

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4009681号
(P4009681)

(45) 発行日 平成19年11月21日(2007.11.21)

(24) 登録日 平成19年9月14日(2007.9.14)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 215/20 (2006.01)

C O 7 D 215/20

C O 7 D 215/22 (2006.01)

C O 7 D 215/22

C O 7 D 215/36 (2006.01)

C O 7 D 215/36

C O 7 D 239/74 (2006.01)

C O 7 D 239/74

C O 7 D 239/88 (2006.01)

C O 7 D 239/88

請求項の数 6 (全 115 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平9-518058

(86) (22) 出願日 平成8年11月5日(1996.11.5)

(86) 国際出願番号 PCT/JP1996/003229

(87) 国際公開番号 W01997/017329

(87) 国際公開日 平成9年5月15日(1997.5.15)

審査請求日 平成15年1月7日(2003.1.7)

(31) 優先権主張番号 特願平7-313555

(32) 優先日 平成7年11月7日(1995.11.7)

(33) 優先権主張国 日本国(JP)

(31) 優先権主張番号 特願平8-62121

(32) 優先日 平成8年2月23日(1996.2.23)

(33) 優先権主張国 日本国(JP)

(73) 特許権者 307023122

キリンファーマ株式会社

東京都渋谷区神宮前六丁目26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

群馬県高崎市宮原町3番地 麒麟麦酒株式
会社 医薬探索研究所内

最終頁に続く

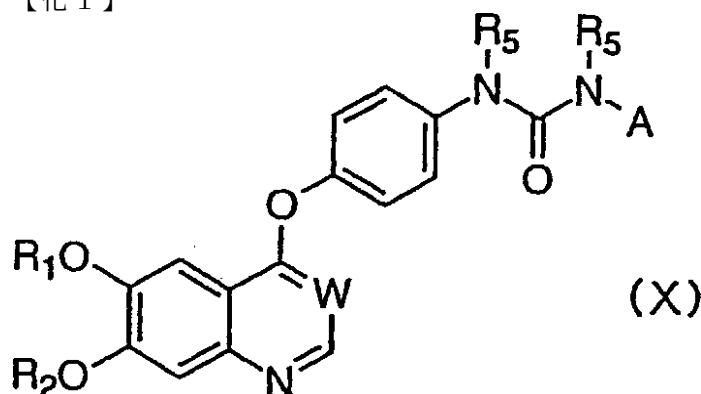
(54) 【発明の名称】 血小板由来成長因子受容体自己リン酸化を阻害するキノリン誘導体ならびにキナゾリン誘導体およびそれらを含有する薬学的組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(X)：

【化1】



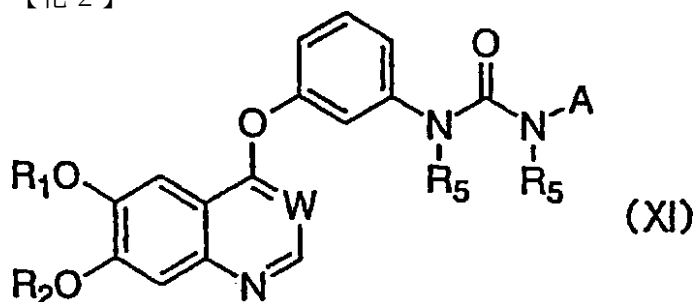
〔式中、WはCHまたはNであり、R₁またはR₂は個別にC₁－C₅アルキルであり、R₅は個別に水素またはメチルであり、AはC₁－C₅アルキル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、アリル、C₁－C₄アルコキシカルボニル、フェニル、ナフチルまたはベンゾイルであり、Aで表わされるこれらのアルキル基、またはアリール基は、OH、CO₂H、フルオロ、クロロ、プロモ、ヨード、ニトロ、アミノ、ジ－(C₁－C₄アルキル)アミノ、エチレンジオキシ、アセトキシ、メチルチオ、C₁－C₄アルコキシカルボ

ニル、トリフルオロメチル、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、ピリジル、またはフェニルから選択される1～5個の置換基を有していてもよい]で表わされるキノリン誘導体もしくはキナゾリン誘導体、またはそれらの薬学的に許容できる塩。

【請求項2】

式 (XI) :

【化2】



[式中、WはCHまたはNであり、 R_1 または R_2 は個別に C_1-C_5 アルキルであり、 R_5 は個別に水素またはメチルであり、Aは C_1-C_5 アルキル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、アリル、 C_1-C_4 アルコキシカルボニル、フェニル、ナフチルまたはベンゾイルであり、Aで表わされるこれらのアルキル基、またはアリール基は、OH、 CO_2H 、フルオロ、クロロ、ブromo、ヨード、ニトロ、アミノ、ジ- (C_1-C_4 アルキル) アミノ、エチレンジオキシ、アセトキシ、メチルチオ、 C_1-C_4 アルコキシカルボニル、トリフルオロメチル、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、ピリジル、またはフェニルから選択される1～5個の置換基を有していてもよい]で表わされるキノリン誘導体もしくはキナゾリン誘導体、またはそれらの薬学的に許容できる塩。

【請求項3】

N- (4-n-ブチルフェニル) -N' - {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} ウレア、N- (2-トリフルオロメチルフェニル) -N' - {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} ウレア、N- (3-トリフルオロメチルフェニル) -N' - {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} ウレア、N- (4-トリフルオロメチルフェニル) -N' - {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} ウレア、N- (2-メトキシフェニル) -N' - {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} ウレア、N- (3-メトキシフェニル) -N' - {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} ウレア、N- (4-メトキシフェニル) -N' - {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} ウレア、N- (2-フルオロフェニル) -N' - {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} ウレア、N- (3-フルオロフェニル) -N' - {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} ウレア、N- (4-フルオロフェニル) -N' - {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} ウレア、N- (4-アセチルフェニル) -N' - {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} ウレア、N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} -N' -n-プロピルウレア、N-n-ブチル-N' - {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} ウレア、N- (2-フルオロフェニル) -N' - {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] フェニル} ウレア、N- (2-メトキシフェニル) -N' - {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] フェニル} ウレア、N- (3-メトキシフェニル) -N' - {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] フェニル} ウレア、N- (4-メトキシフェニル) -N' - {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] フェニル} ウレア、N-n-ブチル-N' - {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] フェニル} ウレア、N- (2, 4-ジクロロフェニル) -N' - {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} ウレア、N- (3, 4-ジクロロフェニル) -N' - {4- [(6

， 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} ウレア、N-(3, 5-ジクロロフェニル)-N'-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} ウレア、N-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-N'-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} ウレア、N-(3-アミノ-4-クロロフェニル)-N'-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} ウレア、N-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル}-N'-(2-ピリジルメチル) ウレア、N-(3, 4-ジフルオロフェニル)-N'-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} ウレア、N-(2, 4, 5-トリフルオロフェニル)-N'-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} ウレア、N-(3-クロロフェニル)-N'-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} ウレアまたはN-(4-ヒドロキシフェニル)-N'-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} ウレアから選択される、請求項1に記載の式(X)で表わされる化合物またはそれらの薬学的に許容できる塩。

10

【請求項4】

請求項1、2、3のいずれか一項に記載の化合物およびそれらの薬学的に許容できる塩からなる群から選ばれる少なくとも1種を有効成分として含有する腫瘍の治療に使用可能な薬学的組成物。

【請求項5】

請求項1、2、3のいずれか一項に記載の化合物およびそれらの薬学的に許容できる塩からなる群から選ばれる少なくとも1種を有効成分として含有する白血病の治療に使用可能な薬学的組成物。

20

【請求項6】

請求項1、2、3のいずれか一項に記載の化合物およびそれらの薬学的に許容できる塩からなる群から選ばれる少なくとも1種を有効成分として含有する関節リウマチの治療に使用可能な薬学的組成物。

【発明の詳細な説明】

技術分野

本発明は、異常な細胞増殖に対する阻害作用を有する新規なキノリン誘導体ならびにキナゾリン誘導体、およびそれらの薬学的に許容できる塩に関する。さらに詳細には、本発明は、血小板由来成長因子受容体自己リン酸化阻害作用を有するキノリン誘導体ならびにキナゾリン誘導体、およびそれらの薬学的に許容できる塩に関する。

30

背景技術

細胞の増殖においては、インスリン、上皮細胞成長因子あるいは血小板由来成長因子(platelet-derived growth factor, 以下PDGFと略す)などの成長因子が重要な役割を果たしており、中でもPDGFは強力な細胞増殖因子として細胞の増殖・分化調節に関わっていることが知られている(Cell, 46, 155 (1986))。しかしながら、白血病、癌、乾癬、糸球体腎炎、臓器線維症、アテローム性動脈硬化症、経皮的冠動脈形成術やバイパス形成術後の再狭窄、関節リウマチなどの疾患や病態においては、病態部位におけるPDGFやPDGF受容体の異常産生が生じており、これらの疾患においては病態箇所での細胞の異常増殖状態が観察される。即ちこれはPDGFやPDGF受容体の過剰産生に伴う細胞増殖シグナルの過剰状態であり、これらの病態を改善するためには細胞増殖シグナルの伝達を抑制する必要がある。一つの試みとして、抗PDGF抗体の投与により病態における細胞の異常増殖を抑制した例が報告されている(J. Exp. Med., 175, 1413 (1992))が、抗PDGF抗体がタンパク質分子であるため、治療薬として用いるには生体内での安定性や投与方法等に問題がある。

40

一方、細胞においてはPDGFがPDGF受容体に結合することによりこの受容体に存在するチロシンキナーゼが活性化することが知られている。この受容体チロシンキナーゼは受容体自体の自己リン酸化を介する細胞内のシグナル伝達に関与しており細胞増殖に重要な役割を果たしている。病態時においてはこの細胞内シグナル伝達が過剰状態に陥っていると考えられる。従って、PDGFによる細胞増殖シグナル伝達を抑制するもう一つの試みとして、PD

50

GF受容体自己リン酸化の阻害が考えられる。

低分子化合物であるPDGF受容体自己リン酸化阻害剤を用いて細胞増殖を制御した例は文献に示されている (Cancer Research, 54, 6106 (1994) 、Proc.Natl.Acad.Sci.USA., 92, 2558 (1995))。以上のことから、PDGF受容体自己リン酸化阻害剤が白血病、癌、乾癬、糸球体腎炎、臓器線維症、アテローム性動脈硬化症、経皮的冠動脈形成術やバイパス形成術後の再狭窄、関節リウマチなどの多くの疾患に有用であると考えられる。

従来公知のPDGF受容体自己リン酸化阻害剤としては、例えば、3-アリールキノリン類として、J.Med.Chem., 37, 2627 (1994) , J.Med.Chem., 37, 2129 (1994) 、および特表平6-50764 3号公報、3-アリールキノキサリン類として、Cancer Research, 54, 6106 (1994) および4-ピリジル-2-アリールピリミジン類として、Proc.Natl.Acad.Sci.USA., 92, 2558 (1995) が知られている。

10

しかしながら、アリール基またはヘテロアリール基と、キノリン骨格またはキナゾリン骨格の4位とが1個の酸素原子、硫黄原子または炭素原子を介して結合した構造を有し、かつPDGF受容体自己リン酸化の阻害作用を有する化合物は、本発明者らの知る限りにおいて、これまで全く知られていない。

また、従来公知のキノリン誘導体としては、特公平1-246263号公報に記載されている {4-[(7-クロロ-4-キノリニル) オキシ] フェニル} - (4-フルオロフェニル) メタノンが知られている。この公知化合物は、殺真菌剤として用いられるものであり、PDGF受容体自己リン酸化阻害作用に関する報告はない。

また、4-アリールキノリンに関するものとして、J.Med.Chem., 14, 1060 (1971) , Acta Chim. Hung., 112, 241 (1983) 、特公昭63-51375号公報、ドイツ特許第3101544号、特公平1-246263号公報、米国特許3936461号が知られている。これら公知化合物は、各々血圧降下剤またはその製造中間体、有害生物防除剤、植物成長調整剤、殺真菌剤またはアンギナ治療薬として報告されており、PDGF受容体自己リン酸化阻害作用に関する報告はない。

20

よって、PDGF受容体自己リン酸化の阻害作用を有する新規化合物を開発し得たならば、産業上益することは多大であろう。

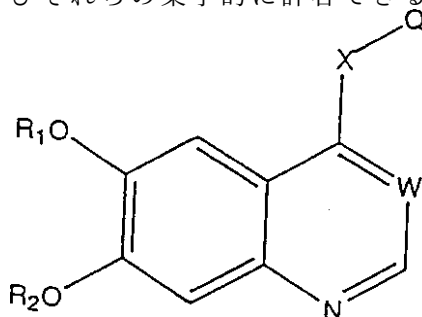
本発明は、PDGF受容体自己リン酸化の阻害作用を有する新規化合物を提供することを主たる目的とする。

発明の開示

30

本発明者らは、上記の目的を達成するために鋭意研究を重ねた結果、アリール基またはヘテロアリール基と、キノリン骨格またはキナゾリン骨格の4位とが1個の酸素原子、硫黄原子または炭素原子を介して結合した構造を有する化合物が、その目的に適ったものであることを見出し、この知見に基づいて本発明を完成するに至った。

即ち、本発明は、次式 (I) で表わされるキノリン誘導体ならびにキナゾリン誘導体およびそれらの薬学的に許容できる塩を提供するものである。



40

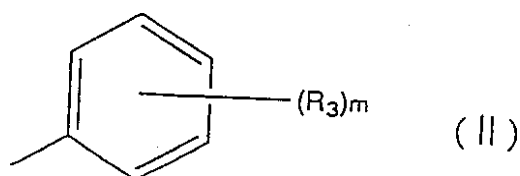
(I)

{式中、 R_1 および R_2 は個別に H、 $C_1 - C_5$ アルキルであるか、あるいは R_1 と R_2 は一緒になって $C_1 - C_3$ のアルキレンを形成するものであり、W は CH または N であり、

1 W が CH の場合、

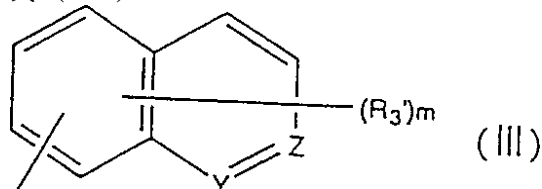
(a) X は O または S であり、Q は、
式 (II) :

50



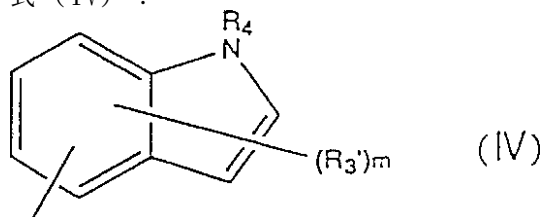
〔式中、 m は1、2または3であり、 R_3 は個別にCN、OH、ハロゲン、 $C_1 - C_5$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシまたは $C_2 - C_4$ アシルである〕で示されるフェニル基であるか、

式 (III) :



〔式中、 m は既述の定義と同義であり、 R_3' は個別にOH、 $C_1 - C_5$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシであり、 Y 、 Z は同時にまたは個別にNまたはCHである〕で示される基であるか、

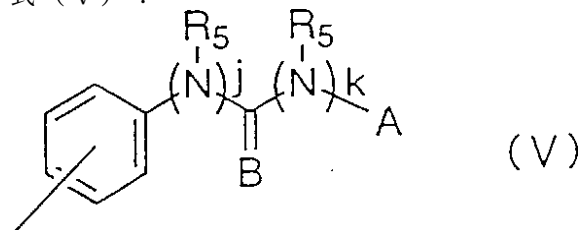
式 (IV) :



〔式中、 m および R_3' は既述の定義と同義であり、 R_4 はH、 $C_1 - C_5$ アルキルまたは $C_2 - C_4$ アシルである〕で示される基であり、

(b) X はO、Sまたは CH_2 であり、 Q は、

式 (V) :



〔式中、 j および k は個別に0または1であり、 R_5 は個別にHまたは $C_1 - C_4$ アルキルであり、 A は $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_1 - C_5$ アルケニル、環状($C_3 - C_{10}$)アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシカルボニル、フェニル、ナフチル、フリル、チエニル、ベンゾイル、置換ベンゾイルまたは $C_2 - C_4$ アシルであるか、1個または2個の窒素原子を有し、かつ、場合により窒素、酸素および硫黄から選択されるもう1個のヘテロ原子を有していてもよい5-または6-員の単環式のヘテロアリアル基あるいは9-または10-員の双環式のヘテロアリアル基であり、 A で表わされるこれらのアルキル基、アリアル基またはヘテロアリアル基は、CN、 NO_2 、OH、 NH_2 、ハロゲン、 $C_1 - C_5$ アルキル、環状($C_3 - C_{10}$)アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $C_1 - C_4$ アルコキシカルボニル、 $C_1 - C_5$ アシル、 $C_1 - C_5$ アシロキシ、 $C_1 - C_3$ アルキレンジオキシ、 $C_1 - C_4$ アルキルアミノ、ジ- ($C_1 - C_4$ アルキル) アミノ、 CO_2H 、 $CONH_2$ 、 $N - (C_1 - C_4$ アルキル) アミド、 N 、 N -ジ- ($C_1 - C_4$ アルキル) アミド、 $C_2 - C_4$ アルキルアミド、トリフルオロメチル、 $C_1 - C_4$ アルキルチオ、フェニル、置換フェニル、フェノキシ、置換フェノキシ、フェニルチオ、置換フェニルチオ、フェニル($C_1 - C_4$ アルキル)、置換フェニル($C_1 - C_4$ アルキル)、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ホモピペラ

10

20

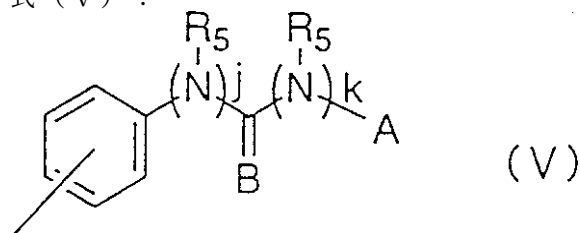
30

40

50

ジニル、モルホリニル、キノリル、キナゾリニル、ベンゾイル、置換ベンゾイルまたは $C_2 - C_4$ アシルから選択される 1 ～ 5 個の置換基を有していてもよく、B は、O、S、N H、N C N、N R₆ または N O R₆（ここで、R₆ は $C_1 - C_5$ アルキルである）である]

2. W が N の場合、X は O、S または CH_2 であり、Q は、式 (V) :



10

[式中、j、k、R₅、A および B はいずれも既述の定義と同義である] である。}

発明を実施するための最良の形態

I. 本発明の化合物

本発明の化合物は前記式 (I) で表わされるものであり、式中の R₁、R₂、W、X、Q、R₃、R₃'、R₄、R₅、R₆、Y、Z、A、B、m、j および k は前記において定義した通りである。

本明細書における下記の置換基は、具体例で示すと次のとおりである。

ハロゲン：クロロ、ブロモ、フルオロ、ヨード；

20

$C_1 - C_5$ アルキル：メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、t-ペンチル；

環状 ($C_3 - C_{10}$) アルキル：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、アダマンチル；

$C_1 - C_4$ アルコキシカルボニル：メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、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、s-ブトキシカルボニル、t-ブトキシカルボニル；

$C_1 - C_3$ アルキレンジオキシ：メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、プロピレンジオキシ；

$C_1 - C_4$ アルコキシ：メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ；

30

$C_2 - C_4$ アシル、アセチル、プロピオニル、ブチリル；

$C_1 - C_4$ アルキルアミノ：メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、イソブチルアミノ、s-ブチルアミノ、t-ブチルアミノ；

ジ- ($C_1 - C_4$ アルキル) アミノ：ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ；

$C_2 - C_4$ アルキルアミド：アセトアミド、プロピオンアミド、ブチラミド；

$C_1 - C_4$ アルキルチオ：メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、s-ブチルチオ、t-ブチルチオ；

置換フェニル：CN、NO₂、OH、NH₂、ハロゲン、 $C_1 - C_4$ アルキル、環状 ($C_3 - C_{10}$) アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $C_1 - C_4$ アルコキシカルボニル、 $C_1 - C_3$ アルキレンジオキシ、 $C_1 - C_4$ アルキルアミノ、ジ- ($C_1 - C_4$ アルキル) アミノ、 $C_2 - C_4$ アルキルアミド、トリフルオロメチル、 $C_1 - C_4$ アルキルチオ、フェニル、フェノキシ、フェニルチオ、フェニル ($C_1 - C_4$ アルキル)、ベンゾイルまたは $C_2 - C_4$ アシルの中から選ばれる 3 個までの基によって置換されているフェニル基；

40

置換フェノキシ：CN、NO₂、OH、NH₂、ハロゲン、 $C_1 - C_4$ アルキル、環状 ($C_3 - C_{10}$) アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $C_1 - C_4$ アルコキシカルボニル、 $C_1 - C_3$ アルキレンジオキシ、 $C_1 - C_4$ アルキルアミノ、ジ- ($C_1 - C_4$ アルキル) アミノ、 $C_2 - C_4$ アルキルアミド、トリフルオロメチル、 $C_1 - C_4$ アルキルチオ、フェニル、フェノキシ、フェニルチオ、フェニル ($C_1 - C_4$ アルキル)、ベンゾイルまた

50

は $C_2 - C_4$ アシルの中から選ばれる 3 個までの基によって置換されているフェノキシ基 ;

置換フェニルチオ : CN 、 NO_2 、 OH 、 NH_2 、ハロゲン、 $C_1 - C_4$ アルキル、環状 ($C_3 - C_{10}$) アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $C_1 - C_4$ アルコキシカルボニル、 $C_1 - C_3$ アルキレンジオキシ、 $C_1 - C_4$ アルキルアミノ、ジ- ($C_1 - C_4$ アルキル) アミノ、 $C_2 - C_4$ アルキルアミド、トリフルオロメチル、 $C_1 - C_4$ アルキルチオ、フェニル、フェノキシ、フェニルチオ、フェニル ($C_1 - C_4$ アルキル)、ベンゾイルまたは $C_2 - C_4$ アシルの中から選ばれる 3 個までの基によって置換されているフェニルチオ基 ;

置換ベンゾイル : CN 、 NO_2 、 OH 、 NH_2 、ハロゲン、 $C_1 - C_4$ アルキル、環状 ($C_3 - C_{10}$) アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $C_1 - C_4$ アルコキシカルボニル、 $C_1 - C_3$ アルキレンジオキシ、 $C_1 - C_4$ アルキルアミノ、ジ- ($C_1 - C_4$ アルキル) アミノ、 $C_2 - C_4$ アルキルアミド、トリフルオロメチル、 $C_1 - C_4$ アルキルチオ、フェニル、フェノキシ、フェニルチオ、フェニル ($C_1 - C_4$ アルキル)、ベンゾイルまたは $C_2 - C_4$ アシルの中から選ばれる 3 個までの基によって置換されているベンゾイル基。

式 (I) で表わされる化合物は、それらの酸付加塩および塩基付加塩が有り得る。本発明の化合物は、これらの付加塩をも包含するものである。なお、これらの付加塩を含み、本発明の化合物は水和物となってもよい。

酸付加塩としては塩酸、硫酸、リン酸、臭化水素酸、硝酸などの無機酸との塩、またはマレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、シュウ酸、酒石酸、コハク酸、クエン酸、酢酸、乳酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などの有機酸との塩が挙げられる。

また、塩基付加塩としては、例えばアルカル金属化合物 (例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなど) との塩、アルカリ土類金属化合物 (例えば水酸化カルシウム、水酸化マグネシウムなど) との塩、アンモニウム塩、有機塩基 (例えばトリエチルアミン、エタノールアミンなど) との塩などを挙げることができる。

なお、これらの付加塩を医薬として使用する場合には、酸および塩基は薬学上許容されるものでなければならないことは言うまでもない。

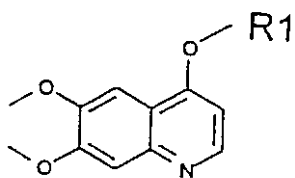
本発明の式 (I) の化合物の代表例を第 1 表に示す。なお、これらは好ましい化合物群の具体例である。

10

20

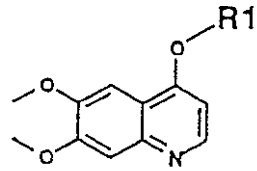
30

第1表



化合物番号	R1	化合物番号	R1	
1		8		10
2		9		
3		10		20
4		11		
5		12		
6		13		30
7		14		

第1表 (つづき)



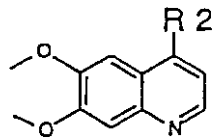
化合物番号	R1	化合物番号	R1
15		22	
16		23	
17		24	
18		25	
19		26	
20		27	
21		28	

10

20

30

第1表 (つづき)



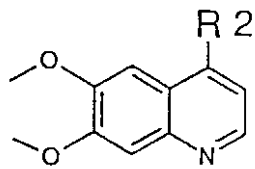
化合物番号	R ²	化合物番号	R ²
29		36	
30		37	
31		38	
32		39	
33		40	
34		41	
35		42	

10

20

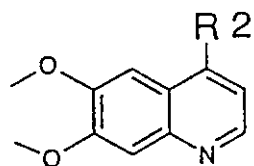
30

第1表 (つづき)



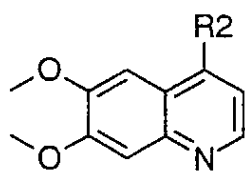
化合物番号	R ²	化合物番号	R ²	
155		159		10
156		160		20
157		161		
158		162		30

第1表 (つづき)



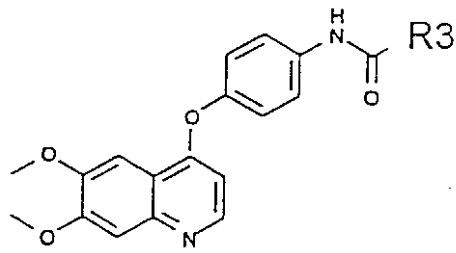
化合物番号	R2	化合物番号	R2	
176		182		10
177		183		
178		184		
179		185		
180		186		
181		187		30

第1表 (つづき)



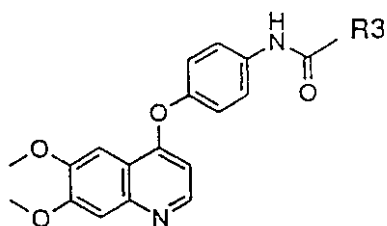
化合物番号	R2	化合物番号	R2	
284		288		10
285		289		20
286		290		
287				30

第1表 (つづき)



化合物番号	R3	化合物番号	R3	
43		52		10
44		53		
45		54		
46		55		
47		56		20
48		57		
49		58		
50		59		
51		60		40

第1表 (つづき)



化合物番号	R3	化合物番号	R3
61		73	
62		74	
63		75	
64		76	
65		77	
66		78	
67		79	
68		80	
69		81	
70		82	
71		83	
72		84	

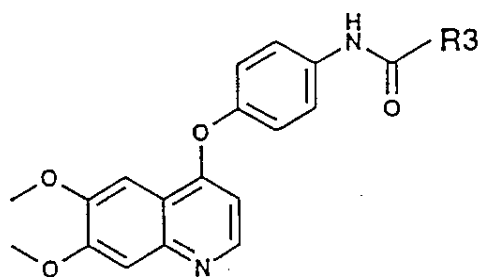
10

20

30

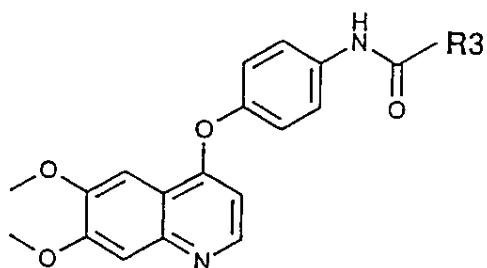
40

第1表 (つづき)



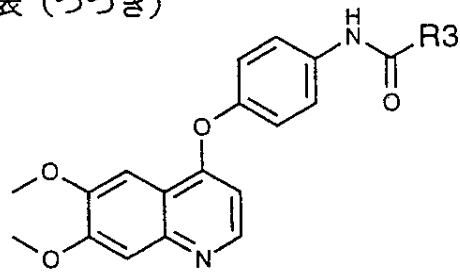
化合物番号	R3	化合物番号	R3	10
163		170		20
164		171		30
165		172		40
166		173		
167		174		
168		175		
169				

第1表 (つづき)



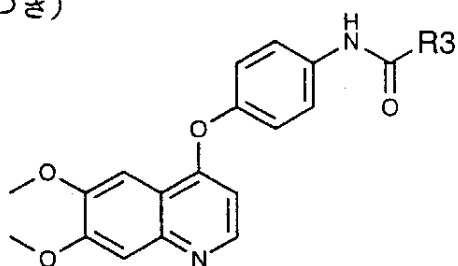
化合物番号	R3	化合物番号	R3	
188		195		10
189		196		20
190		197		
191		198		30
192		199		
193				
194				40

第1表 (つづき)



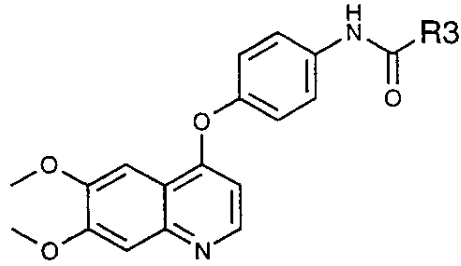
化合物番号	R3	化合物番号	R3	
222		229		10
223		230		20
224		231		
225		232		30
226		233		
227		234		
228		235		40

第1表 (つづき)



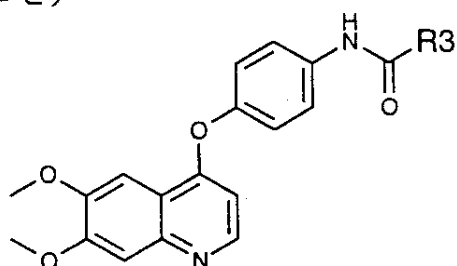
化合物番号	R3	化合物番号	R3	
236		244		10
237		245		20
238		246		
239		247		
240		248		30
241		249		40
242		250		
243		251		

第1表 (つづき)



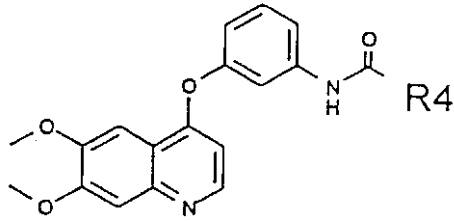
化合物番号	R3	化合物番号	R3	
252		259		10
253		260		20
254		261		
255		262		30
256		263		
257		264		40
258		265		

第1表 (つづき)



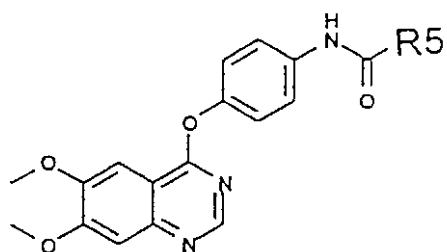
化合物番号	R3	化合物番号	R3	
266		275		10
267		276		
268		277		
269		278		
270		279		30
271		280		
272		281		
273		282		
274		283		40

第1表 (つづき)



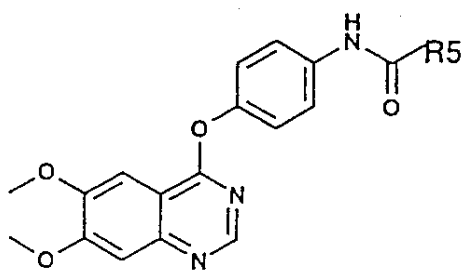
化合物番号	R4	化合物番号	R4	
85		92		10
86		93		
87		94		
88		95		
89		96		20
90		97		
91		98		
				30

第1表 (つづき)



化合物番号	R5	化合物番号	R5	
99		108		10
100		109		
101		110		20
102		111		
103		112		
104		113		30
105		114		
106		115		
107		116		40

第1表 (つづき)

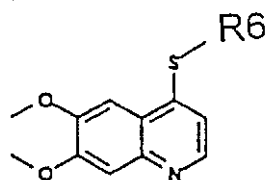


化合物番号	R5	化合物番号	R5
214		218	
215		219	
216		220	
217		221	

10

20

第1表 (つづき)



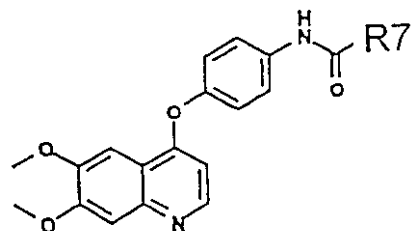
化合物番号	R6	化合物番号	R6
117		124	
118		125	
119		126	
120		127	
121		128	
122		129	
123		130	

10

20

30

第1表 (つづき)

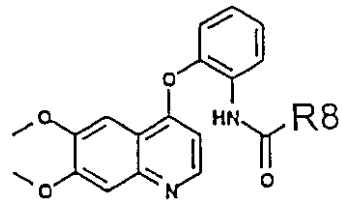


化合物番号	R7	化合物番号	R7
131		136	
132		137	
133		138	
134		139	
135		140	

10

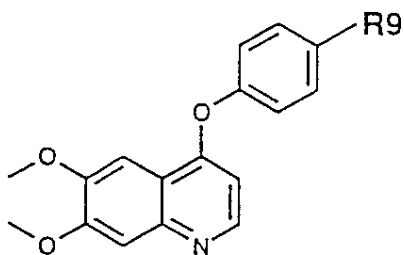
20

第1表 (つづき)



化合物番号	R8	化合物番号	R8	
141		148		10
142		149		
143		150		20
144		151		
145		152		
146		153		
147		154		30

第1表 (つづき)



