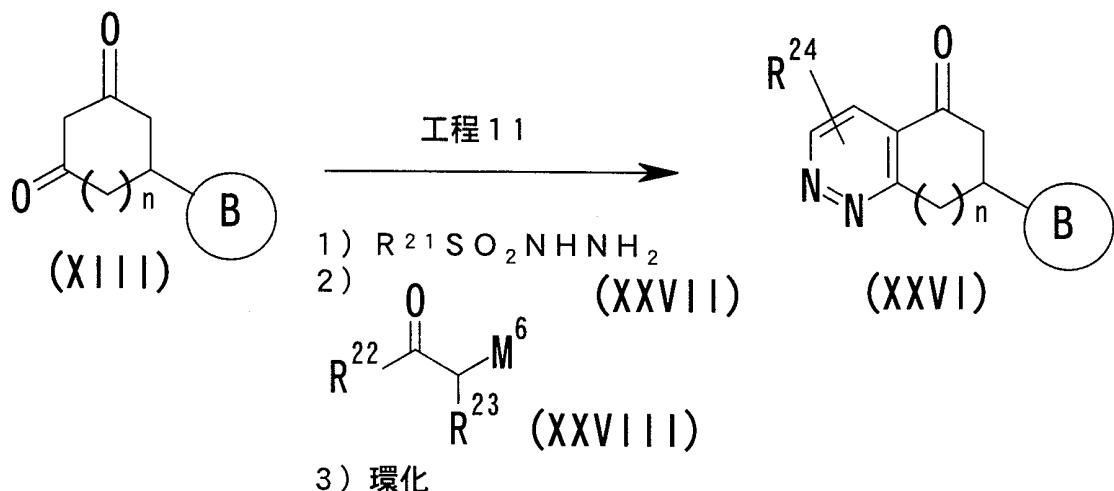
出発物質として用いる化合物 (II) および化合物 (III) は、公知の方法又はそれに準じた方法により製造することができ、例えば反応式 I で示す反応や後記の参考例に示す方法により製造することができる。
20

反応式 I









上記反応式 I の各式中、 R^2 から R^{19} および R^{22} から R^{24} は前記の A 環の置換基を、 M^1 から M^6 は脱離基を示す。

以下に各工程を詳細に説明する。

5 (工程 1)

化合物 (XIII) と、化合物 (XIV) を反応させた後、水酸基を酸化して環化することにより、ケトン化合物 (IV) を製造することができる。また、必要に応じて、環化生成物を塩基の存在下、化合物 (XV) と反応させて、ケトン化合物に置換基 R^4 を導入して、化合物 (IV) を製造することができる。

10 本縮合反応は不活性溶媒、例えばテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン、メタノール、エタノール、ヘキサン、トルエン、ベンゼン、ジクロロメタン、酢酸等、あるいはこれらの混合溶媒の中で、約 0 ℃ないし約 13 0 ℃の温度範囲で行われる。反応時間は約 1 時間ないし約 100 時間である。化合物 (XIV) は化合物 (XIII) 1 モルに対して通常約 1 から約 2 モル用いる。また、
15 モレキュラーシーブス等を加えることで、反応を円滑に進行させることができる。

その後の酸化、閉環、脱水反応は、それ自体公知の手段により、例えば酸化剤として等量から約 2 倍モルの芳香族ハロゲン化物を用いる場合、約 0.1 から約 20 モルパーセントの遷移金属触媒と 1 等量から約 2 倍モルの塩基の存在下、不活性溶媒、例えばテトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ヘキサン、トルエン、ベンゼン、ジクロロメタン、クロロホルム等、あるいはこれらの混合溶媒の中で、約 50 ℃ないし約 200 ℃の

温度範囲で行われる。反応時間は約1時間ないし約50時間である。酸化剤として用いる芳香族ハロゲン化物としてはプロモベンゼン、プロモメシチレン、オルト・プロモトルエン等が挙げられる。遷移金属触媒としては、ニッケル、パラジウム、白金、プラチナ、ルテニウム等が挙げられるが、テトラキス（トリフェニルホスфин）パラジウム等の、パラジウム触媒を用いることで反応を円滑に進行させることができる。塩基としては、炭酸カリウム、水素化ナトリウム等を用いることができる。また、本反応は、好ましくは不活性ガス（例えば、窒素、アルゴン）雰囲気下で行われる。

化合物(XV)との反応は、不活性溶媒、例えばテトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドンヘキサン、トルエン、ベンゼン、ジクロロメタン、クロロホルム等、あるいはこれらの混合溶媒の中で、約0℃ないし約150℃の温度範囲で行われる。反応時間は約1時間ないし約50時間である。塩基としては、トリエチルアミン、水素化リチウム、水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムt-ブトキシド等を用いることができる。化合物(XV)は化合物(XIII)1モルに対して通常約1から約2モル用いる。

(工程2)

化合物(XIII)を、アミノ化剤と反応させてエナミン誘導体とした後に、化合物(XVI)（式中、R²⁰は-CH₂C(=O)CH₃、-C≡CH、-CH₂CH(OMe)₂等を示す。）と反応させてケトン化合物(V)を製造することができる。また、必要に応じて、アミノ化剤の存在下、化合物(XIII)を化合物(XV)と反応させることにより、エナミン誘導体を単離せずにケトン化合物(V)を製造することもできる。

アミノ化は、酢酸アンモニウム等のアミノ化剤の存在下、不活性溶媒、例えばメタノール、エタノール、ベンゼン、トルエン、クロロホルム、ジクロルメタン、1,2-ジクロルエタン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ヘキサン、酢酸エチル、ジメチルホルムアミド等、あるいはこれらの混合溶媒の中で、約0℃ないし約150℃の温度範囲で行われる。反応時間は約1時間ないし約100時

間である。アミノ化剤は化合物(XIII)1モルに対して通常約1から約10モル用いる。

縮合、及び環化反応は、不活性溶媒、例えばメタノール、エタノール、ベンゼン、トルエン、クロロホルム、ジクロロメタン、1,2-ジクロルエタン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ヘキサン、酢酸エチル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等、あるいはこれらの混合溶媒の中で、約0℃ないし約150℃の温度範囲で行われる。反応時間は約1時間ないし約50時間である。化合物(XVI)は化合物(XIII)1モルに対して通常約1から約5モル用いる。

また、エナミン誘導体を単離しない場合も、酢酸アンモニウム等のアミノ化剤の存在下、反応は同様に行われる。

(工程3)

化合物(XIII)と、化合物(XVII)を反応させた後、環化、酸化して、ケトン化合物(V)を製造することができる。

本縮合反応は不活性溶媒、例えばテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン、メタノール、エタノール、ヘキサン、トルエン、ベンゼン、ジクロロメタン等、あるいはこれらの混合溶媒の中で、約0℃ないし約130℃の温度範囲で行われる。反応時間は約1時間ないし約100時間である。化合物(XVII)は化合物(XIII)1モルに対して通常約1から約2モル用いる。

その後の閉環、酸化反応は、無溶媒、もしくは不活性溶媒、例えばジフェニルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、キシレン、トルエン等、あるいはこれらの混合溶媒の中で、空気中(あるいは酸素雰囲気下)で室温ないし約300℃の温度範囲で行われる。反応時間は約1時間ないし約10時間である。

(工程4)

化合物(XIII)を、アミノ化剤と反応させた後に、化合物(XVIII)と反応させて、次に環化させることによりケトン化合物(VI)を製造することができる。

アミノ化は、工程2と同様の方法で行われる。

その後の縮合反応は不活性溶媒、例えばメタノール、エタノール、ベンゼン、

トルエン、クロロホルム、ジクロロメタン、1, 2-ジクロルエタン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ヘキサン、酢酸エチル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等、あるいはこれらの混合溶媒の中で、約0℃ないし約100℃の温度範囲で行われる。反応時間は約1時間ないし約50時間である。化合物(XVIII)は化合物(XIII)1モルに対して通常約1から約2モル用いる。

その後の閉環反応は無溶媒、もしくは、不活性溶媒、例えばテトラヒドロフラン、ジフェニルエーテル、ジメトキシエタン、メタノール、エタノール、ジクロロメタン、クロロホルム、ヘキサン、ベンゼン、トルエン等、あるいはこれらの混合溶媒の中で、約50℃ないし約300℃の温度範囲で行われる。反応時間は約10分間ないし約5時間である。

(工程5)

工程4により製造した化合物(VI)をハロゲン化することで、ケトン化合物(VII)(式中、Xはハロゲン原子を示す。)を製造することができる。

ハロゲン化反応は、それ自体公知の手段、たとえば、ハロゲン化剤としてオキシ塩化リンを用いる場合、約1から約20倍のハロゲン化剤を用い、無溶媒、もしくは、不活性溶媒、例えばテトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ヘキサン、トルエン、ベンゼン、ジクロロメタン、クロロホルム等、あるいはこれらの混合溶媒の中で、約0℃ないし約150℃の温度範囲で行われる。反応時間は約30分間ないし約10時間である。また、ジメチルホルムアミド等を加えることで、反応を円滑に進行させることができる。

(工程6)

工程5により製造した化合物(VII)を化合物(XIX)と反応させることで、ケトン化合物(VIII)を製造することができる。

反応は、不活性溶媒、例えばテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン、メタノール、エタノール、ヘキサン、トルエン、ベンゼン、ジクロロメタン、クロロホルム、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等、あるいはこれらの混合溶媒の中で、約0℃ないし約150℃の温度範囲で行われる。反応時間は約30分間ないし約50時間である。化合物(XIX)は化合物(XIII)

1モルに対して通常約1から約2モル用いるが、溶媒として用いることもできる。必要に応じて、塩基として、水素化リチウム、水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムt-ブロトキシド等を用いることができる。

5 (工程7)

化合物(XIII)と、化合物(XX)を反応させた後に、化合物(XXI)（式中、A-Bは置換されていてもよいヒドラジン、ヒドロキシリアルアミン等を示す。）を反応させて環化させることにより、ケトン化合物(IX)または(IX')を製造することができる。

10 縮合反応は、それ自体公知の手段で、縮合剤、例えば、DCC、WSC等の存在下、不活性溶媒、例えばテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサン、トルエン、ベンゼン、ジクロロメタン、クロロホルム、酢酸エチル等、あるいはこれらの混合溶媒の中で、塩基として約0℃ないし約150℃の温度範囲で行われる。反応時間は約1
15 時間ないし約50時間である。化合物(XX)は化合物(XIII)1モルに対して通常約1から約3モル用いる。

その後の閉環反応は、不活性溶媒、例えばテトラヒドロフラン、ジフェニルエーテル、ジメトキシエタン、メタノール、エタノール、ヘキサン、トルエン、ベンゼン、ジクロロメタン、クロロホルム、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等、あるいはこれらの混合溶媒の中で、約0℃ないし約150℃の温度範囲で行われる。反応時間は約1時間ないし約50時間である。化合物(XXI)は化合物(XIII)1モルに対して通常約1から約2モル用いる。

(工程8)

化合物(XIII)と、化合物(XXII)を反応させた後、化合物(XXIII)を反応させて環化させることにより、ケトン化合物(X)を製造することができる。

縮合反応は、工程7の縮合反応と同様の方法で行われる。

その後の環化反応は、不活性溶媒、例えばテトラヒドロフラン、ジフェニルエーテル、ジメトキシエタン、メタノール、エタノール、ヘキサン、ベンゼン、ト

ルエン、ジクロロメタン、クロロホルム、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等、あるいはこれらの混合溶媒の中で、約0℃ないし約150℃の温度範囲で行われる。反応時間は約1時間ないし約100時間である。本反応は、最初の縮合反応の生成物を、アミンと反応させてエナミン誘導体とした後に、化合物5 (XXIII) と反応させることにより、円滑に反応を進行させることができる。

(工程9)

化合物(XIII)と、化合物(XXIV)を反応させた後、環化させることにより、ケトン化合物(XI)を製造することができる。

本縮合反応は不活性溶媒、例えばテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン、メタノール、エタノール、ヘキサン、トルエン、ベンゼン、ジクロロメタン、クロロホルム、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等、あるいはこれらの混合溶媒中で、塩基の存在下、約0℃ないし約100℃の温度範囲で行われる。反応時間は約30分間ないし約20時間である。塩基としては、水素化リチウム、水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムt-ブトキシド等を用いることができる。化合物(XXIV)は化合物(XIII)1モルに対して通常約1から2モル用いる。

その後の環化反応は、無溶媒、もしくは不活性溶媒、例えばテトラヒドロフラン、ジフェニルエーテル、ジメトキシエタン、メタノール、エタノール、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、キシレン、トルエン、ジクロロメタン、クロロホルム等、あるいはこれらの混合溶媒の中で室温ないし約300℃の温度範囲で行われる。反応時間は約1時間ないし約50時間である。

(工程10)

化合物(XIII)をハロゲン化した後Na₂S等と反応させ、生成物と化合物(XXV)を反応させて、環化させることにより、ケトン化合物(XII)を製造することができる。

ハロゲン化反応は、それ自体公知の手段、たとえば、ハロゲン化剤として3塩化リンを用いる場合、約1／3から約5倍モルのハロゲン化剤を用い、無溶媒、もしくは、不活性溶媒、例えばテトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ヘキサ

ン、トルエン、ベンゼン、ジクロロメタン、クロロホルム等、あるいはこれらの混合溶媒の中で、約0℃ないし約150℃の温度範囲で行われる。反応時間は約30分間ないし約10時間である。

Na₂S等との反応は不活性溶媒、例えば水、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン、メタノール、エタノール、ヘキサン、トルエン、ベンゼン、ジクロロメタン、クロロホルム等、あるいはこれらの混合溶媒中で、約0℃ないし約100℃の温度範囲で行われる。反応時間は約30分間ないし約10時間である。

縮合反応は不活性溶媒、例えばテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン、メタノール、エタノール、ヘキサン、トルエン、ベンゼン、ジクロロメタン、クロロホルム、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等、あるいはこれらの混合溶媒中で、塩基の存在下、約0℃ないし約100℃の温度範囲で行われる。反応時間は約30分間ないし約20時間である。塩基としては、水素化リチウム、水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムt-ブトキシド等を用いることができる。化合物(XXV)は化合物(XIII)1モルに対して通常約1から約2モル用いる。

その後の環化反応は、無溶媒、もしくは不活性溶媒、例えばテトラヒドロフラン、ジフェニルエーテル、ジメトキシエタン、メタノール、エタノール、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、キシレン、トルエン、ジクロロメタン、クロロホルム等、あるいはこれらの混合溶媒の中で室温ないし約300℃の温度範囲で行われる。反応時間は約1時間ないし約100時間である。

(工程11)

化合物(XIII)を化合物(XXVII)〔式中、R²¹はフェニル、4-メチルフェニル、4-メトキシフェニルなどの置換されていてもよいフェニルを示す。〕と反応させてヒドラジド誘導体とした後に、塩基の存在下、化合物(XXVIII)と反応させてケトン化合物(XXVI)を製造することができる。

化合物(XXVII)との反応は不活性溶媒、例えばメタノール、エタノール、トルエン、ベンゼン、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、

テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ヘキサン、酢酸エチル、ジメチルホルムアミド等、あるいはこれらの混合溶媒中で、約0℃ないし約150℃の温度範囲で行われる。反応時間は約1時間ないし約100時間である。アミノ化剤は化合物(XIII)1モルに対して通常約1ないし約10モル用いる。

5 化合物(XXVIII)との反応および環化反応は不活性溶媒、例えばメタノール、エタノール、トルエン、ベンゼン、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ヘキサン、酢酸エチル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等、あるいはこれらの混合溶媒中で、約0℃ないし約150℃の温度範囲で行われる。反応時間は約1時間ないし
10 約50時間である。塩基としては、炭酸カリウム、水素化リチウム、水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムt-ブトキシド等を用いることができる。化合物(XVI)は化合物(XIII)1モルに対して通常約1から約5モル用いる。

これらの工程1～11で得られるケトン化合物は、単離精製することなく次の
15 反応に用いることもできる。

ただし、上述のすべての製造法において、化合物がカルボニル基、アミノ基、ヒドロキシル基、カルボキシル基を有する場合は、予めそれ自体公知の方法により、化合物に一般的な保護基が導入されていても良く、反応後に必要に応じて、保護基を除去することにより目的物を得ることができる。

20 ここで、カルボニル基の保護基としては、例えば、置換基を有していてもよい環状もしくは非環状アセタールまたはケタール、置換基を有していてもよい環状もしくは非環状ジチオアセタールまたはジチオケタール等が用いられる。

ここで、アミノ基の保護基としては、例えば低級(C₁₋₆)アルキルカルボニル(例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、
25 ピバロイル等)、ベンゾイル等が用いられる。

ヒドロキシル基の保護基としては、例えばメトキシジメチルメチル、トリメチルシリル、t-ブチルジメチルシリル、トリメチルシリルエトキシメチル(SEM)、メトキシメチル、ベンジルオキシメチル、テトラヒドロピラニル(THP)

等が用いられる。

カルボキシリル基の保護基としては、例えば低級(C_{1-6})アルキル(例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*s*-ブチル、*t*-ブチル、ペンチル、ヘキシリル等)、 C_{7-12} アラルキル(例えばベンジル、フェネチル、
5 4-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、1-ナフチルメチル等)が用いられる。また、カルボキシリル基を2-オキサゾリン環に変換して保護してもよい。

また、保護基の導入及び除去の方法としては、それ自体公知またはそれに準じる方法(例えば、プロテクティブ・グループ・イン・オーガニック・ケミストリー(J. F. W. McOmieら、プレナムプレス社)に記載の方法)が用いられるが、除去方法としては、例えば酸、塩基、還元、紫外線、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、N-メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウム等で処理する方法が用いられる。

上記化合物(I)又はその原料化合物あるいは合成中間体のうち、塩基性化合物は、常法に従い酸を使用して塩に変換することができる。この反応に対する適当な酸は、好ましくは、薬理学的に許容されうる塩を与える酸である。例えば塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸、硝酸又はスルファミン酸等の無機酸、酢酸、酒石酸、クエン酸、フマール酸、マレイン酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、グルタミン酸又はピログルタミン酸等の有機酸が挙げられる。また、得られる化合物が塩である場合は常法に従って遊離塩基へ変換してもよい。

20 また、化合物(I)又はその原料化合物あるいは合成中間体のうち、例えば-COOH、等の酸性基を有する化合物は常法に従い塩に変換することができる。このような塩の好ましい例としては、アルカリ金属、アルカリ土類金属、アンモニウム、置換アンモニウム等との塩が挙げられ、さらに詳しくは、例えばナトリウム、カリウム、リチウム、カルシウム、マグネシウム、アルミニウム、亜鉛、アンモニウム、
25 トリ-C₁₋₆アルキルアンモニウム(例えばトリメチルアンモニウム、トリエチルアンモニウム等)、トリエタノールアンモニウム等との塩が挙げられる。

上記の各反応は、特に記載されていない場合には、原料は通常等モル用い、反応時間は通常1から24時間程度である。

かくして得られる化合物（I）又はその原料化合物は、反応混合物から通常の分離精製手段、例えば抽出、濃縮、中和、ろ過、結晶化、再結晶、カラム（あるいは薄層）クロマトグラフィー等の手段を用いることによって単離できる。

化合物（I）を含有する本発明のNa-H交換阻害剤は、動物とりわけ哺乳動物
5 (例えばヒト、サル、ブタ、イヌ、ネコ、ウサギ、モルモット、ラット、マウス等) に対して、優れたNa-H交換阻害作用及びそれに基づく細胞機能障害改善作用・細胞保護作用(特に心筋に対して)を示し、虚血性疾患(例えば心筋梗塞及びそれに伴う機能不全、不安定狭心症等の虚血性心疾患等)、PTCA後の再狭窄、不整脈、心不全、心肥大、高血圧及びそれに伴う組織障害、虚血性脳疾患(例えば脳梗塞、脳出血、くも膜下出血に伴う脳障害等)などの予防治療剤(好ましくは、心筋梗塞及びそれに伴う機能不全、不安定狭心症等の虚血性心疾患、PTCA後の再狭窄、不整脈、心不全、心肥大等の予防治療剤、さらに好ましくは心筋梗塞等の虚血性心疾患等の予防治療剤、心不全等の予防治療剤)として有用である。ここで、心不全の予防という概念には、心筋梗塞の予後の治療が含まれ、また、心不全の治療
10 という概念には、心不全の進展抑制あるいは重症化抑制なども含まれる。
15

本発明において有効成分として使用される化合物（I）は毒性が低く、経口投与でも吸収がよく、安定性にも優れているので、前記の医薬として用いる場合、それ自体あるいは適宜の薬理学的に許容される担体、賦形剤、希釈剤と適宜、適量混合し、粉末、顆粒、錠剤、カプセル剤(ソフトカプセル、マイクロカプセルを含む)、
20 液剤、注射剤、坐剤等の医薬組成物として経口的又は非経口的に安全に投与することができる。

本発明のNa-H交換阻害剤及び医薬組成物は通常の方法に従って製剤化することができる。本発明の医薬組成物に含まれる化合物（I）の含有割合は、約0.01ないし約20% (W/W) である。

25 本明細書において、非経口とは、皮下注射、静脈内注射、筋肉内注射、腹腔内注射あるいは点滴法等を含むものである。注射用調剤、例えば、無菌注射用水性懸濁物あるいは油性懸濁物は、適当な分散化剤又は湿化剤及び懸濁化剤を用いて当該分野で知られた方法で調製されうる。その無菌注射用調剤は、また、例えば水溶液等

の非毒性の非経口投与することのできる希釈剤あるいは溶剤中の無菌の注射での
きる溶液又は懸濁液であってよい。使用することのできるベーヒクルあるいは溶剤
として許されるものとしては、水、リンゲル液、等張食塩液等が挙げられる。さら
に、通常溶剤又は懸濁化溶媒として無菌の不揮発性油も用いられる。このために
5 は、いかなる不揮発性油も脂肪酸も使用でき、天然あるいは合成あるいは半合成の
脂肪性油又は脂肪酸、そして天然あるいは合成あるいは半合成のモノあるいはジあ
るいはトリグリセリド類も含められる。

直腸投与用の座剤は、その薬物と適当な非刺激性の補形剤、例えば、ココアバタ
一やポリエチレングリコール類といった常温では固体であるが腸管の温度では液
10 体で、直腸内で融解し、薬物を放出するもの等と混合して製造ができる。

経口投与用の固形投与剤型としては、粉剤、顆粒剤、錠剤、ピル剤、カプセル剤
等の上記したものが挙げられる。そのような剤型において、活性成分化合物は、少
なくとも一つの添加物、例えば、ショ糖、乳糖、セルロース糖、マンニトール、マ
ルチトール、デキストラン、デンプン類、寒天、アルギネート類、キチン類、キト
15 サン類、ペクチン類、トラガントガム類、アラビアゴム類、ゼラチン類、コラーゲ
ン類、カゼイン、アルブミン、合成又は半合成のポリマー類又はグリセリド類と混
合することができる。そのような剤型物はまた、通常の如く、さらなる添加物を含
むことができ、例えば不活性希釈剤、マグネシウムステアレート等の滑沢剤、パラ
ベン類、ソルビン酸等の保存剤、アスコルビン酸、 α -トコフェロール、システイ
ン等の抗酸化剤、崩壊剤、結合化剤、増粘剤、緩衝化剤、甘味付与剤、フレーバー
20 付与剤、パーフューム剤等が挙げられる。錠剤及びピル剤はさらにエンテリックコ
ーティングされて製造されること也可能である。経口投用の液剤は、医薬として許容
されるエマルジョン剤、シロップ剤、エリキシル剤、懸濁剤、溶液剤等が挙げられ、
それらは当該分野で普通用いられる不活性希釈剤、例えば水を含んでいてよい。

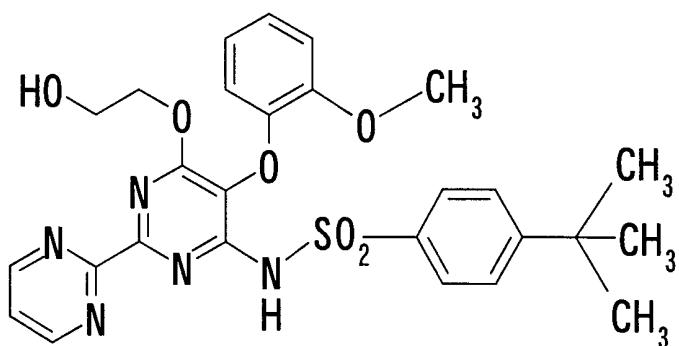
25 投与量は、投与対象、投与ルート、症状によっても異なるが、心筋梗塞の患者（体
重約60kgの成人）に経口投与する場合、通常1回量として、化合物（I）として
約0.005ないし10mg/kg、好ましくは0.01ないし5mg/kg、さらに好まし
くは、0.02ないし1mg/kg程度（約0.3ないし600mg/人、好ましくは0.

6ないし300mg／人、さらに好ましくは1.2ないし60mg／人)であり、これらの服用量を症状に応じて1日約1ないし約3回程度投与するのが望ましい。疾患の急性の発症の場合は、例えば心筋梗塞発症直後は、より高投与量及び特に高頻度の投与、例えば1日当たり4回の投与が必要な場合がある。特に例えば集中治療中の心筋梗塞患者の場合、静脈内投与には1日当たり約100mg／人を要する場合がある。

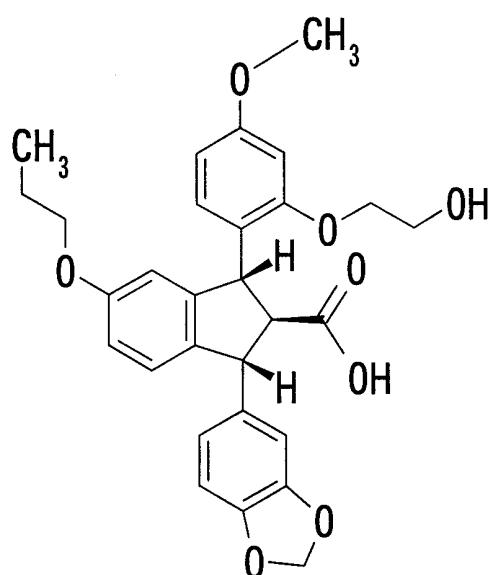
本発明の化合物(I)は、エンドセリン拮抗作用を有する化合物またはその塩と組み合わせることによって、虚血性疾患、特に、虚血性心疾患、とりわけ心筋梗塞、心不全、不整脈などの予防または治療において、格別に顕著な効果を発揮させ、薬物を単剤で投与した時に見られる種々の欠点を補おうことが可能であり、例えば医薬効果、安全性、安定性、投与量、投与形態、使用方法等において、それぞれの単一薬物の投与時には見られなかった格別顕著な効果が発揮することが可能である。

エンドセリン拮抗作用を有する化合物またはその塩の具体例としては、例えば、EP-A-552489、EP-A-528312、EP-A-499266、WO91/13089、EP-A-436189、EP-A-457195、EP-A-510526、WO92/12991、特開平4-288099、特開平4-244097、特開平4-261198、EP-A-496452、EP-A-526708、EP-A-526642、EP-A-510526、EP-A-460679、WO92/20706、EP-A-626174、EP-A-655463、EP-A-714909、特開平7-173161などに記載されている化合物などが挙げられるが、なかでも、以下に示す化合物が好ましく用いられる。

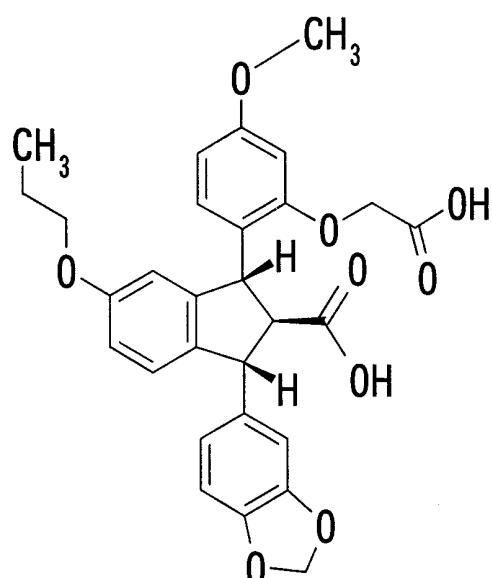
Cyclo[-D-Asp-Asp(R1)-Asp-D-Thg(2)-Leu-D-Trp-] [アミノ酸配列中、Asp(R1)はアスパラギン酸β-4-フェニルピペラジンアミド残基を、Thg(2)は2-チエニルグリシン残基を示す。]のジナトリウム塩(以下、化合物Aと称することがある。)；



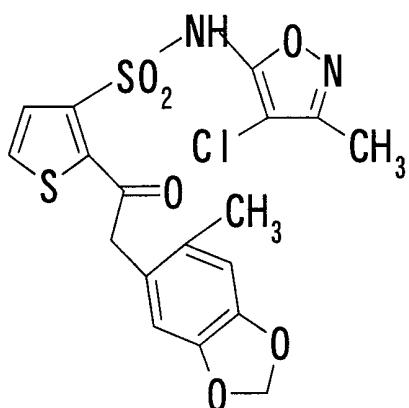
(Bosentan) ;



(SB-217242) ;



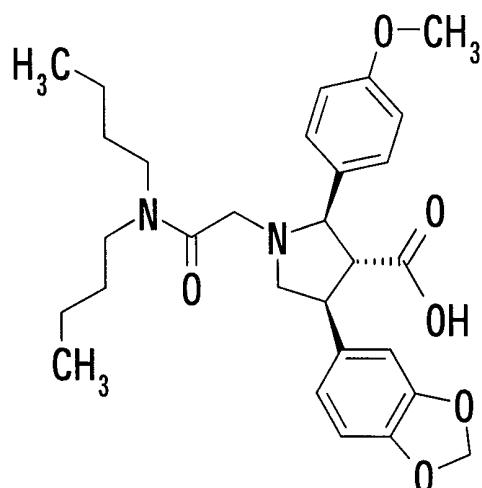
(SB-209670) ;



(TBC-11251) ;

Cyclo [-Asp-Pro-Val-Leu-Thr-]

(BQ-123) ;



5

(TBC-11251) ; など

なかでも、Cyclo [-D-Asp-Asp(R1)-Asp-D-Thg(2)-Leu-D-Thr-] [アミノ酸配列中、Asp(R1)はアスパラギン酸 β -4-フェニルピペラジンアミド残基を、Thg(2)は2-チエニルグリシン残

10 基を示す。] 又はその塩が好ましく、とりわけ、Cyclo [-D-Asp-Asp(R1)-Asp-D-Thg(2)-Leu-D-Thr-] [アミノ酸配列中、Asp(R1)はアスパラギン酸 β -4-フェニルピペラジンアミド残基を、Thg(2)は2-チエニルグリシン残基を示す。] の2Na塩が好ましく用いられる。

15 さらに、エンドセリン拮抗作用を有する化合物またはその塩と、Na-H交換阻害作用を有する化合物(I)とを組み合わせて用いる場合、これらの薬物を別々にあ

るいは同時に、薬理学的に許容されうる担体、賦形剤、結合剤、希釈剤などと混合して製剤化し、医薬組成物として経口的にまたは非経口的に投与することができる。薬物を別々に製剤化した場合、別々に製剤化したものを使用時に希釈剤などを用いて混合して投与することができるが、別々に製剤化した個々の製剤を、同時に、あるいは時間差をおいて別々に、同一対象に投与してもよい。別々に製剤化したものを使用時に希釈剤などを用いて混合して投与するためのキット製品（例えば、粉末状の個々の薬物を含有するアンプルと2種以上の薬物を用時に混合して溶解するための希釈剤などを含有する注射用キットなど）、別々に製剤化した個々の製剤を、同時に、あるいは時間差をおいて別々に、同一対象に投与するためのキット製品（例えば、個々の薬物を含有する錠剤を同一または別々の袋に入れ、必要に応じ、薬物を投与する時間の記載欄を設けた、2種以上の錠剤を同時にあるいは時間差をおいて別々に投与するための錠剤用キットなど）なども本発明に含まれる。

また、エンドセリン拮抗作用を有する化合物またはその塩と、Na-H交換阻害作用を有する化合物(I)とを組み合わせて用いる場合の投与量は、個々の薬物の最少推奨臨床投与量を基準とし、投与対象、投与対象の年齢および体重、症状、投与時間、投与方法、剤型、薬物の組み合わせなどにより、適宜選択することができる。

ある特定の患者の投与量は、年令、体重、一般的健康状態、性別、食事、投与時間、投与方法、排泄速度、薬物の組み合わせ、患者のその時に治療を行っている病状の程度に応じ、それらあるいは他の要因を考慮して決められる。

典型的には、エンドセリン拮抗作用を有する化合物またはその塩と、Na-H交換阻害作用を有する化合物(I)とを組み合わせに関する個々の一日投与量は、それらが単独で投与される場合の実態に関して最少推奨臨床投与量の約1/50以上最大推奨レベル以下（好ましくは最少推奨臨床投与量以下、さらに好ましくは最少推奨臨床投与量1/2以下）の範囲である。

これらの組み合わせを例示すると、例えば、成人（体重約60kg）の心筋梗塞の患者（体重約60kgの成人）に経口投与する場合、通常1回量として、Na-H交換阻害薬として約0.002ないし5mg/kg、好ましくは0.005ないし2mg/kg、さらに好ましくは、0.02ないし1mg/kg程度であり、これらの服用量を症状に

応じて1日約1ないし約3回程度投与するのが望ましい。疾患の急性の発症の場合は、例えば心筋梗塞発症直後は、より高投与量及び特に高頻度の投与、例えば1日当たり4回の投与が必要な場合がある。特に例えば集中治療中の心筋梗塞患者の場合、静脈内投与には1日当たり約50mg／人を要する場合がある。一方、エンドセリン拮抗薬は、例えば、約10～300mg／ヒト／日（好ましくは、約20～200mg／ヒト／日、さらに好ましくは、約50～100mg／ヒト／日）の範囲の投与量（好ましくは静脈内投与による投与量）で、Na-H交換阻害薬と有効に組み合わせることができる。当然ながら、これらの用量範囲は一日投与量を分割するために必要な単位ベースで調節できるが、前記のように用量は疾患の性質及び程度、患者の年令、体重、一般的健康状態、性別、食事、投与時間、投与方法、排泄速度、薬物の組み合わせ、それらあるいはその他の要因を考慮して決められる。

発明を実施するための最良の形態

以下に、出発物質の製造を示す参考例、化合物(I)の製造を示す実施例を挙げて、本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。また、本明細書中の室温は0ないし25℃を示し、各記号は次の意味を示す。

- mp : 融点(melting point)
s : シングレット(singlet)
d : ダブレット(doublet)
20 t : トリプレット(triplet)
dd : ダブル ダブレット(double doublet)
ddd : ダブル ダブル ダブレット(double double doublet)
q : カルテット(quartet)
m : マルチプレット(multiplet)
25 br : broad
C D C l₃ : 重クロロホルム
C D₃ O D : 重メタノール
D M S O : ジメチルスルホキシド

DCC : ジシクロヘキシリカルボジイミド

WSC : 水溶性カルボジイミド

実施例

5 参考例 1

5-フェニルシクロヘキサン-1, 3-ジオン(15.0 g)、2-アミノエタノール(6.3 g)、モレキュラーシーブス4A(100 g)、テトラヒドロフラン(200 ml)の混合物を12時間加熱還流した。冷却後不溶物をろ別し、減圧下溶媒を留去し油状物を得た。これをジメチルホルムアミド(5 ml)に溶かし、2-ブロモメチレン(0.20 g)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(30 mg)、炭酸カリウム(0.28 g)を加えて、150°Cで2時間かき混ぜた。減圧下濃縮し、残渣を酢酸エチルに溶かし、炭酸水素ナトリウム水、水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(EtOAc/hexane)に付し、無色結晶として6-フェニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロインドール-4-オン(0.11 g)を得た。

mp. 187-189 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 2.72 (1H, s), 2.76 (1H, dd, J = 16, 20 Hz), 3.02 (1H, dd, J = 16, 26 Hz), 3.06 (1H, dd, J = 16, 20 Hz), 3.43 - 3.61 (1H, m), 6.56 (1H, t, J = 3 Hz), 6.72 (1H, t, J = 3 Hz), 7.10 - 7.48 (5H, m) 9.31 (1H, br).

20 参考例 2

5-フェニルシクロヘキサン-1, 3-ジオン(5.0 g)、3-アミノプロパン-2-オール(2.6 g)、モレキュラーシーブス4A(30 g)、テトラヒドロフラン(70 ml)の混合物を12時間加熱還流した。冷却後不溶物をろ別し、減圧下溶媒を留去した。残渣をジメチルホルムアミド(130 ml)に溶かし、2-ブロモメチレン(5.3 g)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0.77 g)、炭酸カリウム(7.3 g)を加えて、150 °Cで4時間かき混ぜた。減圧下濃縮し、残渣を酢酸エチルに溶かし、炭酸水素ナトリウム水、水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(EtOAc/hexane)に付

し、得られた結晶を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色結晶として3-メチル-6-フェニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロインドール-4-オン(2.3 g)を得た。

mp. 169 °C (分解)

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 2.32 (3H, s), 2.70 (1H, s), 2.74 (1H, dd, J = 16, 21 Hz), 5 2.98 (1H, dd, J = 13, 16 Hz), 3.02 (1H, s), 3.42 - 3.62 (1H, m), 6.45 (1H, s), 7.15 - 7.42 (5H, m) 8.14 (1H, br).

参考例 3

5-フェニルシクロヘキサン-1, 3-ジオン(4.0 g)、4-アミノブタン-2-オール(2.5 g)、モレキュラーシーブス 4A (24 g)、テトラヒドロフラン(60 ml) の混合物を10 13時間加熱還流した。冷却後不溶物をろ別し、減圧下溶媒を留去した。残渣をジメチルホルムアミド(100 ml)に溶かし、2-ブロモメシチレン(4.2 g)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0.6 g)、炭酸カリウム(5.9 g)を加えて、150 °Cで5時間かき混ぜた。減圧下濃縮し、残渣を酢酸エチルに溶かし、炭酸水素ナトリウム水、水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(EtOAc/hexane)に付し、無色結晶として3-エチル-6-フェニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロインドール-4-オン(2.6 g)を得た。

mp. 177 - 179 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.22 (3H, t, J = 7 Hz), 2.64 - 2.86 (4H, m), 2.89 - 3.09 (2H, m), 3.42 - 3.63 (1H, m), 6.48 (1H, s), 7.22 - 7.42 (5H, m) 8.25 (1H, br).

参考例 4

5-フェニルシクロヘキサン-1, 3-ジオン(4.0 g)、2-アミノプロパノール(2.1 g)、モレキュラーシーブス 4A (24 g)、テトラヒドロフラン(60 ml) の混合物を14時間加熱還流した。冷却後不溶物をろ別し、減圧下溶媒を留去した。残渣をジメチルホルムアミド(100 ml)に溶かし、2-ブロモメシチレン(4.2 g)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0.6 g)、炭酸カリウム(5.9 g)を加え、150 °Cで3.5時間かき混ぜた。減圧下濃縮し、残渣を酢酸エチルに溶かし、水、飽和食塩

水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(EtOAc)に付し、得られた結晶を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色結晶として2-メチル-6-フェニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロイソindleール-4-オン(3.2 g)を得た。

5 mp. 203 - 205 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 2.24 (3H, s), 2.63 - 2.84 (2H, m), 2.85 - 3.14 (2H, m), 3.41 - 3.59 (1H, m), 6.21 (1H, s), 7.21 - 7.41 (5H, m) 8.85 (1H, br).

参考例 5

5-フェニルシクロヘキサン-1, 3-ジオン(4.0 g)、2-アミノシクロヘキサノール(3.2 g)、モレキュラーシーブス4A(24 g)、テトラヒドロフラン(60 ml)の混合物を12時間加熱還流した。冷却後不溶物をろ別し、減圧下溶媒を留去した。残渣をジメチルホルムアミド(100 ml)に溶かし、2-ブロモメシチレン(4.2 g)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0.6 g)、炭酸カリウム(5.9 g)を加えて、150 °Cで4時間かき混ぜた。減圧下濃縮し、残渣を酢酸エチルに溶かし、炭酸水素ナトリウム水、水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(EtOAc)に付し、得られた結晶を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色結晶として2-フェニル-1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8-オクタヒドロカルバゾール-4-オン(3.4 g)を得た。

mp. 257 - 259 °C

20 ¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.60 - 1.90 (4H, m), 2.26 - 2.82 (6H, m), 2.84 - 3.06 (2H, m), 3.40 - 3.60 (1H, m), 7.16 - 7.48 (5H, m), 8.07 (1H, br).

参考例 6

5-フェニルシクロヘキサン-1, 3-ジオン(2.0 g)、3-アミノプロパン-2-オール(0.97 g)、モレキュラーシーブス4A(12 g)、テトラヒドロフラン(30 ml)の混合物を12時間加熱還流した。冷却後不溶物をろ別し、減圧下溶媒を留去した。残渣をジメチルホルムアミド(40 ml)に溶かし、2-ブロモメシチレン(2.0 g)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0.29 g)、炭酸カリウム(2.7 g)を加えて、150 °Cで5時間かき混ぜた。減圧下濃縮し、残渣を酢酸エチルに溶かし、炭

酸水素ナトリウム水、水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、残渣を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色結晶として3-メチル-6-(2-メチルフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロインドール-4-オン(1.1 g)を得た。

5 mp. 190 - 191 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 2.33 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.53 - 3.08 (4H, m), 3.67 - 3.85 (1H, m), 6.46 (1H, s), 7.05 - 7.34 (4H, m), 8.30 (1H, br).

参考例7

60 % 水素化ナトリウム(0.14 g, ヘキサンで3回洗浄)のジメチルホルムアミド(10 ml)懸濁液に6-フェニル-4, 5, 6, 7-テラヒドロインドール-4-オン(0.6 g)を加え室温で30分攪拌した。ヨウ化メチル(0.44 g)のジメチルホルムアミド(1 ml)溶液を0 °Cで加え室温で3.5時間かき混ぜた。減圧下溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルに溶かして、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(EtOAc/hexane)に付し、得られた結晶を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色結晶として1-メチル-6-フェニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロインドール-4-オン(0.57 g)を得た。

mp. 166 - 167 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 2.71 (1H, s), 2.75 (1H, dd, J = 16, 21 Hz), 2.87 (1H, dd, J = 11, 16 Hz), 3.05 (1H, dd, J = 5, 16 Hz), 3.43 - 3.66 (1H, m), 3.56 (3H, s), 6.46 - 6.67 (2H, m), 7.22 - 7.44 (5H, m).

参考例8

60 % 水素化ナトリウム(0.085 g, ヘキサンで3回洗浄)のジメチルホルムアミド(10 ml)懸濁液に3-メチル-6-フェニル-4, 5, 6, 7-テラヒドロインドール-4-オン(0.4 g)を加え室温で30分攪拌した。ヨウ化メチル(0.28 g)のジメチルホルムアミド(1 ml)溶液を0 °Cで加え室温で1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルに溶かして、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、残渣を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色結晶として1, 3-ジメチル-6-フェニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロインドール-4-オン化合物(0.37

g) を得た。

mp. 155 – 156 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.31 (3H, s), 2.57 – 3.08 (4H, m), 3.36 – 3.62 (1H, m), 3.48 (3H, s), 6.32 (1H, s), 7.20 – 7.45 (5H, m).

5 参考例 9

60 % 水素化ナトリウム (0.18 g, ヘキサンで 3 回洗浄) のジメチルホルムアミド (10 ml) 懸濁液に 6-フェニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロインドール-4-オン (0.8 g) を加え室温で 30 分攪拌した。1-ブロモプロパン (0.51 g) のジメチルホルムアミド (3 ml) 溶液を加え同温で 1 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルに溶かして、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc/hexane) に付し 6-フェニル-1-プロピル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロインドール-4-オン (0.92 g) を油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.92 (3H, t, J = 7 Hz), 1.63 – 1.85 (2H, m), 2.6 – 2.77 (2H, m), 2.87 (1H, dd, J = 11, 16 Hz), 3.04 (1H, dd, J = 5, 16 Hz), 3.42 – 3.61 (1H, m), 3.77 (1H, t, J = 7 Hz), 6.59 (1H, d, J = 3 Hz), 6.76 (1H, d, J = 3 Hz), 7.22 – 7.44 (5H, m).

参考例 10

60 % 水素化ナトリウム (0.18 g, ヘキサンで 3 回洗浄) のジメチルホルムアミド (10 ml) 懸濁液に 6-フェニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロインドール-4-オン (0.8 g) を加え室温で 30 分攪拌した。臭化ベンジル (0.71 g) のジメチルホルムアミド (3 ml) 溶液を加え同温で 2.5 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルに溶かして、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc/hexane) に付し、次いで酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶して無色結晶として 1-ベンジル-6-フェニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロインドール-4-オン (0.86 g) を得た。

mp. 122 – 123 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.61 – 3.06 (4H, m), 3.41 – 3.61 (1H, m), 5.05 (2H, s), 6.66

(1H, dd, J = 3, 6 Hz), 7.03 (1H, dd, J = 3, 7 Hz), 7.20 - 7.40 (8H, m).

参考例 1 1

60 % 水素化ナトリウム(0.17 g)ヘキサンで3回洗浄)のジメチルホルムアミド
 (10 ml)懸濁液に6-フェニル-4, 5, 6, 7-テラヒドロインドール-4-オン(0.8 g)を加
 え室温で30分攪拌した。塩化ベンゾイル(0.59 g)のジメチルホルムアミド(3 ml)
 溶液を加え同温で3時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルに溶か
 して、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、
 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(EtOAc/ hexane)に付し無色結晶と
 して1-ベンゾイル-6-フェニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロインドール-4-オン(0.78
 g)を得た。

mp. 140 - 142 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 2.72 - 2.99 (2H, m), 3.22 - 3.43 (1H, m), 3.45 - 3.80 (2H,
 m), 6.64 (1H, d, J = 4 Hz), 6.91 (1H, d, J = 4 Hz), 7.22 (5H, m), 7.45 - 7.60
 (3H, m) 7.63 - 7.83 (2H, m).

参考例 1 2

60 % 水素化ナトリウム(0.18 g, ヘキサンで3回洗浄)のジメチルホルムアミド
 (10 ml)懸濁液に6-フェニル-4, 5, 6, 7-テラヒドロインドール-4-オン(0.8 g)を加
 え室温で30分攪拌した。メタンスルホニルクロリド(0.48 g)のジメチルホルムア
 ミド(3 ml)溶液を加え同温で3時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣を酢酸
 エチルに溶かして、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減
 圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(EtOAc/ hexane)に付し、
 次いで酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色結晶として1-メタンスルホニル-
 6-フェニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロインドール-4-オン(0.51 g)を得た。

mp. 172 - 173 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 2.65 - 2.92 (2H, m), 3.03 - 3.32 (1H, m), 3.21 (3H, s), 3.44
 - 3.66 (2H, m), 6.71 (1H, d, J = 3 Hz), 7.14 (1H, d, J = 3 Hz), 7.21 - 7.43
 (5H, m).

参考例 1 3

60 % 水素化ナトリウム(0.085 g, ヘキサンで3回洗浄)のジメチルホルムアミド(10 ml)懸濁液に3-メチル-6-フェニル-4, 5, 6, 7-テラヒドロインドール-4-オン(0.4 g)を加え室温で30分攪拌した。メタンスルホニルクロリド(0.22 g)のジメチルホルムアミド(2 ml)溶液を加え同温で18時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、
5 残渣を酢酸エチルに溶かして、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(EtOAc/hexane)に付して無色結晶として1-メタンスルホニル-3-メチル-6-フェニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロインドール-4-オン(0.50 g)を得た。

mp. 80 - 83 °C

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 2.29 (3H, s), 2.62 - 2.88 (2H, m), 2.95 - 3.28 (1H, m), 3.17 (3H, s), 3.41 - 3.63 (2H, m), 6.87 (1H, s), 7.15 - 7.43 (5H, m).

参考例 1 4

60 % 水素化ナトリウム(0.13 g, ヘキサンで3回洗浄)のジメチルホルムアミド(10 ml)懸濁液に3-エチル-6-フェニル-4, 5, 6, 7-テラヒドロインドール-4-オン(0.64 g)を加え室温で30分攪拌した。メタンスルホニルクロリド(0.34 g)のジメチルホルムアミド(1 ml)溶液を加え同温で24時間、40 °Cで5時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルに溶かして、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、残渣をジイソプロピルエーテル-ヘキサンから再結晶して無色結晶として3-エチル-1-メタンスルホニル-6-フェニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロインドール-4-オン(0.26 g)を得た。
15
20

mp. 153 - 154 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 1.18 (3H, t, J = 7 Hz), 2.57 - 3.28 (5H, m), 3.16 (3H, s), 3.38 - 3.57 (2H, m), 6.87 (1H, s), 7.17 - 7.43 (5H, m).

参考例 1 5

25 60 % 水素化ナトリウム(0.12 g, ヘキサンで3回洗浄)のジメチルホルムアミド(10 ml)懸濁液に3-メチル-6-(2-メチルフェニル)-4, 5, 6, 7-テラヒドロインドール-4-オン(0.60 g)を加え室温で30分攪拌した。メタンスルホニルクロリド(0.43 g)のジメチルホルムアミド(3 ml)溶液を加え同温で12時間かき混ぜ、メタンスル

ホニルクロリド(0.74 g)を加えさらに3時間かき混ぜた。炭酸水素ナトリウム水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(EtOAc/hexane)に付し結晶を得た。結晶を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色結晶として1-メタンスルホニル-3-メチル-6-(2-メチルフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロインドール-4-オン(0.35 g)を得た。

mp. 163 - 165 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 2.31 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.57 - 2.89 (5H, m), 3.04 (1H, dd, J = 11, 17 Hz), 3.43 (1H, dd, J = 4, 17 Hz), 3.63 - 3.87 (2H, m), 6.89 (1H, s), 7.15 - 7.34 (4H, m).

参考例 1 6

5-(2-フルオロフェニル)-1, 3-シクロヘキサンジオン(2.0 g)、3-アミノプロパン-2-オール(0.95 g)、モレキュラーシーブス 4A (12 g)、テトラヒドロフラン(30 ml)の混合物を12時間加熱還流した。冷却後不溶物をろ別し、減圧下溶媒を留去した。残渣をジメチルホルムアミド(40 ml)に溶かし、2-ブロモメチレン(1.9 g)、テトラキストリフェニルホスфинパラジウム(0.28 g)、炭酸カリウム(2.7 g)を加えて、5時間150 °Cでかき混ぜた。減圧下濃縮し、残渣を酢酸エチルに溶かし、炭酸水素ナトリウム水、水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、残渣を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して6-(2-フルオロフェニル)-3-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロインドール-4-オン(0.96 g)を得た。

mp. 198 - 200 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 2.31 (3H, s), 2.63 (1H, dd, J = 4, 16 Hz), 2.80 (1H, dd, J = 12, 16 Hz), 2.83 - 3.16 (2H, m), 3.68 - 3.86 (1H, m), 6.42 (1H, s), 6.97 - 7.34 (4H, m), 9.71 (1H, br).

参考例 1 7

60% 水素化ナトリウム(0.16 g、ヘキサンで3回洗浄)のジメチルホルムアミド(10 ml)懸濁液に3-メチル-6-(2-フルオロフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロインドール-4-オン(0.80 g)を加え室温で30分攪拌した。メタンスルホニルクロリド

(0.41 g) のジメチルホルムアミド(3 ml) 溶液を加え同温で14時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルに溶かして、炭酸水素ナトリウム水、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(EtOAc/hexane)に付し、得られた結晶を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色結晶として1-メタンスルホニル-3-メチル-6-(2-フルオロフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロインドール-4-オン(0.47 g)を得た。

mp. 130 - 134 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 3.00 (3H, s), 2.71 (1H, dd, J = 4, 16 Hz), 2.87 (1H, dd, J = 13, 16 Hz), 2.83 - 3.26 (1H, m), 3.46 (1H, dd, J = 4, 18 Hz), 3.68 - 3.94 (1H, m), 6.88 (1H, s), 7.02 - 7.35 (4H, m).

参考例 1 8

5-(2-クロロフェニル)シクロヘキサン-1, 3-ジオン(2.0 g)、3-アミノプロパン-2-オール(0.88 g)、モレキュラーシーブス4A(12 g)、テトラヒドロフラン(30 ml)の混合物を12時間加熱還流した。冷却後不溶物をろ別し、減圧下溶媒を留去了した。残渣をジメチルホルムアミド(40 ml)に溶かし、2-ブロモメチレン(1.8 g)、テトラキストリフェニルホスфинパラジウム(0.26 g)、炭酸カリウム(2.5 g)を加えて、150 °Cで5時間かき混ぜた。減圧下濃縮し、残渣を酢酸エチルに溶かし、炭酸水素ナトリウム水、水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、残渣を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して6-(2-クロロフェニル)-3-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロインドール-4-オン(1.3 g)を得た。

mp. 201 - 209 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 2.33 (3H, s), 2.54 - 2.86 (1H, m), 2.90 (1H, dd, J = 11, 16 Hz), 3.1 (1H, dd, J = 5, 16 Hz), 3.94 - 4.15 (1H, m), 6.46 (1H, s), 7.14 - 7.43 (4H, m), 8.27 (1H, br).

参考例 1 9

60% 水素化ナトリウム(0.18 g、ヘキサンで3回洗浄)のジメチルホルムアミド(10 ml)懸濁液に6-(2-クロロフェニル)-3-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロインドール-4-オン(1.0 g)を加え室温で30分攪拌した。、メタンスルホニルクロリド

(0.53 g) のジメチルホルムアミド(3 ml) 溶液を加え同温で9時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルに溶かして、炭酸水素ナトリウム水、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(EtOAc/hexane)に付し、得られた結晶を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色結晶として6-(2-クロロフェニル)-1-メタンスルホニル-3-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロインドール-4-オン(0.3 g)を得た。

mp. 167 - 168 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.3 (3H, s), 2.64 - 2.79 (1H, m), 2.82 (1H, dd, J = 11, 16 Hz), 3.03 (1H, dd, J = 11, 18 Hz), 3.19 (3H, s), 3.49 (1H, dd, J = 4, 18 Hz), 3.93 - 4.11 (1H, m), 6.88 (1H, s), 7.12 - 7.46 (4H, m).

参考例 2 0

5-チエニルシクロヘキサン-1, 3-ジオン(2.0 g)、3-アミノプロパン-2-オール(1.0 g)、モレキュラーシーブス 4A (12 g)、テトラヒドロフラン(30 ml)の混合物を12時間加熱還流した。冷却後不溶物をろ別し、減圧下溶媒を留去した。残渣をジメチルホルムアミド(40 ml)に溶かし、2-ブロモメチレン(2.1 g)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0.30 g)、炭酸カリウム(2.8 g)を加えて、150 °Cで7時間かき混ぜた。減圧下濃縮し、残渣を酢酸エチルに溶かし、炭酸水素ナトリウム水、水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、残渣を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して3-メチル-6-(2-チエニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロインドール-4-オン(0.72 g)を得た。

mp. 195 - 196 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.31 (3H, s), 2.72 (1H, dd, J = 11, 16 Hz), 2.88 (1H, dd, J = 5, 16 Hz), 3.00 (1H, dd, J = 11, 16 Hz), 3.20 (1H, dd, J = 5, 16 Hz), 3.70 - 3.93 (1H, m), 6.46 (1H, s), 6.86 - 7.02 (2H, m), 7.18 (1H, dd, J = 1 Hz), 8.18 (1H, br).

参考例 2 1

60 % 水素化ナトリウム(0.11 g、ヘキサンで3回洗浄)のジメチルホルムアミド(10 ml)懸濁液に3-メチル-6-(2-チエニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロインドール-4-

オン(0.60 g)を加え室温で30分攪拌した。メタンスルホニルクロリド(0.36 g)のジメチルホルムアミド(2 ml)溶液を加え同温で14時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルに溶かして、炭酸水素ナトリウム水、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(EtOAc/hexane)に付し、得られた結晶を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色結晶として1-メタンスルホニル-3-メチル-6-(2-チエニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロインドール-4-オン(0.28 g)を得た。

mp. 135 - 136 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 2.28 (3H, s), 2.70 - 3.30 (3H, m), 3.19 (3H, s), 3.61 (1H, dd, J = 5, 17 Hz), 3.76 - 3.93 (1H, m), 6.87 (1H, s), 6.84 - 6.98 (2H, m), 7.19 (1H, dd, J = 1, 5 Hz).

参考例 2 2

60 % 水素化ナトリウム(0.16 g, ヘキサンで3回洗浄)のジメチルホルムアミド(10 ml)懸濁液に6-フェニル-4, 5, 6, 7-テラヒドロインドール-4-オン(0.8 g)を加え室温で30分攪拌した。p-トルエンスルホニルクロリド(0.76 g)を加え、同温で1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルに溶かして、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(EtOAc/hexane)に付し、無色結晶として1-(4-メチルフェニル)スルホニル-6-フェニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロインドール-4-オン(1.2 g)を得た。

mp. 118 - 120 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 2.44 (3H, s), 2.68 (1H, s), 2.86 - 3.07 (1H, m), 3.36 - 3.56 (2H, m), 6.66 (1H, d, J = 3 Hz), 7.16 - 7.46 (8H, m), 7.73 (1H, d, J = 9 Hz).

