

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5147237号
(P5147237)

(45) 発行日 平成25年2月20日 (2013. 2. 20)

(24) 登録日 平成24年12月7日 (2012. 12. 7)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 513/04 (2006. 01)

C O 7 D 513/04 C S P

A 6 1 K 31/4745 (2006. 01)

C O 7 D 513/04 3 4 3

A 6 1 K 31/496 (2006. 01)

A 6 1 K 31/4745

A 6 1 K 31/5377 (2006. 01)

A 6 1 K 31/496

A 6 1 K 31/506 (2006. 01)

A 6 1 K 31/5377

請求項の数 26 (全 170 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2006-523236 (P2006-523236)
 (86) (22) 出願日 平成16年8月4日 (2004. 8. 4)
 (65) 公表番号 特表2007-502275 (P2007-502275A)
 (43) 公表日 平成19年2月8日 (2007. 2. 8)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2004/025365
 (87) 国際公開番号 W02005/019228
 (87) 国際公開日 平成17年3月3日 (2005. 3. 3)
 審査請求日 平成19年7月20日 (2007. 7. 20)
 (31) 優先権主張番号 60/494, 655
 (32) 優先日 平成15年8月12日 (2003. 8. 12)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 504378685
 アキリオン ファーマシューティカルズ,
 インコーポレーテッド
 アメリカ合衆国 0651-6624 コ
 ネティカット州, ニュー ヘイブン, ジョ
 ージ ストリート 300
 (74) 代理人 100075258
 弁理士 吉田 研二
 (74) 代理人 100096976
 弁理士 石田 純
 (72) 発明者 ブラッドベリー バートン ジェームス
 アメリカ合衆国 コネティカット ウォリ
 ンフォード テレル ファームズ ウェイ
 10

最終頁に続く

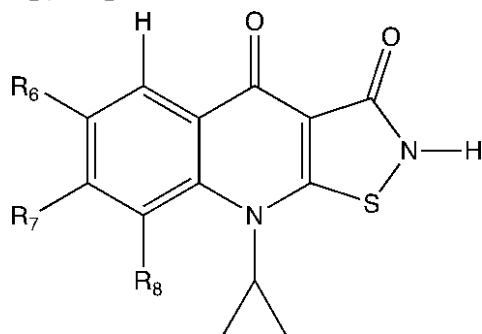
(54) 【発明の名称】 抗感染剤としてのイソチアゾロキノロン類および関連化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記式 I、

【化 1】



式 I

の化合物または製薬上許容しうるその塩であって、式中、

R₆ は水素またはフルオロであり、R₇ は R_A であり、ここで、

R_A は 7-10 員の 2 環の芳香族の炭素環、炭素原子で結合した 5-6 員の芳香族の複素環基、または、R_A は炭素原子で結合した 7-10 員の 2 環の芳香族の複素環基であり、各 R_A は (i)、(ii) および (iii) から独立して選択される 0-5 置換基で置

換されているか、または、

R_7 は R_B であり、ここで R_B は (i)、(ii) および (iii) から独立して選択される 1～5 置換基で置換されているフェニルであるか、または、

R_7 は R_E であり、ここで R_E は窒素または酸素原子 1 または 2 個を含有する 5 または 6 員のヘテロシクロアルキル環に縮合したフェニルであり、ここで R_E は (i)、(ii) および (iii) から選択される 0～3 置換基で置換されており、ここで、

(i) はハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、シアノおよびニトロから選択され、

(ii) は C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_1-C_6 アルコキシ (C_0-C_4 アルキル)、モノーおよびジ- (C_1-C_4) アルキルアミノ、 C_1-C_2 ハロアルキル、 C_1-C_2 ハロアルコキシ、 C_3-C_7 シクロアルキル (C_0-C_4 カルボヒドリル)、 C_3-C_7 シクロアルキル (C_0-C_4 カルボヒドリル- O -)、 C_4-C_7 シクロアルケニル (C_0-C_4 カルボヒドリル)、アリール (C_0-C_6 カルボヒドリル)、アリール (C_1-C_4 アルコキシ)、 C_2-C_6 ヘテロシクロアルキル (C_0-C_4 カルボヒドリル)、ヘテロアリール (C_0-C_6 カルボヒドリル)、 C_1-C_6 アルキルチオ、 $=NOR_{10}$ 、 $=NR_{10}$ 、 $-(C_0-C_4$ アルキル) ($C=O$) R_{10} 、 $-(C_0-C_4$ アルキル) O ($C=O$) R_{10} 、 $-(C_0-C_4$ アルキル) ($C=O$) $NR_{10}R_{11}$ 、 $-(C_0-C_4$ アルキル) O ($C=O$) $NR_{10}R_{11}$ 、 $-(C_0-C_4$ アルキル) ($C=O$) OR_{10} 、 $-(C_0-C_4$ アルキル) NR_{10} ($C=O$) R_{11} 、 $-(C_0-C_4$ アルキル) NR_{10} ($C=O$) OR_{11} 、 $-(C_0-C_4$ アルキル) NR_{10} ($C=O$) $NR_{11}R_{12}$ 、 $-(C_0-C_4$ アルキル) NR_{10} ($C=O$) (C_1-C_4 アルキル) NR_{11} ($C=O$) $O-R_{12}$ 、 $-(C_0-C_4$ アルキル) NR_{10} ($C=S$) $NR_{11}R_{12}$ 、 $-(C_0-C_4$ アルキル) $NR_{10}NR_{11}R_{12}$ 、 $-(C_0-C_4$ アルキル) $N=NR_{13}$ 、 $-(C_0-C_4$ アルキル) SO_3R_{10} 、 $-(C_0-C_4$ アルキル) ($S=O$) OR_{10} 、 $-(C_0-C_4$ アルキル) SO_2R_{13} 、 $-(C_0-C_4$ アルキル) $SO_2NR_{10}R_{11}$ および $-(C_0-C_4$ アルキル) $NR_{10}SO_2R_{13}$ から選択され、そして、

(iii) は $-OR_D$ 、 $-(C=O)R_D$ 、 $-SO_2R_D$ 、 $-SO_3R_D$ 、 $-NR_{10}SO_2R_D$ であり、ここで R_D は C_1-C_4 アルキル、 C_3-C_7 シクロアルキル (C_0-C_2 アルキル)、 C_2-C_6 ヘテロシクロアルキル (C_0-C_2 アルキル)、アリール (C_0-C_2 アルキル) およびヘテロアリール (C_0-C_2 アルキル) から選択され、

ここで (ii) および (iii) の各々はハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、ニトロ、オキソ、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 C_1-C_4 アルキル、 C_2-C_4 アルケニル、 C_2-C_4 アルキニル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 アルコキシカルボニル、 C_3-C_7 シクロアルキル (C_0-C_4 カルボヒドリル)、 C_3-C_7 シクロアルキル (C_0-C_4 アルコキシ)、モノーおよびジ- (C_1-C_4) アルキルアミノ、 C_1-C_2 ハロアルキル、 C_1-C_2 ハロアルコキシ、 C_2-C_4 アルカノイルおよびフェニルから独立して選択される 0～3 置換基で置換されており、

R_8 は水素またはメトキシであり、 R_{10} 、 R_{11} および R_{12} は、独立して水素、 C_1-C_4 アルキルまたはアリールであり、 R_{13} は C_1-C_4 アルキルまたはアリールである上記化合物または製薬上許容しうるその塩。

【請求項 2】

請求項 1 に記載の化合物または塩であって、式中、

R_7 は R_A であり、ここで、

R_A は 7～10 員の 2 環の芳香族の炭素環基、または R_A は炭素原子で結合した 5～6 員の芳香族の複素環基であり、または R_A は 7～10 員の炭素原子で結合した芳香族の複素環基であり、各 R_A は (i)、(ii) および (iii) から独立して選択される 0～5 置換基で置換されている上記化合物または塩。

【請求項 3】

請求項 2 に記載の化合物または塩であって、式中、

R_A がナフチル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、フラニル、ベンズ [b] チオ

10

20

30

40

50

フェニル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、イソキサゾリル、インドリル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、チエニル、またはイソインドリルであり、その各々は (i)、(ii) および (iii) から独立して選択される 0～5 置換基で置換されている上記化合物または塩。

【請求項 4】

請求項 3 記載の化合物または塩であって、式中、

R_A はナフチル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、フラニル、ベンズ [b] チオフェニル、ベンゾフラニル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、イソキサゾリル、インドリル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、チエニル、またはイソインドリルであり、その各々は (i)、(ii) および (iii) から独立して

10

(i) はハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、シアノおよびニトロから選択され、

(ii) は C_1-C_4 アルキル、 C_2-C_4 アルケニル、 C_1-C_4 アルコキシ、モノーおよびジ- (C_1-C_4) アルキルアミノ、 C_1-C_2 ハロアルキル、 C_1-C_2 ハロアルコキシ、 C_3-C_7 シクロアルキル (C_0-C_2 アルキル)、 C_3-C_7 シクロアルキル (C_0-C_2 アルコキシ)、フェニル (C_0-C_2 アルキル)、フェニル (C_0-C_2 アルコキシ)、ピロリジニル (C_0-C_2 アルキル)、ピペリジニル (C_0-C_2 アルキル)、ピペラジニル (C_0-C_2 アルキル)、モルホリニル (C_0-C_2 アルキル)、チオモルホリニル (C_0-C_2 アルキル)、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、フラニル、ベンゾフラニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、チエニル、 C_1-C_4 アルキルチオ、 $=NOR_{10}$ 、 $-(C_0-C_4$ アルキル) ($C=O$) R_{10} 、 $-(C_0-C_4$ アルキル) O ($C=O$) R_{10} 、 $-(C_0-C_4$ アルキル) ($C=O$) $NR_{10}R_{11}$ 、 $-(C_0-C_4$ アルキル) O ($C=O$) $NR_{10}R_{11}$ 、 $-(C_0-C_4$ アルキル) ($C=O$) OR_{10} 、 $-(C_0-C_4$ アルキル) NR_{10} ($C=O$) R_{11} 、 $-(C_0-C_4$ アルキル) NR_{10} ($C=O$) OR_{11} 、 $-(C_0-C_4$ アルキル) NR_{10} ($C=O$) $NR_{11}R_{12}$ 、 $-(C_0-C_4$ アルキル) NR_{10} ($C=O$) (C_1-C_4 アルキル) NR_{11} ($C=O$) $O-R_{12}$ 、 $-(C_0-C_4$ アルキル) NR_{10} ($C=S$) $NR_{11}R_{12}$ 、 $-(C_0-C_4$ アルキル) $NR_{10}NR_{11}R_{12}$ 、 $-(C_0-C_4$ アルキル) $N=NR_{13}$ 、 $-(C_0-C_4$ アルキル) SO_3R_{10} 、 $-(C_0-C_4$ アルキル) ($S=O$) OR_{10} 、 $-(C_0-C_4$ アルキル) SO_2R_{13} 、 $-(C_0-C_4$ アルキル) $SO_2NR_{10}R_{11}$ および $-(C_0-C_4$ アルキル) $NR_{10}SO_2R_{13}$ から選択され、そして、

20

30

(iii) は $-OR_D$ 、 $-(C=O)R_D$ 、 $-SO_2R_D$ 、 $-SO_3R_D$ および $-NR_{10}SO_2R_D$ から選択され、ここで R_D は C_1-C_4 アルキル、 C_3-C_7 シクロアルキル (C_0-C_2 アルキル)、ピロリジニル (C_0-C_2 アルキル)、ピペリジニル (C_0-C_2 アルキル)、ピペラジニル (C_0-C_2 アルキル)、モルホリニル (C_0-C_2 アルキル)、チオモルホリニル (C_0-C_2 アルキル)、フェニル (C_0-C_2 アルキル)、ナフチル (C_0-C_2 アルキル)、ピリジル (C_0-C_2 アルキル)、ピリミジニル (C_0-C_2 アルキル)、ピラジニル (C_0-C_2 アルキル)、フラニル (C_0-C_2 アルキル)、ベンズ [b] チオフェニル (C_0-C_2 アルキル)、ベンゾフラニル (C_0-C_2 アルキル)、キノリニル (C_0-C_2 アルキル)、イソキノリニル (C_0-C_2 アルキル)、キナゾリニル (C_0-C_2 アルキル)、イソキサゾリル (C_0-C_2 アルキル)、インドリル (C_0-C_2 アルキル)、ジヒドロインドリル (C_0-C_2 アルキル)、ピロリル (C_0-C_2 アルキル)、ピラゾリル (C_0-C_2 アルキル)、イミダゾリル (C_0-C_2 アルキル)、チエニル (C_0-C_2 アルキル)、イソインドリル (C_0-C_2 アルキル) またはジヒドロイソインドリル (C_0-C_2 アルキル) であり、

40

ここで各 (ii) および (iii) はハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、ニトロ、オキソ、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 C_1-C_4 アルキル、 C_2-C_4 アルケニル、 C_2-C_4 アルキニル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 アルコキシカルボニル、 C_3-C_7 シクロアルキル (C_0-C_4 アルキル)、 C_3-C_7 シクロアルキル (C_0-C_4 ア

50

ルコキシ)、モノーおよびジー (C_1-C_4) アルキルアミノ、 C_1-C_2 ハロアルキル、 C_1-C_2 ハロアルコキシ、 C_2-C_4 アルカノイルおよびフェニルから独立して選択される 0~3 置換基で置換されている上記化合物または塩。

【請求項 5】

請求項 4 記載の化合物または塩であって、式中、

R_A はナフチル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、フラニル、ベンズ [b] チオフェニル、ベンゾフラニル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、イソキサゾリル、インドリル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、チエニル、またはイソインドリルであり、その各々は (i)、(ii) および (iii) から独立して選択される 0~5 置換基で置換されており、ここで、

(i) はハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、シアノおよびニトロから選択され、

(ii) は C_1-C_4 アルキル、 C_2-C_4 アルケニル、 C_1-C_4 アルコキシ、モノーおよびジー (C_1-C_4) アルキルアミノ、 C_1-C_2 ハロアルキル、 C_1-C_2 ハロアルコキシ、 C_3-C_7 シクロアルキル (C_0-C_2 アルキル)、 C_3-C_7 シクロアルキル (C_0-C_2 アルコキシ)、フェニル (C_0-C_2 アルキル)、フェニル (C_0-C_2 アルコキシ)、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピリジル、チエニル、 C_1-C_4 アルキルチオ、 $-(C=O)OR_{10}$ および $-(C=O)NR_{10}R_{11}$ から選択され、そして、

(iii) は $-OR_D$ 、 $-(C=O)R_D$ 、 $-SO_2R_D$ 、 $-SO_3R_D$ および $-NR_{10}SO_2R_D$ から選択され、ここで R_D は C_1-C_4 アルキル、 C_3-C_7 シクロアルキル (C_0-C_2 アルキル)、ピペリジニル、ピペラジニル、フェニル、ナフチルまたはピリジルであり、

ここで各 (ii) および (iii) はハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、ニトロ、オキソ、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 アルコキシカルボニル、 C_3-C_7 シクロアルキル (C_0-C_2 アルキル)、モノーおよびジー (C_1-C_4) アルキルアミノ、 C_1-C_2 ハロアルキル、 C_1-C_2 ハロアルコキシ、 C_2-C_4 アルカノイルおよびフェニルから独立して選択される 0~3 置換基で置換されている上記化合物または塩。

【請求項 6】

請求項 5 記載の化合物または塩であって、式中、

R_A はナフチル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、フラニル、ベンズ [b] チオフェニル、ベンゾフラニル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、イソキサゾリル、インドリル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、チエニル、またはイソインドリルであり、その各々は

ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、ニトロ、 C_1-C_4 アルキル、 C_2-C_4 アルケニル、 C_1-C_4 アルコキシ、モノーおよびジー (C_1-C_4) アルキルアミノ、 C_1-C_2 ハロアルキル、 C_1-C_2 ハロアルコキシ、 C_3-C_7 シクロアルキル (C_0-C_2 アルキル)、 C_3-C_7 シクロアルキル (C_0-C_2 アルコキシ)、フェニル (C_0-C_2 アルキル)、フェニル (C_0-C_2 アルコキシ)、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピリジル、チエニル、 C_1-C_4 アルキルチオ、 $-(C=O)OR_{10}$ 、 $-(C=O)NR_{10}R_{11}$ から独立して選択される 0~5 置換基で置換されているもの、および $-OR_D$ 、 $-(C=O)R_D$ 、 $-SO_2R_D$ 、 $-SO_3R_D$ および $-NR_{10}SO_2R_D$ であり、

ここで R_D は C_1-C_4 アルキル、ピペリジニル、フェニル、ナフチルおよびピリジルであり、そして、各 R_D はハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、 C_1-C_2 アルキル、 C_1-C_2 アルコキシ、モノーおよびジー (C_1-C_2) アルキルアミノ、 C_1-C_2 ハロアルキルおよび C_1-C_2 ハロアルコキシから独立して選択される 0~3 置換基で置換されている上記化合物または塩。

【請求項 7】

請求項 5 または 6 記載の化合物または塩であって、式中、

10

20

30

40

50

R_A はピリジル、ピリミジニル、フラニル、キノリニル、インドリル、ピロリル、イソインドリル、またはチエニル基であり、その各々はハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、モノーおよびジー (C_1-C_4) アルキルアミノ、 C_1-C_2 ハロアルキルおよび C_1-C_2 ハロアルコキシから独立して選択される 0～3 置換基で置換されている上記化合物または塩。

【請求項 8】

請求項 7 記載の化合物または塩であって、式中、

R_A はピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、ピリミジン-5-イル、フラン-3-イル、キノリン-3-イル、キノリン-5-イル、キノリン-6-イル、イソインドール-5-イル、またはインドール-5-イルであり、その各々はハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、 C_1-C_2 アルキルおよび C_1-C_2 アルコキシから独立して選択される 0～2 置換基で置換されている上記化合物または塩。

10

【請求項 9】

請求項 8 記載の化合物または塩であって、式中、

R_A はピリジル-3-イルまたはピリジン-4-イルであり、その各々はフルオロ、アミノ、ヒドロキシ、シアノおよびメチルから独立して選択される 1 または 2 置換基で置換されている上記化合物または塩。

【請求項 10】

R_A が独立して選択される C_1-C_3 アルキル置換基 0～3 個で置換されたイソインドール-5-イルである請求項 8 記載の化合物または塩。

20

【請求項 11】

R_A が 0～3 メチル置換基で 1、2 位または 3 位において置換されているイソインドール-5-イルである請求項 10 記載の化合物または塩。

【請求項 12】

請求項 1 に記載の化合物または塩であって、式中、

R_7 は R_B であり、ここで、

R_B は (i)、(ii) および (iii) から独立して選択される 1～5 置換基で置換されたフェニルであって、ここで

(i) はハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、シアノおよびニトロから選択され、

(ii) は C_1-C_4 アルキル、 C_2-C_4 アルケニル、 C_1-C_4 アルコキシ、モノーおよびジ- (C_1-C_4) アルキルアミノ、 C_1-C_2 ハロアルキル、 C_1-C_2 ハロアルコキシ、 C_3-C_7 シクロアルキル (C_0-C_2 アルキル)、 C_3-C_7 シクロアルキル (C_0-C_2 アルコキシ)、フェニル (C_0-C_2 アルキル)、フェニル (C_0-C_2 アルコキシ)、ピロリジニル (C_0-C_2 アルキル)、ピペリジニル (C_0-C_2 アルキル)、ピペラジニル (C_0-C_2 アルキル)、モルホリニル (C_0-C_2 アルキル)、チオモルホリニル (C_0-C_2 アルキル)、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、フラニル、ベンゾフラニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、チエニル、 C_1-C_4 アルキルチオ、 $=NOR_{10}$ 、 $-(C_0-C_4$ アルキル) $(C=O)R_{10}$ 、 $-(C_0-C_4$ アルキル) $O(C=O)R_{10}$ 、 $-(C_0-C_4$ アルキル) $(C=O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-(C_0-C_4$ アルキル) $O(C=O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-(C_0-C_4$ アルキル) $(C=O)OR_{10}$ 、 $-(C_0-C_4$ アルキル) $NR_{10}(C=O)R_{11}$ 、 $-(C_0-C_4$ アルキル) $NR_{10}(C=O)OR_{11}$ 、 $-(C_0-C_4$ アルキル) $NR_{10}(C=O)NR_{11}R_{12}$ 、 $-(C_0-C_4$ アルキル) $NR_{10}(C=O)(C_1-C_4)NR_{11}(C=O)OR_{12}$ 、 $-(C_0-C_4$ アルキル) $NR_{10}(C=S)NR_{11}R_{12}$ 、 $-(C_0-C_4$ アルキル) $NR_{10}NR_{11}R_{12}$ 、 $-(C_0-C_4$ アルキル) $N=NR_{13}$ 、 $-(C_0-C_4$ アルキル) SO_3R_{10} 、 $-(C_0-C_4$ アルキル) $(S=O)OR_{10}$ 、 $-(C_0-C_4$ アルキル) SO_2R_{13} 、 $-(C_0-C_4$ アルキル) $SO_2NR_{10}R_{11}$ および $-(C_0-C_4$ アルキル) $NR_{10}SO_2R_{13}$ から選択され、そして、
(iii) は $-OR_D$ 、 $-(C=O)R_D$ 、 $-SO_2R_D$ 、 $-SO_3R_D$ 、 $-NR_{10}SO_2R_D$ から選択され、ここで R_D は C_1-C_4 アルキル、 C_3-C_7 シクロアルキル

30

40

50

(C_0-C_2 アルキル)、ピロリジニル (C_0-C_2 アルキル)、ピペリジニル (C_0-C_2 アルキル)、ピペラジニル (C_0-C_2 アルキル)、モルホリニル (C_0-C_2 アルキル)、チオモルホリニル (C_0-C_2 アルキル)、フェニル (C_0-C_2 アルキル)、ナフチル (C_0-C_2 アルキル)、ピリジル (C_0-C_2 アルキル)、ピリミジニル (C_0-C_2 アルキル)、ピラジニル (C_0-C_2 アルキル)、フラニル (C_0-C_2 アルキル)、ベンズ [b] チオフェニル (C_0-C_2 アルキル)、ベンゾフラニル (C_0-C_2 アルキル)、キノリニル (C_0-C_2 アルキル)、イソキノリニル (C_0-C_2 アルキル)、キナゾリニル (C_0-C_2 アルキル)、イソキサゾリル (C_0-C_2 アルキル)、インドリル (C_0-C_2 アルキル)、ジヒドロインドリル (C_0-C_2 アルキル)、ピロリル (C_0-C_2 アルキル)、ピラゾリル (C_0-C_2 アルキル)、イミダゾリル (C_0-C_2 アルキル)、チエニル (C_0-C_2 アルキル)、イソインドリル (C_0-C_2 アルキル) およびジヒドロイソインドリル (C_0-C_2 アルキル) であり、

10

ここで各 (i i) および (i i i) はハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、ニトロ、オキソ、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 C_1-C_4 アルキル、 C_2-C_4 アルケニル、 C_2-C_4 アルキニル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 アルコキシカルボニル、 C_3-C_7 シクロアルキル (C_0-C_4 アルキル)、 C_3-C_7 シクロアルキル (C_0-C_4 アルコキシ)、モノーおよびジー (C_1-C_4) アルキルアミノ、 C_1-C_2 ハロアルキル、 C_1-C_2 ハロアルコキシ、 C_2-C_4 アルカノイルおよびフェニルから独立して選択される 0～3 置換基で置換されている上記化合物または塩。

【請求項 13】

20

請求項 12 記載の化合物または塩であって、式中、

(i) はハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、シアノおよびニトロから選択され、そして、

(i i) は C_1-C_4 アルキル、 C_2-C_4 アルケニル、 C_1-C_4 アルコキシ、モノーおよびジー (C_1-C_4) アルキルアミノ、 C_1-C_2 ハロアルキル、 C_1-C_2 ハロアルコキシ、 C_3-C_7 シクロアルキル (C_0-C_2 アルキル)、 C_3-C_7 シクロアルキル (C_0-C_2 アルコキシ)、フェニル (C_0-C_2 アルキル)、フェニル (C_0-C_2 アルコキシ)、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピリジル、チエニル、 C_1-C_4 アルキルチオ、 $-(C=O)OR_{10}$ および $-(C=O)NR_{10}R_{11}$ から選択され、そして、

(i i i) は $-OR_D$ 、 $-(C=O)R_D$ 、 $-SO_2R_D$ 、 $-SO_3R_D$ および $-NR_{10}SO_2R_D$ から選択され、ここで R_D は C_1-C_4 アルキル、 C_3-C_7 シクロアルキル (C_0-C_2 アルキル)、ピペリジニル、ピペラジニル、フェニル、ナフチルまたはピリジルであり、

30

ここで各 (i i) および (i i i) はハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、ニトロ、オキソ、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 アルコキシカルボニル、 C_3-C_7 シクロアルキル (C_0-C_2 アルキル)、モノーおよびジー (C_1-C_4) アルキルアミノ、 C_1-C_2 ハロアルキル、 C_1-C_2 ハロアルコキシ、 C_2-C_4 アルカノイルおよびフェニルから独立して選択される 0～3 置換基で置換されている上記化合物または塩。

【請求項 14】

40

請求項 13 記載の化合物または塩であって、式中、

R_B はフェニル、

ただし、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、ニトロ、 C_1-C_4 アルキル、 C_2-C_4 アルケニル、 C_1-C_4 アルコキシ、モノーおよびジー (C_1-C_4) アルキルアミノ、 C_1-C_2 ハロアルキル、 C_1-C_2 ハロアルコキシ、 C_3-C_7 シクロアルキル (C_0-C_2 アルキル)、 C_3-C_7 シクロアルキル (C_0-C_2 アルコキシ)、フェニル (C_0-C_2 アルキル)、フェニル (C_0-C_2 アルコキシ)、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピリジル、チエニル、 C_1-C_4 アルキルチオ、 $-(C=O)OR_{10}$ および $-(C=O)NR_{10}R_{11}$ から独立して選択される 0～3 置換基で置換されたもの、および、

50

ただし $-\text{OR}_D$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{R}_D$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}_D$ 、 $-\text{SO}_3\text{R}_D$ および $-\text{NR}_{10}\text{SO}_2\text{R}_D$ から選択される 1 または 2 置換基で置換されたもの、

ここで R_D は C_1-C_4 アルキル、ピペリジニル、フェニル、ナフチルまたはピリジルであり、そして、各 R_D はハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、 C_1-C_2 アルキル、 C_1-C_2 アルコキシ、モノーおよびジー(C_1-C_2) アルキルアミノ、 C_1-C_2 ハロアルキルおよび C_1-C_2 ハロアルコキシから独立して選択される 0～3 置換基で置換されている上記化合物または塩。

【請求項 15】

請求項 14 記載の化合物または塩であって、式中、

R_B はハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、モノーおよびジー(C_1-C_4) アルキルアミノ、 C_1-C_2 ハロアルキルおよび C_1-C_2 ハロアルコキシから独立して選択される 1～3 置換基で置換されたフェニルである上記化合物または塩。

10

【請求項 16】

R_B がハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、 C_1-C_2 アルキルおよび C_1-C_2 アルコキシから独立して選択される 1～3 置換基で置換されたフェニルである請求項 15 記載の化合物または塩。

【請求項 17】

R_B がフルオロ、アミノ、ヒドロキシ、シアノおよびメチルから独立して選択される 1 または 2 置換基で置換されたフェニルである請求項 16 記載の化合物または塩。

20

【請求項 18】

R_7 は R_E であり、ここで R_E は窒素または酸素原子 1 または 2 個を含有する 5-または 6-員のヘテロシクロアルキル環に縮合したフェニルであり、ここで R_E は(i)、(ii) および(iii) から独立して選択される 0～3 置換基で置換されている請求項 1 に記載の化合物または塩。

【請求項 19】

R_E が窒素または酸素原子 1 または 2 個を含有する 5-または 6-員のヘテロシクロアルキル環に縮合したフェニルであり、ここで R_E は、

ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、 C_1-C_2 アルキルおよび C_1-C_2 アルコキシから独立して選択される置換基 0～2 個で置換されている請求項 18 記載の化合物または塩。

30

【請求項 20】

製薬上許容しうる担体、希釈剤または賦形剤と共に請求項 1～19 の何れか 1 項に記載の化合物または塩を含む医薬組成物。

【請求項 21】

組成物が注射液、エアロゾル、クリーム、ゲル、丸薬、カプセル、錠剤、シロップ、経皮パッチまたは眼科用溶液として製剤化される請求項 20 記載の医薬組成物。

【請求項 22】

別の 1 つ以上の他の抗細菌剤、抗原虫剤、抗カビ剤、抗ウィルス剤、インターフェロン、流出ポンプ阻害剤またはベクターラクタマーゼ阻害剤と組み合わせて請求項 1～19 の何れか 1 項に記載の化合物または塩を含む組成物。

40

【請求項 23】

容器中の請求項 20 記載の医薬組成物および微生物感染に罹患した患者を治療するための組成物を用いるための説明書を含むパッケージ。

【請求項 24】

説明書が細菌感染に罹患した患者を治療するために組成物を使用するための説明書である請求項 23 記載のパッケージ。

【請求項 25】

前記化合物が、

9-シクロプロピル-6-フルオロ-7-ピリジン-3-イル-9H-イソチアゾロ[5, 4-b]キノリン-3, 4-ジオン、

50

3-(9-シクロプロピル-6-フルオロ-3,4-ジオキソ-2,3,4,9-テトラヒドロイソチアゾロ[5,4-b]キノリン-7-イル)-安息香酸、

9-シクロプロピル-7-(3-エトキシフェニル)-6-フルオロ-9H-イソチアゾロ[5,4-b]キノリン-3,4-ジオン、

9-シクロプロピル-6-フルオロ-7-チオフエン-3-イル-9H-イソチアゾロ[5,4-b]キノリン-3,4-ジオン、

9-シクロプロピル-6-フルオロ-7-(4-メトキシピリジン-3-イル)-9H-イソチアゾロ[5,4-b]キノリン-3,4-ジオン、

9-シクロプロピル-6-フルオロ-7-(3-トリフルオロメトキシフェニル)-9H-イソチアゾロ[5,4-b]キノリン-3,4-ジオン、

9-シクロプロピル-6-フルオロ-7-(3-ピロリジン-1-イルフェニル)-9H-イソチアゾロ[5,4-b]キノリン-3,4-ジオン、

9-シクロプロピル-6-フルオロ-7-フラン-3-イル-9H-イソチアゾロ[5,4-b]キノリン-3,4-ジオン、

9-シクロプロピル-6-フルオロ-7-ピリジン-4-イル-9H-イソチアゾロ[5,4-b]キノリン-3,4-ジオン、

7-ベンゾ[b]チオフエン-2-イル-9-シクロプロピル-6-フルオロ-9H-イソチアゾロ[5,4-b]キノリン-3,4-ジオン、

7-ベンゾフラン-2-イル-9-シクロプロピル-6-フルオロ-9H-イソチアゾロ[5,4-b]キノリン-3,4-ジオン、

9-シクロプロピル-6-フルオロ-7-ピリミジン-5-イル-9H-イソチアゾロ[5,4-b]キノリン-3,4-ジオン、

9-シクロプロピル-6-フルオロ-7-キノリン-8-イル-9H-イソチアゾロ[5,4-b]キノリン-3,4-ジオン、

9-シクロプロピル-6-フルオロ-7-(2-フルオロピリジン-3-イル)-9H-イソチアゾロ[5,4-b]キノリン-3,4-ジオン、

9-シクロプロピル-7-(4-ジメチルアミノフェニル)-6-フルオロ-9H-イソチアゾロ[5,4-b]キノリン-3,4-ジオン、

9-シクロプロピル-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-フルオロ-9H-イソチアゾロ[5,4-b]キノリン-3,4-ジオン、

9-シクロプロピル-6-フルオロ-7-(6-メトキシピリジン-3-イル)-9H-イソチアゾロ[5,4-b]キノリン-3,4-ジオン、

9-シクロプロピル-7-(2,4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-6-フルオロ-9H-イソチアゾロ[5,4-b]キノリン-3,4-ジオン、

7-(2-アミノフェニル)-9-シクロプロピル-6-フルオロ-9H-イソチアゾロ[5,4-b]キノリン-3,4-ジオン、

9-シクロプロピル-7-(2,6-ジメチルピリミジン-4-イル)-6-フルオロ-9H-イソチアゾロ[5,4-b]キノリン-3,4-ジオン、

9-シクロプロピル-6-フルオロ-7-(5-メトキシピリジン-3-イル)-9H-イソチアゾロ[5,4-b]キノリン-3,4-ジオン、

9-シクロプロピル-6-フルオロ-7-(1H-インドール-2-イル)-9H-イソチアゾロ[5,4-b]キノリン-3,4-ジオン、

7-(3-アミノフェニル)-9-シクロプロピル-6-フルオロ-9H-イソチアゾロ[5,4-b]キノリン-3,4-ジオン、

9-シクロプロピル-6-フルオロ-7-[4-(ピペリジン-1-カルボニル)-フェニル]-9H-イソチアゾロ[5,4-b]キノリン-3,4-ジオン、

9-シクロプロピル-6-フルオロ-7-[4-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル]-9H-イソチアゾロ[5,4-b]キノリン-3,4-ジオン、

7-(1-ベンゼンスルフォニル-1H-インドール-3-イル)-9-シクロプロピル-6-フルオロ-9H-イソチアゾロ[5,4-b]キノリン-3,4-ジオン、

9-シクロプロピル-6-フルオロ-7-キノリン-5-イル-9H-イソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン、

9-シクロプロピル-6-フルオロ-7-[1-(トルエン-4-スルフォニル)-1H-インドール-3-イル]-9H-イソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン、

9-シクロプロピル-6-フルオロ-7-(4-フェノキシフェニル)-9H-イソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン、

3-(9-シクロプロピル-6-フルオロ-3, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 9-テトラヒドロイソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-7-イル)-ベンゾニトリル、

9-シクロプロピル-6-フルオロ-7-(1H-インドール-5-イル)-9H-イソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン、

9-シクロプロピル-6-フルオロ-7-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-9H-イソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン、

5-ジメチルアミノナフタレン-1-スルホン酸 [3-(9-シクロプロピル-6-フルオロ-3, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 9-テトラヒドロイソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-7-イル)-フェニル]-アミド、

9-シクロプロピル-6-フルオロ-7-(4-メタンスルフォニルフェニル)-9H-イソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン、

N-[3-(9-シクロプロピル-6-フルオロ-3, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 9-テトラヒドロイソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-7-イル)-フェニル]-メタン

スルホンアミド、

9-シクロプロピル-6-フルオロ-7-(4-フルオロフェニル)-9H-イソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン、

9-シクロプロピル-6-フルオロ-7-(2-メチルピリジン-3-イル)-9H-イソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン、

9-シクロプロピル-6-フルオロ-7-(2-モルフォリン-4-イルフェニル)-9H-イソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン、

9-シクロプロピル-6-フルオロ-7-(1H-ピロール-2-イル)-9H-イソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン、

9-シクロプロピル-6-フルオロ-7-(3-ヒドロキシフェニル)-9H-イソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン、

4-(9-シクロプロピル-6-フルオロ-3, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 9-テトラヒドロイソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-7-イル)-ベンゾニトリル、

9-シクロプロピル-6-フルオロ-7-(4-メタンスルファニルフェニル)-9H-イソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン、

9-シクロプロピル-6-フルオロ-7-(4-ヒドロキシメチルフェニル)-9H-イソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン、

9-シクロプロピル-6-フルオロ-7-(3-ピペリジン-1-イルフェニル)-9H-イソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン、

7-(2-クロロピリジン-3-イル)-9-シクロプロピル-6-フルオロ-9H-イソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン、

3-(9-シクロプロピル-6-フルオロ-3, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 9-テトラヒドロイソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-7-イル)-チオフェン-2-カルバルデヒド、

9-シクロプロピル-6-フルオロ-7-(4-メチルピリジン-2-イル)-9H-イソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン、

2-(9-シクロプロピル-6-フルオロ-3, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 9-テトラヒドロイソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-7-イル)-ベンズアルデヒド、

3-(9-シクロプロピル-6-フルオロ-3, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 9-テトラヒドロイソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-7-イル)-ベンズアルデヒド、

10

20

30

40

50

- 4- (9-シクロプロピル-6-フルオロ-3, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 9-テトラヒドロイソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-7-イル) -ベンズアルデヒド、
- 9-シクロプロピル-6-フルオロ-7- (6-フルオロピリジン-3-イル) -9H-イソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン、
- 9-シクロプロピル-6-フルオロ-7- (5-メチルピリジン-2-イル) -9H-イソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン、
- 9-シクロプロピル-6-フルオロ-7- (6-メトキシピリジン-2-イル) -9H-イソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン、
- 9-シクロプロピル-7- (2, 5-ジフルオロフェニル) -6-フルオロ-9H-イソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン、
- 4- [5- (9-シクロプロピル-6-フルオロ-3, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 9-テトラヒドロイソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-7-イル) -ピリジン-2-イル] -ペラジン-1-カルボン酸 t e r t -ブチルエステル、
- 9-シクロプロピル-6-フルオロ-7- (4-ヒドロキシフェニル) -9H-イソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン、
- 9-シクロプロピル-6-フルオロ-7- [4- (モルフォリン-4-カルボニル) -フェニル] -9H-イソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン、
- 2- (9-シクロプロピル-6-フルオロ-3, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 9-テトラヒドロイソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-7-イル) -ベンズニトリル、
- 9-シクロプロピル-6-フルオロ-7- (1-メチル-1H-インドール-6-イル) -9H-イソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン、
- 7- (4-アミノフェニル) -9-シクロプロピル-6-フルオロ-9H-イソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン、
- 7-ビフェニル-4-イル-9-シクロプロピル-6-フルオロ-9H-イソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン、
- 7-ベンゾ [1, 3] ジオキソール-5-イル-9-シクロプロピル-6-フルオロ-9H-イソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン、
- 9-シクロプロピル-6-フルオロ-7-p-トリル-9H-イソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン、
- 7- (3-クロロピリジン-4-イル) -9-シクロプロピル-6-フルオロ-9H-イソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン、
- 9-シクロプロピル-6-フルオロ-7- (2-メトキシピリミジン-5-イル) -9H-イソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン、
- 9-シクロプロピル-6-フルオロ-7- (3-トリフルオロメチルフェニル) -9H-イソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン、
- 9-シクロプロピル-7- (2, 3-ジヒドロベンゾ [1, 4] ジオキシン-6-イル) -6-フルオロ-9H-イソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン、
- 9-シクロプロピル-6-フルオロ-7- (2-モルフォリン-4-イルピリジン-3-イル) -9H-イソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン、
- 7- (4-t e r t -ブチルフェニル) -9-シクロプロピル-6-フルオロ-9H-イソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン、
- 9-シクロプロピル-6-フルオロ-7- (2, 4, 6-トリメチルフェニル) -9H-イソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン、
- 9-シクロプロピル-7- (2, 4-ジメチルフェニル) -6-フルオロ-9H-イソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン、
- 9-シクロプロピル-7- (3, 4-ジメチルフェニル) -6-フルオロ-9H-イソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン、
- 9-シクロプロピル-6-フルオロ-7- (5-フルオロ-2-メトキシフェニル) -9H-イソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン、
- 9-シクロプロピル-7- (3, 4-ジフルオロフェニル) -6-フルオロ-9H-イ

- ソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン、
 9-シクロプロピル-7-(3, 5-ジフルオロフェニル)-6-フルオロ-9H-イ
 ソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン、
 9-シクロプロピル-6-フルオロ-7-(4-ヒドロキシ-3, 5-ジメチルフェニ
 ル)-9H-イソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン、
 9-シクロプロピル-6-フルオロ-7-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)
 -9H-イソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン、
 9-シクロプロピル-6-フルオロ-7-キノリン-6-イル-9H-イソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン、
 9-シクロプロピル-7-(3-ジメチルアミノフェニル)-6-フルオロ-9H-イ
 ソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン、
 7-(3-アミノ-4-フルオロフェニル)-9-シクロプロピル-6-フルオロ-9
 H-イソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン、
 9-シクロプロピル-6-フルオロ-7-(4-トリフルオロメチルフェニル)-9H
 -イソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン、
 9-シクロプロピル-6-フルオロ-7-(4-モルフォリン-4-イルメチルフェニ
 ル)-9H-イソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン、
 9-シクロプロピル-7-(2-エトキシフェニル)-6-フルオロ-9H-イソチア
 ザゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン、
 9-シクロプロピル-6-フルオロ-7-キノキサリン-6-イル-9H-イソチアゾ
 ロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン、
 9-シクロプロピル-6-フルオロ-7-キノリン-3-イル-9H-イソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン、
 9-シクロプロピル-6-フルオロ-7-(4-モルフォリン-4-イルフェニル)-9H
 -イソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン、
 9-シクロプロピル-7-(3, 4-ジメトキシフェニル)-6-フルオロ-9H-イ
 ソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン、
 3-(9-シクロプロピル-6-フルオロ-3, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 9-テト
 ラヒドロイソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-7-イル)ベンズアミド、
 9-シクロプロピル-6-フルオロ-7-ナフタレン-2-イル-9H-イソチアゾロ
 [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン、
 9-シクロプロピル-7-(4-エトキシフェニル)-6-フルオロ-9H-イソチア
 ザゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン、
 9-シクロプロピル-7-(2, 5-ジメトキシフェニル)-6-フルオロ-9H-イ
 ソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン、
 9-シクロプロピル-6-フルオロ-7-(4-ピペリジン-1-イルメチルフェニル)
)-9H-イソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン、
 9-シクロプロピル-7-(3-ジメチルアミノメチルフェニル)-6-フルオロ-9
 H-イソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン、
 9-シクロプロピル-6-フルオロ-7-(3-ピペリジン-1-イルメチルフェニル)
)-9H-イソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン、
 9-シクロプロピル-6-フルオロ-7-(3-ピペラジン-1-イルメチルフェニル)
)-9H-イソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン、
 9-シクロプロピル-6-フルオロ-7-(3-モルフォリン-4-イルメチルフェニ
 ル)-9H-イソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン、
 9-シクロプロピル-7-(4-エチルアミノメチルフェニル)-6-フルオロ-9H
 -イソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン、
 9-シクロプロピル-7-(4-ジメチルアミノメチルフェニル)-6-フルオロ-9
 H-イソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン、
 9-シクロプロピル-6-フルオロ-7-(4-ピペラジン-1-イルメチルフェニル

10

20

30

40

50

-) - 9H-イソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン、
 9-シクロプロピル-7-(3-エチルアミノメチルフェニル)-6-フルオロ-9H-
 -イソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン、
 9-シクロプロピル-6-フルオロ-7-(2-フルオロピリジン-4-イル)-9H-
 -イソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン、
 9-シクロプロピル-7-(3, 5-ジメチルフェニル)-6-フルオロ-9H-イソ
 チアゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン、
 7-(3-アセチルフェニル)-9-シクロプロピル-6-フルオロ-9H-イソチア
 ゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン、
 9-シクロプロピル-7-(2, 6-ジメチルフェニル)-6-フルオロ-9H-イソ 10
 チアゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン、
 9-シクロプロピル-6-フルオロ-7-(2-フルオロフェニル)-9H-イソチア
 ゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン、
 9-シクロプロピル-6-フルオロ-7-(2-メトキシフェニル)-9H-イソチア
 ゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン、
 9-シクロプロピル-6-フルオロ-7-(4-メトキシフェニル)-9H-イソチア
 ゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン、
 9-シクロプロピル-6-フルオロ-7-(3-メトキシフェニル)-9H-イソチア
 ゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン、
 7-(3-アミノ-4-メチルフェニル)-9-シクロプロピル-6-フルオロ-9H 20
 -イソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン、
 7-(1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-イル)-9-シクロプロピル-6-フル
 オロ-9H-イソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン、
 9-シクロプロピル-6-フルオロ-7-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-9
 H-イソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン、
 N-[3-(9-シクロプロピル-6-フルオロ-3, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 9
 -テトラヒドロイソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-7-イル)-フェニル]-アセト
 アミド、
 9-シクロプロピル-7-(2, 6-ジメトキシフェニル)-6-フルオロ-9H-イ
 ソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン、 30
 9-シクロプロピル-6-フルオロ-7-(3-フルオロフェニル)-9H-イソチア
 ゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン、
 9-シクロプロピル-6-フルオロ-7-(3-イソプロポキシフェニル)-9H-イ
 ソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン、
 9-シクロプロピル-6-フルオロ-7-(3-ヒドロキシメチルフェニル)-9H-
 イソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン、
 9-シクロプロピル-7-(2-ジメチルアミノフェニル)-6-フルオロ-9H-イ
 ソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン、
 9-シクロプロピル-7-(2-ジメチルアミノ-4-メチルフェニル)-6-フルオ
 ロ-9H-イソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン、 40
 9-シクロプロピル-6-フルオロ-7-(2-メトキシ-4-メチルフェニル)-9
 H-イソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン、
 9-シクロプロピル-7-(2, 3-ジメトキシフェニル)-6-フルオロ-9H-イ
 ソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン、
 9-シクロプロピル-6-フルオロ-7-オトリル-9H-イソチアゾロ [5, 4-
 b] キノリン-3, 4-ジオン、
 9-シクロプロピル-7-(2, 6-ジメチルピリジン-3-イル)-6-フルオロ-
 9H-イソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン、
 9-シクロプロピル-6-フルオロ-7-イソキノリン-4-イル-9H-イソチアゾ
 ロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン、 50

9-シクロプロピル-6-フルオロ-7-(2-メチルピリジン-3-イル)-9H-
イソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン、

9-シクロプロピル-6-フルオロ-7-(6-メチルピリジン-3-イル)-9H-
イソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン、

9-シクロプロピル-7-(2, 6-ジメトキシピリジン-3-イル)-6-フルオロ-
9H-イソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン、

9-シクロプロピル-6-フルオロ-7-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-
6-イル)-9H-イソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン、

7-[4-(2-アミノエチル)-フェニル]-9-シクロプロピル-6-フルオロ-
9H-イソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン、

7-(3-ベンジルオキシフェニル)-9-シクロプロピル-6-フルオロ-9H-イ
ソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン、

N-[4-(9-シクロプロピル-6-フルオロ-3, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 9-
テトラヒドロイソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-7-イル)-フェニル]-2-ジ
メチルアミノ-アセトアミド、

N-[4-(9-シクロプロピル-6-フルオロ-3, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 9-
テトラヒドロイソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-7-イル)-フェニル]-2-モ
ルフォリン-4-イル-アセトアミド、

9-シクロプロピル-6-フルオロ-7-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノ
リン-5-イル)-9H-イソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン、

9-シクロプロピル-6-フルオロ-7-イソキノリン-5-イル-9H-イソチアゾ
ロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン、

9-シクロプロピル-6-フルオロ-7-[3-(2-ピペラジン-1-イル-エトキシ)-
フェニル]-9H-イソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン、

9-シクロプロピル-7-[3, 5-ジメチル-4-(2-ピペラジン-1-イル-エト
キシ)-フェニル]-6-フルオロ-9H-イソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-3
, 4-ジオン、

2-ブチルアミノ-N-[4-(9-シクロプロピル-6-フルオロ-3, 4-ジオキ
ソ-2, 3, 4, 9-テトラヒドロイソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-7-イル)-
フェニル]-アセトアミド、

3-アミノ-N-[4-(9-シクロプロピル-6-フルオロ-3, 4-ジオキソ-2
, 3, 4, 9-テトラヒドロイソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-7-イル)-フェニ
ル]-プロピオンアミド、

9-シクロプロピル-6-フルオロ-7-イソキノリン-6-イル-9H-イソチアゾ
ロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン、

9-シクロプロピル-6-フルオロ-7-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリ
ン-6-イル)-9H-イソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン、

5-(9-シクロプロピル-6-フルオロ-3, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 9-テト
ラヒドロイソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-7-イル)-1, 3-ジヒドロイソイン
ドール-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル、

9-シクロプロピル-7-(2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル)-6-
フルオロ-9H-イソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン、

3-(9-シクロプロピル-6-フルオロ-3, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 9-テト
ラヒドロイソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-7-イル)-4-フルオロベンゾニトリ
ル、

9-シクロプロピル-6-フルオロ-7-チアゾール-2-イル-9H-イソチアゾロ
[5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン、

7-(4-アミノメチルフェニル)-9-シクロプロピル-6-フルオロ-9H-イソ
チアゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン、

9-シクロプロピル-6-フルオロ-7-(2-フェネチル-1, 2, 3, 4-テトラ

10

20

30

40

50

ヒドロイソキノリン-6-イル)-9H-イソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン、

9-シクロプロピル-6-フルオロ-7-(2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-9H-イソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン、

9-シクロプロピル-6-フルオロ-7-(2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル)-9H-イソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン、

9-シクロプロピル-6-フルオロ-7-(1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-[2, 3']ビピリジニル-5'-イル)-9H-イソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン、

10

9-シクロプロピル-6-フルオロ-7-(3-ピペリジン-2-イル-フェニル)-9H-イソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン、

9-シクロプロピル-6-フルオロ-7-(4-ピペリジン-2-イル-フェニル)-9H-イソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン、

9-シクロプロピル-7-[5-(4, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)-ピリジン-3-イル]-6-フルオロ-9H-イソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン、

9-シクロプロピル-6-フルオロ-7-(5-ピロリジン-2-イル-ピリジン-3-イル)-9H-イソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン、

20

9-シクロプロピル-6-フルオロ-7-(4-ピロリジン-2-イル-フェニル)-9H-イソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン、

7-(4-アゼパン-2-イル-フェニル)-9-シクロプロピル-6-フルオロ-9H-イソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン、

9-シクロプロピル-6-フルオロ-7-(4-ピロール-1-イル-フェニル)-9H-イソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン、

9-シクロプロピル-6-フルオロ-7-(3-ピロール-1-イル-フェニル)-9H-イソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン、

9-シクロプロピル-6-フルオロ-7-(6-ピロール-1-イル-ピリジン-3-イル)-9H-イソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン、

30

9-シクロプロピル-6-フルオロ-7-(1-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル)-9H-イソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン、

7-(3-アミノメチルフェニル)-9-シクロプロピル-6-フルオロ-9H-イソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン、

7-(6-アミノメチルピリジン-3-イル)-9-シクロプロピル-6-フルオロ-9H-イソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン塩酸塩、

7-(4-アミノメチルフェニル)-9-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メトキシ-9H-イソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン塩酸塩、

9-シクロプロピル-6-フルオロ-7-[4-(2-ピペラジン-1-イル-エトキシ)-フェニル]-9H-イソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン、

40

9-シクロプロピル-7-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)-8-メトキシ-9H-イソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン、

7-(4-アミノメチルフェニル)-9-シクロプロピル-8-メトキシ-9H-イソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン、

9-シクロプロピル-6-フルオロ-7-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)-8-メトキシ-9H-イソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン、

9-シクロプロピル-8-メトキシ-7-ピリジン-4-イル-9H-イソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン塩酸塩、

9-シクロプロピル-7-(2, 6-ジメチルピリジン-4-イル)-8-メトキシ-

50

- 9H-イソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン、
- 9-シクロプロピル-8-メトキシ-7-(4-モルフォリン-4-イルメチルフェニル)-9H-イソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン、
- 9-シクロプロピル-8-メトキシ-7-(6-メチルピリジン-3-イル)-9H-イソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン塩酸塩、
- 9-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メトキシ-7-ピリジン-4-イル-9H-イソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン、
- 9-シクロプロピル-7-[3, 5-ジメチル-4-(2-ピペラジン-1-イル-エトキシ)フェニル]-6-フルオロ-8-メトキシ-9H-イソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン塩酸塩、
- [4-(9-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メトキシ-3, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 9-テトラヒドロイソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-7-イル)フェニル]アセトニトリル、
- 3-(9-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メトキシ-3, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 9-テトラヒドロイソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-7-イル)ベンゾニトリル、
- 3-(9-シクロプロピル-8-メトキシ-3, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 9-テトラヒドロイソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-7-イル)ベンゾニトリル、
- [4-(9-シクロプロピル-8-メトキシ-3, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 9-テトラヒドロイソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-7-イル)フェニル]アセトニトリル
- 、
- 9-シクロプロピル-8-メトキシ-7-キノリン-6-イル-9H-イソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン塩酸塩、
- 9-シクロプロピル-8-メトキシ-7-(1-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル)-9H-イソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン塩酸塩、
- 9-シクロプロピル-7-(2-フルオロピリジン-3-イル)-8-メトキシ-9H-イソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン、
- 9-シクロプロピル-7-(6-フルオロピリジン-3-イル)-8-メトキシ-9H-イソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン、
- 9-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メトキシ-7-(4-モルフォリン-4-イルメチルフェニル)-9H-イソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン、
- 9-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メトキシ-7-キノリン-6-イル-9H-イソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン、
- 9-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メトキシ-7-[4-(2-ピペラジン-1-イル-エトキシ)-フェニル]-9H-イソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン、
- 9-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メトキシ-7-[3-(2-ピペラジン-1-イル-エトキシ)-フェニル]-9H-イソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン、
- 9-シクロプロピル-8-メトキシ-7-[4-(2-ピペラジン-1-イル-エトキシ)フェニル]-9H-イソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン塩酸塩、
- 9-シクロプロピル-7-[3, 5-ジメチル-4-(2-ピペラジン-1-イル-エトキシ)フェニル]-8-メトキシ-9H-イソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン塩酸塩、
- 9-シクロプロピル-7-(2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル)-8-メトキシ-9H-イソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン、
- 9-シクロプロピル-8-メトキシ-7-(2-メチルピリジン-3-イル)-9H-イソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン、
- 9-シクロプロピル-8-メトキシ-7-(4-ピペラジン-1-イルメチルフェニル

10

20

30

40

50

-) - 9H-イソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン、
 9-シクロプロピル-7-(2, 6-ジメチルピリミジン-4-イル)-6-フルオロ
 -8-メトキシ-9H-イソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン、
 9-シクロプロピル-6-フルオロ-7-イソキノリン-6-イル-8-メトキシ-9
 H-イソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン、
 9-シクロプロピル-6-フルオロ-7-(4-ヒドロキシ-3, 5-ジメチルフェニ
 ル)-8-メトキシ-9H-イソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン、
 9-シクロプロピル-6-フルオロ-7-(4-ヒドロキシフェニル)-8-メトキシ
 -9H-イソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン、
 7-(3-アミノ-4-フルオロフェニル)-9-シクロプロピル-6-フルオロ-8 10
 -メトキシ-9H-イソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン、
 9-シクロプロピル-6-フルオロ-7-(6-ピペラジン-1-イル-ピリジン-3
 -イル)-9H-イソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン、
 [4-(9-シクロプロピル-6-フルオロ-3, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 9-テ
 トラヒドロイソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-7-イル) フェニル] アセトニトリル
 、
 tert-ブチル [3-(9-シクロプロピル-6-フルオロ-3, 4-ジオキソ-2
 , 3, 4, 9-テトラヒドロイソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-7-イル) ピリジン
 -2-イル] カルバメート、
 9-シクロプロピル-6-フルオロ-7-ピラジン-2-イル-9H-イソチアゾロ [20
 5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン、
 9-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メトキシ-7-(4-モルフォリン-4-イル
 メチルフェニル)-9H-イソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン、
 9-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メトキシ-7-キノリン-6-イル-9H-
 イソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン、
 9-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メトキシ-7-[4-(2-ピペラジン-1
 -イル-エトキシ)-フェニル]-9H-イソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4
 -ジオン、
 9-シクロプロピル-7-(2, 4-ジフルオロフェニル)-6-フルオロ-9H-イ
 ソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン、
 9-シクロプロピル-6-フルオロ-7-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-キノリン
 -5-イル)-9H-イソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン、
 9-シクロプロピル-7-[3-(4, 5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル)-
 フェニル]-6-フルオロ-9H-イソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオ
 ン、
 9-シクロプロピル-6-フルオロ-7-[2-(トルエン-4-スルフォニル)-2
 , 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル]-9H-イソチアゾロ [5, 4-b
] キノリン-3, 4-ジオン、
 [4-(9-シクロプロピル-6-フルオロ-3, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 9-テ
 トラヒドロイソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-7-イル)-フェニル]-カルバミン 40
 酸エチルエステル、
 9-シクロプロピル-6-フルオロ-7-[4-(2-モルフォリン-4-イル-エト
 キシ)-フェニル]-9H-イソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン、
 9-シクロプロピル-6-フルオロ-7-[4-(2-オキソ-オキサゾリジン-4-
 イルメチル)-フェニル]-9H-イソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオ
 ン、
 2-アミノ-N-[4-(9-シクロプロピル-6-フルオロ-3, 4-ジオキソ-2
 , 3, 4, 9-テトラヒドロイソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-7-イル)-フェニ
 ル]-アセトアミド、
 7-[4-(2-アミノ-3-ヒドロキシプロピル)-フェニル]-9-シクロプロピ 50

ルー 6-フルオロー 9 H-イソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン、または、

9-シクロプロピル-7-[3-(4, 5-ジヒドロ-3 H-ピロール-2-イル)-フェニル]-6-フルオロー 9 H-イソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン、

である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 26】

動物の細菌感染を治療するための薬剤の製造のための請求項 1～19 または 25 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は抗微生物活性を有するイソチアゾロ [5, 4-b] キノロン類および関連化合物を提供する。本明細書に記載した特定の化合物は強力な抗細菌、抗原虫または抗カビ活性を有する。本明細書に記載した特定の化合物はまた原核生物の DNA 合成および原核生物の繁殖の強力および／または選択的な阻害剤である。本発明は担体、希釈剤または賦形剤 1 つ以上を含有する医薬組成物を包含する抗微生物組成物を提供する。本発明は唯一の活性剤としてイソチアゾロ [5, 4-b] キノリンまたは関連化合物を含有する、または、他の活性剤 1 つ以上、例えば他の抗微生物または抗カビ剤 1 つ以上と組み合わせてイソチアゾロ [5, 4-b] キノリンまたは関連化合物を含有する医薬組成物を提供する。本発明は微生物感染に罹患している、または罹患しやすい真核生物、好ましくは哺乳類にイソチアゾロ [5, 4-b] キノリンまたは関連化合物の有効量を投与することによる真核生物における微生物感染を治療または防止するための方法を提供する。本発明はまた、イソチアゾロ [5, 4-b] キノリンまたは関連化合物の有効量を適用することによる微生物の生育および生存を抑制するための方法を提供する。

【0002】

本発明はまた、イソチアゾロ [5, 4-b] キノロン類および関連化合物の合成のための新しい中間体を提供する。本発明はまたイソチアゾロ [5, 4-b] キノロン類および関連化合物のための合成方法を提供する。

【背景技術】

【0003】

抗微生物化合物は微生物、例えば細菌、原虫、マイコプラズマ、コウボおよびカビの生育および繁殖を妨害または抑制することができる。抗微生物化合物が作用する機序は多様である。しかしながら、これらは一般的に以下の態様の 1 つ以上、即ち、細胞壁の合成または修復を抑制することにより、細胞壁の透過性を改変することにより、蛋白合成を抑制することにより、または核酸の合成を抑制することにより機能すると考えられている。例えばペーテラクターム抗細菌剤は細胞壁合成に関与する細菌において必須なペニシリン結合蛋白 (PBP) を抑制する。キノロン類は少なくとも部分的には、DNA の合成を抑制して細胞の複製を防止することにより機能している。

【0004】

向上した抗微生物剤を製造する多くの試みは曖昧な結果をもたらしている。実際、抗微生物活性のスペクトル、微生物の耐性の回避および薬理学の面において真に臨床上許容できる抗微生物はほとんど製造されていない。即ち、広範なスペクトルの抗微生物剤の必要性、特に耐性微生物に対して有効な抗微生物剤の必要性がなお存続している。

【0005】

病原性の細菌は細菌性酵素（例えばペニシリンおよびセファロスポリンを加水分解するペーテラクターマーゼ）による抗生物質の不活性化、流出ポンプを使用する抗生物質の除去、突然変異および遺伝子組み換えを介した抗生物質の標的の修飾（例えば淋菌におけるペニシリン耐性）、および耐性標的を形成する外部原料からの容易に転移できる遺伝子の獲得（例えば黄色ブドウ球菌におけるメチシリン耐性）を含む数種の異なる機序を介して

10

20

30

40

50

耐性を獲得することが知られている。実質的に全ての市販の抗生物質に対して耐性であるバンコマイシン耐性エンテロコッカス・フェシウムのような特定のグラム陽性病原体が存在している。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

重要な耐性生物には、メチシリン耐性およびバンコマイシン耐性の黄色ブドウ球菌、ペニシリン耐性の肺炎連鎖球菌、バンコマイシン耐性の腸球菌、フルオロキノロン耐性の大腸菌、セファロスポリン耐性の好気性グラム陰性の桿菌およびイミペネム耐性の緑膿菌が包含される。これらの生物は院内感染の重大な原因であり、増大する罹患率および死亡率に明らかに関連している。高齢者および免疫無防備状態の患者の増加は特にこれらの病原体による感染の危険に瀕している。従って新しい抗微生物剤の開発が医療上強く求められている。

10

【課題を解決するための手段】

【0007】

本発明は式 I および式 I I (下記) の化合物を提供し、そして抗微生物活性を有するイソチアゾロ [5, 4-b] キノリン類および関連化合物を包含する。本発明は強力および／または選択的な抗細菌、抗原虫または抗カビ活性を有する式 I および式 I I の化合物を提供する。本発明はまた式 I または式 I I の化合物またはそのような化合物の塩、溶媒和物またはアシル化プロドラッグの 1 つ以上、および、担体、賦形剤または希釈剤の 1 つ以上を含有する抗細菌組成物も提供する。

20

【0008】

本発明は更に微生物感染に罹患しているか、罹患しやすい真核生物に式 I または式 I I の化合物の有効量を投与することによる微生物の感染、特に細菌および原虫の感染を治療および防止する方法を包含する。このような微生物感染は細菌感染、例えば大腸菌感染、ブドウ球菌感染、サルモネラ感染および原虫の感染、例えばクラミジア感染を包含する。本発明は特にヒトを包含する哺乳類における微生物感染を防止または治療する方法を包含するが、魚類、鳥類、爬虫類および両生類を包含する他の動物における微生物感染を防止または治療する方法も包含する。

30

【0009】

治療方法は、式 I または式 I I の化合物を単一の活性剤として単独で投与すること、または、抗細菌剤、抗カビ剤、抗ウィルス剤、インターフェロン、流出ポンプ阻害剤、ベータラクタマーゼ阻害剤または他の式 I または式 I I の化合物のような他の治療薬 1 つ以上と組み合わせて式 I の化合物を投与することを包含する。

【0010】

本発明はまたイソチアゾロ [5, 4-b] キノリンまたは関連化合物の有効量を適用することによる微生物の生育および生存を抑制する方法を提供する。本発明は例えば式 I または式 I I の化合物を含有する組成物を適用することにより、医療機器上、または、食品の製造のために用いられる表面上の微生物の生育および生存を抑制する方法を包含する。

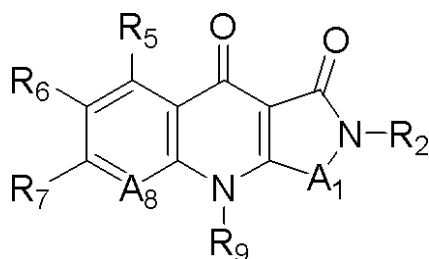
【0011】

即ち、本発明は下記式 I および式 I I の化合物を包含する。

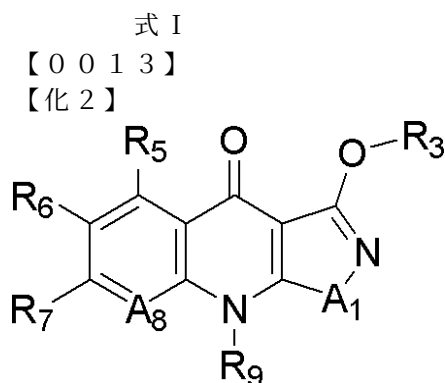
40

【0012】

【化 1】



50



10

式 I I

【0014】

式 I の化合物および製薬上許容しうるその塩は、式中、

A_1 は S、O、SO または SO_2 、

R_2 は水素である。

或いは、 R_2 は C_1-C_8 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_3-C_7 シクロアルキル (C_0-C_4 カルボヒドリル)、 C_4-C_7 シクロアルケニル (C_0-C_4 カルボヒドリル)、アリール (C_0-C_4 カルボヒドリル)、 C_2-C_6 ヘテロシクロアルキル (C_0-C_4 カルボヒドリル) であり、その各々はハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、ニトロ、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_2 ハロアルキル、 C_1-C_2 ハロアルコキシ、モノーおよびジ- C_1-C_4 アルキルアミノ、 C_2-C_4 アルカノイル、 C_1-C_4 アルキルチオ、 $=NOR_{10}$ 、 $=NR_{10}$ 、 $-O(C=O)R_{10}$ 、 $-(C=O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-O(C=O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-(C=O)OR_{10}$ 、 $-(C=O)NR_{10}OR_{11}$ 、 $-NR_{10}(C=O)R_{11}$ 、 $-NR_{10}(C=O)OR_{11}$ 、 $-NR_{10}(C=O)NR_{11}R_{12}$ 、 $-NR_{10}(C=S)NR_{11}R_{12}$ 、 $-NR_{10}NR_{11}R_{12}$ 、 $-SO_3R_{10}$ 、 $-(S=O)OR_{10}$ 、 $-SO_2R_{13}$ 、 $-SO_2NR_{10}R_{11}$ および $-NR_{10}SO_2R_{13}$ から独立して選択される 0~5 置換基で置換されており、ここで、 R_{10} 、 R_{11} および R_{12} は独立して水素、 C_1-C_4 アルキルまたはアリールであり、そして R_{13} は C_1-C_4 アルキルまたはアリールである。

