

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3602513号

(P3602513)

(45) 発行日 平成16年12月15日(2004.12.15)

(24) 登録日 平成16年10月1日(2004.10.1)

(51) Int.Cl.<sup>7</sup>

F I

C O 7 D 413/12

C O 7 D 413/12

A 6 1 K 31/4709

A 6 1 K 31/4709

A 6 1 K 31/517

A 6 1 K 31/517

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 9/10

A 6 1 P 9/10 1 O 1

請求項の数 23 (全 48 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2002-126869 (P2002-126869)

(22) 出願日 平成14年4月26日(2002.4.26)

(65) 公開番号 特開2003-12668 (P2003-12668A)

(43) 公開日 平成15年1月15日(2003.1.15)

審査請求日 平成14年4月26日(2002.4.26)

(31) 優先権主張番号 特願2001-132775 (P2001-132775)

(32) 優先日 平成13年4月27日(2001.4.27)

(33) 優先権主張国 日本国(JP)

早期審査対象出願

(73) 特許権者 000253503

麒麟麦酒株式会社

東京都中央区新川二丁目10番1号

(74) 代理人 100075812

弁理士 吉武 賢次

(74) 代理人 100091487

弁理士 中村 行孝

(74) 代理人 100094640

弁理士 紺野 昭男

(74) 代理人 100107342

弁理士 横田 修孝

(72) 発明者 久 保 和 生

群馬県高崎市巾居町4-17-9 キリン

巾居寮207号

最終頁に続く

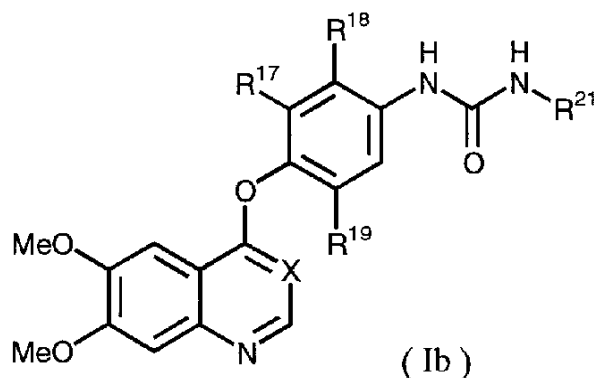
(54) 【発明の名称】 アズリル基を有するキノリン誘導体およびキナゾリン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(Ib)の化合物またはそれらの薬学上許容される塩もしくは溶媒和物。

【化1】



10

(上記式中、

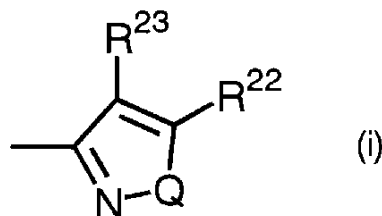
MeOはメトキシ基を表し、

XはCHまたはNを表し、

R<sup>17</sup>、R<sup>18</sup>、およびR<sup>19</sup>は同一または異なってもよく、水素原子またはハロゲン原子を表し、R<sup>21</sup>は、基(i)：

20

## 【化 2】



(上記式中、QはOを表し、 $R^{22}$  および  $R^{23}$  は両方が水素原子を表すか、あるいはいずれか一方が水素原子を表し、もう一方が  $C_{1-4}$  アルキル基を表す。)

10

## 【請求項 2】

XがCHを表す、請求項1に記載の化合物。

## 【請求項 3】

$R^{22}$  および  $R^{23}$  が水素原子である、請求項2に記載の化合物。

## 【請求項 4】

$R^{22}$  および  $R^{23}$  が水素原子であり、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、および  $R^{19}$  が表すことがあるハロゲン原子がフッ素原子である、請求項2に記載の化合物。

## 【請求項 5】

$R^{22}$  および  $R^{23}$  が水素原子であり、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、および  $R^{19}$  が表すことがあるハロゲン原子が塩素原子である、請求項2に記載の化合物。

20

## 【請求項 6】

$R^{22}$  が  $C_{1-4}$  アルキル基を表し、 $R^{23}$  が水素原子を表す、請求項2に記載の化合物。

## 【請求項 7】

$R^{22}$  が  $C_{1-4}$  アルキル基を表し、 $R^{23}$  が水素原子を表し、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、および  $R^{19}$  が表すことがあるハロゲン原子がフッ素原子である、請求項2に記載の化合物。

## 【請求項 8】

$R^{22}$  が  $C_{1-4}$  アルキル基を表し、 $R^{23}$  が水素原子を表し、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、および  $R^{19}$  が表すことがあるハロゲン原子が塩素原子である、請求項2に記載の化合物。

30

## 【請求項 9】

XがNを表す、請求項1に記載の化合物。

## 【請求項 10】

$R^{22}$  が  $C_{1-4}$  アルキル基を表し、 $R^{23}$  が水素原子を表す、請求項9に記載の化合物。

## 【請求項 11】

$R^{22}$  が  $C_{1-4}$  アルキル基を表し、 $R^{23}$  が水素原子を表し、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、および  $R^{19}$  が表すことがあるハロゲン原子が塩素原子である、請求項9に記載の化合物。

## 【請求項 12】

$R^{22}$  および  $R^{23}$  が表すことがある  $C_{1-4}$  アルキル基がメチル基である、請求項1、2、および6～11のいずれか一項に記載の化合物。

40

## 【請求項 13】

N - { 3 - クロロ - 4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル ) オキシ ] フェニル } - N' - ( 3 - イソキサゾリル ) ウレアである、請求項1に記載の化合物。

## 【請求項 14】

N - { 4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル ) オキシ ] - 3 - フルオロフェニル } - N' - ( 3 - イソキサゾリル ) ウレアである、請求項1に記載の化合物。

## 【請求項 15】

N - { 2 - クロロ - 4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル ) オキシ ] フェニル } - N' - ( 5 - メチル - 3 - イソキサゾリル ) ウレアである、請求項1に記載の化合物。

50

## 【請求項 16】

N - { 4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル ) オキシ ] - 3 - フルオロフェニル }  
- N' - ( 5 - メチル - 3 - イソキサゾリル ) ウレアである、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 17】

N - { 4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル ) オキシ ] - 2 - フルオロフェニル }  
- N' - ( 5 - メチル - 3 - イソキサゾリル ) ウレアである、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 18】

N - { 4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル ) オキシ ] フェニル } - N' - ( 5 -  
メチル - 3 - イソキサゾリル ) ウレアである、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 19】

N - { 2 - クロロ - 4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル ) オキシ ] フェニル }  
- N' - ( 5 - メチル - 3 - イソキサゾリル ) ウレアである、請求項 1 に記載の化合物。  
。

## 【請求項 20】

N - { 3 - クロロ - 4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル ) オキシ ] フェニル }  
- N' - ( 5 - メチル - 3 - イソキサゾリル ) ウレアである、請求項 1 に記載の化合物。  
。

## 【請求項 21】

請求項 1 ~ 20 のいずれか一項に記載の化合物またはそれらの薬学的に許容できる塩もしくは溶媒和物を有効成分として含む、医薬組成物。

## 【請求項 22】

悪性腫瘍、糖尿病性網膜症、慢性関節リウマチ、乾癬、アテローム性動脈硬化症、およびカポジ肉腫からなる群から選択される疾患の治療に使用される、請求項 21 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 23】

請求項 1 ~ 20 のいずれか一項に記載の化合物またはそれらの薬学的に許容できる塩もしくは溶媒和物を有効成分として含む、血管新生阻害剤。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

## 【発明の背景】

発明の分野

本発明は、抗腫瘍効果を有するキノリン誘導体およびキナゾリン誘導体に関し、さらに詳細には、腫瘍、糖尿病性網膜症、慢性関節リウマチ、乾癬、アテローム性動脈硬化症、カポジ肉腫等の疾患の治療に有効なキノリン誘導体およびキナゾリン誘導体に関する。

## 【0002】

背景技術

WO97/17329号公報、特開平9-328782号公報およびWO00/43366号公報には、抗腫瘍効果を有するキノリン誘導体およびキナゾリン誘導体が記載されている。しかし、これらには本発明の化合物は開示されていない。

## 【0003】

## 【発明の概要】

本発明者らは、アゾリル基を有するキノリン誘導体およびキナゾリン誘導体の一群が強力な抗腫瘍効果を有することを見出した。

## 【0004】

本発明は、強力な抗腫瘍活性を有する化合物の提供をその目的とする。

## 【0005】

本発明による化合物は、式(I)の化合物、またはそれらの薬学上許容される塩もしくは溶媒和物である。

## 【0006】

## 【化9】

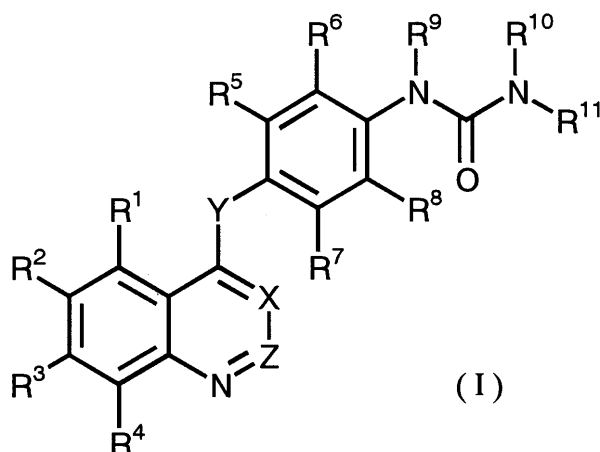
10

20

30

40

50



10

(上記式中、

XおよびZは、それぞれ、CHまたはNを表し、

Yは、OまたはSを表し、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、およびR<sup>3</sup>は同一または異なっていてもよく、水素原子、C<sub>1</sub> - 6 アルキル基、C<sub>1</sub> - 6 アルコキシ基、C<sub>2</sub> - 6 アルケニル基、C<sub>2</sub> - 6 アルキニル基、ニトロ基、または、アミノ基を表し、このC<sub>1</sub> - 6 アルキル基、C<sub>1</sub> - 6 アルコキシ基、C<sub>2</sub> - 6 アルケニル基、C<sub>2</sub> - 6 アルキニル基は、ハロゲン原子、水酸基、C<sub>1</sub> - 4 アルキル基、C<sub>1</sub> - 4 アルコキシカルボニル基、アミノ基（このアミノ基の1または2の水素原子は、それぞれ、C<sub>1</sub> - 4 アルキル基（このC<sub>1</sub> - 4 アルキル基は水酸基またはC<sub>1</sub> - 4 アルコキシ基により置換されていてもよい）により置換されていてもよい）、基R<sup>1 2</sup> R<sup>1 3</sup> N - C(=O) - O - (R<sup>1 2</sup> およびR<sup>1 3</sup> は、同一または異なっていてもよく、水素原子またはC<sub>1</sub> - 4 アルキル基（このアルキル基は水酸基またはC<sub>1</sub> - 4 アルコキシ基により置換されていてもよい）を表す）、または基R<sup>1 4</sup> - (S)<sub>m</sub> - (R<sup>1 4</sup> は、C<sub>1</sub> - 4 アルキル基により置換されていてもよい飽和または不飽和の3 - 7 員炭素環式基または複素環式基を表し、mは0または1を表す)により置換されていてもよく、

20

R<sup>4</sup>は、水素原子を表し、

R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、およびR<sup>8</sup>は同一または異なっていてもよく、水素原子、ハロゲン原子、C<sub>1</sub> - 4 アルキル基、C<sub>1</sub> - 4 アルコキシ基、C<sub>1</sub> - 4 アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、または、アミノ基を表し、

30

R<sup>9</sup> およびR<sup>10</sup>は同一または異なっていてもよく、水素原子、C<sub>1</sub> - 6 アルキル基またはC<sub>1</sub> - 4 アルキルカルボニル基を表し、C<sub>1</sub> - 6 アルキル基またはC<sub>1</sub> - 4 アルキルカルボニル基のアルキル部分は、ハロゲン原子、C<sub>1</sub> - 4 アルコキシ基、アミノ基（アミノ基はC<sub>1</sub> - 4 アルコキシ基により置換されていてもよいC<sub>1</sub> - 4 アルキル基に置換されていてもよい）、または飽和または不飽和の3 - 7 員炭素環式基または複素環式基により置換されていてもよく、

R<sup>11</sup>は、アゾリル基を表し、アゾリル基上の1以上の水素原子は、ハロゲン原子、C<sub>1</sub> - 4 アルキル基、C<sub>1</sub> - 4 アルコキシ基、C<sub>1</sub> - 4 アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、アミノ基（このアミノ基上の1または2の水素原子は同一または異なっていてもよくC<sub>1</sub> - 4 アルキル基で置換されていてもよい）、C<sub>1</sub> - 4 アルコキシカルボニルC<sub>1</sub> - 4 アルキル、C<sub>1</sub> - 4 アルキルカルボニル、またはC<sub>3</sub> - 5 環状アルキル基により置換されていてもよい)

40

本発明による化合物は、腫瘍、糖尿病性網膜症、慢性関節リウマチ、乾癬、アテローム性動脈硬化症、カポジ肉腫等の疾患の治療に有用である。

【0007】

【発明の具体的説明】

化合物

本明細書において、基または基の一部としての「C<sub>1</sub> - 6 アルキル」および「C<sub>1</sub> - 6 ア

50

ルコキシ」という語は、基が直鎖または分岐鎖の炭素数 1 ~ 6、好ましくは炭素数 1 ~ 4、のアルキル基およびアルコキシ基を意味する。

【0008】

本明細書において、基または基の一部としての「C<sub>2</sub> - 6 アルケニル」、「C<sub>2</sub> - 6 アルキニル」という語は、基が直鎖または分岐鎖の炭素数 2 ~ 6、好ましくは炭素数 2 ~ 4、のアルケニル基およびアルキニル基を意味する。

【0009】

C<sub>1</sub> - 6 アルキルの例としては、メチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル、n - ブチル、i - ブチル、s - ブチル、t - ブチル、n - ペンチル、n - ヘキシルが挙げられる。

10

【0010】

C<sub>1</sub> - 6 アルコキシの例としては、メトキシ、エトキシ、n - プロポキシ、i - プロポキシ、n - ブトキシ、i - ブトキシ、s - ブトキシ、t - ブトキシが挙げられる。

【0011】

C<sub>2</sub> - 6 アルケニルの例としては、アリル基、ブテニル基、ペンテニル基、ヘキセニル基が挙げられる。

【0012】

C<sub>2</sub> - 6 アルキニルの例としては、2 - プロペニル基、ブチニル基、ペンチニル基、ヘキシニル基が挙げられる。

【0013】

C<sub>3</sub> - 5 環状アルキルの例としては、シクロプロピル基、シクロペンチル基が挙げられる。

20

【0014】

ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、またはヨウ素原子を意味する。

【0015】

飽和または不飽和の 3 - 7 員炭素環または複素環は、好ましくは 5 - 7 員、更に好ましくは、5 または 6 員、の飽和または不飽和の炭素環または複素環であることができる。

【0016】

飽和または不飽和の 3 - 7 員炭素環または複素環の例としては、フェニル基、シクロヘプチル基、シクロヘキシル基、シクロペンチル基が挙げられる。

30

【0017】

飽和または不飽和の 3 - 7 員複素環は、酸素原子、窒素原子、および硫黄原子から選択される異種原子を一個以上含む。ここで、異種原子とは、酸素原子、窒素原子、および硫黄原子を意味する。飽和または不飽和の 3 - 7 員複素環式基の例としては、ピリジル基、ピペリジノ基、ピペラジノ基、モルホリノ基、イミダゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、ピロリジニル基、ピラゾリル基が挙げられる。

【0018】

本明細書において「アゾリル基」は、環員原子として、窒素原子、硫黄原子、および酸素原子からなる群から選択される異種原子を二以上有する 5 員の飽和または不飽和複素環式基であって、異種原子のうち少なくとも一つが窒素原子であるものをいう。

40

【0019】

R<sup>1</sup> は好ましくは水素原子を表す。

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> が表すことができる C<sub>1</sub> - 6 アルキル基、C<sub>1</sub> - 6 アルコキシ基、C<sub>2</sub> - 6 アルケニル基および C<sub>2</sub> - 6 アルキニル基は、基 R<sup>1 4</sup> - (S)m - により置換されていてもよい。

【0020】

R<sup>1 4</sup> が表すことができる炭素環式基および複素環式基は、好ましくは、飽和または不飽和の 5 または 6 員炭素環式基または複素環式基を表す。炭素環式基は、より好ましくは、フェニル基を表す。複素環式基は、より好ましくは、1 ~ 4 個の窒素原子を含む飽和または不飽和の 5 員複素環式基、あるいは窒素原子および酸素原子から選択される 1 ~ 2 個の

50

異種原子を含む飽和または不飽和の6員複素環式基を表す。6員複素環式基を構成する異種原子は、より具体的には、1個の窒素原子および1個の酸素原子であるか、あるいは1または2個の窒素原子であることができる。

mが0のとき - (S)m - は結合を表す。

【0021】

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> が表すことができる置換された C<sub>1-6</sub> アルコキシ基は、好ましくは、基 R<sup>3-1</sup> - (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub> - O - (R<sup>3-1</sup> は、ハロゲン原子、水酸基、C<sub>1-4</sub> アルコキシ基、C<sub>1-4</sub> アルコキシカルボニル基、アミノ基 (このアミノ基の1または2の水素原子は、それぞれ、C<sub>1-4</sub> アルキル基 (この C<sub>1-4</sub> アルキル基は水酸基または C<sub>1-4</sub> アルコキシ基により置換されていてもよい) により置換されていてもよい)、基 R<sup>1-2</sup> R<sup>1-3</sup> N - C(=O) - O - (R<sup>1-2</sup> および R<sup>1-3</sup> は式 (I) で定義された内容と同義である)、または基 R<sup>1-4</sup> - (S)m - (R<sup>1-4</sup> は式 (I) で定義された内容と同義である) を表し、p は 1 ~ 6、好ましくは 1 ~ 4、より好ましくは 1 または 2、の整数を表す) を表す。

10

【0022】

R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> は、好ましくは C<sub>1-4</sub> アルコキシ、より好ましくはメトキシを表す。  
X は好ましくは N または CH を表し、Z は好ましくは CH を表す。

【0023】

R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、および R<sup>8</sup> は、好ましくは、少なくとも1つがハロゲン原子を表す。

【0024】

R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、および R<sup>8</sup> は、好ましくは、少なくとも1つが塩素原子またはフッ素原子を表す。

20

【0025】

R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、および R<sup>8</sup> は、好ましくは、少なくとも1つが C<sub>1-4</sub> アルキル基を表す。

【0026】

R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、および R<sup>8</sup> は、好ましくは、少なくとも1つが C<sub>1-4</sub> アルコキシ基を表す。

【0027】

R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、および R<sup>8</sup> は、好ましくは、少なくとも1つが C<sub>1-4</sub> アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、またはアミノ基を表す。  
好ましくは、R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> が、ハロゲン原子 (より好ましくは塩素原子またはフッ素原子)、C<sub>1-4</sub> アルキル基、C<sub>1-4</sub> アルコキシ基、C<sub>1-4</sub> アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、またはアミノ基を表し、R<sup>7</sup> および R<sup>8</sup> が水素原子を表す。

30

【0028】

R<sup>9</sup> および R<sup>10</sup> は好ましくは水素原子を表す。

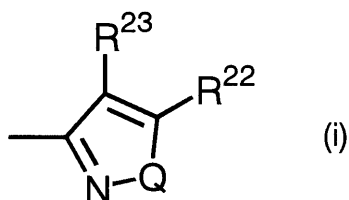
【0029】

R<sup>11</sup> は好ましくは基 (i) を表す。

【0030】

【化10】

40



(上記式中、Q は O、S、または NH を表し、R<sup>2-2</sup> および R<sup>2-3</sup> は同一または異なってもよく、水素原子、ハロゲン原子、C<sub>1-4</sub> アルキル基、C<sub>1-4</sub> アルコキシ基、C<sub>1-4</sub> アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、アミノ基 (このアミノ基上の1または2の水素原子は同一または異なってもよく C<sub>1-4</sub> アルキル基で置換されて

