

# 新規 CRF<sub>1</sub> 受容体拮抗剤のデザインと リード化合物創出

武田 邦稔



# 目次

序章.....	1
<b>第一章 ファーマコフォア解析と分子設計 1（6-6 縮環リンカータイプの創出）</b>	
第一節 序説.....	3
第二節 6-6 縮環リンカータイプの合成.....	5
第三節 結果と考察.....	8
第四節 第一章まとめ .....	13
<b>第二章 分子設計 2（6-6 縮環直結タイプの創出）</b>	
第一節 序説.....	14
第二節 6-6 縮環直結タイプの合成.....	16
第三節 結果と考察.....	20
第四節 第二章まとめ.....	24
<b>第三章 6-6 縮環直結タイプの溶解性改善へ向けて</b>	
第一節 序説.....	25
第二節 6-6 縮環直結タイプの各置換位置における誘導体化.....	26
第三節 結果と考察.....	31
第四節 第三章まとめ.....	42
<b>終章.....</b>	<b>43</b>
<b>実験の章</b>	
第一節 合成.....	44
第二節 薬理.....	92
第三節 物性.....	94
第四節 薬物動態.....	95
<b>略号リスト.....</b>	<b>96</b>
<b>参考文献.....</b>	<b>98</b>
<b>謝辞 .....</b>	<b>100</b>



## 序章

現代社会がストレス社会と言われていることから明らかなように、蔓延するストレスが社会全体の1つの大きな問題となっている。また、ストレスと疾患の関係性についても様々な研究がなされており、ストレス疾患と呼ばれる疾患の罹患率も上昇傾向にあると言われている。例えば、ストレス疾患の1つであるうつ・躁うつ病の罹患率は、厚生労働省の「患者調査」によると、2002年10月711千人、2005年10月924千人、2008年10月1041千人（日本国内総患者数）と近年上昇していることはデータからも明らかである。さらに、厚生労働省が2010年に発表した統計によると、うつ病や自殺による日本の経済的損失は2兆7000億円にのぼると試算されている。このような社会的な視点からも、うつ病などへの対策が急務であるといえる。同様の傾向が世界の国々でも見られており、うつ病やその他のストレス疾患とどのように向き合い治療していくかが、世界全体の大きな問題となっていると言っても過言ではないだろう。では、うつ病の治療法はどのようなものが存在しているのだろうか。それは、薬物療法、食事療法、生活習慣の見直し、カウンセリングやアートセラピーといった心理療法など多岐にわたっている。ことに薬物療法に限っていえば、うつ病治療の第一選択薬としてSSRIs (selective serotonin reuptake inhibitors) が広く用いられている。SSRIはセロトニンを放出するシナプスのセロトニントランスポーターに選択的に作用することで、セロトニンが再取り込みされるのを阻害する。これにより、セロトニン濃度がある程度高く維持され薬効発現に至るというメカニズムの薬剤であるが、そもそもの薬効が弱いこと、服薬を始めてから効果が現れるまで時間がかかること、ならびに長期間投与による性機能障害や体重増加といった副作用報告もあり、うつ病に対する薬物治療のアンメット・メディカルニーズは高いと言える<sup>[1]</sup>。こういった背景からも、うつ病の新たな治療薬開発に対する社会の期待は大きいと考えられる。

私は、うつ病に代表されるストレス疾患に対する薬物治療の新たな可能性として、コルチコトロピン放出因子 (CRF, corticotropin-releasing-factor) に着目した。CRFは1981年Valeらによって羊の下垂体前葉細胞から抽出された41アミノ酸からなるペプチド性ホルモンである<sup>[2]</sup>。主に脳下垂体前葉からのACTH (副腎皮質刺激ホルモン、adrenocorticotrophic hormone) 放出に関与しており、HPA axis (視床下部・下垂体・副腎皮質系、hypothalamo-pituitary-adrenal axis) 機能調節の中心的役割を果たしていることが知られている<sup>[2]</sup>。CRF受容体は、1型、2型が知られており、共にGたんぱく質共役型の7回膜貫通型受容体である<sup>[3]</sup>。その中で、CRF<sub>1</sub>受容体は下垂体前葉をはじめとする中枢神経系に多く発現していることが知られている<sup>[4]</sup>。近年、CRFならびにCRF<sub>1</sub>受容体に関しては、数多くの研究機関が研究を行っており、うつ病および不安障害との関係性について以下に示す様々なデータが報告されている。

- ・ CRF<sub>1</sub>受容体ノックアウトマウスおよびノックダウンマウスの表現系では、抗不安作用が確認されている<sup>[5]</sup>

- ・ CRF をげっ歯類動物に icv (intraventricular, 脳室内) 投与するとナチュラルストレッサーに晒された時と同様の行動的・生理的な効果が現れる<sup>[6]</sup>
- ・ うつ病患者の脳脊髄液中の CRF 濃度が上昇している<sup>[7]</sup>
- ・ 自殺者剖検脳において CRF 受容体量の減少が観察されている<sup>[8]</sup>

これらのデータは、CRF が通常よりも高い濃度で存在していることが、うつ病や不安障害の原因となっているのではないかという仮説を支持するものであり、CRF<sub>1</sub> 受容体拮抗剤がそれらの疾患に対する魅力的なターゲットになり得る可能性を示唆している。

CRF<sub>1</sub> 受容体拮抗剤の開発研究は多数の研究機関で行われており、既に数多くの化合物が報告されている。代表的な化合物を図 1 に示すが、R121919<sup>[9]</sup>, CP-154526<sup>[10]</sup>, DMP696<sup>[11]</sup>, CP-316311<sup>[12]</sup>の非臨床試験結果は、CRF<sub>1</sub> 受容体拮抗剤の不安やうつ症状に対する有効性を示すデータであった。一方で、ヒトでの臨床試験結果は不明瞭な点も多い。R121919 はフェーズ臨床試験において抗不安作用および抗うつ作用が確認されているのに対し<sup>[13]</sup>、CP-316311 は抗うつ作用が確認されていない<sup>[14]</sup>。(R121919 は肝毒性により臨床試験を中止している)

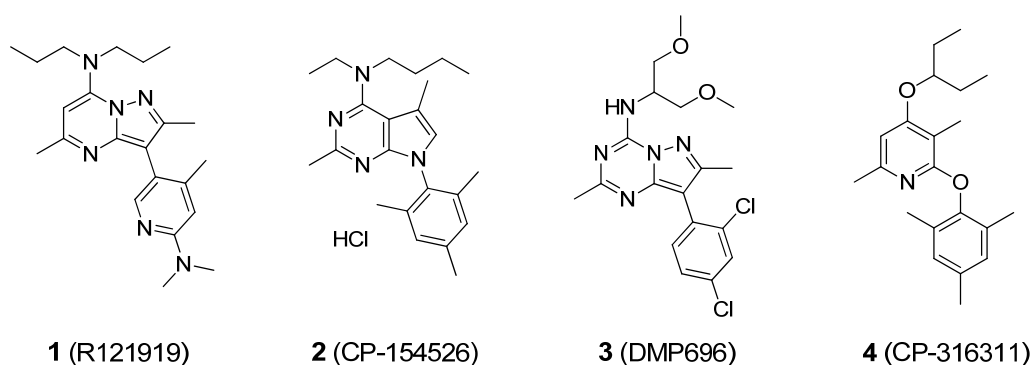


図 1 代表的な CRF<sub>1</sub> 受容体拮抗剤

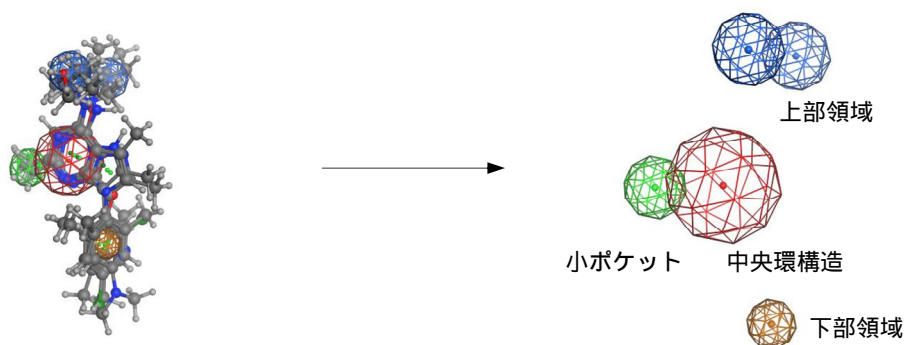
これらの結果は、ヒトにおける CRF、CRF<sub>1</sub> 受容体、ならびに CRF<sub>1</sub> 受容体拮抗剤の更なる作用解明が必要であることを示唆している。当然のことではあるが、それらの作用解明のためには、構造的多様性に富む CRF<sub>1</sub> 受容体拮抗剤が必要と考えられる。しかし、図 1 に示す構造から明らかなように、これまで数多くの研究機関から報告されている CRF<sub>1</sub> 受容体拮抗剤は共通する狭い構造的特徴に制限され、新規 CRF<sub>1</sub> 受容体拮抗剤の開発研究は閉塞感に苛まれている<sup>[15]</sup>。そこで、私は構造的多様性に富む新たな CRF<sub>1</sub> 受容体拮抗剤を創出することを目的とし、本研究に着手した。

# 第一章 ファーマコフォア解析と分子設計 1

## ( 6-6 縮環リンカータイプの創出 )

### 第一節 序説

既存の CRF<sub>1</sub> 受容体拮抗剤は、図 1 ( 序章 ) に示すとおり、ジアルキルアミンなどが占める上部領域と種々の芳香環が占める下部領域を中央の環がつなぐ構造を有している化合物が多い。また、その上部領域と下部領域の位置、ならびに中央環構造に対する側鎖の導入位置は共通している。このことから、CRF<sub>1</sub> 受容体に対する強い拮抗作用を有する化合物を得るためには、満たすべき厳格な構造要件 ( ファーマコフォア ) が存在すると推察される。そこで、既存の CRF<sub>1</sub> 受容体拮抗剤の詳細な構造解析を行い、それらに共通するファーマコフォアを抽出することを最初に行った。まず、統合計算化学システムソフトウェア MOE (Molecular Operating Environment, Ryoka System Inc.) を用いて図 1 に示した既知 4 種類の CRF<sub>1</sub> 受容体拮抗剤の最安定配座の重ね合わせを行った。結果、予想通り、これらの化合物はよく重なり合っていることが確認された。次に、各化合物が共通に持つ構造的特徴を抽出し、CRF<sub>1</sub> 受容体拮抗剤に必須なファーマコフォアと設定した ( 図 2 )。



既知の CRF<sub>1</sub> 受容体拮抗剤 1, 2, 3, 4 の重ね合わせ

抽出したファーマコフォア

図 2 ファーマコフォア解析

実際に 4 つのファーマコフォアを設定した。それらは、上部領域を占有するジアルキルアミンなどの脂溶性部位、下部領域を占有する芳香環部位、中央環構造を占有する芳香環部位、そしてその近傍にある小ポケット ( 脂溶性部位 ) である。また、図 1 に示した化合物はこの 4 つのファーマコフォアを満たすために、図 3 ( 左 ) に示すような共通のコンセプトの基に分子設計されていることが明確に示された。それは、中央環構造である 6 員芳香環の 1 位と 3 位から上部領域と小ポケットへ向けて側鎖を導入し、5 位から 1 原子挟んで下部領域へアプローチするというもの

である。現在までに数多くの研究機関から CRF<sub>1</sub> 受容体拮抗剤の探索・開発研究が報告されているが、図 3（左）に示すコンセプトの基に分子設計された化合物がほとんどであり、その同一のコンセプトが故に構造的多様性に富む新規 CRF<sub>1</sub> 受容体拮抗剤の開発研究は閉塞感が漂っている<sup>[15]</sup>。そういった現状を打破し、構造的多様性に富む新規 CRF<sub>1</sub> 受容体拮抗剤を開発するためには、分子設計の新たなコンセプトが求められると私は考えた。メディシナルケミストが新規化合物をデザインする際に、その根底にある基本コンセプトが最も重要となるからである。さらに、ファーマコフォアに対する *in silico* ドッキングシミュレーションを行うことで、新たに着想する分子設計の妥当性を効率的に判断することにした。図 2 にて規定した 4 つのファーマコフォアを空間的に全て占有し、且つ既存構造とは異なる化合物を見出すために、種々の分子設計を行った結果、図 3（右）に示すような発想に至った。つまり、6-6 縮環構造を中央の環とし、適切な位置から置換基を伸ばせば設定したファーマコフォアを全て満たすことが可能ではないかと考えた。具体的な構造としてキノキサリン誘導体 10a をデザインし、ファーマコフォアに対するドッキングシミュレーションを行った。結果、予想通り 4 つのファーマコフォアを全て満たすことが確認された（図 4）。この結果を受け、化合物 10a を実際に合成し、その薬理活性を測定し、それに基づき 6-6 縮環リンカータイプの構造活性相関を検討することとした。

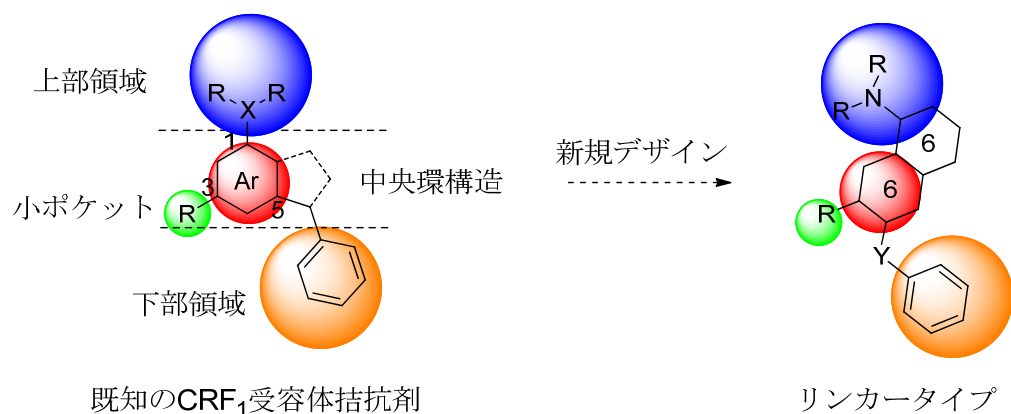


図 3 分子設計のコンセプト（第一章）

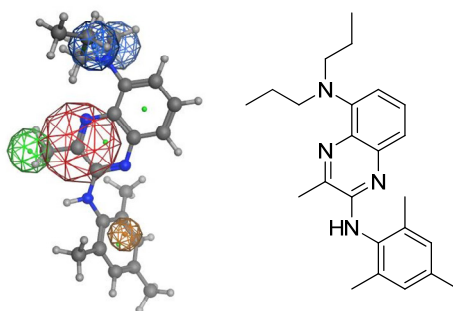
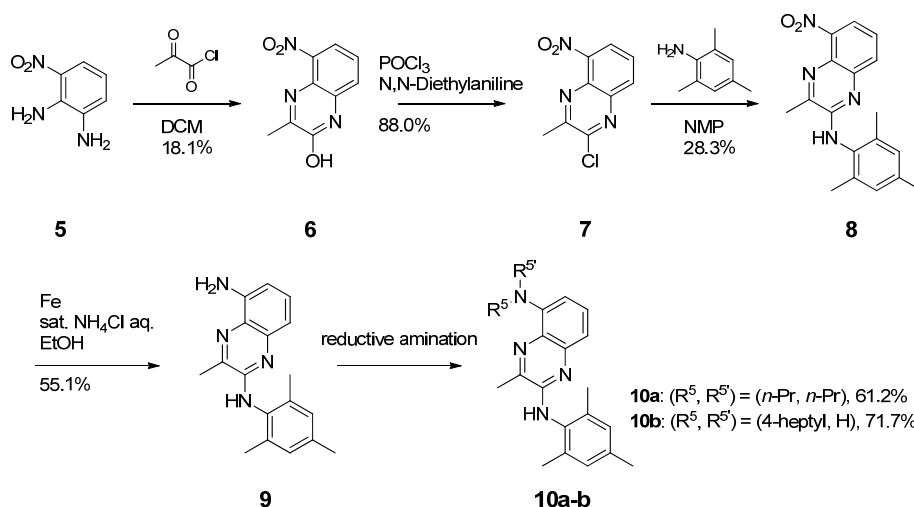


図 4 化合物 10a のシミュレーション



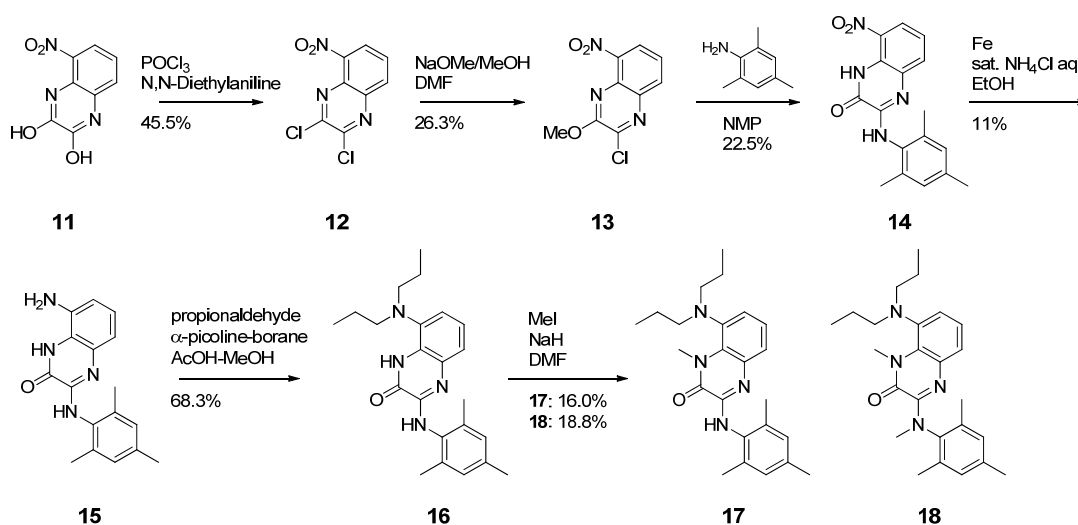
## 第二節 6-6 縮環リンカータイプの合成

キノキサリン化合物 10a-10b の合成をスキーム 1 に示す。3-ニトロ-*o*-フェニレンジアミン (5) に対し、ピルビン酸クロリドを縮合させることにより化合物 6 を得た。オキシ塩化リンを用い塩素化することで化合物 7 へ導いた後、NMP 中 150 °C において 2,4,6-トリメチルアニリンと反応させることによって化合物 8 を得た。電解鉄粉を用い化合物 8 のニトロ基を還元した後、対応するアルデヒドおよびケトンとの還元的アミノ化によって化合物 10a-b まで導いた。



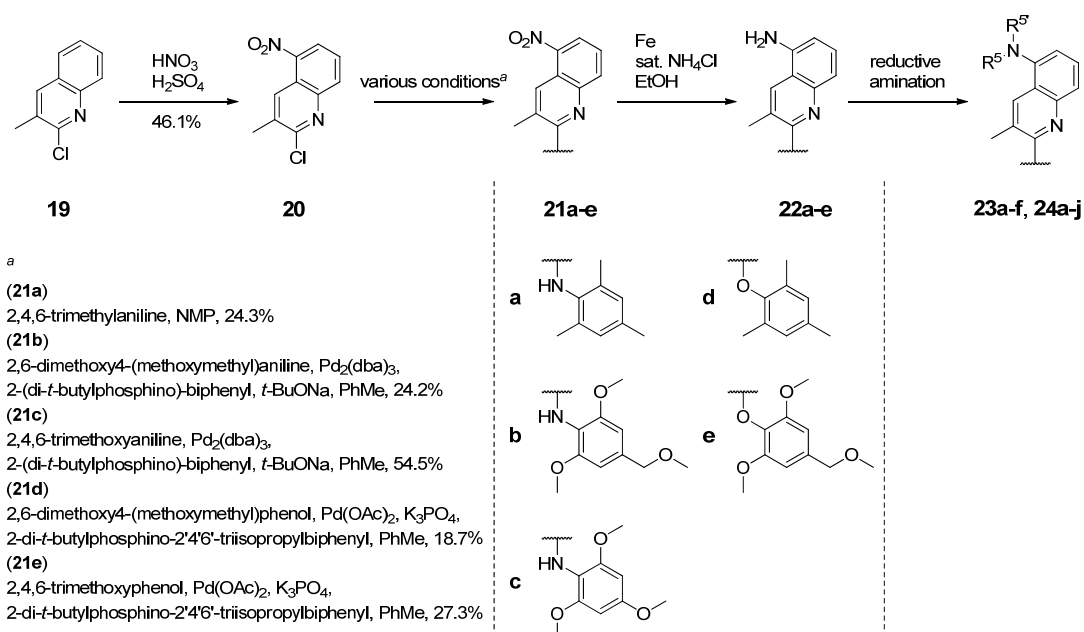
スキーム 1 キノキサリン誘導体 10a-b の合成

キノキサリノン化合物 16-18 の合成をスキーム 2 に示す。市販されている 5-ニトロ-1,4-ジヒドロキノキサリン-2,3-ジオン (11) をオキシ塩化リンを用い塩素化し化合物 12 へ導いた後、DMF 中ナトリウムメトキシドと反応させ化合物 13 を得た。続く 2,4,6-トリメチルアニリンとの縮合反応中、メトキシキノキサリン部位の脱メチル化が同時に進行し化合物 14 を得た。化合物 14 のニトロ基を還元した後、 $\alpha$ -ピコリンボラン存在下、プロピオンアルデヒドとの還元的アミノ化を行い化合物 16 まで導いた。なお、化合物 15 において NOESY を測定し、2,4,6-トリメチルアニリンの位置を決定した (実験の章、図 15)。得られた化合物 16 に対し水酸化ナトリウム存在下、ヨードメタンを反応させメチル化を行うことで、モノメチル体 17 およびジメチル体 18 の混合物を得た。それらの混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで化合物 17 および化合物 18 を得た。

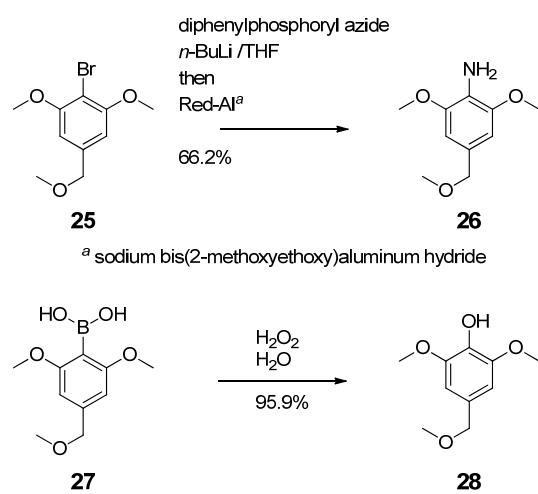


スキーム2 キノキサリノン誘導体 16, 17, 18 の合成

最後に、キノリン化合物 23a-f, 24a-j の合成をスキーム 3 に示す。市販されている 2-クロロ-3-メチルキノリン (19) に対し、硫酸溶媒中硝酸を作用させニトロ化を行い化合物 20 を得た。化合物 20 のニトロ基の位置は、実験の章 (図 15) に示した方法で決定した。化合物 20 に対し、種々のアニリンならびにフェノールユニットをカップリングさせることで化合物 21a-e へ導いた。化合物 21a-e のニトロ基を還元し 22a-e を得た後、対応するアルデヒドおよびケトンとの還元的アミノ化を行い、化合物 23a-f, 24a-j を得た。なお、2,6-ジメトキシ-4-メトキシメチルアニリンおよび 2,6-ジメトキシ-4-メトキシメチルフェノールはスキーム 4 に記載した方法で合成した。



スキーム3 キノリン誘導体 23a-f, 24a-j の合成

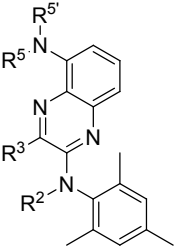
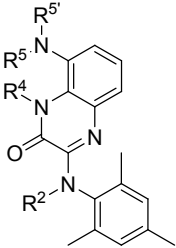


スキーム 4 化合物 **26**, **28** の合成

### 第三節 結果と考察

CRF<sub>1</sub> 受容体に対する CRF 結合阻害活性を評価する系（受容体結合実験, [<sup>125</sup>I] CRF の結合阻害活性）を用い、化合物の活性評価を行った。化合物 10a は、強力な CRF 結合阻害活性（IC<sub>50</sub> = 155 nM）を有することが確認された（表 1）。この結果を受け、本キノキサリン化合物系統の更なる活性の向上を目指し、各置換部位における構造活性相関を把握することとした。まず、キノキサリンの R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> ならびに C<sub>5</sub> 位に連結するアミン部位（R<sup>5</sup>, R<sup>5'</sup>）の変換を行い、活性の挙動を探った。具体的には、表 1 の化合物 10b-18 に対応する誘導体を合成し評価した。

表 1 構造活性相関（キノキサリン誘導体）

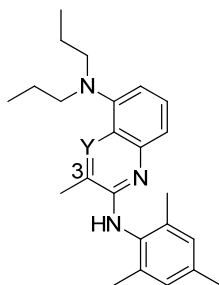
							
		キノキサリン		キノキサリノン			
No.	系統	R <sup>5</sup>	R <sup>5'</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>2</sup>	CRF 結合阻害 活性 IC <sub>50</sub> (nM)
10a	キノキサリン	<i>n</i> -Propyl	<i>n</i> -Propyl	Me	-	H	155
10b	キノキサリン	4-Heptyl	H	Me	-	H	197
16	キノキサリノン	<i>n</i> -Propyl	<i>n</i> -Propyl	-	H	H	100
17	キノキサリノン	<i>n</i> -Propyl	<i>n</i> -Propyl	-	Me	H	672
18	キノキサリノン	<i>n</i> -Propyl	<i>n</i> -Propyl	-	Me	Me	>1000

結果、化合物 10a と 10b の比較からジアルキルアミン部位は 2 級アミン、3 級アミンともに活性を維持することが明らかになった。また、化合物 16 の結果からキノキサリノンに変換されても高活性を維持することも明らかとなった。しかし、R<sup>4</sup> にメチルを導入した化合物 17 は化合物 16 と比較して大幅な活性減弱傾向となった。また化合物 17 の R<sup>2</sup> にメチルを導入すると更に活性が減弱化することが分かった (18)。R<sup>4</sup>, R<sup>2</sup> へのメチル基の導入は、それぞれ上部領域のジアルキルアミン部位、下部領域のメシチレン部位の立体配座に大きな影響を与えることが推定される。図 4 に示したシミュレーション結果より、これらの立体配座はファーマコフォアを満たす上で重要な因子であることは明らかである。つまり、R<sup>4</sup>, R<sup>2</sup> へメチル基を導入することで、それぞれジアルキルアミン部位、メシチレン部位の立体配座が大きく変化し、ファーマコフォアを満

たさなくなったため、化合物 17 と化合物 18 では大幅な活性減弱化が認められたと考察した。

次に、中央の環構造の変換を行った。具体的にはキノリン化合物 23a を合成し、キノキサリン化合物 10a との活性の比較を行った（表 2）。

表 2 構造活性相関（中央環構造の変換）

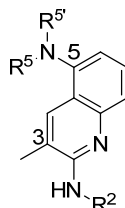


No.	Y	CRF 結合阻害活性 IC <sub>50</sub> (nM)
10a	N	155
23a	C	88

化合物 10a の C<sub>3</sub> 位に隣接する原子 (Y) を窒素原子から炭素原子に変換することで、少なからずジアルキルアミン部位のコンフォメーションが影響を受けることが予想され、それに伴う活性変化を検証することが目的であった。結果、化合物 23a へ変換することによって 2 倍程度活性が向上することが明らかとなった。これは、Y においては炭素原子 (CH) の方が窒素原子よりもジアルキルアミン部位に好ましい影響を与えられられるため、今後キノリンを中央の環に固定し、側鎖の変換を行うこととした。

続いて、ジアルキルアミン部位の変換を行い、構造許容性を探ることとした（表 3、化合物 23b-23d）。ジプロピルアミノ基をジシクロプロピルメチルアミノ基に変換しても高活性を維持することが分かった (23b)。しかし、化合物 23b の 1 つのシクロプロピルメチル基を 4-テトラヒドロピラニルメチル基に変換すると大幅な活性減弱となった (23c)。一方、メチレンを 1 つ除いた直結の 4-テトラヒドロピラニル基を有する化合物 23d は高活性を示した。この結果は、C<sub>5</sub> 位におけるジアルキルアミン部位の構造許容性の狭さを示唆していると考えられる。ジアルキルアミン部位の変換検討の結果、ジプロピルアミノを有する化合物 23a と比較して同程度の活性を示す化合物 (23b, 23d) を見出すことができた。

表 3 構造活性相関（窒素リンカーシリーズ）



No.	R <sup>5</sup>	R <sup>5'</sup>	R <sup>2</sup>	活性 <sup>a</sup>
<b>23a</b>	<i>n</i> -Propyl	<i>n</i> -Propyl	2,4,6-Trimethyphenyl	88
<b>23b</b>	Cyclopropylmethyl	Cyclopropylmethyl	2,4,6-Trimethyphenyl	75
<b>23c</b>	Cyclopropylmethyl	CH <sub>2</sub> -4-THP	2,4,6-Trimethyphenyl	742
<b>23d</b>	Cyclopropylmethyl	4-THP	2,4,6-Trimethyphenyl	90
<b>23e</b>	<i>n</i> -Propyl	<i>n</i> -Propyl	2,6-Dimethoxy-4-methoxymethylphenyl	472
<b>23f</b>	<i>n</i> -Propyl	<i>n</i> -Propyl	2,4,6-Trimethoxyphenyl	>1000

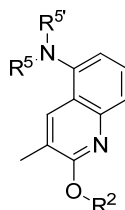
<sup>a</sup> CRF 結合阻害活性 IC<sub>50</sub> (nM)

次に、下部領域のメシチレン部位の変換を行うこととした。これまで下部領域に用いてきたメシチル基は全て炭素原子から構成されていることから明らかであるが、非常に脂溶性が高い置換基であることが知られている。実際に、脂溶性を表すパラメータの1つである ClogP 値を Daylight の計算ツール (version: 4.94) を用いて計算すると、化合物 **23a** の ClogP は 9.17 という非常に高い値を示すことが確認された。今後、合成展開をしていく際にこの高い脂溶性が大きな問題となることが明らかであったため、メシチル基をより脂溶性の低い置換基に変換することとした。具体的には、酸素原子を導入した 2,6-ジメトキシ-4-メトキシメチルフェニル基、ならびに 2,4,6-トリメトキシフェニル基への変換を試みた。ジアルキルアミン部位は、高活性を示すジプロピルアミノ基として ClogP を計算すると 7.45 (**23e**)、7.60 (**23f**) と化合物 **23a** と比較して ClogP 値の低下が確認された。この結果を受け、実際に合成し評価した。化合物 **23e**, **23f** 両化合物ともに化合物 **23a** と比較して大幅な活性減弱化という結果であった。この大幅な活性減弱化に対する考察としては、以下のことが考えられる。下部領域の芳香環のオルト位にメトキシ基を導入することで、NH 基との分子内水素結合を形成することが予想される。これにより Ar-NH-部位の平面性が増加する。図 4 のシミュレーションの結果より、下部領域の芳香環は母核であるキノリン環に対しねじれているコンフォメーションを取ることがファーマコフォアを満たす上で有利と予測されるため、平面性が増加することで活性減弱に繋がったと考察した。

そこで、分子内水素結合の影響を考慮し、リンカー原子の変換を行うこととした。具体的には

窒素原子から酸素原子へと変換し、構造活性相関を探ることとした。(表4)

表4 構造活性相関(酸素リンカーシリーズ)



No.	R <sup>5</sup>	R <sup>5'</sup>	R <sup>2</sup>	活性 <sup>a</sup>
24a	<i>n</i> -Propyl	<i>n</i> -Propyl	2,4,6-Trimethylphenyl	79
24b	<i>n</i> -Propyl	<i>n</i> -Propyl	2,6-Dimethoxy-4-methoxymethylphenyl	138
24c	Cyclopropylmethyl	CH <sub>2</sub> -4-THP	2,6-Dimethoxy-4-methoxymethylphenyl	762
24d	Ethyl	CH <sub>2</sub> -4-THP	2,6-Dimethoxy-4-methoxymethylphenyl	646
24e	Cyclopropylmethyl	4-THP	2,6-Dimethoxy-4-methoxymethylphenyl	157
24f	Ethyl	4-THP	2,6-Dimethoxy-4-methoxymethylphenyl	323
24g	3-Pentyl	H	2,6-Dimethoxy-4-methoxymethylphenyl	>1000
24h	Cyclohexyl	H	2,6-Dimethoxy-4-methoxymethylphenyl	>1000
24i	Ethyl	Pyridin-4-ylmethyl	2,6-Dimethoxy-4-methoxymethylphenyl	>1000
24j	Ethyl	Ethyl	2,6-Dimethoxy-4-methoxymethylphenyl	70

<sup>a</sup> CRF 結合阻害活性 IC<sub>50</sub> (nM)

まず、ジアルキルアミン部位をジプロピルアミノ基とし、下部領域にメシチル基と 2,6-ジメトキシ-4-メトキシメチルフェニル基を有する化合物 24a, 24b を合成した。メシチル基を有する化合物 23a と化合物 24a を比較すると、リンカー原子を窒素から酸素に変換しても同程度の活性を有することが確認された。一方、2,6-ジメトキシ-4-メトキシメチルフェニル基を有する化合物 23e と化合物 24b を比較すると、酸素リンカー化合物では、2,6-ジメトキシ-4-メトキシメチルフェニル基を導入しても窒素リンカー化合物のような大幅な活性減弱傾向は認められず、高活性を維持することが明らかとなった。これは、リンカー原子によって下部領域の構造活性相関が異なることを意味し、窒素リンカーシリーズで言及した分子内水素結合仮説を支持する結果であった。酸素リンカーシリーズのさらなる構造許容性を探るため、下部領域を 2,6-ジメトキシ-4-メトキ

シメチルフェニル基に固定し、ジアルキルアミン部位の変換を行った。化合物 24c, 24d と化合物 24e, 24f を比較すると、4-テトラヒドロピラニルメチル基よりも 4-テトラヒドロピラニル基の方が高活性を示すことが確認された。この傾向は、リンカー原子が窒素の時と同じである。また、化合物 24g, 24h の結果から明らかなように、ジアルキルアミン部位を 2 級アミンとすると活性の大幅な減弱が認められた。更に、ピリジンを導入した化合物 24i の合成も行ったが、大幅な活性減弱という結果であった。酸素リンカー化合物群の中で、ジエチルアミンを有する化合物 24j が最も強い活性を示すことが明らかとなった。この化合物の ClogP は 5.37 と化合物 23a で認められた 9.17 と比較すると大幅な低下が認められた。つまり、高活性を維持したまま、脂溶性を低下させることができたといえる。

これまで合成した誘導体の中から強い CRF 結合阻害活性を有する化合物を選び、CRF<sub>1</sub> 受容体拮抗作用を評価した。具体的には、CRF により誘発される cAMP (cyclic adenosine 3',5'-monophosphate) 産生抑制作用 (functional activity, 以下、cAMP 産生抑制活性と標記する) を評価する系 (functional assay) を用いて化合物の拮抗作用を評価した。化合物 10a, 16, 23a, 23d, 24b, 24j の結果を表 5 に示す。いずれの化合物も CRF<sub>1</sub> 受容体拮抗作用が確認され、中でも化合物 24b, 24j は強力な拮抗作用を示した。

表 5 cAMP 産生抑制試験

No.	cAMP 産生抑制活性 IC <sub>50</sub> (nM)
10a	563
16	469
23a	372
23d	255
24b	163
24j	167



#### 第四節 第一章まとめ

統合計算化学システムソフトウェア MOE を用いて既存の CRF<sub>1</sub> 受容体拮抗剤の重ね合わせを行い、共通して有する構造的特徴を 4 つのファーマコフォアとして規定した。結果、既存の CRF<sub>1</sub> 受容体拮抗剤は、いずれも同一のコンセプトの基に分子設計されていることが明らかとなった。私は、そのコンセプトを既存の拮抗剤から変化させることで、構造多様性に富む新規 CRF<sub>1</sub> 受容体拮抗剤の創出に繋がると考え、化合物デザインを行った。結果、6-6 縮環構造を中央の環とし、MOE を用いて適切な置換基の位置を設定したキノキサリン化合物 10a をデザインした。化合物 10a のドッキングシミュレーションおよび受容体結合実験の結果 ( $IC_{50} = 155$  nM) は、私の設定したファーマコフォアモデル、ならびにそれに基づく化合物デザインの妥当性を示唆するものと考えられる。続いて、化合物 10a の誘導体合成を行い、各置換位置 ( $R^2, R^3, R^4, R^5, R^6$ ) における構造活性相関情報を把握した。その結果、CRF<sub>1</sub> 受容体に対する強力な CRF 結合阻害活性 ( $IC_{50} < 100$  nM) を示す 6-6 縮環キノリン系化合物 (23a, 23b, 23d, 24a, 24j) を得た。また、第一章で得られた代表化合物の functional activity を把握するため、CRF 誘発 cAMP 産生抑制活性を評価したところ、CRF<sub>1</sub> 受容体拮抗作用を確認することができた。これらの構造新規性の高い化合物群は、CRF<sub>1</sub> 受容体拮抗剤開発研究におけるツール化合物としての資質を有していると考えられる。

## 第二章 分子設計 2 (6-6 縮環直結タイプの創出)

### 第一節 序説

第一章で規定した既存の  $\text{CRF}_1$  受容体拮抗剤から抽出したファーマコフォアモデルを用い、より強活性、且つ更なる構造多様性に富む化合物群の創出を目指し研究を継続した。その結果、第一章で見出した中央環構造(キノリン)の置換パターンを変え、ファーマコフォアの占有様式を変化させた図5に示す化合物デザイン(直結タイプ)へと導いた。つまり、第一章で見出されたリンカーシリーズの窒素や酸素リンカーをなくし、中央の環をフリップさせた後、適切な位置から置換基を伸ばせばファーマコフォアを満たすことができるのではないかと考えた。また、リンカー原子をなくし、中央環構造と下部領域をビフェニル結合で結ぶことで、下部領域を占有する芳香環のコンフォメーションがより固定化されることが想定された。第一章で得られた知見より、下部領域のコンフォメーションは活性に大きな影響を及ぼすことが明らかとなっていたため、コンフォメーションの固定化が活性向上に繋がることが期待された。

