

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2003年7月31日 (31.07.2003)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 03/062234 A1

(51) 国際特許分類<sup>7</sup>: C07D 421/12, 421/14, 401/04, 401/12, 401/14, 403/04, 403/10, 403/12, 403/14, 405/12, 405/14, 409/12, 409/14, 413/12, 471/08, 471/10, A61K 31/498, 31/506, 31/5377, 31/551, 31/55, A61P 29/00, 43/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP03/00545

(22) 国際出願日: 2003年1月22日 (22.01.2003)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2002-014121 2002年1月23日 (23.01.2002) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 山之内製薬株式会社 (YAMANOUCI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒103-8411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 高山和久 (TAKAYAMA, Kazuhisa) [JP/JP]; 〒305-8585 茨城県つくば市御幸が丘21山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP). 増田直之 (MASUDA, Naoyuki) [JP/JP]; 〒

305-8585 茨城県つくば市御幸が丘21山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP). 本渡猛 (HONDO, Takeshi) [JP/JP]; 〒305-8585 茨城県つくば市御幸が丘21山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP). 平林亮治 (HIRABAYASHI, Ryoji) [JP/JP]; 〒305-8585 茨城県つくば市御幸が丘21山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP). 関規夫 (SEKI, Norio) [JP/JP]; 〒305-8585 茨城県つくば市御幸が丘21山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP). 古賀祐司 (KOGA, Yuji) [JP/JP]; 〒305-8585 茨城県つくば市御幸が丘21山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP). 内藤良 (NAITO, Ryo) [JP/JP]; 〒305-8585 茨城県つくば市御幸が丘21山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP). 岡本芳典 (OKAMOTO, Yoshinori) [JP/JP]; 〒305-8585 茨城県つくば市御幸が丘21山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP). 貝沢弘行 (KAIZAWA, Hiroyuki) [JP/JP]; 〒305-8585 茨城県つくば市御幸が丘21山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP). 奥田崇男 (OKUDA, Takao) [JP/JP]; 〒305-8585 茨城県つくば市御幸が丘21山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP). 岡田要平 (OKADA, Youhei) [JP/JP]; 〒305-8585 茨城県つくば市御幸が丘21山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP). 竹内誠 (TAKEUCHI, Makoto) [JP/JP]; 〒305-8585 茨城県つくば市御幸が丘21山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP).

[続葉有]

(54) Title: QUINOXALINE COMPOUNDS

(54) 発明の名称: キノキサリン化合物

(57) Abstract: Clinically efficacious compounds which are usable as remedies for various diseases in which poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) participates, in particular, inflammatory diseases such as rheumatoid arthritis. Quinoxaline derivatives having a carbamoyl group at the 5-position and specific substituent(s) at the 2- and/or 3-positions, in particular, compounds having a cyclic hydrocarbon group or a heterocyclic group substituted by, for example, Y<sup>1</sup>-Y<sup>2</sup>R<sup>4</sup> at the 3-position or pharmaceutically acceptable salts thereof.

(57) 要約:

ポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼ(PARP)が関与する種々の疾患、特に関節リウマチなどの炎症性疾患の治療剤として用いることができる臨床上有効な化合物の提供。

5位にカルバモイル基を有するキノキサリン誘導体で、2位及び/又は3位に特定の置換基を有する化合物、特に、3位に式-Y<sup>1</sup>-Y<sup>2</sup>-R<sup>4</sup>で示される基などで置換された炭化水素環基又はヘテロ環基等を有する化合物又はその製薬学的に許容される塩の提供。



WO 03/062234 A1



(74) 代理人: 長井 省三 (NAGAI,Shozo); 〒174-8612 東京都板橋区蓮根三丁目17番1号山之内製薬株式会社 特許部内 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:  
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

## 明 細 書

## キノキサリン化合物

## 技術分野

本発明は、医薬、特に PARP 阻害剤として有用なキノキサリン誘導体に関する。

## 背景技術

リウマチ様関節炎（関節リウマチ、rheumatoid arthritis : RA）は再燃と寛解を繰り返す多発性関節炎で、関節破壊をきたし、関節外症状を伴い、ときに生命を脅かす疾患である。RA の特徴としては（１）単核球の浸潤、（２）滑膜細胞の増殖、（３）その結果としての組織破壊が挙げられる。そのため薬物治療の目的は、関節機能の保持及び X 線により観測される骨破壊の防止である。

ポリ（ADP-リボース）ポリメラーゼ（Poly (ADP-ribose) polymerase : PARP）は 113 kDa の核内酵素である。PARP の N 末端に存在する 2 箇所の Zn フィンガー・モチーフが DNA 鎖の損傷を認識し、その近傍のヒストンや DNA トポイソメラーゼ I、II を含む様々な核タンパクにニコチンアミドアデニンジヌクレオチド（nicotinamide adenine dinucleotide : NAD）の ADP-リボース部を重合していく反応を司ることが知られている。そのため過剰な PARP の活性化は細胞内 NAD 及び ATP 含量を枯渇させ細胞死へと導くと考えられている（J. Clin. Invest., 77, 1312-1330 (1986)）。

様々な炎症性疾患において一酸化窒素(NO)や活性酸素、あるいはこれらの反応生成物であるペルオキシニトリトは組織障害を引き起こす強力なメディエーターであることが広く知られている。この組織障害は、NO、活性酸素、ペルオキシニトリトによって生じた DNA 鎖の損傷を PARP が認識・活性化し、エネルギー枯渇を招いた結果であると考えられている（Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93 1753-1758 (1996)）。また PARP の活性化を阻害することにより炎症時の細胞浸潤が強く抑制されることも明らかとなっている（J. Exp. Med., 186, 1041-1049 (1997)、Immunology, 93, 96-101 (1998)）。

RA 患者において、関節液細胞では活性酸素産生能が亢進していること（Z. Rheumatol., 46, 227-232 (1987)）、関節液および血清中の NO<sub>2</sub>-イオン量が著明に増加していること（Ann. Rheum. Dis., 51, 1219-1222 (1992)）、末梢単核球において DNA 鎖の

損傷が増加していること (Ann. Rheum. Dis., 51, 8-12 (1992))、NAD 含量が減少していること (Int. J. Clin. Pharm. Res., 14, 57-63 (1994)) 等の事実から、PARP の活性化が示唆されており、その結果として細胞浸潤や組織破壊が引き起こされていると考えられている。

従って、PARP 阻害剤は RA をはじめとする炎症性疾患の治療薬として有用であると考えられるものの、臨床上有効な PARP 阻害剤は見出されていない。従って、優れた阻害活性を有する新規な PARP 阻害剤の開発が切望されている。

5位にカルバモイル基を有するキノキサリン誘導体として、6,7-ジクロロ-2,3-ジメトキシキノキサリン-5-カルボキサミドが NMDA 受容体拮抗剤の製造中間体として (例えば特許文献1)、6-アミノ-2,3-ジフェニルキノキサリン-5-カルボキサミドの製造例が (例えば非特許文献1)、2,3-ジメチルキノキサリン-5-カルボキサミドの製造例が (例えば非特許文献2)、それぞれ報告されている。しかし、それらの化合物の PARP への作用については開示も示唆もされていない。

#### 特許文献1

国際公開第97/32873号パンフレット

#### 非特許文献1

Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 1970年 第18巻 p.22-25

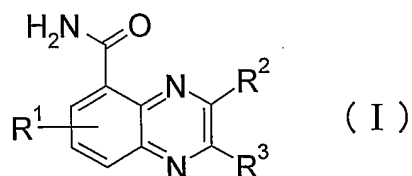
#### 非特許文献2

Journal of Heterocyclic Chemistry, (米国) 1987年 第24巻 p.949-953

#### 発明の開示

本発明者等は、PARP を阻害する化合物につき鋭意検討した結果、キノキサリンの5位にカルバモイル基を有し、2位及び/又は3位に特定基を有するキノキサリン誘導体が良好な PARP 阻害活性を有することを知見し、PARP の関与する疾患の予防、治療若しくは診断剤として有用であることを見出し、本発明を完成した。

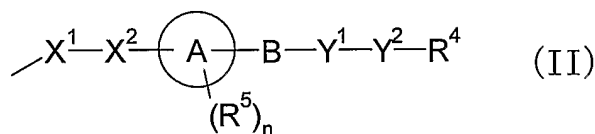
即ち、本発明によれば、下記一般式 (I) で示されるキノキサリン誘導体 (以下、「本発明化合物 (I)」と称する。) 又はその製薬学的に許容される塩、並びにこれらの1種又は2種以上を有効成分として含有する医薬、特に PARP 阻害剤が提供される。



(式中の記号は以下の意味を示す。)

$R^1$  : H、 $C_{1-6}$  アルキル、ハロゲン、ハロゲンで置換された  $C_{1-6}$  アルキル又は O- $C_{1-6}$  アルキル、

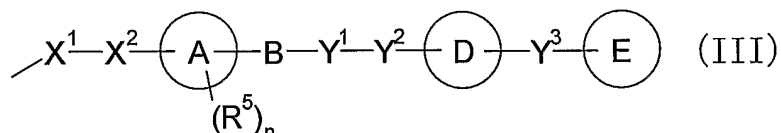
$R^2$  : (1)下式(II)



(2)- $X^3$ - $C_{1-10}$  アルキル (当該  $C_{1-10}$  アルキルは、ハロゲン、OH、O- $C_{1-6}$  アルキル、 $NH_2$ 、NH- $C_{1-6}$  アルキル、N( $C_{1-6}$  アルキル) $_2$ 、NHCO- $C_{1-6}$  アルキル、N( $C_{1-6}$  アルキル)-CO- $C_{1-6}$  アルキル、 $CONH_2$ 、 $CONH(C_{1-6}$  アルキル)、 $CON(C_{1-6}$  アルキル) $_2$ 、 $CO_2H$ 、 $CO_2(C_{1-6}$  アルキル)及びオキソから選択される 1~5 個の基で置換されていてもよい) 、

(3)ハロゲン、或いは、

(4)下式(III)



から選択される基、

$X^1$  及び  $X^3$  : O、S、N( $R^6$ )又は結合、

$R^6$  : H、 $C_{1-6}$  アルキル、ハロゲン、ハロゲンで置換された  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルキレン-OH、 $C_{1-6}$  アルキレン-O- $C_{1-6}$  アルキル、 $CO_2$ - $C_{1-6}$  アルキル又は  $CO_2$ - $C_{1-6}$  アルキレン-フェニル、

$X^2$  : 1~5 個の  $R^7$  で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキレン、1~5 個の  $R^7$  で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキレン-N( $R^6$ )、1~5 個の  $R^7$  で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキレン-SO $_2$  又は結合、

$R^7$  : 同一又は互いに異なって、ハロゲン、OH、O- $C_{1-6}$  アルキル、 $NH_2$ 、NH- $C_{1-6}$  アルキル、N( $C_{1-6}$  アルキル) $_2$ 、NHCO- $C_{1-6}$  アルキル、N( $C_{1-6}$  アルキル)-CO-

C<sub>1-6</sub> アルキル、CONH<sub>2</sub>、CONH(C<sub>1-6</sub> アルキル)、CON(C<sub>1-6</sub> アルキル)<sub>2</sub>、CO<sub>2</sub>H、  
CO<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub> アルキル)、フェニル又はオキソ、

A : 炭化水素環又はヘテロ環、

B : 1~5 個の R<sup>8</sup> で置換されていてもよい炭化水素環からなる二価基、1~5 個の  
R<sup>8</sup> で置換されていてもよいヘテロ環からなる二価基又は結合、

Y<sup>1</sup> : オキソ基で置換されていてもよい C<sub>1-10</sub> アルキレン、オキソ基で置換されてい  
てもよい C<sub>2-10</sub> アルケニレン、オキソ基で置換されていてもよい C<sub>2-10</sub> アルキニ  
レン又は結合、

Y<sup>2</sup> : O、S、SO、SO<sub>2</sub>、N(R<sup>6</sup>)、N(R<sup>6</sup>)CO、N(R<sup>6</sup>)-CO-N(R<sup>6</sup>)、O-CON(R<sup>6</sup>)、NH-C<sub>2-10</sub>  
アルキレン-NHCO、C(=N-OH)、C(=N-OCH<sub>3</sub>)又は結合、

R<sup>4</sup> : H、置換されていてもよい炭化水素環、置換されていてもよいヘテロ環又は置  
換されていてもよい C<sub>1-10</sub> アルキル、

D 及び E : 同一又は互いに異なって、置換されていてもよい炭化水素環又は置換  
されていてもよいヘテロ環、

Y<sup>3</sup> : オキソ基で置換されていてもよい C<sub>1-10</sub> アルキレン、CONH、NHCO、SO<sub>2</sub> 又  
は結合、但し、E が置換されていてもよいフェニル又はシクロアルキルである  
場合、結合以外の基を示す、

n : 0、1、2、3、4 又は 5、

R<sup>5</sup> 及び R<sup>8</sup> : 同一又は互いに異なって、C<sub>1-6</sub> アルキル、ハロゲン、OH、O-C<sub>1-6</sub> アル  
キル、NH<sub>2</sub>、NH(C<sub>1-6</sub> アルキル)、N(C<sub>1-6</sub> アルキル)<sub>2</sub>、CONH<sub>2</sub>、CONH(C<sub>1-6</sub> アルキ  
ル)、CON(C<sub>1-6</sub> アルキル)<sub>2</sub>、CO<sub>2</sub>H、CO<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub> アルキル)、CN 又はオキソ、

R<sup>3</sup> : H、OH、ハロゲン、置換されていてもよい炭化水素環、置換されていてもよいヘ  
テロ環又は置換されていてもよい C<sub>1-10</sub> アルキル。

なお、基 R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup> 又は R<sup>8</sup> が各々 2 個以上存在する場合、それらは互いに同一でも  
異なっても良い。

但し、X<sup>1</sup> 又は X<sup>3</sup> が O、S 又は N(R<sup>6</sup>)の場合、あるいは R<sup>2</sup> がハロゲンの場合、R<sup>3</sup> は  
OH 又はハロゲン以外の基を示す。また、2,3-ジメチルキノキサリン-5-カルボキサミ  
ドを除く。以下同様。)

また、本発明によれば、キノキサリン誘導体又はその塩を含有することを特徴とす  
る医薬、殊に PARP 阻害剤が提供される。

以下、本発明を詳細に説明する。

本明細書中、「アルキル」、「アルキレン」、「アルケニレン」及び「アルキニレン」とは、直鎖状又は分枝状の炭化水素鎖を意味し、「アルキル」として、好ましくは C<sub>1-10</sub> のアルキル基であり、より好ましくは C<sub>1-7</sub> のアルキル基であり、更に好ましくは C<sub>1-6</sub> のアルキル基であり、更により好ましくはメチル、ヘキシル基である。「アルキレン」として、好ましくは C<sub>1-10</sub> のアルキレン基であり、より好ましくは C<sub>2-6</sub> のアルキレン基である。「アルケニレン」は、C<sub>2</sub> 以上のアルキレン鎖の任意の位置に 1 個以上の二重結合を有することを意味し、「アルキニレン」は、C<sub>2</sub> 以上のアルキレン鎖の任意の位置に 1 個以上の三重結合を有することを意味する。

「ハロゲン」は、F、Cl、Br 及び I を示し、好ましくは、F、Cl 及び Br である。「ハロゲンで置換された C<sub>1-6</sub> アルキル」とは、1 個以上のハロゲンで置換された C<sub>1-6</sub> アルキルを意味し、好ましくは 1 個以上の F で置換された C<sub>1-6</sub> アルキルであり、より好ましくは、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル及びトリフルオロエチルである。

「シクロアルキル」、「シクロアルケニル」、「アリール」、「炭化水素環」、「ヘテロ環」等の種々の環基は、本発明化合物において二又はそれ以上の多価基として存在することがあるが、以下において、便宜上一価基の命名で表記することがある。

「シクロアルキル」は、好ましくは炭素数 3 乃至 14 個のシクロアルキル基であり、架橋されていてもよい。より好ましくは炭素数 3 乃至 10 個のシクロアルキル基であり、更に好ましくはシクロペンチル、シクロヘキシル及びシクロヘプチル基である。

「シクロアルケニル」は、上記「シクロアルキル」の環に、1 又は 2 個の二重結合を有する基である。

「アリール」は、好ましくは炭素数 6 乃至 14 個の単環乃至 3 環式アリールである。より好ましくは、フェニル及びナフチル基であり、更に好ましくは、フェニル基である。また、フェニル基に 5 乃至 8 員のシクロアルキル環が縮環し、例えば、インダニル又はテトラヒドロナフチル基等を形成していてもよい。

「炭化水素環」とは、「シクロアルキル」、「シクロアルケニル」又は「アリール」、あるいはそれらが互いに縮合環を形成したものを示す。該炭化水素環は架橋されていてもよく、スピロ環を形成してもよい（オキソ基より誘導される 1,3-ジオキソラン環等のアセタール体を含む）。好ましくはシクロペンチル、シクロヘキシル、シ