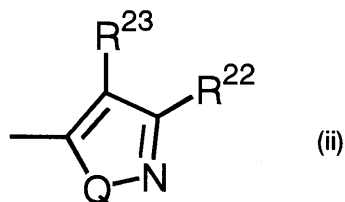
50

いてもよい)、 $C_{1-4}$  アルコシカルボニル  $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  アルキルカルボニル、または  $C_{3-5}$  環状アルキル基を表す)

$R^{11}$  は好ましくは基 (ii) を表す。

【0031】

【化11】



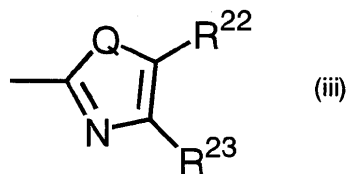
10

(上記式中、QはO、S、またはNHを表し、 $R^{22}$  および  $R^{23}$  は同一または異なってもよく、水素原子、ハロゲン原子、 $C_{1-4}$  アルキル基、 $C_{1-4}$  アルコシ基、 $C_{1-4}$  アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、アミノ基(このアミノ基上の1または2の水素原子は同一または異なってもよく  $C_{1-4}$  アルキル基で置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$  アルコシカルボニル  $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  アルキルカルボニル、または  $C_{3-5}$  環状アルキル基を表す)

$R^{11}$  は好ましくは基 (iii) を表す。

【0032】

【化12】



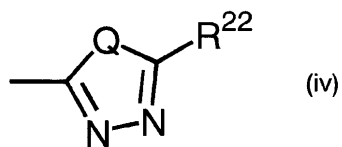
20

(上記式中、QはO、S、またはNHを表し、 $R^{22}$  および  $R^{23}$  は同一または異なってもよく、水素原子、ハロゲン原子、 $C_{1-4}$  アルキル基、 $C_{1-4}$  アルコシ基、 $C_{1-4}$  アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、アミノ基(このアミノ基上の1または2の水素原子は同一または異なってもよく  $C_{1-4}$  アルキル基で置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$  アルコシカルボニル  $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  アルキルカルボニル、または  $C_{3-5}$  環状アルキル基を表す)

$R^{11}$  は好ましくは基 (iv) を表す。

【0033】

【化13】



30

(上記式中、QはO、S、またはNHを表し、 $R^{22}$  は水素原子、ハロゲン原子、 $C_{1-4}$  アルキル基、 $C_{1-4}$  アルコシ基、 $C_{1-4}$  アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、アミノ基(このアミノ基上の1または2の水素原子は同一または異なってもよく  $C_{1-4}$  アルキル基で置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$  アルコシカルボニル  $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  アルキルカルボニル、または  $C_{3-5}$  環状アルキル基を表す)

基 (i) および (ii) において、 $R^{23}$  は好ましくは水素原子を表す。

【0034】

$R^{11}$  は好ましくはイミダゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、ピラゾリル基、イソキサゾリル基、イソチアゾリル基、1,3,4-チアジアゾリル基、1,2,4-チアジアゾリル基、1,2,4-オキサジアゾリル基、または1,3,4-オキサジアゾリル

50

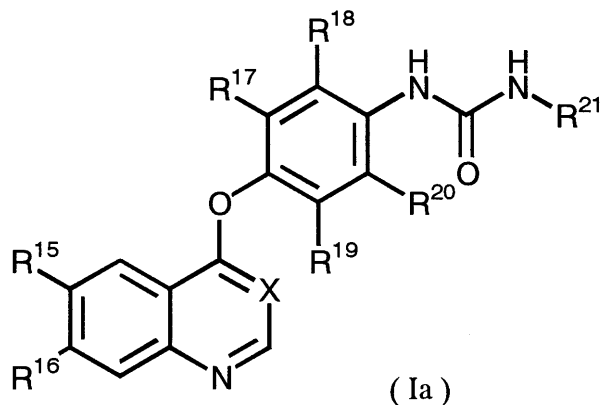
基からなる群から選択される置換されていてもよいアゾリル基を表す。

【0035】

式(I)の化合物の好ましい群としては、式(Ia)の化合物が挙げられる。

【0036】

【化14】



10

(上記式中、

Xは、CHまたはNを表し、

R<sup>15</sup> および R<sup>16</sup> は同一または異なってもよく、C<sub>1-6</sub> アルコキシ基を表し、

R<sup>17</sup>、R<sup>18</sup>、R<sup>19</sup>、および R<sup>20</sup> は同一または異なってもよく、水素原子、ハロゲン原子、C<sub>1-4</sub> アルキル基、C<sub>1-4</sub> アルコキシ基、C<sub>1-4</sub> アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、または、アミノ基を表し、R<sup>21</sup> は、アゾリル基を表し、アゾリル基上の1以上の水素原子は、ハロゲン原子、C<sub>1-4</sub> アルキル基、C<sub>1-4</sub> アルコキシ基、C<sub>1-4</sub> アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、アミノ基(このアミノ基上の1または2の水素原子は同一または異なってもよくC<sub>1-4</sub> アルキル基で置換されていてもよい)、C<sub>1-4</sub> アルコキシカルボニルC<sub>1-4</sub> アルキル、C<sub>1-4</sub> アルキルカルボニル、またはC<sub>3-5</sub> 環状アルキル基により置換されていてもよい) R<sup>15</sup> および R<sup>16</sup> は好ましくはメトキシを表す。

20

【0037】

R<sup>17</sup>、R<sup>18</sup>、R<sup>19</sup>、および R<sup>20</sup> は好ましくは少なくとも1つがハロゲン原子を表す。

30

【0038】

R<sup>17</sup>、R<sup>18</sup>、R<sup>19</sup>、および R<sup>20</sup> は好ましくは少なくとも1つが塩素原子またはフッ素原子を表す。

【0039】

R<sup>17</sup>、R<sup>18</sup>、R<sup>19</sup>、および R<sup>20</sup> は好ましくは少なくとも1つがC<sub>1-4</sub> アルキル基を表す。

【0040】

R<sup>17</sup>、R<sup>18</sup>、R<sup>19</sup>、および R<sup>20</sup> は好ましくは少なくとも1つがC<sub>1-4</sub> アルコキシ基を表す。

40

【0041】

R<sup>17</sup>、R<sup>18</sup>、R<sup>19</sup>、および R<sup>20</sup> は好ましくは少なくとも1つがC<sub>1-4</sub> アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、またはアミノ基を表す。

【0042】

好ましくは、R<sup>17</sup> および R<sup>18</sup> が、ハロゲン原子(より好ましくは塩素原子またはフッ素原子)、C<sub>1-4</sub> アルキル基、C<sub>1-4</sub> アルコキシ基、C<sub>1-4</sub> アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、またはアミノ基を表し、R<sup>19</sup> および R<sup>20</sup> が水素原子を表す。

【0043】

R<sup>21</sup> は好ましくは前記基(i)、(ii)、(iii)、または(iv)を表す。

50



## 【 0 0 4 4 】

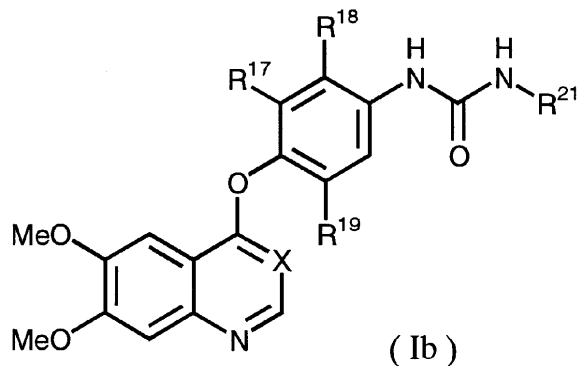
$R^{21}$  は好ましくはイミダゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、ピラゾリル基、イソキサゾリル基、イソチアゾリル基、1, 3, 4 - チアジアゾリル基、1, 2, 4 - チアジアゾリル基、1, 2, 4 - オキサジアゾリル基、または1, 3, 4 - オキサジアゾリル基からなる群から選択される置換されていてもよいアゾリル基を表す。

## 【 0 0 4 5 】

式 ( I ) の化合物のより好ましい群としては、式 ( I b ) の化合物が挙げられる。

## 【 0 0 4 6 】

## 【 化 1 5 】



( 上記式中、MeO はメトキシ基を表し、X はCHまたはNを表し、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、および  $R^{19}$  は同一または異なってもよく、水素原子、ハロゲン原子、 $C_{1-4}$  アルキル基、 $C_{1-4}$  アルコキシ基、 $C_{1-4}$  アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、またはアミノ基を表し、 $R^{21}$  は、前記基 ( i )、( i i )、( i i i )、または ( i v ) を表す )

## 【 0 0 4 7 】

式 ( I b ) において、 $R^{21}$  は好ましくは基 ( i ) ( 基中、Q はOを表す ) を表し、より好ましくは、 $R^{22}$  および  $R^{23}$  の両方が水素原子を表すか、あるいはいずれか一方が水素原子を表し、もう一方が  $C_{1-4}$  アルキルを表す。

式 ( I b ) において、 $R^{21}$  は好ましくは基 ( i i i ) ( 基中、Q はSを表す ) を表し、より好ましくは、 $R^{22}$  および  $R^{23}$  の両方が水素原子を表すか、あるいはいずれか一方が水素原子を表し、もう一方が  $C_{1-4}$  アルキルを表す。

## 【 0 0 4 8 】

本発明による化合物の具体例としては、実施例 1 ~ 75 に記載の化合物が挙げられる。

本発明による化合物のより好ましい具体例としては、下記の化合物が挙げられる。カッコ内の数字は実施例番号を示す。

( 4 ) N - { 2 - クロロ - 4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル ) オキシ ] フェニル } - N' - ( 5 - メチル - 3 - イソキサゾリル ) ウレア、

( 27 ) N - { 4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル ) オキシ ] - 2 - フルオロフェニル } - N' - ( 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル ) ウレア、

( 28 ) N - { 4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル ) オキシ ] - 2 - フルオロフェニル } - N' - ( 4 - メチル - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル ) ウレア、および

( 38 ) N - { 2 - クロロ - 4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル ) オキシ ] フェニル } - N' - ( 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル ) ウレア。

## 【 0 0 4 9 】

本発明による化合物はその薬学上許容される塩とすることができる。好ましい例としては、ナトリウム塩、カリウム塩またはカルシウム塩のようなアルカリ金属またはアルカリ土類金属塩；フッ化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩のようなハロゲン化水素酸塩；硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、リン酸塩のような無機酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩のような低級アルキルスルホン酸塩；ベンゼンスルホン酸塩、p - トルエンスルホン酸塩のようなアリースルホン酸

塩；フマル酸、コハク酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩、酢酸塩、リンゴ酸塩、乳酸塩、アスコルビン酸塩のような有機酸塩；およびグリシン酸塩、フェニルアラニン酸塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩が挙げられる。

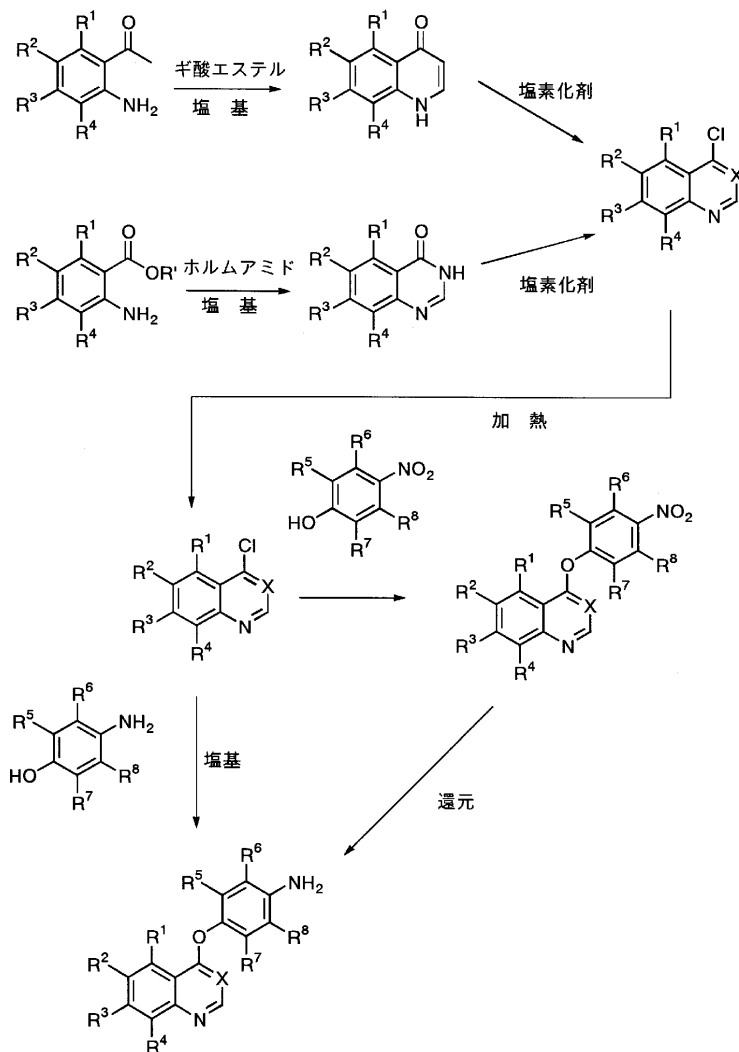
【0050】

本発明の化合物は、例えば、スキーム1およびスキーム2にしたがって製造できる。

【0051】

スキーム1

【化16】



(R<sup>1</sup>はC<sub>1</sub> - 6 アルキル基等を表し、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、およびXは式(I)で定義した内容と同義である)

本発明による化合物の合成に必要な出発物質は市販されているか、または常法によって容易に製造できる。例えば、4 - クロロキノリン誘導体はOrg. Synth. Coll. Vol. 3, 272 (1955), Acta Chim. Hung., 112, 241 (1983)、または、WO98/47873などに記載されるような慣用的手段によって合成することができる。

【0052】

あるいは、4 - クロロキナゾリン誘導体は、まず、(1)安息香酸エステルをホルムアミドと反応させてキナゾロン誘導体を得、ついで(2)トルエンまたはスルホランを溶媒として使用してオキシ塩化リンの存在下、4 - キナゾロン誘導体を加熱することにより製造できる。キナゾロン誘導体は安息香酸エステル、ナトリウムメトキシド、ホルムアミド、およびN, N - ジメチルホルムアミドやメタノールのような溶媒の存在下で合成するのが

一般的である。

【0053】

つぎに、適当な溶媒中あるいは無溶媒中において、ニトロフェノールに対し4-クロロキノリン誘導体あるいは相当するキナゾリン誘導体を作用させ、4-(ニトロフェノキシ)キノリン誘導体あるいは相当するキナゾリン誘導体を合成した後、適当な溶媒(例えば、N,N-ジメチルホルムアミド)中、触媒(例えば、水酸化パラジウム-炭素、パラジウム-炭素)の存在下、水素雰囲気下において攪拌すると4-(アミノフェノキシ)キノリン誘導体あるいは相当するキナゾリン誘導体を得られる。あるいはまた、アミノフェノールに対し、塩基(例えば、水素化ナトリウム)の存在下、4-クロロキノリン誘導体あるいは相当するキナゾリン誘導体をさせると4-(アミノフェノキシ)キノリン誘導体あるいは相当するキナゾリン誘導体を得られる。

10

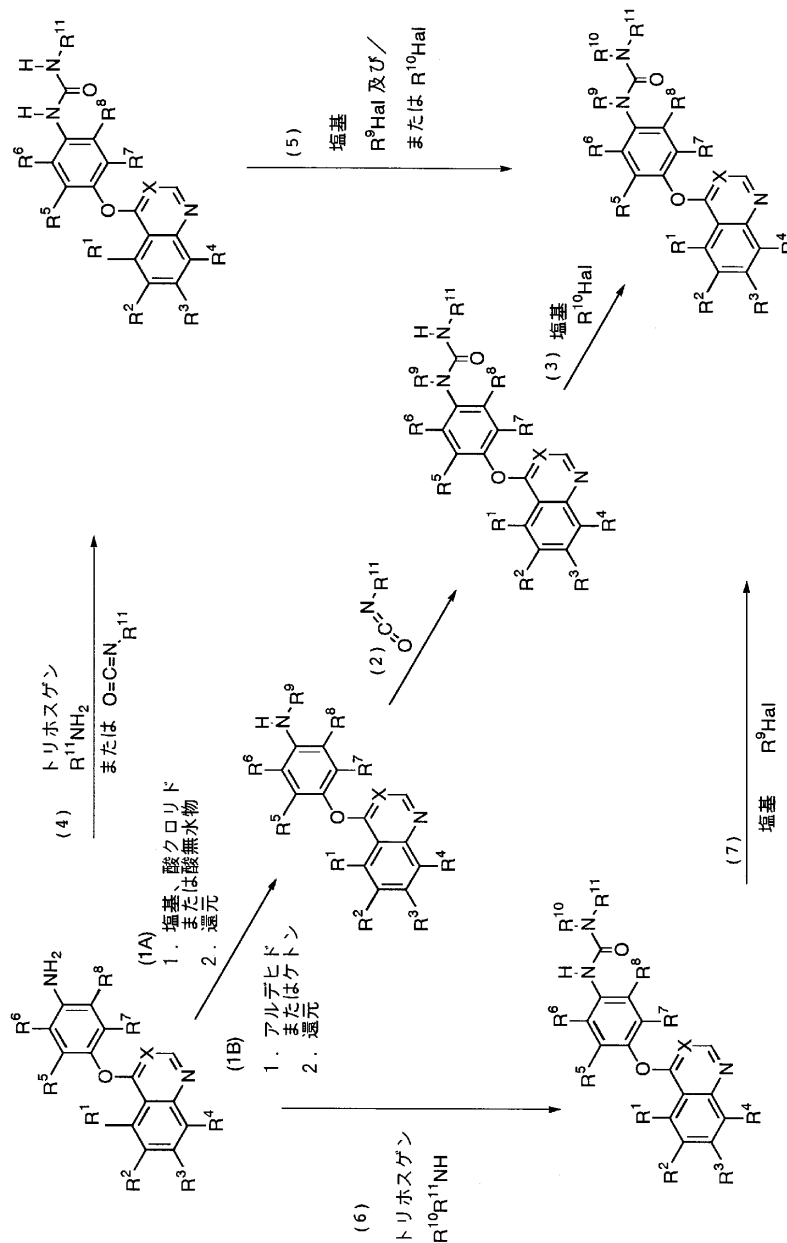
【0054】

あるいは、4-(アミノフェノキシ)キナゾリン誘導体は、アミノフェノールを水酸化ナトリウム水溶液に溶解し、有機溶媒に溶解した4-クロロキナゾリン誘導体と相関移動触媒(例えば、テトラ-n-ブチルアンモニウムブロミド)の存在下、または触媒なしで、2相系反応させることによって製造できる。

【0055】

スキーム2

【化17】



10

20

30

(Halはハロゲン原子を表し、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、およびXは式(I)で定義された内容と同義である)

得られた4-(アミノフェノキシ)キノリン誘導体あるいは相当するキナゾリン誘導体を塩基の存在下、酸クロリドあるいは酸無水物と反応させ、ついで、水素化リチウムアルミニウム等により還元することにより、 $R^9$ に置換基を挿入することができる(工程1A)

#### 【0056】

あるいは、得られた4-(アミノフェノキシ)キノリン誘導体あるいは相当するキナゾリン誘導体をアルデヒドあるいはケトンと反応させ、イミン形成後にシアノ水素化ホウ素ナトリウム等により、 $R^9$ に置換基を挿入することができる(工程1B)。

#### 【0057】

$R^9$ に置換基が導入された誘導体を公知の方法にしたがってイソシアナート誘導体と作用させ(工程2)、塩基(例えば、水素化ナトリウム)の存在下、適当なアルキル化剤( $R^{10}Hal$ )を作用させる(工程3)ことにより式(I)の化合物を製造できる。