参考例 2 3

25 5-(2-メチルフェニル)シクロヘキサン-1, 3-ジオン(1.0 g)、酢酸(0.27 g)、ジメチルアミノピリジン(0.60 g)のジメチルホルムアミド(45 ml)溶液にジシクロヘキシルカルボジイミド(1.0 g)を加え室温で12時間かき混ぜた。減圧下溶媒を留去して残渣に酢酸エチルを加え、有機層を硫酸水素カリウム水溶液で洗浄し、不

溶物をろ過した。1N水酸化ナトリウム水を加え水層を1N塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、残渣を酢酸エチルへキサンから再結晶して、無色結晶として2-(1-ヒドロキシエチリデン)-5-(2-メチルフェニル)シクロヘキサン-1, 3-ジオ⁵ン(0.69g)を得た。

mp 78 - 81 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 2.35 (3H, s), 2.55 - 2.99 (4H, m), 2.66 (3H, s), 3.46 - 3.67 (1H, m), 3.71 - 3.77 (1H, m), 7.10 - 7.32 (4H, m).

参考例24

10 2-(1-ヒドロキシエチリデン)-5-(2-メチルフェニル)シクロヘキサン-1, 3-ジオ¹⁰ン(0.45 g)、ヒドラジン水和物(0.1 g)のエタノール(10 ml)溶液を15分間加熱還流した。減圧下溶媒を留去して残渣を酢酸エチルへキサンから再結晶し、無色結晶として3-メチル-6-(2-メチルフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロインダゾール-4-オン(0.40 g)を得た。

15 mp. 205 - 207 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 2.34 (3H, s), 2.59 (3H, s), 2.5 - 2.83 (2H, m), 2.96 (1H, dd, J = 11, 16 Hz), 3.1 (1H, dd, J = 5, 16 Hz), 3.61 - 3.80 (1H, m), 7.17 - 7.34 (5H, m).

参考例25

20 5-(2-クロロフェニル)シクロヘキサン-1, 3-ジオ²⁰ン(1.5 g)、酢酸(0.73 g)、ジメチルアミノピリジン(0.12 g)のジメチルホルムアミド(65 ml)溶液にジシクロヘキシリカルボジイミド(1.5 g)を加え室温で13時間かき混ぜた。減圧下溶媒を留去して残渣に酢酸エチルを加え、炭酸水素ナトリウム水、水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、残渣を酢酸エチルへキ²⁵サンから再結晶して、無色結晶として2-(1-ヒドロキシエチリデン)-5-(2-クロロフェニル)シクロヘキサン-1, 3-ジオ²⁵ン(1.4 g)を得た。

mp. 100 - 101 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 2.66 (3H, s), 2.53 - 3.04 (4H, m), 3.76 - 3.95 (1H, m), 7.17

- 7.45 (5H, m).

参考例 2 6

2-(1-ヒドロキシエチリデン)-5-(2-クロロフェニル)シクロヘキサン-1,3-ジオン(0.31 g)、ヒドラジン水和物(0.065 g)のエタノール(10 ml)溶液を30分間加熱還流した。減圧下溶媒を留去して残渣を酢酸エチルへキサンから再結晶し、無色結晶として6-(2-クロロフェニル)-3-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロインダゾール-4-オン(0.26 g)を得た。

mp. 168 - 170 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 2.59 (3H, s), 2.6 - 2.8 (2H, m), 2.94 (1H, dd, J = 11, 16 Hz), 3.22 (1H, dd, J = 4, 16 Hz), 3.90 - 4.06 (1H, m), 7.07 - 7.43 (4H, m).

参考例 2 7

5-(2-メトキシフェニル)-1,3-シクロヘキサンジオン(2.0 g)、酢酸(0.99 g)、ジメチルアミノピリジン(1.7 g)のジメチルホルムアミド(100 ml)溶液にジシクロヘキシリカルボジイミド(2.5 g)を加え室温で15時間かき混ぜた。減圧下溶媒を留去して残渣に酢酸エチルを加え、硫酸水素カリウム水溶液、水で順次洗浄した。1 N 水酸化ナトリウム水を加えて、水層を1塩酸で中和して酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、残渣をジイソプロピルエーテルへキサンから再結晶して、無色結晶として2-アセチル-5-(2-メトキシフェニル)シクロヘキサン-1,3-ジオン(2.0 g)を得た。

mp 65 - 66 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 2.53 - 3.06 (4H, m), 2.65 (3H, s), 3.61 - 3.80 (1H, m), 3.84 (3H, m), 6.84 - 7.03 (2H, m), 7.06 - 7.18 (2H, m), 7.20 - 7.40 (2H, m).

参考例 2 8

2-アセチル-5-(2-メトキシフェニル)シクロヘキサン-1,3-ジオン(0.10 g)、ヒドラジン水和物(0.21 g)のエタノール(20 ml)溶液を30分間加熱還流した。減圧下溶媒を留去して残渣を酢酸エチルへキサンから再結晶し、無色結晶として6-(2-メトキシフェニル)-3-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロインダゾール-4-オン

(0.77 g)を得た。

mp. 183 - 185 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.57 (3H, s), 2.69 (1H, dd, J = 5, 17 Hz), 2.82 (1H, dd, J = 11, 13 Hz), 3.01 (1H, dd, J = 11, 16 Hz), 3.14 (1H, dd, J = 5, 16 Hz), 5 3.74 - 3.94 (1H, m), 3.82 (3H, s), 6.86 - 7.0 (2H, m), 7.17 - 7.31 (2H, m).

参考例 29

6-(2-メトキシフェニル)-3-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロインダゾール-4-オン (0.28 g)、ヨウ化リチウム (0.44 g)、コリジン (0.79 g) の混合物を5時間加熱還流した。減圧下コリジンを留去して残渣を酢酸エチルで抽出した。有機層を水、10 飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc/hexane) に付し、得られた結晶をアセトン-ヘキサンから再結晶して、無色結晶として6-(2-ヒドロキシフェニル)-3-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロインダゾール-4-オン (0.05 g)を得た。

mp. 252 - 255 °C

15 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.52 (3H, s), 2.69 (1H, dd, J = 4, 17 Hz), 2.89 (1H, dd, J = 12, 17 Hz), 3.02 - 3.07 (4H, m), 3.33 - 3.56 (2H, br), 3.70 - 3.88 (1H, m), 6.77 - 6.88 (2H, m), 7.05 - 7.19 (2H, m).

参考例 30

5-(2-クロロフェニル)シクロヘキサン-1, 3-ジオン (1.0 g)、プロピオニ酸 (0.60 g)、ジメチルアミノピリジン (0.82 g) のジメチルホルムアミド (30 ml) 溶液にジシクロヘキシルカルボジイミド (1.2 g) を加え室温で13時間かき混ぜた。減圧下溶媒を留去して残渣に酢酸エチルを加え、1 N 塩酸、水で順次洗浄した。1 N 水酸化ナトリウム水を加えて、水層をジエチルエーテルで洗浄し 1 N 塩酸で中和して酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、残渣をジイソプロピルエーテル-ヘキサンから再結晶して、無色結晶として5-(2-クロロフェニル)-2-プロピオニルシクロヘキサン-1, 3-ジオン (0.67 g)を得た。

mp 63 - 64 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.07 (3H, t, J = 7 Hz), 1.50 (1H, br), 2.57 (1H, dd, J = 12, 16 Hz), 2.67 (1H, dd, J = 2, 5 Hz), 2.68 – 2.96 (2H, m), 3.02 (2H, q, J = 7 Hz), 3.66 (1H, m), 6.97 – 7.48 (4H, m).

参考例 3 1

5 5-(2-クロロフェニル)-2-プロピオニルシクロヘキサン-1,3-ジオン (0.6 g)、ヒドラジン水和物 (0.12 g) のエタノール (20 ml) 溶液を2時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去して残渣を酢酸エチルへキサンから再結晶し、無色結晶として6-(2-クロロフェニル)-3-エチル-4,5,6,7-テトラヒドロインダゾール-4-オン (0.47 g) を得た。

10 mp. 180 – 181 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.33 (3H, t, J = 7 Hz), 2.74 (1H, s), 2.78 (1H, s), 2.94 (1H, dd, J = 11, 16 Hz), 3.01 (2H, q, J = 7 Hz), 3.22 (1H, dd, J = 5, 16 Hz), 3.86 – 4.06 (1H, m), 7.16 – 7.37 (3H, m), 7.41 (1H, dd, J = 2, 7 Hz).

参考例 3 2

15 60 % 水素化ナトリウム (0.22 g, ヘキサンで3回洗浄) にエタノール (30 ml) を加えた。5-フェニルシクロヘキサン-1,3-ジオン (1.0 g)、次いでクロロアセトン (0.49 g) を0 °Cで加え、室温で20分間かき混ぜ、13時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルに溶かし、水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc/hexane) に付し無色結晶として3-メチル-6-フェニル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾフラン-4-オン (0.18 g) を得た。

mp. 104 – 106 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.23 (3H, s), 2.60 – 2.86 (2H, m), 2.92 – 3.23 (2H, m), 3.42 – 3.64 (1H, m), 7.11 (1H, s), 7.16 – 7.48 (5H, m).

25 参考例 3 3

5 – (3 – ブロモフェニル) シクロヘキサン-1,3-ジオン (mp 182 – 183 °C; 1.34 g) のDMF (20 ml) 溶液にナトリウムメトキシド (0.30 g) を加え、アルゴン雰囲気下室温で15分攪拌した。クロロアセトン (0.

4.5 ml) を加え、90 °Cで2時間攪拌した。ついで炭酸カリウム(0.69 g)を加え、150 °Cで一晩(13時間)攪拌した。反応液を空冷後、氷水、酢酸エチルを加えて抽出した。上層を飽和食塩水で洗浄、乾燥(無水硫酸マグネシウム)し、減圧下に濃縮した。残さをシリカゲルクロマトに付し、酢酸エチル/ヘキサンで溶出し精製して、6-(3-ブロモフェニル)-3-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾフラン-4-オン(0.14 g)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 2.22(3H, d, J=1.4 Hz), 2.72(2H, d, J=8.4 Hz), 2.98(1H, dd, J=11.0 & 17.0 Hz), 3.13(1H, dd, J=5.4 & 17.0 Hz), 3.49(1H, m), 7.12(1H, s), 7.20-7.44(4H, m).

参考例34

60% 水素化ナトリウム(0.44 g, ヘキサンで3回洗浄)をジメチルホルムアミド(10 ml)に懸濁させ、次いで5-(4-メチルフェニル)シクロヘキサン-1,3-ジオン(2.0 g)、クロロアセトン(0.92 g)を加え、室温で1時間150 °Cで13時間かき混ぜた。減圧下溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルに溶かし、水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(EtOAc/hexane)に付し、得られた結晶をヘキサンから再結晶して無色結晶として3-メチル-6-(4-メチルフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾフラン-4-オン(0.51 g)を得た。

mp. 113 - 114 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 2.22(3H, s), 2.35(3H, s), 2.60-2.76(2H, m), 2.99(1H, dd, J=11, 17 Hz), 3.13(1H, dd, J=6, 17 Hz), 3.40-3.60(1H, m), 7.04-7.30(4H, m), 7.11(1H, s).

参考例35

5-(4-フルオロフェニル)シクロヘキサン-1,3-ジオン(mp 175-176 °C; 1.03 g)のエタノール(10 ml)溶液にナトリウムエトキシド(0.37 g)を加え、アルゴン雰囲気下室温で15分攪拌した。クロロアセトン(0.45 ml) DMF(10 ml)溶液を加えた後、100 °Cで一晩(1

3時間)攪拌した。反応液を空冷後、減圧下に濃縮し、残さに冰水、酢酸エチルを加えて抽出した。上層を飽和食塩水で洗浄、乾燥(無水硫酸マグネシウム)し、減圧下に濃縮した。残さをシリカゲルクロマトに付し、酢酸エチル/ヘキサンで溶出し精製して、6-(4-フルオロフェニル)-3-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾフラン-4-オン(0.12g)を得た。

mp 81-82°C (イソプロピルエーテル) .

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 2.22 (3H, d, J = 1.2Hz), 2.71 (2H, d, J = 8.6Hz), 2.97 (1H, dd, J = 10.6 & 16.8Hz), 3.13 (1H, dd, J = 5.4 & 17.0Hz), 3.52 (1H, m), 7.04 (2H, t, J = 8.6Hz), 7.12 (1H, s), 7.26 (2H, dd, J = 5.2 & 8.6Hz) .

参考例 3 6

60%水素化ナトリウム(0.44g, ヘキサンで3回洗浄)をジメチルホルムアミド(10ml)に懸濁させ、5-(4-ブロモフェニル)シクロヘキサン-1,3-ジオン(2.6g)、次いでクロロアセトン(0.92g)を加え、室温で1時間、150°Cで13時間かき混ぜた。減圧下溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルに溶かし、水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(EtOAc/hexane)に付し、得られた結晶をヘキサンから再結晶して無色結晶として3-メチル-6-(4-ブロモフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾフラン-4-オン(0.35g)を得た。

mp. 102 - 103 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 2.21 (3H, s), 2.66 - 2.77 (2H, m), 2.97 (1H, dd, J = 11, 17Hz), 3.18 (1H, dd, J = 12, 17Hz), 3.40 - 3.62 (1H, m), 7.08 - 7.24 (2H, m), 7.12 (1H, s), 7.43 - 7.55 (2H, m).

参考例 3 7

5-(4-メトキシフェニル)シクロヘキサン-1,3-ジオン(0.95g)、臭化ジメチル-1,2-プロパジエン-1-イルスルホニウム(1.5g)、ナトリウムエトキシド(0.31g)、エタノール(10ml)の混合物を5時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し残渣を酢

酸エチルに溶かして、水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、残渣をトルエン (20 ml) に溶かし p-トルエンスルホン酸 (0.85 g) を加えて室温で 1 時間かき混ぜた。酢酸エチルを加え、炭酸水素ナトリウム水、水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、残 5 渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc/hexane) に付し、無色結晶として 6-(4-メトキシフェニル)-3-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾフラン-4-オン (0.14 g) を得た。

mp. 82 - 83 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.21 (3H, d, J = 1 Hz), 2.60 - 2.80 (2H, m), 2.93 (1H, dd,

10 J = 11, 17 Hz), 3.09 (1H, dd, J = 5, 17 Hz), 3.36 - 3.55 (1H, m), 3.79 (3H, s), 6.83 - 6.94 (2H, m), 7.10 (1H, d, J = 1 Hz), 7.13 - 7.24 (2H, m).

参考例 3 8

60 % 水素化ナトリウム (0.21 g, ヘキサンで 3 回洗浄) にエタノール (30 ml) を加えた。5-(2-メチルフェニル) シクロヘキサン-1, 3-ジオン (1.0 g)、次いでクロ 15 ロアセトン (0.45 g) を 0 °C で加え、室温で 20 分間かき混ぜ、24 時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルに溶かし、水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマト グラフィー (EtOAc/hexane) に付し油状物として 3-メチル-6-(2-メチルフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾフラン-4-オン (0.18 g) を得た。

20 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.24 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.54 - 2.83 (2H, m), 2.88 - 3.15 (2H, m), 3.66 - 3.86 (1H, m), 7.12 (1H, s), 7.16 - 7.33 (5H, m).

参考例 3 9

5-(2, 5-ジメチルフェニル) シクロヘキサン-1, 3-ジオン (mp 1 94 - 195 °C; 1.08 g) の DMF (20 ml) 溶液に 60 % 水素化ナトリウム (0.22 g) を加え、アルゴン雰囲気下室温で 15 分攪拌した。クロロアセトン (0.45 ml) を加えた後、150 °C で一晩 (16 時間) 攪拌した。反応液を空冷後、氷水、酢酸エチルを加えて抽出した。上層を飽和食塩水で洗浄、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) し、減圧下に濃縮した。残さをシリカゲルクロマ

トに付し、酢酸エチル／ヘキサンで溶出し精製して、6-(2, 5-ジメチルフェニル)-3-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾフラン-4-オン(0. 36 g)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 2. 23 (3H, d, J=1. 4 Hz), 2. 30 (3H, s), 5 2. 32 (3H, s), 2. 60 (1H, dd, J=4. 4 & 16. 4 Hz), 2. 75 (1H, dd, J=12. 2 & 16. 4 Hz), 2. 99 (1H, d, J=2. 0 Hz), 3. 03 (1H, s), 3. 73 (1H, m), 6. 99 (2H, d, J=7. 6 Hz), 7. 09 (1H, d, J=7. 6 Hz), 7. 10 (1H, s), 7. 11 (1H, s).

10 参考例40

5-(2-トリフルオロメチルフェニル)シクロヘキサン-1, 3-ジオン(mp 198-199°C; 1. 28 g)のDMF (20m1) 溶液に60%水素化ナトリウム(0. 22 g)を加え、アルゴン雰囲気下室温で15分攪拌した。クロロアセトン(0. 45m1)を加えた後、150°Cで一晩(14時間)攪拌した。反応液を空冷後、氷水、酢酸エチルを加えて抽出した。上層を飽和食塩水で洗浄、乾燥(無水硫酸マグネシウム)し、減圧下に濃縮した。残さをシリカゲルクロマトに付し、酢酸エチル／ヘキサンで溶出し精製して、3-メチル-6-(2-トリフルオロメチルフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾフラン-4-オン(0. 28 g)を得た。

20 ¹H-NMR(CDCl₃) δ: 2. 24 (3H, d, J=1. 2 Hz), 2. 65 (1H, d, J=4. 8 & 16. 6 Hz), 2. 80 (1H, dd, J=12. 2 & 16. 4 Hz), 2. 96-3. 18 (2H, m), 3. 98 (1H, m), 7. 13 (1H, s), 7. 40 (1H, m), 7. 59 (2H, d, J=3. 6 Hz), 7. 69 (1H, d, J=8. 0 Hz).

25 参考例41

5-(2-フルオロフェニル)シクロヘキサン-1, 3-ジオン(mp 180-181°C; 1. 03 g)のDMF (20m1) 溶液に60%水素化ナトリウム(0. 22 g)を加え、アルゴン雰囲気下室温で15分攪拌した。クロロアセト

ン（0.45ml）を加えた後、150℃で一晩（14時間）攪拌した。反応液を空冷後、減圧下に濃縮し、残さに冰水、酢酸エチルを加えて抽出した。上層を飽和食塩水で洗浄、乾燥（無水硫酸マグネシウム）し、減圧下に濃縮した。残さをシリカゲルクロマトに付し、酢酸エチル／ヘキサンで溶出し精製して、6-(2-フルオロフェニル)-3-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾフラン-4-オン（0.22g）を得た。

mp 71-72℃(イソプロピルエーテル)。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 2.23 (3H, d, J=1.0Hz), 2.69 (1H, d d, J=4.4&16.2Hz), 2.85 (1H, dd, J=11.8&16.2Hz), 2.98-3.22 (2H, m), 3.82 (1H, m), 7.03-7.17 (2H, m), 7.12 (1H, s), 7.22-7.31 (2H, m)。

参考例4 2

60%水素化ナトリウム(0.39g, ヘキサンで3回洗浄)をジメチルホルムアミド(10ml)に懸濁させ、5-(2,4-ジフルオロフェニル)シクロヘキサン-1,3-ジオン(2.0g)、次いでクロロアセトン(0.83g)を加え、室温で1時間、150℃で12時間かき混ぜた。減圧下溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルに溶かし、水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(EtOAc/hexane)に付し、得られた結晶をヘキサンから再結晶し、無色結晶として6-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾフラン-4-オン(0.13g)を得た。

mp. 101-102℃

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 2.22 (3H, d, J=1Hz), 2.67 (1H, dd, J=5, 16Hz), 2.81 (1H, dd, J=11, 16Hz), 2.92-3.23 (2H, m), 3.66-3.88 (1H, m), 6.76-6.92 (2H, m), 7.11 (1H, d, J=1Hz), 7.14-7.30 (2H, m)。

参考例4 3

5-(2-クロロフェニル)シクロヘキサン-1,3-ジオン(mp 157-158℃; 1.11g)のDMF(20ml)溶液に60%水素化ナトリウム(0.

22 g) を加え、アルゴン雰囲気下室温で15分攪拌した。クロロアセトン(0.45 ml)を加えた後、150°Cで一晩(15時間)攪拌した。反応液を空冷後、減圧下に濃縮し、残さに冰水、酢酸エチルを加えて抽出した。上層を飽和食塩水で洗浄、乾燥(無水硫酸マグネシウム)し、減圧下に濃縮した。残さをシリカゲルクロマトに付し、酢酸エチル/ヘキサンで溶出し精製して、6-(2-クロロフェニル)-3-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾフラン-4-オン(0.35 g)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 2.23(3H, s), 2.73(1H, s), 2.77(1H, d, J=5.2 Hz), 2.97(1H, dd, J=10.6 & 17.0 Hz), 3.20(1H, dd, J=5.2 & 16.8 Hz), 4.05(1H, m), 7.12(1H, s), 7.20-7.34(3H, m), 7.41(1H, dd, J=1.2 & 7.0 Hz).

参考例44

5-(2, 3-ジクロロフェニル)シクロヘキサン-1, 3-ジオン(mp 205-206°C; 1.29 g)のエタノール(10 ml)溶液にナトリウムエトキシド(0.37 g)を加え、アルゴン雰囲気下室温で15分攪拌した。クロロアセトン(0.45 ml)DMF(10 ml)溶液を加えた後、100°Cで一晩(13時間)攪拌した。反応液を空冷後、減圧下に濃縮し、残さに冰水、酢酸エチルを加えて抽出した。上層を飽和食塩水で洗浄、乾燥(無水硫酸マグネシウム)し、減圧下に濃縮した。残さをシリカゲルクロマトに付し、酢酸エチル/ヘキサンで溶出し精製して、6-(2, 3-ジクロロフェニル)-3-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾフラン-4-オン(0.18 g)を得た。

mp 116-117°C(イソプロピルエーテル)。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 2.23(3H, d, J=1.4 Hz), 2.72(1H, s), 2.76(1H, d, J=2.4 Hz), 2.95(1H, dd, J=10.6 & 16.8 Hz), 3.21(1H, dd, J=5.0 & 17.0 Hz), 4.10(1H, m), 7.13(1H, s), 7.22-7.28(2H, m), 7.39-7.43(1H, m)。

参考例 4 5

5 - (2, 6-ジクロロフェニル) シクロヘキサン-1, 3-ジオン (mp 203-204°C; 1. 29 g) のDMF (20 ml) 溶液に60%水素化ナトリウム (0. 22 g) を加え、アルゴン雰囲気下室温で15分攪拌した。クロロアセトン (0. 45 ml) を加えた後、150°Cで一晩 (15時間) 攪拌した。反応液を空冷後、減圧下に濃縮し、残さに冰水、酢酸エチルを加えて抽出した。上層を飽和食塩水で洗浄、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) し、減圧下に濃縮した。残さをシリカゲルクロマトに付し、酢酸エチル/ヘキサンで溶出し精製して、6 - (2, 6-ジクロロフェニル)-3-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾフラン-4-オン (0. 42 g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2. 24 (3H, s), 2. 47 (1H, dd, J = 4. 4 & 16. 8 Hz), 2. 89 (1H, dd, J = 5. 8 & 17. 2 Hz), 3. 61 (1H, dd, J = 14. 0 & 16. 8 Hz), 3. 87 (1H, dd, J = 12. 4 & 17. 2 Hz), 4. 54 (1H, m), 7. 13 (1H, s), 7. 15 (1H, dt, J = 1. 0 & 8. 0 Hz), 7. 28-7. 39 (2H, m).

参考例 4 6

5 - (2-ブロモフェニル) シクロヘキサン-1, 3-ジオン (mp 174-175°C; 1. 07 g) のDMF (15 ml) 溶液に60%水素化ナトリウム (0. 18 g) を加え、アルゴン雰囲気下室温で15分攪拌した。クロロアセトン (0. 36 ml) を加えた後、150°Cで一晩 (13時間) 攪拌した。反応液を空冷後、減圧下に濃縮し、残さに冰水、酢酸エチルを加えて抽出した。上層を飽和食塩水で洗浄、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) し、減圧下に濃縮した。残さをシリカゲルクロマトに付し、酢酸エチル/ヘキサンで溶出し精製して、6 - (2-ブロモフェニル)-3-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾフラン-4-オン (0. 28 g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2. 23 (3H, s), 2. 72 (1H, s), 2. 76 (1H, d, J = 2. 4 Hz), 2. 94 (1H, dd, J = 10. 8 & 17. 2 Hz), 3. 20 (1H, dd, J = 5. 2 & 17. 0 Hz), 4. 02 (1H,

m) , 7. 09 - 7. 17 (1H, m) , 7. 13 (1H, s) , 7. 29 - 7. 35 (2H, m) , 7. 59 (1H, d, J = 8. 4 Hz) .

参考例 4 7

5 - (2-メトキシフェニル) シクロヘキサン-1, 3-ジオン (mp 144 - 145°C; 1. 09 g) のDMF (15 ml) 溶液に60%水素化ナトリウム (0. 22 g) を加え、アルゴン雰囲気下室温で15分攪拌した。クロロアセトン (0. 45 ml) を加えた後、150°Cで一晩 (14時間) 攪拌した。反応液を空冷後、減圧下に濃縮し、残さに冰水、酢酸エチルを加えて抽出した。上層を飽和食塩水で洗浄、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) し、減圧下に濃縮した。残さをシリカゲルクロマトに付し、酢酸エチル/ヘキサンで溶出し精製して、6-(2-メトキシフェニル)-3-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾフラン-4-オン (0. 20 g) を得た。

mp 79 - 80°C (イソプロピルエーテル) .

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2. 23 (3H, d, J = 1. 2 Hz) , 2. 66 (1H, d, J = 4. 2 & 16. 4 Hz) , 2. 84 (1H, dd, J = 12. 0 & 16. 4 Hz) , 3. 05 (1H, d, J = 3. 4 Hz) , 3. 09 (1H, s) , 3. 83 (3H, s) , 3. 88 (1H, m) , 6. 90 (1H, d, J = 8. 2 Hz) , 6. 95 (1H, dt, J = 1. 2 & 7. 6 Hz) , 7. 10 (1H, d, J = 1. 4 Hz) , 7. 18 - 7. 29 (2H, m) .

参考例 4 8

5-(2-フリル) シクロヘキサン-1, 3-ジオン (mp 155 - 156°C; 0. 89 g) のDMF (18 ml) 溶液に60%水素化ナトリウム (0. 22 g) を加え、アルゴン雰囲気下室温で15分攪拌した。クロロアセトン (0. 45 ml) を加えた後、150°Cで一晩 (15時間) 攪拌した。反応液を空冷後、減圧下に濃縮し、残さに冰水、酢酸エチルを加えて抽出した。上層を飽和食塩水で洗浄、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) し、減圧下に濃縮した。残さをシリカゲルクロマトに付し、酢酸エチル/ヘキサンで溶出し精製して、6-(2-フリル)-3-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾフラン-4-オン (0. 23

g)を得た。

mp 60 - 61 °C (イソプロピルエーテル) .

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 2.21 (3H, d, J = 1.4 Hz), 2.70 (1H, d d, J = 10.2 & 16.4 Hz), 2.84 (1H, dd, J = 5.0 & 16.5 Hz), 3.05 (1H, dd, J = 9.6 & 17.2 Hz), 3.24 (1H, dd, J = 5.4 & 17.2 Hz), 3.63 (1H, m), 6.09 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.31 (1H, dd, J = 1.8 & 3.4 Hz), 7.11 (1H, s), 7.35 (1H, d, J = 1.8 Hz) .

参考例 4 9

10 60 % 水素化ナトリウム(0.44 g, ヘキサンで3回洗浄)をジメチルホルムアミド(10 ml)に懸濁させ、5-(2-チエニル)シクロヘキサン-1,3-ジオン(1.9 g)、次いでクロロアセトン(0.92 g)を加え、室温で1時間150 °Cで13時間かき混ぜた。減圧下溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルに溶かし、水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(EtOAc/hexane)に付し、得られた結晶をヘキサンから再結晶し、無色結晶として3-メチル-6-(2-チエニル)-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾフラン-4-オン(0.34 g)を得た。

mp. 81 - 82 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 2.22 (3H, s), 2.75 (1H, dd, J = 11, 17 Hz), 2.90 (1H, dd, J = 4, 17 Hz), 3.05 (1H, dd, J = 10, 17 Hz), 3.30 (1H, dd, J = 5, 17 Hz), 3.76 - 3.93 (1H, m), 6.87 - 7.03 (2H, m), 7.12 (1H, s), 7.21 (1H, dd, J = 1, 5 Hz)

参考例 5 0

5-(5-メチル-2-チエニル)シクロヘキサン-1,3-ジオン(mp 178 - 179 °C; 1.04 g)のエタノール(15 ml)溶液にナトリウムエトキシド(0.37 g)を加え、アルゴン雰囲気下室温で15分攪拌した。クロロアセトン(0.45 ml)を加えた後、100 °Cで1時間攪拌した。反応液を空冷後、減圧下に濃縮し、残さにメチレン(15 ml)を加え150 °Cで4時間

攪拌した。反応液を空冷後、減圧下に濃縮し、残さに冰水、酢酸エチルを加えて抽出した。上層を飽和食塩水で洗浄、乾燥（無水硫酸マグネシウム）し、減圧下に濃縮した。残さをシリカゲルクロマトに付し、酢酸エチル／ヘキサンで溶出し精製して、6-(5-メチル-2-チエニル)-3-メチル-4, 5, 6, 7-

5 テトラヒドロベンゾフラン-4-オン（0. 18 g）を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 2. 21 (3H, s), 2. 45 (3H, s), 2. 69 (1H, dd, J=11. 0 & 16. 4 Hz), 2. 85 (1H, dd, J=4. 4 & 16. 4 Hz), 3. 00 (1H, dd, J=10. 4 & 17. 2 Hz), 3. 24 (1H, dd, J=5. 0 & 17. 0 Hz), 3. 73 (1H, m), 6. 10 5. 9 (1H, d, J=3. 2 Hz), 6. 67 (1H, d, J=3. 4 Hz), 7. 11 (1H, s).

参考例 5 1

5-フェニルシクロヘキサン-1, 3-ジオン（0. 94 g）のDMF（20 mL）溶液に炭酸カリウム（0. 76 g）、プロモメチルトリフルオロメチルケトン（1. 05 g）を加え、アルゴン雰囲気下室温で2時間攪拌した。ついで炭酸カリウム（0. 69 g）を加え、150°Cで一晩（13時間）攪拌した。反応液を空冷後、冰水、酢酸エチルを加えて抽出した。上層を飽和食塩水で洗浄、乾燥（無水硫酸マグネシウム）し、減圧下に濃縮した。残さをシリカゲルクロマトに付し、酢酸エチル／ヘキサンで溶出し精製して、6-フェニル-3-トリフルオロメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾフラン-4-オン（0. 14 g）を得た。

mp 107-108°C (イソプロピルエーテル) .

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 2. 80 (1H, d, J=2. 4 Hz), 2. 85 (1H, s), 3. 09 (1H, dd, J=10. 8 & 17. 2 Hz), 3. 23 (1H, dd, J=5. 4 & 17. 2 Hz), 3. 59 (1H, m), 7. 26-7. 44 (5H, m), 7. 72 (1H, d, J=1. 4 Hz) .

参考例 5 2

5-(4-フルオロフェニル)シクロヘキサン-1, 3-ジオン（1. 03 g）

のエタノール（20 ml）溶液にナトリウムエトキシド（0.37 g）を加え、アルゴン雰囲気下室温で15分攪拌した。ブロモメチルトリフルオロメチルケトン（1.05 g）を加え、アルゴン雰囲気下室温で2時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、残さにDMF（20 ml）、炭酸カリウム（0.69 g）を加え、
5 アルゴン雰囲気下150°Cで一晩（15時間）攪拌した。反応液を空冷後、氷水、酢酸エチルを加えて抽出した。上層を飽和食塩水で洗浄、乾燥（無水硫酸マグネシウム）し、減圧下に濃縮した。残さをシリカゲルクロマトに付し、酢酸エチル／ヘキサンで溶出し精製して、6-(4-フルオロフェニル)-3-トリフルオロメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾフラン-4-オン（0.27 g）
10 を得た。

mp 105 - 106°C (イソプロピルエーテル) .

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.76 (1H, d, J = 2.2 Hz), 2.80 (1H, s),
3.04 (1H, dd, J = 11.0 & 17.2 Hz), 3.21 (1H, dd,
J = 5.6 & 17.2 Hz), 3.57 (1H, m), 7.05 (2H, t, J
15 = 8.8 Hz), 7.25 (2H, dd, J = 5.8 & 8.8 Hz), 7.73
(1H, s) .

参考例 5 3

5-(2-メチルフェニル) シクロヘキサン-1,3-ジオン(2.0 g)、1-ブロモ-3,3,3-トリフルオロアセトン(1.9 g)、炭酸カリウム(2.7 g)、ジメチルホルムアミド(30 ml)の混合物を室温で2時間、150 °Cで12時間かき混ぜた。減圧下溶媒を留去し、残渣に酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(EtOAc/hexane)に付し得られた結晶をイソプロピルエーテル-ヘキサンから再結晶して無色結晶として3-トリフルオロメチル-6-(2-メチルフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾフラン-4-オン(0.26 g)を得た。

mp. 105 - 107 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.37 (3H, s), 2.66 - 2.90 (2H, m), 2.97 - 3.19 (2H, m),
3.73 - 3.92 (1H, m), 7.18 - 7.33 (4H, m), 7.74 (1H, d, J = 2 Hz).

参考例 5 4

5 - (2-ブロモフェニル) シクロヘキサン-1, 3-ジオン (1. 34 g) のDMF (20 ml) 溶液にナトリウムメトキシド (0. 30 g) を加え、アルゴン雰囲気下室温で15分攪拌した。ブロモメチルトリフルオロメチルケトン (1. 05 g) を加え、アルゴン雰囲気下室温で2時間攪拌した。ついで炭酸カリウム (0. 69 g) を加え、アルゴン雰囲気下150°Cで一晩 (15時間) 攪拌した。反応液を空冷後、冰水、酢酸エチルを加えて抽出した。上層を飽和食塩水で洗浄、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) し、減圧下に濃縮した。残さをシリカゲルクロマトに付し、酢酸エチル/ヘキサンで溶出し精製して、6-(2-ブロモフェニル)-3-トリフルオロメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾフラン-4-オン (0. 29 g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2. 82 (2H, d, J = 8. 4 Hz), 3. 02 (1H, d d, J = 10. 8 & 17. 4 Hz), 3. 30 (1H, dd, J = 5. 0 & 17. 2 Hz), 4. 07 (1H, m), 7. 12-7. 21 (1H, m), 7. 26-7. 40 (2H, m), 7. 62 (1H, d, J = 8. 2 Hz), 7. 74 (1H, d, J = 1. 4 Hz).

参考例 5 5

5-(2-フリル) シクロヘキサン-1, 3-ジオン (0. 89 g) のエタノール (15 ml) 溶液にナトリウムエトキシド (0. 37 g) を加え、アルゴン雰囲気下室温で15分攪拌した。ブロモメチルトリフルオロメチルケトン (1. 05 g) を加え、アルゴン雰囲気下室温で2時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、残さにDMF (20 ml) 、炭酸カリウム (0. 69 g) を加え、アルゴン雰囲気下150°Cで一晩 (15時間) 攪拌した。反応液を空冷後、冰水、酢酸エチルを加えて抽出した。上層を飽和食塩水で洗浄、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) し、減圧下に濃縮した。残さをシリカゲルクロマトに付し、酢酸エチル/ヘキサンで溶出し精製して、6-(2-フリル)-3-トリフルオロメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾフラン-4-オン (0. 23 g) を得た。
mp 94-95°C (イソプロピルエーテル) .

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2. 79 (1H, dd, J = 10. 4 & 16. 6 Hz), 2. 93 (1H, dd, J = 4. 6 & 17. 2 Hz), 3. 14 (1H, dd, J = 9. 0 & 17. 2 Hz), 3. 33 (1H, dd, J = 5. 0 & 17. 6 Hz), 3. 70 (1H, m), 6. 12 (1H, d, J = 3. 2 Hz), 6. 32 (1H, dd, J = 1. 8 & 3. 2 Hz), 7. 36 (1H, d, J = 1. 8 Hz), 7. 72 (1H, d, J = 1. 4 Hz).

参考例 5 6

5-フェニルシクロヘキサン-1, 3-ジオン (0. 94 g) のエタノール (15 mL) 溶液にナトリウムエトキシド (0. 37 g) を加え、アルゴン雰囲気下室温で 15 分攪拌した。プロモピルビン酸エチル (0. 83 mL) を加え、アルゴン雰囲気下室温で 2 時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、残さにキシレン (15 mL) を加え、アルゴン雰囲気下 150 °C で 4 時間攪拌した。反応液を空冷後、冰水、酢酸エチルを加えて抽出した。上層を飽和食塩水で洗浄、乾燥（無水硫酸マグネシウム）し、減圧下に濃縮した。残さをシリカゲルクロマトに付し、酢酸エチル／ヘキサンで溶出し精製して、3-エトキシカルボニル-6-フェニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾフラン-4-オン (1. 04 g)を得た。

mp 103–104 °C (イソプロピルエーテル) .

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1. 38 (3H, t, J = 7. 2 Hz), 2. 81 (1H, d, J = 1. 6 Hz), 2. 85 (1H, s), 3. 08 (1H, dd, J = 10. 8 & 17. 0 Hz), 3. 23 (1H, dd, J = 5. 2 & 17. 2 Hz), 3. 57 (1H, m), 4. 36 (2H, q, J = 7. 2 Hz), 7. 27–7. 41 (5H, m), 7. 93 (1H, s) .

参考例 5 7

25 5-(2-クロロフェニル) シクロヘキサン-1, 3-ジオン (2. 23 g) のエタノール (30 mL) 溶液にナトリウムエトキシド (0. 75 g) を加え、アルゴン雰囲気下室温で 15 分攪拌した。プロモピルビン酸エチル (1. 66 mL) を加え、アルゴン雰囲気下室温で 2 時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、

残さにDMF（30ml）、炭酸カリウム（1.38g）を加え、アルゴン雰囲気下150℃で一晩（14時間）攪拌した。反応液を空冷後、氷水、酢酸エチルを加えて抽出した。上層を飽和食塩水で洗浄、乾燥（無水硫酸マグネシウム）し、減圧下に濃縮した。残さをシリカゲルクロマトに付し、酢酸エチル／ヘキサンで溶出し精製して、6-(2-クロロフェニル)-3-エトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾフラン-4-オン（0.14g）を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.37(3H, t, J=7.2Hz), 2.82(1H, s), 2.86(1H, d, J=1.4Hz), 3.03(1H, dd, J=10.6 & 17.2Hz), 3.29(1H, dd, J=5.2 & 17.2Hz), 4.07(1H, m), 4.36(2H, q, J=7.2Hz), 7.20-7.33(3H, m), 7.42(1H, dd, J=2.2 & 6.4Hz), 7.94(1H, s).

参考例58

2-ブチン-1-オール(75.4g)のテトラヒドロフラン(800ml)溶液にメタンスルホニルクロリド(129.4g)を加え、次いでトリエチルアミン(130.6g)を滴下した。室温で19時間かき混ぜ、減圧下溶媒を留去した。炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をジメチルホルムアミド(2000ml)に溶かし、フタルイミドカリウム(166.6g)を加え、60℃で19時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、水を加えた。析出した結晶を水、酢酸エチルで洗浄し、乾燥した。得られた結晶にエタノール(1500ml)、ヒドラジン-水和物(57.7g)を加え、2.5時間加熱還流した。冷却後、濃塩酸(140ml)を加えて酸性にして不溶物をろ別した。不溶物を水で洗い、洗液をろ液と合わせて濃縮した。残渣にエタノールを加え不溶物をろ別し、ろ液を濃縮した。残渣を酢酸エチル-エタノールから再結晶して、1-アミノ-2-ブチン塩酸塩(75.0g)を無色結晶として得た。

mp 205°C

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.85(3H, t, J=3Hz), 3.63(2H, q, J=3Hz), 8.46(3H, br).

参考例 5 9

5-(2-メチルフェニル)シクロヘキサン-1, 3-ジオン(1.5 g)、1-アミノ-2-ブチン塩酸塩(0.86 g)、モレキュラーシーブス4A(2 g)、テトラヒドロフラン(20 ml)の混合物にトリエチルアミン(0.74 g)を加え、室温で1時間かき混ぜ、次いで17時間加熱還流した。冷却後不溶物をろ別し、減圧下溶媒を留去した。残渣を220 °Cで4時間かき混ぜた。酢酸エチル、炭酸水素ナトリウム水を加え、有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(EtOAc/hexane)に付し、得られた結晶を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し、無色結晶として4-メチル-7-(2-メチルフェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-5-オン(0.52 g)を得た。

mp. 104-106 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 2.36 (3H, s), 2.70 (3H, s), 2.75 - 3.03 (2H, m), 3.17 - 3.48 (2H, m), 3.54 - 3.77 (1H, m), 7.08 (1H, d, J = 5 Hz), 7.10 - 7.34 (4H, m) 8.47 (1H, d, J = 5 Hz).

参考例 6 0

5-(2, 5-ジメチルフェニル)シクロヘキサン-1, 3-ジオン(1.73 g)と酢酸アンモニウム(1.93 g)をエタノール(20 ml)中で14時間加熱還流した。反応液を減圧下に濃縮し、残渣に水(20 ml)を加えて、結晶をろ取した。結晶を水、次いでトルエンで洗浄し、乾燥して、1-アミノ-5-(2, 5-ジメチルフェニル)シクロヘキセン-3-オン(1.72 g)を淡黄色結晶として得た。

mp. 169-170 °C

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ : 2.11 (1H, d), 2.24 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.39 (2H, m), 2.51 (1H, m), 3.29 (1H, m), 5.01 (1H, s), 6.80 (2H, broad), 6.92 (1H, d), 7.04 (1H, d), 7.14 (1H, s).

参考例 6 1

1-アミノ-5-(2, 5-ジメチルフェニル)シクロヘキセン-3-オン(1.7 g)をエタノール(35 ml)とトルエン(90 ml)の混合溶媒に溶解し、3-オキソブチルアルデヒドジメチルアセタール(2.66 g)と粒状水酸化カリウム(440 mg)を加え、115 °C(浴温)

で攪拌した。30分後、1時間後、1時間30分後に、それぞれ粒状水酸化カリウム(90 mg)を反応液に加え、その後、同温度で1時間攪拌した。反応液を冷却後、減圧下溶媒を留去し、残渣に酢酸エチル(40 ml)、水(20 ml)を加えて振り混ぜ分液した。酢酸エチル層を食塩水で洗浄し、減圧下に酢酸エチルを留去した。残渣をシリカ5 ゲルカラムクロマトグラフィー(EtOAc/hexane)に付し、酢酸エチル/ヘキサンで溶出し精製して、7-(2, 5-ジメチルフェニル)-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-5-オン(1.37 g)を無色結晶として得た。

mp. 95-96 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 2.33 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.72 (3H, s), 2.91 (2H, m), 3.35 10 (2H, m), 3.66 (1H, m), 7.09 (4H, m), 8.50 (1H, d).

参考例 6 2

5-(2-フルオロフェニル)シクロヘキサン-1, 3-ジオン(0.98 g)、1-アミノ-2-ブチニ酸塩(0.5 g)、モレキュラーシーブス4A(2 g)、テトラヒドロフラン(20 ml)の混合物にトリエチルアミン(0.48 g)を加え、室温で1時間かき混ぜ、次いで12 15 時間加熱還流した。冷却後不溶物をろ別し、減圧下溶媒を留去した。残さを6時間220 °Cに加熱した。冷却後、酢酸エチル、炭酸水素ナトリウム水を加え、有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(EtOAc/hexane)に付し、油状物として7-(2-フルオロフェニル)-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-5-オン 20 (0.35 g)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 2.70 (3H, s), 2.83 - 3.08 (2H, m), 3.29 - 3.46 (2H, m), 3.71 - 3.77 (1H, m), 7.02 - 7.36 (5H, m), 8.49 (1H, d, J = 4 Hz).

参考例 6 3

5-(2, 4-ジフルオロフェニル)シクロヘキサン-1, 3-ジオン(2.0 g)、1-アミノ-25 2-ブチニ酸塩(0.94 g)、モレキュラーシーブス4A(4 g)、テトラヒドロフラン(40 ml)の混合物にトリエチルアミン(0.90 g)を加え、室温で1時間かき混ぜ、次いで12時間加熱還流した。冷却後不溶物をろ別し、減圧下溶媒を留去した。残渣を5時間220 °Cでかき混ぜた。酢酸エチル、炭酸水素ナトリウム水を加え、有機層

を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(EtOAc/hexane)に付し、得られた結晶をイソプロピルエーテル-ヘキサンから再結晶して無色結晶として7-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-5-オン(0.47 g)を得た。

mp. 106 - 107 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 2.70 (3H, s), 2.78 - 3.04 (2H, m), 3.46 - 3.52 (1H, m), 3.63 - 3.83 (1H, m), 6.75 - 6.93 (2H, m), 7.10 (1H, d, J = 5 Hz), 7.12 - 7.32 (1H, m), 8.49 (1H, d, J = 5 Hz).

10 参考例 6 4

5-(2-クロロフェニル)-1,3-シクロヘキサンジオン(1.1 g)、1-アミノ-2-ブチン塩酸塩(0.5 g)、モレキュラーシーブス4A(2 g)、テトラヒドロフラン(20 ml)の混合物にトリエチルアミン(0.48 g)を加え、室温で1時間かき混ぜ、次いで12時間加熱還流した。冷却後不溶物をろ別し、減圧下溶媒を留去した。残渣を4時間、220 °Cでかき混ぜた。酢酸エチル、炭酸水素ナトリウム水を加え、有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(EtOAc/hexane)に付し、得られた結晶を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色結晶として7-(2-クロロフェニル)-4-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-5-オン(0.20 g)を得た。

20 mp. 97 - 98 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 2.71 (3H, s), 2.84 (1H, dd, J = 13, 16 Hz), 3.02 (1H, ddd, J = 2, 4, 16 Hz), 3.30 (1H, dd, J = 12, 17 Hz), 3.48 (1H, ddd, J = 2, 4, 17 Hz), 3.88 - 4.07 (1H, m), 7.11 (1H, d, J = 5 Hz), 7.16 - 7.34 (4H, m), 8.50 (1H, d, J = 5 Hz).

25 参考例 6 5

1-アミノ-5-(2-クロロフェニル)シクロヘキセン-3-オン(2.7 g)のエタノール(50 ml)、トルエン(150 ml)溶液にアセチルアセトアルデヒドジメチルアセタール(4.0 g)、85%水酸化カリウム(0.67 g)を加え、加熱還流した。30分間隔で85%水酸

化カリウム(0.14 g)を3回加え、その後、さらに1時間還流した。減圧下溶媒を留去し、残渣に酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(EtOAc-hexane)に付し結晶として7-(2-クロロフェニル)-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-5-オン(2.5 g)を得た。融点、NMRデータは参考例64で得た化合物と一致した。

参考例6 6

5-(2, 3-ジクロロフェニル)シクロヘキサン-1, 3-ジオン(1.8 g)と酢酸アンモニウム(1.7 g)をエタノール(20 ml)中で14時間加熱還流した。反応液を減圧下に濃縮し、残渣に水(20 ml)を加えて、結晶をろ取した。結晶を水、次いでトルエンで洗浄し、乾燥して、1-アミノ-5-(2, 3-ジクロロフェニル)シクロヘキセン-3-オン(1.6 g)を淡黄色結晶として得た。

mp. 209-210 °C

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ : 2.24 (1H, dd), 2.61 (3H, m), 3.67 (1H, m), 5.03 (1H, s), 6.90 (2H, broad), 7.37 (1H, t), 7.48 (1H, dd), 7.55 (1H, dd).

参考例6 7

1-アミノ-5-(2, 3-ジクロロフェニル)シクロヘキセン-3-オン(1.5 g)をエタノール(30 ml)とトルエン(90 ml)の混合溶媒に溶解し、3-オキソブチルアルデヒドジメチルアセタール(2 g)と粒状水酸化カリウム(330 mg)を加え、115 °C(浴温)で攪拌した。30分後、1時間後、1時間30分後に、それぞれ粒状水酸化カリウム(70 mg)を反応液に加え、その後、同温度で1時間攪拌した。反応液を冷却後、減圧下に濃縮し、残渣に酢酸エチル(50 ml)、水(20 ml)を加えて振り混ぜ分液した。酢酸エチル層を食塩水で洗浄し、減圧下に酢酸エチルを留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(EtOAc/hexane)に付し、酢酸エチル/ヘキサンで溶出し精製して、7-(2, 3-ジクロロフェニル)-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-5-オン(1.05 g)を無色結晶として得た。

mp. 123-124 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 2.72 (3H, s), 2.81 (1H, dd), 3.03 (1H, dd), 3.29 (1H, dd),

3.49 (1H, ddd), 4.03 (1H, m), 7.13 (1H, d), 7.24 (2H, m), 7.43 (1H, m), 8.51 (1H, d).

参考例 6 8

5-(2,6-ジクロロフェニル)シクロヘキサン-1,3-ジオン(1.8 g)と酢酸アンモニウム(1.7 g)をエタノール(20 ml)中で60時間加熱還流した。反応液を減圧下に濃縮し、残渣に酢酸エチル(80 ml)と水(20 ml)を加えて、振り混ぜ分液した。酢酸エチル層を水洗(10 mlで3回)し、減圧下に濃縮した。残渣に酢酸エチル(8 ml)を加えて析出した結晶をろ取し、乾燥して、1-アミノ-5-(2,6-ジクロロフェニル)シクロヘキセン-3-オン(1.43 g)を淡黄色結晶として得た。

mp. 216-217 °C

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ : 2.00 (1H, dd), 2.24 (1H, dd), 3.05 (1H, dd), 3.28 (1H, dd), 4.14 (1H, m), 5.04 (1H, s), 6.87 (2H, broad), 7.32 (1H, t), 7.47 (2H, m).

参考例 6 9

15 1-アミノ-5-(2,6-ジクロロフェニル)シクロヘキセン-3-オン(1.25 g)をエタノール(23 ml)とトルエン(70 ml)の混合溶媒に溶解し、3-オキソブチルアルデヒドジメチルアセタール(1.84 g)と粒状水酸化カリウム(303 mg)を加え、115 °C(浴温)で攪拌した。30分後、1時間後、1時間30分後に、それぞれ粒状水酸化カリウム(62 mg)を反応液に加え、その後、同温度で1時間攪拌した。反応液を冷却後、減圧下に濃縮し、残渣に酢酸エチル(50 ml)、水(15 ml)を加えて振り混ぜ分液した。上層を飽和食塩水で洗浄し、減圧下に濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(EtOAc/hexane)に付し、酢酸エチル/ヘキサンで溶出した。溶出液を減圧下に濃縮し、残渣をエーテル(4 ml)とエタノール(2 ml)の混合溶媒に溶解し、濃塩酸(0.25 ml)を加えて析出した結晶をろ取し、同混合溶媒で洗浄後、乾燥して、
20 7-(2,6-ジクロロフェニル)-4-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-5-オン 塩
25 酸塩(0.75 g)を無色結晶として得た。

mp. 184-185 °C

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ : 2.60 (1H, ddd), 2.79 (3H, s), 3.35 (1H, ddd), 3.74 (1H,

dd), 4.19 (1H, dd), 4.53 (1H, m), 7.38 (1H, t), 7.54 (2H, d), 7.75 (1H, d), 8.77 (1H, d).

参考例 7 0

5-(2-プロモフェニル)シクロヘキサンジ-1,3-オン(1.5 g)、1-アミノ-2-ブチ
5 塩酸塩(0.59 g)、テトラヒドロフラン(30 ml)の混合物にトリエチルアミン(0.57
g)を加え室温で1時間かき混ぜ、13時間加熱還流した。冷却後不溶物をろ別し、減
压下溶媒を留去した。残さにジフェニルエーテルを加え、250 °Cで12時間加熱し
た。冷却後、ジエチルエーテルを加え、1N塩酸で抽出した。水層をジエチルエー
テルで洗浄し、1N水酸化ナトリウムで中和して、酢酸エチルで抽出した。有機層
10 を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、
結晶として7-(2-プロモフェニル)-4-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-5-
オン(0.52 g)を得た。

mp. 106 - 107 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.71 (3H, s), 2.82 (1H, dd, J = 13, 16 Hz), 3.03 (1H, ddd,
15 J = 2, 4, 10 Hz), 3.28 (1H, dd, J = 12, 17 Hz), 3.49 (1H, dq, J = 2, 4, 11
Hz), 3.86 - 4.06 (1H, m), 7.08 - 7.47 (4H, m), 7.57 - 7.66 (1H, m), 8.50 (1H,
d, J = 5 Hz).

参考例 7 1

5-(2-メトキシフェニル)-1,3-シクロヘキサンジオン(1.0 g)、1-アミノ-2-ブチ
20 塩酸塩(0.5 g)、モレキュラーシーブス4A(2 g)、テトラヒドロフラン(20 ml)
の混合物にトリエチルアミン(0.48 g)を加え、室温で1時間かき混ぜ、次いで12
時間加熱還流した。冷却後不溶物をろ別し、減圧下溶媒を留去した。残さを4時間、
220 °Cに加熱した。冷却後、酢酸エチル、炭酸水素ナトリウム水を加え、有機層
を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、
25 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(EtOAc/hexane)に付し、油状物とし
て7-(2-メトキシフェニル)-4-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-5-オン
(0.4 g)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.70 (3H, s), 2.75 - 3.05 (2H, m), 3.23 - 3.48 (2H, m), 3.71

- 3.93 (1H, m), 3.83 (3H, s), 6.86 (2H, m), 7.07 (1H, d, J = 5 Hz), 7.18 - 7.32 (2H, m) 8.47 (1H, d, J = 5 Hz).

参考例 7 2

三臭化ホウ素(0.96 g)のジクロロメタン(30 ml)溶液に-78 °Cで7-(2-メトキシフェニル)-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-5-オン(0.33 g)のジクロロメタン(1 ml)溶液を滴下した。徐々に室温に戻し、室温で1.5時間かき混ぜた。注意して冰、炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(EtOAc/hexane)に付し無色結晶として7-(2-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-5-オン(0.23 g)を得た。

mp. 198 - 199 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 2.75 (3H, s), 2.86 - 3.27 (3H, m), 3.65 - 3.96 (2H, m), 6.73 - 6.96 (2H, m), 7.01 - 7.30 (5H, m) 7.18 (1H, d, J = 5 Hz), 8.51 (1H, d, J = 5 Hz).

参考例 7 3

5-(2-フリル)シクロヘキサン-1, 3-ジオン(1.78 g)と酢酸アンモニウム(2.3 g)をエタノール(35 ml)中で15時間加熱還流した。反応液を減圧下に濃縮し、残渣に水(30 ml)を加えて、結晶をろ取した。結晶を水、次いで酢酸エチルで洗浄し、乾燥して、1-アミノ-5-(2-フリル)シクロヘキセン-3-オン(1.35 g)を淡黄色結晶として得た。

mp. 144-145 °C

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ : 2.31 (3H, m), 2.62 (1H, dd), 3.29 (1H, m), 4.96 (1H, s), 6.12 (1H, d), 6.37 (1H, m), 6.84 (2H, broad), 7.54 (1H, d).

参考例 7 4

1-アミノ-5-(2-フリル)シクロヘキセン-3-オン(1.25 g)をエタノール(30 ml)とトルエン(90 ml)の混合溶媒に溶解し、3-オキソブチルアルデヒドジメチルアセタール(2.36 g)と粒状水酸化カリウム(390 mg)を加え、115 °C(浴温)で攪拌した。

30分後、1時間後、1時間30分後に、それぞれ粒状水酸化カリウム(80 mg)を反応液に加え、その後、同温度で1時間攪拌した。反応液を冷却後、減圧下に濃縮し、残渣に酢酸エチル(50 ml)、水(15 ml)を加えて振り混ぜ分液した。上層を飽和食塩水で洗浄し、減圧下に酢酸エチルを留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(EtOAc/hexane)に付し、酢酸エチル/ヘキサンで溶出し精製して、
5 7-(2-フリル)-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-5-オン(1.0 g)を無色結晶として得た。

mp. 70-71 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 2.68 (3H, s), 2.92 (1H, dd), 3.08 (1H, dd), 3.40 (1H, dd),
10 3.59 (2H, m), 6.08 (1H, d), 6.31 (1H, dd), 7.08 (1H, d), 7.36 (1H, d), 8.49
(1H, d).

参考例 7 5

5-(2-チエニル)シクロヘキサン-1, 3-ジオン(1.5 g)、1-アミノ-2-ブチン塩酸塩(0.82 g)、モレキュラーシーブス4A(3 g)、テトラヒドロフラン(30 ml)の混合物にトリエチルアミン(0.78 g)を加え、室温で1時間かき混ぜ、次いで12時間加熱還流した。冷却後不溶物をろ別し、減圧下溶媒を留去した。残渣にジフェニルエーテル(80 ml)を加え、250 °Cで6時間かき混ぜた。減圧下溶媒を留去し、残さを酢酸エチルに溶かし、水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(EtOAc/hexane)に付し、無色結晶として4-メチル-7-(2-チエニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-5-オン(0.67 g)を得た。

mp. 105 - 107 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 2.69 (3H, s), 2.90 (1H, dd, J = 11, 16 Hz), 3.14 (1H, ddd,
J = 2, 4, 11 Hz), 3.37 (1H, dd, J = 11, 16 Hz), 3.61 (1H, ddd, J = 2, 4,
25 11 Hz), 3.69 - 3.88 (1H, m), 6.86 - 7.04 (2H, m), 7.09 (1H, d, J = 5 Hz),
7.21 (1H, dd, J = 1, 5 Hz), 8.49 (1H, d, J = 5 Hz).

参考例 7 6

5-(5-メチル-2-チエニル)シクロヘキサン-1, 3-ジオン(4.16 g)と酢酸アンモニ

ウム(4.6 g)をエタノール(50 ml)中で15時間加熱還流した。反応液を減圧下に濃縮し、残渣に水(60 ml)を加えて、結晶をろ取した。結晶を水、次いでトルエンで洗浄し、乾燥して、1-アミノ-5-(5-メチル-2-チエニル)シクロヘキセン-3-オン(3.37 g)を淡黄色結晶として得た。

5 mp. 172-173 °C

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ : 2.38 (6H, m), 2.61 (1H, dd), 3.42 (1H, m), 4.98 (1H, s), 6.62 (1H, dd), 6.68 (1H, d), 6.83 (2H, broad).