クロヘプチル、フェニル、ナフチル、インダニル及びテトラヒドロナフチル基等である。

「ヘテロ環」とは、環原子として O、S 及び N から選択されるヘテロ原子を 1 乃至 4 個含有する、5 乃至 6 員の単環芳香族ヘテロ環又は 4 乃至 8 員の単環非芳香族ヘテロ環を示す。それらが互いに、あるいは炭素数 5 乃至 8 個のシクロアルキル環又はベンゼン環と縮合環を形成して二乃至三環式の基を形成してもよい。環原子である S 又は N が酸化されオキシドやジオキシドを形成してもよい。該ヘテロ環は、架橋されていてもよく、また、スピロ環を形成してもよい（オキシソ基より誘導される 1,3-ジオキソラン環等のアセタール体を含む）。好ましくは、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、キノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、シンノリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ホモピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、ピラゾリジニル、イミダゾリジニル、ホモピペラジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、クロマニル、ジオキソラニル、8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル、9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル、3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-6-イル、7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル、2-アザトリシクロ[3.3.1.1.3,7]デカン-4-イル、1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-イル、1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-イル、1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-4-イル、3-アザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル、2-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル、2-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル及び 8-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル基等が挙げられる。更に好ましくは、ピリジル、ピリミジニル、フリル、チエニル、オキサゾリル、イソキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾイミダゾリル、ピロリジニル、ピペリジニル、ホモピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル及びホモピペラジニル基等である。

「置換されていてもよい」とは、無置換、又は 1 から 5 個、好ましくは 1 から 3 個の置換基を有することを意味し、複数の置換基を有する場合、それらは互いに同一又は異なってもよい。

「置換されていてもよい炭化水素環」及び「置換されていてもよいヘテロ環」における置換基は、好ましくは下記 P 群から選択される基である。



P 群：C<sub>1-6</sub> アルキル、ハロゲン、ハロゲン置換された C<sub>1-6</sub> アルキル、OH、オキソ、NO<sub>2</sub>、CN、O-C<sub>1-6</sub> アルキル、O-C<sub>3-7</sub> シクロアルキル、フェニル、シクロアルキル、O-フェニル、NH<sub>2</sub>、NH(C<sub>1-6</sub> アルキル)、N(C<sub>1-6</sub> アルキル)<sub>2</sub>、NH-C<sub>1-6</sub> アルキレン-CO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub> アルキル、CO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> アルキレン-O-C<sub>1-6</sub> アルキル及び C<sub>1-6</sub> アルキレン-O-フェニル基（上記、フェニル及びシクロアルキルは、1～5 個の C<sub>1-6</sub> アルキル、ハロゲン、OH、O-C<sub>1-6</sub> アルキル又は O-フェニルで置換されていてもよい。）。

「置換されていてもよい C<sub>1-10</sub> アルキル」における置換基は、好ましくは下記 Q 群から選択される基である。

Q 群：ハロゲン、OH、オキソ、CN、フェニル、シクロアルキル、ヘテロ環、NH<sub>2</sub>、NH(C<sub>1-6</sub> アルキル)、N(C<sub>1-6</sub> アルキル)<sub>2</sub>、N(C<sub>1-6</sub> アルキル)-フェニル、O-C<sub>1-6</sub> アルキル、O-C<sub>3-7</sub> シクロアルキル及び O-フェニル基（上記、フェニル及びシクロアルキルは、1～5 個の C<sub>1-6</sub> アルキル、ハロゲン、OH、O-C<sub>1-6</sub> アルキル又は O-フェニルで置換されていてもよい。）。

本発明における好ましい化合物は、R<sup>1</sup>及びR<sup>3</sup>がH、R<sup>2</sup>が式 (II) で示される基の化合物であり、より好ましくは、X<sup>1</sup>及びX<sup>2</sup>が結合、Aが1～5個のR<sup>5</sup>で置換されていてもよいアリール又は1～5個のR<sup>5</sup>で置換されていてもよいヘテロ環基、Bが1～5個のR<sup>8</sup>で置換されていてもよいヘテロ環基又は結合、Y<sup>1</sup>がC<sub>1-10</sub>アルキレン、C<sub>2-10</sub>アルケニレン又は結合、Y<sup>2</sup>がO、N(R<sup>6</sup>)又は結合、R<sup>4</sup>がH、置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアリール又は置換されていてもよいヘテロ環基の化合物である。更に好ましくは、Aが1～3個のR<sup>5</sup>で置換されていてもよい、ピロリジニル、ピペリジニル、ホモピペリジニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、フェニル又はピリジル基、Bが1～3個のR<sup>8</sup>で置換されていてもよいピロリジニル、ピペリジニル、ホモピペリジニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、ピリジル、チエニル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾイミダゾリル又は結合、R<sup>4</sup>がH、あるいは、置換されていてもよい、C<sub>1-6</sub>アルキル、シクロアルキル、フェニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ホモピペリジニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、ピリジル、チエニル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、ベンゾフラニル又はベンゾイミダゾリル基の化合物である。更に好ましくは、A-B部が、無置換又は1～2個のハロゲン若しくはC<sub>1-6</sub>アルキルで置換されてい

てもよい、ピロリジニル、ピペリジニル、ホモピペリジニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、フェニル、ピリジル、ピペラジニルフェニル、ホモピペラジニルフェニル、ピペラジニルピリジル又はホモピペラジニルピリジル基であり、 $Y^1$ - $Y^2$ - $R^4$ 部がG群から選択される基の化合物である。

G群：水素原子、シクロヘキシル、4-フェノキシシクロヘキシルメチル、4-(2-フェノキシエチル)シクロヘキシルメチル、ベンジル、3-(フェニルアミノ)プロピル、3-(N-フェニル-N-メチルアミノ)プロピル、フェネチルアミノ、(フェネチル)(メチル)アミノ、フェニルプロピルアミノ、2-フェノキシエチルアミノ、2-(4-メトキシフェニル)エチル、3-(4-メトキシフェニル)プロピル、3-(4-メチルフェニル)プロピル、3-(4-クロロフェニル)プロピル、3-(2-チエニル)プロピル、3-(2-ベンゾフラニル)プロピル、3-フェニルプロピル、2-フェノキシエチル、3-フェノキシプロピル、4-フェノキシブチル、2-(2-フルオロフェノキシ)エチル、3-(2-フルオロフェノキシ)プロピル、4-(2-フルオロフェノキシ)ブチル、2-(3-フルオロフェノキシ)エチル、3-(3-フルオロフェノキシ)プロピル、4-(3-フルオロフェノキシ)ブチル、2-(4-フルオロフェノキシ)エチル、3-(4-フルオロフェノキシ)プロピル、4-(4-フルオロフェノキシ)ブチル、5-(4-フルオロフェノキシ)ペンチル、2-(2-クロロフェノキシ)エチル、3-(2-クロロフェノキシ)プロピル、4-(2-クロロフェノキシ)ブチル、3-(3-クロロフェノキシ)プロピル、3-(4-クロロフェノキシ)プロピル、2-(2,4-ジフルオロフェノキシ)エチル、3-(2,4-ジフルオロフェノキシ)プロピル、4-(2,4-ジフルオロフェノキシ)ブチル、2-(2,4-ジクロロフェノキシ)エチル、3-(2,4-ジクロロフェノキシ)プロピル、4-(2,4-ジクロロフェノキシ)ブチル、2-(3-フェニル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エチル、3-(3-フェニル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)プロピル、4-(3-フェニル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ブチル、2-(5-フェニル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)エチル、3-(5-フェニル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)プロピル、4-(5-フェニル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ブチル、3-[3-(2-クロロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]プロピル、3-[3-(3-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]プロピル、2-(2-フェニルオキサゾール-4-イル)エチル、3-(2-フェニルオキサゾール-4-イル)プロピル、4-(2-フェニルオキサゾール-4-イル)ブチル、2-(4-フルオロフェニル)エチル、2-(4-クロロフェニル)エチル、2-(4-クロロフェノキシ)エチル、2-[2-(4-クロロフェニル)-1,3-オキサゾール-4-イル]エチル、2-[2-(4-フルオロフ

エニル)-1,3-オキサゾール-4-イル]エチル、3-(3,4-ジクロロフェノキシ)プロピル、2-(4-ニトロフェニル)エチル及び2-(4-ブロモフェニル)エチル基。

特に好ましくは、 $R^1$  及び  $R^3$  が H、 $R^2$  が 1-(4-フェノキシブチル)ピペリジン-4-イル、4-[(4-フェノキシシクロヘキシル)メチル]-1,4-ジアゼパン-1-イル、4-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]ピペラジン-1-イル、4-[2-(4-クロロフェニル)エチル]ピペラジン-1-イル、1-[2-(4-クロロフェノキシ)エチル]ピペリジン-4-イル、1-[3-(4-クロロフェノキシ)プロピル]ピペリジン-4-イル、1-{2-[2-(4-クロロフェニル)-1,3-オキサゾール-4-イル]エチル}ピペリジン-4-イル、1-{2-[2-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾール-4-イル]エチル}ピペリジン-4-イル、1-[3-(3,4-ジクロロフェノキシ)プロピル]ピペラジン-4-イル、4-[2-(4-ニトロフェニル)エチル]ピペラジン-1-イル、4-[2-(4-ブロモフェニル)エチル]ピペラジン-1-イル又は4-[2-(4-ブロモフェニル)エチル]-1,4-ジアゼパン-1-イルである化合物。

本発明化合物 (I) は、置換基の種類によっては幾何異性体や互変異性体が存在する場合があるが、本発明にはこれらの異性体の分離したもの、あるいは混合物をも包含する。特に、 $R^2$  又は  $R^3$  がヘテロ原子でキノキサリン環に結合する場合 (例えば、 $R^2$  や  $R^3$  が OH である化合物や、 $X^1$  が NH である化合物)、本願では互変異性体の一方のみで表記するが、それら異性体をも包含する。また、本発明化合物 (I) は不斉炭素原子を有する場合があり、不斉炭素原子に基づく異性体が存在しうる。本発明にはこれら光学異性体の混合物や単離されたものを包含する。また、本発明には、本発明化合物 (I) を放射性同位元素でラベル化した化合物も包含する。

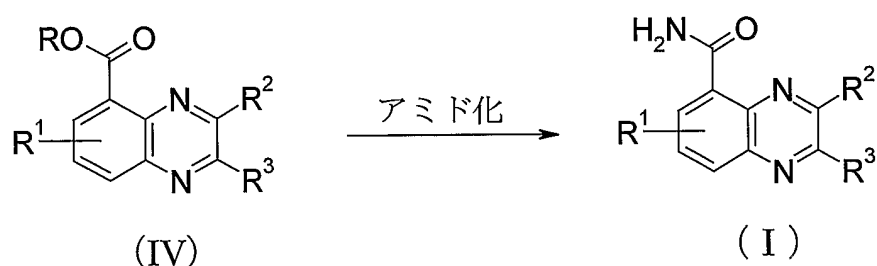
本発明化合物 (I) は、酸付加塩又は置換基の種類によっては塩基との塩を形成する場合もあり、かかる塩が製薬学的に許容され得る塩である限りにおいて本発明に包含される。具体的には、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸や、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マイレン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸等の有機酸との酸付加塩、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウム等の無機塩基、メチルアミン、エチルアミン、エタノールアミン、リジン、オルニチン等の有機塩基との塩やアンモニウム塩等が挙げられる。さらに、本発明は、本発明化合物 (I) 及びその製薬学的に許容され得る塩の各種の水和物や溶媒和物及び結晶多形の物質をも包含する。

また、本発明化合物には、薬理学的に許容されるプロドラッグも含まれる。薬理学

的に許容されるプロドラッグとは、加溶媒分解により又は生理学的条件下で本発明の  $\text{NH}_2$ 、 $\text{OH}$ 、 $\text{CO}_2\text{H}$  等に変換できる基を有する化合物である。プロドラッグを形成する基としては、Prog. Med., 5, 2157-2161 (1985)や「医薬品の開発」(廣川書店、1990年)第7巻 分子設計 163-198 に記載の基が挙げられる。

(製造法)

本発明化合物 (I) 及びその製薬学的に許容される塩は、その基本骨格あるいは置換基の種類に基づく特徴を利用し、種々の公知の合成法を適用して製造することができる。その際、官能基の種類によっては、当該官能基を原料乃至中間体の段階で適当な保護基で保護、又は当該官能基に容易に転化可能な基に置き換えておくことが製造技術上効果的な場合がある。このような官能基としては例えばアミノ基、水酸基、カルボキシル基等であり、それらの保護基としては例えばグリーン (T. W. Greene) 及びウツツ (P. G. M. Wuts) 著、「Protective Groups in Organic Synthesis (第3版、1999年)」に記載の保護基を挙げることができ、これらを反応条件に応じて適宜選択して用いればよい。このような方法では、当該保護基を導入して反応を行った後、必要に応じて保護基を除去、あるいは所望の基に転化することにより、所望の化合物を得ることができる。また、本発明化合物 (I) のプロドラッグは上記保護基と同様、原料乃至中間体の段階で特定の基を導入、あるいは得られた本発明化合物 (I) を用い反応を行うことで製造できる。反応は通常のエステル化、アミド化、カルバマート化、脱水等、当業者により公知の方法を適用することにより行うことができる。



(式中、R はメチル、エチル等の  $\text{C}_{1-4}$  アルキル又は H を示す。)

第1製法 (R= $\text{C}_{1-4}$ アルキル基の場合)

本製法は、カルボン酸化合物 (IVa) よりアミド化反応により本発明化合物 (I) を製造する方法である。反応は水、メタノール、エタノール等のアルコール類、 $\text{N,N}$ -ジメチルホルムアミド (DMF)、テトラヒドロフラン (THF) 等の反応に不活性な溶媒中または無溶媒中、室温乃至加熱下で行われる。場合により加圧下にて行うのが反

応に有利な場合がある。

### 第2製法 (R=Hの場合)

本製法は、カルボン酸化合物 (IVb) またはその反応性誘導体をアンモニアで処理することにより本発明化合物 (I) を製造する方法である。特に本発明においては混合酸無水物法、酸ハライド法、活性エステル化剤と縮合剤との共存下に反応させる方法が有利である。カルボン酸化合物 (IVb) がヒドロキシ基、アミノ基等の反応に活性な官能基を有する場合には、これらの官能基を予め保護基で保護しておき、本反応を実施し、所望により、保護基を除去して、本発明化合物 (I) を得ることができる。

混合酸無水物としては、アルキル炭酸ハライドやピバロイルハライド等と反応させて得られる有機酸系混合酸無水物、塩化ジフェニルホスホリル等と反応させて得られるリン酸系混合酸無水物等があげられる。

反応性誘導体が酸ハライドである場合、その製造に用いられるハロゲン化剤としては塩化チオニル、オキシ塩化リン、三塩化リン、五塩化リン、塩酸、臭化水素酸などが挙げられる。

縮合剤としては例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC)、ジイソプロピルカルボジイミド (DIPC)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド (WSC)、1,1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール (CDI) 等があげられ、場合によっては、更に添加剤 (例えば、N-ヒドロキシスクシンイミド (HONSu)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBT) 等) の存在下に行う方が有利な場合がある。

溶媒としては、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン等のエーテル類、DMF、ジメチルスルホキシド (DMSO)、ピリジン等の反応に不活性な溶媒が使用できる。これらの溶媒は単独で、又は2種以上混合して用いることができる。

### 第3製法 (基 R<sup>2</sup> 又は R<sup>3</sup> の変換)

本発明化合物を原料として、基 R<sup>2</sup> 又は R<sup>3</sup> に関し、更に反応に付すことにより、種々の本発明化合物を製造することができる。

#### (1) 求核置換反応によるアルキル化

アルキルハライド又は有機スルホン酸エステルを求核試薬と反応することにより製造できる。あるいは、光延反応に付すことによっても製造できる。反応はハロゲン化

炭化水素類、芳香族炭化水素類、エーテル類、DMF、N-メチルピロリドン等の反応に不活性な有機溶媒中または無溶媒下、冷却下～加熱下に行われる。水素化ナトリウム、水素化カリウム、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムメトキシド、カリウム *tert*-ブトキシド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の塩基の存在下に反応させるのが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。

アルキルハライドは、OH 基を有する化合物と、塩化チオニル、オキシ塩化リン、三塩化リン、五塩化リン、塩酸、臭化水素酸等との反応で得られる。また、有機スルホン酸エステルは、塩化メタンスルホニル、塩化エタンスルホニル、塩化ベンゼンスルホニル、塩化 *p*-トルエンスルホニル等との反応で得られる。

また、本置換反応は、ハロゲン化又は有機スルホン酸エステル化されたキノキサリン環へのイプソ置換反応にも適用できる。

## (2) 還元的アルキル化

一級若しくは二級アミンを有する化合物と、ケトンやアルデヒド等のカルボニル化合物とを反応させることにより、アルキル化を行うことができる。反応は還元的アルキル化(カルボニル化合物から見れば還元的アミノ化)の常法を用いることができ、例えば日本化学会編「実験化学講座(第4版)」20 巻(1992 年)(丸善)等に記載の方法が挙げられる。