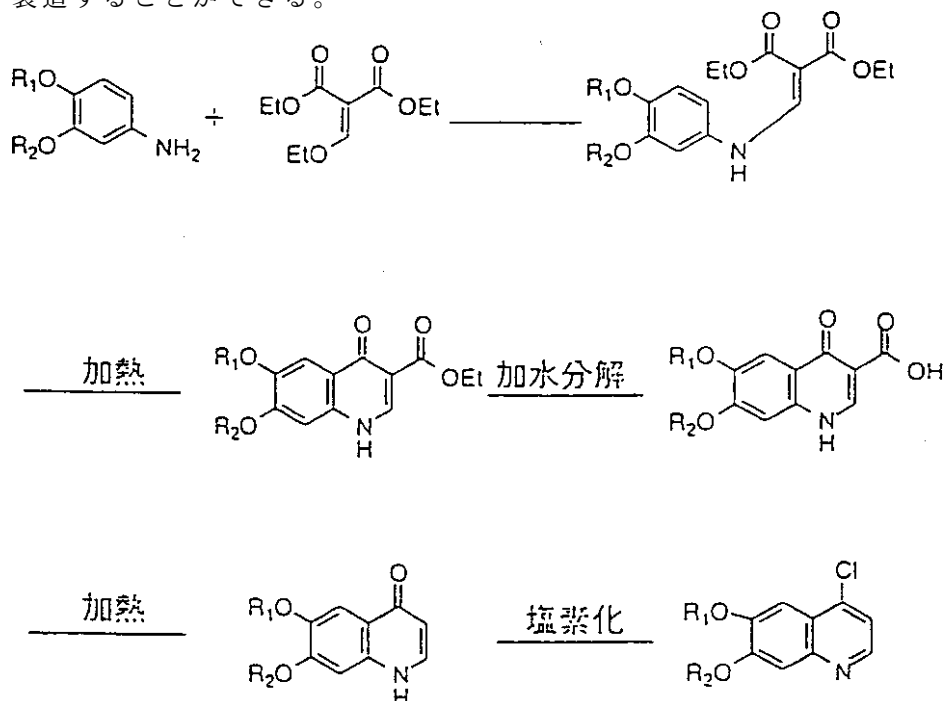
化合物番号	R9	化合物番号	R9	
200		207		10
201		208		20
202		209		
203		210		
204		211		30
205		212		
206		213		40

II 本発明の化合物の製造方法

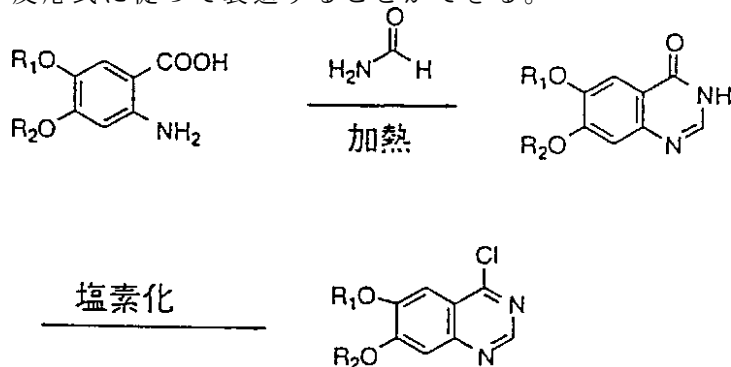
本発明の化合物は、例えば下記の方法によって合成することができる。本発明の化合物の製造方法はこれらに限定されるものでないことはいうまでもない。

本発明の化合物は、いずれも文献未載の新規化合物であるが、周知の化学的手法によって製造することができる。なお、製造に際して用いる原料化合物としては、市販されているものを用いても、または必要に応じて常法により製造してもよい。例えば、原料化合物4-クロロキノリン誘導体は各種の既知の方法によって合成することができる。例えば、Or

g.Synth.Col.Vol.3,272 (1955), Acta Chim.Hung.,112,241 (1983) などの記載の方法がある。以下の実施例で使用している多くのキノリン原料化合物は、以下の反応式に従って製造することができる。



原料化合物 4-クロロキノリン誘導体も各種の既知の方法によって合成することができる。例えば、小竹監修、大有機化学、17巻、150頁、朝倉書店（1967年発行）などの記載の方法がある。以下の実施例で使用している多くのキノリン原料化合物は、以下の反応式に従って製造することができる。



本発明の化合物の一般的な製造方法を以下説明する。

1 式 (I) 中、Q が式 (II)、式 (III) または式 (IV) で示される場合

a. X が O である化合物の合成：

X が O である化合物は、水酸基をもつアリール化合物またはヘテロアリール化合物と、4-クロロキノリン誘導体とを縮合することによって製造することができる。

b. X が S である化合物の合成：

X が S である化合物は、X が O である化合物の製造法と同じ手法によって、チオール基をもつアリール化合物またはヘテロアリール化合物と、4-クロロキノリン誘導体とを縮合することによって製造することができる。

2 式 (I) 中、Q が式 (V) [式 (V) 中、j および k がともに 0 である] で示される場合

a. X が O である化合物の合成：

適当な保護基で水酸基が保護されたフェノールに対して、文献（例えば、J.Chem.Soc., Chem.Comm.,1157 (1993), Synlett,1157 (1994)）に記載されているルイス酸（例えば、希土類トリフルオロメタンスルホナート、特にスカンジウム (III) トリフルオロメタン

10

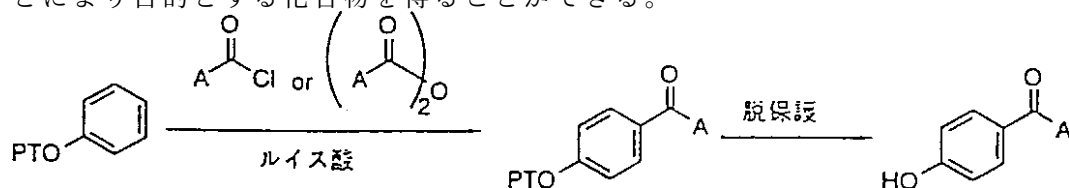
20

30

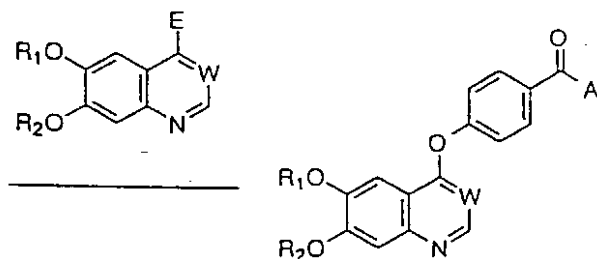
40

50

スルホナートまたはイッテルビウム (III) トリフルオロメタンスルホナート) の存在下、フリーデル・クラフツアシル化反応を行ない、まず、アシル化物を得る。次いでこのアシル化物の水酸基の保護基を脱保護した後、4-クロロキノリン誘導体または4-クロロキナゾリン誘導体と、温度80～200℃の範囲、好ましくは130～180℃の範囲にて無溶媒または適当な極性溶媒中1分～5時間、好ましくは10分～1時間作用させることにより目的とする化合物を得ることができる。



10



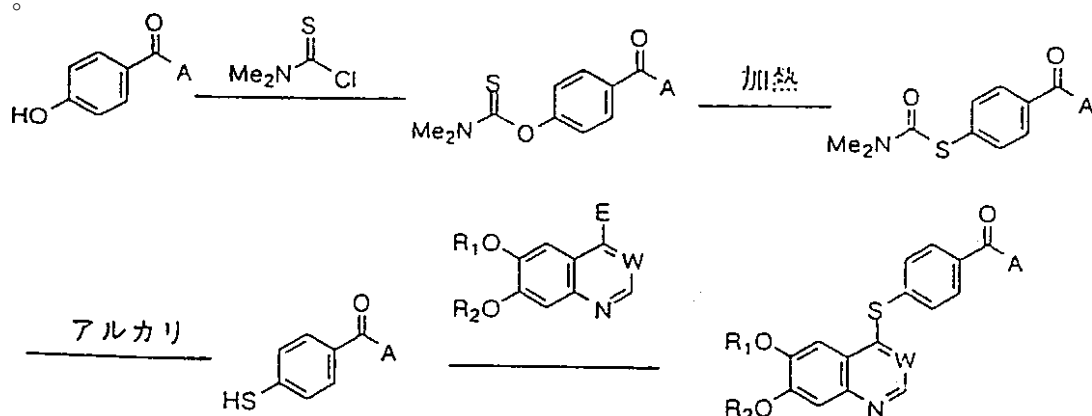
[式中、A、R₁、R₂ およびWは既述の定義と同義であり、Eは脱離基 (例えば、ハロゲン、メタンスルホナート、p-トルエンスルホナートまたはトリフルオロメタンスルホナートであり、好ましくは塩素である) を表わし、PTは保護基 (例えば、メチル、メトキシメチル) を表わす。]

20

b. XがSである化合物の合成:

例えば、文献 (Org.Syn., 51, 139 (1971)) 記載の以下の方法によりアシルチオフェノール誘導体を合成することができる。すなわち、a.で合成可能なアシルフェノール誘導体にN, N-ジメチルチオカルバモイルクロリドを作用させてO-アリール-N, N-ジメチルチオカーバメート誘導体を生成させる。これを加熱 (例えば、200-300℃) することにより酸素と硫黄が転位したS-アリール-N, N-ジメチルチオカーバメート誘導体を系内で生成させた後、アルカリ条件下で処理することにより対応するアシルチオフェノール誘導体を得る。次いで、XがOである化合物の製造法と同じ手法で、または極性溶媒 (例えば、N, N-ジメチルホルムアミド) 中、水酸化ナトリウムとともに温度80～150℃の条件下、4-クロロキノリン誘導体または4-クロロキナゾリン誘導体に対してアシルチオフェノール誘導体を作用させて、目的とする化合物を製造することができる。

30



40

[式中、A、R₁、R₂、WおよびEは既述の定義と同義である。]

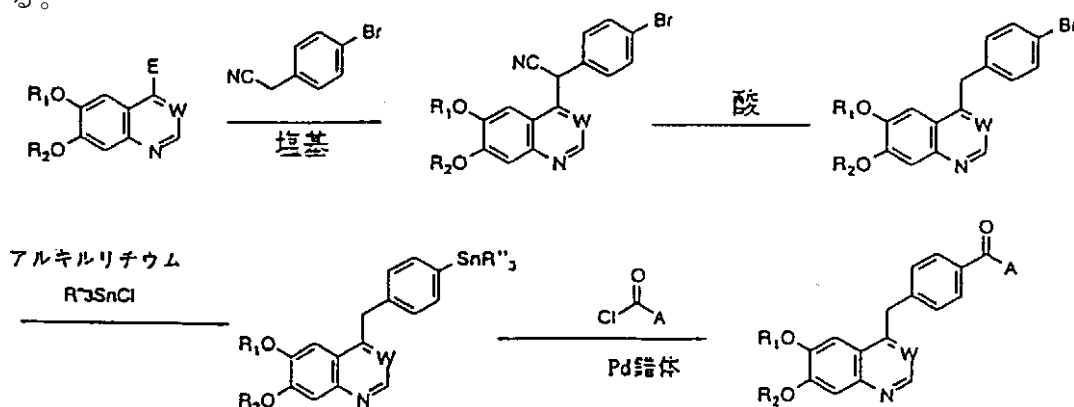
c. XがCH₂である化合物の合成:

XがCH₂である式 (I) で示される化合物は、カトラー (R.Cutler) らのJ.Am.Chem.Soc., 71, 3375 (1949) に記載の方法を利用して製造することができる。この本方法では、適

50

当な有機溶媒（例えば、トルエン）中、4-ブロモフェニルアセトニトリルのナトリウム塩に4-クロロキノリン誘導体または4-クロロキナゾリン誘導体を添加し、還流させて得られるジアリール置換アセトニトリルを単離精製後、酸性溶媒中（例えば、硫酸酸性水溶液）に溶解して1～20時間還流させ、4-（4-ブロモベンジル）キノリン誘導体または該キナゾリン誘導体を得る。次いで、スティレ（J.K.Stille）らのJ.Org.Chem., 48, 4634 (1983)に記載の方法に従い、適当な溶媒（例えば、テトラヒドロフラン）中、4-（4-ブロモベンジル）キノリン誘導体または該キナゾリン誘導体に対してアルキルリチウムを作用させ、系内で有機リチウム化合物を生成させ、塩化トリアルキルスズを添加して有機スズ化合物に誘導し、これらと酸塩化物を触媒量のパラジウム錯体（例えば、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）クロリド）存在下で適当な有機溶媒（例えば、クロロホルム）中で加熱還流することにより目的とする化合物を製造することができる。

10



20

[式中、A、 R_1 、 R_2 、WおよびEは既述の定義と同義であり、 R'' はメチルまたはブチルである。]

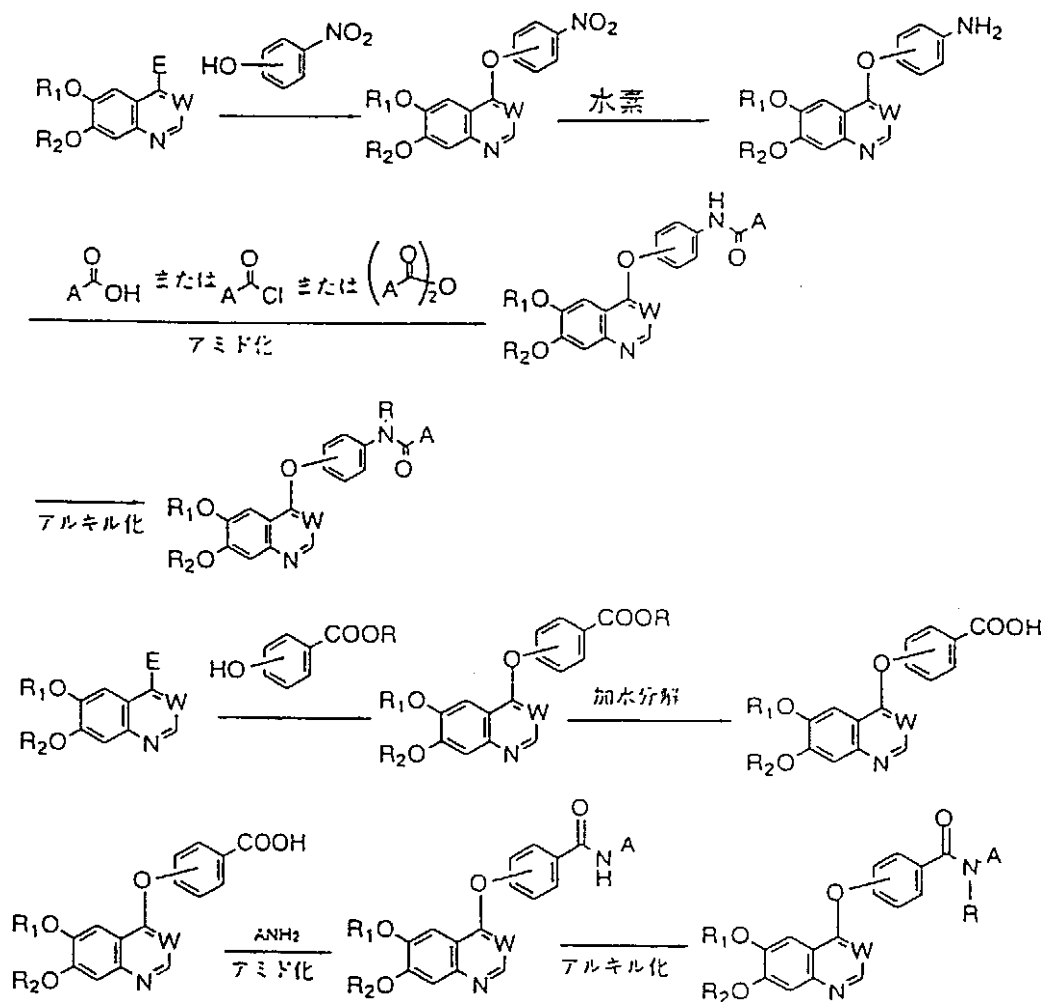
3 式(I)中、Qが式(V) [式(V)中、BはOであり、jは1でありかつkは0であるか、またはjは0でありかつkは1である] で示される場合

a. XがOである化合物の合成:

適当な溶媒中または無溶媒中においてニトロフェノールに対して4-クロロキノリン誘導体または4-クロロキナゾリン誘導体を作用させて4-（ニトロフェノキシ）キノリン誘導体または該キナゾリン誘導体を合成した後、適当な溶媒中（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）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）キノリン誘導体または該キナゾリン誘導体を得られる。これらを公知の方法に従いカルボン酸またはその誘導体を用いてアミド化することにより目的の化合物を製造することができる。また、これらのN-アルキルアミド体は、適当な溶媒（例えば、N,N-ジメチルホルムアミド）中、塩基（例えば、水素化ナトリウム）の存在下ハロゲン化アルキルを作用させることにより製造することができる。また、同様にヒドロキシ安息香酸エステルに対して4-クロロキノリン誘導体または4-クロロキナゾリン誘導体を作用させた後、酸またはアルカリで加水分解すると4-（カルボキシフェノキシ）キノリン誘導体または該キナゾリン誘導体を得られる。これを公知の方法に従いアルキルアミンまたはアリールアミンを用いてアミド化することにより目的とする化合物を製造することができる。また、これらのN-アルキルアミド体は、上記の方法により製造することができる。

30

40



10

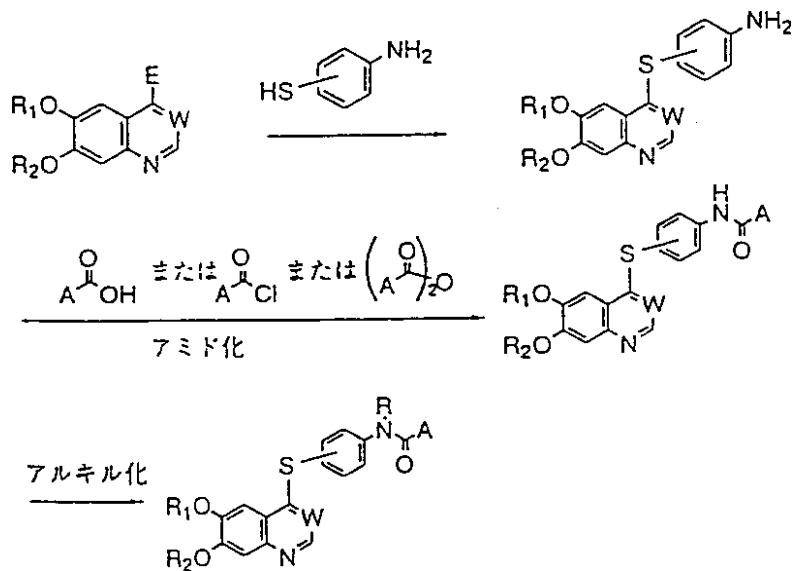
20

[式中、A、R₁、R₂、WおよびEは既述の定義と同義であり、R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、s-ブチルまたはt-ブチルである。]

b. XがSである化合物の合成：

適当な溶媒中または無溶媒中においてアミノチオフェノールに対して4-クロロキノリン誘導体または4-クロロキナゾリン誘導体を作用させると4-(アミノフェニルチオ)キノリン誘導体または該キナゾリン誘導体を得られる。これを公知の方法に従いカルボン酸またはその誘導体を用いてアミド化することにより目的とする化合物を製造することができる。また、これらのN-アルキルアミド体は、適当な溶媒（例えば、N，N-ジメチルホルムアミド）中、塩基（例えば、水素化ナトリウム）の存在下ハロゲン化アルキルを作用させることにより製造することができる。

30



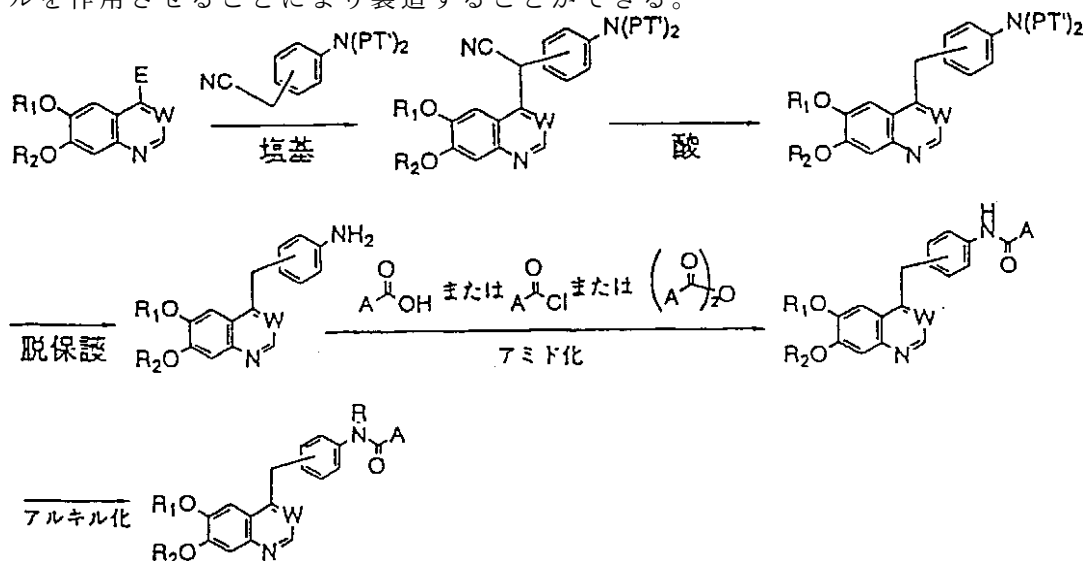
10

[式中、A、 R_1 、 R_2 、W、EおよびRは既述の定義と同義である。]

c. Xが CH_2 である化合物の合成：

Xが CH_2 である式(I)で示される化合物は、カトラー(R.Cutler)らのJ.Am.Chem.Soc., 71, 3375 (1949)に記載の方法によって製造することができる。この方法では、適当な有機溶媒(例えば、トルエン)中、アミノ基が(例えば、ベンジル基などで)保護されたアミノフェニルアセトニトリルに塩基(例えば、水素化ナトリウム)を加え、次いで、4-クロロキノリン誘導体または4-クロロキナゾリン誘導体を添加し、還流させて得られるジアリール置換アセトニトリルを単離精製後、酸性溶媒中(例えば、硫酸酸性水溶液)に溶解させ、1~20時間還流した後、脱保護し、4-(アミノベンジル)キノリン誘導体または4-(アミノベンジル)キナゾリン誘導体を得る。これを公知の方法に従いカルボン酸またはその誘導体を用いてアミド化することにより、目的の化合物を製造することができる。また、これらのN-アルキルアミド体は、適当な溶媒(例えば、N,N-ジメチルホルムアミド)中、塩基(例えば、水素化ナトリウム)の存在下でハロゲン化アルキルを作用させることにより製造することができる。

20



30

40

[式中、A、 R_1 、 R_2 、W、EおよびRは既述の定義と同義であり、PT'は保護基(例えば、ベンジル基など)を表わす。]

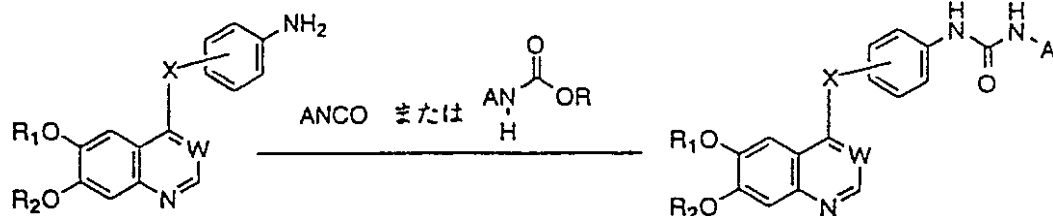
4 式(I)中、Qが式(V) [式(V)中、jおよびkがともに1である] で示される場合

a. BがOである化合物の合成：

BがOである化合物は、上記記載の合成中間体に対して公知の方法に従いイソシアナート

50

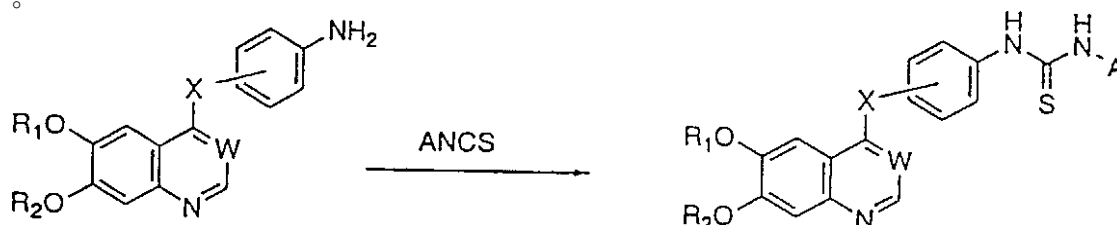
誘導体またはカーバメート誘導体を作用させることにより製造することができる。



[式中、A、 R_1 、 R_2 、WおよびRは既述の定義と同義であり、XはO、Sまたは CH_2 である。]

b. BがSである化合物の合成：

BがSである化合物は、上記記載の合成中間体に対して公知の方法に従いイソチオシアナート誘導体またはチオカーバメート誘導体を作用させることにより製造することができる。

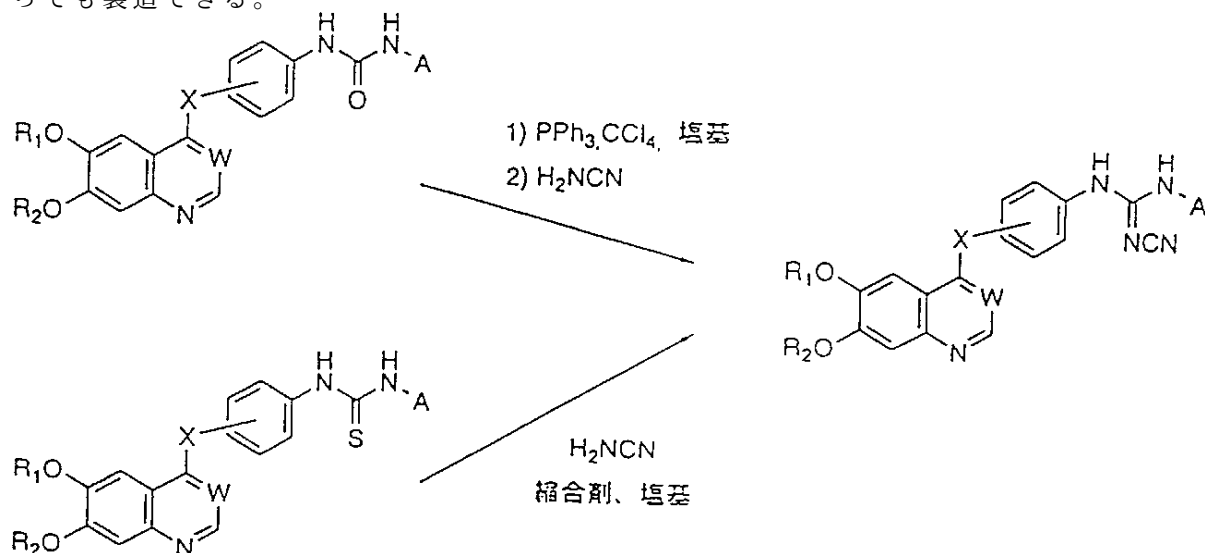


[式中、A、 R_1 、 R_2 およびWは既述の定義と同義であり、XはO、Sまたは CH_2 である。]

c. BがNCNである化合物の合成：

BがNCNである化合物は、ペターセン (H.J.Petersen) らのJ.Med.Chem., 21, 773 (1978) に記載の方法によって製造することができる。

この方法では、適当な有機溶媒 (例えば、塩化メチレンなど) 中、上記 a. で得られた化合物に3価リン化合物 (例えば、トリフェニルホスフィン)、塩基 (例えば、トリエチルアミン)、四塩化炭素の存在下加熱還流して該カルボジイミドを生成した後、シアナミドを作用させることにより製造できる。また、b. で得られた化合物に適当な有機溶媒 (例えば、エーテルなど) 中、縮合剤 (例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド) および塩基 (例えば、エチルジイソプロピルアミン) の存在下、シアナミドを作用させることによ



[式中、A、 R_1 、 R_2 およびWは既述の定義と同義であり、XはO、Sまたは CH_2 である。]

上記 1-4 の方法で得られるキノリン誘導体あるいはキナゾリン誘導体の塩は、従来塩の製造に際して行なわれている一般的な方法により製造することができる。

III 本発明の化合物の用途

成長因子受容体自己リン酸化を介する細胞内情報伝達は腫瘍の増殖をはじめ細胞の異常増殖をきたす様々な病態に関与している。本発明のキノリン誘導体ならびにキナゾリン誘導体、およびそれらの薬学的に許容できる塩は、血小板由来成長因子（PDGF）受容体自己リン酸化に対する阻害作用を有することから、過剰量のPDGFによるPDGF受容体自己リン酸化により生じた細胞の異常増殖に起因する各種疾患（例えば白血病、癌、乾癬、糸球体腎炎、臓器線維症、アテローム性動脈硬化症、経皮的冠動脈形成術やバイパス形成術後の再狭窄、関節リウマチなど）の治療薬として用いることが期待される。

本発明の化合物を有効成分とする薬学的組成物、即ち医薬組成物は、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。従って、本発明の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とされる。

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、直腸投与剤、油脂性座剤、水性座剤などが挙げられる。

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、徐放製剤などを用いて常法により製造することができる。

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。

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

医薬組成物中の本発明の化合物の含有量は、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%程度である。

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、1～100mg/kg体重、好ましくは1～50mg/kg体重の範囲であり、これを1日1回または数回に分けて投与する。

実施例

本発明を以下、実施例および試験例でもって更に詳しく説明する。なお、各実施例の表題の化合物名の末尾に示した（ ）中の数値は、第1表に示した化合物番号にそれぞれ対応する。

実施例1（参考例）

6-メトキシ-2-ナフトール

市販品の2,6-ジヒドロキシナフタレン（961mg）をN,N-ジメチルホルムアミド（100ml）に溶かした後、炭酸カリウム（1.244g）を加え室温にて攪拌した。30分後ジメチル硫酸（1.14ml）をゆっくり滴下した後、更に一晩室温にて攪拌した。反応混合物を2N塩酸水溶液で中和した後、水と酢酸エチルで分画し酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒留去後残渣をクロロホルム／酢酸エチルで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を307mg、収率29%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ （ CDCl_3 ，90MHz）： δ 3.89（s，3H），7.00～7.18（m，4H），7.53～7.70（m，2H）

質量分析値（FD-MS， m/z ）：174（ M^+ ）

実施例2

6,7-ジメトキシ-4-（6-メトキシ-2-ナフチルオキシ）キノリン（12）

4-クロロ-6,7-ジメトキシキノリン（75mg）と実施例1で得た6-メトキシ-

10

20

30

40

50

2-ナフトール (174 mg) を混合し、180℃中30分間攪拌した後、反応混合物をヘキサン/アセトン (2/1) で展開する薄層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71 mg、収率59%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 90 MHz): δ 3.96 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 4.08 (s, 3H), 6.53 (d, $J=5.71$ Hz, 1H), 7.18~7.36 (m, 3H), 7.56~7.91 (m, 5H), 8.50 (br, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 361 (M^+)

実施例 3

6, 7-ジメトキシ-4-(2-ナフチルオキシ)キノリン (10)

4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリン (45 mg) と市販品の β -ナフトール (144 mg) を混合し、180℃中2時間攪拌した後、実施例2と同様の操作によって精製し、表題の化合物を45 mg、収率68%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 90 MHz): δ 4.05 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.52 (d, $J=5.28$ Hz, 1H), 7.27~7.61 (m, 6H), 7.75~8.00 (m, 3H), 8.50 (br, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 331 (M^+)

実施例 4

6, 7-ジメトキシ-4-(7-メトキシ-2-ナフチルオキシ)キノリン (13)

4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリン (89 mg) と市販品の 7-メトキシ-2-ナフトール (209 mg) を混合し、180℃中30分間攪拌した後、実施例2と同様の操作によって精製し、表題の化合物を59 mg、収率41%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 90 MHz): δ 3.92 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 6.54 (d, $J=5.49$ Hz, 1H), 7.10~7.24 (m, 3H), 7.49~7.91 (m, 5H), 8.49 (d, $J=5.49$, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 361 (M^+)

実施例 5 (参考例)

5-メトキシ-1-ナフトール

市販品の 1, 5-ジヒドロキシナフタレンを使用し、実施例1と同様の操作で合成および精製した。収率28%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 90 MHz): δ 4.00 (s, 3H), 6.79~6.89 (m, 2H), 7.30~7.48 (m, 2H), 7.69~7.90 (m, 2H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 174 (M^+)

実施例 6

6, 7-ジメトキシ-4-(5-メトキシ-1-ナフチルオキシ)キノリン (11)

4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリン (85 mg) と実施例5で得た 5-メトキシ-1-ナフトール (67 mg) を混合し、180℃中20分間攪拌した後、実施例2と同様の操作によって精製し、表題の化合物を19 mg、収率14%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 90 MHz): δ 4.04 (s, 3H), 4.08 (s, 6H), 6.31 (d, $J=5.27$ Hz, 1H), 6.83~6.92 (m, 1H), 7.34~7.61 (m, 4H), 7.75 (s, 1H), 8.20~8.29 (s, 1H), 8.43 (brs, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 361 (M^+)

実施例 7

6, 7-ジメトキシ-4-(4-インドリルオキシ)キノリン (17)

4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリン (112 mg) と市販品の 4-ヒドロキシインドール (200 mg) を混合し、180℃中30分間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、水とクロロホルムで分画し、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒留去後、残渣をクロロホルム/酢酸エチル (3/1) で展開する薄層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51 m

10

20

30

40

50

g、収率32%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 90 MHz) : δ 3.95 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 6.08~6.13 (m, 1H), 6.35 (d, $J=5.28\text{ Hz}$, 1H), 6.83~6.93 (m, 1H), 7.29~7.45 (m, 5H), 7.62 (s, 1H), 8.40 (d, $J=5.05\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 320 (M^+)

