

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4250204号  
(P4250204)

(45) 発行日 平成21年4月8日(2009.4.8)

(24) 登録日 平成21年1月23日(2009.1.23)

(51) Int.Cl.	F 1
C07C 225/22	(2006.01) CO7C 225/22
A61K 31/136	(2006.01) A61K 31/136
A61K 31/167	(2006.01) A61K 31/167
A61K 31/27	(2006.01) A61K 31/27
A61P 1/00	(2006.01) A61P 1/00

請求項の数 12 (全 55 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平10-531499
(86) (22) 出願日	平成10年1月8日(1998.1.8)
(65) 公表番号	特表2001-511771(P2001-511771A)
(43) 公表日	平成13年8月14日(2001.8.14)
(86) 国際出願番号	PCT/DK1998/000008
(87) 国際公開番号	W01998/032730
(87) 国際公開日	平成10年7月30日(1998.7.30)
審査請求日	平成17年1月5日(2005.1.5)
(31) 優先権主張番号	9701453.4
(32) 優先日	平成9年1月24日(1997.1.24)
(33) 優先権主張国	英国(GB)

(73) 特許権者	レオ・ファーマシューティカル・プロダクツ・リミテッド・アクティーゼルスカブ(レーベンス・ケミスケ・ファブリック・プロデュクチオンズアクティーゼルスカブ)デンマーク、デュカ—2750バレラップ、インダストリパーケン55番
(74) 代理人	弁理士 青山 葉
(74) 代理人	弁理士 柴田 康夫
(72) 発明者	オットセン、エリック・リッター デンマーク、デュカ—3650エルステイケ、ロトウスヴァイ6番

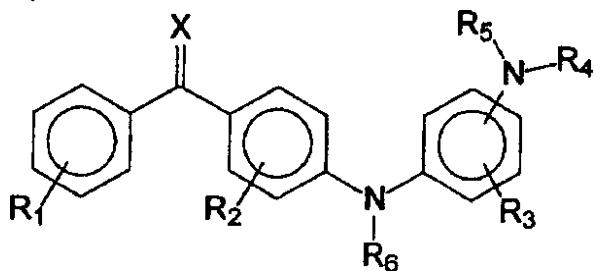
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 インターロイキンおよびTNFの阻害剤としてのアミノベンゾフェノン類

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 I :



10

[式中、R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>はそれぞれ、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、トリフルオロメチル、アミノ、C<sub>1-5</sub>アルキル、C<sub>1-5</sub>アルコキシ、C<sub>1-5</sub>アルキルチオ、C<sub>1-5</sub>アルキルアミノ、もしくはC<sub>1-4</sub>アルコキシカルボニル、シアノ、カルバモイル、フェニル、またはニトロから成る群から選択する1個またはそれ以上の同様または異なる置換基を表し；R<sub>3</sub>は水素、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、トリフルオロメチル、アミノ、C<sub>1-5</sub>アルキル、C<sub>1-5</sub>アルコキシ、C<sub>1-5</sub>アルキルチオ、C<sub>1-5</sub>アルキルアミノ、もしくはC<sub>1-4</sub>アルコキシカルボニル、フェニル、シアノ、カルボキシ、またはカルバモイルを表す。]

20

表し；R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>およびR<sub>6</sub>はそれぞれ、水素、トリフルオロメチル、カルバモイル、C<sub>1-4</sub>アルコキシカルボニル、またはC<sub>1-5</sub>アルカロイルを表し；Xは酸素、N-OH、またはN-O-C<sub>1-5</sub>アルキルを表す。】

で示される化合物、ただし、2-アミノ-4-ベンゾイル-4'--(ジメチルアミノ)ジフェニルアミンおよび4-ベンゾイル-4'-ジメチルアミノ-2-ニトロジフェニルアミンではないもの；および薬学的に許容し得る無毒性酸との塩。

【請求項2】

塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、リン酸、硫酸、硝酸、p-トルエンスルホン酸、メタノスルホン酸、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、クエン酸、酒石酸、およびマレイン酸と共に形成される塩から成る群から選択する請求項1記載の塩。

10

【請求項3】

4-(2-アミノフェニルアミノ)-2-クロロ-2'-メチルベンゾフェノン；  
4-(2-アミノフェニルアミノ)-2-メトキシ-2'-メチルベンゾフェノン；  
4-(2-アミノフェニルアミノ)-2-クロロ-2'-(トリフルオロメチル)ベンゾフェノン；

エチルN-(2-(4-(2-メチルベンゾイル)-3-クロロフェニルアミノ)フェニル)カルバメート；

4'--(2-アミノフェニルアミノ)-3'-クロロ-4-メトキシ-2',6'-ジメチルベンゾフェノン；

2,2,2-トリフルオロ-N-(2-(4-(2-メチルベンゾイル)-3-クロロフェニルアミノ)フェニル)アセトアミド；

4-(2-アミノフェニルアミノ)-2-クロロ-2',6'-ジメチルベンゾフェノン；および

4-(2-アミノフェニルアミノ)-2-クロロ-4'-フルオロ-2'-メチルベンゾフェノン；

並びにそれらの塩

から成る群から選択する請求項1記載の化合物。

【請求項4】

N-(2-(4-ベンゾイルフェニルアミノ)フェニル)エタンスルホンアミド；  
N-(2-(4-ベンゾイルフェニルアミノ)フェニル)ベンゼンスルホンアミド；  
N-(4-(4-ベンゾイルフェニルアミノ)フェニル)メタンスルホンアミド；  
N-(2-(4-ベンゾイルフェニルアミノ)フェニル)メタンスルホンアミド；  
N-(2-(4-ベンゾイルフェニルアミノ)フェニル)-4-トルエンスルホンアミド；

1-(2-(4-ベンゾイルフェニルアミノ)フェニル)-3-フェニル尿素；  
エチル2-(2-(4-ベンゾイルフェニルアミノ)フェニルアミノ)アセテート；

4'--(2-アミノフェニルアミノ)-3',4-エチレンジオキシベンゾフェノン；  
4-(2-アミノフェニルアミノ)-4'-ベンジルオキシベンゾフェノン；

4-(2-アミノフェニルアミノ)-2'-フェノキシメチルベンゾフェノン；  
4-(2-アミノフェニルアミノ)-2'-アリルオキシベンゾフェノン；

3-アリル-4'-(2-アミノフェニルアミノ)-2-ヒドロキシベンゾフェノン；  
2,2,2-トリフルオロ-N-(2-(4-(2-メチルベンゾイル)-3-クロロフェニルアミノ)フェニル)アセトアミド；

3-(2-(4-(2-メチルベンゾイル)-3-クロロフェニルアミノ)フェニル)-1,1-ジメチル尿素；

N-(4-ベンゾイルフェニル)-N,N'-1,2-フェニレンジ(2,2,2-トリフルオロアセトアミド)；

2,2,2-トリフルオロ-N-(2-(4-ベンゾイルフェニルアミノ)フェニル)アセトアミド；

1-(2-(4-ベンゾイルフェニルアミノ)フェニル)-3-n-プロピル尿素；およ

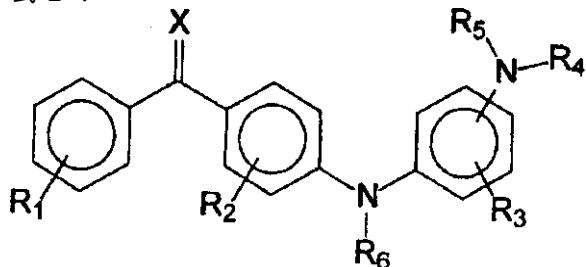
50

び

N - ( 2 - ( 4 - ベンゾイルフェニルアミノ ) フェニル ) ホルムアミド ;  
並びに薬学的に許容し得る無毒性酸との塩  
から成る群から選択する化合物。

【請求項 5】

式 I :



10

I

[式中、R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>はそれぞれ、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、トリフルオロメチル、アミノ、C<sub>1-5</sub>アルキル、C<sub>1-5</sub>アルコキシ、C<sub>1-5</sub>アルキルチオ、C<sub>1-5</sub>アルキルアミノ、もしくはC<sub>1-4</sub>アルコキシカルボニル、シアノ、カルバモイル、フェニル、またはニトロから成る群から選択する1個またはそれ以上の同様または異なる置換基を表し；R<sub>3</sub>は水素、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、トリフルオロメチル、アミノ、C<sub>1-5</sub>アルキル、C<sub>1-5</sub>アルコキシ、C<sub>1-5</sub>アルキルチオ、C<sub>1-5</sub>アルキルアミノ、もしくはC<sub>1-4</sub>アルコキシカルボニル、フェニル、シアノ、カルボキシ、またはカルバモイルを表し；R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>およびR<sub>6</sub>はそれぞれ、水素、トリフルオロメチル、C<sub>1-5</sub>アルキル、カルバモイル、C<sub>1-4</sub>アルコキシカルボニル、またはC<sub>1-5</sub>アルカルオイルを表し；Xは酸素、N-OH、またはN-O-C<sub>1-5</sub>アルキルを表す。]

20

で示される化合物、および薬学的に許容し得る無毒性酸との塩、並びに請求項4記載の化合物から成る群から選択する化合物を、単独で、または必要な助剤と共に含有する医薬製剤。

【請求項 6】

30

喘息、アレルギー、リューマチ様関節炎、脊椎関節炎、痛風、アテローム性動脈硬化症、慢性炎症性腸疾患、増殖性および炎症性皮膚疾患を治療および予防するための請求項5記載の医薬製剤。

【請求項 7】

乾癬またはアトピー性皮膚炎を治療および予防するための請求項6記載の医薬製剤。

【請求項 8】

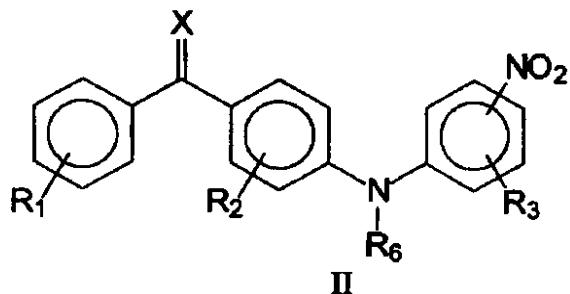
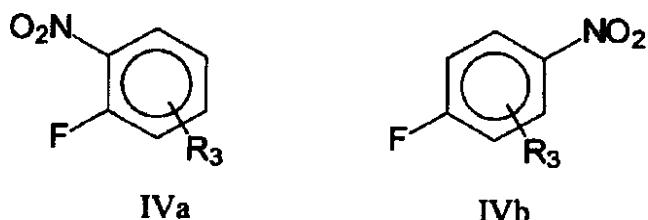
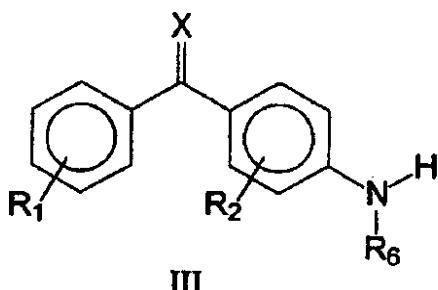
他の処置活性成分1種またはそれ以上をも含有するか、または他の処置活性成分1種またはそれ以上と併用する請求項5～7のいずれかに記載の医薬製剤。

【請求項 9】

請求項1記載の化合物の製法であって、

40

a) 式IIIで示される化合物と、式IVaまたはIVbで示される化合物とを、溶媒中で塩基の存在下にカップリングさせて、式IIで示される生成物を生成し、



[式中、X、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>およびR<sub>6</sub>は請求項1に定義した通りである。]

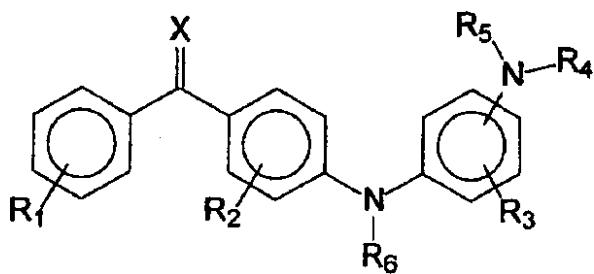
b) 式IIで示される化合物を適当な還元剤で還元して、請求項1記載の所望の化合物を生成することを含んで成る方法。

**【請求項10】**

工程a)において溶媒としてジメチルスルホキシドを、塩基としてカリウムt-ブトキシドを使用し、工程b)において還元剤として塩化第一スズを使用する請求項9記載の方法。

**【請求項11】**

喘息、アレルギー、リューマチ様関節炎、脊椎関節炎、痛風、アテローム性動脈硬化症、慢性炎症性腸疾患、増殖性および炎症性皮膚疾患を治療および予防するための医薬の製造における、式I：



**I**

[式中、R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>はそれぞれ、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、トリフルオロメチル、アミノ、C<sub>1-5</sub>アルキル、C<sub>1-5</sub>アルコキシ、C<sub>1-5</sub>アルキルチオ、C<sub>1-5</sub>アルキルアミノ、もしくはC<sub>1-4</sub>アルコキシカルボニル、シアノ、カルバモイル、フェニル

50

、またはニトロから成る群から選択する1個またはそれ以上の同様または異なる置換基を表し；R<sub>3</sub>は水素、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、トリフルオロメチル、アミノ、C<sub>1-5</sub>アルキル、C<sub>1-5</sub>アルコキシ、C<sub>1-5</sub>アルキルチオ、C<sub>1-5</sub>アルキルアミノ、もしくはC<sub>1-4</sub>アルコキシカルボニル、フェニル、シアノ、カルボキシ、またはカルバモイルを表し；R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>およびR<sub>6</sub>はそれぞれ、水素、トリフルオロメチル、C<sub>1-5</sub>アルキル、カルバモイル、C<sub>1-4</sub>アルコキシカルボニル、またはC<sub>1-5</sub>アルカロイルを表し；Xは酸素、N-OH、またはN-O-C<sub>1-5</sub>アルキルを表す。】

で示される化合物、および薬学的に許容し得る無毒性酸との塩、並びに請求項4記載の化合物から成る群から選択する化合物の使用。

【請求項12】

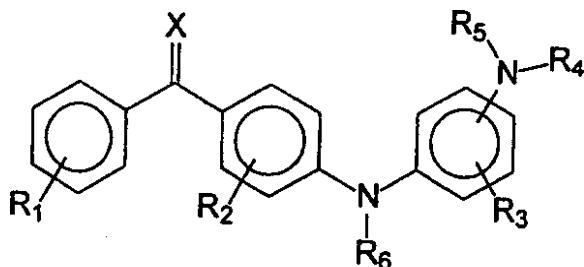
10

医薬が乾癬またはアトピー性皮膚炎の治療および予防用である請求項11記載の使用。

【発明の詳細な説明】

本発明は、抗炎症作用を示す新規化合物、該化合物を含有する医薬製剤、該製剤の用量単位、並びに喘息、アレルギー、リューマチ様関節炎、脊椎関節炎、痛風、アテローム性動脈硬化症、慢性炎症性腸疾患、増殖性および炎症性皮膚疾患、例えば乾癬およびアトピー性皮膚炎の治療および予防におけるそれらの使用に関する。

本発明の化合物は、式I：



20

I

[式中、R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>はそれぞれ、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、トリフルオロメチル、アミノ、アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノおよびアルコキシカルボニル（それらの炭素数は1～5であり得る）、シアノ、カルボキシ、カルバモイル、フェニル、またはニトロから成る群から選択する1個またはそれ以上の同様または異なる置換基を表し；R<sub>3</sub>は水素、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、トリフルオロメチル、アミノ、アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルアミノ、もしくはアルコキシカルボニル（それらの炭素数は1～5であり得る）、フェニル、シアノ、カルボキシ、またはカルバモイルを表し；R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>およびR<sub>6</sub>はそれぞれ、水素、トリフルオロメチル、アルキル、カルバモイル、アルコキシカルボニル、またはアルキルオキソ（それらの炭素数は1～5であり得る）を表し；Xは酸素、N-OH、N-O-アルキル、ジアルコキシ、環状ジアルコキシ、ジアルキルチオ、または環状ジアルキルチオ（それらの炭素数は1～5であり得る）を表す。】

で示される。

30

本発明の化合物は、薬学的に許容し得る無機または有機酸、例えば塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、リン酸、硫酸、硝酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、クエン酸、酒石酸、コハク酸、安息香酸、マレイイン酸と共に形成される塩の形態で使用し得るが、それらの例は本発明を制限するものではない。

一連の近縁アミノベンゾフェノン類（例えば4-(2-アミノ-4-ニトロフェニルアミノ)ベンゾフェノン）が知られている（Hussein, F. A. ら、Iraqi J. Sci., 2-2, 54～66 (1981)）。しかし、その用途は記載されていない。

驚くべきことに、式Iで示される新規アミノベンゾフェノン類は、インターロイキン1(IL-1)および腫瘍壞死因子(TNF-)の分泌をインビトロで強力に抑制し、それ故、サイトカイン生成が発病に関与する炎症性疾患、例えば喘息、リューマチ様関

40

50

節炎、乾癬、接触皮膚炎およびアトピー性皮膚炎の処置に有効であることがわかった。本発明化合物の効果をインビトロで試験するために、次のような手順で IL - 1 および TNF - α 分泌の抑制を評価した。

リポ多糖 (LPS) 刺激した末梢血液単核細胞からのサイトカイン生成を、培地中で測定した。単核細胞をヒト末梢血液から Lymphoprep (商標) (ノルウェーの Nycomed) 分別により分離し、ウシ胎児血清 (FCS、2%) を含有する RPMI 1640 (増殖培地) に、 $5 \times 10^5$  細胞 / ml の濃度で懸濁させた。24 ウエル組織培養プレート内で 1 ml ずつの量で細胞をインキュベートした。試験化合物をジメチルスルホキシド (DMSO、10 mM) に溶解し、培地で希釈した。化合物を細胞に 30 分間加え、次いで LPS (終濃度 1 μg / ml) を加えた。プレートを 18 時間インキュベートし、培地中の IL - 1 および TNF - α の濃度を、固相酵素免疫検定法により測定した。化合物の半抑制濃度 (IC<sub>50</sub>) を算出した。結果を表 1 に示す。

本発明化合物は、PMN (多形核球) スーパーオキシド分泌に対しても、同様に抑制活性を示し、このことからも抗炎症薬物としての有用性が示唆される。下記手順により化合物を試験した：

ヒト多形核 (PMN) 顆粒球を、ヒト血液から、デキストラン沈降、Lymphoprep (商標) 分別、および汚染赤血球の低張溶解により分離した。

スーパーオキシドアニオン生成を、フェリシトクロム C のスーパーオキシドジスムターゼ抑制還元として測定した (Madhu, S. B. ら、Inflammation, 16, 241, (1992))。