## (3) アミド化、スルホンアミド化及びエステル化

カルボン酸若しくはスルホン酸化合物を、縮合剤の存在下あるいはそれらの反応性誘導体を使用することにより製造できる。カルボン酸又はスルホン酸化合物の反応性誘導体は、酸ハライド、酸無水物、活性エステルを示す。反応は、例えば日本化学会編「実験化学講座(第4版)」22 巻(1992 年)(丸善)等に記載の方法により行うことができる。

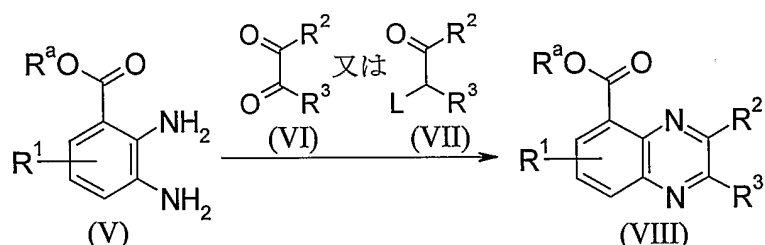
## (4) カルバマート化及びウレア化

酸アジドの Curtius 転位、あるいは、一級アミドの Hofmann 転位等により得られるイソシアネート体を、OH 基を有する化合物又はアミン化合物と反応することにより製造できる。酸アジドは、カルボン酸の反応性誘導体とアジ化ナトリウム等のアジ化物塩との反応、若しくはカルボン酸とアジ化ジフェニルホスホリル(DPPA)との反応によって得られる

反応は、ハロゲン化炭化水素類、芳香族炭化水素類、エーテル類、DMF 等の反応に不活性な有機溶媒中又は無溶媒下、冷却下～加熱下に行われる。反応に際しては、当量若しくは一方を過剰に用いることができる。

原料化合物は以下の方法で製造できる。

#### 閉環 1



(式中、R<sup>a</sup>はメチル、エチル等の C<sub>1-4</sub>アルキルを、Lは脱離基を示す。以下同様。)

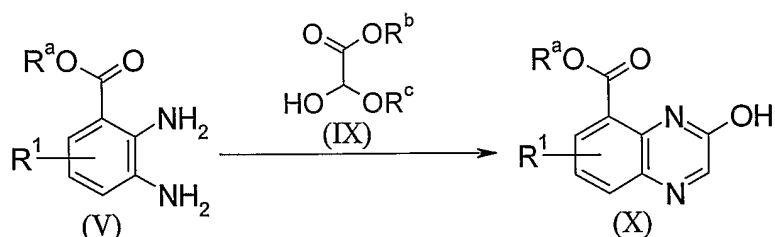
キノキサリン化合物(VIII)は、ジアミノ安息香酸エステル化合物(V)とジケト化合物(VI)又はハロケトン等(VII)との反応により製造することができる。

ジケト化合物(VI)を用いる場合、その等価体(例えばアセタール体や水和物)を使用でき、特に R<sup>3</sup> が H である場合は等価体を使用するのが有利である。反応は水、アルコール類、アセトニトリル、芳香族炭化水素類、エーテル類、DMF などの反応に不活性な溶媒中、ジアミノ安息香酸エステル化合物とジケト化合物とを等モルまたは一方を過剰量として用い、室温または加熱下で行うことができる。酸の存在下に反応させるのが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。用いられる酸としては酢酸、硫酸、リン酸、トシル酸等が挙げられる。

ハロケトン(VII)を用いる場合、上記ジケト化合物の場合と同様の溶媒を使用することができ、室温または加熱下に反応を行うことができる。脱離基Lとしては、ハロゲン又は種々のスルホニルオキシ基が好ましい。塩基の存在下に反応させるのが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。用いる塩基としては炭酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、トリエチルアミン、ピリジン等が挙げられる。ピリジンは溶媒として使用することもできる。また、反応は空気酸化を伴い進行するが、種々の酸化剤の存在下に反応を行うのが有利な場合がある。酸化剤としては銅化合物(酢酸銅等)、マンガン化合物(二酸化マンガン等)、ベンゾフロキサソ、キノン化合物(クロラニル等)等が挙げられる。

化合物(V)は US5380719 等に記載の方法により製造できる。

## 閉環 2



(式中、 $R^b$ 、 $R^c$ はメチル、エチル等の $C_{1-4}$ アルキルを示す。以下同様。)

3位にOH基を有するキノキサリン化合物(X)は、ヘミアセタール化合物(IX)を用い製造することができる。反応は、前記閉環1のジケト化合物を使用する場合とほぼ同様の条件で行うことができる。

キノキサリン化合物(VIII)及び(X)は、一般的なカルボン酸エステルの加水分解反応に付すことにより、対応するカルボン酸化合物を得ることができる。反応は、例えば、前記「Protective Groups in Organic Synthesis」に記載の条件を適用できる。

上記各製法により得られた反応生成物は、遊離化合物、その塩あるいは水和物など各種の溶媒和物として単離、精製することができる。塩は通常の造塩処理に付すことにより製造できる。

単離、精製は、抽出、濃縮、留去、結晶化、濾過、再結晶、各種クロマトグラフィー等通常の化学操作を適用して行うことができる。

各種異性体は異性体間の物理化学的な差を利用して常法により単離できる。例えば、光学異性体は一般的な光学分割法、例えば分別結晶化又はクロマトグラフィー等により分離できる。また、光学異性体は、適当な光学活性な原料化合物より製造することもできる。

## 産業上の利用可能性

本発明化合物は医薬製剤の活性成分として有用である。特にPARP阻害作用を有するため、PARPの関与する、炎症性疾患（例えば、関節リウマチ、潰瘍性大腸炎、クローン病、腹膜炎、胸膜炎、腎炎等）、自己免疫疾患（例えば、I型糖尿病等）、虚血再還流障害に伴う疾患（例えば、脳卒中、心筋梗塞、臓器移植等）の予防・治療薬として有用である。

本発明化合物の作用は以下の薬理試験によって確認された。

## 1. 無細胞系PARP阻害活性測定試験 (in vitro)



- 1) 試験化合物は所望の濃度を、82.5 mM トリス-HCl (pH 8.0)、50 mM 塩化カリウム、10 mM 塩化マグネシウム、5 mM ジチオスレイトール、100  $\mu$ g/ml ヒストン、26 nM  $^3$ H-NAD および 0.06 unit ヒト組み替え型 PARP を含有している反応液中で 25°C、3 時間反応させた。
- 2) 反応液に 100 mM ニコチンアミドを添加することにより反応を停止させた。
- 3) 反応液を 0.5 mg 抗マウス IgG 抗体結合型 SPA ビーズと反応させ Top count (商品名、Packard 社) により酵素活性を測定した。
- 4) IC<sub>50</sub> は PARP の ADP-ribose 重合化活性を 50% 阻害する試験化合物濃度として各化合物について算出した。

本発明化合物 (I) は良好な阻害活性を示し、例えば、実施例 6、28、47、74、102、105、108、110、120、169、200 及び 215 に記載の化合物は、3.8~72 nM の IC<sub>50</sub> を示した。

## 2. 生細胞系 PARP 阻害活性測定試験 (in vitro)

- 1) J774.1 細胞 (マウス単球/マクロファージ細胞株) を 25 mM HEPES および 10% 牛胎児血清含有 DMEM 培地にて  $5 \times 10^5$  個/ml に調整し、37°C、5% CO<sub>2</sub> の条件下で 24 時間培養した。
- 2) 試験化合物は 28 mM 塩化カリウム、28 mM 塩化ナトリウム、2 mM 塩化マグネシウム、0.01% ジギトニン及び 26 nM  $^3$ H-NAD を含む 56 mM HEPES (pH 7.5) 溶液にて所望の濃度に調整し、反応溶液とした。
- 3) DMEM 培地を上記反応溶液と置換し、37°C、5% CO<sub>2</sub> 条件下で 15 分培養した。
- 4) 細胞を冷 5% トリクロロ酢酸にて洗浄後、2% SDS、0.1M NaOH により溶解し放射活性を測定した。
- 5) IC<sub>50</sub> は PARP の ADP-ribose 重合化活性を 50% 阻害する試験化合物濃度として各化合物について算出した。

本発明化合物は、上記試験においても良好な阻害活性を示した。

従って、本発明化合物が PARP の関与する種々の疾患の治療剤として有用であることは明らかである。

更に、本発明化合物の有用性は、以下の試験によっても確認できる。

## 3. ザイモザン誘発腹膜炎試験 (in vivo)

- 1) 6~8 週令雄性 Balb/c マウス (日本チャールスリバー) を実験に供した。

- 2) マウスは試験前日夕方より絶食、自由飲水とした。
- 3) 各試験化合物は0.5%メチルセルロースにて懸濁あるいは溶解した。
- 4) 各試験化合物懸濁液あるいは溶液を上記Balb/cマウスに所望の用量となるように5 ml/kgにて経口投与した。陰性および陽性対照群には溶媒である0.5%メチルセルロースを5 ml/kgにて投与した。
- 5) ザイモザン (Sigma) は生理食塩水により0.5 mg/mlとなるように懸濁し、化合物の経口投与と同時に1 ml/mouseにて腹腔内投与した。陰性対照群には生理食塩水を1 ml/mouseにて腹腔内投与した。
- 6) ザイモザン投与4時間後に各マウスの腹腔を5 mlの0.1%ヘパリン含有生理食塩水にて洗浄し腹腔内の細胞を回収した。
- 7) 回収した細胞数はCelltak (商品名、日本光電) にて測定した。
- 8) ED30はザイモザンによって腹腔に浸潤した細胞数を30%抑制する試験化合物用量として各化合物について算出した。

#### 4. コラーゲン誘発関節炎試験 (in vivo)

- 1) 3 mg/mlウシII型コラーゲン (コラーゲン研修会) 8 mlと同量のFCA (Freund complete adjuvant H37 Ra, DIFCO Laboratories) を十分に混合し、雄性DBA/1Jマウス (日本チャールスリバー) 尾根部皮内に100  $\mu$ lずつ免疫した。
- 2) 21日後、上記と同様に追加免疫した。
- 3) 追加免疫日を0日目とし、1週間に2回の割合で体重および各肢の関節炎スコアを測定した。関節炎スコアは以下のように設定した。すなわち、0は正常、1は発赤および軽度の腫脹、2は中程度の腫脹、3は重度の腫脹または関節部の強直である。
- 4) 試験化合物は0.5%メチルセルロースを溶媒として、1、3、10および30 mg/5 mlの濃度で懸濁し、5 ml/kgの用量にて1日1回経口投与を21日目まで行った。なお陰性および陽性対照群には溶媒である0.5%メチルセルロースを5 ml/kgにて投与した。
- 5) 測定結果は経日的な変化として表すと共に時間-反応曲線下面積 (AUC : area under the curve) として表した。関節炎スコアに関してはsteel検定を、体重変動に関してはDunnett検定を行いp値が0.05以下の場合を有意とした。

本発明化合物 (I) 又はその製薬学的に許容され得る塩の1種又は2種以上を有効成分として含有する医薬組成物は、当分野において通常用いられている薬剤用担体、賦形剤等を用いて通常使用されている方法によって調製することができる。投与は錠

剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤等による経口投与、又は、関節内、静脈内、筋肉内等の注射剤、坐剤、経皮用液剤、軟膏剤、経皮用貼付剤、経粘膜液剤、経粘膜貼付剤、吸入剤等による非経口投与のいずれの形態であつてもよい。

本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、一つ又はそれ以上の活性物質が、少なくとも一つの不活性な賦形剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等と混合される。組成物は、常法に従って、不活性な添加剤、例えばステアリン酸マグネシウム等の滑沢剤やカルボキシメチルスターチナトリウム等の崩壊剤、溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は必要により糖衣又は胃溶性若しくは腸溶性コーティング剤で被膜してもよい。

経口投与のための液体組成物は、薬剂的に許容される乳剤、液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な溶剤、例えば精製水、エタノールを含む。この組成物は不活性な溶剤以外に可溶化剤、湿潤剤、懸濁化剤のような補助剤、甘味剤、矯味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性又は非水性の液剤、懸濁剤、乳剤を含む。水性の溶剤としては、例えば注射用蒸留水及び生理食塩水が含まれる。非水性の溶剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート 80（商品名）等がある。このような組成物は、さらに等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、溶解補助剤を含んでもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。また、これらは無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解、懸濁して使用することもできる。

経鼻剤等の経粘膜剤は固体、液体、半固体状のものが用いられ、公知の方法に従って製造することができる。例えば公知の pH 調整剤、防腐剤、増粘剤や賦形剤が適宜添加され、固体、液体若しくは半固体状に成形される。経鼻剤は通常のスプレー器具、点鼻容器、チューブ、鼻腔内挿入具等を用いて投与される。

通常経口投与の場合、1日の投与量は、体重当たり約 0.001~100 mg/kg、好ましくは 0.1~10 mg/kg が適当であり、これを1回であるいは2乃至4回に分けて投与する。

静脈投与される場合は、1日の投与量は、体重当たり約 0.0001 から 10 mg/kg が適当で、1日1回乃至複数回に分けて投与する。関節内投与の場合は、1日の投与量は、体重当たり約 0.0001 から 10 mg/kg が適当で、1日1回乃至複数回に分けて投与する。また、経粘膜剤としては、体重当たり約 0.001 から 100 mg/kg を1日1回乃至複数回に分けて投与する。投与量は症状、年齢、性別等を考慮して個々の場合に応じて適宜決定される。

発明を実施するための最良の形態

以下、実施例に基づき本発明を更に詳細に説明する。本発明化合物は下記実施例に記載の化合物に限定されるものではない。また原料化合物の製法を参考例に示す。

参考例 1

N-(tert-ブトキシカルボニル)イソニペコチン酸 20.0 g の THF 200 ml 溶液に CDI 17.0 g を加え、室温下 3 時間攪拌した。この溶液に N,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 12.7 g、トリエチルアミン 18.7 ml を加え、更に室温下 14 時間攪拌した。溶媒を減圧留去後、酢酸エチル抽出、塩酸、重曹水で順次洗浄し、溶媒を留去して 4-(N-メトキシ-N-メチルカルバモイル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル 23.7 g を無色シロップとして得た。

参考例 2

参考例 1 で得た化合物 23.7 g の THF 200 ml 溶液にクロロヨードメタン 9.6 ml、臭化リチウム 9.12 g を加え、-78°C に冷却した。この反応液に 1.14 mol/l メチルリチウムジエチルエーテル溶液 115 ml を滴下し、1 時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液で反応停止後、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=1:4)で精製して、4-(2-クロロアセチル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル 12.5 g を淡黄色シロップとして得た。

参考例 3

2,3-ジアミノ安息香酸メチル 3.60 g の DMF 100 ml 溶液に参考例 2 で得た化合物 6.82 g、炭酸カリウム 4.50 g 及びヨウ化カリウム 3.60 g を順次加え、室温で 12 時間攪拌した。溶媒を減圧留去したのち、残渣に水を加え酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を塩酸で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して得ら

れた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン=1：2）で精製して、3-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル)キノキサリン-5-カルボン酸メチル 3.73 g を橙色シロップとして得た。

#### 参考例 4

2,3-ジアミノ安息香酸メチル 9.06 g のメタノール 100 ml 溶液に 2-ヒドロキシ-2-メトキシ酢酸メチル 7.86 g を加え、60°C で 24 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン=1：2）で精製して、3-ヒドロキシキノキサリン-5-カルボン酸メチル 3.08 g を黄色結晶として得た。（FAB-MS[(M+H)<sup>+</sup>]：205）

#### 参考例 5

参考例 4 で得た化合物 3.08 g のエタノール 50 ml に溶液に、1 M 水酸化ナトリウム水溶液 38 ml を加えて、60°C で 2 時間攪拌した。溶媒を減圧留去後、希塩酸で中和し、析出した結晶を濾取、水洗、減圧乾燥して、3-ヒドロキシキノキサリン-5-カルボン酸 2.66 g を褐色結晶として得た。（FAB-MS[(M-H)<sup>-</sup>]：189）

#### 参考例 6

3-(4-ブロモフェニル)-キノキサリン-5-カルボン酸メチル 1.00 g のトルエン 20 ml 溶液にピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル 652 mg、酢酸パラジウム 65 mg、BINAP 271 mg 及び炭酸セシウム 1.43 g を順次加え、100°C で 24 時間攪拌した。溶媒を減圧留去後、残渣に水を加えクロロホルムで抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン=1：2）で精製して、3-[4-(4-tert-ブトキシカルボニルピペラジン-1-イル)フェニル]キノキサリン-5-カルボン酸メチル 1.12 g を得た。