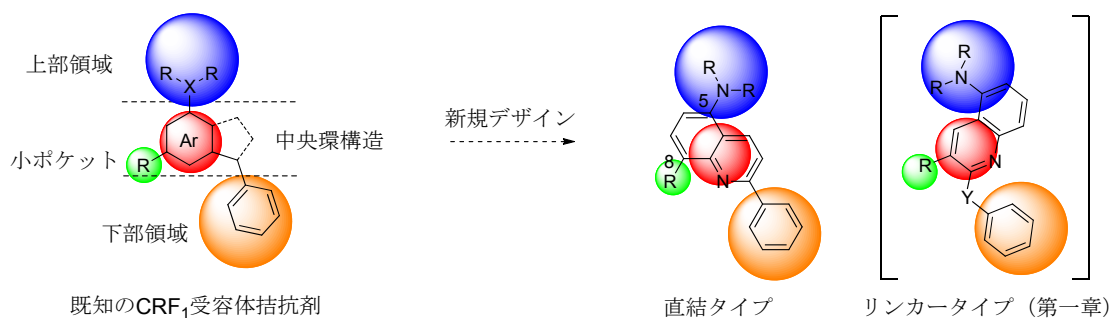


図5 分子設計のコンセプト(第二章)

化合物 **24a** (第一章)と比較するため、具体的構造として化合物 **36a** をデザインし、シミュレーションを行った。その結果、図6に示すように、期待通りの様式でファーマコフォアを占有することが確認された。この結果を受け、合成に着手した。

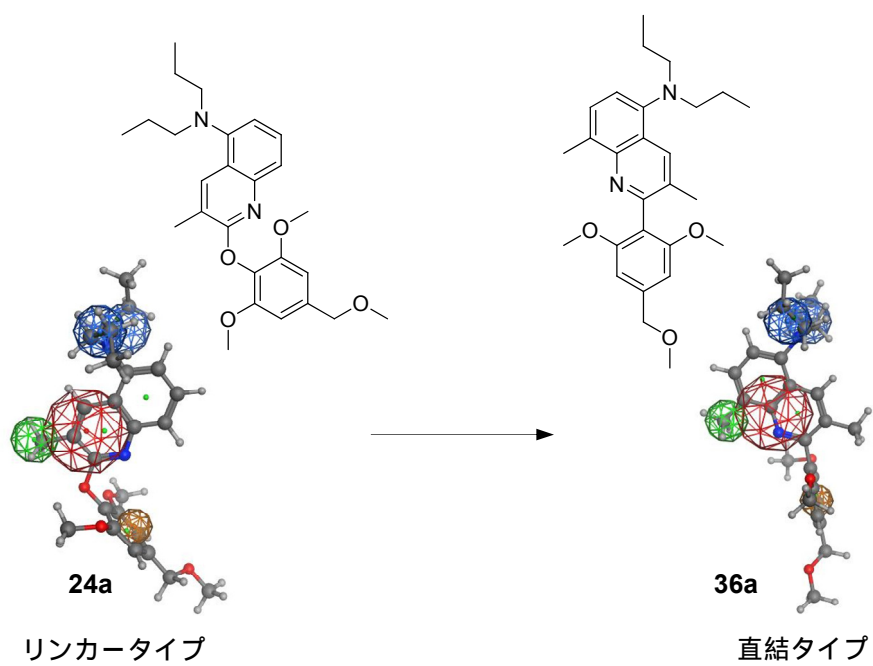
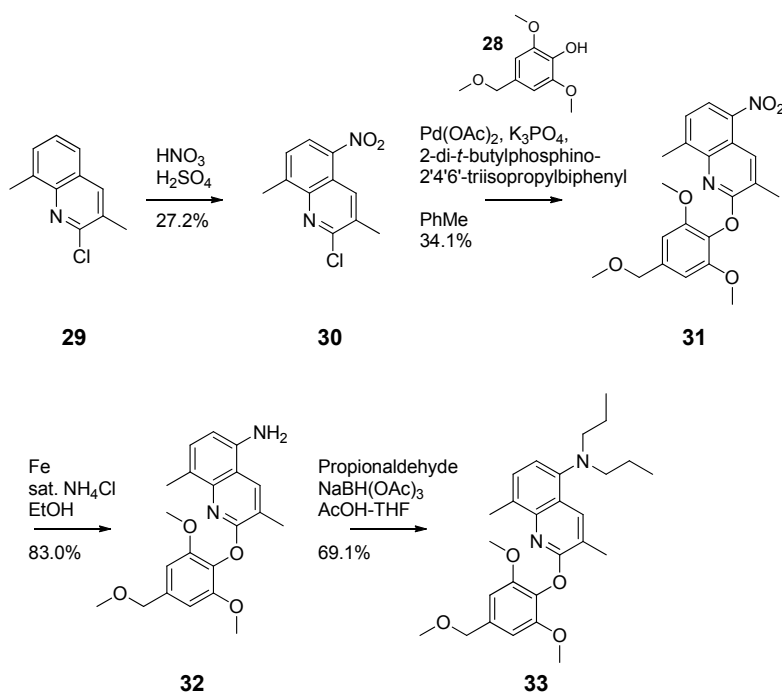


図 6 化合物 36a のシミュレーション

## 第二節 6-6 縮環直結タイプの合成

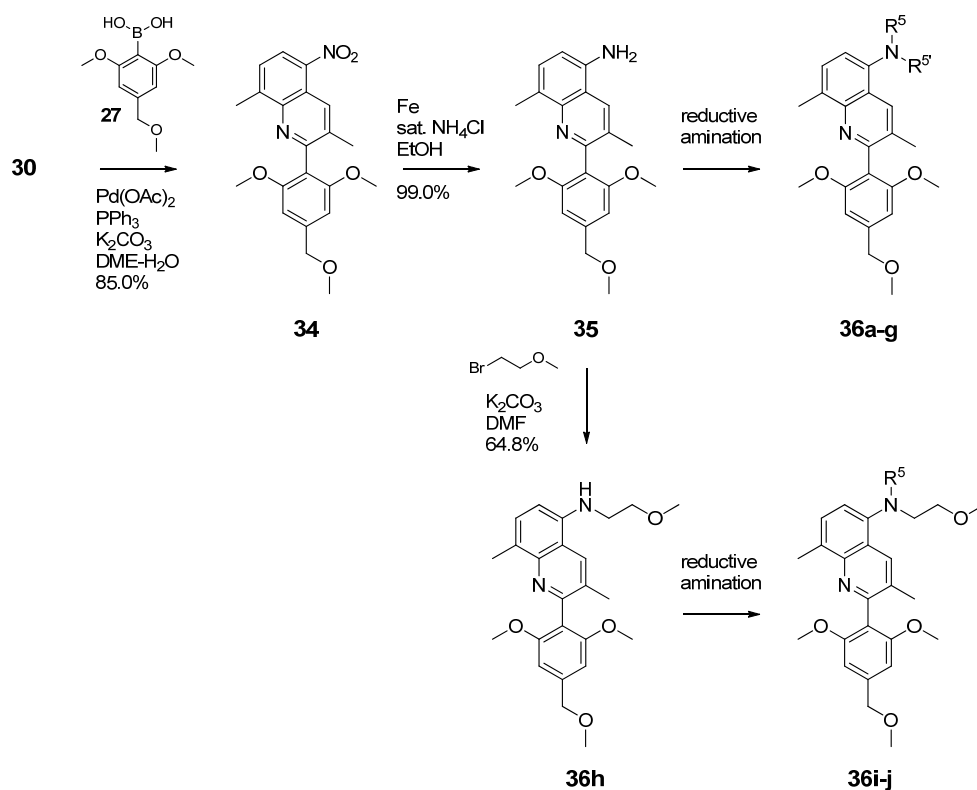
最初に、リンカータイプと直結タイプを比較するため、リンカータイプ化合物 33 の合成を行った（スキーム 5）。市販されている化合物 29 に対し、硫酸中硝酸を作用させることによりニトロ化し化合物 30 へ導いた。化合物 30 のニトロ基の位置は、実験の章（図 15）に示す方法で決定した。続く 2,6-ジメトキシ-4-メトキシメチルフェノールとのカップリング反応は、リガンド存在下、酢酸パラジウム触媒により進行し化合物 31 を得た。エタノール中、飽和塩化アンモニウム水溶液存在下、電解鉄粉により化合物 31 のニトロ基の還元を行い化合物 32 を得た。生じたアニリンに対し、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム存在下、プロピオンアルデヒドとの還元的アミノ化を行い化合物 33 へ導いた。



スキーム 5 化合物 33 の合成

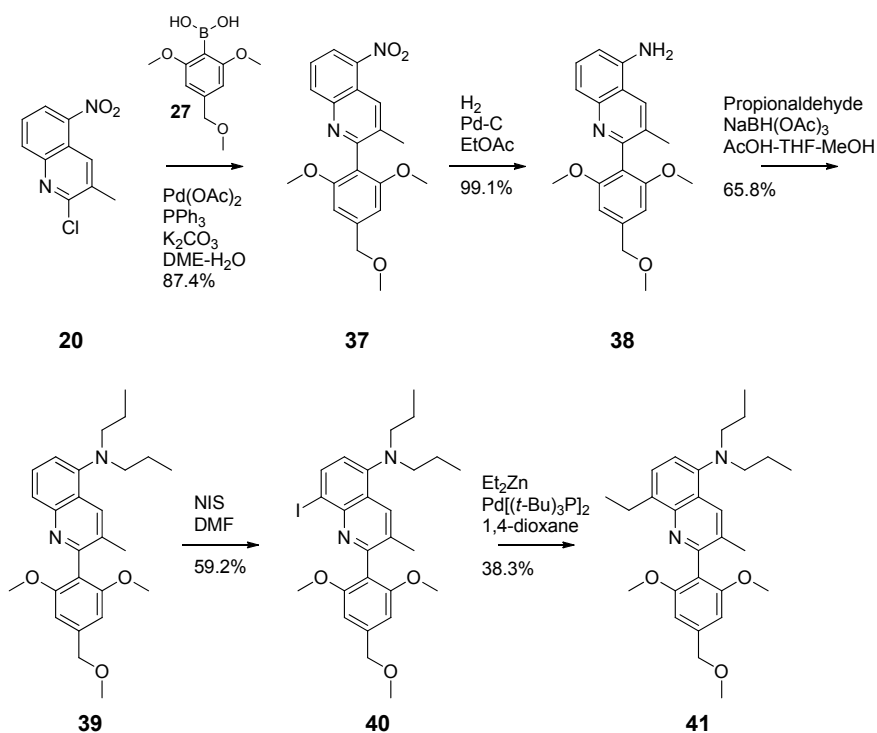
続いて直結タイプ化合物の合成法を示す。まず、化合物 36a-j の合成をスキーム 6 に示す。スキーム 5 で合成した化合物 30 に対し、トリフェニルホスフィンを用いた鈴木-宮浦クロスカップリング反応<sup>[16]</sup>を行い 2,6-ジメトキシ-4-メトキシメチルフェニルユニットと連結した化合物 34 を得た。化合物 34 に対し、化合物 32 を合成した条件と同様の条件を用いニトロ基の還元を行い、化合物 35 を得た。生じたアニリンに対し、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム存在下、対応するケトンならびにアルデヒドとの還元的アミノ化により化合物 36a-g を合成した。一方、化合物 35 に対し、炭酸カリウム存在下、2-プロモエチル メチル エーテルを作用させることで化合物 36h へ導いた。得られた 36h に対し、還

元的アミノ化を行い化合物 36i-j を合成した。



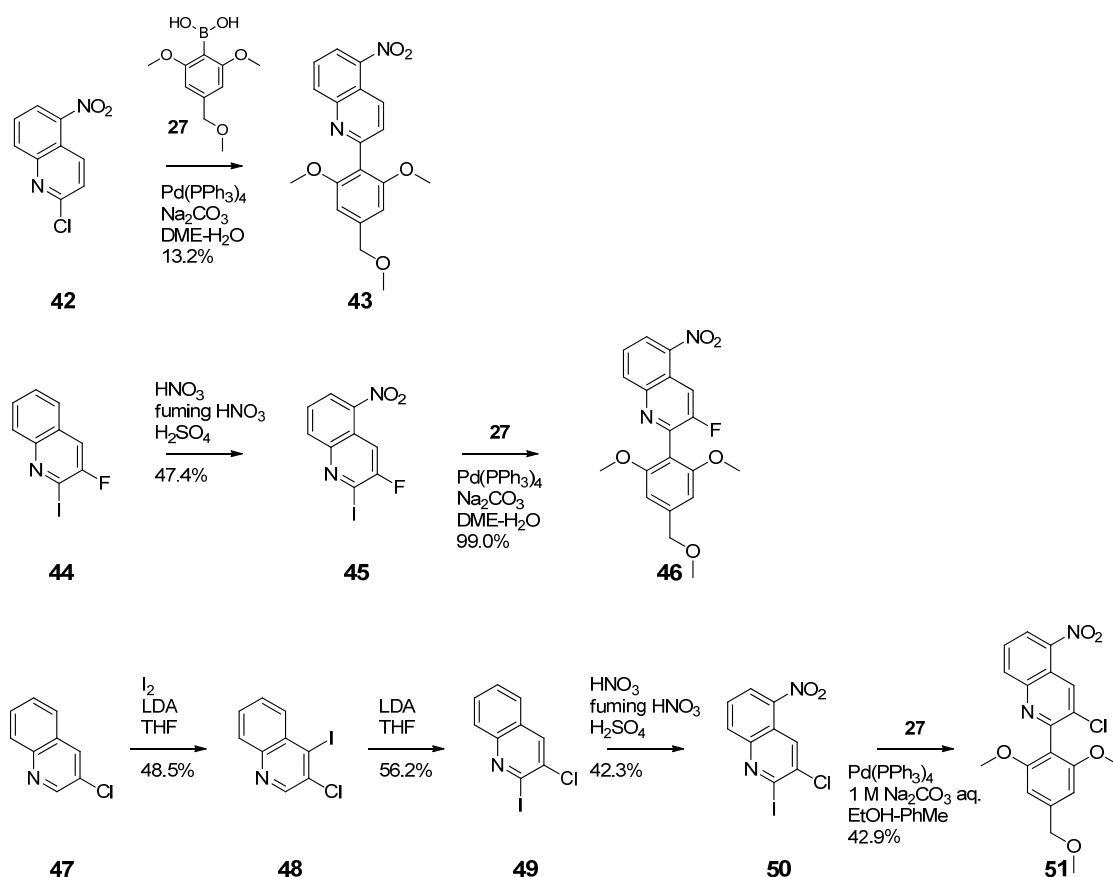
スキーム 6 化合物 36a-j の合成

化合物 41 の合成をスキーム 7 に示す。化合物 20 を出発原料とし、スキーム 6 に示した合成経路と同様の方法で、鈴木 - 宮浦クロスカップリング反応<sup>[16]</sup>、ニトロ基の還元そして還元的アミノ化を行い化合物 39 へと導いた。化合物 39 に対し、DMF 中 0 ~ 室温にて NIS を作用させることで、位置選択的に C<sub>8</sub> 位がヨウ素化された化合物 40 へ導いた。化合物 40 のヨウ素基の位置は実験の章 (図 1 5) に示す方法で決定した。化合物 40 に対し、1,4-ジオキサン中、ビス(トリ-*t*-ブチルホスフィン)パラジウム存在下、ジエチル亜鉛を作用させ、ヨウ素基をエチル基に変換することで化合物 41 へ導いた。



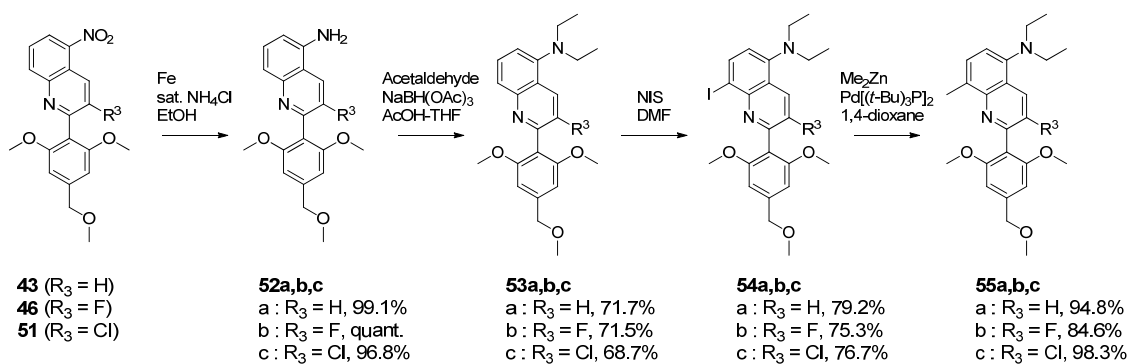
スキーム 7 化合物 41 の合成

化合物 43, 46, 51 の合成をスキーム 8 に示す。まず、化合物 42 に対し、ボロン酸 27 との鈴木 - 宮浦クロスカップリング反応<sup>[16]</sup>を行い化合物 43 へ導いた。また、化合物 44<sup>[17]</sup>に対し、硫酸溶媒中、硝酸および発煙硝酸を作用させることでニトロ化を行い、化合物 45 へ導いた後、ボロン酸 27 との鈴木 - 宮浦クロスカップリング反応<sup>[16]</sup>を行い化合物 46 へ導いた。化合物 49 は Patrick らによって報告された方法を用い、3-クロロキノリン 47 から導いた<sup>[17]</sup>。化合物 49 から 51 への変換は、化合物 44 から 46 への変換と同様の方法を用いて行った。化合物 45 ならびに化合物 50 のニトロ基の位置は実験の章 (図 1 5) に示す方法で決定した。



スキーム 8 化合物 43, 46, 51 の合成

化合物 55a-c の合成をスキーム 9 に示す。スキーム 8 にて得られた化合物 43, 46, 51 は、スキーム 7 の化合物 41 と同様の方法を用い、ニトロ基の還元、アセトアルデヒドとの還元的アミノ化、ヨウ素化、そしてジメチル亜鉛を用いたメチル化を経て、それぞれ化合物 55a-c まで導いた。化合物 54a-c のヨウ素基の位置は実験の章 (図 15) に示す方法で決定した。

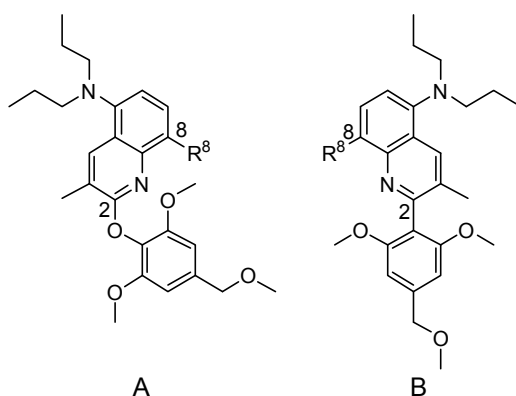


スキーム 9 化合物 55a-c の合成

### 第三節 結果と考察

まず、第一章で見出されたリンカータイプ化合物と比較するため、表 6 に示す誘導体に関して CRF 結合阻害活性ならびに CRF 誘発 cAMP 産生抑制活性を評価した。

表 6 リンカータイプと直結タイプの比較



No.	Type	R <sup>8</sup>	CRF 結合阻害活性 IC <sub>50</sub> (nM)	cAMP 産生抑制活性 IC <sub>50</sub> (nM)
<b>24a</b>	A	H	138	163
<b>33</b>	A	Me	>1000	NT
<b>39</b>	B	H	276	97
<b>36a</b>	B	Me	88	70
<b>41</b>	B	Et	115	375

NT = not tested

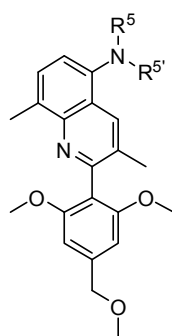
化合物 **24a** と化合物 **39** の比較から明らかなように、リンカー原子を除くことで CRF 結合阻害活性が 2 倍程度減弱化したが、cAMP 産生抑制活性は同等以上の値を示すことが明らかとなった。次に、C<sub>8</sub> 位への置換基導入を試みた。化合物 **33** と **36a** の結果から明らかなように、R<sup>8</sup> にメチル基を導入することで、リンカータイプ (Type A) は大幅な活性減弱となっているのに対し、直結タイプ (Type B) は数倍程度の CRF 結合阻害活性の向上に繋がっている。この結果は、図 6 に示したシミュレーションの結果を支持していると考えられる。まず、中央の環構造として両タイプとも同じキノリンを有し、そのキノリンの同じ位置からメチル基を伸ばしているのにも関わらず、活性変化の方向が逆であることは、リンカータイプと直結タイプでは、ファーマコフォアの占有様式が異なっていることが予想される。次に、直結タイプの R<sup>8</sup> にメチル基を導入することは、ファーマコフォアの 1 つである小ポケットを充填することとなり活性の向上へ繋がったと考えられる (図 6)。一方、リンカータイプで大幅な活性減弱となったことに対する考察は



以下のように考えることができる。R<sup>8</sup>ヘメチル基を導入することで、少なからず下部領域の芳香環の立体配座が影響を受けることが予想される。リンカータイプにおいて、下部領域の立体配座は第一章でも言及した通り活性発現に重要な要素の1つと考えられるため、些細な立体配座の変換でも大幅な活性の変化として表れても不思議ではない。本結果、ならびに図6に示したシミュレーション結果より、リンカータイプと直結タイプが異なる様式でファーマコフォアを占有していることが示唆された。また、化合物24aと比較すると化合物36aがCRF結合阻害活性およびcAMP産生抑制活性の両試験において、より強活性を示したことは、リンカー原子を除くことによる下部領域の立体配座の固定化が寄与していると考察された。R<sup>8</sup>に対し、もう1炭素伸ばしたエチル基を有する化合物41も合成したが、メチル基(36a)と比較して、cAMP産生抑制活性が減弱傾向となった。よってC<sub>8</sub>位の最適置換基をメチル基として、その他各部位の構造活性相関を把握することとした。

まず、R<sup>5</sup>とR<sup>5'</sup>の変換を行った(表7)。直鎖のジアルキル基の長さが活性へ与える影響を調べるため、ジメチル、ジエチル、ジシクロプロピルメチルへの変換を行った(36b, 36c, 36d)。

表7 構造活性相関(R<sup>5</sup>, R<sup>5'</sup>)

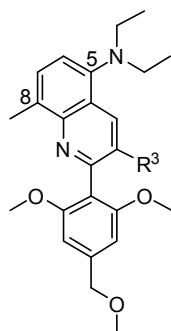


No.	R <sup>5</sup>	R <sup>5'</sup>	CRF 結合阻害活性	cAMP 産生抑制活性
			IC <sub>50</sub> (nM)	IC <sub>50</sub> (nM)
<b>36a</b>	<i>n</i> -Propyl	<i>n</i> -Propyl	88	70
<b>36b</b>	Me	Me	212	>1000
<b>36c</b>	Ethyl	Ethyl	79	24
<b>36d</b>	Cyclopropylmethyl	Cyclopropylmethyl	88	46
<b>36i</b>	Me	Methoxyethyl	89	174
<b>36j</b>	Ethyl	Methoxyethyl	109	23
<b>36e</b>	Cyclopropylmethyl	CH <sub>2</sub> -4-THP	286	NT
<b>36f</b>	Cyclopropylmethyl	4-THP	246	NT
<b>36g</b>	H	3-Pentyl	>1000	NT
<b>36h</b>	H	Methoxyethyl	>1000	NT

NT = not tested

結果、高活性を発現するためには、アルキル基の長さはエチル基以上の長さが必要であり、ジエチルアミノ基を有する化合物 **36c** が最も強い CRF 結合阻害活性ならびに cAMP 産生抑制活性を示すことが明らかとなった。また、化合物 **36i** および **36j** の結果より、直鎖エーテルユニット（メトキシエチル基）も許容されることが判明したが、環状エーテルユニット（テトラヒドロピラニル基）を導入した化合物 **36e**, **36f** は活性減弱化傾向を示した。更に、C<sub>5</sub> 位を 3 級アミンから 2 級アミンへ変換した化合物 **36g**, **36h** も合成したが、大幅な活性減弱化という結果となった。C<sub>5</sub> 位における最適置換基をジエチルアミノ基とし、C<sub>3</sub> 位の変換を行うこととした（表 8）。

表 8 構造活性相関 (R<sup>3</sup>)

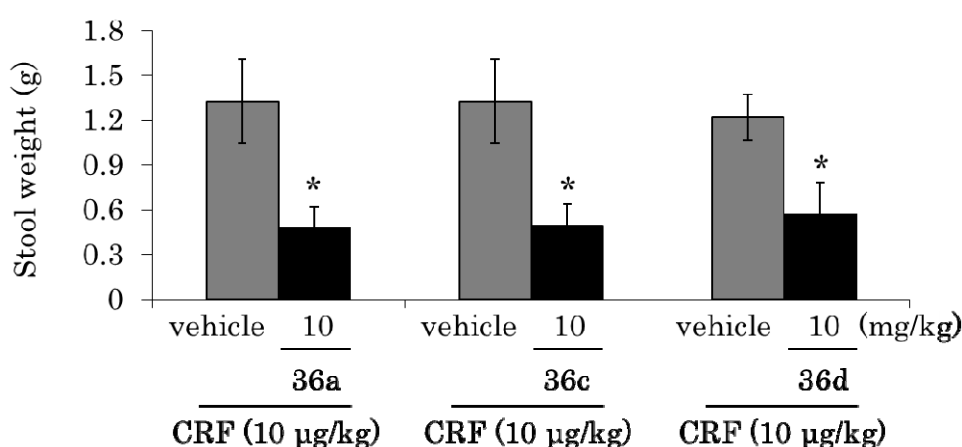


No.	R <sup>3</sup>	CRF 結合阻害活性 IC <sub>50</sub> (nM)	cAMP 産生抑制活性 IC <sub>50</sub> (nM)
<b>36c</b>	Me	79	24
<b>55a</b>	H	184	381
<b>55b</b>	F	144	131
<b>55c</b>	Cl	81	45

具体的には、水素、フッ素、塩素を有する化合物を合成し、活性変化を検証した。まず、メチル基を除いた化合物 **55a** は特に cAMP 産生抑制活性で大幅な活性減弱という結果となった。次にフッ素、塩素と置換基のサイズを大きくしていくにつれて、メチル基が示した活性に近づくことが明らかとなった (**55b**, **55c**)。この C<sub>3</sub> 位は、図 6 に示したファーマコフォアモデルから類推するといずれのファーマコフォアにも属していないように考えられる。しかし、化合物 **55a**, **55b**, **55c** の結果より本部位は活性に影響を及ぼすことが明らかとなった。その考察として、私はキノリンと下部領域の芳香環の 2 面角を考えた。前述の通り、下部領域を充填する芳香環の立体配座は活性発現に非常に重要であると考えられる。第一章で紹介したリンカータイプと比較すると、直結タイプは下部領域の芳香環の自由度は格段に小さくなっているとはいえ、C<sub>3</sub> 位の置換基はキノリンと下部領域の芳香環の 2 面角に大きな影響を及ぼすことが予想される。その 2 面角に対しては、R<sup>3</sup> 置換基の立体的効果と電子的効果の両方が影響を与えられと考えられるが、R<sup>3</sup> が水素原子の化合物 **55a** と比較して、メチル **36c**, フッ素 **55b**, 塩素 **55c** のいずれの化合物もより強い活性を示していることから、キノリンと下部領域の芳香環はねじれているコンフォメーションを

取ることが活性的に有利に働くと推察される。つまり、R<sup>3</sup> はファーマコフォアとは直接的には関係がないが、キノリンと下部領域の芳香環の2面角に影響することで活性発現に寄与していると考察された。

以上の化合物の中から *in vitro* で高活性を示した化合物を選択し、ラットを用いた CRF 誘発排便亢進モデル(下痢型過敏性腸症候群の動物モデル)で評価を行った。本試験の目的は化合物の経口有効性と *in vivo* における CRF<sub>1</sub> 受容体拮抗作用の確認である。具体的には、化合物 36a, 36c, 36d を評価した(図7)。



平均値 ± S.E.M., \**P* < 0.05 vs. CRF control

CRF (10 µg/kg) の *i.v.* (静脈内) 投与の1時間前に化合物 (10 mg/kg) を経口投与した。

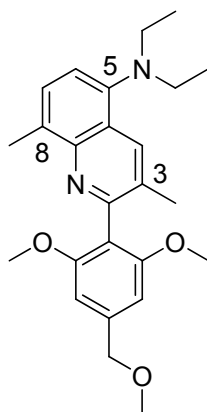
CRF 投与の4時間後に排便量を測定した。

図7 CRF 誘発排便亢進モデル

ラットに対し CRF を *i.v.* (静脈内) 投与することで排便量が優位に増加することがよく知られている (Vehicle + CRF 群)<sup>[18]</sup>。本試験では、CRF 投与前に化合物を投与した際の排便量 (Vehicle+CRF+compound 群) と (Vehicle+CRF 群) を比較し、排便量の変化を測定することで化合物の *in vivo* における CRF<sub>1</sub> 受容体拮抗作用を評価している。結果、3化合物ともに 10 mg/kg において統計学的優位に排便抑制作用を確認することができた。本結果より、これらの化合物の経口有効性と *in vivo* における CRF<sub>1</sub> 受容体拮抗作用が確認できたといえる。

#### 第四節 第二章まとめ

第一章において規定したファーマコフォアモデルを用い、更なる化合物デザインを行った。その結果、中央の環構造は第一章（リンカータイプ）と同じキノリンを有しているが、その置換パターンを変化させることにより、リンカータイプとは全く異なる様式で4つのファーマコフォアを満たすことが可能ではないかという発想に至った。具体的には、リンカータイプのリンカー原子を除き、且つ C<sub>8</sub> 位にメチル基を導入した化合物群（直結タイプ）をデザインした。ファーマコフォアに対するドッキングシミュレーションの結果（図6）、および C<sub>8</sub> 位にメチル基を導入した化合物の活性変化（表6）は、リンカータイプと直結タイプのファーマコフォアの占有様式の違いを示唆するデータであった。各置換位置（C<sub>8</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>3</sub> 位）における構造活性相関研究の結果、CRF 結合阻害活性と cAMP 産生抑制活性の両試験において IC<sub>50</sub> < 100 nM の高活性を有する化合物群を得た（36a, 36c, 36d, 55c）。その中から化合物 36a, 36c, 36d を選び、CRF 誘発ラット排便亢進モデルを用いて in vivo での CRF<sub>1</sub> 受容体拮抗作用を評価した。結果、3 化合物ともに統計学的有意に排便抑制作用を示すことが確認された。つまり、これらの化合物の経口有効性と in vivo における CRF<sub>1</sub> 受容体拮抗作用を確認することができた。中でも、最も強い in vitro 活性を示した化合物 36c は、6-6 縮環直結タイプの鍵化合物と考えられたが、低溶解性という問題を抱えていることが明らかとなった。この低溶解性の解決に向けた研究を第三章で紹介する。



36c

## 第三章 6-6 縮環直結タイプの溶解性改善へ向けて

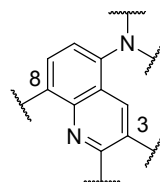
### 第一節 序説

第二章にて見出された化合物 **36c** は *in vitro*, *in vivo* とともに CRF<sub>1</sub> 受容体拮抗作用が既に確認されているが、中性条件下 (pH = 7.4)での溶解性が低く、経口剤としての資質を考慮すると物性面での改善が大きな課題として残っていた。私は将来的な薬剤としての開発を見据え、この低溶解性の解決に主眼を置き研究を行った。

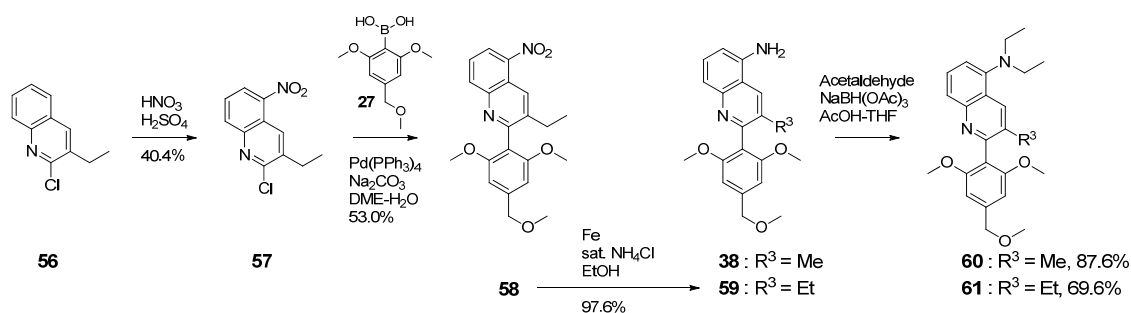
## 第二節 6-6 縮環直結タイプの各置換位置における誘導体化

各置換位置における構造活性相関を効率的に把握するため、2種類の合成経路を開発した。

まず、C<sub>8</sub> および C<sub>3</sub> 位における誘導化に際しては、スキーム 10 - 12 に示す合成経路で合成した。

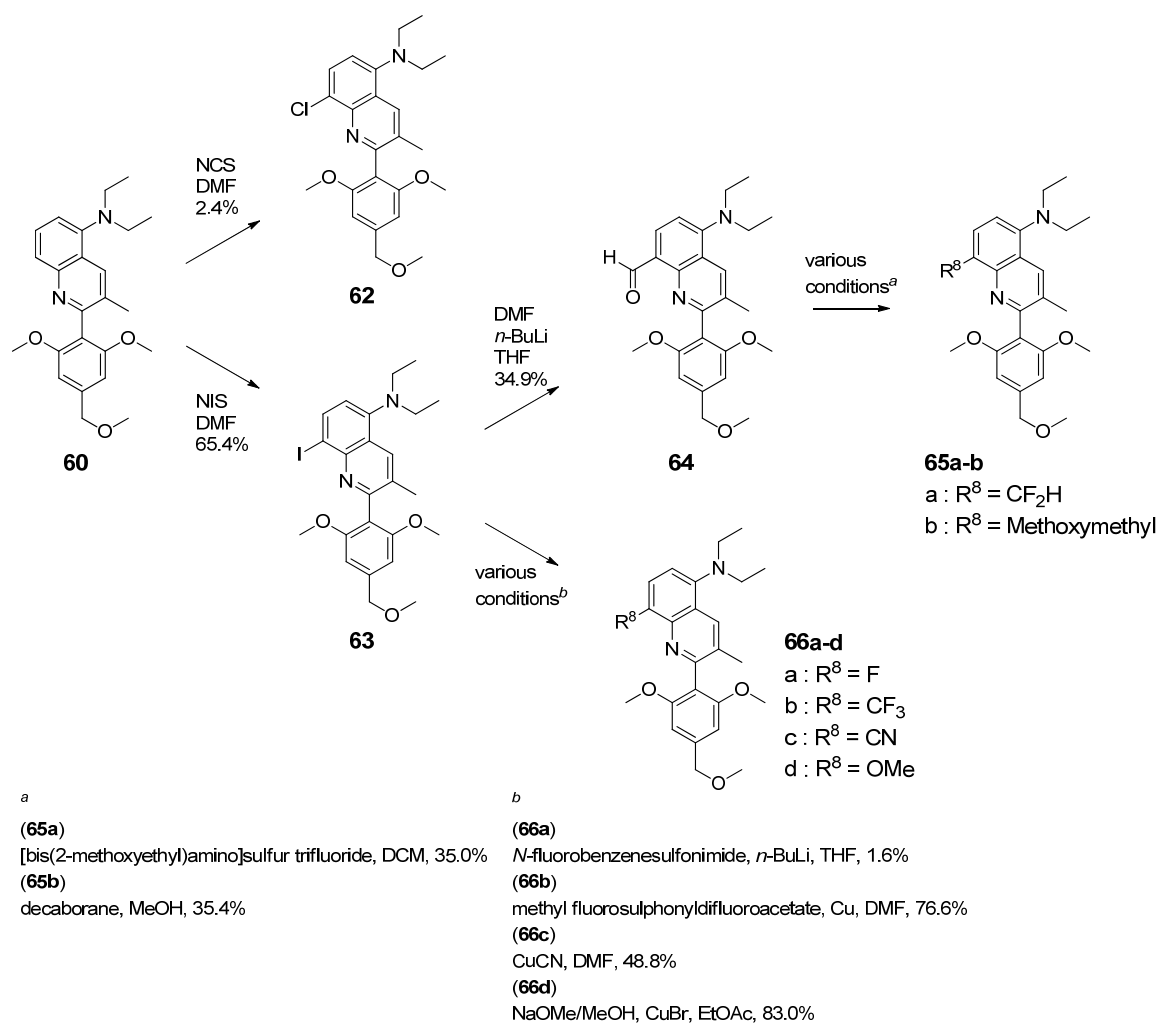


化合物 60, 61 の合成をスキーム 10 に示す。化合物 60 は第二章で合成した化合物 38 に対し、アセトアルデヒドとの還元的アミノ化を行うことで合成した。また、化合物 61 は、化合物 56 を出発原料としてニトロ化、鈴木 - 宮浦クロスカップリング反応<sup>[16]</sup>、ニトロ基の還元、還元的アミノ化の順番で 53a-c (第二章、スキーム 9) と同様の方法を用い合成した。化合物 57 のニトロ基の位置は、実験の章 (図 15) に示す方法で決定した。



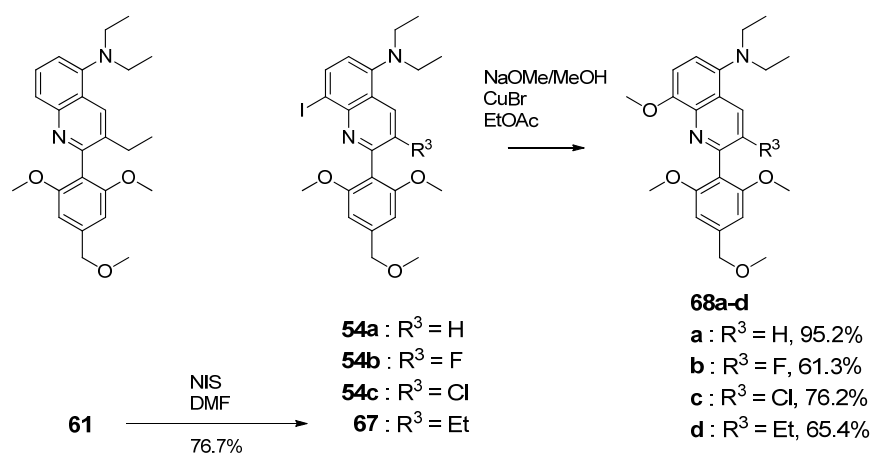
スキーム 10 化合物 60, 61 の合成

化合物 65a-b, 66a-d の合成をスキーム 11 に示す。化合物 60 に対し、NCS および NIS を作用させることでそれぞれ化合物 62 および化合物 63 を得た。それぞれのハロゲン原子の位置は、実験の章 (図 15) に示す方法で決定した。化合物 63 のヨウ素基を、アルデヒド基、フッ素基、トリフルオロメチル基<sup>[19]</sup>、シアノ基、メトキシ基に変換することで、化合物 64, 66a-d をそれぞれ合成した。さらに化合物 64 のアルデヒド基をジフルオロメチル基、ならびにメトキシメチル基<sup>[20]</sup>に変換することで化合物 65a-b へそれぞれ導いた。