20

30

R_3 は C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルカノイル、モノーまたはジ- C_1-C_6 アルキルカーバメートまたは C_1-C_6 アルキルスルホネートであり、その各々はハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、ニトロ、 C_1-C_4 アルコキシ、モノーおよびジ- C_1-C_4 アルキルアミノ、 C_1-C_2 ハロアルキルおよび C_1-C_2 ハロアルコキシから独立して選択される 0~3 置換基で置換されている。

R_5 は水素、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、ニトロまたは $-NHNH_2$ である。

或は、 R_5 は C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、モノーまたはジ- (C_1-C_4) アルキルアミノ、モノー、ジ-またはトリ- C_1-C_4 アルキルヒドラジニル、 C_2-C_4 アルカノイル、 C_1-C_4 アルキルエステル、 C_1-C_2 ハロアルキルまたは C_1-C_2 ハロアルコキシであり、その各々はヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、オキソ、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_2 ハロアルキル、 C_1-C_2 ハロアルコキシおよびモノーおよびジ- C_1-C_4 アルキルアミノから独立して選択される 0~3 置換基で置換されている。

40

R_6 は水素、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、モノーまたはジ- (C_1-C_4) アルキルアミノ、 $-SO_3R_{10}$ 、 $-SO_2R_{10}$ または $-SO_2NR_{10}R_{11}$ であり、ここで R_{10} および R_{11} は上記した定義を有する。

50

R_7 はプロモ、ヨード、 $-O(SO_2)CF_3$ または $-N_2BF_4$ であるか、または R_7 は XR_A である。

ここで、 X は非存在、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-(C=O)-$ 、 $-(C=O)NH-$ または $-C\equiv C-$ である。

R_A は C_3-C_6 アルキル、 C_4-C_7 シクロアルキル、 C_4-C_7 シクロアルケニル、7-10 員の 2 環の飽和、部分不飽和または芳香族の炭素環、5-6 員の飽和、部分不飽和または芳香族の複素環基ただし X が非存在または $-CH_2-CH_2-$ である場合は炭素原子を介して結合したもの、または、ただし X が $-CH=CH-$ または $-C\equiv C-$ である場合は炭素原子または窒素原子を介して結合したもの、または、 R_A は 7-10 員の 2 環の飽和、部分不飽和または芳香族の複素環基ただし X が非存在または $-CH_2-CH_2-$ である場合は炭素原子を介して結合したもの、または、 X が $-CH=CH-$ または $-C\equiv C-$ である場合は炭素原子または窒素原子を介して結合したものであり、各 R_A は (i)、(ii) および (iii) から独立して選択される 0-5 置換基で置換されている。

或は、 R_7 は XR_B であり、ここで R_B は (i)、(ii) および (iii) から独立して選択される 1-5 置換基で置換されているフェニルである。

または、 R_7 は XR_C であり、ここで R_C は (i)、(ii) および (iii) から独立して選択される 0-5 置換基を有するシクロプロピルであるが、ただしここで R_C はアミノまたはモノ-またはジ- (C_1-C_4) アルキルアミノでは置換されていない。

或は、 R_7 は XR_D ここで、 R_D は窒素または酸素原子 1 または 2 個を含有する 5-または 6-員のヘテロシクロアルキル環に縮合したフェニルであり、ここで R_D は (i)、(ii) および (iii) から選択される 0-3 置換基で置換されている。

ここで、

(i) はハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、シアノおよびニトロから選択され、

(ii) は C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_1-C_6 アルコキシ (C_0-C_4 アルキル)、モノ-およびジ- (C_1-C_4) アルキルアミノ、 C_1-C_2 ハロアルキル、 C_1-C_2 ハロアルコキシ、 C_3-C_7 シクロアルキル (C_0-C_4 カルボヒドリル)、 C_3-C_7 シクロアルキル (C_0-C_4 カルボヒドリル- $O-$)、 C_4-C_7 シクロアルケニル (C_0-C_4 カルボヒドリル)、アリール (C_0-C_6 カルボヒドリル)、アリール (C_1-C_4 アルコキシ)、 C_2-C_6 ヘテロシクロアルキル (C_0-C_4 カルボヒドリル)、ヘテロアリール (C_0-C_6 カルボヒドリル)、 C_1-C_6 アルキルチオ、 $=NOR_{10}$ 、 $=NR_{10}$ 、 $-(C_0-C_4$ アルキル) ($C=O$) R_{10} 、 $-(C_0-C_4$ アルキル) $O(C=O)R_{10}$ 、 $-(C_0-C_4$ アルキル) ($C=O$) $NR_{10}R_{11}$ 、 $-(C_0-C_4$ アルキル) $O(C=O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-(C_0-C_4$ アルキル) ($C=O$) OR_{10} 、 $-(C_0-C_4$ アルキル) $NR_{10}(C=O)R_{11}$ 、 $-(C_0-C_4$ アルキル) $NR_{10}(C=O)OR_{11}$ 、 $-(C_0-C_4$ アルキル) $NR_{10}(C=O)NR_{11}R_{12}$ 、 $-(C_0-C_4$ アルキル) $NR_{10}(C=O)(C_1-C_4$ アルキル) $NR_{11}(C=O)O-R_{12}$ 、 $-(C_0-C_4$ アルキル) $NR_{10}(C=S)NR_{11}R_{12}$ 、 $-(C_0-C_4$ アルキル) $NR_{10}NR_{11}R_{12}$ 、 $-(C_0-C_4$ アルキル) $N=NR_{13}$ 、 $-(C_0-C_4$ アルキル) SO_3R_{10} 、 $-(C_0-C_4$ アルキル) ($S=O$) OR_{10} 、 $-(C_0-C_4$ アルキル) SO_2R_{13} 、 $-(C_0-C_4$ アルキル) $SO_2NR_{10}R_{11}$ および $-(C_0-C_4$ アルキル) $NR_{10}SO_2R_{13}$ から選択され、そして、

(iii) は $-OR_D$ 、 $-(C=O)R_D$ 、 $-SO_2R_D$ 、 $-SO_3R_D$ 、 $-NR_{10}SO_2R_D$ から選択され、ここで R_D は C_1-C_4 アルキル、 C_3-C_7 シクロアルキル (C_0-C_2 アルキル)、 C_2-C_6 ヘテロシクロアルキル (C_0-C_2 アルキル)、アリール (C_0-C_2 アルキル) またはヘテロアリール (C_0-C_2 アルキル) である。

ここで、各 (ii) および (iii) はハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、ニトロ、オキソ、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 C_1-C_4 アルキル、 C_2-C_4 アルケニル、 C_2-C_4 アルキニル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 アルコキシカルボニル、 C_3-C_7 シクロアルキル (C_0-C_4 カルボヒドリル)、 C_3-C_7 シクロアルキル (C_0

—C₄ アルコキシ), モノ—およびジ—(C₁—C₄) アルキルアミノ、C₁—C₂ ハロアルキル、C₁—C₂ ハロアルコキシ、C₂—C₄ アルカノイルおよびフェニルから独立して選択される0～3置換基で置換されている。

A₈ は窒素またはCR₈である。

ここで、R₈ は水素、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、ニトロまたは—NHNH₂であるか、または、

R₈ はC₁—C₄ アルキル、C₁—C₄ アルコキシ、モノ—またはジ—(C₁—C₄) アルキルアミノ、モノ—、ジ—またはトリ—C₁—C₄ アルキルヒドラジニル、C₂—C₄ アルカノイル、C₁—C₄ アルキルエステル、C₁—C₂ ハロアルキルまたはC₁—C₂ ハロアルコキシであり、その各々はヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、オキソ、C₁—C₄ アルコキシ、C₁—C₂ ハロアルキル、C₁—C₂ ハロアルコキシ、およびモノ—およびジ—C₁—C₄ アルキルアミノから独立して選択される0～3置換基で置換されている。

10

R₉ はC₁—C₈ アルキル、C₃—C₇ シクロアルキル(C₀—C₄ アルキル)またはフェニルであり、その各々はハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、ニトロ、—COOH、—CONH₂、C₁—C₄ アルキル、C₂—C₄ アルケニル、C₂—C₄ アルキニル、C₁—C₄ アルコキシ、C₃—C₇ シクロアルキル(C₀—C₄ アルコキシ)、モノ—およびジ—(C₁—C₄) アルキルアミノC₁—C₂ ハロアルキル、C₁—C₂ ハロアルコキシおよびC₂—C₄ アルカノイルから独立して選択される0～3置換基で置換されている。

20

【0015】

本発明は式Iおよび式IIの抗微生物化合物の合成のために有用な新しい中間体を包含する。これらの中間体はR₇がブromo、ヨード、—O(SO₂)CF₃または—N₂BF₄である式Iおよび式IIの化合物である。本発明は本発明の中間体を適切なアリールまたはヘテロアリールのボロン酸、アリールまたはヘテロアリールのボロン酸エステルにカップリングさせることを含む式Iおよび式IIの化合物、または、カップリング位置においてLi、Mg、B、Al、Si、Zn、Cu、ZrまたはSnで置換された化合物の合成方法を提供する。

【発明を実施するための最良の形態】

【0016】

30

<化学的説明および用語>

本発明を詳述する前に、本明細書において使用する特定の用語の定義を示すことが好都合であると考えられる。本発明の化合物は一般的に標準的な命名法を用いて記載する。

【0017】

特定の状況において、式Iおよび式IIの化合物は、化合物が種々の立体異性体形態で存在できるように、立体中心、立体軸等、例えば不斉炭素原子のような不斉元素1つ以上を含有する場合がある。これらの化合物は例えばラセミ混合物または光学活性型であることができる。不斉元素2つ以上を有する化合物の場合、それらの化合物はジアステレオマーの混合物であることもできる。不斉中心を有する化合物の場合、すべての光学異性体およびその混合物は包含されるものと理解すべきである。更に、炭素—炭素二重結合を有する化合物はZおよびE型で存在でき、化合物の全ての異性体形態は本発明に包含されるものとする。これらの状況において、単一のエナンチオマー、即ち光学活性型は不斉合成、光学的に純粋な前駆体からの合成、または、ラセミ混合物の分割により得ることができる。ラセミ混合物の分割は、例えば従来の方法、例えば分割剤の存在下の結晶化、または、例えばキラルHPLCカラムを用いたクロマトグラフィにより行うことができる。

40

【0018】

化合物が種々の互変異体形態で存在する場合、本発明は特定の互変異体の何れか1つに限定されず、むしろ全ての互変異体形態を包含する。

【0019】

本発明は本発明の化合物において存在する原子の全ての同位体を包含することを意図し

50

ている。同位体には同じ原子番号を有するが異なる質量数を有するものが包含される。一般的な例として、限定せずに挙げれば、水素の同位体はトリチウムおよび重水素を包含し、炭素の同位体は ^{11}C 、 ^{13}C および ^{14}C を包含する。

【0020】

特定の化合物が、本明細書において、変数、例えば A_1 、 R_2 、 R_3 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 A_8 および R_9 を含む一般式を用いて説明する。特段の記載が無い限り、そのような式における各変数は他の変数とは独立して定義される。即ち、ある基が例えば $0 \sim 2 R^*$ で置換されているとされる場合、該基は R^* 基2個までで置換されていてよく、そして、 R^* は各存在において R^* の定義とは独立して選択される。更にまた、置換基および／または変数の組み合わせはそのような組み合わせが安定な化合物を与える場合のみ可能とする。

10

【0021】

「置換された」という用語は、本明細書においては、指定された原子または基の上にある水素の何れかの1つ以上が、指定された原子の通常の原子価を超えない限り、指定された群から選択されるもので置き換えられることを意味する。置換基がオキソ（即ち $=\text{O}$ ）、イミン（例えば $=\text{NHR}$ ）またはオキシム（例えば $=\text{NOR}$ ）である場合は、原子上の水素2個が置き換えられる。芳香族基または複素芳香族基上の「オキソ」、イミンまたはオキシム置換基はその基の芳香族特性を破壊し、例えばオキソで置換されたピリジルはピリドンとなる。置換基および／または変数の組み合わせはそのような組み合わせが安定な化合物または有用な合成中間体を与える場合にのみ可能とする。安定な化合物または安定な構造とは、反応混合物からの単離、およびその後の有効な治療薬への製剤に耐えられるほど十分に頑健である化合物を意味するものとする。特段の記載が無い限り、特定された置換基はコア構造内のものとして呼称する。例えばシクロアルキル（アルキル）を可能な置換基として挙げる場合は、コア構造へのこの置換基の結合位置はアルキル部分にあるものとする。

20

【0022】

2つの文字または符号の間がないダッシュ（「—」）は置換基に関する結合位置を示すために使用する。例えば、 $-\text{CONH}_2$ は炭素原子を介して結合する。

【0023】

本明細書においては、「アルキル」は特定された数の炭素原子を有する分枝鎖および直鎖の両方の飽和脂肪族炭化水素基を包含するものとする。即ち、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキルという用語は本明細書においては、炭素原子1～約6個を有するアルキル基を包含する。他の基、例えばアリール $\text{C}_0 - \text{C}_4$ アルキルと共に $\text{C}_0 - \text{C}_n$ アルキルを本明細書において使用する場合は、指定された基、この場合はアリールは、単一の共有結合により直接結合される（ C_0 ）か、または特定された数の炭素原子、この場合は、炭素原子1～約4個を有するアルキル鎖により結合される。アルキルの非限定的な例は、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 t -ブチル、 n -ペンチルおよび sec -ペンチルである。好ましいアルキル基は低級アルキル基、炭素原子1～約8個を有するアルキル基、例えば $\text{C}_1 - \text{C}_8$ および $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル基である。

30

【0024】

「アルケニル」とは本明細書においては、鎖の何れかの安定な点に存在してよい炭素-炭素二重結合1つ以上を有する直鎖または分枝鎖の配置の炭化水素鎖を指す。アルケニル基の例はエテニルおよびプロペニルを包含する。

40

【0025】

「アルキニル」とは本明細書においては、鎖の何れかの安定な点に存在してよい炭素-炭素三重結合1つ以上を有する直鎖または分枝鎖の配置の炭化水素鎖、例えばエチニルおよびプロピニルを指す。

【0026】

「カルボヒドリル」とは本明細書においては、特定された数の炭素原子を有する飽和または不飽和の分枝鎖および直鎖の炭化水素基の両方を包含する。 $\text{C}_0 - \text{C}_n$ カルボヒドリ

50

ルを他の基、例えばアリール $C_0 - C_4$ カルボヒドリルと共に本明細書において使用する
場合、指定された基、この場合アリールは、単一の共有結合により直接結合される (C_0)
) か、または、特定された数の炭素原子、この場合は炭素原子 1 ～ 約 4 個を有するアルキ
ル鎖のようなカルボヒドリル基により結合される。例としては、 $C_1 - C_6$ アルキル、例
えばメチルまたは 5-ブチル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、例えばヘキシニル、および、 C_2
- C_6 アルケニル、例えば 1-プロペニルである。

【0027】

「アルコキシ」とは酸素架橋を介して結合した炭素原子の指定された数を有する上記定
義したアルキル基を示す。アルコキシの非限定的な例はメトキシ、エトキシ、 n -プロポ
キシ、 i -プロポキシ、 n -ブトキシ、2-ブトキシ、 t -ブトキシ、 n -ペントキシ、
2-ペントキシ、3-ペントキシ、イソペントキシ、ネオペントキシ、 n -ヘキソキシ、
2-ヘキソキシ、3-ヘキソキシおよび 3-メチルペントキシを包含する。

10

【0028】

「アルカノイル」とは、ケト ($-(C=O)-$) 架橋を介して結合した上記の通り定義
されるアルキル基である。アルカノイル基は炭素原子の指定された数を有し、ケト基の炭
素原子は番号付けされた炭素原子内に含まれる。例えば C_2 アルカノイル基は式 $CH_3 (C=O)-$
を有するアセチル基である。

【0029】

本明細書においては、「モノーまたはジ-アルキルアミノ」または「モノーおよびジ-
アルキルアミノ」という用語は第 2 または第 3 アルキルアミノ基を指し、ここでアルキル
基は上記の通り定義され、そして、指定された数の炭素原子を有する。アルキルアミノ基
が結合する位置は窒素上である。モノーおよびジ-アルキルアミノ基の例はエチルアミノ
、ジメチルアミノおよびメチルプロピルアミノを包含する。

20

【0030】

「モノーまたはジ-アルキルカーバメート」という用語は R はアルキル基を示すカーバ
メート ($-O(C=O)NR_2$) 結合を介して結合した上記の通り定義される独立して選
択されるアルキル基 1 または 2 個を指す。モノーアルキルカーバメート基は式 ($-O(C=O)NHR$)
を有する。

【0031】

「アルキルエステル」という用語はエステル結合を介して結合した上記の通り定義され
るアルキル基、即ち式 $-O(C=O)アルキル$ の基を指す。

30

【0032】

「モノー、ジ-またはトリ-アルキルヒドラジニル」という用語は単結合の窒素-窒素
結合を介して結合した上記の通り定義される独立して選択されるアルキル基 1 ～ 3 個を指
す。アルキル基の少なくとも 1 個は末端窒素 (コア構造に結合していない窒素) に結合す
る。モノーまたはジ-アルキルヒドラジニルという用語のみを使用する場合は、末端窒素
のみがアルキル置換されている。アルキルヒドラジニル基の例は、2-ブチル-1-ヒド
ラジニル、2-ブチル-2-メチル-1-ヒドラジニルおよび 1, 2-ジメチル-2-ブ
ロピル-1-ヒドラジニルを包含する。

【0033】

「アルキルチオ」という用語はイオウ結合を介して結合した上記の通り定義されるアル
キル基、即ち式 $アルキル-S-$ の基を指す。例示されるものはエチルチオおよびペンチル
チオである。

40

【0034】

本明細書においては、「アリール」という用語は、1 つまたは複数の芳香族環において
炭素のみを含有する芳香族基を指す。典型的なアリール基は個別、縮合または懸垂した環
1 ～ 3 個、および、環原子 6 ～ 約 18 個を含み、環員としてヘテロ原子を含まない。この
ようなアリール基は指定により更に炭素または非炭素の原子または基で置換されていてよ
い。このような置換は N 、 O および S から独立して選択されるヘテロ原子 1 または 2 個を
場合により含有する 5 ～ 7 員の飽和の環状基に縮合して例えば 3, 4-メチレンジオキシ

50

ーフェニル基を形成することも包含する。アリール基は例えばフェニル、ナフチル例えば1-ナフチルおよび2-ナフチルおよびビフェニルを包含する。

【0035】

「アリール（アルキル）」という用語において、アリールおよびアルキルは上記の通り定義され、そして、結合点はアルキル基上にある。この用語は非限定的にベンジル、フェニルエチルおよびピペロニルを包含する。同様に、アリール（カルボヒドリル）という用語において、アリールおよびカルボヒドリルは上記の通り定義され、そして、結合点はカルボヒドリル基上にあり、例えばフェニルプロペン-1-イルである。

【0036】

「シクロアルキル」とは本明細書においては、指定された数の炭素原子、通常は3～約8環炭素原子または3～約7炭素原子を有する飽和炭化水素環基を指す。シクロアルキル基の例はシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシル、並びに、架橋した、またはケージ化された飽和の環基、例えばノルボランまたはアダマンタンを包含する。

【0037】

「シクロアルケニル」とは本明細書においては、炭素-炭素二重結合の少なくとも1つを有する不飽和であるが非芳香族の炭化水素環を指す。シクロアルケニル基は炭素原子4～約8個、通常は炭素原子4～約7個を含む。例にはシクロヘキセニルおよびシクロブテニルが包含される。

【0038】

「シクロアルキル（アルキル）」、「シクロアルキル（カルボヒドリル）」および「シクロアルキル（アルコキシ）」という用語において、シクロアルキル、アルキル、カルボヒドリルおよびアルコキシという用語は上記の通り定義され、そして結合点はアルキル、カルボヒドリルまたはアルコキシ基上にそれぞれある。これらの用語はシクロプロピルメチル、シクロヘキシルメチル、シクロヘキシルプロペニルおよびシクロペンチルエトキシのような例を包含する。

【0039】

「シクロアルケニル（アルキル）」、「シクロアルケニル（カルボヒドリル）」という用語において、シクロアルケニル、アルキルおよびカルボヒドリルという用語は上記の通り定義され、そして、結合点はアルキルまたはカルボヒドリル基上にそれぞれある。これらの用語は例えばシクロブテニルメチル、シクロヘキセニルメチルおよびシクロヘキシルプロペニルを包含する。

【0040】

「ハロアルキル」とは、ハロゲン原子1個以上、一般的には最大可能数までのハロゲン原子により置換された炭素原子の特定された数を有する分枝鎖および直鎖の両方の飽和脂肪族炭化水素基を指す。ハロアルキルの非限定的な例は、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、2-フルオロエチルおよびペンタフルオロエチルを包含する。

【0041】

「ハロアルコキシ」とは酸素架橋を介して結合した上記の通り定義されるハロアルキルを指す。

【0042】

「ハロ」または「ハロゲン」とは、本明細書においては、フルオロ、クロロ、ブロモまたはヨードを指す。

【0043】

本明細書においては、「ヘテロアリール」とはN、OおよびSから選択されるヘテロ原子1～4個、好ましくは1～3個を含み、残余の環原子は炭素である安定な5～7員の単環または7～10員の2環（bicyclic）の複素環を指す。ヘテロアリール基内のSおよびO原子の総数が1を超える場合は、これらのヘテロ原子は相互に隣接しない。ヘテロアリール基内のSおよびO原子の総数は2以下が好ましい。芳香族複素環内のSおよびO原子の総数は1以下であることが特に好ましい。ヘテロアリール基内の窒素原子は場合により

10

20

30

40

50

4級化してよい。そのようなヘテロアリアル基は指定により炭素または非炭素の原子または基により更に置換されていてよい。このような置換はN、OおよびSから独立して選択されるヘテロ原子1または2個を場合により含む5～7員の飽和の環状基に縮合して例えば[1, 3] ジオキソロ[4, 5-c] ピリジル基を形成することを包含する。ヘテロアリアル基の非限定的な例はピリジル、インドリル、ピリミジニル、ピリジジニル、ピラジニル、イミダゾリル、オキサゾリル、フラニル、チオフェニル、チアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イソキサゾリル、キノリニル、ピロリル、ピラゾリル、ベンズ[b]チオフェニル、イソキノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、チエニル、イソインドリルおよび5, 6, 7, 8-テトラヒドロイソキノリンを包含する。

【0044】

「ヘテロアリアルアルキル」および「ヘテロアリアル（カルボヒドリル）」という用語において、ヘテロアリアル、アルキルおよびカルボヒドリルは上記の通り定義され、そして結合点はアルキルまたはカルボヒドリル基上にそれぞれある。これらの用語は例えばピリジルメチル、チオフェニルメチルおよびピロリル（1-エチル）を包含する。

【0045】

「ヘテロシクロアルキル」という用語はN、OおよびSから選択されるヘテロ原子1～約3個を含み残余の環原子は炭素である飽和の環状基を指す。ヘテロシクロアルキル基は環原子3～約8個を有し、より典型的には環原子5～7個を有する。C₂-C₇ヘテロシクロアルキル基は炭素環原子2～約7個およびN、OおよびSから選択される環原子少なくとも1個を含む。ヘテロシクロアルキル基の例はモルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニルおよびピロリジニル基を包含する。ヘテロシクロアルキル基内の窒素は場合により4級化されていてよい。

【0046】

「複素環基」という用語はN、OおよびSから選択されるヘテロ原子1～約4個を含み残余の環原子は炭素である5～6員の飽和、部分不飽和または芳香族の環、または、N、OおよびSから選択される2環系内のヘテロ原子少なくとも1個を含み、そして、2環系の各環内でN、OおよびSから独立して選択されるヘテロ原子約4個までを含む7～10員の2環の飽和、部分不飽和または芳香族の複素環系を指す。特段の記載が無い限り、複素環は安定な構造をもたらしヘテロ原子または炭素原子の何れかにおいてその懸垂基（pendant group）に結合していてよい。本発明に記載される複素環は、得られる化合物が安定である場合、炭素または窒素原子上で置換されてもよい。複素環内の窒素原子は場合により4級化されていてよい。複素環内のヘテロ原子の総数は4以下であり、そして複素環内のSおよびO原子の総数は2以下、より好ましくは1以下であることが好ましい。複素環基の例は、ピリジル、インドリル、ピリミジニル、ピリジジニル、ピラジニル、イミダゾリル、オキサゾリル、フラニル、チオフェニル、チアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イソキサゾリル、キノリニル、ピロリル、ピラゾリル、ベンズ[b]チオフェニル、イソキノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、チエニル、イソインドリル、ジヒドロイソインドリル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロイソキノリン、ピリジニル、ピリミジニル、フラニル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、ピロリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニルおよびピロリジニルを包含する。

【0047】

非限定的な別の例の複素環基はフタラジニル、オキサゾリル、インドリジニル、インダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンズイソキソリル、ジヒドロベンゾジオキシニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾロピリジニル、イミダゾピリジニル、イソチアゾリル、ナフチリジニル、シンノリニル、カルバゾリル、ベターカルボリニル、イソクロマニル、クロマノニル、クロマニル、テトラヒドロイソキノリニル、イソインドリニル、イソベンゾテトラヒドロフラニル、イソベンゾテトラヒドロチエニル、イソベンゾチエニル、ベンゾキサゾリル、ピリドピリジニル、ベンゾテトラヒドロフラニル、ベンゾテトラヒドロチエニル、プリニル、ベンゾジオキソリル、トリアジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル

、5 プテリジニル、ベンゾチアゾリル、イミダゾピリジニル、イミダゾチアゾリル、ジヒドロベンズイソキサジニル、ベンズイソキサジニル、ベンゾキサジニル、ジヒドロベンズイソチアジニル、ベンゾピラニル、ベンゾチオピラニル、クマリニル、イソクマリニル、クロマニル、テトラヒドロキノリニル、ジヒドロキノリニル、ジヒドロキノリノニル、ジヒドロイソキノリノニル、ジヒドロクマリニル、ジヒドロイソクマリニル、イソインドリノニル、ベンゾジオキサニル、ベンゾキサゾリノニル、ピロリルN-オキシド、ピリミジニルN-オキシド、ピリダジニルN-オキシド、ピラジニルN-オキシド、キノリニルN-オキシド、インドリルN-オキシド、インドリニルN-オキシド、イソキノリルN-オキシド、キナゾリニルN-オキシド、キノキサリニルN-オキシド、フタラジニルN-オキシド、イミダゾリルN-オキシド、イソキサゾリルN-オキシド、オキサゾリルN-オキシド、チアゾリルN-オキシド、インドリジニルN-オキシド、インダゾリルN-オキシド、ベンゾチアゾリルN-オキシド、ベンズイミダゾリルN-オキシド、ピロリルN-オキシド、オキサジアゾリルN-オキシド、チアジアゾリルN-オキシド、テトラゾリルN-オキシド、ベンゾチオピラニルS-オキシドおよびベンゾチオピラニルS、S-ジオキシドを包含する。

10

【0048】

本明細書においては、「活性剤」とは薬学的利用性を有する、例えば疾患または状態に罹患した患者を治療するために使用してよい、或は、患者における疾患または状態の発症を予防的に防止するために使用してよい、または他の化合物の薬学的活性を増強するために使用してよい化合物である。

20

【0049】

本発明の化合物の「塩」とは、無機および有機酸および塩基の付加塩を包含する。本発明の化合物の塩は従来の化学的方法により塩基性または酸性の部分を含む親化合物から合成できる。一般的に、このような塩はこれらの化合物の遊離の酸の形態を適切な塩基（例えばNa、Ca、MgまたはKの水酸化物、炭酸塩、重炭酸塩等）の化学量論的量と反応させることによるか、または、これらの化合物の遊離の塩基の形態を適切な酸の化学量論的な量と反応させることにより製造できる。このような反応は典型的には水中、または有機溶媒中、または二者の混合物中で行う。一般的に、非水性の媒体、例えばエーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノールまたはアセトニトリルが、実情に合えば好ましい。本発明の化合物の塩は更に化合物およびその塩の溶媒和物を包含する。

30

【0050】

「製薬上許容しうる塩」とは、親化合物がその非毒性の酸または塩基の塩を製造することにより修飾された開示化合物の誘導体を包含し、そしてそのような化合物およびそのような塩の製薬上許容しうる溶媒和物も指すものとする。製薬上許容しうる塩の非限定的な例はアミンのような塩基性の残基の鉱物性または有機性の酸塩、カルボン酸のような酸性の残基のアルカリまたは有機の塩等を包含する。製薬上許容しうる塩は例えば非毒性の無機または有機の酸から形成された親化合物の従来の非毒性の塩および第4アンモニウム塩を包含する。例えば従来の非毒性酸塩は塩酸、臭化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸、硝酸等のような無機酸から誘導されたもの、および酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、ステアリン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、パモ酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フェニル酢酸、グルタミン酸、安息香酸、サリチル酸、メシル酸、エシル酸、ベシル酸、スルファニル酸、2-アセトキシ安息香酸、フマル酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンジスルホン酸、シュウ酸、イセチオン酸、nが0~4である $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ のような有機酸から製造した塩を包含する。その他の適当な塩のリストは例えばRemington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., p. 1418 (1985)に記載されている。

40

【0051】

「プロドラッグ」という用語は哺乳類対象に投与した場合に例えばプロドラッグの代謝

50

プロセッシングにより式 I の化合物となる何れかの化合物を包含する。プロドラッグの非限定的な例は酢酸塩、蟻酸塩および安息香酸塩等、式 I および式 I I の化合物の官能基（例えばアルコールまたはアミン基）の誘導体を包含する。

【0052】

本発明の化合物の「治療有効量」という用語はヒトまたは非ヒトの患者に投与した場合に症状の軽減のような治療上の利益をもたらすのに有効な量、例えば微生物感染の症状を低減するのに有効な量、および好ましくは細菌、カビまたは原虫の感染の症状を低下させるのに十分な量を意味する。特定の状況において、微生物感染に罹患した患者は感染した症状を呈さない場合がある。即ち、化合物の治療有効量は患者の血液、血清、他の体液または組織中の微生物または微生物に対する抗体の検出可能な濃度の有意な上昇を防止するか、または、有意に低下させるのに十分な量でもある。本発明は予防的治療において式 I および式 I I の化合物を使用することも包含する。予防的または防止的な治療の意味において、「治療有効量」とは微生物感染に罹患する治療動物の危険性を有意に低下させるために十分な量である。有意な低下とは $p < 0.05$ のスチューデントの T 検定のような統計学的有意性の標準的なパラメトリック試験において統計学的に有意である何れかの検出可能な負の変化である。

10

【0053】

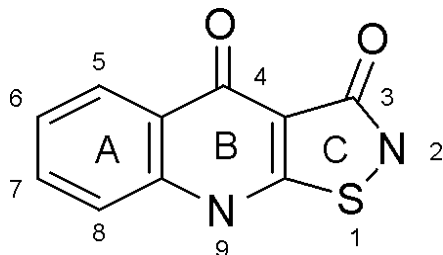
<抗微生物化合物>

本文書の目的のためには、以下のナンバリングシステムをコアとなる 9H-イソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン ($A_1 = \text{イオウ}$ の場合) 構造またはコアとなる 9H-イソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン ($A_1 = \text{酸素}$ の場合) 構造に適用するものとする。1~9 の数は 3 環系内の位置を特定の指しており、ここで文字 A、B および C は以下に示すとおり特定の 6 員 (環 A および B) または 5 員 (環 C) の環を指すものとする。

20

【0054】

【化 3】



30

【0055】

上記した式 I および式 I I の化合物に加えて、本発明は更に、変数（例えば A_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 等）が上記したものとは異なる定義を有する式 I および式 I I の化合物も包含するものとする。

【0056】

(A_1 変数)

特定の実施形態において、本発明は A_1 がイオウである式 I および式 I I の化合物を包含する。

40

【0057】

別の実施形態において A_1 は S O である。

【0058】

本発明はまた A_1 は S O 2 である式 I および式 I I の化合物を包含する。

【0059】

更に別の実施形態において、 A_1 は O である。

【0060】

(R_2 変数)

本発明は R_2 が水素であるか、または R_2 が $C_1 - C_6$ アルキルまたは $C_3 - C_7$ シク

50

ロアルキル ($C_0 - C_4$ アルキル)、ただしこれらの各々はヒドロキシ、アミノ、 $-COOH$ 、 $-(C=O)NR_{10}OR_{11}$ および $-CONH_2$ から選択される置換基少なくとも1つで置換されているものであり、そしてハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、ニトロ、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $C_1 - C_2$ ハロアルキル、 $C_1 - C_2$ ハロアルコキシおよびモノーおよびジ- $C_1 - C_4$ アルキルアミノおよび $C_2 - C_4$ アルカノイルから独立して選択される0～3置換基で置換されている式 I の化合物を包含する。

【0061】

本発明の特定の実施形態は R_2 が水素である式 I の化合物に関する。

【0062】

(R_3 変数)

本発明は R_3 が $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルカノイル、モノーまたはジ- $C_1 - C_6$ アルキルカーバメートまたは $C_1 - C_6$ アルキルスルホネートであり、その各々はハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、ニトロ、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、モノーおよびジ- $C_1 - C_4$ アルキルアミノ、 $C_1 - C_2$ ハロアルキルおよび $C_1 - C_2$ ハロアルコキシから独立して選択される0～3置換基で置換されている式 I I の化合物および塩を包含する。

【0063】

本発明はまた、 R_3 が $C_1 - C_6$ アルキルまたは $C_1 - C_6$ アルカノイルであり、その各々はハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、 $C_1 - C_2$ アルコキシ、モノーおよびジ- $C_1 - C_2$ アルキルアミノ、 $C_1 - C_2$ ハロアルキルおよび $C_1 - C_2$ ハロアルコキシから独立して選択される0～3置換基で置換されている式 I I の化合物および塩を包含する。

【0064】

本発明はまた、 R_3 が $C_1 - C_6$ アルキルまたは $C_1 - C_6$ アルカノイルである式 I I の化合物および塩を包含する。

【0065】

(R_5 変数)

本発明の特定の実施形態は、 R_5 が水素、アミノ、 $C_1 - C_2$ アルキル、 $C_1 - C_2$ アルコキシ、モノーまたはジ- ($C_1 - C_4$) アルキルアミノまたはモノーまたはジ- $C_1 - C_4$ アルキルヒドラジニルである式 I および式 I I の化合物および塩に関する。

【0066】

本発明はまた R_5 が水素、アミノ、モノーまたはジ- ($C_1 - C_2$) アルキルアミノまたはモノーまたはジ- $C_1 - C_2$ アルキルヒドラジニルである式 I および式 I I の化合物および塩を包含する。

【0067】

本発明は R_5 が水素である式 I および式 I I の化合物および塩を包含する。

【0068】

(R_6 変数)

本発明は R_6 が水素、ハロゲンまたはアミノである式 I および式 I I の化合物および塩を包含する。

【0069】

特定の実施形態においては、本発明は R_6 がフルオロまたは水素である式 I および式 I I の化合物および塩に関する。

【0070】

(R_7 変数)

本発明は R_7 がブロモ、ヨード、 $-O(SO_2)CF_3$ または $-N_2BF_4$ である式 I および式 I I の化合物および塩を包含する。これらの化合物は式 I および式 I I の抗微生物化合物の合成における中間体として特に有用である。

【0071】

10

20

30

40

50

本発明は R_7 が $X R_A$ であり、ここで X は非存在、 CH_2-CH_2- 、 $-CH=CH-$ または $-C\equiv C-$ であり、そして、 R_A は7-10員の2環の飽和、部分不飽和または芳香族の炭素環基、または R_A は5-6員の飽和、部分不飽和または芳香族の複素環基ただし X が非存在または $-CH_2-CH_2-$ である場合は炭素原子を介して結合したもの、または X が $-CH=CH-$ または $-C\equiv C-$ である場合は炭素原子または窒素原子を介して結合したもの、または、 R_A は7-10員の2環の飽和、部分不飽和または芳香族の複素環基ただし X が非存在または $-CH_2-CH_2-$ である場合は炭素原子を介して結合したもの、または X が $-CH=CH-$ または $-C\equiv C-$ である場合は炭素原子または窒素原子を介して結合したものであり、各 R_A は(i)、(ii)および(iii)から独立して選択される0~5置換基で置換されており、ここで、

(i)はハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、シアノおよびニトロから選択され、そして、
 (ii)は C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、モノーおよびジ- (C_1-C_4) アルキルアミノ、 C_1-C_2 ハロアルキル、 C_1-C_2 ハロアルコキシ、 C_3-C_7 シクロアルキル (C_0-C_4 アルキル)、 C_3-C_7 シクロアルキル (C_0-C_4 アルコキシ)、 C_4-C_7 シクロアルケニル (C_0-C_4 アルキル)、アリール (C_0-C_6 カルボヒドリル)、アリール (C_1-C_4 アルコキシ)、 C_2-C_6 ヘテロシクロアルキル (C_0-C_4 アルキル)、ヘテロアリール (C_0-C_6 カルボヒドリル)、 C_1-C_6 アルキルチオ、 $=NOR_{10}$ 、 $-(C_0-C_4$ アルキル) ($C=O$) R_{10} 、 $-(C_0-C_4$ アルキル) O ($C=O$) R_{10} 、 $-(C_0-C_4$ アルキル) ($C=O$) $NR_{10}R_{11}$ 、 $-(C_0-C_4$ アルキル) O ($C=O$) $NR_{10}R_{11}$ 、 $-(C_0-C_4$ アルキル) ($C=O$) OR_{10} 、 $-(C_0-C_4$ アルキル) NR_{10} ($C=O$) R_{11} 、 $-(C_0-C_4$ アルキル) NR_{10} ($C=O$) OR_{11} 、 $-(C_0-C_4$ アルキル) NR_{10} ($C=O$) $NR_{11}R_{12}$ 、 $-(C_0-C_4$ アルキル) NR_{10} ($C=O$) (C_1-C_4 アルキル) NR_{11} ($C=O$) $O-R_{12}$ 、 $-(C_0-C_4$ アルキル) NR_{10} ($C=S$) $NR_{11}R_{12}$ 、 $-(C_0-C_4$ アルキル) $NR_{10}NR_{11}R_{12}$ 、 $-(C_0-C_4$ アルキル) $N=NR_{13}$ 、 $-(C_0-C_4$ アルキル) SO_3R_{10} 、 $-(C_0-C_4$ アルキル) ($S=O$) OR_{10} 、 $-(C_0-C_4$ アルキル) SO_2R_{13} 、 $-(C_0-C_4$ アルキル) $SO_2NR_{10}R_{11}$ および $-(C_0-C_4$ アルキル) $NR_{10}SO_2R_{13}$ から選択され、そして、

(iii)は $-OR_D$ 、 $-(C=O)R_D$ 、 $-SO_2R_D$ 、 $-SO_3R_D$ 、 $-NR_{10}SO_2R_D$ から選択され、ここで R_D は C_1-C_4 アルキル、 C_3-C_7 シクロアルキル (C_0-C_2 アルキル)、 C_2-C_6 ヘテロシクロアルキル (C_0-C_2 アルキル)、アリール (C_0-C_2 アルキル) またはヘテロアリール (C_0-C_2 アルキル) である式I および式IIの化合物および塩を包含する。

【0072】

ここで各(ii)および(iii)はハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、ニトロ、オキソ、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 C_1-C_4 アルキル、 C_2-C_4 アルケニル、 C_2-C_4 アルキニル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 アルコキシカルボニル、 C_3-C_7 シクロアルキル (C_0-C_4 アルキル)、 C_3-C_7 シクロアルキル (C_0-C_4 アルコキシ)、モノーおよびジ- (C_1-C_4) アルキルアミノ、 C_1-C_2 ハロアルキル、 C_1-C_2 ハロアルコキシ、 C_2-C_4 アルカノイルおよびフェニルから独立して選択される0~3置換基で置換されている。

【0073】

本発明はまた式I および式IIの化合物および塩に関し、式中、

R_7 は $X R_A$ であり、 X は非存在、 CH_2-CH_2- 、 $-CH=CH-$ または $-C\equiv C-$ であり、そして、

R_A はナフチル、ジヒドロナフチル、テトラヒドロナフチル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、フラニル、ベンズ[b]チオフェニル、ベンゾフラニル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、イソキサゾリル、インドリル、ジヒドロインドリル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、チエニル、イソインドリル、ジヒド

10

20

30

40

50

ロイソインドリル、テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロイソキノリニルまたはピペリジン-4-イル-基であり、その各々は上記の通り定義される (i)、(ii) および (iii) から独立して選択される 0~5 置換基で置換されている上記化合物および塩に関する。

【0074】

本発明はまた式 I および式 I I の化合物および塩であって、式中、

R_7 は $X R_A$ 、 X は非存在、 CH_2-CH_2- 、 $-CH=CH-$ または $-C\equiv C-$ であり、そして、

R_A はナフチル、ジヒドロナフチル、テトラヒドロナフチル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、フラニル、ベンズ [b] チオフェニル、ベンゾフラニル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、イソキサゾリル、インドリル、ジヒドロインドリル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、チエニル、イソインドリル、ジヒドロイソインドリル、テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロイソキノリニルまたはピペリジン-4-イル-基であり、その各々は (i)、(ii) および (iii) から独立して選択される 0~5 置換基で置換されている上記化合物および塩に関する。本実施形態において (i)、(ii) および (iii) は以下の定義、

(i) はハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、シアノおよびニトロから選択され、

(ii) は C_1-C_4 アルキル、 C_2-C_4 アルケニル、 C_1-C_4 アルコキシ、モノ-およびジ- (C_1-C_4) アルキルアミノ、 C_1-C_2 ハロアルキル、 C_1-C_2 ハロアルコキシ、 C_3-C_7 シクロアルキル (C_0-C_2 アルキル)、 C_3-C_7 シクロアルキル (C_0-C_2 アルコキシ)、フェニル (C_0-C_2 アルキル)、フェニル (C_0-C_2 アルコキシ)、ピロリジニル (C_0-C_2 アルキル)、ピペリジニル (C_0-C_2 アルキル)、ピペラジニル (C_0-C_2 アルキル)、モルホリニル (C_0-C_2 アルキル)、チオモルホリニル (C_0-C_2 アルキル)、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、フラニル、ベンゾフラニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、チエニル、 C_1-C_4 アルキルチオ、 $=NOR_{10}$ 、 $-(C_0-C_4$ アルキル) $(C=O) R_{10}$ 、 $-(C_0-C_4$ アルキル) $O(C=O) R_{10}$ 、 $-(C_0-C_4$ アルキル) $(C=O) NR_{10} R_{11}$ 、 $-(C_0-C_4$ アルキル) $O(C=O) NR_{10} R_{11}$ 、 $-(C_0-C_4$ アルキル) $(C=O) OR_{10}$ 、 $-(C_0-C_4$ アルキル) $NR_{10} (C=O) R_{11}$ 、 $-(C_0-C_4$ アルキル) $NR_{10} (C=O) OR_{11}$ 、 $-(C_0-C_4$ アルキル) $NR_{10} (C=O) NR_{11} R_{12}$ 、 $-(C_0-C_4$ アルキル) $NR_{10} (C=O) (C_1-C_4$ アルキル) $NR_{11} (C=O) O-R_{12}$ 、 $-(C_0-C_4$ アルキル) $NR_{10} (C=S) NR_{11} R_{12}$ 、 $-(C_0-C_4$ アルキル) $NR_{10} NR_{11} R_{12}$ 、 $-(C_0-C_4$ アルキル) $N=NR_{13}$ 、 $-(C_0-C_4$ アルキル) $SO_3 R_{10}$ 、 $-(C_0-C_4$ アルキル) $(S=O) OR_{10}$ 、 $-(C_0-C_4$ アルキル) $SO_2 R_{13}$ 、 $-(C_0-C_4$ アルキル) $SO_2 NR_{10} R_{11}$ および $-(C_0-C_4$ アルキル) $NR_{10} SO_2 R_{13}$ から選択され、そして、

(iii) は OR_D 、 $-(C=O) R_D$ 、 $-SO_2 R_D$ 、 $-SO_3 R_D$ 、 $-NR_{10} SO_2 R_D$ から選択され、ここで R_D は C_1-C_4 アルキル、 C_3-C_7 シクロアルキル (C_0-C_2 アルキル)、ピロリジニル (C_0-C_2 アルキル)、ピペリジニル (C_0-C_2 アルキル)、ピペラジニル (C_0-C_2 アルキル)、モルホリニル (C_0-C_2 アルキル)、チオモルホリニル (C_0-C_2 アルキル)、フェニル (C_0-C_2 アルキル)、ナフチル (C_0-C_2 アルキル)、ピリジル (C_0-C_2 アルキル)、ピリミジニル (C_0-C_2 アルキル)、ピラジニル (C_0-C_2 アルキル)、フラニル (C_0-C_2 アルキル)、ベンズ [b] チオフェニル (C_0-C_2 アルキル)、ベンゾフラニル (C_0-C_2 アルキル)、キノリニル (C_0-C_2 アルキル)、イソキノリニル (C_0-C_2 アルキル)、キナゾリニル (C_0-C_2 アルキル)、イソキサゾリル (C_0-C_2 アルキル)、インドリル (C_0-C_2 アルキル)、ジヒドロインドリル (C_0-C_2 アルキル)、ピロリル (C_0-C_2 アルキル)、ピラゾリル (C_0-C_2 アルキル)、イミダゾリル (C_0-C_2 アルキル)、チエニル (C_0-C_2 アルキル)、イソインドリル (C_0-C_2 アルキル)、

10

20

30

40

50

ル) またはジヒドロイソインドリル (C_0-C_2 アルキル) である、
を有する。

【0075】

ここで、各 (i i) および (i i i) はハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、ニトロ、オキソ、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 C_1-C_4 アルキル、 C_2-C_4 アルケニル、 C_2-C_4 アルキニル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 アルコキシカルボニル、 C_3-C_7 シクロアルキル (C_0-C_4 アルキル)、 C_3-C_7 シクロアルキル (C_0-C_4 アルコキシ)、モノーおよびジー (C_1-C_4) アルキルアミノ、 C_1-C_2 ハロアルキル、 C_1-C_2 ハロアルコキシ、 C_2-C_4 アルカノイルおよびフェニルから独立して選択される 0~3 置換基で置換されている。

10

【0076】

本発明は更に、 R_7 が XR_A であり、 X は非存在、 CH_2-CH_2- 、 $-CH=CH-$ または $-C\equiv C-$ であり、そして、 R_A はナフチル、ジヒドロナフチル、テトラヒドロナフチル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、フラニル、ベンズ [b] チオフェニル、ベンゾフラニル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、イソキサゾリル、インドリル、ジヒドロインドリル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、チエニル、イソインドリル、ジヒドロイソインドリル、テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロイソキノリニルまたはピペリジン-4-イル-基であり、その各々は (i)、(i i) および (i i i) から独立して選択される 0~5 置換基で置換されている式 I および式 I I の化合物および塩を包含する。

20

【0077】

本実施形態において、(i) はハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、シアノおよびニトロから選択され、(i i) は C_1-C_4 アルキル、 C_2-C_4 アルケニル、 C_1-C_4 アルコキシ、モノーおよびジ- (C_1-C_4) アルキルアミノ、 C_1-C_2 ハロアルキル、 C_1-C_2 ハロアルコキシ、 C_3-C_7 シクロアルキル (C_0-C_2 アルキル)、 C_3-C_7 シクロアルキル (C_0-C_2 アルコキシ)、フェニル (C_0-C_2 アルキル)、フェニル (C_0-C_2 アルコキシ)、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピリジル、チエニル、 C_1-C_4 アルキルチオ、 $-(C=O)OR_{10}$ および $-(C=O)NR_{10}R_{11}$ から選択され、そして、(i i i) は $-OR_D$ 、 $-(C=O)R_D$ 、 $-SO_2R_D$ 、 $-SO_3R_D$ および $-NR_{10}SO_2R_D$ から選択され、ここで R_D は C_1-C_4 アルキル、 C_3-C_7 シクロアルキル (C_0-C_2 アルキル)、ピペリジニル、ピペラジニル、フェニル、ナフチルまたはピリジルである。

30

【0078】

(i i) および (i i i) の各々はハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、ニトロ、オキソ、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 アルコキシカルボニル、 C_3-C_7 シクロアルキル (C_0-C_2 アルキル)、モノーおよびジ- (C_1-C_4) アルキルアミノ、 C_1-C_2 ハロアルキル、 C_1-C_2 ハロアルコキシ、 C_2-C_4 アルカノイルおよびフェニルから独立して選択される 0~3 置換基で置換されている。

【0079】

40

本発明の他の実施形態は R_7 が XR_A であり、 X は非存在、 CH_2-CH_2- 、 $-CH=CH-$ または $-C\equiv C-$ であり、そして、 R_A はナフチル、ジヒドロナフチル、テトラヒドロナフチル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、フラニル、ベンズ [b] チオフェニル、ベンゾフラニル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、イソキサゾリル、インドリル、ジヒドロインドリル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、チエニル、イソインドリル、ジヒドロイソインドリル、テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロイソキノリニルまたはピペリジン-4-イル-基であり、その各々はハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、ニトロ、 C_1-C_4 アルキル、 C_2-C_4 アルケニル、 C_1-C_4 アルコキシ、モノーおよびジ- (C_1-C_4) アルキルアミノ、 C_1-C_2 ハロアルキル、 C_1-C_2 ハロアルコキシ、 C_3-C_7 シクロアルキル (C_0-C_2 アル

50

キル)、 C_3-C_7 シクロアルキル(C_0-C_2 アルコキシ)、フェニル(C_0-C_2 アルキル)、フェニル(C_0-C_2 アルコキシ)、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピリジル、チエニル、 C_1-C_4 アルキルチオ、 $-(C=O)OR_{10}$ 、 $-(C=O)NR_{10}R_{11}$ から独立して選択される0~5置換基で置換されており、 $-OR_D$ 、 $-(C=O)R_D$ 、 $-SO_2R_D$ 、 $-SO_3R_D$ および $-NR_{10}SO_2R_D$ である式Iおよび式IIの化合物および塩に関する。

【0080】

本実施形態において、 R_D は C_1-C_4 アルキル、ピペリジニル、フェニル、ナフチルまたはピリジルであり、そして、各 R_D はハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、 C_1-C_2 アルキル、 C_1-C_2 アルコキシ、モノーおよびジー(C_1-C_2)アルキルアミノ、 C_1-C_2 ハロアルキルおよび C_1-C_2 ハロアルコキシから独立して選択される0~3置換基で置換されている。

10

【0081】

本発明は R_7 が XR_A でありXが非存在である式Iおよび式IIの特定の化合物を包含する。

【0082】

本発明の他の実施形態は、 R_7 が XR_A であり、Xは非存在、 CH_2-CH_2- 、 $-CH=CH-$ または $-C\equiv C-$ であり、そして、 R_A はピリジル、ピリミジニル、フランル、キノリニル、インドリル、ピロリル、イソインドリル、テトラヒドロイソキノリニルまたはチエニル基であり、その各々はハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、モノーおよびジー(C_1-C_4)アルキルアミノ、 C_1-C_2 ハロアルキルおよび C_1-C_2 ハロアルコキシから独立して選択される0~3置換基で置換されている式Iおよび式IIの化合物および塩に関する。

20

【0083】

本発明は更に R_A がピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、ピリミジン-5-イル、フラン-3-イル、キノリン-3-イル、キノリン-5-イル、キノリン-6-イル、イソインドール-5-イル、テトラヒドロイソキノリン-5-イル、テトラヒドロイソキノリン-6-イル、テトラヒドロイソキノリン-7-イル、テトラヒドロイソキノリン-8-イルまたはインドール-5-イルであり、その各々はハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、 C_1-C_2 アルキルおよび C_1-C_2 アルコキシから独立して選択される0~2置換基で置換されている式Iおよび式IIの特定の化合物および塩を包含する。

30

【0084】

本明細書に更に包含されるものは R_A がピリジン-3-イルまたはピリジン-4-イルであり、その各々はフルオロ、アミノ、ヒドロキシ、シアノおよびメチルから独立して選択される1または2置換基で置換されている式Iおよび式IIの特定の化合物および塩である。

【0085】

本発明は更に、 R_A がテトラヒドロイソキノリン-5-イル、テトラヒドロイソキノリン-6-イル、テトラヒドロイソキノリン-7-イル、またはテトラヒドロイソキノリン-8-イルであり、その各々は C_1-C_3 アルキルから独立して選択される0~3置換基で置換されている式Iおよび式IIの化合物および塩を提供する。

40

【0086】

更に包含されるものは R_A がテトラヒドロイソキノリン-6-イルまたはテトラヒドロイソキノリン-7-イルであり、その各々は C_1-C_3 アルキルから独立して選択される0~3置換基で置換されている式Iおよび式IIの化合物および塩である。

【0087】

本発明においては R_A が0~3メチル置換基で1, 2および3位において置換されたテトラヒドロイソキノリン-6-イルである式Iおよび式IIの化合物および塩が提供される。

【0088】

50

更に包含されるものは、以下の式 I および式 I I の化合物および塩である。

【0089】

RA は C₁ - C₃ アルキル置換基から独立して選択された 0 ~ 3 で置換されたイソインドール-5-イルである。

【0090】

更に別の実施形態において、本発明は RA が 0 ~ 3 メチル置換基で 1、2 または 3 位において置換されたイソインドール-5-イルである式 I および式 I I の化合物および塩を提供する。

【0091】

本発明の更に別の実施形態は、R₇ が X R_B であり、ここで X は非存在、CH₂ - CH₂ -、-CH=CH- または -C≡C- であり、そして、R_B はフェニル、ただし (i)、(ii) および (iii) から独立して選択される 1 ~ 5 置換基で置換されたものである式 I および式 I I の化合物および塩を包含し、ここで、

(i) はハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、シアノおよびニトロから選択され、

(ii) は C₁ - C₄ アルキル、C₂ - C₄ アルケニル、C₁ - C₄ アルコキシ、モノ- およびジ- (C₁ - C₄) アルキルアミノ、C₁ - C₂ ハロアルキル、C₁ - C₂ ハロアルコキシ、C₃ - C₇ シクロアルキル (C₀ - C₂ アルキル)、C₃ - C₇ シクロアルキル (C₀ - C₂ アルコキシ)、フェニル (C₀ - C₂ アルキル)、フェニル (C₀ - C₂ アルコキシ)、ピロリジニル (C₀ - C₂ アルキル)、ピペリジニル (C₀ - C₂ アルキル)、ピペラジニル (C₀ - C₂ アルキル)、モルホリニル (C₀ - C₂ アルキル)、チオモルホリニル (C₀ - C₂ アルキル)、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、フラニル、ベンゾフラニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、チエニル、C₁ - C₄ アルキルチオ、=NOR₁₀、- (C₀ - C₄ アルキル) (C=O) R₁₀、- (C₀ - C₄ アルキル) O (C=O) R₁₀、- (C₀ - C₄ アルキル) (C=O) NR₁₀ R₁₁、- (C₀ - C₄ アルキル) O (C=O) NR₁₀ R₁₁、- (C₀ - C₄ アルキル) (C=O) OR₁₀、- (C₀ - C₄ アルキル) NR₁₀ (C=O) R₁₁、- (C₀ - C₄ アルキル) NR₁₀ (C=O) OR₁₁、- (C₀ - C₄ アルキル) NR₁₀ (C=O) NR₁₁ R₁₂、- (C₀ - C₄ アルキル) NR₁₀ (C=O) (C₁ - C₄) NR₁₁ (C=O) OR₁₂、- (C₀ - C₄ アルキル) NR₁₀ (C=S) NR₁₁ R₁₂、- (C₀ - C₄ アルキル) NR₁₀ NR₁₁ R₁₂、- (C₀ - C₄ アルキル) N=NR₁₃、- (C₀ - C₄ アルキル) SO₃ R₁₀、- (C₀ - C₄ アルキル) (S=O) OR₁₀、- (C₀ - C₄ アルキル) SO₂ R₁₃、- (C₀ - C₄ アルキル) SO₂ NR₁₀ R₁₁ および - (C₀ - C₄ アルキル) NR₁₀ SO₂ R₁₃ から選択され、そして、

(iii) は -OR_D、- (C=O) R_D、-SO₂ R_D、-SO₃ R_D、-NR₁₀ SO₂ R_D から選択され、ここで R_D は C₁ - C₄ アルキル、C₃ - C₇ シクロアルキル (C₀ - C₂ アルキル)、ピロリジニル (C₀ - C₂ アルキル)、ピペリジニル (C₀ - C₂ アルキル)、ピペラジニル (C₀ - C₂ アルキル)、モルホリニル (C₀ - C₂ アルキル)、チオモルホリニル (C₀ - C₂ アルキル)、フェニル (C₀ - C₂ アルキル)、ナフチル (C₀ - C₂ アルキル)、ピリジル (C₀ - C₂ アルキル)、ピリミジニル (C₀ - C₂ アルキル)、ピラジニル (C₀ - C₂ アルキル)、フラニル (C₀ - C₂ アルキル)、ベンズ [b] チオフェニル (C₀ - C₂ アルキル)、ベンゾフラニル (C₀ - C₂ アルキル)、キノリニル (C₀ - C₂ アルキル)、イソキノリニル (C₀ - C₂ アルキル)、キナゾリニル (C₀ - C₂ アルキル)、イソキサゾリル (C₀ - C₂ アルキル)、インドリル (C₀ - C₂ アルキル)、ジヒドロインドリル (C₀ - C₂ アルキル)、ピロリル (C₀ - C₂ アルキル)、ピラゾリル (C₀ - C₂ アルキル)、イミダゾリル (C₀ - C₂ アルキル)、チエニル (C₀ - C₂ アルキル)、イソインドリル (C₀ - C₂ アルキル) およびジヒドロイソインドリル (C₀ - C₂ アルキル) である。

【0092】

各 (ii) および (iii) はハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、ニトロ、オキソ、-COOH、-CONH₂、C₁ - C₄ アルキル、C₂ - C₄ アルケニル、C₂ - C

10

20

30

40

50

4アルキニル、C₁－C₄アルコキシ、C₁－C₄アルコキシカルボニル、C₃－C₇シクロアルキル（C₀－C₄アルキル）、C₃－C₇シクロアルキル（C₀－C₄アルコキシ）、モノーおよびジ－（C₁－C₄）アルキルアミノ、C₁－C₂ハロアルキル、C₁－C₂ハロアルコキシ、C₂－C₄アルカノイルおよびフェニルから独立して選択される0～3置換基で置換されている。

【0093】

本発明はまた、R₇がXR_Bであり、ここでXは非存在、CH₂－CH₂－、－CH＝CH－または－C≡C－であり、R_Bはフェニルである式Iおよび式IIの化合物および塩を包含し、ここで、

(i) はハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、シアノおよびニトロから選択され、

(ii) はC₁－C₄アルキル、C₂－C₄アルケニル、C₁－C₄アルコキシ、モノーおよびジ－（C₁－C₄）アルキルアミノ、C₁－C₂ハロアルキル、C₁－C₂ハロアルコキシ、C₃－C₇シクロアルキル（C₀－C₂アルキル）、C₃－C₇シクロアルキル（C₀－C₂アルコキシ）、フェニル（C₀－C₂アルキル）、フェニル（C₀－C₂アルコキシ）、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピリジル、チエニル、C₁－C₄アルキルチオ、－（C＝O）OR₁₀および－（C＝O）NR₁₀R₁₁から選択され、そして、

(iii) は－OR_D、－（C＝O）R_D、－SO₂R_D、－SO₃R_Dおよび－NR₁₀SO₂R_Dから選択され、ここでR_DはC₁－C₄アルキル、C₃－C₇シクロアルキル（C₀－C₂アルキル）、ピペリジニル、ピペラジニル、フェニル、ナフチルおよびピリジルである。

【0094】

本実施形態における各(ii)および(iii)はハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、ニトロ、オキソ、－COOH、－CONH₂、C₁－C₄アルキル、C₁－C₄アルコキシ、C₁－C₄アルコキシカルボニル、C₃－C₇シクロアルキル（C₀－C₂アルキル）、モノーおよびジ－（C₁－C₄）アルキルアミノ、C₁－C₂ハロアルキル、C₁－C₂ハロアルコキシ、C₂－C₄アルカノイルおよびフェニルから独立して選択される0～3置換基で置換されている。

【0095】

本発明は更に、R₇がXR_Bであり、そして、Xは非存在、CH₂－CH₂－、－CH＝CH－または－C≡C－である式Iおよび式IIの化合物および塩を包含する。R_Bはフェニルであり、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、ニトロ、C₁－C₄アルキル、C₂－C₄アルケニル、C₁－C₄アルコキシ、モノーおよびジ－（C₁－C₄）アルキルアミノ、C₁－C₂ハロアルキル、C₁－C₂ハロアルコキシ、C₃－C₇シクロアルキル（C₀－C₂アルキル）、C₃－C₇シクロアルキル（C₀－C₂アルコキシ）、フェニル（C₀－C₂アルキル）、フェニル（C₀－C₂アルコキシ）、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピリジル、チエニル、C₁－C₄アルキルチオ、－（C＝O）OR₁₀および－（C＝O）NR₁₀R₁₁から独立して選択される0～3置換基で置換されている。

【0096】

R_Bは－OR_D、－（C＝O）R_D、－SO₂R_D、－SO₃R_Dおよび－NR₁₀SO₂R_Dから独立して選択される1または2置換基で置換されており、ここでR_DはC₁－C₄アルキル、ピペリジニル、フェニル、ナフチルまたはピリジルであり、そして、各R_Dはハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、C₁－C₂アルキル、C₁－C₂アルコキシ、モノーおよびジ－（C₁－C₂）アルキルアミノ、C₁－C₂ハロアルキルおよびC₁－C₂ハロアルコキシから独立して選択される0～3置換基で置換されている。

【0097】

本発明はR₇がXR_Bであり、そしてXが非存在である式Iおよび式IIの化合物および塩を包含する。

【0098】

本発明はR₇がXR_Bであり、そしてR_Bがハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、C₁—C₄アルキル、C₁—C₄アルコキシ、モノーおよびジ—(C₁—C₄)アルキルアミノ、C₁—C₂ハロアルキルおよびC₁—C₂ハロアルコキシから独立して選択される1〜3で置換されたフェニルである式Iおよび式I Iの特定の化合物に関する。

【0099】

本発明の特定の実施形態はまた、R₇はXR_Bであり、そしてR_Bがハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、C₁—C₂アルキルおよびC₁—C₂アルコキシから独立して選択される1または2置換基で置換されたフェニルである式Iおよび式I Iの化合物および塩に関する。

【0100】

本発明の他の実施形態は、フェニルがフルオロ、アミノ、ヒドロキシ、シアノおよびメチルから独立して選択される1または2置換基で置換されている式Iおよび式I Iの化合物および塩に関する。

【0101】

別の実施形態において、本発明は下記の式Iおよび式I Iの化合物および塩を提供し、式中、

【0102】

R₇はXR_Dであり、ここでR_Dは窒素または酸素原子1または2個を含有する5—または6—員のヘテロシクロアルキル環に縮合したフェニルであり、ここでR_Dは(i)、(ii)および(iii)から独立して選択される0〜3置換基で置換されている。

(i)はハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、シアノおよびニトロから選択され、

(ii)はC₁—C₄アルキル、C₂—C₄アルケニル、C₁—C₄アルコキシ、モノーおよびジ—(C₁—C₄)アルキルアミノ、C₁—C₂ハロアルキル、C₁—C₂ハロアルコキシ、C₃—C₇シクロアルキル(C₀—C₂アルキル)、C₃—C₇シクロアルキル(C₀—C₂アルコキシ)、フェニル(C₀—C₂アルキル)、フェニル(C₀—C₂アルコキシ)、ピロリジニル(C₀—C₂アルキル)、ピペリジニル(C₀—C₂アルキル)、ピペラジニル(C₀—C₂アルキル)、モルホリニル(C₀—C₂アルキル)、チオモルホリニル(C₀—C₂アルキル)、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、フラニル、ベンゾフラニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、チエニル、C₁—C₄アルキルチオ、=NOR₁₀、—(C₀—C₄アルキル)(C=O)R₁₀、—(C₀—C₄アルキル)O(C=O)R₁₀、—(C₀—C₄アルキル)(C=O)NR₁₀R₁₁、—(C₀—C₄アルキル)O(C=O)NR₁₀R₁₁、—(C₀—C₄アルキル)(C=O)OR₁₀、—(C₀—C₄アルキル)NR₁₀(C=O)R₁₁、—(C₀—C₄アルキル)NR₁₀(C=O)OR₁₁、—(C₀—C₄アルキル)NR₁₀(C=O)NR₁₁R₁₂、—(C₀—C₄アルキル)NR₁₀(C=O)(C₁—C₄アルキル)NR₁₁(C=O)O—R₁₂、—(C₀—C₄アルキル)NR₁₀(C=S)NR₁₁R₁₂、—(C₀—C₄アルキル)NR₁₀NR₁₁R₁₂、—(C₀—C₄アルキル)N=NR₁₃、—(C₀—C₄アルキル)SO₃R₁₀、—(C₀—C₄アルキル)(S=O)OR₁₀、—(C₀—C₄アルキル)SO₂R₁₃、—(C₀—C₄アルキル)SO₂NR₁₀R₁₁および—(C₀—C₄アルキル)NR₁₀SO₂R₁₃から選択され、そして、

(iii)は—OR_D、—(C=O)R_D、—SO₂R_D、—SO₃R_D、—NR₁₀SO₂R_Dから選択され、ここでR_DはC₁—C₄アルキル、C₃—C₇シクロアルキル(C₀—C₂アルキル)、ピロリジニル(C₀—C₂アルキル)、ピペリジニル(C₀—C₂アルキル)、ピペラジニル(C₀—C₂アルキル)、モルホリニル(C₀—C₂アルキル)、チオモルホリニル(C₀—C₂アルキル)、フェニル(C₀—C₂アルキル)、ナフチル(C₀—C₂アルキル)、ピリジル(C₀—C₂アルキル)、ピリミジニル(C₀—C₂アルキル)、ピラジニル(C₀—C₂アルキル)、フラニル(C₀—C₂アルキル)、ベンズ[b]チオフェニル(C₀—C₂アルキル)、ベンゾフラニル(C₀—C₂アルキル)、キノリニル(C₀—C₂アルキル)、イソキノリニル(C₀—C₂アルキル)

