

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4416198号
(P4416198)

(45) 発行日 平成22年2月17日 (2010. 2. 17)

(24) 登録日 平成21年12月4日 (2009. 12. 4)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 C 233/62 (2006. 01)

C O 7 C 233/62

A 6 1 K 31/165 (2006. 01)

A 6 1 K 31/165

A 6 1 K 31/38 (2006. 01)

A 6 1 K 31/38

A 6 1 K 31/395 (2006. 01)

A 6 1 K 31/395

A 6 1 K 31/40 (2006. 01)

A 6 1 K 31/40

請求項の数 24 (全 266 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平10-360780
 (22) 出願日 平成10年12月18日 (1998. 12. 18)
 (65) 公開番号 特開平11-263764
 (43) 公開日 平成11年9月28日 (1999. 9. 28)
 審査請求日 平成17年11月15日 (2005. 11. 15)
 (31) 優先権主張番号 特願平9-351481
 (32) 優先日 平成9年12月19日 (1997. 12. 19)
 (33) 優先権主張国 日本国 (JP)

(73) 特許権者 000002934
 武田薬品工業株式会社
 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号
 (74) 代理人 110000202
 新樹グローバル・アイビー特許業務法人
 (74) 代理人 100073955
 弁理士 朝日奈 忠夫
 (74) 代理人 100110456
 弁理士 内山 務
 (72) 発明者 白石 充
 兵庫県尼崎市塚口町4丁目33番地の26
 (72) 発明者 北吉 正人
 大阪府吹田市山田東4丁目41番5-91

最終頁に続く

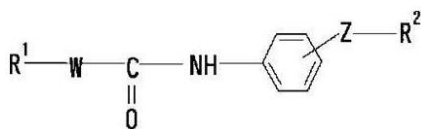
(54) 【発明の名称】 アニリド誘導体、その製造法および用途

(57) 【特許請求の範囲】

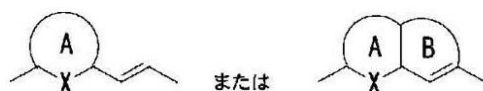
【請求項1】

式

【化1】

〔式中、R¹は置換されていてもよい5～6員環を示し、Wは式

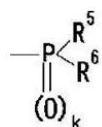
【化2】



〔式中、環Aはそれぞれ置換されていてもよいフラン、チオフェン、ピロール、ピリジンまたはベンゼンを示し、Xは置換されていてもよい炭素原子、置換されていてもよい窒素原子、硫黄原子または酸素原子を示し、環Bは置換されていてもよい5～7員環を示す〕で表される二価の基を示し、Zは結合手または二価の基を示し、R²は(1)置換されていてもよく、窒素原子が4級アンモニウム化されていてもよいアミノ基、(2)置換されていてもよく、環構成原子として硫黄原子または酸素原子を含有していてもよく、窒素原子が4級アンモニウム化されていてもよい含窒素複素環基、(3)硫黄原子を介して結合

する基または (4) 式

【化 3】



(式中、k は 0 または 1 を示し、k が 0 の時、磷原子はホスホニウム塩を形成していてもよく、R⁵ および R⁶ はそれぞれ置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよいアミノ基を示し、R⁵ および R⁶ は互いに結合して隣接する磷原子とともに環状基を形成していてもよい) で表される基を示す] で表される化合物またはその塩。

10

【請求項 2】

R¹ がそれぞれ置換されていてもよいベンゼン、フラン、チオフェン、ピリジン、シクロペンタン、シクロヘキサン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリンまたはテトラヒドロピランである請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

R¹ が置換されていてもよいベンゼンである請求項 1 記載の化合物。

【請求項 4】

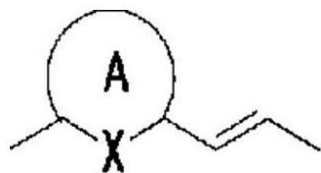
環 A が置換されていてもよいベンゼンである請求項 1 記載の化合物。

【請求項 5】

W が式

20

【化 4】



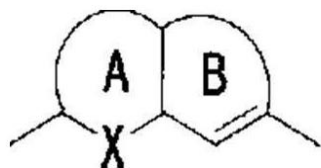
で表される基 (各記号は請求項 1 記載と同意義) である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 6】

W が式

【化 5】

30



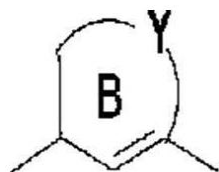
で表される基 (各記号は請求項 1 記載と同意義) である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 7】

環 B が式

【化 6】

40



(式中、Y は -Y'-(CH₂)_m- (Y' は -S-, -O-, -NH- または -CH₂- を示し、m は 0 ~ 2 の整数を示す)、-CH=CH- または -N=CH- を示す) で表される骨格を有し、置換可能な任意の位置に置換基を有していてもよい 5 ~ 7 員環である請求項 6 記載の化合物。

【請求項 8】

Y が -Y'-(CH₂)₂- (Y' は -S-, -O-, -NH- または -CH₂- を示す) で

50

ある請求項7記載の化合物。

【請求項9】

Yが $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ または $-O-(CH_2)_2-$ である請求項7記載の化合物。

【請求項10】

環Aが置換されていてもよいベンゼンである請求項9記載の化合物。

【請求項11】

Zが置換されていてもよい C_{1-3} アルキレンである請求項1記載の化合物。

【請求項12】

Zが $-Z'-(CH_2)_n-$ (Z' は $-CH(OH)-$ 、 $-C(O)-$ または $-CH_2-$ を示し、 n は0~2の整数を示す)で表される骨格を有し、任意のメチレン基に置換基を有していてもよい二価の基である請求項1記載の化合物。

10

【請求項13】

Zがメチレンである請求項1記載の化合物。

【請求項14】

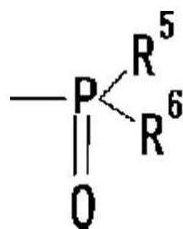
Zの置換位置がパラ位である請求項1記載の化合物。

【請求項15】

R^2 が(1)置換されていてもよく、窒素原子が4級アンモニウム化されていてもよいアミノ基、(2)置換されていてもよく、環構成原子として硫黄原子または酸素原子を含有していてもよく、窒素原子が4級アンモニウム化されていてもよい含窒素複素環基または(3)式

20

【化7】



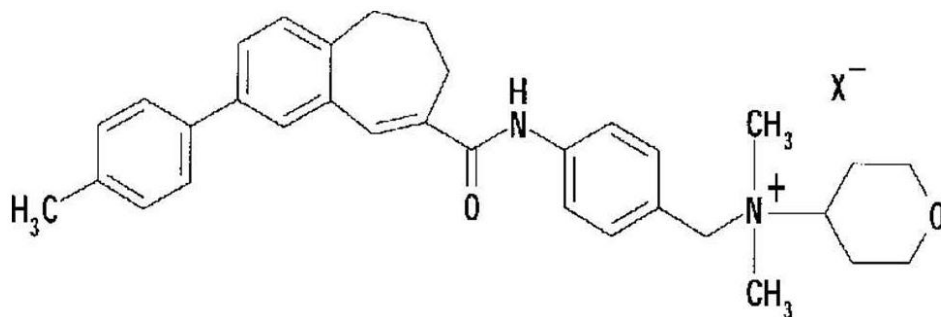
(式中、 R^5 および R^6 はそれぞれ置換されていてもよい炭化水素基を示し、 R^5 および R^6 は互いに結合して隣接するリン原子とともに環状基を形成していてもよい)で表される基である請求項1記載の化合物。

30

【請求項16】

式

【化8】



40

(式中、 X^- はアニオンを示す)で表される化合物。

【請求項17】

Xがハロゲン原子である請求項16記載の化合物。

【請求項18】

ヨウ化 N-メチル-N-[4-[[[2-(4-メチルフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-8-イル]カルボニル]アミノ]ベンジル]ピペリジニウム、ヨウ化 N-メチル-N-[4-[[[7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-イル]カルボニル]アミノ]ベン

50

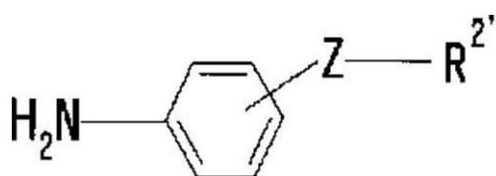
ジル]ピペリジニウム、N-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノメチル]フェニル]-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド、N-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノメチル]フェニル]-7-(4-モルホリノフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド、7-(4-エトキシフェニル)-N-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノメチル]フェニル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド、ヨウ化 N,N-ジメチル-N-[4-[[[2-(4-メチルフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-8-イル]カルボニル]アミノ]ベンジル]-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アンモニウム、ヨウ化 N-メチル-N-[4-[[[7-(4-メチルフェニル)-3,4-ジヒドロナフタレン-2-イル]カルボニル]アミノ]ベンジル]ピペリジニウム、またはそれらの塩。

10

【請求項 19】

式 $R^1-W-COOH$ (式中、各記号は請求項 1 記載と同意義) で表される化合物、その塩またはその反応性誘導体と式

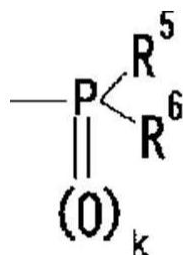
【化 9】



(式中、Z は請求項 1 記載と同意義、 $R^{2'}$ はそれぞれ保護されていてもよい (1) 置換されていてもよく、窒素原子が 4 級アンモニウム化されていてもよいアミノ基、(2) 置換されていてもよく、環構成原子として硫黄原子または酸素原子を含有していてもよく、窒素原子が 4 級アンモニウム化されていてもよい含窒素複素環基、(3) 硫黄原子を介して結合する基または (4) 式

20

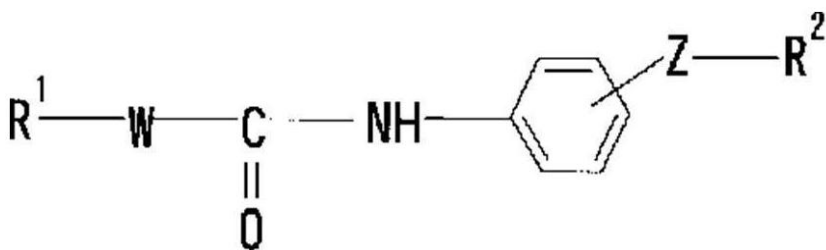
【化 10】



30

(式中、k は 0 または 1 を示し、k が 0 の時、磷原子はホスホニウム塩を形成していてもよく、 R^5 および R^6 はそれぞれ置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよいアミノ基を示し、 R^5 および R^6 は互いに結合して隣接する磷原子とともに環状基を形成していてもよい) で表される基を示す) で表される化合物またはその塩とを縮合反応に付し、所望により、脱保護反応、酸化・還元反応及び／又は四級化反応に付すことを特徴とする式

【化 11】



40

(式中、各記号は請求項 1 記載と同意義) で表される化合物またはその塩の製造法。

【請求項 20】

3-(4-メチルフェニル)-8,9-ジヒドロ-7H-ベンゾシクロヘプテン-6-カルボン酸またはその塩。

50

【請求項 2 1】

請求項 1 記載の化合物またはその塩を含有する医薬組成物。

【請求項 2 2】

MCP-1 受容体拮抗剤である請求項 2 1 記載の組成物。

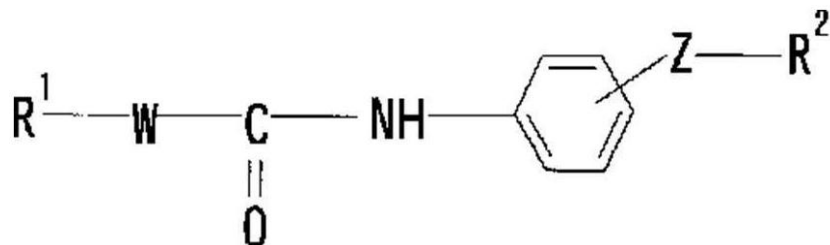
【請求項 2 3】

心筋梗塞または心筋炎の予防・治療剤である請求項 2 1 記載の組成物。

【請求項 2 4】

式

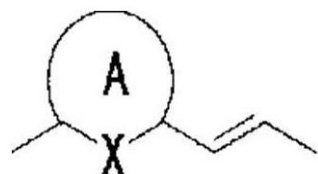
【化 1 2】



10

[式中、 R^1 は置換されていてもよい 5～6 員環を示し、Wは式

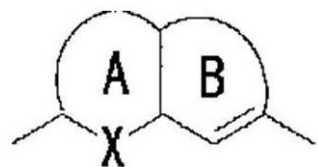
【化 1 3】



20

または

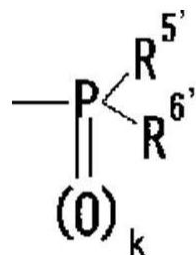
【化 1 4】



30

(式中、環 A は置換されていてもよい 5～6 員芳香環を示し、X は置換されていてもよい炭素原子、置換されていてもよい窒素原子、硫黄原子または酸素原子を示し、環 B は置換されていてもよい 5～7 員環を示す) で表される二価の基を示し、Z は結合手または二価の基を示し、 R^2 は (1) 置換されていてもよく、窒素原子が 4 級アンモニウム化されていてもよいアミノ基、(2) 置換されていてもよく、環構成原子として硫黄原子または酸素原子を含有していてもよく、窒素原子が 4 級アンモニウム化されていてもよい含窒素複素環基、(3) 硫黄原子を介して結合する基または (4) 式

【化 1 5】



40

(式中、k は 0 または 1 を示し、k が 0 の時、磷原子はホスホニウム塩を形成していてもよく、 $R^{5'}$ および $R^{6'}$ はそれぞれ置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい水酸基または置換されていてもよいアミノ基を示し、 $R^{5'}$ および $R^{6'}$ は互いに結合して隣接する磷原子とともに環状基を形成していてもよい) で表される基を示す] で表される化合物またはその塩を含有する MCP-1 受容体拮抗のための医薬組成物。

50

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1 : 単球化学吸引性蛋白質-1) 受容体拮抗作用を有するアニリド誘導体あるいはその塩、その製造法およびその用途に関する。

【0002】

【従来の技術】

MCP-1は、炎症性疾患に関与する単球細胞の遊走因子として知られ、CCケモカインサブファミリーに属する。MCP-1は単球ばかりでなく、心筋細胞、血管内皮細胞、線維芽細胞、軟骨細胞、平滑筋細胞、メサングウム細胞、肺胞上皮細胞、Tリンパ球、マクロファージなどから、様々な病態（具体的には、血管再狭窄、動脈硬化巣、リウマチ性関節炎、糖尿病性細小血管症、肉芽腫性炎症（結核、サルコイドーシスなど）、固形癌、拡張型心筋症（慢性心不全など）、糸球体腎炎等）において発現しており、MCP-1は、これら病変の発症・進展に深く関与している。従って、MCP-1受容体拮抗剤は、かかる病態の予防・治療薬として用いられる。これまで本MCP-1受容体拮抗作用を有する低分子化合物の報告は、ほとんどなく、特開平7-25756号公報にはβ-遮断作用を有するアリールオキシプロパノールアミン誘導体が、特開平7-25757号公報には交感神経興奮作用及び交感神経抑制作用を有するフェニルエタノールアミン誘導体がそれぞれ弱いながらもMCP-1結合阻害活性を有することが開示されている。また、骨形成促進作用を示すホスホン酸誘導体が特開平8-73476号公報に開示されているが、MCP-1受容体拮抗作用に関する記載はない。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は、MCP-1受容体拮抗作用を示し、心筋梗塞、心筋炎、心筋症、慢性心不全、血管形成術後再狭窄、肺・心臓における再灌流障害、炎症性疾患（例えば、動脈硬化症、心臓移植後に発症する動脈硬化、（慢性）関節リウマチ、腎炎など）、臓器移植後拒絶反応、肺線維症、腎不全、糖尿病性疾患（例えば、糖尿病、糖尿病性腎症、糖尿病性合併症、糖尿病性網膜症、糖尿病性網膜炎、糖尿病性細小血管症など）、腫瘍（例えば、膀胱ガン、乳ガン、子宮けいガン、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、大腸ガン、多発性骨髄腫、悪性骨髄腫、前立腺ガン、肺ガン、胃ガン、ホジキン病など）、感染性疾患（例えば、結核、侵襲性ブドウ球菌感染症など）等の予防及び治療効果を有する新規アニリド誘導体またはその塩、その製造法およびその用途を提供するものである。

【0004】

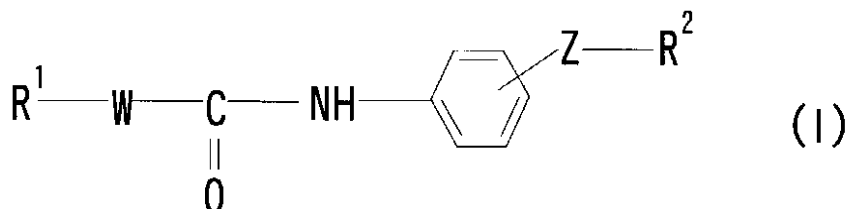
【課題を解決するための手段】

本発明者らは、MCP-1受容体拮抗作用を有する化合物につき鋭意検討した結果、下記一般式〔I〕で表わされるアニリド誘導体又はその塩（以下、化合物〔I〕と略称する）が、優れたMCP-1受容体拮抗作用を示し、臨床上望ましい医薬効果を有することを見出し、これに基づいて本発明を完成した。

すなわち、本発明は、

(1) 式

【化16】



〔式中、R¹は置換されていてもよい5～6員環を示し、Wは式

10

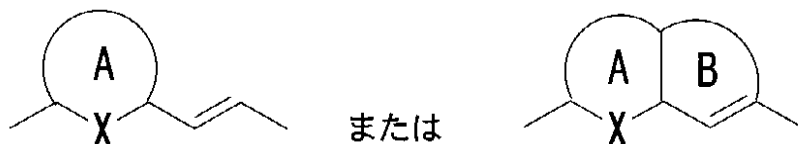
20

30

40

50

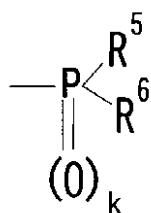
【化 1 7】



(式中、環 A は置換されていてもよい 5 ～ 6 員芳香環を示し、X は置換されていてもよい炭素原子、置換されていてもよい窒素原子、硫黄原子または酸素原子を示し、環 B は置換されていてもよい 5 ～ 7 員環を示す) で表される二価の基を示し、Z は結合手または二価の基を示し、R² は (1) 置換されていてもよく、窒素原子が 4 級アンモニウム化されていてもよいアミノ基、(2) 置換されていてもよく、環構成原子として硫黄原子または酸素原子を含有していてもよく、窒素原子が 4 級アンモニウム化されていてもよい含窒素複素環基、(3) 硫黄原子を介して結合する基または (4) 式

10

【化 1 8】



20

(式中、k は 0 または 1 を示し、k が 0 の時、磷原子はホスホニウム塩を形成していてもよく、R⁵ および R⁶ はそれぞれ置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよいアミノ基を示し、R⁵ および R⁶ は互いに結合して隣接する磷原子とともに環状基を形成していてもよい) で表される基を示す] で表される化合物またはその塩；

【0 0 0 5】

(2) R¹ がそれぞれ置換されていてもよいベンゼン、フラン、チオフェン、ピリジン、シクロペンタン、シクロヘキサン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリンまたはテトラヒドロピランである上記 (1) 記載の化合物；

30

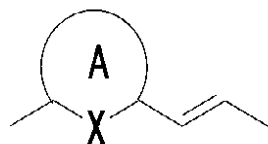
(3) R¹ が置換されていてもよいベンゼンである上記 (1) 記載の化合物；

(4) 環 A がそれぞれ置換されていてもよいフラン、チオフェン、ピロール、ピリジンまたはベンゼンである上記 (1) 記載の化合物；

(5) 環 A が置換されていてもよいベンゼンである上記 (1) 記載の化合物；

(6) W が式

【化 1 9】

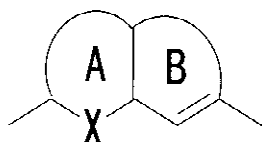


40

で表される基 (各記号は上記 (1) 記載と同意義) である上記 (1) 記載の化合物；

(7) W が式

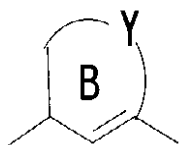
【化 2 0】



で表される基 (各記号は上記 (1) 記載と同意義) である上記 (1) 記載の化合物；

50

(8) 環 B が式
【化 2 1】



(式中、Y は $-Y'-(CH_2)_m-$ (Y' は $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-NH-$ または $-CH_2-$ を示し、 m は 0 ~ 2 の整数を示す)、 $-CH=CH-$ または $-N=CH-$ を示す) で表される骨格を有し、置換可能な任意の位置に置換基を有していてもよい 5 ~ 7 員環である上記 (7) 記載の化合物；

10

(9) Y が $-Y'-(CH_2)_2-$ (Y' は $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-NH-$ または $-CH_2-$ を示す) である上記 (8) 記載の化合物；

【0006】

(10) Y が $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ または $-O-(CH_2)_2-$ である上記 (8) 記載の化合物；

(11) 環 A が置換されていてもよいベンゼンである上記 (10) 記載の化合物；

(12) Z が置換されていてもよい C_{1-3} アルキレンである上記 (1) 記載の化合物；

(13) Z が $-Z'-(CH_2)_n-$ (Z' は $-CH(OH)-$ 、 $-C(O)-$ または $-CH_2-$ を示し、 n は 0 ~ 2 の整数を示す) で表される骨格を有し、任意のメチレン基に置換基を有していてもよい二価の基である上記 (1) 記載の化合物；

20

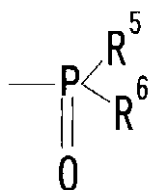
(14) Z がメチレンである上記 (1) 記載の化合物；

(15) Z の置換位置がパラ位である上記 (1) 記載の化合物；

(16) R^2 が (1) 置換されていてもよく、窒素原子が 4 級アンモニウム化されていてもよいアミノ基、(2) 置換されていてもよく、環構成原子として硫黄原子または酸素原子を含有していてもよく、窒素原子が 4 級アンモニウム化されていてもよい含窒素複素環基または (3) 式

【化 2 2】

30

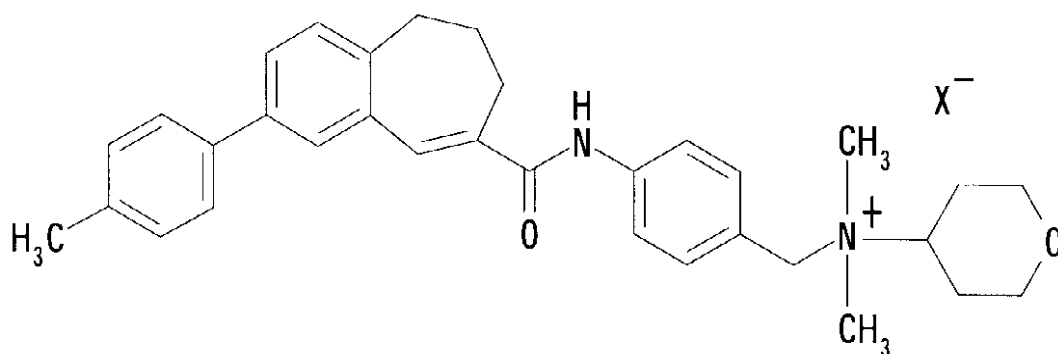


(式中、 R^5 および R^6 はそれぞれ置換されていてもよい炭化水素基を示し、 R^5 および R^6 は互いに結合して隣接するリン原子とともに環状基を形成していてもよい) で表される基である上記 (1) 記載の化合物；

(17) 式

40

【化 2 3】



10

(式中、 X^- はアニオンを示す)で表される化合物；

(18) X がハロゲン原子である上記(17)記載の化合物；

(19) ヨウ化 N-メチル-N-[4-[[[2-(4-メチルフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-8-イル]カルボニル]アミノ]ベンジル]ピペリジニウム、ヨウ化 N-メチル-N-[4-[[[7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-イル]カルボニル]アミノ]ベンジル]ピペリジニウム、N-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノメチル]フェニル]-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド、N-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノメチル]フェニル]-7-(4-モルホリノフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド、7-(4-エトキシフェニル)-N-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノメチル]フェニル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド、ヨウ化 N,N-ジメチル-N-[4-[[[2-(4-メチルフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-8-イル]カルボニル]アミノ]ベンジル]-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アンモニウム、ヨウ化 N-メチル-N-[4-[[[7-(4-メチルフェニル)-3,4-ジヒドロナフタレン-2-イル]カルボニル]アミノ]ベンジル]ピペリジニウム、またはそれらの塩；

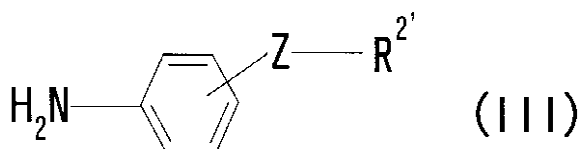
20

【0007】

(20) 式 $R^1-W-COOH$ (II) (式中、各記号は上記(1)記載と同意義)で表される化合物、その塩またはその反応性誘導体と式

【化24】

30

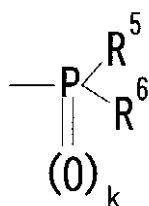


(式中、 Z は上記(1)記載と同意義、 $R^{2'}$ はそれぞれ保護されていてもよい

(1) 置換されていてもよく、窒素原子が4級アンモニウム化されていてもよいアミノ基、(2) 置換されていてもよく、環構成原子として硫黄原子または酸素原子を含有していてもよく、窒素原子が4級アンモニウム化されていてもよい含窒素複素環基、(3) 硫黄原子を介して結合する基または(4) 式

40

【化25】

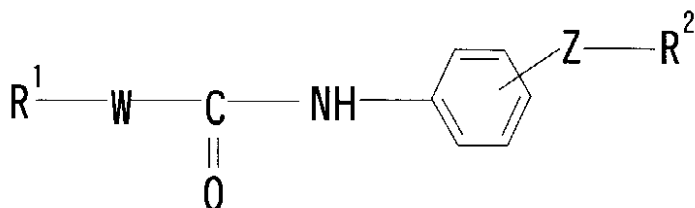


(式中、 k は0または1を示し、 k が0の時、磷原子はホスホニウム塩を形成していてもよく、 R^5 および R^6 はそれぞれ置換されていてもよい炭化水素基または置換されていても

50

よいアミノ基を示し、 R^5 および R^6 は互いに結合して隣接する隣原子とともに環状基を形成していてもよい)で表される基を示す)で表される化合物またはその塩とを縮合反応に付し、所望により、脱保護反応、酸化・還元反応及び／又は四級化反応に付すことを特徴とする式

【化26】



10

(式中、各記号は上記(1)記載と同意義)で表される化合物またはその塩の製造法；
(21) 3-(4-メチルフェニル)-8,9-ジヒドロ-7H-ベンゾシクロヘプテン-6-カルボン酸またはその塩；

(22) 上記(1)記載の化合物またはその塩を含有する医薬組成物；

(23) MCP-1受容体拮抗剤である上記(22)記載の組成物；

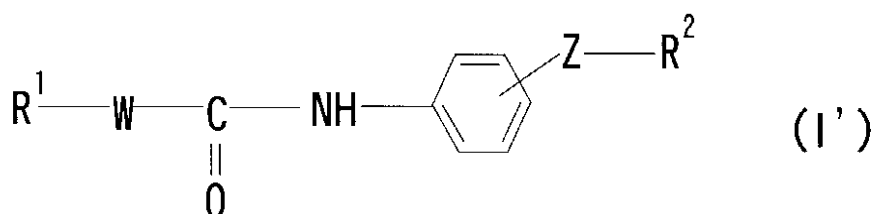
(24) 心筋梗塞または心筋炎の予防・治療剤である上記(22)記載の組成物；

【0008】

(25) 式

20

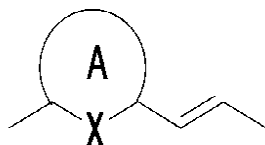
【化27】



[式中、 R^1 は置換されていてもよい5～6員環を示し、Wは式

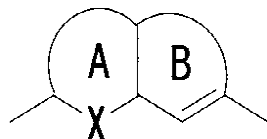
【化28】

30



または

【化29】

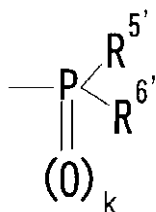


40

(式中、環Aは置換されていてもよい5～6員芳香環を示し、Xは置換されていてもよい炭素原子、置換されていてもよい窒素原子、硫黄原子または酸素原子を示し、環Bは置換されていてもよい5～7員環を示す)で表される二価の基を示し、Zは結合手または二価の基を示し、 R^2 は(1)置換されていてもよく、窒素原子が4級アンモニウム化されていてもよいアミノ基、(2)置換されていてもよく、環構成原子として硫黄原子または酸素原子を含有していてもよく、窒素原子が4級アンモニウム化されていてもよい含窒素複素環基、(3)硫黄原子を介して結合する基または(4)式

【化30】

50



(式中、kは0または1を示し、kが0の時、磷原子はホスホニウム塩を形成していてもよく、R^{5'}およびR^{6'}はそれぞれ置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい水酸基または置換されていてもよいアミノ基を示し、R^{5'}およびR^{6'}は互いに結合して隣接する磷原子とともに環状基を形成していてもよい)で表される基を示す]で表される化合物またはその塩を含有するMCP-1受容体拮抗のための医薬組成物；などに関する。

【0009】

上記式〔I〕中、R¹で示される「置換されていてもよい5～6員環」の「5～6員環」としては、ベンゼンなどの6員の芳香族炭化水素、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロペンタンジエン、シクロヘキサンジエンなどの5～6員の脂肪族炭化水素、

フラン、チオフェン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、オキサゾール、イソチアゾール、イソキサゾール、テトラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、トリアゾールなどの窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた1～2種のヘテロ原子1～4個を含有する5～6員の芳香族複素環、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ジチオラン、オキサチオラン、ピロリジン、ピロリン、イミダゾリジン、イミダゾリン、ピラゾリジン、ピラゾリン、ピペリジン、ピペラジン、オキサジン、オキサジアジン、チアジン、チアジアジン、モルホリン、チオモルホリン、ピラン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロチオピランなどの窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた1～2種のヘテロ原子1～4個を含有する5～6員の非芳香族複素環などが挙げられるが、なかでもベンゼン、フラン、チオフェン、ピリジン、シクロペンタン、シクロヘキサン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、テトラヒドロピラン（好ましくは、6員環）などが好ましく、とりわけベンゼンが好ましい。

R¹で示される「置換されていてもよい5～6員環」の「5～6員環」が有していてもよい「置換基」としては、例えば、ハロゲン原子、ニトロ、シアノ、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基（硫黄原子は酸化されていてもよく、置換されていてもよいスルフィニル基または置換されていてもよいスルホニル基を形成していてもよい）、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいアシル、エステル化されていてもよいカルボキシル基、置換されていてもよい芳香族基などが用いられる。

R¹の置換基としてのハロゲンの例としては、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素などが挙げられ、とりわけフッ素および塩素が好ましい。

【0010】

R¹の置換基としての置換されていてもよいアルキルにおけるアルキルとしては、直鎖状または分枝状の炭素数1～10のアルキル、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、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどのC₁₋₁₀アルキル、好ましくは低級（C₁₋₆）アルキルが挙げられる。該置換されていてもよいアルキルにおける置換基としては、ハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ニトロ、シアノ、水酸基、チオール基、アミノ基、カルボキシル基、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₄アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど）、C₂₋₄アルカノイル（例、アセチル、プロピオニルなど）、C₁₋₄アルキルスルホニル（例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど）などが挙げられ、置換基の数

10

20

30

40

50

としては、1～3個が好ましい。

R^1 の置換基としての置換されていてもよいシクロアルキルにおけるシクロアルキルとしては、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、シクロヘプチルなどの C_{3-7} シクロアルキルなどが挙げられる。該置換されていてもよいシクロアルキルにおける置換基としては、ハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ニトロ、シアノ、水酸基、チオール基、アミノ基、カルボキシル基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルキル（例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど）、ハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど）、 C_{2-4} アルカノイル（例、アセチル、プロピオニルなど）、 C_{1-4} アルキルスルホニル（例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど）などが挙げられ、置換基の数としては、1～3個が好ましい。

10

【0011】

R^1 の置換基としての置換されていてもよい水酸基における置換基としては、（1）置換されていてもよいアルキル（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、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどの C_{1-10} アルキル、好ましくは低級（ C_{1-6} ）アルキルなどが挙げられる）；

（2）置換されていてもよいシクロアルキル（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、シクロヘプチルなどの C_{3-7} シクロアルキルなどが挙げられる）；

20

（3）置換されていてもよいアルケニル（例えば、アリル(allyl)、クロチル、2-ペンテニル、3-ヘキセニルなど炭素数2～10のアルケニル、好ましくは低級（ C_{2-6} ）アルケニルなどが挙げられる）；

（4）置換されていてもよいシクロアルケニル（例えば、2-シクロペンテニル、2-シクロヘキセニル、2-シクロペンテニルメチル、2-シクロヘキセニルメチルなど炭素数3～7のシクロアルケニルなどが挙げられる）；

（5）置換されていてもよいアラルキル（例えば、フェニル- C_{1-4} アルキル（例、ベンジル、フェネチルなど）などが挙げられる）；

（6）置換されていてもよいアシル（例えば、炭素数2～4のアルカノイル（例、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリルなど）、炭素数1～4のアルキルスルホニル（例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど）などが挙げられる）；

30

（7）置換されていてもよいアリール（例えば、フェニル、ナフチルなどが挙げられる）などの置換基が挙げられ、

上記した（1）置換されていてもよいアルキル、（2）置換されていてもよいシクロアルキル、（3）置換されていてもよいアルケニル、（4）置換されていてもよいシクロアルケニル、（5）置換されていてもよいアラルキル、（6）置換されていてもよいアシル、および（7）置換されていてもよいアリールが有していてもよい置換基としては、ハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ニトロ、シアノ、水酸基、チオール基、アミノ基、カルボキシル基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルキル（例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど）、ハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど）、 C_{2-4} アルカノイル（例、アセチル、プロピオニルなど）、 C_{1-4} アルキルスルホニル（例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど）などが挙げられ、置換基の数としては、1～3個が好ましい。

40

【0012】

R^1 の置換基としての置換されていてもよいチオール基における置換基としては、上記した「 R^1 の置換基としての置換されていてもよい水酸基における置換基」と同様なものが挙げられるが、なかでも

（1）置換されていてもよいアルキル（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、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル

50

、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどの C_{1-10} アルキル、好ましくは低級(C_{1-6})アルキルなどが挙げられる)；

(2) 置換されていてもよいシクロアルキル(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、シクロヘプチルなどの C_{3-7} シクロアルキルなどが挙げられる)；

(3) 置換されていてもよいアラルキル(例えば、フェニル- C_{1-4} アルキル(例、ベンジル、フェネチルなど)などが挙げられる)；

(4) 置換されていてもよいアリール(例えば、フェニル、ナフチルなど)などが好ましく、

上記した(1) 置換されていてもよいアルキル、(2) 置換されていてもよいシクロアルキル、(3) 置換されていてもよいアラルキル、および(4) 置換されていてもよいアリールが有していてもよい置換基としては、ハロゲン(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、水酸基、チオール基、アミノ基、カルボキシ基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルキル(例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)、 C_{2-4} アルカノイル(例、アセチル、プロピオニルなど)、 C_{1-4} アルキルスルホニル(例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど)などが挙げられ、置換基の数としては、1～3個が好ましい。

【0013】

R^1 の置換基としての置換されていてもよいアミノ基の置換基としては、上記した「 R^1 の置換基としての置換されていてもよい水酸基における置換基」と同様な置換基を1～2個有していてもよいアミノ基などが挙げられるが、なかでも

(1) 置換されていてもよいアルキル(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、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどの C_{1-10} アルキル、好ましくは低級(C_{1-6})アルキルなどが挙げられる)；

(2) 置換されていてもよいシクロアルキル(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、シクロヘプチルなどの C_{3-7} シクロアルキルなどが挙げられる)；

(3) 置換されていてもよいアルケニル(例えば、アリル(allyl)、クロチル、2-ペンテニル、3-ヘキセニルなど炭素数2～10のアルケニル、好ましくは低級(C_{2-6})アルケニルなどが挙げられる)；

(4) 置換されていてもよいシクロアルケニル(例えば、2-シクロペンテニル、2-シクロヘキセニル、2-シクロペンテニルメチル、2-シクロヘキセニルメチルなど炭素数3～7のシクロアルケニルなどが挙げられる)；

(5) 置換されていてもよいアシル(例えば、炭素数2～4のアルカノイル(例、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリルなど)、炭素数1～4のアルキルスルホニル(例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど)などが挙げられる)；

(6) 置換されていてもよいアリール(例えば、フェニル、ナフチルなどが挙げられる)などが好ましく、

上記した(1) 置換されていてもよいアルキル、(2) 置換されていてもよいシクロアルキル、(3) 置換されていてもよいアルケニル、(4) 置換されていてもよいシクロアルケニル、(5) 置換されていてもよいアシル、および(6) 置換されていてもよいアリールが有していてもよい置換基としては、ハロゲン(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、水酸基、チオール基、アミノ基、カルボキシ基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルキル(例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)、 C_{2-4} アルカノイル(例、アセチル、プロピオニルなど)、 C_{1-4} アルキルスルホニル(例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど)などが挙げられ、置換基の数としては、1～3個が好ましい。

また、 R^1 の置換基としての置換されていてもよいアミノ基は、アミノ基の置換基同士が結合して、環状のアミノ基（例えば、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5～6員の環状アミノなど）を形成していてもよい。該環状アミノ基は、置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、ハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ニトロ、シアノ、水酸基、チオール基、アミノ基、カルボキシ基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルキル（例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど）、ハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど）、 C_{2-4} アルカノイル（例、アセチル、プロピオニルなど）、 C_{1-4} アルキルスルホニル（例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど）などが挙げられ、置換基の数としては、1～3個が好ましい。

10

【0014】

R^1 の置換基としての置換されていてもよいアシルとしては、

(1) 水素、

(2) 置換されていてもよいアルキル（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、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどの C_{1-10} アルキル、好ましくは低級（ C_{1-6} ）アルキルなどが挙げられる）；

(3) 置換されていてもよいシクロアルキル（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、シクロヘプチルなどの C_{3-7} シクロアルキルなどが挙げられる）；

20

(4) 置換されていてもよいアルケニル（例えば、アリル(allyl)、クロチル、2-ペンテニル、3-ヘキセニルなど炭素数2～10のアルケニル、好ましくは低級（ C_{2-6} ）アルケニルなどが挙げられる）；

(5) 置換されていてもよいシクロアルケニル（例えば、2-シクロペンテニル、2-シクロヘキセニル、2-シクロペンテニルメチル、2-シクロヘキセニルメチルなど炭素数3～7のシクロアルケニルなどが挙げられる）；

(6) 置換されていてもよい5～6員の単環の芳香族基（例えば、フェニル、ピリジルなどが挙げられる）などがカルボニル基またはスルホニル基と結合したもの（例、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、オクタノイル、シクロブタンカルボニル、シクロペンタンカルボニル、シクロヘキサンカルボニル、シクロヘプタンカルボニル、クロトニル、2-シクロヘキセンカルボニル、ベンゾイル、ニコチノイル、メタンスルホニル、エタンスルホニル等）が挙げられ、上記した(2)置換されていてもよいアルキル、(3)置換されていてもよいシクロアルキル、(4)置換されていてもよいアルケニル、(5)置換されていてもよいシクロアルケニル、および(6)置換されていてもよい5～6員の単環の芳香族基が有していてもよい置換基としては、ハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ニトロ、シアノ、水酸基、チオール基、アミノ基、カルボキシ基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルキル（例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど）、ハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど）、 C_{2-4} アルカノイル（例、アセチル、プロピオニルなど）、 C_{1-4} アルキルスルホニル（例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど）などが挙げられ、置換基の数としては、1～3個が好ましい。

30

40

【0015】

R^1 の置換基としてのエステル化されていてもよいカルボキシ基としては、

(1) 水素、

(2) 置換されていてもよいアルキル（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、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどの C_{1-10} アルキル、好ましくは低級（ C_{1-6} ）アルキルなどが挙げられる）；

50

(3) 置換されていてもよいシクロアルキル（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、シクロヘプチルなどの C_{3-7} シクロアルキルなどが挙げられる）；

(4) 置換されていてもよいアルケニル（例えば、アリル(allyl)、クロチル、2-ペンテニル、3-ヘキセニルなど炭素数2～10のアルケニル、好ましくは低級(C_{2-6})アルケニルなどが挙げられる）；

(5) 置換されていてもよいシクロアルケニル（例えば、2-シクロペンテニル、2-シクロヘキセニル、2-シクロペンテニルメチル、2-シクロヘキセニルメチルなど炭素数3～7のシクロアルケニルなどが挙げられる）；

(6) 置換されていてもよいアリール（例えば、フェニル、ナフチルなど）などがカルボニルオキシ基と結合したもの、好ましくはカルボキシル、低級(C_{1-6})アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル（例、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、フェノキシカルボニル、ナフトキシカルボニルなど）などが挙げられ、上記した(2)置換されていてもよいアルキル、(3)置換されていてもよいシクロアルキル、(4)置換されていてもよいアルケニル、(5)置換されていてもよいシクロアルケニル、および(6)置換されていてもよいアリールが有していてもよい置換基としては、ハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ニトロ、シアノ、水酸基、チオール基、アミノ基、カルボキシル基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルキル（例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど）、ハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど）、 C_{2-4} アルカノイル（例、アセチル、プロピオニルなど）、 C_{1-4} アルキルスルホニル（例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど）などが挙げられ、置換基の数としては、1～3個が好ましい。

【0016】

R^1 の置換基としての置換されていてもよい芳香族基における芳香族基としては、フェニル、ピリジル、フリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、テトラゾリル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、トリアゾリル等の5～6員の同素または複素環芳香族基などが挙げられる。これらの芳香族基の置換基としては、ハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ニトロ、シアノ、水酸基、チオール基、アミノ基、カルボキシル基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルキル（例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど）、ハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど）、 C_{2-4} アルカノイル（例、アセチル、プロピオニルなど）、 C_{1-4} アルキルスルホニル（例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど）などが挙げられ、置換基の数としては、1～3個が好ましい。

かかる R^1 の置換基は、1～4個（好ましくは、1～2個）同一または異なって環のいずれの位置に置換していてもよい。また、 R^1 で示される「置換されていてもよい5～6員環」の「5～6員環」が2個以上の置換基を有する場合、これらのうち、2個の置換基が互いに結合して、例えば、低級(C_{1-6})アルキレン（例、トリメチレン、テトラメチレンなど）、低級(C_{1-6})アルキレンオキシ（例、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-O-CH_2-CH_2-$ など）、低級(C_{1-6})アルキレンジオキシ（例、 $-O-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-CH_2-O-$ など）、低級(C_{2-6})アルケニレン（例、 $-CH_2-CH=CH-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH=CH-$ 、 $-CH_2-CH=CH-CH_2-$ など）、低級(C_{4-6})アルカジエニレン（例、 $-CH=CH-CH=CH-$ など）などを形成していてもよい。

R^1 で示される「置換されていてもよい5～6員環」の「5～6員環」が有していてもよい「置換基」としては、とりわけ、ハロゲン化されていてもよい低級(C_{1-4})アルキル（例、メチル、エチル、t-ブチル、トリフルオロメチルなど）、ハロゲン化されていてもよい低級(C_{1-4})アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、t-ブトキシ、トリフルオロメトキシなど）、ハロゲン（例、フッ素、塩素など）、ニトロ、シアノ、1～2個の低級(C_{1-4})アルキルで置換されていてもよいアミノ（例、アミノ、メチルアミノ、ジメチル

10

20

30

40

50

アミノなど)、5～6員の環状アミノ(例、1-ピロリジニル、1-ピペラジニル、1-ピペリジニル、4-モルホリノ、4-チオモルホリノ、1-イミダゾリル、4-テトラヒドロピラニルなど)などが挙げられ、 R^1 がベンゼンである場合の置換位置としては、パラ位が好ましい。

上記式〔I〕中、Aで示される「置換されていてもよい5～6員芳香環」の「5～6員芳香環」としては、ベンゼンなどの6員の芳香族炭化水素、フラン、チオフェン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、オキサゾール、イソチアゾール、イソキサゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、トリアゾールなどの窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた1～2種のヘテロ原子1～3個を含有する5～6員の芳香族複素環などが挙げられるが、なかでもベンゼン、フラン、チオフェン、ピリジン(好ましくは、6員環)などが好ましく、とりわけベンゼンが好ましい。

10

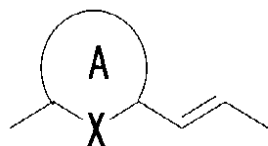
【0017】

Aで示される「置換されていてもよい5～6員芳香環」の「5～6員芳香環」が有していてもよい「置換基」としては、 R^1 で示される「置換されていてもよい5～6員環」の「5～6員環」が有していてもよい「置換基」と同様なものが挙げられる。また、かかるAの置換基は、1～4個(好ましくは、1～2個)同一または異なって環のいずれの位置に置換していてもよく、Xで示される位置あるいはその他の位置の何れであっても、置換可能な位置であればいずれの位置に置換基を有していてもよい。

上記式〔I〕中、Wで示される

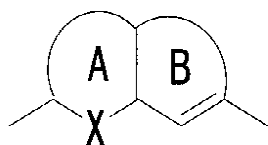
【化31】

20



で表される基および

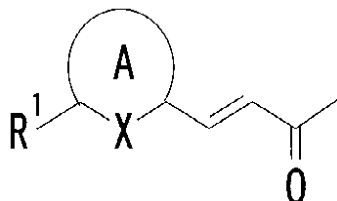
【化32】



30

で表される基は、それぞれ

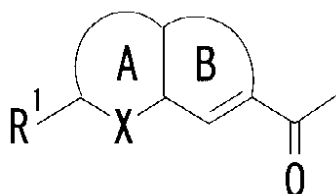
【化33】



40

および

【化34】

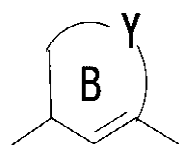


のような様式で隣接する基と結合していることを示す。

上記式〔I〕中、Bで示される「置換されていてもよい5～7員環」の「5～7員環」としては、例えば

式

【化35】



で表される骨格を有し、置換可能な任意の位置に置換基を有していてもよい5～7員環などが挙げられる。

【0018】

上記式中、Yで示される2価の基は、環Bが置換されていてもよい5～7員環を形成する2価の基を示し、例えば、

(1) $-(CH_2)_{a1}-O-(CH_2)_{a2}-$ (a_1 および a_2 は同一または異なって0, 1または2を示す。但し、 a_1 および a_2 との和は2以下である)、

$-O-(CH=CH)-$ 、 $-(CH=CH)-O-$ 、

(2) $-(CH_2)_{b1}-S-(CH_2)_{b2}-$ (b_1 および b_2 は同一または異なって0, 1または2を示す。但し、 b_1 および b_2 との和は2以下である)、

$-S-(CH=CH)-$ 、 $-(CH=CH)-S-$ 、

(3) $-(CH_2)_{d1}-$ (d_1 は1, 2または3を示す)、 $-CH_2-(CH=CH)-$ 、 $-(CH=CH)-CH_2-$ 、 $-CH=CH-$

(4) $-(CH_2)_{e1}-NH-(CH_2)_{e2}-$ (e_1 および e_2 は同一または異なって0, 1または2を示す。但し、 e_1 および e_2 との和は2以下である)、 $-NH-(CH=CH)-$ 、 $-(CH=CH)-NH-$ 、 $-(CH_2)_{e6}-(N=CH)-(CH_2)_{e7}-$ 、 $-(CH_2)_{e7}-(CH=N)-(CH_2)_{e6}-$ (e_6 および e_7 はいずれかが0を示し、他方は1を示す)、 $-(CH_2)_{e8}-(N=N)-(CH_2)_{e9}-$ (e_8 および e_9 はいずれかが0を示し、他方は1を示す)などが挙げられる。具体的には、例えば、 $-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-O-CH_2-CH_2-$ 、 $-O-CH=CH-$ 、 $-S-$ 、 $-S-CH_2-$ 、 $-S-CH_2-CH_2-$ 、 $-S-CH=CH-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH=CH-$ 、 $-NH-$ 、 $-N=CH-$ 、 $-CH=N-$ 、 $-N=N-$ (それぞれ、環Aを起点とした結合を示す)などの2価の基が挙げられる。

また、該2価の基は、置換基を有していてもよく、該置換基としては、 R^1 で示される「置換されていてもよい5～6員環」の「5～6員環」が有していてもよい「置換基」と同様なものおよびオキソなどが挙げられるが、なかでも、低級(C_{1-3})アルキル(例、メチル、エチル、プロピルなど)、フェニル、オキソ、水酸基などが好ましい。さらに、該2価の基としては、 $-O-C(O)-$ (環Aを起点とした結合を示す)などのようなものでもよい。かかる2価の基の置換基は、1～4個(好ましくは、1～2個)同一または異なって置換していてもよい。置換位置は、該2価の基に結合可能であればいずれでもよい。

【0019】

Yで示される2価の基としては、環Aを起点として $-Y'-(CH_2)_m-$ (Y' は $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-NH-$ または $-CH_2-$ を示し、 m は0～2の整数を示す)、 $-CH=CH-$

10

20

30

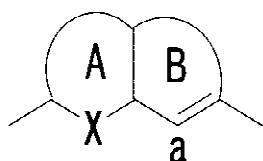
40

50

、 $-\text{N}=\text{CH}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{Y}'-$ (Y' は $-\text{S}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NH}-$ または $-\text{CH}_2-$ を示し、 m は0～2の整数を示す)、 $-\text{CH}=\text{N}-$ などの基が好ましく、なかでも環Aを起点として $-\text{Y}'-(\text{CH}_2)_m-$ (Y' は $-\text{S}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NH}-$ または $-\text{CH}_2-$ を示し、 m は0～2の整数を示す)、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{N}=\text{CH}-$ などの基が好ましく、とりわけ環Aを起点として $-\text{Y}'-(\text{CH}_2)_2-$ (Y' は $-\text{S}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NH}-$ または $-\text{CH}_2-$ ；好ましくは $-\text{S}-$ 、 $-\text{O}-$ または $-\text{CH}_2-$ ；さらに好ましくは $-\text{O}-$ または $-\text{CH}_2-$ を示す)などの基 (環Bは7員環を示す) が好ましい。また、Yが環Aを起点として $-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_3-$ 、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-$ である基も好ましい2価の基として挙げられる。

Bで示される「置換されていてよい5～7員環」の「5～7員環」が有していてもよい「置換基」としては、 R^1 で示される「置換されていてよい5～6員芳香環」の「5～6員環」が有していてもよい「置換基」と同様なものおよびオキソなどが挙げられる。また、かかるAの置換基は、1～4個 (好ましくは、1～2個) 同一または異なって環のいずれの位置に置換していてもよいが、Wで示される

【化36】



で表される基において、aの位置の炭素原子は無置換であることが好ましい。

【0020】

上記式 [I] 中、Zで示される2価の基は、置換基を有していてもよい鎖長1ないし4原子の炭素鎖を有する2価の基 (例、 C_{1-4} アルキレン、 C_{2-4} アルケニレンなど、好ましくは、 C_{1-3} アルキレン、さらに好ましくはメチレン) などが挙げられ、Zの結合位置は、ベンゼン環の任意の位置でよいが、パラ位であることが好ましい。

Zで示される2価の基としては、直鎖部分を構成する原子数が1ないし4原子である2価の鎖であればいずれでもよく、例えば $-(\text{CH}_2)_{k_1}-$ (k_1 は1～4の整数) で表されるアルキレン鎖、 $-(\text{CH}_2)_{k_2}-(\text{CH}=\text{CH})-(\text{CH}_2)_{k_3}-$ (k_2 および k_3 は同一または異なって0, 1または2を示す。但し、 k_2 と k_3 との和は2以下である) で表されるアルケニレン鎖などが挙げられる。

Zで示される2価の基が有する置換基としては、直鎖部分を構成する2価の鎖に結合可能なものであればいずれでもよいが、例えば、炭素数1～6の低級アルキル (例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシルなど)、低級 (C_{3-7}) シクロアルキル (例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなど)、エステル化されていてもよいホスホノ基、エステル化されていてもよいカルボキシ基、水酸基、オキソなどが挙げられ、好ましくは、炭素数1～6の低級アルキル (好ましくは、 C_{1-3} アルキル)、水酸基、オキソなどが挙げられる。

【0021】

該エステル化されていてもよいホスホノ基としては、 $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^7)(\text{OR}^8)$ [式中、 R^7 および R^8 はそれぞれ水素、炭素数1～6のアルキル基または炭素数3～7のシクロアルキル基を示し、 R^7 および R^8 は互いに結合して5～7員環を形成していてもよい] で表されるものが挙げられる。

上記式中、 R^7 および R^8 で表される炭素数1～6のアルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシルなどが挙げられ、炭素数3～7のシクロアルキルとしては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどが挙げられるが、好ましくは、鎖状の炭素数1～6の低級アルキル、さらに好ましくは炭素数1～3の低級アルキルが挙げられる。 R^7 および R^8 としては、

同一であっても異なっているいてもよいが、同一であることが好ましい。また、 R^7 および R^8 は互いに結合して5～7員環を形成する場合、 R^7 と R^8 とが互いに結合して、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ で表される直鎖状の C_{2-4} アルキレン側鎖を形成する。該側鎖は置換基を有していてもよく、例えばかかる置換基としては、水酸基、ハロゲンなどが挙げられる。

該エステル化されていてもよいカルボキシル基のエステル体としては、カルボキシル基と炭素数1～6のアルキル基または炭素数3～7のシクロアルキル基とが結合したもの、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、イソブトキシカルボニル、sec-ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、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が挙げられる。

10

【0022】

Zで示される2価の基としては、置換されていてもよい C_{1-3} アルキレン、なかでも C_{1-3} アルキル、水酸基またはオキソで置換されていてもよい C_{1-3} アルキレンが好ましい。

さらに、Zで示される2価の基としては、ベンゼン環を起点として $-Z'-(CH_2)_n-$ または $-(CH_2)_n-Z'-(Z'$ は $-CH(OH)-$ 、 $-C(O)-$ または $-CH_2-$ を示し、nは0～2の整数を示し、各メチレン基は1～2個の同一または異なった置換基を有していてもよい)で表される基、なかでも、ベンゼン環を起点として $-Z'-(CH_2)_n-(Z'$ は $-CH(OH)-$ 、 $-C(O)-$ または $-CH_2-$ を示し、nは0～2の整数(好ましくは、nは0を示す)を示し、各メチレン基は1～2個の同一または異なった置換基を有していてもよい)で表される基、とりわけ、メチレンが好ましい。

20

上記式(I)中、 R^2 で示される「置換されていてもよく、窒素原子が4級アンモニウム化されていてもよいアミノ基」の「アミノ基」としては、1～2個の置換基を有していてもよいアミノ基、3個の置換基を有し、窒素原子が4級アンモニウム化されているアミノ基などが挙げられる。窒素原子上の置換基が2個以上である場合、それらの置換基は同一であっても異なっているいてもよく、窒素原子上の置換基が3個である場合、 $-N^+R_3$ 、 $-N^+R_2R'$ および $-N^+RR'R''$ (R 、 R' および R'' はそれぞれ異なって、水素または置換基を示す)のいずれのタイプのアミノ基であってもよい。また、窒素原子が4級アンモニウム化されているアミノ基のカウンター・アニオンとしては、ハロゲン原子の陰イオン(例、 Cl^- 、 Br^- 、 I^- など)などの他に、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などの無機酸から誘導される陰イオン、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などの有機酸から誘導される陰イオン、アスパラギン酸、グルタミン酸などの酸性アミノ酸から誘導される陰イオンなどが挙げられるが、なかでも、 Cl^- 、 Br^- 、 I^- などが好ましい。

30

【0023】

該アミノ基の置換基としては、

(1) 置換されていてもよいアルキル(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、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどの C_{1-10} アルキル、好ましくは低級(C_{1-6})アルキルなどが挙げられる)；

40

(2) 置換されていてもよいシクロアルキル(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、シクロヘプチル、シクロオクチルなどの C_{3-8} シクロアルキルなどが挙げられる)；

(2-1) 該シクロアルキルは、硫黄原子、酸素原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1個含有し、オキシラン、チオラン、アジリジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ピロリジン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン-1-オキシド、ピペリジンなど(好ましくは、6員環のテトラヒドロピラン、テトラヒドロチオピラン、ピペリジンなど)を形成していてもよく、アミノ基との結合位置は3位または4位(好ましくは、4位)が好ましい；

50

(2-2) また、該シクロアルキルは、ベンゼン環と縮合し、インダン、テトラヒドロナフタレンなど（好ましくは、インダンなど）を形成していてもよく；

(2-3) さらに、該シクロアルキルは、炭素数1～2の直鎖状の原子鎖を介して架橋し、ビスクロ[2. 2. 1]ヘプチル、ビスクロ[2. 2. 2]オクチル、ビスクロ[3. 2. 1]オクチル、ビスクロ[3. 2. 2]ノニルなど（好ましくは、炭素数1～2の直鎖状の原子鎖を介した架橋を有するシクロヘキシルなど、さらに好ましくは、ビスクロ[2. 2. 1]ヘプチルなど）の架橋環式炭化水素残基を形成していてもよい；

(3) 置換されていてもよいアルケニル（例えば、アリル(allyl)、クロチル、2-ペンテニル、3-ヘキセニルなど炭素数2～10のアルケニル、好ましくは低級(C₂₋₆)アルケニルなどが挙げられる）；

(4) 置換されていてもよいシクロアルケニル（例えば、2-シクロペンテニル、2-シクロヘキセニル、2-シクロペンテニルメチル、2-シクロヘキセニルメチルなど炭素数3～7のシクロアルケニルなどが挙げられる）；

(5) 置換されていてもよいアラルキル（例えば、フェニル-C₁₋₄アルキル（例、ベンジル、フェネチルなど）などが挙げられる）；

(6) 置換されていてもよいアシル（例えば、炭素数2～4のアルカノイル（例、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリルなど）、炭素数1～4のアルキルスルホニル（例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど）などが挙げられる）；

(7) 置換されていてもよいアリール（例えば、フェニル、ナフチルなど）；

(8) 置換されていてもよい複素環基（例えば、フラン、チオフェン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、オキサゾール、イソチアゾール、イソキサゾール、テトラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、トリアゾールなどの窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた1～2種のヘテロ原子1～4個を含有する5～6員の芳香族複素環、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ジチオラン、オキサチオラン、ピロリジン、ピロリン、イミダゾリジン、イミダゾリン、ピラゾリジン、ピラゾリン、ピペリジン、ピペラジン、オキサジン、オキサジアジン、チアジン、チアジアジン、モルホリン、チオモルホリン、ピラン、テトラヒドロピランなどの窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた1～2種のヘテロ原子1～4個を含有する5～6員の非芳香族複素環など；好ましくは、5～6員の非芳香族複素環など；さらに好ましくは、テトラヒドロフラン、ピペリジン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロチオピランなどの1個のヘテロ原子を含有する5～6員の非芳香族複素環など）などの置換基が挙げられる。

【0024】

上記した(1) 置換されていてもよいアルキル、(2) 置換されていてもよいシクロアルキル、(3) 置換されていてもよいアルケニル、(4) 置換されていてもよいシクロアルケニル、(5) 置換されていてもよいアラルキル、(6) 置換されていてもよいアシル、

(7) 置換されていてもよいアリール、および(8) 置換されていてもよい複素環基が有していてもよい置換基としては、ハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ハロゲン化されていてもよい低級(C₁₋₄)アルキル、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₄アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど）、C₁₋₄アルキレンジオキシ（例、-O-CH₂-O-、-O-CH₂-CH₂-O-など）、C₂₋₄アルカノイル（例、アセチル、プロピオニルなど）、C₁₋₄アルキルスルホニル（例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど）、フェニル-低級(C₁₋₄)アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、シアノ、ニトロ、水酸基、チオール基、アミノ基、カルボキシル基、低級(C₁₋₄)アルコキシカルボニル（好ましくは、ハロゲン、ハロゲン化されていてもよい低級(C₁₋₄)アルキル、ハロゲン化されていてもよい低級(C₁₋₄)アルコキシ、フェニル-低級(C₁₋₄)アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、シアノ、水酸基など）などが挙げられ、置換基の数としては、1～3個が好ましい。

上記式(I)中、R²で示される「置換されていてもよく、窒素原子が4級アンモニウム化されていてもよいアミノ基」としては、

(1) ハロゲン、シアノ、水酸基またはC₃₋₇シクロアルキルを1～3個有していてもよ

10

20

30

40

50

い直鎖または分枝状の低級 (C_{1-6}) アルキル；

(2) ハロゲン、ハロゲン化されていてもよい低級 (C_{1-4}) アルキルまたはフェニル低級 (C_{1-4}) アルキルを1～3個有していてもよく、硫黄原子、酸素原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1個含有していてもよく、ベンゼン環と縮合していてもよく、炭素数1～2の直鎖状の原子鎖を介して架橋していてもよい C_{5-8} シクロアルキル (例、それぞれ置換されていてもよいシクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチアピラニル、ピペリジニル、インダニル、テトラヒドロナフタレニル、ビスクロ [2. 2. 1] ヘプチルなど)；

(3) ハロゲン、ハロゲン化されていてもよい低級 (C_{1-4}) アルキルまたはハロゲン化されていてもよい低級 (C_{1-4}) アルコキシを1～3個有していてもよいフェニル低級 (C_{1-4}) アルキル；

(4) ハロゲン、ハロゲン化されていてもよい低級 (C_{1-4}) アルキルまたはハロゲン化されていてもよい低級 (C_{1-4}) アルコキシを1～3個有していてもよいフェニル；および

(5) ハロゲン、ハロゲン化されていてもよい低級 (C_{1-4}) アルキル、ハロゲン化されていてもよい低級 (C_{1-4}) アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい低級 (C_{1-4}) アルコキシ低級 (C_{1-4}) アルコキシ、フェニル低級 (C_{1-4}) アルキル、シアノまたは水酸基を1～3個有していてもよい5～6員の芳香族複素環 (例、フラン、チオフェン、ピロール、ピリジンなど) から選ばれる置換基を1～3個有していてもよいアミノ基が好ましい。

【0025】

上記式 (I) 中、「置換されていてもよく、環構成原子として硫黄原子または酸素原子を含有していてもよく、窒素原子が4級アンモニウム化されていてもよい含窒素複素環基」の「含窒素複素環」としては、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、オキサゾール、イソチアゾール、イソキサゾール、テトラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、トリアゾールなどの1個の窒素原子の他に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた1～2種のヘテロ原子1～3個を含有する5～6員の芳香族複素環、ピロリジン、ピロリン、イミダゾリジン、イミダゾリン、ピラゾリジン、ピラゾリン、ピペリジン、ピペラジン、オキサジン、オキサジアジン、チアジン、チアジアジン、モルホリン、チオモルホリン、アザシクロヘプタン、アザシクロオクタン (アゾカン) などの1個の窒素原子の他に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた1～2種のヘテロ原子1～3個を含有する5～8員の非芳香族複素環などが挙げられ、これらの含窒素複素環は、炭素数1～2の直鎖状の原子鎖を介して架橋し、アザビスクロ [2. 2. 1] ヘプタン、アザビスクロ [2. 2. 2] オクタン (キヌクリジン) など (好ましくは、炭素数1～2の直鎖状の原子鎖を介した架橋を有するピペリジンなど) の架橋環式含窒素複素環を形成していてもよい。

上記した含窒素複素環の具体例のなかでも、ピリジン、イミダゾール、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、アザビスクロ [2. 2. 2] オクタン (好ましくは、6員環) が好ましい。

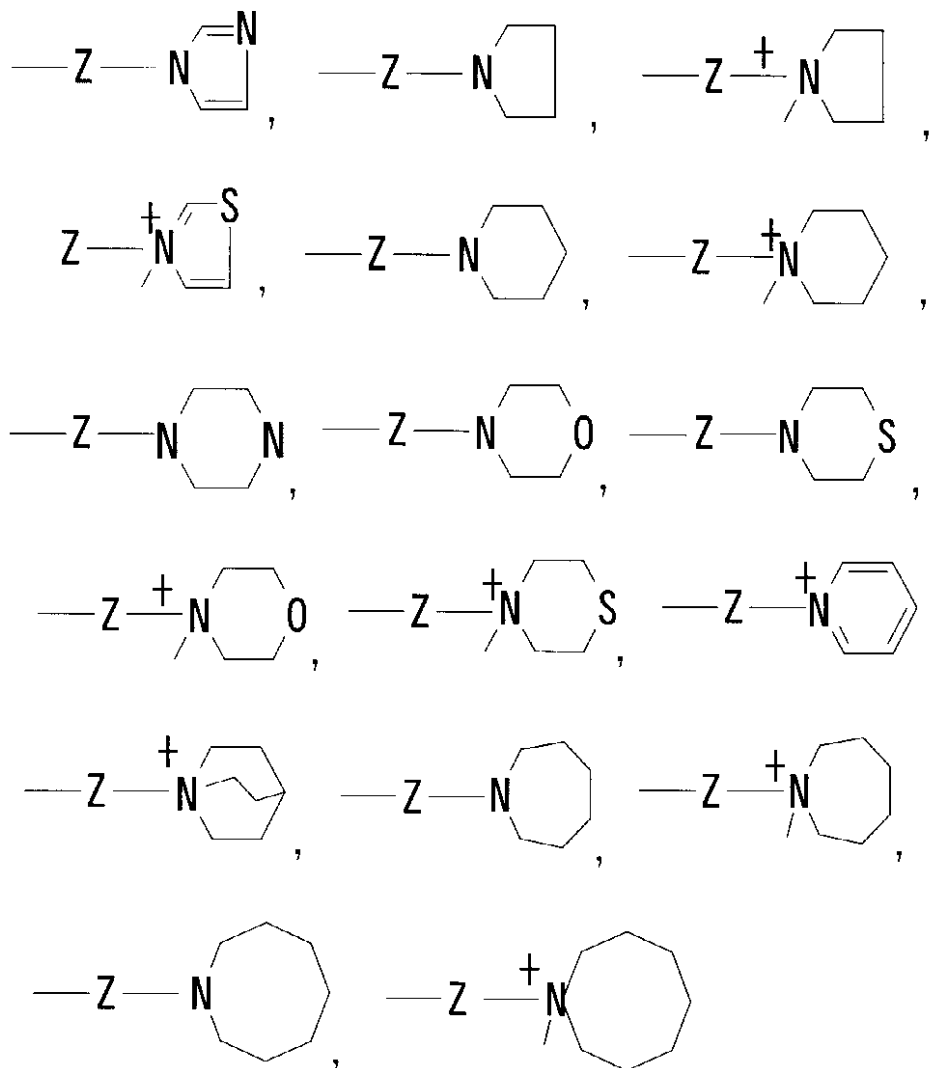
【0026】

該「含窒素複素環」の窒素原子は、4級アンモニウム化されていてもよく、あるいは酸化されていてもよい。該「含窒素複素環」の窒素原子が4級アンモニウム化されている場合、「窒素原子が4級アンモニウム化されている含窒素複素環基」のカウンター・アニオンとしては、ハロゲン原子の陰イオン (例、 Cl^- 、 Br^- 、 I^- など) などの他に、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などの無機酸から誘導される陰イオン、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などの有機酸から誘導される陰イオン、アスパラギン酸、グルタミン酸などの酸性アミノ酸から誘導される陰イオンなどが挙げられるが、なかでも、 Cl^- 、 Br^- 、 I^- などが好ましい。

該「含窒素複素環」は、炭素原子または窒素原子のいずれを介してZで示される二価の基

に結合していてもよく、2-ピリジル、3-ピリジル、2-ピペリジニルなどのように炭素原子を介して結合していてもよいが、

【化 37】



10

20

30

などのように窒素原子を介して結合するのが好ましい。

【0027】

該「含窒素複素環」が有していてもよい置換基としては、ハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、置換されていてもよい低級（ C_{1-4} ）アルキル、置換されていてもよい低級（ C_{1-4} ）アルコキシ、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよいモノまたはジフェニル-低級（ C_{1-4} ）アルキル、置換されていてもよい C_{3-7} シクロアルキル、シアノ、ニトロ、水酸基、チオール基、アミノ基、カルボキシ基、低級（ C_{1-4} ）アルコキシカルボニル、低級（ C_{2-4} ）アルカノイル、低級（ C_{1-4} ）アルキルスルホ
 ニル、置換されていてもよい複素環基（例えば、フラン、チオフエン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、オキサゾール、イソチアゾール、イソキサゾール、テトラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、トリアゾールなどの窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた1～2種のヘテロ原子1～4個を含有する5～6員の芳香族複素環、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフエン、ジチオラン、オキサチオラン、ピロリジン、ピロリン、イミダゾリジン、イミダゾリン、ピラゾリジン、ピラゾリン、ピペリジン、ピペラジン、オキサジン、オキサジアジン、チアジン、チアジジン、モルホリン、チオモルホリン、ピラン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロチオピランなどの窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた1～2種のヘテロ原子1～4個を含有する5～6員の非芳香族複素環などが挙げられ、置換基の数としては、1～3個

40

50

が好ましい。該「含窒素複素環」が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい低級 (C_{1-4}) アルキル」、「置換されていてもよい低級 (C_{1-4}) アルコキシ」、「置換されていてもよいフェニル」、「置換されていてもよいモノまたはジフェニル—低級 (C_{1-4}) アルキル」、「置換されていてもよい C_{3-7} シクロアルキル」および「置換されていてもよい複素環基」がそれぞれ有していてもよい置換基としては、例えば、ハロゲン (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ハロゲン化されていてもよい低級 (C_{1-4}) アルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)、 C_{2-4} アルカノイル (例、アセチル、プロピオニルなど)、 C_{1-4} アルキルスルホニル (例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど)、 C_{1-3} アルキレンジオキシ (例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど)、シアノ、ニトロ、水酸基、チオール基、アミノ基、カルボキシル基、低級 (C_{1-4}) アルコキシ—カルボニルなどが挙げられ、置換基の数としては、1～3個が好ましい。

【0028】

上記式 (I) 中、「置換されていてもよく、環構成原子として硫黄原子または酸素原子を含有していてもよく、窒素原子が4級アンモニウム化されていてもよい含窒素複素環基」の「含窒素複素環」が有していてもよい置換基としては、(1) ハロゲン、(2) シアノ、(3) 水酸基、(4) カルボキシル基、(5) 低級 (C_{1-4}) アルコキシ—カルボニル、(6) ハロゲン、水酸基または低級 (C_{1-4}) アルコキシで置換されていてもよい低級 (C_{1-4}) アルキル、(7) ハロゲン、水酸基または低級 (C_{1-4}) アルコキシで置換されていてもよい低級 (C_{1-4}) アルコキシ、(8) ハロゲン、低級 (C_{1-4}) アルキル、水酸基、低級 (C_{1-4}) アルコキシまたは C_{1-3} アルキレンジオキシで置換されていてもよいフェニル、(9) ハロゲン、低級 (C_{1-4}) アルキル、水酸基、低級 (C_{1-4}) アルコキシまたは C_{1-3} アルキレンジオキシで置換されていてもよいモノまたはジフェニル—低級 (C_{1-4}) アルキル、(10) フラン、チオフエン、ピロール、ピリジンなどの5～6員の芳香族複素環などが好ましい。

【0029】

上記式 (I) 中、 R^2 で示される「硫黄原子を介して結合する基」としては、式 $-S(O)_m-R^S$ (式中、 m は0～2の整数を示し、 R^S は置換基を示す) で表される基が挙げられる。上記式中、 R^S で示される置換基としては、例えば

(1) 置換されていてもよいアルキル (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、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどの C_{1-10} アルキル、好ましくは低級 (C_{1-6}) アルキルなどが挙げられる)；

(2) 置換されていてもよいシクロアルキル (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、シクロヘプチルなどの C_{3-7} シクロアルキルなどが挙げられる)；

(3) 置換されていてもよいアラキル (例えば、フェニル— C_{1-4} アルキル (例、ベンジル、フェネチルなど) などが挙げられる)；

(4) 置換されていてもよいアリール (例えば、フェニル、ナフチルなどが挙げられる) などが好ましく、上記した(1) 置換されていてもよいアルキル、(2) 置換されていてもよいシクロアルキル、(3) 置換されていてもよいアラキル、および(4) 置換されていてもよいアリールが有していてもよい置換基としては、ハロゲン (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、水酸基、チオール基、アミノ基、カルボキシル基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルキル (例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)、 C_{2-4} アルカノイル (例、アセチル、プロピオニルなど)、 C_{1-4} アルキルスルホニル (例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど) などが挙げられ、置換基の数としては、1～3個が好ましい。

【0030】

上記式 (I) 中、 R^2 で示される「式

10

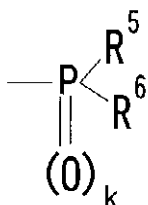
20

30

40

50

【化 3 8】



(式中、kは0または1を示し、kが0の時、リン原子はホスホニウム塩を形成していてもよく、R⁵およびR⁶はそれぞれ置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよいアミノ基を示し、R⁵およびR⁶は互いに結合して隣接するリン原子とともに環状基を形成していてもよい)で表される基」において、R⁵およびR⁶で示される置換されていてもよい炭化水素基における「炭化水素基」としては、

(1) 置換されていてもよいアルキル (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、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどのC₁₋₁₀アルキル、好ましくは低級 (C₁₋₆) アルキルなどが挙げられる) ;

(2) 置換されていてもよいシクロアルキル (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、シクロヘプチルなどのC₃₋₇シクロアルキルなどが挙げられる) ;

(3) 置換されていてもよいアルケニル (例えば、アリル(allyl)、クロチル、2-ペンテニル、3-ヘキセニルなどの炭素数2~10のアルケニル、好ましくは低級 (C₂₋₆) アルケニルなどが挙げられる) ;

(4) 置換されていてもよいシクロアルケニル (例えば、2-シクロペンテニル、2-シクロヘキセニル、2-シクロペンテニルメチル、2-シクロヘキセニルメチルなど炭素数3~7のシクロアルケニルなどが挙げられる) ;

(5) 置換されていてもよいアルキニル (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-ペンチニル、3-ヘキシニルなどの炭素数2~10のアルキニル、好ましくは低級 (C₂₋₆) アルキニルなどが挙げられる) ;

(6) 置換されていてもよいアラルキル (例えば、フェニル-C₁₋₄アルキル (例、ベンジル、フェネチルなど) などが挙げられる) ;

(7) 置換されていてもよいアリール (例えば、フェニル、ナフチルなどが挙げられる) などが挙げられ、上記した(1)置換されていてもよいアルキル、(2)置換されていてもよいシクロアルキル、(3)置換されていてもよいアルケニル、(4)置換されていてもよいシクロアルケニル、(5)置換されていてもよいアルキニル、(6)置換されていてもよいアラルキル、および(7)置換されていてもよいアリールが有していてもよい置換基としては、ハロゲン (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、水酸基、チオール基、アミノ基、カルボキシ基、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₄アルキル (例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど)、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₄アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)、C₂₋₄アルカノイル (例、アセチル、プロピオニルなど)、C₁₋₄アルキルスルホニル (例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど) などが挙げられ、置換基の数としては、1~3個が好ましい。

【0031】

R⁵およびR⁶で示される置換されていてもよいアミノ基としては、

(1) 置換されていてもよいアルキル (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、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどのC₁₋₁₀アルキル、好ましくは低級 (C₁₋₆) アルキルなどが挙げられる) ;

(2) 置換されていてもよいシクロアルキル (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、シクロヘプチルなどの C_{3-7} シクロアルキルなどが挙げられる)；

(3) 置換されていてもよいアルケニル (例えば、アリル(allyl)、クロチル、2-ペンテニル、3-ヘキセニルなど炭素数2～10のアルケニル、好ましくは低級(C_{2-6})アルケニルなどが挙げられる)；

(4) 置換されていてもよいシクロアルケニル (例えば、2-シクロペンテニル、2-シクロヘキセニル、2-シクロペンテニルメチル、2-シクロヘキセニルメチルなど炭素数3～7のシクロアルケニルなどが挙げられる)；

(5) 置換されていてもよいアシル (例えば、炭素数2～4のアルカノイル (例、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリルなど)、炭素数1～4のアルキルスルホニル (例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど) などが挙げられる)；

(6) 置換されていてもよいアリアル (例えば、フェニル、ナフチルなどが挙げられる) などを1～2個有していてもよいアミノ基などが挙げられる。

【0032】

上記した(1) 置換されていてもよいアルキル、(2) 置換されていてもよいシクロアルキル、(3) 置換されていてもよいアルケニル、(4) 置換されていてもよいシクロアルケニル、(5) 置換されていてもよいアシル、および(6) 置換されていてもよいアリアルが有していてもよい置換基としては、ハロゲン (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、水酸基、チオール基、アミノ基、カルボキシ基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルキル (例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)、 C_{2-4} アルカノイル (例、アセチル、プロピオニルなど)、 C_{1-4} アルキルスルホニル (例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど) などが挙げられ、置換基の数としては、1～3個が好ましい。

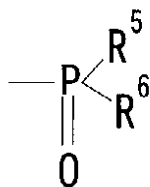
また、上記式中、 R^5 および R^6 は互いに結合して隣接する隣原子とともに環状基 (好ましくは、5～7員環) を形成していてもよい。かかる環状基は、置換基を有していてもよく、当該置換基としては、ハロゲン (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、水酸基、チオール基、アミノ基、カルボキシ基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルキル (例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)、 C_{2-4} アルカノイル (例、アセチル、プロピオニルなど)、 C_{1-4} アルキルスルホニル (例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど) などが挙げられ、置換基の数としては、1～3個が好ましい。

上記式中、隣原子がホスホニウム塩を形成する場合のカウンター・アニオンとしては、ハロゲン原子の陰イオン (例、 Cl^- 、 Br^- 、 I^- など) などの他に、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などの無機酸から誘導される陰イオン、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などの有機酸から誘導される陰イオン、アスパラギン酸、グルタミン酸などの酸性アミノ酸から誘導される陰イオンなどが挙げられるが、なかでも、 Cl^- 、 Br^- 、 I^- などが好ましい。

【0033】

R^2 としては、(1) 置換されていてもよく、窒素原子が4級アンモニウム化されていてもよいアミノ基、(2) 置換されていてもよく、環構成原子として硫黄原子または酸素原子を含有していてもよく、窒素原子が4級アンモニウム化されていてもよい含窒素複素環基、(3) 式

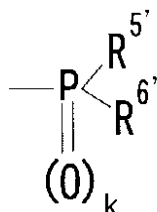
【化39】



(式中、 R^5 および R^6 はそれぞれ置換されていてもよい炭化水素基を示し、 R^5 および R^6 は互いに結合して隣接するリン原子とともに環状基を形成していてもよい)で表される基などが好ましい。

上記式(I')中、 R^2 で示される「式

【化40】



(式中、 k は0または1を示し、 k が0の時、リン原子はホスホニウム塩を形成していてもよく、 $\text{R}^{5'}$ および $\text{R}^{6'}$ はそれぞれ置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい水酸基または置換されていてもよいアミノ基を示し、 $\text{R}^{5'}$ および $\text{R}^{6'}$ は互いに結合して隣接するリン原子とともに環状基を形成していてもよい)で表される基において、 $\text{R}^{5'}$ および $\text{R}^{6'}$ で示される「置換されていてもよい炭化水素基」としては、 R^5 および R^6 で示される「置換されていてもよい炭化水素基」と同様なものが挙げられ、 $\text{R}^{5'}$ および $\text{R}^{6'}$ で示される「置換されていてもよいアミノ基」としては、 R^5 および R^6 で示される「置換されていてもよいアミノ基」と同様なものが挙げられる。

【0034】

上記式(I')中、 $\text{R}^{5'}$ および $\text{R}^{6'}$ で示される「置換されていてもよい水酸基」としては、例えば、

(1) 置換されていてもよいアルキル(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、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどの C_{1-10} アルキル、好ましくは低級(C_{1-6})アルキルなどが挙げられる)；

(2) 置換されていてもよいシクロアルキル(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、シクロヘプチルなどの C_{3-7} シクロアルキルなどが挙げられる)；

(3) 置換されていてもよいアルケニル(例えば、アリル(allyl)、クロチル、2-ペンテニル、3-ヘキセニルなど炭素数2~10のアルケニル、好ましくは低級(C_{2-6})アルケニルなどが挙げられる)；

(4) 置換されていてもよいシクロアルケニル(例えば、2-シクロペンテニル、2-シクロヘキセニル、2-シクロペンテニルメチル、2-シクロヘキセニルメチルなど炭素数3~7のシクロアルケニルなどが挙げられる)；

(5) 置換されていてもよいアラルキル(例えば、フェニル- C_{1-4} アルキル(例、ベンジル、フェネチルなど)などが挙げられる)；

(6) 置換されていてもよいアシル(例えば、炭素数2~4のアルカノイル(例、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリルなど)、炭素数1~4のアルキルスルホニル(例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど)などが挙げられる)；

(7) 置換されていてもよいアリール(例えば、フェニル、ナフチルなどが挙げられる)などを有していてもよい水酸基などが挙げられる。

【0035】

10

20

30

40

50

上記した(1)置換されていてもよいアルキル、(2)置換されていてもよいシクロアルキル、(3)置換されていてもよいアルケニル、(4)置換されていてもよいシクロアルケニル、(5)置換されていてもよいアラルキル、(6)置換されていてもよいアシル、および(7)置換されていてもよいアリールが有していてもよい置換基としては、ハロゲン(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、水酸基、チオール基、アミノ基、カルボキシル基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルキル(例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)、 C_{2-4} アルカノイル(例、アセチル、プロピオニルなど)、 C_{1-4} アルキルスルホニル(例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど)などが挙げられ、置換基の数としては、1~3個が好ましい。

10

また、上記式中、 R^5 、および R^6 は互いに結合して隣接する隣原子とともに環状基(好ましくは、5~7員環)を形成していてもよい。かかる環状基は、置換基を有していてもよく、当該置換基としては、ハロゲン(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、水酸基、チオール基、アミノ基、カルボキシル基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルキル(例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)、 C_{2-4} アルカノイル(例、アセチル、プロピオニルなど)、 C_{1-4} アルキルスルホニル(例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど)などが挙げられ、置換基の数としては、1~3個が好ましい。

20

上記式(I')中、隣原子がホスホニウム塩を形成する場合のカウンター・アニオンとしては、ハロゲン原子の陰イオン(例、 Cl^- 、 Br^- 、 I^- など)などの他に、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などの無機酸から誘導される陰イオン、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などの有機酸から誘導される陰イオン、アスパラギン酸、グルタミン酸などの酸性アミノ酸から誘導される陰イオンなどが挙げられるが、なかでも、 Cl^- 、 Br^- 、 I^- などが好ましい。

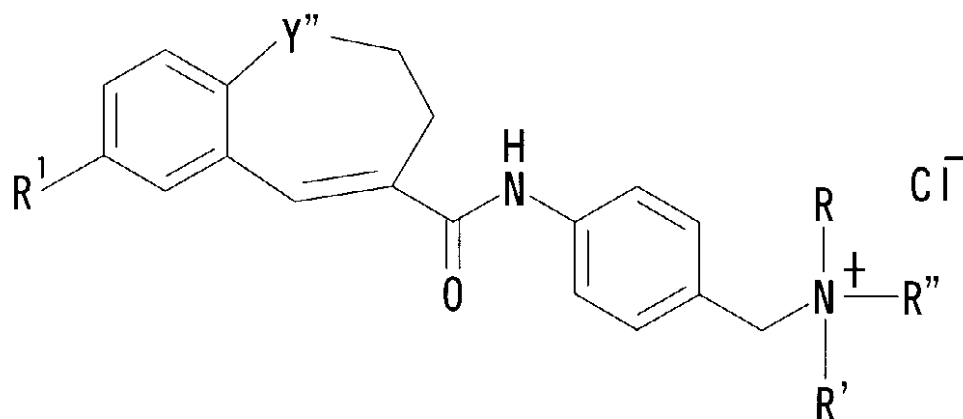
【0036】

R^2 としては、(1)置換されていてもよく、窒素原子が4級アンモニウム化されていてもよいアミノ基が好ましく、式 $-N^+R R' R''$ で表される基(式中、 R 、 R' および R'' はそれぞれ置換されていてもよい脂肪族炭化水素基または置換されていてもよい脂環式複素環基を示す)がさらに好ましい。

30

式(I')で表される化合物としては、式

【化41】



40

[式中、 R^1 は置換されていてもよいフェニル基または置換されていてもよいチエニル基を示し、 Y'' は $-CH_2-$ 、 $-O-$ または $-S-$ を示し、 R 、 R' および R'' はそれぞれ置換されていてもよい脂肪族炭化水素基または置換されていてもよい脂環式複素環基を示す]で表される化合物が好ましい。

50

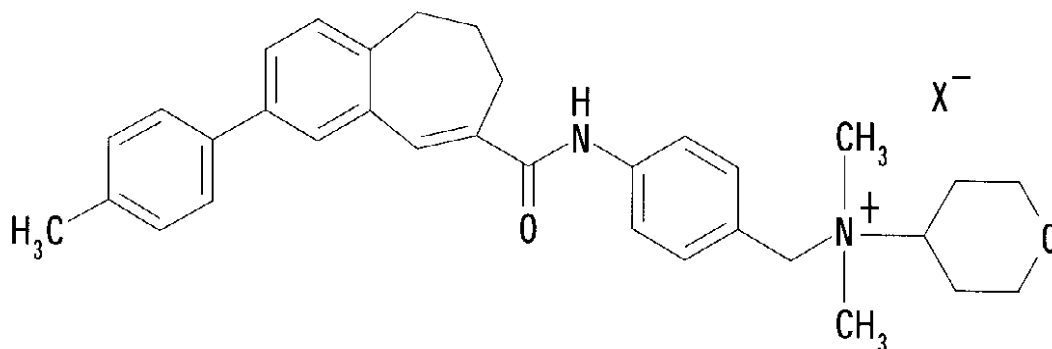
上記式中、R、R'およびR''で示される「置換されていてもよい脂肪族炭化水素基」および「置換されていてもよい脂環式複素環基」としては、置換基R²で示される「置換されていてもよいアミノ基」が有していてもよい置換基として例示された「置換されていてもよい脂肪族炭化水素基」および「置換されていてもよい脂環式複素環基」と同様なものが挙げられる。

なかでも、RおよびR'としては、置換されていてもよい鎖状炭化水素基が好ましく、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基がさらに好ましく、置換されていてもよいメチル基がとりわけ好ましい。

R''としては、置換されていてもよい脂環式炭化水素基（好ましくは、置換されていてもよいC₃₋₈シクロアルキル基；さらに好ましくは置換されていてもよいシクロヘキシル）または置換されていてもよい脂環式複素環基（好ましくは、置換されていてもよい飽和の脂環式複素環基（好ましくは6員環基）；さらに好ましくは、置換されていてもよいテトラヒドロピラニル、置換されていてもよいテトラヒドロチオピラニルまたは置換されていてもよいピペリジル；とりわけ好ましくは、置換されていてもよいテトラヒドロピラニル）が好ましい。

式(I')で表される化合物としては、式

【化42】



（式中、X⁻はアニオンを示す）で表される化合物が好ましい。

上記式中、X⁻で示されるアニオンとしては、例えば、ハロゲン原子の陰イオン；塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などの無機酸から誘導される陰イオン、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などの有機酸から誘導される陰イオン；アスパラギン酸、グルタミン酸などの酸性アミノ酸から誘導される陰イオン；などが挙げられるが、なかでも、ハロゲン原子の陰イオンが好ましい。

式(I')で表される化合物としては、以下に示す化合物が好ましい。

ヨウ化 N-メチル-N-[4-[[[2-(4-メチルフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-8-イル]カルボニル]アミノ]ベンジル]ピペリジニウム；

ヨウ化 N-メチル-N-[4-[[[7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-イル]カルボニル]アミノ]ベンジル]ピペリジニウム；

N-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノメチル]フェニル]-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド；

N-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノメチル]フェニル]-7-(4-モルホリノフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド；

7-(4-エトキシフェニル)-N-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノメチル]フェニル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド；

ヨウ化 N,N-ジメチル-N-[4-[[[2-(4-メチルフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-8-イル]カルボニル]アミノ]ベンジル]-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アンモニウム；

塩化 N,N-ジメチル-N-[4-[[[7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4

-イル]カルボニル]アミノ]ベンジル]-N-(4-オキシシクロヘキシル)アンモニウム；
塩化 N,N-ジメチル-N-[4-[[[7-(4-エトキシフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-イル]カルボニル]アミノ]ベンジル]-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アンモニウム；
ヨウ化 N-メチル-N-[4-[[[7-(4-メチルフェニル)-3,4-ジヒドロナフタレン-2-イル]カルボニル]アミノ]ベンジル]ピペリジニウム；など

本発明の一般式 (I) (一般式 (I') を含む) で表される化合物の塩としては、薬理学的に許容される塩が好ましく、例えば無機塩基との塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩などが挙げられる。無機塩基との塩の好適な例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩；ならびにアルミニウム塩、アンモニウム塩などが挙げられる。有機塩基との塩の好適な例としては、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が挙げられる。無機酸との塩の好適な例としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などとの塩が挙げられる。有機酸との塩の好適な例としては、例えばギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などとの塩が挙げられる。塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が挙げられる。本発明の一般式 (I) (一般式 (I') を含む) で表される化合物は、水和物であってもよく、非水和物であってもよい。また、本発明の一般式 (I) (一般式 (I') を含む) で表される化合物が、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。また、一般式 (I) (一般式 (I') を含む) で表される化合物がラセミ体である場合には、通常の光学分割手段により、(S) 体、(R) 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いずれについても、本発明に包含される。

【0037】

本発明の一般式 (I) で表される化合物またはその塩 (以下、略して一般式 (I) で表される化合物という場合、その塩および一般式 (I') で表される化合物およびその塩を含むものとする) は、単独で、または薬学的に許容される担体と配合し、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤などの固形製剤；またはシロップ剤、注射剤などの液状製剤として経口または非経口的に投与することができる。

非経口的投与の形態としては、注射剤、点滴、坐剤、膣坐剤などが挙げられる。

薬学的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質が用いられ、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤；液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤などとして配合される。また必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤などの製剤添加物を用いることもできる。賦形剤の好適な例としては、例えば乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸などが挙げられる。滑沢剤の好適な例としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられる。結合剤の好適な例としては、例えば結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドンなどが挙げられる。崩壊剤の好適な例としては、例えばデンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウムなどが挙げられる。溶剤の好適な例としては、例えば注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油などが挙げられる。溶解補助剤の好適な例としては、例えばポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン

酸ナトリウムなどが挙げられる。懸濁化剤の好適な例としては、例えばステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリン、などの界面活性剤；例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどの親水性高分子などが挙げられる。等張化剤の好適な例としては、例えば塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトールなどが挙げられる。緩衝剤の好適な例としては、例えばリン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの緩衝液などが挙げられる。無痛化剤の好適な例としては、例えばベンジルアルコールなどが挙げられる。防腐剤の好適な例としては、例えばパラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸などが挙げられる。抗酸化剤の好適な例としては、例えば亜硫酸塩、アスコルビン酸などが挙げられる。

10

【0038】

本発明は、さらに一般式（I）で表される化合物またはその塩の製造法を提供する。

一般式（I）で表される化合物またはその塩は自体公知の方法によって製造できる。例えば下記の方法にしたがって製造できる。また、一般式（I）で表される化合物またはその塩は特開平8-73476号公報に記載の方法またはそれに準じた方法によって製造できる。

下記の一般式（II），（III），（IV），（V），（I-1），（I-2）および（I-3）で表される化合物の塩は、化合物（I）との塩と同様なものが用いられる。

20

また、下記各反応において、原料化合物は、置換基としてアミノ基、カルボキシ基、ヒドロキシ基を有する場合、これらの基にペプチド化学などで一般的に用いられるような保護基が導入されたものであってもよく、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化合物を得ることができる。

アミノ基の保護基としては、例えば置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキルカルボニル（例えば、ホルミル、メチルカルボニル、エチルカルボニルなど）、フェニルカルボニル、C₁₋₆アルキルオキシカルボニル（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、*t*-ブトキシカルボニルなど）、フェニルオキシカルボニル（例えば、ベンズオキシカルボニルなど）、C₇₋₁₀アラルキルオキシカルボニル（例えば、ベンジルオキシカルボニルなど）、トリチル、フタロイルなどが用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、C₁₋₆アルキルカルボニル（例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリルなど）、ニトロ基などが用いられ、置換基の数は1ないし3個程度である。

30

カルボキシ基の保護基としては、例えば置換基を有していてもよいC₁₋₆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、*tert*-ブチルなど）、フェニル、トリチル、シリルなどが用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、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、ブチリルなど）、ニトロ基などが用いられ、置換基の数は1ないし3個程度である。

40

【0039】

ヒドロキシ基の保護基としては、例えば置換基を有していてもよいC₁₋₆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、*tert*-ブチルなど）、フェニル、C₇₋₁₀アラルキル（例えば、ベンジルなど）、C₁₋₆アルキルカルボニル（例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニルなど）、フェニルオキシカルボニル、C₇₋₁₀アラルキルオキシカルボニル（例えば、ベンジルオキシカルボニルなど）、ピラニル、フラニル、シリルなどが用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、C₁₋₆アルキル、フェニル、C₇₋₁₀アラルキル、ニトロ基などが用いられ、置換基の数は1ないし4個程度である。

また、保護基の導入および除去方法としては、それ自体公知またはそれに準じる方法〔例

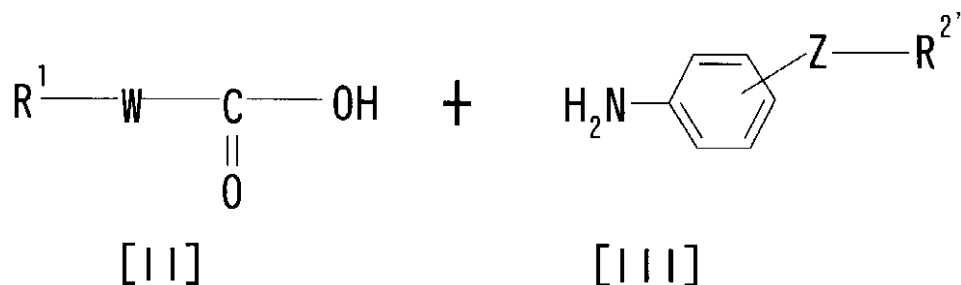
50

えば、プロテクティブ・グループス・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、紫外光、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、酢酸パラジウムなどで処理する方法が用いられる。

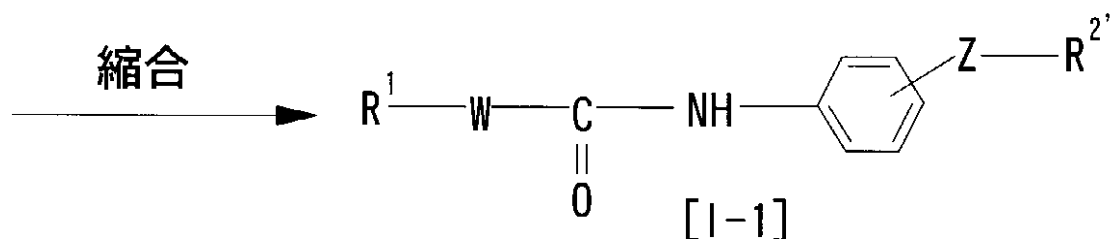
【0040】

[A法]

【化43】



10



20

〔式中の各記号は、前記と同意義を有する〕

本法では化合物〔II〕をアニリン誘導体〔III〕と反応させることによりアニリド化合物〔I-1〕を製造することができる。

〔II〕と〔III〕の縮合反応は通常のペプチド合成手段により行われる。該ペプチド合成手段は、任意の公知の方法に従えばよく、例えば M. Bodansky および M. A. Ondetti 著、ペプチド・シンセシス (Peptide Synthesis)、インターサイエンス、ニューヨーク、1966年；F. M. Finn 及び K. Hofmann 著ザ・プロテインズ (The Proteins)、第2巻、H. Nenrath, R. L. Hill 編集、アカデミック プレス インク、ニューヨーク、1976年；泉屋信夫他著“ペプチド合成の基礎と実験”、丸善（株）、1985年などに記載された方法、例えば、アジド法、クロライド法、酸無水物法、混酸無水物法、DCC法、活性エステル法、ウッドワード試薬Kを用いる方法、カルボニルジイミダゾール法、酸化還元法、DCC/HONB法などの他、WSC法、シアノリン酸ジエチル (DEPC) を用いる方法等があげられる。本縮合反応は溶媒中で行うことができる。溶媒としては、例えば無水または含水のN,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ピリジン、クロロホルム、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトニトリルあるいはこれらの適宜の混合物があげられる。反応温度は、通常約-20℃～約50℃、好ましくは約-10℃～約30℃である。反応時間は約1～約100時間、好ましくは約2～約40時間である。このようにして得られるアニリド誘導体〔I-1〕は公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

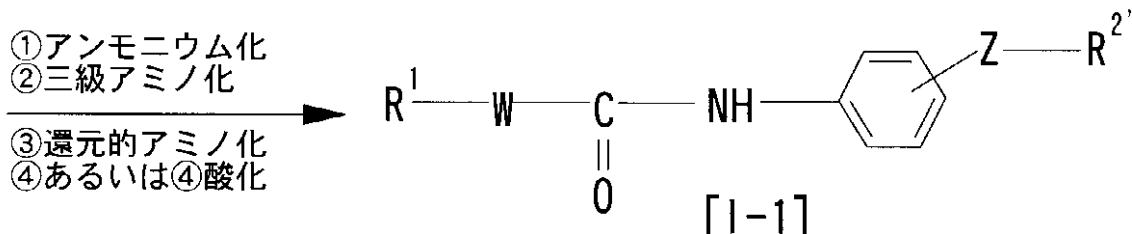
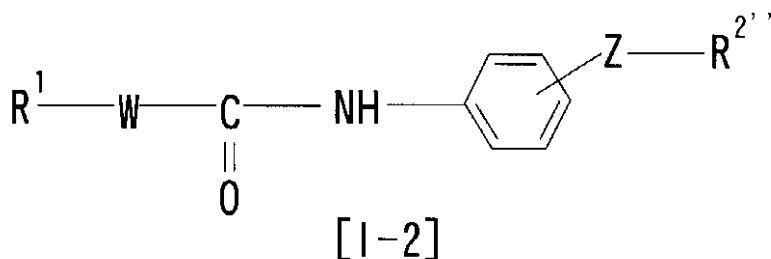
30

40

【0041】

[B法]

【化44】



10

▲1▼ 化合物 [I-2] で表わされる $\text{R}^{2'}$ が例えば第3級アミン残基である場合、化合物 [I-2] とハロゲン化アルキルまたはハロゲン化アラルキルとを反応させることにより4級化された化合物 [I-1] を製造することができる。ここで、ハロゲン原子としては塩素、臭素、ヨウ素などが挙げられ、ハロゲン化アルキル（例、ハロゲン化低級（ C_{1-6} ）アルキルなど）またはハロゲン化アラルキル（例、ハロゲン化低級（ C_{1-4} ）アルキルフェニルなど）は化合物 [I-2] 1モルに対して通常約1から5モル用いる。本反応は、不活性溶媒、例えば、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（DMF）、ジメチルアセタミド等、あるいはこれらの混合溶媒の中で行うことができる。反応温度は、約10℃ないし約160℃の温度範囲で、好ましくは約20℃ないし約120℃である。反応時間は約1時間ないし約100時間、好ましくは約2時間ないし約40時間である。また、本反応は好ましくは、不活性ガス（例えば窒素、アルゴン等）雰囲気下で行われる。

20

【0042】

▲2▼ 化合物 [I-2] で表わされる $\text{R}^{2'}$ が例えば第2級アミン残基である場合、化合物 [I-2] とハロゲン化アルキルまたはハロゲン化アラルキルとを反応させることにより、3級化された化合物 [I-1] を製造することができる。ここで、ハロゲン原子としては塩素、臭素、ヨウ素などが挙げられ、ハロゲン化アルキルまたはハロゲン化アラルキルは化合物 [I-2] 1モルに対して通常約1から2モル用いる。この反応は、必要に応じ、等量から3倍モル程度のトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、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、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等を塩基として添加することにより、さらにヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウム等を添加することにより、円滑に反応を進行させることもできる。

30

本三級アミノ化反応は、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（DMF）、ジメチルスルホキシド（DMSO）、ピリジン等、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℃ないし180℃の温度範囲で、約1時間ないし約40時間行われる。また、本反応は好ましくは、不活性ガス（例えば窒素、アルゴン等）雰囲気下で行われる。

40

【0043】

▲3▼ 化合物 [I-2] で表わされる $\text{R}^{2'}$ が例えば第2級アミン残基である場合、化合物 [I-2] とアルデヒド化合物とをトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、シアン化水素化ホウ素ナトリウム、または水素化ホウ素ナトリウム等の還元的アミノ試薬の存在下、反

50

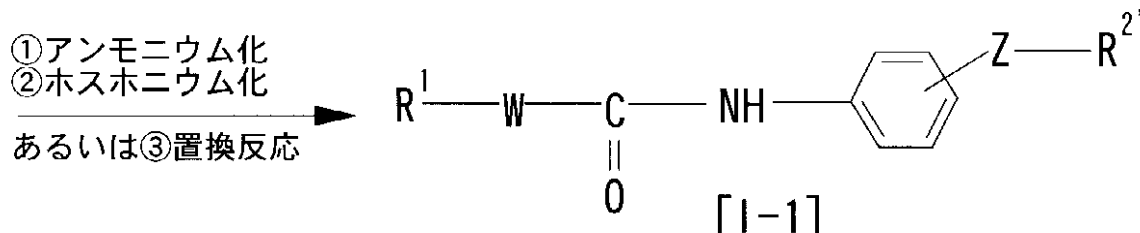
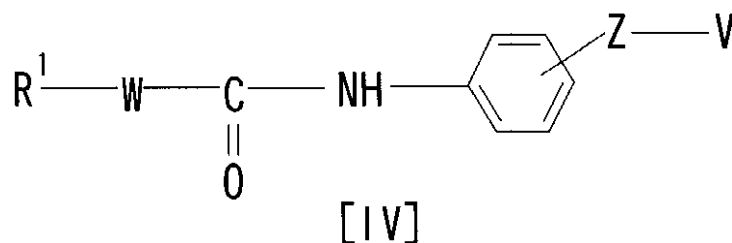
応させることにより、3級化された化合物 [I-1] を製造することができる。本還元的アミノ化反応は、使用する試薬により反応条件を変えることが望ましく、例えばトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムを用いる場合、不活性溶媒、例えばジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド (DMF) 等、あるいはこれらの混合溶媒の中で行うことができる。本試薬は化合物 [I-2] 1モルに対して約1から2モル等量用いる。反応は通常約0℃から約80℃の温度範囲で約1時間ないし約40時間行われる。また、本反応は好ましくは、不活性ガス（例えば窒素、アルゴン等）雰囲気下で行われる。

▲4▼ 化合物 [I-2] で表わされる $R^{2'}$ が例えばスルフィド残基、第3級アミン残基である場合、化合物 [I-2] を m -クロロ過安息香酸、過安息香酸、パラニトロ過安息香酸、マグネシウム・モノパーオキシフタレート、過酢酸、過酸化水素、過ヨウ素酸ナトリウム、過ヨウ素酸カリウムなどの酸化剤と反応させることによって、スルフィニル基、スルホニル基、アミノオキシド基を有する化合物 [I-1] を製造することができる。この酸化反応は、使用する酸化剤により反応条件を変えることが望ましく、例えば m -クロロ過安息香酸を用いる場合、不活性溶媒、例えばジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、アセトン、酢酸エチルなど、あるいはこれらの混合溶媒の中で行うことができる。酸化剤は化合物 [I-2] 1モルに対して約1から3モル等量用いる。反応は、通常-約25℃から約80℃（好ましくは-25℃から25℃）の温度範囲で、約1時間から約40時間行われる。

【0044】

【C法】

【化45】



化合物 [IV] における V は、ハロゲン原子（塩素、臭素、ヨウ素など）、スルホニルオキシ基（メタンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基、ベンゼンスルホニルオキシ基、トルエンスルホニルオキシ基など）を示し、他の記号は前記と同意義を示す。

▲1▼ 化合物 [IV] と第3級アミンを反応させることにより、4級化された化合物 [I-1] を製造することができる。本反応は、不活性溶媒、例えばトルエン、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 (DMF)、ジメチルアセタミド等、あるいはこれらの混合溶媒の中で行うことができる。第3級アミンは化合物 [IV] 1モルに対して約1から3モル用いる。本反応は約10℃ないし約120℃の温度範囲で、約1時間ないし約40時間行われる。また、本反応は好ましくは、不活性ガス（例えば窒素、アルゴン等）雰囲気下で行われる。

【0045】

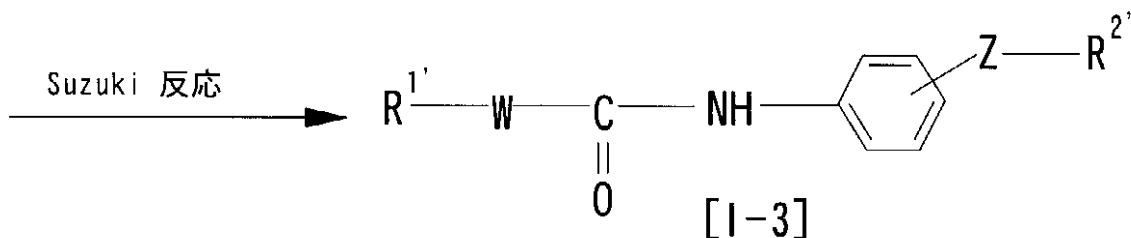
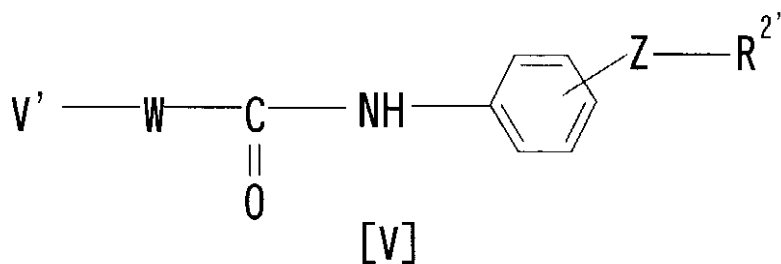
▲2▼ 化合物 [IV] と第3級ホスフィンを反応させることにより、4級化された化合物 [I-1] を製造することができる。本反応は、不活性溶媒、例えばトルエン、ベンゼン、キシレン、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド (DMF) 等、あるいはこれらの混合溶媒の中で行うことができる。第3級ホスフィン、化合物 [IV] 1モルに対して約1から2モル用いる。本反応は約20℃ないし約150℃の温度範囲で、約1時間ないし約50時間行われる。また、本反応は好ましくは、不活性ガス (例えば窒素、アルゴン等) 雰囲気下で行われる。

▲3▼ 化合物 [IV] と第1級ないし第2級アミン化合物またはチオール化合物とを反応させることにより、第2級ないし第3級アミノ基またはチオ基を有する化合物 [I-1] を製造することができる。第1級ないし第2級アミン化合物またはチオール化合物は、化合物 [IV] 1モルに対して、通常約1から3モル用いる。この反応は、必要に応じ等量から3倍モル程度のトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、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、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等を塩基として添加することにより、さらにヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウム等を添加することにより、円滑に反応を進行させることもできる。本置換反応は、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 (DMF)、ジメチルスルホキシド (DMSO)、ピリジン等、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-10℃ないし約180℃の温度範囲で、約1時間ないし約40時間行われる。また、本反応は、好ましくは不活性ガス (例えば窒素、アルゴン等) 雰囲気下で行われる。

【0046】

[D法]

【化46】



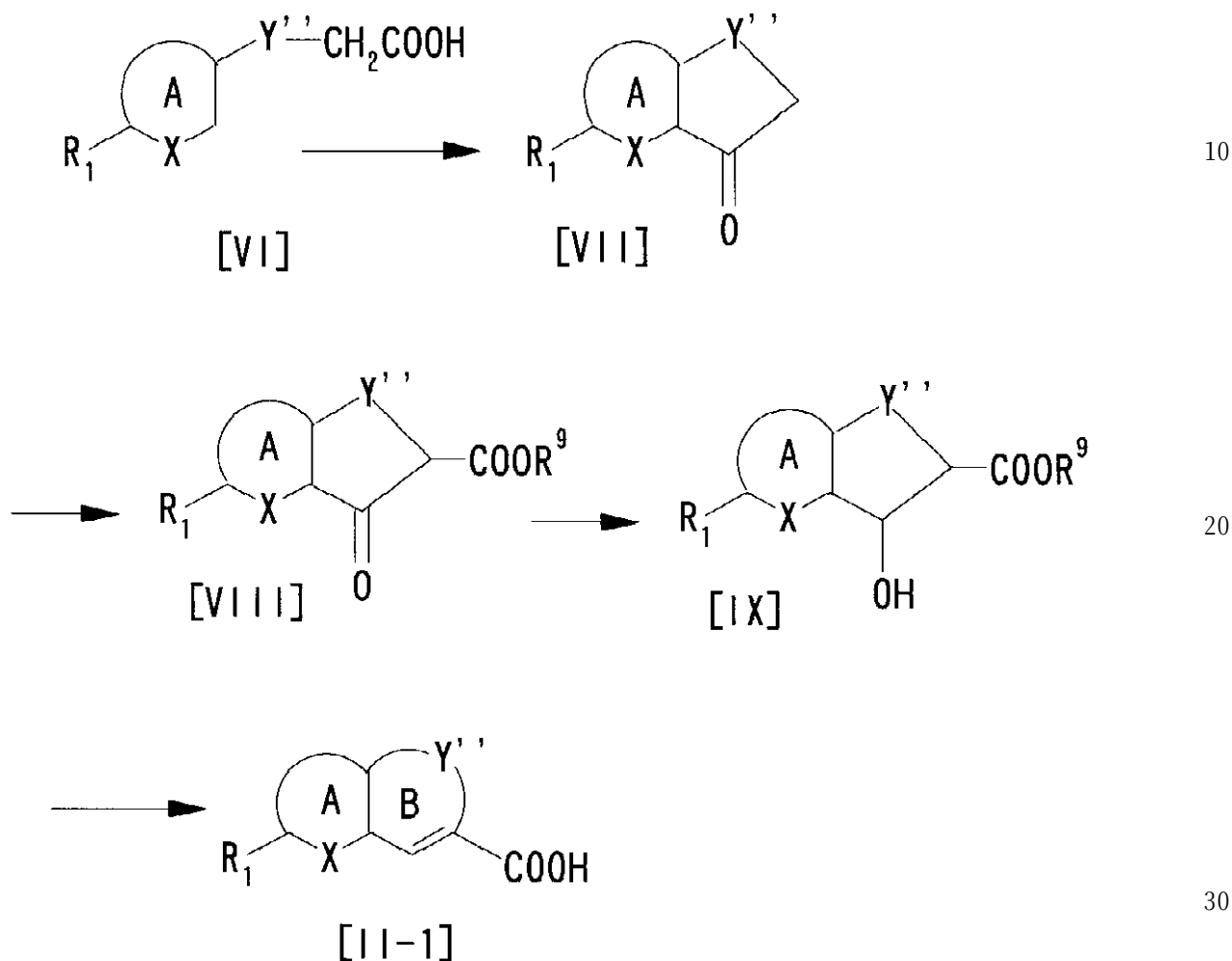
化合物 [V] [式中、V'はハロゲン原子 (臭素、ヨウ素等)、スルホニルオキシ基 (トリフルオロメタンスルホニルオキシ基等) を示し、他の記号は前記と同意義を示す。] を例えば Suzuki 反応 [アリールホウ酸と、例えばアリールハライドまたはアリールオキシトリフルオロメタンスルホネートとのパラジウム触媒による交叉縮合反応; A. Suzuki ら, Synth. Commun. 1981, 11, 513] に付し、R^{1'}が5~6員環芳香族基を示す化合物 [I-3] を製造することができる。アリールホウ酸は、化合物 [V] 1モルに対して、約等量ないし1.5倍モル用いることにより、化合物 [I-3] を得ることができる。

出発物質として用いる化合物 [II] は、公知の方法 (例えば、特開平8-73476号公

報に記載の方法など) また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 で示す方法並びに後述の参考例に示す方法またはそれに準じた方法により製造することができる。

反応式 I

【化 4 7】



[式中、 R^9 は C_{1-4} アルキル基を、 Y'' は環Bが5ないし7員環を形成する、不飽和結合を含まない2価の基を示し、他の記号は前記と同意義を示す。]

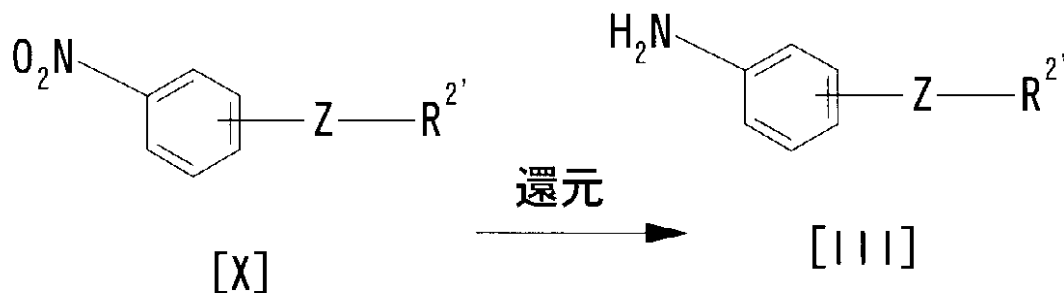
【0047】

本法では、まず一般式 [VI] で表される化合物をポリリン酸と共に加熱するか、あるいは化合物 [VI] を塩化チオニル、オキサリクロリド、オキシ塩化リンまたは五塩化リン等で酸クロリドとして後、通常のフリーデル・クラフツ (Friedel・Crafts) 反応により環化して化合物 [VII] を製造する。ついで化合物 [VII] を塩基の存在下、炭酸エステルと反応させケトエステル [VIII] を製造する。化合物 [VIII] は、接触水素添加または水素化ホウ素ナトリウム等による還元反応により化合物 [IX] とする。化合物 [IX] は常法により脱水反応ついでエステル加水分解反応に付して、不飽和カルボン酸 [II-1] を製造することができる。

また、化合物 [III] も、公知の方法 (例えば、特開平8-73476号公報に記載の方法など) また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 II で示す方法並びに後述の参考例に示す方法またはそれに準じた方法により製造することができる。

反応式 II

【化 4 8】



【0048】

化合物 [X] の還元反応は、自体公知の方法で行うことができる。例えば、金属による還元、金属水素化物による還元、金属水素錯化合物による還元、ジボランおよび置換ボランによる還元、接触水素添加等が用いられる。すなわち、この反応は化合物 [X] を還元剤で処理することにより行われる。還元剤としては、還元鉄、亜鉛末などの金属、水素化ホウ素アルカリ金属（例、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム等）、水素化アルミニウムリチウムなどの金属水素錯化合物、水素化ナトリウムなどの金属水素化物、有機スズ化合物（水素トリフェニルスズ等）、ニッケル化合物、亜鉛化合物などの金属および金属塩、パラジウム、白金、ロジウムなどの遷移金属触媒と水素とを用いる接触還元剤およびジボランなどが挙げられるが、パラジウム、白金、ロジウムなどの遷移金属触媒と水素とを用いる接触還元、還元鉄などの金属による還元により有利に行われる。この反応は、反応に影響を及ぼさない有機溶媒中で行われる。該溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、1,1,2,2-テトラクロロエタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、2-メトキシエタノール、N,N-ジメチルホルムアミド、酢酸あるいはこれらの混合溶媒などが還元剤の種類により適宜選択して用いられる。反応温度は約 -20°C ～約 150°C 、とくに約 0°C ～約 100°C が好適であり、反応時間は、約1～約24時間程度である。

このようにして得られる化合物 [III] は公知の分離精製手段例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

本発明の一般式 (I) で表される化合物またはその塩は、強い MCP-1 受容体拮抗作用を有するので、人および動物（例、マウス、ラット、ネコ、イヌ、ウサギ、ウシ、ブタなど）における種々の炎症性疾患、あるいは心筋梗塞、心筋炎などの予防ならびに治療のために使用される。本発明の一般式 (I) で表される化合物またはその塩は、低毒性で安全に使用することができる。

本発明の一般式 (I) で表される化合物またはその塩は、MCP-1 受容体拮抗剤として、例えば心筋梗塞予防治療剤および心筋炎予防治療剤として使用することができる。

一般式 (I) で表される化合物またはその塩の1日当たりの投与量は、患者の状態や体重、投与の方法により異なるが、経口投与の場合成人（体重 50Kg ）1人当たり活性成分 [一般式 (I) で表される化合物またはその塩] として約5から 1000mg 、好ましくは約10から 600mg であり、さらに好ましくは約15～ 150mg であり、1日当たり1を1回又は2から3回にわけて投与する。

【0049】

【発明の効果】

本発明の一般式 (I) で表される化合物またはその塩は、強い MCP-1 受容体拮抗作用を有するので、人および動物における種々の炎症性疾患、あるいは心筋梗塞、心筋炎などの予防ならびに治療のために有利に使用できる。

【0050】

【発明の実施の形態】

以下に実験例、参考例、実施例を示し、本願発明をさらに詳しく説明する。しかし、これ

らは、単なる例であって本発明を何ら限定するものではない。

【0051】

実験例1 MCP-1受容体結合阻害活性の測定

特開平9-238688号公報の実施例1記載の方法により調製された、ヒト型MCP-1受容体遺伝子挿入プラスミド pMCRを導入したCHO細胞[CHO(MCR); FERMBP-5446; IFO 50461]を使用した。

ヒト型MCP-1受容体発現CHO細胞を96ウェルカルチャープレート(Packard Instrument Company)に 7×10^4 cell/well まき、37℃で一晩培養した。培地を吸引除去後、緩衝液(0.5%BSA, 20mM HEPESを含むD-MEM, pH7.4)、試験化合物(1 μM)および ^{125} I-Human recombinant MCP-1(アマシャム、終濃度100pM)を加え、室温で40分反応させた。緩衝液を吸引除去し、PBSで2回洗った後、MICROSCINT-20(Packard Instrument Company)を入れ、Topcount(Packard)で ^{125} I(cpm)を測定した。

ヒト型MCP-1受容体発現CHO細胞に結合した ^{125} Iのカウント数(cpm)から、vectorのみを導入したCHO細胞(mock)に結合した ^{125} Iのカウント数(non-specific binding: 非特異的結合)を差し引いた値を100%に換算し、試験化合物のMCP-1結合阻害率を算出した。

結果を〔表1〕に示す。

【表1】

化合物番号	結合阻害率(%)
16	89
72	77
94	92
97	96
128	80
151	80
178	64
220	98

【0052】

実験例2 細胞遊走阻害活性の測定

96well ケモタキシスチャンバー(Neuro Probe, AB96)の下室に、MCP-1(遊走惹起剤)20nMを溶解したbuffer(0.5%BSA, 20mM HEPESを含むD-MEM, pH7.4)を入れ、ウシフィブロネクチンをコートした専用フィルターをかぶせた後、チャンバーの上室にヒト型MCP-1受容体発現CHO細胞(2×10^5 cell/well)と試験化合物(1 μM)を入れた。37℃、5%CO₂で4時間インキュベートした後、フィルターの下面に遊走した細胞をDiff Quickで染色し、マイクロプレートリーダーで600nm波長における吸光度(O.D at 600nm)を測定した。下室MCP-1存在下での吸光度からMCP-1非存在下での吸光度を差し引いた値(Δ O.D, MCP-1惹起遊走反応)を100%に換算し、試験化合物の細胞遊走阻害率を算出した。

結果を〔表2〕に示す。

【表2】

化合物番号	結合阻害率 (%)
16	87
128	89

【0053】

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 MCP-1 受容体拮抗剤 (例、心筋梗塞・心筋炎予防治療剤など) 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。

10

1. カプセル剤

(1) 実施例128で得られた化合物	40mg
(2) ラクトース	70mg
(3) 微結晶セルロース	9mg
(4) ステアリン酸マグネシウム	1mg
1カプセル	120mg

(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。

20

2. 錠剤

(1) 実施例128で得られた化合物	40mg
(2) ラクトース	58mg
(3) コーンスターチ	18mg
(4) 微結晶セルロース	3.5mg
(5) ステアリン酸マグネシウム	0.5mg
1錠	120mg

(1)、(2)、(3)、(4) の 2/3 および (5) の 1/2 を混和後、顆粒化する。これに残りの (4) および (5) をこの顆粒に加えて錠剤に加圧成型する。

30

【0054】

【実施例】

参考例 1

塩化 4-ニトロベンジル (5.00 g) を THF (50 ml) に溶解させ、ピペリジン (6.20 g) を加えた。この反応液を室温で 20 時間攪拌した後、水 (500 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン = 1/2) で精製することにより、1-(4-ニトロベンジル) ピペリジン (6.41 g) を淡黄色油状物として得た。

40

^1H NMR (200MHz, CDCl_3) δ : 1.38-1.70 (6H, m), 2.30-2.45 (4H, m), 3.55 (2H, s), 7.51 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.17 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$).