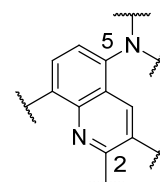
スキーム 1 1 化合物 **65a-b**, **66a-d** の合成

化合物 **68a-d** の合成をスキーム 1 2 に示す。化合物 **61** に対し、化合物 **63** (スキーム 1 1) と同様の方法を用いヨウ素化を行い、化合物 **67** を得た。化合物 **68a-d** は第二章 (スキーム 9) で合成した化合物 **54a-c** および化合物 **67** のヨウ素基を化合物 **66d** (スキーム 1 1) と同様の方法でメトキシ基に変換することで合成した。なお、化合物 **67** のヨウ素基の位置は、実験の章 (図 1 5) に示す方法で決定した。



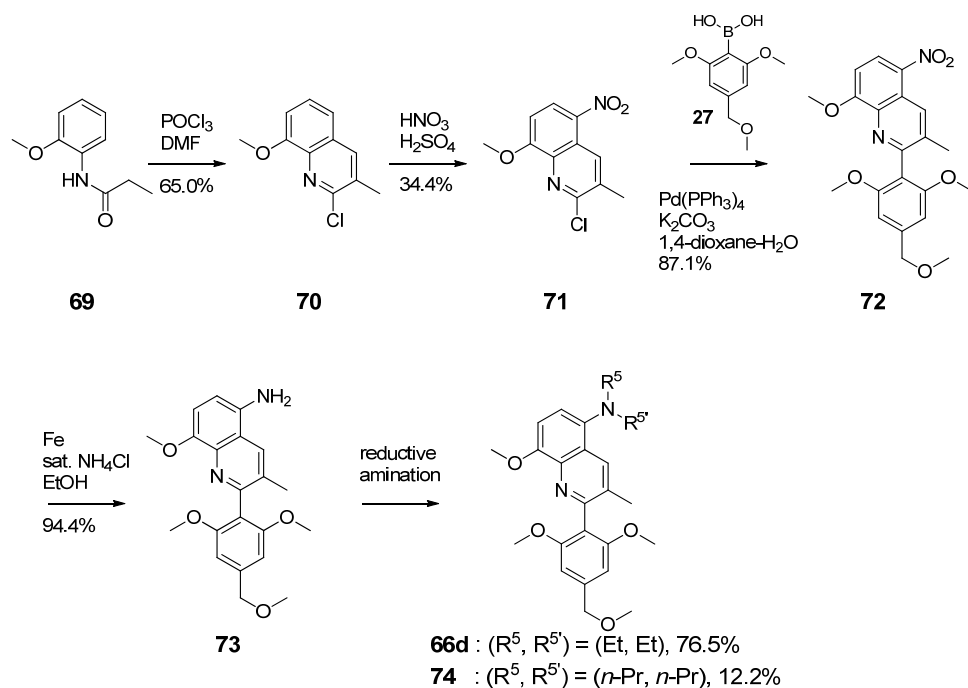
スキーム 1 2 化合物 68a-d の合成

次に、C<sub>5</sub> および C<sub>2</sub> 位における誘導化に際しては、スキーム 1 3 - 1 5 に示す合成経路で合成した。



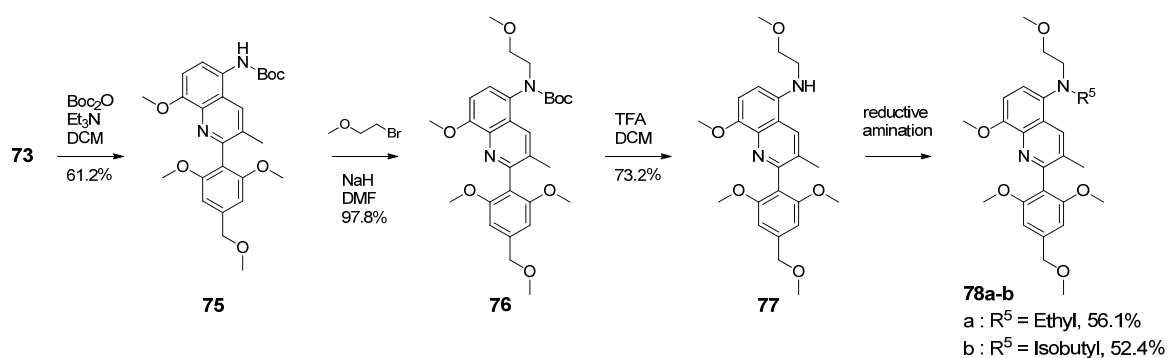
化合物 66d (合成法 2), 74 の合成をスキーム 1 3 に示す。化合物 70 は出発原料 69 から Meth-Cohn らの方法により合成した<sup>[21]</sup>。化合物 70 のニトロ化、鈴木 - 宮浦クロスカップリング<sup>[16]</sup>、ニトロ基の還元は化合物 59 (スキーム 1 0) で示した方法と同様の方法で行い、化合物 73 へ導いた。化合物 71 のニトロ基の位置は、実験の章 (図 1 5) に示した方法で決定した。化合物 73 に対し、アセトアルデヒドおよびプロピオンアルデヒドとの還元的アミノ化を行い、化合物 66d, 74 をそれぞれ合成した。(化合物 66d の合成方法はスキーム 1 1 で既に紹介したが、本スキームで示した方法でも合成を行い、それぞれの方法における生成物のスペクトルデータが一致することを確認した。)





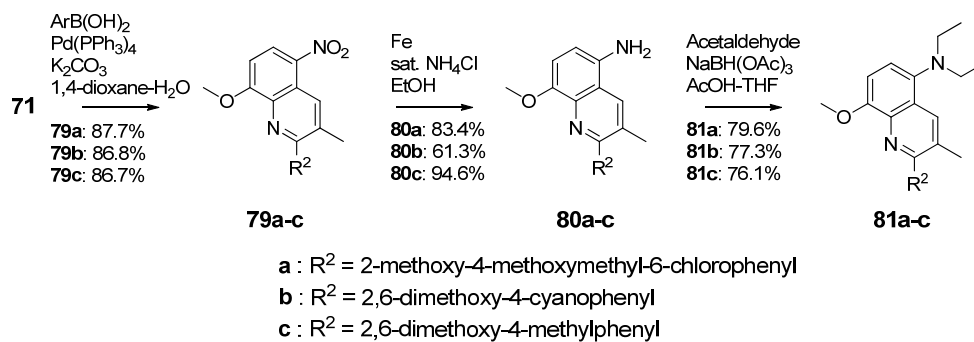
スキーム 1 3 化合物 66d, 74 の合成

化合物 78a-b の合成をスキーム 1 4 に示す。化合物 73 を Boc 化し、続いてメトキシエチル化することで化合物 76 を得た。化合物 76 の Boc 基を除去し、生じたアミンに対し、アセトアルデヒドならびにイソブチルアルデヒドを作用させ、化合物 78a-b をそれぞれ得た。



スキーム 1 4 化合物 78a-b の合成

化合物 81a-c の合成をスキーム 1 5 に示す。化合物 81a-c は、スキーム 1 3 に示した化合物 66d の合成と同様の方法で合成した。つまり、化合物 71 を出発原料とし、対応するボロン酸との鈴木 - 宮浦クロスカップリング<sup>[16]</sup>、ニトロ基の還元、アセトアルデヒドとの還元的アミノ化を経て化合物 81a-c へ導いた。

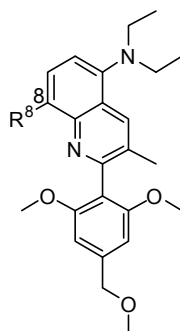


スキーム 15 化合物 81a-c の合成

### 第三節 結果と考察

溶解性を改善するにあたり、まず脂溶性に着目した。化合物の持つ脂溶性と溶解性の関係がよく知られており、一般的に脂溶性の高い化合物は水への溶解性が低いという傾向が存在する。脂溶性を表す指標として ClogP (Daylight の計算ツール version: 4.94) を用いることにした。まず、C<sub>8</sub> 位のメチル基を変換し、その置換基変換に対する活性、溶解性および ClogP 値の変化について検証することとした (表 9)。

表 9 構造活性相関 (R<sup>8</sup>)



No.	R <sup>8</sup>	CRF 結合阻害活性 cAMP 産生抑制活性		溶解度 (μM) <sup>a</sup>	ClogP
		IC <sub>50</sub> (nM)	IC <sub>50</sub> (nM)		
<b>36c</b>	Me	79	24	1.7	5.22
<b>66a</b>	F	226	67	10.5	4.94
<b>62</b>	Cl	62	28	< 0.2	5.51
<b>65a</b>	CF <sub>2</sub> H	414	NT	< 0.2	4.92
<b>66b</b>	CF <sub>3</sub>	288	259	< 0.2	5.74
<b>66c</b>	CN	102	36	3.2	4.33
<b>65b</b>	Methoxymethyl	> 1000	NT	2.9	4.52
<b>66d</b>	OMe	110	91	74.0	5.02

<sup>a</sup> pH 7.4: Dulbecco's phosphate-buffered saline (PBS)

NT = not tested

計 7 種類の置換基 (フッ素、塩素、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、シアノ、メトキシメチル、メトキシ) の置換基を有する化合物を合成、それぞれの in vitro 活性と溶解性を評価した。同時に ClogP 値も計算し、溶解性との比較を行った。まず、活性に関して、メチル基と比較して、フッ素基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基は活性減弱傾向 (66a, 65a, 66b)、メトキシメチル基を導入した化合物 65b は大幅な活性減弱という結果となった。一方、塩素基、シアノ基、メトキシ基を導入した化合物 62, 66c, 66d は活性を維持ことが明らかとなっ

た。この結果は、C<sub>8</sub> 位における置換基の活性に対する構造的許容性が狭いことを示唆していると考えられる。次に溶解性に関してであるが、メトキシを導入した化合物 66d が大幅な溶解度の改善という結果であった。脂溶性と溶解性の関係を精査するため、ClogP と溶解性の相関図を作成した（図 8）。結果、全く相関関係がないことが明らかとなった。例えば、表 9 に示した誘導体の中で最も ClogP 値が小さいシアノ基を有する化合物 66c（メチル 36c と比較して ClogP 変化: -0.89）の溶解性はほとんど改善傾向が認められていない（3.2  $\mu$ M）のに対し、大幅な溶解度の改善を示したメトキシ基を有する化合物 66d はメチル 36c と比較して、ClogP 変化が-0.2 と同程度の脂溶性を示す結果となっている。つまり、化合物 36c の C<sub>8</sub> 位のメチル基をメトキシ基に変換することで、大幅な溶解度の改善が認められたが、その原因は脂溶性変化では説明がつかないという結論であった。

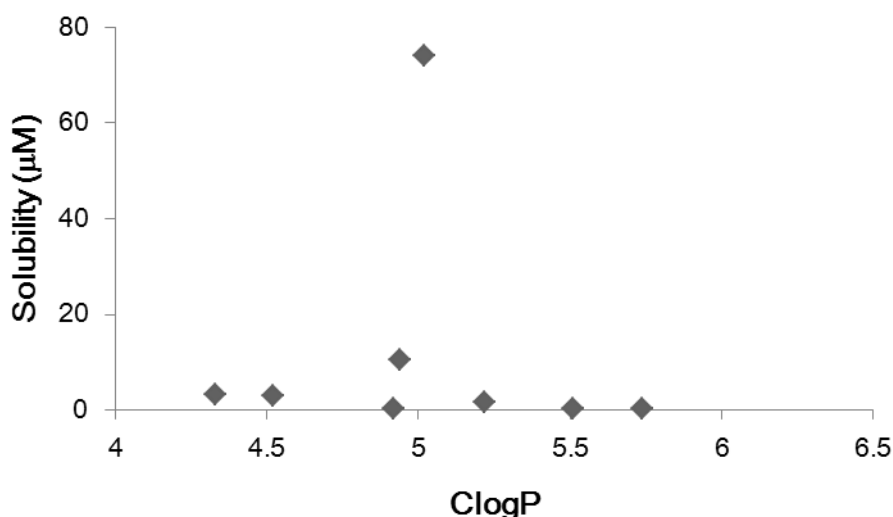


図 8 ClogP と溶解度の関係（表 9 に示した C<sub>8</sub> 位誘導体の 8 化合物）

次に、この溶解度改善の原因を探るために、化合物 36c, 66c, 66d の p*K*<sub>a</sub> の測定、ならびに異なる pH 水溶液（pH 1.2, pH 5, pH 9）中での溶解度の比較を行った（表 10）。まず、化合物 66c は化合物 36c と比較して大幅な p*K*<sub>a</sub> 値の低下が確認された（p*K*<sub>a</sub>: 66c = < 3, 36c = 5.86）。この大幅な低下は、シアノ基の電子吸引性によると考えられる。一方、化合物 66d は化合物 36c と比較して若干の p*K*<sub>a</sub> の上昇が確認されたが（p*K*<sub>a</sub>: 66d = 6.01, 36c = 5.86）、解離効果が全く存在しないと考える pH 9（71  $\mu$ M）と pH 7.4（74  $\mu$ M）溶液中においても、差がなく良好な溶解度が確認された。これが意味することは、pH 7.4 溶液において化合物の解離効果が溶解性に与える影響はない、つまり、化合物 66d で認められた劇的な溶解度の改善は p*K*<sub>a</sub> の影響ではないと結論付けることができた。

表 1 0 p*K*<sub>a</sub> および溶解度 - pH プロファイル

No.	p <i>K</i> <sub>a</sub>	pH 1.2 (μM) <sup>a</sup>	pH 5 (μM) <sup>b</sup>	pH 7.4 (μM) <sup>c</sup>	pH 9 (μM) <sup>b</sup>
<b>36c</b>	5.86	>100	22.0	1.7	2.0
<b>66c</b>	<3	>100	2.1	3.2	4.2
<b>66d</b>	6.01	>100	98.2	74.0	71.0

<sup>a</sup> pH 1.2: HCl/NaCl

<sup>b</sup> pH 5 & pH 9: Britton-Robinson buffer, ionic strength 3 (acetate/phosphate/borate buffer containing KCl adjusted by NaOH)

<sup>c</sup> pH 7.4: Dulbecco's phosphate-buffered saline (PBS)

これまで化合物 **66d** の溶解性改善の要因を探るため、ClogP と p*K*<sub>a</sub> に関して考察を行ったが、全く説明がつかなかった。次に私は、静電ポテンシャルマップを計算し、分子の局所的な変化について調べることとした。計算には半経験的分子軌道計算ソフトウェア MOPAC (version: 7.01, AM1 method) を使用した。実際に化合物 **36c**, **66c**, **66d**, **65b** の計算を行った (図 9)。

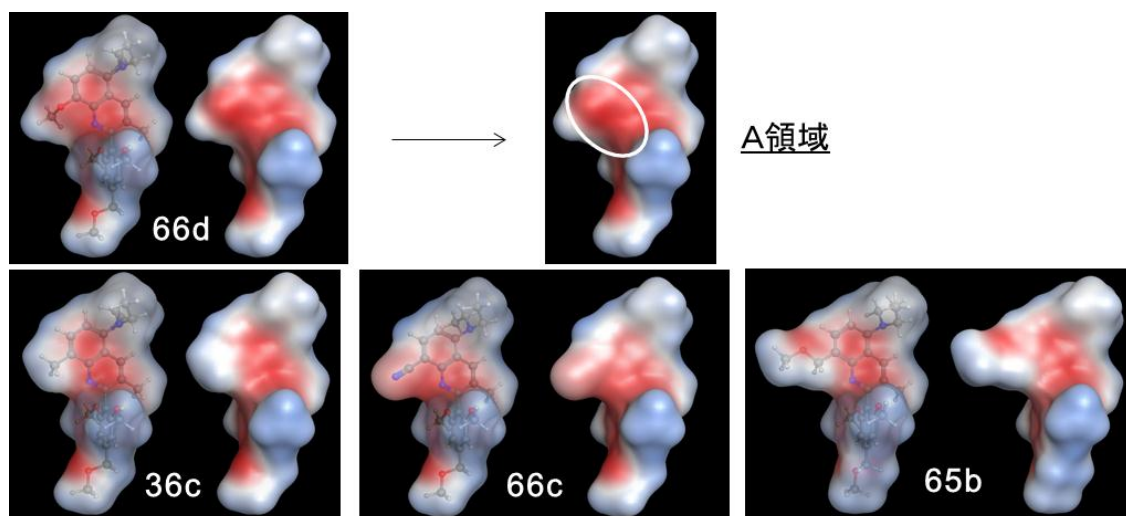


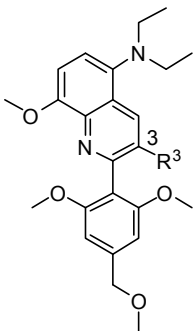
図 9 静電ポテンシャルマップ (**36c**, **66c**, **66d**, **65b**)

結果、化合物 **66d** の C<sub>8</sub> 位におけるメトキシ基の酸素原子およびキノリンの窒素原子付近の領域 (以下、A 領域と標記する) が他の化合物と比較して明らかに高い電子密度を有していることが判明した。さらに、**66c** のキノリン環状の電子密度はシアノ基の電子吸引性の影響で他の化合物と比較して低下していることも明らかとなった。また、化合物 **36c** と **65b** を比較すると、メトキシメチル基を導入することで、その酸素原子近傍に高い電子密度の領域が出現しているが、溶解度に対する影響はほとんど認められなかった (**36c** = 1.7 μM, **65b** = 2.9 μM)。一般的には、メチル基をメトキシメチル基に変換することで分子の極性が上昇し、溶解度の改善効果が期待さ

れるが、本化合物系統ではその効果は認められなかった（もしくは、とても小さかった）。つまり、本化合物系統において、側鎖上に単純に極性基を導入しても劇的な溶解度の改善は期待できないと考えられる。以上のことを踏まえると、化合物 66d の溶解度が大幅に改善した要因は A 領域の電子密度ではないか、つまり、C<sub>8</sub> 位にメトキシ基を導入することで、非常に高い電子密度を有する A 領域が出現、そして、その高い電子密度が水分子との高い親和性を有しているため化合物 66d の溶解度が大幅に改善したと仮説を立てた。

C<sub>8</sub> 位における誘導化の結果、活性を損なうことなく溶解度を大幅に改善する置換基としてメトキシ基を見出すことができた。次に、C<sub>8</sub> 位をメトキシ基に固定し、C<sub>3</sub> 位の変換を行うこととした（表 1 1）。

表 1 1 構造活性相関 (R<sup>3</sup>)



No.	R <sup>3</sup>	CRF 結合阻害活性	cAMP 産生抑制活性	溶解度 (μM) <sup>a</sup>	ClogP
		IC <sub>50</sub> (nM)	IC <sub>50</sub> (nM)		
66d	Me	110	91	74.0	5.02
68a	H	202	332	38.2	4.82
68b	F	118	75	4.6	5.00
68c	Cl	144	57	1.9	5.32
68d	Et	108	32	12.1	5.55

<sup>a</sup> pH 7.4: Dulbecco's phosphate-buffered saline (PBS)

本 C<sub>3</sub> 位は第二章において前述した通り、キノリン母核と下部領域の芳香環との 2 面角に影響を与える部位と考えられる。メチル基を水素原子、フッ素基、塩素基、エチル基に変換した化合物を合成した。活性に関しては、メチル基を除いた化合物 68a で活性減弱傾向となり、フッ素基、塩素基、エチル基を導入することで化合物 66d と同程度の活性を示す結果となった。これは、第二章において C<sub>8</sub> 位がメチルの時と同様の傾向であり、2 面角の活性に対する効果が伺える結果と考えられる。一方、溶解度に関しては、メチル基を除いた化合物 68a は化合物 66d と比較して若干の溶解性の悪化となったのに対し、化合物 68b, 68c, 68d は大幅な溶解度の悪化が認められた。まず、化合物 68a の溶解性の若干の悪化については、R<sup>3</sup> 位のメチル基を除くこと

で、分子全体の平面性が増加することが化合物 68a で認められた溶解度の低下の原因と私は考察した<sup>[22]</sup>。一方、化合物 68b は 36c と比較して、ほとんど ClogP の値は変化していないのにも関わらず、劇的に溶解度が低下していることが判明した。化合物 68b はフッ素原子の電子吸引性により、キノリン環上の電子密度が低下していることが推察される。そこで、ハロゲン原子の電子密度に対する影響を精査するため、化合物 68b と 68c の静電ポテンシャルマップを計算して、溶解性悪化の原因究明を行った（図 10）。

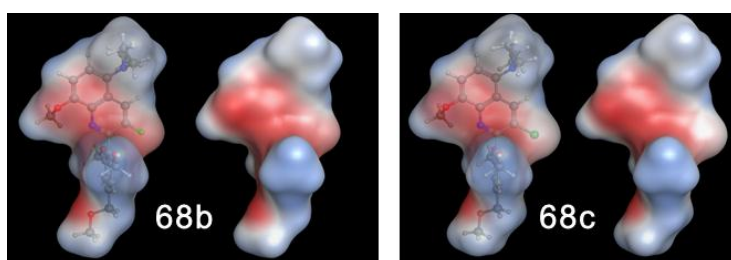
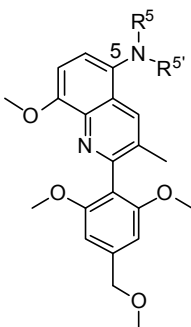


図 10 静電ポテンシャルマップ (68b, 68c)

化合物 66d の結果と比較すると、C<sub>3</sub> 位にフッ素、塩素を導入することによってそれらの電子吸引性によって A 領域の電子密度が低下（拡散）していることが伺える。また、化合物 68c に関しては、電子密度の低下に加え、ClogP の値からも明らかなように分子全体の脂溶性が増加していることも低溶解性に至ったひとつの要因として考えられる。これらの結果から、A 領域の電子密度は溶解性に与える影響が高く、キノリン環上への電子吸引性基の導入は、A 領域の電子密度を低下させるため溶解度の観点からは好ましい合成展開ではないと考えられた。一方、化合物 68d に関しては、メチル基をエチル基に変えることによる脂溶性の増加が溶解度悪化の原因と考えられる。以上の結果より、C<sub>3</sub> 位の置換基としてはメチル基が最適と判断し、次に R<sup>8</sup> をメトキシ基、R<sup>3</sup> をメチル基として、C<sub>5</sub> 位の変換を行った（表 12）。

表 1 2 構造活性相関 (R<sup>5</sup>, R<sup>5'</sup>)



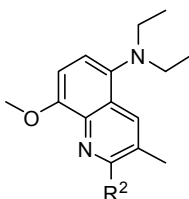
No.	R <sup>5</sup>	R <sup>5'</sup>	CRF 結合阻害活性	cAMP 産生抑制活性	溶解度 (μM) <sup>a</sup>	ClogP
			IC <sub>50</sub> (nM)	IC <sub>50</sub> (nM)		
<b>66d</b>	Et	Et	110	91	74.0	5.02
<b>74</b>	<i>n</i> -Pr	<i>n</i> -Pr	105	99	< 0.2	6.08
<b>78a</b>	Et	Methoxyethyl	392	NT	89.4	4.52
<b>78b</b>	Isobutyl	Methoxyethyl	156	65	8.7	5.44

<sup>a</sup> pH 7.4: Dulbecco's phosphate-buffered saline (PBS)

NT = not tested

第二章の結果より、テトラヒドロピラニル基などの環状エーテル構造や C<sub>5</sub> 位が 2 級アミンとなる構造は許容されないことが明らかであったので、ジアルキル基や直鎖のエーテル構造を有する置換基に限定して導入を試みた。活性に関しては、ジエチル基をジプロピル基に変換した化合物 **74** は **66d** と比較して同等の活性を示すことが明らかになった。また、エチル基の代わりにメトキシエチル基を導入した化合物 **78a** は活性減弱となった。しかし、メトキシエチル - イソブチルアミノ基とした化合物 **78b** はジエチル基と同程度の活性を示す結果となった。一方、溶解性に関しては、表 1 2 に示した化合物群は ClogP と溶解度に相関が認められる結果となった。つまり、脂溶性の増加に伴い溶解性が低減していく結果と考えられる（詳細は後述）。これは、C<sub>5</sub> 位におけるアミンの置換基変換によって A 領域の電子密度はほとんど影響を受けず、化合物の分子全体の脂溶性が溶解性に直に影響を与えたと考えられる。R<sup>5</sup>, R<sup>5'</sup>の変換の結果より、活性と溶解度の両立性を鑑みるとジエチルアミノ基が最適置換基であると結論付けた。最後に下部領域の芳香環の置換基の変換を行った（表 1 3）。



表 1 3 構造活性相関 (R<sup>2</sup>)

No.	R <sup>2</sup>	CRF 結合阻害活性		cAMP 産生抑制	溶解度 ( $\mu$ M) <sup>a</sup>	ClogP
		IC <sub>50</sub> (nM)	活性	IC <sub>50</sub> (nM)		
<b>66d</b>	2,6-Dimethoxy-4-methoxymethylphenyl	110		91	74.0	5.02
<b>81a</b>	2-Chloro-4-methoxymethyl-6-methoxyphenyl	67		22	3.7	6.06
<b>81b</b>	2,6-Dimethoxy-4-cyanophenyl	132		63	11	4.92
<b>81c</b>	2,6-Dimethoxy-4-methylphenyl	99		43	17.3	5.72

<sup>a</sup> pH 7.4: Dulbecco's phosphate-buffered saline (PBS)

オルト位のメトキシ基を塩素基に変換した化合物 **81a** は、化合物 **66d** と比較して活性向上傾向が認められ、本化合物系統の中でも最も強い活性を示すことが明らかとなった。しかし、溶解度が悪化してしまうという結果となった。パラ位のメトキシメチル基をシアノ基とメチル基に変換した化合物 **81b**, **81c** に関しては化合物 **66d** と比較して同程度の活性を示したが溶解度の悪化が認められた。化合物 **81a** および **81c** は、その脂溶性の大幅な増加が溶解性悪化の主たる原因であると考察される。しかし、化合物 **81b** は、**66d** と比較して同程度の脂溶性を示しているのにも関わらず、大幅な溶解性の悪化となっている。その原因を考察するために、化合物 **81b** の静電ポテンシャルマップを計算した (図 1 1)。

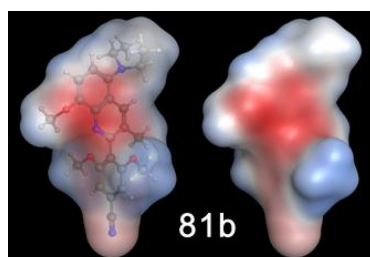


図 1 1 静電ポテンシャルマップ (81b)

結果、パラ位に導入したシアノ基の電子吸引性の影響で、下部領域の芳香環の電子密度が大幅に低下していること、さらに、A領域の電子密度も少なからず影響を受けていることが明らかとなった。本化合物の低溶解性の原因として、A領域の電子密度低下と下部領域芳香環の電子密度低下のどちらが与える影響が大きいかは定かではないが、A領域のみならず下部領域芳香環の電子密度が溶解性に与える影響も考えられる。いずれにせよ、キノリン環上、もしくは下部領域の

芳香環上に電子吸引性基を導入することは、溶解性の観点から好ましくないことが示唆された。

8-メトキシキノリンシリーズの脂溶性と溶解性の関係を精査するために、ClogP と溶解性の相関図を作成した (図 1 2 )

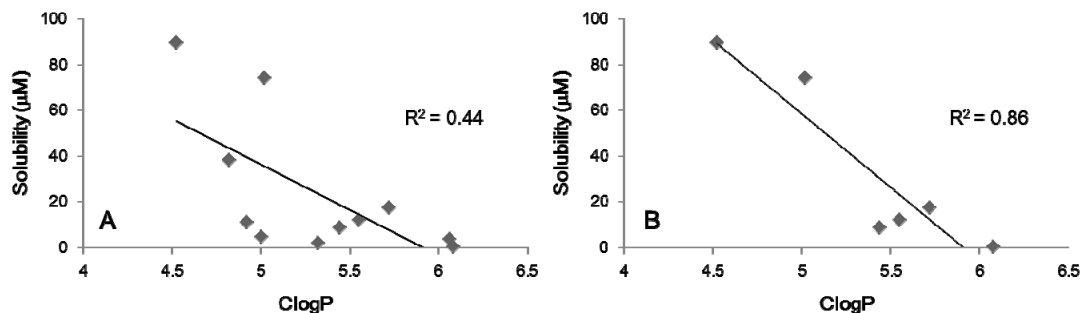


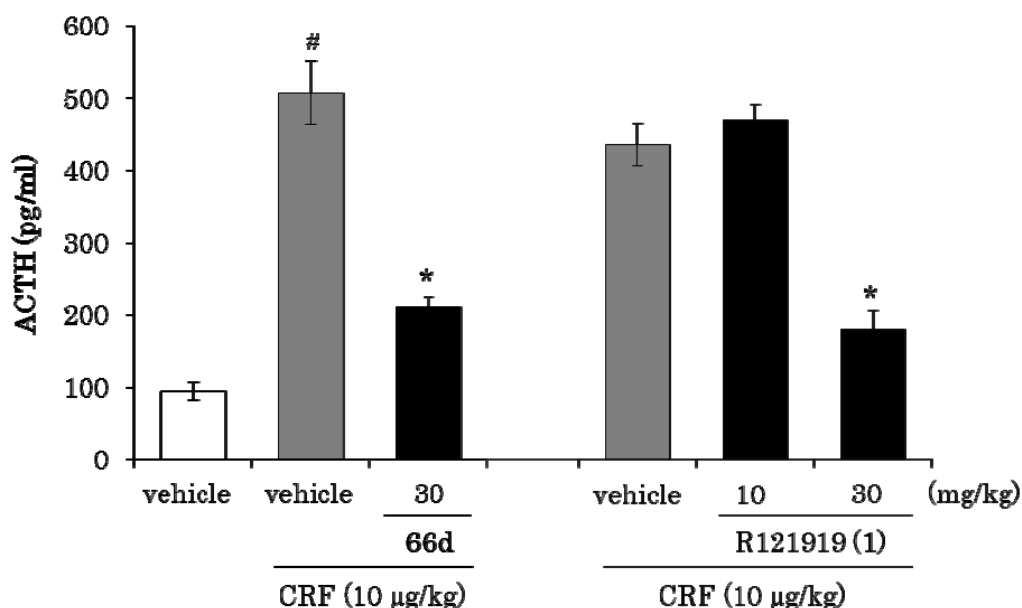
図 1 2 脂溶性と溶解性の相関 (8-メトキシキノリンシリーズ)

図 1 2 - A では、8-メトキシキノリンシリーズの全誘導体 (計 11 化合物) の結果を示している。結果、決定係数は  $R^2 = 0.44$  と低く、相関関係が認められなかった。次に、A 領域もしくは下部領域の芳香環の電子密度が影響を受けていると考えられる化合物、つまりキノリン環上、もしくは下部領域の芳香環上に電子吸引性基を有する化合物 (68b, 68c, 81a, 81b) を相関計算リストから除外した。また、前述の通り、分子の平面性が溶解性へ影響を与えていると考えられる化合物 68a も除外した。残りの 6 化合物に関して再度相関計算を行うと、図 1 2 - B に示した通り、よい相関関係 ( $R^2 = 0.86$ ) が認められた。この結果は、8-メトキシキノリン化合物群の溶解性は基本的には、その脂溶性 (ClogP) と相関関係にあるが、キノリン環上もしくは下部領域の芳香環上にハロゲン原子やシアノ基といった電子吸引性基があると、ClogP では説明がつかない溶解度の低下に繋がることを示している。その溶解性の低下は、電子吸引性基による環内 (特に A 領域) 電子密度の低下が原因と考察できる。この構造 - 溶解性相関の結果は、本化合物系統の更なる最適化において重要な情報のひとつであると考えられ、溶解性に優れた化合物群を創出するためには、

脂溶性を上げない (目安は  $\text{ClogP} < 5$ )

キノリン環もしくは芳香環の電子密度を低下させる置換基 (電子吸引性基) を導入しないことが鍵であるという結論に至った。

以上の誘導体の中から活性・溶解性のバランスに優れた化合物 66d に関して in vivo での薬効評価を行うこととした。まず、CRF 誘発 ACTH 産生抑制試験での評価を行った (図 1 3 )。



平均値 ± S.E.M.,

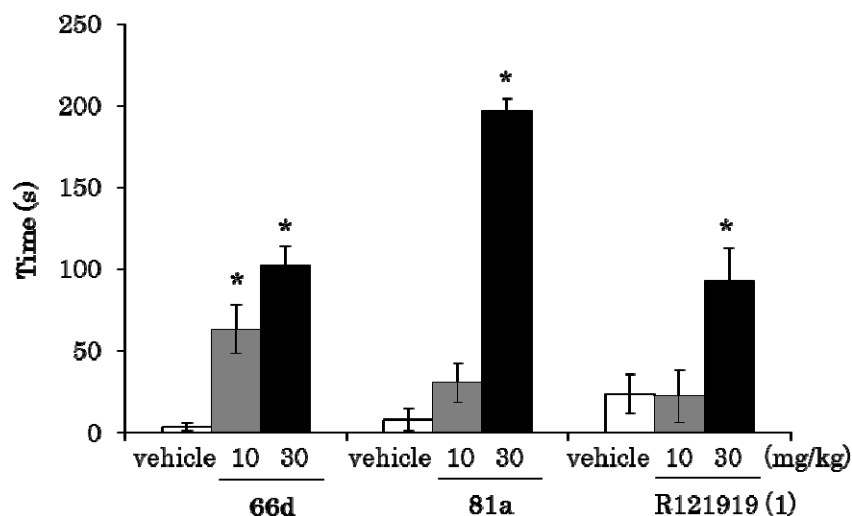
# $P < 0.05$  vs. non-CRF control, \* $P < 0.05$  vs. CRF control

CRF (10 µg/kg)の皮下注射投与の1時間前に化合物を経口投与した。ACTH濃度はCRF投与の30分後に測定した。化合物66dとR121919(1)はそれぞれ別の実験回で試験を行った。

図13 CRF誘発ACTH産生抑制試験

ラットにCRFを皮下注射することで血漿中のACTHが上昇することが知られているが、それに対する化合物の抑制効果を試験することでCRF<sub>1</sub>受容体の拮抗作用を確認する試験である。CRFを皮下注射した群とCRFを皮下注射する60分前に化合物66dを経口投与した群との比較より、30 mg/kgにて統計学的優位に抑制作用が確認された。この結果より、化合物66dのin vivoにおけるCRF<sub>1</sub>受容体拮抗作用を確認できたといえる。また、臨床試験で薬効が確認されたR121919(1)はin-houseにおけるCRF誘発ACTH産生抑制試験において、化合物66dと同じ用量(30 mg/kg, p.o.)にて統計学的優位に薬効が確認された。

次に、行動薬理学試験として抗不安モデルである明暗試験を行い化合物の抗不安作用を評価した。本試験においては、CRF誘発ACTH産生抑制試験で評価し薬効を確認できた化合物66dに加え、合成展開した誘導体の中で最も活性の強い化合物の1つである化合物81aについても評価を行った(図14)。



平均値 ± S.E.M.、\* $P < 0.05$  vs. vehicle groups

化合物は試験開始 1 時間前に経口投与した。化合物 66d, 81a, R121919 (1) はそれぞれ別の実験回で試験を行った。

図 1 4 明暗試験

マウスは本来持つ性質として警戒心が強く、明室と暗室の 2 つの部屋が与えられた際、暗室により長く留まる傾向があることがよく知られている。また、抗不安作用を有する薬物を投与することにより、未投与の群と比較して、明室に居る時間が増加することが知られている。実際には、化合物 66d と化合物 81a をそれぞれ 10 mg/kg と 30 mg/kg の 2 用量で試験を行った。化合物 66d は、10 mg/kg、30 mg/kg の両用量にて統計学的優位に薬効が確認できた。また、化合物 81a は 10 mg/kg でも増加傾向が認められるが、30 mg/kg にて統計学的優位に薬効を発現することが明らかとなった。本実験により、化合物 66d および化合物 81a の in vivo における抗不安作用が確認できたといえる。また、臨床試験で薬効が確認された R121919 (1) は in-house における明暗試験において、30 mg/kg, *p.o.* にて統計学的優位に薬効が確認された。

さらに、化合物 66d に関しては、ラットの PK (pharmacokinetics) 試験を行い化合物の体内動態についても検証を行った (表 1 4)。

表 1 4 ラット PK 試験 (66d)

	<i>i.v.</i> (3 mg/kg)	<i>p.o.</i> (10 mg/kg)
$T_{1/2}$ (hr)	1.73 ± 0.29	
C <sub>max</sub> (μg/ml)		0.305 ± 0.012
T <sub>max</sub> (hr)		0.500 ± 0.000
AUC inf. (μg/ml*hr)	1.542 ± 0.063	0.845 ± 0.036
VD <sub>ss</sub> (ml/kg)	2147.09 ± 449.80	
Cl tot. b (ml/hr/kg)	2637.40 ± 105.17	
BA (%)		16.4
B/P (1 h after <i>p.o.</i> )		0.61

平均値 ± S.E.M.

