

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4194678号
(P4194678)

(45) 発行日 平成20年12月10日(2008.12.10)

(24) 登録日 平成20年10月3日(2008.10.3)

(51) Int.Cl. F I
C O 7 D 215/22 (2006.01) C O 7 D 215/22
A 6 1 K 31/47 (2006.01) A 6 1 K 31/47
A 6 1 P 35/00 (2006.01) A 6 1 P 35/00

請求項の数 3 (全 33 頁)

(21) 出願番号	特願平9-328782	(73) 特許権者	307023122
(22) 出願日	平成9年11月28日(1997.11.28)		キリンファーマ株式会社
(65) 公開番号	特開平11-158149		東京都渋谷区神宮前六丁目26番1号
(43) 公開日	平成11年6月15日(1999.6.15)	(74) 代理人	100075812
審査請求日	平成16年5月31日(2004.5.31)		弁理士 吉武 賢次
		(74) 代理人	100091487
			弁理士 中村 行孝
		(74) 代理人	100094640
			弁理士 紺野 昭男
		(74) 代理人	100107342
			弁理士 横田 修孝
		(72) 発明者	久保 和生
			群馬県高崎市官原町3番地 麒麟麦酒株式
			会社 医薬探索研究所内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 キノリン誘導体およびそれを含む医薬組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記からなる群から選択される化合物またはその薬学的に許容できる塩もしくは溶媒和物：

N - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - N ' - { 4 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] - 2 - フルオロフェニル } ウレア (実施例 1) ；

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

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

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

N - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - N ' - { 4 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] - 2 - フルオロフェニル } - N - イソプロピルウレア (実施例 7) ；

N - ベンジル - N - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - N ' - { 4 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] - 2 - フルオロフェニル } ウレア (実施例 8) ；

N - (2 - クロロベンジル) - N - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - N ' - { 4 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] - 2 - フルオロフェニル } ウレア (実施例 9) ；

N - (4 - クロロベンジル) - N - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - N ' - { 4 - [

(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] - 2 - フルオロフェニル } ウレア (実施例 10) ;

N' - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - N - { 4 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] - 2 - フルオロフェニル } - N - メチルウレア (実施例 11) ;

N' - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - N - { 4 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] - 2 - フルオロフェニル } - N - エチルウレア (実施例 12) ;

N - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - N' - { 4 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] - 2 - フルオロフェニル } - N , N' - ジメチルウレア (実施例 14) ;

N - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - N' - { 4 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] - 2 - フルオロフェニル } - N , N' - ジエチルウレア (実施例 16) ;

N - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) - N' - { 4 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] - 2 - フルオロフェニル } - N , N' - ジエチルウレア (実施例 17) ;

N - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - N' - { 4 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] - 2 - メチルフェニル } - N - メチルウレア (実施例 18) ;

N - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) - N' - { 4 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] - 2 - メチルフェニル } - N - メチルウレア (実施例 19) ;

N - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - N' - { 4 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] - 2 - メチルフェニル } - N - エチルウレア (実施例 21) ;

N' - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - N - { 4 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] - 2 - メチルフェニル } - N - メチルウレア (実施例 22) ;

N - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - N' - { 4 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] - 2 - メチルフェニル } - N , N' - ジエチルウレア (実施例 23) ;

N - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - N' - { 4 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] - 2 - メトキシフェニル } ウレア (実施例 24) ;

N - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - N' - { 4 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] - 2 - メトキシフェニル } - N - メチルウレア (実施例 26) ;

N - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) - N' - { 4 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] - 2 - メトキシフェニル } - N - メチルウレア (実施例 27) ;

N - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) - N' - { 4 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] - 2 - メトキシフェニル } - N - エチルウレア (実施例 29) ; および

N' - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - N - { 4 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] フェニル } - N - エチルウレア (実施例 30) 。

【請求項 2】

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

【請求項 3】

固形癌の転移の抑制に使用される、請求項 2 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の背景】

発明の分野

本発明は、病態部位における血管新生の抑制作用を有するキノリン誘導体に関し、更に詳細には、腫瘍、糖尿病性網膜症、慢性関節リウマチ、乾癬、アテローム性動脈硬化症、カポジ肉腫等の疾患の治療に有効なキノリン誘導体に関する。

【0002】

背景技術

細胞の生存・維持にとって栄養や酸素の供給、代謝老廃物の処理等は必要不可欠であり、

10

20

30

40

50

これらは一般に血液の機能として血管血流を介して行われる。このため新たに細胞の増殖が起こる部位では血管と血流の確保が重要な課題であり、生理的条件下では、子宮内膜などでは血管新生等が起こり新しい血管網の形成・発達による血流の増加が認められる。異常な増殖性疾患においても血管網の発達、血流の増加が病態部位で認められ、疾患と密接に関連していることが指摘されている。また、固形腫瘍等の場合は血流の増加が転移などにも関与すると考えられている。

【0003】

血管血流量の増加は主として病態部位における局所的な血管新生の亢進により生ずる。血管新生は正の調節因子（誘導因子）と負の調節因子（抑制因子）のバランスによって調節されているが、通常、成体では生殖の過程における子宮粘膜や黄体の形成や創傷治癒の過程以外、抑制因子が優位であるため血管新生は抑制されている。しかし、病的状態と結びついた血管新生は固形癌の増殖や転移、カポジ肉腫、糖尿病性網膜症の発症進展、動脈硬化症、乾癬、関節リウマチ等の慢性炎症時などの様々な過程で認められ病態の悪化に関与していることが明らかになっている（Forkman, J. Nature Med. 1: 27-31, 1995）。

【0004】

これまでに、病態部位における血流量の制御のために血管新生誘導因子シグナル伝達障害、基底膜分解酵素障害、血管内皮細胞遊走または増殖障害、管腔形成障害、血管内皮細胞接着障害などを作用メカニズムとするいくつかの血管新生阻害物質に関する報告はあるが（Bicknell, R., Harris, A. L. Curr. Opin. Oncol. 8: 60-65, 1996）、細胞の異常な増殖性疾患に対する治療薬として実用に耐える有効な物質はいまだ見いだされていない。

【0005】

一方、WO 97 / 17329号公報には、血小板由来増殖因子阻害剤としてキノリン誘導体が記載されている。しかし、WO 97 / 17329号公報には、本発明による化合物はもちろんのこと病態部位における血管血流量の抑制作用や、細胞形態変化への影響は開示されていない。

【0006】

【発明の概要】

本発明者らは、ジフェニルウレア誘導体がキノリン骨格の4位に酸素を介して結合したある一群の化合物が、抗腫瘍効果および病態部位における血管血流量の抑制作用を有することを見出した。

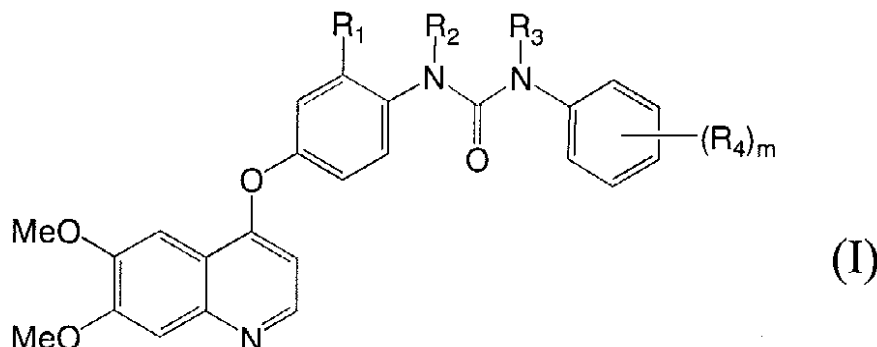
従って、本発明は、病態部位における血管血流量の抑制作用（すなわち、血管新生の抑制作用）および抗腫瘍活性を有し、好ましくは細胞形態変化への影響が低い化合物を提供することをその目的とする。この細胞形態の巨大化作用は組織障害誘発作用とも捉えられる。

【0007】

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

【0008】

【化3】



[上記式中、

10

20

30

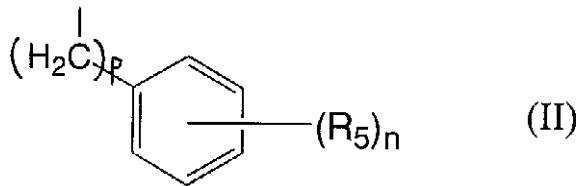
40

50

R₁ は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、または低級アルコキシ基であり、
R₂ および R₃ は、同一または異なってもよく、それぞれ水素原子、低級アルキル基、
または式 (II) で表される基：

【0009】

【化4】



10

(上記式中、R₅ は、同一または異なってもよく、それぞれハロゲン原子または低級アルキル基であり、n は 1 ~ 5 の整数であり、p は 1 ~ 4 の整数である) であり、
ただし、R₁ が水素原子の場合、R₂ および R₃ は同時に水素原子を表すことはなく、
R₄ は、ハロゲン原子であり、
m は 1 ~ 3 の整数である。]

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

【0010】

【発明の具体的説明】

20

定義

本明細書において、基または基の一部としての「低級アルキル」または「低級アルコキシ」という語は、基が直鎖または分枝鎖の炭素数 1 ~ 6、好ましくは 1 ~ 4 のアルキル基またはアルコキシ基を意味する。

【0011】

また、ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子をいうものとする。

【0012】

低級アルキルの例としては、メチル、エチル、n プロピル、イソプロピル、n ブチル、i - ブチル、s ブチル、t ブチル、n ペンチル、n ヘキシルなどが挙げられる。

30

【0013】

低級アルコキシの例としては、メトキシ、エトキシ、n プロポキシ、i - プロポキシ、n ブトキシ、i - ブトキシ、s ブトキシ、t - ブトキシなどが挙げられる。

【0014】

化合物

R₁ は、好ましくは、ハロゲン原子、低級アルキル基、または低級アルコキシ基を表し、更に好ましくは、ハロゲン原子、メチル基、またはメトキシ基を表す。

【0015】

R₂ および R₃ は、好ましくは、同一または異なってもよく、それぞれ水素原子、メチル基、エチル基、イソプロピル基、または式 (II) を表す。

40

【0016】

式 (II) 中、R₅ は、好ましくは、ハロゲン原子 (特に塩素原子) を表し、n は、好ましくは、1 を表す。p は、好ましくは、1 を表す。

【0017】

R₄ は、好ましくは、フッ素原子を表し、m は、好ましくは、1 または 2 である。m が 1 のときは、R₄ は 4 位に存在することが好ましく、m が 2 のときは、R₄ はベンゼン環の 2 位および 4 位、あるいは 3 位および 4 位に存在することが好ましい。

【0018】

式 (I) の化合物の好ましい群としては、

50

R₁ が、ハロゲン原子、低級アルキル基、または低級アルコキシ基であり、
 R₂ および R₃ は、同一または異なってもよく、それぞれ水素原子、低級アルキル基、
 または式 (II) (式中、R₅ は、ハロゲン原子であり、n が 1 であり、p が 1 である。
) であり、
 R₄ がフッ素原子であり、
 m が 1 または 2 である化合物が挙げられる。