#### 参考例 7

2-クロロイソニコチン酸 3.33 g に塩化チオニル 30 ml を加え、12 時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮し、アセトニトリル 50 ml を加えた。この溶液に 2.0 M トリメチルシリルジアゾメタン/ヘキサン溶液 50 ml を滴下し、2 時間攪拌した。反応液に氷冷下、33%臭化水素酢酸溶液 25 ml を滴下し、室温で 1 時間攪拌した。生じた沈殿物を濾取し、アセトニトリルで洗浄して 2-ブロモ-1-(2-クロロピリジン-4-イル)エタノン臭化水素酸塩 6.32 g を得た。

#### 参考例 8

(1) 抱水クロラール 11.8 g、ヒドロキシルアミン塩酸塩 14.8g 及び無水硫酸ナトリウム 85.2 g の 400 ml 水溶液を 55°C に加熱し、4-メトキシ-2-ニトロアニリン 10.0 g の 2M 塩酸 40 ml 懸濁液を徐々に加え、55°C で 12 時間攪拌した。この溶液を室温まで冷却し、析出した赤褐色固体を濾取、水洗、減圧乾燥して 4-メトキシ-2-ニトロイソニトロソアセタニリド 13.0 g を得た。(FAB=MS[(M+H)<sup>+</sup>]:240)

(2) 濃硫酸 50 ml を 90°C に加熱し、上記で得たニトロ化合物 13.0 g を 105°C 以下で徐々に加えた。この溶液を 90°C で 30 分攪拌した後、60°C に冷却し氷水 100 g 中にあけ、室温で 3 時間攪拌した。析出した茶褐色固体を濾取、水洗、減圧乾燥して 5-メトキシ-7-ニトロイサチン 7.10 g を得た。(FAB=MS[(M+H)<sup>+</sup>]:223)

(3) 上記で得たイサチン化合物 7.10 g 及び 2M 水酸化ナトリウム水溶液 25 ml を 5°C に冷却し、30%過酸化水素水 7.5 ml を 5~10°C で滴下した。この溶液を室温で 15 時間攪拌した後、氷冷し、酢酸 5 ml を徐々に加えさらに室温で 2 時間攪拌した。析出した茶褐色固体を濾取、水洗、減圧乾燥して 2-アミノ-5-メトキシ-3-ニトロ安息香酸 4.51 g を得た。(FAB=MS[(M-H)<sup>-</sup>]:211)

(4) メタノール 50 ml を -15°C に冷却し、濃硫酸 5 ml を -15~-20°C で徐々に滴下した。この溶液に、上記で得たカルボン酸化合物 4.51 g を -15~-20°C で徐々に加えた後、加熱還流下 15 時間攪拌した。この溶液を氷水 200 g 中にあけ、炭酸ナトリウムで約 pH9 とした後、クロロホルムで抽出、溶媒を減圧留去して 2-アミノ-5-メトキシ-3-ニトロ安息香酸メチル 2.53 g を茶褐色固体として得た。(FAB=MS[(M+H)<sup>+</sup>]:227)

(5) 上記で得たエステル化合物 2.40 g、10%パラジウム炭素 500 mg 及びメタノール 50 ml 混合物を常圧水素雰囲気下、室温で 5 時間攪拌して、2,3-ジアミノ-5-メトキシ安息香酸メチル 1.90 g を黒色油状物として得た。(FAB=MS[(M-H)<sup>-</sup>]:195)

(6) 上記で得たジアミノ化合物 1.90 g、 $\alpha$ -ブromoアセトフェノン 1.93 g、炭酸カリウム 1.47 g 及びヨウ化カリウム 1.77 g を用い、参考例 3 と同様の方法で反応を行い、7-メトキシ-3-フェニル-キノキサリン-5-カルボン酸メチル 0.51 g を茶色固体として得た。(FAB=MS[(M+H)<sup>+</sup>]:295)

#### 参考例 9 ~ 46

参考例 1 と同様の方法で後記表 1 に示す参考例 9 ~ 13 の化合物を、参考例 2 と同様の方法で後記表 1 に示す参考例 14 ~ 18 の化合物を、参考例 3 と同様の方法で後記表 2 に示す参考例 25 ~ 42 の化合物を、参考例 6 と同様の方法で後記表 2 に示す

参考例 4 3～4 6 の化合物を、参考例 7 と同様の方法で後記表 1 に示す参考例 1 9～2 4 の化合物をそれぞれ合成した。参考例 1、2、7、9～2 4 の化合物の構造を表 1 に、参考例 3、6、2 5～4 6 の化合物の構造を表 2 それぞれ示す。尚、表中、物 理化学データが空欄の化合物は精製せずにそのまま次の反応に使用したことを示す。

#### 実施例 1

3-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル)キノキサリン-5-カルボン酸メチル 3.73 g のエタノール 40 ml 溶液に、1 M 水酸化ナトリウム水溶液 20 ml を加えて、50℃ で 5 時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、希塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して粗製のカルボン酸を得た。このカルボン酸を THF 100 ml に溶解し CDI 3.24 g を加え、室温下 5 時間攪拌した。この溶液に氷冷下アンモニア飽和 THF 溶液 200 ml を加え、室温下 12 時間攪拌した。溶媒を減圧留去後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(酢酸エチル/ヘキサン=1 : 1)で精製して、3-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル)キノキサリン-5-カルボキサミド 1.94 g を黄色結晶として得た。

#### 実施例 2

3-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル)キノキサリン-5-カルボキサミド 1.94 g をクロロホルム 20 ml に溶解し、ここに 4 M 塩化水素ジオキサン溶液を加え、室温下 30 分間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣を水-エタノール-ジエチルエーテルより再結晶して、3-ピペリジン-4-イルキノキサリン-5-カルボキサミド塩酸塩 1.34 g を淡黄色結晶として得た。

#### 実施例 3

3-ピペリジン-4-イルキノキサリン-5-カルボキサミド塩酸塩 446 mg の DMF 30 ml 溶液に、4-フェノキシブチルブロミド 396 mg、炭酸カリウム 298 mg 及びヨウ化カリウム 23 mg を順次加え、室温下 12 時間攪拌した。溶媒を減圧留去後、残渣に水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(メタノール/酢酸エチル=1 : 9)で精製した。得られた粗生成物に 4 M 塩化水素/酢酸エチル溶液を加え、溶媒を留去後得られた粗結晶を水-エタノール-ジエチルエーテルより再結晶して、3-[1-(4-フェノキシブチル)ピペリジン-4-イル]キノキサリン-5-カルボキサミド塩酸塩 433 mg を無色

結晶として得た。

#### 実施例 4

3-ヒドロキシキノキサリン-5-カルボン酸2.66 gを1,2-ジクロロエタン30 mlに懸濁させ、氷冷下、オキシ塩化リン5.15 mlを加えた。この懸濁液を80°Cまで昇温し5時間攪拌した。反応液を氷冷下、飽和アンモニア水に滴下し、室温で30分間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、水を加え析出した結晶を濾取、水洗し、減圧乾燥して、3-クロロキノキサリン-5-カルボキサミド 2.29 gを褐色結晶として得た。

#### 実施例 5

3-クロロキノキサリン-5-カルボキサミド 2.00 g の N-メチルピロリドン 50 ml 溶液に、N-Boc-ピペラジン 3.59 g 及び炭酸セシウム 4.71 g を順次加え、120°Cで12時間攪拌した。反応液に水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンより再結晶して、3-(1-tert-ブトキシカルボニルピペラジン-4-イル)キノキサリン-5-カルボキサミド 2.44 g を淡黄色結晶として得た。

#### 実施例 6

3-(2-クロロピリジン-4-イル)キノキサリン-5-カルボキサミド 284 mg の N-メチルピロリドン 10 ml 溶液にピペリジン 425 mg を加え、120°Cで12時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出し、得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、得られた結晶を酢酸エチル-ヘキサンより再結晶して、3-(2-ピペリジル-4-イル)キノキサリン-5-カルボキサミド 76 mg の黄色結晶を得た。

実施例 1～6 と同様の方法で後記表 3～17 に示す実施例 7～557 の化合物を合成した。実施例化合物の構造及び物理化学的データを表 3～17 に示す。

また、表 18～19 に本発明の別の化合物の構造を示す。これらは、上記の製造法や実施例に記載の方法及び当業者にとって自明である方法、又はこれらの変法を用いることにより、容易に合成することができる。

表中、次に示す略号を用いる。REx：参考例番号、Ex：実施例番号、Cmpd：化合物番号、Str：構造式、Syn：製造法（同様に製造した実施例の番号を示す）、Me：メチル、Et：エチル、Pr：1-プロピル、iPr：2-プロピル、tBu：tert-ブチル、Boc：tBu-O-CO-、Ac：アセチル、Ph：フェニル、Bn：ベンジル、nHex：n-ヘキシル、cHex：シク



ロヘキシル、Dat : 物理化学的データ (F : FAB-MS[(M+H)<sup>+</sup>] ; FN : FAB-MS[(M-H)<sup>-</sup>] ; EI : EI-MS(M<sup>+</sup>) ; ES: ESI-MS[(M+H)<sup>+</sup>] ; NMR1 : DMSO-d<sub>6</sub> 中の <sup>1</sup>HNMR における δ (ppm) ; NMR2 : CDCl<sub>3</sub> 中の <sup>1</sup>HNMR における δ (ppm)) ; Sal : 塩 (空欄 : フリー体 ; HCl : 塩酸塩 ; Fu : フマル酸塩 ; OX : シュウ酸塩 ; 数字は酸成分の比率を示し、例えば、2HCl は二塩酸塩を意味する。) をそれぞれ示す。また、置換基の前の数字は置換位置を示し、数字が複数個あるものは複数の置換を示す。例えば 2-MeO-Ph は 2-メトキシフェニルを、2,4-(MeO)<sub>2</sub>-Ph は 2,4-ジメトキシフェニルを示す。

表 1

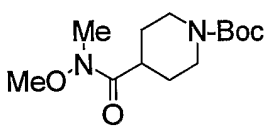
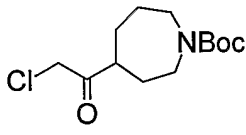
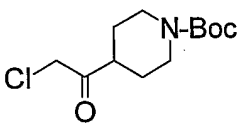
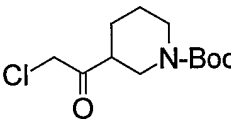
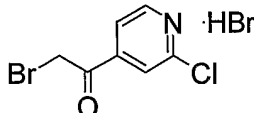
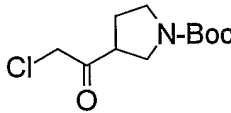
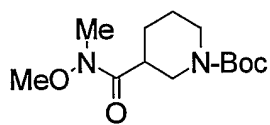
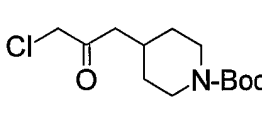
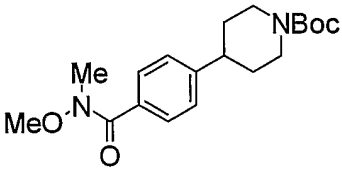
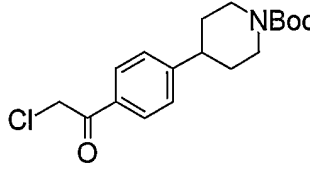
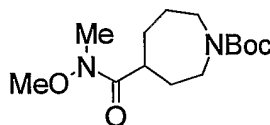
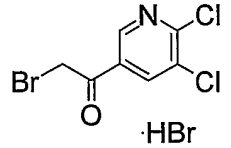
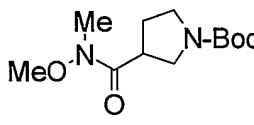
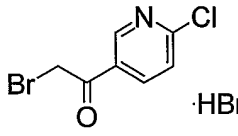
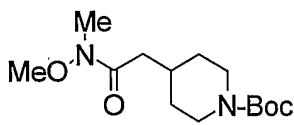
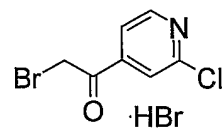
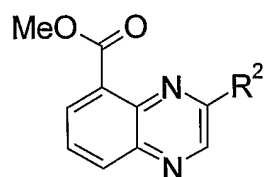
REx	Str	Dat	REx	Str	Dat
1		F:273	14		F:276
2		F:262	15		
7			16		FN:246
9			17		F:276
10			18		
11		F:287	19		
12			20		
13		F:287	21		

表 1 (続き)

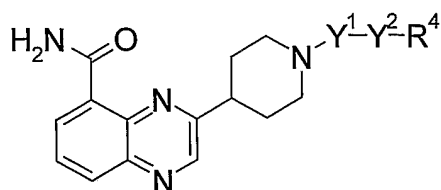
22		24	
23			

表 2



REx	R <sup>2</sup>	Dat	REx	R <sup>2</sup>	Dat	REx	R <sup>2</sup>	Dat
3		FN:371 (M)	32		F:266	40		
25		F:372	33		F:343, 345	41		
26			34		F:336	42		
27		FN:385 (M)	35		F:300	6		
28		F:271	36		FN:299 (M)	43		F:348
29	Ph	F:265	37	cHex		44		F:350
30			38			45		F:449
31			39			46		

表 3



Ex	Syn	-Y <sup>1</sup> -Y <sup>2</sup> -R <sup>4</sup>	Sal	Dat
1	1	-Boc		EI:356; NMR1:1.44 (9H, s), 1.61-1.74 (2H, m), 2.02-2.11 (2H, m), 3.32 (1H, m), 4.14 (2H, d, J=11.8Hz), 7.92 (1H, t, J=8.3Hz), 8.02 (1H, s), 8.26 (1H, dd, J=1.5, 8.3Hz), 8.56 (1H, dd, J=1.5, 8.3Hz), 9.11 (1H, s), 9.52 (1H, s).
2	2	-H	1.5HCl	F:257; NMR1: 1.98-2.12 (2H, m), 2.20-2.30 (2H, m), 3.02-3.16 (2H, m), 3.37-3.53 (3H, m), 7.94 (1H, t, J=7.3Hz), 8.07 (1H, s), 8.27 (1H, dd, J=1.5, 7.3Hz), 8.55 (1H, dd, J=1.5, 7.3Hz), 8.92 (1H, s), 9.08 (1H, s), 9.22 (1H, s), 9.36 (1H, s).
3	3	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> OPh	HCl	F:405; NMR1: 1.75-1.84 (2H, m), 1.89-1.98 (2H, m), 2.17-2.37 (4H, m), 3.10-3.22 (4H, m), 3.45 (1H, m), 3.68 (2H, d, J=11.7Hz), 4.02 (2H, t, J=6.3), 6.91-6.98 (3H, m), 7.26-7.33 (2H, m), 7.95 (1H, t, J=7.3Hz), 8.02 (1H, s), 8.28 (1H, dd, J=1.5, 7.3Hz), 8.56 (1H, dd, J=1.5, 7.3Hz), 8.91 (1H, s), 9.11 (1H, s), 9.39 (1H, s), 10.50 (1H, s).
7	3	-Me	HCl	F:271
8	3	-CH <sub>2</sub> -iPr	HCl	F:313
9	3	-nHex	HCl	F:341
10	3	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> O-(2-Cl-Ph)	HCl	F:425
11	3		HCl	F:473; NMR1:0.96-1.10 (4H, m), 1.45 (1H, m), 1.60-1.68 (2H, m), 1.70-1.97 (5H,m), 2.21-2.40 (4H, m), 2.93-3.04 (2H, m), 3.05-3.21 (2H, m), 3.35-3.49 (1H, m), 3.56-3.72 (2H, m), 4.01 (2H, t, J = 6.3 Hz), 6.88-6.97 (3H, m), 7.24-7.32 (2H, m), 7.90-8.09 (2H, m), 8.23-8.31 (1H, m), 8.39 (0.13H, d, J = 6.8 Hz), 8.56 (0.87H, d, J = 6.8Hz), 8.97 (0.13H, br), 9.11(0.87H,s), 9.16(0.13H,s), 9.40(0.87H, br), 9.82 (0.87H, br), 10.11 (0.13H, br)
12	3		HCl	F:473
14	3		2HCl	F:348
15	3	-CONH-nHex		F:384

表3 (続き)