投与は *i.v.* (3 mg/kg) と *p.o.* (10 mg/kg) で行った。全身クリアランス (blood) は 2637.40 ± 105.17 ml/hr/kg でラットの肝血流 (55 ml/min/kg) の約 80%となっていた。それ故、肝臓における代謝が低いバイオアベイラビリティ (16.4%) の主たる要因と考えられた。また、化合物の中枢移行性を評価するために、経口投与の 1 時間後に脳サンプルを採取した。結果、brain-to-plasma ratio (B/P) は 0.61 と化合物の中枢移行性を確認することができた。

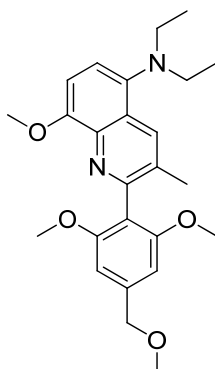
#### 第四節 第三章まとめ

第二章で報告した化合物 36c の大きな問題のひとつである溶解性の改善を目標に研究を行った。その結果、C<sub>8</sub> 位における置換基変換においてメトキシ基を導入することで大幅な溶解度改善傾向を掴むことができた。メトキシ基の溶解度に対する効果を検証するために、脂溶性のパラメータ (ClogP) や塩基性のパラメータ (p*K*<sub>a</sub>) などの計算・測定を行った。その結果、メトキシ基を導入したことによる溶解度の改善は、ClogP の変化、ならびに p*K*<sub>a</sub> の変化では説明することができなかった。次に、分子の局所的な変化を検証するために、静電ポテンシャルマップを計算した。その結果、メトキシ基を導入することにより、非常に電子密度の高い領域 (A 領域) が出現することが明らかとなった。そこで私は、この高い電子密度の領域が水分子との高い親和性を有することで溶解性の改善に繋がったと仮説を立てた。C<sub>8</sub> 位をメトキシ基に固定し、C<sub>8</sub> 位以外の部位 (C<sub>3</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>2</sub>) における構造 - 活性 - 溶解度相関を把握すべく合成展開を行った。結果、A 領域の電子密度を低下させる電子吸引性置換基を導入することで軒並み溶解度が悪化する傾向を掴むことができた。さらに、脂溶性と溶解性の相関を再度検証することにより、8-メトキシキノリンシリーズにおいて、溶解性に優れる化合物を得るためには、

脂溶性を上げない (目安は ClogP < 5)

キノリン環もしくは芳香環の電子密度を低下させる置換基 (電子吸引性基) を導入しないことが鍵となるという結論に至った。

第三章における研究の結果、活性と溶解性のバランスに優れた化合物 66d を見出した。本化合物は第二章で見出した化合物 36c と比較し、活性は維持しつつ、溶解度パラメータを劇的に改善した化合物であり、CRF 誘発 ACTH 産生抑制試験および明暗試験において薬効を確認することができた。また、ラット PK 試験において体内動態についても評価し、本化合物の中枢移行性を確認した。以上の結果より、本化合物はリード化合物としての資質を有しており、更なる最適化研究が期待される。



66d

## 終章

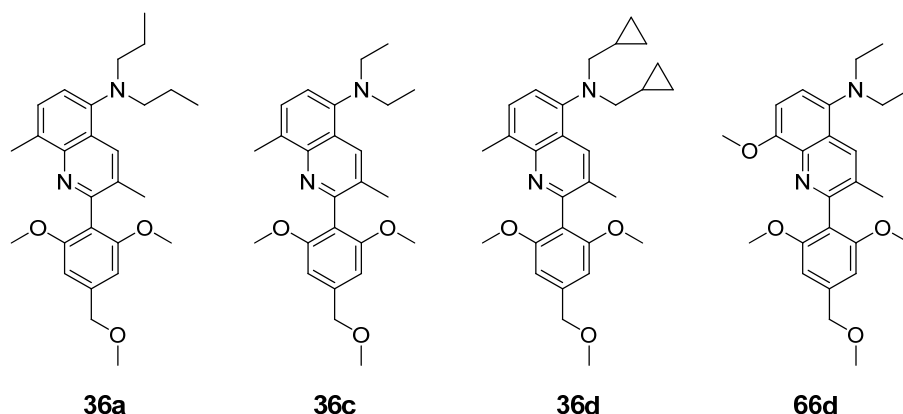
既存の CRF<sub>1</sub> 受容体拮抗剤の構造的特徴を詳細に解析し、共通して有する構造的特徴を CRF<sub>1</sub> 受容体拮抗作用を発現するのに必須なファーマコフォアと規定した。それら 4 つのファーマコフォアを基に、既存の拮抗剤とは異なる分子設計を行うことで、構造多様性に富む新たな CRF<sub>1</sub> 受容体拮抗剤の創出に繋がるのではないかと私は考えた。

その考えに基づき、種々の分子設計を行った結果、第一章、第二章で紹介した 2 種類の化合物系統をデザインした。それらは中央の環構造としては同一のキノリン環を有しているが、その置換基パターンを変化させることにより、異なる様式でファーマコフォアを満たすことが予想された。それらの占有様式の違いは、ファーマコフォアに対するドッキングシミュレーションおよび C<sub>8</sub> 位における構造活性相関研究の結果から支持され、設定したファーマコフォアモデルに基づく化合物デザインの妥当性が確認された。

さらに、第一章、第二章では、2 つの化合物系統の各置換部位における構造活性相関研究を行い、強力な *in vitro* 活性を有する化合物群を見出すことができた。中でも第二章において見出された化合物 36a, 36c, 36d は CRF 誘発排便亢進モデルにおいて *in vivo* での薬効を確認することができた。しかし、これらの化合物群は低溶解性という課題を抱えていることが明らかとなった。

そこで、第三章において、低溶解性を改善すべく検討を行った。結果、化合物 66d を見出すことができた。本化合物は、強力な *in vitro* 活性を保持したまま、大幅な溶解度の改善を果たした化合物であり、種々の *in vivo* 試験（CRF 誘発 ACTH 産生抑制試験ならびに明暗試験）において薬効を確認することができた。本化合物はリード化合物としての資質を有しており、更なる最適化研究が期待される。

化合物 66d に代表される新規化合物系統の医薬品候補としての可能性を示すことで、ファーマコフォアモデルに基づく新規化合物デザインの有用性を示すことができた。また、本研究における既存のものとは異なる構造的特徴を有する拮抗剤の発見は、CRF<sub>1</sub> 受容体拮抗剤開発研究の促進に寄与するものと考えられる。



# 実験の章

## 第一節 合成

各置換基の位置は図 1 5 に示す方法で決定した。

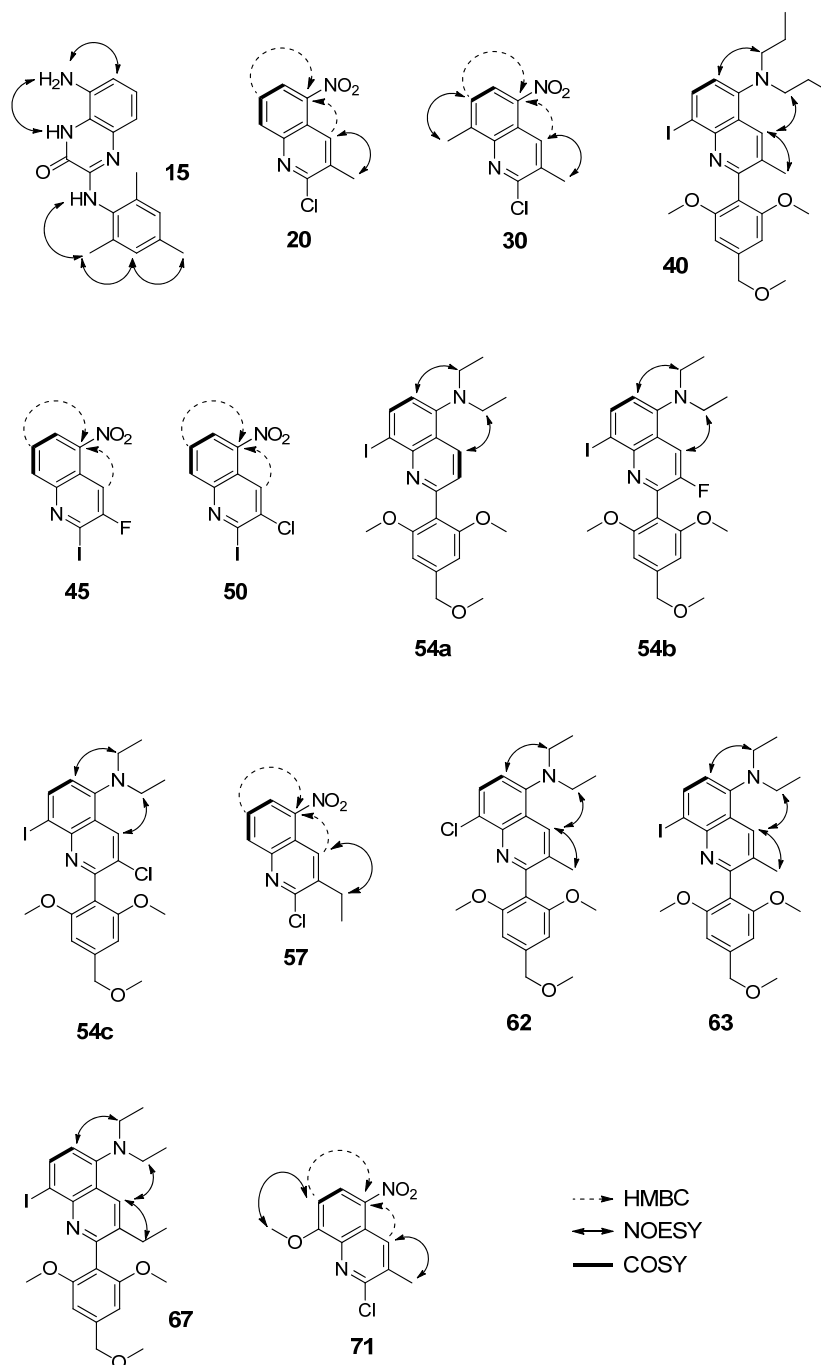


図 1 5 官能基の位置決定 (第一章～第三章まで)



## 使用した機器および測定条件などについて

$^1\text{H}$  および  $^{13}\text{C}$  核磁気共鳴スペクトルは Bruker Avance spectrometer で測定し、ケミカルシフトは重クロロホルム中の残留クロロホルムシグナル [ $(\delta_{\text{H}})$  7.26 ppm、 $(\delta_{\text{C}})$  77.0 ppm] もしくは、重ピリジン中の残留ピリジンシグナル [ $(\delta_{\text{C}})$  123.5, 135.5, 149.2 ppm] を内部標準として  $\delta$  値 (ppm) で示した。結合定数 ( $J$ ) は、Hz で表した。略号は以下の通りである。s=singlet, d=doublet, t=triplet, q=quadruplet, m=multiplet and b=broad, Hz=hertz. IR スペクトルは KBr 法および ATR 法を用い、FT/IR 620 spectrometer (JASCO) で測定し、特徴的な吸収バンドのみ記載した。質量分析 (ESI および EI) は、それぞれ、ThermoFisher LTQ-Orbitrap XL spectrometer および Waters GCT Premier を用いて測定した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーは、(YAMAZEN, シリカゲルおよび NH-シリカゲル、40  $\mu\text{m}$ ) を用いた。

### 3-メチル-5-ニトロキノキサリン-2-オール (6)

ピルビン酸 (1.41 ml, 20.2 mmol) と DMF (1.00 ml, 12.9 mmol) の DCM (30 ml) 溶液を 0 に冷却した。その溶液に、オキサリルクロリド (1.68 ml, 19.6 mmol) を加え、室温にて 2 時間撹拌した。その DCM 溶液を、3-ニトロ- $\sigma$ -フェニレンジアミン (5, 2.00 g, 13.1 mmol) とトリエチルアミン (6.34 ml, 45.7 mmol) の DCM 溶液 (30 ml) に 0 にて 30 分間かけて滴下した。反応液を室温に昇温させ、さらに 4 時間撹拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を減圧下濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (YAMAZEN、シリカゲル、10% - 90% 酢酸エチル - ヘプタン) にて精製し、標記化合物 (486 mg, 2.37 mmol, 18.1%) を橙色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2.67 (s, 3H), 7.44-7.48 (m, 1H), 7.56-7.60 (m, 1H), 7.60-7.64 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 21.2, 118.0, 118.6, 124.5, 129.2, 132.1, 147.9, 155.5, 162.4; HRMS (ESI+):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_3\text{O}_3^+$ : 206.0560, found: 206.0562.

### 2-クロロ-3-メチル-5-ニトロキノキサリン (7)

3-メチル-5-ニトロキノキサリン-2-オール (6, 429 mg, 2.09 mmol) および  $N,N$ -ジエチルアニリン (166  $\mu\text{l}$ , 1.05 mmol) をオキシ塩化リン (2.92 ml, 31.4 mmol) に溶解させ、120 にて 2 時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、0 にて氷を含むクロロホルム溶液中に注いだ。0 にて 30 分間撹拌した後、濾過した。濾液をクロロホルムで抽出し、有機層を減圧下濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (YAMAZEN、シリカゲル、10% - 40% 酢酸エチル - ヘプタン) にて精製し、標記化合物 (413 mg, 1.85 mmol, 88.0%) を淡橙色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2.91 (s, 3H), 7.78-7.85 (m, 1H), 8.11 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 8.19-8.25 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 23.7, 124.2, 128.6, 132.4, 132.8, 140.9, 146.9, 149.8, 155.9; HRMS (ESI+):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_9\text{H}_7\text{ClN}_3\text{O}_2^+$ : 224.0221, found:

224.0225.

### 3-メチル-5-ニトロ-*N*-(2,4,6-トリメチルフェニル)キノキサリン-2-アミン (8)

2-クロロ-3-メチル-5-ニトロキノキサリン (7, 392 mg, 1.75 mmol) および 2,4,6-トリメチルアニリン (738  $\mu$ l, 5.26 mmol) を NMP (6 ml) に溶解させ、150  $^{\circ}$ C にて 18 時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧下濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (YAMAZEN、シリカゲル、0% - 20% 酢酸エチル - ヘプタン) にて精製し、標記化合物 (160 mg, 497  $\mu$ mol, 28.3%) を淡橙色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2.20 (s, 6H), 2.37 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 6.21 (br. s., 1H), 7.01 (s, 2H), 7.49 (dd,  $J=8.3, 7.6$  Hz, 1H), 7.68 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 7.78 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 18.6, 21.0, 21.7, 118.6, 127.2, 128.9, 129.2, 130.8, 132.2, 135.4, 137.0, 142.1, 147.0, 147.3, 150.0; HRMS (ESI+):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_2^+$ : 323.1503, found: 323.1501.

### 3-メチル-2-*N*-(2,4,6-トリメチルフェニル)キノキサリン-2,5-ジアミン (9)

3-メチル-5-ニトロ-*N*-(2,4,6-トリメチルフェニル)キノキサリン-2-アミン (8, 147 mg, 456  $\mu$ mol) をエタノール (4 ml) と飽和塩化アンモニウム水溶液 (0.4 ml) の混合溶液に溶解させた。その溶液に電解鉄粉 (204 mg, 3.65 mmol) を加え、1 時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却した後、セライト濾過した。濾液を酢酸エチルで抽出し、有機層を減圧下濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (YAMAZEN、シリカゲル、0% - 30% 酢酸エチル - ヘプタン) にて精製し、標記化合物 (73.5 mg, 252  $\mu$ mol, 55.1%) を淡橙色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2.21 (s, 6H), 2.35 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 4.77 (br. s., 2H), 5.95 (br. s., 1H), 6.65 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 6.95-7.01 (m, 3H), 7.23-7.27 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 18.7, 21.0, 21.3, 107.1, 115.6, 127.0, 129.0, 129.5, 133.3, 135.3, 136.1, 140.9, 142.0, 143.3, 149.7; HRMS (ESI+):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_4^+$ : 293.1761, found: 293.1761.

### 3-メチル-5-*N*,5-*N*-ジプロピル-2-*N*-(2,4,6-トリメチルフェニル)キノキサリン-2,5-ジアミン (10a)

3-メチル-2-*N*-(2,4,6-トリメチルフェニル)キノキサリン-2,5-ジアミン (9, 26.0 mg, 89.0  $\mu$ mol) をメタノール (0.5 ml) および酢酸 (0.05 ml) の混合溶液に溶解させた。その溶液に、プロピオンアルデヒド (22.5  $\mu$ l, 311  $\mu$ mol) および $\alpha$ -ピコリン-ボラン (33.3 mg, 311  $\mu$ mol) を加え、室温にて 14 時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。酢酸エチルで抽出し、有機層を減圧下濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (YAMAZEN、シリカゲル、0% - 20% 酢酸エチル - ヘプタン) にて精製し、標記化合物 (20.5 mg, 54.5  $\mu$ mol, 61.2%) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 0.92 (t,  $J=7.4$  Hz, 6H), 1.65-1.76 (m, 4H), 2.22 (s, 6H), 2.35 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 3.36-3.47 (m, 4H), 5.92 (s, 1H), 6.77 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 6.99 (s, 2H), 7.12 (d,  $J=7.9$  Hz, 1H), 7.31 (dd,  $J=7.9$ , 7.6 Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 11.7, 18.8, 20.5, 21.0, 21.5, 55.8, 112.6, 118.5, 128.4, 129.0, 131.6, 133.4, 135.3, 136.0, 140.0, 142.9, 147.5, 148.7; HRMS (ESI+):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{N}_4^+$ : 377.2700, found: 377.2699.

#### 5-*N*-(ヘプタン-4-イル)-3-メチル-2-*N*-(2,4,6-トリメチルフェニル)キノキサリン-2,5-ジアミン (10b)

3-メチル-2-*N*-(2,4,6-トリメチルフェニル)キノキサリン-2,5-ジアミン (9, 26.0 mg, 89.0  $\mu\text{mol}$ ) をメタノール (0.5 ml) および酢酸 (0.05 ml) の混合溶液に溶解させた。その溶液に、4-ヘプタノン (18.6  $\mu\text{l}$ , 133  $\mu\text{mol}$ ) および $\alpha$ -ピコリン-ボラン (14.3 mg, 133  $\mu\text{mol}$ ) を加え、室温にて14時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。酢酸エチルで抽出し、有機層を減圧下濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (YAMAZEN、シリカゲル、0% - 20% 酢酸エチル - ヘプタン) にて精製し、標記化合物 (24.9 mg, 63.8  $\mu\text{mol}$ , 71.7%) を黄色オイルとして得た。

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 0.95 (t,  $J=7.2$  Hz, 6H), 1.38-1.56 (m, 4H), 1.59-1.69 (m, 4H), 2.20 (s, 6H), 2.35 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 3.46-3.60 (m, 1H), 5.72 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H), 5.89 (s, 1H), 6.41 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 6.81 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 6.98 (s, 2H), 7.28 (dd,  $J=7.6$ , 7.6 Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 14.3, 18.7, 19.3, 21.0, 21.3, 37.4, 52.2, 101.8, 112.6, 126.4, 129.0, 129.9, 133.5, 135.3, 136.0, 139.6, 142.1, 144.5, 149.7; HRMS (ESI+):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{N}_4^+$ : 391.2856, found: 391.2854.

#### 2,3-ジクロロ-5-ニトロキノキサリン (12)

5-ニトロキノキサリン-2,3(1*H*,4*H*)-ジオン (11, 2.20 g, 10.6 mmol) および *N,N*-ジエチルアニリン (845  $\mu\text{l}$ , 5.31 mmol) をオキシ塩化リン (14.9 ml, 159 mmol) に溶解させ、120 にて4時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、0 にて氷を含むクロロホルム溶液中に注いだ。0 にて30分間攪拌した後、濾過した。濾液をクロロホルムで抽出した後、有機層を減圧下濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (YAMAZEN、シリカゲル、5% - 35% 酢酸エチル - ヘプタン) にて精製し、標記化合物 (1.18 g, 4.86 mmol, 45.5%) を黄色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 7.92 (dd,  $J=8.3$ , 7.2 Hz, 1H), 8.25 (d,  $J=7.2$  Hz, 1H), 8.29 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 125.8, 129.9, 132.4, 132.8, 140.4, 145.9, 147.8, 148.3; HRMS (ESI+):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_8\text{H}_4\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2^+$ : 243.9675, found: 243.9678.

#### 2-クロロ-3-メトキシ-5-ニトロキノキサリン (13)

2,3-ジクロロ-5-ニトロキノキサリン (12, 1.12 g, 4.61 mmol) を DMF (10 ml) とメタノール (10 ml) の混合溶液に溶解させ、ナトリウムメトキシド (28% メタノール溶液、941  $\mu\text{l}$ , 4.61

mmol) を 0 にて加え、室温にて 1 時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧下濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (YAMAZEN、シリカゲル、10% - 50% 酢酸エチル - ヘプタン) にて精製し、標記化合物 (290 mg, 1.21 mmol, 26.3%) を黄色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 4.22 (s, 3H), 7.67 (dd,  $J=7.6, 6.8$  Hz, 1H), 8.13 (d,  $J=6.8$  Hz, 1H), 8.17 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 55.8, 125.1, 126.0, 132.1, 132.5, 138.5, 141.6, 145.3, 154.7; HRMS (ESI+):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_9\text{H}_7\text{ClN}_3\text{O}_3^+$ : 240.0170, found: 240.0172.

#### 8-ニトロ-3-[(2,4,6-トリメチルフェニル)アミノ]-1,2-ジヒドロキノキサリン-2-オン (14)

2-クロロ-3-メトキシ-5-ニトロキノキサリン (13, 236 mg, 985  $\mu\text{mol}$ ) と 2,4,6-トリメチルアニリン (415  $\mu\text{l}$ , 2.96 mmol) を NMP (5 ml) に溶解させ、150 にて 1 2 時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧下濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (YAMAZEN、NH-シリカゲル、10% - 50% 酢酸エチル - ヘプタン) にて精製し、標記化合物 (72.0 mg, 222  $\mu\text{mol}$ , 22.5%) を黄色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2.25 (s, 6H), 2.35 (s, 3H), 7.00 (s, 2H), 7.25 (dd,  $J=8.3, 7.9$  Hz, 1H), 7.71 (br. s., 1H), 7.78 (d,  $J=7.9$  Hz, 1H), 8.17 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H), 11.49 (br. s., 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 18.6, 21.0, 121.4, 122.8, 124.1, 129.1, 131.1, 133.3, 133.4, 135.2, 135.5, 137.3, 148.0, 151.2; HRMS (ESI+):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_3^+$ : 325.1295, found: 325.1295.

#### 8-アミノ-3-[(2,4,6-トリメチルフェニル)アミノ]-1,2-ジヒドロキノキサリン-2-オン (15)

8-ニトロ-3-[(2,4,6-トリメチルフェニル)アミノ]-1,2-ジヒドロキノキサリン-2-オン (14, 60.0 mg, 185  $\mu\text{mol}$ ) を出発原料とし、化合物 9 の合成と同様の方法を用い、標記化合物 (6.0 mg, 20  $\mu\text{mol}$ , 11%) をベージュ色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2.26 (s, 6H), 2.34 (s, 3H), 3.95 (br. s., 2H), 6.68-6.73 (m, 1H), 6.99 (s, 2H), 7.03-7.07 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 11.30 (br. s., 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 18.7, 21.0, 113.3, 117.5, 118.2, 124.4, 129.0, 132.0, 132.5, 134.6, 135.3, 136.6, 147.4, 152.4; HRMS (ESI+):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}^+$ : 295.1553, found: 295.1556.

#### 8-(ジプロピルアミノ)-3-[(2,4,6-トリメチルフェニル)アミノ]-1,2-ジヒドロキノキサリン-2-オン (16)

8-アミノ-3-[(2,4,6-トリメチルフェニル)アミノ]-1,2-ジヒドロキノキサリン-2-オン (15, 200 mg, 679  $\mu\text{mol}$ ) を出発原料とし、化合物 10a と同様の方法を用い、標記化合物 (176 mg, 465  $\mu\text{mol}$ , 68.3%) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 0.89 (t,  $J=6.6$  Hz, 6H), 1.37-1.50 (m, 4H), 2.27 (s, 6H),

2.34 (s, 3H), 2.91 (t,  $J=6.8$  Hz, 4H), 6.98 (s, 2H), 7.06-7.11 (m, 1H), 7.11-7.17 (m, 1H), 7.28-7.31 (m, 1H), 7.62 (br. s., 1H), 9.75 (br. s., 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 11.8, 18.8, 20.9, 21.0, 57.8, 118.8, 122.5, 123.6, 125.1, 129.0, 132.1, 134.0, 135.3, 136.5, 137.6, 148.2, 151.4; HRMS (ESI+):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O}^+$ : 379.2492, found: 379.2495.

**8-(ジプロピルアミノ)-1-メチル-3-[(2,4,6-トリメチルフェニル)アミノ]-1,2-ジヒドロキノキサリン-2-オン (17)**

**8-(ジプロピルアミノ)-1-メチル-3-[メチル(2,4,6-トリメチルフェニル)アミノ]-1,2-ジヒドロキノキサリン-2-オン (18)**

8-(ジプロピルアミノ)-3-[(2,4,6-トリメチルフェニル)アミノ]-1,2-ジヒドロキノキサリン-2-オン (16, 142 mg, 375  $\mu\text{mol}$ ) を DMF (3 ml) に溶解し、水素化ナトリウム (60% オイルディスパーション、18.0 mg, 450  $\mu\text{mol}$ ) およびヨウ化メチル (28.0  $\mu\text{l}$ , 450  $\mu\text{mol}$ ) を加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応液に水素化ナトリウム (60% オイルディスパーション、18.0 mg, 450  $\mu\text{mol}$ ) およびヨウ化メチル (28.0  $\mu\text{l}$ , 450  $\mu\text{mol}$ ) を追加し、室温にてさらに 30 分間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧下濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (YAMAZEN、NH-シリカゲル、0% - 10% 酢酸エチル - ヘプタン) にて精製し、標記化合物 (化合物 17 : 23.6 mg, 60.0  $\mu\text{mol}$ , 16.0%、化合物 18 : 28.7 mg, 71.0  $\mu\text{mol}$ , 18.8%) を得た。

**17**

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 0.85 (t,  $J=7.4$  Hz, 6H), 1.39-1.48 (m, 2H), 1.48-1.56 (m, 2H), 2.26 (s, 6H), 2.34 (s, 3H), 2.86-2.95 (m, 2H), 2.96-3.05 (m, 2H), 4.16 (s, 3H), 6.97 (s, 2H), 7.06 (dd,  $J=7.8$ , 1.5 Hz, 1H), 7.11 (dd,  $J=7.9$ , 7.8 Hz, 1H), 7.23 (dd,  $J=7.9$ , 1.5 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 11.9, 18.8, 19.3, 21.0, 34.6, 56.1, 120.1, 123.0, 123.7, 125.8, 128.9, 132.3, 135.2, 136.3, 136.4, 140.1, 146.7, 153.9; HRMS (ESI+):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{O}^+$ : 393.2649, found: 393.2653.

**18**

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 0.81 (t,  $J=7.2$  Hz, 6H), 1.32-1.43 (m, 2H), 1.44-1.55 (m, 2H), 2.14 (s, 6H), 2.31 (s, 3H), 2.80-2.91 (m, 2H), 2.93-3.03 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 6.90 (s, 2H), 7.00 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 7.16 (dd,  $J=7.9$ , 7.6 Hz, 1H), 7.33 (d,  $J=7.9$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 11.9, 18.1, 19.2, 21.1, 34.0, 38.7, 55.4, 119.1, 121.6, 123.4, 126.2, 128.9, 134.3, 135.9, 136.5, 139.7, 142.6, 149.9, 153.0; HRMS (ESI+):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{N}_4\text{O}^+$ : 407.2805, found: 407.2810.

**2-クロロ-3-メチル-5-ニトロキノリン (20)**

2-クロロ-3-メチルキノリン (19, 19.5 g, 110 mmol) を硫酸 (100 ml) に溶解させ、硝酸 (14.3 ml, 226 mmol) を -10 にて滴下した。反応液を -10 にて 20 分間、続いて室温にて 1 時間攪拌した後、氷中に注いだ。反応液を濾過し、濾物を水で洗浄した。得られた標記化合物の粗精

製物を DCM に溶解し、シリカゲル (40 g) を加え、減圧下濃縮乾固した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、15% - 20% 酢酸エチル - ヘプタン) にて精製し、標記化合物 (11.3 g, 50.8 mmol, 46.1%) を黄色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2.63 (s, 3H), 7.76 (dd,  $J=8.3, 7.6$  Hz, 1H), 8.30 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H), 8.36 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 8.87 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 20.7, 120.6, 124.9, 127.7, 133.7, 134.2, 135.2, 144.9, 146.6, 153.8; IR (KBr):  $\nu=3096, 3044, 1515, 1484, 1392, 1333, 1176, 1061, 937, 832, 740$   $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI+):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{ClN}_2\text{O}_2^+$ : 223.0269, found: 223.0264.

### 3-メチル-5-ニトロ-*N*-(2,4,6-トリメチルフェニル)キノリン-2-アミン (21a)

2-クロロ-3-メチル-5-ニトロキノリン (20, 598 mg, 2.69 mmol) と 2,4,6-トリメチルアニリン (1.89 ml, 13.4 mmol) を NMP (10 ml) に溶解させ、マイクロウェーブ反応装置を用い、220 にて 2 時間反応させた。反応液に水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を減圧下濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (YAMAZEN、シリカゲル、0% - 30% 酢酸エチル - ヘプタン) にて精製し、標記化合物 (210 mg, 654  $\mu\text{mol}$ , 24.3%) を黄色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2.21 (s, 6H), 2.36 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 6.01 (br. s., 1H), 7.00 (s, 2H), 7.46 (dd,  $J=8.3, 7.9$  Hz, 1H), 7.87 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H), 7.97 (d,  $J=7.9$  Hz, 1H), 8.56 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 18.3, 18.7, 21.0, 116.8, 119.9, 123.0, 126.3, 129.0, 131.4, 133.5, 133.5, 135.5, 136.2, 145.3, 147.9, 154.6; HRMS (ESI+):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_2^+$ : 322.1550, found: 322.1552.

### *N*-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-3-メチル-5-ニトロキノリン-2-アミン (21b)

2-クロロ-3-メチル-5-ニトロキノリン (20, 250 mg, 1.12 mmol)、2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)アニリン (288 mg, 1.46 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム (51.4 mg, 56.0  $\mu\text{mol}$ )、2-(ジ-*t*-ブチルホスフィノ)ピフェニル (67.0 mg, 225  $\mu\text{mol}$ ) およびナトリウム *t*-ブトキシド (151 mg, 1.57 mmol) をトルエン (5 ml) に加え、反応液を 12 時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却した後、セライト濾過した。濾液を減圧下濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (YAMAZEN、シリカゲル、0% - 50% 酢酸エチル - ヘプタン) にて精製し、標記化合物 (104 mg, 271  $\mu\text{mol}$ , 24.2%) を黄色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2.54 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 3.84 (s, 6H), 4.51 (s, 2H), 6.25 (br. s., 1H), 6.70 (s, 2H), 7.47 (dd,  $J=8.3, 7.6$  Hz, 1H), 7.87 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H), 7.99 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 8.55 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 18.4, 56.1, 58.3, 75.0, 104.1, 116.5, 117.4, 120.1, 124.4, 126.1, 131.0, 133.7, 136.4, 145.3, 147.6, 154.1, 154.7; HRMS (ESI+):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_5^+$ : 384.1554, found: 384.1556.

### 3-メチル-5-ニトロ-*N*-(2,4,6-トリメトキシフェニル)キノリン-2-アミン (21c)

2-クロロ-3-メチル-5-ニトロキノリン (20, 250 mg, 1.12 mmol)、2,4,6-トリメトキシアニリン (267 mg, 1.46 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム (51.4 mg, 56.0  $\mu$ mol)、2-(ジ-*t*-ブチルホスフィノ)ピフェニル (67.0 mg, 225  $\mu$ mol) およびナトリウム *t*-ブトキシド (151 mg, 1.57 mmol) をトルエン (5 ml) に加え、反応液を 12 時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却した後、セライト濾過した。濾液を減圧下濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (YAMAZEN、シリカゲル、10% - 50% 酢酸エチル - ヘプタン) にて精製し、標記化合物 (226 mg, 612  $\mu$ mol, 54.5%) を黄色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2.52 (s, 3H), 3.81 (s, 6H), 3.88 (s, 3H), 6.06 (br. s., 1H), 6.29 (s, 2H), 7.46 (dd,  $J=7.9, 7.6$  Hz, 1H), 7.87 (d,  $J=7.9$  Hz, 1H), 7.97 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 8.52 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 18.4, 55.5, 56.1, 91.5, 110.5, 117.2, 119.8, 124.2, 126.0, 130.9, 133.6, 145.3, 147.8, 154.7, 155.9, 158.9; HRMS (ESI+):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_5^+$ : 370.1397, found: 370.1399.

### 3-メチル-5-ニトロ-2-(2,4,6-トリメチルフェノキシ)キノリン (21d)

2-クロロ-3-メチル-5-ニトロキノリン (20, 250 mg, 1.12 mmol)、2,4,6-トリメチルフェノール (229 mg, 1.68 mmol)、酢酸パラジウム( ) (12.6 mg, 56.0  $\mu$ mol)、2-(ジ-*t*-ブチルホスフィノ)-2',4',6'-トリイソプロピルピフェニル (47.7 mg, 112  $\mu$ mol) および燐酸カリウム (596 mg, 2.81 mmol) をトルエン (5 ml) に加え、反応液を 12 時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却した後、セライト濾過した。濾液を減圧下濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (YAMAZEN、シリカゲル、0% - 30% 酢酸エチル - ヘプタン) にて精製し、標記化合物 (67.7 mg, 210  $\mu$ mol, 18.7%) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2.10 (s, 6H), 2.36 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 6.97 (s, 2H), 7.54 (dd,  $J=8.3, 7.9$  Hz, 1H), 7.94 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H), 8.14 (d,  $J=7.9$  Hz, 1H), 8.75 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 16.5, 17.3, 20.9, 118.9, 122.0, 126.1, 126.5, 129.2, 130.3, 133.5, 134.3, 134.6, 145.2, 146.3, 148.1, 160.5; HRMS (ESI+):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_3^+$ : 323.1390, found: 323.1396.

### 2-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェノキシ]-3-メチル-5-ニトロキノリン (21e)

2-クロロ-3-メチル-5-ニトロキノリン (20, 2.00 g, 8.98 mmol)、2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェノール (2.67 g, 13.5 mmol)、酢酸パラジウム( ) (101 mg, 449  $\mu$ mol)、2-(ジ-*t*-ブチルホスフィノ)-2',4',6'-トリイソプロピルピフェニル (381 mg, 898  $\mu$ mol) および燐酸カリウム (4.77 g, 22.5 mmol) をトルエン (40 ml) に加え、反応液を 12 時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却した後、セライト濾過した。濾液を減圧下濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (YAMAZEN、シリカゲル、0% - 30% 酢酸エチル - ヘプタン) にて精製し、標記化合物 (943 mg, 2.45 mmol, 27.3%) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2.65 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 3.77 (s, 6H), 4.51 (s, 2H), 6.70 (s,

2H), 7.52 (dd,  $J=8.3$ , 7.9 Hz, 1H), 7.92 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H), 8.13 (d,  $J=7.9$  Hz, 1H), 8.72 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 17.4, 56.3, 58.3, 75.0, 104.7, 119.2, 121.9, 126.2, 126.6, 130.8, 133.2, 134.3, 135.9, 145.2, 146.2, 152.8, 161.0; HRMS (ESI+):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_6^+$ : 385.1394, found: 385.1396.

### 3-メチル-2-*N*-(2,4,6-トリメチルフェニル)キノリン-2,5-ジアミン (22a)

3-メチル-5-ニトロ-*N*-(2,4,6-トリメチルフェニル)キノリン-2-アミン (21a, 200 mg, 622  $\mu\text{mol}$ ) をエタノール (4 ml) および飽和塩化アンモニウム水溶液 (0.4 ml) の混合溶液に溶解させ、電解鉄粉 (278 mg, 4.98 mmol) を加え、1時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却した後、そのまま NH-シリカゲルパッドに供し、酢酸エチルで溶出することで標記化合物の粗精製物 (190 mg, 653  $\mu\text{mol}$ , quant.) をベージュ色固体として得た。なお、これ以上の精製を行うことなく次反応に使用した。

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2.22 (s, 6H), 2.34 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 3.98 (br. s., 2H), 5.83 (br. s., 1H), 6.53 (d,  $J=7.2$  Hz, 1H), 6.97 (s, 2H), 7.11 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H), 7.23 (dd,  $J=8.3$ , 7.2 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 18.1, 18.8, 21.0, 107.3, 114.0, 117.7, 118.3, 128.7, 128.9, 129.8, 134.4, 135.3, 135.4, 141.5, 147.9, 154.0; HRMS (ESI+):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_3^+$ : 292.1808, found: 292.1808.

### 2-*N*[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-3-メチルキノリン-2,5-ジアミン (22b)

*N*[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-3-メチル-5-ニトロキノリン-2-アミン (21b, 87.0 mg, 227  $\mu\text{mol}$ ) を出発原料とし、化合物 22a と同様の方法を用い、標記化合物の粗精製物 (80.0 mg, 227  $\mu\text{mol}$ , quant.) をベージュ色固体として得た。なお、これ以上の精製を行うことなく次反応に使用した。

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2.47 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 3.83 (s, 6H), 3.99 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 6.14 (br. s., 1H), 6.55 (d,  $J=7.2$  Hz, 1H), 6.68 (s, 2H), 7.12 (d,  $J=7.9$  Hz, 1H), 7.24 (dd,  $J=7.9$ , 7.2 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 18.2, 56.2, 58.2, 75.1, 104.5, 107.4, 114.7, 117.9, 118.5, 119.2, 128.4, 129.4, 135.3, 141.5, 147.7, 153.4, 154.4; HRMS (ESI+):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_3^+$ : 354.1812, found: 354.1818.

### 3-メチル-2-*N*-(2,4,6-トリメトキシフェニル)キノリン-2,5-ジアミン (22c)

3-メチル-5-ニトロ-*N*-(2,4,6-トリメトキシフェニル)キノリン-2-アミン (21c, 190 mg, 514  $\mu\text{mol}$ ) を出発原料とし、化合物 22a と同様の方法を用い、標記化合物の粗精製物 (170 mg, 501  $\mu\text{mol}$ , 97.0%) を橙色固体として得た。なお、これ以上の精製を行うことなく次反応に使用した。

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2.44 (s, 3H), 3.80 (s, 6H), 3.86 (s, 3H), 6.28 (s, 2H), 6.53 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 7.12 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H), 7.23 (dd,  $J=8.3$ , 7.6 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 18.2, 55.5, 56.2, 91.8, 107.2, 111.8, 114.4, 118.4, 119.0, 128.4, 129.4,



141.5, 147.7, 154.1, 155.7, 158.3; HRMS (ESI+):  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup>: 340.1656, found: 340.1656.

### 3-メチル-2-(2,4,6-トリメチルフェノキシ)キノリン-5-アミン (22d)

3-メチル-5-ニトロ-2-(2,4,6-トリメチルフェノキシ)キノリン (21d, 56.6 mg, 176 μmol) を出発原料とし、化合物 22a と同様の方法を用い、標記化合物の粗精製物 (30.1 mg, 103 μmol, 58.6%) を白色固体として得た。なお、これ以上の精製を行うことなく次反応に使用した。

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2.10 (s, 6H), 2.35 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 6.65 (d,  $J$ =6.0 Hz, 1H), 6.94 (s, 2H), 7.13 (d,  $J$ =7.6 Hz, 1H), 7.23-7.32 (m, 1H), 7.93 (s, 1H); <sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 16.6, 17.0, 20.9, 108.7, 116.0, 118.8, 120.4, 128.8, 129.0, 130.6, 131.5, 134.1, 141.5, 146.5, 148.6, 159.8; HRMS (ESI+):  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sup>+</sup>: 293.1648, found: 293.1652.