#### 【0058】

$R^9$ および $R^{10}$ は、また、 $R^9$ および/または $R^{10}$ が水素原子であるウレア誘導体に塩基(例えば、水素化ナトリウム)存在下、適当なアルキル化剤( $R^{10}Hal$ )を作用

40

50

させる（工程３）ことによっても導入できる（工程５および７）。

【００５９】

$R^9$  および／または  $R^{10}$  が水素原子であるウレア誘導体は、スキーム１において得られた４－（アミノフェノキシ）キノリン誘導体あるいは相当するキナゾリン誘導体に、公知の方法に従ってイソシアナート誘導体を作用させるか、あるいは、塩基（例えば、トリエチルアミン）の存在下、トリホスゲン添加後に適当なアミン誘導体（ $R^{11}NH_2$ 、 $R^{10}R^{11}NH$ ）を作用させることにより製造できる（工程４および６）。

【００６０】

ＹがＳである式（Ⅰ）の化合物は、スキーム１において、適当な溶媒（例えば、クロロベンゼン）中、アミノチオフェノール誘導体に対し４－クロロキノリン誘導体あるいは相当するキナゾリン誘導体を作用させることにより４－（キノリルスルファニル）アニリン誘導体あるいは４－（キナゾリルスルファニル）アニリン誘導体を得、次いでスキーム２に従ってウレア部分を形成することにより得ることができる。

【００６１】

化合物の用途／医薬組成物

本発明における化合物は、インビボにおいて腫瘍増殖抑制作用を有する（薬理試験例２、３、および４）。

【００６２】

本発明による化合物は、また、インビトロにおいてヒトKDRを安定に発現するNIH3T3細胞をVEGF (vascular endothelial growth factor) で刺激したときに起こるヒトKDR細胞内領域の自己リン酸化活性を阻害する（薬理試験例１）。VEGFがVEGFのレセプターとして細胞膜上に存在するKDRに結合すると、KDR細胞内領域のチロシンキナーゼによる自己リン酸化を介し、MAPK (mitogen-activated protein kinase) の活性化などを引き起こす (Shibuya M, Ito N, Claesson-Welsh L, in Curr. Topics Microbiol Immunol, 237, 59-83 (1999); Abedi, H. and Zachary, I., J. Biol. Chem., 272, 15442-15451 (1997))。MAPKの活性化は血管新生における血管内皮細胞の増殖に重要な役割を担うことが知られている (Merenmies, J. et al., Cell Growth & Differ., 83-10 (1997); Ferrara, N. and Davis-Smyth, T., Endocr. Rev., 18, 4-25 (1997))。従って本発明による化合物は血管新生抑制作用を有する。

【００６３】

病態部位における血管新生は、主として、腫瘍、糖尿病性網膜症、慢性関節リウマチ、乾癬、アテローム性動脈硬化症、カポジ肉腫のような疾患、ならびに固形癌の転移と深く結びついていることが知られており (Folkman, J. Nature Med. 1: 27-31 (1995); Bicknell, R., Harris, A. L. Curr. Opin. Oncol. 8: 60-65 (1996))、本発明による化合物は、これらの治療に用いることができる。

【００６４】

本発明によれば、本発明による化合物を含む医薬組成物が提供される。本発明による医薬組成物は腫瘍、糖尿病性網膜症、慢性関節リウマチ、乾癬、アテローム性動脈硬化症、カポジ肉腫のような疾患、ならびに固形癌の転移の治療に用いることができる。

【００６５】

本発明による化合物は、経口および非経口（例えば、静脈内投与、筋肉内投与、皮下投与、直腸投与、経皮投与）のいずれかの投与経路で、ヒトおよびヒト以外の動物に投与することができる。したがって、本発明による化合物を有効成分とする医薬組成物は、投与経路に応じた適当な剤型に処方される。

10

20

30

40

50

## 【0066】

具体的には、経口剤としては、錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、シロップ剤などが挙げられ、非経口剤としては、注射剤、座剤、テープ剤、軟膏剤などが挙げられる。

## 【0067】

これらの各種製剤は、通常用いられている賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、着色剤、希釈剤などの薬学上許容される担体を用いて常法により製造することができる。

## 【0068】

賦形剤としては、例えば、乳糖、ブドウ糖、コーンスターチ、ソルビット、結晶セルロースなどが、崩壊剤としては、例えば、デンプン、アルギン酸ナトリウム、ゼラチン末、炭酸カルシウム、クエン酸カルシウム、デキストリンなどが、結合剤としては例えばジメチルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、メチルセルロース、エチルセルロース、アラビアゴム、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドンなどが、滑沢剤としては、例えば、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール、硬化植物油などがそれぞれ挙げられる。

10

## 【0069】

また、上記注射剤は、必要により緩衝剤、pH調整剤、安定化剤、等張化剤、保存剤などを添加して製造することができる。

## 【0070】

本発明による医薬組成物中、本発明による化合物の含有量は、その剤型に応じて異なるが、通常全組成物中0.5 - 50重量%、好ましくは、1 - 20重量%である。

20

## 【0071】

投与量は患者の年齢、体重、性別、疾患の相違、症状の程度などを考慮して、個々の場合に応じて適宜決定されるが、例えば0.01 - 100mg/kg、好ましくは、0.1 - 50mg/kgの範囲であり、これを1日1回または数回に分けて投与する。

## 【0072】

本発明による化合物は他の医薬と組み合わせて投与することができる。投与は、同時にあるいは経時的にすることができる。例えば、対象疾患が悪性腫瘍の場合、本発明による化合物を標的となる血管の血管内皮細胞に作用させることにより腫瘍を退縮させ、ついで、抗癌剤を投与することにより腫瘍を効果的に消滅させることができる。抗癌剤の種類や投与間隔等は癌の種類や患者の状態に依存して決定できる。悪性腫瘍以外の疾患も同様に治療できる。

30

## 【0073】

本発明によれば、腫瘍、糖尿病性網膜症、慢性関節リウマチ、乾癬、アテローム性動脈硬化症、およびカポジ肉腫からなる群から選択される疾患の治療に用いられる医薬の製造のための、本発明による化合物の使用が提供される。

## 【0074】

本発明によればまた、治療上の有効量の本発明による化合物と、必要であれば薬学上許容される担体とを哺乳類（例えば、ヒト）に投与する工程を含んでなる、腫瘍、糖尿病性網膜症、慢性関節リウマチ、乾癬、アテローム性動脈硬化症、およびカポジ肉腫からなる群から選択される疾患の治療方法が提供される。

40

## 【0075】

本発明によれば、更にまた、本発明による化合物を標的血管の血管内皮細胞と接触させることを含んでなる、標的血管の血管新生を阻害する方法が提供される。標的血管としては、疾患の原因となる組織（例えば、腫瘍組織、網膜症組織、関節リウマチ組織）への栄養補給に関与する血管が挙げられる。本発明による化合物と血管内皮細胞との接触は、例えば、全身投与（静脈内投与、経口投与等）、局所投与（経皮投与、関節内投与等）、キャリアーを用いる薬物ターゲティング（リポソーム、リビッドマイクロスフェア、高分子化医薬等）により実施できる。

## 【0076】

## 【実施例】

50

以下実施例により本発明を詳細に説明するが、本発明は下記実施例に限定されるものではない。

【0077】

実施例1：N - { 3 - クロロ - 4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル ) オキシ ] フェニル } - N' - ( 3 - イソキサゾリル ) ウレア

3 - クロロ - 4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル ) オキシ ] アニリン ( 20 mg ) をクロロベンゼン ( 2 ml )、N, N - ジイソプロピルエチルアミン ( 0.2 ml ) に溶解した後、クロロベンゼン ( 0.5 ml ) に溶解したトリホスゲン ( 18 mg ) を加えて室温で30分間攪拌した。次に3 - イソキサゾールアミン ( 10 mg ) を加えて、さらに110 で一晩攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を含ませた珪藻土に反応液を展開してクロロホルムで抽出し、抽出液の溶媒を留去した。残さをクロロホルム / メタノール展開するHPLCにより精製し、表題の化合物を2 mg、収率8%で得た。

<sup>1</sup> H - NMR ( CDCl<sub>3</sub> , 400 MHz ) : 4.06 ( s , 3 H ) , 4.07 ( s , 3 H ) , 6.35 ( d , J = 5.4 Hz , 1 H ) , 6.37 ( br , 1 H ) , 7.23 ( d , J = 8.8 Hz , 1 H ) , 7.45 ( s , 1 H ) , 7.51 ( dd , J = 2.4 , 8.8 Hz , 1 H ) , 7.60 ( s , 1 H ) , 7.90 ( d , J = 2.4 Hz , 1 H ) , 8.29 ( d , J = 2.0 Hz , 1 H ) , 8.49 ( d , J = 5.4 Hz , 1 H )

質量分析値 ( ESI - MS , m / z ) : 441 ( M<sup>+</sup> + 1 )

【0078】

実施例2：N - { 3 - クロロ - 4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル ) オキシ ] フェニル } - N' - ( 3 - メチル - 5 - イソキサゾリル ) ウレア

3 - クロロ - 4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル ) オキシ ] アニリン ( 20 mg ) をクロロベンゼン ( 2 ml )、N, N - ジイソプロピルエチルアミン ( 0.2 ml ) に溶解した後、クロロベンゼン ( 0.5 ml ) に溶解したトリホスゲン ( 18 mg ) を加えて室温で30分間攪拌した。次に3 - メチル - 5 - イソキサゾールアミン ( 12 mg ) を加えて、さらに110 で一晩攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を含ませた珪藻土に反応液を展開してクロロホルムで抽出し、抽出液の溶媒を留去した。残さをクロロホルム / メタノール展開するHPLCにより精製し、表題の化合物を5 mg、収率18%で得た。

<sup>1</sup> H - NMR ( CDCl<sub>3</sub> , 400 MHz ) : 2.28 ( s , 3 H ) , 4.03 ( s , 3 H ) , 4.06 ( s , 3 H ) , 6.09 ( s , 1 H ) , 6.33 ( d , J = 5.4 Hz , 1 H ) , 7.17 ( d , J = 8.8 Hz , 1 H ) , 7.38 ( dd , J = 2.7 , 8.8 Hz , 1 H ) , 7.43 ( s , 1 H ) , 7.61 ( s , 1 H ) , 7.73 ( d , J = 2.7 Hz , 1 H ) , 8.47 ( d , J = 5.4 Hz , 1 H ) , 8.48 ( br , 1 H )

質量分析値 ( ESI - MS , m / z ) : 455 ( M<sup>+</sup> + 1 )

【0079】

実施例3：N - { 4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル ) オキシ ] - 3 - フルオロフェニル } - N' - ( 3 - イソキサゾリル ) ウレア

4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル ) オキシ ] - 3 - フルオロアニリン ( 800 mg ) をクロロホルム ( 20 ml )、トリエチルアミン ( 1.0 ml ) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン ( 378 mg ) を加えて室温で10分間攪拌した。次に3 - アミノイソキサゾール ( 252 mg ) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液に氷水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を水洗、飽和食塩水洗の後無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。ろ過後濃縮し得られた残さにエーテルを加え結晶化しろ別した。得られた結晶をクロマトグラフィー精製 ( クロロホルム : アセトン = 2 : 1 ) し、得られた精製物に10%塩化水素メタノール溶液を加え濃縮し、ここで得られた結晶をエーテル洗浄し表題の化合物を554 mg得た。

<sup>1</sup> H - NMR ( DMSO - d<sub>6</sub> , 400 MHz ) : 4.05 ( 3 H , s ) , 4.06 ( 3 H , s ) , 6.86 ( 1 H , d , J = 1.7 Hz ) , 6.99 ( 1 H , d , J = 6.3 Hz ) , 7.36 ( 1 H , dd , J = 1.5 Hz , J = 9.0 Hz ) , 7.55 ( 1 H

10

20

30

40

50

, t, J = 9.0 Hz), 7.62 (1H, s), 7.78 (1H, s), 7.83 (1H, dd, J = 2.4 Hz, J = 12.9 Hz), 8.77 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.85 (1H, d, J = 6.6 Hz), 9.77 (1H, s), 9.96 (1H, s)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 498 ( $M^+ + 1$ )

【0080】

実施例4: N - { 2 - クロロ - 4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル ) オキシ ] フェニル } - N' - ( 5 - メチル - 3 - イソキサゾリル ) ウレア

2 - クロロ - 4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル ) オキシ ] アニリン ( 100 mg ) をクロロホルム ( 5 ml )、トリエチルアミン ( 0.5 ml ) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン ( 100 mg ) を加えて室温で15分間攪拌した。次に3 - アミノ - 5 - メチルイソキサゾール ( 38 mg ) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液に蒸留水を加え、クロロホルムで分液抽出を行ない、有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。得られた、有機相を減圧下で濃縮し、残渣をクロロホルム / アセトンで展開するHPLCにより精製し、表題の化合物を78 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 2.42 (3H, s), 4.02 (3H, s), 4.03 (3H, s), 6.00 (1H, br), 6.49 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 2.7 Hz, J = 9.0 Hz), 7.23 - 7.27 (1H, m), 7.41 (1H, s), 7.49 (1H, s), 8.36 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.44 (1H, brs), 8.50 (1H, d, J = 5.4 Hz), 9.51 (1H, brs)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 453, 455 ( $M^+ - 1$ )

【0081】

実施例5: N - { 2 - クロロ - 4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル ) オキシ ] フェニル } - N' - ( 3 - メチル - 5 - イソキサゾリル ) ウレア

2 - クロロ - 4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル ) オキシ ] アニリン ( 100 mg ) をクロロホルム ( 5 ml )、トリエチルアミン ( 0.5 ml ) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン ( 100 mg ) を加えて室温で15分間攪拌した。次に5 - アミノ - 3 - メチルイソキサゾール ( 32 mg ) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液に蒸留水を加え、クロロホルムで分液抽出を行ない、有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。得られた、有機相を減圧下で濃縮し、残渣をクロロホルム / アセトンで展開するHPLCにより精製し、表題の化合物を53 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8.46 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.23 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.70 (1H, s), 7.43 (1H, s), 7.37 (1H, s), 7.15 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.07 - 7.11 (1H, m), 6.43 (1H, d, J = 5.1 Hz), 5.99 (1H, s), 3.97 (6H, s), 2.22 (3H, s)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 453 ( $M^+ - 1$ )

【0082】

実施例6: N - { 4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル ) オキシ ] - 2 - フルオロフェニル } - N' - ( 3 - メチル - 5 - イソキサゾリル ) ウレア

2 - フルオロ - 4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル ) オキシ ] アニリン ( 100 mg ) をクロロホルム ( 5 ml )、トリエチルアミン ( 0.5 ml ) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン ( 100 mg ) を加えて室温で15分間攪拌した。次に5 - アミノ - 3 - メチルイソキサゾール ( 37 mg ) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液に蒸留水を加え、クロロホルムで分液抽出を行ない、有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。得られた、有機相を減圧下で濃縮し、残渣をクロロホルム / アセトンで展開するHPLCにより精製し、表題の化合物を53 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8.50 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.20 (1H, d, J = 9.0 Hz, J = 9.0 Hz), 7.73 (1H, s)



, 7.49 (1H, s), 7.42 (1H, s), 6.99 - 7.04 (1H, m), 6.93 (1H, dd, J = 2.7 Hz, J = 11.2 Hz), 6.50 (1H, d, J = 5.4 Hz), 6.05 (1H, s), 4.02 (6H, s), 2.27 (3H, s)  
 質量分析値 (ESI-MS, m/z): 437 (M<sup>+</sup> - 1)

【0083】

実施例7: N - { 4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル ) オキシ ] - 3 - フルオロフェニル } - N' - ( 3 - メチル - 5 - イソキサゾリル ) ウレア

4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル ) オキシ ] - 3 - フルオロアニリン ( 800 mg ) をクロロホルム ( 20 ml )、トリエチルアミン ( 1.0 ml ) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン ( 378 mg ) を加えて室温で10分間攪拌した。次に5 - アミノ - 3 - メチルイソキサゾール ( 294 mg ) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液に氷水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を水洗、飽和食塩水洗の後無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。ろ過後濃縮し得られた残さにエーテルを加え結晶化し別した。得られた結晶をクロマトグラフィー精製 ( クロロホルム : アセトン = 2 : 1 ) し、得られた精製物に10%塩化水素メタノール溶液を加え濃縮し、ここで得られた結晶をエーテル洗浄し表題の化合物を669 mg 得た。

<sup>1</sup>H - NMR ( DMSO - d<sub>6</sub> , 400 MHz ) : 2.18 ( 3H , s ) , 4.04 ( 3H , s ) , 4.05 ( 3H , s ) , 5.99 ( 1H , s ) , 6.93 ( 1H , d , J = 6.6 Hz ) , 7.36 - 7.39 ( 1H , m ) , 7.53 ( 1H , t , J = 8.8 Hz ) , 7.57 ( 1H , s ) , 7.75 ( 1H , s ) , 7.81 ( 1H , dd , J = 2.7 Hz , J = 13.2 Hz ) , 8.81 ( 1H , d , J = 6.6 Hz ) , 9.61 ( 1H , s ) , 10.44 ( 1H , s )

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 439 (M<sup>+</sup> + 1)

【0084】

実施例8: N - { 4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル ) オキシ ] - 3 - フルオロフェニル } - N' - ( 5 - メチル - 3 - イソキサゾリル ) ウレア 塩酸塩

4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル ) オキシ ] - 3 - フルオロアニリン ( 800 mg ) をクロロホルム ( 20 ml )、トリエチルアミン ( 1.0 ml ) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン ( 378 mg ) を加えて室温で10分間攪拌した。次に3 - アミノ - 5 - メチルイソキサゾール ( 294 mg ) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液に氷水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を水洗、飽和食塩水洗の後無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。ろ過後濃縮し得られた残さにエーテルを加え結晶化し別した。得られた固体をクロマトグラフィー精製 ( クロロホルム : アセトン = 2 : 1 ) し、得られた精製物に10%塩化水素メタノール溶液を加え濃縮し、ここで得られた結晶をエーテル洗浄し表題の化合物を598 mg 得た。

<sup>1</sup>H - NMR ( DMSO - d<sub>6</sub> , 400 MHz ) : 2.38 ( 3H , s ) , 4.05 ( 3H , s ) , 4.06 ( 3H , s ) , 6.56 ( 1H , s ) , 7.01 ( 1H , d , J = 6.6 Hz ) , 7.34 - 7.37 ( 1H , m ) , 7.55 ( 1H , t , J = 9.0 Hz ) , 7.63 ( 1H , s ) , 7.78 ( 1H , s ) , 7.83 ( 1H , dd , J = 2.4 Hz , J = 13.1 Hz ) , 8.85 ( 1H , d , J = 6.6 Hz ) , 9.75 ( 1H , s ) , 9.80 ( 1H , s )

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 439 (M<sup>+</sup> + 1)

【0085】

実施例9: N - { 4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル ) オキシ ] - 2 - フルオロフェニル } - N' - ( 5 - メチル - 3 - イソキサゾリル ) ウレア

4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル ) オキシ ] - 2 - フルオロアニリン ( 800 mg ) をクロロホルム ( 20 ml )、トリエチルアミン ( 1.0 ml ) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン ( 378 mg ) を加えて室温で10分間攪拌した。次に3 - アミノ - 5 - メチルイソキサゾール ( 270 mg ) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液に氷水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を水洗、飽和食塩水洗の

10

20

30

40

50

後無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。ろ過後濃縮し得られた残さにエーテルを加え結晶化し別した。得られた結晶をクロマトグラフィー精製（クロロホルム：アセトン＝2：1）し、表題の化合物を636mg得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 2.43 (3H, d,  $J = 0.7\text{ Hz}$ ), 4.05 (3H, s), 4.05 (3H, s), 5.96 (1H, br), 6.53 (1H, d,  $J = 5.1\text{ Hz}$ ), 7.00 - 7.02 (2H, m), 7.43 (1H, s), 7.51 (1H, s), 8.05 (1H, br), 8.29 (1H, t,  $J = 8.5\text{ Hz}$ ), 8.52 (1H, d,  $J = 5.4\text{ Hz}$ ), 9.44 (1H, br)