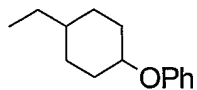
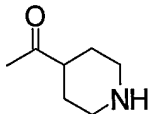
13	3		HCl	F:445; NMR1:1.14-1.27 (2H, m), 1.34-1.48 (2H, m), 1.87-2.03 (3H, m), 2.04-2.15 (2H, m), 2.98-3.20 (4H, m), 3.37-3.49 (1H, m), 3.71 (2H, d, J = 11.7 Hz), 4.22-4.33 (1H, m), 6.88-6.97 (3H, m), 7.24-7.32 (2H, m), 7.90-8.07 (2H, m), 8.21-8.30 (1H, m), 8.39 (0.13H, dd, J = 7.3, 1.0 Hz), 8.58 (0.87H, dd, J = 7.3, 1.4 Hz), 8.98 (0.13H, br), 9.12 (0.87H, s), 9.17 (0.13H, s), 9.41 (0.87H, br), 10.02 (0.87H, br), 10.32 (0.13H, br).
132	3		HCl	F:368
133	3	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OPh	HCl	F:377
134	3	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-(2-Cl-Ph)	HCl	F:411
135	3	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-(3-Cl-Ph)	HCl	F:411
136	3	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-(4-Cl-Ph)	HCl	F:411, NMR1:2.15-2.40 (4H, m), 3.30 (2H, m), 3.45 (2H, m), 3.59 (2H, m), 3.77 (1H, m), 4.45 (2H, d, J=4.4Hz), 7.07 (2H, d, J=8.8Hz), 7.40 (2H, d, J= 8.8Hz), 7.95 (1H, dd, J=7.4, 8.3Hz), 8.05 (1H, s), 8.28 (1H, dd, J=1.5, 8.3Hz), 8.56 (1H, dd, J=1.5, 7.4Hz), 9.11 (1H, s), 9.36 (1H, s), 10.45 (1H, s).
137	3	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-(4-F-Ph)	HCl	F:395
138	3	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OPh	HCl	F:391
139	3	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> O-(3-Cl-Ph)	HCl	F:425
140	3	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> O-(4-Cl-Ph)	HCl	F:425, NMR1:2.15-2.42 (6H, m), 3.17 (2H, m), 3.28 (2H, m), 3.41 (1H, m), 3.71 (2H, m), 4.10 (2H, d, J=5.9Hz), 7.00 (2H, d, J=8.8Hz), 7.35 (2H, d, J= 8.8Hz), 7.95 (1H, t, J=8.3Hz), 8.03 (1H, s), 8.28 (1H, dd, J=1.5, 8.3Hz), 8.56 (1H, dd, J=1.5, 8.3Hz), 9.11 (1H, s), 9.36 (1H, s), 10.44 (1H, s).
141	3	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> O-(4-F-Ph)	HCl	F:409
142	3	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> O-(3-F-Ph)	HCl	F:409
143	3	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> O-(3,4-F <sub>2</sub> -Ph)	HCl	F:427
144	3	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ph	HCl	F:361
145	3	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -(3-OMe-Ph)	HCl	F:391
146	3	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Ph	HCl	F:375
147	3	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> O-(2-Cl-Ph)	HCl	F:439
148	3	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> O-(3-Cl-Ph)	HCl	F:439
149	3	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> O-(4-Cl-Ph)	HCl	F:439

表 3 (続き)

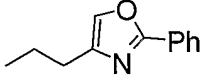
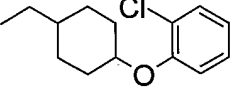
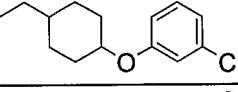
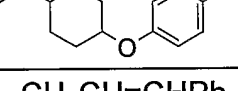
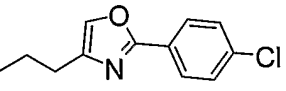
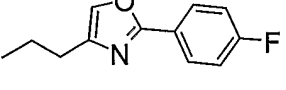
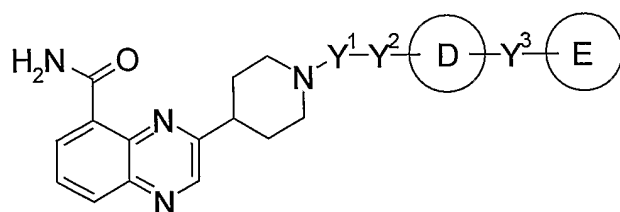
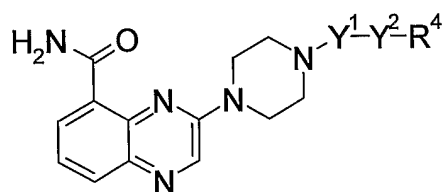
150	3	$-(\text{CH}_2)_4\text{O}-(4\text{-F-Ph})$	HCl	F:423
151	3		HCl	F:428
152	3	$-(\text{CH}_2)_2-(4\text{-F-Ph})$	HCl	F:379
153	3	$-(\text{CH}_2)_2-(4\text{-Cl-Ph})$	HCl	F:395
154	3	$-(\text{CH}_2)_3-(4\text{-F-Ph})$	HCl	F:393
155	3		HCl	F:479
156	3		HCl	F:479
157	3		HCl	F:479
158	3	$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHPh}$	HCl	F:373
159	3		HCl	F:462, NMR1:2.05-2.20 (2H, m), 2.32-2.38 (2H, m), 3.11 (2H, m), 3.20-3.56 (5H, m), 3.81 (2H, m), 7.63 (2H, d, J=8.8Hz), 7.95 (1H, t, J=8.3Hz), 7.99 (2H, d, J=8.8Hz), 8.09 (1H, s), 8.16 (1H, s), 8.28 (1H, dd, J=1.5, 8.3Hz), 8.55 (1H, dd, J=1.5, 8.3Hz), 9.11 (1H, s), 9.34 (1H, s), 9.86 (1H, s).
160	3		HCl	F:446, NMR1:2.14-2.24 (2H, m), 2.30-2.40 (2H, m), 3.08-3.15 (2H, m), 3.20-3.30 (2H, m), 3.41-3.50 (2H, m), 3.80 (2H, d, J=11.2Hz), 7.40 (2H, t, J=8.8Hz), 7.95 (1H, dd, J=7.3&8.3Hz), 7.99 (2H, dd, J=5.9&8.8Hz), 8.06 (1H, s), 8.14 (1H, s), 8.28 (1H, dd, J=1.4&8.3Hz), 8.56 (1H, dd, J=1.4&7.3Hz), 9.12 (1H, s), 9.34 (1H, s), 10.21 (1H, s).
161	3	$-(\text{CH}_2)_3\text{O}-(3,4\text{-Cl}_2\text{-Ph})$	HCl	F:459
162	3	$-(\text{CH}_2)_2-(4\text{-Me-Ph})$	HCl	F:375
163	3	$-(\text{CH}_2)_2-(4\text{-Br-Ph})$	HCl	F:439
164	3	$-(\text{CH}_2)_2-(4\text{-NO}_2\text{-Ph})$	HCl	F:406
165	3	$-(\text{CH}_2)_2-(3,4\text{-(OMe)}_2\text{-Ph})$	HCl	F:421
166	3	$-(\text{CH}_2)_3\text{O}-(4\text{-Br-Ph})$	HCl	F:469
167	3	$-(\text{CH}_2)_3\text{O}-(4\text{-CN-Ph})$	HCl	F:416
168	3	$-(\text{CH}_2)_3\text{O}-(4\text{-OMe-Ph})$	HCl	F:421
169	3	$-(\text{CH}_2)_3\text{O}-(4\text{-SMe-Ph})$	HCl	F:437
170	3	$-(\text{CH}_2)_3\text{O}-(4\text{-I-Ph})$	HCl	F:517
171	3	$-(\text{CH}_2)_3\text{O}-(4\text{-CHO-Ph})$	HCl	F:419

表 4



Ex	Syn	$-Y^1-Y^2-D-Y^3-E$	Sal	Dat
172	3		HCl	F:458
173	3			F:490
174	3			F:462

表 5



Ex	Syn	$-Y^1-Y^2-R^4$	Sal	Dat
5	5	-Boc		F:358; NMR2:1.51 (9H, s), 3.66-3.71 (4H, m), 3.73-3.79 (4H, m), 6.04(1H, s), 7.55 (1H, t, J=7.8Hz), 8.03 (1H, dd, J=1.5, 7.8Hz), 8.68 (1H, s), 8.71 (1H, dd, J=1.5, 7.8Hz), 10.06(1H, s).
16	2	-H	2HCl	F:258; NMR1: 3.26-3.34 (4H, m), 3.98-4.04 (4H, m), 7.55 (1H, t, J=7.8Hz), 7.80 (1H, s), 8.04 (1H, dd, J=1.5, 7.8 Hz), 8.36 (1H, dd, J=1.5, 7.8Hz), 8.98 (1H, s), 9.19 (1H, s), 9.46 (2H, s).
17	5	-Me		ES:272
18	5	-CO <sub>2</sub> Et		ES:330
19	3	-nHex	HCl	F:342
20	5	-(2-MeO-Ph)		F:364
21	5	-Ph		ES:334

表 5 (続き)

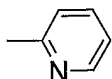
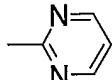
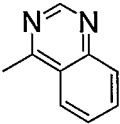
22	5			F:335
23	5			ES:336
24	5			ES:386
25	5	-cHex		F:340
26	5	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe		ES:316
27	3	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> OPh	2HCl	F:406
28	3	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> O-(2-Cl-Ph)	HCl	F:426
29	3	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -N(Boc)-Ph		F:490
30	3	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -N(Me)-Ph		F:405; NMR1: 1.66-1.75 (2H, m), 2.38 (2H, d, J=9.9Hz), 2.52-2.57 (4H, m), 2.88 (3H, s), 3.38 (2H, d, J=7.3Hz), 3.75-3.80 (4H, m), 6.59 (1H, t, J=7.3 Hz), 6.72 (2H, t, J=8.3Hz), 7.13-7.18 (2H, m), 7.49 (1H, t, J=7.8Hz), 7.78 (1H, s), 8.00 (1H, dd, J=1.5, 7.8Hz), 8.38 (1H, dd, J=1.5, 7.8Hz), 8.95 (1H, s), 9.53 (1H, s).
31	2	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -NH-Ph	2HCl	F:319
32	3	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-(4-F-Ph)	HCl	F:396
33	3	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> O-(4-F-Ph)	HCl	F:410
34	3	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> O-(4-F-Ph)	HCl	F:424
35	3	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> O-(4-F-Ph)	HCl	F:438
36	3	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> O-(2-F-Ph)	HCl	F:410
37	3	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> O-(3-F-Ph)	HCl	F:410
38	3	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> O-(2,4-F <sub>2</sub> -Ph)	HCl	F:428
39	3	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> O-(2,4-F <sub>2</sub> -Ph)	HCl	F:442
40	3	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> O-(4-Cl-Ph)	HCl	F:426
41	3	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> O-(2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)	HCl	F:460
42	3	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -(4-Me-Ph)	HCl	F:390
43	3	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -(4-MeO-Ph)	HCl	F:392
175	3	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-Ph	HCl	F:378
176	3	-CH <sub>2</sub> CH=CHPh	HCl	F:374
177	3	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -(4-MeO-Ph)	HCl	F:406
178	3	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> O-(2-Me-Ph)	HCl	F:406

表5 (続き)

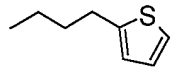
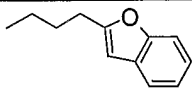

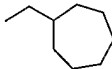
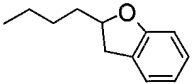
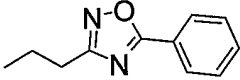
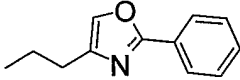
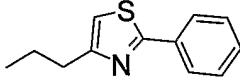
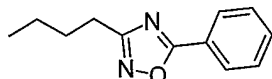
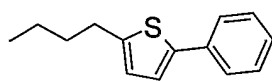
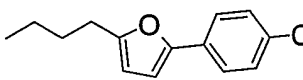
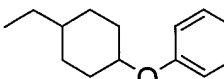
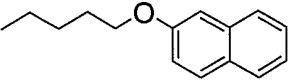
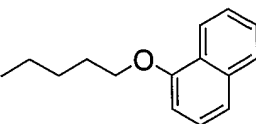
179	3		HCl	F:382
180	3		HCl	F:416
181	3	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> O-(3,4-F <sub>2</sub> -Ph)	HCl	F:428
182	3	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> O-(2-F-Ph)	HCl	F:424
183	3	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> O-(3-F-Ph)	HCl	F:424
184	3		HCl	F:340
185	3		HCl	F:368
186	3	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -Ph	HCl	F:362
187	3	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Ph	HCl	F:376
188	3		HCl	F:418
189	3		HCl	FN:429
190	3		HCl	FN:428
191	3		HCl	FN:444
192	3		HCl	F:444
193	3		HCl	F:458
194	3		HCl	F:476
195	3		HCl	F:446
196	3	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> O-(2-Br-Ph)	HCl	F:470
197	3		HCl	F:456
198	3		HCl	F:456
199	3	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> O-(2-Ph-Ph)	HCl	F:482



表 5 (続き)

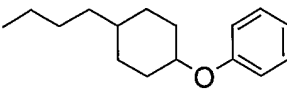
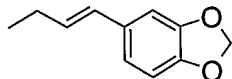
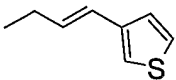
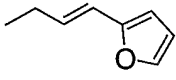
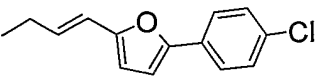
200	3	$-(\text{CH}_2)_4\text{O}-(3\text{-Ph-Ph})$	HCl	F:482
201	3	$-\text{CH}_2-(4\text{-Br-Ph})$	HCl	F:426
202	3	$-\text{CH}_2-(4\text{-Cl-Ph})$	HCl	F:382
203	3	$-\text{CH}_2-(4\text{-OMe-Ph})$	HCl	F:378
204	3	$-\text{CH}_2-(3,4\text{-Cl}_2\text{-Ph})$	HCl	F:416
205	3	$-\text{CH}_2-(4\text{-F-Ph})$	HCl	F:366
206	3	$-\text{CH}_2-(4\text{-CF}_3\text{-Ph})$	HCl	F:416
207	3	$-(\text{CH}_2)_3\text{O}-(2,3\text{-F}_2\text{-Ph})$	HCl	F:428
208	3	$-(\text{CH}_2)_3\text{O}-(3,5\text{-F}_2\text{-Ph})$	HCl	F:428
209	3	$-(\text{CH}_2)_3\text{O}-(2\text{-NO}_2\text{-Ph})$	HCl	F:437
210	3	$-(\text{CH}_2)_3\text{O}-(3\text{-Br-Ph})$	HCl	F:470
211	3	$-(\text{CH}_2)_3\text{O}-(3\text{-I-Ph})$	HCl	F:518
212	3	$-(\text{CH}_2)_3\text{O}-(3\text{-CF}_3\text{-Ph})$	HCl	F:460
213	3	$-(\text{CH}_2)_6\text{O-Ph}$	HCl	F:434
214	3	$-(\text{CH}_2)_2\text{-cHex}$	HCl	F:368
215	3	$-(\text{CH}_2)_4\text{-Ph}$	HCl	F:390
216	3	$-(\text{CH}_2)_6\text{O}-(4\text{-F-Ph})$	HCl	F:452
217	3		HCl	F:474
218	3	$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(2\text{-F-Ph})$	HCl	F:392
219	3	$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(3\text{-F-Ph})$	HCl	F:392
220	3	$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(4\text{-F-Ph})$	HCl	F:392
221	3	$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(4\text{-Cl-Ph})$	HCl	F:408
222	3	$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(4\text{-Br-Ph})$	HCl	F:452
223	3	$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(4\text{-OMe-Ph})$	HCl	F:404
224	3	$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(4\text{-Me-Ph})$	HCl	F:388
225	3	$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(4\text{-NMe}_2\text{-Ph})$	2HCl	F:417
226	3	$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(4\text{-CN-Ph})$	HCl	F:399
227	3		HCl	F:418
228	3		HCl	F:380
229	3		HCl	F:364
230	3		HCl	F:474

表 5 (続き)

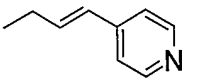
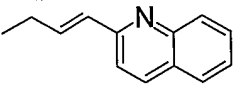
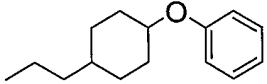
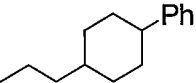
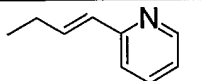
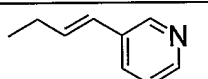
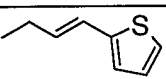
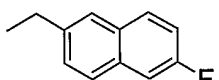
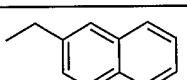
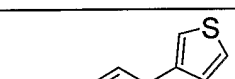
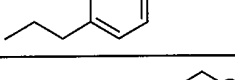
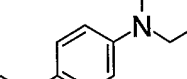
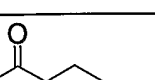
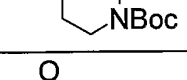
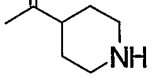
231	3		3HCl	F:375
232	3		2HCl	F:425
233	3		HCl	F:460
234	3		2HCl	F:444
235	3			F:375
236	3			F:375
237	3			F:380
238	3		2HCl	F:416
239	3		2HCl	F:398
240	3		HCl	F:444
241	3		2HCl	F:447
242	3			F:469
243	2		HCl	F:369
244	3			F:470
245	2		HCl	F:370
246	3	-SO <sub>2</sub> -(4-Me-Ph)		F:380

表5 (続き)