【 0 0 1 9 】

本発明による化合物の好ましい列としては、下記の化合物が挙げられる：

N-ベンジル-N-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-フルオロフェニル}ウレア、
 N-(2-クロロベンジル)-N-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-フルオロフェニル}ウレア、
 N-(4-クロロベンジル)-N-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-フルオロフェニル}ウレア、
 N-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-フルオロフェニル}-N-メチルウレア、
 N-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-フルオロフェニル}-N-イソプロピルウレア、
 N-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-フルオロフェニル}-N,N-ジメチルウレア、
 N-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-フルオロフェニル}ウレア、
 N-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-フルオロフェニル}-N-メチルウレア、
 N-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-フルオロフェニル}-N-エチルウレア、
 N-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-フルオロフェニル}-N,N-ジエチルウレア、
 N-(3,4-ジフルオロフェニル)-N-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-フルオロフェニル}-N,N-ジエチルウレア、
 N-(3,4-ジフルオロフェニル)-N-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-フルオロフェニル}-N-メチルウレア、
 N-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-フルオロフェニル}-N-エチルウレア、
 N-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-フルオロフェニル}-N-エチル-N-(4-フルオロフェニル)ウレア、
 N-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-フルオロフェニル}-N-(4-フルオロフェニル)-N-メチルウレア、
 N-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-フルオロフェニル}-N-(4-フルオロフェニル)-N,N-ジメチルウレア、
 N-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-フルオロフェニル}-N,N-ジエチル-N-(4-フルオロフェニル)ウレア、
 N-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-メトキシフェニル}ウレア、
 N-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-メトキシフェニル}-N-メチルウレア、
 N-(3,4-ジフルオロフェニル)-N-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-メトキシフェニル}-N-メチルウレア、
 N-(3,4-ジフルオロフェニル)-N-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-メトキシフェニル}-N-エチルウレア、

10

20

30

40

50

N - { 4 - [(6, 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] - 2 - メトキシフェニル } - N - メチル -
 N - (4 - フルオロフェニル) ウレア、
 N - { 4 - [(6, 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] - 2 - メトキシフェニル } - N - エチル -
 N - (4 - フルオロフェニル) ウレア、
 N - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - N - { 4 - [(6, 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] - 2 -
 メチルフェニル } - N - メチルウレア、
 N - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - N - { 4 - [(6, 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] - 2 -
 メチルフェニル } - N - メチルウレア、
 N - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - N - { 4 - [(6, 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] - 2 -
 メチルフェニル } - N - エチルウレア、
 N - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - N - { 4 - [(6, 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] - 2 -
 メチルフェニル } - N, N - ジエチルウレア、
 N - { 4 - [(6, 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] - 2 - メチルフェニル } - N - エチル - N -
 (4 - フルオロフェニル) - ウレア、および
 N - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - N - { 4 - [(6, 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] フ
 エニル } - N - エチルウレア。

10

【 0 0 2 0 】

本発明による化合物の更に好ましい列としては、下記の化合物が挙げられる： N (2, 4
 ジフルオロフェニル) N { 4 [(6, 7 ジメトキシ 4 キノリル) オキシ] 2 フル
 オロフェニル } N メチルウレア、
 N (2, 4 ジフルオロフェニル) N { 4 [(6, 7 ジメトキシ 4 キノリル) オキシ]
 2 フルオロフェニル } N エチルウレア、
 N ベンジル N (2, 4 ジフルオロフェニル) N { 4 [(6, 7 ジメトキシ 4 キ
 ノリル) オキシ] 2 フルオロフェニル } ウレア、
 N (2, 4 ジフルオロフェニル) N { 4 [(6, 7 ジメトキシ 4 キノリル) オキシ]
 2 メチルフェニル } N メチルウレア、
 N { 4 [(6, 7 ジメトキシ 4 キノリル) オキシ] 2 フルオロフェニル } N エ
 チル N (4 フルオロフェニル) ウレア、
 N (2, 4 ジフルオロフェニル) N { 4 [(6, 7 ジメトキシ 4 キノリル) オキシ]
 2 メチルフェニル } N エチルウレア、
 N (2, 4 ジフルオロフェニル) N { 4 [(6, 7 ジメトキシ 4 キノリル) オキシ]
 2 フルオロフェニル } N イソプロピルウレア、
 N (2, 4 ジフルオロフェニル) N { 4 [(6, 7 ジメトキシ 4 キノリル) オキシ]
 2 フルオロフェニル } N, N ジメチルウレア、
 N - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - N - { 4 - [(6, 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] - 2 -
 メトキシフェニル } - N - メチルウレア、
 N { 4 [(6, 7 ジメトキシ 4 キノリル) オキシ] 2 メトキシフェニル } N エ
 チル N (4 フルオロフェニル) ウレア、
 N (2, 4 ジフルオロフェニル) N { 4 [(6, 7 ジメトキシ 4 キノリル) オキシ]
 2 メチルフェニル } N, N ジエチルウレア、および
 N - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - N - { 4 - [(6, 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] フ
 エニル } - N - エチルウレア。

20

30

40

【 0 0 2 1 】

一般式 (I) の化合物はその薬学上許容される塩とすることができる。好ましい例として
 はナトリウム塩、カリウム塩またはカルシウム塩のようなアルカリ金属またはアルカリ土
 類金属の塩、フッ化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩のようなハロゲン
 化水素酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、リン酸塩などの無機酸塩、メタンスルホン酸
 塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩のような低級アルキルスルホ

50

ン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩のようなアリールスルホン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩、酢酸、リンゴ酸、乳酸、アスコルビン酸のような有機酸塩、およびグリシン塩、フェニルアラニン塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩などが挙げられる。

【0022】

一般式(I)の化合物は、また、溶媒和物(例えば、水和物)とすることができる。

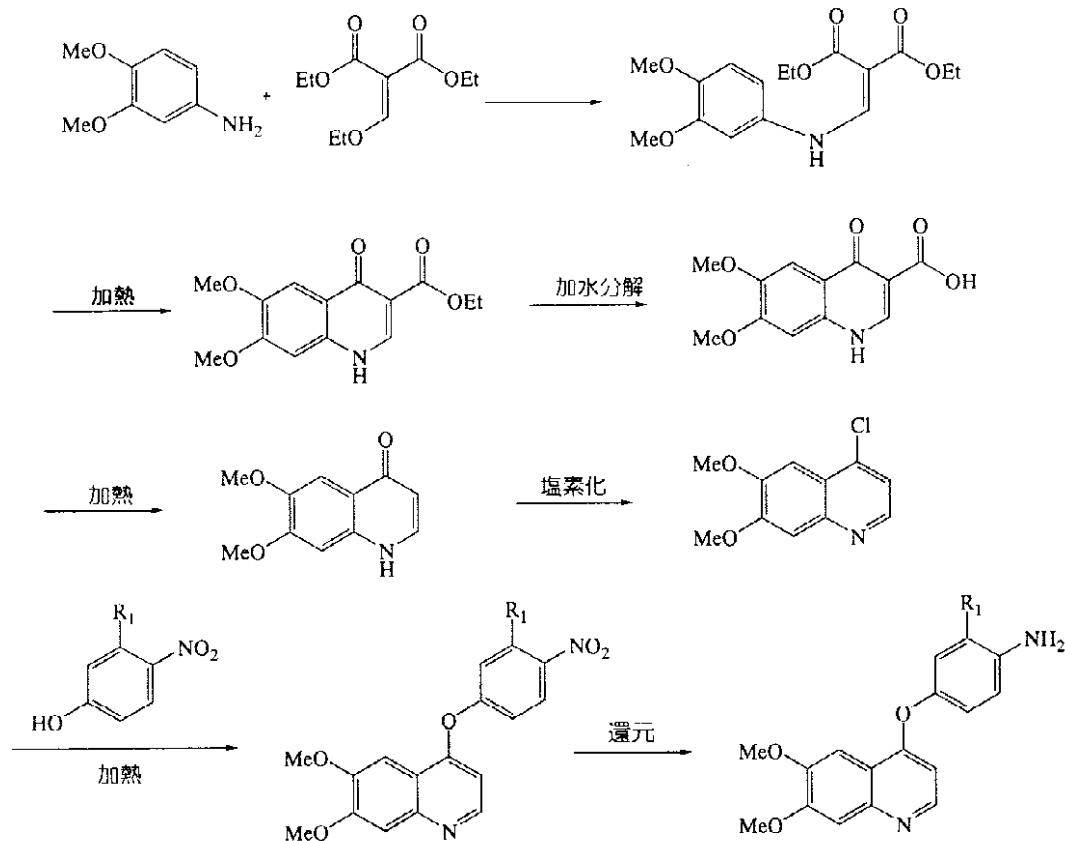
【0023】

化合物の製造

本発明の化合物は、例えば下記スキームに従って製造できる。

【0024】

【化5】



本発明の化合物の必要な出発物質は市販されているか、または常法によって容易に製造される。例えば、4-クロロキノリン誘導体は、Org. Synth. Col. Vol.3, 272 (1955), Acta Chim. Hung., 112, 241 (1983)などに記載されるように、慣用手段によって合成することができる。

【0025】

上記の中間体であるキノロン誘導体は、非プロトン性溶媒中において適当な塩基の存在下、o-アミノアセトフェノン誘導体にギ酸エステルを作用させた後、プロトン性溶媒を添加することによっても製造できる。

【0026】

次に、適当な溶媒中または無溶媒中においてニトロフェノールに対し4-クロロキノリン誘導体を作用させ、4-(ニトロフェノキシ)キノリン誘導体を合成した後、適当な溶媒(例えばN,N-ジメチルホルムアミド)中、触媒(例えば水酸化パラジウム-炭素)存在下、水素雰囲気下において攪拌すると4-(アミノフェノキシ)キノリン誘導体を得られる。これらを公知の方法に従いイソシアナート誘導体を作用させるか、またはトリホスゲン処理後にアニリ