参考例 7 7

1-アミノ-5-(5-メチル-2-チエニル)シクロヘキセン-3-オン(1.66 g)をエタノール(30 ml)とトルエン(90 ml)の混合溶媒に溶解し、3-オキソブチルアルデヒドジメチルアセタール(2.6 g)と粒状水酸化カリウム(430 mg)を加え、115 °C(浴温)で攪拌した。30分後、1時間後、1時間30分後に、それぞれ粒状水酸化カリウム(80 mg)を反応液に加え、その後、同温度で1時間攪拌した。反応液を冷却後、減圧下に溶媒を留去し、残渣に酢酸エチル(50 ml)、水(10 ml)を加えて振り混ぜ分液した。上層を飽和食塩水で洗浄し、減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(EtOAc/hexane)に付し、酢酸エチル/ヘキサンで溶出し精製して、4-メチル-7-(5-メチル-2-チエニル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-5-オン(1.78 g)を淡橙色油状物として得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 2.45 (3H, s), 2.68 (3H, s), 2.86 (1H, dd), 3.10 (1H, ddd), 3.33 (1H, dd), 3.53 (1H, dd), 3.70 (1H, m), 6.60 (1H, dd), 6.67 (1H, d), 7.08 (1H, d), 8.48 (1H, d).

参考例 7 8

5-(5-クロロ-2-チエニル)シクロヘキサン-1,3-ジオン(2.2 g)、1-アミノ-2-ブチン塩酸塩(1.0 g)、テトラヒドロフラン(40 ml)の混合物にトリエチルアミン(0.96 g)を加え、室温で1時間かき混ぜ、次いで12時間加熱還流した。冷却後不溶物をろ別し、減圧下溶媒を留去した。残さを250 °Cに3.5時間加熱した。冷却後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(EtOAc-hexane)に付し油状物として7-(5-クロロ-2-チエニル)-4-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-5-オン(0.79 g)

を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.68 (3H, s), 2.84 (1H, dd, J = 11, 17 Hz), 3.08 (1H, dq, J = 2, 4, 10 Hz), 3.31 (1H, dd, J = 11, 17 Hz), 3.47 – 3.77 (3H, m), 6.63 – 6.8 (2H, m), 7.11 (1H, d, J = 5 Hz), 8.49 (1H, d, J = 5 Hz).

5 参考例 7 9

5-(3-メチル-2-チエニル)-1,3-シクロヘキサンジオン (3.0 g)、酢酸アンモニウム (3.3 g) のエタノール (60 ml) 溶液を 13 時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去して酢酸エチル、水を加え析出した結晶をろ取し、水で洗った。乾燥し、淡黄色結晶として 1-アミノ-5-(3-メチル-2-チエニル)シクロヘキセン-3-オン (2.7 g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.19 (3H, s), 2.39 (1H, dd, J = 12, 17 Hz), 2.46 – 2.75 (4H, m), 3.52 – 3.76 (1H, m), 5.31 (1H, s), 5.71 (1H, br), 6.81 (1H, d, J = 5 Hz), 7.08 (1H, d, J = 5 Hz).

参考例 8 0

15 1-アミノ-5-(3-メチル-2-チエニル)シクロヘキセン-3-オン (2.7 g) のエタノール (50 ml)、トルエン (150 ml) 溶液にアセチルアセトアルデヒドジメチルアセタール (4.3 g)、85% 水酸化カリウム (0.71 g) を加え、加熱還流した。30 分間隔で 85% 水酸化カリウム (0.15 g) を 3 回加え、その後、さらに 1 時間還流した。減圧下溶媒を留去し、残渣に酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc-hexane) に付し結晶として 4-メチル-7-(3-メチル-2-チエニル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-5-オン (2.3 g) を得た。

mp. 104 – 105 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.23 (3H, s), 2.71 (3H, s), 2.83 (1H, dd, J = 12, 16 Hz), 3.03 (1H, dq, J = 2, 4, 17 Hz), 3.31 (1H, dd, J = 12, 17 Hz), 3.49 (1H, dq, J = 2, 14, 17 Hz), 3.68 – 3.89 (1H, m), 6.84 (1H, d, J = 5 Hz), 7.07 – 7.16 (2H, m), 8.50 (1H, d, J = 5 Hz).

参考例 8 1

5-(3-クロロ-2-チエニル)-1, 3-シクロヘキサンジオン(0. 6 g)、酢酸アンモニウム(0. 61 g)のエタノール(20 ml)溶液を13時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去して酢酸エチル、水を加え有機層を水飽和食塩水で洗った。硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をエタノール(6 ml)、トルエン(18 ml)に溶かし、アセチルアセトアルデヒドジメチルアセタール(0. 86 g)、粉末状にした85%水酸化カリウム(0. 14 g)を加え、加熱還流した。30分間隔で粉末状85%水酸化カリウム(0. 029 g)を3回加え、その後、さらに1時間還流した。減圧下溶媒を留去し、残渣に酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(EtOAc-hexane)に付し油状物として粗7-(3-クロロ-2-チエニル)-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-5-オン(0. 3 g)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 2. 70 (3H, s), 2. 82 (1H, dd, J = 12, 17 Hz), 3. 08 (1H, ddd, J = 2, 4, 16 Hz), 3. 32 (1H, dd, J = 11, 17 Hz), 3. 54 (1H, ddd, J = 2, 4, 17 Hz), 3. 86 - 4. 06 (1H, m), 6. 93 (1H, d, J = 5 Hz), 7. 12 (1H, d, J = 5 Hz), 7. 2 (1H, d, J = 5 Hz), 8. 50 (1H, d, J = 5 Hz).

参考例 8 2

5-(2-ピリジル)シクロヘキサン-1, 3-ジオン(2. 0 g)、1-アミノ-2-ブチン塩酸塩(0. 1. 1 g)、モレキュラーシーブス4A(2 g)、テトラヒドロフラン(30 ml)、エタノール(10 ml)の混合物にトリエチルアミン(2. 1 g)を加え、室温で1時間かき混ぜ、次に4時間加熱還流した。冷却後不溶物をろ別し、減圧下溶媒を留去して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(EtOAc/ MeOH)に付した。得られた固体を10時間220 °Cでかき混ぜた。。酢酸エチル、炭酸水素ナトリウム水を加え、有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(EtOAc/ hexane)に付し、油状物として4-メチル-7-(2-ピリジル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-5-オン(0. 28 g)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 2. 69 (3H, s), 2. 98 (1H, ddd, J = 1, 4, 16 Hz), 3. 15 (1H, dd, J = 11, 16 Hz), 3. 37 - 3. 76 (3H, m), 7. 08 (1H, d, J = 5 Hz), 7. 18 (1H,

ddd, $J = 1, 5, 8$ Hz), 7.24 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7.66 (1H, dt, $J = 2, 8$ Hz), 8.47 (1H, d, $J = 5$ Hz), 8.58 (1H, ddd, $J = 1, 2, 5$ Hz).

参考例 8 3

5-(4-ピリジル)シクロヘキサン-1,3-ジオン(0.90 g)、1-アミノ-2-ブチニ酸塩(0.5 g)、モレキュラーシーブス4A(2 g)、テトラヒドロフラン(20 ml)の混合物にトリエチルアミン(0.48 g)を加え、室温で1時間かき混ぜ、次に15時間加熱還流した。冷却後不溶物をろ別し、減圧下溶媒を留去した。残さを3.5時間220 °Cに加熱した。冷却後、酢酸エチル、炭酸水素ナトリウム水を加え、有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(EtOAc / MeOH)に付し、油状物として4-メチル-7-(4-ピリジル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-5-オン(0.1 g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 2.69 (3H, s), 2.87 (1H, dd, $J = 12, 16$ Hz), 2.92 – 3.08 (1H, m), 3.25 – 3.62 (3H, m), 7.12 (1H, d, $J = 5$ Hz), 7.22 – 7.35 (1H, m), 8.50 (1H, d, $J = 5$ Hz), 8.57 – 8.65 (1H, m).

参考例 8 4

5-(4-フルオロフェニル)シクロヘキサン-1,3-ジオン(0.98 g)、1-アミノ-2-ブチニ酸塩(0.5 g)、モレキュラーシーブス4A(2 g)、テトラヒドロフラン(20 ml)の混合物にトリエチルアミン(0.48 g)を加え14時間加熱還流した。冷却後不溶物をろ別し、減圧下溶媒を留去した。残さを6時間220 °Cに加熱した。冷却後、酢酸エチル、炭酸水素ナトリウム水を加え、有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(EtOAc/ hexane)に付し、油状物として7-(4-フルオロフェニル)-4-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-5-オン(0.35 g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 2.70 (3H, s), 2.80 – 3.08 (2H, m), 3.29 – 3.55 (2H, m), 3.71 – 3.88 (1H, m), 7.02 – 7.36 (5H, m), 8.50 (1H, d, $J = 5$ Hz).

参考例 8 5

5-フェニルシクロヘキサン-1,3-ジオン(5.0 g)、酢酸アンモニウム(6.1 g)のエタノール(100 ml)溶液を13時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去して酢酸エチル、

水を加え析出した結晶をろ取し、水で洗った。乾燥し、淡黄色結晶として1-アミノ-5-フェニルシクロヘキセン-3-オン (5.2 g)を得た。

mp. 190 - 191°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.40 - 2.86 (4H, m), 3.26 - 3.45 (1H, m), 4.95 (2H, br),

5 5.35 (1H, d, J = 1 Hz), 7.16 - 7.43 (2H, m).

参考例 8 6

5-メトキシメチレン-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサン-4,6-ジオン (1.8 g) のアセトニトリル(15 ml)溶液に 1-アミノ-5-フェニルシクロヘキセン-3-オン(2.0 g)を加え室温で24時間攪拌した。結晶をろ取し、アセトニトリルで洗浄し、結晶として2,2-ジメチル-5-[(3-オキソ-5-フェニル-1-シクロヘキセニルアミノ)メチレン]-[1,3]ジオキサン-4,6-ジオン (1.2 g)を得た。

mp 201 °C (分解)

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.74 (6H, s), 2.59 - 2.97 (4H, m), 3.36 - 3.58 (1H, m), 5.99

(1H, s), 7.22- 7.50 (5H, m), 8.39 (1H, d, J = 14 Hz), 11.03 (1H, d, J = 12

15 Hz).

参考例 8 7

2,2-ジメチル-5-[(3-オキソ-5-フェニル-1-シクロヘキセニルアミノ)メチレン]-[1,3]ジオキサン-4,6-ジオン (1.0 g) のジフェニルエーテル(15 ml)の混合物を260 - 280 °Cで30分かき混ぜた。減圧下溶媒を留去し、得られた結晶を石油エーテルで洗った。結晶をエタノールから再結晶し、結晶として7-フェニル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキノリン-4,5-ジオン(0.51 g)を得た。

mp 207 - 209 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.84 - 3.17 (2H, m), 3.34 (1H, dd, J = 11, 13 Hz), 3.32 -

3.64 (2H, m), 6.80 (1H, d, J = 6 Hz), 7.24- 7.48 (5H, m), 8.42 (1H, d, J =

25 6 Hz).

参考例 8 8

氷冷下、オキシ塩化リソ(3.6 g)に7-フェニル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキノリン-4,5-ジオン(0.35 g)を加え100 °Cで2時間加熱した。冷却後、減圧下をオキ

シ塩化リンを留去した。残さに1N水酸化ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し無色結晶として4-クロロ-7-フェニル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-5-オン(0.35 g)を得た。

5 mp. 71 - 72 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 2.92 (1H, dd, J = 12, 16 Hz), 3.06 (1H, ddd, J = 3, 4, 17 Hz), 3.36 (1H, dd, J = 12, 17 Hz), 3.40 - 3.61 (1H, m), 7.21 - 7.45 (5H, m), 7.37 (1H, d, J = 5 Hz), 8.51 (1H, d, J = 5 Hz).

参考例 8 9

10 4-クロロ-7-フェニル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-5-オン(0.23 g)のメタノール(20 ml)溶液にナトリウムメトキシド(0.096 g)を加え1時間加熱還流した。冷却後溶媒を留去し、残さに酢酸エチルを加え、有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、残渣を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、結晶として4-メトキシ-7-フェニル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-5-オン(0.21 g)を得た。

15 mp. 130 - 131 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 2.86 (1H, dd, J = 13, 16 Hz), 2.99 (1H, ddd, J = 2, 5, 18 Hz), 3.28 (1H, dd, J = 12, 16 Hz), 3.34 - 3.57 (2H, m), 3.99 (3H, s), 6.83 (1H, d, J = 6 Hz), 7.20 - 7.43 (5H, m), 8.52 (1H, d, J = 6 Hz).

20 参考例 9 0

5-(2-クロロフェニル)シクロヘキサン-1, 3-ジオン(2.5 g)、酢酸アンモニウム(2.6 g)のエタノール(50 ml)溶液を12時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去して炭酸水素ナトリウム水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた結晶を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、淡黄色結晶として1-アミノ-5-(2-クロロフェニル)シクロヘキセン-3-オン(2.2 g)を得た。

25 mp. 199 °C (分解)

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 2.44 - 2.72 (4H, m), 3.77 - 3.97 (1H, m), 4.68 (2H, br),

5.35 (1H, s), 7.15 - 7.43 (4H, m).

参考例 9 1

5-メトキシメチレン-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサン-4,6-ジオン(1.7 g)のアセトニトリル(15 ml)溶液に1-アミノ-5-(2-クロロフェニル)シクロヘキセン-3-5オン(2.2 g)を加え室温で13時間攪拌した。析出した結晶をろ取し、アセトニトリルで洗浄して、無色結晶として2,2-ジメチル-5-[(3-オキソ-5-(2-クロロフェニル)-1-シクロヘキセニルアミノ)メチレン]-[1,3]ジオキサン-4,6-ジオン(1.7 g)を得た。

mp. 112 °C (分解)

10 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.75 (6H, s), 2.62 - 2.84 (3H, m), 2.95 (1H, dd, J = 5, 17 Hz), 3.89 - 4.09 (1H, m), 6.0 (1H, d, J = 2 Hz), 7.14- 7.52 (4H, m), 8.38 (1H, d, J = 14 Hz), 11.03 (1H, d, J = 14 Hz).

参考例 9 2

2,2-ジメチル-5-[(3-オキソ-5-(2-クロロフェニル)-1-シクロヘキセニルアミノ)メチレン]-[1,3]ジオキサン-4,6-ジオン(1.6 g)のジフェニルエーテル(20 ml)の混合物を260 °Cで30分かき混ぜた。減圧下溶媒を留去し、得られた結晶を石油エーテルで洗った。結晶をエタノールから再結晶し、7-(2-クロロフェニル)-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキノリン-4,5-ジオン(1.1 g)を得た。

mp. 243 °C (分解)

20 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ δ : 2.59 - 2.77 (1H, m), 2.92 - 3.6 (3H, m), 3.77 - 4.0 (1H, m), 6.53 (1H, bs), 7.23 - 7.58 (4H, m), 8.03 (1H, bs).

参考例 9 3

氷冷下、オキシ塩化リン(5.4 g)に7-(2-クロロフェニル)-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキノリン-4,5-ジオン(0.60 g)を加え100 °Cで2時間加熱した。冷却後、減圧下をオキシ塩化リンを留去した。残さに1 N水酸化ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し無色結晶として4-クロロ-7-(2-クロロフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-5-オン(0.55 g)を得た。

mp. 130 - 131 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.89 (1H, dd, J = 12, 16 Hz), 3.08 (1H, dq, J = 2, 4, 17 Hz), 3.32 (1H, dd, J = 12, 17 Hz), 3.53 (1H, dq, J = 2, 4, 17 Hz), 3.92 - 4.08 (1H, m), 7.16 - 7.58 (5H, m), 8.52 (1H, d, J = 5 Hz).

5 参考例 9 4

4-クロロ-7-(2-クロロフェニル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-5-オン) (0.2 g) のメタノール (20 ml) 溶液にナトリウムメトキシド (0.074 g) を加え 2 時間加熱還流した。冷却後溶媒を留去し、残さに酢酸エチルを加え、有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc / hexane) に付し、無色結晶として 7-(2-クロロフェニル)-4-メトキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-5-オン (0.1 g)を得た。

mp. 116 - 117 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.81 (1H, dd, J = 12, 16 Hz), 3.0 (1H, dq, J = 2, 4, 17 Hz), 3.25 (1H, dd, J = 12, 17 Hz), 3.45 (1H, dq, J = 2, 4, 17 Hz), 3.80 - 4.16 (1H, m), 4.00 (3H, s), 6.85 (1H, d, J = 6 Hz), 7.16 - 7.45 (5H, m), 8.53 (1H, d, J = 6 Hz).

参考例 9 5

5-フェニルシクロヘキサン-1, 3-ジオン (1.2 g)、酢酸アンモニウム (0.49 g) のエタノール (30 ml) の混合物に 3-ブチン-2-オン (0.44 g) を加え、室温で 1.5 時間かき混ぜ、18 時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルに溶かし、炭酸水素ナトリウム水、水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc/hexane) に付し無色結晶として 2-メチル-7-フェニル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-5-オン (0.88 g)を得た。

mp. 79 - 81 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.61 (3H, s), 2.85 (1H, dd, J = 12, 17 Hz), 3.00 (1H, ddd, J = 1, 4, 17 Hz), 3.23 - 3.63 (3H, m), 7.18 (1H, d, J = 8 Hz), 7.22 - 7.43

(5H, m) 8.21 (1H, d, J = 8 Hz).

参考例 9 6

5-フェニルシクロヘキサン-1, 3-ジオン(2.0 g)、酢酸アンモニウム(0.90 g)のエタノール(30 ml)の混合物にアセチルアセトン(1.1 g)を加え、室温で1時間か
5 混ぜ、21時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルに溶かし、炭酸水素ナトリウム水、水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、不溶物をろ別した。ろ液を濃縮して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(EtOAc/hexane)に付し、得られた結晶をジイソプロピルエーテル-ヘキサンから再結晶して無色結晶として2, 4-ジメチル-7-フェニル-
10 5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-5-オン(0.6 g)を得た。

mp. 97 - 99 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 2.51 (3H, s), 2.64 (3H, s), 2.70 - 3.01 (2H, m), 3.17 - 3.53 (3H, m), 6.92 (1H, s), 7.15 - 7.42 (5H, m).

参考例 9 7

15 5-(2-メチルフェニル)シクロヘキサン-1, 3-ジオン(1.0 g)、酢酸アンモニウム(0.42 g)のエタノール(20 ml)の混合物を室温で15分かき混ぜ、3-ブチン-2-オン(0.54 g)を加えて16時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルに溶かし、炭酸水素ナトリウム水、水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(EtOAc/hexane)に付し無色結晶として2, 4-ジメチル-7-(2-メチルフェニル)-
20 5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-5-オン(0.50 g)を得た。

mp. 106 - 107 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 2.36 (3H, s), 2.53 (3H, s), 2.66 (3H, s), 2.73 - 3.00 (2H, m), 3.15 - 3.37 (2H, m), 3.54 - 3.77 (1H, m), 6.95 (1H, s), 7.00 - 7.33 (4H, m).

参考例 9 8

5-(2-フルオロフェニル)シクロヘキサン-1, 3-ジオン(1.0 g)、酢酸アンモニウム(0.97 g)の1-ペンタノール(30 ml)の混合物を30分間加熱還流し、3-ブチン-2-

オン(0.97 g)を加えた後14.5時間加熱還流した。3-ブチン-2-オン(0.49 g)を加えて更に5時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルに溶かし、水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(EtOAc/hexane)に付し油状物として7-(2-フルオロフェニル)-2,4-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-5-オン(0.12 g)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 2.54 (3H, s), 2.66 (3H, s), 2.77 - 3.04 (2H, m), 3.24 - 3.44 (2H, m), 3.51 - 3.94 (1H, m), 6.96 (1H, s), 7.00 - 7.33 (4H, m).

参考例 9 9

10 5-(2-クロロフェニル)シクロヘキサン-1,3-ジオン(1.1 g)、酢酸アンモニウム(1.1 g)の1-ペンタノール(30 ml)の混合物を30分間加熱還流した。3-ブチン-2-オン(0.97 g)を加えて加熱還流し、14.5時間後3-ブチン-2-オン(0.49 g)を加えて更に5時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルに溶かし、水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(EtOAc/hexane)に付し油状物として7-(2-クロロフェニル)-2,4-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-5-オン(0.2 g)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 2.54 (3H, s), 2.67 (3H, s), 2.8 (1H, dd, J = 12, 16 Hz), 2.9 - 3.07 (1H, m), 3.27 (1H, dd, J = 11, 17 Hz), 3.35 - 3.52 (1H, m), 3.76 - 4.08 (1H, m), 6.97 (1H, s), 7.17 - 7.54 (4H, m).

参考例 1 0 0

5-(2-メチルフェニル)シクロヘキサン-1,3-ジオン(1.0 g)、酢酸アンモニウム(0.8 g)の1-ペンタノール(30 ml)、3-ブチン-2-オン(1.1 g)の混合物を7時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルを加えて、炭酸水素ナトリウム水、水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(EtOAc/hexane)に付し油状物として2,4-ジメチル-7-(2-ピリジル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-5-オン(0.08 g)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.53 (3H, s), 2.66 (3H, s), 2.89 – 3.33 (1H, m), 3.12 (1H, dd, J = 11, 16 Hz), 3.31 – 3.53 (2H, m), 3.56 – 3.72 (1H, m), 6.94 (1H, s), 7.13 – 7.30 (2H, m), 7.60 – 7.72 (1H, m), 8.58 (1H, d, J = 5 Hz).

参考例 101

5 5-(2-メチルフェニル)シクロヘキサン-1,3-ジオン(1.3 g)、酢酸アンモニウム(0.49 g)のエタノール(30 ml)の混合物を室温で30分かき混ぜ、3-ブチン-2-オン(0.44 g)を加えた。反応液を室温で1.5時間かき混ぜ、27時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルに溶かし、炭酸水素ナトリウム水、水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(EtOAc/hexane)に付し無色結晶として2-メチル-7-(2-メチルフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-5-オン(0.88 g)を得た。

mp. 76 – 77 °C

15 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.37 (3H, s), 2.62 (3H, s), 2.65 – 3.0 (2H, m), 3.16 – 3.43 (2H, m), 3.56 – 3.82 (1H, m), 7.03 – 7.33 (5H, m) 8.23 (1H, d, J = 8 Hz).

参考例 102

2-アセチル-5-(2-クロロフェニル)シクロヘキサン-1,3-ジオン(0.48 g)、ピロリジン(0.16 ml)、無水硫酸ナトリウム(1.02 g)にベンゼン(1.5 ml)を加え、アルゴン雰囲気下90°Cで2時間加熱攪拌した。空冷後、反応液を減圧下に濃縮した。残さにホルムアミジン酢酸塩(0.19 g)、炭酸カリウム(0.25 g)、メタノール(1.0 ml)を加え、アルゴン雰囲気下90°Cで2時間加熱攪拌した。空冷後、反応液を減圧下に濃縮し、残さに水、酢酸エチルを加えて抽出した。上層を飽和食塩水で洗浄、乾燥(無水硫酸マグネシウム)し、残さをシリカゲルクロマトに付し、酢酸エチル/ヘキサンで溶出し精製して、7-(2-クロロフェニル)-4-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノゾリン-5-オン(4.1 mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.81 – 3.11 (2H, m), 2.90 (3H, s), 3.19 – 3.50 (2H, m), 4.00 (1H, m), 7.21 – 7.33 (3

H, m), 7.44 (1 H, dd, J = 1.4 & 7.0 Hz), 9.06 (1 H, s).

参考例 103

2-アセチル-5-(2-クロロフェニル)シクロヘキサン-1,3-ジオン (0.79 g)、ピロリジン (0.27 ml)、無水硫酸ナトリウム (1.70 g) にトルエン (2.0 ml) を加え、アルゴン雰囲気下 110 °C で 2 時間加熱攪拌した。空冷後、反応液を減圧下に濃縮した。一方、アセトアミジン塩酸塩 (0.28 g) にナトリウムエトキシド (0.21 g)、エタノール (1.0 ml) を加え、室温で 2 時間攪拌した。この反応液を上記エナミン残さに加え、アルゴン雰囲気下 90 °C で 5 時間加熱攪拌した。空冷後、反応液を減圧下に濃縮し、残さに水、酢酸エチルを加えて抽出した。上層を飽和食塩水で洗浄、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) し、残さをシリカゲルクロマトに付し、酢酸エチル/ヘキサンで溶出し精製して、7-(2-クロロフェニル)-2,4-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリン-5-オン (0.30 g) を得た。

mp 108–109 °C (イソプロピルエーテル) .

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.73 (3 H, s), 2.78–3.08 (2 H, m), 2.92 (3 H, s), 3.14–3.44 (2 H, m), 3.97 (1 H, m), 7.2–7.4 (3 H, m), 7.24 (1 H, d, J = 7.2 Hz) .

参考例 104

4-メチルピリジン-2,3-ジカルボン酸無水物 (743 mg) をテトラヒドロフラン (10 ml) に溶解し、冰浴中で攪拌しながら 2-メチルフェニルマグネシウムブロマイドの 1.1 M テトラヒドロフラン溶液 (4.1 ml) を滴下した。滴下終了後、冰浴中で 30 分間攪拌し、反応液に 2 N 塩酸 (3 ml) を加えて室温で 30 分間攪拌した。反応液に 2 N 塩酸を加えて、pH を 3 に調整してから、酢酸エチル (200 ml)、水 (100 ml) を加えて、振り混ぜ分液した。上層を水洗 (20 ml で 3 回) し、減圧下に濃縮した。残さをベンゼン (10 ml) に溶解し、チオニルクロライド (2 ml) を加えて、90 °C (浴温) で 1 時間 30 分攪拌し、反応液を減圧下に濃縮した。

60 % 油性水素化ナトリウム (640 mg) をヘキサンで洗浄して油分を除いたものを

テトラヒドロフラン(15 ml)に溶解し、氷浴中で攪拌しながらマロン酸ジメチル(2.11 g)を速やかに加えた。水素ガスの発生が止まってから、浴をはずして、激しく攪拌しながら、前記濃縮残さをテトラヒドロフラン(12 ml)に溶解したものを加えた。室温で30分間攪拌し、反応液を減圧下に濃縮した。残さに 2M 炭酸ナトリウム(20 ml)と水(12 ml)を加えて、20分間加熱還流した。反応液を冷却後、酢酸エチル(100 ml)を加えて振り混ぜ分液した。上層を水洗(20 mlで2回)して、減圧下に濃縮し、残さをシリカゲルクロマトに付し、酢酸エチル／ヘキサンで溶出し精製して、6-メトキシカルボニル-4-メチル-7-(2-メチルフェニル)-5-オキソ-シクロペンタ-1,3-ジエン[2,1-b]ピリジン(0.07 g)を黄色アメ状物として得た。

5 1H-NMR (CDCl₃) δ : 2.26 (3H, s), 2.62 (3H, s), 3.73 (3H, s), 7.05 (1H, d), 7.36
 10 (4H, m), 8.40 (1H, d).

参考例 105

6-メトキシカルボニル-4-メチル-7-(2-メチルフェニル)-5-オキソ-シクロペンタ-1,3-ジエン[2,1-b]ピリジン(110 mg)をメタノール(10 ml)とテトラヒドロフラン(10 ml)の混合溶媒に溶解し、5 % Pd-C (35 mg)を加えて、水素雰囲気下、常温常圧下に攪拌した。反応終了後、触媒をろ去し、減圧下に濃縮した。残さを酢酸(2 ml)に溶解し、濃硫酸(0.2 ml)と水(0.2 ml)を加えて、130 °C (浴温)で30分間攪拌した。反応液に水(30 ml)を加え、約5 mlになるまで濃縮した。残さに酢酸エチル(30 ml)を加えて、重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。酢酸エチル層を減圧下に濃縮し、残さをシリカゲルクロマトに付し、酢酸エチル／ヘキサンで溶出し精製して、4-メチル-7-(2-メチルフェニル)-5-オキソ-シクロペンタ[2,1-b]ピリジン(48 mg)を黄色アメ状物として得た。

1H-NMR (CDCl₃) δ : 2.45 (3H, s), 2.66 (1H, dd), 2.71 (3H, s), 3.29 (1H, dd), 4.86 (1H, dd), 6.68 (1H, dd), 7.10 (4H, m), 8.61 (1H, d).

参考例 106

S-メチルイソチオセミカルバジド p-トルエンスルホン酸塩(831 mg)を 40 % メチルアミンメタノール溶液(1 ml)に溶解し、10日間室温で放置した。反応液を減圧下に濃縮し、残さをエタノール-酢酸エチルから再結晶して、1-アミノ-3-

メチルグアニジン p-トルエンスルホン酸塩(650 mg)を無色結晶として得た。

mp 110-111 °C

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ : 2.30 (3H, s), 2.73 (3H, m), 4.66 (2H, broad), 7.13 (2H, d), 7.28 (2H, broad), 7.50 (2H, d), 8.59 (1H, broad).

5 参考例 107

5-(3-チエニル)シクロヘキサン-1,3-ジオン(10.5 g)と酢酸アンモニウム(13.1 g)をエタノール(200 ml)中で16時間加熱還流した。反応液を減圧下に濃縮し、残さに水(50 ml)を加えて結晶をろ取し、水、トルエンで洗浄し、乾燥して、1-アミノ-5-(3-チエニル)シクロヘキセン-3-オン(10 g)を淡黄色結晶として得た。

10 mp 142-143 °C

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ : 2.30 (2H, d), 2.52 (2H, d), 3.30 (1H, m), 4.99 (1H, s), 6.80 (2H, broad), 7.12 (1H, dd), 7.25 (1H, m), 7.47 (1H, dd).

参考例 108

1-アミノ-5-(3-チエニル)シクロヘキセン-3-オン(10 g)をエタノール(200 ml)とトルエン(600 ml)の混合溶媒に溶解し、3-オキソブチルアルデヒドジメチルアセタール(17.4 g)と粒状水酸化カリウム(2.87 g)を加え、115 °C(浴温)で攪拌した。30分後、1時間後、1時間30分後に、それぞれ粒状水酸化カリウム(590 mg)を反応液に加え、その後、同温度で1時間攪拌した。反応液を冷却後、減圧下溶媒を留去し、残渣に酢酸エチル(250 ml)、水(70 ml)を加えて振り混ぜ分液した。酢酸エチル層を水洗(40 mlで3回)し、減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(EtOAc/hexane)に付し、酢酸エチル/ヘキサンで溶出し精製して、4-メチル-7-(3-チエニル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-5-オン(6.5 g)を淡黄色結晶として得た。

mp. 92-93 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 2.69 (3H, s), 2.85 (1H, dd), 3.09 (1H, ddd), 3.28 (1H, dd), 3.61 (2H, m), 7.08 (3H, m), 7.38 (1H, m), 8.49 (1H, d).

参考例 109

4-メチル-7-(3-チエニル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-5-オン(1.22 g)を

酢酸エチル(50 ml)に溶解し、ピリジン(474 mg)を加えて氷浴中で攪拌しながら、スルフリルクロライド(1.49 g)を加えた。同条件で30分間攪拌してから、過剰の重炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、室温で10分間攪拌し、分液した。酢酸エチル層を減圧下に濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(EtOAc/hexane)に付し、酢酸エチル/ヘキサンで溶出し精製して、7-(2,5-ジクロロチオフェン-3-イル)-4-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-5-オン(720 mg)を無色結晶として得た。

mp. 130-131 °C

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 2.67 (3H, s), 2.75 (1H, dd), 2.93 (1H, ddd), 3.22 (1H, dd), 5 3.39 (1H, ddd), 3.66 (1H, m), 6.72 (1H, s), 7.11 (1H, d), 8.50 (1H, d).

また、7-(2-クロロチオフェン-3-イル)-4-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-5-オン(310 mg)を淡黄色アメ状物として得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 2.70 (3H, s), 2.77 (1H, dd), 2.97 (1H, ddd), 3.29 (1H, dd), 10 3.32 (1H, ddd), 3.72 (1H, m), 6.89 (1H, d), 7.12 (2H, m), 8.50 (1H, d).

15 参考例 1 1 0

5-フェニルシクロヘキサン-1,3-ジオン(1.0 g)、酢酸アンモニウム(0.45 g)のエタノール(30 ml)の混合物を室温で1時間かき混ぜ、6時間加熱還流した。冷却後、反応液にプロピオル酸エチル(0.55 g)を加え、室温で1時間かき混ぜ、14.5時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルに溶かし、炭酸水素ナトリウム水、水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、残渣をエタノールから再結晶して無色結晶として7-フェニル-20 1,2,5,6,7,8-ヘキサヒドロキノリン-2,5-ジオン(0.19 g)を得た。

mp. 254 °C (分解)

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ : 2.68 - 3.60 (5H, m), 6.28 (1H, d, J = 9 Hz), 7.22 - 7.6 25 (5H, m), 7.82 (1H, dd, J = 2, 9 Hz), 12.21 (1H, s).

参考例 1 1 1

3-エトキシカルボニル-6-フェニル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾフラン-4-オン(0.71 g)をTHF(10 ml)に溶解し、1N水酸化

ナトリウム（5. 0 m l）を加え、室温で一晩（12時間）攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、残さに硫酸水素カリウムを加えて酸性とし、酢酸エチルを加えて抽出した。上層を飽和食塩水で洗浄、乾燥（無水硫酸マグネシウム）し、減圧下に濃縮した。残さをイソプロピルエーテルで洗浄して3-カルボキシ-6-フェニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾフラン-4-オン（0. 59 g）を得た。

m p 202-203°C.

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 2. 95 (1H, d, J=1. 4 Hz), 2. 99 (1H, s), 3. 17 (1H, dd, J=10. 6 & 17. 6 Hz), 3. 32 (1H, dd, J=5. 4 & 17. 6 Hz), 3. 68 (1H, m), 7. 27-7. 45 (6H, m), 8. 14 (1H, s).

参考例 112

3-カルボキシ-4-オキソ-6-フェニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾフラン（1. 28 g）のジクロロメタン（25 m l）懸濁液に氷冷下、WSC（1. 15 g）、N-ヒドロキシベンツトリアゾール（0. 92 g）を加えた後、室温で30分攪拌した。ついで濃アンモニア水（4. 1 g）を加え室温で一晩（12時間）攪拌した。反応液に水を加えて抽出した。下層を飽和食塩水で洗浄、乾燥（無水硫酸マグネシウム）し、減圧下に濃縮した。残さを酢酸エチル、イソプロピルエーテルで洗浄して、3-カルバモイル-6-フェニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾフラン-4-オン（0. 36 g）を得た。

m p 252-253°C.

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 2. 89 (2H, d, J=8. 6 Hz), 3. 12 (1H, dd, J=10. 6 & 17. 2 Hz), 3. 27 (1H, dd, J=5. 4 & 17. 2 Hz), 3. 61 (1H, m), 5. 64 (1H, broad), 7. 27-7. 43 (5H, m), 8. 09 (1H, s), 9. 49 (1H, broad).

参考例 113

2-クロロベンズアルデヒド（70. 3 g）をアセトン（294 m l）と水酸化ナトリウム（22. 0 g）水溶液（1. 41 m l）の混液に加え、室温で5時間攪拌した。過剰のアセトン

を減圧下留去し、残さに酢酸エチル (1.4 l) を加え抽出した。酢酸エチル層を食塩水で洗浄し、乾燥（無水硫酸マグネシウム）後、酢酸エチルを減圧下留去して、粗2-クロロベンザルアセトン (94.6 g) を黄色油状物として得た。この油状物をさらに精製することなく、次の反応に用いた。20% ナトリウムエトキシドエタノール溶液 (170.1 g) に室温でマロン酸ジエチル (80.1 g) を加え（すぐに析出物あり）、ついで、粗2-クロロベンザルアセトン (94.6 g) エタノール (40 ml) 溶液を加えた。反応混合液を90 °Cで2時間加熱攪拌し、空冷後、氷冷（1時間）した。析出物を濾取し、酢酸エチル、イソプロピルエーテルで順次洗浄して、粗 6-(2-クロロフェニル)-2-ヒドロキシ-4-オキソ-2-シクロヘキセン-1-カルボン酸エチルエスチルモノナトリウム塩 (151.0 g) を淡黄色粉末として得た。この粉末に2M水酸化ナトリウム (350 ml) を加え、100 °Cで2時間加熱攪拌した。空冷後、2.5 M硫酸 (350 ml) を15分で加え、100 °Cで2時間加熱攪拌した。空冷後、酢酸エチル (1.4 l) を加え抽出した。酢酸エチル層を食塩水で洗浄し、乾燥（無水硫酸マグネシウム）後、酢酸エチルを減圧下留去した。析出結晶を酢酸エチル-イソプロピルエーテル (1:4)、イソプロピルエーテル で順次洗浄して、5-(2-クロロフェニル)シクロヘキサン-1,3-ジオン (82.1 g) を無色結晶として得た。

mp 157-158 °C.

参考例 114

3-メチル-2-チオフェンカルボキシアルデヒド (25 g) をアセトン (125 ml) と水酸化ナトリウム (8.7 g)、水 (600 ml) の混液に加え、室温で13時間かき混ぜた。過剰のアセトンを減圧下留去し、残渣に酢酸エチルを加えて抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、酢酸エチルを減圧下留去し、油状物を得た。60%水素化ナトリウム (8 g, ヘキサンで3回洗浄)、エタノール (200 ml) から調整したナトリウムエトキシドエタノール溶液に室温でマロン酸ジエチル (32.0 g) を加え、次いで先に得た油状物を加えた。反応混合物を2時間加熱還流し、空冷後氷冷した。析出物をろ取し、冷エタノールで洗浄した。これに2M水酸化ナトリウム (125 ml) を加え、100°Cで2.5時間加熱攪拌した。空冷後、5N硫酸を加え、100°Cで1時間加熱攪拌した。空冷後、析出物をろ取し、水、続いてトルエンで洗浄し、

乾燥して5-(3-メチル-2-チエニル)シクロヘキサン-1,3-ジオン (20.9 g)を無色結晶として得た。

mp. 166-168 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.19 (3H, s), 2.43 - 2.69 (4H, m), 3.53 - 3.76 (1H, m), 4.4 - 6.4 (1H, br), 5.55 (1H, s), 6.81 (1H, d, J = 5 Hz), 7.09 (1H, d, J = 5 Hz).

参考例 1 1 5

3-クロロ-2-チオフェンカルボキシアルデヒド (4.2 g)をアセトン (25 ml)と水酸化ナトリウム (1.3 g)、水 (120 ml)の混液に加え、室温で13時間かき混ぜた。過剰のアセトンを減圧下留去し、残渣に酢酸エチルを加えて抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、酢酸エチルを減圧下留去して油状物を得た。
10 ナトリウムエトキシド (1.8 g)のエタノール (30 ml)溶液に室温でマロン酸ジエチル (4.1 g)を加え、次いで先に得た油状物を加えた。反応混合物を6時間加熱還流し、空冷後氷冷した。析出物をろ取し、冷エタノールで洗浄した。これに2 M水酸化ナトリウム (16 ml)を加え、100°Cで2.5時間加熱攪拌した。空冷後、2.5 M硫酸 (16 ml)を加え、100°Cで30分間加熱攪拌した。空冷後、析出物をろ取し、水、続いてトルエンで洗浄し、乾燥した。結晶を酢酸エチルから再結晶して、無色結晶として5-(3-クロロ-2-チエニル)シクロヘキサン-1,3-ジオン (1.4 g)を得た。

mp. 145-146 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.47 - 3.07 (4H, m), 3.70 - 3.99 (1H, m), 5.11 (1H, br), 5.65 (1H, s), 6.90 (1H, d, J = 5 Hz), 7.18 (1H, d, J = 5 Hz).

実施例 1 (化合物 1 の製造)

6-フェニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロインドール-4-オン (0.11 g)、アミノグアニジン塩酸塩 (0.06 g)、濃塩酸 (0.026 ml)、水 (0.026 ml)、エタノール (10 ml)の混合物を20分加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、残渣を水に溶かしジエチルエーテルで洗浄し、1 N水酸化ナトリウム水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をエタノールに溶かし4 N塩酸を加えて溶媒を留去した。残渣をエタノールから再結晶して4-グアニジノイミノ-6-フェニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロインドール塩酸塩(化合物 1)

(70 mg) を無色結晶として得た。

mp. 192 - 194 °C

元素分析値 C₁₅H₁₇N₅ · 2HClとして

Calcd. C, 52.95; H, 5.63; N, 20.58.

5 Found C, 52.83; H, 5.57; N, 20.42.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ : 2.68 - 3.16 (4H, m), 3.24 - 3.48 (1H, m), 6.84 (1H, s), 6.95 (1H, s), 7.21 - 7.50 (5H, m), 7.74 (4H, br), 10.15 (1H, br), 11.77 (1H, br).

実施例2 (化合物2の製造)

10 3-メチル-6-フェニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロインドール-4-オン(0.8 g)、アミノグアニジン塩酸塩(0.41 g)、濃塩酸(0.18 ml)、水(0.18 ml)、エタノール(50 ml)の混合物を30分加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、残渣を水に溶かしジエチルエーテルで洗浄し、水酸化ナトリウム水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣に1N塩酸(2 ml)を加えて溶媒を留去した。残渣をエタノール-酢酸エチルから再結晶して4-グアニジノイミノ-3-メチル-6-フェニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロインドール塩酸塩(化合物2)(0.1 g)を無色結晶として得た。

mp. 176 °C (分解)

元素分析値 C₁₆H₁₉N₅ · 2HCl · 0.2H₂Oとして

20 Calcd. C, 53.70; H, 6.03; N, 19.57.

Found C, 53.59; H, 6.05; N, 19.45.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ : 2.11 (3H, s), 2.63 - 3.16 (4H, m), 3.20 - 3.44 (1H, m), 6.4 - 8.1 (4H, br), (1H, s), 6.72 (1H, s), 7.20 - 7.50 (5H, m), 10.1 (1H, br), 11.48 (1H, s).

実施例3 (化合物3の製造)

3-エチル-6-フェニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロインドール-4-オン(0.5 g)、アミノグアニジン塩酸塩(0.25 g)、濃塩酸(0.1 ml)、水(0.1 ml)、エタノール(30 ml)の混合物を7時間加熱還流した。1N塩酸(0.1 ml)を加え、減圧下溶媒を留去した。

得られた結晶を水で洗い、エタノールから再結晶して3-エチル-4-グアニジノイミノ-6-フェニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロインドール塩酸塩（化合物3）(0.22 g)を無色結晶として得た。

mp. 158 - 160 °C

5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆) δ : 1.15 (3H, t, J = 7 Hz), 2.48 - 2.76 (2H, m), 2.82 - 3.10 (2H, m), 3.14 - 3.35 (1H, m), 6.46 (1H, s), 6.6 - 8.4 (4H, br), 7.20 - 7.50 (5H, m), 10.7 (1H, s), 10.8 (1H, s).

実施例4 (化合物4の製造)

2-メチル-6-フェニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロインドール-4-オン(0.8 g)、アミノグアニジン塩酸塩 (0.41g)、濃塩酸(0.18 ml)、水(0.18 ml)、エタノール(50 ml)の混合物を1時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルに懸濁して水で洗浄し、減圧下溶媒を留去した。残渣をエタノールに溶かし1N 塩酸を加えて溶媒を留去した。残渣をエタノール-酢酸エチルから再結晶して4-グアニジノイミノ-2-メチル-6-フェニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロインドール塩酸塩（化合物4）(0.92 g)を無色結晶として得た。

mp. 215 °C (分解)

元素分析値 C₁₆H₁₉N₅ · 2HClとして

Calcd. C, 54.24; H, 5.97; N, 19.77.

Found C, 53.89; H, 5.99; N, 19.49.

20 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆) δ : 2.23 (3H, s), 2.80 - 3.21 (4H, m), 3.35 - 3.54 (1H, m), 6.44 (1H, s), 7.23 - 7.52 (5H, m), 8.02 (4H, br), 10.8 (1H, br), 12.29 (1H, br).

実施例5 (化合物5の製造)

2-フェニル-1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8-オクタヒドロカルバゾール-4-オン(0.8 g)、アミノグアニジン塩酸塩 (0.35g)、濃塩酸(0.15 ml)、水(0.15 ml)、エタノール(50 ml)の混合物を1時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、残渣に炭酸水素ナトリウム水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラ

フィー(Et₀Ac/MeOH)に付した。残渣をエタノールに溶かし1N塩酸(4 ml)を加えて溶媒を留去してエタノールから再結晶して4-グアニジノイミノ-2-フェニル-1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8-オクタヒドロカルバゾール塩酸塩(化合物5)(0.53 g)をアモルファスとして得た。

5 ¹H-NMR(DMSO-d₆) δ : 1.56 - 1.83 (4H, m), 2.40 - 2.70 (5H, m), 2.75 - 3.38 (4H, m), 6.4 - 8.4 (5H, br), 7.20 - 7.52 (5H, m), 10.72 (1H, s).

実施例6 (化合物6の製造)

3-メチル-6-(2-メチルフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロインドール-4-オン(0.70 g)、アミノグアニジン塩酸塩(0.34 g)、濃塩酸(0.44 ml)、水(0.44 ml)、10 エタノール(50 ml)の混合物を12時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、炭酸水素ナトリウム水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Et₀Ac/ MeOH/ Et₃N)に付した。得られた油状物をエタノールに溶かし1N塩酸を加えて溶媒を留去した。残渣をエタノール-酢酸エチルから再結晶して4-グアニジノイミノ-3-メチル-6-(2-メチルフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロインドール塩酸塩(化合物6)(0.04 g)を無色結晶として得た。

mp. 187 °C (分解)

元素分析値 C₁₇H₂₁N₅ · 2HCl · 0.5H₂Oとして

Calcd. C, 54.14; H, 6.56; N, 17.54.

20 Found C, 54.36; H, 6.53; N, 17.59.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ : 2.22 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.4 - 2.65 (1H, m), 2.7 - 3.02 (3H, m), 3.34 - 3.53 (1H, m), 6.48 (1H, s), 6.85 - 7.8 (4H, br), 7.1 - 7.48 (4H, m), 10.36 (1H, s), 10.77 (1H, s).

実施例7 (化合物7の製造)

25 1-メチル-6-フェニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロインドール-4-オン(0.50 g)、アミノグアニジン塩酸塩(0.26 g)、濃塩酸(0.11 ml)、水(0.11 ml)、エタノール(50 ml)の混合物を30分加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、残渣を水に溶かしジエチルエーテルで洗浄し、1N水酸化ナトリウム水を加えて酢酸エチルで抽出した。有

機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をエタノールに溶かし1N塩酸を加えて溶媒を留去した。残渣をエタノールから再結晶して4-グアニジノイミノ-1-メチル-6-フェニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロインドール塩酸塩(化合物7) (0.37 g)を無色結晶として得た。

5 mp. 205 °C (分解)

元素分析値 C₁₆H₁₉N₅ · 2HClとして

Calcd. C, 54.24; H, 5.97; N, 19.77.

Found C, 53.97; H, 5.91; N, 19.55.

1H-NMR(DMSO-d₆) δ : 2.78 - 3.24 (4H, m), 3.30 - 3.50 (1H, m), 6.62 (3H, s),
10 6.88 (1H, d, J = 3 Hz), 7.16 (1H, d, J = 3 Hz), 7.22 - 7.57 (5H, m), 7.97
(4H, br), 10.5 (1H, br).

実施例8 (化合物8の製造)

1, 3-ジメチル-6-フェニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロインドール-4-オン(0.31 g)、アミノグアニジン塩酸塩 (0.15g)、濃塩酸(0.065 ml)、水(0.065 ml)、エタノール(50 ml)の混合物を5時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、残渣を水に溶かしジエチルエーテルで洗浄した。炭酸水素ナトリウム水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をエタノールに溶かし1N塩酸を加えて溶媒を留去した。残渣をエタノール-酢酸エチルから再結晶して4-グアニジノイミノ-1, 3-ジメチル-6-フェニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロインドール塩酸塩(化合物8) (0.1 g)を無色結晶として得た。

mp. 230 °C (分解)

元素分析値 C₁₇H₂₁N₅ · HCl · 0.5H₂Oとして

Calcd. C, 59.90; H, 6.80; N, 20.55.

Found C, 60.14; H, 6.63; N, 20.49.

25 1H-NMR(DMSO-d₆) δ : 2.19 (3H, s), 2.35 - 3.56 (5H, m), 3.45 (3H, s), 6.49
(1H, s), 6.8 - 8.4 (4H, br), 7.22 - 7.48 (5H, m), 10.68 (1H, br).

実施例9 (化合物9の製造)

6-フェニル-1-プロピル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロインドール-4-オン(0.80 g)、

アミノグアニジン塩酸塩(0.46 g)、濃塩酸(0.19 ml)、水(0.19 ml)、エタノール(50 ml)の混合物を30分加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、残渣を水に溶かしジエチルエーテルで洗浄し、1 N 水酸化ナトリウム水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下溶媒を留去した。残渣をエタノールに溶かし4 N 塩酸酢酸エチル溶液(2ml)を加えて溶媒を留去した。残渣をエタノールから再結晶して4-グアニジノイミノ-6-フェニル-1-プロピル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロインドール塩酸塩(化合物9)(1.0 g)をE/Z体の混合物の無色結晶として得た。

mp. 155 °C (分解)

元素分析値 C₁₈H₂₃N₅ · 2HClとして

Calcd. C, 56.54; H, 6.59; N, 18.32.

Found C, 56.23; H, 6.59; N, 18.22.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 0.86 (3H, t, J = 7 Hz), 1.58 - 1.83 (2H, m), 2.73 - 3.53 (5H, m), 3.72 - 4.08 (2H, m), 6.89 (1H, d, J = 3 Hz), 7.07 (1H, d, J = 3 Hz), 7.21 - 7.60 (5H, m), 7.8 - 8.2 (4H, br), 10.2 - 11.0 (1H, br). and d: 0.83 (3H, t, J = 7 Hz), 1.58 - 1.83 (2H, m), 2.73 - 3.53 (5H, m), 3.72 - 4.08 (2H, m), 6.56 (1H, d, J = 3 Hz), 6.75 (1H, d, J = 3 Hz), 7.21 - 7.60 (5H, m), 7.2 - 7.75 (4H, br), 10.76 (1H, br).

実施例10 (化合物10の製造)

1-ベンジル-6-フェニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロインドール-4-オン(0.8 g)、アミノグアニジン塩酸塩(0.32 g)、濃塩酸(0.13 ml)、水(0.13 ml)、エタノール(50 ml)の混合物を30分加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、残渣を水で洗浄した。残渣をエタノールに溶かし、4N 塩酸-酢酸エチル溶液(1 ml)を加え濃縮した。残渣をエタノールから再結晶し1-ベンジル-4-グアニジノイミノ-6-フェニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロインドール塩酸塩(化合物10)(0.67 g)を無色結晶として得た。

mp. 142 °C (分解)

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 2.45 - 2.79 (2H, m), 2.90 - 3.10 (2H, m), 3.13 - 3.37

(1H, m), 5.13 (2H, s), 6.63 (1H, d, J = 3 Hz), 6.83 – 8.12 (4H, br), 6.87 (1H, d, J = 3 Hz), 7.06 – 7.42 (10H, m), 10.82 (1H, br).

実施例 1 1 (化合物 1 1 の製造)

1-ベンゾイル-6-フェニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロインドール-4-オン (0.68 g)、
5 アミノグアニジン塩酸塩 (0.26 g)、濃塩酸 (0.11 ml)、水 (0.11 ml)、エタノール
(50 ml) の混合物を30分加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、残渣を水で洗浄した。結晶をエタノールから再結晶し1-ベンゾイル-4-グアニジノイミノ-6-フェニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロインドール塩酸塩 (化合物 1 1) (0.83 g) を無色結晶として得た。

10 mp. 168 °C (分解)

元素分析値 C₂₂H₂₁N₅O · HCl · H₂Oとして

Calcd. C, 62.04; H, 5.68; N, 16.44.

Found C, 61.89; H, 5.98; N, 16.45.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.67 (1H, dd, J = 13, 16 Hz), 3.01 – 3.53 (4H, m), 6.91 (1H, d, J = 3 Hz), 6.96 (1H, d, J = 3 Hz), 7.22 – 7.78 (10H, m) 7.0 – 8.2 (4H, br). 10.92 (1H, s).

実施例 1 2 (化合物 1 2 の製造)

1-メタンスルホニル-6-フェニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロインドール-4-オン (0.40 g)、アミノグアニジン塩酸塩 (0.17 g)、濃塩酸 (0.069 ml)、水 (0.069 ml)、
20 エタノール (40 ml) の混合物を20分加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、残渣を水で洗浄し乾燥してエタノールから再結晶し4-グアニジノイミノ-1-メタンスルホニル-6-フェニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロインドール塩酸塩 (化合物 1 2) (0.41 g) を無色結晶として得た。

mp. 270 °C (分解)

25 元素分析値 C₁₆H₁₉N₅O₂S · HClとして

Calcd. C, 50.32; H, 5.28; N, 18.34.

Found C, 50.05; H, 5.22; N, 18.19.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.48 – 2.69 (1H, m), 2.95 – 3.66 (4H, m), 3.50 (3H, s),

6.95 (1H, d, J = 4 Hz), 7.18 (1H, d, J = 3 Hz), 7.24 - 7.51 (5H, m), 7.13 - 8.0 (4H, br), 10.8 (1H, br).

実施例 1 3 (化合物 1 3 の製造)

1-メタンスルホニル-3-メチル-6-フェニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロインドール-4-オン (0.41 g)、アミノグアニジン塩酸塩 (0.16 g)、濃塩酸 (0.068 ml)、水 (0.068 ml)、エタノール (30 ml) の混合物を 20 分加熱還流した。反応液を冷蔵庫で 12 時間放置し、析出した結晶をろ取した。結晶をエタノールで洗い、水から再結晶して 4-グアニジノイミノ-1-メタンスルホニル-3-メチル-6-フェニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロインドール塩酸塩 (化合物 1 3) (0.25 g) を無色結晶として得た。

mp. 260 °C (分解)

元素分析値 C₁₇H₂₁N₅O₂S · HCl · 0.5H₂O として

Calcd. C, 50.42; H, 5.73; N, 17.30.

Found C, 50.56; H, 5.45; N, 17.33.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.26 (3H, s), 2.48 - 2.71 (1H, m), 2.95 - 3.66 (4H, m), 3.45 (3H, s), 6.9 - 8.3 (4H, br), 6.96 (1H, s), 7.20 - 7.53 (5H, m), 10.84 (1H, br).

実施例 1 4 (化合物 1 4 の製造)

3-エチル-1-メタンスルホニル-6-フェニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロインドール-4-オン (0.25 g)、アミノグアニジン塩酸塩 (0.091 g)、濃塩酸 (0.039 ml)、水 (0.039 ml)、エタノール (30 ml) の混合物を 1 時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、残渣を酢酸エチル、次いで水で洗浄し 3-エチル-4-グアニジノイミノ-1-メタンスルホニル-6-フェニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロインドール塩酸塩 (化合物 1 4) (0.92 g) を無色結晶として得た。

mp. 260 °C (分解)

元素分析値 C₁₈H₂₃N₅O₂S · HCl として

Calcd. C, 52.74; H, 5.90; N, 17.08.

Found C, 52.37; H, 5.89; N, 16.93.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.18 (3H, t, J = 7 Hz), 2.40 - 2.83 (1H, m), 2.73 (2H,

d, J = 7 Hz), 2.96 – 3.59 (4H, m), 3.46 (3H, s), 6.8 – 8.0 (4H, br), 6.92 (1H, s), 7.22 – 7.53 (5H, m), 10.8 (1H, br).

実施例 15 (化合物 15 の製造)

1-メタンスルホニル-3-メチル-6-(2-メチルフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ
5 インドール-4-オン (0.20 g)、アミノグアニジン塩酸塩 (0.073g)、濃塩酸 (0.032 ml)、
水 (0.032 ml)、エタノール (20 ml) の混合物を30分間加熱還流した。減圧下溶媒
を留去し、残渣に炭酸水素ナトリウム水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を
シリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc / MeOH) に付し、得られた結晶に 1N
塩酸を加えて濃縮した。残渣をエタノール-酢酸エチルから再結晶して4-グアニジ
10 ノイミノ-1-メタンスルホニル-3-メチル-6-(2-メチルフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラ
ヒドロインドール塩酸塩 (化合物 15) (0.16 g) を無色結晶として得た。

mp. 228 – 230 °C

元素分析値 C₁₈H₂₃N₅O₂S · HCl · 0.6H₂O として

Calcd. C, 51.38; H, 6.04; N, 16.65.

15 Found C, 51.54; H, 6.03; N, 16.40.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.26 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.89 – 3.58 (5H, m), 3.45 (3H, s), 6.8 – 8.1 (4H, br), 7.15 – 7.28 (3H, m), 7.48 (1H, d, J = 7H), 10.76 (1H, s).

実施例 16 (化合物 16 の製造)

20 1-メタンスルホニル-3-メチル-6-(2-フルオロフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒド
ロインドール-4-オン (0.30 g)、アミノグアニジン塩酸塩 (0.11g)、濃塩酸 (0.047
ml)、水 (0.047 ml)、エタノール (30 ml) の混合物を4時間加熱還流した。減圧下溶
媒を留去し、残渣をエタノールから再結晶して6-(2-フルオロフェニル)-4-グアニ
ジノイミノ-1-メタンスルホニル-3-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロインドール塩
25 酸塩 (化合物 16) (0.2 g) を無色結晶として得た。

mp. 286 °C (分解)

元素分析値 C₁₇H₂₀FN₅O₂S · HCl · 0.5H₂O として

Calcd. C, 48.28; H, 5.24; N, 16.56.