実施例 8

6, 7-ジメトキシ-4-(3, 4-ジメトキシフェノキシ)キノリン (8)

4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリン (90 mg) と市販品の 3, 4-ジメトキシフェノール (187 mg) を混合し、180℃中30分間攪拌した後、ヘキサン/アセトンで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を26 mg、収率19%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 3.87 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.45 (d, $J=4.9\text{ Hz}$, 1H), 6.75 (dd, $J=2.4\text{ Hz}$, 9.2 Hz, 1H), 6.75 (d, $J=2.4\text{ Hz}$, 1H), 6.93 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 8.48 (d, $J=4.9\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 341 (M^+)

実施例 9

6, 7-ジメトキシ-4-(6-キノリルオキシ)キノリン (15)

4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリン (90 mg) と市販品の 6-ヒドロキシキノリン (176 mg) を使用し、実施例 8 と同様の操作で反応および精製することにより表題の化合物を62 mg、収率46%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 4.05 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.56 (d, $J=5.5\text{ Hz}$, 1H), 7.44~7.62 (m, 5H), 8.13 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 8.22 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 8.53 (d, $J=4.9\text{ Hz}$, 1H), 8.94 (d, $J=4.3\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 332 (M^+)

実施例 10

6, 7-ジメトキシ-4-(3-フルオロフェノキシ)キノリン (4)

4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリン (100 mg) と市販品の 3-フルオロフェノール (0.20 ml) を混合し、180℃中30分間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、水と酢酸エチルで分画し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒留去して得た残渣をヘキサン/酢酸エチルで展開後、更にクロロホルムで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を125 mg、収率94%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 4.04 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.56 (d, $J=4.9\text{ Hz}$, 1H), 6.93 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 6.95~7.05 (m, 2H), 7.39~7.45 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 8.53 (d, $J=4.3\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 299 (M^+)

実施例 11

6, 7-ジメトキシ-4-(3-ヒドロキシフェノキシ)キノリン (5)

4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリン (300 mg) と市販品の レゾルシンモノアセテート (0.835 ml) を混合し、180℃中30分間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、水と酢酸エチルで分画し、更に酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒留去して得た残渣を、クロロホルムで結晶化することにより表題の化合物を37 mg、収率9%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 4.01 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 6.48 (t, $J=2.4\text{ Hz}$, 1H), 6.59 (d, $J=5.5\text{ Hz}$, 1H)

), 6.77 (dd, $J = 2.4 \text{ Hz}$, 7.3 Hz, 1H), 6.82 (dd, $J = 2.4 \text{ Hz}$, 8.6 Hz, 1H), 7.33 (t, $J = 7.9 \text{ Hz}$, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 8.40 (d, $J = 5.5 \text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 297 (M^+)

実施例 12

6, 7-ジメトキシ-4-(4-ブロモフェノキシ)キノリン (7)

4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリン (1.00 g) と市販品の 4-ブロモフェノール (115 mg) を混合し、180℃中40分間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、水とクロロホルムで分画し、クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒留去して得た残渣をヘキサン/アセトン、クロロホルム、クロロホルム/メタノールの順序で溶離溶媒系を変換しながら展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を1.20 g、収率76%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 4.04 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 6.48 (d, $J = 4.9 \text{ Hz}$, 1H), 7.08 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.58 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 2H), 8.51 (d, $J = 4.9 \text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 359 (M^+), 361 ($M^+ + 2$)

実施例 13

6, 7-ジメトキシ-4-(2-メトキシフェノキシ)キノリン (1)

4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリン (102 mg) と市販品の 2-メトキシフェノール (0.5 ml) を混合し、150℃中8時間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、水と酢酸エチルで分画し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒留去して得た残渣をヘキサン/酢酸エチルで展開後、更にクロロホルム/メタノールで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を76 mg、収率54%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 90 MHz): δ 3.78 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 6.31 (d, $J = 5.3 \text{ Hz}$, 1H), 6.9~7.4 (m, 4H), 7.42 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 8.45 (d, $J = 5.3 \text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (FAB-MS, m/z): 312 ($M^+ + 1$)

実施例 14

6, 7-ジメトキシ-4-(3-メトキシフェノキシ)キノリン (2)

4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリン (103 mg) と市販品の 3-メトキシフェノール (158 mg) を混合し、160℃中9時間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、水と酢酸エチルで分画し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒留去して得た残渣をヘキサン/酢酸エチル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29 mg、収率52%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 90 MHz): δ 3.82 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 6.53 (d, $J = 5.3 \text{ Hz}$, 1H), 6.7~6.9 (m, 3H), 7.35 (t, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 8.50 (d, $J = 5.3 \text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 311 (M^+)

実施例 15

6, 7-ジメトキシ-4-(4-メトキシフェノキシ)キノリン (3)

4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリン (103 mg) と市販品の 4-メトキシフェノール (286 mg) を混合し、150℃中6時間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、水と酢酸エチルで分画し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒留去して得た残渣をヘキサン/酢酸エ

10

20

30

40

50

チルで展開後、更にクロロホルム／酢酸エチルで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を2.21g、収率88%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 90MHz): δ 3.85 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 6.41 (d, $J=5.3\text{ Hz}$, 1H), 6.97 (d, $J=9.5\text{ Hz}$, 2H), 7.14 (d, $J=9.5\text{ Hz}$, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 8.46 (d, $J=5.3\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (FAB-MS, m/z): 312 ($M^+ + 1$)

実施例 16

6, 7-ジメトキシ-4-(5-キノリルオキシ)キノリン (14)

4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリン (50mg) と市販品の5-ヒドロキシキノリン (50mg) を混合し、170℃中10分間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、水と酢酸エチルで分画し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒留去して得た残渣をヘキサン／酢酸エチル (1/1) で展開後、更にクロロホルム／メタノール (50/1) で展開する薄層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47mg、収率64%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 90MHz): δ 4.06 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 6.35 (d, $J=5.3\text{ Hz}$, 1H), 7.2~7.5 (m, 3H), 7.68 (s, 1H), 7.7~8.4 (m, 3H), 8.46 (d, $J=5.3\text{ Hz}$, 1H), 8.49 (dd, $J=1.76\text{ Hz}$, 4.17 Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 332 (M^+)

実施例 17

6, 7-ジメトキシ-4-(1-ナフチルオキシ)キノリン (9)

4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリン (97mg) と市販品の1-ナフトール (340mg) を混合し、150℃中8時間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、水と酢酸エチルで分画し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒留去して得た残渣をヘキサン／酢酸エチル (3/1) で展開後、クロロホルム／メタノール (100/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、更にヘキサン／酢酸エチル (1/1) で展開する薄層シリカゲルクロマトグラフィーによって再度精製することで、表題の化合物を57mg、収率40%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 90MHz): δ 4.05 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 6.32 (d, $J=5.3\text{ Hz}$, 1H), 7.2~7.6 (m, 5H), 7.74 (s, 1H), 7.8~8.0 (m, 3H), 8.35 (d, $J=5.3\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 331 (M^+)

実施例 18

6, 7-ジメトキシ-4-(5-インドリルオキシ)キノリン (16)

4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリン (1.0g) と市販品の5-ヒドロキシインドール (1.19g) を混合し、150℃中1.5時間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、水と酢酸エチルで分画し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒留去して得た残渣をヘキサン／酢酸エチル、クロロホルム、クロロホルム／メタノールの順序で溶離溶媒系を変換しながら展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を898mg、収率63%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 90MHz): δ 4.05 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 6.42 (d, $J=5.3\text{ Hz}$, 1H), 6.5~6.7 (m, 1H), 6.9~7.6 (m, 5H), 7.67 (s, 1H), 8.44 (d, $J=5.3\text{ Hz}$, 1H), 8.55 (br, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 320 (M^+)

実施例 19

6, 7-ジメトキシ-4-(3-メトキシフェニルチオ)キノリン (117)

10

20

30

40

50

4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリン (50 mg) と市販品の 3-メトキシベンゼンチオール (77 mg) を混合し、180℃中30秒間攪拌した。実施例18と同様の操作によって精製し、表題の化合物を72 mg、収率100%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 90 MHz): δ 3.79 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 6.84 (d, $J=4.8\text{ Hz}$, 1H), 6.9–7.5 (m, 6H), 8.45 (d, $J=5.1\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 327 (M^+)

実施例20

6, 7-ジメトキシ-4-(4-メトキシフェニルチオ)キノリン (118)

4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリン (50 mg) と市販品の 4-メトキシベンゼンチオール (63 mg) を混合し、150℃中5分間攪拌した。実施例18と同様の操作によって精製し、更にクロロホルムで結晶化することにより表題の化合物を80 mg、収率100%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 90 MHz): δ 3.88 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 6.60 (d, $J=4.8\text{ Hz}$, 1H), 7.15 (d, $J=8.7\text{ Hz}$, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.52 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 2H), 8.39 (d, $J=5.1\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 327 (M^+)

実施例21 (参考例)

4-ブロモ-1-メトキシメチルフェノール

市販品の 4-ブロモフェノール (17.3 g) を N, N-ジメチルホルムアミド (90 ml) に溶解した後、氷冷下水素化ナトリウム (2.64 g) を加えた。室温下にて一晩攪拌後、クロロメチルメチルエーテル (8.35 ml) を加え、更に1時間攪拌した。反応混合物を水と酢酸エチルで分画し、酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒留去して得た残渣をヘキサン/アセトンで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を18.25 g、収率84%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 90 MHz): δ 3.46 (s, 3H), 5.13 (s, 2H), 6.91 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 2H), 7.38 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 2H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 216 (M^+), 218 ($M^+ + 2$)

実施例22 (参考例)

4-トリ-*n*-ブチルチン-1-メトキシメチルフェノール

実施例21で得た 4-ブロモ-1-メトキシメチルフェノール (15.99 g) を無水テトラヒドロフラン (20 ml) に溶解し、アルゴン雰囲気下市販品のマグネシウム粉末 (1.97 g) へ加え、更にヨウ素の無水テトラヒドロフラン溶液を1滴加えることによって反応を開始させた。マグネシウムが消失し、反応混合物が室温に戻った所で、テトラヒドロフラン (10 ml) に希釈した市販品の塩化トリ-*n*-ブチルスズ (23.99 g) をゆっくりと滴下した。室温中4時間攪拌後、反応混合物を5%塩化アンモニウム水溶液とクロロホルムで分画し、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒留去することにより表題の化合物を31.39 g、収率100%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 90 MHz): δ 0.80–1.65 (m, 27H), 3.48 (s, 3H), 5.17 (s, 2H), 6.91–7.42 (m, 4H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 428 ($M^+ + 1$)

実施例23 (参考例)

4-ヒドロキシフェニル 4-トリフルオロメチルフェニル ケトン

実施例22で得た 4-トリ-*n*-ブチルチン-1-メトキシメチルフェノール (1.282 g) と市販品の 4-(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリド (626 mg) をクロロホルム (5 ml) に溶解し、市販品のビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド (8 mg) を入れ、5時間還流した。反応混合物を水とエーテルで分画後、エーテル層を飽和フッ化カリウム水溶液で洗浄し、飽和塩化ナトリウム水溶液で分画することによって得たエーテル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒留去後に得ら

10

20

30

40

50

れた残渣 (1.028 g) をテトラヒドロフラン (2 ml) に溶解させ、水 (5 ml) と 6 N 塩酸水溶液 (12 ml) を加えて 4.5 時間還流した。反応混合物を飽和塩化ナトリウム水溶液とエーテルで分画し、エーテル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去して得た残渣をヘキサン／アセトンで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 348 mg、収率 30% で得た。

質量分析値 (FD-MS, m/z): 266 (M^+)

実施例 24

(4-トリフルオロメチルフェニル) {4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル} メタノン (29)

4-クロロ-6,7-ジメトキシキノリン (81 mg) と実施例 23 で得た 4-ヒドロキシフェニル 4-トリフルオロメチルフェニル ケトン (288 mg) を混合し、180 °C 中 20 分間攪拌した後、反応混合物をヘキサン／アセトン (2/1) で展開する薄層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 98 mg、収率 60% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 4.03 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.68 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.78 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.91 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.94 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 8.59 (d, $J=4.9$ Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 453 (M^+)

実施例 25 (参考例)

4-ヒドロキシフェニル 4-メチルフェニル ケトン

実施例 22 で得た 4-トリ-*n*-ブチルチン-1-メトキシメチルフェノール (1.282 g) と市販品の 4-トルオイルクロリド (464 mg) をクロロホルム (5 ml) に溶解し、市販品のビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド (8 mg) を入れ、8 時間還流した。反応混合物を実施例 23 と同様の方法で分画することにより得たエーテル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒留去後得た残渣 (967 mg) をテトラヒドロフラン (0.5 ml) に溶解させ、水 (4 ml) と 6 N 塩酸水溶液 (10 ml) を加えて 7 時間還流した。反応混合物を実施例 23 と同様の方法で処理し、表題の化合物を 271 mg、収率 34% で得た。

質量分析値 (FD-MS, m/z): 212 (M^+)

実施例 26

{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル} (4-メチルフェニル) メタノン (30)

4-クロロ-6,7-ジメトキシキノリン (89 mg) と実施例 25 で得た 4-ヒドロキシフェニル 4-メチルフェニル ケトン (248 mg) を混合し、180 °C 中 10 分間攪拌した後、実施例 24 と同様の方法で精製することにより、表題の化合物を 118 mg、収率 74% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 2.45 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.65 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.74 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.91 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 8.57 (d, $J=4.9$ Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 399 (M^+)

実施例 27 (参考例)

3-クロロフェニル 4-ヒドロキシフェニル ケトン

実施例 22 で得た 4-トリ-*n*-ブチルチン-1-メトキシメチルフェノール (1.282 g) と市販品の 3-クロロベンゾイルクロリド (525 mg) をクロロホルム (5 ml) に溶解し、市販品のビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド (8 mg) を入れ、7 時間還流した。反応混合物を実施例 23 と同様の方法で分画することにより、表題の化合物を 118 mg、収率 74% で得た。

り得たエーテル層を、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒留去後得た残渣（1.914 g）の内、一部（1.563 g）を取り、テトラヒドロフラン（1 ml）に溶解させ、水（7 ml）と6 N塩酸水溶液（17 ml）を加えて8時間還流した。反応混合物を実施例23と同様の方法で処理し、表題の化合物を313 mg、収率22%で得た。
質量分析値（FD-MS, m/z）：232（M⁺）

実施例28

（3-クロロフェニル）{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}メタノン（31）

4-クロロ-6,7-ジメトキシキノリン（89 mg）と実施例27で得た3-クロロフェニル 4-ヒドロキシフェニル ケトン（279 mg）を混合し、180℃中20分間 10
攪拌した。実施例24と同様の方法で精製することにより、表題の化合物を67 mg、収率40%で得た。

¹H-NMR（CDCl₃, 500 MHz）：δ 4.05（s, 3H）, 4.01（s, 3H）, 6.71（d, J=5.5 Hz, 1H）, 7.31（d, J=8.5 Hz, 2H）, 7.51（s, 1H）, 7.69（s, 1H）, 7.94（d, J=8.5 Hz, 2H）, 8.12（s, 1H）, 7.37~8.03（m, 4H）

質量分析値（FD-MS, m/z）：419（M⁺）

実施例29（参考例）

4-tert-ブチルフェニル 4-メトキシフェニル ケトン

市販品のニトロメタン（5 ml）中、市販品のアニソール（541 mg）と市販品の4-tert-ブチルベンゾイルクロリド（983 mg）と市販品のスカンジウム（III）トリフル 20
オロメタンスルホネート（492 mg）を加え、60℃にて21時間攪拌した。反応混合物を水とクロロホルムで分画後、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去して得た残渣をヘキサン/アセトンで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を862 mg、収率64%で得た。

質量分析値（FD-MS, m/z）：268（M⁺）

実施例30（参考例）

4-tert-ブチルフェニル 4-ヒドロキシフェニル ケトン

実施例29で得た4-tert-ブチルフェニル 4-メトキシフェニル ケトン（862 mg）をN,N-ジメチルホルムアミド（35 ml）に溶解し、ナトリウムチオメトキシド（562 mg）を加え、アルゴン雰囲気下3時間還流した。反応混合物を10%リン酸水溶液と酢酸エチルで分画した後、酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒留去することにより、表題の化合物を794 mg、収率97%で得た。

¹H-NMR（CDCl₃, 500 MHz）：δ 1.36（s, 9H）, 6.92（d, J=8.5 Hz, 2H）, 7.49（d, J=8.6 Hz, 2H）, 7.72（d, J=7.9 Hz, 2H）, 7.79（d, J=8.5 Hz, 2H）

質量分析値（FD-MS, m/z）：254（M⁺）

実施例31

（4-tert-ブチルフェニル）{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}メタノン（32）

4-クロロ-6,7-ジメトキシキノリン（341 mg）と実施例30で得た4-tert-ブチルフェニル 4-ヒドロキシフェニル ケトン（775 mg）を混合し、150℃中15分間攪拌した。ヘキサン/アセトンで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を72 mg、収率11%で得た。

¹H-NMR（CDCl₃, 500 MHz）：δ 1.38（s, 9H）, 4.04（s, 3H）, 4.06（s, 3H）, 6.65（d, J=5.5 Hz, 1H）, 7.27（d, J=8.6 Hz, 2H）, 7.45（s, 1H）, 7.50（s, 1H）, 7.52（d, J=8.5 Hz, 2H）, 7.78（d, J=8.6 Hz, 2H）, 7.94（d, J=8.6 Hz, 2H）, 8.57（d, J=4.9 Hz, 1H）

質量分析値（FAB-MS, m/z）：442（M⁺+1）

10

20

30

40

50

実施例 3 2 (参考例)

4-ビフェニル 4-メトキシフェニル ケトン

市販品のニトロメタン (50 ml) 中、市販品のアニソール (3.244 g) と市販品の 4-フェニルベンゾイルクロリド (6.500 g) と市販品のイッテルビウム (III) トリフルオロメタンスルホネート (1.861 g) を加え、60℃にて24時間攪拌した。反応混合物を水とクロロホルムで分画後、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下溶媒留去して得た残渣 (9.842 g) の一部 (1.00 g) を取り、ヘキサン／アセトンで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 300 mg、収率 34% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 3.90 (s, 3H), 6.98 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.40 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.85 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.87 (d, J = 9.2 Hz, 2H) 10

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 288 (M^+)

実施例 3 3 (参考例)

4-ビフェニル 4-ヒドロキシフェニル ケトン

実施例 3 2 で得た 4-ビフェニル 4-メトキシフェニル ケトン (267 mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (20 ml) に溶解し、ナトリウムチオメトキシド (162 mg) を加え、アルゴン雰囲気下3時間還流した。反応混合物を 10% リン酸水溶液と酢酸エチルで分画し、酢酸エチル層を 0.5 N 硝酸銀水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒留去して得た残渣をヘキサン／酢酸エチルで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を 207 mg、収率 82% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 6.91 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.43 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 7.3 Hz, 7.9 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 7.9 Hz, 2H) 20

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 274 (M^+)

実施例 3 4

{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} (4-ビフェニル) メタノン (33)

4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリン (65 mg) と実施例 3 3 で得た 4-ビフェニル 4-ヒドロキシフェニル ケトン (79 mg) を混合し、180℃中30分間攪拌した。反応混合物をクロロホルム／酢酸エチル (10/1) で展開する薄層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 50 mg、収率 37% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 90 MHz) : δ 4.11 (s, 3H), 4.14 (s, 3H), 6.74 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.30~8.09 (m, 15H), 8.65 (d, J = 5.3 Hz, 1H) 30

質量分析値 (FAB-MS, m/z) : 462 (M^+)

実施例 3 5 (参考例)

4-メトキシフェニル 2-ナフチル ケトン

市販品のニトロメタン (10 ml) 中、市販品のアニソール (1.081 g) と市販品の 2-ナフトイルクロリド (1.906 g) と市販品のイッテルビウム (III) トリフルオロメタンスルホネート (620 mg) を加え、60℃にて8時間攪拌した。反応混合物を水とクロロホルムで分画後、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒留去して得た残渣をヘキサン／酢酸エチルで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 817 mg、収率 31% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 3.89 (s, 3H), 6.98 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.53 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 50

9. 2 H z, 1 H), 7. 8 6 ~ 7. 9 3 (m, 6 H), 8. 2 1 (s, 1 H)

質量分析値 (F D - M S, m / z) : 2 6 2 (M⁺)

実施例 3 6 (参考例)

4-ヒドロキシフェニル 2-ナフチル ケトン

実施例 3 5 で得た 4-メトキシフェニル 2-ナフチル ケトン (7 3 5 m g) を N, N-ジメチルホルムアミド (2 0 m l) に溶解し、ナトリウムチオメトキシド (4 9 1 m g) を加え、アルゴン雰囲気下 5 時間還流した。反応混合物を実施例 3 3 と同様の方法に従って処理することにより、表題の化合物を 5 9 5 m g、収率 8 6 % で得た。

¹ H-NMR (C D C l₃, 5 0 0 M H z) : δ 6. 9 3 (d, J = 7. 6 H z, 2 H), 7. 6 1 (t, J = 7. 0 H z, 1 H), 7. 6 7 (t, J = 7. 3 H z, 1 H), 7. 7 4 (d, J = 8. 5 H z, 2 H), 7. 7 8 ~ 7. 8 0 (m, 1 H), 8. 0 2 ~ 8. 1 0 (m, 3 H), 8. 2 5 (s, 1 H)

質量分析値 (F D - M S, m / z) : 2 4 8 (M⁺)

実施例 3 7

{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル} (2-ナフチル) メタノン (3 4)

4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリン (1 1 2 m g) と実施例 3 6 で得た 4-ヒドロキシフェニル 2-ナフチル ケトン (1 2 4 m g) を混合し、1 8 0 °C 中 3 0 分間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液とクロロホルムで分画後、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒留去後得られた残渣 (2 2 7 m g) の一部 (5 0 m g) を取り、クロロホルム/酢酸エチル (5 / 1) で展開する薄層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 1 1 m g、収率 2 3 % で得た。

¹ H-NMR (C D C l₃, 9 0 M H z) : δ 4. 0 5 (s, 3 H), 4. 0 7 (s, 3 H), 6. 7 0 (d, J = 5. 3 H z, 1 H), 7. 3 5 (s, 1 H), 7. 4 8 ~ 7. 9 0 (m, 5 H), 7. 9 6 ~ 8. 0 5 (m, 6 H), 8. 2 9 (s, 1 H), 8. 6 0 (d, J = 5. 3 H z, 1 H)

質量分析値 (F A B - M S, m / z) : 4 3 6 (M⁺ + 1)

実施例 3 8 (参考例)

4-メトキシフェニル 2-チエニル ケトン

市販品のニトロメタン (1 0 m l) 中、市販品のアニソール (1. 0 8 1 g) と市販品の 2-テノイルクロリド (1. 4 6 6 g) と市販品のイッテルビウム (III) トリフルオロメタンスルホネート (6 2 0 m g) を加え、6 0 °C にて 8 時間攪拌した。反応混合物を実施例 3 5 と同様の方法に従って処理することにより、表題の化合物を 9 6 5 m g、収率 4 4 % で得た。

¹ H-NMR (C D C l₃, 5 0 0 M H z) : δ 3. 8 9 (s, 3 H), 6. 9 8 (d, J = 8. 5 H z, 2 H), 7. 1 6 (dd, J = 3. 7 H z, 4. 9 H z, 1 H), 7. 6 4 (d, J = 3. 7 H z, 1 H), 7. 6 8 (d, J = 4. 9 H z, 1 H), 7. 9 0 (d, J = 8. 6 H z, 2 H)

質量分析値 (F D - M S, m / z) : 2 1 8 (M⁺)

実施例 3 9 (参考例)

4-ヒドロキシフェニル 2-チエニル ケトン

実施例 3 8 で得た 4-メトキシフェニル 2-チエニル ケトン (8 0 4 m g) を N, N-ジメチルホルムアミド (3 0 m l) に溶解し、ナトリウムチオメトキシド (6 4 5 m g) を加え、アルゴン雰囲気下 5 時間還流した。反応混合物を実施例 3 3 と同様の方法に従って分画し、酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥の後、減圧下溶媒留去後得られた残渣をクロロホルムで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を 7 0 2 m g、収率 9 3 % で得た。

¹ H-NMR (C D C l₃, 5 0 0 M H z) : δ 6. 8 4 (b r s, 1 H), 6. 9 3 (d, J = 8. 5 H z, 2 H), 7. 1 4 (dd, J = 3. 7 H z, 4. 9 H z, 1 H), 7. 6 4 (d, J = 3. 7 H z, 1 H), 7. 6 8 (d, J = 4. 9 H z, 1 H), 7. 9 0 (d, J = 8. 6 H z, 2 H)

83 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 2H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 204 (M^+)

実施例 40

{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} (2-チエニル) メタノン (36)

4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリン (112 mg) と実施例 39 で得た 4-ヒドロキシフェニル 2-チエニル ケトン (102 mg) を混合し、160℃中40分間攪拌した。反応混合物を実施例 24 と同様の方法で精製することにより、表題の化合物を 34 mg、収率 17% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 4.04 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 6.65 (d, $J = 5.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.20 (dd, $J = 3.7 \text{ Hz}$, 4.9 Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.70 (d, $J = 3.1 \text{ Hz}$, 1H), 7.75 (d, $J = 4.9 \text{ Hz}$, 1H), 8.00 (d, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 2H), 8.58 (d, $J = 5.5 \text{ Hz}$, 1H) 10

質量分析値 (FAB-MS, m/z): 392 ($M^+ + 1$)

実施例 41

(4-クロロフェニル) {4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} メタノン (37)

4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリン (112 mg) と市販品の 4-クロロフェニル 4-ヒドロキシフェニル ケトン (349 mg) を混合し、180℃中20分間攪拌した。反応混合物をクロロホルム/酢酸エチル (5/1) で展開する薄層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、収率 12% で得た。 20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 90 MHz): δ 4.03 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 6.66 (d, $J = 5.3 \text{ Hz}$, 1H), 7.19~7.34 (m, 2H), 7.44~7.56 (m, 4H), 7.71~7.99 (m, 4H), 8.58 (d, $J = 5.3 \text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 419 (M^+)

実施例 42

(4-フルオロフェニル) {4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} メタノン (38) 30

4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリン (112 mg) と市販品の 4-フルオロフェニル 4-ヒドロキシフェニル ケトン (324 mg) を混合し、170℃中20分間攪拌した。反応混合物を実施例 41 と同様の方法で精製することにより、表題の化合物を 114 mg、収率 57% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 4.04 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 6.65 (d, $J = 5.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.18 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.20 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.47 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 2H), 7.86 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.88 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.90 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 2H), 8.58 (d, $J = 4.9 \text{ Hz}$, 1H) 40

質量分析値 (FD-MS, m/z): 403 (M^+)

実施例 43

{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} (フェニル) メタノン (39)

4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリン (91 mg) と市販品の 4-ヒドロキシベンゾフェノン (243 mg) を混合し、180℃中30分間攪拌した。反応混合物を実施例 31 と同様の方法で精製することにより、表題の化合物を 38 mg、収率 24% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 90 MHz): δ 4.03 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 6.66 (d, $J = 5.3 \text{ Hz}$, 1H), 7.31~7.99 (m, 11H), 8 50

． 57 (d, $J = 5.3 \text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 385 (M^+)

実施例 44 (参考例)

3, 5-ジメトキシトルエン

アセトニトリル (200 ml) に市販品のオルシノール (5.77 g) を溶解させ、ジメチル硫酸 (8.47 ml) と炭酸カリウム (12.3 g) を加えて、2.5 時間還流した。反応混合物を氷水にあげ、クロロホルムで分画後、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒留去後得られた残渣をヘキサン/酢酸エチル (5/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を 5.04 g、収率 82% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 2.30 (s, 3H), 3.76 (s, 6H), 6.30 (s, 1H), 6.37 (s, 2H)

実施例 45 (参考例)

2, 6-ジメトキシ-4-メチルフェニル 4-メトキシフェニル ケトン

無水テトラヒドロフラン (10 ml) に実施例 44 で得た 3, 5-ジメトキシトルエン (1.00 g) を溶解し、窒素雰囲気下 -45°C 中市販品の 2.5 M の n -ブチルリチウム-ヘキサン溶液 (2.90 ml) を加えた後、30 分間攪拌した。更に、市販品の 4-メトキシベンゾイルクロリド (1.23 g) をテトラヒドロフラン (10 ml) に溶解し、 -45°C 中でゆっくり加えた。1 時間室温中で攪拌後、反応混合物を水とクロロホルムで分画し、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒留去後得られた残渣をヘキサン/酢酸エチル (5/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を 384 mg、収率 20% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 2.40 (s, 3H), 3.69 (s, 6H), 3.85 (s, 3H), 6.43 (s, 2H), 6.89 (d, $J = 9.2 \text{ Hz}$, 2H), 7.82 (d, $J = 9.2 \text{ Hz}$, 2H)

実施例 46 (参考例)

2, 6-ジヒドロキシ-4-メチルフェニル 4-ヒドロキシフェニル ケトン

無水塩化メチレン (10 ml) に実施例 45 で得た 2, 6-ジメトキシ-4-メチルフェニル 4-メトキシフェニル ケトン (321 mg) を溶解し、氷冷中市販品のトリブロモボラン (349 ml) をゆっくり加えた後、室温中で一晩攪拌した。反応混合物を氷水にあげ、酢酸エチルで分画後、酢酸エチル層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒留去後、残渣をヘキサン/酢酸エチルで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物を 87 mg、収率 68% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 2.16 (s, 3H), 6.16 (s, 2H), 6.79 (d, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 2H), 7.56 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 2H)

実施例 47

(2, 6-ジヒドロキシ-4-メチルフェニル) {4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル} メタノン (42)

4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリン (61 mg) と実施例 46 で得た 2, 6-ジヒドロキシ-4-メチルフェニル 4-ヒドロキシフェニル ケトン (100 mg) をジエチレングリコールジメチルエーテル (0.5 ml) に溶解させ、 170°C 中 20 分間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液とクロロホルムで分画し、クロロホルム層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒留去後、残渣をクロロホルム/メタノール (100/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 32 mg、収率 27% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO , 500 MHz): δ 2.18 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.20 (s, 2H), 6.68 (d, $J = 4.9 \text{ Hz}$, 1H), 7.32 (d, $J = 9.2 \text{ Hz}$, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.43 (s,

10

20

30

40

50

1 H), 7.82 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 8.54 (d, J = 5.5 Hz, 1 H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 432 ($M^+ + 1$)

実施例 48 (参考例)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-ニトロフェノキシ)キノリン

4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリン (1.84 g) と市販品の 4-ニトロフェノール (3.42 g) を混ぜ、170℃にて50分間攪拌した。室温まで放冷した後、反応混合物に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで3回抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄した後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧化溶媒を留去後、残査をクロロホルム/メタノールで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題

10

の化合物を4.54 g、収率89%で得た。
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 4.01 (s, 3 H), 4.06 (s, 3 H), 6.69 (d, J = 4.9 Hz, 1 H), 7.27 (d, J = 9.1 Hz, 2 H), 7.37 (s, 1 H), 7.47 (s, 1 H), 8.32 (d, J = 9.1 Hz, 2 H), 8.62 (d, J = 4.9 Hz, 1 H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 326 (M^+)

実施例 49 (参考例)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン

6, 7-ジメトキシ-4-(4-ニトロフェノキシ)キノリン (1.00 g) を N, N-ジメチルホルムアミド/酢酸エチル (30 ml / 15 ml) に溶解し、10%水酸化パラジウム-炭素 (69 mg) を加え、水素雰囲気下室温にて17時間攪拌した。反応液をセライトを用いて濾過した。母液を飽和食塩水で洗浄した後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒留去し、表題の化合物を799 mg、収率88%で得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 500 MHz): δ 4.00 (s, 3 H), 4.00 (s, 3 H), 6.47 (d, J = 5.5 Hz, 1 H), 6.82 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 6.96 (d, J = 9.2 Hz, 2 H), 7.32 (s, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 8.36 (d, J = 5.5 Hz, 1 H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 296 (M^+)

実施例 50

N-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリニル) オキシ] フェニル} -3-ピリジンカルボキサミド (61)

30

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン (57 mg) と市販品のニコチン酸 (37 mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (2 ml) に溶解した後、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 (79 mg) を加え、室温にて5時間攪拌した。反応混合物を水と酢酸エチルで分画し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄した後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧化溶媒を留去することにより得られた結晶化物をエーテルで洗浄し、表題の化合物を47 mg、収率61%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 4.05 (s, 3 H), 4.06 (s, 3 H), 6.49 (d, J = 4.9 Hz, 1 H), 7.22 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.42 (s, 1 H), 7.47 (dd, J = 4.9, 7.9 Hz, 1 H), 7.56 (s, 1 H), 7.77 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 8.26 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 8.49 (d, J = 4.9 Hz, 1 H), 8.79 (d, J = 3.7 Hz, 1 H), 9.13 (s, 1 H)

40

質量分析値 (FD-MS, m/z): 401 (M^+)

実施例 51

N-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリニル) オキシ] フェニル} - (3, 4-ジメトキシフェニル) カルボキサミド (62)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン (56 mg) と市販品の3, 4-ジメトキシ安息香酸 (60 mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (2 ml) に溶解し、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 (81

50

mg)を加え、室温にて22時間攪拌した。反応混合物を水と酢酸エチルで分画し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄した後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧化溶媒を留去後、残査をクロロホルム／アセトン(10／1)で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィにより精製し、表題の化合物を7mg、収率8%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz): δ 3.87 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 6.48 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 6.63 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.18 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 2H), 7.34 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.76 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 8.48 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H)

10

質量分析値 (FD-MS, m/z): 460 (M^+)

実施例52

N-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリニル) オキシ] フェニル}-シクロヘキサンカルボキサミド (63)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン(52mg)と市販品のシクロヘキサンカルボン酸(46mg)をN, N-ジメチルホルムアミド(2ml)に溶解し、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(84mg)を加え、室温にて22時間攪拌した後、実施例51と同様の操作によって精製し、表題の化合物を45mg、収率64%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz): δ 1.30 (m, 2H), 1.56 (m, 2H), 1.73 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.97 (m, 2H), 2.26 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 6.43 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 7.14 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.63 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 8.47 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H)

