

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2012 年 11 月 15 日(15.11.2012)



(10) 国際公開番号
WO 2012/153768 A1

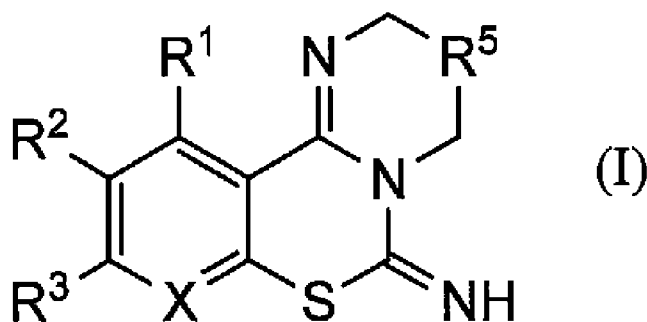
- (51) 国際特許分類:
C07D 513/04 (2006.01) *C07D 513/10* (2006.01)
A61K 31/542 (2006.01) *C07D 513/14* (2006.01)
A61K 31/547 (2006.01) *C07D 513/20* (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2012/061890
- (22) 国際出願日: 2012 年 5 月 9 日(09.05.2012)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2011-105642 2011 年 5 月 10 日(10.05.2011) JP
特願 2012-050334 2012 年 3 月 7 日(07.03.2012) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 富士フイルム株式会社 (FUJIFILM CORPORATION) [JP/JP]; 〒1060031 東京都港区西麻布 2 丁目 2 6 番 3 0 号 Tokyo (JP). 国立大学法人京都大学 (KYOTO UNIVERSITY) [JP/JP]; 〒6068501 京都府京都市左京区吉田本町 3 6 番地 1 Kyoto (JP).

- (72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人 (米国についてののみ): 前田 英樹 (MAEDA Hideki) [JP/JP]; 〒2588577 神奈川県足柄上郡開成町牛島 5 7 7 番地 富士フイルム株式会社内 Kanagawa (JP). 加藤 貴之 (KATO Takayuki) [JP/JP]; 〒2588577 神奈川県足柄上郡開成町牛島 5 7 7 番地 富士フイルム株式会社内 Kanagawa (JP). 松岡 雅雄 (MATSUOKA Masao) [JP/JP]; 〒6068507 京都府京都市左京区聖護院川原町 5 3 国立大学法人京都大学ウイルス研究所内 Kyoto (JP). 志村 和也 (SHIMURA Kazuya) [JP/JP]; 〒6068507 京都府京都市左京区聖護院川原町 5 3 国立大学法人京都大学ウイルス研究所内 Kyoto (JP). 藤井 信孝 (FUJII Nobutaka) [JP/JP]; 〒6068501 京都府京都市左京区吉田下阿達町 4 6 - 2 9 国立大学法人京都大学大学院薬学研究科内 Kyoto (JP). 大野 浩章 (OHNO Hiroaki) [JP/JP]; 〒6068501 京都府京都市左京区吉田下阿達町 4 6 - 2 9 国立大学法人京都大学大学院薬学研究科内 Kyoto (JP). 大石 真也 (OISHI Shinya) [JP/JP]; 〒6068501 京都府京都市左京区吉田下阿達町 4 6 - 2 9 国立大学法人京都大学大学院薬学研究科内 Kyoto (JP). 水原 司 (MIZUHARA Tsukasa) [JP/JP]; 〒6068501 京都府京

[続葉有]

(54) Title: MEDICINAL AGENT CONTAINING PYRIMIDOBENZOTHAZIN-6-IMINE DERIVATIVE OR SALT THEREOF FOR PREVENTION AND/OR TREATMENT OF VIRAL INFECTION

(54) 発明の名称: ピリミドベンゾチアジン-6-イミン誘導体またはその塩を含有するウイルス感染症の治療および/または予防のための薬剤



(57) Abstract: The problem addressed by the present invention is to provide a novel medicinal agent for the prevention and/or treatment of a viral infection. The present invention provides a medicinal agent for the prevention and/or treatment of a viral infection other than hepatitis C, and contains as the active ingredient the compound represented by general formula (I) or a salt thereof [In the formula, X represents a nitrogen atom or C-R⁴; R¹, R², R³, and R⁴ each independently represent a hydrogen atom, C₁₋₆ alkyl group, C₂₋₆ alkenyl group, C₂₋₆ alkynyl group, C₁₋₆ alkoxy group, halogen atom, nitro group, amino group, C₁₋₃ mono- or di-alkyl amino group, C₁₋₃ alkyl carbonylamino group optionally substituted by a phenyl group, benzoyl amino group, trifluoromethyl group, azido group, carboxyl group, C₁₋₃ alkyl carbonyl group, C₁₋₃ alkoxy carbonyl group, carbamoyl group, naphthyl group, optionally substituted heteroaryl group, styryl group, C₁₋₃ alkyl thio group, C₁₋₆ hydroxyalkyl group, or a group having the structure represented by general formula (1) in the description; R² and R³, or R³ and R⁴ are optionally crosslinked; R⁵ represents an optionally substituted C₁₋₅ straight chain alkylene group, with substituents on the alkylene group optionally bonded together to form a ring structure].

(57) 要約:

[続葉有]



WO 2012/153768 A1



都市左京区吉田下阿達町 4 6 - 2 9 国立大
学法人京都大学大学院薬学研究科内 Kyoto (JP).

(74) 代理人: 特許業務法人特許事務所サイクス (SIKs & Co.); 〒1040031 東京都中央区京橋一丁目 8 番 7 号 京橋日殖ビル 8 階 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM,

ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

本発明の課題は、ウイルス感染症の治療および／または予防のための薬剤として新規な薬剤の提供である。本発明によれば、下記の一般式 (I) : [式中、X は窒素原子または C-R⁴ を表し ; R¹、R²、R³、および R⁴ は、それぞれ独立に水素原子、炭素数 1 ~ 6 のアルキル基、炭素数 2 ~ 6 のアルケニル基、炭素数 2 ~ 6 のアルキニル基、炭素数 1 ~ 6 のアルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、炭素数 1 ~ 3 のモノもしくはジアルキルアミノ基、フェニル基に置換されていてもよい炭素数 1 ~ 3 のアルキルカルボニルアミノ基、ベンゾイルアミノ基、トリフルオロメチル基、アジド基、カルボキシ基、炭素数 1 ~ 3 のアルキルカルボニル基、炭素数 1 ~ 3 のアルコキシカルボニル基、カルバモイル基、ナフチル基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基、ステリル基、炭素数 1 ~ 3 のアルキルチオ基、炭素数 1 ~ 6 のヒドロキシアルキル基または明細書に記載の一般式 (1) で表される構造を有する基を表し ; R² および R³、または R³ および R⁴ は架橋していてもよく ; R⁵ は置換基を有していてもよい炭素数 1 ~ 5 の直鎖のアルキレン基を表し、前記アルキレン基上の置換基は互いに結合して環構造を形成していてもよい] で表される化合物、またはその塩を有効成分として含む、C 型肝炎ウイルス感染症を除くウイルス感染症の治療および／または予防のための薬剤が提供される。

明 細 書

発明の名称：

ピリミドベンゾチアジン-6-イミン誘導体またはその塩を含有するウイルス感染症の治療および／または予防のための薬剤

技術分野

[0001] 本発明は、ピリミドベンゾチアジン-6-イミン誘導体またはその塩を含有するウイルス感染症の治療および／または予防のための薬剤に関する。本発明は、特に、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）およびヒトヘルペスウイルス（HSV-2等）に対するウイルス感染症の治療および／または予防のための薬剤に関する。

背景技術

[0002] HIV感染症の治療は、これまで逆転写酵素阻害剤やプロテアーゼ阻害剤を組み合わせたHAART療法により一定の効果が認められている。また、逆転写酵素阻害剤やプロテアーゼ阻害剤とは異なる作用機序を有する薬剤としては、すでに市販されている膜融合阻害剤であるFuzeonがその代表例である。

[0003] 一方、PD404182は、これまで、抗菌活性、体内時計調整、並びに血管増殖因子および神経再生因子の分泌活性が知られている化合物である（非特許文献1～5）。しかしながら、抗HIV活性や抗HSV活性はこれまで知られてはいない。ウイルスに関連するものとして、抗HCV（C型肝炎ウイルス）活性が知られてはいるが（非特許文献6）、この文献は、スクリーニング法の開発において、用いたライブラリーの中にPD404182が含まれていたものであり、本化合物を中心とした研究の例ではない。

先行技術文献

非特許文献

[0004] 非特許文献1：Diamandis, P.; Tyers, M.; Dirks, P. B. Compositions and methods for treating neurological disorders or damage. Can. Pat. Appl. CA2606658, 2008

非特許文献2: Dirck, M. R.; Holler, T. P.; Woodard, R. W. Identification of a slow tight-binding inhibitor of 3-deoxy-D-manno-octulosonic acid 8-phosphatesynthase. J. Am. Chem. Soc. 2000, 122, 9334-9335.

非特許文献3: Kalen, M.; Hellstroem, M. et al. Combination of reverse and chemical genetic screens reveals angiogenesis inhibitors and targets. Chem. Biol. 2009, 16, 432-441.

非特許文献4: Isojima, Y.; Ueda, H. et al. CkI ϵ/δ -dependent phosphorylation is a temperature-insensitive, period-determining process in the mammalian circadian clock. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2009, 106, 15744-15749.

非特許文献5: Duckworth, B. P.; Aldrich, C. C. Development of a high-throughput fluorescence polarization assay for the discovery of phosphopantetheinyl transferase inhibitors. Anal. Biochem. 2010, 403, 13-19.

非特許文献6: Chockalingam, R. L. Simeon, C. M. Rice, and Z. Chen, A cell protection screen reveals potent inhibitors of multiple stages of the hepatitis C virus lifecycle. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2010, 107, 3764-3769.

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0005] HIVは突然変異により薬剤耐性を獲得しやすく、従来の薬剤での治療が困難となるケースが頻繁に認められることから、逆転写酵素阻害剤やプロテアーゼ阻害剤などの既存のものとは異なる作用機序を有する薬剤の開発が必要とされている。また、膜融合阻害剤であるFuzeonは、ペプチド性の化合物であることから、生体内安定性や吸収性の面に問題があるため、同様もしくは代替となる作用を有する低分子化合物の開発が望まれている。これまでに、本発明者らのグループを含めいくつかの研究グループにより新規の抗HIV活性化化合物探索研究が行われているが、実用化に至った低分子化合物の報告例は少

ない。なお、PD404182について本願優先日以降に公開された文献としては、非特許文献 7 が挙げられる。非特許文献 7 には、PD404182 が抗 HCV 活性及び抗 HIV 活性を有することが記載されている。

[0006] 非特許文献7: Ana Maria Chamoun et al., Antimicrobial Agents and Chemotherapy doi:10.1128/AAC.05722-11, AAC Accepts, published online ahead of print on 14 November 2011, PD 404,182 is a virucidal small molecule that disrupts hepatitis C virus and human immunodeficiency virus.

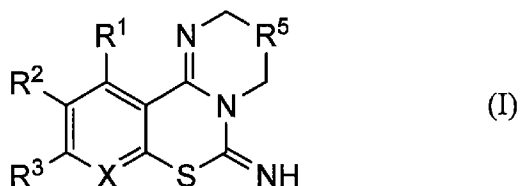
[0007] 本発明の課題はウイルス感染症の治療および／または治療のための薬剤として新規な薬剤を提供することである。

課題を解決するための手段

[0008] 発明者らは、上記課題の下、化合物ランダムスクリーニングを行い、ピリミドベンゾチアジン-6-イミン骨格を有するPD 404182を、抗HIV活性を有する化合物の有望なリード化合物として見出した。さらに、発明者らが開発したPD404182の合成法 [J. Org. Chem. 2010, 75, 265-268] を用いて得られた種々の化合物の抗HIV活性を評価し、本発明を完成させた。すなわち、本発明は以下の「1」～「6」の薬剤を提供するものである。

[0009] [1] 下記の一般式 (I) :

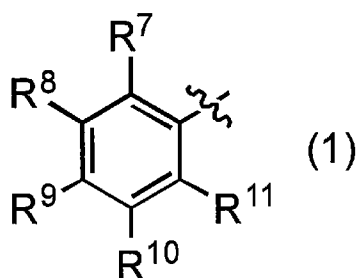
[化1]



[0010] [式中、Xは窒素原子またはC-R⁴を表し；R¹、R²、R³、およびR⁴は、それぞれ独立に水素原子、炭素数1～6のアルキル基、炭素数2～6のアルケニル基、炭素数2～6のアルキニル基、炭素数1～6のアルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、炭素数1～3のモノもしくはジアルキルアミノ基、フェニル基に置換されていてもよい炭素数1～3のアルキルカルボニルアミノ基、ベンゾイルアミノ基、トリフルオロメチル基、アジド基、カルボキシ

ル基、炭素数 1～3 のアルキルカルボニル基、炭素数 1～3 のアルコキシカルボニル基、カルバモイル基、ナフチル基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基、スチリル基、炭素数 1～3 のアルキルチオ基、炭素数 1～6 のヒドロキシアルキル基または以下の一般式 (1) で表される構造を有する基を表し； R^2 および R^3 、または R^3 および R^4 は架橋していてもよく； R^5 は置換基を有していてもよい炭素数 1～5 の直鎖のアルキレン基を表し、前記アルキレン基上の置換基は互いに結合して環構造を形成していてもよい] で表される化合物、またはその塩を有効成分として含む、C 型肝炎ウイルス感染症を除くウイルス感染症の治療および／または予防のための薬剤。

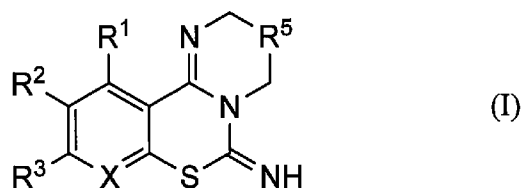
[0011] [化2]



[0012] 一般式 (1) 中、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} および R^{11} は、それぞれ独立に水素原子または炭素数 1～6 のアルキル基、炭素数 1～6 のアルコキシ基、炭素数 1～6 のフルオロアルキル基、炭素数 1～6 のフルオロアルコキシ基、炭素数 1～3 のアルキルカルボニル基、炭素数 1～3 のアルコキシカルボニル基、アミノカルボニル基、ハロゲン原子、ニトロ基、水酸基、シアノ基、メタンスルホニルアミノ基、ベンゾイル基またはフェニル基に置換されていてもよい炭素数 1～3 のアルキルカルボニルアミノ基を表し、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} および R^{11} は、隣接する置換基同士で環を形成していてもよく、該隣接する置換基同士で形成される環は窒素原子、酸素原子または硫黄原子から選択される 1 つ以上のヘテロ原子を含んでいてもよい。

[0013] [2] 下記の一般式 (1) :

[化3]



[0014] [式中、Xは窒素原子またはC-R⁴を表し；R¹、R²、R³、およびR⁴は、それぞれ独立に水素原子、炭素数1～6のアルキル基、炭素数2～6のアルケニル基、炭素数2～6のアルキニル基、炭素数1～6のアルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、炭素数1～3のモノもしくはジアルキルアミノ基、フェニル基に置換されていてもよい炭素数1～3のアルキルカルボニルアミノ基、ベンゾイルアミノ基、トリフルオロメチル基、アジド基、カルボキシ基、炭素数1～3のアルキルカルボニル基、炭素数1～3のアルコキシカルボニル基、カルバモイル基、または、炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～6のアルコキシ基、炭素数1～3のアルキルカルボニル基、もしくはベンゾイル基に置換されていてもよいフェニル基を表し；R²およびR³、またはR³およびR⁴は架橋していてもよく；R⁵は置換基を有していてもよい炭素数1～5の直鎖のアルキレン基を表し、前記アルキレン基上の置換基は互いに結合して環構造を形成していてもよい]で表される化合物、またはその塩を有効成分として含む、C型肝炎ウイルス感染症を除くウイルス感染症の治療および／または予防のための薬剤。

[0015] [3] XがC-R⁴であり、R¹、R²、R³、およびR⁴から選択されるいずれか3つ以上が水素原子である[1]または[2]に記載の薬剤。

[4] XがC-R⁴であり、R¹、R²、R³、およびR⁴から選択されるいずれか3つが水素原子であり、いずれか1つが水素原子、炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～6のアルケニル基、炭素数1～6のアルコキシ基、フェニル基、ハロゲン原子、ニトロ基、トリフルオロメチル基、またはアジド基である、[3]に記載の薬剤。

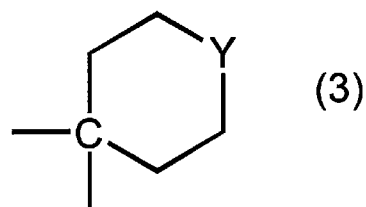
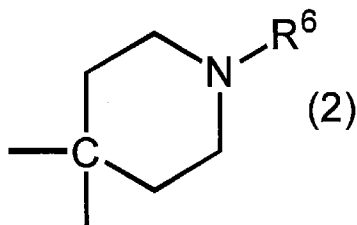
[5] R⁵がメチレン基、エチレン基、エチリデン基、または2-プロピリデン

基である [1] ~ [4] のいずれか一項に記載の薬剤。

[6] R⁵が以下の一般式 (2) または (3) で表される構造を有する基である

[1] ~ [4] のいずれか一項に記載の薬剤：

[0016] [化4]



[0017] 一般式 (2) 中、R⁶は、炭素数 1 ~ 6 のアルキル基、炭素数 1 ~ 6 のアルキル基もしくは炭素数 1 ~ 6 のアルコキシ基で置換されていてもよいフェニル基、炭素数 1 ~ 3 のアルキルカルボニル基、炭素数 1 ~ 3 のアルコキシカルボニル基、炭素数 1 ~ 3 のアルキルスルホニル基、またはハロゲン基に置換されていてもよいベンゾイル基のいずれかを表し、式 (3) 中、Y は、炭素数 1 ~ 6 のアルキル基もしくはハロゲン原子で置換されていてもよいメチレン基、または酸素原子を表す。

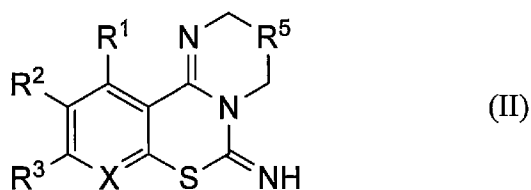
[7] ウイルスがヒト免疫不全ウイルス (HIV) またはヒトヘルペスウイルス (HSV) である [1] ~ [6] のいずれか一項に記載の薬剤。

[0018] 別の観点からは、ウイルス (HCV を除く) 感染症の治療および／または予防のための薬剤の製造のための上記の化合物、またはその塩の使用； ウイルス (HCV を除く) 感染症に起因する疾患の治療および／または予防のための方法であって、上記の化合物、またはその塩の有効量を、ヒトを含む哺乳類動物に投与する工程を含む方法が本発明により提供される。

[0019] 本発明はさらに以下の [8] ~ [13] の新規化合物を提供するものである。

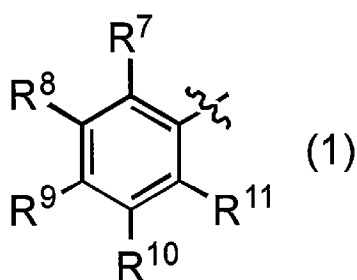
[8] 下記の一般式 (11)：

[化5]



[0020] [式中、Xは窒素原子またはC-R⁴を表し；R¹、R²、R³、およびR⁴は、それぞれ独立に水素原子、炭素数1～6のアルキル基、炭素数2～6のアルケニル基、炭素数2～6のアルキニル基、炭素数1～6のアルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、炭素数1～3のモノもしくはジアルキルアミノ基、フェニル基に置換されていてもよい炭素数1～3のアルキルカルボニルアミノ基、ベンゾイルアミノ基、トリフルオロメチル基、アジド基、カルボキシル基、炭素数1～3のアルキルカルボニル基、炭素数1～3のアルコキシカルボニル基、カルバモイル基、ナフチル基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基、スチリル基、炭素数1～3のアルキルチオ基、炭素数1～6のヒドロキシアルキル基または以下の一般式（1）で表される構造を有する基を表し；R²およびR³、またはR³およびR⁴は架橋していてもよく；R⁵は置換基を有していてもよい炭素数1～5の直鎖のアルキレン基を表し、前記アルキレン基上の置換基は互いに結合して環構造を形成していてもよく；ただし、XがC-R⁴を表し、かつR¹、R²、R³、R⁴が同時に水素原子を表すとき、R⁵は無置換のメチレン基ではない]で表される化合物、またはその塩。

[0021] [化6]

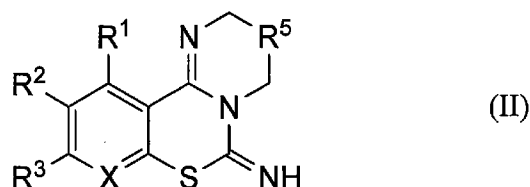


[0022] 一般式（1）中、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰およびR¹¹は、それぞれ独立に水素原子または炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～6のアルコキシ基、炭素数1～6フ

ルオロアルキル基、炭素数 1～6 のフルオロアルコキシ基、炭素数 1～3 のアルキルカルボニル基、炭素数 1～3 のアルコキシカルボニル基、アミノカルボニル基、ハロゲン原子、ニトロ基、水酸基、シアノ基、メタンスルホニルアミノ基、ベンゾイル基またはフェニル基に置換されていてもよい炭素数 1～3 のアルキルカルボニルアミノ基を表し、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} および R^{11} は、隣接する置換基同士で環を形成していてもよく、該隣接する置換基同士で形成される環は窒素原子、酸素原子または硫黄原子から選択される 1 つ以上のヘテロ原子を含んでいてもよい。

[0023] [9] 下記の一般式 (I) :

[化7]



[0024] [式中、Xは窒素原子またはC- R^4 を表し； R^1 、 R^2 、 R^3 、および R^4 は、それぞれ独立に水素原子、炭素数 1～6 のアルキル基、炭素数 2～6 のアルケニル基、炭素数 2～6 のアルキニル基、炭素数 1～6 のアルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、炭素数 1～3 のモノもしくはジアルキルアミノ基、フェニル基に置換されていてもよい炭素数 1～3 のアルキルカルボニルアミノ基、ベンゾイルアミノ基、トリフルオロメチル基、アジド基、カルボキシル基、炭素数 1～3 のアルキルカルボニル基、炭素数 1～3 のアルコキシカルボニル基、カルバモイル基、または炭素数 1～6 のアルキル基、炭素数 1～6 のアルコキシ基、炭素数 1～3 のアルキルカルボニル基もしくはベンゾイル基に置換されていてもよいフェニル基を表し； R^2 および R^3 、または R^3 および R^4 は架橋していてもよく； R^5 は置換基を有していてもよい炭素数 1～5 の直鎖のアルキレン基を表し、前記アルキレン基上の置換基は互いに結合して環構造を形成していてもよく；ただし、XがC- R^4 を表し、かつ R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 が同時に水素原子を表すとき、 R^5 は無置換のメチレン基ではない] で表される化合

物、またはその塩。

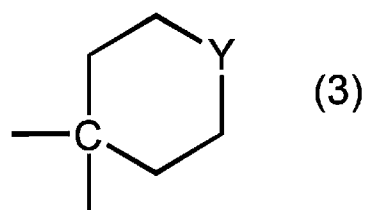
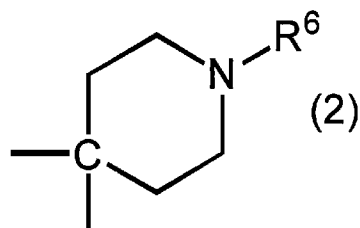
[0025] [10] XがC-R⁴であり、R¹、R²、R³、およびR⁴から選択されるいずれか3つ以上が水素原子である[8]または[9]に記載の化合物、またはその塩。

[11] XがC-R⁴であり、R¹、R²、R³、およびR⁴から選択されるいずれか3つが水素原子であり、いずれか1つが水素原子、炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～6のアルケニル基、炭素数1～6のアルコキシ基、フェニル基、ハロゲン原子、ニトロ基、トリフルオロメチル基、またはアジド基である、[10]に記載の化合物、またはその塩。

[12] R⁵がメチレン基、エチレン基、エチリデン基、または2-プロピリデン基である[8]～[11]のいずれか一項に記載の化合物、またはその塩。

[13] R⁵が以下の一般式(2)または(3)で表される構造を有する基である[8]～[11]のいずれか一項に記載の化合物、またはその塩：

[0026] [化8]



[0027] 一般式(2)中、R⁶は、炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～6のアルキル基もしくは炭素数1～6のアルコキシ基で置換されていてもよいフェニル基、炭素数1～3のアルキルカルボニル基、炭素数1～3のアルコキシカルボニル基、炭素数1～3のアルキルスルホニル基、またはハロゲン基に置換されていてもよいベンゾイル基のいずれかを表し、一般式(3)中、Yは、炭素数1～6のアルキル基もしくはハロゲン原子で置換されていてもよいメチレン基、または酸素原子を表す。

発明の効果

[0028] 本発明により新規なウイルス感染症の治療および／または予防のための薬

剤が提供される。本発明の薬剤はRNAウイルスであるHIV、DNAウイルスであるHSV、インフルエンザウイルスおよびマウス白血病ウイルスなどの治療薬および／または予防薬として有用である。

発明を実施するための形態

[0029] 以下に本発明について詳細に説明する。

本明細書において、特に断らない限り、各用語は、次の意味を有する。

炭素数1～3のアルキル基は、直鎖状、分岐鎖状、または環状のいずれでもよく、例としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、シクロプロピル基などが挙げられる。炭素数1～3のアルコキシカルボニル基、炭素数1～3のアルキルカルボニル基、炭素数1～3のモノまたはジアルキルアミノ基等、置換基の一部に炭素数1～3のアルキル基を含む置換基においても同様である。すなわち、「炭素数1～3のアルコキシカルボニル基」等というとき、示されている炭素数はアルキル基の炭素数を意味し、カルボニル炭素を含まない。

炭素数1～6のアルキル基は直鎖状、分岐鎖状、環状、またはこれらの組み合わせのいずれでもよく、例としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロプロピルメチル基、シクロブチルエチル基などが挙げられる。炭素数1～6のアルコキシ基、炭素数1～6のアルキルカルボニル基、炭素数1～6のアルキルスルホニル基等の置換基の一部に炭素数1～6のアルキル基を含む置換基においても同様である。すなわち、「炭素数1～6のアルキルカルボニル基」等というとき、示されている炭素数はアルキル基の炭素数を意味し、カルボニル炭素を含まない。

炭素数2～6のアルケニル基としては、直鎖状、分岐鎖状、環状またはこれらの組み合わせのいずれでもよく、例としてはビニル基、プロペニル基、ブテニル基、ペンテニル基、ヘキセニル基、シクロプロペニル基、シクロブテニル基、シクロペンテニル基、シクロヘキセニル基、シクロプロペニルメ

チル基などが挙げられる。

炭素数2～6のアルキニル基としては、直鎖状、分岐鎖状のいずれでもよく、エチニル基、プロパルギル基などのアルキニル基が挙げられる。

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意味する。

[0030] 炭素数1～5の直鎖のアルキレン基とは、メチレン基、ならびにエタン、*n*-プロパン、*n*-ブタン、および*n*-ペンタンの末端の炭素原子2個からそれぞれ水素原子を一つずつ除いて得られる2価の基を意味する。

本明細書において、ある基が置換されていてもよいというときは、置換基の数、および位置は特に限定されない。置換基の種類について特に定義の無い場合は、置換基の種類についても限定されない。

[0031] 一般式(1)において、Xは窒素原子または置換基R⁴が置換したメチン基(C-R⁴)であればよい。Xは置換基R⁴が置換したメチン基であることが好ましい。R⁴は、水素原子であることが好ましい。

R¹は、水素原子またはハロゲン原子であることが好ましく、水素原子またはフッ素原子であることがより好ましく、水素原子であることがより好ましい。また、R²は、水素原子、炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～6のアルコキシ基、フェニル基、ベンゾイルフェニル基（好ましくは4-ベンゾイルフェニル基）、ハロゲン原子、または炭素数2～6のアルケニル基であることが好ましく、水素原子、ハロゲン原子、または炭素数2～6のアルケニル基であることがより好ましい。R³は、水素原子、ハロゲン原子、炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～6のアルコキシ基、炭素数2～6のアルケニル基、フェニル基、ベンゾイルフェニル基（好ましくは4-ベンゾイルフェニル基）、炭素数1～3のアルキルカルボニル基、炭素数1～3のジアルキルアミノ基、アジド基、ニトロ基、またはトリフルオロメチル基、であることが好ましく、水素原子、ハロゲン原子、炭素数2～6のアルケニル基、またはフェニル基であることがより好ましい。

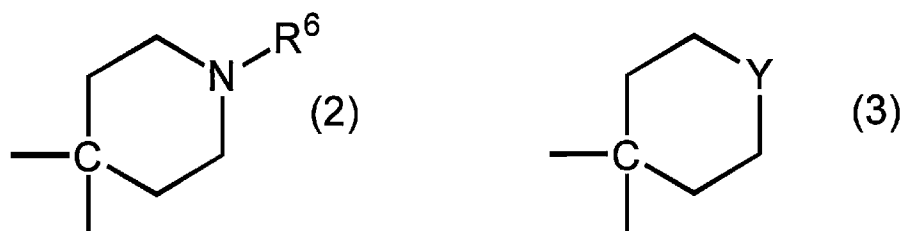
R²およびR³、またはR³およびR⁴は架橋していてもよく、その場合、架橋して

それらが結合する炭素原子とともに5員環または6員環を形成していることが好ましく、6員環を形成していることがより好ましい。

XがC-R⁴である場合、R¹、R²、R³、R⁴から選択されるいずれか3つ以上が水素原子であることが好ましい。

[0032] R⁵は、置換基を有していてもよい炭素数1～5の直鎖のアルキレン基を示す。R⁵は、好ましくは置換基を有していてもよいメチレン基または置換基を有していてもよいエチレン基である。R⁵で表されるアルキレン基が有していてもよい置換基には、アルキル基が含まれる。R⁵で表されるアルキレン基が有していてもよい置換基としては炭素数1～6のアルキル基が好ましく、炭素数1～3のアルキル基がさらに好ましい。R⁵中のアルキレン基の置換基が結合して炭素数3～8の環構造を形成してもよく、形成した環構造の中に窒素原子、酸素原子、硫黄原子などのヘテロ原子が含まれていてもよい。また、形成された環は置換基を有していてもよく、ヘテロ原子上に置換基を有していてもよい。R⁵は、メチレン基、エチレン基、エチリデン基（メチル置換メチレン基）、2-プロピリデン基（ジメチル置換メチレン基）、または以下の一般式（2）または（3）で表される構造を有する基であることが好ましい。

[0033] [化9]

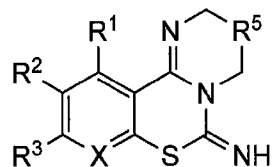


[0034] 一般式（2）中、R⁶は、炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～6のアルキル基もしくは炭素数1～6のアルコキシ基で置換されていてもよいフェニル基、炭素数1～3のアルキルカルボニル基、炭素数1～3のアルコキシカルボニル基、炭素数1～3のアルキルスルホニル基、またはハロゲン基に置換されていてもよいベンゾイル基のいずれかを表す。また、式（3）中、Yは、炭素数1～6のアルキル基もしくはハロゲン原子で置換されていてもよいメチレン基、または酸素原子を表す。

一般式 (I) で表されるピリミドベンゾチアジン-6-イミン誘導体として好ましい化合物としては、以下表 1～4 に記載の化合物が挙げられる。

[0035] [表1-1]

表 1

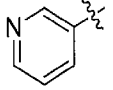
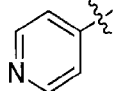
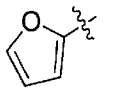
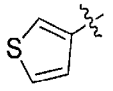
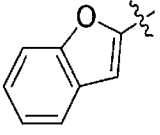
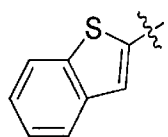


(I)

化合物番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁵	X
PD 404182	H	H	H	CH ₂	CH
2	H	H	OMe	CH ₂	CH
3	H	H	Me	CH ₂	CH
4	H	H	F	CH ₂	CH
5	H	H	Br	CH ₂	CH
6	H	H	CF ₃	CH ₂	CH
7	H	H	NO ₂	CH ₂	CH
8	H	Br	H	CH ₂	CH
9	F	H	H	CH ₂	CH
10	H	H	Ph	CH ₂	CH
11	H	H	CH=CH ₂	CH ₂	CH
12	H	H	<i>n</i> -Bu	CH ₂	CH
13	H	Ph	H	CH ₂	CH
14	H	CH=CH ₂	H	CH ₂	CH
15	H	H	N ₃	CH ₂	CH
16	H	H	NMe ₂	CH ₂	CH
17	H	-(CH=CH) ₂ -		CH ₂	CH
18	H	H	H	CH ₂	N
19	H	H	H	CHMe	CH
20	H	H	H	CMe ₂	CH
21	H	H	H	CH ₂ C H ₂	CH
22	H	H	Ph(4-COPh)	CH ₂	CH
23	H	Ph(4-COPh))	H	CH ₂	CH
24	H	<i>o</i> -Pr	H	CH ₂	CH
25	H	Me	H	CH ₂	CH

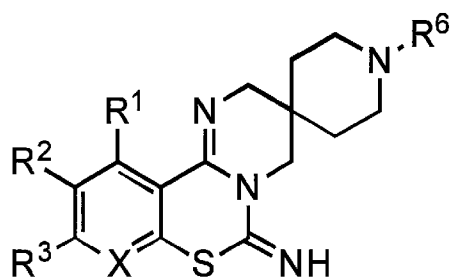
[0036] [表1-2]

表 1 のつづき

2 6	H	OMe	H	CH ₂	CH
2 7	H	H	COMe	CH ₂	CH
2 8	H	H	CH=CHPh	CH ₂	CH
2 9	H	H	(CH) ₂ (CH ₂) ₂ CH ₃	CH ₂	CH
3 0	H	H		CH ₂	CH
3 1	H	H		CH ₂	CH
3 2	H	H		CH ₂	CH
3 3	H	H		CH ₂	CH
3 4	H	H		CH ₂	CH
3 5	H	H		CH ₂	CH
3 6	H	H		CH ₂	CH
3 7	H	H		CH ₂	CH

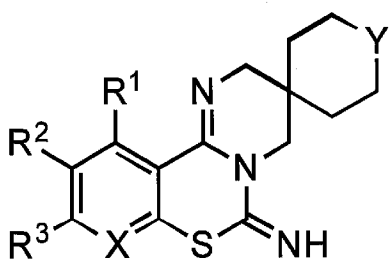
[0037]

[表2]



化合物番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁶	X
1 0 1	H	H	Br	p-メトキシベン ジル	CH
1 0 2	H	H	Br	CO ₂ CH ₃	CH
1 0 3	H	H	Br	COCH ₃	CH
1 0 4	H	H	Br	SO ₂ CH ₃	CH
1 0 5	H	H	Br	COPh(4-Cl)	CH
1 0 6	H	H	Br	CO(t-Bu)	CH

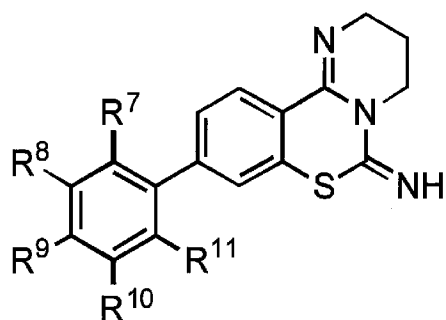
[0038] [表3]



化合物番号	R ¹	R ²	R ³	Y	X
2 0 1	H	H	Br	CH ₂	CH
2 0 2	H	H	Br	O	CH

[0039]

[表4]



化合物番号	R ⁷	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰	R ¹¹
3 0 1	OMe	H	H	H	H
3 0 2	Ph	H	H	H	H
3 0 3	H	OMe	H	H	H
3 0 4	H	<i>Oi-Pr</i>	H	H	H
3 0 5	H	Ph	H	H	H
3 0 6	H	CH(OH)CH ₃	H	H	H
3 0 7	H	CO ₂ Me	H	H	H
3 0 8	H	CN	H	H	H
3 0 9	H	NO ₂	H	H	H
3 1 0	H	NHAc	H	H	H
3 1 1	H	NHMs	H	H	H
3 1 2	H	OH	H	H	H
3 1 3	H	H	OMe	H	H
3 1 4	H	H	SMe	H	H
3 1 5	H	H	OCF ₃	H	H
3 1 6	H	H	CO ₂ Me	H	H
3 1 7	H	H	CN	H	H
3 1 8	H	H	CF ₃	H	H
3 1 9	H	H	NO ₂	H	H
3 2 0	H	H	NMs ₂	H	H
3 2 1	H	H	CONH ₂	H	H
3 2 2	H	OMe	OMe	H	H
3 2 3	H	Cl	OMe	H	H
3 2 4	H	OMe	OMe	OMe	H
3 2 5	H	Cl	H	H	OMe
3 2 6	H	-OCH ₂ O-		H	H
3 2 7	H	-OCH ₂ CH ₂ O-		H	H
3 2 8	H	-(CH=CH) ₂ -		H	H
3 2 9	-(CH=CH) ₂ -		H	H	H
3 3 0	H	-CH=CH-CH=N-		H	H
3 3 1	H	-NH-CH=C(COCF ₃)-		H	H
3 3 2	H	-C(COCF ₃)=CH-NH-		H	H

[0040] 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、たとえば、塩酸、臭化水素酸、硝酸および硫酸などの鉱酸との塩；ギ酸、酢酸、クエン酸、シュウ酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、リンゴ酸、酒石酸、アスパラギン酸、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；なら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が挙げられる。

[0041] 酸性基における塩としては、たとえば、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；なら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-β-フェネチルアミン、1-エフェナミンおよび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が挙げられる。上記した塩の中で、好ましい塩としては、薬理学的に許容される塩が挙げられる。

[0042] 一般式(1)で表されるピリミドベンゾチアジン-6-イミン誘導体またはその塩において、異性体（たとえば、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、それらすべての異性体を包含し、また、水和物、溶媒和物およびすべての結晶形を包含するものである。

[0043] 一般式(1)で表されるピリミドベンゾチアジン-6-イミン誘導体またはその塩は、RNAウイルスであるHIVとDNAウイルスであるHSVのどちらにおいても活性を示すため、これらのウイルスの感染過程における共通する部位を阻害している可能性が示唆される。また、これらのウイルスだけでなく様々なウイルスにも抗ウイルス活性を示す可能性がある。従来の抗ウイルス剤はウイルスタンパク質を標的とするものが多いが、本化合物が様々なウイルスに効

果を示すことから、宿主細胞に作用している可能性もあり、様々なウイルスの感染予防の効果も期待できる。

[0044] これらの化合物が治療または予防に効果を示す疾患としては、たとえば、ヒト免疫不全ウイルス（HIV [1型および2型]）感染症およびヒトヘルペスウイルス2型（HSV-2）感染症などが挙げられる。

[0045] 一般式（I）で表されるピリミドベンゾチアジン-6-イミン誘導体またはその塩は、公知の方法またはそれらを適宜組み合わせることにより、また、たとえば、J. Org. Chem. 2010, 75, 265-268に記載の方法により製造することができる。

[0046] 本発明化合物は、賦形剤、結合剤、崩壊剤、崩壊抑制剤、固結・付着防止剤、滑沢剤、吸収・吸着担体、溶剤、増量剤、等張化剤、溶解補助剤、乳化剤、懸濁化剤、増粘剤、被覆剤、吸収促進剤、ゲル化・凝固促進剤、光安定化剤、保存剤、防湿剤、乳化・懸濁・分散安定化剤、着色防止剤、脱酸素・酸化防止剤、矯味・矯臭剤、着色剤、起泡剤、消泡剤、無痛化剤、帯電防止剤、緩衝・pH調節剤などの各種医薬品添加物を配合して、経口剤（錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、細粒剤、丸剤、懸濁剤、乳剤、液剤、シロップ剤など）、注射剤、点眼剤などの医薬品製剤とすることができる。

上記各種薬剤は、通常の方法により製剤化される。

[0047] 錠剤、散剤、顆粒剤などの経口用固形製剤は、たとえば、乳糖、白糖、塩化ナトリウム、ブドウ糖、デンプン、炭酸カルシウム、カオリン、結晶セルロース、無水第二リン酸カルシウム、部分アルファ化デンプン、コーンスターチおよびアルギン酸などの賦形剤；単シロップ、ブドウ糖液、デンプン液、ゼラチン溶液、ポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロース、セラック、メチルセルロース、エチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、アラビアゴム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、水およびエタノールなどの結合剤；乾燥デンプン、アルギン酸、かんてん末、デンプン、架橋ポリビニルピロリドン、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム、カル

ボキシメチルセルロースカルシウムおよびデンプングリコール酸ナトリウムなどの崩壊剤；ステアリルアルコール、ステアリン酸、カカオバターおよび水素添加油などの崩壊抑制剤；ケイ酸アルミニウム、リン酸水素カルシウム、酸化マグネシウム、タルク、無水ケイ酸などの固結防止・付着防止剤；カルナバロウ、軽質無水ケイ酸、ケイ酸アルミニウム、ケイ酸マグネシウム、硬化油、硬化植物油誘導体、胡麻油、サラシミツロウ、酸化チタン、乾燥水酸化アルミニウムゲル、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、リン酸水素カルシウム、ラウリル硫酸ナトリウムおよびポリエチレングリコールなどの滑沢剤；第4級アンモニウム塩、ラウリル硫酸ナトリウム、尿素および酵素などの吸収促進剤；デンプン、乳糖、カオリン、ベントナイト、無水ケイ酸、含水二酸化ケイ素、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムおよびコロイド状ケイ酸などの吸収・吸着担体などの固形製剤化用医薬用添加物を用い、常法に従い調製すればよい。

[0048] さらに錠剤は、必要に応じ、通常の剤皮を施した錠剤、たとえば、糖衣錠、ゼラチン被包錠、胃溶性被覆錠、腸溶性被覆錠および水溶性フィルムコーティング錠とすることができる。

カプセル剤は、上記で例示した各種の医薬品と混合し、硬質ゼラチンカプセルおよび軟質カプセルなどに充填して調製される。

また、溶剤、増量剤、等張化剤、溶解補助剤、乳化剤、懸濁化剤、増粘剤などの上記した各種の液体製剤化用添加物を用い、常法に従い調製して、水性または油性の懸濁液、溶液、シロップおよびエリキシル剤とすることもできる。

[0049] 注射剤は、たとえば、水、エチルアルコール、マクロゴール、プロピレングリコール、クエン酸、酢酸、リン酸、乳酸、乳酸ナトリウム、硫酸および水酸化ナトリウムなどの希釈剤；クエン酸ナトリウム、酢酸ナトリウムおよびリン酸ナトリウムなどのpH調整剤および緩衝剤；ピロ亜硫酸ナトリウム、エチレンジアミン四酢酸、チオグリコール酸およびチオ乳酸などの安定化剤；食塩、ブドウ糖、マンニトールまたはグリセリンなどの等張化剤；カルボ

キシメチルセルロースナトリウム、プロピレングリコール、安息香酸ナトリウム、安息香酸ベンジル、ウレタン、エタノールアミン、グリセリンなどの溶解補助剤；グルコン酸カルシウム、クロロブタノール、ブドウ糖、ベンジルアルコールなどの無痛化剤；ならびに、局所麻酔剤などの液体製剤化用の医薬品添加物を用い、常法に従い調製すればよい。

[0050] 点眼剤は、たとえば、クロロブタノール、デヒドロ酢酸ナトリウム、塩化ベンザルコニウム、塩化セチルピリジウム、フェネチルアルコール、パラオキシ安息香酸メチルおよび塩化ベンゼトニウムなどの保存剤；ホウ砂、ホウ酸およびリン酸二水素カリウムなどの緩衝剤；メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルアルコール、カルボキシメチルセルロースナトリウムおよびコンドロイチン硫酸などの増粘剤；ポリソルベート80およびポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60などの溶解補助剤；エデト酸ナトリウムおよび亜硫酸水素ナトリウムなどの安定化剤；ならびに、塩化ナトリウム、塩化カリウムおよびグリセリンなどの等張化剤を適宜配合し、常法に従い調製すればよい。

[0051] 上記製剤の投与方法は、特に限定されないが、製剤の形態、患者の年齢、性別その他の条件、患者の症状の程度に応じて適宜決定される。

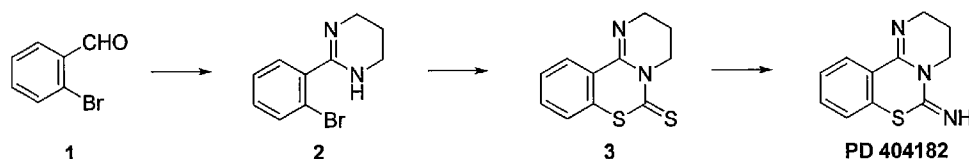
本発明製剤の有効成分の投与量は、用法、患者の年齢、性別、疾患の形態、その他の条件などに応じて適宜選択されるが、通常成人に対して1日0.1～500mgを1回から数回に分割して投与すればよく、好ましくは、1日40～500mgを1回から数回に分割して投与すればよい。

実施例

[0052] 次に、本発明を合成例、試験例で説明するが、本発明はこれらに限定されない。なお、以下の記載において「化合物」との記載とともに数字が示されるときは（「化合物2」等）、表1～4に示す番号の化合物を示し、単に数字により示されるスキーム中に示される化合物と区別される。

[0053] 合成例1：PD 404182の合成

[化10]



[0054] 2-(2-ブロモフェニル)-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン(2)

2-ブロモベンズアルデヒド (5.6g、30mmol) のt-BuOH (280mL) 溶液に1,3-プロパンジアミン (2.5g、33mmol) を加え、70℃で30分攪拌した。炭酸カリウム (12g、90mmol)、ヨウ素 (9.5g、38mmol) を加え、3時間攪拌した後、飽和亜硫酸ナトリウム水溶液を加えた。油層を分離し、溶媒を留去した。得られた固体を水に溶解させ、2N水酸化ナトリウムでpHを12~14とし、クロロホルムで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。得られた固体をクロロホルム-ヘキサンで再結晶し、白色固体の目的物 (2) を6.6g (収率92%) 得た。

¹HNMR (CDCl₃) : 1.81-1.86 (2H, m)、3.42 (4H, t)、4.83 (1H, br s)、7.18 (1H, ddd)、7.27-7.31 (1H, m)、7.41 (1H, dd)、7.53 (1H, d)

MS m/z (M+H) : 239.0

[0055] 3,4-ジヒドロ-2H-ピリミド[1,2-c][1,3]ベンゾチアジン-6-チオン(3)

アルゴン雰囲気下、2 (60mg、0.25mmol) のジメチルホルムアミド (0.83mL) 溶液に水素化ナトリウム (20mg、0.50mmol、60%オイルサスペンション) と二硫化炭素 (31μL、0.50mmol) を加え、80℃で12時間攪拌した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラム (酢酸エチル/ヘキサン=10/90) で精製し、淡黄色固体の目的物 (3) を51mg (収率88%) 得た。

¹HNMR (CDCl₃) : 2.01-2.07 (2H, m)、3.76 (2H, t)、4.45 (2H, t)、7.03 (1H, dd)、7.28-7.33 (1H, m)、7.41 (1H, ddd)、8.20 (1H, dd)

EL. Anal. : C, 56.23 ; H, 4.44 ; N, 11.85

[0056] 3,4-ジヒドロ-2H,6H-ピリミド[1,2-c][1,3]ベンゾ

チアジンー6-イミン (PD 404182)

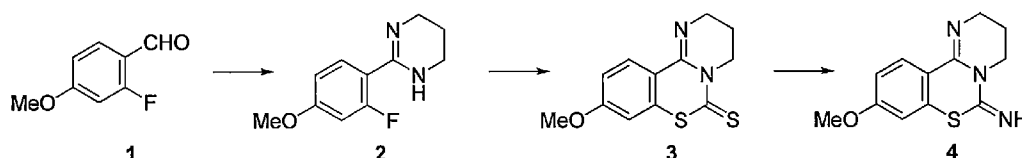
3 (59mg、0.25mmol) に0.1N水酸化ナトリウムのメタノール/水 (90 : 10) 溶液 (5.0mL) を加え、加熱還流下で12時間攪拌した。溶媒を留去し、メタノールで二回、クロロホルムで二回共沸した。アルゴン雰囲気下、残渣をエタノール (1.0mL) に懸濁させ、臭化シアン (53mg、0.50mmol) を加え、加熱還流下で2時間攪拌した。2N水酸化ナトリウムを加え、クロロホルムで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をアルミナカラム (酢酸エチル/ヘキサン=10/90) で精製し、白色固体の目的物 (PD 404182) を33mg (収率61%) 得た。

¹HNMR (CDCl₃) : 1.95-2.00 (2H, m) 、 3.69 (2H, t) 、 4.02 (2H, t) 、 7.04 (1H, dd) 、 7.17 (1H, br s) 、 7.21-7.24 (1H, m) 、 7.34 (1H, ddd) 、 8.22 (1H, dd)

El. Anal. : C, 60.61 ; H, 5.00 ; N, 19.12

[0057] 合成例2：化合物2の合成

[化11]

[0058] 2- (2-フルオロ-4-メトキシフェニル) -1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジン (2)

2-フルオロ-4-メトキシベンズアルデヒド (0.77g、5.0mmol) のt-BuOH (47mL) 溶液に1, 3-プロパンジアミン (0.41g、5.5mmol) を加え、70℃で30分攪拌した。炭酸カリウム (2.1g、15mmol) 、ヨウ素 (1.6g、6.3mmol) を加え、3時間攪拌した後、飽和亜硫酸ナトリウム水溶液を加えた。油層を分離し、溶媒を留去した。得られた固体を水に溶解させ、2N水酸化ナトリウムでpHを12~14とし、クロロホルムで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。得られた固体をクロロホルム-ヘキサンで再結晶し、淡黄色固体の目的物 (2) を0.70g (収率67%) 得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 1.82–1.88 (2H, m)、3.48 (4H, t)、3.79 (3H, s)、5.13 (1H, br s)、6.56 (1H, dd)、6.69 (1H, dd)、7.77 (1H, dd)

El. Anal. : C, 63.38 ; H, 6.29 ; N, 13.49

[0059] 9-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-ピリミド [1, 2-c] [1, 3] ベンゾチアジン-6-チオン (3)

アルゴン雰囲気下、2 (52mg、0.25mmol) のジメチルホルムアミド (0.83mL) 溶液に水素化ナトリウム (20mg、0.50mmol、60%オイルサスペンション) と二硫化炭素 (31 μL 、0.50mmol) を加え、80°Cで12時間攪拌した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラム (酢酸エチル/ヘキサン=10/90) で精製し、淡黄色固体の目的物 (3) を63mg (収率95%) 得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 2.00–2.05 (2H, m)、3.71 (2H, t)、3.83 (3H, s)、4.42 (2H, t)、6.46 (1H, d)、6.83 (1H, dd)、8.12 (1H, d)

El. Anal. : C, 54.22 ; H, 4.62 ; N, 10.47

[0060] 9-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H, 6H-ピリミド [1, 2-c] [1, 3] ベンゾチアジン-6-イミン (4)

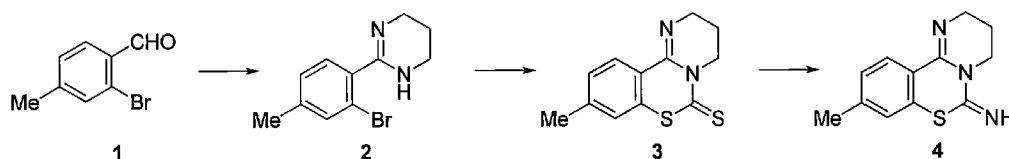
3 (66mg、0.25mmol) に0.1N水酸化ナトリウムのメタノール/水 (90 : 10) 溶液 (5.0mL) を加え、加熱還流下で12時間攪拌した。溶媒を留去し、メタノールで二回、クロロホルムで二回共沸した。アルゴン雰囲気下、残渣をエタノール (1.0mL) に懸濁させ、臭化シアン (53mg、0.50mmol) を加え、加熱還流下で2時間攪拌した。2N水酸化ナトリウムを加え、クロロホルムで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をアルミナカラム (酢酸エチル/ヘキサン=10/90) で精製し、白色固体の目的物 (4 : 化合物2) を38mg (収率61%) 得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 1.94–1.98 (2H, m)、3.66 (2H, t)、3.81 (3H, s)、4.01 (2H, t)、6.50 (1H, d)、6.76 (1H, dd)、7.15 (1H, br s)、8.15 (1H, d)

El. Anal. : C, 58.15 ; H, 5.23 ; N, 16.79

[0061] 合成例3 : 化合物3の合成

[化12]



[0062] 2-（2-ブロモ-4-メチルフェニル）-1, 4, 5, 6-テトラヒドロ
ピリミジン（2）

2-ブロモ-4-メチルベンズアルデヒド（1.0g、5.0mmol）のt-BuOH（47mL）溶液に1, 3-プロパンジアミン（0.41g、5.5mmol）を加え、70℃で30分攪拌した。炭酸カリウム（2.1g、15.0mmol）、ヨウ素（1.6g、6.3mmol）を加え、3時間攪拌した後、飽和亜硫酸ナトリウム水溶液を加えた。油層を分離し、溶媒を留去した。得られた固体を水に溶解させ、2N水酸化ナトリウムでpHを12～14とし、クロロホルムで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。得られた固体をクロロホルム-ヘキサンで再結晶し、白色固体の目的物（2）を1.1g（収率88%）得た。

^1H NMR (CDCl_3) : 1.83-1.89 (2H, m)、2.31 (3H, s)、3.46 (4H, t)、4.65 (1H, br s)、7.07-7.10 (1H, m)、7.27-7.35 (2H, m)

EL. Anal. : C, 52.37 ; H, 5.21 ; N, 11.12

[0063] 9-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ピリミド [1, 2-c] [1, 3]
ベンゾチアジン-6-チオン（3）

アルゴン雰囲気下、2（63mg、0.25mmol）のジメチルホルムアミド（0.83mL）溶液に水素化ナトリウム（20mg、0.50mmol、60%オイルサスペンション）と二硫化炭素（31 μL 、0.50mmol）を加え、80℃で12時間攪拌した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラム（酢酸エチル/ヘキサン=10/90）で精製し、白色固体の目的物（3）を55mg（収率88%）得た。

^1H NMR (CDCl_3) : 1.99-2.06 (2H, m)、2.35 (3H, s)、3.73 (2H, t)、4.43 (2H, t)、6.82 (1H, d)、7.10 (1H, dd)、8.07 (1H, d)

EL. Anal. : C, 57.84 ; H, 4.85 ; N, 11.19

[0064] 9-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 6H-ピリミド [1, 2-c] [1

3] ベンゾチアジン-6-イミン (4)

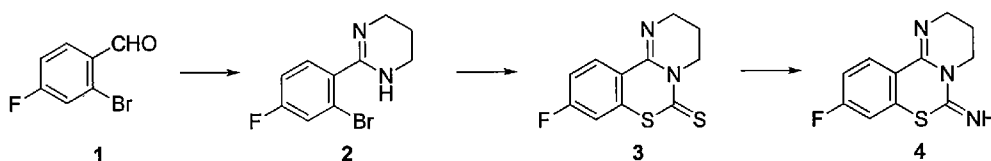
3 (62mg、0.25mmol) に0.1N水酸化ナトリウムのメタノール/水 (90 : 10) 溶液 (5.0mL) を加え、加熱還流下で12時間攪拌した。溶媒を留去し、メタノールで二回、クロロホルムで二回共沸した。アルゴン雰囲気下、残渣をエタノール (1.0mL) に懸濁させ、臭化シアン (53mg、0.50mmol) を加え、加熱還流下で2時間攪拌した。2N水酸化ナトリウムを加え、クロロホルムで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をアルミナカラム (酢酸エチル/ヘキサン=10/90) で精製し、白色固体の目的物 (4 : 化合物3) を39mg (収率68%) 得た。

^1H NMR (CDCl_3) : 1.94–1.99 (2H, m)、2.32 (3H, s)、3.67 (2H, t)、4.01 (2H, t)、6.84 (1H, s)、7.02 (1H, d)、7.16 (1H, br s)、8.10 (1H, d)

MS m/z ($M+H$) : 232.1

[0065] 合成例4 : 化合物4の合成

[化13]



[0066] 2-(2-ブロモ-4-フルオロフェニル)-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン (2)

2-ブロモ-4-フルオロベンズアルデヒド (1.0g、5.0mmol) の t -BuOH (47mL) 溶液に1,3-プロパンジアミン (0.41g、5.5mmol) を加え、70°Cで30分攪拌した。炭酸カリウム (2.1g、15mmol)、ヨウ素 (1.6g、6.3mmol) を加え、3時間攪拌した後、飽和亜硫酸ナトリウム水溶液を加えた。油層を分離し、溶媒を留去した。得られた固体を水に溶解させ、2N水酸化ナトリウムでpHを12~14とし、クロロホルムで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。得られた固体をクロロホルム-ヘキサンで再結晶し、淡黄色固体の目的物 (2) を1.3g (収率97%) 得た。

^1H NMR (CDCl_3) : 1.83–1.87 (2H, m)、3.44 (4H, t)、4.42 (1H, br s)、7.01 (1H, ddd)、7.27 (1H, dd)、7.40 (1H, dd)

El. Anal. : C, 46.64 ; H, 3.87 ; N, 10.97

[0067] 9-フルオロ-3, 4-ジヒドロ-2H-ピリミド [1, 2-c] [1, 3] ベンゾチアジン-6-チオン (3)

アルゴン雰囲気下、2 (64mg、0.25mmol) のジメチルホルムアミド (0.83mL) 溶液に水素化ナトリウム (20mg、0.50mmol、60%オイルサスペンション) と二硫化炭素 (31 μL 、0.50mmol) を加え、80°Cで12時間攪拌した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラム (酢酸エチル/ヘキサン=10/90) で精製し、白色固体の目的物 (3) を48mg (収率76%) 得た。

^1H NMR (CDCl_3) : 2.01–2.06 (2H, m)、3.73 (2H, t)、4.42 (2H, t)、6.73 (1H, dd)、6.98 (1H, ddd)、8.22 (1H, dd)

El. Anal. : C, 52.10 ; H, 3.48 ; N, 11.15

[0068] 9-フルオロ-3, 4-ジヒドロ-2H, 6H-ピリミド [1, 2-c] [1, 3] ベンゾチアジン-6-イミン (4)

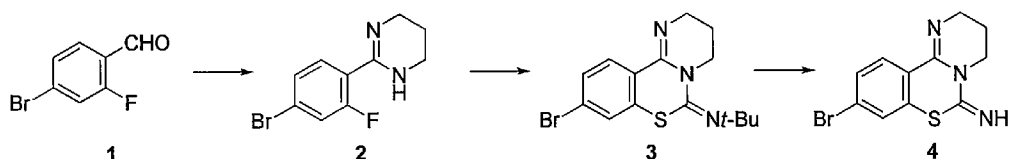
3 (63mg、0.25mmol) に0.1N水酸化ナトリウムのメタノール/水 (90 : 10) 溶液 (5.0mL) を加え、加熱還流下で12時間攪拌した。溶媒を留去し、メタノールで二回、クロロホルムで二回共沸した。アルゴン雰囲気下、残渣をエタノール (1.0mL) に懸濁させ、臭化シアン (53mg、0.50mmol) を加え、加熱還流下で2時間攪拌した。2N水酸化ナトリウムを加え、クロロホルムで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をアルミナカラム (酢酸エチル/ヘキサン=10/90) で精製し、白色固体の目的物 (4 : 化合物4) を30mg (収率52%) 得た。

^1H NMR (CDCl_3) : 1.94–2.00 (2H, m)、3.67 (2H, t)、4.01 (2H, t)、6.75 (1H, dd)、6.91 (1H, ddd)、7.22 (1H, br s)、8.24 (1H, dd)

El. Anal. : C, 56.13 ; H, 4.44 ; N, 17.78

[0069] 合成例 5 : 化合物 5 の合成

[化14]



[0070] 2-(2-フルオロ-4-ブロモフェニル)-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジン (2)

2-フルオロ-4-ブロモベンズアルデヒド (1.0g、5.0mmol) のt-BuOH (47mL) 溶液に1, 3-プロパンジアミン (0.41g、5.5mmol) を加え、70°Cで30分攪拌した。炭酸カリウム (2.1g、15mmol)、ヨウ素 (1.6g、6.3mmol) を加え、3時間攪拌した後、飽和亜硫酸ナトリウム水溶液を加えた。油層を分離し、溶媒を留去した。得られた固体を水に溶解させ、2N水酸化ナトリウムでpHを12~14とし、クロロホルムで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。得られた固体をクロロホルム-ヘキサンで再結晶し、白色固体の目的物 (2) を0.80g (収率62%) 得た。

^1H NMR (CDCl_3) : 1.83-1.89 (2H, m)、3.49 (4H, t)、4.88 (1H, br s)、7.24 (1H, dd)、7.30 (1H, dd)、7.71 (1H, dd)

El. Anal. : C, 46.66 ; H, 3.82 ; N, 10.87

[0071] N-tert-ブチル-9-ブロモ-3, 4-ジヒドロ-2H-ピリミド [1, 2-c] [1, 3] ベンゾチアジン-6-イミン (3)

アルゴン雰囲気下、2 (0.26g、1.0mmol) のジメチルホルムアミド (3.3mL) 溶液に水素化ナトリウム (80mg、2.0mmol、60%オイルサスペンション) とtert-ブチルチオイソシアネート (0.25mL、2.0mmol) を0°C下加え、室温で終夜攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。アルミナカラム (ヘキサンのみから徐々に酢酸エチル/ヘキサン=10/90) で精製し、白色固体の目的物 (3) を0.30g (収率84%) 得た。

^1H NMR (CDCl_3) : 1.38 (9H, s)、1.87-1.93 (2H, m)、3.60 (2H, t)、3.85 (2H, t)、7.26-7.31 (2H, m)、8.05 (1H, d)

El. Anal. : C, 51.30 ; H, 5.07 ; N, 11.82

[0072] 9-ブロモ-3,4-ジヒドロ-2H,6H-ピリミド[1,2-c][1,3]ベンゾチアジン-6-イミン (4)

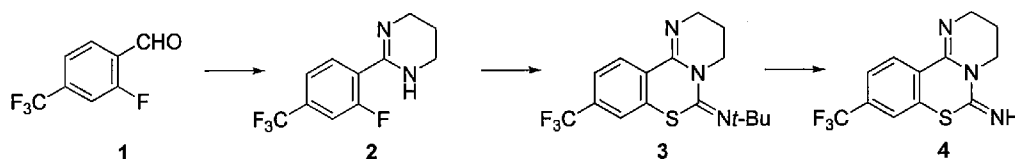
3 (53mg、0.15mmol) にクロロホルムを数滴加え、粉末状のモレキュラーシーブス4A (0.23g) とトリフルオロ酢酸 (1.5mL) を加えて加熱還流下で2時間攪拌した。反応液に氷冷下、トリエチルアミンを滴下し、pHを8~9とした後、酢酸エチルで抽出、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。シリカゲルカラム (酢酸エチル/ヘキサン=33/67) で精製し、白色固体の目的物 (4: 化合物5) を40mg (収率91%) 得た。

¹HNMR (CDCl₃) : 1.94-1.99 (2H, m) 、 3.67 (2H, t) 、 4.00 (2H, t) 、 7.19-7.34 (3H, m) 、 8.08 (1H, d)

El. Anal. : C, 44.37 ; H, 3.28 ; N, 13.93

[0073] 合成例6：化合物6の合成

[化15]



[0074] 2-(2-フルオロ-4-トリフルオロメチルフェニル)-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン (2)

2-フルオロ-4-トリフルオロメチルベンズアルデヒド (1.0g、5.2 mmol) のt-BuOH (49mL) 溶液に1,3-プロパンジアミン (0.43g、5.7mmol) を加え、70℃で30分攪拌した。炭酸カリウム (2.2g、16mmol) 、ヨウ素 (1.7g、6.5mmol) を加え、3時間攪拌した後、飽和亜硫酸ナトリウム水溶液を加えた。油層を分離し、溶媒を留去した。得られた固体を水に溶解させ、2N水酸化ナトリウムでpHを12~14とし、クロロホルムで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。得られた固体をクロロホルム-ヘキサンで再結晶し、白色固体の目的物 (2) を0.84g (収率65%) 得た。

^1H NMR (CDCl_3) : 1.86–1.90 (2H, m) 、 3.52 (4H, t) 、 5.34 (1H, br s) 、 7.33 (1H, d) 、 7.42 (1H, d) 、 7.96 (1H, dd)

El. Anal. : C, 53.82 ; H, 4.06 ; N, 11.43

[0075] N-tert-ブチル-9-トリフルオロメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ピリミド [1, 2-c] [1, 3] ベンゾチアジン-6-イミン (3)

アルゴン雰囲気下、2 (0.25g, 1.0mmol) のジメチルホルムアミド (3.3mL) 溶液に水素化ナトリウム (80mg, 2.0mmol, 60%オイルサスペンション) とtert-ブチルチオイソシアネート (0.25mL, 2.0mmol) を加え、80℃で2時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。アルミナカラム (ヘキサンのみから徐々に酢酸エチル/ヘキサン=10/90) で精製し、白色固体の目的物 (3) を0.22 g (収率64%) 得た。

^1H NMR (CDCl_3) : 1.39 (9H, s) 、 1.90–1.95 (2H, m) 、 3.64 (2H, t) 、 3.88 (2H, t) 、 7.38 (1H, s) 、 7.41 (1H, d) 、 8.31 (1H, d)

MS m/z (M+H) : 342.1

[0076] 9-トリフルオロメチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 6H-ピリミド [1, 2-c] [1, 3] ベンゾチアジン-6-イミン (4)

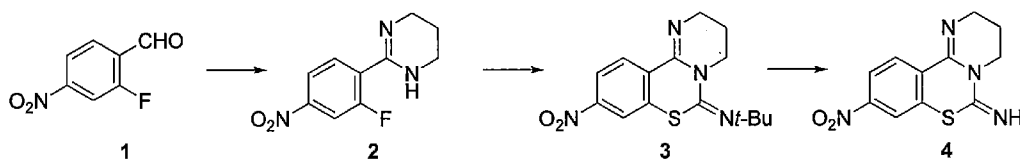
3 (68mg, 0.20mmol) にクロロホルムを数滴加え、粉末状のモレキュラーシーブス4A (0.30g) とトリフルオロ酢酸 (2.0mL) を加えて加熱還流下で2時間攪拌した。反応液に氷冷下、トリエチルアミンを滴下し、pHを8~9とした後、酢酸エチルで抽出、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。アルミナカラム (酢酸エチル/ヘキサン=10/90) で精製し、白色固体の目的物 (4: 化合物6) を48mg (収率84%) 得た。

^1H NMR (CDCl_3) : 1.96–2.01 (2H, m) 、 3.71 (2H, t) 、 4.03 (2H, t) 、 7.26–7.36 (2H, m) 、 7.44 (1H, dd) 、 8.35 (1H, d)

El. Anal. : C, 50.51 ; H, 3.50 ; N, 14.69

[0077] 合成例 7 : 化合物 7 の合成

[化16]



[0078] 2-(2-フルオロ-4-ニトロフェニル)-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン (2)

2-フルオロ-4-ニトロベンズアルデヒド (0.68g, 4.0mmol) のt-BuOH (38 mL) 溶液に1, 3-プロパンジアミン (0.33g, 4.4mmol) を加え、70℃で30分攪拌した。炭酸カリウム (1.7g, 12mmol)、ヨウ素 (1.3g, 5.0mmol) を加え、3時間攪拌した後、飽和亜硫酸ナトリウム水溶液を加えた。油層を分離し、溶媒を留去した。得られた固体を水に溶解させ、2N水酸化ナトリウムでpHを12~14とし、クロロホルムで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。得られた固体をクロロホルム-ヘキサンで再結晶し、黄色固体の目的物 (2) を0.69g (収率77%) 得た。

¹HNMR (CDCl₃) : 1.84-1.90 (2H, m)、3.50 (4H, t)、5.51 (1H, br s)、7.90-8.02 (3H, m)

El. Anal. : C, 54.05 ; H, 4.53 ; N, 19.05

[0079] N-tert-ブチル-9-ニトロ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミド [1,2-c] [1,3] ベンゾチアジン-6-イミン (3)

アルゴン雰囲気下、2 (2.0g, 9.0mmol) のジメチルホルムアミド (30mL) 溶液に水素化ナトリウム (0.72g, 18mmol, 60%オイルサスペンション) とtert-ブチルチオイソシアネート (2.3mL, 18mmol) を-20℃下で加え、徐々に室温にし、2日間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。アルミナカラム (ヘキサンのみから徐々に酢酸エチル/ヘキサン=10/90) で精製し、白色固体の目的物 (3) を1.8g (収率62%) 得た。

¹HNMR (CDCl₃) : 1.39 (9H, s)、1.91-1.96 (2H, m)、3.66 (2H, t)、3.88 (2H, t)、7.96-8.01 (2H, m)、8.39 (1H, d)

MS m/z (M+H) : 319.1

[0080] 9-ニトロ-3,4-ジヒドロ-2H,6H-ピリミド[1,2-c][1,3]ベンゾチアジン-6-イミン (4)

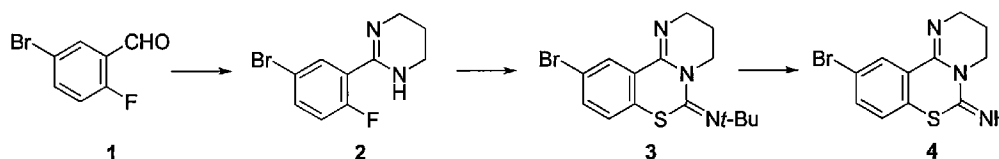
3 (48mg、0.15mmol) にクロロホルムを数滴加え、粉末状のモレキュラーシーブス4A (0.23g) とトリフルオロ酢酸 (1.5mL) を加えて加熱還流下で2時間攪拌した。反応液に氷冷下、トリエチルアミンを滴下し、pHを8~9とした後、酢酸エチルで抽出、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。アルミナカラム (酢酸エチル/ヘキサン=10/90) で精製し、淡黄色固体の目的物 (4: 化合物7) を25mg (収率63%) 得た。

^1H NMR (CDCl_3) : 1.97-2.03 (2H, m)、3.74 (2H, t)、4.04 (2H, t)、7.41 (1H, br s)、7.93 (1H, d)、79.8-8.01 (1H, m)、8.42 (1H, d)

El. Anal. : C, 50.29 ; H, 4.03 ; N, 21.08

[0081] 合成例8 : 化合物8の合成

[化17]



[0082] 2-(2-フルオロ-5-ブロモフェニル)-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン (2)

2-フルオロ-4-ブロモベンズアルデヒド (1.0g、5.0mmol) の $t\text{-BuOH}$ (47mL) 溶液に 1,3-プロパンジアミン (0.41g、5.5mmol) を加え、70°Cで30分攪拌した。炭酸カリウム (2.1g、15mmol)、ヨウ素 (1.6g、6.3mmol) を加え、3時間攪拌した後、飽和亜硫酸ナトリウム水溶液を加えた。油層を分離し、溶媒を留去した。得られた固体を水に溶解させ、2N水酸化ナトリウムでpHを12~14とし、クロロホルムで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。得られた固体をクロロホルム-ヘキサンで再結晶し、白色固体の目的物 (2) を1.0g (収率79%) 得た。

^1H NMR (CDCl_3) : 1.83–1.89 (2H, m) 、 3.50 (4H, t) 、 5.28 (1H, br s) 、 6.94 (1H, dd) 、 7.42 (1H, ddd) 、 7.97 (1H, dd)

El. Anal. : C, 46.59 ; H, 3.87 ; N, 10.89

[0083] N-tert-ブチル-10-ブロモ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミド [1,2-c] [1,3] ベンゾチアジン-6-イミン (3)

アルゴン雰囲気下、2 (0.26g, 1.0mmol) のジメチルホルムアミド (3.3mL) 溶液に水素化ナトリウム (80mg, 2.0mmol, 60%オイルサスペンション) とtert-ブチルチオイソシアネート (0.25mL, 2.0mmol) を0℃下に加え、室温で終夜攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。アルミナカラム (ヘキサンのみから徐々に酢酸エチル/ヘキサン=10/90) で精製し、白色固体の目的物 (3) を0.11g (収率32%) 得た。

^1H NMR (CDCl_3) : 1.38 (9H, s) 、 1.88–1.93 (2H, m) 、 3.62 (2H, t) 、 3.86 (2H, t) 、 6.97 (1H, d) 、 7.41 (1H, dd) 、 8.36 (1H, d)

El. Anal. : C, 51.09 ; H, 4.98 ; N, 11.89

[0084] 10-ブロモ-3,4-ジヒドロ-2H,6H-ピリミド [1,2-c] [1,3] ベンゾチアジン-6-イミン (4)

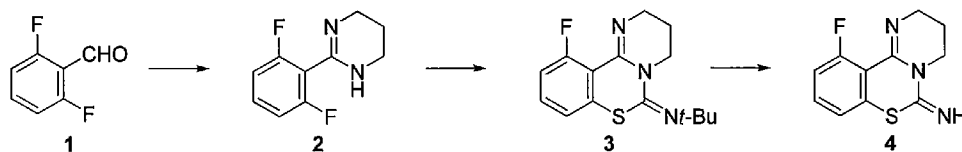
3 (53mg, 0.15mmol) にクロロホルムを数滴加え、粉末状のモレキュラーシーブス4A (0.23g) とトリフルオロ酢酸 (1.5mL) を加えて加熱還流下で2時間攪拌した。反応液に氷冷下、トリエチルアミンを滴下し、pHを8~9とした後、酢酸エチルで抽出、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。シリカゲルカラム (酢酸エチル/ヘキサン=33/67) で精製し、白色固体の目的物 (4: 化合物8) を40mg (収率89%) 得た。

^1H NMR (CDCl_3) : 1.94–1.99 (2H, m) 、 3.69 (2H, t) 、 4.01 (2H, t) 、 6.91 (1H, d) 、 7.20 (1H, br s) 、 7.44 (1H, dd) 、 8.39 (1H, d)

El. Anal. : C, 44.51 ; H, 3.66 ; N, 14.06

[0085] 合成例9: 化合物9の合成

[化18]



[0086] 2-(2,6-ジフルオロフェニル)-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン (2)

2,6-ジフルオロベンズアルデヒド (1.0g、7.0mmol) のt-BuOH (66mL) 溶液に1,3-プロパンジアミン (0.57g、7.7mmol) を加え、70℃で30分撹拌した。炭酸カリウム (2.9g、21mmol)、ヨウ素 (2.2g、8.8mmol) を加え、3時間撹拌した後、飽和亜硫酸ナトリウム水溶液を加えた。油層を分離し、溶媒を留去した。得られた固体を水に溶解させ、2N水酸化ナトリウムでpHを12~14とし、クロロホルムで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。得られた固体をクロロホルム-ヘキサンで再結晶し、白色固体の目的物 (2) を1.1g (収率78%) 得た。

^1H NMR (CDCl_3) : 1.85-1.90 (2H, m)、3.47 (4H, t)、4.77 (1H, br s)、6.86-6.91 (2H, m)、7.24-7.30 (1H, m)

El. Anal. : C、61.23 ; H、5.13 ; N、14.26

[0087] N-tert-ブチル-1,1-フルオロ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミド [1,2-c] [1,3] ベンゾチアジン-6-イミン (3)

アルゴン雰囲気下、2 (0.20g、1.0mmol) のジメチルホルムアミド (3.3mL) 溶液に水素化ナトリウム (80mg、2.0mmol、60%オイルサスペンション) とtert-ブチルチオイソシアネート (0.25mL、2.0mmol) を0℃下加え、室温で終夜撹拌した。反応液に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。アルミナカラム (ヘキサンのみから徐々に酢酸エチル/ヘキサン=10/90) で精製し、白色固体の目的物 (3) を0.21g (収率73%) 得た。

^1H NMR (CDCl_3) : 1.37 (9H, s)、1.90-1.95 (2H, m)、3.66 (2H, t)、3.80 (2H, t)、6.94-6.99 (2H, m)、7.23-7.26 (1H, m)

MS m/z (M+H) : 292.1

[0088] 11-フルオロ-3,4-ジヒドロ-2H,6H-ピリミド[1,2-c][1,3]ベンゾチアジン-6-イミン (4)

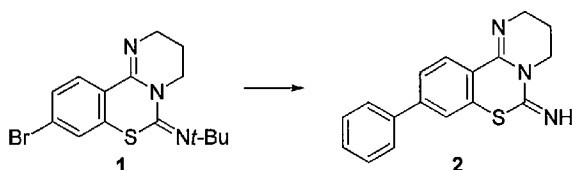
3 (58mg、0.20mmol) にクロロホルムを数滴加え、粉末状のモレキュラーシーブス4A (0.30g) とトリフルオロ酢酸 (2.0mL) を加えて加熱還流下で2時間攪拌した。反応液に氷冷下、トリエチルアミンを滴下し、pHを8~9とした後、酢酸エチルで抽出、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。シリカゲルカラム (酢酸エチル/ヘキサン=33/67) で精製し、白色固体の目的物 (4: 化合物9) を42mg (収率90%) 得た。

^1H NMR (CDCl_3) : 1.97-2.02 (2H, m)、3.73 (2H, t)、3.94 (2H, t)、6.91 (1H, d)、6.97-7.01 (1H, m)、7.22 (1H, br s)、7.27-7.31 (1H, m)

El. Anal. : C, 56.05 ; H, 4.28 ; N, 17.71

[0089] 合成例10: 化合物10の合成

[化19]



[0090] 9-フェニル-3,4-ジヒドロ-2H,6H-ピリミド[1,2-c][1,3]ベンゾチアジン-6-イミン (2)

1 (27mg、0.077mmol) をトルエン (1.0mL) に溶かし、エタノール (0.60mL)、1N炭酸カリウム水溶液 (1.0mL)、フェニルボロン酸 (15mg、0.12mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$) (5.0mg、5.3mol%)、ジクロロビス(ジフェニルホスフィノフェロセン)パラジウム ($\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$) (2.5mg、3.8mol%) を加えて加熱還流下で1時間攪拌した。反応液を室温に戻し、クロロホルムで抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。アルミナカラム (酢酸エチル/ヘキサン

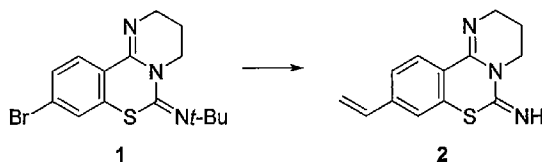
=5/95) により精製し、カップリング体を得た。得られたカップリング体にクロロホルムを数滴加え、粉末状のモレキュラーシーブス4A (0.15g) とトリフルオロ酢酸 (1.0mL) を加えて加熱還流下で2時間攪拌した。反応液に氷冷下、トリエチルアミンを滴下し、pHを8~9とした後、酢酸エチルで抽出、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。シリカゲルカラム (酢酸エチル/ヘキサン=33/67) で精製し、白色固体の目的物 (2: 化合物 10) を19mg (収率86%、2ステップ) 得た。

^1H NMR (CDCl_3) : 1.97-2.02 (2H, m) 、 3.72 (2H, t) 、 4.04 (2H, t) 、 7.25-7.26 (2H, m) 、 7.37-7.40 (1H, m) 、 7.43 (3H, m) 、 7.58 (2H, m) 、 8.29 (1H, d)

MS m/z ($M+H$) : 294.1

[0091] 合成例 11 : 化合物 11 の合成

[化20]



[0092] 9-ビニル-3,4-ジヒドロ-2H,6H-ピリミド[1,2-c][1,3]ベンゾチアジン-6-イミン (2)

1 (71mg、0.20mmol) をトルエン (2.0mL) に溶かし、エタノール (1.2mL) 、1N炭酸カリウム水溶液 (2.0mL) 、ビニルボロン酸ピナコールエステル (41 μ L、0.24mmol) 、Pd (PPh_3)₄ (10mg、4.3mol%) 、PdCl₂ (dppf) · CH₂Cl₂ (5.0mg、3.0mol%) を加えて加熱還流下で2時間攪拌した。反応液を室温に戻し、クロロホルムで抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。アルミナカラム (酢酸エチル/ヘキサン=5/95) により精製し、カップリング体を得た。得られたカップリング体にクロロホルムを数滴加え、粉末状のモレキュラーシーブス4A (0.30g) とトリフルオロ酢酸 (2.0mL) を加えて加熱還流下で1時間攪拌した。反応液に氷冷下、トリエチルアミンを滴

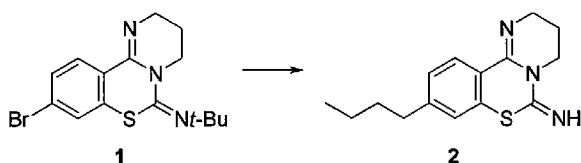
下し、pHを8～9とした後、酢酸エチルで抽出、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。アルミナカラム（酢酸エチル/ヘキサン＝10/90）で精製し、白色固体の目的物（2：化合物1 1）を42mg（収率87%、2ステップ）得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 1.95–2.01 (2H, m)、3.69 (2H, t)、4.02 (2H, t)、5.36 (1H, d)、5.81 (1H, d)、6.65 (1H, dd)、7.20 (1H, br s)、7.26–7.28 (2H, m)、8.17 (1H, d)

MS m/z ($M+H$) : 244.1

[0093] 合成例 1 2：化合物 1 2の合成

[化21]



[0094] 9-*n*-ブチル-3,4-ジヒドロ-2H,6H-ピリミド[1,2-*c*][1,3]ベンゾチアジン-6-イミン (2)

アルゴン雰囲気下、1 (0.35g、1.00mmol) を1,4-ジオキサン (2.7mL) に溶かし、ブチルボロン酸 (110mg、0.24mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (52mg、5.0mol%)、トリ-*n*-ブチルホスフィン (20mg、0.10mmol)、炭酸セシウム (0.39g、1.2mmol) を加えて加熱還流下で18時間攪拌した。反応液を室温に戻し、クロロホルムで抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。アルミナカラム（酢酸エチル/ヘキサン＝5/95）により精製し、カップリング体を得た。得られたカップリング体にクロロホルムを数滴加え、粉末状のモレキュラーシーブス4A (0.60g) とトリフルオロ酢酸 (4.0mL) を加えて加熱還流下で3時間攪拌した。反応液に氷冷下、トリエチルアミンを滴下し、pHを8～9とした後、酢酸エチルで抽出、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。アルミナカラム（酢酸エチル/ヘキサン＝10/90）、HPLC (0.1%TFA-MeCN-H₂O)、アルミナカラム（酢酸エチル/ヘキサン＝10/90）で精製し、白色

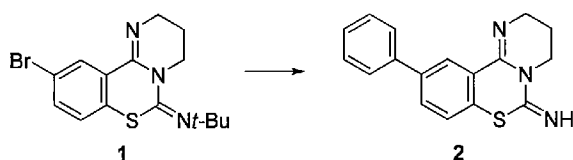
固体の目的物 (2: 化合物 1 2) を 21mg (収率 8%、2ステップ) 得た。

^1H NMR (CDCl_3) : 0.91 (3H, t) 、 1.25–1.38 (2H, m) 、 1.54–1.61 (2H, m) 、 1.93–1.99 (2H, m) 、 2.58 (2H, t) 、 3.67 (2H, t) 、 4.01 (2H, t) 、 6.84 (1H, d) 、 7.04 (1H, dd) 、 8.11 (1H, d) *NHは見えない

MS m/z ($M+H$) : 274.1

[0095] 合成例 1 3 : 化合物 1 3 の合成

[化22]



[0096] 1 0-フェニル-3, 4-ジヒドロ-2 H, 6 H-ピリミド [1, 2-c] [1, 3] ベンゾチアジン-6-イミン (2)

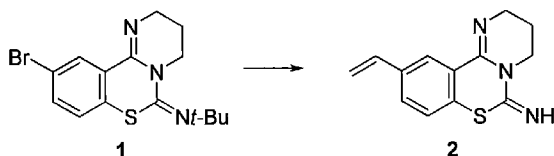
1 (110mg、0.30mmol) をトルエン (3.0mL) に溶かし、エタノール (1.8mL) 、 1N炭酸カリウム水溶液 (3.0mL) 、 フェニルボロン酸 (44mg、0.36mmol) 、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (15mg、4.3mol%) 、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (7.3mg、3.0mol%) を加えて加熱還流下で1時間攪拌した。反応液を室温に戻し、クロロホルムで抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。アルミナカラム (酢酸エチル/ヘキサン=5/95) により精製し、カップリング体を得た。得られたカップリング体にクロロホルムを数滴加え、粉末状のモレキュラーシーブス 4A (0.45g) とトリフルオロ酢酸 (3.0mL) を加えて加熱還流下で1時間攪拌した。反応液に氷冷下、トリエチルアミンを滴下し、pHを8~9とした後、酢酸エチルで抽出、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。アルミナカラム (酢酸エチル/ヘキサン=33/67) で精製し、白色固体の目的物 (2: 化合物 1 3) を 68mg (収率 78%、2ステップ) 得た。

^1H NMR (CDCl_3) : 1.95–2.01 (2H, m) 、 3.71 (2H, t) 、 4.03 (2H, t) 、 7.10–7.44 (5H, m) 、 7.56–7.64 (3H, m) 、 8.50 (1H, d)

El. Anal. : C、69.61 ; H、5.13 ; N、14.22

[0097] 合成例 14 : 化合物 14 の合成

〔化23〕



[0098] 10-ビニル-3, 4-ジヒドロ-2H, 6H-ピリミド [1, 2-c] [1, 3] ベンゾチアジン-6-イミン (2)

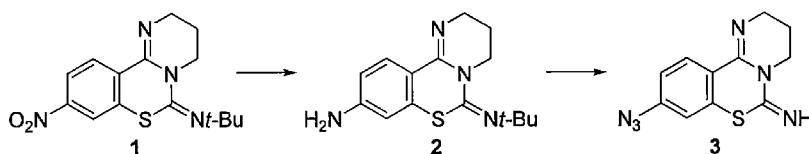
1 (110mg、0.30mmol) をトルエン (3.0mL) に溶かし、エタノール (1.8mL)、1N炭酸カリウム水溶液 (3.0mL)、フェニルボロン酸 (61 μ L、0.36mmol)、Pd (PPh₃)₄ (15mg、4.3mol%)、PdCl₂ (dppf) · CH₂Cl₂ (7.3mg、3.0mol%) を加えて加熱還流下で1時間攪拌した。反応液を室温に戻し、クロロホルムで抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。アルミナカラム (酢酸エチル/ヘキサン=5/95) により精製し、カップリング体を得た。得られたカップリング体にクロロホルムを数滴加え、粉末状のモレキュラーシーブス4A (0.45g) とトリフルオロ酢酸 (3.0mL) を加えて加熱還流下で1時間攪拌した。反応液に氷冷下、トリエチルアミンを滴下し、pHを8~9とした後、酢酸エチルで抽出、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。アルミナカラム (酢酸エチル/ヘキサン=33/67)、HPLC (0.1%TFA-MeCN-H₂O)、アルミナカラム (酢酸エチル/ヘキサン=33/67) で精製し、白色固体の目的物 (2 : 化合物 14) を21mg (収率28%、2ステップ) 得た。

$$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)} : 1.95\text{--}2.01\text{ (2H, m) , } 3.70\text{ (2H, t) , } 4.02\text{ (2H, t) , } 5.27\text{ (1H, d) , } 5.79\text{ (1H, d) , } 6.69\text{ (1H, dd) , } 7.00\text{ (1H, d) , } 7.19\text{ (1H, br s) , } 7.42\text{ (1H, dd) , } 8.23\text{ (1H, d)}$$

MS m/z (M+H) : 244.1

[0099] 合成例 15 : 化合物 15 の合成

[化24]



[0100] N-tert-ブチル-9-アミノ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミド[1,2-c][1,3]ベンゾチアジン-6-イミン (2)

水素雰囲気下、1 (0.48g、1.5mmol) のエタノール (10mL) 溶液に10%パラジウムカーボン (0.40g、wetted with ca. 55% water) 加え、室温で終夜攪拌した。反応液を濾過し、溶媒を留去した。得られた固体をクロロホルム-ヘキサンで再結晶し、白色固体の目的物 (2) を0.38g (収率88%) 得た。

¹HNMR (CDCl₃) : 1.37 (9H, s)、1.86-1.92 (2H, m)、3.57 (2H, t)、3.81-3.91 (4H, m)、6.33 (1H, d)、6.49 (1H, dd)、7.99 (1H, d)

MS m/z (M+H) : 289.2

[0101] 9-アジド-3,4-ジヒドロ-2H,6H-ピリミド[1,2-c][1,3]ベンゾチアジン-6-イミン (4)

2 (100mg、0.35mmol) を酢酸 (2.0mL)、H₂O (1.0mL) に溶かし、0℃下亜硝酸ナトリウム (34mg、0.49mmol) を加え、1時間攪拌した。アジ化ナトリウム (34mg、0.53mmol) を加え、室温下1時間攪拌した。H₂Oを加え、粉末の炭酸カリウムを用いて塩基性にし、クロロホルムで抽出した。H₂O、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。得られた残渣にクロロホルムを数滴加え、粉末状のモレキュラーシーブス4A (0.30g) とトリフルオロ酢酸 (2.0mL) を加えて加熱還流下で2時間攪拌した。反応液に氷冷下、トリエチルアミンを滴下し、pHを8~9とした後、酢酸エチルで抽出、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。得られた固体をメタノール-ジエチルエーテルで再結晶し、白色固体の目的物 (3: 化合物15) を27mg (収率30%) 得た。

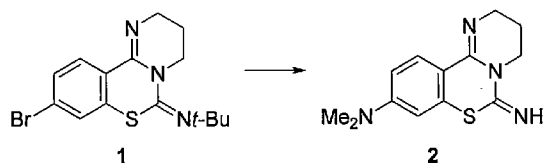
¹HNMR (DMSO-d₆) : 1.82-1.88 (2H, m)、3.56 (2H, t)、3.89 (2H, t)、6.