Found C, 48.26; H, 5.07; N, 16.82.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆) δ : 2.26 (3H, s), 2.44 – 2.74 (1H, m), 2.98 – 3.64 (3H, m), 3.46 (3H, s), 6.8 – 8.0 (4H, br), 6.99 (1H, s), 7.17 – 7.63 (4H, m), 10.81 (1H, s).

5 実施例 17 (化合物 17 の製造)

6-(2-クロロフェニル)-1-メタンスルホニル-3-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロインドール-4-オン (0.25 g)、アミノグアニジン塩酸塩 (0.086g)、濃塩酸 (0.11 ml)、水 (0.11 ml)、エタノール (30 ml) の混合物を5時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、残渣を水-エタノールから再結晶して6-(2-クロロフェニル)-4-グアニジノイミノ-1-メタンスルホニル-3-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロインドール塩酸塩 (化合物 17) (0.22 g) を無色結晶として得た。

mp. 258 °C (分解)

元素分析値 C₁₇H₂₀C1N₅O₂S · HCl · 0.5H₂O として

Calcd. C, 46.47; H, 5.05; N, 15.94.

15 Found C, 46.39; H, 4.92; N, 15.98.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆) δ : 2.26 (3H, d, J = 1 Hz), 2.53 – 2.74 (1H, m), 2.96 – 3.56 (3H, m), 3.45 (3H, s), 3.58 – 3.81 (1H, m), 6.99 (1H, d, J = 1 Hz), 7.1 – 7.85 (4H, br), 7.27 – 7.66 (4H, m), 10.92 (1H, s).

実施例 18 (化合物 18 の製造)

20 1-メタンスルホニル-3-メチル-6-(2-チエニル)-4,5,6,7-テトラヒドロインドール-4-オン (0.20 g)、アミノグアニジン塩酸塩 (0.075g)、濃塩酸 (0.032 ml)、水 (0.032 ml)、エタノール (30 ml) の混合物を1時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、残渣をエタノールから再結晶して4-グアニジノイミノ-1-メタンスルホニル-3-メチル-6-(2-チエニル)-4,5,6,7-テトラヒドロインドール塩酸塩 (化合物 18) (0.26 g) を無色結晶として得た。

mp. 297 °C (分解)

元素分析値 C₁₅H₁₉N₅O₂S₂ · HCl として

Calcd. C, 44.82; H, 5.02; N, 17.42.

Found C, 44.76; H, 4.97; N, 17.43.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆) δ : 2.24 (3H, d, J = 1 Hz), 2.67 (1H, dd, J = 11, 16 Hz), 2.96 – 3.52 (3H, m), 3.33 (3H, s), 3.58 – 3.76 (1H, m), 6.7 – 7.8 (4H, br), 6.95 – 7.03 (2H, m), 7.09 (1H, d, J = 3 Hz), 7.40 (1H, dd, J = 1, 5 Hz), 10.99
5 (1H, s).

実施例 19 (化合物 19 の製造)

1-(4-メチルフェニル)スルホニル-6-フェニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロインドール-4-オン(1.0 g)、アミノグアニジン塩酸塩(0.32 g)、濃塩酸(0.14 ml)、水(0.14 ml)、エタノール(50 ml)の混合物を20分加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、残
10 渣を水で洗浄し乾燥してエタノールから再結晶し4-グアニジノイミノ-1-(4-メチ
ルフェニル)スルホニル-6-フェニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロインドール塩酸塩(化
合物 19) (1.1 g)を無色結晶として得た。

mp. 252 – 256 °C

元素分析値 C₂₂H₂₃N₅O₂S · HClとして

15 Calcd. C, 57.70; H, 5.28; N, 15.29.

Found C, 57.33; H, 5.26; N, 15.23.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆) δ : 2.41 (3H, s), 2.48 – 2.74 (1H, m), 2.85 – 3.06 (2H, m), 3.16 – 3.40 (2H, m), 6.97 (1H, d, J = 4 Hz), 7.21 – 7.52 (8H, m), 7.81 (1H,
d, J = 8 Hz), 6.8 – 8.1 (4H, br), 10.84 (1H, d, J = 9 Hz).

20 実施例 20 (化合物 20 の製造)

3-メチル-6-(2-メチルフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロインダゾール-4-オン
(0.15 g)、アミノグアニジン塩酸塩(0.072 g)、濃塩酸(0.062 ml)、水(0.062 ml)、
エタノール(30 ml)の混合物を攪拌下50 °Cで3時間80 °Cで1.5時間加熱した。減圧
下溶媒を留去し、残渣に水を加えてジエチルエーテルで洗浄した。水層に炭酸水
素ナトリウム水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄
25 し硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、1N 塩酸(1.5 ml)を加えた。減圧
下溶媒を留去し得られた結晶をエタノールから再結晶して4-グアニジノイミノ-
3-メチル-6-(2-メチルフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロインダゾール塩酸塩(化

合物 20) (0.18 g) を無色結晶として得た。

mp. 211 °C (分解)

元素分析値 C₁₆H₂₀N₆ · 2HCl · 0.3H₂Oとして

Calcd. C, 51.29; H, 6.08; N, 22.43.

5 Found C, 51.64; H, 6.07; N, 22.33.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ : 2.33 (3H, s), 2.47 (3H, s), 2.4 - 2.66 (4H, m), 2.77 - 3.04 (2H, m), 3.36 - 3.48 (1H, m), 6.9 - 7.9 (4H, br), 7.14 - 7.25 (3H, m), 7.38 - 7.47 (1H, m), 10.71 (1H, s).

実施例 21 (化合物 21 の製造)

10 3-メチル-6-(2-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロインダゾール-4-オン (0.22 g)、アミノグアニジン塩酸塩(0.098 g)、濃塩酸(0.084 ml)、水(0.084 ml)、エタノール(40 ml)の混合物を4時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、残渣に水を加えてジエチルエーテルで洗浄した。減圧下濃縮し、得られた結晶を水一エタノールから再結晶して4-グアニジノイミノ-6-(2-クロロフェニル)-3-メチル-15 4,5,6,7-テトラヒドロインダゾール塩酸塩(化合物 21) (0.26 g)を無色結晶として得た。

mp. 220 °C (分解)

元素分析値 C₁₅H₁₇C₁N₆ · 2HCl · 0.5H₂Oとして

Calcd. C, 45.19; H, 5.06; N, 21.08.

20 Found C, 45.41; H, 4.76; N, 21.08.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ : 2.48 (3H, s), 2.68 (1H, dd, J = 12, 17 Hz), 2.94 (2H, d, J = 8 Hz), 3.05 (1H, dd, J = 2, 16 Hz), 3.53 - 3.72 (1H, m), 6.9 - 7.9 (4H, br), 7.24 - 7.53 (3H, m), 7.56 - 7.63 (1H, m), 10.86 (1H, s).

実施例 22 (化合物 22 の製造)

25 6-(2-クロロフェニル)-3-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロインダゾール-4-オン (1.05 g)、アミノグアニジン塩酸塩(0.47 g)、濃塩酸(0.44 ml)、水(0.44 ml)、エタノール(70 ml)の混合物を6時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、残渣に炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水

で洗浄し、塩酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、4-グアニジノイミノ-6-(2-クロロフェニル)-3-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロインダゾール(0.6 g)をアモルファスとして得た。4-グアニジノイミノ-6-(2-クロロフェニル)-3-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロインダゾール(0.3 g)のエタノール(10 ml)溶液にメタ

5 シスルホン酸(0.18 g)を加え濃縮した。得られた結晶を水-エタノールから再結晶して4-グアニジノイミノ-6-(2-クロロフェニル)-3-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロインダゾールメタンスルホン酸塩(化合物 22)(0.28 g)を得た。

mp. 235 °C (分解)

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ : 2.41 (6H, s), 2.47 (3H, s), 2.64 (1H, dd, J = 12, 16 Hz), 2.84 - 3.07 (3H, m), 3.53 - 3.72 (1H, m), 6.9 - 7.9 (4H, br), 7.24 - 7.53 (3H, m), 7.58 - 7.67 (1H, m), 10.39 (1H, s).

実施例 23 (化合物 23 の製造)

4-グアニジノイミノ-6-(2-クロロフェニル)-3-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロインダゾール(0.3 g)のエタノール(10 ml)溶液にベンゼンスルホン酸(0.18 g)を加え濃縮した。得られた結晶を水-エタノールから再結晶して4-グアニジノイミノ-6-(2-クロロフェニル)-3-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロインダゾールベンゼンスルホン酸塩(化合物 23)(0.39 g)を得た。

mp. 160 - 162 °C

元素分析値 C₁₅H₁₇C1N₆ · 2PhSO₃Hとして

20 Calcd. C, 51.22; H, 4.62; N, 13.27.

Found C, 51.11; H, 4.67; N, 13.27.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ : 2.45 (3H, s), 2.63 (1H, dd, J = 13, 16 Hz), 2.82 - 3.07 (3H, m), 3.51 - 3.74 (1H, m), 6.9 - 7.9 (4H, br), 7.24 - 7.69 (14H, m), 10.30 (1H, s).

25 実施例 24 (化合物 24 の製造)

4-グアニジノイミノ-6-(2-クロロフェニル)-3-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロインダゾール(0.3 g)のエタノール(10 ml)溶液に硫酸(0.053 ml)を加え濃縮した。得られた結晶を水-エタノールから再結晶して4-グアニジノイミノ-6-(2-クロロ

フェニル)-3-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロインダゾール硫酸塩（化合物 2 4）
(0.29 g)を得た。

mp. 196 °C (分解)

元素分析値 C₁₅H₁₇ClN₆ · H₂SO₄ · EtOHとして

5 Calcd. C, 44.30; H, 5.47; N, 18.23.

Found C, 44.16; H, 5.35; N, 18.05.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ : 2.46 (3H, s), 2.64 (1H, dd, J = 12, 16 Hz), 2.82 - 3.09
(3H, m), 3.4 - 3.8 (1H, m), 6.9 - 8.0 (4H, br), 7.34 - 7.53 (3H, m), 7.60
- 7.66 (1H, m), 10.31 (1H, s).

10 実施例 2 5 (化合物 2 5 の製造)

6-(2-メトキシフェニル)-3-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロインダゾール-4-オ
ン(0.2 g)、アミノグアニジン塩酸塩(0.095 g)、濃塩酸(0.12 ml)、水(0.12 ml)、
エタノール(30 ml)の混合物を1時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、残渣に
水を加えて酢酸エチルで洗浄した。減圧下濃縮し、得られた結晶を水-エタノー
ルから再結晶して4-グアニジノイミノ-6-(2-メトキシフェニル)-3-メチル-
15 4, 5, 6, 7-テトラヒドロインダゾール塩酸塩（化合物 2 5）(0.3 g)を無色結晶と
して得た。

mp. 202 °C (分解)

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ : 2.46 (3H, s), 2.6 (1H, dd, J = 8, 20 Hz), 2.76 - 3.04
20 (3H, m), 3.43 - 3.63 (1H, m), 3.81 (3H, s), 6.8 - 8.1 (4H, br), 6.89 - 7.07
(2H, m), 7.22 - 7.40 (1H, m), 10.77 (1H, s).

実施例 2 6 (化合物 2 6 の製造)

6-(2-ヒドロキシフェニル)-3-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロインダゾール-4-
オン(0.04 g)、アミノグアニジン塩酸塩(0.02 g)、濃塩酸(0.041 ml)、水(0.041
ml)、エタノール(10 ml)の混合物を3時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、
残渣に水を加えて酢酸エチルで洗浄した。減圧下溶媒を留去し得られた結晶をエ
タノールから再結晶して4-グアニジノイミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)-3-メチ
ル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロインダゾール塩酸塩（化合物 2 6）(0.06 g)を無色結

晶として得た。

mp. 168 °C (分解)

元素分析値 C₁₅H₁₈N₆O · 2HCl · 2H₂Oとして

Calcd. C, 44.23; H, 5.94; N, 20.63.

5 Found C, 44.13; H, 5.85; N, 20.77.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ : 2.45 (3H, s), 2.4 - 2.72 (1H, m), 2.74 - 3.03 (3H, m), 3.34 - 3.60 (1H, m), 6.7 - 8.0 (4H, br), 6.72 - 6.93 (2H, m), 7.02 - 7.16 (1H, m), 7.21 - 7.30 (1H, m), 10.59 (1H, s).

実施例 27 (化合物 27 の製造)

10 6-(2-クロロフェニル)-3-エチル-4,5,6,7-テトラヒドロインダゾール-4-オン (0.44 g)、アミノグアニジン塩酸塩(0.19 g)、濃塩酸(0.24 ml)、水(0.24 ml)、エタノール(40 ml)の混合物を4時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、得られた結晶をエタノール-水から再結晶して6-(2-クロロフェニル)-3-エチル-4-グアニジノイミノ-4,5,6,7-テトラヒドロインダゾール塩酸塩(化合物 27) (0.6 g)

15 を無色結晶として得た。

mp. 196 - 200 °C

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ : 1.23 (3H, t, J = 7 Hz), 2.69 (1H, dd, J = 12, 16 Hz), 2.81 - 3.15 (3H, m), 2.95 (2H, q, J = 7 Hz), 3.51 - 3.71 (1H, m), 6.7 - 8.2 (4H, br), 7.24 - 7.51 (3H, m), 7.6 (1H, dd, J = 2, 7 Hz), 10.89 (1H, s).

20 実施例 28 (化合物 28, 化合物 29 の製造)

2-アセチル-5-(2-クロロフェニル)シクロヘキサン-1,3-ジオン(0.5 g)、メチルヒドラジン硫酸塩(0.30 g)、トリエチルアミン(0.21 g)のエタノール(20 ml)溶液を30分間加熱還流した。減圧下溶媒を留去して残渣を酢酸エチルに溶かし、炭酸水素ナトリウム水、水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。

25 減圧下、溶媒を留去した。残渣をエタノール(20 ml)に溶かし、アミノグアニジン塩酸塩(0.23 g)、濃塩酸(0.48 ml)、水(0.48 ml)を加え、4時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留

去し得られた結晶を酢酸エチル-メタノールから再結晶して結晶(0.34 g)を得た。

母液を濃縮し、酢酸エチルを加えて不溶物をろ去し、濃縮してアモルファス(0.14g)を得た。このアモルファスに1N塩酸(1ml)を加え、減圧下濃縮した。得られた結晶を水-エタノールから再結晶して6-(2-クロロフェニル)-4-グアニジノイミノ-1,3-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロインダゾール塩酸塩(化合物28)(0.12 g)を無色結晶として得た。

mp. 193 °C (分解)

元素分析値 C₁₆H₁₉N₆ · 2HCl · 0.1H₂Oとして

Calcd. C, 47.39; H, 5.27; N, 20.72.

Found C, 47.18; H, 5.29; N, 20.54.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ : 2.39 (3H, s), 2.64 (1H, dd, J = 12, 16 Hz), 2.84 - 3.14 (3H, m), 3.56 - 3.77 (1H, m), 3.69 (3H, s), 7.1 - 8.0 (4H, br), 7.27 - 7.55 (3H, m), 7.62 (1H, dd, J = 2, 7 Hz), 11.02 (1H, s).

上記の酢酸エチル-メタノールから再結晶して得られた結晶に1N塩酸(2.5 ml)を加え、減圧下濃縮した。得られた結晶を水-エタノールから再結晶して6-(2-クロロフェニル)-4-グアニジノイミノ-2,3-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロインダゾール塩酸塩(化合物29)(0.27 g)を無色結晶として得た。

mp. 182 - 183 °C

元素分析値 C₁₆H₁₉N₆ · 2HCl · 0.5H₂Oとして

Calcd. C, 46.56; H, 5.37; N, 20.36.

Found C, 46.59; H, 5.40; N, 20.37.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ : 2.54 (3H, s), 2.65 (1H, dd, J = 12, 17 Hz), 2.8 - 2.95 (2H, m), 3.03 (1H, dd, J = 3, 16 Hz), 3.4 - 3.8 (1H, m), 3.75 (3H, s), 7.0 - 8.3 (4H, br), 7.26 - 7.56 (3H, m), 7.6 (1H, dd, J = 1, 7 Hz), 10.76 (1H, s).

実施例29 (化合物30a, 化合物30bの製造)

2-アセチル-5-(2-クロロフェニル)シクロヘキサン-1,3-ジオン(0.5 g)、ヒドロキシリアルアミン塩酸塩(0.13 g)、トリエチルアミン(0.19 g)のエタノール(15 ml)

溶液を24時間加熱還流し、トリエチルアミン(0.19 g)を加えてさらに24時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去して残渣を酢酸エチルに溶かし、水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(EtOAc/hexane)に付し、油状物(0.2 g)を得た。

- 5 この油状物をエタノール(20 ml)に溶かし、アミノグアニジン塩酸塩(0.089 g)、濃塩酸(0.038 ml)、水(0.038 ml)を加え、3時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(EtOAc-EtOAc/MeOH)に付し、油状物を得た。
- 10 この油状物に1N塩酸(1 ml)を加え、濃縮した。得られた結晶をエタノールから再結晶して、結晶として6-(2-クロロフェニル)-4-グアニジノイミノ-3-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンズ[d]イソオキサゾール塩酸塩(化合物30a)、6-(2-クロロフェニル)-4-グアニジノイミノ-3-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンズ[c]イソオキサゾール塩酸塩(化合物30b)の約1:2混合物(0.25 g)を得た。
- 15 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆) δ: 2.50 (3H, s), 2.37 - 2.83 (1H, m), 2.96 - 3.23 (3H, m), 3.28 - 3.9 (1H, m), 7.2 - 7.8 (4H, br), 7.27 - 7.63 (4H, m), 10.97 (1H, s). and 2.72 (3H, s), 2.37 - 2.83 (1H, m), 2.96 - 3.23 (3H, m), 3.28 - 3.9 (1H, m), 7.2 - 7.8 (4H, br), 7.27 - 7.63 (4H, m), 10.97 (1H, s).

実施例30 (化合物31の製造)

- 20 3-メチル-6-フェニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾフラン-4-オン(0.18 g)、アミノグアニジン塩酸塩(0.092 g)、濃塩酸(0.04 ml)、水(0.040 ml)、エタノール(20 ml)の混合物を30分間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、残渣をエタノールから再結晶して4-グアニジノイミノ-3-メチル-6-フェニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾフラン塩酸塩(化合物31)(0.10 g)を無色結晶として得た。

25 mp. 250 °C (分解)

元素分析値 C₁₆H₁₈N₄O · HClとして

Calcd. C, 60.28; H, 6.01; N, 17.57.

Found C, 59.92; H, 5.95; N, 17.66.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.20 (3H, s), 2.36 - 2.72 (1H, m), 2.89 - 3.12 (3H, m), 3.20 - 3.50 (1H, m), 6.80 - 8.0 (4H, br), 7.25 - 7.48 (6H, m), 10.80 (1H, s).

実施例 3 1 (化合物 3 2 の製造)

5 6-(3-ブロモフェニル)-3-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾフラン-4-オン (0.14 g)、アミノグアニジン塩酸塩 (51 mg) に
エタノール (10 ml) と 6 N 塩酸 (0.04 ml) を加え 90 °C で 2 時間加熱
攪拌した。空冷後、反応液を減圧下に濃縮し、残さをエタノール、酢酸エチル、
イソプロピルエーテルで順次洗浄し、乾燥して、(E)-6-(3-ブロモフェ
ニル)-4-グアニジノイミノ-3-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベ
ンゾフラン塩酸塩 (化合物 3 2) (76 mg) を得た。

mp 285 °C (分解) .

元素分析値 C₁₆H₁₇N₄OBr · HCl として

Calcd. C, 48.32; H, 4.56; N, 14.09

15 Found C, 48.14; H, 4.44; N, 13.91

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.20 (3H, d, J = 1.2 Hz), 2.63 (1H, dd, J = 12.4 & 16.2 Hz), 2.98 - 3.10 (3H, m), 3.24 - 3.44 (1H, m), 7.0 - 7.8 (4H, broad), 7.32 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.40 (1H, s), 7.45 (1H, t, J = 1.8 Hz), 7.49 (1H, t, J = 1.8 Hz), 7.67 (1H, s) .

実施例 3 2 (化合物 3 3 の製造)

3-メチル-6-(4-メチルフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾフラン-4-オン (0.30 g)、アミノグアニジン塩酸塩 (0.14 g)、濃塩酸 (0.062 ml)、水 (0.062 ml)、
25 エタノール (30 ml) の混合物を 30 分間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、残渣を
エタノールから再結晶して 4-グアニジノイミノ-3-メチル-6-(4-メチルフェニ
ル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾフラン塩酸塩 (化合物 3 3) (0.30 g) を無色結
晶として得た。

mp. 260 °C (分解)

元素分析値 C₁₇H₂₀N₄O · HClとして

Calcd. C, 61.35; H, 6.36; N, 16.83.

Found C, 60.97; H, 6.07; N, 16.76.

5 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.19 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.52 – 2.64 (1H, m), 2.86
– 3.08 (3H, m), 3.18 – 3.52 (2H, m), 6.7 – 7.9 (4H, br), 7.09 – 7.36 (4H,
m), 7.39 (1H, s), 10.86 (1H, s).

実施例3 3 (化合物3 4の製造)

6 – (4 – フルオロフェニル) – 3 – メチル – 4, 5, 6, 7 – テトラヒドロ
10 ベンゾフラン – 4 – オン (0. 12 g)、アミノグアニジン塩酸塩 (59 mg)
にエタノール (10 ml) と 6 N 塩酸 (0. 046 ml) を加え 90 °C で 1 時間
加熱攪拌した。空冷後、反応液を減圧下に濃縮し、残さをエタノール、イソプロ
ピルエーテルで順次洗浄し、乾燥して、(E) – 6 – (4 – フルオロフェニル)
– 4 – グアニジノイミノ – 3 – メチル – 4, 5, 6, 7 – テトラヒドロベンゾフ
15 ラン塩酸塩 (化合物3 4) (0. 12 g) を得た。

mp 277 °C (分解) .

元素分析値 C₁₆H₁₇N₄O F · HCl · 0. 2H₂Oとして

Calcd. C, 56.46; H, 5.45; N, 16.46

Found C, 56.27; H, 5.38; N, 16.64

20 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.19 (3H, s), 2.70 (1H, dd, J = 12.2 & 16.6 Hz), 2.96 – 3.09 (3H, m), 3.2 – 3.5 (1H, m), 6.9 – 7.7 (4H, broad), 7.18 (2H, t, J = 5.8 & 8.6 Hz), 7.41 (1H, s), 7.48 (2H, dd, J = 5.8 & 8.6 Hz) .

25 実施例3 4 (化合物3 5の製造)

3 – メチル – 6 – (4 – プロモフェニル) – 4, 5, 6, 7 – テトラヒドロベンゾフラン – 4 – オン (0.30 g)、アミノグアニジン塩酸塩 (0.11g)、濃塩酸 (0.049 ml)、水 (0.049 ml)、
エタノール (30 ml) の混合物を 2 時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、残渣を

エタノールから再結晶して4-グアニジノイミノ-3-メチル-6-(4-ブロモフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾフラン塩酸塩（化合物35）(0.25 g)を無色結晶として得た。

mp. 235 °C (分解)

5 元素分析値 C₁₆H₁₇N₄OBr · HClとして

Calcd. C, 48.32; H, 4.56; N, 14.09.

Found C, 48.25; H, 4.71; N, 14.34.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ : 2.20 (3H, s), 2.5 - 2.77 (1H, m), 2.86 - 3.13 (2H, m),

3.20 - 3.50 (1H, m), 7.0 - 7.8 (4H, br), 7.37 - 7.63 (4H, m), 7.40 (1H, s),

10 10.86 (1H, s).

実施例35 (化合物36の製造)

3-メチル-6-(4-メトキシフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾフラン-4-オン(0.10 g)、アミノグアニジン塩酸塩(0.045g)、濃塩酸(0.02 ml)、水(0.02 ml)、エタノール(30 ml)の混合物を2時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、残渣を15 エタノールから再結晶して4-グアニジノイミノ-6-(4-メトキシフェニル)-3-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾフラン塩酸塩（化合物36）(0.08 g)を無色結晶として得た。

mp. 182 °C (分解)

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ : 2.20 (3H, s), 2.48 - 2.68 (1H, m), 2.90 - 3.08 (3H, m),

20 3.20 - 3.50 (1H, m), 3.75 (3H, s), 6.8 - 8.0 (4H, br), 6.86 - 6.97 (2H, m),

7.28 - 7.42 (2H, m), 7.37 (1H, s), 10.78 (1H, s).

実施例36 (化合物37の製造)

3-メチル-6-(2-メチルフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾフラン-4-オン(0.18 g)、アミノグアニジン塩酸塩(0.087g)、濃塩酸(0.037 ml)、水(0.037 ml)、

25 エタノール(20 ml)の混合物を1時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、残渣を

エタノールから再結晶して4-グアニジノイミノ-3-メチル-6-(2-メチルフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾフラン塩酸塩（化合物37）(0.17 g)を無色結晶として得た。

mp. 266 °C (分解)

元素分析値 C₁₇H₂₀N₄O · HClとして

Calcd. C, 61.35; H, 6.36; N, 16.83.

Found C, 61.02; H, 6.04; N, 16.81.

5 ¹H-NMR (CD₃OD) δ : 2.24 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.59 (1H, dd, J = 41, 44 Hz),
2.84 - 3.12 (1H, m), 3.52 - 3.70 (1H, m), 7.08 - 7.60 (5H, m).

実施例37 (化合物38の製造)

6 - (2, 5-ジメチルフェニル) - 3 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロベンゾフラン - 4 - オン (0. 36 g)、アミノグアニジン塩酸塩 (157 mg) にエタノール (28 ml) と 6N 塩酸 (0. 12 ml) を加え 90 °C で 2 時間加熱攪拌した。空冷後、反応液を減圧下に濃縮し、残さをエタノール、酢酸エチル、イソプロピルエーテルで順次洗浄し、乾燥して、(E) - 4 - グアニジノイミノ - 6 - (2, 5-ジメチルフェニル) - 3 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロベンゾフラン塩酸塩 (化合物38) (0. 21 g) を得た。

15 mp 235 - 236 °C.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.21 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.5 - 2.64 (1H, m), 2.90 - 3.01 (3H, m), 3.3 - 3.6 (1H, m), 6.97 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.08 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.10 (4H, br o a d), 7.26 (1H, s), 7.40 (1H, s).

実施例38 (化合物39の製造)

3 - メチル - 6 - (2 - トリフルオロメチルフェニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロベンゾフラン - 4 - オン (0. 28 g)、アミノグアニジン塩酸塩 (105 mg) にエタノール (20 ml) と 6N 塩酸 (0. 082 ml) を加え 90 °C で 2 時間加熱攪拌した。空冷後、反応液を減圧下に濃縮し、残さをエタノール、酢酸エチル、イソプロピルエーテルで順次洗浄し、乾燥して、(E) - 4 - グアニジノイミノ - 3 - メチル - 6 - (2 - トリフルオロメチルフェニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロベンゾフラン塩酸塩 (化合物39) (0. 21 g) を得た。

m p 275°C (分解) .

元素分析値 C₁₇H₁₇N₄O₂F₃ · HC1 · 0.3H₂O として

Calcd. C, 52.06; H, 4.78; N, 14.29

Found C, 52.82; H, 4.63; N, 14.39

5 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.21 (3H, d, J=1.2Hz),
2.71-3.24 (4H, m), 3.53 (1H, m), 7.36 (4H, broad),
7.46 (1H, s), 7.53 (1H, t, J=8.2Hz),
7.74 (1H, d, J=8.0Hz), 7.75 (1H, d, J=8.0Hz),
7.97 (1H, d, J=7.8Hz) .

10 実施例39 (化合物40の製造)

6-(2-フルオロフェニル)-3-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾフラン-4-オン (0.21g)、アミノグアニジン塩酸塩 (95mg) にエタノール (17ml) と 6N 塩酸 (0.074ml) を加え 90°C で 2 時間加熱攪拌した。空冷後、反応液を減圧下に濃縮し、残さをエタノール、酢酸エチル、イソプロピルエーテルで順次洗浄し、乾燥して、(E)-6-(2-フルオロフェニル)-4-グアニジノイミノ-3-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾフラン塩酸塩 (化合物40) (0.19g)を得た。

m p 288°C (分解) .

元素分析値 C₁₆H₁₇N₄O · HC1 · 0.2H₂O として

20 Calcd. C, 56.46; H, 5.45; N, 16.46

Found C, 56.46; H, 5.35; N, 16.74

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.20 (3H, s), 2.69 (1H, dd, J=12.0 & 16.4Hz), 2.98-3.11 (3H, m), 3.58 (1H, m), 7.0-7.7 (4H, broad), 7.16-7.55 (4H, m), 7.41 (1H, s) .

実施例40 (化合物41の製造)

6-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾフラン-4-オン (0.13g)、アミノグアニジン塩酸塩 (0.058g)、濃塩酸 (0.074ml)、水 (0.074

ml)、エタノール(30 ml)の混合物を3時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、残渣を水-エタノールから再結晶して6-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-グアニジノイミノ-3-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾフラン塩酸塩(化合物41)(0.17 g)を無色結晶として得た。

5 mp. 278 °C (分解)

元素分析値 C₁₆H₁₆F₂N₄O · HCl · 0.1H₂Oとして

Calcd. C, 53.89; H, 4.86; N, 15.71.

Found C, 53.80; H, 4.90; N, 15.97.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ : 2.20 (3H, d, J = 1 Hz), 2.68 (1H, dd, J = 1, 5 Hz), 2.80
10 - 3.66 (4H, m), 6.9 - 7.85 (4H, br), 7.05 - 7.62 (3H, m), 7.42 (1H, d, J = 1 Hz), 10.92 (1H, s).

実施例41 (化合物42の製造)

6-(2-クロロフェニル)-3-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾフラン-4-オン(0.35 g)、アミノグアニジン塩酸塩(148 mg)にエタノール(27 ml)と6N塩酸(0.12 ml)を加え90°Cで2時間加熱攪拌した。空冷後、反応液を減圧下に濃縮し、残さをエタノール、酢酸エチル、イソプロピルエーテルで順次洗浄し、乾燥して、(E)-6-(2-クロロフェニル)-4-グアニジノイミノ-3-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾフラン塩酸塩(化合物42)(0.38 g)を得た。

20 mp 300 °C (分解) .

元素分析値 C₁₆H₁₇N₄OCl · HClとして

Calcd. C, 54.40; H, 5.14; N, 15.86

Found C, 54.19; H, 5.13; N, 15.81

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ : 2.21 (3H, s), 2.69 (1H, dd, J = 12.0 & 16.2 Hz), 2.99 - 3.09 (3H, m), 3.71 (1H, m), 7.0 - 7.8 (4H, broad), 7.27 - 7.51 (3H, m), 7.42 (1H, s), 7.61 (1H, dd, J = 2.0 & 7.4 Hz) .

実施例4 2 (化合物4 3の製造)

6-(2, 3-ジクロロフェニル)-3-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾフラン-4-オン(0. 15 g)、アミノグアニジン塩酸塩(5.6 mg)にエタノール(10 ml)と6N塩酸(0. 044 ml)を加え90°Cで25時間加熱攪拌した。空冷後、反応液を減圧下に濃縮し、残さをエタノール、酢酸エチル、イソプロピルエーテルで順次洗浄し、乾燥して、(E)-6-(2, 3-ジクロロフェニル)-4-グアニジノイミノ-3-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾフラン塩酸塩(化合物4 3)(0. 16 g)を得た。
mp 286°C(分解)。

元素分析値C₁₆H₁₆N₄OCl₂・HClとして

Calcd. C, 49.57; H, 4.42; N, 14.45

Found C, 49.31; H, 4.55; N, 14.14

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 2.21(3H, d, J=1.0 Hz), 2.68(1H, dd, J=12.2 & 16.2 Hz), 2.98-3.09(3H, m), 3.77(1H, m), 7.39(4H, broad), 7.39-7.49(1H, m), 7.44(1H, s), 7.61(2H, d, J=8.4 Hz).

実施例4 3 (化合物4 4の製造)

6-(2, 6-ジクロロフェニル)-3-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾフラン-4-オン(0. 42 g)、アミノグアニジン塩酸塩(1.57 mg)にエタノール(30 ml)と6N塩酸(0. 12 ml)を加え90°Cで2時間加熱攪拌した。空冷後、反応液を減圧下に濃縮し、残さをエタノール、酢酸エチル、イソプロピルエーテルで順次洗浄し、乾燥して、(E)-6-(2, 6-ジクロロフェニル)-4-グアニジノイミノ-3-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾフラン塩酸塩(化合物4 4)(0. 33 g)を得た。

mp 280°C(分解)。

元素分析値C₁₆H₁₇N₄OCl₂・HCl・H₂Oとして

Calcd. C, 47.37; H, 4.72; N, 13.81

Found C, 47.73; H, 4.77; N, 13.84

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.21 (3H, s), 2.87 (1H, t, J=5.4Hz), 2.95 (1H, t, J=5.2Hz), 3.24 (1H, dd, J=13.4&16.8Hz), 3.59 (1H, dd, J=11.8&16.6Hz), 4.22 (1H, m), 7.2-7.8 (4H, broad), 7.38 (1H, t, J=8.0Hz), 7.46 (1H, s), 7.55 (1H, t, J=8.4Hz).

実施例44 (化合物45の製造)

6-(2-ブロモフェニル)-3-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロベ
10 シゾフラン-4-オン (0.28g)、アミノグアニジン塩酸塩 (102mg)
にエタノール (20m1) と 6N 塩酸 (0.080m1) を加え 90°C で 2 時間
加熱攪拌した。空冷後、反応液を減圧下に濃縮し、残さをエタノール、酢酸エチ
ル、イソプロピルエーテルで順次洗浄し、乾燥して、(E)-6-(2-ブロモ
フェニル)-4-グアニジノイミノ-3-メチル-4,5,6,7-テトラヒド
15 ロベンゾフラン塩酸塩 (化合物45) (0.31g)を得た。

m.p. 296°C (分解) .

元素分析値 C₁₆H₁₇N₄OBr·HCl として

Calcd. C, 48.32; H, 4.56; N, 14.09

Found C, 48.16; H, 4.48; N, 13.90

20 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.21 (3H, d, J=1.2Hz),
2.67 (1H, dd, J=11.8&15.8Hz), 2.96-3.09 (3H, m),
3.68 (1H, m), 7.1-7.8 (4H, broad), 7.
21-7.48 (4H, m), 7.44 (1H, s), 7.65 (2H, dt,
J=1.2&8.2Hz) .

25 実施例45 (化合物46の製造)

6-(2-メトキシフェニル)-3-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ
ベンゾフラン-4-オン (0.19g)、アミノグアニジン塩酸塩 (82mg)
にエタノール (15m1) と 6N 塩酸 (0.064m1) を加え 90°C で 2 時間

加熱攪拌した。空冷後、反応液を減圧下に濃縮し、残さをエタノール、酢酸エチル、イソプロピルエーテルで順次洗浄し、乾燥して、(E)-4-グアニジノイミノ-6-(2-メトキシフェニル)-3-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾフラン塩酸塩(化合物46)(0. 19 g)を得た。

5 mp 279°C(分解)。

元素分析値C₁₇H₂₀N₄O₂·HCl·0.3H₂Oとして

Calcd. C, 57.64; H, 6.15; N, 15.82

Found C, 57.45; H, 6.07; N, 15.82

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 2.20(3H, d, J=1.2Hz), 2.66(1H, dd, J=12.0&16.4Hz), 2.83-3.10(3H, m), 3.62(1H, m), 3.82(3H, s), 6.96(1H, t, J=7.4Hz), 7.03(1H, d, J=7.4Hz), 7.1-7.7(4H, broad), 7.23-7.37(2H, m), 7.40(1H, d, J=1.2Hz).

15 実施例46(化合物47の製造)

6-(2-フリル)-3-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾフラン-4-オン(0.22 g)、アミノグアニジン塩酸塩(113 mg)にエタノール(20 ml)と6N塩酸(0.088 ml)を加え90°Cで2時間加熱攪拌した。空冷後、反応液を減圧下に濃縮し、残さをエタノール、酢酸エチル、イソプロピルエーテルで順次洗浄し、乾燥して、(E)-6-(2-フリル)-4-グアニジノイミノ-3-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾフラン塩酸塩(化合物47)(0.22 g)を得た。

mp 300°C以上

元素分析値C₁₄H₁₆N₄O₂·HClとして

25 Calcd. C, 54.46; H, 5.55; N, 18.15

Found C, 54.23; H, 5.51; N, 18.19

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 2.18(3H, d, J=1.0Hz), 2.67(1H, dd, J=9.0&16.0Hz), 2.94(1H, dd,

$J = 9, 4 \& 16, 4\text{ Hz}$), 3. 08 – 3. 19 (2H, m), 3. 50 (1H, m), 6. 27 (1H, d, $J = 3, 2\text{ Hz}$), 6. 41 (1H, dd, $J = 1, 8 \& 3, 2\text{ Hz}$), 7. 37 (4H, broad), 7. 40 (1H, s), 7. 59 (1H, d, $J = 1, 2\text{ Hz}$).

5 実施例47 (化合物48の製造)

3-メチル-6-(2-チエニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾフラン-4-オン(0.30g)、アミノグアニジン塩酸塩(0.15g)、濃塩酸(0.065ml)、水(0.065ml)、エタノール(30ml)の混合物を2.5時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、残渣をエタノールから再結晶して4-グアニジノイミノ-3-メチル-6-(2-チエニル)-
10 4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾフラン塩酸塩(化合物48)(0.36g)を無色結晶として得た。

mp. 285 °C (分解)

元素分析値 $C_{14}H_{16}N_4O_2 \cdot HCl$ として

Calcd. C, 51.77; H, 5.27; N, 17.25.

15 Found C, 51.69; H, 5.31; N, 17.38.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.19 (3H, s), 2.71 (1H, dd, $J = 11, 17\text{ Hz}$), 2.96 (1H, dd, $J = 10, 17\text{ Hz}$), 3.12 – 3.3 (2H, m), 3.62 – 3.79 (1H, m), 6.8 – 7.9 (4H, br), 6.99 (1H, dd, $J = 4, 5\text{ Hz}$), 7.08 (1H, d, $J = 3\text{ Hz}$), 7.3 – 7.42 (2H, m), 11.05 (1H, s).

20 実施例48 (化合物49の製造)

6-(5-メチル-2-チエニル)-3-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾフラン-4-オン(0.18g)、アミノグアニジン塩酸塩(81mg)にエタノール(15ml)と6N塩酸(0.063ml)を加え90°Cで2時間加熱攪拌した。空冷後、反応液を減圧下に濃縮し、残さをエタノール、酢酸エチル、イソプロピルエーテルで順次洗浄し、乾燥して、(E)-4-グアニジノイミノ-6-(5-メチル-2-チエニル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾフラン塩酸塩(化合物49)(0.18g)を得た。

mp 287°C (分解) .

元素分析値 C₁₅H₁₈N₄OS · HC1 · 0. 2H₂Oとして

Calcd. C, 52.60; H, 5.71; N, 16.45

Found C, 52.70; H, 5.61; N, 16.56

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.18 (3H, d, J=1.4Hz),
 5 2.40 (3H, s), 2.61-2.97 (2H, m), 3.06-3.19
 (2H, m), 3.63 (1H, m), 6.65 (1H, dd, J=1.2&3.
 4Hz), 6.82 (1H, d, J=3.2Hz), 7.40 (1H, s), 7.
 41 (4H, broad).

実施例49 (化合物50の製造)

10 6-フェニル-3-トリフルオロメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾフラン-4-オン (0.13g)、アミノグアニジン塩酸塩 (51mg) にエタノール (10ml) と 6N 塩酸 (0.04ml) を加え 90°C で 4 時間加熱攪拌した。空冷後、反応液を減圧下に濃縮し、残さをエタノール、酢酸エチル、イソプロピルエーテルで順次洗浄し、乾燥して、(E)-4-グアニジノイミノ-15 6-フェニル-3-トリフルオロメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾフラン塩酸塩 (化合物50) (0.12g) を得た。

mp 291°C (分解) .

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.69 (1H, dd, J=12.2&1.
 6.4Hz), 3.04-3.17 (3H, m), 3.2-3.5 (1H, m),
 20 7.2-7.9 (4H, broad), 7.28-7.46 (5H, m), 8.
 45 (1H, s) .

実施例50 (化合物51の製造)

6-(4-フルオロフェニル)-3-トリフルオロメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾフラン-4-オン (0.25g)、アミノグアニジン塩酸塩 (93mg) にエタノール (20ml) と 6N 塩酸 (0.072ml) を加え 90°C で 4 時間加熱攪拌した。空冷後、反応液を減圧下に濃縮し、残さをエタノール、酢酸エチル、イソプロピルエーテルで順次洗浄し、乾燥して、(E)-6-(4-フルオロフェニル)-4-グアニジノイミノ-3-トリフルオロメチル-

4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾフラン塩酸塩(化合物51) (0.20 g)を得た。

mp 283°C (分解) .

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.68 (1H, dd, J = 12.4 & 16.0 Hz), 3.04 - 3.15 (3H, m), 3.2 - 3.5 (1H, m), 7.0 - 7.8 (4H, broad), 7.20 (2H, t, J = 9.0 Hz), 7.49 (2H, dd, J = 5.4 & 8.8 Hz), 8.45 (1H, d, J = 1.4 Hz) .

実施例51 (化合物52の製造)

10 3-トリフルオロメチル-6-(2-メチルフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾフラン-4-オン(0.15 g)、アミノグアニジン塩酸塩(0.06g)、濃塩酸(0.025 ml)、水(0.025 ml)、エタノール(30 ml)の混合物を6時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、残渣をエタノール-酢酸エチルから再結晶して3-トリフルオロメチル-4-グアニジノイミノ-6-(2-メチルフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾフラン塩酸塩(化合物52) (0.08 g) を無色結晶として得た。

mp. 247 °C (分解)

元素分析値 C₁₇H₁₇F₃N₄O · HCl

Calcd. C, 52.79; H, 4.69; N, 14.48.

Found C, 52.79; H, 4.44; N, 14.46.

20 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.37 (3H, s), 2.66 (1H, dd, J = 13, 16 Hz), 2.96 - 3.72 (4H, m), 6.2 - 8.2 (4H, br), 7.12 - 7.33 (3H, m), 7.46 (1H, d, J = 7 Hz), 8.43 (1H, s), 11.21 (1H, s).

実施例52 (化合物53の製造)

25 6-(2-ブロモフェニル)-3-トリフルオロメチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾフラン-4-オン(0.29 g)、アミノグアニジン塩酸塩(90 mg)にエタノール(16 ml)と6N塩酸(0.070 ml)を加え90°Cで4時間加熱攪拌した。空冷後、反応液を減圧下に濃縮し、残さをエタノール、酢酸エチル、イソプロピルエーテルで順次洗浄し、乾燥して、(E)-6-(2-

－ブロモフェニル)－4－グアニジノイミノ－3－トリフルオロメチル－4, 5, 6, 7－テトラヒドロベンゾフラン塩酸塩(化合物53)(0.13g)を得た。
mp 289°C(分解)。

元素分析値C₁₆H₁₄N₄OBrF₃·HClとして

5 Calcd. C, 42.55; H, 3.35; N, 12.40
 Found C, 42.67; H, 3.35; N, 12.26
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ : 2.76(1H, dd, J=12.8&1
 6.2Hz), 3.05-3.15(3H, m), 3.73(1H, m), 7.
 0-8.0(4H, broad), 7.26(1H, t, J=7.0Hz), 7.
 10 4.6(1H, t, J=7.2Hz), 7.63(1H, d, J=7.2Hz),
 7.68(1H, d, J=8.0Hz), 8.45(1H, s).

実施例53(化合物54の製造)

6-(2-フリル)-3-トリフルオロメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾフラン-4-オン(0.22g)、アミノグアニジン塩酸塩(90mg)
 15 にエタノール(16m1)と6N塩酸(0.070m1)を加え90°Cで4時間
 加熱攪拌した。空冷後、反応液を減圧下に濃縮し、残さをエタノール、酢酸エチル、イソプロピルエーテルで順次洗浄し、乾燥して、(E)-6-(2-フリル)
 -4-グアニジノイミノ-3-トリフルオロメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒ
 ドロベンゾフラン塩酸塩(化合物54)(0.12g)を得た。

20 mp 282°C(分解)。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ : 2.75(1H, dd, J=10.8&1
 6.6Hz), 3.04(1H, dd, J=9.4&17.2Hz), 3.20
 -3.31(2H, m), 3.59(1H, m), 6.28(1H, d, J=3.
 4Hz), 6.40(1H, dd, J=2.0&3.2Hz), 7.10(4H,
 25 broad), 7.57(1H, d, J=1.8Hz), 8.36(1H, d,
 J=1.4Hz)。

実施例54(化合物55の製造)

3-エトキシカルボニル-6-フェニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベン

ゾフラン-4-オン(0.28g)、アミノグアニジン塩酸塩(111mg)にエタノール(20ml)と6N塩酸(0.086ml)を加え90°Cで2時間加熱攪拌した。空冷後、反応液を減圧下に濃縮し、残さをエタノール、酢酸エチル、イソプロピルエーテルで順次洗浄し、乾燥して、(E)-3-エトキシカルボニル-4-グアニジノイミノ-6-フェニル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾフラン塩酸塩(化合物55)(0.25g)を得た。

m.p. 260°C (分解)。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.29(3H, t, J=7.0Hz), 2.69(1H, dd, J=12.8 & 16.4Hz), 2.98-3.11(3H, m), 3.2-3.5(1H, m), 4.25(2H, q, J=7.0Hz), 7.2-7.9(4H, broad), 7.28-7.46(5H, m), 8.38(1H, s)。

実施例55(化合物56の製造)

6-(2-クロロフェニル)-3-エトキシカルボニル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾフラン-4-オン(0.14g)、アミノグアニジン塩酸塩(49mg)にエタノール(9ml)と6N塩酸(0.038ml)を加え90°Cで2時間加熱攪拌した。空冷後、反応液を減圧下に濃縮し、残さをエタノール、酢酸エチル、イソプロピルエーテルで順次洗浄し、乾燥して、(E)-6-(2-クロロフェニル)-3-エトキシカルボニル-4-グアニジノイミノ-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾフラン塩酸塩(化合物56)(90mg)を得た。

m.p. 277°C (分解)。

元素分析値C₁₈H₁₉N₄O₃C1·HClとして

Calcd. C, 52.57; H, 4.90; N, 13.62

Found C, 52.37; H, 4.90; N, 13.69

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.29(3H, t, J=7.0Hz), 2.71(1H, dd, J=12.4 & 16.0Hz), 2.99-3.13(3H, m), 3.75(1H, m), 4.26(2H, q, J=7.0Hz), 7.1-8.2(4H, m), 7.29-7.62(4H, m), 8.39(1H,

s) .

実施例 5 6 (化合物 5 7 の製造)

4-メチル-7-(2-メチルフェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-5-オン(0.30 g)、アミノグアニジン塩酸塩(0.14g)、濃塩酸(0.018 ml)、水(0.018 ml)、エタノール(30 ml)の混合物を7時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、残渣を水に溶かし酢酸エチルで洗浄し、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル-エタノールから再結晶して5-グアニジノイミノ-4-メチル-7-(2-メチルフェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン塩酸塩(化合物 5 7)(0.4 g)を無色結晶として得た。

mp. 218 °C (分解)

元素分析値 C₁₈H₂₁N₅ · 2HCl · 0.5H₂Oとして

Calcd. C, 55.53; H, 6.21; N, 17.99.

Found C, 55.54; H, 6.19; N, 18.11.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ : 2.35 (3H, s), 2.64 - 2.96 (1H, m), 2.91 (3H, s), 3.07 - 3.61 (4H, m), 6.9 - 8.4 (4H, br), 7.03 - 7.30 (3H, m), 7.37 - 7.48 (1H, m), 7.86 (1H, d, J = 6 Hz), 8.65 (1H, d, J = 6 Hz), 11.36 (1H, s).

実施例 5 7 (化合物 5 8 の製造)

7-(2, 5-ジメチルフェニル)-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-5-オン(100 mg)、アミノグアニジン塩酸塩(46 mg)、濃塩酸(0.1 ml)をエタノール(2 ml)中で1時間30分加熱還流した。反応液を冷却し、析出した結晶をろ取し、エタノールで洗浄後、乾燥して7-(2, 5-ジメチルフェニル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン 塩酸塩(化合物 5 8)(131 mg)を淡黄色結晶として得た。

mp. 260-262 °C

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ : 2.28 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.77 (1H, m), 2.88 (3H, s), 3.13 (1H, m), 3.40 (3H, m), 6.99 (1H, d), 7.10 (1H, d), 7.28 (1H, s), 7.85 (2H, d), 7.90 (4H, broad), 8.64 (1H, d.)

実施例 5 8 (化合物 5 9 の製造)

7-(2-フルオロフェニル)-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-5-オン

(0.35 g)、アミノグアニジン塩酸塩 (0.16g)、濃塩酸(0.21 ml)、水(0.21 ml)、エタノール(40 ml)の混合物を7時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、残渣を水に溶かし酢酸エチルで洗浄した。炭酸水素ナトリウム水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム上乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をエタノールに溶かし1N塩酸(3 ml)を加え、減圧下濃縮した。残渣をエタノールから再結晶して7-(2-フルオロフェニル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン塩酸塩(化合物59)(0.33 g)を無色結晶として得た。

mp. 240 °C (分解)

元素分析値 C₁₇H₁₈FN₅ · 2HCl · 0.2H₂Oとして

Calcd. C, 52.64; H, 5.30; N, 18.06.

Found C, 52.63; H, 5.17; N, 17.92.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ : 2.80 - 4.0 (5H, m), 2.83 (3H, s), 7.19 - 7.44 (3H, m), 7.50 - 8.02 (4H, br), 7.51 - 7.63 (1H, m), 7.77 (1H, d, J = 6Hz), 8.60 (1H, d, J = 6Hz), 11.28 (1H, s).

実施例59 (化合物60の製造)

7-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-5-オノン(0.43 g)、アミノグアニジン塩酸塩 (0.18 g)、濃塩酸(0.39 ml)、水(0.39 ml)、エタノール(50 ml)の混合物を7時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、残渣を水に溶かし酢酸エチルで洗浄し、減圧下濃縮した。残渣を水-エタノールから再結晶して7-(2,4-ジフルオロフェニル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン塩酸塩(化合物60)(0.45 g)を無色結晶として得た。

mp. 286 °C (分解)

元素分析値 C₁₇H₁₇N₅F₂ · 2HCl · 0.2H₂Oとして

Calcd. C, 50.31; H, 4.82; N, 17.25.

Found C, 50.20; H, 4.77; N, 17.31.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ : 2.70 - 3.03 (1H, m), 2.88 (3H, s), 3.14 - 3.32 (1H, m), 3.32 - 3.64 (3H, m), 7.08 - 7.34 (2H, m), 7.50 - 8.40 (4H, br), 7.83 (1H,

d, J = 6 Hz), 8.63 (1H, d, J = 6 Hz), 11.59 (1H, s).

実施例 6 0 (化合物 6 1 の製造)

7-(2-クロロフェニル)-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-5-オン (0.20 g)、アミノグアニジン塩酸塩 (0.085g)、濃塩酸 (0.11 ml)、水 (0.11 ml)、エタノール (20 ml) の混合物を6時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、残渣を水に溶かし酢酸エチルで洗浄し、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル-エタノールから再結晶して7-(2-クロロフェニル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン塩酸塩 (化合物 6 1) (0.21 g) を無色結晶として得た。

mp. 204 °C (分解)

元素分析値 C₁₇H₁₈N₅Cl · 2HCl · 0.8H₂O として

Calcd. C, 49.18; H, 5.24; N, 16.87.

Found C, 49.46; H, 5.10; N, 16.88.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.65 - 3.00 (1H, m), 2.88 (3H, s), 3.15 - 3.78 (4H, m), 7.2 - 8.2 (4H, br), 7.28 - 7.53 (3H, m), 7.58 - 7.66 (1H, m), 7.83 (1H, d, J = 6 Hz), 8.63 (1H, d, J = 6 Hz), 11.45 (1H, s).

実施例 6 1 (化合物 6 2 の製造)

7-(2, 3-ジクロロフェニル)-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-5-オン (306 mg)、アミノグアニジン塩酸塩 (122 mg)、濃塩酸 (0.2 ml) をエタノール (4 ml) 中で1時間加熱還流した。反応液を冷却し、析出した結晶をろ取し、エタノールで洗浄後、乾燥して7-(2, 3-ジクロロフェニル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン塩酸塩 (化合物 6 2) (425 mg) を無色結晶として得た。

mp. 270-272 °C

元素分析値 C₁₇H₁₇N₅Cl₂ · 2HCl として

Calcd. C, 46.92; H, 4.40; N, 16.09.

Found C, 46.99; H, 4.42; N, 15.90.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.88 (4H, m), 3.27 (1H, dd), 3.45 (2H, m), 3.74 (1H, m), 7.46 (1H, t), 7.63 (2H, d), 7.82 (1H, d), 7.94 (4H, broad), 8.63 (1H,

d), 11.50 (1H, broad).

実施例 6 2 (化合物 6 3 の製造)

7-(2,6-ジクロロフェニル)-4-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-5-オン (171 mg)、アミノグアニジン塩酸塩 (67 mg)、濃塩酸 (0.1 ml) をエタノール (3 ml)

5 中で2時間加熱還流した。反応液を減圧下に濃縮し、析出した結晶をエタノールで再結晶して7-(2,6-ジクロロフェニル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン塩酸塩 (化合物 6 3) (195 mg) を無色結晶として得た。

mp. 300 °C以上

元素分析値 C₁₇H₁₇N₅Cl₂ · 2HCl · 1/4H₂O として

10 Calcd. C, 56.44; H, 4.47; N, 15.93.

Found C, 56.24; H, 4.35; N, 16.19.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.85 (3H, s), 3.07 (1H, dd), 3.28 (1H, d), 3.38 (1H, dd), 4.10 (2H, m), 7.41 (1H, t), 7.57 (2H, d), 7.80 (1H, d), 7.89 (4H, broad), 8.62 (1H, d), 11.46 (1H, broad).

15 実施例 6 3 (化合物 6 4 の製造)

(±)-7-(2-クロロフェニル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン塩酸塩 (1123.9 g) をメタノール (1200 ml) に懸濁して28%ナトリウムメトキシドのメタノール溶液 (119.2 ml) を滴下した。50 °Cで30分間かき混ぜた。減圧下溶媒を留去し、残渣に水を加えて結晶をろ取した。結晶を水で洗い、乾燥

20 して、無色結晶として(±)-7-(2-クロロフェニル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン (109.3 g)を得た。(±)-7-(2-クロロフェニル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン (109.3 g) の

イソプロピルアルコール (700 ml) 溶液にL-ピログルタミン酸 (10 g) のイソプロピルアルコール (700 ml) 溶液を50 °Cで1.5時間かけて滴下した。50 °Cで1時間、室

25 温で2日攪拌した。結晶をろ取し、イソプロピルアルコールで洗い、(-)-7-(2-クロロフェニル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-L-ピログルタミン酸塩 (55.5 g, 88%ee)を得た。エタノールで再結晶し、L-ピログルタミン酸塩 (44.3 g, 97%ee)を得た。得られた塩の結晶をメタノール (500 ml)

に懸濁し、28%ナトリウムメトキシドのメタノール溶液(10.9 mmol)を加えた。50 °Cで30分間かき混ぜ、減圧下溶媒を留去した。得られた結晶を水で洗い乾燥して(-)-7-(2-クロロフェニル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン(38.9 g)を得た。(この化合物は、X線結晶構造解析により、絶対配置がS体であることが確認された。)

これを、エタノール(400 ml)に溶かし、メタンスルホン酸(14.3 g)を加えた。減圧下溶媒を留去し、得られた結晶をエタノールから再結晶して(-)-7-(2-クロロフェニル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリンメタノンスルホン酸塩(化合物64)(46.8 g, 99.2 %ee)を得た。

10 mp. 194-195 °C

元素分析値 C₁₇H₁₈N₅Cl · 2MeSO₃Hとして

Calcd. C, 43.88; H, 5.04; N, 13.47; Cl, 6.82.

Found C, 43.67; H, 4.90; N, 13.18; Cl, 6.76.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 2.40 (6H, s), 2.78 (1H, dd, J = 12, 18 Hz), 2.89 (3H, s), 3.08 - 3.32 (2H, m), 3.44 - 3.80 (2H, m), 7.2 - 8.1 (4H, br), 7.31 - 7.56 (3H, m), 7.58 - 7.66 (1H, m), 7.86 (1H, d, J = 6 Hz), 8.66 (1H, d, J = 6 Hz), 10.77 (1H, s).

実施例64 (化合物65の製造)

(±)-7-(2-クロロフェニル)-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-5-オン(1.0 g)をCHIRALCEL OD(イソプロピルアルコール-ヘキサンで溶出した。)を用いて光学分割し(-)-7-(2-クロロフェニル)-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-5-オン(0.33 g)を得た。これをエタノール(25 ml)に溶かし、アミノグアニジン塩酸塩(0.16 g)、濃塩酸(0.3 ml)、水(0.3 ml)を加え6時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、残渣を水に溶かしジエチルエーテルで洗浄した。炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し得られた結晶をエタノールに溶かし、メタンスルホン酸(2.4 mmol)を加え濃縮した。得られた結晶をエタノール-アセトンから再結晶し、(+)-7-(2-クロロフェニル)-5-グアニジノイミノ-4-

メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリンメタンスルホン酸塩（化合物6 5）(0.52 g)を無色結晶として得た。

mp. 194 - 196 °C

元素分析値 C₁₇H₁₈ClN₅・2MeSO₃Hとして

5 Calcd. C, 43.88; H, 5.04; N, 13.47; Cl, 6.82.

Found C, 43.59; H, 4.59; N, 13.38; Cl, 6.82.