10

20

30

40

50

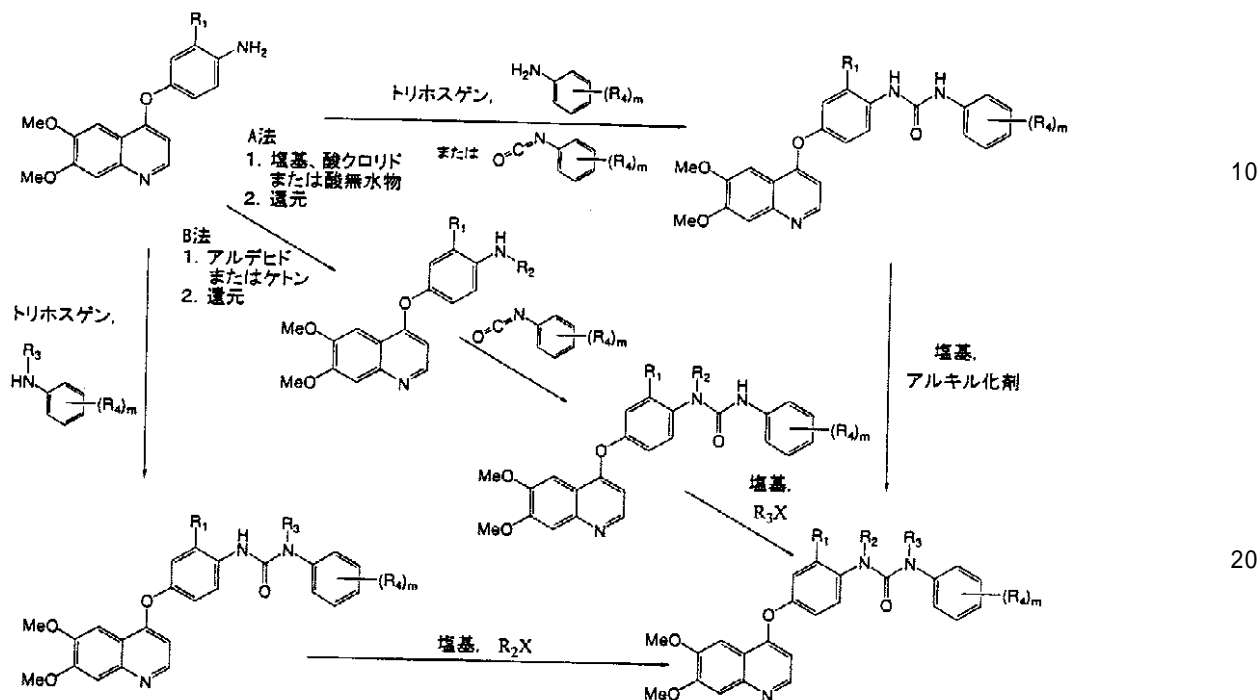
ン誘導体を作用することにより本発明化合物を製造できる。

【0027】

ウレア部分に置換基を有する化合物は、例えば、下記スキームに従って製造できる。

【0028】

【化6】



適当なアニリン化合物に対し、塩基の存在下酸クロリドまたは酸無水物を作用させアミド誘導体に変換した後に還元（例えば、水素化リチウムアルミニウムなどを用いる）するか、あるいはアルデヒドまたはケトンを作用させイミン生成後に還元（例えば、シアノ水素化ホウ素ナトリウムなどを用いる）することによりN - モノ置換アニリン化合物を製造した後、公知の方法に従いイソシアナート誘導体を作用させるか、またはトリホスゲン処理した別のN - 無置換アニリン化合物を作用することにより本発明化合物を製造できる。また、ウレア誘導体に対して塩基存在下、適当なアルキル化剤を作用させても製造できる。

【0029】

化合物の用途 / 医薬組成物

本発明による化合物は、病態部位、特に腫瘍塊、における血管血流量の抑制作用を有する（後記試験例参照）。ここで、病態部位における血管血流量の増加は、病態部位における血管新生の指標とされうることから、病態部位における血管血流量の抑制は血管新生の抑制として評価できる。従って、本発明による化合物は血管新生抑制作用を有する。

【0030】

また、病態部位における血管新生は、主として、腫瘍、糖尿病性網膜症、慢性関節リウマチ、乾癬、アテローム性動脈硬化症、カポジ肉腫のような疾患、並びに固形癌の転移と深く結びついている(Forkman, J. Nature Med. 1: 27-31(1995); Bicknell, R., Harris, A. L. Curr. Opin. Oncol. 8: 60-65(1996))。

【0031】

本発明による化合物は、また、インビゴ投与により腫瘍増殖抑制作用を有する（後記試験例参照）。本発明による化合物は、更にまた、II型コラーゲンにより誘導された関節炎を抑制する作用およびDTH反応抑制作用を有する（後記試験例参照）。

【0032】

従って、本発明による化合物は、血管血流量の抑制または血管新生の抑制が必要とされる

10

20

30

40

50

疾患（例えば、腫瘍、糖尿病性網膜症、慢性関節リウマチ、乾癬、アテローム性動脈硬化症、カポジ肉腫、および固形癌の転移等）の治療に有用である。

【0033】

本発明のもう一つの面によれば、本発明による化合物を含む医薬組成物が提供される。本発明による医薬組成物は腫瘍、糖尿病性網膜症、慢性関節リウマチ、乾癬、アテローム性動脈硬化症、カポジ肉腫、固形癌等の治療に用いることができる。

【0034】

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

【0035】

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

【0036】

これらの各種製剤は、通常用いられている賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、着色剤、希釈剤などを用いて常法により製造することができる。

【0037】

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

【0038】

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

【0039】

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

【0040】

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

【0041】

【実施例】

以下本発明を下記例により説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【0042】

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

4 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] - 2 - フルオロアニリン (2.00g) をトルエン (200ml) に加熱溶解した後、2,4-ジフルオロフェニルイソシアナート (1.97g) を加えて7時間加熱還流した。反応液を吸引濾過し、表題の化合物を2.52g、収率84%で得た。

¹H - NMR (DMSO - d₆ , 400MHz) : 3.94 (s , 3H) , 3.95 (s , 3H) , 6.55 (d , J = 5.1Hz , 1H) , 7.04 - 7.12 (m , 2H) , 7.30 - 7.37 (m , 2H) , 7.40 (s , 1H) , 7.49 (s , 1H) , 8.10 - 8.16 (m , 1H) , 8.23 - 8.31 (m , 1H) , 8.49 (d , J = 5.1Hz , 1H) , 8.99 (s , 1H) , 9.05 (s , 1H)

10

20

30

40

50

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 469 (M⁺)

【0043】

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

4 - [(6, 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] - 2 - フルオロアニリン (80 mg) をトルエン (8 ml)、トリエチルアミン (1.0 ml) に加熱溶解した後、ジクロロメタン (1.0 ml) に溶解したトリホスゲン (78 mg) を加えて5分間加熱還流した。次にN - (4 - フルオロフェニル) - N - メチルアミン (70 mg) を加えて、さらに1時間加熱還流した。反応液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、酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/アセトン (2/1) で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を97 mg、収率83%で得た。

10

【0044】

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) : 3.35 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 6.42 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 2.7, 11.2 Hz, 1H), 6.95 - 7.00 (m, 1H), 7.18 - 7.23 (m, 2H), 7.35 - 7.39 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 8.24 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 5.1 Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 465 (M⁺)

20

【0045】

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

4 - [(6, 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] - 2 - フルオロアニリン (500 mg) をトルエン (50 ml)、トリエチルアミン (1.0 ml) に加熱溶解した後、ジクロロメタン (1.0 ml) に溶解したトリホスゲン (237 mg) を加えて5分間加熱還流した。次にN - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - N - メチルアミン (284 mg) を加えて、さらに8時間加熱還流した。反応液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、酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/アセトン (2/1) で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を480 mg、収率62%で得た。

30

【0046】

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) : 3.32 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 6.42 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 2.7, 11.5 Hz, 1H), 6.96 - 7.06 (m, 3H), 7.40 - 7.45 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 8.21 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 5.4 Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 483 (M⁺)

【0047】

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

40

4 - [(6, 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] - 2 - フルオロアニリン (80 mg) をトルエン (4 ml)、トリエチルアミン (0.8 ml) に加熱溶解した後、ジクロロメタン (0.8 ml) に溶解したトリホスゲン (83 mg) を加えて5分間加熱還流した。次にN - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - N - メチルアミン (43 mg) を加えて、さらに5.5時間加熱還流した。反応液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、酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/アセトン (8/1) で展開する薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を74 mg、収率61%で得た。

【0048】

50

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 3.36 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 6.45 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 6.52 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 6.91 (dd, $J = 2.7, 11.2$ Hz, 1H), 6.97 - 7.02 (m, 1H), 7.13 - 7.18 (m, 1H), 7.21 - 7.36 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 8.25 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 8.49 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 483 (M^+)

【0049】

実施例 5 $N' - \{4 - [(6, 7 - \text{ジメトキシ} - 4 - \text{キノリル}) \text{オキシ}] - 2 - \text{フルオロフェニル}\} - N - \text{エチル} - N - (4 - \text{フルオロフェニル}) \text{ウレア}$

10

4 - [(6, 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] - 2 - フルオロアニリン (80 mg) をトルエン (5 ml)、トリエチルアミン (0.8 ml) に加熱溶解した後、ジクロロメタン (0.8 ml) に溶解したトリホスゲン (83 mg) を加えて5分間加熱還流した。次にN - エチル - N - (4 - フルオロフェニル) アミン (42 mg) を加えて、さらに3時間加熱還流した。反応液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、酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/アセトン (8/1) で展開する薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を63 mg、収率53%で得た。

【0050】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 1.20 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 3.80 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.04 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 6.30 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 6.49 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 6.87 (dd, $J = 2.7, 11.2$ Hz, 1H), 6.96 - 7.00 (m, 1H), 7.20 - 7.28 (m, 2H), 7.32 - 7.36 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 8.28 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 8.48 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H)

20

質量分析値 (FD-MS, m/z): 479 (M^+)

【0051】

実施例 6 $N - (3, 4 - \text{ジフルオロフェニル}) - N' - \{4 - [(6, 7 - \text{ジメトキシ} - 4 - \text{キノリル}) \text{オキシ}] - 2 - \text{フルオロフェニル}\} - N - \text{エチルウレア}$

30

4 - [(6, 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] - 2 - フルオロアニリン (80 mg) をトルエン (5 ml)、トリエチルアミン (0.8 ml) に加熱溶解した後、ジクロロメタン (0.8 ml) に溶解したトリホスゲン (83 mg) を加えて5分間加熱還流した。次にN - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - N - エチルアミン (47 mg) を加えて、さらに2.5時間加熱還流した。反応液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、酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/アセトン (4/1) で展開する薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を82 mg、収率66%で得た。

【0052】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 1.20 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 3.80 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.04 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.30 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 6.48 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 6.89 (dd, $J = 2.4, 11.2$ Hz, 1H), 6.96 - 7.00 (m, 1H), 7.12 - 7.16 (m, 1H), 7.18 - 7.37 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 8.23 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 8.48 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H)

40

質量分析値 (FD-MS, m/z): 497 (M^+)

【0053】

実施例 7 $N - (2, 4 - \text{ジフルオロフェニル}) - N' - \{4 - [(6, 7 - \text{ジメトキシ} - 4 - \text{キノリル}) \text{オキシ}] - 2 - \text{フルオロフェニル}\} - N - \text{イソプロピルウレア}$

50

4 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] - 2 - フルオロアニリン (8 0 m g) をトルエン (5 m l) 、トリエチルアミン (0 . 8 m l) に加熱溶解した後、ジクロロメタン (0 . 8 m l) に溶解したトリホスゲン (8 3 m g) を加えて5分間加熱還流した。次にN - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - N - イソプロピルアミン (4 8 m g) を加えて、さらに5時間加熱還流した。反応液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、酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム / アセトン (4 / 1) で展開する薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を57mg、収率45%で得た。

【 0 0 5 4 】

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

質量分析値 (F D - M S , m / z) : 5 1 1 (M ⁺)

【 0 0 5 5 】

実施例 8 N - ベンジル - N - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - N ' - { 4 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] - 2 - フルオロフェニル } ウレア

4 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] - 2 - フルオロアニリン (8 0 m g) をトルエン (4 m l) 、トリエチルアミン (0 . 8 m l) に加熱溶解した後、ジクロロメタン (0 . 5 m l) に溶解したトリホスゲン (8 3 m g) を加えて5分間加熱還流した。次にN - ベンジル - N - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) アミン (6 2 m g) を加えて、さらに1時間加熱還流した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム / アセトン (1 0 / 1) で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を42mg、収率30%で得た。

【 0 0 5 6 】

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

質量分析値 (F D - M S , m / z) : 5 5 9 (M ⁺)

【 0 0 5 7 】

実施例 9 N - (2 - クロロベンジル) - N - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - N ' - { 4 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] - 2 - フルオロフェニル } ウレア