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ): 439 ( $M^+ + 1$ )

【0086】

10

実施例10: N - { 4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル ) オキシ ] フェニル } - N' - ( 5 - メチル - 3 - イソキサゾリル ) ウレア

4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル ) オキシ ] アニリン ( 40 mg ) をクロロホルム ( 1.2 ml )、トリエチルアミン ( 0.1 ml ) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン ( 20 mg ) を加えて室温で5分間攪拌した。次に3 - アミノ - 5 - メチルイソキサゾール ( 15 mg ) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムを用いて分液抽出し、得られた有機相を濃縮した。続いて残渣をクロマトグラフィー精製（クロロホルム：アセトン＝2：1）し、表題の化合物を20.0 mg、収率35.2%で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400 MHz): 2.37 (s, 3H), 3.98 (d,  $J = 5.4\text{ Hz}$ , 6H), 6.55 (s, 1H), 7.24 (d,  $J = 8.8\text{ Hz}$ , 2H), 7.38 (s, 1H), 7.54 (d,  $J = 9.0\text{ Hz}$ , 2H), 7.56 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 9.01 (br, 1H), 9.56 (br, 1H)

20

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ): 420 ( $M^+ - 1$ )

【0087】

実施例11: N - { 4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル ) オキシ ] フェニル } - N' - ( 3 - メチル - 5 - イソキサゾリル ) ウレア

4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル ) オキシ ] アニリン ( 40 mg ) をクロロホルム ( 1.2 ml )、トリエチルアミン ( 0.1 ml ) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン ( 20 mg ) を加えて室温で5分間攪拌した。次に5 - アミノ - 3 - メチルイソキサゾール ( 15 mg ) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムを用いて分液抽出し、得られた有機相を濃縮した。続いて残渣をクロマトグラフィー精製（クロロホルム：アセトン＝2：1）し、表題の化合物を9.8 mg、収率17.3%で得た。

30

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3 - d_1$ , 400 MHz): 2.27 (s, 3H), 4.07 (d,  $J = 2.9\text{ Hz}$ , 6H), 6.04 (s, 1H), 7.24 (d,  $J = 8.8\text{ Hz}$ , 2H), 7.33 (s, 1H), 7.49 (dd,  $J = 2.2\text{ Hz}$ , 9.0 Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 8.61 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ): 420 ( $M^+ - 1$ )

【0088】

40

実施例12: N - { 2 - クロロ - 4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル ) オキシ ] フェニル } - N' - ( 5 - メチル - 3 - イソキサゾリル ) ウレア

2 - クロロ - 4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル ) オキシ ] アニリン ( 43 mg ) をクロロホルム ( 1.2 ml )、トリエチルアミン ( 0.1 ml ) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン ( 20 mg ) を加えて室温で5分間攪拌した。次に3 - アミノ - 5 - メチルイソキサゾール ( 15 mg ) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムを用いて分液抽出し、得られた有機相を濃縮した。続いて残渣をクロマトグラフィー精製（クロロホルム：アセトン＝2：1）し、表題の化合物を19.0 mg、収率32%で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400 MHz): 2.37 (s, 3H), 3.98 (

50

d, J = 6.8 Hz, 6H), 6.51 (s, 1H), 7.32 (dd, J = 2.7 Hz, 9.0 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.57 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.20 (dd, J = 2.69, 9.0 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.75 (br, 1H), 10.14 (br, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 454 (M<sup>+</sup> - 1)

【0089】

実施例 13: N - { 2 - クロロ - 4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル ) オキシ ] フェニル } - N' - ( 3 - メチル - 5 - イソキサゾリル ) ウレア

2 - クロロ - 4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル ) オキシ ] アニリン ( 43 mg ) をクロロホルム ( 1.2 ml )、トリエチルアミン ( 0.1 ml ) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン ( 20 mg ) を加えて室温で 5 分間攪拌した。次に 5 - アミノ - 3 - メチルイソキサゾール ( 15 mg ) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムを用いて分液抽出し、得られた有機相を濃縮した。続いて残渣をクロマトグラフィー精製 ( クロロホルム : アセトン = 2 : 1 ) し、表題の化合物を 18.1 mg、収率 31 % で得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): 2.18 (s, 3H), 3.98 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 5.98 (s, 1H), 7.33 (dd, J = 2.4, 9.0 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.58 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.17 (dd, J = 3.9, 9.0 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 454 (M<sup>+</sup> - 1)

【0090】

実施例 14: N - { 3 - クロロ - 4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル ) オキシ ] フェニル } - N' - ( 5 - メチル - 3 - イソキサゾリル ) ウレア

3 - クロロ - 4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル ) オキシ ] アニリン ( 42 mg ) をクロロホルム ( 2.0 ml )、トリエチルアミン ( 0.13 ml ) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン ( 19 mg ) を加えて室温で 5 分間攪拌した。次に 3 - アミノ - 5 - メチルイソキサゾール ( 14 mg ) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムを用いて分液抽出し、得られた有機相を濃縮し、乾固した。固形物にジエチルエーテルを加え、濾過した。濾液を濃縮し、メチルアルコールを加えて、出てきた結晶を濾過し、表題の化合物を 8.8 mg、収率 15 % で得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): 2.38 (s, 3H), 3.99 (d, J = 5.9 Hz, 6H), 6.55 (s, 1H), 7.40 - 7.42 (m, 3H), 7.57 (s, 1H), 7.84 - 7.86 (m, 1H), 8.55 (s, 1H), 9.08 (br, 1H), 9.60 (br, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 454 (M<sup>+</sup> - 1)

【0091】

実施例 15: N - { 3 - クロロ - 4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル ) オキシ ] フェニル } - N' - ( 3 - メチル - 5 - イソキサゾリル ) ウレア

3 - クロロ - 4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル ) オキシ ] アニリン ( 84 mg ) をクロロホルム ( 2.5 ml )、トリエチルアミン ( 0.25 ml ) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン ( 38 mg ) を加えて室温で 5 分間攪拌した。次に 5 - アミノ - 3 - メチルイソキサゾール ( 27 mg ) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムを用いて分液抽出し、得られた有機相を濃縮し、乾固した。得られた固体にジエチルエーテルを加え、固形物を濾過した。さらにメチルアルコールで洗い、表題の化合物を 34.2 mg、収率 30 % で得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): 2.18 (s, 3H), 3.99 (d, J = 5.9 Hz, 6H), 5.99 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.42 - 7.45 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.84 - 7.86 (m, 1H), 8.54 (s, 1H), 9.17 (br, 1H), 10.31 (br, 1H)

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ): 454 ( $M^+ - 1$ )

【0092】

実施例 16: N - { 4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル ) オキシ ] フェニル } - N' - ( 3 - メチル - 5 - イソチアゾリル ) ウレア

4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル ) オキシ ] アニリン ( 40 mg ) をクロロホルム ( 1.2 ml )、トリエチルアミン ( 0.2 ml ) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン ( 20 mg ) を加えて室温で 5 分間攪拌した。次に 5 - アミノ - 3 - メチルイソチアゾール塩酸塩 ( 22 mg ) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムを用いて分液抽出し、得られた有機相を濃縮した。続いて残渣をクロマトグラフィー精製 (クロロホルム:アセトン = 2 : 1) し、表題の化合物を 17.5 mg、収率 29.7% で得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 2.38 (s, 3H), 4.07 (d,  $J = 4.4$  Hz, 6H), 6.40 (s, 1H), 7.21 - 7.25 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.47 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 8.60 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ): 436 ( $M^+ - 1$ )

【0093】

実施例 17: N - { 2 - クロロ - 4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル ) オキシ ] フェニル } - N' - ( 3 - メチル - 5 - イソチアゾリル ) ウレア

2 - クロロ - 4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル ) オキシ ] アニリン ( 43 mg ) をクロロホルム ( 1.2 ml )、トリエチルアミン ( 0.2 ml ) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン ( 20 mg ) を加えて室温で 5 分間攪拌した。次に 5 - アミノ - 3 - メチルイソチアゾール塩酸塩 ( 22 mg ) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムを用いて分液抽出し、得られた有機相を濃縮した。続いて残渣をクロマトグラフィー精製 (クロロホルム:アセトン = 2 : 1) し、表題の化合物を 13.7 mg、収率 22% で得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): 2.30 (s, 3H), 3.99 (d,  $J = 6.6$  Hz, 6H), 6.68 (s, 1H), 7.34 (dd,  $J = 2.7, 9.0$  Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.59 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 8.13 - 8.17 (m, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.77 (br, 1H), 10.94 (br, 1H)

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ): 470 ( $M^+ - 1$ )

【0094】

実施例 18: N - { 3 - クロロ - 4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル ) オキシ ] フェニル } - N' - ( 3 - メチル - 5 - イソチアゾリル ) ウレア

3 - クロロ - 4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル ) オキシ ] アニリン ( 84 mg ) をクロロホルム ( 2.5 ml )、トリエチルアミン ( 0.50 ml ) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン ( 38 mg ) を加えて室温で 5 分間攪拌した。次に 5 - アミノ - 3 - メチルイソチアゾール ( 38 mg ) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムを用いて分液抽出し、得られた有機相を濃縮し、乾固した。ジエチルエーテルを加え、固形物を濾過した。さらにメチルアルコールで洗い、表題の化合物を 32.2 mg、収率 27% で得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): 2.30 (s, 3H), 3.99 (d,  $J = 5.61$  Hz, 6H), 6.68 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.48 (dd,  $J = 2.4$  Hz, 8.8 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.85 (d,  $J = 2.4, 1$  Hz), 8.55 (s, 1H), 9.46 (br, 1H), 10.59 (br, 1H)

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ): 470 ( $M^+ - 1$ )

【0095】

実施例 19: N - { 3 - クロロ - 4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル ) オキシ ]

10

20

30

40

50

フェニル}-N'-(1H-5-ピラゾリル)ウレア

3-クロロ-4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]アニリン(20mg)をクロロベンゼン(2ml)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.2ml)に溶解した後、クロロベンゼン(0.5ml)に溶解したトリホスゲン(18mg)を加えて室温で30分間攪拌した。次に1H-5-ピラゾールアミン(10mg)を加えて、さらに110で一晚攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を含ませた珪藻土に反応液を展開してクロロホルムで抽出し、抽出液の溶媒を留去した。残さをクロロホルム/メタノール展開するHPLCにより精製し、表題の化合物を1mg、収率4%で得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDC1<sub>3</sub>, 400MHz): 4.05(s, 3H)、4.07(s, 3H)、5.93(d, J=2.4Hz, 1H)、6.34(d, J=5.1Hz, 1H)、7.20(d, J=8.8Hz, 1H)、7.43(s, 1H)、7.52(d, J=2.4Hz, 1H)、7.55(dd, J=2.7Hz, 8.8Hz, 1H)、7.61(s, 1H)、7.86(d, J=2.4Hz, 1H)、8.48(d, J=5.4Hz, 1H)

質量分析値(ESI-MS, m/z): 440(M<sup>+</sup>+1)

【0096】

実施例20:N-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]}-2-フルオロフェニル}-N'-(1H-5-ピラゾリル)ウレア

4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-フルオロアニリン(20mg)をクロロベンゼン(1.5ml)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.15ml)に溶解した後、クロロベンゼン(0.5ml)に溶解したトリホスゲン(19mg)を加えて室温で30分間攪拌した。次に1H-5-ピラゾールアミン(10mg)を加えて、さらに100で一晚攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を含ませた珪藻土に反応液を展開してクロロホルムで抽出し、抽出液の溶媒を留去した。残さをクロロホルム/メタノール展開するHPLCにより精製し、表題の化合物を3mg、収率11%で得た。

質量分析値(ESI-MS, m/z): 424(M<sup>+</sup>+1)

【0097】

実施例21:N-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]}-2-フルオロフェニル}-N'-(5-メチル-1,3-チアゾール-2-イル)ウレア塩酸塩

4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-フルオロアニリン(300mg)をクロロホルム(6ml)、トリエチルアミン(0.3ml)に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン(142mg)を加えて室温で10分間攪拌した。次に2-アミノ-5-メチルチアゾール(119mg)を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液に氷水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を水洗、飽和食塩水洗の後無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。ろ過後濃縮し得られた残さにエーテルを加え結晶化し別した。得られた結晶をクロマトグラフィー精製(クロロホルム:アセトン=2:1)し、10%塩化水素メタノール溶液を加え濃縮し、得られた結晶をエーテルで洗浄し、表題の化合物を380mg得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDC1<sub>3</sub>, 400MHz): 2.47(3H, d, J=1.5Hz)、4.11(3H, s)、4.19(3H, s)、6.82(1H, d, J=6.6Hz)、7.08-7.15(2H, m)、7.16(1H, d, J=1.5Hz)、7.63(1H, s)、8.03(1H, s)、8.27(1H, t, J=8.5Hz)、8.63(1H, d, J=6.6Hz)

質量分析値(ESI-MS, m/z): 453(M<sup>+</sup>-1)

【0098】

実施例22:N-{2-クロロ-4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]}フェニル}-N'-(4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル)ウレア

2-クロロ-4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]アニリン(100mg)をクロロホルム(10ml)、ピリジン(0.1ml)に溶解した後、クロロホルム

10

20

30

40

50

に溶解したトリホスゲン (45 mg) を加えて室温で10分間攪拌した。次に2 - アミノ - 4 - メチルチアゾール (38 mg) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液に氷水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を水洗、飽和食塩水洗の後無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。ろ過後濃縮し得られた残さにエーテルを加え結晶化し別した。得られた結晶をクロマトグラフィー精製 (クロロホルム : アセトン = 2 : 1) し、表題の化合物を90 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) : 2.40 (3H, d,  $J = 0.7\text{ Hz}$ ), 4.05 (3H, s), 4.05 (3H, s), 6.44 (1H, d,  $J = 1.0\text{ Hz}$ ), 6.51 (1H, d,  $J = 5.1\text{ Hz}$ ), 7.15 (1H, dd,  $J = 2.7\text{ Hz}$ ,  $J = 9.0\text{ Hz}$ ), 7.28 (1H, d,  $J = 2.7\text{ Hz}$ ), 7.43 (1H, s), 7.52 (1H, s), 8.50 (1H, d,  $J = 9.0\text{ Hz}$ ), 8.52 (1H, d,  $J = 5.1\text{ Hz}$ )

10

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 469 ( $M^+ - 1$ )

【0099】

実施例23 : N - { 4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル ) オキシ ] - 2 - フルオロフェニル } - N' - ( 4 , 5 - ジメチル - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル ) ウレア

4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル ) オキシ ] - 2 - フルオロアニリン (95 mg) をクロロホルム (3 ml)、ピリジン (0.2 ml) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン (45 mg) を加えて室温で10分間攪拌した。次に2 - アミノ - 4 , 5 - ジメチルチアゾール塩酸塩 (54 mg) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液に氷水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を水洗、飽和食塩水洗の後無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。ろ過後濃縮し得られた残さにエーテルを加え結晶化し別した。得られた結晶をクロマトグラフィー精製 (クロロホルム : アセトン = 2 : 1) し、表題の化合物を29 mg 得た。

20

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) : 2.27 (3H, s), 2.28 (3H, s), 4.04 (3H, s), 4.05 (3H, s), 6.51 (1H, d,  $J = 5.4\text{ Hz}$ ), 6.97 - 7.02 (2H, m), 7.43 (1H, s), 7.51 (1H, s), 8.39 (1H, t,  $J = 8.8\text{ Hz}$ ), 8.51 (1H, d,  $J = 5.4\text{ Hz}$ )

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 469 ( $M^+ + 1$ )

【0100】

30

実施例24 : N - { 2 - クロロ - 4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル ) オキシ ] フェニル } - N' - ( 4 , 5 - ジメチル - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル ) ウレア

2 - クロロ - 4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル ) オキシ ] アニリン (100 mg) をクロロホルム (5 ml)、トリエチルアミン (0.5 ml) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン (100 mg) を加えて室温で15分間攪拌した。次に2 - アミノ - 4 , 5 - ジメチルチアゾール塩酸塩 (55 mg) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液に蒸留水を加え、クロロホルムで分液抽出を行ない、有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。得られた、有機相を減圧下で濃縮し、残渣をクロロホルム / アセトンで展開するHPLCにより精製し、表題の化合物を62 mg 得た。

40

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) : 8.49 (1H, d,  $J = 5.2\text{ Hz}$ ), 8.46 (1H, d,  $J = 9.0\text{ Hz}$ ), 7.50 (1H, s), 7.41 (1H, s), 7.24 - 7.26 (1H, m), 7.11 (1H, dd,  $J = 2.7\text{ Hz}$ ,  $J = 9.0\text{ Hz}$ ), 6.48 (1H, d,  $J = 5.1\text{ Hz}$ ), 4.03 (3H, s), 4.03 (3H, s), 2.26 (3H, s), 2.24 (3H, s)

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 483, 485 ( $M^+ - 1$ )

【0101】

実施例25 : N - { 3 - クロロ - 4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル ) オキシ ] フェニル } - N' - ( 4 , 5 - ジメチル - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル ) ウレア

3 - クロロ - 4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル ) オキシ ] アニリン (100 mg)

50

g) をクロロホルム (5 ml)、トリエチルアミン (0.5 ml) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン (100 mg) を加えて室温で15分間攪拌した。次に2-アミノ-4,5-ジメチルチアゾール塩酸塩 (55 mg) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液に蒸留水を加え、クロロホルムで分液抽出を行ない、有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。得られた、有機相を減圧下で濃縮し、残渣をクロロホルム/アセトンで展開するHPLCにより精製し、表題の化合物を29 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8.46 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.88 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.59 (1H, s), 7.48 (1H, d, J = 2.4 Hz, J = 8.8 Hz), 7.43 (1H, s), 7.23 - 7.26 (1H, m), 7.17 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.31 (1H, d, J = 5.4 Hz), 4.05 (3H, s), 4.03 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.19 (3H, s)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 483, 485 (M<sup>+</sup> - 1)

【0102】

実施例26: N-[4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-N'-(4,5-ジメチル-1,3-チアゾール-2-イル)ウレア

4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-(トリフルオロメチル)アニリン (100 mg) をクロロホルム (5 ml)、トリエチルアミン (0.5 ml) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン (100 mg) を加えて室温で15分間攪拌した。次に2-アミノ-4,5-ジメチルチアゾール塩酸塩 (55 mg) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液に蒸留水を加え、クロロホルムで分液抽出を行ない、有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。得られた、有機相を減圧下で濃縮し、残渣をクロロホルム/アセトンで展開するHPLCにより精製し、表題の化合物を43 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8.50 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.26 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.50 (1H, s), 7.42 - 7.46 (2H, m), 7.35 (1H, dd, J = 3.0 Hz, J = 9.0 Hz), 6.48 (1H, d, J = 5.4 Hz), 4.04 (3H, s), 4.03 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.21 (3H, s)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 517 (M<sup>+</sup> - 1)

【0103】

実施例27: N-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-フルオロフェニル}-N'-(1,3-チアゾール-2-イル)ウレア塩酸塩

4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-フルオロアニリン (12 g) をクロロホルム (350 ml)、トリエチルアミン (50 ml) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン (12 g) を加えて室温で30分間攪拌した。次に2-アミノチアゾール (4.77 g) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液に氷水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を水洗、飽和食塩水洗の後無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。ろ過後濃縮し得られた残さにエーテルを加え結晶化しろ別した。得られた結晶をさらにメタノールで洗浄しろ別した。このものに10%塩化水素メタノール溶液を加え濃縮し、得られた結晶をエーテル・エタノールの混液で洗浄し表題の化合物を11.5 g 得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): 4.04 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 7.00 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.27 - 7.32 (m, 1H), 7.41 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.55 - 7.60 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 8.30 - 8.37 (m, 1H), 8.85 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 9.35 (br s, 1H)

10

20

30

40

50

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ): 441 ( $M^+ + 1$ )

【0104】

実施例 28: N - { 4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル ) オキシ ] - 2 - フルオロフェニル } - N' - ( 4 - メチル - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル ) ウレア塩酸塩