¹H-NMR(DMSO-d₆) は化合物6 4と一致した。

実施例6 5 (化合物6 6の製造)

7-(2-ブロモフェニル)-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-5-オン(0.49 g)、アミノグアニジン塩酸塩(0.19g)、濃塩酸(0.39 ml)、水(0.39 ml)、エタノール(50 ml)の混合物を6.5時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、残渣を水に溶かし酢酸エチルで洗浄した。減圧下溶媒を留去し、残渣をエタノール-水から再結晶して7-(2-ブロモフェニル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン塩酸塩（化合物6 6）(0.47 g)を無色結晶として得た。

15 mp. 233 °C (分解)

元素分析値 C₁₇H₁₈BrCl₂N₅・2HCl・0.5H₂Oとして

Calcd. C, 44.96; H, 4.66; N, 15.42.

Found C, 45.23; H, 4.67; N, 15.61.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ : 2.75 - 3.03 (1H, m), 2.88 (3H, s), 3.16 - 3.60 (4H, m), 7.22 - 7.35 (1H, m), 7.41 - 7.56 (1H, m), 7.69 - 7.75 (2H, m), 7.4 - 8.6 (4H, br), 7.82 (1H, d, J = 6 Hz), 8.63 (1H, d, J = 6 Hz), 11.39 (1H, s).

実施例6 6 (化合物6 7の製造)

7-(2-メトキシフェニル)-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-5-オン(0.40 g)、アミノグアニジン塩酸塩(0.17g)、濃塩酸(0.22 ml)、水(0.22 ml)、エタノール(40 ml)の混合物を6時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、残渣を水に溶かし酢酸エチルで洗浄し、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル-エタノールから再結晶して5-グアニジノイミノ-7-(2-メトキシフェニル)-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン塩酸塩（化合物6 7）(0.3 g)を無色結晶として

得た。

mp. 192 °C (分解)

元素分析値 C₁₈H₂₁N₅O · 2HCl · 0.2H₂Oとして

Calcd. C, 54.06; H, 5.90; N, 17.51.

5 Found C, 54.15; H, 5.93; N, 17.71.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ : 2.70 - 3.90 (5H, m), 2.87 (3H, s), 3.83 (3H, s), 6.93 - 7.06 (2H, m), 7.23 - 7.40 (2H, m), 7.50 - 8.02 (4H, br), 7.78 (1H, d, J = 6Hz), 8.61 (1H, d, J = 6Hz), 11.20 (1H, s).

実施例 6 7 (化合物 6 8 の製造)

10 7-(2-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-5-オン (0.08 g)、アミノグアニジン塩酸塩(0.037g)、濃塩酸(0.048 ml)、水(0.048 ml)、エタノール(10 ml)の混合物を4時間加熱還流した。冷却後、減圧下溶媒を留去し、残渣を水に溶かし酢酸エチルで洗浄し、減圧下濃縮した。得られた結晶を熱時エタノールで洗浄して5-グアニジノイミノ-7-(2-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-15 5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン塩酸塩(化合物 6 8) (0.09 g)を無色結晶として得た。

mp. 161 °C (分解)

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ : 2.78 - 3.03 (1H, m), 2.90 (3H, s), 3.08 - 3.97 (1H, m), 3.36 - 3.62 (3H, m), 6.76 - 7.32 (6H, m), 7.4 - 8.2 (4H, br), 7.89 (1H, d, J = 6 Hz), 8.65 (1H, d, J = 6 Hz), 9.8 (1H, br), 11.38 (1H, s).

実施例 6 8 (化合物 6 9 の製造)

7-(2-フリル)-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-5-オン(227 mg)、アミノグアニジン塩酸塩(122 mg)、濃塩酸(0.1 ml)をエタノール(3 ml)中で2時間加熱還流した。反応液を冷却し、析出した結晶をろ取し、エタノールで洗浄して7-(2-フリル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン 塩酸塩(化合物 6 9) (305 mg)を無色結晶として得た。

mp. 300 °C以上

元素分析値 C₁₅H₁₇N₅O · 2HClとして

Calcd. C, 50.57; H, 5.38; N, 19.66

Found C, 50.62; H, 5.25; N, 19.67.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 2.85 (3H, s), 2.98 (1H, dd), 3.30 (2H, m), 3.56 (2H, m), 6.42 (2H, d), 7.63 (1H, d), 7.82 (1H, d), 7.98 (4H, broad), 8.64 (1H, d), 11.79 (1H, s).

実施例 6 9 (化合物 7 0 の製造)

4-メチル-7-(2-チエニル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-5-オン(0.52 g)、アミノグアニジン塩酸塩(0.25 g)、濃塩酸(0.53 ml)、水(0.53 ml)、エタノール(50 ml)の混合物を7時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、残渣を水に溶かしジエチルエーテルで洗浄し、減圧下濃縮した。残渣を水-エタノールから再結晶して5-グアニジノイミノ-4-メチル-7-(2-チエニル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン塩酸塩(化合物 7 0) (0.57 g)を無色結晶として得た。

mp. 225 °C (分解)

元素分析値 C₁₅H₁₇N₅S · 2HCl · H₂Oとして

Calcd. C, 46.16; H, 5.42; N, 17.94.

Found C, 46.44; H, 5.51; N, 18.13.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 2.60 - 3.08 (1H, m), 2.86 (3H, s), 3.28 - 3.80 (4H, m), 6.96 - 7.08 (1H, m), 7.14 (1H, s), 7.43 (1H, d, J = 5 Hz), 7.6 - 8.2 (4H, br), 7.81 (1H, d, J = 6 Hz), 8.63 (1H, d, J = 6 Hz), 11.69 (1H, s).

実施例 7 0 (化合物 7 1 の製造)

4-メチル-7-(5-メチル-2-チエニル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-5-オン(257 mg)、アミノグアニジン塩酸塩(117 mg)、濃塩酸(0.2 ml)をエタノール(5 ml)中で30分間加熱還流した。反応液を冷却し、析出した結晶をろ取し、エタノールで洗浄し、乾燥して5-グアニジノイミノ-4-メチル-7-(5-メチル-2-チエニル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン 塩酸塩(化合物 7 1) (273 mg)を淡黄色結晶として得た。

mp. 271-273 °C

元素分析値 C₁₆H₁₉N₅S · 2HClとして

Calcd. C, 49.74; H, 5.48; N, 18.13

Found C, 49.66; H, 5.31; N, 18.06.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 2.41(3H, s), 2.86(3H, s), 2.94(1H, dd), 3.31(2H, m), 3.52(2H, m), 6.66(1H, dd), 6.90(1H, d), 7.82(1H, d), 7.96(4H, broad), 8.63(1H, d), 11.73(1H, s).

実施例7 1 (化合物7 2の製造)

7-(5-クロロ-2-チエニル)-4-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-5-オン(0.79 g)、アミノグアニジン塩酸塩(0.33 g)、濃塩酸(0.7 ml)、水(0.7 ml)、エタノール(40 ml)の混合物を8.5時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、残渣をエタノールで洗浄し、エタノール-水から再結晶した。得られた結晶をさらにエタノールで洗浄し、7-(5-クロロ-2-チエニル)-4-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン塩酸塩(化合物7 2)(0.26 g)を結晶として得た。

mp. 215 °C (分解)

元素分析値 C₁₅H₁₆C₁N₅S · 2HCl · 0.2H₂Oとして

Calcd. C, 43.90; H, 4.52; N, 17.07.

Found C, 43.88; H, 4.44; N, 16.91.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 2.7 - 3.12(1H, m), 2.86(3H, s), 3.22 - 3.75(4H, m), 6.9 - 7.2(2H, m), 7.6 - 8.8(4H, br), 7.81(1H, d, J = 5 Hz), 8.63(1H, d, J = 5 Hz), 11.79(1H, s).

実施例7 2 (化合物7 3の製造)

4-メチル-6-(3-メチル-2-チエニル)-4,5,6,7-テトラヒドロキノリン-5-オン(0.8 g)、アミノグアニジン塩酸塩(0.36 g)、濃塩酸(0.78 ml)、水(0.78 ml)、エタノール(50 ml)の混合物を5時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、残渣に水を加えて酢酸エチルで洗浄した。減圧下溶媒を留去し得られた結晶をエタノールから再結晶して5-グアニジノイミノ-4-メチル-7-(3-メチル-2-チエニル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン塩酸塩(化合物7 3)(0.94 g)を無色結晶として得た。

mp. 184 - 187 °C

元素分析値 $C_{16}H_{19}ClN_5S \cdot 2HCl \cdot 1H_2O$ として

Calcd. C, 47.53; H, 5.73; N, 17.32.

Found C, 47.58; H, 5.76; N, 17.32.

1H -NMR (DMSO-d₆) δ : 2.21 (3H, s), 2.76 (1H, dd, J = 12, 19 Hz), 2.88 (3H,

5 s), 3.2 - 3.57 (3H, m), 3.62 - 3.83 (1H, m), 6.87 (1H, d, J = 5 Hz), 7.33 (1H, d, J = 5 Hz), 7.4 - 8.4 (4H, br), 7.84 (1H, d, J = 6 Hz), 8.64 (1H, d, J = 6 Hz), 11.46 (1H, s).

実施例 7 3 (化合物 7 4 の製造)

7-(3-クロロ-2-チエニル)-4-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-5-オン

10 (0.3 g)、アミノグアニジン塩酸塩 (0.14 g)、濃塩酸 (0.27 ml)、水 (0.27 ml)、エタノール (30 ml) の混合物を6時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、残渣に水を加えて酢酸エチルで洗浄した。炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、減圧下溶媒を留去した。残渣をエタノールに溶かし、4N 塩酸一酢酸エチル溶液 (0.4 ml) を加え、減圧下濃縮した。得られた結晶をエタノール-水から再結晶して7-(3-クロロ-2-チエニル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン塩酸塩 (化合物 7 4) (0.23 g) を無色結晶として得た。

mp. 203 °C (分解)

元素分析値 $C_{15}H_{16}ClN_5S \cdot 2HCl$ として

20 Calcd. C, 44.29; H, 4.46; N, 17.22.

Found C, 44.27; H, 4.46; N, 17.01.

1H -NMR (DMSO-d₆) δ : 2.7 - 2.97 (1H, m), 2.86 (3H, s), 3.22 - 4.4 (4H, m),

7.08 (1H, d, J = 5 Hz), 7.4 - 8.4 (4H, br), 7.63 (1H, d, J = 5 Hz), 7.8 (1H, d, J = 5 Hz), 8.62 (1H, d, J = 6 Hz), 11.43 (1H, s).

実施例 7 4 (化合物 7 5 の製造)

4-メチル-7-(2-ピリジル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-5-オン (0.28 g)、アミノグアニジン塩酸塩 (0.14 g)、濃塩酸 (0.41 ml)、水 (0.41 ml)、エタノール (30 ml) の混合物を6時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、残渣を水に溶かし酢酸

エチルで洗浄し、減圧下濃縮した。残渣を水-エタノールから再結晶して5-グアニジノイミノ-4-メチル-7-(2-ピリジル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン塩酸塩(化合物75) (0.37 g) を無色結晶として得た。

mp. 260 °C (分解)

5 元素分析値 for $C_{16}H_{18}N_6 \cdot 3HCl \cdot 0.2H_2O$ として

Calcd. C, 47.18; H, 5.30; N, 20.63.

Found C, 47.16; H, 5.45; N, 20.86.

1H -NMR (DMSO-d₆) δ : 2.82 (3H, s), 3.03 - 3.78 (5H, m), 7.4 - 8.3 (4H, br), 7.53 - 7.63 (1H, m), 7.78 (1H, d, J = 8 Hz), 7.84 (1H, d, J = 6 Hz), 8.06 - 8.17 (1H, m), 8.65 (1H, d, J = 6 Hz), 8.70 (1H, d, J = 5 Hz), 11.57 (1H, s).

実施例75 (化合物76の製造)

4-メチル-7-(4-ピリジル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-5-オン (0.1 g)、アミノグアニジン塩酸塩 (0.049g)、濃塩酸 (0.15 ml)、水 (0.15 ml)、エタノール (10 ml) の混合物を6時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、残渣を水に溶かし酢酸エチルで洗浄した。減圧下溶媒を留去し、残渣をエタノール-水から再結晶して5-グアニジノイミノ-4-メチル-7-(4-ピリジル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン塩酸塩 (化合物76) (0.13 g) を無色結晶として得た。

mp. 267 °C (分解)

20 元素分析値 $C_{16}H_{18}N_6 \cdot 3HCl \cdot 0.5H_2O$ として

Calcd. C, 46.56; H, 5.37; N, 20.36.

Found C, 46.66; H, 5.41; N, 20.51.

1H -NMR (DMSO-d₆) δ : 2.70 - 4.2 (5H, m), 2.85 (3H, s), 7.60 - 8.4 (4H, br), 7.76 (1H, d, J = 6 Hz), 8.17 (2H, d, J = 5 Hz), 8.61 (1H, d, J = 6 Hz), 8.97 (2H, d, J = 5 Hz), 11.82 (1H, s).

実施例76 (化合物77の製造)

7-(4-フルオロフェニル)-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-5-オン (0.2 g)、アミノグアニジン塩酸塩 (0.091g)、濃塩酸 (0.2 ml)、水 (0.2 ml)、エタ

ノール(30 ml)の混合物を5時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、残渣を水に溶かし酢酸エチルで洗浄した。減圧下溶媒を留去し、残渣をエタノールー酢酸エチル、次いでエタノールー水から再結晶して7-(4-フルオロフェニル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン塩酸塩(化合物77)(0.17 g)
5 を無色結晶として得た。

mp. 259 °C (分解)

元素分析値 C₁₇H₁₈FN₅ · 2HCl · H₂Oとして

Calcd. C, 50.75; H, 5.51; N, 17.41.

Found C, 51.02; H, 5.58; N, 17.38.

10 ¹H-NMR(DMSO-d₆) δ : 2.73 - 2.87 (1H, m), 2.86 (3H, s), 3.00 - 4.1 (4H, m), 7.13 - 7.32 (2H, m), 7.43 - 7.60 (2H, m), 7.60 - 8.08 (4H, br), 7.78 (1H, d, J = 6 Hz), 8.61 (1H, d, J = 6 Hz), 11.41 (1H, s).

実施例77 (化合物78の製造)

アミノグアニジン塩酸塩(0.023g)のエタノール(10 ml)溶液にメタンスルホン酸(0.02 g)を加え、30分間加熱還流した。この溶液に4-メトキシ-7-フェニル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-5-オン(0.05 g)を加え、室温で2時間20分、50 °Cで25分かき混ぜた。さらに、メタンスルホン酸(0.02 g)を加え、50 °Cで5時間かき混ぜた。減圧下溶媒を留去し、残渣を水に溶かし酢酸エチルで洗浄した。減圧下溶媒を留去し、残渣をエタノールー水から再結晶して5-グアニジノイミノ-4-メトキシ-7-フェニル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリンメタンスルホン酸塩(化合物78)(0.09 g)を無色結晶として得た。

mp. 203 °C (分解)

元素分析値 C₁₆H₁₈N₆ · 2MeSO₃H · H₂Oとして

Calcd. C, 41.19; H, 5.09; N, 12.64.

25 Found C, 41.17; H, 5.25; N, 12.75.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ : 2.38 (6H, s), 2.66 - 2.88 (1H, m), 3.03 - 3.90 (4H, m), 4.19 (3H, s), 6.8 - 8.4 (4H, br), 7.22 - 7.48 (5H, m), 7.64 (1H, d, J = 7 Hz), 8.73 (1H, d, J = 7 Hz), 10.87 (1H, s).

実施例 7 8 (化合物 7 9 の製造)

アミノグアニジン塩酸塩 (0.048g) のメタノール (20 ml) 溶液にメタンスルホン酸 (0.042 g) を加え1時間加熱還流した。7-(2-クロロフェニル)-4-メトキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-5-オン (0.12 g)、メタンスルホン酸 (0.042 g) を加え50 °Cで9時間60 °Cで16時間加熱した。減圧下溶媒を留去し、水を加えて酢酸エチルで洗浄した。減圧下溶媒を留去して、残渣を水-エタノールから再結晶し、7-(2-クロロフェニル)-5-グアニジノイミノ-4-メトキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリンメタンスルホン酸塩 (化合物 7 9) (0.19 g) を無色結晶として得た。

mp. 158 - 159 °C

元素分析値 C₁₇H₁₈C1N₅O · 2MeSO₃H · H₂O として

Calcd. C, 41.19; H, 5.09; N, 12.64.

Found C, 41.17; H, 5.25; N, 12.75.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.54 (6H, s), 2.72 - 2.84 (1H, m), 3.06 - 3.57 (3H, m), 3.63 - 4.3 (1H, m), 4.21 (3H, s), 7.2 - 8.0 (4H, br), 7.36 - 7.63 (5H, m), 8.61 (1H, d, J = 7 Hz).

実施例 7 9 (化合物 8 0、化合物 8 1 の製造)

4-クロロ-7-(2-クロロフェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-5-オン (0.1 g)、アミノグアニジン塩酸塩 (0.040 g)、濃塩酸 (0.034 ml)、水 (0.034 ml)、エタノール (20 ml) の混合物を室温で30分、50 °Cで5時間加熱した。減圧下溶媒を留去し、残渣を水に溶かし酢酸エチルで洗浄した。炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc/ MeOH/ Et₃N) に付した。得られた2種類のアモルファスにそれぞれ1N塩酸を加えて濃縮し、7-(2-クロロフェニル)-4-エトキシ-5-グアニジノイミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン塩酸塩 (化合物 8 0) (0.05 g) を無色結晶として、7-(2-クロロフェニル)-5-グアニジノイミノ-1, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロキノリン-4-オン塩酸塩 (化合物 8 1) (0.04 g) をアモルファスとして得た。

7-(2-クロロフェニル)-4-エトキシ-5-グアニジノイミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒド

ロキノリン塩酸塩（化合物80）：

mp. 214 °C (分解)

元素分析値 C₁₆H₁₆F₂N₄O · HCl · 0.1H₂Oとして

Calcd. C, 53.89; H, 4.86; N, 15.71.

5 Found C, 53.80; H, 4.90; N, 15.97.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ : 1.47 (3H, t, J = 7 Hz), 2.81 (1H, dd, J = 12, 16 Hz), 3.06 – 3.88 (4H, m), 4.29 – 4.66 (2H, m), 6.4 – 8.4 (4H, br), 7.28 – 7.62 (4H, m), 8.69 (1H, d, J = 7 Hz), 11.48 (1H, s).

7-(2-クロロフェニル)-5-グアニジノイミノ-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロキノリ

10 ン-4-オン塩酸塩（化合物81）：

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ : 2.87 (1H, dd, J = 3, 16 Hz), 3.16 (1H, dd, J = 13, 17 Hz), 3.25 – 3.65 (2H, m), 3.86 – 4.08 (1H, m), 7.14 (1H, d, J = 7 Hz), 7.31 – 7.63 (5H, m), 7.8 – 8.25 (4H, br), 8.45 (1H, d, J = 7 Hz), 10.43 (1H, br), 11.21 (1H, s).

15 実施例80 (化合物82の製造)

2-メチル-7-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-5-オン(0.3 g)、アミノグアニジン塩酸塩(0.15g)、濃塩酸(0.063 ml)、水(0.063 ml)、エタノール(30 ml)の混合物を7時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、残渣を水に溶かしジエチルエーテルで洗浄し、炭酸水素ナトリウム水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を、水、飽和食塩水で洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して残渣をエタノールに溶かし1N塩酸を加えて溶媒を留去した。残渣をエタノールから再結晶して5-グアニジノイミノ-2-メチル-7-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン塩酸塩（化合物82）(0.34 g)を無色結晶として得た。

mp. 300 °C以上

25 元素分析値 C₁₇H₁₉N₅ · 2HClとして

Calcd. C, 55.74; H, 5.78; N, 19.12.

Found C, 55.41; H, 5.60; N, 18.94.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ : 2.65 – 2.96 (1H, m), 2.78 (3H, s), 3.15 – 3.61 (4H, m),

7.25 - 7.55 (5H, m), 7.6 - 8.7 (4H, br), 7.78 (1H, d, J = 8Hz), 9.72 (1H, d, J = 8Hz), 11.51 (1H, s).

実施例 8 1 (化合物 8 3 の製造)

2, 4-ジメチル-7-フェニル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-5-オン (0.30 g)、アミノグアニジン塩酸塩 (0.14 g)、濃塩酸 (0.06 ml)、水 (0.06 ml)、エタノール (30 ml) の混合物を4時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、残渣を水に溶かしジエチルエーテルで洗浄し、炭酸水素ナトリウム水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をエタノールに溶かし1N 塩酸を加えて溶媒を留去した。残渣をエタノールから再結晶して5-グアニジノイミノ-2, 4-ジメチル-7-フェニル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン塩酸塩 (化合物 8 3) (0.25 g) を無色結晶として得た。

mp. 270 °C (分解)

元素分析値 C₁₈H₂₁N₅ · 2HClとして

Calcd. C, 56.85; H, 6.10; N, 18.41.

Found C, 56.49; H, 6.00; N, 18.04.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.5 - 3.8 (5H, m), 2.72 (3H, s), 2.82 (3H, s), 7.23 - 7.60 (6H, m), 7.6 - 8.2 (4H, br), 7.71 (1H, s), 11.33 (1H, s).

実施例 8 2 (化合物 8 4 の製造)

2, 4-ジメチル-7-(2-メチルフェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-5-オン (0.48 g)、アミノグアニジン塩酸塩 (0.21 g)、濃塩酸 (0.19 ml)、水 (0.19 ml)、エタノール (50 ml) の混合物を4時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、残渣を水に溶かしジエチルエーテルで洗浄し、炭酸水素ナトリウム水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を、水、飽和食塩水で洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して残渣をエタノールに溶かし1N 塩酸を加えた。減圧下溶媒を留去し5-グアニジノイミノ-2, 4-ジメチル-7-(2-メチルフェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン塩酸塩 (化合物 8 4) (0.58 g) をアモルファスとして得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.34 (3H, s), 2.62 - 2.92 (1H, m), 2.74 (3H, s), 2.85 (3H, s), 3.10 - 3.58 (4H, m), 7.10 - 7.50 (4H, m), 7.63 - 8.40 (4H, br), 7.74

(1H, s), 11.33 (1H, s).

実施例 8 3 (化合物 8 5 の製造)

7-(2-フルオロフェニル)-2,4-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-5-オン(0.12 g)、アミノグアニジン塩酸塩(0.052 g)、濃塩酸(0.067 ml)、水(0.067 ml)、
5 エタノール(10 ml)の混合物を7時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、残渣を水に溶かし酢酸エチルで洗浄し、減圧下溶媒を留去した。残渣をエタノールから再結晶して、7-(2-フルオロフェニル)-5-グアニジノイミノ-2,4-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン塩酸塩(化合物 8 5)(0.12 g)を得た。

mp. 232 °C (分解)

10 元素分析値 $C_{18}H_{20}FN_5 \cdot 2HCl \cdot 1.2H_2O$ として

Calcd. C, 51.48; H, 5.86; N, 16.68.

Found C, 51.37; H, 5.97; N, 16.68.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 2.70 (3H, s), 2.82 (3H, s), 2.60 - 2.96 (1H, m), 3.11 - 3.28 (1H, m), 3.34 - 3.63 (3H, m), 7.17 - 7.43 (3H, m), 7.51 - 7.62 (3H, m), 7.69 (1H, s), 7.83 (4H, br), 11.35 (1H, s).

実施例 8 4 (化合物 8 6 の製造)

7-(2-クロロフェニル)-2,4-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-5-オン(0.20 g)、アミノグアニジン塩酸塩(0.081 g)、濃塩酸(0.1 ml)、水(0.1 ml)、エタノール(20 ml)の混合物を13.5時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、残渣を水に溶かし酢酸エチルで洗浄した。減圧下溶媒を留去して残渣をエタノールから再結晶して7-(2-クロロフェニル)-5-グアニジノイミノ-2,4-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン塩酸塩(化合物 8 6)(0.11 g)を無色結晶として得た。

mp. 227 °C (分解)

元素分析値 $C_{18}H_{21}ClN_5 \cdot 2HCl \cdot 0.5H_2O$ として

25 Calcd. C, 51.02; H, 5.47; N, 16.53.

Found C, 50.96; H, 5.34; N, 16.64.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 2.73 (3H, s), 2.85 (3H, s), 2.6 - 3.0 (1H, m), 3.24 (1H, dd, J = 5, 19 Hz), 3.33 - 3.76 (3H, m), 7.30 - 7.56 (3H, m), 7.6 - 8.3 (4H,

br), 7.64 (1H, dd, J = 2, 7 Hz), 7.74 (1H, s), 11.47 (1H, s).

実施例 8 5 (化合物 8 7 の製造)

2,4-ジメチル-7-(2-ピリジル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-5-オン(0.08 g)、アミノグアニジン塩酸塩(0.037g)、濃塩酸(0.079 ml)、水(0.079 ml)、エタノール(10 ml)の混合物を7時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、残渣を水に溶かし酢酸エチルで洗浄した。減圧下溶媒を留去して残渣を水-エタノールから再結晶して5-グアニジノイミノ-2,4-ジメチル-7-(2-ピリジル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン塩酸塩(化合物 8 7) (0.1 g)を無色結晶として得た。

mp. 201 °C (分解)

元素分析値 C₁₇H₂₀N₆ · 3HCl · 3H₂Oとして

Calcd. C, 43.28; H, 6.20; N, 17.81.

Found C, 43.36; H, 5.98; N, 18.04.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ : 2.73 (3H, s), 2.83 (3H, s), 3.12 (1H, dd, J = 10, 18 Hz), 3.24 - 3.80 (5H, m), 7.2 - 8.40 (4H, br), 7.57 - 7.66 (1H, m), 7.76 (1H, s), 7.82 (1H, d, J = 8 Hz), 8.12 - 8.23 (1H, m), 8.73 (1H, d, J = 4 Hz), 11.62 (1H, s).

実施例 8 6 (化合物 8 8 の製造)

2-メチル-7-(2-メチルフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-5-オン(0.3 g)、アミノグアニジン塩酸塩(0.26 g)、濃塩酸(0.12 ml)、水(0.12 ml)、エタノール(30 ml)の混合物を2.5時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、残渣を水に溶かしジエチルエーテルで洗浄し、炭酸水素ナトリウム水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を、水、飽和食塩水で洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して残渣をエタノールに溶かし1N塩酸(2.5 ml)を加えて溶媒を留去した。残渣をエタノールで洗い5-グアニジノイミノ-2-メチル-7-(2-メチルフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン塩酸塩(化合物 8 8) (0.32 g)を無色結晶として得た。

mp. 206 °C (分解)

元素分析値 C₁₈H₂₁N₅ · 2HCl · 0.3H₂Oとして

Calcd. C, 56.05; H, 6.17; N, 18.16.

Found C, 56.12; H, 6.36; N, 18.23.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.36 (3H, s), 2.65 - 2.90 (1H, m), 2.79 (3H, s), 3.10
 - 3.65 (4H, m), 7.10 - 7.32 (4H, m), 7.42 (1H, d, J = 7 Hz), 7.80 (1H, d,
 5 J = 8 Hz), 7.6 - 8.7 (4H, br), 9.34 (1H, d, J = 8Hz), 11.51 (1H, s).

実施例 8 7 (化合物 8 9 の製造)

7-(2-クロロフェニル)-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-5-オン (4.0 mg)、アミノグアニジン塩酸塩 (1.6 mg) にエタノール (3 ml) と 6N 塩酸 (0.025 ml) を加え 90 °C で 3 時間加熱攪拌した。空冷後、反応液を減圧下に濃縮し、残さをエタノール、酢酸エチル、イソプロピルエーテルで順次洗浄し、乾燥して、(E)-7-(2-クロロフェニル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン塩酸塩 (化合物 8 9) (3.8 mg) を得た。

mp 284 °C (分解) .

元素分析値 C₁₆H₁₇N₆C₁ · 2HCl · 0.5H₂O として

Calcd. C, 46.79; H, 4.91; N, 20.46

Found C, 46.73; H, 4.62; N, 20.55

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.7 - 3.0 (2H, m), 2.83 (3H, s), 3.1 - 3.4 (2H, m), 3.59 (1H, m), 7.32 - 7.64 (4H, m), 7.76 (4H, broad), 8.89 (1H, s) .

実施例 8 8 (化合物 9 0 の製造)

7-(2-クロロフェニル)-2, 4-ジメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-5-オン (0.20 g)、アミノグアニジン塩酸塩 (7.7 mg) にエタノール (1.4 ml) と 6N 塩酸 (0.12 ml) を加え 90 °C で 3 時間加熱攪拌した。空冷後、反応液を減圧下に濃縮し、残さをエタノール、酢酸エチル、イソプロピルエーテルで順次洗浄し、乾燥して、(E)-7-(2-クロロフェニル)-5-グアニジノイミノ-2, 4-ジメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン塩酸塩 (化合物 9 0) (0.14 g) を得た。

mp 242–244°C.

元素分析値 C₁₇H₁₉N₆C1·2HCl·0.2H₂Oとして

Calcd. C, 48.69; H, 5.14; N, 20.04

Found C, 48.65; H, 5.09; N, 19.84

5 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.65 (3H, s), 2.7–3.0 (2H, m), 2.86 (3H, s), 3.1–3.4 (2H, m), 3.59 (1H, m), 7.30–7.52 (3H, m), 7.61 (1H, dd, J=1.4 & 7.4 Hz), 7.80 (4H, broad).

実施例 89 (化合物 91 の製造)

10 4-メチル-7-(2-メチルフェニル)-5-オキソ-シクロペンタ[2,1-b]ピリジン(48 mg)、アミノグアニジン塩酸塩(25 mg)、濃塩酸(40 mg)をエタノール(1 ml)中で2時間加熱還流した。反応液を冷却し、析出した結晶をろ取し、エタノールで洗浄し、乾燥して5-グアニジノイミノ-4-メチル-7-(2-メチルフェニル)シクロペンタ[2,1-b]ピリジン 塩酸塩(化合物 91) (48 mg)を黄色結晶として得た。

15 mp. 203–204 °C 分解

元素分析値 C₁₇H₁₉N₅·2HCl·2H₂Oとして

Calcd. C, 50.75; H, 6.26; N, 17.41

Found C, 50.89; H, 6.36; N, 17.45.

19 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.40 (3H, s), 2.75 (3H, s), 2.80 (1H, dd), 3.62 (1H, dd), 4.99 (1H, dd), 6.66 (1H, dd), 7.19 (3H, m), 7.45 (1H, d), 7.74 (4H, broad), 8.51 (2H, d), 11.45 (1H, s).

実施例 90 (化合物 92 の製造)

20 6-(2-クロロフェニル)-3-メチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロインダゾール(78 mg)、1-アミノ-3-メチルグアニジン p-トルエンスルホン酸塩(86 mg)、濃塩酸(0.1 ml)をエタノール(1 ml)中、室温で60時間攪拌した。反応中に析出した結晶をろ取し、エタノールで洗浄した。この結晶に酢酸エチル(60 ml)と2N水酸化ナトリウム(5 ml)を加えて攪拌し、溶解させ分液した。酢酸エチル層を水洗(10 mlで3回)し、2N 塩酸(0.3 ml)を加えて、減圧下に濃縮した。残さをエーテ

ル／エタノール＝4／1の混合溶媒で洗浄し、乾燥して6-(2-クロロフェニル)-3-メチル-4-(1-メチルグアニジン-3-イル)イミノ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロインダゾール 塩酸塩(化合物92)(80 mg)を無色固体として得た。

mp. 240 °C分解

5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆) δ : 2.50 (3H, s), 2.69 (1H, dd), 2.92 (5H, m), 3.08 (1H, dd), 3.58 (1H, m), 7.27-7.43 (2H, m), 7.49 (1H, dd), 7.59 (1H, dd), 7.69 (1H, broad), 7.80 (2H, broad).

実施例91 (化合物93の製造)

6-(2-クロロフェニル)-3-メチル-4-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロインダゾール(1.14 g)、1-アミノ-3-ヒドロキシグアニジン p-トルエンスルホン酸塩(1.26 g)、濃塩酸(0.44 ml)をエタノール(12 ml)中、85 °C(浴温)で1時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、残さに酢酸エチル(50 ml)、テトラヒドロフラン(20 ml)、無水炭酸カリウム(1.4 g)の水溶液(20 ml)を加えて、振り混ぜ分液した。上層を無水炭酸カリウム(0.7 g)の水溶液(10 ml)で洗浄し、水洗(10 mlで3回)した。上層に2N 塩酸(2.3 ml)を加えて、減圧下に濃縮した。残さにエーテル(30 ml)とエタノール(15 ml)の混合溶媒を加え、室温で15時間攪拌し、固化した粉末をろ取した。この粉末をエタノール(4 ml)中、90 °C(浴温)で1時間攪拌し、析出した結晶をろ去し、ろ液を減圧下に濃縮した。残さをエタノール(12 ml)に溶解し、90 °C(浴温)で14時間攪拌した。反応液を冷却後、攪拌中に析出した結晶をろ取し、エタノールで洗浄し、乾燥して6-(2-クロロフェニル)-4-(1-ヒドロキシグアニジン-3-イル)イミノ-3-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロインダゾール 塩酸塩(化合物93)(604 mg)を淡黄色結晶として得た。

mp. 234-235 °C分解

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆) δ : 2.50 (3H, s), 2.69 (1H, dd), 2.94 (2H, d), 3.08 (1H, dd), 3.57 (1H, m), 7.27-7.52 (3H, m), 7.60 (1H, dd), 7.98 (2H, broad), 10.66 (1H, s), 10.95 (1H, s).

実施例92 (化合物94の製造)

7-(2, 5-ジメチルフェニル)-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-5-オン

(100 mg)、1-アミノ-3-ヒドロキシグアニジン p-トルエンスルホン酸塩(131 mg)、濃塩酸(0.1 ml)をエタノール(2 ml)中、85 °C(浴温)で1時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、残さに酢酸エチル(20 ml)、テトラヒドロフラン(12 ml)、0.2 N 水酸化ナトリウム(10 ml)を加えて、振り混ぜ分液した。上層を0.2 N 水酸化ナトリウム(5 ml)で洗浄し、水洗(5 mlで3回)した。上層に 2 N 塩酸(0.5 ml)を加えて、減圧下に濃縮した。残さをエーテル(4 ml)とエタノール(2 ml)の混合溶媒で洗浄し、乾燥して 7-(2, 5-ジメチルフェニル)-5-(1-ヒドロキシグアニジン-3-イル)イミノ-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン 塩酸塩(化合物94)(121 mg)を黄色結晶として得た。

mp. 190-192 °C 分解

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ : 2.27 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.79 (1H, m), 2.89 (3H, s), 3.19 (1H, d), 3.39 (3H, m), 7.00 (1H, d), 7.10 (1H, d), 7.26 (1H, s), 7.83 (1H, d), 8.33 (2H, broad), 8.63 (1H, d), 10.40 (1H, broad), 11.15 (1H, broad), 11.34 (1H, broad).

15 実施例93 (化合物95の製造)

7-(2, 3-ジクロロフェニル)-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-5-オン(306 mg)、1-アミノ-3-ヒドロキシグアニジン p-トルエンスルホン酸塩(320 mg)、濃塩酸(0.2 ml)をエタノール(6 ml)中、85 °C(浴温)で2時間30分攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、残さに酢酸エチル(30 ml)、テトラヒドロフラン(20 ml)、0.2 N 水酸化ナトリウム(25 ml)を加えて、振り混ぜ分液した。上層を0.2 N 水酸化ナトリウム(10 ml)で洗浄し、水洗(10 mlで3回)した。上層に 2 N 塩酸(1 ml)を加えて、減圧下に濃縮した。残さをエタノールで再結晶し乾燥して 7-(2, 3-ジクロロフェニル)-5-(1-ヒドロキシグアニジン-3-イル)イミノ-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン 塩酸塩(化合物95)(390 mg)を黄色結晶として得た。

mp. 196-198 °C 分解

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ : 2.89 (4H, m), 3.27 (1H, dd), 3.47 (2H, m), 3.73 (1H, m), 7.46 (1H, t), 7.62 (2H, dd), 7.81 (1H, d), 8.34 (2H, broad), 8.63 (1H,

d), 10.40 (1H, broad), 11.15 (1H, broad), 11.45 (1H, broad).

実施例 9 4 (化合物 9 6 の製造)

7-(2,6-ジクロロフェニル)-4-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-5-オン (153 mg)、1-アミノ-3-ヒドロキシグアニジン p-トルエンスルホン酸塩 (262 mg)、

5 濃塩酸 (0.1 ml) をエタノール (3 ml) 中、90 °C (浴温) で1時間30分攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、残さに酢酸エチル (30 ml)、テトラヒドロフラン (20 ml)、0.2 N 水酸化ナトリウム (15 ml) を加えて、振り混ぜ分液した。上層を0.2 N 水酸化ナトリウム (10 ml) で洗浄し、水洗 (10 ml で3回) した。上層に 2 N 塩酸 (0.5 ml) を加えて、減圧下に濃縮した。残さをエーテル (3 ml) とエタノール (1.5 ml) の混合溶媒で洗浄し、乾燥して 7-(2,6-ジクロロフェニル)-5-(1-ヒドロキシグアニジン-3-イル)イミノ-4-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン 塩酸塩 (化合物 9 6) を淡黄色結晶として得た。

mp. 193-195 °C 分解

元素分析値 C₁₇H₁₇N₅Cl₂O · 2HCl · 3/4H₂O として

15 Calcd. C, 43.94; H, 4.45; N, 15.07

Found C, 43.94; H, 4.63; N, 14.87.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.85 (3H, s), 3.07 (1H, dd), 3.26 (1H, d), 3.38 (1H, dd), 4.08 (2H, m), 7.41 (1H, t), 7.57 (2H, d), 7.78 (1H, d), 8.35 (2H, broad), 8.62 (1H, d), 10.38 (1H, broad), 11.13 (1H, broad), 11.40 (1H, broad).

20 実施例 9 5 (化合物 9 7 の製造)

7-(2-フリル)-4-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-5-オン (227 mg)、1-アミノ-3-ヒドロキシグアニジン p-トルエンスルホン酸塩 (314 mg)、濃塩酸 (0.1 ml) をエタノール (3 ml) 中、90 °C (浴温) で2時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、残さに酢酸エチル (30 ml)、テトラヒドロフラン (20 ml)、0.2 N 水酸化ナト

25 リウム (20 ml) を加えて、振り混ぜ分液した。上層を0.2 N 水酸化ナトリウム (10 ml) で洗浄し、水洗 (10 ml で3回) した。上層に 2 N 塩酸 (1 ml) を加えて、減圧下に濃縮した。残さをエタノール (3 ml) 中、90 °C (浴温) で3時間攪拌し、冷却した。攪拌中に析出した結晶をろ取し、エタノールで洗浄し乾燥して 7-(2-フリル)-5

-(1-ヒドロキシグアニジン-3-イル)イミノ-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン 塩酸塩(化合物97)(154 mg)を淡黄色結晶として得た。

mp. 196-198 °C 分解

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 2.86 (3H, s), 2.96 (1H, dd), 3.23 (2H, m), 3.54 (2H, m), 6.40 (2H, m), 7.61 (1H, s), 7.79 (1H, d), 8.45 (2H, broad), 8.62 (1H, d), 10.40 (1H, broad), 11.17 (1H, broad), 11.69 (1H, broad).

実施例96 (化合物98の製造)

4-メチル-7-(5-メチル-2-チエニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-5-オン(257 mg)、1-アミノ-3-ヒドロキシグアニジン p-トルエンスルホン酸塩(285 mg)、濃塩酸(0.2 ml)をエタノール(3 ml)中、90 °C(浴温)で1時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、残さに酢酸エチル(30 ml)、テトラヒドロフラン(20 ml)、0.2 N 水酸化ナトリウム(20 ml)を加えて、振り混ぜ分液した。上層を0.2 N 水酸化ナトリウム(10 ml)で洗浄し、水洗(10 mlで3回)した。上層に2 N 塩酸(1 ml)を加えて、減圧下に濃縮した。残さをエタノール(1 ml)中、室温で15時間攪拌し、結晶をろ取りし、乾燥して5-(1-ヒドロキシグアニジン-3-イル)イミノ-4-メチル-7-(5-メチル-2-チエニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン 塩酸塩(化合物98)(163 mg)を淡黄色結晶として得た。

mp. 210-212 °C 分解

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 2.41 (3H, s), 2.85 (3H, s), 2.92 (1H, dd), 3.37 (2H, m), 3.54 (2H, m), 6.67 (1H, m), 6.88 (1H, d), 7.79 (1H, d), 8.43 (2H, broad), 8.63 (1H, d), 10.38 (1H, broad), 11.16 (1H, broad), 11.62 (1H, broad).

実施例97 (化合物99の製造)

7-フェニル-1, 2, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロキノリン-2, 5-ジオン(0.19 g)、アミノグアニジン塩酸塩(0.092 g)、濃塩酸(0.04 ml)、水(0.04 ml)、エタノール(20 ml)の混合物を1時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、残渣をエタノールから再結晶して5-グアニジノイミノ-7-フェニル-1, 2, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロキノリン-2オノン塩酸塩(化合物99)(0.21 g)を無色結晶として得た。

mp. 300 °C以上

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.45 - 3.6 (5H, m), 6.26 (1H, d, J = 9 Hz), 7.0 - 8.2 (4H, br), 7.20 - 7.50 (5H, m), 8.41 (1H, d, J = 9 Hz), 10.94 (1H, s), 11.90 (1H, s).

実施例 9 8 (化合物 100 の製造)

5 4-メチル-7-(3-チエニル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-5-オン(243 mg)、アミノグアニジン塩酸塩(122 mg)、濃塩酸(0.2 ml)をエタノール(3 ml)中で2時間加熱還流した。反応液を冷却し、析出した結晶をろ取し、エタノールで洗浄し乾燥して 5-グアニジノイミノ-4-メチル-7-(3-チエニル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン 塩酸塩(化合物 100)(362 mg)を無色結晶として得た。

10 mp. 300 °C以上

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.86 (3H, s), 2.90 (1H, dd), 3.36 (4H, m), 7.24 (1H, dd), 7.49 (1H, d), 7.56 (1H, m), 7.82 (1H, d), 7.90 (4H, broad), 8.64 (1H, d), 11.65 (1H, broad).

実施例 9 9 (化合物 101 の製造)

15 7-(2-クロロチオフェン-3-イル)-4-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-5-オン(147 mg)、アミノグアニジン塩酸塩(63 mg)、濃塩酸(0.1 ml)をエタノール(3 ml)中、90 °C(浴温)で14時間攪拌した。反応液を冷却し、析出した結晶をろ取し、エタノールで洗浄し乾燥して 7-(2-クロロチオフェン-3-イル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン 塩酸塩(化合物 101)(148 mg)を無色結晶として得た。

mp. 281-283 °C (分解)

元素分析値 C₁₅H₁₈N₅ClS · 2HClとして

Calcd. C, 44.29; H, 4.46; N, 17.22

Found C, 44.29; H, 4.54; N, 17.21.

25 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.86 (4H, m), 3.15 (1H, dd), 3.39 (3H, m), 7.25 (1H, d), 7.55 (1H, d), 7.82 (1H, d), 7.92 (4H, broad), 8.62 (1H, d), 11.43 (1H, broad).

実施例 100 (化合物 102 の製造)

7-(2, 5-ジクロロチオフェン-3-イル)-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリ
ン-5-オン(218 mg)、アミノグアニジン塩酸塩(83 mg)、濃塩酸(0.1 ml)をエタノ
ール(4 ml)中、100 °C(浴温)で14時間攪拌した。反応液を冷却し、析出した結晶
をろ取し、エタノールで洗浄し乾燥して 7-(2, 5-ジクロロチオフェン-3-イル)-5-
5 グアニジノイミノ-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン 塩酸塩(化合物 10
2)(250 mg)を淡黄色結晶として得た。

mp. 300 °C以上

元素分析値 C₁₅H₁₅N₅Cl₂S · 2HClとして

Calcd. C, 40.83; H, 3.88; N, 15.87

10 Found C, 40.75; H, 3.64; N, 15.69.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ : 2.85 (4H, m), 3.12 (1H, dd), 3.36 (3H, m), 7.42 (1H,
s), 7.79 (1H, d), 7.90 (4H, broad), 8.62 (1H, d), 11.44 (1H, broad).

実施例 101 (化合物 103 の製造)

4-メチル-7-(3-チエニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-5-オン(243 mg)、1-
15 アミノ-3-ヒドロキシグアニジン p-トルエンスルホン酸塩(393 mg)、濃塩酸(0.2
ml)をエタノール(3 ml)中、90 °C(浴温)で2時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮
し、残さに酢酸エチル(30 ml)、テトラヒドロフラン(20 ml)、0.2 N 水酸化ナト
リウム(20 ml)を加えて、振り混ぜ分液した。上層を0.2 N 水酸化ナトリウム(10
ml)で洗浄し、水洗(10 mlで3回)した。上層に 2 N 塩酸(1 ml)を加えて、減圧下
20 に濃縮した。残さをエーテル(3 ml)を加えて、90 °C(浴温)で2時間攪拌し、冷却
して結晶をろ取し、エタノールで洗浄し、乾燥して 5-(1-ヒドロキシグアニジン
-3-イル)イミノ-4-メチル-7-(3-チエニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン 塩酸
塩(化合物 103)(233 mg)を淡黄色結晶として得た。

mp. 201-202 °C分解

25 ¹H-NMR(DMSO-d₆) δ : 2.86 (4H, m), 3.35 (4H, m), 7.23 (1H, dd), 7.47 (1H,
dd), 7.58 (1H, dd), 7.78 (1H, d), 8.42 (2H, broad), 8.63 (1H, d), 10.40 (1H,
broad), 11.15 (1H, broad), 11.58 (1H, broad).

実施例 102 (化合物 104 の製造)

7-(2-クロロチオフェン-3-イル)-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-5-オン(222 mg)、1-アミノ-3-ヒドロキシグアニジン p-トルエンスルホン酸塩(314 mg)、濃塩酸(0.1 ml)をエタノール(4 ml)中、90 °C(浴温)で2時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、残さに酢酸エチル(30 ml)、テトラヒドロフラン(20 ml)、
5 0.2 N 水酸化ナトリウム(20 ml)を加えて、振り混ぜ分液した。上層を0.2 N 水酸化ナトリウム(15 ml)で洗浄し、水洗(10 mlで3回)した。上層に 2 N 塩酸(0.8 ml)を加えて、減圧下に濃縮した。残さをエーテル(3 ml)を加えて、90 °C(浴温)で3時間攪拌し、冷却して結晶をろ取し、エタノールで洗浄し、乾燥して 7-(2-クロ
10 ロチオフェン-3-イル)-5-(1-ヒドロキシグアニジン-3-イル)イミノ-4-メチル-
15 5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン 塩酸塩(化合物 104)(183 mg)を淡黄色結晶として得た。

mp. 199-200 °C 分解

元素分析値 C₁₅H₁₆N₅ClO₂S · 2HCl · 1/2H₂Oとして

Calcd. C, 41.73; H, 4.44; N, 16.22

15 Found C, 41.64; H, 4.42; N, 16.24.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 2.87 (4H, m), 3.15 (1H, dd), 3.39 (3H, m), 7.25 (1H, d), 7.54 (1H, d), 7.81 (1H, d), 8.36 (2H, broad), 8.62 (1H, d), 10.40 (1H, broad), 11.15 (1H, broad), 11.43 (1H, broad).

実施例 103 (化合物 105 の製造)

20 7-(2, 5-ジクロロチオフェン-3-イル)-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリ
ン-5-オン(250 mg)、1-アミノ-3-ヒドロキシグアニジン p-トルエンスルホン酸塩
(314 mg)、濃塩酸(0.1 ml)をエタノール(4 ml)中、105 °C(浴温)で2時間攪拌した。
反応液を減圧下に濃縮し、残さに酢酸エチル(40 ml)、テトラヒドロフラン(25 ml)、
0.2 N 水酸化ナトリウム(25 ml)を加えて、振り混ぜ分液した。上層を0.2 N 水酸
25 化ナトリウム(15 ml)で洗浄し、水洗(10 mlで3回)した。上層に 2 N 塩酸(0.8 ml)
を加えて、減圧下に濃縮した。残さをエタノール(4 ml)を加えて、90 °C(浴温)
で3時間攪拌し、冷却して結晶をろ取し、エタノールで洗浄し、乾燥して 7-(2, 5-
ジクロロチオフェン-3-イル)-5-(1-ヒドロキシグアニジン-3-イル)イミノ-4-メ

チル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン 塩酸塩(化合物 105) (205 mg) を無色結晶として得た。

mp. 196-197 °C 分解

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.85 (4H, m), 3.14 (1H, dd), 3.35 (3H, m), 7.41 (1H, s), 7.77 (1H, d), 8.40 (2H, broad), 8.61 (1H, d), 10.40 (1H, broad), 11.16 (1H, broad), 11.41 (1H, broad).

実施例 104 (化合物 106 の製造)

7-(2-クロロフェニル)-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-5-オン (679 mg)、1-アミノ-3-ヒドロキシグアニジン p-トルエンスルホン酸塩 (917 mg)、濃塩酸 (0.3 ml) をエタノール (10 ml) 中、90 °C (浴温) で3時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、残さに酢酸エチル (40 ml)、テトラヒドロフラン (30 ml)、0.2 N 水酸化ナトリウム (50 ml) を加えて、振り混ぜ分液した。上層を0.2 N 水酸化ナトリウム (20 ml) で洗浄し、水洗 (15 ml で3回) した。上層に 2 N 塩酸 (2.5 ml) を加えて、減圧下に濃縮した。残さをエタノール (10 ml) を加えて、90 °C (浴温) で3時間攪拌し、冷却して結晶をろ取して 7-(2-クロロフェニル)-5-(1-ヒドロキシグアニジン-3-イル)イミノ-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン 塩酸塩(化合物 106) (790 mg) を淡黄色結晶として得た。

mp. 185-187 °C

元素分析値 C₁₇H₁₈N₅ClO · 2HCl · 4/5H₂O として

Calcd. C, 47.36; H, 5.05; N, 16.24

Found C, 47.56; H, 4.83; N, 15.95.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.89 (4H, m), 3.24 (1H, dd), 3.43 (2H, m), 3.67 (1H, m), 7.48 (3H, m), 7.61 (1H, dd), 7.81 (1H, d), 8.35 (2H, broad), 10.39 (1H, broad), 11.14 (1H, broad), 11.44 (1H, broad).

実施例 105 (化合物 107 の製造)

3-カルバモイル-6-フェニル-4-, 5-, 6-, 7-テトラヒドロベンゾフラン-4-オン (0.24 g)、アミノグアニジン塩酸塩 (104 mg) にエタノール (20 ml) と 6 N 塩酸 (0.081 ml) を加え 90 °C で 2 時間加熱攪拌

した。空冷後、析出結晶をエタノール、イソプロピルエーテルで順次洗浄し、乾燥して、(E)-3-カルバモイル-4-グアニジノイミノ-6-フェニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾフラン塩酸塩(化合物107)(0.28g)を得た。

5 mp 294°C (分解) .

元素分析値 $C_{16}H_{17}N_5O_2 \cdot HCl$ として

Calcd. C, 55.25; H, 5.22; N, 20.14

Found C, 55.12; H, 5.09; N, 20.04

1H -NMR(DMSO-d₆) δ : 2.68(1H, dd, J=12.8&16.2Hz), 3.05-3.15(3H, m), 3.3-3.5(1H, m), 7.28-7.46(5H, m), 7.59(5H, broad), 8.09(1H, s), 8.22(1H, broad).

参考例116

5-(2-クロロフェニル)シクロヘキサン-1,3-ジオン(3.0g)のクロロホルム(10m1)溶液に、三塩化リン(0.62g)を加え、100°Cで2.5時間かき混ぜた。再び、三塩化リン(0.62g)を加え、100°Cでさらに2時間かき混ぜた。反応液を減圧下濃縮し、残渣に冰水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、3-クロロ-5-(2-クロロフェニル)-2-シクロヘキセン-1-オンを得た。これをエタノール(3m1)に溶かし硫化ナトリウム9水和物(2.0g)、水(3m1)を加え室温で2時間攪拌した。減圧下、濃縮し、残渣を水に溶かし、ジエチルエーテルで洗浄した。水層に4N塩酸を加えて、酸性にし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、油状物として5-(2-クロロフェニル)-3-メルカプト-2-シクロヘキセン-1-オン(1.8g)を得た。

1H -NMR(CDCI₃) δ : 2.50-2.80(4H, m), 3.52(1H, s), 3.83-4.01(1H, m), 6.20(1H, s), 7.14-7.43(4H, m).

参考例 117

5-(2-クロロフェニル)-3-メルカプト-2-シクロヘキセン-1-オン (1.8 g)、クロロアセトン (0.7 g) のエタノール (20 ml) 溶液に、
20 % ナトリウムエトキシドエタノール溶液 (0.48 g) を加え、室温で 5 時
間かき混ぜた。反応液を減圧下濃縮し、残渣に酢酸エチルを加えて抽出した。有
機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮
し、5-(2-クロロフェニル)-3-(2-オキソプロピルチオ)-2-シクロ
ヘキセン-1-オン (2.3 g)を得た。

m.p. 81-82°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.33 (3H, s), 2.52-2.80 (4H, m), 3.76 (2H, s), 3.79-3.99 (1H, m), 5.85 (1H, s), 7.16-7.43 (4H, m).

参考例 118

5-(2-クロロフェニル)-3-(2-オキソプロピルチオ)-2-シクロ
ヘキセン-1-オン (1.0 g) のキシレン (10 ml) 溶液を 7.5 日間加熱
還流した。冷却後反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc/
hexane) に付し、油状物として 6-(2-クロロフェニル)-3-メチル
-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾチオフェン-4-オン (0.07 g)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.48 (3H, s), 2.64-2.92 (2H, m), 3.09 (1H, dd, J=11, 17 Hz), 3.35 (1H, d
d, J=4, 17 Hz), 3.96-4.13 (1H, m), 6.70 (1H, s), 7.14-7.50 (4H, m).

参考例 119

5-(2-チアゾリル)-シクロヘキサン-1, 3-ジオン (0.93 g)、
酢酸アンモニウム (1.1 g) のエタノール (20 ml) 溶液を 13 時間加熱還
流した。減圧下溶媒を留去して炭酸水素ナトリウム水を加えた。水層を酢酸エチ
ルで洗浄し、濃縮した。残渣にエタノール-酢酸エチル (1:1) を加え不溶物
をろ取し、減圧下濃縮した。残渣にエタノールを加え、不溶物をろ過し、減圧下

濃縮して固体を得た。これをエタノール（10m1），トルエン（30m1）に溶かし、3-オキソブチルアルデヒドジメチルアセタール（1.6g）、粉末状にした85%水酸化カリウム（0.26g）を加え、加熱還流した。30分後、粉末状85%水酸化カリウム（0.054g）、1時間後粉末状85%水酸化カリウム（0.054g）と3-オキソブチルアルデヒドジメチルアセタール（0.063g）、1時間30分後粉末状85%水酸化カリウム（0.054g）を加え、その後、1時間還流した。減圧下溶媒を留去し、残渣に酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（EtOAc/hexane）に付し結晶として7-(2-チアゾリル)-4-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-5-オン（0.76g）を得た。

m.p. 88-89°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.70 (3H, s), 3.09 (1H, dd, J = 10, 17Hz), 3.16-3.28 (1H, m), 3.53 (1H, dd, J = 10, 17Hz), 3.68 (1H, dd, J = 5, 17Hz), 3.86-4.06 (1H, m), 7.11 (1H, d, J = 5Hz), 7.28 (1H, d, J = 4Hz), 7.75 (1H, d, J = 4Hz), 8.50 (1H, d, J = 5Hz).

参考例120

5-(3-クロロチオフェン-2-イル)シクロヘキサン-1,3-ジオン（2.0g）、酢酸（0.90g）、ジメチルアミノピリジン（1.6g）のジメチルホルムアミド（100m1）溶液にジシクロヘキシルカルボジイミド（2.3g）を加え室温で13時間かき混ぜた。減圧下溶媒を留去して残渣に酢酸エチルを加え、硫酸水素カリウム水溶液、水で順次洗浄した。1N水酸化ナトリウム水を加えて、水層をジエチルエーテルで洗浄した。1N塩酸を加えて中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、油状物として5-(3-クロロチオフェン-2-イル)-2-(1-ヒドロキシエチリデン)-シクロヘキサン-1,3-ジオン（2.2g）を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.65 (3H, s), 2.66 (1H, dd, J = 12, 16 Hz), 2.85 (1H, dd, J = 12, 18 Hz), 2.89 (1H, ddd, J = 2, 5, 16 Hz), 3.03 (1H, ddd, J = 2, 5, 18 Hz), 3.71 – 3.91 (1H, m), 6.92 (1H, q, J = 5 Hz), 7.20 (1H, d, J = 5 Hz).

参考例 121

5-(3-クロロチオフェン-2-イル)-2-(1-ヒドロキシエチリデン)-シクロヘキサン-1,3-ジオン (2.2 g)、ヒドラジン水和物 (0.45 g) のエタノール (60 ml) 溶液を 2 時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去して残渣を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し、無色結晶として 6-(3-クロロチオフェン-2-イル)-3-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロインダゾール-4-オン (1.3 g) を得た。

mp. 163 – 165 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.59 (3H, s), 2.70 (1H, dd, J = 11, 17 Hz), 2.86 (1H, dd, J = 4, 17 Hz), 2.96 (1H, dd, J = 11, 16 Hz), 3.29 (1H, dd, J = 4, 16 Hz), 3.84 – 4.03 (1H, m), 6.91 (1H, d, J = 5 Hz), 7.18 (1H, d, J = 5 Hz).