10

20

30

40

50

)、キナゾリニル (C_0-C_2 アルキル)、イソキサゾリル (C_0-C_2 アルキル)、インドリル (C_0-C_2 アルキル)、ジヒドロインドリル (C_0-C_2 アルキル)、ピロリル (C_0-C_2 アルキル)、ピラゾリル (C_0-C_2 アルキル)、イミダゾリル (C_0-C_2 アルキル)、チエニル (C_0-C_2 アルキル)、イソインドリル (C_0-C_2 アルキル) またはジヒドロイソインドリル (C_0-C_2 アルキル) であり、

ここで、各 (i i) および (i i i) はハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、ニトロ、オキソ、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 C_1-C_4 アルキル、 C_2-C_4 アルケニル、 C_2-C_4 アルキニル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 アルコキシカルボニル、 C_3-C_7 シクロアルキル (C_0-C_4 アルキル)、 C_3-C_7 シクロアルキル (C_0-C_4 アルコキシ)、モノーおよびジー (C_1-C_4) アルキルアミノ、 C_1-C_2 ハロアルキル、 C_1-C_2 ハロアルコキシ、 C_2-C_4 アルカノイルおよびフェニルから独立して選択される置換基 0~3 個で置換されている。

10

【0103】

特定の実施形態において、 R_7 は XR_D であり、そして X が非存在であるものが提供される。

【0104】

特定の実施形態において、 R_7 は XR_D であり、そして X が非存在であり、そして、 R_D が窒素または酸素原子 1 または 2 個を含有する 5-または 6-員のヘテロシクロアルキル環に縮合したフェニルであり、ここで R_D はハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、 C_1-C_2 アルキルおよび C_1-C_2 アルコキシから独立して選択される 0~2 置換基で置換されているものが提供される。

20

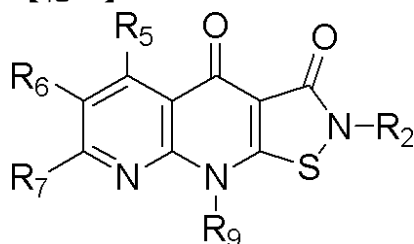
【0105】

(A_8 変数)

本発明は A_8 が窒素である式 I および式 II の化合物および塩を包含する。このような化合物の非限定的な例は下記式 III~V の化合物である。

【0106】

【化 4】

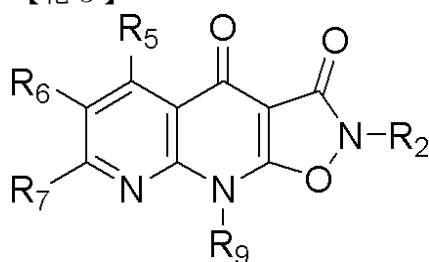


30

式 III

【0107】

【化 5】

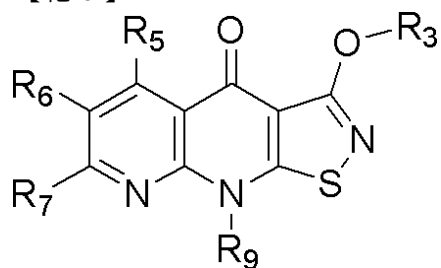


40

式 IV

【0108】

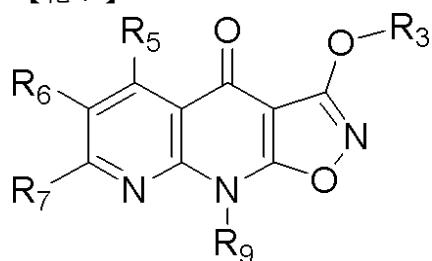
【化 6】



式 V

【0109】

【化 7】



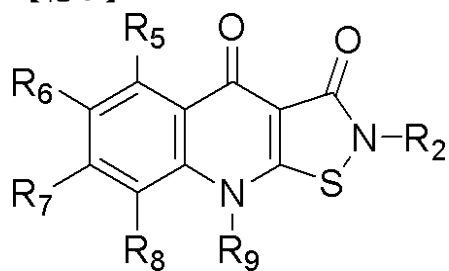
式 V I

【0110】

本発明はまた、 A_8 が CR_8 である式 I および式 I I の化合物および塩を包含する。このような化合物の非限定的な例は下記式 V I I ~ X の化合物である。

【0111】

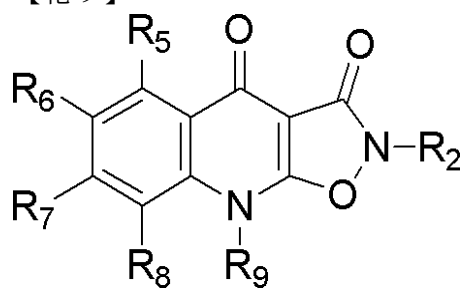
【化 8】



式 V I I

【0112】

【化 9】



式 V I I I

【0113】

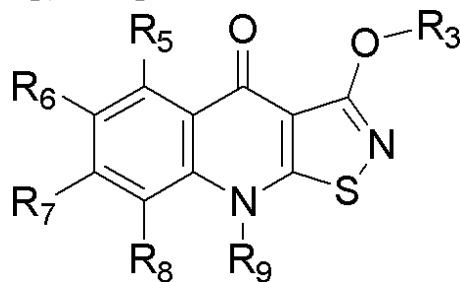
10

20

30

40

【化 10】

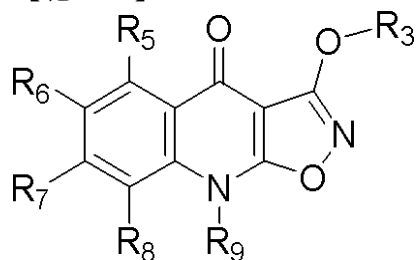


10

式 IX

【0114】

【化 11】



20

式 X

【0115】

式 I I I ~ 式 X における変数 R 2、R 3、R 4、R 5、R 6、R 7、R 8 および R 9 はこれらの変数に関して本明細書に記載した定義の何れかを有する。

【0116】

本発明は R 8 が水素、ハロゲン、C 1 - C 2 アルキル、C 1 - C 2 アルコキシ、C 1 - C 2 ハロアルキルまたは C 1 - C 2 ハロアルコキシである式 I および式 I I の化合物および塩を包含する。

【0117】

本発明の特定の実施形態は R 8 が水素またはメトキシである式 I および式 I I の化合物および塩に関する。

30

【0118】

(R 9 変数)

本発明は R 9 が C 1 - C 4 アルキル、シクロプロピルまたはフェニルであり、その各々はハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、C 1 - C 2 アルキル、C 1 - C 2 アルコキシ、モノーおよびジー (C 1 - C 2) アルキルアミノ、C 1 - C 2 ハロアルキルおよび C 1 - C 2 ハロアルコキシから独立して選択される 0 ~ 3 置換基で置換されている式 I および式 I I の化合物および塩を包含する。

【0119】

本発明の他の実施形態は、R 9 が C 1 - C 4 アルキルまたはシクロプロピルであるか、または R 9 はハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、C 1 - C 2 アルキル、C 1 - C 2 アルコキシ、モノーおよびジー (C 1 - C 2) アルキルアミノ、C 1 - C 2 ハロアルキルおよび C 1 - C 2 ハロアルコキシから選択される 2 置換基で置換されたフェニルである式 I および式 I I の化合物および塩に関する。

40

【0120】

本発明の特定の実施形態は、R 9 がエチル、t-ブチル、シクロプロピルまたは 2, 4-ジフルオロフェニルである式 I および式 I I の化合物および塩を包含し、そして特に、R 9 がシクロプロピルである化合物および塩を包含する。

【0121】

50

本発明は変数 A_1 、 R_2 、 R_3 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 A_8 および R_9 が上記したこれらの変数に関する定義の何れかの組み合わせを有する式Iおよび式IIの化合物を包含する。

【0122】

式Iおよび式IIの特定の化合物は、強力な抗細菌、抗カビおよび／または抗原虫活性を有する。本発明の特定の化合物は黄色ブドウ球菌および／または大腸菌に対する化合物のMICを測定するための標準的な試験、例えば後述する実施例10に記載する試験において、これらの細菌に対し $64\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下の最小阻止濃度(MIC)を示している。式Iおよび式IIの好ましい化合物は黄色ブドウ球菌および／または大腸菌に対して $10\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下のMICを示す。式Iおよび式IIのより好ましい化合物は黄色ブドウ球菌および／または大腸菌に対して $4\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下、より好ましくは $1\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下のMICを示す。

10

【0123】

式Iおよび式IIの特定の化合物は、微生物を殺傷またはその生育または繁殖を抑制する能力を有し、一方で魚類、両生類、爬虫類、鳥類または哺乳類の細胞に対しては作用が殆どまたは全く無い選択的な抗微生物剤である。式Iおよび式IIの化合物の選択性は高等動物、例えば魚類、爬虫類、両生類、鳥類または哺乳類の培養細胞に対し CC_{50} (細胞の50%を殺傷する濃度)を測定することにより評価してよい。本発明の特定の化合物は哺乳類細胞に対して100マイクロモルより高い CC_{50} を示す。本発明の特定の化合物は培養ヒト肝細胞に対して100マイクロモルより高い CC_{50} を示し、そしてまた、黄色ブドウ球菌および／または大腸菌に対して $64\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下、好ましくは $10\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下、より好ましくは $4\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下、更に好ましくは $1\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下のMICを示す。

20

【0124】

特定の理論に制約されないが、式Iおよび式IIの化合物の抗微生物特性は、これらの化合物は微生物のDNAジラーゼの活性を阻害する能力を有するが、より高等な生物中に存在する類似の酵素であるトポイソメラーゼIIに対する作用は殆どまたは全く無いという点に起因している。本発明の特定の好ましい化合物は哺乳類、特にヒトのトポイソメラーゼIIに対するよりも細菌DNAグリラーゼに対する選択性が100倍以上高値である。

30

【0125】

<合成中間体>

本発明は式Iおよび式IIの抗微生物化合物の合成のために有用な新規の中間体を包含する。カップリング反応は触媒Qの存在下 $R-M$ と $R-Y$ との間で起こり、ここでMはLi、Mg、B、Al、Si、Zn、Cu、ZrまたはSnであり、ここで、YはI、Br、Cl、 $-O(SO_2)CF_3$ または $-N_2BF_4$ であり、そしてQはFe、Ni、Cu、PdまたはRhである。特定の実施形態においてはMはOH、OGまたはGで置換されたボロンであり、ここでGは場合により置換された直鎖、分枝鎖または環状のアルキル基であるか、他の適当な基であり、YはBrであり、QはPdである。この化学の一般的考察はTamao, K and Miyaoura, N. Topics in Current Chemistry 219:1-9 (2002)に記載されている。Mがボロンであるカップリング試薬の使用の考察および潜在的なボロネート、パラジウム触媒および反応条件の一覧はMiyaoura, N. Topics in Current Chemistry 219:11-59 (2002)に記載されている。

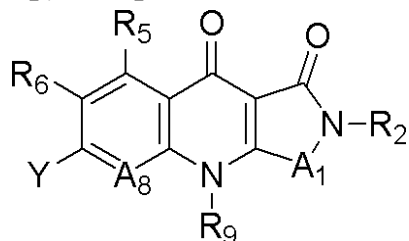
40

【0126】

即ち本発明は下記式XIおよび式XIIの中間体を包含する。

【0127】

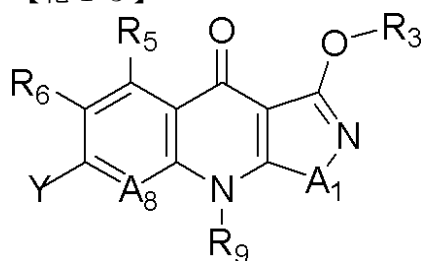
【化 1 2】



式 X I

【 0 1 2 8】

【化 1 3】



式 X I I

【 0 1 2 9】

式中、 A_1 、 A_8 、 R_2 、 R_3 、 R_5 、 R_6 および R_9 は上記した定義を有し、そして Y は I 、 Br 、 Cl 、 $-O(SO_2)CF_3$ または $-N_2BF_4$ である。これらの中間体は式 $R-M$ の化合物にカップリングさせ、式中、

R は XR_A であり、ここで X は非存在、 CH_2-CH_2- 、 $-CH=CH-$ または $-C\equiv C-$ であり、そして、 R_A は C_3-C_6 アルキル、 C_4-C_7 シクロアルキル、 C_4-C_7 シクロアルケニル、5-6 員の飽和、部分不飽和または芳香族の複素環基ただし X が非存在または $-CH_2-CH_2-$ である場合は炭素原子を介して結合したもの、または X が $-CH=CH-$ または $-C\equiv C-$ である場合は炭素原子または窒素原子を介して結合したもの、または、 R_A は 7-10 員の 2 環の飽和、部分不飽和または芳香族の複素環基ただし X が非存在または $-CH_2-CH_2-$ である場合は炭素原子を介して結合したもの、または X が $-CH=CH-$ または $-C\equiv C-$ である場合は炭素原子または窒素原子を介して結合したものであり、各 R_A は (i)、(ii) および (iii) から独立して選択される 0-5 置換基で置換されているか、または

R は XR_B であり、ここで R_B は (i)、(ii) および (iii) から独立して選択される 1-5 置換基で置換されたフェニルであるか、または、

R は XR_C であり、ここで R_C は (i)、(ii) および (iii) から独立して選択される 0-5 置換基を有するシクロプロピルであるが、ただしここで R_C はアミノまたはモノ-またはジ- (C_1-C_4) アルキルアミノでは置換されていない。

ここで、(i) はハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、シアノおよびニトロから選択され、

(ii) は C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、モノ-およびジ- (C_1-C_4) アルキルアミノ、 C_1-C_2 ハロアルキル、 C_1-C_2 ハロアルコキシ、 C_3-C_7 シクロアルキル (C_0-C_4 アルキル)、 C_3-C_7 シクロアルキル (C_0-C_4 アルコキシ)、 C_4-C_7 シクロアルケニル (C_0-C_4 アルキル)、アリール (C_0-C_6 カルボヒドリル)、アリール (C_1-C_4 アルコキシ)、 C_2-C_6 ヘテロシクロアルキル (C_0-C_4 アルキル)、ヘテロアリール (C_0-C_6 カルボヒドリル)、 C_1-C_6 アルキルチオ、 $-(C_0-C_4$ アルキル) $O(C=O)R_{10}$ 、 $-(C_0-C_4$ アルキル) $(C=O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-(C_0-C_4$ アルキル) $O(C=O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-(C_0-C_4$ アルキル) $(C=O)OR_{10}$ 、 $-(C_0-C_4$ ア

10

20

30

40

50

ルキル) NR_{10} (C=O) R_{11} 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_4 \text{ アルキル}) \text{NR}_{10}$ (C=O) OR_{11} 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_4 \text{ アルキル}) \text{NR}_{10}$ (C=O) $\text{NR}_{11} \text{R}_{12}$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_4 \text{ アルキル}) \text{NR}_{10}$ (C=S) $\text{NR}_{11} \text{R}_{12}$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_4 \text{ アルキル}) \text{NR}_{10} \text{NR}_{11} \text{R}_{12}$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_4 \text{ アルキル}) \text{N}=\text{NR}_{13}$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_4 \text{ アルキル}) \text{SO}_3 \text{R}_{10}$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_4 \text{ アルキル}) (\text{S}=\text{O}) \text{OR}_{10}$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_4 \text{ アルキル}) \text{SO}_2 \text{R}_{13}$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_4 \text{ アルキル}) \text{SO}_2 \text{NR}_{10} \text{R}_{11}$ および $-(\text{C}_0-\text{C}_4 \text{ アルキル}) \text{NR}_{10} \text{SO}_2 \text{R}_{13}$ から選択され、そして、

(iii) は $-\text{OR}_D$ 、 $-(\text{C}=\text{O}) \text{R}_D$ 、 $-\text{SO}_2 \text{R}_D$ 、 $-\text{SO}_3 \text{R}_D$ 、 $-\text{NR}_{10} \text{SO}_2 \text{R}_D$ から選択され、ここで R_D は C_1-C_4 アルキル、 C_3-C_7 シクロアルキル (C_0-C_2 アルキル)、 C_2-C_6 ヘテロシクロアルキル (C_0-C_2 アルキル)、アリール (C_0-C_2 アルキル) またはヘテロアリール (C_0-C_2 アルキル) であり、ここで、各 (ii) および (iii) はハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、ニトロ、 $-\text{COOH}$ 、 $-(\text{C}=\text{O}) \text{OCH}_3$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 C_1-C_4 アルキル、 C_2-C_4 アルケニル、 C_2-C_4 アルキニル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_3-C_7 シクロアルキル (C_0-C_4 アルキル)、 C_3-C_7 シクロアルキル (C_0-C_4 アルコキシ)、モノーおよびジ- (C_1-C_4) アルキルアミノ、 C_1-C_2 ハロアルキル、 C_1-C_2 ハロアルコキシおよび C_2-C_4 アルカノイルから独立して選択される 0~3 置換基で置換されている。

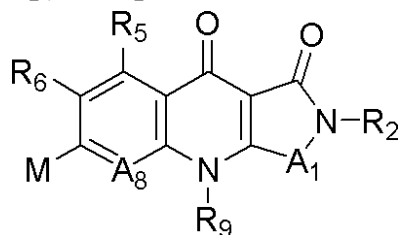
M は Li、Mg、B、Al、Si、Zn、Cu、Zr または Sn であるか、または M は OH、OG または G で置換されたボロンであり、ここで G は場合により置換された直鎖、分枝鎖または環状のアルキル基、場合により置換されたアリールまたはアリールアルキル基または他の適当な基である。

【0130】

本発明はまた下記式 XII および式 XIV の中間体を包含する。

【0131】

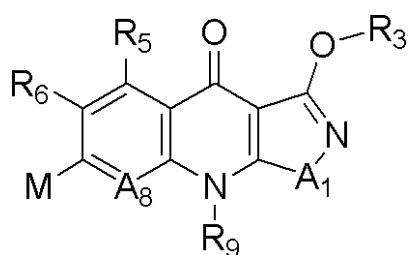
【化14】



式 XII

【0132】

【化15】



式 XIV

【0133】

式中、 A_1 、 A_8 、 R_2 、 R_3 、 R_5 、 R_6 および R_9 は上記した定義を有し、そして、M は Li、Mg、B、Al、Si、Zn、Cu、Zr または Sn であるか、または M は OH、OG または G で置換されたボロンであり、ここで G は場合により置換された直鎖、分枝鎖または環状のアルキル基、場合により置換されたアリールまたはアリールアルキ

ル基または他の適当な基である。これらの中間体は式 R-Y の化合物にカップリングさせ、ここで R は上記した定義を有し、Y は I、Br、Cl、 $-O(SO_2)CF_3$ または $-N_2BF_4$ である。

【0134】

<医薬品製剤>

式 I および式 I I の化合物および塩は純粋な化学物質として投与できるが、好ましくは医薬品の組成物または製剤として投与される。したがって、本発明は製薬上許容しうる担体、賦形剤、アジュバント、希釈剤、賦形剤または他の成分と共に式 I または式 I I の化合物または製薬上許容しうる塩を含む医薬品製剤を提供する。

【0135】

10

式 I および式 I I の化合物は経口、局所、非経腸、吸入または噴霧により、舌下、経皮、口内投与、直腸投与により、眼科用溶液として、または他の手段により、従来の非毒性の製薬上許容しうる担体、賦形剤、アジュバントおよびベヒクルを含有する投与単位製剤において投与してよい。

【0136】

組成物が注射液、エアロゾル、クリーム、ゲル、丸薬、カプセル、錠剤、シロップ、経皮パッチまたは眼科用溶液として製剤される式 I または式 I I の化合物または塩を含む医薬組成物が本明細書において提供される。

【0137】

要件となる化合物のほかに、本発明の組成物は動物への投与に適する製薬上許容しうる担体、適合する固体または液体の充填希釈剤 1 種以上またはカプセル化物質も含有してよい。担体は治療する動物への投与に適するものとなるためには十分高度な純度を有し、十分低い毒性を有さなければならない。担体は不活性であるか、または、それ自体医薬品としての利点を有することができる。化合物と共に使用する担体の量は化合物の単位用量当たり投与のために現実的な量の物質を与えるのに十分なものとする。

20

【0138】

例示される製薬上許容しうる担体またはその成分は糖類、例えば乳糖、グルコースおよびスクロース、澱粉類、例えばコーンスターチおよびバレイショ澱粉、セルロースおよびその誘導体、例えばカルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロースおよびメチルセルロース、粉末トラガカント、麦芽、ゼラチン、タルク、固体の潤滑剤、例えばステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、硫酸カルシウム、植物油、例えばピーナツ油、綿実油、ゴマ油、オリーブ油およびコーン油、ポリオール類、例えばプロピレングリコール、グリセリン、ソルビトール、マンニトールおよびポリエチレングリコール、アルギン酸、乳化剤、例えば T W E E N 類、水和剤、例えばラウリル硫酸ナトリウム、着色剤、フレーバー剤、錠剤化剤、安定化剤、抗酸化剤、保存料、発熱物質非含有水、等張性食塩水、およびリン酸塩緩衝食塩水である。

30

【0139】

特に全身投与のための製薬上許容しうる担体は糖類、澱粉類、セルロースおよびその誘導体、麦芽、ゼラチン、タルク、硫酸カルシウム、植物油、合成油、ポリオール類、アルギン酸、リン酸塩緩衝溶液、乳化剤、等張性食塩水および発熱物質非含有水を包含する。非経腸投与のために好ましい担体はプロピレングリコール、オレイン酸エチル、ピロリドン、エタノールおよびゴマ油を包含する。

40

【0140】

任意の活性剤を医薬組成物に含有させてよく、それは本発明の化合物の活性を実質的に妨害しないものである。

【0141】

製薬上許容しうる塩、エステル類または他の誘導体を含む本発明の化合物の 1 種以上の有効濃度を適当な医薬品用担体、賦形剤、アジュバントまたはベヒクルの 1 種以上と混合する。化合物が不十分な溶解度を示す場合は、化合物を可溶化するための方法を使用してよい。このような方法は当業者の知るものであり、例えば共溶媒、例えばジメチルスルホ

50

キシド（DMSO）の使用、界面活性剤、例えばツイーン（Tween）の使用、または水性の重炭酸ナトリウム中への溶解などを包含するがこれらに限定されない。化合物の誘導体、例えば化合物の塩または化合物のプロドラッグもまた効果的な医薬組成物の製剤において使用してよい。

【0142】

式 I および／または式 I I の化合物の混合または添加の後、得られる混合物は溶液、懸濁液、エマルジョン等であってよい。得られる混合物の形態は意図される投与様式および選択された担体またはベヒクル中の化合物の溶解度を含む多くの要因に応じて異なる。治療される疾患、障害または状態の症状を緩解するために十分な有効濃度は経験的に決定してよい。

10

【0143】

式 I および／または式 I I の化合物を含有する医薬組成物は、経口使用に適する形態、例えば錠剤、トローチ、ロゼンジ、水性または油性の懸濁液、分散性粉末または顆粒、エマルジョン、ハードまたはソフトカプセルまたはシロップまたはエリキシルであってよい。経口使用を意図した組成物は医薬組成物を製造するための当該分野で公知の何れかの方法に従って製造してよく、そしてそのような組成物は薬学的に洗練された服用しやすい製剤を得るために、1種以上の物質、例えば甘味料、フレーバー剤、着色料および保存料を含有してよい。

【0144】

経口用製剤は本発明の化合物 0.1～99%、そして通常は本発明の化合物少なくとも約5%（重量%）を含有する。いくつかの実施形態では、本発明の化合物の約25%～約50%、または約5%～約75%を含有する。

20

【0145】

（液体製剤）

本発明の化合物は経口用液体調製物、例えば水性または油性の懸濁液、溶液、エマルジョン、シロップまたはエリキシルに配合することができる。更にまた、これらの化合物を含有する製剤は、使用前に水または他の適当なベヒクルで希釈再調整するための乾燥粉末として提示することができる。このような液体調製物は従来の添加剤、例えば懸濁剤（例えばソルビトールシロップ、メチルセルロース、グルコース／糖類、シロップ、ゼラチン、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ステアリン酸アルミニウムゲルおよび水素化食用脂肪）、乳化剤（例えばレシチン、ソルビタンモノオレエートまたはアカシア）、食用油を含むことができる非水性のベヒクル（例えばアーモンド油、分画ココナツ油、シリルエステル、プロピレングリコールおよびエチルアルコール）および保存料（例えばメチルまたはプロピル p-ヒドロキシベンゾエートおよびソルビン酸）を含有できる。

30

【0146】

経口投与される化合物はまた、液体の溶液、エマルジョン、懸濁液、粉末、顆粒、エリキシル、チンキ剤、シロップ等を包含する。このような組成物の製造に適する製薬上許容しうる担体は当該分野で知られている。経口用製剤は保存料、フレーバー剤、甘味料、例えばスクロースまたはサッカリン、味マスキング剤および着色料を含有してよい。

40

【0147】

シロップ、エリキシル、エマルジョンおよび懸濁液のための担体の典型的成分はエタノール、グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、液体スクロース、ソルビトールおよび水を包含する。シロップおよびエリキシルは甘味剤、例えばグリセロール、プロピレングリコール、ソルビトールまたはスクロースと共に製剤してよい。このような製剤はまた鎮痛剤を含有してよい。

【0148】

（懸濁液）

懸濁液用には、典型的な懸濁剤はメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、AVICEL RC-591、トラガカントおよびアルギン酸ナトリウムを包含

50

し、典型的な水和剤はレシチンおよびポリソルベート80を包含し、そして、典型的な保存料はメチルパラベンおよび安息香酸ナトリウムを包含する。

【0149】

水性懸濁液は水性懸濁液の製造に適する賦形剤との混合物として活性物質を含有する。このような賦形剤は懸濁剤、例えばカルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントガムおよびアカシアガム、分散剤または水和剤、天然のホスファチド、例えばレシチンおよびアルキレンオキシドと脂肪酸の縮合生成物、例えばポリオキシエチレンステアレートまたはエチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコールとの縮合生成物、例えばヘプタデカエチレンオキシセタノール、またはエチレンオキシドと脂肪酸およびヘキシトールから誘導された部分エステルとの縮合生成物、例えばポリオキシエチレンソルビトール置換物、またはエチレンオキシドと脂肪酸および無水ヘキシトールから誘導された部分エステルとの縮合生成物、例えばポリエチレンソルビタン置換物である。水性懸濁液はまた、1種以上の保存料、例えばエチルまたはn-プロピルp-ヒドロキシベンゾエート

10

【0150】

油性懸濁液は、活性成分を植物性油、例えばピーナツ油、オリーブ油、ゴマ油またはココナツ油、または、鉱物油、例えば流動パラフィン中に懸濁することにより製剤してよい。油性懸濁液は濃厚化剤、例えば蜜蝋、固形パラフィンまたはセチルアルコールを含有してよい。上記したもののような甘味剤およびフレーバー剤を添加することにより服用しやすい経口用調製物を得てよい。これらの組成物はアスコルビン酸のような抗酸化剤の添加により保存してよい。

20

【0151】

(エマルジョン)

本発明の医薬組成物はまた、水中油エマルジョンの形態であってよい。油相は植物油、例えばオリーブ油またはピーナツ油、または、鉱物油、例えば流動パラフィンまたはこれらの混合物であってよい。適当な乳化剤は天然のガム、例えばアカシアガムまたはトラガカントガム、天然のホスファチド、例えばダイズ、レシチン、および、脂肪酸とヘキシトールから誘導したエステルまたは部分エステル、無水物、例えばソルビタンモノオレエート、およびそのような部分エステルとエチレンオキシドとの縮合生成物、例えばポリオキシエチレンソルビタンモノオレエートであってよい。

30

【0152】

(分散性粉末)

水の添加による水性懸濁液の調製に適する分散性粉末および顆粒は分散または水和剤、懸濁剤および1種以上の保存料との混合物中に活性成分を与える。適当な分散または水和剤および懸濁剤は既に上記したものにより例示される。

【0153】

(錠剤およびカプセル)

錠剤は典型的には不活性希釈剤としての従来の製薬上適合するアジュバント、例えば炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、マンニトール、乳糖およびセルロース、結合剤、例えば澱粉、ゼラチンおよびスクロース、錠剤崩壊剤、例えば澱粉、アルギン酸およびクロスカルメロース、潤滑剤、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸およびタルクを含む。二酸化ケイ素のような滑剤を使用することにより粉末混合物の流動特性を向上させることができる。FD&C染料のような着色剤も外観のために添加できる。甘味料およびフレーバー剤、例えばアスパルテーム、サッカリン、メントール、ペパーミントおよび果実フレーバーもチュワブル錠剤のための有用なアジュバントである。カプセル（定時放出および除放性の製剤を含む）は典型的には上記した固体希釈剤1種以上を含む。担体成分の選択は味覚、費用および棚もち安定性のような二次的な問題に依存する場合が多い。

40

【0154】

このような組成物はまた、対象化合物が所望の局所適用近接部内において、または、所

50

望の作用を延長する種々の時点において、胃腸管内で放出されるように、従来の方法により、典型的にはpHまたは時間依存性のコーティングでコーティングしてよい。このような剤型は典型的には1種以上のセルロースアセテートフタレート、ポリビニルアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、エチルセルロース、オイドラギットコーティング、ワックス類およびシェラックを包含するがこれらに限定されない。

【0155】

経口用製剤はまた、活性成分を不活性の固体の希釈剤、例えば炭酸カルシウム、リン酸カルシウムまたはカオリンと混合したハードゼラチンカプセルとして、または、活性成分を水または油性の媒体、例えばピーナツ油、流動パラフィンまたはオリーブ油と混合したソフトゼラチンカプセルとして提示してもよい。

10

【0156】

(注射用および非経腸の製剤)

医薬組成物は滅菌された注射用水溶液または油性の懸濁液であってよい。この懸濁液は上記した適当な分散剤または水和剤および懸濁剤を用いて当該分野で知られる通り製剤してよい。滅菌注射用調整物はまた非毒性の非経腸許容の希釈剤または溶媒中の滅菌された注射用の溶液または懸濁液、例えば1, 3-ブタンジオール中の溶液であってよい。許容されるベヒクルおよび溶媒は水、リンゲル液および等張性の塩化ナトリウム溶液を包含する。更に滅菌された固定油も溶媒または懸濁媒体として従来より使用されている。この目的のためには合成のモノまたはジグリセリドを含む如何なる銘柄の固定油も使用してよい。更にまたオレイン酸のような脂肪酸も注射剤の調製において有用である。

20

【0157】

式Iおよび式IIの化合物は滅菌媒体中で非経腸的に投与してよい。非経腸投与は皮下注射、静脈内、筋肉内、包膜内注射または注入法を包含する。薬剤は使用するベヒクルおよび濃度に応じて、ベヒクルに懸濁または溶解することができる。好都合にはアジュバント、例えば局所麻酔剤、保存料および緩衝剤をベヒクル中に溶解することができる。非経腸投与のための組成物においては、担体は総組成物の少なくとも約90重量%を構成する。

【0158】

(座剤)

式Iおよび式IIの化合物はまた薬剤の直腸投与のための座剤の形態で投与してよい。これらの組成物は通常温度では固体であるが直腸温度で液体になるため直腸内で溶融して薬剤を放出する適当な非刺激性の賦形剤に薬剤を混合することにより製造できる。このような物質はカカオ脂およびポリエチレングリコール類である。

30

【0159】

(局所用製剤)

本発明の化合物は患部または局所に適用するために製剤してよく、例えば皮膚および例えば眼内の粘膜への局所適用のため、ゲル、クリームおよびローションの形態で、そして、眼への局所適用のため、またはくも膜下槽内または脊髄内の適用のために製剤してよい。本発明の局所用組成物は例えば溶液、クリーム、軟膏、ゲル、ローション、乳液、クレンザー、保湿剤、スプレー、皮膚パッチ等のような何れかの形態であってよい。

40

【0160】

このような溶液は適切な塩を用いながらpHが約5~7の0.01%~10%の等張性溶液として製剤してよい。本発明の化合物はまた経皮パッチとして経皮適用するために製剤してよい。

【0161】

活性化化合物を含有する局所用組成物は当該分野で公知の種々の担体物質、例えば水、アルコール類、アロエベラゲル、アラントイン、グリセリン、ビタミンAおよびEの油脂、鉱物油、プロピレングリコール、PPG-2ミリスチルプロピオネート等と混合できる。

【0162】

50

局所用担体における使用に適する他の物質は例えば皮膚柔軟剤、溶媒、保湿剤、濃厚化剤および粉末である。単独または1種以上の物質の混合物として使用できるこれらの種類の物質の各々の例は以下に示す通りである。

【0163】

皮膚柔軟剤、例えばステアリールアルコール、グリセリルモノリシオレート、グリセリルモノステアレート、プロパン-1, 2-ジオール、ブタン-1, 3-ジオール、ミンク油、セチルアルコール、イソプロピルイソステアレート、ステアリン酸、イソブチルパルミテート、イソセチルステアレート、オレイルアルコール、イソプロピル라우レート、ヘキシル라우レート、デシルオレエート、オクタデカン-2-オール、イソセチルアルコール、セチルパルミテート、ジメチルポリシロキサン、ジ-n-ブチルセバセート、イソプロピルミリステート、イソプロピルパルミテート、イソプロピルステアレート、ブチルステアレート、ポリエチレングリコール、トリエチレングリコール、ラノリン、ゴマ油、ココナツ油、アラキス油、ひまし油、アセチル化ラノリンアルコール類、石油、鉱物油、ブチルミリステート、イソステアリン酸、パルミチン酸、イソプロピルリノレート、ラウリルラクテート、ミリスチルラクテート、デシルオレエートおよびミリスチルミリステート、高圧ガス、例えばプロパン、ブタン、イソブタン、ジメチルエーテル、二酸化炭素および酸化窒素、溶媒、例えばエチルアルコール、塩化メチレン、イソプロパノール、ひまし油、エチレングリコールモノエチルエーテル、ジエチレングリコールモノブチルエーテル、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルミアミド、テトラヒドロフラン、保湿剤、例えばグリセリン、ソルビトール、ナトリウム2-ピロリドン-5-カルボキシレート、可溶性コラーゲン、ジブチルフタレートおよびゼラチン、および粉末、例えば白墨、タルク、白土、カオリン、デンプン、ガム、コロイド状二酸化ケイ素、ポリアクリル酸ナトリウム、テトラアルキルアンモニウムスメクタイト類、トリアルキルアリアルアンモニウムスメクタイト類、化学修飾ケイ酸アルミニウムマグネシウム、有機修飾モンモリロナイト粘度、水和ケイ酸アルミニウム、燐煙シリカ、カルボキシビニル重合体、カルボキシメチルセルロースナトリウムおよびエチレングリコールモノステアレート。

【0164】

本発明の化合物はまた、小型単層ベシクル、大型単層ベシクルおよび多層ベシクルのようなリポソーム送達系の形態で局所投与してよい。リポソームはコレステロール、ステア

【0165】

(他の製剤)

対象化合物の全身送達の達成に有用な他の組成物は、舌下、口内および鼻内の剤型を包含する。このような組成物は典型的には1種以上の可溶性充填剤物質、例えばスクロース、ソルビトールおよびマンニトール、および結合剤、例えばアカシア、微結晶セルロース、カルボキシメチルセルロースおよびヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む。上記において開示した滑剤、潤滑剤、甘味料、着色料、抗酸化剤およびフレーバー剤も包含してよい。

【0166】

吸入用組成物は典型的には、乾燥粉末として投与できる溶液、懸濁液またはエマルジョンの形態で、または、従来の高圧ガス（例えばジクロロジフルオロメタンまたはトリクロロフルオロメタン）を使用したエアロゾルの形態で提供できる。

【0167】

(その他の成分)

本発明の組成物はまた場合により活性増強剤を含んでよい。活性増強剤は本発明の化合物の抗微生物作用を増強するために種々の態様で機能する広範な分子から選択できる。活性増強剤の特定のクラスは皮膚浸透増強剤および吸収増強剤を包含する。

【0168】

本発明の医薬組成物はまた本発明の化合物の抗微生物または治療作用を増強するために

種々の態様で機能する広範な種類の分子から選択される別の活性剤も含有してよい。これらの別の活性剤が存在する場合は、典型的には約 0.01%～約 15%の範囲の濃度で本発明の組成物中使用される。一部の実施形態は組成物の約 0.1%～約 10重量%を含有する。他の実施形態は組成物の約 0.5%～約 5重量%を含有する。

【0169】

(パッケージ製剤)

本発明はまた、パッケージされた製剤を包含する。このようなパッケージされた製剤は容器内の式 I または式 I I の化合物または塩 1 種以上を含有する医薬組成物を包含し、場合により、微生物感染に罹患した動物（典型的にはヒト患者）を治療するため、または、動物における微生物感染を防止するための組成物の使用に関する説明書（instruction）を含む。特定の実施形態においては、説明書は細菌感染に罹患した患者を治療するための組成物の使用に関する説明書である。

10

【0170】

上記した実施形態のすべてにおいて、本発明の化合物は単独または混合物として投与することができ、そして、組成物は更に適応症に応じて適宜、別の薬剤または賦形剤を含んでよい。

【0171】

<治療方法>

本発明は、微生物感染の危険性があるか、微生物感染に罹患した動物に式 I および式 I I の化合物 1 種以上の治療有効量を投与することによる、微生物感染、特に細菌および原虫の感染を防止および治療する方法を包含する。動物は魚類、両生類、爬虫類または鳥類であってよいが、好ましくは哺乳類である。家畜動物、愛玩動物およびヒト患者における微生物感染を治療および防止する方法が特に好ましい。

20

【0172】

本明細書に開示した化合物は動物における細菌感染の防止および治療のために有用である。更にまた本発明の化合物は細菌感染に起因しない種々の状態の治療のために使用してよい。これにはカビ感染、マイコプラズマ感染、原虫感染または感染性生物の関与する他の状態により起こる疾患および障害が包含される。

【0173】

一部の状況において、式 I または式 I I の化合物の有効量は微生物感染の症状を低減するのに十分な量であってよい。あるいは、式 I の化合物の有効量は患者の組織または体液中において検出可能とならないように微生物または抗体の量を有意に低減させるのに十分な量であってよい。

30

【0174】

治療方法はインビトロ (in vitro) における細菌の生存を抑制するために十分な濃度の式 I または式 I I の化合物を投与することにより、微生物感染の危険性を有するか、そのような感染に罹患している動物において、微生物のインビボ (in vivo) の複製を抑制することを包含する。患者に投与する化合物の「十分な濃度」とは、感染を防止または駆逐するために動物の系内で使用可能な化合物の濃度を意味する。そのような濃度は例えば化合物の血中濃度を調べることにより経験的に、または生体利用性を計算することにより理論的に確認できる。インビトロで細菌の生存を抑制するのに十分な化合物の量は後に記載する実施例 10 において開示する最小阻止濃度 (MIC) 試験のような細菌の生存に関する従来の試験を用いて決定してよい。

40

【0175】

本発明はまた、予防的治療における式 I および式 I I の化合物の使用を包含する。予防または防止のための治療の範囲において、本発明の化合物の有効量は微生物感染を起こす治療動物の危険性を有意に低減するのに十分な量である。

【0176】

本発明の化合物は感染性障害を治療および防止するために特に有用である。これらには、例えば、眼の感染症、例えば結膜炎、尿路および生殖器の感染症、例えば合併症の尿路

50

感染症、急性尿路および生殖器の感染症、例えば腎盂腎炎、子宮頸部淋菌感染症、膀胱炎、尿道度クラミジア感染症、子宮頸部クラミジア感染症、尿道淋菌感染症および乾癬、呼吸器感染症、例えば下気道感染症、急性副鼻腔炎、慢性気管支炎の急性増悪、地域獲得性の肺炎および院内肺炎、皮膚感染症、例えば皮膚構造感染症、膿痂疹、毛囊炎、せつ、熱傷皮膚症候群および蜂巣炎、および他の感染症、例えば骨感染症、関節感染症、感染性下痢、チフス熱、腹部内感染症、婦人科感染症、例えば毒性ショック症候群、骨盤感染症および術後感染症が包含される。

【0177】

開示した化合物は以下の微生物により誘発された感染症を治療するために有用である。

好気性グラム陽性微生物：非限定的な例はエンテロコッカス・フェカリス、エンテロコッカス・フェシウム、スタフィロコッカス・アウレウス、スタフィロコッカス・エピダーミデス、スタフィロコッカス・サプロフィチカス、ストレプトコッカス・ニューモニア、ストレプトコッカス・ピオゲネス、スタフィロコッカス・ヘモリチカスおよびスタフィロコッカス・ホミニス。

好気性グラム陰性微生物：非限定的な例はカンピロバクタ・ジェジュニ、シトロバクター・ジバーサス、シトロバクター・フレウンジ、エンテロバクター・コラカエ、エシェリシア・コリ、ヘモフィルス・インフルエンザ、ヘモフィルス・パラインフルエンザ、クレブシエラ・ニューモニア、モラキセラ・カタラリス、モルガネラ・モルガニ、ナイセリア・ゴノレア、プロテウス・ミラビリス、プロテウス・ブルガリス、プロビデンシア・レトゲリ、プロビデンシア・スツアルティ、シュードモナス・アエルギノーサ、ストノトロホモナス・マルトフィラ、サルモネラ・チフイ、セラチア・マルセセンス、シゲラ・ボイジ、シゲラ・ジセンテリア、シゲラ・フレキシネリ、シゲラ・ソネイ、アシネトバクター・イオフィ、エアロモナス・ヒドロフィラ、エドワードシエラ・タルダ、エンテロバクター・エアロゲンス、クレブシエラ・オキシトカ、レジオネラ・ニューモフィラ、パスツレラ・ムルトシダ、サルモネラ・エンテリチジス、ビブリオ・コレラ、ビブリオ・パラヘモリチカス、ビブリオ・ブルニフィカス、エルシニア・エンテロコリチカおよびH・ピロリ。

非細菌微生物：マイコプラズマ、レジオネラおよびクラミジア。

【0178】

一日当たりキログラム体重当たり約0.1mg～約140mgのオーダーの用量水準が上記した状態の治療において有用である（一日当たり患者当たり約0.5mg～約7g）。単回剤型を製造するために担体物質と組み合わせてよい活性成分の量は治療すべき宿主および投与の特定の様式により変動する。用量単位剤型は一般的に活性成分約1mg～約500mgを含有する。

【0179】

投与頻度もまた使用する化合物および治療すべき特定の疾患に応じて変動してよい。しかしながら、ほとんどの感染性疾患の治療のためには、一日当たり4回以下が好ましく、一日当たり1または2回が特に好ましい。

【0180】

しかしながら、何れかの特定の患者に対する特定の用量水準は、使用する特定の化合物の活性、年齢、体重、全身状態、性別、食餌、投与回数、投与経路および排出速度、薬剤の組み合わせおよび治療を受ける特定の疾患の重症度を含む広範な要因に応じて変動するであろうことは理解されたい。

【0181】

<複合投与>

本発明の化合物はまた、他の薬学的に活性な物質、例えば抗細菌剤、抗ウィルス剤、抗カビ剤、抗炎症剤、インターフェロン、流出ポンプ阻害剤およびベーターラクタマーゼ阻害剤と組み合わせた場合に有用である場合がある。抗生物質には生命体を妨害、抑制または破壊する傾向がある何れかの分子を包含し、そして抗細菌剤、抗カビ剤、抗ウィルス剤および抗寄生虫剤を包含する。

【0182】

他の1種以上の抗細菌剤、抗原虫剤、抗カビ剤、抗ウィルス剤、インターフェロン、流出ポンプ阻害剤またはベータラクタマーゼ阻害剤と組み合わせて式Iまたは式IIの化合物または塩を含む組成物を本発明において提供する。

【0183】

本発明の医薬組成物は式Iおよび／または式IIの化合物および1種以上の他の活性剤を含有する単回剤型、式Iおよび／または式IIの化合物の1種より多くを含有する剤型、および式Iおよび／または式IIの化合物と他の活性剤の個別の投与を包含する。

【0184】

本発明との組み合わせにおいて有用である以下の活性剤は薬剤を生産する生物から単離するか、または、医薬化学の分野で公知の方法により合成するか、または、販売元から購入してよい。

【0185】

抗細菌抗生物質の非限定的な例はペニシリン類、セファロスポリン類、カルバセフェム類、セファマイシン類、カルバペネム類、モノバクタム類、アミノグリコシド類、グリコペプチド類、キノロン類、テトラサイクリン類、マクロリド類およびフルオロキノロン類である（後記する表参照）。抗生物質の非限定的な例はペニシリンG（CAS登録No. : 61-33-6）、メチシリン（CAS登録No. : 61-32-5）、ナフシリン（CAS登録No. : 147-52-4）、オキサシリン（CAS登録No. : 66-79-5）、クロキサシリン（CAS登録No. : 61-72-3）、ジクロキサシリン（CAS登録No. : 3116-76-5）、アンピシリン（CAS登録No. : 69-53-4）、アモキシシリン（CAS登録No. : 26787-78-0）、チカルシリン（CAS登録No. : 34787-01-4）、カルベニシリン（CAS登録No. : 4697-36-3）、メズロシリン（CAS登録No. : 51481-65-3）、アズロシリン（CAS登録No. : 37091-66-0）、ピペラシリン（CAS登録No. : 61477-96-1）、イミペネム（CAS登録No. : 74431-23-5）、アズトレオナム（CAS登録No. : 78110-38-0）、セファロチン（CAS登録No. : 153-61-7）、セファゾリン（CAS登録No. : 25953-19-9）、セファクロル（CAS登録No. : 70356-03-5）、セファマンドールホルメートナトリウム（CAS登録No. : 42540-40-9）、セフォキシチン（CAS登録No. : 35607-66-0）、セフロキシム（CAS登録No. : 55268-75-2）、セフォニシド（CAS登録No. : 61270-58-4）、セフメタゾール（CAS登録No. : 56796-20-4）、セフォテタン（CAS登録No. : 69712-56-7）、セフプロジル（CAS登録No. : 92665-29-7）、ロラカルベフ（CAS登録No. : 121961-22-6）、セフェタメト（CAS登録No. : 65052-63-3）、セフォペラゾン（CAS登録No. : 62893-19-0）、セフォタキシム（CAS登録No. : 63527-52-6）、セフチゾキシム（CAS登録No. : 68401-81-0）、セフトリアキソン（CAS登録No. : 73384-59-5）、セフトジジム（CAS登録No. : 72558-82-8）、セフェピム（CAS登録No. : 88040-23-7）、セフィキシム（CAS登録No. : 79350-37-1）、セフポドキシム（CAS登録No. : 80210-62-4）、セフスロジン（CAS登録No. : 62587-73-9）、フレロキサシン（CAS登録No. : 79660-72-3）、ナリジクス酸（CAS登録No. : 389-08-2）、ノルフロキサシン（CAS登録No. : 70458-96-7）、シプロフロキサシン（CAS登録No. : 85721-33-1）、オフロキサシン（CAS登録No. : 82419-36-1）、エノキサシン（CAS登録No. : 74011-58-8）、ロメフロキサシン（CAS登録No. : 98079-51-7）、シノキサシン（CAS登録No. : 28657-80-9）、ドキシサイクリン（CAS登録No. : 564-25-0）、ミノサイクリン（CAS登録No. : 10118-90-8）、テトラサイクリン（CAS登録No. : 60-54-8）、アミカシン（CAS登録No. : 37517-28-5）、ゲンタマイシン（CAS登録No. : 1403-6

10

20

30

40

50

6-3)、カナマイシン(CAS登録No.: 8063-07-8)、ネチルマイシン(CAS登録No.: 56391-56-1)、トブラマイシン(CAS登録No.: 32986-56-4)、ストレプトマイシン(CAS登録No.: 57-92-1)、アジスロマイシン(CAS登録No.: 83905-01-5)、クラリスロマイシン(CAS登録No.: 81103-11-9)、エリスロマイシン(CAS登録No.: 114-07-8)、エリスロマイシンエストレート(CAS登録No.: 3521-62-8)、エリスロマイシンエチルスクシネート(CAS登録No.: 41342-53-4)、エリスロマイシングルコヘプトネート(CAS登録No.: 23067-13-2)、エリスロマイシンラクトビオネート(CAS登録No.: 3847-29-8)、エリスロマイシステアラート(CAS登録No.: 643-22-1)、バンコマイシン(CAS登録No.: 1404-90-6)、テイコプラニン(CAS登録No.: 61036-64-4)、クロラムフェニコール(CAS登録No.: 56-75-7)、クリンダマイシン(CAS登録No.: 18323-44-9)、トリメトプリム(CAS登録No.: 738-70-5)、スルファメトキサゾール(CAS登録No.: 723-46-6)、ニトロフラントイン(CAS登録No.: 67-20-9)、リファンピン(CAS登録No.: 13292-46-1)、ムピロシン(CAS登録No.: 12650-69-0)、メトロニダゾール(CAS登録No.: 443-48-1)、セファレキシム(CAS登録No.: 15686-71-2)、ロキシスロマイシン(CAS登録No.: 80214-83-1)、C₆₀-アモキシクラブアネート、ピペラシリンとタゾバクタムの組み合わせ、およびその種々の塩、酸、塩基および他の誘導体を包含する。

【0186】

抗カビ剤の非限定的な例は、アンホテリシンB、カンジシジン、デルモスタチン、フィリピン、フンギクロミン、ハチマイシン、ハマイシン、ルセンソマイシン、メパルトリシン、ナタマイシン、ニスタチン、ペシロシン、ペリマイシン、アザセリン、グリセオフルビン、オリゴマイシン、ネオマイシン、ピロルニトリン、シッカニン、ツベルシジン、ビリジン、ブテナフィン、ナフチフィン、テルピナフィン、ビホナゾール、ブトコナゾール、クロルダントイン、クロルミダゾール、クロコナゾール、クロトリマゾール、エコナゾール、エニルコナゾール、フェンチコナゾール、フルトリマゾール、イソコナゾール、ケトコナゾール、ラノコナゾール、ミコナゾール、オモコナゾール、オキシコナゾール、セルタコナゾール、スルコナゾール、チオコナゾール、トルシクレート、トリンデート、トルナフテート、フルコナウル、イトラコナゾール、サベルコナゾール、テルコナゾール、アクリソルシン、アモロルフイン、ビフェナミン、プロモサリシルクロラニリド、ブクロサミド、プロピオン酸カルシウム、クロルフェネシン、シクロピロックス、クロキシキン、コパラフィネート、ジアムタゾール、エキサラミド、フルシトシン、ハレタゾール、ヘキセチジン、ロフルカルバン、ニフラテル、ヨウ化カリウム、プロピオン酸、ピリチオン、サリシルアニリド、プロピオン酸ナトリウム、スルベンチン、テノニトロゾール、トリアセチン、ウジョチオン、ウンデシレン酸およびプロピオン酸亜鉛を包含する。

【0187】

抗ウィルス剤の非限定的な例はアシクロビル、シドホビル、シタラビン、ジデオキシアデノシン、ジダノシン、エドクスジン、ファムシクロビル、フロクスリジン、ガンシクロビル、ヨードクスリジン、イノシンプラノベックス、ラミブジン、MADU、ペンシクロビル、ソリブジン、スタブジン、トリフルリジン、バラシクロビル、ビダラビン、ザイシタビン、ジドブジン、アセマナン、アセチルロイシン、アマンタジン、アミジノマイシン、デラビルジン、ホスカルネット、インジナビル、インターフェロン- α 、インターフェロン- β 、インターフェロン- γ 、ケトキサール、リソザイム、メチサゾン、モロキシジン、ネビラピン、ポドフィロトキシン、リバビリン、リマンタジン、リトナビル2、サキナビル、スタイリマイシン、スタトロニン、トロマンタジンおよびゼナゾイック酸を包含する。

【0188】

抗炎症剤の非限定的な例はエンフェナミン酸、エトフェナメート、フルフェナミン酸、

イソニキシン、メクロフェナミン酸、メフェナミン酸、ニフルミン酸、タルニフルメート、
 テロフェナメート、トルフェナミン酸、アセクロフェナック、アセメタシン、アルクロ
 フェナック、アムフェナック、アムトルメチングアシル、ブロムフェナック、ブフェキサ
 マク、シンメタシン、クロピラック、ジクロフェナク、エトドラック、フェルピナク、フ
 ェンクロジン酸、フェンチアザック、グルカメタシン、イブフェナク、インドメタシン、
 イソフェゾラック、イソキセパック、ロナゾラック、メチアジン酸、モフェゾラック、オ
 キサメタシン、ピラゾラック、プログルメタシン、ズリンダック、チアラミド、トルメチ
 ン、トロペシン、ゾメピラック、ブマジゾン、ブチブフェン、フェンブフェン、キセンブ
 シン、クリダナック、ケトロラック、チノリジン、アルミノプロフェン、ベノキサプロフ
 ェン、ベルモプロフェン、ブクロキシニン酸、カルプロフェン、フェノプロフェン、フルノ
 キサプロフェン、フルピプロフェン、イブプロフェン、イブプロキサン、インドプロフェ
 ン、ケトプロフェン、ロキソプロフェン、ナプロキセン、オキサプロジン、ピケトプロフ
 ェン、ピルプロフェン、プラノプロフェン、プロチジン酸、スプロフェン、チアプロフェ
 ニン酸、キシモプロフェン、ザルトプロフェン、ジフェナミゾール、エピリゾール、アパ
 ゾン、ベンズピペリロン、フェブラゾン、モフェブタゾン、モラゾン、オキシフェンブタ
 ゾン、フェニルブタゾン、ピペブゾン、プロピフェナゾン、ラミフェナゾン、スキシブ
 ゾン、チアゾリノブタゾン、アセトアミノサロール、アスピリン、ベノリレート、プロモサ
 リゲニン、カルシウムアセチルサリシレート、ジフルニサル、エテルサレート、フェン
 ドサル、ゲンチシン酸、グリコールサリシレート、イミダゾールサリシレート、リジンア
 セチルサリシレート、メサラミン、モルホリンサリシレート、I-ナフチルサリシレート
 、オルサラジン、パルサルミド、フェニルアセチルサリシレート、フェニルサリシレート
 、サラセタミド、サリシルアミドO-酢酸、サリチル硫酸、サルサレート、スルファサラ
 ジン、アムピロキシカム、ドロキシカム、イソキシカム、ロルノキシカム、ピロキシカム
 、テノキシカム、イブシロン-アセトアミドカブロン酸、S-アデノシルメチオニン、3
 -アミノ-4-ヒドロキシ酪酸、アミキセトリン、ベンダザック、ベンジダミン、アルフ
 ァービスボロール、ブコローム、ジフェンピラミド、ジタゾール、エモルファゾン、フェ
 ブラジノール、グアイアズレン、ナブメトン、ニメスリド、オキサセプロール、パラニリ
 ン、ペリソキサール、プロクアゾン、スーパーオキシドジスムターゼ、テニダップ、ジレ
 ウトン、21-アセトキシプレグネノロン、アルクロメタゾン、アルゲストン、アムシノ
 ニド、ベクロメタゾン、ベタメタゾン、ブデソニド、クロロプレドニゾン、クロベタゾ
 ール、クロベタゾン、クローコルトロン、クロプレドノール、コルチコステロン、コルチゾ
 、コルチバゾール、デフラザコルト、デソニド、デスオキシメタゾン、デキサメタゾン、
 ジフロラゾン、ジフルコルトロン、ジフルプレドネート、エノキサロン、フルザコート、
 フルクロロニド、フルメタゾン、フルニソリド、フルオシノロンアセトニド、フルシノ
 ニド、フルオコルチンブチル、フルオコルトロン、フルオロメトロン、フルペロロンアセテ
 ート、フルプレドニデンアセテート、フルプレドニソロン、フルランドレノリド、フルチ
 カゾンプロピオネート、ホルモコルタール、ハルシノニド、ハロベタソールプロピオネ
 ート、ハロメタゾン、ハロプレドンアセテート、ヒドロコルタメート、ヒドロコルチゾン、
 ロテプレドノールエタボネール、マジプレドン、メドリソン、メプレドニゾン、メチルプ
 レドニソロン、モメタゾンフロエート、パラメタゾン、プレドニカルベート、プレドニソ
 ロン、プレドニソロン25-ジエチルアミノ-アセテート、プレドニソロンナトリウムホ
 スフェート、プレドニソン、プレドニバル、プレドニリデン、リメキサロン、チキソコ
 ルトール、トリアムシノロン、トリアムシノロンアセトニド、トリアムシノロンベネト
 ニドおよびトリアムシノロンヘキサセトニドを包含する。

【0189】

本発明の化合物はベータ-ラクタムクラスの抗生物質、例えばペニシリンまたはセファ
 ロスポリンと組み合わせて使用する場合は1種以上のベータ-ラクタマーゼ阻害剤と組み
 合わせてよい。ベータ-ラクタマーゼ阻害剤の非限定的な例はクラブラニン酸、スルバク
 タム、スルタマシリンおよびタゾバクタムを包含する。

【0190】

10

20

30

40

50

本発明の化合物はまた、1種以上の流出ポンプ阻害剤、例えばキナゾリノン流出ポンプ阻害剤、d-オルニチン-d-ホモフェニルアラニン-3-アミノキノリン、Ph-e-Ar-g-b-ナフチルアミド、プロパフェノン、フェノチアジンまたはチオキサnten流出ポンプ阻害剤、1-アザ-9-オキサフルオレン類、N-[4-[2-(3,4-ジヒドロ-6,7-ジメトキシ-2(1H)-イソキノリニル)エチル]フェニル]-9,10-ジヒドロ-5-メトキシ-9-オキソ-4-アクリジンカルボキサミド、レセルピン、ミルベマイシン、シンコニン、ベラパミル、L-フェニルアラニル-N-2-ナフタレニル-L-アルギニンアミド(および類縁体)、5'-メトキシヒドノカルピン-D、メチルキサンチン類、FK506、シクロスポリン流出ポンプ阻害剤、ノカルダミンおよび他のヘモジデリン貪食細胞、アミオダロン、シクロシポリンA、Ro11-2933(DMDP)、キニジンおよびプロプラノロールの光学異性体、キニン(SQ1)およびキニジン、キニン-10,11-エポキシド、ケルセチン、アミトリプチリン、タクスピンC誘導体、エモジン、MC-002434、アゴステロールA、フェイホルビド、ピリドキノリン類、例えば2,2'-[(2,8,10-トリメチルピリド[3,2-g]キノリン-4,6-ジイル)ビス(オキシ)]ビス[N,N-ジメチル-エタンアミン、ギトナビルおよびゲムフィプロジルと組み合わせてよい。

10

【0191】

化合物の合成

本発明の化合物は、有機化学合成の分野における当業者がよく知る方法に従って製造される。本発明の化合物を製造する場合に使用される原料は既知であるか、既知方法により製造されるか、または市販されている。

20

【0192】

有機化学の当業者であれば更に指示することなく有機化合物の標準的操作を実施することができると考えられる。そのような操作の例はJ. March, Advanced Organic Chemistry, John Wiley & Sons, 1992のような標準的参考書において論じられている。

【0193】

当業者の知る通り、特定の反応は化合物中の他の官能基をマスキングするか保護した場合に最も良好に実施でき、即ち、反応の収量の増大および/または望ましくない副反応の回避が可能となる。多くの場合、当業者は収量の増加または望ましくない反応の回避のために保護基を利用する。このような反応は文献に記載されており、そしてまた当業者のよく知る通りである。多くのこのような操作の例は例えばT. Greene, Protecting Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1981に記載されている。

30

【0194】

本発明の化合物は、1つ以上のキラル中心を有する場合がある。その結果、例えばキラルな原料、触媒または溶媒により、ジアステレオマーおよびエナンチオマーを含む光学異性体の一方を、他方より多く選択的に製造してよく、或は、一度にジアステレオマーおよびエナンチオマーを含む両方の立体異性体または両方の光学異性体(ラセミ混合物)を製造してよい。本発明の化合物はラセミ混合物として存在してよいため、ジアステレオマーおよびエナンチオマーを含む光学異性体または立体異性体の混合物は公知の方法、例えばキラル塩およびキラルクロマトグラフィの使用等により分離してよい。

40

【0195】

更にまた、ジアステレオマーおよびエナンチオマーを含む光学異性体または立体異性体は一方が他方より好ましい特性を有する場合がある。本明細書においてラセミ混合物を論じる場合、ジアステレオマーおよびエナンチオマーを含む両方の光学異性体または他方を実質的に伴わない一方の立体異性体を包含することが明確に意図されるものとする。

【0196】

本発明はまた開示した化合物の全ての十分接触可能な配座および振れの異性体を包含するものとする。

50

【0197】

式 I または式 I I の化合物の置換基 R 7 が不飽和脂肪族基を介して結合している場合、例えば R 7 がフェニル (C₂ - C₆ アルケニル) である場合、全ての化合物の全ての幾何異性体が包含される。

【0198】

本発明は限定を意図しない以下の実施例により更に説明される。本明細書全体にわたり引用される全ての参考文献、特許および公開特許出願の内容は参照により本明細書に組み込まれる。

【実施例】

【0199】

10

(略記)

以下の略記を後述する反応スキームおよび合成実施例において使用する。このリストは出願において使用した略記の全てを網羅したリストではなく、有機化学の当業者のよく知る別の標準的な略記も合成スキームおよび実施例において使用する。

(Boc)₂O ジー t - ブチルジカーボネート

n-BuLi n-ブチルリチウム

DMA P 4-ジメチルアミノピリジン

DMF N, N-ジメチルホルムアミド

DMSO ジメチルスルホキシド

EtOAc 酢酸エチル

20

NBS N-ブロモスクシンアミド

NCS N-クロロスクシンアミド

Pd(PPh₃)₄ テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)

PTLC 分取薄層クロマトグラフィ

THF テトラヒドロフラン

TLC 薄層クロマトグラフィ

【0200】

(一般的方法)

全ての非水性の反応はオープンまたはフレイムドライのガラス器具を用いて乾燥アルゴンガス(99.99%)の雰囲気下で実施する。マイクロウェーブ支援合成は市販のマイクロウェーブ反応器(Discover System, CEM Corporation)中で実施する。反応の進行はMerckシリカゲル60(F₂₅₄)をコーティングしたガラスプレート上の薄層クロマトグラフィを用いてモニタリングする。フラッシュカラムクロマトグラフィはMerckシリカゲル60(230-400メッシュ)上で実施する。融点はElectrothermal Model IA9100デジタル融点装置で記録し、報告された数値は3回の測定の前平均である。NMRスペクトルはBruker Avance 300スペクトルメータを用いて周囲温度で記録する(¹Hは300.1MHz、¹³Cは75.5MHzそして¹⁹Fは282.4MHz)。¹Hおよび¹³Cの化学シフトは外標準のテトラメチルシランに対して相対的なppm(δ)で報告し、重水素化溶媒中の残存プロトンのシグナルを比較対照とする。¹⁹Fの化学シフトは外標準のフルオロトリクロロメタンに対して相対的なppm(parts per million)(δ)で報告する。¹Hおよび¹³C NMRデータの帰属は広範な二次元相関実験(¹H-¹H COSY、¹H-¹³C HMQC、¹H-¹³C HMB Cおよび¹H-¹H NOESY)およびNMRスペクトル分析の通常の方法(カップリング定数の大きさおよび化学シフト)に基づく。分析HPLCはYMC Pack Pro C18 50×4.6mmの5μmカラムを用い、イソクラティック溶離を0.24分間0.1% TFA含有90:10 H₂O:CH₃CNにおいて、次いで4分間90:10~10:90の一次勾配溶離を流量2.5mL/minにおいて行い、UV検出は254nmで行う。分取HPLCはYMC Pack Pro C18 150×2.0mmの5μmカラムを用い、イソクラティック溶離を0.24分間0.1% TFA含有97:3 H₂O:CH₃

30

40

50

CNにおいて、次いで10分間97:3~0:100の一次勾配溶離を流量18.0 mL/minにおいて行い、UV検出は254 nmで行う。低分解能質量スペクトルはThermo Finnigan Surveyor MSQ機器（APCIモードで操作）にGilson液体クロマトグラフを装着して行う。特段の記載が無い限り、低分解能質量スペクトルで観察された擬似分子イオン $[M+H]^+$ を基本ピークとする。高分解能質量スペクトル分析（内標準としてヨウ化ナトリウム使用のESI）はW. M. Keck Foundation Biotechnology Resource Laboratory（Yale University, New Haven, CT）において実施し、報告された厳密な質量は5回の測定の平均とする。元素分析はPrevalere Life Sciences, Inc.（Whitesboro, NY）において実施する。

10

【0201】

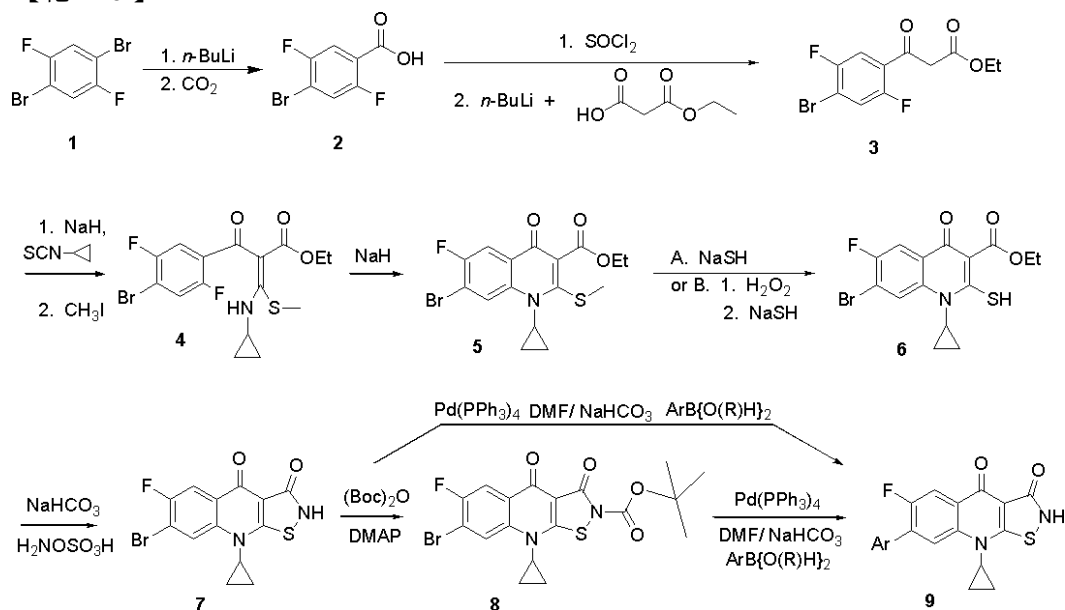
（実施例1）

<9-シクロプロピル-6-フルオロ-7-フェニル-9H-イソチアゾロ[5,4-b]キノリン-3,4-ジオン（9）の製造の一般的方法>

9-シクロプロピル-6-フルオロ-7-フェニル-9H-イソチアゾロ[5,4-b]キノリン-3,4-ジオン（9）は以下に記載する合成スキームに従って製造する。

【0202】

【化16】



20

30

【0203】

（工程A：4-ブromo-2,5-ジフルオロ安息香酸（2）の製造）

新しく滴定したn-ブチルリチウム（27.0 mL、1.39 M、ヘキサン中）を1,4-ジブromo-2,5-ジフルオロベンゼン（1、10.22 g、0.038 mol）を含有するジエチルエーテル（90 mL）の-78℃溶液にゆっくり（約30分かけて）添加する。得られた黄色溶液を2時間-78℃で攪拌し、黄色懸濁液を得る。ドライアイス数個（~10）を懸濁液に添加し、次にこれを脱気させながら室温にまで緩徐に戻す（約40分）。得られた懸濁液を1 Mの塩酸水溶液（500 mL）で酸性化し、そして、生成物をジエチルエーテル（5×200 mL）で抽出する。合わせた有機層を水（4×100 mL）で洗浄し、濾過する。エーテル溶液を減圧下に濃縮して約200 mLとし、生成物を重炭酸ナトリウム飽和水溶液中に抽出する（3×200 mL）。合わせた水性抽出液を塩化メチレン（3×100 mL）で洗浄し、塩酸で酸性化する。生成物をジエチルエーテル（3×200 mL）で抽出し、合わせた有機抽出液を水（2×200 mL）で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧下に濃縮し淡黄色固体として（2）を得る。¹H NMR（300 MHz, DMSO-d₆）：δ 7.74（dd, J_{H-F} = 8.5 Hz, 6

40

50

. 5 Hz, 1H), 7.84 (dd, $J_{\text{H}-\text{F}}=10.0$ Hz, 5.5 Hz, 1H), 13.7 (br, 1H, CO_2H). ^{19}F { ^1H } NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ -114.0 (d, $J_{\text{F}-\text{F}}=17.0$ Hz, 1F), -113.6 (d, $J_{\text{F}-\text{F}}=17.0$ Hz, 1F). ^{13}C { ^1H } NMR (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 113.6 (dd, $J_{\text{C}-\text{F}}=23.5$ Hz, 10.0 Hz), 118.4 (dd, $J_{\text{C}-\text{F}}=26.5$ Hz, 2.5 Hz, CH), 120.0 (dd, $J_{\text{C}-\text{F}}=19.0$ Hz, 12.0 Hz), 122.2 (d, $J_{\text{C}-\text{F}}=28.0$ Hz, CH), 154.4 (dd, $J_{\text{C}-\text{F}}=245.0$ Hz, 5.5 Hz, CF), 156.8 (dd, $J_{\text{C}-\text{F}}=251.5$ Hz, 4.0 Hz, CF), 163.4 (m, CO_2H).