97 (1H, dd)、7.03 (1H, d)、8.17 (1H, d)、8.76 (1H, br s)

El. Anal. : C、51.07 ; H、3.88 ; N、32.28

[0102] 合成例 16 : 化合物 16 の合成

[化25]



[0103] 9-ジメチルアミノ-3,4-ジヒドロ-2H,6H-ピリミド[1,2-c][1,3]ベンゾチアジン-6-イミン (2)

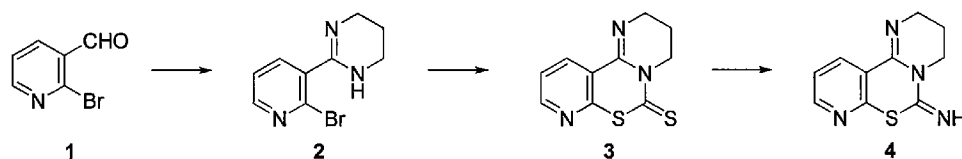
アルゴン雰囲気下、1 (88mg、0.25mmol) をトルエン (2.0mL) に溶かし、エタノール (1.2mL)、カリウム-*t*-ブトキシド (84mg、0.75mmol)、トリ-*t*-ブチルホスフィン (18 μ L、30mol%)、Pd (OAc)₂ (11mg、20mol%)、2.0Nジメチルアミンテトラヒドロフラン溶液 (0.38mL) を加えて110°Cで終夜撹拌した。反応液を室温に戻し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。アルミナカラム (酢酸エチル/ヘキサン=10/90) により精製し、中間体を得た。得られた中間体にクロロホルムを数滴加え、粉末状のモレキュラーシーブス4A (0.30g) とトリフルオロ酢酸 (2.0mL) を加えて加熱還流下で1時間撹拌した。反応液に氷冷下、トリエチルアミンを滴下し、pHを8~9とした後、酢酸エチルで抽出、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。アルミナカラム (酢酸エチル/ヘキサン=10/90) で精製し、白色固体の目的物 (2: 化合物 16) を38mg (収率59%、2ステップ) 得た。

¹HNMR (CDCl₃) : 1.93-1.98 (2H, m)、2.98 (6H, s)、3.64(2H, t)、4.00 (2H, t)、6.17 (1H, d)、6.55 (1H, dd)、7.01 (1H, br s)、8.05 (1H, d)

MS m/z (M+H) : 261.1

[0104] 合成例 17 : 化合物 18 の合成

[化26]



[0105] 2-(2-ブロモ-3-ピリジニル)-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン (2)

2-ブロモニコチンアルデヒド (0.93g、5.0mmol) のt-BuOH (47mL) 溶液に1,3-プロパンジアミン (0.41g、5.5mmol) を加え、70℃で30分攪拌した。炭酸カリウム (2.1g、15mmol)、ヨウ素 (1.6g、6.3mmol) を加え、3時間攪拌した後、飽和亜硫酸ナトリウム水溶液を加えた。油層を分離し、溶媒を留去した。得られた固体を水に溶解させ、2N水酸化ナトリウムでpHを12~14とし、クロロホルムで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。得られた固体をクロロホルム-ヘキサンで再結晶し、黄色固体の目的物 (2) を1.1g (収率95%) 得た。

¹HNMR (CDCl₃) : 1.84-1.89 (2H, m)、3.44 (4H, t)、4.89 (1H, br s)、7.27-7.30 (1H, m)、7.72 (1H, dd)、8.35 (1H, dd)

MS m/z (M+H) : 240.0

[0106] 3,4-ジヒドロ-2H-ピリミド [1,2-c] ピリド [3,2-e] [1,3] チアジン-6-チオン (3)

アルゴン雰囲気下、2 (60mg、0.25mmol) のジメチルホルムアミド (0.83mL) 溶液に水素化ナトリウム (20mg、0.50mmol、60%オイルサスペンション) と二硫化炭素 (31μL、0.50mmol) を加え、80℃で12時間攪拌した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラム (酢酸エチル/ヘキサン=90/10) で精製し、オレンジ色固体の目的物 (3) を11mg (収率18%) 得た。

¹HNMR (CDCl₃) : 2.03-2.09 (2H, m)、3.76 (2H, t)、4.45 (2H, t)、7.22 (1H, dd)、8.46 (1H, dd)、8.54 (1H, dd)

EL. Anal. : C, 50.88 ; H, 3.95 ; N, 17.82

[0107] 3,4-ジヒドロ-2H,6H-ピリミド [1,2-c] ピリド [3,2-

e] [1, 3] チアジン-6-イミン (4)

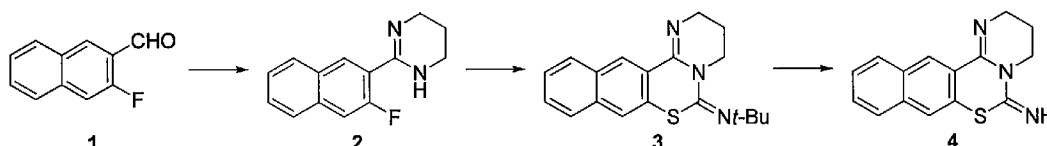
3 (59mg、0.25mmol) に0.1N水酸化ナトリウムのメタノール/水 (90 : 10) 溶液 (5.0mL) を加え、加熱還流下で12時間攪拌した。溶媒を留去し、メタノールで二回、クロロホルムで二回共沸した。アルゴン雰囲気下、残渣をエタノール (1.0mL) に懸濁させ、臭化シアン (53mg、0.50mmol) を加え、加熱還流下で2時間攪拌した。2N水酸化ナトリウムを加え、クロロホルムで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をアルミナカラム (酢酸エチル/ヘキサン=10/90) で精製し、白色固体の目的物 (4 : 化合物 18) を17mg (収率32%) 得た。

¹HNMR (CDCl₃) : 1.96-2.01 (2H, m)、3.70 (2H, t)、4.05 (2H, t)、7.17 (1H, dd)、7.39 (1H, br s)、8.46-8.50 (2H, m)

El. Anal. : MS m/z (M+H) : 219.1

[0108] 合成例 18 : 化合物 17 の合成

[化27]

[0109] 2- (3-フルオロ-2-ナフタレニル) -1, 4, 5, 6-テトラヒドロ
ピリミジン (2)

3-フルオロ-2-ナフトアルデヒド (0.96g、5.5mmol) のt-BuOH (55mL) 溶液に1, 3-プロパンジアミン (0.45g、6.1mmol) を加え、70℃で30分攪拌した。炭酸カリウム (2.3g、17mmol)、ヨウ素 (1.8g、6.9mmol) を加え、3時間攪拌した後、飽和亜硫酸ナトリウム水溶液を加えた。油層を分離し、溶媒を留去した。得られた固体を水に溶解させ、2N水酸化ナトリウムでpHを12~14とし、クロロホルムで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。得られた固体をクロロホルム-ヘキサンで再結晶し、淡黄色固体の目的物 (2) を0.85g (収率67%) 得た。

¹HNMR (CDCl₃) : 1.86-1.91 (2H, m)、3.52 (4H, t)、5.21 (1H, br s)、7

.41-7.44 (2H, m)、7.49 (1H, t)、7.73 (1H, d)、7.83 (1H, d)、8.27 (1H, d)

MS m/z (M+H) : 229.1

[0110] N-tert-ブチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ピリミド [1, 2-c] ナフト [2, 3-e] [1, 3] チアジン-6-イミン (3)

アルゴン雰囲気下、2 (0.23g, 1.0mmol) のジメチルホルムアミド (3.3mL) 溶液に水素化ナトリウム (80mg, 2.0mmol, 60%オイルサスペンション) とtert-ブチルチオイソシアネート (0.25mL, 2.0mmol) を0℃下に加え、室温で終夜攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。アルミナカラム (ヘキサンのみから徐々に酢酸エチル/ヘキサン=10/90) で精製し、白色固体の目的物 (3) を0.29g (収率88%) 得た。

¹HNMR (CDCl₃) : 1.42 (9H, s)、1.92-1.98 (2H, m)、3.69 (2H, t)、3.91 (2H, t)、7.38-7.43 (1H, m)、7.45-7.49 (1H, m)、7.60 (1H, s)、7.69 (1H, d)、7.87 (1H, d)、8.70 (1H, s)

MS m/z (M+H) : 324.2

[0111] 3, 4-ジヒドロ-2H, 6H-ピリミド [1, 2-c] ナフト [2, 3-e] [1, 3] チアジン-6-イミン (4)

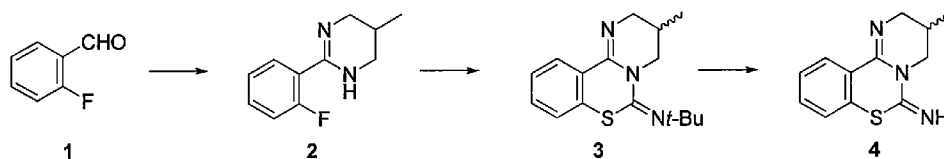
3 (65mg, 0.20mmol) にクロロホルムを数滴加え、粉末状のモレキュラーシーブス4A (0.30g) とトリフルオロ酢酸 (2.0mL) を加えて加熱還流下で2時間攪拌した。反応液に氷冷下、トリエチルアミンを滴下し、pHを8~9とした後、酢酸エチルで抽出、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。シリカゲルカラム (酢酸エチル/ヘキサン=20/80) で精製し、白色固体の目的物 (4: 化合物17) を37mg (収率68%) 得た。

¹HNMR (CDCl₃) : 1.98-2.04 (2H, m)、3.75 (2H, t)、4.06 (2H, t)、7.29 (1H, br s)、7.40-7.51 (3H, m)、7.68 (1H, d)、7.87 (1H, d)、8.74 (1H, s)

MS m/z (M+H) : 268.1

[0112] 合成例 19 : 化合物 19 の合成

[化28]



[0113] 2 - (2 - フルオロフェニル) - 5 - メチル - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン (2)

2 - フルオロベンズアルデヒド (0.62g, 5.0mmol) の *t*-BuOH (47mL) 溶液に 2 - メチルプロピレンジアミン (0.48g, 5.5mmol) を加え、70°C で 30 分撹拌した。炭酸カリウム (2.1g, 15mmol) 、ヨウ素 (1.6g, 6.3mmol) を加え、3 時間撹拌した後、飽和亜硫酸ナトリウム水溶液を加えた。油層を分離し、溶媒を留去した。得られた固体を水に溶解させ、2N 水酸化ナトリウムで pH を 12 ~ 14 とし、クロロホルムで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。得られた固体をクロロホルム - ヘキサンで再結晶し、白色固体の目的物 (2) を 0.72g (収率 75%) 得た。

^1H NMR (CDCl_3) : 1.01 (3H, s) 、 1.92-1.99 (1H, m) 、 3.06 (2H, dd) 、 3.52 (2H, dd) 、 5.27 (1H, br s) 、 7.04 (1H, dd) 、 7.15 (1H, dd) 、 7.30-7.35 (1H, m) 、 7.81 (1H, ddd)

MS m/z (M+H) : 193.1

[0114] (±) - N - tert - ブチル - 3 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリミド [1, 2 - c] [1, 3] ベンゾチアジン - 6 - イミン (3)

アルゴン雰囲気下、2 (0.38g, 2.0mmol) のジメチルホルムアミド (6.6mL) 溶液に水素化ナトリウム (0.16g, 4.0mmol, 60% オイルサスペンション) と *t*-ブチルチオイソシアネート (0.51mL, 2.0mmol) を加え、80°C で 2 時間撹拌した。反応液に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。アルミナカラム (ヘキサンのみから徐々に酢酸エチル/ヘキサン = 5/95) で精製し

、白色固体の目的物 (3) を0.29g (収率50%) 得た。

^1H NMR (CDCl_3) : 1.05 (3H, d) 、 1.39 (9H, s) 、 1.91–1.99 (1H, m) 、 3.09–3.17 (2H, m) 、 3.72 (1H, dt) 、 4.19 (1H, dt) 、 7.11 (1H, d) 、 7.19 (1H, t) 、 7.30 (1H, t) 、 8.19 (1H, d)

MS m/z ($M+H$) : 288.2

[0115] (±) - 3 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H, 6 H - ピリミド [1, 2 - c] [1, 3] ベンゾチアジン - 6 - イミン (4)

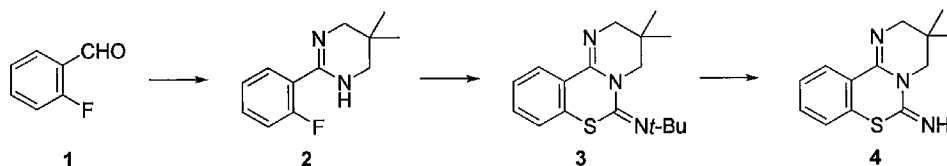
3 (58mg、0.20mmol) にクロロホルムを数滴加え、粉末状のモレキュラーシーブス4A (0.30g) とトリフルオロ酢酸 (2.0mL) を加えて加熱還流下で2時間攪拌した。反応液に氷冷下、トリエチルアミンを滴下し、pHを8~9とした後、酢酸エチルで抽出、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。シリカゲルカラム (酢酸エチル/ヘキサン=10/90) で精製し、白色固体の目的物 (4: 化合物19) を37mg (収率79%) 得た。

^1H NMR (CDCl_3) : 1.09 (3H, d) 、 1.96–2.08 (1H, m) 、 3.19 (1H, dd) 、 3.27 (1H, dd) 、 3.80 (1H, ddd) 、 4.37 (1H, ddd) 、 7.04 (1H, d) 、 7.18–7.25 (2H, m) 、 7.33 (1H, ddd) 、 8.23 (1H, dd)

EL. Anal. : C, 62.04 ; H, 5.75 ; N, 17.88

[0116] 合成例20 : 化合物20の合成

[化29]



[0117] 2 - (2 - フルオロフェニル) - 5, 5 - ジメチル - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン (2)

2 - フルオロベンズアルデヒド (1.0g、5.0mmol) のt-BuOH (47mL) 溶液に 1, 3 - プロパンジアミン (0.56g、5.5mmol) を加え、70℃で30分攪拌した。

炭酸カリウム (2.1g、15mmol)、ヨウ素 (1.6g、6.3mmol) を加え、3時間攪拌した後、飽和亜硫酸ナトリウム水溶液を加えた。油層を分離し、溶媒を留去した。得られた固体を水に溶解させ、2N水酸化ナトリウムでpHを12~14とし、クロロホルムで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。得られた固体をクロロホルム-ヘキサンで再結晶し、白色固体の目的物 (2) を0.81g (収率79%) 得た。

^1H NMR (CDCl_3) : 1.02 (6H, s)、3.13 (4H, s)、5.14 (1H, br s)、7.05 (1H, ddd)、7.15 (1H, ddd)、7.30-7.35 (1H, m)、7.81 (1H, ddd)

MS m/z (M+H) : 207.1

[0118] N-tert-ブチル-3, 3-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ピリミド [1, 2-c] [1, 3] ベンゾチアジン-6-イミン (3)

アルゴン雰囲気下、2 (0.41g、2.0mmol) のジメチルホルムアミド (6.6mL) 溶液に水素化ナトリウム (0.16g、4.0mmol、60%オイルサスペンション) とtert-ブチルチオイソシアネート (0.51mL、2.0mmol) を加え、80°Cで2時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。アルミナカラム (ヘキサンのみから徐々に酢酸エチル/ヘキサン=5/95) で精製し、白色固体の目的物 (3) を0.24g (収率39%) 得た。

^1H NMR (CDCl_3) : 1.01 (6H, s)、1.39 (9H, s)、3.33 (2H, s)、3.58 (2H, s)、7.12 (1H, d)、7.20 (1H, t)、7.31 (1H, td)、8.21 (1H, dd)

MS m/z (M+H) : 302.2

[0119] 3, 3-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2H, 6H-ピリミド [1, 2-c] [1, 3] ベンゾチアジン-6-イミン (4)

3 (60mg、0.20mmol) にクロロホルムを数滴加え、粉末状のモレキュラーシーブス4A (0.30g) とトリフルオロ酢酸 (1.5mL) を加えて加熱還流下で2時間攪拌した。反応液に氷冷下、トリエチルアミンを滴下し、pHを8~9とした後、酢酸エチルで抽出、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。シリカゲルカラム (

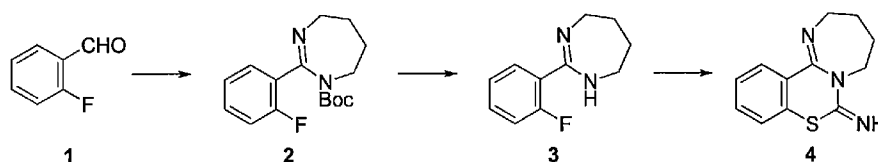
酢酸エチル/ヘキサン=10/90)で精製し、白色固体の目的物 (4: 化合物 20) を42mg (収率86%) 得た。

^1H NMR (CDCl_3) : 1.05 (6H, s) 、 3.41 (2H, s) 、 3.74 (2H, s) 、 7.05 (1H, dd) 、 7.21-7.25 (2H, m) 、 7.34 (1H, ddd) 、 8.26 (1H, dd)

MS m/z ($M+H$) : 246.1

[0120] 合成例 21 : 化合物 21 の合成

[化30]



[0121] N-tert-ブトキシカルボニル-2-(2-フルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1,3-ジアゼピン (2)

2-フルオロベンズアルデヒド (2.5g、20mmol) の t -BuOH (190mL) 溶液にブトレスシン (1.9g、22mmol) を加え、70°Cで30分攪拌した。炭酸カリウム (8.3g、60mmol) 、ヨウ素 (6.4g、25mmol) を加え、3時間攪拌した後、飽和亜硫酸ナトリウム水溶液を加えた。油層を分離し、溶媒を留去した。得られた固体を水に溶解させ、2N水酸化ナトリウムでpHを12~14とし、クロロホルムで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。得られた残渣のジクロロメタン (100mL) 溶液にトリエチルアミン (8.7mL、60mmol) 、 p -ジメチルアミノピリジン (0.12g、1.0mmol) 、二炭酸ジ-tert-ブチル (14mL、60mmol) を加え、室温で30分攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、室温で1時間攪拌した。クロロホルムで抽出し、飽和食塩水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。シリカゲルカラム (酢酸エチル/ヘキサン=20/80) で精製し、白色固体の目的物 (2) を2.2g (収率37%) 得た。

^1H NMR (CDCl_3) : 1.14 (9H, s) 、 1.66-1.70 (2H, m) 、 1.78-1.83 (2H, m) 、 3.61 (2H, br s) 、 3.76 (2H, t) 、 7.03 (1H, dd) 、 7.15 (1H, ddd) 、 7.33-7.38 (1H, m) 、 7.63 (1H, dd)

MS m/z (M+H) : 293.2

[0122] 2-(2-フルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-1,3-ジアゼピン (3)

2 (0.88g, 3.0mmol) のジクロロメタン (6.0mL) 溶液にトリフルオロ酢酸 (6.0mL) を加え、加熱還流下で2時間攪拌した。反応液を2N水酸化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。得られた固体をクロロホルム-ヘキサンで再結晶し、白色固体の目的物 (3) を0.46g (収率80%) 得た。

^1H NMR (CDCl_3) : 1.80-1.83 (4H, m)、3.47-3.49 (4H, m)、4.86 (1H, br s)、7.02-7.06 (1H, m)、7.12 (1H, ddd)、7.30-7.34 (1H, m)、7.63 (1H, ddd)

MS m/z (M+H) : 193.1

[0123] 2,3,4,5-テトラヒドロ-7H-1,3-ジアゼピノ [1,2-c] [1,3] ベンゾチアジン-7-イミン (4)

アルゴン雰囲気下、3 (190mg, 1.0mmol) のジメチルホルムアミド (3.3mL) 溶液に水素化ナトリウム (80mg, 2.0mmol, 60%オイルサスペンション) と t -ブチルチオイソシアネート (0.25mL, 2.0mmol) を加え、80°Cで2時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。シリカゲルカラム (酢酸エチル/ヘキサン=20/80) で精製し、中間体を得た。中間体にクロロホルムを数滴加え、粉末状のモレキュラーシーブス4A (0.30g) とトリフルオロ酢酸 (2.0mL) を加えて加熱還流下で7.5時間攪拌した。反応液に氷冷下、トリエチルアミンを滴下し、pHを8~9とした後、酢酸エチルで抽出、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。シリカゲルカラム (酢酸エチル/ヘキサン=25/75) で精製し、白色液体の目的物 (4: 化合物21) を11mg (収率5%) 得た。

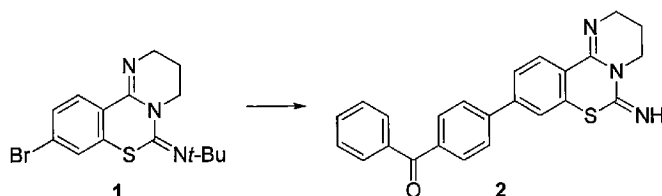
^1H NMR (CDCl_3) : 1.94-2.01 (4H, m)、3.92 (2H, t)、3.96 (2H, t)、7.00

(1H, br s)、7.12-7.14 (1H, m)、7.23-7.28 (1H, m)、7.31-7.35 (1H, m)、7.87 (1H, dd)

MS m/z (M+H) : 232.1

[0124] 合成例 22 : 化合物 22 の合成

[化31]



[0125] 9-(4-ベンゾイルフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H,6H-ピリミド[1,2-c][1,3]ベンゾチアジン-6-イミン (2)

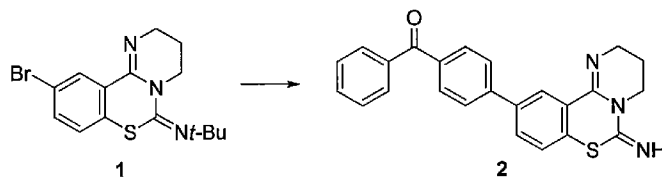
1 (110mg、0.30mmol) をトルエン (3.0mL) に溶かし、エタノール (1.8mL)、1N炭酸カリウム水溶液 (3.0mL)、4-ベンゾイルフェニルボロン酸 (81mg、0.36mmol)、Pd(PPh₃)₄ (15mg、4.3mol%)、PdCl₂(dppf)・CH₂Cl₂ (7.3mg、3.0mol%) を加えて加熱還流下で1時間攪拌した。反応液を室温に戻し、クロロホルムで抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。アルミナカラム (酢酸エチル/ヘキサン=10/90) により精製し、カップリング体を得た。得られたカップリング体にクロロホルムを数滴加え、粉末状のモレキュラーシーブス4A (0.45g) とトリフルオロ酢酸 (3.0mL) を加えて加熱還流下で1時間攪拌した。反応液に氷冷下、トリエチルアミンを滴下し、pHを8~9とした後、酢酸エチルで抽出、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。アルミナカラム (酢酸エチル/ヘキサン=33/67) で精製し、白色固体の目的物 (2 : 化合物 22) を65mg (収率54%、2ステップ) 得た。

¹HNMR (CDCl₃) : 1.97-2.03 (2H, m)、3.72 (2H, t)、4.05 (2H, t)、7.27-7.90 (12H, m)、8.32 (1H, d)

MS m/z (M+H) : 398.1

[0126] 合成例 23 : 化合物 23 の合成

[化32]



[0127] 10-(4-ベンゾイルフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H,6H-ピリミド[1,2-c][1,3]ベンゾチアジン-6-イミン(2)

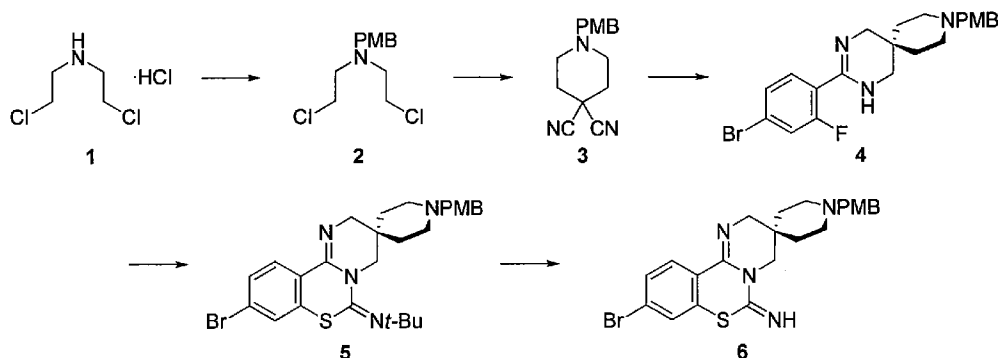
1 (110mg、0.30mmol) をトルエン (3.0mL) に溶かし、エタノール (1.8mL)、1N炭酸カリウム水溶液 (3.0mL)、4-ベンゾイルフェニルボロン酸 (81mg、0.36mmol)、Pd(PPh₃)₄ (15mg、4.3mol%)、PdCl₂(dppf)・CH₂Cl₂ (7.3mg、3.0mol%) を加えて加熱還流下で1時間攪拌した。反応液を室温に戻し、クロロホルムで抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。アルミナカラム (酢酸エチル/ヘキサン=10/90) により精製し、カップリング体を得た。得られたカップリング体にクロロホルムを数滴加え、粉末状のモレキュラーシーブス4A (0.45g) とトリフルオロ酢酸 (3.0mL) を加えて加熱還流下で1時間攪拌した。反応液に氷冷下、トリエチルアミンを滴下し、pHを8~9とした後、酢酸エチルで抽出、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。アルミナカラム (酢酸エチル/ヘキサン=33/67) で精製し、白色固体の目的物 (2: 化合物23) を87mg (収率72%、2ステップ) 得た。

¹HNMR (CDCl₃) : 1.97-2.03 (2H, m)、3.72 (2H, t)、4.05 (2H, t)、7.13-7.27 (2H, m)、7.48-7.89 (10H, m)、8.57 (1H, d)

MS m/z (M+H) : 398.1

[0128] 合成例24: 化合物101の合成

[化33]

[0129] ビス（２－クロロエチル）－Ｎ－（４－メトキシベンジル）アミン（２）

ビス（２－クロロエチル）アミン塩酸塩（８．９ｇ、５０ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（３００ｍＬ）に懸濁させ、トリエチルアミン（２．９ｍＬ、１００ｍｍｏｌ）、塩化－４－メトキシベンゾイル（６．８ｍＬ、５０ｍｍｏｌ）を加え、室温で２時間攪拌した。反応液を１Ｎ塩酸、炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。アルゴン雰囲気下、残渣のジエチルエーテル（２５０ｍＬ）溶液に、０℃下水素化リチウムアルミニウム（２．１ｇ、５５ｍｍｏｌ）をゆっくり加え、室温で終夜攪拌した。反応液に水、２Ｎ水酸化ナトリウム水溶液、水を加え、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。シリカゲルカラム（酢酸エチル／ヘキサン＝５／９５）で精製し、無色液体の目的物（２）を９．９ｇ（収率７５％）得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 2.90 (4H, t)、3.48 (4H, t)、3.67 (2H, s)、3.80 (3H, s)、6.86 (2H, d)、7.24 (2H, d)

MS m/z ($M+H$) : 262.1

[0130] １－（４－メトキシベンジル）ピペリジン－４，４－ジカルボニトリル（３）

アルゴン雰囲気下、マロノニトリル（２．５ｇ、３８ｍｍｏｌ）のジメチルホルムアミド（９４ｍＬ）溶液に炭酸カリウム（５．７ｇ、４２ｍｍｏｌ）を加え、６５℃で２時間攪拌した。反応液に２（９．９ｇ、３８ｍｍｏｌ）のジメチルホルムアミド（３８ｍＬ）溶液を加え、６５℃で５時間攪拌した後、酢酸エチルを加えた。反応液を５％炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去し

た。シリカゲルカラム（酢酸エチル/ヘキサン＝33/67）で精製し、黄色液体の目的物（3）を8.1g（収率85%）得た。

^1H NMR (CDCl_3) : 2.22 (4H, t)、2.61 (4H, br s)、3.48 (2H, s)、3.80 (3H, ddd)、6.86 (2H, d)、7.19 (2H, d)

MS m/z ($M+H$) : 256.2

[0131] 3-（4-ブロモ-2-フルオロフェニル）-9-（4-メトキシベンジル）-2,4,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデセン（4）

アルゴン雰囲気下、3（4.1g、16mmol）のテトラヒドロフラン（40mL）溶液に0℃下、1.0M ボラン-テトラヒドロフラン錯体のテトラヒドロフラン溶液（80mL、80mmol）を加え、65℃で5時間攪拌した。反応液を氷冷し、1N 希塩酸を加え、室温で1時間攪拌した。2N 水酸化ナトリウム水溶液を加え、塩基性とし、クロロホルムで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残渣のt-BuOH（160mL）溶液に4-ブロモ-2-フルオロベンズアルデヒド（3.2g、16mmol）を加え、70℃で30分攪拌した。炭酸カリウム（2.1g、15mmol）、ヨウ素（1.6g、6.3mmol）を加え、3時間攪拌した後、飽和亜硫酸ナトリウム水溶液を加えた。油層を分離し、溶媒を留去した。得られた固体を水に溶解させ、2N 水酸化ナトリウムでpHを12～14とし、クロロホルムで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。アルミナカラム（酢酸エチルのみから徐々に酢酸エチル/メタノール＝95/5）で精製し、白色固体の目的物（2）を0.75g（収率11%）得た。

^1H NMR (CDCl_3) : 1.45 (4H, t)、2.35 (4H, t)、3.16 (4H, s)、3.40 (2H, s)、3.73 (3H, s)、4.63 (1H, s)、6.78 (2H, d)、7.14-7.23 (4H, m)、7.62 (1H, dd)

MS m/z ($M+H$) : 446.1

[0132] N-tert-ブチル-9'-ブロモ-1-（4-メトキシベンジル）-2',4'-ジヒドロスピロ[ピペリジン-4,3'-ピリミド[1,2-c][1,3]ベンゾチアジン-6-イミン]（5）

アルゴン雰囲気下、4（2.0g、4.5mmol）のジメチルホルムアミド（15mL）溶

液に水素化ナトリウム (0.36g、9.0mmol、60%オイルサスペンション) と α -ブチルチオイソシアネート (1.1mL、9.0mmol) を加え、室温で終夜攪拌した。60°Cに昇温し、1時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。アルミナカラム (ヘキサンのみから徐々に酢酸エチル/ヘキサン=10/90) で精製し、白色固体の目的物 (5) を2.3g (収率94%) 得た。

^1H NMR (CDCl_3) : 1.37 (9H, s) 、 1.49–1.52 (4H, m) 、 2.40–2.46 (4H, m) 、 3.41 (2H, s) 、 3.47 (2H, s) 、 3.75 (3H, s) 、 3.80 (2H, s) 、 6.85 (1H, d) 、 7.22 (1H, d) 、 7.28–7.31 (2H, m) 、 8.03 (1H, d)

MS m/z ($M+H$) : 541.2

[0133] 9'-ブromo-1-(4-メトキシベンジル)-2', 4'-ジヒドロ-6-H-スピロ[ピペリジン-4, 3'-ピリミド[1, 2-c][1, 3]ベンゾチアジン-6-イミン] (6)

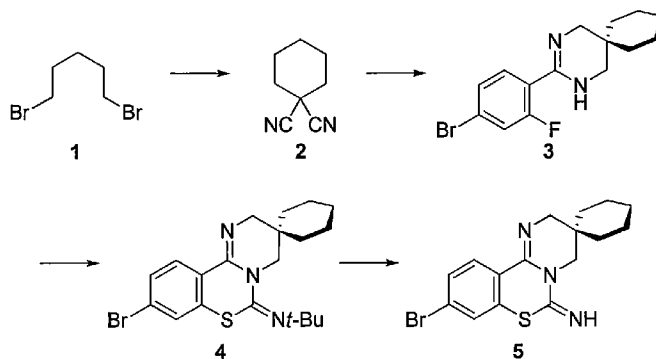
5 (0.45g、0.83mmol) にクロロホルムを数滴加え、粉末状のモレキュラーシーブス4A (1.5g) とトリフルオロ酢酸 (10mL) を加えて加熱還流下で2時間攪拌した。反応液に氷冷下、トリエチルアミンを滴下し、pHを8~9とした後、酢酸エチルで抽出、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。アルミナカラム (酢酸エチル/ヘキサン=33/67) で精製し、白色固体の目的物 (6: 化合物101) を290mg (収率72%) 得た。

^1H NMR (CDCl_3) : 1.54 (4H, t) 、 2.40–2.50 (4H, m) 、 3.46 (2H, s) 、 3.48 (2H, s) 、 3.79 (3H, s) 、 3.86 (2H, s) 、 6.84 (2H, d) 、 7.20–7.22 (3H, m) 、 7.27 (1H, br s) 、 7.32 (1H, dd) 、 8.08 (1H, d)

MS m/z ($M+H$) : 485.1

[0134] 合成例25: 化合物201の合成

[化34]



[0135] シクロヘキサン-1, 1-ジカルボニトリル (2)

アルゴン雰囲気下、マロノニトリル (0.66g、10mmol) のジメチルホルムアミド (25mL) 溶液にジアザビスクロウンデセン (3.0mL、20mmol) を加え、50℃で2時間攪拌した。反応液に 1, 5-ジブロモペンタン (1.4mL、10mmol) のジメチルホルムアミド (10mL) 溶液を加え、50℃で5時間攪拌した後、酢酸エチルを加えた。反応液を5%炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。シリカゲルカラム (酢酸エチル/ヘキサン=25/75) で精製し、白色固体の目的物 (2) を0.80g (収率60%) 得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 1.51–1.57 (2H, m)、1.73–1.78 (4H, m)、2.13 (4H, t)

MS m/z ($M+H$) : 135.1

[0136] 3-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)-2, 4-ジアザスピロ[5, 5]-2-ウンデセン (3)

アルゴン雰囲気下、3 (0.13g、1.0mmol) のテトラヒドロフラン (2.5mL) 溶液に0℃下、1.0M ボラン-テトラヒドロフラン錯体のテトラヒドロフラン溶液 (5.0mL、5.0mmol) を加え、65℃で5時間攪拌した。反応液を氷冷し、1N 希塩酸を加え、室温で1時間攪拌した。2N 水酸化ナトリウム水溶液を加え、塩基性とし、クロロホルムで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残渣の $t\text{-BuOH}$ (10mL) 溶液に4-ブロモ-2-フルオロベンズアルデヒド (0.20g、1.0mmol) を加え、70℃で30分攪拌した。炭酸カリウム (0.41g、3.0mmol)、ヨウ素 (0.32g、1.25mmol) を加え、3時間攪拌し

た後、飽和亜硫酸ナトリウム水溶液を加えた。油層を分離し、溶媒を留去した。得られた固体を水に溶解させ、2N水酸化ナトリウムでpHを12~14とし、クロロホルムで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。アルミナカラム（酢酸エチルのみから徐々に酢酸エチル/メタノール=95/5）で精製し、白色固体の目的物（3）を0.20g（収率62%）得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 1.35-1.37 (4H, m)、1.47-1.49 (6H, m)、3.20 (4H, s)、5.07 (1H, br s)、7.23 (1H, dd)、7.28 (1H, dd)、7.69 (1H, dd)

MS m/z ($M+H$) : 325.1

[0137] N-tert-ブチル-9'-ブromo-2', 4'-ジヒドロスピロ[シクロヘキサン-1, 3'-ピリミド[1, 2-c][1, 3]ベンゾチアジン-6-イミン] (4)

アルゴン雰囲気下、3 (0.16g、0.51mmol) のジメチルホルムアミド (3.3mL) 溶液に水素化ナトリウム (41mg、2.0mmol、60%オイルサスペンション) とtert-ブチルチオイソシアネート (0.13mL、2.0mmol) を加え、室温で終夜攪拌した。60°Cに昇温し、1時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。アルミナカラム（ヘキサンのみから徐々に酢酸エチル/ヘキサン=10/90）で精製し、白色固体の目的物（4）を0.18g（収率84%）得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 1.32-1.37 (4H, m)、1.38 (9H, s)、1.43-1.52 (6H, m)、3.38 (2H, s)、3.71 (2H, s)、7.26-7.31 (2H, m)、8.04 (1H, d)

MS m/z ($M+H$) : 420.1

[0138] 9'-ブromo-2', 4'-ジヒドロ-6H-スピロ[シクロヘキサン-1, 3'-ピリミド[1, 2-c][1, 3]ベンゾチアジン-6-イミン] (5)

5 (120mg、0.30mmol) にクロロホルムを数滴加え、粉末状のモレキュラーシーブス4A (0.45g) とトリフルオロ酢酸 (3.0mL) を加えて加熱還流下で2時間攪拌した。反応液に氷冷下、トリエチルアミンを滴下し、pHを8~9とした後

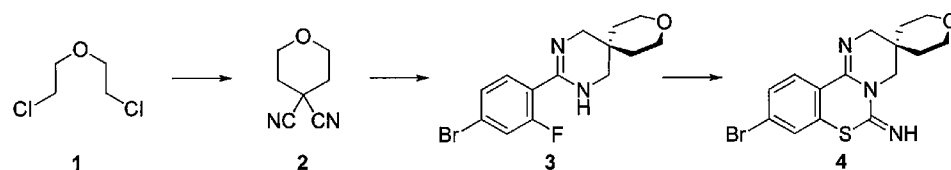
、酢酸エチルで抽出、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。アルミナカラム（酢酸エチル/ヘキサン=33/67）で精製し、白色固体の目的物（5：化合物201）を90mg（収率82%）得た。

^1H NMR (CDCl_3) : 1.37–1.55 (10H, m)、3.46 (2H, s)、3.82 (2H, s)、7.21 (1H, d)、7.24 (1H, br s)、7.33 (1H, dd)、8.10 (1H, d)

MS m/z ($M+H$) : 364.1

[0139] 合成例26：化合物202の合成

[化35]