20

質量分析値 (FD-MS, m/z): 406 (M^+)

実施例53

N-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリニル) オキシ] フェニル}-2-フランカルボキサミド (64)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン(55mg)と市販品の2-フランカルボン酸(32mg)をN, N-ジメチルホルムアミド(2ml)に溶解し、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(91mg)を加え、室温にて22時間攪拌した後、実施例51と同様の操作によって精製し、表題の化合物を35mg、収率48%で得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz): δ 4.04 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 6.49 (d, $J=4.9\text{Hz}$, 1H), 6.57 (dd, $J=1.8, 8.7\text{Hz}$, 1H), 7.20 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.28 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.77 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 2H), 8.35 (s, 1H), 8.49 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H)

40

質量分析値 (FD-MS, m/z): 390 (M^+)

実施例54

N-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリニル) オキシ] フェニル}-3-チオフエンカルボキサミド (65)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン(54mg)と市販品の3-チオフエンカルボン酸(44mg)をN, N-ジメチルホルムアミド(2ml)に溶解し、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(82mg)を加え、室温にて31時間攪拌した後、実施例51と同様の操作によって精製し、表題の化合物を41mg、収率55%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz): δ 4.02 (s, 3H), 4.04 (s,

50

3 H), 6.46 (d, J = 5.5 Hz, 1 H), 7.17 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.38 (m, 1 H), 7.55 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 7.56 (s, 1 H), 7.73 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 8.05 (dd, J = 1.2, 3.1 Hz, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 8.47 (d, J = 5.5 Hz, 1 H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 406 (M⁺)

実施例 55

N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリニル) オキシ] フェニル} - (4-ニトロフェニル) カルボキサミド (66)

6, 7-ジメトキシ-4- (4-アミノフェノキシ) キノリン (110 mg) と市販品の 4-ニトロ安息香酸 (100 mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (4 ml) に溶解し、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 (176 mg) を加え、室温にて 22 時間攪拌した後、実施例 50 と同様の操作によって精製し、表題の化合物を 126 mg、収率 77% で得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): δ 3.94 (s, 3 H), 3.95 (s, 3 H), 6.49 (d, J = 5.5 Hz, 1 H), 7.29 (d, J = 9.2 Hz, 2 H), 7.39 (s, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 7.93 (d, J = 9.2 Hz, 2 H), 8.21 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 8.39 (d, J = 9.2 Hz, 2 H), 8.48 (d, J = 5.5 Hz, 1 H), 10.7 (s, 1 H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 445 (M⁺)

実施例 56

N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリニル) オキシ] フェニル} - (N, N-ジメチルアミノフェニル) カルボキサミド (67)

6, 7-ジメトキシ-4- (4-アミノフェノキシ) キノリン (51 mg) と市販品の 4-ジメチルアミノ安息香酸 (44 mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (2 ml) に溶解し、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 (83 mg) を加え、室温にて 16 時間攪拌した後、実施例 51 と同様の操作によって精製し、表題の化合物を 7 mg、収率 10% で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 3.06 (s, 6 H), 4.05 (s, 3 H), 4.06 (s, 3 H), 6.48 (d, J = 4.9 Hz, 1 H), 6.71 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.17 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.44 (s, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 7.74 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.81 (d, J = 9.2 Hz, 2 H), 7.94 (s, 1 H), 8.49 (d, J = 5.5 Hz, 1 H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 443 (M⁺)

実施例 57

N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリニル) オキシ] フェニル} - (4-アセチルフェニル) カルボキサミド (68)

6, 7-ジメトキシ-4- (4-アミノフェノキシ) キノリン (54 mg) と市販品の 4-アセチル安息香酸 (46 mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (2 ml) に溶解し、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 (87 mg) を加え、室温にて 22 時間攪拌した後、実施例 50 と同様の操作によって精製し、表題の化合物を 43 mg、収率 53% で得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): δ 2.66 (s, 3 H), 3.94 (s, 3 H), 3.95 (s, 3 H), 6.48 (d, J = 4.9 Hz, 1 H), 7.28 (d, J = 9.2 Hz, 2 H), 7.39 (s, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 7.94 (d, J = 9.2 Hz, 2 H), 8.10 (m, 4 H), 8.48 (d, J = 5.5 Hz, 1 H), 10.6 (s, 1 H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 442 (M⁺)

実施例 58

N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリニル) オキシ] フェニル} - (4-ブチ

10

20

30

40

50

ルフェニル) カルボキサミド (69)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン (54 mg) と市販品の4-ブチル安息香酸 (54 mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (2 ml) に溶解し、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 (85 mg) を加え、室温にて22時間攪拌した後、実施例51と同様の操作によって精製し、表題の化合物を65 mg、収率78%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 0.95 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 3H), 1.38 (m, 2H), 1.64 (m, 2H), 2.69 (t, $J=8.0\text{ Hz}$, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.48 (d, $J=5.5\text{ Hz}$, 1H), 7.19 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 2H), 7.30 (d, $J=8.6\text{ Hz}$, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.75 (d, $J=8.6\text{ Hz}$, 2H), 7.82 (d, $J=8.6\text{ Hz}$, 2H), 8.03 (s, 1H), 8.49 (d, $J=5.5\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 456 (M^+)

実施例59

N-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリニル)オキシ]フェニル}-4-アミノフェニル) カルボキサミド (70)

{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリニル)オキシ]フェニル} (4-ニトロフェニル) カルボキサミド (100 mg) をN, N-ジメチルホルムアミド/酢酸エチル (9 ml/5 ml) に溶解し、10%パラジウム-炭素 (69 mg) を加え、水素雰囲気下室温にて22時間攪拌した。反応液をセライトを用いて濾過した後、母液を減圧下溶媒留去し、得られた残渣をクロロホルム/アセトンで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を85 mg、収率91%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz): δ 3.94 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 5.75 (br s, 2H), 6.46 (d, $J=4.9\text{ Hz}$, 1H), 6.61 (d, $J=8.6\text{ Hz}$, 2H), 7.22 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.73 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 2H), 7.89 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 2H), 8.46 (d, $J=5.5\text{ Hz}$, 1H), 9.90 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 415 (M^+)

実施例60

N-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリニル)オキシ]フェニル}-4-ピリジンカルボキサミド (71)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン (53 mg) と市販品のイソニコチン酸 (45 mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (2 ml) に溶解し、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 (98 mg) を加え、室温にて62時間攪拌した後、実施例51と同様の操作によって精製し、表題の化合物を22 mg、収率31%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz): δ 3.94 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 6.48 (d, $J=5.5\text{ Hz}$, 1H), 7.29 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.88 (d, $J=4.3\text{ Hz}$, 2H), 7.92 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 2H), 8.48 (d, $J=4.9\text{ Hz}$, 1H), 8.80 (d, $J=4.3\text{ Hz}$, 2H), 10.6 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 401 (M^+)

実施例61

N-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリニル)オキシ]フェニル}-2-チオフェンカルボキサミド (72)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン (50 mg) と市販品の2-チオフェンカルボン酸 (46 mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (2 ml) に溶解し、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 (99 m

10

20

30

40

50

g)を加え、室温にて62時間攪拌した後、実施例51と同様の操作によって精製し、表題の化合物を37mg、収率54%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz): δ 4.02 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 6.46 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 7.11 (m, 1H), 7.17 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.73 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.73 (m, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.48 (d, $J=4.9\text{Hz}$, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 406 (M^+)

実施例62

N-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリニル) オキシ] フェニル} -4-ビフェニルカルボキサミド (73) 10

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン (52mg) をトリエチルアミン/塩化メチレン (3ml/2ml) に懸濁し、市販品のビフェニルカルボン酸クロリド (80mg) を加え、室温にて25時間攪拌した。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄した後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒留去し、得られた残渣をクロロホルム/アセトンで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、得られた結晶をさらにアセトンで洗うことにより表題の化合物を9mg、収率10%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 500MHz): δ 3.95 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.48 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 7.28 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.43 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 7.50~7.53 (m, 3H), 7.77 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 7.85 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.96 (m, 2H), 8.08 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 8.48 (d, $J=4.9\text{Hz}$, 1H), 10.4 (s, 1H) 20

質量分析値 (FD-MS, m/z): 476 (M^+)

実施例63

N-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリニル) オキシ] フェニル} - (4-ブトキシフェニル) カルボキサミド (74)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン (52mg) をトリエチルアミン/塩化メチレン (3ml/2ml) に懸濁し、市販品の4-ブトキシ安息香酸クロリド (0.07ml) を加え、室温にて30時間攪拌した後、実施例62と同様の操作によって精製し、表題の化合物を34mg、収率41%で得た。 30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz): δ 0.99 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H), 1.52 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 4.03 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 6.47 (d, $J=4.9\text{Hz}$, 1H), 6.95 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 2H), 7.18 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.74 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 2H), 7.86 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 2H), 8.10 (s, 1H), 8.49 (d, $J=4.9\text{Hz}$, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 472 (M^+) 40

実施例64

N-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリニル) オキシ] フェニル} - (4-ブロモフェニル) カルボキサミド (75)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン (52mg) と市販品の4-ブロモ安息香酸 (78mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (2ml) に溶解し、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 (102mg) を加え、室温にて17時間攪拌した後、実施例51と同様の操作によって精製し、表題の化合物を43mg、収率52%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz): δ 4.07 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 6.53 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 7.22 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 2H) 50

), 7.37 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.65 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.84 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.86 (d, J=8.6 Hz, 2H), 8.41 (d, J=5.5 Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 478 (M⁺), 480 (M⁺ + 2)

実施例 6 5

N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリニル) オキシ] フェニル} - (4-メトキシカルボニルフェニル) カルボキサミド (76)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン (100 mg) と市販品のモノメチルテレフタル酸 (130 mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (4 ml) に溶解し、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 (227 mg) を加え、室温にて18時間攪拌した後、実施例 5 1 と同様の操作によって精製し、表題の化合物を 99 mg、収率 64 % で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 3.98 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.49 (d, J=4.9 Hz, 1H), 7.22 (d, J=9.2 Hz, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.76 (d, J=9.2 Hz, 2H), 7.97 (d, J=8.6 Hz, 2H), 8.18 (d, J=8.6 Hz, 2H), 8.49 (d, J=5.5 Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 458 (M⁺)

実施例 6 6

N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリニル) オキシ] フェニル} - 2-ピリジンカルボキサミド (77)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン (50 mg) と市販品のピコリン酸 (42 mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (2 ml) に溶解し、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 (123 mg) を加え、室温にて19時間攪拌した後、実施例 5 1 と同様の操作によって精製し、表題の化合物を 38 mg、収率 56 % で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 4.06 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.49 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.23 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.89 (d, J=9.2 Hz, 2H), 7.94 (m, 1H), 8.33 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.50 (d, J=5.5 Hz, 1H), 8.64 (dd, J=1.8, 4.9 Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 401 (M⁺)

実施例 6 7

N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリニル) オキシ] フェニル} - (4-ヒドロキシカルボニルフェニル) カルボキサミド (78)

{4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリニル) オキシ] フェニル} - (4-メトキシカルボニルフェニル) カルボキサミドをメタノール (3 ml) に溶解し、33%水酸化カリウム水溶液 (1.5 ml) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで2回洗浄し、希塩酸で水層を中和した後クロロホルムで2回抽出した。クロロホルム層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒留去し、表題の化合物を 34 mg、収率 45 % で得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): δ 3.93 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 6.47 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.28 (d, J=9.2 Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.92 (d, J=9.2 Hz, 2H), 8.07 (m, 4H), 8.47 (d, J=5.5 Hz, 1H), 10.5 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 444 (M⁺)

実施例 6 8

N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリニル) オキシ] フェニル} - シクロペン

タンカルボキサミド (79)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン (53 mg) と市販品のシクロペンタンカルボン酸 (66 mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (2 ml) に溶解し、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 (110 mg) を加え、室温にて17時間攪拌した後、実施例51と同様の操作によって精製し、表題の化合物を35 mg、収率50%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 1.64 (m, 2H), 1.81 (m, 2H), 1.91 (m, 4H), 2.75 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 6.44 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.65 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 8.47 (d, $J=5.5$ Hz, 1H),
質量分析値 (FD-MS, m/z): 392 (M^+)

実施例69

N-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリニル)オキシ]フェニル}-アダマンタンカルボキサミド (81)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン (51 mg) と市販品のアダマンタンカルボン酸 (110 mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (2 ml) に溶解し、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 (107 mg) を加え、室温にて15時間攪拌した後、実施例51と同様の操作によって精製し、表題の化合物を13 mg、収率17%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 1.82 (m, 6H), 2.00 (m, 6H), 2.13 (m, 3H), 4.05 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 6.44 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.64 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 8.46 (d, $J=4.9$ Hz, 1H),

質量分析値 (FD-MS, m/z): 458 (M^+)

実施例70

N-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリニル)オキシ]フェニル}-(4-アセトキシフェニル)カルボキサミド (80)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン (110 mg) と市販品の4-アセトキシ安息香酸 (207 mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (6 ml) に溶解し、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 (223 mg) を加え、室温にて7時間攪拌した後、実施例51と同様の操作によって精製し、表題の化合物を123 mg、収率72%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 2.35 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.49 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.25 (d, $J=9.1$ Hz, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.73 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.93 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 8.50 (d, $J=5.5$ Hz, 1H),

質量分析値 (FD-MS, m/z): 458 (M^+)

実施例71

N-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリニル)オキシ]フェニル}-2-(6-アセトキシナフチル)カルボキサミド (82)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン (51 mg) と市販品の6-アセトキシ-2-ナフトエ酸 (121 mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (2 ml) に溶解し、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 (124 mg) を加え、室温にて13時間攪拌した後、実施例51と同様の操作によって精製し、表題の化合物を66 mg、収率75%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz): δ 2.38 (s, 3H), 4.03 (

10

20

30

40

50

s, 3H), 4.05 (s, 3H), 6.49 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.20 (d, J=9.2 Hz, 2H), 7.30 (dd, J=2.4, 9.2 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.61 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.81 (d, J=9.2 Hz, 2H), 7.86 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.89 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.94 (d, J=8.6 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.49 (d, J=4.9 Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 508 (M⁺)

実施例 72

N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリニル) オキシ] フェニル} - (4-ヒドロキシフェニル) カルボキサミド (83)}

10

N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリニル) オキシ] フェニル} - (4-アセトキシフェニル) カルボキサミド (103 mg) をメタノール (4 ml) に溶解し、35%水酸化カリウム水溶液 (2 ml) を加え、室温で5時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル/水で分画し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた結晶をエーテルで洗浄し、表題の化合物を77 mg、収率82%で得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): δ 3.94 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.46 (d, J=4.9 Hz, 1H), 6.87 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.24 (d, J=9.2 Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.87 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.90 (d, J=9.2 Hz, 2H), 8.47 (d, J=5.5 Hz, 1H), 10.1 (s, 1H)

20

質量分析値 (FD-MS, m/z): 417 (M⁺ + 1)

実施例 73

N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリニル) オキシ] フェニル} - 2- (6-ヒドロキシナフチル) カルボキサミド (84)}

N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリニル) オキシ] フェニル} - 2- (6-アセトキシナフチル) カルボキサミド (47 mg) をメタノール (4 ml) に溶解し、35%水酸化カリウム水溶液 (2 ml) を加え、室温で5時間攪拌した後、実施例72と同様の操作によって精製し、表題の化合物を37 mg、収率86%で得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): δ 3.95 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.49 (d, J=4.9 Hz, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.27 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.80 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.92~7.98 (m, 4H), 8.47~8.48 (m, 2H), 10.0 (br s, 1H), 10.4 (s, 1H)

30

質量分析値 (FD-MS, m/z): 467 (M⁺ + 1)

実施例 74

N- (4-メトキシフェニル) - N' - {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリニル) オキシ] フェニル} ウレア (43)}

6, 7-ジメトキシ-4- (4-アミノフェノキシ) キノリン (53 mg) をトルエン (3 ml) に加熱溶解した後、4-メトキシフェニルイソシアネート (0.2 ml) を加え、30分間加熱還流した。析出してきた結晶を濾取し、トルエンで洗浄することにより表題の化合物を54 mg、収率68%で得た。

40

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): δ 3.72 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.44 (d, J=4.9 Hz, 1H), 6.87 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.19 (d, J=9.2 Hz, 2H), 7.37 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.58 (d, J=8.5 Hz, 2H), 8.46 (d, J=5.5 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.73 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 445 (M⁺)

50

実施例 7 5

N-(4-フルオロフェニル)-N'-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリニル)オキシ]フェニル}ウレア(44)

6,7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン(54mg)をトルエン(3ml)に加熱溶解した後、4-フルオロフェニルイソシアネート(0.2ml)を加え、70分間加熱還流した。析出してきた結晶を濾取し、トルエンで洗浄することにより表題の化合物を38mg、収率48%で得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆, 500MHz): δ 3.94(s, 3H), 3.95(s, 3H), 6.44(d, J=4.9Hz, 1H), 7.12(m, 2H), 7.19(m, 2H), 7.38(s, 1H), 7.47(m, 2H), 7.51(s, 1H), 7.59(d, J=9.2Hz, 2H), 8.45(d, J=5.5Hz, 1H), 8.72(s, 1H), 8.79(s, 1H) 質量分析値(FD-MS, m/z): 433(M⁺)

10

実施例 7 6

N-(4-ブロモフェニル)-N'-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリニル)オキシ]フェニル}ウレア(45)

6,7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン(52mg)をトルエン(3ml)に加熱溶解した後、4-ブロモフェニルイソシアネート(0.2ml)を加え、50分間加熱還流した。析出してきた結晶を濾取し、トルエンで洗浄することにより表題の化合物を56mg、収率64%で得た。

20

¹H-NMR(DMSO-d₆, 500MHz): δ 3.94(s, 3H), 3.95(s, 3H), 6.44(d, J=5.5Hz, 1H), 7.19(d, J=9.2Hz, 2H), 7.39(s, 1H), 7.45(m, 4H), 7.51(s, 1H), 7.59(d, J=9.2Hz, 2H), 8.46(d, J=5.5Hz, 1H), 8.86(s, 1H), 8.86(s, 1H)

質量分析値(FD-MS, m/z): 493(M⁺), 495(M⁺+2)

実施例 7 7

N-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリニル)オキシ]フェニル}-N'-(4-ニトロフェニル)ウレア(46)

6,7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン(103mg)をトルエン(10ml)に加熱溶解した後、4-ニトロフェニルイソシアネート(366mg)を加え、60分間加熱還流した。析出してきた結晶を濾取し、トルエンで洗浄することにより表題の化合物を141mg、収率88%で得た。

30

¹H-NMR(DMSO-d₆, 500MHz): δ 3.94(s, 3H), 3.95(s, 3H), 6.45(d, J=5.5Hz, 1H), 7.23(d, J=8.6Hz, 2H), 7.39(s, 1H), 7.51(s, 1H), 7.62(d, J=9.2Hz, 2H), 7.71(d, J=9.2Hz, 2H), 8.20(d, J=9.2Hz, 2H), 8.46(d, J=5.5Hz, 1H), 9.08(s, 1H), 9.49(s, 1H)

質量分析値(FD-MS, m/z): 460(M⁺)

40

実施例 7 8

N-(4-ブチルフェニル)-N'-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリニル)オキシ]フェニル}ウレア(47)

6,7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン(50mg)をトルエン(3ml)に加熱溶解した後、4-ブチルフェニルイソシアネート(0.2ml)を加え、26分間加熱還流した。残査をクロロホルム/アセトン(10/1)で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を36mg、収率45%で得た。

¹H-NMR(CDCl₃/CD₃OD, 500MHz): δ 0.93(m, 3H), 1.35(m, 2H), 1.57(m, 2H), 2.57(m, 2H), 4.06(s, 3

50

H), 4.06 (s, 3H), 6.49 (m, 1H), 7.14 (m, 4H), 7.33 ~ 7.62 (m, 6H), 8.39 (m, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 471 (M^+)

実施例 79

N-(4-アミノフェニル)-N'-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリニル)オキシ]フェニル}ウレア(48)

N-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリニル)オキシ]フェニル}-N'-(4-ニトロ)フェニルウレア(111mg)をN,N-ジメチルホルムアミド(7ml)に溶解し、10%水酸化パラジウム-炭素(100mg)を加え、水素雰囲気下室温にて22時間攪拌した。反応液をセライトを用いて濾過した後、母液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒留去し、表題の化合物を66mg、収率63%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500MHz): δ 3.94 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 4.74 (brs, 2H), 6.43 (d, $J=4.9\text{Hz}$, 1H), 6.52 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.08 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.16 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.55 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 2H), 8.14 (s, 1H), 8.45 (d, $J=4.9\text{Hz}$, 1H), 8.61 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 430 (M^+)

実施例 80

N-(4-アセチルフェニル)-N'-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリニル)オキシ]フェニル}ウレア(49)

6,7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン(51mg)をトルエン(3ml)に加熱溶解した後、4-アセチルフェニルイソシアネート(210mg)を加え、20分間加熱還流した。残査をクロロホルム/アセトン(10/1)で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を50mg、収率64%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃/CD₃OD, 500MHz): δ 2.59 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 6.50 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 7.17 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.58 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.60 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.94 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 8.40 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 457 (M^+)

実施例 81

N-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリニル)オキシ]フェニル}-N'-(4-フェノキシフェニル)ウレア(50)

6,7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン(53mg)をトルエン(3ml)に加熱溶解した後、4-フェノキシフェニルイソシアネート(0.2ml)を加え、30分間加熱還流した。残査をクロロホルム/アセトン(10/1)で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を55mg、収率60%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃/CD₃OD, 500MHz): δ 4.46 (s, 3H), 4.46 (s, 3H), 6.51 (m, 1H), 6.98 ~ 7.62 (m, 15H), 8.40 (m, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 507 (M^+)

実施例 82

N-(4-イソプロピルフェニル)-N'-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリニル)オキシ]フェニル}ウレア(51)

6,7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン(51mg)をトルエン(3ml)に加熱溶解した後、4-イソプロピルフェニルイソシアネート(0.2ml)を

10

20

30

40

50

加え、26分間加熱還流した。残渣をクロロホルム／アセトン（10／1）で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を70mg、収率90%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 500MHz) : δ 1.18 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 6H), 2.82 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 6.37 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 7.04 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.11 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.25 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.41 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.42 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H)

10

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 457 (M^+)

実施例 83

N-(4-トリフルオロメチルフェニル)-N'-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}ウレア(52)

6,7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン(53mg)をトルエン(3ml)に加熱溶解した後、4-トリフルオロメチルフェニルイソシアネート(0.2ml)を加え、10分間加熱還流した。析出してきた結晶を濾取し、トルエンで洗浄することにより表題の化合物を77mg、収率88%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) : δ 4.05 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 6.52 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 7.18 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.59 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.62 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.63 (s, 1H), 8.40 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H)

20

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 483 (M^+)

実施例 84

N-(4-n-ブチルフェニル)-N'-{2-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}ウレア(147)

実施例 48において、4-ニトロフェノールにかえて2-ニトロフェノールを用いたほかは同様に製した6,7-ジメトキシ-4-(2-ニトロフェノキシ)キノリンを実施例 49と同様に還元して得た、6,7-ジメトキシ-4-(2-アミノフェノキシ)キノリン(56mg)をトルエン(3ml)に加熱溶解した後、4-n-ブチルフェニルイソシアネート(0.2ml)を加え、30分間加熱還流した。残渣をクロロホルム／アセトン(10／1)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45mg、収率50%で得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) : δ 0.89 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H), 1.30 (m, 2H), 1.52 (m, 2H), 2.50 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 6.22 (d, $J=4.9\text{Hz}$, 1H), 6.87 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 6.96~7.01 (m, 4H), 7.15 (brs, 1H), 7.28~7.31 (m, 4H), 8.12 (brs, 1H), 8.26 (d, $J=4.9\text{Hz}$, 1H), 8.58 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H)

40

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 471 (M^+)

実施例 85

N-(4-n-ブチルフェニル)-N'-{3-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}ウレア(91)

実施例 48において、4-ニトロフェノールにかえて3-ニトロフェノールを用いたほかは同様に製した6,7-ジメトキシ-4-(3-ニトロフェノキシ)キノリンを実施例 49と同様に還元して得た、6,7-ジメトキシ-4-(3-アミノフェノキシ)キノリン(51mg)をトルエン(3ml)に加熱溶解した後、4-n-ブチルフェニルイソシアネート(0.2ml)を加え、50分間加熱還流した。残渣をクロロホルム／アセトン(10／1)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

50

mg、収率32%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz): δ 0.89 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 3H), 1.30 (m, 2H), 1.52 (m, 2H), 2.51 (m, 2H), 3.95 (s, 1H), 4.00 (s, 1H), 6.49 (d, $J=5.5\text{ Hz}$, 1H), 6.81 (d, $J=8.0\text{ Hz}$, 1H), 7.04 (d, $J=7.9\text{ Hz}$, 2H), 7.21~7.30 (m, 5H), 7.37 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.84 (brs, 1H), 8.24 (brs, 1H), 8.43 (d, $J=4.9\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 471 (M^+)

実施例 86

N-n-ブチル-N'-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}ウレア (139) 10

6,7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン (51mg) をトルエン (3ml) に加熱溶解した後、n-ブチルイソシアネート (0.2ml) を加え、14時間加熱還流した。残渣をクロロホルム/アセトン (10/1) 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31mg、収率46%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz): δ 0.93 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 3H), 1.37 (m, 2H), 1.53 (m, 2H), 3.28 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 5.04 (brs, 1H), 6.44 (d, $J=5.5\text{ Hz}$, 1H), 6.98 (brs, 1H), 7.11 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.43 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 2H), 7.55 (s, 1H) 20

質量分析値 (FD-MS, m/z): 395 (M^+)

実施例 87

N-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}-(4-トリフルオロメチルフェニル)カルボキサミド (157)

6,7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン (53mg) と市販品の4-トリフルオロメタン安息香酸 (102mg) をN,N-ジメチルホルムアミド (3ml) に溶解した後、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 (102mg) を加え、室温にて14時間攪拌した。反応混合物を水と酢酸エチルで分画し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄した後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧化 30

溶媒を留去することにより得られた結晶化物を酢酸エチルで洗浄し、表題の化合物を32mg、収率38%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz): δ 4.04 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 6.48 (d, $J=4.9\text{ Hz}$, 1H), 7.22 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.76 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 2H), 7.76 (d, $J=8.6\text{ Hz}$, 2H), 8.02 (d, $J=7.9\text{ Hz}$, 2H), 8.13 (brs, 1H), 8.49 (d, $J=5.5\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 468 (M^+)

実施例 88

N-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}-(4-シクロヘキシルフェニル)カルボキサミド (158) 40

6,7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン (52mg) と市販品の4-シクロヘキシル安息香酸 (109mg) をN,N-ジメチルホルムアミド (3ml) に溶解した後、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 (110mg) を加え、室温にて14時間攪拌した後、実施例51と同様の操作によって精製し、表題の化合物を54mg、収率64%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz): δ 1.25~1.86 (m, 10H), 2.55 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 6.46 (d, $J=5.5\text{ Hz}$, 1H), 7.16 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 2H), 7.27 (d, $J=7.9\text{ Hz}$, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.75 (d, $J=$ 50

9. 2 H z, 2 H), 7. 8 3 (d, J = 8. 6 H z, 2 H), 8. 4 6 (d, J = 5. 5 H z, 1 H)

質量分析値 (F D - M S, m / z) : 4 8 2 (M⁺)

実施例 8 9

N - { 3 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] フェニル } - (4 - t - ブチルフェニル) カルボキサミド (1 5 9)

6, 7 - ジメトキシ - 4 - (3 - アミノフェノキシ) キノリン (5 4 m g) と市販品の 4 - t - ブチル安息香酸 (1 0 2 m g) を N, N - ジメチルホルムアミド (3 m l) に溶解した後、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 (1 0 6 m g) を加え、室温にて 6 時間攪拌した後、実施例 5 1 と同様の操作によって精製し、表題の化合物を 2 9 m g、収率 3 5 % で得た。

¹ H - NMR (C D C l ₃ , 5 0 0 M H z) : δ 1. 3 4 (s , 9 H) , 4. 0 1 (s , 3 H) , 4. 0 4 (s , 3 H) , 6. 5 5 (d , J = 4. 9 H z , 1 H) , 6. 9 7 (d , J = 7. 3 H z , 1 H) , 7. 2 9 ~ 7. 6 8 (m , 7 H) , 7. 8 5 (d , J = 7. 9 H z , 2 H) , 8. 4 8 (d , J = 4. 9 H z , 1 H) , 8. 5 9 (b r s , 1 H)

質量分析値 (F D - M S, m / z) : 4 5 6 (M⁺)

実施例 9 0

N - { 3 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) チオ] フェニル } - (4 - t - ブチルフェニル) カルボキサミド (1 6 0)

6, 7 - ジメトキシ - 4 - (3 - アミノフェニルチオ) キノリン (6 2 m g) と市販品の 4 - t - ブチル安息香酸 (1 0 9 m g) を N, N - ジメチルホルムアミド (3 m l) に溶解した後、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 (1 1 2 m g) を加え、室温にて 2 5 時間攪拌した後、実施例 5 1 と同様の操作によって精製し、表題の化合物を 5 4 m g、収率 5 7 % で得た。

¹ H - NMR (C D C l ₃ , 5 0 0 M H z) : δ 1. 3 1 (s , 9 H) , 4. 0 0 (s , 3 H) , 4. 0 1 (s , 3 H) , 6. 8 3 (d , J = 4. 9 H z , 1 H) , 7. 2 0 ~ 7. 9 9 (m , 9 H) , 8. 0 6 (m , 1 H) , 8. 3 9 (d , J = 4. 9 H z , 1 H) , 8. 6 0 (b r s , 1 H)

質量分析値 (F D - M S, m / z) : 4 7 2 (M⁺)

実施例 9 1

N - { 4 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) チオ] フェニル } - (4 - ブチルフェニル) カルボキサミド (1 6 1)

6, 7 - ジメトキシ - 4 - (4 - アミノフェノキシ) キノリン (6 2 m g) と市販品の 4 - ブチル安息香酸 (1 0 4 m g) を N, N - ジメチルホルムアミド (3 m l) に溶解した後、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 (1 1 7 m g) を加え、室温にて 2 1 時間攪拌した後、実施例 5 1 と同様の操作によって精製し、表題の化合物を 2 1 m g、収率 2 2 % で得た。

¹ H - NMR (C D C l ₃ , 5 0 0 M H z) : δ 0. 9 4 (t , J = 7. 3 H z , 3 H) , 1. 3 8 (m , 2 H) , 1. 6 3 (m , 2 H) , 2. 6 9 (t , J = 7. 9 H z , 2 H) , 4. 0 3 (s , 3 H) , 4. 0 5 (s , 3 H) , 6. 7 2 (d , J = 4. 9 H z , 1 H) , 7. 3 0 (d , J = 7. 9 H z , 2 H) , 7. 3 9 (s , 1 H) , 7. 4 2 (s , 1 H) , 7. 5 7 (d , J = 8. 5 H z , 2 H) , 7. 7 8 (d , J = 8. 5 H z , 2 H) , 7. 8 1 (d , J = 7. 9 H z , 2 H) , 8. 0 8 (s , 1 H) , 8. 4 2 (d , J = 5. 5 H z , 1 H)

質量分析値 (F D - M S, m / z) : 4 7 2 (M⁺)

実施例 9 2

N - { 4 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] フェニル } - N' - (4 - メチルチオフェニル) ウレア (1 6 3)

6, 7 - ジメトキシ - 4 - (4 - アミノフェノキシ) キノリン (5 3 m g) をトルエン (3 m l) に加熱溶解した後、4 - メチルチオフェニルイソシアネート (0. 2 m l) を加

10

20

30

40

50

え、8 分間加熱還流した。析出してきた結晶を濾取し、トルエンで洗浄することにより表題の化合物を 62 mg、収率 76 % で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz) : δ 2.44 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.44 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.44 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.58 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 8.46 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.79 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 461 (M^+)

実施例 93

N-(3-エトキシカルボニルフェニル)-N'-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}ウレア (164)

6,7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン (53 mg) をトルエン (5 ml) に加熱溶解した後、3-エトキシカルボニルフェニルイソシアネート (284 mg) を加え、1 時間加熱還流した。残査をクロロホルム/アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 18 mg、収率 20 % で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 500 MHz) : δ 1.38 (m, 3H), 3.98 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 4.35 (m, 2H), 6.45 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.47 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.47 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.96 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 8.05 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.47 (d, $J=5.5$ Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 487 (M^+)

実施例 94

N-(4-クロロフェニル)-N'-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}ウレア (165)

6,7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン (52 mg) をトルエン (5 ml) に加熱溶解した後、4-クロロフェニルイソシアネート (0.2 ml) を加え、1 時間加熱還流した。析出してきた結晶を濾取し、トルエンで洗浄することにより表題の化合物を 43 mg、収率 55 % で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz) : δ 3.94 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.44 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.49 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.58 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 8.46 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 8.83 (br s, 1H), 8.83 (br s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 449 (M^+), 451 ($M^+ + 2$)

実施例 95

N-(2-イソプロピルフェニル)-N'-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}ウレア (166)

6,7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン (44 mg) をトルエン (5 ml) に加熱溶解した後、2-イソプロピルフェニルイソシアネート (0.2 ml) を加え、80 分間加熱還流した。残査をクロロホルム/アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 14 mg、収率 20 % で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 500 MHz) : δ 1.21 (m, 6H), 3.21 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 6.42 (m, 1H), 6.63 (m, 1H), 7.09~7.55 (m, 11H), 8.46 (m, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 457 (M^+)

10

20

30

40

50

実施例 96

N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} -N'-フェニルウレア (167)