【0204】

(工程B: 3-(4-ブロモ-2, 5-ジフルオロフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチルエステル(3)の製造)

4-ブロモ-2, 5-ジフルオロベンゾイルクロリドは前述の通り2から製造する。[Reuman, M., et. al, J. Med. Chem. (1995) 38, 2531-2540]。ジメチルホルムミドの添加はこの操作法から除外する。この中間体を用いて前述の通り3を製造する[Wierenga, W., Skulnick, H. I. J. Org. Chem. 1979, 44, 310-311]。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): (エノール, メジャー) δ 1.32 (t, $J_{\text{H}-\text{H}}=7.0$ Hz, 3H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{C}^{\text{H}}\text{H}_3$), 4.26 (q, $J_{\text{H}-\text{H}}=7.0$ Hz, 2H, $\text{CO}_2\text{C}^{\text{H}}\text{H}_2\text{CH}_3$), 5.85 (s, 1H, $\text{CH}_3\text{C}(\text{OH})=\text{C}^{\text{H}}-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 7.34 (dd, $J_{\text{H}-\text{F}}=10.5$ Hz, 5.5 Hz, 1H, 芳香族), 7.64 (dd, $J_{\text{H}-\text{F}}=9.0$ Hz, 6.5 Hz, 1H, 芳香族), 12.65 (s, 1H, OH)。 ^{19}F { ^1H } NMR (282 MHz, CDCl_3): δ -114.8 (d, $J_{\text{F}-\text{F}}=17.0$ Hz, 1F), -112.6 (d, $J_{\text{F}-\text{F}}=17.0$ Hz, 1F). 3 (ケト, マイナー): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.24 (t, $J_{\text{H}-\text{H}}=7.0$ Hz, 3H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{C}^{\text{H}}\text{H}_3$), 3.93 (d, $J_{\text{H}-\text{F}}=4.0$ Hz, 2H, $\text{C}^{\text{H}}\text{H}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4.19 (q, $J_{\text{H}-\text{H}}=7.0$ Hz, 2H, $\text{CO}_2\text{C}^{\text{H}}\text{H}_2\text{CH}_3$), 7.40 (dd, $J_{\text{H}-\text{F}}=9.5$ Hz, 5.5 Hz, 1H, 芳香族), 7.68 (dd, $J_{\text{H}-\text{F}}=8.5$ Hz, 6.0 Hz, 1H, 芳香族). ^{19}F { ^1H } NMR (282 MHz, CDCl_3): δ -114.3 (d, $J_{\text{F}-\text{F}}=17.0$ Hz, 1F), -111.7 (d, $J_{\text{F}-\text{F}}=17.0$ Hz, 1F).

【0205】

(工程C: 2-(4-ブロモ-2, 5-ジフルオロベンゾイル)-3-シクロプロピルアミノ-3-メチルスルファニルアクリル酸エチルエステル(4)の製造)

シクロプロピルチオイソシアネート(0.57 ml、6.15 mmol、1.7当量)を室温でアルゴン下DMF(無水、10 ml)中の3-(4-ブロモ-2, 5-ジフルオロフェニル)-3-オキソプロピオン酸エチルエステル(3、1.06 g、3.5 mmol)の攪拌溶液に添加する。反応混合物をアイスバス中で冷却し、NaH(150 mg、鉱物油中60%、3.7 mmol、1.07当量)をアルゴン下0~5℃で滴加する。添加後反応混合物を室温に戻し、TLCで原料が残存しないことが示されるまで室温で攪拌する。次に CH_3I (0.38 ml、5.6 mmol、1.7当量)を反応混合物に添加する。反応混合物EtOAcで希釈し、約4時間室温で攪拌した後 NH_4Cl 溶液でクエンチングする(TLCおよびLCMSを用いて反応の終了を確認する)。有機層を塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濃縮する。得られた粗製の油状物(4、1.6 g)をカラムクロマトグラフィ(シリカゲル、ヘキサン中40% EtOAc、勾配、40分)で精製し、黄色油状物として4を得る。 ^1H NMR (CDCl_3) δ : 7.15 (m, 2H), 3.89 (q, 2H), 2.96 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 0.85 (m, 7H)。

【0206】

(工程D: 7-ブロモ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-2-メチルスルファニル-

10

20

30

40

50

4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸エチルエステル (5) の製造)

NaH (345 mg、鈹物油中60%、8.6 mmol、1.05当量) をDMF (無水、100 ml) 中の2-(4-ブロモ-2, 5-ジフルオロベンジル)-3-シクロプロピルアミノ-3-メチルスルファニルアクリル酸エチルエステル (4、3.46 g、8.2 mmol) の攪拌溶液に添加する。反応混合物を18時間75℃で攪拌する (TLCを用いて反応の終了を確認する)。反応混合物を冷却し、NH₄Cl溶液で希釈し、EtOAcで抽出する。有機層を塩水 (4 x 30 ml) で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、真空下に濃縮して明黄色固体として5を得る。この中間体は更に精製することなく使用する。¹H NMR (CDCl₃) は>98%純度を示した。¹H NMR (CDCl₃) δ: 8.09 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 4.35 (q, 2H), 3.22 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 1.3-1.5 (m, 7H)。

10

【0207】

(工程E: 7-ブロモ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-2-メルカプト-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸エチルエステル (6) の製造)

硫化水素ナトリウム (5 mg、0.09 mmol、1.5当量) を室温でアルゴン下、THF (テトラヒドロフラン、2 ml) 中の7-ブロモ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-2-メチルスルファニル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸エチルエステル (5、24 mg、0.06 mmol) の攪拌溶液に添加する。次に反応混合物をTLCが終了を示すまで45℃で攪拌する。反応混合物を水で希釈し、ジエチルエーテルで洗浄する。水層を1NHClで約pH2まで酸性化し、EtOAcで抽出する。得られた有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、真空下に濃縮する。粗生成物をPTLC (20% CH₃OH、CHCl₃中) で精製し、6を得る。或は、硫化水素ナトリウム (20 mg、0.36 mmol、1.5当量) を室温でアルゴン下DMF (6 ml) 中の5 (粗製、96 mg、0.24 mmol) の攪拌溶液に添加する。次に反応混合物をTLCが終了を示すまで40℃で攪拌する。反応混合物を水で希釈し、1NHClで約pH2まで酸性化し、EtOAcで抽出する。得られた有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮する。粗生成物はPTLC (20% CH₃OH、CHCl₃中) で精製し、6を得る。¹H NMR (CDCl₃) δ: 8.40 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 4.71 (q, 2H), 3.46 (m, 1H), 1.68 (m, 7H)。

20

30

【0208】

(工程F: 7-ブロモ-9-シクロプロピル-6-フルオロ-9H-イソチアゾロ [5, 4-B] キノリン-3, 4-ジオン (7) の製造)

NaHCO₃溶液 (51 mg、0.9 ml水) とヒドロキシルアミン-O-スルホン酸 (27 mg、0.24 mmol、4.2当量) の混合物をTHF (0.7 ml) 中の7-ブロモ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-2-メルカプト-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸エチルエステル (6、22 mg、0.057 mmol) の攪拌溶液に添加する。反応が終了するまで約3時間室温で反応混合物を攪拌する。反応混合物を0.5NHClを添加して酸性化し、濾過する。得られた固体を水で洗浄 (3 X) し乾燥して、白色固体として7を得る。¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 8.39 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 3.63 (m, 1H), 1.41 (m, 2H), 1.26 (m, 2H)。¹⁹F NMR (DMSO-d₆) δ: 114.9 (s, 1H)。

40

【0209】

(工程G: t-ブチル7-ブロモ-9-シクロプロピル-6-フルオロ-3, 4-ジオキソイソチアゾロ [5, 4-B] キノリン-2 (3H, 4H, 9H)-カルボキシレート (8) の製造)

4-ジメチルアミノピリジン (DMAP、触媒量) および (Boc)₂O (27 mg、2当量、0.12 mmol) を窒素下DMF (0.75 ml) 中の7-ブロモ-9-シクロプロピル-6-フルオロ-9H-イソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオ

50

ン（7、22mg、0.062mmol）の攪拌溶液に添加する。反応混合物を18時間室温で攪拌する。水（1ml）を反応混合物に添加し、固体を濾過し、水で洗浄し、乾燥して白色固体として8を得る。¹H NMR（DMSO-d₆）δ：8.30（d，1H），7.91（d，1H），3.58（m，1H），1.57（s，9H），1.41（m，2H），1.27（m，2H）。¹⁹F NMR（DMSO-d₆）δ：111.1（s，1H）。

【0210】

（工程H：9-シクロプロピル-6-フルオロ-7-アリール-9H-イソチアゾロ〔5，4-B〕キノリン-3，4-ジオン（9）の製造）

Pd（PPh₃）₄（6～10モル%）をDMF（1ml）中の7-ブロモ-9-シクロプロピル-6-フルオロ-3，4-ジオキソ-4，9-ジヒドロ-3H-イソチアゾロ〔5，4-b〕キンジン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル（8、20mg、0.044mmol）の攪拌溶液に添加し、次にボロン酸（2当量、0.088mmol）およびNaHCO₃溶液（1M、0.2ml、4.5当量）を室温でアルゴン下に添加する。試験管を密封し、次に終了するまでマイクロウェーブ（100W、130℃）中で攪拌する（通常は10分、ただし一部のボロン酸ではより長い反応時間を要する場合がある）。原料が残存しなくなるまでLCMSで反応混合物をモニタリングする。次に反応混合物を濾過し、濾液を真空下に濃縮する。残存物をMeOH：ジエチルエーテル（約5：95、3X）の混合物で洗浄する。得られた明黄色の固体生成物を乾燥し、分析する。一部の生成物はHPLC精製を要する。

【0211】

（9-シクロプロピル-6-フルオロ-7-アリール-9H-イソチアゾロ〔5，4-B〕キノリン-3，4-ジオンの合成のための代替操作法）

Pd（PPh₃）₄（3.1mg、6%モル）、ボロン酸またはエステル（2当量、0.088mmol）およびNaHCO₃溶液（1M、0.2mL、4.5当量）をアルゴン下室温においてDMF（1ml）中の7-ブロモ-9-シクロプロピル-6-フルオロ-9H-イソチアゾロ〔5，4-b〕キノリン-3，4-ジオン（20mg、0.044mmole）の攪拌溶液に添加する。室温で10分間アルゴンをバブリングすることにより反応混合物を脱気する。試験管を密封し、次に反応が終了に至るまで（10～20分）マイクロウェーブ（100W、130℃）中で加熱する。反応混合物を室温に冷却し、次に濾過する。濾液を真空下に濃縮する。残存物をDMF：CHCl₃：MeOH（0.5：3：0.5）（4mL）の混合物に溶解し、ジエチルエーテルで沈殿させる。この溶解および沈殿の工程を5回反復する。得られた明黄色の固体を水（3mL）で洗浄し、乾燥して標題化合物を得る。

【0212】

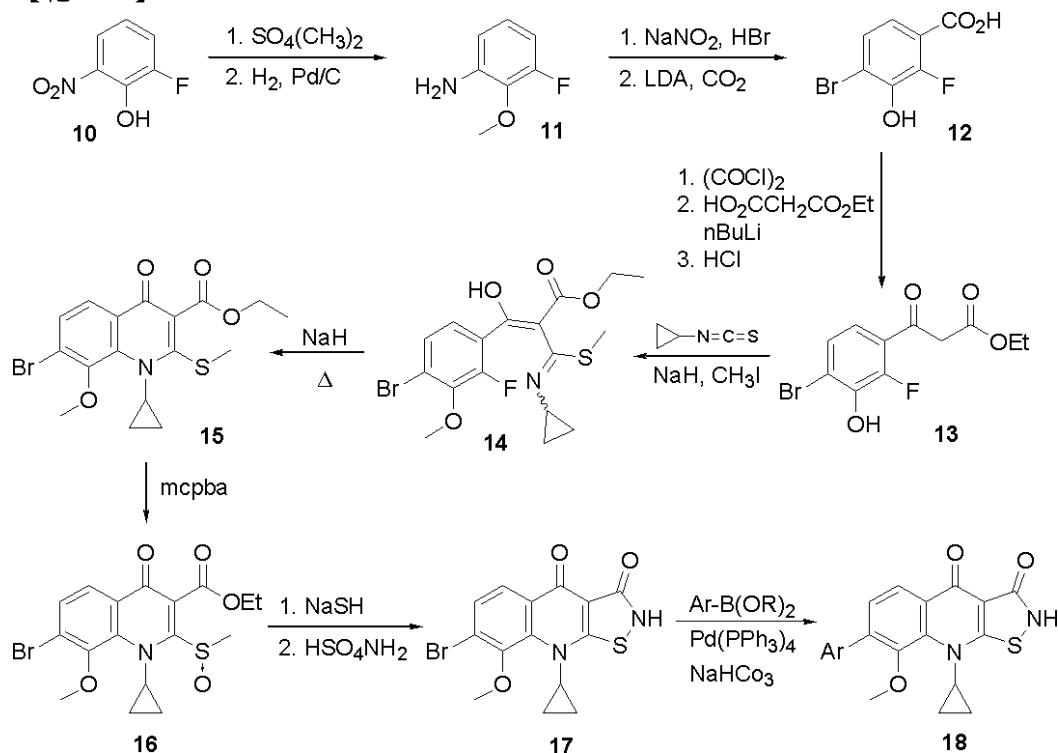
（実施例2）

<9-シクロプロピル-8-メトキシ-7-アリール-9H-イソチアゾロ〔5，4-B〕キノリン-3，4-ジオンの製造の一般的方法>

9-シクロプロピル-8-メトキシ-7-アリール-9H-イソチアゾロ〔5，4-b〕キノリン-3，4-ジオン（18）は以下に記載する合成スキームに従って製造する。

【0213】

【化 17】



10

20

【0214】

(工程A：3-フルオロ-2-メトキシフェニルアミン(11)の製造)

炭酸カリウム(59.25g、0.43mol)を室温で2-フルオロ-6-ニトロフェノール(10、33.63g、0.21mol)および硫酸ジメチル(41.0mL、0.43mol)を含有するジメチルホルムド(200mL)の溶液にゆっくり添加する。橙色混合物を80℃で6時間攪拌する。得られた黄色混合物を室温に冷却し、水(500mL)で希釈し、ヘキサン(3×500mL)で抽出する。合わせた有機抽出液を硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧下に蒸発させ、黄色油状物として1-フルオロ-2-メトキシ-3-ニトロベンゼンを得る。この生成物は次の合成工程において直接使用するのに十分な純度(≥95%、NMRスペクトル分析による)を有している。¹H NMR(CDCl₃): δ 4.08(d, J_{H-F}=2.0Hz, 3H, OCH₃), 7.13(dの見かけt, J_{H-H}=8.5Hz, J_{H-F}=5.0Hz, 1H, H-5), 7.34(ddd, J_{H-F}=10.5Hz, J_{H-H}=8.5Hz, J_{H-H}=1.5Hz, 1H, H-6), 7.58(見かけtのd, J_{H-H}=8.5Hz, J_{H-H}=1.5Hz, J_{H-F}=1.5Hz, 1H, H-4)。¹⁹F{¹H} NMR(CDCl₃): δ -126.7(s)。¹³C{¹H} NMR(CDCl₃): δ 62.6(d, J_{C-F}=5.5Hz, OCH₃), 120.2(d, J_{C-F}=3.5Hz, C-4), 121.1(d, J_{C-F}=19.5Hz, C-6), 123.2(d, J_{C-F}=8.0Hz, C-5), 142.2(d, J_{C-F}=14.5Hz, C-2), 144.8(br, C-3), 156.2(d, J_{C-F}=251.5Hz, C-1)。LCMS m/z C₇H₆FN₂O₃ ([M]⁺)に対する計算値171、実測値183([M-CH₂O+H+CH₃CN]⁺, 26%), 183([M-CH₂O+H]⁺, 100%)。

30

40

【0215】

1-フルオロ-2-メトキシ-3-ニトロベンゼン(36.30g、0.21mol)、Pd/C(10%w/w、~8g)およびメタノール(200mL)を含有する混合物を27時間水素雰囲気下(1atm)に攪拌する。混合物を濾過し、得られた溶液を減圧下に蒸発乾固させ、茶色油状物として11を得る。この生成物は次の合成工程において直接使用するのに十分な純度(≥95%、NMRスペクトル分析による)を有している。¹H NMR(CDCl₃): δ 3.75(br, 2H, NH₂), 3.91(d, J_{H-H}

50

$F = 1.5 \text{ Hz}$, 3 H , OCH_3), 6.46 (m, 2 H , 重畳 $\text{H}-4$ および $\text{H}-6$), 6.79 (dの見かけ t, $J_{\text{H}-\text{H}} = 8.0 \text{ Hz}$, $J_{\text{H}-\text{F}} = 5.5 \text{ Hz}$, 1 H , $\text{H}-5$). $^{19}\text{F} \{^1\text{H}\} \text{ NMR (CDCl}_3)$: $\delta -132.5$ (s). $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\} \text{ NMR (CDCl}_3)$: $\delta 60.7$ (d, $J_{\text{C}-\text{F}} = 5.0 \text{ Hz}$, OCH_3), 106.1 (d, $J_{\text{C}-\text{F}} = 19.5 \text{ Hz}$, $\text{C}-4$), 110.9 (d, $J_{\text{C}-\text{F}} = 2.5 \text{ Hz}$, $\text{C}-6$), 123.7 (d, $J_{\text{C}-\text{F}} = 9.5 \text{ Hz}$, $\text{C}-5$), 134.9 (d, $J_{\text{C}-\text{F}} = 13.0 \text{ Hz}$, $\text{C}-2$), 141.3 (d, $J_{\text{C}-\text{F}} = 5.0 \text{ Hz}$, $\text{C}-1$), 154.4 (d, $J_{\text{C}-\text{F}} = 244.0 \text{ Hz}$, $\text{C}-3$). LCMS m/z $\text{C}_7\text{H}_8\text{FNO}$ ($[\text{M}]^+$) に対する計算値 141 、実測値 142 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

【0216】

(工程B: 4-ブロモ-2-フルオロ-3-メトキシ安息香酸(12)の製造)

(a) 臭化水素酸(水中48%、140 mL)を0℃に冷却した少量の11(14.3 g、101.5 mmol)にゆっくり添加する。得られた固体をガラス棒で粉砕し、10分間0℃で激しく攪拌する。水(50 mL)中の亜硝酸ナトリウム(7.40 g、107.2 mmol)の溶液を、5℃未満に反応混合物の温度を維持しながら3-フルオロ-2-メトキシフェニルアミンおよび臭化水素酸を含有する攪拌スラリーにゆっくり(～1.5時間)添加する。5℃未満に反応混合物の温度を維持しながら、臭化水素酸(水中48%、50 mL)中の臭化銅(9.62 g、67.1 mmol)の紫色溶液を反応混合物に滴加する。得られた反応混合物をガスの発生が停止するまで(～2.5時間)60℃で加熱する。反応混合物を室温に冷却し、生成物をジエチルエーテル(6×150 mL)で抽出する。合わせた有機抽出液を塩水(3×150 mL)で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧下蒸発させて茶色油状物として1-ブロモ-3-フルオロ-2-メトキシベンゼンを得る。この生成物は次の合成工程で直接使用するのに十分な純度(≥95%、NMRスペクトル分析による)を有している。 $^1\text{H} \text{ NMR (CDCl}_3)$: $\delta 3.95$ (d, $J_{\text{H}-\text{F}} = 1.5 \text{ Hz}$, 3 H , OCH_3), 6.88 (dの見かけ t, $J_{\text{H}-\text{H}} = 8.0 \text{ Hz}$, $J_{\text{H}-\text{F}} = 5.5 \text{ Hz}$, 1 H , $\text{H}-5$), 7.04 (ddd, $J_{\text{H}-\text{F}} = 10.5 \text{ Hz}$, $J_{\text{H}-\text{H}} = 8.0 \text{ Hz}$, $J_{\text{H}-\text{H}} = 1.5 \text{ Hz}$, 1 H , $\text{H}-4$), 7.30 (見かけ t の d, $J_{\text{H}-\text{H}} = 8.0 \text{ Hz}$, $J_{\text{H}-\text{H}} = 1.5 \text{ Hz}$, $J_{\text{H}-\text{F}} = 1.5 \text{ Hz}$, 1 H , $\text{H}-6$). $^{19}\text{F} \{^1\text{H}\} \text{ NMR (CDCl}_3)$: $\delta -127.7$ (s). $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\} \text{ NMR (CDCl}_3)$: $\delta 61.4$ (d, $J_{\text{C}-\text{F}} = 5.0 \text{ Hz}$, OCH_3), 116.2 (d, $J_{\text{C}-\text{F}} = 19.5 \text{ Hz}$, $\text{C}-4$), 117.7 (d, $J_{\text{C}-\text{F}} = 3.0 \text{ Hz}$, $\text{C}-1$), 124.5 (d, $J_{\text{C}-\text{F}} = 8.0 \text{ Hz}$, $\text{C}-5$), 128.5 (d, $J_{\text{C}-\text{F}} = 3.5 \text{ Hz}$, $\text{C}-6$), 145.7 (d, $J_{\text{C}-\text{F}} = 12.5 \text{ Hz}$, $\text{C}-2$), 156.2 (d, $J_{\text{C}-\text{F}} = 250.5 \text{ Hz}$, $\text{C}-3$).

【0217】

(b) リチウムジイソプロピルアミド(LDA)は-78℃のテトラヒドロフラン(150 mL)中のジイソプロピルアミン(13.7 mL、96.9 mmol)の攪拌溶液にn-ブチルリチウム(1.6 M、ヘキサン中、56.0 mL、89.6 mmol)を滴加することにより形成する。得られた溶液を5分間-78℃、15分間0℃で攪拌し、次に再度-78℃に冷却した。テトラヒドロフラン(40 mL)中の1-ブロモ-3-フルオロ-2-メトキシベンゼン(15.28 g、74.5 mmol)の溶液を30分かけて前記溶液に滴加し、琥珀色の溶液を得る。この溶液を1.5時間-78℃で攪拌した後、ドライアイス(～125 g)を添加し、そして得られた混合物を攪拌しながら室温にゆっくり(～1時間)戻し、その間脱気させる。5%塩酸水溶液(～500 mL)を添加することにより反応混合物を約pH1まで酸性化し、生成物をジエチルエーテル(6×100 mL)で抽出する。合わせた有機抽出液を塩水(100 mL)で洗浄し、生成物を重炭酸ナトリウム飽和水溶液(3×100 mL)で抽出する。合わせた水性抽出液(pH～9)をジエチルエーテル(3×100 mL)で洗浄し、37%塩酸水溶液(～50 mL)を添加することにより約pH1にまでゆっくり酸性化する。生成物をジエチルエーテル(3×200 mL)で抽出し、そして、合わせた有機抽出液を塩水(100 mL)で洗浄し、無水

10

20

30

40

50

硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧下に濃縮してオフホワイトの固体として12を得る。この生成物は次の合成工程において直接使用するのに十分な純度 ($\geq 95\%$ 、NMRスペクトル分析による) を有している。融点 $168 \sim 170^\circ\text{C}$ 。 ^1H NMR (CD_3OD) : $\delta 3.92$ (d, $J_{\text{H}-\text{F}} = 1.0\text{ Hz}$, 3H, OCH_3), 7.44 (dd, $J_{\text{H}-\text{H}} = 8.5\text{ Hz}$, $J_{\text{H}-\text{F}} = 1.5\text{ Hz}$, 1H, H-5), 7.55 (dd, $J_{\text{H}-\text{H}} = 8.5\text{ Hz}$, $J_{\text{H}-\text{F}} = 7.0\text{ Hz}$, 1H, H-6)。 ^{19}F $\{^1\text{H}\}$ NMR (CD_3OD) : $\delta -127.0$ (s)。 ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ NMR (CD_3OD) : $\delta 62.1$ (d, $J_{\text{C}-\text{F}} = 4.5\text{ Hz}$, OCH_3), 121.5 (d, $J_{\text{C}-\text{F}} = 8.5\text{ Hz}$, C-1), 123.6 (d, $J_{\text{C}-\text{F}} = 2.0\text{ Hz}$, C-4), 128.0 (s, C-6), 129.0 (d, $J_{\text{C}-\text{F}} = 4.5\text{ Hz}$, C-5), 147.7 (d, $J_{\text{C}-\text{F}} = 13.5\text{ Hz}$, C-3), 157.1 (d, $J_{\text{C}-\text{F}} = 263.5\text{ Hz}$, C-2), 166.3 (d, $J_{\text{C}-\text{F}} = 3.0\text{ Hz}$, CO_2H)。HRMS m/z $\text{C}_8\text{H}_6^{79}\text{BrFN}\text{aO}_3$ に対する計算値 270.9382 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$)、実測値 270.9377 。

【0218】

(工程C: エチル3-(4-ブロモ-2-フルオロ-3-メトキシフェニル)-3-オキソプロピオネート(13)の製造)

化合物13はWierenga and Skulnick (Wierenga, W.、Skulnick, H. I. J. Org. Chem. 1979, 44, 310-311)の一般的な2工程方法を用いて製造する。

【0219】

(a) ジメチルホルムアミド(5滴)は室温で12(5.30g、21.3mmol)および塩化メチレン中オキサリクロリド(2.0M、21.3mL、42.6mmol)を含有する混合物にパスツールピペットを用いて添加する。得られた混合物を琥珀色の溶液が形成しガスの発生が停止するまで攪拌する(1時間)。溶液を減圧下に濃縮し、オフホワイトの固体として得られた中間体の酸クロリドは直接次の工程で使用する。

【0220】

(b) n -ブチルリチウム(1.6M、ヘキサン中)をはマロン酸水素エチル(5.62、42.5mmol)および2, 2'-ビピリジル(8.2mg、指示薬として)を含有するテトラヒドロフラン(50mL)の冷却(-78°C)溶液に添加する。反応混合物の温度を $\sim 0^\circ\text{C}$ に戻しながら n -ブチルリチウムを添加する。十分な n -ブチルリチウム($\sim 50\text{ mL}$)をピンク色が $\sim 5^\circ\text{C}$ で5~10分間維持されるまで添加する。 -78°C に再冷却しておいた反応混合物に塩化メチレン(20mL)中の酸クロリド(上記)の溶液を1回で添加する。得られた混合物を 10°C に戻し(~ 30 分)、そして塩酸水溶液(1M、100mL)でクエンチングする。反応混合物をジエチルエーテル($3 \times 100\text{ mL}$)で抽出する。合わせた有機抽出液を重炭酸ナトリウム飽和水溶液($3 \times 100\text{ mL}$)、次いで塩水(100mL)で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、そして減圧下に蒸発させて粗生成物を得る。この物質をフラッシュカラムクロマトグラフィ(溶離剤: 酢酸エチル/ヘキサン(1:6 v/v)、 $R_f 0.43$)で精製し、淡橙色の油状物として得られた純粋な13は放置により固化する。融点: $52-53^\circ\text{C}$ 。標題化合物は CDCl_3 、 $\text{DMSO}-d_6$ および CD_3OD 中、室温においてケト(大量)およびエノール(少量)の互変異体の混合物として存在する。 ^1H NMR (CDCl_3) : $\delta 1.27$ (t, $J_{\text{H}-\text{H}} = 7.0\text{ Hz}$, ケト $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{C}^{\text{H}}\text{H}_3$), 1.34 (t, $J_{\text{H}-\text{H}} = 7.0\text{ Hz}$, エノール $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{C}^{\text{H}}\text{H}_3$), 3.96 (m, 重畳ケト OCH_3 , エノール OCH_3 , およびケト $\text{C}(\text{O})\text{C}^{\text{H}}\text{H}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4.22 (q, $J_{\text{H}-\text{H}} = 7.0\text{ Hz}$, ケト $\text{CO}_2\text{C}^{\text{H}}\text{H}_2\text{CH}_3$), 4.27 (q, $J_{\text{H}-\text{H}} = 7.0\text{ Hz}$, エノール $\text{CO}_2\text{C}^{\text{H}}\text{H}_2\text{CH}_3$), 5.81 (d, $J_{\text{H}-\text{F}} = 0.5\text{ Hz}$, エノール $\text{C}(\text{OH})=\text{C}^{\text{H}}\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 7.39 (dd, $J_{\text{H}-\text{H}} = 8.5\text{ Hz}$, $J_{\text{H}-\text{F}} = 1.5\text{ Hz}$, エノール芳香族H-5), 7.43 (dd, $J_{\text{H}-\text{H}} = 8.5\text{ Hz}$, $J_{\text{H}-\text{F}} = 1.5\text{ Hz}$, ケト芳香族H-5), 7.47 (dd, $J_{\text{H}-\text{H}} = 8.5\text{ Hz}$, $J_{\text{H}-\text{F}} = 7.0\text{ Hz}$, エノール芳香族H-6), 7.53 (dd, $J_{\text{H}-\text{H}} = 8.5\text{ Hz}$, J_{H}

$-F = 7.0 \text{ Hz}$, ケト芳香族H-6), 12.67 (s, エノールOH)。 $^{19}\text{F} \{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl₃): $\delta -126.3$ (s, エノール), -125.9 (s, ケト)。LCMS m/z C₁₂H₁₂⁷⁹BrFO₄ ([M]⁺) に対する計算値318、実測値319 ([M+H]⁺)。HRMS m/z C₁₂H₁₂⁷⁹BrFNaO₄ に対する計算値340.9801 ([M+Na]⁺)、実測値340.9797。

【0221】

(工程D: エチル3-(4-ブロモ-2-フルオロ-3-メトキシフェニル)-2-(シクロプロピルイミノメチルスルファニルメチル)-3-ヒドロキシアクリレート(14)の製造)

水素化ナトリウム(鉍物油中60%、73.7mg、1.92mmol)を13(569mg、1.78mmol)、シクロプロピルイソチオシアネート(500μL、5.40mmol)およびジメチルホルムアミド(5.0mL)を含有する冷却(0℃)溶液に少しずつ添加する。得られた混合物を一夜攪拌しながら室温に戻す(18.5時間)。得られた溶液にヨウ化メチル(700μL、11.22mmol)を添加し、数分以内に沈殿を形成させる。混合物を更に24時間攪拌する。塩化アンモニウムの飽和水溶液(50mL)を添加することにより反応混合物をクエンチングし、酢酸エチル(3×100mL)で抽出する。合わせた有機抽出液を塩水(200mL)で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、そして減圧下に蒸発させて粗生成物を得る。この物質をフラッシュカラムクロマトグラフィ(溶離剤: 10% v/v 酢酸エチル、塩化メチレン中、R_f 0.59)で精製し、粘稠な黄色油状物として14を586.0mg(76%収率)得る。 ^1H NMR (CDCl₃): $\delta 0.86$ (m, 2H, c-PrCH₂), 0.89 (t, J_{H-H} = 7.0 Hz, CO₂CH₂C"H₃"), 0.98 (m, 2H, c-PrCH₂), 2.52 (s, 3H, S-CH₃), 3.01 (m, 1H, c-PrCH), 3.90 (q, J_{H-H} = 7.0 Hz, 2H, CO₂C"H₂"CH₃), 3.94 (d, J_{H-F} = 1.5 Hz, 3H, OCH₃), 6.97 (dd, J_{H-H} = 8.5 Hz, J_{H-F} = 6.5 Hz, 1H, 芳香族H-6), 7.30 (dd, J_{H-H} = 8.5 Hz, J_{H-F} = 1.5 Hz, 1H, 芳香族H-5), 11.91 (br, 1H, OH)。 $^{19}\text{F} \{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl₃): $\delta -130.4$ (s)。 $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl₃): $\delta 8.6$ (c-PrCH₂), 13.5 (CO₂CH₂"C"H₃), 18.1 (S-CH₃), 28.5 (c-PrCH), 60.3 (CO₂"C"H₂CH₃), 61.4 (d, J_{C-F} = 5.0 Hz, OCH₃), 104.2 (-C(OH)=C"(CO₂CH₂CH₃)-), 118.3 (d, J_{C-F} = 2.5 Hz, 芳香族C-4), 123.4 (d, J_{C-F} = 3.5 Hz, 芳香族C-6), 127.6 (d, J_{C-F} = 3.5 Hz, 芳香族C-5), 131.9 (d, J_{C-F} = 14.5 Hz, 芳香族C-1), 145.1 (d, J_{C-F} = 13.5 Hz, 芳香族C-3), 152.6 (d, J_{C-F} = 253.0 Hz, C-2), 167.7 ("C"O₂CH₂CH₃), 174.5 (-N="C"(S-CH₃)-), 185.5 (-"C"(OH)=C(CO₂CH₂CH₃)-)。LCMS m/z C₁₇H₁₉⁷⁹BrFNO₄S ([M]⁺) に対する計算値431、実測値432 ([M+H]⁺)。HRMS m/z C₁₇H₂₀⁷⁹BrFNO₄S に対する計算値432.0280 ([M+H]⁺)、実測値432.0276。

【0222】

(工程E: エチル7-ブロモ-1-シクロプロピル-8-メトキシ-2-メチルスルファニル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレート(15)の製造)

水素化ナトリウム(鉍物油中60%、51.9mg、1.30mmol)を室温でジメチルホルムアミド(5.0mL)中の14(527.6mg、1.22mmol)の溶液に少しずつ添加する。反応混合物を75時間75℃で加熱し、室温に冷却し、塩化アンモニウム飽和水溶液(75mL)を添加することによりクエンチングする。混合物を酢酸エチル(3×75mL)で抽出する。合わせた有機抽出液を塩水(75mL)で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、そして減圧下に蒸発させて粗生成物15を褐色固体として得る。この生成物は次の合成工程で直接使用するのに十分な純度(≥95%、NMRスペク

10

20

30

40

50

トル分析による)を有している。 ^1H NMR (CDCl_3): δ 0.70 (m, 2H, c-PrCH₂), 1.18 (m, 2H, c-PrCH₂), 1.39 (t, J=7.0 Hz, 3H, CO₂CH₂C"H₃"), 2.63 (s, 3H, S-CH₃), 3.68 (m, 1H, c-PrCH), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 4.40 (q, J=7.0 Hz, 2H, CO₂C"H₂"CH₃), 7.54 (d, J=8.5 Hz, 1H, 芳香族H-6), 7.88 (d, J=8.5 Hz, 1H, 芳香族H-5)。 ^{13}C { ^1H } NMR (CDCl_3): δ 12.4 (br, c-PrCH₂), 14.2 (CO₂CH₂"C"H₃), 18.4 (S-CH₃), 37.0 (c-PrCH), 60.8 (OCH₃), 61.8 (CO₂"C"H₂CH₃), 122.7 (CH, C-5), 123.1 (C-Br, C-7), 123.6 (C-3), 129.2 (C-4a), 129.3 (CH, C-6), 140.0 (C-8a), 147.9 ("C"-OCH₃, C-8), 156.3 ("C"-S-CH₃, C-2), 165.5 ("C"O₂CH₂CH₃), 173.6 (C=O, C-4)。LCMS m/z C₁₇H₁₈⁷⁹BrNO₄S ([M]⁺)に対する計算値411、実測値412 ([M+H]⁺)。HRMS m/z C₁₇H₁₈⁷⁹BrNNaO₄Sに対する計算値434.0038 ([M+Na]⁺)、実測値434.0031。

【0223】

(工程F: エチル7-ブロモ-1-シクロプロピル-2-メタンスルフィニル-8-メトキシ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレート (16) の製造)

m-クロロパーオキシ安息香酸 (≦77%、273.5 mg、1.22 mmol) を室温で塩化メチレン (5.0 mL) 中の粗製のエチル15 (上記より~1.22 mmol) の溶液に1回で添加する。反応混合物を1時間攪拌し、塩化メチレン (10 mL) で希釈し、重炭酸ナトリウム飽和水溶液 (25 mL) で洗浄する。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧下に蒸発させ、粗生成物を得る。この物質をフラッシュカラムクロマトグラフィ (溶離剤: 酢酸エチル、R_f 0.37) で精製し、白色固体として290.9 mgの純粋なエチル16を得る。 ^1H NMR (CDCl_3): δ 0.54 (m, 1H, c-PrCH₂ (A)), 0.93 (m, 1H, c-PrCH₂ (B)), 1.12 (m, 1H, c-PrCH₂ (A)), 1.28 (m, 1H, c-PrCH₂ (B)), 1.38 (t, J=7.0 Hz, 3H, CO₂CH₂C"H₃"), 3.26 (s, 3H, S(O)-CH₃), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 3.92 (m, 1H, c-PrCH), 4.40 (m, 2H, 重畳CO₂C"H"CH₃), 7.58 (d, J=8.5 Hz, 1H, 芳香族H-6), 7.87 (d, J=8.5 Hz, 1H, 芳香族H-5)。 ^{13}C { ^1H } NMR (CDCl_3): δ 10.8 (br, c-PrCH₂ (A)), 13.9 (br, c-PrCH₂ (B)), 14.1 (CO₂CH₂"C"H₃), 35.1 (c-PrCH), 41.4 (S(O)-CH₃), 61.1 (OCH₃), 62.1 (CO₂"C"H₂CH₃), 118.9 (C-3), 122.8 (CH, C-5), 123.9 (C-Br, C-7), 129.5 (C-4a), 130.0 (CH, C-6), 138.2 (C-8a), 148.3 ("C"-OCH₃, C-8), 164.0 ("C"O₂CH₂CH₃), 164.1 (br, "C"-S(O)-CH₃, C-2), 174.6 (C=O, C-4)。LCMS m/z C₁₇H₁₈⁷⁹BrNO₅S ([M]⁺)に対する計算値427、実測値428 ([M+H]⁺)。HRMS m/z C₁₇H₁₈⁷⁹BrNNaO₅Sに対する計算値449.9987 ([M+Na]⁺)、実測値449.9977。

【0224】

(工程G: 7-ブロモ-9-シクロプロピル-8-メトキシ-9H-イソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン (17) の製造)

(a) 無水硫化水素ナトリウム (Alfa Aesar, 53.3 mg、0.95 mmol) を室温で16 (158.1 mg、0.37 mmol) を含有するジメチルホルムアミド (4.0 mL) の溶液に1回で添加する。得られた溶液を1時間50℃で加熱し、そして室温に戻す。5%塩酸水溶液 (50 mL) を添加して反応混合物をクエンチングし、

そして酢酸エチル（100 mL）で抽出する。有機抽出液を塩水（50 mL）で洗浄し、減圧下に蒸発乾固させ、粗製のエチル 7-ブロモ-1-シクロプロピル-2-メルカプト-8-メトキシ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレートを得る。 $R_f \sim 0$ （酢酸エチル）。LCMS m/z $C_{16}H_{16}^{79}BrNO_4S$ （ $[M]^+$ ）に対する計算値 397、実測値 398（ $[M+H]^+$ ）。

【0225】

（b）水（7.5 mL）中の重炭酸ナトリウム（316.9 mg、3.77 mmol）の溶液を室温でテトラヒドロフラン（7.5 mL）中のエチル 7-ブロモ-1-シクロプロピル-2-メルカプト-8-メトキシ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレート（上記より、 ~ 0.37 mmol）の溶液に添加する。この混合物に1回で固体としてヒドロキシルアミン-O-スルホン酸（214.7 mg、1.90 mmol）を添加する。得られた琥珀色の溶液を2.5時間室温で攪拌し、5%塩酸水溶液（50 mL）を添加することによりクエンチングする。形成した固体を濾取し、5%塩酸水溶液で洗浄（3 x 10 mL）し、蒸留水（3 x 10 mL）で洗浄し、真空下に乾燥して褐色固体として17を得る。この生成物は次の合成工程において直接使用するのに十分な純度（ $\geq 95\%$ 、 ^1H NMRスペクトル分析による）を有している。 ^1H NMR（DMSO- d_6 ）： δ 1.00（m, 2H, c-PrCH₂），1.20（m, 2H, c-PrCH₂），3.79（s, 3H, OCH₃），3.85（m, 1H, c-PrCH），7.66（d, J=8.5 Hz, 1H, 芳香族H-6），7.93（d, J=8.5 Hz, 1H, 芳香族H-5），11.67（br, 1H）。 ^{13}C { ^1H } NMR（DMSO- d_6 ）： δ 11.5（c-PrCH₂），35.1（c-PrCH），61.9（OCH₃），107.7，122.9（CH, C-5），123.5（C-Br, C-7），127.9（CH, C-6），128.0（C-4a），136.5（C-8a），146.6（"C"-OCH₃），164.5，171.1（C=O, C-4），171.2（br）。LCMS m/z $C_{14}H_{11}^{79}BrN_2O_3S$ （ $[M]^+$ ）に対する計算値 366、実測値 367（ $[M+H]^+$ ）。HRMS m/z $C_{14}H_{11}^{79}BrN_2NaO_3S$ に対する計算値 388.9571（ $[M+Na]^+$ ）、実測値 388.9577。

【0226】

（工程H：9-シクロプロピル-8-メトキシ-7-アリール-9H-イソチアゾロ〔5, 4-B〕キノリン-3, 4-ジオン（18）の製造のための一般的方法）

化合物18は17およびアリールボロン酸（R=H）またはアリールボロン酸エステル（R=アルキル）のSuzukiクロスカップリング反応により製造する。

【0227】

アルゴン雰囲気下、反応容器に17（0.1 mmol）、ジメチルホルムアミド（2 mL）、テトラヒドロフラン（2 mL）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）（0.01–0.02 mmol）、所望のボロン酸またはエステル（0.3–0.4 mmol）および1M重炭酸ナトリウム水溶液（1–2 mmol）を添加する。得られた混合物を10–20分間130℃でマイクロウェーブ照射し、放冷し、減圧下蒸発乾固させる。単離した残存物を分取HPLCで精製し、所望の生成物を得る（95–99%純度）。精製された生成物はTFA塩として単離し、5%塩酸水溶液の添加、次いで蒸発により相当する塩酸塩に変換し、この操作は2回反復する。

【0228】

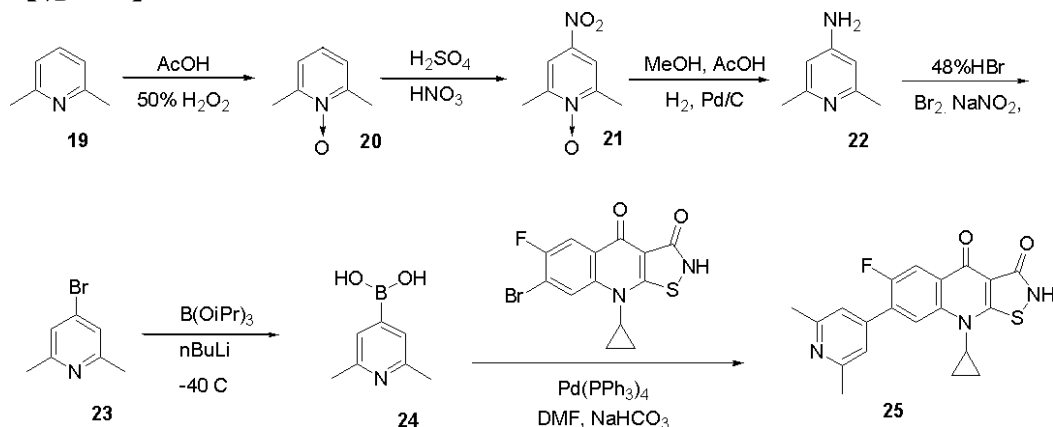
（実施例3）

<9-シクロプロピル-7-（2, 6-ジメチル-ピリジン-4-イル）-6-フルオロ-9H-イソチアゾロ〔5, 4-B〕キノリン-3, 4-ジオン（XXIII）（25）の製造>

9-シクロプロピル-7-（2, 6-ジメチル-ピリジン-4-イル）-6-フルオロ-9H-イソチアゾロ〔5, 4-b〕キノリン-3, 4-ジオン（25）は以下に示す合成スキームに従って製造する。

【0229】

【化18】



10

【0230】

(工程A: 2, 6-ルチジン1-オキシド(20)の製造)

氷酢酸(100ml)中の2, 6-ルチジン(19、23ml、200mmol)および50%過酸化水素(15ml)の溶液を3時間110℃で還流する。次に溶液を約60mlとなるまで40℃で真空下濃縮する。水(20ml)を添加し、濃縮工程を3回反復する。濃縮した溶液を更に一夜凍結乾燥機で乾燥し、約10%の酢酸を含有する2, 6-ルチジン1-オキシド(20) 26gを得る。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 2.52(s, 6H), 7.15(m, 3H)。MS, m/z 124(M+1), 247(2M+1)。

20

【0231】

(工程B: 4-ニトロ-2, 6-ルチジン1-オキシド(21)の製造)

2, 6-ルチジン1-オキシド(20、15g、110mmol)および濃硫酸(98%、30ml)および濃硝酸(70%、12ml)の混合物を3時間還流下に加熱する。混合物を大過剰の水に注ぎ込み、クロロホルムで抽出する(3x100ml)。合わせたクロロホルム抽出液を水酸化ナトリウム水溶液および水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥する。溶媒を除去し純粋な黄色固体の4-ニトロ-2, 6-ルチジン1-オキシド(21)を得る。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 2.64(s, 6H), 8.08(s, 2H)。MS, m/z 169(M+1), 210(M+MeCN)。

30

【0232】

(工程C: 4-アミノ-2, 6-ルチジン(22)の製造)

メタノール(200ml)中の4-ニトロ-2, 6-ルチジン1-オキシド(21、5.1g、30mmol)、パラジウム化炭素(10%Pd、1g)および酢酸(2ml)の混合物を水素化装置を用いて10時間にわたり圧力下(40psi)に水素化する。反応後LC-MSを行う。濾過後、濾液を濃縮する。残存する油状物を更に凍結乾燥し、約15%の酢酸を含有する4-アミノ-2, 6-ルチジン(22) 4.5gを得る。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 2.3(s, 6H), 7.2(s, 2H)。MS, m/z 123(M+1), 243(2M-1)。

40

【0233】

(工程D: 4-ブロモ-2, 6-ルチジン(23)の製造)

臭素(4g)を-10℃で48%HBr(12ml)中の4-アミノ-2, 6-ルチジン(22、1g、約6.5mmol)の混合物に10分間かけて攪拌しながら添加し、その後-20℃に冷却する。水(4ml)中の亜硝酸ナトリウム(1.4g)の溶液をゆっくり添加する。混合物を1時間-20℃で攪拌し、次に加温して3時間室温で放置する。混合物を蒸留する。流出物の油性の画分をクロロホルムで抽出する(3x10ml)。合わせた抽出液を硫酸マグネシウム上で乾燥する。濾過後、濾液をpH7となるまでヘキサン中2Mブチルリチウムを用いてアイスバス中で中和する。大量の塩が形成する。濾過後、濾液を濃縮して乾燥し、4-ブロモ-2, 6-ルチジン(23)の油状物を得る。¹H

50

NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.82 (s, 6H), 7.5 (s, 2H). MS, m/z 186 および 188 (M+1)。

【0234】

(工程E: 4-(2, 6-ジメチルピリジル) ボロン酸 (24) の製造)

ブチルリチウム (2M、ヘキサン中、0.6 ml、1.2 mmol) をトルエン (1.6 ml) および THF (0.4 ml) の溶液中の 4-ブロモ-2, 6-アルチジン (23、0.2 g、1 mmol) および トリイソプロピルボレート (0.28 ml、1.2 mmol) の溶液にヘリウム下-40℃で10分間かけて添加する。反応混合物を30分間-40℃で攪拌し、次に-20℃に加温する。反応をクエンチングするために 2NHCl (1 ml) を添加する。混合物を室温に加温する。水層を収集して 5M NaOH で中和する。NaCl (約 0.4 g) を添加する。水層を THF で抽出 (3 x 10 ml) し、抽出液を蒸発乾固させ、白色固体の 4-(2, 6-ジメチルピリジル) ボロン酸 (24) を得る。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.5 (s, 6H), 7.34 (s, 2H)。MS, m/z 152 (M+1)。

【0235】

(工程F: 9-シクロプロピル-7-(2, 6-ジメチルピリジン-4-イル)-6-フルオロ-9H-イソチアゾロ[5, 4-B]キノリン-3, 4-ジオン (25) の製造)

DMF (1 ml) および 1M NaHCO₃ (0.22 ml) の溶液中の t-ブチル 7-ブロモ-9-シクロプロピル-6-フルオロ-3, 4-ジオキソイソチアゾロ[5, 4-b]キノリン-2 (3H, 4H, 9H)-カルボキシレート (8、22 mg、0.048 mmol)、4-(2, 6-ジメチルピリジル) ボロン酸 (5、23 mg、0.12 mmol) および Pd(PPh₃)₄ (4 mg) の混合物を攪拌子の付いたマイクロウェーブ反応容器内に密封する。ヘリウム充填後、混合物を10分間130℃で100Wでマイクロウェーブ処理する。反応の後に LC-MS を行う。反応混合物を濾過し、濾液を蒸発乾固させる。残存物をメタノールおよびエチルエーテル (5:95) の溶液で洗浄 (3 x 3 ml) し、真空中に乾燥して純粋な生成物 25 を得る。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.1-1.3 (m, 4H, -CH₂-), 1.53 (s, 1H, -CH-), 2.47 (s, 6H, -CH₃), 7.27 (s, 2H, Ar), 7.93, (d, 1H, Ar), 8.2 (d, 1H, Ar)。¹⁹F NMR (350 MHz, DMSO-d₆) δ 125 (s, 1F)。MS, m/z 382 (M+1)。

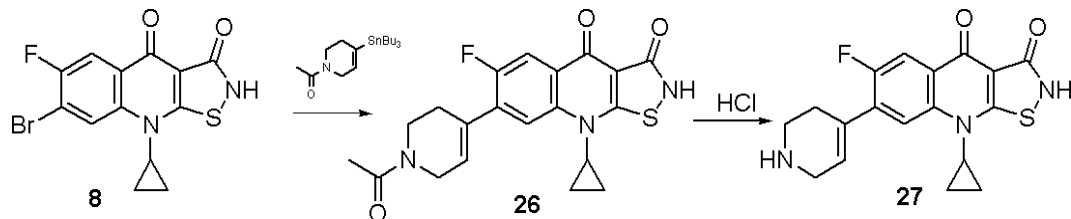
【0236】

(実施例4)

<7-(1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-9-シクロプロピル-6-フルオロ-9H-イソチアゾロ[5, 4-b]キノリン-3, 4-ジオン (27) の製造>

【0237】

【化19】



【0238】

(工程A: 1-アセチル-4-トリブチルスタニル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジンの製造)

注意: 有機スズ化合物は毒性である (Buck, B., Mascioni, A., Que, L, Jr., Veglia, G. J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 13316-13317 およびその引用文献)。1-(4-ヒドロキシ-4-トリブチル

10

20

30

40

50

スタニルピペリジン-1-イル) エタノンは前述の2工程の操作法を用いて製造する (Kiely, J. S.、Lesheski, L. E.、Schroeder, M. C. Preparation of Certain 7-Substituted Quinolones。米国特許第4,945,160号、1990年7月31日)。1-(4-ヒドロキシ-4-トリブチルスタニルピペリジン-1-イル) エタノンの形成は可逆であるため、本化合物は単離後(精製することなく)即座に使用し、1-アセチル-4-トリブチルスタニル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジンを形成する。単離した粗製の物質はフラッシュカラムクロマトグラフィ(溶離剤:塩化メチレン中5%メタノール、 R_f 0.30 (UV不活性))により精製し、黄色固体として標題化合物を得る。 ^1H NMR (CDCl_3 , 50°C): δ 0.89 (m, 15H, Bu), 1.33 (m, 6H, Bu), 1.50 (m, 6H, Bu), 2.07 (s, 3H, $\text{NC}(\text{O})\text{CH}_3$), 2.31 (m, 2H, H-2), 3.55 (m, 2H, H-3), 4.01 (m, 2H, H-6), 5.76 (m, 1H, H-5)。室温で収集した ^1H NMRスペクトルデータは文献記載のものと合致し、2つのコンホメーション異性体が検出された。LCMS m/z $\text{C}_{19}\text{H}_{37}\text{NO}^{120}\text{Sn}$ ($[\text{M}]^+$) に対する計算値415、実測値416 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

【0239】

(工程B: 7-(1-アセチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-9-シクロプロピル-6-フルオロ-9H-イソチアゾロ[5,4-B]キノリン-3,4-ジオン(26)の製造)

7-ブロモ-9-シクロプロピル-6-フルオロ-9H-イソチアゾロ[5,4-b]キノリン-3,4-ジオン(7、100.0mg、0.28mmol)、1-アセチル-4-トリブチルスタニル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン(190.0mg、0.46mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(16.0mg、0.014mmol)およびジメチルホルムアミド(6.0mL)を含有する混合物をアルゴンガスで噴霧し、マイクロウェーブを照射する(5×10 分照射、 130°C)。 (従来熱処理によるCを用いた前述のクロスカップリング実験については、(a) Laborde, E.、Kiely, J. S.、Culbertson, T. P.、Lesheski, L. E. J. Med. Chem. 1993, 36, 1964-1970. (b) Kiely, J. S.、Laborde, E.、Lesheski, L. E.、Bucsh, R. A. J. Heterocyclic Chem. 1991, 28, 1581-1585. (c) Laborde, E.、Kiely, J. S.、Lesheski, L. E.、Schroeder, M. C. J. Heterocyclic Chem. 1990, 28, 191-198参照)。得られた黄色溶液を減圧下に蒸発乾固させる($\sim 6\text{mmHg}$ 、 60°C)。回収した固体を塩化メチレン(10mL)中に10%メタノールを含有する混合物中に溶解し、ヘキサン(100mL)を添加することにより沈殿させ、濾取する。この過程を再度反復する。生成物はフラッシュカラムクロマトグラフィ(溶離剤:塩化メチレン中10%メタノール、 R_f 0.50)で更に精製し、黄色固体として純粋な26を得る(HPLCによる純度98%)。融点 $243\sim 244^\circ\text{C}$ 。 ^1H NMR ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ (12:1 v/v), 50°C): δ 1.32 (m, 2H, c-PrCH₂), 1.45 (m, 2H, c-PrCH₂), 2.18 (s, 3H, $\text{NC}(\text{O})\text{CH}_3$), 2.65 (m, 2H, $\text{NC}^{\text{H}_2}\text{CH}_2$), 3.45 (m, 1H, c-PrCH), 3.73 (m, 1H, $\text{NCH}_2\text{C}^{\text{H}_2}$), 3.87 (m, 1H, $\text{NCH}_2\text{C}^{\text{H}_2}$), 4.23 (m, 1H, $\text{NC}^{\text{H}_2}\text{CH}$), 4.31 (m, 1H, $\text{NC}^{\text{H}_2}\text{CH}$), 6.19 (m, 1H, $\text{NCH}_2\text{C}^{\text{H}}$), 7.88 (d, $J_{\text{H}-\text{F}}=6.0\text{Hz}$, 1H, キノロンH-8), 8.08 (d, $J_{\text{H}-\text{F}}=11.0\text{Hz}$, 1H, キノロンH-5)。 ^{19}F $\{^1\text{H}\}$ NMR ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ (12:1 v/v), 50°C): δ -119.4 (s)。室温で収集したNMRスペクトルデータは、2つのコンホメーション異性体が存在したことを示す。LCMS m/z $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_3\text{S}$ ($[\text{M}]^+$) に対する計算値399、実測値400 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。HRMS m/z C_2

$_{18}H_{18}FN_3NaO_3S$ ($[M+Na]^+$) に対する計算値 422.0951、実測値 422.0951。

【0240】

(工程 C: 7-(1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-9-シクロプロピル-6-フルオロ-9H-イソチアゾロ[5, 4-B]キノリン-3, 4-ジオン(27)の製造)

化合物 26 (11.1 mg、0.028 mmol) を空气中で塩酸水溶液 (6 M、3.0 mL) に部分的に溶解し、そして 90℃ に加熱して琥珀色の溶液とする。加熱 22 時間の後、溶媒を減圧下に除去する。残存物を水 (~3 mL) に溶解し、希水酸化ナトリウムで pH 7 にまで滴定する。沈殿した固体を濾取し、水で洗浄 (2×10 mL) し、真空中に乾燥し、黄色固体として 27 を得る (HPLC による純度 98%)。融点 > 241~242℃ (分解)。 ^1H NMR (DMSO- d_6 /酢酸- d_4 (5:1 v/v)): δ 1.19 (m, 2H, c-PrCH₂), 1.29 (m, 2H, c-PrCH₂), 2.72 (m, 2H, NC"H₂"CH₂), 3.33 (m, 2H, NCH₂C"H₂"), 3.54 (m, 1H, c-PrCH), 3.80 (m, 2H, NC"H₂"CH), 6.21 (m, 1H, NCH₂C"H"), 7.87 (br, 1H, 芳香族), 7.91 (br, 1H, 芳香族)。 ^{19}F { ^1H } NMR (DMSO- d_6 /酢酸- d_4 (5:1 v/v)): δ -121.4 (s)。LCMS m/z C₁₈H₁₆FN₃O₂S ($[M]^+$) に対する計算値 357、実測値 358 ($[M+H]^+$)。HRMS m/z C₁₈H₁₆FN₃NaO₂S ($[M+Na]^+$) に対する計算値 380.0845、実測値 380.0847。

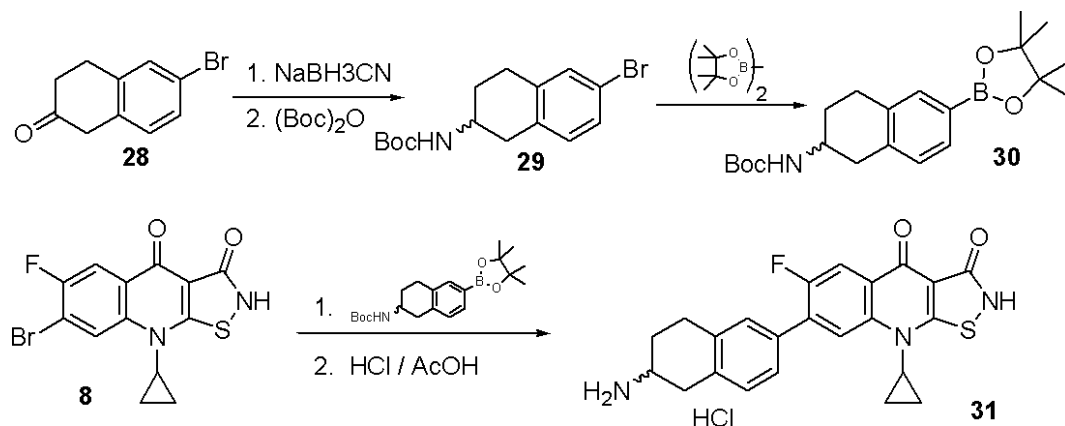
【0241】

(実施例 5)

<(RAC)-7-(6-アミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-9-シクロプロピル-6-フルオロ-9H-イソチアゾロ[5, 4-B]キノリン-3, 4-ジオン(31)の製造>

【0242】

【化 20】



【0243】

(工程 A: (RAC)-t-ブチル(6-ブロモ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)カーバメート(29)の製造)

(a) (RAC)-6-ブロモ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルアミンは 6-ブロモ-3, 4-ジヒドロ-1H-ナフタレン-2-オン(28)から還元剤として NaBH₃CN を使用するケトンの還元的アミノ化に関して以前に記載の一般的な操作法により製造する(Borch, R. F., Bernstein, M. D., Durst, H. D. J. Am. Chem. Soc. 1971, 93, 2897-2904)。この物質(茶色油状物)の純度は ^1H NMR スペクトル分析によれば > 95% であり、更に精製することなく使用した。 ^1H NMR (CDCl₃): δ 1.45 (br, 2H, NH₂), 1.56 (m, 1H, H-3), 1.98 (m, 1H, H-3), 2.47

(dd, $J=16.0\text{ Hz}$, 9.5 Hz , 1 H , H-1), 2.82 (m, 2 H , H-4), 2.93 (dd, $J=16.0\text{ Hz}$, 4.5 Hz , 1 H , H-1), 3.16 (m, 1 H , H-2), 6.92 (d, $J=8.0\text{ Hz}$, 1 H , H-8), 7.22 (m, 2 H , 重畳H-5およびH-7)。 ^{13}C NMR (CDCl_3): $\delta 27.8$ (CH_2 , C-4), 32.5 (CH_2 , C-3), 38.9 (CH_2 , C-1), 47.0 (CH, C-2), 119.3 (C-Br, C-6), 128.7 (CH, C-7), 130.9 (CH, C-8), 131.4 (CH, C-5), 134.3 (C-8a), 138.2 (C-4a)。LCMS m/z $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{BrN}$ ($[\text{M}]^+$) に対する計算値 225 、実測値 226 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

【0244】

(b) 塩化メチレン (5.0 mL) 中のジ-*t*-ブチルジカーボネート (575.7 mg , 2.64 mmol) を (*rac*)-6-ブロモ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルアミン (591.6 mg , 2.62 mmol) およびトリエチルアミン (1.1 mL , 7.89 mmol) を含有する室温の塩化メチレン (7.0 mL) 溶液に1回で添加する。空气中19時間室温で攪拌した後、得られた琥珀色の溶液を塩化メチレン (25 mL) で希釈し、塩化ナトリウム飽和水溶液 ($2 \times 50\text{ mL}$) で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、そして減圧下に蒸発乾固させ、淡黄色固体として標題化合物を得る。単離された29の純度は ^1H NMRスペクトル分析によれば $>95\%$ であり、そして更に精製することなく使用した。融点 $107\sim 108^\circ\text{C}$ 。 ^1H NMR (CDCl_3): $\delta 1.45$ (s, 9 H , C(CH_3) $_3$), 1.70 (m, 1 H , H-3), 2.04 (m, 1 H , H-3), 2.55 (dd, $J=16.5\text{ Hz}$, 8.5 Hz , 1 H , H-1), 2.84 (疑似t, $J=6.5\text{ Hz}$, 2 H , H-4), 3.05 (dd, $J=16.5\text{ Hz}$, 5.0 Hz , 1 H , H-1), 3.94 (br, 1 H , H-2), 4.58 (br, 1 H , NH), 6.91 (d, $J=8.0\text{ Hz}$, 1 H , H-8), 7.22 (m, 2 H , 重畳H-5およびH-7)。 ^{13}C NMR (CDCl_3): $\delta 27.1$ (CH_2 , C-4), 28.4 (C(CH_3) $_3$), 28.7 (CH_2 , C-3), 35.6 (CH_2 , C-1), 46.0 (CH, C-2), 79.4 (C(CH_3) $_3$), 119.6 (C-Br, C-6), 128.9 (CH, C-7), 131.0 (CH, C-8), 131.5 (CH, C-5), 133.3 (C-8a), 137.8 (C-4a), 155.3 (NH-CO $_2$)。LCMS m/z $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{BrNO}_2$ ($[\text{M}]^+$) に対する計算値 325 、実測値 311 ($[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_7+\text{CH}_3\text{CN}]^+$, 22%), 270 ($[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_7]^+$, 81%), 267 ($[\text{M}-\text{C}_5\text{H}_7\text{O}_2+\text{CH}_3\text{CN}]^+$, 43%), 226 ($[\text{M}-\text{C}_5\text{H}_7\text{O}_2]^+$, 100%), 209 ($[\text{M}-\text{C}_5\text{H}_{10}\text{NO}_2]^+$, 94%)。

【0245】

(工程B: (RAC)-*t*-ブチル [6-(4, 4, 5, 5-テトラメチル [1, 3, 2] ジオキサボロラン-2-イル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル] カーバメート (30) の製造)

標題化合物30は公知の方法方法を用いたビス(ピニコラト)ジボランとの29のパラジウム触媒クロスカップリング反応により製造する(Ishiyama, T., Murata, M., Miyaura, N. J. Org. Chem. 1995, 60, 7508-7510)。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィ(溶離剤: 2% (v/v) メタノール、塩化メチレン中、 $R_f 0.41$)により精製し、純粋な(*rac*)-*t*-ブチル [6-(4, 4, 5, 5-テトラメチル [1, 3, 2] ジオキサボロラン-2-イル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル] カーバメートをオフホワイトの結晶性固体として得る。融点 $53\sim 54^\circ\text{C}$ 。 ^1H NMR (CDCl_3): $\delta 1.33$ (s, 12 H , OC(CH_3) $_2$ C(CH_3) $_2$ O), 1.45 (s, 9 H , C(CH_3) $_3$), 1.73 (m, 1 H , H-3), 2.06 (m, 1 H , H-3), 2.64 (dd, $J=16.5\text{ Hz}$, 8.0 Hz , 1 H , H-1), 2.88 (疑似t, $J=6.5\text{ Hz}$, 2 H , H-4), 3.12 (dd, $J=16.5\text{ Hz}$, 5.0 Hz , 1 H , H-1), 3

10

20

30

40

50

. 97 (br, 1H, H-2), 4.58 (br, 1H, NH), 7.07 (d, J=8.0 Hz, 1H, H-8), 7.54 (d, J=8.0 Hz, 1H, H-7), 7.56 (s, 1H, H-5). ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 24.8 (OC ("C" H_3)₂ C ("C" H_3)₂ O), 26.9 (br, CH_2 , C-4), 28.4 (C ("C" H_3)₃), 29.1 (br, CH_2 , C-3), 36.3 (br, CH_2 , C-1), 46.1 (br, CH, C-2), 79.3 (br, "C" (CH_3)₃), 83.7 (O"C" (CH_3)₂ "C" (CH_3)₂ O), 126.3 (br, C-B, C-6), 129.0 (CH, C-8), 132.1 (CH, C-7), 134.9 (C-4a), 135.4 (CH, C-5), 137.8 (C-8a), 155.3 (NHCO_2). LCMS m/z $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{BNO}_4$ ($[\text{M}]^+$) に対する計算値 373、実測値 359 ($[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_7+\text{CH}_3\text{CN}]^+$, 21%), 318 ($[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_7]^+$, 37%), 315 ($[\text{M}-\text{C}_5\text{H}_7\text{O}_2+\text{CH}_3\text{CN}]^+$, 100%), 274 ($[\text{M}-\text{C}_5\text{H}_7\text{O}_2]^+$, 82%), 257 ($[\text{M}-\text{C}_5\text{H}_{10}\text{NO}_2]^+$, 72%).