参考例 122

5-(2,5-ジクロロフェニル)-シクロヘキサン-1,3-ジオン (5.0 g)、酢酸アンモニウム (4.5 g) のエタノール (100 ml) 溶液を 20.5 時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、残渣を水、次いでトルエンで洗い、乾燥して結晶を得た。これをエタノール (50 ml), トルエン (150 ml) に溶かし、3-オキソブチルアルデヒドジメチルアセタール (6.1 g)、粉末状 85% 水酸化カリウム (1.0 g) を加え、加熱還流した。30 分後、粉末状 85% 水酸化カリウム (0.21 g)、1 時間後粉末状 85% 水酸化カリウム (0.21 g) と 3-オキソブチルアルデヒドジメチルアセタール (0.24 g)、1 時間 30 分後粉末状 85% 水酸化カリウム (0.21 g) を加え、その後、1.5 時間還流した。減圧下溶媒を留去し、残渣に酢酸エチルを加え、水、飽和食塩

水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc/hexane) に付し、得られた結晶を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して 7-(2, 5-ジクロロフェニル)-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-5-オン (3.7 g) を
5 結晶として得た。

m.p. 116-117°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.72 (3H, s), 2.80 (1H, dd, J = 12, 16 Hz), 3.00 (1H, ddd, J = 2, 4, 17 Hz), 3.26 (1H, dd, J = 12, 17 Hz), 3.46 (1H, ddd, J = 2, 4, 16 Hz), 3.83-4.04 (1H, m), 7.12 (1H, d, J = 5 Hz), 7.21 (1H, dd, J = 2, 8 Hz), 7.31 (1H, d, J = 2 Hz), 7.36 (1H, d, J = 8 Hz), 8.50 (1H, d, J = 5 Hz).

参考例 123

15 7-(3-クロロチオフェン-2-イル)-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-5-オン (0.74 g) の酢酸エチル (10 ml) 溶液に、ピリジン (0.21 g)、塩化スルフリル (1.1 g) を室温で加え、同温で 3 時間かき混ぜた。反応液に、酢酸エチルを加え、炭酸水素ナトリウム水、水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc/hexane) に付し、7-(3, 5-ジクロロチオフェン-2-イル)-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-5-オン (0.56 g) を得た。
20

m.p. 109-111°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.68 (3H, s), 2.76 (1H, dd, J = 12, 16 Hz), 3.04 (1H, ddd, J = 2, 4, 17 Hz), 3.24 (1H, dd, J = 11, 17 Hz), 3.51 (1H, ddd, J = 2, 4, 17 Hz), 3.82-3.99 (1H, m), 6.76 (1H, s), 7.11 (1H, d, J = 5 Hz), 8.49 (1H, d, J = 5 Hz).

参考例 124

2, 5-ジクロロチオフェン(100.0 g)、ジクロロメチルメチルエーテル(165.3 g)のジクロロメタン(800 ml)溶液に-10から-15℃の温度範囲で50分かけて、四塩化チタン(272.7 g)のジクロロメタン(160 ml)溶液を滴下した。同温で30分間かき混ぜ、反応液を氷の上に注いだ。
5 有機層を水、炭酸水素ナトリウム水、水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し油状物として2, 5-ジクロロ-3-ホルミルチオフェン(115.0 g)を得た。

アセトン(1000 ml)と水酸化ナトリウム(28.6 g)、水(1200 ml)溶液の混液に0℃で2, 5-ジクロロ-3-ホルミルチオフェン(58.6 g)のアセトン(200 ml)溶液を1.5時間かけて加え、同温で1時間攪拌した。アセトンを減圧下留去し、結晶をろ取した。結晶を水で洗って乾燥し、4-(2, 5-ジクロロチオフェン-3-イル)-3-ブテン-2-オン(136.6 g)を得た。20%ナトリウムエトキシドエタノール溶液(211 g)に室温でマロン酸ジエチル(99.3 g)を加え、ついで、4-(2, 5-ジクロロチオフェン-3-イル)-3-ブテン-2-オン(136.6 g)を少量ずつ加えた。反応混合液を室温で30分間かき混ぜ、2時間加熱攪拌した。空冷後、溶媒を留去し、残渣に水を加え、水層を酢酸エチルで洗って濃縮した。2M水酸化ナトリウム(340 ml)を加え、100℃で2時間加熱攪拌した。空冷後、2.5M硫酸(340 ml)を15分かけて加え、100℃で1.5時間加熱攪拌した。空冷後、析出した結晶をろ取し、酢酸エチル-イソプロピルエーテル(1:4)、イソプロピルエーテルで順次洗浄して、5-(2, 5-ジクロロチオフェン-3-イル)シクロヘキサン-1, 3-ジオン(78.9 g)を無色結晶として得た。

mp 200℃(分解)

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ: 2.36-2.61(4H, m), 3.42-3.62(1H, m), 5.51(1H, s), 6.76(1H, s), 8.0-12.5(1H, br).

参考例125

5-(2, 5-ジクロロチオフェン-3-イル)シクロヘキサン-1, 3-ジ

オン (42.0 g)、酢酸アンモニウム (36.9 g) のエタノール (840 ml) 溶液を12時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、残渣に水を加えて結晶をろ取した。結晶を水、次いでトルエンで洗浄し、乾燥して、1-アミノ-5-(2,5-ジクロロチオフェン-3-イル)シクロヘキセン-3-オン (40.5 g)を得た。

1-アミノ-5-(2,5-ジクロロチオフェン-3-イル)シクロヘキセン-3-オン (37.0 g) のエタノール (700 ml)、トルエン (1400 ml) 溶液に、3-オキソブチルアルデヒドジメチルアセタール (46.6 g)、粉末状水酸化カリウム (7.7 g) を加え加熱還流した。30分後に粉末状水酸化カリウム (1.6 g)、1時間後に粉末状水酸化カリウム (1.6 g) と3-オキソブチルアルデヒドジメチルアセタール (3.7 g)、1時間30分後に粉末状水酸化カリウム (1.6 g) を加え、その後、同温で2時間攪拌した。冷却後、減圧下溶媒を留去し、酢酸エチルを加えた。水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウム上乾燥した。減圧下酢酸エチルを留去し、結晶を含むオイルをシリカゲルカラム (EtOAc/hexane) に付し原点物質を除いた。得られた結晶を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、7-(2,5-ジクロロチオフェン-3-イル)-4-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-5-オン (32.6 g)を得た。

mp. 138-140°C.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.70 (3H, s), 2.75 (1H, dd, J = 12, 17 Hz), 2.93 (1H, ddd, J = 2, 4, 16 Hz), 3.22 (1H, dd, J = 11, 17 Hz), 3.39 (1H, ddd, J = 2, 5, 17 Hz), 3.57-3.76 (1H, m), 6.72 (1H, s), 7.11 (1H, d, J = 5 Hz), 8.50 (1H, d, J = 5 Hz).

25 参考例 126

4-メチル-7-(3-チエニル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-5-オン (2.18 g) の酢酸 (10 ml) 溶液にN-プロモコハク酸イミド (2.32 g) の酢酸 (10 ml) 溶液を加え、アルゴン気流下室温で20時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣に炭酸水素ナトリウム水を加え酢酸エチル

で抽出した。有機層を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、7-(2-ブロモチオフェン-3-イル)-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-5-オン(1. 74 g)を淡黄色結晶として、また、
5 7-(2, 5-ジブロモチオフェン-3-イル)-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-5-オン(0. 53 g)を淡黄色結晶として得た。

7-(2-ブロモチオフェン-3-イル)-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-5-オン：

mp 84-85°C.

¹H-NMR(CDC1₃) δ : 2. 71(3H, s), 2. 81(1H, dd),
10 2. 96(1H,ddd), 3. 28(1H, dd), 3. 42(1H,ddd),
3. 68(1H, m), 6. 88(1H, d), 7. 11(1H, d), 7. 31(1H, d), 8. 5(1H, d).

7-(2, 5-ジブロモチオフェン-3-イル)-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-5-オン：

15 mp 130-131°C.

¹H-NMR(CDC1₃) δ : 2. 70(3H, s), 2. 75(1H, dd),
2. 93(1H,ddd), 3. 23(1H, dd), 3. 69(1H,ddd),
3. 64(1H, m), 6. 87(1H, d), 7. 12(1H, d), 8. 5(1H, d).

20 参考例127

5-(2, 5-ジクロロチオフェン-3-イル)シクロヘキサン-1, 3-ジオン(3. 07 g)、4-ジメチルアミノピリジン(2. 14 g)、ジシクロヘキシリカルボジイミド(3. 13 g)のジメチルホルムアミド(10 ml)溶液に、酢酸(1. 26 g)を加え室温で13時間かき混ぜた。水(30 ml)2N
25 塩酸(10 ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を、0. 5 N水酸化ナトリウム水で抽出し、水層に2N塩酸を加えて酸性にして、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗し、減圧下溶媒を留去した。残渣を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して5-(2, 5-ジクロロチオフェン-3-イル)-2-(1-ヒドロキシエチリデン)シクロヘキサン-1, 3-ジオン(2. 5 g)を黄色結晶とし

て得た。

m p 1 0 7 - 1 0 8 °C.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2. 58 - 2. 86 (7H, m), 3. 45 - 3. 62 (1H, m), 6. 67 (1H, s).

5 参考例 128

5 - (2, 5 -ジクロロチオフェン-3 -イル) - 2 - (1 -ヒドロキシエチリデン) シクロヘキサン-1, 3 -ジオン (2. 48 g)、ヒドラジン水和物 (0. 508 g) のエタノール (10m1) 溶液を 2 時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去して残渣に水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗し、減圧下濃縮した。残渣を、ジイソプロピルエーテルで洗浄し、6 - (2, 5 -ジクロロチオフェン-3 -イル) - 3 -メチル-4, 5, 6, 7 -テトラヒドロインダゾール-4 -オン (2. 15 g) を淡黄色結晶として得た。

m p. 1 6 7 - 1 6 8 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2. 58 - 2. 67 (5H, m), 2. 87 (1H, dd), 3. 12 (1H, dd), 3. 56 - 3. 73 (1H, m), 6. 70 (1H, s).

参考例 129

5 - (チオフェン-3 -イル) シクロヘキサン-1, 3 -ジオン (3. 83 g)、p -トルエンスルホニルヒドラジド (3. 72 g)、エタノール (50m1) の混合物を 1 時間加熱還流した。空冷後、析出した結晶をろ取し、エタノールで洗浄し、1 - [2 - (4 -メチルフェニルスルホニル) ヒドラジノ] - 5 - (チオフェン-3 -イル) シクロヘキサン-3 -オン (4. 5 g) を無色結晶として得た。

m p. 2 2 8 - 2 2 9 °C (分解)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2. 32 - 2. 48 (7H, m), 3. 12 - 3. 29 (1H, m), 5. 20 (1H, s), 7. 09 (1H, dd), 7. 21 (1H, d), 7. 42 (2H, d), 7. 46 - 7. 49 (1H, m), 7. 72 (2H, d), 8. 74 (1H, broad), 9. 81 (1H, s).

参考例 130

1 - [2 - (4 - メチルフェニルスルホニル) ヒドラジノ] - 5 - (チオフェン - 3 - イル) シクロヘキサン - 3 - オン (3. 62 g)、無水炭酸カリウム (3. 45 g)、クロロアセトン (1. 15 g)、ヨウ化ナトリウム (1 g)、エタノール (50 ml)、1, 2 - ジメトキシエタン (20 ml) の混合物を 80 °C で 5 時間加熱攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルで抽出した。有機層を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、得られた結晶を酢酸エチル - ヘキサンから再結晶して 4 - メチル - 7 - (チオフェン - 3 - イル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロシンノリン - 5 - オン (0. 8 g) を黄色結晶として得た。

10 mp. 125 - 126 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2. 68 (3H, s), 2. 92 (1H, dd), 3. 14 (1H, ddd), 3. 48 (1H, dd), 3. 60 - 3. 74 (1H, m), 3. 82 (1H, ddd), 7. 08 (2H, d), 7. 43 - 7. 38 (1H, m), 9. 13 (1H, s).

15 参考例 131

5 - (2 - クロロフェニル) シクロヘキサン - 1, 3 - ジオン (5. 5 g)、p - トルエンスルホニルヒドラジド (4. 6 g)、エタノール (70 ml) の混合物を 70 分間加熱還流した。空冷後、析出した結晶をろ取し、エタノールで洗浄し、5 - (2 - クロロフェニル) - 1 - [2 - (4 - メチルフェニルスルホニル) ヒドラジノ] シクロヘキサン - 3 - オン (7. 2 g) を無色結晶として得た。

mp. 235 - 236 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2. 24 (1H, dd), 2. 40 (3H, s), 2. 49 - 2. 60 (3H, m), 3. 44 - 3. 60 (1H, m), 5. 23 (1H, s), 7. 23 - 7. 34 (2H, m), 7. 37 - 7. 48 (4H, m), 7. 71 (1H, d), 8. 79 (1H, broad), 9. 83 (1H, broad).

参考例 132

5 - (2 - クロロフェニル) - 1 - [2 - (4 - メチルフェニルスルホニル) ヒドラジノ] シクロヘキサン - 3 - オン (1. 17 g)、無水炭酸カリウム (1.

1 g)、クロロアセトン(0.335 g)、ヨウ化ナトリウム(0.4 g)、エタノール(7.5 ml)、1,2-ジメトキシエタン(7.5 ml)の混合物を80°Cで4時間加熱攪拌した。減圧下溶媒を流去し、残渣を酢酸エチルで抽出した。有機層を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し4-メチル-7-(2-クロロフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロシンノリン-5-オン(0.34 g)を淡黄色結晶として得た。

m.p. 108-109°C

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 2.71(3H, s), 2.88(1H, dd), 3.09(1H,ddd), 3.49(1H, dd), 3.79(1H,ddd), 3.93-4.1(1H, m), 7.22-7.35(3H, m), 7.45(1H, dd), 9.16(1H, s).

参考例133

5-(2,5-ジクロロチオフェン-3-イル)シクロヘキサン-1,3-ジオン(5.83 g)、p-トルエンスルホニルヒドラジド(4.3 g)、エタノール(50 ml)の混合物を1.5時間加熱還流した。空冷後、析出した結晶をろ取し、エタノールで洗浄して、5-(2,5-ジクロロチオフェン-3-イル)-1-[2-(4-メチルフェニルスルホニル)ヒドラジノ]シクロヘキサン-3-オン(8.5 g)を無色結晶として得た。

m.p. 255-256°C(分解)

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ : 2.17(1H, dd), 2.30-2.55(6H, m), 3.15-3.31(1H, m), 5.23(1H, s), 7.20(1H, s), 7.42(2H, d), 7.71(2H, d), 8.78(1H, broad), 9.84(1H, broad).

参考例134

5-(2,5-ジクロロチオフェン-3-イル)-1-[2-(4-メチルフェニルスルホニル)ヒドラジノ]シクロヘキサン-3-オン(1.33 g)、無水炭酸カリウム(1.14 g)、クロロアセトン(0.4 g)、ヨウ化ナトリウム(0.3 g)、メタノール(25 ml)、1,2-ジメトキシエタン(10 ml)の混合物を80°Cで3時間加熱攪拌した。減圧下溶媒を流去し、残渣を酢酸

エチルで抽出した。有機層を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、7-(2,5-ジクロロチオフェン-3-イル)-4-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロシンノリン-5-オン(0.51g)を無色結晶として得た。

5 m.p. 137-138°C

¹H-NMR(CDC1₃) δ : 2.7(3H, s), 2.81(1H, dddd), 3.01(1H, dd), 3.36(1H, dd), 3.61-3.75(2H, m), 6.74(1H, s), 9.15(1H, s).

参考例135

10 5-(2-クロロフェニル)-1-[2-(4-メチルフェニルスルホニル)
ヒドラジノ]シクロヘキサン-3-オン(1.56g)、無水炭酸カリウム(0.
72g)、1-ブロモブタン-2-オン(0.785g)、メタノール(30m
l)の混合物を室温で2.5時間攪拌した。無水炭酸カリウム(0.72g)を
加え、室温で1.5時間かき混ぜ、30分間加熱攪拌した。減圧下溶媒を留去し、
15 残渣を酢酸エチルで抽出した。有機層を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマ
トグラフィーに付し、7-(2-クロロフェニル)-4-エチル-5,6,7,
8-テトラヒドロシンノリン-5-オン(0.492g)を油状物として得た。

16 ¹H-NMR(CDC1₃) δ : 1.31(3H, t), 2.89(1H, dd),
3.04-3.37(3H, m), 3.44(1H, dd), 3.78(1H,
ddd), 3.93-4.07(1H, m), 7.2-7.34(3H, s),
7.45(1H, dd), 9.19(1H, s).

参考例136

17 5-(2,5-ジクロロチオフェン-3-イル)シクロヘキサン-1,3-ジ
オン(5.26g)、4-メトキシフェニルスルホニルヒドラジド(4.04g)、
20 エタノール(50ml)の混合物を3時間加熱還流した。空冷後、析出した結晶
をろ取し、エタノールで洗浄して、5-(2,5-ジクロロチオフェン-3-イ
ル)-1-[2-(4-メトキシフェニルスルホニル)ヒドラジノ]シクロヘキ
サン-3-オン(7.1g)を淡黄色結晶として得た。

m.p. 241-242°C(分解)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2. 16 (1H, d d), 2. 33-2. 60 (3H, m), 3. 15-3. 35 (1H, m), 3. 85 (3H, s), 5. 22 (1H, s), 7. 14 (2H, d), 7. 21 (1H, s), 7. 75 (2H, d), 8. 78 (1H, broad), 9. 75 (1H, broad).

5 参考例 137

5-(2, 5-ジクロロチオフェン-3-イル)-1-[2-(4-メトキシフェニルスルホニル)ヒドラジノ]シクロヘキサン-3-オン (1. 79 g)、無水炭酸カリウム (0. 718 g)、メタノール (30m1) の混合物に、氷冷下1-ブロモブタン-2-オン (0. 785 g) を加えた。室温で2時間加熱攪拌し、無水炭酸カリウム (1. 2 g) を加えて2時間加熱攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルで抽出した。有機層を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、7-(2, 5-ジクロロチオフェン-3-イル)-4-エチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロシンノリン-5-オン (0. 26 g) を油状物として得た。

15 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1. 29 (3H, t), 2. 8 (1H, d d), 3. 0 (1H, d d d), 3. 13 (2H, q), 3. 36 (1H, d d), 3. 6-3. 76 (2H, m), 6. 73 (1H, s), 9. 18 (1H, s).

参考例 138

5-(2-クロロフェニル)-1-[2-(4-メチルフェニルスルホニル)ヒドラジノ]シクロヘキサン-3-オン (1. 35 g)、無水炭酸カリウム (1. 19 g)、2-ブロモアセトフェノン (0. 893 g)、メタノール (30m1) の混合物を80℃で3時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルで抽出した。有機層を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、7-(2-クロロフェニル)-4-フェニル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロシンノリン-5-オン (0. 46 g) を油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2. 90 (1H, d d), 3. 07 (1H, d d d), 3. 52 (1H, d d), 3. 88 (1H, d d d), 4. 0-4. 17 (1H, m), 7. 22-7. 38 (5H, s), 7. 43-7. 53 (4H, m), 9. 20 (1H, s).

参考例 139

5 - (2 - クロロフェニル) - 1 - [2 - (4 - メチルフェニルスルホニル) ヒドラジノ] シクロヘキサン - 3 - オン (2. 74 g)、無水炭酸カリウム (1. 26 g)、メタノール (30 ml) の混合物に室温で 1 - ブロモ - 3, 3, 3 - トリフルオロプロパン - 2 - オン (1. 74 g) を加え、同温で 0. 5 時間かき混ぜた。無水炭酸カリウム (1. 26 g) を加えて、1 時間加熱還流し、減圧下溶媒を留去した。残渣を酢酸エチルで抽出して、有機層を濃縮した。残渣を酢酸 (20 ml) に溶かし、濃硫酸 (1 ml) を加えて 20 分間加熱還流した。反応液に水 (120 ml) を加え、減圧下濃縮し、残渣を酢酸エチルで抽出し、有機層を炭酸水素ナトリウム水で洗浄し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して、7 - (2 - クロロフェニル) - 4 - トリフルオロメチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロシンノリン - 5 - オン (1. 02 g) を油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3. 01 (1H, dd), 3. 2 (1H, dd), 3. 57 (1H, dd), 3. 98 (1H, ddd), 4. 0 - 4. 16 (1H, m), 7. 26 - 7. 5 (4H, m), 9. 64 (1H, s).

参考例 140

5 - (2, 5 - ジクロロチオフェン - 3 - イル) - 1 - [2 - (4 - メチルフェニルスルホニル) ヒドラジノ] シクロヘキサン - 3 - オン (2. 0 g)、無水炭酸カリウム (0. 9 g)、メタノール (20 ml) の混合物に氷冷下、1 - ブロモ - 3, 3, 3 - トリフルオロプロパン - 2 - オン (1. 24 g) を加え、同温で 0. 5 時間かき混ぜた。無水炭酸カリウム (1. 2 g) を加えて、2 時間加熱還流し、減圧下溶媒を留去した。残渣を酢酸エチルで抽出して、有機層を濃縮した。残渣を酢酸 (15 ml) に溶かし、濃硫酸 (0. 6 ml) を加えて 30 分間加熱還流した。反応液に水 (120 ml) を加え、減圧下濃縮し、残渣を酢酸エチルで抽出した。有機層を炭酸水素ナトリウム水で洗浄し、濃縮して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、7 - (2, 5 - ジクロロチオフェン - 3 - イル) - 4 - トリフルオロメチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロシンノリン - 5 - オン (0. 867 g) を油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2. 92 (1H, dd), 3. 11 (1H, d d), 3. 49 (1H, dd), 3. 67-3. 83 (1H, m), 3. 87 (1H, d d d), 6. 76 (1H, s), 9. 64 (1H, s).

参考例 141

5 1-アミノ-5-(チオフェン-3-イル)シクロヘキセン-3-オン (4. 75 g), アセト酢酸メチル (10 g) の混合物を 170°C で 18 時間加熱した。空冷後、酢酸エチルを加えて、析出した結晶をろ取し、酢酸エチルで洗浄して、4-メチル-7-(チオフェン-3-イル)-1, 2, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロキノリン-2, 5-ジオン (1. 4 g) を黄色結晶として得た。

10 mp 300°C 以上

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2. 4 (3H, s), 2. 6-2. 8 (2H, m), 3. 05 (2H, d), 3. 4-3. 6 (1H, m), 6. 05 (1H, s), 7. 13 (1H, dd), 7. 28 (1H, d), 7. 52 (1H, d d), 12. 03 (1H, broad).

参考例 142

4-メチル-7-(チオフェン-3-イル)-1, 2, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロキノリン-2, 5-ジオン (0. 518 g) のジメチルホルムアミド (5 mL) 溶液に室温で 60% 水素化ナトリウム (0. 08 g) を加え、続いてヨウ化メチル (0. 3 mL) を加えて室温で 4 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗し、減圧下濃縮した。得られた結晶を酢酸エチルで洗浄し、1, 4-ジメチル-7-(チオフェン-3-イル)-1, 2, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロキノリン-2, 5-ジオン (0. 405 g) を無色結晶として得た。

mp 156-157°C

25 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2. 53 (3H, s), 2. 72 (1H, d d), 2. 88 (1H, d d d), 2. 99 (1H, d d), 3. 3 (1H, d d d), 3. 46-3. 65 (1H, m), 3. 58 (3H, s), 6. 33 (1H, s), 7. 06 (1H, d d), 7. 1-7. 12 (1H, m), 7. 39 (1H, d d).

参考例 143

1, 4-ジメチル-7-(チオフェン-3-イル)-1, 2, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロキノリン-2, 5-ジオン (0. 518 g), ピリジン (0. 216 g) の酢酸エチル (20 ml) 溶液に室温で塩化スルフリル (0. 405 g) を加え。同温で 0. 5 時間攪拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して、3-クロロ-7-(2-クロロチオフェン-3-イル)-1, 4-ジメチル-1, 2, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロキノリン-2, 5-ジオン (0. 195 g) を無色結晶として得た。

mp 175-176°C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2. 72 (3H, s), 2. 71-2. 81 (2H, m), 2. 94 (1H, dd), 3. 21 (1H, dd), 3. 6-3. 75 (1H, m), 3. 65 (3H, s), 6. 88 (1H, d), 7. 19 (1H, d).

参考例 144

1-アミノ-5-(2-クロロフェニル) シクロヘキセン-3-オン (6. 66 g), アセト酢酸メチル (5. 8 g) の混合物を 170°C で 2. 5 時間加熱した。アセト酢酸メチル (3 g) を加え、さらに 1. 5 時間加熱した。空冷後、析出した結晶をろ取し、エタノールで洗浄して、7-(2-クロロフェニル)-4-メチル-1, 2, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロキノリン-2, 5-ジオン (0. 42 g) を淡黄色結晶として得た。

mp 290-291°C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2. 43 (3H, s), 2. 51-2. 62 (1H, m), 2. 78-3. 24 (3H, m), 3. 74-3. 87 (1H, m), 6. 08 (1H, s), 7. 28-7. 51 (4H, d), 12. 60 (1H, broad).

実施例 106 (化合物 108 の製造)

(±)-7-(2, 5-ジクロロチオフェン-3-イル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン塩酸塩 (39. 0 g)

をメタノール（390ml）に懸濁して28%ナトリウムメトキシドメタノール溶液（34.1ml）を滴下した。50℃で1時間かき混ぜ、減圧下濃縮した。得られた結晶を水で洗って乾燥し、（±）-7-(2,5-ジクロロチオフェン-3-イル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン（化合物108）（32.8g）を得た。

m.p. 250-251°C

元素分析値 C₁₅H₁₅C₁₂N₅S・0.2H₂Oとして

Calcd. C, 48.45; H, 4.17; N, 18.83.

Found C, 48.38; H, 4.40; N, 18.74.

10 ¹H-NMR (CD₃OD) δ: 2.70 (3H, s), 2.74 (1H, dd, J=13, 18Hz), 3.02-3.08 (2H, m), 3.13-3.38 (2H, m), 6.97 (1H, s), 7.19 (1H, d, J=5Hz), 8.14 (1H, d, J=5Hz).

実施例107（化合物109, 110の製造）

15 （±）-7-(2,5-ジクロロチオフェン-3-イル)-4-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-5-オン（1.0g）をCHIRALPAK AD（ヘキサン-エタノールで溶出した。）を用いて光学分割し、(-)-7-(2,5-ジクロロチオフェン-3-イル)-4-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-5-オン（0.40g）、(+) -7-(2,5-ジクロロチオフェン-3-イル)-4-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-5-オン（0.41g）を得た。

(-) -7-(2,5-ジクロロチオフェン-3-イル)-4-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-5-オン（0.35g）をエタノール（10ml）に溶かし、アミノグアニジン塩酸塩（0.15g）、濃塩酸（0.28ml）、水（0.28ml）を加え4時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、残渣を水に溶かし酢酸エチルで洗浄した。減圧下濃縮し、残渣を少量のエタノールに加熱して溶かし、冷却後析出した結晶をろ去した。母液を濃縮し、得られた結晶を水から再結晶して(-)-7-(2,5-ジクロロチオフェン-3-イル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン

塩酸塩（化合物109）（0.47g）を無色結晶として得た。

元素分析値 C₁₅H₁₅C₁₂N₅S・2HCl・H₂Oとして

Calcd. C, 39.23; H, 4.17; N, 15.25; Cl, 30.88.

5 Found C, 39.06; H, 4.31; N, 15.25; Cl, 30.69.

¹H-NMR (DMSO-d₆) は化合物102と一致した。

(+)-7-(2,5-ジクロロチオフェン-3-イル)-4-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-5-オン（0.36g）をエタノール（10m1）に溶かし、アミノグアニジン塩酸塩（0.15g）、濃塩酸（0.29m1）、水（0.29m1）を加え4時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、残渣を水に溶かし酢酸エチルで洗浄した。減圧下濃縮し、残渣を少量のエタノールに加熱して溶かし、冷却後析出した結晶をろ去した。母液を濃縮し、得られた結晶を水から再結晶して(+)-7-(2,5-ジクロロチオフェン-3-イル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン塩酸塩（化合物110）（0.46g）を無色結晶として得た。

元素分析値 C₁₅H₁₅C₁₂N₅S・2HCl・0.5H₂Oとして

Calcd. C, 40.02; H, 4.03; N, 15.56.

Found C, 39.69; H, 4.17; N, 15.50.

20 ¹H-NMR (DMSO-d₆) は化合物102と一致した。

実施例108（化合物111, 112、113の製造）

(±)-7-(2,5-ジクロロチオフェン-3-イル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン（17.4g）のエタノール（200m1）溶液にL-ピログルタミン酸（4.0g）のエタノール（20m1）溶液を80℃で加えた。徐々に室温に戻し、室温で6時間攪拌した。結晶をろ取し、エタノールで洗い、(+)-7-(2,5-ジクロロチオフェン-3-イル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリンL-ピログルタミン酸塩（11.0g）を得た。この結晶をメタノール（200m1）に懸濁し、28%ナトリウムメトキシドメタノール溶液（4.

2 m l) を加え、減圧下溶媒を留去した。得られた結晶を水で洗い乾燥した後に、エタノールより再結晶した。結晶にエタノール(30 m l)、次いでメタンスルホン酸(3.4 g)を加えた。加熱して均一な溶液とし、冷却した。析出した結晶をろ取して、(+)-7-(2,5-ジクロロチオフェン-3-イル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリンメタンスルホン酸塩(化合物111)(8.5 g, 99.9%ee)を得た。

m.p. 225-229°C

元素分析値 C₁₅H₁₅C₁₂N₅S・2MeSO₃Hとして

Calcd. C, 36.43; H, 4.14; N, 12.49; Cl, 10 12.65.

Found C, 36.61; H, 4.14; N, 12.39; Cl, 12.57.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 2.41(6H, s), 2.70-2.94(1H, m), 2.86(3H, s), 2.97-3.26(2H, m), 3.27-3.57(2H, m), 7.2-8.4(4H, br), 7.41(1H, s), 7.82(1H, d, J=6 Hz), 8.65(1H, d, J=6 Hz), 10.80(1H, s).

L-ピログルタミン酸で分割した母液と洗液に28%ナトリウムメトキシドメタノール溶液(3 m l)を加え、濃縮後、水で洗い(-)-異性体リッチな結晶(9.3 g, 78.5%ee)を得た。これをエタノールより再結晶し、(-)-7-(2,5-ジクロロチオフェン-3-イル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン(化合物112)(7.6 g, 99.2%ee)を得た。(この化合物は、X線結晶構造解析により、絶対配置がS体であることが確認された。)

25 m.p. 129-133°C

¹H-NMR(CD₃OD)は化合物108と一致した。

(-)-7-(2,5-ジクロロチオフェン-3-イル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン(6.4 g)にエタノール(50 m l)、メタンスルホン酸(3.1 g)を加えて均一な溶液とした

後に濃縮し結晶を得た。これをエタノールから再結晶して (−)−7−(2, 5−ジクロロチオフェン−3−イル)−5−グアニジノイミノ−4−メチル−5, 6, 7, 8−テトラヒドロキノリンメタンスルホン酸塩 (化合物 113) (8.1 g, 99.5 % e.e.) を得た。

5 mp. 229−231°C

元素分析値 $C_{15}H_{15}Cl_2N_5S \cdot 2MeSO_3H$ として

Calcd. C, 36.43; H, 4.14; N, 12.49; Cl, 12.65.

Found C, 36.50; H, 4.06; N, 12.34; Cl,

10 12.62.

1H -NMR (DMSO-d₆) は化合物 111 と一致した。

実施例 109 (化合物 114 の製造)

(−)−7−(2, 5−ジクロロチオフェン−3−イル)−5−グアニジノイミノ−4−メチル−5, 6, 7, 8−テトラヒドロキノリン (0.8 g) のエタノール (20 ml) 溶液にメタンスルホン酸 (0.37 g) を加え、減圧下濃縮した。水 (1 ml) を加え濃縮し、析出した結晶をろ取し、エタノールで洗った。結晶を乾燥し、(−)−7−(2, 5−ジクロロチオフェン−3−イル)−5−グアニジノイミノ−4−メチル−5, 6, 7, 8−テトラヒドロキノリンメタンスルホン酸塩 1 水和物 (化合物 114) (1.0 g) を得た。

20 mp. 239−241°C

元素分析値 $C_{15}H_{15}Cl_2N_5S \cdot 2MeSO_3H \cdot H_2O$ として

Calcd. C, 35.29; H, 4.36; N, 12.11.

Found C, 35.11; H, 4.27; N, 12.15.

1H -NMR (DMSO-d₆) δ: 2.41 (6H, s), 2.70−2.94 (1H, m), 2.86 (3H, s), 2.97−3.26 (2H, m), 3.27−3.57 (2H, m), 7.2−8.4 (4H, br), 7.40 (1H, s), 7.83 (1H, d, J=6 Hz), 8.65 (1H, d, J=6 Hz), 10.79 (1H, s).

実施例 110 (化合物 115 の製造)

(-) - 7 - (2, 5-ジクロロチオフェン-3-イル) - 5-グアニジノイミノ-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン (0. 8 g) のエタノール (20 ml) 溶液に 0. 5 M 硫酸 (3. 9 ml) を加え、減圧下濃縮した。結晶を水から再結晶し、エタノールで洗って、(-) - 7 - (2, 5-ジクロロチオフェン-3-イル) - 5-グアニジノイミノ-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン硫酸塩 (化合物 115) (0. 8 g) を得た。

m.p. 239 - 242 °C

元素分析値 C₁₅H₁₅C₁₂N₅S · H₂SO₄ · 0. 5H₂Oとして

Calcd. C, 37. 90; H, 3. 82; N, 14. 73.

Found C, 37. 87; H, 3. 88; N, 14. 56.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2. 40 - 3. 6 (5H, m), 2. 64 (3H, s) 7. 0 - 8. 0 (4H, br), 7. 37 (1H, s), 7. 24 (1H, d, J = 5 Hz), 8. 32 (1H, d, J = 5 Hz), 10. 58 (1H, br).

15 実施例 111 (化合物 116 の製造)

(-) - 7 - (2, 5-ジクロロチオフェン-3-イル) - 5-グアニジノイミノ-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン (0. 8 g) のエタノール (20 ml) 溶液に 1. 7 M 硝酸 (2. 3 ml) を加え、減圧下濃縮した。結晶を水から再結晶し、(-) - 7 - (2, 5-ジクロロチオフェン-3-イル) - 5-グアニジノイミノ-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン硝酸塩 (化合物 116) (0. 92 g) を得た。

m.p. 167 °C (分解)

元素分析値 C₁₅H₁₅C₁₂N₅S · HNO₃ · 0. 5H₂Oとして

Calcd. C, 35. 79; H, 3. 60; N, 19. 48.

Found C, 35. 56; H, 3. 58; N, 19. 39.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2. 69 - 3. 21 (3H, m), 2. 83 (3H, s), 3. 26 - 3. 63 (2H, m), 7. 2 - 8. 0 (4H, br), 7. 40 (1H, s), 7. 77 (1H, d, J = 6 Hz), 8. 64 (1H, d, J = 6 Hz), 10. 61 (1H, s).

実施例 112 (化合物 117 の製造)

6-(2-クロロフェニル)-3-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾチオフェン-4-オン (0.07 g)、アミノグアニジン塩酸塩 (0.034 g)、濃塩酸 (0.063 ml)、水 (0.063 ml)、エタノール (1.0 ml) の混合物を4時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、残渣をエタノールから再結晶して 6-(2-クロロフェニル)-4-グアニジノイミノ-3-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾチオフェン塩酸塩 (化合物 117) (80 mg) を無色結晶として得た。

m.p. 246°C (分解)

元素分析値 C₁₆H₁₆N₄S · HCl · 0.5H₂Oとして
 Calcd. C, 50.80; H, 5.06; N, 14.81.
 Found C, 50.60; H, 4.85; N, 15.01.
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.45 (3H, s), 2.73 (1H, dd, J = 12, 17 Hz), 3.0-3.20 (3H, m), 3.56-3.77 (1H, m), 6.9-8.1 (4H, br), 7.03 (1H, s), 7.25-7.66 (4H, m), 10.77 (1H, s).

実施例 113 (化合物 118 の製造)

4-メチル-7-(2-チアゾリル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-5-オン (0.68 g)、アミノグアニジン塩酸塩 (0.37 g)、濃塩酸 (0.7 ml)、水 (0.7 ml)、エタノール (2.5 ml) の混合物を5時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、残渣に水を加えて酢酸エチルで洗浄した。減圧下溶媒を留去し、残渣をエタノール-水から再結晶して 5-グアニジノイミノ-4-メチル-7-(2-チアゾリル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン塩酸塩 (化合物 118) (0.9 g) を無色結晶として得た。

m.p. 282°C (分解)

元素分析値 C₁₄H₁₆N₆S · 3HClとして
 Calcd. C, 41.04; H, 4.67; N, 20.51.
 Found C, 41.13; H, 4.63; N, 20.74.
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.88 (3H, s), 3.19 (1H,

d d, J = 9, 18 Hz), 3.37 (1H, d d, J = 5, 17 Hz), 3.46 – 3.80 (2H, m), 3.80 – 4.2 (1H, m), 7.69 (1H, d, J = 3 Hz), 7.6 – 8.5 (4H, br), 7.74 (1H, d, J = 3 Hz), 7.89 (1H, d, J = 6 Hz), 8.68 (1H, d, J = 6 Hz), 11.69 (1H, s).

実施例 114 (化合物 119 の製造)

6-(3-クロロ-2-チエニル)-3-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロインダゾール-4-オン (1.2 g)、アミノグアニジン塩酸塩 (0.6 g)、濃塩酸 (1.1 ml)、水 (1.1 ml)、エタノール (50 ml) の混合物を 3 時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、残渣をエタノールで洗い 6-(3-クロロ-2-チエニル)-4-グアニジノイミノ-3-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロインダゾール塩酸塩 (化合物 119) (1.2 g) を無色結晶として得た。

m.p. 204°C (分解)

元素分析値 C₁₃H₁₅C₁N₆S · 2HCl として

Calcd. C, 39.46; H, 4.33; N, 21.24.

Found C, 39.49; H, 4.31; N, 21.06.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.48 (3H, s), 2.69 (1H, d d, J = 10, 17 Hz), 2.85 (1H, d d, J = 10, 16 Hz), 3.0 – 3.2 (2H, m), 3.62 – 3.81 (1H, m), 6.9 – 8.4 (4H, br), 7.04 (1H, d, J = 5 Hz), 7.56 (1H, d, J = 5 Hz), 11.04 (1H, s).

実施例 115 (化合物 120 の製造)

7-(2,5-ジクロロフェニル)-4-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-5-オン (1.0 g)、アミノグアニジン塩酸塩 (0.43 g)、濃塩酸 (0.82 ml)、水 (0.82 ml)、エタノール (30 ml) の混合物を 6 時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、残渣に水を加えて酢酸エチルで洗浄した。減圧下溶媒を留去し、残渣を水から再結晶して 7-(2,5-ジクロロフェニル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5,6,7,8-テトラヒ

ドロキノリン塩酸塩（化合物120）（1.3g）を無色結晶として得た。

m.p. 300°C 以上

元素分析値 C₁₇H₁₇C₁₂N₅ · 2HCl · 0.5H₂Oとして

Calcd. C, 45.97; H, 4.54; N, 15.77.

5 Found C, 46.21; H, 4.53; N, 15.88.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.83-3.03 (1H, m), 2.88 (3H, s), 3.14-3.77 (4H, m), 7.43 (1H, dd, J = 2, 9 Hz), 7.5-8.4 (4H, br), 7.55 (1H, d, J = 9 Hz), 7.76 (1H, d, J = 2 Hz), 7.83 (1H, d, J = 5 Hz), 8.63 (1H, d, J = 5 Hz), 11.51 (1H, s).

実施例116（化合物121の製造）

7-(3,5-ジクロロチオフェン-2-イル)-4-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-5-オン (0.5g)、アミノグアニジン塩酸塩 (0.21g)、濃塩酸 (0.4m1)、水 (0.4m1)、エタノール (1.5m1) の混合物を4時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、残渣に水を加えて酢酸エチルで洗浄した。減圧下溶媒を留去し、残渣を水から再結晶した。得られた結晶をエタノールで洗い、7-(3,5-ジクロロチオフェン-2-イル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン塩酸塩（化合物121）(0.40g)を無色結晶として得た。

20 m.p. 184-187°C

元素分析値 C₁₅H₁₅C₁₂N₅S · 2HCl · 0.5H₂Oとして

Calcd. C, 40.02; H, 4.03; N, 15.56.

Found C, 40.35; H, 3.94; N, 15.68.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.72-2.94 (1H, m), 2.83 (3H, s), 3.20-4.0 (4H, m), 7.24 (1H, s), 7.75 (1H, d, J = 6 Hz), 7.87 (4H, br), 8.60 (1H, d, J = 6 Hz), 11.47 (1H, s).

実施例117（化合物122の製造）

7-(3-メチル-2-チエニル)-4-メチル-5,6,7,8-テトラヒ

ドロキノリン-5-オン (0.38 g) の酢酸エチル (10 ml) 溶液に、ピリジン (0.023 g)、塩化スルフリル (0.3 g) を室温で加え、同温で4時間かき混ぜた。反応液に、炭酸水素ナトリウム水を加え、有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc/hexane) に付し、7-(5-クロロ-3-メチル-2-チエニル)-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-5-オン (0.32 g)を得た。これをエタノール (20 ml) に溶かし、アミノグアニジン塩酸塩 (0.15 g)、濃塩酸 (0.27 ml)、水 (0.27 ml) を加え、7時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、残渣に水を加えて酢酸エチルで洗浄した。減圧下溶媒を留去し、残渣をエタノールから再結晶し7-(5-クロロ-3-メチル-2-チエニル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン塩酸塩 (化合物122) (0.32 g)を無色結晶として得た。

mp. 193-196°C

元素分析値 C₁₆H₁₈C₁N₅S · 2HCl · H₂Oとして
 Calcd. C, 43.79; H, 5.05; N, 15.96.
 Found C, 44.05; H, 5.13; N, 15.96.
¹H-NMR (CD₃OD) δ: 2.20 (3H, s), 2.85 (1H, dd, J=11, 17 Hz), 2.98 (3H, s), 3.26-3.54 (3H, m), 3.72-3.92 (1H, m), 6.77 (1H, s), 7.91 (1H, d, J=6 Hz), 8.59 (1H, d, J=6 Hz).

実施例118 (化合物123の製造)

7-(2-ブロモチオフェン-3-イル)-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-5-オン (0.12 g)、アミノグアニジン塩酸塩 (45 mg) にエタノール (2 ml) と濃塩酸 (0.05 ml) を加え 90°Cで13時間加熱攪拌した。空冷後、析出した結晶をろ取し、エタノールで洗浄、乾燥して、7-(2-ブロモチオフェン-3-イル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン塩酸塩 (化合物123) (0.14 g) を淡黄色結晶として得た。

mp 243–245°C.

元素分析値 $C_{15}H_{16}N_5Br_2S \cdot 2HCl$ として

Calcd. C, 39.93; H, 4.02; N, 15.52

Found C, 39.88; H, 4.08; N, 15.40

5 1H -NMR (DMSO-d₆) δ: 2.87 (4H, m), 3.13 (1H, dd), 3.39 (3H, m), 7.25 (1H, d), 7.70 (1H, d), 7.82 (1H, d), 7.92 (4H, broad), 8.64 (1H, d), 11.38 (1H, broad).

実施例 119 (化合物 124 の製造)

10 7-(2,5-ジブロモチオフェン-3-イル)-4-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-5-オン (0.08g)、アミノグアニジン塩酸塩 (24mg) にエタノール (1m1) と濃塩酸 (0.04m1) を加え 90°C で 12 時間加熱攪拌した。空冷後、析出した結晶をろ取し、エタノールで洗浄、乾燥して、7-(2,5-ジブロモチオフェン-3-イル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン塩酸塩 (化合物 124) (0.09g) を淡黄色結晶として得た。

mp 272–273°C.

元素分析値 $C_{15}H_{15}N_5Br_2S \cdot 2HCl$ として

Calcd. C, 33.99; H, 3.23; N, 13.21

20 Found C, 33.99; H, 3.33; N, 13.12

1H -NMR (DMSO-d₆) δ: 2.84 (4H, m), 3.10 (1H, d), 3.33 (3H, m), 7.49 (1H, s), 7.77 (1H, d), 7.86 (4H, broad), 8.62 (1H, d), 11.31 (1H, broad).

実施例 120 (化合物 125 の製造)

7-(2-ブロモチオフェン-3-イル)-4-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-5-オン (0.245g)、1-アミノ-3-ヒドロキシグアニジンp-トルエンスルホン酸塩 (262mg) にエタノール (3m1) と濃塩酸 (0.1m1) を加え 90°C で 2 時間加熱攪拌した。減圧下溶媒を留去し、

残渣に0.2N水酸化ナトリウム水(20ml)を加え、酢酸エチル(20ml)、テトラヒドロフラン(20ml)の混合液で抽出した。有機層を0.2N水酸化ナトリウム水(20ml)、水で順次洗浄し、2N塩酸(0.8ml)を加えて濃縮した。残渣にエタノール(3ml)を加えて、90℃で3時間加熱攪拌した。

5 空冷後、析出した結晶をろ取し、エタノールで洗浄、乾燥して、7-(2-ブロモチオフェン-3-イル)-5-(1-ヒドロキシグアニジン-3-イル)イミノ-4-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン塩酸塩(化合物125)(0.215g)を淡黄色結晶として得た。

mp 197-198℃.

10 元素分析値C₁₅H₁₆N₅B·2HClとして

Calcd. C, 38.56; H, 3.88; N, 14.99

Found C, 38.81; H, 4.16; N, 15.05

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ : 2.87(4H, m), 3.07-3.

15 4.6(4H, m), 7.23(1H, d), 7.69(1H, d), 7.79(1H, d), 8.38(2H, broad), 8.62(1H, d), 10.40(1H, broad), 11.12(1H, broad) 11.34(1H, broad).

実施例121(化合物126の製造)

7-(2,5-ジブロモチオフェン-3-イル)-4-メチル-5,6,7,

20 8-テトラヒドロキノリン-5-オン(0.07g)、1-アミノ-3-ヒドロキシグアニジンp-トルエンスルホン酸塩(58mg)にエタノール(1.5ml)と濃塩酸(0.04ml)を加え90℃で2時間加熱攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣に0.2N水酸化ナトリウム水(10ml)を加え、酢酸エチル(30ml)、テトラヒドロフラン(20ml)の混合液で抽出した。有機層を水洗し、濃塩酸(0.02ml)を加えて濃縮した。残渣にエタノール(1ml)を加えて溶かし、エーテル(0.2ml)を加えて3時間攪拌した。析出した結晶をろ取し、エタノール/エーテルの混合溶媒で洗浄、乾燥して、7-(2,5-ジブロモチオフェン-3-イル)-5-(1-ヒドロキシグアニジン-3-イル)イミノ-4-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン塩酸塩(化合物1

26) (0. 27 g) を淡黄色結晶として得た。

mp 194–196°C (分解) .

元素分析値 C₁₅H₁₅N₅B r₂0S · 2HCl として

Calcd. C, 33.71; H, 3.71; N, 12.28

5 Found C, 38.79; H, 3.47; N, 12.13

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.70–2.90 (4H, m), 3.04–3.40 (4H, m), 7.48 (1H, s), 7.70 (1H, d), 8.30 (2H, broad), 8.57 (1H, d), 10.35 (1H, broad), 11.09 (1H, broad), 11.19 (1H, broad).

10 実施例 122 (化合物 127 の製造)

6-(2,5-ジクロロチオフェン-3-イル)-3-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロインダゾール-4-オン (0.3 g)、アミノグアニジン塩酸塩 (122 mg) にエタノール (5m1) と濃塩酸 (0.1m1) を加え 4 時間加熱還流した。空冷後、析出した結晶をろ取し、エタノールで洗浄、乾燥して、6-(2,5-ジクロロチオフェン-3-イル)-4-グアニジノイミノ-3-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロインダゾール塩酸塩 (化合物 127) (0.41 g) を淡黄色結晶として得た。

mp 300°C 以上.

元素分析値 C₁₃H₁₄N₆C₁₂S · 2HCl として

20 Calcd. C, 36.84; H, 4.07; N, 18.86

Found C, 36.84; H, 4.92; N, 18.96

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.45 (3H, s), 2.62 (1H, dd), 2.75–3.05 (3H, m), 3.20–3.40 (1H, m) 7.33 (1H, s), 7.41 (4H, broad), 10.86 (1H, s).

25 実施例 123 (化合物 128 の製造)

6-(2,5-ジクロロチオフェン-3-イル)-3-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロインダゾール-4-オン (0.211 g)、1-アミノ-3-ヒドロキシグアニジン塩酸塩 (102 mg) にエタノール (4m1) と濃塩酸 (0.1m1) を加え 90°C で 4 時間加熱攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣にエタ

ノール（2m1）を加え、析出した結晶をろ取し、エタノールで洗浄、乾燥して、6-（2、5-ジブロモチオフェン-3-イル）-4-（1-ヒドロキシグアニジン-3-イル）イミノ-3-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロインダゾール塩酸塩（化合物128）（0. 225g）を淡黄色結晶として得た。

5 mp 190-192°C (分解) .

元素分析値 C₁₃H₁₄N₆C₁₂0S · 2HCl として

Calcd. C, 34.30; H, 3.76; N, 18.46

Found C, 34.14; H, 3.75; N, 18.46

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.46 (3H, s), 2.61 (1H, dd), 2.84-3.03 (3H, m), 3.20-3.40 (1H, m), 7.32 (1H, s), 7.92 (2H, broad), 10.10 (1H, broad), 10.60 (1H, broad), 10.77 (1H, broad).

実施例124 (化合物129の製造)

7-（2-クロロフェニル）-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロシンノリン-5-オン（0. 218g）、アミノグアニジン塩酸塩（94mg）にエタノール（5m1）と濃塩酸（0. 1m1）を加え1.5時間加熱還流した。空冷後、析出した結晶をろ取し、エタノールで洗浄、乾燥して、7-（2-クロロフェニル）-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロシンノリン塩酸塩（化合物129）（0. 255g）を結晶として得た。

20 mp 241-243°C.

元素分析値 C₁₆H₁₇N₆C₁ · 2HCl として

Calcd. C, 47.84; H, 4.77; N, 20.92

Found C, 47.82; H, 4.61; N, 20.98

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.78 (3H, s), 2.91 (1H, dd), 3.21-3.34 (1H, m), 3.40-3.56 (2H, m), 3.61-3.78 (1H, m) 7.31-7.52 (3H, m), 7.67 (1H, dd), 8.00 (4H, broad), 9.32 (1H, s) .

実施例125 (化合物130の製造)

4-メチル-7-（チオフェン-3-イル）-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ

シンノリン-5-オン（0.195 g）、アミノグアニジン塩酸塩（94 mg）にエタノール（5 ml）と濃塩酸（0.1 ml）を加え1.5時間加熱還流した。空冷後、析出した結晶をろ取し、エタノールで洗浄、乾燥して、5-グアニジノイミノ-4-メチル-7-(チオフェン-3-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロシンノリン塩酸塩（化合物130）（0.26 g）を無色結晶として得た。

mp 278-280°C (分解) .

元素分析値 C₁₄H₁₆N₆S · 2HCl として

Calcd. C, 43.98; H, 5.01; N, 21.98

Found C, 43.73; H, 4.91; N, 21.12

10 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.79 (3H, s), 2.94 (1H, dd), 3.24-3.61 (4H, m), 7.27 (1H, d), 7.52-7.59 (2H, m), 8.07 (4H, broad), 9.34 (1H, s), 11.97 (1H, broad) .

実施例126 (化合物131の製造)

15 7-(2,5-ジクロロチオフェン-3-イル)-4-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロシンノリン-5-オン（0.203 g）、アミノグアニジン塩酸塩（80 mg）にエタノール（6 ml）と濃塩酸（0.1 ml）を加え1.5時間加熱還流した。空冷後、析出した結晶をろ取し、エタノールで洗浄、乾燥して、7-(2,5-ジクロロチオフェン-3-イル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロシンノリン塩酸塩（化合物131）（0.25 g）を結晶として得た。

mp 300°C以上.

元素分析値 C₁₄H₁₄N₆C₁₂S · 2HCl として

Calcd. C, 38.03; H, 3.65; N, 19.01

25 Found C, 38.15; H, 3.49; N, 19.03

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.73 (3H, s), 2.89 (1H, dd), 3.12 (1H, broad), 3.24-3.41 (3H, m), 7.40 (1H, s), 7.95 (2H, broad), 9.27 (1H, s), 11.57 (1H, broad) .

実施例 127 (化合物 132 の製造)

7-(2-クロロフェニル)-4-フェニル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロシンノリン-5-オン (0. 230 g)、アミノグアニジン塩酸塩 (84 mg) にエタノール (5 ml) と濃塩酸 (0. 1 ml) を加え14時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、残渣に水 (10 ml) を加えた。析出した結晶をろ取し、水 (10 ml) に溶かし、0. 2 N 水酸化ナトリウム水溶液 (5 ml) を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗し、メタンスルホン酸 (100 mg) を加え減圧下濃縮した。残渣にアセトン (10 ml) を加えて結晶をろ取、アセトンで洗浄し、乾燥して、7-(2-クロロフェニル)-5-グアニジノイミノ-4-フェニル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロシンノリンメタンスルホン酸塩 (化合物 132) (0. 120 g) を結晶として得た。

mp 276-278°C (分解) .

元素分析値 C₂₃H₁₉N₆C 1 · 2 CH₃SO₃H として

Calcd. C, 47. 02; H, 4. 72; N, 14. 30

Found C, 47. 22; H, 4. 68; N, 14. 03

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2. 37 (6H, s), 2. 78 (1H, dd), 3. 07 (1H, dd), 3. 35-3. 60 (2H, m), 3. 75-3. 90 (1H, m), 7. 32-7. 52 (8H, m), 7. 55 (4H, broad), 7. 67 (1H, s), 9. 12 (1H, s), 10. 84 (1H, broad).

実施例 128 (化合物 133 の製造)

7-(2-クロロフェニル)-4-エチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロシンノリン-5-オン (0. 287 g)、アミノグアニジン塩酸塩 (122 mg) にエタノール (5 ml) と濃塩酸 (0. 1 ml) を加え1. 5時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、残渣に水 (15 ml)、2 N 水酸化ナトリウム水を加え、析出した結晶をろ取した。結晶を水、エタノールで順次洗浄し、乾燥した。これをアセトン (25 ml) に溶かし、メタンスルホン酸 (130 mg) を加えた。反応液を減圧下濃縮し、残渣をメタノール-アセトンから再結晶し 7-(2-クロロフェニル)-5-グアニジノイミノ-4-エチル-5, 6, 7, 8-テトラヒ

ドロシンノリンメタンスルホン酸塩（化合物133）（0.292g）を無色結晶として得た。

mp 244-245°C (分解) .

元素分析値 C₁₇H₁₉N₆C₁·2CH₃SO₃Hとして

5 Calcd. C, 42.65 ; H, 5.09 ; N, 15.71
 Found C, 42.62 ; H, 4.97 ; N, 15.51
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.28 (3H, t), 2.38 (6H, s), 2.80 (1H, dd), 3.09-3.26 (4H, m), 3.53 (1H, dd), 3.55-3.70 (1H, m), 7.32-7.53 (3H, m), 7.65 (1H, dd), 7.75 (2H, broad), 9.30 (1H, s), 10.85 (1H, broad) .

実施例129（化合物134の製造）

7-(2,5-ジクロロチオフェン-3-イル)-4-エチル-5,6,7,8-テトラヒドロシンノリン-5-オン (0.195g)、アミノグアニジン塩酸塩 (73mg) にエタノール (3ml) と濃塩酸 (0.1ml) を加え1時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、残渣を水 (10ml) に溶かし、エーテルで洗った。不溶物をろ去し、炭酸カリウムを加えアルカリ性にして酢酸エチル-テトラヒドランの混合溶媒で抽出した。有機層を、水洗し、減圧下溶媒を留去了した。残渣をアセトン-メタノールの混合溶媒に溶かし、メタンスルホン酸 (120mg) を加えた。析出した結晶をろ取し、アセトンで洗浄し、乾燥して、7-(2,5-ジクロロチオフェン-3-イル)-4-エチル-5-グアニジノイミノ-5,6,7,8-テトラヒドロシンノリンメタンスルホン酸塩（化合物134）(0.206g) を無色結晶として得た。

mp 241-242°C (分解) .

元素分析値 C₁₇H₁₆N₆C₁S · 2CH₃SO₃Hとして

Calcd. C, 35.48 ; H, 4.20 ; N, 14.60

Found C, 35.67 ; H, 4.14 ; N, 14.39

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.25 (3H, t), 2.37 (6H, s), 2.80 (1H, dd), 3.02 (1H, dd), 3.11-3.39 (4

H, m), 3.79 – 3.97 (1H, m), 7.40 (1H, s), 7.68 (4H, broad), 9.24 (1H, s), 10.79 (1H, broad).