6, 7-ジメトキシ-4- (4-アミノフェノキシ) キノリン (51 mg) をトルエン (5 ml) に加熱溶解した後、フェニルイソシアネート (0.2 ml) を加え、50 分間加熱還流した。残査をクロロホルム/アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 21 mg、収率 41% で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 4.04 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 6.61 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 7.36~7.44 (m, 10H), 7.99 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.36 (m, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 431 (M⁺)

実施例 97

N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} -N'-(2-ニトロフェニル)ウレア (168)

6, 7-ジメトキシ-4- (4-アミノフェノキシ) キノリン (83 mg) をトルエン (8 ml) に加熱溶解した後、4-ニトロフェニルイソシアネート (370 mg) を加え、40 分間加熱還流した。析出してきた結晶を濾取し、トルエンで洗浄することにより表題の化合物を 58 mg、収率 45% で得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): δ 3.94 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.46 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.23 (d, J=9.2 Hz, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.62 (d, J=9.2 Hz, 2H), 7.71 (m, 1H), 8.11 (m, 1H), 8.31 (m, 1H), 8.46 (d, J=5.5 Hz, 1H), 9.62 (s, 1H), 9.96 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 460 (M⁺)

実施例 98

N-(2-アミノフェニル)-N'- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル}ウレア (169)

N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} -N'-(2-ニトロフェニル)ウレア (42 mg) を N, N-ジメチルホルムアミド/酢酸エチル (12 ml/6 ml) に溶解し、20% 水酸化パラジウム-炭素 (70 mg) を加え、水素雰囲気下室温にて 3 時間攪拌した。反応液をセライトを用いて濾過した後、母液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒留去し、表題の化合物を 39 mg、収率 100% で得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): δ 3.94 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.77 (br s, 2H), 6.44 (d, J=5.5 Hz, 1H), 6.58 (m, 1H), 6.75 (m, 1H), 6.85 (m, 1H), 7.18 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.34 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.58 (d, J=9.2 Hz, 2H), 8.29 (s, 1H), 8.46 (d, J=4.9 Hz, 1H), 8.92 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 430 (M⁺)

実施例 99

N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} -N'-(3-ニトロフェニル)ウレア (170)

6, 7-ジメトキシ-4- (4-アミノフェノキシ) キノリン (83 mg) をトルエン (6 ml) に加熱溶解した後、3-ニトロフェニルイソシアネート (384 mg) を加え、40 分間加熱還流した。残査をクロロホルム/アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 44 mg、収率 34% で得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): δ 3.99 (s, 3H), 4.04 (

10

20

30

40

50

s, 3H), 6.43 (d, J=4.9 Hz, 1H), 7.10 (d, J=9.2 Hz, 2H), 7.38 (m, 2H), 7.47 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.81 (m, 2H), 8.19 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.46 (d, J=4.9 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 460 (M⁺)

実施例100

N-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} -N'-オクチルウレア (171)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン (51 mg) をトルエン (5 ml) に加熱溶解した後、オクチルイソシアネート (0.2 ml) を加え、2時間加熱還流した。残査をクロロホルム/アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を32 mg、収率41%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 0.87 (m, 3H), 1.26~1.30 (m, 10H), 1.53 (m, 2H), 3.27 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 5.04 (m, 1H), 6.44 (d, J=5.5 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.10 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.42 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 8.46 (d, J=4.9 Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 451 (M⁺)

実施例101

N-(3-アミノフェニル) -N'-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} ウレア (172)

N-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} -N'-(3-ニトロフェニル)ウレア (28 mg) をN, N-ジメチルホルムアミド/酢酸エチル (5 ml/2.5 ml) に溶解し、20%水酸化パラジウム-炭素 (97 mg) を加え、水素雰囲気下室温にて3時間攪拌した。反応液をセライトを用いて濾過した後、母液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒留去し、表題の化合物を13 mg、収率51%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 4.02 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 6.41 (m, 1H), 6.41 (d, J=5.5 Hz, 1H), 6.61 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.05 (m, 1H), 7.09 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.47 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.44 (d, J=5.5 Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 430 (M⁺)

実施例102

N-アリル-N'-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} ウレア (173)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン (50 mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (5 ml) に溶解した後、アリルイソシアネート (0.2 ml) を加え、80℃下15時間加熱攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで2回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残査をクロロホルム/アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を61 mg、収率96%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 3.90 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 5.12 (d, J=10.4 Hz, 1H), 5.23 (d, J=17.7 Hz, 1H), 5.62 (s, 1H), 5.88 (m, 1H), 6.41 (d, J=4.9 Hz, 1H), 7.08 (d, J=8.5, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.44 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 8.44 (d, J=5.5 Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 379 (M^+)

実施例 103

N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} -N'-(1-ナフチル) ウレア (174)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ) キノリン (50 mg) をトルエン (5 ml) に加熱溶解した後、1-ナフチルイソシアネート (0.2 ml) を加え、20 分間加熱還流した。残渣をクロロホルム/アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 41 mg、収率 52% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz) : δ 3.95 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.45 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.48~7.65 (m, 7H), 7.92~8.15 (m, 3H), 8.46 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 8.80 (s, 1H), 9.20 (s, 1H)

10

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 465 (M^+)

実施例 104

N-(2-ビフェニル)-N'- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} ウレア (175)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ) キノリン (52 mg) をトルエン (5 ml) に加熱溶解した後、2-ビフェニルイソシアネート (0.2 ml) を加え、30 分間加熱還流した。残渣をクロロホルム/アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 56 mg、収率 64% で得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 500 MHz) : δ 3.97 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 6.35 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.40 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.14~7.39 (m, 11H), 7.54 (s, 1H), 7.89 (brs, 1H), 8.08 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 8.33 (d, $J=5.5$ Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 491 (M^+)

実施例 105

N-(4-エチルフェニル)-N'- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} ウレア (188)

30

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ) キノリン (51 mg) をトルエン (5 ml) に加熱溶解した後、4-エチルフェニルイソシアネート (0.2 ml) を加え、90 分間加熱還流した。残渣をクロロホルム/アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 42 mg、収率 56% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 500 MHz) : δ 1.18 (m, 3H), 2.58 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 6.39 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.11 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.25 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.42 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 8.43 (d, $J=4.9$ Hz, 1H)

40

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 443 (M^+)

実施例 106

N-ベンゾイル-N'- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} ウレア (189)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ) キノリン (52 mg) をトルエン (5 ml) に加熱溶解した後、ベンゾイルイソシアネート (0.2 ml) を加え、50 分間加熱還流した。残渣をクロロホルム/アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 11 mg、収率 15% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 500 MHz) : δ 4.06 (s, 3H), 4.07 (s,

50

3 H), 6.49 (d, J = 4.9 Hz, 1 H), 7.20 (d, J = 9.2 Hz, 2 H), 7.43 (s, 1 H), 7.54 (m, 2 H), 7.58 (s, 1 H), 7.65 (m, 1 H), 7.71 (d, J = 9.2 Hz, 2 H), 8.04 (d, J = 7.9 Hz, 2 H), 8.50 (d, J = 5.5 Hz, 1 H), 9.53 (s, 1 H), 11.04 (s, 1 H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 443 (M⁺)

実施例 107

N-エトキシカルボニル-N'-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}ウレア (190)

6,7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン (52 mg) をトルエン (5 ml) に加熱溶解した後、エトキシカルボニルイソシアネート (0.2 ml) を加え、15 分間加熱還流した。残査をクロロホルム/アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 20 mg、収率 28% で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) : δ 1.37 (t, J = 7.3 Hz, 3 H), 4.10 (s, 3 H), 4.17 (s, 3 H), 4.31 (q, J = 7.3 Hz, 2 H), 6.70 (d, J = 6.1 Hz, 1 H), 7.20 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.64 (s, 1 H), 7.72 (d, J = 9.2 Hz, 2 H), 8.12 (s, 1 H), 8.50 (d, J = 6.7 Hz, 1 H), 10.08 (s, 1 H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 411 (M⁺)

実施例 108

N-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}-N'-(2-メチルフェニル)ウレア (56)

6,7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン (51 mg) をトルエン (5 ml) に加熱溶解した後、2-メチルフェニルイソシアネート (0.2 ml) を加え、15 分間加熱還流した。残査をクロロホルム/アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 61 mg、収率 82% で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) : δ 2.20 (s, 3 H), 4.00 (s, 3 H), 4.03 (s, 3 H), 4.31 (q, J = 7.3 Hz, 2 H), 6.40 (d, J = 5.5 Hz, 1 H), 7.05~7.20 (m, 6 H), 7.39 (s, 1 H), 7.42 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.55 (s, 1 H), 7.60 (d, J = 7.9 Hz, 2 H), 7.80 (s, 1 H), 8.45 (d, J = 5.5 Hz, 1 H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 429 (M⁺)

実施例 109

N-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}-N'-(3-メチルフェニル)ウレア (55)

6,7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン (51 mg) をトルエン (5 ml) に加熱溶解した後、3-メチルフェニルイソシアネート (0.2 ml) を加え、15 分間加熱還流した。残査をクロロホルム/アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 41 mg、収率 56% で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) : δ 2.32 (s, 3 H), 4.02 (s, 3 H), 4.04 (s, 3 H), 6.43 (d, J = 5.5 Hz, 1 H), 6.93 (d, J = 7.3 Hz, 1 H), 7.10~7.22 (m, 6 H), 7.41 (s, 1 H), 7.44~7.47 (m, 3 H), 7.56 (s, 1 H), 8.46 (d, J = 5.5 Hz, 1 H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 429 (M⁺)

実施例 110

N-(2-フルオロフェニル)-N'-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)

10

20

30

40

50

オキシ] フェニル} ウレア (60)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン (51 mg) をトルエン (5 ml) に加熱溶解した後、2-フルオロフェニルイソシアネート (0.2 ml) を加え、15分間加熱還流した。残査をクロロホルム/アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を54 mg、収率73%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 4.01 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 6.44 (d, $J=5.5\text{ Hz}$, 1H), 6.97~7.04 (m, 2H), 7.10~7.12 (m, 3H), 7.42 (s, 1H), 7.49 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 8.17 (m, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.48 (d, $J=5.5\text{ Hz}$, 1H) 10

質量分析値 (FD-MS, m/z): 433 (M^+)

実施例 111

N-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} -N'-プロピルウレア (194)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン (54 mg) をN, N-ジメチルフォルムアミド (3 ml) に溶解した後、プロピルイソシアネート (0.2 ml) を加え、80℃下24時間加熱攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで2回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残査をクロロホルム/アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を59 mg、収率84%で得た。 20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 0.93 (m, 3H), 1.55 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 5.47 (t, $J=5.5\text{ Hz}$, 1H), 6.41 (d, $J=4.9\text{ Hz}$, 1H), 7.08 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.43 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.60 (brs, 1H), 8.44 (d, $J=5.5\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 381 (M^+)

実施例 112

N-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} -N'-(4-フェニルカルボニルフェニル) ウレア (195) 30

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン (54 mg) をトルエン (5 ml) に懸濁し、トリフォスゲン (53 mg) を加え、20分間加熱還流した。反応液に4-アミノベンゾフェノン (85 mg) を加え、1時間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残査をクロロホルム/アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を19 mg、収率21%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 4.01 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 6.44 (d, $J=4.9\text{ Hz}$, 1H), 7.12 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.46~7.80 (m, 12H), 8.14 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.47 (d, $J=5.5\text{ Hz}$, 1H) 40

質量分析値 (FD-MS, m/z): 519 (M^+)

実施例 113

N-ヘキシル-N'-(4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル) ウレア (196)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン (52 mg) をN, N-ジメチルフォルムアミド (3 ml) に溶解した後、ヘキシルイソシアネート (0.2 ml) を加え、60℃下15時間加熱攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで2回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、 50

残査をクロロホルム／アセトン（１０／１）で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を６３ｍｇ、収率８４％で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 0.85 (m, 3H), 1.25~1.47 (m, 6H), 1.50 (m, 2H), 3.26 (q, $d=6.7\text{ Hz}$, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 5.68 (br s, 1H), 6.40 (d, $J=5.5\text{ Hz}$, 1H), 7.07 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.44 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.43 (d, $J=4.9\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 423 (M^+)

実施例 114

N-(5-インダニル)-N'-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}ウレア (197)

6,7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン (51 mg) をトルエン (5 ml) に懸濁し、トリホスゲン (54 mg) を加え、12 分間加熱還流した。反応液に 4-アミノインダン (36 mg) を加え、36 分間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残査をクロロホルム／アセトン（１０／１）で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 13 mg、収率 16 % で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 2.04 (m, 2H), 2.82~2.86 (m, 4H), 4.01 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 6.40 (d, $J=5.5\text{ Hz}$, 1H), 7.03 (m, 1H), 7.08 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 2H), 7.13 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.40~7.57 (m, 6H), 8.44 (d, $J=4.9\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 455 (M^+)

実施例 115

N-(3,4-ジメトキシフェニル)-N'-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}ウレア (198)

3,4-ジメトキシアニリン (42 mg) をトルエン (5 ml) に溶解し、トリホスゲン (24 mg) を加え、22 分間加熱還流した。反応液に 6,7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン (52 mg) を加え、18 分間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残査をクロロホルム／アセトン（１０／１）で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 15 mg、収率 18 % で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 3.84 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 6.43 (d, $J=4.9\text{ Hz}$, 1H), 6.75~6.80 (m, 2H), 7.10 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.45 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 8.46 (d, $J=4.9\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 475 (M^+)

実施例 116

N-(3,4-エチレンジオキシフェニル)-N'-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}ウレア (199)

3,4-エチレンジオキシアニリン (80 mg) をトルエン (5 ml) に溶解し、トリエチルアミン (0.5 ml) を加えた後トリホスゲン (50 mg) を加え、1 時間加熱還流した。反応液に 6,7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン (52 mg) を加え、100 分間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減

10

20

30

40

50

圧下溶媒を留去し、残査をクロロホルム／アセトン（１０／１）で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を６２ｍｇ、収率７４％で得た。

$^1\text{H-NMR}$ （ $\text{DMSO}-d_6$ ，５００MHz）： δ ３．９４（s，３H），３．９４（s，３H），４．１９～４．２１（m，４H），６．４３（d， $J=4.9$ Hz，１H），６．７４～６．７８（m，２H），７．０９（s，１H），７．１７（d， $J=9.2$ Hz，２H），７．３７（s，１H），７．５１（s，１H），７．５６（d， $J=8.5$ Hz，２H），８．４５（d， $J=4.9$ Hz，１H），８．４７（s，１H），８．６９（s，１H）

質量分析値（FD-MS， m/z ）：４７３（ M^+ ）

実施例 １１７

N-メチル-N-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} -N'-(4-メトキシフェニル) ウレア (200)

無水酢酸（０．２７ml）にギ酸（０．１３ml）を加え、６０℃下２時間加熱攪拌した。反応液にテトラヒドロフラン（８ml）に溶解した６，７-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン（３０３mg）を加え、室温にて４５分間攪拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで２回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残査をクロロホルム／アセトン（１０／１）で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、６，７-ジメトキシ-4-(4-ホルミルアミノフェノキシ)キノリンを３２７mg得た。

この６，７-ジメトキシ-4-(4-ホルミルアミノフェノキシ)キノリン（３１７mg）をテトラヒドロフラン（９ml）に溶解し、水素化アルミニウムリチウム（１８１mg）を加え、室温にて２時間攪拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで２回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残査をクロロホルム／アセトン（１０／１）で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、６，７-ジメトキシ-4-(4-メチルアミノフェノキシ)キノリンを２３９mg得た。

この６，７-ジメトキシ-4-(4-メチルアミノフェノキシ)キノリン（４９mg）をトルエン（５ml）に加熱溶解した後、４-メトキシフェニルイソシアネート（０．２ml）を加え、１２時間加熱還流した。残査をクロロホルム／アセトン（１０／１）で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を４７mg、収率５１％で得た。

$^1\text{H-NMR}$ （ CDCl_3 ，５００MHz）： δ ３．３８（s，３H），３．７７（s，３H），４．０５（s，３H），４．０６（s，３H），６．１４（brs，１H），６．５９（d， $J=5.5$ Hz，１H），６．８２（d， $J=9.2$ Hz，２H），７．２１（d， $J=9.2$ Hz，２H），７．２９（d， $J=9.2$ Hz，２H），７．４４（d， $J=8.6$ Hz，２H），７．４５（s，１H），７．５２（s，１H），８．５５（d， $J=5.5$ Hz，１H）

質量分析値（FD-MS， m/z ）：４５９（ M^+ ）

実施例 １１８

N-メチル-N-フェニル-N'-(4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル) ウレア (201)

６，７-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン（７２mg）をトルエン（７ml）に懸濁し、トリホスゲン（５２mg）を加え、３時間加熱還流した。反応液にN-メチルアニリン（０．０５ml）を加え、１時間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで２回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残査をクロロホルム／アセトン（１０／１）で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を４８mg、収率４６％で得た。

$^1\text{H-NMR}$ （ CDCl_3 ，５００MHz）： δ ３．３７（s，３H），４．０４（s，３H），４．０４（s，３H），６．３２（brs，１H），６．４１（d， $J=4.9$

10

20

30

40

50

H z, 1 H), 7.07 (d, J = 9.2 Hz, 2 H), 7.37 ~ 7.53 (m, 8 H), 7.54 (s, 1 H), 8.45 (d, J = 5.5 Hz, 1 H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 429 (M⁺)

実施例 119

N-メチル-N-(4-メトキシフェニル)-N'-メチル-N'-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} ウレア (202)

N-(4-メトキシフェニル)-N'-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} ウレア (99 mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (3 ml) に溶解し、水素化ナトリウム (42 mg) を加え、室温にて 20 分間攪拌した後ヨウ化メチル (0.03 ml) を加え、同温度下 1 時間攪拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残査をクロロホルム/アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 91 mg、収率 87 % で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) : δ 3.23 (s, 3 H), 3.24 (s, 3 H), 3.75 (s, 3 H), 4.05 (s, 3 H), 4.06 (s, 3 H), 6.27 (d, J = 5.5 Hz, 1 H), 6.69 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 6.81 (d, J = 9.2 Hz, 2 H), 6.89 (d, J = 9.2 Hz, 2 H), 6.91 (d, J = 9.2 Hz, 2 H), 7.42 (s, 1 H), 7.51 (s, 1 H), 8.53 (d, J = 4.9 Hz, 1 H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 473 (M⁺)

実施例 120 (参考例)

3, 4-ジクロロフェニル 4-メトキシフェニルケトン

市販品のニトロメタン (10 ml) 中、市販品のアニソール (1.081 g) と市販品の 3, 4-ジクロロベンゾイルクロリド (2.095 g) と市販品のイッテルビウム (III) トリフルオロメタンスルホネート (620 mg) を加え、60 °C にて 8 時間攪拌した。反応混合物を水とクロロホルムで分画後、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒留去して得た残渣をヘキサン/酢酸エチルで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 270 mg、収率 10 % で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) : δ 3.90 (s, 3 H), 6.98 (d, J = 9.2 Hz, 2 H), 7.56 (s, 1 H), 7.58 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.79 (d, J = 9.2 Hz, 2 H), 7.84 (d, J = 1.8 Hz, 1 H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 280 (M⁺), 282 (M⁺ + 2)

実施例 121 (参考例)

3, 4-ジクロロフェニル 4-ヒドロキシフェニル ケトン

実施例 120 で得た 3, 4-ジクロロフェニル 4-メトキシフェニル ケトン (235 mg) をジクロロメタン (2 ml) に溶解し、氷冷下 1.0 M ボロントリブロミド-ジクロロメタン溶液 (7 ml) を加え、室温中 2 晩攪拌した後反応混合物を氷水へあけ、水とクロロホルムで分画した。クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒留去後得られた残渣を、ヘキサン/酢酸エチルで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 173 mg、収率 77 % で得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) : δ 6.91 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.62 (dd, J = 1.8, 8.6 Hz, 1 H), 7.68 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.80 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.85 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 10.55 (s, 1 H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 266 (M⁺), 268 (M⁺ + 2)

実施例 122

{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} (3, 4-ジクロロフェニル) メタノン (177)

アルゴン気流下、実施例 121 で得た 3, 4-ジクロロフェニル 4-ヒドロキシフェニル

10

20

30

40

50

ル ケトン (154 mg) と 4-ジメチルアミノピリジン (77 mg) をキシレン (5 ml) 中へ入れ室温中攪拌した。3 時間後 4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリン (129 mg) を加え、21 時間加熱還流した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液とクロロホルムで分画後、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒留去後得られた残渣を、ヘキサン/アセトン (2/1) で展開する薄層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 81 mg、収率 31% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 4.03 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 6.68 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.60 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.66 (dd, $J=1.8, 8.6$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.91 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 8.60 (d, $J=4.9$ Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 453 (M^+), 455 ($M^+ + 2$)

実施例 123 (参考例)

4-(4-ヒドロキシベンゾイル)ベンゾニトリル

実施例 22 で得た 4-トリ-*n*-ブチルチン-1-メトキシメチルフェノール (1.282 g) と市販品の 4-シアノベンゾイルクロリド (497 mg) をクロロホルム (5 ml) に溶解し、市販品のビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド (8 mg) を入れ、11 時間加熱還流した。反応混合物を実施例 23 と同様の方法で分画することにより得るエーテル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒留去後得た残渣 (859 mg) をテトラヒドロフラン (2 ml) に溶解させ、水 (5 ml) と 6 N 塩酸水溶液 (12 ml) を加えて 4 時間加熱還流した。反応混合物を飽和塩化ナトリウム水溶液とクロロホルムで分画し、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去して得た残渣をヘキサン/酢酸エチル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 250 mg、収率 37% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz): δ 6.91 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.67 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.80 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 8.01 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 10.57 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 223 (M^+)

実施例 124

4-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] ベンゾイル} ベンゾニトリル (178)

アルゴン気流下、実施例 123 で得た 4-(4-ヒドロキシベンゾイル)ベンゾニトリル (230 mg) と 4-ジメチルアミノピリジン (138 mg) をキシレン (5 ml) 中へ入れ室温中攪拌した。1 時間後 4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリン (230 mg) を加え、20 時間加熱還流した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液とクロロホルムで分画後、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒留去後得られた残渣を、ヘキサン/酢酸エチルで展開の後クロロホルムで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製後、更にクロロホルム/酢酸エチル (5/1) で展開する薄層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 199 mg、収率 47% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 4.03 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.68 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.82 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.90 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.91 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 8.60 (d, $J=5.5$ Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 410 (M^+)

実施例 125 (参考例)

4-メトキシフェニル 2-メチルフェニル ケトン

市販品のニトロメタン (10 ml) 中、市販品のアニソール (1.081 g) と市販品の

10

20

30

40

50

2-メチルベンゾイルクロリド (1.546 g) と市販品のイッテルビウム (III) トリフルオロメタンスルホネート (620 mg) を加え、60℃にて7時間攪拌した。反応混合物を実施例120と同様の方法で処理し、表題の化合物を1.679 g、収率74%で得た。

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 226 (M^+)

実施例126 (参考例)

4-ヒドロキシフェニル 2-メチルフェニル ケトン

実施例125で得た4-メトキシフェニル 2-メチルフェニル ケトン (1.660 g) をクロロホルム (10 ml) に溶解し、氷冷下1.0 M ボロントリブロミド-ジクロロメタン溶液 (29 ml) を加え、室温中攪拌した。1晩攪拌後更に1.0 M ボロントリブ

10

ロミド-ジクロロメタン溶液 (15 ml) を加え、室温中2晩攪拌した後反応混合物を実施例121と同様の方法で処理し、表題の化合物を1.501 g、収率96%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 2.30 (s, 3H), 6.87 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.22~7.29 (m, 3H), 7.37 (td, $J=1.2$, 7.3 Hz, 1H), 7.73 (d, $J=8.5$ Hz, 2H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 212 (M^+)

実施例127

{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} (2-メチルフェニル) メタノン (180)

アルゴン気流下、実施例126で得た4-ヒドロキシフェニル 2-メチルフェニル ケ

20

トン (1.334 g) と4-ジメチルアミノピリジン (845 mg) をキシレン (15 ml) 中へ入れ室温中攪拌した。1時間後4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリン (1.406 g) を加え、23時間加熱還流した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液とクロロホルムで分画後、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒留去後得られた残渣を、ヘキサン/酢酸エチルで展開の後クロロホルムで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製後、更にヘキサン/アセトン (2/1) で展開する薄層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1.258 g、収率50%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 2.37 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.65 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.25~7.35 (m, 3H), 7.39~7.42 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.91 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 8.57 (d, $J=5.5$ Hz, 1H)

30

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 399 (M^+)

実施例128

{3-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} フェニルメタノン (181)

4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリン (112 mg) と市販品の3-ヒドロキシベンゾフェノン (297 mg) を混合し、170℃中10分間攪拌した後、反応混合物をヘキサン/アセトン (2/1) で展開する薄層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126 mg、収率65%で得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 90 MHz) : δ 4.04 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 6.53 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 7.34~7.88 (m, 11H), 8.53 (d, $J=5.3$ Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 385 (M^+)

実施例129 (参考例)

2-フロイル 4-ヒドロキシフェニル ケトン

実施例22で得た4-トリ-n-ブチルチン-1-メトキシメチルフェノール (1.282 g) と市販品の2-フロイルクロリド (392 mg) をクロロホルム (5 ml) に溶解し、市販品のビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) クロリド (8 mg) を入

50

れ、11時間還流した。反応混合物を実施例23と同様の方法で分画する事により得るエーテル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒留去後得た残渣(662mg)をテトラヒドロフラン(2ml)に溶解させ、水(5ml)と6N塩酸水溶液(12ml)を加えて3時間加熱還流した。反応混合物を実施例123と同様の方法で処理し、表題の化合物を218mg、収率39%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500MHz): δ 6.76 (dd, $J=1.2, 3.1$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J=3.1$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 8.06 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 10.39 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 188 (M^+)

10

実施例130

2-フロイル- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} メタノン (182)

アルゴン気流下、実施例129で得た2-フロイル 4-ヒドロキシフェニル ケトン (205mg) と4-ジメチルアミノピリジン (146mg) をキシレン (5ml) 中へ入れ室温中攪拌した。1時間後4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリン (244mg) を加え、20時間加熱還流した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液とクロロホルムで分画後、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒留去後得られた残渣を、ヘキサン/酢酸エチルで展開の後クロロホルムで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製後、クロロホルム/酢酸エチル (5/1) で展開する薄層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192mg、収率47%で得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 500MHz): δ 4.03 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 6.63 (dd, $J=1.8, 3.7$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J=3.7$ Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.73 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 8.58 (d, $J=5.5$ Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 375 (M^+)

実施例131 (参考例)

4-メトキシフェニル 3-メチルフェニル ケトン

30

市販品のニトロメタン (5ml) 中、市販品のアニソール (541mg) と市販品の3-メチルベンゾイルクロリド (773mg) と市販品のスカンジウム (III) トリフルオロメタンスルホネート (49mg) を加え、60℃にて1晩攪拌した。反応混合物を水とクロロホルムで分画後、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒留去して得た残渣をヘキサン/アセトンで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を635mg、収率56%で得た。

質量分析値 (FD-MS, m/z): 226 (M^+)

実施例132 (参考例)

4-ヒドロキシフェニル 3-メチルフェニル ケトン

実施例131で得た4-メトキシフェニル 3-メチルフェニル ケトン (603mg) をジクロロメタン (3ml) に溶解し、氷冷下1.0Mボロントリブロミド-ジクロロメタン溶液 (11ml) を加え、室温中攪拌した。22時間後反応混合物を実施例121と同様の方法で処理し、表題の化合物を316mg、収率56%で得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500MHz): δ 2.38 (s, 3H), 6.89 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.37~7.47 (m, 4H), 7.65 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 10.42 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 212 (M^+)

実施例133

{4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} (3-メチルフェニル) メタノン (183)

50

アルゴン気流下、実施例 1 3 2 で得た 4-ヒドロキシフェニル 3-メチルフェニル ケトン (307 mg) と 4-ジメチルアミノピリジン (194 mg) をキシレン (5 ml) 中へ入れ室温中攪拌した。1 時間後 4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリン (324 mg) を加え、23 時間加熱還流した。反応混合物を実施例 1 2 2 と同様の方法で処理し、表題の化合物を 262 mg、収率 45% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 2.44 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.66 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.38 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.59 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.93 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 8.57 (d, $J=5.5$ Hz, 1H) 10

質量分析値 (FD-MS, m/z): 399 (M^+)

実施例 1 3 4 (参考例)

4-ヒドロキシフェニル 4-ニトロフェニル ケトン

実施例 2 2 で得た 4-トリ-*n*-ブチルチン-1-メトキシメチルフェノール (1.282 g) と市販品の 4-ニトロベンゾイルクロリド (557 mg) をクロロホルム (5 ml) に溶解し、市販品のビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド (8 mg) を入れ、23 時間加熱還流した。反応混合物を実施例 2 3 と同様の方法で分画する事により得るエーテル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒留去後得た残渣 (1.047 g) をテトラヒドロフラン (4 ml) に溶解させ、水 (5 ml) と 6 N 塩酸水溶液 (15 ml) を加えて 1 晩加熱還流した。反応混合物を実施例 1 2 3 と同様の方法で処理し、表題の化合物を 398 mg、収率 55% で得た。 20

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz): δ 6.92 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.69 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.89 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 8.36 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 10.62 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 243 (M^+)

実施例 1 3 5

{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} (4-ニトロフェニル) メタノン (184)

アルゴン気流下、実施例 1 3 4 で得た 4-ヒドロキシフェニル 4-ニトロフェニル ケトン (370 mg) と 4-ジメチルアミノピリジン (204 mg) をキシレン (5 ml) 中へ入れ室温中攪拌した。1 時間後 4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリン (340 mg) を加え、23 時間加熱還流した。反応混合物を実施例 1 3 0 と同様の方法で処理し、表題の化合物を 238 mg、収率 36% で得た。 30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 4.03 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 6.69 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.93 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.96 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 8.37 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 8.60 (d, $J=5.5$ Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 430 (M^+) 40

実施例 1 3 6 (参考例)

4-ヒドロキシフェニル 3, 4-メチレンジオキシフェニル ケトン

実施例 2 2 で得た 4-トリ-*n*-ブチルチン-1-メトキシメチルフェノール (1.282 g) と市販品のピペロニロイルクロリド (664 mg) をクロロホルム (5 ml) に溶解し、市販品のビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド (8 mg) を入れ、1 晩加熱還流した。反応混合物を実施例 2 3 と同様の方法で分画する事により得るエーテル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒留去後得た残渣 (1.030 g) をテトラヒドロフラン (2 ml) に溶解させ、水 (5 ml) と 6 N 塩酸水溶液 (12 ml) を加えて 10.5 時間加熱還流した。反応混合物を実施例 1 2 3 と同様の方法で処理し、表題の化合物を 212 mg、収率 29% で得た。 50

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 500MHz): δ 6.15 (s, 2H), 6.88 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.04 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.21 (d, $J=1.2\text{Hz}$, 1H), 7.24 (dd, $J=1.8$, 7.9Hz , 1H), 7.62 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 2H), 10.34 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 242 (M^+)

実施例 137

{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} (3,4-メチレンジオキシフェニル) メタノン (185)

アルゴン気流下、実施例 136 で得た 4-ヒドロキシフェニル 3,4-メチレンジオキシフェニル ケトン (202mg) と 4-ジメチルアミノピリジン (112mg) をキシレン (2ml) 中へ入れ室温中攪拌した。1 時間後 4-クロロ-6,7-ジメトキシキノリン (187mg) を加え、20 時間加熱還流した。反応混合物を実施例 124 と同様の方法で処理し、表題の化合物を 135mg、収率 38% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz): δ 4.04 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.09 (s, 2H), 6.64 (d, $J=4.9\text{Hz}$, 1H), 6.89 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.26 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.38 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 7.41 (dd, $J=1.8$, 7.9Hz , 1H), 7.46 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.88 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 8.57 (d, $J=4.9\text{Hz}$, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 429 (M^+)

実施例 138 (参考例)

3-トリフルオロメチルフェニル 4-メトキシフェニル ケトン

市販品のニトロメタン (10ml) 中、市販品のアニソール (1.081g) と市販品の 3-(トリフルオロメチル) ベンゾイルクロリド (2.086g) と市販品のイッテルビウム (III) トリフルオロメタンスルホネート (620mg) を加え、 60°C にて 1 晩攪拌した。反応混合物を実施例 120 と同様の方法で処理し、表題の化合物を 719mg、収率 26% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz): δ 3.91 (s, 3H), 6.99 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 2H), 7.60~7.64 (m, 1H), 7.80~7.83 (m, 1H), 7.82 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.93~7.94 (m, 1H), 8.01 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 280 (M^+)

実施例 139 (参考例)

3-トリフルオロメチルフェニル 4-ヒドロキシフェニル ケトン

実施例 138 で得た 3-トリフルオロメチルフェニル 4-メトキシフェニルケトン (657mg) を N,N-ジメチルホルムアミド (35ml) に溶解し、ナトリウムチオメトキシド (411ml) を加え、アルゴン気流下 7 時間加熱還流した。反応混合物を実施例 33 と同様の方法で処理し、表題の化合物を 454mg、収率 73% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz): δ 5.85 (s, 1H), 6.94 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 2H), 7.62 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 7.78 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 2H), 7.83 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 7.93 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 8.01 (s, 1H)

実施例 140

(3-トリフルオロメチルフェニル) {4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} メタノン (186)

アルゴン気流下、実施例 139 で得た 3-トリフルオロメチルフェニル 4-ヒドロキシフェニル ケトン (432mg) と 4-クロロ-6,7-ジメトキシキノリン (363mg) をジエチレングリコールジメチルエーテル (10ml) に溶解させ、 160°C 中 11 時間加熱還流した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液とクロロホルムで分画後、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒留去後得られた残渣を