2 , 4 - ジフルオロアニリン (5 1 6 m g) 、 2 - クロロベンズアルデヒド (5 6 2 m g) を溶解したメタノール (1 0 m l) に硫酸マグネシウム (9 6 3 m g) と少量の酢酸を加え、室温で一晩攪拌した。氷冷下水素化ホウ素ナトリウム (4 5 4 m g) を加え、室温で8時間攪拌した。反応液に水を加え、ジクロロメタンで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去することにより、N - (2 - クロロベンジル) - N - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) アミンを252mg得た。4 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] - 2 - フルオロアニリン (1 2 6 m g) をトルエン (1 0 m l) 、トリエチルアミン (1 m l) に加熱溶解した後、少量のジクロロメタンに溶解したトリホスゲン (1 3 1 m g) を加えて5分間加熱還流した。次に、上で得られたN - (2 - クロロベンジル) - N - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) アミン (1 2 2 m g) を加えて、さら

10

20

30

40

50

に10時間加熱還流した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/アセトン(5/1)で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を75mg、収率32%で得た。

【0058】

¹H-NMR(CDC1₃, 400MHz): 3.92(s, 3H), 3.95(s, 3H), 4.95(s, 2H), 6.55(d, J=5.4Hz, 1H), 7.05-7.12(m, 2H), 7.22-7.40(m, 6H), 7.41(s, 1H), 7.47(s, 1H), 7.50-7.54(m, 2H), 8.13(s, 1H), 8.52(d, J=5.4Hz, 1H)

質量分析値(FD-MS, m/z): 593(M⁺)

【0059】

実施例10 N-(4-クロロベンジル)-N-(2,4-ジフルオロフェニル)-N'-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-フルオロフェニル}ウレア

2,4-ジフルオロアニリン(0.39ml)、4-クロロベンズアルデヒド(544mg)を溶解したメタノール(8ml)に硫酸マグネシウム(929mg)と少量の酢酸を加え、室温で原料が消失するまで攪拌した。氷冷下水素化ホウ素ナトリウム(441mg)を加え、室温で3時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、ヘキサン/アセトン(100/1)で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、N-(4-クロロベンジル)-N-(2,4-ジフルオロフェニル)アミンを500mg、収率51%で得た。4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-フルオロアニリン(80mg)をトルエン(5ml)、トリエチルアミン(0.8ml)に加熱溶解した後、ジクロロメタン(0.8ml)に溶解したトリホスゲン(83mg)を加えて5分間加熱還流した。次に上で得られたN-(4-クロロベンジル)-N-(2,4-ジフルオロフェニル)アミン(76mg)を加えて、さらに4時間加熱還流した。反応液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、酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/アセトン(4/1)で展開する薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を58mg、収率39%で得た。

【0060】

¹H-NMR(CDC1₃, 400MHz): 4.04(s, 3H), 4.05(s, 3H), 4.86(brs, 2H), 6.33(d, J=3.4Hz, 1H), 6.47(d, J=5.1Hz, 1H), 6.86-7.04(m, 4H), 7.07-7.14(m, 1H), 7.19-7.30(m, 4H), 7.47(s, 1H), 7.49(s, 1H), 8.25(d, J=8.8Hz, 1H), 8.49(d, J=5.1Hz, 1H)

質量分析値(FD-MS, m/z): 593(M⁺)

【0061】

実施例11 N'-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-フルオロフェニル}-N-メチルウレア

N-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-フルオロフェニル}-N-メチルアミン(64mg)をトルエン(6ml)に加熱溶解した後、2,4-ジフルオロフェニルイソシアナート(0.1ml)を加えて80分間加熱還流した。反応液をヘキサン/アセトン/ジクロロメタン(4/3/1)で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を95mg、収率100%で得た。

【0062】

¹H-NMR(CDC1₃, 400MHz): 3.35(s, 3H), 4.04(s, 3H), 4.07(s, 3H), 6.32(d, J=2.9Hz, 1H), 6.66(d

10

20

30

40

50

, J = 5.4 Hz, 1 H), 6.75 - 6.89 (m, 2 H), 7.06 - 7.13 (m, 2 H), 7.44 (s, 1 H), 7.48 (s, 1 H), 7.44 - 7.50 (m, 1 H), 8.05 - 8.13 (m, 1 H), 8.60 (d, J = 5.1 Hz, 1 H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 483 (M⁺)

【0063】

実施例 12 N' - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - N - {4 - [(6, 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] - 2 - フルオロフェニル} - N - エチルウレア

N - {4 - [(6, 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] - 2 - フルオロフェニル} - N - エチルアミン (80 mg) をトルエン (7 ml) に加熱溶解した後、2, 4 - ジフルオロフェニルイソシアナート (0.1 ml) を加えて17時間加熱還流した。反応液をヘキサソール/アセトン/ジクロロメタン (4/3/1) で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を36 mg、収率32%で得た。

10

【0064】

¹H - NMR (CDCl₃, 400 MHz): 1.22 (t, J = 7.1 Hz, 3 H), 3.80 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 4.03 (s, 3 H), 4.07 (s, 3 H), 6.24 (d, J = 2.9 Hz, 1 H), 6.65 (d, J = 5.1 Hz, 1 H), 6.73 - 6.87 (m, 2 H), 7.07 - 7.13 (m, 2 H), 7.43 (s, 1 H), 7.45 (s, 1 H), 7.42 - 7.46 (m, 1 H), 8.05 - 8.13 (m, 1 H), 8.59 (d, J = 5.1 Hz, 1 H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 497 (M⁺)

20

【0065】

実施例 13 N - {4 - [(6, 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] - 2 - フルオロフェニル} - N' - (4 - フルオロフェニル) - N, N' - ジメチルウレア

N - {4 - [(6, 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] - 2 - フルオロフェニル} - N' - (4 - フルオロフェニル) ウレア (289 mg) を N, N - ジメチルホルムアミド (2 ml) に溶解し、0 とした後に水素化ナトリウム (60 wt%, 23 mg) を加えて室温で1時間攪拌した。次にヨウ化メチル (0.038 ml) を加えて、さらに室温で10分間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノール (50/1) で展開する薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を101 mg、収率73%で得た。

30

【0066】

¹H - NMR (CDCl₃, 400 MHz): 3.20 (s, 3 H), 3.24 (s, 3 H), 4.04 (s, 3 H), 4.06 (s, 3 H), 6.32 (d, J = 5.1 Hz, 1 H), 6.65 - 6.76 (m, 2 H), 6.87 - 6.98 (m, 5 H), 7.44 (s, 1 H), 7.44 (s, 1 H), 8.56 (d, J = 5.4 Hz, 1 H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 479 (M⁺)

【0067】

実施例 14 N - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - N' - {4 - [(6, 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] - 2 - フルオロフェニル} - N, N' - ジメチルウレア

N - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - N' - {4 - [(6, 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] - 2 - フルオロフェニル} ウレア (193 mg) を N, N - ジメチルホルムアミド (2 ml) に溶解し、0 とした後に水素化ナトリウム (60 wt%, 31 mg) を加えて室温で1時間攪拌した。次にヨウ化メチル (0.048 ml) を加えて、さらに室温で10分間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノール (50/1) で展開する薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を75 mg、収率78%で得た。

40

【0068】

¹H - NMR (CDCl₃, 400 MHz): 3.18 (s, 3 H), 3.20 (s,

50

3 H), 4.06 (s, 3H), 4.08 (s, 3H), 6.40 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.63 - 6.81 (m, 4H), 6.96 - 7.05 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 8.56 (d, J = 5.4 Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 497 (M⁺)

【0069】

実施例 15 N - { 4 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] - 2 - フルオロフェニル } - N , N ' - ジエチル - N ' - (4 - フルオロフェニル) ウレア

N - { 4 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] - 2 - フルオロフェニル } - N ' - (4 - フルオロフェニル) ウレア (37 mg) を N , N - ジメチルホルムアミド (1 ml) に溶解し、0 とした後に水素化ナトリウム (60 wt % , 13 mg) を加えて室温で1時間攪拌した。次にヨウ化エチル (20 μ l) を加えて、さらに室温で10分間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノール (50 / 1) で展開する薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を36 mg、収率88%で得た。

【0070】

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 1.13 - 1.19 (m, 6H), 3.58 - 3.69 (m, 4H), 4.05 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.35 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 6.65 - 6.73 (m, 2H), 6.80 - 6.90 (m, 5H), 7.44 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 8.57 (d, J = 5.1 Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 507 (M⁺)

【0071】

実施例 16 N - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - N ' - { 4 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] - 2 - フルオロフェニル } - N , N ' - ジエチルウレア

N - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - N ' - { 4 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] - 2 - フルオロフェニル } ウレア (100 mg) を N , N - ジメチルホルムアミド (2 ml) に溶解し、0 とした後に水素化ナトリウム (60 wt % , 15 mg) を加えて室温で1時間攪拌した。次にヨウ化エチル (51 μ l) を加えて、さらに室温で15時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/アセトン (5 / 1) で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を66 mg、収率60%で得た。

【0072】

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 1.12 - 1.19 (m, 6H), 3.56 - 3.64 (m, 4H), 4.05 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 6.41 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 6.64 - 6.77 (m, 4H), 6.88 - 6.94 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 8.57 (d, J = 5.4 Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 525 (M⁺)

【0073】

実施例 17 N - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) - N ' - { 4 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] - 2 - フルオロフェニル } - N , N ' - ジエチルウレア

N - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) - N ' - { 4 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] - 2 - フルオロフェニル } ウレア (110 mg) を N , N - ジメチルホルムアミド (2 ml) に溶解し、0 とした後に水素化ナトリウム (60 wt % , 25 mg) を加えて室温で10分間攪拌した。次にヨウ化エチル (60 μ l) を加えて、さらに室温で20分間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、ヘキサン/アセトン (1 / 1) で展開する薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し

10

20

30

40

50

、表題の化合物を60mg、収率49%で得た。

【0074】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): 1.10 - 1.18 (m, 6H), 3.57 - 3.65 (m, 4H), 4.02 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 6.34 (d, $J = 5.4\text{ Hz}$, 1H), 6.58 - 6.74 (m, 4H), 6.83 - 6.89 (m, 1H), 6.91 - 7.00 (m, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 8.55 (d, $J = 5.1\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 525 (M^+)

【0075】

実施例18 $N - (2, 4 - \text{ジフルオロフェニル}) - N' - \{4 - [(6, 7 - \text{ジメトキシ} - 4 - \text{キノリル}) \text{オキシ}] - 2 - \text{メチルフェニル}\} - N - \text{メチルウレア}$

10

4 - [(6, 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] - 2 - メチルアニリン (200mg) をトルエン (10ml)、トリエチルアミン (2ml) に加熱溶解した後、ジクロロメタン (0.5ml) に溶解したトリホスゲン (211mg) を加えて5分間加熱還流した。次に $N - (2, 4 - \text{ジフルオロフェニル}) - N - \text{メチルアミン}$ (277mg) を加えて、さらに1時間加熱還流した。反応液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、酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/アセトン (2/1) で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を247mg、収率82%で得た。

【0076】

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): 2.02 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 5.96 (s, 1H), 6.49 (d, $J = 5.6\text{ Hz}$, 1H), 6.94 - 6.96 (m, 1H), 7.01 - 7.09 (m, 3H), 7.42 - 7.49 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.86 (d, $J = 8.8\text{ Hz}$, 1H), 8.45 (d, $J = 5.6\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 479 (M^+)