実施例 130 (化合物 135 の製造)

7-(2,5-ジクロロチオフェン-3-イル)-4-トリフルオロメチル-5,6,7,8-テトラヒドロシンノリン-5-オン (0.443g)、アミノグアニジン塩酸塩 (167mg) のエタノール (10m1) 溶液にとメタンスルホン酸 (0.2m1)、ベンゼン (10m1) を加え 1.5 時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、残渣に炭酸水素ナトリウム水を加えてアルカリ性にして酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗し、減圧下濃縮した。残渣をイソプロピルエーテル-ジエチルエーテルの混合溶媒で洗浄し、乾燥して、7-(2,5-ジクロロチオフェン-3-イル)-5-グアニジノイミノ-4-トリフルオロメチル-5,6,7,8-テトラヒドロシンノリン (化合物 135) (0.160g) を無色結晶として得た。

mp 265 – 266°C (分解) .

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.67 (1H, dd), 3.18 – 3.45 (4H, m), 6.28 (2H, broad), 7.28 (1H, s), 9.27 (1H, s) .

実施例 131 (化合物 136 の製造)

7-(2-クロロフェニル)-4-トリフルオロメチル-5,6,7,8-テトラヒドロシンノリン-5-オン (0.335g)、アミノグアニジン塩酸塩 (165mg) のエタノール (10m1) 溶液にとメタンスルホン酸 (0.3m1)、ベンゼン (10m1) を加え 80 分間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、残渣に炭酸水素ナトリウム水を加えてアルカリ性にして酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗し、減圧下濃縮した。残渣をアセトンに溶かし、メタンスルホン酸 (0.15m1) を加え析出した結晶をろ取しアセトンで洗浄し、乾燥して、7-(2-クロロフェニル)-5-グアニジノイミノ-4-トリフルオロメチル-5,6,7,8-テトラヒドロシンノリンメタンスルホン酸塩 (化合物 136) (0.240g) を黄色結晶として得た。

mp 207 – 208°C.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.43 (6H, s), 2.90 (1H, dd), 3.17 (1H, dd), 3.41-3.85 (3H, m), 7.31-7.53 (3H, m), 7.65 (1H, d), 8.00 (4H, broad), 9.64 (1H, s), 11.31 (1H, broad).

5 実施例132 (化合物137の製造)

1, 4-ジメチル-7-(チオフェン-3-イル)-1, 2, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロキノリン-2, 5-ジオン (0.1g)、アミノグアニジン塩酸塩 (41mg) にエタノール (3ml) と2N塩酸 (0.2ml) を加え4時間加熱還流した。減圧下濃縮し、残渣にエタノール (1ml) を加え、析出した結晶をろ取した。結晶をエタノールで洗浄、乾燥して、1, 4-ジメチル-5-グアニジノイミノ-7-(チオフェン-3-イル)-1, 2, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロキノリン-2-オン塩酸塩 (化合物137) (0.125g) を無色結晶として得た。

mp 156-157°C.

15 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.45 (3H, s), 2.6 (1H, dd), 2.91 (1H, dd), 3.18-3.33 (3H, m), 3.51 (3H, s), 6.27 (1H, s), 7.3 (1H, dd), 7.5-7.56 (6H, m), 11.10 (1H, s).

実施例133 (化合物138の製造)

20 4-メチル-7-(チオフェン-3-イル)-1, 2, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロキノリン-2, 5-ジオン (0.155g)、アミノグアニジン塩酸塩 (73mg) に2-エトキシエタノール (2ml) と2N塩酸 (0.3ml) を加え125°Cで13時間加熱攪拌した。空冷後、析出した結晶をろ取し、エタノールで洗浄、乾燥して、5-グアニジノイミノ-4-メチル-7-(チオフェン-3-イル)-1, 2, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロキノリン-2-オン塩酸塩 (化合物138) (0.093g) を無色結晶として得た。

mp 300°C以上。

元素分析値 C₁₅H₁₇N₅OS · 2HCl · H₂O として

Calcd. C, 44.34; H, 5.21; N, 17.24

Found C, 44.36; H, 5.24; N, 17.34

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.47 (3H, s), 2.64 (1H, dd), 2.77-2.97 (2H, m), 3.08-3.35 (2H, m), 6.16 (1H, s), 7.20 (1H, dd), 7.40 (1H, dd), 7.49 (4H, broad), 7.54 (1H, dd), 10.98 (1H, s).

実施例134 (化合物139の製造)

7-(2-クロロフェニル)-4-メチル-1,2,5,6,7,8-ヘキサヒドロキノリン-2,5-ジオン (0.144g)、アミノグアニジン塩酸塩 (61mg) に2-エトキシエタノール (2.5ml) と濃塩酸 (0.1ml) を加え135℃で1時間加熱攪拌した。空冷後、析出した結晶をろ取し、メタノールで洗浄、乾燥して、7-(2-クロロフェニル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-1,2,5,6,7,8-ヘキサヒドロキノリン-2-オン塩酸塩 (化合物139) (0.15g) を無色結晶として得た。

mp 300℃以上。

元素分析値C₁₇H₁₈C₁N₅O・2HClとして

Calcd. C, 49.00; H, 4.84; N, 16.81

Found C, 49.04; H, 4.89; N, 16.84

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.49 (3H, s), 2.66 (1H, dd), 2.83 (1H, dd), 2.97-3.13 (2H, m), 3.45-3.60 (1H, m), 6.20 (1H, s), 7.29-7.61 (8H, m), 10.88 (1H, s).

実施例135 (化合物140の製造)

3-クロロ-7-(2-クロロチオフェン-3-イル)-1,4-ジメチル-1,2,5,6,7,8-ヘキサヒドロキノリン-2,5-ジオン (0.098g)、アミノグアニジン塩酸塩 (32mg) に2-エトキシエタノール (1.5ml) と濃塩酸 (0.05ml) を加え135℃で1時間加熱攪拌した。空冷後、析出した結晶をろ取し、メタノールで洗浄、乾燥して、3-クロロ-7-(2-クロロチオフェン-3-イル)-5-グアニジノイミノ-1,4-ジメチル-1,2,5,6,7,8-ヘキサヒドロキノリン-2-オン塩酸塩 (化合物140)

(0.04 g) を結晶として得た。

mp 218–219°C.

元素分析値 C₁₆H₁₇N₅C1O₂S · HCl · 0.5H₂O として

Calcd. C, 43.30; H, 4.32; N, 15.78

5 Found C, 43.38; H, 4.44; N, 15.76

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.6 (3H, s), 2.65 (1H, d), 2.94–3.1 (3H, m), 3.2–3.45 (1H, m), 3.56 (3H, s), 7.25 (1H, d), 7.5 (3H, broad), 7.54 (1H, d), 7.86 (1H, broad), 10.72 (1H, broad).

10 参考例 145

5-(2-クロロフェニル)-1-[2-(4-メチルフェニルスルホニル)ヒドラジノ]シクロヘキサン-3-オン (2.0 g)、2-ブロモ-4'-クロロアセトフェノン (1.6 g)、無水炭酸カリウム (1.8 g) エタノール (50 ml) の混合物を 13 時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルで抽出した。有機層を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。得られた結晶を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し、7-(2-クロロフェニル)-4-(4-クロロフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロシンノリン-5-オン (0.2 g) を無色結晶として得た。

mp 163–166°C.

20 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.90 (1H, dd), 3.06 (1H, dd), 3.5 (1H, dd), 3.86 (1H, ddd), 3.98–4.20 (1H, m), 6.8–8.2 (4H, br), 7.16–7.52 (8H, m), 9.14 (1H, s).

参考例 146

25 1-アミノ-5-(2-クロロフェニル)シクロヘキセン-3-オン (2.0 g) のアセトニトリル (50 ml) 溶液にイソチオシアヌ酸フェニル (1.2 g) を加え 15 時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、残渣にエタノール (20 ml)、ヒドラジン水和物 (0.55 g) を加え 1 時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルで洗い、黄色結晶として 6-(2-クロロフェニル)-3-フェ

ニルアミノ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロインダゾール-4-オン (0. 8 g) を得た。

mp 272°C (分解) .

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2. 46-2. 57 (1H, m), 2. 8
5 7 (1H, dd, J=12, 16Hz), 3. 02-3. 17 (2H, m), 3.
8-4. 1 (1H, m), 6. 8-6. 92 (1H, m), 7. 2-7. 66 (8
H, m), 8. 01 (1H, br), 12. 53 (1H, br) .

参考例147

5-(2-クロロフェニル)-シクロヘキサン-1, 3-ジオン (1. 0 g)、
10 ヒドラジン塩酸塩 (0. 31 g) のエタノール (10ml) 溶液を3時間加熱還流した。ベンツアルデヒド (1. 5 g) を加え、4日間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、結晶を得た。これを酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して6-(2-クロロフェニル)-3-フェニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロインダゾール-4-オン (0. 06 g) を結晶として得た。

mp 218-222°C.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2. 76-2. 88 (2H, m), 3. 02 (1
H, dd, J=11, 16Hz), 3. 29 (1H, dd, J=, 4, 16Hz),
3. 96-4. 15 (1H, m), 7. 18-7. 58 (8H, m), 7. 92-
20 8. 04 (2H, m) .

参考例148

5-(2-クロロフェニル)シクロヘキサン-1, 3-ジオン (1. 0 g)、4-ジメチルアミノピリジン (0. 82 g)、メトキシ酢酸 (0. 73 g) のジメチルホルムアミド (40ml) 溶液に、ジシクロヘキシルカルボジイミド (1. 0 g) を加え室温で3日間かき混ぜた。減圧下溶媒を留去し、酢酸エチルを加えた。不溶物をろ去し、有機層を1N水酸化ナトリウム水で抽出した。水層に1N塩酸を加えて酸性にして、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、5-(2-クロロフェニル)-2-(1-ヒドロキシ-2-メトキシエチリデン)シクロヘキサン-1, 3-ジオン (0.

8.6 g) を油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.44-3.2 (5H, m), 3.51 (3H, s), 3.78-3.98 (1H, m), 4.76 (2H, s), 7.1-7.44 (4H, m).

5 参考例 149

5-(2-クロロフェニル)-2-(1-ヒドロキシ-2-メトキシエチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオン (0.4 g)、ヒドラジン水和物 (0.072 g) のエタノール (15 ml) 溶液を 1 時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、6-(2-クロロフェニル)-3-メトキシメチル-4,5,6,7-テトラヒドロインダゾール-4-オン (0.1 g) を油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.56-2.84 (2H, m), 2.96 (1H, dd, J=6, 16 Hz), 3.24 (1H, dd, J=4, 16 Hz), 3.49 (3H, s), 3.88-4.1 (1H, m), 4.85 (2H, s), 7.02-7.43 (4H, s), 8.0 (1H, br).

参考例 150

5-(2-クロロフェニル)-2-(1-ヒドロキシエチリデン)シクロヘキサン-1,3-ジオン (0.5 g)、ベンジルヒドラジン 2 塩酸塩 (0.39 g) のエタノール (30 ml) 溶液にトリエチルアミン (0.42 g) 加え、2.5 時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去して残渣を酢酸エチルに溶かした。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-ヘキサン) に付し、得られた結晶を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、1-ベンジル-6-(2-クロロフェニル)-3-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロインダゾール-4-オン (0.37 g) を無色結晶として得た。

mp 108-109°C.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.52 (3H, s), 2.61-2.84 (3H, m), 3.11 (1H, dd, J=5, 16 Hz), 3.86-4.08 (1H, m), 5.12-5.33 (2H, m), 7.08-7.43 (9H, m).

参考例 15 1

5 - (2-クロロフェニル) - 2 - (1-ヒドロキシエチリデン) シクロヘキサン-1, 3-ジオン (1. 0 g)、フェニルヒドラジン (0. 43 g) のエタノール (20 ml) 溶液を 2 時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、得られた結晶を
 5 酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、6 - (2-クロロフェニル) - 3 - メチル-2 - フェニル-4, 5, 6, 7 - テトラヒドロインダゾール-4 - オン (0. 97 g) を無色結晶として得た。

mp 153 - 154°C.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2. 59 (3H, s), 2. 74 (1H, dd,
 10 J = 3, 16 Hz), 2. 88 (1H, dd, J = 11, 16 Hz), 3. 07 (1H, dd, J = 11, 16 Hz), 3. 22 (1H, dd, J = 3, 16 Hz), 3. 93 - 4. 13 (1H, m), 7. 16 - 7. 64 (9H, m).

参考例 15 2

60 %水素化ナトリウム (0. 041 g, ヘキサンで 3 回洗浄) のジメチルホルムアミド (10 ml) 懸濁液に 6 - (2-クロロフェニル) - 3 - メチル-4, 5, 6, 7 - テトラヒドロインダゾール-4 - オン (0. 4 g) のジメチルホルムアミド (2 ml) 溶液を加え室温で 40 分攪拌した。2 - フェニルエチルブロミド (0. 30 g) を加え同温で 18 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルに溶かして、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-ヘキサン) に付し
 20 6 - (2-クロロフェニル) - 3 - メチル-1 - (2 - フェニルエチル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロインダゾール-4 - オン (0. 22 g) を無色結晶として、また、6 - (2-クロロフェニル) - 3 - メチル-2 - (2 - フェニルエチル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロインダゾール-4 - オン (0. 2 g) を油状物として得た。

6 - (2-クロロフェニル) - 3 - メチル-1 - (2 - フェニルエチル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロインダゾール-4 - オン：

mp 132 - 134°C.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2. 12 (1H, dd, J = 5, 16 Hz), 2.

3.7-2.65 (3H, m), 2.53 (3H, s), 3.09 (2H, t, J=6 Hz), 3.57-3.83 (1H, m), 4.12-4.23 (2H, m), 6.86-7.97 (2H, m), 7.05-7.37 (7H, m).

6-(2-クロロフェニル)-3-メチル-2-(2-フェニルエチル)-4, 5, 5, 6, 7-テトラヒドロインダゾール-4-オン:

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.19 (3H, s), 2.66-2.74 (2H, m), 2.93 (1H, dd, J=11, 16 Hz), 3.12 (2H, t, J=7 Hz), 3.19 (1H, dd, J=4, 16 Hz), 3.84-4.03 (1H, m), 4.22 (2H, t, J=7 Hz), 6.99-7.18 (2H, m), 7.12-7.43 (7H, m).

参考例 153

60%水素化ナトリウム (0.068 g, ヘキサンで3回洗浄) のジメチルホルムアミド (10 ml) 懸濁液に6-(2-クロロフェニル)-3-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロインダゾール-4-オン (0.4 g) のジメチルホルムアミド (2 ml) 溶液を0°Cで加え、室温で40分攪拌した。3-フェニルプロピルブロミド (0.32 g) を加え同温で19時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルに溶かして、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-ヘキサン) に付し6-(2-クロロフェニル)-3-メチル-1-(3-フェニルプロピル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロインダゾール-4-オン (0.20 g) を無色結晶として、また、6-(2-クロロフェニル)-3-メチル-2-(3-フェニルプロピル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロインダゾール-4-オン (0.26 g) を油状物として得た。

6-(2-クロロフェニル)-3-メチル-1-(2-フェニルプロピル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロインダゾール-4-オン:
mp 100-101°C.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.06-2.24 (2H, m), 2.50 (3H, s), 2.55-2.82 (5H, m), 2.99 (1H, dd, J=5, 16 Hz), 3.84-4.07 (1H, m), 3.98 (2H, t, J=7 Hz),

7. 07 - 7. 32 (8 H, m), 7. 36 - 7. 43 (1 H, m).

6-(2-クロロフェニル)-3-メチル-2-(2-フェニルプロピル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロインダゾール-4-オン:

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2. 08 - 2. 32 (2 H, m), 2. 49 (3 H, s), 2. 5 - 2. 7 (4 H, m), 2. 88 (1 H, dd, J = 11, 16 Hz), 3. 16 (1 H, dd, J = 4, 16 Hz), 3. 84 - 4. 17 (3 H, m), 7. 08 - 7. 44 (9 H, m).

参考例 154

7-(2-クロロフェニル)-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-5-オン (272 mg) をベンゼン (4 ml) に溶解し m-クロロ過安息香酸 (267 mg) を加え室温で 1 時間攪拌した。酢酸エチル (70 ml)、飽和炭酸水素ナトリウム水 (30 ml)、亜硫酸ソーダ (100 mg) を加え振り混ぜ分液した。上層を水洗し減圧下に濃縮した。残渣を酢酸エチルで洗浄し乾燥し、7-(2-クロロフェニル)-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-15-オン-1-オキシド (205 mg) を淡黄色結晶として得た。

mp 225 - 226 °C.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2. 68 (3 H, s), 2. 88 - 3. 15 (3 H, m), 3. 84 - 4. 05 (2 H, m), 7. 12 (1 H, d), 7. 20 - 7. 36 (3 H, m), 7. 42 (1 H, dd), 8. 33 (1 H, d).

参考例 155

7-(2, 5-ジクロロチオフェン-3-イル)-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-5-オン (1. 09 g) をベンゼン (15 ml) に溶解し、m-クロロ過安息香酸 (0. 963 g) を加え室温で 1 時間攪拌した。酢酸エチル (150 ml)、飽和炭酸水素ナトリウム水 (200 ml)、亜硫酸ソーダ (200 mg) を加え振り混ぜ分液した。上層を水洗し減圧下に濃縮した。残渣をイソプロピルエーテル対酢酸エチルが 2 対 1 の混合溶媒で洗浄して 7-(2, 5-ジクロロチオフェン-3-イル)-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-5-オン-1-オキシド (1. 04 g) を黄色結晶として得た。

mp 169 - 170 °C (酢酸エチル-ヘキサンから再結晶).

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2. 67 (3H, s), 2. 78 (1H, d d), 2. 86 - 3. 09 (2H, m), 3. 54 - 3. 70 (1H, m), 3. 82 (1H, d d d), 6. 74 (1H, s), 7. 13 (1H, d), 8. 33 (1H, d).

5 参考例 156

7-(2-クロロフェニル)-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロシンノリン-5-オン (1. 54g) をベンゼン (10m1) に溶解し、m-クロロ過安息香酸 (1. 72g) を加え室温で1時間攪拌した。酢酸エチル (300m1)、飽和炭酸水素ナトリウム水 (300m1)、亜硫酸ソーダ (500mg) を加え振り混ぜ分液した。上層を水洗し減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、7-(2-クロロフェニル)-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロシンノリン-5-オン-1-オキシド (478mg) を淡黄色結晶として得た。

mp 154 - 155°C (酢酸エチル-ヘキサンから再結晶) .

15 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2. 63 (3H, s), 2. 85 - 3. 01 (2H, m), 3. 08 (1H, d d), 3. 89 - 4. 06 (1H, m), 3. 74 (1H, d d), 7. 25 - 7. 47 (4H, m), 8. 37, (1H, s)

又同時に、7-(2-クロロフェニル)-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロシンノリン-5-オン-2-オキシド (296mg) を淡黄色結晶として得た。

mp 167 - 168°C (酢酸エチル-ヘキサンから再結晶) .

1H-NMR (CDCl₃) δ : 2. 66 (3H, s), 2. 85 (1H, d d), 3. 03 (1H, d d d), 3. 20 (1H, d d), 3. 41 (1H, d d d), 3. 91 - 4. 07 (1H, m), 7. 25 - 7. 47 (4H, m), 7. 95 (1H, s) .

参考例 157

5-(2, 5-ジクロロフェニル)シクロヘキサン-1, 3-ジオン (1. 19g)、p-トルエンスルホニルヒドラジド (0. 86g)、エタノール (15m1) の混合物を2. 5時間加熱還流した。空冷後、析出した結晶をろ取し、エタノール

で洗浄して、5-(2,5-ジクロロフェニル)-1-[2-(4-メチルフェニルスルホニル)ヒドラジノ]シクロヘキサン-3-オン(1.67g)を無色結晶として得た。

mp 256-257°C (分解).

5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆) δ: 2.23 (1H, dd), 2.40 (3H, s), 2.45-2.65 (3H, m), 3.40-3.55 (1H, m), 5.23 (1H, s), 7.32-7.56 (5H, m), 7.71 (2H, d), 8.00 (1H, br), 9.85 (1H, s).

参考例158

10 5-(2,5-ジクロロフェニル)-1-[2-(4-メチルフェニルスルホニル)ヒドラジノ]シクロヘキサン-3-オン(1.65g)、無水炭酸カリウム(0.696g)、メタノール(10m1)、1,2-ジメトキシエタン(8m1)の混合物に、氷冷下1-クロロプロパン-2-オン(0.465g)、ヨウ化ナトリウム(0.15g)を加えた。室温で2時間攪拌し、無水炭酸カリウム(0.64g)を加えて3時間80°Cに加熱攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣に酢酸エチル(70m1)、水(30m1)を加え振り混ぜ分液した。上層を水洗し減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、7-(2,5-ジクロロフェニル)-4-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロシンノリン-5-オン(0.253g)を黄褐色油状物として得た。

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ: 2.71 (3H, s), 2.84 (1H, dd), 3.08 (1H, ddd), 3.39 (1H, dd), 3.77 (1H, ddd), 3.87-4.04 (1H, m), 7.22-7.41 (3H, m), 9.16 (1H, s).

参考例159

25 5-(2-クロロ-5-メチルフェニル)シクロヘキサン-1,3-ジオン(3.0g)、酢酸アンモニウム(2.9g)のエタノール(50m1)溶液を13時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、析出した結晶を水、次いでトルエンで洗浄し、乾燥して、1-アミノ-5-(2-クロロ-5-メチルフェニル)シクロヘキサン-3-オン(2.9g)を得た。

1-アミノ-5-(2-クロロ-5-メチルフェニル)シクロヘキセン-3-オン(2.9g)をエタノール(70ml)、トルエン(120ml)に溶かし、3-オキソブチルアルデヒドジメチルアセタール(4.1g)、粉末状水酸化カリウム(0.5g)を加え加熱還流した。30分後に粉末状水酸化カリウム(0.14g)、1時間後に粉末状水酸化カリウム(0.14g)と3-オキソブチルアルデヒドジメチルアセタール(0.33g)、1時間30分後に粉末状水酸化カリウム(0.14g)を加え、その後、同温で2時間攪拌した。冷却後、減圧下溶媒を留去し、酢酸エチルを加えた。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウム上乾燥した。減圧下酢酸エチルを留去し、残渣をシリカゲルカラム(酢酸エチル-ヘキサン)に付し、得られた結晶を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、7-(2-クロロ-5-メチルフェニル)-4-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-5-オン(2.3g)を得た。

mp 123-124°C.

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 2.35(3H, s), 2.71(3H, s), 2.82(1H, dd, J=12, 17Hz), 3.01(1H, ddd, J=2, 4, 17Hz), 3.28(1H, dd, J=12, 17Hz), 3.46(1H, ddd, J=2, 4, 17Hz), 3.84-4.04(1H, m), 6.94-7.17(3H, m), 7.24-7.34(1H, m), 8.50(1H, d, J=5Hz).

20 参考例160

5-(2-フルオロ-5-メチルフェニル)シクロヘキサン-1,3-ジオン(1.5g)、酢酸アンモニウム(1.6g)のエタノール(23ml)溶液を20時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、析出した結晶を水、次いでトルエンで洗浄し、乾燥して、1-アミノ-5-(2-フルオロ-5-メチルフェニル)シクロヘキセン-3-オン(1.3g)を得た。

1-アミノ-5-(2-フルオロ-5-メチルフェニル)シクロヘキセン-3-オン(1.3g)をエタノール(35ml)、トルエン(60ml)に溶かし、3-オキソブチルアルデヒドジメチルアセタール(2.0g)、粉末状水酸化カリウム(0.32g)を加え加熱還流した。30分後に粉末状水酸化カリウム(0.0

7 g)、1時間後に粉末状水酸化カリウム(0.07 g)と3-オキソブチルアルデヒドジメチルアセタール(0.16 g)、1時間30分後に粉末状水酸化カリウム(0.07 g)を加え、その後、同温で2時間搅拌した。冷却後、減圧下溶媒を留去し、酢酸エチルを加えた。有機層を水、飽和食塩水で順次洗净し、硫酸マグネシウム上乾燥した。減圧下酢酸エチルを留去し、残渣をシリカゲルカラム(酢酸エチル-ヘキサン)に付した。得られた結晶を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、7-(2-フルオロ-5-メチルフェニル)-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-5-オン(1.3 g)を得た。

mp 92-94°C.

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.33 (3H, s), 2.71 (3H, s), 2.82-3.04 (2H, m), 3.3-3.5 (2H, m), 3.6-3.84 (1H, m), 6.88-7.17 (4H, m), 8.50 (1H, d, $J=5$ Hz).

参考例 161

15 5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)シクロヘキサン-1, 3-ジオン(2.9 g)、酢酸アンモニウム(2.8 g)のエタノール(50 ml)溶液を14時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルに溶かし、水、飽和食塩水で順次洗净し硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して1-アミノ-5-(5-クロロ-2-メチルフェニル)シクロヘキセン-3-オンを得た。これをエタノール(70 ml)、トルエン(120 ml)に溶かし、3-オキソブチルアルデヒドジメチルアセタール(4.1 g)、粉末状水酸化カリウム(0.57 g)を加え加熱還流した。30分後に粉末状水酸化カリウム(0.14 g)、1時間後に粉末状水酸化カリウム(0.14 g)と3-オキソブチルアルデヒドジメチルアセタール(0.33 g)、1時間30分後に粉末状水酸化カリウム(0.14 g)を加え、その後、同温で2時間搅拌した。冷却後、減圧下溶媒を留去し、酢酸エチルを加えた。有機層を水、飽和食塩水で順次洗净し、硫酸マグネシウム上乾燥した。減圧下酢酸エチルを留去し、残渣をシリカゲルカラム(酢酸エチル-ヘキサン)に付し、得られた結晶をジイソプロピルエーテルから再結晶して、7-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-

5-オン (1. 1 g) を得た。

mp 125–127°C.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2. 33 (3H, s), 2. 72 (3H, s),
 2. 82–2. 96 (2H, m), 3. 16–3. 46 (2H, m), 3. 55–
 5 3. 74 (1H, m), 7. 08–7. 33 (4H, m), 8. 50 (1H, d,
 J = 5 Hz).

参考例 162

5-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)シクロヘキサン-1, 3-ジオン (3. 0 g)、酢酸アンモニウム (3. 1 g) のエタノール (50 ml) 溶液を 14 時間
 10 加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルに溶かし、水、飽和食塩水
 で順次洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して、1-アミノ-
 5-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)シクロヘキセン-3-オンを得た。これをエタノール (70 ml)、トルエン (120 ml) に溶かし、3-オキソブチ
 ルアルデヒドジメチルアセタール (4. 1 g)、粉末状水酸化カリウム (0. 57
 15 g) を加え加熱還流した。30 分後に粉末状水酸化カリウム (0. 14 g)、1 時
 間後に粉末状水酸化カリウム (0. 14 g) と 3-オキソブチルアルデヒドジメチ
 ルアセタール (0. 33 g)、1 時間 30 分後に粉末状水酸化カリウム (0. 14
 g) を加え、その後、同温で 2 時間攪拌した。冷却後、減圧下溶媒を留去し、酢酸
 20 エチルを加えた。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウム上乾燥
 した。減圧下酢酸エチルを留去し、残渣をシリカゲルカラム (酢酸エチル-ヘキサン)
 に付し、得られた結晶を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、7-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノ
 リン-5-オン (1. 5 g)を得た。

mp 113–114°C.

25 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2. 33 (3H, s), 2. 71 (3H, s),
 2. 78–2. 98 (2H, m), 3. 24 (1H, dd, J = 11, 16 Hz),
 3. 28–3. 44 (1H, m), 3. 55–3. 74 (1H, m), 6. 82–
 7. 04 (2H, m), 7. 12 (1H, d, J = 5 Hz), 7. 07–7. 22
 (2H, m), 8. 50 (1H, d, J = 5 Hz).

参考例 163

5 - (5-クロロ-2-メトキシフェニル) シクロヘキサン-1, 3-ジオン (5. 0 g)、酢酸アンモニウム (4. 6 g) のエタノール (100 ml) 溶液を 20 時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルに溶かし、水、飽和食塩水で順次洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して 1-アミノ-5 - (5-クロロ-2-メトキシフェニル) シクロヘキセン-3-オンを得た。これをエタノール (120 ml)、トルエン (210 ml) に溶かし、3-オキソブチルアルデヒドジメチルアセタール (6. 5 g)、粉末状水酸化カリウム (0. 9 2 g) を加え加熱還流した。30 分後に粉末状水酸化カリウム (0. 19 g)、1 時間後に粉末状水酸化カリウム (0. 19 g) と 3-オキソブチルアルデヒドジメチルアセタール (0. 52 g)、1 時間 30 分後に粉末状水酸化カリウム (0. 19 g) を加え、その後、同温で 2 時間攪拌した。冷却後、減圧下溶媒を留去し、酢酸エチルを加えた。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウム上乾燥した。減圧下酢酸エチルを留去し、残渣をシリカゲルカラム (酢酸エチル-ヘキサン) に付し、7 - (5-クロロ-2-メトキシフェニル) - 4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-5-オン (2. 2 g) を無色結晶として得た。

m p 131 - 133 °C.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2. 71 (3H, s), 2. 84 (1H, d d, J = 11, 17 Hz), 2. 88 - 3. 03 (1H, m), 3. 28 (1H, d d, J = 11, 17 Hz), 3. 41 (1H, d d d, J = 2, 5, 17 Hz), 3. 71 - 3. 92 (1H, m), 3. 82 (3H, s), 6. 83 (1H, d, J = 8 Hz), 7. 1 (1H, d, J = 5 Hz), 7. 16 - 7. 30 (2H, m), 8. 49 (1H, d, J = 5 Hz).

参考例 164

25 5 - (5-フルオロ-2-メトキシ) シクロヘキサン-1, 3-ジオン (9. 5 g)、酢酸アンモニウム (8 g) をエタノール (80 ml) 中 1. 5 時間加熱還流した。反応液を減圧下に濃縮し、残渣に水 (100 ml) 酢酸エチル (150 ml) を加えて振り混ぜ分液した。上層を水洗し減圧下に濃縮し残渣を酢酸エチルで洗浄し乾燥して、1-アミノ-5 - (5-フルオロ-2-メトキシフェニル) シクロヘ

キサン-3-オン (8. 45 g) を得た。

mp 163-163°C.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2. 14 (1H, dd), 2. 28-2. 63 (3H, m) 3. 43-3. 59 (1H, m), 3. 79 (3H, s), 5. 00 (1H, s), 6. 40 (1H, br), 6. 98-7. 15 (3H, m).

参考例 165

1-アミノ-5-(5-フルオロ-2-メトキシフェニル)シクロヘキサン-3-オン (4. 5 g)、1, 1-ジメトキシ-3-ブタノン (7m1)、トルエン (70m1)、エタノール (30m1) の混合物を 110-115°C で攪拌しながら粒状水酸化カリウム (1. 3 g) を加えた。水酸化カリウムが溶解したら直ちに粒状水酸化カリウム (1 g) を加えた。以後 30 分毎に 3 回粒状水酸化カリウム (0. 25 g) 加えた。反応開始から 2 時間後、1, 1-ジメトキシ-3-ブタノン (3 m1) を追加し、粒状水酸化カリウム (0. 25 g) を加えて 1 時間同条件下攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、残渣に水 (30m1)、酢酸エチル (150m1) を加えて振り混ぜ分液した。上層を水洗し濃塩酸 (1. 6m1) を加えて減圧下に濃縮した。残渣を少量のエタノールで洗浄し乾燥し、7-(5-フルオロ-2-メトキシフェニル)-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-5-オン塩酸塩 (3. 34 g) を得た。

mp 174-175°C.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2. 74-2. 84 (4H, m), 3. 10 (1H, dd), 3. 35-3. 60 (2H, m), 3. 81-4. 00 (4H, m), 7. 00-7. 23 (3H, m), 7. 76 (1H, d), 8. 77 (1H, d).

参考例 166

7-(5-フルオロ-2-メトキシフェニル)-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-5-オン塩酸塩 (2. 13 g) に水 (20m1)、無水炭酸カリウム (1. 5 g)、酢酸エチル (50m1) を加えて振り混ぜ分液した。上層を減圧下に濃縮し残渣をジクロロメタン (15m1) に溶解し冰浴中で攪拌しながら 1M-三臭化ホウ素-ジクロロメタン溶液 (21m1) を滴下した。浴をはず

して2時間攪拌し冰水に注入し過剰の炭酸水素ナトリウム水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を減圧下濃縮し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、7-(5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-5-オン(0. 773 g)を得た。

5 mp 222-224°C.

¹H-NMR (CDCl₃-CD₃OD) δ : 2. 71 (3H, s), 2. 84-3. 03 (2H, m), 3. 30 (1H, dd), 3. 46 (1H, dd), 3. 73-3. 87 (1H, m), 6. 72-6. 90 (3H, m), 7. 14 (1H, d), 8. 44 (1H, d).

10 参考例167

5-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)シクロヘキサン-1, 3-ジオン(2 g)、酢酸アンモニウム(1. 9 g)をエタノール(15ml)中15時間加熱還流した。反応液を減圧下に濃縮し、残さに水(30ml)、酢酸エチル(150ml)を加えて振り混ぜ分液した。上層を水洗し減圧下に濃縮し残渣を酢酸エチルで洗浄し乾燥し、1-アミノ-5-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)シクロヘキサン-3-オン(1. 45 g)を黄色結晶として得た。

mp 233-234°C.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2. 20 (1H, dd), 2. 34-2. 53 (2H, m) 2. 64 (1H, dd) 3. 39-3. 55 (1H, m), 5. 02 (1H, s), 6. 88 (1H, br), 7. 19-7. 50 (3H, m).

参考例168

1-アミノ-5-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)シクロヘキサン-3-オン(1. 33 g)、1, 1-ジメトキシ-3-ブタノン(2ml)、トルエン(20ml)、エタノール(9ml)の混合物を110-115°Cで攪拌しながら粒状水酸化カリウム(0. 4 g)を加えた。水酸化カリウムが溶解したら直ちに粒状水酸化カリウム(0. 3 g)を加えた。以後30分毎に3回粒状水酸化カリウム(0. 1 g)加えた。反応開始から2時間後、1, 1-ジメトキシ-3-ブタノン(1ml)を追加し、粒状水酸化カリウム(0. 1 g)を加えて1時間同条件下攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に水(30ml)酢酸エチル(100ml)を加えて

振り混ぜ分液した。上層を水洗し濃塩酸（0.5m1）を加えて減圧下に濃縮した。残渣を少量のエタノールで洗浄し乾燥して、7-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-5-オン塩酸塩（1.05g）を得た。

5 mp 179-180°C.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.79-2.90 (4H, m), 3.16 (1H, dd), 3.43-3.69 (2H, m), 3.82-3.98 (1H, m), 7.26-7.47 (2H, m), 7.59 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 8.77 (1H, d).

10 参考例 169

7-(3-クロロチオフェン-2-イル)-4-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-5-オン（7.07g）、エチレングリコール（6.2g）、p-トルエンスルホン酸（6.9g）をトルエン（200m1）中で水を分離しながら15時間過熱還流した。反応液に酢酸エチル（150m1）、飽和炭酸水素ナトリウム水（200m1）を加えて振り混ぜ分液した。上層を水洗し減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、7-(3-クロロチオフェン-2-イル)-4-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-5-オン-エチレンアセタール（7.3g）を無色結晶として得た。

mp 117-118°C (酢酸エチル-ヘキサンから再結晶) .

20 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.96 (1H, t), 2.45-2.55 (4H, m) 3.09 (1H, dd), 3.36 (1H, ddd), 3.64-3.80 (1H, m) 4.15-4.37 (4H, m), 6.93 (1H, d), 7.08 (1H, d), 7.18 (1H, d), 8.36 (1H, d) .

参考例 170

25 7-(3-クロロチオフェン-2-イル)-4-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-5-オン エチレンアセタール（1.61g）をテトラヒドロフラン（16m1）に溶解し-60°C以下に保ち攪拌しながら1.6Mブチルリチウム、ヘキサン溶液（35m1）を加えた。-60°C以下で0.5時間攪拌してから同条件下ヨウ化メチル（1m1）を加えて浴をはずし、13時間攪拌した。反応

液に水（80m1）、酢酸エチル（125m1）、ヘキサン（100m1）を加えて振り混ぜ分液した。上層を亜硫酸ソーダ水、次いで水で洗浄し減圧下に濃縮して淡緑色アメ状物質（1.47g）を得た。これを1,2-ジメトキシエタン（12m1）に溶解し、2N塩酸（6m1）を加え110°Cで2時間攪拌した。減圧下に反応液を濃縮し残さをエタノールで洗浄し乾燥して、7-(3-クロロ-5-メチルチオフェン-2-イル)-4-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-5-オン塩酸塩（1.03g）を淡黄色結晶として得た。

mp 192-193°C.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.41 (3H, s), 2.77 (3H, s), 2.94-2.98 (2H, m), 3.44 (1H, dd), 3.59 (1H, d), 3.90-4.08 (1H, m), 6.78 (1H, s), 7.72 (1H, d), 8.76 (1H, d).

参考例171

5-(2-クロロ-5-メチルフェニル)シクロヘキサン-1,3-ジオン（2.37g）、p-トルエンスルホニルヒドラジド（2g）、エタノール（20m1）の混合物を3.5時間加熱還流した。空冷後、析出した結晶をろ取し、5-(2-クロロ-5-メチルフェニル)-1-[2-(4-メチルフェニルスルホニル)ヒドラジノ]シクロヘキサン-3-オン（3.67g）を淡黄色結晶として得た。

mp 256-257°C (分解).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.21 (1H, dd), 2.29 (3H, s), 2.36-2.50 (6H, m), 3.42-3.57 (1H, m), 5.24 (1H, s), 7.07 (1H, dd), 7.28 (1H, s), 7.30 (1H, d), 7.42 (2H, d), 7.72 (2H, d), 8.78 (1H, br), 9.83 (1H, br).

参考例172

5-(2-クロロ-5-メチルフェニル)-1-[2-(4-メチルフェニルスルホニル)ヒドラジノ]シクロヘキサン-3-オン（2.03g）、無水炭酸カリウム（1.73g）、メタノール（20m1）の混合物を室温で30分間かき混ぜた。この混合物に、1,2-ジメトキシエタン（10m1）、プロモアセトン（0.

8.91 g) を加え、80°Cで4.5時間加熱攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣に酢酸エチル(200 ml)、水(30 ml)を加え振り混ぜ分液した。上層を水洗し減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、7-(2-クロロ-5-メチルフェニル)-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロシンノリン-5-オン(0.804 g)を褐色結晶として得た。

mp 65-70°C.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.36 (3H, s), 2.71 (3H, s), 2.86 (1H, dd), 3.07 (1H,ddd), 3.41 (1H, dd), 3.76 (1H,ddd), 3.88-4.03 (1H, m), 7.06 (1H, dd), 7.13 (1H, s), 7.32 (1H, dd), 9.15 (1H, s).

参考例 173

5-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)シクロヘキサン-1,3-ジオン(2.2 g)、p-トルエンスルホニルヒドラジド(2 g)、エタノール(20 ml)の混合物を2.5時間加熱還流した。空冷後、析出した結晶をろ取し、エタノールで洗浄して、5-(3-フルオロ-6-メチルフェニル)-1-[2-(4-メチルフェニルスルホニル)ヒドラジノ]シクロヘキサン-3-オン(1.64 g)を無色結晶として得た。

mp 241-242°C (分解).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.15 (1H, dd), 2.24 (3H, s), 2.27-2.60 (6H, m), 3.20-3.37 (1H, m), 5.23 (1H, s), 6.88-6.98 (1H, m), 7.12-7.22 (2H, m), 7.42 (2H, d), 7.72 (2H, d), 8.73 (1H, br), 9.82 (1H, br).

参考例 174

5-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-1-[2-(4-メチルフェニルスルホニル)ヒドラジノ]シクロヘキサン-3-オン(1.63 g)、無水炭酸カリウム(1.45 g)、メタノール(20 ml)、1,2-ジメトキシエタン(10 ml)の混合物に、氷冷下1-ブロモプロパン-2-オン(0.75 g)を加えた。室温で2時間攪拌し、80°Cに5時間加熱攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残

渣に酢酸エチル（70m1）、水（30m1）を加え振り混ぜ分液した。上層を水洗し減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、7-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロシンノリン-5-オン（0.265g）を黄褐色結晶として得た。

5 mp 127-128°C.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.34 (3H, s), 2.71 (3H, s), 2.85 (1H, dd), 2.98 (1H, ddd), 3.36 (1H, dd), 3.62-3.77 (2H, m), 6.87-7.02 (2H, m), 7.20 (1H, dd), 9.16 (1H, s).

10 参考例175

5-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)シクロヘキサン-1,3-ジオン（2.04g）、p-トルエンスルホニルヒドラジド（1.67g）、エタノール（15m1）の混合物を2.5時間加熱還流した。空冷後、析出した結晶をろ取し、エタノールで洗浄して、5-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-[2-(4-メチルフェニルスルホニル)ヒドラジノ]シクロヘキサン-3-オン（2.08g）を無色結晶として得た。

mp 244-245°C (分解).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.23 (1H, dd), 2.40 (3H, s), 2.43-2.60 (3H, m), 3.32-3.47 (1H, m), 5.23 (1H, s), 7.19-7.49 (5H, m), 7.72 (2H, d), 8.79 (1H, br), 9.85 (1H, s).

参考例176

5-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-[2-(4-メチルフェニルスルホニル)ヒドラジノ]シクロヘキサン-3-オン（2.0g）、無水炭酸カリウム（1.68g）、メタノール（20m1）、1,2-ジメトキシエタン（10m1）の混合物に、氷冷下1-ブロモプロパン-2-オン（0.87g）を加えた。室温で2時間攪拌し、6時間80°Cに加熱攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣に酢酸エチル（70m1）、水（30m1）を加え振り混ぜ分液した。上層を水洗し減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、7-

(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロシンノリン-5-オン (0. 338 g) を黄褐色結晶として得た。

m p 124-125°C (酢酸エチル-ヘキサンから再結晶) .

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2. 71 (3H, s), 2. 93 (1H, dd),
5 3. 05 (1H,ddd), 3. 48 (1H, dd), 3. 68-3. 85 (2H,
m), 7. 02-7. 10 (1H, m), 7. 24-7. 31 (2H, m), 9.
16 (1H, s) .

参考例 177

5-(2, 5-ジクロロフェニル) シクロヘキサン-1, 3-ジオン (1. 5 g)、
10 4-ジメチルアミノピリジン (1. 1 g)、酢酸 (0. 63 g) のジメチルホルム
アミド (60 ml) 溶液に、ジシクロヘキシリカルボジイミド (1. 3 g) を加え
室温で36時間かき混ぜた。減圧下溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルに溶かし、1
N水酸化ナトリウム水で抽出した。水層をろ過し、不溶物をろ去した。1 N 塩酸を
加え中和して、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫
15 酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、5-(2, 5-ジクロロフェニ
ル)-2-(1-ヒドロキシエチデン) シクロヘキサン-1, 3-ジオン (1.
4 g)を得た。これをエタノール (30 ml) に溶かし、ヒドラジン水和物 (0.
26 g)を加え、30分間加熱還流した。減圧下溶媒を留去して残渣を酢酸エチル
に溶かし、有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。
20 減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-
ヘキサン) に付し、6-(2, 5-ジクロロフェニル)-3-メチル-4, 5, 6,
7-テトラヒドロインダゾール-4-オン (1. 2 g) を無色結晶として得た。

m p 184-186°C.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2. 60 (3H, s), 2. 66-2. 82 (2H,
25 m), 2. 92 (1H, dd, J = 12, 16 Hz), 3. 20 (1H, dd, J
= 4, 16 Hz), 3. 83-4. 03 (1H, m), 7. 16-7. 37 (4H,
m) .

参考例 178

水酸化ナトリウム (4. 0 g) を水 (500 ml) に溶かし、アセトン (100

m 1)、ついで 2, 5-ジクロロベンツアルデヒド (15.9 g) を加え、室温で 1 時間攪拌した。アセトンを減圧下留去し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、減圧下濃縮して、4-(2, 5-ジクロロフェニル)-3-ブテン-2-オン (19.0 g) を得た。

5 20%ナトリウムエトキシドエタノール溶液 (6.2 g) に室温でエタノール (150 ml)、マロン酸ジエチル (14.6 g) を加え、ついで、4-(2, 5-ジクロロフェニル)-3-ブテン-2-オン (19.0 g) を少量づつ加えた。反応混合液を室温で 30 分かき混ぜ、2 時間加熱還流した。空冷後、溶媒を留去し、残渣に水を加え、水層を酢酸エチルで洗って濃縮した。2 M 水酸化ナトリウム (50 ml) を加え、2 時間加熱還流し、空冷後、2.5 M 硫酸 (50 ml) を 15 分かけて加え、1.5 時間加熱還流した。空冷後、析出した結晶をろ取し、水、トルエンで順次洗浄して、5-(2, 5-ジクロロフェニル) シクロヘキサン-1, 3-ジオン (9.9 g) を無色結晶として得た。

mp 187°C (分解) .

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.42-2.70 (4H, m), 3.71-3.89 (1H, m), 5.54 (1H, s), 7.16-7.43 (3H, m) .

参考例 179

水酸化ナトリウム (3.0 g) を水 (100 ml) に溶かし、アセトン (80 ml)、ついで 5-クロロ-2-メトキシベンツアルデヒド (11.8 g) のアセトン (30 ml) 溶液を滴下した。反応液を室温で 2 時間攪拌した。アセトンを減圧下留去し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、減圧下濃縮して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、4-(5-クロロ-2-メトキシフェニル)-3-ブテン-2-オン (6.8 g) を得た。

20%ナトリウムエトキシドエタノール溶液 (2.3 g) に室温でマロン酸ジエチル (5.4 g) を加え、ついで、4-(5-クロロ-2-メトキシフェニル)-3-ブテン-2-オン (6.8 g) を少量づつ加えた。反応混合液を室温で 30 分かき混ぜ、2 時間加熱還流した。空冷後、溶媒を留去し、残渣に水を加え、水層を酢酸エチルで洗って濃縮した。2 M 水酸化ナトリウム (18 ml) を加え、2 時間加熱還流した。空冷後、2.5 M 硫酸 (18 ml) を 15 分かけて加え、15 分間

加熱還流した。空冷後、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下溶媒を留去し、5-(5-クロロ-2-メトキシフェニル)シクロヘキサン-1,3-ジオン(7.3g)をアモルファスとして得た。

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.5-2.95 (4H, m), 3.4-3.88 (1H, m), 3.80 (3H, s), 5.61 (1H, s), 6.38 (1H, br), 6.77-7.28 (3H, m).

参考例180

2-ブロモ-4-フルオロトルエン(16.0g)の無水テトラヒドロフラン溶液に-78°Cで1.6Mブチルリチウムヘキサン溶液(55.5m1)を滴下した。同温で30分かき混ぜ、ジメチルホルムアミド(6.8g)のテトラヒドロフラン(20m1)溶液を滴下した。0°Cまで自然に昇温させ、反応液に氷水を加えた。反応液を酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し油状物として5-フルオロ-2-メチルベンツアルデヒド(11.5g)を得た。

アセトン(80m1)と水酸化ナトリウム(3.7g)、水(100m1)の混液に室温で5-フルオロ-2-メチルベンツアルデヒド(11.5g)のアセトン(30m1)溶液を滴下し、同温で1時間攪拌した。アセトンを減圧下留去し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、減圧下濃縮して、4-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-3-ブテン-2-オン(13.4g)を得た。

20%ナトリウムエトキシドエタノール溶液(5.9g)に室温でマロン酸ジエチル(14.0g)を加え、ついで、4-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-3-ブテン-2-オン(13.4g)を少量づつ加えた。反応混合液を室温で30分かき混ぜ、2時間加熱攪拌した。空冷後、溶媒を留去し、残渣に水を加え、水層を酢酸エチルで洗って濃縮した。2M水酸化ナトリウム(46m1)を加え、2時間加熱還流した。空冷後、2.5M硫酸(46m1)を10分かけて加え、30分間加熱還流した。空冷後、析出した結晶をろ取し、水、イソプロピルエーテルで順次洗浄して、5-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)シクロヘキサン-1,

3-ジオン (8. 6 g) を無色結晶として得た。

mp 175-176°C.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2. 30 (3H, s), 2. 27-2. 56 (4H, m), 2. 5-4. 3 (1H, br), 3. 44-3. 63 (1H, m), 5. 55 (1H, s), 6. 77-7. 01 (2H, m), 7. 09-7. 17 (1H, m).

参考例 181

4-フルオロトルエン (21. 5 g)、ジクロロメチルメチルエーテル (56. 1 g) のジクロロメタン (160 ml) 溶液に室温で、四塩化チタン (92. 6 g) 10 のジクロロメタン (50 ml) 溶液を滴下した。同温で5時間かき混ぜ、反応液を氷の上に注いだ。有機層を水、炭酸水素ナトリウム水、水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し油状物として2-フルオロ-5-メチルベンツアルデヒドと5-フルオロ-2-メチルベンツアルデヒドの約1:7混合物 (28. 1 g)を得た。

15 アセトン (160 ml) と水酸化ナトリウム (6. 4 g)、水 (200 ml) の混液に0°Cで2-フルオロ-5-メチルベンツアルデヒドと5-フルオロ-2-メチルベンツアルデヒドの約1:7混合物 (28. 1 g) のアセトン (40 ml) 溶液を滴下し、同温で1時間攪拌した。1N塩酸 (160 ml) を加え、アセトンを減圧下留去した。残渣を酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-ヘキサン) に付し、4-(2-フルオロ-5-メチルフェニル)-3-ブテン-2-オン (18. 2 g)を得た。

20 %ナトリウムエトキシドエタノール溶液 (1. 4 g) に室温でマロン酸ジエチル (3. 3 g) を加え、ついで、4-(2-フルオロ-5-メチルフェニル)-25 3-ブテン-2-オン (3. 5 g) を少量づつ加えた。反応混合液を室温で30分かき混ぜ、2時間加熱還流した。空冷後、溶媒を留去し、残渣に水を加え、水層を酢酸エチルで洗い、濃縮した。2M水酸化ナトリウム (11 ml) を加え、2時間加熱還流した。空冷後、2. 5M硫酸 (11 ml) を5分かけて加え、30分間加熱還流した。空冷後、析出した結晶をろ取し、水、イソプロピルエーテルで順次

洗浄して、5-(2-フルオロ-5-メチルフェニル)シクロヘキサン-1,3-ジオン(1.6g)を無色結晶として得た。

m.p. 174°C (分解).

¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆) δ: 2.31 (3H, s), 2.47-2.93 (4H, m), 3.48-3.68 (1H, m), 5.56 (1H, s), 6.77-7.30 (1H, br), 6.86-7.07 (3H, m).

参考例182

4-クロロトルエン(25.0g)、ジクロロメチルメチルエーテル(45.4g)のジクロロメタン(160mL)溶液に室温で、四塩化チタン(74.9g)のジクロロメタン(40mL)溶液を滴下した。同温で15時間かき混ぜ、反応液を氷の上に注いだ。有機層を水、炭酸水素ナトリウム水、水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-ヘキサン)に付し、油状物として粗2-クロロ-5-メチルベンツアルデヒド(18.3g)と5-クロロ-2-メチルベンツアルデヒド(4.1g)をそれぞれ得た。

アセトン(160mL)と水酸化ナトリウム(2.6g)、水(160mL)の混液に0°Cで粗2-クロロ-5-メチルベンツアルデヒド(18.3g)のアセトン(30mL)溶液を滴下し、同温で1時間攪拌した。アセトンを減圧下留去し、残渣を酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、減圧下濃縮し、4-(2-クロロ-5-メチルフェニル)-3-ブテン-2-オン(18.9g)を油状物として得た。

20%ナトリウムエトキシドエタノール溶液(4.3g)に室温でマロン酸ジエチル(10.1g)を加え、ついで、4-(2-クロロ-5-メチルフェニル)-3-ブテン-2-オン(18.9g)を少量づつ加えた。反応混合液を室温で30分かき混ぜ、2時間加熱還流した。空冷後、溶媒を留去し、残渣に水を加え、水層を酢酸エチルで洗って濃縮した。2M水酸化ナトリウム(33mL)を加え、2時間加熱還流した。空冷後、2.5M硫酸(33mL)を15分かけて加え、30分間加熱還流した。空冷後、析出した結晶をろ取し、水、イソプロピルエーテルで順次洗浄して、5-(2-クロロ-5-メチルフェニル)シクロヘキサン-1,3-

ージオン (7. 8 g) を無色結晶として得た。

mp 186–188°C.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2. 33 (3H, s), 2. 38–2. 72 (4H, m), 3. 2–5. 4 (1H, br), 3. 73–3. 93 (1H, m), 5. 5 5 (1H, s), 7. 01 (1H, d, J=8 Hz), 7. 03 (1H, s), 7. 26 (1H, d, J=8 Hz).

また、アセトン (80 ml) と水酸化ナトリウム (1. 2 g)、水 (80 ml) の混液に 0°C で 5-クロロ-2-メチルベンツアルデヒド (4. 1 g) のアセトン (10 ml) 溶液を滴下し、同温で 1 時間攪拌した。アセトンを減圧下留去し、残渣を酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、減圧下濃縮し、4-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-3-ブテン-2-オン (5. 5 g) を油状物として得た。

20% ナトリウムエトキシドエタノール溶液 (9. 5 g) に室温でマロン酸ジエチル (4. 5 g) を加え、ついで、4-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-3-ブテン-2-オン (5. 5 g) を少量づつ加えた。反応混合液を室温で 30 分かき混ぜ、2 時間加熱還流した。空冷後、溶媒を留去し、残渣に水を加え、水層を酢酸エチルで洗って濃縮した。2 M 水酸化ナトリウム (15 ml) を加え、2 時間加熱還流した。空冷後、2. 5 M 硫酸 (15 ml) を 15 分かけて加え、30 分間加熱還流した。空冷後、析出した結晶をろ取し、水、イソプロピルエーテルで順次洗浄して、5-(5-クロロ-2-メチルフェニル) シクロヘキサン-1, 3-ジオン (2. 9 g) を無色結晶として得た。

mp 180–181°C.

¹H-NMR (CDCl₃-DMSO-d₆) δ : 2. 31 (3H, s), 2. 35–2. 84 (4H, m), 3. 37–3. 73 (1H, m), 5. 56 (1H, s), 6. 9–7. 43 (1H, br), 7. 08–7. 26 (3H, m).

参考例 183

水酸化ナトリウム (3 g) を水 (200 ml) に溶かし、アセトン (80 ml)、ついで 5-フルオロ-2-メトキシベンツアルデヒド (10 g) のアセトン (25 ml) 溶液を滴下した。反応液を室温で 4 時間攪拌した。アセトンを減圧下留去し、

酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、減圧下濃縮して、
4-(5-フルオロ-2-メトキシフェニル)-3-ブテン-2-オン(1.3g)を得た。

20%ナトリウムエトキシドエタノール溶液(21.4g)に室温でマロン酸ジ
5 エチル(11.2g)を加え、ついで、4-(5-フルオロ-2-メトキシフェニル)-3-ブテン-2-オン(1.3g)を少量づつ加えた。反応混合液を室温で3
0分かき混ぜ、2時間加熱還流した。空冷後、溶媒を留去し、残渣に水を加え、水
層を酢酸エチルで洗って濃縮した。2M水酸化ナトリウム(50ml)を加え、2
時間加熱還流した。空冷後、2.5M硫酸(50ml)を15分かけて加え、15
10 分間加熱還流した。空冷後、析出した結晶を酢酸エチルで洗浄し、5-(5-フル
オロ-2-メトキシフェニル)シクロヘキサン-1,3-ジオン(9.6g)を淡
黄色結晶として得た。

mp 160-161°C.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 2.3-2.66(4H, m), 3.5-3.
15 6.6(1H, m), 3.80(3H, s), 5.29(1H, s), 6.96-7.
1.17(3H, m), 11.20(1H, br).

参考例184

1.6Mブチルリチウムヘキサン溶液(32ml)に無水テトラヒドロフラン(1
0.0ml)を加え、2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン(8.4ml)を-
20 70°C以下で滴下した。ついで、1-クロロ-4-フルオロベンゼン(6.5g)
の無水テトラヒドロフラン(20ml)溶液を滴下し、-70°C以下で2時間かき
混ぜた。ジメチルホルムアミド(6.5g)のテトラヒドロフラン(15ml)溶
液を滴下し、0°Cまで自然に昇温させた。反応液に氷水を加え、酢酸エチルで抽出
し有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶
媒を留去し油状物として、5-クロロ-2-フルオロベンツアルデヒド(5.1g)
を得た。

アセトン(22ml)と水酸化ナトリウム(0.83g)、水(55ml)の混
液に室温で5-クロロ-2-フルオロベンツアルデヒド(3.5g)のアセトン(2
0ml)溶液を滴下し、同温で15時間攪拌した。アセトンを減圧下留去し、酢酸

エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、減圧下濃縮して、4-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-ブテン-2-オン(4.3 g)を得た。

20%ナトリウムエトキシドエタノール溶液(7.4 g)に室温でマロン酸ジエチル(3.6 g)を加え、ついで、4-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-ブテン-2-オン(4.3 g)を少量づつ加えた。反応混合液を室温で30分かき混ぜ、2時間加熱攪拌した。空冷後、溶媒を留去し、残渣に水を加え、水層を酢酸エチルで洗って濃縮した。2M水酸化ナトリウム(17 ml)を加え、1時間加熱還流した。空冷後、2.5M硫酸(17 ml)を10分かけて加え、30分間加熱還流した。空冷後、析出した結晶をろ取し、水、イソプロピルエーテルで順次洗浄して、5-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)シクロヘキサン-1,3-ジオン(4.1 g)を淡黄色結晶として得た。

mp 176-177°C.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 2.33-2.72(4H, m), 3.43-3.65(1H, m), 5.30(1H, s), 7.18-7.39(2H, m), 7.47-7.52(1H, m), 10.78(1H, br).