【0246】

(工程C: (RAC)-7-(6-アミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-9-シクロプロピル-6-フルオロ-9H-イソチアゾロ [5, 4-B] キノリン-3, 4-ジオン (31) の製造)

(a) 7-ブロモ-9-シクロプロピル-6-フルオロ-9H-イソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4-ジオン (8) (31.8 mg, 0.090 mmol)、30 (68.0 mg, 0.182 mmol)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (7.2 mg, 0.006 mmol)、ジメチルホルムアミド (1.5 mL) および重炭酸ナトリウムの 1 M 水溶液 (360 μL , 0.360 mmol) を含有する混合物をアルゴンガスで噴霧し、マイクロウェーブ照射 (120°C 5 分照射) する。得られた緑色のゼラチン状の混合物を濾過し、減圧下に蒸発乾固させる (~6 mmHg, 40°C)。回収された残存物 (橙色油状物) をジエチルエーテル (10 mL) で洗浄し、黄色固体を得る。この物質をクロロホルム (2.0 mL) 中 25% メタノール含有の混合物に溶解し、ジエチルエーテル (10 mL) を添加して沈殿させ、濾取し: この過程を再度反復する。生成物を更に水 (2 $\times$ 10 mL) で洗浄し、真空下に乾燥して (rac)-tert-ブチル [6-(9-シクロプロピル-6-フルオロ-3, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-イソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-7-イル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル] カルバメート (11.4 mg, 0.022 mmol) を含有する塩化メチレンの溶液 (0.6 mL) に室温で添加する。塩化水素の溶液の添加の数分以内に黄色の沈殿が生じ始める。18 時間室温で混合物を攪拌した後、更に塩

【0247】

(b) 空气中、酢酸中の塩化水素の溶液 (1 M, 1.8 mL) を (rac)-tert-ブチル [6-(9-シクロプロピル-6-フルオロ-3, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-イソチアゾロ [5, 4-b] キノリン-7-イル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル] カルバメート (11.4 mg, 0.022 mmol) を含有する塩化メチレンの溶液 (0.6 mL) に室温で添加する。塩化水素の溶液の添加の数分以内に黄色の沈殿が生じ始める。18 時間室温で混合物を攪拌した後、更に塩

化メチレンを添加する (2 mL)。沈殿を濾取し、塩化メチレンで洗浄 (4 × 5 mL) し、真空下に乾燥し、純粋な 31 (HPLC 分析による純度 97%) を黄色粉末として得る。融点 > 257 ~ 258 °C (分解)。¹H NMR (DMSO-d₆, 60 °C): δ 1.21 (m, 2H, c-PrCH₂), 1.29 (m, 2H, c-PrCH₂), 1.80 (m, 1H, H-3), 2.12 (m, 1H, H-3), 2.83 (dd, J = 17.0 Hz, 10.0 Hz, 1H, H-1), 2.90 (m, 2H, H-4), 3.13 (dd, J = 17.0 Hz, 6.0 Hz, 1H, H-1), 3.46 (m, 1H, H-2), 3.57 (m, 1H, c-PrCH), 7.25 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H-8), 7.37 (s, 1H, H-5), 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H-7), 7.93 (d, J_{H-F} = 10.5 Hz, 1H, ITQ H-5), 8.01 (d, J_{H-F} = 6.5 Hz, 1H, ITQ H-8)。¹⁹F {¹H} NMR (DMSO-d₆, 60 °C): δ -123.3 (s)。室温で収集した NMR スペクトルデータはブロードな未分解のシグナルを含んでいた。LCMS m/z C₂₃H₂₀FN₃O₂S ([M]⁺) に対する計算値 421、実測値 422 ([M+H]⁺)。HRMS m/z C₂₃H₂₀FN₃NaO₂S ([M+Na]⁺) に対する計算値 444.1158、実測値 444.1152。

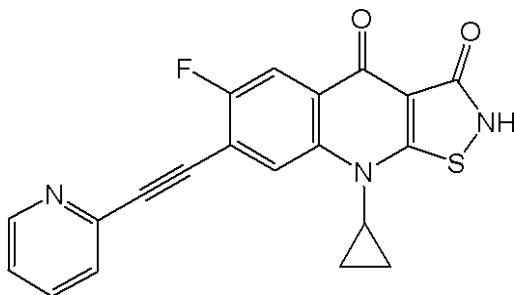
【0248】

(実施例 6)

<9-シクロプロピル-6-フルオロ-7-(2-(ピリジン-2-イル)エチニル)イソチアゾロ[5, 4-B]キノリン-3, 4(2H, 9H)-ジオン(化合物 60)の製造>

【0249】

【化 21】



(32)

【0250】

Pd(PPh₃)₄ (4.5 mg) を DMF (1 mL) 中の 7-ブロモ-9-シクロプロピル-6-フルオロ-9H-イソチアゾロ[5, 4-b]キノリン-3, 4-ジオン (23 mg, 0.065 mmol) の攪拌溶液に添加し、その後室温でアルゴン下 2-エチニルピリジン (2 当量, 0.13 mmol) およびジイソプロピルアミン (0.15 mL) を添加する。試験管を密封し、LC/MS でモニタリングして反応終了するまでマイクロウェーブ (100 W, 90 °C) 中で攪拌する。反応混合物をろ過し、濾液を真空下に濃縮する。残存物を DMF : CHCl₃ : MeOH (1 : 8 : 1) の混合物に溶解し、ジエチルエーテル (1-2 mL) を添加して沈殿させる。この過程を 3 ~ 5 回反復する。得られた固体 9-シクロプロピル-6-フルオロ-7-(2-(ピリジン-2-イル)エチニル)イソチアゾロ[5, 4-b]キノリン-3, 4(2H, 9H)-ジオンを水で洗浄し、塩を除去する。生成物を乾燥して分析する。十分に純粋な生成物を得るためには HPLC が必要である場合がある。

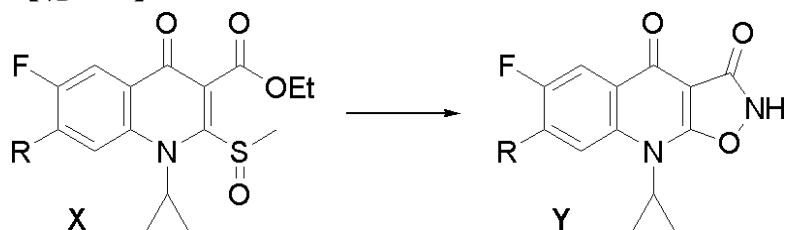
【0251】

(実施例 7)

<9-シクロプロピル-7-置換-6-フルオロ-9H-イソキサゾロ[5, 4-B]キノリン-3, 4-ジオンの製造>

【0252】

【化22】



【0253】

メタノール（5 mL）中の1-シクロプロピル-7-置換-6-フルオロ-2-メタン
スルフィニル-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸エチルエス
テル（X）（10 mg、0.023 mmol）、ヒドロキシ尿素（3 mg、0.039 mm
ol）および1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデカ-7-エン（DBU）（6
μl、0.04 mmol）の溶液を一夜室温で攪拌する。混合物を真空下に蒸発乾固させ
る。得られる残存物を2%酢酸で洗浄した。残存する固体（9-シクロプロピル-7-置
換-6-フルオロ-9H-イソキサゾロ[5,4-b]キノリン-3,4-ジオン、（Y）
）を収集して真空下に乾燥する。

10

【0254】

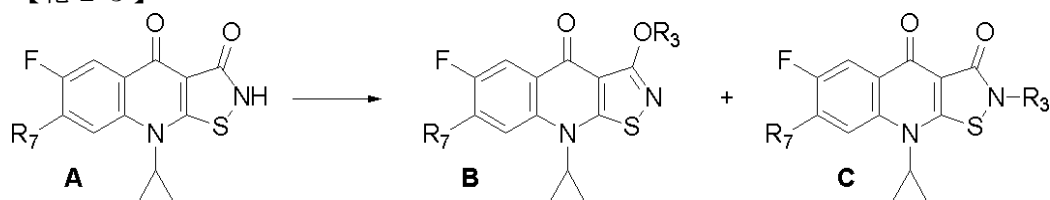
（実施例8）

<イソチアゾロキノロン類のN-およびO-アルキル化の操作法>

20

【0255】

【化23】



【0256】

炭酸セシウム（0.25 mmol）およびアルキルハライド（0.10–0.50 mm
ol）を順次、室温でジメチルホルムド（20 mL）中のイソチアゾロキノロン（A）
（0.10 mmol）の溶液に添加する。得られた混合物を18時間攪拌する。反応混合
物を水（100 mL）でクエンチングし、生成物を酢酸エチル（3×150 mL）で抽出
する。合わせた有機抽出液を塩水（100 mL）で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し
、減圧下に蒸発させ、所望のO-（B、大量）およびN-アルキル化（C、少量）のイソ
チアゾロキノロンを得る。混合物をカラムクロマトグラフィにより個々のO-およびN-
アルキル化生成物に分離する。

30

【0257】

（実施例9）

<別の式Iおよび式IIの化合物>

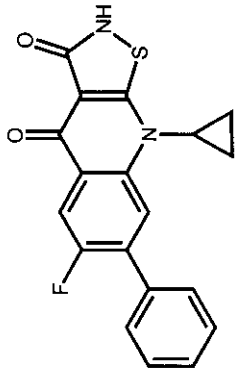
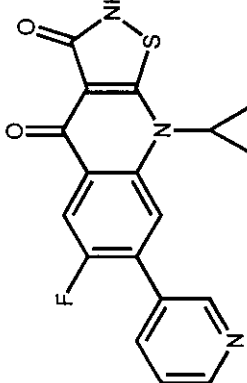
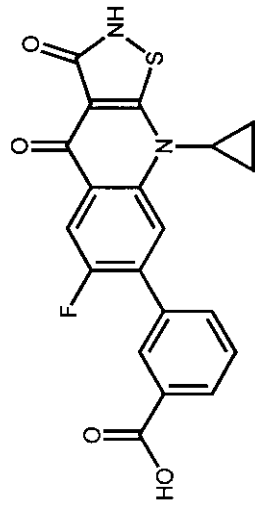
表Iに示す以下の化合物は実施例1～8に開示した方法で製造する。当業者の知る通り
、操作法および原料は本明細書に開示する化合物を得るために変更してよい。

40

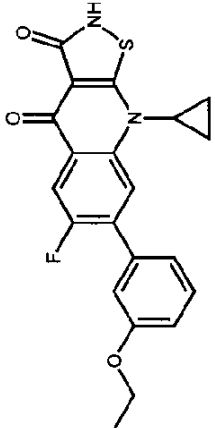
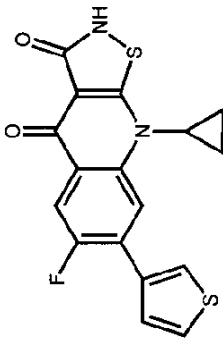
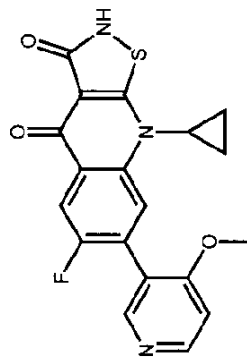
【0258】

【表 1】

表 I

	構造	名称	MS	H-NMR	F-NMR
32		9-シクロプロピ ル-6-フルオロ -7-フェニル- 9H-イソチアゾ ロ[5,4-b]キノ リン-3,4-ジ オン	LCMS (APCI): <i>m/z</i> $C_{19}H_{13}FN_2O_2S$ ([M] ⁺)に対する 計算値 353; 実測値 354 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.11 (d, 1H, <i>J</i> _{H,F} = 6.2Hz), 8.00 (d, 1H, <i>J</i> = 11.0Hz), 7.70 (m, 1H), 7.55 (m, 4H), 3.61 (m, 1H), 1.29 (m, 4H, シクロプロピ ル)	¹⁹ F NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ -124.50(s, 1F)
33		9-シクロプロピ ル-6-フルオロ -7-ピリジン- 3-イル-9H- イソチアゾロ[5, 4-b]キノリン- 3,4-ジオン	LCMS (APCI): <i>m/z</i> $C_{18}H_{12}FN_3O_2S$ ([M] ⁺)に対する 計算値 353; 実測値 354 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.92 (s, 1H), 8.73 (dd, 1H, <i>J</i> ₁ = 5.0Hz, <i>J</i> ₂ = 1.7Hz), 8.20 (d, 1H, <i>J</i> _{H,F} = 6.5Hz), 8.16 (m, 2H), 7.63 (dd, 1H, <i>J</i> ₁ = 5.0Hz, <i>J</i> ₂ = 8.0 Hz), 3.64 (m, 1H), 1.33 (m, 4H, シクロプロピ ル)	¹⁹ F NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ -126.00(s, 1F)
34		3-(9-シクロプ ロピル-6-フル オロ-3,4-ジオ キソ-2,3,4, 9-テトラヒドロ イソチアゾロ[5, 4-b]キノリン- 7-イル)-安息香 酸	LCMS (APCI): <i>m/z</i> $C_{20}H_{13}FN_2O_4S$ ([M] ⁺)に対する 計算値 396; 実測値 397 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.23 (d, 1H, <i>J</i> = 1.9Hz), 8.15 (d, 1H, <i>J</i> _{H,F} = 7.0Hz), 8.07 (m, 1H), 8.03(d, 1H, <i>J</i> _{H,F} = 10.3Hz), 7.95 (d, 1H, <i>J</i> = 7.5Hz), 7.72 (t, 1H, <i>J</i> = 7.5Hz), 3.63 (m, 1H, シク ロプロピル), 1.29 (m, 4H, シクロプロピル)	¹⁹ F NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ -124.13(s, 1F), -74.32 (TFA)

【表 2】

35	構造	名称	MS	H-NMR	F-NMR
		9-シクロプロピ ル-7-(3-エト キシフェニル)-6 -フルオロ-9H -イソチアゾロ [5,4-b]キノ リン-3,4-ジオ ン	LCMS (APCI): m/z $C_{21}H_{17}FN_2O_3S$ ([M] ⁺)に対す る計算値 396; 実測値 397 ([M +H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.03 (d, 1H, J_{HF} = 6.9Hz), 7.96 (d, 1H, J_{HF} = 10.6Hz), 7.45 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 7.22 (m, 2H), 7.05 (dd, 1H, J_1 = 8.8Hz, J_2 = 2.5Hz), 4.05 (q, 2H, J = 7.5Hz), 3.41 (m, 1H, シクロプロ ピル), 1.30 (t, 3H, J = 7.5Hz), 1.18 (m, 4H, シクロプロ ピル)	¹⁹ F NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ -125.0 (s, 1F)
36		9-シクロプロピ ル-6-フルオロ -7-チオフェン -3-イル-9H -イソチアゾロ [5,4-b]キノ リン-3,4-ジオ ン		¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.27 (d, 1H, J_{HF} = 6.0Hz), 8.11 (m, 1H), 7.97 (d, 1H, J_{HF} = 11.9Hz), 7.79 (m, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.05 (dd, 1H, J_1 = 8.8Hz, J_2 = 2.5Hz), 4.05 (q, 2H, J = 7.5Hz), 3.41 (m, 1H, シクロプロピル), 3.63 (m, 1H), 1.33 (m, 4H, シクロプロ ピル)	¹⁹ F NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ -121.34 (s, 1F), -75.18 (TFA)
37		9-シクロプロピ ル-6-フルオロ -7-(4-メトキ シピリジン-3- イル)-9H-イソ チアゾロ[5,4- b]キノリン-3, 4-ジオン	LCMS (APCI): m/z $C_{19}H_{14}FN_3O_3S$ ([M] ⁺)に対す る計算値 383; 実測値 384 ([M +H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.87 (s, 1H), 8.67 (d, 1H, J = 7.6Hz), 8.20 (d, 1H, J_{HF} = 6.5Hz), 8.00 (d, 1H, J = 11.0Hz), 7.09 (d, 1H, J = 7.6Hz), 3.45 (m, 1H), 1.18 (m, 4H, シクロプロ ピル)	¹⁹ F NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ -124.5 (s, 1F)

【0260】

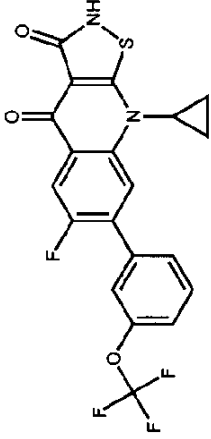
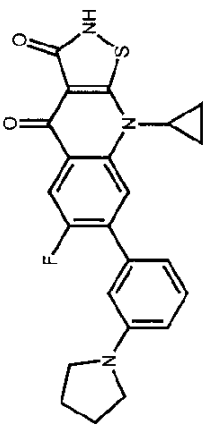
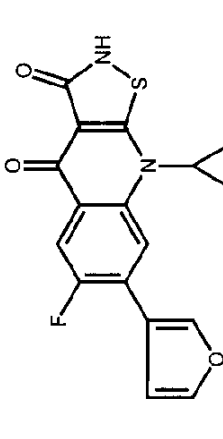
10

20

30

40

【表 3】

38	構造	名称	MS	H-NMR	F-NMR
		9-シクロプロピ ル-6-フルオロ -7-(3-トリフ ルオロメトキシ フェニル)-9H-イ ソチアゾロ[5,4- b]キノリン- 3,4-ジオン	LCMS (APCI): m/z $C_{20}H_{12}F_4N_2O_3S$ ([M] ⁺)に対す る計算値 436; 実測値 437 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.16 (d, 1H, $J_{H,F}$ = 6.5 Hz), 8.02 (d, 1H, $J_{H,F}$ = 10.7 Hz), 7.73 (m, 3H), 7.55 (m, 1H), 3.65 (m, 1H, シクロプロピル), 1.32 (m, 4H, シクロプロピ ル)	¹⁹ F NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ -57.18 (s, 3F), -74.89 (s, TFA), -124.11 (s, 1F)
39		9-シクロプロピ ル-6-フルオロ -7-(3-ピロリ ジン-1-イルフ ェニル)-9H-イ ソチアゾロ[5,4- b]キノリン 3,4-ジオン	LCMS (APCI): m/z $C_{23}H_{20}F_3N_3O_2S$ ([M] ⁺)に対す る計算値 422; データなし	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.10 (d, 1H, $J_{H,F}$ = 6.6 Hz), 7.97 (d, 1H, $J_{H,F}$ = 12.3 Hz), 7.32 (t, 1H, J = 6.6 Hz), 6.87 (d, 1H, 6.6 Hz), 6.76 (s, 1H), 6.65 (dd, 1H, J = 6.6 Hz, J = 1.9 Hz), 3.63 (m, 1H, シクロプロピ ル), 3.28 (m, 4H), 1.97 (m, 4H), 1.31 (m, 4H, シクロプロ ピル)	¹⁹ F NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ -123.1 (s, 1F)
40		9-シクロプロピ ル-6-フルオロ -7-フラン-3- イル-9H-イ ソチアゾロ[5,4- b]キノリン- 3,4-ジオン	LCMS (APCI): m/z $C_{17}H_{11}F_3N_2O_3S$ ([M] ⁺)に対す る計算値 342; 実測値 343 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.30 (m, 1H), 8.18 (d, 1H, $J_{H,F}$ = 6.2 Hz), 7.94 (d, 1H, $J_{H,F}$ = 11.5 Hz), 7.92 (m, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.15 (m, 1H), 4.05 (q, 2H, J = 7.5 Hz), 3.45 (m, 1H, シクロプロピル), 1.26 (m, 4H, シクロプロピル)	¹⁹ F NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ -120.8 (s, 1F)

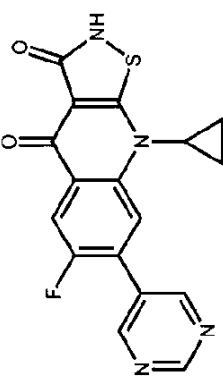
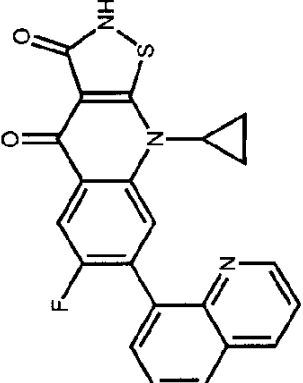
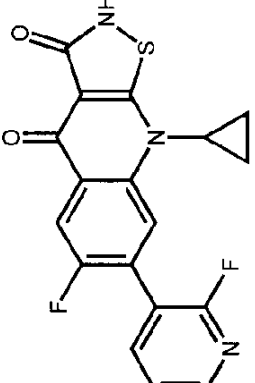
【0261】

【表 4】

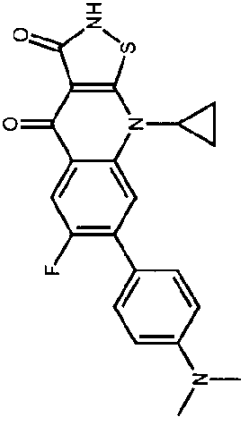
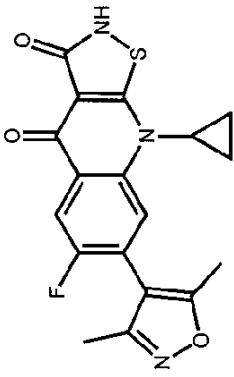
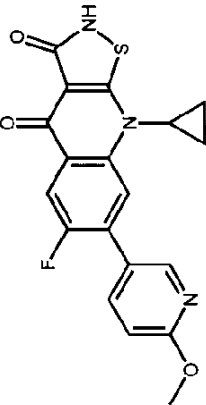
41	構造	名称	MS	H-NMR	F-NMR
		9-シクロプロピロ ル-6-フルオロ -7-ピリジン- 4-イル-9 H- イソチアゾロ [5, 4-b]キノリン 3, 4-ジオン	LCMS (APCI): m/z $C_{18}H_{12}FN_3O_2S$ ([M] ⁺)に對す る計算値 353; 実測値 354 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.75 (d, 2H, <i>J</i> = 5.9 Hz), 8.12 (d, 1H, <i>J</i> _{H,F} = 6.2 Hz), 8.00 (d, 1H, <i>J</i> _{H,F} = 10.8 Hz), 7.71 (d, 2H, <i>J</i> = 5.9 Hz), 3.45 (m, 1H, シク ロプロピル), 1.18 (m, 4H, シ クロプロピル)	¹⁹ F NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ -125.8 (s, 1F)
42		7-ベンゾ [b]チ オフェン-2-イ ル-9-シクロプ ロピル-6-フル オロ-9 H-イソ チアゾロ [5, 4- b]キノリン-3, 4-ジオン		¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.35 (d, 1H, <i>J</i> _{H,F} = 7.0 Hz), 8.05 (m, 4H), 7.46 (m, 2H), 3.53 (m, 1H, シクロプロピル), 1.30 (m, 4H, シクロプロピル)	¹⁹ F NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ -122.0 (s, 1F)
43		7-ベンゾフラン -2-イル-9- シクロプロピル- 6-フルオロ-9 H-イソチアゾロ [5, 4-b]キノ リン-3, 4-ジオ ン	LCMS (APCI): m/z $C_{21}H_{13}FN_2O_3S$ ([M] ⁺)に對す る計算値 392; 実測値 393 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.55 (d, 1H, <i>J</i> _{H,F} = 6.3 Hz), 8.02 (d, 1H, <i>J</i> _{H,F} = 12.6 Hz), 7.76 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 7.22 (m, 2H), 7.57 (d, 1H, <i>J</i> = 4.2 Hz), 7.43 (m, 1H), 7.33 (m, 1H, <i>J</i> = 7.7 Hz), 3.54 (m, 1H, シクロプ ロピル), 1.28 (m, 4H, シクロ プロピル)	¹⁹ F NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ -121.1 (s, 1F)

【 0 2 6 2 】

【表 5】

構造	名称	MS	H-NMR	F-NMR
44		LCMS (APCI): m/z $C_{17}H_{11}FN_4O_2S$ ([M] ⁺) に対する 計算値 354; 実測値 355 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.32 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.20 (d, 1H, $J_{H,F}$ = 6.7Hz), 8.04 (d, 1H, $J_{H,F}$ = 11.1Hz), 3.42 (m, 1H, シクロプロピル), 1.24 (m, 4H, シクロプロピル)	¹⁹ F NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ -126.6 (s, 1F)
45		LCMS (APCI): m/z $C_{22}H_{14}FN_3O_2S$ ([M] ⁺) に対する 計算値 403; 実測値 404 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.83 (dd, 1H, J = 4.1Hz, J = 1.7Hz), 8.43 (dd, 1H, J = 1.7Hz, J = 8.3Hz), 8.08 (dd, 1H, J = 7.9Hz, J = 1.7Hz), 8.01 (d, 1H, $J_{H,F}$ = 6.1Hz), 7.91 (d, 1H, $J_{H,F}$ = 10.1Hz), 7.86 (m, 1H), 7.71 (t, 1H, J = 7.9Hz), 7.54 (dd, 1H, J = 8.3Hz, J = 4.1Hz), 3.35 (m, 1H, シクロプロピル), 1.13 (m, 4H, シクロプロピル)	¹⁹ F NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ -120.4 (s, 1F)
46		LCMS (APCI): m/z $C_{18}H_{11}F_2N_3O_2S$ ([M] ⁺) に対する 計算値 371; 実測値 372 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.39 (d, 1H, J = 5.0Hz), 8.23 (m, 1H), 8.09 (d, 1H, $J_{H,F}$ = 6.5Hz), 8.00 (d, 1H, $J_{H,F}$ = 10.1Hz), 7.58 (m, 1H), 3.42 (m, 1H, シクロプロピル), 1.21 (m, 4H, シクロプロピル)	¹⁹ F NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ -123.6 (d, 1F, J = 19.74Hz), -70.24 (d, 1F, J = 19.74)

【表 6】

47	構造	名称	MS	H-NMR	F-NMR
		9-シクロプロピ ル-7-(4-ジメ チルアミノフェニ ル)-6-フルオロ -9 H-インゾア ゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4- ジオン	LCMS (APCI): m/z $C_{21}H_{18}FN_3O_2S$ ([M] ⁺)に対す る計算値 395; 実測値 396 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.15 (d, 1H, $J_{\text{H,F}} = 6.3\text{Hz}$), 8.08 (d, 1H, $J_{\text{H,F}} = 11.2\text{Hz}$), 7.72 (d, 2H, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.04 (d, 2H, 8.4Hz), 3.62 (m, 1H, シクロプロ ピル), 3.16 (s, 6H), 1.40 (m, 4H, シクロプロピル)	¹⁹ F NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ -125.0 (s, 1F)
48		9-シクロプロピ ル-7-(3, 5- ジメチルインゾキ サゾール-4-イ ル)-6-フルオロ -9 H-インゾア ゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4 ジオン	LCMS (APCI): m/z $C_{18}H_{14}FN_3O_3S$ ([M] ⁺)に対す る計算値 371; 実測値 372 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.00 (d, 1H, $J_{\text{H,F}} = 10.8\text{Hz}$), 7.94 (d, 1H, $J_{\text{H,F}} = 6.0\text{Hz}$), 3.40 (m, 1H, シクロプロピル), 2.44 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.24 (m, 4H, シクロプロピル)	¹⁹ F NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ -122.4 (s, 1F)
49		9-シクロプロピ ル-6-フルオロ -7-(6-メトキ シピリジン-3- イル)-9 H-イン チアゾロ [5, 4- b] キノリン-3, 4-ジオン	LCMS (APCI): m/z $C_{19}H_{14}FN_3O_3S$ ([M] ⁺)に対す る計算値 383; 実測値 384 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.52 (s, 1H), 8.03 (m, 3H), 7.02 (d, 1H, $J = 7.4\text{Hz}$), 3.92 (s, 3H), 3.46 (m, 1H, シクロプロ ピル), 1.25 (m, 4H, シクロプロ ピル)	¹⁹ F NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ -125.7 (s, 1F)

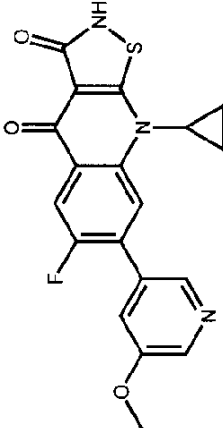
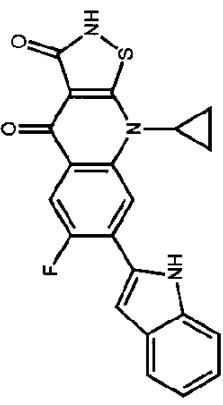
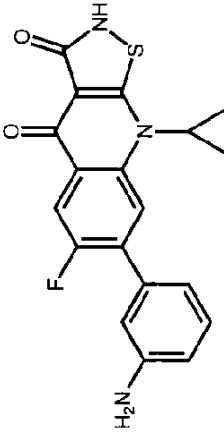
【0264】

【表 7】

50	構造	名称	MS	H-NMR	F-NMR
		9-シクロプロピ ル-7-(2,4- ジメチルピリミ ジン-5-イル)- 6-フルオロ-9 H-イソチアゾロ [5,4-b]キノ リン-3,4-ジオ ン	LCMS (APCI): <i>m/z</i> $C_{19}H_{15}FN_4O_4S$ ([M] ⁺)に対す る計算値 383; 実測値 384 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.50 (s, 1H), 8.06 (d, 1H, <i>J</i> _{H,F} = 5.8 Hz), 7.95 (d, 1H, <i>J</i> _{H,F} = 10.2 Hz), 4.00 (s, 1H), 3.97 (s, 1H), 3.41 (m, 1H, シクロプロ ピル), 1.21 (m, 4H, シクロプロ ピル)	¹⁹ F NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ -122.4 (s, 1F)
51		7-(2-アミノ フェニル)-9-シ クロプロピル-6- フルオロ-9H- イソチアゾロ [5,4-b]キノリン -3,4-ジオン	LCMS (APCI): <i>m/z</i> $C_{19}H_{14}FN_3O_2S$ ([M] ⁺)に対す る計算値 367; 実測値 368 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.97 (d, 1H, <i>J</i> _{H,F} = 6.2 Hz), 7.95 (d, 1H, <i>J</i> _{H,F} = 10.2 Hz), 7.14 (m, 2H), 6.79 (d, 1H, <i>J</i> = 8.3 Hz), 6.64 (t, 1H, <i>J</i> = 8.3 Hz), 4.98 {s(br), 2H}, 3.40 (m, 1H, シク ロプロピル), 1.21 (m, 4H, シ クロプロピル)	¹⁹ F NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ -122.49 (s, 1F)
52		9-シクロプロピ ル-7-(2,6- ジメチルピリミ ジン-4-イル)- 6-フルオロ-9H -イソチアゾロ [5,4-b]キノ リン-3,4-ジオ ン	LCMS <i>m/z</i> $C_{20}H_{16}FN_3O_2S$ ([M] ⁺)に対す る計算値 381, 実測値 382 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1.18 (m, 2H, c-Pr CH ₂), 1.31 (m, 2H, c-Pr CH ₂), 2.52 (s, 6H, CH ₃), 3.48 (m, 1H, c-Pr CH), 7.33 (s, 2H, Ar), 8.00 (d, <i>J</i> _{H,F} = 10.88 Hz, 1H, quin.), 8.10 (d, <i>J</i> _{H,F} = 5.5 Hz, 1H, quin.)	¹⁹ F { ¹ H} NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ -124.5 (s)

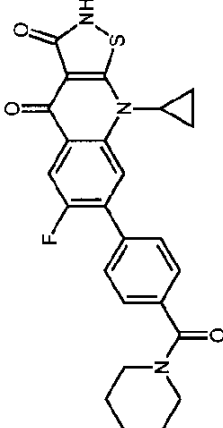
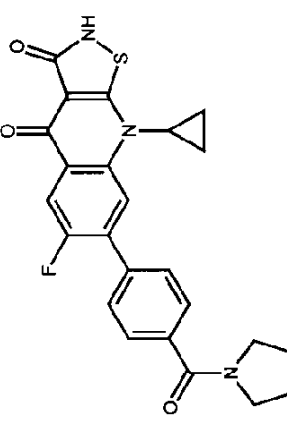
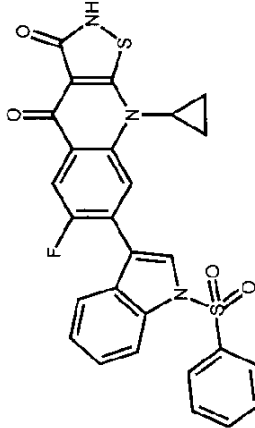
【0265】

【表 8】

53	構造	名称	MS	H-NMR	F-NMR
		9-シクロプロピロ ル-6-フルオロ -7-(5-メトキ シピリジン-3- イル)-9H-イソ チアゾロ [5, 4- b]キノリン-3, 4-ジオン	LCMS <i>m/z</i> $C_{19}H_{14}FN_3O_3S$ ([M] ⁺)に対す る計算値 383, 実測値 384 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1.19 (m, 2H, c-Pr CH ₂), 1.31 (m, 2H, c-Pr CH ₂), 3.5 (m, 1H, c-Pr CH), 3.92 (s, 3H, CH ₃), 7.65 (s, 1H, Ar), 8.01 (d, <i>J</i> _{H-F} =10.67 Hz, 1H, quin.), 8.11 (s, 1H, Ar), 8.42 (d, <i>J</i> _{H-F} = 2.25 Hz, 1H, quin.), 8.48 (s, 1H, Ar).	¹⁹ F { ¹ H} NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ -124.8 (s)
54		9-シクロプロピロ ル-6-フルオロ -7-(1H-イン ドル-2-イル) -9H-イソチア ゾロ [5, 4- <i>b</i>] キノリン-3, 4- ジオン	LCMS <i>m/z</i> $C_{21}H_{14}FN_3O_2S$ ([M] ⁺)に対す る計算値 391, 実測値 392 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1.17 (m, 2H), 1.41 (m, 2H), 3.47 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.98 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 1H), 8.44 (m, 1H)	¹⁹ F { ¹ H} NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ -121.8 (s)
55		7-(3-アミノフ エニル)-9-シク ロプロピル-6- フルオロ-9H- イソチアゾロ [5, 4- <i>b</i>]キノリン- 3, 4-ジオン	LCMS <i>m/z</i> $C_{19}H_{14}FN_3O_2S$ ([M] ⁺)に対す る計算値 367, 実測値 368 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1.17 (m, 2H), 1.29 (m, 2H), 3.46 (m, 1H), 5.30 (br, 2H), 6.67 (m, 1H), 6.78 (m, 1H), 6.85 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.96 (m, 2H)	¹⁹ F { ¹ H} NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ -124.8 (s)

【0266】

【表 9】

56	構造	名称	MS	H-NMR	F-NMR
		9-シクロプロピ ル-6-フルオロ -7-[4-(ピペ リジン-1-カル ボニル)-フェニ ル]-9-H-イソチ アゾロ[5,4-b] キノリン-3,4- ジオン	LCMS m/z $C_{25}H_{22}FN_3O_3S$ ([M] ⁺)に対す る計算値 463; 実測値 464 ([M +H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- d_6): δ 1.19 (m, 2H), 1.31 (m, 2H), 1.43-1.67 (m, 6H), 3.48 (m, 1H), 3.59 (m, 4H), 7.54 (m, 2H), 7.75 (m, 2H), 7.99 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 6.5 Hz, 1H)	¹⁹ F{ ¹ H} NMR (DMSO- d_6): δ -125.6 (s)
57		9-シクロプロピ ル-6-フルオロ -7-[4-(ピロ リジン-1-カル ボニル)フェニル] -9-H-イソチア ゾロ[5,4-b] キノリン-3,4- ジオン	LCMS m/z $C_{24}H_{20}FN_3O_3S$ ([M] ⁺)に対す る計算値 449; 実測値 450 ([M +H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- d_6): δ 1.19 (m, 2H), 1.30 (m, 2H), 1.86 (m, 4H), 3.47 (m, 5H), 7.72 (m, 4H), 7.99 (m, 1H), 8.08 (m, 1H)	¹⁹ F{ ¹ H} NMR (DMSO- d_6): δ -125.6 (s)
58		7-(1-ベンゼン スルフォニル-1 H-インドル- 3-イル)-9-シ クロプロピル-6 -フルオロ-9-H -イソチアゾロ [5,4-b]キノ リン-3,4-ジオ ン	LCMS m/z $C_{27}H_{18}FN_3O_4S_2$ ([M] ⁺)に対す る計算値 531; 実測値 532 ([M +H] ⁺ , 18%), 391 (100%)	¹ H NMR (DMSO- d_6): δ 1.26 (m, 4H), 3.48 (m, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.63 (m, 2H), 7.72 (m, 1H), 7.82 (m, 1H), 8.01-8.13 (m, 4H), 8.25 (m, 2H)	¹⁹ F{ ¹ H} NMR (DMSO- d_6): δ -122.3 (s)

【0267】

【表 10】

	構造	名称	MS	H-NMR	F-NMR
59		9-シクロプロピ ル-6-フルオロ -7-キノリン- 5-イル-9 H- イソチアゾロ [5, 4-b]キノリン- 3, 4-ジオン	LCMS <i>m/z</i> $C_{22}H_{14}FN_3O_2S$ ([M] ⁺)に対す る計算値 403; 実測値 404 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1.19 (m, 4H), 3.41 (m, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.92 (m, 1H), 8.02-8.12 (m, 3H), 8.18 (m, 1H), 8.98 (m, 1H)	¹⁹ F { ¹ H} NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ 122.3 (s)
60		9-シクロプロピ ル-6-フルオロ -7-[1-(トル エン-4-スルフ オニル)-1 H-イ ンドール-3-イ ル]-9 H-イソチ アゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4- ジオン	LCMS <i>m/z</i> $C_{28}H_{20}FN_3O_4S_2$ ([M] ⁺)に対す る計算値 545; 実測値 546 ([M + H] ⁺ , 20%), 391 (100%)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1.26 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 3.49 (m, 1H), 7.43 (m, 4H), 7.81 (m, 1H), 8.03 (m, 4H), 8.24 (m, 2H)	¹⁹ F { ¹ H} NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ -122.2 (s)
61		9-シクロプロピ ル-6-フルオロ -7-(4-フェノ キシフェニル)-9 H-イソチアゾロ [5, 4-b]キノ リン-3, 4-ジオ ン	LCMS <i>m/z</i> $C_{25}H_{17}FN_3O_3S$ ([M] ⁺)に対す る計算値 444; 実測値 445 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1.18 (m, 2H), 1.30 (m, 2H), 3.46 (m, 1H), 7.14 (m, 5H), 7.44 (m, 2H), 7.71 (m, 2H), 8.00 (m, 2H)	¹⁹ F { ¹ H} NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ -125.6 (s)

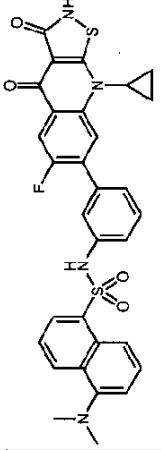
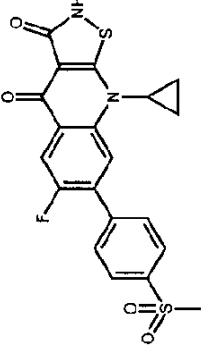
【0268】

【表 1 1】

62	構造	名称	MS	H-NMR	F-NMR
		3-(9-シクロプロ ピル-6-フル オロ-3,4-ジオ キソ-2,3,4, 9-テトラヒド イソチアゾロ 4-b]キノリン- 7-イル)-ベンゾ ニトリル	LCMS <i>m/z</i> $C_{20}H_{12}FN_3O_2S$ ([M] ⁺)に対す る計算値 377; 実測値 378 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1.18 (m, 2H), 1.31 (m, 2H), 3.46 (m, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.96–8.06 (m, 3H), 8.10 (m, 1H), 8.18 (m, 1H)	¹⁹ F { ¹ H} NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ -125.9 (s)
63		9-シクロプロピ ル-6-フルオロ -7-(1H-イン ドル-5-イル) -9H-イソチア ゾロ [5,4-b] キノリン-3,4- ジオン	LCMS <i>m/z</i> $C_{21}H_{14}FN_3O_2S$ ([M] ⁺)に対す る計算値 391; 実測値 392 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1.18 (m, 2H), 1.29 (m, 2H), 3.48 (m, 1H), 6.54 (m, 1H), 7.33–7.62 (m, 4H), 7.82–8.09 (m, 3H)	¹⁹ F { ¹ H} NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ -125.3 (s)
64		9-シクロプロピ ル-6-フルオロ -7-(4-トリフ ルオロメトキシ フェニル)-9H- イソチアゾロ 4-b]キノリン- 3,4-ジオン	LCMS (APCI): <i>m/z</i> $C_{20}H_{12}F_4N_3O_3S$ ([M] ⁺)に対す る計算値 436; 実測値 437 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.18 (d, 1H, <i>J</i> _{H,F} = 6.3 Hz), 8.06 (d, 1H, <i>J</i> _{H,F} = 11.2 Hz), 7.93 (d, 2H, <i>J</i> = 8.8 Hz), 7.61 (d, 2H, 8.8 Hz), 3.45 (m, 1H, シクロプロ ピル), 1.34 (m, 4H, シクロ プロピル)	¹⁹ F NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ -126.96 (s, 1F), -58.05 (s, 3F)

【0269】

【表 1 2】

65	構造	名称	MS	H-NMR	F-NMR
		5-ジメチルアミノ ナフタレン-1- スルホン酸[3 -(9-シクロプロ ピル-6-フルオ ロ 3,4-ジオキ ソ-2,3,4,9- テトラヒドロイ ソチアゾロ[5,4 -b]キノリン-7- イル)-アミド ル]	LCMS <i>m/z</i> $C_{31}H_{25}FN_4O_4S_2$ ([M] ⁺)に對する 計算値 600; 実測値 367 ([M -SO ₂ Ar] ⁺ , 100%). [M + H] ⁺ 観測され ず	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1.11 (m, 2H), 1.21 (m, 2H), 2.76 (s, 6H), 3.44 (m, 1H), 6.81 (m, 1H), 6.92 (m, 1H), 7.04-7.16 (m, 3H), 7.47 (m, 3H), 7.84 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 11.0 Hz, 1H), 8.15 (m, 1H), 8.24 (m, 1H), 8.70 (m, 1H)	¹⁹ F { ¹ H} NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ -124.7 (s)
66		9-シクロプロピ ル-6-フルオロ -7-(4-メタン スルフォニルフェ ニル)-9 <i>H</i> -イソ チアゾロ[5,4- <i>b</i>]キノリン-3, 4-ジオン	LCMS (APCI): <i>m/z</i> $C_{20}H_{15}FN_2O_4S_2$ ([M] ⁺)に對する 計算値 430; 実測値 431 ([M +H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.10 (m, 3H), 7.96 (m, 3H), 3.45 (m, 1H シクロプロピル), 3.30 (s, 3H), 1.22 (m, 4H, シ クロプロピル)	¹⁹ F NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ -125.24 (s, 1F)

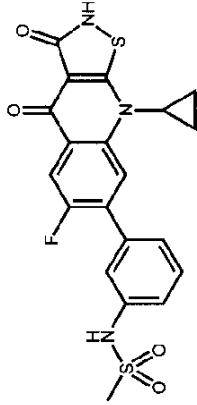
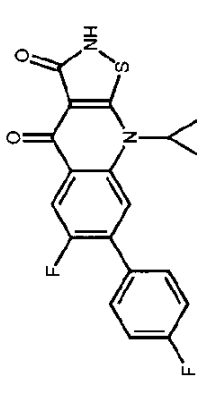
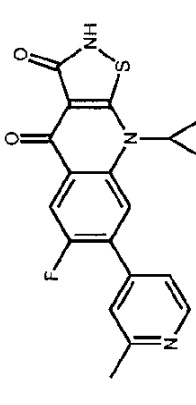
10

20

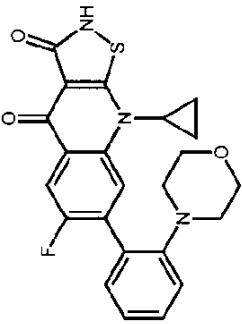
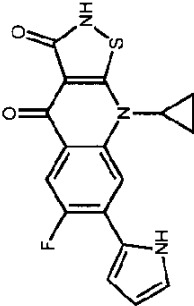
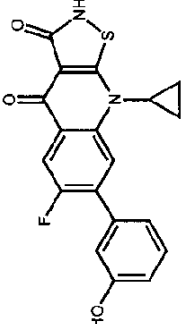
30

40

【表 1 3】

67	構造	名称	MS	H-NMR	F-NMR
		N-[3-(9-シクロプロピル-6-フルオロ-3,4-ジオキソ-2,3,4,9-テトラヒドロイソチアゾロ[5,4-b]キノリン-7-イル)-メタンスルフォンアミド]	LCMS (APCI): m/z C ₂₀ H ₁₇ N ₃ O ₄ S ₂ ([M] ⁺)に対する計算値 445; 実測値 446 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 8.01 (d, 1H, J _{H,F} = 6.7Hz), 7.92 (d, 1H, J _{H,F} = 10.6Hz), 7.60 (m, 2H), 6.93 (d, 1H, J = 7.6Hz), 6.82 (d, 1H, J = 7.6Hz), 3.48 (m, 1H, シクロプロピル), 2.64 (s, 3H), 1.23 (m, 4H, シクロプロピル)	¹⁹ F NMR (DMSO-d ₆) δ -124.8 (d, 1F, J = 19.74Hz)
68		9-シクロプロピル-6-フルオロ-7-(4-フルオロフェニル)-9H-イソチアゾロ[5,4-b]キノリン-3,4-ジオキソ	LCMS (APCI): m/z C ₁₉ H ₁₂ F ₂ N ₂ O ₂ S ([M] ⁺)に対する計算値 371; 実測値 372 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 8.05 (d, 1H, J _{H,F} = 7.3Hz), 7.97 (d, 1H, J _{H,F} = 10.8Hz), 7.75 (m, 2H), 7.40 (m, 2H), 3.47 (m, 1H, シクロプロピル), 1.23 (m, 4H, シクロプロピル)	¹⁹ F NMR (DMSO-d ₆) δ -109.9 (d, 1F, J = 19.74Hz), -73.89 (d, 1F, J = 19.74Hz)
69		9-シクロプロピル-6-フルオロ-7-(2-メチルピリジン-3-イル)-9H-イソチアゾロ[5,4-b]キノリン-3,4-ジオキソ	LCMS m/z C ₁₉ H ₁₄ FN ₃ O ₂ S ([M] ⁺)に対する計算値 367; 実測値 368 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO-d ₆): δ 1.18 (m, 2H), 1.31 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 3.47 (m, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.56 (m, 1H), 8.00 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 5.5 Hz, 1H)	¹⁹ F { ¹ H} NMR (DMSO-d ₆): δ -125.4 (s)

【表 1 4】

70	構造	名称	MS	H-NMR	F-NMR
		9-シクロプロピロ ル-6-フルオロ -7-(2-モル オリン-4-イル フェニル)-9H- イソチアゾロ [5, 4-b]キノリン- 3,4-ジオン		¹ H NMR (DMSO-d ₆): δ 8.05 (d, 1H, J _{H,F} = 6.7Hz), 8.00 (d, 1H, J _{H,F} = 11.0Hz), 7.44 (m, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.34 (d, 1H, J = 7.2Hz), 7.20 (m, 2H), 3.30-3.44 (m, 5H), 2.74 (m, 4H), 1.23 (m, 4H, シクロプロピル)	¹⁹ F NMR (DMSO-d ₆) δ -121.3 (s, 1F)
71		9-シクロプロピ ル-6-フルオロ 7 (1H-ピロ ール-2-イル)- 9H-イソチアゾ ロ [5, 4-b] キ ノリン-3, 4-ジ オン	LCMS m/z C ₁₇ H ₁₂ FN ₃ O ₂ S ([M] ⁺)に対す る計算値 341; 実測値 342 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO-d ₆): δ 1.13 (m, 2H), 1.38 (m, 2H), 3.41 (m, 1H), 6.25 (m, 1H), 6.75 (m, 1H), 7.07 (m, 1H), 7.89 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H)	¹⁹ F { ¹ H} NMR (DMSO-d ₆): δ -122.8 (s)
72		9-シクロプロピ ル-6-フルオロ -7-(3-ピドロ キシフェニル)-9 H-イソチアゾロ [5, 4-b] キノ リン-3, 4-ジ オン	LCMS m/z C ₁₉ H ₁₃ FN ₂ O ₃ S ([M] ⁺)に対す る計算値 368; 実測値 369 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO-d ₆): δ 1.16 (m, 2H), 1.28 (m, 2H), 3.46 (m, 1H), 6.86 (m, 1H), 7.06 (m, 2H), 7.32 (m, 1H), 7.97 (m, 2H)	¹⁹ F { ¹ H} NMR (DMSO-d ₆): δ -125.1 (s)

【0 2 7 2】

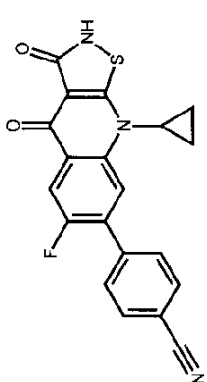
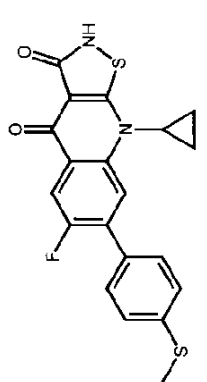
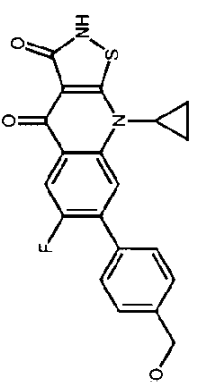
10

20

30

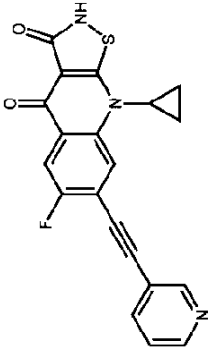
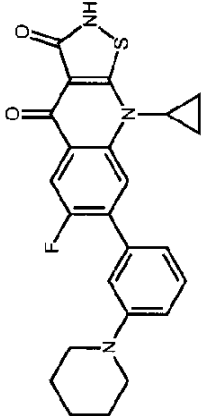
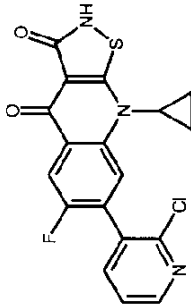
40

【表 15】

73	構造	名称	MS	H-NMR	F-NMR
		4-(9-シクロプロピル-6-フルオロ-3,4-ジオキソ-2,3,4,9-テトラヒドロイソチアゾロ[5,4-b]キノリン-7-イル)-ベンゾニトリル	LCMS <i>m/z</i> $C_{20}H_{12}FN_3O_2S$ ([M] ⁺)に対する計算値 377; 実測値 378 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1.13 (m, 2H), 1.24 (m, 2H), 3.42 (m, 1H), 7.85 (m, 2H), 7.94–8.09 (m, 4H)	¹⁹ F { ¹ H} NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ -125.5 (s)
74		9-シクロプロピル-6-フルオロ-7-(4-メタンスルファニルフェニル)-9 <i>H</i> -イソチアゾロ[5,4- <i>b</i>]キノリン-3,4-ジオン	LCMS <i>m/z</i> $C_{20}H_{13}FN_2O_2S_2$ ([M] ⁺)に対する計算値 398; 実測値 399 ([M - H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1.16 (m, 2H), 1.29 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 3.42 (m, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.61 (m, 2H), 7.98 (m, 2H)	¹⁹ F { ¹ H} NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ -125.5 (s)
75		9-シクロプロピル-6-フルオロ-7-(4-ヒドロキシメチルフェニル)-9 <i>H</i> -イソチアゾロ[5,4- <i>b</i>]キノリン-3,4-ジオン	LCMS <i>m/z</i> $C_{20}H_{13}FN_2O_3S$ ([M] ⁺)に対する計算値 382; 実測値 383 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1.17 (m, 2H), 1.29 (m, 2H), 3.46 (m, 1H), 4.58 (s, 2H), 5.42 (br, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.64 (m, 2H), 8.01 (m, 2H)	¹⁹ F { ¹ H} NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ -125.5 (s)

【0273】

【表 16】

	構造	名称	MS	H-NMR	F-NMR
76		9-シクロプロピ ル-6-フルオロ -7-ピリジン- 3-イルエチニル -9 H-イソチア ゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4- ジオン	LCMS (APCI): m/z C ₂₀ H ₁₂ FN ₃ O ₂ S ([M] ⁺)に対す る計算値 377; 実測値 378 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 8.82 (s, 1H), 8.67(d, 1H, J=4.6Hz), 8.28 (m, 1H), 8.10 (d, 1H, J _{H,F} = 7.3 Hz), 8.01 (d, 1H, J _{H,F} = 9.2Hz), 3.62 (m, 1H, シクロ プロピル), 1.30 (m, 4H, シクロ プロピル)	¹⁹ F NMR (DMSO-d ₆) δ -117.4 (s, F)
77		9-シクロプロピ ル-6-フルオロ -7 (3 ピペリ ジン-1-イル- フェニル)-9 H- イソチアゾロ [5, 4-b]キノリン- 3, 4-ジオン	LCMS m/z C ₂₄ H ₂₂ FN ₃ O ₂ S ([M] ⁺)に対す る計算値 435; 実測値 436 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO-d ₆): δ 1.18 (m, 2H), 1.27 (m, 2H), 1.51-1.69 (m, 6H), 3.21 (m, 4H), 3.56 (m, 1H), 7.03 (m, 2H), 7.15 (m, 1H), 7.35 (見か け t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 6.5 Hz, 1H)	¹⁹ F { ¹ H} NMR (DMSO-d ₆): δ -125.3 (s)
78		7-(2-クロロピ リジン-3-イル) -9-シクロプロ ピル-6-フルオ ロ-9 H-イソチ アゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4- ジオン		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 8.56 (dd, J ₁ =4.7Hz, J ₂ =2.1Hz), 8.08 (dd, 1H, J ₁ =7.9 Hz, J ₂ =2.1Hz), 8.02 (m, 2H), 7.63 (m, 2H), 3.42 (m, 1H, シクロ プロピル), 1.20 (m, 4H, シク ロプロピル)	¹⁹ F NMR (DMSO-d ₆) δ -122.5 (s, 1F)

【0274】

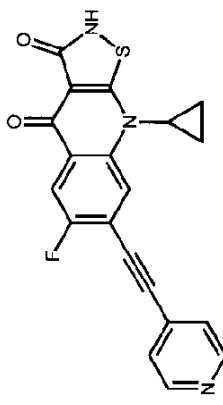
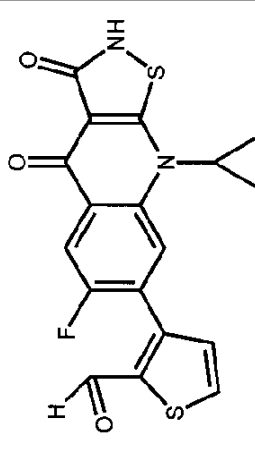
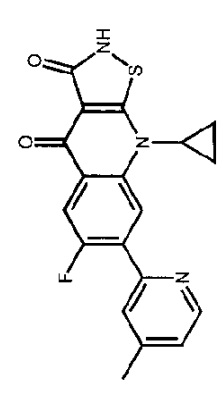
10

20

30

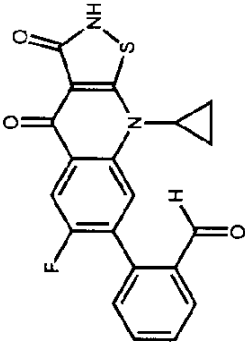
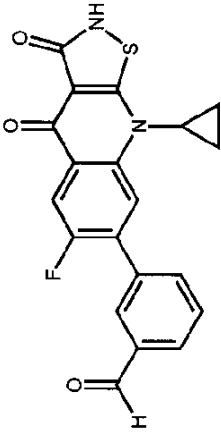
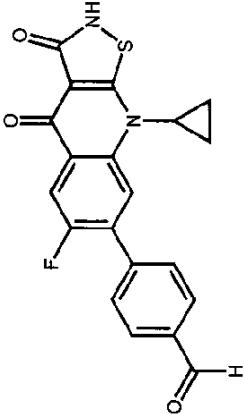
40

【表 17】

	構造	名称	MS	H-NMR	F-NMR
79		9-シクロプロピ ル-6-フルオロ -7-ピリジン- 4-イルエチニル -9 H-イソチア ゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4- ジオン	LCMS (APCI): m/z $C_{20}H_{12}FN_2O_2S$ ([M] ⁺)に對す る計算値 377; 実測値 378 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.70 (d, 2H, <i>J</i> =4.5Hz), 8.31 (d, 1H, <i>J</i> _{H,F} = 5.4Hz), 8.02 (d, 1H, <i>J</i> _{H,F} = 10.8 Hz), 7.64 (d, 2H, <i>J</i> =5.4Hz), 3.61 (m, 1H, シクロ プロピル), 1.39 (m, 4H, シク ロプロピル)	¹⁹ F NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ -117.2 (s, F)
80		3-(9-シクロプロ ピル-6-フル オロ-3, 4-ジオ キソ-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ イソチアゾロ [5, 4-b]キノリン- 7-イル)-チオフ エン-2-カルバ ルデヒド	LCMS m/z $C_{18}H_{11}FN_2O_3S_2$ ([M] ⁺)に對す る計算値 386; 実測値 387 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1.19 (m, 2H, c-Pr CH ₂), 1.28 (m, 2H, c-Pr CH ₂), 3.45 (m, 1H, c-Pr CH), 7.53 (d, <i>J</i> = 6.65 Hz, 1H, チオフェン), 8.02 (d, <i>J</i> _{H,F} = 10.28 Hz, 1H, quin.), 8.09 (d, <i>J</i> _{H,F} = 6.1 Hz, 1H, quin.), 8.27 (d, <i>J</i> = 5.99 Hz, 1H, チオフェン), 9.86 (s, 1H, アルデヒド).	¹⁹ F { ¹ H} NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ -122 (s)
81		9-シクロプロピ ル-6-フルオロ -7-(4-メチル ピリジン-2-イル) -9 H-イソチ アゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4- ジオン	LCMS m/z ([M] ⁺)に對す る計算値 367; 実測値 368 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1.17 (m, 2H, c-Pr CH ₂), 1.33 (m, 2H, c-Pr CH ₂), 3.29 (s, 3H, CH ₃), 3.50 (m, 1H, c-Pr CH), 7.3 - 7.55 (m, 3H, Ar), 8.02 (d, <i>J</i> _{H,F} = 8.85 Hz, 1H, quin.), 8.30 (d, <i>J</i> _{H,F} = 5.69 Hz, 1H, quin.).	¹⁹ F { ¹ H} NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ -116 (s)

【0275】

【表 18】

82	構造	名称	MS	H-NMR	F-NMR
		2-(9-シクロプロ ロピル-6-フル オロ-3,4-ジオ キソ-2,3,4, 9-テトラヒドロ イソチアゾロ [5, 4-b]キノリン- 7-イル)-ベンゼ ンアルデヒド	LCMS m/z $C_{20}H_{13}FN_2O_3S$ ([M] ⁺)に対す る計算値 380, 実測値 381 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- d_6): δ 1.08 (m, 2H, c-Pr CH ₂), 1.25 (m, 2H, c-Pr CH ₂), 3.43 (m, 1H, c-Pr CH), 7.64 (d, J = 7.20 Hz, 1H, Ar), 7.73 (t, J = 7.27 Hz, 1H, Ar), 7.86 (t, J = 8.11, 1H, Ar), 7.95 - 8.06 (m, 3H, Ar および ^δ quin.), 9.94 (s, 1H, アルデヒド).	¹⁹ F{ ¹ H} NMR (DMSO- d_6): δ -124.1 (s)
83		3-(9-シクロプロ ロピル-6-フル オロ-3,4-ジオ キソ-2,3,4, 9-テトラヒドロ イソチアゾロ [5, 4-b]キノリン- 7-イル)-ベンゼ ンアルデヒド	LCMS m/z $C_{20}H_{13}FN_2O_3S$ ([M] ⁺)に対す る計算値 380, 実測値 381 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- d_6): δ 1.20 (m, 2H, c-Pr CH ₂), 1.29 (m, 2H, c-Pr CH ₂), 3.48 (m, 1H, c-Pr CH), 7.80 (t, J = 7.7 Hz, 1H, Ar), 8.03 (m, 3H, Ar お よび ^δ quin.), 8.11 (d, 1H, $J_{H,F}$ = 6.45 Hz, 1H, quin.), 8.20 (s, 1H, Ar), 8.5 (s, 1H, NH), 10.12 (s, 1H, アルデヒド).	¹⁹ F{ ¹ H} NMR (DMSO- d_6): δ -125.9 (s)
84		4-(9-シクロプロ ロピル-6-フル オロ-3,4-ジオ キソ-2,3,4, 9-テトラヒドロ イソチアゾロ [5, 4-b]キノリン- 7-イル)-ベンゼ ンアルデヒド	LCMS m/z $C_{20}H_{13}FN_2O_3S$ ([M] ⁺)に対す る計算値 380, 実測値 381 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- d_6): δ 1.20 (m, 2H, c-Pr CH ₂), 1.28 (m, 2H, c-Pr CH ₂), 3.47 (m, 1H, c-Pr CH), 7.92 (d, J = 12.8 Hz, 1H, Ar), 7.96 (d, $J_{H,F}$ = 15.1 Hz, 1H, quin.), 8.1 (m, 3H, Ar および ^δ quin.), 8.5 (s, 1H, NH), 10.11 (s, 1H, アルデヒド).	¹⁹ F{ ¹ H} NMR (DMSO- d_6): δ -125.4 (s)

【表 19】

構造	名称	MS	H-NMR	F-NMR
85	9-シクロプロピル-6-フルオロ-7-(6-フルオロピリジン-3-イル)-9H-インソチアゾロ[5,4-b]キノリン-3,4-ジオン	LCMS m/z $C_{18}H_{11}F_2N_3O_2S$ ([M] ⁺)に対する計算値 371, 実測値 372 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- d_6): δ 1.28 (m, 2H, c-Pr CH ₂), 1.36 (m, 2H, c-Pr CH ₂), 3.61 (m, 1H, c-Pr CH), 7.42 (d, J = 11.31 Hz, 1H, Ar), 8.03 (d, J_{H-F} = 10.54 Hz, 1H, quin.), 8.18 (d, J_{H-F} = 6.37 Hz, 1H, quin.), 8.35 (t, J = 6.26 Hz, 1H, Ar), 8.59 (s, 1H, Ar).	¹⁹ F { ¹ H} NMR (DMSO- d_6): δ -124 (s), 69.0 (s)
86	9-シクロプロピル-6-フルオロ-7-(5-メチルピリジン-2-イル)-9H-インソチアゾロ[5,4-b]キノリン-3,4-ジオン	LCMS m/z $C_{19}H_{14}FN_3O_2S$ ([M] ⁺)に対する計算値 367, 実測値 368 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- d_6): δ 1.15 (m, 2H, c-Pr CH ₂), 1.30 (m, 2H, c-Pr CH ₂), 3.29 (s, 3H, CH ₃), 3.45 (m, 1H, c-Pr CH), 7.26 - 7.37 (m, 1H, Ar), 7.48 - 7.66 (m, 2H, Ar), 8.0 (d, J_{H-F} = 8.98 Hz, 1H, quin.), 8.27 (d, J_{H-F} = 5.78 Hz, 1H, quin.).	¹⁹ F { ¹ H} NMR (DMSO- d_6): δ -116.4 (s)
87	9-シクロプロピル-6-フルオロ-7-(6-メトキシピリジン-2-イル)-9H-インソチアゾロ[5,4-b]キノリン-3,4-ジオン	LCMS m/z $C_{19}H_{14}FN_3O_3S$ ([M] ⁺)に対する計算値 383, 実測値 384 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- d_6): δ 1.23 (m, 2H, c-Pr CH ₂), 1.31 (m, 2H, c-Pr CH ₂), 3.52 (m, 1H, c-Pr CH), 4.01 (s, 3H, OCH ₃), 6.94 (d, J = 8.29 Hz, 1H, Ar), 7.62 (d, J = 7.8 Hz, 1H, Ar), 7.88 (t, J = 7.87 Hz, 1H, Ar), 7.98 (d, J_{H-F} = 11.9 Hz, 1H, quin.), 8.82 (d, J_{H-F} = 6.54 Hz, 1H, quin.).	¹⁹ F { ¹ H} NMR (DMSO- d_6): δ -123.4 (s)