【0077】

実施例19 $N - (3, 4 - \text{ジフルオロフェニル}) - N' - \{4 - [(6, 7 - \text{ジメトキシ} - 4 - \text{キノリル}) \text{オキシ}] - 2 - \text{メチルフェニル}\} - N - \text{メチルウレア}$

30

4 - [(6, 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] - 2 - メチルアニリン (80mg) をトルエン (4ml)、トリエチルアミン (0.8ml) に加熱溶解した後、ジクロロメタン (0.5ml) に溶解したトリホスゲン (84mg) を加えて5分間加熱還流した。次に、 $N - (3, 4 - \text{ジフルオロフェニル}) - N - \text{メチルアミン}$ (40mg) を加えて、さらに1時間加熱還流した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/アセトン (3/1) で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を78mg、収率63%で得た。

【0078】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): 2.01 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 6.05 (s, 1H), 6.48 (d, $J = 5.4\text{ Hz}$, 1H), 6.95 (d, $J = 2.7\text{ Hz}$, 1H), 7.03 (dd, $J = 2.7, 8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.10 - 7.40 (m, 3H), 7.55 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.89 (d, $J = 8.8\text{ Hz}$, 1H), 8.45 (d, $J = 5.6\text{ Hz}$, 1H)

40

質量分析値 (FD-MS, m/z): 479 (M^+)

【0079】

実施例20 $N - (4 - \text{フルオロフェニル}) - N' - \{4 - [(6, 7 - \text{ジメトキシ} - 4 - \text{キノリル}) \text{オキシ}] - 2 - \text{メチルフェニル}\} - N - \text{エチルウレア}$

4 - [(6, 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] - 2 - メチルアニリン (93mg)

50

)をトルエン(10 ml)、トリエチルアミン(1 ml)に加熱溶解した後、少量のジクロロメタンに溶解したトリホスゲン(98 mg)を加えて5分間加熱還流した。次に、N-エチル-N-(4-フルオロフェニル)アミン(50 mg)を加えて、さらに8時間加熱還流した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/アセトン(5/1)で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を99 mg、収率69%で得た。

【0080】

¹H-NMR(CDC1₃, 400 MHz): 1.07(t, J=7.1 Hz, 3H), 2.07(s, 3H), 3.68(q, J=7.1 Hz, 2H), 3.92(s, 3H), 3.94(s, 3H), 6.42(d, J=5.4 Hz, 1H), 7.00-7.07(m, 2H), 7.21(s, 1H), 7.27-7.46(m, 5H), 7.48(s, 1H), 8.47(d, J=5.1 Hz, 1H)

質量分析値(FD-MS, m/z): 475(M⁺)

【0081】

実施例21 N-(2,4-ジフルオロフェニル)-N'-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-メチルフェニル}-N-エチルウレア

4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-メチルアニリン(100 mg)をトルエン(8 ml)、トリエチルアミン(1 ml)に加熱溶解した後、ジクロロメタン(1 ml)に溶解したトリホスゲン(105 mg)を加えて5分間加熱還流した。次にN-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-エチルアミン(60 mg)を加えて、さらに13時間加熱還流した。反応液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、酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/アセトン(5/1)で展開する薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を70 mg、収率44%で得た。

【0082】

¹H-NMR(CDC1₃, 400 MHz): 1.12(t, J=7.1 Hz, 3H), 1.92(s, 3H), 3.71(q, J=7.1 Hz, 2H), 3.97(s, 3H), 3.98(s, 3H), 5.79(s, 1H), 6.38(d, J=5.4 Hz, 1H), 6.86(d, J=2.7 Hz, 1H), 6.92-7.03(m, 3H), 7.30-7.38(m, 1H), 7.40(s, 1H), 7.47(s, 1H), 7.78(d, J=8.8 Hz, 1H), 8.38(d, J=5.4 Hz, 1H)

質量分析値(FD-MS, m/z): 493(M⁺)

【0083】

実施例22 N'-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-メチルフェニル}-N-メチルウレア

N-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-メチルフェニル}-N-メチルアミン(80 mg)をトルエン(8 ml)に加熱溶解した後、2,4-ジフルオロフェニルイソシアナート(40 μl)を加えて5分間加熱還流した。反応液をヘキサン/アセトン/ジクロロメタン(4/3/1)で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を107 mg、収率90%で得た。

【0084】

¹H-NMR(CDC1₃, 400 MHz): 2.35(s, 3H), 3.32(s, 3H), 4.06(s, 3H), 4.08(s, 3H), 6.17(s, 1H), 6.58(d, J=5.4 Hz, 1H), 6.74-6.89(m, 2H), 7.14-7.23(m, 2H), 7.40(d, J=8.3 Hz, 1H), 7.53(s, 1H), 7.55(s, 1H), 8.06-8.14(m, 1H), 8.56(d, J=5.4 Hz, 1H)

質量分析値(FD-MS, m/z): 479(M⁺)

【0085】

10

20

30

40

50

実施例 23 N - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - N ' - { 4 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] - 2 - メチルフェニル } - N , N ' - ジエチルウレア

N - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - N ' - { 4 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] - 2 - メチルフェニル } ウレア (52 mg) を N , N - ジメチルホルムアミド (1 ml) に溶解し、0 として後に水素化ナトリウム (60 wt % , 18 mg) を加えて室温で1時間攪拌した。次にヨウ化エチル (27 μ l) を加えて、さらに室温で10分間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム / メタノール (50 / 1) で展開する薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を46 mg、収率79%で得た。

【0086】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : 1.05 - 1.25 (m , 6 H) , 2.10 (s , 3 H) , 3.40 - 3.80 (m , 4 H) , 4.05 (s , 3 H) , 4.06 (s , 3 H) , 6.38 (d , J = 5.4 Hz , 1 H) , 6.60 - 6.92 (m , 6 H) , 7.45 (s , 1 H) , 7.50 (s , 1 H) , 8.54 (d , J = 5.1 Hz , 1 H)

質量分析値 (FD - MS , m / z) : 521 (M^+)

【0087】

実施例 24 N - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - N ' - { 4 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] - 2 - メトキシフェニル } ウレア

4 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] - 2 - メトキシアニリン (40 mg) をトルエン (5 ml) に加熱溶解した後、2 , 4 - ジフルオロフェニルイソシアナート (30 μ l) を加えて1.5時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、ジエチルエーテルで洗浄し、表題の化合物を27 mg、収率47%で得た。

【0088】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : 3.88 (s , 3 H) , 4.07 (s , 3 H) , 4.08 (s , 3 H) , 6.56 (d , J = 5.6 Hz , 1 H) , 6.75 (d , J = 2.7 Hz , 1 H) , 6.79 - 6.95 (m , 4 H) , 7.22 - 7.29 (m , 1 H) , 7.58 (s , 1 H) , 7.55 (br s , 1 H) , 8.00 - 8.08 (m , 1 H) , 8.22 (d , J = 8.8 Hz , 1 H) , 8.48 (d , J = 5.9 Hz , 1 H)

質量分析値 (FD - MS , m / z) : 481 (M^+)

【0089】

実施例 25 N ' - { 4 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] - 2 - メトキシフェニル } - N - (4 - フルオロフェニル) - N - メチルウレア

4 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] - 2 - メトキシアニリン (80 mg) をトルエン (5 ml) 、トリエチルアミン (0.8 ml) に加熱溶解した後、ジクロロメタン (0.8 ml) に溶解したトリホスゲン (83 mg) を加えて5分間加熱還流した。次にN - (4 - フルオロフェニル) - N - メチルアミン (38 mg) を加えて、さらに5時間加熱還流した。反応液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、酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム / アセトン (8 / 1) で展開する薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を70 mg、収率59%で得た。

【0090】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : 3.35 (s , 3 H) , 3.65 (s , 3 H) , 4.05 (s , 3 H) , 4.06 (s , 3 H) , 6.46 (d , J = 5.6 Hz , 1 H) , 6.62 (d , J = 2.4 Hz , 1 H) , 6.79 (dd , J = 2.7 , 9.0 Hz , 1 H) , 6.89 (s , 1 H) , 7.17 - 7.22 (m , 2 H) , 7.35 - 7.38 (m , 2 H) , 7.49 (s , 1 H) , 7.55 (s , 1 H) , 8.28 (d , J = 8.8 Hz , 1 H) , 8.46 (d , J = 5.4 Hz , 1 H)

10

20

30

40

50

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 477 (M⁺)

【0091】

実施例 26 N-(2,4-ジフルオロフェニル)-N'-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-メトキシフェニル}-N-メチルウレア

4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-メトキシアニリン (75 mg) をトルエン (10 ml)、トリエチルアミン (0.5 ml) に加熱溶解した後、ジクロロメタン (0.5 ml) に溶解したトリホスゲン (65 mg) を加えて5分間加熱還流した。次に、N-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-メチルアミン (69 mg) を加えて、さらに1時間加熱還流した。反応液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、酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/アセトン (2/1) で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を83 mg、収率73%で得た。

10

【0092】

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) : 3.36 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 6.49 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.10 - 7.18 (m, 1H), 7.20 - 7.34 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 8.26 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 5.6 Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 495 (M⁺)

20

【0093】

実施例 27 N-(3,4-ジフルオロフェニル)-N'-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-メトキシフェニル}-N-メチルウレア

4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-メトキシアニリン (80 mg) をトルエン (5 ml)、トリエチルアミン (0.8 ml) に加熱溶解した後、ジクロロメタン (0.8 ml) に溶解したトリホスゲン (83 mg) を加えて5分間加熱還流した。次にN-(3,4-ジフルオロフェニル)-N-メチルアミン (43 mg) を加えて、さらに7時間加熱還流した。反応液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、酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/アセトン (8/1) で展開する薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を80 mg、収率65%で得た。

30

【0094】

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) : 3.36 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 6.49 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.14 - 7.18 (m, 1H), 7.22 - 7.29 (m, 2H), 7.56 (s, 2H), 8.26 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 5.6 Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z) : 495 (M⁺)

【0095】

実施例 28 N'-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-メトキシフェニル}-N-エチル-N-(4-フルオロフェニル)ウレア

4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-メトキシアニリン (80 mg) をトルエン (10 ml)、トリエチルアミン (2 ml) に加熱溶解した後、ジクロロメタン (0.5 ml) に溶解したトリホスゲン (80 mg) を加えて5分間加熱還流した。次にジクロロメタン (0.5 ml) に溶解した N-エチル-N-(4-フルオロフェニル)アミン (51 mg) を加えて、さらに18時間加熱還流した。反応液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、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/アセトン (2/1) で展開する薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化

40

50

化合物を75 mg、収率63%で得た。

【0096】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 1.19 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.81 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.04 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 6.44 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.79 (dd, $J = 2.7, 8.8$ Hz, 1H), 7.18 - 7.24 (m, 2H), 7.31 - 7.36 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 8.28 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.45 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 491 (M^+)

10

【0097】

実施例 29 N-(3,4-ジフルオロフェニル)-N'-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-メトキシフェニル}-N-エチルウレア

4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-メトキシアニリン(80 mg)をトルエン(10 ml)、トリエチルアミン(2 ml)に加熱溶解した後、ジクロロメタン(0.5 ml)に溶解したトリホスゲン(80 mg)を加えて5分間加熱還流した。次にジクロロメタン(0.5 ml)に溶解したN-(3,4-ジフルオロフェニル)-N-エチルアミン(58 mg)を加えて、さらに18時間加熱還流した。反応液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、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/アセトン(2/1)で展開する薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を50 mg、収率40%で得た。