参考例 2

1-(4-ニトロベンジル) ピペリジン (6.41 g) をエタノール (50 ml) に溶解させ、乾燥 10% パラジウム炭素 (0.33 g) を加え、水素雰囲気下、常温常圧で 24 時間攪拌した。パラジウム炭素を濾過操作により除き、濾液を濃縮した後、残渣をヘキサンで再結晶して、1-(4-アミノベンジル) ピペリジン (1.01 g) を淡黄色結晶と

50

して得た。

mp 87-88°C

元素分析 $C_{12}H_{18}N_2$ として

Calcd: C, 75.74; H, 9.53; N, 14.72.

Found: C, 75.82; H, 9.58; N, 14.61.

IR (KBr) cm^{-1} : 3417, 2935, 1614, 1518, 1290, 1117, 1038, 991

^1H NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 1.35-1.65 (6H, m), 2.28-2.45 (4H, m), 3.37 (2H, s), 3.61 (2H, br s), 6.64 (2H, d, $J=8.6Hz$), 7.09 (2H, d, $J=8.6Hz$).

【0055】

参考例 3

7-シクロヘキシル-3, 4-ジヒドロナフタレン-2-カルボン酸 (100 mg) を THF (3 ml) に溶解させ、塩化オキサリル (41 μ l) と DMF 1 滴を加え、室温で 1 時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣を THF (3 ml) に溶解させ、室温で 4-アミノベンジルホスホン酸ジエチル (99 mg) とトリエチルアミン (60 μ l) を加えた。この反応液を室温で 3 時間攪拌した後、水 (100 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン=3/1) で精製することにより、7-シクロヘキシル-N-[4-(ジエトキシホスホリル)ベンジル]-3, 4-ジヒドロナフタレン-2-カルボキサミド (85 mg) を無色結晶として得た。

mp 169-170°C

元素分析 $C_{27}H_{34}NO_4P \cdot 0.2H_2O$ として

Calcd: C, 68.83; H, 7.32; N, 2.97.

Found: C, 68.83; H, 7.34; N, 3.00.

IR (KBr) cm^{-1} : 3301, 2927, 1670, 1591, 1522, 1317, 1227, 1136, 1053, 1026, 966

^1H NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 1.05-1.95 (16H, m), 2.40-2.56 (1H, m), 2.60-2.73 (2H, m), 2.80-3.00 (2H, m), 4.00-4.22 (4H, m), 7.05-7.15 (3H, m), 7.31 (1H, s), 7.68-7.88 (5H, m).

【0056】

参考例 4

4-ニトロベンジルホスホン酸 (1.50 g) を塩化チオニル (5.8 ml) に溶解させ、DMF 1 滴を加えて 5 時間加熱還流した。塩化チオニルを減圧留去した後、残渣を THF (15 ml) に溶解させ、-78°C でエチルアミン (過剰量) とピリジン (1.2 ml) のアセトニトリル (2 ml) 溶液を滴下した。この反応液を室温で 24 時間攪拌した後、沈殿物を濾過により除去し、濾液を濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/メタノール=5/1) で精製することにより、N, N'-ジエチル-P-(4-ニトロベンジル)ホスホンジアミド (1.88 g) を無色結晶として得た。

mp 102-103°C

元素分析 $C_{11}H_{18}N_3O_3P$ として

Calcd: C, 48.71; H, 6.69; N, 15.49.

Found: C, 48.51; H, 6.40; N, 15.37.

IR (KBr) cm^{-1} : 3244, 2970, 1520, 1348, 1173, 1128, 966

^1H NMR (200MHz, $DMSO-d_6$) δ : 0.99 (6H, t, $J=7.1Hz$), 2.65-2.85 (4H, m), 3.11 (2H, d, $J=18.8Hz$), 3.99-4.15 (2H, m), 7.52 (2H, dd, $J=2.2, 8.6Hz$), 8.15 (2H, d, $J=8.6Hz$).

【0057】

参考例 5

N, N'-ジエチル-P-(4-ニトロベンジル)ホスホンジアミド (1.71 g) をエタノール (20 ml) に溶解させ、乾燥 10%パラジウム炭素 (0.09 g) を加え、水素雰囲気下、常温常圧で 72 時間攪拌した。パラジウム炭素を濾過操作により除き、濾液

10

20

30

40

50

を濃縮した後、残渣をジイソプロピルエーテルで再結晶して、P-(4-アミノベンジル)-N, N'-ジエチルホスホンジアミド (1.28 g) を無色結晶として得た。

mp 109-111°C

元素分析 $C_{11}H_{20}N_3OP \cdot 0.1H_2O$ として

Calcd: C, 54.35; H, 8.46; N, 17.29.

Found: C, 54.39; H, 8.42; N, 17.00.

IR (KBr) cm^{-1} : 3205, 2968, 1518, 1408, 1182, 1122, 1074, 829, 785

^1H NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 1.10 (6H, t, $J=7.1Hz$), 1.95-2.10 (2H, m), 2.80-3.03 (6H, m), 3.30-3.90 (2H, br), 6.64 (2H, d, $J=8.4Hz$), 7.07 (2H, d, $J=8.4Hz$).

参考例 6

アルゴン雰囲気下、7-メトキシ-1-テトラロン (50.0 g) をキシレン (450 ml) に溶解させ、3 塩化アルミニウム (75.7 g) を加えて、4.5 時間加熱還流した。室温に冷却し、3 N 塩酸 (500 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製することにより、7-ヒドロキシ-1-テトラロン (36.4 g) を暗緑色結晶として得た。

mp 162-163°C

^1H NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 2.02-2.20 (2H, m), 2.65 (2H, t, $J=6.6Hz$), 2.90 (2H, t, $J=6.0Hz$), 6.00-6.20 (1H, br), 7.04 (1H, dd, $J=2.8, 8.4Hz$), 7.16 (1H, d, $J=8.4Hz$), 7.61 (1H, d, $J=2.8Hz$).

【0058】

参考例 7

アルゴン雰囲気下、7-ヒドロキシ-1-テトラロン (15.0 g) とトリエチルアミン (38.9 ml) をジクロロメタン (500 ml) に溶解させ、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (15.6 ml) を 0°C で滴下した。この反応液を 0°C で 2 時間攪拌した後、水 (500 ml) を加えた。有機層を分離後、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン = 1/7) で精製することにより、7-(トリフルオロメタンスルホキシ)-1-テトラロン (23.3 g) を淡褐色油状物として得た。

^1H NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 2.10-2.25 (2H, m), 2.69 (2H, t, $J=6.6Hz$), 3.00 (2H, t, $J=6.0Hz$), 7.37 (2H, s), 7.91 (1H, s).

参考例 8

アルゴン雰囲気下、7-(トリフルオロメタンスルホキシ)-1-テトラロン (23.3 g)、フェニルホウ酸 (11.8 g)、炭酸カリウム (21.9 g)、トルエン (500 ml)、エタノール (50 ml)、および水 (50 ml) からなる混合物を室温で 30 分攪拌し、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (3.66 g) を加え、20 時間加熱還流した。この反応液を室温に冷却し、有機層を分離、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/トルエン/ヘキサン = 1/5/5) で精製することにより、7-フェニル-1-テトラロン (15.1 g) を淡褐色油状物として得た。

^1H NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 2.10-2.25 (2H, m), 2.65-2.75 (2H, m), 2.96-3.05 (2H, m), 7.31-7.50 (4H, m), 7.57-7.67 (2H, m), 7.73 (1H, dd, $J=2.2, 8.0Hz$), 8.30 (1H, d, $J=2.2Hz$).

【0059】

参考例 9

ナトリウムメトキシド (18.3 g)、炭酸ジメチル (107 ml) および 7-フェニル-1-テトラロン (15.1 g) からなる混合物を 30 分間加熱還流した。この反応液を 0°C に冷却した後、3 N 塩酸 (200 ml) を少しずつ加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去して褐色固体を得た。これをジクロロメタン (100 ml) に溶解し、0°C で水素化ホウ素ナトリウ

ム (1.60 g) を加え、メタノール (10 ml) を 30 分かけて滴下した。この反応液を 0℃で 4 時間攪拌した後、水 (500 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をメタノール (45 ml) に溶解し、2 N 水酸化ナトリウム水溶液 (50 ml) を加えて 2 時間加熱還流した。この反応液を室温に冷却し、濃塩酸で酸性とした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をジグライム (50 ml) に溶解し、濃塩酸 (10 ml) を加え、100℃で 2 時間攪拌した後、水 (500 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (200 ml) に溶解し、ジエチルエーテルで洗浄後、水層に濃塩酸を加えて酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をエタノール-水で再結晶することにより、7-フェニル-3,4-ジヒドロナフタレン-2-カルボン酸 (7.47 g) を褐色結晶として得た。

10

mp 204-208℃

¹H NMR (200MHz, CDCl₃) δ: 2.61-2.73 (2H, m), 2.88-3.00 (2H, m), 7.23-7.60 (8H, m), 7.74 (1H, s).

【0060】

参考例 10

臭化 4-ニトロベンジル (25.0 g) を THF (250 ml) に溶解させ、0℃でモルホリン (25.2 ml) を加えた。この反応液を室温で 15 時間攪拌した後、水 (500 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製することにより、4-(4-ニトロベンジル) モルホリン (25.5 g) を淡黄色結晶として得た。一部をジイソプロピルエーテルで再結晶して淡黄色結晶を得、各種測定に用いた。

20

mp 79-80℃

元素分析 C₁₁H₁₄N₂O₃として

Calcd: C, 59.45; H, 6.35; N, 12.60.

Found: C, 59.68; H, 6.25; N, 12.75.

30

IR (KBr) cm⁻¹: 3350, 1518, 1344, 1111, 1009, 864, 744

¹H NMR (200MHz, CDCl₃) δ: 2.37-2.55 (4H, m), 3.59 (2H, s), 3.65-3.80 (4H, m), 7.53 (2H, d, J=8.4Hz), 8.18 (2H, d, J=8.4Hz).

【0061】

参考例 11

4-(4-ニトロベンジル) モルホリン (25.8 g) をエタノール (300 ml) に溶解させ、乾燥 10% パラジウム炭素 (1.00 g) を加え、水素雰囲気下、常温常圧で 20 時間攪拌した。パラジウム炭素を濾過操作により除き、濾液を濃縮した後、残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製することにより、4-(4-アミノベンジル) モルホリン (430 mg) を淡黄色結晶として得た。

40

mp 98-99℃

元素分析 C₁₁H₁₆N₂Oとして

Calcd: C, 68.72; H, 8.39; N, 14.57.

Found: C, 68.57; H, 8.25; N, 14.59.

IR (KBr) cm⁻¹: 3350, 2804, 1635, 1516, 1282, 1111, 1005, 860

¹H NMR (200MHz, CDCl₃) δ: 2.32-2.52 (4H, m), 3.39 (2H, s), 3.45-3.80 (6H, m), 6.64 (2H, d, J=8.2Hz), 7.09 (2H, d, J=8.2Hz).

参考例 12

臭化 4-ニトロベンジル (25.0 g) を THF (250 ml) に溶解させ、0℃でピロリジン (24.1 ml) を加えた。この反応液を室温で 60 時間攪拌した後、水 (500

50

m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）で精製することにより、1-（4-ニトロベンジル）ピロリジン（23.5 g）を橙色油状物として得た。

^1H NMR (200MHz, CDCl_3) δ : 1.75-1.85 (4H, m), 2.43-2.58 (4H, m), 3.71 (2H, s), 7.51 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 8.18 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$).

【0062】

参考例13

1-（4-ニトロベンジル）ピロリジン（23.5 g）をエタノール（100 ml）に溶解させ、乾燥10%パラジウム炭素（1.00 g）を加え、水素雰囲気下、常温常圧で20時間攪拌した。パラジウム炭素を濾過操作により除き、濾液を濃縮した後、残渣をカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/トリエチルアミン=10/1）で精製することにより、1-（4-アミノベンジル）ピロリジン（8.54 g）を橙色油状物として得た。

^1H NMR (200MHz, CDCl_3) δ : 1.60-1.90 (4H, m), 2.35-2.55 (4H, m), 3.45-3.70 (4H, m), 6.64 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.11 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$).

参考例14

臭化4-ニトロベンジル（25.0 g）をTHF（250 ml）に溶解させ、0℃で50%ジメチルアミン水溶液（29 ml）を加えた。この反応液を室温で60時間攪拌した後、水（500 ml）を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）で精製することにより、ジメチル-4-ニトロベンジルアミン（20.7 g）を橙色油状物として得た。

^1H NMR (200MHz, CDCl_3) δ : 2.26 (6H, s), 3.52 (2H, s), 7.50 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.19 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$).

【0063】

参考例15

ジメチル-4-ニトロベンジルアミン（20.7 g）をエタノール（100 ml）に溶解させ、乾燥10%パラジウム炭素（1.00 g）を加え、水素雰囲気下、常温常圧で20時間攪拌した。パラジウム炭素を濾過操作により除き、濾液を濃縮した後、残渣をカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）で精製することにより、4-アミノベンジルジメチルアミン（8.75 g）を淡黄色油状物として得た。

^1H NMR (200MHz, CDCl_3) δ : 2.21 (6H, s), 3.31 (2H, s), 3.53-3.70 (2H, br), 6.65 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.08 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$).

参考例16

塩化3-ニトロベンジル（25.0 g）をTHF（250 ml）に溶解させ、ピペリジン（36 ml）を加えた。この反応液を室温で20時間攪拌した後、水（500 ml）を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）で精製することにより、1-（3-ニトロベンジル）ピペリジン（32.2 g）を淡黄色油状物として得た。

^1H NMR (200MHz, CDCl_3) δ : 1.40-1.66 (6H, m), 2.33-2.44 (4H, m), 3.54 (2H, s), 7.47 (1H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 7.67 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 8.10 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 8.20 (1H, s).

【0064】

参考例17

1-（3-ニトロベンジル）ピペリジン（32.2 g）をエタノール（100 ml）に溶解させ、乾燥10%パラジウム炭素（1.61 g）を加え、水素雰囲気下、常温常圧で24時間攪拌した。パラジウム炭素を濾過操作により除き、濾液を濃縮した後、残渣をジイソプロピルエーテル-ヘキサンで再結晶することにより、1-（3-アミノベンジル）ピペリジン（15.8 g）を無色結晶として得た。

mp 109-110°C

元素分析 $C_{12}H_{18}N_2$ として

Calcd: C, 75.74; H, 9.53; N, 14.72.

Found: C, 75.81; H, 9.13; N, 14.87.

IR (KBr) cm^{-1} : 3398, 3184, 2948, 1643, 1606, 1454, 1302, 1101, 995, 795, 775, 698

^1H NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 1.35-1.65 (6H, m), 2.25-2.45 (4H, m), 3.38 (2H, s), 3.50-3.75 (2H, br), 6.57 (1H, br d, $J=7.9Hz$), 6.65-6.75 (2H, m), 7.08 (1H, t, $J=7.9Hz$).

【0065】

10

参考例 18

4-(2-ブロモエチル)ニトロベンゼン (25.0 g) を DMF (100 ml) に溶解させ、ピペリジン (12.9 ml) と炭酸カリウム (18.0 g) を加えた。70°C で 15 時間攪拌した後、水 (900 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製することにより、1-[2-(4-ニトロフェニル)エチル]ピペリジン (24.8 g) を橙色油状物として得た。

^1H NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 1.39-1.75 (6H, m), 2.35-2.65 (6H, m), 2.85-3.00 (2H, m), 7.36 (2H, d, $J=8.8Hz$), 8.14 (2H, d, $J=8.8Hz$).

参考例 19

20

1-[2-(4-ニトロフェニル)エチル]ピペリジン (24.8 g) をエタノール (100 ml) に溶解させ、乾燥 10%パラジウム炭素 (1.24 g) を加え、水素雰囲気下、常温常圧で 86 時間攪拌した。パラジウム炭素を濾過操作により除き、濾液を濃縮することにより、1-[2-(4-アミノフェニル)エチル]ピペリジン (21.7 g) を淡褐色油状物として得た。

^1H NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 1.40-1.80 (6H, m), 2.35-2.60 (6H, m), 2.60-2.80 (2H, m), 3.40-3.70 (2H, br), 6.62 (2H, d, $J=8.4Hz$), 7.00 (2H, d, $J=8.4Hz$).

【0066】

参考例 20

7-フェニル-3,4-ジヒドロナフタレン-2-カルボン酸 (1.50 g) をメタノール (35 ml) に溶解させ、濃硫酸 (0.1 ml) を加え、9 時間加熱還流した。この反応液を室温に冷却後、5%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。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を酢酸エチル (100 ml) に溶解させ、二酸化マンガン (9 g) を加えて 48 時間加熱還流した。この反応液を室温に冷却後、マンガンを濾過操作により除き、濾液を濃縮した。得られた残渣をメタノール (15 ml) に溶解させ、1N水酸化ナトリウム水溶液 (10 ml) を加え 4 時間加熱還流した。この反応液を室温に冷却後、希塩酸を加えて酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで再結晶することにより、7-フェニルナフタレン-2-カルボン酸 (783 mg) を無色結晶として得た。

30

40

mp 244-245°C

元素分析 $C_{17}H_{12}O_2$ として

Calcd: C, 82.24; H, 4.87.

Found: C, 82.10; H, 4.85.

IR (KBr) cm^{-1} : 3053, 1701, 1684, 1429, 1302, 860, 756, 696

^1H NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 7.37-7.57 (3H, m), 7.70-7.77 (2H, m), 7.86-8.02 (3H, m), 8.10-8.20 (2H, m), 8.77 (1H, s).

【0067】

参考例 21

50

4-ニトロベンジルアルコール (4.59 g) のメタノール (300 ml) 溶液に塩化銅 (I) (17.8 g) を室温に加え、続いて水素化ホウ素カリウム (11.3 g) を40分かけて少しずつ加えた。この反応液を室温で2時間攪拌した後、溶媒を減圧留去した。残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン=3/1) で精製することにより、4-アミノベンジルアルコール (1.31 g) を淡黄色結晶として得た。

mp 53-55°C

元素分析 C_7H_9NO として

Calcd: C, 68.27; H, 7.37; N, 11.37.

Found: C, 68.43; H, 7.43; N, 11.49.

IR (KBr) cm^{-1} : 3375, 3219, 1614, 1514, 1470, 1259, 1041, 854, 827, 748, 509

^1H NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 3.50-3.85 (2H, br), 4.56 (2H, s), 6.68 (2H, d, $J=8.4Hz$), 7.17 (2H, d, $J=8.4Hz$).

【0068】

参考例 2 2

7-フェニル-3, 4-ジヒドロナフタレン-2-カルボン酸 (500 mg) を THF (10 ml) に溶解させ、塩化オキサリル (262 μ l) と DMF 1 滴を加え、室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣を DMF (5 ml) に溶解させ、0°Cで4-アミノベンジルアルコール (246 mg) のピリジン (10 ml) 溶液を滴下した。この反応液を0°Cで3時間攪拌した後、水 (500 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を酢酸エチル-アセトンで再結晶することにより、N-[4-(ヒドロキシメチル)フェニル]-7-フェニル-3, 4-ジヒドロナフタレン-2-カルボキサミド (486 mg) を淡褐色結晶として得た。

mp 207-210°C

元素分析 $C_{24}H_{21}NO_2 \cdot 0.5H_2O$ として

Calcd: C, 79.10; H, 6.08; N, 3.84.

Found: C, 79.35; H, 5.97; N, 3.86.

IR (KBr) cm^{-1} : 3332, 1651, 1618, 1597, 1527, 1412, 1317, 831, 764, 700

^1H NMR (200MHz, $DMSO-d_6$) δ : 2.50-2.66 (2H, m), 2.80-2.95 (2H, m), 4.46 (2H, s), 7.23-7.72 (13H, m), 9.91 (1H, s).

【0069】

参考例 2 3

アルゴン雰囲気下、7-(トリフルオロメタンスルホキシ)-1-テトラロン (9.02 g)、4-メチルフェニルホウ酸 (5.00 g)、炭酸カリウム (8.46 g)、トルエン (300 ml)、エタノール (30 ml)、および水 (30 ml) からなる混合物を室温で30分攪拌し、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (1.06 g) を加え、14時間加熱還流した。この反応液を室温に冷却し、有機層を分離、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/トルエン=1/10) で精製することにより、7-(4-メチルフェニル)-1-テトラロン (5.23 g) を無色結晶として得た。

mp 86-87°C

元素分析 $C_{17}H_{16}O$ として

Calcd: C, 86.41; H, 6.82.

Found: C, 86.30; H, 6.69.

IR (KBr) cm^{-1} : 2947, 1682, 1606, 1489, 1435, 1323, 1223, 1178, 810

^1H NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 2.10-2.24 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.69 (2H, t, $J=6.6Hz$), 3.00 (2H, t, $J=6.0Hz$), 7.21-7.35 (3H, m), 7.52 (2H, d, $J=8.4Hz$), 7.71 (1H, dd, $J=2.2, 8.2Hz$), 8.27 (1H, d, $J=2.2Hz$).

【0070】

参考例 24

アルゴン雰囲気下、7-(トリフルオロメタンスルホキシ)-1-テトラロン (17.5 g)、4-フルオロフェニルホウ酸 (10.0 g)、炭酸カリウム (16.6 g)、トルエン (500 ml)、エタノール (50 ml)、および水 (50 ml) からなる混合物を室温で30分攪拌し、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (2.08 g) を加え、14時間加熱還流した。この反応液を室温に冷却し、有機層を分離、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/トルエン=1/10) で精製することにより、7-(4-フルオロフェニル)-1-テトラロン (13.8 g) を褐色油状物として得た。

10

^1H NMR (200MHz, CDCl_3) δ : 2.10-2.24 (2H, m), 2.70 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 3.01 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 7.07-7.19 (2H, m), 7.30 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.53-7.62 (2H, m), 7.67 (1H, dd, $J=2.2, 8.2\text{Hz}$), 8.23 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$).

【0071】

参考例 25

ナトリウムメトキシド (5.63 g)、炭酸ジメチル (33 ml) および 7-(4-メチルフェニル)-1-テトラロン (4.93 g) からなる混合物を30分間加熱還流した。この反応液を0℃に冷却した後、3N塩酸 (80 ml) を少しずつ加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をTHF (30 ml) に溶解し、0℃で水素化ホウ素ナトリウム (494 mg) を加え、メタノール (3 ml) を30分かけて滴下した。この反応液を0℃で4時間攪拌した後、水 (500 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をメタノール (20 ml) に溶解し、1N水酸化ナトリウム水溶液 (20 ml) を加えて4時間加熱還流した。この反応液を冷却した後濃塩酸で酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。これをジグライム (20 ml) に溶解し、濃塩酸 (4 ml) を加え、100℃で2時間攪拌した後、水 (500 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を0.5N水酸化ナトリウム水溶液 (400 ml) に溶解させ、ジエチルエーテルで洗浄後、水層を分離し、濃塩酸で酸性とした。これを酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで再結晶することにより、7-(4-メチルフェニル)-3,4-ジヒドロナフタレン-2-カルボン酸 (1.96 g) を淡褐色結晶として得た。

20

30

mp 230-231℃

元素分析 $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_2$ として

Calcd: C, 81.79; H, 6.10.

Found: C, 81.62; H, 6.11.

IR (KBr) cm^{-1} : 3023, 2908, 1697, 1682, 1626, 1431, 1300, 928, 810

^1H NMR (200MHz, CDCl_3) δ : 2.40 (3H, s), 2.61-2.71 (2H, m), 2.89-2.98 (2H, m), 7.22-7.28 (3H, m), 7.45-7.51 (4H, m), 7.73 (1H, s).

40

【0072】

参考例 26

ナトリウムメトキシド (15.5 g)、炭酸ジメチル (91 ml) および 7-(4-フルオロフェニル)-1-テトラロン (13.8 g) からなる混合物を30分間加熱還流した。この反応液を0℃に冷却した後、3N塩酸 (200 ml) を少しずつ加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をTHF (90 ml) に溶解し、0℃で水素化ホウ素ナトリウム (1.36 g) を加え、メタノール (9 ml) を30分かけて滴下した。この反応液を0℃で4時間攪拌した後、水 (500 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和

50

食塩水で洗浄した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をメタノール（80 ml）に溶解し、1 N水酸化ナトリウム水溶液（100 ml）を加えて4時間加熱還流した。この反応液を室温に冷却し、濃塩酸で酸性とした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。これをジグライム（50 ml）に溶解し、濃塩酸（10 ml）を加え、100℃で2時間攪拌した後、水（500 ml）を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を0.5 N水酸化ナトリウム水溶液（400 ml）に溶解させ、ジエチルエーテルで洗浄後、水層を分離し、濃塩酸で酸性とした。これを酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで再結晶することにより、7-（4-フルオロフェニル）-3,4-ジヒドロナフタレン-2-カルボン酸（6.01 g）を淡褐色結晶として得た。

10

mp 213-214℃

元素分析 $C_{17}H_{13}O_2F$ として

Calcd: C, 76.11; H, 4.88.

Found: C, 76.02; H, 4.97.

IR (KBr) cm^{-1} : 2953, 1695, 1518, 1431, 1300, 1281, 1246, 930, 824

^1H NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 2.61-2.72 (2H, m), 2.90-2.99 (2H, m), 7.08-7.19 (2H, m), 7.23-7.29 (1H, m), 7.41-7.58 (4H, m), 7.72 (1H, s).

【0073】

20

参考例27

N-[4-(ヒドロキシメチル)フェニル]-7-フェニル-3,4-ジヒドロナフタレン-2-カルボキサミド（566 mg）、塩化リチウム（135 mg）、トリエチルアミン（446 μ l）およびジクロロメタン（50 ml）からなる混合物に塩化メタンスルホン（172 μ l）を加え、室温で2時間攪拌した。この反応液に希塩酸を加え、有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶することにより、N-[4-(クロロメチル)フェニル]-7-フェニル-3,4-ジヒドロナフタレン-2-カルボキサミド（494 mg）を無色結晶として得た。

mp 176-177℃

30

元素分析 $C_{24}H_{20}NOCl$ として

Calcd: C, 77.10; H, 5.39; N, 3.75.

Found: C, 76.95; H, 5.47; N, 3.82.

IR (KBr) cm^{-1} : 3327, 1649, 1618, 1527, 1412, 1317, 831, 764, 700

^1H NMR (200MHz, $DMSO-d_6$) δ : 2.55-2.68 (2H, m), 2.85-2.95 (2H, m), 4.74 (2H, s), 7.30-7.80 (13H, m), 10.05 (1H, s).

【0074】

参考例28

4-ニトロベンジルアルコール（10.0 g）、塩化tert-ブチルジメチルシリル（11.8 g）、イミダゾール（11.2 g）およびDMF（50 ml）からなる混合物を室温で1.5時間攪拌した後、水（500 ml）を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン=1/7）で精製することにより、tert-ブチルジメチル-4-ニトロベンジロキシシラン（17.5 g）を淡黄色油状物として得た。

40

^1H NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 0.13 (6H, s), 0.96 (9H, s), 4.83 (2H, s), 7.48 (2H, d, J=8.6Hz), 8.20 (2H, d, J=8.6Hz).

参考例29

tert-ブチルジメチル-4-ニトロベンジロキシシラン（16.5 g）をエタノール（80 ml）に溶解させ、乾燥5%パラジウム炭素（0.83 g）を加え、水素雰囲気下

50

、常温常圧で7.5時間攪拌した。パラジウム炭素を濾過操作により除き、濾液を濃縮した後、残渣をカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン＝1／4）で精製することにより、4-アミノベンジロキシ-tert-ブチルジメチルシラン（13.8g）を無色油状物として得た。

IR (neat) cm^{-1} : 3359, 2954, 2856, 1626, 1518, 1471, 1375, 1257, 1072, 837, 777

^1H NMR (200MHz, CDCl_3) δ : 0.07 (6H, s), 0.92 (9H, s), 3.50-3.70 (2H, br), 4.62 (2H, s), 6.65 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.11 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$).

【0075】

参考例30

7-(4-メチルフェニル)-3,4-ジヒドロナフタレン-2-カルボン酸（4.02g）をTHF（60ml）に溶解させ、塩化オキサリル（1.99ml）とDMF1滴を加え、室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣をTHF（30ml）に溶解させ、室温で4-アミノベンジロキシ-tert-ブチルジメチルシラン（3.97g）とトリエチルアミン（2.56ml）のTHF（30ml）溶液を滴下した。この反応液を室温で19時間攪拌した後、水（300ml）を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／トルエン／ヘキサン＝1／5／5）で精製した。得られた油状物をアセトン（60ml）に溶解させ、6N塩酸（2ml）を加えて室温で30分攪拌した。この反応液に0.5%水酸化ナトリウム水溶液（500ml）とジイソプロピルエーテル（200ml）を加え、室温で5分攪拌した。生じた沈殿を濾取し、アセトン-ジイソプロピルエーテルで再結晶することにより、N-[4-(ヒドロキシメチル)フェニル]-7-(4-メチルフェニル)-3,4-ジヒドロナフタレン-2-カルボキサミド（4.54g）を淡褐色結晶として得た。

mp 219-220°C

元素分析 $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{NO}_2$ として

Calcd: C, 81.27; H, 6.27; N, 3.79.

Found: C, 81.23; H, 5.99; N, 3.80.

IR (KBr) cm^{-1} : 3315, 1647, 1618, 1597, 1531, 1414, 1321, 810

^1H NMR (200MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.35 (3H, s), 2.55-2.65 (2H, m), 2.83-2.93 (2H, m), 4.46 (2H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 5.13 (1H, t, $J=5.6\text{Hz}$), 7.23-7.33 (5H, m), 7.44-7.58 (5H, m), 7.69 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 9.93 (1H, s).

【0076】

参考例31

N-[4-(ヒドロキシメチル)フェニル]-7-(4-メチルフェニル)-3,4-ジヒドロナフタレン-2-カルボキサミド（2.20g）、塩化リチウム（505mg）、トリエチルアミン（1.67ml）、DMA P（触媒量）およびジクロロメタン（200ml）からなる混合物に塩化メタンスルホン（645 μl ）を加え、室温で42時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、0.5N塩酸（200ml）を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶することにより、N-[4-(クロロメチル)フェニル]-7-(4-メチルフェニル)-3,4-ジヒドロナフタレン-2-カルボキサミド（973mg）を無色結晶として得た。

mp 178-179°C

元素分析 $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{NOCl}$ として

Calcd: C, 77.41; H, 5.72; N, 3.61.

Found: C, 77.34; H, 5.89; N, 3.65.

IR (KBr) cm^{-1} : 3332, 1651, 1620, 1529, 1412, 1319, 812

^1H NMR (200MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.35 (3H, s), 2.55-2.68 (2H, m), 2.83-2.93 (2H, m), 4.74 (2H, s), 7.24-7.60 (10H, m), 7.76 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 10.04 (1H, s).

【0077】

10

20

30

40

50

参考例 3 2

アルゴン雰囲気下、6-メトキシ-1-インダノン (10.0 g) をキシレン (100 ml) に溶解させ、3 塩化アルミニウム (16.4 g) を加えて、2 時間加熱還流した。この反応液を室温に冷却し、3 N 塩酸 (100 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製することにより、6-ヒドロキシ-1-インダノン (7.36 g) を淡褐色結晶として得た。

^1H NMR (200MHz, CDCl_3) δ : 2.67-2.76 (2H, m), 3.02-3.11 (2H, m), 5.61 (1H, s), 7.10-7.21 (2H, m), 7.36 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$).

参考例 3 3

アルゴン雰囲気下、6-ヒドロキシ-1-インダノン (7.36 g) とトリエチルアミン (20.9 ml) をジクロロメタン (120 ml) に溶解させ、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (8.78 ml) を 0°C で滴下した。この反応液を 0°C で 1 時間攪拌した後、水 (200 ml) を加えた。有機層を分離し、水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン = 1/4) で精製することにより、6-(トリフルオロメタンスルホキシ)-1-インダノン (11.5 g) を褐色油状物として得た。

^1H NMR (200MHz, CDCl_3) δ : 2.75-2.83 (2H, m), 3.17-3.24 (2H, m), 7.50 (1H, dd, $J=2.4, 8.4\text{Hz}$), 7.60 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.64 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$).

【0078】

参考例 3 4

アルゴン雰囲気下、6-(トリフルオロメタンスルホキシ)-1-インダノン (11.5 g)、4-メチルフェニルホウ酸 (6.69 g)、炭酸カリウム (11.3 g)、トルエン (400 ml)、エタノール (40 ml)、および水 (40 ml) からなる混合物を室温で 30 分攪拌し、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (1.42 g) を加え、17 時間加熱還流した。この反応液を室温に冷却し、有機層を分離、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/トルエン = 1/10) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンで再結晶することにより、6-(4-メチルフェニル)-1-インダノン (5.20 g) を淡褐色結晶として得た。mp $121-122^\circ\text{C}$

元素分析 $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}$ として

Calcd: C, 86.45; H, 6.35.

Found: C, 86.46; H, 6.23.

IR (KBr) cm^{-1} : 1703, 1614, 1483, 1448, 1404, 1304, 814

^1H NMR (200MHz, CDCl_3) δ : 2.40 (3H, s), 2.70-2.79 (2H, m), 3.13-3.22 (2H, m), 7.23-7.29 (2H, m), 7.48-7.57 (3H, m), 7.83 (1H, dd, $J=1.8, 8.0\text{Hz}$), 7.96 (1H, s).

【0079】

参考例 3 5

6-(4-メチルフェニル)-1-インダノン (4.97 g) の THF (33 ml) 溶液を、加熱還流させた 60% 水素化ナトリウム (3.26 g)、水素化カリウム (触媒量)、炭酸ジメチル (6.65 ml) および THF (100 ml) からなる混合物中に滴下し、6 時間加熱還流させた。この反応液を 0°C に冷却し、2 N 塩酸 (150 ml) を少しずつ加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/トルエン = 1/3) で精製して褐色固体を得た。これをジクロロメタン (100 ml) に溶解し、 0°C で水素化ホウ素ナトリウム (391 mg) を加え、メタノール (10 ml) を滴下した。この反応液を 0°C で 1.5 時間攪拌した後、水 (500 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をメタノール (30 ml) に溶解し、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (40 ml) を加えて 2 時間加熱還流した。この反応液を室温に冷却し、水を加

え、ジエチルエーテルで洗浄した。水層を濃塩酸で酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。これをジグライム（30 ml）に溶解し、濃塩酸（6 ml）を加え、100℃で2時間攪拌した後、0.5%炭酸水素ナトリウム水溶液（500 ml）とヘキサン（500 ml）を加え、生じた沈殿物を濾取することにより、5-（4-メチルフェニル）インデン-2-カルボン酸（2.72 g）を褐色結晶として得た。

mp 226-229℃（分解）

元素分析 $C_{17}H_{14}O_2 \cdot 0.1H_2O$ として

Calcd: C, 80.99; H, 5.68.

Found: C, 80.92; H, 5.55.

IR (KBr) cm^{-1} : 2999, 1670, 1572, 1259, 808

^1H NMR (200MHz, DMSO- d_6) δ : 2.35 (3H, s), 3.63-3.70 (2H, m), 7.28 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.53-7.73 (5H, m), 7.83 (1H, d, J=6.0Hz).

【0080】

参考例36

ヘキサメチレンイミン（15.0 g）、ヨウ化エチル（14.5 ml）、炭酸カリウム（31.3 g）およびエタノール（300 ml）からなる混合物を6時間加熱還流した。溶媒を減圧留去した後、残渣にジエチルエーテルを加え、不溶物を濾過操作により除いた。濾液を濃縮後、減圧蒸留を行うことにより、1-エチルペルヒドロアゼピン（4.56 g）を無色油状物として得た。

bp 73-76℃/70mmHg

IR (neat) cm^{-1} : 2927, 1452, 1352, 1190, 1140, 1093

^1H NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 1.05 (3H, t, J=7.2Hz), 1.55-1.72 (8H, m), 2.47-2.65 (6H, m).

参考例37

ヘキサメチレンイミン（15.0 g）、1-ヨウ化プロピル（29.5 ml）、炭酸カリウム（31.3 g）およびエタノール（300 ml）からなる混合物を42時間加熱還流した。溶媒を減圧留去した後、残渣にジエチルエーテルを加え、不溶物を濾過操作により除いた。濾液を濃縮後、減圧蒸留を行うことにより、1-プロピルペルヒドロアゼピン（2.50 g）を無色油状物として得た。

bp 70-74℃/50mmHg

IR (neat) cm^{-1} : 2926, 1749, 1458, 1375, 1259, 1184, 1138, 1082

^1H NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 0.87 (3H, t, J=7.5Hz), 1.40-1.80 (10H, m), 2.36-2.46 (2H, m), 2.55-2.67 (4H, m).

【0081】

参考例38

ヘプタメチレンイミン（10.0 g）、ヨウ化エチル（8.48 ml）、炭酸カリウム（18.3 g）およびエタノール（200 ml）からなる混合物を13時間加熱還流した。溶媒を減圧留去した後、残渣にジエチルエーテルを加え、不溶物を濾過操作により除いた。濾液を濃縮後、減圧蒸留を行うことにより、1-エチルペルヒドロアゼシン（2.29 g）を無色油状物として得た。

bp 76-78℃/40mmHg

IR (neat) cm^{-1} : 2920, 1475, 1446, 1371, 1252, 1225, 1161, 1093

^1H NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 1.03 (3H, t, J=6.9Hz), 1.48-1.72 (10H, m), 2.42-2.60 (6H, m).

【0082】

参考例39

アルゴン雰囲気下、（E）-3-（トリフルオロメタンスルホキシ）桂皮酸メチル（9.00 g）、4-メチルフェニルホウ酸（4.73 g）、炭酸カリウム（8.02 g）、トルエン（300 ml）、エタノール（30 ml）、および水（30 ml）からなる混合物

10

20

30

40

50

を室温で30分攪拌し、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（1.01g）を加え、24時間加熱還流した。この反応液を室温に冷却し、有機層を分離、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／トルエン／ヘキサン＝1／5／5）で精製することにより、無色油状物を得た。これをメタノール（50ml）に溶解させ、1N水酸化ナトリウム水溶液（50ml）を加え1時間加熱還流した。この反応液を室温に冷却後、濃塩酸を加えて酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を酢酸エチル－ジイソプロピルエーテルで再結晶することにより、（E）－3－（4－メチルフェニル）桂皮酸（5.15g）を無色結晶として得た。

10

mp 192-194°C

元素分析 $C_{16}H_{14}O_2 \cdot 0.1H_2O$ として

Calcd: C, 80.04; H, 5.96.

Found: C, 80.13; H, 5.94.

IR (KBr) cm^{-1} : 2922, 1687, 1628, 1435, 1321, 1282, 1225, 798

^1H NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 2.41 (3H, s), 6.52 (1H, d, $J=16.0Hz$), 7.23-7.30 (2H, m), 7.40-7.53 (4H, m), 7.56-7.65 (1H, m), 7.73 (1H, s), 7.85 (1H, d, $J=16.0Hz$).

【0083】

参考例40

（E）－3－（4－メチルフェニル）桂皮酸（5.00g）をTHF（50ml）に溶解させ、塩化オキサリル（2.38ml）とDMF1滴を加え、室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣をTHF（50ml）に溶解させ、室温で4－アミノベンジロキシ－tert－ブチルジメチルシラン（5.48g）とトリエチルアミン（3.53ml）を加えた。この反応液を室温で3時間攪拌した後、水（200ml）を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／トルエン／ヘキサン＝1／5／5）で精製した。得られた油状物をアセトン（50ml）に溶解させ、6N塩酸（1ml）を加えて室温で30分攪拌した。この反応液に0.5%水酸化ナトリウム水溶液（500ml）とジイソプロピルエーテル（200ml）を加え、室温で5分攪拌した。生じた沈殿を濾取し、アセトン－ジイソプロピルエーテルで再結晶することにより、（E）－N－[4－（ヒドロキシメチル）フェニル]－3－（4－メチルフェニル）桂皮アミド（6.18g）を淡黄色結晶として得た。

20

30

mp 220-223°C

元素分析 $C_{23}H_{21}NO_2$ として

Calcd: C, 80.44; H, 6.16; N, 4.08.

Found: C, 80.12; H, 6.15; N, 4.00.

IR (KBr) cm^{-1} : 3294, 1662, 1624, 1603, 1541, 1516, 1414, 1346, 1250, 1184, 999, 787

^1H NMR (200MHz, $DMSO-d_6$) δ : 2.36 (3H, s), 4.46 (2H, s), 6.93 (1H, d, $J=15.4Hz$), 7.22-7.33 (4H, m), 7.46-7.71 (8H, m), 7.89 (1H, s), 10.18 (1H, s).

40

【0084】

参考例41

（E）－N－[4－（ヒドロキシメチル）フェニル]－3－（4－メチルフェニル）桂皮アミド（3.00g）、塩化リチウム（741mg）、トリエチルアミン（3.06ml）、DMA P（触媒量）およびジクロロメタン（300ml）からなる混合物に塩化メタンスルホニル（1.15ml）を加え、室温で13時間攪拌した。この反応液に4N塩酸酢酸エチル溶液（3.3ml）を加え、カラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）で精製し、酢酸エチル－ジイソプロピルエーテルで再結晶することにより、（E）－N－[4－（クロロメチル）フェニル]－3－（4－メチルフェニル）桂皮アミド（2.00g）を無色結晶として得た。

50

mp 178-180°C

元素分析 $C_{23}H_{20}NOCl \cdot 0.1H_2O$ として

Calcd: C, 75.96; H, 5.60; N, 3.85.

Found: C, 75.93; H, 5.50; N, 3.88.

IR (KBr) cm^{-1} : 3344, 3045, 1664, 1628, 1531, 1412, 1338, 1248, 1176, 968, 793, 658

^1H NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 2.41 (3H, s), 4.58 (2H, s), 6.61 (1H, d, $J=15.6Hz$), 7.25-7.31 (2H, m), 7.33-7.53 (7H, m), 7.55-7.67 (3H, m), 7.74 (1H, s), 7.83 (1H, d, $J=15.6Hz$).

【0085】

10

参考例 4 2

−78°Cに冷却した2-ブロモピリジン(10.0g)のジエチルエーテル(200ml)溶液に、1.6Mブチルリチウムヘキサン溶液(39.6ml)を10分かけて滴下し、−78°Cで1時間攪拌した後、4-ニトロベンズアルデヒドのTHF(50ml)溶液を滴下した。この反応液を−78°Cで3時間攪拌した後、水(100ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/トルエン=1/2)で精製し、ジイソプロピルエーテルで再結晶することにより、(4-ニトロフェニル)(2-ピリジル)メタノール(4.50g)を橙色結晶として得た。

mp 114-115°C

20

元素分析 $C_{12}H_{10}N_2O_3$ として

Calcd: C, 62.61; H, 4.38; N, 12.17.

Found: C, 62.61; H, 4.27; N, 12.16.

IR (KBr) cm^{-1} : 3113, 2852, 1595, 1506, 1437, 1336, 1267, 1068, 1047, 1007, 847, 814, 777, 756, 743, 706

^1H NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 5.44 (1H, br s), 5.86 (1H, s), 7.14-7.29 (2H, m), 7.55-7.73 (3H, m), 8.20 (2H, d, $J=8.8Hz$), 8.59 (1H, d, $J=5.0Hz$).

【0086】

参考例 4 3

(4-ニトロフェニル)(2-ピリジル)メタノール(2.30g)をエタノール(50ml)に溶解させ、乾燥10%パラジウム炭素(0.12g)を加え、水素雰囲気下、常圧で19時間攪拌した。パラジウム炭素を濾過操作により除き、濾液を濃縮した後、残渣を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶して、(4-アミノフェニル)(2-ピリジル)メタノール(1.90g)を淡黄色結晶として得た。

30

mp 139-140°C

元素分析 $C_{12}H_{12}N_2O$ として

Calcd: C, 71.98; H, 6.04; N, 13.99.

Found: C, 71.76; H, 6.01; N, 13.82.

IR (KBr) cm^{-1} : 3292, 1612, 1589, 1512, 1473, 1439, 1263, 1055, 816, 752, 569

^1H NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 3.65 (2H, br s), 5.14 (1H, br s), 5.65 (1H, s), 6.65 (2H, d, $J=8.8Hz$), 7.10-7.22 (4H, m), 7.61 (1H, dt, $J=1.8, 7.6Hz$) 8.55 (1H, d, $J=4.8Hz$).

40

【0087】

参考例 4 4

アルゴン雰囲気下、3-ヒドロキシけい皮酸エチル(mp 88-89°C; 20.0g)とトリエチルアミン(34.5ml)をジクロロメタン(200ml)に溶解させ、トリフルオロメタンスルホン酸無水物(31.6g)を−5°Cで滴下(40分)した。この反応液を−5°Cから0°Cで20分間攪拌した後、水(200ml)を加えた。有機層を分離後、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=1/4)で精製しヘキサンで結

50

晶化することにより、3-(トリフルオロメタンスルホキシ)けい皮酸エチル(3.5 g)を得た。

mp 52-53°C

¹H NMR (200MHz, CDCl₃) δ: 3.83 (3H, s), 6.48 (1H, d, J=16.0Hz), 7.30 (1H, m), 7.41 (1H, t, J=1.6Hz), 7.51 (2H, m), 7.67 (1H, d, J=16.0Hz).

【0088】

参考例45

アルゴン雰囲気下、3-(トリフルオロメタンスルホキシ)けい皮酸エチル(3.10 g)、4-メチルフェニルホウ酸(1.63 g)、炭酸カリウム(2.76 g)、トルエン(100 ml)、エタノール(10 ml)、および水(10 ml)からなる混合物を室温で30分攪拌し、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0.46 g)を加え、18時間加熱還流した。この反応液を室温に冷却し、有機層を分離、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=1/6)で精製することにより、3-(4-メチルフェニル)けい皮酸エチル(2.21 g)を無色油状物として得た。この油状物(2.20 g)をテトラヒドロフラン(20 ml)に溶解し、2N水酸化ナトリウム水溶液(8.7 ml)を加えて50°Cで2時間攪拌した。この反応液を冷却し硫酸水素カリウムを加えて酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をイソプロピルエーテルで洗浄して、3-(4-メチルフェニル)けい皮酸(1.54 g)を無色結晶として得た。

mp 186-187°C

¹H NMR (200MHz, CDCl₃) δ: 2.41 (3H, s), 6.53 (1H, d, J=16.0Hz), 7.28 (2H, d, J=7.4Hz), 7.46-7.52 (4H, m), 7.50 (1H, s), 7.63 (1H, m), 7.86 (1H, d, J=16.0Hz).

【0089】

参考例46

アルゴン雰囲気下、3-(トリフルオロメタンスルホキシ)けい皮酸エチル(3.10 g)、2-メチルフェニルホウ酸(mp 165-166°C; 1.63 g)、炭酸カリウム(2.76 g)、トルエン(100 ml)、エタノール(10 ml)、および水(10 ml)からなる混合物を室温で30分攪拌し、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0.46 g)を加え、18時間加熱還流した。この反応液を室温に冷却し、有機層を分離、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=1/6)で精製することにより、3-(4-メチルフェニル)けい皮酸エチル(2.51 g)を淡黄色油状物として得た。この油状物(2.50 g)をテトラヒドロフラン(20 ml)に溶解し、2N水酸化ナトリウム水溶液(10.0 ml)を加えて50°Cで2時間攪拌した。この反応液を冷却し硫酸水素カリウムを加えて酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をイソプロピルエーテルで洗浄して、3-(2-メチルフェニル)けい皮酸(1.96 g)を無色結晶として得た。

mp 124-125°C

¹H NMR (200MHz, CDCl₃) δ: 2.27 (3H, s), 6.49 (1H, d, J=16.0Hz), 7.23-7.30 (4H, m), 7.36-7.57 (4H, m), 7.84 (1H, d, J=16.0Hz).

【0090】

参考例47

アルゴン雰囲気下、3-(トリフルオロメタンスルホキシ)けい皮酸エチル(3.10 g)、2,5-ジメチルフェニルホウ酸(mp 184-186°C; 1.80 g)、炭酸カリウム(2.76 g)、トルエン(100 ml)、エタノール(10 ml)、および水(10 ml)からなる混合物を室温で30分攪拌し、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0.46 g)を加え、27時間加熱還流した。この反応液を室温に冷却し、有機層を分離、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去

した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン＝1／6）で精製することにより、3-（2, 5-ジメチルフェニル）けい皮酸エチル（2.66 g）を淡黄色油状物として得た。この油状物（2.50 g）をテトラヒドロフラン（20 ml）に溶解し、2 N水酸化ナトリウム水溶液（10.0 ml）を加えて50℃で2時間撹拌した。この反応液を冷却し硫酸水素カリウムを加えて酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をイソプロピルエーテルで洗浄して、3-（2, 5-ジメチルフェニル）けい皮酸（1.96 g）を無色結晶として得た。

mp 156-157℃

^1H NMR (200MHz, CDCl_3) δ : 2.23 (3H, s), 2.60 (3H, s), 6.49 (1H, d, $J=16.0\text{Hz}$), 7.06 (1H, s), 7.14 (2H, ABq, $J=7.8\text{Hz}$), 7.35-7.55 (4H, m), 7.36-7.57 (4H, m), 7.84 (1H, d, $J=16.0\text{Hz}$).

【0091】

参考例48

アルゴン雰囲気下、3-（トリフルオロメタンスルホキシ）けい皮酸エチル（3.10 g）、3-ニトロフェニルホウ酸（2.00 g）、炭酸カリウム（2.76 g）、トルエン（100 ml）、エタノール（10 ml）、および水（10 ml）からなる混合物を室温で30分撹拌し、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0.46 g）を加え、24時間加熱還流した。この反応液を室温に冷却し、有機層を分離、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン＝1／6）で精製することにより、3-（3-ニトロフェニル）けい皮酸エチル（2.40 g）を淡黄色結晶として得た。この結晶（2.40 g）をテトラヒドロフラン（20 ml）に溶解し、2 N水酸化ナトリウム水溶液（8.5 ml）を加えて50℃で2時間撹拌した。この反応液を冷却し硫酸水素カリウムを加えて酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をイソプロピルエーテルで洗浄して、3-（3-ニトロフェニル）けい皮酸（1.88 g）を淡黄色結晶として得た。

mp 247-248℃

^1H NMR (200MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 6.59 (1H, d, $J=16.0\text{Hz}$), 7.51-7.76 (4H, m), 7.70 (1H, d, $J=16.0\text{Hz}$), 7.96 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 8.09 (1H, m), 8.22 (1H, m), 8.49 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$).

【0092】

実施例1（化合物1の製造）

7-シクロヘキシル-3, 4-ジヒドロナフタレン-2-カルボン酸（200 mg）をTHF（5 ml）に溶解させ、塩化オキサリル（82 μl ）とDMF 1滴を加え、室温で1時間撹拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣をTHF（5 ml）に溶解させ、室温で1-（4-アミノベンジル）ピペリジン（164 mg）とトリエチルアミン（484 μl ）を加えた。この反応液を室温で3時間撹拌した後、水（100 ml）を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで再結晶することにより、7-シクロヘキシル-N-〔4-（ピペリジノメチル）フェニル〕-3, 4-ジヒドロナフタレン-2-カルボキサミド（化合物1）（223 mg）を無色結晶として得た。

mp 180-181℃

元素分析 $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_2$ として

Calcd: C, 81.27; H, 8.47; N, 6.54.

Found: C, 81.03; H, 8.42; N, 6.53.

IR (KBr) cm^{-1} : 3430, 2931, 1645, 1597, 1514, 1412, 1317, 824

^1H NMR (200MHz, CDCl_3) δ : 1.20-1.90 (16H, m), 2.30-2.57 (5H, m), 2.60-2.72 (2H, m), 2.85-2.97 (2H, m), 3.46 (2H, s), 7.05-7.15 (3H, m), 7.25-7.34 (3H, m), 7.50-7.60 (3H, m).

【0093】

実施例2（化合物2の製造）

7-シクロヘキシル-N-[4-(ピペリジノメチル)フェニル]-3,4-ジヒドロナフタレン-2-カルボキサミド(120mg)をDMF(2ml)に溶解させ、ヨウ化メチル(45 μ l)を加え、室温で24時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣を酢酸エチルで再結晶することにより、ヨウ化1-[4-(7-シクロヘキシル-3,4-ジヒドロナフタレン-2-カルボキサミド)ベンジル]-1-メチルピペリジニウム(化合物2)(148mg)を無色結晶として得た。

mp 188-191°C

元素分析 C₃₀H₃₉N₂OIとして

Calcd: C, 63.15; H, 6.89; N, 4.91; I, 22.24.

Found: C, 63.03; H, 6.93; N, 5.03; I, 22.22. IR (KBr) cm⁻¹: 3430, 2929, 1649, 1599, 1520, 1417, 1321, 1248

¹H NMR (200MHz, DMSO-d₆) δ : 1.20-1.90 (16H, m), 2.40-2.65 (3H, m), 2.75-2.95 (5H, m), 3.20-3.45 (4H, m), 4.53 (2H, s), 7.14 (3H, s), 7.38 (1H, s), 7.49 (2H, d, J=8.6Hz), 7.88 (2H, d, J=8.6Hz), 10.12 (1H, s).

【0094】

実施例3（化合物3の製造）

7-シクロヘキシル-3,4-ジヒドロナフタレン-2-カルボン酸(100mg)をTHF(3ml)に溶解させ、塩化オキサリル(41 μ l)とDMF1滴を加え、室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣をTHF(3ml)に溶解させ、室温でP-(4-アミノベンジル)-N,N'-ジエチルホスホンジアミド(104mg)とトリエチルアミン(60 μ l)を加えた。この反応液を室温で72時間攪拌した後、水(100ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/メタノール=10/1)で精製し、ジイソプロピルエーテルで再結晶することにより、7-シクロヘキシル-N-[4-[ビス(エチルアミノ)ホスホリルメチル]フェニル]-3,4-ジヒドロナフタレン-2-カルボキサミド(化合物3)(140mg)を無色結晶として得た。

mp 163-165°C

元素分析 C₂₈H₃₈N₃O₂Pとして

Calcd: C, 70.12; H, 7.99; N, 8.76.

Found: C, 70.01; H, 7.99; N, 8.93.

IR (KBr) cm⁻¹: 3250, 2926, 1645, 1599, 1514, 1414, 1321, 1250, 1182, 1126

¹H NMR (200MHz, CDCl₃) δ : 1.10 (6H, t, J=7.1Hz), 1.20-1.90 (10H, m), 1.95-2.20 (2H, m), 2.40-2.57 (1H, m), 2.60-2.72 (2H, m), 2.80-3.05 (7H, m), 3.12 (1H, s), 7.05-7.15 (3H, m), 7.22-7.32 (3H, m), 7.59 (2H, d, J=8.2Hz), 7.83 (1H, s).

【0095】

実施例4（化合物4の製造）

7-フェニル-3,4-ジヒドロナフタレン-2-カルボン酸(1.00g)をTHF(20ml)に溶解させ、塩化オキサリル(523 μ l)とDMF1滴を加え、室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣をTHF(20ml)に溶解させ、室温で1-(4-アミノベンジル)ピペリジン(837mg)とトリエチルアミン(673 μ l)を加えた。この反応液を室温で2時間攪拌した後、水(150ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで再結晶することにより、7-フェニル-N-[4-(ピペリジノメチル)フェニル]-3,4-ジヒドロナフタレン-2-カルボキサミド(化合物4)(1.15g)を淡褐色結晶として得た。

mp 163-164°C

元素分析 C₂₉H₃₀N₂O $\cdot$ 0.1H₂Oとして

10

20

30

40

50

Calcd: C, 82.08; H, 7.17; N, 6.60.

Found: C, 81.94; H, 7.22; N, 6.49.

IR (KBr) cm^{-1} : 3336, 2935, 1651, 1527, 1412, 1317, 762, 698

^1H NMR (200MHz, CDCl_3) δ : 1.35-1.70 (6H, m), 2.30-2.45 (4H, m), 2.65-2.80 (2H, m), 2.92-3.04 (2H, m), 3.46 (2H, s), 7.23-7.62 (14H, m).

【0096】

実施例5（化合物5の製造）

7-フェニル-N-[4-(ピペリジノメチル)フェニル]-3,4-ジヒドロナフタレン-2-カルボキサミド (240 mg) を DMF (3 ml) に溶解させ、ヨウ化メチル (106 μl) を加え、室温で60時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣を酢酸エチルで再結晶することにより、ヨウ化1-メチル-1-[4-(7-フェニル-3,4-ジヒドロナフタレン-2-カルボキサミド)ベンジル]ピペリジニウム (化合物5) (247 mg) を無色結晶として得た。mp 183-186°C

元素分析 $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{OI}$ として

Calcd: C, 63.83; H, 5.89; N, 4.96.

Found: C, 63.54; H, 5.82; N, 5.05.

IR (KBr) cm^{-1} : 3450, 1649, 1599, 1520, 1417, 1319

^1H NMR (200MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.40-2.00 (6H, m), 2.55-2.70 (2H, m), 2.80-3.00 (5H, m), 3.20-3.45 (4H, m), 4.53 (2H, s), 7.30-7.70 (11H, m), 7.89 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 10.18 (1H, s).

【0097】

実施例6（化合物6の製造）

7-フェニル-3,4-ジヒドロナフタレン-2-カルボン酸 (500 mg) を THF (10 ml) に溶解させ、塩化オキサリル (262 μl) と DMF 1 滴を加え、室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣を THF (10 ml) に溶解させ、室温で4-アミノベンジルジメチルアミン (330 mg) とトリエチルアミン (337 μl) を加えた。この反応液を室温で3時間攪拌した後、水 (100 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/トリエチルアミン=20/1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンで再結晶することにより、N-[4-(ジメチルアミノメチル)フェニル]-7-フェニル-3,4-ジヒドロナフタレン-2-カルボキサミド (化合物6) (131 mg) を無色結晶として得た。

mp 182-184°C

元素分析 $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O} \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$ として

Calcd: C, 80.88; H, 6.89; N, 7.26.

Found: C, 81.00; H, 6.90; N, 7.19.

IR (KBr) cm^{-1} : 3328, 1649, 1529, 1410, 1317, 762, 698

^1H NMR (200MHz, CDCl_3) δ : 2.24 (6H, s), 2.65-2.80 (2H, m), 2.94-3.03 (2H, m), 3.41 (2H, s), 7.25-7.63 (14H, m).

【0098】

実施例7（化合物7の製造）

7-フェニル-3,4-ジヒドロナフタレン-2-カルボン酸 (500 mg) を THF (10 ml) に溶解させ、塩化オキサリル (262 μl) と DMF 1 滴を加え、室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣を THF (10 ml) に溶解させ、室温で1-(4-アミノベンジル)ピロリジン (388 mg) とトリエチルアミン (337 μl) を加えた。この反応液を室温で3時間攪拌した後、水 (100 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/トリエチルアミン=20/1) で精製し、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで再結晶することにより、7-フェニル-N-[4-(1-ピロリジニルメチル)フェニル]-3,4-ジヒドロナフ

タレン-2-カルボキサミド (化合物7) (107 mg) を無色結晶として得た。

mp 186-187°C

元素分析 $C_{28}H_{28}N_2O \cdot 0.1H_2O$ として

Calcd: C, 81.96; H, 6.93; N, 6.83.

Found: C, 81.78; H, 6.84; N, 6.89.

IR (KBr) cm^{-1} : 3329, 2962, 1649, 1529, 1410, 1319, 762, 698

^1H NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 1.75-1.85 (4H, m), 2.45-2.55 (4H, m), 2.65-2.80 (2H, m), 2.90-3.05 (2H, m), 3.60 (2H, s), 7.25-7.60 (14H, m).

【0099】

実施例8 (化合物8の製造)

7-フェニル-3, 4-ジヒドロナフタレン-2-カルボン酸 (500 mg) をTHF (10 ml) に溶解させ、塩化オキサリル (262 μ l) とDMF 1滴を加え、室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣をTHF (10 ml) に溶解させ、室温で1-(4-アミノベンジル) モルホリン (423 mg) とトリエチルアミン (337 μ l) を加えた。この反応液を室温で2時間攪拌した後、水 (100 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンで再結晶することにより、N-[4-(モルホリノメチル) フェニル]-7-フェニル-3, 4-ジヒドロナフタレン-2-カルボキサミド (659 mg) を無色結晶として得た。

mp 186-187°C

元素分析 $C_{28}H_{28}N_2O_2$ として

Calcd: C, 79.22; H, 6.65; N, 6.60.

Found: C, 78.89; H, 6.50; N, 6.66.

IR (KBr) cm^{-1} : 3450, 1651, 1620, 1597, 1527, 1412, 1319, 1113, 764, 700

^1H NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 2.38-2.47 (4H, m), 2.66-2.78 (2H, m), 2.92-3.03 (2H, m), 3.48 (2H, s), 3.67-3.75 (4H, m), 7.25-7.60 (14H, m).

【0100】

実施例9 (化合物9の製造)

7-フェニル-3, 4-ジヒドロナフタレン-2-カルボン酸 (500 mg) をTHF (10 ml) に溶解させ、塩化オキサリル (262 μ l) とDMF 1滴を加え、室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣をTHF (10 ml) に溶解させ、室温で1-[2-(4-アミノフェニル) エチル] ピペリジン (450 mg) とトリエチルアミン (337 μ l) を加えた。この反応液を室温で1時間攪拌した後、水 (100 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで再結晶することにより、7-フェニル-N-[4-(2-ピペリジノエチル) フェニル]-3, 4-ジヒドロナフタレン-2-カルボキサミド (化合物9) (576 mg) を淡褐色結晶として得た。

mp 157-159°C

元素分析 $C_{30}H_{32}N_2O$ として

Calcd: C, 82.53; H, 7.39; N, 6.42.

Found: C, 82.29; H, 7.24; N, 6.32.

IR (KBr) cm^{-1} : 3332, 2933, 1651, 1524, 1412, 1317, 1257, 1117, 762, 698

^1H NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 1.40-1.80 (6H, m), 2.40-2.60 (6H, m), 2.65-2.85 (4H, m), 2.90-3.00 (2H, m), 7.15-7.60 (14H, m).

【0101】

実施例10 (化合物10の製造)

N-[4-(ジメチルアミノメチル) フェニル]-7-フェニル-3, 4-ジヒドロナフタレン-2-カルボキサミド (80 mg) をDMF (2 ml) に溶解させ、ヨウ化メチル

(3.9 μl)を加え、室温で17時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣をメタノール-酢酸エチルで再結晶することにより、ヨウ化トリメチル[4-(7-フェニル-3,4-ジヒドロナフタレン-2-カルボキサミド)ベンジル]アンモニウム(化合物10)(9.2 mg)を無色結晶として得た。

mp 190-192°C

元素分析 C₂₇H₂₉N₂OI · 0.5H₂Oとして

Calcd: C, 60.79; H, 5.67; N, 5.25.

Found: C, 60.81; H, 5.59; N, 5.30.

IR (KBr) cm⁻¹: 3450, 1662, 1595, 1520, 1483, 1416, 1319, 1250, 764, 700

¹H NMR (200MHz, CDCl₃) δ: 2.65-2.80 (2H, m), 2.80-2.95 (2H, m), 3.23 (9H, s), 4.98 (2H, s), 7.18 (1H, d, J=8.0Hz), 7.30-7.60 (9H, m), 7.69 (1H, s), 7.82-7.90 (2H, m), 8.71 (1H, s).

【0102】

実施例11(化合物11の製造)

7-フェニル-N-[4-(1-ピロリジニルメチル)フェニル]-3,4-ジヒドロナフタレン-2-カルボキサミド(70 mg)をDMF(2 ml)に溶解させ、ヨウ化メチル(3.2 μl)を加え、室温で17時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣をメタノール-酢酸エチルで再結晶することにより、ヨウ化1-メチル-1-[4-(7-フェニル-3,4-ジヒドロナフタレン-2-カルボキサミド)ベンジル]ピロリジニウム(化合物11)(7.8 mg)を淡黄色結晶として得た。

mp 156-160°C

元素分析 C₂₉H₃₁N₂OI · 1.0H₂Oとして

Calcd: C, 61.27; H, 5.85; N, 4.93.

Found: C, 61.23; H, 5.89; N, 5.04.

IR (KBr) cm⁻¹: 3442, 1655, 1593, 1520, 1416, 1317, 1248, 766, 700

¹H NMR (200MHz, CDCl₃) δ: 2.05-2.40 (4H, m), 2.65-2.76 (2H, m), 2.82-2.95 (2H, m), 3.05 (3H, s), 3.43-3.57 (2H, m), 3.80-4.00 (2H, m), 4.98 (2H, s), 7.18 (1H, d, J=8.0Hz), 7.30-7.56 (9H, m), 7.70 (1H, s), 7.80-7.90 (2H, m), 8.74 (1H, s).

【0103】

実施例12(化合物12の製造)

N-[4-(モルホリノメチル)フェニル]-7-フェニル-3,4-ジヒドロナフタレン-2-カルボキサミド(450 mg)をDMF(4 ml)に溶解させ、ヨウ化メチル(198 μl)を加え、室温で18時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣を酢酸エチルで再結晶することにより、ヨウ化4-メチル-4-[4-(7-フェニル-3,4-ジヒドロナフタレン-2-カルボキサミド)ベンジル]モルホリニウム(化合物12)(57.5 mg)を淡黄色結晶として得た。

mp 166-170°C

元素分析 C₂₉H₃₁N₂O₂I · 0.5H₂Oとして

Calcd: C, 60.53; H, 5.60; N, 4.87.

Found: C, 60.41; H, 5.61; N, 4.74.

IR (KBr) cm⁻¹: 3450, 1653, 1593, 1520, 1481, 1416, 1317, 1246, 1122, 887, 764, 698

¹H NMR (200MHz, CDCl₃) δ: 2.60-2.75 (2H, m), 2.75-2.90 (2H, m), 3.22 (3H, s), 3.35-3.50 (2H, m), 3.55-3.75 (2H, m), 3.80-4.05 (4H, m), 5.13 (2H, s), 7.12 (1H, d, J=7.6Hz), 7.25-7.55 (9H, m), 7.71 (1H, s), 7.80-7.87 (2H, m), 8.95 (1H, s).

【0104】

実施例13(化合物13の製造)

7-フェニル-N-[4-(2-ピペリジノエチル)フェニル]-3,4-ジヒドロナフタレン-2-カルボキサミド(350 mg)をDMF(4 ml)に溶解させ、ヨウ化メチル(150 μl)を加え、室温で14時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣をメタ

ノール-酢酸エチルで再結晶することにより、ヨウ化1-メチル-1-[2-[4-(7-フェニル-3,4-ジヒドロナフタレン-2-カルボキサミド)フェニル]エチル]ピペリジニウム(化合物13)(410mg)を淡褐色結晶として得た。

mp 219-220°C

元素分析 $C_{31}H_{35}N_2OI \cdot 0.2H_2O$ として

Calcd: C, 63.96; H, 6.13; N, 4.81.

Found: C, 63.91; H, 6.06; N, 4.89.

IR (KBr) cm^{-1} : 2941, 1666, 1595, 1520, 1313, 1240, 1205, 837, 768, 702

^1H NMR (200MHz, DMSO- d_6) δ : 1.45-1.90 (6H, m), 2.55-2.70 (2H, m), 2.80-3.17 (7H, m), 3.25-3.60 (6H, m), 7.25-7.80 (13H, m), 9.95 (1H, s).

10

【0105】

実施例14(化合物14の製造)

7-(4-メチルフェニル)-3,4-ジヒドロナフタレン-2-カルボン酸(500mg)をTHF(10ml)に溶解させ、塩化オキサリル(248 μ l)とDMF1滴を加え、室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣をTHF(10ml)に溶解させ、室温で1-(4-アミノベンジル)ピペリジン(396mg)とトリエチルアミン(318 μ l)を加えた。この反応液を室温で14時間攪拌した後、水(100ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで再結晶することにより、7-(4-メチルフェニル)-N-[4-(ピペリジノメチル)フェニル]-3,4-ジヒドロナフタレン-2-カルボキサミド(化合物14)(616mg)を淡褐色結晶として得た。

20

mp 187-189°C

元素分析 $C_{30}H_{32}N_2O$ として

Calcd: C, 82.53; H, 7.39; N, 6.42.

Found: C, 82.26; H, 7.36; N, 6.37.

IR (KBr) cm^{-1} : 3310, 2931, 1643, 1599, 1527, 1412, 1315, 1255, 806

^1H NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 1.38-1.65 (6H, m), 2.32-2.42 (7H, m), 2.65-2.77 (2H, m), 2.92-3.02 (2H, m), 3.46 (2H, s), 7.20-7.34 (6H, m), 7.40-7.58 (7H, m).

【0106】

30

実施例15(化合物15の製造)

7-(4-フルオロフェニル)-3,4-ジヒドロナフタレン-2-カルボン酸(500mg)をTHF(10ml)に溶解させ、塩化オキサリル(243 μ l)とDMF1滴を加え、室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣をTHF(10ml)に溶解させ、室温で1-(4-アミノベンジル)ピペリジン(389mg)とトリエチルアミン(313 μ l)を加えた。この反応液を室温で14時間攪拌した後、水(100ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで再結晶することにより、7-(4-フルオロフェニル)-N-[4-(ピペリジノメチル)フェニル]-3,4-ジヒドロナフタレン-2-カルボキサミド(化合物15)(736mg)を淡黄色結晶として得た。

40

mp 175-176°C

元素分析 $C_{29}H_{29}N_2OF \cdot 0.2H_2O$ として

Calcd: C, 78.42; H, 6.67; N, 6.31.

Found: C, 78.36; H, 6.68; N, 6.23.

IR (KBr) cm^{-1} : 3329, 2935, 1649, 1595, 1518, 1319, 1244, 824

^1H NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 1.35-1.65 (6H, m), 2.34-2.41 (4H, m), 2.67-2.77 (2H, m), 2.92-3.02 (2H, m), 3.46 (2H, s), 7.07-7.58 (13H, m).

【0107】

実施例16(化合物16の製造)

50

7- (4-メチルフェニル) -N- [4- (ピペリジノメチル) フェニル] -3, 4-ジヒドロナフタレン-2-カルボキサミド (400 mg) をDMF (3 ml) に溶解させ、ヨウ化メチル (171 μ l) を加え、室温で18時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣を酢酸エチルで再結晶することにより、ヨウ化1-メチル-1- [4- [7- (4-メチルフェニル) -3, 4-ジヒドロナフタレン-2-カルボキサミド] ベンジル] ピペリジニウム (化合物16) (490 mg) を無色結晶として得た。

mp 202-204°C

元素分析 $C_{31}H_{35}N_2OI \cdot 0.5H_2O$ として

Calcd: C, 63.37; H, 6.18; N, 4.77.

Found: C, 63.69; H, 5.98; N, 4.87.

IR (KBr) cm^{-1} : 3450, 3294, 2941, 1649, 1622, 1599, 1520, 1417, 1319, 1248, 812

^1H NMR (200MHz, DMSO- d_6) δ : 1.40-2.00 (6H, m), 2.35 (3H, s), 2.55-2.67 (2H, m), 2.82-2.95 (5H, m), 3.22-3.35 (4H, m), 4.53 (2H, s), 7.24-7.35 (3H, m), 7.46-7.60 (7H, m), 7.89 (2H, d, J=8.8Hz), 10.15 (1H, s).

【0108】

実施例17 (化合物17の製造)

7- (4-フルオロフェニル) -N- [4- (ピペリジノメチル) フェニル] -3, 4-ジヒドロナフタレン-2-カルボキサミド (500 mg) をDMF (3 ml) に溶解させ、ヨウ化メチル (212 μ l) を加え、室温で18時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣を酢酸エチルで再結晶することにより、ヨウ化1- [4- [7- (4-フルオロフェニル) -3, 4-ジヒドロナフタレン-2-カルボキサミド] ベンジル] -1-メチルピペリジニウム (610 mg) を無色結晶として得た。

mp 177-180°C

元素分析 $C_{30}H_{32}N_2OFI \cdot 0.2H_2O$ として

Calcd: C, 61.48; H, 5.57; N, 4.78.

Found: C, 61.38; H, 5.50; N, 4.81.

IR (KBr) cm^{-1} : 3450, 3310, 2947, 1651, 1597, 1518, 1416, 1319, 1246, 1225, 824

^1H NMR (200MHz, DMSO- d_6) δ : 1.40-2.00 (6H, m), 2.55-2.67 (2H, m), 2.85-2.96 (5H, m), 3.20-3.38 (4H, m), 4.53 (2H, s), 7.25-7.38 (3H, m), 7.46-7.60 (5H, m), 7.67-7.76 (2H, m), 7.89 (2H, d, J=8.6Hz), 10.17 (1H, s).

【0109】

実施例18 (化合物18の製造)

N- [4- (ヒドロキシメチル) フェニル] -7-フェニル-3, 4-ジヒドロナフタレン-2-カルボキサミド (200 mg)、トリエチルアミン (158 μ l) およびTHF (10 ml) からなる混合物にメタンスルホン酸無水物 (118 mg) を0°Cで加え、室温で3時間攪拌した。この反応液に希塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をDMF (3 ml) に溶解させ、ピリジン (137 μ l) を加え、室温で96時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣を酢酸エチル-メタノールで再結晶することにより、塩化1- [4- (7-フェニル-3, 4-ジヒドロナフタレン-2-カルボキサミド) ベンジル] ピリジニウム (化合物18) (95 mg) を無色結晶として得た。

mp 162-164°C

元素分析 $C_{29}H_{25}N_2OCl \cdot 1.0H_2O$ として

Calcd: C, 73.95; H, 5.78; N, 5.95; Cl, 7.53.

Found: C, 74.25; H, 5.94; N, 5.92; Cl, 7.12.

IR (KBr) cm^{-1} : 3450, 3030, 1653, 1595, 1520, 1416, 1323, 1254, 1213, 762

^1H NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 2.50-2.75 (4H, m), 5.92 (2H, br s), 7.00 (1H, d, J=8.0Hz), 7.15-7.40 (9H, m), 7.60-7.85 (5H, m), 8.08-8.25 (1H, br), 9.21 (2H, br s), 9.73 (1H, br s).

【0110】

実施例 19 (化合物 19 の製造)

N- [4- (ヒドロキシメチル) フェニル] -7-フェニル-3, 4-ジヒドロナフタレン-2-カルボキサミド (200 mg)、塩化リチウム (95 mg)、トリエチルアミン (182 μ l) およびジクロロメタン (20 ml) からなる混合物に塩化メタンスルホン (174 μ l) を加え、室温で2時間攪拌した。この反応液に希塩酸を加え、有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をDMF (3 ml) に溶解させ、3-ピコリン (167 μ l) を加え、室温で17時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣を酢酸エチル-メタノールで再結晶することにより、塩化3-メチル-1- [4- (7-フェニル-3, 4-ジヒドロナフタレン-2-カルボキサミド) ベンジル] ピリジニウム (90 mg) を無色結晶として得た。

10

mp 136-140°C

元素分析 $C_{30}H_{27}N_2OCl \cdot 1.5H_2O$ として

Calcd: C, 72.94; H, 6.12; N, 5.67.

Found: C, 73.19; H, 6.37; N, 5.61.

IR (KBr) cm^{-1} : 3450, 3030, 1653, 1597, 1520, 1416, 1319, 1250, 1213, 764

^1H NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 2.48 (3H, s), 2.65-2.90 (4H, m), 6.03 (2H, br s), 7.12-7.20 (1H, m), 7.25-7.55 (9H, m), 7.70-7.82 (4H, m), 7.95-8.07 (1H, m), 9.29 (2H, br s), 9.35-9.50 (1H, br).

【0111】

実施例 20 (化合物 20 の製造)

20

N- [4- (ヒドロキシメチル) フェニル] -7-フェニル-3, 4-ジヒドロナフタレン-2-カルボキサミド (200 mg)、塩化リチウム (48 mg)、トリエチルアミン (158 μ l) およびジクロロメタン (30 ml) からなる混合物に塩化メタンスルホン (61 μ l) を加え、室温で2時間攪拌した。この反応液に希塩酸を加え、有機層を分離後飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をDMF (3 ml) に溶解させ、3, 5-ルチジン (193 μ l) を加え、室温で65時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣を酢酸エチル-メタノールで再結晶することにより、塩化3, 5-ジメチル-1- [4- (7-フェニル-3, 4-ジヒドロナフタレン-2-カルボキサミド) ベンジル] ピリジニウム (化合物 20) (186 mg) を無色結晶として得た。

30

mp 163-165°C

元素分析 $C_{31}H_{29}N_2OCl \cdot 1.3H_2O$ として

Calcd: C, 73.81; H, 6.31; N, 5.55.

Found: C, 73.85; H, 6.29; N, 5.49.

IR (KBr) cm^{-1} : 3450, 3030, 1655, 1597, 1520, 1483, 1416, 1319, 1252, 766

^1H NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 2.44 (6H, s), 2.67-2.92 (4H, m), 5.99 (2H, s), 7.16 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.25-7.55 (9H, m), 7.77-7.90 (4H, m), 9.20 (1H, s), 9.72 (1H, br s).

【0112】

実施例 21 (化合物 21 の製造)

40

N- [4- (クロロメチル) フェニル] -7-フェニル-3, 4-ジヒドロナフタレン-2-カルボキサミド (140 mg) をDMF (3 ml) に溶解させ、4-シアノピリジン (117 mg) を加え、70°Cで24時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣を酢酸エチル-メタノールで再結晶することにより、塩化4-シアノ-1- [4- (7-フェニル-3, 4-ジヒドロナフタレン-2-カルボキサミド) ベンジル] ピリジニウム (化合物 21) (141 mg) を淡褐色結晶として得た。

mp 163-165°C

元素分析 $C_{30}H_{24}N_3OCl \cdot 0.5H_2O$ として

Calcd: C, 73.99; H, 5.17; N, 8.63.

Found: C, 73.71; H, 5.29; N, 8.47.

50

IR (KBr) cm^{-1} : 3430, 3024, 1653, 1597, 1524, 1416, 1319, 1252, 829, 764

^1H NMR (200MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.50-2.65 (2H, m), 2.82-2.93 (2H, m), 5.92 (2H, s), 7.29-7.67 (11H, m), 7.85 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 8.73 (2H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 9.54 (2H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 10.19 (1H, s).

【0113】

実施例22 (化合物22の製造)

N-[4-(クロロメチル)フェニル]-7-フェニル-3,4-ジヒドロナフタレン-2-カルボキサミド (160mg) を DMF (3ml) に溶解させ、3-シアノピリジン (133mg) を加え、70℃で24時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣を酢酸エチル-メタノールで再結晶することにより、塩化3-シアノ-1-[4-(7-フェニル-3,4-ジヒドロナフタレン-2-カルボキサミド)ベンジル]ピリジニウム (化合物22) (58mg) を淡橙色結晶として得た。

10

mp 158-161℃

元素分析 $\text{C}_{30}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{OCl} \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ として

Calcd: C, 71.35; H, 5.39; N, 8.32.

Found: C, 71.28; H, 5.49; N, 8.40.

IR (KBr) cm^{-1} : 3450, 3028, 1653, 1597, 1520, 1416, 1319, 1252, 766

^1H NMR (200MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.55-2.68 (2H, m), 2.82-2.95 (2H, m), 5.88 (2H, s), 7.30-7.90 (13H, m), 8.32-8.42 (1H, m), 9.13 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 9.47 (1H, d, $J=5.8\text{Hz}$), 10.05 (1H, s), 10.21 (1H, s).

20

【0114】

実施例23 (化合物23の製造)

N-[4-(クロロメチル)フェニル]-7-フェニル-3,4-ジヒドロナフタレン-2-カルボキサミド (160mg) を DMF (3ml) に溶解させ、3-クロロピリジン (122 μl) を加え、70℃で24時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣を酢酸エチル-メタノールで再結晶することにより、塩化3-クロロ-1-[4-(7-フェニル-3,4-ジヒドロナフタレン-2-カルボキサミド)ベンジル]ピリジニウム (化合物23) (110mg) を淡黄色結晶として得た。

mp 136-139℃

元素分析 $\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{OCl}_2 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

Calcd: C, 70.16; H, 5.08; N, 5.64.

Found: C, 70.13; H, 5.03; N, 5.68.

IR (KBr) cm^{-1} : 3450, 3028, 1653, 1597, 1520, 1483, 1416, 1317, 1252, 1213, 1165, 766, 700

^1H NMR (200MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.55-2.68 (2H, m), 2.82-2.95 (2H, m), 5.85 (2H, s), 7.30-7.70 (11H, m), 7.86 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.16-8.26 (1H, m), 8.81 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 9.24 (1H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 9.72 (1H, s), 10.21 (1H, s).

30

【0115】

実施例24 (化合物24の製造)

N-[4-(クロロメチル)フェニル]-7-フェニル-3,4-ジヒドロナフタレン-2-カルボキサミド (140mg) を DMF (3ml) に溶解させ、1-エチルピペリジン (154 μl) を加え、室温で14時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣を酢酸エチル-メタノールで再結晶することにより、塩化1-エチル-1-[4-(7-フェニル-3,4-ジヒドロナフタレン-2-カルボキサミド)ベンジル]ピペリジニウム (化合物24) (125mg) を無色結晶として得た。

40

mp 153-156℃

元素分析 $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{OCl} \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ として

Calcd: C, 72.42; H, 7.45; N, 5.45.

Found: C, 72.14; H, 7.41; N, 5.32.

IR (KBr) cm^{-1} : 3450, 2943, 1655, 1595, 1520, 1483, 1416, 1319, 1255, 1217, 766,

50

700

^1H NMR (200MHz, CDCl_3) δ : 1.30-1.42 (3H, m), 1.60-1.90 (6H, m), 2.68-2.95 (4H, m), 3.27-3.45 (4H, m), 3.55-3.70 (2H, m), 4.75 (2H, s), 7.17 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.25-7.60 (9H, m), 7.90 (1H, s), 8.03 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 10.00 (1H, s).

【0116】

実施例 25 (化合物 25 の製造)

N-[4-(クロロメチル)フェニル]-7-フェニル-3,4-ジヒドロナフタレン-2-カルボキサミド (160 mg) を DMF (3 ml) に溶解させ、トリエチルアミン (180 μl) を加え、室温で 14 時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣を酢酸エチルで再結晶することにより、塩化トリエチル [4-(7-フェニル-3,4-ジヒドロナフタレン-2-カルボキサミド)ベンジル]アンモニウム (化合物 25) (176 mg) を無色結晶として得た。

10

mp 205-206°C

元素分析 $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{OCl} \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$ として

Calcd: C, 75.28; H, 7.45; N, 5.85.

Found: C, 75.10; H, 7.38; N, 5.91.

IR (KBr) cm^{-1} : 3450, 3007, 1655, 1599, 1519, 1483, 1416, 1319, 1252, 1215, 768, 704

^1H NMR (200MHz, CDCl_3) δ : 1.37 (9H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 2.72-2.96 (4H, m), 3.22 (6H, q, $J=6.9\text{Hz}$), 4.62 (2H, s), 7.15-7.45 (7H, m), 7.50-7.60 (3H, m), 7.99 (1H, s), 8.12 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 10.19 (1H, s).

20

【0117】

実施例 26 (化合物 26 の製造)

N-[4-(クロロメチル)フェニル]-7-フェニル-3,4-ジヒドロナフタレン-2-カルボキサミド (160 mg) を DMF (3 ml) に溶解させ、トリプロピルアミン (244 μl) を加え、室温で 14 時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣を酢酸エチルで再結晶することにより、塩化 [4-(7-フェニル-3,4-ジヒドロナフタレン-2-カルボキサミド)ベンジル]トリプロピルアンモニウム (化合物 26) (205 mg) を無色結晶として得た。

mp 206-207°C

30

元素分析 $\text{C}_{33}\text{H}_{41}\text{N}_2\text{OCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

Calcd: C, 75.33; H, 8.05; N, 5.32.

Found: C, 75.59; H, 7.88; N, 5.63.

IR (KBr) cm^{-1} : 3450, 2970, 1649, 1595, 1524, 1481, 1417, 1317, 1252, 1217, 770, 708

^1H NMR (200MHz, CDCl_3) δ : 0.94 (9H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.60-1.90 (6H, m), 2.79-3.10 (10H, m), 4.64 (2H, s), 7.07 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.20 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.31-7.45 (4H, m), 7.54-7.60 (3H, m), 8.10 (1H, s), 8.19 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 10.43 (1H, s).

【0118】

実施例 27 (化合物 27 の製造)

40

N-[4-(クロロメチル)フェニル]-7-フェニル-3,4-ジヒドロナフタレン-2-カルボキサミド (160 mg) を DMF (3 ml) に溶解させ、3-エチルピリジン (146 μl) を加え、70°C で 72 時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣を酢酸エチル-メタノールで再結晶することにより、塩化 3-エチル-1-[4-(7-フェニル-3,4-ジヒドロナフタレン-2-カルボキサミド)ベンジル]ピリジニウム (化合物 27) (185 mg) を無色結晶として得た。

mp 142-145°C

元素分析 $\text{C}_{31}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{OCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

Calcd: C, 75.98; H, 6.17; N, 5.72.

Found: C, 75.96; H, 6.13; N, 5.99.

50

IR (KBr) cm^{-1} : 3381, 1657, 1597, 1520, 1416, 1317, 1252, 762

^1H NMR (200MHz, CDCl_3) δ : 1.25 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.64-2.88 (6H, m), 6.09 (2H, s), 7.14 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.25-7.52 (9H, m), 7.71-7.88 (4H, m), 8.04 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 9.37 (1H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 9.43 (1H, s), 9.81 (1H, s).

【0119】

実施例28 (化合物28の製造)

N-[4-(クロロメチル)フェニル]-7-フェニル-3,4-ジヒドロナフタレン-2-カルボキサミド (160mg) を DMF (3ml) に溶解させ、2-ピコリン (126 μ l) を加え、70 $^{\circ}\text{C}$ で63時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣を酢酸エチル-メタノールで再結晶することにより、塩化2-メチル-1-[4-(7-フェニル-3,4-ジヒドロナフタレン-2-カルボキサミド)ベンジル]ピリジニウム (化合物28) (140mg) を淡褐色結晶として得た。

10

mp 152-155 $^{\circ}\text{C}$

元素分析 $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{OCl} \cdot 1.0\text{H}_2\text{O}$ として

Calcd: C, 74.29; H, 6.03; N, 5.78.

Found: C, 74.56; H, 5.93; N, 5.80.

IR (KBr) cm^{-1} : 3402, 1630, 1597, 1520, 1414, 1319, 1250, 764, 700

^1H NMR (200MHz, CDCl_3) δ : 2.60-2.90 (7H, m), 6.07 (2H, s), 7.04-7.15 (3H, m), 7.25-7.50 (7H, m), 7.65 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.72-7.92 (4H, m), 8.12-8.22 (1H, m), 9.63 (1H, d, $J=6.2\text{Hz}$), 9.86 (1H, s).

20

【0120】

実施例29 (化合物29の製造)

N-[4-(クロロメチル)フェニル]-7-フェニル-3,4-ジヒドロナフタレン-2-カルボキサミド (160mg) を DMF (3ml) に溶解させ、チアゾール (91 μ l) を加え、100 $^{\circ}\text{C}$ で48時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣を酢酸エチル-メタノールで再結晶することにより、塩化3-[4-(7-フェニル-3,4-ジヒドロナフタレン-2-カルボキサミド)ベンジル]チアゾリウム (化合物29) (133mg) を淡褐色結晶として得た。

mp 149-152 $^{\circ}\text{C}$

元素分析 $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{OSCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

Calcd: C, 69.29; H, 5.17; N, 5.99.

Found: C, 69.43; H, 4.88; N, 6.12.

IR (KBr) cm^{-1} : 3419, 3026, 1649, 1597, 1520, 1414, 1317, 1252, 764, 698

^1H NMR (200MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.55-2.67 (2H, m), 2.82-2.96 (2H, m), 5.78 (2H, s), 7.29-7.71 (11H, m), 7.84 (2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 8.33-8.40 (1H, m), 8.58-8.66 (1H, m), 10.18 (1H, s), 10.42 (1H, s).

30

【0121】

実施例30 (化合物30の製造)

N-[4-(クロロメチル)フェニル]-7-フェニル-3,4-ジヒドロナフタレン-2-カルボキサミド (160mg) を DMF (3ml) に溶解させ、キヌクリジン (285mg) を加え、100 $^{\circ}\text{C}$ で24時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣を酢酸エチル-メタノールで再結晶することにより、塩化1-[4-(7-フェニル-3,4-ジヒドロナフタレン-2-カルボキサミド)ベンジル]キヌクリジニウム (化合物30) (62mg) を無色結晶として得た。mp 250-252 $^{\circ}\text{C}$

40

元素分析 $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{OCl} \cdot 0.9\text{H}_2\text{O}$ として

Calcd: C, 74.28; H, 7.00; N, 5.59.

Found: C, 74.48; H, 7.01; N, 5.56.

IR (KBr) cm^{-1} : 3425, 2945, 1655, 1595, 1520, 1416, 1319, 1255, 833, 766, 700

^1H NMR (200MHz, CDCl_3) δ : 1.75-2.15 (7H, m), 2.68-2.90 (4H, m), 3.40-3.70 (6H, m), 4.73 (2H, s), 7.15 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.25-7.56 (9H, m), 7.88 (1H, s), 7.96 (

50

2H, d, J=8.0Hz), 9.93 (1H, s).

【0122】

実施例31 (化合物31の製造)

N-[4-(クロロメチル)フェニル]-7-フェニル-3,4-ジヒドロナフタレン-2-カルボキサミド(150mg)をDMF(3ml)に溶解させ、1-メチルピペリジン-4-カルボン酸エチル(206mg)を加え、室温で15時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣を酢酸エチル-メタノールで再結晶することにより、塩化4-エトキシカルボニル-1-メチル-1-[4-(7-フェニル-3,4-ジヒドロナフタレン-2-カルボキサミド)ベンジル]ピペリジニウム(化合物31)(185mg、異性体比37:63)を無色結晶として得た。

10

mp 153-156°C

元素分析 $C_{33}H_{37}N_2O_3Cl \cdot 0.5H_2O$ として

Calcd: C, 71.53; H, 6.91; N, 5.06.

Found: C, 71.69; H, 6.76; N, 5.11.

IR (KBr) cm^{-1} : 3388, 1726, 1655, 1595, 1520, 1483, 1416, 1319, 1254, 1214, 766, 700

^1H NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 1.15-1.30 (3H, m), 2.05-2.22 (3H, m), 2.65-2.92 (6H, m), 3.02 (1.11H, s), 3.13 (1.89H, s), 3.38-3.75 (3.26H, m), 3.88-4.22 (2.74H, m), 4.76 (1.26H, s), 5.09 (0.74H, s), 7.15 (1H, dd, J=4.4, 7.6Hz), 7.25-7.55 (9H, m), 7.83 (1H, s), 7.94 (1H, d, J=8.4Hz), 8.00 (1H, d, J=8.4Hz), 9.74 (0.63H, s), 9.84 (0.37H, s).

20

【0123】

実施例32 (化合物32の製造)

N-[4-(クロロメチル)フェニル]-7-フェニル-3,4-ジヒドロナフタレン-2-カルボキサミド(300mg)をTHF(10ml)に溶解させ、ヘキサメチレンジイミン(270 μ l)を加え、3.5時間加熱還流した。この反応液を室温に冷却し、水(30ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/トリエチルアミン=20/1)で精製し、酢酸エチル-ヘキサンで再結晶することにより、N-[4-(1-ペルヒドロアゼピニルメチル)フェニル]-7-フェニル-3,4-ジヒドロナフタレン-2-カルボキサミド(化合物32)(257mg)を無色結晶として得た。

30

mp 168-170°C

元素分析 $C_{30}H_{32}N_2O$ として

Calcd: C, 82.53; H, 7.39; N, 6.42.

Found: C, 82.28; H, 7.26; N, 6.37.

IR (KBr) cm^{-1} : 3304, 2924, 1645, 1601, 1520, 1410, 1317, 1254, 831, 762, 698

^1H NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 1.61 (8H, s), 2.56-2.76 (6H, m), 2.92-3.03 (2H, m), 3.61 (2H, s), 7.23-7.61 (14H, m).

40

【0124】

実施例33 (化合物33の製造)

N-[4-(1-ペルヒドロアゼピニルメチル)フェニル]-7-フェニル-3,4-ジヒドロナフタレン-2-カルボキサミド(150mg)をDMF(3ml)に溶解させ、ヨウ化メチル(64 μ l)を加え、室温で12時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣を酢酸エチル-メタノールで再結晶することにより、ヨウ化1-メチル-1-[4-(7-フェニル-3,4-ジヒドロナフタレン-2-カルボキサミド)ベンジル]ペルヒドロアゼピニウム(180mg)を無色結晶として得た。

mp 197-199°C

元素分析 $C_{31}H_{35}N_2OI \cdot 0.5H_2O$ として

Calcd: C, 63.37; H, 6.18; N, 4.77.

50

Found: C, 63.39; H, 6.31; N, 4.71.

IR (KBr) cm^{-1} : 3427, 3267, 2937, 1660, 1593, 1520, 1481, 1417, 1313, 1250, 694
 ^1H NMR (200MHz, DMSO-d_6) δ : 1.50-1.70 (4H, m), 1.80-1.96 (4H, m), 2.55-2.68 (2H, m), 2.83-2.97 (5H, m), 3.22-3.36 (2H, m), 3.40-3.60 (2H, m), 4.50 (2H, s), 7.30-7.70 (11H, m), 7.89 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 10.19 (1H, s).

【0125】

実施例34 (化合物34の製造)

N-[4-(クロロメチル)フェニル]-7-(4-メチルフェニル)-3,4-ジヒドロナフタレン-2-カルボキサミド (150mg) を DMF (3ml) に溶解させ、1-エチルピペリジン (159 μl) を加え、室温で20時間攪拌した。この反応液に酢酸エチル (100ml) を加え、生じた沈殿物を濾取することにより、塩化1-エチル-1-[4-[7-(4-メチルフェニル)-3,4-ジヒドロナフタレン-2-カルボキサミド]ベンジル]ピペリジニウム (化合物34) (156mg) を無色結晶として得た。

mp 207-209°C

元素分析 $\text{C}_{32}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{OCl}$ として

Calcd: C, 76.70; H, 7.44; N, 5.59.

Found: C, 76.33; H, 7.22; N, 5.67.

IR (KBr) cm^{-1} : 3440, 2945, 1651, 1595, 1520, 1416, 1321, 1248, 808

^1H NMR (200MHz, CDCl_3) δ : 1.36 (3H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 1.60-1.90 (6H, m), 2.37 (3H, s), 2.68-2.92 (4H, m), 3.26-3.42 (4H, m), 3.52-3.70 (2H, m), 4.76 (2H, s), 7.11-7.23 (3H, m), 7.31-7.52 (6H, m), 7.90 (1H, s), 8.04 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 10.07 (1H, s).

【0126】

実施例35 (化合物35の製造)

N-[4-(クロロメチル)フェニル]-7-(4-メチルフェニル)-3,4-ジヒドロナフタレン-2-カルボキサミド (300mg) を THF (15ml) に溶解させ、4-ベンジルピペリジン (408 μl) を加え、19時間加熱還流した。この反応液を室温に冷却した後、水 (100ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンで再結晶することにより、N-[4-(4-ベンジルピペリジノメチル)フェニル]-7-(4-メチルフェニル)-3,4-ジヒドロナフタレン-2-カルボキサミド (化合物35) (259mg) を無色結晶として得た。

mp 199-201°C

元素分析 $\text{C}_{37}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}$ として

Calcd: C, 84.37; H, 7.27; N, 5.32.

Found: C, 84.34; H, 7.18; N, 5.39.

IR (KBr) cm^{-1} : 3439, 2920, 1647, 1520, 1412, 1315, 808, 700

^1H NMR (200MHz, CDCl_3) δ : 1.20-1.70 (5H, m), 1.80-1.97 (2H, m), 2.40 (3H, s), 2.53 (2H, d, $J=6.2\text{Hz}$), 2.65-2.78 (2H, m), 2.80-3.02 (4H, m), 3.45 (2H, s), 7.09-7.36 (11H, m), 7.40-7.63 (7H, m).

【0127】

実施例36 (化合物36の製造)

N-[4-(4-ベンジルピペリジノメチル)フェニル]-7-(4-メチルフェニル)-3,4-ジヒドロナフタレン-2-カルボキサミド (150mg) を DMF (3ml) に溶解させ、ヨウ化メチル (53 μl) を加え、室温で23時間攪拌した。この反応液に酢酸エチル (100ml) を加え、生じた沈殿物を濾取することにより、ヨウ化4-ベンジル-1-メチル-1-[4-[7-(4-メチルフェニル)-3,4-ジヒドロナフタレン-2-カルボキサミド]ベンジル]ピペリジニウム (化合物36) (141mg、異性体比19:81) を無色結晶として得た。

mp 209-212°C

元素分析 $C_{38}H_{41}N_2OI \cdot 0.5H_2O$ として

Calcd: C, 67.35; H, 6.25; N, 4.13.

Found: C, 67.28; H, 6.33; N, 4.08.

IR (KBr) cm^{-1} : 3439, 1659, 1593, 1520, 1416, 1317, 1250, 812

^1H NMR (200MHz, DMSO- d_6) δ : 1.55-2.00 (5H, m), 2.35 (3H, s), 2.52-2.75 (4H, m), 2.80-3.00 (5H, m), 3.20-3.40 (4H, m), 4.49 (1.62H, s), 4.60 (0.38H, s), 7.13-7.60 (15H, m), 7.80-7.90 (2H, m), 10.15 (1H, s).

【0128】

実施例37 (化合物37の製造)

N-[4-(クロロメチル)フェニル]-7-(4-メチルフェニル)-3,4-ジヒドロナフタレン-2-カルボキサミド (150mg) をDMF (3ml) に溶解させ、1-エチルペルヒドロアゼピン (98mg) を加え、室温で15時間攪拌した。この反応液に酢酸エチル (100ml) を加え、生じた沈殿物を濾取し、酢酸エチル-メタノールで再結晶することにより、塩化1-エチル-1-[4-[7-(4-メチルフェニル)-3,4-ジヒドロナフタレン-2-カルボキサミド]ベンジル]ペルヒドロアゼピニウム (化合物37) (137mg) を無色結晶として得た。

mp 207-210°C

元素分析 $C_{33}H_{39}N_2OCl \cdot 0.5H_2O$ として

Calcd: C, 75.62; H, 7.69; N, 5.34.

Found: C, 75.82; H, 7.69; N, 5.42.

IR (KBr) cm^{-1} : 3431, 2931, 1653, 1597, 1520, 1325, 1255, 808

^1H NMR (200MHz, DMSO- d_6) δ : 1.40 (3H, t, $J=7.1Hz$), 1.50-1.65 (4H, m), 1.70-1.90 (4H, m), 2.35 (3H, s), 2.55-2.67 (2H, m), 2.80-2.93 (2H, m), 3.12-3.35 (4H, m), 3.40-3.57 (2H, m), 4.47 (2H, s), 7.23-7.35 (3H, m), 7.50-7.60 (7H, m), 7.91 (2H, d, $J=8.4Hz$), 10.26 (1H, s).

【0129】

実施例38 (化合物38の製造)

N-[4-(クロロメチル)フェニル]-7-(4-メチルフェニル)-3,4-ジヒドロナフタレン-2-カルボキサミド (150mg) をDMF (3ml) に溶解させ、1-プロピルペルヒドロアゼピン (109mg) を加え、室温で15時間攪拌した。この反応液に酢酸エチル (100ml) を加え、生じた沈殿物を濾取することにより、塩化1-[4-[7-(4-メチルフェニル)-3,4-ジヒドロナフタレン-2-カルボキサミド]ベンジル]-1-プロピルペルヒドロアゼピニウム (化合物38) (163mg) を無色結晶として得た。

mp 195-199°C

元素分析 $C_{34}H_{41}N_2OCl \cdot 0.5H_2O$ として

Calcd: C, 75.88; H, 7.87; N, 5.21.

Found: C, 76.07; H, 7.83; N, 5.21.

IR (KBr) cm^{-1} : 3423, 2937, 1651, 1595, 1520, 1317, 1250, 814

^1H NMR (200MHz, DMSO- d_6) δ : 0.93 (3H, t, $J=7.2Hz$), 1.52-1.65 (4H, m), 1.75-1.93 (6H, m), 2.35 (3H, s), 2.55-2.68 (2H, m), 2.80-2.95 (2H, m), 3.00-3.13 (2H, m), 3.22-3.40 (2H, m), 3.40-3.58 (2H, m), 4.49 (2H, s), 7.23-7.35 (3H, m), 7.46-7.60 (7H, m), 7.90 (2H, d, $J=8.0Hz$), 10.22 (1H, s).

【0130】

実施例39 (化合物39の製造)

N-[4-(クロロメチル)フェニル]-7-(4-メチルフェニル)-3,4-ジヒドロナフタレン-2-カルボキサミド (150mg) をDMF (3ml) に溶解させ、1-エチルペルヒドロアゾシン (109mg) を加え、室温で14時間攪拌した。この反応液に酢酸エチル (100ml) を加え、生じた沈殿物を濾取し、酢酸エチル-メタノールで

10

20

30

40

50

再結晶することにより、塩化 1-エチル-1-[4-[7-(4-メチルフェニル)-3,4-ジヒドロナフタレン-2-カルボキサミド]ベンジル]ペルヒドロアゾシニウム (化合物 39) (142 mg) を無色結晶として得た。

mp 197-199°C

元素分析 $C_{34}H_{41}N_2OCl \cdot 0.5H_2O$ として

Calcd: C, 75.88; H, 7.87; N, 5.21.

Found: C, 75.67; H, 7.88; N, 5.30.

IR (KBr) cm^{-1} : 3437, 2926, 1655, 1595, 1520, 1489, 1416, 1321, 1252, 812

^1H NMR (200MHz, DMSO- d_6) δ : 1.30-2.00 (13H, m), 2.35 (3H, s), 2.55-2.70 (2H, m), 2.85-3.00 (2H, m), 3.05-3.50 (6H, m), 4.44 (2H, s), 7.20-7.37 (3H, m), 7.40-7.60 (7H, m), 7.92 (2H, d, $J=8.6Hz$), 10.28 (1H, s).

10

【0131】

実施例 40 (化合物 40 の製造)

N-[4-(クロロメチル)フェニル]-7-(4-メチルフェニル)-3,4-ジヒドロナフタレン-2-カルボキサミド (150 mg) を THF (7 ml) に溶解させ、1-メチルピペラジン (129 μ l) を加え、24 時間加熱還流した。この反応液を室温に冷却した後、5%炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/トリエチルアミン=20/1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンで再結晶することにより、7-(4-メチルフェニル)-N-[4-(4-メチル-1-ピペラジニルメチル)フェニル]-3,4-ジヒドロナフタレン-2-カルボキサミド (化合物 40) (105 mg) を無色結晶として得た。

20

mp 174-175°C

元素分析 $C_{30}H_{33}N_3O$ として

Calcd: C, 79.79; H, 7.37; N, 9.30.

Found: C, 79.43; H, 7.41; N, 9.28.

IR (KBr) cm^{-1} : 3327, 2941, 2794, 1643, 1524, 1315, 1163, 1011, 808

^1H NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 2.29 (3H, s), 2.35-2.60 (8H, m), 2.40 (3H, s), 2.65-2.78 (2H, m), 2.90-3.02 (2H, m), 3.48 (2H, s), 7.20-7.35 (6H, m), 7.39-7.63 (7H, m).

30

【0132】

実施例 41 (化合物 41 の製造)

N-[4-(クロロメチル)フェニル]-7-(4-メチルフェニル)-3,4-ジヒドロナフタレン-2-カルボキサミド (150 mg) を DMF (3 ml) に溶解させ、1-(2-メトキシフェニル)ピペラジン (97 mg) と炭酸カリウム (268 mg) を加え、室温で 13 時間攪拌した。この反応液に水 (50 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで再結晶することにより、N-[4-[1-(2-メトキシフェニル)-4-ピペラジニルメチル]フェニル]-7-(4-メチルフェニル)-3,4-ジヒドロナフタレン-2-カルボキサミド (化合物 41) (142 mg) を無色結晶として得た。

40

mp 202-205°C

元素分析 $C_{36}H_{37}N_3O_2$ として

Calcd: C, 79.53; H, 6.86; N, 7.73.

Found: C, 79.28; H, 6.68; N, 7.66.

IR (KBr) cm^{-1} : 3350, 2933, 2812, 1649, 1595, 1520, 1500, 1313, 1240, 812, 746

^1H NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 2.40 (3H, s), 2.60-2.75 (6H, m), 2.90-3.12 (6H, m), 3.57 (2H, s), 3.86 (3H, s), 6.80-7.03 (4H, m), 7.20-7.28 (3H, m), 7.30-7.38 (3H, m), 7.40-7.51 (4H, m), 7.53-7.63 (3H, m).

【0133】

50

実施例 4 2 (化合物 4 2 の製造)

N-〔4-(クロロメチル)フェニル〕-7-(4-メチルフェニル)-3, 4-ジヒドロナフタレン-2-カルボキサミド (150 mg) を THF (7 ml) に溶解させ、1-(2-ピリミジル)ピペラジン (190 mg) を加え、24 時間加熱還流した。この反応液を室温に冷却した後、5%炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンで再結晶することにより、7-(4-メチルフェニル)-N-〔4-〔1-(2-ピリミジル)-4-ピペラジニルメチル〕フェニル〕-3, 4-ジヒドロナフタレン-2-カルボキサミド (化合物 4 2) (166 mg) を無色結晶として得た。

10

mp 203-204°C

元素分析 C₃₃H₃₃N₅O として

Calcd: C, 76.87; H, 6.45; N, 13.58.

Found: C, 76.77; H, 6.40; N, 13.60.

IR (KBr) cm⁻¹: 3367, 2935, 1649, 1585, 1516, 1448, 1358, 1313, 1255, 984, 808

¹H NMR (200MHz, CDCl₃) δ: 2.40 (3H, s), 2.47-2.54 (4H, m), 2.65-2.78 (2H, m), 2.93-3.03 (2H, m), 3.53 (2H, s), 3.79-3.87 (4H, m), 6.47 (1H, t, J=4.8Hz), 7.23-7.28 (3H, m), 7.30-7.38 (3H, m), 7.42-7.52 (4H, m), 7.54-7.62 (3H, m), 8.30 (2H, d J=4.8Hz).

【0134】

20

実施例 4 3 (化合物 4 3 の製造)

N-〔4-(クロロメチル)フェニル〕-7-(4-メチルフェニル)-3, 4-ジヒドロナフタレン-2-カルボキサミド (150 mg) を DMF (3 ml) に溶解させ、1-ベンズヒドリルピペラジン (127 mg) と炭酸カリウム (268 mg) を加え、室温で 24 時間攪拌した。この反応液に水 (50 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をアセトン-ジイソプロピルエーテルで再結晶することにより、N-〔4-(4-ベンズヒドリル-1-ピペラジニルメチル)フェニル〕-7-(4-メチルフェニル)-3, 4-ジヒドロナフタレン-2-カルボキサミド (化合物 4 3) (140 mg) を無色結晶として得た。

30

mp 217-218°C

元素分析 C₄₂H₄₁N₃O として

Calcd: C, 83.55; H, 6.84; N, 6.96.

Found: C, 83.25; H, 6.86; N, 7.06.

IR (KBr) cm⁻¹: 3417, 2954, 2812, 1659, 1618, 1520, 1410, 1313, 1007, 810, 706

¹H NMR (200MHz, DMSO-d₆) δ: 2.20-2.65 (13H, m), 2.80-2.93 (2H, m), 3.42 (s, 2H), 4.26 (1H, s), 7.10-7.70 (22H, m), 9.90 (1H, s).

【0135】

実施例 4 4 (化合物 4 4 の製造)

N-〔4-(クロロメチル)フェニル〕-7-(4-メチルフェニル)-3, 4-ジヒドロナフタレン-2-カルボキサミド (150 mg) を DMF (3 ml) に溶解させ、1-(2-フロイル)ピペラジン塩酸塩 (109 mg) と炭酸カリウム (268 mg) を加え、室温で 18 時間攪拌した。この反応液に水 (50 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで再結晶することにより、N-〔4-〔1-(2-フロイル)-4-ピペラジニルメチル〕フェニル〕-7-(4-メチルフェニル)-3, 4-ジヒドロナフタレン-2-カルボキサミド (化合物 4 4) (112 mg) を無色アモルファスとして得た。

40

IR (KBr) cm⁻¹: 3309, 2920, 1618, 1518, 1489, 1437, 1313, 1184, 1001, 812, 754元素分析 C₃₄H₃₃N₃O₃ として

50

Calcd: C, 76.81; H, 6.26; N, 7.90.

Found: C, 76.60; H, 6.02; N, 7.61.

^1H NMR (200MHz, CDCl_3) δ : 2.40 (3H, s), 2.43-2.55 (4H, m), 2.65-2.78 (2H, m), 2.90-3.03 (2H, m), 3.52 (2H, s), 3.73-3.87 (4H, m), 6.44-6.49 (1H, m), 6.98 (1H, d, $J=3.2\text{Hz}$), 7.20-7.68 (14H, m).

【0136】

実施例45 (化合物45の製造)

N-[4-(クロロメチル)フェニル]-7-(4-メチルフェニル)-3,4-ジヒドロナフタレン-2-カルボキサミド (150mg) を DMF (3ml) に溶解させ、1-(3,4,5-トリメトキシベンジル) ピペラジン (138mg) と炭酸カリウム (268mg) を加え、室温で48時間攪拌した。この反応液に水 (50ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで再結晶することにより、N-[4-[1-(3,4,5-トリメトキシベンジル)-4-ピペラジニルメチル]フェニル]-7-(4-メチルフェニル)-3,4-ジヒドロナフタレン-2-カルボキサミド (化合物45) (155mg) を淡黄色結晶として得た。

mp 143-144°C

元素分析 $\text{C}_{39}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_4$ として

Calcd: C, 75.82; H, 7.02; N, 6.80.

Found: C, 75.74; H, 6.85; N, 6.75.

IR (KBr) cm^{-1} : 3425, 2935, 2806, 1649, 1593, 1520, 1458, 1421, 1313, 1236, 1128, 1009, 810

^1H NMR (200MHz, CDCl_3) δ : 2.40 (3H, s), 2.40-2.55 (8H, m), 2.65-2.77 (2H, m), 2.90-3.03 (2H, m), 3.45 (2H, s), 3.51 (2H, s), 3.84 (3H, s), 3.86 (6H, s), 6.56 (2H, s), 7.20-7.36 (6H, m), 7.40-7.62 (7H, m).

【0137】

実施例46 (化合物46の製造)

N-[4-(クロロメチル)フェニル]-7-(4-メチルフェニル)-3,4-ジヒドロナフタレン-2-カルボキサミド (150mg) を THF (7ml) に溶解させ、1-(2-ヒドロキシエチル) ピペラジン (142 μl) を加え、22時間加熱還流した。この反応液を室温に冷却した後、5%炭酸水素ナトリウム水溶液 (50ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶することにより、N-[4-[1-(2-ヒドロキシエチル)-4-ピペラジニルメチル]フェニル]-7-(4-メチルフェニル)-3,4-ジヒドロナフタレン-2-カルボキサミド (化合物46) (158mg) を無色結晶として得た。

mp 185-187°C

元素分析 $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$ として

Calcd: C, 76.45; H, 7.37; N, 8.63.

Found: C, 76.64; H, 7.13; N, 8.35.