4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル ) オキシ ] - 2 - フルオロアニリン ( 10 g ) をクロロホルム ( 300 ml )、トリエチルアミン ( 40 ml ) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン ( 10 g ) を加えて室温で 30 分間攪拌した。次に 2 - アミノ - 4 - メチルチアゾール ( 4.36 g ) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液に氷水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を水洗、飽和食塩水洗の後無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。ろ過後濃縮し得られた残さにエーテルを加え結晶化し別した。得られた結晶をクロマトグラフィー精製 (クロロホルム:アセトン = 2:1) した。得られた精製物に 10% 塩化水素メタノール溶液を加え濃縮し、得られた結晶をエーテル洗浄し表題の化合物を 6.0 g 得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz): 2.24 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 6.71 (s, 1H), 7.00 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 7.26 - 7.31 (m, 1H), 7.55 - 7.60 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.29 - 8.36 (m, 1H), 8.84 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ): 455 ( $M^+ + 1$ )

【0105】

実施例 29: エチル 2 - { 2 - [ ( { 4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル ) オキシ ] - 2 - フルオロアニリン } カルボニル ) アミノ ] - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル } アセテート

4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル ) オキシ ] - 2 - フルオロアニリン ( 30 mg ) をクロロホルム ( 3 ml ) に溶解した後、トリエチルアミン ( 0.3 ml ) を加え、クロロホルム ( 0.2 ml ) に溶解したトリホスゲン ( 27 mg ) を加えて室温で 30 分間攪拌した。つぎに、クロロホルム ( 0.6 ml ) に溶解させた ( 2 - アミノ - 4 - チアゾリル ) 酢酸エチルエステル ( 76 mg ) を加えて、室温で更に一晩攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで分液抽出を行い、飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。得られた有機相を減圧下濃縮し、残渣をクロロホルム/アセトンで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 22 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 1.29 (t, 3H,  $J = 7.1$  Hz), 3.76 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 4.23 (q, 2H,  $J = 7.1$  Hz), 6.73 (s, 1H), 6.52 (d, 1H,  $J = 5.4$  Hz), 6.97 - 7.02 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 8.35 (t, 1H,  $J = 9.0$  Hz), 8.52 (d, 1H,  $J = 5.4$  Hz)

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ): 525 ( $M^+ - 1$ )

【0106】

実施例 30: N - [ 4 - ( tert - ブチル ) - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル ] - N' - { 4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル ) オキシ ] - 2 - フルオロフェニル } ウレア

4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル ) オキシ ] - 2 - フルオロアニリン ( 30 mg ) をクロロホルム ( 3 ml ) に溶解した後、トリエチルアミン ( 0.3 ml ) を加え、クロロホルム ( 0.2 ml ) に溶解したトリホスゲン ( 27 mg ) を加えて室温で 30 分間攪拌した。つぎに、クロロホルム ( 0.6 ml ) に溶解させた 2 - アミノ - 4 - tert - ブチルチアゾール ( 64 mg ) を加えて、室温で更に一晩攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで分液抽出を行い、飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。得られた有機相を減圧下濃縮し、残渣をクロロホルム/アセトンで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 26 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 1.36 (s, 9H), 4.06 (s, 30

10

20

30

40

50



3 H), 4.06 (s, 3 H), 6.41 (s, 1 H), 6.54 (d, 1 H, J = 5.4 Hz), 7.00 - 7.04 (m, 2 H), 7.45 (s, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 8.48 (t, 1 H, J = 8.5 Hz), 8.53 (d, 1 H, J = 5.1 Hz)  
質量分析値 (ESI-MS, m/z): 495 (M<sup>+</sup> - 1)

【0107】

実施例 31: エチル 2 - { 2 - [ ( { 2 - クロロ - 4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル ) オキシ ] アニリノ } カルボニル ) アミノ ] - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル } アセテート

2 - クロロ - 4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル ) オキシ ] アニリン ( 30 mg ) をクロロホルム ( 3 ml ) に溶解した後、トリエチルアミン ( 0.3 ml ) を加え、クロロホルム ( 0.2 ml ) に溶解したトリホスゲン ( 27 mg ) を加えて室温で 30 分間攪拌した。つぎに、クロロホルム ( 0.6 ml ) に溶解させた ( 2 - アミノ - 4 - チアゾリル ) 酢酸エチルエステル ( 76 mg ) を加えて、室温で更に一晩攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで分液抽出を行い、飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。得られた有機相を減圧下濃縮し、残渣をクロロホルム / アセトンで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 23 mg 得た。

<sup>1</sup> H - NMR ( CDCl<sub>3</sub> , 400 MHz ) : 1.23 ( t , 3 H , J = 7.1 Hz ) , 3.76 ( s , 2 H ) , 4.05 ( s , 3 H ) , 4.05 ( s , 3 H ) , 4.21 ( q , 2 H , J = 7.1 Hz ) , 6.51 ( d , 1 H , J = 5.4 Hz ) , 6.75 ( s , 1 H ) , 7.14 ( dd , 1 H , J = 2.7 Hz , J = 9.0 Hz ) , 7.27 ( d , 1 H , J = 2.7 Hz ) , 7.44 ( s , 1 H ) , 7.51 ( s , 1 H ) , 8.46 ( d , 1 H , J = 9.0 Hz ) , 8.52 ( d , 1 H , J = 5.4 Hz )

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 541 (M<sup>+</sup> - 1)

【0108】

実施例 32: N - ( 5 - ブロモ - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル ) - N' - { 2 - クロロ - 4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル ) オキシ ] フェニル } ウレア

2 - クロロ - 4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル ) オキシ ] アニリン ( 30 mg ) をクロロホルム ( 3 ml ) に溶解した後、トリエチルアミン ( 0.3 ml ) を加え、クロロホルム ( 0.2 ml ) に溶解したトリホスゲン ( 27 mg ) を加えて室温で 30 分間攪拌した。つぎに、クロロホルム ( 0.6 ml ) に溶解させた 2 - アミノ - 5 - ブロモチアゾール臭素酸塩 ( 106 mg ) を加えて、室温で更に一晩攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで分液抽出を行い、飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。得られた有機相を減圧下濃縮し、残渣をクロロホルム / アセトンで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 6 mg 得た。

<sup>1</sup> H - NMR ( CDCl<sub>3</sub> , 400 MHz ) : 4.04 ( s , 3 H ) , 4.04 ( s , 3 H ) , 6.48 ( d , 1 H , J = 5.4 Hz ) , 7.16 ( dd , 1 H , J = 2.7 Hz , J = 9.0 Hz ) , 7.26 ( d , 1 H , J = 2.7 Hz ) , 7.35 ( s , 1 H ) , 7.43 ( s , 1 H ) , 7.50 ( s , 1 H ) , 8.41 ( d , 1 H , J = 9.0 Hz ) , 8.51 ( d , 1 H , J = 5.4 Hz )

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 534 (M<sup>+</sup> - 1)

【0109】

実施例 33: N - [ 4 - ( tert - ブチル ) - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル ] - N' - { 2 - クロロ - 4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル ) オキシ ] フェニル } ウレア

2 - クロロ - 4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル ) オキシ ] アニリン ( 30 mg ) をクロロホルム ( 3 ml ) に溶解した後、トリエチルアミン ( 0.3 ml ) を加え、クロロホルム ( 0.2 ml ) に溶解したトリホスゲン ( 27 mg ) を加えて室温で 30 分間攪拌した。つぎに、クロロホルム ( 0.6 ml ) に溶解させた 2 - アミノ - 4 - tert - ブチルチアゾール ( 64 mg ) を加えて、室温で更に一晩攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで分液抽出を行い、飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。得ら

10

20

30

40

50

れた有機相を減圧下濃縮し、残渣をクロロホルム/アセトンで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を14mg得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz): 1.36 (s, 9H), 4.05 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.42 (s, 1H), 6.54 (d, 1H,  $J = 5.1\text{ Hz}$ ), 7.15 (dd, 1H,  $J = 2.7\text{ Hz}$ ,  $J = 9.0\text{ Hz}$ ), 7.28 (d, 1H,  $J = 2.7\text{ Hz}$ ), 7.45 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 8.40 (d, 1H,  $J = 9.0\text{ Hz}$ ), 8.53 (d, 1H,  $J = 5.1\text{ Hz}$ )

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ): 511 ( $M^+ - 1$ )

【0110】

実施例34: N - { 2 - クロロ - 4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル ) オキシ ]  
フェニル } - N' - ( 5 - クロロ - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル ) ウレア 10

2 - クロロ - 4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル ) オキシ ] アニリン ( 30 mg ) をクロロホルム ( 3 ml ) に溶解した後、トリエチルアミン ( 0.3 ml ) を加え、クロロホルム ( 0.2 ml ) に溶解したトリホスゲン ( 27 mg ) を加えて室温で30分間攪拌した。つぎに、クロロホルム ( 0.6 ml ) に溶解させた2 - アミノ - 5 - クロロチアゾール ( 70 mg ) を加えて、室温で更に一晩攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで分液抽出を行い、飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。得られた有機相を減圧下濃縮し、残渣をクロロホルム/アセトンで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を6mg得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz): 4.04 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 6.50 (d, 1H,  $J = 5.4\text{ Hz}$ ), 7.15 (dd, 1H,  $J = 2.7\text{ Hz}$ ,  $J = 9.0\text{ Hz}$ ), 7.26 - 7.27 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 8.38 (t, 1H,  $J = 9.0\text{ Hz}$ ), 8.52 (d, 1H,  $J = 5.4\text{ Hz}$ ) 20

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ): 489, 491 ( $M^+ - 1$ )

【0111】

実施例35: N - ( 5 - ブロモ - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル ) - N' - { 4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル ) オキシ ] - 2 - フルオロフェニル } ウレア

4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル ) オキシ ] - 2 - フルオロアニリン ( 30 mg ) をクロロホルム ( 3 ml ) に溶解した後、トリエチルアミン ( 0.3 ml ) を加え、クロロホルム ( 0.2 ml ) に溶解したトリホスゲン ( 27 mg ) を加えて室温で30分間攪拌した。つぎに、クロロホルム ( 0.6 ml ) に溶解させた2 - アミノ - 5 - ブロモチアゾール臭素酸塩 ( 106 mg ) を加えて、室温で更に一晩攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで分液抽出を行い、飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。得られた有機相を減圧下濃縮し、残渣をクロロホルム/アセトンで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を5mg得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz): 3.93 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.56 (d, 1H,  $J = 5.1\text{ Hz}$ ), 7.13 (d, 1H,  $J = 7.8\text{ Hz}$ ), 7.37 - 7.49 (m, 4H), 8.16 (t, 1H,  $J = 9.3\text{ Hz}$ ), 8.50 (d, 1H,  $J = 4.9\text{ Hz}$ ), 8.99 (br, 1H), 11.02 (br, 1H) 40

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ): 518, 520 ( $M^+ - 1$ )

【0112】

実施例36: N - ( 5 - アセチル - 4 - メチル - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル ) - N' - { 4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル ) オキシ ] - 2 - フルオロフェニル } ウレア

4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル ) オキシ ] - 2 - フルオロアニリン ( 30 mg ) をクロロホルム ( 3 ml ) に溶解した後、トリエチルアミン ( 0.3 ml ) を加え、クロロホルム ( 0.2 ml ) に溶解したトリホスゲン ( 27 mg ) を加えて室温で30分間攪拌した。つぎに、クロロホルム ( 0.6 ml ) に溶解させた5 - アセチル - 2 - アミノ - 4 - メチルチアゾール ( 64 mg ) を加えて、室温で更に一晩攪拌した。反応液に水 50

を加え、クロロホルムで分液抽出を行い、飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。得られた有機相を減圧下濃縮し、残渣をクロロホルム/アセトンで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を6 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 2.47 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.57 (d, 1H,  $J = 4.9$  Hz), 7.14 (d, 1H,  $J = 8.3$  Hz), 7.38 - 7.41 (m, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 8.17 (t, 1H,  $J = 9.0$  Hz), 8.51 (d, 1H,  $J = 5.4$  Hz), 9.17 (s, 1H), 11.23 (br, 1H)

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ): 495 ( $M^+ - 1$ )

10

【0113】

実施例 37: N - (5 - クロロ - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル) - N' - {4 - [(6, 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] - 2 - フルオロフェニル} ウレア

4 - [(6, 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] - 2 - フルオロアニリン (30 mg) をクロロホルム (3 ml) に溶解した後、トリエチルアミン (0.3 ml) を加え、クロロホルム (0.2 ml) に溶解したトリホスゲン (27 mg) を加えて室温で30分間攪拌した。つぎに、クロロホルム (0.6 ml) に溶解させた2 - アミノ - 5 - クロロチアゾール (70 mg) を加えて、室温で更に一晩攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで分液抽出を行い、飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。得られた有機相を減圧下濃縮し、残渣をクロロホルム/アセトンで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を12 mg 得た。

20

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 3.94 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.57 (d, 1H,  $J = 5.4$  Hz), 7.13 - 7.15 (m, 1H), 7.37 - 7.40 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 8.16 (t, 1H,  $J = 9.0$  Hz), 8.51 (d, 1H,  $J = 5.1$  Hz), 9.00 (s, 1H), 11.01 (br, 1H)

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ): 473 ( $M^+ - 1$ )

【0114】

実施例 38: N - {2 - クロロ - 4 - [(6, 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) オキシ] フェニル} - N' - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル) ウレア

30

2 - クロロ - 4 - [(6, 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) オキシ] アニリン (100 mg) をクロロホルム (5 ml)、トリエチルアミン (0.5 ml) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン (100 mg) を加えて室温で15分間攪拌した。次に2 - アミノチアゾール (49 mg) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液に蒸留水を加え、クロロホルムで分液抽出を行ない、有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。得られた、有機相を減圧下で濃縮し、残渣をクロロホルム/アセトンで展開するHPLCにより精製し、表題の化合物を31 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 8.61 (1H, s), 8.47 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 7.51 (1H, s), 7.44 (1H, d,  $J = 3.6$  Hz), 7.36 (1H, d,  $J = 2.7$  Hz), 7.31 (1H, s), 7.18 - 7.24 (1H, m), 6.91 (1H, d,  $J = 3.7$  Hz), 4.05 (3H, s), 4.05 (3H, s)

40

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ): 456 ( $M^+ - 1$ )

【0115】

実施例 39: N - {2 - クロロ - 4 - [(6, 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) オキシ] フェニル} - N' - (5 - メチル - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル) ウレア

2 - クロロ - 4 - [(6, 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) オキシ] アニリン (100 mg) をクロロホルム (5 ml)、トリエチルアミン (0.5 ml) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン (100 mg) を加えて室温で15分間攪拌した。次に2 - アミノ - 5 - メチルチアゾール (58 mg) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した

50

。反応液に蒸留水を加え、クロロホルムで分液抽出を行ない、有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。得られた、有機相を減圧下で濃縮し、残渣をクロロホルム/アセトンで展開するHPLCにより精製し、表題の化合物を18mg得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 8.56 (1H, s), 8.41 (1H, d,  $J = 9.0\text{ Hz}$ ), 7.45 (1H, s), 7.29 (1H, d,  $J = 2.7\text{ Hz}$ ), 7.26 (1H, s), 7.13 (1H, dd,  $J = 2.7\text{ Hz}$ ,  $J = 9.0\text{ Hz}$ ), 7.00 (1H, d,  $J = 1.4\text{ Hz}$ ), 4.00 (3H, s), 3.99 (3H, s), 2.34 (3H, d,  $J = 1.0\text{ Hz}$ )

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ): 470 ( $M^+ - 1$ )

【0116】

実施例40: N - { 2 - クロロ - 4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル ) オキシ ] フェニル } - N' - ( 4 , 5 - ジメチル - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル ) ウレア  
2 - クロロ - 4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル ) オキシ ] アニリン ( 100 mg ) をクロロホルム ( 5 ml )、トリエチルアミン ( 0.5 ml ) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン ( 100 mg ) を加えて室温で15分間攪拌した。次に2 - アミノ - 4 , 5 - ジメチルチアゾール塩酸塩 ( 50 mg ) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液に蒸留水を加え、クロロホルムで分液抽出を行ない、有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。得られた、有機相を減圧下で濃縮し、残渣をクロロホルム/アセトンで展開するHPLCにより精製し、表題の化合物を33mg得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 8.61 (1H, s), 8.48 (1H, d,  $J = 9.0\text{ Hz}$ ), 7.51 (1H, s), 7.34 (1H, d,  $J = 2.7\text{ Hz}$ ), 7.31 (1H, s), 7.17 (1H, dd,  $J = 2.7\text{ Hz}$ ,  $J = 9.0\text{ Hz}$ ), 4.05 (3H, s), 4.05 (3H, s), 2.26 (3H, s), 2.24 (3H, s)

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ): 484 ( $M^+ - 1$ )

【0117】

実施例41: N - { 2 - クロロ - 4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル ) オキシ ] フェニル } - N' - ( 4 - メチル - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル ) ウレア  
2 - クロロ - 4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル ) オキシ ] アニリン ( 100 mg ) をクロロホルム ( 5 ml )、トリエチルアミン ( 0.5 ml ) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン ( 100 mg ) を加えて室温で15分間攪拌した。次に2 - アミノ - 4 - メチルチアゾール ( 60 mg ) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液に蒸留水を加え、クロロホルムで分液抽出を行ない、有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。得られた、有機相を減圧下で濃縮し、残渣をクロロホルム/アセトンで展開するHPLCにより精製し、表題の化合物を15mg得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 8.57 (1H, d,  $J = 3.0\text{ Hz}$ ), 8.43 (1H, d,  $J = 9.0\text{ Hz}$ ), 7.46 (1H, s), 7.30 - 7.35 (1H, m), 7.24 - 7.28 (1H, m), 7.10 - 7.20 (1H, m), 6.35 (1H, s), 4.00 (6H, s), 2.31 (3H, d,  $J = 1.0\text{ Hz}$ )

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ): 470 ( $M^+ - 1$ )

【0118】

実施例42: N - { 4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル ) オキシ ] フェニル } - N' - ( 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル ) ウレア  
4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル ) オキシ ] アニリン ( 40 mg ) をクロロホルム ( 1.2 ml )、トリエチルアミン ( 0.1 ml ) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン ( 20 mg ) を加えて室温で5分間攪拌した。次に2 - アミノチアゾール ( 15 mg ) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムを用いて分液抽出し、得られた有機相を濃縮した。続いて残渣をクロマトグラフィー精製 ( クロロホルム : アセトン = 2 : 1 ) し、表題の化合物を19.0mg、収率33

10

20

30

40

50

．4 %で得た。

$^1\text{H}$ -NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz): 3.99 (d,  $J$  = 4.88 Hz, 6H), 7.12 (br, 1H), 7.26 (d,  $J$  = 8.78 Hz, 2H), 7.37 - 7.39 (m, 2H), 7.55 - 7.59 (m, 3H), 8.54 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ): 422 ( $M^+$  - 1)

【0119】

実施例 43: N - { 4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル ) オキシ ] フェニル } - N' - ( 5 - メチル - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル ) ウレア

4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル ) オキシ ] アニリン ( 40 mg ) をクロロホルム ( 1.2 ml )、トリエチルアミン ( 0.1 ml ) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン ( 20 mg ) を加えて室温で5分間攪拌した。次に2 - アミノ - 5 - メチルチアゾール ( 17 mg ) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムを用いて分液抽出し、得られた有機相を濃縮した。続いて残渣をクロマトグラフィー精製 (クロロホルム : アセトン = 2 : 1) し、表題の化合物を22.5 mg、収率38.2 %で得た。

$^1\text{H}$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 2.38 (d,  $J$  = 1.2 Hz, 3H), 4.07 (s, 6H), 6.96 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 1H), 7.21 (dd,  $J$  = 2.2 Hz, 9.0 Hz, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.61 (dd,  $J$  = 2.20, 9.03 Hz, 2H), 8.60 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ): 436 ( $M^+$  - 1)

【0120】

実施例 44: N - { 4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル ) オキシ ] フェニル } - N' - ( 4 - メチル - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル ) ウレア