20

【0098】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 2.00 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.80 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.45 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.79 (dd, $J = 2.4, 8.8$ Hz, 1H), 7.10 - 7.15 (m, 1H), 7.19 - 7.23 (m, 1H), 7.27 - 7.35 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 8.24 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.46 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H)

30

質量分析値 (FD-MS, m/z): 509 (M^+)

【0099】

実施例 30 N'-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}-N-エチルウレア

N-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}-N-エチルアミン(35 mg)をトルエン(5 ml)に加熱溶解した後、2,4-ジフルオロフェニルイソシアナート(30 μl)を加えて2時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、クロロホルム/アセトン(8/1)で展開する薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を37 mg、収率69%で得た。

40

【0100】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 1.23 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 3.84 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.06 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 6.24 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 6.57 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 6.73 - 6.89 (m, 2H), 7.33 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.43 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 8.08 - 8.16 (m, 1H), 8.45 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 479 (M^+)

【0101】

製造例 1 6,7-ジメトキシ-4-キノロン

2'-アミノ-4',5'-ジメトキシアセトフェノン(300 mg)にテトラヒドロフ

50

ラン(6 ml)を加え溶解し、ナトリウムメチレート(250 mg)を加え60分間攪拌した。次いでギ酸エチル(0.5 ml)を加えて150分間攪拌した。反応液に水(3 ml)を加え30分間攪拌した後、10%塩酸を加えると沈殿物が生成した。プフナーロートで沈殿物を濾取し、水(3 ml x 2)で洗浄した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して標題の化合物を310 mg、収率98%で得た。

【0102】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): 3.82 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 5.94 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.76 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 11.52 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 205 (M^+)

10

【0103】

製造例2 4-クロロ-6,7-ジメトキシキノリン

6,7-ジメトキシ-4-キノロン(40.0 g)をトルエン(400 ml)に加え、ジーンスタークトラップを付けて1時間加熱環流した。室温まで放冷し、ジーンスタークトラップを外し、オキシ塩化リン(25 ml)を加え、2.5時間加熱環流した。水浴で冷却し、10%塩酸水を加え、攪拌した。分液ロートで分配し、水層を採った。有機層は10%塩酸水で洗い、最初の水層と洗浄水層を合わせた。水層に冷水(100 ml)と氷(100 g)を加え、10%水酸化ナトリウム水溶液を加えて、最終pH=10.0に調整した。クロロベンゼンで抽出し、飽和食塩水(300 ml, 200 ml)で洗浄後、溶媒を減圧除去し、残渣を減圧乾燥して標題の化合物を33.07 g、収率83%で得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 500 MHz): 4.05 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 7.36 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 8.59 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H)

【0104】

製造例3 4-(3-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-6,7-ジメトキシキノリン

4-クロロ-6,7-ジメトキシキノリン(10.23 g)、3-フルオロ-4-ニトロフェノール(14.37 g)をモノクロロベンゼン(100 ml)に懸濁し、一晚加熱環流した。減圧下溶媒を留去し、残さをトルエンで洗浄、ろ過、乾燥した。次に、結晶を水酸化ナトリウム水溶液に懸濁し、ろ過、乾燥し、表題の化合物を14.19 g、収率90%で得た。

30

【0105】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400 MHz): 4.05 (s, 3H), 4.13 (s, 3H), 6.82 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 7.11-7.18 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 8.27 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.65 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H)

【0106】

製造例4 4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-フルオロアニリン

4-(3-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-6,7-ジメトキシキノリン(4.57 g)を、酢酸エチル/N,N-ジメチルホルムアミド/トリエチルアミン(100 ml/100 ml/20 ml)に溶解し、水酸化パラジウム(1.14 g)を加え、水素雰囲気下室温で1晩攪拌した。セライトろ過した後、減圧下溶媒を留去し、残さに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、表題の化合物を4.27 g、定量的に得た。

40

【0107】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400 MHz): 4.06 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 6.50 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 6.80-6.96 (m, 3H), 7.53 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 8.48 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H)

【0108】

製造例5 4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-メトキシアニリン

50

ン

4 - (3 - フルオロ - 4 - ニトロフェノキシ) - 6 , 7 - ジメトキシキノリン (3 . 5 0 g) をメタノール (5 0 0 m l) に加熱溶解し、炭酸カリウム (2 . 8 1 g) を加え、余熱で1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残さに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、酢酸エチル / ジメチルホルムアミド / トリエチルアミン (2 0 0 m l / 1 0 m l / 1 0 m l) に溶解し、水酸化パラジウム (0 . 8 8 g) を加え、水素雰囲気下室温で1晩攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残さにクロロホルムを加え、セライトろ過した。ろ液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、表題の化合物を 3 . 1 0 g 、収率 9 4 % で得た。

10

【 0 1 0 9 】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 4 0 0 M H z) : 3 . 8 5 (s , 3 H) , 4 . 0 6 (s , 3 H) , 4 . 0 7 (s , 3 H) , 6 . 4 9 (d , J = 5 . 4 H z , 1 H) , 6 . 6 3 - 6 . 6 7 (m , 2 H) , 6 . 7 5 - 6 . 7 9 (m , 1 H) , 7 . 5 2 (s , 1 H) , 7 . 5 9 (s , 1 H) , 8 . 4 6 (d , J = 5 . 6 H z , 1 H)

【 0 1 1 0 】

製造例 6 4 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] - 2 - メチルアニリン
4 - クロロ - 6 , 7 - ジメトキシキノリン (5 . 0 0 g) 、 4 - ニトロ - 3 - メチルフェノール (6 . 8 5 g) をモノクロロベンゼン (2 5 m l) に懸濁し、一晩加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、残さを酢酸エチルで洗浄、ろ過、乾燥した。次に、結晶を水酸化ナトリウム水溶液に懸濁し、ろ過、乾燥した。この様にして得られた結晶 (6 . 8 9 g) の一部 (1 . 3 6 g) を酢酸エチル / ジメチルホルムアミド / トリエチルアミン (2 5 m l / 2 5 m l / 5 m l) に溶解し、水酸化パラジウム (0 . 3 4 g) を加え、水素雰囲気下室温で1晩攪拌した。セライトろ過した後、減圧下溶媒を留去し、残さに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、表題の化合物を 1 . 3 1 g 、収率 9 1 % で得た。

20

【 0 1 1 1 】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 4 0 0 M H z) : 2 . 2 1 (s , 3 H) , 4 . 0 5 (s , 6 H) , 6 . 4 5 (d , J = 5 . 6 H z , 1 H) , 6 . 7 4 (d , J = 8 . 3 H z , 1 H) , 6 . 8 7 (d d , J = 2 . 7 , 8 . 3 H z , 1 H) , 6 . 9 1 (d , J = 2 . 7 H z , 1 H) , 8 . 4 5 (d , J = 5 . 4 H z , 1 H)

30

【 0 1 1 2 】

製造例 7 N - { 4 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] - 2 - フルオロフェニル } - N - メチルアミン

無水酢酸 (0 . 1 8 m l) 、 ぎ酸 (0 . 1 0 m l) を 6 0 で 1 2 0 分間攪拌した。4 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] - 2 - フルオロアニリン (2 0 0 m g) を加え、60 で一晩攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出し、ジクロロメタン層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、テトラヒドロフラン (2 0 m l) に溶解し、氷冷下水素化リチウムアルミニウム (4 8 m g) を加え、室温で40分間攪拌した。氷冷下、反応液に水、次に酢酸エチルを加え攪拌し、セライトろ過した。有機層を酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム / アセトン (2 / 1) で展開する薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 8 7 m g 、収率 4 1 % で得た。

40

【 0 1 1 3 】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 4 0 0 M H z) : 2 . 9 3 (s , 3 H) , 4 . 0 6 (s , 6 H) , 6 . 4 6 (d , J = 5 . 4 H z , 1 H) , 6 . 6 9 - 6 . 7 6 (m , 1 H) , 6 . 8 5 - 6 . 9 3 (m , 2 H) , 7 . 4 6 (s , 1 H) , 7 . 5 6 (s , 1 H) , 8 . 4 7 (d , J = 5 . 4 H z , 1 H)

質量分析値 (F D - M S , m / z) : 3 2 8 (M ⁺)

50

【 0 1 1 4 】

製造例 8 N - { 4 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] - 2 - フルオロフェニル } - N - エチルアミン

4 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] - 2 - フルオロアニリン (8 1 3 m g) をクロロホルム / トリエチルアミン (3 0 m l / 3 m l) に溶解し、塩化アセチル (0 . 3 7 m l) を加え、室温で5分間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、テトラヒドロフラン (2 0 m l) に溶解し、氷冷下水素化リチウムアルミニウム (0 . 3 9 g) を加え、10分間加熱還流した。氷冷下、反応液に水、次に酢酸エチルを加え攪拌し、セライトろ過した。有機層を酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、ヘキサン / アセトン / ジクロロメタン (2 / 1 / 1) で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を766mg、収率86%で得た。

10

【 0 1 1 5 】

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

【 0 1 1 6 】

製造例 9 N - { 4 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] - 2 - メチルフェニル } - N - メチルアミン

無水酢酸 (0 . 2 7 m l) 、 ぎ酸 (0 . 1 3 m l) を 6 0 で 9 0 分間攪拌した。そこにジクロロメタン (1 m l) に懸濁した4 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] - 2 - メチルアニリン (3 0 0 m g) を加え、室温で10分間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、テトラヒドロフラン (2 0 m l) に溶解し、氷冷下水素化リチウムアルミニウム (0 . 1 5 g) を加え、4時間加熱還流した。氷冷下、反応液に水、次に酢酸エチルを加え攪拌し、セライトろ過した。有機層を酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、ヘキサン / アセトン / ジクロロメタン (4 / 2 / 1) で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を227mg、収率72%で得た。

20

30

【 0 1 1 7 】

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

【 0 1 1 8 】

製造例 10 N - { 4 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] - 2 - メチルフェニル } - N - エチルアミン

4 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] - 2 - メチルアニリン (4 0 0 m g) をクロロホルム / トリエチルアミン (5 m l / 2 m l) に溶解し、塩化アセチル (0 . 1 9 m l) を加え、室温で5分間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、テトラヒドロフラン (2 0 m l) に溶解し、氷冷下水素化リチウムアルミニウム (0 . 2 0 g) を加え、4時間加熱還流した。氷冷下、反応液に水、次に酢酸エチルを加え攪拌し、セライトろ過した。有機層を酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、ヘキサン / アセトン / ジクロロメタン (4 / 2 / 1) で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製

40

50

し、表題の化合物を 263 mg、収率 60% で得た。

【0119】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 1.35 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 2.17 (s, 3H), 3.24 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 6.45 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 6.96 (dd, $J = 2.7$, 8.8 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 8.44 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H)

【0120】

製造例 11 N - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - N - メチルアミン

無水酢酸 (11.0 ml)、ギ酸 (5.84 ml) を 60 で 120 分間攪拌した。そこに 2, 4 - ジフルオロアニリン (3.94 ml) を加え、室温で 280 分間攪拌した。反応液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、酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、テトラヒドロフラン (150 ml) に溶解し、氷冷下水素化リチウムアルミニウム (2.94 g) を加え、室温で 40 分間攪拌した。氷冷下、反応液に水、次に酢酸エチルを加え攪拌し、セライトろ過した。有機層を酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、ヘキサン/アセトン (30/1) で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 3.48 g、収率 63% で得た。