細胞をハンクス液に懸濁させ、試験化合物と共に 37 °C で 10 分間インキュベートした。細胞を、TNF - α (終濃度 3 ng / ml) 添加により 10 分間プライミングした後、フェリシトクロム C (終濃度 750 μg / ml)、ウシ血清アルブミン (BSA、終濃度 1 mg / ml)、およびホルミル - メチオニル - ロイシル - フェニルアラニン (fMLP、終濃度 10<sup>-7</sup> M) を 3 分間加えた。

細胞を氷上で冷却し、遠心した。細胞不含有の上清の光学密度を分光光度計で測定した。化合物の半抑制濃度 (IC<sub>50</sub>) を算出した。結果を表 1 に示す。

**表 1 後述の実施例の本発明化合物による、サイトカインおよび PMN - スーパーオキシドのインビトロ生成抑制**

化合物の 実施例番号	半抑制濃度 (IC <sub>50</sub> , nM)		
	IL - 1 β	TNF - α	PMN - スーパーオキシド
実施例 1	250	790	160
実施例 13	160	200	40
実施例 32	100	130	>10000
実施例 56	13	7.1	5.0
実施例 73	32	5.0	5.0

これらの結果からわかるように、本発明化合物は、IL - 1、TNF - α および PMN - スーパーオキシドの生成を抑制することができ、それ故、炎症性疾患の処置に有用である。

本発明化合物をインビトロで試験するために、12-O-テトラデカノイルホルボール - 13-アセテート (TPA) 誘発マウス慢性皮膚炎症モデルを使用した (De Young, L. M. ら、Agents Actions, 26, 335 ~ 341 (1989); Carlson, R. P. ら、Agents Actions, 17, 197 ~ 204 (1985); Alford, J. G. ら、Agents Action, 37, (1992); Stanley, P. L. ら、Skin Pharmacol., 4, 262 ~ 271 (1991))。下記手順により、化合物を試験した：

体重 18 ~ 25 g の雌マウス 6 匹の群に、10 日間にわたり隔日に TPA を局所適用する

10

20

30

30

40

50

ことにより、耳の皮膚に炎症を起こさせた。その炎症を、8、9および10日目には1日2回、11日目には1回、アセトン中の化合物(20μl/耳)で局所的に処置した。処置の約6時間後に、耳の厚みの増加(E.T.;右耳の厚さから左耳の厚さを減じる)を測定し、マウスを殺し、耳生検によってミエロペルオキシダーゼ(MPO)活性を測定した。結果を表2に示す。

表2 後述の実施例の本発明化合物による、TPA誘発マウス皮膚炎症モデルにおける効果

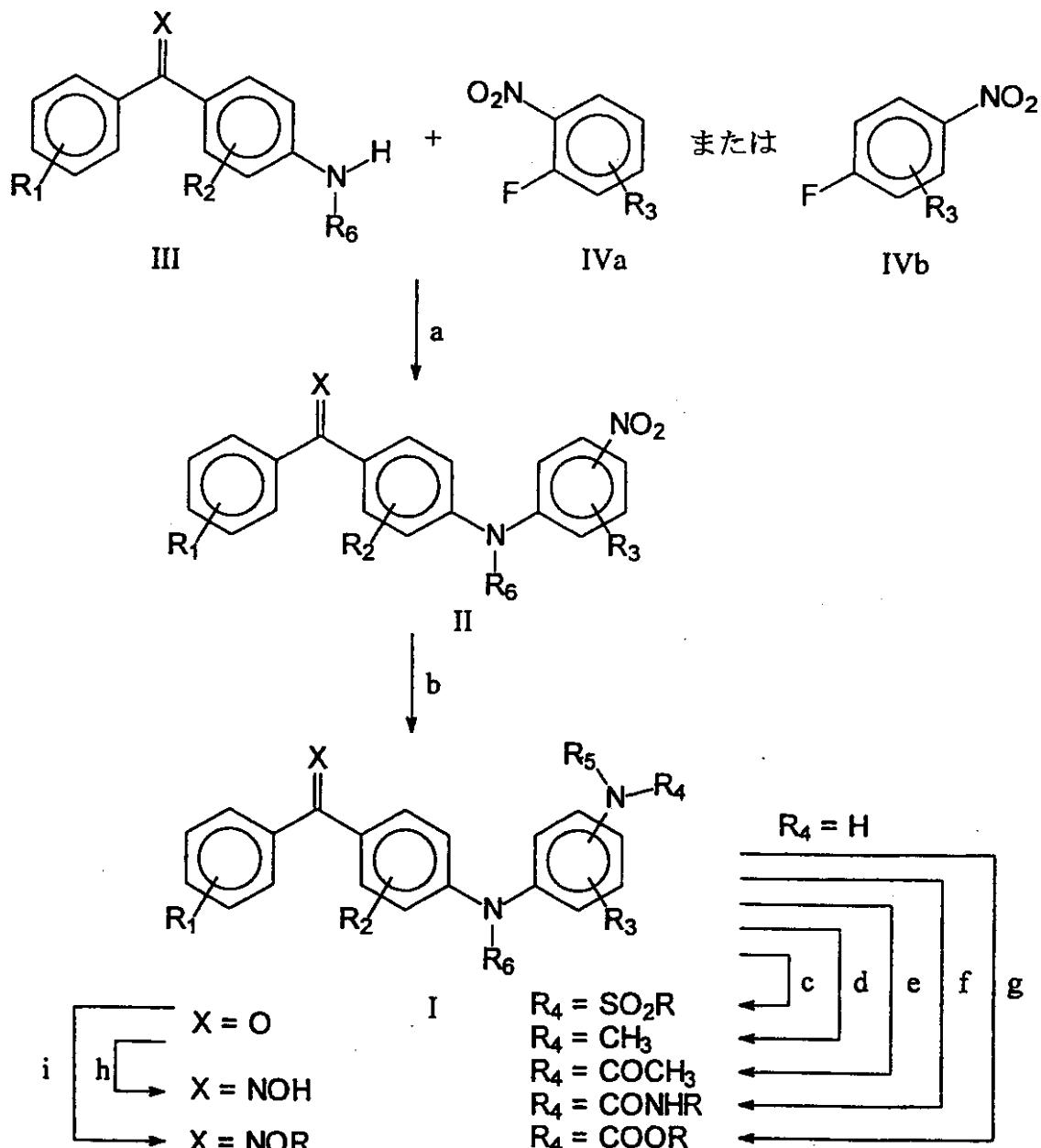
化合物の実施例番号	用量(mg/耳)	E.T.抑制%	MPO抑制%
実施例1	0.1	50	65
実施例2	0.1	40	76
実施例27	0.1	44	48
ヒドロコルチゾン	0.1*	58	69
	0.03	36	51

a) 脾臓および胸腺の重量が減少。

これらの結果からわかるように、本発明化合物は、既知の比較化合物(例えばヒドロコルチゾン)と同等の効果を有する。ヒドロコルチゾンは副作用を有することが知られているが、本発明化合物は許容性が高く、無毒性である。本発明化合物のいくつかは非常に吸収が少なく、それ故、種々の皮膚疾患の処置に非常に有用である。それらを通例、経口、静脈内、腹腔内、鼻内、局所、または経皮経路で投与し得る。

本発明は、所望の化合物Iの合成方法にも関する。化合物Iは、当分野でよく知られた標準的な方法で好都合に合成し得る。合成経路を下記反応式に示す。

反応式1：化合物Iの合成

反応式 1 の注釈

- a ) カリウム t - ブトキシド / ジメチルスルホキシド / 20 / 24 ~ 60 時間
- b ) ヒドラジン水和物 / 10 % Pd/C / エタノール / 20 / 24 時間、または  
塩化第一スズニ水和物 / エタノール / 70 / 1 ~ 4 時間
- c ) アルキル - またはアリール - スルホニルクロリド / ピリジン / 20 / 60 ~ 120 分間
- d ) アルキルハロゲニド / 炭酸カリウム / N, N - ジメチルホルムアミド / 20 / 96 時間
- e ) 無水酢酸 / 20 / 3 時間
- f ) アルキル - またはアリール - イソシアネート / トルエン / 100 / 20 時間
- g ) アルキル - またはアリール - クロロホルメート / 炭酸カリウム / N, N - ジメチルホルムアミド / 20 / 96 時間
- h ) ヒドロキシルアミン・ヒドロクロリド / エタノール / 酢酸ナトリウム / 還流 / 20 / 30 時間
- i ) O - メチルヒドロキシルアミン・ヒドロクロリド / エタノール / 酢酸ナトリウム / 還流 / 20 / 25 時間

本発明の化合物は、前記のような疾患の処置に有用な医薬組成物において使用することを

50

意図している。

化合物I(以下、活性成分と称する)の処置効果に必要な量は、その化合物、投与方法および処置する哺乳動物のいずれによつても当然変化し得る。全身的処置に適当な化合物Iの用量は、0.1~200mg/kg体重、最も好ましくは0.2~50mg/kg哺乳動物体重で、1日1回またはそれ以上投与する。

活性成分をそのまま単独で投与することが可能であるが、医薬製剤として投与することが好ましい。好ましくは、活性成分は、製剤の0.1~100重量%を占める。製剤の用量単位は、活性成分を0.07mgないし1g含有することが好ましい。局所投与の場合、活性成分は好ましくは製剤の1~20重量%を占め、50%w/wを占めてよい。鼻または口腔投与に適当な製剤は、活性成分を0.1~20%w/w、例えば約2%w/w含有し得る。

10

「用量単位」とは、患者に投与でき、および容易に扱い、包装し得る単位用量、すなわち単一用量であつて、活性物質そのもの、または固体もしくは液体薬剤希釈剤もしくは担体との混合物から成る物理的および化学的に安定な単位用量を意味する。

動物およびヒトの医療に使用する本発明の製剤は、活性成分と共に、薬学的に許容し得る担体、および場合により他の処置成分を含有する。担体は、製剤中の他の成分と適合し、被投与体に有害でないという意味において「許容し得る」ものでなくてはならない。

製剤には、経口、眼、直腸、非経口(皮下、筋肉内および静脈内を含む)、経皮、関節内、局所、鼻または口腔内投与に適当な形態の製剤が含まれる。

製剤は、用量単位形態で提供することが好都合であり得、薬学分野でよく知られているいずれの方法で調製してもよい。いずれの方法も、活性成分を1種またはそれ以上の補助成分である担体と組み合わせる工程を含んで成る。通例、製剤は、活性成分を液体担体もしくは微粉固体担体またはその両方と均一によく混合し、次いで要すれば、生成物を所望の剤形に成形することによって調製する。

20

経口投与に適当な本発明の製剤は、それぞれ所定量の活性成分を含んで成るカプセル剤、サシェ剤、錠剤もしくはロゼンジのような個々の単位の形態；粉末もしくは顆粒の形態；水性液体もしくは非水性液体中の溶液もしくは懸濁液の形態；または水中油型乳剤もしくは油中水型乳剤の形態であり得る。活性成分を、巨丸薬、舐剤またはペーストの形態で投与してもよい。

直腸投与用製剤は、活性成分および担体(例えばカカオ脂)を組み合わせた坐剤の形態、または浣腸の形態であつてよい。

30

非経口投与に適当な製剤は、好ましくは活性成分の滅菌油性または水性製剤(好ましくは、被投与体の血液と等張である)から成る。

関節内投与に適当な製剤は、微結晶の形態であり得る活性成分の滅菌水性製剤の形態、例えば水性微結晶懸濁液の形態であつてよい。活性成分を関節内および眼のいずれに投与するのにも、リポソーム製剤または生分解性ポリマー系を使用してもよい。

局所投与(眼処置を包含する)に適当な製剤は、液体もしくは半液体製剤、例えばリニメント剤、ローション剤、ゲル剤、アブリカント剤、水中油型もしくは油中水型乳剤、例えばクリーム、軟膏もしくはペースト；または溶液もしくは懸濁液、例えば滴剤を含む。

鼻または口腔への投与に適当な製剤は、粉末、セルフ-プロベリングおよび噴霧製剤、例えばエーロゾルおよびアトマイザーを包含する。

40

前記成分に加えて、本発明の製剤は、1種またはそれ以上の更なる成分を含有し得る。

本発明の組成物は、前記病態の処置に通例適用される他の処置活性化合物、例えば、グルココルチコイド、ビタミンD類、抗ヒスタミン剤、血小板活性化因子(PAF)拮抗剤、抗コリン剤、メチルキサンチン類、-アドレナリン作動剤、サリチレート、インドメタシン、フルフェナメート、ナプロキセン、チメガジド、金塩、ペニシラミン、血清コレステロール低下剤、レチノイド、亜鉛塩、およびサリチルアゾスルファピリジン(サラゾビリン)を更に含有し得る。

本発明を以下の一般工程、製造例および実施例によりさらに説明するが、それらは本発明を制限するものではない。

50

一般工程、製造例および実施例

化合物Iの例を表3に挙げる。化合物IIの例は、表4に挙げる。

融点はいずれも補正していない。 $^1\text{H}$ および $^{13}\text{C}$ 核磁気共鳴(NMR)スペクトル(300MHz)では、化学シフト値( )は特記しない限り、内部テトラメチルシラン(0.00)またはクロロホルム( $^1\text{H}$  NMR 7.25,  $^{13}\text{C}$  NMR 76.81)に対して、ジュウテリオクロロホルムおよびヘキサジュウテロジメチルスルホキシド溶液について示す。特定し(二重線(d)、三重線(t)、四重線(q))、またはしていない(m)多重線の値は、範囲を示していない場合には、およその中心点で示す(s=一重線、b=ブロード)。クロマトグラフィーは、シリカゲル上で行った。

表3

化合物番号	実施例番号	式	NR <sub>4</sub> R <sub>5</sub> の位置	X	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>
101	1	I	2	O	H	H	H	H	H	H
102	2	I	4	O	H	H	H	H	H	H
103	3	I	2	O	H	H	4-Me	H	H	H
104	4	I	2	O	H	H	4-CF <sub>3</sub>	H	H	H
105	5	I	2	O	H	H	4-COOH	H	H	H
106	6	I	4	O	H	H	2-CN	H	H	H
107	7	I	4	O	H	H	2-COOH	H	H	H
108	8	I	4	O	H	H	2-Me	H	H	H
109	9	I	2	O	2-F	H	H	H	H	H
110	10	I	2	O	4-F	H	H	H	H	H
111	11	I	2	O	4-t-Bu	H	H	H	H	H
112	12	I	2	O	3-F	H	H	H	H	H
113	13	I	2	O	2-Cl	H	H	H	H	H
114	14	I	2	O	3-Cl	H	H	H	H	H

表3 (続き)

化合物番号	実施例番号	式	NR <sub>4</sub> R <sub>5</sub> の位置	X	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>
115	15	1	2	0	2-OMe	H	H	H	H	H
116	16	1	2	0	3-N(Me) <sub>2</sub>	H	H	H	H	H
117	17	1	2	0	4-Cl	H	H	H	H	H
118	18	1	2	0	3-Me	H	H	H	H	H
119	19	1	4	0	H	3-NH <sub>2</sub>	H	H	H	H
120	20	1	2	0	4-n-ペンチル	H	H	H	H	H
121	21	1	2	0	4-Cl; 2-SCH(Me) <sub>2</sub>	H	H	H	H	H
122	22	1	2	0	4-CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	H
123	23	1	2	0	H	H	SO <sub>2</sub> Et	H	H	H
124	24	1	2	0	H	H	SO <sub>2</sub> Ph	H	H	H
125	25	1	4	0	H	H	SO <sub>2</sub> Me	H	H	H
126	26	1	2	0	H	H	SO <sub>2</sub> Me	H	H	H
127	27	1	2	0	H	H	SO <sub>2</sub> Ph-4-Me	H	H	H

表3 (続き)

化合物番号	実施例番号	式	NR <sub>4</sub> R <sub>5</sub> の位置	X	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>
128	28	I	2	O	H	H	CONHPh	H	H	
129	29	I	2	O	H	H	Ac	H	H	
130	30	I	2	N-OH	H	H	H	H	H	
131	31	I	2	N-OMe	H	H	H	H	H	
132	32	I	2	O	H	H	COOEt	H	H	
133	33	I	2	O	H	H	CH <sub>2</sub> COOEt	H	H	
134	34	I	2	O	H	H	Me	H	H	
135	35	I	2	O	H	H	Me	Me	H	
136	36	I	2	O	3,4,5-tri-OMe	H	H	H	H	
137	37	I	2	O	H	H	H	H	Me	
138	38	I	2	O	2-Me	H	H	H	H	
139	39	I	2	O	3,4(OCH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H	H	
140	40	I	2	O	4-Cl	2-Cl	H	H	H	

表3 (続き)

化合物番号	実施例番号	式	NR <sub>4</sub> R <sub>5</sub> の位置	X	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>
141	41	I	2	O	2,4-di-Cl	H	H	H	H	H
142	42	I	2	O	4-(1-メチル- ブチルオキシ)	H	H	H	H	H
143	43	I	2	O	3-CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	H
144	44	I	2	O	2,3-di-OMe	H	H	H	H	H
145	45	I	2	O	3-n-BuO	H	H	H	H	H
146	46	I	2	O	4-OEt	H	H	H	H	H
147	47	I	2	O	3,5-di-Cl	H	H	H	H	H
148	48	I	2	O	4-OCH <sub>2</sub> Ph	H	H	H	H	H
149	49	I	2	O	3-OMe, 4-Me	H	H	H	H	H
150	50	I	4	O	H	H	2-Cl	H	H	H
151	51	I	2	O	4-OMe	H	H	H	H	H
152	52	I	2	O	H	2-Cl	H	H	H	H
153	53	I	2	O	H	3-Me	H	H	H	H

表3 (続き)

化合物番号	実施例番号	式	NR <sub>4</sub> R <sub>5</sub> の位置	X	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>
154	54	I	2	O	3-Ph	H	H	H	H	H
155	55	I	2	O	2-Ph	H	H	H	H	H
156	56	I	2	O	2-Me	2-Cl	H	H	H	H
157	57	I	2	O	4-Ph	H	H	H	H	H
158	58	I	2	O	H	H	S-OH	H	H	H
159	59	I	2	O	2-OH	H	H	H	H	H
160	60	I	4	O	2-Me	H	H	H	H	H
161	61	I	2	O	3-CN	H	H	H	H	H
162	62	I	2	O	2-CH <sub>2</sub> OPh	H	H	H	H	H
163	63	I	2	O	2-Br	H	H	H	H	H
164	64	I	2	O	2,3,5,6-tetra-Me	H	H	H	H	H
165	65	I	2	O	2-Et	H	H	H	H	H
166	66	I	3	O	H	H	H	H	H	H