【0277】

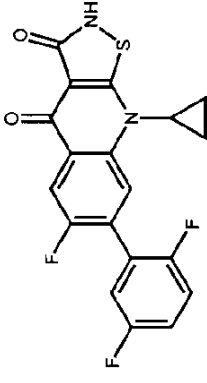
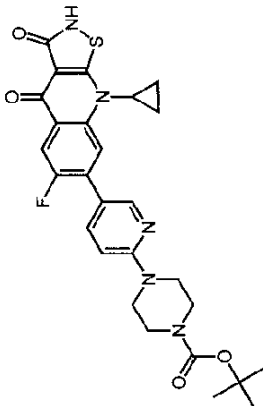
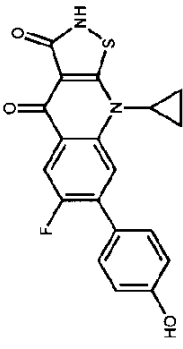
10

20

30

40

【表 20】

88	構造	名称	MS	H-NMR	F-NMR
		9-シクロプロピロ ル 7-(2, 5- ジフルオロフェニ ル)-6-フルオロ -9 H-イソチア ゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4- ジオン	LCMS <i>m/z</i> $C_{19}H_{11}F_5N_2O_2S$ ([M] ⁺)に對す る計算値 388, 実測値 389 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1.19 (m, 2H, c-Pr CH ₂), 1.28 (m, 2H, c-Pr CH ₂), 3.50 (m, 1H, c-Pr CH), 7.44 (m, 2H, Ar), 7.57 (m, 1H, Ar), 8.00 (d, <i>J</i> _{H-F} =10.36 Hz, 1H, quin.), 8.06 (d, <i>J</i> _{H-F} =6.0 Hz, 1H, quin.).	¹⁹ F { ¹ H} NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ -122.8 (s), -120.7 (s), -118.6 (s)
89		4-[5-(9-シ クロプロピロ-6 -フルオロ-3, 4 -ジオキソ-2, 3, 4, 9-テトラ ヒドロイソチアゾ ロ [5, 4-b] キ ノリン-7-イル) -ピリジン-2- イル]-ピペラジン -1-カルボン酸 tert-ブチル エステル	LCMS <i>m/z</i> $C_{27}H_{28}FN_5O_4S$ ([M] ⁺)に對す る計算値 537; 実測値 538 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1.17 (m, 2H), 1.31 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 3.45 (m, 5H), 3.60 (m, 4H), 7.00 (d, <i>J</i> =9.0 Hz, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> =11.5 Hz, 1H), 8.02 (d, <i>J</i> =6.5 Hz, 1H), 8.47 (m, 1H)	¹⁹ F { ¹ H} NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ -125.6 (s)
90		9-シクロプロピ ル-6-フルオロ -7-(4-ヒドロ キシフェニル)-9 H-イソチアゾ ロ [5, 4-b] キ ノリン-3, 4-ジ オ	LCMS <i>m/z</i> $C_{19}H_{13}FN_2O_3S$ ([M] ⁺)に對す る計算値 368; 実測値 369 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1.17 (m, 2H), 1.29 (m, 2H), 3.44 (m, 1H), 6.90 (m, 2H), 7.48 (m, 2H), 7.91 (d, <i>J</i> =11.5 Hz, 1H), 7.97 (d, <i>J</i> =7.0 Hz, 1H)	¹⁹ F { ¹ H} NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ -125.4 (s)

【0278】

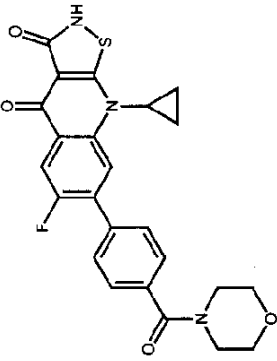
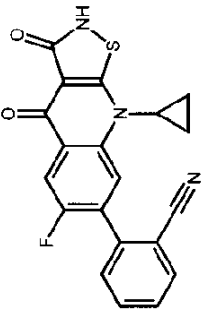
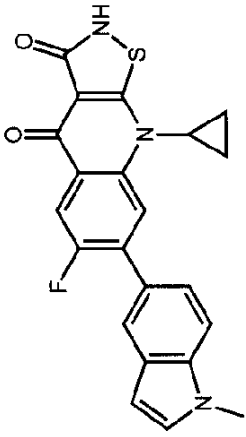
10

20

30

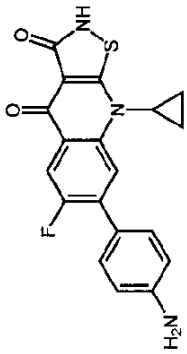
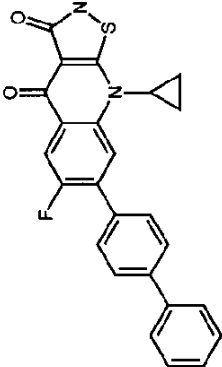
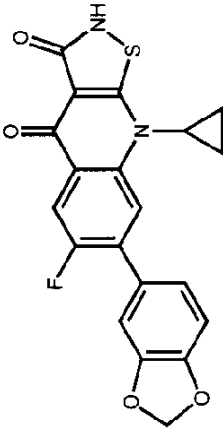
40

【表 2 1】

91	構造	名称	MS	H-NMR	F-NMR
		9-シクロプロピ ル-6-フルオロ -7-[4-(モル フォリン-4-カ ルボニル)-フェニ ル]-9H-インゾ アゾロ[5,4-b] キノリン-3,4- ジオン	LCMS <i>m/z</i> $C_{24}H_{20}FN_3O_4S$ ([M] ⁺)に対す る計算値 465; 実測値 466 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1.19 (m, 2H), 1.30 (m, 2H), 3.48 (m, 1H), 3.62 (br, 8H), 7.59 (m, 2H), 7.76 (m, 2H), 8.00 (d, <i>J</i> = 11.0 Hz, 1H), 8.08 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H)	¹⁹ F{ ¹ H} NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ -125.6 (s)
92		2-(9-シクロプロ ピル-6-フル オロ-3,4-ジオ キソ-2,3,4, 9-テトラヒドロ インゾアゾロ[5, 4-b]キノリン- 7-イル)-ベンゾ ニトリル		¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1.23 (m, 2H), 1.31 (m, 2H), 3.49 (m, 1H), 7.69-7.80 (m, 2H), 7.90 (m, 1H), 8.03-8.14 (m, 3H)	¹⁹ F{ ¹ H} NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ -123.0 (s)
93		9-シクロプロピ ル-6-フルオロ -7-(1-メチル -1H-インドル -6-イル)-9 H-インゾアゾ ロ[5,4-b]キノ リン-3,4-ジオ ン	LCMS (APCI): <i>m/z</i> $C_{22}H_{16}FN_3O_2S$ ([M] ⁺)に対す る計算値 405; 実測値 406 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.06 (d, 1H, <i>J</i> _{H,F} = 6.9 Hz), 7.96 (d, 1H, <i>J</i> _{H,F} = 10.7 Hz), 7.87 (s, 1H), 7.60 (d, 1H, <i>J</i> = 9.2 Hz), 7.46 (m, 1H), 7.42 (d, 1H, <i>J</i> = 3.1 Hz), 6.54 (d, 1H, <i>J</i> = 3.1 Hz), 3.85 (s, 3H), 3.49 (m, 1H, シクロプロピル), 1.24 (m, 4H, シクロプロピル)	¹⁹ F NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ -125.3 (s, 1F)

【0279】

【表 2 2】

94	構造	名称	MS	H-NMR	F-NMR
		7-(4-アミノ フェニル)-9-シ クロピロ-6- フルオロ-9H- イソチアゾロ [5, 4-b]キノリン- 3,4-ジオン	LCMS <i>m/z</i> $C_{16}H_{14}FN_3O_2S$ ([M] ⁺)に対す る計算値 367; 実測値 368 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1.15 (m, 2H), 1.29 (m, 2H), 3.43 (m, 1H), 5.48 (br, 2H), 6.70 (m, 2H), 7.38 (m, 2H), 7.91 (m, 2H)	¹⁹ F{ ¹ H} NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ-125.3 (s)
95		7-ビフェニル- 4-イル-9-シ クロピロ-6 -フルオロ 9H -イソチアゾロ [5, 4-b]キノ リン-3,4-ジ オン	LCMS <i>m/z</i> $C_{23}H_{17}FN_3O_2S$ ([M] ⁺)に対す る計算値 428; 実測値 429 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1.20 (m, 2H), 1.31 (m, 2H), 3.50 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.77 (m, 4H), 7.86 (m, 2H), 8.00 (d, <i>J</i> = 11.0 Hz, 1H), 8.11 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H)	¹⁹ F{ ¹ H} NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ-125.4 (s)
96		7-ベンゾ [1, 3] ジオキサゾール-5 -イル-9-シ クロピロ-6- フルオロ-9H- イソチアゾロ [5, 4-b]キノリン- 3,4-ジオン	LCMS <i>m/z</i> $C_{20}H_{13}FN_3O_4S$ ([M] ⁺)に対す る計算値 396; 実測値 397 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1.18 (m, 2H), 1.29 (m, 2H), 3.46 (m, 1H), 6.11 (s, 2H), 7.09 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.18 (見かけ <i>t</i> の d, <i>J</i> = 8.0 Hz, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.25 (見かけ <i>t</i> , <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> = 11.0 Hz, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H)	¹⁹ F{ ¹ H} NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ-125.3 (s)

【0280】

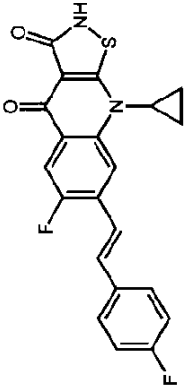
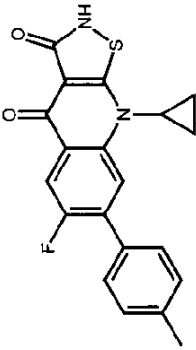
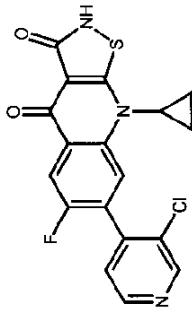
10

20

30

40

【表 2 3】

97	構造	名称	MS	H-NMR	F-NMR
		9-シクロプロピ ル 6-フルオロ -7-[2-(4- フルオロフェニル) -ビニル]-9H- イソチアゾロ[5, 4-b]キノリン- 3,4-ジオン	LCMS (APCI): m/z C ₂₁ H ₁₄ F ₂ N ₂ O ₂ S ([M] ⁺)に対す る計算値 396; 実測値 397 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 8.18 (d, 1H, J _{H,F} = 6.9 Hz), 7.85 (d, 1H, J _{H,F} = 11.1 Hz), 7.78 (m, 4H), 7.44 (d, 1H, J = 15.4 Hz), 7.25 (d, 1H, J = 15.4 Hz), 3.32 (m, 1H, シクロプロピル), 1.25 (m, 4H, シクロプロピ ル)	¹⁹ F NMR (DMSO-d ₆) δ -112.9 (s, F), -125.4 (s, 1F)
98		9-シクロプロピ ル 6-フルオロ -7-p-トリル -9H-イソチア ゾロ[5, 4-b] キノリン-3, 4- ジオン	LCMS (APCI): m/z C ₂₀ H ₁₃ FN ₂ O ₂ S ([M] ⁺)に対す る計算値 365; 実測値 366 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 8.02 (d, 1H, J _{H,F} = 6.5 Hz), 7.96 (d, 1H, J _{H,F} = 11.3 Hz), 7.58 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 7.36 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 3.47 (m, 1H, シク ロプロピル), 2.39 (s, 3H), 1.23 (m, 4H, シクロプロピル)	¹⁹ F NMR (DMSO-d ₆) δ -125.64 (s, 1F)
99		7-(3-クロロピ リジン-4-イル) -9-シクロプロ ピル-6-フルオ ロ-9H-イソチ アゾロ[5, 4-b] キノリン-3, 4- ジオン		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 8.44 (s, 1H), 8.02 (d, 1H, J _{H,F} = 6.0 Hz), 7.94 (d, 1H, J _{H,F} = 12.0 Hz), 7.84 (m, 1H), 6.78 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 3.47 (m, 1H, シクロプロピル), 1.23 (m, 4H, シクロプロピル)	¹⁹ F NMR (DMSO-d ₆) δ -125.5 (s, 1F)

【0281】

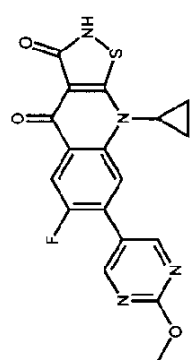
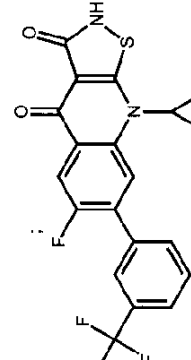
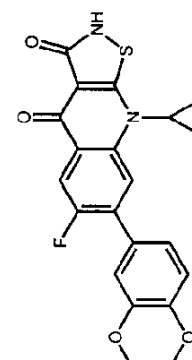
10

20

30

40

【表 2 4】

100	構造	名称	MS	H-NMR	F-NMR
		9-シクロプロピ ル 6 フルオロ -7-(2-メトキ シピリミジン-5 -イル) 9H-イ ソチアゾロ[5, 4 -b]キノリン- 3, 4 ジオン	LCMS <i>m/z</i> $C_{18}H_{13}FN_4O_3S$ ([M] ⁺)に対す る計算値 384; 実測値 385 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1.18 (m, 2H), 1.33 (m, 2H), 3.44 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 8.01 (d, <i>J</i> = 10.5 Hz, 1H), 8.15 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H), 8.96 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H)	¹⁹ F{ ¹ H} NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ -125.7 (s)
101		9-シクロプロピ ル-6-フルオロ -7-(3-トリフ ルオロメチルフエ ニル)-9H-イソ チアゾロ[5, 4- b]キノリン-3, 4-ジオン	LCMS <i>m/z</i> $C_{20}H_{12}F_4N_4O_3R$ S ([M] ⁺)に対す る計算値 420, 実測値 421 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1.10 (m, 2H, c-Pr CH ₂), 1.30 (m, 2H, c-Pr CH ₂), 3.50 (m, 1H, c-Pr CH), 7.79 - 7.9 (m, 2H, Ar), 8.0 - 8.04 (m, 3H, Ar), 8.11 (d, <i>J</i> _{H,F} = 6.61 Hz, 1H, quin.), 8.51 (s, 1H, NH).	¹⁹ F{ ¹ H} NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ -61.5 (s), 126.2 (s)
102		9-シクロプロピ ル-7-(2, 3- ジヒドロベンゾ [1, 4]ジオキシ ン-6-イル)-6H -フルオロ-9H -イソチアゾロ [5, 4-b]キノ リン-3, 4-ジオ ン	LCMS <i>m/z</i> $C_{21}H_{15}FN_4O_4S$ ([M] ⁺)に対す る計算値 410, 実測値 411 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1.17 (m, 2H, c-Pr CH ₂), 1.28 (m, 2H, c-Pr CH ₂), 3.45 (m, 1H, c-Pr CH), 4.31 (s, 4H, CH ₂), 7.02 (d, <i>J</i> = 8.34 Hz, 1H, Ar), 7.16 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 1H, Ar), 7.93 (d, <i>J</i> _{H,F} = 11.1 Hz, 1H, quin.), 8.0 (d, <i>J</i> _{H,F} = 6.1 Hz, 1H, quin.), 8.51 (s, 1H, Ar).	¹⁹ F{ ¹ H} NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ -125.4 (s)

【0 2 8 2】

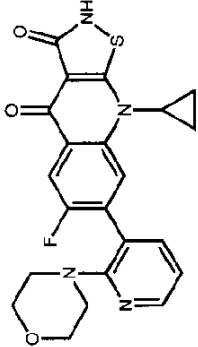
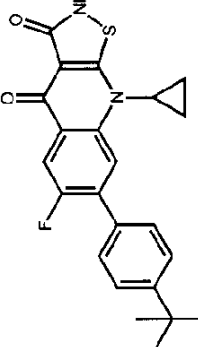
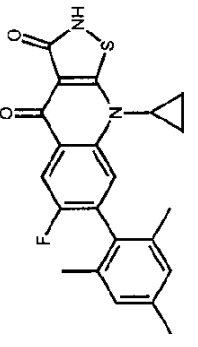
10

20

30

40

【表 2 5】

103	構造	名称	MS	H-NMR	F-NMR
		9-シクロプロピ ル-6-フルオロ -7-(2-モルブ オリン-4-イル ピリジン-3-イ ル)-9H-インゾ アゾロ[5,4-b] キノリン-3,4- ジオン	LCMS m/z $C_{22}H_{19}FN_4O_3S$ ([M] ⁺)に対す る計算値 438, 実測値 439 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- d_6): δ 1.19 (m, 2H, c-Pr CH ₂), 1.28 (m, 2H, c-Pr CH ₂), 3.01 (m, 4H, CH ₂), 3.45 (m, 5H, c-Pr CH および CH ₂), 7.08 (dd, J = 4.84 および 2.6 Hz, 1H, Ar), 7.70 (d, J = 5.9 Hz, 1H, Ar), 7.98 (d, $J_{H,F}$ = 10.25 Hz, 1H, quin.), 8.11 (d, $J_{H,F}$ = 6.07 Hz, 1H, quin.), 8.33 (d, J = 6.55 Hz, 1H, NCH).	¹⁹ F{ ¹ H} NMR (DMSO- d_6): δ -121.7 (s)
104		7-(4-tert -ブチルフェニル) -9-シクロプロ ピル-6-フルオ ロ-9H-インゾ アゾロ[5,4-b] キノリン-3,4- ジオン	LCMS (APCI): m/z $C_{23}H_{21}FN_2O_2S$ ([M] ⁺)に対す る計算値 409; 実測値 410 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- d_6) δ 8.05 (d, 1H, $J_{H,F}$ = 7.2 Hz), 7.97 (d, 1H, $J_{H,F}$ = 10.3 Hz), 7.25 (m, 2H), 6.75 (m, 2H), 4.13 (m, 1H, シクロプロピル), 1.32 (s, 9H), 1.19 (m, 4H, シクロプロ ピル)	¹⁹ F NMR (DMSO- d_6) δ -125.71 (s, 1F)
105		9-シクロプロピ ル-6-フルオロ -7-(2,4,6- トリメチルフェ ニル)-9H-イン チアゾロ[5,4- b]キノリン-3, 4-ジオン	LCMS (APCI): m/z $C_{22}H_{19}FN_2O_2S$ ([M] ⁺)に対す る計算値 395; 実測値 396 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- d_6) δ 7.91 (d, 1H, $J_{H,F}$ = 11.1 Hz), 7.69 (d, 1H, $J_{H,F}$ = 6.2 Hz), 7.00 (s, 2H), 3.47 (m, 1H, シクロ プロピル), 2.39 (s, 6H), 1.99 (s, 3H), 1.15 (m, 4H, シクロ プロピル)	¹⁹ F NMR (DMSO- d_6) δ -122.6 (s, 1F)

【0283】

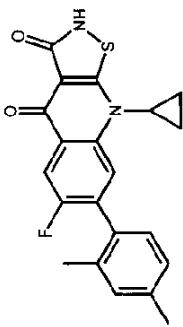
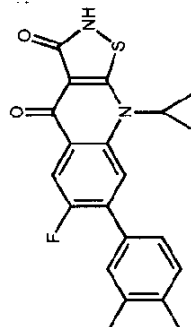
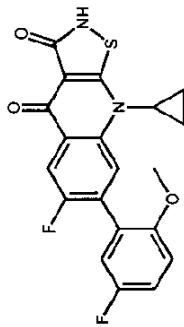
10

20

30

40

【表 2 6】

	構造	名称	MS	H-NMR	F-NMR
106		9-シクロプロピ ル-7-(2,4- ジメチルフェニル) -6-フルオロ- 9H-イソチアゾ ロ[5,4-b]キノ リン-3,4-ジ オン	LCMS (APCI): <i>m/z</i> $C_{21}H_{17}FN_2O_2S$ ([M] ⁺)に對す る計算値 380; 実測値 381 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.95 (d, 1H, <i>J</i> _{H,F} = 9.8 Hz), 7.83 (d, 1H, <i>J</i> _{H,F} = 6.3 Hz), 7.19 (m, 3H), 3.42 (m, 1H, シクロプロ ピル), 2.34 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.20 (m, 4H, シクロプロ ピル)	¹⁹ F NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ -125.39 (s, 1F), -73.86 (s, 3F, TFA)
107		9-シクロプロピ ル-7-(3,4- ジメチルフェニル) -6-フルオロ- 9H-イソチアゾ ロ[5,4-b]キノ リン-3,4-ジ オン	LCMS (APCI): <i>m/z</i> $C_{21}H_{17}FN_2O_2S$ ([M] ⁺)に對す る計算値 380; 実測値 381 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.00 (d, 1H, <i>J</i> _{H,F} = 6.6 Hz), 7.95 (d, 1H, <i>J</i> _{H,F} = 11.2 Hz), 7.37 (m, 3H), 3.47 (m, 1H, シクロプロ ピル), 2.31 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.23 (m, 4H, シクロプロ ピル)	¹⁹ F NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ -125.69 (s, 1F), -73.53 (s, 3F, TFA)
108		9-シクロプロピ ル-6-フルオロ -7-(5-フルオ ロ-2-メトキシ フェニル)-9H- イソチアゾロ[5, 4-b]キノリン- 3,4-ジオン	LCMS (APCI): <i>m/z</i> $C_{20}H_{14}F_2N_2O_3S$ ([M] ⁺)に對す る計算値 400; 実測値 401 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.98 (d, 1H, <i>J</i> _{H,F} = 6.0 Hz), 7.93 (d, 1H, <i>J</i> _{H,F} = 9.6 Hz), 7.32 (m, 2H), 7.21 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.41 (m, 1H, シクロプロ ピル), 1.21 (m, 4H, シクロプロ ピル)	¹⁹ F NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ -122.00 (s, 1F), -124.26 (s, 1F)

【0284】

10

20

30

40

【表 27】

	構造	名称	MS	H-NMR	F-NMR
109		9-シクロプロピ ル-7-(3, 4- ジフルオロフェニ ル)-6-フルオロ -9H-イソチア ゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4- ジオン	LCMS <i>m/z</i> $C_{16}H_{11}F_3N_2O_2S$ ([M] ⁺)に対する 計算値 388; 実測値 389 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1.18 (m, 2H), 1.30 (m, 2H), 3.46 (m, 1H), 7.52-7.68 (m, 2H), 7.81 (m, 1H), 7.98 (d, <i>J</i> = 11.0 Hz, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H)	¹⁹ F{ ¹ H} NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ -138.8 (d, <i>J</i> = 22.5 Hz, 1F), -138.3 (d, <i>J</i> = 22.5 Hz, 1F), -125.7 (s, 1F)
110		9-シクロプロピ ル-7-(3, 5- ジフルオロフェニ ル)-6-フルオロ -9H-イソチア ゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4- ジオン	LCMS <i>m/z</i> $C_{16}H_{11}F_3N_2O_2S$ ([M] ⁺)に対する 計算値 388; 実測値 389 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1.18 (m, 2H), 1.31 (m, 2H), 3.46 (m, 1H), 7.37-7.49 (m, 3H), 7.99 (d, <i>J</i> = 11.0 Hz, 1H), 8.09 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H)	¹⁹ F{ ¹ H} NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ -125.4 (s, 1F), -109.7 (s, 2F)
111		9-シクロプロピ ル-6-フルオロ -7-(4-ヒドロ キシ-3, 5-ジメ チルフェニル)-9 H-イソチアゾ ロ [5, 4-b] キ ノリン-3, 4-ジ オン	LCMS <i>m/z</i> $C_{21}H_{17}FN_2O_3S$ ([M] ⁺)に対する 計算値 396; 実測値 397 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1.16 (m, 2H), 1.29 (m, 2H), 2.24 (s, 6H), 3.46 (m, 1H), 7.23 (m, 2H), 7.91 (d, <i>J</i> = 11.5 Hz, 1H), 7.95 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H)	¹⁹ F{ ¹ H} NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ -125.1 (s)

【0285】

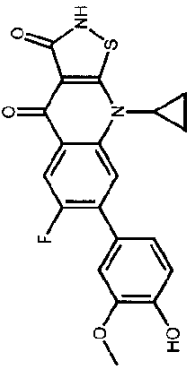
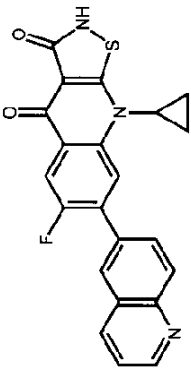
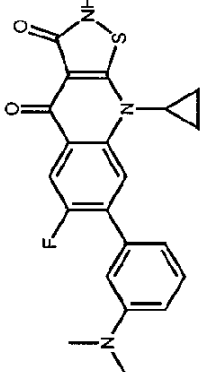
10

20

30

40

【表 28】

	構造	名称	MS	H-NMR	F-NMR
112		9-シクロプロピ ル-6-フルオロ -7-(4-ヒドロ キシ-3-メトキ シフェニル)-9H -イソチアゾロ [5,4-b]キノ リン-3,4-ジオ ン	LCMS m/z $C_{20}H_{15}FN_2O_4S$ ([M] ⁺)に対す る計算値 398; 実測値 399 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- d_6): δ 1.17 (m, 2H), 1.30 (m, 2H), 3.45 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 6.74 (m, 1H), 7.07 (m, 1H), 7.11 (m, 1H), 7.88 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 6.5 Hz, 1H)	¹⁹ F{ ¹ H} NMR (DMSO- d_6): δ -124.9 (s)
113		9-シクロプロピ ル-6-フルオロ -7-キノリン- 6-イル-9H- イソチアゾロ [5, 4-b]キノリン- 3,4-ジオン	LCMS m/z $C_{22}H_{14}FN_3O_2S$ ([M] ⁺)に対す る計算値 403; 実測値 404 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- d_6): δ 1.22 (m, 2H), 1.32 (m, 2H), 3.49 (m, 1H), 7.57 (m, 1H), 8.00 (m, 2H), 8.13 (m, 2H), 8.28 (m, 1H), 8.46 (m, 1H), 8.93 (m, 1H)	¹⁹ F{ ¹ H} NMR (DMSO- d_6): δ -125.4 (s)
114		9-シクロプロピ ル-7-(3-ジメ チルアミノフェニ ル)-6-フルオロ -9H-イソチア ゾロ [5,4-b] キノリン-3,4- ジオン	LCMS m/z $C_{21}H_{18}FN_3O_2S$ ([M] ⁺)に対す る計算値 395; 実測値 396 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- d_6): δ 1.19 (m, 2H), 1.29 (m, 2H), 2.96 (s, 6H), 3.48 (m, 1H), 6.84 (m, 1H), 6.93 (m, 2H), 7.34 (見か け 1, J = 8.5 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 7.0 Hz, 1H)	¹⁹ F{ ¹ H} NMR (DMSO- d_6): δ -124.9 (s)

【0286】

10

20

30

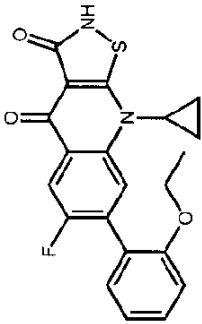
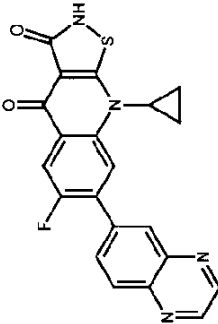
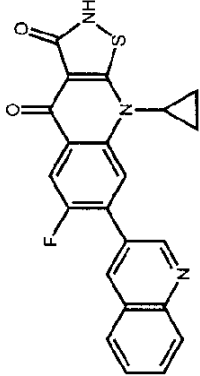
40

【表 29】

115	構造	名称	MS	H-NMR	F-NMR
		7-(3-アミノ-4-フルオロフェニル)-9-シクロプロピル-6-フプロピル-6-フルオロ-9H-イソチアゾロ[5,4-b]キノリン-3,4-ジオン	LCMS m/z $C_{19}H_{13}F_2N_3O_2S$ ([M] ⁺)に対する計算値 385; 実測値 386 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1.17 (m, 2H), 1.29 (m, 2H), 3.45 (m, 1H), 5.36 (m, 2H), 6.78 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 7.14 (dd, <i>J</i> = 11.5 Hz, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> = 11.0 Hz, 1H), 7.97 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H)	¹⁹ F { ¹ H} NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ -135.3 (s, 1F), -125.1 (s, 1F)
116		9-シクロプロピル-6-フルオロ-7-(4-トリフルオロメチルフェニル)-9H-イソチアゾロ[5,4-b]キノリン-3,4-ジオン	LCMS (APCI) m/z $C_{20}H_{13}F_4N_3O_2S$ ([M] ⁺)に対する計算値 419; 実測値 420 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8.11 (d, 1H, <i>J</i> _{H,F} = 6.9 Hz), 8.01 (d, 1H, <i>J</i> _{H,F} = 10.9 Hz), 7.92 (s, 4H), 3.48 (m, 1H, シクロプロピル), 2.39 (s, 3H), 1.25 (m, 4H, シクロプロピル)	¹⁹ F NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ -61.55 (s, 3F), -125.75 (s, 1F)
117		9-シクロプロピル-6-フルオロ-7-(4-モルフォリン-4-イルメチルフェニル)-9H-イソチアゾロ[5,4-b]キノリン-3,4-ジオン	LCMS m/z $C_{24}H_{22}FN_3O_3S$ ([M] ⁺)に対する計算値 451; 実測値 452 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1.26 (m, 2H, c-Pr CH ₂), 1.34 (m, 2H, c-Pr CH ₂), 3.02 (t, <i>J</i> = 4.7 Hz, 4H, CH ₂), 3.5 (m, 3H, c-Pr CH および NCH ₂), 3.75 (t, <i>J</i> = 4.83 Hz, 4H, CH ₂), 7.50 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H, Ar), 7.65 (d, <i>J</i> = 6.67 Hz, 2H, Ar), 8.00 (d, <i>J</i> _{H,F} = 10.55 Hz, 1H, quin.), 8.13 (m, 1H, quin.)	¹⁹ F { ¹ H} NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ -125.1 (s)

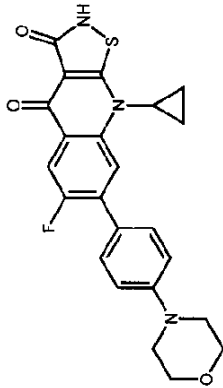
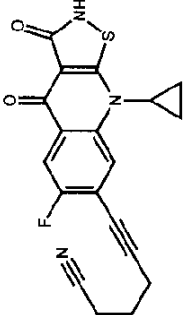
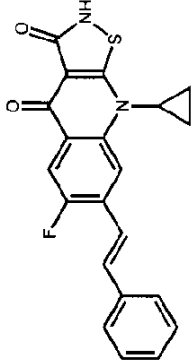
【0287】

【表 3 0】

	構造	名称	MS	H-NMR	F-NMR
118		9-シクロプロピ ル-7-(2-エト キシフェニル)-6 -フルオロ-9H -イソチアゾロ [5,4-b]キノ リン-3,4-ジオ ン	LCMS (APCI): m/z C ₂₁ H ₁₇ FN ₂ O ₃ S ([M] ⁺)に対す る計算値 396; 実測値 397 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 7.94 (d, 1H, J _{H,F} = 6.6Hz), 7.91 (d, 1H, J _{H,F} = 9.8Hz), 7.41 (m, 2H), 7.16 (d, 1H, J = 9.8Hz), 7.08 (t, 1H, 7.4Hz), 4.08 (q, 2H, 7.0Hz), 3.40 (m, 1H, シタ ロプロピル), 1.21 (m, 7H, シ クロプロピル)	¹⁹ F NMR (DMSO-d ₆) δ -121.5 (s, 1F)
119		9-シクロプロピ ル-6-フルオロ -7-キノキサリ ン-6-イル-9 H-イソチアゾロ [5,4-b]キノ リン-3,4-ジオ ン	LCMS m/z C ₂₁ H ₁₃ FN ₄ O ₂ S ([M] ⁺)に対す る計算値 404; 実測値 405 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO-d ₆): δ 1.22 (m, 2H), 1.31 (m, 2H), 3.52 (m, 1H), 8.05 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 8.16-8.30 (m, 3H), 8.42 (m, 1H), 9.04 (m, 2H)	¹⁹ F{ ¹ H} NMR (DMSO-d ₆): δ -125.5 (s)
120		9-シクロプロピ ル-6-フルオロ -7-キノリン- 3-イル-9H- イソチアゾロ [5, 4-b]キノリン- 3,4-ジオン	LCMS m/z C ₂₂ H ₁₄ FN ₃ O ₂ S ([M] ⁺)に対す る計算値 403; 実測値 404 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO-d ₆): δ 1.22 (m, 2H), 1.34 (m, 2H), 3.50 (m, 1H), 7.71 (ddd, J = 8.5 Hz, J = 7.0 Hz, J = 1.5 Hz, J = 1H), 7.86 (ddd, J = 8.5 Hz, J = 7.0 Hz, J = 1.5 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 8.12 (m, 2H), 8.25 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 8.72 (m, 1H), 9.20 (見かけ t, J = 2.0 Hz, 1H)	¹⁹ F{ ¹ H} NMR (DMSO-d ₆): δ -125.6 (s)

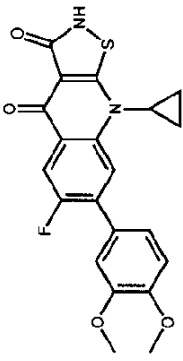
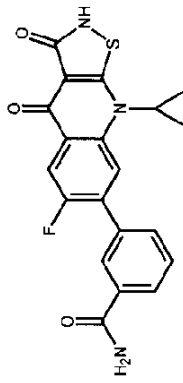
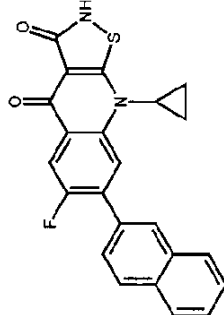
【 0 2 8 8 】

【表 3 1】

	構造	名称	MS	H-NMR	F-NMR
121		9-シクロプロピ ル 6-フルオロ -7-(4-モルフ オリン-4-イル フェニル) 9H- イソチアゾロ [5, 4-b]キノリン- 3,4-ジオン	LCMS m/z $C_{23}H_{20}FN_3O_3S$ ([M] ⁺)に対す る計算値 437; 実測値 438 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- d_6): δ 1.19 (m, 2H), 1.29 (m, 2H), 3.21 (m, 4H), 3.48 (m, 1H), 3.76 (m, 4H), 7.10 (m, 2H), 7.58 (m, 2H), 7.94 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 7.0 Hz, 1H)	¹⁹ F{ ¹ H} NMR (DMSO- d_6): δ -125.2 (s)
122		6-(9-シクロプロ ピル-6-フル オロ-3,4-ジオ キノ-2,3,4, 9-テトラヒドロ イソチアゾロ [5, 4-b]キノリン- 7-イル)-ヘキシ -5-インニトリ ル	LCMS (APCI): m/z $C_{19}H_{14}FN_3O_2S$ ([M] ⁺)に対す る計算値 367; 実測値 368 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- d_6) δ 8.11 (d, 1H, $J_{H,F}$ = 5.3 Hz), 7.92 (d, 1H, $J_{H,F}$ = 10.3 Hz), 3.57 (m, 1H, シクロプロピル), 2.68 (m, 4H), 1.91 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 1.35 (m, 4H, シクロプロ ピル)	¹⁹ F NMR (DMSO- d_6) δ -118.28 (s, 1F)
123		9-シクロプロピ ル-6-フルオロ -7-スチリル- 9H-イソチアゾ ロ [5,4-b]キノ リン-3,4-ジオ ン	LCMS (APCI): m/z $C_{21}H_{15}FN_2O_2S$ ([M] ⁺)に対す る計算値 378; 実測値 379 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- d_6) δ 8.26 (d, 1H, $J_{H,F}$ = 6.4 Hz), 7.88 (d, 1H, $J_{H,F}$ = 11.6 Hz), 7.72 (d, 2H, J = 7.1 Hz), 7.43 (m, 5H), 3.45 (m, 1H, シクロプロピ ル), 1.28 (m, 4H, シクロプロ ピル)	¹⁹ F NMR (DMSO- d_6) δ -118.28 (s, 1F)

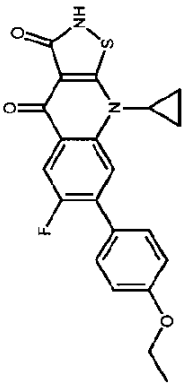
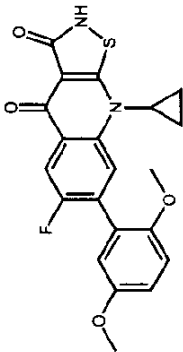
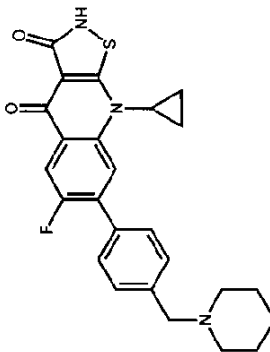
【 0 2 8 9 】

【表 3 2】

124	構造	名称	MS	H-NMR	F-NMR
		9-シクロプロピロ ル 7-(3, 4 ジメトキシフェニ ル)-6-フルオロ 9H-イソチア ゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4- ジオン	LCMS <i>m/z</i> $C_{23}H_{17}FN_2O_4S$ ([M] ⁺)に對す る計算値 412; 実測値 413 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1.18 (m, 2H), 1.30 (m, 2H), 3.46 (m, 1H), 3.83 (s, 6H), 7.12 (m, 1H), 7.23 (m, 2H), 7.94 (d, <i>J</i> = 11.0 Hz, 1H), 8.03 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H)	¹⁹ F{ ¹ H} NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ -125.3 (s)
125		3-(9-シクロプロ ピロ-6-フル オロ-3, 4-ジオ キノ-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ イソチアゾロ [5, 4-b]キノリン- 7-イル)ベンズア ミド	LCMS <i>m/z</i> $C_{20}H_{14}FN_3O_3S$ ([M] ⁺)に對す る計算値 395; 実測値 396 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1.18 (m, 2H), 1.29 (m, 2H), 3.47 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.99 (m, 2H), 8.07 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 8.14 (m, 2H)	¹⁹ F{ ¹ H} NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ -125.7 (s)
126		9-シクロプロピロ ル-6-フルオロ -7-ナフタレン -2-イル-9H -イソチアゾロ [5, 4-b]キノ リン-3, 4-ジオ ン	LCMS <i>m/z</i> $C_{23}H_{15}FN_2O_3S$ ([M] ⁺)に對す る計算値 402; 実測値 403 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1.21 (m, 2H), 1.32 (m, 2H), 3.49 (m, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.81 (m, 1H), 7.98-8.12 (m, 4H), 8.17 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 8.25 (m, 1H)	¹⁹ F{ ¹ H} NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ -125.3 (s)

【0290】

【表 3 3】

127	構造	名称	MS	H-NMR	F-NMR
		9-シクロプロピル-7-(4-エトキシフェニル)-6-フルオロ-9H-イソチアゾロ[5,4-b]キノリン-3,4-ジオニン	LCMS <i>m/z</i> C ₂₁ H ₁₇ FN ₂ O ₃ S ([M] ⁺)に対する計算値 396; 実測値 397 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1.15 (m, 2H), 1.28 (m, 2H), 1.36 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H), 3.43 (m, 1H), 4.10 (q, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 7.08 (m, 2H), 7.60 (m, 2H), 7.93 (d, <i>J</i> = 11.5 Hz, 1H), 7.97 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H)	¹⁹ F{ ¹ H} NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ -125.6 (s)
128		9-シクロプロピル-7-(2,5-ジメトキシフェニル)-6-フルオロ-9H-イソチアゾロ[5,4-b]キノリン-3,4-ジオニン		¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ 7.96 (d, 1H, <i>J</i> _{H,F} = 5.9 Hz), 7.92 (d, 1H, <i>J</i> _{H,F} = 10.5 Hz), 7.13 (d, 1H, <i>J</i> = 9.2 Hz), 7.06 (d, 1H, <i>J</i> = 3.3 Hz), 7.03 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.47 (m, 1H, シクロプロピル), 1.18 (m, 4H, シクロプロピル)	¹⁹ F NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ -121.7 (s, 1F)
129		9-シクロプロピル-6-フルオロ-7-(4-ピペリジン-1-イルメチルフェニル)-9H-イソチアゾロ[5,4-b]キノリン-3,4-ジオニン	LCMS <i>m/z</i> C ₂₅ H ₂₄ FN ₃ O ₂ S ([M] ⁺)に対する計算値 449, 実測値 450 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1.25 (m, 2H, c-Pr CH ₂), 1.34 (m, 2H, c-Pr CH ₂), 1.40 (m, 2H, CH ₂), 1.51 - 1.65 (m, 4H, CH ₂), 2.41 (m, 2H, NCH ₂), 2.96 (t, <i>J</i> = 5.56 Hz, 2H, NCH ₂), 3.56 (s, 2H, NCH ₂), 3.61 (m, 1H, c-Pr CH), 7.50 (d, <i>J</i> = 8.1, 2H, Ar), 7.65 (d, <i>J</i> = 7.94, 2H, Ar), 8.00 (d, <i>J</i> _{H,F} = 10.76 Hz, 1H, quin.), 8.1 (m, 1H, quin.)	¹⁹ F{ ¹ H} NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ -124.8 (s)

【0291】

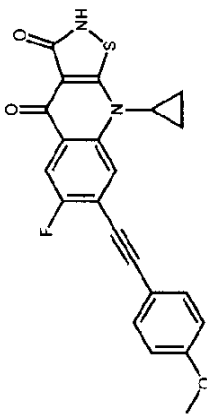
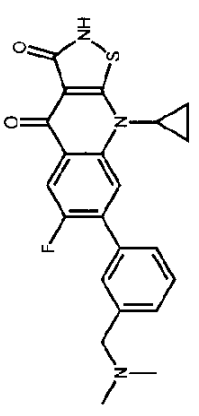
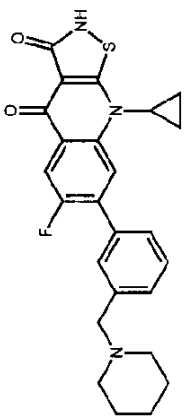
10

20

30

40

【表 3 4】

130	構造	名称	MS	H-NMR	F-NMR
		9-シクロプロピ ル-6-フルオロ -7-(4-メトキ シフェニルエチ ン)-9H-イソチ アゾロ[5,4-b] キノリン-3,4- ジオン	LCMS (APCI): m/z $C_{22}H_{15}FN_3O_3S$ ([M] ⁺)に對す る計算値 407; 実測値 408 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8.20 (d, 1H, $J_{H,F}$ = 5.6 Hz), 7.97 (d, 1H, $J_{H,F}$ = 9.6 Hz), 7.60 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.04 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 3.82 (s, 3H), 3.61 (m, 1H, シクロプロピル), 1.30 (m, 4H, シクロプロピ ル)	¹⁹ F NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ -117.75 (s, 1F)
131		9-シクロプロピ ル-7-(3-ジメ チルアミノメチ ルフェニル)-6- フルオロ-9H-イ ソチアゾロ[5,4 -b]キノリン- 3,4-ジオン	LCMS m/z $C_{22}H_{20}FN_3O_3S$ ([M] ⁺)に對す る計算値 409, 実測値 410 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1.25 (m, 2H, c-Pr CH ₂), 1.33 (m, 2H, c-Pr CH ₂), 2.20 (s, 6H, CH ₃), 2.87 (s, 1H, NCH ₂), 3.52 (s, 1H, NCH ₂), 3.60 (m, 1H, c-Pr CH), 7.4 - 7.62 (m, 4H, Ar), 8.00 (d, $J_{H,F}$ = 11.03 Hz, 1H, quin.), 8.08 (d, $J_{H,F}$ = 6.42 Hz, 1H, quin.).	¹⁹ F{ ¹ H} NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ -124.2 (s)
132		9-シクロプロピ ル-6-フルオロ -7-(3-ピペリ ジン-1-イルメ チルフェニル)- 9H-イソチアゾ ロ[5,4-b]キノ リン-3,4-ジオ ン	LCMS m/z $C_{25}H_{24}FN_3O_3S$ ([M] ⁺)に對す る計算値 450, 実測値 451 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1.19 (m, 2H, c-Pr CH ₂), 1.28 (m, 2H, c-Pr CH ₂), 1.35 - 1.55 (m, 4H, CH ₂), 2.36 (m, 2H, CH ₂), 3.3 (m, 4H, NCH ₂), 3.50 (m, 3H, c-Pr CH および NCH ₂), 7.4 - 7.62 (m, 4H, Ar), 7.98 (d, $J_{H,F}$ = 10.82 Hz, 1H, quin.), 8.05 (d, $J_{H,F}$ = 6.48 Hz, 1H, quin.).	¹⁹ F{ ¹ H} NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ -125.5 (s)

【0292】

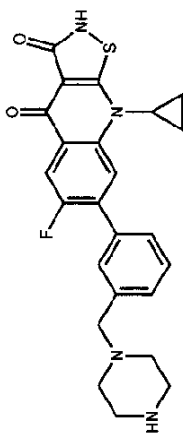
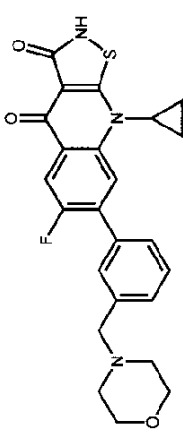
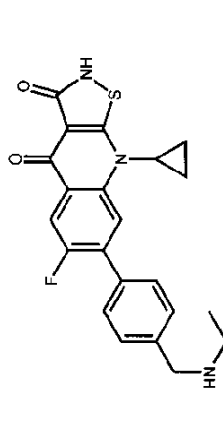
10

20

30

40

【表 3 5】

133	構造	名称	MS	H-NMR	F-NMR
		9-シクロプロピ ル-6-フルオロ -7-(3-ピペラ ジン-1-イルメ チルフェニル)-9 H-イソチアゾロ [5,4-b]キノ リン-3,4-ジオ ン	LCMS <i>m/z</i> C ₂₄ H ₂₃ FN ₄ O ₂ S ([M] ⁺)に対す る計算値 450, 実測値 451 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1.20 (m, 2H, c-Pr CH ₂), 1.28 (m, 2H, c-Pr CH ₂), 2.32 (m, 4H, NCH ₂), 2.68 (m, 4H, NCH ₂), 3.48 (m, 1H, c-Pr CH), 3.53, (s, 2H, NCH ₂), 7.41 (d, <i>J</i> = 7.24, 1H, Ar), 7.50 (t, <i>J</i> = 7.44, 1H, Ar), 7.55 - 7.60 (m, 2H, Ar), 7.97 (d, <i>J</i> _{H-F} = 10.97 Hz, 1H, quin.), 8.04 (d, <i>J</i> _{H-F} = 6.45 Hz, 1H, quin.).	¹⁹ F{ ¹ H} NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ -125.6 (s)
134		9-シクロプロピ ル-6-フルオロ -7-(3-モルフ オリン-4-イル メチルフェニル)- 9H-イソチアゾ ロ[5,4-b]キノ リン-3,4-ジ オン	LCMS <i>m/z</i> C ₂₄ H ₂₂ FN ₃ O ₃ S ([M] ⁺)に対す る計算値 451, 実測値 452 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1.21 (m, 2H, c-Pr CH ₂), 1.30 (m, 2H, c-Pr CH ₂), 2.40 (m, 2H, NCH ₂), 3.49 - 3.59 (m, 8H, モルフォリン), 7.45 - 7.62 (m, 4H, Ar), 7.98 (d, <i>J</i> _{H-F} = 10.91 Hz, 1H, quin.), 8.36 (d, <i>J</i> _{H-F} = 15.71 Hz, 1H, quin.).	¹⁹ F{ ¹ H} NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ -125 (s)
135		9-シクロプロピ ル-7-(4-エチ ルアミノメチル フェニル)-6-フル オロ-9H-イソ チアゾロ[5,4- b]キノリン-3, 4-ジオン	LCMS <i>m/z</i> C ₂₂ H ₂₀ FN ₃ O ₂ S ([M] ⁺)に対す る計算値 409, 実測値 410 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1.2 (m, 5H, c-Pr CH ₂ および CH ₃), 1.34 (m, 2H, c-Pr CH ₂), 2.78 (m, 2H, NCH ₂), 3.6 (m, 1H, c-Pr CH), 4.09 (s, 2H, NH ₂), 7.73 (m, 4H, Ar), 7.99 (d, <i>J</i> _{H-F} = 10.71 Hz, 1H, quin.), 8.09 (d, <i>J</i> _{H-F} = 6.37 Hz, 1H, quin.).	¹⁹ F{ ¹ H} NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ -124.4 (s)

【0293】

【表 3 6】

136	構造	名称	MS	H-NMR	F-NMR
		9-シクロプロピロピ ル-7-(4-ジメ チルアミノメチル フェニル)-6-フ ルオロ-9H-イ ソチアゾロ[5,4- b]キノリン- 3,4-ジオン	LCMS <i>m/z</i> C ₂₂ H ₂₀ FN ₃ O ₂ S ([M] ⁺)に対す る計算値 409, 実測値 410 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1.26 (m, 2H, c-Pr CH ₂), 1.35 (m, 2H, c-Pr CH ₂), 2.31 (m, 2H, NCH ₂), 3.33 (s, 6H, NCH ₃) 3.63 (m, 1H, c-Pr CH), 7.51 (d, <i>J</i> = 8.18 Hz, 1H, Ar), 7.56 (d, <i>J</i> = 7.95 Hz, 1H, Ar), 7.67 (dd, <i>J</i> = 9.458 Hz, 2H, Ar), 7.99 (d, <i>J</i> _{H,F} = 12.56 Hz, 1H, quin.), 8.11 (d, <i>J</i> _{H,F} = 11.2 Hz, 1H, quin.).	¹⁹ F{ ¹ H} NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ -123.5 (s)
137		9-シクロプロピロ ル-6-フルオロ -7-(4-ピペラ ジン-1-イルメ チルフェニル)-9 H-イソチアゾ ロ[5,4-b]キノ リン-3,4-ジオ ン	LCMS <i>m/z</i> C ₂₄ H ₂₃ FN ₄ O ₂ S ([M] ⁺)に対す る計算値 450, 実測値 451 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1.21 (m, 2H, c-Pr CH ₂), 1.32 (m, 2H, c-Pr CH ₂), 2.43 (m, 2H, NCH ₂), 2.82 (m, 8H, NCH ₂) 3.54 (m, 1H, c-Pr CH), 7.48 (d, <i>J</i> = 7.92 Hz, 2H, Ar), 7.66 (d, <i>J</i> = 8.58 Hz, 2H, Ar), 7.98 (d, <i>J</i> _{H,F} = 10.91 Hz, 1H, quin.), 8.07 (d, <i>J</i> _{H,F} = 6.72 Hz, 1H, quin.), 8.37 (s, 1H, NH).	¹⁹ F{ ¹ H} NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ -125 (s)
138		9-シクロプロピロ ル-7-(3-エチ ルアミノメチル フェニル)-6-フ ルオロ-9H-イ ソチアゾロ[5,4- b]キノリン-3, 4-ジオン	LCMS <i>m/z</i> C ₂₂ H ₂₀ FN ₃ O ₂ S ([M] ⁺)に対す る計算値 409, 実測値 410 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1.11 - 1.3 (m, 7H, c-Pr CH ₂ および CH ₃), 3.29 (m, 4H, NCH ₂), 3.48 (m, 1H, c-Pr CH), 7.44 - 7.62 (m, 4H, Ar), 7.97 (d, <i>J</i> _{H,F} = 11.01 Hz, 1H, quin.), 8.03 (d, <i>J</i> _{H,F} = 5.82 Hz, 1H, quin.).	¹⁹ F{ ¹ H} NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ -125.5 (s)

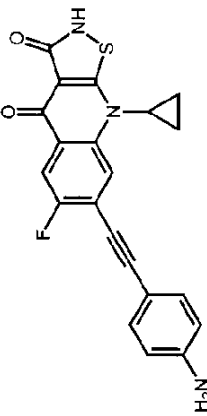
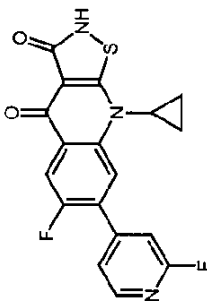
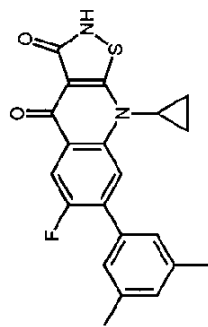
10

20

30

40

【表 3 7】

	構造	名称	MS	H-NMR	F-NMR
139		7-(4-アミノフェニルエチニル)-9-シクロプロピル-6-フルオロ-9H-イソキノリン-3,4-ジオン	LCMS (APCI): m/z $C_{21}H_{14}FN_3O_2S$ ([M] ⁺)に対する計算値 391; 実測値 392 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- d_6) δ 8.11 (d, 1H, $J_{H,F} = 5.8$ Hz), 7.93 (d, 1H, $J_{H,F} = 9.7$ Hz), 7.29 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 6.59 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 3.61 (m, 1H, シクロプロピル), 1.30 (m, 4H, シクロプロピル)	¹⁹ F NMR (DMSO- d_6) δ -118.10 (s, 1F)
140		9-シクロプロピル-6-フルオロ-7-(2-フルオロピリジン-4-イル)-9H-イソキノリン-3,4-ジオン	LCMS (APCI): m/z $C_{18}H_{11}F_2N_3O_2S$ ([M] ⁺)に対する計算値 371; 実測値 372 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMF- d_7) δ 8.29 (br, 1H), 8.13 (br, 1H), 7.49 (m, 3H), 3.44 (m, 1H), 1.18 (m, 4H, シクロプロピル)	¹⁹ F NMR (DMF- d_7) δ -126.54 (s, 1F), -69.78 (s, 1F)
141		9-シクロプロピル-7-(3,5-ジメチルフェニル)-6-フルオロ-9H-イソキノリン-3,4-ジオン	LCMS m/z $C_{21}H_{17}FN_3O_2S$ ([M] ⁺)に対する計算値 380; 実測値 381 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- d_6): δ 1.17 (m, 2H), 1.29 (m, 2H), 2.36 (s, 6H), 3.47 (m, 1H), 7.12 (m, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.94 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H)	¹⁹ F{ ¹ H} NMR (DMSO- d_6): δ -125.2 (s)

【0295】

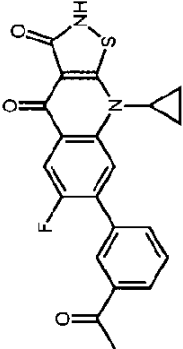
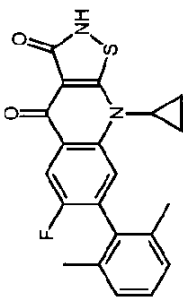
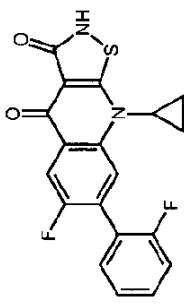
10

20

30

40

【表 3 8】

142	構造	名称	MS	H-NMR	F-NMR
		7-(3-アセチル フェニル) 9-シ クロプロピル-6 -フルオロ-9 H イソチアゾロ [5, 4-b]キノ リン-3, 4-ジオ ン	LCMS <i>m/z</i> $C_{21}H_{15}FN_2O_3S$ ([M] ⁺)に対す る計算値 394; 実測値 395 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1.19 (m, 2H), 1.30 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 3.48 (m, 1H), 7.71 (見か け t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.94 (m, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> = 11.0 Hz, 1H), 8.08 (m, 2H), 8.21 (m, 1H)	¹⁹ F{ ¹ H} NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ -125.8 (s)
143		9-シクロプロピ ル-7-(2, 6- ジメチルフェニル) -6-フルオロ- 9 H-イソチアゾ ロ[5, 4-b]キノ リン-3, 4-ジ オン	LCMS <i>m/z</i> $C_{21}H_{17}FN_2O_2S$ ([M] ⁺)に対す る計算値 380; 実測値 381 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1.10 (m, 2H), 1.24 (m, 2H), 2.05 (s, 6H), 3.42 (m, 1H), 7.16-7.29 (m, 3H), 7.74 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.99 (d, <i>J</i> = 9.5 Hz, 1H)	¹⁹ F{ ¹ H} NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ -123.2 (s)
144		9-シクロプロピ ル-6-フルオロ -7-(2-フルオ ロフェニル)-9 H -イソチアゾロ [5, 4-b]キノ リン-3, 4-ジオ ン	LCMS <i>m/z</i> $C_{19}H_{12}F_2N_2O_2S$ ([M] ⁺)に対す る計算値 370; 実測値 371 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1.17 (m, 2H), 1.27 (m, 2H), 3.44 (m, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.53-7.66 (m, 2H), 8.01 (m, 2H)	¹⁹ F{ ¹ H} NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ -122.8 (d, <i>J</i> = 20.0 Hz, 1F), -115.1 (d, <i>J</i> = 20.0 Hz, 1F)

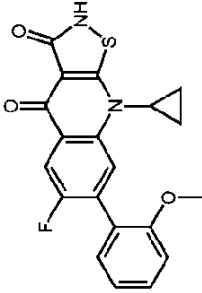
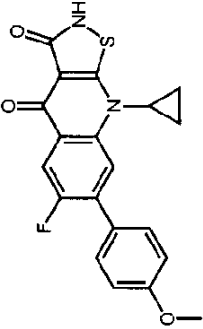
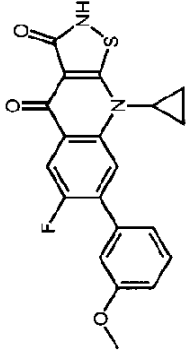
10

20

30

40

【表 3 9】

145	構造	名称	MS	H-NMR	F-NMR
		9-シクロプロピ ル-6-フルオロ -7-(2-メトキ シフェニル)-9 H イソチアゾロ [5, 4-b]キノ リン-3, 4-ジオ ン	LCMS <i>m/z</i> C ₂₀ H ₁₅ FN ₂ O ₃ S ([M] ⁺)に対す る計算値 382; 実測値 383 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1.15 (m, 2H), 1.25 (m, 2H), 3.41 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 7.10 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H)	¹⁹ F{ ¹ H} NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ -121.9 (s)
146		9-シクロプロピ ル-6-フルオロ -7-(4-メトキ シフェニル)-9 H イソチアゾロ [5, 4-b]キノ リン-3, 4-ジオ ン	LCMS <i>m/z</i> C ₂₀ H ₁₅ FN ₂ O ₃ S ([M] ⁺)に対す る計算値 382; 実測値 383 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1.18 (m, 2H), 1.29 (m, 2H), 3.46 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 7.11 (m, 2H), 7.63 (m, 2H), 7.95 (d, <i>J</i> = 11.0 Hz, 1H), 8.01 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H)	¹⁹ F{ ¹ H} NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ -125.6 (s)
147		9-シクロプロピ ル-6-フルオロ -7-(3-メトキ シフェニル)-9 H イソチアゾロ [5, 4-b]キノ リン-3, 4-ジオ ン	LCMS <i>m/z</i> C ₂₀ H ₁₅ FN ₂ O ₃ S ([M] ⁺)に対す る計算値 382; 実測値 383 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1.18 (m, 2H), 1.30 (m, 2H), 3.48 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 7.07 (m, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.47 (見か け t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.97 (d, <i>J</i> = 11.0 Hz, 1H), 8.04 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H)	¹⁹ F{ ¹ H} NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ -125.2 (s)

【0 2 9 7】

10

20

30

40

【表 4 0】

148	構造	名称	MS	H-NMR	F-NMR
		7-(3-アミノ-4-メチルフエニル)-9-シクロプロピル-6-フルオロ-9H-イソチアゾロ[5,4-b]キノリン-3,4-ジオン	LCMS m/z $C_{20}H_{16}FN_3O_2S$ ([M] ⁺)に対する計算値 381; 実測値 382 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- d_6): δ 1.16 (m, 2H), 1.29 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 3.45 (m, 1H), 5.06 (s, 2H), 6.75 (m, 1H), 6.91 (m, 1H), 7.07 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 6.5 Hz, 1H)	¹⁹ F{ ¹ H} NMR (DMSO- d_6): δ -124.8 (s)
149		7-(1-ベンジル-1H-ピラゾル-4-イル)-9-シクロプロピル-6-フルオロ-9H-イソチアゾロ[5,4-b]キノリン-3,4-ジオン	LCMS m/z $C_{23}H_{17}FN_4O_2S$ ([M] ⁺)に対する計算値 432; 実測値 433 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- d_6): δ 1.14 (m, 2H), 1.37 (m, 2H), 3.43 (m, 1H), 5.44 (s, 2H), 7.26-7.40 (m, 5H), 7.91 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 8.11 (m, 1H), 8.20 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 2.5 Hz, 1H)	¹⁹ F{ ¹ H} NMR (DMSO- d_6): δ -122.4 (s)
150		9-シクロプロピル-6-フルオロ-7-(3-フルオロ-4-メチルフエニル)-9H-イソチアゾロ[5,4-b]キノリン-3,4-ジオン	LCMS (APCI): m/z $C_{20}H_{14}F_2N_2O_2S$ ([M] ⁺)に対する計算値 381; 実測値 385 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- d_6) δ 8.05 (d, 1H, $J_{H,F}$ = 6.2 Hz), 7.97 (d, 1H, $J_{H,F}$ = 10.9 Hz), 7.47 (m, 3H), 3.46 (m, 1H, シクロプロピル), 2.32 (s, 3H), 1.30 (m, 4H, シクロプロピル)	¹⁹ F NMR (DMSO- d_6) δ -117.38 (s, 1F), -125.56 (1F), -125.56 (s, 1F)

【 0 2 9 8 】

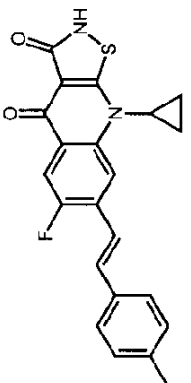
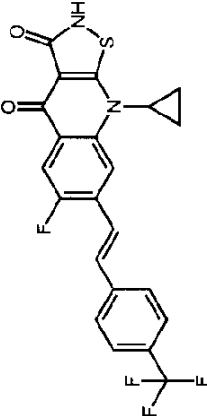
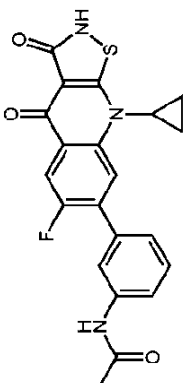
10

20

30

40

【表 4 1】

151	構造	名称	MS	H-NMR	F-NMR
		9-シクロプロピ ル 6-フルオロ -7-(2-p- リルビニル)-9 H イソチアゾ [5, 4-b]キノ リン-3, 4-ジオ ン	LCMS (APCI): m/z C ₂₂ H ₁₇ FN ₂ O ₂ S ([M] ⁺)に 対する計算値 392; 実測値 393 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 8.24 (d, 1H, J _{H,F} = 6.8 Hz), 7.88 (d, 1H, J _{H,F} = 11.1 Hz), 7.61 (d, 2H, 6.8 Hz), 7.43 (dd, 2H, 15.4 Hz, 16.7 Hz), 7.24 (d, 2H, 6.8 Hz), 3.44 (m, 1H, シクロプロ ピル), 2.33 (s, 3H), 1.30 (m, 4H, シクロプロピル)	¹⁹ F NMR (DMSO-d ₆) δ -125.01 (s, 1F)
152		9-シクロプロピ ル 6-フルオロ -7-[2-(4- トリフルオロメチ ルフエニル)-ビニ ル]-9 H-イソチ アゾロ[5, 4-b] キノリン-3, 4- ジオン	LCMS (APCI): m/z C ₂₂ H ₁₄ F ₄ N ₂ O ₂ S ([M] ⁺)に 対する計算値 446; 実測値 447 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 8.31 (d, 1H, J _{H,F} = 6.4 Hz), 7.94 (m, 5H), 7.78 (d, 2H, 9.2 Hz), 3.45 (m, 1H, シクロプロピ ル), 1.30 (m, 4H, シクロプロ ピル)	¹⁹ F NMR (DMSO-d ₆) δ -124.43 (s, 1F), -61.87 (s, 3F)
153		N-[3-(9-シ クロプロピル-6 -フルオロ-3, 4 -ジオキノ-2, 3, 4, 9-テトラ ヒドロイソチア ゾロ[5, 4-b]キ ノリン-7-イル) -フェニル]-アセ トアミド	LCMS (APCI): m/z C ₂₁ H ₁₆ FN ₃ O ₃ S ([M] ⁺)に 対する計算値 409; 実測値 410 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 8.02 (d, 1H, J _{H,F} = 6.8 Hz), 7.96 (m, 2H), 7.46 (t, 1H, 7.5 Hz), 7.33 (d, 1H, 7.5 Hz), 3.47 (m, 1H, シクロプロピル), 2.07 (s, 3H), 1.25 (m, 4H, シクロプロ ピル)	¹⁹ F NMR (DMSO-d ₆) δ -125.35 (s, 1F)