4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル ) オキシ ] アニリン ( 40 mg ) をクロロホルム ( 1.2 ml )、トリエチルアミン ( 0.1 ml ) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン ( 20 mg ) を加えて室温で5分間攪拌した。次に2 - アミノ - 4 - メチルチアゾール ( 17 mg ) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムを用いて分液抽出し、得られた有機相を濃縮した。続いて残渣をクロマトグラフィー精製 (クロロホルム : アセトン = 2 : 1) し、表題の化合物を11.8 mg、収率20.0 %で得た。

$^1\text{H}$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 2.38 (d,  $J$  = 0.97 Hz, 3H), 4.07 (d,  $J$  = 1.2 Hz, 6H), 6.41 (d,  $J$  = 1.0 Hz, 1H), 7.23 - 7.27 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.64 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 8.62 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ): 436 ( $M^+$  - 1)

【0121】

実施例 45: N - { 4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル ) オキシ ] フェニル } - N' - ( 4 , 5 - ジメチル - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル ) ウレア

4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル ) オキシ ] アニリン ( 40 mg ) をクロロホルム ( 1.2 ml )、トリエチルアミン ( 0.2 ml ) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン ( 20 mg ) を加えて室温で5分間攪拌した。次に2 - アミノ - 4 , 5 - ジメチルチアゾール塩酸塩 ( 24 mg ) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムを用いて分液抽出し、得られた有機相を濃縮した。続いて残渣をクロマトグラフィー精製 (クロロホルム : アセトン = 2 : 1) し、表題の化合物を25.8 mg、収率42 %で得た。

$^1\text{H}$ -NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz): 2.12 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 3.98 (d,  $J$  = 5.1 Hz, 6H), 7.24 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.57 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 2H), 8.54 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ): 450 ( $M^+$  - 1)

## 【0122】

実施例46：N - { 3 - クロロ - 4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル ) オキシ ] フェニル } - N ' - ( 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル ) ウレア

3 - クロロ - 4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル ) オキシ ] アニリン ( 84 mg ) をクロロホルム ( 2 . 5 ml ) 、トリエチルアミン ( 0 . 25 ml ) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン ( 38 mg ) を加えて室温で5分間攪拌した。次に2 - アミノチアゾール ( 28 mg ) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムを用いて分液抽出し、得られた有機相を濃縮し、乾固した。次に固体にジエチルエーテルを加え、固形物を濾過した。さらにメチルアルコールで洗い、表題の化合物を77 . 5 mg 、収率66 %で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( DMSO -  $d_6$  , 400 MHz ) : 3 . 99 ( d , J = 5 . 4 Hz , 6 H ) , 7 . 13 ( br , 1 H ) , 7 . 38 ( d , J = 3 . 7 Hz , 1 H ) , 7 . 41 ( s , 1 H ) , 7 . 43 ( s , 1 H ) , 7 . 46 ( dd , J = 2 . 2 Hz , 8 . 8 Hz , 1 H ) , 7 . 58 ( s , 1 H ) , 7 . 89 ( d , J = 1 . 7 Hz , 1 H ) , 8 . 54 ( s , 1 H )

質量分析値 ( ESI - MS , m / z ) : 456 (  $M^+$  - 1 )

## 【0123】

実施例47：N - { 3 - クロロ - 4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル ) オキシ ] フェニル } - N ' - ( 5 - メチル - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル ) ウレア

3 - クロロ - 4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル ) オキシ ] アニリン ( 84 mg ) をクロロホルム ( 2 . 5 ml ) 、トリエチルアミン ( 0 . 25 ml ) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン ( 38 mg ) を加えて室温で5分間攪拌した。次に2 - アミノ - 5 - メチルチアゾール ( 32 mg ) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムを用いて分液抽出し、得られた有機相を濃縮し、乾固した。次に固体にジエチルエーテルを加え、固形物を濾過した。さらにメチルアルコールで洗い、表題の化合物を81 . 5 mg 、収率70 %で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( DMSO -  $d_6$  , 400 MHz ) : 2 . 32 ( s , 3 H ) , 3 . 99 ( d , J = 5 . 6 Hz , 6 H ) , 7 . 04 ( br , 1 H ) , 7 . 40 - 7 . 47 ( m , 3 H ) , 7 . 58 ( s , 1 H ) , 7 . 88 ( br , 1 H ) , 8 . 55 ( s , 1 H )

質量分析値 ( ESI - MS , m / z ) : 470 (  $M^+$  - 1 )

## 【0124】

実施例48：N - { 3 - クロロ - 4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル ) オキシ ] フェニル } - N ' - ( 4 - メチル - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル ) ウレア

3 - クロロ - 4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル ) オキシ ] アニリン ( 84 mg ) をクロロホルム ( 2 . 5 ml ) 、トリエチルアミン ( 0 . 25 ml ) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン ( 38 mg ) を加えて室温で5分間攪拌した。次に2 - アミノ - 4 - メチルチアゾール ( 32 mg ) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムを用いて分液抽出し、得られた有機相を濃縮し、乾固した。次に固体にジエチルエーテルを加え、固形物を濾過した。さらにメチルアルコールで洗い、表題の化合物を78 . 3 mg 、収率68 %で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( DMSO -  $d_6$  , 400 MHz ) : 2 . 23 ( s , 3 H ) , 3 . 99 ( d , J = 5 . 61 Hz , 6 H ) , 6 . 64 ( Br , 1 H ) , 7 . 39 - 7 . 48 ( m , 3 H ) , 7 . 58 ( s , 1 H ) , 7 . 89 ( br , 1 H ) , 8 . 54 ( s , 1 H )

質量分析値 ( ESI - MS , m / z ) : 470 (  $M^+$  - 1 )

## 【0125】

実施例49：N - { 3 - クロロ - 4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル ) オキシ ] フェニル } - N ' - ( 4 , 5 - ジメチル - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル ) ウレア

3 - クロロ - 4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル ) オキシ ] アニリン ( 84 mg ) をクロロホルム ( 2 . 5 ml ) 、トリエチルアミン ( 0 . 50 ml ) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン ( 38 mg ) を加えて室温で5分間攪拌した。次

10

20

30

40

50

に 2 - アミノ - 4 , 5 - ジメチルチアゾール塩酸塩 ( 42 mg ) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムを用いて分液抽出し、得られた有機相を濃縮し、乾固した。次に固体にジエチルエーテルを加え、固形物を濾過した。さらにメチルアルコールで洗い、表題の化合物を 86.4 mg、収率 68% で得た。

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{DMSO}-d_6$  , 400 MHz ) : 2.13 ( s , 3 H ) , 2.20 ( s , 3 H ) , 3.99 ( d ,  $J = 5.9 \text{ Hz}$  , 6 H ) , 7.38 - 7.49 ( m , 3 H ) , 7.57 ( s , 1 H ) , 7.88 ( br , 1 H ) , 8.54 ( s , 1 H )

質量分析値 (  $\text{ESI-MS}$  ,  $m/z$  ) : 484 (  $M^+ - 1$  )

【 0126 】

実施例 50 :  $N - \{ 4 - [ ( 6 , 7 - \text{ジメトキシ} - 4 - \text{キノリル} ) \text{オキシ} ] \text{フェニル} \} - N' - [ 5 - ( \text{トリフルオロメチル} ) - 1 , 3 , 4 - \text{チアジアゾール} - 2 - \text{イル} ] \text{ウレア}$   
4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル ) オキシ ] アニリン ( 100 mg ) をクロロホルム ( 5 ml ) 、ジイソプロピルエチルアミン ( 0.5 ml ) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン ( 100 mg ) を加えて室温で 15 分間攪拌した。次に 2 - アミノ - 5 - トリフルオロメチル - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール ( 70 mg ) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液に蒸留水を加え、クロロホルムで分液抽出を行ない、有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。得られた、有機相を減圧下で濃縮し、残渣をクロロホルム / アセトンで展開する HPLC により精製し、表題の化合物を 43 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  , 400 MHz ) : 8.45 - 8.50 ( 1 H , m ) , 7.53 - 7.56 ( 1 H , m ) , 7.48 - 7.52 ( 1 H , m ) , 7.39 - 7.43 ( 1 H , m ) , 7.00 - 7.24 ( 2 H , m ) , 6.42 - 6.48 ( 1 H , m ) , 4.03 ( 6 H , s )

質量分析値 (  $\text{ESI-MS}$  ,  $m/z$  ) : 490 (  $M^+ - 1$  )

【 0127 】

実施例 51 :  $N - \{ 4 - [ ( 6 , 7 - \text{ジメトキシ} - 4 - \text{キノリル} ) \text{オキシ} ] - 2 - \text{フルオロフェニル} \} - N' - [ 5 - ( \text{トリフルオロメチル} ) - 1 , 3 , 4 - \text{チアジアゾール} - 2 - \text{イル} ] \text{ウレア}$   
4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル ) オキシ ] - 2 - フルオロアニリン ( 100 mg ) をクロロホルム ( 5 ml ) 、ジイソプロピルエチルアミン ( 0.5 ml ) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン ( 100 mg ) を加えて室温で 15 分間攪拌した。次に 2 - アミノ - 5 - トリフルオロメチル - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール ( 70 mg ) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液に蒸留水を加え、クロロホルムで分液抽出を行ない、有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。得られた、有機相を減圧下で濃縮し、残渣をクロロホルム / アセトンで展開する HPLC により精製し、表題の化合物を 62 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  , 400 MHz ) : 8.52 ( 1 H , d ,  $J = 5.4 \text{ Hz}$  ) , 8.20 ( 1 H , dd ,  $J = 8.9 \text{ Hz}$  ,  $J = 8.9 \text{ Hz}$  ) , 7.48 ( 1 H , s ) , 7.44 ( 1 H , s ) , 7.00 - 7.08 ( 2 H , m ) , 6.53 ( 1 H , d ,  $J = 5.1 \text{ Hz}$  ) , 4.04 ( 3 H , s ) , 4.03 ( 3 H , s )

質量分析値 (  $\text{ESI-MS}$  ,  $m/z$  ) : 508 (  $M^+ - 1$  )

【 0128 】

実施例 52 :  $N - \{ 4 - [ ( 6 , 7 - \text{ジメトキシ} - 4 - \text{キノリル} ) \text{オキシ} ] - 3 - \text{フルオロフェニル} \} - N' - [ 5 - ( \text{トリフルオロメチル} ) - 1 , 3 , 4 - \text{チアジアゾール} - 2 - \text{イル} ] \text{ウレア}$   
4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル ) オキシ ] - 3 - フルオロアニリン ( 100 mg ) をクロロホルム ( 5 ml ) 、ジイソプロピルエチルアミン ( 0.5 ml ) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン ( 100 mg ) を加えて室温で 15 分間攪拌した。次に 2 - アミノ - 5 - トリフルオロメチル - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール ( 70 mg ) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液に蒸留水を加え、クロロホルムで分液

10

20

30

40

50

抽出を行ない、有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。得られた、有機相を減圧下で濃縮し、残渣をクロロホルム/アセトンで展開するHPLCにより精製し、表題の化合物を72mg得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz): 8.30 - 8.60 (1H, m), 7.00 - 7.70 (5H, m), 6.30 - 6.50 (1H, m), 4.05 (3H, s), 4.03 (3H, s)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 508 ( $\text{M}^+ - 1$ )

【0129】

実施例53: N - { 4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル ) オキシ ] - 2 , 3 - ジメチルフェニル } - N' - [ 5 - ( トリフルオロメチル ) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル ] ウレア

4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル ) オキシ ] - 2 , 3 - ジメチルアニリン ( 100mg ) をクロロホルム ( 5ml )、ジイソプロピルエチルアミン ( 0.5ml ) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン ( 100mg ) を加えて室温で15分間攪拌した。次に2 - アミノ - 5 - トリフルオロメチル - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール ( 68mg ) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液に蒸留水を加え、クロロホルムで分液抽出を行ない、有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。得られた、有機相を減圧下で濃縮し、残渣をクロロホルム/アセトンで展開するHPLCにより精製し、表題の化合物を70mg得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz): 8.40 (1H, d,  $J = 6.6\text{Hz}$ ), 7.60 - 7.65 (1H, m), 7.55 (1H, s), 7.39 (1H, s), 6.99 (1H, d,  $J = 8.8\text{Hz}$ ), 6.24 (1H, d,  $J = 5.4\text{Hz}$ ), 4.01 (3H, s), 3.99 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.12 (3H, s)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 518 ( $\text{M}^+ - 1$ )

【0130】

実施例54: N - { 4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル ) オキシ ] フェニル } - N' - ( 5 - メチル - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル ) ウレア

4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル ) オキシ ] アニリン ( 100mg ) をクロロホルム ( 5ml )、ジイソプロピルエチルアミン ( 0.5ml ) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン ( 100mg ) を加えて室温で15分間攪拌した。次に2 - アミノ - 5 - メチル - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール ( 47mg ) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液に蒸留水を加え、クロロホルムで分液抽出を行ない、有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。得られた、有機相を減圧下で濃縮し、残渣をクロロホルム/アセトンで展開するHPLCにより精製し、表題の化合物を49mg得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz): 8.41 (1H, d,  $J = 5.4\text{Hz}$ ), 7.56 (2H, d,  $J = 8.6\text{Hz}$ ), 7.50 (1H, s), 7.35 (1H, s), 7.20 - 7.25 (2H, m), 7.07 (2H, d,  $J = 9.0\text{Hz}$ ), 6.38 (1H, d,  $J = 5.1\text{Hz}$ ), 3.98 (6H, s), 2.46 (3H, s)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 436 ( $\text{M}^+ - 1$ )

【0131】

実施例55: N - { 4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル ) オキシ ] - 2 - メチルフェニル } - N' - ( 5 - メチル - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル ) ウレア

4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル ) オキシ ] - 2 - メチルアニリン ( 100mg ) をクロロホルム ( 5ml )、ジイソプロピルエチルアミン ( 0.5ml ) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン ( 100mg ) を加えて室温で15分間攪拌した。次に2 - アミノ - 5 - メチル - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール ( 49mg ) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液に蒸留水を加え、クロロホルムで分液抽出を行ない、有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。得られた、有機相を減圧下で濃縮し、残渣をクロロホルム/アセトンで展開するHPLCにより精製し、表題の化合物

10

20

30

40

50



物を 40 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 8.46 (1H, d,  $J = 5.4 \text{ Hz}$ ), 8.03 - 8.15 (1H, m), 7.54 (1H, s), 7.40 (1H, s), 6.95 - 7.07 (3H, m), 6.46 (1H, d,  $J = 5.2 \text{ Hz}$ ), 4.03 (6H, s), 2.51 (3H, s), 2.28 (3H, s)

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ): 450 ( $M^+ - 1$ )

【0132】

実施例 56: N - { 4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル ) オキシ ] - 3 - メチルフェニル } - N' - ( 5 - メチル - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル ) ウレア

4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル ) オキシ ] - 3 - メチルアニリン ( 100 mg ) をクロロホルム ( 5 ml )、ジイソプロピルエチルアミン ( 0.5 ml ) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン ( 100 mg ) を加えて室温で 15 分間攪拌した。次に 2 - アミノ - 5 - メチル - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール ( 49 mg ) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液に蒸留水を加え、クロロホルムで分液抽出を行ない、有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。得られた、有機相を減圧下で濃縮し、残渣をクロロホルム / アセトンで展開する HPLC により精製し、表題の化合物を 58 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 8.38 (1H, d,  $J = 5.4 \text{ Hz}$ ), 7.53 (1H, s), 7.48 (1H, s), 7.36 (1H, s), 7.15 - 7.21 (2H, m), 6.25 (1H, d,  $J = 5.4 \text{ Hz}$ ), 4.00 (3H, s), 3.99 (3H, s), 2.43 (3H, s), 2.06 (3H, s)

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ): 450 ( $M^+ - 1$ )

【0133】

実施例 57: N - { 4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル ) オキシ ] - 2 , 3 - ジメチルフェニル } - N' - ( 5 - メチル - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル ) ウレア

4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル ) オキシ ] - 2 , 3 - ジメチルアニリン ( 100 mg ) をクロロホルム ( 5 ml )、ジイソプロピルエチルアミン ( 0.5 ml ) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン ( 100 mg ) を加えて室温で 15 分間攪拌した。次に 2 - アミノ - 5 - メチル - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール ( 43 mg ) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液に蒸留水を加え、クロロホルムで分液抽出を行ない、有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。得られた、有機相を減圧下で濃縮し、残渣をクロロホルム / アセトンで展開する HPLC により精製し、表題の化合物を 52 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 8.36 (1H, d,  $J = 8.5 \text{ Hz}$ ), 7.71 (1H, d), 7.55 (1H, s), 7.36 (1H, s), 7.90 - 7.00 (2H, m), 6.21 (1H, d,  $J = 5.1 \text{ Hz}$ ), 4.00 (3H, s), 3.98 (3H, s), 2.45 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.05 (3H, s)

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ): 464 ( $M^+ - 1$ )

【0134】

実施例 58: N - { 4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル ) オキシ ] - 2 - フルオロフェニル } - N' - ( 5 - メチル - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル ) ウレア

4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル ) オキシ ] - 2 - フルオロアニリン ( 100 mg ) をクロロホルム ( 5 ml )、ジイソプロピルエチルアミン ( 0.5 ml ) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン ( 100 mg ) を加えて室温で 15 分間攪拌した。次に 2 - アミノ - 5 - メチル - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール ( 52 mg ) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液に蒸留水を加え、クロロホルムで分液抽出を行ない、有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。得られた、有機相を減圧下で濃縮し、残渣をクロロホルム / アセトンで展開する HPLC により精製し、表題の化

10

20

30

40

50

化合物を 52 mg 得た。

$^1\text{H}$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8.46 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.20 - 8.30 (1H, m), 7.44 - 7.46 (1H, m), 7.37 (1H, s), 6.90 - 7.00 (2H, m), 6.47 (1H, d, J = 5.4 Hz), 3.99 (3H, s), 3.98 (3H, s), 2.64 (3H, s)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 454 (M<sup>+</sup> - 1)

【0135】

実施例 59: N - { 4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル ) オキシ ] フェニル } - N' - ( 5 - エチル - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル ) ウレア

4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル ) オキシ ] アニリン ( 100 mg ) をクロロホルム ( 5 ml )、ジイソプロピルエチルアミン ( 0.5 ml ) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン ( 100 mg ) を加えて室温で 15 分間攪拌した。次に 2 - アミノ - 5 - エチル - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール ( 45 mg ) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液に蒸留水を加え、クロロホルムで分液抽出を行ない、有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。得られた、有機相を減圧下で濃縮し、残渣をクロロホルム / アセトンで展開する HPLC により精製し、表題の化合物を 72 mg 得た。

$^1\text{H}$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8.43 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.63 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.51 (1H, s), 7.37 (1H, s), 7.11 (2H, d, J = 9.0 Hz), 6.41 (1H, d, J = 5.1 Hz), 3.99 (3H, s), 3.99 (3H, s), 3.03 (2H, q, J = 7.6 Hz), 1.41 (3H, t, J = 7.6 Hz)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 450 (M<sup>+</sup> - 1)

【0136】

実施例 60: N - { 4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル ) オキシ ] - 2 - メチルフェニル } - N' - ( 5 - エチル - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル ) ウレア

4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル ) オキシ ] - 2 - メチルアニリン ( 100 mg ) をクロロホルム ( 5 ml )、ジイソプロピルエチルアミン ( 0.5 ml ) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン ( 100 mg ) を加えて室温で 15 分間攪拌した。次に 2 - アミノ - 5 - エチル - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール ( 42 mg ) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液に蒸留水を加え、クロロホルムで分液抽出を行ない、有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。得られた、有機相を減圧下で濃縮し、残渣をクロロホルム / アセトンで展開する HPLC により精製し、表題の化合物を 68 mg 得た。

$^1\text{H}$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8.43 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.90 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.49 (1H, s), 7.37 (1H, s), 6.98 - 7.05 (2H, m), 6.44 (1H, d, J = 5.4 Hz), 3.99 (6H, s), 2.98 (2H, q, J = 7.6 Hz), 2.39 (3H, s), 1.36 (3H, t, J = 7.6 Hz)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 464 (M<sup>+</sup> - 1)

