

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.
C07D 513/04 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)

(11) 공개번호 10-2006-0069836
(43) 공개일자 2006년06월22일

(21) 출원번호 10-2006-7002923
(22) 출원일자 2006년02월10일
 번역문 제출일자 2006년02월10일
(86) 국제출원번호 PCT/US2004/025365 (87) 국제공개번호 WO 2005/019228
 국제출원일자 2004년08월04일 국제공개일자 2005년03월03일

(30) 우선권주장 60/494,655 2003년08월12일 미국(US)

(71) 출원인 아칠리온 파르마세우티칼스 인코포레이티드
미합중국, 코네티컷, 뉴 하벤, 조지 스트리트 300 (우:06511)

(72) 발명자 브래드리, 바튼, 제임스
미합중국 커네티컷주 06492 윌링포드 터렐 팜스웨이 10
데쉬팬드, 밀린드
미합중국 커네티컷주 06443 메디슨 필드 브룩 로드 44
푸치, 미카엘, 존
미합중국 커네티컷주 06037 켄싱턴 스토킵스 브룩 로드182
왕, 귀핑
미합중국 커네티컷주 06524 베태니 캘리지 드라이브 79
월레스, 제이스, 엘란
미합중국 커네티컷주 06518 햄덴 제임스 스트리트 33
송, 용형
미합중국 커네티컷주 06437 길포드 롱 힐 로드 2261
하시모토, 아키히로
미합중국 커네티컷주 06405 브랜포드 파크플레이스아파트 4, 46
루치엔, 에들라인
미합중국 커네티컷주 06511 뉴헤븐 트럼볼 스트리트 32

(74) 대리인 박상수

심사청구 : 없음

(54) 항-감염제로서의 이소티아졸로퀴놀론 및 관련 화합물

요약

본 발명은 항균 활성을 가지는 식 (I) 및 식 (II)의 화합물 및 염을 제공한다.



본 발명은 또한 식 (I) 및 식 (II)의 화합물을 제조하는 데 유용한 신규한 합성 중간체를 제공한다. 식의 변수 A₁, R₂, R₃, R₅, R₆, R₇, A₈ 및 R₉는 본원에서 규정된다. 본원에서 개시되는 식 (I) 및 식 (II)의 특정 화합물들은 박테리아의 DNA 합성 및 박테리아 복제에 대한 강력하고 선택적인 억제제이다. 본 발명은 또한 항균 조성물 및 억제학적 조성물을 제공하는데, 그것은 하나 또는 둘 이상의 식 (I) 또는 식 (II)의 화합물과 하나 또는 둘 이상의 담체, 부형제, 또는 희석제를 함유한다. 그런 조성물은 유일한 활성 제제로서 식 (I) 또는 식 (II)의 화합물을 함유하거나 식 (I) 또는 식 (II)의 화합물과 하나 또는 둘 이상의 다른 활성 제제의 조합물을 함유하기도 한다. 본 발명은 또한 동물의 미생물 감염을 치료하는 방법을 제공한다.

색인어

이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린, 항균제, 미생물 감염, 스탕필로코쿠스 아우레우스 감염, 프로토조아 감염.

명세서

기술분야

본 발명은 항균 활성을 가지는 이소티아졸로[5,4-b]퀴놀론 및 관련 화합물에 관한 것이다. 본원에서 개시되는 특정 화합물들은 강력한 항균, 항프로토조아, 또는 항진균 활성을 가지고 있다. 본원에 개시되는 특정 화합물들은 또한 원핵생물의 DNA 합성 및 원핵생물의 생식에 대한 강력하고 및/또는 선택적인 억제제이다. 본 발명은 하나 또는 둘 이상의 담체, 희석제 또는 부형제를 함유하는 항균 조성물, 및 아울러 억제학적 조성물을 제공한다. 본 발명은 유일한 활성 제제로서 이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린 또는 관련 화합물을 함유하는 억제학적 조성물 또는 하나 또는 둘 이상의 다른 활성 제제, 예컨대 하나 또는 둘 이상의 다른 항균 또는 항진균제와 조합하여 이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린 또는 관련 화합물을 함유하는 억제학적 조성물을 제공한다. 본 발명은 유효량의 이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린 또는 관련 화합물을, 미생물에 감염되어 있거나 또는 미생물에 감염되기 쉬운 진핵생물에 투여함으로써 진핵생물, 바람직하게는 동물의 미생물 감염을 치료 또는 방지하는 방법을 제공한다. 본 발명은 또한 유효량의 이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린 또는 관련 화합물을 적용함으로써 미생물 성장 및 생존을 억제하는 방법을 제공한다.

본 발명은 또한 이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린 또는 관련 화합물의 합성에 유용한 신규한 중간체를 제공한다. 본 발명은 또한 이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린 또는 관련 화합물을 합성하는 방법을 제공한다.

배경기술

항균 화합물은 미생물, 예컨대 박테리아, 프로토조아, 미코플라스마, 이스트, 및 진균류의 성장 또는 생식을 파괴 또는 억제할 수 있는 화합물이다. 항균 화합물이 작용하는 메커니즘은 다양하다. 그러나 그것들은 일반적으로 세포벽 합성 또는 수복을 억제하는 방식; 세포벽 투과도를 변경시키는 방식; 단백질 합성을 억제하는 방식; 또는 핵산의 합성을 억제하는 방식 중 하나 또는 둘 이상의 방식으로 작용하는 것으로 여겨진다. 예를 들어 베타-락탐 항균제는 박테리아에서 세포벽 합성에 관여하는 필수 페니실린 결합 단백질(PBPs)을 저해한다. 퀴놀론은 적어도 부분적으로, DNA의 합성을 억제함으로써 세포가 복제되는 것을 방지하는 역할을 한다.

개선된 항균제를 제조하려는 수많은 시도 끝에 모호한 결과들이 나타났다. 실제로, 항균 활성 범위, 미생물 내성의 기피, 및 약리학의 관점에서 임상적으로 허용될 수 있는 항균제는 거의 제조되지 않았다. 그러므로 광범위한 항균제, 및 특별히 내성 미생물에 대하여 효과적인 항균제의 필요성은 계속되고 있다.

병을 일으키는 박테리아는 여러 가지 뚜렷한 메커니즘을 통해 내성을 얻는 것으로 알려져 있는데, 그런 메커니즘으로는 박테리아 효소 (예컨대 페니실린 및 세팔로스포린을 가수분해하는 베타락탐항생제 가수분해효소)에 의한 항생제의 비활성화; 유출 펌프를 사용한 항생제의 제거; 돌연변이 및 유전자 재조합을 통한 항생제의 표적의 변형 (예컨대 나이시리아 고노레아(*Neisseria gonorrhoea*)에서의 페니실린-내성); 및 외부 공급원으로부터 내성 표적을 생성하기 위하여 쉽게 전달될

수 있는 유전자의 획득 (예컨대 스태필로코쿠스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*))에서의 메티실린-내성)이 있다. 실제로 시판되는 모든 항생제에 대해 내성인 특정한 그람-포지티브 병원체, 예를 들면 반코마이신-내성 엔테로코쿠스 파에시움(*Enterococcus faecium*)도 있다.

특별히 주지할 만한 내성 유기체로는 메티실린-내성 및 반코마이신 내성 스태필로코쿠스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*), 페니실린-내성 스트렙토코쿠스 뉴모니아(*Streptococcus pneumoniae*), 반코마이신-내성 엔테로코쿠스들, 플루오로퀴놀론-내성 대장균, 세팔로스포린-내성 호기성 그람-네가티브 간균(rod) 및 이미페넴-내성 슈도모나스 아에루기노사(*Pseudomonas aeruginosa*)가 있다. 이들 유기체는 병원감염의 주요한 원인이고, 늘어가고 있는 이병을 및 치사율과도 분명히 관련이 있다. 고령이고 면역기능이 손상된 환자 중 이들 병원체에 의해 감염될 위험이 특별히 높은 환자의 수가 늘어가고 있다. 그러므로 새로운 항균제의 개발에 대한 의학적 요구는 크게 충족되지 않은 채 여전히 남아있다.

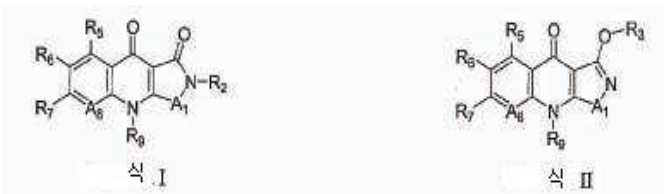
본 발명은 식 I 및 식 II의 화합물 (하기에 제시됨)을 제공하고, 항균 활성을 가지고 있는 이소티아졸로[5,4-b]퀴놀론 및 관련 화합물을 포함한다. 본 발명은 강력하고 및/또는 선택적인 항균, 항프로토조아, 또는 항진균 활성을 가지고 있는 식 I 및 식 II의 화합물을 제공한다. 본 발명은 또한 하나 또는 둘 이상의 식 I 또는 식 II의 화합물, 또는 그러한 화합물의 염, 용매 화합물, 또는 아실화된 선구 약물과, 하나 또는 둘 이상의 담체, 부형제, 또는 희석제를 함유하는 항균 조성물을 제공한다.

본 발명은 나아가 미생물로 감염되었거나 미생물로 감염되기 쉬운 진핵생물에게 식 I 또는 식 II의 화합물의 유효량을 투여함으로써 미생물 감염, 특히 박테리아 및 프로토조아 감염을 치료하고 방지하는 방법을 포함한다. 이들 미생물 감염으로는 박테리아 감염, 예컨대 대장균 감염, 스태필로코쿠스 감염, 살모넬라 감염 및 프로토조아 감염, 예컨대 클라미디아 (*Chlamydia*) 감염 등이 있다. 본 발명은 특히 포유류, 이를테면 사람의 미생물 감염을 방지 또는 치료하는 방법을 포함할 뿐만 아니라 다른 동물, 이를테면 어류, 조류, 파충류, 및 양서류의 미생물 감염을 방지 또는 치료하는 방법도 포함한다.

치료 방법은 단일 활성 제제로서 식 I 또는 식 II의 화합물을 투여하거나 또는 하나 또는 둘 이상의 다른 치료제, 예컨대 항균제, 항진균제, 항바이러스제, 인터페론, 유출-펌프 억제제, 베타락탐항생제가수분해효소 억제제, 또는 다른 식 I 또는 식 II의 화합물과 조합된 형태의 식 I의 화합물을 투여하는 것을 포함한다.

본 발명은 또한 유효량의 이소티아졸로[5,4-b]퀴놀론 또는 관련 화합물을 적용함으로써 미생물의 성장과 생존을 억제하는 방법을 제공한다. 본 발명은 예를 들면 식 I 또는 식 II의 화합물을 함유하는 조성물을 적용함으로써 의료용 기구 또는 식품 제조에 사용된 표면 위에서 미생물이 성장하고 생존하는 것을 억제하는 방법을 포함한다.

그러므로 본 발명은 다음 식 I과 식 II의 화합물을 포함한다:



상기 식 I의 화합물 및 그것의 약제학적으로 허용되는 염에서,

A₁은 S, O, SO, 또는 SO₂이다.

R₂는 수소이다.

또는 R₂는 각각이 할로젠, 히드록시, 아미노, 시아노, 니트로, C₁-C₄알킬, C₁-C₄알콕시, C₁-C₂할로알킬, C₁-C₂할로알콕시, 모노- 및 디-C₁-C₄알킬아미노, C₂-C₄알카노일, C₁-C₄알킬티오, =NOR₁₀, =NR₁₀, -O(C=O)R₁₀, -(C=O)NR₁₀R₁₁, -O(C=O)NR₁₀R₁₁, -(C=O)OR₁₀, -(C=O)NR₁₀OR₁₁, -NR₁₀(C=O)R₁₁, -NR₁₀(C=O)OR₁₁, -NR₁₀(C=O)NR₁₁R₁₂, -NR₁₀(C=S)NR₁₁R₁₂, -NR₁₀NR₁₁R₁₂, -SO₃R₁₀, -(S=O)OR₁₀, -SO₂R₁₃, -SO₂NR₁₀R₁₁, 및 -NR₁₀SO₂R₁₃로부터 독립적으로 선택된 0 내지 5개의 치환체로 치환된 C₁-C₈알킬, C₂-C₆알케닐, C₂-C₆알키닐, C₃-C₇시클로알킬(C₀-C₄카보히드릴), C₄-C₇시클로알케닐(C₀-C₄카보히드릴), 아릴(C₀-C₄카보히드릴), C₂-C₆헤테로시클로알킬(C₀-C₄카보히드릴)이며, 이때 R₁₀, R₁₁, 및 R₁₂는 독립적으로 수소, C₁-C₄알킬, 또는 아릴이고, R₁₃은 C₁-C₄알킬 또는 아릴이다.

R₃은 C₁-C₆알킬, C₁-C₆알카노일, 모노- 또는 디-C₁-C₆알킬카바메이트, 또는 C₁-C₆알킬술포네이트이고, 각각은 할로젠, 히드록시, 아미노, 시아노, 니트로, C₁-C₄알콕시, 모노- 및 디-C₁-C₄알킬아미노, C₁-C₂할로알킬, 및 C₁-C₂할로알콕시로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환체로 치환된다.

R₅는 수소, 할로젠, 히드록시, 아미노, 시아노, 니트로, 또는 -NHNH₂이다.

또는 R₅는 C₁-C₄알킬, C₁-C₄알콕시, 모노- 또는 디-(C₁-C₄)알킬아미노, 모노-, 디- 또는 트리-C₁-C₄알킬히드라지닐, C₂-C₄알카노일, C₁-C₄알킬에스테르, C₁-C₂할로알킬, 또는 C₁-C₂할로알콕시이고, 이들 각각은 히드록시, 아미노, 할로젠, 옥소, C₁-C₄알콕시, C₁-C₂할로알킬, C₁-C₂할로알콕시, 및 모노- 및 디-C₁-C₄알킬아미노로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환체로 치환된다.

R₆은 수소, 할로젠, 히드록시, 아미노, 시아노, C₁-C₄알킬, C₁-C₄알콕시, 모노- 또는 디-(C₁-C₄)알킬아미노, -SO₃R₁₀, -SO₂R₁₀, 또는 -SO₂NR₁₀R₁₁이고, 이때 R₁₀ 및 R₁₁은 상기에서 설명된 정의와 같다.

R₇은 브로모, 요오도, -O(SO₂)CF₃, 또는 -N₂BF₄이거나, 또는 R₇은 XR_A이다.

이때 X는 없거나, -CH₂-CH₂-, -CH=CH-, -(C=O)-, -(C=O)NH-, 또는 -C≡C-이다.

R_A는 C₃-C₆알킬, C₄-C₇시클로알킬, C₄-C₇시클로알케닐, 7-10-원의 이중고리형의 포화된, 부분적으로 불포화된, 또는 방향족 탄소고리 기, 5-6-원의 포화된, 부분적으로 불포화된, 또는 X가 없거나 -CH₂-CH₂-인 경우 탄소 원자를 경유하여 결합된 또는 X가 -CH=CH- 또는 -C≡C-인 경우 탄소 또는 질소 원자를 경유하여 결합된 방향족 헤테로고리형 기이거나, 또는 R_A는 7-10-원의 이중고리형 포화된, 부분적으로 불포화된, 또는 X가 없거나 -CH₂-CH₂-인 경우 탄소 원자를 경유하여 결합된 또는 X가 -CH=CH- 또는 -C≡C-인 경우 탄소 또는 질소 원자를 경유하여 결합된 방향족 헤테로고리형 기이고, 이들 각각은 하기 (i), (ii), 및 (iii)으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 5개의 치환체로 치환된다.

또는 R₇은 XR_B이고, 이때 R_B는 하기 (i), (ii), 및 (iii)으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환체로 치환된 페닐이다.

또는 R₇은 XR_C이고, 이때 R_C는 하기 (i), (ii), 및 (iii)으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 5개의 치환체로 치환된 시클로프로필이고, 단 R_C는 아미노, 또는 모노- 또는 디-(C₁-C₄)알킬아미노로 치환되지 않는다.

또는 R₇은 XR_D이고, 이때 R_D는 1 또는 2개의 질소 또는 산소 원자를 포함하는 5- 또는 6-원 헤테로시클로알킬 고리에 융합된 페닐이며, R_D는 (i), (ii), 및 (iii)으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환체로 치환된다:

상기에서

(i)은 할로젠, 히드록시, 아미노, 시아노, 및 니트로로부터 선택되고,

(ii)는 C₁-C₆알킬, C₂-C₆알케닐, C₂-C₆알키닐, C₁-C₆알콕시(C₀-C₄알킬), 모노- 및 디-(C₁-C₄)알킬아미노, C₁-C₂할로알킬, C₁-C₂할로알콕시, C₃-C₇시클로알킬(C₀-C₄카보히드릴), C₃-C₇시클로알킬(C₀-C₄카보히드릴-O-), C₄-C₇시클로알케닐(C₀-C₄카보히드릴), 아릴(C₀-C₆카보히드릴), 아릴(C₁-C₄알콕시), C₂-C₆헤테로시클로알킬(C₀-C₄카보히드릴), 헤테로아릴(C₀-C₆카보히드릴), C₁-C₆알킬티오, =NOR₁₀, =NR₁₀, -(C₀-C₄알킬)(C=O)R₁₀, -(C₀-C₄알킬)O(C=O)R₁₀, -(C₀-C₄알킬)(C=O)NR₁₀R₁₁, -(C₀-C₄알킬)O(C=O)NR₁₀R₁₁, -(C₀-C₄알킬)(C=O)OR₁₀, -(C₀-C₄알킬)NR₁₀(C=O)R₁₁, -(C₀-C₄알킬)NR₁₀(C=O)OR₁₁, -(C₀-C₄알킬)NR₁₀(C=O)NR₁₁R₁₂, -(C₀-C₄알킬)NR₁₀(C=O)(C₁-C₄알킬)NR₁₁(C=O)

$O-R_{12}$, $-(C_0-C_4\text{알킬})NR_{10}(C=S)NR_{11}R_{12}$, $-(C_0-C_4\text{알킬})NR_{10}NR_{11}R_{12}$, $-(C_0-C_4\text{알킬})N=NR_{13}$, $-(C_0-C_4\text{알킬})SO_3R_{10}$, $-(C_0-C_4\text{알킬})(S=O)OR_{10}$, $-(C_0-C_4\text{알킬})SO_2R_{13}$, $-(C_0-C_4\text{알킬})SO_2NR_{10}R_{11}$, 및 $-(C_0-C_4\text{알킬})NR_{10}SO_2R_{13}$ 으로부터 선택되며;

(iii)은 $-OR_D$, $-(C=O)R_D$, $-SO_2R_D$, $-NR_{10}SO_2R_D$ 로부터 선택되고, 이때 R_D 는 C_1-C_4 알킬, C_3-C_7 시클로알킬(C_0-C_2 알킬), C_2-C_6 헤테로시클로알킬(C_0-C_2 알킬), 아릴(C_0-C_2 알킬), 또는 헤테로아릴(C_0-C_2 알킬)이다.

(ii)와 (iii)의 각각은 할로젠, 히드록시, 아미노, 시아노, 니트로, 옥소, $-COOH$, $-CONH_2$, C_1-C_4 알킬, C_2-C_4 알케닐, C_2-C_4 알키닐, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 알콕시카르보닐, C_3-C_7 시클로알킬(C_0-C_4 카보히드릴), C_3-C_7 시클로알킬(C_0-C_4 알콕시), 모노- 및 디-(C_1-C_4)알킬아미노, C_1-C_2 할로알킬, C_1-C_2 할로알콕시, C_2-C_4 알카노일 및 페닐로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 3개의 치환체로 치환된다.

A_8 은 질소 또는 CR_8 이다. 이때 R_8 은 수소, 할로젠, 히드록시, 아미노, 시아노, 니트로, 또는 $-NHNH_2$ 이거나, 또는

R_8 은 C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, 모노- 또는 디-(C_1-C_4)알킬아미노, 모노-, 디-, 또는 트리- C_1-C_4 알킬히드라지닐, C_2-C_4 알카노일, C_1-C_4 알킬에스테르, C_1-C_2 할로알킬, 또는 C_1-C_2 할로알콕시이고, 이들 각각은 히드록시, 아미노, 할로젠, 옥소, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_2 할로알킬, C_1-C_2 할로알콕시, 및 모노- 및 디- C_1-C_4 알킬아미노로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 3개의 치환체로 치환된다.

R_9 는 C_1-C_8 알킬, C_3-C_7 시클로알킬(C_0-C_4 알킬), 또는 페닐이고, 이들 각각은 할로젠, 히드록시, 아미노, 시아노, 니트로, $-COOH$, $-CONH_2$, C_1-C_4 알킬, C_2-C_4 알케닐, C_2-C_4 알키닐, C_1-C_4 알콕시, C_3-C_7 시클로알킬(C_0-C_4 알킬), C_3-C_7 시클로알킬(C_0-C_4 알콕시), 모노- 및 디-(C_1-C_4)알킬아미노, C_1-C_2 할로알킬, C_1-C_2 할로알콕시, 및 C_2-C_4 알카노일로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 3개의 치환체로 치환된다.

본 발명은 식 I과 식 II의 항균 화합물의 합성에 유용한 신규한 중간체를 포함한다. 이들 중간체는 R_7 이 브로모, 요오도, $-O(SO_2)CF_3$, 또는 $-N_2BF_4$ 인 경우의 식 I 및 식 II의 화합물들이다. 본 발명은 본 발명의 중간체를 적절한 아릴 또는 헤테로아릴 보론산, 아릴 또는 헤테로아릴 보론산 에스테르, 또는 결합 지점에서 Li, Mg, B, Al, Si, Zn, Cu, Zr, 또는 Sn으로 치환된 화합물에 결합시키는 것으로 이루어지는, 식 I 및 식 II의 화합물의 합성 방법을 제공한다.

발명의 상세한 설명

화학적 정의 및 용어

본 발명을 상세하게 설명하기 전에 본원에서 사용되는 특정한 용어에 대해 설명하는 것이 도움이 될 것이다. 본 발명의 화합물은 일반적으로 표준 명명법을 사용하여 설명된다.

어떤 상황에서 식 I 및 식 II의 화합물은 하나 또는 둘 이상의 비대칭 요소, 예컨대 입체형성 중심, 입체형성 축 등, 예를 들면 비대칭 탄소 원자를 함유함으로써 화합물이 상이한 입체이성질체 형태로 존재할 수 있다. 이들 화합물은 예를 들면 라세미 화합물 또는 광학적으로 활성 형태일 수 있다. 둘 또는 그 이상의 비대칭 요소를 가지는 화합물의 경우, 그런 화합물은 추가로 부분입체 이성질체의 혼합물일 수 있다. 비대칭 중심을 가지는 화합물인 경우 모든 광학적 이성질체와 그것들의 혼합물을 포함한다는 것이 주지되어야 한다. 또한 탄소-탄소 이중 결합을 가지는 화합물은 Z- 및 E-형태로 존재할 수 있으며, 이때 화합물의 모든 이성질체 형태는 본 발명에 포함된다. 이들 상황에서 단일 경상이성질체, 즉 광학적으로 활성인 형태는 비대칭 합성, 광학적으로 순수한 전구체로부터의 합성, 또는 라세미 화합물의 분해에 의해 얻어질 수 있다. 라세미 화합물의 분해는 또한 예를 들면 분해제의 존재하에 이루어지는 결정화, 또는 예컨대 키랄 HPLC 칼럼을 사용하는 크로마토그래피에 의해 이루어질 수 있다.

화합물이 다양한 토토머 형태로 존재하는 경우 본 발명은 명시되는 토토머 중 하나에 국한되는 것이 아니라 모든 토토머 형태를 포함한다.

본 발명은 본 발명의 화합물에서 발생하는 원자의 모든 동위원소를 포함하는 것을 목적으로 한다. 동위원소는 동일한 원자 번호를 가지지만 상이한 질량 수를 가지는 원자를 포함한다. 일반적 실례로는, 제한 없이, 수소의 동위원소로서 3중 수소와 중수소가 있으며 탄소의 동위원소로서 ^{11}C , ^{13}C , 및 ^{14}C 가 있다.

특정 화합물은 본원에서 변수, 예컨대 A_1 , R_2 , R_3 , R_5 , R_6 , R_7 , A_8 , 및 R_9 를 포함하는 일반식을 사용하여 설명된다. 특별한 다른 언급이 없는 한 식의 각 변수는 다른 변수와 독립적으로 정의된다. 그러므로 만약 한 기가 예컨대 0 내지 2개의 R^* 로 치환된 것으로 설명되면, 그 기는 두 개 이하의 R^* 로 치환될 수 있으며, 각각의 경우에 R^* 는 R^* 의 정의로부터 별개로 선택된다. 또한 치환체 및/또는 변수의 조합은 그런 조합으로 안정한 화합물이 만들어질 때에만 허용될 수 있다.

본원에서 사용되는 용어 "치환된"은 표시된 원자 또는 기의 하나 또는 둘 이상의 수소가 표시된 기로부터 선택된 것으로 대체되는 것을 의미하며, 단 표시된 원자의 정상적인 원자를 초과하지는 않는다. 치환체가 옥소(즉 =O), 이민(예컨대 =NHR), 또는 옥심(예컨대 =NOR)인 경우 원자의 2개의 수소가 대체된다. 방향족 기 또는 헤테로방향족 기의 "옥소", 이민, 또는 옥심 치환체는 그 기의 방향족 특성을 파괴한다. 예를 들면 옥소로 치환된 피리딘은 피리돈이다. 치환체 및/또는 변수의 조합은 그런 조합이 안정한 화합물 또는 유용한 합성 중간체를 초래하는 때에만 가능하다. 안정한 화합물 또는 안정한 구조는 반응 혼합물로부터 분리되는 동안, 그리고 계속해서 효과적인 치료제로 형성되는 동안 원래대로 존재할 수 있을 만큼 강한 화합물을 나타내는 것을 의미한다. 다른 언급이 없는 한 치환체는 핵심 구조에 따라 명명된다. 예를 들어 시클로알킬(알킬)이 가능한 치환체로서 거론된다면 이 치환체가 핵심 구조에 부착되는 지점은 알킬 부분인 것으로 이해된다.

두 문자 또는 기호 사이에 있지 않은 대시("-")는 치환체가 부착되는 지점을 나타내기 위해 사용된다. 예를 들면 $-\text{CONH}_2$ 는 탄소 원자를 통해 부착된다.

본원에서 사용되는 "알킬"은 특정한 수의 탄소 원자를 가지는 분지되었거나 직쇄의 포화 지방족 탄화수소 기를 포함하는 것이다. 그러므로 본원에 사용된 용어 C_1 - C_6 알킬은 1 내지 약 6개의 탄소 원자를 가지는 알킬기를 말한다. 본원에서 C_0 - C_n 알킬이 다른 기, 예컨대 아릴 C_0 - C_4 알킬과 함께 사용될 때는 표시된 기, 이 경우 아릴은 단일 공유 결합(C_0)에 의해 직접 부착되거나, 아니면 특정한 수의 탄소 원자, 이 경우에는 1 내지 약 4개의 탄소 원자를 가지는 알킬 사슬에 의해 부착된다. 알킬기의 실례로는 그것에 한정되는 것은 아니지만 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, t-부틸, n-펜틸, 및 sec-펜틸이 있다. 바람직한 알킬기는 1 내지 약 8개의 탄소 원자를 가지는 저급 알킬기로, 예를 들면 C_1 - C_8 및 C_1 - C_6 알킬기이다.

본원에서 사용되는 "알케닐"은 사슬을 따라 모든 안정한 지점에서 형성될 수 있는 하나 또는 둘 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 가지는 직쇄 또는 분지된 형태의 탄화수소 사슬을 나타낸다. 알케닐기의 실례로는 에테닐과 프로페닐이 있다.

본원에서 사용되는 "알키닐"은 사슬을 따라 모든 안정한 지점에서 형성될 수 있는 하나 또는 둘 이상의 삼중 탄소-탄소 결합을 가지는 직쇄 또는 분지된 형태의 탄화수소 사슬을 나타내며, 예를 들면 에티닐 또는 프로피닐과 같다.

본원에서 사용된 "카보히드릴"은 분지되었거나 직쇄의 탄화수소 기를 포함하며, 그것들은 포화되었거나 불포화되었고, 특정한 수의 탄소 원자를 가진다. 본원에서 C_0 - C_n 카보히드릴이 다른 기, 예컨대 아릴 C_0 - C_4 카보히드릴과 함께 사용된다면, 표시된 기, 이 경우 아릴은 단일 공유 결합(C_0)에 의해 직접 부착되거나, 아니면 카보히드릴 사슬, 예컨대 특정한 수의 탄소 원자, 이 경우에는 1 내지 약 4개의 탄소 원자를 가지는 알킬 사슬에 의해 부착된다. 실례로는 C_1 - C_6 알킬, 예컨대 메틸, 또는 5-부틸, C_2 - C_6 알키닐, 예컨대 헥시닐, 및 C_2 - C_6 알케닐, 예컨대 1-프로페닐이 있다.

"알콕시"는 산소 가교를 통하여 부착된 표시된 수의 탄소 원자를 가지는 상기에서 정의된 것과 같은 알킬기를 말한다. 알콕시기의 실례로는 그것에 한정되지는 않지만 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, i-프로폭시, n-부톡시, 2-부톡시, t-부톡시, n-펜톡시, 2-펜톡시, 3-펜톡시, 이소펜톡시, 네오펜톡시, n-헥속시, 2-헥속시, 3-헥속시, 및 3-메틸헵톡시가 있다.

"알카노일"은 케토 ($-\text{C}(\text{O})-$) 가교를 통해 부착된 상기에서 정의된 것과 같은 알킬기를 나타낸다. 알카노일기는 표시된 수의 탄소 원자를 가지며, 이 때 케토기의 탄소는 표시된 수의 탄소 원자 수에 포함된다. 예를 들어 C_2 알카노일기는 식 $\text{CH}_3(\text{C}=\text{O})-$ 의 아세틸기이다.

본원에서 사용된 용어 "모노- 또는 디-알킬아미노" 또는 "모노- 및 디-알킬아미노"는 이차 또는 삼차 알킬 아미노 기를 나타내며, 이때 알킬기는 상기에서 정의된 것과 같고 표시된 수의 탄소 원자를 갖는다. 알킬아미노기의 부착 지점은 질소이다. 모노- 및 디-알킬아미노기의 실례로는 에틸아미노, 디메틸아미노, 및 메틸-프로필-아미노가 있다.

용어 "모노- 또는 디-알킬카바메이트"는 카바메이트(-O(C=O)NRR) 연쇄를 통해 부착된 상기에서 정의된 것과 같은 1 또는 2개의 독립적으로 선택된 알킬기를 나타내며, 이때 R은 알킬기를 나타낸다. 모노-알킬카바메이트기는 식 (-O(C=O)NHR)로 표시된다.

용어 "알킬에스테르"는 에스테르 연쇄, 즉 식 -O(C=O)알킬로 표시되는 기를 통해 부착되는 상기에서 정의된 것과 같은 알킬기를 나타낸다.

용어 "모노-, 디-, 또는 트리-알킬히드라지닐"은 단일 결합의 질소-질소 연쇄를 통해 부착된 상기에서 정의된 것과 같은 1 내지 3개의 독립적으로 선택된 알킬기를 나타낸다. 알킬기 중 적어도 하나는 말단 질소(질소는 핵심 구조에 결합되어 있지 않다)에 부착된다. 용어 모노- 또는 디-알킬히드라지닐이 사용되는 경우 유일한 말단 질소는 알킬 치환된다. 알킬히드라지닐기의 실례로는 2-부틸-1-히드라지닐, 2-부틸-2-메틸-1-히드라지닐, 및 1,2-디메틸-2-프로필-1-히드라지닐이 있다.

용어 "알킬티오"는 황 연쇄, 즉 식 알킬-S-로 표시되는 기를 통해 부착된 상기에서 정의된 것과 같은 알킬기를 나타낸다. 실례로는 에틸티오와 펜틸티오가 있다.

본원에서 사용된 용어 "아릴"은 방향족 고리 또는 고리들에 유일한 탄소를 함유하는 방향족 기를 나타낸다. 전형적인 아릴기는 1 내지 3개의 별도의, 융합된, 또는 펜던트 고리 및 6 내지 약 18개의 고리 원자를 함유하며, 고리 원소로서 헤테로원자를 함유되지 않는다. 표시된 아릴기는 탄소 또는 비-탄소 원자 또는 기로 치환될 수 있다. 그런 치환은 예컨대 3,4-메틸렌디옥시-페닐기를 형성하기 위하여 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 임의로 함유하는 5 내지 7-원 포화 고리형 기와의 융합을 포함한다. 아릴기의 실례로는 예를 들면 페닐, 나프틸, 이플테면 1-나프틸 및 2-나프틸, 및 비-페닐이 있다.

용어 "아릴(알킬)"에서 아릴과 알킬은 상기에서 정의된 것과 같으며 부착 지점은 알킬 기 위에 있다. 이 용어는 벤질, 페닐 에틸, 및 피페리닐을 포함하며 이것들에 한정되지는 않는다. 마찬가지로 용어 (아릴)카보히드릴에서 아릴과 카보히드릴은 상기에서 정의된 것과 같고, 부착 지점은 카보히드릴 기 위에 있으며, 예를 들면 페닐프로펜-1-일 기가 있다.

본원에서 사용된 "시클로알킬"은 특정 수의 탄소 원자, 통상 3 내지 약 8개의 고리 탄소 원자, 또는 3 내지 약 7개의 탄소 원자를 가지는 포화된 탄화수소 고리 기를 나타낸다. 시클로알킬 기의 실례로는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 또는 시클로헥실 뿐만 아니라 노르보란(notborane) 또는 아다만탄(adamantane)과 같은 가교되었거나 폐쇄형의 포화된 고리 기가 있다.

본원에서 사용된 "시클로알케닐"은 지방족에 속하지 않으면서, 최소한 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 가지는 불포화 탄화수소 고리를 나타낸다. 시클로알케닐 기는 4 내지 약 8개의 탄소 원자, 보통 4 내지 약 7개의 탄소 원자를 함유한다. 실례로는 시클로헥세닐과 시클로부테닐이 있다.

용어 "시클로알킬(알킬)", "시클로알킬(카보히드릴)", 및 "시클로알킬(알콕시)"에서, 용어 시클로알킬, 알킬, 카보히드릴, 및 알콕시는 상기에서 정의된 것과 같으며, 이들의 부착 지점은 각각 알킬, 카보히드릴, 또는 알콕시기이다. 이들 용어는 예를 들어 시클로프로필메틸, 시클로헥실메틸, 시클로헥실프로페닐, 및 시클로펜틸에틸옥시를 포함한다.

용어 "시클로알케닐(알킬)", "시클로알케닐(카보히드릴)"에서 용어 시클로알케닐, 알킬, 및 카보히드릴은 상기에서 정의된 것과 같으며, 이들의 부착 지점은 각각 알킬 또는 카보히드릴기이다. 이들 용어는 예를 들어 시클로부테닐메틸, 시클로헥세닐메틸, 및 시클로헥실프로페닐을 포함한다.

"할로알킬"은 하나 또는 그 이상의 할로젠 원자, 대개는 최대한 허용될 수 있는 수의 할로젠 원자로 치환된, 특정 수의 탄소 원자를 가지는 분지되었거나 직쇄의 포화된 지방족 탄화수소 기를 나타낸다. 할로알킬기의 실례로는, 그것들에 한정되는 것은 아니지만 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 2-플루오로에틸, 및 펜타-플루오로에틸이 있다.

"할로알콕시"는 산소 가교를 통해 부착된 상기에서 정의된 것과 같은 할로알킬기를 말한다.

본원에서 사용된 "할로" 또는 "할로젠"은 플루오로, 클로로, 브로모, 또는 요오도를 말한다.

본원에서 사용된 용어 "헤테로아릴"은 N, O, 및 S로부터 선택된 1 내지 4개, 또는 바람직하게는 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하고, 그 나머지의 고리 원자는 탄소인 방향족 고리를 적어도 하나 함유하는 안정한 5- 내지 7-원 단일고리 또는 7- 내지 10-원 이중고리 헤테로고리형 고리를 나타낸다. 헤테로아릴기의 S와 O의 총 수가 1을 초과하면 이들 헤테로원자는 서로 인접하여 존재하지 않는다. 헤테로아릴기의 S와 O의 총 수는 2를 넘지 않는 것이 바람직하다. 특히 바람직한 S와 O 원자의 총 수는 1 이하이다. 헤테로아릴기의 질소 원자는 임의로 쿼터나이즈(quaternize)될 수 있다. 표시되는 경우 그런 헤테로아릴기는 추가로 탄소 또는 비-탄소 원자 또는 기로 치환될 수 있다. 그런 치환은 예를 들어 [1,3]디옥솔로 [4,5-c]피리디닐을 형성하기 위하여 임의로 N, O, 및 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 5 내지 7-원 포화 고리기에 융합되는 것을 포함한다. 헤테로아릴기의 실례로는, 그것들에 한정되는 것은 아니지만 피리디닐, 인돌릴, 피리미디닐, 피리디지닐, 피라지닐, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 푸라닐, 티오펜닐, 티아졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 이소옥사졸릴, 퀴놀리닐, 피롤릴, 피라졸릴, 벤즈[b]티오펜닐, 이소퀴놀리닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 티에닐, 이소인돌릴, 및 5,6,7,8-테트라히드로이소퀴놀린이 있다. 용어 "헤테로아릴알킬"에서, 헤테로아릴, 알킬, 및 카보히드릴은 상기에서 정의된 것과 같고, 그것들의 부착 지점은 각각 알킬 또는 카보히드릴기이다. 이들 용어는 예컨대 피리디메틸, 티오펜메틸, 및 피롤릴(1-에틸)을 포함한다

용어 "헤테로시클로알킬"은 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 약 3개의 헤테로원자를 함유하고, 그 나머지 고리 원자는 탄소인 포화된 고리형 기를 나타낸다. 헤테로시클로알킬기는 3 내지 약 8개의 고리 원자, 보다 전형적으로는 5 내지 7개의 고리 원자를 가진다. C₂-C₇헤테로시클로알킬기는 2 내지 약 7개의 탄소 고리 원자와 N, O, 및 S로부터 선택된 적어도 하나의 고리 원자를 함유한다. 헤테로시클로알킬기의 실례로는 모르폴리닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 및 피롤리디닐 기가 있다. 헤테로시클로아릴기 중의 질소는 임의로 쿼터나이즈될 수 있다.

용어 "헤테로고리형 기"는 N, O, 및 S로부터 선택된 1 내지 약 4개의 헤테로원자를 함유하고, 그 나머지 고리 원자는 탄소인 5-6-원의 포화된, 부분적으로 불포화된, 또는 방향족 고리이거나, 또는 두 개의 고리 시스템에 N, O, 및 S로부터 선택된 적어도 하나의 헤테로원자를 함유하고, 두 개의 고리 시스템의 각 고리에 N, O, 및 S로부터 독립적으로 선택된 헤테로원자를 최대 약 4개까지 함유하는 7-10-원의 포화된, 부분적으로 불포화된, 또는 방향족의 이중고리형 헤테로고리 시스템을 나타낸다. 다른 언급이 없는 한, 헤테로고리형 고리는 안정한 구조를 조래할 수 있는 모든 헤테로원자 또는 탄소 원자에서 그것의 웬던트 기에 부착될 수 있다. 본원에서 설명되는 헤테로고리형 고리는 표시될 때 그 결과의 화합물이 안정하다면 탄소 또는 질소 원자 상에서 치환될 수 있다. 헤테로고리의 질소 원자는 임의로 쿼터나이즈될 수 있다. 헤테로고리형 기의 헤테로원자의 총 수는 4 이하인 것이 바람직하고, 헤테로고리형 기에서 S와 O의 총 수는 2 이하인 것이 바람직하며, 보다 바람직하게는 1 이하인 것이 좋다. 헤테로고리형 기의 실례로는 피리디닐, 인돌릴, 피리미디닐, 피리디지닐, 피라지닐, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 푸라닐, 티오펜닐, 티아졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 이소옥사졸릴, 퀴놀리닐, 피롤릴, 피라졸릴, 벤즈[b]티오펜닐, 이소퀴놀리닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 티에닐, 이소인돌릴, 디히드로이소인돌릴, 5,6,7,8-테트라히드로이소퀴놀린, 피리디닐, 피리미디닐, 푸라닐, 티에닐, 피롤릴, 피라졸릴, 피롤리디닐, 모르폴리닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 및 피롤리디닐이 있다.

헤테로고리형 기의 추가의 실례로는 그것들에 한정되는 것은 아니지만, 프탈라지닐, 옥사졸릴, 인돌리지닐, 인다졸릴, 벤조티아졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤조푸라닐, 벤조이소옥솔릴, 디히드로-벤조디옥시닐, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 옥사졸로피리디닐, 이미다조피리디닐, 이소티아졸릴, 나프티리디닐, 시놀리닐, 카바졸릴, 베타-카볼리닐, 이소크로마닐, 크로마노닐, 크로마닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 이소인돌리닐, 이소벤조테트라히드로푸라닐, 이소벤조테트라히드로티에닐, 이소벤조티에닐, 벤조옥사졸릴, 피리도피리디닐, 벤조테트라히드로푸라닐, 벤조테트라히드로티에닐, 푸리닐, 벤조디옥솔릴, 트리아지닐, 페녹사지닐, 페노티아지닐, 5-프테리디닐, 벤조티아졸릴, 이미다조피리디닐, 이미다조티아졸릴, 디히드로벤즈이소옥사지닐, 벤조이소옥사지닐, 벤조옥사지닐, 디히드로벤조이소티아지닐, 벤조피라닐, 벤조티오피라닐, 쿠마리닐, 이소쿠마리닐, 크로마닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 디히드로퀴놀리닐, 디히드로퀴놀리노닐, 디히드로이소퀴놀리노닐, 디히드로쿠마리닐, 디히드로이소쿠마리닐, 이소인돌리노닐, 벤조디옥사닐, 벤조옥사졸리노닐, 피롤릴 N-옥사이드, 피리미디닐 N-옥사이드, 피리다지닐 N-옥사이드, 피라지닐 N-옥사이드, 퀴놀리닐 N-옥사이드, 인돌릴 N-옥사이드, 인돌리닐 N-옥사이드, 이소퀴놀리닐 N-옥사이드, 퀴나졸리닐 N-옥사이드, 퀴녹살리닐 N-옥사이드, 프탈라지닐 N-옥사이드, 이미다졸릴 N-옥사이드, 이소옥사졸릴 N-옥사이드, 옥사졸릴 N-옥사이드, 티아졸릴 N-옥사이드, 인돌리지닐 N-옥사이드, 인다졸릴 N-옥사이드, 벤조티아졸릴 N-옥사이드, 벤즈이미다졸릴 N-옥사이드, 피롤릴 N-옥사이드, 옥사디아졸릴 N-옥사이드, 티아디아졸릴 N-옥사이드, 테트라졸릴 N-옥사이드, 벤조티오피라닐 S-옥사이드, 및 벤조티오피라닐 S,S-디옥사이드가 있다.

본원에서 사용되는 용어 "활성 제제"는 약제학적 활용성을 가지는, 예컨대 질병 또는 질환을 앓고 있는 환자를 치료하는 데 사용될 수 있거나 환자의 질병 또는 질환의 발병을 방지하기 위해 예방학적으로 사용될 수 있는, 또는 다른 화합물의 약제학적 활성을 증대시키는 데 사용될 수 있는 화합물이다.

본 발명의 화합물의 "염"은 무기 및 유기산 및 염기 부가 염을 포함한다. 본 발명의 염은 염기성 또는 산성 부분을 함유하는 모(parent) 화합물로부터 종래의 화학적 방법에 의해 합성될 수 있다. 일반적으로 그런 염은 이들 화합물의 유리 산 형태를 화학양론적 양의 적절한 염기(예컨대 Na, Ca, Mg, 또는 K 수산화물, 탄산염, 중탄산염, 등)와 반응시킴으로써, 또는 이들 화합물의 유리 염기 형태를 화학양론적 양의 적절한 산과 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 그런 반응은 전형적으로 물 또는 유기 용매 중에서, 또는 두 가지의 혼합물 중에서 수행된다. 보통 실시가능한 에테르, 에틸 아세테이트, 에탄올, 이소프로판올, 또는 아세토니트릴과 같은 비-수성 매질이 바람직하다. 본 발명의 화합물의 염은 나아가 화합물과 화합물의 염의 용매 화합물도 포함한다.

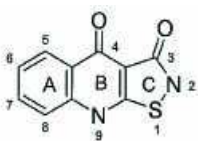
"약제학적으로 허용되는 염"은 모(parent) 화합물이 그것의 비-독성 산 또는 염기 염을 제조함으로써 변형된, 개시된 화합물의 유도체를 포함하며, 나아가서는 그런 화합물 및 그런 염의 약제학적으로 허용되는 용매 화합물을 말한다. 약제학적으로 허용되는 염의 실례로는, 그것들에 한정되지는 않지만, 염기성 잔기, 예컨대 아민의 미네랄 또는 유기산 염; 산성 잔기, 예컨대 카르복실산의 알칼리 또는 유기 염 등이 있다. 약제학적으로 허용되는 염은 종래의 비-독성 염 및, 예를 들면 비-독성 무기 또는 유기산으로부터 형성된 모 화합물의 4차 암모늄염을 포함한다. 종래의 비-독성 산 염의 실례로는 무기산, 예컨대 염산, 브롬화수소산, 황산, 술폰산, 인산, 질산 등으로부터 유도된 것들; 및 유기산, 예컨대 아세트산, 프로피온산, 숙신산, 글리콜산, 스테아르산, 락트산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 아스코르브산, 팜모산, 말레산, 히드록시말레산, 페닐아세트산, 글루탐산, 벤조산, 살리실산, 메실산, 에실산, 베실산, 술폰산, 2-아세톡시벤조산, 푸마르산, 툴루엔술폰산, 메탄술폰산, 에탄 디술폰산, 옥살산, 이세티온산, HOOC-(CH₂)_n-COOH (n은 0 내지 4) 등으로부터 유도된 염들이 있다. 추가의 적당한 염의 목록은 문헌을 참조한다 (Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., p. 1418 (1985)).

용어 "선구 약물"은 포유류 환자에게 투여되었을 때, 예컨대 선구 약물이 대사적으로 처리될 때 식 I의 화합물이 되는 모든 화합물을 포함한다. 선구 약물의 실례로는 그것들에 한정되지는 않지만, 아세트산염, 포름산염, 및 벤조산염이 있으며, 식 I의 화합물의 작용기(예컨대 알코올 또는 아민 기)의 유사한 유도체가 있다.

본 발명의 화합물의 "치료적으로 유효한 양"이라는 용어는 사람 또는 사람 아닌 환자에게 투여되었을 때 증상의 완화와 같은 치료적 이익을 나타내기에 효과적인 양, 예컨대 미생물 감염의 증상을 감소시키기에 효과적인 양, 및 바람직하게는 세균, 진균, 또는 프로토조아 감염의 증상을 감소시키기에 충분한 양을 의미한다. 어떤 경우에 미생물로 감염된 환자는 감염되면 나타나는 증상을 나타내지 않을 수도 있다. 그러므로 치료적으로 유효한 화합물의 양은 또한 환자의 혈액, 혈청, 다른 체액, 또는 조직에서 검출가능한 미생물 또는 미생물에 대한 항체 수준을 상당량 증가 또는 감소시키기에 충분한 양이다. 본 발명은 또한 예방학적 치료에 식 I 및 식 II의 화합물을 사용하는 것을 포함한다. 예방학적 또는 방지 치료의 맥락에서 "치료적으로 유효한 양"은 치료된 동물이 미생물로 감염될 수 있는 위험성을 상당히 감소시키기에 충분한 양이다. 상당한 감소는 스튜던트(Student)의 T 시험과 같은 통계학적 유의성을 가진 표준 매개변수 시험에서 p<0.05와 같은 통계학적으로 유의할만한 모든 검출가능한 변화이다.

항균 화합물

본 명세서의 목적에 대해 핵심적인 9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온 (A₁=황인 경우) 구조 또는 핵심적인 9H-이소옥사졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온 (A₁=산소인 경우) 구조에 다음의 번호매김 시스템이 적용될 것이다. 번호 1부터 9는 삼중고리형 고리 시스템 내에서 구체적인 위치를 나타내며, 문자 A, B 및 C는 아래에 표시되는 것처럼 구체적인 6-(고리 A 및 B) 또는 5-(고리 C)원 고리를 나타낸다.



상기에서 설명된 식 I 및 식 II의 화합물 외에, 본 발명은 변수 (예컨대 A_1 , R_2 , R_3 , R_4 , 등)가 상기에서 정의된 것 이외의 정의를 나타내는 경우의 식 I 및 식 II의 화합물을 포함한다.

A_1 변수:

어떤 구체예에서 본 발명은 A_1 이 황인 식 I 및 식 II의 화합물을 포함한다.

다른 구체예에서 A_1 은 SO이다.

본 발명은 또한 A_1 이 SO_2 인 식 I 및 식 II의 화합물을 포함한다.

또 다른 구체예에서 A_1 은 O이다.

R_2 변수:

본 발명은 R_2 가 수소이거나, 또는 각각이 히드록시, 아미노, $-COOH$, $-(C=O)NR_{10}OR_{11}$, 및 $-CONH_2$ 로부터 선택된 적어도 하나의 치환체로 치환된 C_1-C_6 알킬 또는 C_3-C_7 시클로알킬(C_0-C_4 알킬)이고, 할로젠, 히드록시, 아미노, 시아노, 니트로, $-COOH$, $-CONH_2$, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_2 할로알킬, C_1-C_2 할로알콕시, 모노- 및 디- C_1-C_4 알킬아미노, 및 C_2-C_4 알카노일로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 3개의 치환체로 치환되는 식 I의 화합물을 포함한다.

본 발명의 어떤 구체예는 R_2 가 수소인 식 I의 화합물에 관련된다.

R_3 변수:

본 발명은 R_3 이 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알카노일, 모노- 또는 디- C_1-C_6 알킬카바메이트, 또는 C_1-C_6 알킬술포네이트이고, 이들 각각은 할로젠, 히드록시, 아미노, 시아노, 니트로, C_1-C_4 알콕시, 모노- 및 디- C_1-C_4 알킬아미노, C_1-C_2 할로알킬, 및 C_1-C_2 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 3개의 치환체로 치환되는 식 II의 화합물을 포함한다.

본 발명은 또한 R_3 이 C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 알카노일이고, 이들 각각은 할로젠, 히드록시, 아미노, 시아노, C_1-C_2 알콕시, 모노- 및 디- C_1-C_2 알킬아미노, C_1-C_2 할로알킬, 및 C_1-C_2 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 3개의 치환체로 치환되는 식 II의 화합물을 포함한다.

본 발명은 또한 R_3 이 C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 알카노일인 식 II의 화합물 및 염을 포함한다.

R_5 변수:

본 발명의 어떤 구체예는 R_5 가 수소, 아미노, C_1-C_2 알킬, C_1-C_2 알콕시, 모노- 또는 디- (C_1-C_4) 알킬아미노, 또는 모노- 또는 디- C_1-C_4 알킬히드라지닐인 식 I 및 식 II의 화합물 및 염에 관한 것이다.

본 발명은 또한 R_5 가 수소, 아미노, 모노- 또는 디- (C_1-C_2) 알킬아미노, 또는 모노- 또는 디- C_1-C_2 알킬히드라지닐인 식 I 및 식 II의 화합물 및 염을 포함한다.

본 발명은 R_5 가 수소인 식 I 및 식 II의 화합물 및 염을 포함한다.

R_6 변수:

본 발명은 R₆이 수소, 할로젠, 또는 아미노인 식 I 및 식 II의 화합물 및 염을 포함한다.

어떤 구체예에서 본 발명은 R₆이 플루오로 또는 수소인 식 I 및 식 II의 화합물 및 염과 관련된다.

R₇ 변수:

본 발명은 R₇이 브로모, 요오도, -O(SO₂)CF₃, 또는 -N₂BF₄인 식 I 및 식 II의 화합물 및 염을 포함한다. 이들 화합물은 특히 식 I 및 식 II의 항균 화합물의 합성에서 중간체로서 유용하다.

본 발명은 R₇이 XR_A이고, 이때 X는 없는 것이거나, CH₂-CH₂-, -CH=CH-, 또는 -C≡C-이고, R_A는 7-10-원의 이중고리형의 포화된, 부분적으로 불포화된, 또는 방향족 탄소고리 기이거나, 또는 R_A는 5-6-원의 포화된, 부분적으로 불포화된, 또는 X가 없거나 -CH₂-CH₂-인 경우 탄소 원자를 경유하여 결합된 또는 X가 -CH=CH- 또는 -C≡C-인 경우 탄소 또는 질소 원자를 경유하여 결합된 방향족 헤테로고리 기이거나, 또는 R_A는 7-10-원의 이중고리형의 포화된, 부분적으로 불포화된, 또는 X가 없거나 -CH₂-CH₂-인 경우 탄소 원자를 경유하여 결합된 또는 X가 -CH=CH- 또는 -C≡C-인 경우 탄소 또는 질소 원자를 경유하여 결합된 방향족 헤테로고리형 기이고, 이들 R_A의 각각은 하기 (i), (ii), 및 (iii)으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 5개의 치환체로 치환되는 경우의 식 I 및 식 II의 화합물을 포함한다:

상기에서

(i)은 할로젠, 히드록시, 아미노, 시아노, 및 니트로로부터 선택되고,

(ii)는 C₁-C₆알킬, C₂-C₆알케닐, C₂-C₆알키닐, 모노- 및 디-(C₁-C₄)알킬아미노, C₁-C₂할로알킬, C₁-C₂할로알콕시, C₃-C₇시클로알킬(C₀-C₄알킬), C₃-C₇시클로알킬(C₀-C₄알콕시), C₄-C₇시클로알케닐(C₀-C₄알킬), 아릴(C₀-C₆카보히드릴), 아릴(C₁-C₄알콕시), C₂-C₆헤테로시클로알킬(C₀-C₄알킬), 헤테로아릴(C₀-C₆카보히드릴), C₁-C₆알킬티오, =NOR₁₀, -(C₀-C₄알킬)(C=O)R₁₀, -(C₀-C₄알킬)O(C=O)R₁₀, -(C₀-C₄알킬)(C=O)NR₁₀R₁₁, -(C₀-C₄알킬)O(C=O)NR₁₀R₁₁, -(C₀-C₄알킬)(C=O)OR₁₀, -(C₀-C₄알킬)NR₁₀(C=O)R₁₁, -(C₀-C₄알킬)NR₁₀(C=O)OR₁₁, -(C₀-C₄알킬)NR₁₀(C=O)NR₁₁R₁₂, -(C₀-C₄알킬)NR₁₀(C=O)(C₁-C₄알킬)NR₁₁(C=O)O-R₁₂, -(C₀-C₄알킬)NR₁₀(C=S)NR₁₁R₁₂, -(C₀-C₄알킬)NR₁₀NR₁₁R₁₂, -(C₀-C₄알킬)N=NR₁₃, -(C₀-C₄알킬)SO₃R₁₀, -(C₀-C₄알킬)(S=O)OR₁₀, -(C₀-C₄알킬)SO₂R₁₃, -(C₀-C₄알킬)SO₂NR₁₀R₁₁, 및 -(C₀-C₄알킬)NR₁₀SO₂R₁₃으로부터 선택되며;

(iii)은 -OR_D, -(C=O)R_D, -SO₂R_D, -SO₃R_D, -NR₁₀SO₂R_D로부터 선택되고, 이때 R_D는 C₁-C₄알킬, C₃-C₇시클로알킬(C₀-C₂알킬), C₂-C₆헤테로시클로알킬(C₀-C₂알킬), 아릴(C₀-C₂알킬), 또는 헤테로아릴(C₀-C₂알킬)이다.

(ii)와 (iii)의 각각은 할로젠, 히드록시, 아미노, 시아노, 니트로, 옥소, -COOH, -CONH₂, C₁-C₄알킬, C₂-C₄알케닐, C₂-C₄알키닐, C₁-C₄알콕시, C₁-C₄알콕시카르보닐, C₃-C₇시클로알킬(C₀-C₄알킬), C₃-C₇시클로알킬(C₀-C₄알콕시), 모노- 및 디-(C₁-C₄)알킬아미노, C₁-C₂할로알킬, C₁-C₂할로알콕시, C₂-C₄알카노일 및 페닐로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 3개의 치환체로 치환된다.

본 발명은 또한 R₇이 XR_A인 식 I 및 식 II의 화합물 및 염에 관한 것으로,

이때 X는 없거나, CH₂-CH₂, -CH=CH-, 또는 -C≡C-이며,

R_A는 나프틸, 디히드로나프틸, 테트라히드로나프틸, 피리딜, 피리미디닐, 피라지닐, 푸라닐, 벤즈[b]티오펜, 벤조푸라닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 이소옥사졸릴, 인돌릴, 디히드로인돌릴, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다

졸릴, 티에닐, 이소인돌릴, 디히드로이소인돌릴, 테트라히드로피리디닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 또는 피페리딘-4-일기이고, 이들 각각은 상기에서 정의된 것과 같은 (i), (ii) 및 (iii)으로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 5개의 치환체로 치환된다.

본 발명은 또한 R_7 이 XR_A 인 식 I 및 식 II의 화합물 및 염을 포함하는데,

이때 X는 없거나, CH_2-CH_2 , $-CH=CH-$, 또는 $-C\equiv C-$ 이며,

R_A 는 나프틸, 디히드로나프틸, 테트라히드로나프틸, 피리딜, 피리미디닐, 피라지닐, 푸라닐, 벤즈[b]티오펜, 벤조푸라닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 이소옥사졸릴, 인돌릴, 디히드로인돌릴, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 티에닐, 이소인돌릴, 디히드로이소인돌릴, 테트라히드로피리디닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 또는 피페리딘-4-일기이고, 이들 각각은 하기의 (i), (ii) 및 (iii)으로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 5개의 치환체로 치환된다. 상기의 (i), (ii) 및 (iii)은 다음과 같이 정의된다:

(i)은 할로젠, 히드록시, 아미노, 시아노, 및 니트로로부터 선택되고,

(ii)는 C_1-C_4 알킬, C_2-C_4 알케닐, C_1-C_4 알콕시, 모노- 및 디- (C_1-C_4) 알킬아미노, C_1-C_2 할로알킬, C_1-C_2 할로알콕시, C_3-C_7 시클로알킬(C_0-C_2 알킬), C_3-C_7 시클로알킬(C_0-C_2 알콕시), 페닐(C_0-C_2 알킬), 페닐(C_0-C_2 알콕시), 피롤리디닐(C_0-C_2 알킬), 피페리디닐(C_0-C_2 알킬), 피페라지닐(C_0-C_2 알킬), 모르폴리닐(C_0-C_2 알킬), 티오모르폴리닐(C_0-C_2 알킬), 피리딜, 피리미디닐, 피라지닐, 푸라닐, 벤조푸라닐, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 티에닐, C_1-C_4 알킬티오, $=NOR_{10}$, $-(C_0-C_4$ 알킬)($C=O$) R_{10} , $-(C_0-C_4$ 알킬)O($C=O$) R_{10} , $-(C_0-C_4$ 알킬)($C=O$) $NR_{10}R_{11}$, $-(C_0-C_4$ 알킬)O($C=O$) $NR_{10}R_{11}$, $-(C_0-C_4$ 알킬)($C=O$)OR $_{10}$, $-(C_0-C_4$ 알킬)NR $_{10}$ ($C=O$) R_{11} , $-(C_0-C_4$ 알킬)NR $_{10}$ ($C=O$)OR $_{11}$, $-(C_0-C_4$ 알킬)NR $_{10}$ ($C=O$)NR $_{11}R_{12}$, $-(C_0-C_4$ 알킬)NR $_{10}$ ($C=O$)(C_1-C_4 알킬)NR $_{11}$ ($C=O$)O-R $_{12}$, $-(C_0-C_4$ 알킬)NR $_{10}$ ($C=S$)NR $_{11}R_{12}$, $-(C_0-C_4$ 알킬)NR $_{10}$ NR $_{11}R_{12}$, $-(C_0-C_4$ 알킬)N=NR $_{13}$, $-(C_0-C_4$ 알킬)SO $_3R_{10}$, $-(C_0-C_4$ 알킬)(S=O)OR $_{10}$, $-(C_0-C_4$ 알킬)SO $_2R_{13}$, $-(C_0-C_4$ 알킬)SO $_2$ NR $_{10}R_{11}$, 및 $-(C_0-C_4$ 알킬)NR $_{10}$ SO $_2R_{13}$ 으로부터 선택되며;

(iii)은 $-OR_D$, $-(C=O)R_D$, $-SO_2R_D$, $-SO_3R_D$, $-NR_{10}SO_2R_D$ 로부터 선택되고, 이때 R_D 는 C_1-C_4 알킬, C_3-C_7 시클로알킬(C_0-C_2 알킬), 피롤리디닐(C_0-C_2 알킬), 피페리디닐(C_0-C_2 알킬), 피페라지닐(C_0-C_2 알킬), 모르폴리닐(C_0-C_2 알킬), 티오모르폴리닐(C_0-C_2 알킬), 페닐(C_0-C_2 알킬), 나프틸(C_0-C_2 알킬), 피리딜(C_0-C_2 알킬), 피리미디닐(C_0-C_2 알킬), 피라지닐(C_0-C_2 알킬), 푸라닐(C_0-C_2 알킬), 벤즈[b]티오펜(C_0-C_2 알킬), 벤조푸라닐(C_0-C_2 알킬), 퀴놀리닐(C_0-C_2 알킬), 이소퀴놀리닐(C_0-C_2 알킬), 퀴나졸리닐(C_0-C_2 알킬), 이소옥사졸릴(C_0-C_2 알킬), 인돌릴(C_0-C_2 알킬), 디히드로인돌릴(C_0-C_2 알킬), 피롤릴(C_0-C_2 알킬), 피라졸릴(C_0-C_2 알킬), 이미다졸릴(C_0-C_2 알킬), 티에닐(C_0-C_2 알킬), 이소인돌릴(C_0-C_2 알킬), 또는 디히드로이소인돌릴(C_0-C_2 알킬)이다.