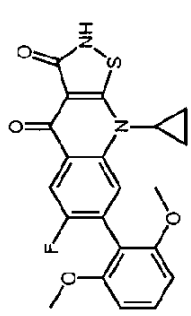
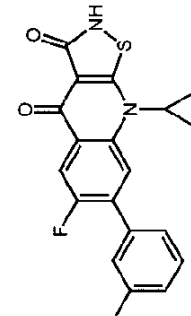
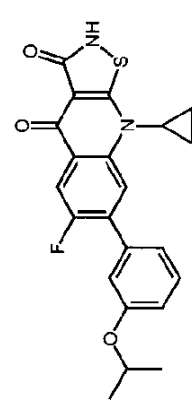
10

20

30

40

【表 4 2】

154	構造	名称	MS	H-NMR	F-NMR
		9-シクロプロピ ル-7-(2, 6- ジメトキシフェニ ル)-6-フルオロ -9 H-イソチア ゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4- ジオン	LCMS <i>m/z</i> $C_{21}H_{17}FN_2O_4S$ ([M] ⁺)に対す る計算値 412; 実測値 413 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1.09 (m, 2H), 1.25 (m, 2H), 3.40 (m, 1H), 3.72 (s, 6H), 6.81 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.42 (見かけ <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H)	¹⁹ F{ ¹ H} NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ -120.6 (s)
155		9-シクロプロピ ル-6-フルオロ -7-(3-フルオロ フェニル)-9 H -イソチアゾロ [5, 4 b]キノ リン-3, 4-ジオ ン	LCMS <i>m/z</i> $C_{19}H_{12}F_2N_2O_3S$ ([M] ⁺)に対す る計算値 370; 実測値 371 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1.18 (m, 2H), 1.30 (m, 2H), 3.47 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.51-7.65 (m, 3H), 7.99 (d, <i>J</i> = 11.0 Hz, 1H), 8.07 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H)	¹⁹ F{ ¹ H} NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ -125.5 (s, 1F), -113.0 (s, 1F)
156		9-シクロプロピ ル-6-フルオロ -7-(3-イソプ ロポキシフェニル) -9 H-イソチア ゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4- ジオン	LCMS <i>m/z</i> $C_{22}H_{19}FN_2O_3S$ ([M] ⁺)に対す る計算値 410; 実測値 411 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1.18 (m, 2H), 1.28 (m, 2H), 1.30 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 6H), 3.48 (m, 1H), 4.69 (septet, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.04 (dd, <i>J</i> = 8.0 Hz, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 7.19 (m, 2H), 7.44 (見かけ t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.97 (d, <i>J</i> = 11.0 Hz, 1H), 8.04 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H)	¹⁹ F{ ¹ H} NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ -125.2 (s)

【0300】

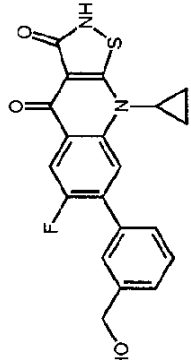
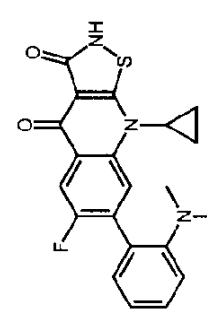
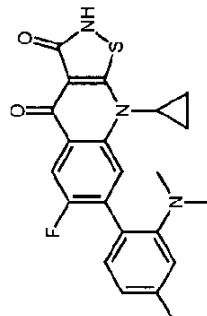
10

20

30

40

【表 4 3】

	構造	名称	MS	H-NMR	F-NMR
157		9-シクロプロピ ル-6-フルオロ -7-(3-ヒドロ キシメチルフエニ ル)-9 H-イソチ アゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4- ジオン	LCMS m/z $C_{20}H_{13}FN_3O_3S$ ([M] ⁺)に対す る計算値 382; 実測値 383 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- d_6): δ 1.18 (m, 2H), 1.29 (m, 2H), 3.47 (m, 1H), 4.60 (br, 2H), 5.37 (br, 1H), 7.42-7.53 (m, 3H), 7.62 (m, 1H), 7.97 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 6.5 Hz, 1H)	¹⁹ F{ ¹ H} NMR (DMSO- d_6): δ -125.5 (s)
158		9-シクロプロピ ル-7-(2-ジメ チルアミノフェニ ル)-6-フルオロ -9 H-イソチア ゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4- ジオン	LCMS m/z $C_{21}H_{18}FN_3O_2S$ ([M] ⁺)に対す る計算値 395, 実測値 396 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- d_6): δ 1.14 (m, 2H, c-Pr CH ₂), 1.27 (m, 2H, c-Pr CH ₂), 2.51 (s, 6H, CH ₃), 3.4 (m, 1H, c-Pr CH), 7.08 (t, J = 7.44 Hz, 1H, Ar), 7.19 (d, J = 7.83, 1H, Ar), 7.3 (d, J = 7.47 Hz, 1H, Ar), 7.39 (t, J = 5.67 Hz, 1H, Ar), 7.95 (d, $J_{H,F}$ = 10.06 Hz, 1H, quin.), 8.13 (d, $J_{H,F}$ = 6.01 Hz, 1H, quin.).	¹⁹ F{ ¹ H} NMR (DMSO- d_6): δ -122.2 (s)
159		9-シクロプロピ ル-7-(2-ジメ チルアミノ-4- メチルフエニル)- 6-フルオロ-9 H-イソチアゾロ [5, 4-b]キノ リン-3, 4-ジオ ン	LCMS m/z $C_{22}H_{20}FN_3O_2S$ ([M] ⁺)に対す る計算値 409, 実測値 410 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- d_6): δ 1.13 (m, 2H, c-Pr CH ₂), 1.27 (m, 2H, c-Pr CH ₂), 2.28 (s, 3H, CH ₃), 2.47 (s, 6H, CH ₃), 3.4 (m, 1H, c-Pr CH), 7.11 (m, 2H, Ar), 7.18 (m, 1H, Ar), 7.93 (d, $J_{H,F}$ = 10.15 Hz, 1H, quin.), 8.09 (d, $J_{H,F}$ = 6.1 Hz, 1H, quin.).	¹⁹ F{ ¹ H} NMR (DMSO- d_6): δ -122.1 (s)

【0301】

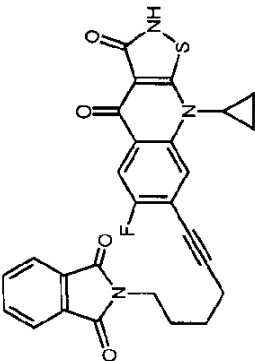
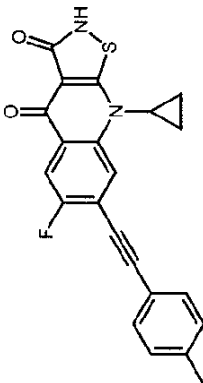
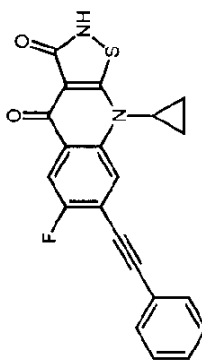
10

20

30

40

【表 4 4】

	構造	名称	MS	H-NMR	F-NMR
160		9-シクロプロピ ル-7-[6-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロイ ンドール-2-イ ル)-ヘキシ-1- イニル]-6-フル オロ-9 H-イソ チアゾロ [5, 4- b] キノリン-3, 4-ジオン	LCMS (APCI): <i>m/z</i> $C_{27}H_{20}FN_3O_4S$ ([M] ⁺)に對す る計算値 501; 実測値 502 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.05 (m, br, 1H), 7.83(m, br, 5H), 3.61 (m, 1H, シクロプロピ ル), 2.60 (m, 2H), 1.79 (m 2H), 1.62 (m, 2H), 1.28 (m, 4H, シクロプロピル)	¹⁹ F NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ -118.31 (s, 1F)
161		9-シクロプロピ ル-6-フルオロ -7-p-トリル エチニル-9 H- イソチアゾロ [5, 4-b] キノリン- 3, 4-ジオン	LCMS (APCI): <i>m/z</i> $C_{22}H_{13}FN_2O_2S$ ([M] ⁺)に對す る計算値 390; 実測値 391 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.22 (d, 1H, $J_{H,F} = 5.4$ Hz), 7.98 (d, 1H, $J_{H,F} = 10.1$ Hz), 7.55 (d, 2H, 7.7 Hz), 7.30 (d, 2H, 7.7 Hz), 3.61 (m, 1H, シクロ プロピル), 2.36 (s, 3H), 1.32 (m, 4H, シクロプロピル)	¹⁹ F NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ -117.44 (s, 1F)
162		9-シクロプロピ ル-6-フルオロ -7-フェニルエ チニル-9 H-イ ソチアゾロ [5, 4 -b] キノリン- 3, 4-ジオン	LCMS (APCI): <i>m/z</i> $C_{21}H_{16}FN_2O_2S$ ([M] ⁺)に對す る計算値 376; 実測値 377 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.30 (d, 1H, $J_{H,F} = 5.7$ Hz), 8.06 (d, 1H, $J_{H,F} = 9.0$ Hz), 7.73 (m, 2H), 7.55 (m, 3H), 3.68 (m, 1H, シクロプロピル), 1.42 (m, 4H, シクロプロピル)	¹⁹ F NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ -117.71 (s, 1F)

【0302】

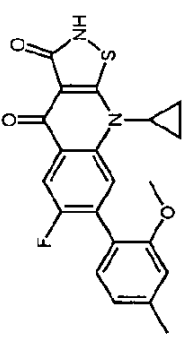
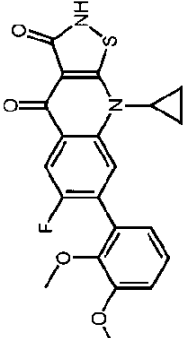
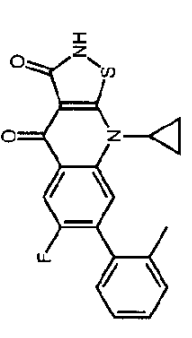
10

20

30

40

【表 4 5】

163	構造	名称	MS	H-NMR	F-NMR
		9-シクロプロピ ル-6-フルオロ -7-(2-メトキ シ-4-メチル フェニル)-9H-イ ソチアゾロ[5,4- b]キノリン- 3,4-ジオン	LCMS <i>m/z</i> $C_{21}H_{17}FN_2O_3S$ ([M] ⁺)に対す る計算値 396; 実測値 397 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1.14 (m, 2H), 1.25 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.41 (m, 1H), 7.07 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.18 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.26 (dd, <i>J</i> = 8.5 Hz, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 10.5 Hz, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H)	¹⁹ F{ ¹ H} NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ -121.8 (s)
164		9-シクロプロピ ル-7-(2,3- ジメトキシ フェニル)-6-フルオ ロ-9H-イソチ アゾロ[5,4- <i>b</i>] キノリン-3,4- ジオン	LCMS <i>m/z</i> $C_{21}H_{17}FN_2O_4S$ ([M] ⁺)に対す る計算値 412; 実測値 413 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1.14 (m, 2H), 1.25 (m, 2H), 3.42 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 6.97 (m, 1H), 7.19 (m, 2H), 7.94 (m, 2H)	¹⁹ F{ ¹ H} NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ -121.9 (s)
165		9-シクロプロピ ル-6-フルオ ロ-7-オトリ ル-9H-イソチ アゾロ[5,4- <i>b</i>] キノリン-3,4- ジオン	LCMS <i>m/z</i> $C_{20}H_{15}FN_2O_2S$ ([M] ⁺)に対す る計算値 366; 実測値 367 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1.14 (m, 2H), 1.25 (m, 2H), 2.20 (2, 3H), 3.42 (m, 1H), 7.36 (m, 4H), 7.85 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.98 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H)	¹⁹ F{ ¹ H} NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ -122.8 (s)

10

20

30

40

【表 4 6】

166	構造	名称	MS	H-NMR	F-NMR
		3-(9-シクロプロ ピル-6-フル オロ-3,4-ジ オキノ-2,3,4, 9-テトラヒド イソチアゾロ [5, 4-b]キノリン- 7-イル)-5-メ トキシ-1-メチ ルピリジニウム	LCMS m/z $C_{20}H_{17}FN_3O_3S^+$ ([M] ⁺)に 対する計算値 398, 実測値 398 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- d_6): δ 1.35 (m, 4H, c-Pr CH ₂), 2.36 (s, 3H, CH ₃), 4.08 (s, 3H, CH ₃), 4.42 (s, 3H, CH ₃), 3.5 (m, 1H, c-Pr CH), 8.09 (d, $J_{H,F}$ = 10.34 Hz, 1H, quin.), 8.27 (d, $J_{H,F}$ = 6.18 Hz, 1H, quin.), 8.52 (s, 1H, Py), 9.00 (s, 1H, Py), 9.03 (s, 1H, Py).	¹⁹ F{ ¹ H} NMR (DMSO- d_6): δ -122.6 (s)
167		9-シクロプロ ピル-7-(2,6- ジメチルピリ ジン-3-イル)- 6-フルオロ- 9 <i>H</i> -イソチア ゾロ [5,4- b]キノリン- 3,4-ジオン	LCMS m/z $C_{20}H_{16}FN_3O_2S$ ([M] ⁺)に 対する計算値 381, 実測値 382 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- d_6): δ 1.17 (m, 2H, c-Pr CH ₂), 1.28 (m, 2H, c-Pr CH ₂), 2.36 (s, 3H, CH ₃), 2.51 (s, 3H, CH ₃), 3.46 (m, 1H, c-Pr CH), 7.24 (d, J = 7.91 Hz, 1H, Ar), 7.67 (d, J = 7.84 Hz, 1H, Ar), 7.93 (d, $J_{H,F}$ = 6.16 Hz, 1H, quin.), 8.01 (d, $J_{H,F}$ = 9.96 Hz, 1H, quin.), 8.50 (s, 1H, NH).	¹⁹ F{ ¹ H} NMR (DMSO- d_6): δ -122.7 (s)
168		9-シクロプロ ピル-6-フル オロ-7-イソ キノリン-4- イル-9 <i>H</i> - イソチアゾ ロ [5,4-b]キ ノリン-3,4- ジオン	LCMS (APCI): m/z $C_{22}H_{14}FN_3O_2S$ ([M] ⁺)に 対する計算値 403, 実測値 404 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- d_6): δ 9.47 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.28 (d, 1H, $J_{H,F}$ = 7.4 Hz), 8.10 (m, 2H), 7.77 (m, 3H), 7.43 (m, 5H), 3.44 (m, 1H, シクロプロ ピル), 1.22 (m, 4H, シクロプロ ピル)	¹⁹ F NMR (DMSO- d_6) δ -121.57 (s, 1F)

【0304】

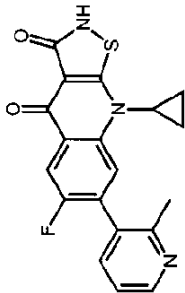
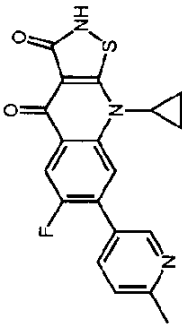
10

20

30

40

【表 4 7】

169	構造	名称	MS	H-NMR	F-NMR
		9-シクロプロピ ル-6-フルオロ -7-(2-メチル ピリジン-3-イ ル)-9H-イソチ アゾロ[5,4-b] キノリン-3,4- ジオン	LCMS <i>m/z</i> $C_{19}H_{14}FN_3O_2S$ ([M] ⁺)に対す る計算値 367; 実測値 368 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1.19 (m, 2H, c-Pr CH ₂), 1.27 (m, 2H, c-Pr CH ₂), 2.41 (s, 3H, CH ₃), 3.48 (m, 1H, c-Pr CH), 7.4 (dd, <i>J</i> = 4.8 および 2.81 Hz, 1H, Ar), 7.79 (d, <i>J</i> = 9.33 Hz, 1H, Ar), 7.98 (d, <i>J</i> _{H-F} = 6.18 Hz, 1H, quin.), 8.04 (d, <i>J</i> _{H-F} = 9.98 Hz, 1H, quin.), 8.48 (s, 1H, NH), 8.58 (d, <i>J</i> = 6.55 Hz, 1H, Ar)	¹⁹ F{ ¹ H} NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ -122.7 (s)
170		9-シクロプロピ ル-6-フルオロ -7-(6-メチル ピリジン-3-イ ル)-9H-イソチ アゾロ[5,4-b] キノリン-3,4- ジオン	LCMS <i>m/z</i> $C_{19}H_{14}FN_3O_2S$ ([M] ⁺)に対す る計算値 367; 実測値 368 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1.21 (m, 2H, c-Pr CH ₂), 1.32 (m, 2H, c-Pr CH ₂), 2.56 (s, 3H, CH ₃), 3.48 (m, 1H, c-Pr CH), 7.45 (d, <i>J</i> = 8.37 Hz, 1H, Ar), 8.02 (m, 2H, Ar および quin.), 8.12 (d, <i>J</i> _{H-F} = 6.56 Hz, 1H, quin.), 8.51 (s, 1H, NH), 8.76 (s, 1H, Ar)	¹⁹ F{ ¹ H} NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ -125.4 (s)

【0305】

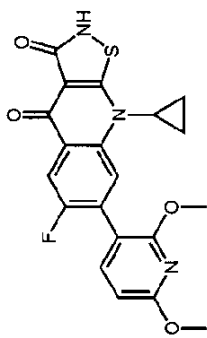
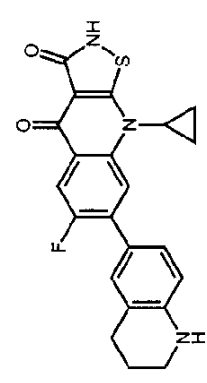
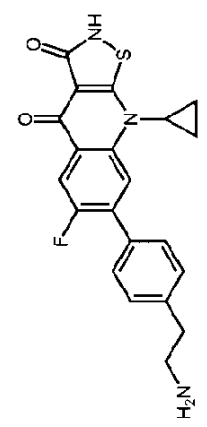
10

20

30

40

【表 4 8】

	構造	名称	MS	H-NMR	F-NMR
171		9-シクロプロピル-7-(2,6-ジメトキシピリジン-3-イル)-6-フルオロ-9H-イソチアゾロ[5,4-b]キノリン-3,4-ジオン	LCMS m/z $C_{20}H_{16}FN_3O_4S$ ([M] ⁺)に対する計算値 413; 実測値 414, 339 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- d_6): δ 1.19 (m, 2H, c-Pr CH ₂), 1.28 (m, 2H, c-Pr CH ₂), 3.47 (m, 1H, c-Pr CH), 3.92 (s, 3H, CH ₃), 3.94 (s, 3H, CH ₃), 6.57 (d, J = 8.08 Hz, 1H, Ar), 7.80 (d, J = 8.04 Hz, 1H, Ar), 7.95 (d, $J_{H,F}$ = 10.3 Hz, 1H, quin.), 8.07 (d, $J_{H,F}$ = 6.18 Hz, 1H, quin.), 8.5 (s, 1H, NH)	¹⁹ F { ¹ H} NMR (DMSO- d_6): δ -121.8 (s)
172		9-シクロプロピル-6-フルオロ-7-(1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-イル)-9H-イソチアゾロ[5,4-b]キノリン-3,4-ジオン	LCMS (APCI): m/z $C_{22}H_{18}FN_3O_2S$ ([M] ⁺)に対する計算値 407; 実測値 408 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- d_6): δ 7.90 (d, 1H, $J_{H,F}$ = 6.7 Hz), 7.85 (d, 1H, $J_{H,F}$ = 11.4 Hz), 7.21 (m, 2H), 6.56 (d, 1H, 9.1 Hz), 3.42 (m, 1H), 3.23 (m, 2H), 2.73 (m, 2H), 1.81 (m, 2H), 1.20 (m, 4H, シクロプロピル)	¹⁹ F NMR (DMSO- d_6): δ -125.44 (s, 1F)
173		7-[4-(2-アミノエチル)-フェニル]-9-シクロプロピル-6-フルオロ-9H-イソチアゾロ[5,4-b]キノリン-3,4-ジオン	LCMS (APCI): m/z $C_{21}H_{18}FN_3O_2S$ ([M] ⁺)に対する計算値 395; 実測値 396 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- d_6): δ 8.02 (d, 1H, $J_{H,F}$ = 7.3 Hz), 7.95 (d, 1H, $J_{H,F}$ = 11.6 Hz), 7.85 (d, 2H, 8.6 Hz), 7.63 (d, 2H, 8.6 Hz), 3.46 (m, 1H), 3.10 (s, 2H), 2.29 (s, 6H), 1.25 (m, 4H, シクロプロピル)	¹⁹ F NMR (DMSO- d_6): δ -74.56 (s, 3F), -123.97 (s, 1F)

【0306】

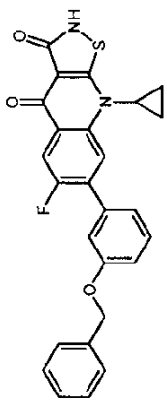
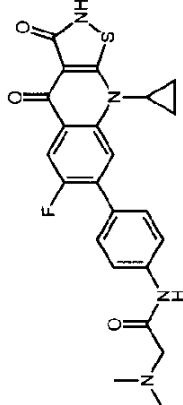
10

20

30

40

【表 4 9】

174	構造	名称	MS	H-NMR	F-NMR
		7-(3-ベンジル オキシフェニル)- 9-シクロプロピ ル-6-フルオロ -9H-イソチア ゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4- ジオン	LCMS (APCI): m/z C ₂₆ H ₁₉ FN ₂ O ₃ S ([M] ⁺)に対す る計算値 458; 実測値 459 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 8.01 (d, 1H, J _{H,F} = 5.9 Hz), 7.96 (d, 1H, J _{H,F} = 10.9 Hz), 7.30 (m, 9H), 5.20 (s, 2H), 3.45 (m, 1H), 1.22 (m, 4H, シクロプロ ピル)	¹⁹ F NMR (DMSO-d ₆) δ -125.27 (s, 1F)
175		N-[4-(9-シ クロプロピル-6 -フルオロ-3, 4 -ジオキノ-2, 3, 4, 9-テトラ ヒドロイソチア ゾロ [5, 4-b] キ ノリン-7-イル) -フェニル]-2- ジメチルアミノ アセトアミド	LCMS (APCI): m/z C ₂₃ H ₂₁ FN ₄ O ₃ S ([M] ⁺)に対す る計算値 453; 実測値 454 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 8.02 (d, 1H, J _{H,F} = 7.3 Hz), 7.95 (d, 1H, J _{H,F} = 11.6 Hz), 7.85 (d, 2H, 8.6 Hz), 7.63 (d, 2H, 8.6 Hz), 3.46 (m, 1H), 3.10 (s, 2H), 2.29 (s, 6H), 1.25 (m, 4H, シクロプロピル)	¹⁹ F NMR (DMSO-d ₆) δ -125.55 (s, 1F)

【0307】

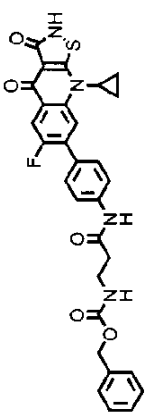
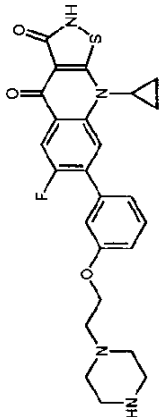
10

20

30

40

【表 5 1】

	構造	名称	MS	H-NMR	F-NMR
179		{ 2 - [4 - (9 - シクロプロピル - 6 - フルオロ 3, 4 - ジオキシ 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロイソチアゾロ [5, 4 - b] キノリン - 7 - イル) - フェニルカルバモイル] - エチル } - カルバミン酸ベンジルエステル	LCMS (APCI): m/z $C_{30}H_{25}FN_4O_5S$ ([M] ⁺) に対する計算値 573; 実測値 574 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.21 (s, 1H), 8.09 (d, 1H, $J_{H,F}$ = 8.0 Hz), 7.97 (d, 1H, $J_{H,F}$ = 10.3 Hz), 7.79 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.66 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.33 (m, 6H), 5.02 (s, 2H), 3.63 (m, 1H, シクロプロピル), 3.4-2.5 (m, 4H), 1.18 (m, 4H, シクロプロピル)	¹⁹ F NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ -123.79 (s, 1F), -74.39 (s, 3F, TFA)
180		9 - シクロプロピル - 6 - フルオロ 7 - [3 - (2 - ピペラジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニル] - 9 H - イソチアゾロ [5, 4 - b] キノリン 3, 4 - ジオン	LCMS (APCI): m/z $C_{25}H_{23}FN_4O_3S$ ([M] ⁺) に対する計算値 480; 実測値 481 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.01 (d, 1H, $J_{H,F}$ = 6.4 Hz), 7.95 (d, 1H, $J_{H,F}$ = 11.1 Hz), 7.31 (t, 1H, J = 7.2 Hz), 7.10 (s, 1H), 7.05 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 6.88 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 5.02 (s, 2H), 3.5-2.5 (m, 13H), 1.23 (m, 4H, シクロプロピル)	¹⁹ F NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ -125.09 (s, 1F)

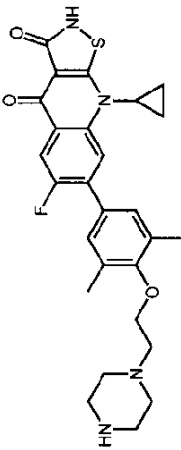
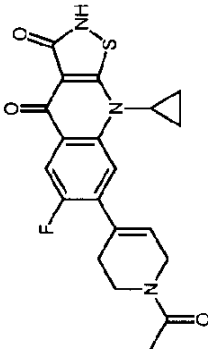
10

20

30

40

【表 5 2】

181	構造	名称	MS	H-NMR	F-NMR
		9-シクロプロピル-7-[3,5-ジメチル-4-(2-ピペラジン-1-イル-エトキシ)-フェニル]-6-フルオロ-9H-イソチアゾロ[5,4-b]キノリン-3,4-ジオン	LCMS (APCI): m/z $C_{27}H_{28}FN_4O_3S$ HCl ($[M]^+$)に 対する計算値 508; 実測値 509 ($[M + H]^+$)	^1H NMR (D_2O) δ 7.49 (d, 1H, $J_{H-F} = 5.6$ Hz), 7.41 (d, 1H, $J_{H-F} = 10.4$ Hz), 6.79 (s, 2H), 3.99 (m, 2H), 3.66 (m, 10H), 3.25 (m, 1H, シクロプロピル), 2.04 (s, 6H), 1.22 (m, 4H, シクロプロピル)	^{19}F NMR (D_2O) δ -120.48 (s, 1F)
182		7-(1-アセチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-9-シクロプロピル-6-フルオロ-9H-イソチアゾロ[5,4-b]キノリン-3,4-ジオン	LCMS m/z $C_{20}H_{18}FN_3O_3S$ ($[M]^+$)に 対する計算値 399; 実測値 400 ($[M + H]^+$). HRMS m/z $C_{20}H_{18}FN_3NaO_3S$ S ($[M + Na]^+$) に対する計算 値 422.0951; 実測値 422.0951	^1H NMR ($CDCl_3/CD_3OD$ (12:1 v/v), 50 °C): δ 1.32 (m, 2H, <i>c</i> -Pr CH_2), 1.45 (m, 2H, <i>c</i> -Pr CH_2), 2.18 (s, 3H, NC(O) CH_3), 2.65 (m, 2H, NCH_2CH_2), 3.45 (m, 1H, <i>c</i> -Pr CH), 3.73 (m, 1H, NCH_2CH_2), 3.87 (m, 1H, NCH_2CH_2), 4.23 (m, 1H, NCH_2CH), 4.31 (m, 1H, NCH_2CH), 6.19 (m, 1H, NCH_2CH), 7.88 (d, $J_{H-F} = 6.0$ Hz, 1H, キノリン H-8), 8.08 (d, $J_{H-F} = 11.0$ Hz, 1H, キノリン H-5)	^{19}F { ^1H } NMR ($CDCl_3/CD_3OD$ (12:1 v/v), 50 °C): δ -119.4 (s)

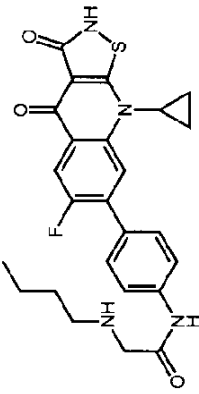
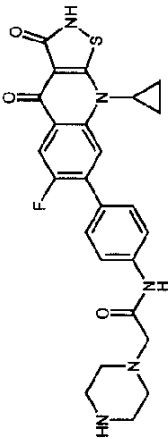
10

20

30

40

【表 5 3】

183	構造	名称	MS	H-NMR	F-NMR
		2-ブチルアミノ -N-[4-(9- シクロプロピル- 6-フルオロ-3, 4-ジオキソ- 3,4,9-テトラ ヒドロイソチアゾ ロ[5,4-b]キノ リン-7-イル)- フェニル]-アセ トアミド	LCMS (APCI): <i>m/z</i> C ₂₃ H ₂₅ FN ₄ O ₃ S ([M] ⁺)に対す る計算値 480; 実測値 481 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.06 (d, 1H, <i>J</i> _{H,F} = 6.8Hz), 7.96 (d, 1H, <i>J</i> _{H,F} = 11.2Hz), 7.81 (d, 2H, 8.7Hz), 7.66 (d, 2H, 8.7Hz), 3.55 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.34 (s, 2H), 2.53 (t, 2H, 6.5Hz), 1.28 (m, 8H), 0.88 (t, 3H, <i>J</i> = 7.3Hz)	¹⁹ F NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ -125.06 (s, 1F)
184		N-[4-(9-シ クロプロピル-6 -フルオロ-3,4 -ジオキソ-2, 3,4,9-テトラ ヒドロイソチアゾ ロ[5,4-b]キノ リン-7-イル)- フェニル]-2- ピペラジン-1- イル-アセトアミ ド		¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.09 (d, 1H, <i>J</i> _{H,F} = 6.9Hz), 7.99 (d, 1H, <i>J</i> _{H,F} = 11.1Hz), 7.83 (d, 2H, 8.3Hz), 7.69 (d, 2H, 8.3Hz), 3.63 (m, 1H), 3.31 (m, 9H), 1.31 (m, 4H, シクロプロ ピル)	¹⁹ F NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ -122.53 (s, 1F)

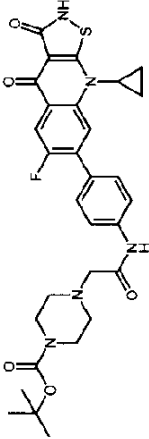
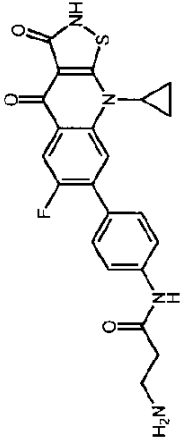
10

20

30

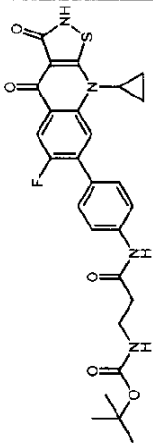
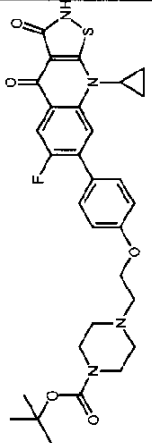
40

【表 5 4】

185	構造	名称	MS	H-NMR	F-NMR
		4- { [4 - (9 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 3 , 4 - ジオキソ - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロイソチアゾロ [5 , 4 - b] キノリン - 7 - イル) - フェニルカルバモイル] - メチル } - ピペラジニン - 1 - カルボン酸 t e r t - プロピルエステル	LCMS (APCI): <i>m/z</i> C ₃₀ H ₃₂ FN ₄ O ₃ S ([M] ⁺) に対する計算値 593; 実測値 594 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.03 (d, 1H, <i>J</i> _{H,F} = 6.4Hz), 7.96 (d, 1H, <i>J</i> _{H,F} = 11.1Hz), 7.83 (d, 2H, 8.2Hz), 7.65 (d, 2H, 8.2Hz), 3.47 (m, 1H), 3.40 (t, 4H), 3.39 (m, 8H), 3.21 (s, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.25 (m, 4H, シクロプロピル)	¹⁹ F NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ -126.05 (s, 1F)
186		3 - アミノ - N - [4 - (9 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 3 , 4 - ジオキソ - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロイソチアゾロ [5 , 4 - b] キノリン - 7 - イル) - フェニル] - プロピオンアミド	LCMS (APCI): <i>m/z</i> C ₂₂ H ₁₉ FN ₄ O ₃ S ([M] ⁺) に対する計算値 438; 実測値 439 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.21 (s, 1H), 8.09 (d, 1H, <i>J</i> _{H,F} = 6.4Hz), 7.97 (d, 1H, <i>J</i> _{H,F} = 10.4Hz), 7.79 (d, 2H, <i>J</i> = 8.4Hz), 7.67 (d, 2H, <i>J</i> = 8.4Hz), 3.63 (m, 1H, シクロプロピル), 3.11 (m, 2H), 2.74 (m, 2H), 1.30 (m, 4H, シクロプロピル)	¹⁹ F NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ -123.72 (s, 1F), -73.83 (s, TFA)

【 0 3 1 2 】

【表 5 5】

187	構造	名称	MS	H-NMR	F-NMR
		{ 2 - [4 - (9 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 3 , 4 - ジオキシ - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロイソチアゾロ [5 , 4 - b] キノリン - 7 - イル) - フェニルカルバモイル] - エチル } - カルバミン酸 tert - ブチルエステル	LCMS (APCI): <i>m/z</i> $C_{27}H_{27}FN_4O_3S$ ([M] ⁺)に対する計算値 538; 実測値 539 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.17(s, 1H), 8.01 (d, 1H, <i>J</i> _{H,F} = 7.1Hz), 7.93 (d, 1H, <i>J</i> _{H,F} = 10.3Hz), 7.76 (d, 2H, <i>J</i> = 8.3Hz), 7.63 (d, 2H, <i>J</i> = 8.3Hz), 3.4-2.5 (m, 5H), 1.39 (s, 9H), 1.22 (m, 4H, シクロプロピル)	¹⁹ F NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ -125.66(s, 1F)
188		4 - { 2 - [4 - (9 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 3 , 4 - ジオキシ - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロイソチアゾロ [5 , 4 - b] キノリン - 7 - イル) - フェニルカルバモイル] - エチル } - カルバミン酸 tert - ブチルエステル		¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.09 (d, 1H, <i>J</i> _{H,F} = 6.6Hz), 7.90(d, 1H, <i>J</i> _{H,F} = 10.8Hz), 7.52 (d, 2H, <i>J</i> = 8.6Hz), 6.94 (d, 1H, <i>J</i> = 8.6 Hz), 3.86 (m, 2H), 3.35-2.50 (m, 10H), 1.40 (s, 9H), 1.20 (m, 4H)	¹⁹ F NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ -122.75(s, 1F)

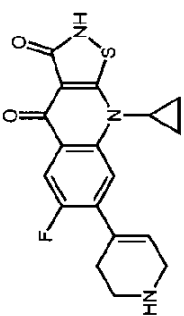
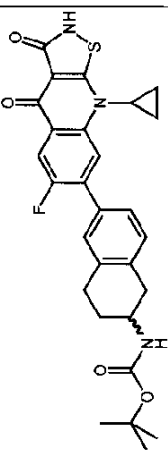
10

20

30

40

【表 5 6】

189	構造	名称	MS	H-NMR	F-NMR
		7- (1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-9-シクロプロピル-6-フルオロ-9H-インダゾロ[5, 4-b]キノリン-3, 4-ジオン	LCMS m/z $C_{18}H_{16}FN_3O_2S$ ([M] ⁺)に対する計算値 357; 実測値 358 ([M + H] ⁺). HRMS m/z $C_{18}H_{16}FN_3NaO_2S$ S ([M + Na] ⁺)に対する計算値 380.0845; 実測値 380.0847	¹ H NMR (DMSO- d_6 /acetic acid- d_4 (5:1 v/v)): δ 1.19 (m, 2H, <i>c</i> -Pr CH ₂), 1.29 (m, 2H, <i>c</i> -Pr CH ₂), 2.72 (m, 2H, NCH ₂ CH ₂), 3.33 (m, 2H, NCH ₂ CH ₂), 3.54 (m, 1H, <i>c</i> -Pr CH), 3.80 (m, 2H, NCH ₂ CH), 7.87 (br, 1H, 芳香族), 7.91 (br, 1H, 芳香族)	¹⁹ F{ ¹ H} NMR (DMSO- d_6 /acetic acid- d_4 (5:1 v/v)): δ -121.4 (s)
190		(rac)-tert-ブチル [6-(9-シクロプロピル-6-フルオロ-3, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 9-テトラヒドロインダゾロ[5, 4-b]キノリン-7-イル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロロナフタレン-2-イル]カルバメート	LCMS m/z $C_{28}H_{28}FN_3O_4S$ ([M] ⁺)に対する計算値 521; 実測値 522 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (CDCl ₃ /CD ₃ OD (12:1 v/v), 50 °C): δ 1.10 (m, 2H, <i>c</i> -Pr CH ₂), 1.21 (m, 2H, <i>c</i> -Pr CH ₂), 1.48 (s, 9H, C(CH ₃) ₃), 1.76 (m, 1H, H-3), 2.10 (m, 1H, H-3), 2.68 (m, 1H, H-1), 2.86 (m, 2H, H-4), 3.08 (m, 1H, <i>c</i> -Pr CH), 3.12 (m, 1H, H-1), 3.94 (m, 1H, H-2), 7.11 (m, 1H, 芳香族), 7.20 (m, 2H, 芳香族), 7.71 (m, 1H, 芳香族), 7.92 (m, 1H, 芳香族)	¹⁹ F{ ¹ H} NMR (CDCl ₃ /CD ₃ OD (12:1 v/v), 50 °C): δ -123.8 (s)

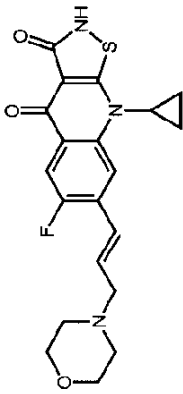
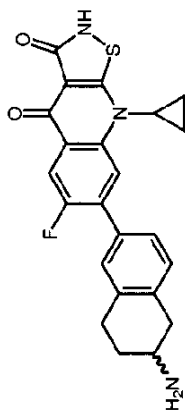
10

20

30

40

【表 5 7】

191	構造	名称	MS	H-NMR	F-NMR
		9-シクロプロピロピ ル-6-フルオロ -7-(3-モルフ オリン-4-イル -プロペニル)-9 H-イソチアゾロ [5, 4-b]キノ リン-3, 4-ジオ ン		¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.08 (d, 1H, <i>J</i> _{H-F} = 6.8 Hz), 7.82 (d, 1H, <i>J</i> _{H-F} = 11.6 Hz), 6.80 (d, 1H, 15.2 Hz), 6.60 (d, 1H, 15.2 Hz), 他の H は帰属するため異なる溶媒を用いる必要がある。1.18 (m, 4H, シクロプロピル)	¹⁹ F NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ -125.94 (s, 1F)
192		(<i>r a c</i>) - 7 - (6-アミノ-5, 6, 7, 8-テトラ ヒドロナフタレン -2-イル)-9- シクロプロピル- 6-フルオロ-9 H-イソチアゾロ [5, 4-b]キノ リン-3, 4-ジオ ン	LCMS <i>m/z</i> C ₂₃ H ₂₀ FN ₃ O ₂ S ([M] ⁺)に對する 計算値 421; 実測値 422 ([M + H] ⁺). HRMS <i>m/z</i> C ₂₃ H ₂₀ FN ₃ NaO ₂ S ([M + Na] ⁺) に對する計算 値 444.1158; 実測値 444.1152	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 60 °C): δ 1.21 (m, 2H, <i>c</i> -Pr CH ₂), 1.29 (m, 2H, <i>c</i> -Pr CH ₂), 1.80 (m, 1H, H-3), 2.12 (m, 1H, H-3), 2.83 (dd, <i>J</i> = 17.0 Hz, 10.0 Hz, 1H, H-1), 2.90 (m, 2H, H-4), 3.13 (dd, <i>J</i> = 17.0 Hz, 6.0 Hz, 1H, H-1), 3.46 (m, 1H, H-2), 3.57 (m, 1H, <i>c</i> -Pr CH), 7.25 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H, H-8), 7.37 (s, 1H, H-5), 7.39 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H, H-7), 7.93 (d, <i>J</i> _{H-F} = 10.5 Hz, 1H, ITQ H-5), 8.01 (d, <i>J</i> _{H-F} = 6.5 Hz, 1H, ITQ H-8)	¹⁹ F { ¹ H} NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 60 °C): δ -123.3 (s)

【0315】

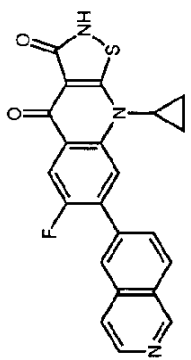
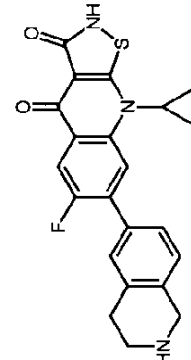
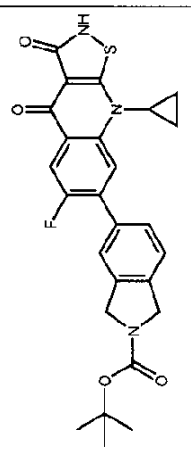
10

20

30

40

【表 58】

193	構造	名称	MS	H-NMR	F-NMR
		9-シクロプロピロ ル-6-フルオロ -7-イソキノリ ン-6-イル-9 H-イソチアゾ [5, 4-b]キノ リン-3, 4-ジ オ	LCMS m/z C ₂₂ H ₁₄ FN ₃ O ₂ S ([M] ⁺)に対す る計算値 403; 実測値 404 ([M+H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO-d ₆): δ 1.25 (m, 4H), 3.53 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.87-8.00 (m, 3H), 8.11 (d, J=5.9 Hz, 1H), 8.24 (m, 1H), 8.53 (d, J=5.9 Hz, 1H), 9.36 (s, 1H)	¹⁹ F NMR (DMSO-d ₆): δ 125.14 (s)
194		9-シクロプロピ ル-6-フルオロ -7-(1, 2, 3, 4-テトラヒド イソキノリン-6 -イル)-9 H-イ ソチアゾ [5, 4 -b] キノリン- 3, 4-ジオン	LCMS m/z C ₂₂ H ₁₈ FN ₃ O ₂ S ([M] ⁺)に対す る計算値 407; 実測値 408 ([M+H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO-d ₆ + DCl): δ 1.20 (m, 2H), 1.31 (m, 2H), 3.09 (t, J=6.3 Hz, 2H), 3.09 (t, J=6.3 Hz, 2H), 3.35 (t, J=6.3 Hz, 2H), 4.28 (s, 1H), 7.37 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.51 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.94 (d, J=10.6 Hz, 1H), 8.04 (d, J=6.5 Hz, 1H)	¹⁹ F NMR (DMSO-d ₆ + DCl): δ 123.72 (s)
195		5-(9-シクロ ロピル-6-フル オロ-3, 4-ジ オ キノ-2, 3, 4, 9-テトラヒド イソチアゾ [5, 4-b]キノリン- 7-イル)-1, 3 -ジヒドロイソ インドール-2-カ ルボン酸 tert -ブチルエステル	LCMS m/z C ₃₆ H ₂₄ FN ₃ O ₄ S ([M] ⁺)に対す る計算値 483; 実測値 494 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO-d ₆): δ 1.14 (m, 2H, c-Pr CH ₂), 1.26 (m, 2H, c-Pr CH ₂), 1.47 (s, 9H, CH ₃), 3.60 (m, 1H, c-Pr CH), 4.68 (m, 4H, NCH ₂), 7.53 - 7.65 (m, 3H, Ar), 7.97 (m, 1H, quin.), 8.09 (m, 1H, quin.)	¹⁹ F{ ¹ H} NMR (DMSO-d ₆): δ -123.7 (s)

【0316】

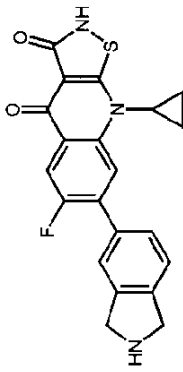
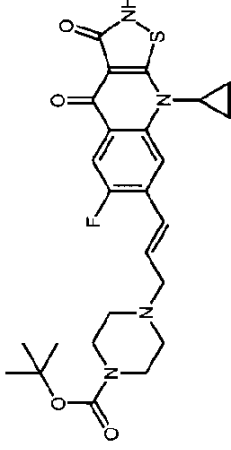
10

20

30

40

【表 5 9】

	構造	名称	MS	H-NMR	F-NMR
196		9-シクロプロピル-7-(2,3-ジヒドロ-1H-イソインドル-5-イル)-6-フルオロ-9H-インドル-3-イル-4-キノリン-3,4-ジオン	LCMS m/z $C_{21}H_{16}FN_3O_2S$ ($[M]^+$)に対する計算値 393; 実測値 394 ($[M + H]^+$)	^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.25 (m, 2H, c-Pr CH_2), 1.35 (m, 2H, c-Pr CH_2), 3.60 (m, 1H, c-Pr CH), 4.58 (m, 4H, NCH ₂), 7.61 - 7.72 (m, 3H, Ar), 8.0 (m, 1H, quin.), 8.09 (m, 1H, quin.), 9.96 (s, 1H, NH)	^{19}F { ^1H } NMR (DMSO- d_6): δ -123.8 (s)
197		4-[3-(9-シクロプロピル-6-フルオロ-3,4-ジオキノ-2,3,4,9-テトラヒドロイソチアゾロ[5,4-b]キノリン-7-イル)-アリル]-ピペラジン-1-カルボキシル酸 tert-ブチルエステル	LCMS (APCI): m/z $C_{20}H_{20}FN_3O_3S$ ($[M]^+$)に対する計算値 500; 実測値 501 ($[M + H]^+$)	^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8.09 (d, 1H, $J_{H,F} = 8.5$ Hz), 7.84 (d, 1H, $J_{H,F} = 10.3$ Hz), 6.80 (d, 1H, $J = 17.0$ Hz), 6.60 (d, 1H, 17.0 Hz), 4.10 (d, 2H, 5.8 Hz), 3.4-2.5 (m, 8H), 1.37 9s, 9H), 1.15 (m, 4H)	^{19}F NMR (DMSO- d_6) δ -126.59 (s, 1F)

【0317】

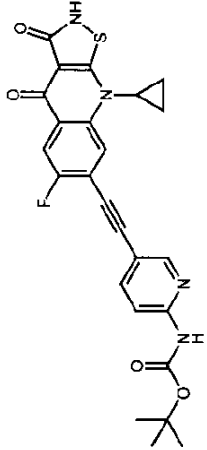
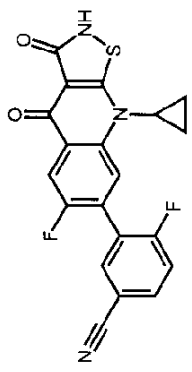
10

20

30

40

【表 6 0】

198	構造	名称	MS	H-NMR	F-NMR
		[5-(9-シクロ プロピル-6-フ ルオロ-3,4-ジ オキソ-2,3,4, 9-テトラヒドロ イソチアゾロ [5, 4-b]キノリン- 7-イルエチニル) -ピリジン-2- イル]-カルバミ ン酸 tert-ブチ ルエステル		¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.20 (s, br, 1H), 9.00 (s, br, 1H), 8.53 (d, 1H, <i>J</i> _{H,F} = 6.2 Hz), 8.23 (d, 1H, <i>J</i> = 6.3 Hz), 7.93 (m, 2H), 4.39 (m, 2H), 3.61 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.44 (m, 4H, シクロプロピル)	¹⁹ F NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ -117.49 (s, 1F)
199		3-(9-シクロ プロピル-6-フル オロ-3,4-ジ オキソ-2,3,4, 9-テトラヒドロ イソチアゾロ [5, 4-b]キノリン- 7-イル)-4-フ ルオロベンゾニ トリル	LCMS <i>m/z</i> C ₂₀ H ₁₁ F ₂ N ₃ O ₂ S ([M] ⁺) に対し る計算値 395; 実測値 396 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1.26 (m, 2H), 1.35 (m, 2H), 3.59 (m, 1H), 7.69 (dd, <i>J</i> = 10.0 Hz, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 8.13 (ddd, <i>J</i> = 9.0 Hz, <i>J</i> = 5.0 Hz, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.19 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.25 (dd, <i>J</i> = 6.5 Hz, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H)	¹⁹ F{ ¹ H} NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ -121.3 (m, 1F), -105.4 (d, <i>J</i> = 20.0 Hz, 1F)

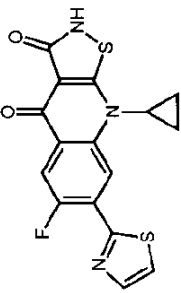
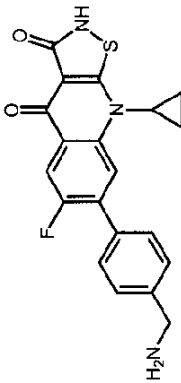
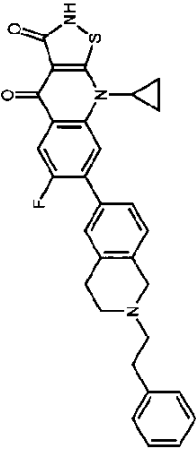
10

20

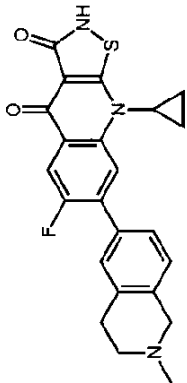
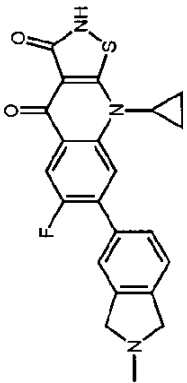
30

40

【表 6 1】

	構造	名称	MS	H-NMR	F-NMR
200		9-シクロプロピ ル-6-フルオロ -7-チアゾール -2-イル-9 H -イソチアゾ [5, 4-b]キノ リン-3, 4-ジ オン	LCMS <i>m/z</i> $C_{16}H_{10}FN_3O_2S_2$ ([M] ⁺)に対す る計算値 359; 実測値 360 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1.28 (m, 2H), 1.39 (m, 2H), 3.71 (m, 1H), 8.10 (m, 2H), 8.19 (m, 1H), 8.96 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H)	¹⁹ F { ¹ H} NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ -119.7 (s)
201		7-(4-アミノメ チルフェニル)-9 -シクロプロピ ル-6-フルオロ- 9 H-イソチアゾ [5, 4-b]キノ リン-3, 4-ジ オン	LCMS (APCI): <i>m/z</i> $C_{20}H_{16}FN_3O_2S$ TFA ([M] ⁺)に 対する計算値 381; 実測値 382 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8.04 (d, 1H, <i>J</i> _{H,F} = 7.2 Hz), 7.97 (d, 1H, <i>J</i> _{H,F} = 11.6 Hz), 7.63 (d, 2H, <i>J</i> = 8.2 Hz), 7.52 (d, 2H, <i>J</i> = 8.2 Hz), 3.82 (s, 2H), 3.62 (m, 1H, シクロプロピル), 1.19 (m, 4H, シクロプロピ ル)	¹⁹ F NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ -125.39(s, 1F), -74.35(s, TFA)
202		9-シクロプロピ ル-6-フルオロ -7-(2-フェネ チル-1, 2, 3, 4-テトラヒド イソキノリン-6 -イル)-9 H-イ ソチアゾ [5, 4 -b]キノリン- 3, 4-ジオン	LCMS <i>m/z</i> $C_{30}H_{26}FN_3O_2S$ ([M] ⁺)に対す る計算値 511; 実測値 512 ([M+H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1.10 (m, 2H), 1.22 (m, 2H), 2.69 (m, 4H), 2.69 (m, 4H), 2.82 (m, 4H), 3.38 (m, 1H), 3.65 (s, 2H), 7.08-7.24 (m, 6H), 7.31-7.38 (m, 2H), 7.88 (d, <i>J</i> = 10.9 Hz, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H)	¹⁹ F NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ 123.37 (s)

【表 6 2】

203	構造	名称	MS	H-NMR	F-NMR
		9-シクロプロピ ル-6-フルオロ -7-(2-メチル -1, 2, 3, 4- テトラヒドロイソ キノリン-6-イ ル)-9H-イソチ アゾロ[5, 4-b] キノリン-3, 4- ジオン	LCMS <i>m/z</i> $C_{23}H_{20}FN_3O_2S$ ([M] ⁺)に對す る計算値 421; 実測値 422 ([M+H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1.18 (m, 2H), 1.28 (m, 2H), 2.57 (t, <i>J</i> =5.7 Hz, 2H), 2.86 (t, <i>J</i> =5.7 Hz, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.50-3.60 (m, 3H), 7.18 (d, <i>J</i> =8.1 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> =6.7 Hz, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> =10.5 Hz, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> =6.2 Hz, 1H), 11.70 (s, 1H)	¹⁹ F NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ 123.79 (s)
204		9-シクロプロピ ル-6-フルオロ -7-(2-メチル -2, 3-ジヒドロ -1H-イソキノ ドール-5-イル) -9H-イソチア ゾロ[5, 4-b] キノリン-3, 4- ジオン	LCMS <i>m/z</i> $C_{22}H_{18}FN_3O_2S$ ([M] ⁺)に對す る計算値 407; 実測値 408 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1.27 (m, 2H, c-Pr CH ₂), 1.34 (m, 2H, c-Pr CH ₂), 3.03 (s, 3H, CH ₃), 3.60 (m, 1H, c-Pr CH), 4.47-4.56 (m, 2H, NCH ₂), 4.83-4.90 (m, 2H, NCH ₂), 7.61 (d, <i>J</i> =7.95 Hz, 1H, Ar), 7.69 (d, <i>J</i> =7.95, 1H, Ar), 7.74 (s, 1H, Ar), 8.01 (d, <i>J</i> _{H-F} = 10.61 Hz, 1H, quin.), 8.09 (d, <i>J</i> _{H-F} = 6.40 Hz, 1H, quin.), 11.51 (s, 1H, NH)	¹⁹ F{ ¹ H} NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ -123.6 (s)

【0320】

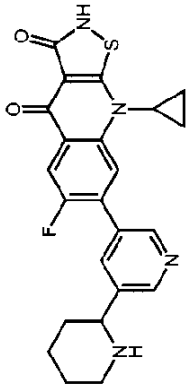
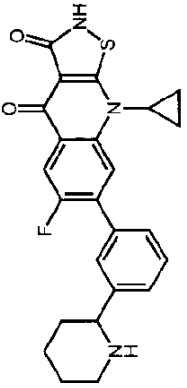
10

20

30

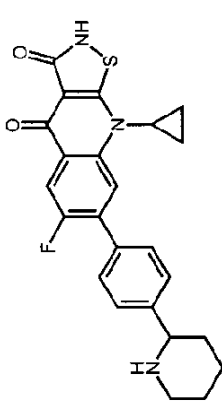
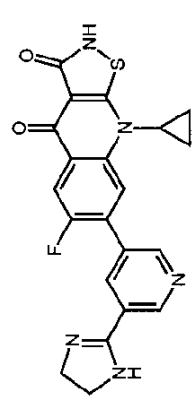
40

【表 6 3】

構造	名称	MS	H-NMR	F-NMR
205	 9-シクロプロピ ル-6-フルオロ -7-(1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサ ヒドロ-[2, 3'] ピペリジニル-5 '-イル)-9 H- イソチアゾロ [5, 4-b]キノリン- 3, 4-ジオン	LCMS <i>m/z</i> C₂₄H₂₂FN₄O₂S ([M]⁺)に対す る計算値 436; 実測値 437 ([M + H]⁺)	¹H NMR (DMSO-<i>d</i>₆): δ 1.04 (m, 2H, c-Pr CH₂), 1.26 (m, 2H, c-Pr CH₂), 1.43 - 2.02 (m, 6H, ピペリジン CH₂), 3.05 (m, 1H, ピペリジン NCH₂), 3.38 (m, 1H, ピペリジン NCH₂), 3.65 (m, 1H, c-Pr CH), 4.44 (m, 1H, ピペリジ ン CH), 8.05 (s, 1H, Py), 8.31 (s, 1H, Py), 8.36 (s, 1H, Py), 8.89 - 8.97 (m, 2H, quin.), 9.53 (s, 1H, NH), 10.08 (s, 1H, NH)	¹⁹F{¹H} NMR (DMSO-<i>d</i>₆): δ -123.8 (s)
206	 9-シクロプロピ ル-6-フルオロ -7-(3-ピペリ ジン-2-イル- フェニル)-9 H- イソチアゾロ [5, 4-b]キノリン- 3, 4-ジオン	LCMS <i>m/z</i> C₂₄H₂₂FN₃O₂S ([M]⁺)に対す る計算値 435; 実測値 436 ([M + H]⁺)	¹H NMR (DMSO-<i>d</i>₆): δ 1.26 (m, 2H, c-Pr CH₂), 1.39 (m, 2H, c-Pr CH₂), 1.65 - 1.97 (m, 6H, ピペリジン CH₂), 3.05 (m, 1H, ピペリジン NCH₂), 3.32 (m, 1H, ピペリジン NCH₂), 3.69 (m, 1H, c-Pr CH), 4.33 (m, 1H, ピペリジ ン CH), 7.62 - 7.71 (m, 3H, Ar), 7.99 - 8.02 (m, 2H, Ar および quin.), 8.23 (m, 1H, quin.), 9.41 (s, 1H, NH), 9.83 (s, 1H, NH)	¹⁹F{¹H} NMR (DMSO-<i>d</i>₆): δ -123.8 (s)

【 0 3 2 1 】

【表 6 4】

207	構造	名称	MS	H-NMR	F-NMR
		9-シクロプロピ ル-6-フルオロ -7-(4-ピペリ ジン-2-イル- フェニル)-9 H- イソチアゾロ [5, 4-b]キノリン- 3,4-ジオン	LCMS <i>m/z</i> $C_{24}H_{22}FN_3O_2S$ ([M] ⁺)に対す る計算値 435; 実測値 436 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1.04 (m, 2H, c-Pr CH ₂), 1.13 (m, 2H, c-Pr CH ₂), 1.34 - 1.95 (m, 6H, ピペリジン CH ₂), 3.06 (m, 1H, ピペリジン NCH ₂), 3.32 (m, 1H, ピペリジン NCH ₂), 3.64 (m, 1H, c-Pr CH), 4.24 (m, 1H, ピペリジ ン CH), 7.78 (m, 4H, Ar), 8.0 (m, 1H, quin.), 8.12 (m, 1H, quin.), 9.37 (s, 1H, NH), 9.68 (s, 1H, NH)	¹⁹ F{ ¹ H} NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ -123.9 (s)
208		9-シクロプロピ ル-7-[5-(4, 5-ジヒドロ-1 H-イミダゾール -2-イル)-ピリ ジン-3-イル]- 6-フルオロ-9 H-イソチアゾロ [5,4-b]キノ リン-3,4-ジオ ン	LCMS <i>m/z</i> $C_{21}H_{16}FN_5O_2S$ ([M] ⁺)に対す る計算値 421; 実測値 422 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1.14 - 1.40 (m, 4H, c-Pr CH ₂), 3.59 (m, 1H, c-Pr CH), 4.05 (m, 4H, イミダゾール CH ₂), 8.14 (s, 1H, Py), 8.37 (s, 1H, Py), 8.93 (s, 1H, Py), 9.24 (m, 1H, quin.), 9.31 (m, 1H, quin.), 11.33 (s, 1H, NH)	¹⁹ F{ ¹ H} NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ -123.9 (s)

【0322】

10

20

30

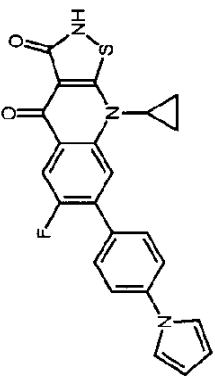
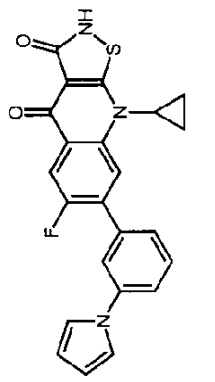
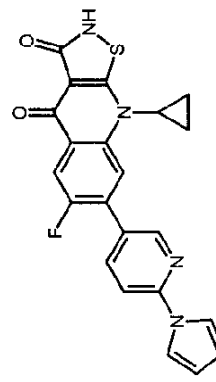
40

【表 6 5】

	構造	名称	MS	H-NMR	F-NMR
209		9-シクロプロピルピ ル-6-フルオロ -7-(5-ピロリ ジン-2-イル- ピリジン-3-イ ル)-9 H-イソチ アゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4- ジオン	LCMS <i>m/z</i> $C_{22}H_{19}FN_4O_2S$ ([MJ] ⁺)に對す る計算値 422; 実測値 423 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1.26 - 1.43 (m, 4H, c-Pr CH ₂), 2.14 (m, 4H, ピロリジン), 3.28 - 3.41 (m, 2H, ピロリジン NCH ₂), 3.63 (m, 1H, c-Pr CH), 4.72 (m, 1H, ピロリジ ン CH), 8.04 (s, 1H, Py), 8.32 (s, 1H, Py), 8.53 (s, 1H, Py), 8.93 - 9.02 (m, 2H, quin.), 9.88 (s, 1H, NH), 10.48 (s, 1H, NH)	¹⁹ F{ ¹ H} NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ -123.5 (s)
210		9 シクロプロピ ル-6-フルオロ -7-(4-ピロリ ジン-2-イル- フェニル)-9 H- イソチアゾロ [5, 4-b]キノリン- 3, 4-ジオン	LCMS <i>m/z</i> $C_{23}H_{20}FN_3O_2S$ ([MJ] ⁺)に對す る計算値 420; 実測値 421 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1.27 - 1.34 (m, 4H, c-Pr CH ₂), 2.07 (m, 4H, ピロリジン), 3.34 (m, 2H, ピロリジン NCH ₂), 3.63 (m, 1H, c-Pr CH), 4.61 (m, 1H, ピロリジン CH), 7.75 (m, 4H, Ar), 7.98 - 8.11 (m, 2H, quin.), 9.20 (s, 1H, NH), 10.34 (s, 1H, NH)	¹⁹ F{ ¹ H} NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ -123.5 (s)
211		7-(4-アゼパ ン-2-イル-フェ ニル)-9-シクロ プロピル-6-フ ルオロ-9 H-イ ソチアゾロ [5, 4 -b]キノリン- 3, 4-ジオン	LCMS <i>m/z</i> $C_{25}H_{24}FN_3O_2S$ ([MJ] ⁺)に對す る計算値 449; 実測値 450 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1.03 - 1.27 (m, 4H, c-Pr CH ₂), 1.46 - 2.25 (m, 8H, アゼパニン NCH ₂), 3.21 (m, 2H, アゼパニン NCH ₂), 3.58 (m, 1H, c-Pr CH), 4.45 (m, 1H, アゼパニン CH), 7.76 (m, 4H, Ar), 8.03 (m, 2H, quin.), 9.42 (s, 1H, NH), 9.97 (s, 1H, NH)	¹⁹ F{ ¹ H} NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ -123.5

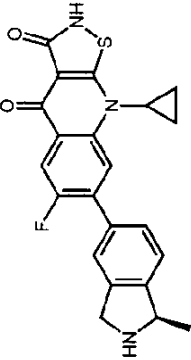
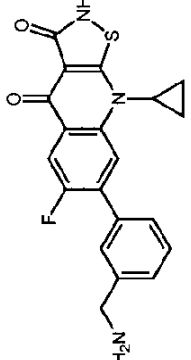
【 0 3 2 3 】

【表 6 6】

212	構造	名称	MS	H-NMR	F-NMR
		9-シクロプロピロ ル-6-フルオロ -7-(4-ピロ ル-1-イル-フ エニル)-9 H-イ ソチアゾロ [5, 4 -b] キノリン- 3, 4-ジオン	LCMS m/z $C_{23}H_{16}FN_3O_2S$ ([M] ⁺)に對す 計算値 417; 実測値 418 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- d_6): δ 1.06 - 1.29 (m, 4H, c-Pr CH ₂), 3.38 (m, 1H, c-Pr CH), 6.31 (m, 2H, ピロ-ル), 7.48 (m, 3H, Ar および ピロ-ル), 7.78 (m, 3H, Ar および ピロ- ル), 7.97 (m, 2H, quin.)	¹⁹ F{ ¹ H} NMR (DMSO- d_6): δ -125.6 (s)
213		9-シクロプロピロ ル-6-フルオロ -7-(3-ピロ ル-1-イル-フ エニル)-9 H-イ ソチアゾロ [5, 4 -b] キノリン- 3, 4-ジオン	LCMS m/z $C_{23}H_{16}FN_3O_2S$ ([M] ⁺)に對す 計算値 417; 実測値 418 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- d_6): δ 1.04 - 1.30 (m, 4H, c-Pr CH ₂), 3.38 (m, 1H, c-Pr CH), 6.30 (m, 2H, ピロ-ル), 7.2 - 8.0 (m, 8H, Ar, ピロ-ル および quin.)	¹⁹ F{ ¹ H} NMR (DMSO- d_6): δ -125.5 (s)
214		9-シクロプロピロ ル-6-フルオロ -7-(6-ピロ ル-1-イル-ビ リジン-3-イル) -9 II イソチア ゾロ [5, 4 b] キノリン-3, 4- ジオン	LCMS m/z $C_{22}H_{15}FN_4O_2S$ ([M] ⁺)に對す 計算値 418; 実測値 419 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- d_6): δ 1.20 (m, 2H, c-Pr CH ₂), 1.32 (m, 2H, c-Pr CH), 3.47 (m, 1H, c-Pr CH), 6.35 (m, 2H, ピロ -ル), 7.77 (m, 2H, ピロ- ル), 7.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H, Py), 8.10 (d, J = 10.8 Hz, 1H, Py), 8.15 (d, J = 5.55 Hz, 1H, quin.), 8.24 (d, J = 8.34 Hz, 1H, quin.), 8.76 (s, 1H, Py)	¹⁹ F{ ¹ H} NMR (DMSO- d_6): δ -125.5 (s)