10

20

30

40

50

、ヘキサン／酢酸エチルで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製の後、更にクロロホルム／酢酸エチル（５／１）で展開する薄層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２０４ｍｇ、収率２８％で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , ５００MHz) : δ ４．０３ (s, ３H), ４．０７ (s, ３H), ６．６９ (d, $J=4.9\text{ Hz}$, １H), ７．３０ (d, $J=9.2\text{ Hz}$, ２H), ７．４７ (s, ２H), ７．６６ (t, $J=7.9\text{ Hz}$, １H), ７．８７ (d, $J=7.9\text{ Hz}$, １H), ７．９２ (d, $J=9.2\text{ Hz}$, ２H), ８．００ (d, $J=7.9\text{ Hz}$, １H), ８．０８ (s, １H), ８．６０ (d, $J=4.9\text{ Hz}$, １H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : ４５３ (M^+)

実施例 １４１ (参考例)

10

４－シクロヘキシルカルボニル－１－メトキシベンゼン

市販品のニトロメタン（５ｍｌ）中、市販品のアニソール（０．５ｍｌ）と市販品のシクロヘキサンカルボニルクロリド（０．６３ｍｌ）と市販品のイッテルビウム（III）トリフルオロメタンスルホネート（２８８ｍｇ）を加え、６０℃にて３時間攪拌した。反応混合物を水とクロロホルムで分画後、クロロホルム層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒留去して得た残渣をクロロホルム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５１７ｍｇ、収率５１％で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , ５００MHz) : δ １．２１～１．８８ (m, １０H), ３．１９～３．２５ (m, １H), ３．８７ (s, ３H), ６．９３ (d, $J=9.2\text{ Hz}$, ２H), ７．９４ (d, $J=9.2\text{ Hz}$, ２H)

20

質量分析値 (FAB-MS, m/z) : ２１９ ($M^+ + 1$)

実施例 １４２ (参考例)

４－シクロヘキシルカルボニル－１－ヒドロキシベンゼン

実施例 １４１で得た４－シクロヘキシルカルボニル－１－メトキシベンゼン（５１７ｍｇ）をN, N-ジメチルホルムアミド（２０ｍｌ）に溶解し、ナトリウムチオメトキシド（５３８ｍｇ）を加え、アルゴン気流下１時間加熱還流した。反応混合物を水と酢酸エチルで分画後、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒留去して得た残渣をヘキサン／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４８７ｍｇ、収率９３％で得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , ５００MHz) : δ １．２３～１．８８ (m, １０H), ３．１９～３．２５ (m, １H), ６．０６ (brs, １H), ６．８９ (d, $J=8.6\text{ Hz}$, ２H), ７．９０ (d, $J=8.6\text{ Hz}$, １H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : ２０４ (M^+)

実施例 １４３

４－シクロヘキシルカルボニル－１－〔（６，７－ジメトキシ－４－キノリル）オキシ〕ベンゼン（１８７）

アルゴン気流下、実施例 １４２で得た４－シクロヘキシルカルボニル－１－ヒドロキシベンゼン（２７３ｍｇ）と４－クロロ－６，７－ジメトキシキノリン（１００ｍｇ）をジエチレングリコールジメチルエーテル（０．２ｍｌ）に溶解させ、１６０℃中３０分間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液とクロロホルムで分画後、クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒留去後得られた残渣を、ヘキサン／アセトンで展開の後、クロロホルム／メタノール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５８ｍｇ、収率３３％で得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , ５００MHz) : δ １．２１～１．９３ (m, １０H), ３．２４～３．２９ (m, １H), ４．０３ (s, ３H), ４．０６ (s, ３H), ６．６０ (d, $J=5.5\text{ Hz}$, １H), ７．２４ (d, $J=8.5\text{ Hz}$, ２H), ７．４５ (s, １H), ７．４７ (s, １H), ８．０５ (d, $J=8.5\text{ Hz}$, ２H), ８．５５ (d, $J=5.5\text{ Hz}$, １H)

50

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 392 ($M^+ + 1$)

実施例 144 (参考例)

2-トリフルオロメチルフェニル 4-メトキシフェニル ケトン

市販品のニトロメタン (10 ml) 中、市販品のアニソール (1.081 g) と市販品の 2-(トリフルオロメチル) ベンゾイルクロリド (2.086 g) と市販品のイッテルビウム (III) トリフルオロメタンスルホネート (620 mg) を加え、60℃にて6時間攪拌した。反応混合物を水とクロロホルムで分画後、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒留去して得た残渣をヘキサン/酢酸エチル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1.402 g、収率50%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 500 MHz) : δ 3.88 (s, 3H), 6.93 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.37~7.39 (m, 1H), 7.60~7.63 (m, 2H), 7.75 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.73~7.78 (m, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 280 (M^+)

実施例 145 (参考例)

2-トリフルオロメチルフェニル 4-ヒドロキシフェニル ケトン

実施例 144 で得た 2-トリフルオロメチルフェニル 4-メトキシフェニルケトン (1.402 g) を N, N-ジメチルホルムアミド (15 ml) に溶解し、ナトリウムチオメトキシド (877 mg) を加え、アルゴン気流下4時間加熱還流した。反応混合物を実施例 33 と同様の方法で処理し、表題の化合物を1.050 g、収率79%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 500 MHz) : δ 5.88 (s, 1H), 6.87 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.37~7.38 (m, 1H), 7.58~7.63 (m, 2H), 7.71 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.76~7.78 (m, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 266 (M^+)

実施例 146

(2-トリフルオロメチルフェニル) {4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} メタノン (35)

アルゴン気流下、実施例 145 で得た 2-トリフルオロメチルフェニル 4-ヒドロキシフェニル ケトン (959 mg) と 4-ジメチルアミノピリジン (484 mg) をキシレン (7 ml) 中へ入れ室温中攪拌した。1時間後 4-クロロ-6,7-ジメトキシキノリン (805 mg) を加え、1晩加熱還流した。反応混合物を実施例 130 と同様の方法で処理し、表題の化合物を899 mg、収率55%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 500 MHz) : δ 4.01 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.67 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.42~7.44 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.62~7.68 (m, 2H), 7.80~7.81 (m, 1H), 7.87 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 8.58 (d, $J=5.5$ Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 453 (M^+)

実施例 147 (参考例)

4-n-ブチルフェニル 4-メトキシフェニル ケトン

市販品のニトロメタン (10 ml) 中、市販品のアニソール (1.081 g) と市販品の 4-(n-ブチル) ベンゾイルクロリド (1.967 g) と市販品のイッテルビウム (II) トリフルオロメタンスルホネート (620 mg) を加え、60℃にて6時間攪拌した。反応混合物を実施例 120 と同様の方法で処理し、表題の化合物を863 mg、収率32%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 500 MHz) : δ 0.95 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 1.38 (tq, $J=7.3, 7.3$ Hz, 2H), 1.64 (quint, $J=7.3$ Hz, 2H), 2.69 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 6.96 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.27 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.69 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.82 (d, $J=9.2$ Hz, 2H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 268 (M^+)

実施例 148 (参考例)

4-n-ブチルフェニル 4-ヒドロキシフェニル ケトン

実施例 147 で得た 4-n-ブチルフェニル 4-メトキシフェニル ケトン (863 mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (50 ml) に溶解し、ナトリウムチオメトキシド (563 mg) を加え、アルゴン気流下 7 時間加熱還流した。反応混合物を実施例 33 と同様の方法で処理し、表題の化合物を 787 mg、収率 96% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 0.95 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 1.38 (tq, $J=7.3$, 7.3 Hz, 2H), 1.64 (septet, $J=7.3$ Hz, 2H), 2.69 (t, $J=7.9$ Hz, 2H), 6.35 (s, 1H), 6.92 (d, $J=8.5$, 2H), 7.28 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.69 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.77 (d, $J=8.5$ Hz, 2H)

10

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 254 (M^+)

実施例 149

(4-n-ブチルフェニル) {4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} メタノン (40)

アルゴン気流下、実施例 148 で得た 4-n-ブチルフェニル 4-ヒドロキシフェニル ケトン (727 mg) と 4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリン (639 mg) をジエチレングリコールジメチルエーテル (10 ml) に溶解させ、180℃中 10 時間加熱還流した。反応混合物を飽和炭酸ナトリウム水溶液とクロロホルムで分画後、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒留去後得られた残渣を、ヘキサン/酢酸エチルで展開の後、クロロホルムで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製後、ヘキサン/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 400 mg、収率 32% で得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 0.95 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 1.38 (tq, $J=7.3$, 7.3 Hz, 2H), 1.62~1.68 (m, 2H), 2.71 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 4.04 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 6.65 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.31 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.76 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.92 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 8.58 (d, $J=5.5$ Hz, 1H)

30

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 440 ($M^+ - 1$)

実施例 150 (参考例)

3-フルオロフェニル 4-メトキシフェニル ケトン

市販品のニトロメタン (5 ml) 中、市販品のアニソール (541 mg) と市販品の 3-フルオロベンゾイルクロリド (793 mg) と市販品のスカンジウム (III) トリフルオロメタンスルホネート (49 mg) を加え、60℃にて 3 日間攪拌した。反応混合物を水とクロロホルムで分画後、クロロホルム層を硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒留去後得られた残渣を、ヘキサン/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 585 mg、収率 51% で得た。

40

質量分析値 (FAB-MS, m/z) : 231 ($M^+ + 1$)

実施例 151 (参考例)

4-ヒドロキシフェニル 3-フルオロフェニル ケトン

実施例 150 で得た 3-フルオロフェニル 4-メトキシフェニル ケトン (580 mg) をジクロロメタン (5 ml) に溶解し、氷冷下 1.0 M ボロントリブロミド-ジクロロメタン溶液 (23 ml) を加え、室温中 3 晩攪拌した。反応混合物を実施例 121 と同様の方法で処理し、表題の化合物を 402 mg、収率 74% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz) : δ 6.91 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.44~7.49 (m, 3H), 7.57~7.61 (m, 1H), 7.68 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 10.51 (brs, 1H)

50

質量分析値 (FAB-MS, m/z)、217 ($M^+ + 1$)

実施例 152

{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} (3-フルオロフェニル) メタノン (176)

アルゴン気流下、実施例 151 で得た 4-ヒドロキシフェニル 3-フルオロフェニル
ケトン (373 mg) と 4-ジメチルアミノピリジン (232 mg) をキシレン (5 ml)
中へ入れ室温中攪拌した。3 時間後 4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリン (386
mg) を加え、21 時間加熱還流した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液とク
ロロホルムで分画後、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒留
去後得られた残渣を、ヘキサン/アセトンで展開の後、クロロホルムで展開するシリカゲ
ルクロマトグラフィーにより精製後、更にクロロホルム/酢酸エチル (5/1) で展開す
る薄層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 484 mg、収率 7
0% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 500 MHz): δ 4.04 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 6.67 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.31~7.33 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.48~7.53 (m, 2H), 7.59~7.61 (m, 1H), 7.93 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 8.59 (d, $J=5.5$ Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 403 (M^+)

実施例 153

N-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] フェニル} -N'-(2-メトキシフェニル) ウレア (113)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ) キナゾリン (100 mg) をトルエ
ン (10 ml) に加熱溶解した後、2-メトキシフェニルイソシアナート (0.36 ml)
を加え、40 分間加熱還流した。溶媒を留去後、残渣をクロロホルム/メタノール (1
00/1)、次いでクロロホルム/アセトン (5/1) で展開するシリカゲルカラムクロ
マトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 112 mg、収率 75% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ 3.90 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 6.90 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 6.96 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.03 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.55 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 8.15 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 9.44 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 446 (M^+)

実施例 154

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-メトキシフェニル) ウレア (114)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ) キナゾリン (100 mg) をトルエ
ン (10 ml) に加熱溶解した後、3-メトキシフェニルイソシアナート (0.36 ml)
を加え、40 分間加熱還流した。溶媒を留去後、残渣をクロロホルム/メタノール (1
00/1)、次いでクロロホルム/アセトン (5/1) で展開するシリカゲルカラムクロ
マトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 31 mg、収率 21% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ 3.74 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 6.56 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.15~7.25 (m, 4H), 7.38 (s, 1H), 7.53~7.60 (m, 3H), 8.55 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.81 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 446 (M^+)

実施例 155

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-メトキシフェニル)ウレア(99)

6,7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キナゾリン(81mg)をトルエン(5ml)に加熱溶解した後、4-メトキシフェニルイソシアナート(0.29ml)を加え、40分間加熱還流した。析出した個体を濾取し、トルエンで洗浄し表題の化合物を60mg、収率49%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz): δ 3.79 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 6.48 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.91 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 2H), 7.20 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.27 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.47 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 2H), 7.55 (s, 1H), 8.60 (s, 1H)

質量分析値 (FAB-MS, m/z): 447 ($M^+ + 1$)

実施例156

N-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]フェニル}-N'-[2-フルオロフェニル)ウレア(116)

6,7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キナゾリン(100mg)をトルエン(10ml)に加熱溶解した後、2-フルオロフェニルイソシアナート(0.30ml)を加え、40分間加熱還流した。析出した個体を濾取し、トルエンで洗浄し表題の化合物を96mg、収率66%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 500MHz): δ 3.98 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 7.00~7.04 (m, 1H), 7.13~7.17 (m, 1H), 7.23~7.27 (m, 3H), 7.39 (s, 1H), 7.54~7.57 (m, 3H), 8.10~8.20 (m, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 9.26 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 434 (M^+)

実施例157

N-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]フェニル}-N'-n-ブチルウレア(220)

6,7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キナゾリン(100mg)をトルエン(10ml)に加熱溶解した後、n-ブチルイソシアナート(0.29ml)を加え、40分間加熱還流した。溶媒を留去後、残渣をクロロホルム/アセトン(5/1)で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を75mg、収率56%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 500MHz): δ 0.90 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H), 1.28~1.46 (m, 4H), 3.09 (q, $J=6.7\text{Hz}$, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 6.23 (brs, 1H), 7.14 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.47 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 2H), 7.55 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.58 (brs, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 396 (M^+)

実施例158

N-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}-(4-tert-ブチルフェニル)カルボキサミド(213)

6,7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン(54mg)と市販品の4-tert-ブチル安息香酸(102mg)をN,N-ジメチルホルムアミド(3ml)に溶解した後、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(106mg)を加え、室温にて6時間攪拌した後、実施例51と同様の操作によって精製し、表題の化合物を29mg、収率35%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 90MHz): δ 1.36 (s, 9H), 4.05 (s, 3H), 4.08 (s, 3H), 6.48 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 7.1~8.1 (m, 11H), 8.49 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 456 (M^+)

10

20

30

40

50

実施例 159

N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} -N-メチル-
(4-tert-ブチルフェニル) カルボキサミド (156)

実施例 158 で得られた N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} - (4-tert-ブチルフェニル) カルボキサミド (100 mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (3 ml) に溶解した後、水素化ナトリウム (10 mg) を加え、0℃にて1時間攪拌した後、ヨウ化メチル (31 mg) を加えさらに3時間攪拌した。実施例 51 と同様の操作によって精製し、表題の化合物を 48 mg、収率 46% で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 90 MHz) : δ 1.28 (s, 9H), 3.54 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 6.32 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.0~7.3 (m, 8H), 7.42 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 8.47 (d, J = 5.3 Hz, 1H)

10

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 470 (M⁺)

実施例 160

N- (4-tert-ブチルフェニル) - {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} カルボキサミド (155)

4- (6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ安息香酸 (54 mg) と市販品の 4-tert-ブチルアニリン (102 mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (3 ml) に溶解した後、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 (106 mg) を加え、室温にて6時間攪拌した後、実施例 51 と同様の操作によって精製し、表題の化合物を 29 mg、収率 35% で得た。

20

¹H-NMR (CDCl₃, 90 MHz) ; δ 1.34 (s, 9H), 4.03 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.57 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.2~8.1 (m, 11H), 8.55 (d, J = 5.3 Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 456 (M⁺)

実施例 161 (参考例)

2- (6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) -2- (4-ブロモフェニル) アセトニトリル

市販の 4-ブロモフェニルアセトニトリル (4.3 g) をトルエン (10 ml) に溶解し、0℃に温度を下げた後、水素化ナトリウム (1.0 g) を加え 50℃まで温度を上げ1時間攪拌した。次に 6, 7-ジメトキシ-4-クロロキノリン (2.2 g) を加え15時間攪拌後、水を注ぎ酢酸エチルで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、残渣をヘキサン/酢酸エチル (2/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 850 mg、収率 22% で得た。

30

¹H-NMR (CDCl₃, 90 MHz) : δ 3.66 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 5.40 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.9~7.4 (m, 6H), 8.54 (d, J = 4.6 Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 382 (M⁺), 384 (M⁺ + 2)

実施例 162 (参考例)

6, 7-ジメトキシ-4- (4-ブロモフェニルメチル) キノリン

40

実施例 161 で得られた 2- (6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) -2- (4-ブロモフェニル) アセトニトリル (850 mg) を 60% 硫酸水溶液 (5 ml) に溶解し1時間加熱還流後、氷とアンモニア水の入った容器に注いだ。塩酸で中和し、塩化メチレンで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、残渣をクロロホルム/メタノール (100/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 260 mg、収率 33% で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 90 MHz) : δ 3.90 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 4.31 (s, 2H), 6.9~7.5 (m, 7H), 8.63 (d, J = 4.4 Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 357 (M⁺), 359 (M⁺ + 2)

50

実施例 163 (参考例)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-トリ-*n*-ブチルスタニオフェニルメチル)キノリン
アルゴン雰囲気下、実施例 162 で得られた 6, 7-ジメトキシ-4-(4-プロモフェ
ニルメチル)キノリン (250 mg) をテトラヒドロフラン (4 ml) に溶解し、-78℃
まで冷却した後、2.5 M の *n*-ブチルリチウムヘキサン溶液 (0.3 ml) を滴下し 1
時間攪拌した。次に、テトラヒドロフラン (1 ml) に溶解した塩化トリ-*n*-ブチルス
ズを滴下し、-78℃で 2 時間攪拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナト
リウムで乾燥後、溶媒を留去し、残渣をヘキサン/酢酸エチル (3/1) で展開するシリ
カゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 85 mg、収率 22% で
得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 90 MHz): δ 0.7~1.6 (m, 27 H), 3.88 (s, 3 H), 4.02 (s, 3 H), 4.34 (s, 2 H), 7.0~7.5 (m, 7 H), 8.63 (d, $J=4.6$ Hz, 1 H)

実施例 164

{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) メチル] フェニル} (4-*t*-ブチルフ
ェニル) メタノン (162)

実施例 162 で得られた 6, 7-ジメトキシ-4-(4-トリ-*n*-ブチルスタニオフェ
ニルメチル)キノリン (82 mg)、市販の 4-*t*-ブチルベンゾイルクロリド (31 mg)
および触媒量のビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリドをクロロ
ホルム (3 ml) に溶解し、加熱還流下、15 時間攪拌した。水を加え塩化メチレンで抽
出し、有機相を飽和食塩水および飽和フッ化カリウム水溶液で洗浄した。無水硫酸ナト
リウムで乾燥し溶媒を留去し、残渣をヘキサン/酢酸エチル (2/1) で展開する薄層クロ
マトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 6 mg、収率 10% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 90 MHz): δ 1.36 (s, 9 H), 3.91 (s, 3 H), 4.03 (s, 3 H), 4.45 (s, 2 H), 7.0~7.9 (m, 11 H), 8.66 (d, $J=4.4$ Hz, 1 H)

質量分析値 (FAB-MS, m/z): 440 ($M^+ + 1$)

実施例 165

N-(4-フルオロフェニル)-N'-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)
オキシ] フェニル} チオウレア (203)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン (100 mg) をトルエン
(10 ml) に加熱溶解した後、4-フルオロフェニルチオイソシアネート (52 mg)
を加え、24 時間加熱還流した。溶媒を留去し、残渣をクロロホルム/メタノール (10
0/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を
32 mg、収率 21% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ 3.93 (s, 3 H), 3.95 (s, 3 H), 6.50 (d, $J=4.9$ Hz, 1 H), 7.15~7.25 (m, 4 H), 7.40 (s, 1 H), 7.47~7.50 (m, 3 H), 7.59 (d, $J=8.6$ Hz, 2 H), 8.50 (d, $J=5.5$ Hz, 1 H), 9.80 (br s, 1 H), 9.84 (br s, 1 H)

質量分析値 (FAB-MS, m/z): 450 ($M^+ + 1$)

実施例 166

1-(4-フルオロフェニル)-2-シアノ-3-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-
キノリル) オキシ] フェニル} グアニジン (204)

実施例 165 で得られた N-(4-フルオロフェニル)-N'-{4-[(6, 7-ジメ
トキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} チオウレア (33 mg)、ジシクロヘキシル
カルボジイミド (31 mg)、触媒量のジイソプロピルエチルアミンを塩化メチレン (1
0 ml) に溶解した。ここに THF (1 ml) に溶解したシアナミド (16 mg) を加え
室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、残渣をクロロホルム/メタノール (100/1) で
展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 34 mg、

10

20

30

40

50

収率 99% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 90 MHz) : δ 4.03 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 6.50 (d, $J=5.1\text{ Hz}$, 1H), 6.8~7.6 (m, 10H), 8.52 (d, $J=5.3\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 457 (M^+)

実施例 167

N-(2-フルオロフェニル)-N'-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}チオウレア(205)

6,7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン(100mg)をトルエン(10ml)に加熱溶解した後、2-フルオロフェニルチオイソシアネート(0.05ml)を加え、24時間加熱還流した。溶媒を留去し、残渣をクロロホルム/メタノール(100/1)で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を66mg、収率42%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 90 MHz) : δ 4.03 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 6.53 (d, $J=5.3\text{ Hz}$, 1H), 7.1~8.0 (m, 10H), 8.53 (d, $J=5.1\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (FAB-MS, m/z) : 450 ($M^+ + 1$)

実施例 168

1-(2-フルオロフェニル)-2-シアノ-3-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}グアニジン(206)

実施例 167 で得られた N-(2-フルオロフェニル)-N'-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}チオウレア(42mg)、ジシクロヘキシルカルボジイミド(37mg)、触媒量のジイソプロピルエチルアミンを塩化メチレン(10ml)に溶解した。ここに THF (1ml) に溶解したシアナミド(20mg)を加え室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、残渣をクロロホルム/メタノール(100/1)で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を41mg、収率99%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 90 MHz) : δ 4.04 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.53 (d, $J=5.3\text{ Hz}$, 1H), 7.1~7.6 (m, 10H), 8.47 (d, $J=5.3\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 457 (M^+)

実施例 169

N-(2-メトキシフェニル)-N'-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}チオウレア(207)

6,7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン(100mg)をトルエン(10ml)に加熱溶解した後、2-メトキシフェニルチオイソシアネート(0.05ml)を加え、24時間加熱還流した。溶媒を留去し、残渣をクロロホルム/メタノール(100/1)で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を78mg、収率50%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 90 MHz) : δ 3.86 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 6.52 (d, $J=5.3\text{ Hz}$, 1H), 6.9~8.1 (m, 10H), 8.52 (d, $J=5.1\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (FAB-MS, m/z) : 462 ($M^+ + 1$)

実施例 170

N-(2-メチルフェニル)-N'-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}チオウレア(209)

6,7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン(80mg)をトルエン(10ml)に加熱溶解した後、2-メチルフェニルチオイソシアネート(0.04ml)を加え、24時間加熱還流した。溶媒を留去し、残渣をクロロホルム/メタノール(100/1)で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を

10

20

30

40

50

31 mg、収率26%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 90 MHz) : δ 2.38 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 6.50 (d, $J=5.3\text{ Hz}$, 1H), 7.1~7.8 (m, 10H), 8.50 (d, $J=5.3\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 445 (M^+)

実施例171

N-(3-メチルフェニル)-N'-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}チオウレア(211)

6,7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン(81 mg)をトルエン(10 ml)に加熱溶解した後、3-メチルフェニルチオイソシアネート(0.04 ml)を加え、15分間加熱還流した。溶媒を留去し、残渣をクロロホルム/メタノール(100/1)で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を66 mg、収率55%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 90 MHz) : δ 2.40 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 6.52 (d, $J=5.1\text{ Hz}$, 1H), 7.1~7.8 (m, 10H), 8.51 (d, $J=5.3\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 445 (M^+)

実験例172

1-(2-メチルフェニル)-2-シアノ-3-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}グアニジン(210)

実施例170で得られたN-(2-メチルフェニル)-N'-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}チオウレア(24 mg)、ジシクロヘキシルカルボジイミド(45 mg)、触媒量のジイソプロピルエチルアミンを塩化メチレン(7 ml)に溶解した。ここにTHF(1 ml)に溶解したシアナミド(28 mg)を加え室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、残渣をクロロホルム/メタノール(100/1)で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を18 mg、収率76%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 2.36 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 6.46 (d, $J=5.5\text{ Hz}$, 1H), 7.30~7.45 (m, 9H), 7.50 (s, 1H), 8.49 (d, $J=4.9\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 453 (M^+)

実験例173

1-(3-メチルフェニル)-2-シアノ-3-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}グアニジン(212)

実施例171で得られたN-(3-メチルフェニル)-N'-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}チオウレア(18 mg)、ジシクロヘキシルカルボジイミド(35 mg)、触媒量のジイソプロピルエチルアミンを塩化メチレン(6 ml)に溶解した。ここにTHF(1 ml)に溶解したシアナミド(23 mg)を加え室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、残渣をクロロホルム/メタノール(100/1)で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を19 mg、収率95%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 2.38 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 6.48 (d, $J=5.5\text{ Hz}$, 1H), 7.10~7.45 (m, 9H), 7.51 (s, 1H), 8.48 (d, $J=5.5\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 453 (M^+)

実施例174

4-ヒドロキシフェニル 3-トリフルオロオキシフェニル ケトン(参考例)

実施例22で得た4-トリ-n-ブチルチン-1-メトキシメチルフェノール(1.3 g)と市販品の4-(トリフルオロメトキシ)ベンゾイルクロロベンゾイルクロリド(674 mg)をクロロホルム(5 ml)に溶解し、市販品のビス(トリフェニルホスフィン

10

20

30

40

50

）パラジウム（I I）クロリド（8 m g）を入れ、1 晩還流した。反応混合物を実施例 2 3 と同様の方法で分画する事により得るエーテル層を、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒留去後得た残渣（2. 0 g）をテトラヒドロフラン（4 m l）に溶解させ、水（5 m l）と 6 N 塩酸水溶液（1 5 m l）を加えて 8 時間還流した。反応混合物を水とクロロホルムで分画し、クロロホルム層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去して得た残渣をヘキサン／酢酸エチルで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 2. 1 g 得た。

質量分析値（F D－M S，m/z）：2 8 2（M⁺）

実施例 1 7 5

（4－トリフルオロメトキシフェニル）{4－[(6, 7－ジメトキシ－4－キノリル）オキシ]フェニル}メタノン（2 8 4）

10

実施例 1 7 4 で得た 4－ヒドロキシフェニル 3－トリフルオロオキシフェニル ケトン（5 8 1 m g）と市販品の 4－ジメチルアミノピリジン（2 7 7 m g）をキシレン（2 0 m l）へ入れ、アルゴン気流下室温中攪拌した。1 時間後 4－クロロ－6, 7－ジメトキシキノリン（4 6 0 m g）を加え、2 4 時間加熱還流した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液とクロロホルムで分画後、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒留去後得られた残渣を、ヘキサン／酢酸エチルで展開した後、クロロホルムで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製後、更にクロロホルム／酢酸エチル（5／1）で展開する薄層シリカゲルクロマトグラフィーより精製し、表題の化合物を 4 7 0 m g、収率 4 9 % で得た。

20

¹ H－NMR（C D C l₃，5 0 0 M H z）：δ 4. 0 3（s，3 H），4. 0 7（s，3 H），6. 6 6（d，J = 4. 5 H z，1 H），7. 2 8（d，J = 8. 5 H z，2 H），7. 3 5（d，J = 8. 7 H z，2 H），7. 4 6（s，1 H），7. 4 7（s，1 H），7. 8 9（d，J = 8. 5 H z，2 H），7. 9 2（d，J = 9. 2 H z，2 H），8. 5 9（d，J = 4. 5 H z，1 H）

質量分析値（F D－M S，m/z）：4 6 9（M⁺）

実施例 1 7 6

4－メトキシフェニル 4－ヨードフェニル ケトン（参考例）

市販品のニトロメタン（1 0 m l）中、市販品のアニソール（1. 0 8 g）と市販品の 4－ヨードベンゾイルクロリド（2. 6 7 g）と市販品のイッテルビウム（I I I）トリフルオロメタンスルホネート（6 2 0 m g）を加え、6 0 °C にて 1 晩攪拌した。反応混合物を水とクロロホルムで分画後、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒留去して得た残渣をヘキサン／酢酸エチルで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 7 2 2 m g、収率 2 1 % で得た。

30

質量分析値（F D－M S，m/z）：3 3 8（M⁺）

実施例 1 7 7

4－ヒドロキシフェニル 4－ヨードフェニル ケトン（参考例）

実施例 1 7 6 で得た 4－メトキシフェニル 4－ヨードフェニル ケトン（7 2 2 m g）をジクロロメタン（2 0 m l）に溶解し、氷冷下 1. 0 M ボロントリブromid－ジクロロメタン溶液（9 m l）を加え、室温中攪拌した。1 晩後反応混合物を氷水へあけ、水とクロロホルムで分画した。クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒留去後得られた残渣を、ヘキサン／酢酸エチルで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 3 8 0 m g、収率 5 5 % で得た。

40

¹ H－NMR（D M S O－d₆，5 0 0 M H z）：δ 6. 8 9（d，J = 8. 6 H z，2 H），7. 4 4（d，J = 8. 5 H z，2 H），7. 6 5（d，J = 8. 6 H z，2 H），7. 9 2（d，J = 8. 5 H z，2 H），1 0. 4 7（s，1 H）

質量分析値（F A B－M S，m/z）：3 2 5（M⁺ + 1）

実施例 1 7 8

{4－[(6, 7－ジメトキシ－4－キノリル）オキシ]フェニル}（4－ヨードフェニル）メタノン（2 8 5）

50

アルゴン気流下、実施例 177 で得た 4-ヒドロキシフェニル 4-ヨードフェニル ケトン (380 mg) と 4-ジメチルアミノピリジン (158 mg) をキシレン (11 ml) 中へ入れ室温中攪拌した。2 時間後 4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリン (262 mg) を加え、1 晩加熱還流した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液とクロロホルムで分画後、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒留去後得られた残渣を、ヘキサン/酢酸エチルで展開した後、クロロホルム/酢酸エチルで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製後、更にクロロホルム/酢酸エチル (5/1) で展開する薄層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 459 mg、収率 77% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 4.03 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 6.66 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.54 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.88 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.90 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 8.58 (d, $J=5.5$ Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 511 (M^+)

実施例 179

4-メトキシフェニル 4-ブロモフェニル ケトン (参考例)

市販品のニトロメタン (10 ml) 中、市販品のアニソール (1.08 g) と市販品の 4-ブロモベンゾイルクロリド (2.20 g) と市販品のイッテルビウム (III) トリフルオロメタンスルホネート (620 mg) を加え、60°C にて 1 晩攪拌した。反応混合物を水とクロロホルムで分画後、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒留去して得た残渣をヘキサン/酢酸エチルで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 1.65 g、収率 57% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 3.89 (s, 3H), 6.97 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.62 (d, $J=1.8$ Hz, 2H), 7.62 (d, $J=1.8$ Hz, 2H), 7.80 (d, $J=9.2$ Hz, 2H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 290 (M^+), 292 ($M^+ + 2$)

実施例 180

4-ヒドロキシフェニル 4-ブロモフェニル ケトン (参考例)

実施例 122 で得た 4-メトキシフェニル 4-ブロモフェニル ケトン (1.65 g) をジクロロメタン (20 ml) に溶解し、氷冷下 1.0 M ボロントリブロミド-ジクロロメタン溶液 (23 ml) を加え、室温中攪拌した。1 晩後反応混合物を氷水へあけ、水とクロロホルムで分画した。クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒留去後得られた残渣を、ヘキサン/酢酸エチルで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 1.34 g、収率 85% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz) : δ 6.90 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.61 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.66 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.74 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 10.46 (br s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 276 (M^+), 278 ($M^+ + 2$)

実施例 181

{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} (4-ブロモフェニル) メタノン (286)

アルゴン気流下、実施例 123 で得た 4-ヒドロキシフェニル 4-ブロモフェニル ケトン (1.182 g) と 4-ジメチルアミノピリジン (573 mg) をキシレン (37 ml) 中へ入れ室温中攪拌した。30 分後 4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリン (954 mg) を加え、1 晩加熱還流した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液とクロロホルムで分画後、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒留去後得られた残渣を、クロロホルム/酢酸エチルで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製後、更にクロロホルム/酢酸エチル (5/1) で展開する薄層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 1.574 g、収率 79% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz): δ 4.05 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.66 (d, $J=4.9\text{Hz}$, 1H), 7.27 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.65 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 2H), 7.70 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.90 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 8.58 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 463 (M^+), 465 ($\text{M}^+ + 2$)

実施例 182

{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} [4-(N-メチルピペラジノ) フェニル] メタノン (287)

アルゴン気流下、実施例 180 で得た 4-ヒドロキシフェニル 4-ブロモフェニル ケトン (232 mg) をトルエン (5 ml) 中へ入れ、更に市販品の N-メチルピペラジン (61 mg)、ナトリウム t-ブトキシド (67 mg)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) クロリド (7 mg) を加えた後、 100°C 中 17 時間攪拌した。反応混合物を飽和塩化ナトリウム水溶液とクロロホルムで分画後、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒留去後得られた残渣を、クロロホルム/メタノール (10/1) で展開する薄層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 53 mg、収率 22% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz): δ 2.37 (s, 3H), 2.58 (t, $J=5.5\text{Hz}$, 4H), 3.41 (t, $J=5.5\text{Hz}$, 4H), 4.04 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.63 (d, $J=4.9\text{Hz}$, 1H), 6.92 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 2H), 7.25 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.81 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.87 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 8.56 (d, $J=4.9\text{Hz}$, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 483 (M^+)