IR (KBr) cm^{-1} : 3319, 2937, 2816, 1649, 1597, 1520, 1412, 1317, 812

^1H NMR (200MHz, CDCl_3) δ : 2.40 (3H, s), 2.43-2.61 (10H, m), 2.65-2.78 (2H, m), 2.92-3.03 (2H, m), 3.50 (2H, s), 3.61 (2H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 7.21-7.36 (6H, m), 7.40-7.63 (7H, m).

【0138】

実施例47 (化合物47の製造)

N-[4-(クロロメチル)フェニル]-7-(4-メチルフェニル)-3,4-ジヒドロナフタレン-2-カルボキサミド (150mg) を THF (7ml) に溶解させ、3-アミノピリジン (109mg) を加え、45時間加熱還流した。この反応液を室温に冷却した後、5%炭酸水素ナトリウム水溶液 (50ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。有

機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン＝3／1）で精製し、酢酸エチル－ヘキサンで再結晶することにより、7－（4－メチルフェニル）－N－[4－[N－（3－ピリジル）アミノメチル]フェニル]－3，4－ジヒドロナフタレン－2－カルボキサミド（化合物47）（14mg）を無色結晶として得た。

mp 212-214°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3383, 3022, 1655, 1591, 1516, 1412, 1315, 1254, 808, 708

^1H NMR (200MHz, CDCl_3) δ : 2.40 (3H, s), 2.66-2.78 (2H, m), 2.92-3.03 (2H, m), 4.05-4.18 (1H, br), 4.30-4.37 (2H, m), 6.88 (1H, ddd, $J=1.4, 2.8, 8.0\text{Hz}$), 7.08 (1H, dd, $J=4.8, 8.0\text{Hz}$), 7.23-7.30 (3H, m), 7.32-7.39 (3H, m), 7.41-7.51 (4H, m), 7.58-7.65 (3H, m), 7.98 (1H, dd, $J=1.4, 4.8\text{Hz}$), 8.09 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$).

10

【0139】

実施例48（化合物48の製造）

N－[4－（クロロメチル）フェニル]－7－（4－メチルフェニル）－3，4－ジヒドロナフタレン－2－カルボキサミド（150mg）をDMF（3ml）に溶解させ、2－アミノ－1，3－プロパンジオール（106mg）を加え、室温で72時間攪拌した。この反応液に水（50ml）を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を酢酸エチル－ジイソプロピルエーテルで再結晶することにより、N－[4－[（1，3－ジヒドロキシ－2－プロピル）アミノメチル]フェニル]－7－（4－メチルフェニル）－3，4－ジヒドロナフタレン－2－カルボキサミド（化合物48）（60mg）を無色結晶として得た。

20

mp 189-193°C

元素分析 $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3$ として

Calcd: C, 75.99; H, 6.83; N, 6.33.

Found: C, 75.64; H, 6.86; N, 6.11.

IR (KBr) cm^{-1} : 3332, 2931, 1649, 1620, 1597, 1520, 1412, 1319, 1255, 1045, 812

^1H NMR (200MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.35 (3H, s), 2.53-2.65 (2H, m), 2.80-2.93 (2H, m), 3.28-3.45 (5H, m), 3.73 (2H, s), 4.43 (2H, s), 7.20-7.35 (5H, m), 7.43-7.59 (5H, m), 7.67 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 9.90 (1H, s).

30

【0140】

実施例49（化合物49の製造）

N－[4－（クロロメチル）フェニル]－7－（4－メチルフェニル）－3，4－ジヒドロナフタレン－2－カルボキサミド（300mg）をTHF（10ml）に溶解させ、4－ヒドロキシピペリジン（235mg）を加え、24時間加熱還流した。この反応液を室温に冷却した後、5％炭酸水素ナトリウム水溶液（50ml）を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を酢酸エチル－ヘキサンで再結晶することにより、N－[4－（4－ヒドロキシピペリジノメチル）フェニル]－7－（4－メチルフェニル）－3，4－ジヒドロナフタレン－2－カルボキサミド（化合物49）（271mg）を無色結晶として得た。

40

mp 223-224°C

元素分析 $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2$ として

Calcd: C, 79.61; H, 7.13; N, 6.19.

Found: C, 79.54; H, 7.00; N, 6.15.

IR (KBr) cm^{-1} : 3321, 2937, 1651, 1622, 1597, 1520, 1412, 1319, 1070, 812

^1H NMR (200MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.28-1.47 (2H, m), 1.63-1.78 (2H, m), 1.88-2.08 (2H, m), 2.25-2.70 (7H, m), 2.80-2.92 (2H, m), 3.23-3.50 (2H, m), 4.50-4.58 (1H, m), 7.17-7.33 (5H, m), 7.45 (1H, s), 7.48-7.60 (4H, m), 7.67 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 9.92 (1H, s).

50

【0141】

実施例50 (化合物50の製造)

N-[4-(クロロメチル)フェニル]-7-(4-メチルフェニル)-3,4-ジヒドロナフタレン-2-カルボキサミド (300 mg) を THF (10 ml) に溶解させ、チオモルホリン (233 μ l) を加え、20時間加熱還流した。この反応液を室温に冷却した後、5%炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶することにより、7-(4-メチルフェニル)-N-[4-(チオモルホリノメチル)フェニル]-3,4-ジヒドロナフタレン-2-カルボキサミド (化合物50) (309 mg) を無色結晶として得た。

10

mp 178-180°C

元素分析 $C_{29}H_{30}N_2OS$ として

Calcd: C, 76.61; H, 6.65; N, 6.16.

Found: C, 76.39; H, 6.71; N, 5.94.

IR (KBr) cm^{-1} : 3307, 2910, 2810, 1648, 1599, 1520, 1412, 1315, 1257, 806 ^1H NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 2.40 (3H, s), 2.57-2.75 (10H, m), 2.90-3.03 (2H, m), 3.50 (2H, s), 7.22-7.62 (13H, m).

【0142】

実施例51 (化合物51の製造)

N-[4-(クロロメチル)フェニル]-7-(4-メチルフェニル)-3,4-ジヒドロナフタレン-2-カルボキサミド (300 mg) を THF (10 ml) に溶解させ、ジエタノールアミン (222 μ l) を加え、34時間加熱還流した。この反応液を室温に冷却した後、5%炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/トリエチルアミン=10/1) で精製し、酢酸エチル-ヘキサンで再結晶することにより、N-[4-[N,N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノメチル]フェニル]-7-(4-メチルフェニル)-3,4-ジヒドロナフタレン-2-カルボキサミド (化合物51) (148 mg) を無色結晶として得た。

20

mp 150-151°C

元素分析 $C_{29}H_{32}N_2O_3$ として

Calcd: C, 76.29; H, 7.06; N, 6.14.

Found: C, 75.90; H, 7.10; N, 6.18.

IR (KBr) cm^{-1} : 3307, 2943, 1645, 1599, 1524, 1412, 1321, 1255, 1036, 804

^1H NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 2.40 (3H, s), 2.64-2.75 (6H, m), 2.90-3.00 (2H, m), 3.58-3.70 (6H, m), 7.20-7.37 (6H, m), 7.40-7.51 (4H, m), 7.58 (2H, d, J=8.4Hz), 7.67-7.77 (1H, m).

30

【0143】

実施例52 (化合物52の製造)

N-[4-(クロロメチル)フェニル]-7-(4-メチルフェニル)-3,4-ジヒドロナフタレン-2-カルボキサミド (150 mg) を DMF (5 ml) に溶解させ、ピリジン (94 μ l) を加え、70°Cで24時間攪拌した。この反応液に水 (50 ml) を加え、酢酸エチルで洗浄した。水層を室温で3時間放置した後、生じた沈殿物を濾取し、酢酸エチル-メタノールで再結晶することにより、塩化1-[7-(4-メチルフェニル)-3,4-ジヒドロナフタレン-2-カルボキサミド]ベンジル]ピリジニウム (化合物52) (74 mg) を無色アモルファスとして得た。

40

元素分析 $C_{30}H_{27}N_2OCl \cdot 0.5H_2O$ として

Calcd: C, 75.70; H, 5.93; N, 5.88.

Found: C, 75.83; H, 6.02; N, 5.63.

IR (KBr) cm^{-1} : 3413, 1655, 1595, 1518, 1414, 1317, 1248, 810

50

^1H NMR (200MHz, DMSO- d_6) δ : 2.35 (3H, s), 2.55-2.67 (2H, m), 2.80-2.93 (2H, m), 5.85 (2H, s), 7.24-7.34 (3H, m), 7.50-7.60 (7H, m), 7.85 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 8.14-8.25 (2H, m), 8.64 (1H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 9.20-9.30 (2H, m), 10.18 (1H, s).

【0144】

実施例 53 (化合物 53 の製造)

N-(4-クロロメチルフェニル)-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド (0.2 g)、ナトリウム シクロヘキシル スルフィド (0.08 g) のジメチルホルムアミド (10 ml) 溶液を、室温で 2.5 時間攪拌した。溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、粗結晶を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、N-(4-(シクロヘキシルチオメチル)フェニル)-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド (化合物 53) (0.19 g) を無色結晶として得た。

mp 161-162°C.

^1H -NMR (δ ppm, CDCl_3): 1.23-1.42 (6H, m), 1.63-1.75 (2H, m), 1.92-2.05 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.49-2.59 (1H, m), 3.07 (2H, t, $J=4.5\text{Hz}$), 3.73 (2H, s), 4.36 (2H, t, $J=4.5\text{Hz}$), 7.06 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.22-7.34 (5H, m), 7.44-7.59 (7H, m).

IR(KBr) ν : 2928, 2851, 1651 cm^{-1} .

Anal. for $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{NO}_2\text{S}$:

Calcd. C, 76.98; H, 6.88; N, 2.90.

Found C, 76.65; H, 6.59; N, 3.09.

【0145】

実施例 54 (化合物 54 の製造)

3,4-ジヒドロ-N-[4-(4-ヒドロキシピペリジノメチル)フェニル]-7-(4-メチルフェニル)ナフタレン-2-カルボキサミド (130 mg) を DMF (3 ml) に溶解させ、ヨウ化メチル (54 μl) を加え、室温で 17 時間攪拌した。この反応液に酢酸エチル (100 ml) を加え、生じた沈殿物を濾取し、酢酸エチル-メタノールで再結晶することにより、ヨウ化 4-ヒドロキシ-1-メチル-1-[4-[7-(4-メチルフェニル)-3,4-ジヒドロナフタレン-2-カルボキサミド]ベンジル]ピペリジニウム (化合物 54) (138 mg、異性体比 58:42) を無色結晶として得た。

mp 157-161°C

元素分析 $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_2\text{I} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

Calcd: C, 61.69; H, 6.01; N, 4.64.

Found: C, 61.75; H, 5.84; N, 4.64.

IR (KBr) cm^{-1} : 3396, 1655, 1595, 1520, 1416, 1319, 1250, 812

^1H NMR (200MHz, DMSO- d_6) δ : 1.65-1.90 (2H, m), 1.96-2.20 (2H, m), 2.35 (3H, s), 2.55-2.68 (2H, m), 2.82-3.00 (5H, m), 3.10-3.57 (4H, m), 3.70-3.90 (1H, m), 4.50-4.60 (2H, m), 5.05 (0.42H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 5.12 (0.58H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 7.22-7.35 (3H, m), 7.42-7.60 (7H, m), 7.83-7.93 (2H, m), 10.18 (1H, s).

【0146】

実施例 55 (化合物 55 の製造)

7-(4-メチルフェニル)-N-[4-(チオモルホリノメチル)フェニル]-3,4-ジヒドロナフタレン-2-カルボキサミド (160 mg) を DMF (3 ml) に溶解させ、ヨウ化メチル (66 μl) を加え、室温で 17 時間攪拌した。この反応液に酢酸エチル (100 ml) を加え、生じた沈殿物を濾取し、酢酸エチル-メタノールで再結晶することにより、ヨウ化 4-メチル-4-[4-[7-(4-メチルフェニル)-3,4-ジヒドロナフタレン-2-カルボキサミド]ベンジル]チオモルホリニウム (化合物 55) (165 mg) を無色結晶として得た。

mp 183-185°C

元素分析 $C_{30}H_{33}N_2OSI \cdot 0.2H_2O$ として

Calcd: C, 60.04; H, 5.61; N, 4.67.

Found: C, 59.91; H, 5.52; N, 4.66.

IR (KBr) cm^{-1} : 3423, 1651, 1597, 1520, 1416, 1319, 1250, 812

^1H NMR (200MHz, DMSO- d_6) δ : 2.35 (3H, s), 2.55-2.68 (2H, m), 2.83-3.30 (9H, m), 3.40-3.65 (4H, m), 4.62 (2H, s), 7.25-7.35 (3H, m), 7.45-7.61 (7H, m), 7.90 (2H, d, $J=8.6Hz$), 10.19 (1H, s).

【0147】

実施例56 (化合物56の製造)

N-[4-[N, N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノメチル]フェニル]-7-(4-メチルフェニル)-3, 4-ジヒドロナフタレン-2-カルボキサミド (100mg) をDMF (3ml) に溶解させ、ヨウ化メチル (41 μ l) を加え、室温で22時間攪拌した。溶媒を留去した後、残渣を酢酸エチル-メタノールで再結晶することにより、ヨウ化ビス(2-ヒドロキシエチル)メチル[4-[7-(4-メチルフェニル)-3, 4-ナフタレン-2-カルボキサミド]ベンジル]アンモニウム (化合物56) (101mg) を無色アモルファスとして得た。

元素分析 $C_{30}H_{35}N_2O_3I \cdot 0.5H_2O$ として

Calcd: C, 59.31; H, 5.97; N, 4.61.

Found: C, 59.19; H, 5.74; N, 4.68.

IR (KBr) cm^{-1} : 3365, 1651, 1593, 1520, 1416, 1319, 1250, 810

^1H NMR (200MHz, DMSO- d_6) δ : 2.35 (3H, s), 2.55-2.67 (2H, m), 2.84-3.01 (5H, m), 3.27-3.55 (4H, m), 3.88-3.98 (4H, m), 4.62 (2H, s), 5.33 (2H, t, $J=4.8Hz$), 7.25-7.35 (3H, m), 7.47-7.60 (7H, m), 7.88 (2H, d, $J=8.4Hz$), 10.18 (1H, s).

【0148】

実施例57 (化合物57の製造)

(E)-N-[4-(クロロメチル)フェニル]-3-(4-メチルフェニル)桂皮アミド (200mg) をDMF (3ml) に溶解させ、1-(3, 4-メチレンジオキシベンジル)ピペラジン (158mg) と炭酸カリウム (382mg) を加え、室温で16時間攪拌した。この反応液に水 (50ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで再結晶することにより、(E)-N-[4-[1-(3, 4-メチレンジオキシベンジル)-4-ピペラジニルメチル]フェニル]-3-(4-メチルフェニル)桂皮アミド (化合物57) (266mg) を無色結晶として得た。

mp 204-207°C

元素分析 $C_{35}H_{35}N_3O_3 \cdot 0.5H_2O$ として

Calcd: C, 75.79; H, 6.54; N, 7.58.

Found: C, 76.19; H, 6.48; N, 7.83.

IR (KBr) cm^{-1} : 2939, 2806, 1664, 1626, 1524, 1491, 1246, 1041, 1007, 970, 824, 795

^1H NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 2.30-2.60 (8H, m), 2.41 (3H, s), 3.41 (2H, s), 3.48 (2H, s), 5.93 (2H, s), 6.61 (1H, d, $J=15.6Hz$), 6.73 (2H, s), 6.84 (1H, s), 7.23-7.32 (4H, m), 7.35-7.60 (8H, m), 7.72 (1H, s), 7.81 (1H, d, $J=15.6Hz$).

【0149】

実施例58 (化合物58の製造)

7-フェニルナフタレン-2-カルボン酸 (350mg) をTHF (10ml) に溶解させ、塩化オキサリル (184 μ l) とDMF 1滴を加え、室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣をTHF (10ml) に溶解させ、室温で1-(4-アミノベンジル)ピペリジン (295mg) とトリエチルアミン (237 μ l) を加えた。この反応液を室温で2時間攪拌した後、水 (100ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層

を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで再結晶することにより、N-[4-(ピペリジノメチル)フェニル]-7-フェニルナフタレン-2-カルボキサミド(化合物58)(491mg)を淡黄色結晶として得た。

mp 177-178°C

元素分析 $C_{29}H_{28}N_2O \cdot 0.2H_2O$ として

Calcd: C, 82.12; H, 6.75; N, 6.60.

Found: C, 82.26; H, 6.80; N, 6.62.

IR (KBr) cm^{-1} : 3313, 2933, 1649, 1527, 1317, 849, 754, 692

^1H NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 1.37-1.65 (6H, m), 2.35-2.45 (4H, m), 3.48 (2H, s), 7.33-7.57 (5H, m), 7.62-7.77 (4H, m), 7.83-8.01 (5H, m), 8.15 (1H, s), 8.44 (1H, s).

【0150】

実施例59(化合物59の製造)

N-[4-(ピペリジノメチル)フェニル]-7-フェニルナフタレン-2-カルボキサミド(300mg)をDMF(3ml)に溶解させ、ヨウ化メチル(133 μ l)を加え、室温で16時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣を酢酸エチルで再結晶することにより、ヨウ化1-[4-(7-フェニルナフタレン-2-カルボキサミド)ベンジル]-1-メチルピペリジニウム(化合物59)(374mg)を淡黄色結晶として得た。

mp 203-207°C

元素分析 $C_{30}H_{31}N_2OI \cdot 1.0H_2O$ として

Calcd: C, 62.07; H, 5.73; N, 4.83.

Found: C, 61.82; H, 5.43; N, 4.87.

IR (KBr) cm^{-1} : 3450, 1655, 1597, 1520, 1417, 1317, 1250, 700

^1H NMR (200MHz, $DMSO-d_6$) δ : 1.40-2.00 (6H, m), 2.94 (3H, s), 3.25-3.40 (4H, m), 4.56 (2H, s), 7.40-7.60 (5H, m), 7.84-7.89 (2H, m), 7.95-8.17 (6H, m), 8.40 (1H, s), 8.66 (1H, s), 10.68 (1H, s).

【0151】

実施例60(化合物60の製造)

5-(4-メチルフェニル)インデン-2-カルボン酸(500mg)をTHF(15ml)に溶解させ、塩化オキサリル(262 μ l)とDMF1滴を加え、室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣をTHF(15ml)に溶解させ、室温で1-(4-アミノベンジル)ピペリジン(419mg)とトリエチルアミン(336 μ l)を加えた。この反応液を室温で16時間攪拌した後、水(100ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶することにより、N-[4-(ピペリジノメチル)フェニル]-5-(4-メチルフェニル)インデン-2-カルボキサミド(化合物60)(549mg)を無色結晶として得た。

mp 219-220°C

元素分析 $C_{29}H_{30}N_2O$ として

Calcd: C, 82.43; H, 7.16; N, 6.63.

Found: C, 82.17; H, 7.13; N, 6.56.

IR (KBr) cm^{-1} : 3346, 2935, 1645, 1597, 1516, 1408, 1315, 1250, 808

^1H NMR (200MHz, $DMSO-d_6$) δ : 1.34-1.57 (6H, m), 2.25-2.40 (7H, m), 3.30-3.43 (2H, m), 3.80-3.90 (2H, m), 7.20-7.32 (4H, m), 7.56-7.68 (4H, m), 7.72 (2H, d, J=8.4Hz), 7.83 (2H, s), 9.96 (1H, s).

【0152】

実施例61(化合物61の製造)

N-[4-(ピペリジノメチル)フェニル]-5-(4-メチルフェニル)インデン-2-カルボキサミド(400mg)をDMF(10ml)に溶解させ、ヨウ化メチル(17

7 μ l) を加え、室温で 8 6 時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣を酢酸エチルで再結晶することにより、ヨウ化 1 - [4 - [5 - (4 - メチルフェニル) インデン - 2 - カルボキサミド] ベンジル] - 1 - メチルピペリジニウム (化合物 6 1) (5 1 6 m g) を淡黄色結晶として得た。

mp 199-201°C

元素分析 $C_{30}H_{33}N_2OI \cdot 0.5H_2O$ として

Calcd: C, 62.83; H, 5.98; N, 4.88.

Found: C, 62.56; H, 5.87; N, 4.97.

IR (KBr) cm^{-1} : 3450, 2947, 1651, 1595, 1520, 1416, 1322, 1246, 808

^1H NMR (200MHz, DMSO- d_6) δ : 1.40-2.00 (6H, m), 2.36 (3H, s), 2.92 (3H, s), 3.20 -3.40 (4H, m), 3.80-3.90 (2H, m), 4.54 (2H, s), 7.30 (2H, d, J=8.0Hz), 7.52 (2H, d, J=8.0Hz), 7.55-7.70 (4H, m), 7.85-7.97 (4H, m), 10.20-10.25 (1H, m).

【 0 1 5 3 】

実施例 6 2 (化合物 6 2 の製造)

(E) - N - [4 - (クロロメチル) フェニル] - 3 - (4 - メチルフェニル) 桂皮アミド (2 0 0 m g) を DMF (3 m l) に溶解させ、1 - (4 - メトキシフェニル) ピペラジン二塩酸塩 (1 9 0 m g) と炭酸カリウム (3 8 2 m g) を加え、室温で 1 4 時間攪拌した。この反応液に水 (5 0 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで再結晶することにより、(E) - N - [4 - [1 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - ピペラジニルメチル] フェニル] - 3 - (4 - メチルフェニル) 桂皮アミド (化合物 6 2) (2 2 4 m g) を無色結晶として得た。

mp 207-208°C

元素分析 $C_{34}H_{35}N_3O_2$ として

Calcd: C, 78.89; H, 6.81; N, 8.12.

Found: C, 78.59; H, 6.65; N, 8.13.

IR (KBr) cm^{-1} : 2937, 2812, 1662, 1626, 1512, 1248, 820, 795

^1H NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 2.41 (3H, s), 2.56-2.65 (4H, m), 3.04-3.13 (4H, m), 3.54 (2H, s), 3.76 (3H, s), 6.61 (1H, d, J=15.6Hz), 6.78-6.94 (4H, m), 7.23-7.63 (12H, m), 7.73 (1H, s), 7.82 (1H, d, J=15.6Hz).

【 0 1 5 4 】

実施例 6 3 (化合物 6 3 の製造)

(E) - N - [4 - (クロロメチル) フェニル] - 3 - (4 - メチルフェニル) 桂皮アミド (2 0 0 m g) を DMF (3 m l) に溶解させ、2 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) エチルメチルアミン (1 3 2 μ l) と炭酸カリウム (3 8 2 m g) を加え、室温で 1 2 時間攪拌した。この反応液に水 (5 0 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製することにより無色アモルファスを得た。これを酢酸エチル (5 0 m l) に溶解し、4 N 塩酸酢酸エチル溶液 (0 . 5 m l) を加えた。生じた沈殿物を濾取し、酢酸エチル-メタノールで再結晶することにより、(E) - N - [4 - [N - [2 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) エチル] - N - メチルアミノメチル] フェニル] - 3 - (4 - メチルフェニル) 桂皮アミド塩酸塩 (化合物 6 3) (2 4 5 m g) を無色結晶として得た。

mp 214-217°C

元素分析 $C_{34}H_{36}N_2O_3 \cdot 1.0HCl$ として

Calcd: C, 73.30; H, 6.69; N, 5.03; Cl, 6.36.

Found: C, 73.00; H, 6.66; N, 4.99; Cl, 6.20. IR (KBr) cm^{-1} : 3427, 2941, 1682, 1601, 1518, 1417, 1344, 1259, 1174, 1026, 793

^1H NMR (200MHz, DMSO- d_6) δ : 2.37 (3H, s), 2.66-2.75 (3H, m), 2.95-3.40 (4H, m), 3.73 (3H, s), 3.75 (3H, s), 4.15-4.28 (1H, m), 4.32-4.46 (1H, m), 6.77 (1H, dd,

J=1.8, 8.2Hz), 6.84-6.94 (2H, m), 7.02 (1H, d, J=16.0Hz), 7.31 (2H, d, J=7.8Hz), 7.48-7.75 (8H, m), 7.79-7.93 (3H, m), 10.56 (2H, s).

【0155】

実施例64 (化合物64の製造)

(E)-N-[4-(クロロメチル)フェニル]-3-(4-メチルフェニル)桂皮アミド (200mg) をDMF (3ml) に溶解させ、メチルアミノアセトニトリル塩酸塩 (77mg) と炭酸カリウム (382mg) を加え、室温で14時間攪拌した。この反応液に水 (50ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで再結晶することにより、(E)-N-[4-[N-(シアノメチル)-N-メチルアミノメチル]フェニル]-3-(4-メチルフェニル)桂皮アミド (化合物64) (129mg) を無色結晶として得た。

mp 163-165°C

元素分析 $C_{26}H_{25}N_3O \cdot 0.1H_2O$ として

Calcd: C, 78.60; H, 6.39; N, 10.58.

Found: C, 78.44; H, 6.32; N, 10.35.

IR (KBr) cm^{-1} : 3250, 3055, 1662, 1626, 1599, 1535, 1516, 1412, 1344, 1184, 982, 822, 791

^1H NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 2.42 (3H, s), 2.44 (3H, s), 3.46 (2H, s), 3.59 (2H, s), 6.61 (1H, d, J=15.4Hz), 7.23-7.65 (12H, m), 7.74 (1H, s), 7.83 (1H, d, J=15.4Hz).

【0156】

実施例65 (化合物65の製造)

(E)-N-[4-(クロロメチル)フェニル]-3-(4-メチルフェニル)桂皮アミド (200mg) をDMF (3ml) に溶解させ、イミダゾール (49mg) と炭酸カリウム (382mg) を加え、室温で18時間攪拌した。この反応液に水 (50ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで再結晶することにより、(E)-N-[4-[(イミダゾール-1-イル)メチル]フェニル]-3-(4-メチルフェニル)桂皮アミド (化合物65) (90mg) を無色結晶として得た。

mp 198-200°C

元素分析 $C_{26}H_{23}N_3O \cdot 0.3H_2O$ として

Calcd: C, 78.29; H, 5.96; N, 10.53.

Found: C, 78.26; H, 5.92; N, 10.17.

IR (KBr) cm^{-1} : 3026, 1674, 1628, 1601, 1539, 1518, 1416, 1342, 1182, 1080, 787

^1H NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 2.41 (3H, s), 5.08 (2H, s), 6.67 (1H, d, J=15.4Hz), 6.91 (1H, s), 7.09-7.16 (3H, m), 7.23-7.30 (2H, m), 7.35-7.66 (8H, m), 7.72 (1H, s), 7.82 (1H, d, J=15.4Hz), 8.00 (1H, br s).

【0157】

実施例66 (化合物66の製造)

(E)-N-[4-(クロロメチル)フェニル]-3-(4-メチルフェニル)桂皮アミド (200mg) をDMF (3ml) に溶解させ、3-(ヒドロキシメチル)ピペリジン (191mg) を加え、室温で72時間攪拌した。この反応液に水 (50ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで再結晶することにより、(E)-N-[4-[3-(ヒドロキシメチル)ピペリジノメチル]フェニル]-3-(4-メチルフェニル)桂皮アミド (化合物66) (160mg) を無色結晶として得た。

mp 153-154°C

元素分析 $C_{29}H_{32}N_2O_2 \cdot 0.1H_2O$ として

Calcd: C, 78.74; H, 7.34; N, 6.33.

Found: C, 78.51; H, 7.32; N, 6.25.

IR (KBr) cm^{-1} : 3290, 2924, 1664, 1626, 1603, 1543, 1514, 1412, 1346, 1186, 789

^1H NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 1.50-1.90 (3H, m), 2.05-2.35 (4H, m), 2.41 (3H, s), 2.50-2.63 (1H, m), 2.70-2.80 (1H, m), 3.46 (2H, s), 3.50-3.71 (2H, m), 6.65 (1H, d, $J=15.6Hz$), 7.23-7.31 (4H, m), 7.36-7.61 (7H, m), 7.70-7.87 (3H, m).

【0158】

実施例67 (化合物67の製造)

(E)-N-[4-(クロロメチル)フェニル]-3-(4-メチルフェニル)桂皮アミド (200mg) をDMF (3ml) に溶解させ、3-ヒドロキシピペリジン (168mg) を加え、室温で13時間攪拌した。この反応液に水 (50ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで再結晶することにより、(E)-N-[4-(3-ヒドロキシピペリジノメチル)フェニル]-3-(4-メチルフェニル)桂皮アミド (化合物67) (174mg) を無色結晶として得た。

mp 132-134°C

元素分析 $C_{28}H_{30}N_2O_2$ として

Calcd: C, 78.84; H, 7.09; N, 6.57.

Found: C, 78.58; H, 7.08; N, 6.54.

IR (KBr) cm^{-1} : 3427, 2937, 1660, 1628, 1601, 1539, 1412, 1344, 1184, 791

^1H NMR (200MHz, $DMSO-d_6$) δ : 1.28-1.90 (6H, m), 2.36 (3H, s), 2.59-2.68 (1H, m), 2.72-2.85 (1H, m), 3.33 (2H, s), 4.56 (1H, d, $J=4.8Hz$), 6.93 (1H, d, $J=15.8Hz$), 7.20-7.35 (4H, m), 7.46-7.71 (8H, m), 7.89 (1H, s), 10.19 (1H, s).

【0159】

実施例68 (化合物68の製造)

(E)-N-[4-(クロロメチル)フェニル]-3-(4-メチルフェニル)桂皮アミド (200mg) をDMF (3ml) に溶解させ、2-ピペリジンメタノール (191mg) を加え、室温で13時間攪拌した。この反応液に水 (50ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで再結晶することにより、(E)-N-[4-[2-(ヒドロキシメチル)ピペリジノメチル]フェニル]-3-(4-メチルフェニル)桂皮アミド (化合物68) (120mg) を無色結晶として得た。

mp 137-139°C

元素分析 $C_{29}H_{32}N_2O_2$ として

Calcd: C, 79.06; H, 7.32; N, 6.36.

Found: C, 78.73; H, 7.38; N, 6.37.

IR (KBr) cm^{-1} : 3325, 2922, 1664, 1630, 1601, 1531, 1412, 1338, 1174, 974, 793

^1H NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 1.30-1.80 (6H, m), 2.10-2.25 (1H, m), 2.40-2.57 (1H, m), 2.41 (3H, s), 2.82-2.93 (1H, m), 3.33 (1H, d, $J=13.5Hz$), 3.53 (1H, dd, $J=4.0, 10.8Hz$), 3.88 (1H, dd, $J=4.0, 10.8Hz$), 4.04 (1H, d, $J=13.5Hz$), 6.61 (1H, d, $J=15.4Hz$), 7.23-7.33 (4H, m), 7.37-7.62 (8H, m), 7.74 (1H, s), 7.82 (1H, d, $J=15.4Hz$).

【0160】

実施例69 (化合物69の製造)

(E)-N-[4-(クロロメチル)フェニル]-3-(4-メチルフェニル)桂皮アミド (200mg) をDMF (3ml) に溶解させ、2-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン (214mg) を加え、室温で18時間攪拌した。この反応液に水 (50ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した

後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで再結晶することにより、(E)-N-[4-[2-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジノメチル]フェニル]-3-(4-メチルフェニル)桂皮アミド(化合物69)(202mg)を無色結晶として得た。

mp 142-143°C

元素分析 $C_{30}H_{34}N_2O_2$ として

Calcd: C, 79.26; H, 7.54; N, 6.16.

Found: C, 79.00; H, 7.27; N, 6.19.

IR (KBr) cm^{-1} : 3300, 2935, 1666, 1628, 1603, 1541, 1516, 1412, 1344, 1182, 789

^1H NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 1.30-2.13 (8H, m), 2.20-2.35 (1H, m), 2.41 (3H, s), 2.73-2.87 (1H, m), 2.92-3.07 (1H, m), 3.48 (1H, d, $J=13.0Hz$), 3.70-3.83 (1H, m), 3.90-4.02 (1H, m), 4.14 (1H, d, $J=13.0Hz$), 6.65 (1H, d, $J=15.4Hz$), 7.23-7.33 (4H, m), 7.38-7.64 (7H, m), 7.72-7.87 (3H, m).

【0161】

実施例70(化合物70の製造)

3-(4-メチルフェニル)けい皮酸(0.48g)をTHF(10ml)に溶解させ、塩化オキサリル(0.35ml)とDMF1滴を加え、室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣をTHF(20ml)に溶解させ、室温で1-(4-アミノベンジル)ピペリジン(0.38g)とトリエチルアミン(0.34ml)を加えた。この反応液を室温で2時間攪拌した後、水(150ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで再結晶することにより、(E)-N-[4-(ピペリジノメチル)フェニル]-3-(4-メチルフェニル)けい皮アミド(化合物70)(0.60g)を淡黄色結晶として得た。

mp 154-156°C

元素分析 $C_{28}H_{30}N_2O \cdot 0.4H_2O$ として

Calcd: C, 80.50; H, 7.43; N, 6.71.

Found: C, 80.60; H, 7.28; N, 6.52.

^1H NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 1.44 (2H, m), 1.58 (4H, m), 2.39 (4H, m), 2.41 (3H, s), 3.47 (2H, s), 6.61 (1H, d, $J=15.6Hz$), 7.25-7.60 (12H, m), 7.73 (1H, s), 7.82 (1H, d, $J=15.6Hz$).

【0162】

実施例71(化合物71の製造)

3-(2-メチルフェニル)けい皮酸(0.48g)をTHF(10ml)に溶解させ、塩化オキサリル(0.35ml)とDMF1滴を加え、室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣をTHF(20ml)に溶解させ、室温で1-(4-アミノベンジル)ピペリジン(0.38g)とトリエチルアミン(0.34ml)を加えた。この反応液を室温で2時間攪拌した後、水(50ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで洗浄し、(E)-N-[4-(ピペリジノメチル)フェニル]-3-(2-メチルフェニル)けい皮アミド(化合物71)(0.75g)を淡黄色アモルファスとして得た。

元素分析 $C_{28}H_{30}N_2O \cdot 0.5H_2O$ として

Calcd: C, 80.16; H, 7.45; N, 6.68.

Found: C, 80.15; H, 7.38; N, 6.64.

^1H NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 1.45 (2H, m), 1.58 (4H, m), 2.27 (3H, s), 2.39 (2H, m), 3.47 (2H, s), 6.58 (1H, d, $J=15.4Hz$), 7.24-7.35 (7H, m), 7.39-7.58 (6H, m), 7.80 (1H, d, $J=15.6Hz$).

【0163】

実施例72(化合物72の製造)

10

20

30

40

50

(E)-N-[4-(ピペリジノメチル)フェニル]-3-(4-メチルフェニル)けい皮アミド(0.41g)をDMF(4ml)に溶解させ、ヨウ化メチル(0.43g)を加え、室温で20時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣を酢酸エチルで結晶化することにより、ヨウ化(E)-1-メチル-1-[4-(3-(4-メチルフェニル)けい皮アミド)ベンジル]ピペリジニウム(化合物72)(0.51g)を淡黄色結晶として得た。

mp 176-178°C

元素分析 $C_{29}H_{33}N_2OI \cdot 1.5H_2O$ として

Calcd: C, 60.10; H, 6.26; N, 4.83.

Found: C, 60.19; H, 6.25; N, 4.95.

^1H NMR (200MHz, DMSO- d_6) δ : 1.62 (2H, m), 1.88 (4H, m), 2.37 (3H, s), 2.93 (3H, s), 3.36 (4H, m), 4.55 (2H, s), 6.97 (1H, d, J=15.8Hz), 7.31 (2H, d, J=7.6Hz), 7.50-7.90 (11H, m), 10.44 (1H, s).

【0164】

実施例73(化合物73の製造)

(E)-N-[4-(ピペリジノメチル)フェニル]-3-(2-メチルフェニル)けい皮アミド(0.62g)をDMF(6ml)に溶解させ、ヨウ化メチル(0.64g)を加え、室温で20時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣を酢酸エチルで固化することにより、ヨウ化(E)-1-メチル-1-[4-(3-(2-メチルフェニル)けい皮アミド)ベンジル]ピペリジニウム(化合物73)(0.79g)を淡黄色アモルファスとして得た。

元素分析 $C_{29}H_{33}N_2OI \cdot 1.5H_2O$ として

Calcd: C, 60.10; H, 6.26; N, 4.83.

Found: C, 60.00; H, 6.11; N, 5.00.

^1H NMR (200MHz, DMSO- d_6) δ : 1.62 (2H, m), 1.88 (4H, m), 2.27 (3H, s), 2.93 (3H, s), 3.32 (4H, m), 4.56 (2H, s), 6.94 (1H, d, J=15.6Hz), 7.27-7.73 (11H, m), 7.84 (2H, d, J=8.4Hz), 10.40 (1H, s).

【0165】

実施例74(化合物74の製造)

3-(2,5-ジメチルフェニル)けい皮酸(0.50g)をTHF(10ml)に溶解させ、塩化オキサリル(0.35ml)とDMF1滴を加え、室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣をTHF(20ml)に溶解させ、室温で1-(4-アミノベンジル)ピペリジン(0.38g)とトリエチルアミン(0.34ml)を加えた。この反応液を室温で2時間攪拌した後、水(50ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで洗浄し、(E)-N-[4-(ピペリジノメチル)フェニル]-3-(2,5-ジメチルフェニル)けい皮アミド(化合物74)(0.75g)を淡黄色アモルファスとして得た。

元素分析 $C_{29}H_{32}N_2O \cdot 0.5H_2O$ として

Calcd: C, 80.33; H, 7.67; N, 6.46.

Found: C, 80.25; H, 7.34; N, 6.68.

^1H NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 1.44 (2H, m), 1.61 (4H, m), 2.22 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.47 (4H, m), 3.55 (2H, s), 6.61 (1H, d, J=15.4Hz), 7.05-7.20 (3H, m), 7.28-7.60 (8H, m), 7.71 (1H, s), 7.79 (1H, d, J=15.4Hz).

【0166】

実施例75(化合物75の製造)

3-(3-ニトロフェニル)けい皮酸(0.54g)をTHF(10ml)に溶解させ、塩化オキサリル(0.35ml)とDMF1滴を加え、室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣をTHF(20ml)に溶解させ、室温で1-(4-アミノベンジル)ピペリジン(0.38g)とトリエチルアミン(0.34ml)を加えた。この反応液

10

20

30

40

50

を室温で2時間攪拌した後、水(50 ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を酢酸エチルで再結晶することにより、(E)-N-[4-(ピペリジノメチル)フェニル]-3-(3-ニトロフェニル)けい皮アミド(化合物75)(0.65 g)を淡黄色結晶として得た。

mp 178-179°C

元素分析 $C_{27}H_{27}N_3O_3 \cdot 0.5H_2O$ として

Calcd: C, 71.98; H, 6.26; N, 9.33.

Found: C, 71.69; H, 6.38; N, 9.44.

^1H NMR (200MHz, DMSO- d_6) δ : 1.51 (6H, m), 2.33 (4H, m), 3.39 (2H, s), 6.96 (1H, d, J=15.8Hz), 7.24 (2H, d, J=8.0Hz), 7.59-7.83 (7H, m), 8.02 (1H, s), 8.18-8.30 (2H, m), 8.52 (1H, s), 10.18 (1H, s).

【0167】

実施例76(化合物76の製造)

(E)-N-[4-(ピペリジノメチル)フェニル]-3-(2,5-ジメチルフェニル)けい皮アミド(0.60 g)をDMF(6 ml)に溶解させ、ヨウ化メチル(0.60 g)を加え、室温で20時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣を酢酸エチルで結晶化することにより、ヨウ化(E)-1-メチル-1-[4-(3-(2,5-ジメチルフェニル)けい皮アミド)ベンジル]ピペリジニウム(化合物76)(0.66 g)を淡黄色結晶として得た。

mp 145-147°C

元素分析 $C_{30}H_{35}N_2OI \cdot 1.5H_2O$ として

Calcd: C, 60.71; H, 6.45; N, 4.72.

Found: C, 61.06; H, 6.10; N, 4.74.

^1H NMR (200MHz, DMSO- d_6) δ : 1.62 (2H, m), 1.88 (4H, m), 2.22 (3H, s), 2.33 (3H, s), 2.93 (3H, s), 3.33 (4H, m), 4.55 (2H, s), 6.92 (1H, d, J=15.8Hz), 7.07 (1H, s), 7.15 (2H, ABq, J=7.6Hz), 7.37 (1H, d, J=7.4Hz), 7.48-7.60 (5H, m), 7.67 (1H, d, J=15.6Hz), 7.84 (2H, d, J=8.4Hz), 10.39 (1H, s).

【0168】

実施例77(化合物77の製造)

(E)-N-[4-(ピペリジノメチル)フェニル]-3-(3-ニトロフェニル)けい皮アミド(0.59 g)をDMF(6 ml)に溶解させ、ヨウ化メチル(0.57 g)を加え、室温で20時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣を酢酸エチルで結晶化することにより、ヨウ化(E)-1-メチル-1-[4-(3-(3-ニトロフェニル)けい皮アミド)ベンジル]ピペリジニウム(化合物77)(0.75 g)を淡黄色結晶として得た。

mp 188-190°C

元素分析 $C_{28}H_{30}N_3O_3I \cdot 1.5H_2O$ として

Calcd: C, 55.09; H, 5.45; N, 6.88.

Found: C, 54.91; H, 5.40; N, 7.23.

^1H NMR (200MHz, DMSO- d_6) δ : 1.65 (2H, m), 1.90 (4H, m), 2.94 (3H, s), 3.35 (4H, m), 4.56 (2H, s), 6.99 (1H, d, J=15.8Hz), 7.49-7.88 (9H, m), 8.04 (1H, s), 8.18-8.29 (2H, m), 8.53 (1H, s), 10.45 (1H, s).

【0169】

実施例78(化合物78の製造)

(E)-N-[4-(クロロメチル)フェニル]-3-(4-メチルフェニル)桂皮アミド(300 mg)をトルエン(10 ml)に溶解させ、トリブチルホスフィン(248 μ l)を加え、80°Cで3日間攪拌した後、室温に冷却した。生じた沈殿物を濾取し、酢酸エチル-メタノールで再結晶することにより、塩化(E)-トリブチル[4-[3-(4-メチルフェニル)桂皮アミド]ベンジル]ホスホニウム(化合物78)(389 mg)

を無色結晶として得た。

mp 216-217°C

元素分析 $C_{35}H_{47}NOClP$ として

Calcd: C, 74.51; H, 8.40; N, 2.48.

Found: C, 74.40; H, 8.33; N, 2.63.

IR (KBr) cm^{-1} : 3429, 2966, 1674, 1630, 1601, 1537, 1516, 1344, 1180, 789

^1H NMR (200MHz, $DMSO-d_6$) δ : 0.85-1.00 (9H, m), 1.30-1.60 (12H, m), 2.05-2.25 (6H, m), 2.37 (3H, s), 3.79 (2H, d, $J=15.2Hz$), 7.05 (1H, d, $J=15.8Hz$), 7.25-7.35 (4H, m), 7.48-7.90 (9H, m), 10.61 (1H, s).

【0170】

10

実施例79 (化合物79の製造)

(E)-3-(4-メチルフェニル)桂皮酸(400mg)をTHF(10ml)に溶解させ、塩化オキサリル(220 μ l)とDMF1滴を加え、室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣をTHF(10ml)に溶解させ、0°Cで(4-アミノフェニル)(2-ピリジル)メタノール(370mg)とトリエチルアミン(471 μ l)のTHF(15ml)溶液を滴下した。この反応液を室温で20時間攪拌した後、水(50ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶することにより、(E)-N-[4-[ヒドロキシ(2-ピリジル)メチル]フェニル]-3-(4-メチルフェニル)桂皮アミド(化合物79)(517mg)を無色結晶として得た。

20

mp 162-165°C

元素分析 $C_{28}H_{24}N_2O_2 \cdot 0.1H_2O$ として

Calcd: C, 79.63; H, 5.78; N, 6.63.

Found: C, 79.53; H, 5.73; N, 6.58.

IR (KBr) cm^{-1} : 3257, 1659, 1626, 1597, 1531, 1410, 1342, 1250, 1182, 787, 758

^1H NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 2.41 (3H, s), 5.27-5.36 (1H, m), 5.70-5.77 (1H, m), 6.60 (1H, d, $J=15.4Hz$), 7.12-7.86 (17H, m), 8.57 (1H, d, $J=4.4Hz$).

【0171】

実施例80 (化合物80の製造)

30

(E)-N-[4-[ヒドロキシ(2-ピリジル)メチル]フェニル]-3-(4-メチルフェニル)桂皮アミド(200mg)をTHF(10ml)に溶解させ、70% $mCPBA$ (152mg)を加え、室温で6時間攪拌した。この反応液に飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液(10ml)と飽和炭酸カリウム水溶液(10ml)を加え、室温で30分間攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を酢酸エチル-メタノールで再結晶することにより、(E)-N-[4-[ヒドロキシ(1-オキシ-2-ピリジル)メチル]フェニル]-3-(4-メチルフェニル)桂皮アミド(化合物80)(123mg)を無色結晶として得た。

mp 165-167°C

40

元素分析 $C_{28}H_{24}N_2O_3$ として

Calcd: C, 77.04; H, 5.54; N, 6.42.

Found: C, 76.85; H, 5.55; N, 6.42.

IR (KBr) cm^{-1} : 3288, 1668, 1628, 1601, 1539, 1516, 1433, 1412, 1340, 1184, 791, 768

^1H NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 2.40 (3H, s), 6.05 (1H, d, $J=4.4Hz$), 6.37 (1H, d, $J=4.4Hz$), 6.65 (1H, d, $J=15.8Hz$), 6.99-7.06 (1H, m), 7.20-7.31 (4H, m), 7.36-7.87 (12H, m), 8.20-8.26 (1H, m).

【0172】

実施例81 (化合物81の製造)

50

3-フェニルけい皮酸 (0.62 g) に塩化チオニル (5 ml)、ジメチルホルムアミド (触媒量) を加え、4時間還流した。溶媒を留去後、テトラヒドロフランに溶かし、1-(4-アミノベンジル) ピペリジン (0.5 g) とジイソプロピルエチルアミン (1.2 ml) のテトラヒドロフラン (5 ml) 懸濁液中に氷冷下、滴下した。窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラム (メタノール/トリエチルアミン/酢酸エチル) により精製した。得られた粗結晶を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、1-(4-(3-フェニルシンナモイルアミノ) ベンジル) ピペリジン (化合物 81) (0.45 g) を淡黄色結晶として得た。

10

mp 159-160°C.

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3): 1.37-1.48 (2H, m), 1.49-1.63 (4H, m), 2.34-2.42 (4H, m), 3.45 (2H, s), 6.62 (1H, d, $J=15.4\text{Hz}$), 7.23-7.63 (13H, m), 7.76 (1H, s), 7.83 (1H, d, $J=15.4\text{Hz}$).

IR(KBr) ν : 2934, 1659, 1624 cm^{-1} .

Anal. for $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$:

Calcd. C, 79.97; H, 7.21; N, 6.91.

Found C, 81.09; H, 7.02; N, 6.94.

【0173】

実施例 82 (化合物 82 の製造)

20

N-(4-クロロメチルフェニル)-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド (0.15 g)、ナトリウム フェニルスルフィド (0.05 g) のジメチルホルムアミド (10 ml) 溶液を、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、粗結晶を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、7-(4-メチルフェニル)-N-(4-(フェニルチオメチル) フェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド (化合物 82) (0.13 g) を無色結晶として得た。

mp 176-177°C.

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3): 2.39 (3H, s), 3.07 (2H, t, $J=4.5\text{Hz}$), 4.10 (2H, s), 4.35 (2H, t, $J=4.5\text{Hz}$), 7.06 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.18-7.33 (9H, m), 7.43-7.53 (6H, m), 7.58 (1H, s).

30

IR(KBr) ν : 1652, 1515 cm^{-1} .

Anal. for $\text{C}_{31}\text{H}_{27}\text{NO}_2\text{S}$:

Calcd. C, 77.96; H, 5.70; N, 2.93.

Found C, 77.72; H, 5.57; N, 3.07.

【0174】

実施例 83 (化合物 83 の製造)

1-(4-(3-ブロモシンナモイルアミノ) ベンジル) ピペリジン (0.4 g)、4-フルオロフェニルほう酸 (0.14 g)、1M 炭酸カリウム水溶液 (2 ml)、エタノール (1 ml) のトルエン (5 ml) 懸濁液をアルゴン雰囲気下、室温で30分間攪拌した。テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0.05 g) を加え、一晩還流した。酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラム (メタノール/トリエチルアミン/酢酸エチル) により精製した。得られた粗結晶を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、1-(4-(3-(4-フルオロフェニル) シンナモイルアミノ) ベンジル) ピペリジン (化合物 83) (0.35 g) を無色結晶として得た。

40

mp 166-167°C.

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3): 1.38-1.50 (2H, m), 1.52-1.65 (4H, m), 2.34-2.39 (4H, m), 3.45 (2H, s), 6.61 (1H, d, $J=15.4\text{Hz}$), 7.10-7.19 (2H, m), 7.30 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7

50

.40-7.58 (8H, m), 7.68 (1H, s), 7.81 (1H, d, J=15.4Hz).

IR(KBr) ν : 3262, 2936, 1663 cm^{-1} .

Anal. for $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{FN}_2\text{O} \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$:

Calcd. C, 77.56; H, 6.61; N, 6.70.

Found C, 77.72; H, 6.49; N, 6.79.

【0175】

実施例 84 (化合物 84 の製造)

1-(4-(3-ブロモシンナモイルアミノ)ベンジル)ピペリジン(0.4 g)、4-メトキシフェニルほう酸(0.14 g)、1M 炭酸カリウム水溶液(2 ml)、エタノール(1 ml)のトルエン(5 ml)懸濁液をアルゴン雰囲気下、室温で30分間攪拌した。テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0.05 g)を加え、一晚還流した。酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラム(メタノール/トリエチルアミン/酢酸エチル)により精製した。得られた粗結晶を酢酸エチルーヘキサンから再結晶して、1-(4-(3-(4-メトキシフェニル)シンナモイルアミノ)ベンジル)ピペリジン(化合物 84)(0.38 g)を無色結晶として得た。

mp 150-151°C.

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3): 1.38-1.50 (2H, m), 1.51-1.62 (4H, m), 2.35-2.40 (4H, m), 3.46 (2H, s), 3.87 (3H, s), 6.61 (1H, d, J=15.4Hz), 7.00 (2H, d, J=9.0Hz), 7.29-7.36 (3H, m), 7.43-7.58 (7H, m), 7.71 (1H, s), 7.82 (1H, d, J=15.4Hz).

IR(KBr) ν : 3264, 2936, 1663 cm^{-1} .

Anal. for $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2$:

Calcd. C, 78.84; H, 7.09; N, 6.57.

Found C, 79.07; H, 7.12; N, 6.69.

【0176】

実施例 85 (化合物 85 の製造)

1-(4-(3-フェニルシンナモイルアミノ)ベンジル)ピペリジン(0.32 g)、よう化メチル(0.15 ml)のジメチルホルムアミド(5 ml)溶液を窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、酢酸エチルを加え、析出した粗結晶をろ取した。エタノールから再結晶し、よう化1-メチル-1-(4-(3-フェニルシンナモイルアミノ)ベンジル)ピペリジニウム(化合物 85)(0.26 g)を無色結晶として得た。

mp 194-195°C.

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO-d_6): 1.45-1.65 (2H, m), 1.75-1.95 (4H, m), 2.92 (3H, s), 3.24-3.28 (4H, m), 4.54 (2H, s), 6.97 (1H, d, J=15.8Hz), 7.41-7.93 (14H, m), 10.44 (1H, s).

IR(KBr) ν : 3241, 1682 cm^{-1} .

Anal. for $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{IN}_2\text{O}$:

Calcd. C, 62.46; H, 5.80; N, 5.20.

Found C, 62.19; H, 5.74; N, 5.10.

【0177】

実施例 86 (化合物 86 の製造)

N-(4-クロロメチルフェニル)-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド(0.15 g)、ナトリウムベンジルスルフィド(0.055 g)のジメチルホルムアミド(10 ml)溶液を、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、粗結晶を得た。酢酸エチルーヘキサンから再結晶して、N-(4-(ベンジルチオメチル)フェニル)-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド(化合物 86)(0.17 g)を無色結晶として得た。

mp 145-146°C.

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3): 2.39 (3H, s), 3.07 (2H, t, $J=4.7\text{Hz}$), 3.59 (2H, s), 3.60 (2H, s), 4.35 (2H, t, $J=4.7\text{Hz}$), 7.06 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.22-7.32 (9H, m), 7.43-7.57 (6H, m), 7.61 (1H, s).

IR(KBr) ν : 3028, 1646, 1515 cm^{-1} .

Anal. for $\text{C}_{32}\text{H}_{29}\text{NO}_2\text{S} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$:

Calcd. C, 76.77; H, 6.04; N, 2.80.

Found C, 77.07; H, 5.96; N, 2.95.

【0178】

実施例 87 (化合物 87 の製造)

化合物 83 (0.25 g)、よう化メチル (0.2 ml) のジメチルホルムアミド (5 ml) 溶液を、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、酢酸エチルを加え、析出した粗結晶をろ取した。エタノールから再結晶し、よう化 1-メチル-1-(4-(3-(4-フルオロフェニル)シンナモイルアミノ)ベンジル)ピペリジニウム (化合物 87) (0.27 g) を淡褐色結晶として得た。

mp 204-205°C.

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO-d_6): 1.42-1.75 (2H, m), 1.78-1.95 (4H, m), 2.91 (3H, s), 3.22-3.32 (4H, m), 4.52 (2H, s), 6.95 (1H, d, $J=15.8\text{ Hz}$), 7.29-7.38 (2H, m), 7.48-7.91 (11H, m), 10.44 (1H, s).

IR(KBr) ν : 3237, 1682 cm^{-1} .

Anal. for $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{FIN}_2\text{O} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$:

Calcd. C, 59.47; H, 5.53; N, 4.95.

Found C, 59.49; H, 5.35; N, 4.98.

【0179】

実施例 88 (化合物 88 の製造)

1-(4-(3-(4-メトキシフェニル)シンナモイルアミノ)ベンジル)ピペリジン (0.32 g)、よう化メチル (0.2 ml) のジメチルホルムアミド (5 ml) 溶液を、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、酢酸エチルを加え、析出した粗結晶をろ取した。エタノール-ヘキサンから再結晶し、よう化 1-メチル-1-(4-(3-(4-メトキシフェニル)シンナモイルアミノ)ベンジル)ピペリジニウム (化合物 88) (0.33 g) を淡褐色結晶として得た。

mp 208-209°C.

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO-d_6): 1.45-1.68 (2H, m), 1.78-1.95 (4H, m), 2.91 (3H, s), 3.24-3.34 (4H, m), 3.82 (3H, s), 4.53 (2H, s), 6.95 (1H, d, $J=15.8\text{Hz}$), 7.06 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.43-7.57 (4H, m), 7.61-7.74 (4H, m), 7.84 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.88 (1H, s), 10.45 (1H, s). IR(KBr) ν : 3243, 1682 cm^{-1} .

Anal. for $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{IN}_2\text{O}_2$:

Calcd. C, 61.27; H, 5.85; N, 4.93.

Found C, 60.87; H, 5.83; N, 4.88.

【0180】

実施例 89 (化合物 89 の製造)

3,4-ジヒドロ-7-フェニルナフタレン-2-カルボン酸 (0.25 g) に塩化チオニル (5 ml)、ジメチルホルムアミド (触媒量) を加え、3 時間還流した。溶媒を留去後、テトラヒドロフランに溶かし、2-(4-アミノベンジル)-1,3-ジメチル-1,3,2-ジアザホスホリナン-2-オキシド (0.25 g) とジイソプロピルエチルアミン (0.5 ml) のテトラヒドロフラン (10 ml) 懸濁液中に氷冷下、滴下した。窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、析出した粗結晶をエタノール-ヘキサンから再結晶して、2-(4-(3,4-ジヒドロ-7-フェニルナフタレン-2-カルボニルアミノ)ベンジル)-1,3-ジメチル-1,3,2-ジアザホスホリナン-2-オキシド (化合物 89) (0.35 g)

）を無色結晶として得た。

mp 249-250°C.

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3): 1.10-1.30 (1H, m), 1.65-1.85 (1H, m), 2.65 (3H, s), 2.69 (3H, s), 2.73-3.07 (8H, m), 3.17 (2H, d, $J=17.4\text{Hz}$), 7.18 (2H, dd, $J=2.6, 8.8\text{Hz}$), 7.29-7.60 (11H, m), 7.70 (1H, s).

IR(KBr) ν : 3283, 2940, 2886, 2832, 1655cm^{-1} .

Anal. for $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_2\text{P} \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$:

Calcd. C, 71.21; H, 6.68; N, 8.59.

Found C, 71.12; H, 6.57; N, 8.52.

【0181】

10

実施例 90 (化合物 90 の製造)

3, 4-ジヒドロ-7-フェニルナフタレン-2-カルボン酸 (0.35 g) に塩化チオニル (10 ml)、ジメチルホルムアミド (触媒量) を加え、2.5 時間還流した。溶媒を留去後、テトラヒドロフランに溶かし、2-(4-アミノベンジル)-1, 3-ジメチル-1, 3, 2-ジアザホスホラン-2-オキシド (0.33 g) とジイソプロピルエチルアミン (0.75 ml) のテトラヒドロフラン (10 ml) 懸濁液中に氷冷下、滴下した。窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、析出した粗結晶をエタノール-ヘキサンから再結晶して、2-(4-(3, 4-ジヒドロ-7-フェニルナフタレン-2-カルボニルアミノ)ベンジル)-1, 3-ジメチル-1, 3, 2-ジアザホスホラン-2-オキシド (化合物 90) (0.24 g) を無色結晶として得た。

20

mp 212-213°C.

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3): 2.61 (3H, s), 2.65-2.76 (2H, m), 2.66 (3H, s), 2.94-3.07 (2H, m), 3.22 (2H, d, $J=18.6\text{Hz}$), 7.19 (2H, dd, $J=2.6, 8.6\text{Hz}$), 7.29-7.60 (11H, m), 7.72 (1H, s).

IR(KBr) ν : 3254, 2928, 2897, 1655cm^{-1} .

Anal. for $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_2\text{P} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$:

Calcd. C, 69.98; H, 6.50; N, 8.74.

Found C, 70.27; H, 6.32; N, 8.53.

30

【0182】

実施例 91 (化合物 91 の製造)

2-(4-メチルフェニル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-8-カルボン酸 (0.25 g) のジクロロメタン (5 ml) 溶液に氷冷下、オキサリルクロリド (0.4 ml)、ジメチルホルムアミド (触媒量) を加え、40°C、1 時間加熱攪拌した。溶媒を留去後、テトラヒドロフランに溶かし、1-(4-アミノベンジル)ピペリジン (0.17 g) とジイソプロピルエチルアミン (0.5 ml) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液中に氷冷下、滴下した。窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、水を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、析出した粗結晶をジクロロメタン-ヘキサンから再結晶して、2-(4-メチルフェニル)-N-(4-ピペリジノメチルフェニル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-8-カルボキサミド (化合物 91) (0.36 g) を無色結晶として得た。

40

mp 192-193°C.

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3): 1.38-1.50 (2H, m), 1.50-1.63 (4H, m), 2.13-2.22 (2H, m), 2.35-2.39 (4H, m), 2.40 (3H, s), 2.72 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 2.85-2.91 (2H, m), 3.46 (2H, s), 7.21-7.33 (5H, m), 7.41-7.57 (6H, m), 7.63 (1H, s).

IR(KBr) ν : 3352, 2932, 1647cm^{-1} .

Anal. for $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O} \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$:

Calcd. C, 81.97; H, 7.63; N, 6.17.

50

Found C, 81.88; H, 7.52; N, 6.22.

【0183】

実施例 92 (化合物 92 の製造)

2-(4-メチルフェニル)-N-(4-ピペリジノメチルフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-8-カルボキサミド (0.26 g)、よう化メチル (0.15 ml) のジメチルホルムアミド (15 ml) 溶液を、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、酢酸エチルを加え、析出した粗結晶をろ取した。エタノール-酢酸エチルから再結晶し、よう化 1-(N-(2-(4-メチルフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-8-カルボニル)-4-アミノベンジル)-1-メチルピペリジニウム (化合物 92) (0.3 g) を無色結晶として得た。

10

mp 220-221°C(dec.).

¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆): 1.45-1.65 (2H, m), 1.80-1.94 (4H, m), 1.99-2.09 (2H, m), 2.35 (3H, s), 2.64 (2H, t, J=6.1Hz), 2.83-2.88 (2H, m), 2.91 (3H, s), 3.23-3.29 (4H, m), 4.53 (2H, s), 7.26-7.38 (4H, m), 7.48-7.68 (6H, m), 7.87 (2H, d, J=8.6 Hz), 10.23 (1H, s).

IR(KBr) ν: 3285, 2946, 1651cm⁻¹.

Anal. for C₃₂H₃₇IN₂O · 0.5H₂O:

Calcd. C, 63.89; H, 6.37; N, 4.66.

Found C, 63.94; H, 6.33; N, 4.60.

【0184】

20

実施例 93 (化合物 93 の製造)

7-(4-メチルフェニル)-N-(4-ヒドロキシメチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボキサミド (0.2 g)、トリエチルアミン (0.21 ml)、ジメチルアミノピリジン (触媒量) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に氷冷下、メタンスルホニルクロリド (0.06 ml) を滴下した。10 分間攪拌した後、ピペリジン (0.15 ml) を加え、室温で 2 時間攪拌した。溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラム (メタノール/トリエチルアミン/酢酸エチル) により精製した。得られた粗結晶を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、7-(4-メチルフェニル)-N-(4-ピペリジノメチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボキサミド (化合物 93) (0.19 g) を無色結晶として得た。

30

mp 203-204°C.

¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃): 1.35-1.50 (2H, m), 1.55-1.63 (4H, m), 2.38-2.40 (4H, m), 2.40 (3H, s), 3.08 (2H, t, J=5.7Hz), 3.29 (2H, t, J=5.7Hz), 3.47 (2H, s), 7.24-7.46 (7H, m), 7.50-7.58 (5H, m), 7.68 (1H, s).

IR(KBr) ν: 2934, 1651cm⁻¹.

Anal. for C₃₀H₃₂N₂OS · 0.2H₂O:

Calcd. C, 76.30; H, 6.92; N, 5.93.

Found C, 76.27; H, 6.77; N, 6.06.

40

【0185】

実施例 94 (化合物 94 の製造)

7-(4-メチルフェニル)-N-(4-ピペリジノメチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボキサミド (0.08 g)、よう化メチル (0.013 ml) のジメチルホルムアミド (20 ml) 溶液を、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、酢酸エチルを加え、析出した粗結晶をろ取した。エタノール-ヘキサンから再結晶し、よう化 1-(N-(7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボニル)-4-アミノベンジル)-1-メチルピペリジニウム (化合物 94) (0.077 g) を無色結晶として得た。

mp 196-197°C.

50

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO-d_6): 1.45-1.65 (2H, m), 1.80-1.95 (4H, m), 2.35 (3H, s), 2.91 (3H, s), 2.99-3.05 (2H, m), 3.15-3.29 (6H, m), 4.53 (2H, s), 7.29 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 7.46-7.63 (7H, m), 7.82-7.89 (3H, m), 10.34 (1H, s).

IR(KBr) ν : 3284, 2947, 1652cm^{-1} .

Anal. for $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{IN}_2\text{OS} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$:

Calcd. C, 60.09; H, 5.86; N, 4.52.

Found C, 60.03; H, 5.57; N, 4.44.

【0186】

実施例 95 (化合物 95 の製造)

7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸 (1.0 g) のジクロロメタン (30 ml) 懸濁液に氷冷下、オキサリルクロリド (0.93 ml)、ジメチルホルムアミド (触媒量) を加え、室温で 2 時間攪拌した。溶媒を留去後、テトラヒドロフランに溶かし、1-(4-アミノベンジル) ピペリジン (0.75 g) とトリエチルアミン (1.5 ml) のテトラヒドロフラン (50 ml) 溶液中に氷冷下、滴下した。窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、得られた粗結晶を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、7-(4-メチルフェニル)-N-(4-(ピペリジノメチル)フェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド (化合物 95) (1.45 g) を無色結晶として得た。

mp 188-189°C.

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3): 1.40-1.47 (2H, m), 1.52-1.60 (4H, m), 2.34-2.39 (4H, m), 2.39 (3H, s), 3.07 (2H, t, $J=4.4\text{Hz}$), 3.46 (2H, s), 4.36 (2H, t, $J=4.4\text{Hz}$), 7.06 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.22-7.33 (5H, m), 7.43-7.58 (6H, m).

IR(KBr) ν : 2935, 1652cm^{-1} .

Anal. for $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2$:

Calcd. C, 79.61; H, 7.13; N, 6.19.

Found C, 79.53; H, 6.91; N, 6.22.

【0187】

実施例 96 (化合物 96 の製造)

7-(4-メチルフェニル)-N-(4-(ピペリジノメチル)フェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド (1.4 g)、よう化メチル (0.58 ml) のジメチルホルムアミド (50 ml) 溶液を、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、酢酸エチルを加え、析出した粗結晶をろ取した。エタノール-酢酸エチルから再結晶し、よう化 1-(N-(7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボニル)-4-アミノベンジル)-1-メチルピペリジニウム (化合物 96) (1.6 g) を無色結晶として得た。

mp 227-228°C(dec.).

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO-d_6): 1.45-1.70 (2H, m), 1.70-1.95 (4H, m), 2.34 (3H, s), 2.91 (3H, s), 3.00 (2H, br), 3.24-3.34 (4H, m), 4.31 (2H, br), 4.53 (2H, s), 7.06 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.27 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.36 (1H, s), 7.48-7.59 (5H, m), 7.75 (1H, s), 7.86 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 10.19 (1H, s).

IR(KBr) ν : 3289, 2938, 1649cm^{-1} .

Anal. for $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{IN}_2\text{O}_2$:

Calcd. C, 62.63; H, 5.93; N, 4.71.

Found C, 62.43; H, 5.91; N, 4.52.

【0188】

実施例 97 (化合物 97 の製造)

N-(4-クロロメチルフェニル)-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド (0.15 g)、1-メチルピペリジン (

0.14 ml) のジメチルホルムアミド (15 ml) 溶液を、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、酢酸エチルを加え、析出した粗結晶をろ取した。エタノール-ジエチルエーテルから再結晶し、塩化 1-(N-(7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボニル)-4-アミノベンジル)-1-メチルピペリジニウム (化合物 97) (0.15 g) を無色結晶として得た。

mp 231-232°C.

¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆): 1.45-1.65 (2H, m), 1.80-1.95 (4H, m), 2.34 (3H, s), 2.91 (3H, s), 2.97-3.05 (2H, m), 3.23-3.30 (4H, m), 4.25-4.35 (2H, m), 4.53 (2H, s), 7.06 (1H, d, J=8.4Hz), 7.27 (2H, d, J=8.4Hz), 7.38 (1H, s), 7.48-7.59 (5H, m), 7.75 (1H, s), 7.86 (2H, d, J=8.8Hz), 10.23 (1H, s).

IR(KBr) ν: 3227, 2969, 1665cm⁻¹.

Anal. for C₃₁H₃₅ClN₂O₂ · 0.5H₂O:

Calcd. C, 72.71; H, 7.09; N, 5.47.

Found C, 72.85; H, 6.93; N, 5.48.

【0189】

実施例 98 (化合物 98 の製造)

N-(4-クロロメチルフェニル)-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド (0.18 g)、1-エチルピペリジン (0.31 ml) のジメチルホルムアミド (5 ml) 溶液を 50°C、一晩加熱攪拌した。溶媒を留去し、酢酸エチルを加え、析出した粗結晶をろ取した。エタノール-酢酸エチルから再結晶し、塩化 1-(N-(7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボニル)-4-アミノベンジル)-1-エチルピペリジニウム (化合物 98) (0.17 g) を無色結晶として得た。

mp 209-210°C.

¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆): 1.34 (3H, t, J=6.9Hz), 1.38-1.66 (2H, m), 1.80-1.99 (4H, m), 2.34 (3H, s), 3.00 (2H, t, J=4.2Hz), 3.13-3.31 (6H, m), 4.30 (2H, t, J=4.2Hz), 4.50 (2H, s), 7.06 (1H, d, J=8.4Hz), 7.27 (2H, d, J=8.0Hz), 7.39 (1H, s), 7.46-7.59 (5H, m), 7.76 (1H, d, J=2.2Hz), 7.87 (2H, d, J=8.8Hz), 10.24 (1H, s).

IR(KBr) ν: 3202, 2946, 1645cm⁻¹.

Anal. for C₃₂H₃₇ClN₂O₂ · 0.3H₂O:

Calcd. C, 73.56; H, 7.25; N, 5.36.

Found C, 73.59; H, 7.26; N, 5.32.

【0190】

実施例 99 (化合物 99 の製造)

7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸 (0.15 g) のジクロロメタン (5 ml) 懸濁液に氷冷下、オキサリルクロリド (0.14 ml)、ジメチルホルムアミド (触媒量) を加え、室温で 2 時間攪拌した。溶媒を留去後、テトラヒドロフランに溶かし、1-(2-(4-アミノフェニル)エチル)ピペリジン (0.11 g) とトリエチルアミン (0.23 ml) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液中に氷冷下、滴下した。窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、得られた粗結晶を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、N-(4-(2-ピペリジノエチル)フェニル)-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド (化合物 99) (0.19 g) を無色結晶として得た。

mp 201-202°C.

¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃): 1.45-1.48 (2H, m), 1.50-1.65 (4H, m), 2.39 (3H, s), 2.47-2.58 (6H, m), 2.76-2.84 (2H, m), 3.07 (2H, t, J=4.4Hz), 4.36 (2H, t, J=4.4Hz), 7.05 (1H, d, J=8.0Hz), 7.17-7.26 (4H, m), 7.43-7.51 (7H, m).

IR(KBr) ν: 2933, 1652cm⁻¹.

Anal. for $C_{31}H_{34}N_2O_2$:

Calcd. C, 79.79; H, 7.34; N, 6.00.

Found C, 79.63; H, 7.42; N, 6.07.

【0191】

実施例100（化合物100の製造）

N-（4-（2-ピペリジノエチル）フェニル）-7-（4-メチルフェニル）-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド（0.09g）、よう化メチル（0.06ml）のジメチルホルムアミド（10ml）溶液を、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、酢酸エチルを加え、析出した粗結晶をろ取した。エタノール-ヘキサンから再結晶し、よう化N-（7-（4-メチルフェニル）-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボニル）-2-（4-アミノフェニル）エチル-N-メチルピペリジニウム（化合物100）（0.12g）を淡黄色結晶として得た。

10

mp 168-169°C.

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3): 1.65-1.95 (6H, m), 2.35 (3H, s), 2.95-3.05 (4H, m), 3.25 (3H, s), 3.61-3.85 (6H, m), 4.29 (2H, t, $J=4.2\text{Hz}$), 7.01 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.17-7.26 (4H, m), 7.40-7.50 (4H, m), 7.58 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.70 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 8.49 (1H, br).

IR(KBr) ν : 2949, 1656 cm^{-1} .

Anal. for $C_{32}H_{37}N_2O_2 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$:

Calcd. C, 62.24; H, 6.20; N, 4.54.

Found C, 61.92; H, 6.17; N, 4.57.

20

【0192】

実施例101（化合物101の製造）

7-（4-メチルフェニル）-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸（0.1g）のジクロロメタン（10ml）懸濁液に氷冷下、オキサリルクロリド（0.1ml）、ジメチルホルムアミド（触媒量）を加え、室温で2時間攪拌した。溶媒を留去後、テトラヒドロフランに溶かし、4-（N-メチル-N-（テトラヒドロピラン-4-イル）アミノメチル）アニリン（0.06g）とトリエチルアミン（0.12ml）のテトラヒドロフラン（5ml）溶液中に氷冷下、滴下した。窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラム（酢酸エチル）により精製した。得られた粗結晶を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、7-（4-メチルフェニル）-2-フェニル-N-（4-（N-テトラヒドロピラン-4-イル-N-メチルアミノ）メチル）フェニル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド（化合物101）（0.11g）を無色結晶として得た。

30

mp 178-179°C.

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3): 1.63-1.74 (4H, m), 2.20 (3H, s), 2.40 (3H, s), 2.56-2.66 (1H, m), 3.15-3.43 (4H, m), 3.56 (2H, s), 4.01-4.05 (2H, m), 5.09 (1H, dd, $J=2.2, 8.4\text{Hz}$), 7.10 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.17-7.57 (16H, m).

40

IR(KBr) ν : 2949, 2844, 1652 cm^{-1} .

Anal. for $C_{37}H_{38}N_2O_3$:

Calcd. C, 79.54; H, 6.86; N, 5.01.

Found C, 79.28; H, 6.96; N, 4.97.

【0193】

実施例102（化合物102の製造）

7-（4-メチルフェニル）-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸（0.1g）のジクロロメタン（10ml）懸濁液に氷冷下、オキサリルクロリド（0.1ml）、ジメチルホルムアミド（触媒量）を加え、室温で2時間攪拌した。溶媒を留去後、テトラヒドロフランに溶かし、1-（4-アミノベンジル）ピペリ

50

ジン (0.06 g) とトリエチルアミン (0.12 ml) のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液中に氷冷下、滴下した。窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラム (酢酸エチル) により精製した。得られた粗結晶を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、7-(4-メチルフェニル)-2-フェニル-N-(4-(ピペリジノメチル)フェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド (化合物 102) (0.12 g) を無色結晶として得た。

mp 210-211°C.

¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃): 1.40-1.47 (2H, m), 1.52-1.62 (4H, m), 2.34-2.40 (4H, m), 2.40 (3H, s), 3.23-3.31 (2H, m), 3.45 (2H, s), 5.09 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 7.10 (1H, d, J=8.4Hz), 7.23-7.56 (16H, m).

IR(KBr) ν: 2935, 1652cm⁻¹.

Anal. for C₃₆H₃₆N₂O₂:

Calcd. C, 81.79; H, 6.86; N, 5.30.

Found C, 81.45; H, 6.82; N, 5.28.

【0194】

実施例 103 (化合物 103 の製造)

7-(4-メチルフェニル)-2-フェニル-N-(4-(ピペリジノメチル)フェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド (0.08 g)、よう化メチル (0.05 ml) のジメチルホルムアミド (15 ml) 溶液を、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、酢酸エチルを加え、析出した粗結晶をろ取した。エタノール-酢酸エチルから再結晶し、よう化 1-(N-(7-(4-メチルフェニル)-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボニル)-4-アミノベンジル)-1-メチルピペリジニウム (化合物 103) (0.057 g) を無色結晶として得た。

mp 232-233°C(dec.).

¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆): 1.45-1.70 (2H, m), 1.75-1.95 (4H, m), 2.35 (3H, s), 2.91 (3H, s), 3.25-3.44 (6H, m), 4.53 (2H, s), 5.12 (1H, t, J=5.0Hz), 7.09 (1H, d, J=8.4Hz), 7.28 (2H, d, J=8.2Hz), 7.37-7.61 (11H, m), 7.81-7.87 (3H, m), 10.20 (1H, s).

IR(KBr) ν: 2949, 1650cm⁻¹.

Anal. for C₃₇H₃₉N₂O₂ · 0.2H₂O:

Calcd. C, 65.91; H, 5.89; N, 4.15.

Found C, 65.80; H, 5.84; N, 4.17.

【0195】

実施例 104 (化合物 104 の製造)

7-(4-メチルフェニル)-2-メチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸 (0.1 g) のジクロロメタン (5 ml) 懸濁液に氷冷下、オキサリクロリド (0.1 ml)、ジメチルホルムアミド (触媒量) を加え、室温で 2 時間攪拌した。溶媒を留去後、テトラヒドロフランに溶かし、4-(N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノメチル)アニリン (0.08 g) とトリエチルアミン (0.14 ml) のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液中に氷冷下、滴下した。窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、粗結晶を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、7-(4-メチルフェニル)-2-メチル-N-(4-(N-テトラヒドロピラン-4-イル-N-メチルアミノ)メチル)フェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド (化合物 104) (0.12 g) を無色結晶として得た。

mp 170-171°C.

¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃): 1.54 (3H, d, J=6.4Hz), 1.60-1.78 (4H, m), 2.22 (3H, s), 2.

39 (3H, s), 2.63-2.68 (1H, m), 2.85 (1H, ddd, J=2.6, 9.2, 17.6Hz), 3.14 (1H, d, J=17.6Hz), 3.37 (2H, dt, J=2.8, 11.3Hz), 3.58 (2H, s), 4.01-4.07 (2H, m), 4.24-4.30 (1H, m), 7.05 (1H, d, J=8.4Hz), 7.22-7.34 (4H, m), 7.43-7.56 (7H, m).

IR(KBr) ν : 2951, 2845, 1651 cm^{-1} .

Anal. for $\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_3$:

Calcd. C, 77.39; H, 7.31; N, 5.64.

Found C, 77.21; H, 7.43; N, 5.51.

【0196】

実施例105 (化合物105の製造)

7-(4-メチルフェニル)-2-メチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸 (0.1 g) のジクロロメタン (5 ml) 懸濁液に氷冷下、オキサリクロリド (0.1 ml)、ジメチルホルムアミド (触媒量) を加え、室温で2時間攪拌した。溶媒を留去後、テトラヒドロフランに溶かし、1-(4-アミノベンジル) ピペリジン (0.07 g) とトリエチルアミン (0.14 ml) のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液中に氷冷下、滴下した。窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、粗結晶を得た。酢酸エチルーヘキサンから再結晶して、7-(4-メチルフェニル)-2-メチル-N-(4-(ピペリジノメチル)フェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド (化合物105) (0.12 g) を無色結晶として得た。

mp 175-176°C.

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3): 1.40-1.45 (2H, m), 1.54 (3H, d, J=6.2Hz), 1.53-1.61 (4H, m), 2.30-2.40 (4H, m), 2.39 (3H, s), 2.85 (1H, ddd, J=2.6, 8.8, 18.0Hz), 3.14 (1H, d, J=18.0Hz), 3.47 (2H, s), 4.23-4.30 (1H, m), 7.05 (1H, d, J=8.8Hz), 7.16-7.36 (4H, m), 7.43-7.55 (7H, m).

IR(KBr) ν : 2936, 1651 cm^{-1} .

Anal. for $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_2$:

Calcd. C, 79.79; H, 7.34; N, 6.00.

Found C, 79.53; H, 7.35; N, 5.82.

【0197】

実施例106 (化合物106の製造)

N-(4-(シクロヘキシルチオメチル)フェニル)-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド (0.19 g) のジクロロメタン (5 ml) 溶液に氷冷下、70% m-クロロ過安息香酸 (0.097 g) を加えた。10分間攪拌後、チオ硫酸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、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラム (メタノール/ジクロロメタン) により精製した。得られた粗結晶をエタノールから再結晶して、N-(4-(シクロヘキシルスルフィニルメチル)フェニル)-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド (化合物106) (0.048 g) を無色結晶として得た。

mp 257-258°C(dec.).

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3): 1.19-1.69 (6H, m), 1.81-1.85 (3H, m), 2.01-2.08 (1H, m), 2.40 (3H, s), 2.40-2.49 (1H, m), 3.08 (2H, t, J=4.6Hz), 3.90 (2H, dd, J=13.2, 24.2Hz), 4.35 (2H, t, J=4.6Hz), 7.06 (1H, d, J=8.6Hz), 7.23-7.28 (4H, m), 7.44-7.54 (4H, m), 7.60 (2H, d, J=8.4Hz), 8.07 (1H, s).

IR(KBr) ν : 2930, 2853, 1659 cm^{-1} .

Anal. for $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{NO}_3\text{S} \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$:

Calcd. C, 73.72; H, 6.71; N, 2.77.

Found C, 73.66; H, 6.70; N, 2.80.

【0198】

実施例 107 (化合物 107 の製造)

N-(4-(シクロヘキシルスルフィニルメチル)フェニル)-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド (0.13 g) のクロロホルム (45 ml) 溶液に氷冷下、70% m-クロロ過安息香酸 (0.097 g) を加えた。室温で 30 分間攪拌後、チオ硫酸ナトリウム水溶液、炭酸水素ナトリウム水溶液、水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、粗結晶を得た。エタノール-ヘキサンから再結晶して、N-(4-(シクロヘキシルスルホニルメチル)フェニル)-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド (化合物 107) (0.11 g) を無色結晶として得た。
mp 250-251°C.

10

¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃): 1.18-1.26 (4H, m), 1.52-1.71 (2H, m), 1.87-1.94 (2H, m), 2.09-2.17 (2H, m), 2.40 (3H, s), 2.65-2.83 (1H, m), 3.08 (2H, t, J=4.6Hz), 4.18 (2H, s), 4.37 (2H, t, J=4.6Hz), 7.07 (1H, d, J=8.4Hz), 7.23-7.27 (2H, m), 7.38-7.53 (6H, m), 7.65 (2H, d, J=8.6Hz), 7.70 (1H, s).

IR(KBr) ν: 2932, 2857, 1667 cm⁻¹.

Anal. for C₃₁H₃₃NO₄S · 0.2H₂O:

Calcd. C, 71.70; H, 6.48; N, 2.70.

Found C, 71.70; H, 6.54; N, 2.79.

【0199】

実施例 108 (化合物 108 の製造)

20

7-(4-メチルフェニル)-N-(4-(フェニルチオメチル)フェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド (0.1 g) のジクロロメタン (30 ml) 溶液に -20 から -10 °C で、70% m-クロロ過安息香酸 (0.046 g) を加えた。30 分間攪拌後、チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、濃縮し、酢酸エチルで抽出した。有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、粗結晶を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、7-(4-メチルフェニル)-N-(4-(フェニルチオメチル)フェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド (化合物 108) (0.11 g) を無色結晶として得た。

mp 127-128°C.

30

¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃): 2.39 (3H, s), 3.06 (2H, t, J=4.6Hz), 4.01 (2H, s), 4.34 (2H, t, J=4.6Hz), 6.95 (2H, d, J=8.8Hz), 7.05 (1H, d, J=8.0Hz), 7.22-7.26 (3H, m), 7.37-7.53 (10H, m), 7.85 (1H, s).

IR(KBr) ν: 3026, 2925, 1652 cm⁻¹.

Anal. for C₃₁H₂₇NO₃S:

Calcd. C, 75.43; H, 5.51; N, 2.84.

Found C, 75.14; H, 5.55; N, 2.99.

【0200】

実施例 109 (化合物 109 の製造)

40

N-(4-(ベンジルチオメチル)フェニル)-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド (0.12 g) のジクロロメタン (25 ml) 溶液に -20 から -10 °C で、70% m-クロロ過安息香酸 (0.06 g) を加えた。10 分間攪拌後、チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、濃縮し、酢酸エチルで抽出した。有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、粗結晶を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、N-(4-(ベンジルスルフィニルメチル)フェニル)-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド (化合物 109) (0.08 g) を無色結晶として得た。

mp 208-209°C.

¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃): 2.39 (3H, s), 3.07 (2H, t, J=4.5Hz), 3.76-3.94 (4H, m), 4.

50

35 (2H, t, J=4.5Hz), 7.06 (1H, d, J=8.2Hz), 7.23-7.27 (6H, m), 7.35-7.53 (7H, m), 7.61 (2H, d, J=8.4Hz), 7.93 (1H, s).

IR(KBr) ν : 3030, 1662 cm^{-1} .

Anal. for $\text{C}_{32}\text{H}_{29}\text{NO}_3\text{S} \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$:

Calcd. C, 75.18; H, 5.80; N, 2.74.

Found C, 75.35; H, 5.81; N, 2.87.

【0201】

実施例110 (化合物110の製造)

7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸 (0.1 g) のジクロロメタン (5 ml) 懸濁液に氷冷下、オキサリルクロリド (0.1 ml)、ジメチルホルムアミド (触媒量) を加え、室温で2時間攪拌した。溶媒を留去後、テトラヒドロフランに溶かし、4-アミノベンジル 4-メチルフェニル スルホン (0.11 g) とトリエチルアミン (0.15 ml) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液中に氷冷下、滴下した。窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、粗結晶を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、N-(4-((4-メチルフェニル)スルホニル)メチルフェニル)-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド (化合物110) (0.13 g) を無色結晶として得た。

mp 230-231 $^{\circ}\text{C}$.

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3): 2.40 (3H, s), 2.43 (3H, s), 3.07 (2H, t, J=4.5Hz), 4.27 (2H, s), 4.36 (2H, t, J=4.5Hz), 7.04-7.10 (3H, m), 7.23-7.26 (5H, m), 7.43-7.55 (8H, m), 7.63 (1H, s).

IR(KBr) ν : 3027, 2884, 1663 cm^{-1} .

Anal. for $\text{C}_{32}\text{H}_{29}\text{NO}_4\text{S} \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$:

Calcd. C, 72.90; H, 5.62; N, 2.66.

Found C, 72.74; H, 5.73; N, 2.76.

【0202】

実施例111 (化合物111の製造)

N-(4-クロロメチルフェニル)-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド (0.1 g)、N-メチルシクロペンチルアミン (0.07 g) のジメチルホルムアミド (10 ml) 溶液を、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、粗結晶を得た。エタノール-ヘキサンから再結晶して、N-(4-((N-シクロペンチル-N-メチル)アミノメチル)フェニル)-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド (化合物111) (0.1 g) を無色結晶として得た。

mp 171-172 $^{\circ}\text{C}$.

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3): 1.45-1.75 (6H, m), 1.80-1.95 (2H, m), 2.13 (3H, s), 2.39 (3H, s), 2.70-2.80 (1H, m), 3.08 (2H, t, J=4.6Hz), 3.50 (2H, s), 4.35 (2H, t, J=4.6Hz), 7.06 (1H, d, J=8.0Hz), 7.22-7.33 (4H, m), 7.43-7.58 (7H, m).

IR(KBr) ν : 3340, 2958, 1646 cm^{-1} .

Anal. for $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$:

Calcd. C, 79.18; H, 7.37; N, 5.96.

Found C, 79.15; H, 7.18; N, 5.96.

【0203】

実施例112 (化合物112の製造)

N-(4-ヒドロキシメチルフェニル)-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド (0.15 g)、トリエチルアミン (0.14 ml) と4-ジメチルアミノピリジン (触媒量) のジクロロメタン溶液中に氷冷

下、塩化メタンスルホニル (0.04 ml) を滴下した。15 分間攪拌後、N-メチルシクロヘキシルアミン (0.15 ml) を加え、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラム (酢酸エチル/メタノール/トリエチルアミン) により精製した。得られた粗結晶を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、N-(4-(N-シクロヘキシル-N-メチル)アミノメチル)フェニル)-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド (化合物 112) (0.03 g) を無色結晶として得た。

mp 176-177°C.

¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃): 1.15-1.35 (6H, m), 1.70-1.95 (4H, m), 2.23 (3H, s), 2.39 (3H, s), 2.39-2.55 (1H, m), 3.08 (2H, t, J=4.6Hz), 3.59 (2H, s), 4.37 (2H, t, J=4.6Hz), 7.06 (1H, d, J=8.0Hz), 7.23-7.35 (5H, m), 7.44-7.58 (7H, m).

IR(KBr) ν: 2930, 2853, 1651cm⁻¹.

Anal. for C₃₂H₃₆N₂O₂ · 0.4H₂O:

Calcd. C, 78.78; H, 7.60; N, 5.74.

Found C, 78.97; H, 7.49; N, 5.94.

【0204】

実施例 113 (化合物 113 の製造)

N-(4-クロロメチルフェニル)-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド (0.09 g)、N-メチルシクロヘキシルアミン (0.04 g)、炭酸カリウム (0.1 g) のジメチルホルムアミド (10 ml) 溶液を、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、粗結晶を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、N-(4-(N-シクロヘキシル-N-メチル)アミノメチル)フェニル)-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド (化合物 113) (0.08 g) を無色結晶として得た。

mp 167-168°C.

¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃): 1.35-1.55 (8H, m), 1.55-1.80 (2H, m), 1.80-1.95 (2H, m), 2.16 (3H, s), 2.39 (3H, s), 2.55-2.70 (1H, m), 3.08 (2H, t, J=4.6Hz), 3.49 (2H, s), 4.35 (2H, t, J=4.6Hz), 7.05 (1H, d, J=8.4Hz), 7.22-7.33 (4H, m), 7.43-7.58 (7H, m).

IR(KBr) ν: 2927, 1650cm⁻¹.

Anal. for C₃₃H₃₈N₂O₂ · 0.1H₂O:

Calcd. C, 79.83; H, 7.76; N, 5.64.

Found C, 79.62; H, 7.43; N, 5.53.

【0205】

実施例 114 (化合物 114 の製造)

N-(4-クロロメチルフェニル)-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド (0.15 g)、シクロヘキシルアミン (0.17 ml) のジメチルホルムアミド (10 ml) 溶液を、室温で 2.5 時間攪拌した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラム (酢酸エチル/メタノール/トリエチルアミン) により精製した。得られた粗結晶をエタノール-ヘキサンから再結晶して、N-(4-(シクロヘキシルアミノ)メチル)フェニル)-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド (化合物 114) (0.09 g) を無色結晶として得た。

mp 183-184°C.

¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃): 1.17-1.30 (6H, m), 1.58-1.82 (4H, m), 2.39 (3H, s), 2.45-2.60 (1H, m), 3.08 (2H, t, J=4.6Hz), 3.81 (2H, s), 4.35 (2H, t, J=4.6Hz), 7.05 (1H, d, J=8.4Hz), 7.22-7.34 (5H, m), 7.43-7.55 (6H, m), 7.72 (1H, s).

IR(KBr) ν: 2928, 2853, 1647cm⁻¹.

Anal. for $C_{31}H_{34}N_2O_2 \cdot 0.5H_2O$:

Calcd. C, 78.28; H, 7.42; N, 5.89.

Found C, 78.56; H, 7.12; N, 6.01.

【0206】

実施例115（化合物115の製造）

N-（4-クロロメチルフェニル）-7-（4-メチルフェニル）-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド（0.15 g）、アニリン（0.1 ml）のジメチルホルムアミド（10 ml）溶液を、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラム（酢酸エチル／ヘキサン）により精製した。得られた粗結晶をエタノール-ヘキサンから再結晶して、N-（4-（（フェニルアミノ）メチル）フェニル）-7-（4-メチルフェニル）-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド（化合物115）（0.1 g）を無色結晶として得た。

mp 157-158°C.

^1H -NMR (δ ppm, $CDCl_3$): 2.39 (3H, s), 3.07 (2H, t, $J=4.8$ Hz), 4.31 (2H, s), 4.35 (2H, t, $J=4.8$ Hz), 6.62-6.76 (3H, m), 7.06 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.18-7.22 (5H, m), 7.36 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.43-7.60 (6H, m).

IR(KBr) ν : 1652, 1602 cm^{-1} .

Anal. for $C_{31}H_{28}N_2O_2$:

Calcd. C, 80.84; H, 6.13; N, 6.08.

Found C, 80.57; H, 6.09; N, 6.06.

【0207】

実施例116（化合物116の製造）

N-（4-クロロメチルフェニル）-7-（4-メチルフェニル）-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド（0.15 g）、N-メチルアニリン（0.06 ml）、炭酸カリウム（0.15 g）のジメチルホルムアミド（10 ml）懸濁液を、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、粗結晶を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、N-（4-（（N-メチル-N-フェニル）アミノメチル）フェニル）-7-（4-メチルフェニル）-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド（化合物116）（0.15 g）を無色結晶として得た。

mp 164-165°C.

^1H -NMR (δ ppm, $CDCl_3$): 2.39 (3H, s), 3.00 (3H, s), 3.06 (2H, t, $J=4.6$ Hz), 4.34 (2H, t, $J=4.6$ Hz), 4.51 (2H, s), 6.68-6.77 (3H, m), 7.05 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.19-7.26 (6H, m), 7.43-7.54 (6H, m), 7.60 (1H, s).

IR(KBr) ν : 3344, 3020, 1644 cm^{-1} .

Anal. for $C_{32}H_{30}N_2O_2$:

Calcd. C, 80.98; H, 6.37; N, 5.90.

Found C, 80.64; H, 6.32; N, 5.85.

【0208】

実施例117（化合物117の製造）

N-（4-クロロメチルフェニル）-7-（4-メチルフェニル）-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド（0.1 g）、ベンジルアミン塩酸塩（0.5 g）、炭酸カリウム（0.6 g）のジメチルホルムアミド（10 ml）懸濁液を、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラム（酢酸エチル／メタノール／トリエチルアミン）により精製した。得られた粗結晶を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、N-（4-（（ベンジルアミノ）

メチル)フェニル)-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド(化合物117)(0.08g)を無色結晶として得た。

mp 147-148°C.

¹H-NMR(δ ppm, CDCl₃): 2.39 (3H, s), 3.08 (2H, t, J=4.6Hz), 3.80 (2H, s), 3.81 (2H, s), 4.35 (2H, t, J=4.6Hz), 7.06 (1H, d, J=8.4Hz), 7.22-7.36 (9H, m), 7.43-7.61 (7H, m).

IR(KBr) δ: 3028, 1652cm⁻¹.

Anal. for C₃₂H₃₀N₂O₂ · 0.1H₂O:

Calcd. C, 80.68; H, 6.39; N, 5.88.

Found C, 80.43; H, 6.23; N, 5.95.

10

【0209】

実施例118(化合物118の製造)

N-(4-クロロメチルフェニル)-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド(0.1g)、N-メチルベンジルアミン(0.05ml)、炭酸カリウム(0.1g)のジメチルホルムアミド(5ml)懸濁液を、室温で2時間攪拌した。溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、粗結晶を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、N-(4-(N-ベンジル-N-メチル)アミノメチル)フェニル)-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド(化合物118)(0.09g)を無色結晶として得た。

20

mp 157-158°C.

¹H-NMR(δ ppm, CDCl₃): 2.18 (3H, s), 2.39 (3H, s), 3.06 (2H, t, J=4.6Hz), 3.50 (2H, s), 3.52 (2H, s), 4.34 (2H, t, J=4.6Hz), 7.05 (1H, d, J=8.0Hz), 7.22-7.30 (3H, m), 7.33-7.37 (5H, m), 7.43-7.57 (7H, m), 7.63 (1H, s).

IR(KBr) ν: 3336, 1643cm⁻¹.

Anal. for C₃₃H₃₂N₂O₂ · 0.2H₂O:

Calcd. C, 80.52; H, 6.63; N, 5.69.

Found C, 80.61; H, 6.49; N, 5.54.

【0210】

30

実施例119(化合物119の製造)

N-(4-クロロメチルフェニル)-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド(0.1g)、ジイソプロピルアミン(0.1ml)のジメチルホルムアミド(10ml)溶液を、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、粗結晶を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、N-(4-(ジイソプロピルアミノ)メチル)フェニル)-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド(化合物119)(0.11g)を無色結晶として得た。

mp 152-153°C.

40

¹H-NMR(δ ppm, CDCl₃): 1.02 (12H, d, J=6.6Hz), 2.39 (3H, s), 2.98-3.10 (4H, m), 3.62 (2H, s), 4.35 (2H, t, J=4.8Hz), 7.05 (1H, d, J=8.6Hz), 7.24 (2H, d, J=8.0Hz), 7.35-7.55 (9H, m).

IR(KBr) ν: 2964, 1646cm⁻¹.

Anal. for C₃₁H₃₆N₂O₂:

Calcd. C, 79.45; H, 7.74; N, 5.98.

Found C, 79.18; H, 7.66; N, 5.93.

【0211】

実施例120(化合物120の製造)

N-(4-クロロメチルフェニル)-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-

50

1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド (0.1 g)、N-エチルシクロヘキシルアミン (0.11 ml) のジメチルホルムアミド (10 ml) 溶液を、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、粗結晶を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、N-(4-((N-シクロヘキシル-N-エチル)アミノメチル)フェニル)-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド (化合物120) (0.1 g) を無色結晶として得た。

mp 166-167°C.

¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃): 0.98 (3H, t, J=7.2Hz), 1.02-1.26 (6H, m), 1.60-1.80 (4H, m), 2.39 (3H, s), 2.48-2.59 (3H, m), 3.08 (2H, t, J=4.5Hz), 3.59 (2H, s), 4.36 (2H, t, J=4.5Hz), 7.05 (1H, d, J=8.4Hz), 7.24 (2H, d, J=7.6Hz), 7.35 (2H, d, J=8.4Hz), 7.43-7.56 (7H, m).

IR(KBr) ν: 2929, 1648cm⁻¹.

Anal. for C₃₃H₃₈N₂O₂ · 0.2H₂O:

Calcd. C, 79.55; H, 7.77; N, 5.62.

Found C, 79.65; H, 7.63; N, 5.66.

【0212】

実施例121 (化合物121の製造)

N-(4-クロロメチルフェニル)-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド (0.1 g)、4-エチルアミノ-1-ベンジルピペリジン (0.11 g)、炭酸カリウム (0.05 g) のジメチルホルムアミド (10 ml) 懸濁液を、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、粗結晶を得た。ジエチルエーテル-ヘキサンから再結晶して、N-(4-((N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-N-エチル)アミノメチル)フェニル)-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド (化合物121) (0.13 g) を無色結晶として得た。

mp 121-122°C.

¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃): 0.98 (3H, t, J=7.1Hz), 1.55-1.75 (4H, m), 1.87-2.00 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.49-2.60 (3H, m), 2.90-2.96 (2H, m), 3.08 (2H, t, J=4.4Hz), 3.48 (2H, s), 3.60 (2H, s), 4.36 (2H, t, J=4.4Hz), 7.06 (1H, d, J=8.2Hz), 7.23-7.35 (9H, m), 7.44-7.55 (7H, m).

IR(KBr) ν: 2939, 1652cm⁻¹.

Anal. for C₃₉H₄₃N₃O₂:

Calcd. C, 79.97; H, 7.40; N, 7.17.

Found C, 79.95; H, 7.50; N, 7.28.

【0213】

実施例122 (化合物122の製造)

N-(4-クロロメチルフェニル)-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド (0.1 g)、アミノメチルシクロヘキサン (0.05 g)、炭酸カリウム (0.1 g) のジメチルホルムアミド (10 ml) 懸濁液を、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラム (酢酸エチル/メタノール/トリエチルアミン) により精製した。得られた粗結晶を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、N-(4-((シクロヘキシルメチル)アミノメチル)フェニル)-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド (化合物122) (0.06 g) を無色結晶として得た。

mp 154-155°C.

¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃): 0.88-0.99 (2H, m), 1.17-1.26 (4H, m), 1.43-1.56 (1H, m), 1

.65-1.78 (4H, m), 2.39 (3H, s), 2.45 (2H, d, J=6.6Hz), 3.07 (2H, t, J=4.5Hz), 3.76 (2H, s), 4.35 (2H, t, J=4.5Hz), 7.05 (1H, d, J=8.4Hz), 7.22-7.33 (5H, m), 7.43-7.61 (6H, m).

IR(KBr) ν : 3357, 2918, 1648 cm^{-1} .

Anal. for $\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$:

Calcd. C, 79.37; H, 7.58; N, 5.78.

Found C, 79.58; H, 7.50; N, 5.80.

【0214】

実施例123 (化合物123の製造)

N-(4-クロロメチルフェニル)-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド (0.1 g)、1-メチル-4-メチルアミノピペリジン (0.1 ml) のジメチルホルムアミド (5 ml) 溶液を、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、粗結晶を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、N-(4-(N-メチル-N-(1-メチルピペリジン-4-イル))アミノメチル)フェニル)-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド (化合物123) (0.03 g) を無色結晶として得た。

mp 183-184°C.

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3): 1.67-2.05 (6H, m), 2.20 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.39 (3H, s), 2.38-2.45 (1H, m), 2.91-2.96 (1H, m), 3.08 (2H, t, J=4.6Hz), 3.56 (2H, s), 4.36 (2H, t, J=4.5Hz), 7.06 (1H, d, J=8.0Hz), 7.22-7.33 (4H, m), 7.44-7.59 (7H, m).

IR(KBr) ν : 2939, 2785, 1652 cm^{-1} .

Anal. for $\text{C}_{32}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_2$:

Calcd. C, 77.54; H, 7.52; N, 8.48.

Found C, 77.34; H, 7.57; N, 8.56.

【0215】

実施例124 (化合物124の製造)

1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.1 g) を7-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸 (0.12 g) と4-(N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノメチル)アニリン (0.08 g) と1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.05 g) のジメチルホルムアミド (15 ml) 溶液中に氷冷下加えた。窒素雰囲気下、室温に戻し、4-ジメチルアミノピリジン (触媒量) と、トリエチルアミン (0.14 ml) を加え、一晩攪拌した。溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラム (酢酸エチル/メタノール/トリエチルアミン) により精製した。得られた粗結晶を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、7-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)-N-(4-(N-テトラヒドロピラン-4-イル-N-メチルアミノ)メチル)フェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド (化合物124) (0.15 g) を無色結晶として得た。

mp 220-221°C.

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3): 1.64-1.75 (4H, m), 2.22 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.58-2.71 (5H, m), 3.08 (2H, t, J=4.6Hz), 3.25-3.32 (4H, m), 3.37 (2H, dt, J=2.8, 11.4Hz), 3.58 (2H, s), 4.01-4.07 (2H, m), 4.35 (2H, t, J=4.6Hz), 6.97-7.06 (3H, m), 7.32 (2H, d, J=8.4Hz), 7.41-7.58 (7H, m).

IR(KBr) ν : 2946, 2841, 1663 cm^{-1} .

Anal. for $\text{C}_{35}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_3 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$:

10

20

30

40

50

Calcd. C, 73.01; H, 7.53; N, 9.73.

Found C, 73.25; H, 7.46; N, 9.72.

【0216】

実施例125（化合物125の製造）

N-（4-（（N-（1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル）-N-メチルアミノ）メチル）フェニル）-7-（4-メチルフェニル）-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド（0.14g）、トリフルオロ酢酸（5ml）のジクロロメタン（20ml）溶液を、室温で1.5時間攪拌した。炭酸水素ナトリウム水溶液を用いて反応液を中和後、溶媒を留去した。水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、粗結晶を得た。エタノール-ヘキサンから再結晶して、N-（4-（（N-メチル-N-（ピペリジン-4-イル））アミノメチル）フェニル）-7-（4-メチルフェニル）-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド（化合物125）（0.08g）を無色結晶として得た。

mp 129-130°C.

¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃): 1.68-1.95 (4H, m), 2.22 (3H, s), 2.39 (3H, s), 2.61-2.79 (3H, m), 3.08 (2H, t, J=4.5Hz), 3.25-3.33 (2H, m), 3.58 (2H, s), 4.36 (2H, t, J=4.5Hz), 7.06 (1H, d, J=8.4Hz), 7.23-7.33 (4H, m), 7.44-7.60 (7H, m).

IR(KBr) ν: 2929, 1683cm⁻¹.

【0217】

実施例126（化合物126の製造）および実施例127（化合物127の製造）

N-（4-クロロメチルフェニル）-7-（4-メチルフェニル）-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド（0.1g）、N,4-ジメチルシクロヘキシルアミン塩酸塩（0.08g）、炭酸カリウム（0.17g）のジメチルホルムアミド（10ml）懸濁液を、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラム（酢酸エチル）により精製した。得られた各粗結晶を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、N-（4-（（N-メチル-N-（4-メチルシクロヘキシル））アミノメチル）フェニル）-7-（4-メチルフェニル）-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミドの各異性体（化合物126（0.05g）、化合物127（0.03g））を無色結晶として得た。

（化合物126）:

mp 144-145°C.

¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃): 0.96 (3H, d, J=6.8Hz), 1.40-1.80 (9H, m), 2.17 (3H, s), 2.20-2.40 (1H, m), 2.39 (3H, s), 3.08 (2H, t, J=4.5Hz), 3.55 (2H, s), 4.36 (2H, t, J=4.5Hz), 7.05 (1H, d, J=8.4Hz), 7.22-7.34 (4H, m), 7.43-7.58 (7H, m).

IR(KBr) ν: 2927, 1650cm⁻¹.

Anal. for C₃₃H₃₈N₂O₂ · 0.2H₂O:

Calcd. C, 79.55; H, 7.77; N, 5.62.

Found C, 79.59; H, 7.68; N, 5.84.

（化合物127）:

mp 183-184°C.

¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃): 0.87 (3H, d, J=6.6Hz), 0.89-1.02 (2H, m), 1.26-1.89 (7H, m), 2.20 (3H, s), 2.20-2.40 (1H, m), 2.39 (3H, s), 3.08 (2H, t, J=4.6Hz), 3.56 (2H, s), 4.36 (2H, t, J=4.6Hz), 7.06 (1H, d, J=8.4Hz), 7.22-7.34 (5H, m), 7.44-7.55 (6H, m).

IR(KBr) ν: 2925, 1654cm⁻¹.

Anal. for C₃₃H₃₈N₂O₂ · 0.2H₂O:

Calcd. C, 79.55; H, 7.77; N, 5.62.

Found C, 79.48; H, 7.70; N, 5.83.

【0218】

実施例128（化合物128の製造）

7-（4-メチルフェニル）-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸（0.15g）のジクロロメタン（7ml）懸濁液に氷冷下、オキサリルクロリド（0.14ml）、ジメチルホルムアミド（触媒量）を加え、室温で2時間攪拌した。溶媒を留去後、テトラヒドロフランに溶かし、4-（N-メチル-N-（テトラヒドロピラン-4-イル）アミノメチル）アニリン（0.12g）とトリエチルアミン（0.23ml）のテトラヒドロフラン（10ml）溶液中に氷冷下、滴下した。窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、粗結晶を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶してN-（4-（N-メチル-N-（テトラヒドロピラン-4-イル）アミノメチル）フェニル）-7-（4-メチルフェニル）-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド（化合物128）（0.19g）を無色結晶として得た。

10

mp 162-163°C.

¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃): 1.59-1.74 (4H, m), 2.20 (3H, s), 2.39 (3H, s), 2.58-2.66 (1H, m), 3.07 (2H, t, J=4.5Hz), 3.37 (2H, dt, J=2.8, 11.0Hz), 3.56 (2H, s), 4.01-4.06 (2H, m), 4.35 (2H, t, J=4.5Hz), 7.05 (1H, d, J=8.4Hz), 7.22-7.33 (4H, m), 7.43-7.56 (6H, m), 7.62 (1H, s).

IR(KBr) ν: 3296, 2950, 1654cm⁻¹.

20

Anal. for C₃₁H₃₄N₂O₃ · 0.2H₂O:

Calcd. C, 76.58; H, 7.13; N, 5.76.

Found C, 76.51; H, 7.07; N, 5.53.

【0219】

実施例129（化合物129の製造）

7-（4-メチルフェニル）-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸（0.15g）のジクロロメタン（5ml）懸濁液に氷冷下、オキサリルクロリド（0.14ml）、ジメチルホルムアミド（触媒量）を加え、室温で2時間攪拌した。溶媒を留去後、テトラヒドロフランに溶かし、4-（N-メチル-N-（テトラヒドロピラン-3-イル）アミノメチル）アニリン（0.13g）とトリエチルアミン（0.23ml）のテトラヒドロフラン（10ml）溶液中に氷冷下、滴下した。窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラム（酢酸エチル）により精製した。得られた粗結晶を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、N-（4-（N-（テトラヒドロピラン-3-イル）N-メチル）アミノメチル）フェニル）-7-（4-メチルフェニル）-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド（化合物129）（0.18g）を無色結晶として得た。

30

mp 158-159°C.

¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃): 1.57-1.75 (3H, m), 2.00-2.05 (1H, m), 2.21 (3H, s), 2.39 (3H, s), 2.55-2.68 (1H, m), 3.08 (2H, t, J=4.7Hz), 3.22-3.39 (2H, m), 3.59 (2H, s), 3.84-3.90 (1H, m), 4.04-4.07 (1H, m), 4.37 (2H, t, J=4.7Hz), 7.06 (1H, d, J=8.0Hz), 7.23-7.32 (4H, m), 7.44-7.55 (7H, m).

40

IR(KBr) ν: 2941, 1652cm⁻¹.Anal. for C₃₁H₃₄N₂O₃:

Calcd. C, 77.15; H, 7.10; N, 5.80.

Found C, 77.12; H, 7.02; N, 5.88.

【0220】

実施例130（化合物130の製造）

7-（4-メチルフェニル）-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸（0.15g）のジクロロメタン（7ml）懸濁液に氷冷下、オキサリルクロリド（0

50

． 14 ml)、ジメチルホルムアミド(触媒量)を加え、室温で2時間攪拌した。溶媒を留去後、テトラヒドロフランに溶かし、4-(N-インダン-2-イル-N-メチル)アミノメチル)アニリン(0.14 g)とトリエチルアミン(0.23 ml)のテトラヒドロフラン(15 ml)溶液中に氷冷下、滴下した。窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、粗結晶を得た。酢酸エチル-エタノール-ヘキサンから再結晶して、N-(4-(N-インダン-2-イル-N-メチル)アミノメチル)フェニル)-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド(化合物130)(0.23 g)を無色結晶として得た。

10

mp 204-205°C.

¹H-NMR(δ ppm, CDCl₃): 2.19 (3H, s), 2.39 (3H, s), 2.94-3.18 (6H, m), 3.41-3.48 (1H, m), 3.57 (2H, s), 4.36 (2H, t, J=4.7Hz), 7.06 (1H, d, J=8.4Hz), 7.16-7.22 (6H, m), 7.33-7.57 (9H, m).

IR(KBr) ν: 1654cm⁻¹.

Anal. for C₃₅H₃₄N₂O₂ · 0.2H₂O:

Calcd. C,81.11; H,6.69; N,5.41.

Found C,81.06; H,6.57; N,5.49.

【0221】

実施例131(化合物131の製造)

20

7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸(0.15 g)のジクロロメタン(6 ml)懸濁液に氷冷下、オキサリルクロリド(0.14 ml)、ジメチルホルムアミド(触媒量)を加え、室温で2時間攪拌した。溶媒を留去後、テトラヒドロフランに溶かし、(E)-4-(N-4-tert-ブチルシクロヘキシル-N-メチル)アミノメチル)アニリン(0.15 g)とトリエチルアミン(0.23 ml)のテトラヒドロフラン(10 ml)溶液中に氷冷下、滴下した。窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、粗結晶を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、(E)-N-(4-(N-(4-tert-ブチルシクロヘキシル)-N-メチル)アミノメチル)フェニル)-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド(化合物131)(0.22 g)を無色結晶として得た。

30

mp 225-226°C.

¹H-NMR(δ ppm, CDCl₃): 0.84 (9H, s), 0.95-1.05 (2H, m), 1.22-1.33 (2H, m), 1.82-1.95 (5H, m), 2.20 (3H, s), 2.30-2.45 (1H, m), 2.39 (3H, s), 3.08 (2H, t, J=4.6Hz), 3.55 (2H, s), 4.36 (2H, t, J=4.6Hz), 7.06 (1H, d, J=8.0Hz), 7.22-7.34 (4H, m), 7.44-7.55 (7H, m).

IR(KBr) ν: 2943, 1652cm⁻¹.

Anal. for C₃₆H₄₄N₂O₂:

Calcd. C,80.56; H,8.26; N,5.22.

Found C,80.30; H,8.42; N,5.32.

40

【0222】

実施例132(化合物132の製造)

7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸(0.15 g)のジクロロメタン(6 ml)懸濁液に氷冷下、オキサリルクロリド(0.14 ml)、ジメチルホルムアミド(触媒量)を加え、室温で2時間攪拌した。溶媒を留去後、テトラヒドロフランに溶かし、(Z)-4-(N-4-tert-ブチルシクロヘキシル-N-メチル)アミノメチル)アニリン(0.15 g)とトリエチルアミン(0.23 ml)のテトラヒドロフラン(10 ml)溶液中に氷冷下、滴下した。窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽

50

和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、粗結晶を得た。ジエチル エーテル-ヘキサンから再結晶して、(Z)-N-(4-((N-(4-tert-butylcyclohexyl)-N-methyl)aminomethyl)phenyl)-7-(4-methylphenyl)-2,3-dihydro-1-benzoxepin-4-carboxamide (化合物132) (0.2 g) を無色結晶として得た。

mp 169-170°C.

¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃): 0.89 (9H, s), 1.05-1.20 (1H, m), 1.36-1.50 (6H, m), 2.06 (3H, s), 2.06-2.14 (2H, m), 2.30-2.32 (1H, m), 2.39 (3H, s), 3.09 (2H, t, J=4.8Hz), 3.50 (2H, s), 4.37 (2H, t, J=4.8Hz), 7.06 (1H, d, J=8.4Hz), 7.23-7.35 (4H, m), 7.44-7.54 (7H, m).

IR(KBr) ν: 2941, 1648cm⁻¹.

Anal. for C₃₆H₄₄N₂O₂ · 0.2H₂O:

Calcd. C, 80.02; H, 8.28; N, 5.18.

Found C, 80.23; H, 8.30; N, 5.22.

【0223】

実施例133 (化合物133の製造)

7-(4-methylphenyl)-2,3-dihydro-1-benzoxepin-4-carboxylic acid (0.15 g) のジクロロメタン (6 ml) 懸濁液に氷冷下、オキサリルクロリド (0.14 ml)、ジメチルホルムアミド (触媒量) を加え、室温で、2時間攪拌した。溶媒を留去後、テトラヒドロフランに溶かし、4-((N-(3,5-dimethylcyclohexyl)-N-methyl)aminomethyl)aniline (0.13 g) とトリエチルアミン (0.23 ml) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液中に氷冷下、滴下した。窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、粗結晶を得た。ジエチル エーテル-ヘキサンから再結晶して、N-(4-((N-methyl-N-(3,5-dimethylcyclohexyl))aminomethyl)phenyl)-7-(4-methylphenyl)-2,3-dihydro-1-benzoxepin-4-carboxamide (化合物133) (0.22 g) を無色結晶として得た。

mp 135-136°C.

¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃): 0.45-0.68 (1H, m), 0.84 (3H, s), 0.87 (3H, s), 0.96-1.03 (2H, m), 1.65-2.05 (5H, m), 2.06 (3H, s), 2.39 (3H, s), 2.39-2.42 (1H, m), 3.08 (2H, t, J=4.7Hz), 3.50 (2H, s), 4.36 (2H, t, J=4.7Hz), 7.06 (1H, d, J=8.4Hz), 7.16-7.32 (4H, m), 7.44-7.54 (7H, m).

IR(KBr) ν: 2947, 1652cm⁻¹.

Anal. for C₃₄H₄₀N₂O₂:

Calcd. C, 80.28; H, 7.93; N, 5.51.

Found C, 80.19; H, 7.95; N, 5.54.

【0224】

実施例134 (化合物134の製造)

7-(4-methylphenyl)-2,3-dihydro-1-benzoxepin-4-carboxylic acid (0.15 g) のジクロロメタン (6 ml) 懸濁液に氷冷下、オキサリルクロリド (0.14 ml)、ジメチルホルムアミド (触媒量) を加え、室温で2時間攪拌した。溶媒を留去後、テトラヒドロフランに溶かし、4-((N-(3,5-dimethylcyclohexyl)-N-methyl)aminomethyl)aniline (0.13 g) とトリエチルアミン (0.23 ml) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液中に氷冷下、滴下した。窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、粗結晶を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、N-(4-((N-methyl-N-(3,5-dimethylcyclohexyl))aminomethyl)phenyl)-7-(4-methylphenyl)-2,3-dihydro-1-benzoxepin-4-carboxamide (化合物134)

(0.2 g) を無色結晶として得た。

mp 173-174°C.

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3): 0.43-0.60 (1H, m), 0.81-0.99 (2H, m), 0.91 (3H, s), 0.95 (3H, s), 1.30-1.58 (3H, m), 1.79-1.84 (2H, m), 2.19 (3H, s), 2.39 (3H, s), 2.48-2.60 (1H, m), 3.08 (2H, t, $J=4.6\text{Hz}$), 3.55 (2H, s), 4.36 (2H, t, $J=4.6\text{Hz}$), 7.06 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.22-7.33 (4H, m), 7.44-7.55 (7H, m).

IR(KBr) ν : 2950, 1652 cm^{-1} .

Anal. for $\text{C}_{34}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$:

Calcd. C, 79.71; H, 7.95; N, 5.47.

Found C, 79.83; H, 7.83; N, 5.54.