表3 (続き)

化合物番号	実施例番号	式	NR <sub>4</sub> R <sub>5</sub> の位置	X	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>
167	67	I	4	0	2-OH	H	H	H	H	H
168	68	I	2	0	2-Me	3-Me	H	H	H	H
169	69	I	2	0	2-Me	3-OMe	H	H	H	H
170	70	I	2	0	2-Me	2-OMe	H	H	H	H
171	71	I	2	0	2-t-BuO	H	H	H	H	H
172	72	I	2	0	2-CF <sub>3</sub>	2-Cl	H	H	H	H
173	73	I	2	0	2-Me	2-Cl	H	COOEt	H	H
174	74	I	2	0	2,6-di-Me, 4-OMe	2-Cl	H	H	H	H
175	75	I	4	0	2-Me	2-Cl	H	H	H	H
176	76	I	2	0	2-O-アリル	H	H	H	H	H
177	77	I	2	0	2-Me	2-Cl	4-Me	H	H	H
178	78	I	2	0	2-OMe	2-Cl	H	H	H	H
179	79	I	2	0	2-OH, 3-アリル	H	H	H	H	H

表3(続き)

化合物番号	実施例番号	式	NR <sub>4</sub> R <sub>5</sub> の位置	X	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>
180	80	I	2	0	2,4,5- <i>tri</i> -F	2-Cl	H	H	H	H
181	81	I	2	0	2-Me	2-Cl	H	COCF <sub>3</sub>	H	H
182	82	I	2	0	2,6- <i>di</i> -Me	2-Cl	H	H	H	H
183	83	I	2	0	2-Me, 4-F	2-Cl	H	H	H	H
184	84	I	2	0	2-Me	2-Cl	H	CONMe <sub>2</sub>	H	H
185	85	I	2	0	H	H	H	n-ブチル	H	H
186	86	I	2	0	H	H	H	COCF <sub>3</sub>	H	COCF <sub>3</sub>
187	87	I	2	0	H	H	H	COCF <sub>3</sub>	H	H
188	88	I	2	0	H	H	H	CONHプロピル	H	H
189	89	I	2	0	H	H	H	CHO	H	H

表4

化合物番号	製造例番号	式	NO <sub>2</sub> の位置	X	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>6</sub>
201	1	II	2	O	H	H	H	H
202	2	II	4	O	H	H	H	H
203	3	II	2	O	H	H	4-Me	H
204	4	II	2	O	H	H	4-CF <sub>3</sub>	H
205	5	II	2	O	H	H	4-COOH	H
206	6	II	4	O	H	H	2-CN	H
207	7	II	4	O	H	H	2-COOH	H
208	8	II	4	O	H	2-F	H	2-Me
209	9	II	2	O	H	H	H	H
210	10	II	2	O	4-F	H	H	H
211	11	II	2	O	4-t-Bu	H	H	H
212	12	II	2	O	3-F	H	H	H
213	13	II	2	O	2-Cl	H	H	H
214	14	II	2	O	3-Cl	H	H	H

表4 (続き)

化合物番号	製造例番号	式	NO <sub>2</sub> の位置	X	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>6</sub>
215	15	II	2	O	2-OMe	H	H	H
216	16	II	2	O	3-N(Me) <sub>2</sub>	H	H	H
217	17	II	2	O	4-Cl	H	H	H
218	18	II	2	O	3-Me	H	H	H
219	19	II	4	O	H	3-NO <sub>2</sub>	H	H
220	20	II	2	O	4-n-ペンチル	H	H	H
221	21	II	2	O	4-Cl; 2-SCH(Me) <sub>2</sub>	H	H	H
222	22	II	2	O	4-CF <sub>3</sub>	H	H	H
223	23	II	2	O	3,4,5-tri-OMe	H	H	H
224	24	II	2	O	H	H	H	Me
225	25	II	2	O	2-Me	H	H	H
226	26	II	2	O	2,4-di-Cl	H	H	H
227	27	II	2	O	3,4-(OCH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H

表4(続き)

化合物番号	製造例番号	式	NO <sub>2</sub> の位置	X	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>6</sub>
228	28	II	2	O	4-Cl	2-Cl	H	H
229	29	II	2	O	4-(1-メチル-ブチルオキシ)	H	H	H
230	30	II	2	O	2,3-di-OMe	H	H	H
231	31	II	2	O	3-n-BuO	H	H	H
232	32	II	2	O	3-CF <sub>3</sub>	H	H	H
233	33	II	2	O	3,5-di-Cl	H	H	H
234	34	II	2	O	4-OCH <sub>2</sub> Ph	H	H	H
235	35	II	2	O	4-OEt	H	H	H
236	36	II	4	O	H	H	2-Cl	H
237	37	II	2	O	3-OMe, 4-Me	H	H	H
238	38	II	2	O	H	2-Cl	H	H
239	39	II	2	O	4-OMe	H	H	H
240	40	II	2	O	H	3-Me	H	H
241	41	II	2	O	2-Ph	H	H	H

表4 (続き)

化合物番号	製造例番号	式	NO <sub>2</sub> の位置	X	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>6</sub>
242	42	II	2	0	3-Ph	H	H	H
243	43	II	2	0	2-Me	2-Cl	H	H
244	44	II	2	0	3-CN	H	H	H
245	45	II	2	0	4-Ph	H	H	H
246	46	II	4	0	2-Me	H	H	H
247	47	II	2	0	2-OH	H	H	H
248	48	II	2	0	2-Et	H	H	H
249	49	II	2	0	2-CH <sub>2</sub> OPh	H	H	H
250	50	II	2	0	2-Br	H	H	H
251	51	II	2	0	2,3,5,6-tetra-Me	H	H	H
252	52	II	2	0	2-Me	3-OMe	H	H
253	53	II	2	0	2-Me	3-Me	H	H
254	54	II	2	0	2-O-アリル	H	H	H
255	55	II	2	0	2-Me	2-OMe	H	H

表4 (続き)

化合物番号	製造例番号	式	$\text{NO}_2$ の位置	X	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
256	56	II	2	O	2-t-BuO	H	H	H
257	57	II	2	O	2-CF <sub>3</sub>	2-Cl	H	H
258	58	II	2	O	3-アリル、2-OH	H	H	H
259	59	II	2	O	2,6-di-Me, 4-OMe	2-Cl	H	H
260	60	II	2	O	2-Me	2-Cl	4-Me	H
261	61	II	4	O	2-Me	2-Cl	H	H
262	62	II	2	O	2-OMe	2-Cl	H	H
263	63	II	2	O	2,4,5-tri-F	2-Cl	H	H
264	64	II	2	O	2,6-di-Me	2-Cl	H	H
265	65	II	2	O	2-Me, 4-F	2-Cl	H	H
266	66	II	2	O	H	5-OH	H	H

一般工程1：化合物IIIと化合物IVaまたはIVbとのカップリングによる化合物IIの生成

DMSO(250ml)中の化合物III(50ミリモル)および化合物IVaまたはIVb(50ミリモル)の溶液に、カリウムt-ブトキシド(125g、100ミリモル)を加えた。反応混合物を室温で24時間攪拌し、水(2.5l)で希釈し、酢酸(100ml、3M)を加えて激しく攪拌することによりpH5~6に酸性化した。反応混合物を冷却し、1

2時間攪拌し、濾過し、水で洗った。

沈殿を乾燥し、適当な溶媒からの再結晶により精製して、化合物IIを得た。

一般工程2：化合物IIIと化合物IVaまたはIVbとのカップリングによる化合物IIの生成

DMSO(25ml)中の化合物III(10ミリモル)および化合物IVaまたはIVb(10ミリモル)の溶液に、カリウムt-ブトキシド(2.36g、21ミリモル)を加えた。反応混合物を室温で40時間攪拌し、水(300ml)で希釈し、酢酸エチル(3×100ml)で抽出した。有機相を乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、濾過し、蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物を、結晶化またはフラッシュクロマトグラフィーにより更に精製して、標記化合物を得た。

一般工程3：化合物IIをヒドラジン水和物で処理して還元することによる、対応する化合物Iの生成

エタノール(300ml)中の化合物II(30ミリモル)の懸濁液に、アルゴン雰囲気中で、ヒドラジン水和物(99%、3.0ml、60ミリモル)および10%パラジウム/カーボン(3.0g)を加えた。反応混合物を室温で24時間攪拌した。混合物をCelite(商標)で濾過し、水(1.0l)で処理した。生成した沈殿を濾取し、水で洗った。沈殿を乾燥し、適当な溶媒からの再結晶により精製して、化合物Iを得た。

一般工程4：化合物IIを塩化第一スズニ水和物で処理して還元することによる、対応する化合物Iの生成

無水エタノール(50ml)中の化合物II(5ミリモル)および塩化第一スズニ水和物(5.64g、25ミリモル)の混合物を、アルゴン雰囲気中で70℃に加熱した。1時間後、出発物質が消失し、溶液を室温に冷却した後、氷に注いだ。飽和炭酸水素ナトリウム(50ml)を加えてpHを弱アルカリ性とした後、酢酸エチルで抽出した(3×100ml)。有機相を乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、濾過し、蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物を結晶化またはフラッシュクロマトグラフィーにより更に精製して、標記化合物を得た。

一般工程5：化合物I(化合物101により例示)を種々のアルキルまたはアリールスルホニルクロリドで処理してスルホン化することによる、対応する化合物I(化合物123により例示)の生成

ピリジン(10ml)中の4-(2-アミノフェニルアミノ)ベンゾフェノン(0.58g、2ミリモル)の冷(氷/水)溶液に、エタンスルホニルクロリド(0.25ml、2.7ミリモル)を加えた。反応混合物を室温に昇温させた。75分間攪拌後、反応混合物を氷水に注いだ。沈殿を濾取し、水およびジエチルエーテルで洗って、標記化合物を得た。

一般工程6：化合物I(化合物101により例示)をアルキルハロゲニドで処理してアルキル化することによる、対応する化合物I(化合物134により例示)の生成

N,N-ジメチルホルムアミド(5ml)中の4-(2-アミノフェニルアミノ)ベンゾフェノン(0.29g、1ミリモル)、ヨウ化メチル(0.1ml、1.7ミリモル)および炭酸カリウム(0.28g、2ミリモル)の混合物を、室温で4日間攪拌した。反応混合物を減圧下に蒸発させた。残渣を酢酸エチル(25ml)で抽出し、濾過し、蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物を、酢酸エチル/ペンタン(1:9)を用いるフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物を得た。

製造例1

4-(2-ニトロフェニルアミノ)ベンゾフェノン(化合物201)

一般工程1

出発物質III: 4-アミノベンゾフェノン

出発物質IVa: 1-フルオロ-2-ニトロベンゼン

精製: エタノールから結晶化

mp: 115-117

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 7.12(m, 1H), 7.35(d, 2H), 7.50-7.80(m, 9H), 8.12(dd, 1H), 9.37(bs, 1H)

製造例2

4-(2-ニトロフェニルアミノ)ベンゾフェノン(化合物202)

10

20

30

40

50

## 一般工程 1

出発物質III : 4 - アミノベンゾフェノン

出発物質IVb : 1 - フルオロ - 4 - ニトロベンゼン

m p : 208 - 210

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 7.31 (d, 2H), 7.37 (d, 2H), 7.53 - 7.77 (m, 7H), 8.18 (d, 2H), 9.76 (s, 1H)

製造例 3

4 - (4 - メチル - 2 - ニトロフェニルアミノ) ベンゾフェノン (化合物 203)

## 一般工程 1

出発物質III : 4 - アミノベンゾフェノン

10

出発物質IVa : 4 - フルオロ - 3 - ニトロトルエン

精製 : 酢酸エチル / ペンタン (3 : 7) を溶離剤とするクロマトグラフィー

m p : 131 - 133

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 2.34 (s, 3H), 7.25 (d, 2H), 7.47 - 7.75 (m, 9H), 7.93 (bs, 1H), 9.21 (bs, 1H)

製造例 4

4 - (4 - トリフルオロメチル - 2 - ニトロフェニルアミノ) ベンゾフェノン (化合物 204)

## 一般工程 1

出発物質III : 4 - アミノベンゾフェノン

20

出発物質IVa : 2 - フルオロ - 5 - トリフルオロメチル - ニトロベンゼン

m p : 139 - 141

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 7.50 - 7.90 (m, 11H), 8.40 (bd, 1H), 9.82 (bs, 1H)

製造例 5

4 - (4 - ベンゾイルフェニルアミノ - 3 - ニトロ安息香酸 (化合物 205)

## 一般工程 1

出発物質III : 4 - アミノベンゾフェノン

出発物質IVa : 4 - フルオロ - 3 - ニトロ安息香酸

m p : > 250 (カリウム塩)

30

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : (カリウム塩) 7.36 (d, 2H), 7.47 (d, 1H), 7.52 - 7.77 (m, 7H), 8.06 (dd, 1H), 8.53 (d, 1H), 9.44 (bs, 1H)

製造例 6

2 - (4 - ベンゾイルフェニルアミノ) - 5 - ニトロベンゾニトリル (化合物 206)

## 一般工程 1

出発物質III : 4 - アミノベンゾフェノン

出発物質IVb : 2 - フルオロ - 5 - ニトロベンゾニトリル

精製 : n - プロパンノールから結晶化

m p : 208 - 210

40

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 7.45 - 7.85 (m, 10H), 8.31 (dd, 1H), 8.65 (d, 1H), 9.67 (bs, 1H)

製造例 7

2 - (4 - ベンゾイルフェニルアミノ) - 5 - ニトロ安息香酸 (化合物 207)

## 一般工程 1

出発物質III : 4 - アミノベンゾフェノン

出発物質IVb : 2 - フルオロ - 5 - ニトロ安息香酸

m p : 216 - 218

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 7.45 - 7.90 (m, 10H), 8.26 (dd, 1H), 8.74 (d, 1H), 10.65 (bs, 1H), 14.0 (bs, 1H)

50

製造例 84 - ( 2 - メチル - 4 - ニトロフェニルアミノ ) ベンゾフェノン ( 化合物 208 )

## 一般工程 1

出発物質III : 4 - アミノベンゾフェノン

出発物質IVb : 2 - フルオロ - 5 - ニトロトルエン

mp : 207 - 209

 $^1\text{H NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>) : 2.38 (s, 3H), 7.31 (d, 2H), 7.44 (d, 1H), 7.52 - 7.80 (m, 7H), 8.02 (dd, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.67 (bs, 1H)
製造例 9

10

2 - フルオロ - 4' - ( 2 - ニトロフェニルアミノ ) ベンゾフェノン ( 化合物 209 )

## 一般工程 2

出発物質III : 4 - アミノ - 2' - フルオロベンゾフェノン

出発物質IVa : 1 - フルオロ - 2 - ニトロベンゼン

精製 : ジエチルエーテル / ペンタン (1 : 2) を溶離剤とするクロマトグラフィー

mp : 131 - 132

 $^1\text{H NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>) : 6.94 (m, 1H), 7.17 (dd, 1H), 7.25 - 7.35 (m, 3H), 7.45 - 7.60 (m, 4H), 7.87 (m, 2H), 8.21 (dd, 1H), 9.51 (bs, 1H)
製造例 10

20

4 - フルオロ - 4' - ( 2 - ニトロフェニルアミノ ) ベンゾフェノン ( 化合物 210 )

## 一般工程 2

出発物質III : 4 - アミノ - 4' - フルオロベンゾフェノン

出発物質IVa : 1 - フルオロ - 2 - ニトロベンゼン

精製 : アセトン / 水から結晶化

mp : 148 - 150

 $^1\text{H NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>) : 6.92 (m, 1H), 7.18 (m, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.49 (m, 2H), 7.84 (m, 4H), 8.23 (dd, 1H), 9.52 (bs, 1H)
製造例 11

30

4 - t - プチル - 4' - ( 2 - ニトロフェニルアミノ ) ベンゾフェノン ( 化合物 211 )

## 一般工程 2

出発物質III : 4 - アミノ - 4' - t - プチルベンゾフェノン

出発物質IVa : 1 - フルオロ - 2 - ニトロベンゼン

精製 : メタノールから結晶化

mp : 189 - 194

 $^1\text{H NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>) : 1.38 (s, 9H), 6.90 (m, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.50 (m, 4H), 7.75 (d, 2H), 7.87 (d, 2H), 8.22 (dd, 1H), 9.53 (bs, 1H)
製造例 12

40

3 - フルオロ - 4' - ( 2 - ニトロフェニルアミノ ) ベンゾフェノン ( 化合物 212 )

## 一般工程 2

出発物質III : 4 - アミノ - 3' - フルオロベンゾフェノン

出発物質IVa : 1 - フルオロ - 2 - ニトロベンゼン

精製 : メタノールから結晶化

 $^1\text{H NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>) : 6.94 (m, 1H), 7.25 - 7.65 (m, 8H), 7.86 (d, 2H), 8.23 (dd, 1H), 9.52 (s, 1H)
製造例 132 - クロロ - 4' - ( 2 - ニトロフェニルアミノ ) ベンゾフェノン ( 化合物 213 )

## 一般工程 2

50

出発物質III： 4 - アミノ - 2 ' - クロロベンゾフェノン

出発物質IVa： 1 - フルオロ - 2 - ニトロベンゼン

精製： ジエチルエーテル / ペンタン (3 : 7) を溶離剤とするクロマトグラフィー

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 6.95 (m, 1H), 7.25 - 7.57 (m, 8H),  
7.83 (d, 2H), 8.22 (dd, 1H), 9.49 (bs, 1H)

#### 製造例 1 4

3 - クロロ - 4 ' - (2 - ニトロフェニルアミノ) ベンゾフェノン (化合物 214)

#### 一般工程 2

出発物質III： 4 - アミノ - 3 ' - クロロベンゾフェノン

出発物質IVa： 1 - フルオロ - 2 - ニトロベンゼン

10

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 6.94 (m, 1H), 7.32 - 7.62 (m, 6H),  
7.66 (d, 1H), 7.76 (bs, 1H), 7.86 (d, 2H), 8.23 (dd,  
1H), 9.52 (s, 1H)

#### 製造例 1 5

2 - メトキシ - 4 ' - (2 - ニトロフェニルアミノ) ベンゾフェノン (化合物 215)

#### 一般工程 2

出発物質III： 4 - アミノ - 2 ' - メトキシベンゾフェノン

出発物質IVa： 1 - フルオロ - 2 - ニトロベンゼン

精製： ジエチルエーテル / ペンタン (1 : 2) を溶離剤とするクロマトグラフィー

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 3.76 (s, 3H), 6.94 (m, 1H), 7.05 (m, 2H),  
7.27 (d, 2H), 7.36 (dd, 1H), 7.50 (m, 3H),  
7.84 (d, 2H), 8.21 (dd, 1H), 9.50 (s, 1H)