実施例 183

{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} [4-モルホリノフェニル] メタノン (288)

アルゴン気流下、実施例 180 で得た 4-ヒドロキシフェニル 4-ブロモフェニル ケトン (232 mg) をトルエン (5 ml) 中へ入れ、更に市販品のモルホリン (52 mg)、ナトリウム t-ブトキシド (67 mg)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) クロリド (7 mg) を加えた後、 100°C 中 1 晩攪拌した。反応混合物を飽和塩化ナトリウム水溶液とクロロホルムで分画後、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒留去後得られた残渣を、クロロホルム/酢酸エチル (5/1) で展開する薄層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 32 mg、収率 14% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz): δ 3.34 (t, $J=4.9\text{Hz}$, 4H), 3.88 (t, $J=4.9\text{Hz}$, 4H), 4.04 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 6.64 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 6.92 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 2H), 7.26 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 7.83 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 2H), 7.87 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 8.56 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.51 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 470 (M^+)

実施例 184

{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} [4-ピロリジノフェニル] メタノン (289)

アルゴン気流下、実施例 180 で得た 4-ヒドロキシフェニル 4-ブロモフェニル ケトン (232 mg) をトルエン (5 ml) 中へ入れ、更に市販品のピロリジン (43 mg)、ナトリウム t-ブトキシド (67 mg)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) クロリド (7 mg) を加えた後、 100°C 中 1 晩攪拌した。反応混合物を飽和塩化ナトリウム水溶液とクロロホルムで分画後、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウ

10

20

30

40

50

ムで乾燥した。減圧下溶媒留去後得られた残渣を、クロロホルム／酢酸エチル（５／１）で展開する薄層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４５ｍｇ、収率２０％で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 2.05 ~ 2.08 (m, 4H), 3.38 ~ 3.41 (m, 4H), 4.04 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.57 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 2H), 6.62 (d, $J=4.9\text{ Hz}$, 1H), 7.24 (d, $J=8.6\text{ Hz}$, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.82 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 2H), 7.84 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 2H), 8.55 (d, $J=4.9\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 454 (M^+)

10

実施例 185

{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}[4-ピペリジノフェニル]メタノン(290)

アルゴン気流下、実施例 180 で得た 4-ヒドロキシフェニル 4-ブロモフェニル ケトン (232 mg) をトルエン (5 ml) 中へ入れ、更に市販品のピペリジン (51 mg)、ナトリウム t -ブトキシド (67 mg)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド (7 mg) を加えた後、100℃中1晩攪拌した。反応混合物を飽和塩化ナトリウム水溶液とクロロホルムで分画後、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒留去後得られた残渣を、クロロホルム／酢酸エチル（５／１）で展開する薄層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 75 mg、収率 32 % で得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 1.68 (br s, 6H), 3.38 ~ 3.39 (m, 4H), 4.04 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.63 (d, $J=4.9\text{ Hz}$, 1H), 6.89 (d, $J=8.6\text{ Hz}$, 2H), 7.25 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.80 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 2H), 7.86 (d, $J=8.6\text{ Hz}$, 2H), 8.56 (d, $J=4.9\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 468 (M^+)

実施例 186

N-(2-メトキシ-4-ビフェニル)-N'-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}ウレア(222)

30

6,7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン (52 mg) をトルエン (5 ml) に懸濁し、トリエチルアミン (1 ml) を加えた後、トリフォスゲン (52 mg) を加え、2 分間加熱還流した。反応液に 2-メトキシ-4-ビフェニルアミン (103 mg) を加え、13 分間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルム／アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 89 mg、収率 98 % で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) : δ 3.67 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 6.44 (d, $J=5.5\text{ Hz}$, 1H), 6.86 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.10 (d, $J=8.6\text{ Hz}$, 2H), 7.21 ~ 7.37 (m, 4H), 7.43 (s, 1H), 7.53 ~ 7.59 (m, 5H), 7.79 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.48 (d, $J=4.9\text{ Hz}$, 1H), 8.53 (d, $J=2.4\text{ Hz}$, 1H)

40

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 521 (M^+)

実施例 187

N-(2,6-ジイソプロピルフェニル)-N'-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}ウレア(223)

6,7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン (54 mg) をトルエン (5 ml) に懸濁し、トリエチルアミン (1 ml) を加えた後、トリフォスゲン (53 mg)

50

）を加え、8分間加熱還流した。反応液に2, 6-ジイソプロピルアニリン（0.05 ml）を加え、15分間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残査をクロロホルム／アセトン（10／1）で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を69 mg、収率76%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ （ CDCl_3 , 500 MHz）： δ 1.26（m, 12H）, 3.39（m, 2H）, 4.03（s, 3H）, 4.04（s, 3H）, 6.09（br s, 1H）, 6.28（br s, 1H）, 6.42（d, $J=5.5\text{ Hz}$, 1H）, 7.08（d, $J=8.5\text{ Hz}$, 2H）, 7.26（m, 1H）, 7.29～7.40（m, 5H）, 7.53（s, 1H）, 8.46（d, $J=4.9\text{ Hz}$, 1H）

質量分析値（FD-MS, m/z ）：499（ M^+ ）

実施例 188

N-（2-クロロ-4-ニトロフェニル）-N'-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}ウレア（224）

6, 7-ジメトキシ-4-（4-アミノフェノキシ）キノリン（104 mg）をトルエン（10 ml）に加熱溶解した後、2-クロロ-4-ニトロフェニルイソシアネート（150 mg）を加え、10分間加熱還流した。析出してきた結晶を濾取し、トルエンで洗浄することにより表題の化合物を172 mg、収率100%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ （ $\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz）： δ 3.94（s, 3H）, 3.95（s, 3H）, 6.46（d, $J=5.5\text{ Hz}$, 1H）, 7.24（d, $J=9.2\text{ Hz}$, 2H）, 7.38（s, 1H）, 7.51（s, 1H）, 7.62（d, $J=8.6\text{ Hz}$, 2H）, 8.23（m, 1H）, 8.35（m, 1H）, 8.46（d, $J=5.5\text{ Hz}$, 1H）, 8.57（m, 1H）, 8.84（br s, 1H）, 9.85（br s, 1H）

質量分析値（FD-MS, m/z ）：494（ M^+ ）, 496（ $M^+ + 2$ ）

実施例 189

N-（3-クロロ-2-メトキシフェニル）-N'-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}ウレア（225）

6, 7-ジメトキシ-4-（4-アミノフェノキシ）キノリン（58 mg）をトルエン（5 ml）に加熱溶解した後、3-クロロ-2-メトキシフェニルイソシアネート（0.1 ml）を加え、22分間加熱還流した。残査をクロロホルム／アセトン（10／1）で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を75 mg、収率80%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ （ CDCl_3 , 500 MHz）： δ 3.73（s, 3H）, 4.02（s, 3H）, 4.05（s, 3H）, 6.47（d, $J=5.5\text{ Hz}$, 1H）, 7.01～7.06（m, 2H）, 7.15（d, $J=8.5\text{ Hz}$, 2H）, 7.43（s, 1H）, 7.52（d, $J=9.2\text{ Hz}$, 2H）, 7.57（s, 1H）, 7.81（s, 1H）, 8.16～8.19（m, 2H）, 8.50（d, $J=5.5\text{ Hz}$, 1H）

質量分析値（FD-MS, m/z ）：479（ M^+ ）, 481（ $M^+ + 2$ ）

実施例 190

N-（2-クロロ-6-メチルフェニル）-N'-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}ウレア（226）

6, 7-ジメトキシ-4-（4-アミノフェノキシ）キノリン（52 mg）をトルエン（5 ml）に加熱溶解した後、2-クロロ-6-メチルフェニルイソシアネート（0.1 ml）を加え、17分間加熱還流した。析出してきた結晶を濾取し、トルエンで洗浄することにより表題の化合物を61 mg、収率74%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ （ $\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz）： δ 2.28（s, 3H）, 3.94（s, 3H）, 3.94（s, 3H）, 6.43（d, $J=4.9\text{ Hz}$, 1H）, 7.18（d, $J=9.2\text{ Hz}$, 2H）, 7.20～7.36（m, 3H）, 7.38（s, 1H）, 7.52（s, 1H）, 7.59（d, $J=9.2\text{ Hz}$, 2H）, 7.98（s, 1

10

20

30

40

50

H), 8.45 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 9.03 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 463 (M^+), 465 ($M^+ + 2$)

実施例 191

N-(3-クロロ-6-メトキシフェニル)-N'-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}ウレア(227)

6,7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン (52 mg) をトルエン (5 ml) に加熱溶解した後、3-クロロ-6-メトキシフェニルイソシアネート (111 mg) を加え、29 分間加熱還流した。残査をクロロホルム/アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 84 mg、収率 100% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 500 MHz): δ 3.60 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 6.46 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.90 (m, 1H), 7.11 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.53 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 8.32 (m, 1H), 8.48 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 8.52 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 479 (M^+), 481 ($M^+ + 2$)

実施例 192

N-(4-クロロ-3-ニトロフェニル)-N'-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}ウレア(228)

6,7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン (52 mg) をトルエン (5 ml) に加熱溶解した後、4-クロロ-3-ニトロフェニルイソシアネート (224 mg) を加え、8 分間加熱還流した。析出してきた結晶を濾取し、トルエンで洗浄することにより表題の化合物を 125 mg、収率 75% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆, 500 MHz): δ 3.93 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.46 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.60 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.46 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 9.01 (s, 1H), 9.27 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 463 (M^+), 465 ($M^+ + 2$)

実施例 193

N-(2,4-ジクロロフェニル)-N'-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}ウレア(229)

6,7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン (53 mg) をトルエン (5 ml) に加熱溶解した後、2,4-ジクロロフェニルイソシアネート (115 mg) を加え、20 分間加熱還流した。析出してきた結晶を濾取し、トルエンで洗浄することにより表題の化合物を 74 mg、収率 85% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆, 500 MHz): δ 3.94 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.45 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.59 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 7.62 (m, 1H), 8.21 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.46 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 9.56 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 483 (M^+)

実施例 194

N-(2,6-ジクロロフェニル)-N'-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}ウレア(230)

6,7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン (52 mg) をトルエン (5 ml) に加熱溶解した後、2,6-ジクロロフェニルイソシアネート (125 mg) を加え、12 分間加熱還流した。析出してきた結晶を濾取し、トルエンで洗浄することによ

10

20

30

40

50

り表題の化合物を81mg、収率96%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500MHz): δ 3.94 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 6.43 (d, $J=5.5\text{ Hz}$, 1H), 7.14~7.20 (m, 2H), 7.32 (dd, $J=7.9$, 7.9 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.51~7.54 (m, 3H), 7.60 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.45 (d, $J=5.5\text{ Hz}$, 1H), 9.09 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 483 (M^+)

実施例 195

N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} -N'- [1-(1-ナフチル) エチル] ウレア (231)

10

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ) キノリン (54mg) をトルエン (5ml) に加熱溶解した後、1-(1-ナフチル) エチルイソシアネート (0.05ml) を加え、100分間加熱還流した。残査をクロロホルム/アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を65mg、収率72%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500MHz): δ 1.55 (d, $J=6.7\text{ Hz}$, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 4.62 (m, 1H), 6.39 (d, $J=4.9\text{ Hz}$, 1H), 6.79 (s, 1H), 7.11 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.49~7.58 (m, 7H), 7.83 (m, 1H), 7.94 (m, 1H), 8.17 (m, 1H), 8.42 (d, $J=5.5\text{ Hz}$, 1H), 8.52 (s, 1H)

20

質量分析値 (FD-MS, m/z): 493 (M^+)

実施例 196

N-(2-n-ブチルフェニル)-N'- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} ウレア (232)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ) キノリン (119mg) をトルエン (12ml) に懸濁し、トリエチルアミン (2.4ml) を加えた後、トリフォスゲン (133mg) を加え、2分間加熱還流した。反応液に2-n-ブチルフェニルアミン (0.13ml) を加え、10分間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで2回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残査をクロロホルム/アセトン (4/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を130mg、収率69%で得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500MHz): δ 0.92 (t, $J=7.5\text{ Hz}$, 3H), 1.32~1.40 (m, 2H), 1.50~1.57 (m, 2H), 2.59 (t, $J=8.9\text{ Hz}$, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 6.44 (d, $J=4.9\text{ Hz}$, 1H), 6.98~7.02 (m, 1H), 7.12~7.17 (m, 2H), 7.19 (d, $J=8.9\text{ Hz}$, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.59 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 2H), 7.71~7.75 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.46 (d, $J=4.9\text{ Hz}$, 1H), 9.11 (s, 1H)

40

質量分析値 (FD-MS, m/z): 471 (M^+)

実施例 197

N-(3-エトキシカルボニルフェニル)-N'- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} ウレア (233)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ) キノリン (131mg) をトルエン (10ml) に加熱溶解し、トリエチルアミン (2ml) を加えた後、トリフォスゲン (213mg) を加え、2分間加熱還流した。反応液に3-アミノ安息香酸エチルエステル (0.1ml) を加え、7分間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥

50

した。減圧下溶媒を留去し、残査をクロロホルム／アセトン（１０／１）で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を２１４ｍｇ、収率１００％で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) : δ 1.36 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 3H), 4.02 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 4.36 (q, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 6.45 (d, $J=5.5\text{ Hz}$, 1H), 7.13 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 2H), 7.38~7.45 (m, 4H), 7.48 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.75 (d, $J=7.3\text{ Hz}$, 1H), 7.80 (d, $J=7.9\text{ Hz}$, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.48 (d, $J=4.9\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 487 (M^+)

10

実施例 198

N-(2,3-ジクロロフェニル)-N'-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}ウレア(234)

6,7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン(52mg)をトルエン(5ml)に加熱溶解した後、2,3-ジクロロフェニルイソシアネート(0.05ml)を加え、20分間加熱還流した。反応溶液をクロロホルム／アセトン(10/1)で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を84mg、収率100％で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) : δ 4.00 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 6.45 (d, $J=5.5\text{ Hz}$, 1H), 7.11~7.17 (m, 4H), 7.41 (s, 1H), 7.53 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.22 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 8.48 (d, $J=5.5\text{ Hz}$, 1H), 9.12 (s, 1H)

20

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 483 (M^+)

実施例 199

N-(2,4-ジクロロフェニル)-N'-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}ウレア(235)

6,7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン(58mg)をトルエン(5ml)に加熱溶解した後、2,4-ジクロロフェニルイソシアネート(93mg)を加え、20分間加熱還流した。反応溶液をクロロホルム／アセトン(10/1)で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を69mg、収率73％で得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) : δ 4.04 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.47 (d, $J=4.9\text{ Hz}$, 1H), 6.98 (dd, $J=2.4, 8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.19 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.52 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 2H), 7.56 (s, 1H), 8.40 (d, $J=2.4\text{ Hz}$, 1H), 8.50 (d, $J=4.9\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 483 (M^+)

実施例 200

40

N-(3,4-ジクロロフェニル)-N'-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}ウレア(236)

6,7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン(51mg)をトルエン(5ml)に加熱溶解した後、3,4-ジクロロフェニルイソシアネート(102mg)を加え、8分間加熱還流した。析出してきた結晶を濾取し、トルエンで洗浄することにより表題の化合物を71mg、収率84％で得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 500MHz) : δ 3.94 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.44 (d, $J=4.9\text{ Hz}$, 1H), 7.14~7.24 (m, 2H), 7.34 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.50~7.52 (m, 2H), 7.59 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 2H), 7.88 (s, 1H), 8.46 (d, $J=4.9\text{ Hz}$, 1H)

50

9 Hz, 1H), 8.92 (s, 1H), 9.00 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 483 (M⁺)

実施例 201

N-(3,5-ジクロロフェニル)-N'-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}ウレア(237)

6,7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン(53mg)をトルエン(5ml)に加熱溶解した後、3,5-ジクロロフェニルイソシアネート(76mg)を加え、8分間加熱還流した。析出してきた結晶を濾取し、トルエンで洗浄することにより表題の化合物を75mg、収率87%で得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆, 500MHz): δ 3.93 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 6.44 (d, J=4.9Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.20 (d, J=9.2Hz, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.59 (d, J=9.2Hz, 2H), 8.46 (d, J=4.9Hz, 1H), 9.00 (brs, 1H), 9.07 (brs, 1H) 10

質量分析値 (FD-MS, m/z): 483 (M⁺)

実施例 202

N-(4-クロロ-2-ニトロフェニル)-N'-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}ウレア(238)

6,7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン(123mg)をトルエン(12ml)に加熱溶解した後、4-クロロ-2-ニトロフェニルイソシアネート(172mg)を加え、14分間加熱還流した。析出してきた結晶を濾取し、トルエンで洗浄することにより表題の化合物を174mg、収率85%で得た。 20

¹H-NMR(DMSO-d₆, 500MHz): δ 3.94 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.46 (d, J=4.9Hz, 1H), 7.23 (d, J=7.3Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.62 (d, J=7.3Hz, 2H), 7.79 (d, J=9.2Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.35 (d, J=9.2Hz, 1H), 8.46 (d, J=5.5Hz, 1H), 9.62 (s, 1H), 10.0 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 494 (M⁺), 496 (M⁺+2) 30

実施例 203

N-(2-アミノ-4-クロロフェニル)-N'-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}ウレア(239)

N-(4-クロロ-2-ニトロフェニル)-N'-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}ウレア(158mg)をクロロホルム/メタノール/水(10ml/70ml/5ml)に溶解し、チオ硫酸ナトリウム(1.01g)を加え、60℃にて37分間攪拌した。クロロホルムで2回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルム/アセトン(10/1)で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を33mg、収率22%で得た。 40

¹H-NMR(DMSO-d₆, 500MHz): δ 3.94 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 5.09 (brs, 2H), 6.43 (d, J=4.9Hz, 1H), 6.57 (m, 1H), 6.78 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.17 (d, J=9.2Hz, 2H), 7.34 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.57 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.77 (s, 1H), 8.45 (d, J=4.9Hz, 1H), 8.89 (s, 1H)

実施例 204

N-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}-N'-(2-ピリジンカルボニル)ウレア(240)

6,7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン(75mg)をトルエン(50

7 ml) に加熱溶解し、トリエチルアミン (1.4 ml) を加えた後、トリフォスゲン (201 mg) を加え、1 分間加熱還流した。反応液に 2-ピリジンカルボキサミド (102 mg) を加え、3 時間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルム/アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 86 mg、収率 77% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 4.06 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.49 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.71 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.97 (m, 1H), 8.28 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 8.50 (brs, 1H), 8.68 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 10.1 (brs, 1H), 10.7 (brs, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 444 (M^+)

実施例 205

N-(3-クロロ-4,6-ジメトキシフェニル)-N'-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}ウレア (241)

6,7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン (54 mg) をトルエン (5 ml) に加熱溶解した後、3-クロロ-4,6-ジメトキシフェニルイソシアネート (76 mg) を加え、18 分間加熱還流した。反応溶液をクロロホルム/アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 93 mg、収率 100% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 3.76 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 6.46 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 7.13 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.50 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.48 (d, $J=5.5$ Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 509 (M^+), 511 ($M^+ + 2$)

実施例 206

N-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-N'-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}ウレア (242)

6,7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン (55 mg) をトルエン (5 ml) に加熱溶解した後、4-クロロ-2-メチルフェニルイソシアネート (90 mg) を加え、26 分間加熱還流した。析出してきた結晶を濾取し、トルエンで洗浄することにより表題の化合物を 69 mg、収率 80% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz): δ 2.26 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 6.44 (m, 1H), 7.18~7.20 (m, 3H), 7.25 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.59 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.87 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.45 (m, 1H), 9.15 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 463 (M^+), 465 ($M^+ + 2$)

実施例 207

N-(2-クロロ-3-メチルフェニル)-N'-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}ウレア (243)

6,7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン (52 mg) をトルエン (5 ml) に加熱溶解した後、2-クロロ-3-メチルフェニルイソシアネート (0.2 ml) を加え、12 分間加熱還流した。反応溶液をクロロホルム/アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 30 mg、収率 37% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 2.28 (s, 3H), 4.00 (s,

10

20

30

40

50

3 H), 4.03 (s, 3 H), 6.41 (d, $J=4.9$ Hz, 1 H), 7.09~7.15 (m, 4 H), 7.37 (s, 1 H), 7.39 (s, 1 H), 7.42 (d, $J=8.5$ Hz, 2 H), 7.55 (s, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 8.44 (d, $J=5.5$ Hz, 1 H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 463 (M^+), 465 ($M^+ + 2$)

実施例 208

N-(3-アミノ-4-クロロフェニル)-N'-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}ウレア (244)

N-(4-クロロ-3-ニトロフェニル)-N'-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}ウレア (100 mg) をクロロホルム/メタノール/水 (10 ml/15 ml/3 ml) に溶解し、チオ硫酸ナトリウム (358 mg) を加え、60 °C にて 20 分間攪拌した。クロロホルムで 2 回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルム/アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 39 mg、収率 41% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ 3.94 (s, 3 H), 3.95 (s, 3 H), 5.30 (brs, 1 H), 6.45 (d, $J=5.5$ Hz, 1 H), 6.64 (m, 1 H), 7.02 (m, 1 H), 7.06 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H), 7.20 (d, $J=9.2$ Hz, 2 H), 7.39 (s, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 7.57 (d, $J=8.6$ Hz, 2 H), 8.47 (d, $J=4.9$ Hz, 1 H), 8.56 (s, 1 H), 8.73 (s, 1 H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 465 ($M^+ + 1$)

実施例 209

N-(3-メトキシプロピル)-N'-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}ウレア (245)

6,7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン (51 mg) をトルエン (5 ml) に加熱溶解し、トリエチルアミン (1 ml) を加えた後、トリフォスゲン (54 mg) を加え、2 分間加熱還流した。反応液に 3-メトキシプロピルアミン (0.05 ml) を加え、12 分間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルム/アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 51 mg、収率 72% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 500 MHz): δ 1.82 (m, 2 H), 3.31 (s, 3 H), 3.39 (m, 2 H), 3.50 (t, $J=4.5$ Hz, 2 H), 4.03 (s, 3 H), 4.04 (s, 3 H), 5.65 (brs, 1 H), 6.44 (d, $J=4.9$ Hz, 1 H), 7.10 (d, $J=8.7$ Hz, 2 H), 7.41~7.55 (m, 4 H), 7.55 (s, 1 H), 8.46 (d, $J=5.5$ Hz, 1 H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 411 (M^+)

実施例 210

N-(2-メトキシエチル)-N'-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}ウレア (246)

6,7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン (52 mg) をトルエン (5 ml) に加熱溶解し、トリエチルアミン (1 ml) を加えた後、トリフォスゲン (54 mg) を加え、3 分間加熱還流した。反応液に 3-メトキシエチルアミン (0.05 ml) を加え、8 分間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルム/アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 63 mg、収率 91% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 500 MHz): δ 3.36 (s, 3 H), 3.36~3.53 (m, 4 H), 4.03 (s, 3 H), 4.03 (s, 3 H), 5.81 (brs, 1 H)

1 H), 6.43 (d, $J = 5.5$ Hz, 1 H), 7.87 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 7.40 (s, 1 H), 7.45 (d, $J = 9.2$ Hz, 2 H), 7.55 (s, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 8.45 (d, $J = 4.9$ Hz, 1 H)

質量分析値 (FAB-MS, m/z): 398 ($M^+ + 1$)

実施例 211

N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} -N'-(2-ピリジルメチル) ウレア (247)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ) キノリン (52 mg) をトルエン (5 ml) に加熱溶解し、トリエチルアミン (1 ml) を加えた後、トリフォスゲン (54 mg) を加え、2 分間加熱還流した。反応液に 2-ピリジルメチルアミン (0.05 ml) を加え、12 分間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルム/アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 76 mg、収率 100% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 500 MHz): δ 4.00 (s, 3 H), 4.01 (s, 3 H), 4.58 (d, $J = 5.5$ Hz, 2 H), 6.39 (d, $J = 5.5$ Hz, 1 H), 6.66 (m, 1 H), 7.05 (d, $J = 9.2$ Hz, 2 H), 7.18 (m, 1 H), 7.34 (d, $J = 7.9$ Hz, 1 H), 7.39 (s, 1 H), 7.45 (d, $J = 9.2$ Hz, 2 H), 7.54 (s, 1 H), 7.66 (m, 1 H), 8.40 (br s, 1 H), 8.43 (d, $J = 5.5$ Hz, 1 H), 8.47 (d, $J = 4.9$ Hz, 1 H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 430 (M^+)

実施例 212

N- [(4-tert-ブチルフェニル) メチル] -N'-(4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル) ウレア (248)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ) キノリン (50 mg) をトルエン (5 ml) に加熱溶解し、トリエチルアミン (1 ml) を加えた後、トリフォスゲン (55 mg) を加え、2 分間加熱還流した。反応液に (4-tert-ブチルフェニル) メチルアミン (0.05 ml) を加え、12 分間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルム/アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 23 mg、収率 28% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 500 MHz): δ 3.99 (s, 3 H), 4.01 (s, 3 H), 4.38 (d, $J = 5.5$ Hz, 1 H), 5.81 (br s, 1 H), 6.38 (d, $J = 4.9$ Hz, 1 H), 7.02 (d, $J = 9.2$ Hz, 2 H), 7.20~7.40 (m, 7 H), 7.52 (s, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 8.40 (d, $J = 5.5$ Hz, 1 H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 485 (M^+)

実施例 213

N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} -N'-(3-ピリジルメチル) ウレア (249)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ) キノリン (52 mg) をトルエン (5 ml) に加熱溶解し、トリエチルアミン (1 ml) を加えた後、トリフォスゲン (56 mg) を加え、2 分間加熱還流した。反応液に 3-ピリジルメチルアミン (0.05 ml) を加え、12 分間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルム/アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 71 mg、収率 93% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆, 500 MHz): δ 3.93 (s, 3 H), 3.94 (

10

20

30

40

50

s, 3H), 4.34 (d, J=5.5 Hz, 2H), 6.40 (d, J=4.9 Hz, 1H), 6.72 (t, J=6.1 Hz, 1H), 7.12 (d, J=9.2 Hz, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.53 (d, J=9.2 Hz, 2H), 7.72 (d, J=7.9 Hz, 1H), 8.43~8.46 (m, 2H), 8.53 (s, 1H), 8.73 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 430 (M⁺)

実施例 214

N-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} -N'-(4-ピリジルメチル) ウレア (250)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ) キノリン (52 mg) をトルエン (5 ml) に加熱溶解し、トリエチルアミン (1 ml) を加えた後、トリフォスゲン (53 mg) を加え、2 分間加熱還流した。反応液に 4-ピリジルメチルアミン (0.05 ml) を加え、12 分間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルム/アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 40 mg、収率 54% で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 4.01 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.43 (d, J=5.5 Hz, 2H), 5.97 (m, 1H), 6.40 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.08 (d, J=9.2 Hz, 2H), 7.20 (d, J=5.5 Hz, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.42 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 8.42 (d, J=5.5 Hz, 1H), 8.49 (d, J=6.1 Hz, 2H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 430 (M⁺)

実施例 215

N-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} -N'-(4-ジメチルアミノフェニル) メチル ウレア (251)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ) キノリン (51 mg) をトルエン (5 ml) に加熱溶解し、トリエチルアミン (1 ml) を加えた後、トリフォスゲン (55 mg) を加え、2 分間加熱還流した。反応液に (4-ジメチルアミノフェニル) メチルアミン (104 mg) を加え、12 分間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルム/アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 12 mg、収率 15% で得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): δ 2.87 (s, 6H), 3.93 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 4.18 (d, J=5.5 Hz, 2H), 6.40~6.43 (m, 2H), 6.70 (d, J=9.2 Hz, 2H), 7.13 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.14 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.52 (d, J=9.2 Hz, 2H), 8.44 (d, J=4.9 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 472 (M⁺)

実施例 216

N-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} -N'-(3, 5-ジニトロフェニル) ウレア (252)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ) キノリン (54 mg) をトルエン (5 ml) に加熱溶解した後、3, 5-ジニトロフェニルイソシアネート (81 mg) を加え、20 分間加熱還流した。反応溶液をクロロホルム/アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 53 mg、収率 57% で得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): δ 3.94 (s, 3H), 3.95 (

s, 3H), 6.46 (d, J=4.9 Hz, 1H), 7.24 (d, J=9.2 Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.64 (d, J=8.5 Hz, 2H), 8.42 (s, 1H), 8.47 (d, J=4.9 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 9.73 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 506 (M⁺ + 1)

実施例 217

N-(シクロヘキシル)-N'-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} ウレア (253)

6,7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン (200 mg) をトルエン (5 ml) に加熱溶解した後、シクロヘキシルイソシアネート (340 mg) を加え、80~90℃で30分間加熱攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで2回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルム/アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を210 mg、収率74%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 1.11~1.22 (m, 2H), 1.34~1.46 (m, 2H), 1.56~1.66 (m, 2H), 1.68~1.78 (m, 2H), 1.96~2.05 (m, 2H), 3.64~3.73 (m, 1H), 4.05 (s, 6H), 4.58 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.46 (d, J=4.9 Hz, 1H), 7.13 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.42 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 8.48 (d, J=4.9 Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 421 (M⁺)

実施例 218

N-(3,4-ジフルオロフェニル)-N'-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} ウレア (254)

6,7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン (50 mg) をトルエン (5 ml) に加熱溶解し、トリエチルアミン (1 ml) を加えた後、トリフォスゲン (55 mg) を加え、3分間加熱還流した。反応液に3,4-ジフルオロアニリン (66 mg) を加え、20分間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルム/アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を63 mg、収率83%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 4.03 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.45 (d, J=5.5 Hz, 1H), 6.96~7.02 (m, 1H), 7.02~7.10 (m, 1H), 7.11 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.41~7.45 (m, 2H), 7.48 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 8.44 (d, J=5.5 Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 451 (M⁺)

実施例 219

N-(2,4,5-トリフルオロフェニル)-N'-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} ウレア (255)

6,7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン (50 mg) をトルエン (5 ml) に加熱溶解し、トリエチルアミン (1 ml) を加えた後、トリフォスゲン (55 mg) を加え、3分間加熱還流した。反応液に2,4,5-トリフルオロアニリン (75 mg) を加え、20分間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルム/アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を58 mg、収率73%で得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): δ 3.94 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.45 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.24 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.41~7.45 (m, 2H), 7.48 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 8.44 (d, J=5.5 Hz, 1H)

2 H), 7.40 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.59 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.62~7.70 (m, 1H), 8.17~8.25 (m, 1H), 8.48 (d, J=4.9 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 9.23 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 469 (M⁺)

実施例 220

N-(2, 4, 6-トリフルオロフェニル)-N'-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}ウレア (256)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン (50 mg) をトルエン (5 ml) に加熱溶解し、トリエチルアミン (1 ml) を加えた後、トリフォスゲン (55 mg) を加え、3 分間加熱還流した。反応液に 2, 4, 6-トリフルオロアニリン (75 mg) を加え、20 分間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルム/アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 37 mg、収率 47% で得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): δ 3.94 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.43 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.20 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.29 (t, J=8.6 Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.58 (d, J=8.6 Hz, 2H), 8.07 (s, 1H), 8.46 (d, J=5.5 Hz, 1H), 9.14 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 469 (M⁺)

実施例 221

N-(2, 3, 4-トリフルオロフェニル)-N'-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}ウレア (257)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン (50 mg) をトルエン (5 ml) に加熱溶解し、トリエチルアミン (1 ml) を加えた後、トリフォスゲン (55 mg) を加え、3 分間加熱還流した。反応液に 2, 3, 4-トリフルオロアニリン (75 mg) を加え、20 分間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルム/アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 18 mg、収率 23% で得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): δ 3.94 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.44 (d, J=4.9 Hz, 1H), 7.23 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.25~7.33 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.59 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.85~7.92 (m, 1H), 8.47 (d, J=5.5 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 9.21 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 469 (M⁺)

実施例 222

N-(2, 5-ジメトキシフェニル)-N'-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}ウレア (258)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン (56 mg) をトルエン (5 ml) に加熱溶解し、トリエチルアミン (1 ml) を加えた後、トリフォスゲン (66 mg) を加え、3 分間加熱還流した。反応液に 2, 5-ジメトキシアニリン (102 mg) を加え、10 分間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルム/アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 81 mg、収率 90% で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 3.68 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 6.46 (d, J=5.5 Hz, 1H), 6.53 (dd, J=3.1, 8.5 Hz, 1H), 6.76 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.13 (d, J=9.2 Hz, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.