### 2-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェノキシ]-3-メチルキノリン-5-アミン (22e)

2-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェノキシ]-3-メチル-5-ニトロキノリン (21e, 192 mg, 482 μmol) を出発原料とし、化合物 22a と同様の方法を用い、標記化合物の粗精製物 (147 mg, 415 μmol, 83.0%) を黄色オイルとして得た。なお、これ以上の精製を行うことなく次反応に使用した。

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2.58 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 3.75 (s, 6H), 4.50 (s, 2H), 6.63 (d,  $J$ =7.2 Hz, 1H), 6.69 (s, 2H), 7.11 (dd,  $J$ =7.9, 7.2 Hz, 1H), 7.25 (t,  $J$ =7.9 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H); <sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 17.1, 56.5, 58.2, 75.0, 105.1, 108.6, 116.4, 118.7, 120.8, 128.6, 131.3, 131.6, 135.2, 141.5, 146.4, 153.0, 160.3; HRMS (ESI+):  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub><sup>+</sup>: 355.1652, found: 355.1650.

### 3-メチル-5-*N*,5-*N*-ジプロピル-2-*N*-(2,4,6-トリメチルフェニル)キノリン-2,5-ジアミン (23a)

3-メチル-2-*N*-(2,4,6-トリメチルフェニル)キノリン-2,5-ジアミン (22a, 40.0 mg, 137 μmol) とプロピオンアルデヒド (50.0 μl, 686 μmol) を THF (1 ml)、メタノール (0.3 ml) および酢酸 (0.1 ml) の混合溶液に溶解させ、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (145 mg, 686 μmol) を加え、室温にて 12 時間撹拌した。反応液にプロピオンアルデヒド (50.0 μl, 686 μmol) とトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (145 mg, 686 μmol) を追加し、室温にてさらに 5 時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧下濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (YAMAZEN、シリカゲル、0% - 50% 酢酸エチル - ヘプタン) にて精製し、標記化合物 (28.3 mg, 75.4 μmol, 54.9%) を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 0.88 (t,  $J$ =7.4 Hz, 6H), 1.44-1.57 (m, 4H), 2.24 (s, 6H), 2.35 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 3.00-3.10 (m, 4H), 5.81 (br. s., 1H), 6.90-6.95 (m, 1H), 6.98 (s, 2H),

7.31-7.37 (m, 2H), 8.21 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 11.8, 18.2, 18.9, 20.4, 21.0, 56.6, 114.9, 118.2, 121.8, 122.3, 127.7, 128.8, 132.9, 134.6, 135.4, 135.4, 148.0, 148.2, 153.9; HRMS (ESI+):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{N}_3^+$ : 376.2747, found: 376.2748.

**5-*N*,5-*N*-ビス(シクロプロピルメチル)-3-メチル-2-*N*-(2,4,6-トリメチルフェニル)キノリン-2,5-ジアミン (23b)**

3-メチル-2-*N*-(2,4,6-トリメチルフェニル)キノリン-2,5-ジアミン (22a, 40.0 mg, 137  $\mu\text{mol}$ ) とシクロプロパンカルボキシアルデヒド (51.0  $\mu\text{l}$ , 686  $\mu\text{mol}$ ) を THF (1 ml) および酢酸 (0.1 ml) の混合溶液に溶解させ、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (145 mg, 686  $\mu\text{mol}$ ) を加え、室温にて 1 2 時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧下濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (YAMAZEN、シリカゲル、0% - 50% 酢酸エチル - ヘプタン) にて精製し、標記化合物 (36.0 mg, 90.2  $\mu\text{mol}$ , 65.6%) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 0.04-0.12 (m, 4H), 0.35-0.46 (m, 4H), 0.86-0.99 (m, 2H), 2.24 (s, 6H), 2.35 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 3.06 (d,  $J=6.4$  Hz, 4H), 5.81 (br. s., 1H), 6.98 (s, 2H), 6.99-7.02 (m, 1H), 7.31-7.39 (m, 2H), 8.31 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 3.9, 9.3, 18.1, 18.9, 21.0, 59.5, 115.5, 118.1, 121.7, 122.5, 127.6, 128.8, 133.0, 134.7, 135.3, 148.1, 148.6, 153.9; HRMS (ESI+):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_3^+$ : 400.2747, found: 400.2749.

**5-*N*-(シクロプロピルメチル)-3-メチル-5-*N*-(オキサン-4-イルメチル)-2-*N*-(2,4,6-トリメチルフェニル)キノリン-2,5-ジアミン (23c)**

3-メチル-2-*N*-(2,4,6-トリメチルフェニル)キノリン-2,5-ジアミン (22a, 40.0 mg, 137  $\mu\text{mol}$ ) とテトラヒドロ-2*H*-ピラン-4-カルバルデヒド (18.8 mg, 165  $\mu\text{mol}$ ) を THF (1 ml) および酢酸 (0.1 ml) の混合溶液に溶解させ、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (34.9 mg, 165  $\mu\text{mol}$ ) を加え、室温にて 1 2 時間撹拌した。反応液に、シクロプロパンカルボキシアルデヒド (30.8  $\mu\text{l}$ , 412  $\mu\text{mol}$ ) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (71.8 mg, 339  $\mu\text{mol}$ ) を加え、室温にてさらに 2 時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧下濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (YAMAZEN、シリカゲル、0% - 50% 酢酸エチル - ヘプタン) にて精製し、標記化合物 (32.2 mg, 72.6  $\mu\text{mol}$ , 52.9%) を無色オイルとして得た。

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: -0.02-0.06 (m, 2H), 0.38-0.48 (m, 2H), 0.86-0.97 (m, 1H), 1.29-1.39 (m, 2H), 1.68-1.83 (m, 3H), 2.24 (s, 6H), 2.35 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.91 (d,  $J=6.4$  Hz, 2H), 3.16 (d,  $J=6.8$  Hz, 2H), 3.24-3.35 (m, 2H), 3.87-3.98 (m, 2H), 5.82 (br. s., 1H), 6.93-7.03 (m, 3H), 7.31-7.39 (m, 2H), 8.19 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 3.6, 8.7, 18.2, 18.9, 21.0, 31.8, 33.1, 58.5, 62.5, 67.9, 115.0, 118.3, 121.4, 122.5, 127.6, 128.9, 132.6, 134.5, 135.4, 135.4, 147.8, 148.3, 153.9; HRMS (ESI+):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{N}_3\text{O}^+$ : 444.3009,

found: 444.3015.

**5-*N*-(シクロプロピルメチル)-3-メチル-5-*N*-(オキサン-4-イル)-2-*N*-(2,4,6-トリメチルフェニル)キノリン-2,5-ジアミン (23d)**

3-メチル-2-*N*-(2,4,6-トリメチルフェニル)キノリン-2,5-ジアミン (22a, 40.0 mg, 137  $\mu$ mol) とテトラヒドロ-4*H*-ピラン-4-オン (19.0  $\mu$ l, 206  $\mu$ mol) を THF (1 ml) および酢酸 (0.1 ml) の混合溶液に溶解させ、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (43.6 mg, 206  $\mu$ mol) を加え、室温にて 12 時間撹拌した。反応液に、シクロプロパンカルボキシアリド (30.8  $\mu$ l, 412  $\mu$ mol) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (71.8 mg, 339  $\mu$ mol) を加え、室温にて 2 時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧下濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (YAMAZEN、シリカゲル、0% - 50% 酢酸エチル - ヘプタン) にて精製し、標記化合物 (19.0 mg, 44.3  $\mu$ mol, 32.2%) を無色オイルとして得た。

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: -0.06-0.01 (m, 2H), 0.22-0.33 (m, 2H), 0.67-0.79 (m, 1H), 1.63-1.68 (m, 2H), 1.75-1.88 (m, 2H), 2.24 (s, 6H), 2.35 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.85-3.10 (m, 2H), 3.19-3.28 (m, 1H), 3.31-3.41 (m, 2H), 3.88-4.04 (m, 2H), 5.83 (br. s., 1H), 6.98 (s, 2H), 7.08 (d,  $J=7.2$  Hz, 1H), 7.32-7.38 (m, 1H), 7.38-7.44 (m, 1H), 8.31 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 4.0, 9.7, 18.2, 18.9, 21.0, 31.3, 54.8, 58.9, 67.2, 118.1, 118.6, 123.4, 123.8, 127.4, 128.9, 133.0, 134.6, 135.3, 135.4, 146.6, 148.1, 154.0; HRMS (ESI+):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{O}^+$ : 430.2853, found: 430.2855.

**2-*N*[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-3-メチル-5-*N*,5-*N*-ジプロピルキノリン-2,5-ジアミン (23e)**

2-*N*[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-3-メチルキノリン-2,5-ジアミン (22b, 50.0 mg, 141  $\mu$ mol) とプロピオンアルデヒド (51.0  $\mu$ l, 707  $\mu$ mol) を THF (1 ml)、メタノール (0.3 ml) および酢酸 (0.1 ml) の混合溶液に溶解し、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (150 mg, 707  $\mu$ mol) を加え、室温にて 12 時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧下濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (YAMAZEN、NH-シリカゲル、0% - 50% 酢酸エチル - ヘプタン) にて精製し、標記化合物 (41.5 mg, 94.9  $\mu$ mol, 67.0%) を白色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 0.87 (t,  $J=7.37$  Hz, 6H), 1.42-1.56 (m, 4H), 2.49 (s, 3H), 2.98-3.10 (m, 4H), 3.47 (s, 3H), 3.85 (s, 6H), 4.51 (s, 2H), 6.14 (s, 1H), 6.69 (s, 2H), 6.90-6.98 (m, 1H), 7.31-7.39 (m, 2H), 8.21 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 11.8, 18.2, 20.4, 56.3, 56.7, 58.2, 75.1, 104.5, 115.0, 118.1, 119.6, 122.5, 122.5, 127.4, 132.6, 135.2, 148.0, 148.0, 153.3, 154.4; HRMS (ESI+):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{O}_3^+$ : 438.2751, found: 438.2758.

### 3-メチル-5-*N,N*-ジプロピル-2-*N*-(2,4,6-トリメトキシフェニル)キノリン-2,5-ジアミン (23f)

3-メチル-2-*N*-(2,4,6-トリメトキシフェニル)キノリン-2,5-ジアミン (22c, 50.0 mg, 147  $\mu$ mol) とプロピオンアルデヒド (53.0  $\mu$ l, 737  $\mu$ mol) を THF (1 ml)、メタノール (0.3 ml) および酢酸 (0.1 ml) の混合溶液に溶解し、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (156 mg, 737  $\mu$ mol) を加え、室温にて 1 2 時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧下濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (YAMAZEN、NH-シリカゲル、0% - 50% 酢酸エチル - ヘプタン) にて精製し、標記化合物 (44.5 mg, 105  $\mu$ mol, 71.3%) を白色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 0.87 (t,  $J=7.4$  Hz, 6H), 1.42-1.55 (m, 4H), 2.48 (s, 3H), 2.99-3.10 (m, 4H), 3.82 (s, 6H), 3.87 (s, 3H), 5.93 (s, 1H), 6.29 (s, 2H), 6.88-6.97 (m, 1H), 7.31-7.39 (m, 2H), 8.19 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 11.8, 18.2, 20.4, 55.5, 56.2, 56.7, 91.9, 112.1, 114.8, 119.3, 122.3, 122.5, 127.3, 132.5, 147.9, 148.2, 153.9, 155.7, 158.2; HRMS (ESI+):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_3^+$ : 424.2595, found: 424.2595.

### 3-メチル-*N,N*-ジプロピル-2-(2,4,6-トリメチルフェノキシ)キノリン-5-アミン (24a)

3-メチル-2-(2,4,6-トリメチルフェノキシ)キノリン-5-アミン (22d, 20.0 mg, 68.0  $\mu$ mol) とプロピオンアルデヒド (25.0  $\mu$ l, 342  $\mu$ mol) を THF (1 ml)、メタノール (0.3 ml) および酢酸 (0.1 ml) の混合溶液に溶解し、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (72.5 mg, 342  $\mu$ mol) を加え、室温にて 1 2 時間撹拌した。反応液にプロピオンアルデヒド (25.0  $\mu$ l, 342  $\mu$ mol) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (72.5 mg, 342  $\mu$ mol) を追加し、室温にてさらに 3 時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧下濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (YAMAZEN、シリカゲル、0% - 10% 酢酸エチル - ヘプタン) にて精製し、標記化合物 (16.3 mg, 43.3  $\mu$ mol, 63.3%) を白色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 0.89 (t,  $J=7.4$  Hz, 6H), 1.45-1.57 (m, 4H), 2.12 (s, 6H), 2.35 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 3.02-3.12 (m, 4H), 6.95 (s, 2H), 7.04 (d,  $J=7.2$  Hz, 1H), 7.32-7.42 (m, 2H), 8.37 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 11.8, 16.7, 17.1, 20.3, 20.9, 56.5, 116.6, 120.7, 122.9, 123.7, 127.7, 129.0, 130.7, 134.0, 134.7, 146.8, 148.1, 148.7, 159.7; HRMS (ESI+):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}^+$ : 377.2587, found: 377.2589.

### 2-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェノキシ]-3-メチル-*N,N*-ジプロピルキノリン-5-アミン (24b)

2-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェノキシ]-3-メチルキノリン-5-アミン (22e, 40.0 mg, 113  $\mu$ mol) とプロピオンアルデヒド (41.0  $\mu$ l, 564  $\mu$ mol) を THF (1 ml)、メタノール (0.3 ml) および酢酸 (0.1 ml) の混合溶液に溶解し、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (120 mg,

564  $\mu\text{mol}$ ) を加え、室温にて 1 2 時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧下濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (YAMAZEN、NH-シリカゲル、0% - 50% 酢酸エチル - ヘプタン) にて精製し、標記化合物 (36.8 mg, 84.0  $\mu\text{mol}$ , 74.3%) を白色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 0.88 (t,  $J=7.4$  Hz, 6H), 1.42-1.55 (m, 4H), 2.59 (s, 3H), 2.99-3.12 (m, 4H), 3.48 (s, 3H), 3.77 (s, 6H), 4.51 (s, 2H), 6.70 (s, 2H), 7.02 (d,  $J=7.2$  Hz, 1H), 7.30-7.42 (m, 2H), 8.34 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 11.8, 17.2, 20.3, 56.5, 58.2, 75.1, 105.1, 116.4, 121.0, 122.8, 124.1, 127.6, 131.6, 134.6, 135.2, 146.7, 148.0, 153.1, 160.1; HRMS (ESI+):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_4^+$ : 439.2591, found: 439.2593.

#### ***N*-(シクロプロピルメチル)-2-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェノキシ]-3-メチル-*N*-(オキサン-4-イルメチル)キノリン-5-アミン (24c)**

2-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェノキシ]-3-メチルキノリン-5-アミン (22e, 40.0 mg, 113  $\mu\text{mol}$ ) とテトラヒドロ-2 $H$ -ピラン-4-カルバルデヒド (15.5 mg, 135  $\mu\text{mol}$ ) を THF (1 ml) および酢酸 (0.1 ml) の混合溶液に溶解し、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (28.7 mg, 135  $\mu\text{mol}$ ) を加え、室温にて 1 2 時間撹拌した。反応液に、シクロプロパンカルボキシアルデヒド (25.0  $\mu\text{l}$ , 339  $\mu\text{mol}$ ) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (71.8 mg, 339  $\mu\text{mol}$ ) を加え、室温にてさらに 2 時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧下濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (YAMAZEN、NH-シリカゲル、0% - 50% 酢酸エチル - ヘプタン) にて精製し、標記化合物 (28.5 mg, 56.3  $\mu\text{mol}$ , 49.8%) を白色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: -0.06-0.07 (m, 2H), 0.37-0.49 (m, 2H), 0.85-0.97 (m, 1H), 1.29-1.39 (m, 2H), 1.67-1.81 (m, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.93 (d,  $J=6.4$  Hz, 2H), 3.17 (d,  $J=6.8$  Hz, 2H), 3.23-3.35 (m, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.77 (s, 6H), 3.88-4.00 (m, 2H), 4.51 (s, 2H), 6.70 (s, 2H), 7.08 (d,  $J=6.8$  Hz, 1H), 7.32-7.42 (m, 2H), 8.33 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 3.6, 8.6, 17.2, 31.8, 33.1, 56.5, 58.2, 58.5, 62.5, 67.9, 75.0, 105.1, 116.6, 121.2, 123.1, 123.8, 127.5, 131.5, 134.3, 135.3, 146.8, 147.8, 153.1, 160.2; HRMS (ESI+):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{30}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_5^+$ : 507.2853, found: 507.2858.

#### **2-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェノキシ]-*N*-エチル-3-メチル-*N*-(オキサン-4-イルメチル)キノリン-5-アミン (24d)**

2-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェノキシ]-3-メチルキノリン-5-アミン (22e, 40.0 mg, 113  $\mu\text{mol}$ ) とテトラヒドロ-2 $H$ -ピラン-4-カルバルデヒド (15.5 mg, 135  $\mu\text{mol}$ ) を THF (1 ml) および酢酸 (0.1 ml) の混合溶液に溶解し、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (28.7 mg, 135  $\mu\text{mol}$ ) を加え、室温にて 1 2 時間撹拌した。反応液に、アセトアルデヒド (19.0  $\mu\text{l}$ , 339  $\mu\text{mol}$ ) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (71.8 mg, 339  $\mu\text{mol}$ ) を加え、室温にてさらに

2 時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧下濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (YAMAZEN、NH-シリカゲル、0% - 50% 酢酸エチル - ヘプタン) にて精製し、標記化合物 (31.5 mg, 65.6  $\mu$ mol, 58.1%) を白色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.04 (t,  $J=6.9$  Hz, 3H), 1.24-1.39 (m, 2H), 1.66-1.80 (m, 3H), 2.59 (s, 3H), 3.02 (d,  $J=6.8$  Hz, 2H), 3.13 (q,  $J=6.9$  Hz, 2H), 3.24-3.34 (m, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.77 (s, 6H), 3.89-3.99 (m, 2H), 4.51 (s, 2H), 6.70 (s, 2H), 7.02 (d,  $J=6.8$  Hz, 1H), 7.31-7.42 (m, 2H), 8.28 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 11.7, 17.3, 31.7, 33.1, 51.0, 56.5, 58.1, 58.2, 67.9, 75.1, 105.1, 116.4, 121.2, 123.1, 123.9, 127.5, 131.5, 134.3, 135.3, 146.8, 147.4, 153.1, 160.2; HRMS (ESI+):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_5^+$ : 481.2697, found: 481.2701.

***N*-(シクロプロピルメチル)-2-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェノキシ]-3-メチル-*N*-(オキサン-4-イル)キノリン-5-アミン (24e)**

2-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェノキシ]-3-メチルキノリン-5-アミン (22e, 40.0 mg, 113  $\mu$ mol) とテトラヒドロ-4*H*-ピラン-4-オン (16.0  $\mu$ l, 169  $\mu$ mol) を THF (1 ml) および酢酸 (0.1 ml) の混合溶液に溶解し、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (35.9 mg, 169  $\mu$ mol) を加え、室温にて 1 2 時間撹拌した。反応液に、シクロプロパンカルボキシアルデヒド (25.0  $\mu$ l, 339  $\mu$ mol) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (71.8 mg, 339  $\mu$ mol) を加え、室温にてさらに 2 時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧下濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (YAMAZEN、NH-シリカゲル、0% - 50% 酢酸エチル - ヘプタン) にて精製し、標記化合物 (45.9 mg, 93.2  $\mu$ mol, 83.0%) を白色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: -0.07-0.00 (m, 2H), 0.21-0.35 (m, 2H), 0.65-0.79 (m, 1H), 1.62-1.71 (m, 2H), 1.75-1.88 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.92-3.09 (m, 2H), 3.21-3.30 (m, 1H), 3.31-3.40 (m, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.78 (s, 6H), 3.91-4.03 (m, 2H), 4.51 (s, 2H), 6.70 (s, 2H), 7.19 (d,  $J=6.8$  Hz, 1H), 7.35-7.47 (m, 2H), 8.44 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 4.0, 9.6, 17.2, 31.2, 54.7, 56.5, 58.2, 58.9, 67.2, 75.0, 105.1, 119.8, 121.4, 124.0, 126.2, 127.3, 131.6, 134.7, 135.2, 146.6, 153.1, 160.3; HRMS (ESI+):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_5^+$ : 493.2697, found: 493.2707.

**2-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェノキシ]-*N*-エチル-3-メチル-*N*-(オキサン-4-イル)キノリン-5-アミン (24f)**

2-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェノキシ]-3-メチルキノリン-5-アミン (22e, 40.0 mg, 113  $\mu$ mol) とテトラヒドロ-4*H*-ピラン-4-オン (16.0  $\mu$ l, 169  $\mu$ mol) を THF (1 ml) および酢酸 (0.1 ml) の混合溶液に溶解し、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (35.9 mg, 169  $\mu$ mol)

を加え、室温にて 1 2 時間撹拌した。反応液に、アセトアルデヒド (19.0  $\mu$ l, 339  $\mu$ mol) および トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (71.8 mg, 339  $\mu$ mol) を加え、室温にてさらに 2 時間 撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで 抽出した。有機層を減圧下濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (YAMAZEN、NH- シリカゲル、0% - 50% 酢酸エチル - ヘプタン) にて精製し、標記化合物 (36.7 mg, 78.7  $\mu$ mol, 69.7%) を白色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 0.91 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H), 1.65-1.75 (m, 2H), 1.76-1.85 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 3.15-3.26 (m, 3H), 3.30-3.40 (m, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.78 (s, 6H), 3.92-4.04 (m, 2H), 4.51 (s, 2H), 6.70 (s, 2H), 7.11 (dd,  $J=6.4, 1.9$  Hz, 1H), 7.35-7.44 (m, 2H), 8.36 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 12.8, 17.2, 30.9, 43.0, 56.5, 58.2, 59.2, 67.3, 75.1, 105.1, 119.0, 121.5, 123.9, 126.1, 127.3, 131.5, 134.5, 135.3, 145.7, 146.7, 153.1, 160.3; HRMS (ESI+):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_5^+$ : 467.2540, found: 467.2549.

#### 2-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェノキシ]-3-メチル-*N*-(ペンタン-3-イル)キノリン-5-アミン (24g)

2-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェノキシ]-3-メチルキノリン-5-アミン (22e, 40.0 mg, 113  $\mu$ mol) と 3-ペンタノン (18.0  $\mu$ l, 169  $\mu$ mol) を THF (1 ml) および酢酸 (0.1 ml) の混合溶液に溶解し、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (35.9 mg, 169  $\mu$ mol) を加え、室温にて 1 2 時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧下濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (YAMAZEN、NH-シリカゲル、0% - 50% 酢酸エチル - ヘプタン) にて精製し、標記化合物 (16.4 mg, 38.7  $\mu$ mol, 34.2%) を白色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.00 (t,  $J=7.4$  Hz, 6H), 1.61-1.67 (m, 2H), 1.67-1.80 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 3.38-3.44 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.75 (s, 6H), 4.50 (s, 2H), 6.39-6.53 (m, 1H), 6.69 (s, 2H), 6.91-7.04 (m, 1H), 7.28-7.32 (m, 1H), 7.86 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 10.3, 17.1, 26.7, 55.6, 56.5, 58.2, 75.0, 103.5, 105.1, 115.7, 116.2, 119.9, 128.9, 130.4, 131.7, 135.1, 142.8, 146.7, 153.1, 160.0; HRMS (ESI+):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_4^+$ : 425.2435, found: 425.2435.

#### *N*-シクロヘキシル-2-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェノキシ]-3-メチルキノリン-5-アミン (24h)

2-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェノキシ]-3-メチルキノリン-5-アミン (22e, 40.0 mg, 113  $\mu$ mol) とシクロヘキサノン (18.0  $\mu$ l, 169  $\mu$ mol) を THF (1 ml) および酢酸 (0.1 ml) の混合溶液に溶解し、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (35.9 mg, 169  $\mu$ mol) を加え、室温にて 1 2 時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧下濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー

(YAMAZEN、シリカゲル、0% - 50% 酢酸エチル - ヘプタン) にて精製し、標記化合物 (41.7 mg, 95.6  $\mu$ mol, 85.0%) を白色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.23-1.37 (m, 3H), 1.38-1.51 (m, 2H), 1.68-1.77 (m, 1H), 1.78-1.89 (m, 2H), 2.12-2.24 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 3.39-3.45 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.75 (s, 6H), 4.50 (s, 2H), 6.44-6.58 (m, 1H), 6.69 (s, 2H), 6.93-7.06 (m, 1H), 7.28-7.32 (m, 1H), 7.86 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 17.1, 25.1, 26.0, 33.4, 52.0, 56.5, 58.2, 75.0, 103.9, 105.1, 115.9, 116.6, 120.0, 128.9, 130.6, 131.7, 135.1, 142.1, 146.6, 153.1, 160.0; HRMS (ESI+):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_4^+$ : 437.2435, found: 437.2440.

#### 2-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェノキシ]-*N,N*-エチル-3-メチル-*N*-(ピリジン-4-イルメチル)キノリン-5-アミン (24i)

2-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェノキシ]-3-メチルキノリン-5-アミン (22e, 40.0 mg, 113  $\mu$ mol) と 4-ピリジンカルボキシアルデヒド (16.0  $\mu$ l, 169  $\mu$ mol) を THF (1 ml)、メタノール (1 ml) および酢酸 (0.1 ml) の混合溶液に溶解し、 $\alpha$ -ピコリン-ボラン (18.1 mg, 169  $\mu$ mol) を加え、室温にて 1 2 時間撹拌した。反応液に、4-ピリジンカルボキシアルデヒド (16.0  $\mu$ l, 169  $\mu$ mol) および  $\alpha$ -ピコリン-ボラン (18.1 mg, 169  $\mu$ mol) を追加し、室温にてさらに 6 時間撹拌した。反応液にアセトアルデヒド (32.0  $\mu$ l, 564  $\mu$ mol) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (120 mg, 564  $\mu$ mol) を加え、室温にて 1 2 時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧下濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (YAMAZEN、NH-シリカゲル、0% - 50% 酢酸エチル - ヘプタン) にて精製し、標記化合物 (14.6 mg, 30.9  $\mu$ mol, 27.3%) を淡橙色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.08 (t,  $J=7.0$  Hz, 3H), 2.60 (s, 3H), 3.17 (q,  $J=7.0$  Hz, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.77 (s, 6H), 4.30 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 6.70 (s, 2H), 6.96 (d,  $J=6.8$  Hz, 1H), 7.30 (d,  $J=5.7$  Hz, 2H), 7.31-7.39 (m, 2H), 8.36 (s, 1H), 8.53 (d,  $J=5.7$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 11.8, 17.3, 48.5, 56.5, 57.0, 58.2, 75.0, 105.0, 116.3, 121.6, 123.2, 123.3, 123.6, 127.5, 131.5, 133.8, 135.3, 146.3, 146.9, 148.2, 149.8, 153.1, 160.3; HRMS (ESI+):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_4^+$ : 474.2387, found: 474.2389.

#### 2-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェノキシ]-*N,N*-ジエチル-3-メチルキノリン-5-アミン (24j)

2-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェノキシ]-3-メチルキノリン-5-アミン (22e, 40.0 mg, 113  $\mu$ mol) とアセトアルデヒド (32.0  $\mu$ l, 564  $\mu$ mol) を THF (1 ml)、メタノール (0.3 ml) および酢酸 (0.1 ml) の混合溶液に溶解し、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (120 mg, 564  $\mu$ mol) を加え、室温にて 1 2 時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧下濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (YAMAZEN、NH-シリカゲル、0% - 50% 酢酸エチル - ヘプタン) にて精製し、



標記化合物 (36.5 mg, 89.0  $\mu$ mol, 79.0%) を白色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.05 (t,  $J=7.2$  Hz, 6H), 2.59 (s, 3H), 3.17 (q,  $J=7.2$  Hz, 4H), 3.47 (s, 3H), 3.77 (s, 6H), 4.51 (s, 2H), 6.70 (s, 2H), 7.00 (d,  $J=7.2$  Hz, 1H), 7.31-7.42 (m, 2H), 8.33 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 12.3, 17.1, 48.1, 56.5, 58.2, 75.1, 105.1, 116.4, 121.1, 122.9, 124.3, 127.5, 131.6, 134.6, 135.2, 146.7, 147.3, 153.1, 160.2; HRMS (ESI+):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_4^+$ : 411.2278, found: 411.2282.

#### 2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)アニリン (26)

2-ブロモ-1,3-ジメトキシ-5-(メトキシメチル)ベンゼン (25, 1.00 g, 3.83 mmol) を THF (20 ml) に溶解し、 $-78^\circ\text{C}$  に冷却した。その溶液に、*n*-ブチルリチウム (1.60 M ヘキサン溶液、2.63 ml, 4.21 mmol) を加え、同温度にて 30 分間撹拌した。ジフェニルホスフォルル アジド (908  $\mu$ l, 4.21 mmol) を加え、 $-15^\circ\text{C}$  にて 30 分間撹拌した。反応液を再度 $-78^\circ\text{C}$  に冷却し、ナトリウムビス(2-メトキシエトキシ)アルミニウムヒドリド (4.60 ml, 15.3 mmol) を加え、少しずつ室温まで昇温させ、室温にて 1 時間撹拌した。反応液に氷および 5 M 水酸化ナトリウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を減圧下濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (YAMAZEN、シリカゲル、20% - 33% 酢酸エチル - ヘプタン) にて精製し、標記化合物 (500 mg, 2.54 mmol, 66.2%) を無色オイルとして得た。

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 3.38 (s, 3H), 3.81 (br. s., 2H), 3.87 (s, 6H), 4.38 (s, 2H), 6.54 (s, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 55.8, 57.7, 75.4, 104.2, 124.9, 126.9, 147.3; HRMS (ESI+):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{NO}_3^+$ : 198.1125, found: 198.1128.

#### 2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェノール (28)

[2,6-ジメトキシ-(4-メトキシメチル)フェニル]ボロン酸 (27, 10.0 g, 44.2 mmol) を水 (100 ml) に溶解し、過酸化水素 (30% 水溶液、5.47 ml, 53.0 mmol) を加え、室温にて 5 時間撹拌した。反応液に飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧下濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (YAMAZEN、シリカゲル、0% - 40% 酢酸エチル - ヘプタン) にて精製し、標記化合物 (8.40 g, 42.4 mmol, 95.9%) を黄色オイルとして得た。

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 3.40 (s, 3H), 3.91 (s, 6H), 4.39 (s, 2H), 5.50 (s, 1H), 6.60 (s, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 56.3, 58.0, 75.0, 104.6, 129.3, 134.3, 147.0; HRMS (ESI+):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{O}_4^+$ : 199.0965, found: 199.0965.

#### 2-クロロ-3,8-ジメチル-5-ニトロキノリン (30)

2-クロロ-3,8-ジメチルキノリン (29, 7.00 g, 36.5 mmol) を硫酸 (35 ml) に溶解し、 $-10^\circ\text{C}$  にて硝酸 (2.43 ml, 54.8 mmol) を加え、室温にて 1 時間撹拌した。反応液を氷に注ぎ、濾過した。濾物を水で洗浄し、乾燥することで標記化合物 (2.35 g, 9.93 mmol, 27.2%) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2.63 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 7.61 (d,  $J=7.9$  Hz, 1H), 8.30 (d,  $J=7.9$  Hz, 1H), 8.92 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 18.8, 20.6, 120.6, 124.8, 127.7, 133.7, 134.0, 143.1, 145.3, 145.4, 152.5; HRMS (ESI+):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{ClN}_2\text{O}_2^+$ : 237.0425, found: 237.0427.

#### 2-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェノキシ]-3,8-ジメチル-5-ニトロキノリン (31)

2-クロロ-3,8-ジメチル-5-ニトロキノリン (30, 350 mg, 1.48 mmol)、2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェノール (440 mg, 2.22 mmol)、酢酸パラジウム( ) (16.6 mg, 74.0  $\mu\text{mol}$ )、2-ジ-*t*-ブチルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル (62.8 mg, 148  $\mu\text{mol}$ ) および燐酸カリウム (785 mg, 3.70 mmol) をトルエン (7 ml) に加え、反応液を 12 時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却した後、セライト濾過した。濾液を減圧下濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (YAMAZEN、シリカゲル、0% - 30% 酢酸エチル - ヘプタン) にて精製し、標記化合物 (201 mg, 505  $\mu\text{mol}$ , 34.1%) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2.36 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 3.76 (s, 6H), 4.52 (s, 2H), 6.70 (s, 2H), 7.39 (d,  $J=7.9$  Hz, 1H), 8.08 (d,  $J=7.9$  Hz, 1H), 8.80 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 17.1, 18.2, 56.3, 58.1, 74.9, 104.5, 118.9, 122.0, 125.8, 126.5, 131.0, 133.8, 135.8, 143.3, 144.0, 144.4, 152.9, 159.8; HRMS (ESI+):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_6^+$ : 399.1551, found: 399.1548.

#### 2-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェノキシ]-3,8-ジメチルキノリン-5-アミン (32)

2-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェノキシ]-3,8-ジメチル-5-ニトロキノリン (31, 192 mg, 482  $\mu\text{mol}$ ) を出発原料とし、化合物 22a の合成と同様の方法を用い、標記化合物の粗精製物 (147 mg, 399  $\mu\text{mol}$ , 83.0%) を黄色オイルとして得た。なお、これ以上の精製を行うことなく次の反応に使用した。

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2.17 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 3.75 (s, 6H), 4.51 (s, 2H), 6.57 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 6.68 (s, 2H), 7.12 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 7.91 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 16.7, 16.9, 56.4, 57.9, 75.0, 104.9, 108.5, 116.7, 120.1, 126.1, 128.5, 131.7, 131.8, 135.2, 139.4, 144.7, 153.2, 159.2; HRMS (ESI+):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_4^+$ : 369.1809, found: 369.1809.

#### 2-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェノキシ]-3,8-ジメチル-*N,N*-ジプロピルキノリン-5-アミン (33)

2-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェノキシ]-3,8-ジメチルキノリン-5-アミン (32, 87.5 mg, 237  $\mu\text{mol}$ ) を出発原料とし、化合物 24b の合成と同様の方法を用い、標記化合物 (74.3 mg, 164  $\mu\text{mol}$ , 69.1%) を無色オイルとして得た。

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 0.87 (t,  $J=7.4$  Hz, 6H), 1.41-1.53 (m, 4H), 2.23 (s, 3H),

2.60 (s, 3H), 2.97-3.08 (m, 4H), 3.44 (s, 3H), 3.76 (s, 6H), 4.52 (s, 2H), 6.69 (s, 2H), 6.95 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 7.23 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 8.36 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 11.8, 16.9, 16.9, 20.4, 56.5, 56.8, 57.9, 75.0, 104.9, 116.3, 120.4, 124.2, 127.7, 130.4, 131.8, 134.8, 135.1, 145.0, 145.9, 153.2, 159.1; HRMS (ESI+):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_4^+$ : 453.2748, found: 453.2747.

#### 2-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-3,8-ジメチル-5-ニトロキノリン (34)

2-クロロ-3,8-ジメチル-5-ニトロキノリン (30, 1.75 g, 7.40 mmol)、[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]ボロン酸 (2.17 g, 9.61 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (427 mg, 370  $\mu\text{mol}$ ) および炭酸カリウム (3.07 g, 22.2 mmol) を 1,2-ジメトキシエタン (40 ml) および水 (10 ml) の混合溶液に加え、4時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮した。残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を減圧下濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (YAMAZEN、シリカゲル、10% - 50% 酢酸エチル - ヘプタン) にて精製し、標記化合物 (2.41 g, 6.31 mmol, 85.0%) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2.30 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.74 (s, 6H), 4.55 (s, 2H), 6.72 (s, 2H), 7.54 (d,  $J=7.9$  Hz, 1H), 8.26 (d,  $J=7.9$  Hz, 1H), 8.87 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 19.3, 19.6, 56.1, 58.5, 75.0, 103.7, 117.5, 120.7, 124.1, 126.1, 130.9, 135.1, 140.7, 143.3, 145.6, 146.4, 156.6, 158.0; HRMS (ESI+):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_5^+$ : 383.1601, found: 383.1600.

#### 2-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-3,8-ジメチルキノリン-5-アミン (35)

2-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-3,8-ジメチル-5-ニトロキノリン (34, 2.36 g, 6.17 mmol) を出発原料とし、化合物 22a の合成と同様の方法を用い、標記化合物の粗精製物 (2.16 g, 6.13 mmol, 99.0%) を橙色固体として得た。なお、これ以上の精製を行うことなく次反応に使用した。

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2.24 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 3.73 (s, 6H), 4.54 (s, 2H), 6.67-6.74 (m, 3H), 7.26 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 8.01 (br. s., 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 18.0, 19.3, 56.2, 58.4, 75.1, 104.1, 109.8, 118.7, 127.7, 128.3, 129.1, 129.7, 139.6, 140.1, 146.3, 154.7, 158.2; HRMS (ESI+):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_3^+$ : 353.1860, found: 353.1868.

#### 2-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-3,8-ジメチル-*N,N*-ジプロピルキノリン-5-アミン (36a)

2-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-3,8-ジメチルキノリン-5-アミン (35, 150 mg, 426  $\mu\text{mol}$ ) とプロピオンアルデヒド (154  $\mu\text{l}$ , 2.13 mmol) を THF (2 ml) および酢酸 (0.2 ml) の混合溶液に溶解し、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (451 mg, 2.13 mmol) を加え、

室温にて 1 2 時間撈拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧下濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (YAMAZEN、NH-シリカゲル、0% - 50% 酢酸エチル - ヘプタン) にて精製し、標記化合物 (34.6 mg, 79.3  $\mu$ mol, 18.6%) を白色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 0.89 (t,  $J=7.0$  Hz, 6H), 1.47-1.57 (m, 4H), 2.23 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 3.08 (t,  $J=6.8$  Hz, 4H), 3.50 (s, 3H), 3.74 (s, 6H), 4.54 (s, 2H), 6.71 (s, 2H), 7.08 (d,  $J=7.2$  Hz, 1H), 7.36 (d,  $J=7.2$  Hz, 1H), 8.42 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 11.8, 18.2, 19.4, 20.3, 56.3, 56.5, 58.4, 75.1, 104.2, 117.9, 119.1, 125.7, 127.3, 130.0, 131.8, 132.2, 139.9, 145.9, 147.0, 154.5, 158.2; HRMS (ESI+):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_3^+$ : 437.2799, found: 437.2798.