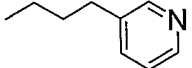
247	3		2OX	F:377
248	3	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -(4-F-Ph)	HCl	F:380, NMR1:9.14 (1H, br s), 9.02 (1H, s), 8.35-8.40 (1H, dd, J = 7.8, 2.0 Hz), 8.03-8.07 (1H, dd, J = 8.3, 1.4 Hz), 7.84 (1H, br s), 7.55-7.60 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.32-7.37 (2H, m), 7.16-7.23 (2H, m), 4.56-4.67 (2H, d, J = 14.2 Hz), 3.69-3.77 (2H, d, J = 12.2 Hz), 3.55-3.65 (2H, t, J = 12.2 Hz), 3.36-3.42 (2H, m), 3.20-3.30 (2H, m), 3.08-3.12 (2H, m)
249	3	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -(2-Cl-Ph)	HCl	F:396
250	3	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -(4-Cl-Ph)	HCl	F:396, NMR1:9.14 (1H, br s), 9.02 (1H, s), 8.35-8.34 (1H, dd, J = 7.3, 1.5 Hz), 8.03-8.07 (1H, dd, J = 7.8, 1.4 Hz), 7.82 (1H, br s), 7.54-7.60 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.40-7.45 (2H, m), 7.32-7.36 (2H, m), 4.56-4.66 (2H, d, J = 13.7 Hz), 3.69-3.77 (2H, d, J = 12.7 Hz), 3.55-3.65 (2H, t, J = 12.7 Hz), 3.36-3.42 (2H, m), 3.20-3.30 (2H, m), 3.08-3.15 (2H, m)
251	3	-Bn	HCl	F:348
252	3	-CH <sub>2</sub> -(2-Cl-Ph)	HCl	F:382
253	3	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -(3-Cl-Ph)	HCl	F:396
254	3	-Et	HCl	F:386
255	3	-CH <sub>2</sub> -(3-Cl-Ph)		F:382
256	3	-CH <sub>2</sub> -(4-Me-Ph)	HCl	F:362
257	3	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NHCO-(4-Cl-Ph)	HCl	F:439
258	3	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	2HCl	F:301
259	3	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NHCO-(2-Cl-Ph)	HCl	F:439
260	3	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NHCO-(3-Cl-Ph)	HCl	F:439
261	3	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -NH-Boc		F:415
262	3	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NHCO-Ph	HCl	F:405
263	3	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -NH <sub>2</sub>	2HCl	F:315
264	3	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -NHCO-(4-Cl-Ph)	HCl	F:453
265	3	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -NHCO-(3-Cl-Ph)	HCl	F:453
266	3	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -NHCO-(2-Cl-Ph)	HCl	F:453
267	3	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -NHCO-(4-F-Ph)	HCl	F:437
268	3	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -NHCO-Ph	HCl	F:419
269	3	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> Et		F:358
270	3	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH-Boc		F:401

表 5 (続き)

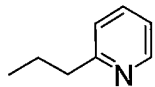
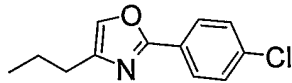
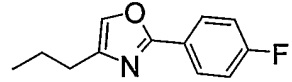
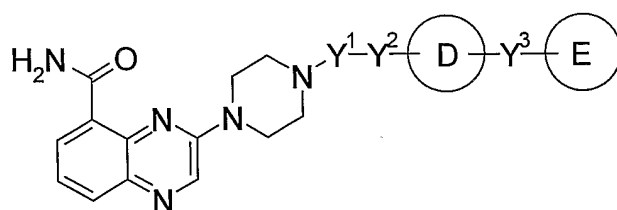
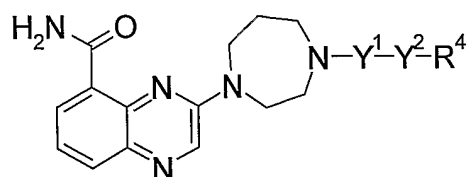
271	3	$-(\text{CH}_2)_2\text{-NHCO-(4-F-Ph)}$	2HCl	F:423
272	3	$-(\text{CH}_2)_3\text{-}(4\text{-F-Ph)}$		F:394
273	3	$-(\text{CH}_2)_2\text{-CONH-(4-Cl-Ph)}$	HCl	F:439
274	3	$-(\text{CH}_2)_2\text{-CONH-(3-Cl-Ph)}$	HCl	F:439
275	3	$-(\text{CH}_2)_2\text{-CONH-(2-Cl-Ph)}$	HCl	F:439
276	3	$-(\text{CH}_2)_2\text{-NHCO-(4-CN-Ph)}$	HCl	F:430
277	3	$-(\text{CH}_2)_2\text{-}(4\text{-NO}_2\text{-Ph)}$	HCl	F:407, NMR1:9.14 (1H, br s), 9.02 (1H, s), 8.36-8.38 (1H, dd, J = 7.4, 1.5 Hz), 8.24-8.26 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.04-8.08 (1H, dd, J = 8.9, 1.7 Hz), 7.83 (1H, br s), 7.6-7.62 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.58-7.60 (1H, t, J = 7.6Hz), 4.58-4.68 (2H, d, J = 14.0 Hz), 3.70-3.80 (2H, m), 3.58-3.68 (2H, m), 3.42-3.50 (2H, m), 3.35-3.40 (2H, m), 3.25-3.33 (2H, m)
278	3	$-(\text{CH}_2)_2\text{-}(3,4\text{-(MeO)}_2\text{-Ph)}$	2HCl	F:422
279	3	$-(\text{CH}_2)_3\text{-CONH-(2-Cl-Ph)}$	HCl	F:453
280	3	$-(\text{CH}_2)_2\text{-}(4\text{-Br-Ph)}$	HCl	F:440
281	3	$-(\text{CH}_2)_2\text{-}(4\text{-Me-Ph)}$	HCl	F:376
282	3		HCl	F:363
283	3	$-(\text{CH}_2)_2\text{-}(4\text{-CF}_3\text{-Ph)}$	HCl	F:430
284	3	$-(\text{CH}_2)_2\text{-}(4\text{-NMe}_2\text{-Ph)}$	HCl	F:405
285	3	$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH-(4-CF}_3\text{-Ph)}$	HCl	F:442
286	3		HCl	F:462
287	3		HCl	F:446
288	3	$-(\text{CH}_2)_2\text{-}(3,4\text{-Cl}_2\text{-Ph)}$	HCl	F:430
289	3	$-(\text{CH}_2)_2\text{-}(2,4\text{-Cl}_2\text{-Ph)}$	HCl	F:430

表 6



Ex	Syn	-Y <sup>1</sup> -Y <sup>2</sup> -D-Y <sup>3</sup> -E	Sal	Dat
290	3		HCl	F:459
291	3		HCl	F:491
292	3		HCl	F:463
293	3			F:499
294	3			F:499
295	3		HCl	F:492
296	3		HCl	F:464
297	3		HCl	F:460
298	3		HCl	F:480
299	3		HCl	F:480
300	3			F:480

表 7



Ex	Syn	$-Y^1-Y^2-R^4$	Sal	Dat
44	5	-Boc		F:372
45	2	-H		F:271
46	5	-Me		ES:286
47	3	-nHex		F:356
48	3	$-(CH_2)_3O-(2-Cl-Ph)$		F:440
49	3	$-(CH_2)_4O-Ph$	2HCl	F:420; NMR1:1.70-1.80 (2H, m), 1.82-1.97 (2H, m), 2.04 (1H, m), 2.55 (1H, m), 3.12-3.28 (3H, m), 3.34 (1H, m), 3.57 (1H, m), 3.65 (1H, m), 3.77-3.96 (2H, m), 3.98 (2H, t, J=5.8Hz), 4.09 (1H, m), 4.38 (1H, m), 6.89-6.95 (2H, m), 7.20-7.36 (3H, m), 7.50 (1H, t, J=7.3Hz), 7.76 (1H, s), 8.02 (1H, d, J=7.3Hz), 8.40 (1H, d, J=7.3Hz), 8.88 (1H, s), 9.58 (1H, s), 11.24 (1H, s).
50	3	$-(CH_2)_3-(4-MeO-Ph)$	HCl	F:420
51	3	$-CH_2CH=CH-Ph$	2HCl	F:388
52	3	$-(CH_2)_3-(4-Me-Ph)$	HCl	F:404
53	3	$-(CH_2)_3$	2HCl	F:396
54	3	$-(CH_2)_3-(4-Cl-Ph)$	HCl	F:424
55	3	$-(CH_2)_2-(4-MeO-Ph)$	HCl	F:406
56	3	$-(CH_2)_3O-(4-Cl-Ph)$	2HCl	F:440
57	3	$-(CH_2)_2O-Ph$	HCl	F:392
58	3	$-(CH_2)_3O-(2,4-Cl_2-Ph)$	2HCl	F:474
59	3	$-(CH_2)_2$	2HCl	F:443
60	3	$-(CH_2)_3O-(2-F-Ph)$	HCl	F:424
61	3	$-(CH_2)_3O-(3-F-Ph)$	HCl	F:424
62	3	$-(CH_2)_2$	HCl	F:444
63	3	$-(CH_2)_3$	HCl	F:430
64	3	$-(CH_2)_2O-(4-F-Ph)$	HCl	F:410

表 7 (続き)

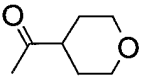
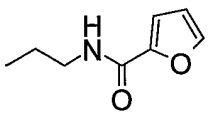
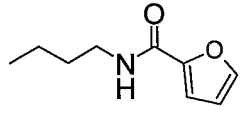
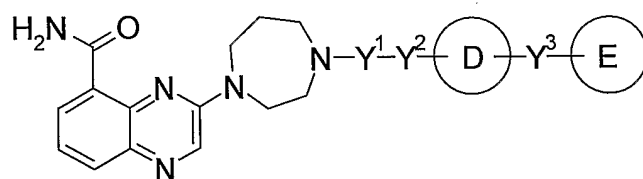
65	3	$-(\text{CH}_2)_3\text{O}-(4\text{-F-Ph})$	HCl	F:424
66	3	$-(\text{CH}_2)_4\text{O}-(4\text{-F-Ph})$	HCl	F:438
67	3	$-(\text{CH}_2)_3\text{O}-(2,4\text{-F}_2\text{-Ph})$	HCl	F:442
68	3	$-(\text{CH}_2)_4\text{O}-(2,4\text{-F}_2\text{-Ph})$	HCl	F:456
69	3	$-(\text{CH}_2)_4\text{O}-(2\text{-F-Ph})$	HCl	F:438
301	3		HCl	F:384
302	3	$-(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{Me})\text{-Ph}$	2HCl	F:419
303	3	$-(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$	3HCl	F:315
304	3	$-(\text{CH}_2)_2\text{-NHCO}-(2\text{-F-Ph})$	HCl	F:437
305	3		HCl	F:409
306	3	$-(\text{CH}_2)_3\text{-CO}_2\text{Et}$	HCl	F:386
307	3	$-(\text{CH}_2)_3\text{-NH}_2$	3HCl	F:329
308	3	$-(\text{CH}_2)_3\text{-CO}_2\text{H}$		F:358
309	3	$-(\text{CH}_2)_3\text{-NHCO}-(2\text{-F-Ph})$	HCl	F:451
310	3		HCl	F:423
311	3	$-(\text{CH}_2)_3\text{-NHCO}-(2\text{-Cl-Ph})$	2HCl	F:467
312	3	$-(\text{CH}_2)_3\text{-NHCO}-(3\text{-F-Ph})$	2HCl	F:467
313	3	$-(\text{CH}_2)_3\text{-NHCO}-(4\text{-F-Ph})$	HCl	F:467
314	3	$-(\text{CH}_2)_2\text{-CO}_2\text{Et}$	2HCl	F:372
315	3	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_3\text{-OPh}$	HCl	F:434
316	3	$-(\text{CH}_2)_3\text{-CONH-Ph}$	2HCl	F:447
317	3	$-(\text{CH}_2)_2\text{-CONH}-(4\text{-Cl-Ph})$	2HCl	F:453
318	3	$-(\text{CH}_2)_2\text{-CONH}-(3\text{-Cl-Ph})$	HCl	F:453
319	3	$-(\text{CH}_2)_2\text{-CONH}-(2\text{-Cl-Ph})$	HCl	F:453
320	3	$-(\text{CH}_2)_2\text{-(4-Me-Ph)}$	2HCl	F:390
321	3	$-(\text{CH}_2)_2\text{-(4-NO}_2\text{-Ph)}$	HCl	F:421
322	3	$-(\text{CH}_2)_2\text{-(3,4-(MeO)}_2\text{-Ph)}$	2HCl	F:436
323	3	$-(\text{CH}_2)_2\text{-(4-Br-Ph)}$	2HCl	F:454

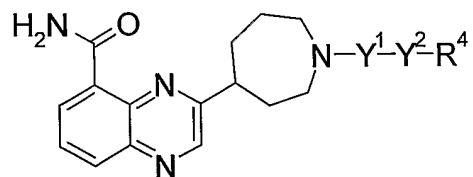
表 8



Ex	Syn	-Y <sup>1</sup> -Y <sup>2</sup> -D-Y <sup>3</sup> -E	Sal	Dat
324	3		HCl	F:460, NMR1:1.11-1.24 (2H, m), 1.30-1.47 (2H, m), 1.56-1.73 (1H, m), 1.80-2.02 (3H, m), 2.03-2.12 (1H, m), 2.19-2.30 (1H, m), 2.56-2.71 (1H, m), 2.98-3.09 (2H, m), 3.13-3.27 (1H, m), 3.28-3.40 (1H, m), 3.56-3.97 (4H, m), 4.06-4.20 (1H, m), 4.21-4.30 (1H, m), 4.31-4.43 (1H, m), 6.87-6.97 (3H, m), 7.22-7.31 (2H, m), 7.51 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.78 (1H, br s), 8.04 (1H, dd, J = 8.3, 1.5 Hz), 8.38-8.44(1H, m), 8.89 (1H, s), 9.57 (1H, br s), 10.56 (1H, br s)
325	3		2HCl	F:488
326	3		2HCl	F:446
327	3		HCl	F:474
328	3		2HCl	F:478
329	3		2HCl	F:494
330	3		2HCl	F:494
331	3		2HCl	F:494
332	3		2HCl	F:508
333	3		2HCl	F:508

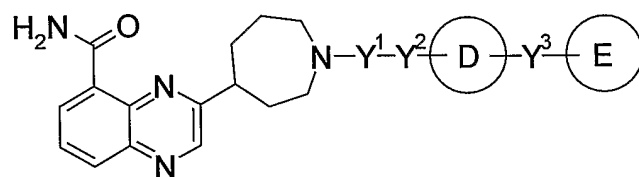


表 9



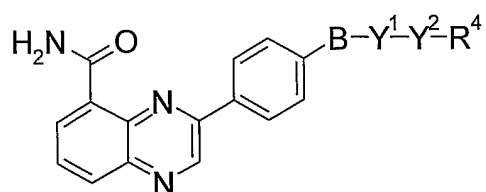
Ex	Syn	$-Y^1-Y^2-R^4$	Sal	Dat
334	2	$-H$	HCl	F:271
335	3	$-(CH_2)_4O-Ph$	OX	F:419
336	3	$-(CH_2)_3O-(4-Cl-Ph)$		F:439
337	3	$-(CH_2)_3O-(3-F-Ph)$	OX	F:423
338	3	$-(CH_2)_2O-(4-Cl-Ph)$	OX	F:425
339	3	$-(CH_2)_2-(4-F-Ph)$	OX	F:393
340	3	$-(CH_2)_3O-(4-F-Ph)$	OX	F:423
341	3	$-(CH_2)_2-(4-NO_2-Ph)$	HCl	F:420
342	3	$-CH_2-(4-Cl-Ph)$	OX	F:395
343	3	$-(CH_2)_4O-(4-Cl-Ph)$	OX	F:453
344	3	$-(CH_2)_3-(4-F-Ph)$	OX	F:407
345	3		OX	F:455
346	1	$-Boc$		F:371

表 10



Ex	Syn	$-Y^1-Y^2-D-Y^3-E$	Sal	Dat
347	3		2HCl	F:493

表 1 1



Ex	Syn	-B-Y <sup>1</sup> -Y <sup>2</sup> -R <sup>4</sup>	Sal	Dat
70	1	-NEt <sub>2</sub>		F:321
71	1			F:333
72	1			F:335
73	1			F:434
74	2		HCl	F:334; NMR1:3.23-3.27 (2H, m), 3.58-3.63 (2H, m), 7.23 (2H, d, J=9.1 Hz), 7.87 (1H, t, J=7.6Hz), 7.07 (1H, s), 8.21 (2H, d, J=9.1Hz), 8.24 (1H, dd, J=1.6, 7.6Hz), 8.50 (1H, dd, J=1.6, 7.6Hz), 9.34 (2H, s), 9.54 (1H, s), 9.63 (1H, s).
75	3		1.5HCl	F:418
76	3		HCl	F:502
77	3			F:482
78	1			F:448
79	2			F:348
80	3			F:432
81	3			F:516
82	3			F:496

表 1 1 (続き)