実施例136(化合物141, 142の製造)

(±)-7-(2,5-ジクロロフェニル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン塩酸塩(3.0 g)のメタノール(50 ml)溶液に28%ナトリウムメトキシドメタノール溶液(2.7 g)を加えた。50°Cで1時間かき混ぜ、減圧下溶媒を留去した。水を加え、析出した結晶を水洗し、乾燥して(±)-7-(2,5-ジクロロフェニル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリンを得た。

(±)-7-(2,5-ジクロロフェニル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン(2.3 g)のエタノール(10 ml)溶液にL-ピログルタミン酸(0.81 g)のエタノール(5 ml)溶液を80°Cで加えた。徐々に室温に戻し、6時間攪拌した。結晶をろ取し、エタノールで洗い、(+)-7-(2,5-ジクロロフェニル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリンL-ピログルタミン酸塩(1.

6.1 g)を得た。この結晶をエタノールから再結晶した後、メタノールに懸濁し、28%ナトリウムメトキシドメタノール溶液(0.5 g)を加えて、減圧下溶媒を留去した。得られた結晶を水で洗い乾燥した後に、アセトニトリルより再結晶した。結晶をエタノール(10 ml)に溶かし、次いでメタンスルホン酸(0.12 g)を加え濃縮した。得られた結晶をエタノールから再結晶して、(+)-7-(2,5-ジクロロフェニル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリンメタンスルホン酸塩(化合物141)(0.25 g, 99.8%ee)を得た。

m.p. 248°C (分解) .

元素分析値 C₁₇H₁₇C₁₂N₅ · 2MeSO₃Hとして

Calcd. C, 41.16; H, 4.54; N, 12.63; Cl, 12.79.

Found C, 41.16; H, 4.42; N, 12.40; Cl, 12.51.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 2.38(6H, s), 2.58-2.96(1H, m), 2.73(3H, s), 2.97-4.2(4H, m), 7.2-8.4(4H, br), 7.38-7.80(4H, m), 8.45(1H, d, J=6 Hz), 10.64(1H, s).

L-ピログルタミン酸で分割した母液と洗液に28%ナトリウムメトキシドメタノール溶液(1.5 g)を加え、濃縮後、水で洗い(-)-異性体リッチな結晶(1.9 g)を得た。これをエタノール(10 ml)に溶かし、D-ピログルタミン酸(0.68 g)を加え、加熱し均一な溶液として濃縮した。残渣をエタノールから再結晶して(-)-7-(2,5-ジクロロフェニル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン D-ピログルタミン酸塩(1.0 g)を得た。この結晶をメタノールに懸濁し、28%ナトリウムメトキシドメタノール溶液(0.8 g)を加えて、減圧下溶媒を留去した。得られた結晶を水で洗い乾燥した後に、エタノール(10 ml)に溶かし、次いでメタンスルホン酸(0.41 g)を加え濃縮した。得られた結晶をエタノールから再結晶して、(-)-7-(2,5-ジクロロフェニル)-5-グアニジノイミノ-4-メチ

ルー 5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリンメタンスルホン酸塩（化合物 142）
(0.31 g, 99.0% e.e)を得た。

m.p. 258°C (分解) .

元素分析値 C₁₇H₁₇C₁₂N₅ · 2MeSO₃Hとして

5 Calcd. C, 41.16; H, 4.54; N, 12.63; Cl,
12.79.

Found C, 40.97; H, 4.55; N, 12.31; Cl,
12.71.

¹H-NMR (DMSO-d₆) は化合物 141 と一致した。

10 実施例 137 (化合物 143, 144 の製造)

(±)-7-(3,5-ジクロロチオフェン-2-イル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン塩酸塩 (3.0 g) のメタノール (30 ml) 溶液に 28% ナトリウムメトキシドメタノール溶液 (3 g) を加えた。50°Cで1時間かき混ぜ、減圧下溶媒を留去した。水を加え、析出した結晶を水洗し、乾燥して (±)-7-(3,5-ジクロロチオフェン-2-イル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリンを得た。

(±)-7-(3,5-ジクロロチオフェン-2-イル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン (1.6 g) のエタノール (10 ml) 溶液に L-ピログルタミン酸 (0.56 g) のエタノール (2 ml) 溶液を 80°Cで加えた。徐々に室温に戻し、室温で 6 時間攪拌した。結晶をろ取し、エタノールで洗い、 (+)-7-(3,5-ジクロロチオフェン-2-イル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン L-ピログルタミン酸塩 (1.2 g)を得た。この結晶をエタノールから再結晶した後、メタノールに懸濁し、 28% ナトリウムメトキシドメタノール溶液 (0.6 g) を加えて、減圧下溶媒を留去した。得られた結晶を水で洗い乾燥し、エタノール (10 ml) に溶かし、次いでメタンスルホン酸 (0.098 g) を加え濃縮した。得られた結晶をエタノールから再結晶して、 (+)-7-(3,5-ジクロロチオフェン-2-イル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5,6,7,8-テト

ラヒドロキノリンメタンスルホン酸塩（化合物143）（0.1g, 99.6%ee）を得た。

mp. 168–172°C.

元素分析値 C₁₅H₁₅C₁₂N₅S · 2MeSO₃Hとして

5 Calcd. C, 36.43; H, 4.14; N, 12.49.

Found C, 36.54; H, 4.10; N, 12.66.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.37 (6H, s), 2.67–2.92 (1H, m), 2.80 (3H, s), 3.02–4.12 (4H, m), 7.24 (1H, s), 7.4–8.1 (4H, br), 7.68 (1H, d, J=5 Hz), 8.58 (1H, d, J=5 Hz), 10.72 (1H, s).

L-ピログルタミン酸で分割した母液と洗液に28%ナトリウムメトキシドメタノール溶液（0.8g）を加え、濃縮後、水で洗い（-）-異性体リッチな結晶（1.3g）を得た。これをエタノールにとかし、D-ピログルタミン酸（0.46g）を加え、加熱し均一な溶液とした。冷却し、析出した結晶をろ取して（-）-7-（3,5-ジクロロチオフェン-2-イル）-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン D-ピログルタミン酸塩を得た。この結晶をメタノールに懸濁し、28%ナトリウムメトキシドメタノール溶液（0.8g）を加えて、減圧下溶媒を留去した。得られた結晶を水で洗い乾燥した後に、エタノール（10ml）に溶かし、次いでメタンスルホン酸（0.32g）を加え濃縮した。得られた結晶をエタノールから再結晶して、（-）-7-（3,5-ジクロロチオフェン-2-イル）-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリンメタンスルホン酸塩（化合物144）（0.39g, 99.6%ee）を得た。

mp. 172–176°C.

25 元素分析値 C₁₅H₁₅C₁₂N₅S · 2MeSO₃Hとして

Calcd. C, 36.43; H, 4.14; N, 12.49.

Found C, 36.63; H, 3.94; N, 12.32.

¹H-NMR (DMSO-d₆) は化合物143と一致した。

実施例138（化合物145の製造）

7-(2-クロロフェニル)-4-(4-クロロフェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロシンノリン-5-オン(0. 18 g)、アミノグアニジン塩酸塩(65 mg)のエタノール(10 ml)溶液に濃塩酸(0. 12 ml)、水(0. 12 ml)を加え6時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、残渣に炭酸水素ナトリウム水を加えてアルカリ性にして酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-メタノール)に付した。得られた結晶を1 N 塩酸(1 ml)に溶かし、濃縮した。残渣をエタノール-酢酸エチルから再結晶し、7-(2-クロロフェニル)-4-(4-クロロフェニル)-5-グアニジノイミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロシンノリン塩酸塩(化合物145)(0. 13 g)を無色結晶として得た。

m p 196°C (分解) .

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2. 72-3. 01 (1H, m), 3. 06-2. 8 (1H, m), 3. 3-5. 2 (2H, m), 3. 72-3. 99 (1H, m), 6. 0-8. 6 (4H, broad), 7. 28-7. 77 (8H, s), 9. 12 (1H, s), 11. 62 (1H, s) .

実施例139(化合物146の製造)

6-(2-クロロフェニル)-3-フェニルアミノ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロインダゾール-4-オン(0. 4 g)、アミノグアニジン塩酸塩(0. 16 g)、濃塩酸(0. 31 ml)、水(0. 31 ml)、エタノール(20 ml)の混合物を6時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、残渣に炭酸水素ナトリウム水を加えてアルカリ性にして酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗し、減圧下濃縮した。残渣をエタノールに溶かし1 N 塩酸(5 ml)を加えて濃縮し、析出した結晶をエタノールから再結晶して6-(2-クロロフェニル)-4-グアニジノイミノ-3-フェニルアミノ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロインダゾール塩酸塩(化合物146)(0. 23 g)を無色結晶として得た。

m p. 208-210°C.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2. 72 (1H, dd), 2. 86-3. 16 (3H, m), 3. 6-3. 9 (1H, m), 6. 6-8. 5 (4H, br), 6. 84 (1H, t), 7. 20-7. 63 (9H, m), 10. 68 (1H, s) .

実施例 140 (化合物 147 の製造)

6-(2-クロロフェニル)-3-フェニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロイ
ンダゾール-4-オン (0. 05 g)、アミノグアニジン塩酸塩 (0. 021 g)、
濃塩酸 (0. 039 ml)、水 (0. 039 ml)、エタノール (5 ml) の混合
5 物を 5 時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、残渣をエタノールから再結晶して
6-(2-クロロフェニル)-4-グアニジノイミノ-3-フェニル-4, 5, 6,
7-テトラヒドロインダゾール塩酸塩 (化合物 147) (0. 04 g) を無色結晶
として得た。

mp. 185°C (分解) .

10 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆) δ : 2. 73 (1H, dd, J = 12, 16 Hz), 2. 96 - 3. 12 (3H, m), 3. 6 - 3. 9 (1H, m), 6. 6 - 8. 4 (4H, br), 7. 16 - 7. 8 (9H, m), 10. 97 (1H, s) .

実施例 141 (化合物 148 の製造)

6-(2-クロロフェニル)-3-メトキシメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒ
15 ドロインダゾール-4-オン (0. 1 g)、アミノグアニジン塩酸塩 (0. 046 g)、濃塩酸 (0. 086 ml)、水 (0. 086 ml)、エタノール (10 ml) の混合物を 5 時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、残渣に炭酸水素ナトリウム
の水を加えてアルカリ性にして酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗し、減圧下濃縮
した。残渣を 1N 塩酸 (1 ml) に溶かし、濃縮した。得られた結晶をエタノール
20 - 酢酸エチルから再結晶して、6-(2-クロロフェニル)-4-グアニジノイミ
ノ-3-メトキシメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロインダゾール塩酸塩 (化
合物 148) (0. 06 g) を無色結晶として得た。

mp. 210 - 212°C.

元素分析値 C₁₆H₁₉C₁N₆O · 2HCl として

25 Calcd. C, 45. 78; H, 5. 04; N, 20. 02.

Found C, 45. 70; H, 5. 08; N, 19. 89.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆) δ : 2. 69 (1H, dd, J = 12, 16 Hz), 2. 89 - 3. 12 (3H, m), 3. 3 (3H, s), 3. 51 - 3. 76 (1H, m), 4. 69 (2H, s), 6. 9 - 8. 4 (4H, br), 7. 2

6 - 7. 65 (4 H, m), 10. 97 (1 H, s).

実施例 142 (化合物 149 の製造)

1-ベンジル-6-(2-クロロフェニル)-3-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロインダゾール-4-オン (0. 3 g)、アミノグアニジン塩酸塩 (0. 11 g)、濃塩酸 (0. 21 ml)、水 (0. 21 ml)、エタノール (20 ml) の混合物を 18 時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、得られた結晶をエタノール-水から再結晶して、1-ベンジル-6-(2-クロロフェニル)-4-グアニジノイミノ-3-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロインダゾール塩酸塩 (化合物 149) (0. 37 g) を無色結晶として得た。

mp. 151-153°C.

元素分析値 C₂₂H₂₃C₁N₆ · 2HCl · 0. 5H₂O として

Calcd. C, 58. 41; H, 5. 57; N, 18. 58.

Found C, 58. 73; H, 5. 46; N, 18. 39.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2. 41 (3 H, s), 2. 69 (1 H, dd), 2. 81-3. 74 (4 H, m), 5. 14-5. 36 (2 H, m), 6. 8-7. 65 (4 H, br), 7. 08-7. 63 (9 H, m), 10. 70 (1 H, s).

実施例 143 (化合物 150 の製造)

6-(2-クロロフェニル)-3-メチル-2-フェニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロインダゾール-4-オン (0. 6 g)、アミノグアニジン塩酸塩 (0. 24 g)、濃塩酸 (0. 45 ml)、水 (0. 45 ml)、エタノール (20 ml) の混合物を 12 時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、得られた結晶をエタノール-水から再結晶して、6-(2-クロロフェニル)-4-グアニジノイミノ-3-メチル-2-フェニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロインダゾール塩酸塩 (化合物 150) (0. 73 g) を無色結晶として得た。

mp. 192-194°C.

元素分析値 C₂₁H₂₁C₁N₆ · HCl · H₂O として

Calcd. C, 56. 38; H, 5. 41; N, 18. 79.

Found C, 56. 57; H, 5. 41; N, 18. 76.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2. 52 (3H, s), 2. 73 (1H, d d), 2. 95 (1H, dd), 3. 0-3. 2 (1H, m), 3. 25-3. 52 (1H, m), 3. 57-3. 8 (1H, m), 6. 8-8. 4 (4H, br), 7. 26-7. 75 (9H, m), 10. 9 (1H, br).

5 実施例144 (化合物151の製造)

6-(2-クロロフェニル)-3-メチル-1-(2-フェニルエチル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロインダゾール-4-オン (0. 15 g)、アミノグアニジン塩酸塩 (0. 055 g)、濃塩酸 (0. 1m1)、水 (0. 1m1)、エタノール (1.5m1) の混合物を12時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、得られた結晶をエタノールから再結晶して、6-(2-クロロフェニル)-4-グアニジノイミノ-3-メチル-1-(2-フェニルエチル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロインダゾール塩酸塩 (化合物151) (0. 07 g) を無色結晶として得た。
mp. 152-154°C.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2. 33-2. 7 (3H, m), 2. 42 (3H, s), 2. 83-2. 92 (1H, m), 3. 01 (2H, t), 3. 28-3. 55 (1H, m), 4. 21 (2H, m), 6. 2-8. 4 (4H, br), 6. 97-7. 5 (9H, m), 10. 72 (1H, s).

実施例145 (化合物152の製造)

6-(2-クロロフェニル)-3-メチル-2-(2-フェニルエチル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロインダゾール-4-オン (0. 20 g)、アミノグアニジン塩酸塩 (0. 073 g)、濃塩酸 (0. 14m1)、水 (0. 14m1)、エタノール (1.5m1) の混合物を12時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、得られた結晶をエタノールから再結晶して、6-(2-クロロフェニル)-4-グアニジノイミノ-3-メチル-2-(2-フェニルエチル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロインダゾール塩酸塩 (化合物152) (0. 17 g) を無色結晶として得た。

mp. 185°C (分解).

元素分析値 C₂₃H₂₅C₁N₆ · HC₁ · 0. 5H₂Oとして

Calcd. C, 59. 23; H, 5. 83; N, 18. 02.

Found C, 59.36; H, 5.75; N, 17.89.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.30 (3H, s), 2.66 (1H, d d), 2.8-3.15 (3H, m), 3.06 (2H, t), 3.5-3.7 (1H, m), 4.27 (2H, t), 6.2-8.0 (4H, br), 7.05-7.63 (9H, m), 10.71 (1H, s).

実施例146 (化合物153の製造)

6-(2-クロロフェニル)-3-メチル-1-(3-フェニルプロピル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロインダゾール-4-オン (0.11g)、アミノグアニン塩酸塩 (0.048g)、濃塩酸 (0.073ml)、水 (0.073ml)、エタノール (10ml) の混合物を8時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、得られた結晶をエタノールから再結晶して、6-(2-クロロフェニル)-4-グアニジノイミノ-3-メチル-1-(3-フェニルプロピル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロインダゾール塩酸塩 (化合物153) (0.12g) を無色結晶として得た。

m.p. 210°C (分解) .

元素分析値 C₂₄H₂₇C₁N₆ · HC₁ · 0.5H₂Oとして

Calcd. C, 60.00; H, 6.08; N, 17.49.

Found C, 60.11; H, 6.00; N, 17.65.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.92-2.13 (2H, m), 2.3-2.76 (3H, m), 2.4 (3H, s), 2.8-3.1 (3H, m), 3.53-3.74 (1H, m), 3.83-4.16 (2H, m), 6.6-8.4 (4H, br), 7.08-7.65 (9H, m), 10.81 (1H, s) .

実施例147 (化合物154の製造)

6-(2-クロロフェニル)-3-メチル-2-(3-フェニルプロピル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロインダゾール-4-オン (0.25g)、アミノグアニン塩酸塩 (0.11g)、濃塩酸 (0.16ml)、水 (0.16ml)、エタノール (15ml) の混合物を8時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、得られた結晶をエタノール-水から再結晶して、6-(2-クロロフェニル)-4-グアニジノイミノ-3-メチル-2-(3-フェニルプロピル)-4, 5, 6, 7-テ

トラヒドロインダゾール塩酸塩（化合物154）（0.24g）を無色結晶として得た。

mp. 170-180°C.

元素分析値 C₂₄H₂₇C₁N₆ · HCl · 0.5H₂Oとして

5 Calcd. C, 60.00; H, 6.08; N, 17.49.

Found C, 60.35; H, 5.85; N, 17.38.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.96-2.17 (2H, m), 2.38-2.77 (3H, m), 2.51 (3H, s), 2.8-3.12 (3H, m), 3.2-3.74 (1H, m), 3.93-4.23 (2H, m), 6.6-8.4 (4H, br), 7.13-7.63 (9H, m), 10.74 (1H, s).

実施例148（化合物155の製造）

7-(2,5-ジクロロチオフェン-3-イル)-4-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロシンノリン-5-オン（145mg）、1-アミノ-3-ヒドロキシグアニジン塩酸塩（61mg）にエタノール（3ml）、濃塩酸（0.05ml）を加え90°Cで1.5時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し残渣をエタノール-アセトンから再結晶し、7-(2,5-ジクロロチオフェン-3-イル)-5-(1-ヒドロキシグアニジン-3-イル)イミノ-4-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロシンノリン塩酸塩（化合物155）（80mg）を灰白色結晶として得た。

mp 176-178°C.

元素分析値 C₁₄H₁₆N₆C₁O₅S · 2HCl · 0.5H₂Oとして

Calcd. C, 35.99; H, 3.57; N, 17.99.

Found C, 35.90; H, 3.84; N, 17.72.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.77 (3H, S), 2.84-3.42 (5H, m), 7.40 (1H, S), 8.49 (2H, br), 9.31 (1H, s), 11.27 (1H, br), 11.73 (1H, br).

実施例149（化合物156の製造）

7-(2-クロロフェニル)-4-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロシンノリン-5-オン（101mg）、1-アミノ-3-ヒドロキシグアニジン塩酸塩（48mg）にエタノール（2ml）、濃塩酸（0.05ml）を加え90°Cで1.

5時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し残渣をエタノールで洗浄し乾燥して、7-(2-クロロフェニル)-5-(1-ヒドロキシグアニジン-3-イル)イミノ-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロシンノリン塩酸塩(化合物156)(110mg)を灰白色結晶として得た。

5 mp 210°C (分解).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.76 (3H, s), 2.88 (1H, d d), 3.23 (1H, d d d), 3.36-3.68 (3H, m), 7.31-7.54 (3H, m), 7.63 (1H, d d), 8.45 (2H, b r), 9.27 (1H, s), 11.20 (1H, b r), 11.58 (1H, b r).

10 実施例150(化合物157の製造)

7-(2-クロロフェニル)-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-5-オン-1-オキシド(0.23g)、アミノグアニジン塩酸塩(100mg)にエタノール(6m1)、濃塩酸(0.1m1)を加え3時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し結晶をろ取し乾燥して、7-(2-クロロフェニル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-1-オキシド塩酸塩(化合物157)(220mg)を無色結晶として得た。

mp 202-203°C.

元素分析値C₁₇H₁₈N₅C1·HC1·H₂Oとして

Calcd. C, 51.27; H, 5.31; N, 17.58.

20 Found C, 51.02; H, 5.29; N, 17.34.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.61 (3H, s), 2.74-2.96 (2H, m), 3.18 (1H, b r), 3.45-3.65 (2H, m), 7.27-7.51 (4H, m), 7.60 (1H, d), 7.74 (4H, b r), 8.23 (1H, d), 11.20 (1H, b r).

25 実施例151(化合物158の製造)

7-(2,5-ジクロロチオフェン-3-イル)-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-5-オン-1-オキシド(426mg)、アミノグアニジン塩酸塩(159mg)にエタノール(8m1)、濃塩酸(0.15m1)を加え105°Cで2時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し結晶をろ取し乾燥して、7

-(2,5-ジクロロチオフェン-3-イル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5,6,7,8-テトラヒドキノリン-1-オキシド塩酸塩(化合物158)(480mg)を無色結晶として得た。

mp 300°C以上。

5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆) δ : 2.61 (3H, s), 2.69-3.60 (5H, m), 7.31 (1H, d), 7.38 (1H, s), 7.69 (4H, br), 8.27 (1H, d), 11.10 (1H, br).

実施例152(化合物159の製造)

7-(2-クロロフェニル)-4-メチル-5,6,7,8-テトラヒドシンノリン-5-オン-1-オキシド(173mg)、アミノグアニジン塩酸塩(73mg)にエタノール(4ml)、濃塩酸(0.07ml)を加え浴温90°Cで3.5時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し結晶をろ取し乾燥して、7-(2-クロロフェニル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロシンノリン-1-オキシド塩酸塩(化合物159)(195mg)を無色結晶として得た。

mp 283-284°C.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆) δ : 2.59 (3H, s), 2.83 (1H, d), 2.94 (1H, dd), 3.18-3.25 (1H, m), 3.26-3.48 (1H, m), 3.50-3.70 (1H, m), 7.30-7.63 (4H, m), 7.89 (4H, br), 8.50 (1H, s) 11.57 (1H, br).

実施例153(化合物160の製造)

7-(2-クロロフェニル)-4-メチル-5,6,7,8-テトラヒドシンノリン-5-オン-2-オキシド(116mg)、アミノグアニジン塩酸塩(49mg)にエタノール(3ml)、濃塩酸(0.05ml)を加え浴温100°Cで3時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し結晶をろ取し乾燥して、7-(2-クロロフェニル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロシンノリン-2-オキシド塩酸塩(化合物160)(116mg)を無色結晶として得た。

mp 249-250°C.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2. 61 (3H, s), 2. 78 (1H, d d), 2. 89 - 2. 97 (1H, m), 3. 08 - 3. 22 (1H, m), 3. 28 (1H, d), 3. 53 - 3. 73 (1H, m), 7. 30 - 7. 63 (4H, m), 7. 74 (4H, b r), 8. 35 (1H, s) 11. 00 (1H, b r).

5 実施例 154 (化合物 161 の製造)

7-(2, 5-ジクロロフェニル)-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロシンノリン-5-オン (246 mg)、アミノグアニジン塩酸塩 (98 mg) にエタノール (5m1)、濃塩酸 (0. 1m1) を加え浴温 110°Cで 1. 5 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し結晶をろ取し乾燥して、7-(2, 5-ジクロロフェニル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロシンノリン塩酸塩 (化合物 161) (215 mg) を灰白色結晶として得た。

mp 256 - 258°C.

元素分析値 C₁₆H₁₆N₆C₁ · 2HCl として

Calcd. C, 44. 06; H, 4. 16; N, 19. 27.

15 Found C, 43. 98; H, 4. 18; N, 19. 13.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2. 74 (3H, s), 2. 93 (1H, d d), 3. 15 - 3. 70 (4H, m), 7. 44 (1H, dd), 7. 56 (1H, d), 7. 77 (1H, d), 7. 96 (4H, b r), 9. 28 (1H, s), 11. 59 (1H, b r).

20 実施例 155 (化合物 162 の製造)

7-(2-クロロ-5-メチルフェニル)-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-5-オン (1. 1g)、アミノグアニジン塩酸塩 (0. 51g) のエタノール (30m1) 溶液に濃塩酸 (0. 96m1) と水 (0. 96m1) を加え 5 時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、析出した結晶をエタノールから再結晶し、7-(2-クロロ-5-メチルフェニル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン塩酸塩 (化合物 162) (1. 5 g) を無色結晶として得た。

mp 240 - 243°C.

元素分析値 C₁₈H₂₀N₅C₁ · 2HCl · 0. 3H₂O として

Calcd. C, 51.45; H, 5.42; N, 16.67.

Found C, 51.60; H, 5.68; N, 16.53.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.35 (3H, s), 2.77-3.04 (1H, m), 2.91 (3H, s), 3.15-3.33 (1H, m), 3.39-3.75 (3H, m), 7.16 (1H, d, J=8Hz), 7.36 (1H, d, J=8Hz), 7.48 (1H, s), 7.5-8.4 (4H, br), 7.86 (1H, d, J=6Hz), 8.65 (1H, d, J=6Hz), 11.44 (1H, s).

実施例156 (化合物163の製造)

7-(2-フルオロ-5-メチルフェニル)-4-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-5-オン (1.1g)、アミノグアニジン塩酸塩 (0.54g) のエタノール (30ml) 溶液に濃塩酸 (1.0ml) と水 (1.0ml) を加え7時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、残渣を水に溶かした。酢酸エチルで洗浄し、水層に炭酸水素ナトリウム水を加えてアルカリ性にして酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下濃縮した。残渣をエタノールに溶かし1N塩酸 (10ml) を加えて濃縮し、析出した結晶をエタノールから再結晶して、7-(2-フルオロ-5-メチルフェニル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン塩酸塩 (化合物163) (1.4g) を無色結晶として得た。

mp 230-235°C.

元素分析値C₁₈H₂₀FN₅·2HClとして

Calcd. C, 54.28; H, 5.57; N, 17.58.

Found C, 54.10; H, 5.50; N, 17.27.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.32 (3H, s), 2.75-3.02 (1H, m), 2.87 (3H, s), 3.21 (1H, dd, J=4, 18Hz), 3.31-3.63 (3H, m), 7.06-7.27 (2H, m), 7.4 (1H, d, J=7Hz), 7.5-8.4 (4H, br), 7.84 (1H, d, J=6Hz), 8.63 (1H, d, J=6Hz), 11.54 (1H, s).

実施例157 (化合物164の製造)

7-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-5-オン(1.0 g)、アミノグアニジン塩酸塩(0.46 g)のエタノール(30 ml)溶液に濃塩酸(0.9 ml)と水(0.9 ml)を加え5時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、残渣を水に溶かし、酢酸エチルで洗った。水層に炭酸水素ナトリウム水を加えてアルカリ性にして酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、残渣をエタノールに溶かし、1 N 塩酸(10 ml)を加えて濃縮した。析出した結晶をエタノールから再結晶して、7-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン塩酸塩(化合物164)(1.4 g)を無色結晶として得た。

mp 215-220°C.

元素分析値 C₁₈H₂₀N₅C₁·2HCl·0.3H₂Oとして

Calcd. C, 51.45; H, 5.42; N, 16.67.

Found C, 51.49; H, 5.57; N, 16.44.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 2.32(3H, s), 2.68-3.03(1H, m), 2.87(3H, s), 3.13-3.65(4H, m), 7.12-7.38(2H, m), 7.54(1H, s), 7.6-8.45(4H, br), 7.87(1H, d, J=6 Hz), 8.66(1H, d, J=6 Hz), 11.48(1H, s).

実施例158(化合物165の製造)

7-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-5-オン(1.1 g)、アミノグアニジン塩酸塩(0.54 g)のエタノール(30 ml)溶液に濃塩酸(1.0 ml)と水(1.0 ml)を加え6時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、残渣を水に溶かし、酢酸エチルで洗った。水層に炭酸水素ナトリウム水を加えてアルカリ性にして酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下濃縮した。残渣をエタノールに溶かし1 N 塩酸(10 ml)を加えて濃縮し、析出した結晶をエタノールから再結晶して、7-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリ

ン塩酸塩（化合物 165）（1.4 g）を無色結晶として得た。

mp 202–205°C.

元素分析値 $C_{18}H_{20}N_5F \cdot 2HCl \cdot 0.5H_2O$ として

Calcd. C, 53.08; H, 5.69; N, 17.19.

5 Found C, 53.33; H, 5.87; N, 16.94.

1H -NMR (DMSO-d₆) δ : 2.31 (3H, s), 2.72–3.03 (1H, m), 2.90 (3H, s), 3.13–3.57 (4H, m), 6.93–7.06 (1H, m), 7.17–7.4 (2H, m), 7.5–8.4 (4H, br), 7.85 (1H, d, J=6 Hz), 8.65 (1H, d, J=6 Hz), 11.39 (1H, s).

実施例 159（化合物 166 の製造）

7-(5-クロロ-2-メトキシフェニル)-4-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-5-オン (1.0 g)、アミノグアニジン塩酸塩 (0.44 g) のエタノール (30 ml) 溶液に濃塩酸 (0.83 ml) と水 (0.83 ml)

15 を加え 7 時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、残渣を水に溶かし、酢酸エチルで洗った。水層に炭酸水素ナトリウム水を加えてアルカリ性にして酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下濃縮した。残渣をエタノールに溶かし 1N 塩酸 (10 ml) を加えて濃縮し、析出した結晶をエタノールから再結晶して、7-(5-クロロ-2-メトキシフェニル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン塩酸塩（化合物 166）(1.2 g) を無色結晶として得た。

mp 205–209°C.

元素分析値 $C_{18}H_{20}N_5O \cdot 2HCl \cdot 0.5H_2O$ として

Calcd. C, 48.96; H, 5.30; N, 15.86.

25 Found C, 49.18; H, 5.38; N, 15.50.

1H -NMR (DMSO-d₆) δ : 2.73–2.97 (1H, m), 2.85 (3H, s), 3.07–3.65 (4H, m), 3.82 (3H, s), 7.09 (1H, d, J=9 Hz), 7.35 (1H, dd, J=3, 9 Hz), 7.47 (1H, d, J=3 Hz), 7.63–8.25 (4H, br), 7.79 (1H, d,

$J = 6 \text{ Hz}$), 8. 6 (1H, d, $J = 6 \text{ Hz}$), 11. 38 (1H, s).

実施例 160 (化合物 167 の製造)

1 M 三臭化ホウ素ジクロロメタン溶液 (12. 3m1) に 7-(5-クロロ-2-メトキシフェニル)-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-5-オン (1. 2g) のジクロロメタン (30m1) 溶液を 0°C で滴下した。反応液を室温で 1. 5 時間攪拌し、氷、炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、7-(5-クロロ-2-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-5-オンを得た。

10 7-(5-クロロ-2-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-5-オンにアミノグアニジン塩酸塩 (0. 53g)、エタノール (30m1)、濃塩酸 (1. 0m1) と水 (1. 0m1) を加え 4 時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、残渣を水に溶かし、酢酸エチルで洗った。水層に炭酸水素ナトリウム水を加えてアルカリ性にして酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、残渣をエタノールに溶かし 1N 塩酸 (10m1) を加えて濃縮した。析出した結晶をエタノールから再結晶して、7-(5-クロロ-2-ヒドロキシフェニル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン塩酸塩 (化合物 167) (1. 1g) を無色結晶として得た。

20 mp 202°C. (分解)

元素分析値 $C_{17}H_{18}N_5OCl \cdot 2HCl \cdot 0.5H_2O$ として

Calcd. C, 47. 96; H, 4. 97; N, 16. 45.

Found C, 48. 01; H, 5. 00; N, 16. 28.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2. 76-3. 0 (1H, m), 2. 89 (3H, s), 3. 06-3. 57 (4H, m), 6. 96 (1H, d, $J = 8 \text{ Hz}$), 7. 16 (1H, dd, $J = 2, 8 \text{ Hz}$), 7. 36 (1H, d, $J = 2 \text{ Hz}$), 7. 4-8. 5 (4H, br), 7. 86 (1H, d, $J = 6 \text{ Hz}$), 8. 64 (1H, d, $J = 6 \text{ Hz}$), 10. 22 (1H, br), 11. 42 (1H, s).

実施例 161 (化合物 168 の製造)

7-(5-フルオロ-2-メトキシフェニル)-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-5-オン塩酸塩(1.2 g)、アミノグアニジン塩酸塩(0.477 g)にエタノール(15 ml)、濃塩酸(0.1 ml)を加え浴温110°Cで2時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し結晶をろ取り乾燥して、7-(5-フルオロ-2-メトキシフェニル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン塩酸塩(化合物168)(1.4 g)を無色結晶として得た。

mp 300°C以上。

元素分析値C₁₈H₂₀N₅O F · 2HCl として

Calcd. C, 52.18; H, 5.35; N, 16.90.

Found C, 51.98; H, 5.22; N, 16.90.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 2.77-2.92(4H, m), 3.16(1H, dd), 3.33-3.61(3H, m), 3.81(3H, s), 7.01-7.15(2H, m), 7.28-7.33(1H, m), 7.82(1H, d), 7.91(4H, br), 8.62(1H, d), 11.42(1H, br).

実施例162(化合物169の製造)

7-(5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-5-オン(0.75 g)、アミノグアニジン塩酸塩(0.333 g)にエタノール(8 ml)、濃塩酸(0.5 ml)を加え浴温110°Cで2.5時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し結晶をろ取り乾燥して、7-(5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン塩酸塩(化合物169)(1 g)を淡黄色結晶として得た。

mp 264-266°C.

元素分析値C₁₇H₁₈N₅O F · 2HCl として

Calcd. C, 51.01; H, 5.04; N, 17.50.

Found C, 50.71; H, 5.06; N, 17.59.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 2.78-2.92(4H, m), 3.09-3.23(1H, m), 3.26-3.60(3H, m), 6.88-7.00

(2 H, m), 7. 17 (1 H, dd), 7. 80 (1 H, d), 7. 81 (4 H, br), 8. 62 (1 H, d), 9. 80 (1 H, br), 11. 24 (1 H, s).

実施例 163 (化合物 170 の製造)

2-クロロ-5-フルオロトルエン (5. 0 g) の無水酢酸 (40 ml) 溶液に
5 氷冷下濃硫酸 (40 ml) を滴下した。続いて、無水クロム酸 (9. 3 g) の無水
酢酸 (40 ml) 溶液を 2 時間かけて滴下した。同温で 1 時間かき混ぜ、冰水に加
えた。ジエチルエーテルで抽出し、有機層を炭酸ナトリウム水、水、飽和食塩水で
順次洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をテトラヒド
ロフラン (10 ml) に溶かし、水 (4 ml)、濃硫酸 (4 ml) を加えて 30 分
10 100°C に加熱攪拌した。空冷後、反応液を酢酸エチルで抽出し、有機層を炭酸ナ
トリウム水、水、飽和食塩水で順次洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶
媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、2-クロロ-5
-フルオロベンツアルデヒド (1. 6 g) を得た。

同様の反応を繰り返し、2-クロロ-5-フルオロベンツアルデヒド (1. 2 g)
15 を得た。

水酸化ナトリウム (0. 78 g) を水 (55 ml) に溶かし、アセトン (55 ml)
1 ついで 2-クロロ-5-フルオロベンツアルデヒド (2. 8 g) のアセトン
(10 ml) 溶液を滴下した。反応液を室温で 2 時間攪拌した。アセトンを減圧下
留去し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、減圧下濃
縮して、4-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)-3-ブテン-2-オン (0.
20 24 g) を得た。

20% ナトリウムエトキシドエタノール溶液 (0. 43 g) に室温でマロン酸ジ
エチル (0. 2 g) を加え、ついで、4-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)
-3-ブテン-2-オン (0. 24 g) を少量づつ加えた。反応混合液を室温で 3
25 0 分かき混ぜ、2 時間加熱還流した。空冷後、溶媒を留去し、残渣を水に溶かし、
水層を酢酸エチルで洗って濃縮した。2 M 水酸化ナトリウム (0. 7 ml) を加え、
2 時間加熱還流した。空冷後、2. 5 M 硫酸 (0. 7 ml) を加え、15 分間加熱
還流した。酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄した。硫酸マ
グネシウムで乾燥して、減圧下溶媒を留去し、5-(2-クロロ-5-フルオロフ

エニル) シクロヘキサン-1, 3-ジオン (0. 17 g) を油状物として得た。

5-(5-クロロ-2-フルオロフェニル) シクロヘキサン-1, 3-ジオン (0. 17 g)、酢酸アンモニウム (0. 16 g) のエタノール (10 ml) 溶液を 12 時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、酢酸エチルを加え、有機層を炭酸ナトリウム水、水、飽和食塩水で順次洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をエタノール (3. 5 ml)、トルエン (6 ml) に溶かし、3-オキソブチルアルデヒドジメチルアセタール (0. 21 g)、粉末状水酸化カリウム (3.4 mg) を加え加熱還流した。30 分後に粉末状水酸化カリウム (0. 07 g)、1 時間後に粉末状水酸化カリウム (0. 07 g) と 3-オキソブチルアルデヒドジメチルアセタール (1.7 mg)、1 時間 30 分後に粉末状水酸化カリウム (0. 07 g) を加え、その後、同温で 2 時間攪拌した。冷却後、減圧下溶媒を留去し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウム上乾燥した。減圧下酢酸エチルを留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-ヘキサン) に付し 7-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-5-オンを得た。

7-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-5-オンのエタノール (10 ml) 溶液に、アミノグアニジン塩酸塩 (0. 041 g)、濃塩酸 (0. 078 ml)、水 (0. 078 ml) を加え、混合物を 4 時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、水を加え、水層を酢酸エチルで洗浄した。水層に炭酸水素ナトリウム水を加えてアルカリ性にして酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥して減圧下濃縮した。残渣を 1 N 塩酸 (1 ml) に溶かし、濃縮した。得られた結晶をエタノール-酢酸エチルから再結晶して、7-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン塩酸塩 (化合物 170) (0. 05 g) を無色結晶として得た。

m.p. 268°C (分解) .

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2. 76-3. 05 (1H, m), 2. 84 (3 H, s), 3. 13-3. 75 (4H, m), 7. 0-8. 4 (4H, b r), 7. 2-7. 34 (1H, m), 7. 52-7. 66 (2H, m), 7. 76 (1H,

d, J = 6 Hz), 8.6 (1H, d, J = 6 Hz), 11.36 (1H, s).

実施例 164 (化合物 171 の製造)

7-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-5-オン塩酸塩 (0.6 g)、アミノグアニジン塩酸塩 (0.233 g) にエタノール (10 ml)、濃塩酸 (0.1 ml) を加え浴温 110°C で 2 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し結晶をろ取り乾燥して、7-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン塩酸塩 (化合物 171) (0.6 g) を無色結晶として得た。

mp 300°C 以上.

元素分析値 C₁₆H₁₆N₆C1F · 2HCl として

Calcd. C, 45.79; H, 4.32; N, 20.02.

Found C, 45.74; H, 4.36; N, 19.88.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.88 (3H, s), 2.95 (1H, d d), 3.23 (1H, dd), 3.39-3.70 (3H, m), 7.26-7.48 (2H, m), 7.70 (1H, dd) 7.85 (1H, d), 7.96 (4H, br), 8.63 (1H, d), 11.60 (1H, s).

実施例 165 (化合物 172 の製造)

7-(3-クロロ-5-メチルチオフェン-2-イル)-4-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-5-オン塩酸塩 (1 g)、アミノグアニジン塩酸塩 (0.366 g) にエタノール (12 ml)、濃塩酸 (0.1 ml) を加え浴温 110°C で 3 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し結晶をろ取り乾燥して、7-(3-クロロ-5-メチルチオフェン-2-イル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン塩酸塩 (化合物 172) (1.17 g) を無色結晶として得た。

mp 198-200°C.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.42 (3H, s), 2.79 (1H, d d), 2.85 (3H, s), 3.26 (1H, dd), 3.40-3.46 (2H, m), 3.64-3.78 (1H, m), 6.80 (1H, s), 7.80 (1

H, d), 8. 91 (4H, br), 8. 62 (1H, d), 11. 46 (1H, br).

実施例166 (化合物173の製造)

7-(2-クロロ-5-メチルフェニル)-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロシンノリン-5-オン (0. 4 g)、アミノグアニジン塩酸塩 (0. 164 g) にエタノール (8ml)、濃塩酸 (0. 15ml) を加え浴温110°Cで1.5時間搅拌した。反応液を室温まで冷却し、結晶をろ取して乾燥し、7-(2-クロロ-5-メチルフェニル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロシンノリン塩酸塩 (化合物173) (0. 261 g) を青白色結晶として得た。

mp 240-242°C.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2. 34 (3H, s), 2. 76 (3H, s), 2. 88 (1H, dd), 3. 13-3. 66 (4H, m), 7. 16 (1H, d), 7. 37 (1H, d), 7. 49 (1H, s), 7. 97 (4H, br), 9. 30 (1H, s), 11. 57 (1H, br).

実施例167 (化合物174の製造)

7-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロシンノリン-5-オン (0. 265 g)、アミノグアニジン塩酸塩 (0. 12 g) にエタノール (3ml)、濃塩酸 (0. 15ml) を加え浴温110°Cで3. 5時間搅拌した。反応液を室温まで冷却し、結晶をろ取し乾燥して、7-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロシンノリン塩酸塩 (化合物174) (0. 33 g) を青灰色結晶として得た。

mp 240°C (分解) .

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2. 30 (3H, s), 2. 73-2. 90 (4H, m), 3. 17-3. 50 (4H, m), 6. 96-7. 06 (1H, m), 7. 21-7. 36 (2H, m), 8. 02 (4H, br) 9. 35 (1H, s), 11. 66 (1H, s) .

実施例168 (化合物175製造)

7-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロシンノリン-5-オン(0.33g)、アミノグアニジン塩酸塩(0.133g)にエタノール(4ml)、濃塩酸(0.1ml)を加え浴温110°Cで2時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、結晶をろ取り乾燥して、7-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロシンノリン塩酸塩(化合物175)(0.345g)を青灰色結晶として得た。

mp 300°C以上。

元素分析値C₁₆H₁₆N₆C₁F · 2HClとして

Calcd. C, 45.79; H, 4.32; N, 20.02.

Found C, 45.74; H, 4.36; N, 19.88.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 2.77(3H, s), 2.96(1H, d), 3.17-3.60(4H, m), 7.27-7.48(2H, m), 7.71(1H, dd), 8.03(4H, br), 9.33(1H, s), 11.78(1H, br).

実施例169(化合物176製造)

6-(2,5-ジクロロフェニル)-3-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロインダゾール-4-オン塩酸塩(1.1g)、アミノグアニジン塩酸塩(0.49g)のエタノール(30ml)溶液に、濃塩酸(0.9ml)、水(0.9ml)を加え5時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、残渣を水に溶かして酢酸エチルで洗った。水層を減圧下濃縮し、析出した結晶をエタノール-水から再結晶して6-(2,5-ジクロロフェニル)-4-グアニジノイミノ-3-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロインダゾール塩酸塩(化合物176)(1.2g)を無色結晶として得た。

mp 287°C(分解)。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 2.35-3.22(4H, m), 2.48(3H, s), 3.40-3.68(1H, m), 6.6-8.4(4H, br), 7.39(1H, dd, J=2, 8Hz), 7.54(1H, d, J=8Hz), 7.72(1H, d, J=2Hz), 10.9(1H, s).

本発明における一般式（I）で表される化合物またはその塩を有効成分として含有するNa-H交換阻害剤（例、心筋梗塞、不整脈等の虚血性心疾患等の治療剤など）は、例えば次のような処方によって製造することができる。

製剤例1. カプセル剤

5	(1) 実施例63で得られた化合物 64	30 mg
	(2) ラクトース	60 mg
	(3) 微結晶セルロース	9 mg
	(4) ステアリン酸マグネシウム	1 mg
	1カプセル 100 mg	

10 (1)、(2)と(3)および(4)の1/2を混和した後、顆粒化する。これに残りの(4)を加えて全体をゼラチンカプセルに封入する。

製剤例2. 錠剤

15	(1) 実施例63で得られた化合物 64	30 mg
	(2) ラクトース	48 mg
	(3) コーンスターチ	18 mg
	(3) 微結晶セルロース	3.5 mg
	(5) ステアリン酸マグネシウム	0.5 mg
	1錠 100 mg	

20 (1)、(2)、(3)、(4)の2/3および(5)の1/2を混和した後、顆粒化する。残りの(4)および(5)をこの顆粒に加えて錠剤に加圧成型する。

製剤例3

日局注射用蒸留水50mlに実施例63で得られた化合物64(500mg)を溶解した後、日局注射用蒸留水を加えて100mlとする。この溶液を滅菌条件下でろ過し、次にこの溶液1mlずつを取り、滅菌条件下、注射用バイアルに充填し、25凍結乾燥して密閉する。

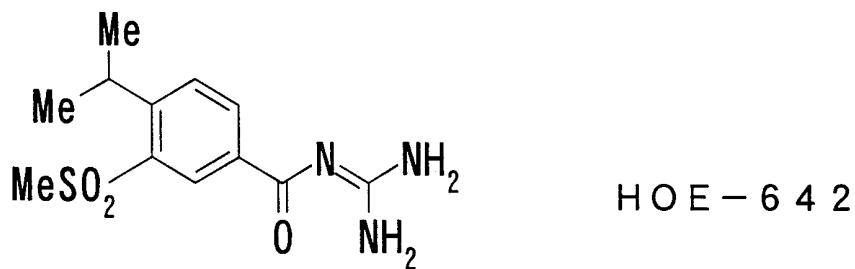
製剤例4

日局注射用蒸留水50mlに実施例63で得られた化合物64(5g)を溶解した後、日局注射用蒸留水を加えて100mlとする。この溶液を滅菌条件下でろ過

し、次にこの溶液 1 ml ずつを取り、滅菌条件下、注射用バイアルに充填し、凍結乾燥して密閉する。

試験例 1

雄性ウィスターラット（350 – 450 g）をペントバルビタールNa（50 mg/kg, i. p.）で麻酔した。前もって 1.5 ml の 3.8% クエン酸溶液を満たしておいたディスポーザブル注射器を用いて、腹部大動脈より 8.5 ml の血液を採取した。血液を 3000 rpm で 5 秒間遠心して、血小板を豊富に含む血漿（platelet rich plasma : PRP）を得た。自動血球計数計（シスメックス 2500、東亜医用電子）を用いて PRP の血小板数を測定し、1 μlあたり 40×10^4 個となるように生理食塩水で希釈した。血小板膨張には血小板凝集計（ヘマトレーサー、ニコーバイオサイエンス）を用いた。200 μl の PRP をキュベットに分注し、37°C で攪拌しながらプロピオン酸ナトリウム溶液（Na propionate 135, glucose 10, Hepes 20, CaCl₂ 1, MgCl₂ 1, 単位は mM, pH 6.7）を 600 μl 添加した。血小板膨張の指標となる PRP の透過光変化はペンレコーダーに出力した。試験化合物はプロピオン酸ナトリウム溶液を添加する 3 分前に加えた。試験化合物は全てジメチルスルホキシド（DMSO）に溶解して実験に用いた。また最終的な DMSO 濃度は 1% とした。プロピオン酸ナトリウム溶液添加 1 分後での透過光の値を解析に用いた。1% DMSO および下記式で表される公知の Na-H 交換阻害剤である HOE-642 (10^{-5} M) 処置時に得られた透過光の差を 100% として、試験化合物による透過光増加の抑制率を計算した。結果を表 1 に抑制率で示す。これより、本発明化合物が Na-H 交換阻害作用を示すのは明らかである。



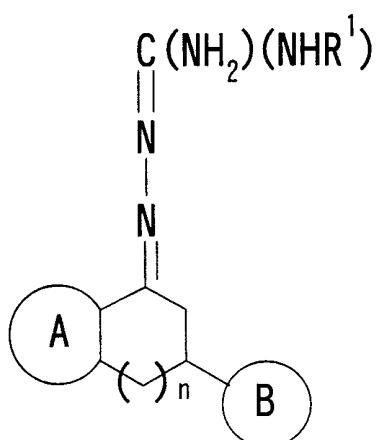
<u>化合物番号</u>	<u>n</u>	<u>抑制率 (%) [10⁻⁷M]</u>
6	5	8 6
21	3	7 2
5 27	3	7 6
48	5	7 0
59	3	7 2
61	3	7 8
64	3	8 6
10 68	3	7 0
70	3	8 1
73	3	7 6
74	3	9 8
79	3	7 7
15 80	3	7 5
93	3	6 9
109	5	9 1
113	3	1 0 0
119	3	1 0 0
20 123	3	8 1
127	3	9 8
128	3	7 8
129	3	8 0
131	3	8 8
25 133	3	8 7
134	3	8 3

産業上の利用可能性

本発明によって、心筋梗塞、不整脈等の虚血性心疾患等の治療剤として有用なNa-H交換阻害剤が提供される。

請求の範囲

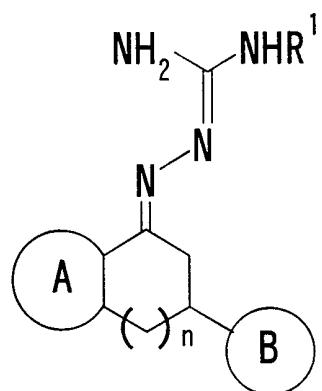
1. 式



5 [式中、A環は置換されていてもよい5ないし6員の芳香族複素環を、B環は置換されていてもよい5ないし6員の芳香族同素もしくは複素環を、R¹は水素原子、水酸基または低級アルキル基を、nは0または1を示す。]で表される化合物又はその塩。

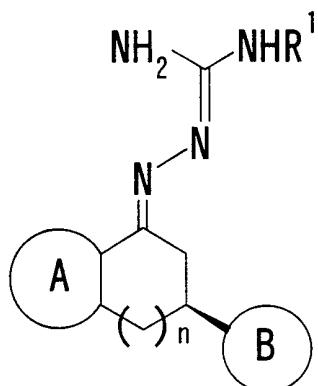
2. 請求項1記載の化合物又はそのプロドラッグ。

10 3. 式



[式中の記号は請求項1記載と同意義を示す。]で表される化合物又はその塩。

4. 式



〔式中の記号は請求項 1 記載と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩。

5. 芳香族複素環が酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選ばれたヘテロ原子を 1 ないし 3 個含む芳香族複素環である請求項 1 記載の化合物。
5. A 環がそれぞれ置換されていてもよいピリジン環、ピリダジン環、ピロール環、ピラゾール環、フラン環、チオフェン環、イソキサゾール環又はピリミジン環である請求項 1 記載の化合物。
7. B 環がそれぞれ置換されていてもよいピリジン環、ピロール環、フラン環、チオフェン環又はベンゼン環である請求項 1 記載の化合物。
10. 8. R^1 が水素原子である請求項 1 記載の化合物。
9. n が 1 である請求項 1 記載の化合物。
10. (S) - (-) - 7 - (2, 5-ジクロロチオフェン-3-イル) - 5-グアニジノイミノ-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリンまたはその塩。
15. 11. (±) - 7 - (2, 5-ジクロロチオフェン-3-イル) - 5-グアニジノイミノ-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリンまたはその塩。
12. (S) - (-) - 7 - (2-クロロフェニル) - 5-グアニジノイミノ-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリンまたはその塩。
13. (±) - 7 - (2-クロロフェニル) - 5-グアニジノイミノ-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリンまたはその塩。
20. 14. (±) - 7 - (2, 5-ジクロロフェニル) - 5-グアニジノイミノ-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロシンノリンまたはその塩。
15. (±) - 7 - (5-クロロ-2-メチルフェニル) - 5-グアニジノイミノ

－4－メチル－5, 6, 7, 8－テトラヒドロキノリンまたはその塩。

16. (±)－7－(5－フルオロ－2－メチルフェニル)－5－グアニジノイミノ－4－メチル－5, 6, 7, 8－テトラヒドロキノリンまたはその塩。

17. (±)－7－(2－クロロ－5－フルオロフェニル)－5－グアニジノイミ

5 ノ－4－メチル－5, 6, 7, 8－テトラヒドロキノリンまたはその塩。

18. (±)－7－(5－クロロ－2－フルオロフェニル)－5－グアニジノイミノ－4－メチル－5, 6, 7, 8－テトラヒドロキノリンまたはその塩。

19. (±)－7－(5－フルオロ－2－メチルフェニル)－5－グアニジノイミノ－4－メチル－5, 6, 7, 8－テトラヒドロシンノリンまたはその塩。

10 20. (±)－7－(5－クロロ－2－フルオロフェニル)－5－グアニジノイミノ－4－メチル－5, 6, 7, 8－テトラヒドロシンノリンまたはその塩。

21. 請求項1記載の化合物又はその塩を含有することを特徴とする医薬組成物。

22. Na－H交換阻害剤である請求項21記載の組成物。

23. 虚血性心疾患予防治療剤である請求項21記載の組成物。

15 24. 虚血性心疾患が心筋梗塞、不安定狭心症又は不整脈である請求項23記載の組成物。

25. 心不全予防治療剤である請求項18記載の組成物。

26. Na－H交換阻害剤の製造のための請求項1記載の化合物又はその塩の使用。

27. 虚血性心疾患予防治療剤の製造のための請求項1記載の化合物又はその塩の

20 使用。

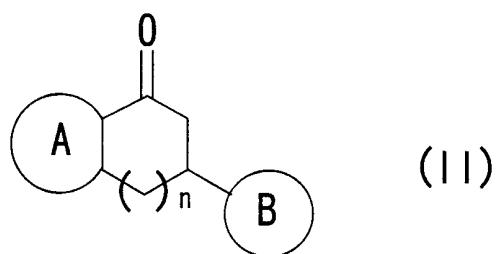
28. 心不全予防治療剤の製造のための請求項1記載の化合物又はその塩の使用。

29. 哺乳動物に請求項1記載の化合物又はその塩の有効量を投与することを特徴とする哺乳動物におけるNa－H交換を阻害する方法。

30. 哺乳動物に請求項1記載の化合物又はその塩の有効量を投与することを特徴25 とする哺乳動物における虚血性心疾患の予防・治療方法。

31. 哺乳動物に請求項1記載の化合物又はその塩の有効量を投与することを特徴とする哺乳動物における心不全の予防・治療方法。

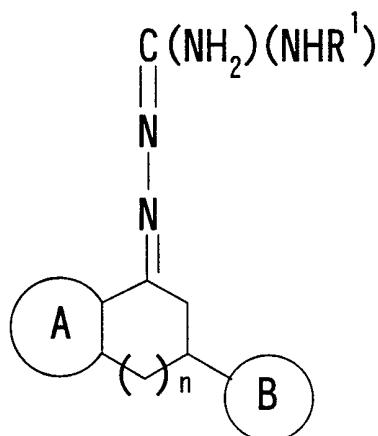
32. 式(I I)



[式中、A環は置換されていてもよい5ないし6員の芳香族複素環を、B環は置換されていてもよい5ないし6員の芳香族同素もしくは複素環を、nは0または1を示す。]で表される化合物又はその塩と式 (III)



[式中、 R^1 は水素原子、水酸基または低級アルキル基を示す。]で表される化合物又はその塩とを反応させることを特徴とする式 (I)



[式中の記号は請求項 1 と同意義を示す。]で表される化合物又はその塩の製造法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/00703

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

**Int.C1⁶ C07D209/08, 88, 215/38, 231/56, 237/28, 239/74, 261/20, 307/79,
333/36, 401/04, 405/04, 409/04, A61K31/34, 38, 40, 415, 42, 47, 50, 505**

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

**Int.C1⁶ C07D209/08, 88, 215/38, 231/56, 237/28, 239/74, 261/20, 307/79,
333/36, 401/04, 405/04, 409/04, A61K31/34, 38, 40, 415, 42, 47, 50, 505**

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CA, 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	JP, 60-239454, A (Bayer AG.), 28 November, 1985 (28. 11. 85), Full text & DE, 3416695, A1 & EP, 163888, A1 & DK, 8501998, A & FI, 8501736, A & ZA, 8503328, A & HU, 38609, A & AU, 8542008, A	1-28
X	CN, 85101799, A (Bayer AG.), 17 January, 1987 (17. 01. 87), Full text (Family: none)	1-28

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 document 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
20 April, 1999 (20. 04. 99)

Date of mailing of the international search report
11 May, 1999 (11. 05. 99)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/00703

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: 29–31

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Inventions as set forth in claims 29 to 31 fall under the category of methods for treatment of the human body by therapy.

2. Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

No protest accompanied the payment of additional search fees.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP99/00703

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

Int. Cl⁶ C07D209/08, 88, 215/38, 231/56, 237/28, 239/74, 261/20, 307/79, 333/36, 401/04, 405/04, 409/04,
A61K31/34, 38, 40, 415, 42, 47, 50, 505

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））

Int. Cl⁶ C07D209/08, 88, 215/38, 231/56, 237/28, 239/74, 261/20, 307/79, 333/36, 401/04, 405/04, 409/04,
A61K31/34, 38, 40, 415, 42, 47, 50, 505

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

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）

CA, 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	J P, 60-239454, A (バイエル・アクチエンゲゼルシャフト), 28. 11月. 1985 (28. 11. 85), 全文& DE, 3416695, A1&EP, 163888, A1& DK, 8501998, A&FI, 8501736, A& ZA, 8503328, AHU, 38609, A& AU, 8542008, A	1-28
X	CN, 85101799, A (バイエル・アクチエンゲゼルシャフト), 17. 1月. 1987 (17. 01. 87), 全文 (ファミリーなし)	1-28

 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 20. 04. 99	国際調査報告の発送日 11.05.99
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官（権限のある職員） 富永 保 印 4 P 9159 電話番号 03-3581-1101 内線 6606

第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. 請求の範囲 29-31 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求の範囲 29-31 に記載された発明は治療による人体の処置方法に該当する。

2. 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3. 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかつた。
3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかつたので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかつたので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあつた。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかつた。