

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4370002号  
(P4370002)

(45) 発行日 平成21年11月25日(2009.11.25)

(24) 登録日 平成21年9月4日(2009.9.4)

(51) Int.Cl.		F I
<b>C O 7 D 215/56</b>	<b>(2006.01)</b>	C O 7 D 215/56
<b>A 6 1 K 31/47</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 31/47
<b>A 6 1 K 31/538</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 31/538
<b>A 6 1 P 31/04</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 31/04
<b>C O 7 D 401/04</b>	<b>(2006.01)</b>	C O 7 D 401/04

請求項の数 1 (全 42 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平11-511978  
 (86) (22) 出願日 平成10年8月7日(1998.8.7)  
 (86) 国際出願番号 PCT/JP1998/003529  
 (87) 国際公開番号 W01999/007682  
 (87) 国際公開日 平成11年2月18日(1999.2.18)  
 審査請求日 平成17年7月14日(2005.7.14)  
 (31) 優先権主張番号 特願平9-227619  
 (32) 優先日 平成9年8月8日(1997.8.8)  
 (33) 優先権主張国 日本国(JP)

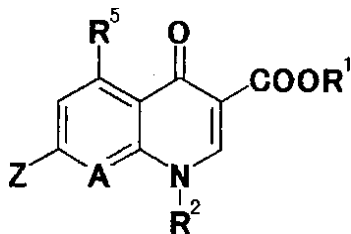
(73) 特許権者  
 富山化学工業株式会社  
 東京都新宿区西新宿3丁目2番5号  
 (74) 代理人  
 弁理士 浅村 皓  
 (74) 代理人  
 弁理士 浅村 肇  
 (74) 代理人  
 弁理士 安藤 克則  
 (74) 代理人  
 弁理士 小堀 貞文  
 (72) 発明者 林 一也  
 富山県魚津市住吉2764-4  
 (72) 発明者 山城 芳子  
 富山県富山市牛島新町6-1  
 最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 キノロンカルボン酸誘導体またはその塩

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式

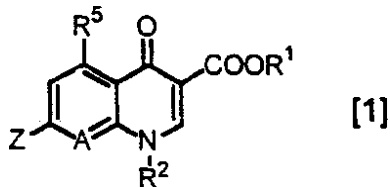


「式中、R¹は、水素原子を；R²は、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル基を；R⁵は、水素原子を；Aは、C-R⁶（R⁶は、直鎖状もしくは分枝鎖状C<sub>1-6</sub>アルキル基または直鎖状もしくは分枝鎖状C<sub>1-6</sub>アルコキシ基を示す。）を；Zは、ハロゲン原子で置換されていてもよいキノリル、イソキノリル、1,3-ジヒドロイソベンゾフラニル、3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジニルまたは1,4-ベンゾジオキサニル基を；それぞれ示す。」で表されるキノロンカルボン酸誘導体またはその塩。

【発明の詳細な説明】

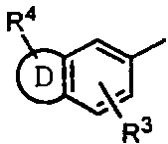
技術分野

本発明は、グラム陽性菌およびグラム陰性菌、とりわけMRSAに対して強力な抗菌作用を発揮し、かつ安全性の高い一般式[1]



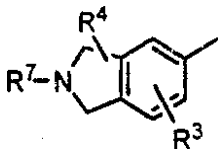
「式中、 $R^1$ は、水素原子またはカルボキシル保護基を； $R^2$ は、置換されていてもよいアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリールまたは複素環式基を； $R^5$ は、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアルキル、アルコキシもしくはアルキルチオ基、保護されていてもよいヒドロキシルもしくはアミノ基またはニトロ基を；Aは、NまたはC -  $R^6$ ( $R^6$ は、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアルキル、アルコキシ

10



、式  
(式中、Dは、5員もしくは6員の複素環または炭化水素環を； $R^3$ は、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、アルコキシまたはアルキルチオ基、ニトロ基、シアノ基、アシル基、保護されていてもよいヒドロキシル基、保護または置換されていてもよいアミノ基から選ばれる1つ以上の基を； $R^4$ は、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アルアルキル、アリール、アルコキシまたはアルキルチオ基、保護されていてもよいヒドロキシル基、保護または置換されていてもよいアミノ基、 $R^4$ が結合する炭素原子と共にシクロアルカン環を形成する基から選ばれる1つ以上の基を示す)を；それぞれ示す。但し、Aが、C -  $R^6$ ( $R^6$ は、上記したと同様の意味を有する。)で、かつZが、式

20



(式中、 $R^7$ は、水素原子、置換されていてもよいアルキル、シクロアルキル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アシルまたはアリール基を示す。

30

$R^3$ および $R^4$ は、上記したと同様の意味を有する。)である場合は除く。」

で表されるキノロンカルボン酸誘導体またはその塩に関する。

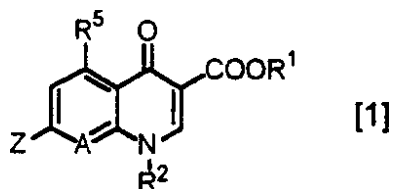
#### 背景技術

キノロンカルボン酸骨格を有する化合物は、キノロン系合成抗菌剤として感染症の治療に用いられている。しかし、キノロンカルボン酸骨格の7位にベンゼン縮合環、6位に水素原子を有する化合物は知られていない。また、キノロン系合成抗菌剤として広く臨床に用いられているノルフロキサシン、シプロフロキサシンおよびオフロキサシンなどは、グラム陽性菌とりわけM R S Aに対する活性が十分ではない。そのため、これらの菌に対しても有効で広範囲な抗菌スペクトルを有する合成抗菌剤の開発が望まれている。

40

#### 発明の開示

このような状況下において、本発明者らは鋭意研究を行った結果、キノロンカルボン酸骨格の7位にベンゼン縮合環、6位に水素原子を有する次の一般式[1]の化合物またはその塩が優れた抗菌活性を有し、かつ従来のキノロン系合成抗菌剤に比べて高い安全性を有することを見出し、本発明を完成するに至った。



以下、本発明化合物について詳述する。

本明細書において特に断らない限り、ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を；アルキル基とは、例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチルおよびオクチルなどの直鎖状または分枝鎖状  $C_{1-10}$  アルキル基を；低級アルキル基とは、例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチルおよびペンチルなどの直鎖状または分枝鎖状  $C_{1-5}$  アルキル基を；アルケニル基とは、例えば、ビニル、アリル、イソプロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニルおよびオクテニルなどの直鎖状または分枝鎖状  $C_{2-10}$  アルケニル基を；低級アルケニル基とは、例えば、ビニルおよびアリルなどの直鎖状または分枝鎖状  $C_{2-5}$  アルケニル基を；シクロアルキル基とは、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルなどの  $C_{3-6}$  シクロアルキル基を；シクロアルカン環とは、例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタンおよびシクロヘキサンなどの  $C_{3-6}$  シクロアルカン環を；アルコキシ基とは、例えば、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシおよびオクチルオキシなどの直鎖状または分枝鎖状  $C_{1-10}$  アルコキシ基を；低級アルコキシ基とは、例えば、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシおよびペンチルオキシなどの直鎖状または分枝鎖状  $C_{1-5}$  アルコキシ基を；アルキルチオ基とは、例えば、メチルチオ、エチルチオ、*n*-プロピルチオ、イソプロピルチオ、*n*-ブチルチオ、イソブチルチオ、*sec*-ブチルチオ、*tert*-ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ、ヘプチルチオおよびオクチルチオなどの直鎖状または分枝鎖状  $C_{1-10}$  アルキルチオ基を；低級アルキルチオ基とは、例えば、メチルチオ、エチルチオ、*n*-プロピルチオ、イソプロピルチオ、*n*-ブチルチオ、イソブチルチオ、*sec*-ブチルチオ、*tert*-ブチルチオおよびペンチルチオなどの直鎖状または分枝鎖状  $C_{1-5}$  アルキルチオ基を；アルキルスルホニル基とは、例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、*n*-プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、*n*-ブチルスルホニル、イソブチルスルホニル、*sec*-ブチルスルホニル、*tert*-ブチルスルホニル、ペンチルスルホニル、ヘキシルスルホニル、ヘプチルスルホニルおよびオクチルスルホニルなどの直鎖状または分枝鎖状  $C_{1-10}$  アルキルスルホニル基を；低級アルキルスルホニル基とは、例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、*n*-プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、*n*-ブチルスルホニル、イソブチルスルホニル、*sec*-ブチルスルホニル、*tert*-ブチルスルホニルおよびペンチルスルホニルなどの直鎖状または分枝鎖状  $C_{1-5}$  アルキルスルホニル基を；低級アルキルアミノ基とは、例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ブチルアミノ、ペンチルアミノ、ヘキシルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、メチルエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノおよびジペンチルアミノなどの直鎖状または分枝鎖状  $C_{1-5}$  アルキル基で置換されたアミノ基を；アシル基とは、例えば、ホルミル基、アセチルおよびエチルカルボニルなどの直鎖状または分枝鎖状  $C_{2-5}$  アルカノイル基並びにベンゾイルおよびナフチルカルボニルなどのアロイル基を；アルコキシカルボニル基とは、アルコキシ - CO - 基(アルコキシは、上記したアルコキシ基を示す。)を；低級アルコキシカルボニル基とは、低級アルコキシ - CO - 基(低級アルコキシは、上記した低級アルコキシ基を示す。)を；アリール基とは、例えば、フェニルおよびナフチル基を；アリールスルホニル基とは、例えば、フェニルスルホニルおよびナフチルスルホニル基を；アルアルキル基とは、例えば、ベンジル、フェネチルおよびトリチル基を；複素環式基とは、該環を形成する異項原子として酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選ばれる1つ以上の

10

20

30

40

50

異項原子を含む4員、5員もしくは6員環またはそれらの縮合環、例えば、オキセタニル、チエタニル、アゼチジニル、フリル、ピロリル、チエニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピロリジニル、ベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、ピリジル、キノリル、ピリミジニルおよびモルホリニル基をそれぞれ意味する。

Dにおける5員または6員環の複素環としては、該環を形成する異項原子として酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選ばれる1つ以上の異項原子を含む複素環、例えば、トリアジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、ピリジン、フラン、チオフェン、ピロール、オキサゾール、チアゾール、イミダゾール、イソオキサゾール、イソチアゾール、ピラゾール、ピラン、フラザンなどの5員または6員の芳香族複素環；テトラヒドロ-2H-ピラン、テトラヒドロ-2H-チオピラン、ペペリジン、ジオキサン、オキサチアン、モルフォリン、チオモルフォリン、ジチアン、ペペラジン、ピロリジン、テトラヒドロチオフェン、テトラヒドロフラン、ピラゾリジン、イミダゾリジン、テトラヒドロイソチアゾール、1,3-チアゾラン、テトラヒドロイソオキサゾール、1,3-オキサゾラン、ジチオラン、オキサチオラン、ジオキサランなどの5員もしくは6員環の脂肪族複素環が挙げられる。

Dにおける5員または6員環の炭化水素環としては、ベンゼン、シクロヘキセン、シクロペンテンなどの5員または6員環不飽和炭化水素環；シクロヘキサンおよびシクロペンタンといった飽和炭化水素環が挙げられる。

R<sup>2</sup>におけるアルキル基、アルケニル基、シクロアルキル基、アリール基または複素環式基；R<sup>3</sup>におけるアルキル基、アルケニル基、シクロアルキル基、アリール基、アルコキシ基、アルキルチオ基またはアミノ基；R<sup>4</sup>におけるアルキル基、アルケニル基、シクロアルキル基、アルアルキル基、アリール基、アルコキシ基、アルキルチオ基またはアミノ基；R<sup>5</sup>におけるアルキル基、アルコキシ基またはアルキルチオ基；R<sup>6</sup>におけるアルキル基、アルコキシ基またはアルキルチオ基の置換基としては、ハロゲン原子、シアノ基、保護されていてもよいカルボキシル基、保護されていてもよいヒドロキシル基、保護されていてもよいアミノ基、保護されていてもよい低級アルキルアミノ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、アリール基、シクロアルキル基、低級アルケニル基、ハロゲン原子で置換された低級アルキル基が挙げられ、これら一種または二種以上の置換基で置換されていてもよい。

カルボキシル基の保護基としては、通常のカルボキシル基の保護基として使用し得るすべての基を含み、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、iso-プロピル、1,1-ジメチルプロピル、n-ブチルおよびtert-ブチルなどの低級アルキル基；フェニルおよびナフチルなどのアリール基；ベンジル、ジフェニルメチル、トリチル、p-ニトロベンジル、p-メトキシベンジルおよびビス(p-メトキシフェニル)メチルなどのアルアルキル基；アセチルメチル、ベンゾイルメチル、p-ニトロベンゾイルメチル、p-プロモベンゾイルメチルおよびp-メタンスルホニルベンゾイルメチルなどのアシル低級アルキル基；2-テトラヒドロピラニルおよび2-テトラヒドロフラニルなどの含酸素複素環式基；2,2,2-トリクロロエチルなどのハロゲン低級アルキル基；2-(トリメチルシリル)エチルなどの低級アルキルシリルアルキル基；アセトキシメチル、プロピオニルオキシメチルおよびピバロイルオキシメチルなどのアシルオキシアルキル基；フタルイミドメチルおよびスクシンイミドメチルなどの含窒素複素環式-低級アルキル基；シクロヘキシルなどのシクロアルキル基；メトキシメチル、メトキシエトキシメチルおよび2-(トリメチルシリル)エトキシメチルなどの低級アルコキシ-低級アルキル基；ベンジルオキシメチルなどのアルアルキルオキシ-低級アルキル基；メチルチオメチルおよび2-メチルチオエチルなどの低級アルキルチオ-低級アルキル基；フェニルチオメチルなどのアリールチオ-低級アルキル基；1,1-ジメチル-2-プロペニル、3-メチル-3-ブテニルおよびアリルなどの低級アルケニル基；並びにトリメチルシリル、トリエチルシリル、トリイソプロピルシリル、ジエチルイソプロピルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジフェニルシリル、ジフェニルメチルシリルおよびtert-ブチルメトキシフェニルシリルなどの置換シリル基

10

20

30

40

50

などが挙げられる。

アミノ基の保護基としては、通常のアミノ保護基として使用し得るすべての基を含み、例えば、トリクロロエトキシカルボニル、トリプロモエトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、p-ニトロベンジルカルボニル、o-プロモベンジルオキシカルボニル、(モノ -、ジ -、トリ -)クロロアセチル、トリフルオロアセチル、フェニルアセチル、ホルミル、アセチル、ベンゾイル、tert-アミルオキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、p-メトキシベンジルオキシカルボニル、3,4-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、4-(フェニルアゾ)ベンジルオキシカルボニル、2-フルフリルオキシカルボニル、ジフェニルメトキシカルボニル、1,1-ジメチルプロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、フタロイル、スクシニル、アラニル、ロイシル、1-アダマンチルオキシカルボニルおよび8-キノリルオキシカルボニルなどのアシル基；ベンジル、ジフェニルメチルおよびトリチルなどのアルアルキル基；2-ニトロフェニルチオおよび2,4-ジニトロフェニルチオなどのアリールチオ基；メタンスルホニルおよびp-トルエンスルホニルなどのアルキル - もしくはアリール - スルホニル基；N,N-ジメチルアミノメチレンなどのジ低級アルキルアミノ - 低級アルキリデン基；ベンジリデン、2-ヒドロキシベンジリデン、2-ヒドロキシ - 5-クロロベンジリデンおよび2-ヒドロキシ - 1-ナフチルメチレンなどのアル - 低級アルキリデン基；3-ヒドロキシ - 4-ピリジルメチレンなどの含窒素複素環式アルキリデン基；シクロヘキシリデン、2-エトキシカルボニルシクロヘキシリデン、2-エトキシカルボニルシクロペンチリデン、2-アセチルシクロヘキシリデンおよび3,3-ジメチル - 5-オキシシクロヘキシリデンなどのシクロアルキリデン基；ジフェニルホスホリルおよびジベンジルホスホリルなどのジアリール - もしくはジアル - 低級アルキルホスホリル基；5-メチル - 2-オキソ - 2H - 1,3-ジオキサール - 4-イル - メチルなどの含酸素複素環式アルキル基；並びにトリメチルシリルなどの置換シリル基などが挙げられる。

ヒドロキシ基の保護基としては、通常ヒドロキシ保護基として使用し得るすべての基を含み、例えば、ベンジルオキシカルボニル、4-ニトロベンジルオキシカルボニル、4-プロモベンジルオキシカルボニル、4-メトキシベンジルオキシカルボニル、3,4-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、1,1-ジメチルプロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、イソブチルオキシカルボニル、ジフェニルメトキシカルボニル、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル、2,2,2-トリプロモエトキシカルボニル、2-(トリメチルシリル)エトキシカルボニル、2-(フェニルスルホニル)エトキシカルボニル、2-(トリフェニルホスホニオ)エトキシカルボニル、2-フルフリルオキシカルボニル、1-アダマンチルオキシカルボニル、ビニルオキシカルボニル、アリルオキシカルボニル、S-ベンジルチオカルボニル、4-エトキシ - 1-ナフチルオキシカルボニル、8-キノリルオキシカルボニル、アセチル、ホルミル、クロロアセチル、ジクロロアセチル、トリクロロアセチル、トリフルオロアセチル、メトキシアセチル、フェノキシアセチル、ピバロイルおよびベンゾイルなどのアシル基；メチル、tert-ブチル、2,2,2-トリクロロエチルおよび2-トリメチルシリルエチルなどの低級アルキル基；アリルなどの低級アルケニル基；ベンジル、p-メトキシベンジル、3,4-ジメトキシベンジル、ジフェニルメチルおよびトリチルなどのアルアルキル基；テトラヒドロフリル、テトラヒドロピラニルおよびテトラヒドロチオピラニルなどの含酸素および含硫黄複素環式基；メトキシメチル、メチルチオメチル、ベンジルオキシメチル、2-メトキシエトキシメチル、2,2,2-トリクロロエトキシメチル、2-(トリメチルシリル)エトキシメチルおよび1-エトキシエチルなどの低級アルコキシ - および低級アルキルチオ - 低級アルキル基；メタンスルホニルおよびp-トルエンスルホニルなどのアルキル - およびアリール - スルホニル基；並びにトリメチルシリル、トリエチルシリル、トリイソプロピルシリル、ジエチルイソプロピルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジフェニルシリル、ジフェニルメチルシリルおよびtert-ブチルメトキシフェニルシリルなどの置換シリル基などが挙げられる

一般式 [ 1 ] の化合物の塩としては、通常知られているアミノ基などの塩基性基またはヒ

10

20

30

40

50

ドロキシルもしくはカルボキシル基などの酸性基における塩を挙げることができる。塩基性基における塩としては、例えば、塩酸、臭化水素酸および硫酸などの鉱酸との塩；酒石酸、ギ酸、クエン酸、トリクロロ酢酸およびトリフルオロ酢酸などの有機カルボン酸との塩；並びにメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、メシチレンスルホン酸およびナフタレンスルホン酸などのスルホン酸との塩を、また、酸性基における塩としては、例えば、ナトリウムおよびカリウムなどのアルカリ金属との塩；カルシウムおよびマグネシウムなどのアルカリ土類金属との塩；アンモニウム塩；並びにトリメチルアミン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルモルホリン、ジエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、プロカイン、ジベンジルアミン、N-ベンジル- -フェネチルアミン、1-エフ

10

エナミンおよびN,N'-ジベンジリエチレンジアミンなどの含窒素有機塩基との塩などを挙げることができる。一般式[1]の化合物の塩としては、好ましくは、薬理的に許容される塩が挙げられる。

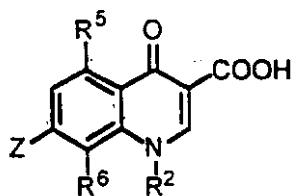
本発明のうち、 $R^2$ が置換されていてもよいシクロアルキル基； $R^3$ が水素原子、 $R^4$ が水素原子または保護されていてもよいヒドロキシル基； $R^5$ が水素原子； $R^6$ が、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアルキルまたはアルコキシ基である化合物が好ましい。

本発明化合物中、代表的化合物としては、例えば、表1～2に示す化合物が挙げられる。なお、表中における省略記号は次の意味を有する。

cyclopropyl：シクロプロピル、fluoroethyl：2-フルオロエチル、2,4-diF-Ph：2,4-ジフルオロフェニル

20

【表1】



No.	R <sup>2</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	Z	
1	cyclopropyl	H	H	6-ヒドロキシ-2-ナフチル	
2	cyclopropyl	H	H	6-[(ジメチルアミノ)メチル]-2-ナフチル	10
3	cyclopropyl	H	H	1-アミノ-2,3-ジヒドロ-1H-5-インデニル	
4	cyclopropyl	H	H	1,3-ジヒドロ-5-イソベンゾフラニル	
5	cyclopropyl	H	H	7-アミノ-1,3-ジヒドロ-5-イソベンゾフラニル	
6	cyclopropyl	H	H	1,3-ベンゾジオキソール-5-イル	
7	cyclopropyl	H	H	1,4-ベンゾジオキササン-6-イル	20
8	cyclopropyl	H	H	ベンゾ[b]チオフェン-5-イル	
9	cyclopropyl	H	H	5-インドリル	
10	cyclopropyl	H	H	6-キノリル	
11	cyclopropyl	H	H	8-フルオロ-6-キノリル	
12	cyclopropyl	H	H	6-イソキノリル	
13	cyclopropyl	H	H	1,3-ジメチル-6-イソキノリル	30
14	cyclopropyl	H	H	6-キナゾリニル	
15	cyclopropyl	H	H	3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-7-イル	
16	cyclopropyl	H	CH <sub>3</sub>	2-ナフチル	
17	cyclopropyl	H	CH <sub>3</sub>	6-ヒドロキシ-2-ナフチル	
18	cyclopropyl	H	CH <sub>3</sub>	6-[(ジメチルアミノ)メチル]-2-ナフチル	40
19	cyclopropyl	H	CH <sub>3</sub>	1-アミノ-2,3-ジヒドロ-1H-5-インデニル	
20	cyclopropyl	H	CH <sub>3</sub>	1,3-ジヒドロ-5-イソベンゾフラニル	

21	cyclopropyl	H	CH <sub>3</sub>	7-アミノ-1,3-ジヒドロ-5-イソベンゾフラニ ル	
22	cyclopropyl	H	CH <sub>3</sub>	1,3-ベンゾジオキソール-5-イル	
23	cyclopropyl	H	CH <sub>3</sub>	1,4-ベンゾジオキササン-6-イル	
24	cyclopropyl	H	CH <sub>3</sub>	ベンゾ[b]チオフェン-5-イル	
25	cyclopropyl	H	CH <sub>3</sub>	5-インドリル	10
26	cyclopropyl	H	CH <sub>3</sub>	6-キノリル	
27	cyclopropyl	H	CH <sub>3</sub>	8-フルオロ-6-キノリル	
28	cyclopropyl	H	CH <sub>3</sub>	6-イソキノリル	
29	cyclopropyl	H	CH <sub>3</sub>	1,3-ジメチル-6-イソキノリル	
30	cyclopropyl	H	CH <sub>3</sub>	6-キナゾリニル	
31	cyclopropyl	H	CH <sub>3</sub>	3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-7- イル	20
32	cyclopropyl	H	CH <sub>3</sub> O	2-ナフチル	
33	cyclopropyl	H	CH <sub>3</sub> O	6-ヒドロキシ-2-ナフチル	
34	cyclopropyl	H	CH <sub>3</sub> O	6-[(ジメチルアミノ)メチル]-2-ナフチル	
35	cyclopropyl	H	CH <sub>3</sub> O	1-アミノ-2,3-ジヒドロ-1H-5-インデニル	
36	cyclopropyl	H	CH <sub>3</sub> O	1,3-ジヒドロ-5-イソベンゾフラニル	
37	cyclopropyl	H	CH <sub>3</sub> O	7-アミノ-1,3-ジヒドロ-5-イソベンゾフラニ ル	30
38	cyclopropyl	H	CH <sub>3</sub> O	1,3-ベンゾジオキソール-5-イル	
39	cyclopropyl	H	CH <sub>3</sub> O	1,4-ベンゾジオキササン-6-イル	
40	cyclopropyl	H	CH <sub>3</sub> O	ベンゾ[b]チオフェン-5-イル	
41	cyclopropyl	H	CH <sub>3</sub> O	5-インドリル	
42	cyclopropyl	H	CH <sub>3</sub> O	6-キノリル	40
43	cyclopropyl	H	CH <sub>3</sub> O	8-フルオロ-6-キノリル	
44	cyclopropyl	H	CH <sub>3</sub> O	6-イソキノリル	
45	cyclopropyl	H	CH <sub>3</sub> O	1,3-ジメチル-6-イソキノリル	
46	cyclopropyl	H	CH <sub>3</sub> O	6-キナゾリニル	



47	cyclopropyl	H	CH <sub>3</sub> O	3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-7- イル	
48	cyclopropyl	H	F <sub>2</sub> CHO	2-ナフチル	
49	cyclopropyl	H	F <sub>2</sub> CHO	6-ヒドロキシ-2-ナフチル	
50	cyclopropyl	H	F <sub>2</sub> CHO	6-[(ジメチルアミノ)メチル]-2-ナフチル	
51	cyclopropyl	H	F <sub>2</sub> CHO	1-アミノ-2,3-ジヒドロ-1H-5-インデニル	10
52	cyclopropyl	H	F <sub>2</sub> CHO	1,3-ジヒドロ-5-イソベンゾフラニル	
53	cyclopropyl	H	F <sub>2</sub> CHO	7-アミノ-1,3-ジヒドロ-5-イソベンゾフラニ ル	
54	cyclopropyl	H	F <sub>2</sub> CHO	1,3-ベンゾジオキソール-5-イル	
55	cyclopropyl	H	F <sub>2</sub> CHO	1,4-ベンゾジオキササン-6-イル	
56	cyclopropyl	H	F <sub>2</sub> CHO	ベンゾ[b]チオフェン-5-イル	
57	cyclopropyl	H	F <sub>2</sub> CHO	5-インドリル	20
58	cyclopropyl	H	F <sub>2</sub> CHO	6-キノリル	
59	cyclopropyl	H	F <sub>2</sub> CHO	8-フルオロ-6-キノリル	
60	cyclopropyl	H	F <sub>2</sub> CHO	6-イソキノリル	
61	cyclopropyl	H	F <sub>2</sub> CHO	1,3-ジメチル-6-イソキノリル	
62	cyclopropyl	H	F <sub>2</sub> CHO	6-キナゾリニル	
63	cyclopropyl	H	F <sub>2</sub> CHO	3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-7- イル	30
64	cyclopropyl	H	F	6-ヒドロキシ-2-ナフチル	
65	cyclopropyl	H	F	6-[(ジメチルアミノ)メチル]-2-ナフチル	
66	cyclopropyl	H	F	1-アミノ-2,3-ジヒドロ-1H-5-インデニル	
67	cyclopropyl	H	F	1,3-ジヒドロ-5-イソベンゾフラニル	
68	cyclopropyl	H	F	7-アミノ-1,3-ジヒドロ-5-イソベンゾフラニ ル	40
69	cyclopropyl	H	F	1,3-ベンゾジオキソール-5-イル	
70	cyclopropyl	H	F	1,4-ベンゾジオキササン-6-イル	

71	cyclopropyl	H	F	ベンゾ[b]チオフェン-5-イル	
72	cyclopropyl	H	F	5-インドリル	
73	cyclopropyl	H	F	6-キノリル	
74	cyclopropyl	H	F	8-フルオロ-6-キノリル	
75	cyclopropyl	H	F	6-イソキノリル	
76	cyclopropyl	H	F	1,3-ジメチル-6-イソキノリル	10
77	cyclopropyl	H	F	6-キナゾリニル	
78	cyclopropyl	H	F	3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-7-イル	
79	fluoroethyl	H	H	6-ヒドロキシ-2-ナフチル	
80	fluoroethyl	H	H	6-[(ジメチルアミノ)メチル]-2-ナフチル	
81	fluoroethyl	H	H	1-アミノ-2,3-ジヒドロ-1H-5-インデニル	20
82	fluoroethyl	H	H	1,3-ジヒドロ-5-イソベンゾフラニル	
83	fluoroethyl	H	H	7-アミノ-1,3-ジヒドロ-5-イソベンゾフラニル	
84	fluoroethyl	H	H	1,3-ベンゾジオキソール-5-イル	
85	fluoroethyl	H	H	1,4-ベンゾジオキササン-6-イル	
86	fluoroethyl	H	H	ベンゾ[b]チオフェン-5-イル	
87	fluoroethyl	H	H	5-インドリル	30
88	fluoroethyl	H	H	6-キノリル	
89	fluoroethyl	H	H	8-フルオロ-6-キノリル	
90	fluoroethyl	H	H	6-イソキノリル	
91	fluoroethyl	H	H	1,3-ジメチル-6-イソキノリル	
92	fluoroethyl	H	H	6-キナゾリニル	
93	fluoroethyl	H	H	3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-7-イル	40
94	fluoroethyl	H	CH <sub>3</sub>	2-ナフチル	
95	fluoroethyl	H	CH <sub>3</sub>	6-ヒドロキシ-2-ナフチル	
96	fluoroethyl	H	CH <sub>3</sub>	6-[(ジメチルアミノ)メチル]-2-ナフチル	

97	fluoroethyl	H	CH <sub>3</sub>	1-アミノ-2,3-ジヒドロ-1H-5-インデニル	
98	fluoroethyl	H	CH <sub>3</sub>	1,3-ジヒドロ-5-イソベンゾフラニル	
99	fluoroethyl	H	CH <sub>3</sub>	7-アミノ-1,3-ジヒドロ-5-イソベンゾフラニル	
100	fluoroethyl	H	CH <sub>3</sub>	1,3-ベンゾジオキソール-5-イル	
101	fluoroethyl	H	CH <sub>3</sub>	1,4-ベンゾジオキササン-6-イル	10
102	fluoroethyl	H	CH <sub>3</sub>	ベンゾ[b]チオフェン-5-イル	
103	fluoroethyl	H	CH <sub>3</sub>	5-インドリル	
104	fluoroethyl	H	CH <sub>3</sub>	6-キノリル	
105	fluoroethyl	H	CH <sub>3</sub>	8-フルオロ-6-キノリル	
106	fluoroethyl	H	CH <sub>3</sub>	6-イソキノリル	
107	fluoroethyl	H	CH <sub>3</sub>	1,3-ジメチル-6-イソキノリル	
108	fluoroethyl	H	CH <sub>3</sub>	6-キナゾリニル	20
109	fluoroethyl	H	CH <sub>3</sub>	3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-7-イル	
110	fluoroethyl	H	CH <sub>3</sub> O	2-ナフチル	
111	fluoroethyl	H	CH <sub>3</sub> O	6-ヒドロキシ-2-ナフチル	
112	fluoroethyl	H	CH <sub>3</sub> O	6-[(ジメチルアミノ)メチル]-2-ナフチル	
113	fluoroethyl	H	CH <sub>3</sub> O	1-アミノ-2,3-ジヒドロ-1H-5-インデニル	30
114	fluoroethyl	H	CH <sub>3</sub> O	1,3-ジヒドロ-5-イソベンゾフラニル	
115	fluoroethyl	H	CH <sub>3</sub> O	7-アミノ-1,3-ジヒドロ-5-イソベンゾフラニル	
116	fluoroethyl	H	CH <sub>3</sub> O	1,3-ベンゾジオキソール-5-イル	
117	fluoroethyl	H	CH <sub>3</sub> O	1,4-ベンゾジオキササン-6-イル	
118	fluoroethyl	H	CH <sub>3</sub> O	ベンゾ[b]チオフェン-5-イル	40
119	fluoroethyl	H	CH <sub>3</sub> O	5-インドリル	
120	fluoroethyl	H	CH <sub>3</sub> O	6-キノリル	
121	fluoroethyl	H	CH <sub>3</sub> O	8-フルオロ-6-キノリル	
122	fluoroethyl	H	CH <sub>3</sub> O	6-イソキノリル	

123	fluoroethyl	H	CH <sub>3</sub> O	1,3-ジメチル-6-イソキノリル	
124	fluoroethyl	H	CH <sub>3</sub> O	6-キナゾリニル	
125	fluoroethyl	H	CH <sub>3</sub> O	3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-7- イル	
126	fluoroethyl	H	F <sub>2</sub> CHO	2-ナフチル	
127	fluoroethyl	H	F <sub>2</sub> CHO	6-ヒドロキシ-2-ナフチル	10
128	fluoroethyl	H	F <sub>2</sub> CHO	6-[(ジメチルアミノ)メチル]-2-ナフチル	
129	fluoroethyl	H	F <sub>2</sub> CHO	1-アミノ-2,3-ジヒドロ-1H-5-インデニル	
130	fluoroethyl	H	F <sub>2</sub> CHO	1,3-ジヒドロ-5-イソベンゾフラニル	
131	fluoroethyl	H	F <sub>2</sub> CHO	7-アミノ-1,3-ジヒドロ-5-イソベンゾフラニ ル	
132	fluoroethyl	H	F <sub>2</sub> CHO	1,3-ベンゾジオキソール-5-イル	20
133	fluoroethyl	H	F <sub>2</sub> CHO	1,4-ベンゾジオキサソール-6-イル	
134	fluoroethyl	H	F <sub>2</sub> CHO	ベンゾ[b]チオフェン-5-イル	
135	fluoroethyl	H	F <sub>2</sub> CHO	5-インドリル	
136	fluoroethyl	H	F <sub>2</sub> CHO	6-キノリル	
137	fluoroethyl	H	F <sub>2</sub> CHO	8-フルオロ-6-キノリル	
138	fluoroethyl	H	F <sub>2</sub> CHO	6-イソキノリル	
139	fluoroethyl	H	F <sub>2</sub> CHO	1,3-ジメチル-6-イソキノリル	30
140	fluoroethyl	H	F <sub>2</sub> CHO	6-キナゾリニル	
141	fluoroethyl	H	F <sub>2</sub> CHO	3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-7- イル	
142	fluoroethyl	H	F	6-ヒドロキシ-2-ナフチル	
143	fluoroethyl	H	F	6-[(ジメチルアミノ)メチル]-2-ナフチル	
144	fluoroethyl	H	F	1-アミノ-2,3-ジヒドロ-1H-5-インデニル	40
145	fluoroethyl	H	F	1,3-ジヒドロ-5-イソベンゾフラニル	
146	fluoroethyl	H	F	7-アミノ-1,3-ジヒドロ-5-イソベンゾフラニ ル	
147	fluoroethyl	H	F	1,3-ベンゾジオキソール-5-イル	

148	fluoroethyl	H	F	1,4-ベンゾジオキサン-6-イル	
149	fluoroethyl	H	F	ベンゾ[b]チオフェン-5-イル	
150	fluoroethyl	H	F	5-インドリル	
151	fluoroethyl	H	F	6-キノリル	
152	fluoroethyl	H	F	8-フルオロ-6-キノリル	
153	fluoroethyl	H	F	6-イソキノリル	10
154	fluoroethyl	H	F	1,3-ジメチル-6-イソキノリル	
155	fluoroethyl	H	F	6-キナゾリニル	
156	fluoroethyl	H	F	3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-7- イル	
157	2,4-diF-Ph	H	H	6-ヒドロキシ-2-ナフチル	
158	2,4-diF-Ph	H	H	6-[(ジメチルアミノ)メチル]-2-ナフチル	20
159	2,4-diF-Ph	H	H	1-アミノ-2,3-ジヒドロ-1H-5-インデニル	
160	2,4-diF-Ph	H	H	1,3-ジヒドロ-5-イソベンゾフラニル	
161	2,4-diF-Ph	H	H	7-アミノ-1,3-ジヒドロ-5-イソベンゾフラニ ル	
162	2,4-diF-Ph	H	H	1,3-ベンゾジオキソール-5-イル	
163	2,4-diF-Ph	H	H	1,4-ベンゾジオキサン-6-イル	
164	2,4-diF-Ph	H	H	ベンゾ[b]チオフェン-5-イル	30
165	2,4-diF-Ph	H	H	5-インドリル	
166	2,4-diF-Ph	H	H	6-キノリル	
167	2,4-diF-Ph	H	H	8-フルオロ-6-キノリル	
168	2,4-diF-Ph	H	H	6-イソキノリル	
169	2,4-diF-Ph	H	H	1,3-ジメチル-6-イソキノリル	
170	2,4-diF-Ph	H	H	6-キナゾリニル	40
171	2,4-diF-Ph	H	H	3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-7- イル	
172	2,4-diF-Ph	H	CH <sub>3</sub>	2-ナフチル	
173	2,4-diF-Ph	H	CH <sub>3</sub>	6-ヒドロキシ-2-ナフチル	

174	2,4-diF-Ph	H	CH <sub>3</sub>	6-[(ジメチルアミノ)メチル]-2-ナフチル	
175	2,4-diF-Ph	H	CH <sub>3</sub>	1-アミノ-2,3-ジヒドロ-1H-5-インデニル	
176	2,4-diF-Ph	H	CH <sub>3</sub>	1,3-ジヒドロ-5-イソベンゾフラニル	
177	2,4-diF-Ph	H	CH <sub>3</sub>	7-アミノ-1,3-ジヒドロ-5-イソベンゾフラニル	
178	2,4-diF-Ph	H	CH <sub>3</sub>	1,3-ベンゾジオキサール-5-イル	10
179	2,4-diF-Ph	H	CH <sub>3</sub>	1,4-ベンゾジオキササン-6-イル	
180	2,4-diF-Ph	H	CH <sub>3</sub>	ベンゾ[b]チオフェン-5-イル	
181	2,4-diF-Ph	H	CH <sub>3</sub>	5-インドリル	
182	2,4-diF-Ph	H	CH <sub>3</sub>	6-キノリル	
183	2,4-diF-Ph	H	CH <sub>3</sub>	8-フルオロ-6-キノリル	
184	2,4-diF-Ph	H	CH <sub>3</sub>	6-イソキノリル	20
185	2,4-diF-Ph	H	CH <sub>3</sub>	1,3-ジメチル-6-イソキノリル	
186	2,4-diF-Ph	H	CH <sub>3</sub>	6-キナゾリニル	
187	2,4-diF-Ph	H	CH <sub>3</sub>	3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-7-イル	
188	2,4-diF-Ph	H	CH <sub>3</sub> O	2-ナフチル	
189	2,4-diF-Ph	H	CH <sub>3</sub> O	6-ヒドロキシ-2-ナフチル	
190	2,4-diF-Ph	H	CH <sub>3</sub> O	6-[(ジメチルアミノ)メチル]-2-ナフチル	30
191	2,4-diF-Ph	H	CH <sub>3</sub> O	1-アミノ-2,3-ジヒドロ-1H-5-インデニル	
192	2,4-diF-Ph	H	CH <sub>3</sub> O	1,3-ジヒドロ-5-イソベンゾフラニル	
193	2,4-diF-Ph	H	CH <sub>3</sub> O	7-アミノ-1,3-ジヒドロ-5-イソベンゾフラニル	
194	2,4-diF-Ph	H	CH <sub>3</sub> O	1,3-ベンゾジオキサール-5-イル	
195	2,4-diF-Ph	H	CH <sub>3</sub> O	1,4-ベンゾジオキササン-6-イル	40
196	2,4-diF-Ph	H	CH <sub>3</sub> O	ベンゾ[b]チオフェン-5-イル	
197	2,4-diF-Ph	H	CH <sub>3</sub> O	5-インドリル	
198	2,4-diF-Ph	H	CH <sub>3</sub> O	6-キノリル	
199	2,4-diF-Ph	H	CH <sub>3</sub> O	8-フルオロ-6-キノリル	

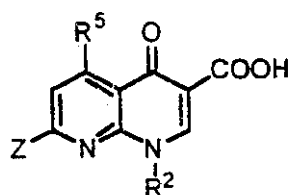
200	2,4-diF-Ph	H	CH <sub>3</sub> O	6-イソキノリル	
201	2,4-diF-Ph	H	CH <sub>3</sub> O	1,3-ジメチル-6-イソキノリル	
202	2,4-diF-Ph	H	CH <sub>3</sub> O	6-キナゾリニル	
203	2,4-diF-Ph	H	CH <sub>3</sub> O	3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-7- イル	
204	2,4-diF-Ph	H	F <sub>2</sub> CHO	2-ナフチル	10
205	2,4-diF-Ph	H	F <sub>2</sub> CHO	6-ヒドロキシ-2-ナフチル	
206	2,4-diF-Ph	H	F <sub>2</sub> CHO	6-[(ジメチルアミノ)メチル]-2-ナフチル	
207	2,4-diF-Ph	H	F <sub>2</sub> CHO	1-アミノ-2,3-ジヒドロ-1H-5-インデニル	
208	2,4-diF-Ph	H	F <sub>2</sub> CHO	1,3-ジヒドロ-5-イソベンゾフラニル	
209	2,4-diF-Ph	H	F <sub>2</sub> CHO	7-アミノ-1,3-ジヒドロ-5-イソベンゾフラニ ル	20
210	2,4-diF-Ph	H	F <sub>2</sub> CHO	1,3-ベンゾジオキサール-5-イル	
211	2,4-diF-Ph	H	F <sub>2</sub> CHO	1,4-ベンゾジオキササン-6-イル	
212	2,4-diF-Ph	H	F <sub>2</sub> CHO	ベンゾ[b]チオフェン-5-イル	
213	2,4-diF-Ph	H	F <sub>2</sub> CHO	5-インドリル	
214	2,4-diF-Ph	H	F <sub>2</sub> CHO	6-キノリル	
215	2,4-diF-Ph	H	F <sub>2</sub> CHO	8-フルオロ-6-キノリル	
216	2,4-diF-Ph	H	F <sub>2</sub> CHO	6-イソキノリル	30
217	2,4-diF-Ph	H	F <sub>2</sub> CHO	1,3-ジメチル-6-イソキノリル	
218	2,4-diF-Ph	H	F <sub>2</sub> CHO	6-キナゾリニル	
219	2,4-diF-Ph	H	F <sub>2</sub> CHO	3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-7- イル	
220	2,4-diF-Ph	H	F	6-ヒドロキシ-2-ナフチル	
221	2,4-diF-Ph	H	F	6-[(ジメチルアミノ)メチル]-2-ナフチル	40
222	2,4-diF-Ph	H	F	1-アミノ-2,3-ジヒドロ-1H-5-インデニル	
223	2,4-diF-Ph	H	F	1,3-ジヒドロ-5-イソベンゾフラニル	
224	2,4-diF-Ph	H	F	7-アミノ-1,3-ジヒドロ-5-イソベンゾフラニ ル	

225	2,4-diF-Ph	H	F	1,3-ベンゾジオキソール-5-イル
226	2,4-diF-Ph	H	F	1,4-ベンゾジオキサソール-6-イル
227	2,4-diF-Ph	H	F	ベンゾ[b]チオフェン-5-イル
228	2,4-diF-Ph	H	F	5-インドリル
229	2,4-diF-Ph	H	F	6-キノリル
230	2,4-diF-Ph	H	F	8-フルオロ-6-キノリル
231	2,4-diF-Ph	H	F	6-イソキノリル
232	2,4-diF-Ph	H	F	1,3-ジメチル-6-イソキノリル
233	2,4-diF-Ph	H	F	6-キナゾリニル
234	2,4-diF-Ph	H	F	3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-7- イル

---

【表 2】





No.	R <sup>2</sup>	R <sup>5</sup>	Z	
235	cyclopropyl	H	2,3-ジヒドロ-5-イソインドリル	
236	cyclopropyl	H	7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-5-イソインドリル	10
237	cyclopropyl	H	2-メチル-2,3-ジヒドロ-5-イソインドリル	
238	cyclopropyl	H	1-メチル-2,3-ジヒドロ-5-イソインドリル	
239	cyclopropyl	H	7-クロロ-2,3-ジヒドロ-5-イソインドリル	
240	cyclopropyl	H	4,7-ジフルオロ-2,3-ジヒドロ-5-イソインドリル	
241	cyclopropyl	H	7-アミノ-2,3-ジヒドロ-5-イソインドリル	
242	cyclopropyl	H	6-ヒドロキシ-2-ナフチル	20
243	cyclopropyl	H	6-[(ジメチルアミノ)メチル]-2-ナフチル	
244	cyclopropyl	H	1-アミノ-2,3-ジヒドロ-1H-5-インデニル	
245	cyclopropyl	H	1,3-ジヒドロ-5-イソベンゾフラニル	
246	cyclopropyl	H	7-アミノ-1,3-ジヒドロ-5-イソベンゾフラニル	
247	cyclopropyl	H	1,3-ベンゾジオキサール-5-イル	
248	cyclopropyl	H	1,4-ベンゾジオキササン-6-イル	30
249	cyclopropyl	H	ベンゾ[b]チオフェン-5-イル	
250	cyclopropyl	H	5-インドリル	
251	cyclopropyl	H	6-キノリル	
252	cyclopropyl	H	8-フルオロ-6-キノリル	
253	cyclopropyl	H	6-イソキノリル	
254	cyclopropyl	H	1,3-ジメチル-6-イソキノリル	40
255	cyclopropyl	H	6-キナゾリニル	
256	cyclopropyl	H	3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-7-イル	
257	fluoroethyl	H	2,3-ジヒドロ-5-イソインドリル	

258	fluoroethyl	H	7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-5-イソインドリル	
259	fluoroethyl	H	2-メチル-2,3-ジヒドロ-5-イソインドリル	
260	fluoroethyl	H	1-メチル-2,3-ジヒドロ-5-イソインドリル	
261	fluoroethyl	H	7-クロロ-2,3-ジヒドロ-5-イソインドリル	
262	fluoroethyl	H	4,7-ジフルオロ-2,3-ジヒドロ-5-イソインドリル	
263	fluoroethyl	H	7-アミノ-2,3-ジヒドロ-5-イソインドリル	10
264	fluoroethyl	H	6-ヒドロキシ-2-ナフチル	
265	fluoroethyl	H	6-[(ジメチルアミノ)メチル]-2-ナフチル	
266	fluoroethyl	H	1-アミノ-2,3-ジヒドロ-1H-5-インデニル	
267	fluoroethyl	H	1,3-ジヒドロ-5-イソベンゾフラニル	
268	fluoroethyl	H	7-アミノ-1,3-ジヒドロ-5-イソベンゾフラニル	
269	fluoroethyl	H	1,3-ベンゾジオキソール-5-イル	20
270	fluoroethyl	H	1,4-ベンゾジオキササン-6-イル	
271	fluoroethyl	H	ベンゾ[b]チオフェン-5-イル	
272	fluoroethyl	H	5-インドリル	
273	fluoroethyl	H	6-キノリル	
274	fluoroethyl	H	8-フルオロ-6-キノリル	
275	fluoroethyl	H	6-イソキノリル	
276	fluoroethyl	H	1,3-ジメチル-6-イソキノリル	30
277	fluoroethyl	H	6-キナゾリニル	
278	fluoroethyl	H	3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-7-イル	
279	2,4-diF-Ph	H	2,3-ジヒドロ-5-イソインドリル	
280	2,4-diF-Ph	H	7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-5-イソインドリル	
281	2,4-diF-Ph	H	2-メチル-2,3-ジヒドロ-5-イソインドリル	
282	2,4-diF-Ph	H	1-メチル-2,3-ジヒドロ-5-イソインドリル	40
283	2,4-diF-Ph	H	7-クロロ-2,3-ジヒドロ-5-イソインドリル	
284	2,4-diF-Ph	H	4,7-ジフルオロ-2,3-ジヒドロ-5-イソインドリル	
285	2,4-diF-Ph	H	7-アミノ-2,3-ジヒドロ-5-イソインドリル	
286	2,4-diF-Ph	H	6-ヒドロキシ-2-ナフチル	

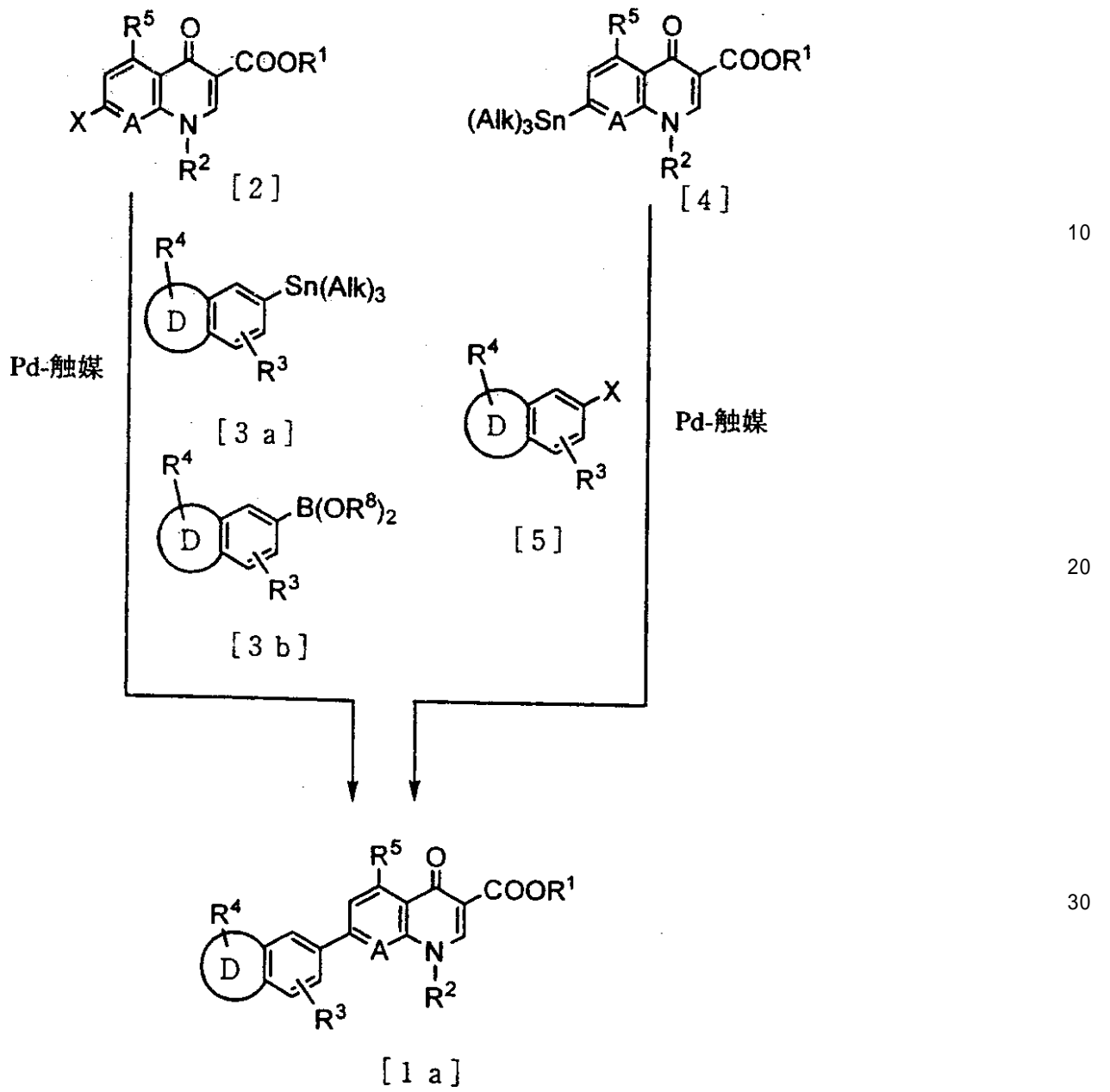
287	2,4-diF-Ph	H	6-[(ジメチルアミノ)メチル]-2-ナフチル	
288	2,4-diF-Ph	H	1-アミノ-2,3-ジヒドロ-1H-5-インデニル	
289	2,4-diF-Ph	H	1,3-ジヒドロ-5-イソベンゾフラニル	
290	2,4-diF-Ph	H	7-アミノ-1,3-ジヒドロ-5-イソベンゾフラニル	
291	2,4-diF-Ph	H	1,3-ベンゾジオキソール-5-イル	
292	2,4-diF-Ph	H	1,4-ベンゾジオキササン-6-イル	
293	2,4-diF-Ph	H	ベンゾ[b]チオフェン-5-イル	10
294	2,4-diF-Ph	H	5-インドリル	
295	2,4-diF-Ph	H	6-キノリル	
296	2,4-diF-Ph	H	8-フルオロ-6-キノリル	
297	2,4-diF-Ph	H	6-イソキノリル	
298	2,4-diF-Ph	H	1,3-ジメチル-6-イソキノリル	
299	2,4-diF-Ph	H	6-キナゾリニル	20
300	2,4-diF-Ph	H	3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-7-イル	

また、一般式 [ 1 ] の化合物またはその塩において、異性体(例えば、光学異性体、幾何異性体および互変異性体など)が存在する場合、本発明は、それらの異性体を包含し、また、溶媒和物、水和物および種々の形状の結晶を包含するものである。

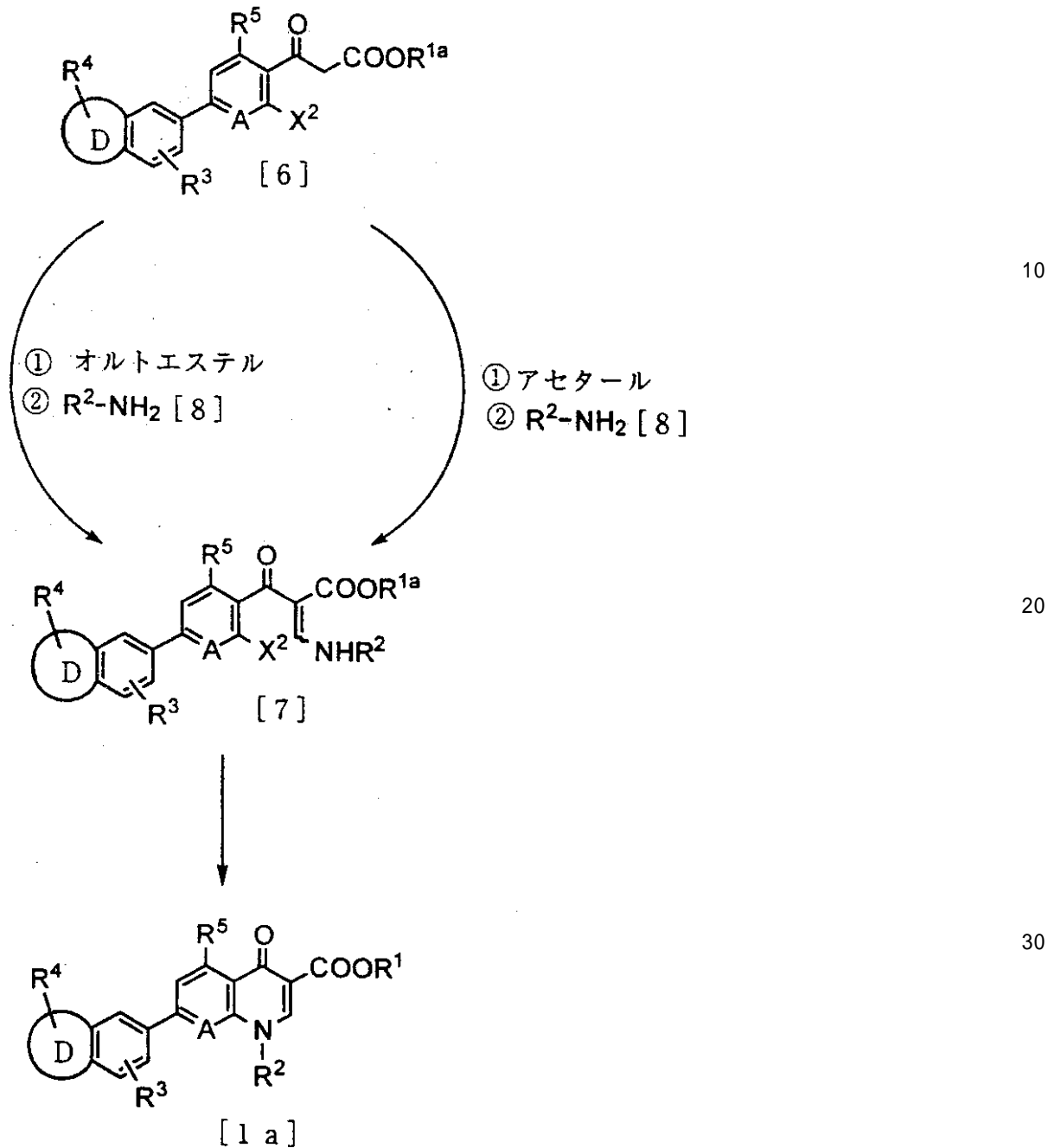
次に、本発明化合物の製造法について説明する。

本発明化合物は、例えば、次に示す製造法にしたがって合成することができる。

製造法 1



## 製造法 2



「式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、AおよびDは、前記したと同様の意味を有し；R<sup>8</sup>は、水素原子またはアルキル基を；Xは、臭素原子、ヨウ素原子、メチルスルホニルオキシ、トリフルオロメチルスルホニルオキシまたはp-フルオロフェニルスルホニルオキシ基を；Alkは、直鎖状または分枝鎖状の炭素数1～6のアルキル基を；X<sup>2</sup>は、ハロゲン原子を；R<sup>1a</sup>は、R<sup>1</sup>と同様のカルボキシル保護基を示す。」

一般式 [ 1 a ]、[ 2 ]、[ 3 a ]、[ 3 b ]、[ 4 ]、[ 5 ]、[ 6 ]、[ 7 ]または [ 8 ]の化合物は塩として使用することもでき、それらの塩としては、一般式 [ 1 ]の化合物の塩で説明したと同様の塩が挙げられる。

## [ 製造法 1 ]

(1 - a)一般式 [ 1 a ]の化合物は、酸化銀の存在下または不存在下、パラジウム触媒を用いて、一般式 [ 2 ]の化合物と一般式 [ 3 a ]の有機スズ化合物あるいは一般式 [ 4 ]の有機スズ化合物と一般式 [ 5 ]の化合物をカップリング反応に付すことによって得ることができる。

この反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定さ

10

20

30

40

50

れないが、例えば、ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；ジオキサン、テトラヒドロフラン、アニソール、ジエチレングリコールジエチルエーテルおよびジメチルセロソルブなどのエーテル類；アセトニトリルなどのニトリル類；N,N-ジメチルホルムアミドおよびN,N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類；並びにジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが挙げられ、また、これらの溶媒は混合して使用してもよい。

この反応で用いられるパラジウム触媒としては、例えば、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンパラジウム(II)クロリドなどの有機パラジウム錯体が挙げられる。

パラジウム触媒の使用量は、一般式[2]の化合物または一般式[4]の化合物に対して、0.00001倍モル以上、好ましくは、0.001~0.05倍モルあればよい。

酸化銀の使用量は、一般式[2]の化合物または一般式[4]の化合物に対して、等モル以上、好ましくは、1~10倍モルである。

一般式[3a]の有機スズ化合物の使用量は、一般式[2]の化合物に対して、等モル以上、好ましくは、1.0~2.0倍モルであり、また、一般式[5]の化合物の使用量は、一般式[4]の有機スズ化合物に対して、等モル以上、好ましくは、1.0~5.0倍モルである。このカップリング反応は、通常、不活性気体(例えば、アルゴン、窒素)雰囲気下、50~170℃で、1分~24時間実施すればよい。

(1-b)別法として一般式[1a]の化合物は、塩基の存在下または不存在下、パラジウム触媒を用いて、一般式[2]の化合物と一般式[3b]の有機ホウ素化合物をカップリング反応に付すことによって得ることができる。

この反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、例えば、水；メタノール、エタノールおよびプロパノールなどのアルコール類；ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；塩化メチレン、クロロホルムおよびジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類；1,2-ジメトキシエタン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、アニソール、ジエチレングリコールジエチルエーテルおよびジメチルセロソルブなどのエーテル類；酢酸エチルおよび酢酸ブチルなどのエステル類；アセトンおよびメチルエチルケトンなどのケトン類；アセトニトリルなどのニトリル類；N,N-ジメチルホルムアミドおよびN,N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類；並びにジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが挙げられ、また、これらの溶媒は混合して使用してもよい。

この反応で用いられる塩基としては、例えば、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムおよびトリエチルアミンなどが挙げられ、塩基の使用量は、一般式[2]の化合物に対して、等モル以上、好ましくは、2~5倍モルである。また、この反応で用いられるパラジウム触媒としては、例えば、パラジウム-活性炭素、パラジウム黒などの金属パラジウム、塩化パラジウムなどの無機パラジウム塩、酢酸パラジウムなどの有機パラジウム塩、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンパラジウム(II)クロリドなどの有機パラジウム錯体が挙げられる。

パラジウム触媒の使用量は、一般式[2]の化合物に対して、0.00001倍モル以上、好ましくは、0.001~0.05倍モルあればよい。

一般式[3b]の有機ホウ素化合物の使用量は、一般式[2]の化合物に対して、等モル以上、好ましくは、1.0~1.5倍モルである。

このカップリング反応は、通常、不活性気体(例えば、アルゴン、窒素)雰囲気下、50~170℃で、1分~24時間実施すればよい。

#### [製造法2]

(2-a)一般式[7]の化合物は、一般式[6]の化合物に、無水酢酸中、オルトギ酸メチルまたはオルトギ酸エチルなどのオルトエステルを反応させた後、一般式[8]の化合物を反応させることによって得ることができる。

これらの反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、例えば、ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；ジオキサン、テトラヒドロフラン、アニソール、ジエチレングリコールジエチルエーテルおよびジメチルセロソルブなどのエーテル類；メタノール、エタノールおよびプロパノールなどのアルコール類；塩化メチレン、クロロホルムおよびジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類；N,N-ジメチルホルムアミドおよびN,N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類；並びにジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが挙げられ、また、これらの溶媒は混合して使用してもよい。

無水酢酸の使用量は、一般式 [ 6 ] の化合物に対して、等モル以上であればよく、好ましくは、1~10倍モルであればよい。

10

オルトエステルの使用量は、一般式 [ 6 ] の化合物に対して、等モル以上であればよく、好ましくは、1~10倍モルであればよい。

これらの反応は、通常、0~150 で、好ましくは、50~150 で、20分~50時間実施すればよい。

次いで、一般式 [ 8 ] の化合物を反応させるが、その際の一般式 [ 8 ] の化合物の使用量は、一般式 [ 6 ] の化合物に対して、等モル以上であり、またこの反応は、通常、0~100、好ましくは、10~60 で、20分~30時間実施すればよい。(2-b)別法として、一般式 [ 6 ] の化合物に、無水酢酸などの酸無水物の存在下あるいは不存在下に、N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタールまたはN,N-ジメチルホルムアミドジエチルアセタールなどのアセタールを反応させた後、一般式 [ 8 ] の化合物を反応させて、一般式 [ 7 ] の化合物を得ることができる。

20

これらの反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、具体的には前述の(2-a)と同様の溶媒が挙げられる。アセタールの使用量は、一般式 [ 6 ] の化合物に対して、等モル以上であればよく、好ましくは、約1~5倍モルであればよい。

酸無水物の使用量は、一般式 [ 6 ] の化合物に対して、等モル以上、好ましくは、1~10倍モルである。

これらの反応は、通常、0~100、好ましくは、20~85 で、20分~50時間実施すればよい。

次いで、一般式 [ 8 ] の化合物を反応させるが、その際の一般式 [ 8 ] の化合物の使用量は、一般式 [ 6 ] の化合物に対して、等モル以上であり、またこの反応は、通常、0~100、好ましくは、10~60 で、20分~30時間実施すればよい。

30

一般式 [ 1 a ] の化合物は、一般式 [ 7 ] の化合物を、フッ化塩もしくは塩基の存在下または不存在下に閉環反応に付すことによって得ることができる。

この反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であれば特に限定されないが、例えば、N,N-ジメチルホルムアミドおよびN,N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類；ジオキサン、アニソール、ジエチレングリコールジメチルエーテルおよびジメチルセロソルブなどのエーテル類；並びにジメチルスルホキシドなどのスルホキシドなどが挙げられ、また、これらの溶媒は混合して使用してもよい。

この反応で所望に応じて用いられるフッ化塩としては、例えば、フッ化ナトリウムおよびフッ化カリウムなどが挙げられる。

40

また、所望に応じて用いられる塩基としては、例えば、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、カリウムtert-ブトキシドおよび水素化ナトリウムなどが挙げられる。

フッ化塩および塩基の使用量は、一般式 [ 7 ] の化合物に対して、それぞれ、等モル以上であればよく、好ましくは、1.0~3.0倍モルであればよい。

この反応は、通常、0~180 で、5分~30時間実施すればよい。

このようにして得られた一般式 [ 1 a ] の化合物を、例えば、酸化、還元、転位、置換、ハロゲン化、脱水もしくは加水分解などの自体公知の反応に付すことによって、またはそれらを適宜組み合わせることによって、他の一般式 [ 1 a ] の化合物に誘導することができる。

50

このようにして得られた一般式 [ 1 a ] の化合物またはその塩は、抽出、晶出および/またはカラムクロマトグラフィーなどの常法にしたがって単離精製することができる。

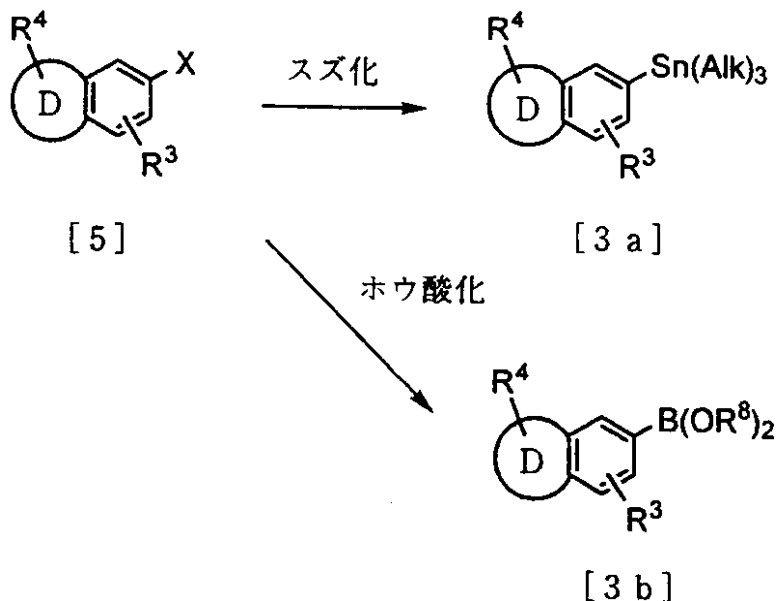
上で述べた製造法における一般式 [ 1 a ]、[ 2 ]、[ 3 a ]、[ 3 b ]、[ 4 ]、[ 5 ]、[ 6 ]、[ 7 ] または [ 8 ] の化合物において、異性体(例えば、光学異性体、幾何異性体および互変異性体など)が存在する場合、これらの異性体も使用することができる、また、溶媒和物、水和物および種々の形状の結晶も使用することができる。

また、一般式 [ 2 ]、[ 3 a ]、[ 3 b ]、[ 4 ]、[ 5 ]、[ 6 ]、[ 7 ]、[ 8 ] または [ 1 a ] の化合物において、アミノ基、ヒドロキシル基またはカルボキシル基を有する化合物は、予めこれらの基を通常の保護基で保護しておき、反応後、自体公知の方法でこれらの保護基を脱離することもできる。

本発明化合物を製造するための原料である一般式 [ 2 ]、[ 4 ] および [ 6 ] の化合物は、例えば、WO/96/05192、WO/97/29102、特願平10-110146号、US3984548、US39885882 および US5457104 などに記載の方法またはそれに準じた方法により製造することができる。

一般式 [ 3 a ] の有機スズ化合物および一般式 [ 3 b ] の有機ホウ酸化合物は、例えば、以下の製法 A のように製造できる。

#### 製法 A



「式中  $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^8$ 、 $D$ 、 $Alk$  および  $X$  は、前記したと同様の意味を有する。」

一般式 [ 3 a ] の有機スズ化合物は、一般式 [ 5 ] をスズ化反応に付すことにより製造することができる。

スズ化反応は、例えば、プレティン・オブ・ザ・ケミカル・ソサエティ・オブ・ジャパン (Bull. Chem. Soc. Jpn.), 第56巻、第3855-3856頁(1983年)に記載の方法に準じて、パラジウム触媒とヘキサアルキルジスタナンを用いればよい。

この反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、例えば、ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；1,2-ジメトキシエタン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、アニソール、ジエチレングリコールジエチルエーテルおよびジメチルセロソルブなどのエーテル類；アセトニトリルなどのニトリル類； $N,N$ -ジメチルホルムアミドおよび $N,N$ -ジメチルアセトアミドなどのアミド類；並びにジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが挙げられ、また、これらの溶媒は混合して使用してもよい。

この反応で用いられるパラジウム触媒としては、例えば、パラジウム-活性炭素、パラジウム黒などの金属パラジウム、塩化パラジウムなどの無機パラジウム塩、酢酸パラジウムなどの有機パラジウム塩、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンパラジウム(II)クロリドなどの有機パラジウム錯体が挙げられる。



パラジウム触媒の使用量は、一般式 [ 5 ] の化合物に対して、0.00001倍モル以上、好ましくは、0.001~0.05倍モルあればよい。

ヘキサアルキルジスタナンの使用量は、一般式 [ 5 ] の化合物に対して、等モル以上、好ましくは、1.0~3.0倍モルであればよい。

この反応は、通常、40~160 で1時間~72時間実施すればよい。

ホウ酸化反応は、例えば、第4版実験化学講座、24巻、第61~90頁(1992年)、特願平10-140586号に記載の方法に準じて行えばよい。

具体的には、一般式 [ 5 ] の化合物をリチオ化あるいはグリニャール反応に付した後、ホウ酸トリアルキルと反応させればよい。

この反応に使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、例えば、n-ヘキサンおよびシクロヘキサンなどの脂肪族炭化水素類；1,2-ジメトキシエタン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、アニソール、ジエチレングリコールジエチルエーテルおよびジメチルセロソルブなどのエーテル類などが挙げられ、また、これらの溶媒は混合して使用してもよい。

この反応に使用されるリチオ化剤としては、例えば、n-ブチルリチウム、tert-ブチルリチウム、フェニルリチウムおよびメチルリチウムなどのアルキル金属試薬；リチウムジイソプロピルアミドおよびリチウムビス(トリメチルシリル)アミドなどのアミド塩基が挙げられる。また、グリニャール試薬は、金属マグネシウムを反応させることにより得ることができる。

この反応に使用されるホウ酸トリアルキルとしては、例えば、ホウ酸トリメチル、ホウ酸トリエチル、ホウ酸トリイソプロピルおよびホウ酸トリブチルなどが挙げられる。

リチオ化剤、金属マグネシウムおよびホウ酸トリアルキルの使用量は、一般式 [ 5 ] の化合物に対して、それぞれ、等モル以上、好ましくは、1~2倍モルである。

この反応は通常、-70 ~ 50 、好ましくは、-60~0 で10分~24時間実施すればよい。

ホウ酸化の別法として、塩基の存在下、パラジウム触媒とジアルコキシボランまたはアルコキシボランを反応させる方法を用いてもよい。

この反応に使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであればよく、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類；n-ヘキサンおよびシクロヘキサンなどの脂肪族炭化水素類；塩化メチレン、クロロホルムおよびジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類；ジオキサン、テトラヒドロフラン、アニソール、ジエチレングリコールジエチルエーテルおよびジメチルセロソルブなどのエーテル類；酢酸エチルおよび酢酸ブチルなどのエステル類；アセトンおよびメチルエチルケトンなどのケトン類；アセトニトリルなどのニトリル類；N,N-ジメチルホルムアミドおよびN,N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類；並びにジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが挙げられ、これらの溶媒は、混合して使用してもよい。

この反応で所望に応じて用いられる塩基としては、例えば、酢酸カリウム、カリウムtert-ブトキシド、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン、トリブチルアミンおよびトリエチルアミンなどが挙げられる。その使用量は、一般式 [ 5 ] の化合物またはその塩に対して等モル以上、好ましくは1~3倍モルである。

この反応で用いられるパラジウム触媒としては、例えば、パラジウム-活性炭素、パラジウム黒などの金属パラジウム、塩化パラジウムなどの無機パラジウム塩、酢酸パラジウムなどの有機パラジウム塩、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド、1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンパラジウム(II)クロリドなどの有機パラジウム錯体が挙げられる。

パラジウム触媒の使用量は、一般式 [ 5 ] の化合物に対して、0.00001倍モル以上、好ましくは、0.001~0.05倍モルあればよい。

この反応に使用されるジアルコキシボランとしては、例えば、4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン、カテコールボランなどが挙げられ、アルコキシジボランとしては、例えば、4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-

10

20

30

40

50

イル - 4', 4', 5', 5' - テトラメチル - 1', 3', 2' - ジオキサボロランなどが挙げられる。

その使用量は、一般式 [ 5 ] の化合物に対して等モル以上、好ましくは1.0~1.5倍モルである。

この反応は通常、不活性気体(例えば、アルゴン、窒素)雰囲気下、0~150℃、好ましくは、80~110℃で1~24時間実施すればよい。

一般式 [ 5 ] の化合物は、市販品の購入もしくは公知の方法により製造される文献記載の化合物を使用することができ、また、文献記載の方法もしくはそれに準じた方法で製造される化合物を使用すればよい。以下に参考となる文献を挙げる。

(1) イソインドリン環を有するもの

Organic Syntheses, 5, 1064-1066

Arznie. Forsh. / Drug Res. 30(11), 1487-1493(1980)

特開昭63-179872号

特開平2-62875号

特開平3-52888号

(2) イソキノリン環を有するもの

J. Org. Chem., 45(26), 5312-5315(1980)

Synthesis 70-72(1980)

(3) キノリン環を有するもの

新実験化学講座14[IV], 2069(1978)

Chemical Abstracts Vol. 80:108331

(4) キナゾリン環を有するもの

Chemical Abstracts Vol. 60:524d

(5) 3,4-ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンゾオキサジン環を有するもの

特開昭61-215381号

(6) ベンゾ [ b ] チオフェン環を有するもの

J. Org. Chem., 60(7), 1936-1938(1995)

(7) 1, 4 - ベンゾジオキササン環を有するもの

Chemical Abstracts Vol. 53:6234c

(8) 1, 3 - ジヒドロ - イソベンゾフラン環を有するもの

Chemical Abstracts Vol. 47:8692h

Tetrahedron, 953-958(1962)

特表昭63-501361号

(9) ヒドロキシアルキル置換ナフチル

特開昭60-155140号

(10) ヒドロキシイミノ置換インデン

WO96/36596

本発明化合物を医薬として用いる場合、通常製剤化に使用される賦形剤、担体および希釈剤などの製剤補助剤を適宜混合してもよく、これらは常法にしたがって、錠剤、カプセル剤、散剤、シロップ剤、顆粒剤、丸剤、懸濁剤、乳剤、液剤、粉体制剤、坐剤、軟膏剤または注射剤などの形態で経口または非経口で投与することができる。また投与方法、投与量および投与回数は、患者の年齢、体重および症状に応じて適宜選択することができ、通常成人に対しては、経口または非経口(例えば、注射、点滴および直腸部位への投与など)的投与により、1日、0.15~100mg/kgを1回から数回に分割して投与すればよい。

次に、本発明の代表的化合物についての薬理作用を説明する。

抗菌作用

[ 試験方法 ]

日本化学療法学会標準法 [ ケモセラピー (CHEMOTHERAPY) 第29巻、第1号、第76~79頁(1981年) ] に従い、ミュラーヒントン・ブロー (Mueller Hinton broth) [ ディフコ (Difco) 社製 ] で37℃、20時間培養し、菌量を $10^6$ 個/プレート ( $10^8$ 個/ml) に調整した菌液 1 白金耳

10

20

30

40

50

を、薬剤を含むミュラーヒントン・アガー(Mueller Hinton agar)培地 [ディフコ(Difco)社製] に接種し、37 で20時間培養した後、菌の発育の有無を観察し、菌の発育が阻止された最小濃度をもってMIC( $\mu\text{g/ml}$ )とした。

その結果を表3に示す。表3のa~dの記号は以下の菌株を示す。また、番号は、実施例の化合物を示す。

a : 黄色ブドウ球菌(S.aureus FDA209P)

b : - ラクタマーゼ産生黄色ブドウ球菌(S.aureus F-137)

c : メチシリン(Methicillin)耐性黄色ブドウ球菌(S.aureus F-597)

d : 大腸菌(E.coli NIHJ JC-2)

【表3】

No.	MIC( $\mu\text{g/ml}$ )			
	a	b	c	d
16	$\leq 0.006$	$\leq 0.006$	$\leq 0.006$	0.025
17	$\leq 0.006$	$\leq 0.006$	$\leq 0.006$	0.05
18	$\leq 0.006$	$\leq 0.006$	$\leq 0.006$	0.1
19	0.0125	$\leq 0.006$	0.0125	0.05
20	0.0125	0.0125	0.0125	0.1
21	0.0125	0.006	0.006	0.1
25	0.0125	0.0125	0.0125	0.05
26	$\leq 0.006$	$\leq 0.006$	$\leq 0.006$	0.05
27	0.006	0.003	0.006	0.05
28	0.025	0.0125	0.0125	0.2
29	0.0125	0.006	0.0125	0.05
30	$\leq 0.006$	$\leq 0.006$	$\leq 0.006$	0.1
33	0.0125	$\leq 0.006$	$\leq 0.006$	0.1
34	0.025	0.0125	0.025	0.05
37	0.1	0.1	0.78	0.0125
CPFX*	0.1	0.39	3.13	0.0125

\*:シプロフロキサシン

発明を実施するための最良の方法

次に本発明を参考例および実施例を挙げて説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

なお、溶離液における混合比は、全て用量比であり、また、カラムクロマトグラフィーにおける担体は、BW-127ZH(富士シリシア化学製)を用いた。また、参考例および実施例中で用いられる記号は、次の意味を有する。

A c : アセチル基

C b z : ベンジルオキシカルボニル基

d<sub>1</sub> - T F A : 重トリフルオロ酢酸

また、NMRにおける数値は、値を示す。

参考例 1

1 - シクロプロピル - 7 - フルオロ - 8 - メチル - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 3 - キノリンカルボン酸エチルエステル6.80gをジメチルスルホキシド136mlに懸濁し、1.5時間を要してナトリウムメトキシドのメタノール溶液(28%溶液)10.89gを滴下する。40 で1.5時間攪拌後、水500mlおよび酢酸エチル300mlの混合溶媒に加え、6mol/L塩酸でpH1に調製した後、析出晶を濾取すれば、無色結晶の1 - シクロプロピル - 7 - メトキシ - 8 - メチル - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 3 - キノリンカルボン酸1.94gを得る。

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1723

NMR( $\text{CDCl}_3$ ): 0.8-1.4(4H, m), 2.70(3H, s), 3.9-4.3(1H, m), 4.02(3H, s), 7.16(1H, d, J=8.8Hz), 8.37(1H, d, J=8.8Hz), 8.91(1H, s)

10

参考例 2

1 - シクロプロピル - 7 - メトキシ - 8 - メチル - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 3 - キノリンカルボン酸2.40gを47%臭化水素酸48mlに懸濁し、5時間加熱還流する。反応混合物を室温まで冷却後、水200mlを加え析出晶を濾取すれば、無色結晶の1 - シクロプロピル - 7 - ヒドロキシ - 8 - メチル - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 3 - キノリンカルボン酸・1水和物2.11gを得る。

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1718

NMR( $d_1$ -TFA): 1.1-1.8(4H, m), 2.99(3H, s), 4.5-4.9(1H, m), 7.60(1H, d, J=8.8Hz), 8.54(1H, d, J=8.8Hz), 9.48(1H, s)

20

参考例 3

1 - シクロプロピル - 7 - ヒドロキシ - 8 - メチル - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 3 - キノリンカルボン酸・1水和物500mgをエタノールに懸濁し、これにパラトルエンスルホン酸・1水和物185mgを加え、45時間共沸脱水する。反応混合物を室温まで冷却後、水50mlおよびクロロホルム50mlの混合溶媒に加え、有機層を分取する。分取した有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー [ 溶離液 ; クロロホルム : エタノール=30:1 ] で精製すれば、無色結晶の1 - シクロプロピル - 7 - ヒドロキシ - 8 - メチル - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 3 - キノリンカルボン酸エチルエステル300mgを得る。

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1728

NMR( $\text{CDCl}_3$ ): 0.8-1.8(7H, m), 2.70(3H, s), 3.8-4.2(1H, m), 4.42(2H, q, d=6.8Hz), 7.37(1H, d, J=8.8Hz), 8.26(1H, d, J=8.8Hz), 8.71(1H, s)

30

参考例 4

1 - シクロプロピル - 7 - ヒドロキシ - 8 - メチル - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 3 - キノリンカルボン酸エチルエステル300mgを塩化メチレン6mlに懸濁し、氷冷下、ジイソプロピルアミン202mgおよびトリフルオロメタンスルホン酸無水物364mgを加え、室温で3時間攪拌する。反応混合物を水30mlおよびクロロホルム30mlの混合溶媒に加え、1mol/L塩酸でpH1に調製した後有機層を分取する。分取した有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー [ 溶離液 ; n-ヘキサン : 酢酸エチル=1:1 ] で精製すれば、無色結晶の1 - シクロプロピル - 8 - メチル - 4 - オキソ - 7 - [ [ (トリフルオロメチル)スルホニル ] オキシ ] - 1, 4 - ジヒドロ - 3 - キノリンカルボン酸エチルエステル270mgを得る。

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1724, 1214

NMR( $\text{CDCl}_3$ ): 0.8-1.7(7H, m), 2.81(3H, s), 3.8-4.1(1H, m), 4.40(2H, q, J=7.6Hz), 7.29(1H, d, J=8.8Hz), 8.41(1H, d, J=8.8Hz), 8.71(1H, s)

40

参考例 5

4 - プロモ - 1, 2 - ベンゼンジオール2.00gをエタノール10mlに溶解し、これにジプロモエタン3.56gおよび水酸化カリウム1.44gを加えた後、15時間加熱還流する。反応混合物を室温まで冷却し不溶物を濾去後、濾液を減圧下に濃縮する。得られた残留物をカラムクロ

50

マトグラフィー [ 溶離液 ; トルエン ] で精製すれば、無色油状の 6 - プロモ - 1 , 4 - ベンゾジオキサソ 0.92g を得る。

IR(ニート)  $\text{cm}^{-1}$ : 1601, 1490, 1302, 1286, 1251

NMR( $\text{CDCl}_3$ ): 4.23(4H, s), 6.6-7.1(3H, m)

参考例 6

4 - プロモアニリン 2.00g、硫酸鉄(II)7水和物 7.86g、3 - ニトロベンゼンスルホン酸ナトリウム 1.26g、ホウ酸 0.60g、グリセリン 3.56g を混合し、これに濃硫酸 2.14ml を加え 120 で 6 時間攪拌する。反応混合物を室温まで冷却後、水 50ml およびクロロホルム 50ml の混合溶媒に加え、5mol/L 水酸化ナトリウム水溶液で pH12 に調整し、次いで、不溶物を濾去後、濾液の有機層を分取する。分取した有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー [ 溶離液 ; トルエン : 酢酸エチル = 15 : 1 ] で精製すれば、褐色油状の 6 - プロモキノリン 1.14g を得る。

IR(ニート)  $\text{cm}^{-1}$ : 1490, 830

NMR( $\text{CDCl}_3$ ): 7.40(1H, dd,  $J=4.4\text{Hz}$ ,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.7-8.2(4H, m), 8.91(1H, dd,  $J=1.7\text{Hz}$ ,  $J=4.4\text{Hz}$ )  
同様にして次の化合物を得る。

・ 6 - プロモ - 8 - フルオロキノリン

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1765, 1532

NMR( $\text{CDCl}_3$ ): 5.70(2H, s), 8.39(1H, bs), 8.64(1H, bs)

参考例 7

6 - プロモ - 1 , 3 - ジヒドロ - 1 - イソベンゾフラン 10.00g をテトラヒドロフラン 500 ml に溶解し、この溶液に 10 で三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体 200g および水素化アルミニウムリチウム 3.56g を加え窒素雰囲気下、氷冷で 30 分間攪拌後、さらに 4 時間加熱還流する。反応混合物を室温まで冷却後、酢酸エチル 300ml および 5% 食塩水 400ml の混合溶媒に加え 1mol/L 塩酸で pH1 に調整し有機層を分取する。分取した有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー [ 溶離液 ; n-ヘキサン : 酢酸エチル = 20 : 1 ] で精製すれば、無色結晶の 5 - プロモ - 1 , 3 - ジヒドロイソベンゾフラン 2.00g を得る。

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 2854, 1474, 1050, 808

NMR( $\text{CDCl}_3$ ): 5.05(4H, s), 7.0-7.5(3H, m)

参考例 8

(1) (6 - プロモ - 2 - ナフチル)メタノール 0.70g を塩化メチレン 7ml に懸濁し、これに氷冷下、塩化チオニル 0.42g を加え、室温で 2 時間攪拌する。反応混合物にジイソプロピルエーテルを加え濾取すれば、無色結晶の 2 - プロモ - 6 - (クロロメチル)ナフタレン 0.42g を得る。

NMR( $\text{CDCl}_3$ ): 4.93(2H, s), 7.50-7.75(2H, m), 7.88(1H, d,  $J=1.8\text{Hz}$ ), 7.9-8.1(2H, m), 8.22(1H, bs)

(2) 2 - プロモ - 6 - (クロロメチル)ナフタレン 0.20g をエタノール 1ml に溶解し、これにジメチルアミン溶液 (約 50%) 0.5ml を加え、室温で 3 時間攪拌する。反応混合物に水 10ml およびクロロホルム 10ml を加え、有機層を分取する。分取した有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー [ 溶離液 ; n-ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1 ] で精製すれば、油状の N, N - ジメチル - (6 - プロモ - 2 - ナフチル)メタンアミン 0.16g を得る。

NMR( $\text{CDCl}_3$ ): 2.28(6H, s), 3.56(2H, s), 7.4-8.4(6H, m)

参考例 9

(1) 5 - プロモ - 2 - メチル - 3 - ニトロ安息香酸メチルエステル 3.00g を四塩化炭素 30ml に溶解し、これに N - プロモコハク酸イミド 2.34g および触媒量の過酸化ベンゾイルを加え、12 時間加熱還流する。反応混合物を室温まで冷却し不溶物を濾去後、濾液に水 30ml を加え、1mol/L 水酸化ナトリウム水溶液で pH9 に調整し有機層を分取する。分取した有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をカラムク

10

20

30

40

50

ロマトグラフィー [ 溶離液 ; n-ヘキサン : 酢酸エチル=20:1 ] で精製すれば、油状の 5 - プロモ - 2 - (プロモメチル) - 3 - ニトロ安息香酸メチルエステル3.49gを得る。

NMR(CDCI<sub>3</sub>) : 4.01(3H, s), 5.09(2H, s), 8.09(1H, d, J=1.4Hz), 8.23(1H, d, J=1.4Hz)

(2) 5 - プロモ - 2 - (プロモメチル) - 3 - ニトロ安息香酸メチルエステル4.56gをジメチルスルホキシド13.7mlに溶解し、これに酢酸ナトリウム3.22gを加え、室温で1時間攪拌する。反応混合物を水100mlおよび酢酸エチル100mlの混合溶媒に加え、有機層を分取する。分取した有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物にn-ヘキサンを加え濾取すれば、無色結晶の 2 - [ (アセチルオキシ)メチル ] - 5 - プロモ - 3 - ニトロ安息香酸メチルエステル3.62gを得る。

IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 1749, 1728, 1532

NMR(CDCI<sub>3</sub>) : 2.00(3H, s), 3.97(3H, s), 5.55(2H, s), 8.05(1H, d, J=1.4Hz), 8.15(1H, d, J=1.4Hz)

(3) 2 - [ (アセチルオキシ)メチル ] - 5 - プロモ - 3 - ニトロ安息香酸メチルエステル3.60gをエタノール18mlに懸濁し、これに1mol/L水酸化ナトリウム水溶液18mlを加え50で2時間攪拌する。反応混合物を減圧下に濃縮し、得られた残留物に水100mlおよび酢酸エチル50mlを加え1mol/L塩酸でpH1.0に調整した後、析出晶を濾取すれば、無色結晶の 6 - プロモ - 4 - ニトロ - 1, 3 - ジヒドロ - 1 - イソベンゾフラン1.79gを得る。

IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 1765, 1532

NMR(CDCI<sub>3</sub>) : 5.70(2H, s), 8.39(1H, bs), 8.64(1H, bs)

(4) 6 - プロモ - 4 - ニトロ - 1, 3 - ジヒドロ - 1 - イソベンゾフラン0.50gをトルエン40mlに溶解し、これに - 70 で5分間を要して水素化ジイソブチルアルミニウムのトルエン溶液(1.01M溶液)2.88mlを滴下した後、同温度で1時間攪拌する。反応混合物を水50mlおよび酢酸エチル50mlの混合溶媒に加え、6mol/L塩酸でpH1.0に調整した後、有機層を分取する。分取した有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物を塩化メチレン10mlに懸濁し、これに - 60 でトリフルオロ酢酸0.65gを加え、同温度で15分間攪拌する。次いで、同温度でトリエチルシラン0.67gを加え、同温度で20分間攪拌後、5 まで昇温する。反応混合物を水20mlおよび酢酸エチル20mlの混合溶媒に加え、5mol/L水酸化ナトリウム水溶液でpH8.0に調整した後、不溶物を濾去し、濾液の有機層を分取する。分取した有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物にジイソプロピルエーテルを加え濾取すれば、黄色結晶の 6 - プロモ - 4 - ニトロ - 1, 3 - ジヒドロイソベンゾフラン0.13gを得る。

IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 1532, 1334

NMR(CDCI<sub>3</sub>) : 5.18(2H, brs), 5.46(2H, brs), 7.69(1H, brs), 8.27(1H, brs)

(5) 6 - プロモ - 4 - ニトロ - 1, 3 - ジヒドロイソベンゾフラン0.74gをメタノールに懸濁し、これに塩酸2.2mlを加えた後、鉄粉0.51gを5分間を要して加える。室温で1時間攪拌する。反応混合物を水50mlおよび酢酸エチル50mlの混合溶媒に加え、炭酸カリウムでpH8.0に調整した後、不溶物を濾去し、濾液の有機層を分取する。分取した有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー [ 溶離液 ; n-ヘキサン : 酢酸エチル=3:1 ] で精製すれば、橙色結晶の 6 - プロモ - 1, 3 - ジヒドロ - 4 - イソベンゾフランアミン0.56gを得る。

IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 3365

NMR(CDCI<sub>3</sub>) : 3.60(2H, brs), 4.8-5.2(4H, m), 6.72(1H, brs), 6.78(1H, brs)

(6) 6 - プロモ - 1, 3 - ジヒドロ - 4 - イソベンゾフランアミン0.53gを塩化メチレン6mlに懸濁し、氷冷下、トリエチルアミン0.33gを加えた後、塩化アセチル0.25gの塩化メチレン3ml溶液を5分間を要して滴下し、同温度で30分間攪拌する。反応混合物に水10mlを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でpH5.0に調整した後、有機層を分取する。分取した有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物にジ

10

20

30

40

50

イソプロピルエーテルを加え濾取すれば、無色結晶のN<sup>1</sup>(6-ブロモ-1,3-ジヒドロ-4-イソベンゾフラニル)アセトアミド0.57gを得る。

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>:1670

NMR(CDCl<sub>3</sub>):2.06(3H,s),4.8-5.1(4H,m),7.26(1H,brs),7.78(1H,brs)

参考例 1 0

5-ブロモ-1-インダノンオキシム2.00gをメタノール80mlに溶解し、これに塩化ニッケル(II)六水和物4.21gを加え、-40℃で水素化ホウ素ナトリウム2.00gを30分間を要して分割添加した後、-25℃まで昇温し、1時間攪拌する。反応混合物を減圧下に濃縮し、得られた残留物に水150mlおよび酢酸エチル150mlを加え、セライト濾過した後有機層を分取する。分取した有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物を塩化メチレン32mlに溶解し、トリエチルアミン0.91gを加え、氷冷下、塩化カルボベンゾキシ1.54gを滴下し、室温で2時間攪拌する。反応混合物に水50mlを加え、1mol/L塩酸でpH1に調整し有機層を分取する。分取した有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー〔溶離液；n-ヘキサン：酢酸エチル=4:1〕で精製すれば、無色結晶のN-(5-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-インデニル)カルバミン酸ベンジルエステル0.81gを得る。

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>:3307,1681,1531,1248

NMR(CDCl<sub>3</sub>):1.6-2.1(1H,m),2.4-2.8(1H,m),2.8-3.1(2H,m),4.7-5.1(1H,m),5.1-5.3(1H,m),5.16(2H,s),7.0-7.5(8H,m)

参考例 1 1

(1) 1-(3-ブロモフェニル)-1-プロパノン1.00gをジエチルエーテル2mlに溶解し、これに濃塩酸0.022mlおよび亜硝酸エチルアルコール溶液(約15%w/w)4.89mlを加えた後、50℃で5時間攪拌する。反応混合物を減圧下に濃縮し、得られた残留物に水およびn-ヘキサンを加え、結晶を濾取すれば、無色結晶の1-(3-ブロモフェニル)-2-ヒドロキシイミノ-1-プロパノン0.95gを得る。

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>:3300,1649

NMR(CDCl<sub>3</sub>):2.17(3H,s),7.2-8.1(4H,m),8.40(1H,brs)

(2)、1-(3-ブロモフェニル)-2-ヒドロキシイミノ-1-プロパノン0.50gを酢酸2.5mlに溶解し、無水酢酸0.31gを加えた後、亜鉛末0.41gを30分間を要して加え、室温で2時間攪拌する。反応混合物に水20mlおよび酢酸エチル20mlを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でpH7.5に調整した後、不溶物を濾去し、濾液の有機層を分取する。分取した有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー〔溶離液；n-ヘキサン：酢酸エチル=1:1〕で精製すれば、油状のN<sup>1</sup>-[2-(3-ブロモフェニル)-1-メチル-2-オキシエチル]アセトアミド0.36gを得る。

IR(ニート)cm<sup>-1</sup>:1697,1656

NMR(CDCl<sub>3</sub>):1.42(3H,d,J=4.7Hz),2.06(3H,s),5.3-5.7(1H,m),6.50(1H,brs),7.2-8.2(4H,m)

(3) N<sup>1</sup>-[2-(3-ブロモフェニル)-1-メチル-2-オキシエチル]アセトアミド0.33gをエタノール3mlに溶解し、これに50℃で水素化ホウ素ナトリウム23mgを加え、同温度で30分間攪拌する。反応混合物を減圧下に濃縮し、得られた残留物に水10mlおよび酢酸エチル10mlを加え有機層を分取する。分取した有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去すれば、無色油状のN<sup>1</sup>-[2-(3-ブロモフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル]アセトアミド0.29gを得る。

IR(ニート)cm<sup>-1</sup>:3304,1648

NMR(CDCl<sub>3</sub>):1.00(3H,d,J=4.6Hz),2.00(3H,s),3.8-4.7(2H,m),4.80(1H,brs),5.75(1H,brs),7.1-7.6(4H,m)

(4) N<sup>1</sup>[2-(3-ブロモフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル]アセトアミド0.28gをデカリン2mlに懸濁し、これに五酸化二磷0.44gを加え、1.5時間加熱還流する。

反応混合物を室温まで冷却後、水10mlおよびクロロホルム10mlの混合溶媒に加え、1mol/Lに水酸化ナトリウム水溶液でpH10に調整した後、不溶物を濾去し、濾液の有機層を分取する。分取した有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー [ 溶離液 ; n-ヘキサン : 酢酸エチル=3:1 ] で精製すれば、黄色結晶の6-ブロモ-1,3-ジメチル-イソキノリン0.05gを得る。

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1614, 1562

NMR( $\text{CDCl}_3$ ): 2.65(3H, s), 2.92(3H, s), 7.26(1H, s), 7.57(1H, dd, J=1.3Hz, J=6.0Hz), 7.88(1H, d, J=1.3Hz), 7.94(1H, d, J=6.0Hz)

参考例 1 2

6-ブロモ-1,4-ベンゾジオキサソール0.69gをテトラヒドロフラン3.5mlに溶解し、この溶液に-70℃で、15分間を要してn-ブチルリチウムのヘキサソール溶液(1.54M溶液)2.5mlを滴下する。同温度で1時間攪拌後、5分間を要してホウ酸トリイソプロピル0.73gを滴下する。さらに同温度で30分間攪拌後、水3.5mlを加え30分間を要して0℃まで昇温する。反応混合物に酢酸エチル10mlを加え、1mol/L塩酸でpH2に調整した後有機層を分取する。分取した有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物にn-ヘキサンを加え濾取すれば、淡黄色固体の1,4-ベンゾジオキサソール-6-イルホウ酸0.36gを得る。

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1066, 1121, 1314, 1420

NMR( $\text{CDCl}_3$ ): 4.2-4.5(4H, m), 6.95(1H, d, J=8.3Hz), 7.6-7.9(2H, m)

同様にして次の化合物を得る。

・ 1,3-ベンゾジオキサソール-5-イルホウ酸

NMR( $d_6$ -DMSO): 5.98(4H, s), 6.8-7.0(1H, m), 7.2-7.5(2H, m)

参考例 1 3

2-アセトキシ-6-ブロモナフタレン0.90gをトルエン13.5mlに溶解し、ヘキサブチルジスタナン3.94gおよびビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド72mgを加えた後、窒素雰囲気下、3時間加熱還流する。反応混合物を減圧下に濃縮し、得られた残留物をカラムクロマトグラフィー [ 溶離液 ; n-ヘキサン : 酢酸エチル=20:1 ] で精製すれば、油状の2-アセトキシ-6-トリブチルスタニルナフタレン0.89gを得る。

IR(ニート)  $\text{cm}^{-1}$ : 1765

NMR( $\text{CDCl}_3$ ): 0.6-1.8(27H, m), 2.35(3H, s), 7.0-8.0(6H, m)

同様にして次の化合物を得る。

・ トリブチル(1,3-ジヒドロ-5-イソベンゾフラニル)スタナン

IR(ニート)  $\text{cm}^{-1}$ : 1464, 1354, 1049, 906, 804

NMR( $\text{CDCl}_3$ ): 0.8-2.0(27H, m), 5.11(4H, s), 7.2-7.5(3H, m)

・ 6-(1,1,1-トリブチルスタニル)キノリン

IR(ニート)  $\text{cm}^{-1}$ : 1560, 1488, 1458, 1340, 1058, 831

NMR( $\text{CDCl}_3$ ): 0.7-2.0(27H, m), 7.3-7.5(1H, s), 7.7-8.2(4H, m), 8.8-9.0(1H, m)

・ ベンゾ[*b*]チオフェン-5-イル(トリブチル)スタナン

IR(ニート)  $\text{cm}^{-1}$ : 1458, 1040, 797, 692

NMR( $\text{CDCl}_3$ ): 0.7-1.8(27H, m), 7.3-7.5(3H, m), 7.8-8.0(2H, m)

・ N-[5-(1,1,1-トリブチルスタニル)-2,3-ジヒドロ-1*H*-1-インデニル]カルバミン酸ベンジルエステル

NMR( $\text{CDCl}_3$ ): 0.7-1.7(31H, m), 2.8-3.0(1H, m), 5.17(2H, s), 7.2-7.5(8H, m)

・ 6-(1,1,1-トリブチルスタニル)キナゾリン

・ 8-フルオロ-6-(1,1,1-トリブチルスタニル)キノリン

・ 5-(1,1,1-トリブチルスタニル)-1*H*-インドール

NMR( $\text{CDCl}_3$ ): 0.7-2.0(27H, m), 6.5-6.6(1H, m), 7.1-7.5(3H, m), 7.74(1H, s)

・ 6-(1,1,1-トリブチルスタニル)イソキノリン

NMR( $\text{CDCl}_3$ ): 0.8-1.8(27H, m), 7.6-8.0(4H, m), 8.52(1H, d, J=5.86Hz), 9.22(1H, s)

10

20

30

40

50



・ N, N - ジメチル - N - [ [ 6 - ( 1, 1, 1 - トリブチルスタニル) - 2 - ナフチル ] メチル ] アミン

NMR(CDCI<sub>3</sub>): 0.8-2.0(27H, m), 2.28(6H, s), 3.57(2H, s), 7.4-8.0(6H, m)

・ 7 - ( 1, 1, 1 - トリブチルスタニル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1.4 - ベンズオキサジン - 4 - カルボン酸ベンジルエステル

IR(ニート) cm<sup>-1</sup>: 1718, 1493, 1406, 1342, 1282, 1224, 1141, 1063, 1026

NMR(CDCI<sub>3</sub>): 0.8-1.6(27H, m), 3.8-4.0(2H, m), 4.2-4.4(2H, m), 5.26(2H, s), 6.9-7.0(1H, m), 7.2-7.5(6H, m), 7.7-7.9(1H, m)

・ 1, 3 - ジメチル - 6 - ( 1, 1, 1 - トリブチルスタニル)イソキノリン

IR(ニート) cm<sup>-1</sup>: 1612, 1561, 1458, 1388, 1046

NMR(CDCI<sub>3</sub>): 0.7-1.8(27H, m), 2.65(3H, s), 2.92(3H, s), 7.3-8.1(4H, m)

・ N<sup>1</sup> - [ 6 - ( 1, 1, 1 - トリブチルスタニル) - 1, 3 - ジヒドロ - 4 - イソベンゾフランニル ] アセトアミド

IR(ニート) cm<sup>-1</sup>: 1664, 1542, 1459, 1401, 1293, 1041

NMR(CDCI<sub>3</sub>): 0.8-1.7(27H, m), 2.17(3H, s), 5.07(2H, s), 5.10(2H, s), 7.0(1H, br), 7.1(1H, brs), 7.4(1H, brs)

#### 実施例 1

7 - プロモ - 1 - シクロプロピル - 8 - メチル - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 3 - キノリンカルボン酸エチルエステル4.40gをトルエン66mlに懸濁し、これに 6 - ( 1, 1, 1 - トリブチルスタニル)キノリン7.80gおよびビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド0.18gを加えた後、窒素雰囲気下、3時間加熱還流する。反応混合物を室温まで冷却後、ジエチルエーテル70mlを加え、析出物を濾取する。析出物をカラムクロマトグラフィー [ 溶離液 ; クロロホルム:エタノール=50:1 ] で精製後、ジエチルエーテルを加え析出物を濾取すれば、無色結晶の 1 - シクロプロピル - 8 - メチル - 4 - オキソ - 7 - ( 6 - キノリル) - 1, 4 - ジヒドロ - 3 - キノリンカルボン酸エチルエステル4.71gを得る。

IR(KBr) cm<sup>-1</sup>: 1718

NMR(CDCI<sub>3</sub>): 1.0-1.5(7H, m), 2.66(3H, s), 3.9-4.2(1H, m), 4.42(2H, q, J=7.08Hz), 7.4-7.6(2H, m), 7.7-7.9(2H, m), 8.2-8.5(3H, m), 8.76(1H, s), 8.9-9.0(1H, m)

#### 実施例 2 ~ 15

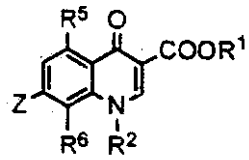
実施例 1 と同様にして表 4 a および表 4 b の化合物を得る。

【表 4 a】

10

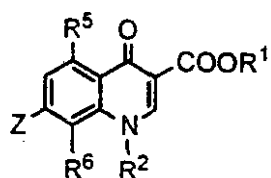
20

30



No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	Z	
2	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>		H	CH <sub>3</sub>		
3	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>		H	CH <sub>3</sub>		10
4	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>		H	CH <sub>3</sub>		
5	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>		H	OCH <sub>3</sub>		
6	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>		H	CH <sub>3</sub>		20
7	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>		H	CH <sub>3</sub>		
8	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>		H	CH <sub>3</sub>		
9	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>		H	CH <sub>3</sub>		30

【表 4 b】



No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	Z
10	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>		H	CH <sub>3</sub>	
11	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>		H	CH <sub>3</sub>	
12	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>		H	CH <sub>3</sub>	
13	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>		H	CH <sub>3</sub>	
14	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>		H	CH <sub>3</sub>	
15	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>		H	OCH <sub>3</sub>	

以下に表 4 a および表 4 b の化合物名と物性を示す。

No.2: 1 - シクロプロピル - 7 - (1, 3 - ジヒドロ - 5 - イソベンゾフラニル) - 8 - メチル - 4 - オキシ - 1, 4 - ジヒドロ - 3 - キノリンカルボン酸エチルエステル

No.3: 7 - [ 6 - (アセチルオキシ) - 2 - ナフチル ] - 1 - シクロプロピル - 8 - メチル - 4 - オキシ - 1, 4 - ジヒドロ - 3 - キノリンカルボン酸エチルエステル

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 1760, 1731

NMR(CDCl<sub>3</sub>): 1.0-1.7(7H, m), 2.39(3H, s), 2.63(3H, s), 3.9-4.1(1H, m), 4.42(2H, q, J=7.08Hz), 7.2-8.0(7H, m), 8.39(1H, d, J=8.05Hz), 8.75(1H, s)

No.4: 7 - (ベンゾ [ b ] チオフェン - 5 - イル) - 1 - シクロプロピル - 8 - メチル - 4 - オキシ - 1, 4 - ジヒドロ - 3 - キノリンカルボン酸エチルエステル

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 1687

NMR(CDCl<sub>3</sub>): 1.0-1.6(7H, m), 2.64(3H, s), 3.9-4.2(1H, m), 4.42(2H, q, J=7.08Hz), 7.3-7.6(4H, m), 7.81(1H, s), 7.97(1H, d, J=8.30Hz), 8.37(1H, d, J=8.06Hz), 8.74(1H, s)

No.5: 1 - シクロプロピル - 7 - (1, 3 - ジヒドロ - 5 - イソベンゾフラニル) - 8 - メトキシ - 4 - オキシ - 1, 4 - ジヒドロ - 3 - キノリンカルボン酸エチルエステル

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 1729

NMR(CDCl<sub>3</sub>): 1.0-1.3(4H, m), 1.42(3H, t, J=7.08Hz), 3.37(3H, s), 3.9-4.1(1H, m), 4.41(2H, q, J=7.08Hz), 5.20(4H, s), 7.3-7.5(4H, m), 8.30(1H, d, J=8.30Hz), 8.67(1H, s)

No.6: 7 - [ 4 - (ベンジルオキシカルボニル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンズオキサジン - 7 - イル ] - 1 - シクロプロピル - 8 - メチル - 4 - オキシ - 1, 4 - ジヒドロ - 3 - キノリンカルボン酸エチルエステル

NMR(CDCl<sub>3</sub>): 0.9-1.6(7H, m), 2.63(3H, s), 3.9-4.1(3H, m), 4.2-4.6(4H, m), 5.30(2H, s), 6.8-7.0(2H, m), 7.2-7.5(6H, m), 8.01(1H, d, J=8.55Hz), 8.32(1H, d, J=8.05Hz), 8.72(1H, s)

10

20

30

40

50

No.7: 1 - シクロプロピル - 7 - [ 6 - [ (ジメチルアミノ)メチル ] - 2 - ナフチル ] - 8 - メチル - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 3 - キノリンカルボン酸エチルエステル  
NMR(CDCI<sub>3</sub>): 1.0-1.6(7H, m), 2.32(6H, s), 2.65(3H, s), 3.62(2H, s), 3.9-4.2(1H, m), 4.42(2H, q, J=7.08Hz), 7.4-8.0(7H, m), 8.39(1H, d, J=8.06Hz), 8.75(1H, s)

No.8: 7 - [ 7 - (アセチルアミノ) - 1, 3 - ジヒドロ - 5 - イソベンゾフラニル ] - 1 - シクロプロピル - 8 - メチル - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 3 - キノリンカルボン酸エチルエステル

No.9: 7 - ( 1 - [ [ (ベンジルオキシ)カルボニル ] アミノ ] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - 5 - インデニル ) - 1 - シクロプロピル - 8 - メチル - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 3 - キノリンカルボン酸エチルエステル  
NMR(CDCI<sub>3</sub>): 0.8-1.4(7H, m), 2.5-3.1(7H, m), 3.9-4.3(3H, m), 4.8-5.2(3H, m), 7.0-7.6(10H, m), 8.34(1H, d, J=7.8Hz), 8.73(1H, s)

10

No.10: 1 - シクロプロピル - 7 - ( 1 H - 5 - インドリル ) - 8 - メチル - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 3 - キノリンカルボン酸エチルエステル

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 1718

NMR(CDCI<sub>3</sub>): 1.0-1.5(7H, m), 2.64(3H, s), 3.8-4.2(1H, m), 4.41(2H, q, J=7.6Hz), 6.5-6.7(1H, m), 7.1-7.7(5H, m), 8.3-8.5(1H, m), 8.74(1H, s)

No.11: 1 - シクロプロピル - 7 - ( 8 - フルオロ - 6 - キノリル ) - 8 - メチル - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 3 - キノリンカルボン酸エチルエステル

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 1716

NMR(CDCI<sub>3</sub>): 1.0-1.6(7H, m), 2.67(3H, s), 3.9-4.2(1H, m), 4.42(2H, q, J=7.08Hz), 7.3-7.7(4H, m), 8.27(1H, d, J=8.30Hz), 8.40(1H, d, J=8.30Hz), 8.76(1H, s), 9.0-9.1(1H, m)

20

No.12: 1 - シクロプロピル - 7 - ( 6 - イソキノリル ) - 8 - メチル - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 3 - キノリンカルボン酸エチルエステル

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 1728

NMR(CDCI<sub>3</sub>): 1.0-1.5(7H, m), 2.64(3H, s), 3.9-4.1(1H, m), 4.42(2H, q, J=7.08Hz), 7.2-7.8(4H, m), 8.1(1H, d), 8.41(1H, d, J=8.06Hz), 8.61(1H, d, J=5.86Hz), 8.76(1H, s), 9.34(1H, s)

No.13: 1 - シクロプロピル - 7 - ( 1, 3 - ジメチル - 6 - イソキノリル ) - 8 - メチル - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 3 - キノリンカルボン酸エチルエステル

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 1733

NMR(CDCI<sub>3</sub>): 1.0-1.6(7H, m), 2.63(3H, s), 2.69(3H, s), 3.00(3H, s), 3.9-4.1(1H, m), 4.42(2H, q, J=7.08Hz), 7.2-7.7(4H, m), 8.17(1H, d, J=8.30Hz), 8.40(1H, d, J=8.05Hz), 8.76(1H, s)

30

No.14: 1 - シクロプロピル - 8 - メチル - 4 - オキソ - 7 - ( 6 - キナゾリニル ) - 1, 4 - ジヒドロ - 3 - キノリンカルボン酸エチルエステル

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 1732

NMR(CDCI<sub>3</sub>): 1.0-1.6(7H, m), 2.65(3H, s), 4.0-4.2(1H, m), 4.42(2H, q, J=7.08Hz), 7.39(1H, d, J=8.31Hz), 7.9-8.3(3H, m), 8.42(1H, d, J=8.06Hz), 8.76(1H, s), 9.41(1H, s), 9.49(1H, s)

No.15: 1 - シクロプロピル - 8 - メトキシ - 4 - オキソ - 7 - ( 6 - キノリル ) - 1, 4 - ジヒドロ - 3 - キノリンカルボン酸エチルエステル

NMR(CDCI<sub>3</sub>): 1.0-1.6(7H, m), 3.36(3H, s), 3.9-4.2(1H, m), 4.42(2H, q, J=7.08Hz), 7.4-7.6(2H, m), 8.0-8.4(5H, m), 8.70(1H, s), 8.9-9.0(1H, m)

40

#### 実施例 16

1 - シクロプロピル - 8 - メチル - 4 - オキソ - 7 - ( 6 - キノリル ) - 1, 4 - ジヒドロ - 3 - キノリンカルボン酸エチルエステル4.50gをエタノール45mlに懸濁し、これに1mol/L水酸化ナトリウム水溶液22.6mlを加えた後、室温で5時間攪拌する。反応混合物を濾過後、炭酸ガスを吹き込む。析出晶を濾取すれば、無色結晶の1 - シクロプロピル - 8 - メチル - 4 - オキソ - 7 - ( 6 - キノリル ) - 1, 4 - ジヒドロ - 3 - キノリンカルボン酸3.97gを得る。

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 1707

NMR(d<sub>1</sub>-TFA): 1.3-1.8(4H, m), 3.00(3H, s), 4.7-5.0(1H, m), 8.0-8.9(6H, m), 9.2-9.4(2H, m), 9

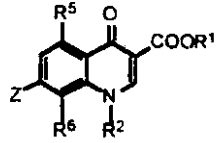
50

.73(1H,s)

実施例 17 ~ 30

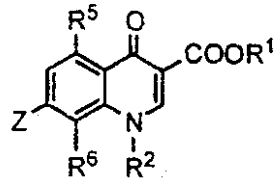
実施例 16 と同様にして表 5 a および表 5 b の化合物を得る。

【表 5 a】



No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>6</sup>	Z	
17	H		H	CH <sub>3</sub>		10
18	H		H	CH <sub>3</sub>		
19	H		H	CH <sub>3</sub>		
20	H		H	OCH <sub>3</sub>		20
21	H		H	CH <sub>3</sub>		
22	H		H	CH <sub>3</sub>		
23	H		H	CH <sub>3</sub>		30
24	H		H	CH <sub>3</sub>		

【表 5 b】



No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	Z
25	H		H	CH <sub>3</sub>	
26	H		H	CH <sub>3</sub>	
27	H		H	CH <sub>3</sub>	
28	H		H	CH <sub>3</sub>	
29	H		H	CH <sub>3</sub>	
30	H		H	OCH <sub>3</sub>	

以下に表 5 a および表 5 b の化合物名と物性を示す。

No.17: 1 - シクロプロピル - 7 - (1,3 - ジヒドロ - 5 - イソベンゾフラニル) - 8 - メチル - 4 - オキシ - 1,4 - ジヒドロ - 3 - キノリンカルボン酸

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>:1730

NMR(d<sub>1</sub>-TFA):1.2-2.0(4H,m),3.00(3H,s),4.6-5.0(1H,m),5.48(4H,s),7.4-7.7(3H,m),7.96(1H,d,J=8.5Hz),8.68(1H,d,J=8.5Hz),9.68(1H,s)

No.18: 1 - シクロプロピル - 7 - [6 - (ヒドロキシ) - 2 - ナフチル] - 8 - メチル - 4 - オキシ - 1,4 - ジヒドロ - 3 - キノリンカルボン酸

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>:1706

NMR(d<sub>1</sub>-TFA):1.3-1.9(4H,m),3.0-3.2(3H,m),4.7-5.0(1H,m),7.3-8.2(7H,m),8.6-8.8(1H,m),9.6-9.8(1H,m)

No.19: 7 - (ベンゾ [ b ] チオフェン - 5 - イル) - 1 - シクロプロピル - 8 - メチル - 4 - オキシ - 1,4 - ジヒドロ - 3 - キノリンカルボン酸

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>:1725

NMR(d<sub>1</sub>-TFA):1.1-1.9(4H,m),3.02(3H,s),4.6-5.0(1H,m),7.3-7.7(3H,m),7.9-8.2(3H,m),8.68(1H,d),9.67(1H,s)

No.20: 1 - シクロプロピル - 7 - (1,3 - ジヒドロ - 5 - イソベンゾフラニル) - 8 - メトキシ - 4 - オキシ - 1,4 - ジヒドロ - 3 - キノリンカルボン酸

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>:1724

NMR(CDCl<sub>3</sub>):1.0-1.4(4H,m),3.42(3H,s),4.0-4.3(1H,m),5.21(4H,s),7.3-7.6(4H,m),8.31(1H,d,J=8.3Hz),8.94(1H,s),14.75(1H,s)

10

20

30

40

50

No.21: 1 - シクロプロピル - 7 - ( 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンズオキサジン - 7 - イル ) - 8 - メチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 3 - キノリンカルボン酸

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1722

NMR( $d_6$ -DMSO): 0.9-1.4(4H, m), 2.70(3H, s), 3.2-3.5(2H, m), 4.1-4.5(3H, m), 6.11(1H, s), 6.7-6.9(3H, m), 7.44(1H, d, J=8Hz), 8.15(1H, d, J=8Hz), 8.87(1H, s)

No.22: 1 - シクロプロピル - 7 - [ 6 - (ジメチルアミノ)メチル ] - 2 - ナフチル ] - 8 - メチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 3 - キノリンカルボン酸

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1718

NMR( $d_1$ -TFA): 1.2-2.0(4H, m), 3.03(3H, s), 3.13(6H, s), 4.5-5.0(3H, m), 7.6-8.6(7H, m), 8.75(1H, d, J=7.3Hz), 9.73(1H, s)

10

融点: 228

No.23: 7 - ( 7 - アミノ - 1 , 3 - ジヒドロ - 5 - イソベンゾフラニル ) - 1 - シクロプロピル - 8 - メチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 3 - キノリンカルボン酸

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1716

NMR( $d_1$ -TFA): 1.2-1.9(4H, m), 2.97(3H, s), 4.6-5.0(1H, m), 5.4-5.8(4H, m), 7.3-8.2(3H, m), 8.72(1H, d, J=6.5Hz), 9.69(1H, s)

融点: >270

No.24: 7 - ( 1 - アミノ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - 5 - インデニル ) - 1 - シクロプロピル - 8 - メチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 3 - キノリンカルボン酸

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1610

20

NMR( $d_1$ -TFA): 1.1-1.9(4H, m), 2.1-3.2(2H, m), 2.97(3H, s), 3.2-3.5(2H, m), 4.6-5.0(1H, m), 5.0-5.4(1H, m), 7.0-7.7(4H, m), 7.85(2H, dd, J=8.4Hz, J=11.8Hz), 8.68(1H, d, J=8.4Hz), 9.67(1H, s)

融点: 187-188.5

No.25: 1 - シクロプロピル - 7 - ( 1 H - 5 - インドリル ) - 8 - メチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 3 - キノリンカルボン酸

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1610

NMR( $d_1$ -TFA): 1.2-1.9(4H, m), 3.01(3H, s), 4.7-5.0(1H, m), 6.1-6.3(1H, m), 7.4-8.2(5H, m), 8.6-8.8(1H, m), 9.66(1H, s)

融点: 279-280.5

30

No.26: 1 - シクロプロピル - 7 - ( 8 - フルオロ - 6 - キノリル ) - 8 - メチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 3 - キノリンカルボン酸

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1711

NMR( $d_1$ -TFA): 1.2-1.9(4H, m), 3.04(3H, s), 4.6-5.0(1H, m), 7.9-8.6(4H, m), 8.80(1H, d), 9.2-9.6(2H, m), 9.73(1H, s)

No.27: 1 - シクロプロピル - 7 - ( 6 - イソキノリル ) - 8 - メチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 3 - キノリンカルボン酸

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1718

NMR( $d_1$ -TFA): 1.2-1.9(4H, m), 3.05(3H, s), 4.7-5.0(1H, m), 7.9-9.0(7H, m), 9.7-10.0(1H, m), 9.78(1H, s)

40

融点: 259

No.28: 1 - シクロプロピル - 7 - ( 1 , 3 - ジメチル - 6 - イソキノリル ) - 8 - メチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 3 - キノリンカルボン酸

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1724

NMR( $d_1$ -TFA): 1.2-1.9(4H, m), 2.95(3H, s), 3.02(3H, s), 3.39(3H, s), 4.5-5.0(1H, m), 7.8-8.4(4H, m), 8.5-9.0(2H, m), 9.73(1H, s)

融点 233 (分解)

No.29: 1 - シクロプロピル - 8 - メチル - 4 - オキソ - 7 - ( 6 - キナゾリニル ) - 1 , 4 - ジヒドロ - 3 - キノリンカルボン酸

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1727

50

NMR( $d_1$ -TFA): 1.2-1.9(4H, m), 3.05(3H, s), 4.7-5.0(1H, m), 8.02(1H, d, J=9.1Hz), 8.5-8.9(3H, m), 8.81(1H, d, J=9.1Hz), 9.7-9.9(2H, m), 10.30(1H, s)

No.30: 1 - シクロプロピル - 8 - メトキシ - 4 - オキソ - 7 - (6 - キノリル) - 1, 4 - ジヒドロ - 3 - キノリンカルボン酸

IR(KBr) $cm^{-1}$ : 1724

NMR( $d_1$ -TFA): 1.5-1.9(4H, m), 3.62(3H, s), 4.6-5.0(1H, m), 8.1-8.4(2H, m), 8.6-8.8(4H, m), 9.2-9.5(2H, m), 9.62(1H, s)

#### 実施例 3 1

1 - シクロプロピル - 8 - メチル - 4 - オキソ - 7 - [ [(トリフルオロメチル)スルホニル] オキシ ] - 1, 4 - ジヒドロ - 3 - キノリンカルボン酸エチルエステル200mgを 1, 2 - ジメトキシエタン2mlに溶解し、これに 1, 4 - ベンゾジオキサン - 6 - イルホウ酸103mg、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド10mgおよび2mol/L炭酸ナトリウム水溶液0.5mlを加えた後、窒素雰囲気下、2時間加熱還流する。反応混合物を室温まで冷却後、水20mlおよび塩化メチレン20mlの混合溶媒に加え有機層を分取する。分取した有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー [ 溶離液 ; トルエン : 酢酸エチル=2:1 ] で精製後、ジイソプロピルエーテルを加え結晶を濾取すれば、7 - (1, 4 - ベンゾジオキサン - 6 - イル) - 1 - シクロプロピル - 8 - メチル - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 3 - キノリンカルボン酸エチルエステル140mgを得る。

IR(KBr) $cm^{-1}$ : 1724

NMR( $CDCl_3$ ): 0.9-1.6(7H, m), 2.64(3H, s), 3.9-4.1(1H, m), 4.2-4.6(6H, m), 6.8-7.0(3H, m), 7.29(1H, d, J=8.06Hz), 8.31(1H, d, J=8.06Hz), 8.72(1H, s)

#### 実施例 3 2

実施例 3 1 と同様にして次の化合物を得る。

・ 7 - (1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) - 1 - シクロプロピル - 8 - メチル - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 3 - キノリンカルボン酸エチルエステル

#### 実施例 3 3

7 - (1, 4 - ベンゾジオキサン - 6 - イル) - 1 - シクロプロピル - 8 - メチル - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 3 - キノリンカルボン酸エチルエステル130mgをエタノール1.3mlに懸濁し、1mol/L水酸化ナトリウム水溶液1.3mlを加えた後室温で1時間攪拌する。反応混合物に1mol/L塩酸2.6mlを加え結晶を濾取すれば、無色結晶の7 - (1, 4 - ベンゾジオキサ - 6 - イル) - 1 - シクロプロピル - 8 - メチル - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 3 - キノリンカルボン酸120mgを得る。

IR(KBr) $cm^{-1}$ : 1718

NMR( $d_1$ -TFA): 1.1-1.9(4H, m), 3.00(3H, s), 4.52(4H, s), 4.6-5.0(1H, m), 7.0-7.3(3H, m), 7.95(1H, d, J=7.8Hz), 8.63(1H, d, J=7.8Hz), 9.65(1H, s)

#### 実施例 3 4

実施例 3 3 と同様にして次の化合物を得る。

・ 7 - (1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) - 1 - シクロプロピル - 8 - メチル - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 3 - キノリンカルボン酸

IR(KBr) $cm^{-1}$ : 1727

NMR( $d_1$ -TFA): 1.2-1.8(4H, m), 3.00(3H, s), 4.7-4.9(1H, m), 6.12(2H, s), 7.06(3H, s), 7.96(1H, d, J=8.5Hz), 8.64(1H, d, J=8.5Hz), 9.66(1H, s)

#### 実施例 3 5

7 - クロロ - 1 - シクロプロピル - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ [ 1, 8 ] ナフチリジン - 3 - カルボン酸エチルエステル1.00gをキシレン40mlに懸濁し、2 - [(4 - メチルフェニル)スルホニル] - 5 - (1, 1, 1 - トリブチルスタニル)イソインドリン3.84gおよびビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド0.12gを加えた後、窒素雰囲気下、3時間加熱還流する。反応混合物を減圧下に濃縮し、得られた残留物をカラムクロマトグラフィー [ 溶離液 ; クロロホルム ] で精製後、ジエチルエーテルを加え結晶を濾取すれば、



淡黄色の 1 - シクロプロピル - 7 - [ 2 - [ ( 4 - メチルフェニル ) スルホニル ] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - 5 - イソインドリル ] - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ [ 1 , 8 ] ナフチリジン - 3 - カルボン酸エチルエステル 1.22g を得る。

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1676

NMR( $\text{CDCl}_3$ ): 0.8-1.8(7H, m), 2.40(3H, s), 3.5-4.0(1H, m), 4.1-4.9(6H, m), 7.1-8.9(10H, m)

#### 実施例 3 6

1 - シクロプロピル - 7 - [ 2 - [ ( 4 - メチルフェニル ) スルホニル ] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - 5 - イソインドリル ] - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ [ 1 , 8 ] ナフチリジン - 3 - カルボン酸エチルエステル 1.20g をエタノール 12ml および 1 , 4 - ジオキササン 12ml の混合溶媒に懸濁し、1mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 4.5ml を加えた後、40 で 2 時間攪拌する。反応混合物に 1mol/L 塩酸 9.0ml を加え結晶を濾取すれば、1 - シクロプロピル - 7 - [ 2 - [ ( 4 - メチルフェニル ) スルホニル ] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - 5 - イソインドリル ] - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ [ 1 , 8 ] ナフチリジン - 3 - カルボン酸 1.10g を得る。

10

#### 実施例 3 7

1 - シクロプロピル - 7 - [ 2 - [ ( 4 - メチルフェニル ) スルホニル ] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - 5 - イソインドリル ] - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ [ 1 , 8 ] ナフチリジン - 3 - カルボン酸 1.00g を臭化水素酸 10.0ml に懸濁し、フェノール 0.56g およびプロピオン酸 6.0ml を加えた後、窒素雰囲気下、100 で 10 時間攪拌する。反応混合物を減圧下に濃縮し、得られた残留物にエタノールを加え結晶を濾取すれば、1 - シクロプロピル - 7 - ( 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - 5 - イソインドリル ) - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ [ 1 , 8 ] ナフチリジン - 3 - カルボン酸の臭化水素酸塩 0.85g を得る。

20

得られた臭化水素酸塩をエタノール 15.8ml および水 20.8ml の混合溶媒に懸濁し、1mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 10.8ml を加え溶解した後、炭酸ガスを吹き込む。析出晶を濾取すれば、淡黄色結晶の 1 - シクロプロピル - 7 - ( 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - 5 - イソインドリル ) - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ [ 1 , 8 ] ナフチリジン - 3 - カルボン酸 0.54g を得る。

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1618

NMR( $d_1$ -TFA): 1.0-1.9(4H, m), 4.2-4.7(1H, m), 5.04(4H, brs), 7.65(1H, d, J=8.8Hz), 8.2-8.6(3H, m), 9.12(1H, d, J=8.8Hz), 9.55(1H, s)

30

#### 産業上の利用可能性

本発明のキノロンカルボン酸誘導体またはその塩は、グラム陽性菌およびグラム陰性菌、とりわけ M R S A に対して強力な抗菌作用を発揮し、かつ安全性の高い化合物であり各種感染症の治療剤として有用である。

## フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I  
 C 0 7 D 405/04 (2006.01) C 0 7 D 405/04  
 C 0 7 D 413/04 (2006.01) C 0 7 D 413/04

(72)発明者 田谷 恭子  
 富山県富山市草島100 45  
 (72)発明者 福山 裕子  
 富山県富山市下奥井1 6 27  
 (72)発明者 藤堂 洋三  
 富山県富山市五艘1006 7

審査官 岩下 直人

(56)参考文献 国際公開第96/005192(WO,A1)  
 特開平01-319463(JP,A)  
 米国特許第05372813(US,A)  
 国際公開第96/016046(WO,A1)  
 米国特許第05534518(US,A)  
 特表平07-503988(JP,A)  
 米国特許第05550134(US,A)  
 特開平02-069474(JP,A)  
 特開平04-059726(JP,A)  
 特開平05-078326(JP,A)  
 特開平06-041084(JP,A)  
 特開平06-192230(JP,A)  
 Synth.Commun., Vol.26, No.17, pages 3289-3295  
 Makromol.Chem., Vol.188, No.4, pages 741-748

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D215/56  
 A61K 31/47  
 A61K 31/538  
 A61P 31/04  
 C07D401/04  
 C07D405/04  
 C07D413/04