【0137】

実施例 61: N - { 4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル ) オキシ ] - 3 - メチルフェニル } - N' - ( 5 - エチル - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル ) ウレア

4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル ) オキシ ] - 3 - メチルアニリン ( 100 mg ) をクロロホルム ( 5 ml )、ジイソプロピルエチルアミン ( 0.5 ml ) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン ( 100 mg ) を加えて室温で 15 分間攪拌した。次に 2 - アミノ - 5 - エチル - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール ( 43 mg ) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液に蒸留水を加え、クロロホルムで分液抽出を行ない、有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。得られた、有機相を減圧下で濃縮し、残渣をクロロホルム / アセトンで展開する HPLC により精製し、表題の化合物を 50 mg 得た。

物を 71 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 8.39 (1H, d,  $J = 5.4 \text{ Hz}$ ), 8.17 (1H, s), 7.53 (1H, s), 7.48 (1H, d,  $J = 2.2 \text{ Hz}$ ), 7.36 (1H, s), 7.18 - 7.30 (2H, m), 6.28 (1H, d,  $J = 5.2 \text{ Hz}$ ), 4.00 (3H, s), 3.99 (3H, s), 2.90 (2H, q,  $J = 7.6 \text{ Hz}$ ), 2.09 (3H, s), 1.27 (3H, t,  $J = 7.6 \text{ Hz}$ )

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ): 464 ( $M^+ - 1$ )

【0138】

実施例 62:  $N - \{4 - [(6, 7 - \text{ジメトキシ} - 4 - \text{キノリル}) \text{オキシ}] - 2, 3 - \text{ジメチルフェニル}\} - N' - (5 - \text{エチル} - 1, 3, 4 - \text{チアジアゾール} - 2 - \text{イル}) \text{ウレア}$

10

4 - [(6, 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] - 2, 3 - ジメチルアニリン (100 mg) をクロロホルム (5 ml)、ジイソプロピルエチルアミン (0.5 ml) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン (100 mg) を加えて室温で 15 分間攪拌した。次に 2 - アミノ - 5 - エチル - 1, 3, 4 - チアジアゾール (44 mg) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液に蒸留水を加え、クロロホルムで分液抽出を行ない、有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。得られた、有機相を減圧下で濃縮し、残渣をクロロホルム / アセトンで展開する HPLC により精製し、表題の化合物を 53 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 8.38 (1H, d,  $J = 5.1 \text{ Hz}$ ), 7.64 (1H, d,  $J = 8.5 \text{ Hz}$ ), 7.56 (1H, s), 7.37 (1H, s), 6.97 (1H, d,  $J = 8.8 \text{ Hz}$ ), 6.24 (1H, d,  $J = 5.1 \text{ Hz}$ ), 4.01 (3H, s), 3.99 (3H, s), 2.99 (2H, q,  $J = 7.6 \text{ Hz}$ ), 2.32 (3H, s), 2.10 (3H, s), 1.36 (3H, t,  $J = 7.6 \text{ Hz}$ )

20

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ): 478, 479 ( $M^+ - 1$ )

【0139】

実施例 63:  $N - \{4 - [(6, 7 - \text{ジメトキシ} - 4 - \text{キノリル}) \text{オキシ}] - 2 - \text{フルオロフェニル}\} - N' - (5 - \text{エチル} - 1, 3, 4 - \text{チアジアゾール} - 2 - \text{イル}) \text{ウレア}$

4 - [(6, 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] - 2 - フルオロアニリン (100 mg) をクロロホルム (5 ml)、ジイソプロピルエチルアミン (0.5 ml) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン (100 mg) を加えて室温で 15 分間攪拌した。次に 2 - アミノ - 5 - エチル - 1, 3, 4 - チアジアゾール (43 mg) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液に蒸留水を加え、クロロホルムで分液抽出を行ない、有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。得られた、有機相を減圧下で濃縮し、残渣をクロロホルム / アセトンで展開する HPLC により精製し、表題の化合物を 49 mg 得た。

30

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 8.46 (1H, d,  $J = 5.4 \text{ Hz}$ ), 8.22 (1H, q,  $J = 9.1 \text{ Hz}$ ), 7.45 (1H, s), 7.37 (1H, s), 6.92 - 7.00 (2H, m), 6.47 (1H, d,  $J = 5.4 \text{ Hz}$ ), 3.99 (3H, s), 3.98 (3H, s), 3.01 (2H, q,  $J = 7.6 \text{ Hz}$ ), 1.38 (3H, t,  $J = 7.6 \text{ Hz}$ )

40

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ): 468, 469 ( $M^+ - 1$ )

【0140】

実施例 64:  $N - \{4 - [(6, 7 - \text{ジメトキシ} - 4 - \text{キノリル}) \text{オキシ}] - 3 - \text{フルオロフェニル}\} - N' - (5 - \text{エチル} - 1, 3, 4 - \text{チアジアゾール} - 2 - \text{イル}) \text{ウレア}$

4 - [(6, 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] - 3 - フルオロアニリン (100 mg) をクロロホルム (5 ml)、ジイソプロピルエチルアミン (0.5 ml) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン (100 mg) を加えて室温で 15 分間攪拌した。次に 2 - アミノ - 5 - エチル - 1, 3, 4 - チアジアゾール (41 mg) を加えて

50

、さらに室温で一晩攪拌した。反応液に蒸留水を加え、クロロホルムで分液抽出を行ない、有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。得られた、有機相を減圧下で濃縮し、残渣をクロロホルム/アセトンで展開するHPLCにより精製し、表題の化合物を53mg得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 8.44 (1H, d,  $J = 5.1\text{ Hz}$ ), 8.26 (1H, bs), 7.68 (1H, dd,  $J = 2.4\text{ Hz}$ ,  $J = 12.0\text{ Hz}$ ), 7.53 (1H, s), 7.37 (1H, s), 7.28 - 7.33 (1H, m), 7.15 - 7.22 (2H, m), 6.37 (1H, dd,  $J = 1.0\text{ Hz}$ ,  $J = 5.4\text{ Hz}$ ), 4.00 (3H, s), 3.99 (3H, s), 3.04 (2H, q,  $J = 7.5\text{ Hz}$ ), 1.41 (3H, t,  $J = 7.6\text{ Hz}$ )

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ): 468 ( $M^+ - 1$ )

【0141】

実施例65: N - { 2 - クロロ - 4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル ) オキシ ] フェニル } - N' - ( 5 - エチル - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル ) ウレア

2 - クロロ - 4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル ) オキシ ] アニリン ( 100 mg ) をクロロホルム ( 5 ml )、ジイソプロピルエチルアミン ( 0.5 ml ) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン ( 100 mg ) を加えて室温で15分間攪拌した。次に2 - アミノ - 5 - エチル - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール ( 41 mg ) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液に蒸留水を加え、クロロホルムで分液抽出を行ない、有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。得られた、有機相を減圧下で濃縮し、残渣をクロロホルム/アセトンで展開するHPLCにより精製し、表題の化合物を21mg得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 8.46 (1H, d,  $J = 5.2\text{ Hz}$ ), 8.25 (1H, d,  $J = 9.0\text{ Hz}$ ), 7.45 (1H, s), 7.37 (1H, s), 7.22 (1H, d,  $J = 2.7\text{ Hz}$ ), 7.09 (1H, dd,  $J = 2.7\text{ Hz}$ ,  $J = 9.0\text{ Hz}$ ), 6.46 (1H, d,  $J = 5.2\text{ Hz}$ ), 3.99 (3H, s), 3.98 (3H, s), 2.99 (2H, q,  $J = 7.6\text{ Hz}$ ), 1.37 (3H, t,  $J = 7.6\text{ Hz}$ )

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ): 484 ( $M^+ - 1$ )

【0142】

実施例66: N - { 3 - クロロ - 4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル ) オキシ ] フェニル } - N' - ( 5 - エチル - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル ) ウレア

3 - クロロ - 4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル ) オキシ ] アニリン ( 100 mg ) をクロロホルム ( 5 ml )、ジイソプロピルエチルアミン ( 0.5 ml ) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン ( 100 mg ) を加えて室温で15分間攪拌した。次に2 - アミノ - 5 - エチル - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール ( 41 mg ) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液に蒸留水を加え、クロロホルムで分液抽出を行ない、有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。得られた、有機相を減圧下で濃縮し、残渣をクロロホルム/アセトンで展開するHPLCにより精製し、表題の化合物を48mg得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 8.48 (1H, d,  $J = 5.4\text{ Hz}$ ), 7.92 (1H, d,  $J = 2.7\text{ Hz}$ ), 7.59 (1H, s), 7.45 - 7.52 (2H, m), 7.17 (1H, d,  $J = 8.8\text{ Hz}$ ), 6.33 (1H, d,  $J = 5.4\text{ Hz}$ ), 4.05 (3H, s), 4.04 (3H, s), 3.01 (2H, q,  $J = 7.6\text{ Hz}$ ), 1.40 (3H, t,  $J = 7.6\text{ Hz}$ )

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ): 484, 486 ( $M^+ - 1$ )

【0143】

実施例67: N - { 2 - クロロ - 4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル ) オキシ ] フェニル } - N' - ( 5 - シクロプロピル - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル ) ウレア

10

20

30

40

50

2 - クロロ - 4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル ) オキシ ] アニリン ( 1 0 0 m g ) をクロロホルム ( 5 m l ) 、ジイソプロピルエチルアミン ( 0 . 5 m l ) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン ( 1 0 0 m g ) を加えて室温で 1 5 分間攪拌した。次に 2 - アミノ - 5 - シクロプロピル - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール ( 5 5 m g ) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液に蒸留水を加え、クロロホルムで分液抽出を行ない、有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。得られた、有機相を減圧下で濃縮し、残渣をクロロホルム / アセトンで展開する H P L C により精製し、表題の化合物を 3 2 m g 得た。

$^1\text{H}$  - NMR ( C D C l <sub>3</sub> , 4 0 0 M H z ) : 8 . 5 1 ( 1 H , d , J = 5 . 4 H z ) , 8 . 2 9 ( 1 H , d , J = 9 . 0 H z ) , 7 . 5 0 ( 1 H , s ) , 7 . 4 2 ( 1 H , s ) , 7 . 2 7 ( 1 H , d , J = 2 . 7 H z ) , 7 . 1 4 ( 1 H , d , d , J = 2 . 7 H z , J = 9 . 0 H z ) , 6 . 5 1 ( 1 H , d , J = 5 . 1 H z ) , 4 . 0 4 ( 3 H , s ) , 4 . 0 3 ( 3 H , s ) , 2 . 2 3 - 2 . 3 1 ( 1 H , m ) , 1 . 0 7 - 1 . 2 3 ( 4 H , m )

質量分析値 ( E S I - M S , m / z ) : 4 9 6 , 4 9 8 ( M <sup>+</sup> - 1 )

【 0 1 4 4 】

実施例 6 8 : N - { 3 - クロロ - 4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル ) オキシ ] フェニル } - N ' - ( 5 - シクロプロピル - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル ) ウレア

3 - クロロ - 4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル ) オキシ ] アニリン ( 1 0 0 m g ) をクロロホルム ( 5 m l ) 、ジイソプロピルエチルアミン ( 0 . 5 m l ) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン ( 1 0 0 m g ) を加えて室温で 1 5 分間攪拌した。次に 2 - アミノ - 5 - シクロプロピル - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール ( 5 5 m g ) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液に蒸留水を加え、クロロホルムで分液抽出を行ない、有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。得られた、有機相を減圧下で濃縮し、残渣をクロロホルム / アセトンで展開する H P L C により精製し、表題の化合物を 4 2 m g 得た。

$^1\text{H}$  - NMR ( C D C l <sub>3</sub> , 4 0 0 M H z ) : 8 . 4 3 ( 1 H , d , J = 5 . 4 H z ) , 8 . 3 7 ( 1 H , b r s ) , 7 . 8 1 ( 1 H , d , J = 2 . 4 H z ) , 7 . 5 4 ( 1 H , s ) , 7 . 5 0 ( 1 H , d d , J = 8 . 8 H z , J = 2 . 7 H z ) , 7 . 3 7 ( 1 H , s ) , 7 . 1 6 ( 1 H , d , J = 8 . 8 H z ) , 6 . 2 8 ( 1 H , d , J = 5 . 4 H z ) , 4 . 0 1 ( 3 H , s ) , 3 . 9 9 ( 3 H , s ) , 2 . 2 2 - 2 . 3 1 ( 1 H , m ) , 1 . 1 5 - 1 . 2 2 ( 2 H , m ) , 1 . 1 2 - 1 . 0 8 ( 2 H , m )

質量分析値 ( E S I - M S , m / z ) : 4 9 6 ( M <sup>+</sup> - 1 )

【 0 1 4 5 】

実施例 6 9 : N - ( 5 - シクロプロピル - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル ) - N ' - { 4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル ) オキシ ] - 2 , 5 - ジメチルフェニル } ウレア

4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル ) オキシ ] - 2 , 5 - ジメチルアニリン ( 1 0 0 m g ) をクロロホルム ( 5 m l ) 、ジイソプロピルエチルアミン ( 0 . 5 m l ) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン ( 1 0 0 m g ) を加えて室温で 1 5 分間攪拌した。次に 2 - アミノ - 5 - シクロプロピル - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール ( 5 5 m g ) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液に蒸留水を加え、クロロホルムで分液抽出を行ない、有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。得られた、有機相を減圧下で濃縮し、残渣をクロロホルム / アセトンで展開する H P L C により精製し、表題の化合物を 5 5 m g 得た。

$^1\text{H}$  - NMR ( C D C l <sub>3</sub> , 4 0 0 M H z ) : 8 . 4 0 ( 1 H , d , J = 5 . 4 H z ) , 7 . 8 0 ( 1 H , s ) , 7 . 5 4 ( 1 H , s ) , 7 . 3 7 ( 1 H , s ) , 6 . 9 1 ( 1 H , s ) , 6 . 2 7 ( 1 H , d , J = 5 . 4 H z ) , 5 . 2 7 ( 1 H , b r s ) , 4 . 0 0 ( 3 H , s ) , 3 . 9 9 ( 3 H , s ) , 2 . 3 4 ( 3 H , s ) , 2 . 1 3 - 2 . 2 7 ( 1

10

20

30

40

50

H, m), 2.11 (3H, s), 1.10 - 1.20 (2H, m), 0.98 - 1.08 (2H, m)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 490 ( $M^+ - 1$ )

【0146】

実施例70: N - {4 - [(6, 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] - 2 - フルオロフェニル} - N' - [5 - (エチルスルファニル) - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル] ウレア

4 - [(6, 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] - 2 - フルオロアニリン (100 mg) をクロロホルム (5 ml)、トリエチルアミン (0.5 ml) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン (100 mg) を加えて室温で15分間攪拌した。次に2 - アミノ - 5 - エチルチオ - 1, 3, 4 - チアジアゾール (55 mg) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液に蒸留水を加え、クロロホルムで分液抽出を行ない、有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。得られた、有機相を減圧下で濃縮し、残渣をクロロホルム / アセトンで展開するHPLCにより精製し、表題の化合物を31 mg 得た。

$^1\text{H}$  - NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8.45 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.18 (1H, dd, J = 9.1 Hz, J = 9.1 Hz), 8.09 (1H, brs), 7.44 (1H, s), 7.37 (1H, s), 6.90 - 7.00 (2H, m), 6.47 (1H, d, J = 5.2 Hz), 3.99 (3H, s), 3.98 (3H, s), 3.16 (2H, q, J = 7.3 Hz), 1.37 (3H, t, J = 7.3 Hz)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 500 ( $M^+ - 1$ )

【0147】

実施例71: N - {4 - [(6, 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] - 2, 3 - ジメチルフェニル} - N' - [5 - (エチルスルファニル) - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル] ウレア

4 - [(6, 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] - 2, 3 - ジメチルアニリン (100 mg) をクロロホルム (5 ml)、トリエチルアミン (0.5 ml) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン (100 mg) を加えて室温で15分間攪拌した。次に2 - アミノ - 5 - エチルチオ - 1, 3, 4 - チアジアゾール (60 mg) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液に蒸留水を加え、クロロホルムで分液抽出を行ない、有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。得られた、有機相を減圧下で濃縮し、残渣をクロロホルム / アセトンで展開するHPLCにより精製し、表題の化合物を53 mg 得た。

$^1\text{H}$  - NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8.38 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.56 (1H, s), 7.52 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.37 (1H, s), 6.95 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.23 (1H, d, J = 5.4 Hz), 4.01 (3H, s), 3.99 (3H, s), 3.13 (2H, q, J = 7.3 Hz), 2.28 (3H, s), 2.08 (3H, s), 1.37 (3H, t, J = 7.3 Hz)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 510 ( $M^+ - 1$ )

【0148】

実施例72: N - {2 - クロロ - 4 - [(6, 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] フェニル} - N' - [5 - (トリフルオロメチル) - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル] ウレア

2 - クロロ - 4 - [(6, 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] アニリン (100 mg) をクロロホルム (5 ml)、トリエチルアミン (0.5 ml) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン (100 mg) を加えて室温で15分間攪拌した。次に2 - アミノ - 5 - トリフルオロメチル - 1, 3, 4 - チアジアゾール (65 mg) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液に蒸留水を加え、クロロホルムで分液抽出を行ない、有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。得られた、有機相を減圧

10

20

30

40

50

下で濃縮し、残渣をクロロホルム/アセトンで展開するHPLCにより精製し、表題の化合物を48mg得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz): 8.52 (1H, d,  $J = 5.2\text{ Hz}$ ), 8.28 (1H, d,  $J = 9.0\text{ Hz}$ ), 7.93 (1H, s), 7.48 - 7.54 (1H, m), 7.38 - 7.44 (1H, m), 7.29 (1H, d,  $J = 2.7\text{ Hz}$ ), 7.10 - 7.20 (1H, m), 6.52 (1H, d,  $J = 5.2\text{ Hz}$ ), 4.04 (3H, s), 4.03 (3H, s)

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ): 524 ( $M^+ - 1$ )

【0149】

実施例73: N - { 3 - クロロ - 4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル ) オキシ ]  
フェニル } - N' - [ 5 - ( トリフルオロメチル ) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 -  
イル ] ウレア

10

3 - クロロ - 4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル ) オキシ ] アニリン ( 100 mg ) をクロロホルム ( 5 ml )、トリエチルアミン ( 0.5 ml ) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン ( 100 mg ) を加えて室温で15分間攪拌した。次に2 - アミノ - 5 - トリフルオロメチル - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール ( 65 mg ) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液に蒸留水を加え、クロロホルムで分液抽出を行ない、有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。得られた、有機相を減圧下で濃縮し、残渣をクロロホルム/アセトンで展開するHPLCにより精製し、表題化合物30を63mg得た。

20

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz): 8.42 (1H, d,  $J = 5.4\text{ Hz}$ ), 7.84 (1H, brs), 7.67 (1H, d,  $J = 2.7\text{ Hz}$ ), 7.55 (1H, s), 7.36 (1H, s), 7.30 (1H, dd,  $J = 2.7\text{ Hz}$ ,  $J = 8.8\text{ Hz}$ ), 7.12 (1H, d,  $J = 8.8\text{ Hz}$ ), 6.28 (1H, d,  $J = 5.4\text{ Hz}$ ), 4.00 (3H, s), 3.97 (3H, s)

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ): 524 ( $M^+ - 1$ )

【0150】

実施例74: N - [ 5 - ( tert - ブチル ) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル ] - N' - { 4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル ) オキシ ] - 2 - フルオロフェニル } ウレア