10

【0225】

実施例 135 (化合物 135 の製造)

7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸 (0.12 g) のジクロロメタン (5 ml) 懸濁液に氷冷下、オキサリルクロリド (0.11 ml)、ジメチルホルムアミド (触媒量) を加え、室温で 2 時間攪拌した。溶媒を留去後、テトラヒドロフランに溶かし、4-((N-(3,5-ジメチルシクロヘキシル)-N-メチル)アミノメチル)アニリン (0.1 g) とトリエチルアミン (0.17 ml) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液中に氷冷下、滴下した。窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラム (酢酸エチル) により精製した。得られた粗結晶をジエチルエーテル-ヘキサンから再結晶して、N-(4-((N-メチル-N-(3,5-ジメチルシクロヘキシル))アミノメチル)フェニル)-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド (化合物 135) (0.08 g) を淡黄色結晶として得た。

20

mp 99-100°C.

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3): 0.82-1.13 (8H, m), 1.40-1.53 (2H, m), 1.64-1.85 (3H, m), 2.08-2.18 (1H, m), 2.18 (3H, s), 2.39 (3H, s), 2.69-2.81 (1H, m), 3.08 (2H, t, $J=4.8\text{Hz}$), 3.54 (2H, s), 4.35 (2H, t, $J=4.8\text{Hz}$), 7.05 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.22-7.33 (4H, m), 7.43-7.58 (7H, m).

30

IR(KBr) ν : 2923, 1652 cm^{-1} .

Anal. for $\text{C}_{34}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$:

Calcd. C, 78.88; H, 7.98; N, 5.41.

Found C, 78.88; H, 7.74; N, 5.50.

【0226】

実施例 136 (化合物 136 の製造)

7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸 (0.15 g) のジクロロメタン (5 ml) 懸濁液に氷冷下、オキサリルクロリド (0.14 ml)、ジメチルホルムアミド (触媒量) を加え、室温で 2 時間攪拌した。溶媒を留去後、テトラヒドロフランに溶かし、4-((N-メチル-N-n-プロピル)アミノメチル)アニリン (0.1 g) とトリエチルアミン (0.23 ml) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液中に氷冷下、滴下した。窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラム (酢酸エチル/メタノール/トリエチルアミン) により精製した。得られた粗結晶をジエチルエーテル-ヘキサンから再結晶して、N-(4-((N-メチル-N-n-プロピル)アミノメチル)フェニル)-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド (化合物 136) (0.1 g) を無色結晶として得た。

40

mp 142-143°C.

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3): 0.90 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.48-1.59 (2H, m), 2.19 (3H, s), 2.

50

2.37 (2H, m), 2.39 (3H, s), 3.08 (2H, t, $J=4.4\text{Hz}$), 3.47 (2H, s), 4.36 (2H, t, $J=4.4\text{Hz}$), 7.06 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.22-7.33 (4H, m), 7.43-7.57 (7H, m).

IR(KBr) ν : 2962, 1652, 1517cm^{-1} .

Anal. for $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$:

Calcd. C, 78.42; H, 7.35; N, 6.31.

Found C, 78.41; H, 7.21; N, 6.26.

【0227】

実施例137 (化合物137の製造)

N-(4-クロロメチルフェニル)-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド (0.1 g)、N-メチル-n-ブチルアミン (0.06 g) のジメチルホルムアミド (10 ml) 溶液を、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、粗結晶を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、N-(4-(N-n-ブチル-N-メチル)アミノメチル)フェニル)-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド (化合物137) (0.09 g) を無色結晶として得た。

mp $138-139^\circ\text{C}$.

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3): 0.91 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.27-1.55 (4H, m), 2.19 (3H, s), 2.33-2.39 (2H, m), 2.39 (3H, s), 3.08 (2H, t, $J=4.5\text{Hz}$), 3.47 (2H, s), 4.36 (2H, t, $J=4.5\text{Hz}$), 7.06 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.22-7.33 (4H, m), 7.44-7.58 (7H, m).

IR(KBr) ν : 2956, 2931, 1652cm^{-1} .

Anal. for $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$:

Calcd. C, 78.64; H, 7.57; N, 6.11.

Found C, 78.83; H, 7.44; N, 6.19.

【0228】

実施例138 (化合物138の製造)

7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸 (0.15 g) のジクロロメタン (5 ml) 懸濁液に氷冷下、オキサリルクロリド (0.14 ml)、ジメチルホルムアミド (触媒量) を加え、室温で2時間攪拌した。溶媒を留去後、テトラヒドロフランに溶かし、4-(N-イソプロピル-N-メチル)アミノメチル)アニリン (0.1 g) とトリエチルアミン (0.23 ml) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液中に氷冷下、滴下した。窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、粗結晶を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、N-(4-(N-イソプロピル-N-メチル)アミノメチル)フェニル)-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド (化合物138) (0.18 g) を無色結晶として得た。

mp $181-182^\circ\text{C}$.

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3): 1.07 (6H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 2.15 (3H, s), 2.39 (3H, s), 2.83-2.96 (1H, m), 3.08 (2H, t, $J=4.7\text{Hz}$), 3.49 (2H, s), 4.36 (2H, t, $J=4.7\text{Hz}$), 7.06 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.22-7.34 (4H, m), 7.44-7.55 (7H, m).

IR(KBr) ν : 2968, 1652cm^{-1} .

Anal. for $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2$:

Calcd. C, 79.06; H, 7.32; N, 6.36.

Found C, 78.87; H, 7.30; N, 6.33.

【0229】

実施例139 (化合物139の製造)

7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸 (0.15 g) のジクロロメタン (5 ml) 懸濁液に氷冷下、オキサリルクロリド (0.14 ml)、ジメチルホルムアミド (触媒量) を加え、室温で2時間攪拌した。溶媒を

留去後、テトラヒドロフランに溶かし、4-((N-sec-ブチル-N-メチル)アミノメチル)アニリン(0.12g)とトリエチルアミン(0.23ml)のテトラヒドロフラン(10ml)溶液中に氷冷下、滴下した。窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラム(酢酸エチル)により精製した。得られた粗結晶を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、N-(4-((N-sec-ブチル-N-メチル)アミノメチル)フェニル)-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド(化合物139)(0.12g)を無色結晶として得た。

mp 152-153°C.

¹H-NMR(δ ppm, CDCl₃): 0.89-1.01 (6H, m), 1.22-1.39 (1H, m), 1.50-1.67 (1H, m), 2.13 (3H, s), 2.39 (3H, s), 2.54-2.65 (1H, m), 3.08 (2H, t, J=4.7Hz), 3.44 (1H, d, J=13.2Hz), 3.56 (1H, d, J=13.2Hz), 4.36 (2H, t, J=4.7Hz), 7.06 (2H, d, J=8.0Hz), 7.22-7.35 (4H, m), 7.44-7.54 (7H, m).

IR(neat) ν: 2964, 1652cm⁻¹.

Anal. for C₃₀H₃₄N₂O₂ · 0.2H₂O:

Calcd. C, 78.64; H, 7.57; N, 6.11.

Found C, 78.88; H, 7.39; N, 6.16.

【0230】

実施例140(化合物140の製造)

N-(4-クロロメチルフェニル)-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド(0.1g)、N-メチルイソブチルアミン(0.06g)のジメチルホルムアミド(10ml)溶液を、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、粗結晶を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、N-(4-((N-イソブチル-N-メチル)アミノメチル)フェニル)-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド(化合物140)(0.08g)を無色結晶として得た。

mp 137-138°C.

¹H-NMR(δ ppm, CDCl₃): 0.90 (6H, d, J=6.6Hz), 1.78-1.88 (1H, m), 2.10 (2H, d, J=7.4Hz), 2.16 (3H, s), 2.39 (3H, s), 3.08 (2H, t, J=4.6Hz), 3.44 (2H, s), 4.36 (2H, t, J=4.6Hz), 7.06 (1H, d, J=8.0Hz), 7.23-7.34 (4H, m), 7.44-7.57 (7H, m).

IR(KBr) ν: 2954, 1652cm⁻¹.

Anal. for C₃₀H₃₄N₂O₂:

Calcd. C, 79.26; H, 7.54; N, 6.16.

Found C, 78.99; H, 7.38; N, 6.21.

【0231】

実施例141(化合物141の製造)

7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸(0.1g)のジクロロメタン(5ml)懸濁液に氷冷下、オキサリルクロリド(0.1ml)、ジメチルホルムアミド(触媒量)を加え、室温で2時間攪拌した。溶媒を留去後、テトラヒドロフランに溶かし、4-((N-tert-ブチル-N-メチル)アミノメチル)アニリン(0.08g)とトリエチルアミン(0.12ml)のテトラヒドロフラン(10ml)溶液中に氷冷下、滴下した。窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、粗結晶を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、N-(4-((N-tert-ブチル-N-メチル)アミノメチル)フェニル)-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド(化合物141)(0.12g)を無色結晶として得た。

mp 122-123°C.

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3): 1.16 (9H, s), 2.09 (3H, s), 2.39 (3H, s), 3.08 (2H, t, $J=4.7\text{Hz}$), 3.49 (2H, s), 4.36 (2H, t, $J=4.7\text{Hz}$), 7.06 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.23-7.36 (4H, m), 7.44-7.54 (7H, m).

IR(KBr) ν : 2971, 1651, 1599, 1516cm^{-1} .

Anal. for $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_2$:

Calcd. C, 79.26; H, 7.54; N, 6.16.

Found C, 79.16; H, 7.55; N, 5.98.

【0232】

実施例142 (化合物142の製造)

7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸 (0.1 g) のジクロロメタン (5 ml) 懸濁液に氷冷下、オキサリルクロリド (0.1 ml)、ジメチルホルムアミド (触媒量) を加え、室温で2時間攪拌した。溶媒を留去後、テトラヒドロフランに溶かし、4-((N-メチル-N-(ペンタン-3-イル))アミノメチル)アニリン (0.08 g) とトリエチルアミン (0.12 ml) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液中に氷冷下、滴下した。窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、粗結晶を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、N-(4-((N-メチル-N-(ペンタン-3-イル))アミノメチル)フェニル)-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド (化合物142) (0.12 g) を無色結晶として得た。

mp 133-134°C.

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3): 0.94 (6H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.26-1.53 (4H, m), 2.13 (3H, s), 2.24-2.31 (1H, m), 2.40 (3H, s), 3.09 (2H, t, $J=4.4\text{Hz}$), 3.55 (2H, s), 4.37 (2H, t, $J=4.4\text{Hz}$), 7.06 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.17-7.36 (4H, m), 7.44-7.54 (7H, m).

IR(KBr) ν : 2930, 1649, 1597, 1518cm^{-1} .

Anal. for $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_2$:

Calcd. C, 79.45; H, 7.74; N, 5.98.

Found C, 79.06; H, 7.56; N, 5.98.

【0233】

実施例143 (化合物143の製造)

7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸 (0.1 g) のジクロロメタン (5 ml) 懸濁液に氷冷下、オキサリルクロリド (0.1 ml)、ジメチルホルムアミド (触媒量) を加え、室温で2時間攪拌した。溶媒を留去後、テトラヒドロフランに溶かし、4-((N-メチル-N-(ノルボルナン-2-イル))アミノメチル)アニリン (0.09 g) とトリエチルアミン (0.12 ml) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液中に氷冷下、滴下した。窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラム (酢酸エチル/ヘキサン) により精製した。酢酸エチル (10 ml) に溶かし、氷冷下、4 N 塩酸-酢酸エチル溶液 (0.2 ml) を加えた後、溶媒を留去し、粗結晶を得た。エタノール-ヘキサンから再結晶して、N-(4-((N-メチル-N-(ノルボルナン-2-イル))アミノメチル)フェニル)-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド塩酸塩 (化合物143) (0.16 g) を無色結晶として得た。

mp 268-269°C(dec.).

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO-d_6): 1.24-1.55 (6H, m), 1.99-2.15 (3H, m), 2.28 (1H, br), 2.34 (3H, s), 2.51-2.63 (3H, m), 2.82 (1H, br), 3.00 (2H, br), 4.04-4.45 (4H, m), 7.06 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.33 (2H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.38 (1H, s), 7.48-7.59 (5H, m), 7.75-7.85 (3H, m), 9.52 (0.5H, br), 9.83 (0.5H, br), 10.18 (1H, s).

IR(KBr) ν : 2957, 2492, 1661 cm^{-1} .

Anal. for $\text{C}_{33}\text{H}_{37}\text{ClN}_2\text{O}_2 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$:

Calcd. C, 74.40; H, 7.08; N, 5.26.

Found C, 74.34; H, 7.05; N, 5.19.

【0234】

実施例144 (化合物144の製造)

7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸 (0.15 g) のジクロロメタン (5 ml) 懸濁液に氷冷下、オキサリルクロリド (0.14 ml)、ジメチルホルムアミド (触媒量) を加え、室温で2時間攪拌した。溶媒を留去後、テトラヒドロフランに溶かし、4-(2-(N-シクロヘキシル-N-メチル)アミノエチル)アニリン (0.15 g) とトリエチルアミン (0.23 ml) のテトラヒドロフラン (15 ml) 溶液中に氷冷下、滴下した。窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、粗結晶を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、N-(4-(2-(N-シクロヘキシル-N-メチル)アミノ)エチル)フェニル)-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド (化合物144) (0.23 g) を無色結晶として得た。

mp 154-155°C.

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3): 1.18-1.30 (6H, m), 1.65-1.80 (4H, m), 2.35 (3H, s), 2.39 (3H, s), 2.39-2.50 (1H, m), 2.66-2.73 (4H, m), 3.08 (2H, t, $J=4.6\text{Hz}$), 4.36 (2H, t, $J=4.6\text{Hz}$), 7.06 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.18-7.26 (4H, m), 7.44-7.55 (7H, m).

IR(KBr) ν : 2929, 2854, 1648 cm^{-1} .

Anal. for $\text{C}_{33}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$:

Calcd. C, 79.26; H, 7.78; N, 5.60.

Found C, 79.26; H, 7.48; N, 5.62.

【0235】

実施例145 (化合物145の製造)

7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸 (0.1 g) のジクロロメタン (5 ml) 懸濁液に氷冷下、オキサリルクロリド (0.1 ml)、ジメチルホルムアミド (触媒量) を加え、室温で2時間攪拌した。溶媒を留去後、テトラヒドロフランに溶かし、4-(1-ヒドロキシ-2-ピペリジノエチル)アニリン (0.09 g) とトリエチルアミン (0.12 ml) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液中に氷冷下、滴下した。窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、粗結晶を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、N-(4-(1-ヒドロキシ-2-ピペリジノエチル)フェニル)-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド (化合物145) (0.14 g) を無色結晶として得た。

mp 212-213°C.

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3): 1.44-1.52 (2H, m), 1.56-1.69 (4H, m), 2.32-2.47 (4H, m), 2.40 (3H, s), 2.65-2.74 (2H, m), 3.08 (2H, t, $J=4.5\text{Hz}$), 4.37 (2H, t, $J=4.5\text{Hz}$), 4.72 (1H, dd, $J=3.8, 10.0\text{Hz}$), 7.06 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.25 (2H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 7.35-7.59 (9H, m).

IR(KBr) ν : 2936, 1651, 1520 cm^{-1} .

Anal. for $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_3$:

Calcd. C, 77.15; H, 7.10; N, 5.80.

Found C, 76.95; H, 7.34; N, 5.69.

【0236】

実施例146 (化合物146の製造)

7-(3-ピリジル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸(0.15g)、4-(N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノメチル)アニリン(0.12g)とトリエチルアミン(0.16ml)のジメチルホルムアミド(50ml)溶液中に氷冷下、シアノりん酸ジエチル(0.1ml)を加え、窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラム(メタノール/酢酸エチル/トリエチルアミン)により精製し、粗結晶を得た。エタノール-ヘキサンから再結晶して、7-(3-ピリジル)-N-(4-((N-テトラヒドロピラン-4-イル-N-メチルアミノ)メチル)フェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド(化合物146)(0.06g)を無色結晶として得た。

mp 158-159°C.

¹H-NMR(δ ppm, CDCl₃): 1.64-1.71 (4H, m), 2.23 (3H, s), 2.65-2.75 (1H, m), 3.11 (2H, t, J=4.8Hz), 3.37 (2H, dt, J=2.4, 11.0Hz), 3.60 (2H, s), 4.01-4.07 (2H, m), 4.38 (2H, t, J=4.8Hz), 7.12 (1H, d, J=8.4Hz), 7.31-7.40 (3H, m), 7.44-7.58 (4H, m), 7.66 (1H, br), 7.84 (1H, d, J=7.6Hz), 8.58 (1H, d, J=4.8Hz), 8.82 (1H, d, J=2.2Hz).

IR(KBr) ν: 2949, 2845, 1661cm⁻¹.

Anal. for C₂₉H₃₁N₃O₃ · 0.5H₂O:

Calcd. C, 72.78; H, 6.74; N, 8.78.

Found C, 72.72; H, 6.72; N, 8.95.

【0237】

実施例147(化合物147の製造)

7-(4-ピリジル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸(0.15g)、4-(N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノメチル)アニリン(0.12g)とトリエチルアミン(0.16ml)のジメチルホルムアミド(50ml)溶液中に氷冷下、シアノりん酸ジエチル(0.1ml)を加え、窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラム(メタノール/酢酸エチル/トリエチルアミン)により精製し、粗結晶を得た。エタノール-ヘキサンから再結晶して、7-(4-ピリジル)-N-(4-((N-テトラヒドロピラン-4-イル-N-メチルアミノ)メチル)フェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド(化合物147)(0.07g)を淡褐色結晶として得た。

mp 186-187°C.

¹H-NMR(δ ppm, CDCl₃): 1.67-1.73 (4H, m), 2.23 (3H, s), 2.60-2.75 (1H, m), 3.11 (2H, t, J=4.6Hz), 3.37 (2H, dt, J=3.0, 11.0Hz), 3.60 (2H, s), 4.01-4.07 (2H, m), 4.38 (2H, t, J=4.6Hz), 7.12 (1H, d, J=8.0Hz), 7.34 (2H, d, J=8.4Hz), 7.45-7.51 (3H, m), 7.55-7.59 (3H, m), 7.82 (1H, br), 8.64 (2H, d, J=5.8Hz).

IR(KBr) ν: 2948, 1659cm⁻¹.

Anal. for C₂₉H₃₁N₃O₃ · 0.5H₂O:

Calcd. C, 72.78; H, 6.74; N, 8.78.

Found C, 72.64; H, 6.51; N, 8.85.

【0238】

実施例148(化合物148の製造)

7-(2-フリル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸(0.15g)、4-(N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノメチル)アニリン(0.15g)とトリエチルアミン(0.25ml)のジメチルホルムアミド(10ml)溶液中に氷冷下、シアノりん酸ジエチル(0.13ml)を加え、窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラム(メタノール/酢酸エチル/トリエチルアミン)により精製し、粗結晶を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、7-(2-フリル)-N-(4-((N-テトラヒドロピラン-4-イル-N-メチルアミノ)メチル)フェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド(化合物148)(0.1g)を褐色結晶として得た。

mp 166-167°C(dec.).

¹H-NMR(δ ppm, CDCl₃): 1.64-1.78 (4H, m), 2.22 (3H, s), 2.60-2.75 (1H, m), 3.06 (2H, t, J=4.6Hz), 3.37 (2H, dt, J=3.0, 11.1Hz), 3.59 (2H, s), 4.02-4.07 (2H, m), 4.33 (2H, t, J=4.6Hz), 6.46 (1H, dd, J=1.8, 3.3Hz), 6.56 (1H, d, J=3.3Hz), 7.01 (2H, d, J=8.4Hz), 7.21 (1H, s), 7.32 (2H, d, J=8.6Hz), 7.44 (1H, d, J=1.8Hz), 7.50-7.62 (4H, m), 7.73 (1H, s).

IR(KBr) ν: 2951, 1659cm⁻¹.

Anal. for C₂₈H₃₀N₂O₄ · 0.5H₂O:

Calcd. C, 71.93; H, 6.68; N, 5.99.

Found C, 71.97; H, 6.52; N, 6.08.

10

【0239】

実施例149 (化合物149の製造)

7-(4-ジメチルアミノフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸(0.15g)、4-(N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノメチル)アニリン(0.11g)とトリエチルアミン(0.2ml)のジメチルホルムアミド(15ml)溶液中に氷冷下、シアノりん酸ジエチル(0.11ml)を加え、窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラム(メタノール/酢酸エチル/トリエチルアミン)により精製し、粗結晶を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、7-(4-ジメチルアミノフェニル)-N-(4-((N-テトラヒドロピラン-4-イル-N-メチルアミノ)メチル)フェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド(化合物149)(0.07g)を淡褐色結晶として得た。

20

mp 208-209°C(dec.).

¹H-NMR(δ ppm, CDCl₃): 1.63-1.78 (4H, m), 2.20 (3H, s), 2.59-2.70 (1H, m), 2.98 (6H, s), 3.04 (2H, t, J=4.5Hz), 3.36 (2H, dt, J=2.6, 11.0Hz), 3.56 (2H, s), 4.00-4.06 (2H, m), 4.31 (2H, t, J=4.5Hz), 6.78 (2H, d, J=8.8Hz), 7.01 (1H, d, J=8.0Hz), 7.24-7.31 (3H, m), 7.39-7.46 (4H, m), 7.55 (2H, d, J=8.4Hz), 7.79 (1H, s).

IR(KBr) ν: 2949, 2845, 1659cm⁻¹.

Anal. for C₃₂H₃₇N₃O₃ · 0.3H₂O:

Calcd. C, 74.33; H, 7.33; N, 8.13.

Found C, 74.11; H, 7.22; N, 8.21.

30

【0240】

実施例150 (化合物150の製造)

1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.13g)を7-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸(0.15g)、4-(N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノメチル)アニリン(0.1g)と1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(0.07g)のジメチルホルムアミド(10ml)溶液中に氷冷下加えた。窒素雰囲気下、室温で3時間攪拌後、4-ジメチルアミノピリジン(触媒量)と、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(0.2ml)を加え、一晩攪拌した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラム(メタノール/酢酸エチル/トリエチルアミン)により精製し、粗結晶を得た。エタノール-ヘキサンから再結晶して、7-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)-N-(4-((N-テトラヒドロピラン-4-イル-N-メチルアミノ)メチル)フェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド(化合物150)(0.08g)を無色結晶として得た。

40

mp 210-211°C.

¹H-NMR(δ ppm, CDCl₃): 1.69-1.78 (8H, m), 1.99-2.06 (4H, m), 2.21 (3H, s), 2.55-2.70 (1H, m), 3.07 (2H, t, J=4.5Hz), 3.30-3.38 (4H, m), 3.38-3.57 (2H, m), 3.57 (2H, s), 4.01-4.06 (2H, m), 4.35 (2H, t, J=4.5Hz), 6.63 (2H, d, J=8.8Hz), 7.02 (1H, d, J=8.4Hz), 7.31 (2H, d, J=8.4Hz), 7.40-7.48 (4H, m), 7.54 (2H, d, J=8.4Hz),

50

7.61 (1H, s).

IR(KBr) ν : 2951, 2841, 1653 cm^{-1} .

Anal. for $\text{C}_{34}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_3$:

Calcd. C, 75.95; H, 7.31; N, 7.81.

Found C, 75.70; H, 7.10; N, 7.83.

【0241】

実施例151 (化合物151の製造)

1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.13 g) を7-(4-ピペリジノフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸 (0.15 g) と4-(N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノメチル)アニリン (0.1 g) と1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.07 g) のジメチルホルムアミド (10 ml) 溶液中に氷冷下加えた。窒素雰囲気下、室温に戻し、4-ジメチルアミノピリジン (触媒量) と、トリエチルアミン (0.18 ml) を加え、一晚攪拌した。溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、粗結晶を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、7-(4-(N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ)メチル)フェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド (化合物151) (0.18 g) を無色結晶として得た。

mp 197-198°C.

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3): 1.58-1.70 (2H, m), 1.70-1.73 (4H, m), 2.21 (3H, s), 2.55-2.70 (1H, m), 3.08 (2H, t, $J=4.6\text{Hz}$), 3.18-3.23 (4H, m), 3.37 (2H, dt, $J=2.4, 11.0\text{Hz}$), 3.57 (2H, s), 4.01-4.07 (2H, m), 4.35 (2H, t, $J=4.6\text{Hz}$), 6.63 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.97-7.05 (3H, m), 7.31 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.43-7.57 (7H, m).

IR(KBr) ν : 2938, 2847, 1651 cm^{-1} .

Anal. for $\text{C}_{35}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$:

Calcd. C, 74.97; H, 7.55; N, 7.49.

Found C, 75.26; H, 7.53; N, 7.63.

【0242】

実施例152 (化合物152の製造)

1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.12 g) を7-(4-モルホリノフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸 (0.15 g) と4-(N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノメチル)アニリン (0.1 g) と1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.06 g) のジメチルホルムアミド (15 ml) 溶液中に氷冷下加えた。窒素雰囲気下、室温に戻し、4-ジメチルアミノピリジン (触媒量) と、トリエチルアミン (0.18 ml) を加え、一晚攪拌した。水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、粗結晶を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、N-(4-(N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノメチル)フェニル)-7-(4-モルホリノフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド (化合物152) (0.17 g) を淡褐色結晶として得た。

mp 238-239°C(dec.).

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3): 1.58-1.77 (4H, m), 2.21 (3H, s), 2.55-2.75 (1H, m), 3.08 (2H, t, $J=4.6\text{Hz}$), 3.19-3.24 (4H, m), 3.37 (2H, dt, $J=3.0, 11.3\text{Hz}$), 3.57 (2H, s), 3.87-3.91 (4H, m), 4.01-4.11 (2H, m), 4.36 (2H, t, $J=4.6\text{Hz}$), 6.98 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.05 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.27-7.34 (3H, m), 7.42-7.57 (6H, m).

IR(KBr) ν : 2961, 2847, 1660 cm^{-1} .

Anal. for $\text{C}_{34}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$:

Calcd. C, 72.57; H, 7.16; N, 7.47.

Found C, 72.79; H, 7.08; N, 7.35.

【0243】

実施例153（化合物153の製造）

1-エチル-3-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（0.13g）を7-（4-（1-イミダゾリル）フェニル）-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸（0.13g）と4-（N-メチル-N-（テトラヒドロピラン-4-イル）アミノメチル）アニリン（0.11g）と1-ヒドロキシベンゾトリアゾール（0.07g）のジメチルホルムアミド（20ml）溶液中に氷冷下加えた。窒素雰囲気下、室温に戻し、4-ジメチルアミノピリジン（触媒量）と、トリエチルアミン（0.2ml）を加え、一晩攪拌した。溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラム（酢酸エチル／メタノール／トリエチルアミン）により精製した。得られた粗結晶をエタノール-ヘキサンから再結晶して、7-（4-（1-イミダゾリル）フェニル）-N-（4-（（N-テトラヒドロピラン-4-イル-N-メチルアミノ）メチル）フェニル）-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド（化合物153）（0.11g）を淡黄色結晶として得た。

mp 194-195°C.

¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃): 1.63-1.80 (4H, m), 2.21 (3H, s), 2.59-2.70 (1H, m), 3.10 (2H, t, J=4.6Hz), 3.37 (2H, dt, J=2.6, 11.8Hz), 3.58 (2H, s), 4.00-4.08 (2H, m), 4.39 (2H, t, J=4.6Hz), 7.11 (1H, d, J=8.2Hz), 7.23-7.24 (1H, m), 7.30-7.34 (4H, m), 7.42-7.46 (3H, m), 7.51 (1H, s), 7.57 (2H, d, J=8.6Hz), 7.65 (2H, d, J=8.6Hz), 7.84 (1H, br), 7.91 (1H, s).

IR(KBr) ν: 2949, 2843, 1651cm⁻¹.

Anal. for C₃₃H₃₄N₄O₃ · 0.2H₂O:

Calcd. C, 73.64; H, 6.44; N, 10.41.

Found C, 73.63; H, 6.23; N, 10.46.

【0244】

実施例154（化合物154の製造）

1-エチル-3-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（0.1g）を7-（4-ジメチルアミノフェニル）-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸（0.1g）と1-（4-アミノベンジル）ホスホリナ-1-オキシド（0.08g）と1-ヒドロキシベンゾトリアゾール（0.05g）のジメチルホルムアミド（7ml）溶液中に氷冷下加えた。窒素雰囲気下、室温に戻し、4-ジメチルアミノピリジン（触媒量）と、トリエチルアミン（0.15ml）を加え、一晩攪拌した。溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラム（酢酸エチル／メタノール／トリエチルアミン）により精製した。得られた粗結晶をエタノール-ヘキサンから再結晶して、7-（4-ジメチルアミノフェニル）-N-（4-（（1-オキシホスホリナ-1-イル）メチル）フェニル）-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド（化合物154）（0.12g）を無色結晶として得た。

mp 293-294°C(dec.).

¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃): 1.35-1.55 (2H, m), 1.60-1.75 (6H, m), 1.75-2.05 (2H, m), 3.00 (6H, s), 3.09 (2H, t, J=4.7Hz), 3.13 (2H, d, J=13.6Hz), 4.35 (2H, t, J=4.7Hz), 6.80 (2H, d, J=8.8Hz), 7.03 (1H, d, J=8.4Hz), 7.21-7.27 (3H, m), 7.41-7.51 (4H, m), 7.60 (2H, d, J=8.2Hz), 8.24 (1H, br).

IR(KBr) ν: 2940, 1665cm⁻¹.

Anal. for C₃₁H₃₅N₂O₃P:

Calcd. C, 72.35; H, 6.86; N, 5.44.

Found C, 72.00; H, 6.84; N, 5.45.

【0245】

実施例 155 (化合物 155 の製造)

4 N 塩酸-酢酸エチル (0.2 ml) を 7-(4-ジメチルアミノフェニル)-N-(4-(1-オキソホスホリナン-1-イル)メチル)フェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド (0.1 g) のエタノール溶液中に氷冷下加えた。溶媒を留去し、残渣をエタノールとジエチルエーテルを用いて結晶化し、7-(4-ジメチルアミノフェニル)-N-(4-(1-オキソホスホリナン-1-イル)メチル)フェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド塩酸塩 (化合物 155) (0.1 g) を無色結晶として得た。

mp 162-163°C.

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO- d_6): 1.40-1.50 (2H, m), 1.50-1.90 (8H, m), 2.99 (2H, br), 3.04 (6H, s), 3.16 (2H, d, $J=13.6\text{Hz}$), 4.30 (2H, br), 7.05 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.20-7.25 (4H, m), 7.35 (1H, s), 7.54 (1H, dd, $J=2.2, 8.2, 8.8\text{Hz}$), 7.63-7.69 (4H, m), 7.74 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 9.97 (1H, s).

Anal. for $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_3\text{P} \cdot \text{HCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$:

Calcd. C, 63.42; H, 6.87; N, 4.77.

Found C, 63.45; H, 6.99; N, 4.39.

【0246】

実施例 156 (化合物 156 の製造)

N-(4-(1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-2-イルカルボニル)フェニル)-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド (1.0 g) をメタノール (100 ml) と酢酸エチル (150 ml) に溶かし、塩酸 (17 ml) を加え、室温で 2 時間攪拌した。濃縮後、炭酸水素ナトリウム水溶液を用いて中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、粗結晶を得た。エタノール-酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、N-(4-(ピペリジン-2-イルカルボニル)フェニル)-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド (化合物 156) (0.6 g) を無色結晶として得た。

mp 195-196°C(dec.).

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3): 1.26-1.49 (2H, m), 1.50-1.70 (2H, m), 1.87-1.94 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.79 (1H, t, $J=12.0\text{Hz}$), 3.08 (2H, t, $J=4.4\text{Hz}$), 3.26 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 4.26-4.37 (3H, m), 7.06 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.24 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.30 (1H, s), 7.43-7.53 (4H, m), 7.71 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.90-7.95 (3H, m).

IR(KBr) ν : 2934, 1674 cm^{-1} .

Anal. for $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$:

Calcd. C, 76.34; H, 6.53; N, 5.94.

Found C, 76.35; H, 6.44; N, 5.88.

【0247】

実施例 157 (化合物 157 の製造)

N-(4-(ピペリジン-2-イルカルボニル)フェニル)-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド (0.3 g) をジクロロメタン (35 ml) に溶かし、ヨードメタン (0.08 ml) とジイソプロピルエチルアミン (0.17 ml) を加え、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラム (酢酸エチル/メタノール/トリエチルアミン) により精製し、粗結晶を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、N-(4-(1-メチルピペリジン-2-イルカルボニル)フェニル)-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド (化合物 157) (0.17 g) を無色結晶として得た。

mp 162-163.

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3): 1.27-1.45 (2H, m), 1.50-1.90 (4H, m), 2.04-2.20 (1H, m), 2

.21 (3H, s), 2.39 (3H, s), 3.00-3.05 (1H, m), 3.08 (2H, t, J=4.6Hz), 3.48 (1H, d, J=7.6Hz), 4.36 (2H, t, J=4.6Hz), 7.06 (1H, d, J=8.0Hz), 7.25 (2H, d, J=12.4Hz), 7.43-7.51 (4H, m), 7.69 (2H, d, J=8.8Hz), 7.81 (1H, s), 8.18 (2H, d, J=8.4Hz). IR(KBr) ν : 2940, 1667 cm^{-1} .

Anal. for $\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_3$:

Calcd. C, 77.47; H, 6.71; N, 5.83.

Found C, 77.22; H, 6.71; N, 5.63.

【0248】

実施例158 (化合物158の製造)

N-(4-(1-メチルピペリジン-2-イルカルボニル)フェニル)-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド (0.1 g) をメタノール (40 ml) に溶かし、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム (10 mg) を加えた。15分間攪拌後、水を加え、濃縮した。酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラム (酢酸エチル/メタノール/トリエチルアミン) により精製し、粗結晶を得た。エタノール-酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、N-(4-(ヒドロキシ(1-メチルピペリジン-2-イル)メチル)フェニル)-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド (化合物158) (0.07 g) を無色結晶として得た。

mp 195-196.

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3): 0.95-1.05 (2H, m), 1.25-1.40 (2H, m), 2.04-2.30 (4H, m), 2.39 (3H, s), 2.50 (3H, s), 2.95-3.01 (1H, m), 3.08 (2H, t, J=4.6Hz), 4.36 (2H, t, J=4.6Hz), 5.16 (1H, d, J=3.0Hz), 7.06 (1H, d, J=8.4Hz), 7.24 (2H, d, J=8.0Hz), 7.33 (2H, d, J=8.4Hz), 7.43-7.52 (4H, m), 7.56 (2H, d, J=8.4Hz), 7.61 (1H, s).

IR(KBr) ν : 3287, 2938, 1647 cm^{-1} .

Anal. for $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 0.6\text{H}_2\text{O}$:

Calcd. C, 75.46; H, 7.19; N, 5.68.

Found C, 75.36; H, 7.33; N, 5.76.

【0249】

実施例159 (化合物159の製造)

窒素雰囲気下、7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸 (0.65 g) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に、室温でオキサリルクロリド (0.31 ml) を加え、引き続きDMFを1滴加え、1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をテトラヒドロフラン (15 ml) に溶解させ、0℃でトリエチルアミン (0.65 ml) および2-(4-アミノフェニル)ピリジン (J. Chem. Soc., p 1511, 1960.) (0.44 g) を加え、室温で2時間攪拌した。反応系を激しく攪拌した水に加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。析出している結晶をろ過によって集め無色の結晶としてN-[4-(2-ピリジル)フェニル]-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド (化合物159) (185.9 mg) を得た。さらに母液を濃縮後、再結晶 (酢酸エチル-テトラヒドロフラン) によって、淡黄色の結晶としてN-[4-(2-ピリジル)フェニル]-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド (化合物159) (0.58 g) を得た。

m.p. 228-229℃

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 2.39 (3H, s), 3.09 (2H, t, J=4.4 Hz), 4.36 (2H, t, J=4.4 Hz), 7.06 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.16-7.32 (4H, m), 7.42-7.56 (4H, m), 7.68-7.82 (5H, m), 8.02 (2H, dd, J=8.8, 2.0 Hz), 8.65-8.73 (1H, dt, J=4.8, 1.4 Hz).

IR (KBr) 3338, 1645, 1593, 1516, 1493, 1466, 1435, 1323, 1248, 810, 777 cm^{-1}

元素分析 $\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$

Calcd. C, 80.53; H, 5.59; N, 6.48;

Found. C, 80.46 ; H, 5.62 ; N, 6.46.

【0250】

実施例160（化合物160の製造）

N-〔4-（2-ピリジル）フェニル〕-7-（4-メチルフェニル）-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド（400mg）のジクロロメタン（10ml）懸濁液に、0℃で3-クロロ過安息香酸（70%, 0.25g）を加え、室温で70時間攪拌した。反応系にチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え数分間攪拌した後、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、カラムクロマトグラフィー（エタノール／酢酸エチル1：1）で分離精製した。濃縮して生じた結晶をクロロホルムに溶解させ、濃縮した残渣にエタノールを加え、生じた結晶をろ過によって集めた。結晶をエタノールで洗浄し、無色の結晶としてN-〔4-（1-オキシドピリジン-2-イル）フェニル〕-7-（4-メチルフェニル）-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド（化合物160）（60mg）を得た。

10

m.p. 254 °C(dec.)

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 2.40 (3H, s), 3.06 (2H, t, J=4.4 Hz), 4.36 (2H, t, J=4.4 Hz), 7.00-7.14 (2H, m), 7.16-7.30 (4H, m), 7.38-7.51 (5H, m), 7.67 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.78 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.19 (1H, d, J=7.0 Hz), 8.38-8.48 (1H, m).

IR (KBr) 3334, 3039, 1653, 1487, 1240, 814, 760 cm⁻¹

元素分析 C₂₉H₂₄N₂O₃ · 0.5H₂O

20

Calcd. C, 76.13 ; H, 5.51 ; N, 6.12 ;

Found. C, 75.82 ; H, 5.27 ; N, 6.18.

【0251】

実施例161（化合物161の製造）

窒素雰囲気下、7-（4-メチルフェニル）-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸（0.40g）のテトラヒドロフラン（10ml）溶液に、室温でオキサリクロリド（0.19ml）を加え、引き続きDMFを1滴加えて、1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をテトラヒドロフラン（6ml）に溶解させ、0℃で2-（4-アミノベンジル）ピリジン（0.29g）のテトラヒドロフラン（5ml）溶液およびトリエチルアミン（0.40ml）を加え、室温で2時間攪拌した。反応系を激しく攪拌した水に加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、再結晶（酢酸エチル）によって、無色の結晶としてN-〔4-（2-ピリジルメチル）フェニル〕-7-（4-メチルフェニル）-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド（化合物161）（303mg）を得た。

30

m.p. 189-190°C

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 2.39 (3H, s), 3.06 (2H, t, J=4.6 Hz), 4.14 (2H, s), 4.35 (2H, t, J=4.6 Hz), 7.03-7.16 (3H, m), 7.18-7.31 (5H, m), 7.40-7.64 (8H, m), 8.52-8.58 (1H, m).

IR (KBr) 3338, 1645, 1510, 1493, 1414, 1313, 1252, 1234, 816, 750 cm⁻¹

40

元素分析 C₃₀H₂₆N₂O₂

Calcd. C, 80.69 ; H, 5.87 ; N, 6.27 ;

Found. C, 80.63 ; H, 5.80 ; N, 6.37.

【0252】

実施例162（化合物162の製造）

N-〔4-（2-ピリジルメチル）フェニル〕-7-（4-メチルフェニル）-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド（200mg）のテトラヒドロフラン（10ml）溶液に、0℃で3-クロロ過安息香酸（70%, 0.18g）を加え、室温で17時間攪拌した。反応系にチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え数分間攪拌後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで

50

乾燥した。濃縮して生じた結晶をろ過によって集めた後、再結晶（エタノール）によって、無色の結晶としてN-[4-(1-オキシドピリジン-2-イルメチル)フェニル]-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド（化合物162）（124mg）を得た。

m.p. 188-190°C

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 2.39 (3H, s), 3.09 (2H, t, J=4.6 Hz), 4.24 (2H, s), 4.36 (2H, t, J=4.6 Hz), 6.90-7.01 (1H, m), 7.06 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.11-7.16 (2H, m), 7.22-7.29 (5H, m), 7.43-7.51 (4H, m), 7.54-7.76 (3H, m), 8.24-8.31 (1H, m). IR (KBr) 3319, 1666, 1601, 1517, 1491, 1412, 1319, 1246, 813 cm⁻¹

元素分析 C₃₀H₂₆N₂O₃ · 0.3H₂O

Calcd. C, 77.00 ; H, 5.73 ; N, 5.99 ;

Found. C, 76.98 ; H, 5.59 ; N, 6.10.

【0253】

実施例163（化合物163の製造）

窒素雰囲気下、7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸（144.8mg）のテトラヒドロフラン（10ml）溶液に、室温でオキサリルクロリド（0.07ml）を加え、引き続きDMFを1滴加えて、1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をテトラヒドロフラン（10ml）に溶解させ、0°Cで4-アミノベンジルジエチルホスフィンオキシド（120mg）のテトラヒドロフラン（5ml）溶液およびトリエチルアミン（0.14ml）を加え、室温で1時間攪拌した。反応系を激しく攪拌した水に加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、再結晶（エタノール-テトラヒドロフラン）によって精製し、無色の結晶としてN-(4-ジエチルホスホリルメチルフェニル)-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド（化合物163）（157mg）を得た。

m.p. 240-241°C

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 1.13 (6H, dt, J=16.4, 8.0 Hz), 1.53-1.72 (4H, m), 2.39 (3H, s), 3.06-3.13 (4H, m), 4.36 (2H, t, J=4.8 Hz), 7.06 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.22-7.27 (5H, m), 7.44-7.52 (4H, m), 7.58 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.98 (1H, s).

IR (KBr) 3263, 1653, 1599, 1516, 1491, 1410, 1319, 1250, 1173, 1132, 843, 808 cm⁻¹

元素分析 C₂₉H₃₂N₂O₃P

Calcd. C, 73.55 ; H, 6.81 ; N, 2.96 ; P, 6.54 ;

Found. C, 73.23 ; H, 6.64 ; N, 3.01 ; P, 6.63.

【0254】

実施例164（化合物164の製造）

窒素雰囲気下、7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸（0.60g）のテトラヒドロフラン（10ml）溶液に、室温でオキサリルクロリド（0.28ml）を加え、引き続きDMFを1滴加えて1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をテトラヒドロフラン（10ml）に溶解させ、0°Cでトリエチルアミン（0.60ml）および3-(4-アミノフェニル)ピリジン（J. Chem. Soc., p1511, 1960.）（0.40g）を加え、室温で2時間攪拌した。反応系を激しく攪拌した水に加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、再結晶（エタノール）によって精製し、黄色の結晶としてN-[4-(3-ピリジル)フェニル]-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド（化合物164）（750mg）を得た。

m.p. 214-216°C

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 2.39 (3H, s), 3.07-3.11 (2H, m), 4.34-4.39 (2H, m), 7.06 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.18-7.63 (10H, m), 7.71-7.90 (4H, m), 8.57-8.59 (1H, m),

10

20

30

40

50

8.85 (1H, d, J=1.8 Hz).

IR (KBr) 3313, 1666, 1524, 1493, 1321, 1244, 808 cm^{-1}

元素分析 $\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$

Calcd. C, 79.87 ; H, 5.64 ; N, 6.42 ;

Found. C, 80.00 ; H, 5.59 ; N, 6.00.

【0255】

実施例165 (化合物165の製造)

N-[4-(3-ピリジル)フェニル]-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド (400 mg) のテトラヒドロフラン (50 ml) 溶液に 0℃で、3-クロロ過安息香酸 (70%, 0.34 g) を加え、室温で 68時間攪拌した。反応系にチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え数分間攪拌後、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (エタノール/酢酸エチル 1:1) で分離精製した。さらに再結晶 (エタノール-クロロホルム) によって、淡黄色の結晶として N-[4-(1-オキシドピリジン-3-イル)フェニル]-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド (化合物165) (216 mg) を得た。

m.p. 262°C (dec.)

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 2.40 (3H, s), 3.10 (2H, t, J=4.4 Hz), 4.38 (2H, t, J=4.4 Hz), 7.07 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.23-7.36 (4H, m), 7.42-7.58 (7H, m), 7.76 (2H, dd, J=8.8, 2.0 Hz), 7.88 (1H, br s), 8.16-8.20 (1H, m), 8.43-8.47 (1H, m).

IR (KBr) 3313, 1655, 1599, 1525, 1491, 1244, 1203, 814 cm^{-1}

元素分析 $\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$

Calcd. C, 77.35 ; H, 5.42 ; N, 6.22 ;

Found. C, 77.13 ; H, 5.28 ; N, 6.21.

【0256】

実施例166 (化合物166の製造)

窒素雰囲気下、7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾオキセピン-4-カルボン酸 (0.40 g) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に、室温でオキサリルクロリド (0.19 ml) を加え、引き続き DMF を1滴加えて、1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をテトラヒドロフラン (10 ml) に溶解させ、0℃でトリエチルアミン (0.40 ml)、(4-アミノフェニル)-(2-ピリジル)メタノール (0.31 g) を加え、室温で18時間攪拌した。反応系を激しく攪拌した水に加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、再結晶 (エタノール-酢酸エチル) によって精製し、淡黄色の結晶として N-[4-[ヒドロキシ(2-ピリジル)メチル]フェニル]-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾオキセピン-4-カルボキサミド (化合物166) (549 mg) を得た。

m.p. 215-217°C

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 2.39 (3H, s), 3.06 (2H, t, J=4.4 Hz), 4.34 (2H, t, J=4.4 Hz), 5.26-5.38 (1H, m), 5.70-5.78 (1H, m), 7.03-7.27 (6H, m), 7.33-7.79 (10H, m), 8.57 (1H, d, J=4.8 Hz).

IR (KBr) 3392, 1651, 1537, 1514, 1493, 1319, 1248 cm^{-1}

元素分析 $\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$

Calcd. C, 77.30 ; H, 5.71 ; N, 6.01 ;

Found. C, 77.21 ; H, 5.75 ; N, 5.86.

【0257】

実施例167 (化合物167の製造)

N-[4-[ヒドロキシ(2-ピリジル)メチル]フェニル]-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾオキセピン-4-カルボキサミド (351.3 mg) のテ

トラヒドロフラン（20 ml）溶液に0℃で、3-クロロ過安息香酸（70%，0.28 g）を加え、室温で16時間攪拌した。反応系にチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え数分間攪拌後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー（エタノール：ジエチルエーテル1：1）で分離精製し、さらに再結晶（エタノール）によって精製し、無色の結晶としてN-〔4-〔ヒドロキシ（1-オキシドピリジン-2-イル）メチル〕フェニル〕-7-（4-メチルフェニル）-2,3-ジヒドロベンズオキセピン-4-カルボキサミド（化合物167）（184 mg）を得た。

m.p. 208-210℃

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 2.40 (3H, s), 3.09 (2H, t, J=4.4 Hz), 4.37 (2H, t, J=4.5 Hz), 6.07 (1H, d, J=4.5 Hz), 6.41 (1H, d, J=4.6 Hz), 6.93-6.98 (1H, m), 7.06 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.20-7.31 (5H, m), 7.41-7.55 (6H, m), 7.65 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.73 (1H, br s), 8.24-8.28 (1H, m).

IR (KBr) 3427, 1645, 1599, 1531, 1514, 1491, 1317, 1263 cm⁻¹

元素分析 C₃₀H₂₆N₂O₄ · 0.1H₂O

Calcd. C, 75.01 ; H, 5.50 ; N, 5.83 ;

Found. C, 74.96 ; H, 5.36 ; N, 5.73.

【0258】

実施例168（化合物168の製造）

窒素雰囲気下、7-（4-メチルフェニル）-2,3-ジヒドロ-1-ベンズオキセピン-4-カルボン酸（400 mg）のテトラヒドロフラン（10 ml）溶液に、室温でオキサリクロリド（0.2 ml）を加え、引き続きDMFを1滴加えて、1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をテトラヒドロフラン（10 ml）に溶解させ、0℃でトリエチルアミン（0.4 ml）および4-アミノベンジルジプロピルホスフィンオキシド（0.38 g）を加え、室温で5時間攪拌した。反応系を激しく攪拌した水に加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー（エタノール／酢酸エチル1：5）で分離精製し、さらに再結晶（エタノール）によって、無色の結晶としてN-（4-ジプロピルホスホリルメチルフェニル）-7-（4-メチルフェニル）-2,3-ジヒドロ-1-ベンズオキセピン-4-カルボキサミド（化合物168）（456 mg）を得た。

m.p. 219-220℃

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 0.84-0.98 (6H, m), 1.41-1.63 (8H, m), 2.39 (3H, s), 3.02 (2H, d, J=13.2 Hz), 3.09 (2H, t, J=4.4 Hz), 4.35 (2H, t, J=4.4 Hz), 7.06 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.13-7.29 (5H, m), 7.44-7.48 (3H, m), 7.53 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.61 (2H, d, J=8.0 Hz), 8.64 (1H, s).

IR (KBr) 3386, 2960, 1653, 1518, 1491, 1319, 1248, 1185, 1128, 849 cm⁻¹

元素分析 C₃₁H₃₆N₂O₃P · 0.3H₂O

Calcd. C, 73.44 ; H, 7.28 ; N, 2.76 ; P, 6.11 ;

Found. C, 73.35 ; H, 7.40 ; N, 2.62 ; P, 6.35.

【0259】

実施例169（化合物169の製造）

窒素雰囲気下、7-（4-メチルフェニル）-2,3-ジヒドロ-1-ベンズオキセピン-4-カルボン酸（350 mg）のテトラヒドロフラン（10 ml）溶液に、室温でオキサリクロリド（0.17 ml）を加え、引き続きDMFを1滴加えて1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をテトラヒドロフラン（10 ml）に溶解させ、0℃でトリエチルアミン（0.35 ml）及び（4-アミノフェニル）-（3-メトキシピリジン-2-イル）メタノール（316 mg）を加え、室温で16時間攪拌した。反応系を激しく攪拌した水に加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）で分離精製し、さらに再結晶（テトラヒドロフラン-ヘキサン）によって、無色の結

10

20

30

40

50

晶としてN-[4-[ヒドロキシ(3-メトキシピリジン-2-イル)メチル]フェニル]-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド(化合物169)(509mg)を得た。

m.p. 232-233°C

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 2.39 (3H, s), 3.05 (2H, t, J=4.8 Hz), 3.77 (3H, s), 4.34 (2H, t, J=4.8 Hz), 5.51 (1H, d, J=6.8 Hz), 5.93 (1H, d, J=6.8 Hz), 7.05 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.10-7.26 (5H, m), 7.34-7.54 (9H, m), 8.18 (1H, d, J=5.2 Hz).

IR (KBr) 3354, 1651, 1518, 1491, 1412, 1311, 1279, 1240, 1211, 1022, 816 cm⁻¹

元素分析 C₃₁H₂₈N₂O₄

Calcd. C, 75.59 ; H, 5.73 ; N, 5.69 :

Found. C, 75.47 ; H, 5.61 ; N, 5.70.

【0260】

実施例170(化合物170の製造)

N-[4-[ヒドロキシ(3-メトキシピリジン-2-イル)メチル]フェニル]-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド(350mg)のテトラヒドロフラン(30ml)溶液に0°Cで、3-クロロ過安息香酸(70%, 0.26g)を加え、室温で64時間攪拌した。反応系にチオ硫酸ナトリウムを加え数分間攪拌した。酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル→エタノール/酢酸エチル1:4)で分離精製し、さらに再結晶(テトラヒドロフラン→ヘキサン)によって精製し、無色の結晶としてN-[4-[ヒドロキシ(3-メトキシ-1-オキシドピリジン-2-イル)メチル]フェニル]-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド(化合物170)(168mg)を得た。

m.p. 242°C (dec.)

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 2.39 (3H, s), 3.06 (2H, t, J=4.4 Hz), 3.97 (3H, s), 4.35 (2H, t, J=4.4 Hz), 6.34 (1H, d, J=11.4 Hz), 6.97 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.05 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.14-7.27 (4H, m), 7.42-7.53 (8H, m), 7.61 (1H, br s), 7.84 (1H, d, J=6.6 Hz), 7.87 (1H, d, J=11.2 Hz).

IR (KBr) 3493, 3294, 2953, 1657, 1601, 1516, 1493, 1323, 1207, 1184, 1088, 1043, 817 cm⁻¹

元素分析 C₃₁H₂₈N₂O₅ · 0.2H₂O

Calcd. C, 72.70 ; H, 5.59 ; N, 5.47 :

Found. C, 72.53 ; H, 5.64 ; N, 5.36.

【0261】

実施例171(化合物171の製造)

窒素雰囲気下、7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸(250mg)のテトラヒドロフラン(10ml)溶液に、室温でオキサリクロリド(0.12ml)を加え、引き続きDMFを1滴加えて1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をテトラヒドロフラン(10ml)に溶解させ、0°Cでトリethylアミン(0.25ml)及び1-(4-アミノベンジル)ホスホラン-1-オキシド(204.8mg)を加え、室温で18時間攪拌した。反応系を激しく攪拌した水に加えて反応を停止し酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。濃縮後、再結晶(エタノール)によって精製し、無色の結晶としてN-(4-(テトラメチレン)ホスホリルメチルフェニル)-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド(化合物171)(316mg)を得た。

m.p. 273-275°C

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 1.43-1.97 (8H, m), 2.40 (3H, s), 3.09 (2H, t, J=4.4 Hz), 3.20 (2H, d, J=14.4 Hz), 4.40 (2H, t, J=4.4 Hz), 7.06 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.18-7.29 (5H, m), 7.44-7.54 (4H, m), 7.60 (2H, d, J=8.0 Hz), 8.12-8.23 (1H, m).

IR (KBr) 3223, 2952, 1653, 1518, 1491, 1321, 1254, 1186, 810 cm^{-1}

元素分析 $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{NO}_3\text{P}$

Calcd. C, 73.87 ; H, 6.41 ; N, 2.97 ; P, 6.57 ;

Found. C, 73.79 ; H, 6.33 ; N, 3.00 ; P, 6.59.

【0262】

実施例172 (化合物172の製造)

窒素雰囲気下、7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸 (1.0 g) のテトラヒドロフラン (20 ml) 溶液に、室温でオキサリルクロリド (0.47 ml) を加え、引き続きDMFを1滴加えて1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をテトラヒドロフラン (20 ml) に溶解し、0℃でトリエチルアミン (1.0 ml) 及び2-(4-アミノベンジル)-3-メトキシメトキシピリジン (0.96 g) を加え、室温で4時間攪拌した。反応系を激しく攪拌した水に加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン2:1) で分離精製し、橙色の結晶としてN-[4-(3-メトキシメトキシピリジン-2-イルメチル)フェニル]-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド (化合物172) (1.63 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 2.39 (3H, s), 3.03 (2H, t, $J=4.4$ Hz), 3.37 (3H, s), 4.18 (2H, s), 4.32 (2H, t, $J=4.4$ Hz), 5.17 (2H, s), 7.03 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.10 (1H, dd, $J=8.4, 4.8$ Hz), 7.19-7.51 (12H, m), 7.62 (1H, br s), 8.20 (1H, dd, $J=4.8, 1.2$ Hz).

IR (KBr) 3275, 2945, 1659, 1516, 1444, 1406, 1491, 1313, 1240, 1153, 982.814 cm^{-1}

【0263】

実施例173 (化合物173の製造)

N-[4-(3-メトキシメトキシピリジン-2-イルメチル)フェニル]-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド (300 mg) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に、0℃で3-クロロ過安息香酸 (70%, 0.22 g) を加え、室温で18時間攪拌した。反応系にチオ硫酸ナトリウムを加え数分間攪拌した。酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (エタノール/酢酸エチル1:15→1:10) で分離精製し、さらに再結晶 (エタノール) を行い、無色の結晶としてN-[4-(1-オキシド-3-メトキシメトキシピリジン-2-イルメチル)フェニル]-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド (化合物173) (203 mg) を得た。

m.p. 206-208℃

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 2.39 (3H, s), 3.06 (2H, t, $J=4.6$ Hz), 3.44 (3H, s), 4.35 (2H, t, $J=4.6$ Hz), 4.37 (2H, s), 5.24 (2H, s), 6.96-7.08 (3H, m), 7.19-7.27 (4H, m), 7.38-7.52 (7H, m), 7.62 (1H, br s), 7.99 (1H, dd, $J=5.0, 2.2$ Hz).

IR (KBr) 3305, 1653, 1601, 1516, 1491, 1321, 1244, 1053, 818 cm^{-1}

元素分析 $\text{C}_{32}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$

Calcd. C, 73.04 ; H, 5.82 ; N, 5.32 ;

Found. C, 72.96 ; H, 5.72 ; N, 5.30.

【0264】

実施例174 (化合物174の製造)

N-[4-(3-メトキシメトキシピリジン-2-イルメチル)フェニル]-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド (1.00 g) のエタノール (20 ml) 溶液に、濃塩酸 (5.0 ml) を加え、室温で4日間攪拌した。反応系に0℃でpHが6~7になるまで飽和重曹水を加え、析出した結晶をろ過によって集め、淡黄色の結晶としてN-[4-(3-ヒドロキシピリジン-2-イル

メチル) フェニル] - 7 - (4 - メチルフェニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾオキセピン - 4 - カルボキサミド (化合物 174) (693 mg) を得た。

m.p. 285-288°C

¹H-NMR (200MHz, DMSO-d₆) δ 2.34 (3H, s), 2.97 (2H, t, J=4.4 Hz), 4.00 (2H, s), 4.28 (2H, t, J=4.4 Hz), 7.02-7.32 (8H, m), 7.49-7.64 (5H, m), 7.73 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.95 (1H, dd, J=4.4, 1.4 Hz), 9.86 (1H, br s).

IR (KBr) 3390, 3028, 1651, 1510, 1408, 1284, 1236, 808 cm⁻¹

元素分析 C₃₀H₂₆N₂O₃ · 0.2H₂O

Calcd. C, 77.30 ; H, 5.71 ; N, 6.01 ;

Found. C, 77.20 ; H, 5.63 ; N, 5.89.

10

【0265】

実施例 175 (化合物 175 の製造)

N - [4 - (3 - ヒドロキシピリジン - 2 - イルメチル) フェニル] - 7 - (4 - メチルフェニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾオキセピン - 4 - カルボキサミド (400 mg) のテトラヒドロフラン (30 ml) 懸濁液に 0°C で、3 - クロロ過安息香酸 (70%, 0.32 g) を加え、室温で 15 時間攪拌した。反応系にチオ硫酸ナトリウムを加え数分間攪拌した。酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、再結晶 (エタノール) を行い、淡黄色の結晶として N - [4 - (1 - オキシド - 3 - ヒドロキシピリジン - 2 - イルメチル) フェニル] - 7 - (4 - メチルフェニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾオキセピン - 4 - カルボキサミド (化合物 175) (262 mg) を得た。

20

m.p. 254°C (dec.)

¹H-NMR (200MHz, DMSO-d₆) δ 2.34 (3H, s), 2.92-3.02 (2H, m), 4.14 (2H, s), 4.23-4.34 (2H, m), 6.87 (1H, d, J=7.4 Hz), 7.04 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.11 (1H, dd, J=8.4, 6.6 Hz), 7.18-7.36 (5H, m), 7.48-7.61 (5H, m), 7.73 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.83 (1H, dd, J=6.4, 1.0 Hz), 9.88 (1H, s).

IR (KBr) 3180, 3102, 1651, 1601, 1537, 1516, 1493, 1437, 1227, 1036, 816 cm⁻¹

元素分析 C₃₀H₂₆N₂O₄ · 0.2H₂O

Calcd. C, 74.73 ; H, 5.52 ; N, 5.81 ;

Found. C, 74.63 ; H, 5.35 ; N, 5.55.

30

【0266】

実施例 176 (化合物 176 の製造)

窒素雰囲気下、7 - (4 - メチルフェニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾオキセピン - 4 - カルボン酸 (250 mg) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に、室温でオキサリルクロリド (0.12 ml) を加え、引き続き DMF を 1 滴加えて 1 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をテトラヒドロフラン (15 ml) に溶解させ、0°C でトリエチルアミン (0.25 ml) 及び 1 - (4 - アミノベンジル) ホスホリタン - 1 - オキシド (219.0 mg) を加え、室温で 4 時間攪拌した。反応系を激しく攪拌した水に加えて反応を停止し、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、再結晶 (エタノール) によって精製し、無色の結晶として N - (4 - (ペンタメチレン) ホスホリルメチルフェニル) - 7 - (4 - メチルフェニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾオキセピン - 4 - カルボキサミド (化合物 176) (253 mg) を得た。

40

m.p. 283-286°C

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 1.32-2.09 (10H, m), 2.39 (3H, s), 3.04-3.18 (4H, m), 4.36 (2H, t, J=4.6 Hz), 7.06 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.19-7.29 (5H, m), 7.44-7.48 (3H, m), 7.53 (1H, d, J=2.6 Hz), 7.59 (2H, d, J=8.4 Hz), 8.09 (1H, br s).

IR (KBr) 3217, 2927, 1655, 1599, 1516, 1493, 1321, 1255, 1236, 1167, 1134, 847, 810 cm⁻¹

元素分析 C₃₀H₃₂NO₃P

50

Calcd. C, 74.21 ; H, 6.64 ; N, 2.88 ; P, 6.38 :

Found. C, 73.96 ; H, 6.53 ; N, 3.11 ; P, 6.56.

【0267】

実施例177 (化合物177の製造)

窒素雰囲気下、7-(4-エチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸(120mg)のテトラヒドロフラン(10ml)溶液に、室温でオキサリクロリド(0.06ml)を加え、引き続きDMFを1滴加えて1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をテトラヒドロフラン(10ml)に溶解させ、0℃でトリエチルアミン(0.12ml)、4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノメチル]アニリン(99mg)を加え、室温で3時間攪拌した。反応系を激しく攪拌した水に加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、カラムクロマトグラフィー(エタノール/酢酸エチル1:5)及び、再結晶(酢酸エチル)によって精製し、無色の結晶としてN-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノメチル]フェニル]-7-(4-エチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド(化合物177)(99mg)を得た。

m.p. 181-182℃

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 1.28 (3H, t, J=7.6 Hz), 1.60-1.82 (4H, m), 2.21 (3H, s), 2.57-2.61 (1H, m), 2.69 (2H, q, J=7.6 Hz), 3.09 (2H, t, J=4.6 Hz), 3.37 (2H, dt, J=3.3, 11.1 Hz), 3.58 (2H, s), 3.98-4.09 (2H, m), 4.37 (2H, t, J=4.6 Hz), 7.06 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.23-7.36 (5H, m), 7.44-7.58 (7H, m).

IR (KBr) 3305, 2960, 1647, 1539, 1514, 1491, 1321, 820 cm⁻¹

元素分析 C₃₂H₃₆N₂O₃

Calcd. C, 77.39 ; H, 7.31 ; N, 5.64 :

Found. C, 77.38 ; H, 7.24 ; N, 5.66.

【0268】

実施例178 (化合物178の製造)

窒素雰囲気下、7-(4-エチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸(120mg)のテトラヒドロフラン(10ml)溶液に、室温でオキサリクロリド(0.06ml)を加え、引き続きDMFを1滴加えて1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をテトラヒドロフラン(20ml)に溶解させ、0℃でトリエチルアミン(0.12ml)、1-(4-アミノベンジル)ホスホリナン-1-オキシド(100mg)を加え、室温で5時間攪拌した。反応系を激しく攪拌した水に加えて反応を停止し、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、カラムクロマトグラフィー(エタノール/酢酸エチル1:5→1:4)及び、再結晶(エタノール)によって精製し、無色の結晶としてN-(4-(ペンタメチレン)ホスホリルメチルフェニル)-7-(4-エチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド(化合物178)(88mg)を得た。

m.p. 287-288℃

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 1.28 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.42-2.16 (10H, m), 2.70 (2H, q, J=7.4 Hz), 3.05-3.19 (4H, m), 4.37 (2H, t, J=4.6 Hz), 7.06 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.21-7.31 (5H, m), 7.43-7.62 (6H, m), 7.84 (1H, br s). IR (KBr) 3392, 1655, 1599, 1533, 1516, 1493, 1321, 1255, 1167, 847, 824 cm⁻¹

元素分析 C₃₁H₃₄NO₃P

Calcd. C, 74.53 ; H, 6.86 ; N, 2.80 ; P, 6.20 :

Found. C, 74.23 ; H, 6.78 ; N, 2.89 ; P, 6.07.

【0269】

実施例179 (化合物179の製造)

窒素雰囲気下、7-(4-tert-ブチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾ

オキセピン-4-カルボン酸 (130 mg) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に、室温でオキサリクロリド (0.06 ml) を加え、引き続き DMF を 1 滴加えて 1 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をテトラヒドロフラン (10 ml) に溶解させ、0 °C でトリエチルアミン (0.12 ml)、4- [N-メチル-N- (テトラヒドロピラン-4-イル) アミノメチル] アニリン (98 mg) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応系を激しく攪拌した水に加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、カラムクロマトグラフィー (エタノール/酢酸エチル 1 : 4) 及び再結晶 (酢酸エチル) によって精製し、無色の結晶として N- [4- [N-メチル-N- (テトラヒドロピラン-4-イル) アミノメチル] フェニル] -7- (4-tert-ブチルフェニル) -2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド (化合物 179) (126 mg) を得た。

10

m.p. 193-194 °C

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 1.37 (9H, s), 1.60-1.82 (4H, m), 2.21 (3H, s), 2.56-2.75 (1H, m), 3.09 (2H, t, J=4.6 Hz), 3.29-3.45 (2H, m), 3.58 (2H, s), 3.97-4.09 (2H, m), 4.37 (2H, t, J=4.6 Hz), 7.06 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.23-7.35 (3H, m), 7.41-7.58 (9H, m).

IR (KBr) 3342, 2949, 1647, 1512, 1406, 1313, 1240, 1136, 822 cm⁻¹

元素分析 C₃₄H₄₀N₂O₃

Calcd. C, 77.83 ; H, 7.68 ; N, 5.34 :

Found. C, 77.69 ; H, 7.71 ; N, 5.39.

20

【0270】

実施例 180 (化合物 180 の製造)

窒素雰囲気下、7- (4-tert-ブチルフェニル) -2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸 (130 mg) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に、室温でオキサリクロリド (0.06 ml) を加え、引き続き DMF を 1 滴加えて 1 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をジクロロメタン (10 ml) に溶解させ、0 °C でトリエチルアミン (0.12 ml)、1- (4-アミノベンジル) ホスホリタン-1-オキシド (99 mg) を加え、室温で 4 時間攪拌した。反応系を激しく攪拌した水に加えて反応を停止し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、カラムクロマトグラフィー (エタノール/酢酸エチル 1 : 4) 及び、再結晶 (エタノール) によって精製し、無色の結晶として N- (4-ペンタメチレンホスホリルメチルフェニル) -7- (4-tert-ブチルフェニル) -2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド (化合物 180) (106 mg) を得た。

30

m.p. 292-294 °C

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 1.36 (9H, s), 1.39-2.10 (10H, m), 3.04-3.19 (4H, m), 4.36 (2H, t, J=4.6 Hz), 7.06 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.19-7.30 (3H, m), 7.41-7.63 (8H, m), 8.24 (1H, br s).

IR (KBr) 3236, 1664, 1516, 1491, 1311, 1252, 1232, 1163, 1132, 845, 824 cm⁻¹

元素分析 C₃₃H₃₈NO₃P

Calcd. C, 75.12 ; H, 7.26 ; N, 2.65 ; P, 5.87 :

Found. C, 74.82 ; H, 7.25 ; N, 2.73 ; P, 5.99.

40

【0271】

実施例 181 (化合物 181 の製造)

窒素雰囲気下、7- (4-クロロフェニル) -2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸 (120 mg) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に、室温でオキサリクロリド (0.06 ml) を加え、引き続き DMF を 1 滴加えて 1 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をテトラヒドロフラン (10 ml) に溶解させ、0 °C でトリエチルアミン (0.12 ml)、4- [N-メチル-N- (テトラヒドロピラン-4-イル) アミノメチル] アニリン (97 mg) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応系を激

50

しく攪拌した水に加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、カラムクロマトグラフィー（エタノール／酢酸エチル 1 : 4）及び、再結晶（酢酸エチル－ジエチルエーテル）によって精製し、無色の結晶として N－[4－[N－メチル－N－（テトラヒドロピラン－4－イル）アミノメチル]フェニル]－7－（4－クロロフェニル）－2, 3－ジヒドロ－1－ベンゾオキセピン－4－カルボキサミド（化合物 181）（67 mg）を得た。

m.p. 191-192°C

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 1.61-1.83 (4H, m), 2.21 (3H, s), 2.54-2.74 (1H, m), 3.09 (2H, t, J=4.7 Hz), 3.31-3.44 (2H, m), 3.58 (2H, s), 3.97-4.09 (2H, m), 4.37 (2H, t, J=4.7 Hz), 7.08 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.23-7.58 (12H, m).

IR (KBr) 3309, 1643, 1520, 1485, 1319, 1246, 816 cm⁻¹

元素分析 C₃₀H₃₁N₂O₃Cl

Calcd. C, 71.63 ; H, 6.21 ; N, 5.57 ; Cl, 7.05 ;

Found. C, 71.32 ; H, 6.21 ; N, 5.60 ; Cl, 6.81.

【0272】

実施例 182（化合物 182 の製造）

窒素雰囲気下、7－（4－クロロフェニル）－2, 3－ジヒドロ－1－ベンゾオキセピン－4－カルボン酸（120 mg）のテトラヒドロフラン（10 ml）溶液に、室温でオキサリクロリド（0.06 ml）を加え、引き続き DMF を 1 滴加えて 1 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をジクロロメタン（10 ml）に溶解させ、0°C でトリエチルアミン（0.12 ml）、1－（4－アミノベンジル）ホスホリナシ－1－オキシド（98 mg）を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応系を激しく攪拌した水に加えて反応を停止し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、カラムクロマトグラフィー（エタノール／酢酸エチル 1 : 4）及び、再結晶（エタノール）によって精製し、無色の結晶として N－（4－（ペンタメチレン）ホスホリルメチルフェニル）－7－（4－クロロフェニル）－2, 3－ジヒドロ－1－ベンゾオキセピン－4－カルボキサミド（化合物 182）（69 mg）を得た。

m.p. 270-272°C

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 1.31-2.10 (10H, m), 3.04-3.18 (4H, m), 4.37 (2H, t, J=4.6 Hz), 7.07 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.19-7.29 (3H, m), 7.38-7.52 (6H, m), 7.58 (2H, d, J=8.4 Hz), 8.07 (1H, br s).

IR (KBr) 3230, 2935, 1655, 1599, 1516, 1483, 1317, 1254, 1230, 1157, 824 cm⁻¹

元素分析 C₂₉H₂₉NO₃ClP · 0.5H₂O

Calcd. C, 67.64 ; H, 5.87 ; N, 2.72 ; Cl, 6.88 ; P, 6.01 ;

Found. C, 67.55 ; H, 5.81 ; N, 2.79 ; Cl, 6.67 ; P, 6.11.

【0273】

実施例 183（化合物 183 の製造）

窒素雰囲気下、7－（4－トリフルオロメチルフェニル）－2, 3－ジヒドロ－1－ベンゾオキセピン－4－カルボン酸（130 mg）のテトラヒドロフラン（10 ml）溶液に、室温でオキサリクロリド（0.05 ml）を加え、引き続き DMF を 1 滴加えて 1 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をテトラヒドロフラン（10 ml）に溶解させ、0°C でトリエチルアミン（0.1 ml）、4－[N－メチル－N－（テトラヒドロピラン－4－イル）アミノメチル]アニリン（95 mg）を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応系を激しく攪拌した水に加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、カラムクロマトグラフィー（エタノール／酢酸エチル 1 : 4）及び再結晶（酢酸エチル－ヘキサン）によって精製し、無色の結晶として N－[4－[N－メチル－N－（テトラヒドロピラン－4－イル）アミノメチル]フェニル]－7－（4－トリフルオロメチルフェニル）－2, 3－ジヒドロ－1－ベンゾオキセピン－4－カルボキサミド（化合物 183）（91 mg）を得た。

m.p. 205-209°C

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 1.69-1.82 (4H, m), 2.21 (3H, s), 2.55-2.74 (1H, m), 3.10 (2H, t, $J=4.7$ Hz), 3.31-3.44 (2H, m), 3.58 (2H, s), 3.99-4.11 (2H, m), 4.39 (2H, t, $J=4.7$ Hz), 7.11 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.25-7.34 (3H, m), 7.46-7.58 (5H, m), 7.62-7.71 (4H, m).

IR (KBr) 3315, 2958, 2846, 1643, 1522, 1327, 1165, 1115, 1072, 835, 822 cm^{-1}

元素分析 $\text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_3\text{F}_3$

Calcd. C, 69.39 ; H, 5.82 ; N, 5.22 ; F, 10.62 ;

Found. C, 69.21 ; H, 5.79 ; N, 5.24 ; F, 10.60.

【0274】

実施例184 (化合物184の製造)

窒素雰囲気下、7-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸 (130mg) のテトラヒドロフラン (10ml) 溶液に、室温でオキサリルクロリド (0.05ml) を加え、引き続きDMFを1滴加えて1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をテトラヒドロフラン (10ml) に溶解させ、0℃でトリエチルアミン (0.1ml)、1-(4-アミノベンジル) ホスホリタン-1-オキシド (94.5mg) を加え、室温で3時間攪拌した。反応系を激しく攪拌した水に加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、カラムクロマトグラフィー (エタノール/酢酸エチル 1:4) 及び再結晶 (酢酸エチル-ヘキサン) によって精製し、無色の結晶としてN-(4-ペンタメチレンホスホリルメチルフェニル)-7-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド (化合物184) (111mg) を得た。

m.p. 269°C (dec.)

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 1.19-2.08 (10H, m), 3.03-3.16 (4H, m), 4.38 (2H, t, $J=4.6$ Hz), 7.10 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.15-7.30 (3H, m), 7.48 (1H, dd, $J=8.4, 2.2$ Hz), 7.52-7.73 (7H, m), 8.39-8.46 (1H, m).

IR (KBr) 3221, 2937, 1657, 1533, 1516, 1327, 1257, 1167, 1128, 1072, 849, 825 cm^{-1}

元素分析 $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{NO}_3\text{F}_3\text{P} \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$

Calcd. C, 66.34 ; H, 5.46 ; N, 2.58 ;

Found. C, 66.21 ; H, 5.62 ; N, 2.61.

【0275】

実施例185 (化合物185の製造)

窒素雰囲気下、7-(4-エトキシフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸 (154.8mg) のテトラヒドロフラン (10ml) 溶液に、室温でオキサリルクロリド (0.08ml) を加え、引き続きDMFを1滴加えて1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をテトラヒドロフラン (20ml) に溶解させ、0℃でトリエチルアミン (0.2ml)、4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル) アミノメチル] アニリン (121mg) を加え、室温で3時間攪拌した。反応系を激しく攪拌した水に加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、カラムクロマトグラフィー (エタノール/酢酸エチル 1:4) 及び再結晶 (エタノール) によって精製し、無色の結晶として7-(4-エトキシフェニル)-N-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル) アミノメチル] フェニル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド (化合物185) (202mg) を得た。

m.p. 174-176°C

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 1.44 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.62-1.82 (4H, m), 2.21 (3H, s), 2.55-2.72 (1H, m), 3.08 (2H, t, $J=4.8$ Hz), 3.31-3.44 (2H, m), 3.57 (2H, s), 3.97-4.10 (2H, m), 4.08 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 4.36 (2H, t, $J=4.8$ Hz), 6.96 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.05 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.24-7.58 (10H, m).

IR (KBr) 3327, 2947, 1645, 1608, 1514, 1495, 1240, 1180, 1051, 822 cm^{-1}

元素分析 $\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_4$

Calcd. C, 74.97 ; H, 7.08 ; N, 5.46 :

Found. C, 74.88 ; H, 7.27 ; N, 5.50.

【0276】

実施例186 (化合物186の製造)

窒素雰囲気下、7-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸 (150 mg) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に、室温でオキサリルクロリド (0.06 ml) を加え、引き続きDMFを1滴加えて1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をテトラヒドロフラン (10 ml) に溶解させ、0℃でトリエチルアミン (0.12 ml)、4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル) アミノメチル] アニリン (104 mg) を加え、室温で3時間攪拌した。反応系を激しく攪拌した水に加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (エタノール/酢酸エチル 1:4) 及び再結晶 (酢酸エチル-ヘキサン) によって精製し、無色の結晶としてN-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル) アミノメチル] フェニル]-7-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド (化合物186) (143 mg) を得た。

m.p. 187-188℃

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 1.62-1.82 (4H, m), 2.21 (3H, s), 2.55-2.74 (1H, m), 3.10 (2H, t, $J=4.7$ Hz), 3.29-3.45 (2H, m), 3.57 (2H, s), 3.99-4.10 (2H, m), 4.38 (2H, t, $J=4.7$ Hz), 7.09 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.22-7.35 (3H, m), 7.40-7.60 (9H, m).
IR (KBr) 3319, 2960, 2845, 1643, 1520, 1493, 1319, 1261, 1205, 1163, 835, 810 cm^{-1}

元素分析 $\text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_4\text{F}_3$

Calcd. C, 67.38 ; H, 5.65 ; N, 5.07 ; F, 10.31 :

Found. C, 67.39 ; H, 5.38 ; N, 5.07 ; F, 10.18.

【0277】

実施例187 (化合物187の製造)

窒素雰囲気下、(E)-3-(4-メチルフェニル) ケイ皮酸 (125 mg) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に、室温でオキサリルクロリド (0.07 ml) を加え、引き続きDMFを1滴加えて、1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をテトラヒドロフラン (10 ml) に溶解させ、0℃でトリエチルアミン (0.14 ml) および(4-アミノベンジル) ジエチルホスフィンオキシド (120 mg) のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液を加え、室温で1.5時間攪拌した。反応系を激しく攪拌した水に加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、再結晶 (エタノール-酢酸エチル) によって、淡黄色の結晶として(E)-N-(4-ジエチルホスホリルメチルフェニル)-3-(4-メチルフェニル) ケイ皮アミド (化合物187の製造) (125 mg) を得た。

m.p. 197-198℃

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 1.13 (6H, dt, $J=16.6, 8.0$ Hz), 1.55-1.71 (4H, m), 2.41 (3H, m), 3.08 (2H, d, $J=13.2$ Hz), 6.81 (1H, d, $J=15.4$ Hz), 7.15-7.30 (4H, m), 7.41-7.62 (7H, m), 7.74-7.84 (2H, m), 8.93-9.02 (1H, m).

IR (KBr) 3242, 1678, 1630, 1603, 1541, 1514, 1409, 1344, 1250, 1165, 1130, 985, 847, 791 cm^{-1}

元素分析 $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{NO}_2\text{P} \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$

Calcd. C, 74.22 ; H, 7.06 ; N, 3.21 ; P, 7.09 :

Found. C, 73.96 ; H, 6.77 ; N, 3.34 ; P, 7.01.

【0278】

実施例 188 (化合物 188 の製造)

窒素雰囲気下、(E)-3-(4-メチルフェニル)ケイ皮酸(0.50 g)のテトラヒドロフラン(10 ml)溶液に、室温でオキサリルクロリド(0.27 ml)を加え、引き続きDMFを1滴加えて1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をテトラヒドロフラン(10 ml)に溶解させ、トリエチルアミン(0.60 ml)および2-(4-アミノフェニル)ピリジン(0.39 g)を加え、室温で2時間攪拌した。反応系を激しく攪拌した水に加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮した後、再結晶(テトラヒドロフラン-ヘキサン1:1)によって精製し、淡黄色の結晶として(E)-N-[4-(2-ピリジル)フェニル]-3-(4-メチルフェニル)ケイ皮アミド(化合物188)(561 mg)を得た。

10

m.p. 220-222°C

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 2.42 (3H, s), 6.63 (1H, d, J=15.4 Hz), 7.18-7.31 (3H, m), 7.44-7.63 (6H, m), 7.70-7.83 (5H, m), 7.85 (1H, d, J=15.4 Hz), 8.02 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.66-8.72 (1H, m).

IR (KBr) 3286, 1657, 1622, 1597, 1524, 1462, 1333, 1180, 970, 787 cm⁻¹

元素分析 C₂₇H₂₂N₂O · 0.1H₂O

Calcd. C, 82.67 ; H, 5.70 ; N, 7.14 ;

Found. C, 82.45 ; H, 5.70 ; N, 7.13.

【0279】

20

実施例 189 (化合物 189 の製造)

(E)-N-[4-(2-ピリジル)フェニル]-3-(4-メチルフェニル)ケイ皮アミド(350 mg)のテトラヒドロフラン(10 ml)及びジクロロメタン(30 ml)混合溶液に、3-クロロ過安息香酸(70%, 0.27 g)を0°Cで加え、室温で2日間攪拌した。反応系にチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え数分間攪拌後、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、カラムクロマトグラフィー(エタノール/酢酸エチル1:1)で分離精製した。濃縮して生じた結晶を再結晶(エタノール-クロロホルム)によって精製し、淡黄色の結晶として(E)-N-[4-(1-オキシドピリジン-2-イル)フェニル]-3-(4-メチルフェニル)ケイ皮アミド(化合物189)(188 mg)を得た。

30

m.p. 240-241°C

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 2.43 (3H, s), 6.63 (1H, d, J=15.4 Hz), 6.98-7.07 (1H, m), 7.24-7.35 (4H, m), 7.37-7.68 (10H, m), 7.78 (1H, d, J=15.4 Hz), 8.33-8.36 (1H, m), 8.58-8.66 (1H, m).

IR (KBr) 3300, 1680, 1630, 1595, 1529, 1475, 1342, 1225, 970, 837, 766 cm⁻¹

元素分析 C₂₇H₂₂N₂O₂

Calcd. C, 79.78 ; H, 5.46 ; N, 6.89 ;

Found. C, 79.71 ; H, 5.39 ; N, 6.93.

【0280】

実施例 190 (化合物 190 の製造)

40

窒素雰囲気下、(E)-3-(4-メチルフェニル)ケイ皮酸(0.40 g)のテトラヒドロフラン(10 ml)溶液に、室温でオキサリルクロリド(0.22 ml)を加え、引き続きDMFを1滴加えて、1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をテトラヒドロフラン(10 ml)に溶解させ、0°Cで2-(4-アミノベンジル)ピリジン(0.34 g)のテトラヒドロフラン(5 ml)溶液およびトリエチルアミン(0.50 ml)を加え、室温で2時間攪拌した。反応系を激しく攪拌した水に加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、再結晶(酢酸エチル-ヘキサン)によって、黄色の結晶として(E)-N-[4-(2-ピリジルメチル)フェニル]-3-(4-メチルフェニル)ケイ皮アミド(化合物190)(490 mg)を得た。

50

m.p. 169-171°C

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 2.41 (3H, s), 4.14 (2H, s), 6.60 (1H, d, J=15.4 Hz), 7.10-7.15 (2H, m), 7.22-7.28 (4H, m), 7.42-7.63 (9H, m), 7.71 (1H, br s), 7.80 (1H, d, J=15.4 Hz), 8.53-8.58 (1H, m).

IR (KBr) 3238, 1673, 1630, 1601, 1539, 1512, 1348, 1248, 1174, 976, 791, 760 cm⁻¹

元素分析 C₂₈H₂₄N₂O · 0.1H₂O

Calcd. C, 82.77 ; H, 6.00 ; N, 6.89 ;

Found. C, 82.73 ; H, 5.89 ; N, 6.97.

【0281】

10

実施例191 (化合物191の製造)

(E)-N-[4-(2-ピリジルメチル)フェニル]-3-(4-メチルフェニル)ケイ皮アミド (302 mg) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に0°Cで、3-クロロ過安息香酸 (70%, 0.27 g) を加え、室温で18時間攪拌した。反応系にチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え数分間攪拌後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、再結晶 (エタノール) によって精製し、淡黄色の結晶として (E)-N-[4-(1-オキシドピリジン-2-イルメチル)フェニル]-3-(4-メチルフェニル)ケイ皮アミド (化合物191) (180 mg) を得た。

m.p. 183-185°C

20

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 2.41 (3H, s), 4.24 (2H, s), 6.64 (1H, d, J=15.4 Hz), 6.96-7.01 (1H, m), 7.12-7.17 (2H, m), 7.22-7.30 (4H, m), 7.40-7.51 (4H, m), 7.54-7.63 (3H, m), 7.66-7.74 (2H, m), 7.82 (1H, d, J=15.4 Hz), 8.29-8.31 (1H, m).

IR (KBr) 3255, 1684, 1605, 1541, 1514, 1412, 1346, 1244, 839, 785 cm⁻¹

元素分析 C₂₈H₂₄N₂O₂

Calcd. C, 79.98 ; H, 5.75 ; N, 6.66 ;

Found. C, 80.18 ; H, 5.63 ; N, 6.69.

【0282】

実施例192 (化合物192の製造)

窒素雰囲気下、(E)-3-(4-メチルフェニル)ケイ皮酸 (0.50 g) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に、室温でオキサリルクロリド (0.27 ml) を加え、引き続きDMFを1滴加えて、1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をテトラヒドロフラン (10 ml) に溶解させ、0°Cでトリエチルアミン (0.60 ml) および3-(4-アミノフェニル)ピリジン (0.39 g) を加え、室温で18時間攪拌した。反応系を激しく攪拌した水に加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、カラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で分離精製し、黄色の結晶を得た。さらに再結晶 (テトラヒドロフラン-エタノール) によって、淡黄色の結晶として (E)-N-[4-(3-ピリジル)フェニル]-3-(4-メチルフェニル)ケイ皮アミド (化合物192) (447 mg) を得た。

30

m.p. 213-214°C

40

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 2.15 (3H, s), 6.65 (1H, d, J=15.4 Hz), 7.26-7.64 (11H, m), 7.75-7.90 (5H, m), 8.59 (1H, dd, J=4.8, 1.8 Hz), 8.85 (1H, d, J=1.8 Hz).

IR (KBr) 3344, 1660, 1626, 1525, 1481, 1335, 1171, 978, 795 cm⁻¹

元素分析 C₂₇H₂₂N₂O

Calcd. C, 83.05 ; H, 5.68 ; N, 7.17 ;

Found. C, 83.01 ; H, 5.82 ; N, 7.23.

【0283】

実施例193 (化合物193の製造)

(E)-N-[4-(3-ピリジル)フェニル]-3-(4-メチルフェニル)ケイ皮アミド (250 mg) のテトラヒドロフラン (20 ml) 溶液に0°Cで、3-クロロ過安息

50

香酸（70%，0.24 g）を加え、室温で18時間攪拌した。反応系にチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え数分間攪拌後、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、再結晶（エタノール-テトラヒドロフラン-アセトン）によって、淡黄色の結晶として（E）-N-[4-（1-オキシドピリジン-3-イル）フェニル]-3-（4-メチルフェニル）ケイ皮アミド（化合物193）（208 mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, DMSO- d_6) δ 2.38 (3H, s), 6.95 (1H, d, $J=15.7$ Hz), 7.31 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.45-7.57 (2H, m), 7.59-7.94 (12H, m), 8.19 (1H, d, $J=6.5$ Hz), 8.58 (1H, s).

IR (KBr) 3423, 1672, 1597, 1531, 1477, 1340, 1201, 901, 835, 793 cm^{-1}

10

【0284】

実施例194（化合物194の製造）

窒素雰囲気下、（E）-3-（4-メチルフェニル）ケイ皮酸（340 mg）のテトラヒドロフラン（10 ml）溶液に、室温でオキサリクロリド（0.19 ml）を加え、引き続きDMFを1滴加えて1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をテトラヒドロフラン（10 ml）に溶解させ、0℃でトリエチルアミン（0.4 ml）および4-アミノベンジルジプロピルホスフィンオキシド（0.38 g）を加え、室温で18時間攪拌した。反応系を激しく攪拌した水に加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。有機層を濃縮後、残渣を再結晶（エタノール）によって精製し、無色の結晶として（E）-N-（4-ジプロピルホスホリルメチルフェニル）-3-（4-メチルフェニル）ケイ皮アミド（化合物194）（489 mg）を得た。

20

m.p. 225-227℃

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, DMSO- d_6) δ 0.87-1.00 (6H, m), 1.37-1.63 (8H, m), 2.37 (3H, s), 3.07 (2H, d, $J=15.0$ Hz), 6.93 (1H, d, $J=16.0$ Hz), 7.16-7.25 (2H, m), 7.30 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.50-7.71 (9H, m), 7.89 (1H, br s).

IR (KBr) 3232, 1676, 1624, 1605, 1545, 1512, 1338, 1151 cm^{-1}

元素分析 $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{NO}_2\text{P}$

Calcd. C, 75.79 ; H, 7.46 ; N, 3.05 ; P, 6.74 ;

Found. C, 75.60 ; H, 7.68 ; N, 2.99 ; P, 6.83.

【0285】

30

実施例195（化合物195の製造）

窒素雰囲気下、（E）-3-（4-メチルフェニル）ケイ皮酸（200 mg）のテトラヒドロフラン（10 ml）溶液に、室温でオキサリクロリド（0.11 ml）を加え、引き続きDMFを1滴加えて1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をテトラヒドロフラン（10 ml）に溶解させ、0℃でトリエチルアミン（0.25 ml）及び、1-（4-アミノベンジル）ホスホラン-1-オキシド（193 mg）を加え、室温で18時間攪拌した。反応系を激しく攪拌した水に加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し濃縮した。残渣を再結晶（エタノール）によって精製し、無色の結晶として（E）-N-（4-（テトラメチレン）ホルホルルメチルフェニル）-3-（4-メチルフェニル）ケイ皮アミド（化合物195）（221 mg）を得た。

40

m.p. 273-275℃

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 1.48-2.04 (8H, m), 2.41 (3H, s), 3.19 (2H, d, $J=13.6$ Hz), 6.78 (1H, d, $J=15.8$ Hz), 7.14-7.31 (4H, m), 7.43-7.59 (7H, m), 7.73-7.76 (1H, m), 7.79 (1H, d, $J=15.8$ Hz), 8.75-8.84 (1H, m).

IR (KBr) 3232, 1676, 1628, 1603, 1543, 1512, 1410, 1341, 1171, 985, 868, 793 cm^{-1}

元素分析 $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{NO}_2\text{P} \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$

Calcd. C, 74.56 ; H, 6.62 ; N, 3.22 ; P, 7.12 ;

Found. C, 74.36 ; H, 6.64 ; N, 3.20 ; P, 7.06.

【0286】

50

実施例 196 (化合物 196 の製造)

窒素雰囲気下、(E)-3-(4-メチルフェニル)ケイ皮酸(220mg)のテトラヒドロフラン(10ml)溶液に、室温でオキサリルクロリド(0.12ml)を加え、引き続きDMFを1滴加えて1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をテトラヒドロフラン(20ml)に溶解させ、0℃でトリエチルアミン(0.26ml)及び1-(4-アミノベンジル)ホスホリナミン-1-オキシド(226mg)を加え、室温で20時間攪拌した。反応系を激しく攪拌した水に加えて反応を停止し、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、再結晶(エタノール)によって精製し、無色の結晶として(E)-N-(4-(ペンタメチレン)ホスホリルメチルフェニル)-3-(4-メチルフェニル)ケイ皮アミド(化合物196)(271mg)を得た。

10

m.p. 273-276℃

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 1.43-2.08 (10H, m), 2.41 (3H, s), 3.13 (2H, d, J=12.8 Hz), 6.81 (1H, d, J=15.8 Hz), 7.14-7.30 (4H, m), 7.41-7.61 (7H, m), 7.76 (1H, s), 7.80 (1H, d, J=15.8 Hz), 8.72-8.87 (1H, m).

IR (KBr) 3242, 1676, 1628, 1603, 1539, 1514, 1344, 1174, 1155, 1126, 991, 789 cm⁻¹

元素分析 C₂₈H₃₀NO₂P · 1.5H₂O

Calcd. C, 71.47 ; H, 7.06 ; N, 2.98 ; P, 6.58 ;

Found. C, 71.53 ; H, 6.99 ; N, 2.87 ; P, 6.76.

20

【0287】

実施例 197 (化合物 197 の製造)

窒素雰囲気下、6-(4-メチルフェニル)-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸(300mg)のテトラヒドロフラン(10ml)溶液に、室温でオキサリルクロリド(0.20ml)を加え、引き続きDMFを1滴加えて1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をテトラヒドロフラン(10ml)に溶解させ、0℃でトリエチルアミン(0.31ml)および1-(4-アミノベンジル)ピペリジン(0.24g)を加え、室温で3時間攪拌した。反応系を激しく攪拌した水に加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。有機層を濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー(エタノール/酢酸エチル1:5)で分離精製し、黄色の結晶としてN-[4-(1-ピペリジニルメチル)フェニル]-6-(4-メチルフェニル)-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボキサミド(化合物197)(324mg)を得た。

30

m.p. 196-197℃

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 1.41-1.71 (6H, m), 2.34-2.43 (7H, m), 3.46 (2H, s), 5.12 (2H, d, J=1.4 Hz), 6.95 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.14 (1H, br s), 7.23-7.29 (3H, m), 7.31-7.38 (2H, m), 7.40-7.46 (6H, m).

IR (KBr) 3361, 1643, 1601, 1529, 1485, 1317, 1254, 810 cm⁻¹

元素分析 C₂₉H₃₀N₂O₂ · 0.1H₂O

Calcd. C, 79.10 ; H, 6.91 ; N, 6.36 ;

Found. C, 78.85 ; H, 6.90 ; N, 6.26.

40

【0288】

実施例 198 (化合物 198 の製造)

N-[4-(1-ピペリジニルメチル)フェニル]-6-(4-メチルフェニル)-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボキサミド(200mg)のDMF(3ml)溶液に室温でヨウ化メチル(0.1ml)を加え、20時間攪拌した。反応系に酢酸エチルを加え、析出した結晶をろ過によって集めた。再結晶(クロロホルム-エタノール)によって、黄色の結晶としてヨウ化1-[4-[N-[6-(4-メチルフェニル)-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボニル]アミノ]ベンジル]-1-メチルピペリジニウム(化合物198)(188mg)を得た。

m.p. 210℃ (dec.)

50

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 1.62-2.01 (6H, m), 2.36 (3H, s), 3.06 (3H, br s), 3.34-3.49 (2H, m), 3.60-3.76 (2H, m), 4.97 (2H, br s), 5.04 (2H, br s), 6.85 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.17 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 7.37-7.42 (3H, m), 7.47-7.52 (3H, m), 7.83-7.91 (3H, m), 9.00 (1H, br s).

IR (KBr) 3246, 1668, 1527, 1483, 1319, 1248, 808 cm^{-1}

元素分析 $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_2\text{I} \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$

Calcd. C, 61.69 ; H, 5.76 ; N, 4.80 :

Found. C, 61.53 ; H, 5.72 ; N, 4.85.

【0289】

実施例199 (化合物199の製造)

窒素雰囲気下、6-(4-メチルフェニル)-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸 (0.52 g) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に、室温でオキサリクロリド (0.26 ml) を加え、引き続きDMFを1滴加えて1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をテトラヒドロフラン (6 ml) に溶解させ、2-(4-アミノベンジル)ピリジン (0.40 g) のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液およびトリエチルアミン (0.60 ml) を加え、室温で3時間攪拌した。反応系を激しく攪拌した水に加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。有機層を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、残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン2:1) で分離精製した。濃縮して生じた結晶を再結晶 (エタノール-酢酸エチル) によって精製し、黄色の結晶としてN-[4-(2-ピリジルメチル)フェニル]-6-(4-メチルフェニル)-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボキサミド (化合物199) (353.2 mg) を得た。同様に再結晶を行い2番晶 (208 mg) を得た。

m.p. 184-187°C

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 2.39 (3H, m), 4.14 (2H, s), 5.10 (2H, d, $J=1.4$ Hz), 6.93 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.09-7.15 (3H, m), 7.19-7.32 (5H, m), 7.37-7.66 (7H, m), 8.53-8.57 (1H, m).

IR (KBr) 3296, 1639, 1599, 1531, 1514, 1473, 1325, 1259 cm^{-1}

元素分析 $\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$

Calcd. C, 80.53 ; H, 5.59 ; N, 6.48 :

Found. C, 80.24 ; H, 5.75 ; N, 6.43.

【0290】

実施例200 (化合物200の製造)

N-[4-(2-ピリジルメチル)フェニル]-6-(4-メチルフェニル)-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボキサミド (250 mg) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に0°Cで、3-クロロ過安息香酸 (70%, 0.21 g) を加え、室温で14時間攪拌した。反応系にチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え数分間攪拌後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (エタノール/酢酸エチル1:3) で分離精製した。濃縮して生じた結晶を再結晶 (クロロホルム-エタノール) によって精製し、淡黄色の結晶としてN-[4-(1-オキシドピリジン-2-イルメチル)フェニル]-6-(4-メチルフェニル)-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボキサミド (化合物200) (191 mg) を得た。

m.p. 261-263°C

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 2.40 (3H, s), 4.25 (2H, s), 5.11 (2H, s), 6.92-7.01 (2H, m), 7.13-7.67 (14H, m), 8.29 (1H, t, $J=4.2$ Hz).

IR (KBr) 3302, 1660, 1605, 1537, 1520, 1250 cm^{-1}

元素分析 $\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$

Calcd. C, 77.66 ; H, 5.39 ; N, 6.25 :

Found. C, 77.90 ; H, 5.37 ; N, 6.21.

【0291】

実施例 201 (化合物 201 の製造)

窒素雰囲気下、6-(4-メチルフェニル)-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸 (380 mg) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に、室温でオキサリルクロリド (0.19 ml) を加え、引き続き DMF を 1 滴加えて 1 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をテトラヒドロフラン (10 ml) に溶解させ、0℃でトリエチルアミン (0.4 ml) および 4-アミノベンジルジプロピルホスフィンオキシド (0.38 g) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応系を激しく攪拌した水に加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。有機層を濃縮後、残渣を再結晶 (エタノール) によって精製し、淡黄色の結晶として N-(4-ジプロピルホスホリルメチルフェニル)-6-(4-メチルフェニル)-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボキサミド (化合物 201) (460 mg) を得た。

10

m.p. 192-194℃

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 0.83-0.97 (6H, m), 1.39-1.68 (8H, m), 2.39 (3H, s), 3.05 (2H, d, J=13.2 Hz), 5.12 (2H, d, J=0.8 Hz), 6.94 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.11-7.28 (4H, m), 7.31-7.50 (5H, m), 7.61 (2H, d, J=8.4 Hz), 9.13-9.24 (1H, m).

IR (KBr) 3265, 1664, 1628, 1603, 1539, 1514, 1487, 1325, 1252, 1167, 851 cm⁻¹

元素分析 C₃₀H₃₄N₂O₃P

Calcd. C, 73.90 ; H, 7.03 ; N, 2.87 ; P, 6.35 ;

Found. C, 73.95 ; H, 6.87 ; N, 2.84 ; P, 6.41.

【0292】

20

実施例 202 (化合物 202 の製造)

窒素雰囲気下、6-(4-メチルフェニル)-2-メチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸 (400 mg) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に、室温でオキサリルクロリド (0.19 ml) を加え、引き続き DMF を 1 滴加えて 1 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をテトラヒドロフラン (10 ml) に溶解させ、0℃でトリエチルアミン (0.4 ml) 及び (4-アミノフェニル)-(2-ピリジル)メタノール (310 mg) を加え、室温で 20 時間攪拌した。反応系を激しく攪拌した水に加えて反応を停止し酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、生じた結晶を再結晶 (テトラヒドロフラン-ヘキサン) によって精製し、黄色の結晶として N-[4-[ヒドロキシ(2-ピリジル)メチル]フェニル]-6-(4-メチルフェニル)-2-メチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボキサミド (化合物 202) (470 mg) を得た。

30

m.p. 202-205℃

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 1.47 (3H, d, J=6.6 Hz), 2.39 (3H, s), 5.29-5.38 (1H, m), 5.48 (1H, q, J=6.6 Hz), 5.74 (1H, br s), 6.94 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.08-7.26 (5H, m), 7.33-7.67 (10H, m), 8.57 (1H, d, J=4.6 Hz).

IR (KBr) 3255, 1647, 1597, 1518, 1485, 1412, 1317, 1255, 812, 756 cm⁻¹

元素分析 C₃₀H₂₆N₂O₃ · 0.2H₂O

Calcd. C, 77.30 ; H, 5.70 ; N, 6.01 ;

Found. C, 77.31 ; H, 5.60 ; N, 6.21.

40

【0293】

実施例 203 (化合物 203 の製造)

N-[4-[ヒドロキシ(2-ピリジル)メチル]フェニル]-6-(4-メチルフェニル)-2-メチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボキサミド (300 mg) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に 0℃で、3-クロロ過安息香酸 (70%, 0.24 g) を加え、室温で 24 時間攪拌した。反応系にチオ硫酸ナトリウムを加え数分間攪拌した。酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (エタノール/酢酸エチル 1:2) で分離精製し、結晶を得た。さらに再結晶 (エタノール-酢酸エチル) によって精製し、淡黄色の結晶として N-[4-[ヒドロキシ(1-オキシドピリジン-2-イル

50

メチル] フェニル] - 6 - (4 - メチルフェニル) - 2 - メチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボキサミド (化合物 203) (129 mg) を得た。

m.p. 230-232°C

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 1.49 (3H, d, $J=6.6$ Hz), 2.40 (3H, s), 5.50 (1H, q, $J=6.6$ Hz), 6.07 (1H, d, $J=4.5$ Hz), 6.40 (1H, d, $J=4.5$ Hz), 6.93-6.97 (2H, m), 7.12 (1H, s), 7.22-7.29 (4H, m), 7.35 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 7.42-7.50 (5H, m), 7.64 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.73 (1H, br s), 8.24-8.28 (1H, m).

IR (KBr) 3311, 1664, 1603, 1535, 1485, 1321, 1252, 812 cm^{-1}

元素分析 $\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$

Calcd. C, 74.46 ; H, 5.54 ; N, 5.79 :

Found. C, 74.41 ; H, 5.46 ; N, 5.78.

【0294】

実施例 204 (化合物 204 の製造)

窒素雰囲気下、6 - (4 - メチルフェニル) - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 (230 mg) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に、室温でオキサリルクロリド (0.11 ml) を加え、引き続き DMF を 1 滴加えて 1 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をテトラヒドロフラン (20 ml) に溶解させ、0°C でトリエチルアミン (0.25 ml) 及び 1 - (4 - アミノベンジル) ホスホラン - 1 - オキシド (200 mg) を加え、室温で 20 時間攪拌した。反応系を激しく攪拌した水に加えて反応を停止した。析出した結晶をろ過によって集め、無色の結晶として N - (4 - テトラメチレンホスホリルメチルフェニル) - 6 - (4 - メチルフェニル) - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボキサミド (化合物 204) (181 mg) を得た。

m.p. >300°C

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 1.49-2.04 (8H, m), 2.40 (3H, s), 3.22 (2H, d, $J=14.4$ Hz), 5.12 (2H, s), 6.94 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.21-7.29 (4H, m), 7.34-7.50 (5H, m), 7.58 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 8.04-8.07 (1H, m).

IR (KBr) 3236, 1657, 1601, 1535, 1518, 1487, 1323, 1255, 1180, 810 cm^{-1}

元素分析 $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{NO}_3\text{P} \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$

Calcd. C, 72.65 ; H, 6.23 ; N, 3.03 ; P, 6.69 :

Found. C, 72.30 ; H, 5.90 ; N, 3.00 ; P, 6.98.

【0295】

実施例 205 (化合物 205 の製造)

窒素雰囲気下、6 - (4 - メチルフェニル) - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 (240 mg) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に、室温でオキサリルクロリド (0.12 ml) を加え、引き続き DMF を 1 滴加えて 1 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をテトラヒドロフラン (20 ml) に溶解させ、0°C でトリエチルアミン (0.25 ml) 及び 1 - (4 - アミノベンジル) ホスホラン - 1 - オキシド (221 mg) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応系を激しく攪拌した水に加えて反応を停止し、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、再結晶 (エタノール) を行い、黄色の結晶として N - (4 - (ペンタメチレン) ホスホリルメチルフェニル) - 6 - (4 - メチルフェニル) - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボキサミド (化合物 205) (257 mg) を得た。

m.p. 268°C (dec.)

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 1.39-2.15 (10H, m), 2.40 (3H, s), 3.14 (2H, d, $J=12.8$ Hz), 5.12 (2H, s), 6.94 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.18-7.49 (9H, m), 7.59 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 8.54 (1H, br s).

IR (KBr) 3296, 1660, 1533, 1514, 1323, 1255, 1163, 845, 812 cm^{-1}

元素分析 $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{NO}_3\text{P}$

Calcd. C, 73.87 ; H, 6.41 ; N, 2.97 ; P, 6.57 :

Found. C, 74.20 ; H, 6.39 ; N, 2.78 ; P, 6.45.

【0296】

実施例206（化合物206の製造）

窒素雰囲気下、6-（4-メチルフェニル）-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸（120mg）のテトラヒドロフラン（10ml）溶液に、室温でオキサリルクロリド（0.06ml）を加え、引き続きDMFを1滴加えて1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をテトラヒドロフラン（20ml）に溶解させ、0℃でトリエチルアミン（0.2ml）および4-〔N-メチル-N-（テトラヒドロピラン-4-イル）アミノメチル〕アニリン（109mg）を加え、室温で4時間攪拌した。反応系を激しく攪拌した水に加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。有機層飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー（エタノール／酢酸エチル1：4）及び、再結晶（酢酸エチル-ヘキサン）によって精製し、淡黄色の結晶としてN-〔4-〔N-メチル-N-（テトラヒドロピラン-4-イル）アミノメチル〕フェニル〕-6-（4-メチルフェニル）-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボキサミド（化合物206）（117mg）を得た。

m.p. 143-145℃

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 1.62-1.84 (4H, m), 2.21 (3H, s), 2.40 (3H, s), 2.56-2.74 (1H, m), 3.28-3.45 (2H, m), 3.57 (2H, s), 3.98-4.11 (2H, m), 5.12 (2H, d, J=1.0 Hz), 6.94 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.15 (1H, br s), 7.21-7.37 (5H, m), 7.39-7.59 (6H, m).

IR (KBr) 3280, 2937, 2848, 1649, 1597, 1539, 1489, 1336, 1257, 1138, 1007, 810 cm⁻¹

元素分析 C₃₀H₃₂N₂O₃

Calcd. C, 76.90 ; H, 6.88 ; N, 5.98 ;

Found. C, 76.56 ; H, 6.87 ; N, 6.00.

【0297】

実施例207（化合物207の製造）

窒素雰囲気下、6-（4-メチルフェニル）-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸（120mg）のテトラヒドロフラン（10ml）溶液に、室温でオキサリルクロリド（0.06ml）を加え、引き続きDMFを1滴加えて1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をテトラヒドロフラン（20ml）に溶解させ、0℃でトリエチルアミン（0.13ml）および4-〔N-メチル-N-（テトラヒドロチオピラン-4-イル）アミノメチル〕アニリン（117mg）を加え、室温で4時間攪拌した。反応系を激しく攪拌した水に加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー（エタノール／酢酸エチル1：4）及び再結晶（酢酸エチル-ヘキサン）によって精製し、淡黄色の結晶としてN-〔4-〔N-メチル-N-（テトラヒドロチオピラン-4-イル）アミノメチル〕フェニル〕-6-（4-メチルフェニル）-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボキサミド（化合物207）（125mg）を得た。

m.p. 169-171℃

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 1.63-1.80 (2H, m), 2.09-2.24 (2H, m), 2.21 (3H, s), 2.40 (3H, s), 2.42-2.56 (1H, m), 2.64-2.74 (4H, m), 3.57 (2H, s), 5.12 (2H, d, J=1.0 Hz), 6.94 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.15 (1H, br s), 7.23-7.36 (5H, m), 7.39-7.57 (6H, m).

IR (KBr) 3286, 2922, 1649, 1597, 1539, 1336, 1319, 1261, 808 cm⁻¹

C₃₀H₃₂N₂O₂S

Calcd. C, 74.35 ; H, 6.65 ; N, 5.78 ; S, 6.62 ;

Found. C, 74.25 ; H, 6.47 ; N, 5.91 ; S, 6.52.

【0298】

実施例208（化合物208の製造）

（E）-3-〔5-（4-メチルフェニル）チオフェン-2-イル〕アクリル酸（400

10

20

30

40

50

mg) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に、室温でオキサリルクロリド (0.22 ml) を加え、引き続き DMF を 1 滴加えて 1 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をテトラヒドロフラン (20 ml) に溶解させ、0 °C でトリエチルアミン (0.46 ml) および 4- [N-メチル-N- (テトラヒドロピラン-4-イル) アミノメチル] アニリン (0.40 g) を加え、室温で 18 時間攪拌した。反応系を激しく攪拌した水に加えて反応を停止し、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、再結晶 (エタノール) によって精製し、黄色の結晶として (E)-N- [4- [N-メチル-N- (テトラヒドロピラン-4-イル) アミノメチル] フェニル] -3- [5- (4-メチルフェニル) チオフェン-2-イル] アクリルアミド (化合物 208) (293 mg) を得た。

10

m.p. 199-201 °C

¹H-NMR (200MHz, CD₃OD) δ 1.57-1.95 (4H, m), 2.32 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.74-2.96 (1H, m), 3.32-3.47 (2H, m), 3.76 (2H, s), 3.96-4.09 (2H, m), 6.55 (1H, d, J=15.2 Hz), 7.23 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.29-7.36 (4H, m), 7.56 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.66 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.75 (1H, d, J=15.2Hz).

IR (KBr) 3359, 1668, 1608, 1554, 1512, 1363, 802 cm⁻¹

元素分析 C₂₇H₃₀N₂O₂S · 1.2H₂O

Calcd. C, 69.26 ; H, 6.97 ; N, 5.98 ;

Found. C, 69.28 ; H, 6.90 ; N, 6.06.

【0299】

20

実施例 209 (化合物 209 の製造)

(E)-3- [5- (4-メチルフェニル) チオフェン-2-イル] アクリル酸 (150 mg) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に、室温でオキサリルクロリド (0.1 ml) を加え、引き続き DMF を 1 滴加えて 1 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をテトラヒドロフラン (30 ml) に溶解させ、0 °C でトリエチルアミン (0.2 ml) および 1- (4-アミノベンジル) ホスホリナン-1-オキシド (150 mg) を加え、室温で 16 時間攪拌した。反応系を激しく攪拌した水に加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、再結晶 (エタノール) によって精製し、黄色の結晶として (E)-N- (4-ペンタメチレンホスホリルメチルフェニル) -3- [5- (4-メチルフェニル) チオフェン-2-イル] アクリルアミド (化合物 209) (172 mg) を得た。

30

m.p. 294-297 °C

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 1.35-2.13 (10H, m), 2.29 (3H, s), 3.06 (2H, d, J=13.0 Hz), 6.36-6.48 (1H, m), 7.06-7.17 (6H, m), 7.38-7.49 (4H, m), 7.73 (1H, d, J=15.0 Hz).

IR (KBr) 3048, 1672, 1606, 1541, 1512, 1348, 1151, 804 cm⁻¹

元素分析 C₂₆H₂₈NO₂SP

Calcd. C, 69.47 ; H, 6.28 ; N, 3.12 ; P, 6.89 ;

Found. C, 69.48 ; H, 6.23 ; N, 3.20 ; P, 7.17.

【0300】

40

実施例 210 (化合物 210 の製造)

(E)-3- [5- (4-メチルフェニル) フラン-2-イル] アクリル酸 (200 mg)、4- [N-メチル-N- (テトラヒドロピラン-4-イル) アミノメチル] アニリン (212 mg) 及びトリエチルアミン (0.15 ml) の DMF (10 ml) 溶液に、0 °C でシアノリン酸ジエチル (0.16 ml) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応系に酢酸エチルを加え、水及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (エタノール/酢酸エチル 1 : 50 → 1 : 25 → 1 : 10) で分離精製し褐色の非晶物として (E)-N- [4- [N-メチル-N- (テトラヒドロピラン-4-イル) アミノメチル] フェニル] -3- [5- (4-メチルフェニル) フラン-2-イル] アクリルアミド (化合物 210) (87 mg) を得た。

50

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 1.53-1.85 (4H, m), 2.21 (3H, s), 2.38(3H, s), 2.54-2.72 (1H, m), 3.31-3.44 (2H, m), 3.56 (2H, s), 3.98-4.11 (2H, m), 6.52 (1H, d, $J=15.4$ Hz), 6.67-6.69 (2H, m), 7.22 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.29 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.41 (1H, s), 7.48-7.64 (5H, m).

【0301】

実施例 211 (化合物 211 の製造)

(E)-3-[5-(4-メチルフェニル)フラン-2-イル]アクリル酸 (150 mg)、1-(4-アミノベンジル)ホスホリナ-1-オキシド (161 mg) 及びトリエチルアミン (0.11 ml) の DMF (10 ml) 溶液に、0℃でシアノリン酸ジエチル (0.12 ml) を加え、室温で3時間攪拌した。反応系に酢酸エチルを加え、水及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (エタノール/酢酸エチル 1:10→1:5→1:4) で分離精製し、褐色の結晶として (E)-N-(4-(ペンタメチレン)ホスホリルメチルフェニル)-3-[5-(4-メチルフェニル)フラン-2-イル]アクリルアミド (化合物 211) (53 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 1.43-2.09 (10H, m), 2.39 (3H, s), 3.15 (2H, d, $J=13.2$ Hz), 6.58-6.70 (3H, m), 7.16-7.29 (4H, m), 7.48-7.65 (5H, m), 8.24-8.35 (1H, m). IR (KBr) 3292, 1672, 1614, 1541, 1512, 1489, 1412, 1335, 1244, 1120, 787 cm^{-1}

【0302】

実施例 212 (化合物 212 の製造)

窒素雰囲気下、(E)-3-[4-(4-メチルフェニル)チオフェン-2-イル]アクリル酸 (300 mg) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に、室温でオキサリクロリド (0.16 ml) を加え、引き続き DMF を1滴加えて1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をテトラヒドロフラン (10 ml) に溶解させ、0℃でトリエチルアミン (0.4 ml) および 4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノメチル]アニリン (298 mg) を加え、室温で3時間攪拌した。反応系を激しく攪拌した水に加えて反応を停止し、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (エタノール/酢酸エチル 1:4) で分離精製し、さらに再結晶 (エタノール) によって、淡黄色の結晶を得た。さらに再結晶 (テトラヒドロフラン-ヘキサン) を行い淡黄色の結晶として (E)-N-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノメチル]フェニル]-3-[4-(4-メチルフェニル)チオフェン-2-イル]アクリルアミド (化合物 212) (261 mg) を得た。

m.p. 188-190℃

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 1.45-1.83 (4H, m), 2.20 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.55-2.73 (1H, m), 3.31-3.44 (2H, m), 3.56 (2H, s), 3.99-4.10 (2H, m), 6.38 (1H, d, $J=15.2$ Hz), 7.20-7.32 (5H, m), 7.41-7.58 (6H, m), 7.89 (1H, d, $J=15.2$ Hz).

IR (KBr) 3329, 2954, 1668, 1608, 1554, 1512, 1412, 1360, 1342, 1254, 1174, 1159, 984, 816 cm^{-1}

元素分析 $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2\text{S} \cdot 1.0\text{H}_2\text{O}$

Calcd. C, 69.80; H, 6.94; N, 6.03;

Found. C, 69.94; H, 6.85; N, 5.98.

【0303】

実施例 213 (化合物 213 の製造)

窒素雰囲気下、(E)-3-[4-(4-メチルフェニル)チオフェン-2-イル]アクリル酸 (150 mg) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に、室温でオキサリクロリド (0.08 ml) を加え、引き続き DMF を1滴加えて1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をテトラヒドロフラン (20 ml) に溶解させ、0℃でトリエチルアミン (0.2 ml) および 1-(4-アミノベンジル)ホスホリナ-1-オキシド (150 mg) を加え、室温で4時間攪拌した。反応系を激しく攪拌した水に加えて反応を停

止し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、再結晶（エタノール）によって精製し、淡黄色の結晶として（E）-N-（4-（ペンタメチレン）ホスホリルメチルフェニル）-3-[4-（4-メチルフェニル）チオフェン-2-イル]アクリルアミド（化合物213）（138mg）を得た。

m.p. 279°C (dec.)

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 1.49-2.23 (10H, m), 2.38 (3H, s), 3.15 (2H, d, J=12.8 Hz), 6.61 (1H, d, J=15.2 Hz), 7.13-7.28 (4H, m), 7.38-7.57 (6H, m), 7.86 (1H, d, J=15.2 Hz), 9.09-9.20 (1H, m).