【 0 3 2 4 】

【表 6 7】

	構造	名称	MS	H-NMR	F-NMR
215		9-シクロプロピロ ル-6-フルオロ -7-(1-メチル -2,3-ジヒドロ -1H-イソイン ドール-5-イル) -9H-イソチア ゾロ [5, 4-b] キノリン-3,4- ジオン	LCMS <i>m/z</i> $C_{22}H_{18}FN_3O_2S$ ([M] ⁺)に對す る計算値 408; 実測値 409 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1.09 (m, 2H, c-Pr CH ₂), 1.26 (m, 2H, c-Pr CH ₂), 1.65, (m, 3H, CH ₃), 4.59 (m, 2H, NHCH ₂), 5.01 (m, 1H, MeCH), 7.59 (m, 1H, Ar), 7.71 (m, 2H, Ar), 8.01 (d, <i>J</i> _{H-F} = 8.0 Hz, 1H, quin.), 8.10 (m, 1H, quin.), 9.73 (s, 1H, NH), 10.23 (s, 1H, NH)	¹⁹ F{ ¹ H} NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ -123.8 (s)
216		7-(3-アミノメ チルフェニル)-9 -シクロプロピル -6-フルオロ- 9H-イソチアゾ ロ [5, 4-b] キ ノリン-3,4-ジ オン	LCMS <i>m/z</i> $C_{20}H_{16}FN_3O_2S$ ([M] ⁺)に對す る計算値 381; 実測値 423 ([M + CH ₃ CN + H] ⁺ , 100%), (382 ([M + H] ⁺ , 60%)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1.27 (m, 2H), 1.40 (m, 2H), 3.65 (m, 1H), 4.15 (s, 2H), 7.62 (m, 2H), 7.71 (m, 1H), 7.86 (m, 1H), 8.03 (d, <i>J</i> = 10.5 Hz, 1H), 8.15 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H)	¹⁹ F{ ¹ H} NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ -123.5 (s)

【0325】

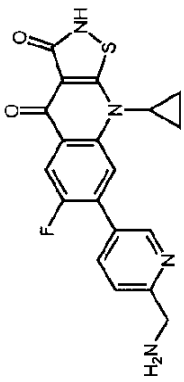
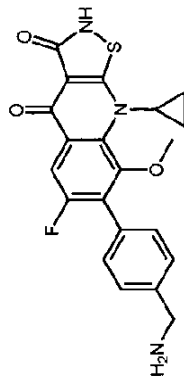
10

20

30

40

【表 6 8】

217	構造	名称	MS	H-NMR	F-NMR
		7-(6-アミノメ チルピリジン-3 -イル)-9-シク ロプロピル-6- フルオロ-9 H- イソチアゾロ [5, 4-b] キノリン- 3,4-ジオン塩酸 塩	LCMS m/z $C_{19}H_{15}FN_4O_2S$ に対する計算 値 382 ($[M]^+$); 実測値 383 ($[M$ + $H]^+$). HRMS m/z $C_{19}H_{15}FN_4NaO_2$ S に対する計 算値 405.0797 ($[M + Na]^+$); 実測値 405.0792	^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.30 (m, 2H, <i>c</i> -Pr CH ₂), 1.37 (m, 2H, <i>c</i> -Pr CH ₂), 3.65 (m, 1H, <i>c</i> -Pr CH), 4.33 (m, 2H, CH ₂ N), 7.72 (d, $J_{H-H} = 8.0$ Hz, 1H, ピリジール H-5), 8.08 (d, $J_{H-F} = 10.5$ Hz, 1H, キノリン H-5), 8.19 (d, $J_{H-F} = 6.5$ Hz, 1H, キノリン H-8), 8.24 (m, 1H, ピリジール H-4), 8.96 (m, 1H, ピリジール H-2)	^{19}F { ^1H } NMR (DMSO- d_6): δ -124.1 (s)
218		7-(4-アミノメ チルフェニル)-9 -シクロプロピル -6-フルオロ- 8-メトキシ-9 H-イソチアゾロ [5, 4-b] キノ リン-3,4-ジオ ン塩酸塩	LCMS m/z $C_{21}H_{18}FN_3O_3S$ ($[M]^+$) に対す る計算値 411; 実測値 453 ($[M$ + CH_3CN + $H]^+$, 14%), 412 ($[M + H]^+$, 12%), 395 (100%)	^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.07 (m, 2H), 1.19 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.82 (m, 1H), 4.12 (br q, $J = 6.0$ Hz, 2H), 7.58 (m, 2H), 7.64 (m, 2H), 7.80 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H)	^{19}F { ^1H } NMR (DMSO- d_6): δ -118.9 (s)

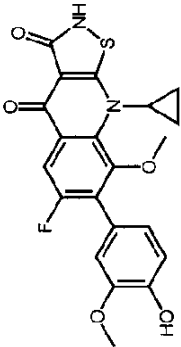
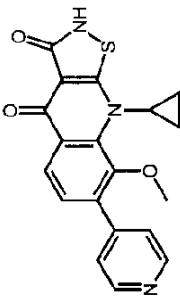
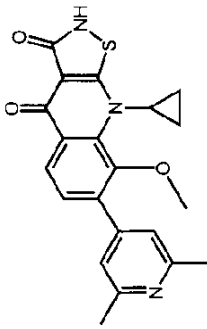
10

20

30

40

【表 70】

	構造	名称	MS	H-NMR	F-NMR
222		9-シクロプロピル-6-フルオロ-7-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)-8-メトキシ-9H-インダゾロ[5,4-b]キノリン-3,4-ジオン	LCMS m/z $C_{21}H_{17}FN_3O_3S$ ([M] ⁺)に対する計算値 428; 実測値 429 ([M + H] ⁺)		$^{19}F\{^1H\}$ NMR (DMSO- d_6): δ -118.4 (s)
223		9-シクロプロピル-8-メトキシ-7-ピリジン-4-イル-9H-インダゾロ[5,4-b]キノリン-3,4-ジオン塩酸塩	LCMS m/z $C_{19}H_{15}N_3O_3S$ ([M] ⁺)に対する計算値 365; 実測値 366 ([M + H] ⁺)	^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.10 (m, 2H), 1.22 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.86 (m, 1H), 7.54 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 8.13 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.88 (d, J = 6.0 Hz, 2H)	
224		9-シクロプロピル-7-(2,6-ジメチルピリジン-4-イル)-8-メトキシ-9H-インダゾロ[5,4-b]キノリン-3,4-ジオン	LCMS m/z $C_{21}H_{19}N_3O_3S$ ([M] ⁺)に対する計算値 393; 実測値 394 ([M + H] ⁺)	^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.07 (m, 2H), 1.21 (m, 2H), 2.76 (s, 6H), 3.45 (s, 3H), 3.85 (m, 1H), 7.51 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.93 (s, 2H), 8.12 (d, J = 8.5 Hz, 1H)	

【0328】

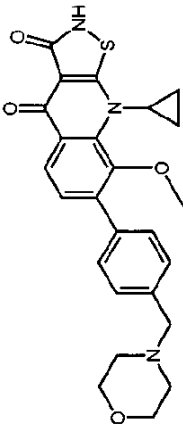
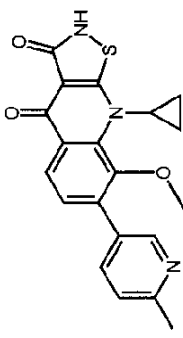
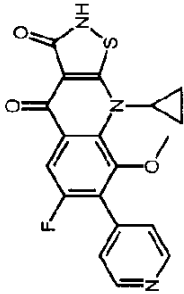
10

20

30

40

【表 7 1】

225	構造	名称	MS	H-NMR	F-NMR
		9-シクロプロピロ ル-8-メトキシ -7-(4-モル オリン-4-イル メチルフェニル)- 9H-イソチアゾ ロ[5,4-b]キノ リン-3,4-ジ オン	LCMS m/z $C_{25}H_{25}N_3O_4S$ ([M] ⁺)に 対する計算値 463; 実測値 464 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- d_6): δ 0.94 (m, 2H), 1.19 (m, 2H), 2.41 (m, 4H), 3.31 (s, 3H), 3.55 (s, 2H), 3.61 (m, 4H), 3.71 (m, 1H), 7.33 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.61 (m, 2H), 8.07 (d, J = 8.5 Hz, 1H))	
226		9-シクロプロピロ ル-8-メトキシ -7-(6-メチル ピリジン-3-イ ル)-9H-イソチ アゾロ[5,4-b] キノリン-3,4- ジオン塩酸塩	LCMS m/z $C_{20}H_{17}N_3O_3S$ ([M] ⁺)に 対する計算値 379; 実測値 380 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- d_6): δ 1.11 (m, 2H), 1.22 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.86 (m, 1H), 7.55 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.95 (s, 1H)	
227		9-シクロプロピロ ル-6-フルオロ -8-メトキシ -7-ピリジン-4 -イル-9H-イ ソチアゾロ[5,4 -b]キノリン- 3,4-ジオン	LCMS m/z $C_{19}H_{14}FN_3O_3S$ ([M] ⁺)に 対する計算値 383; 実測値 384 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- d_6): δ 0.97 (m, 2H), 1.16 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.71 (m, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.83 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 8.74 (m, 2H)	¹⁹ F{ ¹ H} NMR (DMSO- d_6): δ -120.7 (s)

10

20

30

40

【表 7 2】

228	構造	名称	MS	H-NMR	F-NMR
		9-シクロプロピル-7-[3,5-ジメチル-4-(2-ピペラジン-1-イル-エトキシ)フェニル]-6-フルオロ-8-メトキシ-9H-イソチアゾロ[5,4-b]キノリン-3,4-ジオン塩酸塩	LCMS m/z $C_{28}H_{31}FN_4O_4S$ [M] ⁺ に対する計算値 538; 実測値 539 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- d_6) δ 8.91 (s, 2H), 7.76 (d, 1H), $J_{H,F} = 10.4$ Hz), 7.19 (s, 2H), 4.10 (m, 2H), 3.79 (m, 3H), 3.77-3.31 (m, 8H), 2.34 (s, 6H), 1.11 (m, 4H, シクロプロピル)	¹⁹ F { ¹ H} NMR (DMSO- d_6): δ -118.3 (s)
229		[4-(9-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メトキシ-3,4-ジオキシ-2,3,4,9-テトラヒドロイソチアゾロ[5,4-b]キノリン-7-イル)フェニル]アセトニトリル	LCMS m/z $C_{22}H_{16}FN_3O_3S$ [M] ⁺ に対する計算値 421; 実測値 422 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- d_6): δ 0.94 (m, 2H), 1.15 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.67 (m, 1H), 4.14 (s, 2H), 7.50 (m, 2H), 7.56 (m, 2H), 7.78 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H)	¹⁹ F { ¹ H} NMR (DMSO- d_6): δ -120.6 (s)

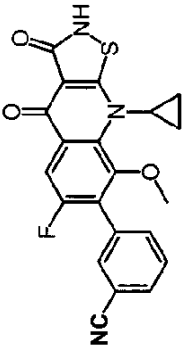
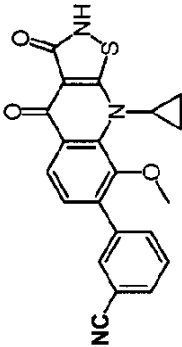
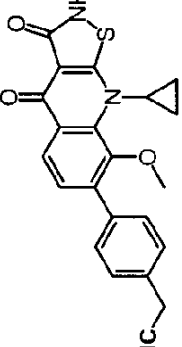
10

20

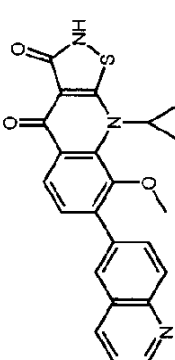
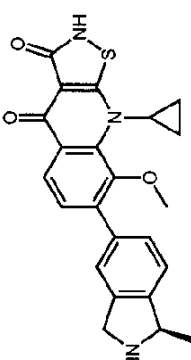
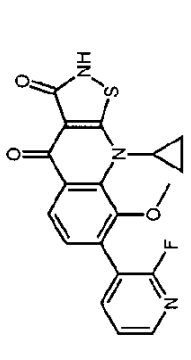
30

40

【表 7 3】

230	構造	名称	MS	H-NMR	F-NMR
		3-(9-シクロプロピル-6-フルオロ-8-メトキシ-3,4-ジオキソ-2,3,4,9-テトラヒドロイソチアゾロ[5,4-b]キノリン-7-イル)ベンゾニトリル	LCMS m/z $C_{21}H_{14}FN_3O_3S$ ([M] ⁺)に対する計算値 407; 実測値 408 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- d_6): δ 8.06 (s, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.83 (d, 1H, $J_{H,F}$ = 9.2 Hz), 7.79 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 3.83 (m, 1H, シクロプロピル), 3.39 (s, 3H), 1.14 (m, 4H, シクロプロピル)	¹⁹ F NMR (DMSO- d_6) δ -119.19 (s, 1F)
231		3-(9-シクロプロピル-8-メトキシ-3,4-ジオキソ-2,3,4,9-テトラヒドロイソチアゾロ[5,4-b]キノリン-7-イル)ベンゾニトリル	LCMS m/z $C_{21}H_{15}N_3O_3S$ ([M] ⁺)に対する計算値 389; 実測値 390 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- d_6): δ 1.09 (m, 2H), 1.23 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.85 (m, 1H), 7.48 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.74 (見かけ t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.93 (m, 1H), 8.00 (m, 1H), 8.08 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.10 (m, 1H)	
232		[4-(9-シクロプロピル-8-メトキシ-3,4-ジオキソ-2,3,4,9-テトラヒドロイソチアゾロ[5,4-b]キノリン-7-イル)フェニル]アセトニトリル	LCMS m/z $C_{22}H_{17}N_3O_3S$ ([M] ⁺)に対する計算値 403; 実測値 404 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- d_6): δ 1.07 (m, 2H), 1.21 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.85 (m, 1H), 4.13 (s, 2H), 7.42 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.69 (m, 2H), 8.06 (d, J = 8.5 Hz, 1H)	

【表 7 4】

233	構造	名称	MS	H-NMR	F-NMR
		9-シクロプロピル-8-メトキシ-7-キノリン-6-イル-9H-イソチアゾロ[5,4-b]キノリン-3,4-ジオン塩酸塩	LCMS m/z $C_{23}H_{17}N_3O_3S$ ([M] ⁺)に対する計算値 415; 実測値 416 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- d_6): δ 1.12 (m, 2H), 1.26 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.88 (m, 1H), 7.59 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 8.0 Hz, J = 4.5 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.24 (dd, J = 9.0 Hz, J = 1.5 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 9.14 (dd, J = 4.5 Hz, J = 1.5 Hz, 1H)	
234		9-シクロプロピル-8-メトキシ-7-(1-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドル-5-イル)-9H-イソチアゾロ[5,4-b]キノリン-3,4-ジオン塩酸塩	LCMS m/z $C_{23}H_{21}N_3O_3S$ ([M] ⁺)に対する計算値 419; 実測値 420 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- d_6): δ 1.06 (m, 2H), 1.22 (m, 2H), 1.64 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.85 (m, 1H), 4.58 (m, 2H), 5.00 (m, 1H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.66 (m, 2H), 8.07 (d, J = 8.0 Hz, 1H)	
235		9-シクロプロピル-7-(2-フルオロピリジン-3-イル)-8-メトキシ-9H-イソチアゾロ[5,4-b]キノリン-3,4-ジオン	LCMS m/z $C_{19}H_{14}FN_3O_3S$ ([M] ⁺)に対する計算値 383; 実測値 384 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- d_6): δ 1.03 (m, 2H), 1.20 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.83 (m, 1H), 7.43 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.53 (m, 1H), 8.09 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.15 (m, 1H), 8.35 (m, 1H)	¹⁹ F { ¹ H} NMR (DMSO- d_6): δ -70.0 (s)

【0332】

10

20

30

40

【表 7 5】

236	構造	名称	MS	H-NMR	F-NMR
		9-シクロプロピ ル-7-(6-フル オロピリジン-3 -イル)-8-メト キシ-9H-イン チアゾロ[5,4- b]キノリン-3, 4-ジオン	LCMS <i>m/z</i> $C_{19}H_{14}FN_3O_3S$ ([M] ⁺)に対す る計算値 383; 実測値 384 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ 0.95 (m, 2H), 1.18 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.70 (m, 1H), 7.35 (dd, <i>J</i> = 8.5 Hz, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 8.10 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 8.27 (m, 1H), 8.50 (m, 1H)	¹⁹ F{ ¹ H} NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ -70.3 (s)
237		9-シクロプロピ ル-6-フルオロ -8-メトキシ- 7-(4-モルフオ リン-4-イルメ チルフェニル)-9 H-インチアゾロ [5,4- <i>b</i>]キノ リン-3,4-ジオ ン	LCMS <i>m/z</i> $C_{25}H_{24}FN_3O_4S$ ([M] ⁺)に対す る計算値 481; 実測値 482 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ 0.94 (m, 2H), 1.14 (m, 2H), 2.40 (m, 4H), 3.30 (s, 3H), 3.55 (s, 2H), 3.60 (m, 4H), 3.67 (m, 1H), 7.65 (br, 4H), 7.77 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H).	¹⁹ F{ ¹ H} NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ -120.6 (s)
238		9-シクロプロピ ル-6-フルオロ -8-メトキシ- 7-キノリン-6 -イル-9H-イ ンチアゾロ[5,4 - <i>b</i>]キノリン- 3,4-ジオン	LCMS (APCI): <i>m/z</i> $C_{23}H_{16}FN_3O_3S$ ([M] ⁺)に対す る計算値 433; 実測値 434 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9.13 (m, 1H), 8.74 (d, 1H, <i>J</i> = 8.7 Hz), 8.32 (s, 1H), 8.28 (d, 1H, <i>J</i> = 8.7 Hz), 8.05 (d, 1H, <i>J</i> = 8.7 Hz), 7.88 (d, 1H, <i>J</i> = 9.4 Hz), 7.80 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.5 Hz), 3.86 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 1.17 (m, 4H)	¹⁹ F NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ -119.0 (s)

【0333】

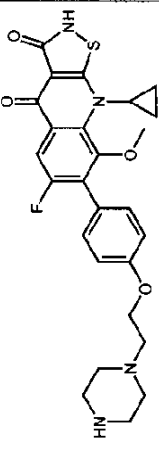
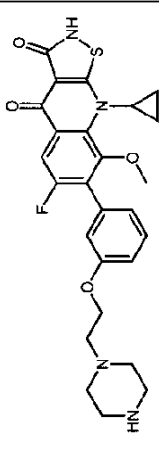
10

20

30

40

【表 7 6】

	構造	名称	MS	H-NMR	F-NMR
239		9-シクロプロピロ ル-6-フルオロ -8-メトキシ- 7-[4-(2-ピ ペラジン-1-イ ル-エトキシ)-フ エニル]-9-H-イ ソチアゾロ[5,4 -b]キノリン- 3,4-ジオン	LCMS (APCI): m/z $C_{26}H_{26}FN_4O_4S$ HCl ([M] ⁺)に 対する計算値 510; 実測値 511 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- d_6) δ 7.78 (d, 1H, $J=8.3$ Hz), 7.50 (d, 1H, $J=8.3$ Hz), 7.18 (d, 1H, J -8.3 Hz), 4.51 (m, 2H), 3.81 (m, 1H, シクロプロピル), 3.4-2.4 (m, 10H), 1.15 (m, 4H, シクロプロピル)	¹⁹ F NMR (DMSO- d_6) δ -118.8 (s, 1F)
240		9-シクロプロピロ ル-6-フルオロ -8-メトキシ- 7-[3-(2-ピ ペラジン-1-イ ル-エトキシ)-フ エニル]-9-H-イ ソチアゾロ[5,4 -b]キノリン- 3,4-ジオン	LCMS (APCI): m/z $C_{26}H_{27}FN_4O_4S$ ([M] ⁺)に對す る計算値 510; 実測値 511 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- d_6): δ 7.78 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.14 (m, 3H), 4.42 {s, (br), 2H}, 3.81 (m, 1H), 3.4 (s, 3H), 2.84-3.76 (m, 6H), 1.10 (m, 4H)	¹⁹ F NMR (DMSO- d_6): δ -118.5 (s)

【0334】

【表 77】

	構造	名称	MS	H-NMR	F-NMR
241		9-シクロプロピル-8-メトキシ-7-[4-(2-ピペラジン-1-イル-エトキシ)フェニル]-9H-イソチアゾロ[5,4-b]キノリン-3,4-ジオン塩酸塩	LCMS m/z $C_{26}H_{28}N_4O_4S$ ([M] ⁺)に対する計算値 492; 実測値 493 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- d_6): δ 1.06 (m, 2H), 1.22 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.43 (br, 10H), 3.85 (m, 1H), 4.41 (br, 2H), 7.14 (m, 2H), 7.40 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.64 (m, 2H), 8.03 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H)	
242		9-シクロプロピル-7-[3,5-ジメチル-4-(2-ピペラジン-1-イル-エトキシ)フェニル]-8-メトキシ-9H-イソチアゾロ[5,4-b]キノリン-3,4-ジオン塩酸塩	LCMS m/z $C_{28}H_{32}N_4O_4S$ ([M] ⁺)に対する計算値 520; 実測値 521 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- d_6): δ 1.04 (m, 2H), 1.21 (m, 2H), 2.35 (s, 6H), 3.36 (s, 3H), 3.50 (br, 10H), 3.85 (m, 1H), 4.20 (br, 2H), 7.32 (s, 2H), 7.36 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H)	

【0335】

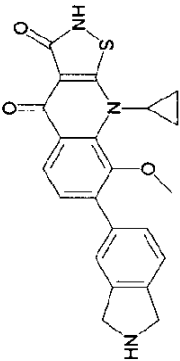
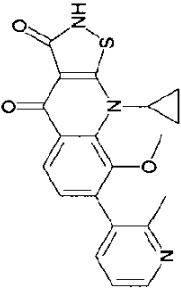
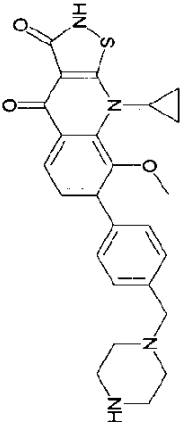
10

20

30

40

【表 7 8】

	構造	名称	MS	H-NMR	F-NMR
243		9-シクロプロピル-7-(2,3-ジヒドロ-1H-イソキノリン-5-イル)-8-メトキシ-9H-ピリジン-3,4-ジオン	LCMS m/z $C_{22}H_{19}N_3O_3S$ ([M] ⁺)に対する計算値 405; 実測値 447 ([M + H] ⁺ , 66%) CH_3CN ⁺ , 100%, 406 ([M + H] ⁺ , 66%)	¹ H NMR (DMSO- d_6): δ 1.06 (m, 2H), 1.22 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.85 (m, 1H), 4.59 (m, 4H), 7.40 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.65 (m, 2H), 8.06 (d, J = 8.5 Hz, 1H)	
244		9-シクロプロピル-8-メトキシ-7-(2-メチルピリジン-3-イル)-9H-イソキノリン-3,4-ジオン	LCMS m/z $C_{20}H_{17}N_3O_3S$ ([M] ⁺)に対する計算値 379; 実測値 380 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- d_6): δ 1.06 (m, 2H), 1.20 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.85 (m, 1H), 7.40 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 7.5 Hz, J = 6.0 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.48 (dd, J = 7.5 Hz, J = 1.0 Hz, 1H), 8.85 (dd, J = 6.0 Hz, J = 1.0 Hz, 1H)	
245		9-シクロプロピル-8-メトキシ-7-(4-ピペラジン-1-イルメチルフェニル)-9H-イソキノリン-3,4-ジオン	LCMS m/z $C_{25}H_{26}N_4O_3S$ ([M] ⁺)に対する計算値 462; 実測値 463 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- d_6): δ 1.07 (m, 2H), 1.23 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.49-3.63 (m, 8H), 3.85 (m, 1H), 4.47 (m, 2H), 7.42 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.81 (m, 2H), 8.07 (d, J = 8.5 Hz, 1H)	

【0336】

10

20

30

40

【表 7 9】

246	構造	名称	MS	H-NMR	F-NMR
		9-シクロプロピ ル-7-(2,6- ジメチルピリミ ジン-4-イル)-6 -フルオロ-8- メトキシ-9H- イソチアゾロ [5, 4-b]キノリン- 3,4-ジオン	LCMS m/z $C_{21}H_{18}N_3O_3S$ ([M] ⁺)に対す る計算値 411; 実測値 412 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- d_6): δ 1.09 (m, 2H), 1.19 (m, 2H), 2.76 (s, 6H), 3.50 (s, 3H), 3.83 (m, 1H), 7.83 (m, 2H), 7.86 (d, J = 9.5 Hz, 1H)	¹⁹ F { ¹ H} NMR (DMSO- d_6): δ -118.9 (s)
247		9-シクロプロピ ル-6-フルオロ -7-イソキノリ ン-6-イル-8- メトキシ-9H- イソチアゾロ [5, 4-b]キノ リン-3,4-ジオ ン	LCMS (APCI): m/z $C_{23}H_{16}FN_3O_3S$ ([M] ⁺)に対す る計算値 433; 実測値 434 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- d_6): δ 9.81 (s, 1H), 8.71 (d, 1H, J = 6.4 Hz), 8.56 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 8.43 (s, 1H), 8.39 (d, 1H, J = 6.6 Hz), 8.07 (d, 1H, J = 8.48 Hz), 7.89 (d, 1H, J = 9.4 Hz), 3.84 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 1.17 (m, 4H)	¹⁹ F NMR (DMSO- d_6): δ -119.1 (s)
248		9-シクロプロピ ル-6-フルオロ -7-(4-ヒドロ キシ-3,5-ジメ チルフェニル)-8 -メトキシ-9H- イソチアゾロ [5, 4-b]キノ リン-3,4-ジオ ン	LCMS (APCI): m/z $C_{22}H_{16}FN_3O_4S$ ([M] ⁺)に対す る計算値 426; 実測値 427 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- d_6): δ 8.55 {s, (br), 1H, OH}, 7.71 (d, 1H, J = 9.4 Hz), 7.06 (s, 2H), 3.81 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 2.22 (s, 6H), 1.09 (m, 4H)	¹⁹ F NMR (DMSO- d_6): δ -118.3 (s)

【0337】

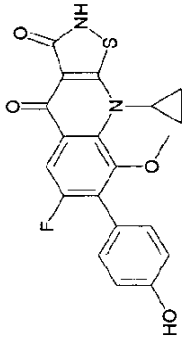
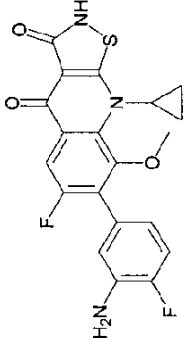
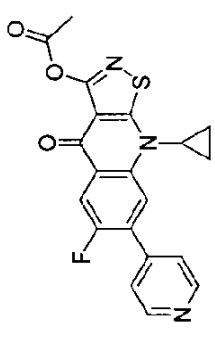
10

20

30

40

【表 80】

	構造	名称	MS	H-NMR	F-NMR
249		9-シクロプロピロ ル-6-フルオロ -7-(4-ヒドロ キシフェニル)-8 -メトキシ-9H- -イソチアゾロ [5,4-b]キノ リン-3,4-ジオ ン	LCMS (APCI): <i>m/z</i> $C_{20}H_{13}FN_2O_4S$ ([M] ⁺)に対す る計算値 398; 実測値 399 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9.76 {s, (br), 1H, OH}, 7.74 (d, 1H, <i>J</i> = 9.6 Hz), 7.34 (d, 2H, <i>J</i> = 7.5 Hz), 6.91 (d, 2H, <i>J</i> = 8.7 Hz), 3.82 (m, 1H), 3.4 (s, 3H), 1.10 (m, 4H)	¹⁹ F NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ -118.8 (s)
250		7-(3-アミノ- 4-フルオロフェ ニル)-9-シクロ プロピル-6-フ ルオロ-8-メト キシ-9H-イソ チアゾロ[5,4- <i>b</i>]キノリン-3, 4-ジオン	LCMS (APCI): <i>m/z</i> $C_{20}H_{13}F_2N_3O_3S$ ([M] ⁺)に対す る計算値 415; 実測値 416 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ 7.75 (d, 1H, <i>J</i> = 9.4 Hz), 7.21 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.3 Hz), 7.03 (d, 1H, <i>J</i> = 8.3 Hz), 6.81 (m, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.82 (m, 1H), 3.4 (s, 3H), 1.11 (m, 4H)	¹⁹ F NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ -118.6 (s, 2F)
251		9-シクロプロピ ル-6-フルオロ -4-オキソ-7- -ピリジン-4- イル-4,9-ジヒ ドロ-イソチア ゾロ[5,4- <i>b</i>]キ ノリン-3-イル 酢酸エステル			

【0338】

10

20

30

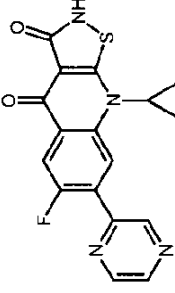
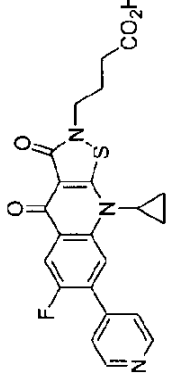
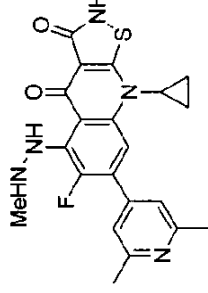
40

【表 8 1】

252	構造	名称	MS	H-NMR	F-NMR
		9-シクロプロピロ ル-6-フルオロ -7-(6-ピペラ ジン-1-イル- ピリジン-3-イ ル)-9 H-イソチ アゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4- ジオン	LCMS (APCI): m/z C ₂₂ H ₁₉ FN ₃ O ₂ S. TFA ([M] ⁺)に 対する計算値 437; 実測値 438 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 9.16 (s, 1H), 8.51 {s(br), 2H}, 8.03 (m, 2H), 7.12 {s (br), 1H}, 3.94-2.08 (m, 9H), 1.31 (m, 4H, シクロプロピル)	¹⁹ F NMR (DMSO-d ₆) δ -123.92 (s, 1F), -74.09 (s, TFA)
253		[4-(9-シクロ プロピル-6-フ ルオロ-3, 4-ジ オキソ-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ イソチアゾロ [5, 4-b]キノリン- 7-イル) フェニ ル]アセトニトリル	LCMS m/z C ₂₁ H ₁₄ FN ₃ O ₂ S ([M] ⁺)に對す る計算値 391; 実測値 392 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO-d ₆): δ 1.17 (m, 2H), 1.29 (m, 2H), 3.45 (m, 1H), 4.14 (s, 2H), 7.53 (m, 2H), 7.71 (m, 2H), 7.97 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 6.5 Hz, 1H)	¹⁹ F { ¹ H} NMR (DMSO-d ₆): δ -125.7 (s)
254		tert-ブチル [3-(9-シクロ プロピル-6-フ ルオロ-3, 4-ジ オキソ-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ イソチアゾロ [5, 4-b]キノリン- 7-イル)ピリジン -2-イル]カルバ メート		¹ H NMR (DMSO-d ₆): δ 0.89 (s, 9H), 1.15 (m, 2H), 1.27 (m, 2H), 3.31 (m, 1H), 7.47 (dd, J = 7.5 Hz, J = 5.0 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 7.5 Hz, J = 2.0 Hz, 1H), 8.55 (dd, J = 5.0 Hz, J = 2.0 Hz, 1H), 9.80 (s, 1H)	¹⁹ F { ¹ H} NMR (DMSO-d ₆): δ -122.6 (s)

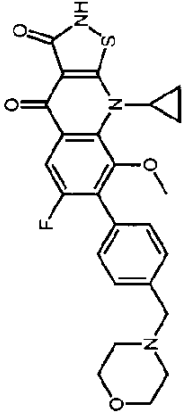
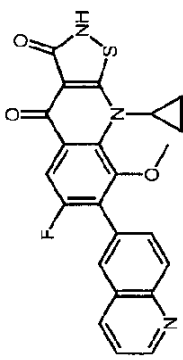
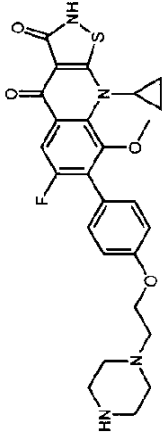
【0339】

【表 8 2】

	構造	名称	MS	H-NMR	F-NMR
255		9-シクロプロピロ ル-6-フルオロ -7-ピラジン- 2-イル-9 H- イソチアゾロ [5, 4-b]キノリン- 3, 4-ジオン	LCMS m/z C ₁₇ H ₁₁ FN ₄ O ₂ S ([M] ⁺)に對す る計算値 354; 実測値 355 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 9.20 (m, 1H), 8.92 (dd, 1H, J ₁ = 2.5Hz, J ₂ =1.5Hz), 8.79 (d, 1H, 2.5Hz), 8.62 (d, 1H, J _{H-F} = 7.0Hz), 8.06 (d, 1H, J _{H-F} = 11.9Hz), 3.65 (m, 1H, シクロ プロピル), 1.31 (m, 4H, シク ロプロピル)	¹⁹ F NMR (DMSO-d ₆) δ -121.97(s, 1F)
256		4-(9-シクロプロ ピル-6-フル オロ-3, 4-ジオ キノ-7-ピリジ ン-4-イル-4, 9-ジヒドロ-3 H-イソチアゾ ロ [5, 4-b]キノ リン-2-イル)- 酪酸			
257		9-シクロプロピ ル-7-(2, 6- ジメチルピリミ ジ-4-イル)-6 -フルオロ-5- (N'-メチルヒ ドラジノ)-9 H- イソチアゾロ [5, 4-b]キノリン- 3, 4-ジオン			

【0340】

【表 8 3】

258	構造	名称	MS	H-NMR	F-NMR
		9-シクロプロピロ ル-6-フルオロ -8-メトキシ 7-(4-モルフォ リン-4-イルメ チルフェニル)-9 H-イソチアゾロ [5, 4-b]キノ リン-3, 4 ジオ ン	LCMS m/z $C_{23}H_{24}FN_4O_4S$ ([M] ⁺)に対す る計算値 481; 実測値 482 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- d_6): δ 0.94 (m, 2H), 1.14 (m, 2H), 2.40 (m, 4H), 3.30 (s, 3H), 3.55 (s, 2H), 3.60 (m, 4H), 3.67 (m, 1H), 7.65 (br, 4H), 7.77 (d, J = 10.0 Hz, 1H).	¹⁹ F { ¹ H} NMR (DMSO- d_6): δ -120.6 (s)
259		9-シクロプロピロ ル-6-フルオロ -8-メトキシ 7-キノリン-6 -イル-9 H-イ ソチアゾロ [5, 4 -b] キノリン- 3, 4-ジオン	LCMS (APCI): m/z $C_{23}H_{16}FN_3O_3S$ ([M] ⁺)に対す る計算値 433; 実測値 434 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- d_6): δ 9.13 (m, 1H), 8.74 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 8.32 (s, 1H), 8.28 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 8.05 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.88 (d, 1H, J = 9.4 Hz), 7.80 (dd, 1H, J = 8.5 Hz), 3.86 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 1.17 (m, 4H)	¹⁹ F NMR (DMSO- d_6): δ -119.0 (s)
260		9-シクロプロピロ ル-6-フルオロ -8-メトキシ 7-[4-(2-ピ ペラジン-1-イル ル-エトキシ)-フ エニル]-9 H-イ ソチアゾロ [5, 4 -b] キノリン- 3, 4-ジオン	LCMS (APCI): m/z $C_{26}H_{26}FN_4O_4S$ HCl ([M] ⁺)に 対する計算値 510; 実測値 511 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- d_6) δ 7.78 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.50 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.18 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 4.51 (m, 2H), 3.81 (m, 1H, シクロプロピル), 3.4-2.4 (m, 10H), 1.15 (m, 4H, シクロプロピル)	¹⁹ F NMR (DMSO- d_6) δ -118.8 (s, 1F)

【0 3 4 1】

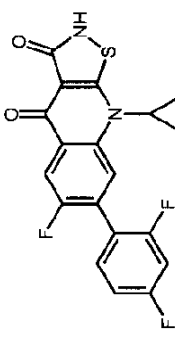
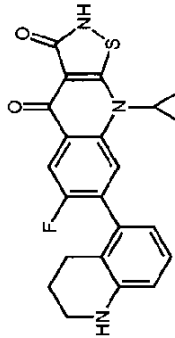
10

20

30

40

【表 8 5】

構造	名称	MS	H-NMR	F-NMR
264	 9-シクロプロピロ ル-7-(2, 4- ジフルオロフェニ ル)-6-フルオロ -9H-イソチア ゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4- ジオン	LCMS <i>m/z</i> C₁₉H₁₁F₃N₃O₂S ([M]⁺)に對す る計算値 388; 実測値 389 ([M + H]⁺)	¹H NMR (DMSO-<i>d</i>₆): δ 1.17 (m, 2H), 1.27 (m, 2H), 3.43 (m, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.99 (m, 2H)	¹⁹F {¹H} NMR (DMSO-<i>d</i>₆): δ -123.2 (d, J = 19.5 Hz, 1F), -110.5 (dd, J = 19.5 Hz, J = 9.0 Hz, 1F), -109.2 (d, J = 9.0 Hz, 1F)
265	 9-シクロプロピロ ル-6-フルオロ -7-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ -キノリン-5- イル)-9H-イソ チアゾロ [5, 4- b] キノリン-3, 4-ジオン	LCMS (APCI): <i>m/z</i> C₂₂H₁₈FN₃O₂S ([M]⁺)に對す る計算値 407; 実測値 408 ([M + H]⁺)	¹H NMR (DMSO-<i>d</i>₆) δ 7.91 (d, 1H, J_{H,F} = 8.4Hz), 7.81 (d, 1H, J_{H,F} = 6.0Hz), 6.96 (t, 1H, 7.2 Hz), 6.54 (d, 1H, 8.4Hz), 6.43 (d, 1H, 8.4Hz), 3.41 (m, 1H), 3.19 (m, 2H), 2.48 (m, 2H), 1.71 (m, 2H), 1.19 (m, 4H, シクロプロピル)	¹⁹F NMR (DMSO-<i>d</i>₆) δ -121.89 (s, 1F)

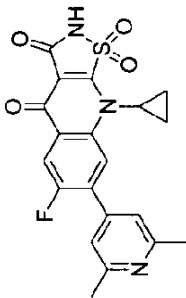
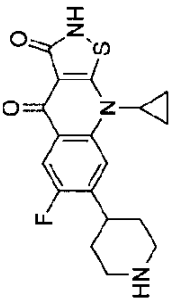
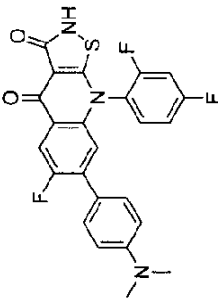
10

20

30

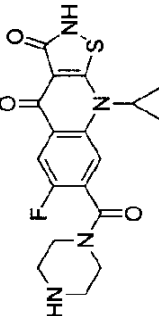
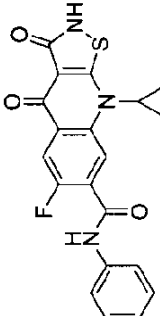
40

【表 8 6】

	構造	名称	MS	H-NMR	F-NMR
266		9-シクロプロピ ル-7-(2, 6- ジメチルピリジン -4-イル)-6- フルオロ-1, 1- ジオキソ-1, 2- ジヒドロ-9H- 1, 1, 6-イソチア ゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4- ジオン			
267		9-シクロプロピ ル-6-フルオロ -7-ピペリジン -4-イル-9H -イソチアゾロ [5, 4-b]キノ リン-3, 4-ジオ ン			
268		9-(2, 4-ジフ ルオロフェニル)- 7-(4-ジメチル アミノフェニル)- 6-フルオロ-9 H-イソチアゾロ [5, 4-b]キノ リン-3, 4-ジオ ン			

【 0 3 4 4 】

【表 8 7】

	構造	名称	MS	H-NMR	F-NMR
269		9-シクロプロピ ル-7-(ピペラジ ン-1-イル)カル ボキシ)-6-フル オロ-9H-イソ チアゾロ[5,4- b]キノリン-3, 4-ジオン			
270		9-シクロプロピ ル-6-フルオロ -2,3,4,9-テ トラヒドロ-3, 4-ジオキソ-N -フェニルイソチ アゾロ[5,4-b] キノリン-7-カル ボキサミド			

【 0 3 4 5】

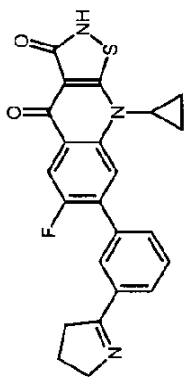
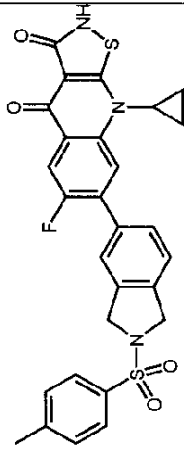
10

20

30

40

【表 8 8】

271	構造	名称	MS	H-NMR	F-NMR
		9-シクロプロピロ ル-7-[3-(4, 5-ジヒドロ-3 H-ピロ-ル-2 -イル)-フエニ ル]-6-フルオロ ... 9 H-イソチア ゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4- ジオン	LCMS <i>m/z</i> C ₂₃ H ₁₈ FN ₃ O ₂ S ([M] ⁺)に對す る計算値 419; 実測値 420 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1.18 (m, 2H, c-Pr CH ₂), 1.29 (m, 2H, c-Pr CH ₂), 1.97 (dt, <i>J</i> = 7.73 Hz, ピロ-ル CH ₂), 2.98 (t, <i>J</i> = 8.05 Hz, ピロ- ル CH ₂), 3.48 (m, 1H, c-Pr CH), 3.97 (t, <i>J</i> = 7.02 Hz, ピ ロ-ル CH ₂), 7.63 (t, <i>J</i> = 7.74 Hz, 1H, Ar), 7.77 (d, <i>J</i> = 8.10 Hz, 1H, Ar), 7.93 (d, <i>J</i> = 7.59 Hz, 1H, Ar), 7.97 (d, <i>J</i> _{H,F} = 16.4 Hz, 1H, quin.), 8.07 (d, <i>J</i> _{H,F} = 6.39 Hz, 1H, quin.), 8.11 (s, 1H, Ar)	¹⁹ F{ ¹ H} NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ -125.5 (s)
272		9-シクロプロピロ ル-6-フルオロ -7-[2-(トル エン-4-スル フォニル)-2, 3 ジヒドロ-1 H- イソインドール- 5-イル]-9 H- イソチアゾロ [5, 4-b]キノリン- 3, 4-ジオン	LCMS <i>m/z</i> C ₂₈ H ₂₂ FN ₃ O ₄ S ₂ ([M] ⁺)に對す る計算値 547; 実測値 548 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1.14 (m, 2H, c-Pr CH ₂), 1.26 (m, 2H, c-Pr CH ₂), 2.36 (s, 3H, CH ₃), 4.63 (s, 4H, NCH ₂), 7.43 (m, 3H, Ar), 7.54 (m, 2H, Ar), 7.77 (d, <i>J</i> = 8.11 Hz, 2H, quin.), 7.95 (m, 2H, Ar)	¹⁹ F{ ¹ H} NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ -125.5 (s)

【0 3 4 6】

10

20

30

40

【表 8 9】

	構造	名称	MS	H-NMR	F-NMR
273		[4-(9-シクロ プロピル-6-フ ルオロ-3,4-ジ オキソ-2,3,4, 9-テトラヒドロ イソチアゾロ 4-b]キノリン- 7-イル)-フェニ ル]-カルバミン酸 エチルエステル	LCMS (APCI): <i>m/z</i> $C_{22}H_{18}FN_3O_4S$ ([M] ⁺)に對す る計算値 439; 実測値 440 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.89 (s, br, 1H), 8.02 (d, 1H, <i>J</i> _{H,F} = 6.8Hz), 7.94 (d, 1H, <i>J</i> _{H,F} = 9.8Hz), 7.63 (m, 4H), 4.15 (q, 2H, 7.1Hz), 3.46 (m, 1H), 1.23 (m, 6H)	¹⁹ F NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ -125.95(s, 1F)
274		9-シクロプロピ ル-6-フルオロ -7-[4-(2- モルフォリン-4 -イル-エトキシ) -フェニル]-9- <i>H</i> -イソチアゾロ [5,4-b]キノ リン-3,4-ジ オ	LCMS (APCI): <i>m/z</i> $C_{23}H_{24}FN_3O_4S$ ([M] ⁺)に對す る計算値 481; 実測値 482 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.01 (d, 1H, <i>J</i> _{H,F} = 7.0Hz), 7.95 (d, 1H, <i>J</i> _{H,F} = 11.5Hz), 7.63 (d, 2H, <i>J</i> = 8.0Hz), 7.13 (d, 2H, <i>J</i> = 8.0Hz), 4.18 (t, 2H, <i>J</i> = 6.2Hz), 3.59 (t, 4H, <i>J</i> = 4.5Hz), 3.47 (m, 1H, シクロ プロピル), 3.30 (m, 4H), 2.73 (t, 2H, <i>J</i> = 6.2Hz), 1.24 (m, 4H, シクロプロピル)	¹⁹ F NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ -125.68(s, 1F)

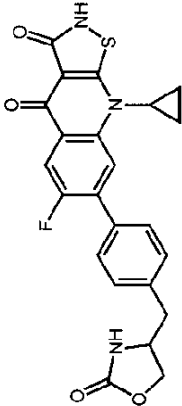
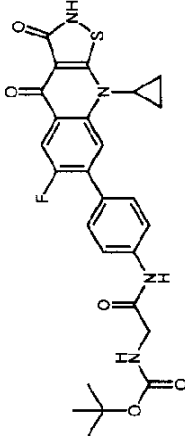
10

20

30

40

【表 90】

275	構造	名称	MS	H-NMR	F-NMR
		9-シクロプロピロ ル-6-フルオロ -7-[4-(2- オキソ-オキサゾ リジン-4-イル メチル)-フェニ ル]-9H-イソチ アゾロ[5,4-b] キノリン-3,4- ジオン	LCMS m/z $C_{23}H_{18}FN_3O_4S$ ([M] ⁺)に對す る計算値 451; 実測値 452 ([M+H] ⁺).	¹ H NMR (DMSO-d ₆): δ 1.20 (m, 2H), 1.30 (m, 2H), 2.89 (t, J=6.1 Hz, 1H), 3.49 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 4.14 (m, 1H), 4.34 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.45 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.65 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.05 (d, J=6.7 Hz, 1H)	¹⁹ F NMR (DMSO-d ₆): δ 125.55 (s)
276		{[4-(9-シク ロプロピル-6- フルオロ-3,4- ジオキソ-2,3, 4,9-テトラヒド ロイソチアゾロ [5,4-b]キノ リン-7-イル)- フェニルカルバ モイル]-メチル}- カルバミン酸 t e r t-ブチルエス テル	LCMS (APCI): m/z $C_{26}H_{23}FN_4O_3S$ ([M] ⁺)に對す る計算値 524; 実測値 525 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 10.21 (s, br, 1H), 8.03 (d, 1H, J _{H,F} = 6.1 Hz), 7.94 (d, 1H, J _{H,F} = 10.5 Hz), 7.77 (d, 2H, 8.3 Hz), 7.65 (d, 2H, 8.3 Hz), 3.76 (m, 1H), 3.30 (s, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.26 (m, 4H, シクロプロ ピル)	¹⁹ F NMR (DMSO-d ₆) δ -126.05(s, 1F)

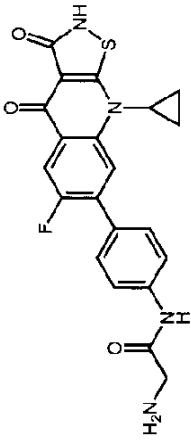
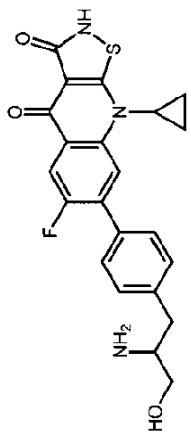
10

20

30

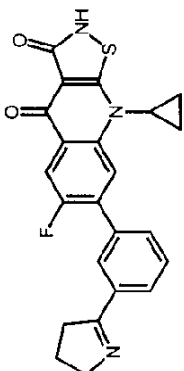
40

【表 9 1】

	構造	名称	MS	H-NMR	F-NMR
277		2-アミノ-N-[4-(9-シクロプロピル-6-フルオロ-3,4-ジオキソ-2,3,4,9-テトラヒドロイソチアゾロ[5,4-b]キノリン-7-イル)フェニル]-アセトアミド	LCMS (APCI): m/z C ₂₁ H ₁₇ FN ₄ O ₃ S ([M] ⁺)に対する計算値 424; 実測値 425 ([M+H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO-d ₆): δ 10.76 (s, br, 1H), 8.10 (d, 1H, J _{H,F} = 6.5 Hz), 7.99 (d, 1H, J _{H,F} = 10.8 Hz), 7.79 (d, 2H, 8.7 Hz), 7.72 (d, 2H, 8.7 Hz), 3.83 (s, 2H), 3.63 (m, 1H), 1.32 (m, 4H, シクロプロピル)	¹⁹ F NMR (DMSO-d ₆): δ -124.10 (s, 1F)
278		7-[4-(2-アミノ-3-ヒドロキシプロピル)-9-シクロプロピル-6-フルオロ-9H-イソチアゾロ[5,4-b]キノリン-3,4-ジオン]	LCMS m/z C ₂₂ H ₂₀ FN ₄ O ₃ S ([M] ⁺)に対する計算値 425; 実測値 456 ([M+H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO-d ₆): δ 1.22 (m, 4H), 2.42 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 5.30 (m, 1H), 7.20 (m, 3H), 7.41 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.62 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.95 (d, J=10.8 Hz, 1H), 8.03 (d, J=6.1 Hz, 1H)	¹⁹ F NMR (DMSO-d ₆): δ 123.93 (s)

【0349】

【表 9 2】

279	構造	名称	MS	H-NMR	F-NMR
		9-シクロプロピロイド ル-7-[3-(4, 5-ジヒドロ-3 H-ピロール-2 -イル)-フェニ ル]-6-フルオロ -9 H-イソチア ゾロ [5, 4-b] キノリン-3, 4- ジオン	LCMS <i>m/z</i> C ₂₃ H ₁₈ FN ₃ O ₂ S ([M] ⁺)に對す る計算値 419; 実測値 420 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1.18 (m, 2H, c-Pr CH ₂), 1.29 (m, 2H, c-Pr CH ₂), 1.97 (dt, <i>J</i> = 7.73 Hz, ピロール CH ₂), 2.98 (t, <i>J</i> = 8.05 Hz, ピロール CH ₂), 3.48 (m, 1H, c-Pr CH), 3.97 (t, <i>J</i> = 7.02 Hz, ピ ロール CH ₂), 7.63 (t, <i>J</i> = 7.74 Hz, 1H, Ar), 7.77 (d, <i>J</i> = 8.10 Hz, 1H, Ar), 7.93 (d, <i>J</i> = 7.59 Hz, 1H, Ar), 7.97 (d, <i>J</i> _{H,F} = 16.4 Hz, 1H, quin.), 8.07 (d, <i>J</i> _{H,F} = 6.39 Hz, 1H, quin.), 8.11 (s, 1H, Ar)	¹⁹ F{ ¹ H} NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ -125.5 (s)

10

20

30

40

【0350】

(実施例 10)

<本発明の化合物の抗微生物活性>

本発明の化合物の抗微生物活性は多くの方法、例えば目視による最小阻止濃度 (MIC) の試験により評価してよい。この試験は細菌の菌株の生育を抑制するために必要な化合物の最小濃度を求めるものである。

【0351】

(最小阻止濃度 (MIC) 試験)

50

全細胞抗細菌活性をNCCLSの推奨する条件を用いてブロスミクロ希釈により測定する(National Committee for Clinical Laboratory Standards, 2001. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: 11th informational supplement, Vol. 21, no. 1, M100-S11. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, PA参照)。被験化合物をDMSOに溶解しMueller-Hinton II ブロス(Becton-Dickinson)中で1:50希釈し、256 μ g/mlの保存溶液を作成する。96傑のマイクロプレート中、化合物溶液をMueller-Hinton II ブロス中に連続二倍希釈する。化合物を希釈した後、被験微生物50 μ l($\sim 1 \times 10^6$ cfu/ml)をマイクロプレートの各ウェルに添加する。最終被験物質濃度は0.125 $\sim$ 128 μ g/mlの範囲とする。植菌したプレートを周囲空气中37 $^{\circ}$ Cで18 $\sim$ 24時間インキュベートする。試験するために選択した微生物は研究室菌株の*S. aureus* ATCC 29213および*E. coli* ATCC 25922(菌株購入元: American Type Culture Collection, Manassas, VA)を包含した。最小阻止濃度(MIC)は被験微生物の目視可能な生育を抑制する化合物の最低濃度として求めた。

【0352】

表Iに示す化合物104、106 $\sim$ 117、119 $\sim$ 153、155 $\sim$ 159、161および163 $\sim$ 250をこの試験において調べたところ、*S. aureus*および*E. coli*の少なくとも一方に対して1 μ g/ml以下のMICを有することがわかった。表に示す特定の好ましい化合物は本試験で試験したところ、*S. aureus*および*E. coli*の少なくとも一方に対して100ng/mlのMICを有することがわかり、そして、特定のより好ましい化合物は*S. aureus*および*E. coli*の少なくとも一方に対して10ng/mlのMICを有することがわかった。

【0353】

以下に示す表IIは式Iの数種の化合物に関する*S. aureus*および*E. coli*を殺傷するために必要な最小阻止濃度を示す。

【0354】

【表93】

表 II		
化合物	MIC <i>S. aureus</i> (μ g/ml)	MIC <i>E. coli</i> (μ g/ml)
32	0.007	0.06
33	0.007	0.003
34	0.125	1
35	0.03	1

【0355】

(実施例11)

<アラマープルーを用いた細胞生存性の染色>

*S. aureus*および*E. coli*に対して観察された微生物殺傷作用が細菌細胞に特異的なものであるかどうかを調べるために、数種のヒト細胞型に対する細胞生存性作用について化合物をスクリーニングする。

【0356】

500個 (cell) / ウェル ~ 15, 000個 (cell) / ウェルの6段階の細胞密度において100 μ l 培地、10% FBS中で、96穴プレートの標準的な滅菌組織培養プレート中に細胞をプレーティングすることによりまず旨適細胞密度を測定する。培地のみが入った細胞非含有のウェルを対照として使用する。細胞を24時間5% CO₂ インキュベーター中37℃でインキュベートする。次にアラマブルー (BioSource、DAL1100、100 mL) の10% 培地量 (10 μ l) を添加する。細胞を5% CO₂ インキュベーター中37℃でインキュベートし、Victor Vプレートリーダー中、544 nm励起、590 nm発光で、アラマブルーの添加後3、4および24時間に読み取る。細胞数 vs 蛍光変化をプロットすることによりシグナル vs 細胞数の直線性を測定する。旨適密度は特定の細胞型に応じて500 ~ 15, 000個 (cell) / ウェルの範囲である。旨適密度はなお直線的な応答の範囲にある細胞の最大数に基づいて選択する。

10

【0357】

(化合物の細胞毒性の測定)

細胞を旨適細胞密度において標準的な滅菌組織培養用の96穴プレート中にプレーティングし、そして5% CO₂ インキュベーター中で37℃ O/Nでインキュベートする。プレーティング後12 ~ 48時間に培地を除去する。細胞を1X PBSで1または2回洗浄し、1% DMSO中に被験化合物を含有する新しい培地に交換する。化合物添加後の24 ~ 72時間に培地を除去し、細胞を1X PBSで1または2回洗浄する。次にアラマブルー1 / 10容量を含有する新しい培地を添加する。プレートを5% CO₂ インキュベーター中37℃で4時間インキュベートし、Victor Vプレートリーダーで544 nm励起、590 nm発光で読み取る。

20

【0358】

化合物を1% DMSOおよび培地中20マイクロモルに希釈し、2連でスクリーニングすることにより単一濃度の細胞毒性データを得る。2連で実験した0.78マイクロモル ~ 100マイクロモルの8濃度点を用いて細胞毒性CC₅₀値を求める。1% DMSOおよび培地を伴った細胞を陰性対照として使用し、特定の細胞型に対して既知のCC₅₀を有する化合物を陽性対照として使用する。

【0359】

蛍光 vs 被験化合物濃度の変化をプロットすることにより化合物の細胞毒性を求める。

【0360】

30

試料培地条件、旨適プレーティング密度および陽性対照化合物をスクリーニングした2細胞型について表IIIに示す。

【0361】

実施例1 ~ 7に記載した好ましい化合物は下記に示す細胞系統の各々に対して10 μ Mより高値のCC₅₀値を示す。使用してよい他の細胞型は例えばBalb / 3TC、CEM-SS、HeLa、HepG2、HT-29、MRC-5、SK-N-SH、U-87MG、293T、およびHuH-7であるがこれらに限定されない。より好ましいものは50 μ Mより高値のCC₅₀値を示す化合物である。最も好ましいものは100 μ Mより高値のCC₅₀値を示す化合物である。

【0362】

40

【表 9 4】

表 I I I

細胞系統	培地	プレーティング 密度	陽性対照
CHO (チャイ ニーズハムス ター卵巣)	1.F-12 栄養混合物 (Gibco#11765-054)、10%FBS、 1%PenStrep、1.5g/L 重炭酸ナト リウム含有 2.McCoy's5a 培地、10%FBS およ び PS/Gln	7,000 個/ウェル	テルフェナジン C $C_{50} = 4.3-6.5 \mu M$
Hep2(喉頭癌)	最小必須培地-アルファ培地 (Gibco#12571-063)、10%FBS、 1%Pen Strep、1.5g/L 重炭酸ナト リウム含有	7,000 個/ウェル	テルフェナジン $CC_{50} = 3-5 \mu M$

10

【0363】

(実施例 12)

20

<医薬品製剤>

実施例 12 A ~ 12 G は式 I の化合物を含有する医薬組成物の例である。略号「A. M.」は本発明の抗微生物化合物 (antimicrobial compound) を意味する。

【0364】

(実施例 12 A)

<経口用ドロップ>

A. M. 5 グラムを約 60℃ ~ 80℃ で 2-ヒドロキシプロパン酸 5 ml およびポリエチレングリコール 15 ml に溶解する。約 30℃ ~ 40℃ に冷却した後、ポリエチレングリコール 350 ml を添加し、混合物を十分攪拌した。次に純水 25 ml 中のサッカリンナトリウム 17.5 g の溶液を添加する。フレーバーおよび 500 ml の容量となるのに十分な量のポリエチレングリコールを攪拌しながら添加し、A. M. 10 mg/ml を含有する経口用のドロップ溶液を得る。

30

【0365】

(実施例 12 B)

<カプセル>

A. M. 20 グラム、ラウリル硫酸ナトリウム 6 グラム、澱粉 56 グラム、乳糖 56 グラム、コロイド状二酸化ケイ素 0.8 グラムおよびステアリン酸マグネシウム 1.2 グラムを激しく混合する。次に得られた混合物を活性成分各 20 g を含有する適当なハードゼラチンカプセル 1000 個に充填する。

【0366】

(実施例 12 C)

40

<フィルムコーティング錠剤>

錠剤コアの製造: A. M. 10 グラム、乳糖 57 グラムおよび澱粉 20 グラムの混合物を十分混合し、その後、水約 20 ml 中のドデシル硫酸ナトリウム 0.5 グラムおよびポリビニルピロリドン (KOLLIDON-K 90) 1.0 グラムの溶液で湿潤させる。湿潤した粉末混合物を分篩し、乾燥し、再度分篩する。微結晶セルロース (AVICEL) 100 グラムおよび水添植物油 (STEROTEX) 15 グラムを添加する。全体を十分混合し、圧縮成型して錠剤とし、各錠が活性成分 10 mg を含有する 1000 錠を得る。

。

【0367】

50

コーティング：ジクロロメタン15ml中のエチルセルロース（0.5グラム、ETH OCEL 22 CPS）を変性エタノール7.5ml中のメチルセルロース（Methocel 60 HG, RTM.）1.0グラムの溶液に添加する。次にジクロロメタン7.5mlおよび1, 2, 3-プロパントリオール0.25mlを添加する。ポリエチレングリコール（1.0グラム）を溶融させ、ジクロロメタン7.5mlに溶解し、そして、セルロース含有溶液に添加する。オクタデカン酸マグネシウム（.25グラム）、ポリビニルピロリドン0.5gおよび濃縮着色料懸濁液（OPASPRAY K-1-2109）3.0mlを添加し、そして全体の混合物をホモゲナイズする。この混合物で錠剤コアをコーティング装置中でコーティングする。

【0368】

（実施例12D）

<注射用溶液>

（i）メチル4-ヒドロキシベンゾエート1.8グラムおよびプロピル4-ヒドロキシベンゾエート0.2グラムを沸騰水約0.5Lに溶解する。約50℃まで冷却した後、乳酸4グラム、プロピレングリコール0.05グラムおよびA. M. 4グラムを攪拌しながら添加する。溶液を室温に冷却し、A. M. 4mg/mlを含有する溶液を得るのに十分な量の注射用水を添加する。溶液を濾過滅菌し、滅菌容器に充填する。

【0369】

（ii）本発明のA. M. の酸塩100.0gを沸騰水に溶解する。約50℃に冷却した後、乳酸37.5グラム（90重量%）を攪拌しながら添加する。溶液を室温に冷却し、水を添加して1Lとする。溶液を濾過滅菌し、滅菌容器に充填する。

【0370】

（iii）本発明のA. M. の酸塩5.00gを沸騰水に溶解する。約50℃に冷却した後、乳酸2.20グラム（90重量%）を攪拌しながら添加する。溶液を室温に冷却し、水を添加して100mlとする。

【0371】

（実施例12E）

<ゲル>

本発明の化合物または塩は局所適用用のゲルとして形成してよい。

【0372】

ゲルは室温でベンジルアルコール中のA. M. （0.2g～5.0g）を懸濁することにより製造する。ヒドロキシプロピルセルロース（2.5）グラムおよび脱無機質水（100gとするのに十分な量）の混合物を攪拌しながら懸濁液に添加する。

【0373】

（実施例12F）

<クリーム>

相Iはソルビタンモノステアレート（2.0g）、ポリオキシエチレン（20）ソルビタンモノステアレート（1.5g）、合成鯨蠟（3.0g）、セチルステアリルアルコール（10.0g）および2-オクチルドデカノール（13.5g）を含有する。相Iの混合物を75℃に加熱し、攪拌し、混合する。

【0374】

相IIはA. M. （1.0g）を含有する。相IIを相Iに添加し、攪拌し、懸濁する。

【0375】

相IIIはベンジルアルコール（1.0g）および脱無機質水（100gとするのに十分な量）を含有する。相IIIを75℃に加熱し、相IIに添加する。クリームを集中的に混合し、更に攪拌しながらゆっくり室温に冷却する。室温に冷却した後、クリームをホモゲナイズする。

【0376】

（実施例12G）

<スプレー>

実施例 1 2 D に従って製造した活性化合物の溶液または懸濁液はまたスプレーにも加工できる。この目的のために例えば 6 0 ～ 9 0 % の活性化合物の溶液を 2 0 ～ 4 0 % の通常の高圧ガス、例えば N_2 、 N_2O 、 CO_2 、プロパン、ブタン、ハロゲン化炭化水素等と混合する。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 K	31/498	(2006.01)	A 6 1 K	31/506	
A 6 1 K	9/08	(2006.01)	A 6 1 K	31/498	
A 6 1 K	9/12	(2006.01)	A 6 1 K	9/08	
A 6 1 K	9/107	(2006.01)	A 6 1 K	9/12	
A 6 1 K	9/06	(2006.01)	A 6 1 K	9/107	
A 6 1 K	9/20	(2006.01)	A 6 1 K	9/06	
A 6 1 K	9/48	(2006.01)	A 6 1 K	9/20	
A 6 1 K	9/70	(2006.01)	A 6 1 K	9/48	
A 6 1 K	45/00	(2006.01)	A 6 1 K	9/70	4 0 1
A 6 1 P	31/04	(2006.01)	A 6 1 K	45/00	
A 6 1 P	17/06	(2006.01)	A 6 1 P	31/04	
A 6 1 P	27/16	(2006.01)	A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P	27/16	
A 6 1 K	31/55	(2006.01)	A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	13/02	(2006.01)	A 6 1 K	31/55	
A 0 1 K	61/00	(2006.01)	A 6 1 P	13/02	1 0 5
A 6 1 P	31/10	(2006.01)	A 0 1 K	61/00	B
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	31/10	
A 6 1 P	13/12	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 P	15/02	(2006.01)	A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	17/00	(2006.01)	A 6 1 P	15/02	
A 6 1 P	19/08	(2006.01)	A 6 1 P	17/00	1 0 1
A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P	19/08	
A 6 1 P	1/12	(2006.01)	A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	33/00	(2006.01)	A 6 1 P	1/12	
			A 6 1 P	33/00	

(72)発明者 デシュバンデ ミリンド

アメリカ合衆国 コネティカット マディソン フィールド ブルック ロード 4 4

(72)発明者 プッチ マイケル ジョン

アメリカ合衆国 コネティカット ケンジントン ストッキングス ブルック ロード 1 8 2

(72)発明者 ワン クイピン

アメリカ合衆国 コネティカット ベサニー キャリッジ ドライブ 7 9

(72)発明者 ワイルズ ジェイソン アラン

アメリカ合衆国 コネティカット ハムデン ジェームス ストリート 3 3

(72)発明者 ソン ヨンシェン

アメリカ合衆国 コネティカット ギルフォード ロング ヒル ロード 2 2 6 1

(72)発明者 ハシモト アキヒロ

アメリカ合衆国 コネティカット ブランフォード パーク プレイス 4 6 アpartment
4

(72)発明者 ルシエン エドライン

アメリカ合衆国 コネティカット ニュー ヘブン トランブル ストリート 3 2

審査官 谷尾 忍

(56)参考文献 特表平09-512549 (JP, A)

特開平03-058992 (JP, A)

特開昭62-187472 (JP, A)

特開平01-265092 (JP, A)

特表平05-506032 (JP, A)

特表平03-503533 (JP, A)

WENTLAND, M.P. et al, 3-Quinolinecarboxamides. A series of novel orally-active antiherpetic agents, Journal of Medicinal Chemistry, 1993年, Vol.36, No.11, p.1580-96

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 498/04

C07D 513/04

A61K 31/4745

A61K 31/496

A61K 31/498

A61K 31/506

A61K 31/5377

A61K 31/55

CAplus(STN)

REGISTRY(STN)