20

#### 製造例 1 6

3 - ジメチルアミノ - 4 ' - (2 - ニトロフェニルアミノ) ベンゾフェノン (化合物 216)

#### 一般工程 2

出発物質III： 4 - アミノ - 3 ' - (ジメチルアミノ) ベンゾフェノン

出発物質IVa： 1 - フルオロ - 2 - ニトロベンゼン

精製： 酢酸エチル / ペンタン (1 : 4) を溶離剤とするクロマトグラフィー

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 3.00 (s, 6H), 6.92 (m, 2H), 7.04 (dd, 1H),  
7.15 (m, 1H), 7.28 (m, 3H), 7.50 (m, 2H),  
7.89 (d, 2H), 8.21 (dd, 1H), 9.52 (bs, 1H)

30

#### 製造例 1 7

4 - クロロ - 4 ' - (2 - ニトロフェニルアミノ) ベンゾフェノン (化合物 217)

#### 一般工程 2

出発物質III： 4 - アミノ - 4 ' - クロロベンゾフェノン

出発物質IVa： 1 - フルオロ - 2 - ニトロベンゼン

精製： 酢酸エチル / ペンタン (1 : 2) からの結晶化

m.p. : 157 - 158

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 6.93 (m, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.50 (m, 4H),  
7.75 (d, 2H), 7.84 (d, 2H), 8.23 (dd, 1H),  
9.52 (s, 1H)

40

#### 製造例 1 8

3 - メチル - 4 ' - (2 - ニトロフェニルアミノ) ベンゾフェノン (化合物 218)

#### 一般工程 2

出発物質III： 4 - アミノ - 3 ' - メチルベンゾフェノン

出発物質IVa： 1 - フルオロ - 2 - ニトロベンゼン

精製： 酢酸エチル / ペンタン (1 : 9) を溶離剤とするクロマトグラフィー

m.p. : 86 - 87

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 2.43 (s, 3H), 6.92 (m, 1H), 7.30 -

50

7.65 (m, 8H), 7.87 ((d, 2H), 8.22 (dd, 1H), 9.52 (s, 1H)

#### 製造例 19

##### 3 - ニトロ - 4 - (4 - ニトロフェニルアミノ)ベンゾフェノン(化合物 219)

###### 一般工程 1

出発物質III：4 - アミノ - 3 - ニトロベンゾフェノン

出発物質IVa：1 - フルオロ - 4 - ニトロベンゼン

精製：n - プロパンノールから結晶化

mp : 199 - 201

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 7.50 - 7.80 (m, 8H), 7.99 (dd, 1H), 8.25 (d, 2H), 8.44 (d, 1H), 9.98 (s, 1H) 10

#### 製造例 20

##### 4 - (2 - ニトロフェニルアミノ) - 4' - ペンチルベンゾフェノン(化合物 220)

###### 一般工程 2

出発物質III：4 - アミノ - 4' - ペンチルベンゾフェノン

出発物質IVa：1 - フルオロ - 2 - ニトロベンゼン

精製：酢酸エチルから結晶化

mp : 93 - 95

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 0.92 (t, 3H), 1.40 (m, 4H), 1.73 (m, 2H), 3.01 (t, 2H), 6.92 (m, 1H), 7.34 (m, 4H), 7.47 (m, 2H), 7.73 (d, 2H), 7.84 (d, 2H), 8.23 (dd, 1H), 9.52 (s, 1H) 20

#### 製造例 21

##### 4 - クロロ - 2 - イソプロピルチオ - 4' - (2 - ニトロフェニルアミノ)ベンゾフェノン(化合物 221)

###### 一般工程 2

出発物質III：4' - アミノ - 4 - クロロ - 2 - (イソプロピルチオ)ベンゾフェノン

出発物質IVa：1 - フルオロ - 2 - ニトロベンゼン

精製：酢酸エチル / ペンタン (1 : 9) を溶離剤とするクロマトグラフィー

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.25 (d, 6H), 3.40 (m, 1H), 6.94 (m, 1H), 7.27 (m, 4H), 7.50 (m, 3H), 7.79 (d, 2H), 8.21 (dd, 1H), 9.49 (bs, 1H) 30

#### 製造例 22

##### 4 - トリフルオロメチル - 4' - (2 - ニトロフェニルアミノ)ベンゾフェノン(化合物 222)

###### 一般工程 2

出発物質III：4 - アミノ - 4' - トリフルオロメチルベンゾフェノン

出発物質IVa：1 - フルオロ - 2 - ニトロベンゼン

精製：酢酸エチル / ペンタン (1 : 9) を溶離剤とするクロマトグラフィー

mp : 122 - 123

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 6.96 (m, 1H), 7.36 (d, 2H), 7.50 (m, 2H), 7.77 (d, 2H), 7.87 (m, 4H), 8.23 (dd, 1H), 9.52 (s, 1H) 40

#### 製造例 23

##### 3, 4, 5 - トリメトキシ - 4' - (2 - ニトロフェニルアミノ)ベンゾフェノン(化合物 223)

###### 一般工程 2

出発物質III：4' - アミノ - 3, 4, 5 - トリメトキシベンゾフェノン

出発物質IVa：1 - フルオロ - 2 - ニトロベンゼン

精製：酢酸エチル / ペンタン (1 : 2) からトリチュレーション

m p : 昇華 180 - 191

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 194.4, 152.9, 143.3, 142.0, 140.4, 135.7, 135.0, 133.4, 132.8, 132.0, 126.8, 120.9, 119.5, 117.2, 107.6, 61.0, 56.4

#### 製造例 2 4

##### 4 - (N - メチル - 2 - ニトロフェニルアミノ) ベンゾフェノン (化合物 224)

一般工程 6 (ただし、ヨウ化メチル 5 ミリモルを使用)

出発物質 : 201

精製 : 酢酸エチル / ペンタン (1:9) を溶離剤とするクロマトグラフィー

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 8.09 (m, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.68 - 7.57 (m, 7H), 7.52 (m, 2H), 6.65 (m, 2H), 3.34 (s, 3H)

#### 製造例 2 5

##### 2 - メチル - 4' - (2 - ニトロフェニルアミノ) ベンゾフェノン (化合物 225)

一般工程 2

出発物質 III : 4 - アミノ - 2' - メチルベンゾフェノン

出発物質 IVa : 1 - フルオロ - 2 - ニトロベンゼン

精製 : 酢酸エチル / ペンタン (1:4) を溶離剤とするクロマトグラフィー

m p : 87 - 90

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 197.0, 144.0, 140.2, 138.7, 136.5, 135.6, 135.2, 133.3, 132.1, 131.0, 130.1, 128.1, 126.8, 125.3, 120.8, 119.6, 117.4, 19.9

#### 製造例 2 6

##### 2, 4 - ジクロロ - 4' - (2 - ニトロフェニルアミノ) ベンゾフェノン (化合物 226)

)

一般工程 2

出発物質 III : 4' - アミノ - 2, 4 - ジクロロベンゾフェノン

出発物質 IVa : 1 - フルオロ - 2 - ニトロベンゼン

精製 : 酢酸エチル / ペンタン (1:4) を溶離剤とするクロマトグラフィー

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 192.6, 144.9, 139.6, 137.1, 136.5, 135.6, 132.3, 132.1, 131.6, 130.0, 127.2, 126.8, 120.4, 120.1, 117.7

#### 製造例 2 7

##### 3, 4 - エチレンジオキシ - 4' - (2 - ニトロフェニルアミノ) ベンゾフェノン (化合物 227)

一般工程 2

出発物質 III : 4' - アミノ - 3, 4 - エチレンジオキシベンゾフェノン

出発物質 IVa : 1 - フルオロ - 2 - ニトロベンゼン

精製 : 酢酸エチル / ペンタン (1:2) を溶離剤とするクロマトグラフィー

m p : 145 - 147

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 193.9, 147.6, 143.2, 142.9, 140.8, 135.7, 134.8, 133.9, 131.9, 131.1, 126.8, 124.2, 121.2, 119.6, 119.2, 117.1, 117.0, 64.7, 64.2

#### 製造例 2 8

##### 2, 4' - ジクロロ - 4 - (2 - ニトロフェニルアミノ) ベンゾフェノン (化合物 228)

)

一般工程 2

出発物質 III : 4 - アミノ - 2, 4' - ジクロロベンゾフェノン

出発物質 IVa : 1 - フルオロ - 2 - ニトロベンゼン

精製： 酢酸エチル / ペンタン (1 : 4) を溶離剤とするクロマトグラフィー

m.p. : 140 - 142

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 193.3, 142.5, 140.2, 140.2, 13

5.8, 135.2, 135.1, 133.6, 133.2, 131.4, 131.1,

129.0, 126.9, 123.0, 120.0, 119.7, 117.0

#### 製造例 2 9

4 - (2 - ニトロフェニルアミノ) - 4' - (1 - メチルブチルオキシ) ベンゾフェノン  
(化合物 229)

一般工程 2

出発物質III : 4 - アミノ - 4' - (1 - 1 - メチルブチルオキシ) ベンゾフェノン

10

出発物質IVa : 1 - フルオロ - 2 - ニトロベンゼン

精製： 酢酸エチル / ペンタン (1 : 4) を溶離剤とするクロマトグラフィー

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 194.1, 162.1, 142.7, 140.9, 13

5.7, 134.7, 134.3, 132.4, 131.8, 129.8, 126.8,

121.3, 119.1, 117.0, 115.0, 73.9, 38.5, 19.7, 1

8.7, 14.0

#### 製造例 3 0

2 , 3 - ジメトキシ - 4' - (2 - ニトロフェニルアミノ) ベンゾフェノン (化合物 230)

一般工程 2

20

出発物質III : 4' - アミノ - 2 , 3 - ジメトキシベンゾフェノン

出発物質IVa : 1 - フルオロ - 2 - ニトロベンゼン

精製： ジエチルエーテル / ペンタン (1 : 1) を溶離剤とするクロマトグラフィー

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 194.6, 152.8, 146.7, 144.0, 14

0.2, 135.6, 135.1, 134.2, 133.1, 132.0, 126.8,

124.2, 120.7, 120.3, 119.5, 117.4, 114.2, 61.8

, 56.0

#### 製造例 3 1

3 - プトキシ - 4' - (2 - ニトロフェニルアミノ) ベンゾフェノン (化合物 231)

一般工程 2

30

出発物質III : 4 - アミノ - 3' - プトキシベンゾフェノン

出発物質IVa : 1 - フルオロ - 2 - ニトロベンゼン

精製： ジエチルエーテル / ペンタン (1 : 4) を溶離剤とするクロマトグラフィー

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 195.1, 159.2, 143.4, 140.5, 13

9.0, 135.7, 135.0, 133.3, 132.1, 129.2, 126.8,

122.3, 121.0, 119.4, 119.0, 117.2, 115.0, 68.0

, 31.3, 19.2, 13.9

#### 製造例 3 2

4 - (2 - ニトロフェニルアミノ) - 3' - (トリフルオロメチル) ベンゾフェノン (化合物 232)

一般工程 2

40

出発物質III : 4 - アミノ - 3' - (トリフルオロメチル) ベンゾフェノン

出発物質IVa : 1 - フルオロ - 2 - ニトロベンゼン

精製： 酢酸エチル / ペンタン (1 : 2) を溶離剤とするクロマトグラフィー、次いでジエチルエーテルからトリチュレーション

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 193.7, 144.1, 140.0, 138.6, 13

5.7, 135.4, 132.9, 132.2, 132.1, 131.0, 129.0,

128.7, 126.9, 126.5, 123.7, 120.8, 119.8, 117.

4

#### 製造例 3 3

50

3 , 5 - ジクロロ - 4 ' - ( 2 - ニトロフェニルアミノ ) ベンゾフェノン ( 化合物 233 )

一般工程 2

出発物質III : 4' - アミノ - 3 , 5 - ジクロロベンゾフェノン

出発物質IVa : 1 - フルオロ - 2 - ニトロベンゼン

精製 : ジエチルエーテル / ペンタン ( 1 : 2 ) を溶離剤とするクロマトグラフィー

<sup>13</sup>C NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) : 192.2, 144.4, 140.5, 139.8, 13  
5.6, 135.5, 135.3, 132.2, 131.9, 131.6, 127.9,  
126.9, 120.6, 119.9, 117.5

製造例 34

10

4 - ベンジルオキシ - 4 ' - ( 2 - ニトロフェニルアミノ ) ベンゾフェノン ( 化合物 234 )

一般工程 2

出発物質III : 4 - アミノ - 4 ' - ベンジルオキシベンゾフェノン

出発物質IVa : 1 - フルオロ - 2 - ニトロベンゼン

精製 : 酢酸エチル / ペンタン ( 1 : 2 ) を溶離剤とするクロマトグラフィー

<sup>13</sup>C NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) : 193.9, 162.1, 142.6, 140.6, 13  
6.0, 135.4, 134.6, 133.8, 132.1, 131.6, 130.3,  
128.5, 128.0, 127.3, 126.6, 121.0, 119.0, 116.  
8, 114.3, 70.0

製造例 35

20

4 - エトキシ - 4 ' - ( 2 - ニトロフェニルアミノ ) ベンゾフェノン ( 化合物 235 )

一般工程 2

出発物質III : 4 - アミノ - 4 ' - エトキシベンゾフェノン

出発物質IVa : 1 - フルオロ - 2 - ニトロベンゼン

精製 : ジエチルエーテル / ペンタン ( 1 : 2 ) からトリチュレーション

<sup>13</sup>C NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) : 194.1, 162.6, 142.8, 140.8, 13  
5.7, 134.8, 134.2, 132.4, 131.8, 130.0, 126.8,  
121.3, 119.1, 117.0, 114.1, 63.8, 14.7

製造例 36

30

4 - ( 2 - クロロ - 4 - ニトロフェニルアミノ ) ベンゾフェノン ( 化合物 236 )

一般工程 1

出発物質III : 4 - アミノベンゾフェノン

出発物質IVb : 1 - クロロ - 2 - フルオロ - 5 - ニトロベンゼン

精製 : エタノールからトリチュレーション

m.p. : 214 - 218

<sup>1</sup>H NMR ( DMSO - d<sub>6</sub> ) : 9.08 ( b s , 1H ) , 8.33 ( d , 1H ) , 8.  
11 ( dd , 7H ) , 7.83 - 7.63 ( m , 5H ) , 7.57 ( m , 2H ) , 7.5  
0 ( m , 1H ) , 7.43 ( d , 2H )

製造例 37

40

3 - メトキシ - 4 - メチル - 4 ' - ( 2 - ニトロフェニルアミノ ) ベンゾフェノン ( 化合物 237 )

一般工程 2

出発物質III : 4' - アミノ - 3 - メトキシ - 4 - メチルベンゾフェノン

出発物質IVa : 1 - フルオロ - 2 - ニトロベンゼン

精製 : メタノールからトリチュレーション

<sup>13</sup>C NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) : 195.2, 157.9, 143.2, 140.6, 13  
6.5, 135.7, 134.9, 133.7, 132.3, 132.0, 130.0,  
126.8, 123.0, 121.1, 119.3, 117.1, 110.5, 55.5  
, 16.5

50

製造例 3 82 - クロロ - 4 - ( 2 - ニトロフェニルアミノ ) ベンゾフェノン ( 化合物 2 3 8 )

一般工程 2

出発物質III : 4 - アミノ - 3 - クロロベンゾフェノン

出発物質IVa : 1 - フルオロ - 2 - ニトロベンゼン

精製 : 酢酸エチル / ペンタン ( 1 : 4 ) を溶離剤とするクロマトグラフィー、次いでメタノールから結晶化

<sup>13</sup>C NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) : 194.5, 142.2, 140.5, 136.8, 13  
 5.8, 134.9, 134.2, 133.6, 133.2, 131.1, 130.1,  
 128.6, 126.9, 123.2, 120.1, 119.5, 116.9

10

製造例 3 94 - メトキシ - 4' - ( 2 - ニトロフェニルアミノ ) ベンゾフェノン ( 化合物 2 3 9 )

一般工程 2

出発物質III : 4 - アミノ - 4' - メトキシベンゾフェノン

出発物質IVa : 1 - フルオロ - 2 - ニトロベンゼン

精製 : 酢酸エチルから結晶化

<sup>13</sup>C NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) : 194.1, 163.2, 142.8, 140.8, 13  
 5.7, 134.8, 134.1, 132.4, 131.8, 130.3, 126.8,  
 121.3, 119.2, 117.0, 113.6, 55.5

20

製造例 4 03 - メチル - 4 - ( 2 - ニトロフェニルアミノ ) ベンゾフェノン ( 化合物 2 4 0 )

一般工程 2

出発物質III : 4 - アミノ - 3 - メチルベンゾフェノン

出発物質IVa : 1 - フルオロ - 2 - ニトロベンゼン

精製 : エタノールから結晶化

<sup>13</sup>C NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) : 5.6, 141.7, 141.4, 137.8, 135.  
 7, 134.3, 134.1, 133.4, 132.3, 131.7, 129.9, 12  
 9.4, 128.3, 126.8, 121.9, 118.7, 116.8, 18.1

製造例 4 14 - ( 2 - ニトロフェニルアミノ ) - 2' - フェニルベンゾフェノン ( 化合物 2 4 1 )

30

一般工程 2

出発物質III : 4 - アミノ - 2' - フェニルベンゾフェノン

出発物質IVa : 1 - フルオロ - 2 - ニトロベンゼン

精製 : 酢酸エチル / ペンタン ( 1 : 4 ) を溶離剤とするクロマトグラフィー

<sup>13</sup>C NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) : 197.2, 143.4, 141.0, 140.4, 14  
 0.2, 138.9, 135.5, 135.0, 133.3, 131.8, 130.4,  
 130.0, 129.1, 128.7, 128.3, 127.4, 127.2, 126.  
 8, 120.7, 119.4, 117.2

製造例 4 24 - ( 2 - ニトロフェニルアミノ ) - 3' - フェニルベンゾフェノン ( 化合物 2 4 2 )

40

一般工程 2

出発物質III : 4 - アミノ - 3' - フェニルベンゾフェノン

出発物質IVa : 1 - フルオロ - 2 - ニトロベンゼン

精製 : クロロホルム / メタノール混合物から結晶化

mp. : 142 - 145

<sup>13</sup>C NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) : 195.2, 143.5, 141.4, 140.4, 14  
 0.2, 138.4, 135.6, 135.0, 133.1, 132.2, 130.9,  
 128.9, 128.8, 128.6, 128.4, 127.8, 127.2, 126.  
 8, 120.9, 119.5, 117.2