IR (KBr) 3392, 2935, 1672, 1618, 1543, 1512, 1336, 1250, 1161, 818 cm⁻¹

元素分析 C₂₆H₂₈NO₂SP · 0.3H₂O

Calcd. C, 68.64 ; H, 6.34 ; N, 3.08 ; P, 6.81 ;

Found. C, 68.44 ; H, 6.30 ; N, 3.06 ; P, 6.65.

【0304】

実施例214（化合物214の製造）

窒素雰囲気下、2-（4-メチルフェニル）-7, 8-ジヒドロ-6H-シクロヘプタ[b]チオフェン-5-カルボン酸（250mg）のテトラヒドロフラン（10ml）溶液に、室温でオキサリルクロリド（0.12ml）を加え、引き続きDMFを1滴加えて2時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をテトラヒドロフラン（20ml）に溶解させ、0°Cでトリエチルアミン（0.25ml）、4-[N-メチル-N-（テトラヒドロピラン-4-イル）アミノメチル]アニリン（215mg）を加え、室温で4時間攪拌した。反応系を激しく攪拌した水に加えて反応を停止し、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、カラムクロマトグラフィー（エタノール／酢酸エチル1：4）及び再結晶（エタノール）によって精製し、無色の結晶としてN-[4-[N-メチル-N-（テトラヒドロピラン-4-イル）アミノメチル]フェニル]-2-（4-メチルフェニル）-7, 8-ジヒドロ-6H-シクロヘプタ[b]チオフェン-5-カルボキサミド（化合物214）（319mg）を得た。

m.p. 201-203°C

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 1.62-1.84 (4H, m), 2.06-2.18 (2H, m), 2.21 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.53-2.71 (1H, m), 2.79-2.87 (2H, m), 3.06-3.15 (2H, m), 3.31-3.44 (2H, m), 3.57 (2H, s), 3.97-4.08 (2H, m), 7.08 (1H, s), 7.14-7.22 (3H, m), 7.30 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.43 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.50-7.56 (3H, m).

IR (KBr) 3311, 2943, 1649, 1518, 1408, 1311, 810 cm⁻¹

元素分析 C₃₀H₃₄N₂O₂S

Calcd. C, 74.04 ; H, 7.04 ; N, 5.76 ; S, 6.59 ;

Found. C, 73.92 ; H, 6.85 ; N, 5.70 ; S, 6.53.

【0305】

実施例215（化合物215の製造）

（E）-3-[5-（4-メチルフェニル）ピリジン-3-イル]アクリル酸（150mg）、4-[N-メチル-N-（テトラヒドロピラン-4-イル）アミノメチル]アニリン（168mg）及びトリエチルアミン（0.10ml）のDMF（10ml）溶液に、0°Cでシアノリン酸ジエチル（0.12ml）を加え、室温で3時間攪拌した。減圧下濃縮後、水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー（エタノール／酢酸エチル1：2）で分離精製し黄色の固体として（E）-N-[4-[N-メチル-N-（テトラヒドロピラン-4-イル）アミノメチル]フェニル]-3-[5-（4-メチルフェニル）ピリジン-3-イル]アクリルアミド（化合物215）（24mg）を得た。

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 1.66-1.83 (4H, m), 2.21 (3H, s), 2.43 (3H, s), 2.53-2.74 (1H, m), 3.30-3.45 (2H, m), 3.57 (2H, s), 3.99-4.10 (2H, m), 6.69 (1H, d, J=15.5 Hz), 7.24-7.37 (4H, m), 7.41-7.63 (5H, m), 7.82 (1H, d, J=15.5 Hz), 7.95-8.0

1 (1H, m), 8.74 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.81 (1H, d, J=2.2 Hz).

IR (KBr) 3242, 3190, 1678, 1606, 1545, 1514, 1348, 976, 816 cm^{-1}

【0306】

実施例 216 (化合物 216 の製造)

6-(4-メチルフェニル)-2-メチルキノリン-3-カルボン酸 (120 mg) および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (88 mg) の DMF (5 ml) 溶液に、室温で 1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (125 mg) を加え 2 時間攪拌した。反応系に 4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル) アミノメチル] アニリン (105 mg) および トリエチルアミン (0.2 ml) の DMF (5 ml) 溶液を加え、18 時間攪拌した。減圧下濃縮後、水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (エタノール/酢酸エチル 1:2) 及び再結晶 (酢酸エチル-ヘキサン) によって精製し、淡黄色の結晶として N-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル) アミノメチル] フェニル]-6-(4-メチルフェニル)-2-メチルキノリン-3-カルボキサミド (化合物 216) (82 mg) を得た。
m.p. 157-160°C

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 1.49-1.85 (4H, m), 2.23 (3H, s), 2.43 (3H, s), 2.54-2.76 (1H, m), 2.89 (3H, s), 3.31-3.47 (2H, m), 3.60 (2H, s), 4.00-4.11 (2H, m), 7.25-7.41 (4H, m), 7.55-7.71 (4H, m), 7.83 (1H, br s), 7.88 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.01 (1H, dd, J=8.8, 1.8 Hz), 8.09 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.21 (1H, s).

IR (KBr) 3311, 2958, 1657, 1520, 1313, 110, 847, 812 cm^{-1}

元素分析 $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$

Calcd. C, 76.76; H, 6.98; N, 8.66;

Found. C, 76.68; H, 7.07; N, 8.80.

【0307】

実施例 217 (化合物 217 の製造)

7-フェニル-3,4-ジヒドロナフタレン-2-カルボン酸 (1.00 g) を THF (20 ml) に溶解させ、塩化オキサリル (523 μl) と DMF 1 滴を加え、室温で 1 時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣を THF (20 ml) に溶解させ、室温で 1-(3-アミノベンジル) ピペリジン (837 mg) と トリエチルアミン (673 μl) を加えた。この反応液を室温で 2 時間攪拌した後、水 (100 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで再結晶することにより、7-フェニル-N-[3-(ピペリジノメチル) フェニル]-3,4-ジヒドロナフタレン-2-カルボキサミド (化合物 217) (1.29 g) を淡黄色結晶として得た。mp 152-153°C

元素分析 $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O} \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$ として

Calcd: C, 82.08; H, 7.17; N, 6.60.

Found: C, 81.97; H, 7.27; N, 6.47.

IR (KBr) cm^{-1} : 3373, 2933, 1645, 1543, 1487, 1439, 770, 696

$^1\text{H NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ : 1.35-1.70 (6H, m), 2.32-2.45 (4H, m), 2.65-2.80 (2H, m), 2.92-3.03 (2H, m), 3.48 (2H, s), 7.08 (1H, d, J=7.6Hz), 7.25-7.50 (10H, m), 7.52-7.67 (3H, m).

【0308】

実施例 218 (化合物 218 の製造)

7-フェニル-N-[3-(ピペリジノメチル) フェニル]-3,4-ジヒドロナフタレン-2-カルボキサミド (200 mg) を DMF (3 ml) に溶解させ、ヨウ化メチル (88 μl) を加え、室温で 15 時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣をメタノール-酢酸エチルで再結晶することにより、ヨウ化 1-メチル-1-[3-(7-フェニル-3,4-ジヒドロナフタレン-2-カルボキサミド) ベンジル] ピペリジニウム (化合物

218) (211mg) を無色結晶として得た。

mp 208-209°C

元素分析 $C_{30}H_{33}N_2OI$ として

Calcd: C, 63.83; H, 5.89; N, 4.96.

Found: C, 63.58; H, 5.89; N, 4.95.

IR (KBr) cm^{-1} : 3450, 1657, 1520, 1483, 1439, 1250, 1215, 766, 702

^1H NMR (200MHz, DMSO- d_6) δ : 1.40-2.00 (6H, m), 2.55-2.70 (2H, m), 2.80-3.00 (5H, m), 3.20-3.40 (4H, m), 4.57 (2H, s), 7.20-7.82 (12H, m), 8.03 (1H, s), 10.14 (1H, s).

【0309】

10

実施例 219 (化合物 219 の製造)

2-(4-メチルフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-8-カルボン酸 (0.2g) のジクロロメタン (5ml) 溶液に氷冷下、オキサリルクロリド (0.19ml)、ジメチルホルムアミド (触媒量) を加え、室温で 2 時間攪拌した。溶媒を留去後、テトラヒドロフランに溶かし、4-(N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ)メチルアニリン (0.17g) とトリエチルアミン (0.3ml) のテトラヒドロフラン (10ml) 溶液中に氷冷下、滴下した。窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、析出した粗結晶を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、2-(4-メチルフェニル)-N-(4-((N-テトラヒドロピラン-4-イル-N-メチルアミノ)メチル)フェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-8-カルボキサミド (化合物 219) (0.29g) を無色結晶として得た。

20

mp 161-162°C.

^1H -NMR (δ ppm, $CDCl_3$): 1.59-1.77 (4H, m), 2.13-2.21 (2H, m), 2.21 (3H, s), 2.40 (3H, s), 2.55-2.75 (3H, m), 2.86-2.92 (2H, m), 3.37 (2H, dt, $J=2.8, 10.9$ Hz), 3.57 (2H, s), 4.01-4.07 (2H, m), 7.21-7.33 (4H, m), 7.41-7.58 (7H, m), 7.63 (1H, s).

IR(KBr) ν : 2938, 1651 cm^{-1} .

Anal. for $C_{32}H_{36}N_2O_2$:

Calcd. C, 79.97; H, 7.55; N, 5.83.

30

Found C, 79.63; H, 7.43; N, 5.64.

【0310】

実施例 220 (化合物 220 の製造)

2-(4-メチルフェニル)-N-(4-((N-テトラヒドロピラン-4-イル-N-メチルアミノ)メチル)フェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-8-カルボキサミド (0.11g)、よう化メチル (0.02ml) のジメチルホルムアミド (4ml) 溶液を、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、酢酸エチルを加え、析出した粗結晶をろ取した。エタノール-酢酸エチルから再結晶し、よう化N,N-ジメチル-N-(4-((2-(4-メチルフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-8-イル)カルボニル)アミノ)ベンジル)-N-(4-テトラヒドロピラニル)アンモニウム (化合物 220) (0.13g) を淡黄色結晶として得た。

40

mp 157-158°C.

^1H -NMR (δ ppm, DMSO- d_6): 1.80-2.20 (6H, m), 2.35 (3H, s), 2.64 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 2.80-2.88 (2H, m), 2.88 (6H, s), 3.33-3.40 (2H, m), 3.50-3.65 (1H, m), 4.02-4.09 (2H, m), 4.47 (2H, s), 7.26-7.37 (4H, m), 7.50-7.60 (5H, m), 7.66 (1H, s), 7.88 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 10.22 (1H, s).

IR(KBr) ν : 1659 cm^{-1} .

Anal. for $C_{33}H_{39}IN_2O_2 \cdot 0.5H_2O$:

Calcd. C, 62.76; H, 6.38; N, 4.44.

Found C, 62.69; H, 6.38; N, 4.21.

50

【0311】

実施例221（化合物221の製造）

7-（4-ピペリジノフェニル）-N-（4-（（N-テトラヒドロピラン-4-イル-N-メチルアミノ）メチル）フェニル）-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド（0.2g）、よう化メチル（0.025ml）のジメチルホルムアミド（5ml）溶液を、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、酢酸エチルを加え、析出した粗結晶をろ取した。エタノール-酢酸エチルから再結晶し、よう化ジメチル（N-（7-（4-ピペリジノフェニル）-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボニル）-4-アミノベンジル）-4-テトラヒドロピラニルアンモニウム（化合物221）（0.1g）を黄色結晶として得た。

10

mp 189-190°C.

¹H-NMR(δ ppm, DMSO-d₆): 1.50-1.70 (6H, m), 1.75-2.00 (2H, m), 2.05-2.25 (2H, m), 2.88 (6H, s), 2.99 (2H, br), 3.16-3.19 (4H, m), 3.26-3.33 (2H, m), 3.50-1.70 (1H, m), 4.01-4.15 (2H, m), 4.29 (2H, br), 4.47 (2H, s), 7.00 (2H, d, J=8.8Hz), 7.03 (1H, d, J=8.4Hz), 7.35 (1H, s), 7.50-7.57 (5H, m), 7.68 (1H, d, J=2.6Hz), 7.86 (2H, d, J=8.4Hz), 10.19 (1H, s).

IR(KBr) ν: 2936, 1659cm⁻¹.

Anal. for C₃₆H₄₄IN₃O₃·H₂O:

Calcd. C, 60.76; H, 6.51; N, 5.90.

Found C, 60.57; H, 6.60; N, 5.85.

20

【0312】

実施例222（化合物222の製造）

7-（4-メチルフェニル）-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸（0.3g）のジクロロメタン（10ml）懸濁液に氷冷下、オキサリルクロリド（0.28ml）、ジメチルホルムアミド（触媒量）を加え、室温で2時間攪拌した。溶媒を留去後、テトラヒドロフランに溶かし、4-（N-メチル-N-（テトラヒドロチオピラン-4-イル）アミノメチル）アニリン（0.26g）とトリエチルアミン（0.5ml）のテトラヒドロフラン（20ml）溶液中に氷冷下、滴下した。窒素雰囲気下、室温で7時間攪拌した。溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラム（酢酸エチル）により精製し、粗結晶を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶してN-（4-（（N-テトラヒドロチオピラン-4-イル-N-メチル）アミノメチル）フェニル）-7-（4-メチルフェニル）-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド（化合物222）（0.47g）を無色結晶として得た。

30

mp 180-181°C.

¹H-NMR(δ ppm, CDCl₃): 1.60-1.85 (2H, m), 2.10-2.15 (2H, m), 2.21 (3H, s), 2.39 (3H, s), 2.40-2.50 (1H, m), 2.66-2.72 (4H, m), 3.08 (2H, t, J=4.6Hz), 3.57 (2H, s), 4.36 (2H, t, J=4.6Hz), 7.06 (1H, d, J=8.4Hz), 7.24 (2H, d, J=8.0Hz), 7.31 (2H, d, J=8.4Hz), 7.43-7.57 (7H, m).

IR(KBr) ν: 2934, 1653cm⁻¹.

40

Anal. for C₃₁H₃₄N₂O₂S:

Calcd. C, 74.66; H, 6.87; N, 5.62.

Found C, 74.46; H, 6.72; N, 5.42.

【0313】

実施例223（化合物223の製造）

N-（4-（（N-テトラヒドロチオピラン-4-イル-N-メチル）アミノメチル）フェニル）-7-（4-メチルフェニル）-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド（0.11g）、よう化メチル（0.025ml）のジメチルホルムアミド（5ml）溶液を、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラム（クロロホルム/メタノール）により精製し、よう化ジメチル（N-（7-（4-メチルフェニル）-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボニル）-4-アミノベンジル）-4-テトラヒドロピラニルアンモニウム（化合物223）（0.05g）を無色結晶として得た。

50

エニル) - 2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボニル) - 4-アミノベンジル) - 4-テトラヒドロチオピラニルアンモニウム (化合物 223) (0.09 g) を無色結晶として得た。

mp 185-186°C(dec.).

¹H-NMR(δ ppm, DMSO-d₆): 1.75-2.00 (2H, m), 2.34 (3H, s), 2.55-2.75 (4H, m), 2.75-2.85 (2H, m), 2.90 (6H, s), 3.00 (2H, br), 3.14-3.25 (1H, m), 4.31 (2H, br), 4.47 (2H, s), 7.07 (1H, d, J=8.4Hz), 7.27 (2H, d, J=7.8Hz), 7.36 (1H, s), 7.50-7.59 (5H, m), 7.74 (1H, d, J=2.2Hz), 7.86 (2H, d, J=8.8Hz), 10.19 (1H, s).

IR(KBr) ν: 2901, 1659cm⁻¹.

Anal. for C₃₂H₃₇N₂O₂SI · H₂O:

Calcd. C, 58.36; H, 5.97; N, 4.25.

Found C, 58.62; H, 6.04; N, 4.29.

【0314】

実施例 224 (化合物 224 の製造)

1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.37 g) を 2-(4-ピペリジノフェニル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-8-カルボン酸 (0.45 g) と 4-(N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノメチル)アニリン (0.31 g) と 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.18 g) のジメチルホルムアミド (20 ml) 溶液中に氷冷下加えた。窒素雰囲気下、室温に戻し、4-ジメチルアミノピリジン (触媒量) と、トリエチルアミン (0.54 ml) を加え、一晚攪拌した。溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラム (酢酸エチル/メタノール/トリエチルアミン) により精製し、粗結晶を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、2-(4-ピペリジノフェニル)-N-(4-(N-テトラヒドロピラン-4-イル-N-メチルアミノ)メチル)フェニル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-8-カルボキサミド (化合物 224) (0.44 g) を淡橙色結晶として得た。

mp 170-171°C.

¹H-NMR(δ ppm, CDCl₃): 1.59-1.65 (2H, m), 1.65-1.80 (8H, m), 2.05-2.21 (2H, m), 2.21 (3H, s), 2.55-2.68 (1H, m), 2.71 (2H, t, J=6.3Hz), 2.84-2.90 (2H, m), 3.19-3.24 (4H, m), 3.37 (2H, dt, J=2.8, 11.2Hz), 4.01-4.11 (2H, m), 7.00 (2H, d, J=8.8Hz), 7.20 (1H, d, J=7.6Hz), 7.31 (2H, d, J=8.4Hz), 7.41-7.51 (4H, m), 7.56 (2H, d, J=8.4Hz), 7.63 (1H, s).

IR(KBr) ν: 2936, 1661cm⁻¹.

Anal. for C₃₆H₄₃N₃O₂ · 0.2H₂O:

Calcd. C, 78.14; H, 7.91; N, 7.59.

Found C, 78.09; H, 7.93; N, 7.55.

【0315】

実施例 225 (化合物 225 の製造)

2-(4-ピペリジノフェニル)-N-(4-(N-テトラヒドロピラン-4-イル-N-メチルアミノ)メチル)フェニル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-8-カルボキサミド (0.2 g)、よう化メチル (0.025 ml) のジメチルホルムアミド (10 ml) 溶液を、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラム (クロロホルム/メタノール) により精製し、粗結晶を得た。エタノール-ヘキサンから再結晶し、よう化ジメチル (N-(2-(4-ピペリジノフェニル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-8-カルボニル)-4-アミノベンジル)-4-テトラヒドロピラニルアンモニウム (化合物 225) (0.15 g) を淡褐色結晶として得た。

mp 177-178 °C.

¹H-NMR(δ ppm, DMSO-d₆): 1.50-1.70 (6H, m), 1.80-1.95 (2H, m), 2.00-2.10 (2H, m),

10

20

30

40

50

2.10-2.20 (2H, m), 2.60-2.70 (2H, m), 2.75-2.87 (2H, m), 2.88 (6H, s), 3.14-3.24 (6H, m), 3.53-3.65 (1H, m), 4.00-4.15 (2H, m), 4.46 (2H, s), 7.00 (2H, d, J=8.8Hz), 7.26 (1H, d, J=8.0Hz), 7.36 (1H, s), 7.46-7.62 (6H, m), 7.87 (2H, d, J=8.8Hz), 10.22 (1H, s).

IR(KBr) ν : 2934, 1655 cm^{-1} .

Anal. for $\text{C}_{37}\text{H}_{46}\text{IN}_3\text{O}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$:

Calcd. C, 62.62; H, 6.82; N, 5.92.

Found C, 62.32; H, 6.71; N, 5.92.

実施例 226 (化合物 226 の製造)

窒素雰囲気下、7-(4-メチルチオフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸 (80.6 mg) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に、室温でオキサリルクロリド (0.05 ml) を加え、引き続き DMF を 1 滴加えて 1 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をテトラヒドロフラン (20 ml) に溶解させ、0℃ トリエチルアミン (0.1 ml)、で 4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル) アミノメチル] アニリン (62.5 mg) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応系を激しく攪拌した水に加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、カラムクロマトグラフィー (エタノール/酢酸エチル 1:4) 及び再結晶 (エタノール) によって精製し、無色の結晶として N-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル) アミノメチル] フェニル]-7-(4-メチルチオフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド (化合物 226) (85 mg) を得た。

m.p. 180-186℃

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 1.53-1.81 (4H, m), 2.21 (3H, s), 2.52 (3H, s), 2.54-2.73 (1H, m), 3.08 (2H, t, J=4.6 Hz), 3.31-3.43 (2H, m), 3.57 (2H, s), 3.98-4.10 (2H, m), 4.36 (2H, t, J=4.6 Hz), 7.06 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.23-7.36 (4H, m), 7.41-7.63 (8H, m).

IR (KBr) 3319, 2947, 1645, 1516, 1485, 1315, 1248, 1140, 1086, 812 cm^{-1}

元素分析 $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_3\text{S} \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$

Calcd. C, 71.84; H, 6.69; N, 5.40; S, 6.19;

Found. C, 71.75; H, 6.70; N, 5.38; S, 6.24.

【0316】

参考例 49

3-ブロモけい皮酸 (2.0 g) に塩化チオニル (25 ml)、ジメチルホルムアミド (触媒量) を加え、1.5 時間還流した。溶媒を留去後、テトラヒドロフランに溶かし、1-(4-アミノベンジル) ピペリジン (1.7 g) とジイソプロピルエチルアミン (4 ml) のテトラヒドロフラン (5 ml) 懸濁液中に氷冷下、滴下した。窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラム (メタノール/トリエチルアミン/酢酸エチル) により精製した。得られた粗結晶を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、1-(4-(3-ブロモシナモイル アミノ) ベンジル) ピペリジン (1.8 g) を無色結晶として得た。

mp 144-145℃.

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3): 1.37-1.49 (2H, m), 1.52-1.63 (4H, m), 2.34-2.39 (4H, m), 3.45 (2H, s), 6.54 (1H, d, J=15.5Hz), 7.21-7.33 (3H, m), 7.41-7.57 (5H, m), 7.67 (1H, d, J=15.5Hz), 7.69 (1H, s). IR(KBr) ν : 3270, 2934, 1663 cm^{-1} .

Anal. for $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{BrN}_2\text{O} \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$:

Calcd. C, 62.60; H, 5.85; N, 6.95.

Found C, 62.67; H, 5.79; N, 6.93.

【0317】

参考例 50

10

20

30

40

50

3-フェニルけい皮酸 (0.24 g) に塩化チオニル (10 ml)、ジメチルホルムアミド (触媒量) を加え、2 時間還流した。溶媒を留去後、テトラヒドロフランに溶かし、2-(4-アミノベンジル)-1,3,2-ジオキサホスホリナン-2-オキシド (0.2 g) とジイソプロピルエチルアミン (0.8 ml) のテトラヒドロフラン (20 ml) 懸濁液中に氷冷下、滴下した。窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、析出した粗結晶をエタノール-ヘキサンから再結晶して、2-(4-(3-フェニルシンナモイルアミノ)ベンジル)-1,3,2-ジオキサホスホリナン-2-オキシド (0.32 g) を無色結晶として得た。

mp 204-205°C.

¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃): 1.84-1.88 (2H, m), 3.24 (2H, d, J=21.2Hz), 4.07-4.22 (2H, m), 4.34-4.44 (2H, m), 6.74 (1H, d, J=15.8Hz), 7.23 (2H, dd, J=2.6, 8.8Hz), 7.38-7.63 (10H, m), 7.77 (1H, s), 7.81 (1H, d, J=15.8Hz), 8.16 (1H, br).

IR(KBr) ν: 3059, 1680cm⁻¹.

Anal. for C₂₅H₂₄NO₄P:

Calcd. C, 69.28; H, 5.58; N, 3.23.

Found C, 68.82; H, 5.58; N, 3.30.

【0318】

参考例 5 1

7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸 (0.15 g) のジクロロメタン (7 ml) 懸濁液に氷冷下、オキサリルクロリド (0.14 ml)、ジメチルホルムアミド (触媒量) を加え、室温で 2 時間攪拌した。溶媒を留去後、テトラヒドロフランに溶かし、2-(4-アミノベンジル)-1,3,2-ジオキサホスホリナン-2-オキシド (0.13 g) とトリエチルアミン (0.23 ml) のテトラヒドロフラン (20 ml) 溶液中に氷冷下、滴下した。窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、粗結晶を得た。酢酸エチル-エタノール-ヘキサンから再結晶して、2-(4-(7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボニルアミノ)ベンジル)-1,3,2-ジオキサホスホリナン-2-オキシド (0.23 g) を無色結晶として得た。

mp 268-269°C.

¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃): 1.75-1.87 (2H, m), 2.40 (3H, s), 3.09 (2H, t, J=4.5Hz), 3.24 (2H, d, J=21.6Hz), 4.02-4.19 (2H, m), 4.34-4.50 (4H, m), 7.06 (1H, d, J=8.4Hz), 7.23-7.32 (4H, m), 7.44-7.60 (6H, m), 7.81 (1H, s).

IR(KBr) ν: 1652cm⁻¹.

Anal. for C₂₈H₂₈NO₅P:

Calcd. C, 68.70; H, 5.77; N, 2.86.

Found C, 68.54; H, 5.71; N, 2.86.

【0319】

参考例 5 2

N-(4-クロロメチルフェニル)-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド (0.18 g)、1-tert-ブトキシカルボニル-4-メチルアミノピペリジン (0.19 g)、炭酸カリウム (0.18 g) のジメチルホルムアミド (10 ml) 懸濁液を、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、粗結晶を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、N-(4-(N-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル)-N-メチル)アミノメチル)フェニル)-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド (0.25 g) を無色結晶として得た。

mp 203-204°C.

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3): 1.37-1.70 (4H, m), 1.46 (9H, s), 1.77-1.83 (2H, m), 2.19 (3H, s), 2.39 (3H, s), 2.52-2.74 (3H, m), 3.08 (2H, t, $J=4.6\text{Hz}$), 3.56 (2H, s), 4.18 (1H, br), 4.36 (2H, t, $J=4.6\text{Hz}$), 7.06 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.22-7.33 (5H, m), 7.43-7.61 (6H, m).

IR(KBr) ν : 2977, 2933, 1695, 1668 cm^{-1} .

Anal. for $\text{C}_{36}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_4$:

Calcd. C, 74.33; H, 7.45; N, 7.22.

Found C, 74.00; H, 7.41; N, 7.26.

【0320】

10

参考例 53

7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸 (0.6 g) のジクロロメタン (25 ml) 懸濁液に氷冷下、オキサリルクロリド (0.56 ml)、ジメチルホルムアミド (触媒量) を加え、室温で 2 時間攪拌した。溶媒を留去後、テトラヒドロフランに溶かし、(4-アミノフェニル) [1-(tert-ブトキシカルボニル) ピペリジン-2-イル] メタノン (0.72 g) とトリエチルアミン (0.9 ml) のテトラヒドロフラン (50 ml) 溶液中に氷冷下、滴下した。窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、粗結晶を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、N-(4-(1-(tert-ブトキシカルボニル) ピペリジン-2-イルカルボニル) フェニル)-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド (1.1 g) を淡黄色結晶として得た。

20

mp 223-224°C.

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3): 1.44 (9H, br), 1.44-1.65 (4H, m), 1.70-1.95 (1H, m), 2.00-2.20 (1H, m), 2.39 (3H, s), 3.08 (2H, t, $J=4.4\text{Hz}$), 5.60 (1H, br), 7.06 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.25 (2H, d, $J=11.8\text{Hz}$), 7.44-7.53 (4H, m), 7.65 (1H, br), 7.69 (1H, br), 7.82 (1H, br), 7.94 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$).

IR(KBr) ν : 2942, 1678 cm^{-1} .

Anal. for $\text{C}_{35}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$:

Calcd. C, 73.48; H, 6.80; N, 4.90.

Found C, 73.51; H, 6.60; N, 4.68.

【0321】

30

参考例 54

3-ブロモベンズアルデヒド (10 g) とメトキシカルボニルメチレントリフェニルホスフィン (20 g) にトルエン (150 ml) を加え、窒素雰囲気下、2 時間還流した。溶媒を留去し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラム (酢酸エチル/ヘキサン) により精製し、3-ブロモけい皮酸メチル (10.7 g) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3): 3.82 (3H, s), 6.44 (1H, d, $J=16.0\text{Hz}$), 7.27 (1H, d, $J=15.6\text{Hz}$), 7.43-7.54 (2H, m), 7.62 (1H, d, $J=16.0\text{Hz}$), 7.66-7.68 (1H, m).

40

IR(KBr) ν : 1734, 1717 cm^{-1} .

Anal. for $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{BrO}_2$:

Calcd. C, 49.82; H, 3.76.

Found C, 49.90; H, 3.90.

参考例 55

3-ブロモけい皮酸メチル (10.7 g) をメタノール (200 ml)、2 N 水酸化ナトリウム水溶液 (50 ml) に溶かし、室温で一晩攪拌した。濃縮後、1 N 塩酸を用いて中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、3-ブロモフェニルけい皮酸 (9.2 g) を

50

無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3): 6.45 (1H, d, $J=15.8\text{Hz}$), 7.28 (1H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 7.45-7.56 (2H, m), 7.67-7.75 (2H, m).

IR(KBr) ν : 1688cm^{-1} .

Anal. for $\text{C}_9\text{H}_7\text{BrO}_2$:

Calcd. C, 47.61; H, 3.11.

Found C, 47.57; H, 3.10.

【0322】

参考例56

3-ブロモけい皮酸メチル (3.8 g)、フェニルほう酸 (2.0 g)、1 M炭酸カリウム水溶液 (20 ml)、エタノール (10 ml) のトルエン (100 ml) 懸濁液をアルゴン雰囲気下、室温で30分間攪拌した。テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0.9 g) を加え、一晚還流した。酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラム (酢酸エチル/ヘキサン) により精製し、無色結晶 (3.6 g) を得た。1.8 g をメタノール (100 ml)、1 N水酸化ナトリウム水溶液 (20 ml) に溶かし、室温で一晩攪拌した。濃縮後、1 N塩酸を用いて中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、3-フェニルけい皮酸 (1.5 g) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3): 6.54 (1H, d, $J=16.0\text{Hz}$), 7.39-7.67 (8H, m), 7.76-7.77 (1H, m), 7.87 (1H, d, $J=16.0\text{Hz}$).

IR(KBr) ν : 1709cm^{-1} .

Anal. for $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}_2$:

Calcd. C, 80.34; H, 5.39.

Found C, 80.62; H, 5.40.

参考例57

4-ニトロベンジルホスホン酸 (0.5 g) に塩化チオニル (5 ml)、ジメチルホルムアミド (触媒量) を加え、窒素雰囲気下、4時間還流した。溶媒を留去しトルエンを加え、再度留去後、テトラヒドロフラン (15 ml) に溶かし、窒素雰囲気下、 -78°C に冷却した。テトラヒドロフラン (2 ml) に溶かしたジメチルプロパンジアミン (0.3 ml)、次いでトリエチルアミン (1.6 ml) を滴下し、徐々に室温に戻し、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラム (酢酸エチル/メタノール/トリエチルアミン) により精製し、無色結晶を得た。エタノール (15 ml) に溶かし、10%パラジウム炭素 (0.04 g) を加え、室温で3.5時間接触還元した。触媒をろ去後、溶媒を留去し、2-(4-アミノベンジル)-1,3-ジメチル-1,3,2-ジアザホスホリナ-2-オキシド (0.3 g) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3): 1.09-1.27 (1H, m), 1.68-1.85 (1H, m), 2.65 (3H, s), 2.69 (3H, s), 2.72-3.01 (4H, m), 3.08 (2H, d, $J=17.4\text{Hz}$), 6.65 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 6.96 (2H, dd, $J=2.4, 8.1\text{Hz}$).

IR(KBr) ν : 3339, 2897, 1615cm^{-1} .

Anal. for $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{OP} \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$:

Calcd. C, 55.72; H, 8.03; N, 16.24.

Found C, 55.69; H, 7.98; N, 16.13.

【0323】

参考例58

4-ニトロベンゼンホスホン酸 (0.5 g) に塩化チオニル (5 ml)、ジメチルホルムアミド (触媒量) を加え、窒素雰囲気下、3時間還流した。溶媒を留去しトルエンを加え、再度留去後、テトラヒドロフラン (5 ml) に溶かし、窒素雰囲気下、 -78°C に冷却した。テトラヒドロフラン (2 ml) に溶かしたジメチルエチレンジアミン (0.25 ml)、次いでトリエチルアミン (1.5 ml) を滴下し、徐々に室温に戻し、室温で

一晚攪拌した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラム（酢酸エチル／メタノール／トリエチルアミン）により精製し、無色結晶を得た。エタノール（15 ml）に溶かし、10%パラジウム炭素（0.05 g）を加え、室温で3時間接触還元した。触媒をろ去後、溶媒を留去し、2-（4-アミノベンジル）-1,3-ジメチル-1,3,2-ジアザホスホラン-2-オキシド（0.3 g）を黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3): 2.61 (3H, s), 2.63-2.71 (2H, m), 2.66 (3H, s), 3.00-3.07 (2H, m), 3.13 (2H, d, $J=18.2\text{Hz}$), 6.63 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 6.97 (2H, dd, $J=2.4, 8.5\text{Hz}$).

IR(KBr) ν : 3341, 2895, 1632 cm^{-1} .

Anal. for $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{OP} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$:

Calcd. C, 53.22; H, 7.71; N, 16.93.

Found C, 53.23; H, 7.53; N, 16.83.

【0324】

参考例59

3-ブロモ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-5-オン（4.6 g; L.A.M.Cornelius and D.W.Combs, Synth.Comm.(1994), 24(19), 2777-2788）、4-メチルフェニルほう酸（3.8 g）、2M炭酸カリウム水溶液（30 ml）、エタノール（30 ml）のトルエン（100 ml）懸濁液をアルゴン雰囲気下、室温で30分間攪拌した。テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム（1.5 g）を加え、一晚還流した。酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラム（酢酸エチル／ヘキサン）により精製し、淡褐色オイル（5.7 g）を得た。ナトリウムメトキシド（6.2 g）、炭酸ジメチル（100 ml）を加え、窒素雰囲気下、8時間還流した。氷冷下、1N塩酸中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラム（酢酸エチル／ヘキサン）により精製し、褐色オイル（5.5 g）を得た。ジクロロメタン（20 ml）に溶かし、メタノールに溶かした水素化ホウ素ナトリウムを氷冷下、滴下した。原料消失後、水を加え、濃縮した。酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去した。残渣に1N水酸化ナトリウム水溶液（40 ml）、メタノール（40 ml）、ジエチルエーテル（100 ml）を加え、50℃、30分間加熱した。濃縮後、1N水酸化ナトリウム水溶液を加え、水を用いて抽出した。酢酸エチルで洗浄後、塩酸を用いて酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去した。残渣をジグライム（20 ml）に溶かし、塩酸（5 ml）を加え、100℃、6時間加熱した。水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去し、2-（4-メチルフェニル）-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-8-カルボン酸（0.3 g）を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3): 2.07-2.16 (2H, m), 2.40 (3H, s), 2.70 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.86-2.91 (2H, m), 7.21-7.28 (3H, m), 7.44-7.56 (4H, m), 7.91 (1H, s).

IR(KBr) ν : 2930, 1678 cm^{-1} .

Anal. for $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_2$:

Calcd. C, 81.99; H, 6.52.

Found C, 81.64; H, 6.41.

【0325】

参考例60

4-ブロモチオフェノール（25 g）をジメチルホルムアミド（100 ml）に溶かし、4-ブロモ酪酸エチル（30 g）、炭酸カリウム（36 g）を加え、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去した。残渣に1N水酸化ナトリウム水溶液（240 ml）、メタノール（120 ml）を加え、室温で一晩攪拌した。濃縮後

10

20

30

40

50

、残渣を水に溶かし、酢酸エチルで洗浄した。水層を氷冷下、塩酸を用いて酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去し、無色結晶（32 g）を得た。ポリリン酸（250 g）を加え、100℃、1時間加熱撹拌した。氷水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去し、褐色結晶（13.6 g）を得た。ナトリウムメトキシド（14.2 g）、炭酸ジメチル（200 ml）を加え、窒素雰囲気下、8時間還流した。氷冷下、1 N塩酸中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去し、褐色結晶（11.5 g）を得た。ジクロロメタン（100 ml）に溶かし、メタノールに溶かした水素化ホウ素ナトリウムを氷冷下、滴下した。原料消失後、水を加え、濃縮した。酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去した。残渣に1 N水酸化ナトリウム水溶液（100 ml）、メタノール（100 ml）、ジエチルエーテル（500 ml）を加え、室温で1.5時間撹拌した。濃縮後、1 N水酸化ナトリウム水溶液を加え、水を用いて抽出した。ジエチルエーテルで洗浄後、塩酸を用いて酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去した。残渣をジグライム（100 ml）に溶かし、塩酸（20 ml）を加え、110℃、2.5時間加熱した。水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去し、無色結晶（1.1 g）を得た。1 gをジクロロメタン（15 ml）に懸濁し、氷冷下、オキサリルクロリド（1 ml）、ジメチルホルムアミド（触媒量）を加え、室温で2.5時間撹拌した。溶媒を留去後、テトラヒドロフランに溶かし、4-（tert-ブチルジメチルシリルオキシ）アニリン（0.76 g）とトリエチルアミン（1.6 ml）のテトラヒドロフラン（20 ml）溶液中に氷冷下、滴下した。窒素雰囲気下、室温で一晩撹拌した。溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、褐色オイル（1.8 g）を得た。4-メチルフェニルほう酸（0.5 g）、1 M炭酸カリウム水溶液（15 ml）、エタノール（15 ml）、トルエン（500 ml）を加え、アルゴン雰囲気下、室温で30分間撹拌した。テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム（0.2 g）を加え、一晩還流した。酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラム（酢酸エチル／ヘキサン）により精製し、無色結晶（1.3 g）を得た。酢酸エチル（50 ml）に溶かし、塩酸（5 ml）を加え、室温で1.5時間撹拌した。炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、7-（4-メチルフェニル）-N-（4-ヒドロキシメチルフェニル）-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボキサミド（1.0 g）を無色結晶として得た。

¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃): 2.40 (3H, s), 3.08 (2H, t, J=5.8Hz), 3.29 (2H, t, J=5.8Hz), 4.69 (2H, s), 7.24-7.28 (2H, m), 7.35-7.62 (10H, m), 7.71 (1H, br).

IR(KBr) ν: 3314, 2928, 1649cm⁻¹.

Anal. for C₂₅H₂₃NO₂S · 0.2H₂O:

Calcd. C, 74.12; H, 5.82; N, 3.46.

Found C, 74.10; H, 5.65; N, 3.47.

【0326】

参考例61

4-ブロモフェノール（17.3 g）をジメチルホルムアミド（100 ml）に溶かし、4-ブロモ酪酸エチル（21.2 g）、炭酸カリウム（25 g）を加え、室温で一晩撹拌した。溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去した。残渣に3 N水酸化ナトリウム水溶液（100 ml）、メタノール（60 ml）を加え、70℃、30分間加熱撹拌した。濃縮後、残渣を水に溶かし、ジエチルエーテルで洗浄した。水層を氷冷下、塩酸を用

いて酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去し、無色結晶（23.9 g）を得た。10 gにポリリン酸（120 g）を加え、100℃、45分間加熱攪拌した。氷水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラム（酢酸エチル／ヘキサン）を用いて精製し、7-ブロモ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾオキセピン-5-オンの黄色オイル（6.5 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3): 2.15-2.29 (2H, m), 2.89 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 4.24 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 6.97 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.50 (1H, dd, $J=2.6, 8.1\text{Hz}$), 7.87 (1H, d, $J=2.6\text{Hz}$)

IR(neat) ν : 2969, 1686 cm^{-1} .

【0327】

参考例62

7-ブロモ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾオキセピン-5-オン（6.5 g）に4-メチルフェニルほう酸（4.1 g）、2M 炭酸カリウム水溶液（30 ml）、エタノール（30 ml）、トルエン（100 ml）を加え、アルゴン雰囲気下、室温で30分間攪拌した。テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム（1.3 g）を加え、一晚還流した。酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラム（酢酸エチル／ヘキサン）により精製し、淡黄色結晶（5.7 g）を得た。3.6 gにナトリウムメトキシド（3.9 g）、炭酸ジメチル（50 ml）を加え、窒素雰囲気下、8時間還流した。氷冷下、1N塩酸中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラム（酢酸エチル／ヘキサン）を用いて精製し、無色結晶（3.5 g）を得た。1.8 gをジクロロメタン（25 ml）に溶かし、メタノールに溶かした水素化ホウ素ナトリウムを氷冷下、滴下した。原料消失後、水を加え、濃縮した。酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去した。残渣に1N水酸化ナトリウム水溶液（50 ml）、メタノール（25 ml）、ジエチルエーテル（25 ml）を加え、室温で30分間攪拌した。濃縮後、1N水酸化ナトリウム水溶液を加え、水を用いて抽出した。ジエチルエーテルで洗浄後、塩酸を用いて酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去した。残渣をジグライム（25 ml）に溶かし、塩酸（5 ml）を加え、100℃、40分間加熱した。水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去し、7-（4-メチルフェニル）-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸（1.2 g）を無色結晶として得た。

mp 255-256℃.

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3): 2.40 (3H, s), 3.02 (2H, t, $J=4.6\text{Hz}$), 4.33 (2H, t, $J=4.6\text{Hz}$), 7.05 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.24 (2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.46 (2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.47-7.56 (2H, m), 7.78 (1H, s). IR(KBr) ν : 2996, 1694 cm^{-1} .

Anal. for $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_3$:

Calcd. C, 77.12; H, 5.75.

Found C, 76.91; H, 5.75.

【0328】

参考例63

7-（4-メチルフェニル）-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸（1.0 g）をジクロロメタン（10 ml）に懸濁し、氷冷下、オキサリクロリド（1 ml）、ジメチルホルムアミド（触媒量）を加え、室温で3時間攪拌した。溶媒を留去後、テトラヒドロフランに溶かし、4-（tert-ブチルジメチルシリルオキシ）アニリン（0.93 g）とトリエチルアミン（1.5 ml）のテトラヒドロフラン（15 ml

）溶液中に氷冷下、滴下した。窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラム（酢酸エチル／ヘキサン）により精製し、無色オイル（1.88 g）を得た。酢酸エチル（20 ml）に溶かし、塩酸（5 ml）を加え、室温で1.5時間攪拌した。炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラム（酢酸エチル／ヘキサン）により精製し、無色結晶（0.9 g）を得た。ジクロロメタン（60 ml）に懸濁し、リチウムクロリド（0.1 g）、トリエチルアミン（1 ml）を加え、氷冷下、メタンスルホニルクロリド（0.3 ml）を滴下し、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラム（酢酸エチル）により精製し、N-（4-クロロメチルフェニル）-7-（4-メチルフェニル）-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド（0.4 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3): 2.39 (3H, s), 3.08 (2H, t, $J=4.6\text{Hz}$), 4.36 (2H, t, $J=4.6\text{Hz}$), 4.59 (2H, s), 7.06 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.22-7.26 (2H, m), 7.36-7.53 (6H, m), 7.60 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.65 (1H, s).

IR(KBr) ν : 3025, 1649 cm^{-1} .

参考例 6 4

p-ニトロフェネチルブロミド（2.3 g）、よう化ナトリウム（1.5 g）をテトラヒドロフラン（50 ml）に懸濁し、ピペリジン（4 ml）を加え、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、黄色オイル（2.3 g）を得た。エタノール（50 ml）に溶かし、10%パラジウム炭素（0.23 g）を加え、室温で一晩接触還元した。触媒をろ去後、溶媒を留去し、1-（2-（4-アミノフェニル）エチル）ピペリジン（2.0 g）を黄色オイルとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3): 1.43-1.50 (2H, m), 1.56-1.67 (4H, m), 2.42-2.53 (6H, m), 2.67-2.75 (2H, m), 3.55 (2H, br), 6.62 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 6.99 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$).

IR(neat) ν : 2935, 1623 cm^{-1} .

【0329】

参考例 6 5

5'-ブロモ-2'-ヒドロキシアセトフェノン（10 g）に4-メチルフェニルほう酸（6.7 g）、2M 炭酸カリウム水溶液（70 ml）、エタノール（70 ml）、トルエン（200 ml）を加え、アルゴン雰囲気下、室温で30分間攪拌した。テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム（2.1 g）を加え、一晩還流した。酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラム（酢酸エチル／ヘキサン）により精製し、淡黄色結晶（7.4 g）を得た。2.3 gをピリジン（15 ml）に溶かし、塩化ベンゾイル（1.4 ml）を加えた。室温で30分間攪拌し、溶媒を留去した。水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、無色結晶（3.0 g）を得た。2.9 gをピリジン（25 ml）に溶かし、50℃で水酸化カリウム（0.7 g）を少量ずつ加えた。50℃、1時間攪拌し、溶媒を留去した。氷冷下、10%酢酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、黄色結晶（2.3 g）を得た。硫酸（0.37 ml）、酢酸（15 ml）を加え、1時間還流した。氷水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、無色結晶（2.1 g）を得た。ジメチルスルホキシド（150 ml）に溶かし、水素化ナトリウム（60%, 0.44 g）のジメチルスルホキシド（10 ml）懸濁液中によう化トリメチルスルホソニウム（2.3 g）のジメチルスルホキシド（60 ml）溶液を滴下し、窒素雰囲気

10

20

30

40

50

下、室温で40分間攪拌した溶液を滴下した。室温で3時間攪拌した後、50℃、2時間加熱攪拌した。水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラム（酢酸エチル／ヘキサン）により精製し、淡黄色結晶（1.7g）を得た。水素化トリブチルすず（2.1ml）、2,2'-アゾビス（イソブチロニトリル）（0.64g）、トルエン（50ml）を加え、窒素雰囲気下、100℃、1時間加熱攪拌した。水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラム（酢酸エチル／ヘキサン）により精製し、無色結晶（0.65g）を得た。ナトリウムメトキシド（0.54g）、炭酸ジメチル（25ml）を加え、窒素雰囲気下、8時間還流した。氷冷下、1N塩酸中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去し、淡褐色オイル（0.76g）を得た。ジクロロメタン（50ml）に溶かし、メタノールに溶かした水素化ホウ素ナトリウムを-10℃で滴下した。原料消失後、水を加え、濃縮した。酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去した。残渣に1N水酸化ナトリウム水溶液（20ml）、メタノール（200ml）を加え、室温で3時間攪拌した。濃縮後、塩酸を用いて酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去した。残渣をジグライム（50ml）に溶かし、塩酸（10ml）を加え、100℃、30分間加熱した。水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去し、7-（4-メチルフェニル）-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸（0.4g）を無色結晶として得た。

mp 296-297℃.

¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃): 2.40 (3H, s), 3.10-3.39 (2H, m), 5.02 (1H, dd, J=1.8, 8.8Hz), 7.10 (1H, d, J=8.4Hz), 7.12-7.27 (2H, m), 7.35-7.53 (8H, m), 7.58 (1H, d, J=2.2Hz), 7.86 (1H, d, J=2.0Hz).

IR(KBr) ν: 1673cm⁻¹.

Anal. for C₂₄H₂₀O₃ · 0.1H₂O:

Calcd. C, 80.47; H, 5.68.

Found C, 80.41; H, 5.73.

【0330】

参考例66

p-ニトロベンジルアミン塩酸塩（7.5g）、4H-テトラヒドロピラン-4-オン（4.0g）、トリエチルアミン（5.6ml）を1,2-ジクロロエタン（100ml）に懸濁し、氷冷下、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム（11.8g）を加え、窒素雰囲気下、室温で5時間攪拌した。氷冷下、37%ホルマリン（3.6ml）、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム（11.8g）を加え、窒素雰囲気下、室温で4時間攪拌した。溶媒を留去し、水酸化ナトリウム水溶液を用いて中和後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、褐色オイル（10g）を得た。還元鉄（9g）、酢酸（200ml）を加え、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、酢酸エチルを加え、析出物をろ去した。ろ液を炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、4-（N-メチル-N-（テトラヒドロピラン-4-イル）アミノメチル）アニリン（7.3g）を無色結晶として得た。

mp 93-94℃.

¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃): 1.65-1.76 (4H, m), 2.19 (3H, s), 2.58-2.68 (1H, m), 3.36 (2H, dt, J=3.2, 11.3Hz), 3.48 (2H, s), 3.60 (2H, br), 4.00-4.05 (2H, m), 6.65 (2H, d, J=8.4Hz), 7.09 (2H, d, J=8.4Hz).

IR(KBr) ν: 2952, 2844, 2788, 1613cm⁻¹.

Anal. for C₁₃H₂₀N₂O · 0.1H₂O:

Calcd. C, 70.30; H, 9.17; N, 12.61.

Found C, 70.21; H, 8.85; N, 12.64.

【0331】

参考例 67

レブリン酸エチル (10 g) をメタノール (20 ml) に溶かし、 -78°C で、水素化ほう素ナトリウム (0.7 g) を加えた。室温に戻した後、塩化アンモニウム水溶液を加え、濃縮した。ジエチルエーテルで抽出し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。溶媒を留去し、無色オイル (9.3 g) を得た。テトラヒドロフラン (50 ml) に溶かし、氷冷下、トリエチルアミン (10.6 ml) を加え、メタンスルホニルクロリド (4.9 ml) を滴下した。室温に戻した後、溶媒を留去し、よう化ナトリウム (11.4 g)、アセトン (50 ml) を加え、 50°C で2時間加熱攪拌した。溶媒を留去し、酢酸エチルを加え、析出物をろ去した。ろ液の溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラム (酢酸エチル/ヘキサン) により精製し、無色オイル (7.0 g) を得た。ジメチルホルムアミド (20 ml) に溶かし、5-ブロモサリチル酸メチル (1.8 g) と水素化ナトリウム (60%, 0.33 g) のジメチルホルムアミド (20 ml) 溶液中に氷冷下、滴下した。 50°C で一晩加熱攪拌した。溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラム (酢酸エチル/ヘキサン) により精製し、無色オイル (1.1 g) を得た。テトラヒドロフラン (20 ml) に溶かし、*n*-ブチルリチウムヘキサン溶液 (1.6 M, 2.1 ml)、ジイソプロピルアミン (0.37 g) から調整したリチウムジイソプロピルアミンテトラヒドロフラン溶液中に -78°C で滴下した。室温でアルゴン雰囲気下、一晩攪拌した。水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラム (酢酸エチル/ヘキサン) により精製し、無色オイル (0.3 g) を得た。ジクロロメタン (25 ml) に溶かし、メタノールに溶かした水素化ほう素ナトリウムを -10°C で滴下した。原料消失後、水を加え、濃縮した。酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去した。残渣をジクロロメタン (25 ml) に溶かし、トリエチルアミン (0.74 ml) を加え、氷冷下、メタンスルホニルクロリド (0.15 ml) を滴下した。室温で窒素雰囲気下、一晩攪拌した。水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラム (酢酸エチル/ヘキサン) により精製し、無色結晶 (0.2 g) を得た。4-メチルフェニルほう酸 (0.1 g)、1 M 炭酸カリウム水溶液 (2.5 ml)、エタノール (2.5 ml)、トルエン (15 ml) を加え、アルゴン雰囲気下、室温で30分間攪拌した。テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0.03 g) を加え、一晩還流した。酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラム (酢酸エチル/ヘキサン) により精製し、無色結晶 (0.2 g) を得た。1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (5 ml)、メタノール (50 ml) を加え、30分間還流した。濃縮後、塩酸を用いて酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去し、7-(4-メチルフェニル)-2-メチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸 (0.2 g) を無色結晶として得た。

mp $224-225^{\circ}\text{C}$.

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3): 1.53 (3H, d, $J=6.2\text{Hz}$), 2.40 (3H, s), 2.81 (1H, ddd, $J=2.2, 8.8, 18.0\text{Hz}$), 3.08 (1H, d, $J=18.0\text{Hz}$), 4.17-4.27 (1H, m), 7.04 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.24 (2H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 7.44-7.52 (4H, m), 7.77 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$).

IR(KBr) ν : 2973, 1674cm^{-1} .

Anal. for $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_3$:

Calcd. C, 77.53; H, 6.16.

Found C, 77.60; H, 6.14.

【0332】

参考例68

4-メチルフェニル 4-ニトロベンジル スルホン (0.5 g; G.Bram et al., Synthesis, 1987, 56-59) をエタノール (10 ml)、酢酸エチル (60 ml) に溶かし、10%パラジウム炭素 (0.05 g) を加え、室温で一晩接触還元した。触媒をろ去後、溶媒を留去し、4-アミノベンジル 4-メチルフェニルスルホン (0.4 g) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3): 2.42 (3H, s), 4.18 (2H, s), 6.56 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 6.86 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.24 (2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.52 (2H, d, $J=8.2\text{Hz}$).

IR(KBr) ν : 3443, 3370, 2926, 1612cm^{-1} .

Anal. for $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{S} \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$:

Calcd. C, 63.47; H, 5.86; N, 5.29.

Found C, 63.63; H, 5.86; N, 5.09.

参考例69

シクロペンタノン (1 g)、メチルアミン塩酸塩 (1.6 g)、トリエチルアミン (3.4 ml) を1, 2-ジクロロエタン (50 ml) に懸濁し、氷冷下、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム (3.5 g) を加え、窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。水酸化ナトリウム水溶液を用いて中和後、濃縮した。水で抽出し、水層を酢酸エチルで洗浄した。水層を食塩で飽和しジエチルエーテルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、N-メチルシクロペンチルアミン (0.5 g) を無色オイルとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3): 1.21-1.86 (8H, m), 2.40 (3H, s), 2.94-3.01 (1H, m).

参考例70

シクロヘプタノン (2 g)、メチルアミン塩酸塩 (3 g)、トリエチルアミン (6.2 ml) を1, 2-ジクロロエタン (50 ml) に懸濁し、氷冷下、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム (5.3 g) を加え、窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、水酸化ナトリウム水溶液を用いて中和後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、N-メチルシクロヘプチルアミン (1.8 g) を無色オイルとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3): 1.26-1.70 (10H, m), 1.77-1.89 (2H, m), 2.40 (3H, s), 2.47-2.58 (1H, m).

IR(KBr) ν : 2933, 2860cm^{-1} .

【0333】

参考例71

4-アミノ-1-ベンジルピペリジン (10 g)、トリエチルアミン (36 ml) をテトラヒドロフラン (100 ml) に溶かし、氷冷下、アセチルクロリド (4.1 ml) を滴下した。室温で1時間攪拌し、溶媒を留去した。水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、無色結晶 (2.6 g) を得た。テトラヒドロフラン (10 ml) に溶かし、氷冷下、ボランメチルスルフィド (2.2 ml) を滴下した。窒素雰囲気下、5時間還流した。氷冷下、メタノール (10 ml) を加え、室温で1時間攪拌した。4N塩酸-酢酸エチルを加え、1時間還流した。溶媒を留去し、1N水酸化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、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、4-エチルアミノ-1-ベンジルピペリジン (1.2 g) を無色オイルとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3): 1.10 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.28-1.47 (2H, m), 1.82-1.88 (2H, m), 1.95-2.07 (2H, m), 2.40-2.51 (1H, m), 2.66 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 2.82-2.88 (2H, m), 3.50 (2H, s), 7.20-7.33 (5H, m).

参考例72

7-ブロモ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸エチル (0.5

10

20

30

40

50

g)、4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニルほう酸(0.44g)、1M炭酸カリウム水溶液(6ml)、エタノール(6ml)にトルエン(50ml)を加え、アルゴン雰囲気下、室温で30分間攪拌した。テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0.07g)を加え、一晚還流した。酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラム(酢酸エチル)により精製し、無色結晶(0.39g)を得た。1N水酸化ナトリウム水溶液(15ml)、メタノール(100ml)に溶かし、2時間還流した。濃縮後、塩酸を用いて中和し、析出した、7-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸(0.33g)を無色結晶として得た。

10

mp 278-279°C(dec.).

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO- d_6): 2.24 (3H, s), 2.45-2.52 (4H, m), 2.87 (2H, t, $J=4.0\text{Hz}$), 3.15-3.20 (4H, m), 4.23 (2H, t, $J=4.8\text{Hz}$), 6.97-7.01 (3H, m), 7.49-7.62 (4H, m), 7.70 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$).

IR(KBr) ν : 1692 cm^{-1} .

Anal. for $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$:

Calcd. C, 70.76; H, 6.75; N, 7.50.

Found C, 70.87; H, 6.50; N, 7.56.

【0334】

参考例73

20

4-メチルシクロヘキサノン(2.5g)、メチルアミン塩酸塩(1.6g)、トリエチルアミン(3.3ml)を1,2-ジクロロエタン(35ml)に懸濁し、氷冷下、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム(6.6g)を加え、窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、水酸化ナトリウム水溶液を用いて中和後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去した。残渣に、4N塩酸-酢酸エチルを加え、留去し、N,4-ジメチルシクロヘキシルアミン塩酸塩(2.6g)を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3): 0.90 (1.5H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 1.01 (1.5H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 1.45-2.10 (8H, m), 2.19-2.26 (1H, m), 2.61-2.68 (3H, m), 3.03 (1H, br).

Anal. for $\text{C}_8\text{H}_{18}\text{ClN}$:

Calcd. C, 58.70; H, 11.08; N, 8.56.

Found C, 58.42; H, 10.91; N, 8.48.

30

参考例74

p-ニトロベンジルアミン塩酸塩(1.2g)、テトラヒドロピラン-3-オン(0.6g; 沼田ら、特開昭63-170372)、トリエチルアミン(0.9ml)を1,2-ジクロロエタン(25ml)に懸濁し、氷冷下、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム(1.8g)を加え、窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。氷冷下、37%ホルマリン(0.6ml)、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム(1.8g)を加え、窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、水酸化ナトリウム水溶液を用いて中和後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラム(酢酸エチル/ヘキサン)により精製し、淡黄色オイル(1.0g)を得た。還元鉄(0.6g)、酢酸(50ml)を加え、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、酢酸エチルを加え、析出物をろ去した。ろ液を炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、4-(N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-3-イル)アミノメチル)アニリン(0.3g)を褐色オイルとして得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3): 1.46-1.75 (3H, m), 1.95-2.01 (1H, m), 2.19 (3H, s), 2.55-2.68 (1H, m), 3.21-3.40 (2H, m), 3.49 (2H, s), 3.59 (2H, br), 3.83-3.89 (1H, m), 4.00-4.08 (1H, m), 6.64 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.07 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$).

IR(neat) ν : 2941, 2846, 1615 cm^{-1} .

50

【0335】

参考例75

2-アミノインダン塩酸塩 (1.0 g)、p-ニトロベンズアルデヒド (0.9 g)、トリエチルアミン (0.9 ml) を1, 2-ジクロロエタン (50 ml) に懸濁し、氷冷下、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム (1.8 g) を加え、窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。氷冷下、37%ホルマリン (0.6 ml)、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム (1.8 g) を加え、窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、水酸化ナトリウム水溶液を用いて中和後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、無色結晶 (1.7 g) を得た。エタノール (50 ml)、酢酸エチル (50 ml) に溶かし、10%パラジウム炭素 (0.15 g) を加え、室温で1時間接触還元した。触媒をろ去後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラム (酢酸エチル) により精製し、4-((N-インダン-2-イル-N-メチル) アミノメチル) アニリン (0.6 g) を無色結晶として得た。

mp 95-96°C.

¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃): 2.17 (3H, s), 2.91-3.16 (4H, m), 3.32-3.43 (1H, m), 3.47 (2H, s), 3.61 (2H, br), 6.66 (2H, d, J=8.8Hz), 7.10-7.22 (6H, m).

IR(KBr) ν: 2782, 1623cm⁻¹.

Anal. for C₁₇H₂₀N₂ · 0.2H₂O:

Calcd. C, 79.77; H, 8.03; N, 10.94.

Found C, 79.87; H, 8.04; N, 10.75.

【0336】

参考例76

p-ニトロベンジルアミン塩酸塩 (1.9 g)、4-t-ブチルシクロヘキサノン (1.5 g)、トリエチルアミン (1.4 ml) を1, 2-ジクロロエタン (50 ml) に懸濁し、氷冷下、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム (3 g) を加え、窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。氷冷下、37%ホルマリン (0.9 ml)、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム (3 g) を加え、窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、水酸化ナトリウム水溶液を用いて中和後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラム (酢酸エチル/ヘキサン) により精製し、(E)-N-(4-t-ブチルシクロヘキシル)-N-メチル-N-(4-ニトロベンジル) アミン (0.3 g) を無色結晶として、(Z)-N-(4-t-ブチルシクロヘキシル)-N-メチル-N-(4-ニトロベンジル) アミン (2.4 g) を黄色オイルとして得た。

(E)-N-(4-t-ブチルシクロヘキシル)-N-メチル-N-(4-ニトロベンジル) アミン:

mp 96-97°C.

¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃): 0.85 (9H, s), 0.94-1.05 (3H, m), 1.20-1.40 (2H, m), 1.80-2.00 (4H, m), 2.19 (3H, s), 2.29-2.44 (1H, m), 3.65 (2H, s), 7.51 (2H, d, J=8.4Hz), 8.17 (2H, d, J=8.4Hz).

IR(KBr) ν: 2941, 1604, 1513cm⁻¹.

Anal. for C₁₈H₂₈N₂O₂:

Calcd. C, 71.02; H, 9.27; N, 9.20.

Found C, 70.77; H, 9.26; N, 9.32.

(Z)-N-(4-t-ブチルシクロヘキシル)-N-メチル-N-(4-ニトロベンジル) アミン:

¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃): 0.89 (9H, s), 1.15-1.20 (1H, m), 1.30-1.54 (6H, m), 1.97-2.10 (2H, m), 2.08 (3H, s), 2.38 (1H, br), 3.61 (2H, s), 7.52 (2H, d, J=8.4Hz), 8.18 (2H, d, J=8.4Hz).

IR(neat) ν: 2943, 1606, 1521cm⁻¹.

【0337】

10

20

30

40

50

参考例 77

(E)-N-(4-tert-ブチルシクロヘキシル)-N-メチル-N-(4-ニトロベンジル)アミン(0.3 g)をエタノール(25 ml)、酢酸エチル(25 ml)に溶かし、10%パラジウム炭素(0.03 g)を加え、室温で1時間接触還元した。触媒をろ去後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラム(酢酸エチル/メタノール/トリエチルアミン)により精製し、(E)-4-((N-4-tert-ブチルシクロヘキシル-N-メチル)アミノメチル)アニリン(0.2 g)を無色結晶として得た。

mp 87-88°C.

¹H-NMR(δ ppm, CDCl₃): 0.84 (9H, s), 0.93-1.03 (2H, m), 1.15-1.40 (2H, m), 1.81-1.96 (5H, m), 2.19 (3H, s), 2.30-2.45 (1H, m), 3.48 (2H, s), 3.60 (2H, br), 6.65 (2H, d, J=8.4Hz), 7.10 (2H, d, J=8.4Hz).

IR(KBr) ν: 2927, 1614, 1517cm⁻¹.

Anal. for C₁₈H₃₀N₂ · 0.2H₂O:

Calcd. C, 77.75; H, 11.02; N, 10.07.

Found C, 77.87; H, 10.93; N, 10.16.

参考例 78

(Z)-N-(4-tert-ブチルシクロヘキシル)-N-メチル-N-(4-ニトロベンジル)アミン(1.2 g)を酢酸(70 ml)に溶かし、還元鉄(1.1 g)を加え、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、酢酸エチルを加え、析出物をろ去した。ろ液を炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラム(酢酸エチル)により精製し、(Z)-4-((N-4-tert-ブチルシクロヘキシル-N-メチル)アミノメチル)アニリン(0.7 g)を黄色オイルとして得た。

¹H-NMR(δ ppm, CDCl₃): 0.87 (9H, s), 1.00-1.20 (1H, m), 1.25-1.56 (6H, m), 2.04 (3H, s), 2.04-2.13 (2H, m), 2.26-2.29 (1H, m), 3.40 (2H, s), 3.58 (2H, br), 6.65 (2H, d, J=8.4Hz), 7.10 (2H, d, J=8.4Hz).

IR(neat) ν: 2941, 1623, 1515cm⁻¹.

【0338】

参考例 79

p-ニトロベンジルアミン塩酸塩(3.8 g)、3,5-ジメチルシクロヘキサノン(2.5 g)、トリエチルアミン(2.8 ml)を1,2-ジクロロエタン(70 ml)に懸濁し、氷冷下、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム(5.9 g)を加え、窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。氷冷下、37%ホルマリン(1.8 ml)、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム(5.9 g)を加え、窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、水酸化ナトリウム水溶液を用いて中和後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラム(酢酸エチル/ヘキサノール)により精製し、3種のN-メチル-N-(3,5-ジメチルシクロヘキシル)-N-(4-ニトロベンジル)アミン(4.3 g; (31-a), 0.7 g; (31-b), 0.2 g; (31-c))を各々黄色オイル得た。

31-a: ¹H-NMR(δ ppm, CDCl₃): 0.53-0.74 (1H, m), 0.84 (3H, s), 0.87 (3H, s), 0.93-1.07 (2H, m), 1.73-1.99 (5H, m), 2.06 (3H, s), 2.49 (1H, t, J=2.8Hz), 3.60 (2H, s), 7.50 (2H, d, J=8.8Hz), 8.17 (2H, d, J=8.8Hz).

IR(neat) ν: 2949, 1606, 1521cm⁻¹.

31-b: ¹H-NMR(δ ppm, CDCl₃): 0.51 (1H, q, J=12.0Hz), 0.80-1.02 (2H, m), 0.92 (3H, s), 0.95 (3H, s), 1.34-1.53 (2H, m), 1.58-1.66 (1H, m), 1.78-1.84 (2H, m), 2.19 (3H, s), 2.53 (1H, tt, J=3.3, 11.7Hz), 3.65 (2H, s), 7.51 (2H, d, J=8.8Hz), 8.17 (2H, d, J=8.8Hz).

IR(neat) ν: 2949, 1606, 1519cm⁻¹.

31-c: ¹H-NMR(δ ppm, CDCl₃): 0.80-1.13 (8H, m), 1.38-1.52 (2H, m), 1.62-1.68 (2H, m), 1.80-1.86 (1H, m), 2.08-2.17 (1H, m), 2.18 (3H, s), 2.74 (1H, tt, J=3.5, 11

10

20

30

40

50

.9Hz), 3.64 (2H, s), 7.51 (2H, d, J=8.4Hz), 8.17 (2H, d, J=8.4Hz).

IR(neat) ν : 2920, 1606, 1521 cm^{-1} .

【0339】

参考例80

N-メチル-N-(3,5-ジメチルシクロヘキシル)-N-(4-ニトロベンジル)アミン (2.0 g; (31-a)) をエタノール (50 ml)、酢酸エチル (50 ml) に溶かし、10%パラジウム炭素 (0.2 g) を加え、室温で1時間接触還元した。触媒をろ去後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラム (酢酸エチル/メタノール/トリエチルアミン) により精製し、4-(N-(3,5-ジメチルシクロヘキシル)-N-メチル)アミノメチル)アニリン (0.2 g) を淡黄色オイルとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3): 0.58 (1H, q, J=11.7Hz), 0.83 (3H, s), 0.86 (3H, s), 0.93-1.00 (2H, m), 1.69-2.04 (5H, m), 2.04 (3H, s), 2.24-2.40 (1H, m), 3.41 (2H, s), 3.50 (2H, br), 6.64 (2H, d, J=8.6Hz), 7.08 (2H, d, J=8.6Hz).

IR(neat) ν : 2947, 1623 cm^{-1} .

参考例81

N-メチル-N-(3,5-ジメチルシクロヘキシル)-N-(4-ニトロベンジル)アミン (0.7 g; (31-b)) を酢酸 (30 ml) に溶かし、還元鉄 (0.7 g) を加え、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、酢酸エチルを加え、析出物をろ去した。ろ液を炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラム (酢酸エチル/メタノール/トリエチルアミン) により精製し、4-(N-(3,5-ジメチルシクロヘキシル)-N-メチル)アミノメチル)アニリン (0.4 g) を黄色オイルとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3): 0.50 (1H, q, J=12.0Hz), 0.80-1.03 (1H, m), 0.91 (3H, s), 0.94 (3H, s), 1.22-1.50 (3H, m), 1.55-1.64 (1H, m), 1.78-1.84 (2H, m), 2.17 (3H, s), 2.53 (1H, tt, J=3.3, 11.8Hz), 3.46 (2H, s), 3.58 (2H, br), 6.64 (2H, d, J=8.6Hz), 7.09 (2H, d, J=8.6Hz).

IR(neat) ν : 2949, 1621 cm^{-1} .

参考例82

N-メチル-N-(3,5-ジメチルシクロヘキシル)-N-(4-ニトロベンジル)アミン (0.2 g; (31-c)) を酢酸 (15 ml) に溶かし、還元鉄 (0.2 g) を加え、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、酢酸エチルを加え、析出物をろ去した。ろ液を炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラム (酢酸エチル/メタノール/トリエチルアミン) により精製し、4-(N-(3,5-ジメチルシクロヘキシル)-N-メチル)アミノメチル)アニリン (0.1 g) を褐色オイルとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3): 0.87-1.15 (7H, m), 1.35-1.55 (2H, m), 1.60-1.70 (2H, m), 1.75-1.90 (1H, m), 2.05-2.19 (2H, m), 2.17 (3H, s), 2.75 (1H, tt, J=3.3, 12.1Hz), 3.45 (2H, s), 3.60 (2H, br), 6.64 (2H, d, J=8.3Hz), 7.09 (2H, d, J=8.3Hz).

【0340】

参考例83

n-プロピルアミン (1.1 g)、p-ニトロベンズアルデヒド (2.3 g) を1,2-ジクロロエタン (50 ml) に溶かし、氷冷下、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム (4.5 g) を加え、窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。氷冷下、37%ホルマリン (1.7 ml)、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム (4.5 g) を加え、窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、水酸化ナトリウム水溶液を用いて中和後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラム (酢酸エチル/ヘキサン) により精製し、淡黄色オイル (2.3 g) を得た。テトラヒドロフラン (10 ml) に溶かし、水素化リチウムアルミニウム (0.5 g) を氷冷下、四塩化チタン (2 ml) のテトラヒドロフラン (50 ml) 溶液に加え、室温で15分間攪拌した溶液中に氷冷下、滴下し

10

20

30

40

50

た。室温で30分間攪拌し、水(50 ml)、アンモニア水(50 ml)を加え、濃縮後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラム(酢酸エチル/メタノール/トリエチルアミン)により精製し、4-(N-メチル-N-n-プロピル)アミノメチル)アニリン(0.25 g)を黄色オイルとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3): 0.88 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.43-1.61 (2H, m), 2.16 (3H, s), 2.30 (2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 3.37 (2H, s), 3.59 (2H, br), 6.64 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.08 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$).

IR(neat) ν : 2960, 1623, 1517 cm^{-1} .

【0341】

10

参考例84

イソプロピルアミン(1 g)、p-ニトロベンズアルデヒド(2.3 g)を1,2-ジクロロエタン(50 ml)に溶かし、氷冷下、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム(4.5 g)を加え、窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。氷冷下、37%ホルマリン(1.5 ml)、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム(4.5 g)を加え、窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、水酸化ナトリウム水溶液を用いて中和後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラム(酢酸エチル/ヘキサン)により精製し、黄色オイル(2.8 g)を得た。1.5 gをエタノール(25 ml)、酢酸エチル(25 ml)に溶かし、10%パラジウム炭素(0.15 g)を加え、室温で1時間接

20

触還元した。触媒をろ去後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラム(酢酸エチル/メタノール/トリエチルアミン)により精製し、4-(N-イソプロピル-N-メチル)アミノメチル)アニリン(0.17 g)を淡黄色オイルとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3): 1.05 (6H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 2.13 (3H, s), 2.81-2.95 (1H, m), 3.40 (2H, s), 3.60 (2H, br), 6.65 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.10 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$).

IR(neat) ν : 2966, 1623, 1517 cm^{-1} .

【0342】

参考例85

1-メチルプロピルアミン(1.3 g)、p-ニトロベンズアルデヒド(2.3 g)を1,2-ジクロロエタン(50 ml)に溶かし、氷冷下、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム(4.5 g)を加え、窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。氷冷下、37%ホルマリン(1.7 ml)、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム(4.5 g)を加え、窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、水酸化ナトリウム水溶液を用いて中和後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、褐色オイル(3.4 g)を得た。2.0 gをテトラヒドロフラン(20 ml)に溶かし、水素化リチウムアルミニウム(0.7 g)を氷冷下、四塩化チタン(3 ml)のテトラヒドロフラン(50 ml)溶液に加え、室温で15分間攪拌した溶液中に氷冷下、滴下した。室温で一晩攪拌し、水(75 ml)、アンモニア水(75 ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラム(酢酸エチル/メタノール/トリエチルアミン)により精製し、4-(N-sec-ブチル-N-メチル)アミノメチル)アニリン(0.8 g)を黄色オイルとして得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3): 0.87-0.99 (6H, m), 1.22-1.37 (1H, m), 1.53-1.63 (1H, m), 2.11 (3H, s), 2.53-2.63 (1H, m), 3.34 (1H, d, $J=12.8\text{Hz}$), 3.46 (1H, d, $J=12.8\text{Hz}$), 3.57 (2H, br), 6.64 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.11 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$).

IR(neat) ν : 2962, 2933, 2873, 1617, 1517 cm^{-1} .

【0343】

参考例86

t-ブチルアミン(1.6 g)、p-ニトロベンズアルデヒド(3.0 g)を1,2-ジクロロエタン(70 ml)に溶かし、氷冷下、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム(

40

50

5.9 g)を加え、窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。氷冷下、37%ホルマリン(2 ml)、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム(5.9 g)を加え、窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、水酸化ナトリウム水溶液を用いて中和後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、褐色オイル(4.4 g)を得た。酢酸(50 ml)に溶かし、還元鉄(3.2 g)を加え、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、酢酸エチルを加え、析出物をろ去した。ろ液を炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、4-(N-tert-ブチル-N-メチル)アミノメチル)アニリン(2.2 g)を褐色オイルとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3): 1.14 (9H, s), 2.07 (3H, s), 3.38 (2H, s), 3.57 (2H, br), 6.64 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.11 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$).

IR(neat) ν : 2971, 1622, 1516 cm^{-1} .

参考例 87

p-ニトロベンジルアミン塩酸塩(3.8 g)、3-ペンタノン(1.7 g)を1,2-ジクロロエタン(70 ml)に懸濁し、トリエチルアミン(2.8 ml)を加えた。氷冷下、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム(5.9 g)を加え、窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。氷冷下、37%ホルマリン(1.8 ml)、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム(5.9 g)を加え、窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、水酸化ナトリウム水溶液を用いて中和後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、淡黄色オイル(4.6 g)を得た。酢酸(100 ml)に溶かし、還元鉄(4.7 g)を加え、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、酢酸エチルを加え、析出物をろ去した。ろ液を炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、4-(N-メチル-N-(ペンタン-3-イル))アミノメチル)アニリン(3.3 g)を淡褐色オイルとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3): 0.92 (6H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.20-1.59 (4H, m), 2.10 (3H, s), 2.18-2.29 (1H, m), 3.44 (2H, s), 3.57 (2H, br), 6.64 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.11 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$).

IR(neat) ν : 2959, 1622, 1516 cm^{-1} .

【0344】

参考例 88

p-ニトロベンジルアミン塩酸塩(3.8 g)、ノルしょうのう(2.2 g)を1,2-ジクロロエタン(70 ml)に懸濁し、トリエチルアミン(2.8 ml)を加えた。氷冷下、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム(5.9 g)を加え、窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。氷冷下、37%ホルマリン(1.8 ml)、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム(5.9 g)を加え、窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、水酸化ナトリウム水溶液を用いて中和後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、淡黄色オイル(5.2 g)を得た。酢酸(100 ml)に溶かし、還元鉄(5 g)を加え、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、酢酸エチルを加え、析出物をろ去した。ろ液を炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、4-(N-メチル-N-(ノルボルナン-2-イル))アミノメチル)アニリン(4.0 g)を淡褐色オイルとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3): 0.94-1.04 (1H, m), 1.22-1.55 (5H, m), 1.68-1.97 (2H, m), 2.00 (3H, s), 2.16 (1H, br), 2.37 (2H, br), 3.22 (1H, d, $J=12.8\text{Hz}$), 3.42 (1H, d, $J=12.8\text{Hz}$), 3.58 (2H, br), 6.64 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.09 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$).

IR(neat) ν : 2949, 1622, 1516 cm^{-1} .

参考例 89

p-ニトロフェネチルブロミド(2.3 g)、N-メチルシクロヘキシルアミン(2.8 g)、炭酸カリウム(6.6 g)、ヨウ化ナトリウム(1.5 g)にジメチルホルムアミ

10

20

30

40

50

ド (50 ml) を加え、50 °Cで一晩加熱撹拌した。溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラム (酢酸エチル/メタノール/トリエチルアミン) により精製し、黄色オイル (2.2 g) を得た。エタノール (50 ml) に溶かし、10 %パラジウム炭素 (0.2 g) を加え、室温で一晩接触還元した。触媒をろ去後、溶媒を留去し、4-(2-(N-シクロヘキシル-N-メチル)アミノエチル)アニリン (1.9 g) を淡黄色オイルとして得た。

¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃): 1.05-1.30 (6H, m), 1.60-1.79 (4H, m), 2.33 (3H, s), 2.33-2.45 (1H, m), 2.61-2.63 (4H, m), 3.55 (2H, br), 6.63 (2H, d, J=8.4Hz), 6.99 (2H, d, J=8.4Hz).

IR(neat) ν: 2929, 1625, 1517cm⁻¹.

【0345】

参考例90

p-ニトロスチレンオキシド (0.5 g; E.Borredon et al., J.Org.Che., 1990, 55, 501-504) とピペリジン (0.36 ml) をエタノール (15 ml) に溶かし、1時間還流した。溶媒を留去し、黄色結晶 (0.53 g) を得た。エタノール (50 ml) に溶かし、5 %パラジウム炭素 (0.05 g) を加え、室温で1.5時間接触還元した。触媒をろ去後、溶媒を留去し、4-(1-ヒドロキシ-2-ピペリジノエチル)アニリン (0.4 g) を無色結晶として得た。

mp 75-76°C.

¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃): 1.40-1.50 (2H, m), 1.55-1.70 (4H, m), 2.31-2.41 (4H, m), 2.62-2.75 (2H, m), 3.61 (2H, br), 4.61 (1H, dd, J=6.2, 8.0Hz), 6.66 (2H, d, J=8.4Hz), 7.15 (2H, d, J=8.4Hz).

IR(KBr) ν: 2936, 1622, 1518cm⁻¹.

Anal. for C₁₃H₂₀N₂O:

Calcd. C, 70.87; H, 9.15; N, 12.72.

Found C, 71.02; H, 9.10; N, 13.01.

参考例91

5-ブロモサリチル酸メチル (5 g)、4-ブロモ酪酸エチル (4.2 g)、炭酸カリウム (7.5 g) にジメチルホルムアミド (50 ml) を加え、室温で一晩撹拌した。溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラム (酢酸エチル/ヘキサン) により精製し、無色オイル (6.5 g) を得た。テトラヒドロフラン (20 ml) に溶かし、n-ブチルリチウムヘキサン溶液 (1.6 M, 13 ml)、ジイソプロピルアミン (3.2 ml) から調整したリチウムジイソプロピルアミンテトラヒドロフラン溶液中に-78 °Cで滴下した。室温でアルゴン雰囲気下、一晩撹拌した。水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、オイルを得た。ジクロロメタン (100 ml) に溶かし、メタノールに溶かした水素化ホウ素ナトリウムを-15 °Cで滴下した。原料消失後、水を加え、濃縮した。酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去した。残渣をジクロロメタン (100 ml) に溶かし、トリエチルアミン (7.9 ml) を加え、氷冷下、メタンスルホンクロリド (2.2 ml) を滴下した。室温で窒素雰囲気下、一晩撹拌し、水を加え、濃縮した。酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラム (酢酸エチル/ヘキサン) により精製し、7-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸エチルを (2.3 g) 無色結晶として得た。

mp 86-87°C.

¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃): 1.35 (3H, t, J=7.2Hz), 2.98 (2H, t, J=4.7Hz), 4.23-4.33 (4H, m), 6.86 (1H, d, J=8.8Hz), 7.32 (1H, dd, J=2.6, 8.8Hz), 7.46-7.47 (2H, m).

【0346】

参考例 9 2

7-ブロモ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸エチル (0.5 g)、ジエチル (3-ピリジル) ボラン (0.26 g)、1 M 炭酸カリウム水溶液 (6 ml)、エタノール (6 ml) にトルエン (50 ml) を加え、アルゴン雰囲気下、室温で30分間攪拌した。テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0.07 g) を加え、一晚還流した。酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラム (酢酸エチル/ヘキサン) により精製し、無色結晶 (0.28 g) を得た。1 N水酸化ナトリウム水溶液 (10 ml)、メタノール (50 ml) に溶かし、室温で一晩攪拌した。濃縮後、塩酸を用いて中和し、析出した、7-(3-ピリジル)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸 (0.3 g) を無色結晶として得た。

10

mp >300°C.

¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆): 2.89 (2H, t, J=4.6Hz), 4.27 (2H, t, J=4.6Hz), 7.09 (1H, d, J=8.4Hz), 7.46 (1H, dd, J=4.6, 7.8Hz), 7.64-7.69 (2H, m), 7.90 (1H, d, J=2.2Hz), 8.10 (1H, dt, J=7.8, 1.5Hz), 8.54 (1H, dd, J=1.5, 4.6Hz), 8.92 (1H, d, J=2.2Hz).

IR(KBr) ν: 1699cm⁻¹.

Anal. for C₁₆H₁₃NO₃ · 0.2H₂O:

Calcd. C, 70.94; H, 4.99; N, 5.17.

20

Found C, 70.71; H, 5.00; N, 5.17.

参考例 9 3

7-ブロモ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸エチル (1.0 g)、4-ピリジルほう酸 (0.46 g)、1 M 炭酸カリウム水溶液 (11 ml)、エタノール (11 ml) にトルエン (80 ml) を加え、アルゴン雰囲気下、室温で30分間攪拌した。テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0.16 g) を加え、一晚還流した。酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラム (酢酸エチル/ヘキサン) により精製し、無色オイル (0.52 g) を得た。1 N水酸化ナトリウム水溶液 (18 ml)、メタノール (100 ml) に溶かし、室温で一晩攪拌した。濃縮後、塩酸を用いて中和し、析出した、7-(4-ピリジル)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸 (0.34 g) を無色結晶として得た。

30

mp 277-278°C(dec.).

¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆): 2.89 (2H, t, J=4.8Hz), 4.28 (2H, t, J=4.8Hz), 7.10 (1H, d, J=8.6Hz), 7.68 (1H, s), 7.74-7.79 (3H, m), 8.02 (1H, d, J=2.2Hz), 8.61 (2H, d, J=5.6Hz).

Anal. for C₁₆H₁₃NO₃ · 0.1H₂O:

Calcd. C, 71.42; H, 4.94; N, 5.21.

Found C, 71.30; H, 4.80; N, 5.05.

【0347】

40

参考例 9 4

7-ブロモ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸エチル (0.5 g)、2-フリルほう酸 (0.22 g)、1 M 炭酸カリウム水溶液 (6 ml)、エタノール (6 ml) にトルエン (50 ml) を加え、アルゴン雰囲気下、室温で30分間攪拌した。テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0.07 g) を加え、一晚還流した。酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラム (酢酸エチル/ヘキサン) により精製し、無色結晶 (0.37 g) を得た。1 N水酸化ナトリウム水溶液 (10 ml)、メタノール (50 ml) に溶かし、室温で一晩攪拌した。濃縮後、塩酸酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用い

50

て乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、7-(2-フリル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸(0.3 g)を無色結晶として得た。mp 234-235°C(dec.)

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3): 3.02 (2H, t, $J=4.7\text{Hz}$), 4.32 (2H, t, $J=4.7\text{Hz}$), 6.47 (1H, dd, $J=1.5, 3.2\text{Hz}$), 6.58 (1H, dd, $J=0.7, 3.2\text{Hz}$), 7.02 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.46 (1H, d, $J=0.7, 1.5\text{Hz}$), 7.57 (1H, dd, $J=2.2, 8.6\text{Hz}$), 7.68 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 7.77 (1H, s).

IR(KBr) ν : 1686cm^{-1} .

Anal. for $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}_4$:

Calcd. C, 70.31; H, 4.72.

Found C, 70.31; H, 4.73.

参考例 9 5

7-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸エチル(0.5 g)、4-ジメチルアミノフェニルほう酸(0.3 g)、1M 炭酸カリウム水溶液(6 ml)、エタノール(6 ml)にトルエン(50 ml)を加え、アルゴン雰囲気下、室温で30分間攪拌した。テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0.07 g)を加え、一晚還流した。酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラム(酢酸エチル/ヘキサン)により精製し、淡黄色結晶(0.45 g)を得た。1N水酸化ナトリウム水溶液(15 ml)、メタノール(100 ml)、テトラヒドロフラン(25 ml)に溶かし、室温で一晩攪拌した。濃縮後、塩酸を用いて中和し、析出した、7-(4-ジメチルアミノフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸(0.4 g)を淡黄色結晶として得た。

mp 281-282°C(dec.).

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO-d_6): 2.87 (2H, t, $J=4.6\text{Hz}$), 2.93 (6H, s), 4.23 (2H, t, $J=4.6\text{Hz}$), 6.78 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.99 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.47-7.54 (3H, m), 7.62 (1H, s), 7.67 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$).

IR(KBr) ν : 1676cm^{-1} .

Anal. for $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_3$:

Calcd. C, 73.77; H, 6.19; N, 4.53.

Found C, 73.57; H, 6.22; N, 4.64.

【0348】

参考例 9 6

7-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸エチル(0.5 g)、4-(ピロリジン-1-イル)フェニルほう酸(0.35 g)、1M 炭酸カリウム水溶液(6 ml)、エタノール(6 ml)にトルエン(50 ml)を加え、アルゴン雰囲気下、室温で30分間攪拌した。テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0.07 g)を加え、一晚還流した。酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラム(酢酸エチル/ヘキサン)により精製し、淡黄色結晶(0.55 g)を得た。1N水酸化ナトリウム水溶液(15 ml)、メタノール(25 ml)、テトラヒドロフラン(25 ml)に溶かし、室温で一晩攪拌した。濃縮後、塩酸を用いて中和し、析出した、7-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸(0.5 g)を淡黄色結晶として得た。

mp 266-267°C(dec.).

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO-d_6): 1.94-2.00 (4H, m), 2.87 (2H, t, $J=4.4\text{Hz}$), 3.25-3.30 (4H, m), 4.22 (2H, t, $J=4.4\text{Hz}$), 6.59 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.98 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.45-7.52 (3H, m), 7.61 (1H, s), 7.65 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$).

IR(KBr) ν : 1678cm^{-1} .

Anal. for $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_3 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$:

Calcd. C, 74.40; H, 6.36; N, 4.13.

Found C, 74.49; H, 6.39; N, 4.47.

参考例 97

7-ブロモ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸エチル (0.5 g)、4-ピペリジノフェニルほう酸 (0.38 g)、1 M 炭酸カリウム水溶液 (6 ml)、エタノール (6 ml) にトルエン (50 ml) を加え、アルゴン雰囲気下、室温で 30 分間攪拌した。テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0.07 g) を加え、一晚還流した。酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラム (酢酸エチル/ヘキサン) により精製し、無色結晶 (0.62 g) を得た。1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (10 ml)、メタノール (25 ml)、テトラヒドロフラン (25 ml) に溶かし、室温で一晩攪拌した。濃縮後、塩酸を用いて中和し、析出した、7-(4-ピペリジノフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸 (0.6 g) を淡黄色結晶として得た。

mp 262-263°C(dec.).

¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆): 1.50-1.75 (6H, m), 2.87 (2H, t, J=4.8Hz), 3.15-3.19 (4H, m), 4.23 (2H, t, J=4.8Hz), 6.96 (2H, d, J=8.8Hz), 7.00 (1H, d, J=8.4Hz), 7.51 (1H, dd, J=2.4, 8.4Hz), 7.52 (2H, d, J=8.8Hz), 7.62 (1H, s), 7.68 (1H, d, J=2.4Hz).

IR(KBr) ν: 2932, 1690 cm⁻¹.

【0349】

参考例 98

7-ブロモ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸エチル (0.5 g)、4-モルホリノフェニルほう酸 (0.39 g)、1 M 炭酸カリウム水溶液 (6 ml)、エタノール (6 ml) にトルエン (50 ml) を加え、アルゴン雰囲気下、室温で 30 分間攪拌した。テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0.07 g) を加え、4 時間還流した。酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラム (酢酸エチル/ヘキサン) により精製し、無色結晶 (0.54 g) を得た。1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (15 ml)、メタノール (100 ml)、テトラヒドロフラン (100 ml) に溶かし、室温で一晩攪拌した。濃縮後、塩酸を用いて中和し、析出した、7-(4-モルホリノフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸 (0.44 g) を無色結晶として得た。

mp 291-292°C(dec.).

¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆): 2.87 (2H, t, J=4.8Hz), 3.12-3.17 (4H, m), 3.73-3.78 (4H, m), 4.23 (2H, t, J=4.8Hz), 7.00 (3H, d, J=8.4Hz), 7.51 (1H, dd, J=2.4, 8.4Hz), 7.56 (2H, d, J=8.8Hz), 7.60 (1H, s), 7.69 (1H, d, J=2.4Hz).

Anal. for C₂₁H₂₁NO₄:

Calcd. C, 71.78; H, 6.02; N, 3.99.

Found C, 71.42; H, 6.19; N, 4.16.

参考例 99

7-ブロモ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸エチル (0.5 g)、4-(1-イミダゾリル)フェニルほう酸 (0.38 g)、1 M 炭酸カリウム水溶液 (7 ml)、エタノール (7 ml) にトルエン (50 ml) を加え、アルゴン雰囲気下、室温で 30 分間攪拌した。テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0.07 g) を加え、4 時間還流した。酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラム (酢酸エチル) により精製し、無色結晶 (0.53 g) を得た。1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (10 ml)、メタノール (50 ml) に溶かし、室温で一晩攪拌した。濃縮後、塩酸を用いて中和し、析出した、7-(4-(1-イミダゾリル)フェニル)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸 (0.44 g) を無色結晶として得た。

3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸 (0.44 g) を無色結晶として得た。

mp >300°C.

¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆): 2.89 (2H, t, J=4.5Hz), 4.26 (2H, t, J=4.5Hz), 7.07 (1H, d, J=8.4Hz), 7.13 (1H, s), 7.55-7.68 (3H, m), 7.73 (2H, d, J=8.8Hz), 7.81 (1H, s), 7.85 (2H, d, J=8.8Hz), 8.33 (1H, s).

Anal. for C₂₀H₁₆N₂O₃ · 0.3H₂O:

Calcd. C, 71.12; H, 4.95; N, 8.29.

Found C, 71.15; H, 4.84; N, 8.21.

【0350】

10

参考例100

p-ニトロベンジルアミン塩酸塩 (8.1 g)、4H-テトラヒドロチオピラン-4-オン (5.0 g)、トリエチルアミン (6 ml) を1, 2-ジクロロエタン (100 ml) に懸濁し、水冷下、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム (12.8 g) を加え、窒素雰囲気下、室温で9時間攪拌した。水冷下、37%ホルマリン (3.9 ml)、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム (12.8 g) を加え、窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、水酸化ナトリウム水溶液を用いて中和後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、黄色オイル (11.5 g) を得た。還元鉄 (12 g)、酢酸 (200 ml) を加え、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、酢酸エチルを加え、析出物をろ去した。ろ液を炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラム (酢酸エチル/メタノール/トリエチルアミン) により精製し、4-(N-メチル-N-(テトラヒドロチオピラン-4-イル) アミノメチル) アニリン (8.8 g) を淡黄色結晶として得た。

20

mp 88-89°C.

¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃): 1.65-1.84 (2H, m), 2.10-2.18 (2H, m), 2.19 (3H, s), 2.45 (1H, tt, J=3.2, 13.0Hz), 2.65-2.71 (4H, m), 3.47 (2H, s), 3.61 (2H, br), 6.64 (2H, d, J=8.4Hz), 7.08 (2H, d, J=8.4Hz).

IR(KBr) ν: 2932, 1620cm⁻¹.

Anal. for C₁₃H₂₀N₂S:

Calcd. C, 66.06; H, 8.53; N, 11.85.

Found C, 66.03; H, 8.35; N, 11.78.

30

【0351】

参考例101

3-ブロモ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-5-オン (10.8 g) にナトリウムメトキシド (12.5 g)、炭酸ジメチル (150 ml) を加え、窒素雰囲気下、8時間還流した。水冷下、1N塩酸中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去し、褐色オイル (13.1 g) を得た。ジクロロメタン (150 ml) に溶かし、メタノールに溶かした水素化ほう素ナトリウムを水冷下、滴下した。原料消失後、水を加え、濃縮した。酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去した。残渣をジクロロメタン (150 ml) に溶かし、トリエチルアミン (29 ml) を加え、水冷下、メタンスルホニルクロリド (5.3 ml) を滴下した。室温で窒素雰囲気下、一晩攪拌し、水を加え、濃縮した。酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラム (酢酸エチル/ヘキサン) により精製し、2-ブロモ-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-8-カルボン酸メチル (1.7 g) を無色結晶として得た。

40

mp 83-84°C.

¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃): 1.97-2.10 (2H, m), 2.62 (2H, t, J=6.6Hz), 2.72-2.78 (2H,

50

m), 3.82 (3H, s), 7.02 (1H, d, J=8.0Hz), 7.32 (1H, dd, J=2.2, 8.0Hz), 7.45 (1H, d, J=2.2Hz), 7.60 (1H, s).

IR(KBr) ν : 2946, 1713 cm^{-1} .

Anal. for $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{BrO}_2$:

Calcd. C, 55.54; H, 4.66.

Found C, 55.56; H, 4.75.

【0352】

参考例102

2-ブロモ-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-8-カルボン酸メチル (0.5 g)、4-ピペリジノフェニルほう酸 (0.4 g)、1M 炭酸カリウム水溶液 (6 ml)、エタノール (6 ml) にトルエン (50 ml) を加え、アルゴン雰囲気下、室温で30分間攪拌した。テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0.08 g) を加え、一晚還流した。酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラム (酢酸エチル/ヘキサン) により精製し、無色結晶 (0.45 g) を得た。1N水酸化ナトリウム水溶液 (15 ml)、メタノール (50 ml)、テトラヒドロフラン (50 ml) に溶かし、室温で2時間還流した。濃縮後、塩酸を用いて中和し、析出した、2-(4-ピペリジノフェニル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-8-カルボン酸 (0.46 g) を無色結晶として得た。

mp 219-220°C(dec.).

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO-d_6): 1.50-1.70 (6H, m), 1.85-2.05 (2H, m), 2.56 (2H, t, J=6.4 Hz), 2.80-2.82 (2H, s), 3.13-3.25 (4H, m), 6.99 (2H, d, J=8.7Hz), 7.23 (1H, d, J=8.0Hz), 7.47 (1H, dd, J=1.8, 8.0Hz), 7.54 (2H, d, J=8.7Hz), 7.60 (1H, d, J=1.8Hz), 7.70 (1H, s).

Anal. for $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NO}_2 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$:

Calcd. C, 78.69; H, 7.29; N, 3.99.

Found C, 78.82; H, 7.38; N, 3.89.

参考例103

N-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-オン (3 g; M.S.Ashwood et al., J.Chem.Soc.Perkin Trans.1, 1995, 641-644)、メチルアミン塩酸塩 (1 g) にトリエチルアミン (2.1 ml)、1, 2-ジクロロエタン (50 ml) を加え、氷冷下、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム (4.5 g) を加え、窒素雰囲気下、室温で4時間攪拌した。水酸化ナトリウム水溶液を用いて中和後、濃縮し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、1-tert-ブトキシカルボニル-4-メチルアミノピペリジン (3.1 g) を無色オイルとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3): 1.13-1.33 (3H, m), 1.33-1.54 (3H, m), 1.45 (9H, s), 1.83-1.88 (2H, m), 2.44 (3H, s), 2.44-2.56 (1H, m), 2.73-2.87 (2H, m), 4.01 (1H, br).

【0353】

参考例104

2-ブロモ-4'-アセトフェノン (25.1 g) をクロロベンゼン (100 ml) に溶かし、ヘキサメチレンテトラミン (15.9 g) のクロロベンゼン (100 ml) 懸濁液中に滴下した。窒素雰囲気下、60°C、4時間加熱攪拌した。放冷し、析出した結晶をろ取し、エタノールとジエチルエーテルで洗った。得られた結晶を少量ずつ、95%エタノール (100 ml) と塩酸 (50 ml) 中に加え、室温で一晩攪拌した。析出した結晶をろ取し、ジエチルエーテルで洗った。二炭酸ジ-tert-ブチル (32 g)、トリエチルアミン (29 ml)、ジクロロメタン (500 ml) を加え、室温で2時間攪拌した。水、10%クエン酸、水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥し、減圧下、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラム (酢酸エチル/ヘキサン) により精製し、黄色固体 (24.9 g) を得た。12 g をエタノール (200 ml) と酢酸エチル (50 ml) に溶か

し、10%パラジウム炭素（1.2 g）を加え、室温で6時間接触還元した。触媒をろ去後、溶媒を留去し、無色結晶（6.5 g）を得た。4 gをジメチルホルムアミド（50 ml）に溶かし、-3℃で水素化ナトリウム（60%, 1.4 g）を加え、20分間攪拌した。1,4-ジブromobutan（2.1 ml）を滴下し、氷冷下、1.5時間攪拌した。塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、（4-アミノフェニル）[1-（tert-ブトキシカルボニル）ピペリジン-2-イル]メタノン（2.1 g）を淡黄色結晶として得た。

mp 187-188℃.

¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃): 1.42 (9H, br), 1.43 (2H, br), 1.80 (1H, br), 2.05 (1H, br), 3.22 (1H, br), 3.95 (1H, br), 4.09 (2H, br), 5.55 (1H, br), 6.63 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.79 (2H, d, J=8.4 Hz).

IR(KBr) ν: 3362, 2942, 1682 cm⁻¹.

Anal. for C₁₇H₂₄N₂O₃ · 0.1H₂O:

Calcd. C, 66.69; H, 7.97; N, 9.15.

Found C, 66.60; H, 7.91; N, 8.87.

参考例 105

2-（4-ニトロベンジル）ピリジン（J. Chem. Soc., p 549, 1929.）（1.50 g）及び5% Pd-C（0.15 g）のエタノール（30 ml）混合物を、水素雰囲気下で8時間激しく攪拌した。Pd-Cをろ過によって除き、減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン 1:1 → 2:1）で分離精製し、黄色の油状物として2-（4-アミノベンジル）ピリジン（1.09 g）を得た。

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 3.41-3.75 (2H, m), 4.05 (2H, s), 6.50-6.69 (2H, m), 6.97-7.16 (4H, m), 7.51-7.60 (1H, m), 8.48-8.57 (1H, m).

IR (neat) 3338, 3213, 3008, 1622, 1593, 1516, 1471, 1433, 1281, 754 cm⁻¹

【0354】

参考例 106

窒素雰囲気下、エチルマグネシウムクロリドのテトラヒドロフラン溶液（1.58 M, 95 ml）に、氷冷下で垂リン酸ジエチル（6.91 g）を加え、室温で1時間攪拌した。ついで、反応系に臭化ベンジル（7.2 ml）を加え、4時間加熱還流した。反応混合物を激しく攪拌した濃塩酸-氷に加え反応を停止し、ジエチルエーテルで抽出した。濃縮後、残渣にクロロホルムを加え、水で洗浄し、減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/エタノール 3:1 → 2:1）で分離精製し、無色の結晶としてベンジルジエチルホスフィンオキシド（1.45 g）を得た。

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 1.17 (6H, dt, J=16.6, 8.0 Hz), 1.57-1.75 (4H, m), 3.14 (2H, d, J=14.4 Hz), 7.19-7.40 (4H, m).

IR (KBr) 3396, 2974, 16445, 1495, 1458, 1410, 1242, 1159, 1124, 1034, 829, 789, 702 cm⁻¹

参考例 107

硝酸（0.4 ml）及び濃硫酸（3 ml）の混合物に、0℃でベンジルジエチルホスフィンオキシド（1.05 g）を加え、50℃で1時間攪拌した。反応混合物を氷水に加え、溶液が中性になるまでアンモニア水を加えた。酢酸エチルで抽出後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/エタノール 3:2 → 1:1）で分離精製し、淡黄色の結晶として4-ニトロベンジルジエチルホスフィンオキシド（518 mg）を得た。

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 1.18 (6H, dt, J=17.0, 8.0 Hz), 1.64-1.86 (4H, m), 3.23 (2H, d, J=13.6 Hz), 7.49 (2H, dd, J=8.8, 1.6 Hz), 8.20 (2H, d, J=8.8 Hz).

IR (KBr) 1599, 1506, 1340, 1169, 864, 773, 694, 501 cm⁻¹

【0355】

参考例 108

10

20

30

40

50

4-ニトロベンジルジエチルホスフィンオキシド (0.4 g) 及び 10% Pd-C (0.06 g) のエタノール (10 ml) 混合物を、水素雰囲気下で 16 時間激しく攪拌した。Pd-C をろ過によって除き、ろ液を減圧下濃縮して、褐色の油状物として 4-アミノベンジルジエチルホスフィンオキシド (349 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 1.16 (6H, dt, $J=16.6, 7.8$ Hz), 1.56-1.76 (4H, m), 3.02 (2H, d, $J=14.4$ Hz), 6.64 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.03 (2H, dd, $J=8.4, 1.8$ Hz).

IR (neat) 3336, 1630, 1614, 1516, 1460, 1408, 1284, 1157, 1126, 841, 791, 768, 540 cm^{-1}

参考例 109

窒素雰囲気下、プロピルマグネシウムブロミドのテトラヒドロフラン溶液 (2 M, 250 g) に、氷冷下で垂リン酸ジエチル (18.0 g) を加え、室温で 3 時間攪拌した。ついで、反応系に臭化ベンジル (24.7 ml) を加え、5 時間加熱還流した。反応混合物を激しく攪拌した濃塩酸-氷に加え反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル→酢酸エチル/エタノール 3:1) で分離精製し、無色の結晶としてベンジルジプロピルホスフィンオキシド (25.33 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 0.94-1.09 (6H, m), 1.49-1.75 (8H, m), 3.15 (2H, d, $J=14.6$ Hz), 7.19-7.39 (5H, m).

IR (KBr) 3425, 2964, 1645, 1603, 1497, 1456, 1242, 1161, 1126, 1080, 1030, 843 cm^{-1}

【0356】

参考例 110

硝酸 (3.6 ml) 及び濃硫酸 (22 ml) の混合物に、0°C でベンジルジプロピルホスフィンオキシド (10.75 g) を加え、60°C で 1.5 時間攪拌した。反応混合物を氷水に加え、溶液が中性になるまでアンモニア水を加えた。酢酸エチルで抽出後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/エタノール 9:1→4:1) で分離精製し、淡黄色の結晶として 4-ニトロベンジルジプロピルホスフィンオキシド (3.77 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 0.96-1.09 (6H, m), 1.51-1.75 (8H, m), 3.20 (2H, d, $J=13.6$ Hz), 7.47 (2H, dd, $J=8.8, 2.0$ Hz), 8.21 (2H, d, $J=8.8$ Hz).

IR (KBr) 1527, 1431, 1352, 1028 cm^{-1}

参考例 111

4-ニトロベンジルジプロピルホスフィンオキシド (3.0 g) 及び 5% Pd-C (0.3 g) のエタノール (50 ml) 混合物を、水素雰囲気下で 16 時間激しく攪拌した。Pd-C をろ過によって除き、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (エタノール/酢酸エチル 1:5→1:4) で分離精製し、さらに再結晶 (エタノール-酢酸エチル) によって精製して、無色の結晶として 4-アミノベンジルジプロピルホスフィンオキシド (1.78 g) を得た。

m.p. 104-106°C

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 0.88-1.12 (6H, m), 1.43-1.72 (8H, m), 3.01 (2H, d, $J=14.8$ Hz), 3.52-3.76 (2H, m), 6.65 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.01 (2H, dd, $J=8.6, 2.0$ Hz)

IR (KBr) 3348, 3209, 2058, 1608, 1512, 1155, 1126, 852 cm^{-1}

元素分析 $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$

Calcd. C, 65.25 ; H, 9.27 ; N, 5.85 ; P, 12.94 :

Found. C, 65.16 ; H, 9.04 ; N, 5.91 ; P, 12.94.

【0357】

参考例 112

窒素雰囲気下、2-ブロモ-3-ヒドロキシピリジン (10.00 g) の DMF (100 ml) 溶液に、0°C で水素化ナトリウム 2.5 g (60% 油性, 2.5 g) を加え、30 分間攪拌した。反応系にヨウ化メチル (4.0 ml) を加えて室温で 2 時間攪拌した。

反応系に水に加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、カラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン 1 : 2）によって分離精製し、無色の結晶として 2-ブロモ-3-メトキシピリジン（9.24 g）を得た。

m.p. 41-43°C

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 3.92 (3H, s), 7.15 (1H, dd, $J=8.0, 1.4$ Hz), 7.24 (1H, dd, $J=8.0, 4.4$ Hz), 7.99 (1H, dd, $J=4.4, 1.4$ Hz).

IR (KBr) 3055, 1562, 1468, 1414, 1298, 1205, 1078, 1049, 791, 667 cm^{-1}

元素分析 $\text{C}_6\text{H}_6\text{NO}$

Calcd. C, 38.33 ; H, 3.22 ; N, 7.45 :

Found. C, 38.35 ; H, 3.07 ; N, 7.28.

参考例 1 1 3

2-ブロモ-3-メトキシピリジン（1.00 g）のジエチルエーテル（20 ml）溶液に、 -78°C で n -ブチルリチウムのヘキサン溶液（1.6 M, 3.7 ml）を加え、1 時間攪拌しリチウム塩を調整した。 -78°C に冷却した 4-ニトロベンズアルデヒド（0.81 g）のテトラヒドロフラン（10 ml）溶液に、上記のリチウム塩を滴下し、そのままの温度で 2 時間攪拌した。反応系に水を加え反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。有機層を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、残渣をカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン 1 : 3 $\rightarrow$ 1 : 1）で分離精製し、淡黄色の結晶として 3-メトキシピリジン-2-イル）-（4-ニトロフェニル）メタノール（7.42 mg）を得た。

m.p. 137-138°C

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 3.81 (3H, s), 5.64 (1H, d, $J=6.8$ Hz), 6.02 (1H, d, $J=6.8$ Hz), 7.17 (1H, dd, $J=8.4, 1.4$ Hz), 7.27 (1H, dd, $J=8.4, 4.6$ Hz), 7.58 (2H, dd, $J=7.0, 2.0$ Hz), 8.15 (2H, dd, $J=7.0, 2.0$ Hz), 8.21 (1H, dd, $J=4.6, 1.4$ Hz).

IR (KBr) 3348, 1524, 1464, 1344, 1284, 1053, 1020, 837, 797, 744, 689 cm^{-1}

元素分析 $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$

Calcd. C, 60.00 ; H, 4.65 ; N, 10.76 :

Found. C, 59.97 ; H, 4.57 ; N, 10.82.

【0358】

参考例 1 1 4

（3-メトキシピリジン-2-イル）-（4-ニトロフェニル）メタノール（600 mg）及び 5% Pd-C（0.06 g）のエタノール（20 ml）混合物を、水素雰囲気下で 3 時間激しく攪拌した。Pd-C をろ過によって除いた後、減圧下濃縮して淡黄色の結晶として（4-アミノフェニル）-（3-メトキシピリジン-2-イル）メタノール（483 mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 3.51-3.65 (2H, m), 3.75 (3H, s), 5.33 (1H, d, $J=7.1$ Hz), 5.85 (1H, d, $J=7.1$ Hz), 6.60 (2H, dd, $J=6.6, 1.8$ Hz), 7.08-7.23 (4H, m), 8.17 (1H, dd, $J=4.6, 1.4$ Hz).

IR (KBr) 3458, 3463, 3323, 1626, 1614, 1518, 1454, 1427, 1279, 1178, 1038, 835, 804 cm^{-1}

参考例 1 1 5

ベンジルホスホン酸ジエチル（25 g）のメタノール（10 ml）及び濃塩酸（500 ml）溶液を 4 日間加熱還流した。室温まで冷却後、析出した結晶をろ過によって集め、無色の結晶としてベンジルホスホン酸（11.17 g）を得た。

m.p. 171-173°C

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, DMSO-d_6) δ 2.96 (2H, d, $J=21.6$ Hz), 7.13-7.34 (5H, m).

IR (KBr) 2779, 2330, 1497, 1458, 1263, 1074, 993, 943, 781, 694, 527, 428 cm^{-1}

元素分析 $\text{C}_7\text{H}_9\text{O}_3\text{P}$

Calcd. C, 48.85 ; H, 5.27 ; P, 18.00 : Found. C, 48.75 ; H, 5.01 ; P, 17.78.

【0359】

参考例116

窒素雰囲気下、マグネシウム（3.39 g）及び1かけらのヨウ素のジエチルエーテル（16 ml）混合物に、40℃で1,4-ジブromobutan（5.55 ml）及び1,2-ジブromoetan（2 ml）のジエチルエーテル（80 ml）溶液を1時間かけて滴下した。さらに1時間加熱還流した後、室温まで冷却し、2時間放置した。上層のジエチルエーテルをカニュラーによって除去し、ジグリニャー試薬をジクロロメタン（210 ml）に溶解させた。このジグリニャー試薬はこのまま次の反応に用いた。

ベンジルホスホン酸（8.0 g）に塩化チオニル（40 ml）を加え、さらにDMFを2滴加えて4時間加熱還流した。減圧下濃縮し、残渣をジクロロメタン（210 ml）に溶解させ0℃に冷却した。この溶液に0℃に冷却した上記のジグリニャー試薬のジクロロメタン溶液をカニュラーによって1時間かけて滴下し、室温で16時間攪拌した。反応系に10%塩化アンモニウム水溶液（100 ml）及び飽和食塩水を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を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、残渣をカラムクロマトグラフィー（エタノール／酢酸エチル1：4）で分離精製し無色の結晶として1-ベンジルホスホラン-1-オキシド（4.83 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 1.40-2.08 (8H, m), 3.27 (2H, d, $J=15.0$ Hz), 7.11-7.42 (5H, m).

IR (KBr) 2951, 1643, 1495, 1454, 1406, 1265, 1236, 1165, 1120, 702 cm^{-1}

【0360】

参考例117

1-ベンジルホスホラン-1-オキシド（4.17 g）に0℃で、硝酸（1.7 ml）及び、硫酸（11 ml）を加え、50～60℃で2時間攪拌した。反応混合物を砕いた水に加え、アンモニア水で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー（エタノール／酢酸エチル1：4→1：1）で分離精製し、黄色の結晶として1-（4-ニトロベンジル）ホスホラン-1-オキシド（2.22 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 1.55-2.13 (8H, m), 3.32 (2H, d, $J=13.8$ Hz), 7.50 (2H, dd, $J=8.8, 1.8$ Hz), 8.22 (2H, d, $J=8.8$ Hz).

IR (KBr) 3402, 2954, 1514, 1346, 1171, 860, 700 cm^{-1}

参考例118

1-（4-ニトロベンジル）ホスホラン-1-オキシド（1.80 g）及び10% Pd-C（0.2 g）のエタノール（30 ml）混合物を、水素雰囲気下で24時間激しく攪拌した。触媒をろ過によって除き、濃縮後カラムクロマトグラフィー（エタノール／酢酸エチル1：2）で分離精製した。さらに再結晶（エタノール-ジエチルエーテル）によって無色の結晶として1-（4-アミノベンジル）ホスホラン-1-オキシド（0.90 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 1.32-2.02 (8H, m), 3.16 (2H, d, $J=14.6$ Hz), 3.52-3.74 (2H, m), 6.65 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.04 (2H, dd, $J=8.4, 2.2$ Hz).

IR (KBr) 3386, 3338, 3228, 1641, 1612, 1516, 1296, 1263, 1174, 1124, 833 cm^{-1}

【0361】

参考例119

窒素雰囲気下、2-ブromo-3-メトキシメトキシピリジン（10.00 g）のジエチルエーテル（150 ml）溶液に、-78℃でn-ブチルリチウムのヘキサン溶液（1.6 M, 31.5 ml）を加え、1時間攪拌しリチウム塩を調整した。-78℃に冷却した4-ニトロベンズアルデヒド（6.93 g）のテトラヒドロフラン（100 ml）溶液に、上記のリチウム塩を滴下し、そのままの温度で3時間攪拌した。反応系に水を加え反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。有機層を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、残渣をカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン1：3→1：2）で分離精製し、黄色の油状物として（3-メトキシメトキシピリジン-2-イル

10

20

30

40

50

) - (4-ニトロフェニル)メタノール (11.78 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 3.27 (3H, s), 5.12 (1H, d, $J=7.0$ Hz), 5.20 (1H, d, $J=7.0$ Hz), 5.70 (1H, d, $J=7.0$ Hz), 6.02 (1H, d, $J=7.0$ Hz), 7.25 (1H, dd, $J=8.4, 4.4$ Hz), 7.42 (1H, dd, $J=8.4, 1.4$ Hz), 7.58 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 8.15 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 8.27 (1H, dd, $J=4.4, 1.4$ Hz).

IR (neat) 3390, 1522, 1448, 1348, 1155, 1084, 1055, 980, 824, 849, 800, 744, 700 cm^{-1}

参考例 120

(3-メトキシメトキシピリジン-2-イル) - (4-ニトロフェニル)メタノール (11.78 g) 及び 10% Pd-C (1.2 g) のエタノール (100 ml) 混合物を、水素雰囲気下で 24 時間激しく攪拌した。触媒をろ過によって除いた後、減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン 1:1 $\rightarrow$ 2:1) で分離精製し、橙色の油状物として 2-(4-アミノベンジル) - 3-メトキシメトキシピリジン (2.92 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 3.37 (3H, s), 4.08 (2H, s), 5.16 (2H, s), 6.59 (2H, dd, $J=8.4, 2.0$ Hz), 7.04-7.19 (3H, m), 7.33 (1H, dd, $J=8.4, 1.2$ Hz), 8.18 (1H, dd, $J=4.8, 1.2$ Hz).

IR (neat) 3433, 3352, 3219, 1620, 1514, 1446, 1265, 1153, 1082, 985, 922, 798 cm^{-1}

【0362】

参考例 121

窒素雰囲気下、マグネシウム (3.2 g) 及び 1 かけらのヨウ素のジエチルエーテル (20 ml) 混合物に、40 $^{\circ}\text{C}$ で 1, 5-ジブロモペンタン (13.21 g) 及び 1, 2-ジブロモエタン (1.21 ml) のジエチルエーテル (80 ml) 溶液を 1 時間かけて滴下した。さらに 1 時間加熱還流した後、室温まで冷却し、2 時間放置した。上層のジエチルエーテルをカニュラーによって除去し、ジグリニャー試薬をジクロロメタン (250 ml) に溶解させた。このジグリニャー試薬はこのまま次の反応に用いた。

ベンジルホスホン酸 (10.0 g) に塩化チオニル (30 ml) を加え、さらに DMF を 1 滴加えて 3 時間加熱還流した。減圧下濃縮し、残渣をジクロロメタン (210 ml) に溶解させ 0 $^{\circ}\text{C}$ に冷却した。窒素雰囲気下で、この溶液に 0 $^{\circ}\text{C}$ に冷却した上記のジグリニャー試薬のジクロロメタン溶液をカニュラーによって 1 時間かけて滴下し、室温で 20 時間攪拌した。反応系に 10% 塩化アンモニウム水溶液 (100 ml) 及び飽和食塩水を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を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、残渣をカラムクロマトグラフィー (エタノール/酢酸エチル 1:3 $\rightarrow$ 1:2) で分離精製し無色の結晶として 1-ベンジルホスホリナ-1-オキシド (5.39 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 1.36-2.18 (10H, m), 3.17 (2H, d, $J=14.0$ Hz), 7.23-7.42 (5H, m).