#### 2-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-*N,N*,3,8-テトラメチルキノリン-5-アミン (36b)

2-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-3,8-ジメチルキノリン-5-アミン (35, 150 mg, 426  $\mu$ mol) とホルムアルデヒド (37% 水溶液、158  $\mu$ l, 2.13 mmol) を THF (2 ml) および酢酸 (0.2 ml) の混合溶液に溶解し、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (451 mg, 2.13 mmol) を加え、室温にて 1 2 時間撈拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧下濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (YAMAZEN、NH-シリカゲル、0% - 50% 酢酸エチル - ヘプタン) にて精製し、標記化合物 (42.5 mg, 112  $\mu$ mol, 26.2%) を無色オイルとして得た。

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2.24 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.89 (s, 6H), 3.50 (s, 3H), 3.73 (s, 6H), 4.54 (s, 2H), 6.70 (s, 2H), 7.00 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 7.36 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 8.35 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 18.2, 19.3, 45.6, 56.2, 58.4, 75.1, 104.1, 113.8, 119.0, 123.5, 127.5, 130.2, 131.6, 132.0, 140.0, 146.9, 148.4, 154.6, 158.2; HRMS (ESI+):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_3^+$ : 381.2173, found: 381.2176.

#### 2-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-*N,N*-ジエチル-3,8-ジメチルキノリン-5-アミン (36c)

2-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-3,8-ジメチルキノリン-5-アミン (35, 150 mg, 426  $\mu$ mol) とアセトアルデヒド (119  $\mu$ l, 2.13 mmol) を THF (2 ml) および酢酸 (0.2 ml) の混合溶液に溶解し、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (451 mg, 2.13 mmol) を加え、室温にて 1 2 時間撈拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧下濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (YAMAZEN、NH-シリカゲル、0% - 50% 酢酸エチル - ヘプタン) にて精製し、標記化合物 (60.8 mg, 149  $\mu$ mol, 35.0%) を無色オイルとして得た。

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.07 (t,  $J=7.1$  Hz, 6H), 2.23 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 3.19 (q,

$J=7.1$  Hz, 4H), 3.50 (s, 3H), 3.74 (s, 6H), 4.54 (s, 2H), 6.71 (s, 2H), 7.05 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 7.37 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 8.40 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 12.3, 18.2, 19.4, 48.0, 56.2, 58.4, 75.1, 104.1, 117.7, 119.1, 125.8, 127.3, 130.1, 131.8, 132.3, 139.9, 145.1, 147.0, 154.5, 158.2; HRMS (ESI+):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_3^+$ : 409.2486, found: 409.2487.

***N,N*-ビス(シクロプロピルメチル)-2-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-3,8-ジメチルキノリン-5-アミン (36d)**

2-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-3,8-ジメチルキノリン-5-アミン (35, 150 mg, 426  $\mu\text{mol}$ ) とシクロプロパンカルボキシアリデヒド (159  $\mu\text{l}$ , 2.13 mmol) を THF (2 ml) および酢酸 (0.2 ml) の混合溶液に溶解し、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (451 mg, 2.13 mmol) を加え、室温にて 12 時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧下濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (YAMAZEN、NH-シリカゲル、0% - 50% 酢酸エチル - ヘプタン) にて精製し、標記化合物 (142 mg, 309  $\mu\text{mol}$ , 72.2%) を白色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 0.06-0.16 (m, 4H), 0.38-0.48 (m, 4H), 0.90-1.00 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 3.09 (d,  $J=6.4$  Hz, 4H), 3.50 (s, 3H), 3.74 (s, 6H), 4.54 (s, 2H), 6.71 (s, 2H), 7.16 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 7.37 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 8.51 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 3.9, 9.3, 18.3, 19.4, 56.3, 58.4, 59.4, 75.1, 104.2, 118.4, 119.2, 125.6, 127.3, 130.0, 131.9, 132.4, 139.9, 146.5, 146.9, 154.5, 158.2; HRMS (ESI+):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_3^+$ : 461.2799, found: 461.2804.

***N*-(シクロプロピルメチル)-2-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-3,8-ジメチル-*N*-(オキサソ-4-イルメチル)キノリン-5-アミン (36e)**

2-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-3,8-ジメチルキノリン-5-アミン (35, 150 mg, 426  $\mu\text{mol}$ ) とテトラヒドロ-2 $H$ -ピラン-4-カルバルデヒド (58.3 mg, 511  $\mu\text{mol}$ ) を THF (2 ml) および酢酸 (0.2 ml) の混合溶液に溶解し、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (108 mg, 511  $\mu\text{mol}$ ) を加え、室温にて 12 時間撹拌した。反応液にシクロプロパンカルボキシアリデヒド (95.0  $\mu\text{l}$ , 1.28 mmol) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (270 mg, 1.28 mmol) を追加し、室温にてさらに 2 時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧下濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (YAMAZEN、シリカゲル、0% - 30% 酢酸エチル - ヘプタン) にて精製し、標記化合物 (53.9 mg, 107  $\mu\text{mol}$ , 25.1%) を無色オイルとして得た。

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 0.04-0.08 (m, 2H), 0.39-0.52 (m, 2H), 0.90-1.01 (m, 1H), 1.30-1.43 (m, 2H), 1.70-1.84 (m, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 2.94 (d,  $J=6.8$  Hz, 2H), 3.20 (d,  $J=6.8$  Hz, 2H), 3.25-3.35 (m, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.75 (s, 6H), 3.88-4.00 (m, 2H), 4.54 (s, 2H), 6.71 (s, 2H), 7.13 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 7.37 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 8.40 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,

CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 3.7, 8.7, 18.3, 19.5, 31.8, 33.1, 56.3, 58.4, 58.4, 62.4, 67.9, 75.1, 104.2, 117.8, 119.0, 125.3, 127.3, 130.1, 131.5, 132.5, 140.0, 145.7, 147.1, 154.6, 158.2; HRMS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>31</sub>H<sub>41</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub><sup>+</sup>: 505.3061, found: 505.3061.

***N*-(シクロプロピルメチル)-2-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-3,8-ジメチル-*N*-(オキサソ-4-イル)キノリン-5-アミン (36f)**

2-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-3,8-ジメチルキノリン-5-アミン (35, 150 mg, 426  $\mu$ mol) とテトラヒドロ-4*H*-ピラン-4-オン (47.0  $\mu$ l, 511  $\mu$ mol) を THF (2 ml) および酢酸 (0.2 ml) の混合溶液に溶解し、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (108 mg, 511  $\mu$ mol) を加え、室温にて 1 2 時間撹拌した。反応液にテトラヒドロ-4*H*-ピラン-4-オン (30.0  $\mu$ l, 326  $\mu$ mol) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (50.0 mg, 237  $\mu$ mol) を追加し、室温にてさらに 2 時間撹拌した。反応液にシクロプロパンカルボキシアルデヒド (95.0  $\mu$ l, 1.28 mmol) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (108 mg, 511  $\mu$ mol) を追加し、室温にてさらに 3 時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧下濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (YAMAZEN、シリカゲル、0% - 30% 酢酸エチル - ヘプタン) にて精製し、標記化合物 (158 mg, 322  $\mu$ mol, 76.0%) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: -0.03-0.08 (m, 2H), 0.26-0.37 (m, 2H), 0.72-0.85 (m, 1H), 1.63-1.76 (m, 2H), 1.80-1.92 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 2.95-3.11 (m, 2H), 3.25-3.33 (m, 1H), 3.33-3.41 (m, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.75 (s, 6H), 3.90-4.05 (m, 2H), 4.54 (s, 2H), 6.71 (s, 2H), 7.24 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 7.39 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 8.49 (s, 1H); <sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 4.0, 9.6, 18.3, 19.5, 31.1, 54.2, 56.3, 58.4, 58.7, 67.3, 75.1, 104.2, 119.1, 121.1, 127.1, 127.3, 130.3, 131.9, 133.5, 140.0, 144.4, 146.9, 154.7, 158.2; HRMS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>30</sub>H<sub>39</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub><sup>+</sup>: 491.2904, found: 491.2903.

**2-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-3,8-ジメチル-*N*-(ペンタン-3-イル)キノリン-5-アミン (36g)**

2-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-3,8-ジメチルキノリン-5-アミン (35, 150 mg, 426  $\mu$ mol) と 3-ペンタノン (225  $\mu$ l, 2.13 mmol) を THF (2 ml) および酢酸 (0.2 ml) の混合溶液に溶解し、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (451 mg, 2.13 mmol) を加え、室温にて 1 2 時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧下濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (YAMAZEN、NH-シリカゲル、0% - 50% 酢酸エチル - ヘプタン) にて精製し、標記化合物 (37.7 mg, 89.3  $\mu$ mol, 21.0%) を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 1.02 (t,  $J=7.4$  Hz, 6H), 1.66-1.82 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 3.39-3.46 (m, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.75 (s, 6H), 4.54 (s, 2H), 6.54 (d,  $J=7.4$  Hz, 1H),

6.70 (s, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.34 (d,  $J=7.4$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ )  $\delta$  ppm: 10.0, 17.5, 18.4, 26.3, 55.2, 55.3, 57.4, 74.2, 103.5, 103.6, 118.3, 118.5, 123.1, 128.6, 128.9, 129.1, 140.4, 142.3, 147.0, 154.6, 157.9; HRMS (ESI+):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_3^+$ : 423.2642, found: 423.2641.

**2-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-*N*-(2-メトキシエチル)-3,8-ジメチルキノリン-5-アミン (36h)**

2-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-3,8-ジメチルキノリン-5-アミン (35, 400 mg, 1.14 mmol)、2-ブロモエチル メチル エーテル (533  $\mu\text{l}$ , 5.68 mmol) および炭酸カリウム (1.57 g, 11.4 mmol) を DMF (8 ml) に加え、100  $^\circ\text{C}$  にて 12 時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧下濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (YAMAZEN、NH-シリカゲル、0% - 50% 酢酸エチル - ヘプタン) にて精製し、標記化合物 (302 mg, 736  $\mu\text{mol}$ , 64.8%) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2.24 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 3.42-3.47 (m, 5H), 3.49 (s, 3H), 3.73 (s, 6H), 3.77 (t,  $J=5.1$  Hz, 2H), 4.53 (s, 2H), 6.56 (d,  $J=7.8$  Hz, 1H), 6.70 (s, 2H), 7.33 (d,  $J=7.8$  Hz, 1H), 8.09 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ )  $\delta$  ppm: 17.5, 18.5, 43.5, 55.3, 57.4, 57.8, 70.4, 74.2, 103.5, 103.6, 118.5, 118.5, 124.3, 128.7, 128.9, 129.2, 140.4, 142.3, 146.7, 154.7, 157.9; HRMS (ESI+):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_4^+$ : 411.2278, found: 411.2279.

**2-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-*N*-(2-メトキシエチル)-*N*,3,8-トリメチルキノリン-5-アミン (36i)**

2-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-*N*-(2-メトキシメチル)-3,8-ジメチルキノリン-5-アミン (36h, 120 mg, 292  $\mu\text{mol}$ ) とホルムアルデヒド (37% 水溶液、44.0  $\mu\text{l}$ , 585  $\mu\text{mol}$ ) を THF (2 ml) および酢酸 (0.2 ml) の混合溶液に溶解し、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (124 mg, 585  $\mu\text{mol}$ ) を加え、室温にて 12 時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧下濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (YAMAZEN、シリカゲル、0% - 30% 酢酸エチル - ヘプタン) にて精製し、標記化合物 (103 mg, 243  $\mu\text{mol}$ , 83.0%) を無色オイルとして得た。

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2.23 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.92 (s, 3H), 3.29 (t,  $J=5.7$  Hz, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 3.62 (t,  $J=5.7$  Hz, 2H), 3.73 (s, 6H), 4.54 (s, 2H), 6.70 (s, 2H), 7.07 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 7.37 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 8.49 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 18.2, 19.3, 43.0, 56.2, 57.1, 58.4, 58.9, 70.8, 75.1, 104.1, 115.5, 119.0, 124.2, 127.4, 130.3, 131.6, 132.5, 139.9, 146.9, 147.6, 154.7, 158.2; HRMS (ESI+):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_4^+$ : 425.2435, found: 425.2435.

**2-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-*N*-エチル-*N*-(2-メトキシエチル)-3,8-ジメチル**

### キノリン-5-アミン (36j)

2-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-*N*-(2-メトキシメチル)-3,8-ジメチルキノリン-5-アミン (36h, 120 mg, 292  $\mu$ mol) とアセトアルデヒド (33.0  $\mu$ l, 585  $\mu$ mol) を THF (2 ml) および酢酸 (0.2 ml) の混合溶液に溶解し、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (124 mg, 585  $\mu$ mol) を加え、室温にて 12 時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧下濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (YAMAZEN、シリカゲル、0% - 30% 酢酸エチル - ヘプタン) にて精製し、標記化合物 (95.7 mg, 218  $\mu$ mol, 74.6%) を無色オイルとして得た。

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.07 (t,  $J=7.0$  Hz, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 3.25 (q,  $J=7.0$  Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.35 (t,  $J=6.0$  Hz, 2H), 3.47 (t,  $J=6.0$  Hz, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.74 (s, 6H), 4.54 (s, 2H), 6.71 (s, 2H), 7.13 (d,  $J=7.4$  Hz, 1H), 7.38 (d,  $J=7.4$  Hz, 1H), 8.45 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 12.4, 18.3, 19.3, 49.6, 53.5, 56.2, 58.4, 58.8, 70.8, 75.1, 104.1, 118.1, 119.1, 125.8, 127.3, 130.3, 131.7, 132.8, 139.9, 144.9, 147.0, 154.7, 158.2; HRMS (ESI+):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_4^+$ : 439.2591, found: 439.2590.

### 2-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-3-メチル-5-ニトロキノリン (37)

2-クロロ-3-メチル-5-ニトロキノリン (20, 1.77 g, 7.95 mmol)、[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]ボロン酸 (2.70 g, 11.9 mmol)、酢酸パラジウム( ) (178 mg, 795  $\mu$ mol)、トリフェニルホスフィン (1.04 g, 3.98 mmol) および炭酸カリウム (3.30 g, 23.9 mmol) を 1,2-ジメトキシエタン (60 ml) と水 (15 ml) の混合溶液に加え、2 時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却した後、酢酸エチルを加え抽出した。有機層を減圧下濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (YAMAZEN、NH-シリカゲル、10% - 50% 酢酸エチル - ヘプタン) にて精製し、標記化合物 (2.56 g, 6.95 mmol, 87.4%) を淡黄色フォームとして得た。

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2.29 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 3.72 (s, 6H), 4.53 (s, 2H), 6.68 (s, 2H), 7.69 (dd,  $J=8.3, 7.6$  Hz, 1H), 8.32 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 8.45 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H), 8.81 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 19.8, 55.9, 58.3, 74.9, 103.3, 116.3, 120.9, 124.1, 126.0, 130.8, 135.7, 136.5, 141.1, 145.1, 147.0, 157.8, 158.5; IR (KBr):  $\nu=2943, 2841, 1582, 1523, 1415, 1335, 1232, 1121, 822\text{ cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI+):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_5^+$ : 369.1445, found: 369.1435.

### 2-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-3-メチルキノリン-5-アミン (38)

2-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-3-メチル-5-ニトロキノリン (37, 2.56 g, 6.95 mmol) を酢酸エチル (70 ml) に溶解させ、10% Pd-C (2.00 g) を加え、水素雰囲気下 (1 atm)、室温にて 2 時間撹拌した。反応液をセライト濾過し、濾液を減圧下濃縮することで標記化合物の粗精製物 (2.33 g, 6.89 mmol, 99.1%) を淡黄色フォームとして得た。なお、これ以上の精製を行うことなく次反応へ使用した。



$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2.22 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 3.70 (s, 6H), 4.51 (s, 2H), 6.66 (s, 2H), 6.77 (d,  $J=7.2$  Hz, 1H), 7.41 (dd,  $J=8.3, 7.2$  Hz, 1H), 7.62 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H), 7.97 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 19.4, 55.9, 58.2, 75.0, 103.5, 109.8, 117.6, 118.3, 120.4, 128.5, 128.8, 130.1, 140.3, 141.5, 147.6, 156.3, 157.9; HRMS (ESI+):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_3^+$ : 339.1703, found: 339.1694.

**2-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-3-メチル-*N,N*-ジプロピルキノリン-5-アミン (39)**

2-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-3-メチルキノリン-5-アミン (38, 298 mg, 881  $\mu\text{mol}$ ) とプロピオンアルデヒド (191  $\mu\text{l}$ , 2.64 mmol) を THF (5 ml)、メタノール (1 ml) および酢酸 (0.5 ml) の混合溶液に溶解し、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (560 mg, 2.64 mmol) を加え、室温にて 1 5 時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧下濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (YAMAZEN、シリカゲル、0% - 30% 酢酸エチル - ヘプタン) にて精製し、標記化合物 (245 mg, 580  $\mu\text{mol}$ , 65.8%) を無色オイルとして得た。

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 0.90 (t,  $J=7.4$  Hz, 6H), 1.50-1.58 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 3.06-3.19 (m, 4H), 3.47 (s, 3H), 3.73 (s, 6H), 4.53 (s, 2H), 6.68 (s, 2H), 7.16 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 7.52 (dd,  $J=7.9, 7.6$  Hz, 1H), 7.85 (d,  $J=7.9$  Hz, 1H), 8.43 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 11.8, 19.5, 20.2, 55.9, 56.2, 58.2, 75.0, 103.5, 117.8, 117.9, 124.6, 125.7, 127.5, 130.5, 131.8, 140.2, 147.9, 148.2, 155.9, 158.0; HRMS (ESI+):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_3^+$ : 423.2642, found: 423.2639.

**2-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-8-ヨード-3-メチル-*N,N*-ジプロピルキノリン-5-アミン (40)**

2-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-3-メチル-*N,N*-ジプロピルキノリン-5-アミン (39, 229 mg, 542  $\mu\text{mol}$ ) を DMF (4 ml) に溶解し、0 にて NIS (134 mg, 596  $\mu\text{mol}$ ) を加え、室温にて 1 5 時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧下濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (YAMAZEN、シリカゲル、0% - 30% 酢酸エチル - ヘプタン) にて精製し、標記化合物 (176 mg, 321  $\mu\text{mol}$ , 59.2%) を白色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 0.89 (t,  $J=7.0$  Hz, 6H), 1.49-1.56 (m, 4H), 2.27 (s, 3H), 3.11 (t,  $J=7.2$  Hz, 4H), 3.51 (s, 3H), 3.78 (s, 6H), 4.54 (s, 2H), 6.72 (s, 2H), 6.89 (d,  $J=7.8$  Hz, 1H), 8.12 (d,  $J=7.8$  Hz, 1H), 8.34 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 11.7, 19.2, 20.1, 56.1, 56.7, 58.4, 75.0, 96.7, 104.7, 118.7, 119.4, 126.3, 131.5, 132.2, 137.6, 140.2, 146.6, 149.0, 156.7, 158.3; HRMS (ESI+):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{I}\text{N}_2\text{O}_3^+$ : 549.1609, found: 549.1609.

**2-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-8-エチル-3-メチル-*N,N*-ジプロピルキノリン**

#### -5-アミン (41)

2-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-8-ヨード-3-メチル-*N,N*-ジプロピルキノリン-5-アミン (40, 80.0 mg, 146  $\mu$ mol) を 1,4-ジオキサン (3 ml) に溶解し、ジエチル亜鉛 (1.08 M ヘキサン溶液、270  $\mu$ l, 292  $\mu$ mol) およびビス(トリ-*t*-ブチルホスフィン)パラジウム (3.73 mg, 7.29  $\mu$ mol) を加え、80  $^{\circ}$ C にて 3 時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮した。残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (YAMAZEN、シリカゲル、0% - 30% 酢酸エチル - ヘプタン) にて精製し、標記化合物 (25.2 mg, 56.0  $\mu$ mol, 38.3%) を白色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 0.89 (t,  $J=6.4$  Hz, 6H), 1.32 (t,  $J=6.7$  Hz, 3H), 1.48-1.57 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 3.08 (t,  $J=6.6$  Hz, 4H), 3.21 (q,  $J=6.7$  Hz, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.74 (s, 6H), 4.54 (s, 2H), 6.71 (s, 2H), 7.10 (d,  $J=6.8$  Hz, 1H), 7.36 (d,  $J=6.8$  Hz, 1H), 8.42 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 11.8, 15.0, 19.4, 20.3, 24.7, 56.1, 56.4, 58.4, 75.1, 104.0, 117.9, 119.1, 125.5, 125.7, 130.0, 131.8, 138.0, 139.8, 145.8, 146.4, 154.2, 158.3; HRMS (ESI+):  $m/z$  [M+H] $^{+}$  calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_3^{+}$ : 451.2955, found: 451.2955.

#### 2-クロロ-5-ニトロキノリン (42)

2-クロロキノリン (5.00 g, 30.6 mmol) を硫酸 (15 ml) に溶解し、 $-10^{\circ}\text{C}$  にて硝酸 (2.04 ml, 45.9 mmol) を加えた。反応液を $-10^{\circ}\text{C}$  にて 20 分間、室温にて 1 時間撹拌した後、反応液を氷に注いだ。析出した固体を濾過し、濾物を水で洗浄することで標記化合物の粗精製物 (5.64 g, 27.0 mmol, 88.4%) を得た。本化合物の  $^1\text{H}$  NMR データが報告されているデータ (CAS Registry Number: 13067-94-2) と合致することを確認した。なお、これ以上の精製を行うことなく次反応に使用した。

#### 2-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-5-ニトロキノリン (43)

2-クロロ-5-ニトロキノリン (42, 5.64 g, 27.0 mmol)、[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]ボロン酸 (7.93 g, 35.1 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (1.56 g, 1.35 mmol) および炭酸ナトリウム (7.15 g, 67.5 mmol) を 1,2-ジメトキシエタン (100 ml) および水 (20 ml) の混合溶液に加え、4 時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、減圧下濃縮した。残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (YAMAZEN、シリカゲル、10% - 30% 酢酸エチル - ヘプタン) にて精製し、標記化合物 (1.43 g, 4.04 mmol, 13.2%) を白色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 3.45 (s, 3H), 3.74 (s, 6H), 4.52 (s, 2H), 6.68 (s, 2H), 7.64 (d,  $J=9.1$  Hz, 1H), 7.77 (dd,  $J=8.3, 7.6$  Hz, 1H), 8.35 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 8.49 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H), 8.98 (d,  $J=9.1$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 56.0, 58.2, 74.8, 103.3, 117.3, 120.1, 124.1, 127.0, 127.6, 131.1, 136.7, 141.4, 145.6, 148.4, 157.1, 158.1; IR (KBr):  $\nu$  = 2942, 2842, 1611, 1578, 1524, 1457, 1417, 1332, 1229, 1116, 1098, 825  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI+):  $m/z$

$[M+H]^+$  calcd for  $C_{19}H_{19}N_2O_5^+$ : 355.1289, found: 355.1291.

### 3-フルオロ-2-ヨード-5-ニトロキノリン (45)

3-フルオロ-2-ヨードキノリン (44, 5.00 g, 18.3 mmol) を硫酸 (40 ml) に溶解し、0 にて硝酸 (1.22 ml, 27.5 mmol) を加え、0 にて20分間撹拌した。反応液に発煙硝酸 (1.14 ml, 27.5 mmol) を加え、0 にて2時間撹拌した。反応液を氷に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧下濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (YAMAZEN、シリカゲル、10% - 30% 酢酸エチル - ヘプタン) にて精製し、標記化合物 (2.76 g, 8.68 mmol, 47.4%) を白色固体として得た。

$^1H$  NMR (600 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 7.80 (dd,  $J=8.3, 7.9$  Hz, 1H), 8.41 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H), 8.52 (d,  $J=7.9$  Hz, 1H), 8.68 (d,  $J=8.7$  Hz, 1H);  $^{13}C$  NMR (151 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 113.1, 114.8, 121.7, 126.4, 127.5, 136.0, 144.6, 146.6, 156.8; IR (KBr):  $\nu=3092, 1516, 1396, 1335, 1212, 1054, 823$   $cm^{-1}$ ; HRMS (EI):  $m/z$   $[M]^+$  calcd for  $C_9H_4FIN_2O_2^+$ : 317.9296, found: 317.9334.

### 2-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-3-フルオロ-5-ニトロキノリン (46)

3-フルオロ-2-ヨード-5-ニトロキノリン (45, 2.65 g, 8.33 mmol) を出発原料とし、化合物 43 の合成と同様の方法を用い、標記化合物 (3.07 g, 8.25 mmol, 99.0%) を白色固体として得た。

$^1H$  NMR (600 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 3.45 (s, 3H), 3.75 (s, 6H), 4.53 (s, 2H), 6.69 (s, 2H), 7.75 (dd,  $J=8.3, 7.9$  Hz, 1H), 8.47 (d,  $J=7.9$  Hz, 1H), 8.51 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H), 8.78 (d,  $J=10.6$  Hz, 1H);  $^{13}C$  NMR (151 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 56.0, 58.3, 74.7, 103.1, 111.4, 115.4, 122.1, 125.5, 126.1, 136.9, 142.4, 144.8, 145.3, 149.1, 157.5, 158.5; IR (KBr):  $\nu=2935, 1582, 1527, 1461, 1413, 1340, 1231, 1129, 1105, 817$   $cm^{-1}$ ; HRMS (ESI+):  $m/z$   $[M+H]^+$  calcd for  $C_{19}H_{18}FN_2O_5^+$ : 373.1194, found: 373.1183.

### 3-クロロ-4-ヨードキノリン (48)

ジイソプロピルアミン (720  $\mu$ l, 5.14 mmol) の THF 溶液 (6 ml) を -30 に冷却した。反応液に *n*-ブチルリチウム (2.77 M ヘキサン溶液、1.46 ml, 4.04 mmol) を加え、-30 にて15分間撹拌した。反応液を -78 に冷却し、3-クロロキノリン (47, 600 mg, 3.67 mmol) の THF 溶液 (3 ml) を滴下した。反応液を -78 にて2時間撹拌した後、ヨウ素 (1.40 g, 5.51 mmol) の THF 溶液 (3 ml) を加え、-78 にてさらに2時間15分撹拌した。反応液に酢酸を加え、中和した後、減圧下濃縮した。残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧下濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (YAMAZEN、シリカゲル、100% ヘプタン) にて精製し、標記化合物 (515 mg, 1.78 mmol, 48.5%) を白色固体として得た。

$^1H$  NMR (600 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 7.63-7.68 (m, 1H), 7.71-7.77 (m, 1H), 8.06 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H), 8.10 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H), 8.73 (s, 1H);  $^{13}C$  NMR (151 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 114.8, 129.2, 130.0, 130.0, 131.6, 132.5, 135.3, 145.6, 148.2; IR (KBr):  $\nu=1549, 1483, 1334, 1115, 866, 759$   $cm^{-1}$ .

cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>ClIN<sup>+</sup>: 289.9228, found: 289.9229.

### 3-クロロ-2-ヨードキノリン (49)

ジイソプロピルアミン (322  $\mu$ l, 2.30 mmol) の THF 溶液 (10 ml) を -30 に冷却した。反応液に *n*-ブチルリチウム (2.77 M ヘキサン溶液、651  $\mu$ l, 1.80 mmol) を加え、-30 にて 15 分間攪拌した。反応液を -78 に冷却し、3-クロロ-4-ヨードキノリン (48, 475 mg, 1.64 mmol) の THF 溶液 (5 ml) を滴下した。反応液を -78 にて 2 時間攪拌した後、水 (443  $\mu$ l, 24.6 mmol) を加え、-78 にてさらに 10 分間攪拌した。反応液に酢酸を加え、中和した後、減圧下濃縮した。残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧下濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (YAMAZEN、シリカゲル、0% - 10% 酢酸エチル - ヘプタン) にて精製し、標記化合物 (267 mg, 992  $\mu$ mol, 56.2%) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 7.54-7.66 (m, 1H), 7.67-7.79 (m, 2H), 8.06 (d,  $J$ =7.9 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H); <sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 122.4, 126.8, 127.7, 128.1, 128.8, 130.4, 133.5, 134.1, 147.3; IR (KBr):  $\nu$ =1544, 1484, 1359, 1315, 1293, 1114, 961, 778, 756 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>ClIN<sup>+</sup>: 289.9228, found: 289.9228.

### 3-クロロ-2-ヨード-5-ニトロキノリン (50)

3-クロロ-2-ヨードキノリン (49, 239 mg, 826  $\mu$ mol) を出発原料とし、化合物 45 の合成と同様の方法を用い、標記化合物 (117 mg, 350  $\mu$ mol, 42.3%) を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 7.81 (dd,  $J$ =8.3, 7.9 Hz, 1H), 8.37 (d,  $J$ =8.3 Hz, 1H), 8.48 (d,  $J$ =7.9 Hz, 1H), 9.06 (s, 1H); <sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 120.8, 124.9, 126.1, 128.5, 130.3, 135.9, 137.8, 144.2, 146.9; IR (KBr):  $\nu$ =3077, 1522, 1351, 1327, 1282, 1128, 903, 822, 738 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>9</sub>H<sub>5</sub>ClIN<sub>2</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup>: 334.9079, found: 334.9087.

### 3-クロロ-2-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-5-ニトロキノリン (51)

3-クロロ-2-ヨード-5-ニトロキノリン (50, 1.55 g, 4.63 mmol)、[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]ボロン酸 (1.57 g, 6.95 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (535 mg, 463  $\mu$ mol) および炭酸ナトリウム水溶液 (1.0 M, 9.26 ml, 9.26 mmol) をトルエン (20 ml) およびエタノール (10 ml) の混合溶液に加え、100 にて 2 時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (YAMAZEN、シリカゲル、25% - 33% 酢酸エチル - ヘプタン) にて精製し、標記化合物 (772 mg, 1.99 mmol, 42.9%) を淡黄色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 3.46 (s, 3H), 3.74 (s, 6H), 4.54 (s, 2H), 6.68 (s, 2H), 7.77 (dd,  $J$ =8.3, 7.6 Hz, 1H), 8.44 (d,  $J$ =7.6 Hz, 1H), 8.48 (d,  $J$ =8.3 Hz, 1H), 9.16 (s, 1H); <sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 56.0, 58.3, 74.8, 103.2, 114.8, 121.1, 125.3, 127.2, 131.1, 134.3, 136.9, 141.9, 144.4, 146.5, 156.2, 158.1; IR (KBr):  $\nu$ =2926, 2850, 1583, 1528, 1417, 1348,

1232, 1123, 1094, 1079, 818, 736  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI+):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{ClN}_2\text{O}_5^+$ : 389.0899, found: 389.0886.

### 2-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]キノリン-5-アミン (52a)

2-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-5-ニトロキノリン (43, 1.30 g, 3.67 mmol) を出発原料とし、化合物 22a の合成と同様の方法を用い、標記化合物の粗精製物 (1.18 g, 3.64 mmol, 99.1%) を茶色固体として得た。なお、これ以上の精製を行うことなく次反応に使用した。  
 $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 3.43 (s, 3H), 3.72 (s, 6H), 4.17 (br. s., 2H), 4.51 (s, 2H), 6.65 (s, 2H), 6.80 (d,  $J=7.2$  Hz, 1H), 7.34 (d,  $J=8.7$  Hz, 1H), 7.48 (dd,  $J=8.3, 7.2$  Hz, 1H), 7.65 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H), 8.17 (d,  $J=8.7$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 56.0, 58.1, 74.9, 103.5, 109.8, 117.4, 118.7, 120.6, 122.8, 128.9, 129.5, 140.5, 142.2, 149.1, 155.2, 158.3; HRMS (ESI+):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_3^+$ : 325.1547, found: 325.1547.

### 2-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-3-フルオロキノリン-5-アミン (52b)

2-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-3-フルオロ-5-ニトロキノリン (46, 1.50 g, 4.03 mmol) を出発原料とし、化合物 22a の合成と同様の方法を用い、標記化合物の粗精製物 (1.44 g, 4.21 mmol, quant.) を淡黄色固体として得た。なお、これ以上の精製を行うことなく次反応に使用した。  
 $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 3.43 (s, 3H), 3.74 (s, 6H), 4.52 (s, 2H), 6.66 (s, 2H), 6.83 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 7.44 (dd,  $J=8.3, 7.6$  Hz, 1H), 7.66 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H), 7.80 (d,  $J=9.8$  Hz, 1H); HRMS (ESI+):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{FN}_2\text{O}_3^+$ : 343.1453, found: 343.1445.

### 3-クロロ-2-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]キノリン-5-アミン (52c)

3-クロロ-2-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-5-ニトロキノリン (51, 450 mg, 1.16 mmol) を出発原料とし、化合物 22a の合成と同様の方法を用い、標記化合物の粗精製物 (403 mg, 1.13 mmol, 96.8%) を淡黄色フォームとして得た。なお、これ以上の精製を行うことなく次反応に使用した。  
 $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 3.44 (s, 3H), 3.73 (s, 6H), 4.13 (br. s., 2H), 4.53 (s, 2H), 6.66 (s, 2H), 6.81 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 7.47 (dd,  $J=8.7, 7.6$  Hz, 1H), 7.62 (d,  $J=8.7$  Hz, 1H), 8.22 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 56.0, 58.1, 74.9, 103.3, 110.6, 116.0, 118.7, 120.4, 128.6, 128.9, 129.7, 141.1, 141.4, 147.3, 153.7, 158.2; HRMS (ESI+):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{ClN}_2\text{O}_3^+$ : 359.1157, found: 359.1146.

### 2-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-*N,N*-ジエチルキノリン-5-アミン (53a)

2-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]キノリン-5-アミン (52a, 1.00 g, 3.08 mmol) およびアセトアルデヒド (691  $\mu\text{l}$ , 12.3 mmol) を THF (20 ml) および酢酸 (2 ml) の混合溶液に

溶解し、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (2.61 g, 12.3 mmol) を加え、室温にて 12 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧下濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (YAMAZEN、シリカゲル、10% - 40% 酢酸エチル - ヘプタン) にて精製し、標記化合物 (840 mg, 2.21 mmol, 71.7%) を淡黄色オイルとして得た。

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.08 (t,  $J=7.2$  Hz, 6H), 3.22 (q,  $J=7.2$  Hz, 4H), 3.44 (s, 3H), 3.73 (s, 6H), 4.51 (s, 2H), 6.66 (s, 2H), 7.16 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 7.35 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H), 7.59 (dd,  $J=8.7$ , 7.6 Hz, 1H), 7.88 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H), 8.60 (d,  $J=8.7$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 12.3, 47.8, 56.0, 58.1, 74.9, 103.5, 117.9, 118.8, 123.3, 124.8, 125.0, 128.5, 132.2, 140.4, 148.0, 149.6, 154.9, 158.3; IR (KBr):  $\nu=2970$ , 2933, 2838, 1607, 1582, 1456, 1415, 1230, 1124, 823  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI+):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_3^+$ : 381.2173, found: 381.2174.

### 2-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-*N,N*-ジエチル-3-フルオロキノリン-5-アミン (53b)

2-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-3-フルオロキノリン-5-アミン (52b, 1.37 g, 4.00 mmol) を出発原料とし、化合物 53a の合成と同様の方法を用い、標記化合物 (1.14 g, 2.86 mmol, 71.5%) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.07 (t,  $J=6.9$  Hz, 6H), 3.20 (q,  $J=6.9$  Hz, 4H), 3.44 (s, 3H), 3.75 (s, 6H), 4.53 (s, 2H), 6.67 (s, 2H), 7.21 (d,  $J=7.2$  Hz, 1H), 7.57 (dd,  $J=8.7$ , 7.2 Hz, 1H), 7.90 (d,  $J=8.7$  Hz, 1H), 8.24 (d,  $J=10.6$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 12.3, 47.9, 56.0, 58.1, 74.8, 103.3, 112.9, 115.5, 119.0, 124.9, 127.2, 127.5, 141.4, 146.2, 146.5, 147.6, 155.4, 158.7; IR (KBr):  $\nu=2964$ , 2934, 2822, 1583, 1459, 1409, 1359, 1230, 1128, 1101, 819  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI+):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{FN}_2\text{O}_3^+$ : 399.2079, found: 399.2066.

### 3-クロロ-2-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-*N,N*-ジエチルキノリン-5-アミン (53c)

3-クロロ-2-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]キノリン-5-アミン (52c, 380 mg, 1.06 mmol) を出発原料とし、化合物 53a の合成と同様の方法を用い、標記化合物 (302 mg, 728  $\mu\text{mol}$ , 68.7%) を淡黄色オイルとして得た。

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.08 (t,  $J=6.9$  Hz, 6H), 3.21 (q,  $J=6.9$  Hz, 4H), 3.44 (s, 3H), 3.74 (s, 6H), 4.53 (s, 2H), 6.67 (s, 2H), 7.19 (d,  $J=7.2$  Hz, 1H), 7.59 (dd,  $J=8.3$ , 7.2 Hz, 1H), 7.86 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H), 8.65 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 12.2, 47.9, 56.0, 58.1, 74.9, 103.3, 116.1, 119.0, 124.7, 126.3, 128.7, 129.4, 131.8, 141.0, 147.3, 147.8, 153.5, 158.2; IR (KBr):  $\nu=2928$ , 2837, 1582, 1461, 1415, 1361, 1228, 1126, 1103, 1069, 818  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI+):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{ClN}_2\text{O}_3^+$ : 415.1783, found: 415.1766.

**2-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-*N,N*-ジエチル-8-ヨードキノリン-5-アミン (54a)**

2-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-*N,N*-ジエチルキノリン-5-アミン (**53a**, 804 mg, 2.11 mmol) を出発原料とし、化合物 **40** の合成と同様の方法を用い、標記化合物 (846 mg, 1.67 mmol, 79.2%) を淡黄色オイルとして得た。

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.07 (t,  $J=7.1$  Hz, 6H), 3.21 (q,  $J=7.1$  Hz, 4H), 3.47 (s, 3H), 3.81 (s, 6H), 4.52 (s, 2H), 6.71 (s, 2H), 6.90 (d,  $J=7.9$  Hz, 1H), 7.44 (d,  $J=8.5$  Hz, 1H), 8.20 (d,  $J=7.9$  Hz, 1H), 8.50 (d,  $J=8.5$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 12.2, 47.8, 56.8, 58.3, 74.9, 97.1, 104.6, 119.3, 119.4, 124.4, 125.8, 132.3, 138.6, 140.6, 147.9, 149.0, 155.6, 158.6; IR (KBr):  $\nu=2975, 2932, 2824, 1579, 1455, 1415, 1401, 1355, 1232, 1127, 1099, 1065, 822\text{ cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI+):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{IN}_2\text{O}_3^+$ : 507.1139, found: 507.1137.