(ii)와 (iii)의 각각은 할로젠, 히드록시, 아미노, 시아노, 니트로, 옥소, $-COOH$, $-CONH_2$, C_1-C_4 알킬, C_2-C_4 알케닐, C_2-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 알콕시카르보닐, C_3-C_7 시클로알킬(C_0-C_4 알킬), C_3-C_7 시클로알킬(C_0-C_4 알콕시), 모노- 및 디- (C_1-C_4) 알킬아미노, C_1-C_2 할로알킬, C_1-C_2 할로알콕시, C_2-C_4 알카노일 및 페닐로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 3개의 치환체로 치환된다.

본 발명은 추가로 R_7 이 XR_A 인 식 I 및 식 II의 화합물 및 염을 포함하는데, 이때 X는 없거나, CH_2-CH_2 , $-CH=CH-$, 또는 $-C\equiv C-$ 이며, R_A 는 나프틸, 디히드로나프틸, 테트라히드로나프틸, 피리딜, 피리미디닐, 피라지닐, 푸라닐, 벤즈[b]티오펜, 벤조푸라닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 이소옥사졸릴, 인돌릴, 디히드로인돌릴, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 티에닐, 이소인돌릴, 디히드로이소인돌릴, 테트라히드로피리디닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 또는 피페리딘-4-일기이고, 이들 각각은 하기의 (i), (ii) 및 (iii)으로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 5개의 치환체로 치환된다.

이 구체예에서 (i)은 할로젠, 히드록시, 아미노, 시아노, 및 니트로로부터 선택되고, (ii)는 C₁-C₄알킬, C₂-C₄알케닐, C₁-C₄알콕시, 모노- 및 디-(C₁-C₄)알킬아미노, C₁-C₂할로알킬, C₁-C₂할로알콕시, C₃-C₇시클로알킬(C₀-C₂알킬), C₃-C₇시클로알킬(C₀-C₂알콕시), 페닐(C₀-C₂알킬), 페닐(C₀-C₂알콕시), 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 피리딜, 티에닐, C₁-C₄알킬티오, (C=O)OR₁₀, 및 -(C=O)NR₁₀R₁₁로부터 선택되며, (iii)은 -OR_D, -(C=O)R_D, -SO₂R_D, -SO₃R_D, 및 -NR₁₀SO₂R_D로부터 선택되고, 이때 R_D는 C₁-C₄알킬, C₃-C₇시클로알킬(C₀-C₂알킬), 피페리디닐, 피페라지닐, 페닐, 나프틸, 또는 피리딜이다.

(ii)와 (iii)의 각각은 할로젠, 히드록시, 아미노, 시아노, 니트로, 옥소, -COOH, -CONH₂, C₁-C₄알킬, C₁-C₄알콕시, C₁-C₄알콕시카르보닐, C₃-C₇시클로알킬(C₀-C₂알킬), 모노- 및 디-(C₁-C₄)알킬아미노, C₁-C₂할로알킬, C₁-C₂할로알콕시, C₂-C₄알카노일 및 페닐로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 3개의 치환체로 치환된다.

본 발명의 다른 구체예는 R₇이 XR_A인 식 I 및 식 II의 화합물에 관련된 것으로, 상기 X는 없는 것이거나, CH₂-CH₂, -CH=CH-, 또는 -C≡C-이고, R_A는 나프틸, 디히드로나프틸, 테트라히드로나프틸, 피리딜, 피리미디닐, 피라지닐, 푸라닐, 벤즈[b]티오펜, 벤조푸라닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 퀴나졸리닐, 퀴놀살리닐, 이소옥사졸릴, 인돌릴, 디히드로인돌릴, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 티에닐, 이소인돌릴, 디히드로이소인돌릴, 테트라히드로피리디닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 또는 피페리딘-4-일 기이고, 이들 각각은 할로젠, 히드록시, 아미노, 시아노, 니트로, C₁-C₄알킬, C₂-C₄알케닐, C₁-C₄알콕시, 모노- 및 디-(C₁-C₄)알킬아미노, C₁-C₂할로알킬, C₁-C₂할로알콕시, C₃-C₇시클로알킬(C₀-C₂알킬), C₃-C₇시클로알킬(C₀-C₂알콕시), 페닐(C₀-C₂알킬), 페닐(C₀-C₂알콕시), 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 피리딜, 티에닐, C₁-C₄알킬티오, -(C=O)OR₁₀, -(C=O)NR₁₀R₁₁; -OR_D, -(C=O)R_D, -SO₂R_D, -SO₃R_D, 및 -NR₁₀SO₂R_D로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 5개의 치환체로 치환된다.

이 구체예에서 R_D는 C₁-C₄알킬, 피페리디닐, 페닐, 나프틸, 또는 피리딜이고, R_D의 각각은 할로젠, 히드록시, 아미노, 시아노, C₁-C₂알킬, C₁-C₂알콕시, 모노- 및 디-(C₁-C₂)알킬아미노, C₁-C₂할로알킬, 및 C₁-C₂할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 3개의 치환체로 치환된다.

본 발명은 R₇이 XR_A이고 X가 없는 경우의 식 I 및 식 II의 특정 화합물을 포함한다.

본 발명의 다른 구체예는 R₇이 XR_A이고, 이때 X는 없는 것이거나 CH₂-CH₂, -CH=CH-, 또는 -C≡C-이고, R_A는 피리딜, 피리미디닐, 푸라닐, 퀴놀리닐, 인돌릴, 피롤릴, 이소인돌릴, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 또는 티에닐 기이며, 이들 각각은 할로젠, 히드록시, 아미노, 시아노, C₁-C₄알킬, C₁-C₄알콕시, 모노- 및 디-(C₁-C₄)알킬아미노, C₁-C₂할로알킬, 및 C₁-C₂할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 3개의 치환체로 치환되는 경우의 식 I 및 식 II의 화합물 및 염에 관련된다.

본 발명은 또한 R_A가 피리드-3-일, 피리드-4-일, 피리미딘-5-일, 푸란-3-일, 퀴놀린-3-일, 퀴놀린-5-일, 퀴놀린-6-일, 이소인돌-5-일, 테트라히드로이소퀴놀린-5-일, 테트라히드로이소퀴놀린-6-일, 테트라히드로이소퀴놀린-7-일, 테트라히드로이소퀴놀린-8-일, 또는 인돌-5-일이며, 이들 각각은 할로젠, 히드록시, 아미노, C₁-C₂알킬, 및 C₁-C₂알콕시로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 2개의 치환체로 치환되는 경우의 식 I 및 식 II의 특정 화합물 및 염을 포함한다.

또한 본원에는 R_A가 피리딜-3-일 또는 피리드-4-일이고, 이들 각각은 플루오로, 아미노, 히드록시, 시아노, 및 메틸로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환체로 치환되는 식 I 및 식 II의 화합물 및 염이 포함된다.

본 발명은 또한 R_A가 테트라히드로이소퀴놀린-5-일, 테트라히드로이소퀴놀린-6-일, 테트라히드로이소퀴놀린-7-일, 또는 테트라히드로이소퀴놀린-8-일이고, 이들 각각은 C₁-C₃알킬로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 3개의 치환체로 치환되는 식 I 및 식 II의 화합물 및 염을 제공한다.

또한 본원에는 R_A 가 테트라히드로이소퀴놀린-6-일 또는 테트라히드로이소퀴놀린-7-일이고, 이들 각각이 C_1 - C_3 알킬로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 3개의 치환체로 치환되는 식 I 및 식 II의 화합물 및 염이 포함된다.

R_A 가 1, 2 및 3 위치에서 0 내지 3개의 메틸 치환체로 치환된 테트라히드로이소퀴놀린-6-일인 식 I 및 식 II의 화합물 및 염이 본원에 제공된다.

또한 본원에는 R_A 가 0 내지 3개의 독립적으로 선택된 C_1 - C_3 알킬 치환체로 치환된 이소인돌-5-일인 식 I 및 식 II의 화합물 및 염이 포함된다.

또 다른 구체예에서 본 발명은 R_A 가 1, 2 및 3 위치에서 0 내지 3개의 메틸 치환체로 치환된 이소인돌-5-일인 식 I 및 식 II의 화합물 및 염을 제공한다.

또 다른 구체예에서 본 발명은 R_7 이 XR_B 이고, 이때 X는 없는 것이거나 CH_2-CH_2 , $-CH=CH-$, 또는 $-C\equiv C-$ 이며, R_B 는 페닐이고, 하기 (i), (ii) 및 (iii)으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환체로 치환되는 식 I 및 식 II의 화합물 및 염을 포함하는데, 이때

(i)은 할로젠, 히드록시, 아미노, 시아노, 및 니트로로부터 선택되고,

(ii)는 C_1 - C_4 알킬, C_2 - C_4 알케닐, C_1 - C_4 알콕시, 모노- 및 디-(C_1 - C_4)알킬아미노, C_1 - C_2 할로알킬, C_1 - C_2 할로알콕시, C_3 - C_7 시클로알킬(C_0 - C_2 알킬), C_3 - C_7 시클로알킬(C_0 - C_2 알콕시), 페닐(C_0 - C_2 알킬), 페닐(C_0 - C_2 알콕시), 피롤리딘(C_0 - C_2 알킬), 피페리딘(C_0 - C_2 알킬), 피페라지닐(C_0 - C_2 알킬), 모르폴리닐(C_0 - C_2 알킬), 티오모르폴리닐(C_0 - C_2 알킬), 피리딜, 피리미디닐, 피라지닐, 푸라닐, 벤조푸라닐, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 티에닐, C_1 - C_4 알킬티오, $=NOR_{10}$, $-(C_0-C_4$ 알킬)($C=O$) R_{10} , $-(C_0-C_4$ 알킬)O($C=O$) R_{10} , $-(C_0-C_4$ 알킬)($C=O$) $NR_{10}R_{11}$, $-(C_0-C_4$ 알킬)O($C=O$) $NR_{10}R_{11}$, $-(C_0-C_4$ 알킬)($C=O$) OR_{10} , $-(C_0-C_4$ 알킬) $NR_{10}(C=O)R_{11}$, $-(C_0-C_4$ 알킬) $NR_{10}(C=O)OR_{11}$, $-(C_0-C_4$ 알킬) $NR_{10}(C=O)NR_{11}R_{12}$, $-(C_0-C_4$ 알킬) $NR_{10}(C=O)(C_1-C_4)NR_{11}(C=O)O-R_{12}$, $-(C_0-C_4$ 알킬) $NR_{10}(C=S)NR_{11}R_{12}$, $-(C_0-C_4$ 알킬) $NR_{10}NR_{11}R_{12}$, $-(C_0-C_4$ 알킬)N= NR_{13} , $-(C_0-C_4$ 알킬) SO_3R_{10} , $-(C_0-C_4$ 알킬)(S=O) OR_{10} , $-(C_0-C_4$ 알킬) SO_2R_{13} , $-(C_0-C_4$ 알킬) $SO_2NR_{10}R_{11}$, 및 $-(C_0-C_4$ 알킬) $NR_{10}SO_2R_{13}$ 으로부터 선택되며;

(iii)은 $-OR_D$, $-(C=O)R_D$, $-SO_2R_D$, $-SO_3R_D$, $-NR_{10}SO_2R_D$ 로부터 선택되고, 이때 R_D 는 C_1 - C_4 알킬, C_3 - C_7 시클로알킬(C_0 - C_2 알킬), 피롤리딘(C_0 - C_2 알킬), 피페리딘(C_0 - C_2 알킬), 피페라지닐(C_0 - C_2 알킬), 모르폴리닐(C_0 - C_2 알킬), 티오모르폴리닐(C_0 - C_2 알킬), 페닐(C_0 - C_2 알킬), 나프틸(C_0 - C_2 알킬), 피리딜(C_0 - C_2 알킬), 피리미디닐(C_0 - C_2 알킬), 피라지닐(C_0 - C_2 알킬), 푸라닐(C_0 - C_2 알킬), 벤즈[b]티오펜(C_0 - C_2 알킬), 벤조푸라닐(C_0 - C_2 알킬), 퀴놀리닐(C_0 - C_2 알킬), 이소퀴놀리닐(C_0 - C_2 알킬), 퀴나졸리닐(C_0 - C_2 알킬), 이소옥사졸릴(C_0 - C_2 알킬), 인돌릴(C_0 - C_2 알킬), 디히드로인돌릴(C_0 - C_2 알킬), 피롤릴(C_0 - C_2 알킬), 피라졸릴(C_0 - C_2 알킬), 이미다졸릴(C_0 - C_2 알킬), 티에닐(C_0 - C_2 알킬), 이소인돌릴(C_0 - C_2 알킬), 및 디히드로이소인돌릴(C_0 - C_2 알킬)이다.

(ii)와 (iii)의 각각은 할로젠, 히드록시, 아미노, 시아노, 니트로, 옥소, $-COOH$, $-CONH_2$, C_1 - C_4 알킬, C_2 - C_4 알케닐, C_2 - C_4 알키닐, C_1 - C_4 알콕시, C_1 - C_4 알콕시카르보닐, C_3 - C_7 시클로알킬(C_0 - C_4 알킬), C_3 - C_7 시클로알킬(C_0 - C_4 알콕시), 모노- 및 디-(C_1 - C_4)알킬아미노, C_1 - C_2 할로알킬, C_1 - C_2 할로알콕시, C_2 - C_4 알카노일 및 페닐로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 3개의 치환체로 치환된다.

본 발명은 또한 R_7 이 XR_B 이고, 이때 X는 없는 것이거나 CH_2-CH_2 , $-CH=CH-$, 또는 $-C\equiv C-$ 이며, R_B 는 페닐이고, 식 I 및 식 II의 화합물 및 염을 포함하는데, 이때

(i)은 할로젠, 히드록시, 아미노, 시아노, 및 니트로로부터 선택되고,

(ii)는 C₁-C₄알킬, C₂-C₄알케닐, C₁-C₄알콕시, 모노- 및 디-(C₁-C₄)알킬아미노, C₁-C₂할로알킬, C₁-C₂할로알콕시, C₃-C₇시클로알킬(C₀-C₂알킬), C₃-C₇시클로알킬(C₀-C₂알콕시), 페닐(C₀-C₂알킬), 페닐(C₀-C₂알콕시), 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 피리딜, 티에닐, C₁-C₄알킬티오, (C=O)OR₁₀, 및 -(C=O)NR₁₀R₁₁로부터 선택되며,

(iii)은 -OR_D, -(C=O)R_D, -SO₂R_D, -SO₃R_D, 및 -NR₁₀SO₂R_D로부터 선택되고, 이때 R_D는 C₁-C₄알킬, C₃-C₇시클로알킬(C₀-C₂알킬), 피페리디닐, 피페라지닐, 페닐, 나프틸, 및 피리딜이다.

이 구체예에서 (ii)와 (iii)의 각각은 할로젠, 히드록시, 아미노, 시아노, 니트로, 옥소, -COOH, -CONH₂, C₁-C₄알킬, C₁-C₄알콕시, C₁-C₄알콕시카르보닐, C₃-C₇시클로알킬(C₀-C₂알킬), 모노- 및 디-(C₁-C₄)알킬아미노, C₁-C₂할로알킬, C₁-C₂할로알콕시, C₂-C₄알카노일, 및 페닐로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 3개의 치환체로 치환된다.

본 발명은 또한 R₇이 XR_B이고, 이때 X는 없는 것이거나 CH₂-CH₂, -CH=CH-, 또는 -C≡C-이며, R_B는 할로젠, 히드록시, 아미노, 시아노, 니트로, C₁-C₄알킬, C₂-C₄알케닐, C₁-C₄알콕시, 모노- 및 디-(C₁-C₄)알킬아미노, C₁-C₂할로알킬, 및 C₁-C₂할로알콕시, C₃-C₇시클로알킬(C₀-C₂알킬), C₃-C₇시클로알킬(C₀-C₂알콕시), 페닐(C₀-C₂알킬), 페닐(C₀-C₂알콕시), 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 피리딜, 티에닐, C₁-C₄알킬티오, (C=O)OR₁₀, 및 -(C=O)NR₁₀R₁₁로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 3개의 치환체로 치환되는 페닐이고:

R_B는 -OR_D, -(C=O)R_D, -SO₂R_D, -SO₃R_D, 및 -NR₁₀SO₂R_D로부터 선택되는 1 또는 2개의 치환체로 치환되며, 이때 R_D는 C₁-C₄알킬, 피페리디닐, 페닐, 나프틸, 또는 피리딜이고, 각각의 R_D는 할로젠, 히드록시, 아미노, 시아노, C₁-C₂알킬, C₁-C₂알콕시, 모노- 및 디-(C₁-C₂)알킬아미노, C₁-C₂할로알킬, 및 C₁-C₂할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 3개의 치환체로 치환되는 경우의 식 I 및 식 II의 화합물 및 염을 포함한다.

본 발명은 R₇이 XR_B이고, 이때 X는 없는 식 I 및 식 II의 화합물 및 염을 포함한다.

본 발명은 R₇이 XR_B이고, R_B는 할로젠, 히드록시, 아미노, 시아노, C₁-C₄알킬, C₁-C₄알콕시, 모노- 및 디-(C₁-C₄)알킬아미노, C₁-C₂할로알킬, 및 C₁-C₂할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환체로 치환되는 페닐인 식 I 및 식 II의 특정 화합물에 관련된다.

본 발명의 어떤 구체예는 또한 R₇이 XR_B이고, R_B는 할로젠, 히드록시, 아미노, C₁-C₂알킬, 및 C₁-C₂알콕시로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환체로 치환되는 페닐인 식 I 및 식 II의 특정 화합물 및 염에 관련된다.

본 발명의 다른 구체예는 페닐이 플루오로, 아미노, 히드록시, 시아노, 및 메틸로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환체로 치환된 식 I 및 식 II의 특정 화합물 및 염에 관련된다.

다른 구체예에서 본 발명은 R₇이 XR_D이고, 이때 R_D는 1 또는 2개의 질소 또는 산소 원자를 함유하는 5- 또는 6-원 헤테로시클로알킬 고리에 융합된 페닐이고, 하기 (i), (ii), 및 (iii)으로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 3개의 치환체로 치환되는 식 I 및 식 II의 특정 화합물 및 염을 제공한다:

상기에서 (i)은 할로젠, 히드록시, 아미노, 시아노, 및 니트로로부터 선택되고,

(ii)는 C₁-C₄알킬, C₂-C₄알케닐, C₁-C₄알콕시, 모노- 및 디-(C₁-C₄)알킬아미노, C₁-C₂할로알킬, C₁-C₂할로알콕시, C₃-C₇시클로알킬(C₀-C₂알킬), C₃-C₇시클로알킬(C₀-C₂알콕시), 페닐(C₀-C₂알킬), 페닐(C₀-C₂알콕시), 피롤리디닐(C₀-C₂알킬), 피페리디닐(C₀-C₂알킬), 피페라지닐(C₀-C₂알킬), 모르폴리닐(C₀-C₂알킬), 티오모르폴리닐(C₀-C₂알킬), 피리딜, 피리미디닐, 피라지닐, 푸라닐, 벤조푸라닐, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 티에닐, C₁-C₄알킬티오, =NOR₁₀, -(C₀-C₄알

킬)(C=O)R₁₀, -(C₀-C₄알킬)O(C=O)R₁₀, -(C₀-C₄알킬)(C=O)NR₁₀R₁₁, -(C₀-C₄알킬)O(C=O)NR₁₀R₁₁, -(C₀-C₄알킬)(C=O)OR₁₀, -(C₀-C₄알킬)NR₁₀(C=O)R₁₁, -(C₀-C₄알킬)NR₁₀(C=O)OR₁₁, -(C₀-C₄알킬)NR₁₀(C=O)NR₁₁R₁₂, -(C₀-C₄알킬)NR₁₀(C=O)(C₁-C₄알킬)NR₁₁(C=O)O-R₁₂, -(C₀-C₄알킬)NR₁₀(C=S)NR₁₁R₁₂, -(C₀-C₄알킬)NR₁₀NR₁₁R₁₂, -(C₀-C₄알킬)N=NR₁₃, -(C₀-C₄알킬)SO₃R₁₀, -(C₀-C₄알킬)(S=O)OR₁₀, -(C₀-C₄알킬)SO₂R₁₃, -(C₀-C₄알킬)SO₂NR₁₀R₁₁, 및 -(C₀-C₄알킬)NR₁₀SO₂R₁₃으로부터 선택되며;

(iii)은 -OR_D, -(C=O)R_D, -SO₂R_D, -SO₃R_D, -NR₁₀SO₂R_D로부터 선택되고, 이때 R_D는 C₁-C₄알킬, C₃-C₇시클로알킬(C₀-C₂알킬), 피롤리디닐(C₀-C₂알킬), 피페리디닐(C₀-C₂알킬), 피페라지닐(C₀-C₂알킬), 모르폴리닐(C₀-C₂알킬), 티오 모르폴리닐(C₀-C₂알킬), 페닐(C₀-C₂알킬), 나프틸(C₀-C₂알킬), 피리딜(C₀-C₂알킬), 피리미디닐(C₀-C₂알킬), 피라지닐(C₀-C₂알킬), 푸라닐(C₀-C₂알킬), 벤즈[b]티오페닐(C₀-C₂알킬), 벤조푸라닐(C₀-C₂알킬), 퀴놀리닐(C₀-C₂알킬), 이소퀴놀리닐(C₀-C₂알킬), 퀴나졸리닐(C₀-C₂알킬), 이소옥사졸릴(C₀-C₂알킬), 인돌릴(C₀-C₂알킬), 디히드로인돌릴(C₀-C₂알킬), 피롤릴(C₀-C₂알킬), 피라졸릴(C₀-C₂알킬), 이미다졸릴(C₀-C₂알킬), 티에닐(C₀-C₂알킬), 이소인돌릴(C₀-C₂알킬), 또는 디히드로이소인돌릴(C₀-C₂알킬)이다.

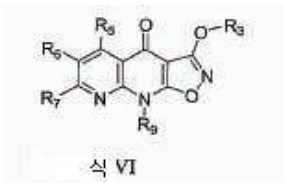
상기 (ii)와 (iii)의 각각은 할로젠, 히드록시, 아미노, 시아노, 니트로, 옥소, -COOH, -CONH₂, C₁-C₄알킬, C₂-C₄알케닐, C₂-C₄알키닐, C₁-C₄알콕시, C₁-C₄알콕시카르보닐, C₃-C₇시클로알킬(C₀-C₄알킬), C₃-C₇시클로알킬(C₀-C₄알콕시), 모노- 및 디-(C₁-C₄)알킬아미노, C₁-C₂할로알킬, C₁-C₂할로알콕시, C₂-C₄알카노일 및 페닐로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 3개의 치환체로 치환된다.

본원에 제시되는 특정 구체예에서 R₇은 XR_D이고 X는 없다.

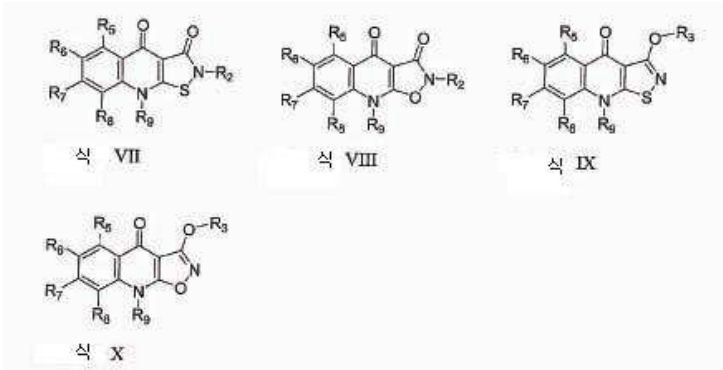
본원에 제시되는 특정 구체예에서 R₇은 XR_D이고 X는 없으며, R_D는 1 또는 2개의 질소 또는 산소 원자를 함유하는 5- 또는 6-원 헤테로시클로알킬 고리에 융합된 페닐이고, 이때 R_D는 할로젠, 히드록시, 아미노, C₁-C₂알킬, 및 C₁-C₂알콕시로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 2개의 치환체로 치환된다.

A₈ 변수:

본 발명은 A₈이 질소인 식 I 및 식 II의 화합물 및 염을 포함한다. 그런 화합물의 실례로는 그것들에 한정되지는 않지만, 다음 식 III에서 식 VI의 화합물이 있다.



본 발명은 또한 A₈이 CR₈인 식 I 및 식 II의 화합물 및 염을 포함한다. 그런 화합물의 실례로는 그것들에 한정되지는 않지만, 다음 식 VII에서 식 X의 화합물이 있다.



상기 식 III에서 식 X에 표시된 변수 R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, 및 R₉는 이들 변수에 대해 본원에서 설명되는 정의와 같다.

본 발명은 R₈이 수소, 할로젠, C₁-C₂알킬, C₁-C₂알콕시, C₁-C₂할로알킬, 또는 C₁-C₂할로알콕시인 식 I 및 식 II의 화합물 및 염을 포함한다.

본 발명의 어떤 구체에는 R₈이 수소 또는 메톡시인 식 I 및 식 II의 화합물 및 염에 관련된다.

R₉ 변수:

본 발명은 R₉가 C₁-C₄알킬, 시클로프로필, 또는 페닐이고, 이들 각각은 할로젠, 히드록시, 아미노, C₁-C₂알킬, C₁-C₂알콕시, 모노- 및 디-(C₁-C₂)알킬아미노, C₁-C₂할로알킬, 또는 C₁-C₂할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 3개의 치환체로 치환되는 경우의 식 I 및 식 II의 화합물 및 염을 포함한다.

본 발명의 다른 구체에는 R₉가 C₁-C₄알킬 또는 시클로프로필이거나, 또는 R₉가 할로젠, 히드록시, 아미노, C₁-C₂알킬, C₁-C₂알콕시, 모노- 및 디-(C₁-C₂)알킬아미노, C₁-C₂할로알킬, 또는 C₁-C₂할로알콕시로부터 선택된 2개의 치환체로 치환된 페닐인 경우의 식 I 및 식 II의 화합물 및 염에 관련된다.

본 발명의 어떤 구체에는 R₉가 에틸, t-부틸, 시클로프로필 또는 2,4-디플루오로페닐인 식 I 및 식 II의 화합물 및 염을 포함하며, 특히 R₉가 시클로프로필인 화합물 및 염을 포함한다.

본 발명은 A₁, R₂, R₃, R₅, R₆, R₇, A₈, 및 R₉가 상기에서 이들 변수에 대해 설명된 정의의 어떠한 조합이든 포함하는 식 I 및 식 II의 화합물 및 염을 포함한다.

식 I 및 식 II의 어떤 화합물들은 강력한 항균, 항진균, 및/또는 항프로토조아 활성을 나타낸다. 본 발명의 특정 화합물은 스타필로코쿠스 아우레우스 및/또는 대장균에 대해 이들 세균에 대한 화합물의 최소 억제 농도 (Minimum Inhibitory Concentrations, MIC)를 측정하기 위한 표준 분석, 예컨대 하기 실시예 10에서 설명되는 분석에서 64 µg/ml 이하의 MIC를 나타낸다. 식 I 및 II의 바람직한 화합물들은 스타필로코쿠스 아우레우스 및/또는 대장균에 대해 10 µg/ml 이하의 MIC를 나타낸다. 보다 바람직한 식 I 및 II의 화합물들은 스타필로코쿠스 아우레우스 및/또는 대장균에 대해 4 µg/ml 이하, 보다 바람직하게는 1 µg/ml 이하의 MIC를 나타낸다.

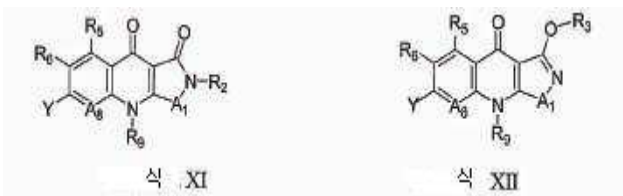
식 I 및 식 II의 어떤 화합물들은 미생물 유기체의 성장 또는 생식을 억제하거나 미생물 유기체를 죽이는 능력을 가지면서 한편으로 어류, 양서류, 파충류, 조류, 또는 포유류의 세포에는 거의 또는 전혀 영향을 미치지 않는 선택적인 항균 제제이다. 식 I 및 식 II의 화합물의 선택성은 고등 동물, 예컨대 어류, 파충류, 양서류, 조류, 또는 포유류의 배양 세포에 대해 CC₅₀ (세포의 50%가 죽는 농도)을 측정함으로써 평가될 수 있다. 본 발명의 어떤 화합물들은 포유류 세포에 대해 100 마이크로몰보다 큰 CC₅₀을 나타낸다. 본 발명의 특정 화합물은 배양된 사람 간세포에 대해 100 마이크로몰보다 큰 CC₅₀을 나타내며, 또한 스타필로코쿠스 아우레우스 및/또는 대장균에 대해 64 µg/ml 이하, 바람직하게는 10 µg/ml 이하, 보다 바람직하게는 4 µg/ml 이하, 또는 더욱 바람직하게는 1 µg/ml 이하의 MIC를 나타낸다.

어떠한 특정 이론에 구속되기를 바라지는 않지만, 식 I 및 식 II의 화합물의 항균 성질은 고등 유기체에 존재하는 유사한 효소인 토포이소메라제 II(Topoisoemerase II)에는 거의 또는 전혀 영향을 미치지 않는 미생물의 DNA 기라제 (gyrase)의 활성을 억제하는 화합물의 능력에 기인하는 것이라 여겨진다. 본 발명의 특정한 바람직한 화합물은 포유류, 특히 인간의 토포이소메라제 II보다는 박테리아의 DNA 기라제에 대해 100배 이상 선택적이다.

합성 중간체

본 발명은 식 I 및 식 II의 항균 화합물의 합성에 유용한 신규한 중간체를 포함한다. 촉매 Q의 존재 하에 R-M과 R-Y 사이의 결합 반응이 일어난다. 이때 M은 Li, Mg, B, Al, Si, Zn, Cu, Zr, 또는 Sn이고; Y는 I, Br, Cl, $-O(SO_2)CF_3$, 또는 $-N_2BF_4$ 이며; Q는 Fe, Ni, Cu, Pd, 또는 Rh이다. 어떤 구체예에서 M은 OH, OG, 또는 G로 이중치환된 보론이고, 이때 G는 임의로 치환된 직쇄, 분지된 또는 고리형 알킬기이거나 다른 적당한 기이며; Y는 Br이고 Q는 Pd이다. 이 화학에 대한 일반적인 개관은 문헌에서 찾아볼 수 있다 (Tamao, K & Miyaura, N, Topics in Current Chemistry 219:1-9 (2002)). M이 보론(boron)인 결합 시약의 사용과 잠재적인 보론산염, 팔라듐 촉매, 및 반응 조건에 대한 개관 역시 문헌을 참조할 수 있다 (Miyaura, N., Topics in Current Chemistry 219:11-59 (2002)).

그러므로 본 발명은 다음 식 XI 및 XII으로 표시되는 중간체를 포함한다:



상기 식에서 A₁, A₈, R₂, R₃, R₅, R₆, 및 R₉는 상기에서 정의된 것과 같고, Y는 I, Br, Cl, $-O(SO_2)CF_3$, 또는 $-N_2BF_4$ 이다. 이들 중간체는 식 R-M의 화합물에 결합되는데, 이때

R은 XR_A이고, X는 없거나, CH_2-CH_2- , $-CH=CH-$, 또는 $-C\equiv C-$ 이며, R_A는 C₃-C₆알킬, C₄-C₇시클로알킬, C₄-C₇시클로알케닐, X가 없거나 $-CH_2-CH_2-$ 인 경우 탄소 원자를 경유하여 결합되거나, 또는 X가 $-CH=CH-$, 또는 $-C\equiv C-$ 인 경우 탄소 또는 질소 원자를 경유하여 결합된 5-6-원의 포화된, 부분적으로 불포화된, 또는 방향족의 헤테로고리형 기이거나, 또는 R_A는 X가 없거나 $-CH_2-CH_2-$ 인 경우 탄소 원자를 경유하여 결합되거나, 또는 X가 $-CH=CH-$, 또는 $-C\equiv C-$ 인 경우 탄소 또는 질소 원자를 경유하여 결합된 7-10-원의 포화된, 부분적으로 불포화된, 또는 방향족의 헤테로고리형 기이고, R_A의 각각은 하기 (i), (ii), 및 (iii)으로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 5개의 치환체로 치환되거나; 또는

R은 XR_B이고, R_B는 하기 (i), (ii), 및 (iii)으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환체로 치환되는 페닐이거나; 또는

R은 XR_C이고, R_C는 하기 (i), (ii), 및 (iii)으로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 5개의 치환체로 치환되는 시클로프로필로서, 단 R_C는 아미노, 또는 모노- 또는 디-(C₁-C₄)알킬아미노로 치환되지 않는다.

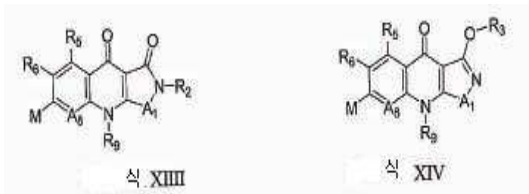
상기에서 (i)은 할로젠, 히드록시, 아미노, 시아노, 및 니트로로부터 선택되고,

(ii)는 C₁-C₆알킬, C₂-C₆알케닐, C₂-C₆알키닐, 모노- 및 디-(C₁-C₄)알킬아미노, C₁-C₂할로알킬, C₁-C₂할로알콕시, C₃-C₇시클로알킬(C₀-C₄알킬), C₃-C₇시클로알킬(C₀-C₄알콕시), C₄-C₇시클로알케닐(C₀-C₄알킬), 아릴(C₀-C₆카보히드릴), 아릴(C₁-C₄알콕시), C₂-C₆헤테로시클로알킬(C₀-C₄알킬), 헤테로아릴(C₀-C₆카보히드릴), C₁-C₆알킬티오, $-(C_0-C_4\text{알킬})O(C=O)R_{10}$, $-(C_0-C_4\text{알킬})(C=O)NR_{10}R_{11}$, $-(C_0-C_4\text{알킬})O(C=O)NR_{10}R_{11}$, $-(C_0-C_4\text{알킬})(C=O)OR_{10}$, $-(C_0-C_4\text{알킬})NR_{10}(C=O)R_{11}$, $-(C_0-C_4\text{알킬})NR_{10}(C=O)OR_{11}$, $-(C_0-C_4\text{알킬})NR_{10}(C=O)NR_{11}R_{12}$, $-(C_0-C_4\text{알킬})NR_{10}(C=S)NR_{11}R_{12}$, $-(C_0-C_4\text{알킬})NR_{10}NR_{11}R_{12}$, $-(C_0-C_4\text{알킬})N=NR_{13}$, $-(C_0-C_4\text{알킬})SO_3R_{10}$, $-(C_0-C_4\text{알킬})(S=O)OR_{10}$, $-(C_0-C_4\text{알킬})SO_2R_{13}$, $-(C_0-C_4\text{알킬})SO_2NR_{10}R_{11}$, 및 $-(C_0-C_4\text{알킬})NR_{10}SO_2R_{13}$ 으로부터 선택되며;

(iii)은 $-OR_D$, $-(C=O)R_D$, $-SO_2R_D$, $-SO_3R_D$, $-NR_{10}SO_2R_D$ 로부터 선택되고, 이때 R_D 는 C_1-C_4 알킬, C_3-C_7 시클로알킬 (C_0-C_2 알킬), C_2-C_6 헤테로시클로알킬(C_0-C_2 알킬), 아릴(C_0-C_2 알킬), 또는 헤테로아릴(C_0-C_2 알킬)로부터 선택되며; 상기 (ii)와 (iii)의 각각은 할로젠, 히드록시, 아미노, 시아노, 니트로, $-COOH$, $-(C=O)OCH_3$, $-CONH_2$, C_1-C_4 알킬, C_2-C_4 알케닐, C_2-C_4 알키닐, C_1-C_4 알콕시, C_3-C_7 시클로알킬(C_0-C_4 알킬), C_3-C_7 시클로알킬(C_0-C_4 알콕시), 모노- 및 디-(C_1-C_4)알킬아미노, C_1-C_2 할로알킬, C_1-C_2 할로알콕시, 및 C_2-C_4 알카노일로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 3개의 치환체로 치환된다.

M은 Li, Mg, B, Al, Si, Zn, Cu, Zr, 또는 Sn이거나; 또는 M은 OH, OG, 또는 G로 이중치환된 보론이며, 이때 G는 임의로 치환된 직쇄, 분지된, 또는 고리형 알킬기, 임의로 치환된 아릴 또는 아릴알킬기, 또는 다른 적당한 기이다.

본 발명은 또한 다음 식 XIII 및 식 XIV로 표시되는 중간체를 포함한다:



상기 식에서, A_1 , A_8 , R_2 , R_3 , R_5 , R_6 , 및 R_9 는 상기에서 정의된 것과 같고, M은 Li, Mg, B, Al, Si, Zn, Cu, Zr, 또는 Sn이거나; 또는 M은 OH, OG, 또는 G로 이중치환된 보론이며, 이때 G는 임의로 치환된 직쇄, 분지된, 또는 고리형 알킬기, 임의로 치환된 아릴 또는 아릴알킬기, 또는 다른 적당한 기이다. 이들 중간체는 식 R-Y의 화합물에 결합되는데, R은 상기에서 정의된 것과 같고, Y는 I, Br, Cl, $-O(SO_2)CF_3$, 또는 $-N_2BF_4$ 이다.

약제학적 제제

식 I 및 식 II의 화합물 및 염은 순수한 화합물로서 투여될 수 있지만 약제학적 조성물 또는 제형으로서 투여되는 것이 바람직하다. 따라서 본 발명은 하나 또는 둘 이상의 약제학적으로 허용되는 담체, 부형제, 보조제, 희석제, 또는 다른 성분과 함께 식 I 및 식 II의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제학적 제형을 제공한다.

일반식 I 및 II의 화합물은 경구로, 국부적으로, 비경구로, 흡입 또는 분무에 의해, 혀 밑으로, 경피로, 구강 투여를 통해, 직장으로, 안용액으로서, 또는 다른 수단에 의해, 종래의 비-독성의 약제학적으로 허용되는 담체, 부형제, 보조제, 및 비히클을 함유하는 단위용량 단위 제형으로 투여될 수 있다.

본원에는 식 I 또는 II의 화합물을 함유하는 약제학적 조성물이 제공되는데, 그 조성물은 주사액, 에어로솔, 크림, 젤, 환, 캡슐, 정제, 시럽, 경피용 패치, 또는 안용액으로서 제형된다.

본 발명의 화합물 외에 본 발명의 조성물은 동물에게 투여하기에 적당한 약제학적으로 허용되는 담체, 하나 또는 둘 이상의 부합하는 고체 또는 액체 충전제, 희석제, 또는 캡슐화 물질을 함유할 수 있다. 담체는 치료하고자 하는 동물에 투여하기에 적당하도록 충분히 높은 순도와 충분히 낮은 독성을 가져야 한다. 담체는 비활성이거나 또는 그 자체의 약제학적인 장점을 가지는 것일 수 있다. 화합물과 조합하여 사용되는 담체의 양은 화합물의 단위 용량당 투여하기 위한 물질의 실제 양을 제공하기에 충분한 정도이다.

약제학적으로 허용되는 담체 또는 그것의 성분의 실례로는 당, 예컨대 락토스, 글루코스 및 슈크로스; 전분, 예컨대 옥수수 전분 및 감자 전분; 셀룰로스 및 그것의 유도체, 예컨대 나트륨 카르복시메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스, 및 메틸 셀룰로스; 분말화된 트라가칸트; 맥아; 젤라틴; 탈크; 고체 윤활제, 예컨대 스테아르산 및 스테아르산 마그네슘; 황산 칼슘; 식물성 기름, 예컨대 땅콩 기름, 면실유, 참기름, 올리브유, 및 옥수수유; 폴리올, 예컨대 프로필렌 글리콜, 글리세린, 소르비톨, 만니톨, 및 폴리에틸렌 글리콜; 알긴산; 유화제, 예컨대 TWEENS; 습윤제, 예컨대 라우릴 황산 나트륨; 착색제; 풍미제; 정제화제, 안정화제; 향산화제; 보존제; 발열원이 없는 물; 등장성 식염수; 및 인산염 완충 용액이 있다.

특히 전신 투여를 위한 약제학적으로 허용되는 담체로는 당, 전분, 셀룰로스 및 그것의 유도체, 맥아, 젤라틴, 탈크, 황산 칼슘, 식물성 기름, 합성 기름, 폴리올, 알긴산, 인산염 완충 용액, 유화제, 등장성 식염수, 및 발열원이 없는 물을 포함한다. 비경구 투여에 바람직한 담체는 프로필렌 글리콜, 에틸 올레에이트, 피롤리돈, 에탄올, 및 참기름이다.

임의로 활성 제제가 약제학적 조성물에 포함될 수 있는데, 그것은 실질적으로 본 발명의 화합물의 활성을 간섭하지 않는 것이다.

효과적인 농도의 하나 또는 둘 이상의 본 발명의 화합물과 약제학적으로 허용되는 그것의 염, 에스테르 또는 다른 유도체가 약제학적으로 허용되는 적절한 담체, 부형제, 보조제, 또는 비히클과 혼합된다. 화합물이 불충분한 용해도를 나타내는 경우에 화합물을 용해시키는 방법이 사용될 수 있다. 그런 방법은 당업자에게 공지되어 있으며, 한정적이지는 않지만 예컨대 디메틸설폭시드(DMSO)와 같은 보조용매, 계면활성제, 예컨대 TWEEN을 사용하거나, 또는 중탄산 나트륨 수용액 중에서 분해시키는 방법이 있다. 화합물의 유도체, 예컨대 화합물의 염이나 선구 약물도 또한 효과적인 약제학적 조성물을 제형하는 데 사용될 수 있다.

본 발명의 화합물(들)을 혼합 또는 첨가할 때, 그 결과 생성되는 혼합물은 용액, 현탁액, 에멀션 등일 수 있다. 결과 혼합물의 형태는 의도된 투여 방식, 및 선택된 담체 또는 부형제 중의 화합물의 용해도를 포함한 여러 인자에 따라 좌우된다. 치료될 질병, 장애, 또는 상태의 증상을 완화하기에 충분한 효과적인 농도는 실험적으로 결정될 수 있다.

일반식 I 및/또는 식 II의 화합물을 함유하는 약제학적 조성물은 경구로 사용하기에 적당한 형태, 예를 들면 정제, 트로키, 마름모꼴 정제, 수성 또는 유성 현탁액, 분산성 분말 또는 과립, 에멀션, 경질 또는 연질 캡슐, 또는 시럽 또는 연금약액의 형태로 존재할 수 있다. 경구용으로 의도된 조성물은 당해 기술분야에서 약제학적 조성물의 제조에 대해 공지되어 있는 모든 방법에 따라 제조될 수 있으며, 그런 조성물은 약제학적으로 보기 좋고 비위에도 좋은 제제를 제공하기 위해 하나 또는 둘 이상의 제제, 예컨대 감미제, 풍미제, 착색제 및 보존제를 함유할 수 있다.

경구용 제형은 0.1 내지 99 %의 본 발명의 화합물을 함유하는데, 통상 적어도 약 5 % (중량 %)의 본 발명의 화합물을 함유한다. 어떤 구체예에서는 약 25 % 내지 약 50 %, 또는 약 5 % 내지 75 %의 본 발명의 화합물이 포함된다.

액체 제형

본 발명의 화합물은 예를 들면 수성 또는 유성 현탁액, 용액, 에멀션, 시럽 또는 연금약액과 같은 경구용 액체 제제 안에 혼합될 수 있다. 더욱이 이들 화합물을 함유하는 제형은 사용 전에 물 또는 다른 적당한 부형제로 다시 용해될 수 있도록 건조된 제품으로서 제공될 수 있다. 그런 액체 제제는 종래의 첨가제, 예컨대 현탁제 (예를 들면 소르비톨 시럽, 메틸 셀룰로스, 글루코스/당, 시럽, 젤라틴, 히드록시에틸 셀룰로스, 카르복시메틸 셀룰로스, 알루미늄 스테아레이트 겔, 및 수소화된 식용 지방), 유화제 (예컨대 레시틴, 소르비탄 몬솔레에이트, 또는 아카시아), 식용 오일을 포함할 수 있는 비-수성 부형제 (예컨대 아몬드유, 증류된 코코넛유, 실릴 에스테르, 프로필렌 글리콜 및 에틸 알코올), 및 보존제 (예컨대 메틸 또는 프로필 p-히드록시벤조에이트 및 소르브산)를 함유할 수 있다.

경구로 투여되는 조성물은 또한 용액, 에멀션, 현탁액, 분말, 과립, 연금약액, 팅크제, 시럽 등일 수 있다. 그런 조성물의 제조에 적당한 약제학적으로 허용되는 담체는 당해 기술분야에 잘 알려져 있다. 경구용 제형은 보존제, 풍미제, 감미제, 예컨대 슈크로스 또는 사카린, 맛-차단제, 및 착색제를 함유할 수 있다.

시럽, 연금약액, 에멀션 및 현탁액을 위한 전형적인 담체 성분으로는 에탄올, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 액체 슈크로스, 소르비톨 및 물이 있다. 시럽과 연금약액은 감미제, 예를 들면 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 소르비톨 또는 슈크로스와 함께 제형될 수 있다. 그런 제형은 또한 자극 완화제를 함유할 수 있다.

현탁액

현탁액을 위한 전형적인 현탁제로는 메틸셀룰로스, 나트륨 카르복시메틸 셀룰로스, AVICEL RC-591, 트라가칸트 및 알긴산 나트륨이 있고, 전형적인 습윤제로는 레시틴과 폴리소르베이트 80이 있으며, 전형적인 보존제로는 메틸 파라벤과 벤조산 나트륨이 있다.

수성 현탁액은 수성 현탁액의 제조에 적당한 부형제와 혼합된 상태의 활성 물질(들)을 함유한다. 그런 부형제는 현탁제, 예를 들면 나트륨 카르복시메틸 셀룰로스, 메틸 셀룰로스, 히드로프로필 메틸셀룰로스, 알긴산 나트륨, 폴리비닐피롤리돈,

트라가칸트 고무 및 아카시아 고무; 분산제 또는 습윤제; 자연 발생적인 포스파티드, 예를 들면 레시틴, 또는 알킬렌 옥사이드와 지방산과의 축합 생성물, 예컨대 스테아르산 폴리옥시에틸렌, 또는 에틸렌 옥사이드와 긴 사슬 지방족 알코올과의 축합 생성물, 예컨대 헵타데카에틸렌옥시세탄올, 또는 에틸렌 옥사이드와 지방산과 헥시톨로부터 유도된 부분 에스테르와의 축합 생성물, 예컨대 폴리옥시에틸렌 소르비톨 치환체, 또는 에틸렌 옥사이드와 지방산과 헥시톨 무수물로부터 유도된 부분 에스테르와의 축합 생성물, 예컨대 폴리에틸렌 소르비탄 치환체일 수 있다. 수성 현탁액은 또한 하나 또는 둘 이상의 보존제, 예를 들면 에틸 또는 n-프로필 p-히드록시벤조에이트이다.

유성 현탁액은 활성 성분을 식물성 기름, 예컨대 땅콩 기름, 올리브유, 참기름 또는 코코넛 기름에, 또는 액체 파라핀과 같은 미네랄 오일에 현탁함으로써 제형될 수 있다. 유성 현탁액은 증후제, 예컨대 밀랍, 경질 파라핀 또는 세틸 알코올을 함유할 수 있다. 상기에서 설명된 것과 같은 감미제 및 풍미제가 첨가되어 보기에 좋은 경구용 제제가 제공될 수 있다. 이들 조성물은 예컨대 아스코르브산과 같은 항산화제를 첨가함으로써 보존될 수 있다.

에멀션

본 발명의 약제학적 조성물은 또한 유-중-수 에멀션의 형태로 존재할 수 있다. 유성 상은 식물성 기름, 예컨대 올리브유 또는 땅콩 기름, 또는 미네랄 오일, 예컨대 액체 파라핀 또는 이것들의 혼합물일 수 있다. 적당한 유화제는 자연 발생적인 고무, 예를 들면 아카시아 고무나 트라가칸트 고무, 자연 발생적인 포스파티드, 예를 들면 콩, 레시틴, 및 지방산과 헥시톨, 무수물로부터 유도된 에스테르 또는 부분 에스테르, 예컨대 소르비탄 모노올레산염, 및 상기 부분 에스테르와 에틸렌 옥사이드와의 축합 생성물, 예컨대 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레산염이다.

분산용 분말

물을 첨가함으로써 수성 현탁액을 제조하기에 적당한 분산용 분말 및 과립은 활성 성분을 분산 또는 습윤제, 현탁제 및 하나 또는 둘 이상의 보존제와의 혼합물 상태로 제공한다. 적당한 분산 또는 습윤제 및 현탁제는 상기에서 언급된 것과 같다.

정제 및 캡슐

정제는 전형적으로 비활성 희석제로서 종래의 약제학적으로 부합하는 보조제, 예컨대 탄산 칼슘, 탄산 나트륨, 만니톨, 락토스 및 셀룰로스; 전분, 젤라틴 및 슈크로스과 같은 결합제; 전분, 알긴산 및 크로스카르멜로스과 같은 붕괴제; 스테아르산 마그네슘, 스테아르산 및 탈크와 같은 윤활제를 포함한다. 이산화 규소와 같은 유동화제가 분말 혼합물의 흐름 특성을 개선하기 위해 사용될 수 있다. FD&C 염료와 같은 착색제가 외관을 위해 첨가될 수 있다. 감미제와 풍미제, 예컨대 아스파탐, 사카린, 멘톨, 페퍼민트, 및 과일 풍미는 씹을 수 있는 정제에 유용한 보조제이다. 캡슐 (시간 방출 및 방출 지속성 제형을 포함하여)은 전형적으로 하나 또는 둘 이상의 상술된 고체 희석제를 포함한다. 담체 성분의 선택은 때로 맛, 비용, 및 보관 수명과 같은 이차적인 고려사항에 좌우된다.

그런 조성물은 또한 종래 방법에 의해, 전형적으로는 pH 또는 시간-의존성 코팅에 의해 코팅됨으로써, 목표 화합물이 원하는 국소 적용 부위와 근접한 위장관에서 방출되거나, 또는 원하는 작용을 연장시키기 위한 다양한 시간대에 방출될 수 있다. 그런 단위용량 형태는 전형적으로, 그것에 한정되는 것은 아니지만 하나 또는 둘 이상의 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, 폴리비닐아세테이트 프탈레이트, 히드록시프로필 메틸셀룰로스 프탈레이트, 에틸 셀룰로스, 유드레이트 (Eudragit) 코팅, 왁스 및 셀락을 포함한다.

경구 사용을 위한 제형은 또한 활성 성분이 비활성 고체 희석제, 예컨대 탄산 칼슘, 인산 칼슘 또는 카올린과 혼합되어 있는 경질 젤라틴 캡슐, 또는 활성 성분이 물 또는 오일 매질, 예컨대 땅콩 기름, 액체 파라핀 또는 올리브유와 혼합되어 있는 연질 젤라틴 캡슐로서 제공될 수 있다.

주사용 및 비경구 제형

약제학적 조성물은 멸균 주사용 수성 또는 유성 현탁액의 형태로 제공될 수 있다. 이런 현탁액은 상기에서 언급된 것과 같은 적당한 분산 또는 습윤제 및 현탁제를 사용하여 공지된 기술을 따라 제형될 수 있다. 멸균 주사용 제제는 또한 비-독성의 비경구적으로 허용되는 희석제 또는 용매 중의 멸균 주사용 용액 또는 현탁액, 예컨대 1,3-부탄디올 중의 용액과 같은 것일 수 있다. 사용될 수 있는 허용되는 부형제 및 용매 중에는 물, 링거액, 및 등장 염화 나트륨 용액이 있다. 또한 멸균되고 고정된 오일이 용매 또는 현탁 매질로서 편리하게 사용된다. 이런 목적을 위해서는 합성 모노- 또는 디-글리세리드를 포함하여 어떠한 자극성이 적은 고정된 오일이든지 사용될 수 있다. 또한 올레산과 같은 지방산이 주사용 용액의 제조에 유용하다.

식 I 및 식 II의 화합물은 멸균 매질 중에 혼입되어 비경구적으로 투여될 수 있다. 비경구적 투여로는 피하 주사, 정맥내 주사, 근육내 주사, 조직내 주사 또는 주입 기법이 있다. 사용되는 부형제와 농도에 따라 약물은 부형제에 현탁될 수도 있고 용해될 수도 있다. 유익하게도 국부용 마취제, 보존제 및 완충제와 같은 보조제는 부형제에 용해될 수 있다. 비경구 투여를 위한 조성물에서 담체는 총 조성물의 적어도 약 90 중량 %를 차지한다.

좌제

식 I 및 식 II의 화합물은 또한 약물의 직장 내 투여를 위한 좌제의 형태로 투여될 수 있다. 이들 조성물은 보통 온도에서는 고체이지만 직장 내 온도에서는 액체이고, 따라서 약물이 방출되어야 할 직장 안에서는 용융될 적당한 비-자극성 부형제와 약물을 혼합함으로써 제조될 수 있다. 그런 물질은 코코아 버터 및 폴리에틸렌 글리콜이다.

국소용 제형

본 발명의 화합물은 국부용 또는 국소용 적용을 위해, 예컨대 눈과 같은 피부나 점막에 대한 국소 적용을 위해 젤, 크림, 및 로션의 형태로, 그리고 눈에 적용하기 위해 또는 저장기 내(intracisternal) 또는 척수 내 적용을 위해 제형될 수 있다. 본 발명의 국소용 조성물은 예를 들면 용액, 크림, 연고, 젤, 로션, 밀크, 클린저, 가습제, 스프레이, 피부용 패치 등의 어떠한 형태로든지 형성될 수 있다.

그런 용액은 적절한 염을 사용하여 0.01 % 내지 10 %의 등장성 용액, pH 5 내지 7의 용액으로 제형될 수 있다. 본 발명의 화합물은 또한 경피용 패치와 같이 경피 투여를 위해 제형될 수 있다.

활성 화합물을 함유하는 국소용 조성물은 당업계에 널리 알려져 있는 광범위한 담체 물질, 예컨대 물, 알코올, 알로에 베라 젤, 알란토인, 글리세린, 비타민 A 및 E 오일, 미네랄 오일, 프로필렌 글리콜, PPG-2 미리스틸 프로피오네이트, 등과 혼합될 수 있다.

국소용 담체에 사용하기에 적당한 다른 물질로는 예를 들면 완화제, 용매, 가습제, 농축제 및 분말이 있다. 이들 유형의 물질의 각각의 실례는 다음과 같으며 그것들은 단독으로 또는 하나 또는 둘 이상의 물질의 혼합물로서 사용될 수 있다:

완화제, 예를 들면 스테아릴 알코올, 글리세릴 모노리시놀레산염, 글리세릴 모노스테아르산염, 프로판-1,2-디올, 부탄-1,3-디올, 밍크 오일, 세틸 알코올, 이소-프로필 이소스테아르산염, 스테아르산, 이소-부틸 팔미테이트, 이소세틸 스테아르산염, 올레일 알코올, 이소프로필 라우레이트, 헥실 라우레이트, 데실 올레산염, 옥타데칸-2-올, 이소세틸 알코올, 세틸 팔미테이트, 디메틸폴리실록산, 디-n-부틸 세바세이트, 이소-프로필 미리스테이트, 이소-프로필 팔미테이트, 이소-프로필 스테아르산염, 부틸 스테아르산염, 폴리에틸렌 글리콜, 트리에틸렌 글리콜, 라놀린, 참기름, 코코넛유, 아라키스 오일, 캐스터 오일, 아세틸화된 라놀린 알코올, 페트롤륨, 미네랄 오일, 부틸 미리스테이트, 이소스테아르산, 팔미트산, 이소프로필 리놀레산염, 라우릴 락테이트, 미리스틸 락테이트, 데실 올레산염, 및 미리스틸 미리스테이트; 추진제, 예컨대 프로판, 부탄, 이소-부탄, 디메틸 에테르, 이산화 탄소, 및 산화질소; 용매, 예컨대 에틸 알코올, 염화 메틸렌, 이소-프로판올, 캐스터 오일, 에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르, 디에틸렌 글리콜 모노부틸 에테르, 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르, 디메틸 술폭시드, 디메틸 포름아미드, 테트라히드로푸란; 가습제, 예컨대 글리세린, 소르비톨, 나트륨 2-피롤리돈-5-카복실레이트, 가용성 콜라겐, 디부틸 프탈레이트, 및 젤라틴; 및 분말, 예컨대 쇼크, 탈크, 충전제 어쓰, 카올린, 전분, 검, 콜로이드상 이산화규소; 나트륨 폴리악릴레이트, 테트라 알킬 암모늄 스택타이트, 트리알킬 아릴 암모늄 스택타이트, 화학적으로 변형된 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 유기적으로 변형된 몬트모릴로나이트 클레이, 수화된 알루미늄 실리케이트, 암모니아로 혼중된 실리카, 카르복시비닐 중합체, 나트륨 카르복시메틸 셀룰로스, 및 에틸렌 글리콜 모노스테아르산염.

본원에 개시되는 화합물은 또한 리포솜 전달 시스템, 예컨대 작은 유니라멜라 소포, 큰 유니라멜라 소포, 및 멀티라멜라 소포의 형태로 국소적으로 투여될 수 있다. 리포솜은 다양한 인지질, 예컨대 콜레스테롤, 스테아릴아민 또는 포스파티딜콜린으로부터 형성될 수 있다.

다른 제형

본 발명의 화합물의 전신적 전달에 유용한 다른 조성물로는 혀 밑으로, 구강으로 및 코에 사용할 수 있는 단위용량 형태가 있다. 그런 조성물은 전형적으로 하나 또는 둘 이상의 가용성 충전제 물질, 예컨대 슈크로스, 소르비톨 및 만니톨, 및 결합제, 예컨대 아카시아, 미정질 셀룰로스, 카르복시메틸 셀룰로스, 및 히드록시프로필 메틸셀룰로스를 포함한다. 상기 개시된 유동화제, 윤활제, 감미제, 착색제, 향산화제 및 풍미제가 또한 포함될 수 있다.

흡입을 위한 조성물은 전형적으로 종래의 추진제 (예컨대 디클로로디플루오로메탄 또는 트리클로로플루오로메탄)를 사용하여 에어로솔의 형태나 건조 분말로서 투여될 수 있는 용액, 현탁액 또는 에멀션의 형태로 제공될 수 있다.

추가 성분들

본 발명의 조성물은 또한 임의로 활성 증강제를 포함할 수 있다. 활성 증강제는 본 발명의 화합물들의 항균 작용을 증진시키기 위하여 상이한 방식으로 기능하는 광범위한 분자들로부터 선택될 수 있다. 특별한 부류의 활성 증강제로는 피부 침투 증강제 및 흡수 증강제가 있다.

본 발명의 약제학적 조성물은 또한 본 발명의 화합물의 항균 또는 치료 효과를 증강시키기 위하여 상이한 방법으로 기능할 수 있는, 광범위한 분자들로부터 선택될 수 있는 추가의 활성 제제를 함유할 수 있다. 이들 임의의 다른 활성 제제는 존재하는 경우 약 0.01% 내지 약 15% 범위의 수준으로 본원에 설명된 조성물에 사용될 수 있다. 어떤 구체예에는 조성물의 약 0.1 중량% 내지 약 10 중량%로 함유한다. 다른 구체예에는 조성물의 약 0.5 중량% 내지 약 5 중량%로 함유한다.

패키지된 제형

본 발명은 패키지된 약제학적 제형을 포함한다. 그런 패키지된 제형은 하나 또는 둘 이상의 식 I 또는 식 II의 화합물 또는 염을 용기 내에 포함하는 약제학적 조성물을 포함하며, 임의로 미생물 감염을 앓고 있는 동물 (전형적으로는 사람 환자)를 치료하기 위하여 또는 환자의 미생물 감염을 방지하기 위하여 조성물을 사용하기 위한 지시사항을 포함한다. 소정의 구체예에서 지시사항은 박테리아 감염을 앓고 있는 환자를 치료하기 위하여 조성물을 사용하기 위한 것이다.

전술한 모든 설명에서 본 발명의 화합물은 단독으로, 혼합물로서 투여될 수 있으며, 조성물은 표시를 위해 필요에 따라 추가로 약물 또는 부형제를 추가로 포함할 수 있다.

치료 방법

본 발명은 식 I 및 식 II의 하나 또는 둘 이상의 화합물의 치료적으로 유효한 양을 미생물 감염의 위험이 있거나 미생물 감염을 앓고 있는 동물에게 투여함으로써, 미생물 감염, 특히 박테리아나 프로토조아 감염을 방지하고 치료하는 방법을 포함한다. 치료되는 동물은 어류, 양서류, 파충류 또는 조류일 수 있지만 바람직하게는 포유류이다. 가축, 애완동물, 사람 환자의 미생물 감염을 치료하고 방지하는 방법이 특히 바람직하다.

본원에 개시된 화합물은 동물의 박테리아 감염을 방지하고 치료하는 데 유용하다. 나아가 본 발명의 화합물은 박테리아 감염에 기인하지 않는 다양한 질환을 치료하는 데에도 사용될 수 있다. 그런 질환은 진균 감염, 미코플라스마 감염, 프로토조아 감염으로 유발된 질병 및 질환, 또는 다른 전염성 유기체를 포함하는 질환을 포함한다.

어떤 상황에서 식 I 또는 식 II의 화합물의 유효한 양은 미생물 감염의 증상을 감소시키기에 충분한 양일 수 있다. 또는 달리 식 I의 화합물의 유효한 양은 환자의 조직 또는 체액에서 검출될 수 있는 미생물 또는 항체의 양을 상당히 감소시키기에 충분한 양일 수 있다.

치료 방법은 또한 박테리아 생존을 시험관 내에서 억제하기에 충분한 농도의 식 I의 또는 식 II의 화합물을 투여함으로써, 미생물 감염의 위험이 있거나 그런 감염을 앓고 있는 동물에게서 미생물 복제를 생체 내에서 억제하는 것을 포함한다. 환자에게 투여되는 화합물의 "충분한 농도"라는 것은 감염에 대항하여 동물의 시스템에서 활용될 수 있는 화합물의 농도를 말한다. 그런 농도는 실험적으로, 예를 들면 화합물의 혈중 농도를 분석하거나, 또는 이론적으로, 생체 내 활용성을 계산함으로써 확인될 수 있다. 시험관 내에서 박테리아 생존을 억제하기에 충분한 화합물의 양은 하기 실시예 10에서 설명되는 최소 억제 농도 (MIC) 분석과 같은, 종래의 분석법으로 측정될 수 있다.

본 발명은 또한 예방을 위한 치료에 식 I 및 식 II의 화합물을 사용하는 것을 포함한다. 예방 또는 방지 차원의 치료에서 본 발명의 화합물의 효과적인 양은 처리된 동물이 미생물 감염에 걸릴 위험성을 크게 감소시키기에 충분한 양이다.

본 발명의 화합물은 특히 감염성 질환의 치료 및 방지에 유용하다. 그런 질환으로는 예를 들면 결막염과 같은 눈의 감염; 요도관 및 생식기 감염, 예컨대 복합 요도관 감염, 급성 요도관 및 생식기 감염, 예컨대 신우신염, 자궁경부 임균 감염, 방광염, 요도의 클라미디아 감염, 자궁경부의 클라미디아 감염, 요도의 임균 감염, 및 전립선염; 호흡기 감염, 예컨대 하부 호흡관 감염, 급성 정맥두염, 만성 기관지염의 급성 악화, 공기를 통해 걸린 폐렴, 및 병원 내에서 전염되는 폐렴; 피부 감염, 예

킨대 피부-조직 감염, 농가진, 폴리카리티스(folliculitis), 부스럼, 스켈디드(scalded) 피부 증후군, 및 셀룰라이트, 및 다른 감염, 예컨대 뼈의 감염, 관절 감염, 전염성 설사, 장티푸스, 복부-내 감염, 부인과 감염, 이틀테면 독성 쇼크 증후군, 골반 감염, 및 후-수술 감염이 있다.

개시된 화합물은 다음 미생물에 의해 유발되는 감염을 치료하는 데 유용하다:

호기성 그람-포지티브 미생물: 엔테로코쿠스 파에칼리스(*Enterococcus faecalis*), 엔테로코쿠스 파에시움(*Enterococcus faecium*), 스태필로코쿠스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*), 스태필로코쿠스 에피더미디스(*Staphylococcus epidermidis*), 스태필로코쿠스 사프로피티쿠스(*Staphylococcus saprophyticus*), 스트렙토코쿠스 뉴모니아(*Streptococcus pneumoniae*), 스트렙토코쿠스 피오게네스(*Streptococcus pyogenes*), 스태필로코쿠스 헤모리틱우스(*Staphylococcus haemolyticus*), 및 스태필로코쿠스 호미니스(*Staphylococcus hominis*)가 있고, 이것들에 한정되지 않는다.

호기성 그람-네가티브 미생물: 캄필로박터 제주니(*Campylobacter jejuni*), 시트로박터 디버수스(*Citrobacter diversus*), 시트로박터 프로인디(*Citrobacter freundii*), 엔테로박터 클로아카(*Enterobacter cloacae*), 대장균(*Escherichia coli*), 헤모필루스 인플루엔자(*Haemophilus influenzae*), 헤모필루스 파라인플루엔자(*Haemophilus parainfluenzae*), 클레브시엘라 뉴모니아(*Klebsiella pneumoniae*), 모락셀라 카타랄리스(*Moraxella catarrhalis*), 모르가넬라 모르간피(*Morganella morganii*), 나이저리아 고노로에아(*Neisseria gonorrhoeae*), 프로테우스 미라빌리스(*Proteus mirabilis*), 프로테우스 불가리스(*Proteus vulgaris*), 프로비덴시아 레트게리(*Providencia rettgeri*), 프로비덴시아 스투아티(*Providencia stuartii*), 슈도모나스 아우레기노사(*Pseudomonas aeruginosa*), 스테노트로포모나스 말토틸라(*Stenotrophomonas maltophilia*), 살모넬라 타이피(*Salmonella typhi*), 세라티아 마르세스센스(*Serratia marcescens*), 시겔라 보이디(*Shigella boydii*), 시겔라 다이센테리아(*Shigella dysenteriae*), 시겔라 플렉스네리(*Shigella flexneri*), 시겔라 소네이(*Shigella sonnei*), 아시네토박터 아이워프(*Acinetobacter Iwoff*), 에어로모나스 하이드로필라(*Aeromonas hydrophila*), 에드워드시엘라 타르다(*Edwardsiella tarda*), 엔테로박터 에어로게네스(*Enterobacter aerogenes*), 클레브시엘라 옥시토카(*Klebsiella oxytoca*), 레지오넬라 뉴모필라(*Legionella pneumophila*), 파스퇴렐라 물토시다(*Pasteurella multocida*), 살모넬라 엔테리티디스(*Salmonella enteritidis*), 비브리오 콜레라(*Vibrio cholerae*), 비브리오 파라헤모라이티쿠스(*Vibrio parahaemolyticus*), 비브리오 불니피쿠스(*Vibrio vulnificus*), 예르시니아 엔테로콜리티카(*Yersinia enterocolitica*) 및 헬리코박터 파일로리(*H. Pylorii*)가 있으며, 이것들에 한정되지 않는다.

비-박테리아 미생물: 미코플라스마, 레지오넬라 및 클라미디아.

하루에 체중 Kg 당 약 0.1 mg 내지 약 140 mg 정도의 단위용량 수준(약 0.5 mg 내지 약 7 g/환자/하루)이 상기 표시된 질환의 치료에 유용하다. 단일 단위용량 형태를 생성하기 위해 담체 물질과 조합될 수 있는 활성 성분의 양은 치료될 속도 및 특정한 투여 방식에 따라 달라질 것이다. 단위용량 단위 형태는 대체로 약 1 mg 내지 약 500 mg 사이의 활성 성분을 함유할 것이다.

단위용량의 투여 횟수 또한 사용되는 화합물 및 치료되는 특정 질병에 따라 달라질 수 있다. 그러나 대부분의 감염 질환의 치료에 대해 하루에 4회 이하의 단위용량 요법이 바람직하며, 하루에 1회 또는 2회의 단위용량 요법이 특히 바람직하다.

그러나 어떠한 특정 환자에 대해서도 구체적인 용량은 사용되는 구체적인 화합물의 활성, 연령, 체중, 일반적인 건강 상태, 성별, 식이요법, 투여 횟수, 투여 경로, 및 분비 속도, 약물 조합 및 치료가 진행중인 특정 질병의 심각성을 포함한 다양한 요인에 따라 좌우될 것이다.

조합 투여

본 발명의 화합물은 또한 다른 약제학적 활성 제제, 예컨대 항박테리아제, 항바이러스제, 항진균제, 항-염증제, 인터페론, 유출-펌프 억제제, 및 베타락탐항생제가수분해효소 억제제와 조합하는 데 유용하게 사용될 수 있다. 항생제 제제는 생명을 방지, 억제 또는 파괴하기 쉬운 모든 분자를 포함하며, 그 자체로서 항-박테리아 제제, 항-살균제, 항-바이러스제, 및 항-기생충 제제를 포함한다.

본원에는 하나 또는 둘 이상의 다른 항박테리아제, 항프로토조아제, 항진균제, 항바이러스제, 인터페론, 유출-펌프 억제제, 또는 베타락탐항생제가수분해효소 억제제와 조합된 식 I 또는 식 II의 화합물 또는 염을 포함하는 조성물이 제공된다.

본 발명의 약제학적 조성물은 식 I 및/또는 식 II의 화합물과 하나 또는 둘 이상의 다른 활성 제제를 함유하는 단일 단위용량 형태, 하나 이상의 식 I 및/또는 식 II의 화합물을 함유하는 단위용량 형태, 및 식 I 및/또는 식 II의 화합물과 다른 활성 제제의 별도의 투여를 포함한다.

본 발명의 조합물에 유용한 다음의 활성 제제들은 제제를 생성하는 유기체로부터 분리되거나 의약 화학의 당업자들에게 공지되어 있는 방법에 의해 합성되거나 또는 판매처로부터 구입할 수 있다.

항-박테리아 항생제 제제로는 그것들에 한정되지는 않지만, 페니실린, 세팔로스포린, 카바세펜(carbacephems), 세파마이신, 카바페넴(carbapenems), 모노박탐(monobactams), 아미노글리코시드, 당단백질, 퀴놀론, 테트라사이클린, 매크로리드(macrolides), 및 플루오로퀴놀론이 있다 (하기 표 참조).

항생제 제제의 실례로는 다음과 같은 것들이 있으며, 그것들에만 한정되는 것은 아니다: 페니실린 G(CAS 등록 번호: 61-33-6); 메티실린(Methicillin)(CAS 등록 번호: 61-32-5); 나프실린(Nafcillin)(CAS 등록 번호: 147-52-4); 옥사실린(Oxacillin)(CAS 등록 번호: 66-79-5); 클록사실린(Cloxacillin)(CAS 등록 번호: 61-72-3); 디클록사실린(Dicloxacillin)(CAS 등록 번호: 3116-76-5); 암피실린(Ampicillin)(CAS 등록 번호: 69-53-4); 아목시실린(Amoxicillin)(CAS 등록 번호: 26787-78-0); 티카르실린(Ticarclillin)(CAS 등록 번호:34787-01-4); 카르베니실린(Carbenicillin)(CAS 등록 번호: 4697-36-3); 메즈로실린(Mezlocillin)(CAS 등록 번호: 51481-65-3); 아즈로실린(Azlocillin)(CAS 등록번호: 37091-66-0); 피페라실린(Piperacillin)(CAS 등록번호: 61477-96-1); 이미페넴(Imipenem)(CAS 등록번호: 74431-23-5); 아즈트레오남(Aztreonam)(CAS 등록번호: 78110-38-0); 세팔로틴(Cephalothin)(CAS 등록번호: 153-61-7); 세파졸린(Cefazolin)(CAS 등록번호: 25953-19-9); 세파클로(Cefaclor)(CAS 등록번호: 70356-03-5); 세파만돌 포름산 나트륨(Cefamandole formate sodium)(CAS 등록 번호: 42540-40-9); 세폭시틴(Cefoxitin)(CAS 등록 번호: 35607-66-0); 세퓨록심(Cefuroxime)(CAS 등록 번호: 55268-75-2); 세포니시드(Cefonicid)(CAS 등록번호: 61270-58-4); 세피네타졸(Cefinetazole)(CAS 등록번호: 56796-20-4); 세포테탄(Cefotetan)(CAS 등록번호: 69712-56-7); 세프로질(Cefprozil)(CAS 등록번호: 92665-29-7); 로라카르베프(Loracarbef)(CAS 등록번호: 121961-22-6); 세페타메트(Cefetamet)(CAS 등록번호: 65052-63-3); 세포페라존(Cefoperazone)(CAS 등록번호: 62893-19-0); 세포탁심(Cefotaxime)(CAS 등록번호: 63527-52-6); 세프티죽심(Ceftizoxime)(CAS 등록번호:68401-81-0); 세프트리악손(Ceftriaxone)(CAS 등록번호: 73384-59-5); 세프타지딴(Ceftazidime)(CAS 등록번호: 72558-82-8); 세페핌(Cefepime)(CAS 등록번호: 88040-23-7); 세펙심(Cefixime)(CAS 등록번호: 79350-37-1); 세포독심(Cefpodoxime)(CAS 등록번호: 80210-62-4); 세프술로딘(Cefsulodin)(CAS 등록번호: 62587-73-9); 플레록사신(Fleroxacin)(CAS 등록번호: 79660-72-3); 날리딕산(Nalidixic acid)(CAS 등록번호: 389-08-2); 노르플록사신(Norfloxacin)(CAS 등록번호: 70458-96-7); 시프로플록사신(Ciprofloxacin)(CAS 등록번호: 85721-33-1); 오픈록사신(Ofloxacin)(CAS 등록번호: 82419-36-1); 에녹사신(Enoxacin)(CAS 등록번호: 74011-58-8); 롬플록사신(Lomefloxacin)(CAS 등록번호: 98079-51-7); 시녹사신(Cinoxacin)(CAS 등록번호: 28657-80-9); 독시사이클린(Doxycycline)(CAS 등록번호: 564-25-0); 미노사이클린(Minocycline)(CAS 등록번호: 10118-90-8); 테트라사이클린(Tetracycline)(CAS 등록번호: 60-54-8); 아미카신(Amikacin)(CAS 등록번호: 37517-28-5); 겐타마이신(Gentamicin)(CAS 등록번호: 1403-66-3); 카나마이신(Kanamycin)(CAS 등록번호: 8063-07-8); 네틸마이신(Netilmicin)(CAS 등록번호: 56391-56-1); 토브라마이신(Tobramycin)(CAS 등록번호: 32986-56-4); 스트렙토마이신(Streptomycin)(CAS 등록번호: 57-92-1); 아지트로마이신(Azithromycin)(CAS 등록번호: 83905-01-5); 클라리트로마이신(Clarithromycin)(CAS 등록번호: 81103-11-9); 에리트로마이신(Erythromycin)(CAS 등록번호: 114-07-8); 에리트로마이신 에스톨레이트(Erythromycin estolate)(CAS 등록번호: 3521-62-8); 에리트로마이신 에틸 숙시네이트(Erythromycin ethyl succinate)(CAS 등록번호: 41342-53-4); 에리트로마이신 글루코헵토네이트(Erythromycin glucoheptonate)(CAS 등록번호: 23067-13-2); 에리트로마이신 락토비오네이트(Erythromycin lactobionate)(CAS 등록번호: 3847-29-8); 에리트로마이신 스테아레이트(Erythromycin stearate)(CAS 등록번호: 643-22-1); 반코마이신(Vancomycin)(CAS 등록번호: 1404-90-6); 테이코플라닌(Teicoplanin)(CAS 등록번호: 61036-64-4); 클로람페니콜(Chloramphenicol)(CAS 등록번호: 56-75-7); 클린다마이신(Clindamycin)(CAS 등록번호: 18323-44-9); 트리메토프림(Trimethoprim)(CAS 등록번호: 738-70-5); 술폰메톡사졸(Sulfamethoxazole)(CAS 등록번호: 723-46-6); 니트로푸란토인(Nitrofurantoin)(CAS 등록번호: 67-20-9); 리팜핀(Rifampin)(CAS 등록번호: 13292-46-1); 뮤피로신(Mupirocin)(CAS 등록번호: 12650-69-0); 메트로니다졸(Metronidazole)(CAS 등록번호: 443-48-1); 세팔렉신(Cephalexin)(CAS 등록번호: 15686-71-2); 록시트로마이신(Roxithromycin)(CAS 등록번호: 80214-83-1); Co-아목시클라비아네이트(Co-amoxiclavuanate); 피페라실린과 타조박탐의 조합물; 및 이것들의 다양한 염, 산, 염기 및 다른 유도체.

항-진균제로는 다음과 같은 것들이 있으며, 그것들에만 한정되지는 않는다: 암포테리신 B(Amphotericin B), 칸디시딘(Candicidin), 더모스타틴(Dermostatin), 필리핀(Filipin), 펀지크로민(Fungichromin), 하키마이신(Hachimycin), 하미신

(Hamycin), 류센소마이신(Lucensomycin), 메파르트리신(Mepartricin), 나타마이신(Natamycin), 니스타틴(Nystatin), 페실로신(Pecilocin), 페리마이신(Perimycin), 아자세린(Azaserine), 그리세오폴빈(Griseofulvin), 올리고마이신(Oligomycins), 네오마이신(Neomycin), 피롤니트린(Pyrrolnitrin), 시카닌(Siccanin), 투베르시딘(Tubercidin), 비리딘(Viridin), 부테나핀(Butenafine), 나프티핀(Naftifine), 테르비나핀(Terbinafine), 비포나졸(Bifonazole), 부토코나졸(Butoconazole), 클로르단토인(Chlordantoin), 클로르미다졸(Chlormidazole), 클로코나졸(Cloconazole), 클로트리마졸(Clotrimazole), 에코나졸(Econazole), 에닐코나졸(Enilconazole), 펜티코나졸(Fenticonazole), 플루트리마졸(Flutrimazole), 이소코나졸(Isoconazole), 케토코나졸(Ketoconazole), 라노코나졸(Lanoconazole), 미코나졸(Miconazole), 오모코나졸(Omoconazole), 옥시코나졸(Oxiconazole), 세르타코나졸(Sertaconazole), 술코나졸(Sulconazole), 티오코나졸(Tioconazole), 톨시클레이트(Tolciclate), 톨린데이트(Tolindate), 톨나프테이트(Tolnaftate), 플루코나올레(Fluconawle), 이트라코나졸(Itraconazole), 사페르코나졸(Saperconazole), 테르코나졸(Terconazole), 아크리소르신(Acrisorcin), 아모롤핀(Amorolfine), 비페나민(Biphenamine), 브로모살리실클로라닐리드(Bromosalicylchloranilide), 불코사미드(Buclosamide), 프로피온산 칼슘, 클로르펜신(Chlorphenesin), 시클로피록스(Ciclopirox), 클록시퀸(Cloxyquin), 코파라피네이트(Coparaffinate), 디암타졸(Diamthazole), 엑살아미드(Exalamide), 플루시토신(Flucytosine), 할레타졸(Halethazole), 헥세티딘(Hexetidine), 로플루카르반(Loflucarban), 니푸라텔(Nifuratel), 요오드화 칼륨, 프로피온산, 피리티온(Pyrethione), 살리실아닐리드(Salicylanilide), 프로피온산 나트륨, 숄벤틴(Sulbentine), 테노니트로졸(Tenonitroazole), 트리아세틴(Triacetin), 유조티온(Ujotion), 운데실렌산(Undecylenic Acid), 및 프로피온산 아연.

항바이러스제로는 다음과 같은 것들이 있으며, 이것들에만 한정되지는 않는다: 아시클로비어(Acyclovir), 시도포비어(Cidofovir), 시타라빈(Cytarabine), 디데옥시아데노신(Dideoxyadenosine), 디다노신(Didanosine), 에독수딘(Edoxudine), 팜시클로비어(Famciclovir), 플록스우리딘(Floxuridine), 강시클로비어(Ganciclovir), 이독스우리딘(Idoxuridine), 이노신 프라노벡스(Inosine Pranobex), 라미부딘(Lamivudine), MADU, 펜시클로비어(Penciclovir), 소리부딘(Sorivudine), 스타부딘(Stavudine), 트리플루리딘(Trifluridine), 발라시클로비어(Valacyclovir), 비다라빈(Vidarabine), 자이시타빈(Zalcitabine), 지도부딘(Zidovudine), 아세만난(Acemannan), 아세틸로이신, 아만타딘(Amantadine), 아미디노마이신(Amidinomycin), 델라비르딘(Delavirdine), 포스카네트(Foscarnet), 인디나비어(Indinavir), 인터페론- α , 인터페론- β , 인터페론- γ , 케톡살(Kethoxal), 라이소좁, 메티사존(Methisazone), 모르옥시딘(Moroxydine), 네비라핀(Nevirapine), 포도필로톡신(Podophyllotoxin), 리바비린(Ribavirin), 리만타딘(Rimantadine), 리토나비어 2(Ritonavir2), 사퀴나비어(Saquinavir), 스타일리마이신(Stailimycin), 스타톨론(Statolon), 트로만타딘(Tromantadine), 및 제나조산(Xenazoic Acid).

항염증제로는 다음과 같은 것들이 있으며, 이것들에만 한정되지는 않는다: 엔페남산(Enfenamic Acid), 에토페남산염(Etofenamate), 플루페남산(Flufenamic Acid), 이소닉신(Isonixin), 메클로페남산(Meclofenamic Acid), 메페남산(Mefenamic Acid), 니플롬산(Niflumic Acid), 탈니플롬산염(Talniflumate), 테로페남산염(Terofenamate), 톨페남산(Tolfenamic Acid), 아세클로페낙(Aceclofenac), 아세메타신(Acemetacin), 알클로페낙(Alclofenac), 암페낙(Amfenac), 암톨메틴 구아실(Amtolmetin Guacil), 브롬페낙(Bromfenac), 부펙사막(Bufexamac), 신메타신(Cinmetacin), 클로피락(Clopirac), 디클로페낙(Diclofenac), 에토돌락(Etodolac), 펠비낙(Felbinac), 펜클로즈산(Fenclozic Acid), 펜티아작(Fentiazac), 글루카메타신(Glucametacin), 이부페낙(Ibufenac), 인도메타신(Indomethacin), 이소페졸락(Isofezolac), 이소세팍(Isoxepac), 로나졸락(Lonazolac), 메티아진산(Metiazinic Acid), 모페졸락(Mofezolac), 옥사메타신(Oxametacin), 피라졸락(Pirazolac), 프로글루메타신(Proglumetacin), 숄린닥(Sulindac), 티아라미드(Tiaramide), 톨메틴(Tolmetin), 트로페신(Tropesin), 조메피락(Zomepirac), 부마디존(Bumadizon), 부티부펜(Butibufen), 펜부펜(Fenbufen), 젠부신(Xenbucin), 클리다낙(Clidanac), 케톨락(Ketorolac), 티노리딘(Tinoridine), 알미노프로펜(Alminoprofen), 베녹사프로펜(Benoxaprofen), 버모프로펜(Bermoprofen), 부클록스산(Bucloxic Acid), 카프로펜(Carprofen), 페노프로펜(Fenoprofen), 플루녹사프로펜(Flunoxaprofen), 플루비프로펜(Flurbiprofen), 이부프로펜(Ibuprofen), 이부프록삼(Ibuproxam), 인도프로펜(Indoprofen), 케토프로펜(Ketoprofen), 록소프로펜(Loxoprofen), 나프록센(Naproxen), 옥사프로진(Oxaprozin), 피케토프로펜(Piketoprofen), 피르프로펜(Pirprofen), 프라노프로펜(Pranoprofen), 프로티진산(Protizinic Acid), 수프로펜(Suprofen), 티아프로펜산(Tiaprofenic Acid), 엑시모프로펜(Ximoprofen), 잘토프로펜(Zaltoprofen), 디페나미졸(Difenamizole), 에피리졸(Epirizole), 아파존(Apazone), 벤즈피페릴론(Benzpiperylon), 페프라존(Feprazone), 모페부타존(Mofebutazone), 모라존(Morazone), 옥시펜부타존(Oxyphenbutazone), 페닐부타존(Phenylbutazone), 피페부존(Pipebuzone), 프로피페나존(Propyphenazone), 라미페나존(Ramifenazone), 숙시부존(Suxibuzone), 티아졸리노부타존(Thiazolinobutazone), 아세타미노살롤(Acetaminosalol), 아스피린, 베노릴레이트(Benorylate), 브로모살리게닌(Bromosaligenin), 아세틸살리실산 칼슘, 디플루니살(Diflunisal), 에스테르살레이트(Etersalate), 펜도살(Fendosal), 겐티스산(Gentisic Acid), 살리실산 글리콜, 살리실산 이미다졸, 아세틸살리실산 라이신, 메살라민(Mesalamine), 살리실산 모르폴린, I-살리실산 나프틸, 올살라진(Olsalazine), 파라살미드(Parsalmide), 아세틸살리실산 페닐, 살리실산 페닐, 살아세트아미드, 살리실아미드O-아세트산, 살리실황산, 살살레이트

(Salsalate), 술폰살라진(Sulfasalazine), 암피록시캄(Ampiroxicam), 드록시캄(Droxycam), 이속시캄(Isoxicam), 로르녹시캄(Lornoxicam), 피록시캄(Piroxicam), 테녹시캄(Tenoxicam), 엠실론-아세트아미도카프로산, S-아테노실메티오닌, 3-아미노-4-히드록시부티르산, 아미세트린(Amixetrine), 벤다작(Bendazac), 벤지다민(Benzdamine), 알파-비사볼롤(α -Bisabolol), 부콜롬(Bucolome), 디펜피라미드(Difenpiramide), 디타졸(Ditazol), 에모르파존(Emorfazone), 페프라디놀(Fepradinol), 구아아아줄렌(Guaiazulene), 나부메톤(Nabumetone), 니메술리드(Nimesulide), 옥사세프롤(Oxaceprol), 파라닐린(Paranyline), 페리스옥살(Perisoxal), 프로퀴아존(Proquazone), 슈퍼옥사이드 디스뮤타제(Superoxide Dismutase), 테니답(Tenidap), 질레톤(Zileuton), 21-아세톡시프레그네놀론, 알클로메타손(Alclometasone), 알게스톤(Algestone), 암시노니드(Amcinonide), 베크로메타손(Beclomethasone), 베타메타손(Betamethasone), 부데소니드(Budesonide), 클로로프레드니손(Chloroprednisone), 클로메타솔(Clobetasol), 클로메타손(Clobetasone), 클로코르톨론(Clocortolone), 클로프레드놀(Cloprednol), 코르티코스테론, 코르티손, 코르티바졸(Cortivazol), 데플라자코트(Deflazacort), 데소니드(Desonide), 데스옥시메타손(Desoximetasone), 텍사메타손(Dexamethasone), 디플로라손(Diflorasone), 디플루코르톨론(Diflucortolone), 디플루프레드네이트(Difluprednate), 에녹솔론(Enoxolone), 플루아자코트(Fluazacort), 플루클로로니드(Flucloronide), 플루메타손(Flumethasone), 플루니솔리드(Flunisolide), 플루오시놀론(Fluocinolone), 아세토니드(Acetonide), 플루오시노니드(Fluocinonide), 플루오코르틴 부틸(Fluocortin Butyl), 플루오코르톨론(Fluocortolone), 플루오로메톨론(Fluorometholone), 플루페롤론(Fluperolone) 아세테이트, 플루프레드니덴(Fluprednidene) 아세테이트, 플루프레드니솔론(Fluprednisolone), 플루란드레놀리드(Flurandrenolide), 플루티카손(Fluticasone) 프로피오네이트, 포르모코르탄(Formocortal), 할시노니드(Halcinonide), 할로메타솔(Halobetasol) 프로피오네이트, 할로메타손(Halometasone), 할로프레돈 아세탈(Halopredone Acetal), 하이드로코르타메이트(Hydrocortamate), 하이드로코르티손(Hydrocortisone), 로테프레드놀(Loteprednol), 에타보날(Etabonale), 마지프레돈(Mazipredone), 메드리손(Medrysone), 메프레드니손(Meprednisone), 메틸프레드니솔론(Methylprednisolone), 모메타손 푸로에이트(Mometasone Furoate), 파라메타손(Paramethasone), 프레드니카베이트(Prednicarbate), 프레드니솔론(Prednisolone), 프레드니솔론 25-디에틸아미노아세테이트, 프레드니솔론 인산 나트륨, 프레드니손(Prednisone), 프레드니발(Prednival), 프레드닐리덴(Prednylidene), 리멕솔론(Rimexolone), 텍소코르톨(Tixocortol), 트리암시놀론(Triamcinolone), 트리암시놀론 아세토니드, 트리암시놀론 베네토니드(Triamcinolone Benetonide), 및 트리암시놀론 헥사세토니드(Triamcinolone Hexacetonide).

본 발명의 화합물은 베타-락탐 부류의 항생제, 예컨대 페니실린 또는 세팔로스포린과 함께 조합하여 사용될 때 하나 또는 둘 이상의 베타락탐항생제가수분해효소 억제제와 조합될 수 있다. 베타락탐항생제가수분해효소 억제제로는 그것들에 한정되는 것은 아니지만, 클라불란산, 술폰아미드, 술폰아미드, 및 타조박탐이 있다.

본 발명의 화합물은 또한 하나 또는 둘 이상의 다음과 같은 유출 펌프 억제제와 조합될 수 있다: 퀴나졸리논 유출 펌프 억제제, d-오르니틴-d-호모페닐알라닌-3-아미노퀴놀린, Phe-Arg-b-나프틸아미드, 프로파페논, 페노티아진 또는 티오크산텐 유출 펌프 억제제, 1-아자-9-옥사플루오렌, N-[4-[2-(3,4-디히드로-6,7-디메톡시-2(1H)-이소퀴놀리닐)에틸]페닐]-9,10-디히드로-5-메톡시-9-옥소-4-아크리딘카복시아미드, 레세르핀(reserpine), 밀베마이신, 신코닌, 베라파밀, L-페닐알라닐-N-2-나프탈레닐-L-아르기닌아미드 (및 유사체), 5'-메톡시히드노카르핀-D, 메틸크산틴, FK506, 시클로스포린 유출 펌프 억제제, 노카르다민 및 다른 시테로포어, 아미오다론, 시클로스포린 A, Ro11-2933(DMDP), 퀴니딘, 및 프로프라놀롤의 광학 이성질체, 퀴닌(SQ1) 및 퀴니딘, 퀴닌-10,11-에폭시드, 퀘르세틴, 아미트립틸린, 탁수스핀 C 유도체, 에모딘, MC-002434; 아고스테롤 A; 페오포르비드; 피리도퀴놀린, 예컨대 2,2'-[(2,8,10-트리메틸피리도[3,2-g]퀴놀린-4,6-디일)비스(옥시)]비스[N,N-디메틸-에타나민, 기토나비어(Gitonavir), 및 겐피프로질(Gemfibrozil).

화합물의 합성

본 발명의 화합물은 유기 화학 합성 분야의 당업자에게 잘 알려져 있는 방법에 따라 제조된다. 본 발명의 화합물의 제조에 사용된 출발 물질은 공지이며, 공지된 방법에 의해 제조되거나 구매할 수 있다.

유기 화학 분야의 당업자들은 추가의 지시사항이 없어도 유기 화합물의 표준 조작을 쉽게 수행할 수 있음을 주지하기 바란다. 그런 조작의 예들은 표준 문헌을 참고한다 (예컨대 J. March, Advanced Organic Chemistry, John Wiley & Sons, 1992).

당업자들은 특정 반응은 화합물 중의 다른 기능기들이 차단되거나 보호될 때 가장 잘 수행되고, 그로써 반응 수율의 증가 및/또는 어떠한 바람직하지 못한 부작용이든지 피할 수 있다는 것을 쉽게 인지할 것이다. 때로는 당업자들은 그런 증가된 수율을 얻거나 바람직하지 못한 반응을 피하기 위하여 보호기를 사용한다. 이들 반응은 문헌에서 찾아볼 수 있으며, 또한 당업자들의 지식의 범위 내에 포함된다. 그러한 많은 조작의 실례는 문헌을 참고한다 (예컨대 T. Greene, Protecting Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1981).

본 발명의 화합물은 하나 또는 둘 이상의 키랄 중심을 가질 수 있다. 그 결과 누구든지 부분입체 이성질체와 경상 이성질체를 포함하여 하나의 광학 이성질체를 다른 것으로부터, 예컨대 키랄 출발 물질, 촉매 또는 용매에 의해 선택적으로 제조할 수 있거나, 또는 한번에 부분입체 이성질체와 경상 이성질체를 포함하여 두 가지의 입체이성질체 또는 두 가지의 광학 이성질체를 제조할 수 있다 (라세미 혼합물). 본 발명의 화합물은 라세미 혼합물로서 존재하기 때문에, 부분입체 이성질체와 경상 이성질체를 포함하여 광학 이성질체의 혼합물, 또는 입체 이성질체들은 공지 방법, 예를 들면 키랄 염 및 키랄 크로마토그래피를 사용함으로써 분리될 수 있다.

또한 부분입체 이성질체와 경상 이성질체를 포함하여 하나의 광학 이성질체, 또는 입체 이성질체는 다른 것보다 선호되는 성질을 가질 수 있음이 주지된다. 라세미 혼합물이 본원에서 논의되는 경우, 그것은 부분입체 이성질체와 경상 이성질체를 포함하여 두 가지 모두의 광학 이성질체, 또는 실질적으로 다른 것이 없는 하나의 입체 이성질체를 포함하는 것을 의미한다.

본 발명은 또한 효과적으로 얻기 쉬운 개시된 화합물의 모든 형태학적 및 비틀린 이성질체를 포함한다.

식 I 또는 식 II의 화합물에서 치환체 R₇이 불포화 지방족 기를 통해 부착될, 예컨대 R₇이 페닐(C₂-C₆알케닐)일 때, 그 화합물의 모든 기하학적 이성질체가 포함된다.

본 발명은 또한 제한하는 것으로 간주되어서는 안 되는 하기 실시예에 의해 추가로 설명된다. 본 명세서를 통하여 인용되는 모든 참고문헌, 특허 및 공개된 특허 출원의 내용은 참고로 인용되는 것이다.

[실시예]

약어

다음의 약어들이 하기의 반응 개략도 및 합성 실례에 사용된다. 이 목록은 추가의 표준 약어로서 본 출원에서 사용된 약어의 모든 포괄적인 목록을 의미하는 것은 아니며, 유기 화학 분야의 당업자에 의해 쉽게 인지되는 것이다.

(Boc)₂O - 디-t-부틸 디카보네이트

n-BuLi -n-부틸 리튬

DMAP - 4-디메틸아미노피리딘

DMF - N,N-디메틸포름아미드

DMSO - 디메틸술폭시드

EtOAc - 에틸 아세테이트

NBS - N-브로모숙신아미드

NCS - N-클로로숙신아미드

Pd(PPh₃)₄ - 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)

PTLC - 예비 얇은 막 크로마토그래피

THF - 테트라히드로퓨란

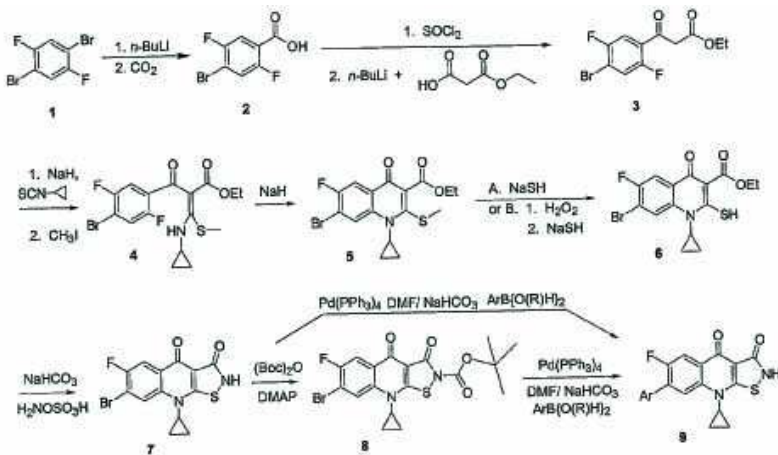
TLC - 얇은 막 크로마토그래피

일반적인 방법

모든 비-수성 반응은 오븐- 또는 플레임-건조된 유리를 사용하여 건조 아르곤 가스 (99.99 %) 분위기 하에서 수행한다. 마이크로파-보조 합성은 상업용 마이크로파 반응기 (Discover System, CEM Corporation)에서 수행한다. 반응의 진행은 머크사 제품인 실리카 겔 60(F₂₅₄)로 코팅된 유리 플레이트 위에서 얇은 막 크로마토그래피를 사용하여 모니터한다. 플래쉬 칼럼 크로마토그래피는 머크사 제품 실리카 겔 60 (230-400 메쉬) 상에서 수행한다. 용점은 일렉트로써멀 (Electrothermal) 모델 IA9100 디지털 용점 장치 상에서 기록하며, 기록된 수치는 3회 측정의 평균값이다. NMR 스펙트럼은 주변 온도에서 브루커 애반스(Bruker Avance) 300 분광기 (300.1 MHz에서 ¹H, 75.5 MHz에서 ¹³C, 및 282.4 MHz에서 ¹⁹F)를 사용하여 기록한다. ¹H와 ¹³C에 대한 화학적 쉬프트는 외부 테트라메틸실란에 대하여 부(part)/10⁶ (δ)로 기록하고, 변성된 용매 중에서 잔류하는 프로톤의 신호에 대해 참조로 사용한다. ¹⁹F에 대한 화학적 쉬프트는 외부 플루오로트리클로로메탄에 대하여 부(part)/10⁶ (δ)로 기록한다. ¹H와 ¹³C NMR 데이터의 표시는 광범위한 2-차원 상호관계 실험 (¹H-¹H COSY, ¹H-¹³C HMQC, ¹H-¹³C HMBC, 및 ¹H-¹H NOESY) 및 NMR 분광학의 통상 원리 (결합 상수와 화학적 쉬프트의 크기)를 토대로 한다. 분석 HPLC는 YMC Pack Pro C18 50×4.6 mm 5_μm 칼럼을 사용하여, 0.24분 동안 0.1 %의 TFA를 함유하는 90:10의 H₂O:CH₃CN에서 균등하게 용출한 다음, 4분 동안 90:10에서 10:90의 선형 구배 용출을 2.5 ml/분의 유속으로 수행하고, 254 nm에서 UV를 검출한다. 예비 HPLC는 YMC Pack Pro C18 150×20.0 mm 5_μm 칼럼을 사용하여, 0.24분 동안 0.1 %의 TFA를 함유하는 97:3의 H₂O:CH₃CN에서 균등하게 용출한 다음, 10분 동안 97:3에서 0:100의 선형 구배 용출을 18.0 ml/분의 유속으로 수행하고, 254 nm에서 UV를 검출한다. 저-해상도 질량 스펙트럼은 Gilson 액체 크로마토그래피가 장착된 Thermo Finnigan Surveyor MSQ 기기 (APCI 모드로 작동함) 상에서 기록한다. 다른 언급이 없는 한, 저-해상도 질량 스펙트럼에서 관찰되는 준-분자 이온인 [M+H]⁺는 기본 피크이다. 고-해상도 질량 스펙트럼 분석 (내부 표준으로서 요오드화 나트륨을 사용하는 ESI)은 W. M. Keck Foundation Biotechnology Resource Laboratory (Yale University, New Haven, CT)에서 수행하고, 기록된 정확한 질량은 5회 측정의 평균치이다. 원소 분석은 Prevalere Life Sciences, Inc. (Whitesboro, NY)에서 수행한다.

실시에 1. 9-시클로프로필-6-플루오로-7-페닐-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온 (9)의 제조에 대한 일반적인 방법

9-시클로프로필-6-플루오로-7-페닐-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온 (9)을 하기 표시된 합성 개략도에 따라 제조한다.



단계 A. 4-브로모-2,5-디플루오로벤조산 (2)의 제조

새롭게 적정한 n-부틸 리튬 (27.0 ml, 헥산 중의 1.39 M)을 -78 °C에서 (약 30분에 걸쳐) 1,4-브로모-2,5-디플루오로벤젠(1, 10.22 g, 0.038 mol)을 함유하는 디에틸 에테르 (90 ml) 용액에 서서히 첨가한다. 그 결과의 노란색 용액을 -78 °C에서 2시간 동안 교반하여 노란색 현탁액을 얻는다. 여러 펠릿 (~10)의 드라이아이스를 그 현탁액에 첨가한 다음 서서히 실온으로 가온되도록 방치하여 가스가 제거되도록 한다 (약 40분 소요). 그 결과의 현탁액을 1 M 염산 수용액 (500 ml)을 사용하여 산성화하고, 생성물을 디에틸 에테르로 추출한다 (5×200 ml). 유기층을 조합하여 물로 세척하고 (4×100 ml) 여과한다. 에테르 용액을 감압하여 대략 200 ml로 농축하고, 그 생성물을 포화 중탄산 나트륨 수용액으로 추출한다 (3×200 ml). 수성 추출물을 조합하여 염화 메틸렌으로 세척하고 (3×100 ml) 염산으로 산성화한다. 그 생성물을 디에틸

에테르로 추출하고 (3×200 ml), 유기 추출물을 조합하여 물로 세척한 (2×200 ml) 다음 황산 마그네슘 상에서 건조하고, 감압하에 농축하여 (2)를 담황색 고체로서 얻는다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 7.74 (dd, $J_{\text{H-F}} = 8.5$ Hz, 6.5 Hz, 1H), 7.84 (dd, $J_{\text{H-F}} = 10.0$ Hz, 5.5 Hz, 1H), 13.7 (br, 1H, CO_2H). $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ NMR (282 MHz, DMSO- d_6): δ -114.0 (d, $J_{\text{F-F}} = 17.0$ Hz, 1F), -113.6 (d, $J_{\text{F-F}} = 17.0$ Hz, 1F). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (75 MHz, DMSO- d_6): δ 113.6 (dd, $J_{\text{C-F}} = 23.5$ Hz, 10.0 Hz), 118.4 (dd, $J_{\text{C-F}} = 26.5$ Hz, 2.5 Hz, CH), 120.0 (dd, $J_{\text{C-F}} = 19.0$ Hz, 12.0 Hz), 122.2 (d, $J_{\text{C-F}} = 28.0$ Hz, CH), 154.4 (dd, $J_{\text{C-F}} = 245.0$ Hz, 5.5 Hz, CF), 156.8 (dd, $J_{\text{C-F}} = 251.5$ Hz, 4.0 Hz, CF), 163.4 (m, CO_2H).

단계 B. 3-(4-브로모-2,5-디플루오로-페닐)-3-옥소-프로피온산 에틸 에스테르 (3)의 제조

4-브로모-2,5-디플루오로벤조일 클로라이드를 전술한 바와 같이 2로부터 제조한다. [Reuman, M.; et al., J. Med. Chem. (1995) 38, 2531-2540]. 디메틸 포름아미드의 첨가는 이 과정에서 생략한다는 것이 주지되기 바란다. 이 중간체를 사용하여 전술한 바와 같이 3을 제조한다 [Wierenga, W.; Skulnick, H. I. J. Org. Chem. 1979, 44, 310-311]. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): (에놀, major) δ 1.32 (t, $J_{\text{H-H}} = 7.0$ Hz, 3H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4.26 (q, $J_{\text{H-H}} = 7.0$ Hz, 2H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 5.85 (s, 1H, $\text{CH}_3\text{C}(\text{OH})=\text{CH}-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 7.34 (dd, $J_{\text{H-F}} = 10.5$ Hz, 5.5 Hz, 1H, 방향족), 7.64 (dd, $J_{\text{H-F}} = 9.0$ Hz, 6.5 Hz, 1H, 방향족), 12.65 (s, 1H, OH). $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ NMR (282 MHz, CDCl_3): δ -114.8 (d, $J_{\text{F-F}} = 17.0$ Hz, 1F), -112.6 (d, $J_{\text{F-F}} = 17.0$ Hz, 1F). 3 (케토, minor): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.24 (t, $J_{\text{H-H}} = 7.0$ Hz, 3H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.93 (d, $J_{\text{H-F}} = 4.0$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4.19 (q, $J_{\text{H-H}} = 7.0$ Hz, 2H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 7.40 (dd, $J_{\text{H-F}} = 9.5$ Hz, 5.5 Hz, 1H, 방향족), 7.68 (dd, $J_{\text{H-F}} = 8.5$ Hz, 6.0 Hz, 1H, 방향족). $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ NMR (282 MHz, CDCl_3): δ -114.3 (d, $J_{\text{F-F}} = 17.0$ Hz, 1F), -111.7 (d, $J_{\text{F-F}} = 17.0$ Hz, 1F).

단계 C. 2-(4-브로모-2,5-디플루오로-벤조일)-3-시클로프로필아미노-3-메틸술폰닐-아크릴산 에틸 에스테르 (4)의 제조

DMF (무수, 10 ml)중의 3-(4-브로모-2,5-디플루오로-페닐)-3-옥소-프로피온산 에틸 에스테르 (3, 1.06 g, 3.5 mmol)의 교반된 용액에 시클로프로필 티오이소시아네이트 (0.57 ml, 6.15 mmol, 1.7 당량)를 실온에서 아르곤 하에 첨가한다. 반응 혼합물을 얼음 조에서 냉각시키고, NaH (150 mg, 미네랄 오일 중의 60%, 3.7 mmol, 1.07 당량)를 일부분씩 0 내지 5 °C에서 아르곤 하에 첨가한다. 그런 다음 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 방치하고, 실온에서 TLC 결과 잔류하는 출발 물질이 없어질 때까지 교반한다. 다음 단계로 CH_3I (0.38 ml, 5.6 mmol, 1.7 당량)를 반응 혼합물에 첨가한다. 반응물을 EtOAc로 희석하고, 약 4시간 동안 실온에서 교반한 후에 NH_4Cl 용액으로 급랭(急冷)한다 (TLC와 LC MS를 사용하여 반응이 완료된 것을 측정한다). 유기층을 식염수로 세척한 후, Na_2SO_4 상에서 건조시킨 다음 농축한다. 그 결과의 미정제 오일 (4, 1.6 g)을 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 헥산 중의 40% EtOAc, 구배, 40분)로 정제함으로써 4를 황색 오일로서 얻는다. ^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).

단계 D. 7-브로모-1-시플로프로필-6-플루오로-2-메틸술폰닐-4-옥소-1,4-디히드로-퀴놀린-3-카르복실산 에틸 에스테르 (5)의 제조

DMF (무수, 100 ml)중의 2-(4-브로모-2,5-디플루오로-벤질)-3-시클로프로필아미노-3-메틸술폰닐-아크릴산 에틸 에스테르 (4, 3.46 g, 8.2 mmol)의 교반된 용액에 NaH (345 mg, 미네랄 오일 중의 60%, 8.6 mmol, 1.05 당량)를 첨가한다. 반응 혼합물을 75 °C에서 18시간 동안 교반한다 (TLC를 사용하여 반응 완료 여부를 표시한다). 반응 혼합물을 냉각시키고, NH_4Cl 용액으로 희석한 다음, EtOAc로 추출한다. 유기층을 식염수로 세척하고 (4×30 ml), Na_2SO_4 상에서 건조한 다음 진공에서 농축하여 5를 밝은 노란색 고체로서 얻는다. 이 중간체를 추가의 정제 없이 사용한다. ^1H NMR(CDCl_3) 표시 > 98% 순도). ^1H NMR (CDCl_3) 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).

단계 E. 7-브로모-1-시플로프로필-6-플루오로-2-메르캅토-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-3-카르복실산 에틸 에스테르 (6)의 제조

THF (테트라히드로푸란, 2 ml)중의 7-브로모-1-시플로프로필-6-플루오로-2-메틸술폰닐-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-3-카르복실산 에틸 에스테르 (5, 24 mg, 0.06 mmol)의 교반된 용액에 황화 수소 나트륨 (5 mg, 0.09 mmol, 1.5 당량)을 실온에서 아르곤 하에 첨가한다. 그런 다음 반응물을 45 °C에서 TLC가 완료되었음을 나타낼 때까지 교반한다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, 디에틸 에테르로 세척한다. 수성 층을 1 N HCl로 대략 pH 2로 산성화하고, EtOAc로 추출한다. 그 결과의 유기층을 식염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조한 다음 진공 농축한다. 그로써 얻어진 미정제 생성물을 PTLC (CHCl₃ 중의 20 % CH₃OH)로 정제하여 6을 얻는다. 또는 달리 DMF (6 ml)중의 5 (미정제, 96 mg, 0.24 mmol)의 교반된 용액에 황화 수소 나트륨 (20 mg, 0.36 mmol, 1.5 당량)을 실온에서 아르곤 하에 첨가한다. 그런 다음 반응물을 40 °C에서 TLC가 반응 완료를 나타낼 때까지 교반한다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, 1 N HCl로 대략 2의 pH로 산성화한 후, EtOAc로 추출한다. 그 결과의 유기층을 식염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조한 다음 농축한다. 미정제 화합물을 PTLC (CHCl₃ 중의 20 % CH₃OH)로 정제하여 6을 얻는다. ¹H NMR(CDCl₃) δ: 8.40 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 4.71 (q, 2H), 3.46(m, 1H), 1.68(m, 7H).

단계 F. 7-브로모-9-시플로프로필-6-플루오로-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온 (7)의 제조

THF (0.7 ml)중의 7-브로모-1-시플로프로필-6-플루오로-2-메르캅토-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-3-카르복실산 에틸 에스테르 (6, 22 mg, 0.057 mmol)의 교반된 용액에 NaHCO₃ 용액 (51 mg, 0.9 ml 물)과 히드록실아민-O-술폰산 (27 mg, 0.24 mmol, 4.2 당량)의 혼합물을 첨가한다. 반응 혼합물을 실온에서 대략 3시간 동안 반응이 완료될 때까지 교반한다. 반응 혼합물을 0.5 N HCl을 첨가함으로써 산성화한 후 여과한다. 그 결과의 고체를 물로 3회 세척하고, 건조하여 7을 백색 고체로서 얻는다. 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).

단계 G. tert-부틸 7-브로모-9-시클로프로필-6-플루오로-3,4-디옥소이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-2(3H,4H,9H)-카르복실레이트 (8)의 제조

DMF (0.75 ml)중의 7-브로모-9-시플로프로필-6-플루오로-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온 (7, 22 mg, 0.062 mmol)의 교반된 용액에 4-디메틸아미노피리딘 (DMAP, 촉매량)과 (Boc)₂O (27 mg, 2 당량, 0.12 mmol)을 질소 하에서 첨가한다. 반응물을 실온에서 18시간 동안 교반한다. 반응 혼합물에 물 (1 ml)을 첨가하고 고체를 여과한 후, 물로 세척하고, 건조시켜서 8을 백색 고체로서 얻는다. 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).

단계 H. 9-시클로프로필-6-플루오로-7-아릴-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온 (9)의 제조

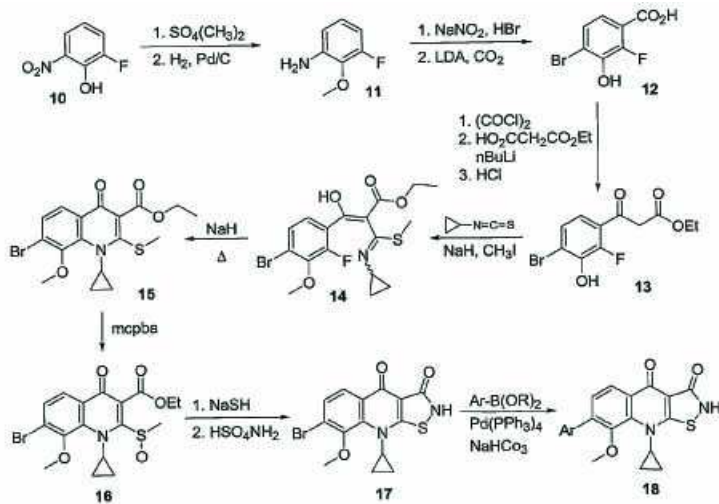
실온에서 아르곤 하에 DMF (1 ml)중의 7-브로모-9-시클로프로필-6-플루오로-3,4-디옥소-4,9-디히드로-3H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-2-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (8, 20 mg, 0.044 mmol)의 교반된 현탁액에 Pd(PPh₃)₄ (6 내지 10 몰 %)를 첨가한 후, 보론산 (2 당량, 0.088 mmol)과 NaHCO₃ 용액 (1 M, 0.2 ml, 4.5 당량)을 첨가한다. 반응 튜브를 밀봉한 다음 마이크로파 (100 W, 130 °C)로 반응이 완료될 때까지 (통상 10분이지만 일부 보론산의 경우에는 더 긴 반응 시간이 필요할 수도 있다) 교반한다. 반응 혼합물을 LC MS로 출발 물질이 잔류하지 않을 때까지 모니터한다. 그런 다음 반응 혼합물을 여과하고, 그 여과물을 진공 농축한다. 잔류물을 MeOH:디에틸 에테르 (대략 5:95, 3회)로 세척한다. 그 결과 얻어진 밝은 노란색 고체 생성물을 건조시키고 분석한다. 일부 생성물은 HPLC 정제를 필요로 한다.

9-시클로프로필-6-플루오로-7-아릴-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온의 또 다른 제조 과정

실온에서 아르곤 하의 Pd(PPh₃)₄ (3.1 mg, 6 % 몰), 보론산 또는 에스테르 (2 당량, 0.088 mmol), 및 NaHCO₃ 용액 (1 M, 0.2 ml, 4.5 당량)을 DMF (1 ml)중의 7-브로모-9-시클로프로필-6-플루오로-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온 (20 mg, 0.044 mmol)의 교반된 용액에 첨가한다. 반응 혼합물을 10분 동안 실온에서 아르곤을 기포화시킴으로

써 가스를 제거한다. 반응 튜브를 밀봉한 후 마이크로파 (100 W, 130 °C)로 반응이 완료될 때까지 (10-20분) 교반한다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각한 다음 여과한다. 그 여과물을 진공 농축한다. 잔류물을 DMF:CHCl₃:MeOH (0.5:3:0.5) (4 ml)의 혼합물에 녹이고 디에틸 에테르로 침전시킨다. 이 용해 및 침전 단계를 5회 반복한다. 그 결과 생성된 밝은 노란색 고체를 물(3 ml)로 세척하고 건조시켜서 표제 화합물을 얻는다.

실시에 2. 9-시클로프로필-8-메톡시-7-아릴-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온의 제조를 위한 일반적인 방법 9-시클로프로필-8-메톡시-7-아릴-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온 (18)을 하기 표시된 합성 개략도에 따라 제조한다.



단계 A. 3-플루오로-2-메톡시페닐아민 (11)의 제조

탄산 칼륨 (59.25 g, 0.43 mol)을 2-플루오로-6-니트로페놀 (10, 33.63 g, 0.21 mol)과 디메틸설페이트 (41.0 ml, 0.43 mol)를 함유하는 디메틸포름아미드 (200 ml) 용액에 실온에서 서서히 첨가한다. 오렌지색 혼합물을 80 °C에서 6시간 동안 교반한다. 그 결과의 노란색 혼합물을 실온으로 냉각하고, 물 (500 ml)로 희석한 다음, 헥산으로 추출한다 (3×500 ml). 유기 추출물을 조합하여 황산 마그네슘 상에서 건조시키고, 감압하에 증발시켜서 1-플루오로-2-메톡시-3-니트로벤젠을 황색 오일로서 얻는다. 이 생성물은 다음 합성 단계에서 직접 사용하기에 충분한 순도 (NMR 분광기에 의하면 ≥95 %)를 갖는다. ¹H NMR (CDCl₃): δ 4.08 (d, J_{H-F} = 2.0 Hz, 3H, OCH₃), 7.13 (d의 외관상 t, J_{H-H} = 8.5 Hz, J_{H-F} = 5.0 Hz, 1H, H-5), 7.34 (ddd, J_{H-F} = 10.5 Hz, J_{H-H} = 8.5 Hz, J_{H-H} = 1.5 Hz, 1H, H-6), 7.58 (t의 외관상 d, J_{H-H} = 8.5 Hz, J_{H-H} = 1.5 Hz, J_{H-F} = 1.5 Hz, 1H, H-4). ¹⁹F{¹H} NMR(CDCl₃): δ -126.7 (s). ¹³C{¹H} NMR(CDCl₃): δ 62.6 (d, J_{C-F} = 5.5 Hz, OCH₃), 120.2 (d, J_{C-F} = 3.5 Hz, C-4), 121.1 (d, J_{C-F} = 19.5 Hz, C-6), 123.2 (d, J_{C-F} = 8.0 Hz, C-5), 142.2 (d, J_{C-F} = 14.5 Hz, C-2), 144.8 (br, C-3), 156.2 (d, J_{C-F} = 251.5 Hz, C-1). LCMS m/z C₇H₆FNO₃에 대한 계산치 ([M]⁺) 171; 실측치 183 ([M-CH₂O + H + CH₃CN]⁺, 26%), 183([M-CH₂O + H]⁺, 100%).

1-플루오로-2-메톡시-3-니트로벤젠 (36.30 g, 0.21 mol), 탄소 상의 팔라듐 (10 % w/w, ~8 g), 및 메탄올 (200 ml)을 함유하는 혼합물을 수소 분위기 (1 atm) 하에 27시간 동안 교반한다. 혼합물을 여과하고, 그 결과의 용액을 감압하에 건조 상태로 증발시켜서 11을 갈색 오일로서 얻는다. 이 생성물은 다음 합성 단계에서 직접 사용하기에 충분한 순도 (NMR 분광기에 의하면 ≥95 %)를 갖는다. ¹H NMR (CDCl₃): δ 3.75 (br, 2H, NH₂), 3.91 (d, J_{H-F} = 1.5 Hz, 3H, OCH₃), 6.46 (m, 2H, 중첩하는 H-4 및 H-6), 6.79 (d의 외관상 t, J_{H-H} = 8.0 Hz, J_{H-F} = 5.5 Hz, 1H, H-5). ¹⁹F{¹H} NMR(CDCl₃): δ -132.5 (s). ¹³C{¹H} NMR(CDCl₃): δ 60.7 (d, J_{C-F} = 5.0 Hz, OCH₃), 106.1 (d, J_{C-F} = 19.5 Hz, C-4), 110.9 (d, J_{C-F} = 2.5 Hz, C-6), 123.7 (d, J_{C-F} = 9.5 Hz, C-5), 134.9 (d, J_{C-F} = 13.0 Hz, C-2), 141.3 (d, J_{C-F} = 13.0 Hz, C-1), 154.4 (d, J_{C-F} = 244.0 Hz, C-3). LCMS m/z C₇H₈FNO에 대한 계산치 ([M]⁺) 141; 실측치 142 ([M+H]⁺).

단계 B. 4-브로모-2-플루오로-3-메톡시벤조산 (12)의 제조

(a) 브롬화수소산 (물 중의 48 %, 140 ml)을 0 °C로 냉각된 일정액의 11 (14.33 g, 101.5 mmol)에 서서히 첨가한다. 그 결과의 고체를 유리 막대로 깨트린 후 0 °C에서 10분 동안 격렬하게 교반한다. 물 (50 ml)중의 아질산 나트륨 (7.40 g, 107.2 mmol)의 용액을 3-플루오로-2-메톡시페닐아민과 브롬화수소산을 함유하는 교반된 슬러리에, 반응 혼합물의 온도를 5 °C 아래로 유지하면서 서서히 (~ 1.5 시간 소요) 첨가한다. 브롬화수소산 (물 중의 48 %, 140 ml)중의 브롬화 제1 구리 (9.62 g, 67.1 mmol)의 자주색 용액을 반응 혼합물에, 반응 혼합물의 온도를 5 °C 아래로 유지하면서 한 방울씩 첨가한다. 그 결과의 반응 혼합물을 가스 증발이 멈출 때까지 (~ 2.5 시간) 60 °C에서 가열한다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 그 생성물을 디에틸 에테르로 추출한다 (6×150 ml). 유기 추출물을 조합하여 식염수로 세척하고 (3×150 ml), 황산 마그네슘 상에서 건조시킨 후, 감압하에 증발시켜서 1-브로모-3-플루오로-2-메톡시벤젠을 갈색 오일로서 얻는다. 이 생성물은 다음 합성 단계에서 직접 사용하기에 충분한 순도 (NMR 분광기에 의하면 ≥95 %)를 갖는다. ¹H NMR (CDCl₃): δ 3.95 (d, J_{H-F} = 1.5 Hz, 3H, OCH₃), 6.88 (d의 외관상 t, J_{H-H} = 8.0 Hz, J_{H-F} = 5.5 Hz, 1H, H-5), 7.04 (ddd, J_{H-F} = 10.5 Hz, J_{H-H} = 8.0 Hz, J_{H-H} = 1.5 Hz, 1H, H-4), 7.30 (t의 외관상 d, J_{H-H} = 8.0 Hz, J_{H-H} = 1.5 Hz, J_{H-F} = 1.5 Hz, 1H, H-6). ¹⁹F {¹H} NMR(CDCl₃): δ -127.7 (s). ¹³C{¹H} NMR(CDCl₃): δ 61.4 (d, J_{C-F} = 5.0 Hz, OCH₃), 116.2 (d, J_{C-F} = 19.5 Hz, C-4), 117.7 (d, J_{C-F} = 3.0 Hz, C-1), 124.5 (d, J_{C-F} = 8.0 Hz, C-5), 128.5 (d, J_{C-F} = 3.5 Hz, C-6), 145.7 (d, J_{C-F} = 12.5 Hz, C-2), 156.2 (d, J_{C-F} = 250.5 Hz, C-3).

(b) -78 °C의 테트라히드로퓨란 (150 ml)중의 디이소프로필아민 (13.7 ml, 96.9 mmol)의 교반된 용액에 n-부틸리튬 (헥산 중의 1.6 M, 56.0 ml, 89.6 mmol)을 한 방울씩 첨가함으로써 리튬 디이소프로필아미드 (LDA)를 형성한다. 그 결과의 용액을 -78 °C에서 5분 동안, 0 °C에서 15분 동안 교반한 후, 다시 -78 °C로 냉각한다. 테트라히드로퓨란 (40 ml)중의 1-브로모-3-플루오로-2-메톡시벤젠 (15.28 g, 74.5 mmol)의 용액을 앞의 용액에 30분에 걸쳐 한 방울씩 첨가함으로써 호박색 용액을 얻는다. 이 용액을 -78 °C에서 1.5시간 동안 교반한 후에 드라이 아이스 (~ 125 g)를 첨가하고, 그 결과의 혼합물을 가스가 빠져나가도록 교반하면서 실온으로 서서히 가온한다 (~ 1 시간). 반응 혼합물을 5 %의 염산 수용액 (~ 500 ml)을 첨가함으로써 ~1의 pH로 산성화하고, 그 생성물을 디에틸 에테르로 추출한다 (6×100 ml). 유기 추출물을 조합하여 식염수 (100 ml)로 세척하고, 그 생성물을 포화 중탄산 나트륨 수용액으로 추출한다 (3×100 ml). 수성 추출물(pH ~9)을 조합하여 디에틸 에테르로 세척한 다음 (3×100 ml), 37 %의 염산 수용액 (~ 50 ml)을 첨가함으로써 ~1의 pH로 서서히 산성화한다. 그 생성물을 디에틸 에테르로 추출하고 (3×200 ml), 유기 추출물을 조합하여 식염수 (100 ml)로 세척한 다음, 무수 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 감압하에 농축하여 12를 백색에 가까운 고체로서 얻는다. 이 생성물은 다음 합성 단계에서 직접 사용하기에 충분한 순도 (NMR 분광기에 의하면 ≥95 %)를 갖는다. mp 168-170 °C. ¹H NMR (CD₃OD) : δ 3.92 (d, J_{H-F} = 1.0 Hz, 3H, OCH₃), 7.44 (dd, J_{H-H} = 8.5 Hz, J_{H-F} = 1.5 Hz, 1H, H-5), 7.55 (dd, J_{H-H} = 8.5 Hz, J_{H-F} = 7.0 Hz, 1H, H-6) ¹⁹F{¹H} NMR(CD₃OD): δ -127.0 (s). ¹³C{¹H} NMR(CD₃OD): δ 62.1 (d, J_{C-F} = 4.5 Hz, OCH₃), 121.5 (d, J_{C-F} = 8.5 Hz, C-1), 123.6 (d, J_{C-F} = 2.0 Hz, C-4), 128.0 (s, C-6), 129.0 (d, J_{C-F} = 4.5 Hz, C-5), 147.7 (d, J_{C-F} = 13.5 Hz, C-3), 157.1 (d, J_{C-F} = 263.5 Hz, C-2), 166.3 (d, J_{C-F} = 3.0 Hz, CO₂H). HRMS m/z C₈H₆⁷⁹BrFNaO₃에 대한 계산치 270.9382([M+Na]⁺); 실측치 270.9377.

단계 C. 에틸 3-(4-브로모-2-플루오로-3-메톡시페닐)-3-옥소프로피오네이트 (13)의 제조

화합물 13을 비어렌거와 쉬쿨닉의 일반적인 2-단계 방법을 사용하여 제조한다 (Wierenga, W.; Skulnick, H. I. J. Org. Chem. 1979, 44, 310-311).

(a) 디메틸포름아미드 (5 방울)를 파스퇴르 피펫을 사용하여 염화 메틸렌 (2.0 M, 21.3 ml, 42.6 mmol)중에 12 (5.30 g, 21.3 mmol)와 옥살릴 클로라이드를 함유하는 혼합물에 실온에서 첨가한다. 그 결과의 혼합물을 호박색 용액이 형성되고 가스 증발이 멈출 때까지 (1시간) 교반한다. 용액을 감압하에 농축하여 중간체인 산 염화물을 백색에 가까운 고체로서 얻어, 그것을 다음 단계에서 직접 사용한다.

(b) 말론산 수소 에틸 (5.62, 42.5 mmol)과 2,2'-비피리딜 (표시제로서 8.2 mg)을 함유하는 테트라히드로퓨란 (50 ml)중의 냉각된 (-78 °C) 용액에 n-부틸리튬 (헥산 중의 1.6 M)을 첨가한다. 반응 혼합물의 온도를 n-부틸리튬을 첨가하는 동안에 대략 0 °C로 상승시킨다. 핑크색이 지속될 때까지 ~5 °C에서 5 내지 10분 동안 충분한 양의 n-부틸리튬 (~ 50 ml)을

첨가한다. 염화 메틸렌 (20 ml) 중의 산 염화물 (상기 참조)의 용액을 -78 °C로 재냉각하여 놓은 반응 혼합물에 일부씩 첨가한다. 그 결과의 혼합물을 10 °C로 가온되도록 방치한 후 (~ 30분), 염산 수용액 (1 M, 100 ml)으로 급랭(急冷)한다. 반응 혼합물을 디에틸 에테르로 추출한다 (3×100 ml). 유기 추출물을 조합하여 포화 중탄산 나트륨 수용액으로 세척한 후 (3×100 ml), 식염수 (100 ml)로 세척하고, 황산 마그네슘 상에서 건조한 다음, 감압하에 증발시켜서 미정제 생성물을 얻는다. 이 물질을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산(1:6 v/v)으로 용출한다; R_f 0.43)로 정제함으로써 순수한 13을 연한 오렌지색 오일로서 얻고, 이것을 표준 과정에 따라 고체화한다. 표제 화합물은 실온에서 및 CDCl₃,

DMSO-d₆, 및 CD₃OD 중에서 케토 (major)와 에놀 (minor) 토타머의 혼합물로서 존재한다. ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.27 (t, J_{H-H} = 7.0 Hz, 케토 CO₂CH₂CH₃), 1.34 (t, J_{H-H} = 7.0 Hz, 에놀 CO₂CH₂CH₃), 3.96 (m, 중첩하는 케토 OCH₃, 에놀 OCH₃, 및 케토 C(O)CH₂CO₂CH₂CH₃), 4.22 (q, J_{H-H} = 7.0 Hz, 케토 CO₂CH₂CH₃), 4.27 (q, J_{H-H} = 7.0 Hz, 에놀 CO₂CH₂CH₃), 5.81 (d, J_{H-F} = 0.5 Hz, 에놀 C(OH)=CHCO₂CH₂CH₃), 7.39 (dd, J_{H-H} = 8.5 Hz, J_{H-F} = 1.5 Hz, 에놀 방향족 H-5), 7.43 (dd, J_{H-H} = 8.5 Hz, J_{H-F} = 1.5 Hz, 케토 방향족 H-5), 7.47 (dd, J_{H-H} = 8.5 Hz, J_{H-F} = 7.0 Hz, 에놀 방향족 H-6), 7.53 (dd, J_{H-H} = 8.5 Hz, J_{H-F} = 7.0 Hz, 케토 방향족 H-6), 12.67 (s, 에놀 OH). ¹⁹F{¹H} NMR(CDCl₃): δ -126.3 (s, 에놀), -125.9 (s, 케토). LCMS m/z C₁₂H₁₂⁷⁹BrFNaO₄에 대한 계산치 340.9801 ([M+Na]⁺); 실측치 340.9797.

단계 D. 에틸 3-(4-브로모-2-플루오로-3-메톡시페닐)-2-(시클로프로필이미노메틸술폰과닐메틸)-3-히드록시아크릴레이트 (14)의 제조.

13 (569 mg, 1.78 mmol), 시클로프로필 이소티오시아네이트 (500 μl, 5.40 mmol), 및 디메틸포름아미드 (5.0 ml)를 함유하는 냉각된 (0 °C) 용액에 수소화 나트륨 (미네랄 오일 중의 60 %, 73.7 mg, 1.92 mmol)을 일부씩 첨가한다. 그 결과의 혼합물을 밤새 (18.5 시간) 교반하면서 실온으로 가온시킨다. 그 결과의 용액에 요오드화 메틸 (700 μl, 11.22 mmol)을 첨가하여 수분 내에 침전을 형성시킨다. 그 혼합물을 추가로 24시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 포화 염화 암모늄 수용액 (50 ml)을 첨가함으로써 급랭(急冷)하고, 에틸 아세테이트로 추출한다 (3×100 ml). 유기 추출물을 조합하여 식염수 (200 ml)로 세척하고, 황산 마그네슘 상에서 건조시킨 후, 감압하에 증발시켜서 미정제 생성물을 얻는다. 이 물질을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (염화 메틸렌 중의 10 % v/v 에틸 아세테이트로 용출한다; R_f 0.59)로 정제함으로써 586.0 mg (76 % 수율)의 14를 노란색의 점성 오일로서 얻는다. ¹H NMR (CDCl₃): δ 0.86 (m, 2H, c-Pr CH₂), 0.89 (t, J_{H-H} = 7.0 Hz, CO₂CH₂CH₃), 0.98 (m, 2H, c-Pr CH₂), 2.52 (s, 3H, S-CH₃), 3.01 (m, 1H, c-Pr CH), 3.90 (q, J_{H-H} = 7.0 Hz, 2H, CO₂CH₂CH₃), 3.94 (d, J_{H-F} = 1.5 Hz, 3H, OCH₃), 6.97 (dd, J_{H-H} = 8.5 Hz, J_{H-F} = 1.5 Hz, 1H, 방향족 H-6), 7.30 (dd, J_{H-H} = 8.5 Hz, J_{H-F} = 1.5 Hz, 1H, 방향족 H-5), 11.91 (br, 1H, OH). ¹⁹F{¹H} NMR(CDCl₃): δ -130.4 (s). ¹³C{¹H} NMR(CDCl₃): δ 8.6 (c-Pr CH₂), 13.5 (CO₂CH₂CH₃), 18.1 (S-CH₃), 28.5 (c-Pr CH₂), 60.3 (CO₂CH₂CH₃), 61.4 (d, J_{C-F} = 5.0 Hz, OCH₃), 104.2 (-C(OH)=C(CO₂CH₂CH₃)-), 118.3 (d, J_{C-F} = 5.0 Hz, 방향족 C-4), 123.4 (d, J_{C-F} = 3.5 Hz, 방향족 C-6), 127.6 (d, J_{C-F} = 3.5 Hz, 방향족 C-5), 131.9 (d, J_{C-F} = 14.5 Hz, 방향족 C-1), 145.1 (d, J_{C-F} = 13.5 Hz, 방향족 C-3), 152.6 (d, J_{C-F} = 253.0 Hz, C-2), 167.7 (CO₂CH₂CH₃), 174.5 (-N=C(S-CH₃)-), 185.5 (-C(OH)=C(CO₂CH₂CH₃)-). LCMS m/z C₁₇H₁₉⁷⁹BrFNO₄S에 대한 계산치 432.0280 ([M+H]⁺); 실측치 432.0276.

단계 E. 에틸 7-브로모-1-시클로프로필-8-메톡시-2-메틸술폰과닐-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-3-카복실레이트 (15)의 제조.

디메틸포름아미드 (5.0 ml) 중의 14 (527.6 mg, 1.22 mmol)의 용액에 실온에서 수소화 나트륨 (미네랄 오일 중의 60 %, 51.9 mg, 1.30 mmol)을 일부씩 첨가한다. 반응 혼합물을 75 °C에서 75시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시킨 후 포화 염화 암모늄 수용액 (75 ml)을 첨가함으로써 급랭(急冷)한다. 그 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출한다 (3×75 ml). 유기 추출물을 조합하여 식염수 (75 ml)로 세척하고, 황산 마그네슘 상에서 건조시킨 다음, 감압하에 증발시켜서 미정제 15를 황갈색 고체로서 얻는다. 이 생성물은 다음 합성 단계에서 직접 사용하기에 충분한 (NMR 분광기에 의하면 ≥95 %) 순도를 갖는다. ¹H NMR (CDCl₃): δ 0.70 (m, 2H, c-Pr CH₂), 1.18 (m, 2H, c-Pr CH₂), 1.39 (t, J = 7.0 Hz, 3H, CO₂CH₂CH₃), 2.63 (s, 3H, S-CH₃), 3.68 (m, 1H, c-Pr CH), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 4.40 (q, J = 7.0 Hz, 2H, CO₂CH₂CH₃), 7.54 (d, J = 8.5 Hz, 1H, 방향족 H-6), 7.88 (d, J = 8.5 Hz, 1H, 방향족 H-5). ¹³C{¹H} NMR(CDCl₃): δ 12.4 (br, c-Pr CH₂), 14.2

(CO₂CH₂CH₃), 18.4 (S-CH₃), 37.0 (c-Pr CH), 60.8 (OCH₃), 61.8 (CO₂CH₂CH₃), 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 (CO₂CH₂CH₃), 173.6(C=O, C-4). LCMS m/z C₁₇H₁₈⁷⁹BrNO₄S에 대한 계산치 ([M]⁺)411; 실측치 412 ([M+H]⁺). HRMS m/z C₁₇H₁₈⁷⁹BrNNaO₄S에 대한 계산치 434.0038 ([M+Na]⁺); 실측치 434.0031.

단계 F. 에틸 7-브로모-1-시클로프로필-2-메탄술폰닐-8-메톡시-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트 (16)의 제조.

염화 메틸렌 (5.0 ml)중의 미정제 에틸 15 (상기로부터 얻음, ~1.22 mmol)의 용액에 실온에서 m-클로로페록시벤조산 (≤77 %, 273.5 mg, 1.22 mmol)을 일부씩 첨가한다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하고, 염화 메틸렌 (10 ml)으로 희석한 다음, 포화 중탄산 나트륨 수용액 (25 ml)으로 세척한다. 유기층을 황산 마그네슘 상에서 건조시키고, 감압하에 증발시켜서 미정제 생성물을 얻는다. 이 물질을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트로 용출한다; R_f 0.37)로 정제함으로써 290.9 mg의 순수한 에틸 16을 백색 고체로서 얻는다. ¹H NMR (CDCl₃): δ 0.54 (m, 1H, c-Pr CH₂ (A)), 0.93 (m, 1H, c-Pr CH₂ (B)), 1.12 (m, 1H, c-Pr CH₂ (A)), 1.28 (m, 1H, c-Pr CH₂ (B)), 1.38(t, J= 7.0 Hz, 3H, CO₂CH₂CH₃), 3.26 (s, 3H, S(O)-CH₃), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 3.92 (m, 1H, c-Pr CH), 4.40 (m, 2H, 중첩하는 CO₂CHHCH₃), 7.58 (d, J= 8.5 Hz, 1H, 방향족 H-6), 7.87 (d, J= 8.5 Hz, 1H, 방향족 H-5). ¹³C{¹H} NMR (CDCl₃): δ 10.8 (br, c-Pr CH₂ (A)), 13.9 (br, c-Pr CH₂ (B)), 14.1 (CO₂CH₂CH₃), 35.1 (c-Pr CH), 41.4 (S(O)-CH₃), 61.1 (OCH₃), 62.1 (CO₂CH₂CH₃), 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 (CO₂CH₂CH₃), 164.1 (br, C-S (O)-CH₃, C-2), 174.6(C=O, C-4). LCMS m/z C₁₇H₁₈⁷⁹BrNO₅S에 대한 계산치 ([M]⁺) 427; 실측치 428 ([M+H]⁺). HRMS m/z C₁₇H₁₈⁷⁹BrNNaO₅S에 대한 계산치 449.9987 ([M+Na]⁺); 실측치 449.9977.

단계 G. 7-브로모-9-시클로프로필-8-메톡시-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온 (17)의 제조.

(a) 무수 황화 수소 나트륨 (Alfa Aesar, 53.3 mg, 0.95 mmol)을 실온에서 16 (158.1 mg, 0.37 mmol)을 함유하는 디메틸포름아미드 (4.0 ml) 용액에 일부씩 첨가한다. 그 결과의 용액을 50 °C에서 1시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각되도록 놓아둔다. 반응 혼합물을 5 % 염산 수용액 (50 ml)으로 급랭(急冷)하고, 에틸 아세테이트 (100 ml)로 추출한다. 유기 추출물을 식염수 (50 ml)로 세척하고, 감압하에 건조 상태로까지 증발시켜서 미정제 에틸 7-브로모-1-시클로프로필-2-메르캅토-8-메톡시-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트를 얻는다. R_f ~0 (에틸 아세테이트). LCMS m/z C₁₆H₁₆⁷⁹BrNO₄S에 대한 계산치 ([M]⁺) 397; 실측치 398 ([M+H]⁺).

(b) 물 (7.5 ml)중의 중탄산 나트륨 (316.9 mg, 3.77 mmol) 용액을 테트라히드로푸란 (7.5 ml)중의 에틸 7-브로모-1-시클로프로필-2-메르캅토-8-메톡시-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트 (상기로부터 얻음, ~0.37 mmol) 용액에 실온에서 첨가한다. 이 혼합물에 히드록실아민-O-술폰산 (214.7 mg, 1.90 mmol)을 고체로서 및 일부씩 첨가한다. 그 결과의 호박색 용액을 실온에서 2.5시간 동안 교반하고, 5 % 염산 수용액 (50 ml)을 첨가함으로써 급랭(急冷)한다. 형성된 고체를 여과에 의해 수집하고, 5 % 염산 수용액으로 세척한 후 (3×10 ml), 증류수로 세척하고 (3×10 ml), 진공 건조하여 17을 황갈색 고체로서 얻는다. 이 생성물은 다음의 합성 단계에서 직접 사용할 수 있을 정도의 순도 (¹H NMR 분광기에 의하면 ≥95 %)를 갖는다. ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1.00 (m, 2H, c-Pr CH₂), 1.20 (m, 2H, c-Pr CH₂), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 3.85 (m, 1H, c-Pr CH), 7.66 (d, J= 8.5 Hz, 1H, 방향족 H-6), 7.93 (d, J= 8.5 Hz, 1H, 방향족 H-5), 11.67 (br, 1H). ¹³C {¹H} NMR(DMSO-d₆): δ11.5 (c-Pr CH₂), 35.1 (c-Pr CH), 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 C₁₄H₁₁⁷⁹BrN₂O₃S에 대한 계산치 ([M]⁺) 366; 실측치 367 ([M+H]⁺). HRMS m/z C₁₄H₁₁⁷⁹BrN₂NaO₃S에 대한 계산치 388.9571 ([M+Na]⁺); 실측치 388.9577.

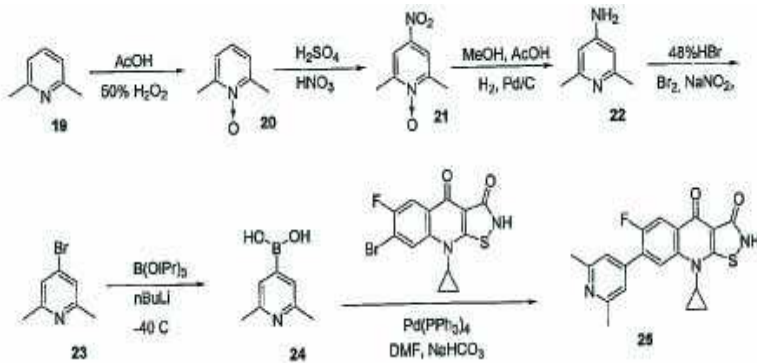
단계 H. 9-시클로프로필-8-메톡시-7-아릴-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온 (18)의 제조를 위한 일반적 방법.

화합물 18을 17에 대한 스즈끼 교차-결합 반응과 아릴 보론산 (R=H) 또는 아릴 보론산 에스테르 (R=알킬)에 의해 제조한다.

아르곤 분위기 하에서 반응 용기를 17 (0.1 mmol), 디메틸포름아미드 (2 ml), 테트라히드로퓨란 (2 ml), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(O) (0.01 - 0.02 mmol), 원하는 보론산 또는 보론산 에스테르 (0.3 내지 0.4 mmol), 및 1 M의 중탄산 나트륨 수용액 (1-2 mmol)으로 채운다. 그 결과의 혼합물을 130 °C에서 10 내지 20분 동안 마이크로파를 조사한 다음 냉각시키고, 감압하에 건조되도록 증발시킨다. 분리한 잔류물을 예비 HPLC에 의해 정제하여 원하는 생성물을 얻는다 (95-99 % 순도). 정제된 생성물을 TFA 염으로서 분리하고, 그것을 5 %의 염산 수용액을 첨가한 후 증발시키는 과정에 의해 상응하는 염산염으로 전환한다. 이 과정을 2회 반복한다.

실시예 3. 9-시클로프로필-7-(2,6-디메틸-피리딘-4-일)-6-플루오로-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온 (XXIII)(25)의 제조.

9-시클로프로필-7-(2,6-디메틸-피리딘-4-일)-6-플루오로-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온 (25)를 아래에 표시한 합성 개략도에 따라 제조한다.



단계 A. 2,6-루티딘 1-옥사이드 (20)의 제조

빙초산 (100 ml)중의 2,6-루티딘 (19, 23 ml, 200 mmol)과 50 % 과산화수소 (15 ml)의 용액을 110 °C에서 3시간 동안 환류시킨다. 그런 다음 그 용액을 40 °C에서 대략 60 ml로 진공 농축한다. 거기에 물 (20 ml)을 첨가하고, 농축 과정을 3회 반복한다. 농축된 용액을 다시 한번 동결건조제에 의해 밤새 건조시켜서 대략 10 %의 아세트산을 함유하는 26 g의 2,6-루티딘 1-옥사이드 (20)를 얻는다. ¹H NMR (300 MHz, CDC₁₃) δ 2.52 (s, 6H), 7.15 (m, 3H). MS, m/z 124 (M+ 1), 247(2M+ 1).

단계 B. 4-니트로-2,6-루티딘 1-옥사이드 (21)의 제조

2,6-루티딘 1-옥사이드 (20, 15 g, 110 mmol)와 농축 황산 (98 %, 30 ml) 및 농축 질산 (70 %, 12 ml)의 혼합물을 환류 온도 하에서 3시간 동안 가열한다. 그 혼합물을 대량의 얼음에 붓고 클로로포름으로 추출한다 (3×100 ml). 클로로포름 추출물을 조합하여 수산화 나트륨 수용액과 물로 세척하고, 황산 마그네슘 상에서 건조시킨다. 용매를 제거함으로써 순수한 황색 고체인 4-니트로-2,6-루티딘 1-옥사이드 (21)를 얻는다. ¹H NMR (300 MHz, CDC₁₃) δ 2.64 (s, 6H), 8.08 (s, 2H). MS, m/z 169 (M+ 1), 210 (M+ MeCN).

단계 C. 4-아미노-2,6-루티딘 (22)의 제조

메탄올 (200 ml)중의 4-니트로-2,6-루티딘 1-옥사이드 (21, 5.1 g, 30 mmol), 팔라듐 첨가한 차콜 (10 % Pd, 1 g) 및 아세트산 (2 ml)의 혼합물을 40 psi의 압력 하에서 수소화 장치를 사용하여 10시간에 걸쳐 수소처리한다. 반응 후에 LC-MS

를 측정한다. 여과 후에 여과물을 농축한다. 잔류하는 오일을 추가로 동결건조에 의해 건조시켜서 대략 15%의 아세트산을 함유하는 4.5 g의 4-아미노-2,6-루티딘 (22)을 얻는다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.3 (s, 6H), 7.2 (s, 2H). MS, m/z 123 (M+1), 243 (2M-1).

단계 D. 4-브로모-2,6-루티딘 (23)의 제조

-10 °C의 48% HBr (12 ml)중의 4-아미노-2,6-루티딘 (22, 1 g, 대략 6.5 mmol)의 혼합물에 브롬 (4 g)을 10분에 걸쳐 교반하면서 첨가한 후, -20 °C로 냉각한다. 거기에 물 (4 ml)중의 아질산 나트륨 (1.4 g) 용액을 서서히 첨가한다. 그 혼합물을 -20 °C에서 1시간 동안 교반한 후, 실온으로 가온되도록 3시간 동안 놓아둔다. 혼합물을 증류한다. 증류물 중의 오일 분획을 클로로포름으로 추출한다 (3×10 ml). 추출물을 조합하여 황산 마그네슘 상에서 건조시킨다. 그것을 여과한 후 여과물을 얼음-조에 넣어 hexan 중의 2 M 부틸 리튬으로 pH가 7이 될 때까지 중화한다. 대량의 염이 형성된다. 그것을 여과한 후, 여과물을 농축하고 건조시켜서 4-브로모-2,6-루티딘 (23)을 오일로서 얻는다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.82 (s, 6H), 7.5 (s, 2H). MS, m/z 186 및 188(M+1).

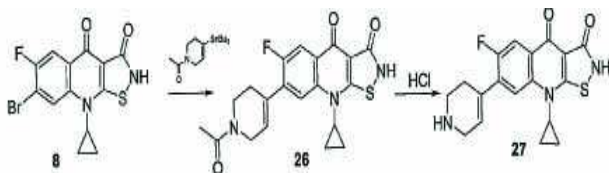
단계 E. 4-(2,6-디메틸피리딜)보론산 (24)의 제조

톨루엔 (1.6 ml)과 THF (0.4 ml)의 용액 중의 4-브로모-2,6-루티딘 (23, 0.2 g, 1 mmol)과 트리이소프로필 보론산염 (0.28 ml, 1.2 mmol)의 용액에 부틸 리튬 (hexan 중의 2 M, 0.6 ml, 1.2 mmol)을 10분에 걸쳐 -40 °C에서 및 헬륨 하에 첨가한다. 그 반응물을 -40 °C에서 30분 동안 교반한 후 -20 °C로 가온한다. 거기에 2 N의 HCl (1 ml)을 첨가하여 반응물을 급랭(急冷)한다. 혼합물을 실온으로 가온한다. 수성층을 모아서 5 M NaOH를 사용하여 중화한다. 거기에 NaCl (대략 0.4 g)을 첨가한다. 수성층을 THF로 추출하고 (3×10 ml), 추출물을 건조 상태로 증발시켜서 백색 고체인 4-(2,6-디메틸피리딜)보론산 (24)을 얻는다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.5 (s, 6H), 7.34 (s, 2H). MS, m/z 152 (M+1).

단계 F. 9-시클로프로필-7-(2,6-디메틸-피리딘-4-일)-6-플루오로-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온 (25)의 제조.

DMF (1 ml)와 1 M의 NaHCO₃ (0.22 ml)의 용액 중의 tert-부틸 7-브로모-9-시클로프로필-6-플루오로-3,4-디옥소이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-2-(3H,4H,9H)-카복실레이트 (8, 22 mg, 0.048 mmol), 4-(2,6-디메틸피리딜)보론산 (5, 23 mg, 0.12 mmol) 및 Pd(PPh₃)₄ (4 mg)의 혼합물을 마이크로파 반응 용기에서 교반기로 밀봉한다. 헬륨을 채운 후, 혼합물을 100 W, 130 °C에서, 10분 동안 마이크로파로 처리한다. 반응 후에 LC-MS를 수행한다. 반응 혼합물을 여과하고, 그 여과물을 건조 상태로 증발시킨다. 잔류물을 메탄올과 에틸 에테르의 용액 (5:95)으로 세척하고 (3×3 ml), 진공 건조하여 순수한 생성물 25를 얻는다. 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).

실시에 4. 7-(1,2,3,6-테트라히드로-피리딘-4-일)-9-시클로프로필-6-플루오로-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온 (27)의 제조.



단계 A. 1-아세틸-4-트리부틸스타닐-1,2,3,6-테트라히드로피리딘의 제조

주의: 오르가노틴(organotin) 화합물은 독성이다 (Buck, B.; Mascioni, A.; Que, L, Jr., Veglia, G. J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 13316-13317). 1-(4-히드록시-4-트리부틸스타나닐피페리딘-1-일)에타논을 앞에서 설명한 2-단계 과정을 사용하여 제조한다 (Kiely, J. S.; Lesheski, L. E.; Schroeder, M. C. Preparation of Certain 7-Substituted Quinolones. U.S. Patent 4,945,160, July 31, 1990). 1-(4-히드록시-4-트리부틸스타나닐피페리딘-1-일)에타논의 형

성이 가역적이기 때문에 이 화합물은 1-아세틸-4-트리부틸스타닐-1,2,3,6-테트라히드로피리딘을 제조하기 위해 분리 직후 (정제하지 않고) 사용한다. 분리한 미정제 물질을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (염화 메틸렌 중의 5 % 메탄올로 용출한다; R_f 0.30 (UV 비활성))로 정제함으로써 표제 화합물을 노란색 오일로서 얻는다. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 50 °C) δ 0.89 (m, 15H, Bu), 1.33 (m, 6H, Bu), 1.50 (m, 6H, Bu), 2.07 (s, 3H, NC (O)CH₃), 2.31 (m, 2H, H-2), 3.55 (m, 2H, H-3), 4.01 (m, 2H, H-6), 5.76 (m, 1H, H-5). 실온에서 수집한 $^1\text{H NMR}$ 스펙트럼 데이터는 두 개의 형태학적 이성질체가 검출된 문헌에서 설명된 것에 필적하였다. LCMS m/z $\text{C}_{19}\text{H}_{37}\text{NO}^{120}\text{Sn}$ 에 대한 계산치 ($[\text{M}]^+$) 415; 실측치 416 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

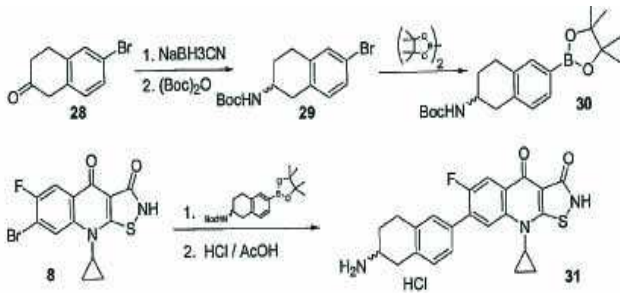
단계 B. 7-(1-아세틸-1,2,3,6-테트라히드로-피리딘-4-일)-9-시클로프로필-6-플루오로-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온 (26)의 제조.

7-브로모-9-시클로프로필-6-플루오로-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온 (7, 100.0 mg, 0.28 mmol), 1-아세틸-4-트리부틸스타닐-1,2,3,6-테트라히드로피리딘 (190.0 mg, 0.46 mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(O) (16.0 mg, 0.014 mmol), 및 디메틸포름아미드 (6.0 ml)를 함유하는 혼합물에 아르곤 가스를 뿌린 후 마이크로파로 조사한다 (130 °C에서 5×10 분 조사). (종래의 열을 이용하는 가열로써 C를 사용하여 앞에서 설명한 교차-결합 실험에 대해서는 (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, 23, 191-198을 참조한다). 그 결과의 노란색 용액을 감압하에 (~ 6 mm Hg, 60 °C) 건조 상태로 증발시킨다. 회수한 고체를 염화 메틸렌 (10 ml)에 10 % 메탄올을 함유하는 혼합물에 녹이고, 헥산 (100 ml)을 첨가함으로써 침전을 형성시킨 다음 여과에 의해 침전물을 수집한다. 이 과정을 한번 더 반복한다. 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (염화 메틸렌 중의 10 % 메탄올로 용출한다; R_f 0.50)로 정제함으로써 순수한 26을 노란색 고체로서 얻는다 (HPLC에 의하면 98 % 순도). mp. 243-244 °C. $^1\text{H NMR}$ ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ (12:1 v/v), 50 °C) δ 1.32 (m, 2H, c-Pr CH₂), 1.45 (m, 2H, c-Pr CH₂), 2.18 (s, 3H, NC(O)CH₃), 2.65 (m, 2H, NCH₂CH₂), 3.45 (m, 1H, c-Pr CH), 3.73 (m, 1H, NCH₂CH₂), 3.87 (m, 1H, NCH₂CH₂), 4.23 (m, 1H, NCH₂CH), 4.31 (m, 1H, NCH₂CH), 6.19 (m, 1H, NCH₂CH), 7.88 (d, $J_{\text{H-F}} = 6.0$ Hz, 1H, 퀴놀린 H-8), 8.08 (d, $J_{\text{H-F}} = 11.0$ Hz, 1H, 퀴놀린 H-5). $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ NMR ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ (12:1 v/v), 50 °C): δ -119.4 (s). 실온에서 수집된 NMR 스펙트럼 데이터는 두 개의 형태학적 이성질체가 존재함을 나타냈다. LCMS m/z $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_3\text{S}$ 에 대한 계산치 ($[\text{M}]^+$) 399; 실측치 400 ($[\text{M}+\text{H}]^+$). HRMS m/z $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{NaO}_3\text{S}$ 에 대한 계산치 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) 422.0951; 실측치 422.0951.

단계 C. 7-(1,2,3,6-테트라히드로-피리딘-4-일)-9-시클로프로필-6-플루오로-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온 (27)의 제조

화합물 26 (11.1 mg, 0.028 mmol)을 공기 중에서 부분적으로 염산 수용액 (6 M, 3.0 ml)에 녹이고, 90 °C에서 가열하여 호박색 용액을 얻는다. 22시간 동안 가열한 후에 용매를 감압하에 제거한다. 잔류물을 물 (~ 3 ml)에 녹이고 회석된 수산화 나트륨으로 pH 7로 적정한다. 침전된 고체를 여과에 의해 수집하고, 물로 세척한 다음 (2×10 ml), 진공 건조하여 27을 노란색 고체로서 얻는다 (HPLC에 의하면 순도 98 %). mp >241-242 °C. $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6/\text{아세트산}-d_4$ (5:1 v/v)): δ 1.19 (m, 2H, c-Pr CH₂), 1.29 (m, 2H, c-Pr CH₂), 2.72 (m, 2H, NCH₂CH₂), 3.33 (m, 2H, NCH₂CH₂), 3.54 (m, 1H, c-Pr CH), 3.80 (m, 2H, NCH₂CH), 6.21 (m, 1H, NCH₂CH), 7.87 (br, 1H, 방향족), 7.91 (br, 1H, 방향족). $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ NMR ($\text{DMSO}-d_6/\text{아세트산}-d_4$ (5:1 v/v)): δ -121.4 (s). LCMS m/z $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{FN}_3\text{O}_2\text{S}$ 에 대한 계산치 ($[\text{M}]^+$) 357; 실측치 358 ($[\text{M}+\text{H}]^+$). HRMS m/z $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{FN}_3\text{NaO}_2\text{S}$ 에 대한 계산치 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) 380.0845; 실측치 380.0847.

실시에 5. (RAC)-7-(6-아미노-5,6,7,8-테트라히드로나프탈렌-2-일)-9-시클로프로필-6-플루오로-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온 (31)의 제조



단계 A. (rac)-tert-부틸(6-브로모-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-2-일)카바메이트 (29)의 제조.

(a) (rac)-6-브로모-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-2-일아민을 6-브로모-3,4-디히드로-1H-나프탈렌-2-온 (28)로부터 환원제로서 NaBH₃CN을 사용하여 케톤의 환원성 아민화에 대해 전술한 일반적인 과정을 통해 제조한다 (Borch, R.F.; Bernstein, M. D.; Durst, H. D. J. Am. Chem. Soc. 1971, 93, 2897-2904). 이 물질 (갈색 오일)의 순도는 ¹H NMR 분광학에 의해 측정되는 바 >95 %이었고, 추가의 정제 없이 사용하였다. 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 Hz, 9.5 Hz, 1H, H-1), 2.82 (m, 2H, H-4), 2.93 (dd, J= 16.0 Hz, 4.5 Hz, 1H, H-1), 3.16 (m, 1H, H-2), 6.92 (d, J= 8.0 Hz, 1H, H-8), 7.22 (m, 2H, 중첩하는 H-5 및 H-7). ¹³C NMR (CDCl₃): δ 27.8 (CH₂, C-4), 32.5 (CH₂, C-3), 38.9 (CH₂, 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 C₁₀H₁₂BrN에 대한 계산치 ([M]⁺) 225; 실측치 226 ([M+H]⁺).

(b) 염화 메틸렌 (5.0 ml)중의 di-tert-부틸디카보네이트 (575.7 mg, 2.64 mmol)을 실온에서 (rac)-6-브로모-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-2-일아민 (591.6 mg, 2.62 mmol) 및 트리에틸아민 (1.1 ml, 7.89 mmol)을 함유하는 염화 메틸렌 (7.0 ml) 용액에 일부씩 첨가한다. 그것을 실온에서 19시간 동안 공기 중에서 교반한 후, 그 결과의 호박색 용액을 염화 메틸렌 (25 ml)으로 희석하고, 포화 염화 나트륨 수용액으로 세척한 다음 (2×50 ml), 황산 마그네슘 상에서 건조한 후, 감압 하에서 건조 상태로 증발시켜서 표제 화합물을 담황색 고체로서 얻는다. 분리된 29의 순도는 ¹H NMR 분광학에 의해 측정되는 바 >95 %이었고, 추가의 정제 없이 사용하였다. mp. 107-108 °C. ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.45 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.70 (m, 1H, H-3), 2.04 (m, 1H, H-3), 2.55 (dd, J= 16.5 Hz, 8.5 Hz, 1H, H-1), 2.84 (위(pseudo) t, J= 6.5 Hz, 2H, H-4), 3.05 (dd, J= 16.5 Hz, 5.0 Hz, 1H, H-1), 3.94 (br, 1H, H-2), 4.58 (br, 1H, NH), 6.91 (d, J= 8.0 Hz, 1H, H-8), 7.22 (m, 2H, 중첩하는 H-5 및 H-7). ¹³C NMR(CDCl₃): δ 27.1 (CH₂, C-4), 28.4 (C(CH₃)₃), 28.7 (CH₂, C-3), 35.6 (CH₂, C-1), 46.0 (CH, C-2), 79.4 (C(CH₃)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 (NHCO₂). LCMS m/z C₁₅H₂₀BrNO₂에 대한 계산치 ([M]⁺) 325; 실측치 311 ([M-C₄H₇+CH₃CN]⁺, 22 %), 270 ([M-C₄H₇]⁺, 81 %), 267 ([M-C₅H₇O₂+CH₃CN]⁺, 43 %), 226 ([M-C₅H₇O₂]⁺, 100 %), 209 ([M-C₅H₁₀NO₂]⁺, 94 %).

단계 B. (rac)-tert-부틸[6-(4,4,5,5-테트라메틸[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-2-일]카바메이트 (30)의 제조

표제 화합물 30을 공지된 과정을 사용하여 29와 비스(피니콜라토)디보론과의 팔라듐-촉매되는 교차-결합 반응을 통해 제조한다 (Ishiyama, T.; Murata, M.; Miyaura, N. J. Org. Chem. 1995, 60, 7508-7510). 미정제 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (염화 메틸렌 중의 2 % (v/v) 메탄올로 용출한다; R_f 0.41)로 정제함으로써 순수한 (rac)-tert-부틸[6-(4,4,5,5-테트라메틸[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-2-일]카바메이트를 백색에 가까운 결정성 고체로서 얻는다. mp 53-54 °C. ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.33 (s, 12H, OC(CH₃)₂C(CH₃)₂O), 1.45 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.73 (m, 1H, H-3), 2.06 (m, 1H, H-3), 2.64 (dd, J= 16.5 Hz, 8.0 Hz, 1H, H-1), 2.88 (위 t, J= 6.5 Hz, 2H, H-4), 3.12 (dd, J= 16.5 Hz, 5.0 Hz, 1H, H-1), 3.97 (br, 1H, H-2), 4.58 (br, 1H, NH), 7.07 (d, J= 8.0 Hz, 1H, H-8), 7.54

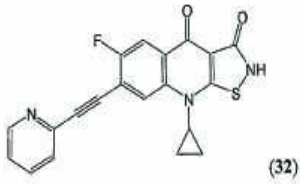
(m, J= 8.0 Hz, 1H, H-7), 7.56 (s, 1H, H-5). ¹³C NMR(CDCl₃): δ 24.8 (OC(CH₃)₂C(CH₃)₂O), 26.9 (br, CH₃, C-4), 28.4 (C(CH₃)₃), 29.1 (br, CH₂, C-3), 36.3 (br, CH₂, C-1), 46.1 (br, CH, C-2), 79.3 (br, C(CH₃)₃), 83.7 (OC(CH₃)₂C(CH₃)₂O), 126.3 (br, C-B, C-6), 129.0 (CH, C-8), 132.1 (CH, C-7), 134.9 (C-4a), 135.4 (CH, C-5), 137.8 (C-8a), 155.3 (NHCO₂). LCMS m/z C₂₁H₃₂BN₄O에 대한 계산치 ([M]⁺) 373; 실측치 359 ([M-C₄H₇+ CH₃CN]⁺, 21 %), 318 ([M-C₄H₇]⁺, 37 %), 315 ([M-C₅H₇O₂+ CH₃CN]⁺, 100 %), 274 ([M-C₅H₇O₂]⁺, 82 %), 257 ([M-C₅H₁₀NO₂]⁺, 72%)

단계 C. (rac)-7-(6-아미노-5,6,7,8-테트라히드로나프탈렌-2-일)-9-시클로프로필-6-플루오로-9H-이소티아졸로 [5,4-b]퀴놀린-3,4-디온 (31)의 제조

(a) 7-브로모-9-시클로프로필-6-플루오로-9H-이소티아졸로 [5,4-b]퀴놀린-3-4-디온 (8) (31.8 mg, 0.090 mmol), 30 (68.0 mg, 0.182 mmol), 테트라키스(트리페닐포스필)팔라듐(O) (7.2 mg, 0.006 mmol), 디메틸포름아미드 (1.5 ml), 및 1 M의 중탄산 나트륨 수용액 (360 μl, 0.360 mmol)을 함유하는 혼합물에 아르곤 가스를 뿌리고 마이크로파로 조사한다 (120 °C에서 5분 동안 조사). 그 결과의 녹색의 젤라틴성 혼합물을 여과하고, 감압하에 (~ 6 mmHg, 40 °C) 건조 상태로 증발시킨다. 회수한 잔류물 (오렌지색 고체)을 디에틸 에테르 (10 ml)로 세척하여 노란색 고체를 얻는다. 이 물질을 클로로포름 (2.0 ml)중에 25 % 메탄올을 함유하는 혼합물에 녹이고, 디에틸 에테르 (10 ml)를 첨가함으로써 침전을 형성시킨 후, 여과에 의해 수집한다. 이 과정을 한번 더 반복한다. 생성물을 다시 물로 세척하고 (2×10 ml), 진공건조하여 (rac)-tert-부틸[6-(9-시클로프로필-6-플루오로-3,4-디옥소-2,3,4,9-테트라히드로-이소티아졸로 [5,4-b]퀴놀린-7-일)-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-2-일]카바메이트를 노란색 고체로서 얻는다 (HPLC에 의하면 93 % 순도; 잔류 물질은 9-시클로프로필-6-플루오로-9H-이소티아졸로 [5,4-b]퀴놀린-3,4-디온이다). ¹H NMR (CDCl₃/CD₃OD (12:1 v/v), 50 °C): δ 1.10 (m, 2H, c-Pr CH₂), 1.21 (m, 2H, c-Pr CH₂), 1.48 (s, 9H, C(CH₃)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, c-Pr CH), 3.12 (m, 1H, H-1), 3.94 (m, 1H, H-2), 7.11 (m, 1H, 방향족), 7.20 (m, 2H, 방향족), 7.71 (m, 1H, 방향족), 7.92 (m, 1H, 방향족). ¹⁹F{¹H} NMR (CDCl₃/CD₃OD (12:1 v/v), 50 °C): δ -123.8 (s). 실온에서 수집한 NMR 스펙트럼은 해상되지 않는 광역의 신호를 포함하였다. LCMS m/z C₂₈H₂₈FN₃O₄S에 대한 계산치 ([M]⁺) 521; 실측치 522 ([M+H]⁺).

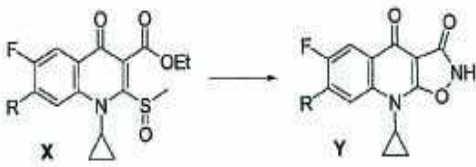
(b) 공기 중에서, 아세트산 중의 염화 수소 (1 M, 1.8 ml)를 실온에서 (rac)-tert-부틸[6-(9-시클로프로필-6-플루오로-3,4-디옥소-2,3,4,9-테트라히드로-이소티아졸로 [5,4-b]퀴놀린-7-일)-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-2-일]카바메이트 (11.4 mg, 0.022 mmol)를 함유하는 염화 메틸렌 용액 (0.6 ml)에 첨가한다. 염화 수소 용액을 첨가하면 수분 이내에 노란색 침전이 나타나기 시작한다. 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반한 후, 추가의 염화 메틸렌 (2 ml)을 첨가한다. 침전을 여과에 의해 수집하고, 염화 메틸렌으로 세척한 다음 (4×5 ml), 진공 건조하여 순수한 31 (HPLC 분석에 의하면 97 % 순도)을 노란색 분말로서 얻는다. mp >257-258 °C. ¹H NMR(DMSO-d₆, 60 °C): δ 1.21 (m, 2H, c-Pr CH₂), 1.29 (m, 2H, c-Pr CH₂), 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-Pr CH), 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). 실온에서 수집한 NMR 스펙트럼은 해상되지 않는 광역의 신호를 포함하였다. LCMS m/z C₂₃H₂₀FN₃O₂S에 대한 계산치 ([M]⁺) 421; 실측치 422 ([M+H]⁺). HRMS m/z C₂₃H₂₀FN₃NaO₂S에 대한 계산치 ([M+Na]⁺) 444.1158; 실측치 444.1152.

실시에 6. 9-시클로프로필-6-플루오로-7-(2-(피리딘-2-일)에티닐)이소티아졸로 [5,4-b]퀴놀린-3,4(2H,9H)-디온 (화합물 60)의 제조



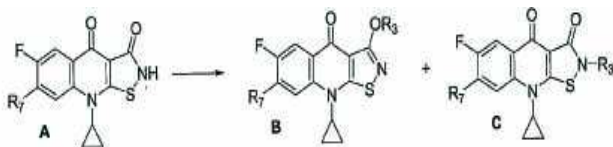
DMF (1 ml)중의 7-브로모-9-시클로프로필-6-플루오로-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온 (23 mg, 0.065 mmol)의 교반된 용액에 Pd(PPh₃)₄ (4.5 mg)를 첨가한 후, 2-에틸피리딘 (2 당량, 0.13 mmol) 및 디이소프로필 아민 (0.15 ml)을 아르곤 하에서 및 실온에서 첨가한다. 반응 튜브를 밀봉한 후 LC/MS에 의해 모니터되는 바 반응이 완료될 때까지 마이크로파 (100 W, 90 °C)로 교반한다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과물을 진공 농축한다. 그 잔류물을 DMF:CHCl₃:MeOH (1:8:1) 혼합물에 녹이고, 디에틸 에테르 (1 내지 2 ml)를 첨가함으로써 침전을 형성시킨다. 이 과정을 3 내지 5회 반복한다. 그 결과의 고체, 9-시클로프로필-6-플루오로-7-(2-(피리딘-2-일)에틸)이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4(2H,9H)-디온을 물로 세척하여 염을 제거한다. 생성물을 건조시켜 분석한다. 정확하게 순수한 생성물을 얻기 위해 HPLC가 필요할 수도 있다.

실시예 7. 9-시클로프로필-7-치환-6-플루오로-9H-이소옥사졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온의 제조



메탄올 (5 ml)중의 1-시클로프로필-7-치환-6-플루오로-2-메탄술폰피닐-4-옥소-1,4-디히드로-퀴놀린-3-카복실산 에틸 에스테르 (X) (10 mg, 0.023 mmol), 히드록시우레아 (3 mg, 0.039 mmol) 및 1,8-디아자비시클로[5,4,0]운데크-7-엔(DBU) (6 μl, 0.04 mmol)의 용액을 실온에서 밤새 교반한다. 그 혼합물을 진공중에서 건조 상태로 증발시킨다. 그 결과의 잔류물을 2% 아세트산으로 세척한다. 잔류하는 고체인 (9-시클로프로필-7-치환-6-플루오로-9H-이소옥사졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온 (Y)를 수집하여 진공건조한다.

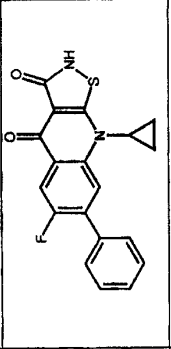
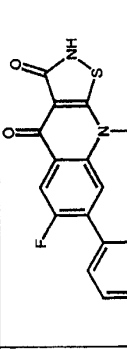
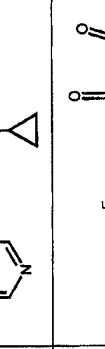
실시예 8. 이소티아졸로퀴놀론의 N- 및 O-알킬화 과정



탄산 세슘 (0.25 mmol) 및 알킬 할라이드 (0.10 - 0.50 mmol)를 디메틸포름아미드 (20 ml)중의 이소티아졸로퀴놀론 (A) (0.10 mmol)의 용액에 실온에서 차례로 첨가한다. 그 결과의 혼합물을 18시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 물 (100 ml)로 급랭(急冷)하고, 생성물을 에틸 아세테이트로 추출한다 (3×150 ml). 유기 추출물을 조합하여 식염수 (100 ml)로 세척하고, 황산 마그네슘 상에서 건조시킨 후, 감압하에서 증발시켜서 원하는 O- (B, major) 및 N-알킬화된 (C, minor) 이소티아졸로퀴놀론의 혼합물을 얻는다. 혼합물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 개별적인 O- 및 N-알킬화된 생성물로 분리한다.

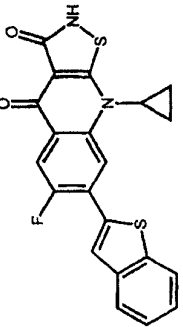
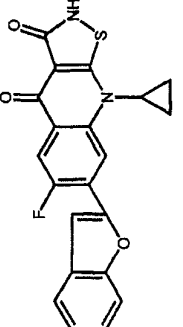
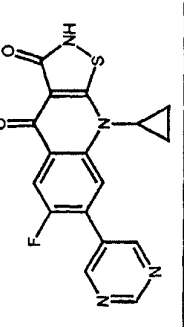
실시예 9. 식 I 및 식 II의 추가의 화합물들

하기 표 I에 나타난 화합물들을 실시예 1 내지 8에 개시된 방법에 의해 제조한다. 당업자들은 과정 및 출발 물질이 본원에 개시된 화합물들을 얻기 위해 달라질 수 있음을 인지해야 할 것이다.

32	구조	명칭	MS	H-NMR	F-NMR
32		<p>9-(시클로프로필-6-플루오로-7-페닐-9H-이스티아놀로[5,4-b]인돌린-3,4-디온</p>	<p>LCMS (APCI): m/z calcd for C₁₈H₁₃FN₂O₂S ([M]⁺) 353; found 354 ([M + H]⁺)</p>	<p>¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.11 (d, 1H, J_{H-F} = 6.2Hz), 8.00 (d, 1H, J = 11.0Hz), 7.70 (m, 1H), 7.55 (m, 4H), 3.61 (m, 1H), 1.29 (m, 4H, 시클로프로필)</p>	<p>¹⁹F NMR (DMSO-d₆) δ -124.50(s, 1F)</p>
33		<p>9-(시클로프로필-6-플루오로-7-피리딘-3-일-9H-이스티아놀로[5,4-b]인돌린-3,4-디온</p>	<p>LCMS (APCI): m/z calcd for C₁₈H₁₃FN₂O₂S ([M]⁺) 353; found 354 ([M + H]⁺)</p>	<p>¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.92 (s, 1H), 8.73 (dd, 1H, J₁ = 5.0Hz, J₂ = 1.7Hz), 8.20 (d, 1H, J_{H-F} = 6.5Hz), 8.16 (m, 2H), 7.63 (dd, 1H, J₁ = 5.0Hz, J₂ = 8.0 Hz), 3.64 (m, 1H), 1.33 (m, 4H, 시클로프로필)</p>	<p>¹⁹F NMR (DMSO-d₆) δ -126.00(s, 1F)</p>
34		<p>3-(9-(시클로프로필-6-플루오로-3,4-디알콕소-2,3,4,9-테트라히드로-이스티아놀로[5,4-b]인돌린-7-일)벤조산</p>	<p>LCMS (APCI): m/z calcd for C₂₉H₁₉FN₂O₅S ([M]⁺) 396; found 397 ([M + H]⁺)</p>	<p>¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.23 (d, 1H, J = 1.9Hz), 8.15 (d, 1H, J_{H-F} = 7.0Hz), 8.07 (m, 1H), 8.03 (d, 1H, J_{H-F} = 10.3Hz), 7.95 (d, 1H, J = 7.5Hz), 7.72 (t, 1H, J = 7.5Hz), 3.63 (m, 1H, 시클로프로필), 1.29 (m, 4H, 시클로프로필)</p>	<p>¹⁹F NMR (DMSO-d₆) δ -124.13(s, 1F), -74.32 (TFA)</p>

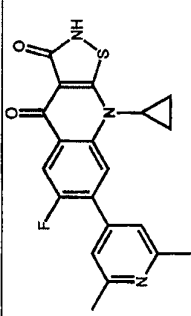
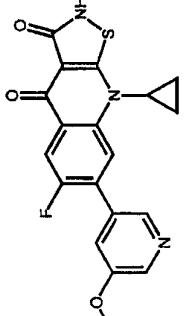
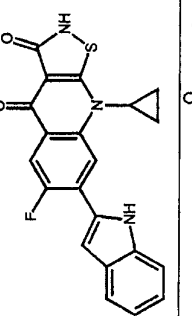
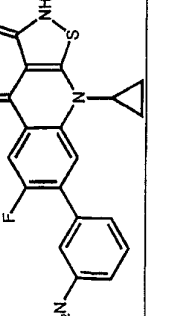
구조	명칭	MS	¹ H-NMR	¹⁹ F-NMR
35	9-시클로프로필-7-(3-에톡시-페닐)-6-플루오로-9H-이소티아졸로[5,4- <i>b</i>]퀴놀린-3,4-디온	LCMS (APCI): m/z calcd for C ₂₁ H ₁₇ FN ₂ O ₃ S ([M] ⁺) 396; found 397 (M + H ⁺)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.03 (d, 1H, <i>J</i> _{H,F} = 6.9Hz), 7.96 (d, 1H, <i>J</i> _{H,F} = 10.6Hz), 7.45 (t, 1H, <i>J</i> = 7.5 Hz), 7.22 (m, 2H), 7.05 (dd, 1H, <i>J</i> ₁ = 8.8Hz, <i>J</i> ₂ = 2.5Hz), 4.05 (g, 2H, <i>J</i> = 7.5Hz), 3.41 (m, 1H, 시클로프로필), 1.30 (t, 3H, <i>J</i> = 7.5Hz), 1.18 (m, 4H, 시클로프로필)	¹⁹ F NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ -125.0 (s, 1F)
36	9-시클로프로필-6-플루오로-7-티오젠-3-일-9H-이소티아졸로[5,4- <i>b</i>]퀴놀린-3,4-디온		¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.27 (d, 1H, <i>J</i> _{H,F} = 6.0Hz), 8.11 (m, 1H), 7.97 (d, 1H, <i>J</i> _{H,F} = 11.9Hz), 7.79 (m, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.05 (dd, 1H, <i>J</i> ₁ = 8.8Hz, <i>J</i> ₂ = 2.5Hz), 4.05 (g, 2H, <i>J</i> = 7.5Hz), 3.41 (m, 1H, 시클로프로필), 3.63 (m, 1H), 1.33 (m, 4H, 시클로프로필)	¹⁹ F NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ -121.34 (s, 1F), -75.18 (TFA)
37	9-시클로프로필-5-플루오로-7-(4-메톡시-피리딘-3-일)-9H-이소티아졸로[5,4- <i>b</i>]퀴놀린-3,4-디온	LCMS (APCI): m/z calcd for C ₂₀ H ₁₄ FN ₂ O ₃ S ([M] ⁺) 383; found 384 (M + H ⁺)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.87 (s, 1H), 8.67 (d, 1H, <i>J</i> = 7.6Hz), 8.20 (d, 1H, <i>J</i> _{H,F} = 6.5Hz), 8.00 (d, 1H, <i>J</i> = 11.0Hz), 7.09 (d, 1H, <i>J</i> = 7.6Hz), 3.45 (m, 1H), 1.18 (m, 4H, 시클로프로필)	¹⁹ F NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ -124.5 (s, 1F)

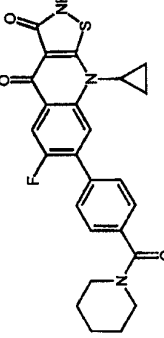
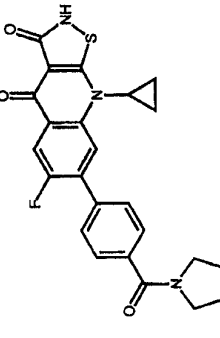
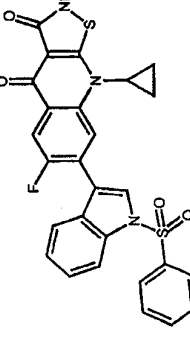
구 조	명 칭	MS	¹ H-NMR	¹⁹ F-NMR
38	9-시클로프로필-6-플루오로-7-(3-트리플루오로메틸-1H-피롤-2-일)-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온	LCMS (APCI): m/z calcd for C ₂₀ H ₁₂ F ₄ N ₂ O ₂ S ([M] ⁺) 436; found 437 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 8.16 (d, 1H, J _{HF} = 6.5Hz), 8.02 (d, 1H, J _{HF} = 10.7Hz), 7.73 (m, 3H), 7.55 (m, 1H), 3.65 (m, 1H, 시클로프로필), 1.32 (m, 4H, 시클로프로필)	¹⁹ F NMR (DMSO-d ₆) δ -57.18 (s, 3F), -74.89 (s, TFA), -124.11 (s, 1F)
39	9-시클로프로필-6-플루오로-7-(3-피롤리딘-1-일-1H-피롤-2-일)-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온	LCMS (APCI): m/z calcd for C ₂₃ H ₂₀ FN ₃ O ₂ S ([M] ⁺) 422; no data	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 8.10 (d, 1H, J _{HF} = 6.6Hz), 7.97 (d, 1H, J _{HF} = 12.3Hz), 7.32 (s, 1H, J = 6.6 Hz), 6.87 (d, 1H, 6.6Hz), 6.76 (s, 1H), 6.65 (dd, 1H, J = 6.6Hz, J = 1.9Hz), 3.63 (m, 1H, 시클로프로필), 3.28 (m, 4H, 시클로프로필), 1.97 (m, 4H, 시클로프로필)	¹⁹ F NMR (DMSO-d ₆) δ -123.1 (s, 1F)
40	9-시클로프로필-6-플루오로-7-피리딘-3-일-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온	LCMS (APCI): m/z calcd for C ₁₇ H ₁₁ FN ₃ O ₂ S ([M] ⁺) 342; found 343 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 8.30 (m, 1H), 8.18 (d, 1H, J _{HF} = 6.2Hz), 7.94 (d, 1H, J _{HF} = 11.5Hz), 7.92 (m, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.15 (m, 1H), 4.05 (q, 2H, J = 7.5Hz), 3.45 (m, 1H, 시클로프로필), 1.26 (m, 4H, 시클로프로필)	¹⁹ F NMR (DMSO-d ₆) δ -120.8 (s, 1F)
41	9-시클로프로필-6-플루오로-7-피리딘-4-일-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온	LCMS (APCI): m/z calcd for C ₁₈ H ₁₂ FN ₃ O ₂ S ([M] ⁺) 353; found 354 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 8.75 (d, 2H, J = 5.9Hz), 8.12 (d, 1H, J _{HF} = 6.2Hz), 8.00 (d, 1H, J _{HF} = 10.8Hz), 7.71 (d, 2H, J = 5.9 Hz), 3.45 (m, 1H, 시클로프로필), 1.18 (m, 4H, 시클로프로필)	¹⁹ F NMR (DMSO-d ₆) δ -125.8 (s, 1F)

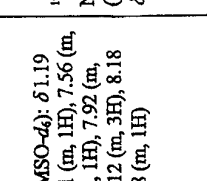
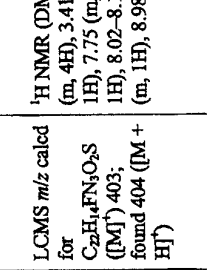
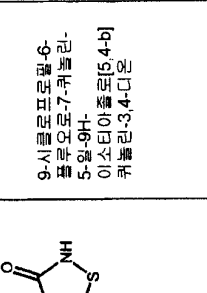
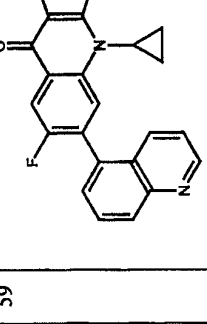
구 조	영 칭	MS	H-NMR	F-NMR
42	 <p>7-벤조[티아졸-2-일]-5-플루오로-6-(시클로프로필-아미노)-1,4-퀴놀린-3,4-디온</p>		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 8.35 (d, 1H, J _{H,F} = 7.0Hz), 8.05 (m, 4H), 7.46 (m, 2H), 3.53 (m, 1H, 시클로프로필), 1.30(m, 4H, 시클로프로필)	¹⁹ F NMR (DMSO-d ₆) δ -122.0 (s, 1F)
43	 <p>7-벤조[티아졸-2-일]-9-플루오로-6-(시클로프로필-아미노)-1,4-퀴놀린-3,4-디온</p>	LCMS (APCI): <i>m/z</i> calcd for C ₂₁ H ₁₇ FN ₂ O ₃ S (M ⁺) 392; found 393 (M ⁺ + H ⁺)	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 8.55 (d, 1H, J _{H,F} = 6.3Hz), 8.02 (d, 1H, J _{H,F} = 12.6Hz), 7.76 (dd, 1H, J = 8.4 Hz), 7.22 (m, 2H), 7.57 (d, 1H, J = 4.2Hz), 7.43 (m, 1H), 7.33 (m, 1H, J = 7.7Hz), 3.54 (m, 1H, 시클로프로필), 1.28 (m, 4H, 시클로프로필)	¹⁹ F NMR (DMSO-d ₆) δ -121.1 (s, 1F)
44	 <p>9-시클로프로필-6-피리딘-2-일-5-플루오로-1,4-퀴놀린-3,4-디온</p>	LCMS (APCI): <i>m/z</i> calcd for C ₁₇ H ₁₁ FN ₃ O ₂ S (M ⁺) 354; found 355 (M ⁺ + H ⁺)	¹ H NMR (DMSO-d 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, 시클로프로필), 1.24 (m, 4H, 시클로프로필)	¹⁹ F NMR (DMSO-d ₆) δ -126.6 (s, 1F)

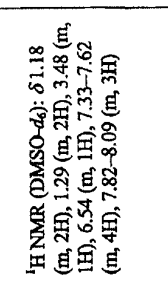
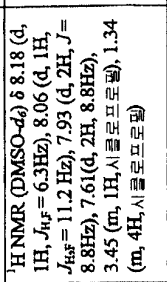
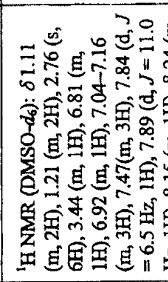
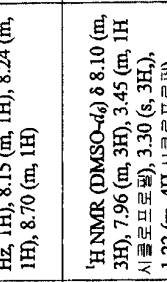
번호	구조	명칭	MS	H-NMR	F-NMR
45		9-시클로프로필-6-플루오로-7-퀴놀린-8-일-9H-이소티아졸-5,4-b)퀴놀린-3,4-디온	LCMS (APCI): m/z calcd for C ₂₂ H ₁₄ FN ₃ O ₂ S [M] ⁺ 403; found 404 (M + H ⁺)	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 8.83 (dd, 1H, J = 4.1Hz, J = 1.7Hz), 8.43 (dd, 1H, J = 1.7Hz, J = 8.3Hz), 8.08 (dd, 1H, J = 7.9Hz, J = 1.7Hz), 8.01 (d, 1H, J _{HF} = 6.1Hz), 7.91 (d, 1H, J _{HF} = 10.1Hz), 7.86 (m, 1H), 7.71 (t, 1H, J = 7.9Hz), 7.54 (dd, 1H, J ₁ = 8.3Hz, J ₂ = 4.1Hz), 3.35 (m, 1H, 시클로프로필), 1.13 (m, 4H, 시클로프로필)	¹⁹ F NMR (DMSO-d ₆) δ -120.4 (s, 1F)
46		9-시클로프로필-6-플루오로-7-(2-플루오로페닐)-6-플루오로-9H-이소티아졸-5,4-b)퀴놀린-3,4-디온	LCMS (APCI): m/z calcd for C ₁₈ H ₁₁ F ₂ N ₃ O ₂ S [M] ⁺ 371; found 372 (M + H ⁺)	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 8.39 (d, 1H, J = 5.0Hz), 8.23 (m, 1H), 8.09 (d, 1H, J _{HF} = 6.5Hz), 8.00 (d, 1H, J _{HF} = 10.1Hz), 7.58 (m, 1H), 3.42 (m, 1H, 시클로프로필), 1.21 (m, 4H, 시클로프로필)	¹⁹ F NMR (DMSO-d ₆) δ -123.6 (d, 1F, J = 19.74Hz), -70.24 (d, 1F, J = 19.74)
47		9-시클로프로필-7-(4-(디메틸아미노)페닐)-6-플루오로-9H-이소티아졸-5,4-b)퀴놀린-3,4-디온	LCMS (APCI): m/z calcd for C ₂₁ H ₁₈ FN ₃ O ₂ S [M] ⁺ 395; found 396 (M + H ⁺)	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 8.15 (d, 1H, J _{HF} = 6.3Hz), 8.08 (d, 1H, J _{HF} = 11.2Hz), 7.72 (d, 2H, J = 8.4Hz), 7.04 (d, 2H, 8.4Hz), 3.62 (m, 1H, 시클로프로필), 3.16 (s, 6H, 1.40 (m, 4H, 시클로프로필)	¹⁹ F NMR (DMSO-d ₆) δ -125.0 (s, 1F)

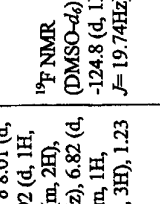
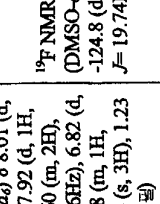
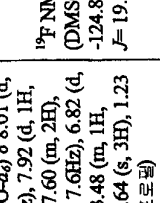
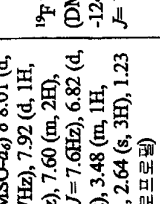
번호	구조	명칭	MS	H-NMR	F-NMR
48		9-시클로프로필-7-(3,5-디메틸-1,3,4-옥사디아졸-5-일)-6-플루오로-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온	LCMS (APCI): m/z calcd for C ₁₉ H ₁₄ FN ₃ O ₂ S ([M] ⁺) 371; found 372 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 8.00 (d, 1H, J _{H,F} = 10.8Hz), 7.94 (d, 1H, J _{H,F} = 6.0Hz), 3.40 (m, 1H, 시클로프로필), 2.44 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.24 (m, 4H, 시클로프로필)	¹⁹ F NMR (DMSO-d ₆) δ -122.4 (s, 1F)
49		9-시클로프로필-9-플루오로-7-(6-메톡시-피리딘-3-일)-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온	LCMS (APCI): m/z calcd for C ₁₉ H ₁₄ FN ₃ O ₂ S ([M] ⁺) 383; found 384 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 8.52 (s, 1H), 8.03 (m, 3H), 7.02 (d, 1H, J = 7.4Hz), 3.92 (s, 3H), 3.46 (m, 1H, 시클로프로필), 1.25 (m, 4H, 시클로프로필)	¹⁹ F NMR (DMSO-d ₆) δ -123.7 (s, 1F)
50		9-시클로프로필-7-(2,4-디메톡시-피리딘-5-일)-6-플루오로-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온	LCMS (APCI): m/z calcd for C ₁₉ H ₁₅ FN ₃ O ₄ S ([M] ⁺) 383; found 384 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 8.50 (s, 1H), 8.06 (d, 1H, J _{H,F} = 5.8Hz), 7.95 (d, 1H, J _{H,F} = 10.2Hz), 4.00 (s, 1H), 3.97 (s, 1H), 3.41 (m, 1H, 시클로프로필), 1.21 (m, 4H, 시클로프로필)	¹⁹ F NMR (DMSO-d ₆) δ -122.4 (s, 1F)
51		7-(2-아미노-페닐)-9-시클로프로필-6-플루오로-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온	LCMS (APCI): m/z calcd for C ₁₉ H ₁₄ FN ₃ O ₂ S ([M] ⁺) 367; found 368 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 7.97 (d, 1H, J _{H,F} = 6.2Hz), 7.95 (d, 1H, J _{H,F} = 10.2Hz), 7.14 (m, 2H), 6.79 (d, 1H, J = 8.3Hz), 6.64 (t, 1H, J = 8.3Hz), 4.98 (s(br), 2H), 3.40 (m, 1H, 시클로프로필), 1.21 (m, 4H, 시클로프로필)	¹⁹ F NMR (DMSO-d ₆) δ -122.49 (s, 1F)

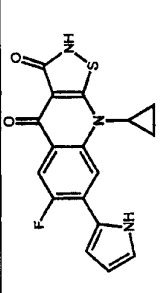
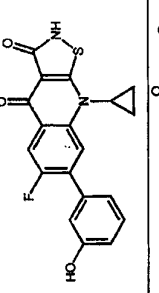
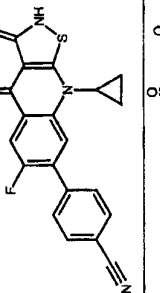
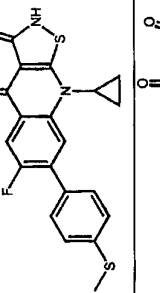
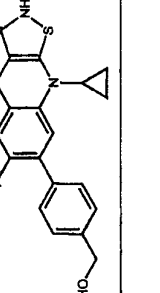
번호	구조	명칭	MS	¹ H-NMR	¹⁹ F-NMR
52		9-시클로프로판-7-(2,6-디메틸-피리딘-4-일)-6-플루오로-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온	LCMS m/z calcd for C ₂₀ H ₁₆ FN ₃ O ₂ S ([M] ⁺) 381, found 382 (M + H ⁺)	¹ H NMR (DMSO-d ₆): δ 1.18 (m, 2H, c-Pr CH ₂), 1.31 (m, 2H, c-Pr CH ₂), 2.52 (s, 6H, CH ₃), 3.48 (m, 1H, c-Pr CH), 7.33 (s, 2H, Ar), 8.00 (d, J _{H,F} =10.88 Hz, 1H, quin.), 8.10 (d, J _{H,F} =5.5 Hz, 1H, quin.).	¹⁹ F { ¹ H} NMR (DMSO-d ₆): δ -124.5 (s)
53		9-시클로프로판-6-플루오로-7-(5-메틸-피리딘-3-일)-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온	LCMS m/z calcd for C ₁₉ H ₁₄ FN ₃ O ₂ S ([M] ⁺) 383, found 384 (M + H ⁺)	¹ H NMR (DMSO-d 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, J _{H,F} =10.67 Hz, 1H, quin.), 8.11 (s, 1H, Ar), 8.42 (d, J _{H,F} =2.25 Hz, 1H, quin.), 8.48 (s, 1H, Ar).	¹⁹ F { ¹ H} NMR (DMSO-d ₆): δ -124.8 (s)
54		9-시클로프로판-6-플루오로-7-(1H-인돌-2-일)-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온	LCMS m/z calcd for C ₂₁ H ₁₄ FN ₃ O ₂ S ([M] ⁺) 391, found 392 (M + H ⁺)	¹ H NMR (DMSO-d 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, J = 12.0 Hz, 1H), 8.44 (m, 1H)	¹⁹ F { ¹ H} NMR (DMSO-d ₆): δ -121.8 (s)
55		7-(3-아미노-페닐)-9-시클로프로판-6-플루오로-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온	LCMS m/z calcd for C ₁₉ H ₁₄ FN ₃ O ₂ S ([M] ⁺) 367, found 368 (M + H ⁺)	¹ H NMR (DMSO-d 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-d ₆): δ -124.8 (s)

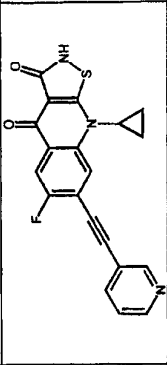
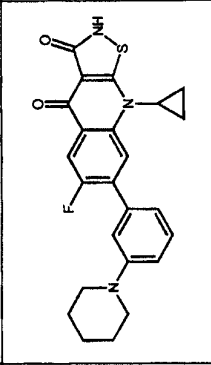
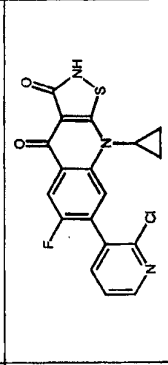
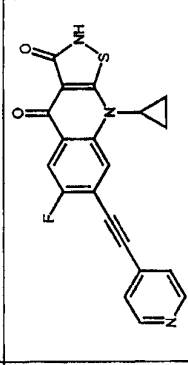
번호	구조	명칭	MS	H-NMR	F-NMR
56		<p>9-시클로프로필-6-플루오로-7-(4-(피페리딘-1-카보닐)-페닐)-카보닐-5,4-비카볼린-3,4-디온</p>	<p>LCMS <i>m/z</i> calcd for $C_{23}H_{22}FN_3O_3S$ ($[M]^+$) 463; found 464 ($[M + H]^+$)</p>	<p>1H NMR (DMSO-<i>d</i>₆): δ 1.19 (m, 2H), 1.31 (m, 2H), 1.43-1.67 (m, 6H), 3.48 (m, 1H), 3.59 (m, 4H), 7.54 (m, 2H), 7.75 (m, 2H), 7.99 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H)</p>	<p>^{19}F {1H} NMR (DMSO-<i>d</i>₆): δ -125.6 (s)</p>
57		<p>9-시클로프로필-6-플루오로-7-(4-(피롤리딘-1-카보닐)-페닐)-9H-아스타티아졸로[5,4-<i>b</i>]카볼린-3,4-디온</p>	<p>LCMS <i>m/z</i> calcd for $C_{24}H_{24}FN_4O_3S$ ($[M]^+$) 449; found 450 ($[M + H]^+$)</p>	<p>1H NMR (DMSO-<i>d</i>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)</p>	<p>^{19}F {1H} NMR (DMSO-<i>d</i>₆): δ -125.6 (s)</p>
58		<p>7-(1-벤젠술포닐-1H-인돌-3-일)-9-시클로프로필-6-플루오로-9H-아스타티아졸로[5,4-<i>b</i>]카볼린-3,4-디온</p>	<p>LCMS <i>m/z</i> calcd for $C_{27}H_{18}FN_4O_3S_2$ ($[M]^+$) 531; found 532 ($[M + H]^+$, 18%), 391 (100%)</p>	<p>1H NMR (DMSO-<i>d</i>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)</p>	<p>^{19}F {1H} NMR (DMSO-<i>d</i>₆): δ -122.3 (s)</p>

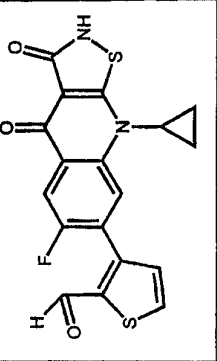
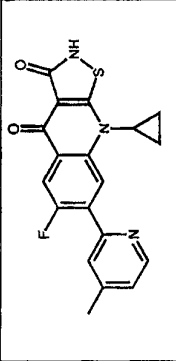
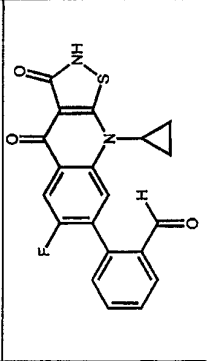
	구조	명칭	MS	H-NMR	F-NMR
59		<p>9-시클로프로필-6-플루오로-7-퀴놀린-5-일-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온</p>	<p>LCMS <i>m/z</i> calcd for $C_{22}H_{14}FN_3O_2S$ (M⁺) 403; found 404 (M + H⁺)</p>	<p>¹H NMR (DMSO-<i>d</i>₆): δ 1.19 (m, 4H), 3.41 (m, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.92 (m, 1H), 8.02-8.12 (m, 3H), 8.18 (m, 1H), 8.98 (m, 1H)</p>	<p>¹⁹F {¹H} NMR (DMSO-<i>d</i>₆): δ -122.3 (s)</p>
60		<p>9-시클로프로필-6-플루오로-7-(1-(4-메틸-4-술포닐-1H-인돌-3-일)메틸)-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온</p>	<p>LCMS <i>m/z</i> calcd for $C_{28}H_{20}FN_3O_4S_2$ (M⁺) 545; found 546 (M + H⁺), 209%); 391 (100%)</p>	<p>¹H 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)</p>	<p>¹⁹F {¹H} NMR (DMSO-<i>d</i>₆): δ -122.2 (s)</p>
61		<p>9-시클로프로필-6-플루오로-7-(4-메톡시-페닐)메틸)-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온</p>	<p>LCMS <i>m/z</i> calcd for $C_{27}H_{17}FN_3O_3S$ (M⁺) 444; found 445 (M + H⁺)</p>	<p>¹H 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)</p>	<p>¹⁹F {¹H} NMR (DMSO-<i>d</i>₆): δ -125.6 (s)</p>
62		<p>3-(9-시클로프로필-6-플루오로-3,4-디옥소-2,3,4,9-테트라히드로-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-7-일)벤조니트릴</p>	<p>LCMS <i>m/z</i> calcd for $C_{26}H_{12}FN_3O_2S$ (M⁺) 377; found 378 (M + H⁺)</p>	<p>¹H 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)</p>	<p>¹⁹F {¹H} NMR (DMSO-<i>d</i>₆): δ -125.9 (s)</p>

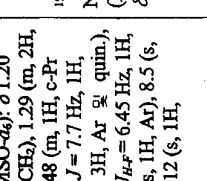
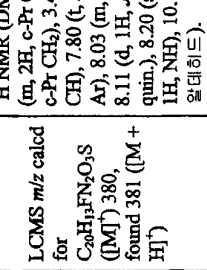
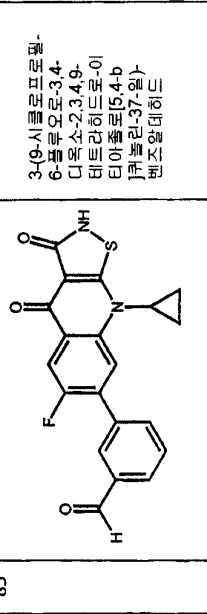
	구조	명칭	MS	H-NMR	F-NMR
63		<p>9-시클로프로판-6-플루오로-7-(1H-인돌-5-일)-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온</p>	<p>LCMS <i>m/z</i> calcd for $C_{21}H_{14}FN_3O_2S$ ($[M]^+$) 391, found 392 ($[M+H]^+$)</p>	<p>1H NMR (DMSO-<i>d</i>₆): δ 1.18 (m, 2H), 1.29 (m, 2H), 3.48 (m, 1H), 6.54 (m, 1H), 7.33-7.62 (m, 4H), 7.82-8.09 (m, 3H)</p>	<p>^{19}F (1H) NMR (DMSO-<i>d</i>₆): δ -125.3 (s)</p>
64		<p>9-시클로프로판-6-플루오로-7-(4-디플루오로메틸-페닐)-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온</p>	<p>LCMS (APCI): <i>m/z</i> calcd for $C_{20}H_{12}F_2N_3O_2S$ ($[M]^+$) 436, found 437 ($[M+H]^+$)</p>	<p>1H NMR (DMSO-<i>d</i>₆): δ 8.18 (d, 1H, $J_{HF} = 6.3$ Hz), 8.06 (d, 1H, $J_{HF} = 11.2$ Hz), 7.93 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 7.61 (d, 2H, 8.8 Hz), 3.45 (m, 1H, 시클로프로판), 1.34 (m, 4H, 시클로프로판)</p>	<p>^{19}F NMR (DMSO-<i>d</i>₆) δ -126.96 (s, 1F), -58.05 (s, 3F)</p>
65		<p>5-디메틸아미노-나프탈렌-1-술폰산 [3-(9-시클로프로판-6-플루오로-3,4-디플루오로-2,3,4,9-테트라하드로이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-7-일)-페닐]-아미드</p>	<p>LCMS <i>m/z</i> calcd for $C_{31}H_{22}FN_3O_4S_2$ ($[M]^+$) 600, found 367 ($[M-SO_2Ar]^+$, 100%), $[M+H]^+$ was not observed</p>	<p>1H 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, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 8.15 (m, 1H), 8.24 (m, 1H), 8.70 (m, 1H)</p>	<p>^{19}F (1H) NMR (DMSO-<i>d</i>₆): δ -124.7 (s)</p>
66		<p>9-시클로프로판-6-플루오로-7-(4-메탄술폰닐-페닐)-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온</p>	<p>LCMS (APCI): <i>m/z</i> calcd for $C_{20}H_{14}FN_3O_4S_2$ ($[M]^+$) 430, found 431 ($[M+H]^+$)</p>	<p>1H NMR (DMSO-<i>d</i>₆): δ 8.10 (m, 3H), 7.96 (m, 3H), 3.45 (m, 1H, 시클로프로판), 3.30 (s, 3H), 1.22 (m, 4H, 시클로프로판)</p>	<p>^{19}F NMR (DMSO-<i>d</i>₆) δ -125.24 (s, 1F)</p>

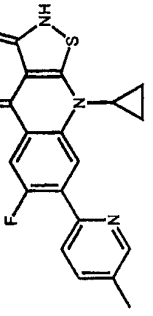
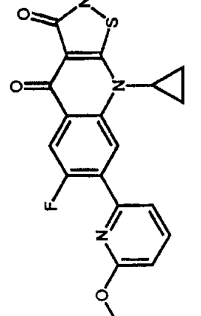
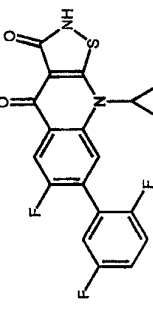
구분	구조	명칭	MS	H-NMR	F-NMR
67		<p>N-(3-(9-시클로프로필-6-플루오로-3,4-디옥소-2,3,4,9-테트라히드로-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-7-일)페닐)메탄술폰아미드</p>	<p>LCMS (APCI): m/z calcd for C₂₀H₁₇FN₂O₂S₂ ([M]⁺) 445; found 446 ([M + H]⁺)</p>	<p>¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.01 (d, 1H, J_{HF} = 6.7Hz), 7.92 (d, 1H, J_{HF} = 10.6Hz), 7.60 (m, 2H), 6.93 (d, 1H, J = 7.6Hz), 6.82 (d, 1H, J = 7.6Hz), 3.48 (m, 1H, 시클로프로필), 2.64 (s, 3H), 1.23 (m, 4H, 시클로프로필)</p>	<p>¹⁹F NMR (DMSO-d₆) δ -124.8 (d, 1F, J = 19.74Hz)</p>
68		<p>9-시클로프로필-6-플루오로-7-(4-플루오로-페닐)-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온</p>	<p>LCMS (APCI): m/z calcd for C₂₀H₁₂F₂N₂O₂S ([M]⁺) 371; found 372 ([M + H]⁺)</p>	<p>¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.05 (d, 1H, J_{HF} = 7.3Hz), 7.97 (d, 1H, J_{HF} = 10.8Hz), 7.75 (m, 2H), 7.40 (m, 2H), 3.47 (m, 1H, 시클로프로필), 1.23 (m, 4H, 시클로프로필)</p>	<p>¹⁹F NMR (DMSO-d₆) δ -109.9 (d, 1F, J = 19.74Hz), -73.89 (d, 1F, J = 19.74Hz)</p>
69		<p>9-시클로프로필-6-플루오로-7-(2-메틸-피리딘-3-일)-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온</p>	<p>LCMS m/z calcd for C₂₀H₁₄FN₂O₂S ([M]⁺) 367; found 368 ([M + H]⁺)</p>	<p>¹H NMR (DMSO-d₆): 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)</p>	<p>¹⁹F {H} NMR (DMSO-d₆): δ -125.4 (s)</p>
70		<p>9-시클로프로필-6-플루오로-7-(2-모르폴린-4-일)-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온</p>		<p>¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.05 (d, 1H, J_{HF} = 6.7Hz), 8.00 (d, 1H, J_{HF} = 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, 시클로프로필)</p>	<p>¹⁹F NMR (DMSO-d₆) δ -121.3 (s, 1F)</p>

구분	명칭	MS	H-NMR	F-NMR
71	<p>9-시클로프로필-6-플루오로-7-(4-피롤-2-일)-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온</p> 	<p>LCMS <i>m/z</i> calcd for $C_{17}H_{12}FN_3O_2S$ (M⁺) 341; found 342 (M + H⁺)</p>	<p>¹H NMR (DMSO-<i>d</i>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, <i>J</i> = 12.0 Hz, 1H), 8.22 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H)</p>	<p>¹⁹F {¹H} NMR (DMSO-<i>d</i>₆): δ -122.8 (s)</p>
72	<p>9-시클로프로필-6-플루오로-7-(3-히드록시페닐)-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온</p> 	<p>LCMS <i>m/z</i> calcd for $C_{19}H_{13}FN_3O_2S$ (M⁺) 368; found 369 (M + H⁺)</p>	<p>¹H NMR (DMSO-<i>d</i>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)</p>	<p>¹⁹F {¹H} NMR (DMSO-<i>d</i>₆): δ -125.1 (s)</p>
73	<p>4-(9-시클로프로필-6-플루오로-3,4-디옥소-2,3,4,9-테트라히드로-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-7-일)-벤조니트릴</p> 	<p>LCMS <i>m/z</i> calcd for $C_{20}H_{13}FN_3O_2S$ (M⁺) 377; found 378 (M + H⁺)</p>	<p>¹H 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)</p>	<p>¹⁹F {¹H} NMR (DMSO-<i>d</i>₆): δ -125.5 (s)</p>
74	<p>9-시클로프로필-6-플루오로-7-(4-메틸술폰닐)-페닐)-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온</p> 	<p>LCMS <i>m/z</i> calcd for $C_{20}H_{13}FN_3O_2S_2$ (M⁺) 398; found 399 (M + H⁺)</p>	<p>¹H 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)</p>	<p>¹⁹F {¹H} NMR (DMSO-<i>d</i>₆): δ -125.5 (s)</p>
75	<p>9-시클로프로필-6-플루오로-7-(4-히드록시메틸페닐)-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온</p> 	<p>LCMS <i>m/z</i> calcd for $C_{20}H_{13}FN_3O_2S$ (M⁺) 382; found 383 (M + H⁺)</p>	<p>¹H 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)</p>	<p>¹⁹F {¹H} NMR (DMSO-<i>d</i>₆): δ -125.5 (s)</p>

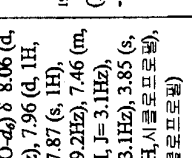
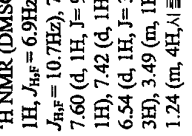
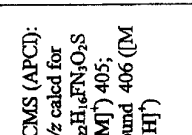
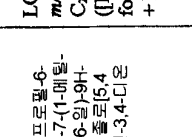
76	구조	명칭	MS	H-NMR	F-NMR
		9-시클로프로필-6-플루오로-7-피딘-3-일메틸-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온	LCMS (APCI): m/z calcd for $C_{20}H_{12}FN_4O_2S$ ([M] ⁺) 377; found 378 (M + H) ⁺	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 8.82 (s, 1H), 8.67 (d, 1H, J=4.6Hz), 8.28 (m, 1H), 8.10 (d, 1H, J _{HF} = 7.3 Hz), 8.01 (d, 1H, J _{HF} = 9.2Hz), 3.62 (m, 1H, 시클로프로필), 1.30 (m, 4H, 시클로프로필)	¹⁹ F NMR (DMSO-d ₆) δ -117.4 (s, F)
77		9-시클로프로필-6-피페리딘-1-일-페닐-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온	LCMS m/z calcd for $C_{24}H_{22}FN_4O_2S$ ([M] ⁺) 435; found 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 (외관상 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-클로로-피리딘-3-일)-9-시클로프로필-6-플루오로-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 8.56 (dd, J ₁ =4.7Hz, J ₂ =2.1Hz), 8.08 (dd, 1H, J = 7.9 Hz, J = 2.1Hz), 8.02 (m, 2H), 7.63 (m, 2H), 3.42 (m, 1H, 시클로프로필), 1.20 (m, 4H, 시클로프로필)	¹⁹ F NMR (DMSO-d ₆) δ -122.5 (s, 1F)
79		9-시클로프로필-6-플루오로-7-피리딘-4-일메틸-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온	LCMS (APCI): m/z calcd for $C_{20}H_{12}FN_4O_2S$ ([M] ⁺) 377; found 378 (M + H) ⁺	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 8.70 (d, 2H, J=4.5Hz), 8.31 (d, 1H, J _{HF} = 5.4Hz), 8.02 (d, 1H, J _{HF} = 10.8 Hz), 7.64 (d, 2H, J=5.4Hz), 3.61 (m, 1H, 시클로프로필), 1.39 (m, 4H, 시클로프로필)	¹⁹ F NMR (DMSO-d ₆) δ -117.2 (s, F)

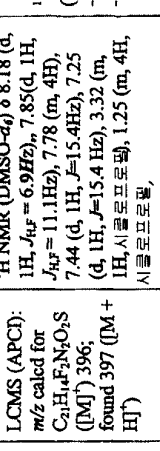
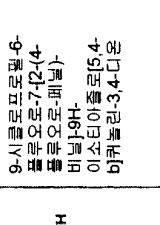
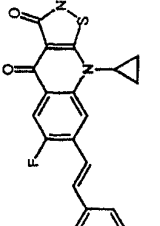
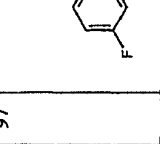
80	구조	명칭	MS	H-NMR	F-NMR
		<p>3-(9-시클로프로필-6-플루오로-2,3,4-테트라히드로-2,3,4,9-테트라하이드로-미스타리아놀로[5,4-b]퀴놀린-7-일)-티오펜-2-카보알데히드</p>	<p>LCMS <i>m/z</i> calcd for $C_{18}H_{11}FN_3O_2S_2$ (M⁺) 386, found 387 (M + H⁺)</p>	<p>¹H NMR (DMSO-<i>d</i>₆): δ 1.19 (m, 2H, c-Pr CH₂), 1.28 (m, 2H, c-Pr CH₂), 3.45 (m, 1H, c-Pr CH), 7.53 (d, <i>J</i> = 6.65 Hz, 1H, 티오펜), 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, 티오펜), 9.86 (s, 1H, 알데히드).</p>	<p>¹⁹F {¹H} NMR (DMSO-<i>d</i>₆): δ -122 (s)</p>
81		<p>9-시클로프로필-6-플루오로-7-(4-메틸피리딘-2-일)-9H-미스타리아놀로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온</p>	<p>LCMS <i>m/z</i> calcd for (M⁺) 367, found 368 (M + H⁺)</p>	<p>¹H NMR (DMSO-<i>d</i>₆): δ 1.17 (m, 2H, c-Pr CH₂), 1.33 (m, 2H, c-Pr CH₂), 3.29 (s, 3H, CH₃), 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.).</p>	<p>¹⁹F {¹H} NMR (DMSO-<i>d</i>₆): δ -116 (s)</p>
82		<p>2-(9-시클로프로필-6-플루오로-3,4-디옥소-2,3,4,9-테트라히드로-미스타리아놀로[5,4-b]퀴놀린-7-일)-카보알데히드</p>	<p>LCMS <i>m/z</i> calcd for $C_{20}H_{13}FN_3O_3S$ (M⁺) 380, found 381 (M + H⁺)</p>	<p>¹H NMR (DMSO-<i>d</i>₆): δ 1.08 (m, 2H, c-Pr CH₂), 1.25 (m, 2H, c-Pr CH₂), 3.43 (m, 1H, c-Pr CH), 7.64 (d, <i>J</i> = 7.20 Hz, 1H, Ar), 7.73 (t, <i>J</i> = 7.27 Hz, 1H, Ar), 7.86 (t, <i>J</i> = 8.11, 1H, Ar), 7.95 - 8.06 (m, 3H, Ar 및 quin.), 9.94 (s, 1H, 알데히드).</p>	<p>¹⁹F {¹H} NMR (DMSO-<i>d</i>₆): δ -124.1 (s)</p>

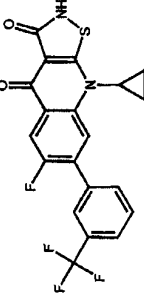
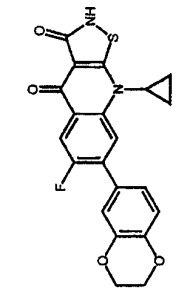
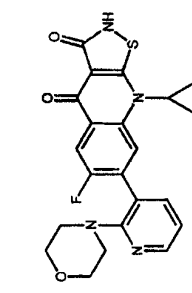
	구조	명칭	MS	H-NMR	F-NMR
83		<p>3-(9-시클로프로필-6-플루오로-2,3,4,9-디옥소-2,3,4,9-테트라하이드로-이니아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,7-일)-벤즈알데히드</p>	<p>LCMS <i>m/z</i> calcd for $C_{20}H_{13}FN_2O_2S$ ($[M]^+$) 380, found 381 ($[M + H]^+$)</p>	<p>1H NMR (DMSO-d_6): δ 1.20 (m, 2H, c-Pr CH₂), 1.29 (m, 2H, c-Pr CH₂), 3.48 (m, 1H, c-Pr CH), 7.80 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, Ar), 8.03 (m, 3H, Ar 및 quin.), 8.11 (d, 1H, $J_{HF} = 6.45$ Hz, 1H, quin.), 8.20 (s, 1H, Ar), 8.5 (s, 1H, NH), 10.12 (s, 1H, 알데히드).</p>	<p>^{19}F {1H} NMR (DMSO-d_6): δ -125.9 (s)</p>
84		<p>4-(9-시클로프로필-6-플루오로-2,3,4,9-디옥소-2,3,4,9-테트라하이드로-이니아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,7-일)-벤즈알데히드</p>	<p>LCMS <i>m/z</i> calcd for $C_{20}H_{13}FN_2O_2S$ ($[M]^+$) 380, found 381 ($[M + H]^+$)</p>	<p>1H NMR (DMSO-d_6): δ 1.20 (m, 2H, c-Pr CH₂), 1.28 (m, 2H, c-Pr CH₂), 3.47 (m, 1H, c-Pr CH), 7.92 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H, Ar), 7.96 (d, $J_{HF} = 15.1$ Hz, 1H, quin.), 8.1 (m, 3H, Ar 및 quin.), 8.5 (s, 1H, NH), 10.11 (s, 1H, 알데히드).</p>	<p>^{19}F {1H} NMR (DMSO-d_6): δ -125.4 (s)</p>
85		<p>9-시클로프로필-6-플루오로-7-(6-플루오로피리딘-3-일)-9H-이니아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온</p>	<p>LCMS <i>m/z</i> calcd for $C_{18}H_{11}F_2N_3O_2S$ ($[M]^+$) 371, found 372 ($[M + H]^+$)</p>	<p>1H NMR (DMSO-d_6): δ 1.28 (m, 2H, c-Pr CH₂), 1.36 (m, 2H, c-Pr CH₂), 3.61 (m, 1H, c-Pr CH), 7.42 (d, $J = 11.31$ Hz, 1H, Ar), 8.03 (d, $J_{HF} = 10.54$ Hz, 1H, quin.), 8.18 (d, $J_{HF} = 6.37$ Hz, 1H, quin.), 8.35 (t, $J = 6.26$ Hz, 1H, Ar), 8.59 (s, 1H, Ar).</p>	<p>^{19}F {1H} NMR (DMSO-d_6): δ -124 (s), 69.0 (s)</p>

86	구조	명칭	MS	H-NMR	F-NMR
86		9-시클로프로필-6-플루오로-7-(4-메틸피리딘-2-일)-9H-이스티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온	LCMS <i>m/z</i> calcd for C ₁₉ H ₁₄ FN ₃ O ₂ S ([M] ⁺) 367, found 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-시클로프로필-6-플루오로-7-(4-메톡시피리딘-2-일)-9H-이스티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온	LCMS <i>m/z</i> calcd for C ₁₉ H ₁₄ FN ₃ O ₃ S ([M] ⁺) 383, found 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)
88		9-시클로프로필-7-(2,5-디플루오로-7-메틸)-6-플루오로-9H-이스티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온	LCMS <i>m/z</i> calcd for C ₁₉ H ₁₁ F ₃ N ₃ O ₂ S ([M] ⁺) 388, found 389 ([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), 3.50 (m, 1H, c-Pr CH), 7.44 (m, 2H, Ar), 7.57 (m, 1H, Ar), 8.00 (d, J _{H,F} =10.36 Hz, 1H, quin.), 8.06 (d, J _{H,F} =6.0 Hz, 1H, quin.)	¹⁹ F { ¹ H} NMR (DMSO-d ₆): δ -122.8 (s), -120.7 (s), -118.6 (s)

번호	구조	명칭	MS	¹ H-NMR	¹⁹ F-NMR
89		4-(5-(9-시클로프로필-6-플루오로-3,4-디옥소-2,3,4,9-테트라히드로-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-7-일)피리딘-2-일)피페라진-1-카복실산 tert-부틸 에스테르	LCMS <i>m/z</i> calcd for C ₂₇ H ₃₂ FN ₅ O ₃ S ([M] ⁺) 537; found 538 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO-d 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, J = 9.0 Hz, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.94 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 8.47 (m, 1H)	¹⁹ F { ¹ H} NMR (DMSO-d ₆): δ -125.6 (s)
90		9-시클로프로필-6-플루오로-7-(4-히드록시-페닐)-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디옥	LCMS <i>m/z</i> calcd for C ₁₉ H ₁₃ FN ₂ O ₃ S ([M] ⁺) 368; found 369 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO-d 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, J = 11.5 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 7.0 Hz, 1H)	¹⁹ F { ¹ H} NMR (DMSO-d ₆): δ -125.4 (s)
91		9-시클로프로필-6-플루오로-7-(4-(모르폴린-4-카보닐)-페닐)-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디옥	LCMS <i>m/z</i> calcd for C ₂₄ H ₂₆ FN ₅ O ₄ S ([M] ⁺) 465; found 466 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO-d 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, J = 11.0 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 6.5 Hz, 1H)	¹⁹ F { ¹ H} NMR (DMSO-d ₆): δ -125.6 (s)
92		2-(9-시클로프로필-6-플루오로-3,4-디옥소-2,3,4,9-테트라히드로-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-7-일)벤조니트릴		¹ H NMR (DMSO-d 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-d ₆): δ -123.0 (s)

93	구조	명칭	MS	H-NMR	F-NMR
93		9-시클로프로필-6-플루오로-7-(1-메틸-1H-인돌-6-일)-9H-이스티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온	LCMS (APCI): m/z calcd for $C_{22}H_{14}FN_3O_2S$ ([M] ⁺) 405; found 406 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 8.06 (d, 1H, J _{H,F} = 6.9 Hz), 7.96 (d, 1H, J _{H,F} = 10.7 Hz), 7.87 (s, 1H), 7.60 (d, 1H, J = 9.2 Hz), 7.46 (m, 1H), 7.42 (d, 1H, J = 3.1 Hz), 6.54 (d, 1H, J = 3.1 Hz), 3.85 (s, 3H), 3.49 (m, 1H, 시클로프로필), 1.24 (m, 4H, 시클로프로필)	¹⁹ F NMR (DMSO-d ₆) δ -125.3 (s, 1F)
94		7-(4-아미노-페닐)-9-시클로프로필-6-플루오로-9H-이스티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온	LCMS m/z calcd for $C_{19}H_{14}FN_3O_2S$ ([M] ⁺) 367; found 368 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO-d 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-d ₆): δ -125.3 (s)
95		7-비페닐-4-일-9-시클로프로필-6-플루오로-9H-이스티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온	LCMS m/z calcd for $C_{25}H_{17}FN_3O_2S$ ([M] ⁺) 428; found 429 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO-d 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, J = 11.0 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 6.5 Hz, 1H)	¹⁹ F { ¹ H} NMR (DMSO-d ₆): δ -125.4 (s)
96		7-벤조[1,3]디옥솔-5-일-9-시클로프로필-6-플루오로-9H-이스티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온	LCMS m/z calcd for $C_{20}H_{13}FN_3O_4S$ ([M] ⁺) 396; found 397 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO-d ₆): δ 1.18 (m, 2H), 1.29 (m, 2H), 3.46 (m, 1H), 6.11 (s, 2H), 7.09 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.18 (d of apparent t, J = 8.0 Hz, J = 1.5 Hz, 1H), 7.25 (외관상 t, J = 1.5 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 6.5 Hz, 1H)	¹⁹ F { ¹ H} NMR (DMSO-d ₆): δ -125.3 (s)

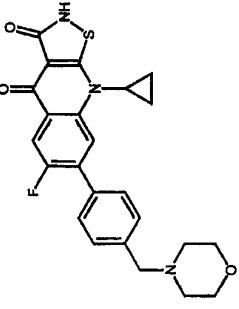
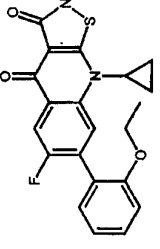
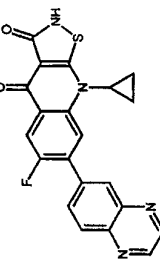
구 조	영 칭	MS	H-NMR	F-NMR
<p>97</p> 	<p>9-시클로프로필-6-플루오로-7-(2-(4-플루오로페닐)-비닐)-9H-비스티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온</p>	<p>LCMS (APCI): m/z calcd for C₂₁H₁₄F₂N₂O₂S ([M]⁺) 396; found 397 ([M + H]⁺)</p>	<p>¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.18 (d, 1H, J_{H,F} = 6.9 Hz), 7.85 (d, 1H, J_{H,F} = 11.1 Hz), 7.78 (m, 4H), 7.44 (d, 1H, J = 15.4 Hz), 7.25 (d, 1H, J = 15.4 Hz), 3.32 (m, 1H, 시클로프로필), 1.25 (m, 4H, 시클로프로필)</p>	<p>¹⁹F NMR (DMSO-d₆) δ -112.9 (s, F), -125.4 (s, 1F)</p>
<p>98</p> 	<p>9-시클로프로필-6-플루오로-7-p-톨릴-9H-비스티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온</p>	<p>LCMS (APCI): m/z calcd for C₂₀H₁₄FN₂O₂S ([M]⁺) 365; found 366 ([M + H]⁺)</p>	<p>¹H NMR (DMSO-d₆) 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, 시클로프로필), 2.39 (s, 3H), 1.23 (m, 4H, 시클로프로필)</p>	<p>¹⁹F NMR (DMSO-d₆) δ -125.64 (s, 1F)</p>
<p>99</p> 	<p>7-(3-클로로피리딘-4-일)-9-시클로프로필-6-플루오로-9H-비스티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온</p>		<p>¹H NMR (DMSO-d₆) 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, 시클로프로필), 1.23 (m, 4H, 시클로프로필)</p>	<p>¹⁹F NMR (DMSO-d₆) δ -125.5 (s, 1F)</p>
<p>100</p> 	<p>9-시클로프로필-6-플루오로-7-(2-메톡시피리딘-5-일)-9H-비스티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온</p>	<p>LCMS m/z calcd for C₂₁H₁₄FN₂O₃S ([M]⁺) 384; found 385 ([M + H]⁺)</p>	<p>¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1.18 (m, 2H), 1.33 (m, 2H), 3.44 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 8.01 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 8.96 (d, J = 1.5 Hz, 1H)</p>	<p>¹⁹F{H} NMR (DMSO-d₆): δ -125.7 (s)</p>

101	구조	명칭	MS	H-NMR	F-NMR
101		<p>9-시클로프로필-6-플루오로-7-(3-트리플루오로메틸페닐)-9H-이소티아졸로[5,4-<i>b</i>]퀴놀린-3,4-디온</p>	<p>LCMS <i>m/z</i> calcd for $C_{20}H_{13}F_4N_2O_2S$ ($[M]^+$) 420, found 421 ($[M + H]^+$)</p>	<p>1H NMR (DMSO-<i>d</i>₆): δ 1.10 (m, 2H, c-Pr CH₂), 1.30 (m, 2H, c-Pr CH₂), 3.50 (m, 1H, c-Pr CH), 7.79 - 7.9 (m, 2H, Ar), 8.0 - 8.04 (m, 3H, Ar), 8.11 (d, J_{HF} = 6.61 Hz, 1H, quin.), 8.51 (s, 1H, NH).</p>	<p>^{19}F {1H} NMR (DMSO-<i>d</i>₆): δ -61.5 (s), 126.2 (s)</p>
102		<p>9-시클로프로필-7-(2,3-디히드로-1,4-벤조[1,4]디옥신-6-일)-6-플루오로-9H-이소티아졸로[5,4-<i>b</i>]퀴놀린-3,4-디온</p>	<p>LCMS <i>m/z</i> calcd for $C_{21}H_{15}FN_2O_4S$ ($[M]^+$) 410, found 411 ($[M + H]^+$)</p>	<p>1H NMR (DMSO-<i>d</i>₆): δ 1.17 (m, 2H, c-Pr CH₂), 1.28 (m, 2H, c-Pr CH₂), 3.45 (m, 1H, c-Pr CH), 4.31 (s, 4H, CH₂), 7.02 (d, J = 8.34 Hz, 1H, Ar), 7.16 (d, J = 13.2 Hz, 1H, Ar), 7.93 (d, J_{HF} = 11.1 Hz, 1H, quin.), 8.0 (d, J_{HF} = 6.1 Hz, 1H, quin.), 8.51 (s, 1H, Ar).</p>	<p>^{19}F {1H} NMR (DMSO-<i>d</i>₆): δ -125.4 (s)</p>
103		<p>9-시클로프로필-6-플루오로-7-(2-모르폴린-4-일)-피리딘-3-일)-9H-이소티아졸로[5,4-<i>b</i>]퀴놀린-3,4-디온</p>	<p>LCMS <i>m/z</i> calcd for $C_{22}H_{19}FN_3O_3S$ ($[M]^+$) 438, found 439 ($[M + H]^+$)</p>	<p>1H NMR (DMSO-<i>d</i>₆): δ 1.19 (m, 2H, c-Pr CH₂), 1.28 (m, 2H, c-Pr CH₂), 3.01 (m, 4H, CH₂), 3.45 (m, 5H, c-Pr CH and CH₂), 7.08 (dd, J = 4.84 and 2.6 Hz, 1H, Ar), 7.70 (d, J = 5.9 Hz, 1H, Ar), 7.98 (d, J_{HF} = 10.25 Hz, 1H, quin.), 8.11 (d, J_{HF} = 6.07 Hz, 1H, quin.), 8.33 (d, J = 6.55 Hz, 1H, NCH).</p>	<p>^{19}F {1H} NMR (DMSO-<i>d</i>₆): δ -121.7 (s)</p>

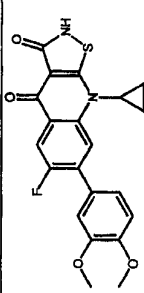
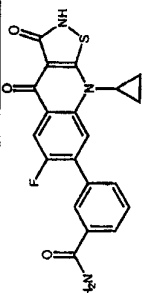
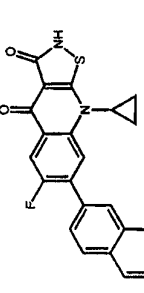
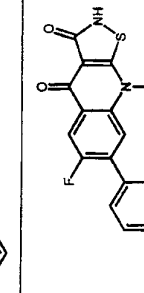
번호	구조	명칭	MS	H-NMR	F-NMR
104		7-(4-tert-부틸-페닐)-9-시클로프로필-6-플루오로-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온	LCMS (APCI): m/z calcd for C ₂₃ H ₂₁ FN ₂ O ₂ S ([M] ⁺) 409; found 410 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 8.05 (d, 1H, J _{H,F} = 7.2Hz), 7.97 (d, 1H, J _{H,F} = 10.3Hz), 7.25 (m, 2H), 6.75 (m, 2H), 4.13 (m, 1H, 시클로프로필), 1.32 (s, 9H), 1.19 (m, 4H, 시클로프로필)	¹⁹ F NMR (DMSO-d ₆) δ -125.71 (s, 1F)
105		9-시클로프로필-7-(2,4,6-트리메틸-페닐)-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온	LCMS (APCI): m/z calcd for C ₂₃ H ₁₉ FN ₂ O ₂ S ([M] ⁺) 395; found 396 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 7.91 (d, 1H, J _{H,F} = 11.1Hz), 7.69 (d, 1H, J _{H,F} = 6.2Hz), 7.00 (s, 2H), 3.47 (m, 1H, 시클로프로필), 2.39 (s, 6H), 1.99 (s, 3H), 1.15 (m, 4H, 시클로프로필)	¹⁹ F NMR (DMSO-d ₆) δ -122.6 (s, 1F)
106		9-시클로프로필-7-(2,4-디메틸-페닐)-6-플루오로-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온	LCMS (APCI): m/z calcd for C ₂₁ H ₁₇ FN ₂ O ₂ S ([M] ⁺) 380; found 381 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 7.95 (d, 1H, J _{H,F} = 9.8Hz), 7.83 (d, 1H, J _{H,F} = 6.3 Hz), 7.19 (m, 3H), 3.42 (m, 1H, 시클로프로필), 2.34 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.20 (m, 4H, 시클로프로필)	¹⁹ F NMR (DMSO-d ₆) δ -125.39 (s, 1F), -73.86 (s, 3F, TFA)
107		9-시클로프로필-7-(3,4-디메틸-페닐)-6-플루오로-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온	LCMS (APCI): m/z calcd for C ₂₁ H ₁₇ FN ₂ O ₂ S ([M] ⁺) 380; found 381 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 8.00 (d, 1H, J _{H,F} = 6.6Hz), 7.95 (d, 1H, J _{H,F} = 11.2Hz), 7.37 (m, 3H), 3.47 (m, 1H, 시클로프로필), 2.31 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.23 (m, 4H, 시클로프로필)	¹⁹ F NMR (DMSO-d ₆) δ -125.69 (s, 1F), -73.53 (s, 3F, TFA)
108		9-시클로프로필-6-플루오로-7-(5-메톡시-2-메틸-시-페닐)-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온	LCMS (APCI): m/z calcd for C ₂₆ H ₂₁ F ₂ N ₂ O ₃ S ([M] ⁺) 400; found 401 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 7.98 (d, 1H, J _{H,F} = 6.0Hz), 7.93 (d, 1H, J _{H,F} = 9.6Hz), 7.32 (m, 2H), 7.21 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.41 (m, 1H, 시클로프로필), 1.21 (m, 4H, 시클로프로필)	¹⁹ F NMR (DMSO-d ₆) δ -122.00 (s, 1F), -124.26 (s, 1F)

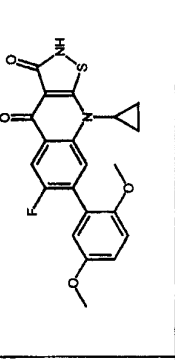
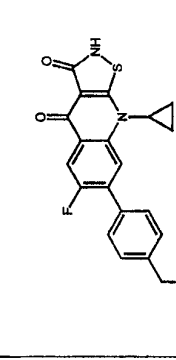
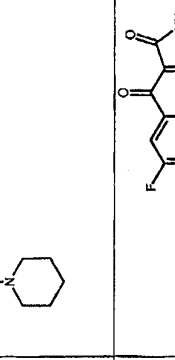
	구조	명칭	MS	H-NMR	F-NMR
109		9-시클로프로판-7-(3,4-디플루오로페닐)-6-플루오로-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온	LCMS <i>m/z</i> calcd for $C_{19}H_{11}F_3N_2O_2S$ ($[M]^+$) 388; found 389 ($[M + H]^+$)	1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.18 (m, 2H), 1.30 (m, 2H), 3.46 (m, 1H), 7.52-7.68 (m, 2H), 7.81 (m, 1H), 7.98 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H)	^{19}F { 1H } NMR (DMSO- d_6): δ -138.8 (d, $J = 22.5$ Hz, 1F), -138.3 (d, $J = 22.5$ Hz, 1F), -125.7 (s, 1F)
110		9-시클로프로판-7-(3,5-디플루오로페닐)-6-플루오로-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온	LCMS <i>m/z</i> calcd for $C_{19}H_{11}F_3N_2O_2S$ ($[M]^+$) 388; found 389 ($[M + H]^+$)	1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.18 (m, 2H), 1.31 (m, 2H), 3.46 (m, 1H), 7.37-7.49 (m, 3H), 7.99 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H)	^{19}F { 1H } NMR (DMSO- d_6): δ -125.4 (s, 1F), -109.7 (s, 2F)
111		9-시클로프로판-6-플루오로-7-(4-히드록시-3,5-디메틸페닐)-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온	LCMS <i>m/z</i> calcd for $C_{21}H_{17}FN_2O_3S$ ($[M]^+$) 396; found 397 ($[M + H]^+$)	1H NMR (DMSO- d_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, $J = 11.5$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H)	^{19}F { 1H } NMR (DMSO- d_6): δ -125.1 (s)
112		9-시클로프로판-6-플루오로-7-(4-히드록시-3-메톡시페닐)-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온	LCMS <i>m/z</i> calcd for $C_{20}H_{15}FN_2O_4S$ ($[M]^+$) 398; found 399 ($[M + H]^+$)	1H 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 { 1H } NMR (DMSO- d_6): δ -124.9 (s)

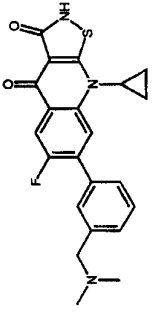
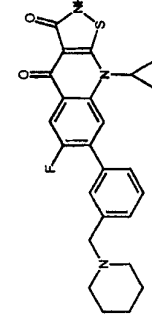
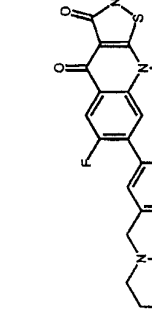
번호	구조	명칭	MS	¹ H-NMR	¹⁹ F-NMR
113		9-시클로프로필-6-플루오로-7-퀴놀린-6-일-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온	LCMS <i>m/z</i> calcd for C ₂₂ H ₁₄ FN ₃ O ₂ S ([M] ⁺) 403; found 404 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1.22 (m, 2H), 1.32 (m, 2H), 3.49 (m, 1H), 7.57 (m, 1H), 8.00 (m, 2H), 8.13 (m, 2H), 8.28 (m, 1H), 8.46 (m, 1H), 8.93 (m, 1H)	¹⁹ F { ¹ H} NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ -125.4 (s)
114		9-시클로프로필-7-(3-디메틸아미노페닐)-6-플루오로-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온	LCMS <i>m/z</i> calcd for C ₂₁ H ₁₆ FN ₃ O ₂ S ([M] ⁺) 395; found 396 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> 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 (외관상 t, 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- <i>d</i> ₆): δ -124.9 (s)
115		7-(3-아미노-4-플루오로페닐)-9-시클로프로필-6-플루오로-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온	LCMS <i>m/z</i> calcd for C ₁₉ H ₁₃ F ₂ N ₃ O ₂ S ([M] ⁺) 385; found 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, J = 11.5 Hz, J = 8.5 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 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-시클로프로필-6-플루오로-7-(4-트리플루오로메틸페닐)-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온	LCMS (APCI): <i>m/z</i> calcd for C ₂₀ H ₁₂ F ₄ N ₃ O ₂ S ([M] ⁺) 419; found 420 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8.11 (d, 1H, J _{H,F} = 6.9 Hz), 8.01 (d, 1H, J _{H,F} = 10.9 Hz), 7.92 (s, 4H), 3.48 (m, 1H, 시클로프로필), 2.39 (s, 3H), 1.25 (m, 4H, 시클로프로필)	¹⁹ F NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ -61.55 (s, 3F), -125.75 (s, 1F)

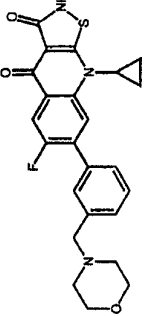
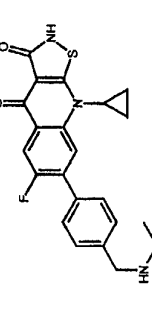
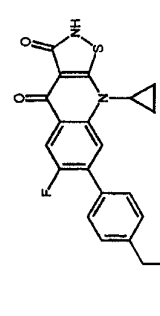
	구조	명칭	MS	H-NMR	F-NMR
117		9-시클로프로필-6-플루오로-7-(4-모르핀-4-일메틸-페닐)-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온	LCMS <i>m/z</i> calcd for C ₂₄ H ₂₂ FN ₄ O ₃ S ([M] ⁺) 451, found 452 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO-d ₆): δ 1.26 (m, 2H, c-Pr CH ₂), 1.34 (m, 2H, c-Pr CH ₂), 3.02 (t, J = 4.7 Hz, 4H, CH ₂), 3.5 (m, 3H, c-Pr CH and NCH ₂), 3.75 (t, J = 4.83 Hz, 4H, CH ₂), 7.50 (d, J = 7.3 Hz, 2H, Ar), 7.65 (d, J = 6.67 Hz, 2H, Ar), 8.00 (d, J _{H,F} = 10.55 Hz, 1H, quin.), 8.13 (m, 1H, quin.).	¹⁹ F { ¹ H} NMR (DMSO-d ₆): δ -125.1 (s)
118		9-시클로프로필-7-(2-에톡시-페닐)-6-플루오로-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온	LCMS (APCI): <i>m/z</i> calcd for C ₂₄ H ₁₇ FN ₄ O ₃ S ([M] ⁺) 396, found 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, 시클로프로필), 3.40 (m, 1H, 시클로프로필), 1.21 (m, 7H, 시클로프로필)	¹⁹ F NMR (DMSO-d ₆) δ -121.5 (s, 1F)
119		9-시클로프로필-6-플루오로-7-퀴놀린-6-일-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온	LCMS <i>m/z</i> calcd for C ₂₄ H ₁₃ FN ₄ O ₃ S ([M] ⁺) 404, found 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)

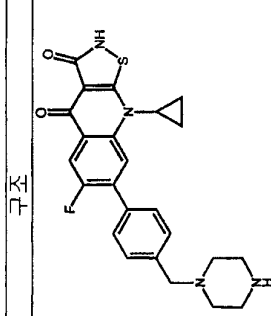
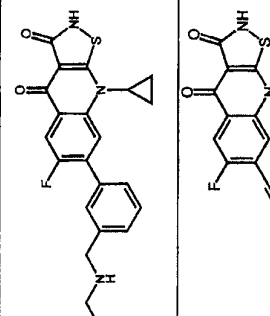
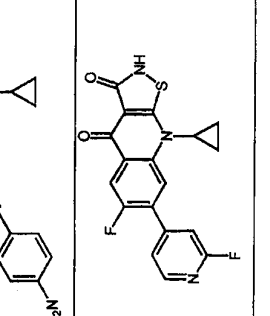

	구조	명칭	MS	H-NMR	F-NMR
120		9-시클로프로필-6-플루오로-7-퀴놀린-3-일-9H-이스티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온	LCMS <i>m/z</i> calcd for $C_{22}H_{14}FN_3O_2S$ ($[M]^+$) 403; found 404 ($[M + H]^+$)	1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.22 (m, 2H), 1.34 (m, 2H), 3.50 (m, 1H), 7.71 (ddd, $J = 8.5$ Hz, $J = 7.0$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.86 (ddd, $J = 8.5$ 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 (외관상 t, $J = 2.0$ Hz, 1H)	^{19}F {H} NMR (DMSO- d_6): δ -125.6 (s)
121		9-시클로프로필-6-플루오로-7-(4-모르폴린-4-일-페닐)-9H-이스티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온	LCMS <i>m/z</i> calcd for $C_{23}H_{20}FN_3O_3S$ ($[M]^+$) 437; found 438 ($[M + H]^+$)	1H 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 {H} NMR (DMSO- d_6): δ -125.2 (s)
122		6-(9-시클로프로필-6-플루오로-3,4-디옥소-2,3,4,9-테트라하이드로-이스티아졸로[5,4-b]퀴놀린-7-일)-헥스-5-이네이트릴	LCMS (APCI): <i>m/z</i> calcd for $C_{26}H_{24}FN_3O_2S$ ($[M]^+$) 367; found 368 ($[M + H]^+$)	1H NMR (DMSO- d_6): δ 8.11 (d, 1H, $J_{HF} = 5.3$ Hz), 7.92 (d, 1H, $J_{HF} = 10.3$ Hz), 3.57 (m, 1H, 시클로프로필), 2.68 (m, 4H, 시클로프로필), 1.91 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz), 1.35 (m, 4H, 시클로프로필)	^{19}F NMR (DMSO- d_6): δ -118.28 (s, 1F)
123		9-시클로프로필-6-플루오로-7-스티릴-9H-이스티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온	LCMS (APCI): <i>m/z</i> calcd for $C_{21}H_{14}FN_3O_2S$ ($[M]^+$) 378; found 379 ($[M + H]^+$)	1H NMR (DMSO- d_6): δ 8.26 (d, 1H, $J_{HF} = 6.4$ Hz), 7.88 (d, 1H, $J_{HF} = 11.6$ Hz), 7.72 (d, 2H, $J = 7.1$ Hz), 7.43 (m, 5H), 3.45 (m, 1H, 시클로프로필), 1.28 (m, 4H, 시클로프로필)	^{19}F NMR (DMSO- d_6): δ -118.28 (s, 1F)

	구조	명칭	MS	H-NMR	F-NMR
124		9-시클로프로필-7-(3,4-디메톡시페닐)-6-플루오로-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온	LCMS m/z calcd for C ₂₁ H ₁₇ FN ₂ O ₃ S ([M] ⁺) 412; found 413 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO-d 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, J = 11.0 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 6.5 Hz, 1H)	¹⁹ F { ¹ H} NMR (DMSO-d ₆): δ -125.3 (s)
125		3-(9-Cyclopropyl-6-fluoro-3,4-dioxo-2,3,4,9-tetrahydroisothiazolo[5,4-b]quinolin-7-yl)benzamide	LCMS m/z calcd for C ₂₀ H ₁₄ FN ₂ O ₃ S ([M] ⁺) 395; found 396 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO-d 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, J = 6.5 Hz, 1H), 8.14 (m, 2H)	¹⁹ F { ¹ H} NMR (DMSO-d ₆): δ -125.7 (s)
126		9-시클로프로필-6-플루오로-7-(1-나프탈렌-2-일)-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온	LCMS m/z calcd for C ₂₃ H ₁₅ FN ₂ O ₃ S ([M] ⁺) 402; found 403 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO-d 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, J = 6.5 Hz, 1H), 8.25 (m, 1H)	¹⁹ F { ¹ H} NMR (DMSO-d ₆): δ -125.3 (s)
127		9-시클로프로필-7-(4-에톡시페닐)-6-플루오로-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온	LCMS m/z calcd for C ₂₁ H ₁₇ FN ₂ O ₃ S ([M] ⁺) 396; found 397 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO-d ₆): δ 1.15 (m, 2H), 1.28 (m, 2H), 1.36 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 3.43 (m, 1H), 4.10 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 7.08 (m, 2H), 7.60 (m, 2H), 7.93 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 7.0 Hz, 1H)	¹⁹ F { ¹ H} NMR (DMSO-d ₆): δ -125.6 (s)

	구조	명칭	MS	H-NMR	F-NMR
128		<p>9-시클로프로필-7-(2,5-디메톡시-페닐)-6-플루오로-9H-이스티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온</p>		<p>¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.96 (d, 1H, J_{H,F} = 5.9 Hz), 7.92 (d, 1H, J_{H,F} = 10.5 Hz), 7.13 (d, 1H, J = 9.2 Hz), 7.06 (d, 1H, J = 3.3 Hz), 7.03 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.47 (m, 1H, 시클로프로필), 1.18 (m, 4H, 시클로프로필)</p>	<p>¹⁹F NMR (DMSO-d₆) δ -121.7 (s, 1F)</p>
129		<p>9-시클로프로필-6-플루오로-7-(4-피페리딘-1-일메틸-페닐)-9H-이스티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온</p>	<p>LCMS m/z calcd for C₂₃H₂₄FN₃O₂S (M⁺) 449, found 450 (M + H⁺)</p>	<p>¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1.25 (m, 2H, c-Pr CH₂), 1.34 (m, 2H, c-Pr CH₂), 1.40 (m, 2H, CH₂), 1.51 - 1.65 (m, 4H, CH₂), 2.41 (m, 2H, NCH₂), 2.96 (t, J = 5.56 Hz, 2H, NCH₂), 3.56 (s, 2H, NCH₂), 3.61 (m, 1H, c-Pr CH), 7.50 (d, J = 8.1, 2H, Ar), 7.65 (d, J = 7.94, 2H, Ar), 8.00 (d, J_{H,F} = 10.76 Hz, 1H, quin.), 8.1 (m, 1H, quin.)</p>	<p>¹⁹F {¹H} NMR (DMSO-d₆): δ -124.8 (s)</p>
130		<p>9-시클로프로필-6-플루오로-7-(4-메톡시-페닐에틸)-9H-이스티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온</p>	<p>LCMS (APCD): m/z calcd for C₂₂H₁₇FN₃O₂S (M⁺) 407, found 408 (M + H⁺)</p>	<p>¹H NMR (DMSO-d₆) 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, 시클로프로필), 1.30 (m, 4H, 시클로프로필)</p>	<p>¹⁹F NMR (DMSO-d₆) δ -117.75 (s, 1F)</p>

131	구조	명칭	MS	H-NMR	F-NMR
131		<p>9-시클로프로필-7-(3-디메틸아미노-메틸-페닐)-6-플루오로-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온</p>	<p>LCMS m/z calcd for C₂₂H₂₀FN₃O₂S ([M]⁺) 409, found 410 ([M + H]⁺)</p>	<p>¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1.25 (m, 2H, c-Pr CH₂), 1.33 (m, 2H, c-Pr CH₂), 2.20 (s, 6H, CH₃), 2.87 (s, 1H, NCH₂), 3.52 (s, 1H, NCH₂), 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.)</p>	<p>¹⁹F {¹H} NMR (DMSO-d₆): δ -124.2 (s)</p>
132		<p>9-시클로프로필-6-플루오로-7-(3-피페리딘-1-일-메틸-페닐)-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온</p>	<p>LCMS m/z calcd for C₂₅H₂₄FN₃O₂S ([M]⁺) 450, found 451 ([M + H]⁺)</p>	<p>¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1.19 (m, 2H, c-Pr CH₂), 1.28 (m, 2H, c-Pr CH₂), 1.35 - 1.55 (m, 4H, CH₂), 2.36 (m, 2H, CH₂), 3.3 (m, 4H, NCH₂), 3.50 (m, 3H, c-Pr CH and NCH₂), 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.)</p>	<p>¹⁹F {¹H} NMR (DMSO-d₆): δ -125.5 (s)</p>
133		<p>9-시클로프로필-6-플루오로-7-(3-피페리딘-1-일-메틸-페닐)-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온</p>	<p>LCMS m/z calcd for C₂₄H₂₂FN₃O₂S ([M]⁺) 450, found 451 ([M + H]⁺)</p>	<p>¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1.20 (m, 2H, c-Pr CH₂), 1.28 (m, 2H, c-Pr CH₂), 2.32 (m, 4H, NCH₂), 2.68 (m, 4H, NCH₂), 3.48 (m, 1H, c-Pr CH), 3.53 (s, 2H, NCH₂), 7.41 (d, J = 7.24, 1H, Ar), 7.50 (t, J = 7.44, 1H, Ar), 7.55 - 7.60 (m, 2H, Ar), 7.97 (d, J_{H,F} = 10.97 Hz, 1H, quin.), 8.04 (d, J_{H,F} = 6.45 Hz, 1H, quin.)</p>	<p>¹⁹F {¹H} NMR (DMSO-d₆): δ -125.6 (s)</p>

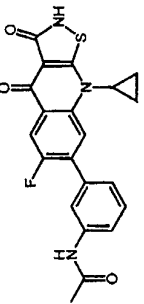
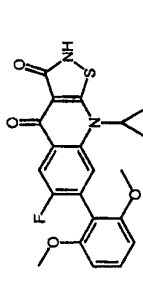
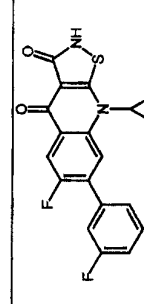
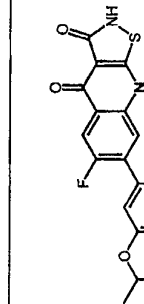
134	구조	명칭	MS	H-NMR	F-NMR
134		9-시클로프로필-7-(3-플루오로-7-(3-모르폴린-4-일메틸-페닐)-9H-이스티아졸린-5,4-비퀴놀린-3,4-디온	LCMS <i>m/z</i> calcd for $C_{22}H_{29}FN_3O_2S$ ([M] ⁺) 451, found 452 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1.21 (m, 2H, c-Pr CH ₂), 1.30 (m, 2H, c-Pr CH ₂), 2.40 (m, 2H, NCH ₂), 3.49 - 3.59 (m, 8H, 모르폴린), 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-시클로프로필-7-(4-에틸아미노메틸-페닐)-6-플루오로-9H-이스티아졸린-5,4-비퀴놀린-3,4-디온	LCMS <i>m/z</i> calcd for $C_{22}H_{29}FN_3O_2S$ ([M] ⁺) 409, found 410 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1.2 (m, 3H, c-Pr CH ₂ and 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, NE 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)
136		9-시클로프로필-7-(4-디메틸아미노메틸-페닐)-6-플루오로-9H-이스티아졸린-5,4-비퀴놀린-3,4-디온	LCMS <i>m/z</i> calcd for $C_{22}H_{29}FN_3O_2S$ ([M] ⁺) 409, found 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)

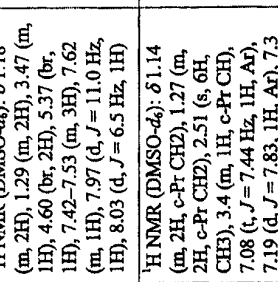
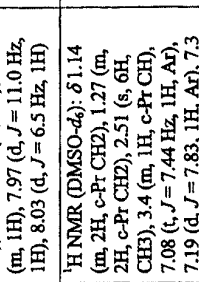
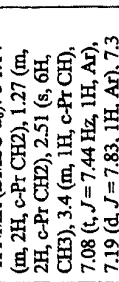
	구조	명칭	MS	H-NMR	F-NMR
137		9-시클로프로필-6-플루오로-7-(4-피페리딘-1-일)벤조[5,4-b]티아졸-3,4-디온	LCMS <i>m/z</i> calcd for $C_{21}H_{22}FN_3O_2S$ ($[M]^+$) 450, found 451 ($[M + H]^+$)	1H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1.21 (m, 2H, c-Pr CH ₂), 1.32 (m, 2H, c-Pr CH ₂), 2.43 (m, 2H, NCH ₂), 2.82 (m, 8H, NCH ₂), 3.54 (m, 1H, c-Pr 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 { 1H } NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ -125 (s)
138		9-시클로프로필-7-(3-에틸아미노)벤조[5,4-b]티아졸-3,4-디온	LCMS <i>m/z</i> calcd for $C_{22}H_{26}FN_3O_2S$ ($[M]^+$) 409, found 410 ($[M + H]^+$)	1H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1.11-1.3 (m, 7H, c-Pr CH ₂ and 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 { 1H } NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ -125.5 (s)
139		7-(4-아미노-페닐)에틸-9-시클로프로필-6-플루오로-9H-비스티아졸[5,4-b]티아졸-3,4-디온	LCMS (APCI): <i>m/z</i> calcd for $C_{21}H_{14}FN_5O_2S$ ($[M]^+$) 391, found 392 ($[M + H]^+$)	1H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8.11 (d, 1H, <i>J</i> _{H,F} = 5.8 Hz), 7.93 (d, 1H, <i>J</i> _{H,F} = 9.7 Hz), 7.29 (d, 2H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 6.59 (d, 2H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 3.61 (m, 1H, 시클로프로필), 1.30 (m, 4H, 시클로프로필)	^{19}F NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ -118.10 (s, 1F)
140		9-시클로프로필-6-플루오로-7-(2-플루오로-페리딘-4-일)벤조[5,4-b]티아졸-3,4-디온	LCMS (APCI): <i>m/z</i> calcd for $C_{21}H_{14}F_2N_3O_2S$ ($[M]^+$) 371, found 372 ($[M + H]^+$)	1H NMR (DMF- <i>d</i> ₇): δ 8.29 (br, 1H), 8.13 (br, 1H), 7.49 (m, 3H), 3.44 (m, 1H), 1.18 (m, 4H, 시클로프로필)	^{19}F NMR (DMF- <i>d</i> ₇): δ -126.54 (s, 1F), -69.78 (s, 1F)

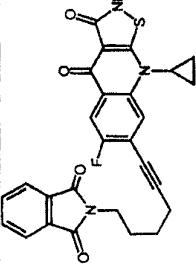
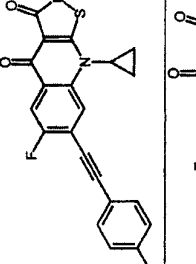
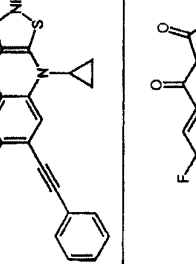
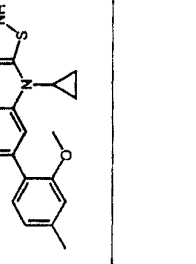
	구조	명칭	MS	H-NMR	F-NMR
141		9-시클로프로필-7-(3,5-디메틸페닐)-6-플루오로-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온	LCMS m/z calcd for C ₂₁ H ₁₇ FN ₂ O ₂ S ([M] ⁺) 380; found 381 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO-d ₆): δ 1.17 (m, 2H), 1.29 (m, 2H), 2.36 (s, 6H), 3.47 (m, 1H), 7.12 (m, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.94 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 6.5 Hz, 1H)	¹⁹ F{ ¹ H} NMR (DMSO-d ₆): δ -125.2 (s)
142		7-(3-아세틸페닐)-9-시클로프로필-6-플루오로-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온	LCMS m/z calcd for C ₂₁ H ₁₅ FN ₂ O ₃ S ([M] ⁺) 394; found 395 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO-d ₆): δ 1.19 (m, 2H), 1.30 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 3.48 (m, 1H), 7.71 (apparent t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.94 (m, 1H), 8.00 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 8.08 (m, 2H), 8.21 (m, 1H)	¹⁹ F{ ¹ H} NMR (DMSO-d ₆): δ -125.8 (s)
143		9-시클로프로필-7-(2,6-디메틸페닐)-6-플루오로-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온	LCMS m/z calcd for C ₂₁ H ₁₇ FN ₂ O ₂ S ([M] ⁺) 380; found 381 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO-d 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, J = 6.0 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 9.5 Hz, 1H)	¹⁹ F{ ¹ H} NMR (DMSO-d ₆): δ -123.2 (s)
144		9-시클로프로필-6-플루오로-7-(2-플루오로페닐)-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온	LCMS m/z calcd for C ₁₉ H ₁₂ F ₂ N ₂ O ₂ S ([M] ⁺) 370; found 371 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO-d 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-d ₆): δ -122.8 (d, J = 20.0 Hz, 1F), -115.1 (d, J = 20.0 Hz, 1F)

	구조	명칭	MS	H-NMR	F-NMR
145		9-시클로프로필-6-플루오로-7-(2-메톡시페닐)-9H-이소티아졸로[5,4-b]피리다진-3,4-디온	LCMS <i>m/z</i> calcd for C ₂₀ H ₁₅ FN ₂ O ₂ S ([M] ⁺) 382; found 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-시클로프로필-6-플루오로-7-(4-메톡시페닐)-9H-이소티아졸로[5,4-b]피리다진-3,4-디온	LCMS <i>m/z</i> calcd for C ₂₀ H ₁₅ FN ₂ O ₂ S ([M] ⁺) 382; found 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-시클로프로필-6-플루오로-7-(3-메톡시페닐)-9H-이소티아졸로[5,4-b]피리다진-3,4-디온	LCMS <i>m/z</i> calcd for C ₂₀ H ₁₅ FN ₂ O ₂ S ([M] ⁺) 382; found 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 (외관상 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)
148		7-(3-아미노-4-메틸페닐)-9-시클로프로필-6-플루오로-9H-이소티아졸로[5,4-b]피리다진-3,4-디온	LCMS <i>m/z</i> calcd for C ₂₀ H ₁₅ FN ₂ O ₂ S ([M] ⁺) 381; found 382 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> 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, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 11.0 Hz, 1H), 7.96 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H)	¹⁹ F { ¹ H} NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ -124.8 (s)

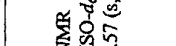


번호	구조	명칭	MS	H-NMR	F-NMR
149		7-(1-벤질-1H-피라졸-4-일)-시클로프로필-6-플루오로-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온	LCMS <i>m/z</i> calcd for $C_{22}H_{17}FN_3O_2S$ ($[M]^+$) 432; found 433 ($[M + H]^+$)	1H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1.14 (m, 2H), 1.37 (m, 2H), 3.43 (m, 1H), 5.44 (s, 2H), 7.26-7.40 (m, 5H), 7.91 (d, <i>J</i> = 11.5 Hz, 1H), 8.11 (m, 1H), 8.20 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 8.50 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H)	^{19}F { 1H } NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ -122.4 (s)
150		9-시클로프로필-6-플루오로-7-(3,4-플루오로-5-일)-4-메틸-페닐-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온	LCMS (APCI): <i>m/z</i> calcd for $C_{22}H_{14}F_3N_3O_2S$ ($[M]^+$) 381; found 385 ($[M + H]^+$)	1H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8.05 (d, 1H, <i>J</i> _{H,F} = 6.2 Hz), 7.97 (d, 1H, <i>J</i> _{H,F} = 10.9 Hz), 7.47 (m, 3H), 3.46 (m, 1H, 시클로프로필), 2.32 (s, 3H), 1.30 (m, 4H, 시클로프로필)	^{19}F NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ -117.38 (s, 1F), -125.56 (s, 1F)
151		9-시클로프로필-6-플루오로-7-(2- <i>p</i> -톨릴-5-일)-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온	LCMS (APCI): <i>m/z</i> calcd for $C_{22}H_{17}FN_3O_2S$ ($[M]^+$) 392; found 393 ($[M + H]^+$)	1H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8.24 (d, 1H, <i>J</i> _{H,F} = 6.8 Hz), 7.88 (d, 1H, <i>J</i> _{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, 시클로프로필), 2.33 (s, 3H), 1.30 (m, 4H, 시클로프로필)	^{19}F NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ -125.01 (s, 1F)
152		9-시클로프로필-6-플루오로-7-(2-(4-트리플루오로메틸-페닐)-5-일)-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온	LCMS (APCI): <i>m/z</i> calcd for $C_{22}H_{14}F_4N_3O_2S$ ($[M]^+$) 446; found 447 ($[M + H]^+$)	1H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8.31 (d, 1H, <i>J</i> _{H,F} = 6.4 Hz), 7.94 (m, 5H), 7.78 (d, 2H, 9.2 Hz), 3.45 (m, 1H, 시클로프로필), 1.30 (m, 4H, 시클로프로필)	^{19}F NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ -124.43 (s, 1F), -61.87 (s, 3F)

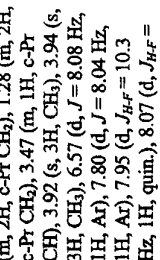
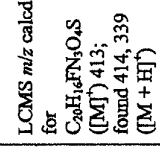
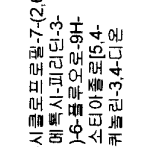
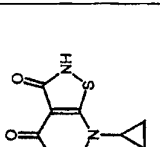
	구조	명칭	MS	¹ H-NMR	¹⁹ F-NMR
153		N-(3-(9-시클로프로필-6-플루오로-3,4-디옥소-2,3,4,9-테트라하이드로-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-7-일)-페닐)-아세트아미드	LCMS (APCI): m/z calcd for C ₂₁ H ₁₆ FN ₃ O ₃ S ([M] ⁺) 409; found 410 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO-d ₆): δ 8.02 (d, 1H, J _{HF} = 6.8 Hz), 7.96 (m, 2H), 7.46 (t, 1H, 7.5 Hz), 7.33 (d, 1H, 7.5 Hz), 3.47 (m, 1H, 시클로프로필), 2.07 (s, 3H), 1.25 (m, 4H, 시클로프로필)	¹⁹ F NMR (DMSO-d ₆): δ -125.35 (s, 1F)
154		9-시클로프로필-7-(2,6-디메톡시페닐)-6-플루오로-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온	LCMS m/z calcd for C ₂₃ H ₁₇ FN ₃ O ₅ S ([M] ⁺) 412; found 413 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO-d ₆): δ 1.09 (m, 2H), 1.25 (m, 2H), 3.40 (m, 1H), 3.72 (s, 6H), 6.81 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.42 (외관상 t, J = 8.5 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 10.0 Hz, 1H)	¹⁹ F { ¹ H} NMR (DMSO-d ₆): δ -120.6 (s)
155		9-시클로프로필-6-플루오로-7-(3-플루오로페닐)-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온	LCMS m/z calcd for C ₁₉ H ₁₂ F ₃ N ₃ O ₃ S ([M] ⁺) 370; found 371 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO-d 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, J = 11.0 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 6.5 Hz, 1H)	¹⁹ F { ¹ H} NMR (DMSO-d ₆): δ -125.5 (s, 1F), -113.0 (s, 1F)
156		9-시클로프로필-6-플루오로-7-(3-이소프로필옥시페닐)-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온	LCMS m/z calcd for C ₂₃ H ₁₉ FN ₃ O ₃ S ([M] ⁺) 410; found 411 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO-d ₆): δ 1.18 (m, 2H), 1.28 (m, 2H), 1.30 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 3.48 (m, 1H), 4.69 (septet, J = 6.0 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 8.0 Hz, J = 2.5 Hz, 1H), 7.19 (m, 2H), 7.44 (외관상 t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 6.5 Hz, 1H)	¹⁹ F { ¹ H} NMR (DMSO-d ₆): δ -125.2 (s)

	구조	명칭	MS	H-NMR	F-NMR
157		<p>9-시클로프로필-6-플루오로-7-(3-히드록시페닐)-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온</p>	<p>LCMS <i>m/z</i> calcd for $C_{20}H_{13}FN_2O_2S$ ($[M]^+$) 382; found 383 ($[M+H]^+$)</p>	<p>1H 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)</p>	<p>^{19}F (1H) NMR (DMSO-d_6): δ -125.5 (s)</p>
158		<p>9-시클로프로필-7-(2-디메틸아미노-페닐)-6-플루오로-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온</p>	<p>LCMS <i>m/z</i> calcd for $C_{21}H_{14}FN_2O_2S$ ($[M]^+$) 395; found 396 ($[M+H]^+$)</p>	<p>1H NMR (DMSO-d_6): δ 1.14 (m, 2H, c-Pr CH₂), 1.27 (m, 2H, c-Pr CH₂), 2.51 (s, 6H, CH₃), 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.)</p>	<p>^{19}F (1H) NMR (DMSO-d_6): δ -122.2 (s)</p>
159		<p>9-시클로프로필-7-(2-디메틸아미노-4-메틸페닐)-6-플루오로-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온</p>	<p>LCMS <i>m/z</i> calcd for $C_{22}H_{16}FN_2O_2S$ ($[M]^+$) 409; found 410 ($[M+H]^+$)</p>	<p>1H NMR (DMSO-d_6): δ 1.13 (m, 2H, c-Pr CH₂), 1.27 (m, 2H, c-Pr CH₂), 2.28 (s, 3H, CH₃), 2.47 (s, 6H, CH₃), 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.)</p>	<p>^{19}F (1H) NMR (DMSO-d_6): δ -122.1 (s)</p>

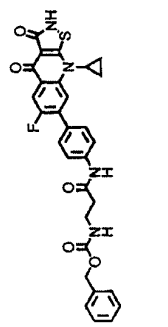
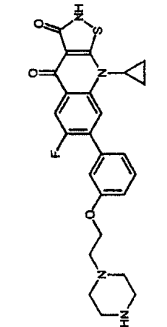
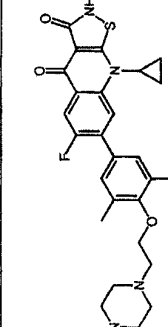
	구조	명칭	MS	H-NMR	F-NMR
160		9-시클로프로판-7-[6-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-헥스-1-일]닐-6-플루오로-9H-이스티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온	LCMS (APCI): m/z calcd for C ₂₇ H ₂₆ FN ₂ O ₂ S ([M] ⁺) 501; found 502 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 8.05 (m, br, 1H), 7.83 (m, br, 5H), 3.61 (m, 1H), 시클로프로판, 2.60 (m, 2H), 1.79 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.28 (m, 4H, 시클로프로판)	¹⁹ F NMR (DMSO-d ₆) δ -118.31 (s, 1F)
161		9-시클로프로판-6-플루오로-7-[6-(4-페닐에틸닐)-9H-이스티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온	LCMS (APCI): m/z calcd for C ₂₇ H ₂₄ FN ₂ O ₂ S ([M] ⁺) 390; found 391 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 8.22 (d, 1H, J _{HF} = 5.4 Hz), 7.98 (d, 1H, J _{HF} = 10.1 Hz), 7.55 (d, 2H, 7.7 Hz), 7.30 (d, 2H, 7.7 Hz), 3.61 (m, 1H, 시클로프로판), 2.36 (s, 3H), 1.32 (m, 4H, 시클로프로판)	¹⁹ F NMR (DMSO-d ₆) δ -117.44 (s, 1F)
162		9-시클로프로판-6-플루오로-7-[6-(페닐에틸닐)-9H-이스티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온	LCMS (APCI): m/z calcd for C ₂₁ H ₁₆ FN ₂ O ₂ S ([M] ⁺) 376; found 377 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 8.30 (d, 1H, J _{HF} = 5.7 Hz), 8.06 (d, 1H, J _{HF} = 9.0 Hz), 7.73 (m, 2H), 7.55 (m, 3H), 3.68 (m, 1H, 시클로프로판), 1.42 (m, 4H, 시클로프로판)	¹⁹ F NMR (DMSO-d ₆) δ -117.71 (s, 1F)
163		9-시클로프로판-6-플루오로-7-[2-메톡시-4-메틸페닐]-9H-이스티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온	LCMS m/z calcd for C ₂₁ H ₁₇ FN ₂ O ₂ S ([M] ⁺) 396; found 397 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO-d 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, J = 8.5 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 8.5 Hz, J = 2.0 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 6.0 Hz, 1H)	¹⁹ F { ¹ H} NMR (DMSO-d ₆): δ -121.8 (s)

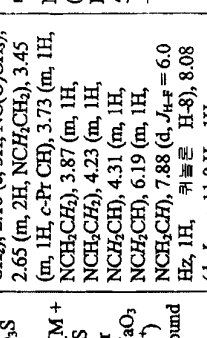
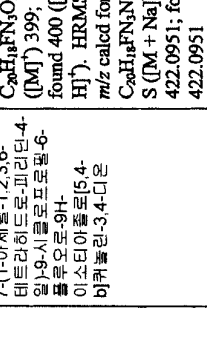
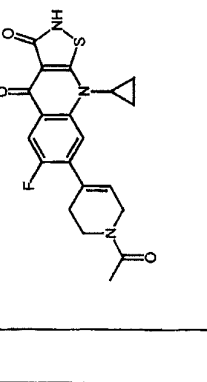
번호	구조	명칭	MS	H-NMR	F-NMR
164		9-시클로프로필-7-(2,3-디메톡시페닐)-6-플루오로-9H-피리다지노[4,3-b]피리딘-3,4-디온	LCMS <i>m/z</i> calcd for $C_{21}H_{17}FN_2O_3S$ (<i>[M]</i> ⁺) 412; found 413 (<i>[M]</i> ⁺ + <i>H</i> ⁺)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1.14 (m, 2H), 1.25 (m, 2H), 3.42 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 6.97 (m, 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-시클로프로필-6-플루오로-7-(4-메틸페닐)-9H-피리다지노[4,3-b]피리딘-3,4-디온	LCMS <i>m/z</i> calcd for $C_{20}H_{16}FN_2O_3S$ (<i>[M]</i> ⁺) 366; found 367 (<i>[M]</i> ⁺ + <i>H</i> ⁺)	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)
166		3-(9-시클로프로필-6-플루오로-7-(4-메톡시-2,3,4,9-테트라히드로-피리다지노[4,3-b]피리딘-7-일)-5-메톡시-1-메틸피리다지논	LCMS <i>m/z</i> calcd for $C_{20}H_{16}FN_2O_3S+$ (<i>[M]</i> ⁺) 398; found 398 (<i>[M]</i> ⁺ + <i>H</i> ⁺)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> 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, <i>J</i> _{H,F} = 10.34 Hz, 1H, quin.), 8.27 (d, <i>J</i> _{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- <i>d</i> ₆): δ -122.6 (s)
167		9-시클로프로필-7-(2,6-디메틸피리딘-3-일)-6-플루오로-9H-피리다지노[4,3-b]피리딘-3,4-디온	LCMS <i>m/z</i> calcd for $C_{20}H_{16}FN_3O_2S$ (<i>[M]</i> ⁺) 381; found 382 (<i>[M]</i> ⁺ + <i>H</i> ⁺)	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), 2.36 (s, 3H, CH ₃), 2.51 (s, 3H, CH ₃), 3.46 (m, 1H, c-Pr CH), 7.24 (d, <i>J</i> = 7.91 Hz, 1H, Ar), 7.67 (d, <i>J</i> = 7.84 Hz, 1H, Ar), 7.93 (d, <i>J</i> _{H,F} = 6.16 Hz, 1H, quin.), 8.01 (d, <i>J</i> _{H,F} = 9.96 Hz, 1H, quin.), 8.50 (s, 1H, NH).	¹⁹ F { ¹ H} NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ -122.7 (s)

168	구조	명칭	MS	H-NMR	F-NMR
	<p>9-시클로프로필-6-플루오로-7-이소퀴놀린-4-일-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온</p>	<p>LCMS (APCI): m/z calcd for C₂₂H₁₄FN₃O₂S ([M]⁺) 403; found 404 (M + H⁺)</p>	<p>¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.47(s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.28 (d, 1H, J_{H,F} = 7.4Hz), 8.10 (m, 2H), 7.77 (m, 3H), 7.43 (m, 5H), 3.44 (m, 1H, 시클로프로필), 1.22 (m, 4H, 시클로프로필)</p>	<p>¹⁹F NMR (DMSO-d₆): δ -121.57 (s, 1F)</p>	
169		<p>9-시클로프로필-6-플루오로-7-(2-메틸-피리딘-3-일)-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온</p>	<p>LCMS m/z calcd for C₁₉H₁₄FN₃O₂S ([M]⁺) 367; found 368 (M + H⁺)</p>	<p>¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1.19 (m, 2H, c-Pr CH₂), 1.27 (m, 2H, c-Pr CH₂), 2.41 (s, 3H, CH₃), 3.48 (m, 1H, c-Pr CH), 7.4 (dd, J = 4.8 and 2.81 Hz, 1H, Ar), 7.79 (d, J = 9.33 Hz, 1H, Ar), 7.98 (d, J_{H,F} = 6.18 Hz, 1H, quin.), 8.04 (d, J_{H,F} = 9.98 Hz, 1H, quin.), 8.48 (s, 1H, NH), 8.58 (d, J = 6.55 Hz, 1H, Ar)</p>	<p>¹⁹F {H} NMR (DMSO-d₆): δ -122.7 (s)</p>
170		<p>9-시클로프로필-6-플루오로-7-(6-메틸-피리딘-3-일)-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온</p>	<p>LCMS m/z calcd for C₁₉H₁₄FN₃O₂S ([M]⁺) 367; found 368 (M + H⁺)</p>	<p>¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1.21 (m, 2H, c-Pr CH₂), 1.32 (m, 2H, c-Pr CH₂), 2.56 (s, 3H, CH₃), 3.48 (m, 1H, c-Pr CH), 7.45 (d, J = 8.37 Hz, 1H, Ar), 8.02 (m, 2H, Ar and quin.), 8.12 (d, J_{H,F} = 6.56 Hz, 1H, quin.), 8.51 (s, 1H, NH), 8.76 (s, 1H, Ar)</p>	<p>¹⁹F {H} NMR (DMSO-d₆): δ -125.4 (s)</p>

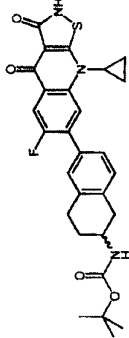
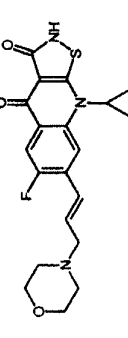
	구조	명칭	MS	H-NMR	F-NMR
171		<p>9-시클로프로판-7-(2,6-디메틸시나리딘-3-일)-6-플루오로-9H-이스티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온</p>	<p>LCMS <i>m/z</i> calcd for C₂₀H₁₆FN₃O₃S (M⁺) 413; found 414, 339 (M + H⁺)</p>	<p>¹H NMR (DMSO-<i>d</i>₆): δ 1.19 (m, 2H, c-Pr CH₂), 1.28 (m, 2H, c-Pr CH₂), 3.47 (m, 1H, c-Pr CH), 3.92 (s, 3H, CH₃), 3.94 (s, 3H, CH₃), 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)</p>	<p>¹⁹F NMR (DMSO-<i>d</i>₆): δ -121.8 (s)</p>
172		<p>9-시클로프로판-6-플루오로-7-(1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-6-일)-9H-이스티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온</p>	<p>LCMS (APCI): <i>m/z</i> calcd for C₂₂H₁₈FN₃O₃S (M⁺) 407; found 408 (M + H⁺)</p>	<p>¹H NMR (DMSO-<i>d</i>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, 시클로프로판)</p>	<p>¹⁹F NMR (DMSO-<i>d</i>₆) δ -125.44 (s, 1F)</p>
173		<p>7-(4-(2-아미노-에틸)-페닐)-9-시클로프로판-6-플루오로-9H-이스티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온</p>	<p>LCMS (APCI): <i>m/z</i> calcd for C₂₁H₁₈FN₃O₃S (M⁺) 395; found 396 (M + H⁺)</p>	<p>¹H NMR (DMSO-<i>d</i>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, 시클로프로판)</p>	<p>¹⁹F NMR (DMSO-<i>d</i>₆) δ -74.56 (s, 3F), -123.97 (s, 1F)</p>
174		<p>7-(3-벤질옥시-페닐)-9-시클로프로판-6-플루오로-9H-이스티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온</p>	<p>LCMS (APCI): <i>m/z</i> calcd for C₂₈H₁₉FN₃O₃S (M⁺) 458; found 459 (M + H⁺)</p>	<p>¹H NMR (DMSO-<i>d</i>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, 시클로프로판)</p>	<p>¹⁹F NMR (DMSO-<i>d</i>₆) δ -125.27 (s, 1F)</p>

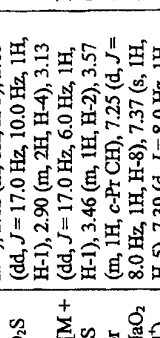
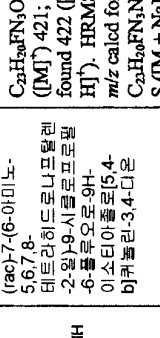
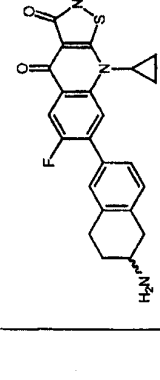
번호	구조	명칭	MS	¹ H-NMR	¹⁹ F-NMR
175		N-[4-(9-시클로프로필-6-플루오로-3,4-디옥소-2,3,4,9-테트라히드로-이스티아졸린-5,4-비퀴놀린-7-일)-페닐]-2-디메틸아미노-아세트아미드	LCMS (APCI): m/z calcd for C ₂₃ H ₂₁ FN ₃ O ₂ S ([M] ⁺) 453; found 454 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 8.02 (d, 1H, J _{H,F} = 7.3Hz), 7.95 (d, 1H, J _{H,F} = 11.6Hz), 7.85 (d, 2H, 8.6Hz), 7.63 (d, 2H, 8.6Hz), 3.46 (m, 1H), 3.10 (s, 2H), 2.29 (s, 6H), 1.25 (m, 4H, 시클로프로필)	¹⁹ F NMR (DMSO-d ₆) δ -125.55 (s, 1F)
176		N-[4-(9-시클로프로필-6-플루오로-3,4-디옥소-2,3,4,9-테트라히드로-이스티아졸린-5,4-비퀴놀린-7-일)-페닐]-2-모르폴린-4-일-아세트아미드	LCMS (APCI): m/z calcd for C ₂₃ H ₂₃ FN ₃ O ₂ S ([M] ⁺) 494; found 495 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 8.02 (d, 1H, J _{H,F} = 7.3Hz), 7.95 (d, 1H, J _{H,F} = 11.5Hz), 7.82 (d, 2H, 8.2Hz), 7.66 (d, 2H, 8.2Hz), 3.65 (t, 4H, 4.3Hz), 3.45 (m, 1H), 3.40 (t, 4H), 3.18 (s, 2H), 1.25 (m, 4H, 시클로프로필)	¹⁹ F NMR (DMSO-d ₆) δ -125.75 (s, 1F)
177		9-시클로프로필-6-플루오로-7-(1,2,3,4-테트라히드로-이스티아졸린-5-일)-9H-이스티아졸린-5,4-비퀴놀린-3,4-디온	LCMS m/z calcd for C ₂₂ H ₁₈ FN ₃ O ₂ S ([M] ⁺) 407; found 408 ([M+H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO-d ₆): δ 1.14-1.39 (m, 4H), 2.92 (m, 2H), 3.05-3.63 (m, 5H), 3.98 (m, 1H), 7.12 (m, 2H), 7.29 (t, J=7.1 Hz, 1H), 7.88 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.99 (d, J=9.6 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H)	¹⁹ F NMR (DMSO-d ₆): δ 121.17 (s)
178		9-시클로프로필-6-플루오로-7-(1,2,3,4-퀴놀린-5-일)-9H-이스티아졸린-5,4-비퀴놀린-3,4-디온	LCMS m/z calcd for C ₂₂ H ₁₄ FN ₃ O ₂ S ([M] ⁺) 403; found 404 ([M+H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO-d ₆): δ 1.25 (m, 4H), 3.53 (m, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.84-7.98 (m, 3H), 8.06-8.13 (m, 2H), 8.32 (d, J=7.9 Hz, 1H), 8.53 (d, J=5.0 Hz, 1H), 9.46 (s, 1H)	¹⁹ F NMR (DMSO-d ₆): δ 121.25 (s)

	구조	명칭	MS	H-NMR	F-NMR
179		<p>(2-[4-(6-시클로프로필-6-플루오로-3,4-디옥소-2,3,4,9-테트라히드로-이소티아졸린-7-일)-비퀴놀린-7-일]-페닐)-카르복실산 벤질 에스테르</p>	<p>LCMS (APCI): m/z calcd for C₂₀H₂₂FN₂O₃S ([M]⁺) 573; found 574 ([M + H]⁺)</p>	<p>¹H NMR (DMSO-d₆) δ 10.21 (s, 1H), 8.09 (d, 1H, J_{H,F} = 8.0Hz), 7.97 (d, 1H, J_{H,F} = 10.3Hz), 7.79 (d, 2H, J = 8.5Hz), 7.66 (d, 2H, J = 8.5Hz), 7.33 (m, 6H), 5.02 (s, 2H), 3.63 (m, 1H, cyclopropyl), 3.4-2.5 (m, 4H), 1.18 (m, 4H, 시클로프로필)</p>	<p>¹⁹F NMR (DMSO-d₆) δ -123.79 (s, 1F), -74.39 (s, 3F, TFA)</p>
180		<p>9-시클로프로필-6-플루오로-7-[3-(2-피페라진-1-일-에틸시)-페닐]-9H-이소티아졸린-3,4-디온</p>	<p>LCMS (APCI): m/z calcd for C₂₇H₂₈FN₄O₃S ([M]⁺) 480; found 481 ([M + H]⁺)</p>	<p>¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.01 (d, 1H, J_{H,F} = 6.4Hz), 7.95 (d, 1H, J_{H,F} = 11.1Hz), 7.31 (t, 1H, J = 7.2Hz), 7.10 (s, 1H), 7.05 (d, 1H, J = 7.2Hz), 6.88 (d, 1H, J = 7.2Hz), 5.02 (s, 2H), 3.5-2.5 (m, 13H), 1.23 (m, 4H, cyclopropyl)</p>	<p>¹⁹F NMR (DMSO-d₆) δ -125.09 (s, 1F)</p>
181		<p>9-시클로프로필-7-[3,5-디메틸-4-(2-피페라진-1-일-에틸시)-페닐]-6-플루오로-9H-이소티아졸린-3,4-디온</p>	<p>LCMS (APCI): m/z calcd for C₂₇H₂₈FN₄O₃S ·HCl ([M]⁺) 508; found 509 ([M + H]⁺)</p>	<p>¹H NMR (D₂O) δ 7.49 (d, 1H, J_{H,F} = 5.6Hz), 7.41 (d, 1H, J_{H,F} = 10.4Hz), 6.79 (s, 2H), 3.99 (m, 2H), 3.66 (m, 10H), 3.25 (m, 1H, 시클로프로필), 2.04 (s, 6H), 1.22 (m, 4H, 시클로프로필)</p>	<p>¹⁹F NMR (D₂O) δ -120.48 (s, 1F)</p>

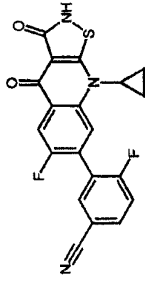
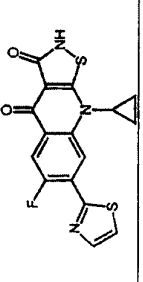
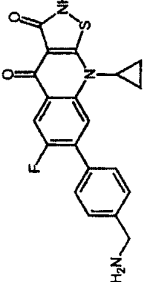
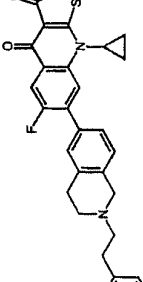
182	구조	명칭	MS	H-NMR	F-NMR
		<p>7-(1-아세틸-1,2,3,6-테트라하이드로-피리딘-4-일)-9-시클로프로필-6-플루오로-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온</p>	<p>LCMS <i>m/z</i> calcd for $C_{20}H_{18}FN_3O_2S$ (M⁺) 399; found 400 (M + H)⁺. HRMS <i>m/z</i> calcd for $C_{20}H_{18}FN_3NaO_2S$ (M + Na)⁺ 422.0951; found 422.0951</p>	<p>¹H NMR (CDCl₃/CD₃OD (12:1 v/v), 50 °C): δ 1.32 (m, 2H, c-Pr CH₂), 1.45 (m, 2H, c-Pr CH₂), 2.18 (s, 3H, NC(O)CH₃), 2.65 (m, 2H, NCH₂CH₂), 3.45 (m, 1H, c-Pr CH), 3.73 (m, 1H, NCH₂CH₂), 3.87 (m, 1H, NCH₂CH), 4.23 (m, 1H, NCH₂CH), 6.19 (m, 1H, NCH₂CH), 6.31 (m, 1H, NCH₂CH), 7.88 (d, <i>J</i>_{H-F} = 6.0 Hz, 1H, 퀴놀린 H-8), 8.08 (d, <i>J</i>_{H-F} = 11.0 Hz, 1H, 퀴놀린 H-5)</p>	<p>¹⁹F NMR (CDCl₃/CD₃OD (12:1 v/v), 50 °C): δ -119.4 (s)</p>
		<p>2-부틸 아미노-N-(4-(9-시클로프로필-6-플루오로-3,4-디옥소-2,3,4,9-테트라하이드로-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-7-일)-페닐)아세트아미드</p>	<p>LCMS (APCI): <i>m/z</i> calcd for $C_{22}H_{22}FN_3O_2S$ (M⁺) 480; found 481 (M + H)⁺</p>	<p>¹H 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, 6.3Hz), 1.28 (m, 8H), 0.88 (t, 3H, <i>J</i> = 7.3Hz)</p>	<p>¹⁹F NMR (DMSO-<i>d</i>₆) δ -125.06 (s, 1F)</p>
		<p>N-(4-(9-시클로프로필-6-플루오로-3,4-디옥소-2,3,4,9-테트라하이드로-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-7-일)-페닐)-2-피페리딘-1-일-아세트아미드</p>		<p>¹H 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, 시클로프로필)</p>	<p>¹⁹F NMR (DMSO-<i>d</i>₆) δ -122.53 (s, 1F)</p>

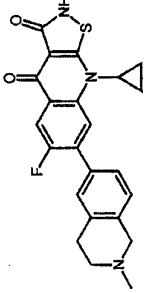
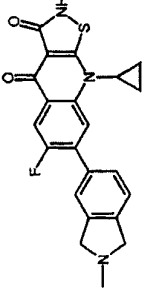
	구조	명칭	MS	H-NMR	F-NMR
188		<p>4-(2-(4-(9-시클로프로필-6-플루오로-3,4-디옥소-2,3,4,9-테트라하드로-1H-티아졸리딘-5-일)-비퀴놀린-7-일)-피페라진-1-일)카르복실산 tert-부틸 에스테르</p>		<p>¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.09 (d, 1H, J_{H,F} = 6.6Hz), 7.90 (d, 1H, J_{H,F} = 10.8Hz), 7.52 (d, 2H, J = 8.6Hz), 6.94 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 3.86 (m, 2H), 3.35-2.50 (m, 10H), 1.40 (s, 9H), 1.20 (m, 4H)</p>	<p>¹⁹F NMR (DMSO-d₆) δ -122.75 (s, 1F)</p>
189		<p>7-(1,2,3,6-테트라하드로-피리딘-4-일)-9-시클로프로필-6-플루오로-1H-티아졸리딘-5-일)-비퀴놀린-3,4-디옥</p>	<p>LCMS m/z calcd for C₁₈H₁₆FN₃O₂S ([M]⁺) 357; found 358 ([M + H]⁺). HRMS m/z calcd for C₁₈H₁₆FN₃O₂S ([M + Na]⁺) 380.0845; found 380.0847</p>	<p>¹H NMR (DMSO-d₆/acetic acid-d₄ (5:1 v/v)): δ 1.19 (m, 2H, c-Pr CH₂), 1.29 (m, 2H, c-Pr CH₂), 2.72 (m, 2H, NCH₂CH₂), 3.33 (m, 2H, NCH₂CH₂), 3.54 (m, 1H, c-Pr CH), 3.80 (m, 2H, NCH₂CH), 7.87 (br, 1H, 방향족), 7.91 (br, 1H, 방향족)</p>	<p>¹⁹F {¹H} NMR (DMSO-d₆/acetic acid-d₄ (5:1 v/v)): δ -121.4 (s)</p>

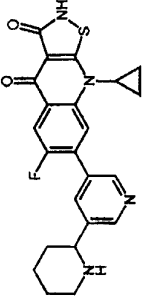
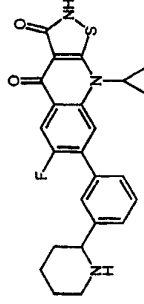
190	구조	명칭	MS	H-NMR	F-NMR
		<p>(rac)-tert-부틸[6-(9-시클로프로필-6-플루오로-3,4-디옥소-2,3,4,9-테트라히드로-이소디아졸로[5,4-b]퀴놀린-7-일)-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-2-일]카바메이트</p>	<p>LCMS m/z calcd for $C_{27}H_{29}FN_3O_2S$ (M⁺) 521; found 522 (M + H⁺)</p>	<p>¹H NMR (CDCl₃/CD₃OD (12:1 v/v), 50 °C): δ 1.10 (m, 2H, c-Pr CH₂), 1.21 (m, 2H, c-Pr CH₂), 1.48 (s, 9H, C(CH₃)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, c-Pr CH), 3.12 (m, 1H, H-1), 3.94 (m, 1H, H-2), 7.11 (m, 1H, 방향족), 7.20 (m, 2H, 방향족), 7.71 (m, 1H, 방향족), 7.92 (m, 1H, 방향족)</p>	<p>¹⁹F NMR (CDCl₃/CD₃OD (12:1 v/v), 50 °C): δ -123.8 (s)</p>
191		<p>9-시클로프로필-6-플루오로-7-(3-디옥소-4-일-프로필)9H-이소디아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디옥</p>		<p>¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.08 (d, 1H, J_{HF} = 6.8Hz), 7.82 (d, 1H, J_{HF} = 11.6Hz), 6.80 (d, 1H, J_{HF} = 15.2Hz), 6.60 (d, 1H, 15.2Hz), 6.60 (d, 1H, 15.2Hz), 6.60 (d, 1H, 15.2Hz). 또 다른 H는 아시안을 위해서는 상이한 용매를 사용할 필요가 있다. 1.18 (m, 4H, 시클로프로필)</p>	<p>¹⁹F NMR (DMSO-d₆) δ -125.94 (s, 1F)</p>

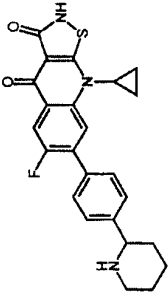
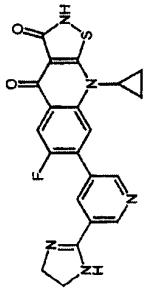
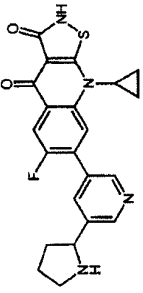
192	구조	명칭	MS	H-NMR	F-NMR
		<p>(rac)-7-(6-아미노-5,6,7,8-테트라하이드로-2H-1,4-벤조[1,2-b:3,4-b']피리딘-9-일)프로판-2-올</p> <p>9-시클로프로판-6-일-7-이소티아졸리딘-5-일-프로판-2-올</p>	<p>LCMS <i>m/z</i> calcd for $C_{22}H_{24}FN_3O_2S$ ($[M]^+$) 421; found 422 ($[M+H]^+$). HRMS <i>m/z</i> calcd for $C_{22}H_{24}FN_3NaO_2S$ ($[M+Na]^+$) 444.1158; found 444.1152</p>	<p>1H NMR (DMSO-d_6, 60 °C): δ 1.21 (m, 2H, c-Pr CH₂), 1.29 (m, 2H, c-Pr CH₂), 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, c-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)</p>	<p>^{19}F (1H) NMR (DMSO-d_6, 60 °C): δ -123.3 (s)</p>
193		<p>9-시클로프로판-6-일-7-이소티아졸리딘-5-일-프로판-2-올</p>	<p>LCMS <i>m/z</i> calcd for $C_{22}H_{14}FN_3O_2S$ ($[M]^+$) 403; found 404 ($[M+H]^+$)</p>	<p>1H 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, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 8.24 (m, 1H), 8.53 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 9.36 (s, 1H)</p>	<p>^{19}F NMR (DMSO-d_6): δ 125.14 (s)</p>
194		<p>9-시클로프로판-6-일-7-(1,2,3,4-테트라하이드로-2H-1,4-벤조[1,2-b:3,4-b']피리딘-9-일)프로판-2-올</p>	<p>LCMS <i>m/z</i> calcd for $C_{22}H_{24}FN_3O_2S$ ($[M]^+$) 407; found 408 ($[M+H]^+$)</p>	<p>1H NMR (DMSO-d_6 + DCI): δ 1.20 (m, 2H), 1.31 (m, 2H), 3.09 (t, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 3.09 (t, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 3.35 (t, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 4.28 (s, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> = 10.6 Hz, 1H), 8.04 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H)</p>	<p>^{19}F NMR (DMSO-d_6 + DCI): δ 123.72 (s)</p>

195	구조	명칭	MS	H-NMR	F-NMR
195		5-(9-시클로프로필-6-플루오로-3,4-디옥소-2,3,4,9-테트라히드로-이스티아졸린-7-일)-1,3-디히드로-이소인돌-2-카복실산 tert-부틸 에스테르	LCMS <i>m/z</i> calcd for $C_{26}H_{24}FN_3O_2S$ ($[M]^+$) 483; found 494 ($[M + H]^+$)	1H 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, NH)	^{19}F { 1H } NMR (DMSO- d_6): δ -123.7 (s)
196		9-시클로프로필-7-(2,3-디히드로-1H-이소인돌-5-일)-6-플루오로-9H-이스티아졸린-7-일)-1,3-디히드로-이소인돌-2-카복실산 tert-부틸 에스테르	LCMS <i>m/z</i> calcd for $C_{27}H_{24}FN_3O_2S$ ($[M]^+$) 393; found 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-시클로프로필-6-플루오로-3,4-디옥소-2,3,4,9-테트라히드로-이스티아졸린-7-일)-일)-1-에틸-피페라진-1-카복실산 tert-부틸 에스테르	LCMS (APCD): <i>m/z</i> calcd for $C_{26}H_{28}FN_3O_2S$ ($[M]^+$) 500; found 501 ($[M + H]^+$)	1H NMR (DMSO- d_6): δ 8.09 (d, 1H, $J_{HF} = 8.5$ Hz), 7.84 (d, 1H, $J_{HF} = 10.3$ Hz), 6.80 (d, 1H, $J = 17.0$ Hz), 6.60 (d, 1H, $J = 17.0$ Hz), 4.10 (d, 2H, 5.8Hz), 3.4-2.5 (m, 8H), 1.37 (s, 9H), 1.15 (m, 4H)	^{19}F NMR (DMSO- d_6): δ -126.59 (s, 1F)
198		15-(9-시클로프로필-6-플루오로-3,4-디옥소-2,3,4,9-테트라히드로-이스티아졸린-7-일)-에틸-피리딘-2-일)-카복실산 tert-부틸 에스테르		1H NMR (DMSO- d_6): δ 10.20 (s, br, 1H), 9.00 (s, br, 1H), 8.53 (d, 1H, $J_{HF} = 6.2$ Hz), 8.23 (d, 1H, $J = 6.3$ Hz), 7.93 (m, 2H), 4.39 (m, 2H), 3.61 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.44 (m, 4H, 시클로프로필)	^{19}F NMR (DMSO- d_6): δ -117.49 (s, 1F)

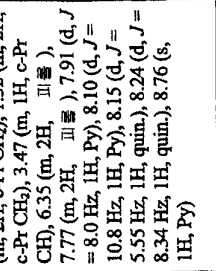
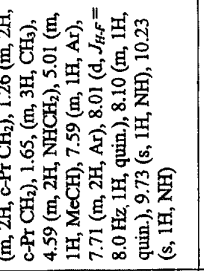
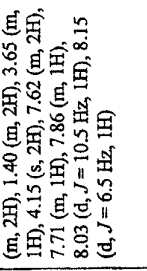
번호	구조	명칭	MS	¹ H-NMR	¹⁹ F-NMR
199		3-(9-시클로프로필-6-플루오로-3,4-디옥소-2,3,4,9-테트라히드로-이소스타티올로[5,4-b]퀴놀린-7-일)-4-플루오로벤조니트릴	LCMS <i>m/z</i> calcd for C ₂₀ H ₁₁ F ₂ N ₃ O ₂ S ([M] ⁺) 395; found 396 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1.26 (m, 2H), 1.35 (m, 2H), 3.59 (m, 1H), 7.69 (dd, <i>J</i> = 10.0 Hz, <i>J</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)
200		9-시클로프로필-6-플루오로-티아졸-2-일-9H-이소스타티올로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온	LCMS <i>m/z</i> calcd for C ₁₆ H ₁₀ FN ₃ O ₂ S ₂ ([M] ⁺) 359; found 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-아미노메틸페닐)-9-시클로프로필-6-플루오로-9H-이소스타티올로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온	LCMS (APCI): <i>m/z</i> calcd for C ₂₀ H ₁₆ FN ₃ O ₂ S ₂ ·TFA ([M] ⁺) 381; found 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, 시클로프로필), 1.19 (m, 4H, 시클로프로필)	¹⁹ F NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ -125.39 (s, 1F), -74.35 (s, TFA)
202		9-시클로프로필-6-플루오로-7-(2-페닐에틸)-테트라히드로-이소스타티올로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온	LCMS <i>m/z</i> calcd for C ₃₀ H ₂₆ FN ₃ O ₂ S ([M] ⁺) 511; found 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)

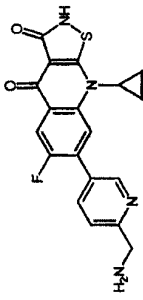
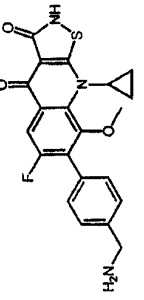
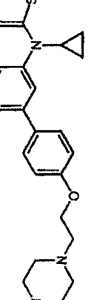
203	구조	명칭	MS	H-NMR	F-NMR
203		<p>9-시클로피로필-6-클루오로-7-(2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀린-5-일)-9H-이소티아졸로[5,4-b]피리딘-3,4-디온</p>	<p>LCMS m/z calcd for $C_{22}H_{26}FN_3O_2S$ ($[M]^+$) 421; found 422 ($[M+H]^+$)</p>	<p>1H NMR (DMSO-d_6): δ 1.18 (m, 2H), 1.28 (m, 2H), 2.57 (t, $J=5.7$ Hz, 2H), 2.86 (t, $J=5.7$ Hz, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.50-3.60 (m, 3H), 7.18 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.37 (d, $J=6.7$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J=10.5$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J=6.2$ Hz, 1H), 11.70 (s, 1H)</p>	<p>^{19}F NMR (DMSO-d_6): δ 123.79 (s)</p>
204		<p>9-시클로피로필-6-클루오로-7-(2-메틸-2,3-디히드로-5-일)-9H-이소티아졸로[5,4-b]피리딘-3,4-디온</p>	<p>LCMS m/z calcd for $C_{22}H_{26}FN_3O_2S$ ($[M]^+$) 407; found 408 ($[M+H]^+$)</p>	<p>1H NMR (DMSO-d_6): δ 1.27 (m, 2H, c-Pr CH₂), 1.34 (m, 2H, c-Pr CH₂), 3.03 (s, 3H, CH₃), 3.60 (m, 1H, c-Pr CH), 4.47 - 4.56 (m, 2H, NCH₂), 4.83 - 4.90 (m, 2H, NCH₂), 7.61 (d, $J=7.95$ Hz, 1H, Ar), 7.69 (d, $J=8.01$ Hz, 1H, Ar), 7.74 (s, 1H, Ar), 8.01 (d, $J_{H,F}=10.61$ Hz, 1H, quin.), 8.09 (d, $J_{H,F}=6.40$ Hz, 1H, quin.), 11.51 (s, 1H, NH)</p>	<p>^{19}F {1H} NMR (DMSO-d_6): δ -123.6 (s)</p>

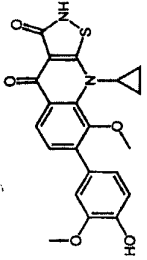
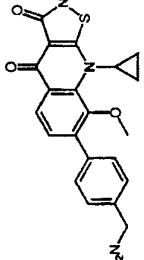
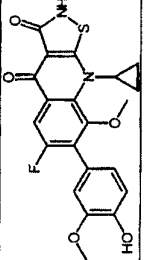
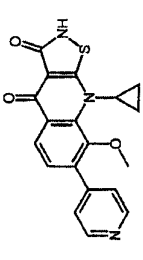
205	구조	명칭	MS	H-NMR	F-NMR
205		<p>9-시클로프로필-6-플루오로-7-(1,2,3,4,5,6-헥사하이드로-[2,3]피리디닐)-5-일-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온</p>	<p>LCMS <i>m/z</i> calcd for $C_{23}H_{21}FN_4O_2S$ ($[M]^+$) 436; found 437 ($[M + H]^+$)</p>	<p>1H NMR (DMSO-d_6): δ 1.04 (m, 2H, c-Pr CH₂), 1.26 (m, 2H, c-Pr CH₂), 1.43 - 2.02 (m, 6H, 피페리딘 CH₂), 3.05 (m, 1H, 피페리딘 NCH₂), 3.38 (m, 1H, 피페리딘 NCH₂), 3.65 (m, 1H, c-Pr CH), 4.44 (m, 1H, 피페리딘 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)</p>	<p>^{19}F {1H} NMR (DMSO-d_6): δ -123.8 (s)</p>
206		<p>9-시클로프로필-6-플루오로-7-(3-피페리딘-2-일-페닐)-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온</p>	<p>LCMS <i>m/z</i> calcd for $C_{24}H_{23}FN_4O_2S$ ($[M]^+$) 435; found 436 ($[M + H]^+$)</p>	<p>1H NMR (DMSO-d_6): δ 1.26 (m, 2H, c-Pr CH₂), 1.39 (m, 2H, c-Pr CH₂), 1.65 - 1.97 (m, 6H, 피페리딘 CH₂), 3.05 (m, 1H, 피페리딘 NCH₂), 3.32 (m, 1H, 피페리딘 NCH₂), 3.69 (m, 1H, c-Pr CH), 4.33 (m, 1H, 피페리딘 CH), 7.62 - 7.71 (m, 3H, Ar), 7.99 - 8.02 (m, 2H, Ar and quin.), 8.23 (m, 1H, quin.), 9.41 (s, 1H, NH), 9.83 (s, 1H, NH)</p>	<p>^{19}F {1H} NMR (DMSO-d_6): δ -123.8 (s)</p>

207	구조	명칭	MS	H-NMR	F-NMR
207		<p>9-시클로프로필-6-플루오로-7-(4-피페리딘-2-일-페닐)-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온</p>	<p>LCMS <i>m/z</i> calcd for $C_{24}H_{27}FN_3O_2S$ (M⁺) 435; found 436 (M + H⁺)</p>	<p>¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1.04 (m, 2H, c-Pr CH₂), 1.13 (m, 2H, c-Pr CH₂), 1.34 - 1.95 (m, 6H, 피페리딘 CH₂), 3.06 (m, 1H, 피페리딘 NCH₂), 3.32 (m, 1H, 피페리딘 NCH₂), 3.64 (m, 1H, c-Pr CH), 4.24 (m, 1H, Piperidine 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)</p>	<p>¹⁹F{¹H} NMR (DMSO-d₆): δ -123.9 (s)</p>
208		<p>9-시클로프로필-7-(5-(4,5-디히드로-1H-이미다졸-2-일)-피리딘-3-일)-6-플루오로-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온</p>	<p>LCMS <i>m/z</i> calcd for $C_{21}H_{16}FN_5O_2S$ (M⁺) 421; found 422 (M + H⁺)</p>	<p>¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1.14 - 1.40 (m, 4H, c-Pr CH₂), 3.59 (m, 1H, c-Pr CH), 4.05 (m, 4H, 이미다졸 CH), 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)</p>	<p>¹⁹F{¹H} NMR (DMSO-d₆): δ -123.9 (s)</p>
209		<p>9-시클로프로필-6-플루오로-7-(5-피롤리딘-2-일)-피리딘-3-일)-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온</p>	<p>LCMS <i>m/z</i> calcd for $C_{22}H_{19}FN_4O_2S$ (M⁺) 422; found 423 (M + H⁺)</p>	<p>¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1.26 - 1.43 (m, 4H, c-Pr CH₂), 2.14 (m, 4H, 피롤리딘), 3.28 - 3.41 (m, 2H, 피롤리딘 NCH₂), 3.63 (m, 1H, c-Pr CH), 4.72 (m, 1H, 피롤리딘 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)</p>	<p>¹⁹F{¹H} NMR (DMSO-d₆): δ -123.5 (s)</p>

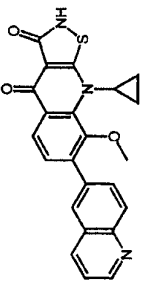
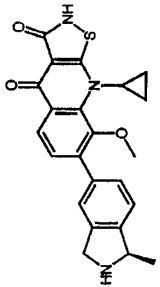
	구조	명칭	MS	H-NMR	F-NMR
210		9-시클로프로필-6-플루오로-7-(4-피롤리딘-2-일-페닐)-9H-피사티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온	LCMS <i>m/z</i> calcd for C ₂₃ H ₂₆ FN ₃ O ₂ S ([M] ⁺) 420; found 421 (M + H) ⁺	¹ H NMR (DMSO-d ₆): δ 1.27 - 1.34 (m, 4H, c-Pr CH ₂), 2.07 (m, 4H, 피롤리딘), 3.34 (m, 2H, 피롤리딘 NCH ₂), 3.63 (m, 1H, c-Pr CH), 4.61 (m, 1H, Pyrrolidine CH), 7.75 (m, 4H, Ar), 7.98 - 8.11 (m, 2H, 퀴놀린), 9.20 (s, 1H, NH), 10.34 (s, 1H, NH)	¹⁹ F { ¹ H} NMR (DMSO-d ₆): δ -123.5 (s)
211		7-(4-아제판-2-일-페닐)-9-시클로프로필-6-플루오로-9H-피사티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온	LCMS <i>m/z</i> calcd for C ₂₃ H ₂₆ FN ₃ O ₂ S ([M] ⁺) 449; found 450 (M + H) ⁺	¹ H NMR (DMSO-d ₆): δ 1.03 - 1.27 (m, 4H, c-Pr CH ₂), 1.46 - 2.25 (m, 8H, 아제판), 3.21 (m, 2H, 아제판 NCH ₂), 3.58 (m, 1H, c-Pr CH), 4.45 (m, 1H, Azepane CH), 7.76 (m, 4H, Ar), 8.03 (m, 2H, 퀴놀린), 9.42 (s, 1H, NH), 9.97 (s, 1H, NH)	¹⁹ F { ¹ H} NMR (DMSO-d ₆): δ -123.5
212		9-시클로프로필-6-플루오로-7-(4-피롤-1-일-페닐)-9H-피사티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온	LCMS <i>m/z</i> calcd for C ₂₃ H ₁₆ FN ₃ O ₂ S ([M] ⁺) 417; found 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, 피롤), 7.48 (m, 3H, Ar 및 피롤), 7.78 (m, 3H, Ar 및 피롤), 7.97 (m, 2H, 퀴놀린)	¹⁹ F { ¹ H} NMR (DMSO-d ₆): δ -125.6 (s)
213		9-시클로프로필-6-플루오로-7-(3-피롤-1-일-페닐)-9H-피사티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온	LCMS <i>m/z</i> calcd for C ₂₃ H ₁₆ FN ₃ O ₂ S ([M] ⁺) 417; found 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, 피롤), 7.2 - 8.0 (m, 8H, Ar, 피롤 및 퀴놀린)	¹⁹ F { ¹ H} NMR (DMSO-d ₆): δ -125.5 (s)

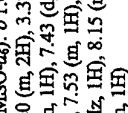
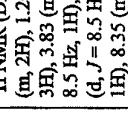
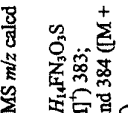
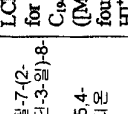
	구조	명칭	MS	H-NMR	F-NMR
214		<p>9-시클로프로필-6-플루오로-7-(6-페닐-1H-이미다졸-3-일)-9H-이스티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온</p>	<p>LCMS <i>m/z</i> calcd for $C_{22}H_{13}FN_4O_2S$ ($[M]^+$) 418; found 419 ($[M+H]^+$)</p>	<p>1H NMR (DMSO-<i>d</i>₆): δ 1.20 (m, 2H, c-Pr CH₂), 1.32 (m, 2H, c-Pr CH₂), 3.47 (m, 1H, c-Pr CH), 6.35 (m, 2H, 卍), 7.77 (m, 2H, 卍), 7.91 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H, Py), 8.10 (d, <i>J</i> = 10.8 Hz, 1H, Py), 8.15 (d, <i>J</i> = 5.55 Hz, 1H, quin.), 8.24 (d, <i>J</i> = 8.34 Hz, 1H, quin.), 8.76 (s, 1H, Py)</p>	<p>^{19}F (1H) NMR (DMSO-<i>d</i>₆): δ -125.5 (s)</p>
215		<p>9-시클로프로필-6-플루오로-7-(1-메틸-2,3-디히드로-1H-이미다졸-5-일)-9H-이스티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온</p>	<p>LCMS <i>m/z</i> calcd for $C_{23}H_{16}FN_4O_2S$ ($[M]^+$) 408; found 409 ($[M+H]^+$)</p>	<p>1H NMR (DMSO-<i>d</i>₆): δ 1.09 (m, 2H, c-Pr CH₂), 1.26 (m, 2H, c-Pr CH₂), 1.65 (m, 3H, CH₃), 4.59 (m, 2H, NHCH₂), 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)</p>	<p>^{19}F (1H) NMR (DMSO-<i>d</i>₆): δ -123.8 (s)</p>
216		<p>7-(3-아미노페닐)-9-시클로프로필-6-플루오로-9H-이스티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온</p>	<p>LCMS <i>m/z</i> calcd for $C_{20}H_{16}FN_4O_2S$ ($[M]^+$) 381; found 423 ($[M+CH_3CN+H]^+$, 100%), (382 ($[M+H]^+$, 60%</p>	<p>1H 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)</p>	<p>^{19}F (1H) NMR (DMSO-<i>d</i>₆): δ -123.5 (s)</p>

217	구조	명칭	MS	H-NMR	F-NMR
		<p>7-(6-아미노메틸피리딘-3-일)9-시클로프로필-6-플루오로-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온 염산염</p>	<p>LCMS <i>m/z</i> calcd for $C_{18}H_{15}FN_3O_2S$ found 383 ([M+H]⁺). HRMS <i>m/z</i> calcd for $C_{18}H_{15}FN_3NaO_2S$ + Na⁺; found 405.0792</p>	<p>¹H NMR (DMSO-<i>d</i>₆): δ 1.30 (m, 2H, c-Pr CH₂), 1.37 (m, 2H, c-Pr CH₂), 3.65 (m, 1H, c-Pr CH), 4.33 (m, 2H, CH₂N), 7.72 (d, <i>J</i>_{H-F} = 8.0 Hz, 1H, pyridyl H-5), 8.08 (d, <i>J</i>_{H-F} = 10.5 Hz, 1H, 퀴놀린 H-5), 8.19 (d, <i>J</i>_{H-F} = 6.5 Hz, 1H, 퀴놀린 H-8), 8.24 (m, 1H, pyridyl H-4), 8.96 (m, 1H, pyridyl H-2)</p>	<p>¹⁹F {¹H} NMR (DMSO-<i>d</i>₆): δ -124.1 (s)</p>
218		<p>7-(4-아미노메틸페닐)-9-시클로프로필-6-플루오로-8-메톡시-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온 염산염</p>	<p>LCMS <i>m/z</i> calcd for $C_{21}H_{18}FN_3O_3S$ ([M]⁺) 411; found 453 ([M+CH₃CN+H]⁺, 14%), 412 ([M+H]⁺, 12%), 395 (100%)</p>	<p>¹H NMR (DMSO-<i>d</i>₆): δ 1.07 (m, 2H), 1.19 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.82 (m, 1H), 4.12 (br q, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 7.58 (m, 2H), 7.64 (m, 2H), 7.80 (d, <i>J</i> = 9.5 Hz, 1H)</p>	<p>¹⁹F {¹H} NMR (DMSO-<i>d</i>₆): δ -118.9 (s)</p>
219		<p>9-시클로프로필-6-플루오로-7-(4-(2-피페라진-1-일)메틸)아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온 염산염</p>	<p>LCMS (APCI): <i>m/z</i> calcd for $C_{24}H_{24}FN_4O_2S$ ([M]⁺) 480; found 481 ([M+H]⁺)</p>	<p>¹H NMR (D₂O) δ 7.88 (d, 1H, <i>J</i>_{H-F} = 6.1 Hz), 7.79 (d, 1H, <i>J</i>_{H-F} = 10.9 Hz), 7.45 (d, 2H, 8.0 Hz), 6.94 (d, 2H, 8.0 Hz), 4.39 (m, 2H), 3.70 (m, 10H), 3.48 (s, 1H), 1.37 (m, 4H, 시클로프로필)</p>	<p>¹⁹F NMR (D₂O) δ -121.94 (s, 1F)</p>

번호	구조	명칭	MS	¹ H-NMR	¹⁹ F- ¹ H NMR
220		9-시클로프로필-7-(4-히드록시-3-메톡시페닐)-8-메톡시-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온	LCMS <i>m/z</i> calcd for C ₂₁ H ₁₈ N ₂ O ₃ S ([M] ⁺) 410; found 411 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO-d ₆): δ 0.89 (m, 2H), 1.16 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.69 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 6.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 8.0 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H)	
221		7-(4-아미노메틸페닐)-9-시클로프로필-8-메톡시-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온	LCMS <i>m/z</i> calcd for C ₂₁ H ₁₈ N ₂ O ₃ S ([M] ⁺) 393; found 394 ([M + H] ⁺ , 42%), 377 (100%)	¹ H NMR (DMSO-d ₆ /D ₂ O (-5:1 v/v)): δ 0.85 (m, 2H), 1.15 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.68 (m, 1H), 3.91 (s, 2H), 7.29 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.59 (m, 2H), 7.99 (d, J = 8.5 Hz, 1H)	
222		9-시클로프로필-6-플루오로-7-(4-히드록시-3-메톡시페닐)-8-메톡시-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온	LCMS <i>m/z</i> calcd for C ₂₁ H ₁₇ FN ₂ O ₃ S ([M] ⁺) 428; found 429 ([M + H] ⁺)		¹⁹ F- ¹ H NMR (DMSO-d ₆): δ -118.4 (s)
223		9-시클로프로필-8-메톡시-7-피리딘-4-일-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온 염산염	LCMS <i>m/z</i> calcd for C ₂₂ H ₁₅ N ₃ O ₃ S ([M] ⁺) 365; found 366 ([M + H] ⁺)	¹ H 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)	



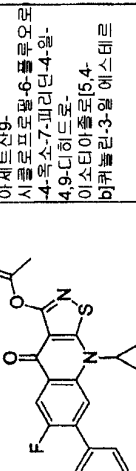
	구조	명칭	MS	¹ H-NMR	¹⁹ F-NMR
224		9-시클로프로필-7-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-8-메톡시-9H-이소티아졸로[5,4- <i>b</i>]퀴놀린-3,4-디온 염산염	LCMS <i>m/z</i> calcd for C ₂₂ H ₂₆ N ₂ O ₂ S ([M] ⁺) 393; found 394 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1.07 (m, 2H), 1.21 (m, 2H), 2.76 (s, 6H), 3.45 (s, 3H), 3.85 (m, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.93 (s, 2H), 8.12 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H)	
225		9-시클로프로필-8-메톡시-7-(4-모르폴린-4-일메틸피리딘)-9H-이소티아졸로[5,4- <i>b</i>]퀴놀린-3,4-디온 염산염	LCMS <i>m/z</i> calcd for C ₂₂ H ₂₆ N ₂ O ₄ S ([M] ⁺) 463; found 464 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ 0.94 (m, 2H), 1.19 (m, 2H), 2.41 (m, 4H), 3.31 (s, 3H), 3.53 (s, 2H), 3.61 (m, 4H), 3.71 (m, 1H), 7.33 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.61 (m, 2H), 8.07 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H)	
226		9-시클로프로필-8-메톡시-7-(6-메틸피리딘-3-일)-9H-이소티아졸로[5,4- <i>b</i>]퀴놀린-3,4-디온 염산염	LCMS <i>m/z</i> calcd for C ₂₀ H ₁₇ N ₂ O ₂ S ([M] ⁺) 379; found 380 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> 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, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 8.12 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 8.54 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 8.95 (s, 1H)	
227		9-시클로프로필-6-플루오로-8-메톡시-7-피리딘-4-일-9H-이소티아졸로[5,4- <i>b</i>]퀴놀린-3,4-디온 염산염	LCMS <i>m/z</i> calcd for C ₁₉ H ₁₄ FN ₂ O ₂ S ([M] ⁺) 383; found 384 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> 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, <i>J</i> = 9.5 Hz, 1H), 8.74 (m, 2H)	¹⁹ F{ ¹ H} NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ -120.7 (s)

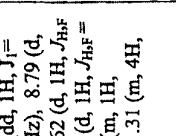
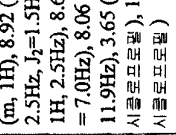
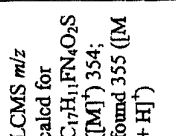
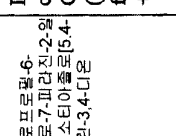
232	구조	명칭	MS	H-NMR	F-NMR
233		<p>14-(9-시클로프로필-8-메톡시-3,4-디옥소-2,3,4,9-테트라히드로-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-7-일)페닐]아세트니트릴</p>	<p>LCMS <i>m/z</i> calcd for C₂₂H₁₇N₃O₃S ([M]⁺) 403; found 404 ([M + H]⁺)</p>	<p>¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1.07 (m, 2H), 1.21 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.85 (m, 1H), 4.13 (s, 2H), 7.42 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.69 (m, 2H), 8.06 (d, J = 8.5 Hz, 1H)</p>	
234		<p>9-시클로프로필-8-메톡시-7-퀴놀린-6-일-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디옥소인산염</p>	<p>LCMS <i>m/z</i> calcd for C₂₃H₁₇N₃O₃S ([M]⁺) 415; found 416 ([M + H]⁺)</p>	<p>¹H NMR (DMSO-d₆): 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)</p>	
234		<p>9-시클로프로필-8-메톡시-7-(1-메틸-2,3-디히드로-1H-이소인돌-5-일)-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디옥소인산염</p>	<p>LCMS <i>m/z</i> calcd for C₂₃H₁₉N₃O₃S ([M]⁺) 419; found 420 ([M + H]⁺)</p>	<p>¹H NMR (DMSO-d₆): 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)</p>	

번호	구조	명칭	MS	H-NMR	F-NMR
235		<p>9-시클로프로필-7-(2-플루오로피리딘-3-일)-8-메톡시-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온</p>	<p>LCMS <i>m/z</i> calcd for $C_{19}H_{14}FN_3O_2S$ ($[M]^+$) 383; found 384 ($[M+H]^+$)</p>	<p>1H 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)</p>	<p>^{19}F {1H} NMR (DMSO-d_6): δ -70.0 (s)</p>
236		<p>9-시클로프로필-7-(6-플루오로피리딘-3-일)-8-메톡시-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온</p>	<p>LCMS <i>m/z</i> calcd for $C_{19}H_{14}FN_3O_2S$ ($[M]^+$) 383; found 384 ($[M+H]^+$)</p>	<p>1H NMR (DMSO-d_6): δ 0.95 (m, 2H), 1.18 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.70 (m, 1H), 7.35 (dd, $J = 8.5$ Hz, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.27 (m, 1H), 8.50 (m, 1H)</p>	<p>^{19}F {1H} NMR (DMSO-d_6): δ -70.3 (s)</p>
237		<p>9-시클로프로필-6-플루오로-8-메톡시-7-(4-모르폴린-4-일)에틸페닐-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온</p>	<p>LCMS <i>m/z</i> calcd for $C_{23}H_{20}FN_4O_2S$ ($[M]^+$) 481; found 482 ($[M+H]^+$)</p>	<p>1H 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)</p>	<p>^{19}F {1H} NMR (DMSO-d_6): δ -120.6 (s)</p>
238		<p>9-시클로프로필-6-플루오로-8-메톡시-7-퀴놀린-6-일-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온</p>	<p>LCMS (APCI): <i>m/z</i> calcd for $C_{23}H_{18}FN_4O_2S$ ($[M]^+$) 433; found 434 ($[M+H]^+$)</p>	<p>1H 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)</p>	<p>^{19}F NMR (DMSO-d_6): δ -119.0 (s)</p>

	구조	명칭	MS	H-NMR	F-NMR
243		9-시클로프로필-7-(2,3-디히드로-1H-인솔-5-일)-8-메톡시-9H-인솔이올로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온	LCMS <i>m/z</i> calcd for C ₂₃ H ₁₆ N ₂ O ₃ S ([M] ⁺) 405; found 447 ([M + H + CH ₃ CN] ⁺ , 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-시클로프로필-8-메톡시-7-(2-메틸-피리딘-3-일)-9H-인솔이올로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온	LCMS <i>m/z</i> calcd for C ₂₃ H ₁₇ N ₂ O ₃ S ([M] ⁺) 379; found 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-시클로프로필-8-메톡시-7-(4-피페리딘-1-일 메틸-페닐)-9H-인솔이올로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온	LCMS <i>m/z</i> calcd for C ₂₃ H ₂₆ N ₂ O ₃ S ([M] ⁺) 462; found 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)	
246		9-시클로프로필-7-(2,6-디메틸-피리딘-4-일)-6-메톡시-9H-인솔이올로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온	LCMS <i>m/z</i> calcd for C ₂₃ H ₁₈ N ₂ O ₃ S ([M] ⁺) 411; found 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)

	구조	명칭	MS	¹ H-NMR	¹⁹ F-NMR
247		9-시클로프로필-6-플루오로-7-이소퀴놀린-8-메톡시-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온	LCMS (APCI): m/z calcd for C ₂₂ H ₁₆ FN ₂ O ₂ S ([M] ⁺) 433; found 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-시클로프로필-6-플루오로-7-(4-히드록시-3,5-디메톡시페닐)-8-메톡시-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온	LCMS (APCI): m/z calcd for C ₂₂ H ₁₆ FN ₂ O ₄ S ([M] ⁺) 426; found 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)
249		9-시클로프로필-6-플루오로-7-(4-히드록시페닐)-8-메톡시-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온	LCMS (APCI): m/z calcd for C ₂₀ H ₁₄ FN ₂ O ₂ S ([M] ⁺) 398; found 399 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO-d ₆): δ 9.76 (s, br), 1H, OH), 7.74 (d, 1H, J = 9.6 Hz), 7.34 (d, 2H, J = 7.5 Hz), 6.91 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 3.82 (m, 1H), 3.4 (s, 3H), 1.10 (m, 4H)	¹⁹ F NMR (DMSO-d ₆): δ -118.8 (s)
250		7-(3-아미노-4-플루오로페닐)-9-시클로프로필-6-플루오로-8-메톡시-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온	LCMS (APCI): m/z calcd for C ₂₀ H ₁₄ F ₂ N ₂ O ₂ S ([M] ⁺) 415; found 416 ([M + H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO-d ₆): δ 7.75 (d, 1H, J = 9.4 Hz), 7.21 (dd, 1H, J = 8.3 Hz), 7.03 (d, 1H, J = 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-d ₆): δ -118.6 (s, 2F)

251	구조	명칭	MS	H-NMR	F-NMR
252		<p>아세트산9-시클로프로필-6-플루오로-4-옥소-7-피리딘4-일-4,9-디히드로-이소티아졸로[5,4-<i>b</i>]퀴놀린-3-일 에스테르</p>	<p>LCMS (APCI): m/z calcd for C₂₂H₁₉FN₅O₂S .TFA. [M]⁺ 437; found 438 ([M + H]⁺)</p>	<p>¹H NMR (DMSO-<i>d</i>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, 시클로프로필)</p>	<p>¹⁹F NMR (DMSO-<i>d</i>₆) δ -123.92(s, 1F), -74.09 (s, TFA)</p>
253		<p>[4-(9-시클로프로필-6-플루오로-3,4-디옥소-2,3,4,9-테트라히드로이소티아졸로[5,4-<i>b</i>]퀴놀린-7-일)페닐]아세토니트릴</p>	<p>LCMS m/z calcd for C₂₁H₁₇FN₅O₂S [M]⁺ 391; found 392 ([M + H]⁺)</p>	<p>¹H NMR (DMSO-<i>d</i>₆): δ 11.17 (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)</p>	<p>¹⁹F {¹H} NMR (DMSO-<i>d</i>₆): δ -125.7 (s)</p>
254		<p>tert-부틸[3-(9-시클로프로필-6-플루오로-3,4-디옥소-2,3,4,9-테트라히드로이소티아졸로[5,4-<i>b</i>]퀴놀린-7-일)피리딘-2-일]카바메이트</p>		<p>¹H NMR (DMSO-<i>d</i>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)</p>	<p>¹⁹F {¹H} NMR (DMSO-<i>d</i>₆): δ -122.6 (s)</p>

번호	구조	명칭	MS	H-NMR	F-NMR
255		<p>9-시클로프로필-6-플루오로-7-피리딘-2-일-5H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온</p>	<p>LCMS <i>m/z</i> calcd for $C_{17}H_{11}FN_4O_2S$ ($[M]^+$) 354; found 355 ($[M + H]^+$)</p>	<p>1H NMR (DMSO-d_6) δ 9.20 (m, 1H), 8.92 (dd, 1H, $J_1 = 2.5$Hz, $J_2 = 1.5$Hz), 8.79 (d, 1H, 2.5Hz), 8.62 (d, 1H, $J_{HF} = 7.0$Hz), 8.06 (d, 1H, $J_{HF} = 11.9$Hz), 3.65 (m, 1H, 시클로프로필), 1.31 (m, 4H, 시클로프로필)</p>	<p>^{19}F NMR (DMSO-d_6) δ -121.97 (s, 1F)</p>
256		<p>4-(9-시클로프로필-6-플루오로-3,4-디옥소-7-피리딘-4-일)-4-프로피오닉산</p>			
257		<p>9-시클로프로필-7-(2,6-디메틸-피리딘-4-일)-6-플루오로-5-(N-메틸-히드라지노)-5H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온</p>			
258		<p>9-시클로프로필-6-플루오로-8-메틸시-7-(4-모르핀-4-일)-5H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온</p>	<p>LCMS <i>m/z</i> calcd for $C_{22}H_{22}FN_4O_2S$ ($[M]^+$) 481; found 482 ($[M + H]^+$)</p>	<p>1H NMR (DMSO-d_6): δ 9.94 (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).</p>	<p>^{19}F (1H) NMR (DMSO-d_6): δ -120.6 (s)</p>

번호	구조	명칭	MS	H-NMR	F-NMR
263		9-시클로프로필-6-플루오로-7-(4-비닐페닐)-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온	LCMS <i>m/z</i> calcd for $C_{21}H_{17}FN_2O_2S$ ($[M]^+$) 378; found 379 ($[M+H]^+$)	1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.19 (m, 2H), 1.30 (m, 2H), 3.47 (m, 1H), 5.36 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 5.96 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H), 6.83 (dd, $J = 17.5$ Hz, $J = 11.0$ Hz, 1H), 7.67 (m, 4H), 7.97 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H)	^{19}F NMR (DMSO- d_6): δ -125.5 (s)
264		9-시클로프로필-7-(2,4-디플루오로페닐)-6-플루오로-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온	LCMS <i>m/z</i> calcd for $C_{20}H_{15}F_3N_2O_2S$ ($[M]^+$) 388; found 389 ($[M+H]^+$)	1H NMR (DMSO- d_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)	^{19}F NMR (DMSO- d_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-시클로프로필-6-플루오로-7-(1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-5-일)-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온	LCMS (APCI): <i>m/z</i> calcd for $C_{22}H_{18}FN_3O_2S$ ($[M]^+$) 407; found 408 ($[M+H]^+$)	1H NMR (DMSO- d_6): δ 7.91 (d, 1H, $J_{HF} = 8.4$ Hz), 7.81 (d, 1H, $J_{HF} = 6.0$ Hz), 6.96 (t, 1H, 7.2 Hz), 6.54 (d, 1H, 8.4 Hz), 6.43 (d, 1H, 8.4 Hz), 3.41 (m, 1H), 3.19 (m, 2H), 2.48 (m, 2H), 1.71 (m, 2H), 1.19 (m, 4H, 시클로프로필)	^{19}F NMR (DMSO- d_6): δ -121.89 (s, 1F)

	구조	명칭	MS	H-NMR	F-NMR
266		9-시클로프로필-7-(2,6-디메틸-피리딘-4-일)-6-플루오로-1,1-디옥소-1,2-디히드로-9H-11B-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온			
267		9-시클로프로필-6-플루오로-7-피페리딘-4-일-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온			
268		9-(2,4-디플루오로-페닐)-7-(4-디메틸아미노-페닐)-6-플루오로-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온			
269		9-시클로프로필-7-(피페리딘-1-일)-6-플루오로-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온			
270		9-시클로프로필-6-플루오로-2-(3,4,9-테트라히드로-3,4-디옥소-N-페닐아미노)퀴놀린-7-카르복사미드			

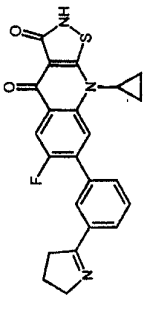
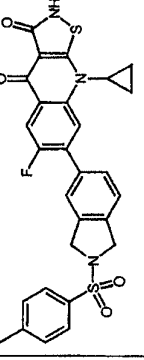
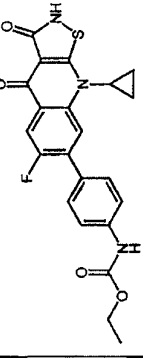
271	구조	명칭	MS	H-NMR	F-NMR
		<p>9-시클로프로필-7-[3-(4-플로오로-3H-피롤-2-일)-페닐]-6-퀴놀리노-9H-이스티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온</p>	<p>LCMS <i>m/z</i> calcd for $C_{22}H_{18}FN_3O_2S$ ([M]⁺) 419; found 420 ([M + H]⁺)</p>	<p>¹H NMR (DMSO-<i>d</i>₆): δ 1.18 (m, 2H, c-Pr CH₂), 1.29 (m, 2H, c-Pr CH₂), 1.97 (dt, <i>J</i> = 7.73 Hz, 3H, CH₃), 2.98 (t, <i>J</i> = 8.05 Hz, 2H, CH₂), 3.48 (m, 1H, c-Pr CH), 3.97 (t, <i>J</i> = 7.02 Hz, pyrrole CH), 7.63 (s, <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)</p>	<p>¹⁹F NMR (DMSO-<i>d</i>₆): δ -125.5 (s)</p>
272		<p>9-시클로프로필-6-퀴놀리노-7-[2-(4-메틸페닐)-2-소포일]-2,3-디히드로-1H-이스티아졸-5-일]-9H-이스티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온</p>	<p>LCMS <i>m/z</i> calcd for $C_{28}H_{22}FN_3O_2S_2$ ([M]⁺) 547; found 548 ([M + H]⁺)</p>	<p>¹H NMR (DMSO-<i>d</i>₆): δ 1.14 (m, 2H, c-Pr CH₂), 1.26 (m, 2H, c-Pr CH₂), 2.36 (s, 3H, CH₃), 4.63 (s, 4H, NCH₂), 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)</p>	<p>¹⁹F NMR (DMSO-<i>d</i>₆): δ -125.5 (s)</p>
273		<p>[4-(9-시클로프로필-6-퀴놀리노-3,4-디온)-2,3,4,9-테트라히드로-이스티아졸로[5,4-b]퀴놀린-7-일]-페닐]-카르복산 에틸 에스테르</p>	<p>LCMS (APCD): <i>m/z</i> calcd for $C_{22}H_{18}FN_3O_4S$ ([M]⁺) 439; found 440 ([M + H]⁺)</p>	<p>¹H 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)</p>	<p>¹⁹F NMR (DMSO-<i>d</i>₆): δ -125.95 (s, 1F)</p>

표 I에 나타난 화합물 중에서 104, 106-117, 119-153, 155-159, 161, 및 163-250을 이 분석법으로 시험하였고, 그 결과 S. 아우레우스와 대장균 중 적어도 하나에 대하여 1 µg/ml 이하의 MIC를 나타냈다. 표에 개시된 바람직한 특정 화합물들을 이 분석법으로 시험하였고, 그 결과 S. 아우레우스와 대장균 중 적어도 하나에 대하여 100 ng/ml 이하의 MIC를 나타냈으며, 보다 바람직한 어떤 화합물들은 S. 아우레우스와 대장균 중 적어도 하나에 대하여 10 ng/ml 이하의 MIC를 나타냈다.

하기 표 II는 식 I의 여러 화합물에 대하여 S. 아우레우스 및 대장균을 죽이는 데 필요한 최소 억제 농도를 나타낸다.

표 II

화합물	MIC S.아우레우스 (µg/ml)	MIC 대장균 (µg/ml)
32	0.007	0.06
33	0.007	0.003
34	0.125	1
35	0.03	1

실시에 11. 알라마르 블루로 염색한 세포 생존성 실험

S.아우레우스와 대장균에 대하여 관찰된 살균 효과가 박테리아 세포에 대해서도 특이한 것인지를 측정하기 위하여, 화합물을 여러 인간 세포 유형에 대한 세포 생존성 효과를 알아보기 위해 스크린하였다.

최적 세포 밀도는 먼저 96-웰 플레이트 표준 멸균 조직 배양 플레이트에 100 µl 배지, 10 % FBS에 세포를 500 세포/웰 내지 15,000 세포/웰의 6가지 세포 밀도로 플레이트하여 측정한다. 단지 배지만을 함유하는, 세포가 없는 웰을 대조표준으로서 사용한다. 세포를 37 °C의 5 % CO₂ 인큐베이터에서 24시간 동안 배양한다. 그런 다음 10 % 배양 부피 (10 µl)의 알라마르 블루 (Alamar Blue, Biosource, DAL1100, 100 ml)를 첨가한다. 세포를 37 °C의 5 % CO₂ 인큐베이터에서 배양한 다음 Victor V 플레이트 판독기에서, 여기와 방출을 544 nm와 590 nm로 하여, 알라마르 블루를 첨가한 후 3, 4, 및 24시간째에 판독한다. 세포 수 대 형광의 변화를 도표화하여 신호 대 세포 수의 선형성(linearity)을 측정한다. 최적 밀도는 명시된 세포 유형에 따라 500 내지 15,000 세포/웰 사이에서 다양하다. 여전히 선형 반응 범위를 나타내는 세포의 가장 큰 수를 토대로 최적 밀도를 선택한다.

화합물 세포독성의 측정

세포를 최적 세포 밀도로 표준 멸균 조직 배양 96 웰 플레이트에 플레이트하고, 37 °C, 5 % CO₂ 인큐베이터에서 오버나이트 배양한다. 플레이트 후 24 내지 48시간이 지나면 배지를 제거한다. 세포를 1X PBS로 1회 또는 2회 세척하고, 1 % DMSO중에 시험 화합물을 함유하는 새로운 배지로 대체한다. 화합물을 첨가하고 24 내지 72시간이 지난 후, 배지를 제거하고, 세포를 1X PBS로 1회 또는 2회 세척한다. 그런 다음 1/10 부피의 알라마르 블루를 함유하는 새로운 배지를 첨가한다. 플레이트를 37 °C, 5 % CO₂ 인큐베이터에서 4시간 동안 배양하고, Victor V 플레이트 판독기에서, 여기와 방출을 544 nm와 590 nm로 하여 판독한다.

화합물을 1 % DMSO 및 배지로 20 마이크로몰로 희석하고, 단일 농도 세포독성 데이터를 얻기 위해 2개를 한 세트에 하여 (2중으로) 스크린한다. 0.78 마이크로몰 부터 100 마이크로몰까지 8개의 농도 지점을 택하여 이중으로 조작하여 세포독성 CC50 값을 측정하는 데 사용한다. 1 % DMSO와 배지로 희석한 세포를 네가티브 대조표준으로 사용하고, 특정 세포 유형에 대해 공지된 CC50을 가지는 화합물을 포지티브 대조표준으로 사용한다.

형광에서의 변화 대 시험 화합물의 농도를 도표화하여 화합물의 세포독성을 측정한다.

샘플 배지 조건, 최적 플레이트 밀도, 및 스크린한 두 가지 세포 유형에 대한 포지티브 대조표준 화합물을 하기 표 III에 나타낸다.

실시에 1 내지 7에서 개시된 바람직한 화합물은 아래에 열거한 셀 라인 각각에 대하여 10 µM보다 큰 CC50 값을 나타낸다. 사용할 수 있는 다른 세포 유형으로는 Balb/3TC, CEM-SS, HeLa, HepG2, HT-29, MRC-5, SK-N-SH, U-87 MG, 293T, 및 Huh-7이 있으며, 이것들에 한정되지 않는다. 보다 바람직한 것은 CC₅₀ 값이 50 µM보다 큰 것들이다. 가장 바람직한 것은 CC₅₀ 값이 100 µM보다 큰 것들이다.

표 III

셀 라인	배지	플레이팅 밀도	포지티브 대조표준
CHO (차이니스 햄스터 난소)	1. 10 % FBS, 1 % Pen Strep, 1.5 g/L의 중탄산 나트륨을 함유한 F-12 영양 혼합물(Gibco #11765-054) 2. McCoy'S 5a 배지, 10 % FBS 및 PS/Gln	7,000 세포/웰	Terfenadine CC ₅₀ =4.3-6.5 µM
Hep2 (후두 암종)	10 % FBS, 1 % Pen Strep, 1.5 g/L의 중탄산 나트륨을 함유하는 최소 필수 배지-알파 배지(Gibco #12571-063)	7,000 세포/웰	Terfenadine CC ₅₀ =3-5 µM

실시에 12. 약제학적 제형

실시에 12A에서 12G까지는 식 I의 화합물을 함유하는 약제학적 조성물에 대한 실례이다. 약어 'A.M.'은 본 발명의 항균 화합물을 나타낸다.

실시에 12A. 경구용 물약

5 g의 A.M.을 5 ml의 2-히드록시프로판산 및 15 ml의 폴리에틸렌 글리콜에 약 60 내지 80 °C에서 녹인다. 그것을 약 30 내지 40 °C로 냉각시킨 후 350 ml의 폴리에틸렌 글리콜을 첨가하고, 그 혼합물을 잘 교반한다. 그런 다음 25 ml의 정제수 중의 17.5 g의 나트륨 사카린 용액을 첨가한다. 10 mg/ml의 A.M.을 포함하는 경구용 물약을 제공하기 위해 교반을 계속 하면서 풍미제와 폴리에틸렌 글리콜을 q.s.로 (양대로 충분히) 500 ml의 부피가 되도록 첨가한다.

실시에 12B. 캡슐

20 g의 A.M., 6 g의 라우릴 황산 나트륨, 56 g의 전분, 56 g의 락토스, 0.8 g의 콜로이드상 이산화규소, 및 1.2 g의 스테아르산 마그네슘을 함께 격렬하게 교반한다. 그 결과의 혼합물을 계속해서 각각이 20 mg의 활성 성분을 포함하고 있는 1000개의 적당한 경질 젤라틴 캡슐에 채운다.

실시에 12C. 필름-코팅 정제

정제 코어의 제조: 10 g의 A.M., 57 g의 락토스 및 20 g의 전분을 잘 혼합한 후, 약 20 ml의 물 중의 0.5 g의 도데실 황산 나트륨과 1.0 g의 폴리비닐피롤리돈 (KOLLIDON-K 90) 용액으로 가습하였다. 젖은 분말 혼합물을 체에 거르고, 건조시킨 후 다시 체에 거른다. 그런 다음 100 g의 미정질 셀룰로스 (AVICEL)와 15 g의 수소화된 식물성 기름 (STEROTEX)을 첨가한다. 전체를 잘 혼합한 후 각각이 10 mg의 활성 성분을 함유하는 1000개의 정제로 압착한다.

코팅: 15 ml의 디클로로메탄 중의 에틸 셀룰로스 (0.5 g, ETHOCEL 22 CPS)를 7.5 ml의 변성 에탄올 중의 1.0 g의 메틸 셀룰로스 (Methocel 60 HG.RTM) 용액에 첨가한다. 그런 다음 7.5 ml의 디클로로메탄과 0.25 ml의 1,2,3-프로판트리를 첨가한다. 폴리에틸렌 글리콜 (1.0 g)을 7.5 ml의 디클로로메탄에 용융시키고 녹여서 셀룰로스-함유 용액에 첨가한다. 옥타데칸산 마그네슘 (.25 g), 0.5 g의 폴리비닐피롤리돈, 및 3.0 ml의 농축된 착색 현탁액 (OPASPRAY K-1-2109)을 첨가하고, 전체를 균질하게 혼합한다. 이 혼합물로 정제 코어를 코팅 장치에서 코팅한다.

실시에 12D. 주사용 용액

(i) 1.8 g의 메틸 4-히드록시벤조에이트 및 0.2 g의 프로필 4-히드록시벤조에이트를 약 0.5 L의 끓는 물에 녹인다. 그것을 약 50 °C로 냉각한 후, 4 g의 락트산, 0.05 g의 프로필렌 글리콜, 및 4 g의 A.M.을 교반하면서 첨가한다. 용액을 실온으로 냉각하고 ml당 4 mg의 A.M.을 함유하는 용액이 되도록 주사용 물을 충분히 보충한다. 용액을 여과에 의해 멸균하고 멸균 용기에 채운다.

(ii) 본 발명의 A.M.의 산 염 100.0 g을 끓는 물에 녹인다. 그것을 약 50 °C로 냉각한 후, 37.5 g의 락트산 (90 중량 %)을 교반하면서 첨가한다. 그 용액을 실온으로 냉각하고, 물을 1 L가 되도록 첨가한다. 용액을 여과에 의해 멸균하고 멸균 용기에 채운다.

(iii) 본 발명의 A.M.의 산 염 5.00 g을 끓는 물에 녹인다. 그것을 약 50 °C로 냉각한 후, 2.20 g의 락트산 (90 중량 %)을 교반하면서 첨가한다. 그 용액을 실온으로 냉각하고, 물을 100 ml이 되도록 첨가한다.

실시에 12E. 겔

본 발명의 화합물 또는 염은 국소 적용을 위한 겔로서 제형할 수 있다.

겔은 A.M. (0.2 g 내지 0.5 g)을 실온에서 벤질 알코올에 현탁시킴으로써 제조한다. 히드록시프로필 셀룰로스 2.5 g과 탈이온수 (q.s. 100 g)의 혼합물을 교반하면서 현탁액에 첨가한다.

실시에 12F. 크림

상 I은 소르비탄 모노스테아르산염 (2.0 g), 폴리옥시에틸렌 (20) 소르비탄 모노스테아르산염 (1.5 g), 합성 스퍼마세티 (3.0 g), 세틸 스테아릴 알코올 (10.0 g) 및 2-옥틸도데칸올 (13.5 g)을 함유한다. 상 I의 혼합물을 75 °C로 가열한 후, 교반하고 혼합한다.

상 II는 A.M. (1.0 g)을 함유한다. 상 II를 상 I에 첨가한 후 교반하여 현탁시킨다.

상 III은 벤질 알코올 (1.0 g)과 탈이온수 (q.s. 100 g)를 함유한다. 상 III을 75 °C로 가열하고, 상 II에 첨가한다. 추가로 교반하면서 크림을 철저하게 혼합한 후 실온으로 서서히 냉각시킨다. 그것을 실온으로 냉각시킨 다음 균질화한다.

실시에 12G. 스프레이

실시에 12D에 따라 제조한 활성 화합물 용액 또는 현탁액은 또한 스프레이로 가공 처리될 수 있다. 이 목적을 위해서는 예를 들면 60 내지 90 %의 활성 화합물 용액을 20 내지 40 %의 통상적인 추진제, 예컨대 N₂, N₂O, CO₂, 프로판, 부탄, 할로계노히드로카본 등과 혼합한다.

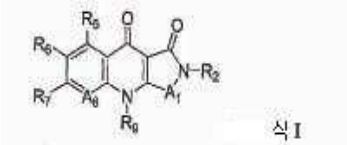
산업상 이용 가능성

본원에서 개시되는 특정 화합물들은 강력한 항균, 항프로토조아, 또는 항진균 활성을 가지고 있고, 또한 원핵생물의 DNA 합성 및 원핵생물의 생식에 대한 강력하고 및/또는 선택적인 억제제이다. 본 발명은 유일한 활성 제제로서 이소티아졸로 [5,4-b]퀴놀린 또는 관련 화합물을 함유하는 억제학적 조성물 또는 하나 또는 둘 이상의 다른 활성 제제, 예컨대 하나 또는 둘 이상의 다른 항균 또는 항진균제와 조합하여 이소티아졸로 [5,4-b]퀴놀린 또는 관련 화합물을 함유하는 억제학적 조성물을 제공한다. 그러므로 본 발명은 미생물에 감염되어 있거나 또는 미생물에 감염되기 쉬운 동물을 치료하거나 감염을 방지하는 데 효과적이다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

다음 식 I의 화합물 또는 그것의 억제학적으로 허용되는 염:



식 I

상기 식에서,

A₁은 S, O, SO, 또는 SO₂이고;

R₂는 수소이거나, 또는

R₂는 각각이 할로젠, 히드록시, 아미노, 시아노, 니트로, C₁-C₄알킬, C₁-C₄알콕시, C₁-C₂할로알킬, C₁-C₂할로알콕시, 모노- 및 디-C₁-C₄알킬아미노, C₂-C₄알카노일, C₁-C₄알킬티오, =NOR₁₀, =NR₁₀, -O(C=O)R₁₀, -(C=O)NR₁₀R₁₁, -O(C=O)NR₁₀R₁₁, -(C=O)OR₁₀, -(C=O)NR₁₀OR₁₁, -NR₁₀(C=O)R₁₁, -NR₁₀(C=O)OR₁₁, -NR₁₀(C=O)NR₁₁R₁₂, -NR₁₀(C=S)NR₁₁R₁₂, -NR₁₀NR₁₁R₁₂, -SO₃R₁₀, -(S=O)OR₁₀, -SO₂R₁₃, -SO₂NR₁₀R₁₁, 및 -NR₁₀SO₂R₁₃로부터 독립적으로 선택된 0 내지 5개의 치환체로 치환된 C₁-C₈알킬, C₂-C₆알케닐, C₂-C₆알키닐, C₃-C₇시클로알킬(C₀-C₄카보히드릴), C₄-C₇시클로알케닐(C₀-C₄카보히드릴), 아릴(C₀-C₄카보히드릴), 또는 C₂-C₆헤테로시클로알킬(C₀-C₄카보히드릴)이며, 이때 R₁₀, R₁₁, 및 R₁₂는 독립적으로 수소, C₁-C₄알킬, 또는 아틸이고, R₁₃은 C₁-C₄알킬 또는 아틸이며;

R₅는 수소, 할로젠, 히드록시, 아미노, 시아노, 니트로, 또는 -NHNH₂이거나, 또는 R₅는 C₁-C₄알킬, C₁-C₄알콕시, 모노- 또는 디-(C₁-C₄)알킬아미노, 모노-, 디- 또는 트리-C₁-C₄알킬히드라지닐, C₂-C₄알카노일, C₁-C₄알킬에스테르, C₁-C₂할로알킬, 또는 C₁-C₂할로알콕시이고, 이들 각각은 히드록시, 아미노, 할로젠, 옥소, C₁-C₄알콕시, C₁-C₂할로알킬, C₁-C₂할로알콕시, 및 모노- 및 디-C₁-C₄알킬아미노로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환체로 치환되며;

R₆은 수소, 할로젠, 히드록시, 아미노, 시아노, C₁-C₄알킬, C₁-C₄알콕시, 모노- 또는 디-(C₁-C₄)알킬아미노, -SO₃R₁₀, -SO₂R₁₀, 또는 -SO₂NR₁₀R₁₁이고, 이때 R₁₀ 및 R₁₁은 상기에서 설명된 정의와 같으며;

R₇은 브로모, 요오도, -O(SO₂)CF₃, 또는 -N₂BF₄이거나, 또는

R₇은 XR_A으로서, 이때 X는 없거나, -CH₂-XH₂-, -CH=CH-, -(C=O)-, -(C=O)NH-, 또는 -C≡C-이고,

R_A는 C₃-C₆알킬, C₄-C₇시클로알킬, C₄-C₇시클로알케닐, 7-10-원의 이중고리형의 포화된, 부분적으로 불포화된, 또는 방향족 탄소고리 기, 5-6-원의 포화된, 부분적으로 불포화된, 또는 X가 없거나 -CH₂-CH₂-인 경우 탄소 원자를 경유하여 결합된 또는 X가 -CH=CH- 또는 -C≡C-인 경우 탄소 또는 질소 원자를 경유하여 결합된 방향족 헤테로고리형 기이거나, 또는 R_A는 7-10-원의 이중고리형 포화된, 부분적으로 불포화된, 또는 X가 없거나 -CH₂-CH₂-인 경우 탄소 원자를 경유하여 결합된 또는 X가 -CH=CH- 또는 -C≡C-인 경우 탄소 또는 질소 원자를 경유하여 결합된 방향족 헤테로고리형 기이고, 이들 각각은 하기 (i), (ii), 및 (iii)으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 5개의 치환체로 치환되며; 또는

R₇은 XR_B이고, 이때 R_B는 하기 (i), (ii), 및 (iii)으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환체로 치환된 페닐이고; 또는

R₇은 XR_C이고, 이때 R_C는 하기 (i), (ii), 및 (iii)으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 5개의 치환체로 치환된 시클로프로필이고, 단 R_C는 아미노, 또는 모노- 또는 디-(C₁-C₄)알킬아미노로 치환되지는 않으며; 또는

R₇은 XR_D이고, 이때 R_D는 1 또는 2개의 질소 또는 산소 원자를 함유하는 5- 또는 6-원 헤테로시클로알킬 고리에 융합된 페닐이고, R_D는 (i), (ii), 및 (iii)으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환체로 치환되며;

상기에서

(i)은 할로젠, 히드록시, 아미노, 시아노, 및 니트로로부터 선택되고,

(ii)는 C₁-C₆알킬, C₂-C₆알케닐, C₂-C₆알키닐, C₁-C₆알콕시(C₀-C₄알킬), 모노- 및 디-(C₁-C₄)알킬아미노, C₁-C₂할로알킬, C₁-C₂할로알콕시, C₃-C₇시클로알킬(C₀-C₄카보히드릴), C₃-C₇시클로알킬(C₀-C₄카보히드릴-O-), C₄-C₇시클로알케닐(C₀-C₄카보히드릴), 아릴(C₀-C₆카보히드릴), 아릴(C₁-C₄알콕시), C₂-C₆헤테로시클로알킬(C₀-C₄카보히드릴), 헤테로아릴(C₀-C₆카보히드릴), C₁-C₆알킬티오, =NOR₁₀, =NR₁₀, -(C₀-C₄알킬)(C=O)R₁₀, -(C₀-C₄알킬)O(C=O)R₁₀, -(C₀-C₄알킬)(C=O)NR₁₀R₁₁, -(C₀-C₄알킬)O(C=O)NR₁₀R₁₁, -(C₀-C₄알킬)(C=O)OR₁₀, -(C₀-C₄알킬)NR₁₀(C=O)R₁₁, -(C₀-C₄알킬)NR₁₀(C=O)OR₁₁, -(C₀-C₄알킬)NR₁₀(C=O)NR₁₁R₁₂, -(C₀-C₄알킬)NR₁₀(C=O)(C₁-C₄알킬)NR₁₁(C=O)O-R₁₂, -(C₀-C₄알킬)NR₁₀(C=S)NR₁₁R₁₂, -(C₀-C₄알킬)NR₁₀NR₁₁R₁₂, -(C₀-C₄알킬)N=NR₁₃, -(C₀-C₄알킬)SO₃R₁₀, -(C₀-C₄알킬)(S=O)OR₁₀, -(C₀-C₄알킬)SO₂R₁₃, -(C₀-C₄알킬)SO₂NR₁₀R₁₁, 및 -(C₀-C₄알킬)NR₁₀SO₂R₁₃으로부터 선택되며;

(iii)은 -OR_D, -(C=O)R_D, -SO₂R_D, -SO₃RD, -NR₁₀SO₂R_D로부터 선택되고, 이때 R_D는 C₁-C₄알킬, C₃-C₇시클로알킬(C₀-C₂알킬), C₂-C₆헤테로시클로알킬(C₀-C₂알킬), 아릴(C₀-C₂알킬), 또는 헤테로아릴(C₀-C₂알킬)이며;

상기 (ii)와 (iii)의 각각은 할로젠, 히드록시, 아미노, 시아노, 니트로, 옥소, -COOH, -CONH₂, C₁-C₄알킬, C₂-C₄알케닐, C₂-C₄알키닐, C₁-C₄알콕시, C₁-C₄알콕시카르보닐, C₃-C₇시클로알킬(C₀-C₄카보히드릴), C₃-C₇시클로알킬(C₀-C₄알콕시), 모노- 및 디-(C₁-C₄)알킬아미노, C₁-C₂할로알킬, C₁-C₂할로알콕시, C₂-C₄알카노일 및 페닐로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 3개의 치환체로 치환되고;

A₈은 질소 또는 CR₈로서, 이때

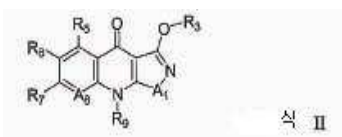
R₈은 수소, 할로젠, 히드록시, 아미노, 시아노, 니트로, 또는 -NHNH₂이거나, 또는

R₈은 C₁-C₄알킬, C₁-C₄알콕시, 모노- 또는 디-(C₁-C₄)알킬아미노, 모노-, 디-, 또는 트리-C₁-C₄알킬히드라지닐, C₂-C₄알카노일, C₁-C₄알킬에스테르, C₁-C₂할로알킬, 또는 C₁-C₂할로알콕시이고, 이들 각각은 히드록시, 아미노, 할로젠, 옥소, C₁-C₄알콕시, C₁-C₂할로알킬, C₁-C₂할로알콕시, 및 모노- 및 디-C₁-C₄알킬아미노로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 3개의 치환체로 치환되며;

R₉는 C₁-C₈알킬, C₃-C₇시클로알킬(C₀-C₄알킬), 또는 페닐이고, 이들 각각은 할로젠, 히드록시, 아미노, 시아노, 니트로, -COOH, -CONH₂, C₁-C₄알킬, C₂-C₄알케닐, C₂-C₄알키닐, C₁-C₄알콕시, C₃-C₇시클로알킬(C₀-C₄알킬), C₃-C₇시클로알킬(C₀-C₄알콕시), 모노- 및 디-(C₁-C₄)알킬아미노, C₁-C₂할로알킬, C₁-C₂할로알콕시, 및 C₂-C₄알카노일로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 3개의 치환체로 치환된다.

청구항 2.

다음 식 II의 화합물 또는 그것의 약제학적으로 허용되는 염:



상기 식에서,

A₁은 S, O, SO, 또는 SO₂이고;

R₃은 C₁-C₆알킬, C₁-C₆알카노일, 모노- 또는 디-C₁-C₆알킬카바메이트, 또는 C₁-C₆알킬술포네이트이고, 각각은 할로젠, 히드록시, 아미노, 시아노, 니트로, C₁-C₄알콕시, 모노- 및 디-C₁-C₄알킬아미노, C₁-C₂할로알킬, 및 C₁-C₂할로알콕시로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환체로 치환되며;

R₅는 수소, 할로젠, 히드록시, 아미노, 시아노, 니트로, 또는 -NHNH₂이거나, 또는 R₅는 C₁-C₄알킬, C₁-C₄알콕시, 모노- 또는 디-(C₁-C₄)알킬아미노, 모노-, 디- 또는 트리-C₁-C₄알킬히드라지닐, C₂-C₄알카노일, C₁-C₄알킬에스테르, C₁-C₂할로알킬, 또는 C₁-C₂할로알콕시이고, 이들 각각은 히드록시, 아미노, 할로젠, 옥소, C₁-C₄알콕시, C₁-C₂할로알킬, C₁-C₂할로알콕시, 및 모노- 및 디-C₁-C₄알킬아미노로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환체로 치환되며;

R₆은 수소, 할로젠, 히드록시, 아미노, 시아노, C₁-C₄알킬, C₁-C₄알콕시, 모노- 또는 디-(C₁-C₄)알킬아미노, -SO₃R₁₀, -SO₂R₁₀, 또는 -SO₂NR₁₀R₁₁이고;

R₇은 브로모, 요오도, -O(SO₂)CF₃, 또는 -N₂BF₄이거나, 또는

R₇은 XR_A으로서, 이때 X는 없거나, CH₂-XH₂-, -CH=CH-, -(C=O)-, -(C=O)NH-, 또는 -C≡C-이고,

R_A는 C₃-C₆알킬, C₄-C₇시클로알킬, C₄-C₇시클로알케닐, 7-10-원의 이중고리형의 포화된, 부분적으로 불포화된, 또는 방향족 탄소고리 기, 5-6-원의 포화된, 부분적으로 불포화된, 또는 X가 없거나 -CH₂-CH₂-인 경우 탄소 원자를 경유하여 결합된 또는 X가 -CH=CH- 또는 -C≡C-인 경우 탄소 또는 질소 원자를 경유하여 결합된 방향족 헤테로고리형 기이거나, 또는 R_A는 7-10-원의 이중고리형 포화된, 부분적으로 불포화된, 또는 X가 없거나 -CH₂-CH₂-인 경우 탄소 원자를 경유하여 결합된 또는 X가 -CH=CH- 또는 -C≡C-인 경우 탄소 또는 질소 원자를 경유하여 결합된 방향족 헤테로고리형 기이고, 이들 각각은 하기 (i), (ii), 및 (iii)으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 5개의 치환체로 치환되며; 또는

R₇은 XR_B이고, 이때 R_B는 하기 (i), (ii), 및 (iii)으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환체로 치환된 페닐이고; 또는

R₇은 XR_C이고, 이때 R_C는 하기 (i), (ii), 및 (iii)으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 5개의 치환체로 치환된 시클로프로필이고, 단 R_C는 아미노, 또는 모노- 또는 디-(C₁-C₄)알킬아미노로 치환되지는 않으며; 또는

R₇은 XR_D이고, 이때 R_D는 1 또는 2개의 질소 또는 산소 원자를 함유하는 5- 또는 6-원 헤테로시클로알킬 고리에 융합된 페닐이며, R_D는 (i), (ii), 및 (iii)으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환체로 치환되며;

상기에서

(i)은 할로젠, 히드록시, 아미노, 시아노, 및 니트로로부터 선택되고,

(ii)는 C₁-C₆알킬, C₂-C₆알케닐, C₂-C₆알키닐, C₁-C₆알콕시(C₀-C₄알킬), 모노- 및 디-(C₁-C₄)알킬아미노, C₁-C₂할로알킬, C₁-C₂할로알콕시, C₃-C₇시클로알킬(C₀-C₄카보히드릴), C₃-C₇시클로알킬(C₀-C₄카보히드릴-O-), C₄-C₇시클로알케닐(C₀-C₄카보히드릴), 아릴(C₀-C₆카보히드릴), 아릴(C₁-C₄알콕시), C₂-C₆헤테로시클로알킬(C₀-C₄알킬), 헤테로아릴(C₀-C₆카보히드릴), C₁-C₆알킬티오, =NOR₁₀, =NR₁₀, -(C₀-C₄알킬)(C=O)R₁₀, -(C₀-C₄알킬)O(C=O)R₁₀, -(C₀-C₄알킬)(C=O)NR₁₀R₁₁, -(C₀-C₄알킬)O(C=O)NR₁₀R₁₁, -(C₀-C₄알킬)(C=O)OR₁₀, -(C₀-C₄알킬)NR₁₀(C=O)R₁₁, -(C₀-C₄알킬)NR₁₀(C=O)OR₁₁, -(C₀-C₄알킬)NR₁₀(C=O)NR₁₁R₁₂, -(C₀-C₄알킬)NR₁₀(C=O)(C₁-C₄알킬)NR₁₁(C=O)O-R₁₂, -(C₀-C₄알킬)NR₁₀(C=S)NR₁₁R₁₂, -(C₀-C₄알킬)NR₁₀NR₁₁R₁₂, -(C₀-C₄알킬)N=NR₁₃, -(C₀-C₄알킬)SO₃R₁₀, -(C₀-C₄알킬)(S=O)OR₁₀, -(C₀-C₄알킬)SO₂R₁₃, -(C₀-C₄알킬)SO₂NR₁₀R₁₁, 및 -(C₀-C₄알킬)NR₁₀SO₂R₁₃으로부터 선택되며;

(iii)은 $-OR_D$, $-(C=O)R_D$, $-SO_2R_D$, $-SO_3R_D$, $-NR_{10}SO_2R_D$ 로부터 선택되고, 이때 R_D 는 C_1-C_4 알킬, C_3-C_7 시클로알킬(C_0-C_2 알킬), C_2-C_6 헤테로시클로알킬(C_0-C_2 알킬), 아릴(C_0-C_2 알킬), 또는 헤테로아릴(C_0-C_2 알킬)이며;

상기 (ii)와 (iii)의 각각은 할로젠, 히드록시, 아미노, 시아노, 니트로, 옥소, $-COOH$, $-CONH_2$, C_1-C_4 알킬, C_2-C_4 알케닐, C_2-C_4 알키닐, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 알콕시카르보닐, C_3-C_7 시클로알킬(C_0-C_4 카보히드릴), C_3-C_7 시클로알킬(C_0-C_4 알콕시), 모노- 및 디-(C_1-C_4)알킬아미노, C_1-C_2 할로알킬, C_1-C_2 할로알콕시, C_2-C_4 알카노일 및 페닐로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 3개의 치환체로 치환되고;

A_8 은 질소 또는 CR_8 로서, 이때

R_8 은 수소, 할로젠, 히드록시, 아미노, 시아노, 니트로, 또는 $-NHNH_2$ 이거나, 또는

R_8 은 C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, 모노- 또는 디-(C_1-C_4)알킬아미노, 모노-, 디-, 또는 트리- C_1-C_4 알킬히드라지닐, C_2-C_4 알카노일, C_1-C_4 알킬에스테르, C_1-C_2 할로알킬, 또는 C_1-C_2 할로알콕시이고, 이들 각각은 히드록시, 아미노, 할로젠, 옥소, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_2 할로알킬, C_1-C_2 할로알콕시, 및 모노- 및 디- C_1-C_4 알킬아미노로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 3개의 치환체로 치환되며;

R_9 는 C_1-C_8 알킬, C_3-C_7 시클로알킬(C_0-C_4 알킬), 또는 페닐이고, 이들 각각은 할로젠, 히드록시, 아미노, 시아노, 니트로, $-COOH$, $-CONH_2$, C_1-C_4 알킬, C_2-C_4 알케닐, C_2-C_4 알키닐, C_1-C_4 알콕시, C_3-C_7 시클로알킬(C_0-C_4 알킬), C_3-C_7 시클로알킬(C_0-C_4 알콕시), 모노- 및 디-(C_1-C_4)알킬아미노, C_1-C_2 할로알킬, C_1-C_2 할로알콕시, 및 C_2-C_4 알카노일로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 3개의 치환체로 치환된다.