IR (KBr) 2939, 2912, 2886, 1493, 1452, 1404, 1232, 1161, 827, 700 cm^{-1}

【0363】

参考例 122

ベンジルホスホン酸ジエチル (2.5 g) のテトラヒドロフラン (500 ml) 溶液に、室温で Red-A1 (70% トルエン溶液) (3.8 g) を加え気体が発生しなくなるまで攪拌した。反応系に 1, 5-ジブロモペンタン (25.18 g) を加え、50-60 $^{\circ}\text{C}$ で 16 時間攪拌した。反応系に水 (20 ml) を加え、ろ過によって沈殿を除去した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル $\rightarrow$ エタノール/酢酸エチル 1:2) で分離精製し、無色の結晶として 1-ベンジルホスホリナ-1-オキシド (8.41 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 1.36-2.18 (10H, m), 3.17 (2H, d, $J=14.0$ Hz), 7.23-7.42 (5H, m).

IR (KBr) 2939, 2912, 2886, 1493, 1452, 1404, 1232, 1161, 827, 700 cm^{-1}

参考例 1 2 3

1-ベンジルホスホリナン-1-オキシド (5.39 g) に 0℃で、硝酸 (1.94 ml) 及び、硫酸 (15 ml) を加え、50~60℃で2時間攪拌した。反応混合物を砕いた氷に加え、アンモニア水で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を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、残渣をカラムクロマトグラフィー (エタノール/酢酸エチル 1:3 → 1:2) で分離精製し、淡黄色の結晶として 1-(4-ニトロベンジル)ホスホリナン-1-オキシド (2.47 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 1.46-2.18 (10H, m), 3.28 (2H, d, $J=13.6$ Hz), 7.48 (2H, dd, $J=8.8$, 2.2 Hz), 8.21 (2H, d, $J=8.8$ Hz).

10

IR (KBr) 2926, 1599, 1516, 1348, 1230, 1159, 1132, 864, 822, 696 cm^{-1}

【0364】

参考例 1 2 4

1-(4-ニトロベンジル)ホスホリナン-1-オキシド (2.25 g) 及び 10% Pd-C (0.2 g) のエタノール (30 ml) 混合物を、水素雰囲気下で24時間激しく攪拌した。触媒をろ過によって除き、濃縮後、再結晶 (エタノール-ジエチルエーテル) によって淡黄色の結晶として 1-(4-アミノベンジル)ホスホリナン-1-オキシド (1.5 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 1.27-2.16 (10H, m), 3.06 (2H, d, $J=13.8$ Hz), 3.53-3.80 (2H, m), 6.65 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.05 (2H, dd, $J=8.3$, 2.0 Hz). IR (KBr) 3386, 3334, 3224, 2939, 1639, 1612, 1514, 1296, 1225, 1153, 1120, 841 cm^{-1}

20

参考例 1 2 5

アルゴン雰囲気下、4-エチルブロモベンゼン (10.0 g) のテトラヒドロフラン (60 ml) 溶液に -78℃で *n*-ブチルリチウム (1.6 Mヘキサン溶液) (37.2 ml) を加え、1時間攪拌した。反応系にトリブチルホウ酸 (13.68 g) のテトラヒドロフラン (30 ml) 溶液を滴下した。反応混合物を室温まで昇温し、室温で2時間攪拌した。反応系に 10% 硫酸 (100 ml) を加え、1時間攪拌後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣にアセトン (30 ml) に溶解させ、10% 硫酸 (50 ml) を加えて、室温で16時間攪拌した。減圧下アセトンを留去した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン 1:2) で分離精製し、無色の固体として粗 4-エチルフェニルホウ酸 (0.91 g) を得た。

30

アルゴン雰囲気下、7-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸エチル (500 mg)、上記の粗 4-エチルフェニルホウ酸 (0.32 g) 及び炭酸カリウム (0.49 g) のトルエン-エタノール-水 (20-2-2 ml) 混合溶液を、室温で1時間攪拌した。反応系にテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0.06 g) を加え18時間加熱還流した。室温まで冷却後、有機層を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、残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン 1:15) で分離精製し、無色の結晶として 7-(4-エチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸エチル (464 mg) を得た。

40

m.p. 81-83℃

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 1.28 (3H, t, $J=7.6$ Hz), 1.36 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 2.69 (2H, q, $J=7.6$ Hz), 3.00 (2H, t, $J=5.2$ Hz), 4.29 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 4.30 (2H, t, $J=5.2$ Hz), 7.04 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.27 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.44-7.51 (3H, m), 7.55 (1H, d, $J=2.6$ Hz), 7.65 (1H, br s).

IR (KBr) 1699, 1493, 1302, 1254, 1213, 1012, 822 cm^{-1}

元素分析 $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_3$

Calcd. C, 78.23; H, 6.88:

50

Found. C, 78.05 ; H, 6.61.

【0365】

参考例126

7-(4-エチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸エチル(430mg)のエタノール(20ml)溶液に室温で1N水酸化ナトリウム水溶液(4.0ml)を加え、24時間攪拌した。減圧下濃縮後、残渣に1N塩酸(15ml)を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮して生じた結晶をろ過によって集め、無色の結晶として7-(4-エチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸(328mg)を得た。

10

m.p. 241-243°C

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 1.28 (3H, t, J=7.8 Hz), 2.70 (2H, q, J=7.8 Hz), 3.02 (2H, t, J=4.8 Hz), 4.33 (2H, t, J=4.8 Hz), 7.05 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.27 (2H, d, J=8.0), 7.46-7.56 (4H, m), 7.78 (1H, br s).

IR (KBr) 2966, 1689, 1491, 1437, 1263, 1230, 822 cm⁻¹

元素分析 C₁₉H₁₈O₃

Calcd. C, 77.53 ; H, 6.16 :

Found. C, 77.52 ; H, 6.27.

参考例127

アルゴン雰囲気下、4-tert-ブチルブロモベンゼン(10.0g)のジエチルエーテル(50ml)溶液に、-78°Cでn-ブチルリチウム(1.6M, ヘキサン溶液)(32.3ml)を加え、1時間攪拌した。反応系にトリメチルホウ酸(16ml)のジエチルエーテル(30ml)を滴下した後、室温まで昇温し、室温で16時間攪拌した。反応系に1N塩酸(50ml)及び水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン1:9)で分離精製し、淡黄色の油状物として、粗4-tert-フェニルホウ酸(0.84g)を得た。

20

アルゴン雰囲気下、7-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸エチル(500mg)、上記の粗4-tert-ブチルフェニルホウ酸(0.59g)及び炭酸カリウム(0.47g)のトルエン-エタノール-水(20-2-2ml)混合溶液を、室温で1時間攪拌した。反応系にテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0.06g)を加え20時間加熱還流した。室温まで冷却後、有機層を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、残渣をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン1:19)で分離精製し、無色の油状物として7-(4-tert-ブチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸エチル(504mg)を得た。

30

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 1.36 (9H, s), 1.36 (3H, t, J=7.2 Hz), 3.00 (2H, t, J=4.7 Hz), 4.29 (2H, q, J=7.2 Hz), 4.30 (2H, t, J=4.7 Hz), 7.04 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.42-7.56 (6H, m), 7.65 (1H, br s).

IR (neat) 1731, 1491, 1298, 1246, 1211, 1184, 1090, 1018, 824 cm⁻¹

40

【0366】

参考例128

7-(4-tert-ブチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸エチル(503.8mg)のエタノール(10ml)溶液に室温で1N水酸化ナトリウム水溶液(2.0ml)を加え、64時間攪拌した。減圧下濃縮後、残渣に1N塩酸(15ml)を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮して生じた結晶をろ過によって集め、無色の結晶として7-(4-tert-ブチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸(396mg)を得た。

m.p. 259-261°C

50

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 1.37 (9H, s), 3.03 (2H, t, $J=4.4$ Hz), 4.34 (2H, t, $J=4.4$ Hz), 7.06 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.41-7.58 (6H, m), 7.79 (1H, br s).

IR (KBr) 2951, 1678, 1489, 1263, 829, 820 cm^{-1}

元素分析 $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_3$

Calcd. C, 78.23 ; H, 6.88 :

Found. C, 78.10 ; H, 6.81.

参考例 1 2 9

アルゴン雰囲気下、7-ブロモ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸エチル (500 mg)、4-クロロフェニルホウ酸 (289 mg) 及び炭酸カリウム (464 mg) のトルエン-エタノール-水 (20-2-2 ml) 混合溶液を、室温で1時間攪拌した。反応系にテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0.06 g) を加え24時間加熱還流した。室温まで冷却後、有機層を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、残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン 1:19) で分離精製し、無色の結晶として7-(4-クロロフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸エチル (459 mg) を得た。

m.p. 131-134°C

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 1.36 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 3.01 (2H, t, $J=5.0$ Hz), 4.23-4.34 (4H, m), 7.05 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.37-7.52 (6H, m), 7.64 (1H, s).

IR (KBr) 1705, 1485, 1302, 1255, 1213, 820 cm^{-1}

元素分析 $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{Cl}$

Calcd. C, 69.41 ; H, 5.21 ; Cl, 10.78 :

Found. C, 69.16 ; H, 5.12 ; Cl, 10.85.

【0367】

参考例 1 3 0

7-(4-クロロフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸エチル (400 mg) のテトラヒドロフラン-エタノール (10-10 ml) 混合溶液に室温で1N水酸化ナトリウム水溶液 (2.0 ml) を加え、42時間攪拌した。減圧下濃縮後、残渣に1N塩酸 (15 ml) を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮して生じた結晶をろ過によって集め、無色の結晶として7-(4-クロロフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸 (342 mg) を得た。

m.p. 263-264°C

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 3.03 (2H, t, $J=4.7$ Hz), 4.34 (2H, t, $J=4.7$ Hz), 7.07 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.35-7.55 (6H, m), 7.76 (1H, br s).

IR (KBr) 2959, 1680, 1483, 1267, 1230, 818 cm^{-1}

元素分析 $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{O}_3\text{Cl}$

Calcd. C, 69.89 ; H, 4.36 ; Cl, 11.79 :

Found. C, 67.55 ; H, 4.19 ; Cl, 11.46.

参考例 1 3 1

アルゴン雰囲気下、7-ブロモ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸エチル (500 mg)、4-トリフルオロメチルフェニルホウ酸 (351.5 mg) 及び炭酸カリウム (0.47 g) のトルエン-エタノール-水 (20-2-2 ml) 混合溶液を、室温で1時間攪拌した。反応系にテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0.06 g) を加え20時間加熱還流した。室温まで冷却後、有機層を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、残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン 1:10) で分離精製し、無色の結晶として7-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸エチル (489 mg) を得た。

m.p. 107-110°C

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 1.37 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 2.99-3.05 (2H, m), 4.29 (2H, q

10

20

30

40

50

, J=7.2 Hz), 4.33 (2H, t, J=4.8 Hz), 7.09 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.49 (1H, dd, J=8.4, 2.4 Hz), 7.58 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.62-7.73 (5H, m).

IR (KBr) 1701, 1329, 1257, 1126, 1107, 1068, 1012, 822 cm^{-1}

元素分析 $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{F}_3$

Calcd. C, 66.30 ; H, 4.73 ; F, 15.73 :

Found. C, 66.40 ; H, 4.63 ; F, 15.44.

【0368】

参考例132

7-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸エチル (440mg) のテトラヒドロフラン-エタノール (10-10ml) 混合溶液に、室温で1N水酸化ナトリウム水溶液 (4.0ml) を加え、20時間攪拌した。減圧下濃縮後、残渣に1N塩酸 (5ml) を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮して生じた結晶をろ過によって集め、無色の結晶として7-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸 (392mg) を得た。

m.p. 273-276°C

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, DMSO-d_6) δ 2.89 (2H, t, J=4.4 Hz), 4.28 (2H, t, J=4.4 Hz), 7.09 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.61-7.70 (2H, m), 7.78 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.92-7.96 (3H, m)

IR (KBr) 2979, 1689, 1329, 1263, 1134, 1072, 831 cm^{-1}

元素分析 $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{O}_3\text{F}_3$

Calcd. C, 64.67 ; H, 3.92 :

Found. C, 64.62 ; H, 3.89.

参考例133

アルゴン雰囲気下、4-ブロモフェネトール (26.4g) のテトラヒドロフラン (200ml) 溶液に、-78°Cでn-ブチルリチウム (1.6M, ヘキサン溶液) (90.3ml) を50分かけて滴下し、さらに30分間攪拌した。反応系にトリメチルホウ酸 (40.8g) のテトラヒドロフラン (40ml) 溶液を30分かけて滴下し、30分間攪拌した後、室温に昇温してさらに1.5時間攪拌した。反応系に10%硫酸 (182ml) を40分以上かけて加え、1.5時間攪拌した。酢酸エチルで抽出後、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮した後、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンから結晶化させ、無色の結晶として4-エトキシフェニルホウ酸 (15.5g) を得た。

アルゴン雰囲気下、7-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸エチル (504.5mg)、上記の4-エトキシフェニルホウ酸 (310mg) 及び炭酸カリウム (0.47g) のトルエン-エタノール-水 (20-2-2ml) 混合溶液を、室温で1時間攪拌した。反応系にテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0.06g) を加え20時間加熱還流した。室温まで冷却後、有機層を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、残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン 1:9 $\rightarrow$ 1:5) で分離精製し、無色の結晶として7-(4-エトキシフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸エチル (468mg) を得た。

m.p. 124-127°C

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 1.36 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.44 (3H, t, J=7.0 Hz), 3.00 (2H, t, J=4.0 Hz), 4.08 (2H, q, J=7.0 Hz), 4.28 (2H, q, J=7.2 Hz), 4.30 (2H, t, J=4.0 Hz), 6.96 (2H, dd, J=6.6, 2.2 Hz), 7.02 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.41 (1H, d, J=2.6 Hz), 7.44-7.51 (3H, m), 7.65 (1H, br s).

IR (KBr) 1701, 1493, 1254, 1215, 1014, 824 cm^{-1}

元素分析 $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_4$

Calcd. C, 74.54 ; H, 6.55 :

Found. C, 74.42 ; H, 6.47.

【0369】

参考例134

7-(4-エトキシフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸エチル(447.8mg)のエタノール(20ml)溶液に、室温で2N水酸化ナトリウム水溶液(2.0ml)を加え、20時間攪拌した。減圧下濃縮後、残渣に1N塩酸(5ml)を加え酢酸エチルで抽出した。濃縮して生じた結晶をろ過によって集め、無色の結晶として7-(4-エトキシフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸(380mg)を得た。

m.p. 269-271°C

¹H-NMR (200MHz, DMSO-d₆) δ 1.35 (3H, t, J=7.0 Hz), 2.81-2.94 (2H, m), 4.06 (2H, q, J=7.0 Hz), 4.18-4.31 (2H, m), 6.94-7.00 (3H, m), 7.49-7.79 (5H, m).

IR (KBr) 2980, 1678, 1610, 1493, 1431, 1265, 1232, 1182, 1049, 926, 829, 810 cm⁻¹

元素分析 C₁₉H₁₈O₄

Calcd. C, 73.53 ; H, 5.85 ;

Found. C, 73.44 ; H, 5.77.

参考例135

アルゴン雰囲気下、4-トリフルオロメトキシブロモベンゼン(10.0g)のテトラヒドロフラン(75ml)溶液に、-78°Cでn-ブチルリチウム(1.6M, ヘキサン溶液)(28.5ml)を20分かけて滴下し、さらに40分間攪拌した。反応系にトリメチルホウ酸(12.9g)のテトラヒドロフラン(12ml)溶液を、15分かけて滴下した。-78°Cで30分間、室温で1時間攪拌した後、10%硫酸(57.6ml)を15分かけて滴下し、さらに2時間攪拌した。酢酸エチルで抽出後、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、ヘキサンから結晶化させ、無色の結晶として4-トリフルオロメトキシフェニルホウ酸(2.7g)を得た。

アルゴン雰囲気下、7-ブromo-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸エチル(500mg)、上記の4-トリフルオロメトキシフェニルホウ酸(380mg)及び炭酸カリウム(0.46g)のトルエン-エタノール-水(20-2-2ml)混合溶液を、室温で1時間攪拌した。反応系にテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0.06g)を加え18時間加熱還流した。室温まで冷却後、有機層を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、残渣をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン1:10)で分離精製し、無色の結晶として7-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸エチル(379mg)を得た。

m.p. 59-63°C

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 1.36 (3H, t, J=7.1 Hz), 3.01 (2H, t, J=4.8 Hz), 4.24-4.34 (4H, m), 7.06 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.22-7.31 (2H, m), 7.44 (1H, dd, J=8.4, 2.2 Hz), 7.52 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.57 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.64 (1H, br s).

IR (KBr) 1701, 1489, 1304, 1257, 1227, 1211, 1182, 1134, 1014, 833, 808 cm⁻¹

元素分析 C₂₀H₁₇O₄F₃

Calcd. C, 63.49 ; H, 4.53 ;

Found. C, 63.68 ; H, 4.47.

【0370】

参考例136

7-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸エチル(323.9mg)のテトラヒドロフラン-エタノール(5-5ml)混合溶液に、室温で1N水酸化ナトリウム水溶液(2.0ml)を加え、5日間攪拌した。減圧下濃縮後、残渣に1N塩酸(5ml)を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮して生じた結晶をろ過によ

10

20

30

40

50

て集め、無色の結晶として 7-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸 (282 mg) を得た。

m.p. 252-254°C

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 3.03 (2H, t, $J=4.6$ Hz), 4.34 (2H, t, $J=4.6$ Hz), 7.08 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.28 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.47 (1H, dd, $J=8.4, 2.2$ Hz), 7.54 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 7.59 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.78 (1H, br s).

IR (KBr) 2981, 1691, 1493, 1290, 1261, 1213, 1169, 835 cm^{-1}

元素分析 $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{O}_4\text{F}_3$

Calcd. C, 61.72 ; H, 3.74 ; F, 16.27 ;

Found. C, 61.61 ; H, 3.72 ; F, 16.06.

10

参考例 137

5-ブロモサリチルアルデヒド (10.0 g) およびアクリル酸-tert-ブチル (17.5 ml) の tert-ブタノール (100 ml) 溶液に、室温でカリウム-tert-ブトキシド (1.67 g) を加え、66時間加熱還流した。室温まで冷却後、酢酸エチルを加え、水、1N水酸化ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン 1:19) で分離精製し、淡黄色の結晶として 6-ブロモ-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸-tert-ブチル (10.86 g) を得た。

m.p. 96-97°C

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 1.53 (9H, s), 4.95 (2H, d, $J=0.8$ Hz), 6.72 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.21-7.30 (3H, m).

20

IR (KBr) 1699, 1479, 1331, 1288, 1159, 1088, 816 cm^{-1}

元素分析 $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{Br}$

Calcd. C, 54.04 ; H, 4.86 ; Br, 25.68 ;

Found. C, 53.98 ; H, 4.86 ; Br, 25.90.

【0371】

参考例 138

アルゴン雰囲気下、6-ブロモ-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸-tert-ブチル (5.00 g)、4-メチルフェニルホウ酸 (2.62 g) 及び炭酸カリウム (4.44 g) のトルエン-エタノール-水 (160-16-16 ml) 溶液を室温で1時間 30 攪拌した。反応系にテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0.56 g) を加え、14時間加熱還流した。室温まで冷却後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン 1:19) で分離精製し、淡黄色の結晶を得た。さらに再結晶 (エタノール) を行い、淡黄色の結晶として 6-(4-メチルフェニル)-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸-tert-ブチル (3.84 g) を得た。

m.p. 80-82°C

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 1.54 (9H, s), 2.39 (3H, s), 4.98 (2H, d, $J=1.4$ Hz), 6.94 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 7.23 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.33 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 7.36-7.45 (4H, m).

40

IR (KBr) 1705, 1367, 1340, 1311, 1251, 1159, 1133, 1003, 808 cm^{-1}

元素分析 $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_3$

Calcd. C, 78.23 ; H, 6.88 ;

Found. C, 78.07 ; H, 6.89.

参考例 139

6-(4-メチルフェニル)-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸-tert-ブチル (3.00 g) に室温で4N塩酸-酢酸エチル (10 ml) を加え、16時間攪拌した。反応系にヘキサンを加え、結晶をろ過によって集めた。結晶をヘキサンで洗浄し、淡黄色の結晶として 6-(4-メチルフェニル)-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸 (2.14 g) を得た。

50

m.p. 236-237°C

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 2.40 (3H, s), 5.05 (2H, d, J=1.4 Hz), 6.94 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.23-7.27 (2H, m), 7.37 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.41-7.52 (3H, m), 7.63 (1H, br s).

IR (KBr) 3022, 1689, 1633, 1485, 1442, 1306, 1242, 812 cm⁻¹

元素分析 C₁₇H₁₄O₃

Calcd. C, 76.68 ; H, 5.30 :

Found. C, 76.51 ; H, 5.03.

【0372】

参考例140

5-ブロモサリチルアルデヒド (10.0 g) 及びクロトン酸エチル (11.36 g) のtert-ブタノール (50 ml) 溶液に室温でカリウム-tert-ブトキシド (1.12 g) を加え、3日間加熱還流した。反応系に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン 1:10→1:5) で分離精製し、淡黄色の液体 (5.75 g) を得た。この化合物はこれ以上精製せず次の反応に用いた。

窒素雰囲気下、上記の粗生成物 (5.5 g) 及びトリエチルアミン (7.3 ml) のジクロロメタン (50 ml) 溶液に、0°Cで塩化メタンスルホニル (2.0 ml) を加え0°Cで10分間、さらに室温で18時間攪拌した。反応系に水を加えジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン 1:15) で分離精製し、淡黄色の油状物として粗生成物 (4.85 g) を得た。この化合物はこれ以上精製せずに次の反応に用いた。

アルゴン雰囲気下、上記粗生成物 (4.7 g)、4-メチルフェニルホウ酸 (2.58 g) 及び炭酸カリウム (4.4 g) のトルエン-エタノール-水 (160-16-16 ml) 混合溶液を室温で1時間攪拌した。反応系にテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0.54 g) を加え、20時間加熱還流した。室温まで冷却後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン 1:15) で分離精製し、淡黄色の結晶として6-(4-メチルフェニル)-2-メチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸エチル (3.63 g) を得た。

m.p. 82-84°C

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 1.35 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.40 (3H, d, J=6.6 Hz), 2.39 (3H, s), 4.29 (2H, q, J=7.2 Hz), 5.40 (1H, q, J=6.6 Hz), 6.92 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.24 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.36 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.40-7.49 (4H, m).

IR (KBr) 1699, 1485, 1296, 1244, 1217, 1190, 1136, 1047, 804, 764, 511 cm⁻¹

元素分析 C₂₀H₂₀O₃

Calcd. C, 77.90 ; H, 6.54 :

Found. C, 77.79 ; H, 6.46.

【0373】

参考例141

6-(4-メチルフェニル)-2-メチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸エチルの (3.0 g) のエタノール-テトラヒドロフラン (30-30 ml) 混合溶液に室温で1N水酸化ナトリウム水溶液 (12 ml) を加え、16時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、1N塩酸を酸性になるまで加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を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、黄色の結晶として6-(4-メチルフェニル)-2-メチル-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸 (2.15 g) を得た。

m.p. 190-192°C

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 1.43 (3H, d, J=6.6 Hz), 2.39 (3H, s), 5.40 (1H, q, J=6

10

20

30

40

50

.6 Hz), 6.94 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.24 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.38 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.44 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.50 (1H, dd, J=8.4, 2.2 Hz), 7.60 (1H, s).

IR (KBr) 2983, 1680, 1635, 1485, 1421, 1298, 1261, 1190, 808 cm^{-1}

元素分析 $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_3$

Calcd. C, 77.12 ; H, 5.75 ;

Found. C, 77.25 ; H, 5.63.

参考例 1 4 2

5-ブロモ-2-チオフェンカルボキシアルデヒド (6.08 g) 及び (トリフェニルホスホルアニリデン) 酢酸メチル (11.12 g) のトルエン (60 ml) 溶液を、窒素雰囲気下で2時間加熱還流した。冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン 1:15→1:9) で分離精製し、さらに再結晶 (酢酸エチル) によって、淡黄色の結晶として (E)-3-(5-ブロモチオフェン-2-イル) アクリル酸メチル (7.44 g) を得た。

m.p. 60-62°C

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 3.79 (3H, s), 6.13 (1H, d, J=15.8 Hz), 6.96-7.05 (2H, m), 7.66 (1H, d, J=15.8 Hz).

IR (KBr) 1724, 1624, 1417, 1257, 1203, 1165, 968, 802, 486 cm^{-1}

元素分析 $\text{C}_8\text{H}_7\text{O}_2\text{SBr}$

Calcd. C, 38.88 ; H, 2.86 ; S, 12.98 ; Br, 32.34 ;

Found. C, 38.95 ; H, 2.83 ; S, 13.13 ; Br, 32.36.

【0374】

参考例 1 4 3

アルゴン雰囲気下で (E)-3-(5-ブロモチオフェン-2-イル) アクリル酸メチル (4.0 g)、4-メチルフェニルホウ酸 (2.64 g) 及び炭酸カリウム (4.48 g) のトルエン-エタノール-水 (160-16-16 ml) 混合溶液を室温で1時間攪拌した。反応系にテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0.56 g) を加え、16時間加熱還流した。室温まで冷却後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し粗生成物 (5.24 g) を得た。

粗カルボン酸エステル (5.24 g) のテトラヒドロフラン (100 ml) 溶液に室温で 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (20 ml) を加え、5日間攪拌した。反応系に水を加え、酢酸エチルで洗浄した。水層に濃塩酸を加え酸性にし、酢酸エチルで抽出後、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、黄色の結晶として (E)-3-[5-(4-メチルフェニル) チオフェン-2-イル] アクリル酸 (1.9 g) を得た。

m.p. 223-225°C

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 2.38 (3H, s), 6.21 (1H, d, J=15.8 Hz), 7.16-7.27 (4H, m), 7.52 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.84 (1H, d, J=15.8 Hz).

IR (KBr) 2968, 1666, 1606, 1413, 1261, 1230, 804 cm^{-1}

元素分析 $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{S}$

Calcd. C, 38.83 ; H, 4.95 ; S, 13.12 ;

Found. C, 38.76 ; H, 5.07 ; S, 13.28.

参考例 1 4 4

5-ブロモ-2-フランカルボン酸 (5.00 g) 及び N-ヒドロキシコハク酸イミド (3.31 g) のアセトニトリル (50 ml) 懸濁液に、室温で 1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (5.52 g) を加え、2時間攪拌した。反応系に N, O-ジメチルヒドロキシルアミン・塩酸塩 (2.81 g) 及びトリエチルアミン (10 ml) のアセトニトリル (20 ml) 懸濁液を加え、1時間攪拌した。反応系にさらに 1, 8-ジアザビシクロ [5.4.0] -7-ウンデセン (4.3 ml) 及び DMF (50 ml) を加え、さらに3時間攪拌した。減圧下濃縮後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮

10

20

30

40

50

後、残渣をカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン 1 : 4 → 1 : 3 → 1 : 2）で分離精製し、淡黄色の油状物として N-メチル-N-メトキシ-5-ブロモフラン-2-カルボキサミド（2.77 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 3.34 (3H, s), 3.77 (3H, s), 6.45 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 7.09 (1H, d, $J=3.6$ Hz).

IR (neat) 2974, 2937, 1647, 1475, 1416, 1385, 1211, 1024, 985, 926, 796, 739 cm^{-1}

【0375】

参考例 145

アルゴン雰囲気下、N-メチル-N-メトキシ-5-ブロモフラン-2-カルボキサミド（2.77 g）、4-メチルフェニルホウ酸（1.93 g）及び炭酸カリウム（3.27 g）のトルエン-エタノール-水（110-11-11 ml）混合溶液を室温で 1 時間攪拌した。反応系にテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム（0.41 g）を加え、20 時間加熱還流した。室温まで冷却後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン 1 : 5 → 1 : 2 → 1 : 1）で分離精製し、無色の結晶として N-メチル-N-メトキシ-5-（4-メチルフェニル）フラン-2-カルボキサミド（2.65 g）を得た。

m.p. 54-58°C

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 2.38 (3H, s), 3.38 (3H, s), 3.82 (3H, s), 6.69 (1H, d, $J=3.8$ Hz), 7.20-7.26 (3H, m), 7.68 (2H, d, $J=8.6$ Hz).

IR (neat) 1632, 1487, 1381, 1032, 987, 798, 739, 557, 494 cm^{-1}

元素分析 $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_3$

Calcd. C, 68.56 ; H, 6.16 ; N, 5.71 ;

Found. C, 68.22 ; H, 6.02 ; N, 5.47.

参考例 146

窒素雰囲気下、N-メチル-N-メトキシ-5-（4-メチルフェニル）フラン-2-カルボキサミド（2.5 g）のテトラヒドロフラン（20 ml）溶液に、-78°C で水素化ジイソブチルアルミニウム（1.01 M トルエン溶液）（15 ml）を加え、-78°C で 10 分、さらに 0°C で 15 分攪拌した。反応系に 1 N 塩酸を加え反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、カラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン 1 : 5 → 1 : 4）で分離精製し、粗生成物（1.49 g）を得た。

粗アルデヒド（1.49 g）及び（トリフェニルホスホルアニリデン）酢酸メチル（2.67 g）のトルエン（30 ml）溶液を、窒素雰囲気下で 1 時間加熱還流した。冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン 1 : 9 → 1 : 5）で分離精製し、淡黄色の結晶として（E）-3-〔5-（4-メチルフェニル）フラン-2-イル〕アクリル酸メチル（1.63 g）を得た。

m.p. 113-115°C

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 2.38 (3H, s), 3.80 (3H, s), 6.39 (1H, d, $J=15.5$ Hz), 6.68 (2H, s), 7.22 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.44 (1H, d, $J=15.5$ Hz), 7.62 (2H, d, $J=8.4$ Hz).

IR (KBr) 1716, 1632, 1304, 1201, 1161, 798 cm^{-1}

元素分析 $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_3$

Calcd. C, 74.36 ; H, 5.82 ;

Found. C, 74.36 ; H, 5.75.

【0376】

参考例 147

（E）-3-〔5-（4-メチルフェニル）フラン-2-イル〕アクリル酸メチル（1.49 g）のテトラヒドロフラン-エタノール（10-10 ml）混合溶液に室温で 2 N 水

10

20

30

40

50

酸化ナトリウム水溶液（4 ml）を加え、24時間攪拌した。反応系に1 N塩酸を賛成になるまで加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を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、無色の結晶として（E）-3-[5-(4-メチルフェニル)フラン-2-イル]アクリル酸（0.93 g）を得た。

m.p. 183-184°C

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 2.39 (3H, s), 6.39 (1H, d, J=15.4 Hz), 6.70 (1H, d, J=3.4 Hz), 6.75 (1H, d, J=3.4 Hz), 7.23 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.52 (1H, d, J=15.4 Hz), 7.64 (1H, d, J=8.2 Hz).

IR (KBr) 2964, 1678, 1624, 1419, 1308, 1261, 785 cm⁻¹

元素分析 C₁₄H₁₂O₃

Calcd. C, 73.67 ; H, 5.30 ;

Found. C, 73.42 ; H, 5.15.

参考例 148

4-ブロモ-2-チオフェンカルボキシアルデヒド（4.77 g）及び（トリフェニルホスホルアニリデン）酢酸メチル（8.44 g）のトルエン（50 ml）溶液を、窒素雰囲気下で3時間加熱還流した。冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン1：15）で分離精製し、淡黄色の結晶として（E）-3-(4-ブロモチオフェン-2-イル)アクリル酸メチル（5.55 g）を得た。

m.p. 63-67°C

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 3.80 (3H, s), 6.25 (1H, d, J=15.8 Hz), 7.16 (1H, d, J=0.8 Hz), 7.26 (1H, d, J=0.8 Hz), 7.68 (1H, d, J=15.8 Hz).

IR (KBr) 1713, 1630, 1304, 1257, 1165, 958, 828 cm⁻¹

元素分析 C₈H₇O₂SBr

Calcd. C, 38.88 ; H, 2.86 ; S, 12.98 ; Br, 32.34 ;

Found. C, 38.78 ; H, 2.83 ; S, 12.98 ; Br, 32.27.

【0377】

参考例 149

アルゴン雰囲気下、（E）-3-(4-ブロモチオフェン-2-イル)アクリル酸メチル（3.0 g）、4-メチルフェニルホウ酸（1.82 g）及び炭酸カリウム（3.36 g）のトルエン-エタノール-水（120-12-12 ml）混合溶液を室温で1時間攪拌した。反応系にテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム（0.42 g）を加え、24時間加熱還流した。室温まで冷却後、有機層を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、残渣をカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン1：9→1：5→1：2）で分離精製し、淡黄色の結晶として（E）-3-[4-(4-メチルフェニル)チオフェン-2-イル]アクリル酸メチル（2.40 g）を得た。

m.p. 116-118°C

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 2.38 (3H, s), 3.80 (3H, s), 6.27 (1H, d, J=15.8 Hz), 7.21 (2H, d, J=7.8 Hz), 7.43-7.50 (4H, m), 7.80 (1H, d, J=15.8 Hz).

IR (KBr) 1713, 1622, 1506, 1423, 1302, 1240, 1192, 1159, 966, 847, 916, 760 cm⁻¹

元素分析 C₁₅H₁₄O₂S

Calcd. C, 69.74 ; H, 5.46 ; S, 12.41 ;

Found. C, 69.54 ; H, 5.47 ; S, 12.24.

参考例 150

（E）-3-[4-(4-メチルフェニル)チオフェン-2-イル]アクリル酸メチル（2.40 g）のテトラヒドロフラン（50 ml）溶液に、室温で2 N水酸化ナトリウム水溶液（6.0 ml）を加え、6日間攪拌した。析出した結晶をろ過によって集め、テトラヒドロフランで洗浄した。結晶に1 N塩酸（20 ml）を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、淡黄色の結晶として（E）-3-[4-(4-メチルフェニル)チオフェン-2-イル]アクリル酸

10

20

30

40

50

(1.24 g)を得た。

m.p. 206-207°C

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 2.38 (3H, s), 6.28 (1H, d, $J=15.6$ Hz), 7.23 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.47 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.49 (1H, s), 7.55 (1H, d, $J=1.4$ Hz), 7.90 (1H, d, $J=15.6$ Hz).

IR (KBr) 2970, 2918, 1682, 1622, 1306, 1196, 966, 818, 764 cm^{-1}

元素分析 $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{S}$

Calcd. C, 68.83 ; H, 4.95 ; S, 13.12 :

Found. C, 68.66 ; H, 4.77 ; S, 13.08.

【0378】

10

参考例 151

窒素雰囲気下、クロロホルミル酸エチル (25.0 g) の 1, 2-ジクロロエタン (150 ml) 溶液に、0°C で四塩化スズ (76.6 g) の 1, 2-ジクロロエタン (50 ml) を滴下し、引き続き 2-ブロモチオフェン (22.8 g) の 1, 2-ジクロロエタン (20 ml) 溶液を滴下した。室温で 2 時間攪拌した後、反応混合物を激しく攪拌した氷-濃塩酸に加えて反応を停止した。30 分間攪拌後、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和重曹水及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン 1:5) で分離精製し、無色の結晶として 5-(5-ブロモチオフェン-2-イル)-5-オキソ吉草酸エチル (28.1 g) を得た。

20

m.p. 53-54°C

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 1.26 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.97-2.12 (2H, m), 2.41 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 2.92 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 4.14 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 7.10 (1H, d, $J=4.0$ Hz), 7.47 (1H, d, $J=4.0$ Hz).

IR (KBr) 1726, 1664, 1419, 1281, 1184, 980, 812 cm^{-1}

元素分析 $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{O}_3\text{SBr}$

Calcd. C, 43.29 ; H, 4.29 ; S, 10.51 ; Br, 26.18 :

Found. C, 43.54 ; H, 4.20 ; S, 10.64 ; Br, 26.24.

参考例 152

アルゴン雰囲気下、5-(5-ブロモチオフェン-2-イル)-5-オキソ吉草酸エチル (10.09 g)、4-メチルフェニルホウ酸 (5.39 g) 及び炭酸カリウム (9.14 g) のトルエン-エタノール-水 (320-32-32 ml) 混合溶液を、室温で 1 時間攪拌した。反応系にテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (1.14 g) を加え 8 時間加熱還流した。室温まで冷却後、有機層を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、残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン 1:4 $\rightarrow$ 1:3 $\rightarrow$ 1:2 $\rightarrow$ 1:1) で分離精製し、無色の結晶として 5-[5-(4-メチルフェニル)チオフェン-2-イル]-5-オキソ吉草酸エチル (10.23 g) を得た。

30

m.p. 120-121°C

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 1.26 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 2.01-2.15 (2H, m), 2.38 (3H, s), 2.44 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 2.97 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 4.15 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 7.22 (2H, d, $J=7.9$ Hz), 7.27 (1H, d, $J=4.1$ Hz), 7.55 (2H, d, $J=7.9$ Hz), 7.68 (1H, d, $J=4.1$ Hz).

40

IR (KBr) 1722, 1647, 1448, 1286, 1173, 816 cm^{-1}

元素分析 $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{S}$

Calcd. C, 68.33 ; H, 6.37 ; S, 10.13 :

Found. C, 68.40 ; H, 6.26 ; S, 10.11.

【0379】

参考例 153

5-[5-(4-メチルフェニル)チオフェン-2-イル]-5-オキソ吉草酸エチル (

50

4. 50 g) のトリフルオロ酢酸 (7. 66 ml) 溶液に室温で、トリエチルシラン (5. 7 ml) を加え、4 日間攪拌した。反応系に酢酸エチルを加えた後、飽和重曹水をアルカリ性になるまで加えた。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン 1 : 9) で分離精製し、粗 5 - [5 - (4 - メチルフェニル) チオフェン - 2 - イル] 吉草酸エチルを得た。

粗 5 - [5 - (4 - メチルフェニル) チオフェン - 2 - イル] 吉草酸エチルのテトラヒドロフラン (50 ml) 溶液に室温で、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (20 ml) を加え、24 時間攪拌した。反応系に水を加え、ジエチルエーテルで洗浄した。水層に 1 N 塩酸を酸性になるまで加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を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、生じた結晶をろ過によって集めた。結晶をヘキサンで洗浄し、無色の結晶として 5 - [5 - (4 - メチルフェニル) チオフェン - 2 - イル] 吉草酸 (2. 88 g) を得た。

m.p. 124-127°C

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 1.67-1.82 (4H, m), 2.35 (3H, s), 2.36-2.45 (2H, m), 2.78-2.90 (2H, m), 6.73 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.07 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.15 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.44 (2H, d, J=8.4 Hz).

IR (KBr) 2941, 1693, 1512, 1429, 1408, 1317, 1267, 1203, 945, 797, 771 cm⁻¹

元素分析 C₁₆H₁₈O₂S

Calcd. C, 70.04 ; H, 6.61 ; S, 11.69 :

Found. C, 69.79 ; H, 6.37 ; N, 11.62.

参考例 154

窒素雰囲気下、5 - [5 - (4 - メチルフェニル) チオフェン - 2 - イル] 吉草酸 (2. 60 g) のテトラヒドロフラン (30 ml) 溶液に、室温でオキサリルクロリド (1. 24 ml) を加え、引き続き DMF を 1 滴加え、1 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をジクロロメタン (30 ml) に溶解させ、0°C で四塩化スズ (1. 5 ml) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を水に加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン 1 : 9 → 1 : 5) で分離精製し、淡黄色の結晶として 2 - (4 - メチルフェニル) - 4 - オキソ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 4 H - シクロヘプタ [b] チオフェン (2. 07 g) を得た。

m.p. 82-84°C

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 1.82-2.06 (4H, m), 2.35 (3H, s), 2.71-2.78 (2H, m), 3.06-3.12 (2H, m), 7.17 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.44 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.57 (1H, s).

IR (KBr) 2927, 1662, 1390, 1176, 810cm⁻¹

元素分析 C₁₆H₁₆O₂S

Calcd. C, 74.96 ; H, 6.29 ; S, 12.51 :

Found. C, 74.89 ; H, 6.20 ; S, 12.53.

【0380】

参考例 155

2 - (4 - メチルフェニル) - 4 - オキソ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 4 H - シクロヘプタ [b] チオフェン (2. 62 g) 及び炭酸ジメチル (2. 6 ml) のテトラヒドロフラン (50 ml) 溶液に、室温でカリウム - t e r t - ブトキシド (1. 38 g) を加え、1 時間加熱還流した。反応系にさらにカリウム - t e r t - ブトキシド (1. 4 g) 及び炭酸ジメチル (5 ml) を加え、2 時間加熱還流した。室温まで冷却後、0°C で 1 N 塩酸 (150 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、粗生成物 (3. 30 g) を得た。

粗生成物 (3. 30 g) のジクロロメタン (50 ml) 溶液に、室温で水素化ホウ素ナトリウム (0. 77 g) を加えた。次に、-15°C でメタノール (8 ml) を 30 分かけて

10

20

30

40

50

加え、さらに2時間攪拌した。反応系に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、粗生成物(2.95 g)を得た。

粗生成物(2.95 g)及びトリエチルアミン(7 ml)のジクロロメタン(20 ml)溶液に、0℃で塩化メタンスルホニル(1.2 ml)を加え、室温で17時間攪拌した。反応系に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、カラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン1:9)で分離精製し、黄色の結晶として2-(4-メチルフェニル)-7,8-ジヒドロ-6H-シクロヘプタ[b]チオフェン-5-カルボン酸メチル(884 mg)を得た。

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 1.98-2.11 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.79 (2H, t, J=5.5 Hz), 3.09 (2H, t, J=5.6 Hz), 3.79 (3H, s), 7.08 (1H, s), 7.17 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.42 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.60 (1H, s).

【0381】

参考例156

2-(4-メチルフェニル)-7,8-ジヒドロ-6H-シクロヘプタ[b]チオフェン-5-カルボン酸メチル(803 mg)のエタノール-テトラヒドロフラン(5-10 ml)溶液に室温で、2N水酸化ナトリウム(2 ml)を加え、5日間攪拌した。減圧下濃縮後、1N塩酸(10 ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、生じた結晶をろ過によって集めた。結晶をジイソプロピルエーテルで洗浄し淡黄色の結晶として2-(4-メチルフェニル)-7,8-ジヒドロ-6H-シクロヘプタ[b]チオフェン-5-カルボン酸(650 mg)を得た。

m.p.250-251℃

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 2.00-2.14 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.75-2.85 (2H, m), 3.07-3.16 (2H, m), 7.10 (1H, s), 7.18 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.43 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.72 (1H, s).

IR (KBr) 2910, 2831, 1670, 1614, 1423, 1287, 1242, 810cm⁻¹

元素分析 C₁₇H₁₆O₂S

Calcd. C, 71.80 ; H, 5.67 ; S, 11.28 ; Found. C, 71.74 ; H, 5.64 ; S, 11.06.

参考例157

5-ブロモニコチン酸(5.0 g)およびN-ヒドロキシコハク酸イミド(4.27 g)のアセトニトリル(60 ml)懸濁液に、室温で1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(7.12 g)を加え30分間攪拌した。反応系にN, O-ジメチルヒドロキシルアミン・塩酸塩(2.66 g)およびトリエチルアミン(10 ml)を加え、64時間攪拌した。減圧下濃縮後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン2:1)で分離精製し、淡黄色の油状物としてN-メチル-N-メトキシ-5-ブロモピリジン-3-カルボキサミド(3.71 g)を得た。

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 3.40 (3H, s), 3.58 (3H, s), 8.19 (1H, dd, J=2.2, 1.8 Hz), 8.76 (1H, d, J=2.2 Hz), 8.88 (1H, d, J=1.8 Hz).

IR (neat) 1647, 1412, 1381, 1221, 1099, 1020, 982, 897, 773, 739, 969, 667, 575, 461 cm⁻¹

【0382】

参考例158

アルゴン雰囲気下、N-メチル-N-メトキシ-5-ブロモピリジン-3-カルボキサミド(3.70 g)、4-メチルフェニルホウ酸(2.26 g)及び炭酸カリウム(4.17 g)のトルエン-エタノール-水(100-10-10 ml)混合溶液を、室温で1時間攪拌した。反応系にテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0.52 g)を加え16時間加熱還流した。室温まで冷却後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシ

10

20

30

40

50

ウムで乾燥した。減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン 1 : 2 → 1 : 1）で分離精製し、黄色の油状物として N-メチル-N-メトキシ-5-（4-メチルフェニル）ピリジン-3-カルボキサミド（3.97 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 2.42 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.60 (3H, s), 7.30 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.51 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 8.20 (1H, t, $J=2.1$ Hz), 8.89-8.81 (2H, m).

IR (neat) 1647, 1431, 1379, 1203, 982, 818, 743, 540, 426 cm^{-1}

参考例 159

窒素雰囲気下、N-メチル-N-メトキシ-5-（4-メチルフェニル）ピリジン-3-カルボキサミド（3.95 g）のテトラヒドロフラン（30 ml）溶液に、 -78°C で水素化ジイソブチルアルミニウム（1.01 M トルエン溶液）（30 ml）を滴下し、そのまの温度で2時間攪拌した。反応系に1 N 塩酸を加え反応を停止し、酢酸エチルを加えた後1 N 水酸化ナトリウムを加えアルカリ性にした。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン 1 : 2 → 1 : 1）で分離精製し、無色の結晶として 5-（4-メチルフェニル）ピリジン-3-カルボキシアルデヒド（1.82 g）を得た。

m.p. $60-61^\circ\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 2.43 (3H, s), 7.33 (2H, d, $J=7.8$ Hz), 7.54 (2H, d, $J=7.8$ Hz), 8.33 (1H, dd, $J=2.2, 2.0$ Hz), 9.03 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 9.07 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 10.19 (1H, s).

IR (KBr) 1701, 1186, 818, 725, 806 cm^{-1}

元素分析 $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{NO}$

Calcd. C, 79.17 ; H, 5.62 ; N, 7.10 ;

Found. C, 79.24 ; H, 5.64 ; N, 7.01.

【0383】

参考例 160

5-（4-メチルフェニル）ピリジン-3-カルボキシアルデヒド（1.82 g）及び（トリフェニルホスホルアニリデン）酢酸メチル（3.46 g）のトルエン（20 ml）溶液を、窒素雰囲気下で4時間加熱還流した。冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン 1 : 2 → 1 : 1）で分離精製し、無色の結晶として (E)-3-[5-（4-メチルフェニル）ピリジン-3-イル] アクリル酸メチル（2.34 g）を得た。

m.p. $141-144^\circ\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 2.43 (3H, s), 3.84 (3H, s), 6.59 (1H, d, $J=16.0$ Hz), 7.32 (2H, d, $J=7.9$ Hz), 7.50 (2H, d, $J=7.9$ Hz), 7.76 (1H, d, $J=16.0$ Hz), 7.98 (1H, dd, $J=2.2, 2.0$ Hz), 8.70 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 8.82 (1H, d, $J=2.2$ Hz).

IR (KBr) 1718, 1639, 1431, 1335, 1196, 1176, 995, 816 cm^{-1}

元素分析 $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_2$

Calcd. C, 75.87 ; H, 5.97 ; N, 5.53 ;

Found. C, 75.82 ; H, 5.86 ; N, 5.47.

参考例 161

(E)-3-[5-（4-メチルフェニル）ピリジン-3-イル] アクリル酸メチル（2.25 g）のテトラヒドロフラン（20 ml）溶液に、室温で1 N 水酸化ナトリウム水溶液（11 ml）を加え、5日間攪拌した。反応系に1 N 塩酸（12 ml）を加え、減圧下濃縮して生じた結晶をろ過によって集めた。結晶を水およびジエチルエーテルで洗浄し、無色の結晶として (E)-3-[5-（4-メチルフェニル）ピリジン-3-イル] アクリル酸（1.92 g）を得た。

m.p. $208-211^\circ\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2.37 (3H, s), 6.85 (1H, d, $J=16.2$ Hz), 7.33 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.66-7.74 (3H, m), 8.40-8.45 (1H, m), 8.81 (1H, d, $J=1.8$ Hz), 8.89 (1

10

20

30

40

50

H, d, J=2.2 Hz).

IR (KBr) 3030, 1672, 1635, 1435, 1331, 1302, 987, 820 cm^{-1}

元素分析 $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_2$

Calcd. C, 75.30 ; H, 5.48 ; N, 5.85 ;

Found. C, 74.99 ; H, 5.39 ; N, 5.94.

【0384】

参考例162

DMF (7.18 ml) に 0℃ で塩化ホスホリル (8.64 ml) を滴下し、室温で30分間攪拌した。次に、0℃ でアセト酢酸メチル (10 ml) を加え、室温で2時間攪拌した。再び0℃ に冷却し、4-ブロモアニリン (16.78 g) を加え、90℃ で4時間攪拌した。反応系にクロロホルムを加えた後8N水酸化ナトリウム水溶液で中和した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン1:2) 及び再結晶 (酢酸エチル-ヘキサン) によって精製し、淡黄色の結晶として6-ブロモ-2-メチルキノリン-3-カルボン酸メチル (6.02 g) を得た。

m.p. 150-151℃

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 2.97 (3H, s), 3.99 (3H, s), 7.84 (1H, dd, J=9.0, 2.0 Hz), 7.92 (1H, d, J=9.0 Hz), 8.02 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.65 (1H, s).

IR (KBr) 1726, 1423, 1396, 1277, 1238, 1219, 1134, 1074, 829 cm^{-1}

元素分析 $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{NO}_2\text{Br}$

Calcd. C, 51.45 ; H, 3.60 ; N, 5.00 ;

Found. C, 51.57 ; H, 3.55 ; N, 5.17.

参考例163

アルゴン雰囲気下、6-ブロモ-2-メチルキノリン-3-カルボン酸メチル (1.22 g)、4-メチルフェニルホウ酸 (0.65 g) 及び炭酸カリウム (1.18 g) のトルエン-エタノール-水 (40-4-4 ml) 混合溶液を、室温で1時間攪拌した。反応系にテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0.15 g) を加え18時間加熱還流した。室温まで冷却後、有機層を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、残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン1:1) で分離精製し、無色の結晶として6-(4-メチルフェニル)-2-メチルキノリン-3-カルボン酸メチル (1.27 g) を得た。

m.p. 84-87℃

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 2.43 (3H, s), 3.01 (3H, s), 4.00 (3H, s), 7.32 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.61 (2H, d, J=8.0 Hz), 8.01-8.12 (3H, m), 8.79 (1H, s).

IR (KBr) 1732, 1440, 1277, 1213, 1068, 814 cm^{-1}

元素分析 $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_2$

Calcd. C, 78.33 ; H, 5.88 ; N, 4.81 ;

Found. C, 77.98 ; H, 6.02 ; N, 4.75.

【0385】

参考例164

6-(4-メチルフェニル)-2-メチルキノリン-3-カルボン酸メチル (0.99 g) のテトラヒドロフラン-エタノール (5-5 ml) 混合溶液に、室温で2N水酸化ナトリウム水溶液 (2 ml) を加え、2日間攪拌した。反応系に1N塩酸 (4 ml) を加え、減圧下濃縮して生じた結晶をろ過によって集めた。結晶を水、エタノール及びジエチルエーテルで洗浄し無色の結晶として6-(4-メチルフェニル)-2-メチルキノリン-3-カルボン酸 (648 mg) を得た。

m.p. 273℃ (dec.)

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, DMSO-d_6) δ 2.38 (3H, s), 2.89 (3H, s), 7.34 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.74 (2H, d, J=8.3 Hz), 8.02 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.15 (1H, dd, J=8.8, 2.1 Hz), 8.37 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.90 (1H, s).

IR (KBr) 2918, 1703, 1570, 1495, 1257, 1227, 1180, 1151, 1065, 812, 770 cm^{-1}

元素分析 $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}_2$

Calcd. C, 77.96 ; H, 5.45 ; N, 5.05 :

Found. C, 77.74 ; H, 5.34 ; N, 5.12.

参考例 165

アルゴン雰囲気下、7-ブロモ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸エチル (1.0 g)、4-メチルチオフェニルホウ酸 (622 mg) 及び炭酸カリウム (0.93 g) のトルエン-エタノール-水 (30-3-3 ml) 混合溶液を、室温で1時間攪拌した。反応系にテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (117 mg) を加え16時間加熱還流した。さらに反応系にテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0.13 g) を加え、24時間加熱還流した。室温まで冷却後、有機層を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、残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン 1:10) で分離精製し、無色の結晶として7-(4-メチルチオフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸エチル (442 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 1.36 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.52 (3H, s), 3.00 (2H, t, $J=4.8$ Hz), 4.29 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 4.30 (2H, t, $J=4.8$ Hz), 7.04 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.32 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.42-7.54 (4H, m), 7.65 (1H, br s).

IR (KBr) 1705, 1489, 1302, 1250, 1230, 1200, 1090, 1063, 1011, 813 cm^{-1}

【0386】

参考例 166

7-(4-メチルチオフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸エチル (132 mg) のエタノール-テトラヒドロフラン (5-5 ml) 混合溶液に、室温で1N水酸化ナトリウム水溶液 (1.0 ml) を加え、20時間攪拌した。減圧下濃縮後、残渣に1N塩酸 (2 ml) を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して生じた結晶をろ過によって集め、無色の結晶として7-(4-メチルチオフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸 (113 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2.51 (3H, s), 2.89 (2H, t, $J=4.4$ Hz), 4.25 (2H, t, $J=4.4$ Hz), 7.04 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.33 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.58 (1H, dd, $J=8.4$, 2.4 Hz), 7.61-7.70 (3H, m), 7.80 (1H, d, $J=2.4$ Hz).

IR (KBr) 2974, 1689, 1493, 1263, 1213, 1169, 1020, 833 cm^{-1}

【0387】

参考例 167

4-ニトロベンジルアルコール (50 g, 0.326 mol) の酢酸エチル (EtOAc) 溶液 (200 ml) に、室温攪拌下、3,4-ジヒドロピラン (35.7 ml, 0.392 mol), CSA (カンファースルホン酸) (379 mg, 1.63 mmol) を加え、室温にて1時間攪拌した。反応終了後、飽和 NaHCO_3 水溶液で中和し、分液後、酢酸エチル層を MgSO_4 で乾燥し減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、4-(2-テトラヒドロピラニルオキシメチル)ニトロベンゼン (74.5 g, 96%) をシロップとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 1.55-2.05 (6H, m), 3.51-3.62 (1H, m), 3.83-3.94 (1H, m), 4.61 (1H, d, $J=13.6\text{Hz}$), 4.74 (1H, t, $J=3.2\text{Hz}$), 4.93 (1H, d, $J=13.4\text{Hz}$), 7.51-7.56 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.18-8.24 (2H, m).

【0388】

参考例 168

4-(2-テトラヒドロピラニルオキシメチル)ニトロベンゼン (59.7 g, 0.256 mol) のエタノール (EtOH) 溶液 (300 ml) に、窒素気流下、室温にて10% Pd/C (5.97 g) を加えた後、水素置換し、室温にて24時間攪拌した。反応終了後、触媒を廬別し、得られた有機層を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、4-(2-テトラヒドロピラニルオキシメチル)アニリン (39.7 g, 76%) をシロップとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 1.45-1.95 (6H, m), 3.00-3.60 (3H, br m), 3.87-4.14 (1H, m), 4.39 (1H, d, $J=11.4\text{Hz}$), 4.68 (1H, d, $J=11.4\text{Hz}$), 4.71 (1H, m), 6.65-6.69 (2H, m), 7.15-7.19 (2H, m).

【0389】

参考例169

2-(4-メチルフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-8-カルボン酸(35.0 g, 0.126 mol)のテトラヒドロフラン(THF)(280 ml)溶液に、 0°C にて $(\text{COCl})_2$ (21.9 ml, 0.251 mol)および DMF (0.7 ml)を加え、窒素気流下室温にて4時間撹拌した。反応終了後、溶媒を留去して得られる残留物に THF (315 ml)を加え、この酸クロリド溶液に、4-(2-テトラヒドロピラニルオキシメチル)アニリン(28.1 g, 0.138 mol)とトリエチルアミン(Et_3N)(26.3 ml, 0.189 mol)の THF (105 ml) 溶液を 0°C にて滴下し、窒素気流下室温にて2時間撹拌した。反応終了後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和 NaCl 水溶液で洗浄後、 MgSO_4 で乾燥した。溶媒を留去して得られる残留物をメタノール(MeOH)(470 ml)に溶かし、室温にて6N HCl (5.9 ml)を滴下し1時間撹拌した。反応終了後、飽和 NaHCO_3 水溶液にて中和後、溶媒を除去して得られる残留物を水、続いてアセトン/イソプロピルエーテル(10:1; 60 ml)にて洗浄し、生成した沈殿物をろ取した。沈殿物をTHF溶液とし、 MgSO_4 で乾燥後、溶媒を留去して得られる粉末をヘキサン:酢酸エチル (10:1; 50 ml)で2回洗浄し、N-(4-ヒドロキシメチルフェニル)-2-(4-メチルフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-8-カルボキサミド(26.8 g, 56%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 2.10-2.22 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.71 (2H, br t, $J=6.4$), 2.84-2.91 (2H, m), 4.67 (2H, s), 7.20-7.26 (2H, m), 7.33-7.51 (7H, m), 7.61 (2H, d, $J=8.4$), 7.71 (1H, br s).

【0390】

参考例170

N-(4-ヒドロキシメチルフェニル)-2-(4-メチルフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-8-カルボキサミド(10.0 g, 26.1 mmol)とピリジン(0.1 ml)のクロロホルム(150 ml)溶液に、塩化チオニル(3.4 ml, 39.2 mmol)のクロロホルム(90 ml)溶液を滴下し、窒素気流下室温にて17時間撹拌した。反応終了後、水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる粉末をヘキサンで洗浄し、N-(4-クロロメチルフェニル)-2-(4-メチルフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-8-カルボキサミド (10.2 g, 97%)を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 2.05-2.21 (2H, m), 2.40 (3H, s), 2.71 (2H, br t, $J=6.4$), 2.84-2.91 (2H, m), 4.58 (2H, s), 7.20-7.27 (2H, m), 7.35-7.52 (7H, m), 7.59-7.65 (2H, m), 7.71 (1H, br s).

Anal. for $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{NOCl} \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$:

Calcd: C; 76.83, H; 6.08, N; 3.45.

Found: C; 76.55, H; 6.00, N; 3.53.

【0391】

参考例171

テトラヒドロ-4H-ピラン-4-オン(60 g, 0.6 mol)と水(5 ml)の DMF(70 ml, 0.90 mol)溶液にギ酸 (46 ml, 1.2 mol)を加え、 140°C にて23時間加熱した。反応終了後、還流装置を蒸留装置に変え、蒸留にて粗アミン(74.6 g)を得た。

沸点 $117 - 123^\circ\text{C}$ (27 mm)。

この粗アミン(30 g)の水溶液 (100 ml)に6N HCl (5 滴)を加えジクロロメタンで二回洗浄した。水層を水酸化ナトリウムで pH 11 とし、 NaCl を加えジクロロメタンで三回抽出した。有機層を炭酸カリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残留物を蒸留にて精製し、N,N-ジメチル-N-テトラヒドロピラン-4-イルアミン(10.4 g, 29%)を無色油状物として得た。

沸点 75-82 °C (29 mm)。

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 1.40-1.82 (4H, m), 2.28 (6H, s), 2.25-2.40 (1H, m), 3.37 (2H, ddd, J=11.8, 11.8 and 2.2), 3.97-4.05 (2H, m).

【0392】

参考例 172

7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸(0.6 g, 2.1 mmol)のテトラヒドロフラン懸濁液(10 ml)に0 °Cにてオキサリルクロリド(0.33 ml, 4.3 mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(1滴)を加え、室温にて2.5時間攪拌した。溶媒を留去後、テトラヒドロフラン溶液(6 ml)とし、この溶液に、4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)アニリン(0.56 g, 2.4 mmol)とトリエチルアミン(0.36 ml, 2.6 mmol)のテトラヒドロフラン溶液(2 ml)を0 °Cにて滴下し、室温にて16時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル(5:1)溶出部よりアミド(1.1 g)を得た。本成績体をアセトン溶液(8 ml)とし6N塩酸を滴下した。1時間攪拌後、1%炭酸水素ナトリウム(100 ml)とジイソプロピルエーテル(100 ml)を加え、沈殿物をろ取した。アセトン溶液とした後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる粉末をアセトン-ジイソプロピルエーテルより再結晶し、N-(4-ヒドロキシメチルフェニル)-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド(0.87 g)を無色結晶として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.39 (3H, s), 3.08 (2H, br t, J=4.4), 4.36 (2H, t, J=4.4), 4.68 (2H, s), 7.06 (2H, d, J=8.4), 7.18-7.61 (10H, m), 7.24 (2H, d, J=8.4).

Anal. for C₂₅H₂₃NO₃:

Calcd: C; 77.90, H; 6.01, N; 3.63.

Found: C; 77.91, H; 6.10, N; 3.55.

【0393】

参考例 173

N-(4-ヒドロキシメチルフェニル)-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド(412 mg, 1.07 mmol)とピリジン(1滴)のクロロホルム溶液(5 ml)にチオニルクロリド(0.14 ml, 1.61 mmol)を滴下した。2時間攪拌後、水で希釈しクロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで洗浄した。溶媒を留去して得られる粉末をヘキサン-酢酸エチル(1:1)で洗浄し、N-(4-クロロメチルフェニル)-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド(380 mg, 88%)を無色粉末として得た。

融点 164 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.29 (3H, s), 3.07 (2H, t, J=4.8), 4.36 (2H, t, J=4.8), 4.59 (2H, s), 7.05 (1H, d, J=8.2), 7.22-7.26 (2H, m), 7.36-7.52 (6H, m), 7.57-7.62 (3H, m).

Anal. for C₂₅H₂₂NO₂Cl:

Calcd: C; 74.34, H; 5.49, N; 3.47.

Found: C; 74.00, H; 5.42, N; 3.29.

【0394】

参考例 174

1,4-シクロヘキサンジオンモノエチレンケタール(3.82 g, 24.6 mmol)とジメチルアミン塩酸塩(2.00 g, 24.6 mmol)の1,2-ジクロロエタン懸濁液(50 ml)にトリエチルアミン(4.2 ml, 29.6 mmol)とDBU(1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undecene)(4.4 ml)滴下し10分攪拌後、トリアセトキシボロヒドリド(7.68 g, 34.4 mmol)を加え、4.5時間攪拌した。沈殿物をろ別し、ろ液を濃縮して粗成績体(6.34 g)を得た。この粗成績体を水(10 ml)に溶解後、濃塩酸(6 ml)を滴下し48時間攪拌した。反応液を水で希釈し、エーテルで2回洗浄後、水層を水酸化ナトリウムで塩基性にし、エーテルで2回抽出した。抽

出液を飽和食塩水で洗浄後、炭酸カリウムで乾燥し、蒸留にて精製し、4-ジメチルアミノシクロヘキサノン(0.59 g, 17%)を得た。

沸点 142-5 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.69-2.13 (4H, m), 2.32 (6H, s), 2.20-2.41 (2H, m), 2.44-2.64 (3H, m).

【0395】

参考例175

7-(4-エトキシフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸(2.38 g)のTHF(50 ml)溶液に、室温でオキサリルクロリド(1.4 ml)およびDMF(2滴)を加え、1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をTHF(50 ml)に溶解させ、0 °Cでトリエチルアミン(2.1 ml)および4-アミノベンジロキシーtert-ブチルジメチルシラン(2.00 g)のTHF(10 ml)溶液を滴下し、室温で18時間攪拌した。反応系を水に加え、酢酸エチルで抽出した。有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=1:4)で分離精製し、淡黄色の結晶(3.99 g)を得た。得られた結晶(3.99 g)のアセトン(50 ml)溶液に溶解し、室温で6N塩酸(1.3 ml)を加え、1時間攪拌した。反応系に5%炭酸水素ナトリウム水溶液(15 ml)及びジイソプロピルエーテル(100 ml)を加えた後、析出物をろ過によって集め、水及びジイソプロピルエーテルで洗浄した。得られた固体をTHFに溶解させ、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し得られた結晶を再結晶(THF)によって精製し、無色の結晶として7-(4-エトキシフェニル)-N-(4-ヒドロキシメチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド(2.65 g)を得た。

m.p. 208-210 °C

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, DMSO-d_6) δ : 1.35 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.93-3.03 (2H, m), 4.06 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 4.45 (2H, br s), 5.01-5.18 (1H, m), 6.98-7.05 (3H, m), 7.25-7.34 (3H, m), 7.49-7.71 (6H, m), 9.92 (1H, s).

IR (KBr) ν : 3363, 3290, 1659, 1612, 1525, 1493, 1242, 1227, 825 cm^{-1}

元素分析 $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{NO}_4$

Calcd: C, 75.16 ; H, 6.06 ; N, 3.37

Found: C, 75.16 ; H, 6.08 ; N, 3.31.

【0396】

参考例176

7-(4-エトキシフェニル)-N-(4-ヒドロキシメチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド(2.55 g)及びピリジン(2滴)のクロロホルム(50 ml)懸濁液に、室温で塩化チオニル(0.8 ml)を加え、20時間攪拌した。反応系に水を加えた後、THFを加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、得られた固体をTHF及び酢酸エチルに溶解させた。減圧下濃縮して生じた結晶をろ過によって集め、結晶をジイソプロピルエーテルで洗浄し、N-(4-クロロメチルフェニル)-7-(4-エトキシフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド(2.42 g)を無色の結晶として得た。

m.p. 187-189 °C

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, DMSO-d_6) δ : 1.35 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.93-3.04 (2H, m), 4.06 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 4.23-4.34 (2H, m), 4.74 (2H, s), 6.98-7.06 (3H, m), 7.35-7.42 (3H, m), 7.52 (1H, dd, $J=8.4, 2.2$ Hz), 7.59 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.70-7.74 (3H, m), 10.04 (1H, s).

IR (KBr) ν : 3400, 1659, 1610, 1525, 1493, 1242, 1047, 822 cm^{-1}

元素分析 $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{NO}_3\text{Cl}$

Calcd: C, 71.97 ; H, 5.57 ; N, 3.23

Found: C, 71.96 ; H, 5.54 ; N, 3.04.

【0397】

実施例227（化合物227の製造）

7-（4-エトキシフェニル）-N-〔4-〔N-メチル-N-（テトラヒドロピラン-4-イル）アミノメチル〕フェニル〕-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド（111 mg）のDMF（5 ml）溶液に、室温でヨウ化メチル（0.04 ml）を加え、8時間攪拌した。減圧下濃縮し、酢酸エチルを加えて生じた固体をろ過によって集めた。再結晶（エタノール-酢酸エチル）によって精製し、淡黄色の結晶としてヨウ化ジメチル-〔4-N-〔7-（4-エトキシフェニル）-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボニル〕アミノベンジル〕-4-テトラヒドロピラニルアンモニウム（97 mg）を得た。

10

m.p. 152-158 °C

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ: 1.41 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.68-1.98 (2H, m), 2.10-2.26 (2H, m), 2.94 (6H, s), 2.98-3.08 (2H, m), 3.35-3.59 (3H, m), 3.96-4.16 (2H, m), 4.03 (2H, q, J=7.0 Hz), 4.19-4.31 (2H, m), 4.84 (2H, s), 6.91 (2H, d, J=8.8 Hz), 6.97 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.38 (1H, dd, J=8.4, 2.2 Hz), 7.44-7.57 (5H, m), 7.69 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.80 (2H, d, J=8.4 Hz), 8.01 (1H, s).

IR (KBr) ν: 3440, 1657, 1605, 1520, 1491, 1317, 1240 cm⁻¹

元素分析 C₃₃H₃₉N₂O₄I · 1.0H₂O

Calcd: C, 58.93 ; H, 6.14 ; N, 4.16

20

Found: C, 58.86 ; H, 6.18 ; N, 4.19.

【0398】

実施例228（化合物228の製造）

7-（4-エチルフェニル）-N-〔4-〔N-メチル-N-（テトラヒドロピラン-4-イル）アミノメチル〕フェニル〕-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド（125 mg）のDMF（5 ml）溶液に、室温でヨウ化メチル（0.04 ml）を加え、20時間攪拌した。減圧下濃縮し、酢酸エチルを加えて生じた固体をろ過によって集めた。再結晶（アセトン-ジエチルエーテル→エタノール-ジエチルエーテル）によって精製し、淡黄色の結晶としてヨウ化ジメチル-〔4-N-〔7-（4-エチルフェニル）-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボニル〕アミノベンジル〕-4-テトラヒドロピラニルアンモニウム（68 mg）を得た。

30

m.p. 156-160 °C

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ: 1.25 (3H, t, J=7.6 Hz), 1.69-1.93 (2H, m), 2.13-2.28 (2H, m), 2.66 (2H, q, J=7.6 Hz), 2.95 (6H, s), 3.00-3.09 (2H, m), 3.39-3.56 (2H, m), 4.02-4.34 (5H, m), 4.86 (2H, s), 6.99 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.18-7.28 (3H, m), 7.39-7.56 (5H, m), 7.69-7.73 (1H, m), 7.79 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.78 (1H, s).

IR (KBr) ν: 3429, 1657, 1301, 1520, 1491, 1412, 1319, 1244, 827 cm⁻¹

元素分析 C₃₃H₃₉N₂O₃I · 1.0H₂O

Calcd: C, 60.37 ; H, 6.29 ; N, 4.27

Found: C, 60.40 ; H, 6.24 ; N, 4.10.

40

【0399】

実施例229（化合物229の製造）

N-〔4-〔N-メチル-N-（テトラヒドロピラン-4-イル）アミノメチル〕フェニル〕-7-（4-トリフルオロメチルフェニル）-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド（113.6 mg）のDMF（5 ml）溶液に、室温でヨウ化メチル（0.04 ml）を加え、24時間攪拌した。減圧下濃縮し、酢酸エチルを加えて生じた固体をろ過によって集めた。再結晶（アセトン-ジエチルエーテル→エタノール-ジエチルエーテル）によって精製し、淡黄色の結晶としてヨウ化ジメチル-〔4-N-〔7-（4-トリフルオロメチルフェニル）-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボニル〕アミノベンジル〕-4-テトラヒドロピラニルアンモニウム（99

50

mg)を得た。

m.p. 213 °C (dec.)

¹H-NMR (200MHz, DMSO-d₆) δ: 1.42-1.66 (2H, m), 1.75-1.88 (2H, m), 2.55 (6H, s), 2.62-2.72 (2H, m), 2.94-3.35 (3H, m), 3.68-3.81 (2H, m), 3.96-4.08 (2H, m), 4.13 (2H, s), 6.80 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.05 (1H, s), 7.21 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.34-7.40 (1H, m), 7.44-7.63 (7H, m), 9.89 (1H, s).

IR (KBr) ν: 3277, 1649, 1510, 1520, 1491, 1325, 1255, 1120, 843 cm⁻¹

元素分析 C₃₂H₃₄N₂O₃F₃I · 0.2H₂O

Calcd: C, 56.35 ; H, 5.08 ; N, 4.11

Found: C, 56.21 ; H, 5.16 ; N, 4.11.

【0400】

参考例177

p-ニトロベンジルアミン塩酸塩 (30.8 g)、1,4-シクロヘキサジオンモノエチレンケタール (25.4 g) およびトリエチルアミン (23 ml) を1,2-ジクロロエタン (400 ml) に懸濁し、氷冷下、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム (50.9 g) を加え、窒素雰囲気下、室温で2.5時間攪拌した。氷冷下、37%ホルマリン (14.6 ml)、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム (50.9 g) を加え、窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。炭酸水素ナトリウム水溶液を用いて中和後、1,2-ジクロロエタンで抽出した。有機層を食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、黄色固体 (47.5 g) を得た。44 g を酢酸 (660 ml) に溶かし、還元鉄 (32 g) を少量ずつ加え、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、酢酸エチルを加え、析出物をろ去した。ろ液を炭酸カリウム水溶液を用いてアルカリ性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/トリエチルアミン/メタノール) で精製し、4-((N-(4,4-エチレンジオキシシクロヘキシル)-N-メチル)アミノメチル)アニリン (34.1 g) を茶色オイルとして得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.36-1.93 (8H, m), 2.17 (3H, s), 2.43-2.57 (1H, m), 3.46 (2H, s), 3.60 (2H, br), 3.94 (4H, s), 6.64 (2H, d, J=8.4Hz), 7.09 (2H, d, J=8.4Hz).

IR(neat) ν: 2946, 1615cm⁻¹.

【0401】

実施例230 (化合物230の製造)

7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸 (17.0 g) をジクロロメタン (400 ml) に懸濁し、氷冷下、オキサリルクロリド (10.3 ml)、ジメチルホルムアミド (触媒量) を加え、室温、2時間攪拌した。溶媒を留去後、テトラヒドロフラン (300 ml) に溶かし、4-((N-(4,4-エチレンジオキシシクロヘキシル)-N-メチル)アミノメチル)アニリン (16.75 g) とトリエチルアミン (25 ml) のテトラヒドロフラン (200 ml) 溶液中に氷冷下、滴下した。窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し粗結晶を得た。酢酸エチルから再結晶し、N-(4-((N-(4,4-エチレンジオキシシクロヘキシル)-N-メチル)アミノメチル)フェニル)-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド (17.1 g) を無色結晶として得た。

mp 192-193°C.

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.48-1.86 (8H, m), 2.20 (3H, s), 2.39 (3H, s), 2.45-2.60 (1H, m), 3.08 (2H, t, J=4.5Hz), 3.56 (2H, s), 3.95 (4H, s), 4.36 (2H, t, J=4.5Hz), 7.06 (1H, d, J=8.4Hz), 7.23-7.33 (4H, m), 7.44-7.56 (7H, m).

IR(KBr) ν: 2948, 1651cm⁻¹.

Anal. for C₃₄H₃₈N₂O₄:

10

20

30

40

50

Calcd: C, 75.81; H, 7.11; N, 5.20.

Found: C, 75.51; H, 6.99; N, 5.29.

【0402】

実施例231（化合物231の製造）

N-（4-（（N-（4,4-エチレンジオキシシクロヘキシル）-N-メチル）アミノメチル）フェニル）-7-（4-メチルフェニル）-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド（17.1 g）を酢酸（100 ml）および1 N塩酸（200 ml）に溶かし、100℃、1.5時間加熱撹拌した。濃縮後、1 N水酸化ナトリウム水溶液を用いて中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し粗結晶を得た。酢酸エチル-メタノールから再結晶し、N-（4-（（N-（4-オキシシクロヘキシル）-N-メチル）アミノメチル）フェニル）-7-（4-メチルフェニル）-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド（12 g）を無色結晶として得た。

mp 149-150℃.

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.78-2.13 (4H, m), 2.23 (3H, s), 2.25-2.35 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.45-2.57 (2H, m), 2.84-2.94 (1H, m), 3.08 (2H, t, J=4.4Hz), 3.59 (2H, s), 4.35 (2H, t, J=4.4Hz), 7.06 (1H, d, J=8.0Hz), 7.22-7.34 (4H, m), 7.43-7.57 (6H, m), 7.65 (1H, s).

IR(KBr) ν: 2946, 1713cm⁻¹.

Anal. for C₃₂H₃₄N₂O₃

Calcd: C, 77.70; H, 6.93; N, 5.66.

Found: C, 77.45; H, 6.78; N, 5.65.

【0403】

参考例178

2-ブロモ-8,7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-8-カルボン酸メチル（0.5 g）、4-（1-ピロリジニル）フェニルほう酸（0.37 g）、1 M炭酸カリウム水溶液（6 ml）、エタノール（6 ml）にトルエン（50 ml）を加え、アルゴン雰囲気下、室温で30分間撹拌した。テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム（0.08 g）を加え、6時間還流した。酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラム（酢酸エチル/ヘキサン）により精製し、無色結晶（0.48 g）を得た。1 N水酸化ナトリウム水溶液（15 ml）、メタノール（50 ml）、テトラヒドロフラン（50 ml）に溶かし、室温で一晩撹拌した。濃縮後、塩酸を用いて中和し、析出した2-（4-（1-ピロリジニル）フェニル）-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-8-カルボン酸（0.46 g）を淡黄色結晶として得た。

mp 242-243℃(dec.).

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.93-2.00 (6H, m), 2.56 (2H, t, J=5.8Hz), 2.76-2.82 (2H, m), 3.23-3.35 (4H, m), 6.60 (2H, d, J=8.8Hz), 7.20 (1H, d, J=8.2Hz), 7.44 (1H, dd, J=1.0, 8.2Hz), 7.53 (2H, d, J=8.8Hz), 7.56 (1H, d, J=1.0Hz), 7.69 (1H, s).

Anal. for C₂₂H₂₃NO₂ · 0.1H₂O:

Calcd: C, 78.82; H, 6.98; N, 4.18.

Found: C, 78.92; H, 6.95; N, 4.15.

【0404】

実施例232（化合物232の製造）

1-エチル-3-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（0.39 g）を2-（4-（1-ピロリジニル）フェニル）-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-8-カルボン酸（0.45 g）と4-（N-メチル-N-（テトラヒドロピラン-4-イル）アミノメチル）アニリン（0.33 g）と1-ヒドロキシベンゾトリアゾール（0.18 g）のジメチルホルムアミド（20 ml）溶液中に氷冷下加えた。窒素雰囲気下、室温に戻し、4-ジメチルアミノピリジン（触媒量）と、トリエチルア

10

20

30

40

50

ミン (0.56 ml) を加え、一晩攪拌した。水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラム (酢酸エチル/メタノール/トリエチルアミン) により精製し、粗結晶を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、2-(4-(1-ピロリジニル)フェニル)-N-(4-((N-テトラヒドロピラン-4-イル)-N-メチル)アミノメチル)フェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-8-カルボキサミド (0.28 g) を無色結晶として得た。

mp 124-125°C.

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.66-1.77 (4H, m), 1.99-2.06 (4H, m), 2.11-2.18 (2H, m), 2.21 (3H, s), 2.55-2.75 (3H, m), 2.84-2.90 (2H, m), 3.30-3.44 (6H, m), 3.58 (2H, s), 4.00-4.14 (2H, m), 6.64 (2H, d, J=9.0Hz), 7.19 (1H, d, J=8.0Hz), 7.31 (2H, d, J=8.5Hz), 7.39-7.51 (4H, m), 7.57 (2H, d, J=8.5Hz), 7.64 (1H, s).

IR(KBr) ν: 2946, 2843, 1651, 1611cm⁻¹.

Anal. for C₃₅H₄₁N₃O₂ · 0.2H₂O

Calcd: C, 77.95; H, 7.74; N, 7.79.

Found: C, 77.76; H, 7.59; N, 7.79.

【0405】

参考例179

p-ニトロベンズアルデヒド (5 g)、3-アミノ-1-プロパノール (2.5 g) を 1,2-ジクロロエタン (50 ml) に溶かし、氷冷下、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム (9.8 g) を加え、窒素雰囲気下、室温で5時間攪拌した。氷冷下、37%ホルマリン (3 ml)、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム (9.8 g) を加え、窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。水を加え、濃縮後、水酸化ナトリウム水溶液を用いて中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラム (酢酸エチル/メタノール/トリエチルアミン) により精製し、黄色オイル (5.0 g) を得た。2.5 g をエタノール (50 ml) に溶かし、5%パラジウム炭素 (0.2 g) を用いて、1.5時間、接触還元した。触媒をろ去後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラム (酢酸エチル/メタノール/トリエチルアミン) により精製し、4-((N-3-ヒドロキシプロピル)-N-メチル)アミノメチル)アニリン (1.5 g) を淡黄色オイルとして得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.67-1.78 (2H, m), 2.21 (3H, s), 2.62 (2H, t, J=5.5Hz), 3.41 (2H, s), 3.65 (2H, br), 3.77 (2H, t, J=5.1Hz), 6.65 (2H, d, J=8.4Hz), 7.07 (2H, d, J=8.4Hz).

IR(neat) ν: 3347, 2948, 2799, 1615cm⁻¹.

【0406】

実施例233 (化合物233の製造)

2-(4-メチルフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-8-カルボン酸 (0.3 g) をジクロロメタン (5 ml) に懸濁し、氷冷下、オキサリクロリド (0.28 ml)、ジメチルホルムアミド (触媒量) を加え、室温で1.5時間攪拌した。溶媒を留去後、テトラヒドロフラン (15 ml) に溶かし、4-((N-3-ヒドロキシプロピル)-N-メチル)アミノメチル)アニリン (0.23 g) とトリエチルアミン (0.45 ml) のテトラヒドロフラン (15 ml) 溶液中に氷冷下、滴下した。窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラム (酢酸エチル/メタノール/トリエチルアミン) により精製し、粗結晶を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し、N-(4-((N-3-ヒドロキシプロピル)-N-メチル)アミノメチル)フェニル)-2-(4-メチルフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-8-カルボキサミド (0.32 g) を無色結晶として得た。

mp 139-140°C.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.72-1.81 (2H, m), 2.13-2.19 (2H, m), 2.25 (3H, s), 2.40 (3H, s), 2.63-2.75 (4H, m), 2.86-2.92 (2H, m), 3.53 (2H, s), 3.79 (2H, t, $J=5.4\text{Hz}$), 7.21-7.32 (3H, m), 7.42-7.52 (6H, m), 7.58 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.66 (1H, s).

$\text{IR}(\text{KBr}) \nu$: 2936, 1651 cm^{-1} .

Anal. for $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$:

Calcd: C, 77.72; H, 7.61; N, 6.04.

Found: C, 77.94; H, 7.62; N, 6.15.

【0407】

実施例234 (化合物234の製造)

7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸 (0.4 g) をジクロロメタン (12 ml) に懸濁し、氷冷下、オキサリルクロリド (0.37 ml)、ジメチルホルムアミド (触媒量) を加え、室温、2時間攪拌した。溶媒を留去後、テトラヒドロフラン (15 ml) に溶かし、4-((N-3-ヒドロキシプロピル-N-メチル)アミノメチル)アニリン (0.33 g) とトリエチルアミン (0.6 ml) のテトラヒドロフラン (15 ml) 溶液中に氷冷下、滴下した。窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラム (酢酸エチル/メタノール/トリエチルアミン) により精製し、粗結晶を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し、N-(4-((N-3-ヒドロキシプロピル-N-メチル)アミノメチル)フェニル)-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド (0.39 g) を無色結晶として得た。

mp 119-120°C.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.68-1.80 (2H, m), 2.24 (3H, s), 2.39 (3H, s), 2.65 (2H, t, $J=5.8\text{Hz}$), 3.07 (2H, t, $J=4.6\text{Hz}$), 3.52 (2H, s), 3.77 (2H, t, $J=5.2\text{Hz}$), 4.35 (2H, t, $J=4.6\text{Hz}$), 7.05 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.22-7.31 (3H, m), 7.43-7.52 (5H, m), 7.57 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.78 (1H, s). $\text{IR}(\text{KBr}) \nu$: 3287, 2948, 1649 cm^{-1} .

Anal. for $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$:

Calcd: C, 75.69; H, 7.10; N, 6.09.

Found: C, 75.58; H, 6.93; N, 6.08.

【0408】

実施例235 (化合物235の製造)

7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸 (0.3 g) をジクロロメタン (10 ml) に懸濁し、氷冷下、オキサリルクロリド (0.27 ml)、ジメチルホルムアミド (触媒量) を加え、室温で2時間攪拌した。溶媒を留去後、テトラヒドロフラン (15 ml) に溶かし、4-(N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノメチル)アニリン (0.25 g) とトリエチルアミン (0.42 ml) のテトラヒドロフラン (15 ml) 溶液中に氷冷下、滴下した。窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、粗結晶を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し、7-(4-メチルフェニル)-N-(4-((N-テトラヒドロピラン-4-イル-N-メチル)アミノメチル)フェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボキサミド (0.45 g) を無色結晶として得た。

mp 177-178°C.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.63-1.77 (4H, m), 2.21 (3H, s), 2.40 (3H, s), 2.57-2.70 (1H, m), 3.08 (2H, t, $J=5.8\text{Hz}$), 3.26-3.44 (4H, m), 3.57 (2H, s), 4.01-4.11 (2H, m), 7.24-7.34 (3H, m), 7.40-7.57 (8H, m), 7.70 (1H, s).

$\text{IR}(\text{KBr}) \nu$: 2949, 1651 cm^{-1} .

Anal. for $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_2\text{S} \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$:

10

20

30

40

50

Calcd: C, 73.86; H, 6.92; N, 5.56.

Found: C, 73.93; H, 6.73; N, 5.82.

【0409】

実施例236 (化合物236の製造)

2-(4-メチルフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-8-カルボン酸 (0.25 g) のジクロロメタン (6 ml) 懸濁液に氷冷下、オキサリクロリド (0.24 ml)、ジメチルホルムアミド (触媒量) を加え、室温で1.5時間攪拌した。溶媒を留去後、テトラヒドロフラン (15 ml) に溶かし、4-((N-メチル-N-(ペンタン-3-イル))アミノメチル)アニリン (0.2 g) とトリエチルアミン (0.38 ml) のテトラヒドロフラン (15 ml) 溶液中に氷冷下、滴下した。窒素雰囲気下、室温で5時間攪拌した。溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、粗結晶を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、N-(4-((N-メチル-N-(ペンタン-3-イル))アミノメチル)フェニル)-2-(4-メチルフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-8-カルボキサミド (0.23 g) を無色結晶として得た。

mp 112-113°C.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.94 (6H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.26-1.54 (4H, m), 2.14 (3H, s), 2.14-2.32 (3H, m), 2.40 (3H, s), 2.72 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 2.86-2.91 (2H, m), 3.55 (2H, s), 7.21-7.27 (3H, m), 7.31-7.56 (8H, m), 7.62 (1H, s).

IR(KBr) ν : 2930, 1651 cm^{-1} .

Anal. for $\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}$:

Calcd: C, 82.36; H, 8.21; N, 6.00.

Found: C, 82.30; H, 8.05; N, 5.90.

【0410】

参考例180

3-(4-メチルフェニル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-5-オン (0.5 g)、炭酸カリウム (1.65 g)、18-クラウン-6 (1.05 g) にジメチルスルホキシド (10 ml) を加え、二酸化炭素雰囲気下、室温で20時間攪拌した。水中に注ぎ、塩酸酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗後、水酸化ナトリウム水溶液、水で逆抽出した。水層を合わせて、塩酸酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去し、析出した無色結晶 (0.42 g) をヘキサンを用いてろ取した。エタノール (40 ml) に溶かし、水素化ほう素ナトリウム (0.54 g) を加え、室温で1時間攪拌した。水を加え、濃縮後、塩酸酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去し、無色結晶 (0.41 g) を得た。80%ぎ酸 (40 ml) に溶かし、100°Cで2.5時間加熱攪拌した。濃縮後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラム (酢酸エチル/ヘキサン) により精製し、2-(4-メチルフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-8-カルボン酸 (0.14 g) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.04-2.18 (2H, m), 2.40 (3H, s), 2.70 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 2.86-2.91 (2H, m), 7.21-7.28 (3H, m), 7.44-7.56 (4H, m), 7.91 (1H, s).

【0411】

参考例181

3-(4-メチルフェニル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-5-オン (0.5 g)、18-クラウン-6 (1.05 g) をジメチルスルホキシド (15 ml) に溶かし、氷冷下、カリウムt-ブトキシド (1.65 g) を加え、二酸化炭素雰囲気下、室温で3時間攪拌した。水中に注ぎ、塩酸酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗後、水酸化ナトリウム水溶液、水で逆抽出した。水層を合わせて、

塩酸酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去し、析出した無色結晶（0.47 g）をヘキサンを用いてろ取した。エタノール（40 ml）に溶かし、水素化ほう素ナトリウム（0.58 g）を加え、室温で1時間撹拌した。水を加え、濃縮後、塩酸酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去し、析出した無色結晶（0.46 g）をヘキサンを用いてろ取した。80%ギ酸（10 ml）を加え、1.5時間還流した。水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗後、水酸化ナトリウム水溶液、水で逆抽出した。水層を合わせて、塩酸酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去し、析出した2-（4-メチルフェニル）-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-8-カルボン酸（0.22 g）を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 2.04-2.16 (2H, m), 2.40 (3H, s), 2.69 (2H, t, $J=6.7\text{Hz}$), 2.86-2.91 (2H, m), 7.21-7.278 (3H, m), 7.44-7.56 (4H, m), 7.89 (1H, s).

【0412】

実施例237（化合物237の製造）

7-（4-メチルフェニル）-N-（4-（（N-（4-オキシシクロヘキシル）-N-メチル）アミノメチル）フェニル）-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド（7.5 g）をジメチルホルムアミド（100 ml）に溶かし、よう化メチル（4.7 ml）を加え、窒素雰囲気下、室温で一晩撹拌した。溶媒を留去し、アセトンを加え、よう化ジメチル-（N-（7-（4-メチルフェニル）-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボニル）-4-アミノベンジル）-N-（4-オキシシクロヘキシル）アンモニウム（8.9 g）を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$: 2.09-2.24 (2H, m), 2.34 (3H, s), 2.41-2.61 (6H, m), 2.97 (6H, s), 2.97-3.00 (2H, m), 3.79-3.90 (1H, m), 4.31 (2H, t, $J=4.4\text{Hz}$), 4.56 (2H, s), 7.07 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.27 (2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.37 (1H, s), 7.55-7.60 (5H, m), 7.75 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 7.88 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 10.20 (1H, s).

【0413】

実施例238（化合物238の製造）

2-（4-（1-ピロリジニル）フェニル）-N-（4-（（N-テトラヒドロピラン-4-イル-N-メチル）アミノメチル）フェニル）-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-8-カルボキサミド（0.15 g）をジメチルホルムアミド（5 ml）に溶かし、よう化メチル（0.02 ml）を加え、窒素雰囲気下、室温、一晩撹拌した。酢酸エチルを加え、粗結晶をろ取した。エタノール-酢酸エチルから再結晶し、よう化ジメチル-（N-（2-（4-（1-ピロリジニル）フェニル）-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-8-カルボニル）-4-アミノベンジル）-4-テトラヒドロピラニルアンモニウム（0.05 g）を淡褐色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$: 1.80-2.20 (10H, m), 2.63 (2H, t, $J=5.6\text{Hz}$), 2.81-2.84 (2H, m), 2.88 (6H, s), 3.24-3.44 (6H, m), 3.54-3.65 (1H, m), 4.02-4.11 (2H, m), 4.46 (2H, s), 6.62 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.25 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.36-7.60 (7H, m), 7.88 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 10.22 (1H, s).

IR(KBr) ν : 2967, 1663, 1609 cm^{-1} .

Anal. for $\text{C}_{36}\text{H}_{44}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$:

Calcd: C, 62.15; H, 6.66; N, 6.04.

Found: C, 61.89; H, 6.30; N, 5.97.

【0414】

実施例239（化合物239の製造）

N-（4-（（N-3-ヒドロキシプロピル-N-メチル）アミノメチル）フェニル）-2-（4-メチルフェニル）-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-8-カルボキサミド（0.2 g）をジメチルホルムアミド（5 ml）に溶かし、よう化メチル（0.04 ml）を加え、窒素雰囲気下、室温で一晩撹拌した。溶媒を留去し、酢酸エ

チルを加え、粗結晶をろ取した。エタノール-酢酸エチルから再結晶し、よう化 N-(3-ヒドロキシプロピル)-N,N-ジメチル-(N-(2-(4-メチルフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-8-カルボニル)-4-アミノベンジル)アンモニウム (0.05 g) を無色結晶として得た。

mp 210-213°C.

¹H-NMR(CDCl₃+CD₃OD) δ: 2.00-2.20 (4H, m), 2.40 (3H, s), 2.71 (2H, t, J=6.6Hz), 2.87-2.92 (2H, m), 3.10 (6H, s), 3.54-3.65 (2H, m), 3.73 (2H, t, J=5.3Hz), 4.63 (2H, s), 7.22-7.27 (3H, m), 7.43-7.58 (7H, m), 7.80 (2H, d, J=8.4Hz), 9.21 (1H, s).

IR(KBr) ν: 3337, 2934, 1653cm⁻¹.

Anal. for C₃₁H₃₇IN₂O₂ · 0.5H₂O:

Calcd: C, 61.49; H, 6.33; N, 4.63.

Found: C, 61.55; H, 6.22; N, 4.74.

【0415】

実施例 240 (化合物 240 の製造)

N-(4-(N-3-ヒドロキシプロピル-N-メチル)アミノメチル)フェニル)-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド (0.14 g) をジメチルホルムアミド (5 ml) に溶かし、よう化メチル (0.04 ml) を加え、窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、酢酸エチルを加え、粗結晶をろ取した。エタノール-酢酸エチルから再結晶し、よう化ジメチル-3-ヒドロキシプロピル-(N-(7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボニル)-4-アミノベンジル)アンモニウム (0.15 g) を無色結晶として得た。

mp 216-219°C.

¹H-NMR(CDCl₃+CD₃OD) δ: 2.00-2.20 (2H, m), 2.40 (3H, s), 3.06-3.10 (2H, m), 3.10 (6H, s), 3.51-3.61 (2H, m), 3.73 (2H, t, J=5.4Hz), 4.37 (2H, t, J=4.6Hz), 4.61 (2H, s), 7.07 (1H, d, J=8.4Hz), 7.25 (2H, d, J=8.2Hz), 7.46-7.59 (7H, m), 7.81 (2H, d, J=8.2Hz), 9.54 (1H, s).

IR(KBr) ν: 3306, 1651cm⁻¹.

Anal. for C₃₀H₃₅IN₂O₃ · 0.5H₂O:

Calcd: C, 59.31; H, 5.97; N, 4.61.

Found: C, 59.36; H, 5.95; N, 4.75.

【0416】

実施例 241 (化合物 241 の製造)

7-(4-メチルフェニル)-N-(4-(N-テトラヒドロピラン-4-イル-N-メチル)アミノメチル)フェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボキサミド (0.19 g) をジメチルホルムアミド (5 ml) に溶かし、よう化メチル (0.03 ml) を加え、窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、酢酸エチルを加え、粗結晶をろ取した。エタノール-ヘキサンから再結晶し、よう化ジメチル-(N-(7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボニル)-4-アミノベンジル)-N-(4-テトラヒドロピラニル)アンモニウム (0.2 g) を無色結晶として得た。

mp 220-222°C(dec.).

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.78-1.95 (2H, m), 2.05-2.20 (2H, m), 2.35 (3H, s), 2.88 (6H, s), 2.95-3.05 (2H, m), 3.21-3.32 (4H, m), 3.50-3.65 (1H, m), 4.05-4.15 (2H, m), 4.46 (2H, s), 7.29 (2H, d, J=8.0Hz), 7.46-7.63 (7H, m), 7.81-7.90 (3H, m), 10.34 (1H, s).

IR(KBr) ν: 2924, 1657cm⁻¹.

【0417】

実施例 242 (化合物 242 の製造)

N-(4-((N-メチル-N-(ペンタン-3-イル))アミノメチル)フェニル)-2-(4-メチルフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-8-カルボキサミド(0.17 g)をジメチルホルムアミド(5 ml)に溶かし、よう化メチル(0.08 ml)を加え、窒素雰囲気下、45℃で一晩加熱撹拌した。溶媒を留去し、酢酸エチルを加え、粗結晶をろ取した。エタノール-酢酸エチルから再結晶し、よう化ジメチル-N-(2-(4-メチルフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-8-カルボニル)-4-アミノベンジル)-N-(ペンタン-3-イル)アンモニウム(0.15 g)を無色結晶として得た。

mp 190-194℃(dec.).

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.15 (6H, t, J=7.4Hz), 1.67-1.82 (2H, m), 2.05-2.25 (4H, m), 2.39 (3H, s), 2.73 (2H, t, J=6.6Hz), 2.80-2.90 (2H, m), 3.11 (6H, s), 3.40-3.51 (1H, m), 4.91 (2H, s), 7.18-7.26 (3H, m), 7.44 (1H, dd, J=1.8, 8.4Hz), 7.49 (2H, d, J=8.4Hz), 7.57-7.62 (4H, m), 7.80 (2H, d, J=8.4Hz), 8.35 (1H, s).

IR(KBr) ν: 2936, 1659cm⁻¹.

Anal. for C₃₃H₄₁IN₂O · 0.5H₂O:

Calcd: C, 64.18; H, 6.85; N, 4.54.

Found: C, 63.84; H, 6.73; N, 4.47.

【0418】

参考例182

N-シクロヘキシル-N-メチルアミン(12.5 g, 0.11 mol)をDMF(50 ml)に溶解し、炭酸カリウム(27.6 g, 0.20 mol)、4-ニトロベンジルブロミド(21.6 g, 0.10 mol)を順次加えて室温で5時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に酢酸エチル、水を加えて抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)し減圧濃縮した。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)にて精製し、N-シクロヘキシル-N-メチル-N-(4-ニトロベンジル)アミン(24.8 g)を得た。

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 1.0-1.95 (10H, m), 2.19 (3H, s), 3.66 (2H, s), 7.51 (2H, d, J=8.8Hz), 8.17 (2H, d, J=8.8Hz).

【0419】

参考例183

N-シクロヘキシル-N-メチル-N-(4-ニトロベンジル)アミン(12.4 g, 50.0 mmol)のメタノール溶液(250 ml)に、0℃で臭化ニッケル(1.09 g, 5.0 mmol)、水素化ほう素ナトリウム(7.57 g, 200 mmol)を順に加え室温で30分撹拌した。さらに0℃で臭化ニッケル(0.55 g, 2.5 mmol)、水素化ほう素ナトリウム(3.78 g, 100 mmol)を順に加え室温で30分撹拌した。反応液に水(100 ml)を加え減圧濃縮し、残渣に酢酸エチル加えた。不溶物をセライトを通してろ別し、酢酸エチルで洗浄した。ろ液の酢酸エチル層を乾燥(MgSO₄)し、減圧濃縮した。残渣をヘキサンで洗浄して、4-(N-シクロヘキシル-N-メチルアミノメチル)アニリン(3.99 g, 37%)を得た。

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 1.0-1.95 (10H, m), 2.17 (3H, s), 2.3-2.55 (1H, m), 3.46 (2H, s), 3.59 (2H, br s), 6.65 (2H, d, J=8.5Hz), 7.10 (2H, d, J=8.5Hz).

【0420】

実施例243 (化合物243の製造)

1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.29 g)を7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸(0.28 g)と4-(N-シクロヘキシル-N-メチルアミノメチル)アニリン(0.24 g)と1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(0.15 g)のジメチルホルムアミド(10 ml)溶液中に氷冷下加えた。窒素雰囲気下、室温に戻し、4-ジメチルアミノピリジン(3 mg)とトリエチルアミン(0.42 ml)を加え、20時間撹拌した。水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルで洗浄、乾燥して、N-(4-(N-シクロヘキシル-N-メチルアミノメチル)フェニル)-7-(4-メ

10

20

30

40

50

チルフェニル) - 2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド (0.40 g) を得た。¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.0-1.95 (10H, m), 2.20 (3H, s), 2.35-2.55 (1H, m), 2.40 (3H, s), 3.0-3.15 (2H, m), 3.56 (2H, s), 4.3-4.45 (2H, m), 7.06 (1H, d, J=8.4Hz), 7.2-7.6 (11H, m)。

【0421】

実施例 244 (化合物 244 の製造)

N-(4-(N-シクロヘキシル-N-メチルアミノメチル)フェニル)-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド (0.15 g) をジメチルホルムアミド (7 ml) に溶かし、よう化メチル (0.06 ml) を加え、窒素雰囲気下、室温で 20 時間攪拌した。溶媒を留去し、酢酸エチルを加え、粗結晶をろ取した。エタノールから再結晶し、よう化 N-シクロヘキシル-N, N-ジメチル-N-(7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボニル)-4-アミノベンジル) アンモニウム (0.15 g) を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.0-1.8 (6H, m), 1.9-2.05 (2H, m), 2.25-2.45 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.95-3.15 (8H, m), 3.45-3.7 (1H, m), 4.2-4.35 (2H, m), 4.83 (2H, s), 6.99 (1H, d, J=8.4Hz), 7.21 (2H, d, J=7.6Hz), 7.35-7.6 (6H, m), 7.74 (1H, d, J=2.2Hz), 7.85 (2H, d, J=8.6Hz), 8.79 (1H, s)。

IR(KBr) ν: 1659, 1609, 1593, 1518, 1493 cm⁻¹。

【0422】

実施例 245 (化合物 245 の製造)

N-(4-(N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノメチル)フェニル)-7-(4-モルフォリノフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド (0.20 g) をジメチルホルムアミド (5 ml) に溶かし、よう化メチル (0.03 ml) を加え、窒素雰囲気下、室温で 32 時間攪拌した。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 (ジクロロメタン/メタノール) に付した。目的画分を濃縮し酢酸エチルを加え、不溶物をろ取した。不溶物をエタノールから再結晶し、よう化ジメチル-N-(7-(4-モルフォリノフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボニル)-4-アミノベンジル-N-(4-テトラヒドロピラニル) アンモニウム (0.18 g) を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.6-2.0 (2H, m), 2.1-2.3 (2H, m), 2.92 (6H, s), 2.95-3.2 (6H, m), 3.35-3.55 (2H, m), 3.8-3.9 (4H, m), 4.0-4.35 (5H, m), 4.84 (2H, s), 6.85-7.05 (3H, m), 7.35-7.85 (9H, m), 8.92 (1H, s)。

IR(KBr) ν: 1659, 1609, 1520, 1495 cm⁻¹。

【0423】

参考例 184

1,2-メチレンジオキシ-4-プロモベンゼン (24.0 g) をテトラヒドロフラン (100 ml) に溶かし、-55℃以下で n-ブチルリチウム (1.6 M ヘキサン溶液、82 ml) を滴下し-70℃以下で 30 分攪拌した。得られた溶液を-60℃以下でほう酸トリメチル (18.6 g) のテトラヒドロフラン (50 ml) 溶液にカニユラを用いて滴下し-70℃以下で 1 時間攪拌した。反応液を室温まで昇温させながら 2 時間攪拌した。反応液に 1 N 塩酸 (130 ml)、ジエチルエーテル (150 ml) を加え有機層を分取した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後、減圧下、溶媒を留去した。残渣をジイソプロピルエーテルで洗浄して、3,4-メチレンジオキシフェニルほう酸 (6.79 g) を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 5.99 (2H, s), 6.8-6.95 (1H, m), 7.25-7.45 (2H, m)。

【0424】

参考例 185

7-プロモ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸メチル (0.57 g)、3,4-メチレンジオキシフェニルほう酸 (0.47 g)、炭酸ナトリウム (0.42 g) に、水 (2 ml)、1,2-ジメトキシエタン (12 ml) を加え、アル

ゴン雰囲気下、室温で30分間攪拌した。テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0.16 g)を加え、80℃で14時間攪拌した。酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラム(酢酸エチル/ヘキサン)により精製し、7-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸メチル(0.43 g)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.95-3.10 (2H, m), 3.83 (3H, s), 4.25-4.35 (2H, m), 6.01 (2H, s), 6.87 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 6.95-7.10 (3H, m), 7.40 (1H, dd, $J=8.4, 2.4\text{Hz}$), 7.47 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 7.65 (1H, s).

【0425】

10

参考例186

7-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸メチル(0.40 g)にメタノール(5 ml)、1N水酸化ナトリウム水溶液(3.7 ml)を加え、室温で20時間攪拌した。1N塩酸(3.7 ml)を加えて減圧濃縮し、析出物を水、ジエチルエーテルで順次洗浄後、減圧乾燥して、7-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸(0.32 g)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ : 2.80-2.95 (2H, m), 4.15-4.35 (2H, m), 6.05 (2H, s), 6.97 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.01 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.16 (1H, dd, $J=8.1, 1.7\text{Hz}$), 7.29 (1H, d, $J=1.7\text{Hz}$), 7.53 (2H, dd, $J=8.4, 2.3\text{Hz}$), 7.63 (1H, s), 7.74 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$).

20

【0426】

実施例246(化合物246の製造)

1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.13 g)を7-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸(0.14 g)と4-(N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノメチル)アニリン(0.11 g)と1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(0.15 g)のジメチルホルムアミド(10 ml)溶液中に氷冷下加えた。窒素雰囲気下、室温に戻し、4-ジメチルアミノピリジン(3 mg)と、トリエチルアミン(0.19 ml)を加え、18時間攪拌した。水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラム(酢酸エチル)により精製して、7-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-4-(N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノメチル)フェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド(0.19 g)を得た。

30

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.55-1.85 (4H, m), 2.21 (3H, s), 2.55-2.80 (1H, m), 3.00-3.15 (2H, m), 3.30-3.45 (2H, m), 3.58 (2H, s), 3.95-4.15 (2H, m), 4.30-4.45 (2H, m), 6.01 (2H, s), 6.88 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 6.95-7.10 (3H, m), 7.20-7.65 (7H, m).

IR(KBr) ν : 1653, 1597, 1514, 1483 cm^{-1} .

【0427】

実施例247(化合物247の製造)

40

7-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-4-(N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノメチル)フェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド(95 mg)をジメチルホルムアミド(5 ml)に溶かし、よう化メチル(0.012 ml)を加え、窒素雰囲気下、室温で18時間攪拌した。溶媒を留去し、残渣に酢酸エチルを加え、不溶物をろ取した。不溶物をエタノールから再結晶し、よう化ジメチル-N-(7-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボニル)-4-アミノベンジル-N-(4-テトラヒドロピラニル)アンモニウム(101 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.7-2.0 (2H, m), 2.15-2.3 (2H, m), 2.85-3.1 (8H, m), 3.4-3.55 (2H, m), 4.0-4.35 (5H, m), 4.85 (2H, s), 5.96 (2H, s), 6.81 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 6.9

50

-7.1 (3H, m), 7.25-7.7 (5H, m), 7.83 (2H, d, J=8.2 Hz), 8.89 (1H, s).

IR(KBr) ν : 1659, 1609, 1520, 1495 cm^{-1} .

【0428】

実施例248 (化合物248の製造)

よう化N, N-ジメチル-N-(4-((2-(4-メチルフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-8-イル)カルボニル)アミノ)ベンジル)-N-(4-テトラヒドロピラニル)アンモニウム(19 g)を含水メタノールに溶解し、イオン交換樹脂(DOWEX 1-x 8、100-200メッシュ、C1-型)カラムに付した。含水メタノールで溶出し、得られた画分の溶媒を留去した。アセトンを加え、粗結晶を得た。エタノールから再結晶し、塩化N, N-ジメチル-N-(4-((2-(4-メチルフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-8-イル)カルボニル)アミノ)ベンジル)-N-(4-テトラヒドロピラニル)アンモニウム(10.1 g)を無色結晶として得た。

10

mp 226-232°C(dec.).

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}) \delta$: 1.80-2.00 (2H, m), 2.07-2.26 (4H, m), 2.39 (3H, s), 2.72 (2H, t, J=6.6Hz), 2.85-2.91 (2H, m), 3.00 (6H, s), 3.54 (2H, t, J=11.3Hz), 4.00-4.21 (3H, m), 4.70 (2H, s), 7.21-7.29 (3H, m), 7.42-7.56 (7H, m), 7.81 (2H, d, J=8.4Hz), 9.06 (1H, s).

IR(KBr) ν : 2934, 1655 cm^{-1} .

Anal. for $\text{C}_{33}\text{H}_{39}\text{ClN}_2\text{O}_2$:

20

Calcd: C, 74.62; H, 7.40; N, 5.27; Cl, 6.67.

Found: C, 74.35; H, 7.33; N, 5.20; Cl, 6.80.

【0429】

実施例248a (化合物248の製造)

N-(4-クロロメチルフェニル)-2-(4-メチルフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-8-カルボキサミド(9.38 g, 23.3 mmol)のDMF(50 ml)溶液に、N,N-ジメチル-N-テトラヒドロピラン-4-イルアミン(4.5 g, 35.0 mmol)のDMF(50 ml)溶液を滴下し窒素気流下23時間攪拌した。溶媒を留去して得られる粉末をろ取し、アセトンで洗浄後、乾燥した。得られた無色粉末をエタノールから再結晶し、塩化N, N-ジメチル-N-(4-((2-(4-メチルフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-8-イル)カルボニル)アミノ)ベンジル)-N-(4-テトラヒドロピラニル)アンモニウム(化合物248)(10.6 g, 86%)を無色粉末として得た。

30

【0430】

実施例249 (化合物249の製造)

よう化N, N-ジメチル-N-(4-((7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-イル)カルボニル)アミノ)ベンジル)-N-(4-オキソシクロヘキシル)アンモニウム(22.8 g)を含水アセトニトリルに溶かし、イオン交換樹脂(DOWEX-SBR、C1-型)カラムに付した。含水アセトニトリルで溶出し、得られた画分の溶媒を留去した。水に溶かし、凍結乾燥により、塩化N, N-ジメチル-N-(4-((7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-イル)カルボニル)アミノ)ベンジル)-N-(4-オキソシクロヘキシル)アンモニウム(化合物249)(16.1 g)を無色粉末として得た。

40

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$: 2.05-2.25 (2H, m), 2.34 (3H, s), 2.41-2.61 (6H, m), 2.97 (6H, s), 2.97-3.00 (2H, m), 3.75-3.90 (1H, m), 4.30 (2H, t, J=4.4Hz), 4.57 (2H, s), 7.06 (1H, d, J=8.4Hz), 7.27 (2H, d, J=7.8Hz), 7.45 (1H, s), 7.53-7.60 (5H, m), 7.78 (1H, d, J=2.2Hz), 7.92 (2H, d, J=8.4Hz), 10.34 (1H, s).

IR(KBr) ν : 3025, 2967, 1717, 1655 cm^{-1} .

Anal. for $\text{C}_{33}\text{H}_{37}\text{ClN}_2\text{O}_3 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$:

Calcd: C, 71.53; H, 6.91; N, 5.06; Cl, 6.40.

50

Found: C, 71.21; H, 6.94; N, 4.94; Cl, 6.24.

【0431】

実施例249a (化合物249の製造)

N-(4-クロロメチルフェニル)-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド(214 mg, 0.530 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド溶液(1 ml)に4-ジメチルアミノシクロヘキサノン(112 mg, 0.795 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド溶液(1 ml)を滴下し窒素気流下、14時間攪拌した。溶媒を留去して得られる粗生成体をエーテルで洗浄し、塩化N,N-ジメチル-N-(4-(7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-イル)カルボニル)アミノ)ベンジル)-N-(4-オキシシクロヘキシル)アンモニウム(化合物249)(305 mg)を無色粉末として得た。

10

【0432】

実施例250 (化合物250の製造)

N-(4-クロロメチルフェニル)-7-(4-エトキシフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド(2.38 g)のDMF(20 ml)溶液に、室温でN,N-ジメチル-N-テトラヒドロピラン-4-イルアミン(1.42 g)を加え、14時間攪拌した。反応系に酢酸エチル(100 ml)を加え、析出している結晶をろ過によって集めた。結晶を酢酸エチルで洗浄し、粗生成物を淡黄色の結晶として得た。再結晶(エタノール)によって精製し、無色の結晶として塩化N-(4-(7-(4-エトキシフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-イル)カルボニル)アミノ)ベンジル)-N,N-ジメチル-N-(4-テトラヒドロピラニル)アンモニウム(化合物250)(1.29 g)を得た。

20

m.p. 200-204 °C

¹H-NMR (200MHz, DMSO-d₆) δ: 1.35 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.75-1.98 (2H, m), 2.06-2.24 (2H, m), 2.88 (6H, s), 2.94-3.05 (2H, m), 3.28-3.43 (2H, m), 3.49-3.69 (1H, m), 3.99-4.13 (2H, m), 4.07 (2H, q, J=7.0 Hz), 4.23-4.35 (2H, m), 4.47 (2H, s), 6.98-7.07 (3H, m), 7.37 (1H, s), 7.50-7.61 (5H, m), 7.72 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.87 (2H, d, J=8.4 Hz), 10.22 (1H, s).

IR (KBr) ν: 3425, 1647, 1603, 1520, 1489, 1407, 1317, 1294, 1240, 831 cm⁻¹

元素分析 C₃₃H₃₉N₂O₄Cl

Calcd: C, 70.38 ; H, 6.98 ; N, 4.97 ; Cl, 6.30

Found: C, 70.49 ; H, 7.08 ; N, 4.94 ; Cl, 6.19.

30

【0433】

実施例250a (化合物250の製造)

よう化N-(4-(7-(4-エトキシフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-イル)カルボニル)アミノ)ベンジル)-N,N-ジメチル-N-(4-テトラヒドロピラニル)アンモニウム(26.6 g)を含水メタノールに溶解し、イオン交換樹脂(DOWEX-SBR, Cl型)カラムに付した。含水メタノールで溶出し、得られた画分の溶媒を留去した。アセトンを加え、粗結晶を得た。エタノールから再結晶し、塩化N-(4-(7-(4-エトキシフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-イル)カルボニル)アミノ)ベンジル)-N,N-ジメチル-N-(4-テトラヒドロピラニル)アンモニウム(化合物250)(16.6 g)を無色結晶として得た。

40

【0434】

実施例251 (化合物251の製造)

N-(4-(N-テトラヒドロチオピラン-4-イル-N-メチル)アミノメチル)フェニル)-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド(0.2 g)のジクロロメタン(10 ml)溶液に-10から-20 °CでmCPBA(0.1 g)を加え、30分間攪拌した。チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えた後、濃縮し、酢酸エチルで抽出した。有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食

50

塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラム（メタノール／トリエチルアミン／酢酸エチル）により精製し、N-（4-（（N-（1-オキソテトラヒドロチオピラン-4-イル）-N-メチル）アミノメチル）フェニル）7-（4-メチルフェニル）-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド（化合物251）（E, Z混合物：0.12g）を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3) 1.80-1.97(2H,m), 2.17(1.4H,S), 2.28(1.6H,s), 2.37-2.51(3H,m), 2.39(3H,S), 2.56-2.73(2H,m), 3.08(2H,t,J=4.7Hz), 3.15-3.28(2H,m), 3.54(0.9H,s), 3.63(1.1H,s), 4.36(2H,t,J=4.7Hz), 7.06(1H,d,J=8.4Hz), 7.23-7.34(4H,m), 7.44-7.57(6H,m), 7.64(1H,s).

10

IR(KBr) ν : 3279, 2946, 1651 cm^{-1} .

Anal. Calcd. for $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$: C,72.34; H,6.66; N,5.44.

Found: C,72.31; H,6.66; N,5.35.

【0435】

実施例252（化合物252の製造）

2-（4-メチルフェニル）-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-8-カルボン酸（0.15g）のジクロロメタン（5ml）懸濁液に氷冷下、オキサリルクロリド（0.15ml）、ジメチルホルムアミド（触媒量）を加え、室温で、2時間攪拌した。溶媒を留去後、テトラヒドロフラン（15ml）に溶かし、1-（4-アミノベンジル）ホスホリナン-1-オキシド（0.13g）とトリエチルアミン（0.23ml）のテトラヒドロフラン（15ml）溶液中に氷冷下、滴下した。窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、粗結晶を得た。エタノール／ヘキサンから再結晶して、2-（4-メチルフェニル）-N-（4-（（1-オキソホスホリナン-1-イル）メチル）フェニル）-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-8-カルボキサミド（化合物252）（0.16g）を無色結晶として得た。

20

mp 282-283°C(dec.).

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3) 1.40-1.60(2H,m), 1.70-1.80(6H,m), 1.80-2.20(4H,m), 2.40(3H,s), 2.72(2H,t,J=6.6Hz), 2.86-2.95(2H,m), 3.16(2H,d,J=13.6Hz), 7.15-7.26(4H,m), 7.42-7.52(5H,m), 7.60(2H,d,J=8.0Hz), 7.80(1H,s).

30

IR(KBr) ν : 2932, 1659 cm^{-1} .

Anal. Calcd. for $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{NO}_2\text{P} \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$: C,76.43; H,7.12; N,2.87.

Found: C,76.20; H,7.31; N,3.00.

【0436】

実施例253（化合物253の製造）

2-（4-メチルフェニル）-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-8-カルボン酸（0.3g）のジクロロメタン（5ml）懸濁液に氷冷下、オキサリルクロリド（0.3ml）、ジメチルホルムアミド（触媒量）を加え、室温で、2時間攪拌した。溶媒を留去後、テトラヒドロフラン（10ml）に溶かし、4-（N-メチル-N-（テトラヒドロチオピラン-4-イル）アミノメチル）アニリン（0.27g）とトリエチルアミン（0.45ml）のテトラヒドロフラン（10ml）溶液中に氷冷下、滴下した。窒素雰囲気下、室温で4時間攪拌した。溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、粗結晶を得た。酢酸エチル／ヘキサンから再結晶して、N-（4-（（N-テトラヒドロチオピラン-4-イル-N-メチル）アミノメチル）フェニル）-2-（4-メチルフェニル）-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-8-カルボキサミド（化合物253）（0.45g）を無色結晶として得た。

40

mp 177-178°C.