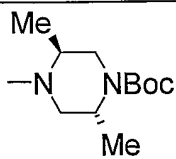
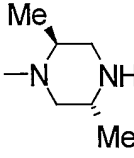
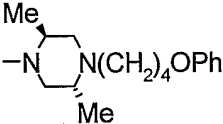
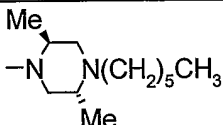
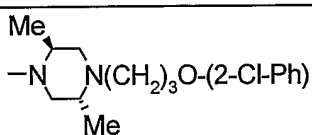
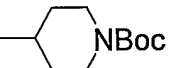
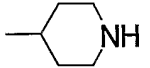
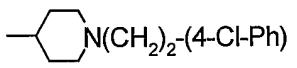
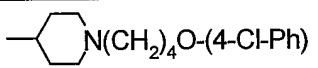
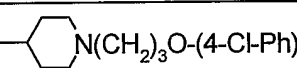
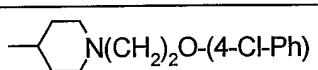
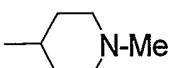
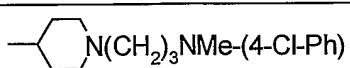
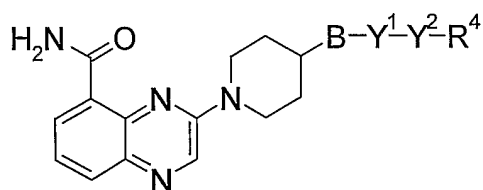
348	1			F:462
349	2		HCl	F:362
350	3		2HCl	F:510
351	3		HCl	F:446
352	3		2HCl	F:530
353	1			F:448
354	2		HCl	F:333
355	3		HCl	F:471
356	3		HCl	F:515
357	3		HCl	F:501
358	3		HCl	F:487
359	3		HCl	F:347
360	3		2HCl	F:480

表 1 2



Ex	Syn	-B-Y <sup>1</sup> -Y <sup>2</sup> -R <sup>4</sup>	Sal	Dat
103	5	-H		F:257
105	5			F:389
107	5	-Bn		F:347
108	5	-CONH <sub>2</sub>		F:300
109	5			F:326
125	5		2HCl	F:373
361	5	-CO-(4-MeO-Ph)		F:391
362	5	-CO-(4-Cl-Ph)		F:395
363	5	-NHCotBu		F:372
364	5	-NH <sub>2</sub>	2HCl	F:272
365	5	-CO <sub>2</sub> Et	HCl	F:329
366	5	-CO <sub>2</sub> H		F:301
367	5	-OH		F:273
368	5	-CONHCH <sub>2</sub> Ph		F:390
369	5	-CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CH <sub>3</sub>		F:384
370	5	-NHCOOCH <sub>2</sub> Ph		F:406
371	5	-NHCOOEt	HCl	F:344
372	5	-NHCOCH <sub>2</sub> Ph		F:390
373	5	-NHCO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>		F:356
374	5	-CONHPh		F:376
375	5	-NHCOPh		F:376
376	5	-NHCONHPh		F:405
377	5	-NHCONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CH <sub>3</sub>		F:399
378	5	-CO-(4-Me-Ph)		F:375
379	5	-OCONHPh		F:392
380	5	-NHCONHPh	HCl	F:391

表 1 2 (続き)

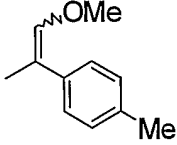
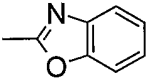
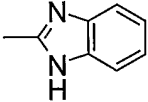
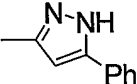
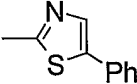
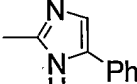
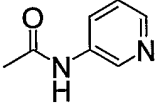
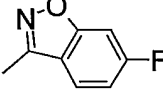
381	5	-COO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Ph	HCl	F:419
382	5	-COO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OPh		F:421
383	5	-OCONHCH <sub>2</sub> Ph	HCl	F:406
384	5	-CO-(4-F-Ph)		F:379
385	5	-CO-Ph		F:361
386	5	-CO-(3-Cl-Ph)		F:395
387	5		HCl	F:404
388	5		HCl	F:374
389	5		HCl	F:373
390	5		2HCl	F:399
391	5		HCl	F:416
392	5			F:399
393	5	-CO-(3,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)		F:429
394	5	-CO-(4-CF <sub>3</sub> -Ph)		F:429
395	5	-CONH-(2-MeO-Ph)		F:406
396	5	-CONH-(3-MeO-Ph)		F:406
397	5	-CONH-(4-MeO-Ph)		F:406
398	5			F:377
399	5			F:392
400	5	-CON(Me)Ph	HCl	F:390
401	5	-CONH-(4-CF <sub>3</sub> -Ph)	HCl	F:444
402	5	-OPh	HCl	F:349
403	5	-CONHBn		F:424

表 1 2 (続き)

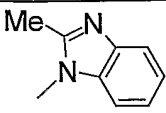
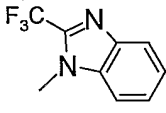
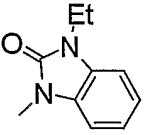
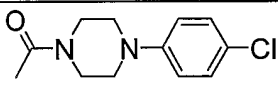
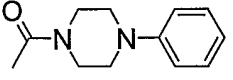
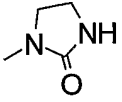
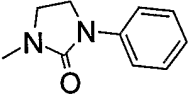
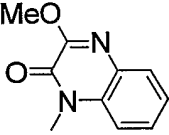
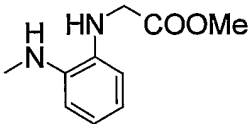
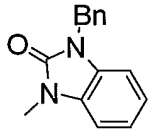
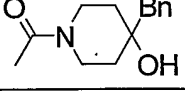
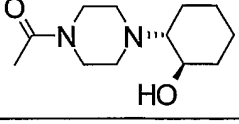
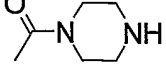
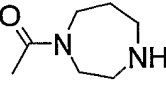
404	5		2HCl	F:387
405	5		HCl	F:441
406	5		HCl	F:417
407	5			F:479
408	5			F:445
409	5	-CONH-(2-Cl-5-Me-Ph)		F:424
410	5			F:341
411	5			F:417
412	5			F:431
413	5		HCl	F:435
414	5		HCl	F:479
415	5		HCl	F:474
416	5		HCl	F:467
417	5		2HCl	F:369
418	5		2HCl	F:383
419	5	-CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	2HCl	F:343

表 1 2 (続き)

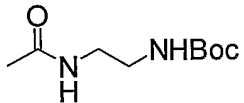
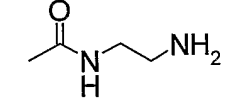
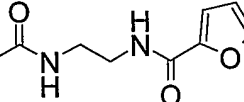
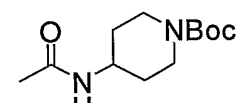
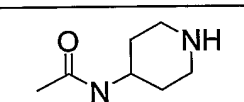
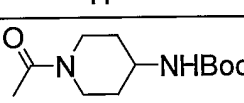
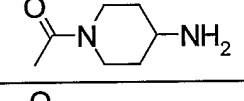
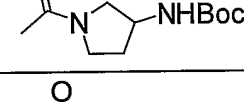
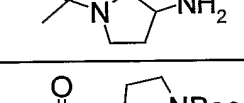
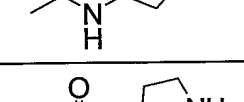
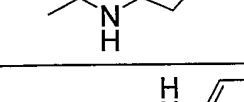
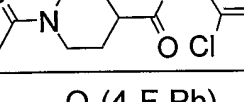
420	5	-CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHCO(2-F-Ph)		F:465
421	5			F:443
422	2			F:343
423	3			F:437
424	5			F:483
425	2		2HCl	F:383
426	5			F:483
427	2		HCl	F:383
428	5			F:469
429	2		HCl	F:369
430	5			
431	2		2HCl	F:369
432	5			F:521
433	5	-O-(4-F-Ph)	HCl	F:367
434	5	-O-(4-Cl-Ph)	HCl	F:383
435	5	-O-(3-Cl-Ph)	HCl	F:383
436	5	-O-(2-Cl-Ph)	HCl	F:383

表 1 2 (続き)

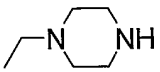
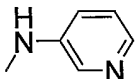
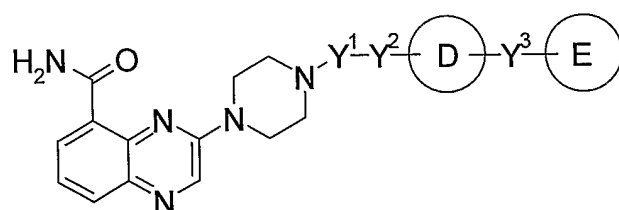
437	5		3HCl	F:355
438	5	-NHPh		F:348
439	5	-N(Me)Ph		F:362
440	5	-NH-(2-F-Ph)		F:366
441	5	-NH-(4-Cl-Ph)		F:382
442	5	-NH-(3-Cl-Ph)		F:382
443	5	-NH-(2-Cl-Ph)		EI:381
444	5			F:349



表 1 3



Ex	Syn	-Y <sup>1</sup> -Y <sup>2</sup> -D-Y <sup>3</sup> -E	Sal	Dat
445	5		HCl	ES:473
446	5			F:491
447	5			F:473
448	5			F:578
449	5			F:567
450	5		HCl	F:491
451	5		HCl	F:445
452	5		HCl	F:463
453	5		HCl	F:449
454	5		HCl	F:467



表 1 3 (続き)

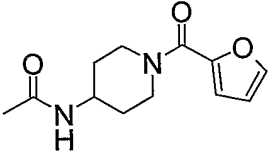
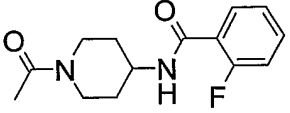
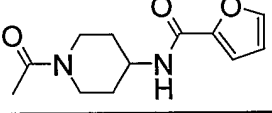
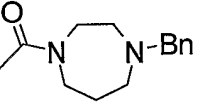
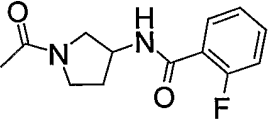
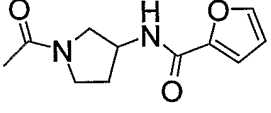
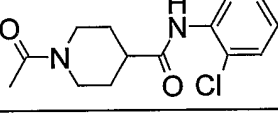
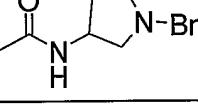
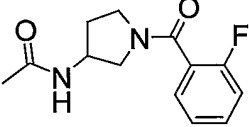
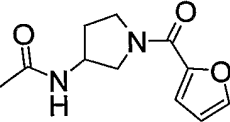
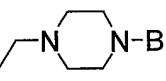
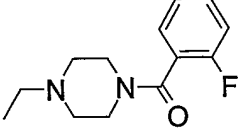
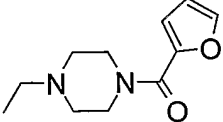
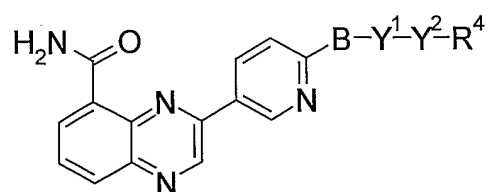
467	5		HCl	F:477
468	5		HCl	F:505
469	5		HCl	F:477
470	5		HCl	F:473
471	5		HCl	F:491
472	5		HCl	F:463
473	5			
474	5		HCl	F:459
475	5		HCl	FN:490
476	5		HCl	F:463
477	5		3HCl	F:445
478	5		HCl	F:477
479	5		HCl	F:449

表 1 4



Ex	Syn	$-\text{B}-\text{Y}^1-\text{Y}^2-\text{R}^4$	Sal	Dat
122	1	-Cl		EI:284
123	6	$-\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{Ph}$		F:384
126	6	$-\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{OPh}$	HCl	F:386
127	6	$-\text{N}$ (piperazine ring) N-Boc		FN:434(M)
128	2	$-\text{N}$ (piperazine ring) NH	HCl	F:335
129	3	$-\text{N}$ (piperazine ring) N-nHex		F:419
130	3	$-\text{N}$ (piperazine ring) $\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{O}$ -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -Cl		F:503
131	3	$-\text{N}$ (piperazine ring) $\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{OPh}$		F:483
480	6	$-\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{Ph}$	HCl	F:370
481	6	$-\text{NMe}(\text{CH}_2)_2\text{Ph}$		F:384
482	6	$-\text{NH}(\text{CH}_2)_2$ -Indole		F:406
483	6	$-\text{N}$ (piperazine ring) Bn		F:424
484	6	$-\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{N}$ (piperazine ring)		F:377
485	6	$-\text{NH}(\text{CH}_2)_4\text{Ph}$		F:398
486	6	$-\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{Me})\text{CH}_2\text{Ph}$		F:413
487	6	$-\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{NEt}_2$		F:365
488	6	$-\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{Et})-(3\text{-Me-Ph})$		F:427
489	6	$-\text{NHCH}_2-(4\text{-Cl-Ph})$		F:390
490	6	$-\text{N}$ (piperazine ring) COOEt		F:406
491	6	$-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OPh}$		F:387

表 1 4 (続き)

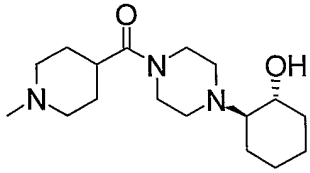
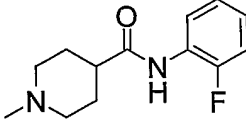
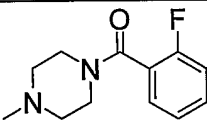
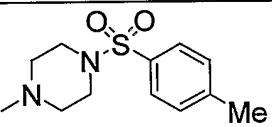
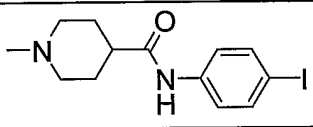

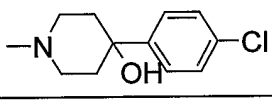
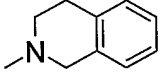
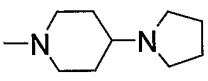
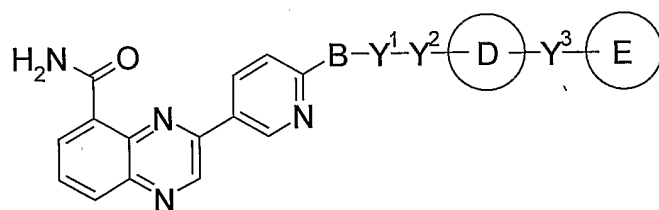
492	6		2HCl	F:544
493	6			F:471
494	6			F:457
495	6			F:489
496	6			F:579
497	6		HCl	F:317
498	6		HCl	F:460
499	6		HCl	F:382
500	6		2HCl	F:403

表 1 5




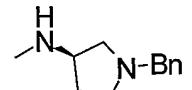
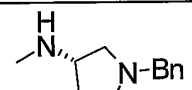
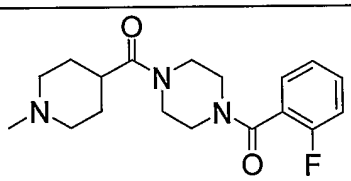
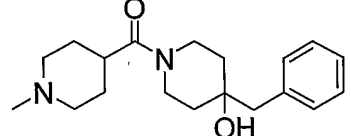
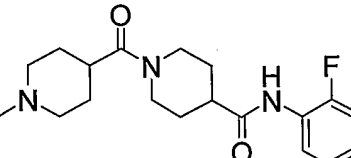
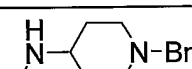
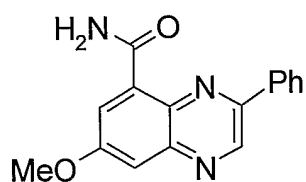
Ex	Syn	-B-Y <sup>1</sup> -Y <sup>2</sup> -D-Y <sup>3</sup> -E	Sal	Dat
501	6	-NMeCH <sub>2</sub> -  -OPh		F:468
502	6			F:425
503	6			F:425
504	6			F:568
505	6		HCl	F:551
506	6			F:581
507	6			F:439

表 1 6



Ex	Syn	Dat
508	1	F: 280

表 1 7



Ex	Syn	R <sup>2</sup>	Sal	Dat
4	4	-Cl		EI:207; NMR1: 7.94 (1H, s), 7.98 (1H, t, J=7.4Hz), 8.28 (1H, dd, J=1.5, 7.4Hz), 8.35 (1H, dd, J=1.5, 7.4Hz), 8.47 (1H, s), 9.11 (1H, s).
83	1			F:357
84	2		2HCl	F:257
85	3		HCl	F:341
86	3		HCl	F:425
87	3		HCl	F:405
88	1	-cHex		F:256
89	1			EI:342
90	2		HCl	F:243
91	3		HCl	F:391
92	3		Fu	F:327
93	3		HCl	F:431
94	1	-Ph		F:250
95	1			F:256
96	1		HCl	EI:250