[0140] ジヒドロ-2H-4,4-(3H)-ジカルボニトリル(2)

アルゴン雰囲気下、マロノニトリル（0.66g、10mmol）のジメチルホルムアミド（25mL）溶液にジアザビスクロウンデセン（3.0mL、20mmol）を加え、50℃で2時間攪拌した。反応液にビス（2-クロロエチル）エーテル（1.2mL、10mmol）のジメチルホルムアミド（10mL）溶液を加え、65℃で5時間攪拌した後、酢酸エチルを加えた。反応液を5%炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。シリカゲルカラム（酢酸エチル/ヘキサン=25/75）で精製後、クロロホルム-ヘキサンで再結晶し、無色固体の目的物（2）を0.11g（収率8%）得た。

^1H NMR (CDCl_3) : 2.24 (4H, t)、3.87 (4H, t)

MS m/z ($M+H$) : 137.1

[0141] 3-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)-9-オキサ-2,4-ジアザスピロ[5.5]-2-ウンデセン(3)

アルゴン雰囲気下、2（84mg、0.62mmol）のテトラヒドロフラン（1.6mL）溶液に0℃下、1.0Mボラン-テトラヒドロフラン錯体のテトラヒドロフラン溶液（3.1mL、3.1mmol）を加え、65℃で5時間攪拌した。反応液を氷冷し、1N

希塩酸を加え、室温で1時間攪拌した。2N水酸化ナトリウム水溶液を加え、塩基性とし、クロロホルムで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残渣のt-BuOH (6.2mL) 溶液に4-ブロモ-2-フルオロベンズアルデヒド (130mg、0.62mmol) を加え、70℃で30分攪拌した。炭酸カリウム (0.26g、1.9mmol)、ヨウ素 (0.20g、0.78mmol) を加え、3時間攪拌した後、飽和亜硫酸ナトリウム水溶液を加えた。油層を分離し、溶媒を留去した。得られた固体を水に溶解させ、2N水酸化ナトリウムでpHを12~14とし、クロロホルムで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。アルミナカラム (酢酸エチルのみから徐々に酢酸エチル/メタノール=95/5) で精製し、白色固体の目的物 (2) を21mg (収率11%) 得た。

^1H NMR (CDCl_3) : 1.52 (4H, t)、3.31 (4H, s)、3.72 (4H, t)、4.03 (1H, br s)、7.25 (1H, dd)、7.31 (1H, dd)、7.70 (1H, dd)

MS m/z ($M+H$) : 327.1

[0142] 9'-ブロモ-2, 2', 3, 4', 5, 6-ヘキサヒドロ-6H-スピロ [ピラン-4, 3'-ピリミド [1, 2-c] [1, 3] ベンゾチアジン-6-イミン] (4)

アルゴン雰囲気下、4 (21mg、0.065mmol) のジメチルホルムアミド (0.44mL) 溶液に水素化ナトリウム (5.2mg、0.13mmol、60%オイルサスペンション) とt-ブチルチオイソシアネート (17 μ L、0.13mmol) を加え、室温で終夜攪拌した。60℃に昇温し、1時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。アルミナカラム (ヘキサンのみから徐々に酢酸エチル/ヘキサン=10/90) で精製し、中間体を得た。得られた中間体にクロロホルムを数滴加え、粉末状のモレキュラーシーブス4A (0.15g) とトリフルオロ酢酸 (1.0mL) を加えて加熱還流下で2時間攪拌した。反応液に氷冷下、トリエチルアミンを滴下し、pHを8~9とした後、酢酸エチルで抽出、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。アルミナカラム (酢酸エチル/ヘキサン=33/67)

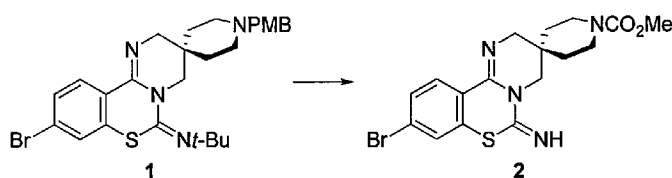
で精製し、白色固体の目的物 (4: 化合物 202) を 12mg (収率 66%) 得た。

^1H NMR (CDCl_3) : 1.54 (4H, t) 、 3.56 (2H, s) 、 3.74 (4H, t) 、 3.93 (2H, s) 、 7.22 (1H, d) 、 7.31 (1H, br s) 、 7.34 (1H, dd) 、 8.10 (1H, d)

MS m/z ($M+H$) : 366.0

[0143] 合成例 27 : 化合物 102 の合成

[化36]



[0144] 9'-ブロモ-1-(4-メトキシカルボニル)-2', 4'-ジヒドロ-6H-スピロ[ピペリジン-4, 3'-ピリミド[1, 2-c][1, 3]ベンゾチアジン-6-イミン] (2)

アルゴン雰囲気下、N-tert-ブチル-9'-ブロモ-1-(4-メトキシベンジル)-2', 4'-ジヒドロスピロ[ピペリジン-4, 3'-ピリミド[1, 2-c][1, 3]ベンゾチアジン-6-イミン] (81mg, 0.15mmol) のジクロロメタン (0.75mL) 溶液に 0°C 下、トリエチルアミン (43 μL , 0.30mmol) と (1-クロロエチル) クロロホルメート (33 μL , 0.30mmol) を加え、0°C で 30 分間攪拌した。溶媒を留去し、メタノール (2.0mL) を加え、加熱還流下 10 分間攪拌した。溶媒を留去し、クロロホルムを加えた。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をジクロロメタン (1.5mL) 溶液に、トリエチルアミン (43 μL , 0.30mmol)、メチルクロロホルメート (23 μL , 0.30mmol) を加えて室温で 5 分間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残渣にクロロホルムを数滴加え、粉末状のモレキュラーシーブス 4A (0.30g) とトリフルオロ酢酸 (2mL) を加えて加熱還流下で 2 時間攪拌した。反応液に氷冷下、トリエチルアミンを滴下し、pH を 8~9 とした後、酢酸エチルで抽

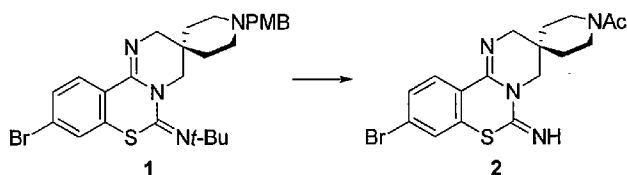
出、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。アルミナカラム（酢酸エチル/ヘキサン＝10/90）で精製し、白色固体の目的物（2：化合物102）を50mg（収率78%）得た。

^1H NMR (CDCl_3) : 1.49 (4H, t) 、 3.45–3.57 (6H, m) 、 3.70 (3H, s) 、 3.91 (2H, s) 、 7.22 (1H, d) 、 7.31 (1H, br s) 、 7.34 (1H, dd) 、 8.10 (1H, d)

MS m/z ($M+H$) : 423.1

[0145] 合成例28：化合物103の合成

[化37]



[0146] 9'-ブロモ-1-(4-アセチル)-2',4'-ジヒドロ-6H-スピロ[ピペリジン-4,3'-ピリミド[1,2-c][1,3]ベンゾチアジン-6-イミン] (2)

アルゴン雰囲気下、N-tert-ブチル-9'-ブロモ-1-(4-メトキシベンジル)-2',4'-ジヒドロスピロ[ピペリジン-4,3'-ピリミド[1,2-c][1,3]ベンゾチアジン-6-イミン] (81mg, 0.15mmol) のジクロロメタン (0.75mL) 溶液に0℃下、トリエチルアミン (43μL, 0.30mmol) と (1-クロロエチル) クロロホルメート (33μL, 0.30mmol) を加え、0℃で30分間攪拌した。溶媒を留去し、メタノール (2.0mL) を加え、加熱還流下10分間攪拌した。溶媒を留去し、クロロホルムを加えた。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をジクロロメタン (1.5mL) 溶液に、トリエチルアミン (43μL, 0.30mmol)、塩化アセチル (28μL, 0.30mmol) を加えて室温で5分間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残渣にク

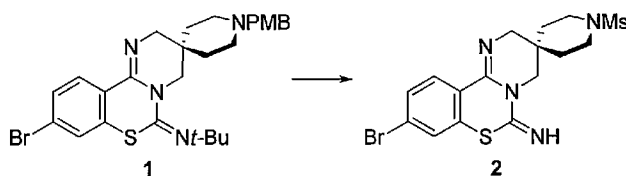
クロロホルムを数滴加え、粉末状のモレキュラーシーブス4A (0.30g) とトリフルオロ酢酸 (2mL) を加えて加熱還流下で2時間攪拌した。反応液に氷冷下、トリエチルアミンを滴下し、pHを8~9とした後、酢酸エチルで抽出、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。アルミナカラム (酢酸エチル/ヘキサン=33/67) で精製し、白色固体の目的物 (2: 化合物 103) を43mg (収率71%) 得た。

^1H NMR (CDCl_3) : 1.49-1.55 (4H, m) 、 2.09 (3H, s) 、 3.47-3.61 (5H, m) 、 3.70-3.77 (1H, m) 、 3.84 (1H, d) 、 4.04 (1H, d) 、 7.22 (1H, d) 、 7.33-7.36 (2H, m) 、 8.10 (1H, d)

El. Anal. : C, 50.24 ; H, 4.78 ; N, 13.57

[0147] 合成例 29 : 化合物 104 の合成

[化38]



[0148] 9'-ブロモ-1-(4-メタンスルホニル)-2', 4'-ジヒドロ-6H-スピロ[ピペリジン-4, 3'-ピリミド[1, 2-c][1, 3]ベンゾチアジン-6-イミン] (2)

アルゴン雰囲気下、N-tert-ブチル-9'-ブロモ-1-(4-メトキシベンジル)-2', 4'-ジヒドロスピロ[ピペリジン-4, 3'-ピリミド[1, 2-c][1, 3]ベンゾチアジン-6-イミン] (81mg, 0.15mmol) のジクロロメタン (0.75mL) 溶液に0℃下、トリエチルアミン (43μL, 0.30mmol) と (1-クロロエチル) クロロホルメート (33μL, 0.30mmol) を加え、0℃で30分間攪拌した。溶媒を留去し、メタノール (2.0mL) を加え、加熱還流下10分間攪拌した。溶媒を留去し、クロロホルムを加えた。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をジクロロメタン (1.5mL) 溶液に、トリエチ

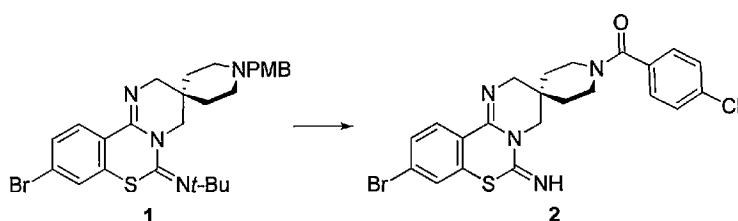
ルアミン (43 μ L, 0.30mmol)、塩化メタンスルホニル (23 μ L, 0.30mmol) を加えて室温で5分間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残渣にクロロホルムを数滴加え、粉末状のモレキュラーシーブス4A (0.30g) とトリフルオロ酢酸 (2.0mL) を加えて加熱還流下で2時間攪拌した。反応液に氷冷下、トリエチルアミンを滴下し、pHを8~9とした後、酢酸エチルで抽出、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。アルミナカラム (酢酸エチル/ヘキサン=40/60) で精製し、白色固体の目的物 (2: 化合物 104) を43mg (収率6%) 得た。

^1H NMR (CDCl_3 - CD_3OD) : 1.64-1.67 (4H, m)、2.82 (2H, s)、3.19-3.25 (2H, m)、3.35-3.41 (2H, m)、3.52 (2H, s)、3.92 (2H, s)、7.24 (1H, d)、7.35-7.38 (2H, m)、8.07 (1H, d)

MS m/z ($M+H$) : 443.0

[0149] 合成例 30 : 化合物 105 の合成

[化39]



[0150] 9'-ブromo-1-(4-(p-クロロベンゾイル))-2',4'-ジヒドロ-6H-スピロ[ピペリジン-4,3'-ピリミド[1,2-c][1,3]ベンゾチアジン-6-イミン] (2)

アルゴン雰囲気下、N-tert-ブチル-9'-ブromo-1-(4-メトキシベンジル)-2',4'-ジヒドロスピロ[ピペリジン-4,3'-ピリミド[1,2-c][1,3]ベンゾチアジン-6-イミン] (81mg, 0.15mmol) のジクロロメタン (0.75mL) 溶液に0℃下、トリエチルアミン (43 μ L, 0.30mmol) と (1-クロロエチル) クロロホルメート (33 μ L, 0.30mmol) を加

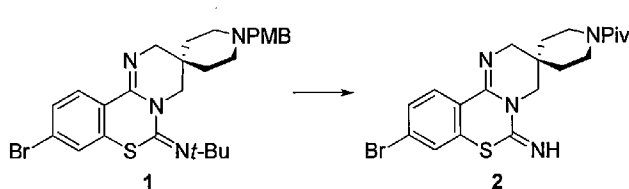
え、0℃で30分間攪拌した。溶媒を留去し、メタノール (2.0mL) を加え、加熱還流下10分間攪拌した。溶媒を留去し、クロロホルムを加えた。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をジクロロメタン (1.5mL) 溶液に、トリエチルアミン (43 μ L, 0.30mmol)、塩化-p-クロロベンゾイル (38 μ L, 0.30mmol) を加えて室温で5分間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残渣にクロロホルムを数滴加え、粉末状のモレキュラーシーブス4A (0.30g) とトリフルオロ酢酸 (2.0mL) を加えて加熱還流下で2時間攪拌した。反応液に氷冷下、トリエチルアミンを滴下し、pHを8~9とした後、酢酸エチルで抽出、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。アルミナカラム (酢酸エチル/ヘキサン=25/75) で精製し、白色固体の目的物 (2: 化合物 105) を48mg (収率61%) 得た。

^1H NMR (CDCl_3) : 1.48 (2H, br s)、1.61 (2H, br s)、3.45 (2H, s)、3.56 (2H, s)、3.81-3.95 (2H, s)、3.81-3.95 (4H, br m)、7.22 (1H, d)、7.34-7.39 (6H, m)、8.09 (1H, d)

MS m/z ($M+H$) : 503.0

[0151] 合成例 31 : 化合物 106 の合成

[化40]



[0152] 9'-ブromo-1-(4-tert-ブタノイル)-2', 4'-ジヒドロ-6H-スピロ[ピペリジン-4, 3'-ピリミド[1, 2-c][1, 3]ベンゾチアジン-6-イミン] (2)

アルゴン雰囲気下、N-tert-ブチル-9'-ブromo-1-(4-メトキシベ

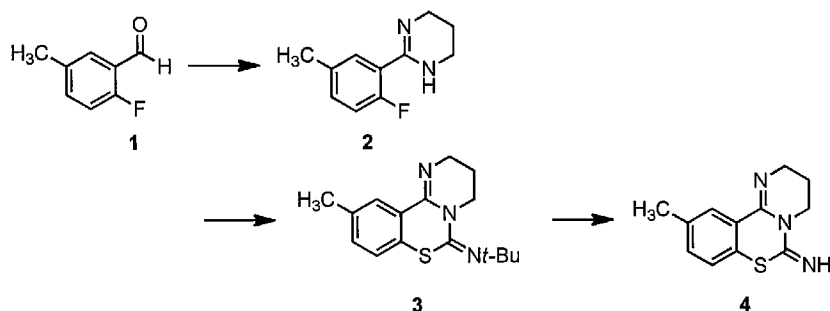
ンジル) - 2' , 4' - ジヒドロスピロ [ピペリジン-4, 3' - ピリミド
[1, 2-c] [1, 3] ベンゾチアジ-6-イミン] (81mg, 0.15mmol)
のジクロロメタン (0.75mL) 溶液に0℃下、トリエチルアミン (43μL, 0.30mmol) と (1-クロロエチル) クロロホルメート (33μL, 0.30mmol) を加え、0℃で30分間攪拌した。溶媒を留去し、メタノール (2.0mL) を加え、加熱還流下10分間攪拌した。溶媒を留去し、クロロホルムを加えた。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をジクロロメタン (1.5mL) 溶液に、トリエチルアミン (43μL, 0.30mmol) 、ピバル酸無水物 (61μL, 0.30mmol) を加えて室温で5分間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残渣にクロロホルムを数滴加え、粉末状のモレキュラーシーブス4A (0.30g) とトリフルオロ酢酸 (2.0mL) を加えて加熱還流下で2時間攪拌した。反応液に氷冷下、トリエチルアミンを滴下し、pHを8~9とした後、酢酸エチルで抽出、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。アルミナカラム (酢酸エチル/ヘキサン=20/80) で精製し、白色固体の目的物 (2: 化合物 106) を60mg (収率88%) 得た。

¹HNMR (CDCl₃) : 1.28 (9H, s) 、1.51 (4H, t) 、3.54 (2H, s) 、3.58-3.64 (2H, m) 、3.70-3.76 (2H, m) 、3.93 (2H, s) 、7.22 (1H, s) 、7.33-7.36 (2H, m) 、8.10 (1H, d)

MS m/z (M+H) : 449.1

[0153] 合成例 32 : 化合物 25 の合成

[化41]



[0154] 2-(2-フルオロ-5-メチル)-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン (2)

2-フルオロ-5-メチルベンズアルデヒド (3.0g、21.7mmol) のt-BuOH (110mL) 溶液に1,3-プロパンジアミン (1.8g、23.9mmol) を加え、70℃で30分攪拌した。炭酸カリウム (9.0g、65.2mmol)、ヨウ素 (6.9g、27.2mmol) を加え、3時間攪拌した後、飽和亜硫酸ナトリウム水溶液を加えた。酢酸エチルで抽出、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去した。得られた固体を水に溶解させ、2N水酸化ナトリウムでpHを12~14とし、クロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去した。得られた固体をクロロホルム-ヘキサンで再結晶し、白色固体の目的物 (2) を3.1g (収率75%) 得た。

^1H NMR (CDCl_3) : 1.81-1.95 (2H, m)、2.22 (3H, s)、3.49 (4H, t)、4.81 (1H, br s)、6.92 (1H, dd)、7.13 (1H, d)、7.64 (1H, d)

MS m/z ($M+H$) : 193.1

[0155] N-tert-ブチル-10-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミド [1,2-c] [1,3] ベンゾチアジン-6-イミン (3)

2 (0.50g、2.6mmol) のジメチルアセトアミド (8.7mL) 溶液にカリウム-tert-ブトキシド (0.58g、5.2mmol) とt-ブチルチオイソシアネート (0.60g、5.2mmol) を加え、80℃で3時間攪拌した。室温に戻した後に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を留去した。シリカゲルカラム (酢酸エチル/ヘキサン=50/50) で精製し、白色固体の目的物 (3) を0.21g (収率28%) 得た。

^1H NMR (CDCl_3) : 1.38 (9H, s) 、 1.84-1.98 (2H, m) 、 2.33 (3H, s) 、 3.61 (2H, t) 、 3.85 (2H, t) 、 6.96 (1H, d) 、 7.15 (1H, dd) 、 7.99 (1H, d)

MS m/z ($M+H$) : 287.2

[0156] 10-メチル-3,4-ジヒドロ-2H,6H-ピリミド[1,2-c][1,3]ベンゾチアジン-6-イミン(4)

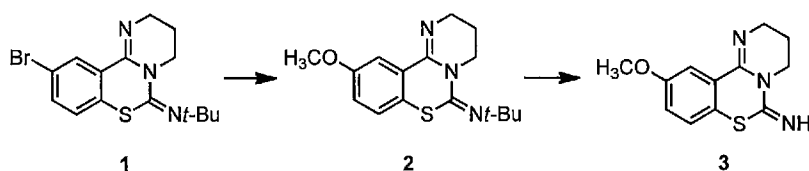
3 (200mg、0.7mmol) にクロロホルムを数滴加え、トリフルオロ酢酸 (7.0mL) を加えて加熱還流下で1時間攪拌した。反応液に氷冷下、トリエチルアミンを滴下し、pHを6~7とした後、酢酸エチルで抽出、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を留去した。アルミナプレパラティブTLC (酢酸エチル/ヘキサン=10/90) で精製し、目的物 (4: 化合物25) を150mg (収率92%) 得た。

^1H NMR (CDCl_3) : 1.92-2.05 (2H, m) 、 2.35 (3H, s) 、 3.69 (2H, t) 、 4.03 (2H, t) 、 6.92 (1H, d) 、 7.14 (1H, dd) 、 7.15、 (1H, br s) 、 8.04 (1H, d)

MS m/z ($M+H$) : 232.0

[0157] 合成例33: 化合物26の合成

[化42]



[0158] N-tert-ブチル-10-メトキシ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミド[1,2-c][1,3]ベンゾチアジン-6-イミン(2)

窒素雰囲気下で、1 (0.1g、0.284mmol) のDMF溶液にナトリウムメトキシドのメタノール溶液 (0.55mL、2.84mmol) 、CuBr (16mg、0.114mmol) を加え、110℃で3時間攪拌した。ジクロロメタンで抽出、有機相を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。シリカゲルカラム (酢酸エチル/ヘキサン=30/70) で精製し、2を25mg (収率29%) で得た。

^1H NMR (CDCl_3) : 1.39 (9H, s)、1.85–1.99 (2H, m)、2.35 (3H, s)、3.64 (2H, t)、3.85 (3H, s)、3.90 (2H, t)、6.93 (1H, d)、6.99 (1H, dd)、7.75 (1H, d)

MS m/z ($M+H$) : 305.1

[0159] 10-メトキシ-3,4-ジヒドロ-2H,6H-ピリミド[1,2-c][1,3]ベンゾチアジン-6-イミン (3)

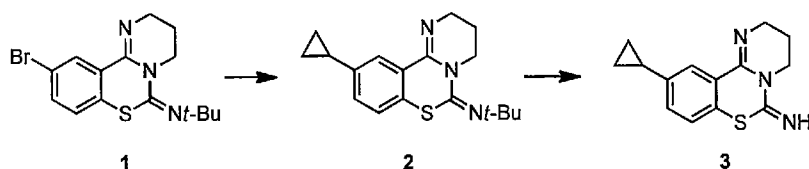
2 (27mg、0.088mmol) にクロロホルムを数滴加え、トリフルオロ酢酸 (0.88mL) を加えて加熱還流下で3時間攪拌した。反応液に氷冷下、トリエチルアミンを滴下し、pHを6~7とした後、酢酸エチルで抽出、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を留去した。アルミナプレパラティブTLC (酢酸エチル/ヘキサン=10/90) で精製し、目的物 (3: 化合物 26) を9.6mg (収率44%) 得た。

^1H NMR (CDCl_3) : 1.91–2.09 (2H, m)、3.75 (2H, t)、3.90 (3H, s)、4.05 (2H, t)、6.95 (1H, d)、7.05 (1H, dd)、7.15、(1H, br s)、7.79 (1H, d)

MS m/z ($M+H$) : 248.1

[0160] 合成例34: 化合物24の合成

[化43]



[0161] N-tert-ブチル-10-シクロプロピル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミド[1,2-c][1,3]ベンゾチアジン-6-イミン (2)

1 (150mg、0.43mmol) にトルエン/エタノール/水 (1.2mL/0.15mL/0.15mL)、炭酸カリウム (297mg、2.15mmol)、シクロプロピルボロン酸 (185mg、2.15mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (50mg、0.04mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (28mg、0.04mmol) を加え、90°Cで2.5時間加熱攪拌した。反応液をセライトろ過した後、

酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。シリカゲルカラム（酢酸エチル/ヘキサン=30/70）で精製し、目的物（2）を90mg（収率60%）得た。

^1H NMR (CDCl_3) : 0.68-0.74 (2H, m)、0.91-0.97 (2H, m)、1.48 (9H, s)、1.87-1.95 (2H, m)、3.62 (2H, t)、3.86 (2H, t)、6.98-7.10 (2H, m)、7.94 (1H, d)

MS m/z ($M+H$) : 314.2

[0162] 10-シクロプロピル-3,4-ジヒドロ-2H,6H-ピリミド[1,2-c][1,3]ベンゾチアジン-6-イミン (3)

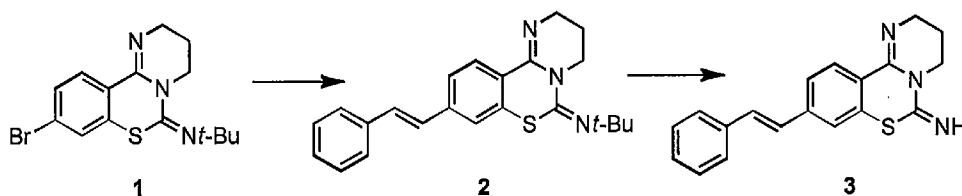
2 (60mg、0.19mmol) にクロロホルムを数滴加え、トリフルオロ酢酸(1.9mL)を加えて加熱還流下で1時間攪拌した。反応液に氷冷下、トリエチルアミンを滴下し、pHを6~7とした後、酢酸エチルで抽出、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を留去した。アルミナカラム（酢酸エチル/ヘキサン=10/90）で精製し、目的物（3：化合物24）を11mg（収率23%）得た。

^1H NMR (CD_3OD) : 0.62-0.67 (2H, m)、0.92-0.99 (2H, m)、1.80-1.92 (2H, m)、1.96 (1H, m)、3.57 (2H, t)、3.91 (2H, t)、7.11-7.15 (2H, m)、7.89 (1H, d)、8.60-8.90 (1H, br s)

MS m/z ($M+H$) : 258.1

[0163] 合成例35：化合物28の合成

[化44]



[0164] N-tert-ブチル-9-スチリル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミド[1,2-c][1,3]ベンゾチアジン-6-イミン(2)

合成例10に記載の方法に準じて、N-tert-ブチル-9-ブromo-3,4-ジヒドロ-2

H-ピリミド[1,2-c][1,3]ベンゾチアジン-6-イミン (52.8 mg, 0.15 mmol)を、フェニルボロン酸の代わりにスチリルボロン酸ピナコールエステル (41.4 mg, 0.18 mmol)と1時間反応させ、n-ヘキサン [段階的に n-ヘキサン-EtOAc (9:1)]を用いて酸化アルミニウム上でフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。

無色固体 (50.9 mg, 90%): mp 124.5-125 ° C (CHCl₃-n-ヘキサンから); IR (neat) cm⁻¹: 1590 (C=N); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.40 (s, 9H, 3×CH₃), 1.88-1.94 (m, 2H, CH₂), 3.63 (t, J = 5.5 Hz, 2H, CH₂), 3.87 (t, J = 6.1 Hz, 2H, CH₂), 7.01 (d, J = 16.3 Hz, 1H, Ar), 7.14 (d, J = 16.3 Hz, 1H, Ar), 7.22 (d, J = 1.7 Hz, 1H, Ar), 7.27-7.38 (m, 4H, Ar), 7.50 (d, J = 7.3 Hz, 2H, Ar), 8.17 (d, J = 8.3 Hz, 1H, Ar). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 21.9, 30.0 (3C), 45.1, 45.4, 54.2, 122.2, 124.0, 126.6, 126.7 (2C), 127.0, 128.1, 128.7 (2C), 128.8, 129.4, 130.7, 136.8, 138.3, 139.2, 147.7; HRMS (FAB): m/z calcd for C₂₃H₂₆N₃S [M + H]⁺ 376.1847; found: 376.1845.

[0165] 9-スチリル-3,4-ジヒドロ-2H,6H-ピリミド[1,2-c][1,3]ベンゾチアジン-6-イミン (3)

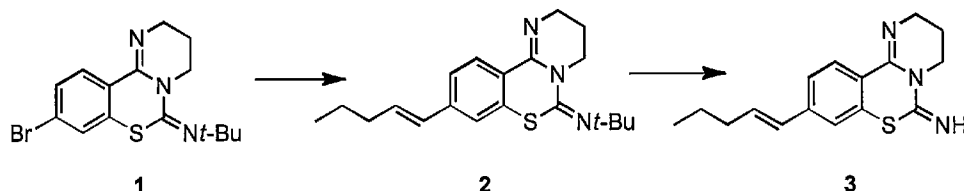
合成例 10に記載の方法に準じて、2 (31.7 mg, 0.084 mmol)を2.0 mLのTFA及び300 mgのモレキュラーシーブ 4Åを用いて2時間反応させ、n-ヘキサン-EtOAc (7:3)を用いて酸化アルミニウム上でフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。

無色固体 (20.2 mg, 75%): mp 111-113 ° C (CHCl₃-n-ヘキサンから); IR (neat) cm⁻¹: 1618 (C=N), 1567 (C=N); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.94-2.00 (m, 2H, CH₂), 3.69 (t, J = 5.6 Hz, 2H, CH₂), 4.02 (t, J = 6.2 Hz, 2H, CH₂), 7.00 (d, J = 16.3 Hz, 1H, Ar), 7.12-7.16 (m, 2H, Ar), 7.26-7.30 (m, 1H, Ar), 7.34-7.38 (m, 3H, Ar), 7.50 (d, J = 7.6 Hz, 2H, Ar), 8.20 (d, J = 8.5 Hz, 1H, Ar). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 21.0, 43.8, 45.0, 121.2, 124.2, 125.5, 126.6, 126.7 (2C), 128.2, 128.7 (2C), 129.1,

129.2, 131.1, 136.6, 139.7, 146.4, 153.3; Anal. calcd for $C_{19}H_{17}N_3S$: C, 71.44; H, 5.36; N, 13.15. Found: C, 71.17; H, 5.24; N, 13.07.

[0166] 合成例 36 : 化合物 29 の合成

[化45]



[0167] N-tert-ブチル-9-ペンテニル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミド[1,2-c][1,3]ベンゾチアジン-6-イミン (2)

合成例 10 に記載の方法に準じて、N-tert-ブチル-9-ブromo-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミド[1,2-c][1,3]ベンゾチアジン-6-イミン (52.8 mg, 0.15 mmol) を、フェニルボロン酸の代わりにペンテニルボロン酸ピナコールエステル (35.2 mg, 0.18 mmol) と 1 時間反応させ、n-ヘキサン [段階的に n-ヘキサン-EtOAc (9:1)] を用いて酸化アルミニウム上でフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。

無色油 (44.2 mg, 86%): IR (neat) cm^{-1} : 1590 (C=N); 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 0.95 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, CH_3), 1.38 (s, 9H, $3 \times CH_3$), 1.46-1.54 (m, 2H, CH_2), 1.87-1.93 (m, 2H, CH_2), 2.16-2.21 (m, 2H, CH_2), 3.61 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H, CH_2), 3.86 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H, CH_2), 6.29-6.30 (m, 2H, $2 \times CH$), 7.05 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H, Ar), 7.17 (dd, $J = 8.3, 1.7$ Hz, 1H, Ar), 8.10 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, Ar). ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 13.7, 21.9, 22.3, 30.0 (3C), 35.1, 45.1, 45.4, 54.1, 121.6, 123.6, 126.0, 128.5, 128.6, 129.1, 133.4, 138.5, 139.8, 147.8; HRMS (FAB): m/z calcd for $C_{20}H_{28}N_3S$ $[M + H]^+$ 342.2004; found: 342.2007.

[0168] 9-ペンテニル-3,4-ジヒドロ-2H,6H-ピリミド[1,2-c][1,3]ベンゾチアジン-6-イミン (3)

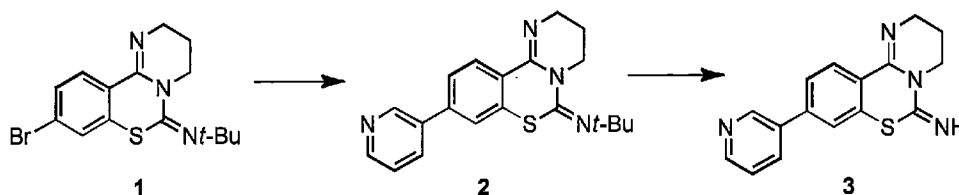
合成例 10 に記載の方法に準じて、2 (40.0 mg, 0.12 mmol) を 2.0 mL の TFA 及

び300 mgのモレキュラーシーブ 4Åを用いて2時間反応させ、n-ヘキサン-EtOAc (8:2)を用いて酸化アルミニウム上でフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。

無色油 (31.9 mg, 95%): IR (neat) cm^{-1} : 1619 (C=N), 1568 (C=N); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.95 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, CH_3), 1.45–1.54 (m, 2H, CH_2), 1.93–1.99 (m, 2H, CH_2), 2.17–2.22 (m, 2H, CH_2), 3.68 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H, CH_2), 4.01 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H, CH_2), 6.29–6.31 (m, 2H, $2\times\text{CH}$), 6.96 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H, Ar), 7.16 (br s, 1H, NH), 7.19 (dd, $J = 8.5$, 1.7 Hz, 1H, Ar), 8.13 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, Ar). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 13.7, 21.0, 22.3, 35.1, 43.8, 44.9, 120.6, 123.8, 124.9, 128.3, 128.9, 129.0, 133.9, 140.3, 146.5, 153.5; HRMS (FAB): m/z calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 286.1378; found: 286.1376. 化合物の純度はHPLCにより>95%であった。

[0169] 合成例 37 : 化合物 30 の合成

[化46]



[0170] N-tert-ブチル-9-(ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミド[1,2-c][1,3]ベンゾチアジン-6-イミン(2)

合成例 10 に記載の方法に準じて、N-tert-ブチル-9-ブromo-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミド[1,2-c][1,3]ベンゾチアジン-6-イミン (52.8 mg, 0.15 mmol) を、フェニルボロン酸の代わりに3-ピリジンボロン酸 (22.1 mg, 0.18 mmol) と1時間反応させ、n-ヘキサン-EtOAc (7:3)を用いて酸化アルミニウム上でフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。

無色固体 (45.9 mg, 87%): mp 143–144 °C (CHCl_3 -n-ヘキサンから); IR (neat) cm^{-1} : 1595 (C=N);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.40 (s, 9H, $3\times\text{CH}_3$), 1.91–1.96 (m, 2H, CH_2), 3.65 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H, CH_2), 3.89 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H, CH_2), 7.33 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H, Ar), 7.36 (dd, $J = 7.8, 4.9$ Hz, 1H, Ar), 7.41 (dd, $J = 8.5, 1.7$ Hz, 1H, Ar), 7.87 (ddd, $J = 7.8, 2.2, 1.5$ Hz, 1H, Ar), 8.30 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, Ar), 8.62 (dd, $J = 4.9, 1.5$ Hz, 1H, Ar), 8.85 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H, Ar). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 21.8, 30.0 (3C), 45.1, 45.4, 54.2, 122.8, 123.5, 124.7, 127.3, 129.3, 130.0, 134.2, 135.0, 137.8, 139.6, 147.5, 148.1, 149.2; HRMS (FAB): m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 351.1643; found: 351.1645.

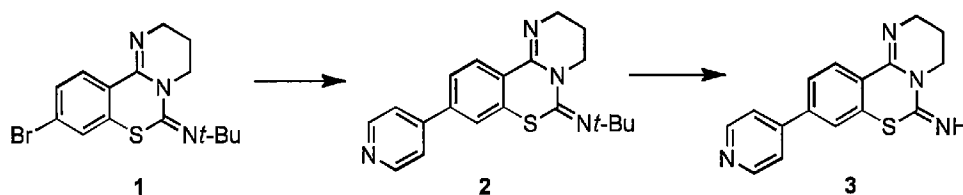
[0171] 9-(ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロ-2H,6H-ピリミド[1,2-c][1,3]ベンゾチアジン-6-イミン(3)

合成例 10 に記載の方法に準じて、2 (36.3 mg, 0.10 mmol) を 1.0 mL の TFA 及び 150 mg のモレキュラーシーブ 4Å を用いて 2 時間反応させ、*n*-ヘキサン-EtOAc (1:1) を用いて酸化アルミニウム上でフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。

無色固体 (24.8 mg, 81%): mp 191–193 °C (CHCl_3 -*n*-ヘキサンから); IR (neat) cm^{-1} : 1616 (C=N), 1568 (C=N); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.97–2.03 (m, 2H, CH_2), 3.72 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H, CH_2), 4.05 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H, CH_2), 7.24 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H, Ar), 7.38 (dd, $J = 7.9, 4.8$ Hz, 1H, Ar), 7.43 (dd, $J = 8.3, 1.7$ Hz, 1H, Ar), 7.86 (dt, $J = 7.9, 1.8$ Hz, 1H, Ar), 8.33 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, Ar), 8.63 (dd, $J = 4.8, 1.8$ Hz, 1H, Ar), 8.83 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, Ar). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 21.0, 43.8, 44.9, 121.8, 123.6, 124.9, 126.2, 129.7, 129.8, 134.2, 134.7, 140.1, 146.2, 148.1, 149.3, 152.9; HRMS (FAB): m/z calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 295.1017; found: 295.1013. 化合物の純度は HPLC により > 95% であった。

[0172] 合成例 38 : 化合物 31 の合成

[化47]



[0173] N-tert-ブチル-9-(ピリジン-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミド[1,2-c][1,3]ベンゾチアジン-6-イミン(2)

合成例 10 に記載の方法に準じて、N-tert-ブチル-9-ブromo-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミド[1,2-c][1,3]ベンゾチアジン-6-イミン (52.8 mg, 0.15 mmol) を、フェニルボロン酸の代わりに4-ピリジニルボロン酸 (22.1 mg, 0.18 mmol) と1時間反応させ、n-ヘキサン-EtOAc (7:3)を用いて酸化アルミニウム上でフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。

無色固体 (27.6 mg, 52%): mp 196.5–197 ° C (CHCl₃-n-ヘキサンから); IR (neat) cm⁻¹: 1593 (C=N); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 1.41 (s, 9H, 3×CH₃), 1.91–1.96 (m, 2H, CH₂), 3.65 (t, J = 5.4 Hz, 2H, CH₂), 3.89 (t, J = 6.0 Hz, 2H, CH₂), 7.38 (s, 1H, Ar), 7.45 (d, J = 8.6 Hz, 1H, Ar), 7.49 (d, J = 5.0 Hz, 2H, Ar), 8.30 (d, J = 8.6 Hz, 1H, Ar), 8.67 (d, J = 5.0 Hz, 2H, Ar). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 21.8, 30.0 (3C), 45.1, 45.4, 54.2, 121.4 (2C), 122.8, 124.4, 128.1, 129.3, 130.1, 137.6, 139.8, 146.6, 147.4, 150.4 (2C); HRMS (FAB): m/z calcd for C₂₀H₂₃N₄S [M + H]⁺ 351.1643; found: 351.1644.

[0174] 9-(ピリジン-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H,6H-ピリミド[1,2-c][1,3]ベンゾチアジン-6-イミン(3)

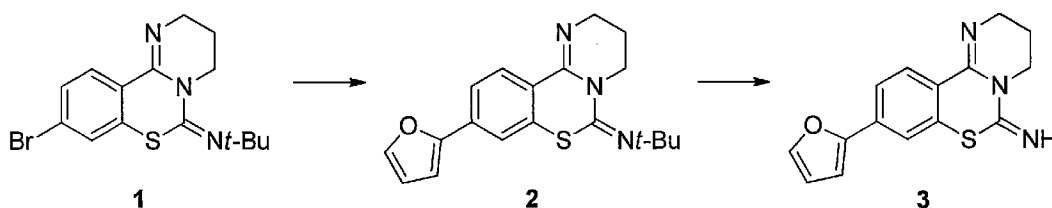
合成例 10 に記載の方法に準じて、2 (23.4mg, 0.067 mmol) を2.0 mLのTFA 及び300 mgのモレキュラーシーブ 4Åを用いて2時間反応させ、n-ヘキサン-EtOAc (1:1) [段階的に EtOAc]を用いて酸化アルミニウム上でフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。

無色固体 (15.1 mg, 77%): mp 154–155 ° C (CHCl₃-n-ヘキサンから); IR (ne

at) cm^{-1} : 1620 (C=N), 1575 (C=N); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.97–2.02 (m, 2H, CH_2), 3.72 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H, CH_2), 4.04 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H, CH_2), 7.29 (s, 1H, Ar), 7.46–7.48 (m, 3H, Ar), 8.33 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, Ar), 8.68 (d, $J = 4.6$ Hz, 2H, Ar). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 21.0, 43.8, 45.0, 121.4 (2C), 121.9, 124.8, 127.1, 129.7, 129.9, 140.3, 146.1, 146.3, 150.4 (2C), 152.8; Anal. calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{S}$: C, 65.28; H, 4.79; N, 19.03. Found: C, 65.35; H, 4.63; N, 19.24.

[0175] 合成例 39 : 化合物 32 の合成

[化48]



[0176] N-tert-ブチル-9-(フラン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミド[1,2-c][1,3]ベンゾチアジン-6-イミン (2)

合成例 10 に記載の方法に準じて、N-tert-ブチル-9-ブromo-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミド[1,2-c][1,3]ベンゾチアジン-6-イミン (52.8 mg, 0.15 mmol) を、フェニルボロン酸の代わりに2-フランボロン酸 (20.1 mg, 0.18 mmol) と1時間反応させ、n-ヘキサン [段階的にn-ヘキサン-EtOAc (9:1)] を用いて酸化アルミニウム上でフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。

無色固体 (42.4 mg, 83%): mp 128–130 °C (n-ヘキサンから); IR (neat) cm^{-1} : 1596 (C=N); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.40 (s, 9H, $3 \times \text{CH}_3$), 1.89–1.94 (m, 2H, CH_2), 3.63 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H, CH_2), 3.87 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H, CH_2), 6.47–6.49 (m, 1H, Ar), 6.71 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H, Ar), 7.42–7.48 (m, 3H, Ar), 8.20 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, Ar). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 21.9, 30.0 (3C), 45.1, 45.4, 54.2, 106.7, 111.9, 119.2, 121.4, 126.3, 128.8, 129.6, 132.3, 138.2, 142.8, 147.6, 152.5.; HRMS (FAB): m/z calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{OS}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 340.1484; found: 340.1484.