製造例 4 3

50

2 - クロロ - 2' - メチル - 4 - ( 2 - ニトロフェニルアミノ ) ベンゾフェノン ( 化合物 243 )

一般工程 2

出発物質III : 4 - アミノ - 2 - クロロ - 2' - メチルベンゾフェノン

出発物質IVa : 1 - フルオロ - 2 - ニトロベンゼン

精製 : 酢酸エチル / ペンタン ( 1 : 9 )、次いで塩化メチレン / ペンタン ( 2 : 1 ) を溶離剤とするクロマトグラフィー

<sup>13</sup>C NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) : 196.4, 142.7, 140.1, 139.0, 13  
7.6, 135.8, 135.1, 134.7, 134.0, 132.2, 131.8,  
131.7, 130.6, 126.9, 125.6, 123.0, 119.8, 119.  
7, 117.1, 20.9 10

製造例 4 4

3 - シアノ - 4' - ( 2 - ニトロフェニルアミノ ) ベンゾフェノン ( 化合物 244 )

一般工程 2

出発物質III : 4 - アミノ - 3' - シアノベンゾフェノン

出発物質IVa : 1 - フルオロ - 2 - ニトロベンゼン

精製 : 酢酸エチル / ペンタン ( 1 : 3 ) を溶離剤とするクロマトグラフィー

<sup>13</sup>C NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) : 192.8, 144.4, 139.8, 138.9, 13  
5.7, 135.5, 135.2, 133.6, 133.2, 132.2, 131.6,  
129.5, 126.9, 120.7, 120.0, 118.0, 117.5, 112.  
8 20

製造例 4 5

4 - ( 2 - ニトロフェニルアミノ ) - 4' - フェニルベンゾフェノン ( 化合物 245 )

一般工程 2

出発物質III : 4 - アミノ - 4' - フェニルベンゾフェノン

出発物質IVa : 1 - フルオロ - 2 - ニトロベンゼン

精製 : ジエチルエーテルからトリチュレーション、次いで酢酸エチル / ペンタン ( 1 : 8 ) を溶離剤とするクロマトグラフィー

<sup>13</sup>C NMR ( DMSO - d<sub>6</sub> ) : 193.7, 145.4, 143.6, 139.0,  
138.0, 137.6, 136.4, 135.4, 131.7, 130.5, 130.  
0, 129.0, 128.2, 126.9, 126.6, 126.1, 121.2, 12  
0.4, 118.6 30

製造例 4 6

2 - メチル - 4' - ( 4 - ニトロフェニルアミノ ) ベンゾフェノン ( 化合物 246 )

一般工程 2

出発物質III : 4 - アミノ - 2' - メチルベンゾフェノン

出発物質IVa : 1 - フルオロ - 4 - ニトロベンゼン

精製 : 酢酸エチル / ペンタン ( 1 : 4 、次いで 1 : 2 ) を溶離剤とするクロマトグラフ  
イー

<sup>13</sup>C NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) : 197.3, 147.8, 145.2, 141.2, 13  
8.9, 136.3, 132.4, 132.0, 131.0, 130.1, 128.0,  
126.0, 125.3, 118.0, 116.2, 19.8 40

製造例 4 7

2 - ヒドロキシ - 4' - ( 2 - ニトロフェニルアミノ ) ベンゾフェノン ( 化合物 247 )

塩化メチレン ( 10 ml ) 中の 2 - メトキシ - 4' - ( 2 - ニトロフェニルアミノ ) ベン  
ゾフェノン ( 化合物 215、0.35 g、1 ミリモル ) の冷 (-78) 溶液に、アルゴ  
ン雰囲気中、三フッ化ホウ素 ( 0.1 ml 、1 ミリモル ) を攪拌しながら加えた。反応混  
合物を室温に昇温させた。3 時間攪拌後、反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム ( 50 m  
l ) に注ぎ、酢酸エチル ( 2 × 50 ml ) で抽出した。有機相を乾燥 ( MgSO<sub>4</sub> ) し、  
濾過し、蒸発させて、標記化合物を得た。

m.p. : 189 - 193

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 199.8, 163.1, 143.1, 140.5, 136.2, 135.7, 135.0, 133.6, 133.2, 131.4, 126.9, 121.2, 119.4, 119.2, 118.7, 118.5, 117.1

#### 製造例 4-8

##### 2-エチル-4'-(2-ニトロフェニルアミノ)ベンゾフェノン(化合物248)

一般工程 2

出発物質III: 4-アミノ-2'-エチルベンゾフェノン

出発物質IVa: 1-フルオロ-2-ニトロベンゼン

精製: ジエチルエーテル/ペンタン(1:4)を溶離剤とするクロマトグラフィー 10

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 197.1, 144.1, 142.8, 140.1, 138.5, 135.6, 135.2, 133.4, 132.2, 130.2, 129.4, 128.0, 126.8, 125.2, 120.7, 119.6, 117.4, 26.4, 15.9

#### 製造例 4-9

##### 4-(2-ニトロフェニルアミノ)-2'-(フェノキシメチル)ベンゾフェノン(化合物249)

一般工程 2

出発物質III: 4-アミノ-2'-(フェノキシメチル)ベンゾフェノン

出発物質IVa: 1-フルオロ-2-ニトロベンゼン

20

精製: 酢酸エチル/ペンタン(1:4)を溶離剤とするクロマトグラフィー

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 196.1, 158.4, 144.0, 140.2, 137.7, 136.7, 135.6, 135.2, 133.1, 132.2, 130.6, 129.4, 128.7, 128.6, 127.3, 126.8, 121.0, 120.7, 119.6, 117.4, 114.7, 67.5

#### 製造例 5-0

##### 2-プロモ-4'-(2-ニトロフェニルアミノ)ベンゾフェノン(化合物250)

一般工程 2

出発物質III: 4-アミノ-2'-プロモベンゾフェノン

出発物質IVa: 1-フルオロ-2-ニトロベンゼン

30

精製: 酢酸エチル/ペンタン(1:4)を溶離剤とするクロマトグラフィー

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 194.2, 144.6, 140.8, 139.8, 135.6, 135.5, 133.2, 132.3, 131.6, 131.1, 128.9, 127.3, 126.8, 120.5, 119.9, 119.5, 117.6

#### 製造例 5-1

##### 2,3,5,6-テトラメチル-4'-(2-ニトロフェニルアミノ)ベンゾフェノン(化合物251)

一般工程 2

出発物質III: 4'-アミノ-2,3,5,6-テトラメチルベンゾフェノン

出発物質IVa: 1-フルオロ-2-ニトロベンゼン

40

精製: 塩化メチレン/ペンタン(1:2、次いで1:1)を溶離剤とするクロマトグラフィー

m.p.: 211-213

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 200.0, 144.3, 140.0, 139.9, 135.6, 135.3, 134.2, 133.2, 131.8, 131.5, 129.7, 126.8, 120.8, 119.7, 117.5, 19.5, 16.3

#### 製造例 5-2

##### 3-メトキシ-2'-メチル-4-(2-ニトロフェニルアミノ)ベンゾフェノン(化合物252)

一般工程 2

50

出発物質III： 4 - アミノ - 3 - メトキシ - 2' - メチルベンゾフェノン

出発物質IVa： 1 - フルオロ - 2 - ニトロベンゼン

精製： 塩化メチレン / ペンタン (2 : 3) を溶離剤とするクロマトグラフィー

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 197.1, 150.2, 139.2, 138.9, 13  
6.3, 136.1, 135.3, 134.3, 132.5, 130.9, 130.0,  
128.0, 126.8, 125.2, 119.7, 117.8, 116.6, 111.  
2, 56.1, 19.8

#### 製造例 5 3

2', 3 -ジメチル - 4 - ( 2 - ニトロフェニルアミノ ) ベンゾフェノン ( 化合物 253 )

10

#### 一般工程 2

出発物質III： 4 - アミノ - 2' , 3 - ジメチルベンゾフェノン

出発物質IVa： 1 - フルオロ - 2 - ニトロベンゼン

精製： 酢酸エチル / ペンタン (1 : 9) を溶離剤とするクロマトグラフィー

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 197.5, 142.4, 141.0, 138.8, 13  
6.5, 135.7, 134.6, 134.0, 133.3, 131.3, 131.0,  
130.1, 129.5, 128.2, 126.8, 125.2, 121.3, 119.  
0, 117.0, 19.9, 18.0

#### 製造例 5 4

2 - アリルオキシ - 4' - ( 2 - ニトロフェニルアミノ ) ベンゾフェノン ( 化合物 254 )

20

#### 一般工程 2

出発物質III： 2 - アリルオキシ - 4' - アミノベンゾフェノン

出発物質IVa： 1 - フルオロ - 2 - ニトロベンゼン

精製： 酢酸エチル / ペンタン (1 : 9) を溶離剤とするクロマトグラフィー

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 195.0, 156.2, 143.5, 140.6, 13  
5.6, 135.0, 134.0, 132.5, 131.9, 131.7, 129.7,  
129.3, 126.8, 120.9, 119.3, 117.2, 116.9, 112.  
8, 69.0

#### 製造例 5 5

30

2 - メトキシ - 2' - メチル - 4 - ( 2 - ニトロフェニルアミノ ) ベンゾフェノン ( 化合物 255 )

#### 一般工程 2

出発物質III： 4 - アミノ - 2 - メトキシ - 2' - メチルベンゾフェノン

出発物質IVa： 1 - フルオロ - 2 - ニトロベンゼン

精製： 酢酸エチル / ペンタン (1 : 4) を溶離剤とするクロマトグラフィー

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 196.9, 160.2, 144.0, 140.8, 13  
9.9, 137.4, 135.6, 134.8, 132.9, 131.1, 130.5,  
129.3, 126.8, 125.4, 125.2, 119.2, 117.3, 113.  
5, 105.6, 55.9, 20.5

40

#### 製造例 5 6

2 - t - プトキシ - 4' - ( 2 - ニトロフェニルアミノ ) ベンゾフェノン ( 化合物 256 )

#### 一般工程 2

出発物質III： 4 - アミノ - 2' - t - プトキシベンゾフェノン

出発物質IVa： 1 - フルオロ - 2 - ニトロベンゼン

精製： 酢酸エチル / ペンタン (1 : 10) を溶離剤とするクロマトグラフィー

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 196.1, 153.6, 143.4, 140.6, 13  
5.6, 134.9, 134.8, 134.2, 131.8, 131.3, 129.7,  
126.8, 123.0, 122.8, 120.9, 119.2, 117.2, 80.3

50

, 28 . 8

### 製造例 5 7

2 - クロロ - 4 - ( 2 - ニトロフェニルアミノ ) - 2 ' - ( トリフルオロメチル ) ベンゾフェノン ( 化合物 257 )

一般工程 2

出発物質 III : 4 - アミノ - 2 - クロロ - 2 ' - ( トリフルオロメチル ) ベンゾフェノン

出発物質 IVa : 1 - フルオロ - 2 - ニトロベンゼン

精製 : 酢酸エチル / ペンタン ( 1 : 4 ) を溶離剤とするクロマトグラフィー

m p . : 125 - 127

$^{13}\text{C}$  NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) : 193.0, 144.4, 139.2, 135.8, 13  
5.7, 134.3, 131.6, 131.1, 130.6, 128.8, 128.3,  
127.0, 126.9, 123.6, 122.5, 120.5, 118.5, 117.  
8

### 製造例 5 8

3 - アリル - 2 - ヒドロキシ - 4 ' - ( 2 - ニトロフェニルアミノ ) ベンゾフェノン ( 化合物 258 )

2 - アリルオキシ - 4 ' - ( 2 - ニトロフェニルアミノ ) ベンゾフェノン ( 化合物 254 )  
、 1.57 g、 4.2 ミリモル ) を、 アルゴン雰囲気中で 220 °C に加熱した。 4 時間後  
、 反応混合物を室温に冷却した。粗生成物を、 酢酸エチル / ペンタン ( 1 : 8 ) を溶離剤  
とするクロマトグラフィーにより更に精製して、 標記化合物を得た。

$^{13}\text{C}$  NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) : 200.1, 161.1, 143.0, 140.6, 13  
6.3, 136.1, 135.7, 135.0, 133.8, 131.4, 129.5,  
126.9, 121.2, 119.4, 118.7, 118.2, 117.1, 116.  
1, 33.6

### 製造例 5 9

2 ' - クロロ - 4 - メトキシ - 26 - ジメチル - 4 ' - ( 2 - ニトロフェニルアミノ ) ベンゾフェノン ( 化合物 259 )

一般工程 2

出発物質 III : 4 ' - アミノ - 2 ' - クロロ - 4 - メトキシ - 2 , 6 - ジメチルベンゾフェノン

出発物質 IVa : 1 - フルオロ - 2 - ニトロベンゼン

精製 : 酢酸エチル / ペンタン ( 1 : 9 、 次いで 1 : 4 ) を溶離剤とするクロマトグラフ  
イー

$^{13}\text{C}$  NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) : 197.2, 160.1, 143.7, 139.5, 13  
7.2, 135.7, 135.6, 135.2, 133.6, 133.0, 126.9,  
123.0, 120.2, 118.9, 117.6, 113.4, 55.2, 20.2

### 製造例 6 0

2 - クロロ - 2 ' - メチル - 4 - ( 2 - ニトロ - 4 - メチルフェニルアミノ ) ベンゾフェノン ( 化合物 260 )

一般工程 2

出発物質 III : 4 - アミノ - 2 - クロロ - 2 ' - メチルベンゾフェノン

出発物質 IVa : 1 - フルオロ - 4 - メチル - 2 - ニトロベンゼン

精製 : 酢酸エチル / ペンタン ( 1 : 9 、 次いで 1 : 4 ) を溶離剤とするクロマトグラフ  
イー

$^{13}\text{C}$  NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) : 196.4, 143.3, 138.8, 137.8, 13  
7.5, 136.9, 135.4, 134.1, 134.0, 132.3, 131.7,  
131.6, 130.5, 130.1, 126.3, 125.5, 122.2, 118.  
8, 117.6, 20.8, 20.3

### 製造例 6 1

10

20

30

40

50

2 - クロロ - 2' - メチル - 4 - ( 4 - ニトロフェニルアミノ ) ベンゾフェノン ( 化合物 261 )

一般工程 2

出発物質III : 4 - アミノ - 2 - クロロ - 2' - メチルベンゾフェノン

出発物質IVb : 1 - フルオロ - 4 - ニトロベンゼン

精製 : 酢酸エチル / ペンタン ( 1 : 4 ) を溶離剤とするクロマトグラフィー

<sup>13</sup>C NMR ( DMSO - d<sub>6</sub> ) : 148.4, 144.7, 144.7, 139.9, 138.0, 137.4, 132.7, 132.7, 131.6, 131.5, 131.2, 129.8, 126.0, 125.9, 119.3, 116.5, 116.0, 20.2

10

製造例 6 2

2 - クロロ - 2' - メトキシ - 4 - ( 2 - ニトロフェニルアミノ ) ベンゾフェノン ( 化合物 262 )

一般工程 2

出発物質III : 4 - アミノ - 2 - クロロ - 2' - メトキシベンゾフェノン

出発物質IVa : 1 - フルオロ - 2 - ニトロベンゼン

精製 : 塩化メチレン / ペンタン ( 3 : 1 ) を溶離剤とするクロマトグラフィー

m.p. : 111 - 114

<sup>13</sup>C NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) : E0193.6, 158.8, 142.1, 140.5, 135.9, 135.8, 134.9, 133.9, 133.5, 131.7, 131.1, 128.3, 126.8, 123.0, 120.8, 119.9, 119.5, 117.0, 111.8, 55.8

20

製造例 6 3

2' - クロロ - 2, 4, 5 - トリフルオロ - 4' - ( 2 - ニトロフェニルアミノ ) ベンゾフェノン ( 化合物 263 )

一般工程 2

出発物質III : 4' - アミノ - 2 - クロロ - 2, 4, 5 - トリフルオロベンゾフェノン

出発物質IVa : 1 - フルオロ - 2 - ニトロベンゼン

精製 : 酢酸エチル / ペンタン ( 1 : 8 ) を溶離剤とするクロマトグラフィー

<sup>13</sup>C NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) : 185.1, 155.2, 147.9, 147.1, 144.8, 138.9, 136.1, 135.7, 135.4, 133.6, 131.4, 126.9, 122.1, 120.7, 119.9, 119.4, 118.6, 118.0, 111.6

30

製造例 6 4

2 - クロロ - 2', 6' -ジメチル - 4 - ( 2 - ニトロフェニルアミノ ) ベンゾフェノン ( 化合物 264 )

一般工程 2

出発物質III : 4 - アミノ - 2 - クロロ - 2', 6' - ジメチルベンゾフェノン

出発物質IVa : 1 - フルオロ - 2 - ニトロベンゼン

精製 : 酢酸エチル / ペンタン ( 1 : 9 ) を溶離剤とするクロマトグラフィー

<sup>13</sup>C NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) : 197.3, 144.1, 140.3, 139.2, 135.8, 135.7, 135.6, 134.6, 134.0, 131.6, 129.2, 127.9, 126.9, 123.0, 120.4, 118.6, 117.8, 119.6

40

製造例 6 5

2 - クロロ - 4' - フルオロ - 2' - メチル - 4 - ( 2 - ニトロフェニルアミノ ) ベンゾフェノン ( 化合物 265 )

一般工程 2

出発物質III : 4 - アミノ - 2 - クロロ - 4' - フルオロ - 2' - メチルベンゾフェノン

出発物質IVa : 1 - フルオロ - 2 - ニトロベンゼン

50

精製： 酢酸エチル / ペンタン (1 : 10) を溶離剤とするクロマトグラフィー  
<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 195.0, 1624.4, 142.9, 142.8, 140.1, 135.8, 135.2, 134.7, 133.8, 133.8, 133.4, 131.9, 126.9, 123.0, 119.8, 119.7, 118.7, 117.1, 112.6, 21.2

製造例 64 - (5 - ヒドロキシ - 2 - ニトロフェニルアミノ) ベンゾフェノン (化合物 266)

## 一般工程 1

出発物質III: 4 - アミノベンゾフェノン

出発物質IVa: 3 - フルオロ - 4 - ニトロフェノール

10

精製： エタノールからトリチュレーション

mp. : 235 - 238

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 10.94 (bs, 1H), 9.64 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.84 - 7.63 (m, 5H), 7.57 (m, 2H), 7.47 (m, 2H), 6.82 (d, 1H), 6.47 (dd, 1H)実施例 14 - (2 - アミノフェニルアミノ) ベンゾフェノン (化合物 101)