表 1 7 (続き)

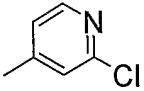
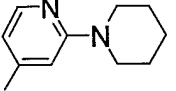
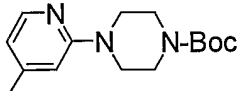
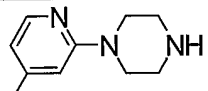
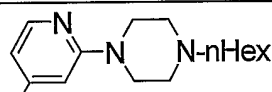


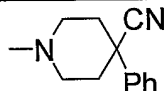
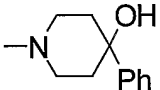
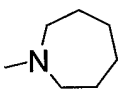
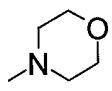
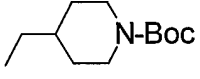
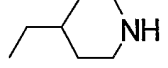
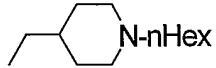
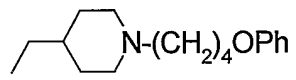
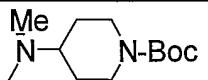
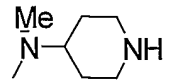
97	1			FN:284(M)
6	6			F:334
98	6			
99	2		2HCl	F:335
100	3		2HCl	F:419
101	5			F:240
102	5			F:243
104	5			F:358
106	5			F:349
110	5			F:271
111	5			F:259
112	1			F:372
113	2		HCl	F:271
114	3			F:355
115	3			F:419
116	5			F:386
117	2		2HCl	F:286



表 17 (続き)

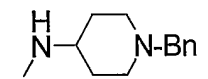
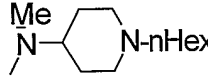
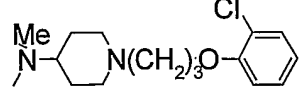
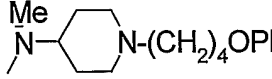
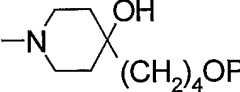
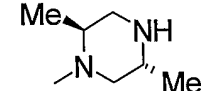
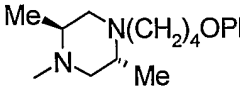
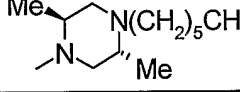
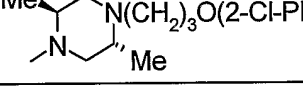
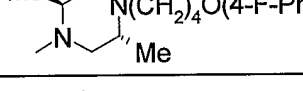
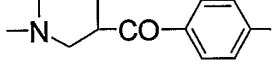
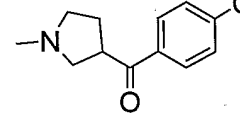
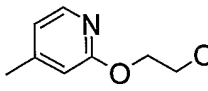
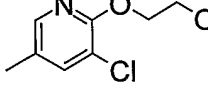
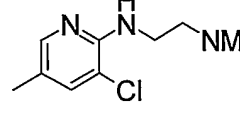
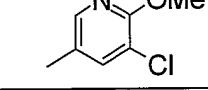
118	5			F:362
119	3			F:370
120	3			F:454
121	3			F:434
124	5			F:421
509	2		2HCl	F:286
510	3		2HCl	F:434
511	3		HCl	F:370
512	3		2HCl	F:454
513	3		2HCl	F:452
514	5			F:395
515	5			F:381
516	6			F:340
517	6			F:374(M+2)
518	6			F:371
519	6			F:315

表 1 7 (続き)

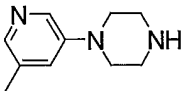
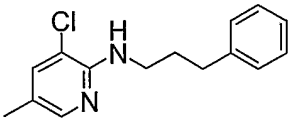
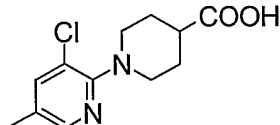
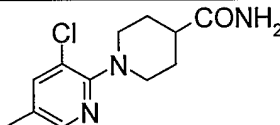
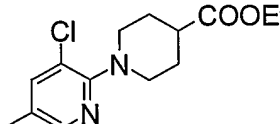
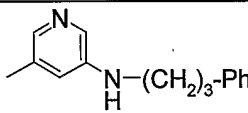
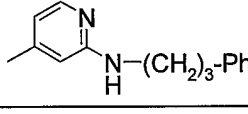
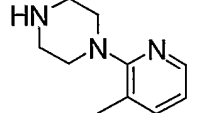
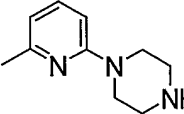
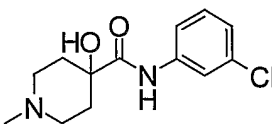
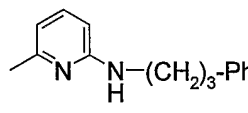
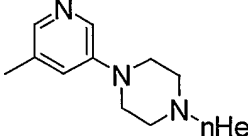
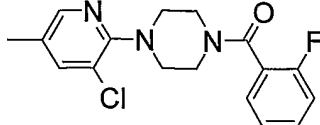
520	6		HCl	F:335
521	6			F:418
522	6			
523	6			F:411
524	6			F:440
525	6		HCl	F:385
526	6		HCl	FN:383
527	5		2HCl	F:335
528	6		HCl	F:335
529	5			F:426
530	6		HCl	F:384
531	6		HCl	FN:418
532	6			F:602(M)

表 1 7 (続き)

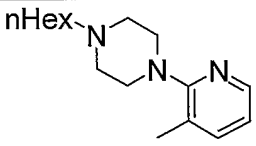
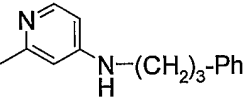
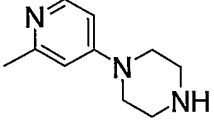
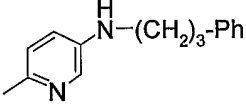
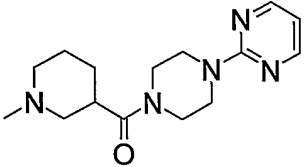
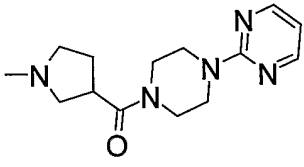
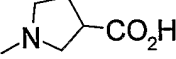
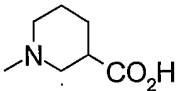
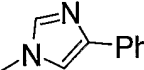
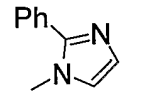
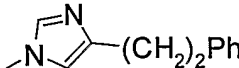
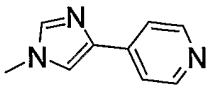
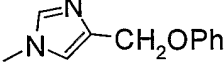
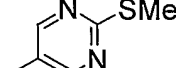
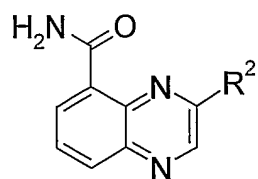
533	6		HCl	F:419
534	6		HCl	F:384
535	6		2HCl	F:335
536	6			F:384
537	5		2HCl	F:447
538	5		HCl	F:433
539	5			F:287
540	5			F:301
541	5			F:316
542	5			F:316
543	5			F:344
544	5			F:317
545	5			F:346
546	5			F:298

表 17 (続き)

547	6		HCl	F:640
548	5		HCl	F:459
549	5		2HCl	F:460
550	5		HCl	F:491
551	5		HCl	F:463
552	5		HCl	F:445
553	5		3HCl	F:446
554	5		HCl	F:477
555	5		HCl	F:449
556	5		2HCl	F:486
557	5		HCl	F:486

表 1 8



Cmpd	$\text{R}^2$	Cmpd	$\text{R}^2$
1		8	
2		9	
3		10	
4		11	
5		12	
6		13	
7		14	

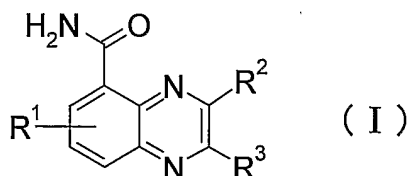
表 1 9



Cmpd	R <sup>2</sup>	Cmpd	R <sup>2</sup>
15		25	
16		26	
17		27	
18		28	
19		29	
20		30	
21		31	
22		32	
23		33	
24			

## 請求の範囲

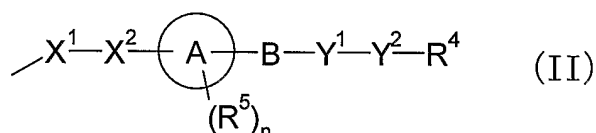
1. 一般式 (I) で示されるキノキサリン誘導体又はその製薬学的に許容される塩。



(式中の記号は以下の意味を示す。

$R^1$  : H、 $C_{1-6}$ アルキル、ハロゲン、ハロゲンで置換された  $C_{1-6}$ アルキル又は  $O-C_{1-6}$ アルキル、

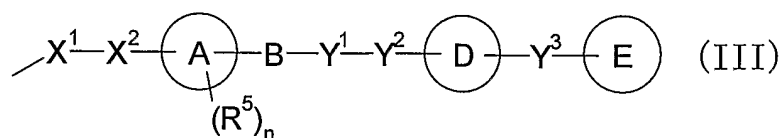
$R^2$  : (1)下式(II)



(2)- $X^3-C_{1-10}$ アルキル (当該  $C_{1-10}$ アルキルは、ハロゲン、OH、 $O-C_{1-6}$ アルキル、 $NH_2$ 、 $NH-C_{1-6}$ アルキル、 $N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、 $NHCO-C_{1-6}$ アルキル、 $N(C_{1-6}$ アルキル)- $CO-C_{1-6}$ アルキル、 $CONH_2$ 、 $CONH(C_{1-6}$ アルキル)、 $CON(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、 $CO_2H$ 、 $CO_2(C_{1-6}$ アルキル)及びオキソから選択される1~5個の基で置換されていてもよい)、

(3)ハロゲン、或いは、

(4)下式(III)



から選択される基、

$X^1$  及び  $X^3$  : O、S、 $N(R^6)$ 又は結合、

$R^6$  : H、 $C_{1-6}$ アルキル、ハロゲン、ハロゲンで置換された  $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルキレン-OH、 $C_{1-6}$ アルキレン- $O-C_{1-6}$ アルキル、 $CO_2-C_{1-6}$ アルキル又は  $CO_2-C_{1-6}$ アルキレン-フェニル、

$X^2$  : 1~5個の  $R^7$ で置換されていてもよい  $C_{1-6}$ アルキレン、1~5個の  $R^7$ で置換さ

れていてもよい  $C_{1-6}$  アルキレン- $N(R^6)$ 、1~5 個の  $R^7$  で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキレン- $SO_2$  又は結合、

$R^7$  : 同一又は互いに異なって、ハロゲン、OH、O- $C_{1-6}$  アルキル、 $NH_2$ 、NH- $C_{1-6}$  アルキル、 $N(C_{1-6}$  アルキル) $_2$ 、NHCO- $C_{1-6}$  アルキル、 $N(C_{1-6}$  アルキル)-CO- $C_{1-6}$  アルキル、 $CONH_2$ 、 $CONH(C_{1-6}$  アルキル)、 $CON(C_{1-6}$  アルキル) $_2$ 、 $CO_2H$ 、 $CO_2(C_{1-6}$  アルキル)、フェニル又はオキソ、

A : 炭化水素環又はヘテロ環、

B : 1~5 個の  $R^8$  で置換されていてもよい炭化水素環からなる二価基、1~5 個の  $R^8$  で置換されていてもよいヘテロ環からなる二価基又は結合、

$Y^1$  : オキソ基で置換されていてもよい  $C_{1-10}$  アルキレン、オキソ基で置換されていてもよい  $C_{2-10}$  アルケニレン、オキソ基で置換されていてもよい  $C_{2-10}$  アルキニレン又は結合、

$Y^2$  : O、S、SO、 $SO_2$ 、 $N(R^6)$ 、 $N(R^6)CO$ 、 $N(R^6)-CO-N(R^6)$ 、O- $CON(R^6)$ 、NH- $C_{2-10}$  アルキレン-NHCO、 $C(=N-OH)$ 、 $C(=N-OCH_3)$  又は結合、

$R^4$  : H、置換されていてもよい炭化水素環、置換されていてもよいヘテロ環又は置換されていてもよい  $C_{1-10}$  アルキル、

D 及び E : 同一又は互いに異なって、置換されていてもよい炭化水素環又は置換されていてもよいヘテロ環、

$Y^3$  : オキソ基で置換されていてもよい  $C_{1-10}$  アルキレン、CONH、NHCO、 $SO_2$  又は結合、但し、E が置換されていてもよいフェニル又はシクロアルキルである場合、結合以外の基を示す、

n : 0、1、2、3、4 又は 5、

$R^5$  及び  $R^8$  : 同一又は互いに異なって、 $C_{1-6}$  アルキル、ハロゲン、OH、O- $C_{1-6}$  アルキル、 $NH_2$ 、NH( $C_{1-6}$  アルキル)、 $N(C_{1-6}$  アルキル) $_2$ 、 $CONH_2$ 、 $CONH(C_{1-6}$  アルキル)、 $CON(C_{1-6}$  アルキル) $_2$ 、 $CO_2H$ 、 $CO_2(C_{1-6}$  アルキル)、CN 又はオキソ、

$R^3$  : H、OH、ハロゲン、置換されていてもよい炭化水素環、置換されていてもよいヘテロ環又は置換されていてもよい  $C_{1-10}$  アルキル。

なお、基  $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$  及び  $R^8$  は、各々 2 個以上存在する場合、それらは互いに同一でも異なっても良い。

但し、 $X^1$  又は  $X^3$  が O、S 又は  $N(R^6)$  の場合、あるいは  $R^2$  がハロゲンの場合、 $R^3$  は



OH 又はハロゲン以外の基を示す。また、2,3-ジメチルキノキサリン-5-カルボキサミドを除く。)

2. 請求の範囲 1 記載のキノキサリン誘導体又はその製薬学的に許容される塩と、製薬学的に許容される担体とからなる医薬組成物。
3. ポリ (ADP-リボース) ポリメラーゼ阻害剤である請求の範囲 2 記載の医薬組成物。
4. 関節リウマチの予防又は治療剤である請求の範囲 3 記載の医薬組成物。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/00545

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> Int.Cl <sup>7</sup> C07D241/42, 241/44, 401/04, 401/12, 401/14, 403/04, 403/10, 403/12, 403/14, 405/12, 405/14, 409/04, 409/12, 409/14, 413/12, 413/14, 417/12, 471/08, 471/10, According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl <sup>7</sup> C07D241/42, 241/44, 401/04, 401/12, 401/14, 403/04, 403/10, 403/12, 403/14, 405/12, 405/14, 409/04, 409/12, 409/14, 413/12, 413/14, 417/12, 471/08, 471/10, Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 01/21615 A (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.), 29 March, 2001 (29.03.01), Full text (Family: none)	1-4
A	WO 01/85687 A (BASF AG), 15 November, 2001 (15.11.01), Full text & EP 1280774 A	1-4
P,A	WO 02/68407 A (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.), 06 September, 2002 (06.09.02), Full text (Family: none)	1-4
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search 21 February, 2003 (21.02.03)		Date of mailing of the international search report 04 March, 2003 (04.03.03)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP03/00545

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

(International Patent Classification (IPC))

Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/498, 31/506, 31/517, 31/5377, 31/551, 31/55,  
A61P29/00, 43/00

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national  
classification and IPC)

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum Documentation Searched (International Patent Classification (IPC))

Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/498, 31/506, 31/517, 31/5377, 31/551, 31/55

Minimum documentation searched (classification system followed by  
classification symbols)

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D241/42, 241/44, 401/04, 401/12, 401/14, 403/04, 403/10, 403/12, 403/14, 405/12, 405/14, 409/04, 409/12, 409/14, 413/12, 413/14, 417/12, 471/08, 471/10, A61K31/498, 31/506, 31/517, 31/5377, 31/551, 31/55, A61P29/00, 43/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D241/42, 241/44, 401/04, 401/12, 401/14, 403/04, 403/10, 403/12, 403/14, 405/12, 405/14, 409/04, 409/12, 409/14, 413/12, 413/14, 417/12, 471/08, 471/10, A61K31/498, 31/506, 31/517, 31/5377, 31/551, 31/55

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 01/21615 A (山之内製薬株式会社) 2001. 03. 29, 文献全体 (ファミリーなし)	1-4
A	WO 01/85687 A (BASF AG) 2001. 11. 15, 文献全体 & EP 1280774 A	1-4
P, A	WO 02/68407 A (山之内製薬株式会社) 2002. 09. 06, 文献全体 (ファミリーなし)	1-4

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

\* 引用文献のカテゴリー

- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
- 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
- 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
- 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
- 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
- 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
- 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
- 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日  
21.02.03

国際調査報告の発送日  
04.03.03

国際調査機関の名称及びあて先  
日本国特許庁 (ISA/JP)  
郵便番号100-8915  
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)  
内藤 伸一  
電話番号 03-3581-1101 内線 3492