。

【0121】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 2.86 (s, 3H), 6.58 - 6.65 (m, 1H), 6.74 - 6.81 (m, 2H)

【0122】

製造例 12 N - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - N - エチルアミン

2, 4 - ジフルオロアニリン (645 mg)、アセトアルデヒド (0.28 ml) を溶解したメタノール (10 ml) に硫酸マグネシウム (1.2 g) と少量の酢酸を加え、氷冷下 45 分間攪拌した。反応液に水素化ホウ素ナトリウム (570 mg) を加え、室温で 30 分間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、水、酢酸エチルを加え攪拌し、セライトろ過した。有機層を酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、ヘキサン/アセトン/ジクロロメタン (20/1/1) で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 205 mg、収率 26% で得た。

。

【0123】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 1.28 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 3.16 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 6.60 - 6.81 (m, 3H)

【0124】

製造例 13 N - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - N - イソプロピルアミン

2, 4 - ジフルオロアニリン (3.00 g) をテトラヒドロフラン (150 ml) に溶解し、そこに 3M 硫酸/アセトン/テトラヒドロフラン (7.8 ml / 5.1 ml / 40 ml) を滴下した。氷冷下水素化ホウ素ナトリウム (2.65 g) を加え、室温で 30 分間攪拌した。減圧下溶媒を留去し飽和炭酸水素ナトリウムを加え酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、ヘキサン/アセトン/ジクロロメタン (10/1/1) で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 3.24 g、収率 81% で得た。

【0125】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 1.22 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H), 3.52 - 3.64 (m, 1H), 6.59 - 6.67 (m, 1H), 6.71 - 6.81 (m, 2H)

【0126】

10

20

30

40

50

製造例 14 N - ベンジル - N - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) アミン

2, 4 - ジフルオロアニリン (2 . 3 7 m l)、ベンズアルデヒド (2 . 3 6 m l) を溶解したメタノール (4 6 m l) に硫酸マグネシウム (5 . 5 9 g) と少量の酢酸を加え、室温で 4 5 分間攪拌した。氷冷下水素化ホウ素ナトリウム (2 . 6 4 g) を加え、室温で 1 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、水、酢酸エチルを加え攪拌し、セライトろ過した。有機層を酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、ヘキサン / アセトン (3 0 / 1) で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 3 . 0 4 g、収率 6 0 % で得た。

【 0 1 2 7 】

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

10

【 0 1 2 8 】

製造例 15 N - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) - N - メチルアミン

無水酢酸 (4 . 3 9 m l)、ギ酸 (2 . 0 8 m l) を 6 0 で 9 0 分間攪拌した。そこに 3, 4 - ジフルオロアニリン (1 . 5 4 m l) を加え、室温で 1 0 分間攪拌した。反応液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、酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、テトラヒドロフラン (5 0 m l) に溶解し、氷冷下水素化リチウムアルミニウム (1 . 1 8 g) を加え、室温で 2 時間攪拌した。氷冷下、反応液に水、次に酢酸エチルを加え攪拌し、セライトろ過した。有機層を酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、ヘキサン / 酢酸エチル (1 0 / 1) で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 1 . 3 7 g、収率 6 2 % で得た。

20

【 0 1 2 9 】

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

【 0 1 3 0 】

製造例 16 N - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) - N - エチルアミン

3, 4 - ジフルオロアニリン (1 . 0 0 g) をクロロホルム / トリエチルアミン (1 0 m l / 2 m l) に溶解し、氷冷下塩化アセチル (1 . 1 1 m l) を加え、室温で 1 0 分間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、テトラヒドロフラン (2 5 m l) に溶解し、氷冷下水素化リチウムアルミニウム (0 . 5 9 g) を加え、3 0 分間攪拌した。氷冷下、反応液に水、次に酢酸エチルを加え攪拌し、セライトろ過した。有機層を酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、ヘキサン / 酢酸エチル (1 0 / 1) で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 0 . 8 7 g、収率 7 1 % で得た。

30

【 0 1 3 1 】

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

40

【 0 1 3 2 】

製造例 17 N - (4 - フルオロフェニル) - N - メチルアミン

無水酢酸 (1 . 2 7 m l)、ギ酸 (0 . 9 1 m l) を 6 0 で 9 0 分間攪拌した。そこに 4 - フルオロアニリン (0 . 4 3 m l) を加え、室温で 1 0 分間攪拌した。反応液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、酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、テトラヒドロフラン (5 0 m l) に溶解し、氷冷下水素化リチウムアルミニウム (6 8 5 m g) を加え、5 分間加熱還流した。氷冷下、反応液に水、次に酢酸エチルを加え攪拌し、セライトろ過した。有機層を酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、ヘキサン / 酢酸エチル (1 0 / 1) で展開するシリカゲルクロマトグラフィーによ

50

り精製し、表題の化合物を 380 mg、収率 67% で得た。

【0133】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 2.82 (s, 3H), 6.55 - 6.61 (m, 2H), 6.87 - 6.95 (m, 2H)

【0134】

製造例 18 N - エチル - N - (4 - フルオロフェニル) アミン

4 - フルオロアニリン (300 mg) をクロロホルム / トリエチルアミン (5 ml / 2 ml) に溶解し、塩化アセチル (0.39 ml) を加え、室温で 10 分間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、テトラヒドロフラン (10 ml) に溶解し、氷冷下水素化リチウムアルミニウム (0.41 g) を加え、10 分間加熱還流した。氷冷下、反応液に水、次に酢酸エチルを加え攪拌し、セライトろ過した。有機層を酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、ヘキサン / アセトン / ジクロロメタン (10 / 1 / 1) で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 239 mg、収率 64% で得た。

10

【0135】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 1.26 (t, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 3H), 3.13 (q, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 2H), 6.55 - 6.63 (m, 2H), 6.86 - 6.93 (m, 2H)

20

【0136】

製造例 19 N - { 4 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] - 2 - フルオロフェニル } - N ' - (4 - フルオロフェニル) ウレア

4 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] - 2 - フルオロアニリン (150 mg) をトルエン (10 ml) に加熱溶解し、そこに 4 - フルオロフェニルイソシアナート (0.11 ml) を加え、10 分間加熱還流した。析出してきた結晶をろ取、乾燥し、表題の化合物を 163 mg、収率 75% で得た。

【0137】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz): 3.93 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.54 (d, $J = 5.1 \text{ Hz}$, 1H), 6.07 - 7.19 (m, 3H), 7.31 - 7.36 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.45 - 7.49 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 8.22 (t, $J = 9.0 \text{ Hz}$, 1H), 8.49 (d, $J = 5.1 \text{ Hz}$, 1H), 8.59 (s, 1H), 9.08 (s, 1H)

30

【0138】

製造例 20 N - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) - N ' - { 4 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] - 2 - フルオロフェニル } ウレア

4 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] - 2 - フルオロアニリン (300 mg) をトルエン (15 ml)、トリエチルアミン (3 ml) に加熱溶解した後、ジクロロメタン (0.5 ml) に溶解したトリホスゲン (300 mg) を加えて 5 分間加熱還流した。次に、3, 4 - ジフルオロアニリン (143 mg) を加えて、さらに 1 時間加熱還流した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム / アセトン (3 / 1) で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 290 mg、収率 67% で得た。

40

【0139】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz): 3.94 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.55 (d, $J = 5.4 \text{ Hz}$, 1H), 7.08 - 7.15 (m, 2H), 7.32 - 7.39 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.65 - 7.73 (m, 1H), 8.19 (t, $J = 9.1 \text{ Hz}$, 1H), 8.50 (d, $J = 5.4 \text{ Hz}$, 1H), 8.66 (s, 1H), 9.26 (s, 1H)

50

質量分析値 (FD - MS, m/z) : 469 (M⁺)

【0140】

製造例 21 N - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - N' - {4 - [(6, 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] - 2 - メチルフェニル} ウレア

4 - [(6, 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] - 2 - メチルアニリン (200 mg) をトルエン (10 ml) に加熱溶解した後、2, 4 - ジフルオロフェニルイソシアナート (0.15 ml) を加えて2時間加熱還流した。析出してきた結晶をろ取、乾燥し表題の化合物を165 mg、収率56%で得た。

【0141】

¹H - NMR (DMSO - d₆, 400 MHz) : 2.29 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.47 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.04 - 7.09 (m, 2H), 7.13 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.27 - 7.33 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.95 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.11 - 8.18 (m, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.46 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.93 (s, 1H)

10

質量分析値 (FD - MS, m/z) : 465 (M⁺)

【0142】

製造例 22 N - {4 - [(6, 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] フェニル} - N - エチルアミン

4 - [(6, 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] アニリン (100 mg) をクロロホルム/トリエチルアミン (6 ml / 0.5 ml) に溶解し、塩化アセチル (50 μl) を加え、室温で20分間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、テトラヒドロフラン (5 ml) に溶解し、氷冷下水素化リチウムアルミニウム (52 mg) を加え、4.5時間加熱還流した。氷冷下、反応液に水、次に酢酸エチルを加え攪拌し、セライトろ過した。有機層を酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/アセトン (2/1) で展開する薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を52 mg、収率47%で得た。

20

【0143】

¹H - NMR (DMSO - d₆, 400 MHz) : 1.35 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 3.20 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.06 (s, 6H), 6.45 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 8.45 (d, J = 5.4 Hz, 1H)

30

【0144】

製造例 23 4 - [(6, 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] アニリン

4 - クロロ - 6, 7 - ジメトキシキノリン (1.84 g) と4 - ニトロフェノール (3.42 g) を混ぜ、170 で50分間攪拌した。室温まで放冷した後、炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去後、残さをクロロホルム/メタノールで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して得られた化合物 (4.54 g) の一部 (1.00 g) をN, N - ジメチルホルムアミド/酢酸エチル (30 ml / 15 ml) に溶解し、10% 水酸化パラジウム - 炭素 (69 mg) を加え、水素雰囲気下室温で17時間攪拌した。反応液をセライトろ過し、ろ液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、表題の化合物を799 mg、収率78%で得た。

40

【0145】

¹H - NMR (CD₃OD, 500 MHz) : 4.00 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 6.47 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.62 (s, 1

50

H), 8.36 (d, J = 5.5 Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 296 (M⁺)

実施例 1 ~ 30 の化合物の構造を示すと下記の通りである。

【0146】

【表1】

実施例番号	R ₁	R ₂	R ₃	(R ₄) _m
1	F	H	H	2, 4-F ₂
2	F	H	Me	4-F
3	F	H	Me	2, 4-F ₂
4	F	H	Me	3, 4-F ₂
5	F	H	Et	4-F
6	F	H	Et	3, 4-F ₂
7	F	H	イソプロピル	2, 4-F ₂
8	F	H	ベンジル	2, 4-F ₂
9	F	H	2-クロロベンジル	2, 4-F ₂
10	F	H	4-クロロベンジル	2, 4-F ₂
11	F	Me	H	2, 4-F ₂
12	F	Et	H	2, 4-F ₂
13	F	Me	Me	4-F
14	F	Me	Me	2, 4-F ₂
15	F	Et	Et	4-F
16	F	Et	Et	2, 4-F ₂
17	F	Et	Et	3, 4-F ₂
18	Me	H	Me	2, 4-F ₂
19	Me	H	Me	3, 4-F ₂
20	Me	H	Et	4-F
21	Me	H	Et	2, 4-F ₂
22	Me	Me	H	2, 4-F ₂
23	Me	Et	Et	2, 4-F ₂
24	OMe	H	H	2, 4-F ₂
25	OMe	H	Me	4-F
26	OMe	H	Me	2, 4-F ₂
27	OMe	H	Me	3, 4-F ₂
28	OMe	H	Et	4-F
29	OMe	H	Et	3, 4-F ₂
30	H	Et	H	2, 4-F ₂