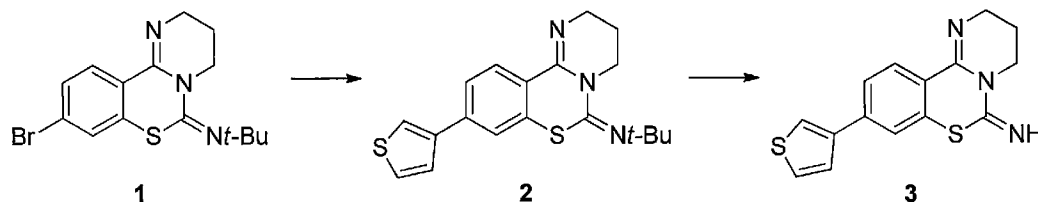
[0177] 9-(フラン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H,6H-ピリミド[1,2-c][1,3]ベンゾチアジン-6-イミン(3)

合成例 10 に記載の方法に準じて、2 (30.3 mg, 0.089 mmol) を、1.0 mL の TFA 及び 150 mg のモレキュラーシーブ 4 Å を用いて 4 時間反応させ、n-ヘキサン-EtOAc (7:3) を用いて酸化アルミニウム上でフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。

無色固体 (18.3 mg, 73%): mp 133 ° C (CHCl₃-n-ヘキサンから); IR (neat) cm⁻¹: 1620 (C=N), 1567 (C=N); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.95-2.01 (m, 2H, CH₂), 3.70 (t, J = 5.6 Hz, 2H, CH₂), 4.02 (t, J = 6.1 Hz, 2H, CH₂), 6.49 (dd, J = 3.4, 1.7 Hz, 1H, Ar), 6.73 (d, J = 3.4 Hz, 1H, Ar), 7.21 (br s, 1H, NH), 7.33 (d, J = 1.7 Hz, 1H, Ar), 7.47-7.49 (m, 2H, Ar), 8.22 (d, J = 8.5 Hz, 1H, Ar). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 21.0, 43.8, 45.0, 107.1, 112.0, 118.2, 121.6, 125.2, 129.3, 129.5, 132.7, 143.0, 146.3, 152.2, 153.3; Anal. calcd for C₁₅H₁₃N₃O₂S: C, 63.58; H, 4.62; N, 14.83. Found: C, 63.40; H, 4.46; N, 14.72.

[0178] 合成例 40 : 化合物 33 の合成

[化49]



[0179] N-tert-ブチル-9-(チオフェン-3-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミド[1,2-c][1,3]ベンゾチアジン-6-イミン(2)

合成例 10 に記載の方法に準じて、N-tert-ブチル-9-ブromo-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミド[1,2-c][1,3]ベンゾチアジン-6-イミン (52.8 mg, 0.15 mmol) を、フェニルボロン酸の代わりに 3-チオフェンボロン酸 (23.0 mg, 0.18 mmol) を 1 時間反応させ、n-ヘキサン [段階的に n-ヘキサン-EtOAc (9:1)] を用いて酸化アルミニウム上でフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。

無色固体 (54.0 mg, quant): mp 132-133 ° C (n-ヘキサンから); IR (neat) cm^{-1} : 1592 (C=N); ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.40 (s, 9H, $3\times\text{CH}_3$), 1.89-1.95 (m, 2H, CH_2), 3.63 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H, CH_2), 3.88 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H, CH_2), 7.32 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, Ar), 7.36-7.43 (m, 3H, Ar), 7.50 (dd, $J = 2.7, 1.5$ Hz, 1H, Ar), 8.21 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, Ar). ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 21.9, 30.0 (3C), 45.1, 45.4, 54.2, 121.5, 121.9, 124.1, 126.0, 126.3, 126.6, 129.0, 129.6, 137.4, 138.2, 140.6, 147.7; HRMS (FAB): m/z calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{S}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 356.1255; found: 356.1253.

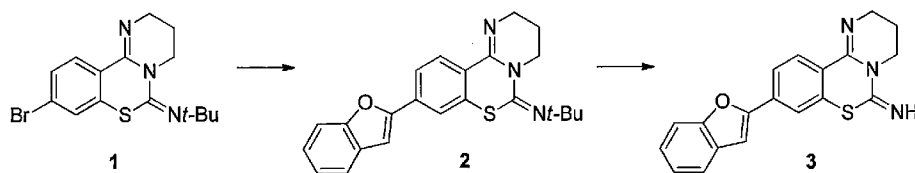
[0180] 9-(チオフェン-3-イル)-3,4-ジヒドロ-2H,6H-ピリミド[1,2-c][1,3]ベンゾチアジン-6-イミン(3)

合成例 10 に記載の方法に準じて、2 (37.6 mg, 0.11 mmol) を 1.0 mL の TFA 及び 150 mg のモレキュラーシーブ 4 Å を用いて 2 時間反応させ、n-ヘキサン-EtOAc (4:1) を用いて酸化アルミニウム上でフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。

無色固体 (25.9 mg, 82%): mp 120-121 ° C (CHCl_3 -n-ヘキサンから); IR (neat) cm^{-1} : 1619 (C=N), 1569 (C=N); ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.96-2.01 (m, 2H, CH_2), 3.70 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H, CH_2), 4.03 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H, CH_2), 7.23 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H, Ar), 7.35-7.41 (m, 2H, Ar), 7.44 (dd, $J = 8.3, 1.1$ Hz, 1H, Ar), 7.51-7.52 (m, 1H, Ar), 8.24 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, Ar). ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 21.0, 43.8, 44.9, 120.9, 121.8, 124.4, 125.0, 125.9, 126.7, 129.4 (2C), 138.0, 140.3, 146.5, 153.3; Anal. calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{S}_2$: C, 60.17; H, 4.38; N, 14.03. Found: C, 60.12; H, 4.11; N, 14.04.

[0181] 合成例 41 : 化合物 34 の合成

[化50]



[0182] N-tert-ブチル-9-(ベンゾフラン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミド[1,2-c][1,3]ベンゾチアジン-6-イミン(2)

合成例 10 に記載の方法に準じて、N-tert-ブチル-9-ブromo-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミド[1,2-c][1,3]ベンゾチアジン-6-イミン (52.8 mg, 0.15 mmol) をフェニルボロン酸の代わりにベンゾフラン-2-イルボロン酸 (29.2 mg, 0.18 mmol) と1時間反応させ、n-ヘキサン [段階的に n-ヘキサン-EtOAc (9:1)] を用いて酸化アルミニウム上でフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。

無色固体 (54.3 mg, 93%): mp 211 ° C (CHCl₃-n-ヘキサンから); IR (neat) cm⁻¹: 1595 (C=N); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 1.41 (s, 9H, 3×CH₃), 1.90-1.94 (m, 2H, CH₂), 3.64 (t, J = 5.4 Hz, 2H, CH₂), 3.88 (t, J = 6.0 Hz, 2H, CH₂), 7.06 (s, 1H, Ar), 7.23 (t, J = 7.4 Hz, 1H, Ar), 7.30 (t, J = 7.4 Hz, 1H, Ar), 7.50 (d, J = 7.4 Hz, 1H, Ar), 7.58 (d, J = 7.4 Hz, 1H, Ar), 7.62-7.64 (m, 2H, Ar), 8.25 (d, J = 8.0 Hz, 1H, Ar). ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 21.9, 30.0 (3C), 45.2, 45.4, 54.2, 103.0, 111.2, 120.4, 121.2, 122.3, 123.1, 124.9, 127.3, 128.9 (2C), 129.8, 132.0, 138.0, 147.5, 154.2, 155.0; HRMS (FAB): m/z calcd for C₂₃H₂₄N₃O₂S [M + H]⁺ 390.1640; found: 390.1645.

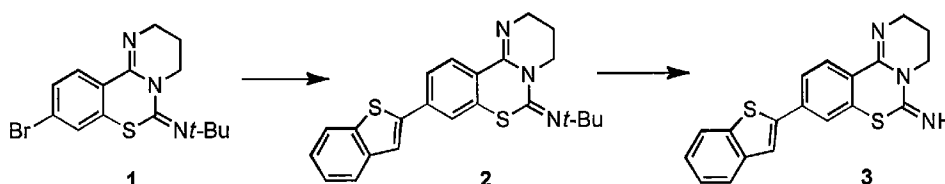
[0183] 9-(ベンゾフラン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H,6H-ピリミド[1,2-c][1,3]ベンゾチアジン-6-イミン(3)

合成例 10 に記載の方法に準じて、2 (41.5 mg, 0.11 mmol) を2.0 mLのTFA及び300 mgのモレキュラーシーブ 4Åを用いて3時間反応させ、n-ヘキサン-EtOAc (9:1) [段階的に n-ヘキサン-EtOAc (7:3)]を用いて酸化アルミニウム上でフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。

淡黄色固体 (30.5 mg, 85%): mp 189–191 ° C (CHCl₃-n-ヘキサンから); IR (neat) cm⁻¹: 1620 (C=N), 1565 (C=N); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 1.95–2.00 (m, 2H, CH₂), 3.70 (t, J = 5.4 Hz, 2H, CH₂), 4.02 (t, J = 6.3 Hz, 2H, CH₂), 7.07 (s, 1H, Ar), 7.22–7.25 (m, 1H, Ar), 7.31 (t, J = 7.2 Hz, 1H, Ar), 7.50–7.51 (m, 2H, Ar), 7.58 (d, J = 7.2 Hz, 1H, Ar), 7.65 (dd, J = 8.6, 1.1 Hz, 1H, Ar), 8.28 (d, J = 8.6 Hz, 1H, Ar). ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 21.0, 43.8, 45.0, 103.4, 111.3, 119.4, 121.2, 122.6, 123.2, 125.1, 126.2, 128.8, 129.3, 129.6, 132.4, 146.2, 153.1, 153.9, 155.1; HRMS (FAB): m/z calcd for C₁₉H₁₆N₃OS [M + H]⁺ 334.1014; found: 334.1017. 化合物の純度はHPLCにより>95%であった。

[0184] 合成例 4 2 : 化合物 3 5 の合成

[化51]



[0185] N-tert-ブチル-9-(ベンゾチオフェン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミド[1,2-c][1,3]ベンゾチアジン-6-イミン(2)

合成例 10 に記載の方法に準じて、N-tert-ブチル-9-ブromo-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミド[1,2-c][1,3]ベンゾチアジン-6-イミン (52.8 mg, 0.15 mmol) を、フェニルボロン酸の代わりにベンゾチオフェン-2-イルボロン酸 (32.0 mg, 0.18 mmol) と1時間反応させ、n-ヘキサン [段階的に n-ヘキサン-EtOAc (9:1)] を用いて酸化アルミニウム上でフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。

無色固体 (44.8 mg, 74%): mp 222–223 ° C (CHCl₃-n-ヘキサンから); IR (neat) cm⁻¹: 1590 (C=N); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 1.41 (s, 9H, 3×CH₃), 1.90–1.94 (m, 2H, CH₂), 3.63 (t, J = 5.4 Hz, 2H, CH₂), 3.88 (t, J = 6.3 Hz, 2H, CH₂), 7.30–7.36 (m, 2H, Ar), 7.42 (d, J = 1.7 Hz, 1H, Ar), 7.52 (dd, J = 8.6, 1.7 Hz, 1H, Ar), 7.58 (s, 1H, Ar), 7.76 (dd, J = 7.

2, 1.4 Hz, 1H, Ar), 7.82 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, Ar), 8.23 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, Ar). ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 21.8, 30.0 (3C), 45.1, 45.4, 54.2, 120.7, 121.9, 122.3, 123.8, 123.9, 124.7, 124.8, 127.2, 129.0, 129.9, 136.0, 137.9, 139.7, 140.4, 142.3, 147.5; HRMS (FAB): m/z calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{S}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 406.1412; found: 406.1407.

[0186] 9-(ベンゾチオフェン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H,6H-ピリミド[1,2-c][1,3]ベンゾチアジン-6-イミン(3)

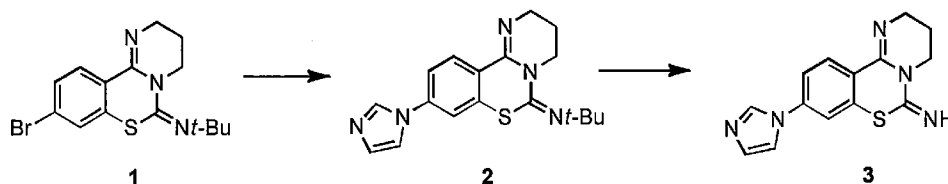
合成例 10 に記載の方法に準じて、2 (35.8 mg, 0.09 mmol) を 2.0 mL の TFA 及び 300 mg のモレキュラーシーブ $4\text{\AA}$ を用いて 3 時間反応させ、 n -ヘキサン-EtOAc (9:1) [段階的に n -ヘキサン-EtOAc (7:3)] を用いて酸化アルミニウム上でフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。

淡黄色固体 (26.9 mg, 86%): mp $198\text{--}200^\circ\text{C}$ (MeOH- CHCl_3 - n -ヘキサンから);

IR (neat) cm^{-1} : 1615 (C=N), 1567 (C=N); ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3 - CD_3OD) δ : 1.95–2.00 (m, 2H, CH_2), 3.69 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H, CH_2), 4.01 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H, CH_2), 7.32–7.37 (m, 3H, Ar), 7.54 (dd, $J = 8.6, 1.7$ Hz, 1H, Ar), 7.58 (s, 1H, Ar), 7.77 (t, $J = 4.0$ Hz, 1H, Ar), 7.82 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, Ar), 8.23 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, Ar). ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3 - CD_3OD) δ : 20.9, 43.9, 44.9, 120.9, 121.0, 122.3, 123.9, 124.2, 124.7, 124.9, 125.9, 129.4, 129.6, 136.6, 139.7, 140.3, 141.8, 146.4, 153.2; HRMS (FAB): m/z calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{S}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 350.0786; found: 350.0785. 化合物の純度は HPLC により >95% であった。

[0187] 合成例 43 : 化合物 36 の合成

[化52]



[0188] N-tert-ブチル-9-(1H-イミダゾール-1-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミド[1,2-c][1,3]ベンゾチアジン-6-イミン (2)

N-メチルピロリドン (0.3 mL)中のN-tert-ブチル-9-ブromo-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミド[1,2-c][1,3]ベンゾチアジン-6-イミン (52.8 mg, 0.15 mmol)、イミダゾール(12.3 mg, 0.18 mmol)、CuCl (1.5 mg, 0.015 mmol) 及びK₂CO₃ (21.8 mg, 0.16 mol)の溶液に、アセチルアセトン(3.8 μ L, 0.038 mmol)をAr雰囲気下で添加した。130°Cで15時間攪拌した後、混合物にAcOEt及び食塩水を添加した。全量をAcOEtで抽出した。有機層をH₂O (×5)で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をn-ヘキサン-EtOAc (1:1) (段階的に EtOAc)を用いて酸化アルミニウム上でフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、無色固体の化合物(25.8 mg, 51%)を得た。

mp 170-171 ° C (CHCl₃-n-ヘキサンから); IR (neat) cm⁻¹: 1599 (C=N); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.40 (s, 9H, 3×CH₃), 1.91-1.96 (m, 2H, CH₂), 3.64 (t, J = 5.6 Hz, 2H, CH₂), 3.89 (t, J = 6.2 Hz, 2H, CH₂), 7.15 (d, J = 2.3 Hz, 1H, Ar), 7.22 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H, Ar), 7.22 (s, 1H, Ar), 7.30 (s, 1H, Ar), 7.90 (s, 1H, Ar), 8.32 (d, J = 8.8 Hz, 1H, Ar). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 21.8, 30.0 (3C), 45.0, 45.5, 54.3, 116.2, 117.7, 118.4, 126.5, 130.5, 130.8, 131.3, 135.3, 136.9, 138.4, 146.9; HRMS (FAB): m/z calcd for C₁₈H₂₂N₅S [M + H]⁺ 340.1596; found: 340.1598.

[0189] 9-(1H-イミダゾール-1-イル)-3,4-ジヒドロ-2H,6H-ピリミド[1,2-c][1,3]ベンゾチアジン-6-イミン (3)

合成例 10に記載の方法に準じて、2(20.6 mg, 0.061 mmol)を2.0 mLのTFA及び300 mgのモレキュラーシーブ 4Åを用いて1時間反応させ、EtOAc-MeOH (9:1)を用いて酸化アルミニウム上で分取TLCにより精製した。

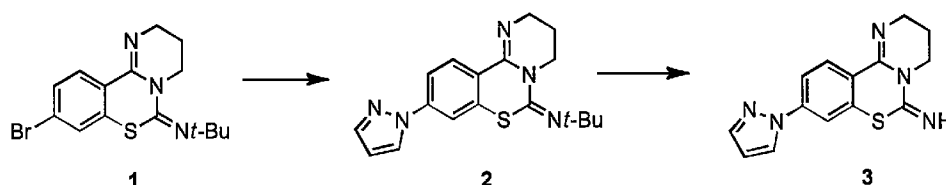
無色固体 (9.7 mg, 56%): mp 183-185 ° C (CHCl₃-n-ヘキサンから); IR (neat) cm⁻¹: 1622 (C=N), 1561 (C=N); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.97-2.03 (m, 2H, CH₂), 3.71 (t, J = 5.7 Hz, 2H, CH₂), 4.04 (t, J = 6.1 Hz, 2H, CH₂), 7.07 (d, J = 2.2 Hz, 1H, Ar), 7.22 (s, 1H, Ar), 7.25 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H, Ar), 7.29 (s, 1H, Ar), 7.89 (s, 1H, Ar), 8.36 (d, J =

8.8 Hz, 1H, Ar). ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 20.9, 43.8, 44.9, 115.2, 117.7, 118.6, 125.5, 130.9, 131.0, 131.1, 135.3, 138.8, 145.6, 152.2; HRMS (FAB): m/z calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_5\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 284.0970; found: 284.0966.

化合物の純度はHPLCにより>95%であった。

[0190] 合成例 4 4 : 化合物 3 7 の合成

[化53]



[0191] N-tert-ブチル-9-(1H-ピラゾール-1-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミド[1,2-c][1,3]ベンゾチアジン-6-イミン (2)

N-メチルピロリドン (0.3 mL)中のN-tert-ブチル-9-ブromo-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミド[1,2-c][1,3]ベンゾチアジン-6-イミン (52.8 mg, 0.15 mmol)、ピラゾール(12.3 mg, 0.18 mmol)、 CuCl (1.5 mg, 0.015 mmol)及び K_2CO_3 (21.8 mg, 0.16 mol)の溶液に、アセチルアセトン(3.8 μL , 0.038 mmol)を Ar 雰囲気下で添加した。130°Cで19時間攪拌した後、混合物に AcOEt 及び食塩水を添加した。全量を AcOEt で抽出した。有機層を H_2O ($\times 5$)で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をn-ヘキサン- EtOAc (7:3)を用いて酸化アルミニウム上でフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、無色固体の化合物(39.8 mg, 71%)を得た。

mp 132-133 ° C (CHCl_3 -n-ヘキサンから); IR (neat) cm^{-1} : 1597 (C=N); ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.39 (s, 9H, $3 \times \text{CH}_3$), 1.90-1.96 (m, 2H, CH_2), 3.63 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H, CH_2), 3.88 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H, CH_2), 6.48 (dd, $J = 2.7, 1.8$ Hz, 1H, Ar), 7.47 (dd, $J = 8.8, 2.2$ Hz, 1H, Ar), 7.56 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H, Ar), 7.73 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, Ar), 7.94 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H, Ar), 8.28 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, Ar). ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 21.8, 30.0 (3C), 45.0, 45.4, 54.2, 108.2, 114.3, 115.9, 125.4, 126.

7, 129.9, 130.8, 137.7, 141.0, 141.7, 147.3; HRMS (FAB): m/z calcd for $C_{18}H_{22}N_5S$ $[M + H]^+$ 340.1596; found: 340.1598.

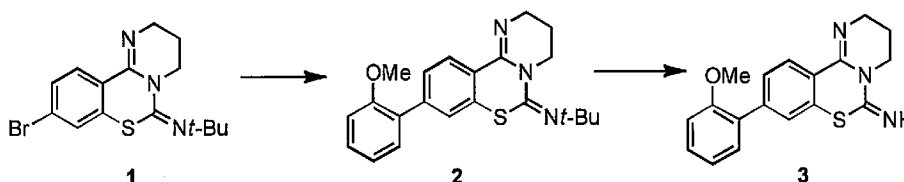
[0192] 9-(1H-ピラゾール-1-イル)-3,4-ジヒドロ-2H,6H-ピリミド[1,2-c][1,3]ベンゾチアジン-6-イミン(3)

合成例 10 に記載の方法に準じて、2 (21.6 mg, 0.064 mmol) を 2.0 mL の TFA 及び 300 mg のモレキュラーシーブ 4 Å を用いて 1 時間反応させ、 $CHCl_3$ を用いて酸化アルミニウム上で分取 TLC により精製した。

無色固体 (16.2 mg, 89%): mp 158–159 °C ($CHCl_3$ -n-ヘキサンから); IR (neat) cm^{-1} : 1615 (C=N), 1561 (C=N); 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.96–2.02 (m, 2H, CH_2), 3.70 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H, CH_2), 4.03 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H, CH_2), 6.49 (dd, $J = 2.6, 1.8$ Hz, 1H, Ar), 7.27 (s, 1H, NH), 7.48–7.51 (m, 2H, Ar), 7.74 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, Ar), 7.95 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H, Ar), 8.31 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H, Ar). ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 21.0, 43.8, 44.9, 108.4, 113.3, 116.1, 124.3, 126.7, 130.3, 130.6, 141.3, 141.8, 145.9, 152.8; HRMS (FAB): m/z calcd for $C_{14}H_{14}N_5S$ $[M + H]^+$ 284.0970; found: 284.0966. 化合物の純度は HPLC により >95% であった。

[0193] 合成例 45 : 化合物 301 の合成

[化54]



[0194] N-tert-ブチル-9-(2-メトキシフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミド[1,2-c][1,3]ベンゾチアジン-6-イミン(2)

合成例 10 に記載の方法に準じて、N-tert-ブチル-9-ブromo-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミド[1,2-c][1,3]ベンゾチアジン-6-イミン (52.8 mg, 0.15 mmol) を、フェニルボロン酸の代わりに 2-メトキシフェニルボロン酸 (27.4 mg, 0.18 mmol) と 1 時間反応させ、n-ヘキサン [段階的に n-ヘキサン-EtOAc (9:1)] を用いて酸化アルミニウム上でフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。

。

無色油 (46.0 mg, 81%): IR (neat) cm^{-1} : 1591 (C=N); ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.39 (s, 9H, $3\times\text{CH}_3$), 1.89–1.95 (m, 2H, CH_2), 3.63 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H, CH_2), 3.80 (s, 3H, CH_3), 3.88 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H, CH_2), 6.97 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, Ar), 7.02 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, Ar), 7.29–7.38 (m, 4H, Ar), 8.21 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, Ar). ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 22.0, 30.0 (3C), 45.1, 45.4, 54.1, 55.6, 111.4, 120.9, 125.2, 126.2, 127.5, 128.0, 128.6, 129.1, 129.3, 130.6, 138.6, 140.6, 147.9, 156.5; HRMS (FAB): m/z calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{OS}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 380.1797; found: 380.1793.

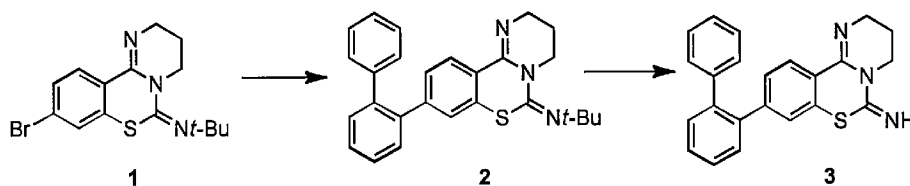
[0195] 9-(2-メトキシフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H,6H-ピリミド[1,2-c][1,3]ベンゾチアジン-6-イミン(3)

合成例 1 O に記載の方法に準じて、2 (34.7 mg, 0.091 mmol) を 2.0 mL の TFA 及び 300 mg のモレキュラーシーブ 4Å を用いて 2 時間反応させ、*n*-ヘキサン-EtOAc (9:1) [段階的に *n*-ヘキサン-EtOAc (7:3)] を用いて酸化アルミニウム上でフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。

無色固体 (21.6 mg, 73%): mp 130.5 ° C (CHCl_3 -*n*-ヘキサンから); IR (neat) cm^{-1} : 1620 (C=N), 1567 (C=N); ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.95–2.01 (m, 2H, CH_2), 3.70 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H, CH_2), 3.80 (s, 3H, CH_3), 4.03 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H, CH_2), 6.97 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, Ar), 7.02 (td, $J = 7.5$, 0.8 Hz, 1H, Ar), 7.22 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, Ar), 7.28–7.40 (m, 3H, Ar), 8.24 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, Ar). ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 21.1, 43.8, 44.9, 55.6, 111.3, 120.9, 124.3, 125.1, 127.7, 128.3, 128.4, 128.7, 129.5, 130.5, 141.1, 146.6, 153.7, 156.4; Anal. calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{OS}$: C, 66.85; H, 5.30; N, 12.99. Found: C, 66.56; H, 5.08; N, 12.90.

[0196] 合成例 46 : 化合物 302 の合成

[化55]



[0197] N-tert-ブチル-9-[(1-1'-ビフェニル)-2-イル]-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミド[1,2-c][1,3]ベンゾチアジン-6-イミン (2)

合成例 10 に記載の方法に準じて、N-tert-ブチル-9-ブromo-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミド[1,2-c][1,3]ベンゾチアジン-6-イミン (52.8 mg, 0.15 mmol) をフェニルボロン酸の代わりに (1-1'-ビフェニル)-2-イルボロン酸 (35.7 mg, 0.18 mmol) と 1 時間反応させ、n-ヘキサン [段階的に n-ヘキサン-EtOAc (9:1)] を用いて酸化アルミニウム上でフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。

無色油 (64.1 mg, quant.): IR (neat) cm^{-1} : 1591 (C=N); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.36 (s, 9H, $3 \times \text{CH}_3$), 1.86–1.91 (m, 2H, CH_2), 3.59 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H, CH_2), 3.85 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H, CH_2), 6.91–6.93 (m, 2H, Ar), 7.11–7.14 (m, 2H, Ar), 7.19–7.22 (m, 3H, Ar), 7.40–7.42 (m, 4H, Ar), 7.99 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, Ar). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 21.9, 29.9 (3C), 45.1, 45.4, 54.1, 125.5, 125.9, 126.7, 127.5, 127.9, 127.9, 128.1, 128.1 (2C), 128.6, 129.7 (2C), 130.2, 130.7, 138.4, 138.9, 140.6, 140.9, 143.6, 147.8; HRMS (FAB): m/z calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{S}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 426.2004; found: 426.2002.

[0198] 9-[(1-1'-ビフェニル)-2-イル]-3,4-ジヒドロ-2H,6H-ピリミド[1,2-c][1,3]ベンゾチアジン-6-イミン(3)

合成例 10 に記載の方法に準じて、2 (51.1 mg, 0.12 mmol) を 2.0 mL の TFA 及び 300 mg のモレキュラーシーブ $4\text{\AA}$ を用いて 3 時間反応させ、n-ヘキサン-EtOAc (9:1) [段階的に n-ヘキサン-EtOAc (7:3)] を用いて酸化アルミニウム上でフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。

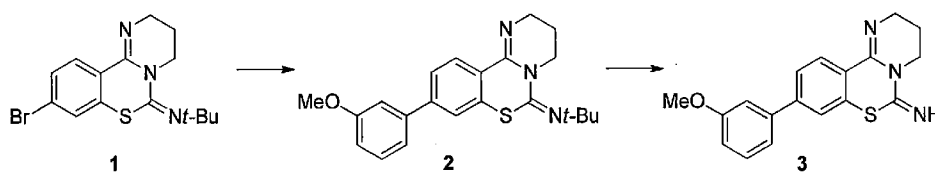
無色油 (35.7 mg, 81%): IR (neat) cm^{-1} : 1620 (C=N), 1570 (C=N); $^1\text{H-NMR}$ (

400 MHz, CDCl_3) δ : 1.92–1.98 (m, 2H, CH_2), 3.66 (t, J = 5.5 Hz, 2H, CH_2), 3.99 (t, J = 6.1 Hz, 2H, CH_2), 6.83 (d, J = 1.7 Hz, 1H, Ar), 6.95 (dd, J = 8.3, 1.7 Hz, 1H, Ar), 7.11–7.13 (m, 2H, Ar), 7.20–7.23 (m, 3H, Ar), 7.38–7.43 (m, 4H, Ar), 8.03 (d, J = 8.3 Hz, 1H, Ar).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 21.0, 43.8, 44.9, 124.5, 124.8, 126.8, 127.6, 128.1 (3C), 128.1, 128.2, 128.3, 128.4, 129.7 (2C), 130.2, 138.5, 140.6, 140.8, 144.2, 146.5, 153.5; HRMS (FAB): m/z calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 370.1378; found: 370.1378. 化合物の純度はHPLCにより>95%であった。

[0199] 合成例 47 : 化合物 303 の合成

[化56]



[0200] N-tert-ブチル-9-(3-メトキシフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミド[1,2-c][1,3]ベンゾチアジン-6-イミン(2)

合成例 10 に記載の方法に準じて、N-tert-ブチル-9-ブromo-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミド[1,2-c][1,3]ベンゾチアジン-6-イミン (52.8 mg, 0.15 mmol) を、フェニルボロン酸の代わりに3-メトキシフェニルボロン酸 (27.4 mg, 0.18 mmol) と1時間反応させ、n-ヘキサン [段階的に n-ヘキサン-EtOAc (9:1)] を用いて酸化アルミニウム上でフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。

無色油 (55.6 mg, 98%): IR (neat) cm^{-1} : 1591 (C=N); ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.40 (s, 9H, $3 \times \text{CH}_3$), 1.90–1.96 (m, 2H, CH_2), 3.64 (t, J = 5.5 Hz, 2H, CH_2), 3.86 (s, 3H, CH_3), 3.89 (t, J = 6.2 Hz, 2H, CH_2), 6.91 (d, J = 8.2, 2.5 Hz, 1H, Ar), 7.10 (t, J = 2.5 Hz, 1H, Ar), 7.15–7.18 (m, 1H, Ar), 7.32–7.37 (m, 2H, Ar), 7.41 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H, Ar), 8.24 (d, J = 8.5 Hz, 1H, Ar). ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 21.9, 30.

0 (3C), 45.1, 45.4, 54.2, 55.3, 112.7, 113.5, 119.5, 122.8, 124.9, 126.7, 128.9, 129.5, 129.9, 138.2, 140.9, 142.8, 147.7, 160.0; HRMS (FA B): m/z calcd for $C_{22}H_{26}N_3OS$ $[M + H]^+$ 380.1797; found: 380.1793.

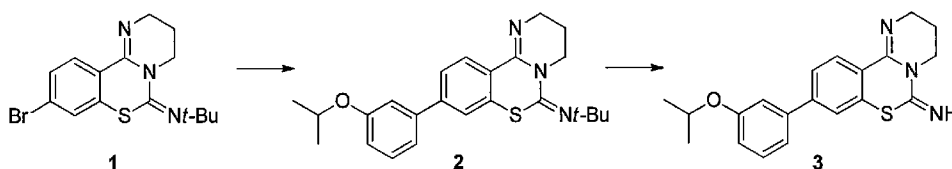
[0201] 9-(3-メトキシフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H,6H-ピリミド[1,2-c][1,3]ベンゾチアジン-6-イミン (3)

合成例 10 に記載の方法に準じて、2 (32.1 mg, 0.085 mmol) を 1.0 mL の TFA 及び 150 mg のモレキュラーシーブ 4 Å を用いて 2 時間反応させ、*n*-ヘキサン-EtOAc (3:1) を用いて酸化アルミニウム上でフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。

無色固体 (23.4 mg, 85%): mp 114–115 °C ($CHCl_3$ -*n*-ヘキサンから); IR (neat) cm^{-1} : 1620 (C=N), 1569 (C=N); 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.96–2.02 (m, 2H, CH_2), 3.71 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H, CH_2), 3.86 (s, 3H, CH_3), 4.04 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H, CH_2), 6.93 (dd, $J = 7.9, 2.7$ Hz, 1H, Ar), 7.09 (t, $J = 2.7$ Hz, 1H, Ar), 7.14–7.17 (m, 1H, Ar), 7.24 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H, Ar), 7.36 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H, Ar), 7.44 (dd, $J = 8.5, 1.7$ Hz, 1H, Ar), 8.27 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, Ar). ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 21.0, 43.8, 45.0, 55.4, 112.8, 113.6, 119.5, 121.8, 125.2, 125.6, 129.3, 129.3, 129.9, 140.6, 143.4, 146.4, 153.4, 160.0; Anal. calcd for $C_{18}H_{17}N_3OS$: C, 66.85; H, 5.30; N, 12.99. Found: C, 66.56; H, 5.14; N, 12.83.

[0202] 合成例 48 : 化合物 304 の合成

[化57]



[0203] N-tert-ブチル-9-(3-イソプロポキシフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミド[1,2-c][1,3]ベンゾチアジン-6-イミン (2)

合成例 10 に記載の方法に準じて、N-tert-ブチル-9-ブromo-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミド[1,2-c][1,3]ベンゾチアジン-6-イミン (52.8 mg, 0.15 mmol) を

、フェニルボロン酸の代わりに3-イソプロポキシフェニルボロン酸 (32.4 mg, 0.18 mmol)と1時間反応させ、n-ヘキサン [段階的に n-ヘキサン-EtOAc (9:1)]を用いて酸化アルミニウム上でフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。

無色油 (48.8 mg, 80%): IR (neat) cm^{-1} : 1592 (C=N); ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.36 (d, $J = 5.7$ Hz, 6H, $2 \times \text{CH}_3$), 1.40 (s, 9H, $3 \times \text{CH}_3$), 1.90–1.95 (m, 2H, CH_2), 3.64 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H, CH_2), 3.89 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H, CH_2), 4.58–4.65 (m, 1H, CH), 6.89 (dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz, 1H, Ar), 7.10 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H, Ar), 7.14 (dd, $J = 7.4, 2.0$ Hz, 1H, Ar), 7.31–7.34 (m, 2H, Ar), 7.41 (dd, $J = 8.0, 1.7$ Hz, 1H, Ar), 8.24 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, Ar). ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 21.9, 22.0 (2C), 30.0 (3C), 45.1, 45.4, 54.1, 69.9, 114.9, 115.1, 119.3, 122.8, 124.8, 126.6, 128.8, 129.4, 129.9, 138.3, 140.9, 142.8, 147.7, 158.3; HRMS (FAB): m/z calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 408.2110; found: 408.2108.

[0204] 9-(3-イソプロポキシフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H,6H-ピリミド[1,2-c][1,3]ベンゾチアジン-6-イミン (3)

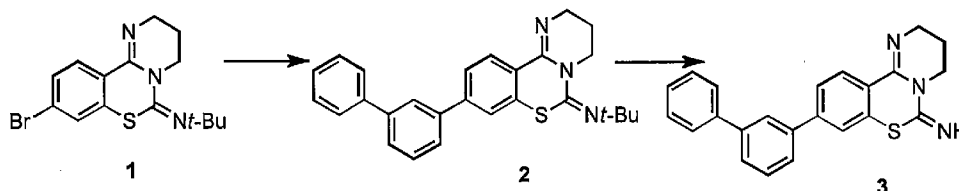
合成例 10 に記載の方法に準じて、2 (44.0 mg, 0.108 mmol) を2.0 mLのTFA 及び300 mgのモレキュラーシーブ 4Åを用いて2時間反応させ、n-ヘキサン-EtOAc (9:1) [段階的に n-ヘキサン-EtOAc (7:3)]を用いて酸化アルミニウム上でフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。

無色油 (35.5 mg, 94%): IR (neat) cm^{-1} : 1620 (C=N), 1567 (C=N); ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.36 (d, $J = 6.1$ Hz, 6H, $2 \times \text{CH}_3$), 1.95–2.01 (m, 2H, CH_2), 3.70 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H, CH_2), 4.03 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H, CH_2), 4.57–4.66 (m, 1H, CH), 6.90 (dd, $J = 8.3, 2.4$ Hz, 1H, Ar), 7.09 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, Ar), 7.11–7.13 (m, 1H, Ar), 7.23 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, Ar), 7.33 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H, Ar), 7.43 (dd, $J = 8.5, 1.8$ Hz, 1H, Ar), 8.26 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, Ar). ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 21.0, 22.0 (2C), 43.8, 45.0, 70.0, 115.0, 115.2, 119.2, 121.8, 125.1, 125.5, 129.

2, 129.3, 129.9, 140.6, 143.4, 146.4, 153.4, 158.3; HRMS (FAB): m/z calcd for $C_{20}H_{22}N_3OS$ $[M + H]^+$ 352.1484; found: 352.1484. 化合物の純度はHPLCにより>95%であった。

[0205] 合成例 49 : 化合物 305 の合成

[化58]



[0206] N-tert-ブチル-9-[(1-1'-ビフェニル)-3-イル]-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミド[1,2-c][1,3]ベンゾチアジン-6-イミン (2)

合成例 10 に記載の方法に準じて、N-tert-ブチル-9-ブromo-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミド[1,2-c][1,3]ベンゾチアジン-6-イミン (52.8 mg, 0.15 mmol) を、フェニルボロン酸の代わりに(1-1'-ビフェニル)-3-イルボロン酸 (35.7 mg, 0.18 mmol) と1時間反応させ、n-ヘキサン [段階的に n-ヘキサン-EtOAc (9:1)] を用いて酸化アルミニウム上でフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。

無色油 (65.1 mg, quant.): IR (neat) cm^{-1} : 1591 (C=N); 1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.41 (s, 9H, $3 \times CH_3$), 1.91–1.95 (m, 2H, CH_2), 3.64 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H, CH_2), 3.89 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H, CH_2), 7.35–7.39 (m, 2H, Ar), 7.44–7.51 (m, 4H, Ar), 7.55–7.60 (m, 2H, Ar), 7.63 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H, Ar), 7.78 (s, 1H, Ar), 8.27 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, Ar). ^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ : 21.9, 30.0 (3C), 45.1, 45.4, 54.2, 122.8, 124.9, 125.9 (2C), 126.7, 126.9, 127.2 (2C), 127.5, 128.8 (2C), 129.0, 129.3, 129.6, 138.2, 139.9, 140.9, 142.0, 142.8, 147.7; HRMS (FAB): m/z calcd for $C_{27}H_{28}N_3S$ $[M + H]^+$ 426.2004; found: 426.2000.

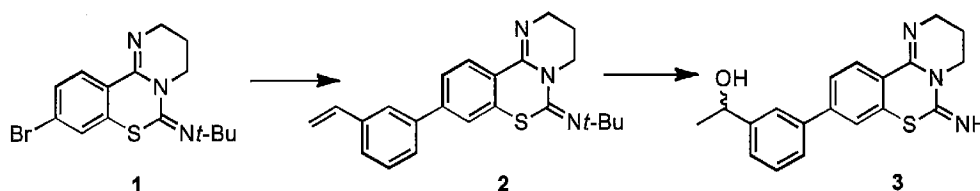
[0207] 9-[(1-1'-ビフェニル)-3-イル]-3,4-ジヒドロ-2H,6H-ピリミド[1,2-c][1,3]ベンゾチアジン-6-イミン(3)

合成例 10 に記載の方法に準じて、2 (56.1 mg, 0.13 mmol) を 2.0 mL の TFA 及び 300 mg のモレキュラーシーブ 4Å を用いて 3 時間反応させ、*n*-ヘキサン-EtOAc (9:1) [段階的に *n*-ヘキサン-EtOAc (7:3)] を用いて酸化アルミニウム上でフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。

無色固体 (37.0 mg, 76%): mp 179-181 ° C (CHCl₃-*n*-ヘキサンから); IR (neat) cm⁻¹: 1620 (C=N), 1568 (C=N); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 1.97-2.02 (m, 2H, CH₂), 3.72 (t, J = 5.4 Hz, 2H, CH₂), 4.04 (t, J = 6.0 Hz, 2H, CH₂), 7.30 (d, J = 1.7 Hz, 1H, Ar), 7.38 (t, J = 7.4 Hz, 1H, Ar), 7.45-7.56 (m, 5H, Ar), 7.59-7.64 (m, 3H, Ar), 7.77 (s, 1H, Ar), 8.30 (d, J = 8.6 Hz, 1H, Ar). ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 21.0, 43.9, 45.0, 121.9, 125.2, 125.6, 125.9 (2C), 127.1, 127.2 (2C), 127.6, 128.8 (2C), 129.3, 129.4 (2C), 139.7, 140.8, 142.1, 143.4, 146.4, 153.3; HRMS (FAB): m/z calcd for C₂₃H₂₀N₃S [M + H]⁺ 370.1378; found: 370.1378. 化合物の純度は HPLC により >95% であった。

[0208] 合成例 50 : 化合物 306 の合成

[化59]



[0209] N-tert-ブチル-9-(3-ビニルフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミド[1,2-c][1,3]ベンゾチアジン-6-イミン(2)

合成例 10 に記載の方法に準じて、N-tert-ブチル-9-ブromo-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミド[1,2-c][1,3]ベンゾチアジン-6-イミン (70.6 mg, 0.20 mmol) を、フェニルボロン酸の代わりに 3-ビニルフェニルボロン酸 (35.5 mg, 0.24 mmol) と 1 時間反応させ、*n*-ヘキサン [段階的に *n*-ヘキサン-EtOAc (9:1)] を用いて酸化アルミニウム上でフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。

無色油 (64.4 mg, 86%): IR (neat) cm⁻¹: 1591 (C=N); ¹H-NMR (500 MHz, CDC

l_3) δ : 1.40 (s, 9H, $3 \times CH_3$), 1.90–1.95 (m, 2H, CH_2), 3.64 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H, CH_2), 3.89 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H, CH_2), 5.30 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H, CH), 5.82 (d, $J = 17.8$ Hz, 1H, CH), 6.77 (dd, $J = 17.8, 10.9$ Hz, 1H, CH), 7.34 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H, Ar), 7.37–7.47 (m, 4H, Ar), 7.59 (s, 1 H, Ar), 8.25 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, Ar). ^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ : 21.9, 30.0 (3C), 45.1, 45.4, 54.2, 114.5, 122.7, 124.8, 125.0, 125.8, 126.5, 126.6, 128.9, 129.0, 129.5, 136.5, 138.2, 138.2, 139.7, 142.8, 147.7; HRMS (FAB): m/z calcd for $C_{23}H_{26}N_3S$ $[M + H]^+$ 376.1847; found: 376.1850.