30

4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル ) オキシ ] - 2 - フルオロアニリン ( 100 mg ) をクロロホルム ( 5 ml )、トリエチルアミン ( 0.5 ml ) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン ( 100 mg ) を加えて室温で15分間攪拌した。次に2 - アミノ - 5 - tert - ブチル - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール ( 65 mg ) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液に蒸留水を加え、クロロホルムで分液抽出を行ない、有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。得られた、有機相を減圧下で濃縮し、残渣をクロロホルム/アセトンで展開するHPLCにより精製し、表題の化合物を49mg得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz): 8.51 (1H, d,  $J = 5.4\text{ Hz}$ ), 8.30 (1H, dd,  $J = 8.9\text{ Hz}$ ,  $J = 8.9\text{ Hz}$ ), 7.50 (1H, s), 7.42 (1H, s), 6.97 - 7.04 (2H, m), 6.53 (1H, d,  $J = 5.1\text{ Hz}$ ), 4.04 (3H, s), 4.03 (3H, s), 1.39 (9H, s)

40

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ): 496 ( $M^+ - 1$ )

【0151】

実施例75: N - [ 5 - ( tert - ブチル ) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル ] - N' - { 4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル ) オキシ ] - 2 , 3 - ジメチルフェニル } ウレア

4 - [ ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル ) オキシ ] - 2 , 3 - ジメチルアニリン ( 100 mg ) をクロロホルム ( 5 ml )、トリエチルアミン ( 0.5 ml ) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン ( 100 mg ) を加えて室温で15分間攪拌した。

50

次に 2 - アミノ - 5 - t e r t - ブチル - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール ( 6 5 m g ) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液に蒸留水を加え、クロロホルムで分液抽出を行ない、有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。得られた、有機相を減圧下で濃縮し、残渣をクロロホルム / アセトンで展開する H P L C により精製し、表題の化合物を 2 8 m g 得た。

$^1\text{H}$  - NMR (  $\text{CDCl}_3$  , 400 MHz ) : 8 . 43 ( 1 H , d ,  $J = 5 . 2 \text{ Hz}$  ) , 7 . 66 ( 1 H , d ,  $J = 8 . 5 \text{ Hz}$  ) , 7 . 61 ( 1 H , s ) , 7 . 42 ( 1 H , s ) , 7 . 01 ( 1 H , d ,  $J = 8 . 8 \text{ Hz}$  ) , 6 . 29 ( 1 H , d ,  $J = 5 . 1 \text{ Hz}$  ) , 4 . 05 ( 3 H , s ) , 4 . 04 ( 3 H , s ) , 2 . 37 ( 3 H , s ) , 2 . 14 ( 3 H , s ) , 1 . 38 ( 9 H , s )

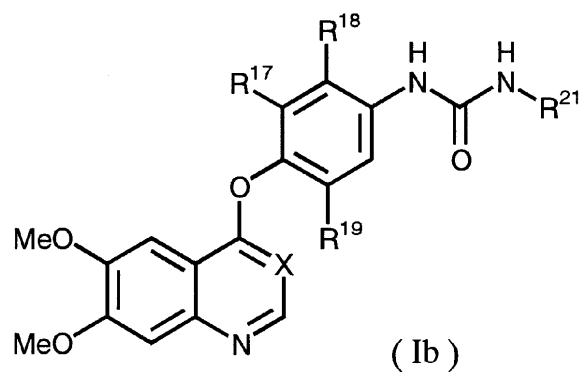
10

質量分析値 ( ESI - MS ,  $m/z$  ) : 506 (  $\text{M}^+ - 1$  )

【 0152 】

実施例 1 ~ 75 に記載の化合物の構造を示すと下記の通りである。

【 化 18 】



20

【 表 1 】



実施例	X	R <sup>17</sup>	R <sup>18</sup>	R <sup>19</sup>	R <sup>21</sup>	Q	R <sup>22</sup>	R <sup>23</sup>
1	CH	Cl	H	H	(i)	O	H	H
2	CH	Cl	H	H	(ii)	O	CH <sub>3</sub>	H
3	CH	F	H	H	(i)	O	H	H
4	CH	H	Cl	H	(i)	O	CH <sub>3</sub>	H
5	CH	H	Cl	H	(ii)	O	CH <sub>3</sub>	H
6	CH	H	F	H	(ii)	O	CH <sub>3</sub>	H
7	CH	F	H	H	(ii)	O	CH <sub>3</sub>	H
8	CH	F	H	H	(i)	O	CH <sub>3</sub>	H
9	CH	H	F	H	(i)	O	CH <sub>3</sub>	H
10	N	H	H	H	(i)	O	CH <sub>3</sub>	H
11	N	H	H	H	(ii)	O	CH <sub>3</sub>	H
12	N	H	Cl	H	(i)	O	CH <sub>3</sub>	H
13	N	H	Cl	H	(ii)	O	CH <sub>3</sub>	H
14	N	Cl	H	H	(i)	O	CH <sub>3</sub>	H
15	N	Cl	H	H	(ii)	O	CH <sub>3</sub>	H
16	N	H	H	H	(ii)	S	CH <sub>3</sub>	H
17	N	H	Cl	H	(ii)	S	CH <sub>3</sub>	H
18	N	Cl	H	H	(ii)	S	CH <sub>3</sub>	H
19	CH	Cl	H	H	(ii)	NH	H	H
20	CH	H	F	H	(ii)	NH	H	H
21	CH	H	F	H	(iii)	S	CH <sub>3</sub>	H
22	CH	H	Cl	H	(iii)	S	H	CH <sub>3</sub>
23	CH	H	F	H	(iii)	S	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
24	CH	H	Cl	H	(iii)	S	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
25	CH	Cl	H	H	(iii)	S	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
26	CH	H	CF <sub>3</sub>	H	(iii)	S	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
27	CH	H	F	H	(iii)	S	H	H
28	CH	H	F	H	(iii)	S	H	CH <sub>3</sub>
29	CH	H	F	H	(iii)	S	H	A
30	CH	H	F	H	(iii)	S	H	tBu
31	CH	H	Cl	H	(iii)	S	H	A
32	CH	H	Cl	H	(iii)	S	Br	H
33	CH	H	Cl	H	(iii)	S	H	tBu
34	CH	H	Cl	H	(iii)	S	Cl	H

10

20

30

35	CH	H	F	H	(iii)	S	Br	H
36	CH	H	F	H	(iii)	S	Ac	CH <sub>3</sub>
37	CH	H	F	H	(iii)	S	Cl	H
38	N	H	Cl	H	(iii)	S	H	H
39	N	H	Cl	H	(iii)	S	CH <sub>3</sub>	H
40	N	H	Cl	H	(iii)	S	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
41	N	H	Cl	H	(iii)	S	H	CH <sub>3</sub>
42	N	H	H	H	(iii)	S	H	H
43	N	H	H	H	(iii)	S	CH <sub>3</sub>	H
44	N	H	H	H	(iii)	S	H	CH <sub>3</sub>
45	N	H	H	H	(iii)	S	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
46	N	Cl	H	H	(iii)	S	H	H
47	N	Cl	H	H	(iii)	S	CH <sub>3</sub>	H
48	N	Cl	H	H	(iii)	S	H	CH <sub>3</sub>
49	N	Cl	H	H	(iii)	S	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
50	CH	H	H	H	(iv)	S	CF <sub>3</sub>	H
51	CH	H	F	H	(iv)	S	CF <sub>3</sub>	H
52	CH	F	H	H	(iv)	S	CF <sub>3</sub>	H
53	CH	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	(iv)	S	CF <sub>3</sub>	H
54	CH	H	H	H	(iv)	S	CH <sub>3</sub>	H
55	CH	H	CH <sub>3</sub>	H	(iv)	S	CH <sub>3</sub>	H
56	CH	CH <sub>3</sub>	H	H	(iv)	S	CH <sub>3</sub>	H
57	CH	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	(iv)	S	CH <sub>3</sub>	H
58	CH	H	F	H	(iv)	S	CH <sub>3</sub>	H
59	CH	H	H	H	(iv)	S	Et	H
60	CH	H	CH <sub>3</sub>	H	(iv)	S	Et	H
61	CH	CH <sub>3</sub>	H	H	(iv)	S	Et	H
62	CH	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	(iv)	S	Et	H
63	CH	H	F	H	(iv)	S	Et	H
64	CH	F	H	H	(iv)	S	Et	H
65	CH	H	Cl	H	(iv)	S	Et	H
66	CH	Cl	H	H	(iv)	S	Et	H
67	CH	H	Cl	H	(iv)	S	cPr	H
68	CH	Cl	H	H	(iv)	S	cPr	H
69	CH	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	(iv)	S	cPr	H

70	CH	H	F	H	(iv)	S	EtS	H
71	CH	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	(iv)	S	EtS	H
72	CH	H	Cl	H	(iv)	S	CF <sub>3</sub>	H
73	CH	Cl	H	H	(iv)	S	CF <sub>3</sub>	H
74	CH	H	F	H	(iv)	S	tBu	H
75	CH	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	(iv)	S	tBu	H

A : エトキシカルボニルメチル、tBu : t - ブチル、Ac : アセチル、Et : エチル、  
cPr : シクロプロピル、EtS : エチルチオ。

【0153】

薬理試験例1 : ELISA法を用いるKDRリン酸化阻害活性の測定

ヒトKDRをトランスフェクションしたNIH3T3細胞 (Sawano A et al., Cell Growth & Differentiation, 7, 213-221 (1996), "Flt-1 but not KDR/Flk-1 tyrosine kinase is a receptor for placenta growth factor, which is related to vascular endothelial growth factor") を5%炭酸ガスインキュベーター内において10%ウシ胎仔血清を含むDMEM培地 (GIBCO BRL

10

20

30

40

50

社より購入)で50～70%コンフルエントとなるまで培養した。ハーベストした細胞を同培地でコラーゲンタイプ1コート96ウェル平底プレートに $1.5 \times 10^4$ 個/ウェルとなるように播種し37℃で1晩培養した。0.1%ウシ胎仔血清を含むDMEM培地に交換し、ジメチルスルホキシドに溶解させた被験物質を各ウェルに添加して37℃で更に1時間培養した。ヒト組換え型血管内皮増殖因子(以下、VEGFと略す)を最終濃度が100ng/mlとなるように添加し、37℃で2分間細胞を刺激した。培地を除去し細胞をリン酸緩衝生理食塩水(pH7.4)で洗浄後、可溶化緩衝液(20mM HEPES(pH7.4)、150mM NaCl、0.2%Triton X-100、10%Glycerol、5mMオルトバナジル酸ナトリウム、5mMエチレンジアミン4酢酸2ナトリウム、2mM  $\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$ )を50 $\mu\text{l}$ 添加し、4℃で2時間振蕩して細胞抽出液を調製した。

10

#### 【0154】

ELISA用マイクロプレート(Maxisorp;NUNC社より購入)に5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の抗ホスホ-チロシン抗体(PY20;Transduction Laboratories社より購入)を含むリン酸緩衝生理食塩水(pH7.4)を50 $\mu\text{l}$ 加えて、4℃で1晩静置し固相化を行った。プレートを洗浄した後、ブロッキング液を300 $\mu\text{l}$ 添加し室温で2時間静置してブロッキングを行った。洗浄後、上記の細胞抽出液を全量移し4℃で1晩静置した。洗浄後、抗KDR抗体(サンタクルーズ社より購入)を室温1時間反応させ、さらに洗浄後、ペルオキシダ-ゼ標識した抗ウサギIgG抗体(アマシャム社より購入)を室温1時間反応させた。洗浄後、ペルオキシダ-ゼ用発色基質(住友ベークライト社より購入)を添加して反応を開始した。適当な発色が得られた後、反応停止液を添加し反応を止めマイクロプレートリーダーにより450nmの吸光度を測定した。薬物を添加せずVEGFを添加した場合の吸光度を100%のKDRリン酸化活性、薬物及びVEGFを添加していない場合の吸光度を0%のKDRリン酸化活性として各ウェルのKDRリン酸化活性を求めた。被験物質の濃度を数段階に変えて、それぞれの場合におけるKDRのリン酸化に対する阻害率を求め、被験物質のKDRリン酸化50%阻害濃度( $\text{IC}_{50}$ )を算出した。

20

#### 【0155】

本発明の化合物群の代表例に関して、KDRリン酸化阻害活性を表2に示す。

#### 【表2】

30

	I C 5 0 ( $\mu$ M)
実施例 1	0. 0 0 2 3
実施例 2	0. 0 0 2
実施例 3	< 0. 0 0 1
実施例 4	< 0. 0 0 1
実施例 5	< 0. 0 0 1
実施例 6	< 0. 0 0 1
実施例 9	0. 0 0 0 2
実施例 1 0	0. 0 0 3 6
実施例 1 1	0. 0 0 9 3
実施例 1 2	< 0. 0 0 1
実施例 1 3	0. 0 0 2 2
実施例 1 4	0. 0 0 4 4
実施例 1 5	0. 0 1 3 4
実施例 1 6	0. 0 5 4 9
実施例 1 7	0. 0 0 4 9
実施例 1 8	0. 0 6 9 7
実施例 1 9	0. 0 1 7 5
実施例 2 0	0. 0 0 4 2
実施例 2 1	0. 0 0 0 4
実施例 2 2	< 0. 0 0 1
実施例 2 3	< 0. 0 0 1
実施例 2 4	0. 0 0 1
実施例 2 5	0. 0 0 1 9
実施例 2 6	0. 0 0 5
実施例 2 7	0. 0 0 0 3
実施例 2 8	0. 0 0 0 3
実施例 2 9	0. 0 4 9 4
実施例 3 0	0. 0 2 8 6
実施例 3 1	0. 0 3 3 9
実施例 3 2	0. 0 0 3 7
実施例 3 3	0. 0 2 1 1
実施例 3 4	0. 0 0 2 8
実施例 3 5	0. 0 0 1 9
実施例 3 6	0. 0 0 1 2
実施例 3 7	0. 0 0 1 9
実施例 3 8	< 0. 0 0 1
実施例 3 9	< 0. 0 0 1
実施例 4 0	< 0. 0 0 1

10

20

30

40

実施例 4 2	0. 0 0 4 7
実施例 4 3	< 0. 0 0 1
実施例 4 4	0. 0 0 1 1
実施例 4 5	< 0. 0 0 1
実施例 4 6	0. 0 0 7 4
実施例 4 7	0. 0 0 2 8
実施例 4 8	0. 0 0 4 4
実施例 4 9	0. 0 0 3 1
実施例 5 0	0. 0 0 6 3
実施例 5 1	0. 0 0 3 7
実施例 5 2	0. 0 1 3
実施例 5 3	0. 0 0 1 2
実施例 5 8	0. 0 3 6
実施例 5 9	0. 0 0 1 3
実施例 6 0	< 0. 0 0 1
実施例 6 2	0. 0 0 1 5
実施例 6 3	< 0. 0 0 1
実施例 6 4	0. 0 0 1 5
実施例 6 5	< 0. 0 0 1
実施例 6 6	0. 0 0 3 7
実施例 6 7	0. 0 0 2 4
実施例 6 8	0. 0 1 8
実施例 6 9	0. 0 0 4 1
実施例 7 0	0. 0 0 2 2
実施例 7 1	0. 0 0 3 1
実施例 7 2	0. 0 0 2 9
実施例 7 3	0. 0 2 1
実施例 7 4	0. 0 0 3
実施例 7 5	0. 0 0 4 5

10

20

30

## 【 0 1 5 6 】

薬理試験例 2 : ヒト肺癌細胞 ( L C - 6 ) に対する抗腫瘍活性の測定

ヒト肺癌細胞 ( L C - 6 ) ( 実験動物中央研究所から入手 ) をヌードマウスに移植し、腫瘍体積が  $100\text{ mm}^3$  程度になった時点で各群の腫瘍体積の平均が均一になるように 1 群 4 匹ずつに群分けをし、 $20\text{ mg / kg}$  となるように被験化合物を、対照群には媒体を 9 日間毎日、1 日 1 回経口投与した。投与開始日の腫瘍体積を 1 としたときの対照群の X 日目の腫瘍体積を C X、被験化合物投与群の腫瘍体積を T X とし、腫瘍増殖抑制率 ( T G I R ) =  $( 1 - T X / C X ) \times 100$  を求めた。

40

## 【 0 1 5 7 】

本発明の化合物群の代表例に関して、腫瘍増殖抑制率を表 3 に示す。

## 【 表 3 】

	T G I R (%)
実施例 3	39.5
実施例 4	55.4
実施例 5	29.5
実施例 6	29.3
実施例 9	63.5
実施例 21	66.6
実施例 22	43.8
実施例 23	51.7
実施例 24	39.8
実施例 25	18.8
実施例 28	66.3
実施例 29	66.1
実施例 38	92.0
実施例 39	64.0
実施例 40	34.2
実施例 50	11.9
実施例 51	45.6
実施例 52	20.7
実施例 53	14.4
実施例 58	13.4
実施例 69	23.3

10

20

## 【0158】

薬理試験例 3：ヌードラットを用いたヒト肺癌細胞（LC-6）に対する抗腫瘍活性の測定

30

ヒト肺癌細胞（LC-6）（実験動物中央研究所から入手）をヌードラットに移植し、腫瘍体積が 700 mm<sup>3</sup> 程度になった時点で各群の腫瘍体積の平均が均一になるように 1 群 4 匹ずつに群分けをし、0.2、0.5、1.0 および 5.0 mg/kg となるように被験化合物を、対照群には媒体を 14 日間毎日、1 日 1 回経口投与した。投与開始日の腫瘍体積を 1 としたときの対照群の X 日目の腫瘍体積を CX、被験化合物投与群の腫瘍体積を TX とし、腫瘍増殖抑制率（TGIR）=（1 - TX / CX）× 100 を求めた。

本発明の化合物群の代表例に関して、腫瘍増殖抑制率を表 4 に示す。

## 【0159】

## 【表 4】

化合物	投与用量(mg/kg)	TGIR(%)
4	0.2	62
4	0.5	80
4	1	88
27	5	82
28	5	59
38	5	78

40

薬理試験例 4：化合物 4 のヌードマウスを用いたヒト肺癌細胞（A549）あるいはヒト

50

# 大腸癌細胞（LS174T）に対する抗腫瘍活性の測定

ヒト大腸癌細胞（LS174T）（アメリカンタイプカルチャーコレクションから入手）あるいはヒト肺癌細胞（A549）（理化学研究所細胞開発銀行から入手）をヌードマウスに移植し、腫瘍体積が150 mm<sup>3</sup>程度になった時点で各群の腫瘍体積の平均が均一になるように1群4匹ずつに群分けをし、5および20 mg/kgとなるように被験化合物を、対照群には媒体を9日間毎日、1日1回経口投与した。投与開始日の腫瘍体積を1としたときの対照群のX日目の腫瘍体積をCX、被験化合物投与群の腫瘍体積をTXとし、腫瘍増殖抑制率（TGIR）＝（1 - TX / CX）× 100を求めた。本発明の化合物群の代表例に関して、腫瘍増殖抑制率を表5に示す。

【表5】

癌細胞	投与用量(mg/kg)	TGIR(%)
LS174T	5	65
A549	20	65

## フロントページの続き

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	F I	
A 6 1 P 17/06	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 19/02	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 27/02	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 29/00	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 35/00	A 6 1 P 35/00	

(72)発明者 酒 井 輝 行  
群馬県高崎市綿貫町 9 0 6 - 7

(72)発明者 長 尾 里 佳  
群馬県高崎市宮原町 1 1 宮原社宅 A - 2 0 4

(72)発明者 藤 原 康 成  
埼玉県さいたま市大成町 1 - 5 3 9 - 1 - 1 0 2

(72)発明者 磯 江 敏 幸  
群馬県高崎市台新田町 3 3 0 - 2 8

(72)発明者 長谷川 和 正  
群馬県高崎市宮原町 1 1 宮原社宅 B - 4 0 1

審査官 安川 聡

(56)参考文献 国際公開第 0 0 / 0 4 3 3 6 6 (WO, A 1)  
国際公開第 9 7 / 0 1 7 3 2 9 (WO, A 1)  
国際公開第 9 9 / 0 3 2 1 1 1 (WO, A 1)  
国際公開第 9 9 / 0 3 2 1 0 6 (WO, A 1)

(58)調査した分野(Int.Cl.<sup>7</sup>, D B 名)  
C07D413/12  
A61K 31/4709  
A61K 31/517  
CA/REGISTRY(STN)