10

20

30

40

【0147】

薬理試験例 1 腫瘍塊のエバンスブルー染色による腫瘍内血流量比の評価

ヒトグリオーマ細胞GL07 (実験動物中央研究所から入手) をヌードマウスに移植し、腫瘍体積が100mm³程度になった時点で各群の腫瘍体積の平均が均一になるように1群3匹ずつに群分けをし、10mg/kgとなるように被験化合物を、対照群には媒体を3日間毎日、1日1回経口投与した。最終投与後に1%エバンスブルーを250μl静脈内投与し、30分後に腫瘍塊を摘出した。摘出した腫瘍塊0.3g当たり0.1N KOHを350μl加え37℃で一晩インキュベーション

50

ンし、組織を溶解した。この組織溶解液にアセトン-リン酸混合液を加えエバンスブルーを溶出し、3000rpm、5分間遠心分離し、遠心分離後の上清の620nmにおける吸光度を測定した。対照群の組織溶解液から溶出したエバンスブルーの吸光度をC、被験化合物投与群の吸光度をTとし、腫瘍内血流量比を $T/C \times 100(\%)$ で評価した。

【0148】

本発明の化合物群の代表例に関して、腫瘍内血流量比の測定結果を表2にまとめて示す。

【0149】

【表2】

化合物 (実施例番号)	腫瘍内血流量比 (%)	化合物 (実施例番号)	腫瘍内血流量比 (%)	化合物 (実施例番号)	腫瘍内血流量比 (%)
1	10.6	11	15.9	21	24.7
2	25.7	12	12.4	22	22.8
3	9.8	13	44.6	23	29.0
4	25.7	14	18.0	24	31.7
5	16.8	15	42.4	25	54.6
6	9.0	16	11.5	26	35.6
7	25.6	17	35.3	27	49.5
8	6.5	18	32.2	28	19.7
9	18.0	19	48.2	29	17.2
10	8.7	20	36.3	30	10.6

10

20

【0150】

薬理試験例2 ヒトグリオーマ細胞 (GL07) に対する抗腫瘍効果

ヒトグリオーマ細胞GL07 (実験動物中央研究所から入手) をヌードマウスに移植し、腫瘍体積が100mm³程度になった時点で各群の腫瘍体積の平均が均一になるように1群4匹ずつに群分けをし、10mg/kgとなるように被験化合物を、対照群には媒体を9日間毎日、1日1回経口投与した。投与開始日の腫瘍体積を1としたときの対照群のx日目の腫瘍体積をCx、被験化合物投与群の腫瘍体積をTxとし、腫瘍増殖抑制率 (TGIR) = $(1 - Tx/Cx) \times 100$ を求めた。

30

【0151】

本発明の化合物群の代表例に関して、腫瘍増殖抑制率の結果を表3に示す。

【0152】

【表3】

化合物 (実施例番号)	腫瘍増殖抑制率 (%)	化合物 (実施例番号)	腫瘍増殖抑制率 (%)
1	84	14	68
2	79	16	77
3	82	18	73
4	66	22	56
5	85	24	64
6	72	26	64
7	79	27	55
8	75	28	72
10	79	29	66
11	73	30	71

10

【0153】

20

薬理試験例3 細胞形態変化への影響

マウス白血病細胞P388 (ATCCから入手: ATCC CCL-46) は5%炭酸ガスインキュベーター内において10%ウシ胎仔血清を含むRPMI1640培地で培養し、対数増殖期の細胞を96ウェル平底プレートに各ウェル5000個で播種した。次にジメチルスルホキシドに溶解させた被験物質を最終濃度が0.01、0.1、1.0、10 μ Mとなるように各ウェルに添加し37 $^{\circ}$ Cで48時間培養した。その後、位相差顕微鏡を用いて各ウェルのP388細胞の形態変化、すなわち、細胞の巨大化、を観察した。被験物質の細胞形態変化は、0.01 μ Mで形態変化した細胞が認められる場合には(4+)、0.1 μ Mで形態変化した細胞が認められる場合には(3+)、1.0 μ Mで形態変化した細胞が認められる場合には(2+)、10 μ Mで形態変化した細胞が認められる場合には(+)とした。また、10 μ Mで形態変化した細胞が認められない場合には(-)とした。

30

本発明の化合物群の代表例に関して、細胞形態変化の評価結果を表4にまとめて示す。

【0154】

【表4】

化合物	形態変化	化合物	形態変化
実施例1	(-)	実施例16	(-)
実施例2	(-)	実施例17	(-)
実施例3	(-)	実施例18	(-)
実施例4	(-)	実施例19	(-)
実施例5	(-)	実施例20	(-)
実施例6	(-)	実施例21	(-)
実施例7	(-)	実施例22	(-)
実施例8	(-)	実施例23	(-)
実施例9	(-)	実施例24	(-)
実施例10	(-)	実施例25	(-)
実施例11	(-)	実施例26	(-)
実施例12	(-)	実施例27	(-)
実施例13	(-)	実施例28	(-)
実施例14	(-)	実施例29	(-)
実施例15	(-)	実施例30	(-)

10

20

【0155】

薬理試験例4 II型コラーゲン誘導関節炎に対する実施例1の化合物の効果

雄性DBA/1Jseaマウス(7週齢)(セアテック吉富株式会社から入手)を用いた。5mlのウシ由来II型コラーゲン0.3%含有溶液(K-41,コラーゲン技術研修会から入手)、2.5mlの生理食塩液および7.5mlの不完全フロイドアジュバント(Difco Labs.から入手)からエマルジョンを調製し、マウスの尾根部に約4週間の間隔で2回、1匹当たり0.1ml皮下投与し関節炎を誘導した。2回目のエマルジョン投与から10日後に、関節炎を発症したマウスの臨床症状(四肢の腫脹)の程度をスコア化し、平均スコアが均等になるよう各群に10匹ずつを割り当てた(群分け)。実施例1の化合物はクレモフォルとDMSOをそれぞれ10%含む生理食塩液の媒体に、またメトトレキセート(MTX)(シグマ社から入手)は、1%のカルボキシメチルセルロースを含む生理食塩液にそれぞれ懸濁し、群分け日から26日間1日1回連日、胃ゾンデを用いて強制経口投与した。実施例1の化合物の用量は10mg/kg、MTXの用量は1mg/kgとした。

30

【0156】

投与開始から実験終了までの臨床スコアの平均値の推移を図1に示す。実施例1の化合物は関節リウマチの治療薬として用いられているMTXと同程度の関節炎症状の抑制効果を示すことが判明した。

40

【0157】

薬理試験例5 遅延型過敏症(DTH反応)に対する実施例1の化合物の効果

各群8匹の雄性Crj:BDF1マウス(9週齢)(日本チャールスリバー株式会社から入手)を用いた。抗原として10μgのovalbumin(OVA)(生化学工業株式会社から入手)を1mgのalumと共に各マウスの皮下に投与して感作し、感作7日後に10μgのOVAを50μgのalumと共に各マウスの足蹠に皮内投与しDTH反応を惹起した。抗原惹起部位の厚さの測定を惹起前と抗原惹起24時間後に行い、抗原惹起後における腫脹の割合(%)をDTH反応の程度とした。実施例1の化合物はクレモフォルとDMSOをそれぞれ10%含む生理食

50

塩液の媒体に、また酢酸プレドニゾロン（プレドニゾロン）（塩野義製薬株式会社から入手）は生理食塩液にそれぞれ懸濁し、何れも抗原惹起前日と惹起直前の2回胃ゾンデを用い強制経口投与した。実施例1の化合物とプレドニゾロンの用量は、10mg/kgとした。

【0158】

結果を図2に示す。実施例1の化合物は有意（ $p < 0.05$, student's t検定）なDTH反応抑制効果を示すことが判明した。

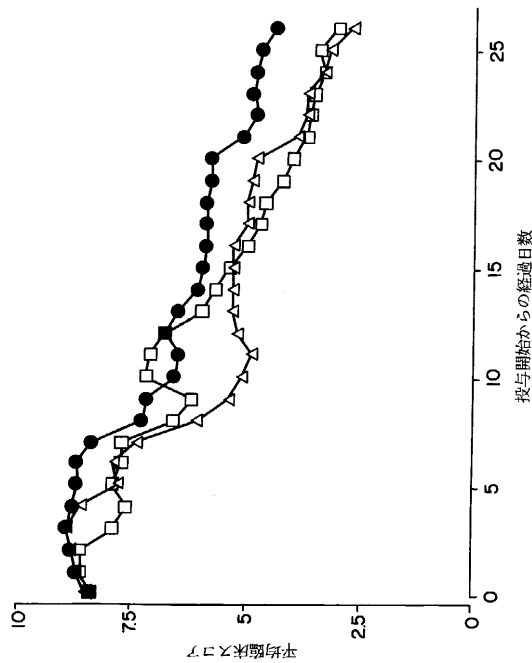
【図面の簡単な説明】

【図1】 II型コラーゲン誘導関節炎に対する実施例1の化合物の効果を示した図である。
○：媒体（クレモフォルとDMSOをそれぞれ10%含む生理食塩水）を与えた群（ $n = 10$ ）、
□：実施例1の化合物を与えた群（ $n = 10$ ）、
△：MTXを与えた群（ $n = 10$ ）。

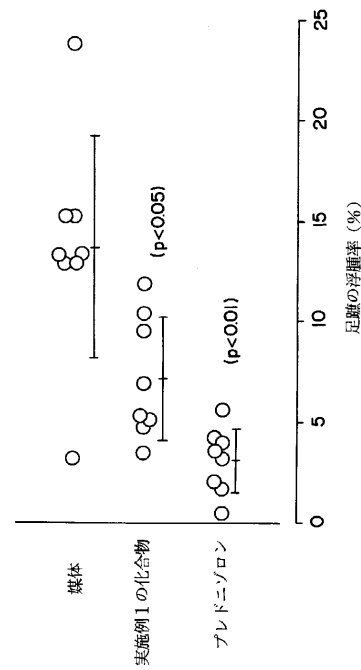
10

【図2】遅延型過敏症（DTH反応）に対する実施例1の化合物の効果を示した図である。

【図1】



【図2】



フロントページの続き

- (72)発明者 藤原 康成
群馬県高崎市宮原町3番地 麒麟麦酒株式会社 医薬探索研究所内
- (72)発明者 磯江 敏幸
群馬県高崎市宮原町3番地 麒麟麦酒株式会社 医薬探索研究所内
- (72)発明者 芹沢 功
群馬県高崎市宮原町3番地 麒麟麦酒株式会社 医薬探索研究所内

審査官 榎本 佳予子

- (56)参考文献 国際公開第97/017329(WO, A1)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 215/22
A61K 31/47
CA(STN)
CAOLD(STN)
REGISTRY(STN)