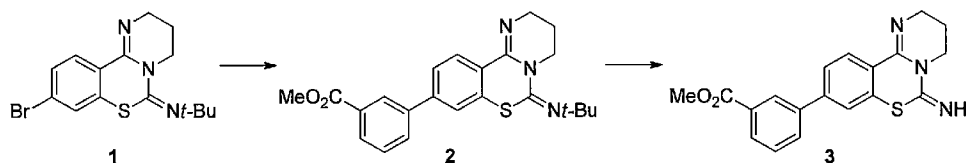
[0210] (±)-9-[3-(1-ヒドロキシエチル)フェニル]-3,4-ジヒドロ-2H,6H-ピリミド[1,2-c][1,3]ベンゾチアジン-6-イミン(3)

合成例 10 に記載の方法に準じて、2 (58.5 mg, 0.16 mmol) を 2.0 mL の TFA 及び 300 mg のモレキュラーシーブ 4Å を用いて 3 時間反応させ、*n*-ヘキサン-EtOAc (9:1) [段階的に *n*-ヘキサン-EtOAc (1:1)] を用いて酸化アルミニウム上でフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。

無色固体 (25.9 mg, 49%): mp 193–195 °C ($CHCl_3$ -*n*-ヘキサンから); IR (neat) cm^{-1} : 1616 (C=N), 1558 (C=N); 1H -NMR (400 MHz, $DMSO-D_6$) δ : 1.36 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, CH_3), 1.84–1.89 (m, 2H, CH_2), 3.59 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H, CH_2), 3.92 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H, CH_2), 4.76–4.81 (m, 1H, CH), 5.20 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H, OH), 7.36–7.43 (m, 2H, Ar), 7.53–7.57 (m, 3H, Ar), 7.67 (s, 1H, Ar), 8.24 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, Ar), 8.71 (s, 1H, NH). ^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$ - CD_3OD) δ : 20.6, 25.0, 44.0, 44.5, 69.5, 121.7, 123.8, 125.0, 125.1, 125.3, 125.6, 128.8, 129.0, 129.0, 138.8, 143.6, 146.8, 147.2, 154.1; HRMS (FAB): m/z calcd for $C_{19}H_{20}N_3OS$ $[M + H]^+$ 338.1327; found: 338.1327. 化合物の純度は HPLC により >95% であった。

[0211] 合成例 5.1 : 化合物 307 の合成

[化60]



[0212] N-tert-ブチル-9-(3-メトキシカルボニルフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミド[1,2-c][1,3]ベンゾチアジン-6-イミン (2)

合成例 10 に記載の方法に準じて、N-tert-ブチル-9-ブromo-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミド[1,2-c][1,3]ベンゾチアジン-6-イミン (52.8 mg, 0.15 mmol) をフェニルボロン酸の代わりに3-メトキシカルボニルフェニルボロン酸 (32.4 mg, 0.18 mmol) と1時間反応させ、n-ヘキサン [段階的に n-ヘキサン-EtOAc (9:1)] を用いて酸化アルミニウム上でフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。

無色固体 (56.2 mg, 92%): mp 116-117.5 ° C (n-ヘキサンから); IR (neat) cm^{-1} : 1723 (C=O), 1592 (C=N); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.41 (s, 9H, $3 \times \text{CH}_3$), 1.91-1.96 (m, 2H, CH_2), 3.65 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H, CH_2), 3.89 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H, CH_2), 3.95 (s, 3H, CH_3), 7.37 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H, Ar), 7.45 (dd, $J = 8.6, 1.7$ Hz, 1H, Ar), 7.51 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H, Ar), 7.78 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, Ar), 8.04 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, Ar), 8.26-8.28 (m, 2H, Ar). $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ : 21.9, 30.0 (3C), 45.1, 45.4, 52.2, 54.2, 122.8, 124.7, 127.0, 128.0, 129.0, 129.1 (2C), 129.7, 130.8, 131.3, 138.1, 139.7, 141.7, 147.6, 166.8; HRMS (FAB): m/z calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 408.1746; found: 408.1741.

[0213] 9-(3-メトキシカルボニルフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H,6H-ピリミド[1,2-c][1,3]ベンゾチアジン-6-イミン(3)

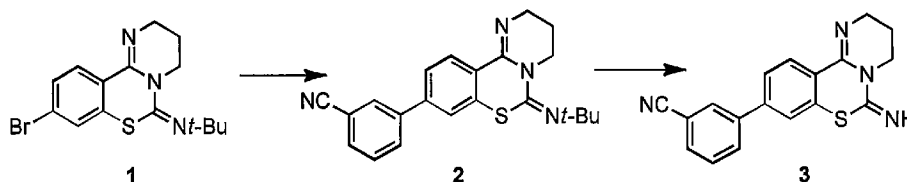
合成例 10 に記載の方法に準じて、2 (34.2 mg, 0.084 mmol) を2.0 mLのTFA 及び300 mgのモレキュラーシーブ 4Åを用いて3時間反応させ、n-ヘキサン-EtOAc (7:3)を用いて酸化アルミニウム上でフラッシュクロマトグラフィーに

より精製した。

無色固体 (22.8 mg, 77%): mp 131 ° C (CHCl₃-n-ヘキサンから); IR (neat) cm⁻¹: 1721 (C=O), 1620 (C=N), 1568 (C=N); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 1.97-2.02 (m, 2H, CH₂), 3.72 (t, J = 5.4 Hz, 2H, CH₂), 3.96 (s, 3H, CH₃), 4.04 (t, J = 6.0 Hz, 2H, CH₂), 7.28 (d, J = 1.4 Hz, 1H, Ar), 7.47 (dd, J = 8.6, 1.4 Hz, 1H, Ar), 7.52 (t, J = 7.7 Hz, 1H, Ar), 7.76 (d, J = 7.7 Hz, 1H, Ar), 8.05 (d, J = 7.7 Hz, 1H, Ar), 8.25 (s, 1H, Ar), 8.30 (d, J = 8.6 Hz, 1H, Ar). ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 21.0, 43.8, 45.0, 52.3, 121.8, 125.0, 125.9, 128.1, 129.0, 129.2, 129.5, 129.5, 130.9, 131.3, 139.4, 142.3, 146.3, 153.1, 166.7; Anal. calcd for C₁₉H₁₇N₃O₂S: C, 64.94; H, 4.88; N, 11.96. Found: C, 64.83; H, 4.79; N, 11.84.

[0214] 合成例 5 2 : 化合物 3 0 8 の合成

[化61]



[0215] N-tert-ブチル-9-(3-シアノフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミド[1,2-c][1,3]ベンゾチアジン-6-イミン (2)

合成例 1 0 に記載の方法に準じて、N-tert-ブチル-9-ブromo-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミド[1,2-c][1,3]ベンゾチアジン-6-イミン (52.8 mg, 0.15 mmol) を、フェニルボロン酸の代わりに3-ニトロフェニルボロン酸 (26.5 mg, 0.18 mmol) と1時間反応させ、n-ヘキサン-EtOAc (85:5)を用いて酸化アルミニウム上でフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。

無色固体 (48.4 mg, 86%): mp 165-167 ° C (CHCl₃-n-ヘキサンから); IR (neat) cm⁻¹: 2230 (C≡N), 1593 (C=N); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 1.40 (s, 9H, 3×CH₃), 1.91-1.96 (m, 2H, CH₂), 3.65 (t, J = 5.7 Hz, 2H, CH₂), 3.89 (t, J = 6.3 Hz, 2H, CH₂), 7.31 (d, J = 1.7 Hz, 1H, Ar), 7.38 (dd, J = 8.0, 1.7 Hz, 1H, Ar), 7.55 (t, J = 7.7 Hz, 1H, Ar), 7.65 (dt, J =

7.7, 1.7 Hz, 1H, Ar), 7.81 (dt, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H, Ar), 7.86 (t, $J = 1.7$ Hz, 1H, Ar), 8.29 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, Ar). ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 21.8, 30.0 (3C), 45.1, 45.4, 54.2, 113.2, 118.5, 122.8, 124.5, 127.6, 129.3, 129.7, 130.1, 130.5, 131.3, 131.4, 137.7, 140.4, 140.8, 147.4; HRMS (FAB): m/z calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 375.1643; found: 375.1646.

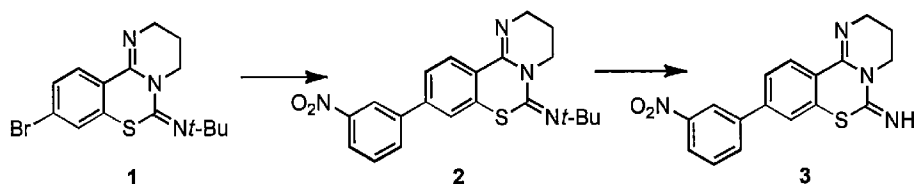
[0216] 9-(3-シアノフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H,6H-ピリミド[1,2-c][1,3]ベンゾチアジン-6-イミン (3)

合成例 10 に記載の方法に準じて、2 (40.3 mg, 0.11 mmol) を 2.0 mL の TFA 及び 300 mg のモレキュラーシーブ $4\text{\AA}$ を用いて 2 時間反応させ、 n -ヘキサン-EtOAc (2:1) [段階的に EtOAc] を用いて酸化アルミニウム上でフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。

無色固体 (30.6 mg, 89%): mp $196\text{--}197^\circ\text{C}$ (MeOH- CHCl_3 - n -ヘキサンから); IR (neat) cm^{-1} : 2230 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1623 ($\text{C}=\text{N}$), 1572 ($\text{C}=\text{N}$); ^1H -NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{CD}$) δ : 1.98–2.04 (m, 2H, CH_2), 3.71 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H, CH_2), 4.01 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H, CH_2), 7.25 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, Ar), 7.44 (dd, $J = 8.5, 1.8$ Hz, 1H, Ar), 7.58 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, Ar), 7.68 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, Ar), 7.81 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, Ar), 7.86 (s, 1H, Ar), 8.27 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, Ar). ^{13}C -NMR (100 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{CD}$) δ : 20.7, 43.9, 44.7, 113.0, 118.3, 121.9, 124.9, 126.2, 129.5, 129.7, 129.7, 130.4, 131.3, 131.5, 140.2, 141.0, 146.6, 153.4; HRMS (FAB): m/z calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 319.1017; found: 319.1016. 化合物の純度は HPLC により > 95% であった。

[0217] 合成例 53 : 化合物 309 の合成

[化62]



[0218] N-tert-ブチル-9-(3-ニトロフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミド[1,2-c][1,3]ベンゾチアジン-6-イミン (2)

合成例 10 に記載の方法に準じて、N-tert-ブチル-9-ブロモ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミド[1,2-c][1,3]ベンゾチアジン-6-イミン (52.8 mg, 0.15 mmol) を、フェニルボロン酸の代わりに3-ニトロフェニルボロン酸 (30.0 mg, 0.18 mmol) と1時間反応させ、n-ヘキサン [段階的に n-ヘキサン-EtOAc (85:5)] を用いて酸化アルミニウム上でフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。

無色固体 (52.3 mg, 88%): mp 208-209 ° C (CHCl₃-n-ヘキサンから); IR (neat) cm⁻¹: 1593 (C=N), 1529 (NO₂); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 1.41 (s, 9 H, 3×CH₃), 1.92-1.96 (m, 2H, CH₂), 3.65 (t, J = 5.4 Hz, 2H, CH₂), 3.90 (t, J = 6.3 Hz, 2H, CH₂), 7.37 (d, J = 1.7 Hz, 1H, Ar), 7.44 (dd, J = 8.6, 1.7 Hz, 1H, Ar), 7.62 (t, J = 8.0 Hz, 1H, Ar), 7.91 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H, Ar), 8.22 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H, Ar), 8.31 (d, J = 8.6 Hz, 1H, Ar), 8.44 (t, J = 2.0 Hz, 1H, Ar). ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 21.8, 30.0 (3C), 45.2, 45.4, 54.3, 121.8, 122.7, 122.9, 124.6, 127.7, 129.4, 129.9, 130.2, 132.9, 137.6, 140.2, 141.1, 147.4, 148.7; HRMS (FAB): m/z calcd for C₂₁H₂₃N₄O₂S [M + H]⁺ 395.1542; found: 395.1544.

[0219] 9-(3-ニトロフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H,6H-ピリミド[1,2-c][1,3]ベンゾチアジン-6-イミン (3)

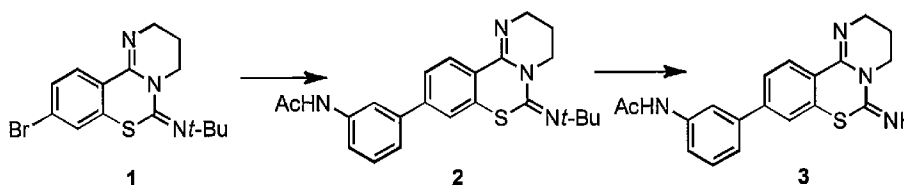
合成例 10 に記載の方法に準じて、2 (37.9 mg, 0.096 mmol) を2.0 mLのTFA 及び300 mgのモレキュラーシーブ 4Åを用いて3時間反応させ、n-ヘキサン-EtOAc (1:1)を用いて酸化アルミニウム上でフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。

無色固体 (23.2 mg, 71%): mp 168-170 ° C (CHCl₃-n-ヘキサンから); IR (neat) cm⁻¹: 1620 (C=N), 1567 (C=N), 1529 (NO₂); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 1.98-2.03 (m, 2H, CH₂), 3.72 (t, J = 5.7 Hz, 2H, CH₂), 4.05 (t, J =

6.0 Hz, 2H, CH₂), 7.28 (d, J = 1.7 Hz, 1H, Ar), 7.47 (dd, J = 8.6, 1.7 Hz, 1H, Ar), 7.63 (t, J = 7.7 Hz, 1H, Ar), 7.90 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H, Ar), 8.23 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H, Ar), 8.34 (d, J = 8.6 Hz, 1H, Ar), 8.42 (t, J = 1.7 Hz, 1H, Ar). ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 21.0, 43.8, 45.0, 121.8, 121.9, 122.9, 124.9, 126.7, 129.8, 129.9, 130.0, 132.8, 140.7, 140.8, 146.0, 148.7, 152.8; Anal. calcd for C₁₇H₁₄N₄O₂S: C, 60.34; H, 4.17; N, 16.56. Found: C, 60.04; H, 4.13; N, 16.28.

[0220] 合成例 54 : 化合物 310 の合成

[化63]



[0221] N-tert-ブチル-9-[3-(アセチルアミノ)フェニル]-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミド[1,2-c][1,3]ベンゾチアジン-6-イミン (2)

合成例 10 に記載の方法に準じて、N-tert-ブチル-9-ブromo-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミド[1,2-c][1,3]ベンゾチアジン-6-イミン (52.8 mg, 0.15 mmol) を、トルエンの代わりに1,4-ジオキサン中でフェニルボロン酸の代わりに3-アセチルアミノフェニルボロン酸 (32.2 mg, 0.18 mmol) と1時間反応させ、n-ヘキサン-EtOAc (1:1) を用いて酸化アルミニウム上でフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。

無色固体 (44.6 mg, 73%): mp 221-222 ° C (CHCl₃-n-ヘキサンから); IR (neat) cm⁻¹: 1670 (C=O), 1590 (C=N); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 1.40 (s, 9H, 3×CH₃), 1.91-1.95 (m, 2H, CH₂), 2.18 (s, 3H, CH₃), 3.64 (t, J = 5.4 Hz, 2H, CH₂), 3.89 (t, J = 6.0 Hz, 2H, CH₂), 7.29-7.38 (m, 4H, Ar), 7.50 (d, J = 7.4 Hz, 1H, Ar), 7.70 (s, 1H, NH), 7.73 (s, 1H, Ar), 8.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H, Ar). ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 21.9, 24.5, 30.0 (3C), 45.1, 45.4, 54.2, 118.4, 119.5, 122.8, 122.9, 124.8, 126.7, 128.8, 129.5, 129.5, 138.2, 138.5, 140.2, 142.4, 147.9, 168.5; HRMS (F

AB): m/z calcd for $C_{23}H_{27}N_4OS$ $[M + H]^+$ 407.1906; found: 407.1905.

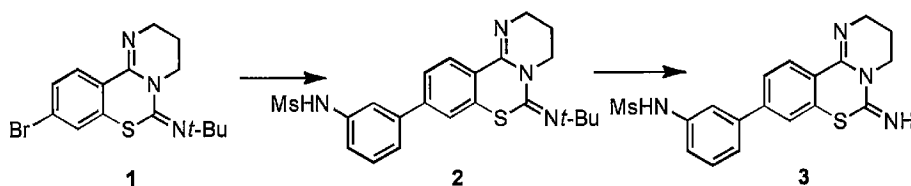
[0222] 9-[3-(アセチルアミノ)フェニル]-3,4-ジヒドロ-2H,6H-ピリミド[1,2-c][1,3]ベンゾチアジン-6-イミン(3)

合成例 10 に記載の方法に準じて、2 (35.4 mg, 0.096 mmol) を 2.0 mL の TFA 及び 300 mg のモレキュラーシーブ 4 Å を用いて 3 時間反応させ、EtOAc-MeOH (98:2) を用いて酸化アルミニウム上で分取 TLC により精製した。

無色固体 (23.7 mg, 78%): mp 208–210 °C (MeOH-CHCl₃-n-ヘキサンから); IR (neat) cm^{-1} : 1691 (C=O), 1611 (C=N), 1561 (C=N); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃-CD₃OD) δ : 1.98–2.03 (m, 2H, CH₂), 2.17 (s, 3H, CH₃), 3.68 (t, J = 5.4 Hz, 2H, CH₂), 3.98 (t, J = 6.0 Hz, 2H, CH₂), 7.29 (d, J = 8.6 Hz, 1H, Ar), 7.35 (s, 1H, Ar), 7.37 (t, J = 8.0 Hz, 1H, Ar), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H, Ar), 7.54 (d, J = 8.0 Hz, 1H, Ar), 7.81 (s, 1H, Ar), 8.16 (d, J = 8.6 Hz, 1H, Ar). ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃-CD₃OD) δ : 20.7, 23.7, 44.0, 44.5, 118.3, 119.6, 121.8, 122.4, 125.1 (2C), 129.0, 129.0, 129.2, 138.8, 139.4, 143.3, 147.2, 154.1, 169.7; HRMS (FAB): m/z calcd for $C_{19}H_{17}N_4OS$ $[M - H]^-$ 349.1123; found: 349.1129. 化合物の純度は HPLC により >95% であった。

[0223] 合成例 55 : 化合物 311 の合成

[化64]



[0224] N-tert-ブチル-9-[3-(メチルスルホンアミド)フェニル]-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミド[1,2-c][1,3]ベンゾチアジン-6-イミン (2)

合成例 10 に記載の方法に準じて、N-tert-ブチル-9-ブromo-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミド[1,2-c][1,3]ベンゾチアジン-6-イミン (52.8 mg, 0.15 mmol) を、トルエンの代わりに 1,4-ジオキサン中で、フェニルボロン酸の代わりに 3-メタンスルホンイルアミノフェニルボロン酸 (38.7 mg, 0.18 mmol) と 1 時間反

応させ、n-ヘキサン-EtOAc (1:2) [段階的に EtOAc]を用いて酸化アルミニウム上でフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。

無色固体 (20.1 mg, 30%): mp 200-202 ° C (CHCl₃-n-ヘキサンから); IR (neat) cm⁻¹: 1591 (C=N), 1153 (NSO₂); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃-CD₃CD) δ: 1.41 (s, 9H, 3×CH₃), 1.92-1.97 (m, 2H, CH₂), 3.02 (s, 3H, CH₃), 3.62 (t, J = 5.2 Hz, 2H, CH₂), 3.90 (t, J = 6.0 Hz, 2H, CH₂), 7.27 (d, J = 7.4 Hz, 1H, Ar), 7.34-7.43 (m, 5H, Ar), 8.15 (d, J = 8.6 Hz, 1H, Ar). ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 21.8, 30.0 (3C), 39.5, 44.9, 45.5, 54.3, 119.1, 119.8, 122.9, 123.7, 124.8, 127.0, 129.0, 129.8, 130.1, 137.7, 137.9, 140.9, 142.0, 148.4; HRMS (FAB): m/z calcd for C₂₂H₂₇N₄O₂S₂ [M + H]⁺ 443.1575; found: 443.1574.

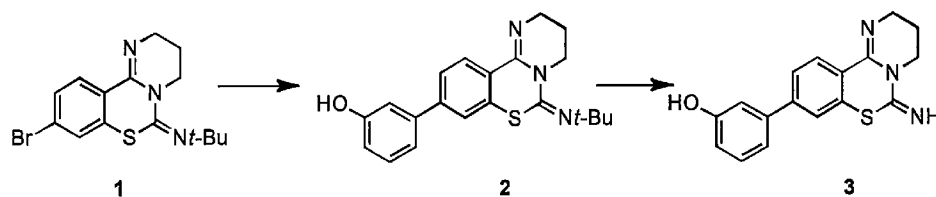
[0225] 9-[3-(メチルスルホンアミド)フェニル]-3,4-ジヒドロ-2H,6H-ピリミド[1,2-c][1,3]ベンゾチアジン-6-イミン (3)

合成例 1 O に記載の方法に準じて、2 (26.1 mg, 0.059 mmol)を2.0 mLのTFA及び300 mgのモレキュラーシーブ 4Åを用いて4.5時間反応させ、EtOAc-MeOH (95:5)を用いて酸化アルミニウム上で分取TLCにより精製した。

無色固体 (13.4 mg, 59%): mp 194-196 ° C (MeOH-CHCl₃-n-ヘキサンから); IR (neat) cm⁻¹: 1625 (C=N), 1557 (C=N), 1325 (NSO₂), 1147 (NSO₂); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃-CD₃CD) δ: 1.98-2.03 (m, 2H, CH₂), 3.02 (s, 3H, CH₃), 3.70 (t, J = 5.4 Hz, 2H, CH₂), 4.00 (t, J = 6.3 Hz, 2H, CH₂), 7.23-7.46 (m, 6H, Ar), 8.21 (d, J = 8.6 Hz, 1H, Ar). ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃-CD₃CD) δ: 20.8, 39.1, 44.0, 44.7, 118.8, 120.0, 121.9, 123.4, 125.2, 125.6, 129.3, 129.5, 130.1, 138.0, 140.5, 142.7, 147.0, 153.9; HRMS (FAB): m/z calcd for C₁₈H₁₉N₄O₂S₂ [M + H]⁺ 387.0949; found: 387.0957. 化合物の純度はHPLCにより95%であった。

[0226] 合成例 5.6 : 化合物 3.1.2 の合成

[化65]



[0227] N-tert-ブチル-9-(3-ヒドロキシフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミド[1,2-c][1,3]ベンゾチアジン-6-イミン (2)

合成例 10 に記載の方法に準じて、N-tert-ブチル-9-ブromo-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミド[1,2-c][1,3]ベンゾチアジン-6-イミン (52.8 mg, 0.15 mmol) を、トルエンの代わりに1,4-ジオキサン中で、フェニルボロン酸の代わりに3-ヒドロキシフェニルボロン酸 (24.8 mg, 0.18 mmol) と1時間反応させ、n-ヘキサン-EtOAc (1:1) [段階的に EtOAc]を用いて酸化アルミニウム上でフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。

無色固体 (16.1 mg, 29%): mp 265-267 ° C (MeOH-CHCl₃-n-ヘキサンから); IR (neat) cm⁻¹: 1591 (C=N); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃-CD₃CD) δ: 1.41 (s, 9H, 3×CH₃), 1.92-1.97 (m, 2H, CH₂), 3.60 (t, J = 5.2 Hz, 2H, CH₂), 3.90 (t, J = 6.0 Hz, 2H, CH₂), 6.85 (d, J = 8.0 Hz, 1H, Ar), 7.03 (s, 1H, Ar), 7.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H, Ar), 7.27 (t, J = 8.0 Hz, 1H, Ar), 7.34 (s, 1H, Ar), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H, Ar), 8.09 (d, J = 8.0 Hz, 1H, Ar). ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃-CD₃CD) δ: 21.5, 29.7 (3C), 44.5, 45.4, 54.2, 113.8, 115.1, 118.2, 122.8, 124.9, 126.0, 128.5, 129.4, 129.8, 138.1, 140.4, 143.2, 149.4, 157.2; HRMS (FAB): m/z calcd for C₂₁H₂₄N₃OS [M + H]⁺ 366.1640; found: 366.1639.

[0228] 9-(3-ヒドロキシフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H,6H-ピリミド[1,2-c][1,3]ベンゾチアジン-6-イミン(3)

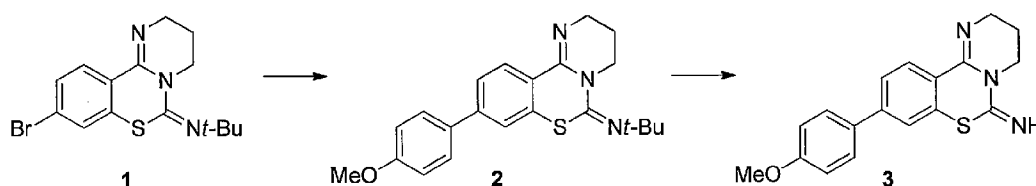
トリフルオロ酢酸(9 mL)を、CHCl₃ (1.0 mL)及びMeOH (10滴)中の2 (16.1 mg, 0.044 mmol)及びモレキュラーシーブ 4Å (2.0 g, 粉末、ガスバーナーで加熱することによって活性化)の混合物に添加した。還流下で5時間攪拌した後

、混合物を減圧下で濃縮した。CHCl₃中の残渣の攪拌混合物に、トリエチルアミンを0℃で滴下し、pHを8-9に調整した。全量をEtOAcで抽出した。抽出物を飽和NaHCO₃ (× 2)、食塩水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をEtOAc-MeOH (95:5)を用いて酸化アルミニウム上で分取TLCにより精製し、無色固体の化合物(7.9 mg, 58%)を得た。

mp 199-200 ° C (MeOH-CHCl₃-n-ヘキサンから); IR (neat) cm⁻¹: 1621 (C=N), 1557 (C=N); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃-CD₃CD) δ: 1.99-2.04 (m, 2H, CH₂), 3.69 (t, J = 5.4 Hz, 2H, CH₂), 4.00 (t, J = 6.1 Hz, 2H, CH₂), 6.87 (d, J = 8.0 Hz, 1H, Ar), 7.04-7.09 (m, 2H, Ar), 7.26-7.31 (m, 2H, Ar), 7.46-7.49 (m, 1H, Ar), 8.17 (dd, J = 8.5, 1.2 Hz, 1H, Ar). ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-D₆) δ: 20.7, 43.1, 44.3, 113.5, 115.3, 117.5, 121.4, 124.2, 124.9, 129.0, 129.5, 130.0, 139.5, 142.3, 145.2, 149.7, 157.8; HRMS (FAB): m/z calcd for C₁₇H₁₆N₃OS [M + H]⁺ 310.1014; found: 310.1010. 化合物の純度はHPLCにより>95%であった。

[0229] 合成例 57 : 化合物 313 の合成

[化66]



[0230] N-tert-ブチル-9-(4-メトキシフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミド[1,2-c][1,3]ベンゾチアジン-6-イミン (2)

合成例 10 に記載の方法に準じて、N-tert-ブチル-9-ブromo-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミド[1,2-c][1,3]ベンゾチアジン-6-イミン (52.8 mg, 0.15 mmol) をフェニルボロン酸の代わりに4-メトキシフェニルボロン酸(27.4 mg, 0.18 mmol)と1時間反応させ、n-ヘキサン [段階的にn-ヘキサン-EtOAc (9:1)]を用いて酸化アルミニウム上でフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。

無色固体 (54.7 mg, 96%): mp 199-200 ° C (CHCl₃-n-ヘキサンから); IR (ne

at) cm^{-1} : 1592 (C=N); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.40 (s, 9H, $3 \times \text{CH}_3$), 1.89–1.95 (m, 2H, CH_2), 3.63 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H, CH_2), 3.84 (s, 3H, CH_3), 3.88 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H, CH_2), 6.96 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, Ar), 7.29 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, Ar), 7.38 (dd, $J = 8.3, 2.0$ Hz, 1H, Ar), 7.53 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, Ar), 8.22 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, Ar). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 21.9, 30.0 (3C), 45.1, 45.4, 54.1, 55.3, 114.3 (2C), 122.1, 124.4, 125.9, 128.1 (2C), 128.9, 129.4, 131.9, 138.4, 142.5, 147.8, 159.8; HRMS (FAB): m/z calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 380.1797; found: 380.1801.

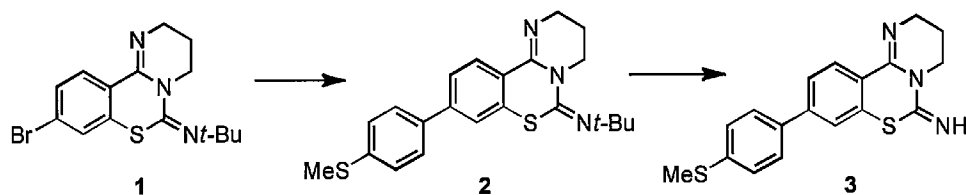
[0231] 9-(4-メトキシフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H,6H-ピリミド[1,2-c][1,3]ベンゾチアジン-6-イミン (3)

合成例 10 に記載の方法に準じて、2 (28.4 mg, 0.075 mmol) を 1.0 mL の TFA 及び 150 mg のモレキュラーシーブ 4Å を用いて 2 時間反応させ、*n*-ヘキサン-EtOAc (3:1) を用いて酸化アルミニウム上でフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。

無色固体 (20.0 mg, 82%): mp 93–94 °C (CHCl_3 -*n*-ヘキサンから); IR (neat) cm^{-1} : 1620 (C=N), 1567 (C=N); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.96–2.02 (m, 2H, CH_2), 3.71 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H, CH_2), 3.85 (s, 3H, CH_3), 4.04 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H, CH_2), 6.97 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, Ar), 7.20 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H, Ar), 7.41 (dd, $J = 8.3, 1.7$ Hz, 1H, Ar), 7.52 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, Ar), 8.25 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, Ar). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 21.0, 43.8, 44.9, 55.4, 114.4 (2C), 121.1, 124.7, 124.8, 128.1 (2C), 129.3, 129.3, 131.5, 143.1, 146.5, 153.5, 159.9; Anal. calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}$ S: C, 66.85; H, 5.30; N, 12.99. Found: C, 66.95; H, 5.50; N, 12.89.

[0232] 合成例 58 : 化合物 314 の合成

[化67]



[0233] N-tert-ブチル-9-(4-メチルチオフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミド[1,2-c][1,3]ベンゾチアジン-6-イミン (2)

合成例 10 に記載の方法に準じて、N-tert-ブチル-9-ブromo-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミド[1,2-c][1,3]ベンゾチアジン-6-イミン (52.8 mg, 0.15 mmol) を、フェニルボロン酸の代わりに4-メチルチオフェニルボロン酸 (30.2 mg, 0.18 mmol) と1時間反応させ、n-ヘキサン [段階的に n-ヘキサン-EtOAc (9:1)] を用いて酸化アルミニウム上でフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。

無色固体 (50.6 mg, 85%): mp 201-202 ° C (CHCl₃-n-ヘキサンから); IR (neat) cm⁻¹: 1592 (C=N); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.40 (s, 9H, 3×CH₃), 1.89-1.95 (m, 2H, CH₂), 2.51 (s, 3H, CH₃), 3.64 (t, J = 5.5 Hz, 2H, CH₂), 3.88 (t, J = 6.1 Hz, 2H, CH₂), 7.30-7.32 (m, 3H, Ar), 7.40 (dd, J = 8.4, 1.3 Hz, 1H, Ar), 7.51 (d, J = 8.3 Hz, 2H, Ar), 8.23 (d, J = 8.4 Hz, 1H, Ar). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 15.7, 21.9, 30.0 (3C), 45.1, 45.4, 54.2, 122.3, 124.4, 126.4, 126.8 (2C), 127.3 (2C), 129.0, 129.6, 136.0, 138.2, 138.8, 142.2, 147.7; HRMS (FAB): m/z calcd for C₂₂H₂₆N₃S₂ [M + H]⁺ 396.1568; found: 396.1566.

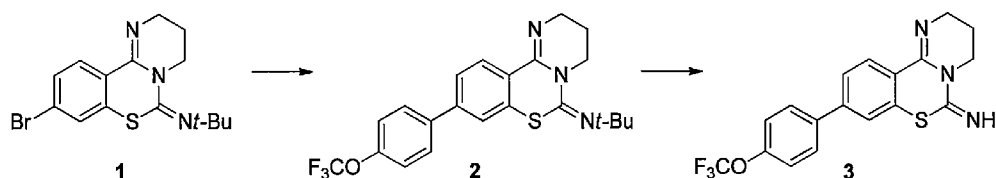
[0234] 9-(4-メチルチオフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H,6H-ピリミド[1,2-c][1,3]ベンゾチアジン-6-イミン (3)

合成例 10 に記載の方法に準じて、2 (38.5 mg, 0.097 mmol) を2.0 mLのTFA 及び300 mgのモレキュラーシーブ 4Åを用いて4時間反応させ、n-ヘキサン-EtOAc (9:1) [段階的に n-ヘキサン-EtOAc (7:3)]を用いて酸化アルミニウム上でフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。

無色固体 (18.4 mg, 56%): mp 151-153 ° C (CHCl₃-n-ヘキサンから); IR (neat) cm⁻¹: 1620 (C=N), 1573 (C=N); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.96-2.02 (m, 2H, CH₂), 2.52 (s, 3H, CH₃), 3.71 (t, J = 5.5 Hz, 2H, CH₂), 4.04 (t, J = 6.1 Hz, 2H, CH₂), 7.21 (d, J = 1.8 Hz, 1H, Ar), 7.31 (d, J = 8.3 Hz, 2H, Ar), 7.42 (dd, J = 8.5, 1.8 Hz, 1H, Ar), 7.49 (d, J = 8.3 Hz, 2H, Ar), 8.27 (d, J = 8.5 Hz, 1H, Ar). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 15.6, 21.0, 43.8, 44.9, 121.3, 124.7, 125.3, 126.7 (2C), 127.3 (2C), 129.4 (2C), 135.7, 139.2, 142.8, 146.5, 153.3; HRMS (FAB): m/z calcd for C₁₈H₁₈N₃S₂ [M + H]⁺ 340.0942; found: 340.0944. 化合物の純度はHPLCにより>95%であった。

[0235] 合成例 59 : 化合物 315 の合成

[化68]



[0236] N-tert-ブチル-9-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミド[1,2-c][1,3]ベンゾチアジン-6-イミン (2)

合成例 10 に記載の方法に準じて、N-tert-ブチル-9-ブromo-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミド[1,2-c][1,3]ベンゾチアジン-6-イミン (52.8 mg, 0.15 mmol) をフェニルボロン酸の代わりに4-トリフルオロメトキシフェニルボロン酸 (37.1 mg, 0.18 mmol) と1時間反応させ、n-ヘキサン [段階的に n-ヘキサン-EtOAc (9:1)] を用いて酸化アルミニウム上でフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。

無色固体 (59.7 mg, 92%): mp 157 ° C (CHCl₃-n-ヘキサンから); IR (neat) cm⁻¹: 1595 (C=N); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 1.40 (s, 9H, 3×CH₃), 1.91-1.95 (m, 2H, CH₂), 3.64 (t, J = 5.4 Hz, 2H, CH₂), 3.89 (t, J = 6.0 Hz, 2H, CH₂), 7.27-7.30 (m, 3H, Ar), 7.38 (dd, J = 8.0, 1.7 Hz, 1H, Ar),

7.59 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, Ar), 8.26 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, Ar). ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : ^{13}C -NMR (CDCl_3) δ : 21.9, 30.0 (3C), 45.2, 45.5, 54.2, 120.5 (q, $J = 257.4$ Hz), 121.3 (2C), 122.8, 124.7, 127.0, 128.5 (2C), 129.1, 129.8, 138.0, 138.2, 141.5, 147.6, 149.2 (q, $J = 1.7$ Hz); ^{19}F -NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : -58.3; HRMS (FAB): m/z calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}$ S $[\text{M} + \text{H}]^+$ 434.1514; found: 434.1512.

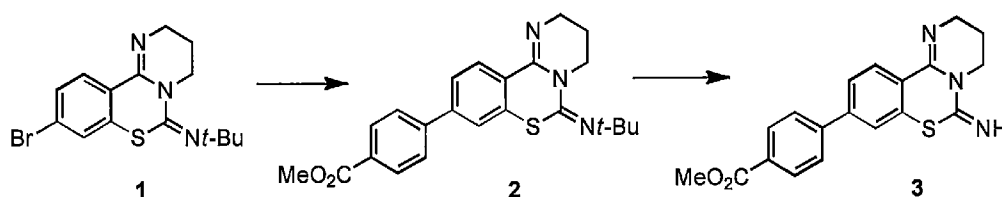
[0237] 9-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H,6H-ピリミド[1,2-c][1,3]ベンゾチアジン-6-イミン (3)

合成例 10 に記載の方法に準じて、2 (44.8 mg, 0.103 mmol) を 2.0 mL の TFA 及び 300 mg のモレキュラーシーブ 4 Å を用いて 2 時間反応させ、*n*-ヘキサン-EtOAc (9:1) [段階的に *n*-ヘキサン-EtOAc (7:3)] を用いて酸化アルミニウム上でフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。

無色固体 (17.3 mg, 45%): mp 120 ° C (CHCl_3 -*n*-ヘキサンから); IR (neat) cm^{-1} : 1621 (C=N), 1571 (C=N); ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.98-2.02 (m, 2H, CH_2), 3.72 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H, CH_2), 4.04 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H, CH_2), 7.22 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H, Ar), 7.29 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, Ar), 7.41 (dd, $J = 8.0, 1.7$ Hz, 1H, Ar), 7.59 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, Ar), 8.29 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, Ar). ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 20.9, 43.8, 44.9, 120.4 (q, $J = 257.5$ Hz), 121.3 (2C), 121.7, 124.9, 125.8, 128.4 (2C), 129.4, 129.5, 137.8, 141.9, 146.2, 149.2, 153.0; ^{19}F -NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : -58.4; HRMS (FAB): m/z calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 378.0888; found: 378.0888. 化合物の純度は HPLC により > 95% であった。

[0238] 合成例 60 : 化合物 316 の合成

[化69]



[0239] N-tert-ブチル-9-(4-メトキシカルボニルフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミ

ド[1,2-c][1,3]ベンゾチアジン-6-イミン (2)

合成例 10 に記載の方法に準じて、N-tert-ブチル-9-ブロモ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミド[1,2-c][1,3]ベンゾチアジン-6-イミン (52.8 mg, 0.15 mmol) を、フェニルボロン酸の代わりに4-メトキシカルボニルフェニルボロン酸 (32.4 mg, 0.18 mmol) と1時間反応させ、n-ヘキサン [段階的に n-ヘキサン-EtOAc (9:1)] を用いて酸化アルミニウム上でフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。

無色固体 (47.3 mg, 77%): mp 201-202 ° C (CHCl₃-n-ヘキサンから); IR (neat) cm⁻¹: 1719 (C=O), 1593 (C=N); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.40 (s, 9H, 3×CH₃), 1.90-1.96 (m, 2H, CH₂), 3.65 (t, J = 5.5 Hz, 2H, CH₂), 3.89 (t, J = 6.1 Hz, 2H, CH₂), 3.94 (s, 3H, CH₃), 7.36 (d, J = 1.7 Hz, 1H, Ar), 7.44 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H, Ar), 7.65 (d, J = 8.2 Hz, 2H, Ar), 8.10 (d, J = 8.2 Hz, 2H, Ar), 8.28 (d, J = 8.5 Hz, 1H, Ar). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 21.9, 30.0 (3C), 45.2, 45.4, 52.1, 54.2, 123.0, 124.8, 127.0 (2C), 127.3, 129.1, 129.6, 129.8, 130.2 (2C), 138.0, 141.7, 143.8, 147.5, 166.8; HRMS (FAB): m/z calcd for C₂₃H₂₆N₃O₂S [M + H]⁺ 408.1746; found: 408.1748.