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3) 1.65-1.85(2H,m), 2.14-2.20(2H,m), 2.22(3H,s), 2.40(3H,s), 2.47-2.53(1H,m), 2.68-2.72(6H,m), 2.86-2.92(2H,m), 3.58(2H,s), 7.21-7.27(2H,m), 7

50

.31(2H,d,J=8.4Hz), 7.42-7.52(5H,m), 7.56(2H,d,J=8.4Hz), 7.63(1H,s).

IR(KBr) ν : 2932, 1651 cm^{-1} .

Anal. Calcd. for $\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{OS} \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$: C, 76.82; H, 7.33; N, 5.60.

Found: C, 76.89; H, 7.35; N, 5.64.

【0437】

実施例 254 (化合物 254 a, 254 b の製造)

N-(4-((N-テトラヒドロチオピラン-4-イル-N-メチル)アミノメチル)フェニル)-2-(4-メチルフェニル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-8-カルボキサミド (0.3 g) のジクロロメタン (20 ml) 溶液に -10 から -20°C で mCPBA (0.18 g) を加え、1.5 時間攪拌した。チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えた後、濃縮し、酢酸エチルで抽出した。有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラム (メタノール/トリエチルアミン/酢酸エチル) により精製し、2 種の粗結晶を得た。それぞれを酢酸エチル/エタノール/ヘキサンから再結晶し、(E) or (Z)-N-(4-((N-(1-オキシテトラヒドロチオピラン-4-イル)-N-メチル)アミノメチル)フェニル)-2-(4-メチルフェニル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-8-カルボキサミド (化合物 254 a) (76 mg)、(Z) or (E)-N-(4-((N-(1-オキシテトラヒドロチオピラン-4-イル)-N-メチル)アミノメチル)フェニル)-2-(4-メチルフェニル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-8-カルボキサミド (化合物 254 b) (0.11 g) を無色結晶として得た。

化合物 254 a:

mp 218-219°C.

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3) 1.80-2.00(2H,m), 2.10-2.20(2H,m), 2.19(3H,s), 2.25-2.39(2H,m), 2.40(3H,S), 2.61-2.76(5H,m), 2.86-2.92(2H,m), 3.23-3.33(2H,m), 3.57(2H,s), 7.22-7.31(4H,m), 7.42-7.52(5H,m), 7.58(2H,d,J=8.4Hz), 7.66(1H,s).

Anal. Calcd. for $\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_2\text{S} \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$: C, 74.44; H, 7.11; N, 5.43.

Found: C, 74.43; H, 7.18; N, 5.66.

化合物 254 b:

mp 216-218°C.

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3) 1.80-2.00(3H,m), 2.10-2.25(3H,m), 2.35(3H,s), 2.40(3H,S), 2.44-2.53(2H,m), 2.69-2.76(3H,m), 2.86-2.92(2H,m), 3.07-3.17(2H,m), 3.71(2H,s), 7.22-7.27(2H,m), 7.35-7.52(7H,m), 7.60(2H,d,J=8.4Hz), 7.73(1H,s).

【0438】

実施例 255 (化合物 255 の製造)

2-(4-メチルフェニル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-8-カルボン酸 (0.3 g) をジクロロメタン (5 ml) に懸濁し、氷冷下、オキサリルクロリド (0.3 ml)、ジメチルホルムアミド (触媒量) を加え、室温、2 時間攪拌した。溶媒を留去後、テトラヒドロフラン (15 ml) に溶かし、4-(N-エチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノメチル)アニリン (0.27 g) とトリエチルアミン (0.45 ml) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液中に氷冷下、滴下した。窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラム (酢酸エチル) により精製し粗結晶を得た。酢酸エチル/ヘキサンから再結晶し、N-(4-((N-エチル-N-テトラヒドロピラン-4-イル)アミノメチル)フェニル)-2-(4-メチルフェニル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-8-カルボキサミド (化合物 255) (0.38 g) を無色結晶として得た。

mp 122-123°C.

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3) 1.01(3H,t,J=7.1Hz), 1.62-1.72(4H,m), 2.13-2.19(2H,m), 2.40(

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3) 3H, s), 2.57(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 2.69-2.76(3H, m), 2.86-2.92(2H, m), 3.34(2H, dt, $J=3.4, 10.9\text{Hz}$), 3.62(2H, s), 3.97-4.04(2H, m), 7.21-7.28(3H, m), 7.35(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.42-7.57(6H, m), 7.62(1H, s).

IR(KBr) ν : 2936, 1651 cm^{-1} .

Anal. Calcd. for $\text{C}_{33}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_2$: C, 80.13; H, 7.74; N, 5.66.

Found: C, 79.96; H, 7.77; N, 5.38.

【0439】

実施例 256 (化合物 256 の製造)

7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸 (0.3 g) のジクロロメタン (6 ml) 懸濁液に氷冷下、オキサリルクロリド (0.25 ml)、ジメチルホルムアミド (触媒量) を加え、室温で、1.5 時間攪拌した。溶媒を留去後、テトラヒドロフラン (15 ml) に溶かし、4-((N-メチル-N-(ペンタン-3-イル)アミノ)メチル)アニリン (0.23 g) とトリエチルアミン (0.42 ml) のテトラヒドロフラン (15 ml) 溶液中に氷冷下、滴下した。窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、粗結晶を得た。酢酸エチル/ヘキサンから再結晶して、N-(4-((N-メチル-N-(ペンタン-3-イル)アミノ)メチル)フェニル)-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボキサミド (化合物 256) (0.34 g) を無色結晶として得た。

mp 136-137°C.

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3) 0.94(6H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.26-1.54(4H, m), 2.13(3H, s), 2.17-2.32(1H, m), 2.40(3H, s), 3.08(2H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 3.29(2H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 3.55(2H, s), 7.24-7.28(2H, m), 7.31-7.40(3H, m), 7.44-7.57(6H, m), 7.66(1H, s).

IR(KBr) ν : 2959, 2928, 1651 cm^{-1} .

Anal. Calcd. for $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_2$: C, 76.82; H, 7.49; N, 5.78.

Found: C, 76.77; H, 7.21; N, 5.63.

【0440】

実施例 257 (化合物 257 の製造)

7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸 (0.25 g) をジクロロメタン (5 ml) に懸濁し、氷冷下、オキサリルクロリド (0.23 ml)、ジメチルホルムアミド (触媒量) を加え、室温、2 時間攪拌した。溶媒を留去後、テトラヒドロフラン (20 ml) に溶かし、2-(N-(4-アミノベンジル)-N-メチルアミノ)-1,3-プロパンジオール (0.21 g) とトリエチルアミン (0.37 ml) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液中に氷冷下、滴下した。窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラム (メタノール/トリエチルアミン/酢酸エチル) により精製し、粗結晶を得た。酢酸エチル/エタノール/ヘキサンから再結晶し、N-(4-((N-ビス(ヒドロキシメチル)メチル-N-メチル)アミノ)メチル)フェニル)-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボキサミド (化合物 257) (0.22 g) を無色結晶として得た。

mp 199-201°C.

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3) 2.30(3H, s), 2.39(3H, s), 2.96-3.03(1H, m), 3.08(2H, t, $J=4.5\text{Hz}$), 3.61-3.73(4H, m), 3.78(2H, s), 4.36(2H, t, $J=4.5\text{Hz}$), 7.06(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.23-7.32(4H, m), 7.44-7.58(6H, m), 7.62(1H, s).

IR(KBr) ν : 3260, 2928, 1653 cm^{-1} .

Anal. Calcd. for $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$: C, 73.15; H, 6.86; N, 5.88.

Found: C, 73.20; H, 6.86; N, 5.91.

【0441】

実施例 258 (化合物 258 の製造)

7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸 (0.3 g) をジクロロメタン (5 ml) に懸濁し、氷冷下、オキサリルクロリド (0.28 ml)、ジメチルホルムアミド (触媒量) を加え、室温、2 時間攪拌した。溶媒を留去後、テトラヒドロフラン (20 ml) に溶かし、N-(4-アミノベンジル) サルコシンメチルエステル (0.25 g) とトリエチルアミン (0.45 ml) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液中に氷冷下、滴下した。窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラム (酢酸エチル/ヘキサン) により精製し、粗結晶を得た。酢酸エチル/ヘキサンから再結晶し、N-(4-(N-メトキシカルボニルメチル-N-メチル) アミノメチル) フェニル)-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド (化合物 258) (0.38 g) を無色結晶として得た。

10

mp 135-136°C.

¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃) 2.39(3H,s), 2.39(3H,s), 3.08(2H,t,J=4.4Hz), 3.26(2H,s), 3.65(2H,s), 3.72(3H,s), 4.36(2H,t,J=4.4Hz), 7.06(1H,d,J=8.4Hz), 7.22-7.36(4H,m), 7.43-7.60(7H,m).

IR(KBr) ν: 3262, 2951, 1740cm⁻¹.

Anal. Calcd. for C₂₉H₃₀N₂O₄: C,74.02; H,6.43; N,5.95.

Found: C,74.07; H,6.47; N,5.94.

20

【0442】

実施例 259 (化合物 259 の製造)

N-(4-(N-メトキシカルボニルメチル-N-メチル) アミノメチル) フェニル)-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド (0.24 g) をメタノール (20 ml) と THF (10 ml) に溶かし、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (3.0 ml) を加え、室温で一晩攪拌した。濃縮後、1 N 塩酸を用いて中和、析出物をろ取した。メタノールに溶かし、ろ過後、4 N 塩酸-酢酸エチルを加え、溶媒を留去した。メタノール/ジエチルエーテルを用いて粉末とし、N-(4-(N-カルボキシメチル-N-メチル) アミノメチル) フェニル)-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド塩酸塩 (化合物 259) (0.21 g) を淡黄色アモルファスとして得た。

30

¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆) 2.34(3H,s), 2.76(3H,s), 2.99(2H,br), 3.36(2H,br), 4.02(2H,s), 4.30(2H,br), 7.06(1H,d,J=8.4Hz), 7.27(2H,d,J=7.8Hz), 7.38(1H,s), 7.48(2H,d,J=8.6Hz), 7.55-7.59(3H,m), 7.76(1H,d,J=2.2Hz), 7.82(2H,d,J=8.6Hz), 10.18(1H,s).

IR(KBr) ν: 1744cm⁻¹.

Anal. Calcd. for C₂₈H₂₉ClN₂O₄ · 0.5H₂O: C,66.99; H,6.02; N,5.58.

Found: C,66.93; H,5.87; N,5.11.

【0443】

実施例 260 (化合物 260 の製造)

7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸 (0.3 g) をジクロロメタン (10 ml) に懸濁し、氷冷下、オキサリルクロリド (0.25 ml)、ジメチルホルムアミド (触媒量) を加え、室温、2 時間攪拌した。溶媒を留去後、テトラヒドロフラン (20 ml) に溶かし、N-(4-アミノベンジル) サルコシンメチルエステル (0.23 g) とトリエチルアミン (0.42 ml) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液中に氷冷下、滴下した。窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、粗結晶を得た。酢酸エチル/ヘキサンから再結晶し、N-(4-(N-メトキシカルボニルメチル-N-メチル) アミノメチル) フェニル)-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボキサミド (化合物 260) (0.43 g) を無色結晶として得た。

40

50

。

mp 148-150°C.

 $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3) 2.39(3H,s), 2.40(3H,s), 3.08(2H,t, $J=6.0\text{Hz}$), 3.26(2H,s), 3.29(2H,t, $J=6.0\text{Hz}$), 3.66(2H,s), 3.72(3H,s), 7.24-7.58(11H,m), 7.67(1H,s).IR(KBr) ν : 1738 cm^{-1} .Anal. Calcd. for $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$: C, 71.58; H, 6.21; N, 5.76.

Found: C, 71.75; H, 5.95; N, 5.60.

【0444】

実施例 261 (化合物 261 の製造)

N-(4-((N-メトキシカルボニルメチル-N-メチル)アミノメチル)フェニル)-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボキサミド (0.23 g) をメタノール (20 ml) と THF (10 ml) に溶かし、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (2.4 ml) を加え、室温で一晩攪拌した。濃縮後、1 N 塩酸を用いて中和、析出物をろ取り水洗した。エタノール/ヘキサンから再結晶し、N-(4-((N-カルボキシメチル-N-メチル)アミノメチル)フェニル)-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボキサミド (化合物 261) (0.16 g) を無色結晶として得た。

mp 243-245°C.

 $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, $\text{DMSO}-d_6$) 2.34(6H,br), 3.00(2H,br), 3.16(2H,br), 3.22(2H,br), 3.80(2H,br), 7.20-7.35(4H,m), 7.45-7.72(7H,m), 7.82(1H,s), 10.14(1H,s).Anal. Calcd. for $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3\text{S} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$: C, 69.83; H, 6.07; N, 5.82.

Found: C, 69.62; H, 5.92; N, 5.58.

【0445】

実施例 262 (化合物 262 の製造)

7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸 (0.2 g) をジクロロメタン (5 ml) に懸濁し、氷冷下、オキサリルクロリド (0.18 ml)、ジメチルホルムアミド (触媒量) を加え、室温、2 時間攪拌した。溶媒を留去後、テトラヒドロフラン (20 ml) に溶かし、1-(N-(4-アミノベンジル)-N-メチルアミノ)-3-プロパノール (0.15 g) とトリエチルアミン (0.28 ml) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液中に氷冷下、滴下した。窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラム (メタノール/トリエチルアミン/酢酸エチル) により精製し、粗結晶を得た。酢酸エチル/ヘキサンから再結晶し、N-(4-((N-3-ヒドロキシプロピル-N-メチル)アミノメチル)フェニル)-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボキサミド (化合物 262) (0.16 g) を無色結晶として得た。

mp 147-148°C.

 $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3) 1.69-1.80(2H,m), 2.25(3H,s), 2.40(3H,s), 2.67(2H,t, $J=5.6\text{Hz}$), 3.08(2H,t, $J=5.9\text{Hz}$), 3.28(2H,t, $J=5.9\text{Hz}$), 3.53(2H,s), 3.78(2H,t, $J=5.3\text{Hz}$), 7.24-7.32(3H,m), 7.41-7.50(4H,m), 7.53-7.60(4H,m), 7.81(1H,s).IR(KBr) ν : 3266, 2948, 1649 cm^{-1} .Anal. Calcd. for $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2\text{S} \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$: C, 72.86; H, 6.87; N, 5.86.

Found: C, 72.90; H, 6.70; N, 6.05.

【0446】

実施例 263 (化合物 263 の製造)

7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸 (0.2 g) をジクロロメタン (5 ml) に懸濁し、氷冷下、オキサリルクロリド (0.19 ml)、ジメチルホルムアミド (触媒量) を加え、室温、2 時間攪拌した。溶媒を留去後、テトラヒドロフラン (20 ml) に溶かし、4-((N-3-メトキシプロピル

ーN-メチル) アミノメチル) アニリン (0.16 g) とトリエチルアミン (0.3 ml) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液中に氷冷下、滴下した。窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、粗結晶を得た。酢酸エチル/ヘキサンから再結晶し、N-(4-((N-3-メトキシプロピル-N-メチル) アミノメチル) フェニル)-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド (化合物 263) (0.28 g) を無色結晶として得た。

mp 121-123°C.

¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃) 1.75-1.84(2H,m), 2.19(3H,s), 2.40(3H,s), 2.45(2H,t,J=7.3Hz), 3.09(2H,t,J=4.6Hz), 3.33(3H,s), 3.43(2H,t,J=6.6Hz), 3.47(2H,s), 4.37(2H,t,J=4.6Hz), 7.06(1H,d,J=8.2Hz), 7.23-7.33(4H,m), 7.44-7.56(7H,m).

IR(KBr) ν: 2934, 1653cm⁻¹.

Anal. Calcd. for C₃₀H₃₄N₂O₃: C,76.57; H,7.28; N,5.95.

Found: C,76.41; H,7.24; N,6.02.

【0447】

実施例 264 (化合物 264 の製造)

7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸 (0.15 g) をジクロロメタン (5 ml) に懸濁し、氷冷下、オキサリルクロリド (0.15 ml)、ジメチルホルムアミド (触媒量) を加え、室温、2 時間攪拌した。溶媒を留去後、テトラヒドロフラン (15 ml) に溶かし、4-((N-3-メトキシプロピル-N-メチル) アミノメチル) アニリン (0.12 g) とトリエチルアミン (0.21 ml) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液中に氷冷下、滴下した。窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、粗結晶を得た。酢酸エチル/ヘキサンから再結晶し、N-(4-((N-3-メトキシプロピル-N-メチル) アミノメチル) フェニル)-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボキサミド (化合物 264) (0.18 g) を無色結晶として得た。

mp 128-129°C.

¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃) 1.70-1.87(2H,m), 2.19(3H,s), 2.40(3H,s), 2.45(2H,t,J=8.4Hz), 3.08(2H,t,J=5.6Hz), 3.29(2H,t,J=5.6Hz), 3.33(3H,s), 3.43(2H,t,J=6.4Hz), 3.47(2H,s), 7.24-7.33(3H,m), 7.40-7.58(8H,m), 7.68(1H,s).

IR(KBr) ν: 2924, 1651cm⁻¹.

Anal. Calcd. for C₃₀H₃₄N₂O₂S: C,74.04; H,7.04; N,5.76.

Found: C,73.80; H,6.95; N,5.87.

【0448】

実施例 265 (化合物 265 の製造)

2-(4-メチルフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-8-カルボン酸 (0.2 g) のジクロロメタン (5 ml) 懸濁液に氷冷下、オキサリルクロリド (0.19 ml)、ジメチルホルムアミド (触媒量) を加え、室温で、2 時間攪拌した。溶媒を留去後、テトラヒドロフラン (15 ml) に溶かし、(4-アミノフェニル)-(2-ピリジル) メタノール (0.15 g) とトリエチルアミン (0.3 ml) のテトラヒドロフラン (15 ml) 溶液中に氷冷下、滴下した。窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、粗結晶を得た。酢酸エチル/ヘキサンから再結晶して、2-(4-メチルフェニル)-N-(4-ヒドロキシ(2-ピリジル) メチルフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-8-カルボキサミド (化合物 265) (0.30 g) を無色結晶として得た。

mp 195-196°C.

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3) 2.12-2.18(2H,m), 2.39(3H,s), 2.71(2H,t,J=6.2Hz), 2.85-2.91(2H,m), 5.31(1H,d,J=3.8Hz), 5.75(1H,d,J=3.8Hz), 7.12-7.26(4H,m), 7.35-7.67(11H,m), 8.57(1H,d,J=5.4Hz).

IR(KBr) ν : 2930, 1651 cm^{-1} .

Anal. Calcd. for $\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$: C,80.21; H,6.17; N,6.04.

Found: C,80.15; H,6.05; N,6.13.

【0449】

実施例266 (化合物266の製造)

2-(4-メチルフェニル)-N-(4-ヒドロキシ(2-ピリジル)メチルフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-8-カルボキサミド(0.2g)をジクロロメタン(25ml)に溶かし、氷冷下、mCPBA(0.14g)を加え、室温で一晩攪拌した。チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えた後、濃縮し、酢酸エチルで抽出した。有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラム(メタノール/トリエチルアミン/酢酸エチル)により精製し、粗結晶を得た。酢酸エチル/ヘキサンから再結晶して、2-(4-メチルフェニル)-N-(4-ヒドロキシ(1-オキシドピリジン-2-イル)メチルフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-8-カルボキサミド(化合物266)(0.12g)を無色結晶として得た。

mp 127-128°C.

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3) 2.14-2.20(2H,m), 2.40(3H,s), 2.73(2H,t,J=6.4Hz), 2.87-2.92(2H,m), 6.07(1H,s), 6.40(1H,br), 6.93-6.98(1H,m), 7.22-7.28(4H,m), 7.43-7.53(7H,m), 7.67(2H,d,J=8.8Hz), 7.75(1H,s), 8.24-8.28(1H,m).

IR(KBr) ν : 2928, 1651 cm^{-1} .

Anal. Calcd. for $\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$: C,76.68; H,6.02; N,5.77.

Found: C,76.59; H,6.00; N,5.65.

【0450】

実施例267 (化合物267の製造)

N-(4-(ピペリジン-2-イルカルボニル)フェニル)-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド(0.2g)をジメチルホルムアミド(5ml)に溶かし、炭酸水素ナトリウム(0.05g)、よう化メチル(0.1ml)を加え、窒素雰囲気下、室温、一晩攪拌した。溶媒を留去し、酢酸エチルを加え、粗結晶を得た。エタノール/酢酸エチルから再結晶し、よう化N,N-ジメチル-2-(4-(7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボニル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジニウム(化合物267)(0.16g)を無色粉末として得た。

mp 236-237°C(dec.).

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3) 1.75-2.10(4H,m), 2.15-2.38(2H,m), 2.38(3H,s), 3.07(2H,t,J=4.6Hz), 3.43(3H,s), 3.53(3H,s), 3.62-3.68(1H,m), 4.34(2H,t,J=4.6Hz), 4.68(1H,br), 6.41-6.45(1H,m), 7.03(1H,d,J=8.4Hz), 7.22(2H,d,J=8.0Hz), 7.43-7.52(4H,m), 7.73(1H,d,J=2.2Hz), 7.95(2H,d,J=9.2Hz), 8.34(2H,d,J=8.8Hz), 8.59(1H,s).

IR(KBr) ν : 2955, 1674 cm^{-1} .

Anal. Calcd. for $\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{IN}_2\text{O}_3 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$: C,60.86; H,5.75; N,4.44.

Found: C,60.89; H,5.49; N,4.52.

【0451】

実施例268 (化合物268の製造)

2-メチル-6-(4-メチルフェニル)キノリン-3-カルボン酸(120mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(88mg)のDMF(5ml)溶液に、室温で1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(125mg)を加え1時間攪拌した。反応系に1-(4-アミノベンジル)ホスホリナ-1-オキシド(109mg)及びトリエチルアミン(0.1ml)のDMF(3ml)溶液を加え、さ

10

20

30

40

50

らに3日間攪拌した。減圧下濃縮後水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー（エタノール／酢酸エチル1：2）で分離精製し、さらに再結晶（エタノール／酢酸エチル）によって、淡黄色の結晶として2-メチル-6-（4-メチルフェニル）-N-（ペンタメチレンホスホリルメチルフェニル）キノリン-3-カルボキサミド（化合物268）（116.1mg）を得た。

m.p. 273-275 °C

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 1.01-1.84 (10H, m), 2.44 (3H, s), 2.90 (3H, s), 3.04 (2H, d, J=12.6 Hz), 7.17-7.25 (2H, m), 7.32 (2H, d, J=7.9 Hz), 7.61 (2H, d, J=7.9 Hz), 7.69 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.99-8.13 (3H, m), 8.30 (1H, s), 9.44 (1H, br s).

IR (KBr) 3024, 1664, 1601, 1539, 1516, 1319, 1159, 847, 816 cm⁻¹

元素分析 C₃₀H₃₁N₂O₂P · 0.3H₂O

Calcd. C, 73.84 ; H, 6.53 ; N, 5.74 ; P, 6.35:

Found. C, 73.67 ; H, 6.58 ; N, 5.67 ; P, 6.27.

【0452】

実施例269（化合物269の製造）

窒素雰囲気下、（E）-3-〔5-（4-イソプロピルフェニル）チオフエン-2-イル〕アクリル酸（130mg）のTHF（10ml）溶液に、室温でオキサリルクロリド（0.07ml）を加え、引き続きDMFを1滴加えて1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をTHF（20ml）に溶解させ、0°Cで1-（4-アミノベンジル）ホスホリナ-1-オキシド（117mg）、トリエチルアミン（0.15ml）を加え、室温で4時間攪拌した。反応系を激しく攪拌した水に加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、カラムクロマトグラフィー（エタノール／酢酸エチル1：4）及び、再結晶（エタノール／酢酸エチル）によって精製し、黄色の結晶として（E）-3-〔5-（4-メチルフェニル）チオフエン-2-イル〕-N-（ペンタエチレンホスホリルメチルフェニル）アクリルアミド（化合物269）（60.5mg）を得た。

m.p. 295 °C(dec.)

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 1.28 (6H, d, J=7.0 Hz), 1.51-2.10 (10H, m), 2.89-3.00 (1H, m), 3.15 (2H, d, J=13.2 Hz), 6.48 (1H, d, J=15.0 Hz), 7.15-7.33 (6H, m), 7.50-7.62 (4H, m), 7.82 (1H, d, J=15.0 Hz), 8.37-8.59 (1H, m).

IR (KBr) 3057, 1672, 1618, 1543, 1510, 1412, 1356, 1327, 1250, 1232, 1165, 960, 852, 829, 793 cm⁻¹

元素分析 C₂₈H₃₂NO₂SP

Calcd. C, 70.41 ; H, 6.75 ; N, 2.93 :

Found. C, 70.06 ; H, 6.82 ; N, 2.98.

【0453】

実施例270（化合物270の製造）

窒素雰囲気下、（E）-3-〔5-（4-tert-ブチルフェニル）チオフエン-2-イル〕アクリル酸（120mg）のTHF（10ml）溶液に、室温でオキサリルクロリド（0.06ml）及びDMF1滴を加えて1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をTHF（20ml）に溶解させ、0°Cで1-（4-アミノベンジル）ホスホリナ-1-オキシド（104mg）、トリエチルアミン（0.12ml）を加え、室温で18時間攪拌した。反応系を激しく攪拌した水に加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー（エタノール／酢酸エチル1：4）及び再結晶（エタノール）によって精製し、黄色の結晶として（E）-N-（4-ペンタメチレンホスホリルメチルフェニル）-3-〔5-（4-tert-ブチルフェニル）チオフエン-2-イル〕アクリルアミド（化合物270）（82.1mg）を得た。

m.p. >300 °C

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 1.35 (9H, s), 1.50-2.22 (10H, m), 3.15 (2H, d, J=13.2 Hz), 6.53 (1H, d, J=15.4 Hz), 7.12-7.30 (4H, m), 7.42 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.49-7.60 (4H, m), 7.82 (1H, d, J=15.4 Hz), 8.79-8.98 (1H, m).

IR (KBr) 3238, 1672, 1618, 1543, 1514, 1358, 1252, 1167, 852, 793 cm⁻¹

元素分析 C₂₉H₃₄NO₂SP

Calcd. C, 70.85 ; H, 6.97 ; N, 2.85 ; P, 6.30 :

Found. C, 70.61 ; H, 6.90 ; N, 2.89 ; P, 6.17.

【0454】

実施例271 (化合物271の製造)

窒素雰囲気下、2-(4-メチルフェニル)ベンゾフラン-5-カルボン酸(130mg)のTHF(10ml)溶液に、室温でオキサリルクロリド(0.07ml)及びDMF 1滴を加えて1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をTHF(20ml)に溶解させ、0°Cで1-(4-アミノベンジル)ホスホリナン-1-オキシド(126mg)、トリエチルアミン(0.15ml)を加え、室温で3時間攪拌した。反応系を激しく攪拌した水に加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、生じた結晶を再結晶(エタノール)によって精製し、無色の結晶として2-(4-メチルフェニル)-N-(4-ペンタメチレンホスホリルメチルフェニル)ベンゾフラン-5-カルボキサミド(化合物271)(134.6mg)を得た。

m.p. 297-296 °C

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 1.42-2.16 (10H, m), 2.42 (3H, s), 3.17 (2H, d, J=13.2 Hz), 7.04 (1H, s), 7.24-7.33 (4H, m), 7.58 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.67 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.76-7.85 (3H, m), 8.14 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.15-8.19 (1H, m).

IR (KBr) 3390, 2929, 1657, 1524, 1323, 1230, 1161, 1132, 849, 824, 800, 760 cm⁻¹

元素分析 C₂₈H₂₈NO₃P

Calcd. C, 73.51 ; H, 6.17 ; N, 3.06 :

Found. C, 73.45 ; H, 5.89 ; N, 2.83.

【0455】

実施例272 (化合物272の製造)

2-(4-メチルフェニル)ベンゾフラン-6-カルボン酸(130mg)のTHF(10ml)溶液に、室温でオキサリルクロリド(0.07ml)及びジメチルホルムアミドを1滴加えて1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をTHF(20ml)に溶解させ、0°Cで1-(4-アミノベンジル)ホスホリナン-1-オキシド(126mg)、およびトリエチルアミン(0.15ml)を加え、室温で20時間攪拌した。反応系を激しく攪拌した水に加えて反応を停止し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、減圧下濃縮し、残渣を再結晶(エタノール)によって精製し、淡黄色の結晶として2-(4-メチルフェニル)-N-(4-ペンタメチレンホスホリルメチルフェニル)ベンゾフラン-6-カルボキサミド(化合物272)(149.9mg)を得た。

m.p. >300 °C

IR (KBr) 3224, 1651, 1535, 1512, 1323, 1165, 845, 820 cm⁻¹

元素分析 C₂₈H₂₈NO₃P

Calcd. C, 73.51 ; H, 6.17 ; N, 3.06 :

Found. C, 73.50 ; H, 6.17 ; N, 2.92.

【0456】

実施例273 (化合物273の製造)

7-(4-メチルスルホニルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸(100mg)のTHF(10ml)溶液に、室温でオキサリルクロリド(0.05ml)及びDMFを1滴加えて1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、残渣

をTHF (20 ml) に溶解させ、0℃で4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル) アミノメチル] アニリン (71 mg)、およびトリエチルアミン (0.1 ml) を加え、室温で16時間攪拌した。反応系を激しく攪拌した水に加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (エタノール/酢酸エチル 1:3) で分離精製し、さらに再結晶 (エタノール) によって、無色の結晶として7-(4-メチルスルホニルフェニル)-N-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル) アミノメチル] フェニル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド (化合物 273) (123 mg) を得た。

m.p. 233-235 °C

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 1.62-1.82 (4H, m), 2.21 (3H, s), 2.56-2.73 (1H, m), 3.04-3.15 (2H, m), 3.10 (3H, s), 3.31-3.43 (2H, m), 3.57 (2H, s), 3.99-4.09 (2H, m), 4.39 (2H, t, J=4.5 Hz), 7.12 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.24-7.35 (3H, m), 7.46-7.60 (5H, m), 7.74 (2H, d, J=8.6 Hz), 8.00 (2H, d, J=8.6 Hz).

IR (KBr) 3292, 1645, 1524, 1308, 1144 cm⁻¹

元素分析 C₃₁H₃₄N₂O₅S

Calcd. C, 68.11 ; H, 6.27 ; N, 5.12 ; S, 5.87:

Found. C, 67.94 ; H, 6.40 ; N, 5.09 ; S, 5.90.

【0457】

実施例 274 (化合物 274 の製造)

窒素雰囲気下、(E)-3-[5-(4-イソプロピルフェニル) チオフェン-2-イル] アクリル酸 (130 mg) のTHF (10 ml) 溶液に、室温でオキサリルクロリド (0.07 ml) 及びDMFを1滴加えて1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をTHF (20 ml) に溶解させ、0℃で4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル) アミノメチル] アニリン (116 mg)、トリエチルアミン (0.15 ml) を加え、室温で4時間攪拌した。反応系を激しく攪拌した水に加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、カラムクロマトグラフィー (エタノール/酢酸エチル 1:4) 及び、再結晶 (酢酸エチル/ヘキサン) によって精製し、黄色の結晶として (E)-3-[5-(4-イソプロピルフェニル) チオフェン-2-イル]-N-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル) アミノメチル] フェニル] アクリルアミド (化合物 274) (162.9 mg) を得た。

m.p. 187-189 °C

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 1.27 (6H, d, J=6.8 Hz), 1.54-1.84 (4H, m), 2.21 (3H, s), 2.55-2.72 (1H, m), 2.84-3.01 (1H, m), 3.30-3.44 (2H, m), 3.56 (2H, s), 3.97-4.10 (2H, m), 6.31 (1H, d, J=15.4 Hz), 7.19-7.35 (7H, m), 7.49-7.61 (4H, m), 7.84 (1H, d, J=15.4 Hz).

IR (KBr) 3315, 1664, 1606, 1535, 1512, 1408, 1335, 1169, 829, 804 cm⁻¹

元素分析 C₂₉H₃₄N₂O₂S

Calcd. C, 73.38 ; H, 7.22 ; N, 5.90 ; S, 6.76 :

Found. C, 73.12 ; H, 7.34 ; N, 5.88 ; S, 6.83.

【0458】

実施例 275 (化合物 275 の製造)

7-(4-メチルチオフェニル)-N-[4-[N-メチル-N-(4-テトラヒドロピラン-4-イル) アミノメチル] フェニル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド (110 mg) 及び過ヨウ素酸ナトリウム (48 mg) のメタノール/水 (40/15 ml) 混合溶液を室温で2日間攪拌した。減圧下濃縮後、水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (エタノール/酢酸エチル 1:1) 及び再結晶 (エタノール/酢酸エチル) で精製し、無色の結晶として7-(4-メチルスルフィ

10

20

30

40

50

ニルフェニル) - N - [4 - [N - メチル - N - (4 - テトラヒドロピラン - 4 - イル) アミノメチル] フェニル] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾオキセピン - 4 - カルボキサミド (化合物 2 7 5) (1 5 . 5 m g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 1.52-1.83 (4H, m), 2.21 (3H, s), 2.52-2.74 (1H, m), 2.77 (3H, s), 3.10 (2H, t, $J=4.4$ Hz), 3.29-3.43 (2H, m), 3.57 (2H, s), 3.98-4.10 (2H, m), 4.39 (2H, t, $J=4.4$ Hz), 7.11 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.23-7.35 (3H, m), 7.44-7.63 (5H, m), 7.71 (4H, s).

IR (KBr) 3327, 1649, 1515, 1410, 1315, 1240, 1038, 822 cm^{-1}

【 0 4 5 9 】

実施例 2 7 6 (化合物 2 7 6 の製造)

窒素雰囲気下、(E) - 3 - [5 - (4 - t e r t - ブチルフェニル) チオフェン - 2 - イル] アクリル酸 (1 3 0 m g) の THF (1 0 m l) 溶液に、室温でオキサリクロリド (0 . 0 6 m l) 及び DMF 1 滴を加えて 1 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、残渣を THF (2 0 m l) に溶解させ、0 °C で 4 - [N - メチル - N - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) アミノメチル] アニリン (1 0 9 m g) 、トリエチルアミン (0 . 1 3 m l) を加え、室温で 6 日間攪拌した。反応系を激しく攪拌した水に加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (エタノール / 酢酸エチル 1 : 4) 及び再結晶 (酢酸エチル / ヘキサン) によって精製し、黄色の結晶として (E) - 3 - [5 - (4 - t e r t - ブチルフェニル) チオフェン - 2 - イル] - N - [4 - [N - メチル - N - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) アミノメチル] フェニル] アクリルアミド (化合物 2 7 6) (1 0 7 . 3 m g) を得た。

m.p. 216-220 °C

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 1.35 (9H, s), 1.50-1.86 (4H, m), 2.21 (3H, s), 2.51-2.76 (1H, m), 3.30-3.45 (2H, m), 3.57 (2H, s), 3.99-4.10 (2H, m), 6.32 (1H, d, $J=14.8$ Hz), 7.21-7.35 (5H, m), 7.43 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.51-7.61 (4H, m), 7.84 (1H, d, $J=14.8$ Hz).

IR (KBr) 3320, 1666, 1606, 1535, 1335, 831 cm^{-1}

元素分析 $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_2\text{S} \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$

Calcd. C, 73.46 ; H, 7.44 ; N, 5.71 ;

Found. C, 73.41 ; H, 7.41 ; N, 5.83.

【 0 4 6 0 】

実施例 2 7 7 (化合物 2 7 7 の製造)

窒素雰囲気下、2 - (4 - メチルフェニル) ベンゾフラン - 5 - カルボン酸 (2 0 0 m g) の THF (1 0 m l) 溶液に、室温でオキサリクロリド (0 . 1 m l) 及び DMF 1 滴を加えて 1 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、残渣を THF (2 0 m l) に溶解させ、0 °C で 4 - [N - メチル - N - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) アミノメチル] アニリン (1 9 2 m g) 、トリエチルアミン (0 . 2 2 m l) を加え、室温で 1 8 時間攪拌した。反応系を激しく攪拌した水に加えて反応を停止し、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、生じた結晶を再結晶 (エタノール) によって精製し、無色の結晶として 2 - (4 - メチルフェニル) - N - [4 - (N - メチル - N - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) アミノメチル) フェニル] ベンゾフラン - 5 - カルボキサミド (化合物 2 7 7) (2 9 5 . 8 m g) を得た。

m.p. 233-236 °C

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 1.62-1.83 (4H, m), 2.22 (3H, s), 2.42 (3H, s), 2.57-2.72 (1H, m), 3.32-3.44 (2H, m), 3.59 (2H, s), 3.99-4.09 (2H, m), 7.03 (1H, s), 7.31-7.36 (4H, m), 7.56-7.64 (3H, m), 7.76-7.82 (3H, m), 7.87 (1H, s), 8.11 (1H, d, $J=1.4$ Hz).

IR (KBr) 3388, 2943, 1647, 1597, 1525, 1408, 1319, 1148, 794 cm^{-1}

元素分析 $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3$

Calcd. C, 76.63 ; H, 6.65 ; N, 6.16 :

Found. C, 76.61 ; H, 6.47 ; N, 6.00.

【0461】

実施例278 (化合物278の製造)

2-(4-メチルフェニル)ベンゾフラン-6-カルボン酸(200mg)のTHF(10ml)溶液に、室温でオキサリクロリド(0.1ml)及びDMFを1滴加えて1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をTHF(20ml)に溶解させ、0℃で4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノメチル]アニリン(192mg)、およびトリエチルアミン(0.22ml)を加え、室温で4時間攪拌した。反応系を激しく攪拌した水に加えて反応を停止し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー(エタノール/酢酸エチル1:4→1:2→2:1)及び再結晶(エタノール)によって精製し、淡黄色の結晶として2-(4-メチルフェニル)-N-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノメチル]フェニル]ベンゾフラン-6-カルボキサミド(化合物278)(280mg)を得た。

m.p. 224-227 °C

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 1.41-1.82 (4H, m), 2.22 (3H, s), 2.42 (3H, s), 2.56-2.74 (1H, m), 3.32-3.44 (2H, m), 3.59 (2H, s), 3.98-4.12 (2H, m), 7.02 (1H, s), 7.25-7.37 (4H, m), 7.61-7.66 (3H, m), 7.72-7.81 (3H, m), 7.92 (1H, s), 8.07 (1H, s).

IR (KBr) 3304, 1647, 1520, 1313, 822 cm⁻¹

元素分析 C₂₉H₃₀N₂O₃

Calcd. C, 76.63 ; H, 6.65 ; N, 6.16 :

Found. C, 76.79 ; H, 6.39 ; N, 6.13

【0462】

実施例279 (化合物279の製造)

(E)-3-[5-(4-メチルフェニル)チオフエン-2-イル]-N-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノメチル]フェニル]アクリルアミド(100mg)のDMF(3ml)溶液に、室温でヨウ化メチル(0.5ml)を加え2日間攪拌した。減圧下濃縮後、残渣にアセトニトリルを加え、生じた結晶をろ過によって集め、黄色の結晶としてヨウ化N,N-ジメチル-N-[4-[[(E)-3-[5-(4-メチルフェニル)チオフエン-2-イル]-2-プロペノイル]アミノ]ベンジル]-4-テトラヒドロピラニルアンモニウム(化合物279)(101.1mg)を得た。

m.p. 212-216 °C

¹H-NMR (200MHz, DMSO-d₆) δ 1.74-1.99 (2H, m), 2.09-2.22 (2H, m), 2.34 (3H, s), 2.87 (6H, br s), 3.24-3.42 (2H, m), 3.48-3.66 (1H, m), 4.00-4.11 (2H, m), 4.46 (2H, s), 6.58 (1H, d, J=15.4 Hz), 7.27 (2H, d, J=7.9 Hz), 7.44-7.58 (4H, m), 7.61 (2H, d, J=7.9 Hz), 7.76 (1H, d, J=15.4 Hz), 7.82 (2H, d, J=8.8 Hz), 10.43 (1H, s).

IR (KBr) 3165, 1675, 1606, 1525, 1155, 814 cm⁻¹

元素分析 C₂₈H₃₃N₂O₂SI · 0.5H₂O

Calcd. C, 56.28 ; H, 5.74 ; N, 4.69 :

Found. C, 56.04 ; H, 5.71 ; N, 4.71.

【0463】

実施例280 (化合物280の製造)

(E)-N-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノメチル]フェニル]-3-[5-(4-イソプロピルフェニル)チオフエン-2-イル]アクリルアミド(80mg)のDMF(5ml)溶液に、室温でヨウ化メチル(0.04ml)を加え、3日間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣にアセトニトリルを加えて生じた結

晶をろ過によって集め、黄色の結晶としてヨウ化 N, N-ジメチル-N- [4- [[(E)-3- [5- (4-イソプロピルフェニル) チオフェン-2-イル] -2-プロペノイル] アミノ] ベンジル] -4-テトラヒドロピラニルアンモニウム (化合物 280) (76.9 mg) を得た。

m.p. 217-220 °C

¹H-NMR (200MHz, DMSO-d₆) δ 1.23 (6H, d, J=7.0 Hz), 1.72-2.01 (2H, m), 2.08-2.23 (2H, m), 2.79-3.01 (1H, m), 2.87 (6H, s), 3.25-3.44 (2H, m), 3.49-3.68 (1H, m), 3.99-4.12 (2H, m), 4.46 (2H, s), 6.58 (1H, d, J=15.4 Hz), 7.33 (2H, d J=8.5 Hz), 7.44-7.57 (4H, m), 7.63 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.76 (1H, d, J=15.4 Hz), 7.82 (2H, d, J=8.8 Hz), 10.42 (1H, s).

IR (KBr) 3298, 1654, 1608, 1527, 1452, 1417, 1323, 1252, 1163, 843, 802 cm⁻¹

元素分析 C₃₀H₃₇N₂O₂SI

Calcd. C, 58.44 ; H, 6.05 ; N, 4.54 :

Found. C, 58.24 ; H, 5.83 ; N, 4.27.

【0464】

実施例 281 (化合物 281 の製造)

2- (4-メチルフェニル) -N- [4- (N-メチル-N- (テトラヒドロピラン-4-イル) アミノメチル) フェニル] ベンゾフラン-5-カルボキサミド (120 mg) の DMF (20 ml) 溶液に、室温でヨウ化メチル (0.04 ml) を加え、24 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣にエタノールを加えて生じた結晶をろ過によって集め、黄色の結晶としてヨウ化 N, N-ジメチル-N- [4- [[2- (4-メチルフェニル) ベンゾフラン-5-カルボニル] アミノ] ベンジル] -4-テトラヒドロピラニルアンモニウム (化合物 281) (142.1 mg) を得た。

m.p. 208-212 °C

¹H-NMR (200MHz, DMSO-d₆) δ 1.71-2.01 (2H, m), 2.12-2.23 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.89 (6H, s), 3.10-3.43 (2H, m), 3.48-3.69 (1H, m), 4.03-4.15 (2H, m), 4.48 (2H, s), 7.36 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.53-7.59 (3H, m), 7.77 (1H, d J=8.4 Hz), 7.85-7.99 (5H, m), 8.29 (1H, d, J=1.8 Hz), 10.52 (1H, s).

IR (KBr) 3277, 1643, 1595, 1525, 1468, 1416, 1325, 842, 820, 789, 762 cm⁻¹

元素分析 C₃₀H₃₃N₂O₃I · 1.0H₂O

Calcd. C, 58.64 ; H, 5.74 ; N, 4.56 :

Found. C, 58.98 ; H, 5.62 ; N, 4.55.

【0465】

実施例 282 (化合物 282 の製造)

7- (4-メトキシフェニル) -2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸 (150 mg) の THF (10 ml) 溶液に、室温でオキサリルクロリド (0.13 ml) 及び DMF を 1 滴加えて 1 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、残渣を THF (20 ml) に溶解させ、0 °C で 4- [N-メチル-N- (テトラヒドロピラン-4-イル) アミノメチル] アニリン (116 mg) およびトリエチルアミン (0.2 ml) を加え、室温で 4 時間攪拌した。反応系を激しく攪拌した水に加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (エタノール/酢酸エチル 1 : 4) 及び再結晶 (エタノール/ジエチルエーテル) によって精製し、淡黄色の結晶として 7- (4-メトキシフェニル) -N- [4- [N-メチル-N- (テトラヒドロピラン-4-イル) アミノメチル] フェニル] -2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボキサミド (化合物 282) (128.5 mg) を得た。

m.p. 162-164 °C

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 1.61-1.83 (4H, m), 2.21 (3H, s), 2.55-2.72 (1H, m), 3.05-3.10 (2H, m), 3.26-3.44 (4H, m), 3.57 (2H, s), 3.86 (3H, s), 3.96-4.09 (2H, m), 6.98 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.32 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.35-7.43 (2H, m), 7.48-7.57 (6

10

20

30

40

50

H, m), 7.68 (1H, br s).

IR (KBr) 3332, 1647, 1515, 1248, 818 cm^{-1}

元素分析 $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$

Calcd. C, 72.34 ; H, 6.66 ; N, 5.44 ;

Found. C, 72.25 ; H, 6.67 ; N, 5.43.

【0466】

実施例283 (化合物283の製造)

7-(4-メトキシフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸 (200 mg) の THF (10 ml) 溶液に、室温でオキサリルクロリド (0.30 ml) 及び DMF を1滴加えて1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、残渣を THF (20 ml) に溶解させ、0℃で4-[N-(4,4-エチレンジオキシシクロヘキシル)-N-メチルアミノメチル] アニリン (0.20 g) およびトリエチルアミン (0.3 ml) を加え、室温で4時間攪拌した。反応系を激しく攪拌した水に加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣の固体を再結晶 (アセトン/ジエチルエーテル) によって精製し、淡黄色の結晶として N-[4-[N-(4,4-エチレンジオキシシクロヘキシル)-N-メチルアミノメチル]フェニル]-7-(4-メトキシフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボキサミド (化合物283) (226.4 mg) を得た。

m.p. 198-201 °C

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 1.45-1.91 (8H, m), 2.21 (3H, s), 2.44-2.65 (1H, m), 3.03-3.10 (2H, m), 3.26-3.31 (2H, m), 3.57 (2H, s), 3.86 (3H, s), 3.95 (4H, s), 6.98 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.32 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.37-7.43 (2H, m), 7.46-7.60 (6H, m), 7.68 (1H, br s).

IR (KBr) 3359, 1651, 1514, 1252, 1103, 1030, 926, 830 cm^{-1}

元素分析 $\text{C}_{34}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_4\text{S} \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$

Calcd. C, 70.88 ; H, 6.75 ; N, 4.86 ;

Found. C, 70.86 ; H, 6.70 ; N, 4.77.

【0467】

実施例284 (化合物284の製造)

N-[4-[N-(4,4-エチレンジオキシシクロヘキシル)-N-メチルアミノメチル]フェニル]-7-(4-メトキシフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボキサミド (130 mg) の THF (15 ml) 溶液に室温で6N塩酸 (1 ml) を加え、66時間攪拌した。反応系に重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで洗浄した。減圧下濃縮し、生じた固体を再結晶 (酢酸エチル/ヘキササン) によって精製し、淡黄色の結晶として 7-(4-メトキシフェニル)-N-[4-[N-メチル-N-(4-オキシシクロヘキシル)アミノメチル]フェニル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボキサミド (化合物284) (78.3 mg) を得た。

m.p. 133-139 °C

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 1.74-2.19 (4H, m), 2.23 (3H, s), 2.30-2.59 (4H, m), 2.81-2.97 (1H, m), 3.04-3.10 (2H, m), 3.26-3.32 (2H, m), 3.60 (2H, s), 3.86 (3H, s), 6.98 (2H, d, $J=9.2$ Hz), 7.33 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.38-7.43 (2H, m), 7.48-7.58 (6H, m), 7.71 (1H, br s).

IR (KBr) 3273, 1711, 1651, 1605, 1515, 1408, 1317, 1248, 1180, 820 cm^{-1}

元素分析 $\text{C}_{32}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_3\text{S} \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$

Calcd. C, 72.48 ; H, 6.54 ; N, 5.28 ;

Found. C, 72.33 ; H, 6.42 ; N, 5.13.

【0468】

実施例285 (化合物285の製造)

7-(4-モルホリノフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボ

ン酸 (150 mg) 及び 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.11 g) の DMF (5 ml) 溶液に、室温で 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (0.16 g) を加え 1 時間攪拌した。反応系に 4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル) アミノメチル] アニリン (135 mg)、及びトリエチルアミン (0.11 ml) の DMF (5 ml) 溶液を加え、18 時間攪拌した。減圧下濃縮した後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をカラムクロマトグラフィー (エタノール/酢酸エチル 1:2) で精製し、黄色の結晶として N-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル) アミノメチル] フェニル]-7-(4-モルホリノフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボキサミド (化合物 285) (113.9 mg) を得た。

10

m.p. 255-259 °C

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 1.63-1.84 (4H, m), 2.21 (3H, s), 2.55-2.76 (1H, m), 3.02-3.10 (2H, m), 3.19-3.46 (8H, m), 3.58 (2H, s), 3.85-3.93 (4H, m), 3.98-4.10 (2H, m), 6.99 (2H, d, J=9.2 Hz), 7.32 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.37-7.45 (2H, m), 7.49-7.58 (6H, m), 7.67 (1H, br s).

IR (KBr) 3288, 1653, 1606, 1522, 1232, 1119, 928, 816 cm⁻¹

元素分析 C₃₄H₃₉N₃O₃S · 0.5H₂O

Calcd. C, 70.56 ; H, 6.97 ; N, 7.26 ;

Found. C, 70.43 ; H, 6.83 ; N, 7.22.

20

【0469】

実施例 286 (化合物 286 の製造)

7-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸 (150 mg) の THF (10 ml) 溶液に、室温でオキサリルクロリド (0.08 ml) 及び DMF を 1 滴加えて 1 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、残渣を THF (20 ml) に溶解させ、0 °C で 4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル) アミノメチル] アニリン (112 mg) およびトリエチルアミン (0.13 ml) を加え、室温で 18 時間攪拌した。反応系を激しく攪拌した水に加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (エタノール/酢酸エチル 1:3) 及び再結晶 (エタノール) によって精製し、無色の結晶として 7-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-N-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル) アミノメチル] フェニル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボキサミド (化合物 286) (183.2 mg) を得た。

30

m.p. 193-194 °C

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 1.52-1.83 (4H, m), 2.21 (3H, s), 2.54-2.72 (1H, m), 3.04-3.10 (2H, m), 3.23-3.44 (4H, m), 3.57 (2H, s), 3.98-4.09 (2H, m), 6.01 (2H, s), 6.88 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.01-7.07 (2H, m), 7.29-7.38 (4H, m), 7.46-7.58 (4H, m), 7.68 (1H, br s).

IR (KBr) 3334, 1647, 1506, 1475, 1408, 1313, 1232, 1041, 818 cm⁻¹

40

元素分析 C₃₁H₃₂N₂O₄S

Calcd. C, 70.43 ; H, 6.10 ; N, 5.30 ;

Found. C, 70.28 ; H, 5.94 ; N, 5.14.

【0470】

実施例 287 (化合物 287 の製造)

7-(4-エトキシフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸 (200 mg) の THF (10 ml) 溶液に、室温でオキサリルクロリド (0.11 ml) および DMF 1 滴を加え 1 時間攪拌した。減圧下濃縮した後、残渣を THF (20 ml) に溶解させ、0 °C で 4-(4,4-エチレンジオキシシクロヘキシル)-N-メチルアミノメチル] アニリン (0.19 g) およびトリエチルアミン (0.18 ml

50

）のTHF（5ml）溶液に加え、室温で16時間攪拌した。反応系に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をカラムクロマトグラフィー（エタノール／酢酸エチル1：3）および再結晶（酢酸エチル／ジイソプロピルエーテル）で精製し、無色の結晶として7-（4-エトキシフェニル）-N-[4-[N-（4，4-エチレンジオキシシクロヘキシル）-N-メチルアミノメチル]フェニル]-2，3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド（化合物287）（119.1mg）を得た。さらに母液を濃縮し粗生成物（91.5mg）を得た。

m.p. 172-174 °C

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 1.44 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.51-1.88 (8H, m), 2.20 (3H, s), 2.44-2.64 (1H, m), 3.08 (2H, t, J=4.6 Hz), 3.56 (2H, s), 3.95 (4H, s), 4.08 (2H, q, J=7.0 Hz), 4.36 (2H, t, J=4.6 Hz), 6.96 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.05 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.32 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.40-7.56 (8H, m).

IR (KBr) 3350, 1651, 1515, 1493, 1242, 1101, 922, 829, 802 cm⁻¹

元素分析 C₃₅H₄₀N₂O₅

Calcd. C, 73.92 ; H, 7.09 ; N, 4.93 ;

Found. C, 73.82 ; H, 7.01 ; N, 4.90.

【0471】

実施例288（化合物288の製造）

7-（4-エトキシフェニル）-N-[4-[N-（4，4-エチレンジオキシシクロヘキシル）-N-メチルアミノメチル]フェニル]-2，3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド（151.5mg）のTHF（10ml）溶液に室温で3N塩酸（2ml）を加え、22時間攪拌した。反応系に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し得られた、無色の固体を再結晶（酢酸エチル／ジイソプロピルエーテル）によって精製し、無色の結晶として7-（4-エトキシフェニル）-N-[4-[N-メチル-N-（4-オキシシクロヘキシル）アミノメチル]フェニル]-2，3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド（化合物288）（103.5mg）を得た。

m.p. 146-148 °C

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 1.44 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.80-2.19 (4H, m), 2.23 (3H, s), 2.29-2.59 (4H, m), 2.83-2.98 (1H, m), 3.04-3.12 (2H, m), 3.61 (2H, s), 4.08 (2H, q, J=7.0 Hz), 4.34-4.39 (2H, m), 6.96 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.05 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.33 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.41-7.57 (8H, m).

IR (KBr) 3329, 1709, 1645, 1518, 1495, 1242, 825 cm⁻¹

元素分析 C₃₃H₃₆N₂O₄ · 0.25H₂O

Calcd. C, 74.91 ; H, 6.95 ; N, 5.29 ;

Found. C, 74.68 ; H, 6.92 ; N, 5.28.

【0472】

実施例289（化合物289の合成）

4-[1-（4-メチルフェニルスルホニル）ピペリジン-4-イル]-6，7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-8-カルボン酸（200mg）のTHF（10ml）溶液に、室温でオキサリルクロリド（0.08ml）及びDMF1滴を加え1時間攪拌した。減圧下濃縮した後、残渣をTHF（20ml）に溶解させ、0°Cで4-[N-メチル-N-（テトラヒドロピラン-4-イル）アミノメチル]アニリン（114mg）、トリエチルアミン（0.2ml）のTHF（5ml）溶液に加えた。室温で3時間攪拌した後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー（エタノール／酢酸エチル1：3）及び再結晶（エタノール）で精製し、無色の結晶として4-[1-（4-メチルフェニルスルホニル）ピペリジン-4-イル]-N-[4-[N-メチル-N-（テトラヒドロピラン-4-イル）アミノメチル]フェニル]-6，7-ジヒドロ-5H-ベンゾシク

10

20

30

40

50

ロヘプテンー 8-カルボキサミド (化合物 289) (203.5 mg) を得た。

m.p. 175-176 °C

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 1.66-1.81 (4H, m), 1.83-1.92 (4H, m), 2.04-2.17 (2H, m), 2.21 (3H, s), 2.26-2.43 (3H, m), 2.45 (3H, s), 2.65-2.71 (2H, m), 2.76-2.86 (2H, m), 3.30-3.45 (2H, m), 3.57 (2H, s), 3.87-4.10 (4H, m), 6.97-7.13 (3H, m), 7.29-7.37 (5H, m), 7.55 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.58 (1H, s), 7.68 (2H, d, J=8.2 Hz).

IR (KBr) 3346, 1647, 1518, 1344, 1159, 926, 725, 546 cm⁻¹

元素分析 C₃₇H₄₅N₃O₄S

Calcd. C, 70.78 ; H, 7.22 ; N, 6.69 ;

Found. C, 70.71 ; H, 7.14 ; N, 6.46.

10

【0473】

実施例 290 (化合物 290 の製造)

7-(5-メチル-2-チエニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸 (340mg) を THF (3.4ml) に溶解し、室温攪拌下、オキサリルクロライド (0.198ml)、DMF (一滴) を加え、室温にて 2 時間攪拌した。減圧下溶媒を除去し、得られた残渣の THF 溶液 (5.1ml) を、4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル) アミノメチル] アニリン (308mg)、トリエチルアミン (0.473ml) の THF 溶液 (5.1ml) 中に、氷冷攪拌下滴下し、室温にて 13 時間攪拌した。反応液を水中に加え、酢酸エチルにて抽出した。飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/エタノール=2/1) にて精製し、ヘキサン/酢酸エチルにて再結晶し、N-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル) アミノメチル] フェニル]-7-(5-メチル-2-チエニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド (化合物 290) (20mg) を得た。

20

m.p. 129-130°C

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 1.50-1.82 (4H, m), 2.21 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.65 (1H, m), 3.08 (2H, t, J=4.6Hz), 3.37 (2H, dt, J=11.2, 3.2Hz), 3.58 (2H, s), 4.04 (2H, m), 4.37 (2H, t, J=4.6Hz), 6.92 (1H, d, J=5.2Hz), 7.04 (1H, d, J=5.2Hz), 7.18-7.52 (7H, m), 7.51-7.56 (2H, m)

IR (KBr) 3294, 1653, 1597, 1514, 1498, 1456, 1406, 1315, 1248, 733 cm⁻¹

30

【0474】

実施例 291 (化合物 291 の製造)

7-(3-チエニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸 (240mg) を THF (10ml) に溶解し、室温攪拌下、オキサリルクロライド (0.15ml)、DMF (一滴) を加え、室温にて 1.5 時間攪拌した。減圧下溶媒を除去し、得られた残渣の THF 溶液 (6ml) を、4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル) アミノメチル] アニリン (247mg)、トリエチルアミン (0.35ml) の THF 溶液 (10ml) 中に、氷冷攪拌下滴下し、室温にて 14 時間攪拌した。反応液を水中に加え、酢酸エチルにて抽出した。飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/エタノール=2/1) にて精製し、ヘキサン/酢酸エチルにて再結晶し、N-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル) アミノメチル] フェニル]-7-(3-チエニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド (化合物 291) (180mg) を得た。

40

m.p. 194-195°C

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 1.60-1.84 (4H, m), 2.22 (3H, s), 2.69 (1H, m), 3.09 (2H, t, J=4.6Hz), 3.36 (2H, dt, J=11.2, 2.6Hz), 3.60 (2H, s), 4.04 (2H, m), 4.34 (2H, t, J=4.6Hz), 7.03 (1H, d, J=8.4Hz), 7.25-7.42 (7H, m), 7.47 (1H, dd, J=8.4, 2.2Hz), 7.54 (1H, s), 7.58 (1H, s), 7.67 (1H, s)

IR (KBr) 3306, 1645, 1604, 1514, 1496, 1456, 1408, 1321, 1230, 781 cm⁻¹

元素分析 C₂₈H₃₀N₂O₃S

50

Calcd. C, 70.86; H, 6.37; N, 5.90:

Found. C, 70.74; H, 6.16; N, 5.92

【0475】

実施例292（化合物292の製造）

7-（4-メチル-2-チエニル）-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸（250mg）をTHF 10mlに溶解し、室温攪拌下、オキサリルクロライド（0.145ml）、DMF（一滴）を加え、室温にて2時間攪拌した。減圧下溶媒を除去し、得られた残渣の塩化メチレン溶液（10ml）を、4-〔N-メチル-N-（テトラヒドロピラン-4-イル）アミノメチル〕アニリン（250mg）、トリエチルアミン（0.35ml）のTHF溶液（5ml）中に、氷冷攪拌下滴下し、室温にて13時間攪拌した。反応液を水中に加え、酢酸エチルにて抽出した。飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／エタノール＝2／1）にて精製し、ヘキサン／酢酸エチルにて再結晶し、N-〔4-〔N-メチル-N-（テトラヒドロピラン-4-イル）アミノメチル〕フェニル〕-7-（4-メチル-2-チエニル）-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド（化合物292）（185mg）を得た。

m.p. 147-148°C

¹H-NMR（200MHz, CDCl₃）δ 1.60-1.80（4H, m）, 2.21（3H, s）, 2.31（3H, s）, 2.64（1H, m）, 3.06（2H, t, J=4.2Hz）, 3.37（2H, dt, J=11.4, 2.8Hz）, 3.57（2H, s）, 4.04（2H, m）, 4.33（2H, t, J=4.2Hz）, 6.82（1H, d, J=1.2Hz）, 6.99（1H, d, J=8.4Hz）, 7.04（1H, d, J=1.2Hz）, 7.19（1H, s）, 7.41-7.57（5H, m）, 7.67（1H, s）

IR（KBr）3292, 1653, 1597, 1514, 1456, 1406, 1315, 1246, 733cm⁻¹

元素分析 C₂₉H₃₂N₂O₃S・0.5H₂O

Calcd. C, 69.99; H, 6.68; N, 5.63:

Found. C, 69.85; H, 6.43; N, 5.68

【0476】

実施例293（化合物293の製造）

7-（4-フルオロフェニル）-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸（137mg）をTHF（5.0ml）に溶かし、DMF（1滴）、オキサリルクロライド（0.085ml）を加え、室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧下、除去し、残渣をTHF（5.0ml）に溶かした。この溶液にTHF（5.0ml）に溶かした4-〔（N-メチル-N-テトラヒドロピラン-4-イル）アミノメチル〕アニリン（117mg）及びトリエチルアミン（0.135ml）を加え、室温で1時間攪拌した。水（50ml）を加え、酢酸エチル（100ml及び50ml）で抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、除去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製し、さらに、再結晶を行い、7-（4-フルオロフェニル）-N-〔4-〔（N-メチル-N-テトラヒドロピラン-4-イル）アミノメチル〕フェニル〕-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸アミド（化合物293）（149mg、64%）を淡黄色針状結晶として得た。

mp 177-178 °C.

IR（KBr）3351, 2938, 1649, 1632, 1595, 1518, 1491, 1412, 1316, 1219, 829cm⁻¹.

¹H NMR（200MHz, CDCl₃）δ 1.69-1.77（4H, m）, 2.21（3H, s）, 2.60-2.70（1H, m）, 3.09（2H, t, J=4.2Hz）, 3.37（2H, td, J=11.1, 2.9Hz）, 3.58（2H, s）, 4.04（2H, d, J=10.6Hz）, 4.37（2H, t, J=4.7Hz）, 7.04-7.16（3H, m）, 7.29-7.56（8H, m）.

Anal. Calcd. for C₃₀H₃₁FN₂O₃; C, 74.05, H, 6.42, N, 5.76.

Found; C, 73.90, H, 6.35, N, 5.53.

【0477】

実施例294（化合物294の製造）

6-（4-メチルフェニル）-2H-チオクロメン-3-カルボン酸（0.36 g, 1.28 mmol）のジクロロメタン（5 ml）懸濁液に0°Cにてシュウ酸クロリド（0.33 ml, 3.84 mmol）

とN,N-ジメチルホルムアミド (1 滴) を加え室温にて1時間攪拌した。溶媒を留去しテトラヒドロフラン (3 ml) 溶液とし、この溶液にアニリン (0.31 g, 1.41 mmol) とトリエチルアミン (0.54 ml, 3.84 mmol) のテトラヒドロフラン (2 ml) 溶液を滴下し3時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる粉末をヘキサンで洗浄し、6-(4-メチルフェニル)-N-(4-((N-メチル-N-テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ)メチル)フェニル-2H-チオクロメン-3-カルボキサミド (化合物294) (0.45 g, 72%) を淡黄色粉末として得た。

融点 200 °C。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 7.32-7.36 (3H, m), 7.21-7.28 (4H, m), 7.07 (1H, d, J=8.2), 6.92-6.99 (4H, m), 3.50-3.66 (2H, m), 3.48 (2H, s), 3.20 (2H, s), 2.86-3.00 (2H, m), 2.20-2.37 (1H, m), 2.03 (3H, s), 1.78 (3H, s), 1.08-1.46 (4H, m).

Anal. Calcd for C₃₀H₃₂N₂O₂S · 0.25H₂O: C; 73.66, H; 6.70, N; 5.73.

Found: C; 73.84, H; 6.60, N; 5.84.

【0478】

実施例295 (化合物295の製造)

6-(4-メチルフェニル)-2H-チオクロメン-3-カルボン酸 (226 mg, 0.785 mmol) のテトラヒドロフラン懸濁液 (7 ml) にオキザリルクロリド (0.21 ml, 2.35 mmol) とN,N-ジメチルホルムアミド (1 滴) を加え、室温にて1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、テトラヒドロフラン溶液 (5 ml) とし、この溶液に(E)-4-((N-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-N-メチル)アミノメチル)アニリン (202 mg, 0.864 mmol) とトリエチルアミン (0.33 ml, 2.35 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (2 ml) を滴下し、15時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル:エタノール (2:1) 溶出部より(E)-N-(4-((N-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-N-メチル)アミノ)メチル)フェニル-6-(4-メチルフェニル)-2H-チオクロメン-3-カルボキサミド (化合物295) (160 mg, 41%) を得、酢酸エチル/ヘキサンより再結晶し、融点149 °Cの黄色結晶を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.73 (1H, br s), 7.42-7.58 (6H, m), 7.22-7.38 (5H, m), 3.81 (2H, d, J=0.8), 3.59 (2H, s), 3.55-3.68 (1H, m), 2.42-2.61 (1H, m), 2.40 (3H, s), 2.21 (3H, s), 1.86-2.20 (4H, m), 1.23-1.57 (4H, m).

Anal. Calcd for C₃₁H₃₄N₂O₄S · 1.25H₂O: C; 71.44, H; 7.06, N; 5.37.

Found: C; 71.12, H; 6.53, N; 5.51.

【0479】

実施例296 (化合物296の製造)

6-(4-メチルフェニル)-2H-チオクロメン-3-カルボン酸 (204 mg, 0.708 mmol) のテトラヒドロフラン懸濁液 (6 ml) にオキザリルクロリド (0.19 ml) とN,N-ジメチルホルムアミド (1 滴) を加え、室温にて1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、テトラヒドロフラン溶液 (5 ml) とし、この溶液に4-((N-(2-メトキシエチル)-N-メチル)アミノメチル)アニリン (153 mg, 0.802 mmol) とトリエチルアミン (0.30 ml) のテトラヒドロフラン溶液 (2 ml) を滴下し、15時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル:エタノール (2:1) 溶出部よりN-(4-((N-(4-メトキシエチル)-N-メチル)アミノメチル)フェニル)-6-(4-メチルフェニル)-2H-チオクロメン-3-カルボキサミド (化合物296) (170 mg, 52%) を得、酢酸エチル/ヘキサンより再結晶し、融点101 °Cの黄色結晶を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.67 (1H, br s), 7.41-7.57 (6H, m), 7.20-7.38 (5H, m), 3.82 (2H, t, J=0.8), 3.56 (2H, s), 3.53 (2H, t, J=5.8), 3.35 (3H, s), 2.61 (2H, t, J=5

10

20

30

40

50

.8), 2.40 (3H, s), 2.28 (3H, s).

Anal. Calcd for $C_{28}H_{30}N_2O_2S \cdot 0.25H_2O$: C; 72.62, H; 6.64, N; 6.05.

Found: C; 72.43, H; 6.39, N; 6.36.

【0480】

実施例297 (化合物297の製造)

7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸 (292 mg, 0.987 mmol) のテトラヒドロフラン懸濁液 (10 ml) に 0℃にてオキザリルクロリド (0.26 ml) と N,N-ジメチルホルムアミド (1 滴) を加え、室温にて 1.5 時間攪拌した。溶媒を留去後、テトラヒドロフラン溶液 (8 ml) とし、この溶液に、4-(N-(2-エトキシカルボニルエチル)-N-メチル) アミノメチル アニリン (233 mg, 0.987 mmol) と トリエチルアミン (0.42 ml) のテトラヒドロフラン溶液 (2 ml) を 0℃にて滴下し、室温にて 17 時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル溶出部より N-(4-(N-(2-エトキシカルボニルエチル)-N-メチル) アミノメチル) フェニル-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボキサミド (化合物297) (408 mg, 80%) を得、アセトン/エタノールより再結晶し、融点 124℃の無色結晶を得た。

^1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 7.89 (1H, br s), 7.38-7.58 (7H, m), 7.22-7.30 (4H, m), 4.14 (2H, q, J=7.4), 3.48 (2H, s), 3.25 (2H, dt, J=5.4, 1.4), 3.05 (2H, t, J=5.4), 2.74 (2H, t, J=6.8), 2.51 (2H, t, J=6.8), 2.39 (3H, s), 2.19 (3H, s), 1.25 (3H, t, J=7.4).

Anal. Calcd for $C_{31}H_{34}N_2O_3S$: C; 72.34, H; 6.66, N; 5.44.

Found: C; 72.32, H; 6.43, N; 5.45.

【0481】

実施例298 (化合物298の製造)

7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸 (222 mg, 0.750 mmol) のテトラヒドロフラン懸濁液 (7 ml) に 0℃にてオキザリルクロリド (0.26 ml, 2.97 mmol) と N,N-ジメチルホルムアミド (1 滴) を加え、室温にて 2 時間攪拌した。溶媒を留去後、テトラヒドロフラン溶液 (5 ml) とし、この溶液に、2-[(4-アミノベンジル) (メチル) アミノ] エタノール (149 mg, 0.825 mmol) と トリエチルアミン (0.31 ml, 2.25 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (2 ml) を 0℃にて滴下し、室温にて 3 日攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル:メタノール:トリエチルアミン (5:1:0.6) 溶出部より N-(4-(N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチル) アミノメチル) フェニル-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボキサミド (化合物298) (310 mg, 90%) を得た。融点 138℃。

^1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 2.62 (2H, t, J=5.2 Hz), 3.07 (2H, t, J=5.6 Hz), 3.28 (2H, t, J=5.6 Hz), 3.58 (2H, s), 3.64 (2H, t, J=5.2 Hz), 7.23-7.32 (4H, m), 7.40-7.59 (7H, m), 7.74 (1H, br s).

【0482】

実施例299 (化合物299の製造)

6-(4-メチルフェニル)-2-ピリジンアクリル酸 (160mg, 0.67mmol) を DMF (5ml) に懸濁し 0℃で 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (99mg, 0.73mmol)、4-[N-メチル-N-(4-テトラヒドロピラニル)アミノメチル]アニリン (162mg, 0.74mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (192mg, 1.00mmol)、トリエチルアミン (0.28ml, 2.01mmol)、4-ジメチルアミノピリジン (10mg) を順に加えて室温で 17 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し残留物に酢酸エチル (40ml) を加え水 (5ml, 3ml×2)、飽和重曹水 (3ml×3)、飽和食塩水 (3ml) で順に洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し残留物をカ

ラムクロマトグラフィー(シリカゲル15g, 酢酸エチル/メタノール=9/1)に付した。目的画分を減圧濃縮してN-[4-[N-メチル-N-(4-テトラヒドロピラニル)アミノメチル]フェニル]-6-(4-メチルフェニル)-2-ピリジンアクリルアミド(化合物299)(259mg, 0.59mmol, 88%)を得た。

IR (KBr): 1667, 1634, 1601, 1537, 1514 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.55-1.85 (4H, m), 2.21 (3H, s), 2.43 (3H, s), 2.55-2.75 (1H, m), 3.30-3.45 (2H, m), 3.58 (2H, s), 3.95-4.10 (2H, m), 7.20-7.50 (5H, m), 7.45-7.85 (6H, m), 7.98 (2H, d, $J=8.2\text{Hz}$).

【0483】

実施例300(化合物300の製造)

7-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸をDMF(5ml)に溶解し1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(67mg, 0.50mmol)、4-[N-メチル-N-(4-テトラヒドロピラニル)アミノメチル]アニリン(109mg, 0.49mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(130mg, 0.68mmol)、トリエチルアミン(0.189ml, 1.36mmol)、4-ジメチルアミノピリジン(3mg)を加えて室温で18時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し酢酸エチル(60ml)を加えて水(5ml $\times$ 3)、飽和重曹水(3ml $\times$ 3)、飽和食塩水(5ml)で順に洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル15g, 酢酸エチル)に付した。目的画分を減圧濃縮し酢酸エチルを加え不溶物を濾取した。不溶物を酢酸エチルで洗浄後、減圧乾燥して7-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-N-[4-[N-メチル-N-(4-テトラヒドロピラニル)アミノメチル]フェニル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド(化合物300)(187mg, 0.36mmol, 81%)を得た。

IR (KBr): 1653, 1597, 1514 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.55-1.85 (4H, m), 2.21 (3H, s), 2.55-2.80 (1H, m), 3.00-3.15 (2H, m), 3.30-3.45 (2H, m), 3.58 (2H, s), 3.95-4.15 (2H, m), 4.30-4.45 (2H, m), 6.01 (2H, s), 6.88 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 6.95-7.10 (3H, m), 7.20-7.65 (7H, m).

【0484】

実施例301(化合物301の製造)

7-モルホリノ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸(200mg, 0.73mmol)をDMF(6ml)に溶解し0 $^{\circ}\text{C}$ で1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(108mg, 0.80mmol)、4-[N-メチル-N-(4-テトラヒドロピラニル)アミノメチル]アニリン(176mg, 0.80mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(209mg, 1.09mmol)、トリエチルアミン(0.304ml, 2.18mmol)、4-ジメチルアミノピリジン(3mg)を加えて室温で13時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し残留物に酢酸エチル(40ml)を加え水(5ml $\times$ 3)、飽和重曹水(5ml $\times$ 3)、飽和食塩水(5ml)で順に洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル15g, 酢酸エチル/メタノール=1/0 $\rightarrow$ 9/1)に付した。目的画分を減圧濃縮しジエチルエーテルを加え不溶物を濾取した。不溶物をジエチルエーテルで洗浄後、減圧乾燥してN-[4-[N-メチル-N-(4-テトラヒドロピラニル)アミノメチル]フェニル]-7-モルホリノ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド(化合物301)(248mg, 0.52mmol, 71%)を得た。

IR (KBr): 1655, 1597, 1507 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.5-1.85 (4H, m), 2.21 (3H, s), 2.55-2.75 (1H, m), 3.0-3.15 (6H, m), 3.3-3.45 (2H, m), 3.57 (2H, s), 3.8-3.9 (4H, m), 3.95-4.1 (2H, m), 4.29 (2H, t, $J=4.7\text{Hz}$), 6.8-7.0 (3H, m), 7.15-7.35 (3H, m), 7.5-7.6 (2H+1H(amide-H), m).

【0485】

実施例302(化合物302の製造)

7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸(140mg, 0.50 mmol)をDMF(6ml)に溶解し0 $^{\circ}\text{C}$ で1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(74mg, 0.55mmol)、4-[N-(2-ピリミジニル)アミノメチル]アニリン(100mg, 0.50mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(144mg, 0.75mmol)を加えて室温で22時間攪拌した。

反応液を減圧濃縮し残留物に酢酸エチル(40ml)を加え水(5ml)、飽和重曹水(5ml×3)、飽和食塩水(5ml)で順に洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、約3mlまで減圧濃縮し析出した不溶物を濾取した。不溶物を酢酸エチルで洗浄後、減圧乾燥してN-[4-[N-(2-ピリミジニル)アミノメチル]フェニル]-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド(化合物302)(129mg, 0.28mmol, 56%)を得た。

IR (KBr): 1647, 1591, 1518 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.34 (3H, s), 2.9-3.05 (2H, m), 4.2-4.35 (2H, m), 4.46 (2H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 6.57 (1H, t, $J=4.8\text{Hz}$), 7.04 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.2-7.35 (5H, m), 7.5-7.75 (7H, m), 8.27 (2H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 9.91 (1H, s).

【0486】

実施例303(化合物303の製造)

7-(2-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸(180mg, 0.66mmol)、4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノメチル]アニリン(160mg, 0.73mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(98mg, 0.73mmol)、DMF(10ml)の混合物に0°Cで1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(190mg, 0.99mmol)、トリエチルアミン(0.276ml, 1.98mmol)を加えて室温で24時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し酢酸エチル(40ml)を加えて飽和重曹水(5ml×3)、飽和食塩水(5ml)で順に洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル15g, 酢酸エチル)に付した。目的画分を減圧濃縮し酢酸エチルを加え不溶物を濾取した。不溶物を酢酸エチルで洗浄後、減圧乾燥して7-(2-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)-N-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノメチル]フェニル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド(化合物303)(217mg, 0.46 mmol, 69%)を得た。

IR (KBr): 1647, 1628, 1611, 1595, 1522 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.35-1.8 (4H, m), 2.10 (3H, s), 2.4-2.7 (1H, m), 2.9-3.1 (2H, m), 3.15-3.4 (2H, m), 3.52 (2H, s), 3.8-4.0 (2H, m), 4.25-4.45 (2H, m), 4.42 (3H, s), 7.16 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.26 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.40 (1H, s), 7.66 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.92 (1H, dd, $J=1.9, 8.4\text{Hz}$), 8.19 (1H, d, $J=1.9\text{Hz}$).

【0487】

実施例304(化合物304の製造)

7-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸(69mg, 0.25mmol)、4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノメチル]アニリン(61mg, 0.28mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(38mg, 0.28mmol)、DMF(4ml)の混合物に0°Cで1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(97mg, 0.51mmol)、トリエチルアミン(0.106ml, 0.76mmol)を加えて室温で2日間攪拌した。反応液を減圧濃縮し酢酸エチルを加えて飽和重曹水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル10g, 酢酸エチル)に付した。目的画分を減圧濃縮し酢酸エチルを加え不溶物を濾取した。不溶物を酢酸エチルで洗浄後、減圧乾燥して7-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)-N-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノメチル]フェニル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド(化合物304)(84mg, 0.18mmol, 70%)を得た。

IR (KBr): 1649, 1630, 1597, 1518 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.35-1.8 (4H, m), 2.10 (3H, s), 2.45-2.7 (1H, m), 2.95-3.1 (2H, m), 3.15-3.4 (2H, m), 3.51 (2H, s), 3.8-4.0 (2H, m), 4.20 (3H, s), 4.3-4.45 (2H, m), 7.22 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.26 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.35 (1H, s), 7.64 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.76 (1H, dd, $J=2.2, 8.4\text{Hz}$), 7.99 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$).

【0488】

実施例305(化合物305の製造)

1-メチル-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸塩酸塩(386mg)をDMF(12.0ml)に溶解し、塩化チオニル(0.26ml)を

10

20

30

40

50

加え、室温で30分間攪拌した。溶媒を減圧下、留去し、残渣をジクロロメタン(10.0ml)に溶解した。4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ]メチル]アニリン(310mg)とトリエチルアミン(0.82ml)をジクロロメタン(4.0ml)に溶解し、先に調製した酸クロリド溶液を0℃で滴下した。混合物を0℃で10分間攪拌した後、室温で22時間攪拌した。反応混合物に水(100ml)を加え、ジクロロメタン(100mlエ2)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(75g、酢酸エチル：エタノール=9：1)で精製し、さらにエタノールから再結晶を行うことにより1-メチル-7-(4-メチルフェニル)-N-[[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミド(化合物305)(250mg、43%)を得た。

10

mp 178-181℃.

¹H NMR (200MHz, CDCl₃) δ 1.64-1.76 (4H, m), 2.21 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.66 (1H, septet, J=5.3Hz), 2.96 (2H, t, J=4.4Hz), 3.09 (3H, s), 3.30-3.43 (2H + 2H, m), 3.58 (2H, s), 4.01-4.06 (2H, m), 6.88 (1H, d, J=8.6Hz), 7.23 (2H, d, J=8.0Hz), 7.30 (2H, d, J=8.4Hz), 7.42, (1H, s), 7.461 (2H, d, J=8.2Hz), 7.466 (1H, dd, J=8.3, 2.3Hz), 7.535 (2H, d, J=8.4Hz), 7.539 (1H, d, J=2.6Hz), 7.58 (1H, s).

IR (KBr) 3337, 2949, 2851, 1653, 1516, 1501, 1341, 1304, 1238, 818, 521 cm⁻¹.

Anal. Calcd. for C₃₂H₂₇N₃O₂: C, 77.54; H, 7.52; N, 8.48.

Found: C, 77.51; H, 7.43; N, 8.44.

20

【0489】

実施例306(化合物306の製造)

4-エトキシフェニルボロン酸(252mg)と7-ブロモ-1-メチル-N-[[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミド(613mg)を水：エタノール：トルエン(1：1：10、18.0ml)に溶解し、炭酸カリウム(420mg)を加えた。この混合物をアルゴン雰囲気下で30分間攪拌し、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(59mg)を加え、アルゴン雰囲気下で17時間加熱還流をした。反応混合物を酢酸エチル(200ml)で希釈し、水(50ml)及び飽和食塩水(50ml)でそれぞれ洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(75g、酢酸エチル：エタノール=9：1)で精製し、さらにエタノールから再結晶を行うことにより7-(4-エトキシフェニル)-1-メチル-N-[[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミド(化合物306)(230mg、35%)を得た。

30

mp 150.5-152℃.

¹H NMR (200MHz, CDCl₃) δ 1.44 (3H, t, J=7.0Hz), 1.64-1.77 (4H, m), 2.21 (3H, s), 2.57-2.72 (1H, m), 2.96 (2H, t, J=4.5Hz), 3.08 (3H, s), 3.31-3.43 (2H + 2H, m), 3.57 (2H, s), 4.01-4.09 (2H, m), 4.07 (2H, q, J=7.0Hz), 6.88 (1H, d, J=8.4Hz), 6.95 (2H, d, J=8.8Hz), 7.30 (2H, d, J=8.6Hz), 7.40-7.55 (1H + 1H + 1H + 1H, concealed under 7.45 and 7.53), 7.47 (2H, d, J=9.0Hz), 7.53 (2H, d, J=8.8Hz).

40

IR (KBr) 3372, 2955, 2847, 1680, 1605, 1595, 1518, 1503, 1314, 1240, 1194, 812 cm⁻¹.

Anal. Calcd. for C₃₃H₃₉N₃O₃0.5H₂O: C, 74.13; H, 7.54; N, 7.86.

Found: C, 74.34; H, 7.31; N, 7.96.

【0490】

実施例307(化合物307の製造)

4-エチルフェニルボロン酸(227mg)と7-ブロモ-1-メチル-N-[[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミド(611mg)を水：エタノール：ト

50

ルエン（１：１：１０、１８．０ｍｌ）に溶解し、炭酸カリウム（４１８ｍｇ）を加えた。この混合物をアルゴン雰囲気下で３０分間攪拌し、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム（５９ｍｇ）を加え、アルゴン雰囲気下で１７時間加熱還流をした。反応混合物を酢酸エチル（２００ｍｌ）で希釈し、水（５０ｍｌ）及び飽和食塩水（５０ｍｌ）でそれぞれ洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（７５ｇ、酢酸エチル：エタノール＝９：１）で精製し、さらにエタノールから再結晶を行うことにより７－（４－エチルフェニル）－１－メチル－Ｎ－〔４－〔〔Ｎ－メチル－Ｎ－（テトラヒドロピラン－４－イル）アミノ〕メチル〕フェニル〕－２，３－ジヒドロ－１－ベンゾアゼピン－４－カルボン酸アミド（化合物３０７）（２５２ｍｇ、３９％）を得た。

10

mp 164-165°C.

¹H NMR (200MHz, CDCl₃) δ 1.27 (3H, t, J=7.6Hz), 1.66-1.76 (4H, m), 2.21 (3H, s), 2.54-2.70 (1H, m), 2.69 (2H, q, J=7.7Hz), 2.96 (2H, t, J=4.7Hz), 3.09 (3H, s), 3.29-3.43 (4H, m), 3.57 (2H, s), 4.01-4.06 (2H, m), 6.89 (1H, d, J=8.6Hz), 7.26 (2H, d, J=8.4Hz), 7.30 (2H, d, J=8.8Hz), 7.40 (1H, s), 7.48 (1H, dd, J=8.6, 2.2 Hz), 7.49 (2H, d, J=9.2Hz), 7.54 (2H, d, J=8.8Hz), 7.55 (1H, d, J=2.2Hz), 1H was concealed under 7.40-7.56.

IR (KBr) 3364, 2946, 2851, 1653, 1514, 1341, 1304, 1233, 1188, 824, 575, 519 cm⁻¹.

Anal. Calcd. for C₃₃H₃₉N₃O₂: C, 77.76; H, 7.71; N, 8.24.

20

Found: C, 77.81; H, 7.64; N, 8.27.

【０４９１】

実施例３０８（化合物３０８の製造）

４－トリフルオロフェニルボロン酸（１９０ｍｇ）と７－ブロモ－１－メチル－Ｎ－〔４－〔〔Ｎ－メチル－Ｎ－（テトラヒドロピラン－４－イル）アミノ〕メチル〕フェニル〕－２，３－ジヒドロ－１－ベンゾアゼピン－４－カルボン酸アミド（４０３ｍｇ）を水：エタノール：トルエン（１：１：１０、１８．０ｍｌ）に溶解し、炭酸カリウム（２７６ｍｇ）を加えた。この混合物をアルゴン雰囲気下で３０分間攪拌し、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム（３９ｍｇ）を加え、アルゴン雰囲気下で１７時間加熱還流をした。反応混合物を酢酸エチル（２００ｍｌ）で希釈し、水（５０ｍｌ）及び飽和食塩水（５０ｍｌ）でそれぞれ洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（７５ｇ、酢酸エチル：エタノール＝９：１）で精製し、さらにエタノールから再結晶を行うことにより１－メチル－Ｎ－〔４－〔〔Ｎ－メチル－Ｎ－（テトラヒドロピラン－４－イル）アミノ〕メチル〕フェニル〕－７－（４－トリフルオロメチルフェニル）－２，３－ジヒドロ－１－ベンゾアゼピン－４－カルボン酸アミド（化合物３０８）（１７７ｍｇ、３９％）を得た。

30

mp 187.5-188.5°C

¹H NMR (200MHz, CDCl₃) δ 1.69-1.77 (4H, m), 2.21 (3H, s), 2.57-2.72 (1H, m), 2.98 (2H, t, J=4.6Hz), 3.12 (3H, s), 3.37 (2H, td, J=11.2, 3.3Hz), 3.38 (2H, t, J=4.7Hz), 3.57 (2H, s), 4.01-4.06 (2H, m), 6.91 (1H, d, J=8.4Hz), 7.30 (2H, d, J=8.4Hz), 7.42 (1H, s), 7.49 (1H, dd, J=8.4, 2.2Hz), 7.54 (2H, d, J=8.4Hz), 7.55 (1H, s), 7.58 (1H, d, J=2.2Hz), 7.66 (4H, s).

40

IR (KBr) 2949, 2847, 1651, 1603, 1516, 1325, 1163, 1115, 1073, 847, 812cm⁻¹.

Anal. Calcd. for C₃₂H₃₃F₃N₃O₂: C, 69.93; H, 6.24; N, 7.65.

Found: C, 69.66; H, 6.20; N, 7.71.

【０４９２】

実施例３０９（化合物３０９の製造）

４－（４－モルホリノ）フェニルボロン酸（２０８ｍｇ）と７－ブロモ－１－メチル－Ｎ－〔４－〔〔Ｎ－メチル－Ｎ－（テトラヒドロピラン－４－イル）アミノ〕メチル〕フェニル〕－２，３－ジヒドロ－１－ベンゾアゼピン－４－カルボン酸アミド（４０６ｍｇ）を水：

50

エタノール：トルエン（１：１：１０、１８．０ｍｌ）に溶解し、炭酸カリウム（２７８ｍｇ）を加えた。この混合物をアルゴン雰囲気下で３０分間攪拌し、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム（３９ｍｇ）を加え、アルゴン雰囲気下で１７時間加熱還流をした。反応混合物を酢酸エチル（２００ｍｌ）で希釈し、水（５０ｍｌ）及び飽和食塩水（５０ｍｌ）でそれぞれ洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（７５ｇ、酢酸エチル：エタノール＝９：１）で精製し、さらにエタノールから再結晶を行うことにより１－メチル－Ｎ－〔４－〔〔Ｎ－メチル－Ｎ－（テトラヒドロピラン－４－イル）アミノ〕メチル〕フェニル〕－7－〔４－（４－モルホリノ）フェニル〕－２，３－ジヒドロ－１－ベンゾアゼピン－４－カルボン酸アミド（化合物３０９）（２４７ｍｇ、５２％）を得た。

10

mp 209-211℃.

¹H NMR (200MHz, CDCl₃) δ 1.64-1.77 (4H, m), 2.21 (3H, s), 2.57-2.75 (1H, m), 2.96 (2H, t, J=5.2Hz), 3.09 (3H, s), 3.20 (2H, t, J=4.8Hz), 3.18-3.22 (2H, m), 3.33-3.43 (4H, m), 3.58 (2H, s), 3.89 (4H, t, J=4.8Hz), 4.01-4.06 (2H, m), 6.88 (1H, d, J=8.4Hz), 6.97 (2H, d, J=8.8Hz), 7.30 (2H, d, J=8.8Hz), 7.41-7.56 (8H, m).

IR (KBr) 2953, 2847, 1653, 1607, 1514, 1505, 1311, 1232, 1119, 926, 814, 735cm⁻¹.

Anal. Calcd. for C₃₅H₄₂N₄O₅: C, 74.18; H, 7.47; N, 9.89.

Found: C, 74.17; H, 7.39; N, 9.98

【０４９３】

参考例１８７

20

p-ニトロベンジルアミン塩酸塩（３．７７ｇ）、４H-テトラヒドロピラン-4-オン（２ｇ）、トリエチルアミン（２．８ｍｌ）を１，２-ジクロロエタン（５０ｍｌ）に懸濁し、氷冷下、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム（５．９２ｇ）を加え、窒素雰囲気下、室温で４時間攪拌した。氷冷下、アセトアルデヒド（１．５ｍｌ）、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム（５．９２ｇ）を加え、窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、水酸化ナトリウム水溶液を用いて中和後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラム（酢酸エチル／ヘキサン）により精製し、N-（4-ニトロベンジル）-N-（テトラヒドロピラン-4-イル）エチルアミン（４．０ｇ）を黄色オイルとして得た。

30

¹H-NMR(δ ppm, CDCl₃) 1.01(3H, t, J=6.9Hz), 1.52-1.73(4H, m), 2.59(2H, q, J=6.9Hz), 2.68-2.83(1H, m), 3.34(2H, dt, J=3.6, 11.2Hz), 3.73(2H, s), 3.99-4.06(2H, m), 7.54(2H, d, J=9.0Hz), 8.16(2H, d, J=9.0Hz).

IR(neat) ν: 2951, 2841, 1599, 1520cm⁻¹.

【０４９４】

参考例１８８

N-（４-ニトロベンジル）-N-（テトラヒドロピラン-４-イル）エチルアミン（４．０ｇ）を酢酸（１００ｍｌ）に溶かし、還元鉄（４．２ｇ）を加え、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、酢酸エチルを加え、析出物をろ去した。ろ液を水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラム（メタノール／トリエチルアミン／酢酸エチル）により精製し、４-（N-エチル-N-（テトラヒドロピラン-４-イル）アミノメチル）アニリン（２．３ｇ）を赤色オイルとして得た。

40

¹H-NMR(δ ppm, CDCl₃) 1.00(3H, t, J=7.1Hz), 1.52-1.70(4H, m), 2.54(2H, q, J=7.1Hz), 2.66-2.82(1H, m), 3.26-3.39(2H, m), 3.52(2H, s), 3.59(2H, br), 3.95-4.04(2H, m), 6.64(2H, d, J=8.5Hz), 7.12(2H, d, J=8.5Hz).

【０４９５】

参考例１８９

p-ニトロベンズアルデヒド（５ｇ）、２-アミノ-１，３-プロパンジオール（３．０ｇ）を１，２-ジクロロエタン（７５ｍｌ）に懸濁し、氷冷下、トリアセトキシ水素化ほう

50

う素ナトリウム (9.8 g) を加え、窒素雰囲気下、室温で 3.5 時間撹拌した。氷冷下、37%ホルマリン (3 ml)、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム (9.8 g) を加え、窒素雰囲気下、室温で一晩撹拌した。水を加え、濃縮後、水酸化ナトリウム水溶液を用いて中和、食塩で飽和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥し、減圧下、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラム (酢酸エチル) により精製し、2-(N-メチル-N-(4-ニトロベンジル)アミノ)-1,3-プロパンジオール (3.0 g) を淡黄色結晶として得た。

mp 65-66°C.

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3) 2.31(3H,s), 2.93-3.06(1H,m), 3.64-3.80(4H,m), 3.92(2H,s), 7.49(2H,d,J=8.8Hz), 8.20(2H,d,J=8.8Hz).

IR(KBr) ν : 3349, 2942, 2884, 1520 cm^{-1} .

Anal. Calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 54.99; H, 6.71; N, 11.66.

Found: C, 55.14; H, 6.61; N, 11.55.

【0496】

参考例 190

2-(N-メチル-N-(4-ニトロベンジル)アミノ)-1,3-プロパンジオール (2.9 g) をエタノール (50 ml) に溶かし、5%パラジウム炭素 (0.15 g) を用いて、室温で 2 時間接触還元した。触媒をろ去後、ろ液の溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラム (メタノール/トリエチルアミン/酢酸エチル) により精製し、2-(N-(4-アミノベンジル)-N-メチルアミノ)-1,3-プロパンジオール (0.6 g) を淡黄色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3) 2.26(3H,s), 2.37(2H,br), 2.91-2.99(1H,m), 3.55-3.73(6H,m), 6.65(2H,d,J=8.4Hz), 7.08(2H,d,J=8.4Hz).

IR(KBr) ν : 3347, 2942, 2880, 1615 cm^{-1} .

Anal. Calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$: C, 62.30; H, 8.65; N, 13.21.

Found: C, 62.37; H, 8.79; N, 13.24.

【0497】

参考例 191

p-ニトロベンズアルデヒド (5 g)、サルコシンメチルエステル塩酸塩 (4.6 g)、トリエチルアミン (4.6 ml) を 1,2-ジクロロエタン (50 ml) に懸濁し、氷冷下、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム (9.8 g) を加え、窒素雰囲気下、室温で 4 時間撹拌した。水を加え、濃縮後、水酸化ナトリウム水溶液を用いて中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラム (酢酸エチル/ヘキサン) により精製し、N-(4-ニトロベンジル)サルコシンメチルエステル (6.3 g) を無色オイルとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3) 2.39(3H,m), 3.33(2H,s), 3.73(3H,s), 3.80(2H,s), 7.55(2H,d,J=8.8Hz), 8.19(2H,d,J=8.8Hz). IR(neat) ν : 2951, 2847, 1748 cm^{-1} .

【0498】

参考例 192

N-(4-ニトロベンジル)サルコシンメチルエステル (5.96 g) を酢酸 (100 ml) に溶かし、還元鉄 (7 g) を少量ずつ加え、室温で一晩撹拌した。溶媒を留去し、酢酸エチルを加え、析出物をろ去した。ろ液を水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、N-(4-アミノベンジル)サルコシンメチルエステル (3.0 g) を赤色オイルとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3) 2.36(3H,m), 3.22(2H,s), 3.55(2H,s), 3.65(2H,br), 3.70(3H,s), 6.65(2H,d,J=8.6Hz), 7.11(2H,d,J=8.6Hz).

IR(neat) ν : 3364, 2949, 1744 cm^{-1} .

【0499】

参考例 193

p-ニトロベンズアルデヒド (5 g)、3-メトキシプロピルアミン (3.1 g) を 1, 2-ジクロロエタン (50 ml) に溶かし、氷冷下、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム (9.8 g) を加え、窒素雰囲気下、室温で 3 時間攪拌した。氷冷下、37%ホルマリン (3 ml)、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム (9.8 g) を加え、窒素雰囲気下、室温で 3 時間攪拌した。水を加え、濃縮後、水酸化ナトリウム水溶液を用いて中和後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗後、1 N 塩酸で逆抽出した。水層を酢酸エチルで洗浄後、1 N 水酸化ナトリウム水溶液を用いて中和、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、N-(3-メトキシプロピル)-N-メチル-4-ニトロベンジルアミン (5.6 g) を黄色オイルとして得た。

10

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3) 1.72-1.85(2H,m), 2.20(3H,s), 2.47(2H,t,J=7.3Hz), 3.33(3H,s), 3.43(2H,t,J=6.4Hz), 3.58(2H,s), 7.50(2H,d,J=9.0Hz), 8.18(2H,d,J=9.0Hz).

IR(neat) ν : 2805, 1605, 1520 cm^{-1} .

【0500】

参考例 194

N-(3-メトキシプロピル)-N-メチル-4-ニトロベンジルアミン (5.5 g) を酢酸 (70 ml) に溶かし、還元鉄 (6.4 g) を少量ずつ加え、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、酢酸エチルを加え、析出物をろ去した。ろ液を水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、4-((N-3-メトキシプロピル-N-メチル)アミノメチル)アニリン (4.4 g) を赤色オイルとして得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3) 1.71-1.85(2H,m), 2.16(3H,s), 2.42(2H,t,J=7.4Hz), 3.32(3H,s), 3.37(2H,s), 3.41(2H,t,J=6.6Hz), 3.61(2H,br), 6.64(2H,d,J=8.4Hz), 7.08(2H,d,J=8.4Hz).

IR(neat) ν : 2946, 2795, 1615 cm^{-1} .

【0501】

参考例 195

7-(4-メチルフェニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1-ベンゾオキセピン-5-オン (1 g) をエタノール (50 ml) に溶かし、氷冷下、水素化ほう素ナトリウム (0.3 g) を加えた。室温で 30 分間攪拌し、水を加え濃縮した。酢酸エチルで抽出し、有機層を水洗後、濃縮した。残渣をビス(2-メトキシエチル)エーテル (20 ml) に溶かし、塩酸 (5 ml) を加え、75°C、1 時間加熱攪拌した。水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去した。析出した 7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン (0.78 g) をヘキサンを用いてろ取、無色結晶として得た。

30

mp 98-100°C.

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3) 2.38(3H,s), 2.65-2.74(2H,m), 4.27(2H,t,J=4.9Hz), 6.01(1H,dt,J=11.7, 4.4Hz), 6.39(1H,d,J=11.7Hz), 7.01(1H,d,J=8.0Hz), 7.23(2H,d,J=8.2Hz), 7.31-7.38(2H,m), 7.45(2H,d,J=8.0Hz).

40

IR(KBr) ν : 3025, 1491 cm^{-1} .

Anal. Calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}$: C, 86.41; H, 6.82.

Found: C, 86.17; H, 6.61.

【0502】

参考例 196

氷冷下、ジメチルホルムアミド (0.2 ml) に塩化スルフリル (0.17 ml) を滴下し、窒素雰囲気下、室温で 10 分間攪拌した。7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン (0.3 g) を加え、窒素雰囲気下、90°C、3 時間加熱した。氷水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去し、7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒド

50

ロー 1-ベンゾオキセピン-4-スルホニルクロリド (0.36 g) を淡黄色結晶として得た。

mp 162-166°C.

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3) 2.40(3H, s), 3.27(2H, t, $J=4.7\text{Hz}$), 4.41(2H, t, $J=4.7\text{Hz}$), 7.11(1H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 7.26(2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.44(2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.57-7.62(2H, m), 7.70(1H, s)

IR(KBr) ν : 3027, 1634, 1493 cm^{-1} .

Anal. Calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{ClO}_3\text{S}$: C, 60.98; H, 4.52.

Found: C, 61.14; H, 4.26.

【0503】

10

参考例 197

アルゴン雰囲気下、(E)-3-(5-ブロモチオフェン-2-イル)アクリル酸エチル (1.00 g)、4-イソプロピルフェニルホウ酸 (0.86 g) 及び炭酸カリウム (1.12 g) のトルエン/エタノール/水 (40/4/4 ml) 混合溶液を、室温で1時間攪拌した。反応系にテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0.14 g) を加え18時間加熱還流した。室温まで冷却後、有機層を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、残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン 1:9) で分離精製し、淡黄色の結晶として (E)-3-[5-(4-イソプロピルフェニル)チオフェン-2-イル]アクリル酸メチル (0.83 g) を得た。

m.p. 117-119 °C

20

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 1.27 (6H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 2.94-3.00 (1H, m), 3.80 (3H, s), 6.22 (1H, d, $J=15.8\text{ Hz}$), 7.24-7.28 (4H, m), 7.54 (2H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.76 (1H, d, $J=15.8\text{ Hz}$).

IR (KBr) 1718, 1622, 1436, 1306, 1230, 1203, 1165, 806 cm^{-1}

元素分析 $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{S}$

Calcd. C, 71.30 ; H, 6.33 ; S, 11.20 ;

Found. C, 71.22 ; H, 6.33 ; S, 11.23.

【0504】

参考例 198

(E)-3-[5-(4-イソプロピルフェニル)チオフェン-2-イル]アクリル酸メチル (0.75 mg) の THF/エタノール (10/10 ml) 混合溶液に、室温で2N水酸化ナトリウム水溶液 (2.0 ml) を加え、20時間攪拌した。減圧下濃縮後、残渣に1N塩酸 (10 ml) を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮して生じた結晶をろ過によって集め、淡黄色の結晶として (E)-3-[5-(4-イソプロピルフェニル)チオフェン-2-イル]アクリル酸 (639.7 mg) を得た。

30

m.p. 216-219 °C

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 1.28 (6H, d, $J=7.0\text{ Hz}$), 2.86-3.01 (1H, m), 6.22 (1H, d, $J=15.7\text{ Hz}$), 7.23-7.33 (4H, m), 7.56 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.85 (1H, d, $J=15.7\text{ Hz}$).

IR (KBr) 2966, 1668, 1608, 1414, 1302, 1263, 1228, 804 cm^{-1}

40

元素分析 $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{S}$

Calcd. C, 70.56 ; H, 5.92 ; S, 11.77 ;

Found. C, 70.23 ; H, 5.94 ; S, 11.62.

【0505】

参考例 199

アルゴン雰囲気下、(E)-3-(5-ブロモチオフェン-2-イル)アクリル酸メチル (0.23 g)、4-tert-ブチルフェニルホウ酸 (0.3 g) 及び炭酸カリウム (0.26 g) のトルエン/エタノール/水 (20/2/2 ml) 混合物を、室温で1時間攪拌した。反応系にテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (32 mg) を加え、18時間加熱還流した。室温まで冷却後、有機層に酢酸エチルを加え、飽和食塩水で洗浄

50

し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン 1 : 9）で分離精製し、淡黄色の結晶として（E）-3-[5-(4-tert-ブチルフェニル)チオフェン-2-イル]アクリル酸メチル（240 mg）を得た。この化合物はこれ以上精製せずに次の反応に用いた。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 1.34 (9H, s), 3.80 (3H, s), 6.22 (1H, d, $J=15.8$ Hz), 7.21-7.30 (2H, m), 7.42 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.55 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.76 (1H, d, $J=15.8$ Hz).

IR (KBr) 1716, 1622, 1436, 1302, 1232, 1207, 1165, 972, 806 cm^{-1}

【0506】

参考例 200

10

（E）-3-[5-(4-tert-ブチルフェニル)チオフェン-2-イル]アクリル酸メチル（190 mg）の THF／エタノール（15 / 15 ml）混合溶液に、室温で 2 N 水酸化ナトリウム水溶液（2.0 ml）を加え 1 8 時間攪拌した。反応系に 1 N 塩酸（5 ml）を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を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、析出した結晶をろ過によって集めた。結晶をヘキサンで洗浄し、黄色の結晶として（E）-3-[5-(4-tert-ブチルフェニル)チオフェン-2-イル]アクリル酸（149.7 mg）を得た。この化合物はこれ以上精製せずに次の反応に用いた。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 1.35 (9H, s), 6.22 (1H, d, $J=15.6$ Hz), 7.20-7.29 (2H, m), 7.43 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.56 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.85 (1H, d, $J=15.6$ Hz).

20

IR (KBr) 2962, 1678, 1612, 1414, 1302, 1232, 806 cm^{-1}

【0507】

参考例 201

4'-メチルアセトフェノン（10.0 g）のエタノール（100 ml）溶液に室温で塩酸ヒドロキシアミン（7.77 g）及び酢酸ナトリウム（9.63 g）の水溶液（50 ml）を加え、24 時間加熱還流した。冷却後濃縮し、1 N 塩酸（150 ml）を加えた。酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン 1 : 3）で分離精製し、無色の結晶として 4'-メチルアセトフェノンオキシム（10.89 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 2.28 (3H, s), 2.37 (3H, s), 7.19 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.53 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 8.55-8.69 (1H, m).

30

【0508】

参考例 202

4'-メチルアセトフェノンオキシム（10.46 g）の DMF（250 ml）溶液に、0 °C で水素化ナトリウム（60 %, 3.08 g）を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応系に 4-フルオロベンズアルデヒド（9.57 g）の THF（300 ml）を加え 5 日間攪拌した。反応系に 1 N 塩酸（200 ml）を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン 1 : 5）で分離精製し無色の結晶として 4-(4'-メチル- α -メチルベンジリデンアミノオキシ)ベンズアルデヒド（11.23 g）を得た。

40

m.p. 96-98 °C

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 2.41 (3H, s), 2.47 (3H, s), 7.25 (2H, d, $J=7.8$ Hz), 7.43 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.69 (2H, d, $J=7.8$ Hz), 7.88 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 9.93 (1H, s).

IR (KBr) 1699, 1597, 1576, 1498, 1232, 1207, 1149, 916, 820 cm^{-1}

元素分析 $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_2$

Calcd. C, 75.87 ; H, 5.97 ; N, 5.53 ;

Found. C, 75.73 ; H, 6.04 ; N, 5.48.

【0509】

50

参考例 203

4-(4'-メチル- α -メチルベンジリデンアミノオキシ)ベンズアルデヒド(5.0 g)の1N塩酸/酢酸(80 ml)溶液を100-110℃で24時間攪拌した。室温まで冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン1:9)で分離精製し、無色の結晶として2-(4-メチルフェニル)ベンゾフラン-5-アルデヒド(1.50 g)を得た。

m.p. 162-164 °C

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 2.41 (3H, s), 7.06 (1H, s), 7.28 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.62 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.77 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.84 (1H, dd, $J=8.4, 1.8$ Hz), 8.11 (1H, d, $J=1.8$ Hz), 10.06 (1H, s).

10

IR (KBr) 1697, 1292, 1271, 824, 798 cm^{-1}

元素分析 $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{O}_2$

Calcd. C, 81.34 ; H, 5.12 ;

Found. C, 81.21 ; H, 5.11.

【0510】

参考例 204

2-(4-メチルフェニル)ベンゾフラン-5-カルボアルデヒド(500 mg)及び1-メチルシクロヘキセン(1.2 ml)のDMF(15 ml)溶液に室温で亜塩素酸ナトリウム(80%, 1.5 g)及びリン酸二水素ナトリウム(1.5 g)の水溶液(9 ml)を加え、3時間攪拌した。反応系に1N塩酸を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層をチオ硫酸ナトリウム、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、析出した結晶をろ過によって集めた。結晶をジエチルエーテルで洗浄し、無色の結晶として2-(4-メチルフェニル)ベンゾフラン-5-カルボン酸(395 mg)を得た。

20

m.p. 279-283 °C

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 2.38 (3H, s), 7.34 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 7.48 (1H, s), 7.70 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.84 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 7.92 (1H, dd, $J=8.8, 1.2$ Hz), 8.26 (1H, d, $J=1.2$ Hz).

IR (KBr) 2989, 1689, 1416, 1291, 768 cm^{-1}

30

元素分析 $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{O}_3$

Calcd. C, 76.18 ; H, 4.79 ;

Found. C, 76.11 ; H, 4.74.

【0511】

参考例 205

バニリン酸エチル(2.50 g)及びトリエチルアミン(3.6 ml)のジクロロメタン(50 ml)溶液に、0℃でトリフルオロメタンスルホン酸無水物(2.6 ml)を加え1.5時間攪拌した。反応系を水(15 ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン1:15)で分離精製し、黄色の油状物として3-メトキシ-4-トリフルオロメタンスルホニルオキシ安息香酸エチル(3.96 g)を得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 1.41 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 3.99 (3H, s), 4.41 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 7.28 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.67-7.72 (2H, m).

IR (neat) 1726, 1606, 1502, 1466, 1427, 1292, 1246, 1207, 1142, 1109, 1030, 833, 768, 617 cm^{-1}

【0512】

参考例 206

3-メトキシ-4-トリフルオロメタンスルホニルオキシ安息香酸エチル(3.95 g)、4-メチルフェニルアセチレン(1.54 g)及びトリエチルアミン(5.0 ml)の

50

DMF (40 ml) 溶液にビストリフェニルホスフィンパラジウムジクロリド (0.25 g) を加え、100 °C で3時間攪拌した。室温まで冷却後、水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン 1 : 9) 及び再結晶 (酢酸エチル/ヘキサン) によって精製し、淡黄色の結晶として3-メトキシ-4-[2-(4-メチルフェニル)エチニル]安息香酸エチル (2.02 g) を得た。

m.p. 71-73 °C

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 1.41 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.37 (3H, s), 3.97 (3H, s), 4.39 (2H, q, J=7.1 Hz), 7.16 (2H, d, J=7.9 Hz), 7.47 (2H, d, J=7.9 Hz), 7.53 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.57 (1H, d, J=1.6 Hz), 7.63 (1H, dd, J=8.0, 1.6 Hz).

IR (KBr) 1711, 1410, 1294, 1236, 1099, 1036, 812, 762 cm⁻¹

元素分析 C₁₉H₁₈O₃

Calcd. C, 77.53 ; H, 6.16 ;

Found. C, 77.48 ; H, 6.01.

【0513】

参考例207

3-メトキシ-4-(4-メチルフェニル)エチニル安息香酸エチル (1.5 g) 及び塩化ピリジニウム (9.0 g) の混合物を200 °C で2時間攪拌した。100 °C まで冷却後、DMF (20 ml) を加えた。さらに室温まで冷却し、1N塩酸を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、析出した結晶をろ過によって集めた。結晶をジエチルエーテル及びヘキサンで洗浄し、淡黄色の結晶として2-(4-メチルフェニル)ベンゾフラン-6-カルボン酸 (0.84 g) を得た。

m.p. 270-272 °C

¹H-NMR (200MHz, DMSO-d₆) δ 2.38 (3H, s), 7.35 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.47 (1H, s), 7.72 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.85-7.89 (3H, m), 8.11 (1H, s).

IR (KBr) 2972, 1677, 1612, 1498, 1413, 1300, 1230, 798 cm⁻¹

元素分析 C₁₆H₁₂O₃

Calcd. C, 76.18 ; H, 4.79 ;

Found. C, 76.05 ; H, 4.54.

【0514】

参考例208

7-(4-メチルチオフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸エチル (198.5 mg) のTHF (20 ml) 溶液に、0 °C で70% 3-クロロ過安息香酸 (317 mg) を加えた。0 °C で30分、さらに室温で1時間攪拌した。反応系にチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え数分間攪拌後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン 1 : 1) で分離精製し、無色の結晶として7-(4-メチルスルホニルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸エチル (221.8 mg) を得た。

m.p. 150-153 °C

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 1.37 (3H, t, J=7.2 Hz), 3.03 (2H, t, J=4.5 Hz), 3.10 (3H, s), 4.30 (2H, q, J=7.2 Hz), 4.33 (2H, t, J=4.5 Hz), 7.10 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.50 (1H, dd, J=8.4, 2.2 Hz), 7.60 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.65 (1H, s), 7.75 (2H, d, J=8.4 Hz), 8.01 (2H, d, J=8.4 Hz).

IR (KBr) 1693, 1595, 1485, 1302, 1252, 1230, 1213, 1146, 1092, 825 cm⁻¹

元素分析 C₂₀H₂₀O₅S

Calcd. C, 64.50 ; H, 5.41 ; S, 8.61 ;

Found. C, 64.36 ; H, 5.40 ; S, 8.53.

【0515】

10

20

30

40

50

参考例 209

7-(4-メチルスルホニルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸エチルの(180 mg)のTHF/エタノール(5/5 ml)混合溶液に、室温で1 N水酸化ナトリウム水溶液(1 ml)を加え4日間攪拌した。反応系に1 N塩酸(10 ml)を加えた後、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチルで抽出した後、減圧下濃縮し、生じた結晶をろ過によって集めた。結晶を水、エタノール及びジエチルエーテルで洗浄し、無色の結晶として7-(4-メチルスルホニルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸(148.2 mg)を得た。

m.p. 275 °C (dec.)

¹H-NMR (200MHz, DMSO-d₆) δ 2.84-2.94 (2H, m), 3.25 (3H, s), 4.23-4.34 (2H, m), 7.10 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.64-7.75 (2H, m), 7.92-8.04 (5H, m).

IR (KBr) 3018, 1674, 1308, 1267, 1147, 829, 783, 760, 636, 546cm⁻¹

元素分析 C₁₈H₁₆O₅S · 0.2H₂O

Calcd. C, 62.13 ; H, 4.75 ; S, 9.21 ;

Found. C, 62.19 ; H, 4.69 ; S, 9.06.

【0516】

参考例 210

4-ブロモチオフェノール(24.8 g)、4-ブロモ酪酸エチル(30.7 g)及び炭酸カリウム(36.2 g)のDMF(100 ml)混合物を、室温で終夜攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮した後、残渣にメタノール(120 ml)及び1 N水酸化ナトリウム水溶液(240 ml)を加え、室温で終夜攪拌した。反応系に水を加え、酢酸エチルで洗浄した。水層に濃塩酸を酸性になるまで加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を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、無色のプリズム晶として4-(4-ブロモフェニルチオ)酪酸(31.8 g)を得た。

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 1.87-2.02 (2H, m), 2.53 (2H, t, J=7.1 Hz), 2.96 (2H, t, J=7.2 Hz), 7.21 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.41 (2H, d, J=8.8 Hz).

IR (KBr) 1699 cm⁻¹

元素分析 C₁₀H₁₁O₂BrS

Calcd. C, 43.65 ; H, 4.03 ;

Found. C, 43.70 ; H, 3.93.

【0517】

参考例 211

4-(4-ブロモフェニルチオ)酪酸(31.8 g)及びポリリン酸(250 g)の混合物を、100 °Cで1時間攪拌した。反応混合物を氷/水に加え酢酸エチルで抽出した。有機層を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、褐色のプリズム晶として7-ブロモ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1-ベンゾチエピン-5-オン(13.6 g)を得た。

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 2.22-2.35 (2H, m), 2.94-3.08 (4H, m), 7.33 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.44 (1H, dd, J=8.0, 2.6 Hz), 7.96 (1H, d, J=2.6 Hz).

IR (KBr) 1682 cm⁻¹

元素分析 C₁₀H₉OBrS

Calcd. C, 46.71 ; H, 3.53 ;

Found. C, 46.71 ; H, 3.45.

【0518】

参考例 212

7-ブロモ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1-ベンゾチエピン-5-オン(13.5 g)の炭酸ジメチル(200 ml)溶液に室温で、ナトリウムメトキシド(14.2 g)を加え、窒素雰囲気下で8時間加熱還流した。反応系に1 N塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び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

10

20

30

40

50

を留去して、褐色のプリズム晶とし7-ブロモ-5-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸メチル (11.5 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 2.40-2.84 (6H, m), 3.16-3.27 (2H, m), 3.75 (3H, s), 4.47-4.56 (1H, m), 7.33 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.47 (1H, dd, $J=8.4, 2.6$ Hz), 7.99 (1H, d, $J=2.6$ Hz).

IR (KBr) 1750 cm^{-1}

元素分析 $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{O}_3\text{BrS}$

Calcd. C, 45.73 ; H, 3.52 ;

Found. C, 46.01 ; H, 3.48.