**2-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-*N,N*-ジエチル-3-フルオロ-8-ヨードキノリン-5-アミン (54b)**

2-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-*N,N*-ジエチル-3-フルオロキノリン-5-アミン (**53b**, 1.14 g, 2.86 mmol) を出発原料とし、化合物 **40** の合成と同様の方法を用い、標記化合物 (1.13 g, 2.15 mmol, 75.3%) を黄色フォームとして得た。

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.06 (t,  $J=6.6$  Hz, 6H), 3.18 (q,  $J=6.6$  Hz, 4H), 3.47 (s, 3H), 3.80 (s, 6H), 4.53 (s, 2H), 6.70 (s, 2H), 6.86-6.99 (m, 1H), 8.12-8.27 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 12.2, 47.8, 56.6, 58.4, 74.9, 96.6, 104.2, 113.5, 115.7, 120.3, 127.5, 137.8, 141.5, 144.8, 146.9, 148.7, 155.9, 159.0; IR (KBr):  $\nu=2972, 2936, 2843, 1584, 1455, 1408, 1235, 1123, 1090, 908, 824\text{ cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI+):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{FIN}_2\text{O}_3^+$ : 525.1045, found: 525.1056.

**3-クロロ-2-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-*N,N*-ジエチル-8-ヨードキノリン-5-アミン (54c)**

3-クロロ-2-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-*N,N*-ジエチルキノリン-5-アミン (**53c**, 280 mg, 675  $\mu\text{mol}$ ) を出発原料とし、化合物 **40** の合成と同様の方法を用い、標記化合物 (280 mg, 518  $\mu\text{mol}$ , 76.7%) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.07 (t,  $J=7.2$  Hz, 6H), 3.20 (q,  $J=7.2$  Hz, 4H), 3.48 (s, 3H), 3.78 (s, 6H), 4.53 (s, 2H), 6.70 (s, 2H), 6.90 (d,  $J=7.9$  Hz, 1H), 8.19 (d,  $J=7.9$  Hz, 1H), 8.58 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 12.1, 47.8, 56.6, 58.4, 75.0, 96.4, 104.2, 116.7, 120.3, 126.7, 130.5, 132.0, 138.9, 141.0, 146.3, 148.3, 154.2, 158.5; IR (KBr):  $\nu=2970, 2932, 2838, 1579, 1453, 1415, 1381, 1235, 1125, 1091, 1070, 824\text{ cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI+):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{ClIN}_2\text{O}_3^+$ : 541.0749, found: 541.0732.

**2-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-*N,N*-ジエチル-8-メチルキノリン-5-アミン (55a)**

2-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-*N,N*-ジエチル-8-ヨードキノリン-5-アミン (54a, 100 mg, 197  $\mu$ mol) を 1,4-ジオキサン (2.5 ml) に溶解し、ジメチル亜鉛 (1.0 M ヘキサン溶液、394  $\mu$ l, 394  $\mu$ mol) およびビス(トリ-*t*-ブチルホスフィン)パラジウム (5.03 mg, 9.90  $\mu$ mol) を加え、80  $^{\circ}$ C にて 1 時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮した。残渣に水を加え、DCM で抽出した。有機層を減圧下濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (YAMAZEN、シリカゲル、10% - 50% 酢酸エチル - ヘプタン) にて精製し、標記化合物 (73.7 mg, 187  $\mu$ mol, 94.8%) を黄色オイルとして得た。

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.05 (t,  $J=7.0$  Hz, 6H), 2.74 (s, 3H), 3.17 (q,  $J=7.0$  Hz, 4H), 3.46 (s, 3H), 3.76 (s, 6H), 4.52 (s, 2H), 6.69 (s, 2H), 7.07 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 7.37 (d,  $J=8.5$  Hz, 1H), 7.44 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 8.60 (d,  $J=8.5$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 12.4, 18.2, 48.1, 56.4, 58.3, 74.9, 104.2, 117.8, 119.9, 123.2, 125.1, 128.3, 132.0, 132.4, 140.2, 145.9, 148.4, 153.4, 158.5; HRMS (ESI+):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_3^+$  : 395.2329, found: 395.2329.

**2-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-*N,N*-ジエチル-3-フルオロ-8-メチルキノリン-5-アミン (55b)**

2-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-*N,N*-ジエチル-3-フルオロ-8-ヨードキノリン-5-アミン (54b, 200 mg, 381  $\mu$ mol) を出発原料とし、化合物 55a の合成と同様の方法を用い、標記化合物 (133 mg, 323  $\mu$ mol, 84.6%) を黄色オイルとして得た。

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.05 (t,  $J=7.1$  Hz, 6H), 2.73 (s, 3H), 3.15 (q,  $J=7.1$  Hz, 4H), 3.47 (s, 3H), 3.77 (s, 6H), 4.53 (s, 2H), 6.70 (s, 2H), 7.12 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 7.40 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 8.25 (d,  $J=10.6$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 12.4, 18.2, 48.1, 56.3, 58.3, 74.9, 103.8, 114.0, 115.3, 119.2, 127.4, 127.5, 132.8, 141.1, 144.5, 145.3, 145.5, 155.4, 158.9; HRMS (ESI+):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{FN}_2\text{O}_3^+$  : 413.2235, found: 413.2220.

**3-クロロ-2-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-*N,N*-ジエチル-8-メチルキノリン-5-アミン (55c)**

3-クロロ-2-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-*N,N*-ジエチル-8-ヨードキノリン-5-アミン (54c, 100 mg, 185  $\mu$ mol) を出発原料とし、化合物 55a の合成と同様の方法を用い、標記化合物 (78.0 mg, 182  $\mu$ mol, 98.3%) を黄色オイルとして得た。

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.05 (t,  $J=7.0$  Hz, 6H), 2.70 (s, 3H), 3.16 (q,  $J=7.0$  Hz, 4H), 3.48 (s, 3H), 3.75 (s, 6H), 4.54 (s, 2H), 6.69 (s, 2H), 7.10 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 7.43 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 8.65 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 12.3, 18.1, 48.1, 56.3, 58.3, 75.0, 103.8,



117.3, 119.0, 126.6, 128.6, 129.3, 131.7, 132.6, 140.7, 145.2, 146.6, 151.9, 158.5; HRMS (ESI+):  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup>: 429.1940, found: 429.1924.

#### 2-クロロ-3-エチル-5-ニトロキノリン (57)

2-クロロ-3-エチルキノリン (56, 3.00 g, 15.7 mmol) を出発原料とし、化合物 20 の合成と同様の方法を用い、標記化合物 (1.50 g, 6.34 mmol, 40.4%) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 1.40 (t,  $J$ =7.6 Hz, 3H), 2.99 (q,  $J$ =7.6 Hz, 2H), 7.77 (dd,  $J$ =8.3, 7.6 Hz, 1H), 8.31 (d,  $J$ =8.3 Hz, 1H), 8.37 (d,  $J$ =7.6 Hz, 1H), 8.86 (s, 1H); <sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 13.4, 27.1, 120.7, 124.9, 127.7, 132.4, 135.2, 139.4, 145.0, 146.5, 153.5; IR (KBr):  $\nu$ =3089, 2966, 1518, 1395, 1335, 1172, 1064, 932, 914, 824, 737 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI+):  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup>: 237.0426, found: 237.0426.

#### 2-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-3-エチル-5-ニトロキノリン (58)

2-クロロ-3-エチル-5-ニトロキノリン (57, 1.40 g, 5.92 mmol) を出発原料とし、化合物 43 の合成と同様の方法を用い、標記化合物 (1.20 g, 3.14 mmol, 53.0%) を淡茶色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 1.18 (t,  $J$ =7.5 Hz, 3H), 2.60 (q,  $J$ =7.5 Hz, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.71 (s, 6H), 4.53 (s, 2H), 6.68 (s, 2H), 7.69 (dd,  $J$ =8.3, 7.6 Hz, 1H), 8.33 (d,  $J$ =7.6 Hz, 1H), 8.45 (d,  $J$ =8.3 Hz, 1H), 8.83 (s, 1H); <sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 13.8, 26.0, 55.8, 58.3, 74.9, 103.3, 116.3, 121.0, 124.1, 126.0, 129.3, 136.5, 141.0, 141.2, 145.2, 146.9, 157.9, 158.2; IR (KBr):  $\nu$ =2963, 2933, 2838, 1609, 1581, 1522, 1456, 1414, 1336, 1238, 1123, 1092, 824 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI+):  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub><sup>+</sup>: 383.1607, found: 383.1602.

#### 2-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-3-エチルキノリン-5-アミン (59)

2-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-3-エチル-5-ニトロキノリン (58, 1.20 g, 3.14 mmol) を出発原料とし、化合物 22a の合成と同様の方法を用い、標記化合物 (1.08 g, 3.06 mmol, 97.6%) を黄色固体として得た。なお、これ以上の精製を行うことなく次反応に使用した。

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 1.14 (t,  $J$ =7.4 Hz, 3H), 2.54 (q,  $J$ =7.4 Hz, 2H), 3.45 (s, 3H), 3.69 (s, 6H), 4.51 (s, 2H), 6.65 (s, 2H), 6.78 (d,  $J$ =7.2 Hz, 1H), 7.41 (dd,  $J$ =7.9, 7.2 Hz, 1H), 7.63 (d,  $J$ =7.9 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H); <sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 14.1, 25.7, 55.8, 58.2, 75.0, 103.4, 109.8, 117.5, 118.4, 120.5, 127.2, 128.5, 135.8, 140.2, 141.6, 147.6, 156.0, 158.1; HRMS (ESI+):  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup>: 353.1860, found: 353.1866.

#### 2-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-*N,N*-ジエチル-3-メチルキノリン-5-アミン (60)

2-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-3-メチルキノリン-5-アミン (38, 4.00 g, 11.8 mmol) およびアセトアルデヒド (1.99 ml, 35.4 mmol) を THF (100 ml) および酢酸 (10 ml)

の混合溶液に溶解し、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (7.50 g, 35.4 mmol) を加え、室温にて 4 . 5 時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧下濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (YAMAZEN、シリカゲル、10% - 100% 酢酸エチル - ヘプタン) にて精製し、標記化合物 (4.08 g, 10.3 mmol, 87.6%) を淡黄色オイルとして得た。

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.08 (t,  $J=6.9$  Hz, 6H), 2.23 (s, 3H), 3.22 (q,  $J=6.9$  Hz, 4H), 3.45 (s, 3H), 3.71 (s, 6H), 4.52 (s, 2H), 6.66 (s, 2H), 7.12 (d,  $J=7.2$  Hz, 1H), 7.52 (dd,  $J=8.3, 7.2$  Hz, 1H), 7.84 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H), 8.39 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 12.2, 19.4, 47.8, 55.9, 58.2, 75.0, 103.5, 117.8, 124.7, 125.7, 127.4, 130.5, 131.9, 140.2, 147.2, 148.2, 156.0, 158.0; IR (KBr):  $\nu=2963, 2807, 1582, 1454, 1415, 1379, 1240, 1123, 1096, 823\text{ cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI+):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_3^+$ : 395.2329, found: 395.2315.

#### 2-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-*N,N*,3-トリエチルキノリン-5-アミン (61)

2-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-3-エチルキノリン-5-アミン (59, 1.08 g, 3.06 mmol) を出発原料とし、化合物 60 の合成と同様の方法を用い、標記化合物 (870 mg, 2.13 mmol, 69.6%) を淡黄色オイルとして得た。

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.10 (t,  $J=7.1$  Hz, 6H), 1.16 (t,  $J=7.5$  Hz, 3H), 2.54 (q,  $J=7.5$  Hz, 2H), 3.23 (q,  $J=7.1$  Hz, 4H), 3.45 (s, 3H), 3.70 (s, 6H), 4.52 (s, 2H), 6.65 (s, 2H), 7.12 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 7.52 (dd,  $J=8.3, 7.6$  Hz, 1H), 7.84 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H), 8.42 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 12.3, 14.1, 25.6, 47.8, 55.8, 58.2, 75.0, 103.5, 117.6, 117.7, 124.5, 125.7, 127.5, 130.2, 136.2, 140.1, 147.4, 148.1, 155.6, 158.1; IR (KBr):  $\nu=2967, 2933, 2871, 2838, 1610, 1582, 1456, 1415, 1230, 1123, 824\text{ cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI+):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_3^+$ : 409.2486, found: 409.2487.

#### 8-クロロ-2-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-*N,N*-ジエチル-3-メチルキノリン-5-アミン (62)

2-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-*N,N*-ジエチル-3-メチルキノリン-5-アミン (60, 155 mg, 391  $\mu\text{mol}$ ) を DMF (3 ml) に溶解し、NCS (52.2 mg, 391  $\mu\text{mol}$ ) を加え、60 にて 2 時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧下濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (YAMAZEN、シリカゲル、10% - 40% 酢酸エチル - ヘプタン) にて精製し、標記化合物 (4.1 mg, 9.6  $\mu\text{mol}$ , 2.4%) を無色フォームとして得た。

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.07 (t,  $J=7.2$  Hz, 6H), 2.23 (s, 3H), 3.20 (q,  $J=7.2$  Hz, 4H), 3.47 (s, 3H), 3.73 (s, 6H), 4.51 (s, 2H), 6.67 (s, 2H), 7.03 (d,  $J=8.1$  Hz, 1H), 7.62 (d,  $J=8.1$  Hz, 1H), 8.39 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 12.2, 19.4, 47.8, 56.3, 58.3, 75.0, 104.1, 117.9, 118.2, 127.1, 127.4, 127.9, 131.6, 132.2, 140.3, 144.1, 146.4, 156.7, 158.2; IR (KBr):

$\nu=2970, 2840, 1583, 1444, 1416, 1233, 1121, 1062, 828 \text{ cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI+):  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup>: 429.1940, found: 429.1926.

**2-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-*N,N*-ジエチル-8-ヨード-3-メチルキノリン-5-アミン (63)**

2-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-*N,N*-ジエチル-3-メチルキノリン-5-アミン (60, 4.00 g, 10.1 mmol) を出発原料とし、化合物 40 の合成と同様の方法を用い、標記化合物 (3.44 g, 6.61 mmol, 65.4%) を淡赤色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 1.07 (t,  $J=7.0$  Hz, 6H), 2.25 (s, 3H), 3.21 (q,  $J=7.0$  Hz, 4H), 3.49 (s, 3H), 3.76 (s, 6H), 4.52 (s, 2H), 6.70 (s, 2H), 6.86 (d,  $J=7.9$  Hz, 1H), 8.12 (d,  $J=7.9$  Hz, 1H), 8.31 (s, 1H); <sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 12.1, 19.1, 47.7, 56.7, 58.4, 75.0, 96.9, 104.6, 118.7, 119.3, 126.3, 131.6, 132.2, 137.6, 140.2, 146.6, 148.3, 156.8, 158.3; IR (KBr):  $\nu=2968, 2813, 1581, 1433, 1415, 1234, 1120, 1091, 1061, 819 \text{ cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI+):  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>IN<sub>2</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup>: 521.1296, found: 521.1281.

**5-(ジエチルアミノ)-2-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-3-メチルキノリン-8-カルバルデヒド (64)**

2-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-*N,N*-ジエチル-8-ヨード-3-メチルキノリン-5-アミン (63, 700 mg, 1.35 mmol) を THF (14 ml) に溶解し、-78 °C にて *n*-ブチルリチウム (2.64 M ヘキサン溶液、665  $\mu$ l, 1.76 mmol) を滴下した。同温度にて 1 時間撹拌した後、DMF (178  $\mu$ l, 2.29 mmol) を加え、さらに 1 時間撹拌した。反応液に酢酸を加え中和し、減圧下濃縮した。残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧下濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (YAMAZEN、シリカゲル、10% - 50% 酢酸エチル - ヘプタン) にて精製し、標記化合物 (199 mg, 471  $\mu$ mol, 34.9%) を黄色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 1.15 (t,  $J=6.9$  Hz, 6H), 2.26 (s, 3H), 3.37 (q,  $J=6.9$  Hz, 4H), 3.49 (s, 3H), 3.74 (s, 6H), 4.54 (s, 2H), 6.71 (s, 2H), 7.11 (d,  $J=7.9$  Hz, 1H), 8.19 (d,  $J=7.9$  Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 11.25 (s, 1H); <sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 12.2, 19.5, 47.1, 56.2, 58.4, 75.0, 103.8, 115.9, 118.0, 123.7, 126.3, 128.2, 130.8, 132.2, 140.5, 148.1, 153.9, 156.8, 158.0, 193.1; IR (KBr):  $\nu=2958, 2932, 2837, 1667, 1563, 1453, 1414, 1225, 1121, 1097, 1068, 807 \text{ cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI+):  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub><sup>+</sup>: 423.2279, found: 423.2263.

**8-(ジフルオロメチル)-2-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-*N,N*-ジエチル-3-メチルキノリン-5-アミン (65a)**

5-(ジエチルアミノ)-2-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-3-メチルキノリン-8-カルバルデヒド (64, 90.0 mg, 213  $\mu$ mol) を DCM (3 ml) に溶解し、[ビス(2-メトキシエチル)アミノ]サルファー トリフルオリド (118  $\mu$ l, 639  $\mu$ mol) を加え、室温にて 12 時間撹拌した。反応液

に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、DCM で抽出した。有機層を減圧下濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (YAMAZEN、シリカゲル、0% - 40% 酢酸エチル - ヘプタン) にて精製し、標記化合物 (33.1 mg, 74.5  $\mu$ mol, 35.0%) を淡黄色オイルとして得た。

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.10 (t,  $J=7.0$  Hz, 6H), 2.24 (s, 3H), 3.27 (q,  $J=7.0$  Hz, 4H), 3.49 (s, 3H), 3.73 (s, 6H), 4.53 (s, 2H), 6.70 (s, 2H), 7.14 (d,  $J=7.8$  Hz, 1H), 7.80 (t,  $J=36.0$  Hz, 1H), 7.85 (d,  $J=7.8$  Hz, 1H), 8.34 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 12.1, 19.4, 47.4, 56.2, 58.4, 75.0, 104.0, 112.9, 116.7, 118.4, 124.7, 124.8, 126.2, 131.0, 131.9, 140.3, 145.4, 149.7, 156.0, 158.1; IR (KBr):  $\nu=2971, 2933, 2840, 1612, 1579, 1456, 1415, 1376, 1228, 1123, 1093, 1014, 823$   $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI+):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3^+$ : 445.2297, found: 445.2282.

#### 2-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-*N,N*-ジエチル-8-(メトキシメチル)-3-メチルキノリン-5-アミン (65b)

5-(ジエチルアミノ)-2-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-3-メチルキノリン-8-カルバルデヒド (64, 90.0 mg, 213  $\mu$ mol) をメタノール (3 ml) に溶解し、デカボラン (23.0 mg, 213  $\mu$ mol) を加え、室温にて 12 時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧下濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (YAMAZEN、シリカゲル、0% - 30% 酢酸エチル - ヘプタン) にて精製し、標記化合物 (33.1 mg, 75.5  $\mu$ mol, 35.4%) を淡黄色オイルとして得た。

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.07 (t,  $J=7.1$  Hz, 6H), 2.22 (s, 3H), 3.20 (q,  $J=7.1$  Hz, 4H), 3.49 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 3.72 (s, 6H), 4.53 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 6.69 (s, 2H), 7.13 (d,  $J=7.8$  Hz, 1H), 7.62 (d,  $J=7.8$  Hz, 1H), 8.37 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 12.2, 19.4, 47.8, 56.2, 58.4, 58.6, 70.7, 75.1, 104.0, 117.7, 118.9, 125.2, 125.3, 130.3, 131.7, 131.8, 140.0, 145.7, 146.3, 154.6, 158.2; IR (KBr):  $\nu=2969, 2930, 2818, 1580, 1455, 1415, 1375, 1228, 1122, 1066, 825$   $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI+):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_4^+$ : 439.2592, found: 439.2579.

#### 2-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-*N,N*-ジエチル-8-フルオロ-3-メチルキノリン-5-アミン (66a)

2-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-*N,N*-ジエチル-8-ヨード-3-メチルキノリン-5-アミン (63, 250 mg, 481  $\mu$ mol) を THF (5 ml) に溶解し、 $-78^\circ\text{C}$  にて *trans*-ブチルリチウム (2.77 M ヘキサン溶液、260  $\mu$ l, 722  $\mu$ mol) を加えた。同温度にて 1 時間撹拌した後、*N*-フルオロベンゼンスルホンイミド (303 mg, 962  $\mu$ mol) の THF 溶液 (5 ml) を加え、 $-78^\circ\text{C}$  にて 2 時間撹拌した。反応液に酢酸を加え中和し、減圧下濃縮した。残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧下濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (YAMAZEN、NH-シリカゲル、10% - 50% 酢酸エチル - ヘプタン) にて精製し、標記化合物 (3.2 mg, 7.8  $\mu$ mol, 1.6%) を無色オイルとして得た。

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.06 (t,  $J=7.0$  Hz, 6H), 2.24 (s, 3H), 3.28 (q,  $J=7.0$  Hz, 4H), 3.47 (s, 3H), 3.73 (s, 6H), 4.53 (s, 2H), 6.68 (s, 2H), 7.33 (dd,  $J=11.5, 9.2$  Hz, 1H), 7.94 (dd,  $J=9.2, 4.5$  Hz, 1H), 8.51 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 13.5, 19.4, 48.1, 55.9, 58.2, 75.0, 103.5, 117.5, 118.4, 128.1, 129.2, 130.1, 131.7, 132.3, 140.3, 144.5, 155.4, 158.0, 158.4; IR (KBr):  $\nu=2975, 2925, 2850, 1609, 1580, 1463, 1415, 1382, 1225, 1123, 1097, 990, 823$   $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI+):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{FN}_2\text{O}_3^+$ : 413.2235, found: 413.2233.

#### 2-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-*N,N*-ジエチル-3-メチル-8-(トリフルオロメチル)キノリン-5-アミン (66b)

2-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-*N,N*-ジエチル-8-ヨード-3-メチルキノリン-5-アミン (63, 100 mg, 192  $\mu\text{mol}$ ) を DMF (2.14 ml) に溶解し、メチル フルオロスルホニルジフルオロアセテート (73.0  $\mu\text{l}$ , 577  $\mu\text{mol}$ ) および銅 (36.7 mg, 577  $\mu\text{mol}$ ) を加え、90 にて 1 . 5 時間撹拌した。反応系を室温まで冷却した後、セライトで濾過した。濾液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧下濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (YAMAZEN、シリカゲル、10% - 30% 酢酸エチル - ヘプタン) にて精製し、標記化合物 (68.0 mg, 147  $\mu\text{mol}$ , 76.6%) を淡黄色フォームとして得た。

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.11 (t,  $J=6.9$  Hz, 6H), 2.26 (s, 3H), 3.28 (q,  $J=6.9$  Hz, 4H), 3.49 (s, 3H), 3.73 (s, 6H), 4.52 (s, 2H), 6.70 (s, 2H), 7.03 (d,  $J=7.9$  Hz, 1H), 7.84 (d,  $J=7.9$  Hz, 1H), 8.33 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 12.0, 19.4, 47.3, 56.5, 58.4, 75.0, 104.6, 115.2, 118.9, 122.0, 124.6, 125.2, 126.2, 131.3, 131.8, 140.2, 144.8, 151.3, 156.3, 158.2; IR (KBr):  $\nu=2977, 2929, 2844, 1614, 1578, 1457, 1417, 1376, 1328, 1237, 1120, 1106, 822$   $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI+):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3^+$ : 463.2203, found: 463.2189.

#### 5-(ジエチルアミノ)-2-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-3-メチルキノリン-8-カルボニトリル (66c)

2-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-*N,N*-ジエチル-8-ヨード-3-メチルキノリン-5-アミン (63, 100 mg, 192  $\mu\text{mol}$ ) を DMF (2 ml) に溶解し、シアン化銅( ) (22.4 mg, 250  $\mu\text{mol}$ ) を加え、80 にて 1 2 時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧下濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (YAMAZEN、シリカゲル、10% - 30% 酢酸エチル - ヘプタン) にて精製し、標記化合物 (39.3 mg, 93.7  $\mu\text{mol}$ , 48.8%) を淡黄色フォームとして得た。

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.13 (t,  $J=7.1$  Hz, 6H), 2.26 (s, 3H), 3.33 (q,  $J=7.1$  Hz, 4H), 3.48 (s, 3H), 3.75 (s, 6H), 4.52 (s, 2H), 6.69 (s, 2H), 7.01 (d,  $J=7.9$  Hz, 1H), 7.89 (d,  $J=7.9$  Hz, 1H), 8.27 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 12.1, 19.5, 47.2, 56.5, 58.3, 74.9, 104.2, 106.1, 115.6, 118.0, 118.8, 124.3, 132.1, 132.1, 134.3, 140.5, 147.8, 152.4, 158.1, 158.1; IR (KBr):  $\nu=2970, 2871, 2220, 1569, 1463, 1416, 1378, 1244, 1223, 1120, 1101, 1066, 821$   $\text{cm}^{-1}$ ;

HRMS (ESI+):  $m/z$   $[M+H]^+$  calcd for  $C_{25}H_{30}N_3O_3^+$ : 420.2282, found: 420.2267.

**2-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-*N,N*-ジエチル-8-メトキシ-3-メチルキノリン-5-アミン (66d) (合成法 1)**

2-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-*N,N*-ジエチル-8-ヨード-3-メチルキノリン-5-アミン (**63**, 120 mg, 230  $\mu$ mol) に、酢酸エチル (22.7  $\mu$ l)、ナトリウムメトキシド (28% メタノール溶液、922  $\mu$ l, 4.61 mmol) および臭化銅( ) (16.6 mg, 115  $\mu$ mol) を加え、3時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧下濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (YAMAZEN、NH-シリカゲル、10% - 60% 酢酸エチル - ヘプタン) にて精製し、標記化合物 (81.0 mg, 191  $\mu$ mol, 83.0%) を淡黄色固体として得た。

$^1H$  NMR (600 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 1.03 (t,  $J=7.0$  Hz, 6H), 2.20 (s, 3H), 3.13 (q,  $J=7.0$  Hz, 4H), 3.44 (s, 3H), 3.69 (s, 6H), 3.99 (s, 3H), 4.50 (s, 2H), 6.62 (s, 2H), 6.89 (d,  $J=8.1$  Hz, 1H), 7.09 (d,  $J=8.1$  Hz, 1H), 8.42 (s, 1H);  $^{13}C$  NMR (151 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 12.4, 19.5, 48.4, 55.9, 56.0, 58.1, 75.0, 103.6, 105.9, 118.3, 118.4, 127.4, 131.3, 131.8, 139.5, 139.6, 139.9, 152.3, 154.9, 158.3; IR (KBr):  $\nu=2962, 2835, 1582, 1462, 1415, 1240, 1124, 1090, 1065, 825$   $cm^{-1}$ ; HRMS (ESI+):  $m/z$   $[M+H]^+$  calcd for  $C_{25}H_{33}N_2O_4^+$ : 425.2435, found: 425.2415.

**2-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-*N,N*3-トリエチル-8-ヨードキノリン-5-アミン (67)**

2-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-*N,N*3-トリエチルキノリン-5-アミン (**61**, 496 mg, 1.21 mmol) を出発原料とし、化合物 **40** の合成と同様の方法を用い、標記化合物 (496 mg, 928  $\mu$ mol, 76.7%) を淡黄色フォームとして得た。

$^1H$  NMR (600 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 1.10 (t,  $J=6.8$  Hz, 6H), 1.16 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H), 2.58 (q,  $J=7.2$  Hz, 2H), 3.23 (q,  $J=6.8$  Hz, 4H), 3.51 (s, 3H), 3.76 (s, 6H), 4.54 (s, 2H), 6.71 (s, 2H), 6.87 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 8.13 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 8.35 (s, 1H);  $^{13}C$  NMR (151 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 12.2, 14.2, 25.3, 47.7, 56.6, 58.5, 75.1, 96.8, 104.6, 118.6, 119.0, 126.4, 130.5, 137.2, 137.6, 140.1, 146.5, 148.5, 156.4, 158.4; IR (KBr):  $\nu=2962, 2933, 2814, 1579, 1454, 1412, 1230, 1120, 817$   $cm^{-1}$ ; HRMS (ESI+):  $m/z$   $[M+H]^+$  calcd for  $C_{25}H_{32}IN_2O_3^+$ : 535.1452, found: 535.1445.

**2-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-*N,N*-ジエチル-8-メトキシキノリン-5-アミン (68a)**

2-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-*N,N*-ジエチル-8-ヨードキノリン-5-アミン (**54a**, 100 mg, 197  $\mu$ mol) を出発原料とし、化合物 **66d** の合成と同様の方法を用い、標記化合物 (77.0 mg, 188  $\mu$ mol, 95.2%) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.03 (t,  $J=6.7$  Hz, 6H), 3.13 (q,  $J=6.7$  Hz, 4H), 3.43 (s, 3H), 3.72 (s, 6H), 4.02 (s, 3H), 4.50 (s, 2H), 6.63 (s, 2H), 6.97 (d,  $J=8.1$  Hz, 1H), 7.13 (d,  $J=8.1$  Hz, 1H), 7.38 (d,  $J=8.7$  Hz, 1H), 8.64 (d,  $J=8.7$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 12.5, 48.5, 56.0, 56.1, 58.1, 74.9, 103.7, 107.1, 118.4, 119.6, 124.2, 126.7, 132.1, 140.1, 140.2, 141.0, 152.3, 153.8, 158.6; IR (KBr):  $\nu=2961, 2932, 2809, 1608, 1579, 1455, 1414, 1378, 1254, 1238, 1225, 1122, 1105, 984, 820\text{ cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI+):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_4^+$ : 411.2279, found: 411.2277.

### 2-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-*N,N*-ジエチル-3-フルオロ-8-メトキシキノリン-5-アミン (68b)

2-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-*N,N*-ジエチル-3-フルオロ-8-ヨードキノリン-5-アミン (54b, 200 mg, 381  $\mu\text{mol}$ ) を出発原料とし、化合物 66d の合成と同様の方法を用い、標記化合物 (100 mg, 233  $\mu\text{mol}$ , 61.3%) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.02 (t,  $J=7.1$  Hz, 6H), 3.10 (q,  $J=7.1$  Hz, 4H), 3.43 (s, 3H), 3.73 (s, 6H), 4.01 (s, 3H), 4.51 (s, 2H), 6.63 (s, 2H), 6.92 (d,  $J=8.1$  Hz, 1H), 7.18 (d,  $J=8.1$  Hz, 1H), 8.28 (d,  $J=10.2$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 12.5, 48.6, 56.0, 56.0, 58.1, 74.9, 103.4, 106.1, 113.3, 115.4, 119.9, 129.4, 137.8, 139.7, 141.1, 144.9, 152.5, 156.1, 159.0; IR (KBr):  $\nu=2971, 2819, 1586, 1454, 1407, 1321, 1127, 1097, 826\text{ cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI+):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{FN}_2\text{O}_4^+$ : 429.2184, found: 429.2168.

### 3-クロロ-2-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-*N,N*-ジエチル-8-メトキシキノリン-5-アミン (68c)

3-クロロ-2-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-*N,N*-ジエチル-8-ヨードキノリン-5-アミン (54c, 100 mg, 185  $\mu\text{mol}$ ) を出発原料とし、化合物 66d の合成と同様の方法を用い、標記化合物 (62.7 mg, 141  $\mu\text{mol}$ , 76.2%) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.02 (t,  $J=7.1$  Hz, 6H), 3.11 (q,  $J=7.1$  Hz, 4H), 3.43 (s, 3H), 3.72 (s, 6H), 4.00 (s, 3H), 4.51 (s, 2H), 6.63 (s, 2H), 6.96 (d,  $J=8.1$  Hz, 1H), 7.16 (d,  $J=8.1$  Hz, 1H), 8.69 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 12.5, 48.6, 56.0, 58.1, 74.9, 103.4, 107.2, 116.7, 119.8, 128.2, 130.7, 131.7, 139.1, 139.4, 140.7, 152.3, 152.3, 158.5; IR (KBr):  $\nu=2970, 2926, 2837, 1607, 1583, 1453, 1416, 1358, 1310, 1236, 1125, 1108, 1093, 907, 825\text{ cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI+):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{ClN}_2\text{O}_4^+$ : 445.1889, found: 445.1875.

### 2-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-*N,N*3-トリエチル-8-メトキシキノリン-5-アミン (68d)

2-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-*N,N*3-トリエチル-8-ヨードキノリン-5-アミン (67, 119 mg, 223  $\mu\text{mol}$ ) を出発原料とし、化合物 66d の合成と同様の方法を用い、標記化合物

(64.0 mg, 146  $\mu$ mol, 65.4%) を白色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.04 (t,  $J=6.7$  Hz, 6H), 1.14 (t,  $J=7.4$  Hz, 3H), 2.51 (q,  $J=7.4$  Hz, 2H), 3.14 (d,  $J=6.7$  Hz, 4H), 3.45 (s, 3H), 3.68 (s, 6H), 3.99 (s, 3H), 4.50 (s, 2H), 6.62 (s, 2H), 6.89 (d,  $J=8.1$  Hz, 1H), 7.08 (d,  $J=8.1$  Hz, 1H), 8.46 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 12.5, 14.1, 25.6, 48.4, 55.9, 55.9, 58.2, 75.1, 103.6, 106.0, 118.0, 118.3, 127.5, 130.2, 136.9, 139.5, 139.7, 139.8, 152.2, 154.5, 158.4; IR (KBr):  $\nu=2968, 2927, 2835, 1580, 1455, 1416, 1320, 1261, 1236, 1123, 1097, 826\text{ cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI+):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_4^+$ : 439.2592, found: 439.2587.

## 2-クロロ-8-メトキシ-3-メチルキノリン (70)

オキシ塩化リン (227 ml, 2.44 mol) を 0 に冷却し、DMF (37.7 ml, 487 mmol) をゆっくりと滴下した。反応液を 0 にて 15 分間攪拌した後、*N*-(2-メトキシフェニル)プロパンアミド (69, 72.8 g, 406 mmol) を加え、70 にて 2.5 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、氷に注いだ。5 M 水酸化ナトリウム水溶液を加え中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧下濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (NH-シリカゲル、20% - 30% 酢酸エチル - ヘプタン) にて精製し、標記化合物 (54.8 g, 264 mmol, 65.0%) を白色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2.53 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 7.01 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 7.31 (d,  $J=7.9$  Hz, 1H), 7.43 (dd,  $J=7.9, 7.6$  Hz, 1H), 7.94 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 20.1, 56.0, 107.8, 118.5, 127.1, 128.8, 130.9, 137.8, 138.2, 151.1, 154.5; IR (KBr):  $\nu=3006, 2841, 1569, 1486, 1466, 1435, 1342, 1268, 1198, 1184, 1114, 1031, 761\text{ cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI+):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{ClNO}^+$ : 208.0524, found: 208.0518.

## 2-クロロ-8-メトキシ-3-メチル-5-ニトロキノリン (71)

2-クロロ-8-メトキシ-3-メチルキノリン (70, 16.5 g, 79.5 mmol) を硫酸 (80 ml) に溶解し、-10 にて硝酸 (5.29 ml, 119 mmol) を加え、室温にて 3.5 時間攪拌した。反応液を氷に注ぎ、濾過し、濾物を水で洗った。得られた粗精製物をフラッシュクロマトグラフィー (NH-シリカゲル、100% 酢酸エチル) にて精製し、標記化合物 (6.90 g, 27.3 mmol, 34.4%) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2.63 (s, 3H), 4.17 (s, 3H), 7.04 (d,  $J=8.7$  Hz, 1H), 8.51 (d,  $J=8.7$  Hz, 1H), 9.08 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 20.7, 56.9, 105.6, 122.4, 127.8, 134.5, 134.9, 137.1, 137.6, 152.6, 160.0; IR (KBr):  $\nu=1557, 1487, 1311, 1266, 1108, 1060, 937, 822\text{ cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI+):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{ClN}_2\text{O}_3^+$ : 253.0375, found: 253.0361.

## 2-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-8-メトキシ-3-メチル-5-ニトロキノリン (72)

2-クロロ-8-メトキシ-3-メチル-5-ニトロキノリン (71, 860 mg, 3.40 mmol)、[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]ボロン酸 (1.15 g, 5.10 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィ



ン)パラジウム (196 mg, 170  $\mu$ mol) および炭酸カリウム (1.41 g, 10.2 mmol) を 1,4-ジオキサ  
ン (20 ml) と水 (5 ml) の混合溶液に加え、1 . 5 時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し  
た後、減圧下濃縮した。残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧下濃縮し、残渣  
をフラッシュクロマトグラフィー (YAMAZEN、シリカゲル、20% - 100% 酢酸エチル - ヘプタ  
ン) にて精製し、標記化合物 (1.18 g, 2.96 mmol, 87.1%) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2.26 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 3.70 (s, 6H), 4.13 (s, 3H), 4.50 (s,  
2H), 6.64 (s, 2H), 6.98 (d,  $J=9.1$  Hz, 1H), 8.47 (d,  $J=9.1$  Hz, 1H), 9.02 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151  
MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 19.8, 55.9, 56.8, 58.3, 74.9, 103.4, 104.4, 116.8, 122.7, 127.0, 131.4,  
136.2, 137.4, 138.0, 140.8, 156.8, 158.1, 161.2; IR (KBr):  $\nu=2926, 2837, 1583, 1550, 1504,$   
1454, 1308, 1238, 1192, 1126, 1094, 822  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI+):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  
 $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_6^+$ : 399.1551, found: 399.1559.

#### 2-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-8-メトキシ-3-メチルキノリン-5-アミン (73)

2-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-8-メトキシ-3-メチル-5-ニトロキノリン (72,  
1.10 g, 2.75 mmol) を出発原料とし、化合物 22a と同様の方法を用い、標記化合物の粗精製物  
(956 mg, 2.59 mmol, 94.4%) を淡黄色固体として得た。なお、これ以上の精製を行うことなく  
次の反応で使用した。

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2.21 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 3.68 (s, 6H), 3.96 (s, 3H), 4.50 (s,  
2H), 6.62 (s, 2H), 6.72 (d,  $J=8.1$  Hz, 1H), 6.81 (d,  $J=8.1$  Hz, 1H), 8.01 (s, 1H); HRMS (ESI+):  
 $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_4^+$ : 369.1809, found: 369.1798.