[0240] 9-(4-メトキシカルボニルフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H,6H-ピリミド[1,2-c][1,3]ベンゾチアジン-6-イミン (3)

合成例 10 に記載の方法に準じて、2 (38.4 mg, 0.094 mmol) を2.0 mLのTFA 及び300 mgのモレキュラーシーブ 4Åを用いて2時間反応させ、n-ヘキサン-EtOAc (9:1) [段階的に n-ヘキサン-EtOAc (1:1)] を用いて酸化アルミニウム上でフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。

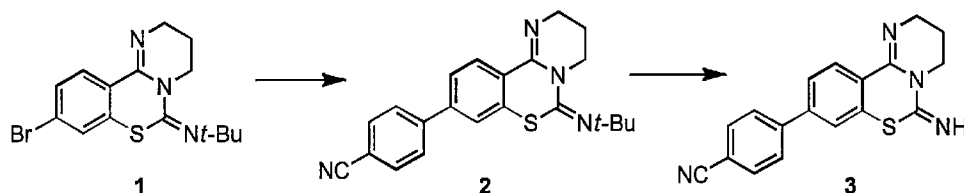
無色固体 (27.3 mg, 83%): mp 185-186 ° C (CHCl₃-n-ヘキサンから); IR (neat) cm⁻¹: 1719 (C=O), 1619 (C=N), 1566 (C=N); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 1.97-2.02 (m, 2H, CH₂), 3.71 (t, J = 5.7 Hz, 2H, CH₂), 3.94 (s, 3H, CH₃), 4.04 (t, J = 6.0 Hz, 2H, CH₂), 7.27 (d, J = 1.7 Hz, 1H, Ar), 7.46 (dd, J = 8.0, 1.7 Hz, 1H, Ar), 7.63 (d, J = 8.6 Hz, 2H, Ar), 8.10

(d, $J = 8.6$ Hz, 2H, Ar), 8.30 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, Ar). ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 21.0, 43.8, 45.0, 52.2, 122.0, 125.1, 126.2, 126.9 (2C), 129.5, 129.6, 129.7, 130.2 (2C), 142.1, 143.4, 146.2, 153.0, 166.7; HRMS (FAB): m/z calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 352.1120; found: 352.111

9. 化合物の純度はHPLCにより> 95%であった。

[0241] 合成例 6 1 : 化合物 3 1 7 の合成

[化70]



[0242] N-tert-ブチル-9-(4-シアノフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミド[1,2-c][1,3]ベンゾチアジン-6-イミン (2)

合成例 10 に記載の方法に準じて、N-tert-ブチル-9-ブromo-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミド[1,2-c][1,3]ベンゾチアジン-6-イミン (52.8 mg, 0.15 mmol) を、フェニルボロン酸の代わりに4-シアノフェニルボロン酸 (26.4 mg, 0.18 mmol) と1時間反応させ、n-ヘキサン-EtOAc (8:2)を用いて酸化アルミニウム上でフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。

無色固体 (53.9 mg, 96%): mp 188-190 ° C (CHCl_3 -n-ヘキサンから); IR (neat) cm^{-1} : 2226 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1593 ($\text{C}=\text{N}$); ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.40 (s, 9H, $3\times\text{CH}_3$), 1.91-1.96 (m, 2H, CH_2), 3.65 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H, CH_2), 3.89 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H, CH_2), 7.33 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, Ar), 7.41 (dd, $J = 8.3, 1.8$ Hz, 1H, Ar), 7.68 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, Ar), 7.73 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, Ar), 8.29 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, Ar). ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 21.8, 30.0 (3C), 45.2, 45.4, 54.2, 111.7, 118.6, 123.0, 124.7, 127.6 (2C), 127.8, 129.3, 130.1, 132.6 (2C), 137.6, 140.7, 143.9, 147.4; HRMS (FAB): m/z calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 375.1343; found: 375.1640

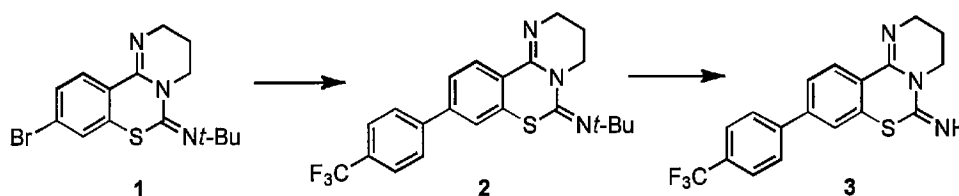
[0243] 9-(4-シアノフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H,6H-ピリミド[1,2-c][1,3]ベンゾチアジン-6-イミン (3)

合成例 10 に記載の方法に準じて、2 (32.5 mg, 0.087 mmol) を 2.0 mL の TFA 及び 300 mg のモレキュラーシーブ 4Å を用いて 2 時間反応させ、*n*-ヘキサン-EtOAc (6:4) を用いて酸化アルミニウム上でフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。

無色固体 (20.8 mg, 75%): mp 210–211 °C (CHCl₃-*n*-ヘキサンから); IR (neat) cm⁻¹: 2224 (C≡N), 1615 (C=N), 1577 (C=N); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.97–2.02 (m, 2H, CH₂), 3.71 (d, J = 5.4 Hz, 2H, CH₂), 4.04 (t, J = 6.1 Hz, 2H, CH₂), 7.24 (d, J = 1.7 Hz, 1H, Ar), 7.43 (dd, J = 8.3, 1.7 Hz, 1H, Ar), 7.67 (d, J = 8.3 Hz, 2H, Ar), 7.73 (d, J = 8.3 Hz, 2H, Ar), 8.32 (d, J = 8.3 Hz, 1H, Ar). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 21.0, 43.8, 45.0, 111.9, 118.5, 122.0, 125.0, 126.7, 127.6 (2C), 129.7, 129.9, 132.7 (2C), 141.2, 143.5, 146.0, 152.8; HRMS (FAB): *m/z* calcd for C₁₈H₁₅N₄S [M + H]⁺ 319.1017; found: 319.1015. 化合物の純度は HPLC により >95% であった。

[0244] 合成例 62 : 化合物 318 の合成

[化71]



[0245] N-tert-ブチル-9-(4-トリフルオロメチルフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミド[1,2-c][1,3]ベンゾチアジン-6-イミン (2)

合成例 10 に記載の方法に準じて、N-tert-ブチル-9-ブromo-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミド[1,2-c][1,3]ベンゾチアジン-6-イミン (52.8 mg, 0.15 mmol) を、フェニルボロン酸の代わりに 4-(トリフルオロメチル)フェニルボロン酸 (27.4 mg, 0.18 mmol) と 1 時間反応させ、*n*-ヘキサン [段階的に *n*-ヘキサン-Et

OAc (9:1)]を用いて酸化アルミニウム上でフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。

無色固体 (51.9 mg, 83%): mp 177–179 ° C (n-ヘキサンから); IR (neat) cm^{-1} : 1594 (C=N); ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.40 (s, 9H, $3\times\text{CH}_3$), 1.90–1.96 (m, 2H, CH_2), 3.64 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H, CH_2), 3.89 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H, CH_2), 7.33 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, Ar), 7.41 (dd, $J = 8.3, 2.0$ Hz, 1H, Ar), 7.68 (s, 4H, Ar), 8.29 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, Ar). ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 21.8, 29.9 (3C), 45.1, 45.4, 54.2, 122.9, 124.1 (q, $J = 271.1$ Hz), 124.8, 125.8 (q, $J = 3.6$ Hz, 2C), 127.3 (2C), 127.4, 129.2, 129.9, 130.0 (q, $J = 32.8$ Hz), 137.8, 141.3, 142.9, 147.5. ^{19}F -NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : -63.0; HRMS (FAB): m/z calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_3\text{S}$ [$M + H$] + 418.1565; found: 418.1563.

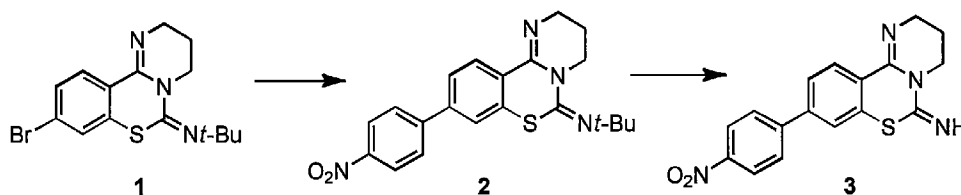
[0246] 9-(4-トリフルオロメチルフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H,6H-ピリミド[1,2-c][1,3]ベンゾチアジン-6-イミン (3)

合成例 10 に記載の方法に準じて、2 (41.2 mg, 1.0 mmol) を 1.0 mL の TFA 及び 150 mg のモレキュラーシーブ 4Å を用いて 4 時間反応させ、n-ヘキサン-EtOAc (7:3) を用いて酸化アルミニウム上でフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。

無色固体 (26.0 mg, 73%): mp 142–143 ° C (CHCl_3 -n-ヘキサンから); IR (neat) cm^{-1} : 1619 (C=N), 1567 (C=N); ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.95–2.00 (m, 2H, CH_2), 3.70 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H, CH_2), 4.03 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H, CH_2), 7.22 (s, 1H, Ar), 7.42 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, Ar), 7.64 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, Ar), 7.68 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, Ar), 8.30 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, Ar). ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 20.9, 43.8, 44.9, 121.9, 124.0 (q, $J = 272.2$ Hz), 125.0, 125.7 (t, $J = 3.6$ Hz, 2C), 126.2, 127.2 (2C), 129.5, 129.6, 130.1 (q, $J = 32.4$ Hz), 141.7, 142.5, 146.1, 152.8. ^{19}F -NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : -63.1; Anal. calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_3\text{S}$: C, 59.82; H, 3.90; N, 11.63. Found: C, 59.56; H, 3.81; N, 11.48.

[0247] 合成例 6 3 : 化合物 3 1 9 の合成

[化72]

[0248] N-tert-ブチル-9-(4-ニトロフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミド[1,2-c][1,3]ベンゾチアジン-6-イミン(2)

合成例 10 に記載の方法に準じて、N-tert-ブチル-9-ブromo-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミド[1,2-c][1,3]ベンゾチアジン-6-イミン (352.3 mg, 1.0 mmol) をフェニルボロン酸の代わりに4-ニトロフェニルボロン酸 (200.3 mg, 1.2 mmol) と1時間反応させ、n-ヘキサン-EtOAc (9:1) [段階的に n-ヘキサン-EtOAc (2:1)]を用いて酸化アルミニウム上でフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。

無色固体 (366.9 mg, 93%): mp 201-202 ° C (CHCl₃-n-ヘキサンから); IR (neat) cm⁻¹: 1590 (C=N), 1514 (NO₂); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.41 (s, 9H, 3×CH₃), 1.91-1.97 (m, 2H, CH₂), 3.65 (t, J = 5.6 Hz, 2H, CH₂), 3.90 (t, J = 6.1 Hz, 2H, CH₂), 7.37 (d, J = 1.8 Hz, 1H, Ar), 7.44 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H, Ar), 7.74 (d, J = 8.5 Hz, 2H, Ar), 8.28-8.32 (m, 3H, Ar). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 21.8, 30.0 (3C), 45.2, 45.5, 54.3, 123.2, 124.1 (2C), 124.8, 127.8 (2C), 128.0, 129.3, 130.2, 137.5, 140.4, 145.8, 147.4, 147.5; HRMS (FAB): m/z calcd for C₂₁H₂₃N₄O₂S [M + H]⁺ 395.1542; found: 395.1539.

[0249] 9-(4-ニトロフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H,6H-ピリミド[1,2-c][1,3]ベンゾチアジン-6-イミン (3)

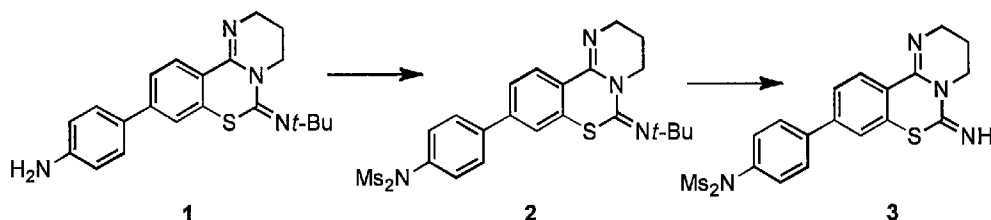
合成例 10 に記載の方法に準じて、2 (77.0 mg, 0.075 mmol) を2.0 mLのTFA 及び300 mgのモレキュラーシーブ 4Åを用いて4時間反応させ、n-ヘキサン-EtOAc (7:3)を用いて酸化アルミニウム上でフラッシュクロマトグラフィーに

より精製した。

無色固体 (50.7 mg, 75%): mp 207-209 ° C (CHCl₃-n-ヘキサンから); IR (neat) cm⁻¹: 1615 (C=N), 1598 (NO₂), 1573 (C=N), 1508 (NO₂); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 1.98-2.02 (m, 2H, CH₂), 3.72 (t, J = 5.7 Hz, 2H, CH₂), 4.05 (t, J = 6.0 Hz, 2H, CH₂), 7.27 (s, 1H, Ar), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H, Ar), 7.72 (d, J = 8.6 Hz, 2H, Ar), 8.30 (d, J = 8.6 Hz, 2H, Ar), 8.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H, Ar). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 21.0, 43.8, 45.0, 122.2, 124.2 (2C), 125.1, 126.9, 127.8 (2C), 129.7, 130.0, 140.8, 145.4, 146.0, 147.6, 152.7; HRMS (FAB): m/z calcd for C₁₇H₁₅N₄O₂S [M + H]⁺ 339.0916; found: 339.0912. 化合物の純度はHPLCにより>95%であった。

[0250] 合成例 64 : 化合物 320 の合成

[化73]



[0251] N-tert-ブチル-9-{4-[N,N-ビス(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミド[1,2-c][1,3]ベンゾチアジン-6-イミン(2)

CH₂Cl₂ (1.1 mL)中の1(38.8 mg, 0.11 mmol) 及びトリエチルアミン(25.7 μL, 0.21 mmol) の混合物に、塩化メタンスルホニル(13.8 μL, 0.21 mmol)を添加した。室温で1時間攪拌後、混合物を食塩水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をn-ヘキサン-EtOAc (7:3)を用いて酸化アルミニウム上でフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、無色固体の化合物(44.7 mg, 81%)を得た。

mp 213-215 ° C (CHCl₃-n-ヘキサンから); IR (neat) cm⁻¹: 1594 (C=N), 1369 (NSO₂), 1162 (NSO₂); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.40 (s, 9H, 3×CH₃), 1.90-1.96 (m, 2H, CH₂), 3.43 (s, 6H, 2×CH₃), 3.64 (t, J = 5.6 Hz, 2H, CH₂), 3.89 (t, J = 6.1 Hz, 2H, CH₂), 7.32 (d, J = 2.0 Hz, 1H, Ar), 7.

39-7.44 (m, 3H, Ar), 7.67 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, Ar), 8.28 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, Ar). ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 21.9, 30.0 (3C), 42.7 (2C), 45.1, 45.4, 54.2, 123.0, 124.8, 127.3, 128.3 (2C), 129.2, 129.9, 131.0 (2C), 133.1, 137.8, 141.2, 141.8, 147.6; HRMS (FAB): m/z calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 521.1351; found: 521.1349.

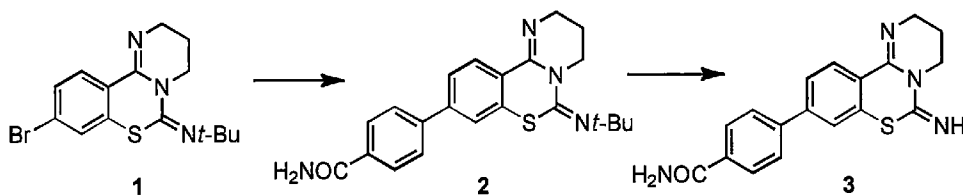
[0252] 9-{4-[N,N-ビス(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}-3,4-ジヒドロ-2H,6H-ピリミド[1,2-c][1,3]ベンゾチアジン-6-イミン (3)

合成例 10 に記載の方法に準じて、2 (30.0 mg, 0.058 mmol) を 1.0 mL の TFA 及び 150 mg のモレキュラーシーブ 4 Å を用いて 3 時間反応させ、*n*-ヘキサン-EtOAc (2:1) を用いて酸化アルミニウム上でフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。

淡黄色固体 (20.5 mg, 76%): mp 213-215 ° C (CHCl_3 -*n*-ヘキサンから); IR (neat) cm^{-1} : 1620 (C=N), 1569 (C=N), 1367 (NSO_2), 1162 (NSO_2); ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.96-2.02 (m, 2H, CH_2), 3.43 (s, 6H, $2 \times \text{CH}_3$), 3.72 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H, CH_2), 4.04 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H, CH_2), 7.23 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H, Ar), 7.41-7.45 (m, 3H, Ar), 7.65 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, Ar), 8.30 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, Ar). ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 21.0, 42.7 (2C), 43.8, 45.0, 122.0, 125.1, 126.3, 128.3 (2C), 129.6, 129.7, 131.1 (2C), 133.3, 141.5, 141.7, 146.2, 153.0; HRMS (FAB): m/z calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 465.0725; found: 465.0730. 化合物の純度は HPLC により >95% であった。

[0253] 合成例 65 : 化合物 321 の合成

[化74]



[0254] N-tert-ブチル-9-[4-(アミノカルボニル)フェニル]-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミ

ド[1,2-c][1,3]ベンゾチアジン-6-イミン (2)

合成例 10 に記載の方法に準じて、N-tert-ブチル-9-ブロモ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミド[1,2-c][1,3]ベンゾチアジン-6-イミン (52.8 mg, 0.15 mmol) を、トルエンの代わりに1,4-ジオキサン中で、フェニルボロン酸の代わりに4-(アミノカルボニル) フェニルボロン酸 (29.7 mg, 0.18 mmol) と1時間反応させ、CHCl₃-MeOH (95:5) を用いて酸化アルミニウム上で分取TLCにより精製した。

無色固体 (31.2 mg, 53%): mp 261-263 ° C (MeOH-CHCl₃-n-ヘキサンから); IR (neat) cm⁻¹: 1650 (C=O), 1592 (C=N); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃-CD₃CD) δ: 1.41 (s, 9H, 3×CH₃), 1.92-1.98 (m, 2H, CH₂), 3.62 (t, J = 5.5 Hz, 2H, CH₂), 3.90 (t, J = 6.1 Hz, 2H, CH₂), 7.38 (d, J = 1.7 Hz, 1H, Ar), 7.47 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H, Ar), 7.66 (d, J = 8.3 Hz, 2H, Ar), 7.92 (d, J = 8.3 Hz, 2H, Ar), 8.17 (d, J = 8.5 Hz, 1H, Ar). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃-CD₃CD) δ: 21.6, 29.7 (3C), 44.7, 45.4, 54.2, 122.9, 124.8, 126.8, 126.9 (2C), 128.0 (2C), 128.8, 129.8, 132.6, 137.8, 141.8, 142.6, 148.7, 169.7; HRMS (FAB): m/z calcd for C₂₂H₂₅N₄O₃ [M + H]⁺ 393.1749; found: 393.1744.

[0255] 9-[4-(アミノカルボニル)フェニル]-3,4-ジヒドロ-2H,6H-ピリミド[1,2-c][1,3]ベンゾチアジン-6-イミン (3)

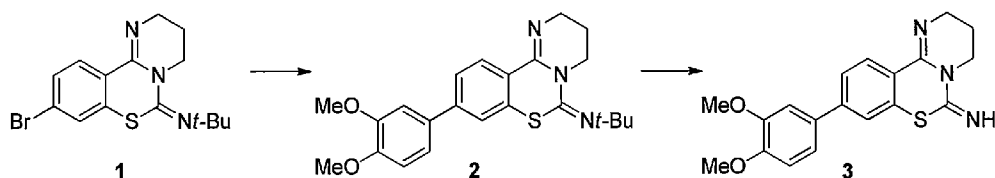
トリフルオロ酢酸(17 mL)を、CHCl₃ (3.0 mL)及びMeOH (10滴)中の2 (27.1 mg, 0.069 mmol)及びモレキュラーシーブ 4Å (4.5 g, 粉末、ガスバーナーで加熱することによって活性化)の混合物に添加した。還流下で9時間攪拌した後、混合物を減圧下で濃縮した。CHCl₃中の残渣の攪拌混合物に、トリエチルアミンを0°Cで滴下し、pHを8-9に調整した。全量をEtOAcで抽出した。抽出物を飽和NaHCO₃ (× 2)、食塩水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をEtOAc-MeOH (95:5)を用いて酸化アルミニウム上で分取TLCにより精製し、無色固体の化合物(13.0 mg, 56%)を得た。

mp 222-223 ° C (MeOH-CHCl₃-n-ヘキサンから); IR (neat) cm⁻¹: 1666 (C=O),

1616 (C=N), 1556 (C=N); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-D_6) δ : 1.83–1.89 (m, 2 H, CH_2), 3.59 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H, CH_2), 3.92 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H, CH_2), 7.40 (s, 1H, NH), 7.60–7.62 (m, 2H, Ar), 7.81 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, Ar), 7.96 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, Ar), 8.04 (s, 1H, NH), 8.24 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, Ar), 8.74 (s, 1H, NH). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO-D_6) δ : 20.7, 43.1, 44.4, 121.8, 124.3, 125.4, 126.5 (2C), 128.1 (2C), 129.0, 129.7, 133.8, 140.6, 141.1, 145.1, 149.5, 167.3; HRMS (FAB): m/z calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{OS}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 337.1123; found: 337.1118. 化合物の純度はHPLCにより>95%であった。

[0256] 合成例 6 6 : 化合物 3 2 2 の合成

[化75]



[0257] N-tert-ブチル-9-(3,4-ジメトキシフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミド[1,2-c][1,3]ベンゾチアジン-6-イミン (2)

合成例 10 に記載の方法に準じて、N-tert-ブチル-9-ブromo-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミド[1,2-c][1,3]ベンゾチアジン-6-イミン (52.8 mg, 0.15 mmol) をフェニルボロン酸の代わりに3,4-ジメトキシフェニル ボロン酸 (32.8 mg, 0.18 mmol) を1時間反応させ、n-ヘキサン [段階的に n-ヘキサン-EtOAc (9:1)] を用いて酸化アルミニウム上でフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。

無色固体 (60.3 mg, 98%): mp 147–148 ° C (CHCl_3 -n-ヘキサンから); IR (neat) cm^{-1} : 1593 (C=N); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.40 (s, 9H, $3 \times \text{CH}_3$), 1.90–1.96 (m, 2H, CH_2), 3.64 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H, CH_2), 3.89 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H, CH_2), 3.92 (s, 3H, CH_3), 3.96 (s, 3H, CH_3), 6.93 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, Ar), 7.09 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, Ar), 7.15 (dd, $J = 8.3, 2.0$ Hz,

1H, Ar), 7.29 (d, J = 1.7 Hz, 1H, Ar), 7.39 (dd, J = 8.3, 1.7 Hz, 1H, Ar), 8.23 (d, J = 8.3 Hz, 1H, Ar). ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 21.9, 30.0 (3C), 45.1, 45.4, 54.1, 56.0, 56.0, 110.1, 111.4, 119.5, 122.2, 124.5, 126.1, 128.9, 129.4, 132.3, 138.3, 142.7, 147.7, 149.3 (2C); HRMS (FAB): m/z calcd for C₂₃H₂₈N₃O₂S [M + H]⁺ 410.1902; found: 410.1907.

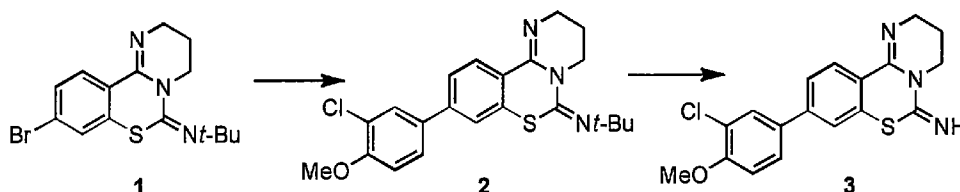
[0258] 9-(3,4-ジメトキシフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H,6H-ピリミド[1,2-c][1,3]ベンゾチアジン-6-イミン (3)

合成例 10 に記載の方法に準じて、2 (46.0 mg, 0.11 mmol) を 2.0 mL の TFA 及び 300 mg のモレキュラーシーブ 4 Å を用いて 3 時間反応させ、n-ヘキサン-EtOAc (9:1) [段階的に n-ヘキサン-EtOAc (7:3)] を用いて酸化アルミニウム上でフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。

無色固体 (24.6 mg, 63%): mp 142 ° C (CHCl₃-n-ヘキサンから); IR (neat) cm⁻¹: 1620 (C=N), 1567 (C=N); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.96-2.02 (m, 2H, CH₂), 3.71 (t, J = 5.6 Hz, 2H, CH₂), 3.92 (s, 3H, CH₃), 3.96 (s, 3H, CH₃), 4.04 (t, J = 6.2 Hz, 2H, CH₂), 6.93 (d, J = 8.3 Hz, 1H, Ar), 7.07 (d, J = 2.0 Hz, 1H, Ar), 7.14 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H, Ar), 7.20 (d, J = 1.8 Hz, 1H, Ar), 7.41 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H, Ar), 8.25 (d, J = 8.3 Hz, 1H, Ar). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 21.0, 43.8, 44.9, 56.0, 56.0, 110.1, 111.5, 119.5, 121.3, 124.7, 125.0, 129.3, 129.4, 132.0, 143.2, 146.4, 149.3, 149.4, 153.4; Anal. calcd for C₁₉H₁₉N₃O₂S: C, 64.57; H, 5.42; N, 11.89. Found: C, 64.41; H, 5.37; N, 11.93.

[0259] 合成例 67 : 化合物 323 の合成

[化76]



[0260] N-tert-ブチル-9-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミド[1,2-c][1,3]ベンゾチアジン-6-イミン (2)

合成例 10 に記載の方法に準じて、N-tert-ブチル-9-ブロモ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミド[1,2-c][1,3]ベンゾチアジン-6-イミン (52.8 mg, 0.15 mmol) を、n-ヘキサン [段階的に n-ヘキサン-EtOAc (9:1)] を用いてフェニルボロン酸の代わりに3-クロロ-4-メトキシフェニルボロン酸 (33.6 mg, 0.18 mmol) と1時間反応させ、酸化アルミニウム上でフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。

無色油 (58.7 mg, 95%): IR (neat) cm^{-1} : 1592 (C=N); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.40 (s, 9H, $3\times\text{CH}_3$), 1.90-1.95 (m, 2H, CH_2), 3.64 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H, CH_2), 3.89 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H, CH_2), 3.94 (s, 3H, CH_3), 6.98 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, Ar), 7.26 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, Ar), 7.36 (dd, $J = 8.6, 2.0$ Hz, 1H, Ar), 7.45 (dd, $J = 8.6, 2.3$ Hz, 1H, Ar), 7.61 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, Ar), 8.23 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, Ar). $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ : 21.9, 30.0 (3C), 45.1, 45.4, 54.2, 56.2, 112.2, 122.2, 123.0, 124.3, 126.2, 126.4, 128.7, 129.0, 129.7, 132.7, 138.1, 141.2, 147.6, 155.0; HRMS (FAB): m/z calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{ClN}_3\text{OS}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 414.1407; found: 414.1402.

[0261] 9-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H,6H-ピリミド[1,2-c][1,3]ベンゾチアジン-6-イミン (3)

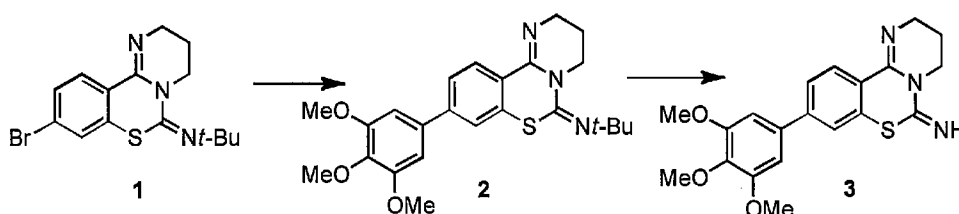
合成例 10 に記載の方法に準じて、2 (41.6 mg, 0.10 mmol) を 2.0 mL の TFA 及び 300 mg のモレキュラーシーブ $4\text{\AA}$ を用いて 3 時間反応させ、n-ヘキサン-EtOAc (9:1) [段階的に n-ヘキサン-EtOAc (7:3)] を用いて酸化アルミニウム上でフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。

無色固体 (18.8 mg, 53%): mp 186-188 ° C (CHCl_3 -n-ヘキサンから); IR (neat) cm^{-1} : 1620 (C=N), 1563 (C=N); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.97-2.01 (m, 2H, CH_2), 3.71 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H, CH_2), 3.94 (s, 3H, CH_3), 4.03 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H, CH_2), 6.98 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, Ar), 7.17 (d, $J = 1.$

4 Hz, 1H, Ar), 7.38 (dd, $J = 8.0, 2.3$ Hz, 1H, Ar), 7.44 (dd, $J = 8.0, 1.4$ Hz, 1H, Ar), 7.59 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, Ar), 8.25 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, Ar). ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 21.0, 43.8, 44.9, 56.2, 112.2, 121.2, 123.0, 124.5, 125.3, 126.2, 128.7, 129.4, 129.5, 132.4, 141.7, 146.3, 153.2, 155.1; HRMS (FAB): m/z calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{ClN}_3\text{OS}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 358.0781; found: 358.0777. 化合物の純度はHPLCにより>95%であった。

[0262] 合成例 68 : 化合物 324 の合成

[化77]



[0263] N-tert-ブチル-9-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミド[1,2-c][1,3]ベンゾチアジン-6-イミン (2)

合成例 10 に記載の方法に準じて、N-tert-ブチル-9-ブromo-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミド[1,2-c][1,3]ベンゾチアジン-6-イミン (52.8 mg, 0.15 mmol) を、フェニルボロン酸の代わりに3,4,5-トリメトキシフェニルボロン酸 (38.2 mg, 0.18 mmol) と1時間反応させ、n-ヘキサン [段階的に n-ヘキサン-EtOAc (9:1)] を用いて酸化アルミニウム上でフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。

無色油 (65.0 mg, 99%): IR (neat) cm^{-1} : 1585 (C=N); ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.41 (s, 9H, $3 \times \text{CH}_3$), 1.91–1.96 (m, 2H, CH_2), 3.64 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H, CH_2), 3.88–3.91 (m, 5H, CH_3 , CH_2), 3.93 (s, 6H, $2 \times \text{CH}_3$), 6.77 (s, 2H, Ar), 7.28 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, Ar), 7.38 (dd, $J = 8.4, 1.8$ Hz, 1H, Ar), 8.24 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, Ar). ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 21.9, 30.0 (3C), 45.1, 45.4, 54.2, 56.3 (2C), 60.9, 104.4 (2C), 122.6, 124.7, 126.5, 128.9, 129.5, 135.3, 138.1, 138.3, 143.0, 147.7, 153.6 (2C); HRMS (FAB): m/z calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 440.2008; found: 440

.2008.

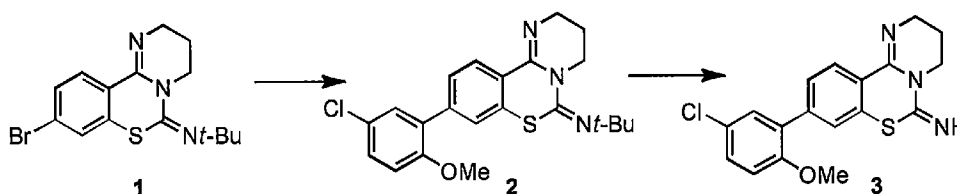
[0264] 9-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H,6H-ピリミド[1,2-c][1,3]ベンゾチアジン-6-イミン(3)

合成例 10 に記載の方法に準じて、2 (49.4 mg, 0.11 mmol) を 2.0 mL の TFA 及び 300 mg のモレキュラーシーブ 4 Å を用いて 3 時間反応させ、n-ヘキサン-EtOAc (9:1) [段階的に n-ヘキサン-EtOAc (7:3)] を用いて酸化アルミニウム上でフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。

無色固体 (14.2 mg, 34%): mp 156-157 ° C (CHCl₃-n-ヘキサンから); IR (neat) cm⁻¹: 1620 (C=N), 1569 (C=N); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.97-2.02 (m, 2H, CH₂), 3.71 (t, J = 5.5 Hz, 2H, CH₂), 3.89 (s, 3H, CH₃), 3.93 (s, 6H, 2×CH₃), 4.04 (t, J = 6.1 Hz, 2H, CH₂), 6.75 (s, 2H, Ar), 7.20 (d, J = 1.7 Hz, 1H, Ar), 7.40 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H, Ar), 8.27 (d, J = 8.5 Hz, 1H, Ar). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 21.0, 43.9, 45.0, 56.3 (2C), 61.0, 104.4 (2C), 121.7, 125.0, 125.4, 129.3 (2C), 135.0, 138.5, 143.6, 146.4, 153.3, 153.6 (2C); HRMS (FAB): m/z calcd for C₂₀H₂₂N₃O₃S [M + H]⁺ 384.1382; found: 384.1381. 化合物の純度は HPLC により >95% であった。

[0265] 合成例 69 : 化合物 325 の合成

[化78]



[0266] N-tert-ブチル-9-(5-クロロ-2-メトキシフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミド[1,2-c][1,3]ベンゾチアジン-6-イミン (2)

合成例 10 に記載の方法に準じて、N-tert-ブチル-9-ブromo-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミド[1,2-c][1,3]ベンゾチアジン-6-イミン (52.8 mg, 0.15 mmol) を、フェニルボロン酸の代わりに 5-クロロ-2-メトキシフェニルボロン酸 (33.6

mg, 0.18 mmol)と1時間反応させ、n-ヘキサン [段階的に n-ヘキサン-EtOAc (9:1)]を用いて酸化アルミニウム上でフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。

無色油 (54.9 mg, 88%): IR (neat) cm^{-1} : 1591 (C=N); ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.39 (s, 9H, $3\times\text{CH}_3$), 1.89–1.95 (m, 2H, CH_2), 3.64 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H, CH_2), 3.78 (s, 3H, CH_3), 3.88 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H, CH_2), 6.88 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H, Ar), 7.26–7.34 (m, 4H, Ar), 8.21 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, Ar). ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 21.9, 30.0 (3C), 45.1, 45.4, 54.1, 55.9, 112.6, 125.1, 125.8, 126.7, 127.2, 128.1, 128.8, 128.8, 130.2, 130.6, 138.4, 139.2, 147.8, 155.1; HRMS (FAB): m/z calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{ClN}_3\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 414.1407; found: 414.1410.

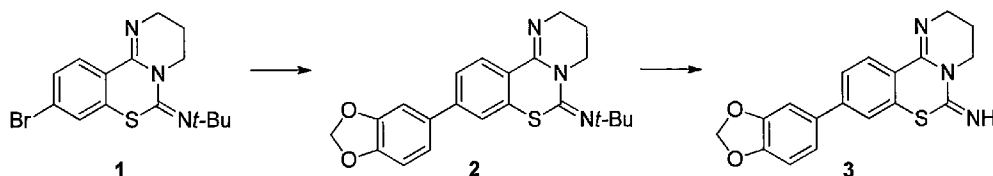
[0267] 9-(5-クロロ-2-メトキシフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H,6H-ピリミド[1,2-c][1,3]ベンゾチアジン-6-イミン(3)

合成例 1 O に記載の方法に準じて、2 (33.2 mg, 0.080 mmol)を2.0 mLのTFA 及び300 mgのモレキュラーシーブ 4Åを用いて3時間反応させ、n-ヘキサン-EtOAc (9:1) [段階的に n-ヘキサン-EtOAc (7:3)]を用いて酸化アルミニウム上でフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。

無色固体 (16.3 mg, 57%): mp 175–178 ° C (CHCl_3 -n-ヘキサンから); IR (neat) cm^{-1} : 1620 (C=N), 1568 (C=N); ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.96–2.02 (m, 2H, CH_2), 3.71 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H, CH_2), 3.79 (s, 3H, CH_3), 4.04 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H, CH_2), 6.89 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, Ar), 7.19 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H, Ar), 7.26–7.30 (m, 2H, Ar), 7.36 (dd, $J = 8.3, 1.7$ Hz, 1H, Ar), 8.27 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, Ar). ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 20.9, 43.8, 44.8, 55.9, 112.5, 124.2, 125.3, 125.8, 127.5, 128.6, 128.9, 130.1 (2C), 130.1, 139.8, 146.6, 153.3, 155.0; HRMS (FAB): m/z calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{ClN}_3\text{OS}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 358.0781; found: 358.0783. 化合物の純度はHPLCにより>95%であった。

[0268] 合成例 7 O : 化合物 3 2 6 の合成

[化79]



[0269] N-tert-ブチル-9-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミド[1,2-c][1,3]ベンゾチアジン-6-イミン (2)

合成例 10 に記載の方法に準じて、N-tert-ブチル-9-ブromo-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミド[1,2-c][1,3]ベンゾチアジン-6-イミン (52.8 mg, 0.15 mmol) をフェニルボロン酸の代わりに3,4-メチレンジオキシフェニルボロン酸 (29.9 mg, 0.18 mmol) を1時間反応させ、n-ヘキサン [段階的に n-ヘキサン-EtOAc (9:1)] を用いて酸化アルミニウム上でフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。

無色固体 (54.6 mg, 93%): mp 173 ° C (CHCl₃-n-ヘキサンから); IR (neat) cm⁻¹: 1591 (C=N); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.40 (s, 9H, 3×CH₃), 1.89-1.95 (m, 2H, CH₂), 3.63 (t, J = 5.5 Hz, 2H, CH₂), 3.88 (t, J = 6.2 Hz, 2H, CH₂), 5.99 (s, 2H, CH₂), 6.87 (d, J = 8.8 Hz, 1H, Ar), 7.05-7.07 (m, 2H, Ar), 7.24 (d, J = 2.0 Hz, 1H, Ar), 7.34 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H, Ar), 8.21 (d, J = 8.3 Hz, 1H, Ar). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 21.9, 30.0 (3C), 45.1, 45.4, 54.2, 101.3, 107.4, 108.6, 120.7, 122.3, 124.5, 126.2, 128.9, 129.5, 133.7, 138.3, 142.6, 147.7, 147.7, 148.3; HRMS (FAB): m/z calcd for C₂₂H₂₄N₃O₂S [M + H]⁺ 394.1589; found: 394.1592.

[0270] 9-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H,6H-ピリミド[1,2-c][1,3]ベンゾチアジン-6-イミン (3)

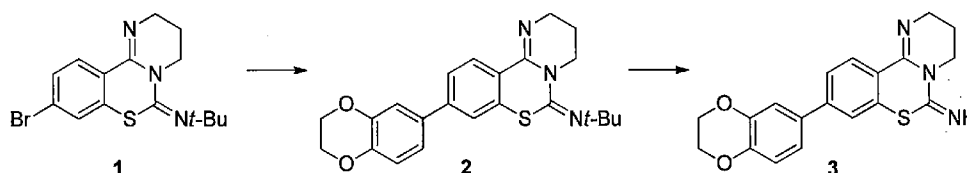
合成例 10 に記載の方法に準じて、2 (40.1 mg, 0.102 mmol) を2.0 mLのTFA 及び300 mgのモレキュラーシーブ 4Åを用いて2時間反応させ、n-ヘキサン-EtOAc (9:1) [段階的に n-ヘキサン-EtOAc (7:3)]を用いて酸化アルミニウム

上でフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。

無色固体 (17.0 mg, 49%): mp 169–170 ° C (CHCl₃-n-ヘキサンから); IR (neat) cm⁻¹: 1619 (C=N), 1568 (C=N); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.95–2.01 (m, 2H, CH₂), 3.70 (t, J = 5.5 Hz, 2H, CH₂), 4.03 (t, J = 6.1 Hz, 2H, CH₂), 6.00 (s, 2H, CH₂), 6.87 (d, J = 7.8 Hz, 1H, Ar), 7.04–7.06 (m, 2H, Ar), 7.15 (d, J = 1.7 Hz, 1H, Ar), 7.36 (dd, J = 8.3, 1.7 Hz, 1H, Ar), 8.24 (d, J = 8.3 Hz, 1H, Ar). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 21.0, 43.8, 45.0, 101.3, 107.4, 108.7, 120.8, 121.3, 124.8, 125.1, 129.3, 129.3, 133.4, 143.1, 146.4, 147.9, 148.3, 153.4; HRMS (FAB): m/z calcd for C₁₈H₁₆N₃O₂S [M + H]⁺ 338.0963; found: 338.0960. 化合物の純度はHPLCにより>95%であった。

[0271] 合成例 7 1 : 化合物 3 2 7 の合成

[化80]



[0272] N-tert-ブチル-9-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミド[1,2-c][1,3]ベンゾチアジン-6-イミン (2)

合成例 10 に記載の方法に準じて、N-tert-ブチル-9-ブromo-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミド[1,2-c][1,3]ベンゾチアジン-6-イミン (52.8 mg, 0.15 mmol) をフェニルボロン酸の代わりに2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イルボロン酸 (32.3 mg, 0.18 mmol) と1時間反応させ、n-ヘキサン [段階的に n-ヘキサン-EtOAc (9:1)] を用いて酸化アルミニウム上でフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。

無色油 (63.9 mg, 96%): IR (neat) cm⁻¹: 1586 (C=N); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 1.40 (s, 9H, 3×CH₃), 1.89–1.94 (m, 2H, CH₂), 3.63 (t, J = 5.4 Hz, 2H, CH₂), 3.88 (t, J = 6.0 Hz, 2H, CH₂), 4.28 (s, 4H, 2×CH₂), 6.92

(d, $J = 8.6$ Hz, 1H, Ar), 7.07–7.09 (m, 1H, Ar), 7.11 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, Ar), 7.26 (s, 1H, Ar), 7.36 (t, $J = 4.0$ Hz, 1H, Ar), 8.21 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, Ar). ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 21.9, 30.0 (3C), 45.1, 45.4, 54.1, 64.4, 64.5, 115.8, 117.6, 120.0, 122.2, 124.4, 126.1, 128.9, 129.4, 132.9, 138.4, 142.3, 143.8 (2C), 147.7; HRMS (FAB): m/z calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 408.1746; found: 408.1746.

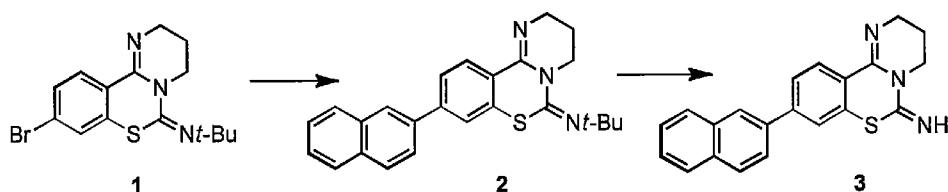
[0273] 9-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)-3,4-ジヒドロ-2H,6H-ピリミド[1,2-c][1,3]ベンゾチアジン-6-イミン (3)

合成例 10 に記載の方法に準じて、2 (45.1 mg, 0.11 mmol) を 2.0 mL の TFA 及び 300 mg のモレキュラーシーブ 4Å を用いて 3 時間反応させ、*n*-ヘキサン-EtOAc (9:1) [段階的に *n*-ヘキサン-EtOAc (7:3)] を用いて酸化アルミニウム上でフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。

無色固体 (26.7 mg, 69%): mp 174–176 °C (CHCl_3 -*n*-ヘキサンから); IR (neat) cm^{-1} : 1619 (C=N), 1567 (C=N); ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.95–2.00 (m, 2H, CH_2), 3.70 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H, CH_2), 4.03 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H, CH_2), 4.28 (s, 4H, $2 \times \text{CH}_2$), 6.92 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, Ar), 7.06 (dd, $J = 8.6, 2.3$ Hz, 1H, Ar), 7.09 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, Ar), 7.17 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, Ar), 7.38 (dd, $J = 8.6, 2.0$ Hz, 1H, Ar), 8.23 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, Ar). ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 21.0, 43.8, 44.9, 64.3, 64.4, 115.8, 117.7, 120.0, 121.2, 124.6, 125.0, 129.2, 129.3, 132.5, 142.8, 143.8, 143.9, 146.4, 153.4; HRMS (FAB): m/z calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 352.1120; found: 352.1121. 化合物の純度は HPLC により >95% であった。

[0274] 合成例 72 : 化合物 328 の合成

[化81]



[0275] N-tert-ブチル-9-(ナフタレン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミド[1,2-c][1,3]ベンゾチアジン-6-イミン (2)

合成例 10 に記載の方法に準じて、N-tert-ブチル-9-ブロモ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミド[1,2-c][1,3]ベンゾチアジン-6-イミン (52.8 mg, 0.15 mmol) を、フェニルボロン酸の代わりにナフタレン-2-イルボロン酸 (30.9 mg, 0.18 mmol) と 1 時間反応させ、n-ヘキサン [段階的に n-ヘキサン-EtOAc (9:1)] を用いて酸化アルミニウム上でフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。

無色固体 (56.3 mg, 94%): mp 144-145 ° C (n-ヘキサンから); IR (neat) cm^{-1} : 1592 (C=N); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.42 (s, 9H, $3\times\text{CH}_3$), 1.91-1.96 (m, 2H, CH_2), 3.65 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H, CH_2), 3.90 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H, CH_2), 7.45-7.51 (m, 3H, Ar), 7.55 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, Ar), 7.71 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, Ar), 7.84-7.91 (m, 3H, Ar), 8.04 (s, 1H, Ar), 8.29 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, Ar). $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ : 21.9, 30.0 (3C), 45.1, 45.5, 54.2, 122.9, 125.0 (2C), 126.0, 126.3, 126.5, 126.6, 127.6, 128.3, 128.6, 129.0, 129.6, 132.9, 133.5, 136.7, 138.3, 142.8, 147.7; HRMS (FAB): m/z calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 400.1847; found: 400.1848.