## 一般工程 3

出発物質II: 201

mp. : 115 - 116

20

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 3.67 (bs, 2H), 5.74 (bs, 1H), 6.69 (d, 2H), 6.75 - 6.85 (m, 2H), 7.05 - 7.16 (m, 2H), 7.40 - 7.60 (m, 3H), 7.70 - 7.80 (m, 4H)実施例 24 - (4 - アミノフェニルアミノ) ベンゾフェノン (化合物 102)

## 一般工程 3

出発物質II: 202

mp. : 152 - 154

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 4.98 (bs, 2H), 6.58 (d, 2H), 6.79 (d, 2H), 6.90 (d, 2H), 7.50 - 7.65 (m, 7H), 8.41 (bs, 1H)

30

実施例 34 - (2 - アミノ - 4 - メチルフェニルアミノ) ベンゾフェノン (化合物 103)

## 一般工程 3

出発物質II: 203

mp. : 153 - 155

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 2.19 (s, 3H), 4.78 (bs, 2H), 6.40 (dd, 1H), 6.60 (bs, 1H), 6.67 (d, 2H), 6.90 (d, 1H), 7.45 - 7.65 (m, 7H), 7.98 (bs, 1H)実施例 4

40

4 - (2 - アミノ - 4 - トリフルオロメチルフェニルアミノ) ベンゾフェノン (化合物 104)

## 一般工程 3

出発物質II: 204

mp. : 184 - 186

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 5.37 (bs, 2H), 6.88 (m, 3H), 7.09 (bd, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.50 - 7.70 (m, 7H), 8.20 (bs, 1H)実施例 53 - アミノ - 4 - (4 - ベンゾイルフェニルアミノ) 安息香酸 (化合物 105)

50

## 一般工程 3

出発物質II : 205

精製 : 水 / 酢酸混合物から結晶化

mp. : 205 - 207

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 5.17 (b, 2H), 6.92 (d, 2H), 7.19 (m, 2H), 7.43 (bs, 1H), 7.50 - 7.65 (m, 8H), 8.23 (bs, 1H)

実施例 65 - アミノ - 2 - (4 - ベンゾイルフェニルアミノ) ベンゾニトリル (化合物 106)

一般工程 3

10

出発物質II : 206

mp. : 168 - 170

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 5.56 (bs, 2H), 6.75 (d, 2H), 6.91 (m, 2H), 7.14 (m, 1H), 7.50 - 7.70 (m, 7H), 8.63 (bs, 1H)

実施例 75 - アミノ - 2 - (4 - ベンゾイルフェニルアミノ) 安息香酸 (化合物 107)

一般工程 3

20

出発物質II : 207

精製 : エタノールから結晶化

mp. : 222 - 223

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 6.81 (dd, 1H), 6.97 (d, 2H), 7.18 (m, 2H), 7.50 - 7.70 (m, 7H), 7.60 (b, 3H), 8.86 (bs, 1H)

実施例 84 - (4 - アミノ - 2 - メチルフェニルアミノ) ベンゾフェノン (化合物 108)

一般工程 3

30

出発物質II : 208

mp. : 140 - 142

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 2.03 (s, 3H), 4.99 (bs, 2H), 6.43 (dd, 1H), 6.50 (m, 1H), 6.56 (d, 2H), 6.84 (d, 1H), 7.45 - 7.65 (m, 7H), 8.07 (s, 1H)

実施例 94 - (2 - アミノフェニルアミノ) - 2' - フルオロベンゾフェノン (化合物 109)

一般工程 4

40

出発物質II : 209

mp. : 153 - 154

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 3.83 (bs, 2H), 5.74 (bs, 1H), 6.68 (d, 2H), 6.78 (m, 2H), 7.05 - 7.25 (m, 4H), 7.45 (m, 2H), 7.72 (d, 2H)

実施例 104 - (2 - アミノフェニルアミノ) - 4' - フルオロベンゾフェノン (化合物 110)

一般工程 4

50

出発物質II : 210

精製 : ジエチルエーテルからトリチュレーション

mp. : 135 - 136

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 3.79 (bs, 2H), 5.73 (bs, 1H), 6.69 (d, 2H), 6.75 - 6.85 (m, 2H), 7.07 - 7.17 (m, 4H), 7.65 - 7.80 (m, 4H)

実施例 11

4 - ( 2 - アミノフェニルアミノ ) - 4 ' - t - プチルベンゾフェノン ( 化合物 111 )

一般工程 4

出発物質II : 211

精製 : 酢酸エチル / ペンタン ( 1 : 2 ) を溶離剤とするクロマトグラフィー

m p . : 183 - 185

<sup>1</sup>H NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) : 1.34 ( s , 9 H ) , 3.81 ( s , 2 H ) , 5.80 ( b s , 1 H ) , 6.68 ( d , 2 H ) , 6.77 ( m , 2 H ) , 7.05 - 7.15 ( m , 2 H ) , 7.45 ( d , 2 H ) , 7.66 ( d , 2 H ) , 7.74 ( d , 2 H )実施例 124 - ( 2 - アミノフェニルアミノ ) - 3 ' - フルオロベンゾフェノン ( 化合物 112 )

10

一般工程 4

出発物質II : 212

精製 : ジエチルエーテルからトリチュレーション

m p . : 115 - 116

<sup>1</sup>H NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) : 3.80 ( b s , 2 H ) , 5.73 ( b s , 1 H ) , 6.70 ( d , 2 H ) , 6.75 - 6.85 ( m , 2 H ) , 7.07 - 7.27 ( m , 3 H ) , 7.35 - 7.52 ( m , 3 H ) , 7.70 ( d , 2 H )実施例 134 - ( 2 - アミノフェニルアミノ ) - 2 ' - クロロベンゾフェノン ( 化合物 113 )

20

一般工程 4

出発物質II : 213

m p . : 182 - 183

<sup>1</sup>H NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) : 3.77 ( b s , 2 H ) , 5.75 ( b s , 1 H ) , 6.66 ( d , 2 H ) , 6.72 - 6.85 ( m , 2 H ) , 7.07 - 7.15 ( m , 2 H ) , 7.30 - 7.45 ( m , 4 H ) , 7.66 ( d , 2 H )実施例 144 - ( 2 - アミノフェニルアミノ ) - 3 ' - クロロベンゾフェノン ( 化合物 114 )

一般工程 4

出発物質II : 214

精製 : ジエチルエーテルからトリチュレーション

30

m p . : 107 - 108 ( 昇華 )

<sup>1</sup>H NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) : 3.00 ( b s , 2 H ) , 5.73 ( b s , 1 H ) , 6.70 ( d , 2 H ) , 6.75 - 6.85 ( m , 2 H ) , 7.07 - 7.17 ( m , 2 H ) , 7.37 ( t , 1 H ) , 7.50 ( m , 1 H ) , 7.58 ( m , 1 H ) , 7.70 ( m , 3 H )実施例 154 - ( 2 - アミノフェニルアミノ ) - 2 ' - メトキシベンゾフェノン ( 化合物 115 )

一般工程 4

出発物質II : 215

<sup>1</sup>H NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) : 3.72 ( s , 3 H ) , 3.77 ( b s , 2 H ) , 5.57 ( b s , 1 H ) , 6.63 ( d , 2 H ) , 6.77 ( m , 2 H ) , 6.95 - 7.15 ( m , 4 H ) , 7.26 ( m , 1 H ) , 7.40 ( m , 1 H ) , 7.68 ( d , 2 H )

40

実施例 164 - ( 2 - アミノフェニルアミノ ) - 3 ' - ( ジメチルアミノ ) ベンゾフェノン ( 化合物 116 )

一般工程 4

出発物質II : 216

<sup>1</sup>H NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) : 2.96 ( s , 6 H ) , 3.79 ( b s , 2 H ) , 5.69 ( b s , 1 H ) , 6.68 ( d , 2 H ) , 6.75 - 6.90 ( m , 3 H ) , 7.00 ( b d , 1 H ) , 7.05 - 7.16 ( m , 3 H ) , 7.26 ( d , 1 H ) , 7.76 ( d

50

, 2 H )

### 実施例 17

#### 4 - ( 2 - アミノフェニルアミノ ) - 4 ' - クロロベンゾフェノン ( 化合物 117 )

一般工程 4

出発物質II : 217

精製 : ジエチルエーテルからトリチュレーション

m p . : 164 - 167

<sup>1</sup>H N M R ( C D C 1<sub>3</sub> ) : 3.80 ( b s , 2 H ) , 5.60 ( b s , 1 H ) , 6.70 ( d , 2 H ) , 6.75 - 6.85 ( m , 2 H ) , 7.07 - 7.17 ( m , 2 H ) , 7.41 ( d , 2 H ) , 7.65 - 7.75 ( m , 4 H )

10

### 実施例 18

#### 4 - ( 2 - アミノフェニルアミノ ) - 3 ' - メチルベンゾフェノン ( 化合物 118 )

一般工程 4

出発物質II : 218

精製 : ジエチルエーテルからトリチュレーション

m p . : 119 - 120

<sup>1</sup>H N M R ( C D C 1<sub>3</sub> ) : 2.39 ( s , 3 H ) , 3.80 ( b s , 1 H ) , 5.75 ( b s , 1 H ) , 6.70 ( d , 2 H ) , 6.75 - 6.85 ( m , 2 H ) , 7.05 - 7.17 ( m , 2 H ) , 7.31 ( m , 2 H ) , 7.47 - 7.55 ( m , 2 H ) , 7.72 ( d , 2 H )

20

### 実施例 19

#### 3 - アミノ - 4 - ( 4 - アミノフェニルアミノ ) ベンゾフェノン ( 化合物 119 )

一般工程 3

出発物質II : 219

m p . : 151 - 153

<sup>1</sup>H N M R ( D M S O - d<sub>6</sub> ) : 4.92 ( s , 2 H ) , 4.96 ( b s , 2 H ) , 6.58 ( d , 2 H ) , 6.67 ( d , 1 H ) , 6.89 ( m , 3 H ) , 7.06 ( s , 1 H ) , 7.16 ( d , 1 H ) , 7.45 - 7.65 ( m , 5 H )

### 実施例 20

#### 4 - ( 2 - アミノフェニルアミノ ) - 4 ' - n - ペンチルベンゾフェノン ( 化合物 120 )

30

)

一般工程 4

出発物質II : 220

精製 : 酢酸エチル / ペンタン ( 1 : 2 ) を溶離剤とするクロマトグラフィー

<sup>1</sup>H N M R ( C D C 1<sub>3</sub> ) : 0.91 ( t , 3 H ) , 1.30 - 1.50 ( m , 4 H ) , 1.70 ( m , 2 H ) , 2.99 ( t , 2 H ) , 3.80 ( b s , 2 H ) , 5.70 ( b s , 1 H ) , 6.70 ( d , 2 H ) , 6.75 - 6.85 ( m , 2 H ) , 7.05 - 7.20 ( m , 2 H ) , 7.30 ( d , 2 H ) , 7.66 ( d , 2 H ) , 7.71 ( d , 2 H )

40

### 実施例 21

#### 4 ' - ( 2 - アミノフェニルアミノ ) - 4 - クロロ - 2 - ( イソプロピルチオ ) ベンゾフェノン ( 化合物 121 )

一般工程 4

出発物質II : 221

精製 : 酢酸エチル / ペンタン ( 1 : 3 ) を溶離剤とするクロマトグラフィー

<sup>1</sup>H N M R ( C D C 1<sub>3</sub> ) : 1.21 ( d , 6 H ) , 3.38 ( m , 1 H ) , 3.77 ( b s , 2 H ) , 5.80 ( b s , 1 H ) , 6.65 ( d , 2 H ) , 6.72 - 6.85 ( m , 2 H ) , 7.05 - 7.15 ( m , 2 H ) , 7.20 ( m , 2 H ) , 7.45 ( b s , 1 H ) , 7.63 ( d , 2 H )

50

### 実施例 22

4 - ( 2 - アミノフェニルアミノ ) - 4 ' - ( トリフルオロメチル ) ベンゾフェノン ( 化合物 122 )

一般工程 4

出発物質 II : 222

精製 : 酢酸エチル / ペンタン ( 1 : 4 ) を溶離剤とするクロマトグラフィー

mp. : 83 - 85

<sup>1</sup>H NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) : 3.80 ( bs , 2H ) , 5.76 ( bs , 1H ) , 6.65 - 6.85 ( m , 4H ) , 7.12 ( m , 2H ) , 7.65 - 7.85 ( m , 6H )

実施例 23

N - ( 2 - ( 4 - ベンゾイルフェニルアミノ ) フェニル ) エタンスルホンアミド ( 化合物 123 )

10

一般工程 5

出発物質 I : 101

mp. : 174 - 175

<sup>1</sup>H NMR ( DMSO - d<sub>6</sub> ) : 1.12 ( t , 3H ) , 3.01 ( q , 2H ) , 6.96 ( d , 2H ) , 7.15 ( dt , 1H ) , 7.24 ( dt , 1H ) , 7.42 ( dt , 2H ) , 7.50 - 7.70 ( m , 7H ) , 8.17 ( s , 1H ) , 9.03 ( bs , 1H )

実施例 24

N - ( 2 - ( 4 - ベンゾイルフェニルアミノ ) フェニル ) ベンゼンスルホンアミド ( 化合物 124 )

20

一般工程 5

出発物質 I : 101

mp. : 175 - 177

<sup>1</sup>H NMR ( DMSO - d<sub>6</sub> ) : 6.69 ( d , 2H ) , 7.03 ( t , 1H ) , 7.15 - 7.45 ( m , 6H ) , 7.53 - 7.70 ( m , 9H ) , 7.99 ( s , 1H ) , 9.59 ( s , 1H )

実施例 25

N - ( 4 - ( 4 - ベンゾイルフェニルアミノ ) フェニル ) メタンスルホンアミド ( 化合物 125 )

30

一般工程 5

出発物質 I : 101

mp. : 179 - 180

<sup>1</sup>H NMR ( DMSO - d<sub>6</sub> ) : 2.96 ( s , 3H ) , 7.05 ( d , 2H ) , 7.20 ( s , 4H ) , 7.50 - 7.70 ( m , 7H ) , 8.86 ( s , 1H ) , 9.54 ( bs , 1H )

実施例 26

N - ( 2 - ( 4 - ベンゾイルフェニルアミノ ) フェニル ) メタンスルホンアミド ( 化合物 126 )

40

一般工程 5

出発物質 I : 101

mp. : 146 - 148

<sup>1</sup>H NMR ( DMSO - d<sub>6</sub> ) : 2.92 ( s , 3H ) , 6.99 ( d , 2H ) , 7.17 ( dt , 1H ) , 7.25 ( dt , 1H ) , 7.43 ( m , 2H ) , 7.50 - 7.70 ( m , 7H ) , 8.17 ( s , 1H ) , 9.03 ( bs , 1H )

実施例 27

N - ( 2 - ( 4 - ベンゾイルフェニルアミノ ) フェニル ) - 4 - トルエンスルホンアミド ( 化合物 127 )

一般工程 5

出発物質 I : 101

50

m p . : 194 - 195

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 2.10 (s, 3H), 6.62 (d, 2H), 7.00 - 7.70 (m, 15H), 7.95 (s, 1H), 9.47 (bs, 1H)

#### 実施例 2 8

#### 1 - (2 - (4 - ベンゾイルフェニルアミノ) フェニル) - 3 - フェニル尿素 (化合物 1 2 8 )

トルエン (10ml) 中の 4 - (2 - アミノフェニルアミノ) ベンゾフェノン (化合物 1 0 1、0.58g、2ミリモル) の溶液に、フェニルイソシアネート (0.22ml、2ミリモル) を加えた。反応混合物を蒸気浴上で 20 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、生成した沈殿を濾取し、トルエンで洗った。粗生成物を熱イソプロパノールに溶解し、水を加えて沈殿させて、標記化合物を得た。

m p . : 154 - 156

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 6.79 (d, 2H), 6.95 (t, 1H), 7.06 (dt, 1H), 7.20 (dt, 1H), 7.24 (m, 3H), 7.43 (d, 2H), 7.47 (m, 2H), 7.66 (m, 5H), 8.09 (dd, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 9.21 (s, 1H)

#### 実施例 2 9

#### N - (2 - (4 - ベンゾイルフェニルアミノ) フェニル) アセトアミド (化合物 1 2 9 )

4 - (2 - アミノフェニルアミノ) ベンゾフェノン (化合物 1 0 1、0.58g、2ミリモル) を無水酢酸 (10ml) に溶解し、その溶液を室温で 3 時間攪拌した。75 分後に生成した沈殿を濾取し、水で洗って、標記化合物を得た。

m p . : 155 - 157

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 2.03 (s, 3H), 6.90 (d, 2H), 7.07 - 7.20 (m, 2H), 7.36 (dd, 1H), 7.50 - 7.70 (m, 8H), 8.17 (s, 1H), 9.45 (bs, 1H)

#### 実施例 3 0

#### 4 - (2 - アミノフェニルアミノ) ベンゾフェノンオキシム (化合物 1 3 0 )

エタノール (30ml) 中の 4 - (2 - アミノフェニルアミノ) ベンゾフェノン (化合物 1 0 1、0.58g、2ミリモル) およびヒドロキシルアミン・ヒドロクロリド (0.42g、6ミリモル) の溶液に、酢酸ナトリウム (0.49g、6ミリモル) を加えた。反応混合物を 30 時間還流し、室温に冷却し、濾過し、減圧下に蒸発させた。残渣を水 (10ml) および希水酸化ナトリウム (5ml) で処理した。生成した沈殿を濾取し、水で洗い、乾燥して、標記化合物を得た。

m p . : 89 - 91

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 4.75 (bs, 1H), 4.79 (bs, 1H), 6.50 - 7.50 (m, 14H), 10.8 (s, 0.5H), 11.10 (bs, 0.5H)

#### 実施例 3 1

#### 4 - (2 - アミノフェニルアミノ) ベンゾフェノンO - メチルオキシム (化合物 1 3 1 )

エタノール (10ml) 中の 4 - (2 - アミノフェニルアミノ) ベンゾフェノン (化合物 1 0 1、0.29g、1ミリモル) およびO - メチルヒドロキシルアミン・ヒドロクロリド (0.30g、3.5ミリモル) の溶液に、酢酸ナトリウム (0.30g、4ミリモル) を加えた。反応混合物を 25 時間還流し、室温に冷却し、濾過し、減圧下に蒸発させた。残渣を希水酸化アンモニウム (10ml) で処理し、酢酸エチル (2 × 25ml) で抽出した。有機相を乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、濾過し、減圧下に蒸発させた。残渣をジエチルエーテルに溶解し、ジエチルエーテル中の塩化水素で酸性化した。標記化合物の塩酸塩が直ちに沈殿した。沈殿を酢酸エチルからトリチュレートし、ジエチルエーテルで洗って、標記化合物を塩酸塩として得た。

m p . : 186 - 187 (塩酸塩として)