#### 2-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-*N,N*-ジエチル-8-メトキシ-3-メチルキノリン -5-アミン (66d) (合成法 2)

2-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-8-メトキシ-3-メチルキノリン-5-アミン (73,  
100 mg, 271  $\mu$ mol) およびアセトアルデヒド (45.6  $\mu$ l, 813  $\mu$ mol) を THF (2 ml)、メタノール  
(0.5 ml) および酢酸 (0.2 ml) の混合溶液に溶解し、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム  
(172 mg, 813  $\mu$ mol) を加え、室温にて 1 4 . 5 時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に  
飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧下濃縮し、残渣を  
フラッシュクロマトグラフィー (YAMAZEN、シリカゲル、10% - 100% 酢酸エチル - ヘプタン)  
にて精製し、標記化合物 (88.0 mg, 207  $\mu$ mol, 76.5%) を淡黄色固体として得た。得られた化合  
物の各種スペクトルデータが合成法 1 で得られた化合物と一致することを確認した。

#### 2-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-8-メトキシ-3-メチル-*N,N*-ジプロピルキノリン -5-アミン (74)

2-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-8-メトキシ-3-メチルキノリン-5-アミン (73,  
120 mg, 325  $\mu$ mol) およびプロピオンアルデヒド (93.8  $\mu$ l, 1.30 mmol) を THF (3 ml) および

酢酸 (0.3 ml) の混合溶液に溶解し、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (276 mg, 1.30 mmol) を加え、室温にて 14 . 5 時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧下濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (YAMAZEN、シリカゲル、10% - 100% 酢酸エチル - ヘプタン) にて精製し、標記化合物 (18.0 mg, 39.8  $\mu$ mol, 12.2%) を白色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 0.87 (t,  $J=7.3$  Hz, 6H), 1.43-1.54 (m, 4H), 2.20 (s, 3H), 3.02 (t,  $J=7.3$  Hz, 4H), 3.44 (s, 3H), 3.70 (s, 6H), 3.99 (s, 3H), 4.50 (s, 2H), 6.63 (s, 2H), 6.88 (d,  $J=7.9$  Hz, 1H), 7.11 (d,  $J=7.9$  Hz, 1H), 8.44 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 11.8, 19.6, 20.4, 55.9, 56.0, 56.9, 58.2, 75.0, 103.7, 106.0, 118.4, 127.3, 131.3, 131.8, 139.5, 139.9, 140.3, 152.2, 154.8, 158.3; IR (KBr):  $\nu=2956, 2927, 1583, 1454, 1417, 1319, 1237, 1123, 1097, 824\text{ cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI+):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_4^+$ : 453.2748, found: 453.2743.

***t*-ブチル *N*{2-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-8-メトキシ-3-メチルキノリン-5-イル}カルバメート (75)**

2-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-8-メトキシ-3-メチルキノリン-5-アミン (73, 500 mg, 1.36 mmol) を DCM (10 ml) に溶解し、ジ-*t*-ブチル ジカルボネート (1.04 g, 4.76 mmol) およびトリエチルアミン (1.32 ml, 9.52 mmol) を加え、室温にて 16 時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (YAMAZEN、シリカゲル、10% - 100% 酢酸エチル - ヘプタン) にて精製し、標記化合物 (390 mg, 832  $\mu$ mol, 61.2%) を白色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.54 (br. s., 9H), 2.20 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 3.67 (s, 6H), 4.01 (s, 3H), 4.49 (s, 2H), 6.40-6.56 (m, 1H), 6.61 (s, 2H), 6.92 (d,  $J=8.7$  Hz, 1H), 7.44-7.66 (m, 1H), 8.01 (br. s., 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 19.5, 28.4, 55.9, 56.1, 58.2, 75.0, 80.4, 103.5, 106.1, 117.8, 124.5, 129.4, 132.3, 138.8, 140.1, 153.8, 154.4, 155.3, 158.2; IR (KBr):  $\nu=3228, 2928, 2839, 1675, 1584, 1533, 1456, 1269, 1239, 1171, 1126, 1098, 1023, 827\text{ cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI+):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_6^+$ : 469.2333, found: 469.2289.

***t*-ブチル *N*{2-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-8-メトキシ-3-メチルキノリン-5-イル}-*N*(2-メトキシエチル)カルバメート (76)**

*t*-ブチル *N*{2-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-8-メトキシ-3-メチルキノリン-5-イル}カルバメート (75, 340 mg, 726  $\mu$ mol) を DMF (7 ml) に溶解し、水素化ナトリウム (60% オイルディスパーション、43.6 mg, 1.09 mmol) を加え、室温にて 15 分間撹拌した。反応液に 2-ブロモエチル メチル エーテル (102  $\mu$ l, 1.09 mmol) を加え、40  $^\circ\text{C}$  にて 1 時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を減圧下濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (YAMAZEN、NH-シリカゲル、10% - 100% 酢酸エチル - ヘプタン) にて精製し、標記化合物 (374 mg, 710  $\mu$ mol, 97.8%) を無色オイルとして得た。幾

分かの不純物を含んでいたが、これ以上の精製を行うことなく次反応に使用した。

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.26 (br. s., 9H), 2.18 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 3.49-3.56 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.73-3.84 (m, 1H), 3.95-4.08 (m, 4H), 4.50 (s, 2H), 6.62 (br. s., 2H), 6.91 (br. s., 1H), 7.21 – 7.38 (m, 1H), 7.89 (br. s., 1H); HRMS (ESI+):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{29}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_7^+$ : 527.2752, found: 527.2739.

#### 2-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-8-メトキシ-*N*-(2-メトキシエチル)-3-メチルキノリン-5-アミン (77)

*t*-ブチル *N*-(2-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-8-メトキシ-3-メチルキノリン-5-イル)-*N*-(2-メトキシエチル)カルバメート (76, 324 mg, 615  $\mu\text{mol}$ ) をトリフルオロ酢酸 (3 ml) および DCM (3 ml) の混合溶液に溶解し、室温にて 1 時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧下濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (YAMAZEN、シリカゲル、30% - 100% 酢酸エチル - ヘプタン) にて精製し、標記化合物 (192 mg, 450  $\mu\text{mol}$ , 73.2%) を黄色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2.22 (s, 3H), 3.40 (t,  $J=4.9$  Hz, 2H), 3.44 (s, 6H), 3.68 (s, 6H), 3.75 (t,  $J=4.9$  Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.50 (s, 2H), 6.57 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H), 6.62 (s, 2H), 6.89 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H), 8.17 (br. s., 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 19.4, 44.5, 55.9, 56.3, 58.2, 58.8, 71.0, 75.0, 103.5, 105.3, 107.9, 117.6, 120.3, 129.6, 130.9, 136.9, 138.8, 140.3, 148.2, 154.6, 158.2; IR (KBr):  $\nu=3268, 2924, 2836, 1613, 1583, 1456, 1415, 1376, 1271, 1230, 1187, 1126, 1096, 790\text{ cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI+):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_5^+$ : 427.2228, found: 427.2213.

#### 2-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-*N*-エチル-8-メトキシ-*N*-(2-メトキシエチル)-3-メチルキノリン-5-アミン (78a)

2-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-8-メトキシ-*N*-(2-メトキシエチル)-3-メチルキノリン-5-アミン (77, 70.0 mg, 164  $\mu\text{mol}$ ) およびアセトアルデヒド (18.4  $\mu\text{l}$ , 328  $\mu\text{mol}$ ) を THF (2 ml) および酢酸 (0.2 ml) の混合溶液に溶解し、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (104 mg, 492  $\mu\text{mol}$ ) を加え、室温にて 15 時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧下濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (YAMAZEN、NH-シリカゲル、10% - 100% 酢酸エチル - ヘプタン) にて精製し、標記化合物 (41.8 mg, 92.0  $\mu\text{mol}$ , 56.1%) を白色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.03 (t,  $J=6.8$  Hz, 3H), 2.20 (s, 3H), 3.19 (q,  $J=6.8$  Hz, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.29 (t,  $J=5.9$  Hz, 2H), 3.41 (t,  $J=5.9$  Hz, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.69 (s, 6H), 4.00 (s, 3H), 4.50 (s, 2H), 6.63 (s, 2H), 6.89 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H), 7.16 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H), 8.47 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 12.5, 19.5, 50.0, 54.1, 55.9, 56.0, 58.2, 58.7, 70.8, 75.0, 103.6, 106.0, 118.3, 118.8, 127.5, 131.5, 131.8, 139.3, 139.4, 139.9, 152.6, 155.0, 158.3; IR (KBr):

$\nu=2925, 2839, 1582, 1455, 1418, 1374, 1319, 1237, 1121, 1094, 824 \text{ cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI+):  $m/z$   $[M+H]^+$  calcd for  $C_{26}H_{35}N_2O_5^+$ : 455.2541, found: 455.2527.

**2-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-8-メトキシ-N-(2-メトキシエチル)-3-メチル-N-(2-メチルプロピル)キノリン-5-アミン (78b)**

2-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-8-メトキシ-N-(2-メトキシエチル)-3-メチルキノリン-5-アミン (77, 50.0 mg, 117  $\mu\text{mol}$ ) およびイソブチルアルデヒド (12.7 mg, 176  $\mu\text{mol}$ ) を THF (0.8 ml) および酢酸 (0.08 ml) の混合溶液に溶解し、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (37.2 mg, 176  $\mu\text{mol}$ ) を加え、室温にて2時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧下濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (YAMAZEN、NH-シリカゲル、10% - 80% 酢酸エチル - ヘプタン) にて精製し、標記化合物 (29.6 mg, 61.3  $\mu\text{mol}$ , 52.4%) を淡黄色オイルとして得た。

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 0.93 (d,  $J=6.8$  Hz, 6H), 1.72-1.81 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.95 (d,  $J=6.8$  Hz, 2H), 3.23 (t,  $J=6.0$  Hz, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.43 (t,  $J=6.0$  Hz, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.69 (s, 6H), 3.99 (s, 3H), 4.50 (s, 2H), 6.63 (s, 2H), 6.89 (d,  $J=7.9$  Hz, 1H), 7.18 (d,  $J=7.9$  Hz, 1H), 8.51 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 19.5, 21.0, 26.7, 55.9, 55.9, 56.0, 58.2, 58.7, 62.8, 70.7, 75.0, 103.6, 106.1, 118.3, 119.0, 127.2, 131.4, 131.8, 139.4, 140.0, 140.1, 152.4, 155.0, 158.3; IR (KBr):  $\nu=2951, 2869, 2836, 1610, 1582, 1458, 1415, 1374, 1319, 1230, 1121, 1094, 823 \text{ cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI+):  $m/z$   $[M+H]^+$  calcd for  $C_{28}H_{39}N_2O_5^+$ : 483.2854, found: 483.2838.

**2-[2-クロロ-6-メトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-8-メトキシ-3-メチル-5-ニトロキノリン (79a)**

2-クロロ-8-メトキシ-3-メチル-5-ニトロキノリン (71, 200 mg, 793  $\mu\text{mol}$ )、[2-クロロ-6-メトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]ボロン酸 (219 mg, 952  $\mu\text{mol}$ )、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (45.6 mg, 39.5  $\mu\text{mol}$ ) および炭酸カリウム (328 mg, 2.37 mmol) を 1,4-ジオキササン (6 ml) と水 (1.5 ml) の混合溶液に加え、2 - 5 時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮した。残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧下濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (YAMAZEN、シリカゲル、20% - 100% 酢酸エチル - ヘプタン) にて精製し、標記化合物 (280 mg, 695  $\mu\text{mol}$ , 87.7%) を淡黄色オイルとして得た。

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2.29 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 4.15 (s, 3H), 4.49 (s, 2H), 6.91 (s, 1H), 7.02 (d,  $J=8.9$  Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 8.51 (d,  $J=8.9$  Hz, 1H), 9.08 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 19.5, 56.0, 56.9, 58.4, 73.9, 104.8, 108.4, 120.8, 122.9, 127.0, 127.4, 132.1, 133.8, 135.4, 137.4, 137.9, 141.2, 156.6, 158.3, 161.2; IR (KBr):  $\nu=2840, 1608, 1555, 1507, 1462, 1403, 1312, 1261, 1194, 1092, 1053, 834, 821 \text{ cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI+):  $m/z$   $[M+H]^+$  calcd for  $C_{20}H_{20}ClN_2O_5^+$ : 403.1055, found: 403.1053.

### 3,5-ジメトキシ-4-(8-メトキシ-3-メチル-5-ニトロキノリン-2-イル)ベンゾニトリル (79b)

2-クロロ-8-メトキシ-3-メチル-5-ニトロキノリン (71, 300 mg, 1.19 mmol)、(4-シアノ-2,6-ジメトキシフェニル)ボロン酸 (296 mg, 1.43 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (68.4 mg, 59.3  $\mu$ mol) および炭酸カリウム (492 mg, 3.56 mmol) を 1,4-ジオキサン (8 ml) と水 (2 ml) の混合溶液に加え、1 . 5 時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮した。残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧下濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (YAMAZEN、シリカゲル、20% - 100% 酢酸エチル - ヘプタン) にて精製し、標記化合物 (392 mg, 1.03 mmol, 86.8%) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2.25 (s, 3H), 3.73 (s, 6H), 4.14 (s, 3H), 6.94 (s, 2H), 7.02 (d,  $J=8.7$  Hz, 1H), 8.51 (d,  $J=8.7$  Hz, 1H), 9.07 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 19.5, 56.2, 56.9, 104.8, 108.2, 113.5, 118.8, 122.4, 122.9, 127.4, 132.0, 135.3, 137.4, 138.0, 154.7, 158.4, 161.1; IR (KBr):  $\nu=2227, 1574, 1555, 1506, 1468, 1413, 1308, 1241, 1194, 1123, 1093, 823\text{ cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI+):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_5^+$ : 380.1241, found: 380.1245.

### 2-(2,6-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-8-メトキシ-3-メチル-5-ニトロキノリン (79c)

2-クロロ-8-メトキシ-3-メチル-5-ニトロキノリン (71, 300 mg, 1.19 mmol)、(2,6-ジメトキシ-4-メチルフェニル)ボロン酸 (280 mg, 1.43 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (68.4 mg, 59.3  $\mu$ mol) および炭酸カリウム (492 mg, 3.56 mmol) を 1,4-ジオキサン (8 ml) と水 (2 ml) の混合溶液に加え、2 . 5 時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮した。残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧下濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (YAMAZEN、シリカゲル、20% - 100% 酢酸エチル - ヘプタン) にて精製し、標記化合物 (380 mg, 1.03 mmol, 86.7%) を淡黄色フォームとして得た。

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2.28 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 3.67 (s, 6H), 4.12 (s, 3H), 6.47 (s, 2H), 6.97 (d,  $J=9.1$  Hz, 1H), 8.46 (d,  $J=9.1$  Hz, 1H), 9.01 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 19.9, 22.3, 55.8, 56.7, 104.4, 105.2, 115.0, 122.7, 126.9, 131.3, 136.4, 137.4, 138.1, 140.3, 157.1, 157.8, 161.2; IR (KBr):  $\nu=3004, 2838, 1612, 1554, 1504, 1466, 1403, 1306, 1265, 1243, 1194, 1123, 1093, 822, 810\text{ cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI+):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_5^+$ : 369.1445, found: 369.1445.

### 2-[2-クロロ-6-メトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-8-メトキシ-3-メチルキノリン-5-アミン (80a)

2-[2-クロロ-6-メトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-8-メトキシ-3-メチル-5-ニトロキノリン (79a, 280 mg, 695  $\mu$ mol) を出発原料とし、化合物 22a と同様の方法を用い、標記化合物の粗精製物 (216 mg, 579  $\mu$ mol, 83.4%) を黄色固体として得た。なお、これ以上の精製を行うことなく、次の反応に使用した。

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2.23 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 4.49 (s, 2H), 6.80 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H), 6.86 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 8.08 (s, 1H); HRMS (ESI+):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{ClN}_2\text{O}_3^+$ : 373.1313, found: 373.1312.

#### 4-(5-アミノ-8-メトキシ-3-メチルキノリン-2-イル)-3,5-ジメトキシベンゾニトリル (80b)

3,5-ジメトキシ-4-(8-メトキシ-3-メチル-5-ニトロキノリン-2-イル)ベンゾニトリル (79b, 170 mg, 448  $\mu\text{mol}$ ) を出発原料とし、化合物 22a と同様の方法を用い、標記化合物の粗精製物 (96.0 mg, 275  $\mu\text{mol}$ , 61.3%) を淡黄色固体として得た。なお、これ以上の精製を行うことなく、次の反応に使用した。

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2.18 (s, 3H), 3.70 (s, 6H), 3.96 (s, 3H), 6.76 (d,  $J=8.1$  Hz, 1H), 6.84 (d,  $J=8.1$  Hz, 1H), 6.91 (s, 2H), 8.02 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 19.2, 56.2, 56.2, 107.6, 108.2, 110.4, 112.9, 119.1, 120.4, 123.8, 129.7, 130.1, 134.3, 139.2, 149.5, 153.0, 158.5; HRMS (ESI+):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_3^+$ : 350.1499, found: 350.1500.

#### 2-(2,6-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-8-メトキシ-3-メチルキノリン-5-アミン (80c)

2-(2,6-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-8-メトキシ-3-メチル-5-ニトロキノリン (79c, 160 mg, 434  $\mu\text{mol}$ ) を出発原料とし、化合物 22a と同様の方法を用い、標記化合物の粗精製物 (139 mg, 411  $\mu\text{mol}$ , 94.6%) を黄色固体として得た。なお、これ以上の精製を行うことなく、次の反応に使用した。

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2.22 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 3.66 (s, 6H), 3.96 (s, 3H), 6.45 (s, 2H), 6.71 (d,  $J=7.8$  Hz, 1H), 6.82 (d,  $J=7.8$  Hz, 1H), 8.06 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 19.5, 22.3, 55.9, 56.2, 105.3, 107.6, 109.9, 115.8, 120.2, 129.8, 131.1, 134.5, 138.9, 139.8, 149.2, 155.2, 158.0; HRMS (ESI+):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_3^+$ : 339.1703, found: 339.1709.

#### 2-[2-クロロ-6-メトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-*N,N*-ジエチル-8-メトキシ-3-メチルキノリン-5-アミン (81a)

2-[2-クロロ-6-メトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-8-メトキシ-3-メチルキノリン-5-アミン (80a, 180 mg, 483  $\mu\text{mol}$ ) を出発原料とし、化合物 60 と同様の方法を用い、標記化合物 (165 mg, 385  $\mu\text{mol}$ , 79.6%) を淡黄色フォームとして得た。

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.04 (t,  $J=6.9$  Hz, 6H), 2.21 (s, 3H), 3.14 (q,  $J=6.9$  Hz, 4H), 3.44 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 4.44-4.52 (m, 2H), 6.88 (s, 1H), 6.93 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.12 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H), 8.47 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 12.4, 19.2, 48.4, 56.0, 56.1, 58.3, 74.1, 106.3, 108.5, 118.7, 120.7, 127.6, 128.5, 130.6, 132.3, 134.2, 139.5, 139.6, 140.4, 152.3, 154.9, 158.5; IR (KBr):  $\nu=2965, 2923, 2817, 1604, 1567, 1466$ ,

1402, 1368, 1258, 1187, 1101, 1045, 822  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI+):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{ClN}_2\text{O}_3^+$ : 429.1940, found: 429.1937.

**4-[5-(ジエチルアミノ)-8-メトキシ-3-メチルキノリン-2-イル]-3,5-ジメトキシベンゾニトリル (81b)**

4-(5-アミノ-8-メトキシ-3-メチルキノリン-2-イル)-3,5-ジメトキシベンゾニトリル (80b, 77.0 mg, 220  $\mu\text{mol}$ ) を出発原料とし、化合物 60 と同様の方法を用い、標記化合物 (69.0 mg, 170  $\mu\text{mol}$ , 77.3%) を淡黄色フォームとして得た。

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.03 (t,  $J=6.3$  Hz, 6H), 2.18 (s, 3H), 3.13 (q,  $J=6.3$  Hz, 4H), 3.71 (s, 6H), 4.00 (s, 3H), 6.83-7.00 (m, 3H), 7.13 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 8.46 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 12.4, 19.2, 48.4, 56.0, 56.2, 106.2, 108.3, 112.7, 118.8, 119.1, 124.1, 127.6, 130.4, 132.2, 139.5, 139.6, 152.2, 152.8, 158.6; IR (KBr):  $\nu=2970, 2833, 2225, 1601, 1572, 1465, 1412, 1243, 1122, 1096, 1064, 820$   $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI+):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_3^+$ : 406.2125, found: 406.2125.

**2-(2,6-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-*N,N*-ジエチル-8-メトキシ-3-メチルキノリン-5-アミン (81c)**

2-(2,6-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-8-メトキシ-3-メチルキノリン-5-アミン (80c, 116 mg, 343  $\mu\text{mol}$ ) を出発原料とし、化合物 60 と同様の方法を用い、標記化合物 (103 mg, 261  $\mu\text{mol}$ , 76.1%) を淡黄色フォームとして得た。

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.03 (t,  $J=6.7$  Hz, 6H), 2.21 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 3.13 (q,  $J=6.7$  Hz, 4H), 3.67 (s, 6H), 3.99 (s, 3H), 6.46 (s, 2H), 6.88 (d,  $J=8.1$  Hz, 1H), 7.08 (d,  $J=8.1$  Hz, 1H), 8.41 (br. s., 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 12.4, 19.6, 22.3, 48.4, 55.9, 55.9, 105.3, 105.9, 116.4, 118.2, 127.4, 131.4, 131.7, 139.5, 139.5, 152.3, 155.1, 158.0; IR (KBr):  $\nu=2968, 2814, 1611, 1580, 1460, 1401, 1318, 1241, 1124, 1092, 813$   $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI+):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_3^+$ : 395.2329, found: 395.2331.

## 第二節 薬理

### 受容体結合実験

実験には、ヒト CRF<sub>1</sub> 受容体を発現させた HEK293 細胞<sup>[3-a]</sup>の膜画分を用いた。96 穴プレートを用い、シンチレーション近接アッセイ法 (SPA 法: scintillation proximity assay, Amersham Pharmacia, UK) により行った。WGA (コムギ胚芽凝集素) でコーティングした SPA ビーズ (1 mg/well)、HEK293 細胞膜画分 (5 µg/well) および 0.1 nM [<sup>125</sup>I] human/rat CRF を、被験化合物存在下、150 µL の緩衝液 (137 mM NaCl, 8.1 mM Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, 2.7 mM KCl, 1.5 mM KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 2 mM EGTA, 1.5% ウシ血清アルブミン [BSA], プロテアーゼ阻害剤カクテル, pH 7.0) に懸濁し、室温で 2 時間以上インキュベートした。遠心 (260 xg, 5 分間, 室温) 後、各 well の放射活性を TopCount で測定した。それぞれの値から、0.4 µM の非ラベル化 sauvagine を加えた場合の非特異的結合の放射活性を差し引き、非ラベル化 sauvagine を加えていない全結合量の放射活性に対する各値の割合を % で表した。IC<sub>50</sub> 値は、被験化合物の濃度を横軸に、全結合量の放射活性に対する各値の割合 (%) を縦軸にした結合阻害曲線より算出した。

### CRF 誘発 cAMP 産生抑制試験

ヒト CRF<sub>1</sub> 受容体を高発現した HEK293 細胞<sup>[3-a]</sup>を用い、CRF により誘発される細胞内 cAMP 産生に対する被験化合物の産生抑制活性の評価を行った。cAMP 産生は、酵素免疫測定キット (EIA 法, Amersham Pharmacia, UK) を用い測定した。1 mM の 3-イソブチル-1-メチルキサンチン (ホスフォジエステラーゼ阻害剤) 存在下、0.1% のウシ胎仔血清含有 Dulbecco 変法イーグル (D-MEM) 培地に調製した HEK293 細胞 (50000 cells/well) を 96 穴プレートに分注した。30 分間プレインキュベーションした後、被験化合物の溶液を加え、さらに 37 °C で 30 分間インキュベートした。1 nM human/rat CRF を加え 37 °C にて 30 分間インキュベートした後、遠心分離 (630 xg, 5 分間, 4 °C) した。培地を吸引除去した後、細胞を Lysis buffer で溶解し、キットの測定マニュアルに従い細胞内 cAMP を測定した。それぞれの cAMP 産生量の値から CRF 未添加時の cAMP 産生量を差し引いた値を、CRF 刺激時の cAMP 産生量に対する割合 (%) で表し、濃度反応曲線から IC<sub>50</sub> 値を算出した。

### CRF 誘発排便亢進モデル

試験には、雄性 Fischer 344 ラット (n = 6-7 / 群, 非絶食, 日本チャールズリバー) を用いた。被験化合物を経口投与した 1 時間後に、ラットをエーテルで軽く麻酔し、尾静脈から CRF (10 µg/kg) を静脈内注射した。CRF 対照群には、同量の投与媒体 (5% DMSO/5% Cremophor/saline, 5 ml/kg) のみを経口投与した。その後、ラットを個別ケージに入れ、4 時間後に排便量 (g) を測定した。結果は、CRF 対照群に対する、化合物投与群の排便量の割合 (%) で表した。



### CRF 誘発 ACTH 産生抑制試験

試験には、雄性 Fischer 344 ラット (n = 5-8 / 群, 非絶食, 日本チャールズリバー) を用いた。被験化合物を経口投与した 1 時間後に、CRF (10 µg/kg) を皮下注射した。対照群には、同量の投与媒体 (5% DMSO/5% Cremophor/saline) のみを経口投与した。CRF 投与の 30 分後に断頭することにより血液サンプルを採取し、氷冷しながら 100 mg/mL EDTA 2Na 溶液 (100 µL) と混合し攪拌した後、氷冷した。遠心分離 (1,000 xg, 4 °C, 5 分間) により得られた血漿サンプル中の ACTH 濃度は、ACTH IRMA キット (免疫放射定量測定法, 三菱化学メディエンス) を用いて決定し、その放射活性は、シンチレーションカウンター (ARC-1000M, ALOKA) を用いて測定した。ACTH 濃度は、標準溶液を用いて検量線を作成し算出した。

### 明暗試験

試験には、雄性 BALB/c マウス (n = 10 / 群, 非絶食, 日本チャールズリバー) を用い行った。装置は、フタ付き黒色アクリル箱 (暗箱; 10 × 15 × 20 cm) および上面開放白色アクリル箱 (明箱; 20 × 15 × 20 cm) が黒色アクリルのトンネル (7 × 10 × 4.5cm) で連結され、照明は明箱床面の照度が 150 lux になるように設定した。投与媒体 (化合物 66d: 0.5% MC containing HCl、化合物 81a: 5% DMSO, 5% cremophor EL, 90% saline, containing HCl) もしくは被験化合物は、試験開始の 1 時間前に経口投与した。実験は、マウスを暗箱に入れることで開始し、その後 5 分間のマウスの行動をビデオカメラにて録画して観察した。マウスの抗不安様作用は、明箱での滞在時間を指標とした。

### 第三節 物性

#### 溶解度

試験化合物の溶解度は high-throughput HPLC 法を用いて測定した<sup>[23]</sup>。試験化合物の 10 mM DMSO 溶液を準備し、試験溶液で 100 倍希釈し、フィルタープレートのマイクロウェルに入れた。旋回振とう（15 分間、室温）を行った後、濾過した。その濾液の一部を HPLC システムで解析した。使用したカラムは ODS カラム、検出は UV で行った。移動相 A は（0.1% TFA, 1% MeCN in water）、移動相 B は（MeCN/EtOH, 50:50, v/v）を使用し、グラジエントプログラムを用いた。溶解度は外部標準と比較することで算出し、標準溶液は、試験化合物の 10 mM DMSO 溶液を DMSO で 100 倍希釈した溶液を使用した。

#### p*K*<sub>a</sub>

化合物の p*K*<sub>a</sub> は Ishihama らによって報告されている方法で決定した<sup>[24]</sup>。

## 第四節 薬物動態

### ラット PK 試験

雄性 Fischer 344 ラット ( $n=3$ , 絶食下、日本チャールズリバー) を用い、静脈内注射 (3 mg/kg) および経口投与 (10 mg/kg) による PK 試験を行った。静脈投与用の投与液は、5% EtOH-0.02 mol/L HCl/5% glucose を使用し、3 mg/ml の溶液を調整した。経口投与用の投与液は、投与溶液として 5% DMSO/5% Cremophor EL/equivalent HCl/H<sub>2</sub>O を調整し、2 mg/ml の溶液を調整した。静脈注射では、投与後 0.083, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8 時間後に、経口投与では、投与後 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8 時間後に、採血を行った。遠心分離を行うことにより血漿試料を得、分析まで凍結保存した。また、脳内濃度を測定するため、経口投与の 1 時間後に脳サンプルを採取した。化合物の血漿中濃度の測定は、LC/MS/MS 法により行った。得られた血漿 (0.05 ml) に対し、内部標準としてイミプラミンを含む溶液 [MeOH/MeCN (50:50, v/v, 0.25 ml)] を加え、遠心分離 (12,000 rpm, 5 分間) を行った後、濾過した。得られた上澄みを逆相クロマトグラフィーに供した。移動相は A : 0.1%ギ酸 / 水、B : 0.1%ギ酸 / MeCN とし、グラジエントプログラム [B%, 5% (0-1 分), 5-90% (1-4 分), 90% (4-6.5 分)] を使用した。イオン化は ESI を用い、化合物 **66d** は 425.25>381.2、イミプラミンは 281.1>86.1 の parent-daughter ピークをモニターした。

## 略号リスト

**ACTH** : adrenocorticotropic hormone  
**ATR** : attenuated total reflectance  
**AUC** : area under the curve  
**BA** : bioavailability  
**Boc** : *t*-butoxycarbonyl  
**B/P** : brain/plasma ratio  
**cAMP** : cyclic adenosine 3',5'-monophosphate  
**Cl tot b** : total blood clearance  
**COSY** : correlation spectroscopy  
**CRF** : corticotropin-releasing-factor  
**DCM** : dichloromethane  
**DMF** : *N,N*-dimethylformamide  
**DMSO** : dimethylsulfoxide  
**EDTA** : 2,2',2'',2'''-(ethane-1,2-diyl)dinitrilo)tetraacetic acid  
**EGTA** : ethylene glycol-bis(2-aminoethylether)-*N,N,N',N'*tetraacetic acid  
**EI** : electron ionization  
**ESI** : electrospray ionization  
**HMBC** : hetero-nuclear multiple-bond connectivity  
**HPA axis** : hypothalamo-pituitary-adrenal axis  
**HPLC** : high performance liquid chromatography  
**HRMS** : high-resolution mass spectroscopy  
**icv** : intraventricular  
**IR** : infrared spectroscopy  
**i.v.** : intravenous (injection)  
**LCMS-MS** : liquid chromatography - tandem mass spectrometry  
**LDA** : lithiumdiisopropylamide  
**MC** : methylcellulose  
***n*** : normal-  
**NCS** : *N*-chlorosuccinimide  
**NIS** : *N*-iodosuccinimide  
**NMP** : *N*-methylpyrrolidone  
**NMR** : nuclear magnetic resonance  
**NOESY** : nuclear overhauser effect spectroscopy

**PK** : pharmacokinetics

***p.o.*** : per os (oral administration)

**ppm** : parts per million

**S.E.M.** : standard error of the mean

**SSRI** : selective serotonin reuptake inhibitor

***t*** : tertiary-

**THF** : tetrahydrofuran

**THP** : tetrahydropyran

**UV** : ultraviolet

**VD<sub>ss</sub>** : distribution volume at steady-state

## 参考文献

- [1] a) Fawcett, J.; Barkin, R. L. *J. Clin. Psychiatry* **1997**, *58* (Suppl. 6), 32-39; b) Gumnick, J. F.; Nemeroff, C. B. *J. Clin. Psychiatry* **2000**, *61* (Suppl. 10), 5-15.
- [2] Vale, W.; Spiess, J.; Rivier, C.; Rivier, J. *Science* **1981**, *213*, 1394-1397.
- [3] a) Chen, R.; Lewis, K. A.; Perrin, M. H.; Vale, W. W. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1993**, *90*, 8967-8971; b) Perrin, M. H.; Donaldson, C. J.; Chen, R.; Lewis, K. A.; Vale, W. W. *Endocrinology* **1993**, *133*, 3058-3061; c) Lovenberg, T. W.; Liaw, C. W.; Grigoriadis, D. E.; Clevenger, W.; Chalmers, D. T.; DeSouza, E. B.; Oltersdorf, T. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1995**, *92*, 836-840; d) Chang, C. P.; Pearse, R. V.; O'Connell, S.; Rosenfeld, M. G. *Neuron* **1993**, *11*, 1187-1195.
- [4] a) Chalmers, D. T.; Lovenberg, T. W.; Grigoriadis, D. E.; Behan, D. P.; DeSouza, E. B. *Trends Pharmacol. Sci.* **1996**, *17*, 166-172; b) Millan, M. A.; Jacobowitz, D. M.; Hauger, R. L.; Catt, K. J.; Aguilera, G. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1986**, *83*, 1921-1925; c) Grigoriadis, D. E.; Dent, G. W.; Turner, J. G.; Uno, H.; Shelton, S. E.; DeSouza, E. B.; Kalin, N. H. *Dev. Neurosci.* **1995**, *17*, 357-367.
- [5] Smith, G. W.; Aubry, J. M.; Dellu, F.; Contarino, A.; Bilezikjian, L. M.; Gold, L. H.; Chen, R.; Marchunk, Y.; Hauser, C.; Bentley, C. A.; Sawchenko, P. E.; Koob, G. F.; Vale, W.; Lee, K. F. *Neuron* **1998**, *20*, 1093-1102.
- [6] Dunn, A. J.; Berridge, C. W. *Brain Res. Rev.* **1990**, *15*, 71-100.
- [7] Nemeroff, C. B.; Widerlov, E.; Bissette, G.; Wallens, H.; Karlsson, I.; Eklund, K.; Kilts, C. D.; Loosen, P. T.; Vale, W. *Science* **1984**, *226*, 1342-1344.
- [8] Nemeroff, C. B.; Owens, M. J.; Bissette, G.; Andorn, A. C.; Stanley, M. *Arch. Gen. Psychiatry* **1988**, *45*, 577-579.
- [9] Chen, C.; Wilcoxon, K. M.; Huang, C. Q.; Xie, Y. F.; McCarthy, J. R.; Webb, T. R.; Zhu, Y.-F.; Saunders, J.; Liu, X. J.; Chen, T. K.; Bozigian, H.; Grigoriadis, D. E. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 4787-4798.
- [10] a) Schulz, D. W.; Mansbach, R. S.; Sprouse, J.; Braselton, J. P.; Collins, J.; Corman, M.; Dunaiskis, A.; Faraci, S.; Schmidt, A. W.; Seeger, T.; Seymour, P.; Tingley, F. D.; Winston, E. N.; Chen, Y. L.; Heym, J. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1996**, *93*, 10477-10482; b) Mansbach, R. S.; Brooks, E. N.; Chen, Y. L. *Eur. J. Pharmacol.* **1997**, *323*, 21-26.
- [11] He, L.; Gilligan, P. J.; Zaczek, R.; Fitzgerald, L. W.; McElroy, J. F.; Shen, H.-S. L.; Saye, J. A.; Kalin, N. H.; Shelton, S.; Christ, D.; Trainor, G.; Hartig, P. *J. Med. Chem.* **2000**, *430*, 449-456.

- [12] a) Chen, Y. L.; Braselton, J.; Forman, J.; Gallaschun, R. J.; Mansbach, R.; Schmidt, A. W.; Seeger, T. F.; Sprouse, J. S.; Tingley, F. D.; Winston, E.; Schulz, D. W. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 1377-1384; b) Chen, Y. L.; Obach, R. S.; Braselton, J.; Corman, M. L.; Forman, J.; Freeman, J.; Gallaschun, R. J.; Mansbach, R.; Schmidt, A. W.; Sprouse, J. S.; Tingley, F. D.; Winston, E.; Schulz, D. W. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 1385-1392.
- [13] Zobel, A. W.; Nickel, T.; Kunzel, H. E.; Ackl, N.; Sonntag, A.; Ising, M.; Holsboer, F. *J. Psychiatr. Res.* **2000**, *34*, 171-181.
- [14] Binneman, B.; Feltner, D.; Kolluri, S.; Shi, Y.; Qiu, R.; Stiger, T. *Am. J. Psychiatry* **2008**, *165*, 617-620.
- [15] Zorrilla, E. P.; Koob, G. F. *Drug Discovery Today* **2010**, *15*, 371-383.
- [16] Miyaura, N.; Yamada, K.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 3437-3440.
- [17] Arzel, E.; Rocca, P.; Marsais, F.; Godard, A.; Queguiner, G. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6465-6466.
- [18] Saunders, P. R.; Maillot, C.; Million, M.; Tache, Y. *Eur. J. Pharmacol.* **2002**, *435*, 231-235.
- [19] Qing, F.-L.; Fan, J.; Sun, H.-B.; Yue, X.-J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 3053-3058.
- [20] Lee, S. H.; Park, Y. J.; Yoon, C. M.; *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6049-6050.
- [21] Meth-Cohn, O.; Rhouati, S.; Tarnowski, B. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 4885-4886.
- [22] Ishikawa, M.; Hashimoto, Y. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 1539-1554.
- [23] Sugaya, T.; Yoshiba, T.; Kajima, T.; Ishihama, Y.; *Yakugaku Zasshi* **2002**, *122*, 237-246.
- [24] Ishihama, Y.; Oda, Y.; Asakawa, N.; *J. Pharm. Sci.* **1994**, *83*, 1500-1507.

## 謝辞

本論分の発表にあたり、終始御指導と御鞭撻を賜りました東京大学薬学系研究科 岩坪 威教授に謹んで感謝の意を表します。

本論分をまとめるにあたり、非常に有益な御助言と御校閲を賜りました東京大学薬学系研究科 関水 和久教授、東京大学薬学系研究科 井上 将行教授、東京大学薬学系研究科 内山 真伸教授、東京大学薬学系研究科 花岡 健二郎准教授に心より感謝申し上げます。

本研究を行う機会を与えて頂きましたエーザイ株式会社 内藤 晴夫代表取締役社長、エーザイ株式会社 ニューロサイエンス創薬ユニット 木村 禎治部長、北澤 則孝課長に厚く御礼申し上げます。

本研究の共同研究者として、絶大なる御協力を頂きました以下の方々に対し、深く感謝の意を表します(順不同)。合成系において、寺内 太郎氏、慎 光玉氏、齋藤 みな子氏、高橋 良典氏、薬理系において、柴田 寿氏、伊野 充洋氏、志方 幸道氏、田口 良太氏、物性研究において、田井 薫氏、薬物動態研究において、山本 正枝氏。

さらに、構造解析研究をはじめとする多くの方が本研究に御協力下さいました。ここに、厚く御礼申し上げます。

本論文作成開始時から終始御支援と御協力を賜りました東京大学薬学系研究科 世永 雅弘 客員教授に心より感謝申し上げます。

最後に、私の研究生生活を支え、多くの惜しみない協力してくれた妻 詠子、両親 英次、直美、兄 英敬、祖母 悦子に感謝致します。