[0276] 9-(ナフタレン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H,6H-ピリミド[1,2-c][1,3]ベンゾチアジン-6-イミン (3)

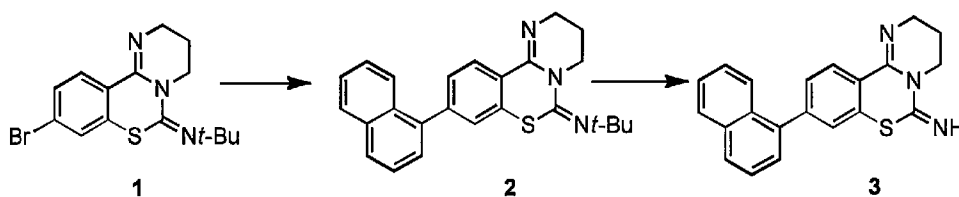
合成例 10 に記載の方法に準じて、2 (45.3 mg, 0.11 mmol) を 2.0 mL の TFA 及び 300 mg のモレキュラーシーブ 4Å を用いて 3 時間反応させ、n-ヘキサン-EtOAc (9:1) [段階的に n-ヘキサン-EtOAc (7:3)] を用いて酸化アルミニウム上でフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。

無色固体 (28.2 mg, 73%): mp 143-145 ° C (CHCl_3 -n-ヘキサンから); IR (neat) cm^{-1} : 1620 (C=N), 1568 (C=N); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.96-2.02 (m, 2H, CH_2), 3.72 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H, CH_2), 4.04 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H, CH_2), 7.36 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, Ar), 7.49-7.52 (m, 2H, Ar), 7.57 (dd,

$J = 8.5, 1.8 \text{ Hz}$, 1H, Ar), 7.68 (dd, $J = 8.5, 1.8 \text{ Hz}$, 1H, Ar), 7.84–7.91 (m, 3H, Ar), 8.02 (d, $J = 1.5 \text{ Hz}$, 1H, Ar), 8.33 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 1H, Ar). ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 21.0, 43.8, 44.9, 122.0, 124.9, 125.3 (2C), 126.1, 126.4, 126.5, 127.6, 128.3, 128.7, 129.4 (2C), 133.0, 133.5, 136.3, 143.4, 146.5, 153.3; HRMS (FAB): m/z calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 344.1221; found: 344.1222. 化合物の純度はHPLCにより>95%であった。

[0277] 合成例 7 3 : 化合物 3 2 9 の合成

[化82]



[0278] N-tert-ブチル-9-(ナフタレン-1-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミド[1,2-c][1,3]ベンゾチアジン-6-イミン(2)

合成例 10 に記載の方法に準じて、N-tert-ブチル-9-ブromo-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミド[1,2-c][1,3]ベンゾチアジン-6-イミン (52.8 mg, 0.15 mmol) を、フェニルボロン酸の代わりにナフタレン-1-イルボロン酸 (30.9 mg, 0.18 mmol) と1時間反応させ、n-ヘキサン [段階的に n-ヘキサン-EtOAc (9:1)] を用いて酸化アルミニウム上でフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。

無色油 (58.4 mg, 97%): IR (neat) cm^{-1} : 1590 (C=N); ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.40 (s, 9H, $3 \times \text{CH}_3$), 1.92–1.98 (m, 2H, CH_2), 3.67 (t, $J = 5.6 \text{ Hz}$, 2H, CH_2), 3.92 (t, $J = 6.1 \text{ Hz}$, 2H, CH_2), 7.25–7.25 (m, 1H, Ar), 7.34 (dd, $J = 8.3, 1.7 \text{ Hz}$, 1H, Ar), 7.39–7.52 (m, 4H, Ar), 7.86 (d, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 2H, Ar), 7.89 (d, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 1H, Ar), 8.31 (d, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 1H, Ar). ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 22.0, 30.0 (3C), 45.1, 45.4, 54.2, 125.3, 125.6, 125.6, 125.9, 126.3, 126.7, 126.8, 128.0, 128.2, 128.

3, 128.3, 129.1, 131.2, 133.7, 138.2, 138.6, 142.8, 147.8; HRMS (FAB): m/z calcd for $C_{25}H_{26}N_3S$ $[M + H]^+$ 400.1847; found: 400.1845.

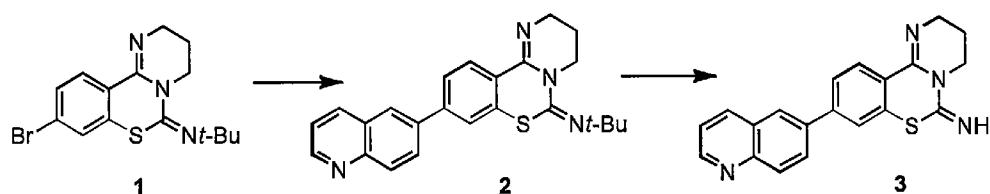
[0279] 9-(ナフタレン-1-イル)-3,4-ジヒドロ-2H,6H-ピリミド[1,2-c][1,3]ベンゾチアジン-6-イミン (3)

合成例 10 に記載の方法に準じて、2 (46.4 mg, 0.12 mmol) を 2.0 mL の TFA 及び 300 mg のモレキュラーシーブ 4 Å を用いて 3 時間反応させ、*n*-ヘキサン-EtOAc (9:1) [段階的に *n*-ヘキサン-EtOAc (7:3)] を用いて酸化アルミニウム上でフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。

無色固体 (34.4 mg, 86%): mp 146–148 °C ($CHCl_3$ -*n*-ヘキサンから); IR (neat) cm^{-1} : 1620 (C=N), 1568 (C=N); 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.98–2.04 (m, 2H, CH_2), 3.73 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H, CH_2), 4.06 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H, CH_2), 7.17 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H, Ar), 7.35–7.52 (m, 5H, Ar), 7.81–7.91 (m, 3H, Ar), 8.33 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, Ar). ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 21.1, 43.8, 45.0, 124.7, 125.2, 125.4, 125.6, 126.0, 126.4, 126.8, 128.3, 128.4 (2C), 128.7, 128.9, 131.1, 133.7, 138.2, 143.4, 146.5, 153.3; HRMS (FAB): m/z calcd for $C_{21}H_{18}N_3S$ $[M + H]^+$ 344.1221; found: 344.1221. 化合物の純度は HPLC により >95% であった。

[0280] 合成例 74 : 化合物 330 の合成

[化83]



[0281] N-tert-ブチル-9-(キノリン-6-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミド[1,2-c][1,3]ベンゾチアジン-6-イミン (2)

合成例 10 に記載の方法に準じて、N-tert-ブチル-9-ブromo-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミド[1,2-c][1,3]ベンゾチアジン-6-イミン (52.8 mg, 0.15 mmol) を、フェニルボロン酸の代わりにキノリン-6-イルボロン酸 (31.1 mg, 0.18 mmol)

ol)と1時間反応させ、n-ヘキサン [段階的に n-ヘキサン-EtOAc (9:1)]を用いて酸化アルミニウム上でフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。
無色固体 (36.2 mg, 60%): mp 179-180 ° C (CHCl₃-n-ヘキサンから); IR (neat) cm⁻¹: 1590 (C=N); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.42 (s, 9H, 3×CH₃), 1.91-1.97 (m, 2H, CH₂), 3.66 (t, J = 5.4 Hz, 2H, CH₂), 3.91 (t, J = 6.1 Hz, 2H, CH₂), 7.42-7.46 (m, 2H, Ar), 7.55 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H, Ar), 7.95 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H, Ar), 8.00 (d, J = 1.5 Hz, 1H, Ar), 8.16-8.21 (m, 2H, Ar), 8.32 (d, J = 8.3 Hz, 1H, Ar), 8.93 (dd, J = 4.1, 1.5 Hz, 1H, Ar). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 21.9, 30.0 (3C), 45.1, 45.4, 54.2, 121.6, 123.1, 125.0, 125.7, 126.9, 128.4, 128.7, 129.1, 129.8, 130.1, 136.2, 137.5, 138.0, 142.0, 147.6, 148.0, 150.7; HRMS (FAB): m/z calcd for C₂₄H₂₅N₄S [M + H]⁺ 401.1800; found: 401.1802.

[0282] 9-(キノリン-6-イル)-3,4-ジヒドロ-2H,6H-ピリミド[1,2-c][1,3]ベンゾチアジン-6-イミン (3)

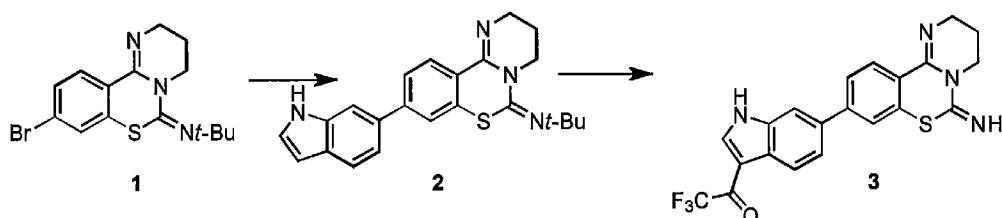
合成例 10 に記載の方法に準じて、2 (27.0 mg, 0.067 mmol)を2.0 mLのTFA及び300 mgのモレキュラーシーブ 4Åを用いて3時間反応させ、n-ヘキサン-EtOAc (9:1) [段階的に n-ヘキサン-EtOAc (7:3)]を用いて酸化アルミニウム上でフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。

無色固体 (19.3 mg, 84%): mp 165-167 ° C (CHCl₃-n-ヘキサンから); IR (neat) cm⁻¹: 1620 (C=N), 1572 (C=N); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.98-2.04 (m, 2H, CH₂), 3.73 (t, J = 5.5 Hz, 2H, CH₂), 4.06 (t, J = 6.1 Hz, 2H, CH₂), 7.38 (d, J = 1.7 Hz, 1H, Ar), 7.45 (dd, J = 8.0, 4.3 Hz, 1H, Ar), 7.58 (dd, J = 8.3, 1.7 Hz, 1H, Ar), 7.94 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H, Ar), 8.01 (d, J = 2.2 Hz, 1H, Ar), 8.18 (d, J = 8.8 Hz, 1H, Ar), 8.22 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H, Ar), 8.35 (d, J = 8.3 Hz, 1H, Ar), 8.94 (dd, J = 4.3, 1.5 Hz, 1H, Ar). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 21.0, 43.8, 45.0, 121.7, 122.1, 125.3, 125.8, 125.9, 128.3, 128.6, 129.5, 129.6, 130.2, 136.3, 137.2, 142.5, 146.3, 148.0, 150.8, 153.2; HRMS (FAB): m

/z calcd for $C_{20}H_{17}N_4S$ $[M + H]^+$ 345.1174; found: 345.1175. 化合物の純度はHPLCにより>95%であった。

[0283] 合成例 75 : 化合物 331 の合成

[化84]



[0284] N-tert-ブチル-9-(インドール-6-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミド[1,2-c][1,3]ベンゾチアジン-6-イミン (2)

合成例 10 に記載の方法に準じて、N-tert-ブチル-9-ブromo-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミド[1,2-c][1,3]ベンゾチアジン-6-イミン (52.8 mg, 0.15 mmol) を、フェニルボロン酸の代わりに6-インドリルボロン酸 (29.0 mg, 0.18 mmol) と1時間反応させ、n-ヘキサン-EtOAc (2:1)を用いて酸化アルミニウム上でフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。

無色固体 (56.0 mg, 96%): mp 256 ° C (MeOH-CHCl₃-n-ヘキサンから); IR (neat) cm⁻¹: 1589 (C=N); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃-CD₃OD) δ: 1.42 (s, 9H, 3 × CH₃), 1.92-1.97 (m, 2H, CH₂), 3.62 (t, J = 5.4 Hz, 2H, CH₂), 3.90 (t, J = 6.3 Hz, 2H, CH₂), 6.54 (d, J = 3.4 Hz, 1H, Ar), 7.27 (d, J = 3.4 Hz, 1H, Ar), 7.33 (dd, J = 8.0, 1.7 Hz, 1H, Ar), 7.41 (d, J = 1.7 Hz, 1H, Ar), 7.49-7.51 (m, 2H, Ar), 7.67 (d, J = 8.0 Hz, 1H, Ar), 8.13 (d, J = 8.0 Hz, 1H, Ar). ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃-CD₃OD) δ: 21.6, 29.7 (3C), 44.6, 45.4, 54.2, 109.6, 118.8, 120.7 (2C), 122.8, 125.1, 125.3, 125.5, 127.8, 128.5, 129.3, 132.7, 136.3, 138.4, 144.5, 149.3; HRMS (FAB): m/z calcd for $C_{23}H_{25}N_4S$ $[M + H]^+$ 389.1800; found: 389.1800.

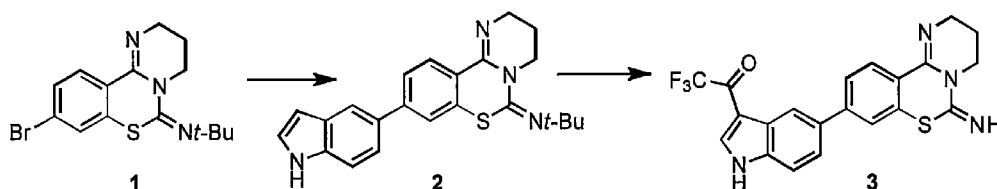
[0285] 9-[3-(トリフルオロメチルカルボニル)インドール-6-イル]-3,4-ジヒドロ-2H,6H-ピリミド[1,2-c][1,3]ベンゾチアジン-6-イミン (3)

トリフルオロ酢酸(17 mL)を、CHCl₃ (3.0 mL)及びMeOH (5滴)中の2 (31.9 mg, 0.082 mmol)及びモレキュラーシーブ 4Å (4.5 g, 粉末、ガスバーナーで加熱することによって活性化)の混合物に添加した。還流下で8.5時間攪拌した後、混合物を減圧下で濃縮した。CHCl₃中の残渣の攪拌混合物に、トリエチルアミンを0°Cで滴下し、pHを8-9に調整した。全量をEtOAcで抽出した。抽出物を飽和NaHCO₃ (× 2)、食塩水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をCHCl₃-MeOH (98:2)を用いて酸化アルミニウム上で分取TLCにより精製し、淡黄色固体の化合物(17.8 mg, 51%)を得た。

mp 270 ° C (decomp.) (MeOH-CHCl₃-n-ヘキサンから); IR (neat) cm⁻¹: 1662 (C=O), 1568 (C=N); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃-CD₃OD) δ: 2.00-2.05 (m, 2H, CH₂), 3.70 (t, J = 5.7 Hz, 2H, CH₂), 4.02 (t, J = 5.4 Hz, 2H, CH₂), 7.36 (d, J = 1.7 Hz, 1H, Ar), 7.55 (dd, J = 8.0, 1.7 Hz, 1H, Ar), 7.58 (dd, J = 8.0, 1.7 Hz, 1H, Ar), 7.68 (d, J = 1.7 Hz, 1H, Ar), 8.12-8.13 (m, 1H, Ar), 8.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H, Ar), 8.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H, Ar). ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-D₆) δ: 20.7, 43.1, 44.4, 108.8, 111.1, 116.8 (q, J = 291.3 Hz), 121.5, 121.7, 122.6, 124.4, 124.8, 125.7, 129.1, 129.6, 134.6, 137.2, 138.5 (q, J = 4.7 Hz), 142.4, 145.1, 149.7, 173.9 (q, J = 33.9 Hz); HRMS (FAB): m/z calcd for C₂₁H₁₆F₃N₄OS [M + H]⁺ 429.0997; found: 429.1001. 化合物の純度はHPLCにより>95%であった。

[0286] 合成例 76 : 化合物 332 の合成

[化85]



[0287] N-tert-ブチル-9-(インドール-5-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-ピリミド[1,2-c][1,3]ベンゾチアジン-6-イミン (2)

合成例 10 に記載の方法に準じて、N-tert-ブチル-9-ブromo-3,4-ジヒドロ-2

H-ピリミド[1,2-c][1,3]ベンゾチアジン-6-イミン (52.8 mg, 0.15 mmol)を、フェニルボロン酸の代わりに5-インドリルボロン酸 (29.0 mg, 0.18 mmol)と1時間反応させ、n-ヘキサン-EtOAc (2:1)を用いて酸化アルミニウム上でフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。

無色固体 (59.2 mg, quant): mp 232-233 ° C (MeOH-CHCl₃-n-ヘキサンから);

IR (neat) cm⁻¹: 1583 (C=N); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃-CD₃OD) δ: 1.41 (s, 9H, 3×CH₃), 1.91-1.97 (m, 2H, CH₂), 3.63 (t, J = 5.4 Hz, 2H, CH₂), 3.90 (t, J = 6.1 Hz, 2H, CH₂), 6.58 (d, J = 3.0 Hz, 1H, Ar), 7.23 (d, J = 3.0 Hz, 1H, Ar), 7.41-7.42 (m, 3H, Ar), 7.50 (dd, J = 8.5, 0.9 Hz, 1H, Ar), 7.86 (s, 1H, Ar), 8.18 (d, J = 8.5 Hz, 1H, Ar).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃-CD₃OD) δ: 21.8, 29.9 (3C), 44.9, 45.5, 54.2, 102.7, 111.4, 119.2, 121.2, 122.7, 125.1, 125.1, 125.3, 128.3, 128.6, 129.3, 131.1, 135.7, 138.6, 144.6, 148.8; HRMS (FAB): m/z calcd for C₂₃H₂₅N₄S [M + H]⁺ 389.1800; found: 389.1800.

[0288] 9-(3-トリフルオロメチルカルボニル-インドール-5-イル)-3,4-ジヒドロ-2H,6H-ピリミド[1,2-c][1,3]ベンゾチアジン-6-イミン (3)

トリフルオロ酢酸(17 mL)を、CHCl₃ (3.0 mL)中の2 (28.5 mg, 0.073 mmol)及びモレキュラーシーブ 4Å (4.5 g, 粉末、ガスバーナーで加熱することによって活性化)の混合物に添加した。還流下で10時間攪拌した後、混合物を減圧下で濃縮した。CHCl₃中の残渣の攪拌混合物に、トリエチルアミンを0°Cで滴下し、pHを8-9に調整した。全量をEtOAcで抽出した。抽出物を飽和NaHCO₃ (× 2)、食塩水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をCHCl₃-MeOH (98:2)を用いて酸化アルミニウム上で分取TLCにより精製し、淡黄色固体の化合物(28.9 mg, 92%)を得た。

mp 250 ° C (decomp.) (MeOH-CHCl₃-n-ヘキサンから); IR (neat) cm⁻¹: 1659 (C=O), 1613 (C=N), 1561 (C=N); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃-CD₃OD) δ: 1.99-2.05 (m, 2H, CH₂), 3.71 (t, J = 5.2 Hz, 2H, CH₂), 4.02 (t, J = 6.1 Hz, 2H, CH₂), 7.38 (d, J = 1.7 Hz, 1H, Ar), 7.54-7.57 (m, 3H, Ar), 8.11 (d

, J = 1.7 Hz, 1H, Ar), 8.23 (d, J = 8.5 Hz, 1H, Ar), 8.60 (s, 1H, Ar)
. ^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- D_6) δ : 20.7, 43.1, 44.4, 109.1, 113.6, 116.8
(q, J = 290.5 Hz), 119.2, 121.6, 123.7, 124.6, 124.6, 126.4, 129.1, 1
29.6, 133.9, 136.6, 138.4 (q, J = 4.7 Hz), 143.0, 145.2, 149.7, 173.9
(q, J = 33.7 Hz); HRMS (FAB): m/z calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 429.0
997; found: 429.0991. 化合物の純度はHPLCにより > 95%であった。

[0289] <試験例 1 >

本発明の抗HIV活性の評価は、[The International Journal of Biochemistry
& Cell Biology, 2008, 40, 2410-2420]に記載の方法に従って行った。

<MTTアッセイによる抗HIV活性の評価>

1×10^5 cells/mLのMT-4細胞に、HIV-1 (IIIB株) を100 50% tissue culture
infectiousdose (TCID₅₀)で感染させた。直ちにHIV感染細胞液100 μL (1×1
 0^4 cells)を、試験化合物を含む96ウェル平底プレートに加えた。5日間の培養
後、生細胞数をMTT [3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazoli
um bromide]法により測定した。各種化合物の抗HIV活性は、HIV感染を50%阻
止する濃度としてEC₅₀ (50% effective concentration) として算出した。試
験化合物として上記で合成された化合物を用いて得られたEC50値を表5に示
す。

[0290]

[表5]

化合物番号	anti-HIV activity [EC ₅₀ (μM)]
PD 404182	3.5 ± 0.9
3	5.1 ± 2.3
5	2.9 ± 1.3
6	6.2 ± 1.6
9	3.7 ± 0.7
1 0	2.2 ± 0.8
1 1	4.6 ± 1.6
1 2	5.9 ± 1.9
1 3	2.2 ± 0.3
1 4	2.3 ± 0.2
1 5	5.3 ± 1.3
1 7	5.7 ± 2.5
1 8	7.9 ± 1.9
1 9	1.0 ± 0.1
2 0	2.3 ± 0.2
2 1	3.3 ± 0.9
2 4	3.6 ± 1.0
2 5	2.1 ± 0.3
2 6	5.3 ± 1.9
2 7	6.6 ± 1.8
2 9	0.47 ± 0.21
3 2	0.77 ± 0.27
3 3	0.43 ± 0.13
3 4	1.4 ± 1.1
1 0 1	3.9 ± 0.7
1 0 2	4.6 ± 1.2
1 0 4	5.2 ± 1.1
2 0 1	2.3 ± 0.9
3 0 2	0.89 ± 0.38
3 0 3	0.35 ± 0.085
3 0 4	0.71 ± 0.35
3 0 7	1.5 ± 0.57
3 1 2	0.96 ± 0.38
3 1 5	1.1 ± 0.84
3 2 2	1.2 ± 0.49
3 2 6	0.89 ± 0.20
3 2 7	2.6 ± 1.2

[0291] <試験例 2>

Ann N Y Acad Sci. 1994 Jun 6;724:472-88 に記載の方法に準じた以下の方法にて抗HSV-2活性の評価を行った。(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8030975) 標的細胞として、アフリカミドリザル腎上皮細胞由来のVero細胞を用い、プラーク減少アッセイ (Plaque reduction assay) により上記で合成された化合物の抗HSV-2活性を測定した。すなわち、Vero細胞を6ウェルプレートに 5×10^5 細胞/ウェルになるように播種し、1昼夜培養後に、培養液を、5%ウシ血清添加DMEM、または上記で合成された化合物のうち、適宜希釈した化合物を含む5%ウシ血清添加DMEMに置換し、HSV-2 (G株)を100 PFUで感染させた。37℃で48時間培養後、メタノールで固定処理をし、0.1%クリスタルバイオレット溶液で染色してプラーク数を測定した。その結果、化合物を添加されなかったコントロールと比較して、上記で合成された化合物を添加した例においてはいずれも、プラーク数が減少しており、本発明の化合物が抗HSV-2活性を有していることが示された。

[0292] <試験例 3>

J Virol Methods 1994 48:257-265に記載の方法を参考に、以下の方法を用いて抗インフルエンザウイルス活性の評価を行った。上記で合成された化合物の抗インフルエンザウイルス活性は、MDCK細胞を用いたMTTアッセイにより評価した。すなわち、MDCK細胞を96ウェルプレートに 1×10^4 細胞/ウェルになるように播種した。1昼夜培養後、0.1%ウシ血清アルブミン添加DMEMで洗浄後、同培地、または上記で合成された化合物のうち、適宜希釈した化合物を含む0.1%ウシ血清アルブミン添加DMEMを加え、ヒトインフルエンザAウイルス (A/PR/8/34株) を感染させた。37℃で72~96時間培養後、生細胞数をMTT [3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide]法により測定した。その結果、上記で合成された化合物を添加した例においては、インフルエンザウイルス感染による細胞死を、対照試験物として用いたリバビリンと同程度に抑制したことから、本発明の化合物が抗インフルエンザウイルス活性を有していることが示された。

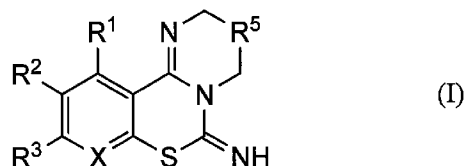
[0293] <試験例 4>

上記で合成された化合物の抗マウス白血病ウイルス活性は、標的細胞として293T細胞を用いたルシフェラーゼアッセイにより評価した。すなわち、293T細胞を12ウェルプレートに 1×10^5 細胞／ウェルになるように播種した。1昼夜培養後、10%ウシ血清添加DMEM、または上記で合成された化合物のうち、適宜希釈した化合物を含む10%ウシ血清添加DMEMを加え、Luciferaseをコードする両指向性マウス白血病ウイルス由来レトロウイルスベクターを感染させた。37℃で48時間培養後、細胞を溶解し、溶解液中のルシフェラーゼ活性を測定した。その結果、化合物を添加されなかったコントロールと比較して、上記で合成された化合物を添加した例においては、細胞溶解液中のルシフェラーゼ活性が低下していたことから、本発明の化合物が抗マウス白血病ウイルス活性を有していることが示された。

請求の範囲

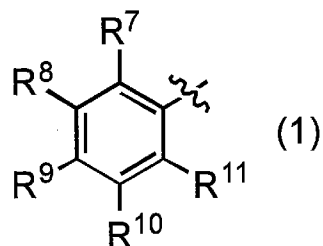
[請求項1] 下記の一般式（I）：

[化1]



〔式中、Xは窒素原子またはC-R⁴を表し；R¹、R²、R³、およびR⁴は、それぞれ独立に水素原子、炭素数1～6のアルキル基、炭素数2～6のアルケニル基、炭素数2～6のアルキニル基、炭素数1～6のアルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、炭素数1～3のモノもしくはジアルキルアミノ基、フェニル基に置換されていてもよい炭素数1～3のアルキルカルボニルアミノ基、ベンゾイルアミノ基、トリフルオロメチル基、アジド基、カルボキシ基、炭素数1～3のアルキルカルボニル基、炭素数1～3のアルコキシカルボニル基、カルバモイル基、ナフチル基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基、スチリル基、炭素数1～3のアルキルチオ基、炭素数1～6のヒドロキシアルキル基または以下の一般式（1）で表される構造を有する基を表し；R²およびR³、またはR³およびR⁴は架橋していてもよく；R⁵は置換基を有していてもよい炭素数1～5の直鎖のアルキレン基を表し、前記アルキレン基上の置換基は互いに結合して環構造を形成していてもよい〕で表される化合物、またはその塩を有効成分として含む、C型肝炎ウイルス感染症を除くウイルス感染症の治療および／または予防のための薬剤。

[化2]

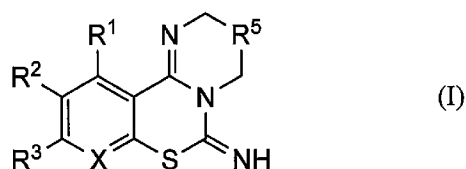


一般式（１）中、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰およびR¹¹は、それぞれ独立に水素原子または炭素数１～６のアルキル基、炭素数１～６のアルコキシ基、炭素数１～６フルオロアルキル基、炭素数１～６のフルオロアルコキシ基、炭素数１～３のアルキルカルボニル基、炭素数１～３のアルコキシカルボニル基、アミノカルボニル基、ハロゲン原子、ニトロ基、水酸基、シアノ基、メタンスルホニルアミノ基、ベンゾイル基またはフェニル基に置換されていてもよい炭素数１～３のアルキルカルボニルアミノ基を表し、；隣接する置換基同士で環を形成していてもよく、該隣接する置換基同士で形成される環は窒素原子、酸素原子または硫黄原子から選択される１つ以上のヘテロ原子を含んでいてもよい。

[請求項2]

下記の一般式（１）：

[化3]



[式中、Xは窒素原子またはC-R⁴を表し；R¹、R²、R³、およびR⁴は、それぞれ独立に水素原子、炭素数１～６のアルキル基、炭素数２～６のアルケニル基、炭素数２～６のアルキニル基、炭素数１～６のアルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、炭素数１～３のモノもしくはジアルキルアミノ基、フェニル基に置換されていてもよい炭素数１～３のアルキルカルボニルアミノ基、ベンゾイルアミノ基、トリフルオロメチル基、アジド基、カルボキシル基、炭素数１～３のアル

キルカルボニル基、炭素数 1～3 のアルコキシカルボニル基、カルバモイル基、または、炭素数 1～6 のアルキル基、炭素数 1～6 のアルコキシ基、炭素数 1～3 のアルキルカルボニル基、もしくはベンゾイル基に置換されていてもよいフェニル基を表し； R^2 および R^3 、または R^3 および R^4 は架橋していてもよく； R^5 は置換基を有していてもよい炭素数 1～5 の直鎖のアルキレン基を表し、前記アルキレン基上の置換基は互いに結合して環構造を形成していてもよい] で表される化合物、またはその塩を有効成分として含む、C型肝炎ウイルス感染症を除くウイルス感染症の治療および／または予防のための薬剤。

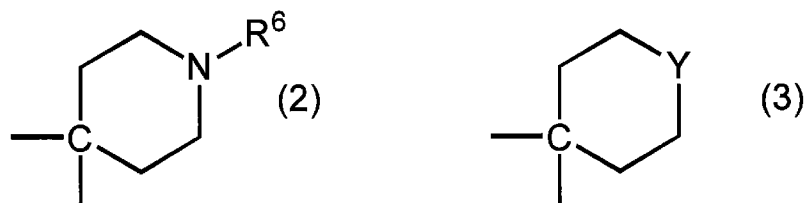
[請求項3] X がC- R^4 であり、 R^1 、 R^2 、 R^3 、および R^4 から選択されるいずれか3つ以上が水素原子である請求項 1 または 2 に記載の薬剤。

[請求項4] X がC- R^4 であり、 R^1 、 R^2 、 R^3 、および R^4 から選択されるいずれか3つが水素原子であり、いずれか1つが水素原子、炭素数 1～6 のアルキル基、炭素数 1～6 のアルケニル基、炭素数 1～6 のアルコキシ基、フェニル基、ハロゲン原子、ニトロ基、トリフルオロメチル基、またはアジド基である、請求項 1 または 2 に記載の薬剤。

[請求項5] R^5 がメチレン基、エチレン基、エチリデン基、または2-プロピリデン基である請求項 1～4 のいずれか一項に記載の薬剤。

[請求項6] R^5 が以下の一般式 (2) または (3) で表される構造を有する基である請求項 1～4 のいずれか一項に記載の薬剤：

[化4]



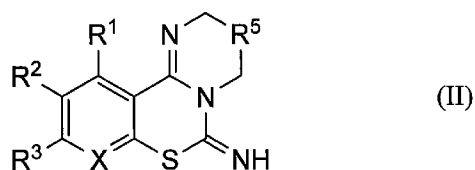
一般式(1)中、 R^6 は、炭素数 1～6 のアルキル基、炭素数 1～6 のアルキル基もしくは炭素数 1～6 のアルコキシ基で置換されていてもよいフェニル基、炭素数 1～3 のアルキルカルボニル基、炭素数 1～3

のアルコキシカルボニル基、炭素数 1 ～ 3 のアルキルスルホニル基、またはハロゲン基に置換されていてもよいベンゾイル基のいずれかを表し、式(2)中、Yは、炭素数 1 ～ 6 のアルキル基もしくはハロゲン原子で置換されていてもよいメチレン基、または酸素原子を表す。

[請求項7] ウイルスがヒト免疫不全ウイルス (HIV) またはヒトヘルペスウイルス (HSV) である請求項 1 ～ 6 のいずれか一項に記載の薬剤。

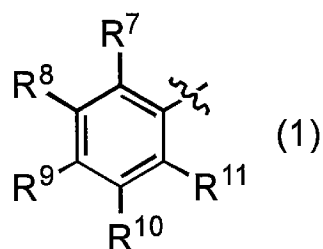
[請求項8] 下記の一般式 (I I) :

[化5]



[式中、Xは窒素原子またはC-R⁴を表し；R¹、R²、R³、およびR⁴は、それぞれ独立に水素原子、炭素数 1 ～ 6 のアルキル基、炭素数 2 ～ 6 のアルケニル基、炭素数 2 ～ 6 のアルキニル基、炭素数 1 ～ 6 のアルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、炭素数 1 ～ 3 のモノもしくはジアルキルアミノ基、フェニル基に置換されていてもよい炭素数 1 ～ 3 のアルキルカルボニルアミノ基、ベンゾイルアミノ基、トリフルオロメチル基、アジド基、カルボキシ基、炭素数 1 ～ 3 のアルキルカルボニル基、炭素数 1 ～ 3 のアルコキシカルボニル基、カルバモイル基、ナフチル基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基、スチリル基、炭素数 1 ～ 3 のアルキルチオ基、炭素数 1 ～ 6 のヒドロキシアルキル基または以下の一般式 (1) で表される構造を有する基を表し；R²およびR³、またはR³およびR⁴は架橋していてもよく；R⁵は置換基を有していてもよい炭素数 1 ～ 5 の直鎖のアルキレン基を表し、前記アルキレン基上の置換基は互いに結合して環構造を形成していてもよく；ただし、XがC-R⁴を表し、かつR¹、R²、R³、R⁴が同時に水素原子を表すとき、R⁵は無置換のメチレン基ではない] で表される化合物、またはその塩。

[化6]

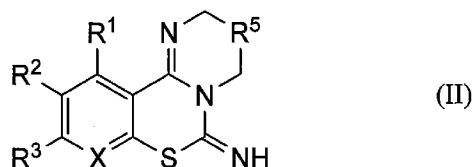


一般式（１）中、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} および R^{11} は、それぞれ独立に水素原子または炭素数１～６のアルキル基、炭素数１～６のアルコキシ基、炭素数１～６フルオロアルキル基、炭素数１～６のフルオロアルコキシ基、炭素数１～３のアルキルカルボニル基、炭素数１～３のアルコキシカルボニル基、アミノカルボニル基、ハロゲン原子、ニトロ基、水酸基、シアノ基、メタンスルホニルアミノ基、ベンゾイル基またはフェニル基に置換されていてもよい炭素数１～３のアルキルカルボニルアミノ基を表し、；隣接する置換基同士で環を形成していてもよく、該隣接する置換基同士で形成される環は窒素原子、酸素原子または硫黄原子から選択される１つ以上のヘテロ原子を含んでいてもよい。

[請求項9]

下記の一般式（Ⅱ）：

[化7]



[式中、 X は窒素原子または $C-R^4$ を表し； R^1 、 R^2 、 R^3 、および R^4 は、それぞれ独立に水素原子、炭素数１～６のアルキル基、炭素数２～６のアルケニル基、炭素数２～６のアルキニル基、炭素数１～６のアルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、炭素数１～３のモノもしくはジアルキルアミノ基、フェニル基に置換されていてもよい炭素数１～３のアルキルカルボニルアミノ基、ベンゾイルアミノ基、トリフルオロメチル基、アジド基、カルボキシ基、炭素数１～３のアル

キルカルボニル基、炭素数 1 ～ 3 のアルコキシカルボニル基、カルバモイル基、または炭素数 1 ～ 6 のアルキル基、炭素数 1 ～ 6 のアルコキシ基、炭素数 1 ～ 3 のアルキルカルボニル基もしくはベンゾイル基に置換されていてもよいフェニル基を表し； R^2 および R^3 、または R^3 および R^4 は架橋していてもよく； R^5 は置換基を有していてもよい炭素数 1 ～ 5 の直鎖のアルキレン基を表し、前記アルキレン基上の置換基は互いに結合して環構造を形成していてもよく；ただし、 X が $C-R^4$ を表し、かつ R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 が同時に水素原子を表すとき、 R^5 は無置換のメチレン基ではない] で表される化合物、またはその塩。

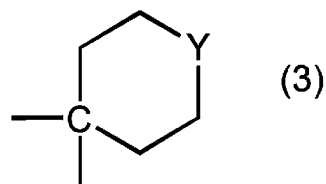
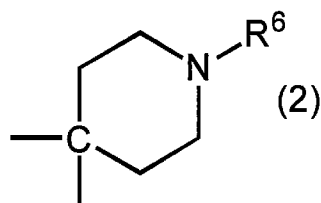
[請求項10] X が $C-R^4$ であり、 R^1 、 R^2 、 R^3 、および R^4 から選択されるいずれか3つ以上が水素原子である請求項 8 または請求項 9 に記載の化合物、またはその塩。

[請求項11] X が $C-R^4$ であり、 R^1 、 R^2 、 R^3 、および R^4 から選択されるいずれか3つが水素原子であり、いずれか1つが水素原子、炭素数 1 ～ 6 のアルキル基、炭素数 2 ～ 6 のアルケニル基、炭素数 1 ～ 6 のアルコキシ基、フェニル基、ハロゲン原子、ニトロ基、トリフルオロメチル基、またはアジド基である、請求項 8 または請求項 9 に記載の化合物、またはその塩。

[請求項12] R^5 がメチレン基、エチレン基、エチリデン基、または2-プロピリデン基である請求項 8 ～ 11 のいずれか一項に記載の化合物、またはその塩。

[請求項13] R^5 が以下の一般式 (2) または (3) で表される構造を有する基である請求項 8 ～ 11 のいずれか一項に記載の化合物、またはその塩：

[化8]



一般式(2)中、 R^6 は、炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～6のアルキル基もしくは炭素数1～6のアルコキシ基で置換されていてもよいフェニル基、炭素数1～3のアルキルカルボニル基、炭素数1～3のアルコキシカルボニル基、炭素数1～3のアルキルスルホニル基、またはハロゲン基に置換されていてもよいベンゾイル基のいずれかを表し、式(3)中、Yは、炭素数1～6のアルキル基もしくはハロゲン原子で置換されていてもよいメチレン基、または酸素原子を表す。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/061890

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D513/04(2006.01)i, A61K31/542(2006.01)i, A61K31/547(2006.01)i,
A61P31/12(2006.01)i, C07D513/10(2006.01)i, C07D513/14(2006.01)i,
C07D513/20(2006.01)i

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D513/04, A61K31/542, A61K31/547, A61P31/12, C07D513/10, C07D513/14,
C07D513/20

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2012
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2012	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2012

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS/REGISTRY (STN), JSTPLUS/JMEDPLUS (JDreamII)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y A	CHOCKALINGAM, K. et al, A cell protection screen reveals potent inhibitors of multiple stages of the hepatitis C virus life cycle, Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2010, Vol.107, No.8, p.3764-3769, page 3765, right column, lines 9 to 40, Table 1	1-5, 7-12 6, 13
Y A	HELLE, F. et al, Cyanovirin-N Inhibits Hepatitis C Virus Entry by Binding to Envelope Protein Glycans, Journal of Biological Chemistry, 2006, Vol.281, No.35, p.25177-25183, Abstract	1-5, 7-12 6, 13
Y A	TIWARI, V. et al, A sugar binding protein cyanovirin-N blocks herpes simplex virus type-1 entry and cell fusion, Antiviral Research, 2009, Vol.84, No.1, p.67-75, Abstract	1-5, 7-12 6, 13



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
31 May, 2012 (31.05.12)

Date of mailing of the international search report
12 June, 2012 (12.06.12)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/061890

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y A	BORISKIN, Y.S. et al, Arbidol: a broad-spectrum antiviral compound that blocks viral fusion, Current Medicinal Chemistry, 2008, Vol.15, No.10, p.997-1005, Abstract	1-5, 7-12 6, 13
Y A	CHAN, E. et al, Development of a Moloney murine leukemia virus-based pseudotype anti-HIV assay suitable for accurate and rapid evaluation of HIV entry inhibitors, Journal of Biomolecular Screening, 2006, Vol.11, No.6, p.652-663, Abstract	1-5, 7-12 6, 13
Y A	DE 2811131 A (Gödecke AG.), 20 September 1979 (20.09.1979), Patentensprüche; Beispiel 2 (Family: none)	1-5, 7-12 6, 13
P, X P, Y P, A	CHAMAOUN, A.M. et al, PD 404,182 Is a Virocidal Small Molecule That Disrupts Hepatitis C Virus and Human Immunodeficiency Virus, Antimicrobial agents and chemotherapy, 2012.02, Vol.56, No.2, p.672-681	1-5, 7 8-12 6, 13

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. C07D513/04(2006.01)i, A61K31/542(2006.01)i, A61K31/547(2006.01)i, A61P31/12(2006.01)i,
C07D513/10(2006.01)i, C07D513/14(2006.01)i, C07D513/20(2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. C07D513/04, A61K31/542, A61K31/547, A61P31/12, C07D513/10, C07D513/14, C07D513/20

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 1 2 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 2 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 2 年

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

CAplus/REGISTRY (STN), JSTPlus/JMEDPlus (JDreamII)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y A	CHOCKALINGAM,K. et al, A cell protection screen reveals potent inhibitors of multiple stages of the hepatitis C virus life cycle, Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2010, Vol.107, No.8, p.3764-3769 第 3765 ページ右欄第 9-40 行, Table 1	1-5, 7-12 6, 13

☒ C 欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

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

の日の後に公表された文献

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

国際調査を完了した日

3 1 . 0 5 . 2 0 1 2

国際調査報告の発送日

1 2 . 0 6 . 2 0 1 2

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (I S A / J P)
郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5
東京都千代田区霞が関三丁目 4 番 3 号

特許庁審査官 (権限のある職員)

瀬下 浩一

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 5 2

4 C

9 2 8 4

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y A	HELLE,F. et al, Cyanovirin-N Inhibits Hepatitis C Virus Entry by Binding to Envelope Protein Glycans, Journal of Biological Chemistry, 2006, Vol.281, No.35, p.25177-25183 Abstract	1-5, 7-12 6, 13
Y A	TIWARI,V. et al, A sugar binding protein cyanovirin-N blocks herpes simplex virus type-1 entry and cell fusion, Antiviral Research, 2009, Vol.84, No.1, p.67-75 Abstract	1-5, 7-12 6, 13
Y A	BORISKIN,Y.S. et al, Arbidol: a broad-spectrum antiviral compound that blocks viral fusion, Current Medicinal Chemistry, 2008, Vol.15, No.10, p.997-1005 Abstract	1-5, 7-12 6, 13
Y A	CHAN,E. et al, Development of a Moloney murine leukemia virus-based pseudotype anti-HIV assay suitable for accurate and rapid evaluation of HIV entry inhibitors, Journal of Biomolecular Screening, 2006, Vol.11, No.6, p.652-663 Abstract	1-5, 7-12 6, 13
Y A	DE 2811131 A (Gödecke AG) 1979.09.20, Patentensprüche; Beispiel 2 (ファミリーなし)	1-5, 7-12 6, 13
P X P Y P A	CHAMAOUN, A.M. et al, PD 404,182 Is a Virocidal Small Molecule That Disrupts Hepatitis C Virus and Human Immunodeficiency Virus, Antimicrobial agents and chemotherapy, 2012.02, Vol.56, No.2, p.672-681	1-5, 7 8-12 6, 13