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : (塩酸塩として) 3.88 + 3.82 (2s, 3H),

10

20

30

40

50

6.90 - 7.50 (m, 13H), 8.61 (bs, 3H), 9.75 (vbs, 1H)

実施例 3 2エチルN-(2-(4-ベンゾイルフェニルアミノ)フェニル)カルバメート(化合物132)

一般工程6(ただし、ヨウ化メチルの代わりにクロロギ酸エチルを使用)

出発物質I: 101

精製: 酢酸エチル/ペンタン(1:4)を溶離剤とするクロマトグラフィー

mp.: 112-114

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 1.20(t, 3H), 4.09(q, 2H), 6.87(d, 2H), 7.13(m, 2H), 7.32(m, 1H), 7.50-7.70(m, 8H), 8.20(s, 1H), 8.75(s, 1H) 10

実施例 3 3エチル2-(2-(4-ベンゾイルフェニルアミノ)フェニルアミノ)アセテート(化合物133)

一般工程6(ただし、ヨウ化メチルの代わりにプロモ酢酸エチルを使用)

出発物質I: 101

精製: 酢酸エチル/ペンタン(3:7)を溶離剤とするクロマトグラフィー

mp.: 152-156 (塩酸塩として)

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): (塩酸塩として) 1.18(t, 3H), 3.96(s, 2H), 4.10(q, 2H), 6.58(d, 1H), 6.65-6.80(m, 3H), 7.07(m, 2H), 7.45-7.65(m, 7H), 7.70(vbs, 3H) 20

実施例 3 44-(2-(メチルアミノ)フェニルアミノ)ベンゾフェノン(化合物134)

一般工程6

出発物質I: 101

mp.: 131-133

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 2.72(d, 3H), 5.06(q, 1H), 6.55-6.72(m, 4H), 7.08(m, 2H), 7.45-7.65(m, 7H), 8.02(s, 1H) 30

実施例 3 54-(2-(ジメチルアミノ)フェニルアミノ)ベンゾフェノン(化合物135)

一般工程6(ただし、ヨウ化メチル5ミリモルを使用)

出発物質I: 101

mp.: 99-101

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 2.63(s, 6H), 6.95-7.12(m, 5H), 7.27(dd, 1H), 7.50-7.67(m, 7H), 8.18(s, 1H) 30

実施例 3 64'-(2-アミノフェニルアミノ)-3,4,5-トリメトキシベンゾフェノン(化合物136)

一般工程4

出発物質II: 223

精製: 酢酸エチル/ペンタン(1:4、次いで1:1)を溶離剤とするクロマトグラフィー

mp.: 60 で昇華

<sup>13</sup>C NMR(CDCl<sub>3</sub>): 194.3, 152.8, 150.0, 142.8, 14 1.2, 134.0, 132.7, 127.8, 127.4, 126.8, 125.9, 119.1, 116.4, 113.2, 107.3, 61.0, 56.3

実施例 3 7

N - ( 2 - アミノフェニル ) - N - メチル - 4 - アミノベンゾフェノン ( 化合物 137 )

一般工程 3

出発物質II : 224

精製 : ジエチルエーテルから塩酸塩として結晶化

mp. : 169 - 172

<sup>1</sup>H NMR ( DMSO - d<sub>6</sub> ) : 8.5 - 5.5 ( bs , 3H ) , 7.63 ( m , 4H ) , 7.52 ( m , 2H ) , 7.36 ( bd , 2H ) , 7.23 ( m , 3H ) , 6.64 ( d , 2H ) , 3.26 ( s , 3H )

実施例 384 - ( 2 - アミノフェニルアミノ ) - 2' - メチルベンゾフェノン ( 化合物 138 )

10

一般工程 4

出発物質II : 225

精製 : ジエチルエーテルからトリチュレーション

mp. : 168 - 170

<sup>13</sup>C NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) : 197.0 , 150.5 , 142.8 , 139.7 , 135.8 , 132.7 , 130.6 , 129.4 , 128.1 , 127.6 , 127.4 , 126.8 , 125.6 , 125.1 , 119.1 , 116.3 , 113.2 , 19.7

実施例 394' - ( 2 - アミノフェニルアミノ ) - 3 , 4 - エチレンジオキシベンゾフェノン ( 化合物 139 )

20

一般工程 4

出発物質II : 227

精製 : 酢酸エチル / ペンタン ( 1 : 2 ) を溶離剤とするクロマトグラフィー

mp. : 168 - 170

<sup>13</sup>C NMR ( DMSO - d<sub>6</sub> ) : 192.0 , 150.7 , 146.4 , 143.6 , 142.8 , 131.9 , 131.6 , 125.9 , 125.6 , 124.9 , 123.0 , 118.1 , 116.6 , 116.3 , 115.4 , 112.4 , 64.3 , 63.9

実施例 404 - ( 2 - アミノフェニルアミノ ) - 2 , 4' - ジクロロベンゾフェノン ( 化合物 140 )

30

一般工程 4

出発物質II : 228

精製 : ジエチルエーテルからトリチュレーション

<sup>13</sup>C NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) : 193.7 , 149.2 , 142.9 , 139.3 , 136.3 , 134.1 , 132.3 , 131.4 , 128.7 , 127.7 , 127.4 , 126.9 , 125.4 , 119.2 , 116.4 , 115.1 , 112.0

実施例 414' - ( 2 - アミノフェニルアミノ ) - 2 , 4 - ジクロロベンゾフェノン ( 化合物 141 )

40

一般工程 4

出発物質II : 226

精製 : ジエチルエーテルからトリチュレーション

<sup>13</sup>C NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) : 192.3 , 151.1 , 142.8 , 137.8 , 135.8 , 132.7 , 132.1 , 129.8 , 129.8 , 127.7 , 127.0 , 126.9 , 126.7 , 125.3 , 119.1 , 116.4 , 113.3

実施例 424 - ( 2 - アミノフェニルアミノ ) - 4' - ( 1 - メチルブチルオキシ ) ベンゾフェノン ( 化合物 142 )

一般工程 4

50

出発物質II： 229

精製： 酢酸エチル / ペンタン (1 : 2) を溶離剤とするクロマトグラフィー

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 194.2, 161.4, 149.5, 142.8, 13  
2.5, 132.1, 130.7, 128.5, 127.2, 126.6, 126.2,  
119.1, 116.3, 114.8, 113.2, 73.7, 38.5, 19.7, 1  
8.7, 14.0

実施例 4 3

4 - (2 - アミノフェニルアミノ) - 3' - (トリフルオロメチル)ベンゾフェノン (化合物 143)

一般工程 4

10

出発物質II： 232

精製： 酢酸エチル / ペンタン (1 : 2) を溶離剤とするクロマトグラフィー

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 193.6, 150.5, 142.9, 139.6, 13  
2.9, 132.6, 130.7, 128.7, 127.9, 127.6, 127.0,  
126.9, 126.2, 125.6, 123.8, 119.2, 116.4, 113.  
3

実施例 4 4

4' - (2 - アミノフェニルアミノ) - 2, 3 -ジメトキシベンゾフェノン (化合物 144)

一般工程 4

20

出発物質II： 230

精製： メタノールから結晶化

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 194.3, 152.7, 150.4, 146.5, 14  
2.8, 135.1, 132.6, 128.1, 127.3, 126.8, 125.7,  
123.9, 120.3, 119.1, 116.3, 113.6, 113.1, 61.8  
, 55.9

実施例 4 5

4 - (2 - アミノフェニルアミノ) - 3' - ブトキシベンゾフェノン (化合物 145)

一般工程 4

出発物質II： 231

30

精製： 酢酸エチル / ペンタン (1 : 2) を溶離剤とするクロマトグラフィー

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 195.1, 159.0, 150.0, 142.8, 14  
0.1, 132.8, 129.0, 127.9, 127.3, 126.8, 125.9,  
122.0, 119.1, 118.3, 116.4, 114.8, 113.2, 67.9  
, 31.3, 19.2, 13.8

実施例 4 6

4 - (2 - アミノフェニルアミノ) - 4' - エトキシベンゾフェノン (化合物 146)

一般工程 4

出発物質II： 235

精製： 酢酸エチル / ペンタン (1 : 2) を溶離剤とするクロマトグラフィー

40

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 194.2, 162.0, 149.5, 142.8, 13  
2.5, 132.0, 131.0, 128.5, 127.2, 126.6, 126.2,  
119.1, 116.3, 113.8, 113.2, 63.7, 14.7

実施例 4 7

4' - (2 - アミノフェニルアミノ) - 3, 5 -ジクロロベンゾフェノン (化合物 147)

一般工程 4

出発物質II： 233

精製： エタノールから結晶化

<sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 190.4, 151.7, 143.7, 142.2,

50

134.1, 132.4, 130.3, 127.1, 126.3, 125.9, 124.4, 124.0, 116.3, 115.5, 112.6

実施例 4 84 - (2 - アミノフェニルアミノ) - 4' - ベンジルオキシベンゾフェノン (化合物 148)

一般工程 4

出発物質II : 234

精製 : エタノールから結晶化

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 194.1, 161.7, 149.6, 142.8, 136.4, 132.5, 132.0, 131.4, 128.7, 128.4, 128.2, 127.5, 127.2, 126.6, 126.1, 119.1, 116.3, 114.2, 113.2, 70.1

実施例 4 94' - (2 - アミノフェニルアミノ) - 3 - メトキシ - 4 - メチルベンゾフェノン (化合物 149)

一般工程 4

出発物質II : 237

精製 : 酢酸エチル / ペンタン (1 : 2) を溶離剤とするクロマトグラフィー

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 195.0, 157.7, 149.8, 142.8, 137.5, 132.7, 131.1, 129.8, 128.2, 127.3, 126.7, 126.0, 122.6, 119.1, 116.3, 113.2, 110.6, 55.4, 16.4

実施例 5 04 - (4 - アミノ - 2 - クロロフェニルアミノ) ベンゾフェノン (化合物 150)

一般工程 3

出発物質II : 236

精製 : 酢酸エチル / ペンタン (3 : 7) を溶離剤とするクロマトグラフィー

mp. : 133 - 134

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 8.25 (bs, 1H), 7.69 - 7.55 (m, 5H), 7.51 (m, 2H), 7.04 (d, 1H), 6.74 (d, 1H), 6.63 (m, 2H), 6.57 (dd, 1H), 5.40 (bs, 2H)

実施例 5 14 - (2 - アミノフェニルアミノ) - 4' - メトキシベンゾフェノン (化合物 151)

一般工程 4

出発物質II : 239

精製 : ジエチルエーテルからトリチュレーション

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 194.2, 162.5, 149.6, 142.8, 132.5, 132.0, 131.2, 128.4, 127.2, 126.6, 126.1, 119.1, 116.3, 113.4, 113.2, 55.4

実施例 5 24 - (2 - アミノフェニルアミノ) - 2 - クロロベンゾフェノン (化合物 152)

一般工程 4

出発物質II : 238

精製 : ジエチルエーテルからトリチュレーション

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 194.9, 148.9, 142.9, 137.9, 131.1, 132.9, 132.3, 130.0, 128.3, 127.9, 127.5, 126.8, 125.6, 119.2, 116.4, 115.1, 111.9

実施例 5 34 - (2 - アミノフェニルアミノ) - 3 - メチルベンゾフェノン (化合物 153)

一般工程 4

10

20

30

40

50

出発物質II : 240

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 195.4, 148.2, 142.9, 138.9, 13  
3.1, 131.4, 131.1, 129.6, 128.0, 127.6, 127.4,  
127.2, 126.0, 121.9, 119.2, 116.3, 111.2, 17.5

#### 実施例 5 4

4 - (2 - アミノフェニルアミノ) - 3' - フェニルベンゾフェノン(化合物 154)

一般工程 4

出発物質II : 242

精製 : 塩化メチレンを溶離剤とするクロマトグラフィー

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 195.1, 150.0, 142.8, 141.1, 14  
0.4, 139.4, 132.9, 130.1, 128.9, 128.6, 128.4,  
128.2, 127.9, 127.7, 127.4, 127.2, 126.8, 125.  
8, 119.2, 116.4, 113.2

#### 実施例 5 5

4 - (2 - アミノフェニルアミノ) - 2' - フェニルベンゾフェノン(化合物 155)

一般工程 4

出発物質II : 241

精製 : 塩化メチレンから結晶化

mp. : 195 - 196

<sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 194.9, 151.1, 143.5, 140.1,  
139.5, 139.5, 131.8, 129.8, 129.4, 128.4, 128.  
2, 127.7, 127.0, 126.9, 126.0, 125.8, 125.6, 12  
4.6, 116.3, 115.4, 112.3

#### 実施例 5 6

4 - (2 - アミノフェニルアミノ) - 2 - クロロ - 2' - メチルベンゾフェノン(化合物 156)

一般工程 4

出発物質II : 243

精製 : 酢酸エチル / ペンタン (1 : 4) を溶離剤とするクロマトグラフィー、次いでジ  
エチルエーテルからトリチュレーション

mp. : 113 - 116

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 196.5, 149.5, 142.9, 139.3, 13  
7.7, 135.2, 133.7, 131.2, 130.7, 129.5, 128.2,  
127.7, 126.9, 125.3, 119.2, 116.4, 115.3, 111.  
8, 20.4

#### 実施例 5 7

4 - (2 - アミノフェニルアミノ) - 4' - フェニルベンゾフェノン(化合物 157)

一般工程 4

出発物質II : 245

精製 : 塩化メチレンからトリチュレーション

mp. : 179 - 182

<sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 193.0, 151.0, 143.6, 142.8,  
139.1, 137.4, 132.1, 129.7, 129.0, 128.0, 126.  
8, 126.4, 126.0, 125.7, 125.3, 124.8, 116.3, 11  
5.4, 112.5

#### 実施例 5 8

4 - (2 - アミノ - 5 - ヒドロキシフェニルアミノ)ベンゾフェノン(化合物 158)

一般工程 3

出発物質II : 266

精製 : エーテルから塩酸塩として結晶化

10

20

30

40

50

m p . : > 240 (塩酸塩として)

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : (塩酸塩として) 9.98 (b s, 2H), 9.87 (b s, 2H), 9.01 (s, 1H), 7.75 - 7.59 (m, 5H), 7.54 (m, 2H), 7.28 (d, 1H), 7.05 (m, 2H) 6.91 (d, 1H), 6.61 (dd, 1H)

#### 実施例 5 9

##### 4 - (2 - アミノフェニルアミノ) - 2' - ヒドロキシベンゾフェノン (化合物 159)

一般工程 4

出発物質II : 247

精製 : ジエチルエーテルから結晶化

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 199.3, 162.7, 149.8, 142.9, 135.4, 133.1, 132.3, 128.0, 127.4, 126.8, 125.8, 119.7, 119.2, 118.4, 118.2, 116.4, 113.3

#### 実施例 6 0

##### 4 - (4 - アミノフェニルアミノ) - 2' - メチルベンゾフェノン (化合物 160)

一般工程 4

出発物質II : 246

精製 : 酢酸エチル / ペンタン (1 : 1) を溶離剤とするクロマトグラフィー、次いでジエチルエーテルからトリチュレーション

m p . : 143 - 144

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 196.9, 151.1, 143.9, 139.9, 135.8, 132.7, 130.9, 130.6, 129.3, 127.6, 125.4, 125.1, 115.9, 112.8, 19.7

#### 実施例 6 1

##### 4 - (2 - アミノフェニルアミノ) - 3' - シアノベンゾフェノン (化合物 161)

一般工程 4

出発物質II : 244

精製 : 酢酸エチル / ペンタン (1 : 1) を溶離剤とするクロマトグラフィー、次いで塩化メチレンからトリチュレーション

m p . : 146 - 149

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 192.6, 150.8, 142.9, 140.0, 134.5, 133.4, 133.0, 132.9, 129.2, 127.7, 127.0, 126.5, 125.4, 119.2, 118.2, 116.4, 113.4, 112.5

#### 実施例 6 2

##### 4 - (2 - アミノフェニルアミノ) - 2' - フェノキシメチルベンゾフェノン (化合物 162)

一般工程 4

出発物質II : 249

精製 : ジエチルエーテルからトリチュレーション

m p . : 156 - 159

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 195.9, 158.5, 150.5, 142.8, 138.4, 136.3, 132.9, 130.0, 129.3, 128.4, 128.2, 128.1, 127.5, 127.0, 126.8, 125.7, 120.9, 119.2, 116.4, 114.9, 113.2, 67.4

#### 実施例 6 3

##### 4 - (2 - アミノフェニルアミノ) - 2' - プロモベンゾフェノン (化合物 163)

一般工程 4

出発物質II : 250

m p . : 156 - 161

10

20

30

40

50

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 194.0, 150.9, 142.8, 141.5, 133.0, 132.9, 130.5, 128.6, 127.5, 127.0, 126.7, 125.4, 119.4, 119.1, 116.4, 113.3

実施例 6 4

4'-(2-アミノフェニルアミノ)-2',3',5',6'-テトラメチルベンゾフェノン(化合物 164)

## 一般工程 4

出発物質II: 251

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 199.7, 150.6, 142.8, 140.5, 133.0, 132.0, 131.4, 129.6, 128.6, 127.4, 126.9, 125.7, 119.1, 116.3, 113.4, 19.5, 16.3

実施例 6 5

4-(2-アミノフェニルアミノ)-2'-エチルベンゾフェノン(化合物 165)

## 一般工程 4

出発物質II: 248

精製: 酢酸エチル / ペンタン (1:2) を溶離剤とするクロマトグラフィー

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 197.1, 150.5, 142.8, 142.2, 139.4, 132.7, 129.5, 129.1, 128.4, 127.6, 127.4, 126.9, 125.7, 125.1, 119.1, 116.4, 113.2, 26.3, 15.8

実施例 6 6

4-(3-アミノフェニルアミノ)ベンゾフェノン(化合物 166)

## 一般工程 4

出発物質II: (化合物番号なし)

精製: 酢酸エチル / ペンタン (1:2) を溶離剤とするクロマトグラフィー

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 195.2, 148.2, 147.7, 141.7, 138.7, 132.7, 131.5, 130.3, 129.6, 128.5, 128.1, 114.6, 110.8, 110.3, 106.9

実施例 6 7

4-(4-アミノフェニルアミノ)-2'-ヒドロキシベンゾフェノン(化合物 167)