【0519】

10

参考例 213

7-ブロモ-5-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸メチル (24.94 g) の THF (200 ml) 溶液を -20°C に冷却した。反応系に水素化ホウ素ナトリウム (2.99 g) のメタノール (30 ml) 溶液を滴下した。反応系の温度を $-15 \sim -20^\circ\text{C}$ に保ち1時間攪拌後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣 (24.38 g) を THF (200 ml) に溶解させ、トリエチルアミン (26 ml) を加えた。 0°C で塩化メタンスルホニル (9.2 ml) を滴下し、 0°C で30分、室温で15時間攪拌した。反応系に1, 8-ジアザビシクロ [5, 4, 0] -7-ウンデセン (17.9 g) を滴下し3時間攪拌後、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、残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン1:10) で分離精製した。減圧下濃縮し、生じた結晶を再結晶 (酢酸エチル/ヘキサン) によって精製し、淡黄色の結晶として7-ブロモ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸メチル (11.00 g) を得た。

20

m.p. $94-95^\circ\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 2.94-3.00 (2H, m), 3.15-3.21 (2H, m), 3.83 (3H, s), 7.28-7.33 (2H, m), 7.51 (1H, d, $J=1.2$ Hz), 7.70 (1H, s).

元素分析 $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{O}_2\text{BrS}$

Calcd. C, 48.17 ; H, 3.71 ;

Found. C, 48.37 ; H, 3.77.

30

【0520】

参考例 214

アルゴン雰囲気下、7-ブロモ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸メチル (1.5 g)、4-メトキシフェニルホウ酸 (0.84 g) 及び炭酸カリウム (1.39 g) のトルエン/エタノール/水 (50/5/5 ml) 混合物を、室温で1時間攪拌した。反応系にテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0.17 g) を加え、24時間加熱還流した。冷却後、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン1:15 $\rightarrow$ 1:9 $\rightarrow$ 1:4 $\rightarrow$ 1:2) で分離精製し、淡黄色の結晶として7-(4-メトキシフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸メチル (1.40 g) を得た。

40

m.p. $117-120^\circ\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 2.97-3.04 (2H, m), 3.19-3.25 (2H, m), 3.84 (3H, s), 3.86 (3H, s), 6.98 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.39 (1H, dd, $J=8.0, 2.2$ Hz), 7.48-7.54 (3H, m), 7.57 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 7.88 (1H, br s).

IR (KBr) 1716, 1630, 1606, 1520, 1479, 1431, 1281, 1250, 1221, 1186, 1020, 835, 814 cm^{-1}

元素分析 $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{S}$

Calcd. C, 69.91 ; H, 5.56 ;

Found. C, 70.22 ; H, 5.65.

50

【0521】

参考例 215

7-(4-メトキシフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸メチル (0.50 g) のエタノール/THF (10/10 ml) 溶液に、室温で 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (2 ml) を加え 18 時間攪拌した。反応系に 1 N 塩酸 (2 ml) を加え、減圧下濃縮した。水を加え、析出物をろ過によって集めた。2-プロパノール、ジエチルエーテル及びヘキサンで洗浄し、淡黄色の固体として 7-(4-メトキシフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸 (508 mg) を得た。この化合物はこれ以上精製せずに次の反応に用いた。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, DMSO- d_6) δ 2.87 (2H, t, $J=5.7$ Hz), 3.11 (2H, t, $J=5.7$ Hz), 3.80 (3H, s), 7.01 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.33-7.42 (2H, m), 7.50-7.55 (2H, m), 7.62 (2H, d, $J=8.8$ Hz).

IR (KBr) 3356, 1633, 1608, 1518, 1358, 1246, 1178, 1020, 825 cm^{-1}

【0522】

参考例 216

アルゴン雰囲気下、7-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸メチル (0.70 g)、4-モルホリノフェニルホウ酸 (581.3 mg) 及び炭酸カリウム (0.65 g) のトルエン/エタノール/水 (20/2/2 ml) 混合物を、室温で 1 時間攪拌した。反応系にテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0.14 g) を加え、20 時間加熱還流した。冷却後、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ジクロロメタン 1:4) で分離精製し、黄色の結晶として 7-(4-モルホリノフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸メチル (664.4 mg) を得た。

m.p. 154-156 $^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 2.97-3.02 (2H, m), 3.20-3.25 (6H, m), 3.84 (3H, s), 3.87-3.91 (4H, m), 6.98 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.35-7.43 (1H, m), 7.49-7.58 (4H, m), 7.88 (1H, s).

IR (KBr) 1709, 1606, 1520, 1448, 1274, 1242, 1232, 120, 926, 816 cm^{-1}

元素分析 $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{S}$

Calcd. C, 69.26 ; H, 6.08 ; N, 3.67 ;

Found. C, 69.43 ; H, 6.01 ; N, 3.81.

【0523】

参考例 217

7-(4-モルホリノフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸メチル (0.55 g) のエタノール/THF (30/30 ml) 溶液に、室温で 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (1.8 ml) を加え 6 日間攪拌した。さらに 2 時間加熱還流した後、1 N 塩酸 (1.8 ml) を加え、生じた固体をろ過によって集めた。エタノール及びジエチルエーテルで洗浄し、黄色の粉末として 7-(4-モルホリノフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸 (502.2 mg) を得た。

m.p. 280 $^{\circ}\text{C}$ (dec.)

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, DMSO- d_6) δ 2.88 (2H, t, $J=5.3$ Hz), 3.05-3.25 (6H, m), 3.67-3.82 (4H, m), 7.02 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.43-7.54 (2H, m), 7.61 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.75 (1H, s), 7.81 (1H, s).

IR (KBr) 2967, 1709, 1684, 1608, 1520, 1232, 1120, 926, 814 cm^{-1}

元素分析 $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{S}$

Calcd. C, 68.64 ; H, 5.76 ; N, 3.81 ;

Found. C, 68.68 ; H, 5.62 ; N, 3.69.

【0524】

参考例 218

10

20

30

40

50

アルゴン雰囲気下、7-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸メチル(1.5 g)、3,4-メチレンジオキシフェニルホウ酸(0.92 g)及び炭酸カリウム(1.39 g)のトルエン/エタノール/水(50/5/5 ml)混合物を、室温で1時間攪拌した。反応系にテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0.29 g)を加え、16時間加熱還流した。冷却後、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン1:2)で分離精製し、淡黄色の結晶として7-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸メチル(1.55 g)を得た。

m.p. 126-129 °C

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 2.97-3.06 (2H, m), 3.19-3.24 (2H, m), 3.84 (3H, s), 6.01 (2H, s), 6.88 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.02-7.08 (2H, m), 7.35 (1H, dd, J=8.0, 1.8 Hz), 7.50 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.53 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.87 (1H, br s).

IR (KBr) 1709, 1471, 1435, 1248, 1223, 1186, 1034, 928, 804 cm⁻¹

元素分析 C₁₉H₁₆O₄S

Calcd. C, 67.04 ; H, 4.74 ;

Found. C, 67.19 ; H, 4.61.

【0525】

参考例219

7-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸メチル(0.6 g)のエタノール/THF(10/10 ml)溶液に、室温で1N水酸化ナトリウム水溶液(2 ml)を加え64時間攪拌した。1N塩酸(3 ml)を加え、濃縮後、生じた固体をろ過によって集めた。水、2-プロパノール及びジイソプロピルエーテルで洗浄し、淡黄色の粉末として7-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸(510.6 mg)を得た。

m.p. 227-229 °C

¹H-NMR (200MHz, DMSO-d₆) δ 2.86-2.92 (2H, m), 3.14-3.20 (2H, m), 6.07 (2H, s), 6.99 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.21 (1H, dd, J=8.2, 1.8 Hz), 7.33 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.44-7.53 (2H, m), 7.77-7.82 (2H, m).

IR (KBr) 2895, 1672, 1473, 1288, 1252, 1225, 1039, 933, 806 cm⁻¹

元素分析 C₁₈H₁₄O₄S

Calcd. C, 66.24 ; H, 4.32 ;

Found. C, 66.01 ; H, 4.44.

【0526】

参考例220

4-フェニルピペリジン(5.0 g)のアセトニトリル(100 ml)懸濁液にトリエチルアミン(8.64 ml)を加え、引き続き0°Cで塩化p-トルエンスルホン(6.50 g)のアセトニトリル(30 ml)溶液を滴下した。0°Cで2時間攪拌した後、減圧下溶媒を留去した。残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、生じた結晶をろ過によって集めた。結晶をヘキサンで洗浄し、無色の結晶として1-(4-メチルフェニルスルホン)-4-フェニルピペリジン(8.93 g)を得た。

m.p. 153-154 °C

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 1.83-1.95 (4H, m), 2.26-2.43 (3H, m), 2.45 (3H, s), 3.87-3.99 (2H, m), 7.13-7.30 (5H, m), 7.35 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.69 (2H, d, J=8.0 Hz).

IR (KBr) 1336, 1165, 1092, 933, 725, 700, 651, 577, 546 cm⁻¹

元素分析 C₁₈H₂₁NO₂S

Calcd. C, 68.54 ; H, 6.71 ; N, 4.44 ;

Found. C, 68.31 ; H, 6.64 ; N, 4.40.

【0527】

参考例221

1-(4-メチルフェニルスルホニル)-4-フェニルピペリジン(1.0 g)および1,1-ジクロロメチルメチルエーテル(0.57 ml)のジクロロメタン(5 ml)溶液に、0℃で四塩化チタン(0.7 ml)のジクロロメタン(5 ml)溶液を加え、室温で2時間攪拌した。反応系を攪拌した氷/水に加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。有機層を重曹水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン1:4→1:2)で分離精製し、淡黄色の結晶として4-[1-(4-メチルフェニルスルホニル)ピペリジン-4-イル]ベンズアルデヒド(0.381 g)を得た。(原料回収469.4 mg)

10

m.p. 134-137 °C

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 1.75-1.96 (4H, m), 2.29-2.58 (3H, m), 2.46 (3H, s), 3.90-4.03 (2H, m), 7.29-7.37 (4H, m), 7.69 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.82 (2H, d, J=8.4 Hz), 9.97 (1H, s).

IR (KBr) 1697, 1603, 1333, 1159, 937, 721, 581, 546 cm⁻¹

元素分析 C₁₉H₂₁NO₃S

Calcd. C, 66.45 ; H, 6.16 ; N, 4.08 ;

Found. C, 66.31 ; H, 6.08 ; N, 4.38.

【0528】

20

参考例222

臭化(3-カルボキシプロピル)トリフェニルホスホニウム(16.5 g)のTHF(170 ml)懸濁液に室温でカリウムt-ブトキシド(8.63 g)を加え、60℃で10分間攪拌した。室温に冷却後、4-[1-(4-メチルフェニルスルホニル)ピペリジン-4-イル]ベンズアルデヒド(4.40 g)のTHF(20 ml)溶液を加え、60℃で1時間攪拌した。水(80 ml)を加え、トルエン(80 ml)で抽出した。水層にpHが3になるまで1N塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を2%重曹水で3回洗浄し、さらに1N塩酸および飽和食塩水(x3)で洗浄した。減圧下濃縮した後、THF(150 ml)に溶解させ、Pd-C(0.5 g)を加えて、水素雰囲気下で5時間攪拌した。ろ過によってPd-Cを除き、減圧下濃縮した。生じた結晶をろ過によって集めた。結晶をヘキサンで洗浄し、無色の結晶として5-[4-[1-(4-メチルフェニルスルホニル)ピペリジン-4-イル]フェニル]ペンタン酸(4.63 g)を得た。

30

m.p. 164-170 °C

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 1.58-1.70 (4H, m), 1.79-1.91 (4H, m), 2.25-2.42 (5H, m), 2.45 (3H, s), 2.54-2.65 (2H, m), 3.84-3.97 (2H, m), 7.04 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.10 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.34 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.68 (2H, d, J=8.3 Hz).

IR (KBr) 2937, 1703, 1335, 1163, 926, 725, 546 cm⁻¹

元素分析 C₂₃H₂₉NO₄S

Calcd. C, 66.48 ; H, 7.03 ; N, 3.37 ;

Found. C, 66.66 ; H, 7.00 ; N, 3.50.

40

【0529】

参考例223

5-[4-[1-(4-メチルフェニルスルホニル)ピペリジン-4-イル]フェニル]ペンタン酸(0.50 g)のTHF(10 ml)溶液に、室温でオキサリクロリド(0.21 ml)およびDMFを1滴加え、1時間攪拌した。減圧下濃縮し、残渣をジクロロメタン(10 ml)に溶解させ、0℃で塩化アルミニウム(0.35 g)を加え、0℃で30分、室温で5分間攪拌した。反応系を氷/水に加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を1N塩酸、飽和重曹水および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、残渣をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン1:2)で分離精製し、無色の結晶として3-[1-(4-メチルフェニルスルホニル)ピペリジン-4-イル]

50

ル] - 6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-5-オン (0.32 g) を得た。

m.p. 165-169 °C

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 1.74-1.93 (8H, m), 2.24-2.43 (3H, m), 2.46 (3H, s), 2.68-2.76 (2H, m), 2.85-2.95 (2H, m), 3.85-4.00 (2H, m), 7.14 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.22 (1H, dd, J=8.0, 1.8 Hz), 7.35 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.50 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.68 (2H, d, J=8.2 Hz).

IR (KBr) 1674, 1333, 1242, 1161, 1093, 933, 721, 546 cm⁻¹

元素分析 C₂₃H₂₇NO₃S

Calcd. C, 69.49 ; H, 6.85 ; N, 3.52 ;

Found. C, 69.10 ; H, 6.62 ; N, 3.71.

【0530】

参考例 224

3-[1-(4-メチルフェニルスルホニル)ピペリジン-4-イル]-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-5-オン (3.25 g) の炭酸ジメチル (50 ml) 溶液に、室温でナトリウムメトキシド (2.21 g) を加え、4.5 時間加熱還流した。室温まで冷却後、1 N 塩酸 (100 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、粗生成物 (3.91 g) を得た。得られた粗生成物を、THF (150 ml) に溶解させ、-40 °C で水素化ホウ素ナトリウム (0.31 g) のメタノール (10 ml) 溶液を加えた。-10 ~ -20 °C で 1 時間攪拌した後、さらに水素化ホウ素ナトリウム (0.31 g) のメタノール (10 ml) 溶液を加え、1.5 時間攪拌した。反応系にアセトン (2 ml) を加え、30 分間攪拌した後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮した後、残渣を THF (40 ml) に溶解させ、トリエチルアミン (3.42 ml) を加えた。反応系に 0 °C で塩化メタンスルホニル (0.95 ml) を加え、0 °C で 30 分、室温で 30 分間攪拌した。反応系に 1, 8-ジアザビシクロ [5, 4, 0] -7-ウンデセン (3.7 ml) を加え、さらに 14 時間攪拌した。反応系に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン 1 : 2) で分離精製し、無色の結晶として 2-[1-(4-メチルフェニルスルホニル)ピペリジン-4-イル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-8-カルボン酸メチル (2.01 g) を得た。

m.p. 169-173 °C

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 1.75-1.92 (2H, m), 1.95-2.09 (2H, m), 2.26-2.43 (3H, m), 2.45 (3H, s), 2.62 (2H, t, J=6.2 Hz), 2.75-2.80 (2H, m), 3.81 (3H, s), 3.87-3.98 (2H, m), 6.98-7.10 (3H, m), 7.35 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.65 (1H, s), 7.68 (2H, d, J=8.6 Hz).

IR (KBr) 1709, 1433, 1336, 1234, 1198, 1161, 1092, 933, 721, 548 cm⁻¹

元素分析 C₂₅H₂₉NO₄S

Calcd. C, 68.31 ; H, 6.65 ; N, 3.19 ;

Found. C, 68.23 ; H, 6.60 ; N, 3.04

【0531】

参考例 225

2-[1-(4-メチルフェニルスルホニル)ピペリジン-4-イル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-8-カルボン酸メチル (1.0 g) のエタノール/THF (20/40 ml) 混合溶液に室温で 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (2.7 ml) を加え、13 時間攪拌した。減圧下濃縮した後、水を加え酢酸エチルで洗浄した。水層に 1 N 塩酸 (5 ml) を加え、酢酸エチル/THF で抽出した。有機層を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、生じた無色の結晶をろ過によって集めた。結晶をヘキサンで洗浄し、無色の結晶として 2-[1-(4-メチルフェニルスルホ

10

20

30

40

50

ニル) ピペリジン-4-イル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-8-カルボン酸 (565.4mg) を得た。

m.p. 255-257 °C

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 1.74-1.94 (4H, m), 1.96-2.11 (2H, m), 2.28-2.48 (3H, m), 2.46 (3H, s), 2.65 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.78-2.84 (2H, m), 3.87-4.01 (2H, m), 7.00-7.12 (3H, m), 7.35 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.72 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.77 (1H, s).

IR (KBr) 3008, 1674, 1352, 1294, 1273, 1255, 1163, 931, 721, 548 cm⁻¹

元素分析 C₂₄H₂₇NO₄S Calcd. C, 67.74 ; H, 6.40 ; N, 3.29 : Found. C, 67.97 ; H, 6.69 ; N, 3.11

【0532】

10

参考例 226

5-ブロモ-2-メチルチオフエン (10.5g) を THF (126ml) に溶解し、-78°C にて 1.6N n-ブチルリチウム/ヘキサン (40.8ml) を滴下し、1時間攪拌後、トリメチルほう酸 (18.5g) の THF 溶液 (40ml) を滴下した。15分攪拌した後、室温まで自然昇温し、10%硫酸 (63ml) を加えて15分攪拌した。酢酸エチルにて抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をイソプロピルエーテルで洗浄し、5-メチル-2-チエニルほう酸 (4.6g) を得た。

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 2.59 (3H, s), 6.93 (1H, d, J=3.4Hz), 7.79 (1H, d, J=3.4Hz)

【0533】

20

参考例 227

7-ブロモ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸メチル (560mg) をトルエン/エタノール/水 (10/1/1) (24ml) に溶解させ、5-メチル-2-チエニルほう酸 (875mg)、炭酸カリウム (1.56g) を加え、室温にて30分攪拌した。テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (260mg) を加え、100°C にて24時間攪拌した。室温に冷却後、酢酸エチルにて抽出し、飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/アセトン=12/1) にて精製し、7-(5-メチル-2-チエニル)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸メチル (345mg) を得た。

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 2.28 (3H, s), 2.99 (2H, t, J=4.8Hz), 3.83 (3H, s), 4.28 (2H, t, J=4.8Hz), 6.82 (1H, d, J=1.2Hz), 7.05 (1H, d, J=8.4Hz), 7.45 (1H, dd, J=8.4, 2.4), 7.54 (1H, d, J=2.4Hz), 7.61 (1H, s)

30

【0534】

参考例 228

7-(5-メチル-2-チエニル)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸メチル (525mg) を THF (10.5ml)、メタノール (5.2ml) に溶解し、1N水酸化ナトリウム (10.5ml) を加え、室温にて2時間攪拌した。減圧下有機溶媒を除去し、酢酸エチルを加え、水抽出した。6N塩酸を加え、pHを4-5とし、酢酸エチルにて抽出した。飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下溶媒を除去し、7-(5-メチル-2-チエニル)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸 (410mg) を得た。

40

¹H-NMR (200MHz, DMSO-d₆) δ 2.23 (3H, s), 2.87 (2H, t, J=4.4Hz), 4.24 (2H, t, J=4.4Hz), 6.99 (1H, d, J=8.4Hz), 7.07 (1H, s), 7.31 (1H, d, J=1.4Hz), 7.49 (1H, dd, J=8.4, 2.2Hz), 7.58 (1H, s), 7.74 (1H, d, J=2.2Hz).

【0535】

参考例 229

7-ブロモ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸メチル (700mg) をトルエン/エタノール/水 (10/1/1) (12ml) に溶解させ、3-チエニルほう酸 (422mg)、炭酸カリウム (0.98g) を加え、室温にて30分攪拌した。テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (136mg) を加え、100°C にて13時間攪拌した。室温に冷却

50

後、酢酸エチルにて抽出し、飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／アセトン＝3／1）にて精製し、7-（3-チエニル）-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸メチル（610mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 3.00 (2H, t, $J=4.2\text{Hz}$), 3.83 (3H, s), 4.30 (2H, t, $J=4.2\text{Hz}$), 7.01 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.33-7.40 (3H, m), 7.49 (1H, dd, $J=8.4, 2.4$), 7.66 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.64 (1H, s)

【0536】

参考例230

7-（3-チエニル）-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸メチル（610mg）をTHF（24ml）、メタノール（6ml）に溶解し、1N水酸化ナトリウム（12ml）を加え、室温にて3時間攪拌した。減圧下有機溶媒を除去し、酢酸エチルを加え、水抽出した。6N塩酸を加え、pHを4-5とし、酢酸エチル抽出した。飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を除去して7-（3-チエニル）-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸（500mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2.87 (2H, t, $J=4.6\text{Hz}$), 4.24 (2H, t, $J=4.6\text{Hz}$), 7.00 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.60-7.85 (4H, m), 7.84-7.89 (2H, m)

【0537】

参考例231

3-メチルチオフェン（20g）をエーテル（160ml）に溶解し、N, N, N, N-テトラメチルエチレンジアミン（26g）を加えた。室温にて1.6N n-ブチルリチウム／ヘキサン（140ml）を滴下した後、30分間加熱還流した。反応液を -70°C に冷却し、トリメチルほう酸（63.5g）のTHF溶液（64ml）を滴下した。30分攪拌した後、室温まで自然昇温し、10%硫酸（285ml）を加えて15分攪拌した。水で洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をイソプロピルエーテルで洗浄し、4-メチル-2-チエニルほう酸（6.0g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 2.36 (3H, s), 7.35 (1H,), 7.78 (1H, s)

【0538】

参考例232

7-ブromo-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸メチル（500mg）をトルエン／エタノール／水（10／1／1）（8.4ml）に溶解させ、4-メチル-2-チエニルほう酸（334mg）、炭酸カリウム（651g）を加え、室温にて30分攪拌した。テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム（97mg）を加え、 100°C にて24時間攪拌した。室温に冷却後、酢酸エチルにて抽出し、飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／アセトン＝8／1）にて精製し、7-（4-メチル-2-チエニル）-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸メチル（432mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 2.28 (3H, s), 2.99 (2H, t, $J=4.8\text{Hz}$), 3.83 (3H, s), 4.28 (2H, t, $J=4.8\text{Hz}$), 6.82 (1H, d, $J=1.2\text{Hz}$), 7.05 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.45 (1H, dd, $J=8.4, 2.4\text{Hz}$), 7.54 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.61 (1H, s)

【0539】

参考例233

7-（4-メチル-2-チエニル）-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸メチル（420mg）をTHF（10ml）に溶解し、1N水酸化ナトリウム（8.4ml）を加え、室温にて15時間攪拌した。減圧下有機溶媒を除去し、酢酸エチルを加え、水抽出した。6N塩酸を加え、pHを4-5とし、酢酸エチルにて抽出した。飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下溶媒を除去して7-（4-メチル-2-チエニル）-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸（320mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2.23 (3H, s), 2.87 (2H, t, $J=4.4\text{Hz}$), 4.24 (2H, t, $J=4.4\text{Hz}$), 6.99 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.07 (1H, s), 7.31 (1H, d, $J=1.4\text{Hz}$), 7.49 (

10

20

30

40

50

¹H, dd, J=8.4, 2.2Hz), 7.58 (1H, s), 7.74 (1H, d, J=2.2Hz)

【0540】

参考例234

7-ブロモ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸メチルエステル (500mg) に4-フルオロフェニルほう酸 (272mg)、炭酸カリウム (537mg)、水 (1.5ml)、エタノール (1.5ml)、トルエン (15ml) を加え、アルゴン雰囲気下、室温で1時間攪拌した。テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (61mg, 3mol%) を加えて、アルゴン雰囲気下、21時間加熱還流をした。酢酸エチル (100ml) を加え、水 (50ml)、飽和食塩水 (50ml) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を除去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製し、7-(4-フルオロフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸メチルエステル (310mg, 59%) を淡黄色結晶として得た。

¹H NMR (200MHz, CDCl₃) δ 3.01 (2H, t, J=4.1Hz), 3.83 (3H, s), 4.31 (2H, t, J=4.8Hz), 7.03-7.17 (3H, m), 7.40-7.54 (4H, m), 7.66 (1H, s).

【0541】

参考例235

7-(4-フルオロフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸メチルエステル (0.27g) にTHF (5.0ml)、エタノール (10.0ml)、2N水酸化ナトリウム水溶液 (1.0ml) を加え、室温で19時間攪拌した。減圧下、溶媒を除去し、残渣を水 (100ml) を用いて希釈した。水層を塩酸を用いて酸性とし、酢酸エチル (100ml) で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥し、溶媒を減圧下、除去した。結晶化した後、ヘキサンを用いて洗浄し、7-(4-フルオロフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸 (0.22g, 86%) を白色結晶として得た。

¹H NMR (200MHz, CDCl₃) δ 3.03 (2H, t, J=4.8Hz), 4.33 (2H, t, J=4.6Hz), 7.05-7.17 (3H, m), 7.43-7.55 (4H, m), 7.76 (1H, s).

【0542】

参考例236

4-ブロモフェノキシ酪酸 (75.0g) にポリリン酸 (873g) を加え、100℃、45分間攪拌した。水 (約1.5kg) に注ぎ、酢酸エチル (1.5L 及び0.5L) で抽出した。有機層を水 (400ml ㊦3)、1N水酸化ナトリウム水溶液 (400ml ㊦2)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (400ml ㊦2)、水 (400ml ㊦3)、飽和食塩水 (400ml ㊦3) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。溶媒を減圧下、除去し、減圧蒸留により精製し、7-ブロモ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1-ベンゾオキセピン-5-オン (38.6g, 55%, 132.5℃/0.33mmHg) を淡黄色油状として得た。

【0543】

参考例237

5-ブロモ-2-フルオロベンズアルデヒド (0.49 g, 2.62 mmol) と3-メルカプトプロピオン酸エチル (0.37 ml, 2.88 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (10 ml) 溶液に炭酸カリウム (0.90 g, 6.55 mmol) を加え室温にて1時間攪拌後、70℃にて15時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、1N塩酸にてpH4にした。水層を酢酸エチルで抽出後、有機層を水と飽和食塩水で洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル (5:1) 溶出部より6-ブロモ-2H-チオクロメン-3-カルボン酸エチル (0.45 g, 58%) を黄色粉末として得た。一部をエタノールから再結晶し、融点87℃の淡黄色針状晶を得た。¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.47 (1H, br s), 7.26-7.38 (2H, m), 7.14 (1H, d, J=8.0), 4.31 (2H, q, J=7.4), 3.73 (2H, d, J=1.2), 1.36 (3H, d, J=7.4).

Anal. Calcd for C₁₂H₁₁BrO₂S: C; 48.17, H; 3.71.

Found: C; 48.07, H; 3.77.

【0544】

参考例238

10

20

30

40

50

6-ブロモ-2H-チオクロメン-3-カルボン酸エチル(1.00 g, 3.34 mmol) と4-メチルフェニルほう酸 (0.55 g, 4.01 mmol) およびテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0.19 g, 0.167 mmol) の2M炭酸ナトリウム (3.5 ml) とエタノール (3 ml) とトルエン (25 ml) 混合液を80℃にて24時間撹拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を0.5N塩酸と飽和食塩水で洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル(5：1)溶出部より6-(4-メチルフェニル)-2H-チオクロメン-3-カルボン酸エチル(1.02 g, 99%)を黄色粉末として得た。融点87℃

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.62 (1H, br s), 7.40-7.46 (4H, m), 7.22-7.31 (3H, m), 4.31 (2H, q, $J=7.0$), 3.77 (2H, d, $J=1.0$), 2.40 (3H, s), 1.37 (3H, t, $J=7.0$).

Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{S}$: C; 73.52, H; 5.84.

Found: C; 73.51, H; 5.65.

【0545】

参考例239

6-(4-メチルフェニル)-2H-チオクロメン-3-カルボン酸エチル(2.12 g, 6.84 mmol) のテトラヒドロフラン (20 ml) とアセトニトリル (20 ml) 溶液に1N水酸化ナトリウム (7 ml) を滴下し、60℃にて2.5時間撹拌した。溶媒を留去して得られる残留物をジエチルエーテルに溶解し、水で抽出した。有機層を0.5N水酸化ナトリウムで抽出し、合わせた水層を6N塩酸でpH3にした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して6-(4-メチルフェニル)-2H-チオクロメン-3-カルボン酸(1.83 g, 95%)を黄色粉末として得た。

融点244℃

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 7.44 (1H, d, $J=1.8$), 7.21-7.32 (4H, m), 7.05 (1H, d, $J=8.4$), 6.95 (2H, d, $J=8.2$), 3.41 (2H, d, $J=1.0$), 2.02 (3H, s).

Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{S} \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$: C; 71.18, H; 5.09.

Found: C; 70.90, H; 4.80.

【0546】

参考例240

4-ニトロベンズアルデヒド (6.0 g, 37.7 mmol) と β -アラニン酸エチル塩酸塩 (6.1 g, 37.7 mmol) の1,2-ジクロロエタン溶液 (120 ml) にトリエチルアミン (5.3 ml, 37.7 mmol) を加え0℃とした後、トリアセトキシボロヒドリド (11.8 g, 52.8 mmol) を少しずつ加えた。室温にて1時間撹拌後、37%ホルマリン (4.0 ml, 49.0 mmol) を加え0℃とし、トリアセトキシボロヒドリド (11.8 g, 52.8 mmol) を加え室温にて14時間撹拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液で中和し、ジクロロメタンで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる粗成績体をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル(3：2)溶出部より3-(N-メチル-N-(4-ニトロベンジル))アミノプロピオン酸エチル (9.34 g, 93%)を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.17 (2H, dd, $J=8.8, 1.8$), 7.49 (2H, d, $J=8.8$), 4.15 (2H, q, $J=7.4$), 3.61 (2H, s), 2.76 (2H, t, $J=7.2$), 2.52 (2H, t, $J=7.2$), 2.22 (3H, s), 1.26 (3H, t, $J=7.4$).

Anal. Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$: C; 58.63, H; 6.81, N; 10.52.

Found: C; 58.24, H; 6.78, N; 10.23.

【0547】

参考例241

4-ニトロベンズアルデヒド (2.0 g, 13.2 mmol) と2-メトキシエチルアミン (1.15 ml, 13.2 mmol) の1,2-ジクロロエタン溶液 (40 ml) にトリエチルアミン (1.9 ml) を加え0℃とした後、トリアセトキシボロヒドリド (4.1 g)を少しずつ加えた。室温にて1時間撹拌後、37%ホルマリン (1.4 ml) を加え0℃とし、トリアセトキシボロヒドリド (4.1 g) を加え室温にて14時間撹拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液で

中和し、ジクロロメタンで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる粗成績体をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル（１：２）溶出部より ４－（（Ｎ－（２－メトキシエチル）－Ｎ－メチル）アミノメチル）ニトロベンゼン（2.75 g, 93%）を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.18 (2H, d, $J=8.8$), 7.53 (2H, d, $J=8.8$), 3.66 (2H, s), 3.53 (2H, t, $J=5.6$), 3.35 (3H, s), 2.63 (2H, t, $J=5.6$), 2.28 (3H, s).

Anal. Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$: C; 63.62, H; 7.63, N; 10.60.

Found: C; 63.54, H; 7.59, N; 10.51.

【０５４８】

10

参考例 2 4 2

４－ニトロベンズアルデヒド（1.76 g, 11.7 mmol）と４－アミノシクロヘキサノール（1.34 g, 13.2 mmol）の 1, 2－ジクロロエタン溶液（30 ml）にトリエチルアミン（1.6 ml）を加え 0℃とした後、トリアセトキシボロヒドリド（3.7 g）を少しずつ加えた。室温にて 1 時間攪拌後、37%ホルマリン（1.2ml）を加え 0℃とし、トリアセトキシボロヒドリド（3.7 g）を加え室温にて 1 4 時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液で中和し、ジクロロメタンで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる粗成績体をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル：エタノール（２：１）溶出部より（Ｅ）－４－（（Ｎ－（４－ヒドロキシシクロヘキシル）－Ｎ－メチル）アミノメチル）ニトロベンゼン（2.08 g, 67%）を淡黄色結晶として得た。一部をエーテル／ヘキサンから再結晶し、融点 87℃の淡黄色針状晶を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.17 (2H, d, $J=8.6$), 7.51 (2H, d, $J=8.6$), 3.51-3.65 (1H, m), 2.39-2.56 (1H, m), 2.18 (3H, s), 1.83-2.12 (4H, m), 1.20-1.51 (4H, m).

Anal. Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$: C; 63.62, H; 7.63, N; 10.68.

Found: C; 63.54, H; 7.59, N; 10.51.

【０５４９】

参考例 2 4 3

（Ｅ）－４－（（Ｎ－（４－ヒドロキシシクロヘキシル）－Ｎ－メチル）アミノメチル）ニトロベンゼン（1.07 g, 4.05 mmol）の酢酸エチル溶液（30 ml）に 5%－Pd/C（0.43 g）を加え水素気流下 3.5 時間攪拌した。反応混合物をセライトろ過し、ろ液を濃縮して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル：メタノール：トリエチルアミン（9：1：0.02）溶出部より（Ｅ）－４－（（Ｎ－（４－ヒドロキシシクロヘキシル）－Ｎ－メチル）アミノメチル）アニリン（0.27 g, 28%）を黄色粉末として得た。融点 105℃。

30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.09 (2H, d, $J=8.6$), 6.65 (2H, d, $J=8.6$), 3.46-3.70 (1H, m), 3.45 (2H, s), 2.35-2.53 (1H, m), 2.16 (3H, s), 1.84-2.10 (4H, m), 1.19-1.51 (4H, m).

【０５５０】

参考例 2 4 4

40

３－（Ｎ－メチルーＮ－（４－ニトロベンジル））アミノプロピオン酸エチル（1.51 g, 5.68 mmol）の酢酸溶液（30 ml）に鉄（1.27 g, 22.7 mmol）を加え 1 4 時間攪拌した。溶媒を留去後沈殿物をセライトろ過し、酢酸エチルで洗浄した。ろ液を水で希釈し炭酸カリウムで塩基性とし酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル：エタノール（２：１）溶出部より ３－（Ｎ－メチルーＮ－（４－アミノベンジル））アミノプロピオン酸エチル（0.70 g, 52%）を褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.07 (2H, d, $J=8.6$), 6.64 (2H, d, $J=8.6$), 4.13 (2H, q, $J=6.8$), 3.41 (2H, s), 3.30-3.60 (2H, m), 2.73 (2H, t, $J=7.4$), 2.51 (2H, t, $J=7.4$), 2.1

50

9 (3H, s), 1.25 (3H, t, J=6.8).

【0551】

参考例 245

4-((N-(2-メトキシエチル)-N-メチル)アミノメチル)ニトロベンゼン(1.1 g, 4.91 mmol)の酢酸溶液(20 ml)に鉄(1.1 g, 19.6 mmol)を加え15時間撹拌した。溶媒を留去後沈殿物をセライトろ過し、酢酸エチルで洗浄した。ろ液を水で希釈後、炭酸カリウムで塩基性とし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル：メタノール：トリエチルアミン(7：1：0.02)溶出部より4-((N-(2-メトキシエチル)-N-メチル)アミノメチル)アニリン(880 mg, 92%)を褐色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.09 (2H, d, J=8.4), 6.64 (2H, d, J=8.4), 3.50 (2H, t, J=5.8), 3.45 (2H, s), 3.33 (3H, s), 2.57 (2H, t, J=5.8), 2.24 (3H, s).

【0552】

参考例 246

4-ニトロベンズアルデヒド(6.04 g, 40.0 mmol)とN-メチルエタノールアミン(3.00 g, 40.0 mmol)とトリエチルアミン(5.6 ml, 40.0 mmol)のテトラヒドロフラン溶液(200 ml)にトリアセトキシボロヒドリド(26.8 g, 120 mmol)を加え21時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈後、飽和炭酸水素ナトリウムと飽和食塩水で洗浄した。抽出液を乾燥後、溶媒を留去して得られる粗成績体をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル：エタノール(4：1)溶出部より4-((N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチル)アミノメチル)ニトロベンゼン(7.08 g, 84%)を黄色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.20 (2H, d, J=8.8), 7.50 (2H, d, J=8.8), 3.68 (2H, s), 3.68 (2H, t, J=5.6), 2.64 (2H, t, J=5.6), 2.52-2.70 (1H, m), 2.26 (3H, s).

【0553】

参考例 247

4-((N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチル)アミノメチル)ニトロベンゼン(2.95 g, 14.1 mmol)の酢酸溶液(60 ml)に鉄(3.14 g, 56.2 mmol)を加え23時間撹拌した。溶媒を留去し沈殿物をセライトろ過し、酢酸エチルで洗浄した。ろ液を水で希釈後、炭酸カリウムでpH10とし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル：メタノール：トリエチルアミン(5：1：0.3)溶出部より4-((N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチル)アミノメチル)アニリン(1.25 g, 49%)を褐色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.07 (2H, d, J=8.4), 6.65 (2H, d, J=8.4), 3.61 (2H, t, J=5.2), 3.46 (2H, s), 2.57 (2H, t, J=5.2), 2.20 (3H, s).

【0554】

参考例 248

THF(60ml)に-70℃でn-ブチルリチウム(1.59Mヘキサン溶液, 63ml, 100mmol)を加えた。続いて2,6-ジブromoピリジン(23.69g, 100mmol)のTHF(140ml)溶液を-60℃以下で滴下し(約1時間を要する)、-70℃で15分間撹拌した。続いてDMF(12ml)を加え同温度で15分間撹拌した。20%塩化アンモニウム水溶液(100ml)を加え有機層を分取した。水層を酢酸エチル(100 ml)で抽出し先に分取した有機層と混ぜた。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル150g, 酢酸エチル/ヘキサン=1/20)に付した。目的画分を減圧濃縮しジイソプロピルエーテル(15ml)を加え不溶物を濾取した。不溶物をジイソプロピルエーテル(5ml×3)で洗浄後、減圧乾燥して6-ブromo-2-ピリジンカルバルデヒド(2.05g, 11.0mmol, 11%)を得た。

IR (KBr): 1732 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.65-8.00 (3H, m), 10.01 (1H, s).

【0555】

参考例249

水素化ナトリウム(60%, 440mg, 11.0mmol)をTHF(10ml)に懸濁し-30℃でジエチルホスホ酢酸エチル(2.47g, 11.0mmol)のTHF(10ml)溶液を加えて同温度で30分間攪拌した。続いて-30℃で6-ブロモ-2-ピリジンカルバルデヒド(1.86g, 10.0mmol)のTHF(10ml)溶液を加えて-30℃から-10℃まで昇温させながら1.5時間攪拌した。反応液にジエチルエーテル(40ml)を加えて水(20ml, 5ml×2)、飽和食塩水(5ml)で順に洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮しヘキサン(10ml)を加え0℃に冷却し析出した不溶物を濾取した。不溶物を0℃に冷却したヘキサンで洗浄後、減圧乾燥して6-ブロモ-2-ピリジンアクリル酸エチル(2.00g, 7.81mmol, 78%)を得た。

10

IR (KBr): 1717, 1703 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.34 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 4.28 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 6.96 (1H, d, 15.8Hz), 7.30-7.65 (4H, m).

【0556】

参考例250

6-ブロモ-2-ピリジンアクリル酸エチル(512mg, 2.00mmol)、4-メチルフェニルボロン酸(299mg, 2.20mmol)を1,2-ジメトキシエタン(4ml)に溶解し炭酸ナトリウム(424mg, 4.00 mmol)、水(2ml)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(116mg, 0.10mmol)を加え80℃で10時間攪拌した。反応を完結させるために4-トリルボロン酸(150mg, 1.10mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(116mg, 0.10mmol)を加え80℃で14時間攪拌した。反応液に酢酸エチル(30ml)を加えて水(5ml×2)、飽和食塩水(5ml)で順に洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル15g, 酢酸エチル/ヘキサン=1/19)に付した。目的画分を減圧濃縮して6-(4-メチルフェニル)-2-ピリジンアクリル酸エチル(495mg, 1.85mmol, 93%)を得た。

20

IR (KBr): 1713 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.36 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.42 (3H, s), 4.30 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 7.10 (1H, d, 15.6Hz), 7.25-7.35 (3H, m), 7.65-7.85 (3H, m), 7.99 (2H, d, $J=8.2\text{Hz}$).

【0557】

参考例251

6-(4-メチルフェニル)-2-ピリジンアクリル酸エチル(465mg, 1.74mmol)をメタノール(5ml)に懸濁し0℃で1N水酸化ナトリウム水溶液(5.22ml)を加えて室温で20時間攪拌後した。0℃で1N塩酸(5.22ml)を加えメタノールを減圧留去し水層を酢酸エチル(30ml, 20ml)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮しジイソプロピルエーテル(5ml)を加え不溶物を濾取した。不溶物をジイソプロピルエーテルで洗浄後、減圧乾燥して6-(4-メチルフェニル)-2-ピリジンアクリル酸(344mg, 1.44mmol, 83%)を得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.43 (3H, s), 7.15 (1H, d, 15.5Hz), 7.25-7.40 (1H, m), 7.31 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.70-7.85 (2H, m), 7.84 (1H, d, $J=15.5\text{Hz}$), 8.00 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$).

【0558】

参考例252

7-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸メチル(566mg, 2.00mmol)、3,4-メチレンジオキシフェニルボロン酸(465mg, 2.80mmol)を1,2-ジメトキシエタン(12ml)に溶解し炭酸ナトリウム(424mg, 4.00mmol)、水(2ml)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(162mg, 0.14mmol)を加え80℃で14時間攪拌した。反応液に酢酸エチル(30ml)を加えて水(5ml×2)、飽和食塩水(5ml)で順に洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル15g, 酢酸エチル/ヘキサン=1/19)に付した。目的画分を減圧濃縮しジイソプロピルエーテルを加え不溶物を濾取した。不溶物をジイソプロピルエーテルで洗浄後、減圧乾燥して7-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸メチル(434mg, 1.34mmol, 67%)を得た。

40

50

IR (KBr): 1705 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.95-3.10 (2H, m), 3.83 (3H, s), 4.25-4.35 (2H, m), 6.01 (2H, s), 6.87 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 6.95-7.10 (3H, m), 7.40 (1H, dd, $J=8.4, 2.4\text{Hz}$), 7.47 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 7.65 (1H, s).

【0559】

参考例 253

7-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸メチル(399mg, 1.23mmol)をメタノール(5ml)に懸濁し1N水酸化ナトリウム水溶液(3.69ml)を加え室温で20時間攪拌した。1N塩酸(3.69ml)を加えて減圧濃縮し水を加え不溶物を濾取した。不溶物を水、ジエチルエーテルで順に洗浄後、減圧乾燥して7-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸(321mg, 1.03mmol, 84%)を得た。

10

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.80-2.95 (2H, m), 4.15-4.35 (2H, m), 6.05 (2H, s), 6.97 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.01 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.16 (1H, dd, $J=8.1, 1.7\text{Hz}$), 7.29 (1H, d, $J=1.7\text{Hz}$), 7.53 (1H, dd, $J=8.4, 2.3\text{Hz}$), 7.63 (1H, s), 7.74 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$).

【0560】

参考例 254

1,2-メチレンジオキシ-4-ブromoベンゼン(24.00g, 119mmol)をTHF(100ml)に溶解し、-55℃以下でn-ブチルリチウム(1.6Mヘキサン溶液, 82ml, 131mmol)を滴下して-70℃で30分間攪拌した。得られた溶液を-60℃以下でホウ酸トリメチル(18.61g, 179mmol)のテトラヒドロフラン(50ml)溶液にカニューラを用いて滴下して-70℃で1時間攪拌後、室温まで上昇させながら2時間攪拌した。反応液に1N塩酸(130ml)、ジエチルエーテル(150ml)を加え有機層を分取した。有機層を水(50×2ml)、飽和食塩水(50ml)で順に洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮しジイソプロピルエーテル(40ml)を加えて不溶物を濾取した。不溶物をジイソプロピルエーテル(30ml×4)で洗浄後、減圧乾燥して3,4-メチレンジオキシフェニルボロン酸(6.79g, 40.9mmol, 34%)を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 5.99 (2H, s), 6.8-6.95 (1H, m), 7.25-7.45 (2H, m).

【0561】

参考例 255

5-ニトロサリチル酸(50.0g, 273mmol)をメタノール(250ml)に懸濁し、硫酸(6ml)を加えて100℃で24時間攪拌した。室温まで冷却し析出した不溶物を濾取した。不溶物を含水メタノール(20%の水を含む)、メタノールで順に洗浄後、減圧乾燥して5-ニトロサリチル酸メチル(38.5g, 195mmol, 72%)を得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.04 (3H, s), 7.10 (1H, d, $J=9.5\text{Hz}$), 8.35 (1H, dd, $J=2.7, 9.5\text{Hz}$), 8.81 (1H, d, $J=2.7\text{Hz}$), 11.45 (1H, s, OH).

【0562】

参考例 256

5-ニトロサリチル酸メチル(1.97g, 10.0mmol)をDMF(50ml)に溶解し、4-ブromo酪酸エチル(1.57ml, 11.0mmol)、炭酸カリウム(2.76g, 20.0mmol)を加えて110℃で5時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し酢酸エチルを加えて水、10%炭酸カリウム水溶液で順に洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル30g, 酢酸エチル/ヘキサン=1/5→1/3)に付した。目的画分を減圧濃縮して4-(2-メトキシカルボニル-4-ニトロフェノキシ)酪酸エチル(2.51g, 8.06mmol, 81%)を得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.1-2.3 (2H, m), 2.60 (2H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 3.93 (3H, s), 4.15 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 4.23 (2H, t, $J=6.1\text{Hz}$), 7.06 (1H, d, $J=9.4\text{Hz}$), 8.35 (1H, dd, $J=2.8, 9.4\text{Hz}$), 8.71 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$).

【0563】

参考例 257

4-(2-メトキシカルボニル-4-ニトロフェノキシ)酪酸エチル(2.37g, 7.61mmol)をTHF(25ml)に溶解し、10%パラジウム-カーボン(50%含水晶, 0.94g)を加えて室温で4時間、接触水素

50

添加を行った。不溶物を濾去し、濾液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して4-(4-アミノ-2-メトキシカルボニルフェノキシ)酪酸エチル(2.20g)を得た。

IR (KBr): 1730 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.25 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.0-2.2 (2H, m), 2.56 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 3.88 (3H, s), 4.00 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 4.14 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 6.75-6.9 (2H, m), 7.1-7.2 (1H, m).

【0564】

参考例 258

4-(4-アミノ-2-メトキシカルボニルフェノキシ)酪酸エチル(2.20g)、ビス(2-クロロエチル)エーテル(0.915ml, 7.81mmol)、炭酸カリウム(3.24g, 23.4mmol)、ヨウ化ナトリウム(2.34g, 15.6mmol)、DMF(20ml)の混合物を70℃で24時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル30g, 酢酸エチル/ヘキサン=1/4)に付した。目的画分を減圧濃縮して4-(2-メトキシカルボニル-4-モルホリノフェノキシ)酪酸エチル(2.18g)を得た。

IR (KBr): 1732 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.25 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.0-2.2 (2H, m), 2.57 (2H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 3.0-3.15 (4H, m), 3.8-3.9 (4H, m), 3.89 (3H, s), 4.04 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 4.14 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 6.92 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.04 (1H, dd, $J=3.1, 9.0\text{Hz}$), 7.36 (1H, d, $J=3.1\text{Hz}$).

【0565】

参考例 259

ジイソプロピルアミン(1.018ml)をTHF(15ml)に溶解し、0℃でn-ブチルリチウム(4.2ml)を滴下して同温度で30分間攪拌した。続いて4-(2-メトキシカルボニル-4-モルホリノフェノキシ)酪酸エチル(1829mg, 5.18mmol)のTHF(5ml)溶液を-78℃で滴下した。冷却浴を外しそのまま7時間攪拌した。0℃で10%塩化アンモニウム水溶液(30ml)を加え酢酸エチル(30ml×3)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル50g, 酢酸エチル/ヘキサン=1/5)に付した。目的画分を減圧濃縮して7-モルホリノ-5-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸エチル(924mg, 2.89mmol, 56%)を得た。

【0566】

参考例 260

7-モルホリノ-5-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸エチル(924mg, 2.89mmol)をTHF(10ml)に溶解し、-30℃で水素化ホウ素ナトリウム(164mg, 4.34mmol)のメタノール(3ml)溶液を加えて-20℃~-15℃で30分間攪拌した。反応液を-50℃まで冷却し水(15ml)を加え酢酸エチル(15ml×3)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をTHF(10ml)に溶解し0℃でトリエチルアミン(2.02ml, 4.5mmol)、メタンスルホニルクロリド(0.336ml, 4.34mmol)を加えて室温で17時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し水(15ml)を加え酢酸エチル(20ml×3)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル30g, 酢酸エチル/ヘキサン=1/5)に付した。目的画分を減圧濃縮して7-モルホリノ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸エチル(691mg, 2.28mmol, 79%)を得た。

IR (KBr): 1703 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.35 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.9-3.0 (2H, m), 3.05-3.15 (4H, m), 3.8-3.9 (4H, m), 4.22 (2H, t, $J=4.8\text{Hz}$), 4.28 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 6.8-7.0 (3H, m), 7.54 (1H, s).

【0567】

参考例 261

7-モルホリノ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸エチル(800mg, 2.64mmol)をメタノール(8ml)に溶解し、1N水酸化ナトリウム水溶液(8ml)を加えて室温で12時間攪拌

後した。反応液に1N塩酸(8ml)を加え有機溶媒を減圧留去し析出した不溶物を濾取した。不溶物を水、ジイソプロピルエーテルで順に洗浄後、減圧乾燥して7-モルホリノ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸(649mg, 2.36mmol, 89%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.97 (2H, t, $J=4.5\text{Hz}$), 3.05-3.15 (4H, m), 3.8-3.95 (4H, m), 4.25 (2H, t, $J=4.5\text{Hz}$), 6.8-7.0 (3H, m), 7.67 (1H, s).

【0568】

参考例262

4-ニトロベンジルアミン(6.09g, 40.0mmol)、2-クロロピリミジン(4.82g, 42.1mmol)、トリエチルアミン(11.2ml, 80.4mmol)、エタノール(120ml)の混合物を110℃で24時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し水を加え酢酸エチル-THF混合溶媒で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し残留物を酢酸エチル-エタノール混合溶媒より再結晶してN-(4-ニトロベンジル)-N-(2-ピリミジニル)アミン(0.99g, 4.3mmol, 11%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.77 (2H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 5.59 (1H, m), 6.62 (1H, t, $J=4.9\text{Hz}$), 7.51 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 8.19 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 8.30 (2H, d, $J=4.9\text{Hz}$).

【0569】

参考例263

N-(4-ニトロベンジル)-N-(2-ピリミジニル)アミン(921mg, 4.00mmol)をTHF(20ml)とメタノール(20ml)の混合溶媒に溶解し、0℃で臭化ニッケル(137mg)、水素化ホウ素ナトリウム(955mg)を順に加え室温で30分間撹拌した。反応液を減圧濃縮し酢酸エチル、THF、水を加え不溶物を濾去した。水層を酢酸エチル-THF混合溶媒で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル30g, 酢酸エチル/ヘキサン=1/1)に付した。目的画分を減圧濃縮しジエチルエーテルを加え不溶物を濾取した。不溶物をジエチルエーテルで洗浄後、減圧乾燥して4-[N-(2-ピリミジニル)アミノメチル]アニリン(208mg, 1.04mmol, 26%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.50 (2H, d, $J=5.4\text{Hz}$), 5.32 (1H, m), 6.54 (1H, t, $J=4.7\text{Hz}$), 6.66 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.15 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.29 (2H, d, $J=4.7\text{Hz}$).

【0570】

参考例264

7-ブromo-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸メチル(1416mg, 5.00 mmol)、シアン化亜鉛(352mg, 3.00mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(347mg, 0.30mmol)、DMF(10ml)の混合物を80℃で3時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し酢酸エチルを加えて不溶物を濾去した。不溶物を酢酸エチルで洗浄し濾液を減圧濃縮した。得られた粗製物を酢酸エチルより再結晶して7-シアノ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸メチル(800mg, 3.49mmol, 70%)を得た。

IR (KBr): 2222, 1721 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.95-3.1 (2H, m), 3.84 (3H, s), 4.3-4.4 (2H, m), 7.05 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.50 (1H, dd, $J=2.0, 8.8\text{Hz}$), 7.52 (1H, s), 7.66 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$).

【0571】

参考例265

7-シアノ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸メチル(642mg, 2.80mmol)をトルエン(15ml)に懸濁しトリメチルシリルアジド(0.929ml, 7.00mmol)、ジブチル酸化スズ(70mg, 0.28mmol)を加えて100℃で24時間撹拌した。反応液を減圧濃縮しメタノールを加えて減圧濃縮した。残留物に酢酸エチルを加えて飽和重曹水(30ml, 10ml×2)で抽出した。

水層に6N塩酸を加えpHを約1とし酢酸エチルとTHFの混合溶媒((30ml/50ml), (10ml/10ml)×2)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し酢酸エチルを加え不溶物を濾取した。不溶物を酢酸エチルで洗浄後、減圧乾燥して7-(1H-テトラゾール-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸メチル(662mg, 2.43mmol, 87%)を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.85-3.0 (2H, m), 3.78 (3H, s), 4.25-4.4 (2H, m), 7.21 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.60 (1H, s), 7.94 (1H, dd, $J=2.1, 8.6\text{Hz}$), 8.16 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$).

10

20

30

40

50

【0572】

参考例 266

7-(1H-テトラゾール-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸メチル(400mg, 1.47mmol)をDMF(6ml)に溶解し0℃で水素化ナトリウム(60%, 90mg, 2.3mmol)を加え同温度で15分間攪拌した。0℃でヨウ化メチル(0.28ml, 4.4mmol)を加え0℃から室温まで上昇させながら3時間攪拌した。0℃で水(30ml)を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル40g, 酢酸エチル/ヘキサン=1/8→1/2)に付した。最初に溶出された目的画分を減圧濃縮して7-(2-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸メチル(334mg, 1.17mmol, 79%)を得た。次に溶出された目的画分を減圧濃縮して7-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸メチル(76mg, 0.27mmol, 18%)を得た。

10

7-(2-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸メチル; IR (KBr): 1705 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.95-3.1 (2H, m), 3.83 (3H, s), 4.25-4.4 (2H, m), 4.39 (3H, s), 7.09 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.69 (1H, s), 8.00 (1H, dd, $J=2.2, 8.4\text{Hz}$), 8.15 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$).

7-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸メチル; IR (KBr): 1705 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.0-3.1 (2H, m), 3.84 (3H, s), 4.3-4.45 (2H, m), 4.20 (3H, s), 7.17 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.61 (1H, s), 7.63 (1H, dd, $J=2.2, 8.4\text{Hz}$), 7.75 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$).

20

【0573】

参考例 267

7-(2-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸メチル(324mg, 1.13mmol)をメタノール(7ml)とTHF(7ml)の混合溶媒に懸濁し1N水酸化ナトリウム水溶液(3.4ml)を加え50℃で4時間攪拌した。氷冷下、1N塩酸(3.4ml)を加えて減圧濃縮し水を加え不溶物を濾取した。不溶物を水で洗浄後、減圧乾燥して7-(2-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸(295mg, 1.08mmol, 96%)を得た。

30

【0574】

参考例 268

7-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸メチル(76mg, 0.27mmol)をメタノール(3ml)とTHF(3ml)の混合溶媒に溶解し1N水酸化ナトリウム水溶液(0.8ml)を加え50℃で4時間攪拌した。氷冷下、1N塩酸(0.8ml)を加えて減圧濃縮し水を加え不溶物を濾取した。不溶物を水で洗浄後、減圧乾燥して7-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸(69mg, 0.25 mmol, 95%)を得た。

【0575】

参考例 269

4-[(ベンジロキシ)カルボニル]アミノ酪酸(25.0g)をTHF(500ml)に溶解し、-5℃でヨウ化メチル(37.4g)を徐々に加えた。窒素雰囲気下、混合物を0℃で15分間攪拌し、さらに室温で24時間攪拌した。酢酸エチル(300ml)を反応混合物に加えた後、水(800ml)を加えた。水酸化ナトリウムを用いてpH11にし、エーテル(400ml×2)で洗浄した。水層を濃塩酸を用いてpH2にし、酢酸エチル(1000ml及び500ml×3)で抽出した。有機層を1Mチオ硫酸ナトリウム水溶液(300ml)を用いて洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、4-[(ベンジロキシ)カルボニル]-4-メチルアミノ酪酸(26.3g)を得た。

40

$^1\text{H NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 1.88 (2H, m), 2.35-2.37 (2H, m), 2.93 (3H, s), 3.36 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 5.13 (2H, s), 7.35 (5H, s).

50

【0576】

参考例270

室温で無水硫酸マグネシウム (50.6g) をジクロロメタン (1000ml) に加え、さらに濃硫酸 (6.0ml) を加えた。混合物を室温で15分間攪拌し、4-[(ベンジロキシ)カルボニル]-4-メチルアミノ酪酸 (26.3g) を加え、最後にtert-ブタノール (50.5ml) を加えた。混合物をしっかりと栓を閉め、室温で18時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を全ての硫酸マグネシウムが溶けるまで加え、攪拌した。有機層を分取し、飽和食塩水 (400ml) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (250g、ヘキサン：酢酸エチル=5：1) で精製し、4-[(ベンジロキシ)カルボニル]-4-メチルアミノ酪酸tert-ブチルエステル (17.2g、53%) を得た。

10

^1H NMR (200MHz, CDCl_3) δ 1.44 (9H, s), 1.82 (2H, quint, $J=6.6\text{Hz}$), 2.21 (2H, t, $J=6.2\text{Hz}$), 2.93 (3H, s), 3.31 (2H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 5.13 (2H, s), 7.35 (5H, s).

【0577】

参考例271

4-[(ベンジロキシ)カルボニル]-4-メチルアミノ酪酸tert-ブチルエステル (6.06g) をメタノール (70ml) に溶解し、10%パラジウム-炭素 (580mg) を加え、水素雰囲気下、室温で3時間攪拌した。10%パラジウム-炭素を除き、溶媒を減圧下、留去し、4-メチルアミノ酪酸tert-ブチルエステル (3.35g、98%) を得た。

^1H NMR (200MHz, CDCl_3) δ 1.45 (9H, s), 1.72 (1H, brs), 1.77 (2H, quint, $J=7.2\text{Hz}$), 2.27 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 2.43 (3H, s), 2.61 (2H, t, $J=7.1\text{Hz}$).

20

【0578】

参考例272

4-メチルアミノ酪酸tert-ブチルエステル (1050mg) をDMF (5.0ml) に溶解し、室温で5-ブロモ-2-フルオロベンズアルデヒド (1025mg) をDMF (1.0ml) に溶解したものを加え、さらに炭酸カリウム (837mg) を加えた。混合物を70℃で60時間攪拌した。反応混合物に室温で水 (50ml) を加え、酢酸エチル (50ml×3) で抽出した。有機層を飽和食塩水 (50ml×3) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (75g、ヘキサン：酢酸エチル=10：1) で精製し、4-(4-ブロモ-2-ホルミル-N-メチルアニリノ)酪酸tert-ブチルエステル (1620mg、90%) を得た。

30

^1H NMR (200MHz, CDCl_3) δ 1.42 (9H, s), 1.88 (2H, quint, $J=7.4\text{Hz}$), 2.22 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 2.88 (3H, s), 3.14 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 7.01 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.55 (1H, dd, $J=8.7, 2.5\text{Hz}$), 7.88 (1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 10.19 (1H, s).

【0579】

参考例273

4-(4-ブロモ-2-ホルミル-N-メチルアニリノ)酪酸tert-ブチルエステル (4.54g) とtert-ブトキシカリウム (1.43g) をtert-ブタノール (250ml) に溶解し、1時間加熱還流した。空冷後、反応混合物に水 (500ml) を加え、酢酸エチル (500ml×2) で抽出した。水層を1N塩酸 (約12.5ml) で弱酸性にし、酢酸エチル (500ml) で抽出した。これらの有機層を併せ、飽和食塩水 (250ml) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (200g、ヘキサン：酢酸エチル=10：1ヨ1：1) で精製し、7-ブロモ-1-メチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸tert-ブチルエステル (3.33g、77%) と7-ブロモ-1-メチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸 (0.60g、17%) を得た。

40

7-ブロモ-1-メチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸tert-ブチルエステル；

^1H NMR (200MHz, CDCl_3) δ 1.53 (9H, s), 2.80 (2H, t, $J=4.8\text{Hz}$), 3.00 (3H, s), 3.21 (2H, t, $J=4.7\text{Hz}$), 6.65 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.25 (1H, dd, $J=8.8, 2.2\text{Hz}$), 7.39 (1H

50

, d, J=2.6Hz), 7.46 (1H, s).

7-ブロモ-1-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸;

^1H NMR (200MHz, CDCl_3) δ 2.85 (2H, t, J=4.8Hz), 3.03 (3H, s), 3.25 (2H, t, J=4.9 Hz), 6.67 (1H, d, J=9.2Hz), 7.29 (1H, dd, J=8.8, 2.2Hz), 7.44 (1H, d, J=2.6Hz), 7.67 (1H, s).

【0580】

参考例274

4-メチルフェニルボロン酸 (276mg) と 7-ブロモ-1-メチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸 tert-ブチルエステル (571mg) を水：エタノール：トルエン (1 : 1 : 10、18.0ml) に溶解し、炭酸カリウム (560mg) を加えた。この混合物をアルゴン雰囲気下で30分間攪拌し、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (78mg) を加え、アルゴン雰囲気下で19.5時間加熱還流をした。反応混合物を酢酸エチル (300ml) で希釈し、水 (100ml) 及び飽和食塩水 (100ml) でそれぞれ洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (120g、ヘキサン→ヘキサン：酢酸エチル=10 : 1) で精製し、1-メチル-7-(4-メチルフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸 tert-ブチルエステル (422mg、72%) を得た。

^1H NMR (200MHz, CDCl_3) δ 1.54 (9H, s), 2.38 (3H, s), 2.83 (2H, t, J=4.9Hz), 3.06 (3H, s), 3.28 (2H, t, J=4.9Hz), 6.85 (1H, d, J=8.4Hz), 7.23 (2H, d, J=8.0Hz), 7.447 (1H, dd, J=8.6, 2.4Hz), 7.463 (2H, d, J=8.2Hz), 7.53 (1H, d, J=2.2Hz), 7.67 (1H, s).

【0581】

参考例275

1-メチル-7-(4-メチルフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸 tert-ブチルエステル (490mg) を酢酸エチル (7.0ml) に溶解し、4N塩酸 (酢酸エチル) (7.0ml) を加え、室温で20時間攪拌した。溶媒を減圧下、留去し、残渣をヘキサン (10ml×3) で洗浄し、1-メチル-7-(4-メチルフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸塩酸塩 (443mg、96%) を得た。

mp 249-252°C (decomp.).

^1H NMR (200MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2.32 (3H, s), 2.75 (2H, t, J=4.6Hz), 3.03 (3H, s), 3.25 (2H, t, J=4.9Hz), 6.92 (1H, d, J=8.6Hz), 7.22 (2H, d, J=8.2Hz), 7.53 (1H, dd, J=8.8, 2.4Hz), 7.55 (2H, d, J=8.2Hz), 7.65 (1H, d, J=2.4Hz), 7.68 (1H, s).

IR (KBr) 3021, 2469, 1707, 1466, 1190, 1107, 810, 530 cm^{-1} .

Anal. Calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{HCl} \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$: C, 68.08; H, 6.19; N, 4.18.

Found: C, 67.97; H, 6.13; N, 4.05.

【0582】

参考例276

7-ブロモ-1-メチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸塩酸塩 (600mg) を DMF (12.0ml) に溶解し、塩化チオニル (0.39ml) を加え、室温で15分間攪拌した。溶媒を減圧下、留去し、残渣をジクロロメタン (14.0ml) に溶解した。4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル) アミノ] メチル] アニリン (562mg) とトリエチルアミン (1.48ml) をジクロロメタン (5.5ml) に溶解し、先に調製した酸クロリド溶液を0°Cで滴下した。混合物を0°Cで10分間攪拌した後、室温で5時間攪拌した。反応混合物に水 (100ml) を加え、ジクロロメタン (100ml×3) で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (150g、酢酸エチル：エタノール=10 : 1) で精製し、7-ブロモ-1-メチル-N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル) アミノ] メチル] フェニル]-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミド (767mg、75%) を得た。

mp 62-64°C.

¹H NMR (200MHz, CDCl₃) δ 1.63-1.79 (4H, m), 2.21 (3H, s), 2.57-2.72 (1H, m), 2.94 (2H, t, J=4.2Hz), 3.03 (3H, s), 3.27-3.44 (2H + 2H, m), 3.57 (2H, s), 4.00-4.07 (2H, m), 6.70 (1H, d, J=8.8Hz), 7.20 (1H, s), 7.26-7.303 (2H, m), 7.301 (1H, dd, J=8.6, 2.4Hz), 7.42 (1H, d, J=2.6Hz), 7.50-7.55 (1H + 2H, m).

IR (KBr) 3264, 2949, 2843, 1655, 1597, 1514, 1499, 1406, 1314, 1246, 1182, 810 cm⁻¹.

Anal. Calcd. for C₂₅H₃₀N₃O₂Br · 0.25H₂O: C, 61.41; H, 6.29; N, 8.59.

Found: C, 61.45; H, 6.25; N, 8.32.

【0583】

10

実施例 310 (化合物 310 の製造)

よう化N, N-ジメチル-N-(4-((7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-イル)カルボニル)アミノ)ベンジル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミニウム(14.2g)を含水メタノールに溶解し、イオン交換樹脂(ダウエックスSBR、20-50メッシュ、Cl⁻型)カラムに付した。含水メタノールで溶出し、得られた画分の溶媒を留去した。アセトンを加え、粗結晶を得た。エタノールから再結晶し、塩化N, N-ジメチル-N-(4-((7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-イル)-カルボニル)-アミノ)ベンジル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミニウム(化合物310)(10.4g)を無色結晶として得た。

20

mp 232-237°C(dec.).

¹H-NMR(δ ppm, DMSO-d₆) 1.76-2.00(2H,m), 2.14-2.20(2H,m), 2.35(3H,s), 2.89(6H,s), 3.01(2H,t,J=4.5Hz), 3.29-3.46(2H,m), 3.55-3.69(1H,m), 4.04-4.09(2H,m), 4.31(2H,t,J=4.5Hz), 4.50(2H,s), 7.06(1H,d,J=8.4Hz), 7.27(2H,d,J=8.4Hz), 7.46(1H,s), 7.53-7.59(5H,m), 7.79(1H,d,J=2.2Hz), 7.92(2H,d,J=8.4Hz), 10.34(1H,s).

IR(KBr) ν: 2973, 2849, 1645, 1516cm⁻¹.

Anal. calcd. for C₃₂H₃₇ClN₂O₃:

C,72.10; H,7.00; N,5.25; Cl,6.65.

Found C,72.03; H,6.83; N,5.38; Cl,6.47.

【0584】

30

実施例 311 (化合物 311 の製造)

7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸(0.25g)をジクロロメタン(5ml)に懸濁し、氷冷下、オキサリルクロリド(0.16ml)、ジメチルホルムアミド(触媒量)を加え、室温、2時間攪拌した。溶媒を留去後、テトラヒドロフラン(20ml)に溶かし、4-((N,N-ビス(2-メトキシエチル)アミノ)メチル)アニリン(0.24g)とトリエチルアミン(0.4ml)のテトラヒドロフラン(10ml)溶液中に氷冷下、滴下した。窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラム(酢酸エチル)により精製し、粗結晶を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し、N-(4-((N,N-ビス(2-メトキシエチル)アミノ)メチル)フェニル)-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド(化合物311)(0.25g)を無色結晶として得た。

40

mp 110-112°C.

¹H-NMR(δ ppm, CDCl₃) 2.39(3H,s), 2.74(4H,t,J=6.0Hz), 3.07(2H,t,J=4.4Hz), 3.32(6H,s), 3.48(4H,t,J=6.0Hz), 3.69(2H,s), 4.35(2H,t,J=4.4Hz), 7.05(1H,d,J=8.0Hz), 7.24(2H,d,J=8.4Hz), 7.33(2H,d,J=8.8Hz), 7.43-7.55(6H,m), 7.61(1H,s).

IR(KBr) ν: 3287, 2876, 1651cm⁻¹.

Anal. Calcd. for C₃₁H₃₆N₂O₄:

C,74.37; H,7.25; N,5.60.

50

Found C, 74.33; H, 7.15; N, 5.45.

【0585】

実施例 312 (化合物 312 の製造)

7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸 (0.25 g) をジクロロメタン (5 ml) に懸濁し、氷冷下、オキサリルクロリド (0.23 ml)、ジメチルホルムアミド (触媒量) を加え、室温、2 時間攪拌した。溶媒を留去後、テトラヒドロフラン (20 ml) に溶かし、4-((N-(3-エトキシプロピル)-N-メチルアミノ)メチル)アニリン二塩酸塩 (0.3 g) とトリエチルアミン (0.62 ml) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液中に氷冷下、滴下した。窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラム (メタノール/トリエチルアミン/酢酸エチル) により精製し、粗結晶を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し、N-(4-((N-(3-エトキシプロピル)-N-メチルアミノ)メチル)フェニル)-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド (化合物 312) (0.3 g) を無色結晶として得た。

mp 119-122°C.

¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃) 1.19(3H, t, J=7.1Hz), 1.65-1.85(2H, m), 2.19(3H, s), 2.39(3H, s), 2.46(2H, t, J=7.2Hz), 3.08(2H, t, J=4.8Hz), 3.42-3.52(6H, m), 4.36(2H, t, J=4.8Hz), 7.06(1H, d, J=8.4Hz), 7.24(2H, d, J=8.0Hz), 7.30(2H, d, J=8.8Hz), 7.44-7.58(7H, m).

IR(KBr) ν: 2975, 2872, 1647, 1516 cm⁻¹.

Anal. Calcd. for C₃₁H₃₆N₂O₃:

C, 76.83; H, 7.49; N, 5.78.

Found C, 76.73; H, 7.31; N, 5.95.

【0586】

実施例 313 (化合物 313 の製造)

7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸 (0.25 g) を THF (5 ml) に溶かし、氷冷下、オキサリルクロリド (0.16 ml)、ジメチルホルムアミド (触媒量) を加え、室温、2 時間攪拌した。溶媒を留去後、テトラヒドロフラン (15 ml) に溶かし、4-((N-(1,3-ジメトキシプロパン-2-イル)-N-メチルアミノ)メチル)アニリン (0.23 g) とトリエチルアミン (0.5 ml) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液中に氷冷下、滴下した。窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラム (酢酸エチル/ヘキサン) により精製し、粗結晶を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し、N-(4-((N-(1,3-ジメトキシプロパン-2-イル)-N-メチルアミノ)メチル)フェニル)-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド (化合物 313) (0.25 g) を無色結晶として得た。

mp 128-132°C.

¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃) 2.31(3H, s), 2.39(3H, s), 3.00-3.09(3H, m), 3.35(6H, s), 3.44-3.63(4H, m), 3.71(2H, s), 4.35(2H, t, J=4.7Hz), 7.05(1H, d, J=8.4Hz), 7.24(2H, d, J=8.0Hz), 7.33(2H, d, J=8.8Hz), 7.43-7.58(7H, m).

IR(KBr) ν: 3285, 2882, 1651, 1516 cm⁻¹.

Anal. Calcd. for C₃₁H₃₆N₂O₄:

C, 74.37; H, 7.25; N, 5.60.

Found C, 74.17; H, 7.05; N, 5.75.

【0587】

実施例 314 (化合物 314 の製造)

7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン

酸 (0.25 g) を THF (5 ml) に溶かし、氷冷下、オキサリルクロリド (0.16 ml)、ジメチルホルムアミド (触媒量) を加え、室温、2 時間攪拌した。溶媒を留去後、テトラヒドロフラン (15 ml) に溶かし、4-((N-(2-メトキシエチル)-N-メチルアミノ)メチル)アニリン (0.21 g) とトリエチルアミン (0.37 ml) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液中に氷冷下、滴下した。窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラム (メタノール/トリエチルアミン/酢酸エチル) により精製し、粗結晶を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し、N-(4-((N-(2-メトキシエチル)-N-メチルアミノ)メチル)フェニル)-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド (化合物 314) (0.24 g) を無色結晶として得た。

mp 121-122°C.

¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃) 2.26(3H,s), 2.39(3H,s), 2.60(2H,t,J=5.8Hz), 3.07(2H,t,J=4.5 Hz), 3.35(3H,s), 3.49-3.54(4H,m), 4.35(2H,t,J=4.5Hz), 7.05(1H,d,J=8.4Hz), 7.24(2 H,d,J=8.8Hz), 7.31(2H,d,J=8.8Hz), 7.43-7.56(6H,m), 7.62(1H,s).

IR(KBr) ν: 3287, 2926, 1651, 1516cm⁻¹.

Anal. Calcd. for C₂₉H₃₂N₂O₃:

C, 76.29; H, 7.06; N, 6.14.

Found C, 75.99; H, 7.02; N, 6.22.

【0588】

実施例 315 (化合物 315 の製造)

4-トリフルオロメトキシフェニルホウ酸 (208mg) と 7-ブロモ-1-メチル-N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミド (407mg) を水/エタノール/トルエン (1:1:10、18.0ml) に溶解し、炭酸カリウム (279mg) を加えた。この混合物をアルゴン雰囲気下で 30 分間攪拌し、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (39mg) を加え、アルゴン雰囲気下で 16 時間加熱還流をした。反応混合物を酢酸エチル (200ml) で希釈し、水 (50ml) 及び飽和食塩水 (50ml) でそれぞれ洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (75g、酢酸エチル→酢酸エチル/エタノール=20:1) で精製し、さらにエタノールから再結晶を行うことにより 1-メチル-N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-7-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミド (化合物 315) (148mg、31%) を得た。

mp 182-183°C.

¹H NMR (200MHz, CDCl₃) δ 1.63-1.76 (4H, m), 2.20 (3H, s), 2.56-2.72 (1H, m), 2.96 (2H, t, J=4.6Hz), 3.09 (3H, s), 3.30-3.43 (4H, m), 3.56 (2H, s), 4.01-4.06 (2 H, m), 6.89 (1H, d, J=8.6Hz), 7.25 (2H, d, J=8.2Hz), 7.30 (2H, d, J=8.6Hz), 7.40 (1H, s), 7.48 (1H, dd, J=8.6, 2.4Hz), 7.51-7.58 (6H, m).

IR (KBr) 2951, 2847, 1651, 1514, 1501, 1260, 1221, 1163, 806, 733 cm⁻¹.

Anal. Calcd. for C₃₂H₃₄N₃O₃F₃:

C, 67.95; H, 6.06; N, 7.43.

Found: C, 67.74; H, 5.87; N, 7.68.

【0589】

実施例 316 (化合物 316 の製造)

4-(1-ピペリジニル)フェニルホウ酸 (179mg) と 7-ブロモ-1-メチル-N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミド (353mg) を水/エタノール/トルエン (1:1:10、18.0ml) に溶解し、炭酸カリウム (242mg

）を加えた。この混合物をアルゴン雰囲気下で40分間攪拌し、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム（34mg）を加え、アルゴン雰囲気下で15時間加熱還流をした。反応混合物を酢酸エチル（200ml）で希釈し、水（50ml）及び飽和食塩水（50ml）でそれぞれ洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（75g、酢酸エチル／エタノール＝9：1）で精製し、さらにエタノールから再結晶を行うことにより1-メチル-N-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-7-[4-(1-ピペリジニル)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミド（化合物316）（79mg、19%）を得た。

mp 202-204°C.

¹H NMR (200MHz, CDCl₃) δ 1.59-1.77 (10H, m), 2.21 (3H, s), 2.57-2.73 (1H, m), 2.95 (2H, t, J=4.4Hz), 3.07 (3H, s), 3.19 (4H, t, J=5.1Hz), 3.31-3.43 (4H, m), 3.57 (2H, s), 4.01-4.06 (2H, m), 6.86 (1H, d, J=8.4Hz), 6.99 (2H, d, J=8.8Hz), 7.30 (2H, d, J=8.6Hz), 7.39-7.50 (5H, m), 7.54 (2H, d, J=8.4Hz), 7.57 (1H, s).

IR (KBr) 2938, 2849, 1645, 1607, 1505, 1314, 1235, 910, 812, 733cm⁻¹.

Anal. Calcd. for C₃₆H₄₄N₄O₂:

C, 76.56; H, 7.85; N, 9.92.

Found: C, 76.53; H, 7.79; N, 10.01.

【0590】

実施例317（化合物317の製造）

4-メチルフェニルホウ酸（658mg）と7-ブロモ-1-ホルミル-N-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミド（2.01g）を水／エタノール／トルエン（1：1：10、60.0ml）に溶解し、炭酸カリウム（1.34g）を加えた。この混合物をアルゴン雰囲気下で30分間攪拌し、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム（186mg）を加え、アルゴン雰囲気下で17時間加熱還流をした。反応混合物を酢酸エチル（750ml）で希釈し、水（200ml）及び飽和食塩水（100ml）でそれぞれ洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（150g、酢酸エチル→酢酸エチル／エタノール＝20：1）で精製し、さらにエタノールから再結晶を行うことにより1-ホルミル-7-(4-メチルフェニル)-N-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミド（化合物317）（669mg、33%）を得た。

mp 229-230.5°C.

¹H NMR (200MHz, CDCl₃) δ 1.69-1.79 (4H, m), 2.21 (3H, s), 2.41 (3H, s), 2.57-2.72 (1H, m), 3.04 (2H, t, J=4.9Hz), 3.37 (2H, td, J=10.2, 3.1Hz), 3.57 (2H, s), 3.93 (2H, t, J=5.5Hz), 4.01-4.07 (2H, m), 7.21 (1H, d, J=8.2Hz), 7.29 (2H, d, J=7.6Hz), 7.32 (2H, d, J=8.4Hz), 7.50 (2H, d, J=8.8Hz), 7.54 (2H, d, J=8.8Hz), 7.58 (1H, s), 7.59 (1H, dd, J=8.2, 2.2Hz), 1H was concealed under 7.55-7.58, 7.71 (1H, d, J=2.2Hz), 8.56 (1H, s).

IR (KBr) 2946, 2847, 1667, 1597, 1516, 1497, 1360, 1316, 814, 733 cm⁻¹.

Anal. Calcd. for C₃₂H₃₅N₃O₃:

C, 75.41; H, 6.92; N, 8.25.

Found: C, 75.45; H, 6.95; N, 8.18.

【0591】

実施例318（化合物318の製造）

1-ホルミル-7-(4-メチルフェニル)-N-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミド（1177mg）に1N塩酸（20ml）を加え、100°Cで1時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル（50ml）で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウ

ム水溶液 (45ml) で弱塩基とした。酢酸エチル (250ml) 及び水 (100ml) を加え、分液し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (75g、酢酸エチル/エタノール=9:1) で精製し、7- (4-メチルフェニル)-N- [4- [[N-メチル-N- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ] メチル] フェニル]-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミド (化合物 318) (804mg、72%) をアモルファスとして得た。

^1H NMR (200MHz, CDCl_3) δ 1.69-1.80 (4H, m), 2.21 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.58-2.72 (1H, m), 2.96 (2H, t, $J=4.4\text{Hz}$), 3.37 (2H, td, $J=11.4, 3.1\text{Hz}$), 3.47 (2H, t, $J=4.8\text{Hz}$), 3.57 (2H, s), 4.01-4.07 (2H, m), 4.53-4.70 (1H, br), 6.71 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.22 (2H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.28-7.32 (4H, m), 7.35 (1H, dd, $J=8.4, 2.2\text{Hz}$), 7.42 (1H, s), 7.46 (1H, s), 7.48 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.54 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$).

IR (KBr) 3330, 2949, 2847, 1651, 1609, 1514, 1507, 1408, 1316, 910, 812, 735 cm^{-1} .

Anal. Calcd. for $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_2$:

C, 77.31; H, 7.32; N, 8.72.

Found: C, 77.44; H, 7.12; N, 8.78.

【0592】

実施例 319 (化合物 319 の製造)

7- (4-エトキシフェニル)-1-メチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸一塩酸塩 (0.5 g) をジメチルホルムアミド (5 ml) に溶かし、氷冷下、塩化チオニル (0.25 ml) を加え、室温で 45 分間攪拌した。溶媒を留去後、テトラヒドロフラン (15 ml) に溶かし、4- ((N- (3-エトキシプロピル)-N-メチルアミノ) メチル) アニリン二塩酸塩 (0.41 g) とトリエチルアミン (1.2 ml) のテトラヒドロフラン (10 ml) 懸濁液中に氷冷下、滴下した。窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラム (メタノール/トリエチルアミン/酢酸エチル) により精製し、粗結晶を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し、N- (4- ((N- (3-エトキシプロピル)-N-メチルアミノ) メチル) フェニル)-7- (4-エトキシフェニル)-1-メチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボキサミド (化合物 319) (0.39 g) を淡黄色結晶として得た。

mp 129-131°C.

^1H -NMR (δ ppm, CDCl_3) 1.19 (3H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 1.44 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.76-1.84 (2H, m), 2.19 (3H, s), 2.46 (2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 2.97 (2H, t, $J=4.6\text{Hz}$), 3.09 (3H, s), 3.35 (2H, t, $J=4.8\text{Hz}$), 3.41-3.52 (6H, m), 4.07 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 6.88 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 6.95 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.29 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.40-7.55 (8H, m).

IR (KBr) ν : 2978, 2868, 1651, 1607, 1516, 1503 cm^{-1} .

Anal. Calcd. for $\text{C}_{33}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_3$:

C, 75.11; H, 7.83; N, 7.96.

Found C, 74.90; H, 7.98; N, 7.97.

【0593】

実施例 320 (化合物 320 の製造)

4-エチルチオフェニルホウ酸 (264mg) と 7-ブロモ-1-メチル-N- [4- [[N-メチル-N- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ] メチル] フェニル]-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミド (439mg) を水/エタノール/トルエン (1:1:10、18.0ml) に溶解し、炭酸カリウム (301mg) を加えた。この混合物をアルゴン雰囲気下で 30 分間攪拌し、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (42mg) を加え、アルゴン雰囲気下で 17.5 時間加熱還流をした。反応混合物を酢酸エチル (200ml) で希釈し、水 (50ml) 及び飽和食塩水 (50ml) でそれぞれ洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲル

10

20

30

40

50

ルカラムクロマトグラフィー（75g、酢酸エチル→酢酸エチル／エタノール＝9：1）で精製し、さらにエタノールから再結晶を行うことにより 7-（4-エチルチオフェニル）-1-メチル-N-〔4-〔〔N-メチル-N-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）アミノ〕メチル〕フェニル〕-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミド（化合物 320）（168mg、34%）を得た。

mp 139-141°C.

¹H NMR (200MHz, CDCl₃) δ 1.34 (3H, t, J=7.3Hz), 1.63-1.76 (4H, m), 2.21 (3H, s), 2.57-2.72 (1H, m), 2.98 (2H, q, J=7.3Hz), 2H around d 2.96 was concealed by d 2.98, 3.10 (3H, s), 3.31-3.43 (4H, m), 3.57 (2H, s), 4.00-4.07 (2H, m), 6.89 (1H, d, J=8.6Hz), 7.28-7.40 (6H, m), 7.466 (1H, dd, J=8.5, 2.3Hz), 7.473 (1H, s), 7.52-7.56 (4H, m).

IR (KBr) 2948, 2845, 1645, 1597, 1514, 1489, 1408, 1314, 1244, 1188, 812 cm⁻¹.

Anal. Calcd. for C₃₃H₃₉N₃O₂S:

C, 73.16; H, 7.26; N, 7.76.

Found: C, 72.96; H, 7.08; N, 7.64.

【0594】

実施例 321（化合物 321 の製造）

7-（4-メチルフェニル）-1-〔（トリフルオロメチル）スルフォニル〕-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸（387mg）を DMF（10.0ml）に溶解し、塩化チオニル（0.175ml）を加え、室温で 1 時間攪拌した。過剰の塩化チオニル及び DMF を減圧下、留去し、残渣をジクロロメタン（10.0ml）に溶解した。4-〔〔N-メチル-N-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）アミノ〕メチル〕アニリン・2 塩酸塩（331mg）とトリエチルアミン（0.98ml）をジクロロメタン（15.0ml）に溶解し、先に調製した酸クロリド溶液を 0°C で滴下した。混合物を室温で 4 時間攪拌した。反応混合物に水（50ml）を加え、ジクロロメタン（100ml × 3）で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（35g、酢酸エチル→酢酸エチル／エタノール＝9：1）で精製し、さらにエタノールから再結晶を行うことにより 7-（4-メチルフェニル）-N-〔4-〔〔N-メチル-N-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）アミノ〕メチル〕フェニル〕-1-〔（トリフルオロメチル）スルフォニル〕-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミド（化合物 321）（251mg、43%）を得た。

mp 185-187°C.

¹H NMR (200MHz, CDCl₃) δ 1.70-1.77 (4H, m), 2.21 (3H, s), 2.41 (3H, s), 2.57-2.72 (1H, m), 3.11 (2H, t, J=5.9Hz), 3.37 (2H, td, J=11.3, 2.9Hz), 3.58 (2H, s), 4.02-4.08 (4H, m), 7.26-7.35 (4H, m), 7.46-7.61 (8H, m), 7.64 (1H, s).

IR (KBr) 1661, 1516, 1497, 1393, 1314, 1223, 1194, 1142, 812 cm⁻¹.

Anal. Calcd. for C₃₂H₃₄F₃N₃O₄S:

C, 62.63; H, 5.58; N, 6.85.

Found: C, 62.58; H, 5.57; N, 6.91.

【0595】

実施例 322（化合物 322 の製造）

7-（4-メチルフェニル）-2, 3-ジヒドロベンゾオキセピン-4-カルボン酸（280mg）と 2-〔（4-アミノフェニル）メチルアミノ〕ピリジン（199mg）の DMF（4ml）溶液に氷冷下、シアノりん酸ジエチル（0.18ml）次いでトリエチルアミン（0.17ml）を加えた。0°C で 30 分、室温で 1 時間攪拌後、DMAP（1片）を加えた。室温で 18 時間攪拌後、氷冷下、重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。食塩水で洗浄し、乾燥後（無水硫酸マグネシウム）、濃縮した。残留物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＝1／1）により精製し、さらに酢酸エチル／ヘキサンより再結晶し、N-〔4-〔（ピリド-2-イル）アミノメチル〕フェニル〕-

7- (4-メチルフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド (化合物72) (97mg) を無色結晶として得た。

m.p. 189-190°C

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ : 2.39 (3H, s), 3.07 (2H, t, $J = 4.6$), 4.36 (2H, t, $J = 4.6$), 4.49 (2H, d, $J = 4.6$), 4.9-5.0 (1H, brm), 6.38 (1H, d, $J = 8.4$), 6.60 (1H, dd, $J = 5.2, 7.2$), 7.06 (1H, d, $J = 8.4$), 7.2-7.6 (12H, m), 8.05-8.15 (1H, m)

IR (KBr) 1651, 1597, 1522, 1491, 1439, 1316, 1254, 812, 772cm^{-1}

元素分析 $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$

Calcd. C, 77.46; H, 5.94; N, 9.03:

Found. C, 77.24; H, 5.96; N, 8.91.

【0596】

参考例277

p-ニトロベンジルブロミド (10g) の THF (50ml) 溶液を、ビス (2-メトキシエチル) アミン (6.8g)、トリエチルアミン (10ml) の THF (50ml) 溶液中に滴下した。窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌後、溶媒を留去した。水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、N, N-ビス (2-メトキシエチル) -4-ニトロベンジルアミン (10.8g) を黄色オイルとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3) 2.76(4H, t, $J=5.6\text{Hz}$), 3.31(6H, s), 3.48(4H, t, $J=5.6\text{Hz}$), 3.83(2H, s), 7.54(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.17(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$). IR(neat) ν : 2878, 1599, 1520cm^{-1} .

【0597】

参考例278

N, N-ビス (2-メトキシエチル) -4-ニトロベンジルアミン (10.5g) を酢酸 (200ml) に溶かし、還元鉄 (11g) を少量ずつ加え、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、酢酸エチルを加え、析出物をろ去した。ろ液を水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、4- ((N, N-ビス (2-メトキシエチル) アミノ) メチル) アニリン (6.2g) を赤色オイルとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3) 2.71(4H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 3.31(6H, s), 3.46(4H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 3.59(2H, s), 6.63(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.10(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$).

IR(neat) ν : 3353, 2874, 2818, 1615cm^{-1} .

【0598】

参考例279

p-ニトロベンズアルデヒド (5g)、3-エトキシプロピルアミン (3.75g) を1, 2-ジクロロエタン (50ml) に溶かし、氷冷下、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム (9.8g) を加え、窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。氷冷下、37%ホルマリン (3.5ml)、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム (9.8g) を加え、窒素雰囲気下、室温で8時間攪拌した。溶媒を留去し、1N水酸化ナトリウム水溶液を用いて中和、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗後、1N塩酸を用いて逆抽出した。酢酸エチルで洗浄後、1N水酸化ナトリウム水溶液を用いて中和、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水を用いて洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、N- (3-エトキシプロピル) -N-メチル-4-ニトロベンジルアミン (6.6g) を黄色オイルとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3) 1.18(3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.72-1.86(2H, m), 2.20(3H, s), 2.48(2H, t, $J=7.6\text{Hz}$) 3.41-3.52(4H, m), 3.58(2H, s), 7.50(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.17(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$).

IR(neat) ν : 2859, 1520, 1346cm^{-1} .

【0599】

参考例280

10

20

30

40

50

N-(3-エトキシプロピル)-N-メチル-4-ニトロベンジルアミン (6.0 g)、塩化鉄 (I I I) (0.06 g)、活性炭 (0.6 g) を THF (60 ml) に懸濁し、ヒドラジーン水和物 (4.1 ml) を 60-65°C で滴下した。65°C で 4 時間加熱後、ヒドラジーン水和物 (15 ml) を追加し、65°C で 4 時間加熱した。ろ下後、ろ液の溶媒を留去し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水を用いて洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去した。残渣を 2-プロパノールに溶かし、塩酸 (6 ml) を加え、溶媒を留去した。析出した 4-((N-(3-エトキシプロピル)-N-メチルアミノ)メチル)アニリン二塩酸塩 (5.8 g) を酢酸エチルを用いてろ取、酢酸エチル-ヘキサンで洗い、黄色粉末として得た。

mp 173-175°C.

10

¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃+CD₃OD) 1.16(3H,t,J=7.0Hz), 2.18(2H,br), 2.72(3H,s), 3.05-3.29(2H,m), 3.40-3.52(4H,m), 4.22-4.43(2H,m), 7.58(2H,d,J=8.2Hz), 7.78(2H,d,J=8.2Hz), 11.86(1H,br).

IR(KBr) ν: 1651cm⁻¹.

Anal. Calcd. for C₁₃H₂₂N₂O · 2HCl:

C, 52.88; H, 8.19; N, 9.49.

Found C, 52.61; H, 8.05; N, 9.55.

【0600】

参考例 281

p-ニトロベンジルアミン塩酸塩 (3 g)、1,3-ジメトキシアセトン (1.9 g)、トリエチルアミン (2.2 ml) を 1,2-ジクロロエタン (50 ml) に懸濁し、氷冷下、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム (4.7 g) を加え、窒素雰囲気下、室温で 5 時間攪拌した。氷冷下、37%ホルマリン (1.8 ml)、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム (5 g) を加え、窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、1N 水酸化ナトリウム水溶液を用いて中和、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水を用いて洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラム (酢酸エチル/ヘキサン) により精製し、N-(1,3-ジメトキシプロパン-2-イル)-N-メチル-4-ニトロベンジルアミン (3.2 g) を黄色オイルとして得た。

20

¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃) 2.32(3H,s), 2.97-3.09(1H,m), 3.36(6H,s) 3.44-3.63(4H,m), 3.85(2H,s), 7.53(2H,d,J=9.0Hz), 8.17(2H,d,J=9.0Hz).

30

IR(neat) ν: 2880, 1520, 1346cm⁻¹.

【0601】

参考例 282

N-(1,3-ジメトキシプロパン-2-イル)-N-メチル-4-ニトロベンジルアミン (3.1 g) を酢酸 (100 ml) に溶かし、還元鉄 (3.2 g) を少量ずつ加え、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、酢酸エチルを加え、析出物をろ去した。ろ液を水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去した。残渣を酢酸エチルに溶かし、4N 塩酸-酢酸エチルを加え、析出物をろ取りジエチルエーテルで洗った。水に溶かし、1N 水酸化ナトリウム水溶液を用いて中和、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水を用いて洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、4-((N-(1,3-ジメトキシプロパン-2-イル)-N-メチルアミノ)メチル)アニリン (2.4 g) を赤色オイルとして得た。

40

¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃) 2.29(3H,s), 2.95-3.07(1H,m), 3.34(6H,s), 3.42-3.58(4H,m), 3.61(2H,s), 6.64(2H,d,J=8.4Hz), 7.11(2H,d,J=8.4Hz).

IR(neat) ν: 3357, 2880, 1615, 1518cm⁻¹.

【0602】

参考例 283

p-ニトロベンズアルデヒド (5 g)、2-メトキシエチルアミン (2.7 g) を 1, 2

50

ージクロロエタン (50 ml) に溶かし、氷冷下、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム (9.8 g) を加え、窒素雰囲気下、室温で4時間攪拌した。氷冷下、37%ホルマリン (3.8 ml)、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム (10 g) を加え、窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、1 N 水酸化ナトリウム水溶液を用いて中和、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水を用いて洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラム (酢酸エチル/ヘキサン) により精製し、N-(2-メトキシエチル)-N-メチル-4-ニトロベンジルアミン (5.9 g) を黄色オイルとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3) 2.28(3H, s), 2.63(2H, t, $J=5.6\text{Hz}$), 3.35(3H, s), 3.52(2H, t, $J=5.6\text{Hz}$), 3.65(2H, s) 7.52(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.18(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$).

IR(neat) ν : 2814, 1605, 1520, 1346 cm^{-1} .

【0603】

参考例 284

N-(2-メトキシエチル)-N-メチル-4-ニトロベンジルアミン (5.9 g) を酢酸 (100 ml) に溶かし、還元鉄 (7.5 g) を少量ずつ加え、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、酢酸エチルを加え、析出物をろ去した。ろ液を水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、4-(N-(2-メトキシエチル)-N-メチルアミノ)メチルアニリン (3.4 g) を赤色オイルとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3) 2.24(3H, s), 2.57(2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 3.33(3H, s), 3.44(2H, s), 3.50(2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 6.64(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.09(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$).

IR(neat) ν : 3349, 2813, 1615, 1518 cm^{-1} .

【0604】

参考例 285

5-ブロモアントラニル酸 (40.06g) を THF (350ml) に溶解し、0℃に冷却した後、10.0 M ボランジメチルスルフィド THF 溶液 (54.5ml) を滴下した。反応混合物を室温で4.5時間攪拌した。その後、混合物を0℃に冷却し、3 N 水酸化ナトリウム水溶液を滴下し、室温で終夜攪拌した。粒状の水酸化ナトリウムを加え、その溶液の pH を 11 にした。水層を炭酸カリウムで飽和させ、THF 層を分液し、水層をエーテルで抽出した (100ml $\times$ 5)。有機層を併せ、硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。全ての溶媒を減圧下、留去することにより (2-アミノ-5-ブロモフェニル)メタノール (36.66g、100%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 4.62 (2H, s), 7.20 (1H, s), 7.23-7.26 (1H, m).

【0605】

参考例 286

(2-アミノ-5-ブロモフェニル)メタノール (23.32g) と活性二酸化マンガ (58.5 g) をアセトン (300ml) に加え、室温で17.5時間攪拌した。濾過し、溶媒を減圧下留去することにより 2-アミノ-5-ブロモベンズアルデヒド (16.41g、71%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 6.10-6.20 (2H, br), 6.57 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.38 (1H, d, $J=8.8$, 2.4Hz), 7.59 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 9.81 (1H, s).

【0606】

参考例 287

ギ酸 (17.0ml) を無水酢酸 (34.8ml) に0℃で加え、60℃で2時間攪拌した。空冷した後、THF (200ml) で希釈した。2-アミノ-5-ブロモベンズアルデヒド (16.40g) を THF (100ml) に溶解させ、先に調製したギ酸無水物 THF 溶液に0℃で滴下した。混合物を0℃で2時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣をヘキサンで洗浄し、ろ取り、4-プロモ-2-ホルミルフェニルホルムアミド (15.24g、82%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 7.72 (1H, dd, $J=8.8$, 2.6Hz), 7.83 (1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 8.53 (1H, s), 8.68 (1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 9.88 (1H, s), 10.94 (1H, br).

【0607】

10

20

30

40

50

参考例 288

4-ブromo-2-ホルミルフェニルホルムアミド (18.07g)、4-ブromo酪酸エチル (30.9g) 及び炭酸カリウム (21.9g) に DMF (160ml) を加え、70℃で24時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (1400ml) で希釈し、水 (300ml×3) 及び飽和食塩水 (150ml) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (300g、ヘキサン：酢酸エチル=4:1→1:1) で精製し、4-

(4-ブromo-2, N-ジホルミルアニリノ) 酪酸エチル (21.56g, 80%) を得た。
¹H NMR (200MHz, CDCl₃) (syn:anti=5:2 or 2:5) δ 1.23 (2.1H, t, J=7.2Hz), 1.25 (0.9H, t, J=7.2Hz), 1.87 (2H, quint, J=7.5Hz), 2.35 (1.4H, t, J=7.3Hz), 2.36 (0.6H, t, J=6.8Hz), 3.78 (0.6H, t, J=7.5Hz), 3.85 (1.4H, t, J=7.6Hz), 4.10 (1.4H, q, J=6.9Hz), 4.15 (0.6H, q, J=7.2Hz), 7.17 (0.3H, d, J=8.4Hz), 7.24 (0.7H, d, J=8.6Hz), 7.81 (0.3H, dd, J=8.4, 2.4Hz), 7.82 (0.7H, dd, J=8.4, 2.4Hz), 8.09 (0.3H, d, J=2.4Hz), 8.10 (0.7H, d, J=2.4Hz), 8.19 (0.7H, s), 8.39 (0.3H, s), 9.92 (0.3H, s), 10.04 (0.7H, s).

【0608】

参考例 289

4-(4-ブromo-2, N-ジホルミルアニリノ) 酪酸エチルエステル (15.32g) 及び t-ブトキシカリウム (5.53g) を t-ブタノール (500ml) に溶解し、30分間加熱還流をした。反応混合物に水 (500ml) 及び 1N 塩酸 (50ml) を加え、酢酸エチル (1000ml) で抽出した。有機層を飽和食塩水 (200ml) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (300g、ヘキサン：酢酸エチル=4:1→1:1) で精製し、7-ブromo-1-ホルミル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸エチル (3.13g, 22%) 及び 7-ブromo-1-ホルミル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸 (1.39g, 10%) を得た。
 7-ブromo-1-ホルミル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸エチル;

mp 150.5-152°C.

¹H NMR (200MHz, CDCl₃) δ 1.34 (3H, t, J=7.1Hz), 2.93 (2H, t, J=4.9Hz), 3.80 (2H, t, J=5.7Hz), 4.28 (2H, q, J=7.2Hz), 7.00 (1H, d, J=8.4Hz), 7.50 (1H, dd, J=8.4, 2.2Hz), 7.57 (1H, s), 7.66 (1H, d, J=2.2Hz), 8.46 (1H, s).

IR (KBr) 1707, 1678, 1491, 1358, 1265, 1235, 1194, 1088 cm⁻¹.Anal. Calcd. for C₁₄H₁₄NO₃Br:

C, 51.87; H, 4.35; N, 4.32.

Found: C, 51.81; H, 4.35; N, 4.19.

7-ブromo-1-ホルミル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸;

mp 248-249.5°C.

¹H NMR (200MHz, DMSO-d₆) δ 2.73 (2H, td, J=5.1, 1.2Hz), 3.67 (2H, t, J=5.9Hz), 7.33 (1H, d, J=8.4Hz), 7.57 (1H, s), 7.61 (1H, dd, J=8.4, 2.6Hz), 7.91 (1H, d, J=2.4Hz), 8.48 (1H, s).

IR (KBr) 1665, 1491, 1431, 1360, 1300, 1281, 1252, 1196, 999, 918, 841, 754 cm⁻¹.Anal. Calcd. for C₁₂H₁₀NO₃Br:

C, 48.67; H, 3.41; N, 4.73.

Found: C, 48.70; H, 3.56; N, 4.54.

【0609】

参考例 290

7-ブromo-1-ホルミル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸エチル (2.77g) を 1N 水酸化ナトリウム (13.0ml) 及び THF：エタノール (1:1, 50ml) に溶解し、室温で15時間攪拌した。反応混合物に 1N 塩酸 (12.5ml) を加え、濃縮した。水 (200ml) を加え、1N 塩酸でその溶液の pH を 2 にし、酢酸エチル (300ml×3

)で抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、7-ブロモ-1-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸(2.52g、100%)を得た。

【0610】

参考例291

塩化チオニル(2.0ml)を7-ブロモ-1-ホルミル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸(3.28g)のDMF溶液(30ml)に0℃で、滴下し、室温で30分間攪拌した。塩化チオニル及びDMFを減圧下留去し、残渣をジクロロメタン(40ml)に溶解した。4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ]メチル]アニリン(3.90g)及びトリエチルアミン(11.6ml)をジクロロメタン(40ml)に溶解し、先に調製したクロリド溶液を0℃で滴下した。混合物を室温で7時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣を酢酸エチル(400ml)で希釈し、水(100ml×2)及び飽和食塩水(50ml)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(200g、酢酸エチル→酢酸エチル/エタノール=10:1)で精製し、7-ブロモ-1-ホルミル-N-[[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミド(2.13g、39%)を得た。

mp 173-175℃.

¹H NMR (200MHz, CDCl₃) δ 1.66-1.77 (4H, m), 2.21 (3H, s), 2.58-2.73 (1H, m), 3.02 (2H, t, J=4.8Hz), 3.37 (2H, td, J=10.3, 2.9Hz), 3.58 (2H, s), 3.87 (2H, t, J=5.5Hz), 4.02-4.08 (2H, m), 7.03 (1H, d, J=8.4Hz), 7.32 (2H, d, J=8.4Hz), 1H was concealed under 7.27-7.34, 7.50 (1H, s), 7.51 (1H, dd, J=8.5, 2.3Hz), 7.52 (2H, d, J=8.4Hz), 7.65 (1H, d, J=2.2Hz), 8.49 (1H, s).

IR (KBr) 2953, 2845, 1669, 1599, 1520, 1358, 1316, 1260, 1192, 733 cm⁻¹.

Anal. Calcd. for C₂₅H₂₈N₃O₃Br:

C, 60.24; H, 5.66; N, 8.43.

Found: C, 60.15; H, 5.69; N, 8.49.

【0611】

参考例292

7-ブロモ-1-メチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸t-ブチル(4.0g)、4-エトキシフェニルほう酸(2.35g)、1M炭酸カリウム水溶液(25ml)、エタノール(25ml)にトルエン(100ml)を加え、アルゴン雰囲気下、室温で30分間攪拌した。テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0.55g)を加え、アルゴン雰囲気下、一晚還流した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラム(酢酸エチル/ヘキサン)により精製し、7-(4-エトキシフェニル)-1-メチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸t-ブチル(4.0g)を黄色結晶として得た。

mp 140-142℃.

¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃) 1.43(3H, t, J=7.0Hz), 1.54(9H, s), 2.82(2H, t, J=4.8Hz), 3.05(3H, s), 3.27(2H, t, J=4.8Hz), 4.07(2H, q, J=7.0Hz), 6.83(1H, d, J=8.4Hz), 6.95(2H, d, J=8.8Hz), 7.38-7.49(4H, m), 7.66(1H, s).

IR(KBr) n: 2978, 1694cm⁻¹.

Anal. Calcd. for C₂₄H₂₉NO₃:

C, 75.96; H, 7.70; N, 3.69.

Found C, 75.91; H, 7.89; N, 3.49.

【0612】

参考例293

7-(4-エトキシフェニル)-1-メチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸t-ブチル(4.0g)をジメトキシエタン(100ml)に溶かし、6

N塩酸（25ml）を加え、3時間還流した。溶媒を留去し、析出した黄色粉末をろ取、酢酸エチル－ヘキサンで洗い、7－（4－エトキシフェニル）－1－メチル－2，3－ジヒドロ－1－ベンゾアゼピン－4－カルボン酸一塩酸塩（3.8g）を得た。

mp 245-254°C(dec.).

¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆) 1.35(3H, t, J=7.0Hz), 2.77(2H, br), 3.02(3H, s), 3.25(2H, br), 4.05(2H, q, J=7.0Hz), 6.94-6.98(3H, m), 7.49-7.68(5H, m).

IR(KBr) ν: 2976, 2880, 2475, 1701cm⁻¹.

【0613】

参考例294

7－ブロモ－1－ホルミル－2，3－ジヒドロ－1－ベンゾアゼピン－4－カルボン酸エチル（1165mg）を1N塩酸（25ml）及びエタノール（20ml）に溶解し、2時間加熱還流をした。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、その溶液を酢酸エチル（300ml）で抽出した。有機層を水（100ml）で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（150g、ヘキサン／酢酸エチル＝9：1）で精製し、7－ブロモ－2，3－ジヒドロ－1－ベンゾアゼピン－4－カルボン酸エチル（628mg、59%）を得た。

mp 120-121°C.

¹H NMR (200MHz, CDCl₃) δ 1.34 (3H, t, J=7.1Hz), 2.86 (2H, td, J=4.8, 1.2Hz), 3.36 (2H, t, J=4.8Hz), 4.25 (2H, q, J=7.1Hz), 4.51-4.66 (1H, br), 6.49 (1H, d, J=8.8Hz), 7.15 (1H, dd, J=8.7, 2.3Hz), 7.39 (1H, d, J=2.2Hz), 7.53 (1H, s).

IR (KBr) 3377, 2978, 1694, 1493, 1248, 1209, 1173, 1090, 812 cm⁻¹.

Anal. Calcd. for C₁₃H₁₄BrNO₂:

C, 52.72; H, 4.76; N, 4.73.

Found: C, 52.54; H, 4.88; N, 4.60.

【0614】

参考例295

7－ブロモ－2，3－ジヒドロ－1－ベンゾアゼピン－4－カルボン酸エチル（457mg）及びトリエチルアミン（1.29ml）をジクロロメタン（30ml）に溶解し、0°Cでトリフルオロメタンスルホン酸無水物（1.56ml）を滴下した。混合物を0°Cで4時間攪拌した。水（50ml）を反応混合物に0°Cに加え、混合物をジクロロメタン（100ml）で抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（50g、ヘキサン／酢酸エチル＝9：1）で精製し、7－ブロモ－1－〔（トリフルオロメチル）スルフォニル〕－2，3－ジヒドロ－1－ベンゾアゼピン－4－カルボン酸エチル（516mg、78%）を得た。

¹H NMR (200MHz, CDCl₃) δ 1.36 (3H, t, J=7.5Hz), 3.00 (2H, t, J=6.0Hz), 3.91-4.03 (2H, m), 4.30 (2H, q, J=7.2Hz), 7.38 (1H, d, J=8.4Hz), 7.45 (1H, dd, J=8.8, 2.2Hz), 7.63 (1H+1H, s).

IR (KBr) 2982, 1713, 1487, 1397, 1252, 1227, 1194, 1142, 1100, 1090, 700, 627 cm⁻¹.

【0615】

参考例296

4－メチルフェニルホウ酸（194mg）と7－ブロモ－1－〔（トリフルオロメチル）スルフォニル〕－2，3－ジヒドロ－1－ベンゾアゼピン－4－カルボン酸エチル（510mg）を水／エタノール／トルエン（1：1：10、36.0ml）に溶解し、炭酸カリウム（395mg）を加えた。この混合物をアルゴン雰囲気下で30分間攪拌し、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム（138mg）を加え、アルゴン雰囲気下で17時間加熱還流をした。反応混合物を酢酸エチル（150ml）で希釈し、水（50ml）及び飽和食塩水（50ml）でそれぞれ洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（50g、ヘキサン／酢酸エチル＝9：1）で精製し、7－（4－メチルフェニル）－1－〔（トリフルオロメチル）スルフォニル〕－2，3

10

20

30

40

50

ー ジヒドロー 1ーベンゾアゼピンー 4ーカルボン酸エチル (469mg、90%) を得た。

^1H NMR (200MHz, CDCl_3) δ 1.37 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.41 (3H, s), 3.02 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 3.99-4.05 (2H, m), 4.31 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 7.27 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.43-7.56 (4H, m), 7.60-7.68 (1H, m), 7.77 (1H, s).

IR (KBr) 2982, 1709, 1495, 1395, 1246, 1225, 1192, 1152, 1096, 812, 642, 588 cm^{-1} .

【0616】

参考例 297

7ー (4ーメチルフェニル)ー 1ー [(トリフルオロメチル) スルフォニル]ー 2, 3ー
ジヒドロー 1ーベンゾアゼピンー 4ーカルボン酸エチル (463mg) を 1 N 水酸化ナトリウ
ム水溶液 (3.0ml) 及び THF/エタノール (1:1、12.0ml) に溶解し、室温で 14 時
間攪拌した。反応混合物を 1 N 塩酸 (3.5ml) で中和した後、濃縮した。残渣に水 (40ml
) を加え、酢酸エチル (100ml $\times$ 3) で抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し
た。溶媒を減圧下、留去し、7ー (4ーメチルフェニル)ー 1ー [(トリフルオロメチル)
スルフォニル]ー 2, 3ー ジヒドロー 1ーベンゾアゼピンー 4ーカルボン酸 (393mg、9
1%) を得た。

^1H NMR (200MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2.39 (3H, s), 2.94 (2H, t, $J=6.2\text{Hz}$), 4.00-4.08 (2H, m), 7.28 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.41-7.49 (1H, m), 7.56 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.61-7.66 (1H, m), 7.73-7.77 (1H, m), 8.00 (1H, s).

【0617】

参考例 298

4ーニトロベンズアルデヒド (3.02 g) と 2ーアミノピリジン (1.88 g) の 1,
2ージクロロエタン (70ml) 溶液にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (5.9
3 g) と酢酸 (1.14ml) を加え、窒素雰囲気下、室温で 2 時間攪拌した。濃縮し、
重曹水を加えた。酢酸エチルで抽出し、食塩水で洗浄した。乾燥後 (無水硫酸マグネシウム)、
濃縮した。残留物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
= 1/1) により精製した。精製物に酢酸エチル/ジエチルエーテルと 1 N 塩酸を加え、
水層を抽出した。ジエチルエーテルで洗浄した後、炭酸ナトリウムを加え、酢酸エチルで
抽出した。抽出液を乾燥後 (無水硫酸マグネシウム)、濃縮し、酢酸エチル/ヘキサンで
再結晶し、2ー [(4ーニトロフェニル) メチルアミノ] ピリジン (1.63 g) を淡黄
色結晶として得た。

m.p. 131-132°C

^1H -NMR (200MHz, CDCl_3) δ : 4.67 (2H, d, $J=6.0$), 4.9-5.1 (1H, brm), 6.37 (1H, d, $J=8.4$), 6.63 (1H, dd, $J=5.1, 6.9$), 7.35-7.45 (1H, m), 7.52 (2H, d, $J=8.8$), 8.15-8.25 (1H, m), 8.18 (2H, d, $J=8.8$).

IR (KBr) 1601, 1516, 1460, 1348, 1281, 1159, 999, 772 cm^{-1}

元素分析 $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2$

Calcd. C, 62.87; H, 4.84; N, 18.33:

Found. C, 62.69; H, 4.69; N, 18.20.

【0618】

参考例 299

臭化ニッケル (44mg) のメタノール (4ml) / THF (4ml) 溶液に水素化ホウ
素ナトリウム (40mg) を加え攪拌後、2ー [(4ーニトロフェニル) メチルアミノ]
ピリジン (0.92 g)、次いで水素化ホウ素ナトリウム (414mg) を加え、室温
で 1 時間攪拌した。臭化ニッケル (44mg) と水素化ホウ素ナトリウム (454mg)
を追加し、さらに室温で 2 時間攪拌した。不溶物をセライトろ去し、ろ液に重曹水を加え
、酢酸エチルで抽出し、食塩水で洗浄した。抽出液を乾燥後 (無水硫酸マグネシウム)、
濃縮した。残留物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=1/
1) により 2 回精製し、2ー [(4ーアミノフェニル) メチルアミノ] ピリジン (369
mg) を淡赤色固体として得た。

^1H -NMR (200MHz, CDCl_3) δ : 3.4-3.8 (2H, br), 4.36 (2H, d, $J = 5.2$), 4.7-4.85 (1H, br), 6.37 (1H, d, $J = 8.4$), 6.58 (1H, dd, $J = 5.2, 8.0$), 6.66 (2H, d, $J = 8.4$), 7.15 (2H, d, $J = 8.4$), 7.35-7.45 (1H, m), 8.05-8.15 (1H, m).
IR (KBr) 1603, 1578, 1514, 1443, 1335, 1294, 1159, 818, 770cm^{-1}

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 K	31/425	(2006.01)	A 6 1 K	31/425	
A 6 1 K	31/435	(2006.01)	A 6 1 K	31/435	
A 6 1 K	31/445	(2006.01)	A 6 1 K	31/445	
A 6 1 K	31/495	(2006.01)	A 6 1 K	31/495	
A 6 1 K	31/505	(2006.01)	A 6 1 K	31/505	
A 6 1 K	31/535	(2006.01)	A 6 1 K	31/535	
A 6 1 K	31/54	(2006.01)	A 6 1 K	31/54	
A 6 1 K	31/55	(2006.01)	A 6 1 K	31/55	
A 6 1 K	31/66	(2006.01)	A 6 1 K	31/66	
A 6 1 K	31/675	(2006.01)	A 6 1 K	31/675	
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	31/00	(2006.01)	A 6 1 P	31/00	
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
C 0 7 C	231/02	(2006.01)	C 0 7 C	231/02	
C 0 7 D	211/14	(2006.01)	C 0 7 D	211/14	
C 0 7 D	213/20	(2006.01)	C 0 7 D	213/20	
C 0 7 D	213/30	(2006.01)	C 0 7 D	213/30	
C 0 7 D	213/40	(2006.01)	C 0 7 D	213/40	
C 0 7 D	213/61	(2006.01)	C 0 7 D	213/61	
C 0 7 D	213/74	(2006.01)	C 0 7 D	213/74	
C 0 7 D	213/84	(2006.01)	C 0 7 D	213/84	
C 0 7 D	213/85	(2006.01)	C 0 7 D	213/85	
C 0 7 D	213/89	(2006.01)	C 0 7 D	213/89	
C 0 7 D	223/04	(2006.01)	C 0 7 D	223/04	
C 0 7 D	239/42	(2006.01)	C 0 7 D	239/42	Z
C 0 7 D	277/28	(2006.01)	C 0 7 D	277/28	
C 0 7 D	295/14	(2006.01)	C 0 7 D	295/14	Z
C 0 7 D	307/66	(2006.01)	C 0 7 D	295/14	A
C 0 7 D	309/14	(2006.01)	C 0 7 D	307/66	
C 0 7 D	311/04	(2006.01)	C 0 7 D	309/14	
C 0 7 D	313/08	(2006.01)	C 0 7 D	311/04	
C 0 7 D	317/54	(2006.01)	C 0 7 D	313/08	
C 0 7 D	335/06	(2006.01)	C 0 7 D	317/54	
C 0 7 D	337/08	(2006.01)	C 0 7 D	335/06	
C 0 7 D	405/12	(2006.01)	C 0 7 D	337/08	
C 0 7 D	453/02	(2006.01)	C 0 7 D	405/12	
C 0 7 F	9/44	(2006.01)	C 0 7 D	453/02	
C 0 7 F	9/54	(2006.01)	C 0 7 F	9/44	
			C 0 7 F	9/54	

(72)発明者 荒牧 慶夫

兵庫県伊丹市西台1丁目3-5-602

(72)発明者 本多 進

兵庫県西宮市泉町6番22号

(72)発明者 小田 恒夫
大阪府茨木市玉櫛1丁目15番8号

審査官 櫛引 智子

(56)参考文献 特開平08-231514 (JP, A)
特開平09-003065 (JP, A)
特開平09-208581 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07C 233/62
C07C 231/02
C07D 211/14
C07D 213/00
C07D 223/04
C07D 239/42
C07D 277/28
C07D 295/14
C07D 307/66
C07D 309/14
C07D 311/04
C07D 313/08
C07D 317/54
C07D 335/06
C07D 337/08
C07D 405/12
C07D 453/02
C07F 9/44
C07F 9/54
CA/REGISTRY(STN)