청구항 3.

제 1항 또는 2항에 있어서, 상기 A_1 이 S인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

청구항 4.

제 1항 또는 2항에 있어서, 상기 A_1 이 SO인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

청구항 5.

제 1항 또는 2항에 있어서, 상기 A_1 이 SO_2 인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

청구항 6.

제 1항 또는 2항에 있어서, 상기 A_1 이 O인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

청구항 7.

제 3항 내지 6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 R₂는 수소이거나, 또는 R₂는 각각이 히드록시, 아미노, -COOH, -(C=O)NR₁₀OR₁₁, 및 -CONH₂로부터 선택된 적어도 하나의 치환체로 치환된 C₁-C₆알킬 또는 C₃-C₇시클로알킬(C₀-C₄알킬)이고, 할로젠, 히드록시, 아미노, 시아노, 니트로, -COOH, -CONH₂, C₁-C₄알킬, C₁-C₄알콕시, C₁-C₂할로알킬, C₁-C₂할로알콕시, 모노- 및 디-C₁-C₄알킬아미노, 및 C₂-C₄알카노일로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 3개의 치환체로 치환되는 것임을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

청구항 8.

제 7항에 있어서, 상기 R₂가 수소인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

청구항 9.

제 3항 내지 8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 R₅가 수소, 아미노, C₁-C₂알킬, C₁-C₂알콕시, 모노- 또는 디-(C₁-C₄)알킬아미노, 또는 모노- 또는 디-C₁-C₄알킬히드라지닐린 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

청구항 10.

제 9항에 있어서, 상기 R₅가 수소, 아미노, 모노- 또는 디-(C₁-C₂)알킬아미노, 또는 모노- 또는 디-C₁-C₂알킬히드라지닐린 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

청구항 11.

제 10항에 있어서, 상기 R₅가 수소인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

청구항 12.

제 3항 내지 11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 R₆이 수소, 할로젠, 또는 아미노인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

청구항 13.

제 12항에 있어서, 상기 R₆이 플루오로, 또는 수소인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

청구항 14.

제 3항 내지 13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 A₈이 질소인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

청구항 15.

제 3항 내지 13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 A₈이 CR₈인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

청구항 16.

제 15항에 있어서, 상기 R₈이 수소, 할로젠, C₁-C₂알킬, C₁-C₂알콕시, C₁-C₂할로알킬, 또는 C₁-C₂할로알콕시인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

청구항 17.

제 16항에 있어서, 상기 A₈이 수소 또는 메톡시인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

청구항 18.

제 3항 내지 17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 R₉가 C₁-C₄알킬, 시클로프로필, 또는 페닐이고, 이들 각각은 할로젠, 히드록시, 아미노, C₁-C₂알킬, C₁-C₂알콕시, 모노- 및 디-(C₁-C₂)알킬아미노, C₁-C₂할로알킬, 및 C₁-C₂할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 3개의 치환체로 치환되는 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

청구항 19.

제 18항에 있어서, 상기 R₉가 C₁-C₄알킬 또는 시클로프로필이거나, 또는 R₉가 할로젠, 히드록시, 아미노, C₁-C₂알킬, C₁-C₂알콕시, 모노- 및 디-(C₁-C₂)알킬아미노, C₁-C₂할로알킬, 및 C₁-C₂할로알콕시로부터 선택되는 2개의 치환체로 치환되는 페닐인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

청구항 20.

제 19항에 있어서, 상기 R₉가 에틸, t-부틸, 시클로프로필 또는 2,4-디플루오로페닐인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

청구항 21.

제 20항에 있어서, 상기 R₉가 시클로프로필인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

청구항 22.

제 3항 내지 21항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 R₇이 브로모, 요오도, -O(SO₂)CF₃, 또는 -N₂BF₄인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

청구항 23.

제 1항 내지 21항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 R₇은 XR_A이고, 이때 X는 없거나, CH₂-XH₂-, -CH=CH-, 또는 -C≡C-이고,

R_A 는 7-10-원의 이중고리형의 포화된, 부분적으로 불포화된, 또는 방향족 탄소고리 기이거나, 또는 R_A 는 5-6-원의 포화된, 부분적으로 불포화된, 또는 X가 없거나 $-CH_2-CH_2-$ 인 경우 탄소 원자를 경유하여 결합된 또는 X가 $-CH=CH-$ 또는 $-C\equiv C-$ 인 경우 탄소 또는 질소 원자를 경유하여 결합된 방향족 헤테로고리형 기이거나, 또는 R_A 는 7-10-원의 이중고리형 포화된, 부분적으로 불포화된, 또는 X가 없거나 $-CH_2-CH_2-$ 인 경우 탄소 원자를 경유하여 결합된 또는 X가 $-CH=CH-$ 또는 $-C\equiv C-$ 인 경우 탄소 또는 질소 원자를 경유하여 결합된 방향족 헤테로고리형 기이고, 이들 각각은 상기 (i), (ii), 및 (iii) 으로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 5개의 치환체로 치환되는 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

청구항 24.

제 23항에 있어서, 상기 R_A 가 나프틸, 디히드로나프틸, 테트라히드로나프틸, 피리딜, 피리미디닐, 피라지닐, 푸라닐, 벤즈 [b]티오펜, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 이소옥사졸릴, 인돌릴, 디히드로인돌릴, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 티에닐, 이소인돌릴, 디히드로이소인돌릴, 테트라히드로피리디닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 또는 피페리딘-4-일 기이고, 이들 각각은 상기에서 정의된 것과 같은 (i), (ii) 및 (iii) 으로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 5개의 치환체로 치환되는 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

청구항 25.

제 24항에 있어서, 상기 R_A 가 나프틸, 디히드로나프틸, 테트라히드로나프틸, 피리딜, 피리미디닐, 피라지닐, 푸라닐, 벤즈 [b]티오펜, 벤조푸라닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 이소옥사졸릴, 인돌릴, 디히드로인돌릴, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 티에닐, 이소인돌릴, 디히드로이소인돌릴, 테트라히드로피리디닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 또는 피페리딘-4-일 기이고, 이들 각각은 하기의 (i), (ii) 및 (iii) 으로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 5개의 치환체로 치환되며; 이때

(i)은 할로젠, 히드록시, 아미노, 시아노, 및 니트로로부터 선택되고,

(ii)는 C_1-C_4 알킬, C_2-C_4 알케닐, C_1-C_4 알콕시, 모노- 및 디- (C_1-C_4) 알킬아미노, C_1-C_2 할로알킬, C_1-C_2 할로알콕시, C_3-C_7 시클로알킬(C_0-C_2 알킬), C_3-C_7 시클로알킬(C_0-C_2 알콕시), 페닐(C_0-C_2 알킬), 페닐(C_0-C_2 알콕시), 피롤리디닐(C_0-C_2 알킬), 피페리디닐(C_0-C_2 알킬), 피페라지닐(C_0-C_2 알킬), 모르폴리닐(C_0-C_2 알킬), 티오모르폴리닐(C_0-C_2 알킬), 피리딜, 피리미디닐, 피라지닐, 푸라닐, 벤조푸라닐, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 티에닐, C_1-C_4 알킬티오, =NOR₁₀, $-(C_0-C_4$ 알킬)(C=O)R₁₀, $-(C_0-C_4$ 알킬)O(C=O)R₁₀, $-(C_0-C_4$ 알킬)(C=O)NR₁₀R₁₁, $-(C_0-C_4$ 알킬)O(C=O)NR₁₀R₁₁, $-(C_0-C_4$ 알킬)(C=O)OR₁₀, $-(C_0-C_4$ 알킬)NR₁₀(C=O)R₁₁, $-(C_0-C_4$ 알킬)NR₁₀(C=O)OR₁₁, $-(C_0-C_4$ 알킬)NR₁₀(C=O)NR₁₁R₁₂, $-(C_0-C_4$ 알킬)NR₁₀(C=O)(C_{1-C_4}알킬)NR₁₁(C=O)O-R₁₂, $-(C_0-C_4$ 알킬)NR₁₀(C=S)NR₁₁R₁₂, $-(C_0-C_4$ 알킬)NR₁₀NR₁₁R₁₂, $-(C_0-C_4$ 알킬)N=NR₁₃, $-(C_0-C_4$ 알킬)SO₃R₁₀, $-(C_0-C_4$ 알킬)(S=O)OR₁₀, $-(C_0-C_4$ 알킬)SO₂R₁₃, $-(C_0-C_4$ 알킬)SO₂NR₁₀R₁₁, 및 $-(C_0-C_4$ 알킬)NR₁₀SO₂R₁₃ 으로부터 선택되며;

(iii)은 $-OR_D$, $-(C=O)R_D$, $-SO_2R_D$, $-SO_3RD$, $-NR_{10}SO_2R_D$ 으로부터 선택되고, 이때 R_D 는 C_1-C_4 알킬, C_3-C_7 시클로알킬 (C_0-C_2 알킬), 피롤리디닐(C_0-C_2 알킬), 피페리디닐(C_0-C_2 알킬), 피페라지닐(C_0-C_2 알킬), 모르폴리닐(C_0-C_2 알킬), 티오모르폴리닐(C_0-C_2 알킬), 페닐(C_0-C_2 알킬), 나프틸(C_0-C_2 알킬), 피리딜(C_0-C_2 알킬), 피리미디닐(C_0-C_2 알킬), 피라지닐 (C_0-C_2 알킬), 푸라닐(C_0-C_2 알킬), 벤즈 [b]티오펜(C_0-C_2 알킬), 벤조푸라닐(C_0-C_2 알킬), 퀴놀리닐(C_0-C_2 알킬), 이소퀴놀리닐(C_0-C_2 알킬), 퀴나졸리닐(C_0-C_2 알킬), 이소옥사졸릴(C_0-C_2 알킬), 인돌릴(C_0-C_2 알킬), 디히드로인돌릴(C_0-C_2 알킬), 피롤릴(C_0-C_2 알킬), 피라졸릴(C_0-C_2 알킬), 이미다졸릴(C_0-C_2 알킬), 티에닐(C_0-C_2 알킬), 이소인돌릴(C_0-C_2 알킬), 또는 디히드로이소인돌릴(C_0-C_2 알킬)이며;

상기 (ii)와 (iii)의 각각은 할로젠, 히드록시, 아미노, 시아노, 니트로, 옥소, -COOH, -CONH₂, C₁-C₄알킬, C₂-C₄알케닐, C₂-C₄알키닐, C₁-C₄알콕시, C₁-C₄알콕시카르보닐, C₃-C₇시클로알킬(C₀-C₄알킬), C₃-C₇시클로알킬(C₀-C₄알콕시), 모노- 및 디-(C₁-C₄)알킬아미노, C₁-C₂할로알킬, C₁-C₂할로알콕시, C₂-C₄알카노일 및 페닐로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 3개의 치환체로 치환되는 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

청구항 26.

제 25항에 있어서, 상기 R_A가 나프틸, 디히드로나프틸, 테트라히드로나프틸, 피리딜, 피리미디닐, 피라지닐, 푸라닐, 벤즈 [b]티오펜, 벤조푸라닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 이소옥사졸릴, 인돌릴, 디히드로인돌릴, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 티에닐, 이소인돌릴, 디히드로이소인돌릴, 테트라히드로피리디닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 또는 피페리딘-4-일 기이고, 이들 각각은 하기의 (i), (ii) 및 (iii)으로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 5개의 치환체로 치환되며; 이때

(i)은 할로젠, 히드록시, 아미노, 시아노, 및 니트로로부터 선택되고,

(ii)는 C₁-C₄알킬, C₂-C₄알케닐, C₁-C₄알콕시, 모노- 및 디-(C₁-C₄)알킬아미노, C₁-C₂할로알킬, C₁-C₂할로알콕시, C₃-C₇시클로알킬(C₀-C₂알킬), C₃-C₇시클로알킬(C₀-C₂알콕시), 페닐(C₀-C₂알킬), 페닐(C₀-C₂알콕시), 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 피리딜, 티에닐, C₁-C₄알킬티오, -(C=O)OR₁₀, 및 -(C=O)NR₁₀R₁₁로부터 선택되며;

(iii)은 -OR_D, -(C=O)R_D, -SO₂R_D, -SO₃R_D, 및 -NR₁₀SO₂R_D로부터 선택되고, 이때 R_D는 C₁-C₄알킬, C₃-C₇시클로알킬(C₀-C₂알킬), 피페리디닐, 피페라지닐, 페닐, 나프틸, 또는 피리딜이며;

상기 (ii)와 (iii)의 각각은 할로젠, 히드록시, 아미노, 시아노, 니트로, 옥소, -COOH, -CONH₂, C₁-C₄알킬, C₁-C₄알콕시, C₁-C₄알콕시카르보닐, C₃-C₇시클로알킬(C₀-C₂알킬), 모노- 및 디-(C₁-C₄)알킬아미노, C₁-C₂할로알킬, C₁-C₂할로알콕시, C₂-C₄알카노일 및 페닐로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 3개의 치환체로 치환되는 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

청구항 27.

제 26항에 있어서, 상기 R_A가 나프틸, 디히드로나프틸, 테트라히드로나프틸, 피리딜, 피리미디닐, 피라지닐, 푸라닐, 벤즈 [b]티오펜, 벤조푸라닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 이소옥사졸릴, 인돌릴, 디히드로인돌릴, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 티에닐, 이소인돌릴, 디히드로이소인돌릴, 테트라히드로피리디닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 또는 피페리딘-4-일 기이고, 이들 각각은 할로젠, 히드록시, 아미노, 시아노, 니트로, C₁-C₄알킬, C₂-C₄알케닐, C₁-C₄알콕시, 모노- 및 디-(C₁-C₄)알킬아미노, C₁-C₂할로알킬, C₁-C₂할로알콕시, C₃-C₇시클로알킬(C₀-C₂알킬), C₃-C₇시클로알킬(C₀-C₂알콕시), 페닐(C₀-C₂알킬), 페닐(C₀-C₂알콕시), 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 피리딜, 티에닐, C₁-C₄알킬티오, -(C=O)OR₁₀, -(C=O)NR₁₀R₁₁; -OR_D, -(C=O)R_D, -SO₂R_D, -SO₃R_D, 및 -NR₁₀SO₂R_D로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 5개의 치환체로 치환되며, 상기 R_D는 C₁-C₄알킬, 피페리디닐, 페닐, 나프틸, 및 피리딜이고, 각각의 R_D는 할로젠, 히드록시, 아미노, 시아노, C₁-C₂알킬, C₁-C₂알콕시, 모노- 및 디-(C₁-C₂)알킬아미노, C₁-C₂할로알킬, 및 C₁-C₂할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 3개의 치환체로 치환되는 것임을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

청구항 28.

제 26항 또는 27항에 있어서, 상기 X가 없는 것임을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

청구항 29.

제 28항에 있어서, 상기 R_A 가 피리딜, 피리미디닐, 푸라닐, 퀴놀리닐, 인돌릴, 피롤릴, 이소인돌릴, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 또는 티에닐 기이고, 이들 각각은 할로젠, 히드록시, 아미노, 시아노, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, 모노- 및 디-(C_1-C_4)알킬아미노, C_1-C_2 할로알킬, 및 C_1-C_2 할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 3개의 치환체로 치환되는 것임을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

청구항 30.

제 29항에 있어서, 상기 R_A 가 피리드-3-일, 피리드-4-일, 피리미딘-5-일, 푸란-3-일, 퀴놀린-3-일, 퀴놀린-5-일, 퀴놀린-6-일, 이소인돌-5-일, 테트라히드로이소퀴놀린-5-일, 테트라히드로이소퀴놀린-6-일, 테트라히드로이소퀴놀린-7-일, 테트라히드로이소퀴놀린-8-일, 또는 인돌-5-일이며, 이들 각각은 할로젠, 히드록시, 아미노, C_1-C_2 알킬, 및 C_1-C_2 알콕시로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 2개의 치환체로 치환되는 것임을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

청구항 31.

제 30항에 있어서, 상기 R_A 가 피리딜-3-일 또는 피리드-4-일이고, 이들 각각은 플루오로, 아미노, 히드록시, 시아노, 및 메틸로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환체로 치환되는 것임을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

청구항 32.

제 30항에 있어서, 상기 R_A 가 테트라히드로이소퀴놀린-5-일, 테트라히드로이소퀴놀린-6-일, 테트라히드로이소퀴놀린-7-일, 또는 테트라히드로이소퀴놀린-8-일이고, 이들 각각은 C_1-C_3 알킬로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 3개의 치환체로 치환되는 것임을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

청구항 33.

제 32항에 있어서, 상기 R_A 가 테트라히드로이소퀴놀린-6-일 또는 테트라히드로이소퀴놀린-7-일이고, 이들 각각이 C_1-C_3 알킬로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 3개의 치환체로 치환되는 것임을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

청구항 34.

제 33항에 있어서, 상기 R_A 가 1, 2 및 3 위치에서 0 내지 3개의 메틸 치환체로 치환된 테트라히드로이소퀴놀린-6-일인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

청구항 35.

제 30항에 있어서, 상기 R_A 가 0 내지 3개의 독립적으로 선택된 C_1-C_3 알킬 치환체로 치환된 이소인돌-5-일인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

청구항 36.

제 35항에 있어서, 상기 R_A 가 1, 2 또는 3 위치에서 0 내지 3개의 메틸 치환체로 치환된 이소인돌-5-일인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

청구항 37.

제 1항 내지 21항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 R_7 이 XR_B 이고, 이때 X는 없는 것이거나 CH_2-CH_2 , $-CH=CH-$, 또는 $C\equiv C-$ 이며, R_B 는 페닐이고, 하기 (i), (ii) 및 (iii)으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 치환체로 치환되고, 상기

(i)은 할로젠, 히드록시, 아미노, 시아노, 및 니트로로부터 선택되고,

(ii)는 C_1-C_4 알킬, C_2-C_4 알케닐, C_1-C_4 알콕시, 모노- 및 디- (C_1-C_4) 알킬아미노, C_1-C_2 할로알킬, C_1-C_2 할로알콕시, C_3-C_7 시클로알킬(C_0-C_2 알킬), C_3-C_7 시클로알킬(C_0-C_2 알콕시), 페닐(C_0-C_2 알킬), 페닐(C_0-C_2 알콕시), 피롤리디닐(C_0-C_2 알킬), 피페리디닐(C_0-C_2 알킬), 피페라지닐(C_0-C_2 알킬), 모르폴리닐(C_0-C_2 알킬), 티오모르폴리닐(C_0-C_2 알킬), 피리딜, 피리미디닐, 피라지닐, 푸라닐, 벤조푸라닐, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 티에닐, C_1-C_4 알킬티오, $=NOR_{10}$, $-(C_0-C_4$ 알킬)($C=O$) R_{10} , $-(C_0-C_4$ 알킬)O($C=O$) R_{10} , $-(C_0-C_4$ 알킬)($C=O$) $NR_{10}R_{11}$, $-(C_0-C_4$ 알킬)O($C=O$) $NR_{10}R_{11}$, $-(C_0-C_4$ 알킬)($C=O$) OR_{10} , $-(C_0-C_4$ 알킬) $NR_{10}(C=O)R_{11}$, $-(C_0-C_4$ 알킬) $NR_{10}(C=O)OR_{11}$, $-(C_0-C_4$ 알킬) $NR_{10}(C=O)NR_{11}R_{12}$, $-(C_0-C_4$ 알킬) $NR_{10}(C=O)(C_1-C_4)NR_{11}(C=O)O-R_{12}$, $-(C_0-C_4$ 알킬) $NR_{10}(C=S)NR_{11}R_{12}$, $-(C_0-C_4$ 알킬) $NR_{10}NR_{11}R_{12}$, $-(C_0-C_4$ 알킬)N= NR_{13} , $-(C_0-C_4$ 알킬) SO_3R_{10} , $-(C_0-C_4$ 알킬)(S=O) OR_{10} , $-(C_0-C_4$ 알킬) SO_2R_{13} , $-(C_0-C_4$ 알킬) $SO_2NR_{10}R_{11}$, 및 $-(C_0-C_4$ 알킬) $NR_{10}SO_2R_{13}$ 으로부터 선택되며;

(iii)은 $-OR_D$, $-(C=O)R_D$, $-SO_2R_D$, $-SO_3R_D$, $-NR_{10}SO_2R_D$ 로부터 선택되고, 이때 R_D 는 C_1-C_4 알킬, C_3-C_7 시클로알킬(C_0-C_2 알킬), 피롤리디닐(C_0-C_2 알킬), 피페리디닐(C_0-C_2 알킬), 피페라지닐(C_0-C_2 알킬), 모르폴리닐(C_0-C_2 알킬), 티오모르폴리닐(C_0-C_2 알킬), 페닐(C_0-C_2 알킬), 나프틸(C_0-C_2 알킬), 피리딜(C_0-C_2 알킬), 피리미디닐(C_0-C_2 알킬), 피라지닐(C_0-C_2 알킬), 푸라닐(C_0-C_2 알킬), 벤즈[b]티오페닐(C_0-C_2 알킬), 벤조푸라닐(C_0-C_2 알킬), 퀴놀리닐(C_0-C_2 알킬), 이소퀴놀리닐(C_0-C_2 알킬), 퀴나졸리닐(C_0-C_2 알킬), 이소옥사졸릴(C_0-C_2 알킬), 인돌릴(C_0-C_2 알킬), 디히드로인돌릴(C_0-C_2 알킬), 피롤릴(C_0-C_2 알킬), 피라졸릴(C_0-C_2 알킬), 이미다졸릴(C_0-C_2 알킬), 티에닐(C_0-C_2 알킬), 이소인돌릴(C_0-C_2 알킬), 및 디히드로이소인돌릴(C_0-C_2 알킬)이며;

상기 (ii)와 (iii)의 각각은 할로젠, 히드록시, 아미노, 시아노, 니트로, 옥소, $-COOH$, $-CONH_2$, C_1-C_4 알킬, C_2-C_4 알케닐, C_2-C_4 알키닐, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 알콕시카르보닐, C_3-C_7 시클로알킬(C_0-C_4 알킬), C_3-C_7 시클로알킬(C_0-C_4 알콕시), 모노- 및 디- (C_1-C_4) 알킬아미노, C_1-C_2 할로알킬, C_1-C_2 할로알콕시, C_2-C_4 알카노일 및 페닐로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 3개의 치환체로 치환되는 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

청구항 38.

제 37항에 있어서, 상기

(i)은 할로젠, 히드록시, 아미노, 시아노, 및 니트로로부터 선택되고,

(ii)는 C₁-C₄알킬, C₂-C₄알케닐, C₁-C₄알콕시, 모노- 및 디-(C₁-C₄)알킬아미노, C₁-C₂할로알킬, C₁-C₂할로알콕시, C₃-C₇시클로알킬(C₀-C₂알킬), C₃-C₇시클로알킬(C₀-C₂알콕시), 페닐(C₀-C₂알킬), 페닐(C₀-C₂알콕시), 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 피리딜, 티에닐, C₁-C₄알킬티오, -(C=O)OR₁₀, 및 -(C=O)NR₁₀R₁₁로부터 선택되며,

(iii)은 -OR_D, -(C=O)R_D, -SO₂R_D, -SO₃R_D, 및 -NR₁₀SO₂R_D로부터 선택되고, 이때 R_D는 C₁-C₄알킬, C₃-C₇시클로알킬(C₀-C₂알킬), 피페리디닐, 피페라지닐, 페닐, 나프틸, 또는 피리딜이며;

상기 (ii)와 (iii)의 각각은 할로젠, 히드록시, 아미노, 시아노, 니트로, 옥소, -COOH, -CONH₂, C₁-C₄알킬, C₁-C₄알콕시, C₁-C₄알콕시카르보닐, C₃-C₇시클로알킬(C₀-C₂알킬), 모노- 및 디-(C₁-C₄)알킬아미노, C₁-C₂할로알킬, C₁-C₂할로알콕시, C₂-C₄알카노일, 및 페닐로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 3개의 치환체로 치환되는 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

청구항 39.

제 38항에 있어서, 상기 R_B가 할로젠, 히드록시, 아미노, 시아노, 니트로, C₁-C₄알킬, C₂-C₄알케닐, C₁-C₄알콕시, 모노- 및 디-(C₁-C₄)알킬아미노, C₁-C₂할로알킬, C₁-C₂할로알콕시, C₃-C₇시클로알킬(C₀-C₂알킬), C₃-C₇시클로알킬(C₀-C₂알콕시), 페닐(C₀-C₂알킬), 페닐(C₀-C₂알콕시), 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 피리딜, 티에닐, C₁-C₄알킬티오, -(C=O)OR₁₀, 및 -(C=O)NR₁₀R₁₁로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 3개의 치환체로 치환된 페닐이고; 및

-OR_D, -(C=O)R_D, -SO₂R_D, -SO₃R_D, 및 -NR₁₀SO₂R_D로부터 선택되는 1 또는 2개의 치환체로 치환되는 페닐이며, 이때 R_D는 C₁-C₄알킬, 피페리디닐, 페닐, 나프틸, 또는 피리딜이고, 각각의 R_D는 할로젠, 히드록시, 아미노, 시아노, C₁-C₂알킬, C₁-C₂알콕시, 모노- 및 디-(C₁-C₂)알킬아미노, C₁-C₂할로알킬, 및 C₁-C₂할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 3개의 치환체로 치환되는 것임을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

청구항 40.

제 38항 또는 39항에 있어서, 상기 X가 없는 것임을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

청구항 41.

제 40항에 있어서, 상기 R_B는 할로젠, 히드록시, 아미노, 시아노, C₁-C₄알킬, C₁-C₄알콕시, 모노- 및 디-(C₁-C₄)알킬아미노, C₁-C₂할로알킬, 및 C₁-C₂할로알콕시로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환체로 치환되는 페닐인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

청구항 42.

제 41항에 있어서, 상기 R_B는 할로젠, 히드록시, 아미노, 시아노, C₁-C₂알킬, 및 C₁-C₂알콕시로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환체로 치환되는 페닐인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

청구항 43.

제 42항에 있어서, 상기 R_B 는 플루오로, 아미노, 히드록시, 시아노, 및 메틸로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환체로 치환되는 페닐인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

청구항 44.

제 1항 내지 21항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 R_7 이 XR_D 이고, 이때 R_D 는 1 또는 2개의 질소 또는 산소 원자를 함유하는 5- 또는 6-원 헤테로시클로알킬 고리에 융합된 페닐이고, 상기 (i), (ii), 및 (iii)으로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 3개의 치환체로 치환되는 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

청구항 45.

제 44항에 있어서, 상기 X가 없는 것임을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

청구항 46.

제 45항에 있어서, 상기 R_D 는 1 또는 2개의 질소 또는 산소 원자를 함유하는 5- 또는 6-원 헤테로시클로알킬 고리에 융합된 페닐이고, 이때 R_D 는 할로젠, 히드록시, 아미노, C_1-C_2 알킬, 및 C_1-C_2 알콕시로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 2개의 치환체로 치환되는 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염.

청구항 47.

담체, 희석제, 또는 부형제와 함께 제 1항 내지 46항 중 어느 한 항의 화합물 또는 염을 포함하는 것을 특징으로 하는 항-박테리아 조성물.

청구항 48.

약제학적으로 허용되는 담체, 희석제, 또는 부형제와 함께 제 1항 내지 46항 중 어느 한 항의 화합물 또는 염을 포함하는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 49.

제 48항에 있어서, 상기 조성물이 주사용 액체, 에어로솔, 크림, 겔, 환, 캡슐, 정제, 시럽, 경피용 패치, 또는 눈에 넣을 수 있는 용액으로서 제형되는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 50.

하나 또는 둘 이상의 다른 항박테리아제, 항프로토조아제, 항진균제, 항바이러스제, 인터페론, 유출-펌프 억제제, 또는 베타락탐항생제가수분해효소 억제제와 조합된 제 1항 내지 46항 중 어느 한 항의 화합물 또는 염을 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 51.

용기 안에 제 48항의 약제학적 조성물과 미생물에 감염된 환자를 치료하기 위하여 조성물을 사용하기 위한 지시사항을 포함하는 것을 특징으로 하는 패키지.

청구항 52.

제 51항에 있어서, 상기 지시사항은 박테리아 감염된 환자를 치료하기 위하여 조성물을 사용하기 위한 지시사항인 것을 특징으로 하는 패키지.

청구항 53.

동물의 박테리아 또는 프로토조아 감염을 치료 또는 방지하기 위한 방법으로서, 제 1항 내지 46항 중 어느 한 항의 화합물 또는 염의 치료적으로 유효한 양을 동물에게 투여하는 것으로 이루어지는 방법.

청구항 54.

제 53항에 있어서, 상기 박테리아 또는 프로토조아 감염이 요도관 감염, 신우신염, 하부 호흡관 감염, 피부 감염, 피부-조직 감염, 요도의 임균 감염, 자궁경부의 임균 감염, 요도의 클라미디아 감염, 자궁경부의 클라미디아 감염, 뼈의 감염, 관절 감염, 그람-네가티브 박테리아 감염, 전염성 설사, 장티푸스, 급성 정맥두염, 만성 기관지염의 급성 악화, 폐렴, 복부-내 감염, 부인과 감염, 또는 골반 감염인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 55.

제 53항에 있어서, 상기 동물이 어류, 양서류, 파충류, 조류, 또는 포유류인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 56.

제 53항에 있어서, 상기 동물이 포유류인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 57.

제 56항에 있어서, 상기 포유류가 사람인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 58.

S. 아우레우스 또는 대장균에 대하여 10 $\mu\text{g/ml}$ 이하의 MIC를 나타내는 것을 특징으로 하는 제 1항 내지 46항 중 어느 한 항의 화합물 또는 염.

청구항 59.

S. 아우레우스 또는 대장균에 대하여 1 $\mu\text{g/ml}$ 이하의 MIC를 나타내는 것을 특징으로 하는 제 1항 내지 46항 중 어느 한 항의 화합물 또는 염.

청구항 60.

제 1항에 있어서, 다음과 같은 화합물인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 염:

- 9-시클로프로필-6-플루오로-7-페닐-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 9-시클로프로필-6-플루오로-7-피리딘-3-일-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 3-(9-시클로프로필-6-플루오로-3,4-디옥소-2,3,4,9-테트라히드로-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-7-일)-벤조산;
- 9-시클로프로필-7-(3-에톡시-페닐)-6-플루오로-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 9-시클로프로필-6-플루오로-7-티오펜-3-일-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 9-시클로프로필-6-플루오로-7-(4-메톡시-피리딘-3-일)-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 9-시클로프로필-6-플루오로-7-(3-트리플루오로메톡시-페닐)-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 9-시클로프로필-6-플루오로-7-(3-피롤리딘-1-일-페닐)-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 9-시클로프로필-6-플루오로-7-푸란-3-일-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 9-시클로프로필-6-플루오로-7-피리딘-4-일-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 7-벤조[b]티오펜-2-일-9-시클로프로필-6-플루오로-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 7-벤조푸란-2-일-9-시클로프로필-6-플루오로-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 9-시클로프로필-6-플루오로-7-피리미딘-5-일-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 9-시클로프로필-6-플루오로-7-퀴놀린-8-일-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 9-시클로프로필-6-플루오로-7-(2-플루오로-피리딘-3-일)-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 9-시클로프로필-7-(4-디메틸아미노-페닐)-6-플루오로-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 9-시클로프로필-7-(3,5-디메틸-이소옥사졸-4-일)-6-플루오로-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 9-시클로프로필-6-플루오로-7-(6-메톡시-피리딘-3-일)-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 9-시클로프로필-7-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-6-플루오로-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 7-(2-아미노-페닐)-9-시클로프로필-6-플루오로-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 9-시클로프로필-7-(2,6-디메틸-피리딘-4-일)-6-플루오로-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 9-시클로프로필-6-플루오로-7-(5-메톡시-피리딘-3-일)-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 9-시클로프로필-6-플루오로-7-(1H-인돌-2-일)-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 7-(3-아미노-페닐)-9-시클로프로필-6-플루오로-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 9-시클로프로필-6-플루오로-7-[4-(피페리딘-1-카보닐)-페닐]-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;

- 9-시클로프로필-6-플루오로-7-[4-(피롤리딘-1-카보닐)-페닐]-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 7-(1-벤젠술포닐-1H-인돌-3-일)-9-시클로프로필-6-플루오로-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 9-시클로프로필-6-플루오로-7-퀴놀린-5-일-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 9-시클로프로필-6-플루오로-7-[1-(톨루엔-4-술포닐)-1H-인돌-3-일]-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 9-시클로프로필-6-플루오로-7-(4-페녹시-페닐)-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 3-(9-시클로프로필-6-플루오로-3,4-디옥소-2,3,4,9-테트라히드로-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-7-일)-벤조니트릴;
- 9-시클로프로필-6-플루오로-7-(1H-인돌-5-일)-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 9-시클로프로필-6-플루오로-7-(4-트리플루오로메톡시-페닐)-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 5-디메틸아미노-나프탈렌-1-술포산[3-(9-시클로프로필-6-플루오로-3,4-디옥소-2,3,4,9-테트라히드로-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-7-일)-페닐]-아미드;
- 9-시클로프로필-6-플루오로-7-(4-메탄술포닐-페닐)-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- N-[3-(9-시클로프로필-6-플루오로-3,4-디옥소-2,3,4,9-테트라히드로-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-7-일)-페닐]-메탄술포아미드;
- 9-시클로프로필-6-플루오로-7-(4-플로우로-페닐)-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 9-시클로프로필-6-플루오로-7-(2-메틸-피리딘-3-일)-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 9-시클로프로필-6-플루오로-7-(2-모르폴린-4-일-페닐)-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 9-시클로프로필-6-플루오로-7-(1H-피롤-2-일)-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 9-시클로프로필-6-플루오로-7-(3-히드록시-페닐)-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 4-(9-시클로프로필-6-플루오로-3,4-디옥소-2,3,4,9-테트라히드로-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-7-일)-벤조니트릴;
- 9-시클로프로필-6-플루오로-7-(4-메틸술포닐-페닐)-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 9-시클로프로필-6-플루오로-7-(4-히드록시메틸-페닐)-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 9-시클로프로필-6-플루오로-7-피리딘-3-일에티닐-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 9-시클로프로필-6-플루오로-7-(3-피페리딘-1-일-페닐)-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 7-(2-클로로-피리딘-3-일)-9-시클로프로필-6-플루오로-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 9-시클로프로필-6-플루오로-7-피리딘-4-일에티닐-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 3-(9-시클로프로필-6-플루오로-3,4-디옥소-2,3,4,9-테트라히드로-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-7-일)-티오펜-2-카브알데히드;
- 9-시클로프로필-6-플루오로-7-(4-메틸-피리딘-2-일)-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;

- 2-(9-시클로프로필-6-플루오로-3,4-디옥소-2,3,4,9-테트라히드로-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-7-일)-벤즈알데히드;
- 3-(9-시클로프로필-6-플루오로-3,4-디옥소-2,3,4,9-t테트라히드로-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-7-일)-벤즈알데히드;
- 4-(9-시클로프로필-6-플루오로-3,4-디옥소-2,3,4,9-테트라히드로-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-7-일)-벤즈알데히드;
- 9-시클로프로필-6-플루오로-7-(6-플루오로-피리딘-3-일)-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 9-시클로프로필-6-플루오로-7-(5-메틸-피리딘-2-일)-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 9-시클로프로필-6-플루오로-7-(6-메톡시-피리딘-2-일)-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 9-시클로프로필-7-(2,5-디플루오로-페닐)-6-플루오로-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 4-[5-(9-시클로프로필-6-플루오로-3,4-디옥소-2,3,4,9-테트라히드로-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-7-일)-피리딘-2-일]-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르;
- 9-시클로프로필-6-플루오로-7-(4-히드록시-페닐)-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 9-시클로프로필-6-플루오로-7-[4-(모르폴린-4-카보닐)-페닐]-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 2-(9-시클로프로필-6-플루오로-3,4-디옥소-2,3,4,9-테트라히드로-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-7-일)-벤조니트릴;
- 9-시클로프로필-6-플루오로-7-(1-메틸-1H-인돌-6-일)-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 7-(4-아미노-페닐)-9-시클로프로필-6-플루오로-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 7-비페닐-4-일-9-시클로프로필-6-플루오로-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 7-벤조[1,3]디옥솔-5-일-9-시클로프로필-6-플루오로-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 9-시클로프로필-6-플루오로-7-[2-(4-플루오로-페닐)-비닐]-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 9-시클로프로필-6-플루오로-7-p-톨릴-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 7-(3-클로로-피리딘-4-일)-9-시클로프로필-6-플루오로-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 9-시클로프로필-6-플루오로-7-(2-메톡시피리미딘-5-일)-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 9-시클로프로필-6-플루오로-7-(3-트리플루오로메틸-페닐)-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 9-시클로프로필-7-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-6-플루오로-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 9-시클로프로필-6-플루오로-7-(2-모르폴린-4-일-피리딘-3-일)-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온
- 7-(4-tert-부틸-페닐)-9-시클로프로필-6-플루오로-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 9-시클로프로필-6-플루오로-7-(2,4,6-트리메틸-페닐)-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 9-시클로프로필-7-(2,4-디메틸-페닐)-6-플루오로-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;

- 9-시클로프로필-7-(3,4-디메틸-페닐)-6-플루오로-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 9-시클로프로필-6-플루오로-7-(5-플루오로-2-메톡시-페닐)-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 9-시클로프로필-7-(3,4-디플루오로페닐)-6-플루오로-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 9-시클로프로필-7-(3,5-디플루오로페닐)-6-플루오로-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 9-시클로프로필-6-플루오로-7-(4-히드록시-3,5-디메틸페닐)-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 9-시클로프로필-6-플루오로-7-(4-히드록시-3-메톡시페닐)-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 9-시클로프로필-6-플루오로-7-퀴놀린-6-일-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 9-시클로프로필-7-(3-디메틸아미노페닐)-6-플루오로-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 7-(3-아미노-4-플루오로페닐)-9-시클로프로필-6-플루오로-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 9-시클로프로필-6-플루오로-7-(4-트리플루오로메틸-페닐)-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 9-시클로프로필-6-플루오로-7-(4-모르폴린-4-일메틸-페닐)-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 9-시클로프로필-7-(2-에톡시-페닐)-6-플루오로-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 9-시클로프로필-6-플루오로-7-퀴녹살린-6-일-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 9-시클로프로필-6-플루오로-7-퀴놀린-3-일-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 9-시클로프로필-6-플루오로-7-(4-모르폴린-4-일-페닐)-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 6-(9-시클로프로필-6-플루오로-3,4-디옥소-2,3,4,9-테트라히드로-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-7-일)-헥스-5-이네니트릴;
- 9-시클로프로필-6-플루오로-7-스티릴-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 9-시클로프로필-7-(3,4-디메톡시페닐)-6-플루오로-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 3-(9-시클로프로필-6-플루오로-3,4-디옥소-2,3,4,9-테트라히드로-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-7-일)벤즈아미드;
- 9-시클로프로필-6-플루오로-7-나프탈렌-2-일-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 9-시클로프로필-7-(4-에톡시페닐)-6-플루오로-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 9-시클로프로필-7-(2,5-디메톡시-페닐)-6-플루오로-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 9-시클로프로필-6-플루오로-7-(4-피페리딘-1-일메틸-페닐)-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 9-시클로프로필-6-플루오로-7-(4-메톡시-페닐에티닐)-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 9-시클로프로필-7-(3-디메틸아미노메틸-페닐)-6-플루오로-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 9-시클로프로필-6-플루오로-7-(3-피페리딘-1-일메틸-페닐)-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;

- 9-시클로프로필-6-플루오로-7-(3-피페라진-1-일메틸-페닐)-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 9-시클로프로필-6-플루오로-7-(3-모르폴린-4-일메틸-페닐)-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 9-시클로프로필-7-(4-에틸아미노메틸-페닐)-6-플루오로-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 9-시클로프로필-7-(4-디메틸아미노메틸-페닐)-6-플루오로-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 9-시클로프로필-6-플루오로-7-(4-피페라진-1-일메틸-페닐)-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 9-시클로프로필-7-(3-에틸아미노메틸-페닐)-6-플루오로-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 7-(4-아미노-페닐에티닐)-9-시클로프로필-6-플루오로-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 9-시클로프로필-6-플루오로-7-(2-플루오로-피리딘-4-일)-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 9-시클로프로필-7-(3,5-디메틸페닐)-6-플루오로-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 7-(3-아세틸페닐)-9-시클로프로필-6-플루오로-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 9-시클로프로필-7-(2,6-디메틸페닐)-6-플루오로-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 9-시클로프로필-6-플루오로-7-(2-플루오로페닐)-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 9-시클로프로필-6-플루오로-7-(2-메톡시페닐)-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 9-시클로프로필-6-플루오로-7-(4-메톡시페닐)-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 9-시클로프로필-6-플루오로-7-(3-메톡시페닐)-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 7-(3-아미노-4-메틸페닐)-9-시클로프로필-6-플루오로-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 7-(1-벤질-1H-피라졸-4-일)-9-시클로프로필-6-플루오로-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 9-시클로프로필-6-플루오로-7-(3-플루오로-4-메틸-페닐)-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 9-시클로프로필-6-플루오로-7-(2-p-톨릴-비닐)-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 9-시클로프로필-6-플루오로-7-[2-(4-트리플루오로메틸-페닐)-비닐]-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- N-[3-(9-시클로프로필-6-플루오로-3,4-디옥소-2,3,4,9-테트라히드로-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-7-일)-페닐]-아세트아미드;
- 9-시클로프로필-7-(2,6-디메톡시페닐)-6-플루오로-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 9-시클로프로필-6-플루오로-7-(3-플루오로페닐)-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 9-시클로프로필-6-플루오로-7-(3-이소프로폭시페닐)-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 9-시클로프로필-6-플루오로-7-(3-히드록시메틸페닐)-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 9-시클로프로필-7-(2-디메틸아미노-페닐)-6-플루오로-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;

- 9-시클로프로필-7-(2-디메틸아미노-4-메틸-페닐)-6-플루오로-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 9-시클로프로필-7-[6-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-헥스-1-이닐]-6-플루오로-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 9-시클로프로필-6-플루오로-7-p-톨릴에티닐-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 9-시클로프로필-6-플루오로-7-페닐에티닐-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 9-시클로프로필-6-플루오로-7-(2-메톡시-4-메틸페닐)-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 9-시클로프로필-7-(2,3-디메톡시페닐)-6-플루오로-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 9-시클로프로필-6-플루오로-7-o-톨릴-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 3-(9-시클로프로필-6-플루오로-3,4-디옥소-2,3,4,9-테트라히드로-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-7-일)-5-메톡시-1-메틸-피리디늄;
- 9-시클로프로필-7-(2,6-디메틸-피리딘-3-일)-6-플루오로-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 9-시클로프로필-6-플루오로-7-이소퀴놀린-4-일-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 9-시클로프로필-6-플루오로-7-(2-메틸-피리딘-3-일)-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 9-시클로프로필-6-플루오로-7-(6-메틸-피리딘-3-일)-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 9-시클로프로필-7-(2,6-디메톡시-피리딘-3-일)-6-플루오로-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 9-시클로프로필-6-플루오로-7-(1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-6-일)-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 7-[4-(2-아미노-에틸)-페닐]-9-시클로프로필-6-플루오로-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 7-(3-벤질옥시-페닐)-9-시클로프로필-6-플루오로-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- N-[4-(9-시클로프로필-6-플루오로-3,4-디옥소-2,3,4,9-테트라히드로-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-7-일)-페닐]-2-디메틸아미노-아세트아미드;
- N-[4-(9-시클로프로필-6-플루오로-3,4-디옥소-2,3,4,9-테트라히드로-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-7-일)-페닐]-2-모르폴린-4-일-아세트아미드;
- 9-시클로프로필-6-플루오로-7-(1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀린-5-일)-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 9-시클로프로필-6-플루오로-7-이소퀴놀린-5-일-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- {2-[4-(9-시클로프로필-6-플루오로-3,4-디옥소-2,3,4,9-테트라히드로-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-7-일)-페닐카바모일]-에틸}-카르복산 벤질 에스테르;
- 9-시클로프로필-6-플루오로-7-[3-(2-피페라진-1-일-에톡시)-페닐]-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 9-시클로프로필-7-[3,5-디메틸-4-(2-피페라진-1-일-에톡시)-페닐]-6-플루오로-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;

- 7-(1-아세틸-1,2,3,6-테트라히드로-피리딘-4-일)-9-시클로프로필-6-플루오로-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 2-부틸아미노-N-[4-(9-시클로프로필-6-플루오로-3,4-디옥소-2,3,4,9-테트라히드로-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-7-일)-페닐]-아세트아미드;
- N-[4-(9-시클로프로필-6-플루오로-3,4-디옥소-2,3,4,9-테트라히드로-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-7-일)-페닐]-2-피페라진-1-일-아세트아미드;
- 4-[4-(9-시클로프로필-6-플루오로-3,4-디옥소-2,3,4,9-테트라히드로-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-7-일)-페닐카바모일]-메틸)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르;
- 3-아미노-N-[4-(9-시클로프로필-6-플루오로-3,4-디옥소-2,3,4,9-테트라히드로-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-7-일)-페닐]-프로피온아미드;
- {2-[4-(9-시클로프로필-6-플루오로-3,4-디옥소-2,3,4,9-테트라히드로-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-7-일)-페닐카바모일]-에틸}-카르복실산 tert-부틸 에스테르;
- 4-{2-[4-(9-시클로프로필-6-플루오로-3,4-디옥소-2,3,4,9-테트라히드로-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-7-일)-페닐시]에틸}-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르;
- 7-(1,2,3,6-테트라히드로-피리딘-4-일)-9-시클로프로필-6-플루오로-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- (rac)-tert-부틸[6-(9-시클로프로필-6-플루오로-3,4-디옥소-2,3,4,9-테트라히드로-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-7-일)-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-2-일]카바메이트;
- 9-시클로프로필-6-플루오로-7-(3-모르폴린-4-일-프로페닐)-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- (rac)-7-(6-아미노-5,6,7,8-테트라히드로나프탈렌-2-일)-9-시클로프로필-6-플루오로-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 9-시클로프로필-6-플루오로-7-이소퀴놀린-6-일-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 9-시클로프로필-6-플루오로-7-(1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀린-6-일)-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 5-(9-시클로프로필-6-플루오로-3,4-디옥소-2,3,4,9-테트라히드로-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-7-일)-1,3-디히드로-이소인돌-2-카르복실산 tert-부틸 에스테르;
- 9-시클로프로필-7-(2,3-디히드로-1H-이소인돌-5-일)-6-플루오로-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 4-[3-(9-시클로프로필-6-플루오로-3,4-디옥소-2,3,4,9-테트라히드로-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-7-일)-알릴]-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르;
- [5-(9-시클로프로필-6-플루오로-3,4-디옥소-2,3,4,9-테트라히드로-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-7-일에티닐)-피리딘-2-일]-카르복실산 tert-부틸 에스테르;
- 3-(9-시클로프로필-6-플루오로-3,4-디옥소-2,3,4,9-테트라히드로-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-7-일)-4-플루오로벤조니트릴;
- 9-시클로프로필-6-플루오로-7-티아졸-2-일-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 7-(4-아미노메틸페닐)-9-시클로프로필-6-플루오로-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;

- 9-시클로프로필-6-플루오로-7-(2-페네틸-1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀린-6-일)-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 9-시클로프로필-6-플루오로-7-(2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀린-6-일)-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 9-시클로프로필-6-플루오로-7-(2-메틸-2,3-디히드로-1H-이소인돌-5-일)-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 9-시클로프로필-6-플루오로-7-(1,2,3,4,5,6-헥사히드로-[2,3']비피리디닐-5'-일)-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 9-시클로프로필-6-플루오로-7-(3-피페리딘-2-일-페닐)-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 9-시클로프로필-6-플루오로-7-(4-피페리딘-2-일-페닐)-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 9-시클로프로필-7-[5-(4,5-디히드로-1H-이미다졸-2-일)-피리딘-3-일]-6-플루오로-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 9-시클로프로필-6-플루오로-7-(5-피롤리딘-2-일-피리딘-3-일)-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 9-시클로프로필-6-플루오로-7-(4-피롤리딘-2-일-페닐)-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 7-(4-아제판-2-일-페닐)-9-시클로프로필-6-플루오로-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 9-시클로프로필-6-플루오로-7-(4-피롤-1-일-페닐)-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 9-시클로프로필-6-플루오로-7-(3-피롤-1-일-페닐)-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 9-시클로프로필-6-플루오로-7-(6-피롤-1-일-피리딘-3-일)-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 9-시클로프로필-6-플루오로-7-(1-메틸-2,3-디히드로-1H-이소인돌-5-일)-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 7-(3-아미노메틸페닐)-9-시클로프로필-6-플루오로-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 7-(6-아미노메틸피리딘-3-일)-9-시클로프로필-6-플루오로-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온 염산염;
- 7-(4-아미노메틸페닐)-9-시클로프로필-6-플루오로-8-메톡시-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온 염산염;
- 9-시클로프로필-6-플루오로-7-[4-(2-피페라진-1-일-에톡시)-페닐]-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 9-시클로프로필-7-(4-히드록시-3-메톡시페닐)-8-메톡시-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 7-(4-아미노메틸페닐)-9-시클로프로필-8-메톡시-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 9-시클로프로필-6-플루오로-7-(4-히드록시-3-메톡시페닐)-8-메톡시-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 9-시클로프로필-8-메톡시-7-피리딘-4-일-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온 염산염;
- 9-시클로프로필-7-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-8-메톡시-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 9-시클로프로필-8-메톡시-7-(4-모르폴린-4-일메틸페닐)-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;

- 9-시클로프로필-8-메톡시-7-(6-메틸피리딘-3-일)-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온 염산염;
- 9-시클로프로필-6-플루오로-8-메톡시-7-피리딘-4-일-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 9-시클로프로필-7-[3,5-디메틸-4-(2-피페라진-1-일-에톡시)페닐]-6-플루오로-8-메톡시-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온 염산염;
- [4-(9-시클로프로필-6-플루오로-8-메톡시-3,4-디옥소-2,3,4,9-테트라히드로이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-7-일)페닐]아세트나이트릴;
- 3-(9-시클로프로필-6-플루오로-8-메톡시-3,4-디옥소-2,3,4,9-테트라히드로이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-7-일)벤젠 나이트릴;
- 3-(9-시클로프로필-8-메톡시-3,4-디옥소-2,3,4,9-테트라히드로-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-7-일)벤조나이트릴;
- [4-(9-시클로프로필-8-메톡시-3,4-디옥소-2,3,4,9-테트라히드로-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-7-일)페닐]아세트나이트릴;
- 9-시클로프로필-8-메톡시-7-퀴놀린-6-일-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온 염산염;
- 9-시클로프로필-8-메톡시-7-(1-메틸-2,3-디히드로-1H-이소인돌-5-일)-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온 염산염;
- 9-시클로프로필-7-(2-플루오로피리딘-3-일)-8-메톡시-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 9-시클로프로필-7-(6-플루오로피리딘-3-일)-8-메톡시-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 9-시클로프로필-6-플루오로-8-메톡시-7-(4-모르폴린-4-일메틸페닐)-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 9-시클로프로필-6-플루오로-8-메톡시-7-퀴놀린-6-일-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 9-시클로프로필-6-플루오로-8-메톡시-7-[4-(2-피페라진-1-일-에톡시)-페닐]-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 9-시클로프로필-6-플루오로-8-메톡시-7-[3-(2-피페라진-1-일-에톡시)-페닐]-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 9-시클로프로필-8-메톡시-7-[4-(2-피페라진-1-일-에톡시)페닐]-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온 염산염;
- 9-시클로프로필-7-[3,5-디메틸-4-(2-피페라진-1-일-에톡시)페닐]-8-메톡시-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온 염산염;
- 9-시클로프로필-7-(2,3-디히드로-1H-이소인돌-5-일)-8-메톡시-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 9-시클로프로필-8-메톡시-7-(2-메틸-피리딘-3-일)-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 9-시클로프로필-8-메톡시-7-(4-피페라진-1-일-메틸-페닐)-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 9-시클로프로필-7-(2,6-디메틸-피리딘-4-일)-6-플루오로-8-메톡시-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 9-시클로프로필-6-플루오로-7-이소퀴놀린-6-일-8-메톡시-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;

- 9-시클로프로필-6-플루오로-7-(4-히드록시-3,5-디메틸-페닐)-8-메톡시-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 9-시클로프로필-6-플루오로-7-(4-히드록시-페닐)-8-메톡시-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 7-(3-아미노-4-플루오로-페닐)-9-시클로프로필-6-플루오로-8-메톡시-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 아세트산 9-시클로프로필-6-플루오로-4-옥소-7-피리딘-4-일-4,9-디히드로-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3-일 에스테르;
- 9-시클로프로필-6-플루오로-7-(6-피페라진-1-일-피리딘-3-일)-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- [4-(9-시클로프로필-6-플루오로-3,4-디옥소-2,3,4,9-테트라히드로이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-7-일)페닐]아세트 니트릴;
- tert-부틸[3-(9-시클로프로필-6-플루오로-3,4-디옥소-2,3,4,9-테트라히드로-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-7-일)피리딘-2-일]카바메이트;
- 9-시클로프로필-6-플루오로-7-피라진-2-일-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 4-(9-시클로프로필-6-플루오로-3,4-디옥소-7-피리딘-4-일-4,9-디히드로-3H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-2-일)-부티르산;
- 9-시클로프로필-7-(2,6-디메틸-피리딘-4-일)-6-플루오로-5-(N'-메틸-히드라지노)-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 9-시클로프로필-6-플루오로-8-메톡시-7-(4-모르폴린-4-일메틸페닐)-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 9-시클로프로필-6-플루오로-8-메톡시-7-퀴놀린-6-일-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 9-시클로프로필-6-플루오로-8-메톡시-7-[4-(2-피페라진-1-일-에톡시)-페닐]-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 9-시클로프로필-8-디플루오로메톡시-7-(3-메틸-2,3-디히드로-1H-이소인돌-5-일)-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 3-[6-플루오로-9-(2-플루오로-시클로프로필)-3,4-디옥소-2,3,4,9-테트라히드로-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-7-일]-벤조니트릴
- 9-시클로프로필-6-플루오로-7-(4-비닐페닐)-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 9-시클로프로필-7-(2,4-디플루오로페닐)-6-플루오로-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 9-시클로프로필-6-플루오로-7-(1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-5-일)-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 9-시클로프로필-7-(2,6-디메틸-피리딘-4-일)-6-플루오로-1,1-디옥소-1,2-디히드로-9H-116-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 9-시클로프로필-6-플루오로-7-피페리딘-4-일-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 9-(2,4-디플루오로-페닐)-7-(4-디메틸아미노-페닐)-6-플루오로-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;
- 9-시클로프로필-7-(피페라진-일카르복시)-6-플루오로-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;

9-시클로프로필-6-플루오로-2,3,4,9-테트라히드로-3,4-디옥소-N-페닐이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-7-카르복시아미드;

9-시클로프로필-7-[3-(4,5-디히드로-3H-피롤-2-일)-페닐]-6-플루오로-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;

9-시클로프로필-6-플루오로-7-[2-(톨루엔-4-술폰닐)-2,3-디히드로-1H-이소인돌-5-일]-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;

[4-(9-시클로프로필-6-플루오로-3,4-디옥소-2,3,4,9-테트라히드로-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-7-일)-페닐]-카르밤산 에틸 에스테르;

9-시클로프로필-6-플루오로-7-[4-(2-모르폴린-4-일-에톡시)-페닐]-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;

9-시클로프로필-6-플루오로-7-[4-(2-옥소-옥사졸리딘-4-일메틸)-페닐]-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온;

{[4-(9-시클로프로필-6-플루오로-3,4-디옥소-2,3,4,9-테트라히드로-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-7-일)-페닐카바모일]-메틸}-카르밤산 tert-부틸 에스테르;

2-아미노-N-[4-(9-시클로프로필-6-플루오로-3,4-디옥소-2,3,4,9-테트라히드로-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-7-일)-페닐]-아세트아미드;

7-[4-(2-아미노-3-히드록시-프로필)-페닐]-9-시클로프로필-6-플루오로-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온; 또는

9-시클로프로필-7-[3-(4,5-디히드로-3H-피롤-2-일)-페닐]-6-플루오로-9H-이소티아졸로[5,4-b]퀴놀린-3,4-디온.

청구항 61.

동물의 박테리아 또는 프로토조아 감염을 치료 또는 방지하기 위한 약물을 제조하기 위해 사용되는 것을 특징으로 하는 제 1항 내지 46항 또는 60항 중 어느 한 항의 화합물의 용도.