## 一般工程 4

出発物質II: (化合物番号なし)

精製: 酢酸エチル / ペンタン (1:4) を溶離剤とするクロマトグラフィー

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 199.1, 162.6, 150.5, 143.8, 135.2, 133.1, 132.4, 131.1, 127.3, 125.3, 119.8, 118.3, 118.1, 116.0, 112.8

実施例 6 8

4-(2-アミノフェニルアミノ)-2',3'-ジメチルベンゾフェノン(化合物 168)

## 一般工程 4

出発物質II: 253

精製: 酢酸エチル / ペンタン (1:4) を溶離剤とするクロマトグラフィー

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 197.3, 148.7, 142.9, 139.8, 135.9, 132.7, 131.1, 130.6, 129.3, 128.0, 127.7, 127.5, 127.3, 125.8, 125.1, 121.9, 119.2, 116.4, 111.3, 19.7, 17.5

実施例 6 9

4-(2-アミノフェニルアミノ)-3-メトキシ-2'-メチルベンゾフェノン(化合物 169)

## 一般工程 4

出発物質II： 252

精製： 酢酸エチル / ペンタン (1 : 2) を溶離剤とするクロマトグラフィー

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 197.1, 146.6, 142.9, 140.8, 13  
9.8, 135.8, 130.6, 129.3, 127.6, 127.5, 127.4,  
127.2, 126.9, 125.4, 125.0, 119.0, 116.2, 109.  
9, 109.6, 55.8, 7, 19.7

実施例 7 0

4 - (2 - アミノフェニルアミノ) - 2 - メトキシ - 2' - メチルベンゾフェノン (化合物 170)

メタノール (10ml) 中の 2 - メトキシ - 2' - メチル - 4 - (2 - ニトロフェニルアミノ) ベンゾフェノン (化合物 255、1.02g、2.8ミリモル) の溶液に、アルゴン雰囲気中、ギ酸アンモニウム (0.80g、13ミリモル) および 10% パラジウム / カーボン (0.16g) を加えた。反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。混合物を Celite (商標) で濾過し、減圧下に蒸発させた。残渣を水 (50ml) で処理し、塩化メチレン (2 × 50ml) で抽出した。有機相を乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、濾過し、減圧下に蒸発させて粗生成物を得た。それを更に、酢酸エチル / ペンタン (1 : 1) を溶離剤とするクロマトグラフィーにより精製した。

mp. : 122 - 125

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 196.5, 161.8, 151.4, 142.8, 14  
1.8, 135.9, 134.9, 130.5, 129.2, 127.9, 127.3,  
126.7, 125.8, 125.0, 119.1, 119.0, 116.4, 105.  
9, 97.0, 55.5, 19.9

実施例 7 1

4 - (2 - アミノフェニルアミノ) - 2' - t - プトキシベンゾフェノン (化合物 171)

2 - メトキシ - 2' - メチル - 4 - (2 - ニトロフェニルアミノ) ベンゾフェノン (化合物 255) の代わりに 2 - t - プトキシ - 4' - (2 - ニトロフェニルアミノ) ベンゾフェノン (化合物 256) を用い、実施例 7 0 の手順に従って、所望の化合物を得た。

精製： 酢酸エチル / ペンタン (1 : 2) を溶離剤とするクロマトグラフィー

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 195.7, 153.3, 149.9, 142.6, 13  
5.7, 132.5, 130.4, 129.4, 128.9, 127.1, 126.5,  
126.1, 123.0, 122.8, 119.1, 116.4, 113.1, 80.1  
, 28.9

実施例 7 2

4 - (2 - アミノフェニルアミノ) - 2 - クロロ - 2' - (トリフルオロメチル) ベンゾフェノン (化合物 172)

一般工程 4

出発物質II： 257

精製： 酢酸エチル / ペンタン (1 : 2) を溶離剤とするクロマトグラフィー

mp. : 128 - 129

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 192.8, 150.6, 143.0, 140.2, 13  
6.7, 135.3, 131.4, 129.8, 128.4, 128.0, 128.0,  
127.2, 126.8, 125.6, 124.7, 123.7, 119.2, 116.  
5, 115.5, 111.6

実施例 7 3

エチルN - (2 - (4 - (2 - メチルベンゾイル) - 3 - クロロフェニルアミノ) フェニル) カルバメート (化合物 173)

一般工程 6 (ただし、ヨウ化メチルの代わりにクロロギ酸エチルを使用)

出発物質 I : 156

精製： 酢酸エチル / ペンタン (1 : 4) を溶離剤とするクロマトグラフィー

10

20

30

40

50

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 196.6, 154.1, 149.1, 139.1, 13  
 8.0, 135.0, 133.5, 133.4, 131.3, 130.9, 130.5,  
 129.7, 129.2, 126.9, 126.0, 125.4, 124.9, 121.  
 7, 116.1, 112.5, 61.7, 20.5, 14.5

実施例 74

4'-(2-アミノフェニルアミノ)-3'-クロロ-4-メトキシ-2,6-ジメチルベンゾフェノン(化合物174)

一般工程 4

出発物質II: 259

精製：ジエチルエーテルから結晶化

mp. : 158-159

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 197.1, 159.6, 150.1, 142.9, 13  
 6.6, 136.0, 134.6, 134.0, 127.8, 127.2, 127.0,  
 125.0, 119.2, 116.4, 115.9, 113.1, 111.8, 55.1  
 , 20.0

実施例 75

4-(4-アミノフェニルアミノ)-2-クロロ-2'-メチルベンゾフェノン(化合物175)

一般工程 4

出発物質II: 261

精製：酢酸エチル/ペンタン(1:4)を溶離剤とするクロマトグラフィー

<sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 194.8, 151.2, 145.9, 139.8,  
 135.9, 134.0, 134.0, 130.8, 130.2, 128.3, 128.  
 1, 125.5, 124.6, 124.4, 114.5, 113.5, 110.5, 19  
 .5

実施例 76

4-(2-アミノフェニルアミノ)-2'-アリルオキシベンゾフェノン(化合物176)

一般工程 4

出発物質II: 254

精製：酢酸エチル/ペンタン(1:4、次いで1:2)を溶離剤とするクロマトグラフ  
イー

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 194.6, 155.9, 150.1, 142.7, 13  
 2.9, 132.5, 130.9, 130.2, 129.2, 128.7, 127.2,  
 126.6, 126.0, 120.7, 119.1, 116.9, 116.3, 113.  
 1, 112.9, 69.1

実施例 77

4-(2-アミノ-4-メチルフェニルアミノ)-2-クロロ-2'-メチルベンゾフェ  
ノン(化合物177)

一般工程 4

出発物質II: 260

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 195.7, 150.0, 142.9, 139.5, 13  
 7.9, 137.7, 135.3, 133.8, 131.2, 130.6, 129.5,  
 128.0, 127.3, 125.3, 122.5, 120.0, 116.9, 115.  
 1, 111.5, 21.2, 20.4

実施例 78

4-(2-アミノフェニルアミノ)-2-クロロ-2'-メトキシベンゾフェノン(化合  
物178)

一般工程 4

出発物質II: 262

10

20

30

40

50

精製： 酢酸エチル / ペンタン (1 : 2) を溶離剤とするクロマトグラフィー

m p . : 67 - 69

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 193.7, 158.1, 149.2, 142.8, 13  
5.0, 133.6, 132.5, 130.4, 129.9, 128.7, 127.5,  
126.7, 125.5, 120.5, 119.1, 116.4, 115.2, 111.  
8, 111.6, 55.9

#### 実施例 79

3 - アリル - 4' - (2 - アミノフェニルアミノ) - 2 - ヒドロキシベンゾフェノン (化合物 179)

一般工程 4

10

出発物質II : 258

精製： 酢酸エチル / ペンタン (1 : 9) を溶離剤とするクロマトグラフィー

<sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 197.5, 158.1, 151.2, 143.8,  
136.4, 134.6, 132.2, 130.2, 128.3, 126.2, 125.  
9, 125.5, 124.8, 120.7, 118.5, 116.5, 116.0, 11  
5.5, 112.5, 33.2

#### 実施例 80

4' - (2 - アミノフェニルアミノ) - 2' - クロロ - 2,4,5 - トリフルオロベンゾフェノン (化合物 180)

一般工程 4

20

出発物質II : 263

精製： 酢酸エチル / ペンタン (1 : 3) を溶離剤とするクロマトグラフィー

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 184.3, 154.9, 151.1, 147.5, 14  
7.0, 143.0, 136.5, 134.8, 128.1, 127.3, 125.7,  
124.4, 120.7, 119.2, 118.4, 116.5, 115.5, 112.  
0, 111.4

#### 実施例 81

2,2,2 - トリフルオロ - N - (2 - (4 - (2 - メチルベンゾイル) - 3 - クロロフェニルアミノ)フェニル)アセトアミド (化合物 181)

塩化メチレン (10ml) 中の 4 - (2 - アミノフェニルアミノ) - 2 - クロロ - 2' - メチルベンゾフェノン (化合物 156、1.0g、3.0ミリモル) およびピリジン (0.4ml、4.5ミリモル) の冷 (氷 / 水) 溶液に、無水トリフルオロ酢酸 (0.46ml、1.1ミリモル) を加えた。30分間攪拌後、反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチル (2 × 50ml) で抽出した。有機相を乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、濾過し、蒸発させて、ほぼ純粋な生成物を得た。

30

精製： 酢酸エチル / ペンタン (1 : 2) を溶離剤とするクロマトグラフィー

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 196.8, 155.2, 148.5, 138.6, 13  
8.2, 134.9, 133.3, 131.8, 131.4, 131.2, 130.9,  
130.2, 129.9, 127.6, 127.3, 126.4, 125.4, 122.  
9, 116.5, 15.6, 112.9, 20.5

40

#### 実施例 82

4 - (2 - アミノフェニルアミノ) - 2 - クロロ - 2',6' -ジメチルベンゾフェノン (化合物 182)

一般工程 4

出発物質II : 264

精製： 酢酸エチル / ペンタン (1 : 4) を溶離剤とするクロマトグラフィー

m p . : 139 - 140

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 197.2, 150.4, 142.9, 141.1, 13  
6.3, 135.0, 134.2, 128.6, 127.9, 127.6, 127.1,  
126.0, 124.8, 119.1, 116.4, 116.1, 111.7, 19.5

50

実施例 8 3

4 - ( 2 - アミノフェニルアミノ ) - 2 - クロロ - 4 ' - フルオロ - 2 ' - メチルベンゾフェノン ( 化合物 183 )

一般工程 4

出発物質 II : 265

精製 : 酢酸エチル / ペンタン ( 1 : 3 ) を溶離剤とするクロマトグラフィー

m p . : 152 - 154

$^{13}\text{C}$  NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) : 195.3, 163.9, 149.5, 142.9, 14  
1.5, 135.4, 135.0, 133.4, 132.3, 128.4, 127.7,  
126.9, 125.3, 119.2, 118.1, 116.4, 115.3, 112.  
3, 111.9, 20.7

実施例 8 4

3 - ( 2 - ( 4 - ( 2 - メチルベンゾイル ) - 3 - クロロフェニルアミノ ) フェニル ) - 1 , 1 - ジメチル尿素 ( 化合物 184 )

N, N - ジメチルホルムアミド ( 20 ml ) 中の 4 - ( 2 - アミノフェニルアミノ ) - 2 - クロロ - 2 ' - メチルベンゾフェノン ( 化合物 156、1.2 g、3.5 ミリモル ) ジメチルカルバミルクロリド ( 0.32 ml、3.5 ミリモル ) および炭酸カリウム ( 1.0 g、7 ミリモル ) の混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を水 ( 100 ml ) に注ぎ、酢酸エチル ( 3 × 75 ml ) で抽出した。有機相を乾燥 ( MgSO<sub>4</sub> ) し、濾過し、減圧下に蒸発させて粗生成物を得た。粗生成物を、酢酸エチル / ペンタン混合物 ( 1 : 9 ないし 1 : 1 ) を用いるフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。ジエチルエーテル / ペンタン ( 1 : 1 ) からトリチュレートして、純粋な標記化合物を得た。

$^{13}\text{C}$  NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) : 196.3, 150.9, 149.9, 139.8, 13  
8.8, 136.6, 136.4, 133.1, 132.3, 132.0, 131.6,  
131.0, 129.1, 127.6, 127.3, 125.7, 123.8, 123.  
4, 112.7, 109.0, 38.8, 37.1, 21.3

実施例 8 5

4 - ( 2 - ( n - プチルアミノ ) フェニルアミノ ) ベンゾフェノン ( 化合物 185 )

一般工程 6 ( ただし、イソプロパノール中の臭化 n - プチルを還流下に使用 )

出発物質 I : 101

30

精製 : 酢酸エチル / ペンタン ( 3 : 7 ) を溶離剤とするクロマトグラフィー

m p . : 88 - 93

$^1\text{H}$  NMR ( DMSO - d<sub>6</sub> ) : 8.03 ( bs, 1 H ), 7.69 - 7.55 ( m, 5 H ), 7.51 ( m, 2 H ), 7.07 ( m, 2 H ), 6.76 - 6.66 ( m, 3 H ), 6.60 ( m, 1 H ), 4.75 ( t, 1 H ), 3.07 ( q, 2 H ), 1.51 ( m, 2 H ), 1.33 ( m, 2 H ), 0.88 ( t, 3 H )

実施例 8 6

N - ( 4 - ベンゾイルフェニル ) - N , N ' - 1 , 2 - フェニレン - ジ ( 2 , 2 , 2 - ト   
リフルオロアセトアミド ) ( 化合物 186 )

塩化メチレン ( 10 ml ) 中の 4 - ( 2 - アミノフェニルアミノ ) ベンゾフェノン ( 化合物 101、0.29 g、1.0 ミリモル ) およびピリジン ( 0.25 ml、3.0 ミリモル ) の溶液に、無水トリフルオロ酢酸 ( 0.30 ml、2.2 ミリモル ) を加えた。室温で 45 分間攪拌後、反応混合物を減圧下に蒸発させた。残渣を水 ( 10 ml ) からトリチュレートして結晶化させ、濾過して、標記化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( DMSO - d<sub>6</sub> ) : 11.5 - 11.1 ( bs, 1 H ), 7.95 - 7.37 ( m, 13 H )

実施例 8 7

2 , 2 , 2 - トリフルオロ - N - ( 2 - ( 4 - ベンゾイルフェニルアミノ ) フェニル ) アセトアミド ( 化合物 187 )

4 - ( 2 - アミノフェニルアミノ ) - 2 - クロロ - 2 ' - メチルベンゾフェノン ( 化合物

40

50

156) の代わりに 4 - (2 - アミノフェニルアミノ) ベンゾフェノン(化合物101)を用い、実施例81の手順に従って、所望の化合物を得た。

精製：ジエチルエーテルからトリチュレーション

m p . : 187 - 191

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 10.80 (b s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.71 - 7.58 (m, 5H), 7.53 (m, 2H), 7.43 (m, 2H), 7.33 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 6.93 (m, 2H)

#### 実施例88

#### 1 - (2 - (4 - ベンゾイルフェニルアミノ) フェニル) - 3 - n - プロピル尿素(化合物188)

トルエン(10ml)中の4 - (2 - アミノフェニルアミノ) ベンゾフェノン(化合物101、0.58g、2ミリモル)の溶液に、n - プロピルイソシアネート(0.23ml、2.4ミリモル)を加えた。反応混合物を蒸気浴上で4時間加熱した。反応混合物を室温に冷却後、生成した沈殿を濾取し、トルエンで洗った。粗生成物を熱イソプロパノールに溶解し、冷却して晶出させて標記化合物を得た。

m p . : 167 - 169

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 8.25 (s, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.70 - 7.56 (m, 5H), 7.51 (m, 2H), 7.81 (m, 1H), 7.12 (m, 1H), 6.97 (m, 1H), 6.75 (m, 3H), 3.02 (q, 2H), 1.41 (m, 2H), 0.85 (t, 3H)

#### 実施例89

#### N - (2 - (4 - ベンゾイルフェニルアミノ) フェニル) ホルムアミド(化合物189)

ギ酸エチル(5.0ml、63ミリモル)中の4 - (2 - アミノフェニルアミノ) ベンゾフェノン(化合物101、0.29g、1.0ミリモル)の溶液を、16時間還流させた。反応混合物を減圧下に蒸発させ、酢酸エチルに溶解した。溶液を濾過し、減圧下に蒸発させた。残渣をジエチルエーテルの添加により晶出させて、純粋な標記化合物を得た。

m p . : 122 - 124

<sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 194.6, 144.0, 143.1, 139.3, 136.8, 135.6, 132.8, 132.5, 131.5, 129.6, 128.6, 123.7, 123.0, 122.8, 120.1, 110.9

#### 実施例90

#### クリーム製剤

4 - (2 - アミノフェニルアミノ) ベンゾフェノン(化合物101、10g)をジエチレングリコールモノエチルエーテル(350g)に溶解し、蒸留水(350g)を加えた。メチルパラベン(1g)およびプロピルパラベン(0.2g)をフェノキシエタノール(6g)に溶解した。この溶液を、先の化合物101溶液と混合した。パラフィン油(183g)、セトステアリルアルコール(50g)およびARLACEL(商標)(50g)を、70~80で容器内で溶融した。上記混合溶液も同様に60~70に加熱し、高速攪拌下に溶融油相にゆっくり加えた。均質化した成分を室温に冷却した。

10

20

30

---

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 11/06
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/00
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 17/06
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/02
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00
C 0 7 C 229/18 (2006.01)	A 6 1 P 29/00 101
C 0 7 C 229/56 (2006.01)	C 0 7 C 229/18
C 0 7 C 229/60 (2006.01)	C 0 7 C 229/56
C 0 7 C 233/43 (2006.01)	C 0 7 C 229/60
C 0 7 C 251/48 (2006.01)	C 0 7 C 233/43
C 0 7 C 255/58 (2006.01)	C 0 7 C 251/48
C 0 7 C 271/28 (2006.01)	C 0 7 C 255/58
C 0 7 C 275/40 (2006.01)	C 0 7 C 271/28
C 0 7 C 311/08 (2006.01)	C 0 7 C 275/40
C 0 7 C 311/21 (2006.01)	C 0 7 C 311/08
C 0 7 C 323/31 (2006.01)	C 0 7 C 311/21
	C 0 7 C 323/31

(72)発明者 ラクリン ,スクネア  
デンマーク、デエカー 2970ヘルショルム、スロツツバッケン125番

審査官 富永 保

(56)参考文献 Chemical Abstracts,vol.45,abs.no.9031b-i,9032a-e

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B名)

CAplus(STN)

REGISTRY(STN)