10

20

30

40

50

5.2 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.91 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 8.49 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 475 (M^+)

実施例 223

N-(3,5-ジメトキシフェニル)-N'-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}ウレア (259)

6,7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン (53 mg) をトルエン (5 ml) に加熱溶解し、トリエチルアミン (1 ml) を加えた後、トリフォスゲン (101 mg) を加え、4 分間加熱還流した。反応液に 3,5-ジメトキシアニリン (62 mg) を加え、13 分間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルム/アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 85 mg、収率 100% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 3.73 (s, 6H), 4.00 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 6.18 (s, 1H), 16.42 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 7.09 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.45 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.45 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 475 (M^+)

実施例 224

N-(2,3-ジフルオロフェニル)-N'-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}ウレア (260)

6,7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン (50 mg) をトルエン (5 ml) に加熱溶解し、トリエチルアミン (1 ml) を加えた後、トリフォスゲン (55 mg) を加え、3 分間加熱還流した。反応液に 2,3-ジフルオロアニリン (51 mg) を加え、20 分間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルム/アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 60 mg、収率 79% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz): δ 3.94 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.45 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.02~7.08 (m, 1H), 7.11~7.19 (m, 1H), 7.23 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.59 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 7.94~7.99 (m, 1H), 8.47 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 9.25 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 451 (M^+)

実施例 225

N-(3,5-ジフルオロフェニル)-N'-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}ウレア (261)

6,7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン (50 mg) をトルエン (5 ml) に加熱溶解し、トリエチルアミン (1 ml) を加えた後、トリフォスゲン (55 mg) を加え、3 分間加熱還流した。反応液に 3,5-ジフルオロアニリン (66 mg) を加え、20 分間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルム/アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 49 mg、収率 64% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz): δ 3.94 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.45 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 6.75~6.83 (m, 1H)

, 7.16~7.26 (m, 4H), 7.39 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.59 (d, J=8.6 Hz, 2H), 8.47 (d, J=4.9 Hz, 1H), 8.99 (s, 1H), 9.12 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 451 (M⁺)

実施例 226

N-(2, 3, 6-トリフルオロフェニル)-N'-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}ウレア (262)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン (50 mg) をトルエン (5 ml) に加熱溶解し、トリエチルアミン (1 ml) を加えた後、トリフォスゲン (55 mg) を加え、3 分間加熱還流した。反応液に 2, 3, 6-トリフルオロアニリン (53 mg) を加え、20 分間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルム/アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 30 mg、収率 38% で得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): δ 3.93 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 6.44 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.15~7.25 (m, 3H), 7.33~7.44 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.59 (d, J=8.6 Hz, 2H), 8.41 (s, 1H), 8.46 (d, J=4.9 Hz, 1H), 9.18 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 469 (M⁺)

実施例 227

N-(2, 6-ジフルオロフェニル)-N'-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}ウレア (263)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン (50 mg) をトルエン (5 ml) に加熱溶解した後、2, 6-ジフルオロフェニルイソシアネート (104 mg) を加え、30 分間加熱還流した。析出してきた結晶を濾取し、トルエンで洗浄することにより表題の化合物を 57 mg、収率 74% で得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): δ 3.94 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.44 (d, J=4.9 Hz, 1H), 7.13~7.25 (m, 4H), 7.28~7.38 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.59 (d, J=9.2 Hz, 2H), 8.15 (s, 1H), 8.46 (d, J=5.5 Hz, 1H), 9.09 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 451 (M⁺)

実施例 228

N-[2, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-N'-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}ウレア (264)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン (50 mg) をトルエン (5 ml) に加熱溶解し、トリエチルアミン (1 ml) を加えた後、トリフォスゲン (55 mg) を加え、3 分間加熱還流した。反応液に 2, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリン (79 mg) を加え、20 分間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルム/アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 30 mg、収率 32% で得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): δ 3.94 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.45 (d, J=4.9 Hz, 1H), 7.24 (d, J=9.2 Hz, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.60~7.66 (m, 3H), 7.95 (d, J=7.9 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.46~8.52 (m, 2H), 9.70 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 551 (M⁺)

実施例 2 2 9

N-(2, 4-ジメトキシフェニル)-N'-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} ウレア (2 6 5)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ) キノリン (51 mg) をトルエン (5 ml) に加熱溶解し、トリエチルアミン (1 ml) を加えた後、トリフォスゲン (72 mg) を加え、3 分間加熱還流した。反応液に 2, 4-ジメトキシアニリン (60 mg) を加え、11 分間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルム/アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 44 mg、収率 53% で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 3.74 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 6.44~6.51 (m, 3H), 7.06 (s, 1H), 7.12 (d, J=9.2 Hz, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.49~7.51 (m, 3H), 7.57 (s, 1H), 7.86 (d, J=8.6 Hz, 1H), 8.48 (d, J=5.5 Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 475 (M⁺)

実施例 2 3 0

N-(2-クロロフェニル)-N'-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} ウレア (2 6 6)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ) キノリン (52 mg) をトルエン (5 ml) に加熱溶解した後、2-クロロフェニルイソシアネート (0.05 ml) を加え、30 分間加熱還流した。反応溶液をクロロホルム/アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 64 mg、収率 81% で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 4.01 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 6.46 (d, J=4.9 Hz, 1H), 6.98 (dd, J=7.3, 7.9 Hz, 1H), 7.14 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.26 (dd, J=7.3, 7.9 Hz, 1H), 7.31 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.52 (d, J=9.2 Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 8.24 (d, J=7.9 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.50 (d, J=5.5 Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 449 (M⁺), 451 (M⁺ + 2)

実施例 2 3 1

N-(3-クロロフェニル)-N'-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} ウレア (2 6 7)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ) キノリン (52 mg) をトルエン (5 ml) に加熱溶解した後、2-クロロフェニルイソシアネート (0.05 ml) を加え、30 分間加熱還流した。反応溶液をクロロホルム/アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 72 mg、収率 93% で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 3.98 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 6.41 (d, J=4.9 Hz, 1H), 6.99 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.09 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.16 (dd, J=7.9 Hz, 7.9 Hz, 1H), 7.23 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.42~7.44 (m, 3H), 7.56 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.44 (d, J=5.5 Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 449 (M⁺), 451 (M⁺ + 2)

実施例 2 3 2

N-(2, 3-ジメトキシフェニル)-N'-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} ウレア (2 6 8)

10

20

30

40

50

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン (52 mg) をトルエン (5 ml) に加熱溶解し、トリエチルアミン (1 ml) を加えた後、トリフォスゲン (74 mg) を加え、3 分間加熱還流した。反応液に 2, 3-ジメトキシアニリン (0.05 ml) を加え、11 分間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルム/アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 83 mg、収率 100% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 3.72 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 6.46 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.05 (dd, $J=8.5$, 8.5 Hz, 1H), 7.13 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.54 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.85 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.50 (d, $J=5.5$ Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 475 (M^+)

実施例 233

N-(4-ヒドロキシフェニル)-N'-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}ウレア (269)

N-(4-ベンジルオキシフェニル)-N'-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}ウレア (228 mg) を N, N-ジメチルホルムアミド/酢酸エチル (15 ml/20 ml) に溶解し、トリエチルアミン (4 ml) を加えた後、20% 水酸化パラジウム (1.18 g) を加え、水素ガス雰囲気下室温で 15 時間攪拌した。反応液をセライトろ過し、母液を濃縮した後、残渣をクロロホルム/アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 188 mg、収率 100% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz): δ 3.98 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 6.60 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.21 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.60 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 9.03 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 431 ($M^+ + 1$)

実施例 234

N-(4-アセトキシフェニル)-N'-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}ウレア (270)

N-(4-ヒドロキシフェニル)-N'-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}ウレア (47 mg) を塩化メチレン (6 ml) に溶解し、トリエチルアミン (2 ml) を加えた後、無水酢酸 (0.5 ml) を加え、室温で 15 時間攪拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルム/アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 35 mg、収率 68% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 2.31 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 6.43 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.11 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.26 (brs, 1H), 7.32 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.45 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.56 (brs, 1H), 8.46 (d, $J=4.9$ Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 473 (M^+)

実施例 235

10

20

30

40

50

N-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-N'-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} ウレア (271)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ) キノリン (52 mg) をトルエン (5 ml) に加熱溶解し、トリエチルアミン (1 ml) を加えた後、トリフォスゲン (66 mg) を加え、2 分間加熱還流した。反応液に 3, 4, 5-ジメトキシアニリン (76 mg) を加え、19 分間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルム／アセトン (10／1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 76 mg、収率 87% で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 3.81 (s, 6H), 3.83 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 6.44 (d, J=4.9 Hz, 1H), 6.69 (s, 2H), 7.12 (d, J=9.2 Hz, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.41 (br s, 1H), 7.48 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 8.47 (d, J=4.9 Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 505 (M⁺)

実施例 236

N-(2, 4-ジフルオロフェニル)-N'-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} ウレア (272)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ) キノリン (100 mg) をトルエン (10 ml) に加熱溶解した後、2, 4-ジフルオロフェニルイソシアネート (120 μl) を加え、30 分間加熱還流した。析出してきた結晶を濾取し、トルエンで洗浄することにより表題の化合物を 128 mg、収率 84% で得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): δ 3.94 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.46 (d, J=4.9 Hz, 1H), 7.03~7.10 (m, 1H), 7.22 (d, J=9.2 Hz, 2H), 7.28~7.35 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.59 (d, J=9.2 Hz, 2H), 8.05~8.12 (m, 1H), 8.47 (d, J=5.5 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 9.15 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 451 (M⁺)

実施例 237

N-(2, 5-ジフルオロフェニル)-N'-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} ウレア (273)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ) キノリン (100 mg) をトルエン (10 ml) に加熱溶解した後、2, 5-ジフルオロフェニルイソシアネート (120 μl) を加え、30 分間加熱還流した。析出してきた結晶を濾取し、トルエンで洗浄することにより表題の化合物を 132 mg、収率 87% で得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): δ 3.94 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.46 (d, J=5.5 Hz, 1H), 6.80~6.87 (m, 1H), 7.23 (d, J=9.2 Hz, 2H), 7.27~7.33 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.59 (d, J=8.6 Hz, 2H), 8.03~8.08 (m, 1H), 8.47 (d, J=5.5 Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 9.27 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 451 (M⁺)

実施例 238

N-(4-アミノ-2-クロロフェニル)-N'-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} ウレア (274)

N-(4-クロロ-3-ニトロフェニル)-N'-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} ウレア (150 mg) をクロロホルム／メタールール／水 (10 ml／13 ml／3 ml) に溶解し、チオ硫酸ナトリウム (501 mg) を加え、60 °C にて 50 分間攪拌した。クロロホルムで 2 回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し

10

20

30

40

50

、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルム／アセトン（10／1）で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を48mg、収率34%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ （ $\text{DMSO}-d_6$ ，500MHz）： δ 3.94（s，3H），3.94（s，3H），5.14（br s，2H），6.43（d， $J=4.9\text{Hz}$ ，1H），6.51（m，1H），6.65（d， $J=2.5\text{Hz}$ ，1H），7.17（d， $J=9.2\text{Hz}$ ，2H），7.38（s，1H），7.48（d， $J=8.6\text{Hz}$ ，1H），7.51（s，1H），7.56（d， $J=8.5\text{Hz}$ ，2H），7.83（s，1H），8.45（d， $J=5.5\text{Hz}$ ，1H），9.10（s，1H）

質量分析値（FD-MS， m/z ）：464（ M^+ ），466（ M^++2 ）

10

実施例239

$N-\{4-[(6,7\text{-ジメトキシ}-4\text{-キノリル})\text{オキシ}]\text{フェニル}\}-N'-[2\text{-エトキシカルボニルフェニル}]\text{ウレア}(275)$

6,7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン(100mg)をトルエン(10ml)に加熱溶解し、トリエチルアミン(1ml)を加えた後、トリフォスゲン(100mg)を加え、2分間加熱還流した。反応液にエチル-2-アミノベンゾエート(84mg)を加え、2時間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルム／アセトン(10／1)で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を86mg、収率52%で得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ （ $\text{DMSO}-d_6$ ，90MHz）： δ 1.37（t， $J=7\text{Hz}$ ，3H），3.94（s，3H），3.94（s，3H），4.38（q， $J=7\text{Hz}$ ，2H），6.47（d， $J=5\text{Hz}$ ，1H），7.1～8.1（m，9H），8.38（d， $J=9\text{Hz}$ ，1H），8.47（d， $J=5\text{Hz}$ ，1H），9.92（s，1H），10.10（s，1H）

質量分析値（FD-MS， m/z ）：487（ M^+ ）

実施例240

$N-(2\text{-メチルチオフェニル})-N'-\{4-[(6,7\text{-ジメトキシ}-4\text{-キノリル})\text{オキシ}]\text{フェニル}\}\text{ウレア}(276)$

30

6,7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン(131mg)をトルエン(13ml)に加熱溶解し、トリエチルアミン(2.6ml)を加えた後、トリフォスゲン(152mg)を加え、2分間加熱還流した。反応液に2-メチルチオアニリン(0.11ml)を加え、10分間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで2回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルム／アセトン(4／1)で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を29mg、収率14%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ （ $\text{DMSO}-d_6$ ，500MHz）： δ 2.50（s，3H），4.00（s，3H），4.00（s，3H），6.51（d， $J=5.5\text{Hz}$ ，1H），7.08～7.15（m，1H），7.25～7.35（m，3H），7.45（s，1H），7.48（d， $J=7.9\text{Hz}$ ，1H），7.58（s，1H），7.67（d， $J=8.5\text{Hz}$ ，2H），7.99（d， $J=7.9\text{Hz}$ ，1H），8.24（s，1H），8.53（d， $J=5.5\text{Hz}$ ，1H），9.61（s，1H）

40

質量分析値（FD-MS， m/z ）：461（ M^+ ）

実施例241

$N-[3,5\text{-ビス(トリフルオロメチル)フェニル}]-N'-\{4-[(6,7\text{-ジメトキシ}-4\text{-キノリル})\text{オキシ}]\text{フェニル}\}\text{ウレア}(277)$

6,7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン(50mg)をトルエン(5ml)に加熱溶解し、トリエチルアミン(1ml)を加えた後、トリフォスゲン(55

50

mg)を加え、3分間加熱還流した。反応液に3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリン(116mg)を加え、20分間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルム/アセトン(10/1)で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を54mg、収率58%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500MHz): δ 3.93 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 6.45 (d, $J=5.5\text{ Hz}$, 1H), 7.23 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.51 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 2H), 7.62 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 2H), 7.64 (s, 1H), 8.15 (s, $J=5.5\text{ Hz}$, 2H), 9.13 (s, 1H), 9.43 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 551 (M^+)

実施例 242

N-(3-クロロプロピル)-N'-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}ウレア (278)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン(50mg)をトルエン(5ml)に加熱溶解し、トリエチルアミン(1ml)を加えた後、トリフォスゲン(55mg)を加え、3分間加熱還流した。反応液に3-クロロプロピルアニリン(66mg)を加え、20分間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルム/アセトン(10/1)で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を26mg、収率37%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500MHz): δ 1.87~1.94 (m, 2H), 3.20~3.27 (m, 2H), 3.69 (t, $J=6.1\text{ Hz}$, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 6.29 (t, $J=6.1\text{ Hz}$, 1H), 6.41 (d, $J=5.5\text{ Hz}$, 1H), 7.14 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.50~7.55 (m, 3H), 8.46 (d, $J=4.9\text{ Hz}$, 1H), 8.61 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 415 (M^+)

実施例 243

N-{5-[2-(4-フルオロ)フェノキシ]-ピリジル}-N'-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}ウレア (279)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン(53mg)をトルエン(5ml)に加熱溶解し、トリエチルアミン(1ml)を加えた後、トリフォスゲン(58mg)を加え、4分間加熱還流した。反応液に5-アミノ-2-(4-フルオロ)フェノキシピリジン(95mg)を加え、19分間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルム/アセトン(10/1)で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を74mg、収率79%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500MHz): δ 3.94 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.44 (d, $J=5.5\text{ Hz}$, 1H), 7.01 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.12~7.24 (m, 6H), 7.38 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.59 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 2H), 8.01 (d, $J=8.6\text{ Hz}$, 1H), 8.19 (d, $J=2.4\text{ Hz}$, 1H), 8.46 (d, $J=4.9\text{ Hz}$, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.89 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 526 (M^+)

実施例 244

N-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}-N'-(3-ジメチルアミノフェニル)ウレア (280)

10

20

30

40

50

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン (52 mg) をトルエン (5 ml) に加熱溶解し、トリエチルアミン (1 ml) を加えた後、トリフォスゲン (55 mg) を加え、3 分間加熱還流した。反応液に 3-ジメチルアミノアニリン (69 mg) を加え、12 分間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルム/アセトン (10/1) で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 72 mg、収率 89% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 2.92 (s, 6H), 4.01 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 6.41 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 6.48 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 6.56 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 7.08 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.14 (dd, $J=7.9$, 8.5 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.45 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 8.45 (d, $J=4.9$ Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 458 (M^+)

実施例 245

N-(2-ヒドロキシフェニル)-N'-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}ウレア (281)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン (105 mg) をトルエン (10 ml) に加熱溶解し、トリエチルアミン (2 ml) を加えた後、トリフォスゲン (118 mg) を加え、2 分間加熱還流した。反応液に 2-アミノフェノール (77 mg) を加え、10 分間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルムで洗浄後ろ過し、表題の化合物を 86 mg、収率 56% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz): δ 3.94 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.45 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 6.73~6.88 (m, 3H), 7.20 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.59 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 8.03~8.08 (m, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.47 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 9.46 (s, 1H), 9.95 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 431 (M^+)

実施例 246

N-(3-ヒドロキシフェニル)-N'-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}ウレア (282)

6, 7-ジメトキシ-4-(4-アミノフェノキシ)キノリン (115 mg) をトルエン (12 ml) に加熱溶解し、トリエチルアミン (2 ml) を加えた後、トリフォスゲン (113 mg) を加え、2 分間加熱還流した。反応液に 3-アミノフェノール (73 mg) を加え、10 分間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した後有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルムで洗浄後ろ過し、表題の化合物を 95 mg、収率 60% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz): δ 3.94 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.35~6.42 (m, 1H), 6.44 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 6.77~6.85 (m, 1H), 6.98~7.08 (m, 2H), 7.20 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.58 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 8.47 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 9.31 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 431 (M^+)

実施例 247

10

20

30

40

50

N-(3-ヒドロキシカルボニルフェニル)-N'-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリニル)オキシ]フェニル}ウレア(283)

実施例197で得たN-(3-エトキシカルボニルフェニル)-N'-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリニル)オキシ]フェニル}ウレア(190mg)をメタノール(3ml)に溶解し、35%水酸化カリウム水溶液(5ml)を加え、室温で30分間攪拌した。減圧下メタノールを留去した後、希塩酸を用いて中和することにより析出した結晶をろ取し、表題の化合物を67mg、収率38%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500MHz): δ 3.94 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.45 (d, $J=5.5\text{ Hz}$, 1H), 7.20 (d, $J=8.6\text{ Hz}$, 2H), 7.38~7.65 (m, 7H), 8.13 (s, 1H), 8.46 (d, $J=4.9\text{ Hz}$, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.97 (s, 1H)

10

質量分析値 (FD-MS, m/z): 459 (M^+)

試験例1

本発明の化合物の薬理作用に関して、PDGF受容体を有することが知られている培養ラットメサングウム細胞を用いて、PDGF受容体自己リン酸化阻害作用について検討を行なった。

1 ラットメサングウム細胞の培養

Wistar-Kyoto系ラット(日本チャールズブリバー社から入手)より腎臓を摘出し、シービング法(Nephron, 22, 454(1978))によって糸球体を採取した。これを、10%ウシ胎仔血清(以下、FCSと略す)を含むRPHI 1640培地(以下、培地と略す)中にて37℃の条件で5%炭酸ガスインキュベーター内において培養した。糸球体由来接着性細胞を数回継代培養を行うことによりメサングウム細胞を得た。初代より継代5代目以降に得られるメサングウム細胞をアッセイに供した。

20

2 PDGF受容体自己リン酸化阻害作用の評価

メサングウム細胞を24穴平底プレートに播種し、10%FCSを含む培地にて2日間培養した。細胞が1ウェル当たり約 3×10^4 個となった時点で培地を0.5%FCSを含む培地に交換し、さらに3日間培養して増殖を停止させた。培養液を除去し、接着した細胞を500 μl の培地で洗浄後、0.1%ウシ血清アルブミン(以下、BSAと略す)を含む培地を250 μl 添加した。ジメチルスルホキシド(以下、DMSOと略す)に溶解させた被験薬物をこの培地に1.38 μl 添加して混合後、37℃で1時間インキュベートした。ヒト組み換え型血小板由来増殖因子BB鎖(以下、PDGF-BBと略す)を0.1%BSAを含む培地に溶解させ、これを終濃度が50ng/mlとなるように各ウェルに25 μl ずつ添加し、37℃で10分間インキュベートした。培地を除去し、500 μl のリン酸緩衝生理食塩水(pH7.4)(以下、PBSと略す)で細胞を洗浄後、細胞に可溶化緩衝液(1% Triton X100、2mMオルトバナジル酸ナトリウム、1mMエチレンジアミン4酢酸2ナトリウム(以下、EDTAと略す)を含むトリス緩衝生理食塩水(pH7.4%))を50 μl 添加した。4℃で30分間以上放置することで細胞を可溶化し、その溶液に1%ラウリル硫酸ナトリウム(以下、SDSと略す)を含むトリス緩衝生理食塩水を等量添加しよく混合した。この溶液20 μl について7.5%濃度のポリアクリルアミドゲルでSDS電気泳動を行った。電気泳動後、ゲル中の蛋白質をPVDFフィルターに電氣的に転写し、このフィルターについてリン酸化チロシンに対するモノクローナル抗体を用いたウェスタンブロッティングを実施した。PDGF-BBの添加により自己リン酸化を受けたPDGF受容体(分子量:約180KDa)のバンドをデンストメーターにて定量し、薬物を添加していないウェルにおけるPDGF-BB添加によるPDGF受容体の自己リン酸化量を100%、薬物およびPDGF-BBを添加していないウェルにおける自己リン酸化量を0%として、各ウェルの自己リン酸化率を換算した。被験薬物の濃度を数段階に変えて、それぞれの場合におけるPDGF受容体自己リン酸化に対する阻害率を求め、これから回帰直線式を決定して、被験薬物のPDGF受容体自己リン酸化50%阻害濃度(IC_{50})を算出した。

30

40

本発明の化合物のPDGF受容体自己リン酸化50%阻害濃度(IC_{50})は100 μM 以下を示すものである。

本発明の好ましい化合物群の代表例に関して、メサングウム細胞におけるPDGF受容体自己

50

リン酸化50%阻害濃度 (IC_{50}) の結果を第2表にまとめて示す。

第2表

化合物番号	PDGF受容体自己リン酸化	
	阻害濃度 ($IC_{50} : \mu M$)	
(2)	0.44	
(6)	0.45	10
(8)	0.10	
(16)	0.05	
(29)	0.80	
(32)	0.30	
(43)	0.005	
(44)	0.006	
(45)	0.014	20
(46)	0.021	
(47)	0.043	
(49)	0.018	
(50)	0.067	
(51)	0.009	
(52)	0.03	
(53)	0.010	30
(54)	0.003	
(55)	0.003	
(56)	0.004	
(57)	0.006	
(58)	0.002	
(59)	0.004	
(60)	0.004	40
(63)	0.40	
(66)	0.13	
(67)	0.11	
(68)	0.44	

(6 9)	0. 0 5	
(7 4)	0. 3 4	
(7 5)	0. 1 8	
(7 9)	0. 3 4	
(9 4)	0. 0 2 3	
(1 1 3)	0. 0 0 4	
(1 1 4)	0. 0 0 4	10
(1 3 1)	0. 0 0 3	
(1 3 3)	0. 0 0 7	
(1 3 5)	0. 0 4 3	
(1 3 8)	0. 0 1 4	
(1 3 9)	0. 0 0 5	
(1 6 3)	0. 0 0 5	
(1 6 5)	0. 0 1 0	20
(1 6 6)	0. 0 1 1	
(1 6 7)	0. 0 0 4	
(1 6 8)	0. 0 0 6	
(1 6 9)	0. 0 0 4	
(1 7 0)	0. 0 1 8	
(1 7 2)	0. 0 1 0	
(1 7 3)	0. 0 1 6	30
(1 7 4)	0. 0 0 2	
(1 7 5)	0. 0 0 6	
(1 8 8)	0. 0 0 6	
(1 8 9)	0. 0 1 1	
(1 9 0)	0. 0 2 1	
(1 9 2)	0. 0 0 4	
(1 9 4)	0. 0 1 4	40
(1 9 5)	0. 0 7 9	
(1 9 6)	0. 0 3 1	
(1 9 7)	0. 0 1 0	
(1 9 8)	0. 0 1 1	

(1 9 9)	0. 0 0 3	
(2 0 0)	0. 0 0 4	
(2 2 0)	0. 0 0 9	
(2 2 4)	0. 0 8 7	
(2 2 5)	0. 0 4 7	
(2 2 6)	0. 0 1 1	
(2 2 7)	0. 0 7 3	10
(2 2 8)	0. 0 5 5	
(2 2 9)	0. 0 3 7	
(2 3 0)	0. 0 3 4	
(2 3 1)	0. 0 1 9	
(2 3 2)	0. 0 1 8	
(2 3 3)	0. 0 1 3	
(2 3 4)	0. 0 2 4	20
(2 3 5)	0. 0 4 3	
(2 3 6)	0. 0 5 5	
(2 3 7)	0. 0 7 5	
(2 3 8)	0. 0 1 6	
(2 3 9)	0. 0 0 5	
(2 4 0)	0. 1 5	
(2 4 1)	0. 0 1 8	30
(2 4 2)	0. 0 1 8	
(2 4 3)	0. 0 1 4	
(2 4 4)	0. 0 0 9	
(2 4 5)	0. 0 0 6	
(2 4 6)	0. 0 1 3	
(2 4 7)	0. 0 0 9	
(2 4 8)	0. 0 6 3	40
(2 4 9)	0. 0 4 1	
(2 5 0)	0. 0 1 7	
(2 5 1)	0. 0 3 6	
(2 5 3)	0. 0 0 7	

(254)	0. 007	
(255)	0. 015	
(256)	0. 004	
(257)	0. 007	
(258)	0. 007	
(259)	0. 005	
(260)	0. 002	10
(261)	0. 010	
(262)	0. 002	
(263)	0. 004	
(265)	0. 005	
(266)	0. 001	
(267)	0. 15	
(268)	0. 007	20
(269)	0. 008	
(270)	0. 006	
(271)	0. 004	
(272)	0. 003	
(273)	0. 005	
(274)	0. 036	
(276)	0. 005	30
(278)	0. 003	
(279)	0. 029	
(281)	0. 012	
(282)	0. 008	
(283)	0. 002	
(288)	0. 024	
(289)	0. 032	40
(290)	0. 055	

試験例 2

メサングウム増殖性腎炎ラットに対する作用

1群6匹の雄性Wistar-Kyotoラット（7週齢）（日本チャールズリバー社から入手）を用いた。抗ラットThy1.1に対するモノクローナル抗体であるOX-7（Pathol.Int., 45, 409（1995）を用いて調製した）を1.2mg/kgの用量でラットに尾静脈投与し、メサングウム細胞増殖と細胞外マトリックス増生を伴う糸球体腎炎を惹起させた。薬物は媒体である1%クレモフォール水溶液に懸濁させ、OX-7投与翌日より1日2回、8日間連続経口投与した。糸球体病変が著しくなる9日目にラットをエーテル麻酔下で解剖し

、左腎を摘出しホルマリン固定した。これをパラフィン包埋後、薄切し、切片は過ヨウ素酸シッフ試薬により染色した。各標本について任意に20個の糸球体を選び、硬化病変を以下の5段階でスコア化した。

0：糸球体内に硬化病変を認めない

1：糸球体内に25%以下の硬化病変を認める

2：糸球体内に25～50%の硬化病変を認める

3：糸球体内に50～75%の硬化病変を認める

4：糸球体内に75～100%の硬化病変を認める

各標本の糸球体硬化の平均スコアを算出し、糸球体硬化の程度を定量化した。薬物投与群の平均糸球体硬化スコアを媒体のみを投与した群の平均糸球体硬化スコアと比較し、糸球体硬化の抑制率(%)を算出した。有意差検定はBartlett法により等分散性の検定を行った後、Dunnett法により行った。

化合物番号32の化合物の糸球体硬化抑制率(%)を以下に示す。

<u>1回投与量</u>	<u>糸球体硬化抑制率(%)</u>	<u>有意差</u>
10mg/kg	11.7	P<0.05
30mg/kg	10.2	P<0.05
100mg/kg	13.7	P<0.01

以上の結果から、化合物32の化合物はメサングウム増殖性腎炎の糸球体硬化病変に対して改善作用を示すことが判明した。

試験例3

抗腫瘍活性

1 化合物番号43の化合物のマウス白血病細胞(P388)に対する抗腫瘍効果

化合物番号43の化合物は、腫瘍細胞を接種したマウスに対して以下の通り延命効果を示した。

マウス白血病細胞P388細胞(ATCCから入手)を 1×10^6 個腹腔内に接種したCDF₁マウス(日本SLC社から入手)の腹腔内に9日間連日、100mg/kgとなるるように被験化合物を投与したところ、対照群に対して130%の延命効果が認められた。

2 化合物番号43の化合物のヒトグリオーマ細胞(GL07)に対する抗腫瘍効果

化合物番号43の化合物は、臨床効果を反映しているヌードマウス・ヒト癌系において以下の通り抗腫瘍効果を示した。

ヒトグリオーマ細胞GL07(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100mm³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、100mg/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、一日二回経口投与した。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) = $(1 - Tx / Cx) \times 100$ を求めた。約4週間の試験期間中で、最大のTGIR値は76%であり、優れた抗腫瘍効果が認められた。

以上の結果から、本発明による化合物番号43の化合物は、抗腫瘍活性を有することが判明した。

3 本発明の化合物のヒトグリオーマ細胞(GL07)に対する抗腫瘍効果

各化合物は、臨床効果を反映しているヌードマウス・ヒト癌系において以下の通り抗腫瘍効果を示した。

2と同様に、ヒトグリオーマ細胞GL07(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100mm³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、50mg/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、一日一回経口投与した。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(

$TGIR) = (1 - T_x / C_x) \times 100$ を求めた。これらの結果を第3表に示す。

第3表

化合物番号	腫瘍増殖抑制率 (TGIR%)	
(44)	78	
(45)	68	10
(52)	86	
(56)	52	
(57)	64	
(58)	57	
(59)	82	
(165)	70	20
(168)	56	
(173)	54	
(190)	50	
(191)	50	
(194)	59	30
(225)	58	
(227)	78	
(229)	81	
(235)	78	
(236)	84	
(237)	74	40
(242)	62	
(244)	73	
(254)	85	

(255)	86	
(260)	52	
(262)	87	
(264)	63	
(267)	65	
(272)	84	10

4 化合物番号43および化合物番号58の化合物の各種腫瘍細胞に対する抗腫瘍効果
2の方法と同様にしていくつかの腫瘍細胞（各細胞は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100mm³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、100mg/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、一日一回腹腔内投与した。これらの腫瘍増殖抑制率（TGIR）の結果を第4表に示す。

第4表

細胞種	癌種	腫瘍増殖抑制率 (TGIR%)	
		(43)	(58)
COL-1	colon	68	74
St-4	stomach	78	86
L-27	lung	83	96

以上の結果から本発明の化合物は様々な癌種に対して抗腫瘍効果を有することが判明した。

試験例4

コラーゲン誘導関節炎マウスに対する作用

一群9～10匹の雄性DBA/1JNCrjマウス（9週齢）（日本チャールズリバー社から入手）を用いた。5mlのウシ由来II型コラーゲン0.3%含有溶液（K-41, コラーゲン技術研修会）、15mgのMycobacterium tuberculosisH37Ra（Difco Labs.から入手）、2.5mlの生理食塩液および7.5mlの不完全フロインドアジュバンド（Difco Labs.から入手）からエマルジョンを調製し、マウスの尾根部に3週間の間隔で2回、1匹当たり0.1ml皮下投与し関節炎を誘導した。薬物はクレモフォールとDMSOをそれぞれ10%含む生理食塩液の媒体に懸濁させ、2回目のエマルジョン投与前日から16日間連日腹腔内投与した。関節炎発症の指標となるマウス4肢の膨張の有無を毎日観察した。

化合物番号43の化合物のコラーゲン誘導性関節炎の累積発症率（%）を以下に示す。

<u>1回投与量</u>	<u>発症個体数／使用動物数</u>	<u>累積発症率 (%)</u>
媒体群	7／10	70
10mg/kg	1／9	11
100mg/kg	0／10	0

以上の結果から化合物番号43の化合物はコラーゲン誘導性関節炎の発症を抑制することが判明した。

産業上の利用可能性

10

本発明の化合物は、異常な細胞増殖に対する阻害作用、より詳しくは、PDGF受容体自己リン酸化阻害作用を有することから、白血病、癌、乾癬、糸球体腎炎、臓器線維症、アテローム性動脈硬化症、経皮的冠動脈形成術やバイパス形成術後の再狭窄、関節リウマチなどの多くの疾患の治療に有用である。よって、これらの治療を必要とするヒトおよびヒト以外の動物の治療に多大に貢献し得るものである。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
C 0 7 D 239/93	(2006.01)	C 0 7 D 239/93
C 0 7 D 401/12	(2006.01)	C 0 7 D 401/12
C 0 7 D 405/12	(2006.01)	C 0 7 D 405/12
C 0 7 D 409/12	(2006.01)	C 0 7 D 409/12
C 0 7 D 491/056	(2006.01)	C 0 7 D 491/056
A 6 1 K 31/47	(2006.01)	A 6 1 K 31/47
A 6 1 K 31/505	(2006.01)	A 6 1 K 31/505
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00 1 0 1
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

- (72)発明者 大山 伸一
群馬県高崎市宮原町3番地 麒麟麦酒株式会社 医薬探索研究所内
- (72)発明者 清水 寿通
群馬県高崎市宮原町3番地 麒麟麦酒株式会社 医薬探索研究所内
- (72)発明者 西鳥羽 剛
群馬県高崎市宮原町3番地 麒麟麦酒株式会社 医薬探索研究所内
- (72)発明者 加藤 慎一郎
群馬県高崎市宮原町3番地 麒麟麦酒株式会社 医薬探索研究所内
- (72)発明者 室岡 秀子
群馬県高崎市宮原町3番地 麒麟麦酒株式会社 医薬探索研究所内
- (72)発明者 小林 好子
群馬県高崎市宮原町3番地 麒麟麦酒株式会社 医薬探索研究所内

審査官 榎本 佳予子

- (56)参考文献 国際公開第95/015758 (WO, A1)
特表平06-507643 (JP, A)
特表平10-505600 (JP, A)
特表平11-508906 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D215/20
C07D215/22
C07D215/36
C07D239/74
C07D239/88
C07D239/93
C07D401/12
C07D405/12
C07D409/12
C07D491/056
A61K 31/47
A61K 31/505
CA(STN)
CAOLD(STN)
REGISTRY(STN)