

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2006-509042

(P2006-509042A)

(43) 公表日 平成18年3月16日(2006.3.16)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 417/04 (2006.01)	C O 7 D 417/04 C S P	4 B O 6 5
A61K 31/5415 (2006.01)	A 6 1 K 31/5415	4 C O 5 4
A61K 31/542 (2006.01)	A 6 1 K 31/542	4 C O 6 3
A61K 39/00 (2006.01)	A 6 1 K 39/00 H	4 C O 6 5
A61K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 C O 7 1
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 512 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2005-502238 (P2005-502238)
 (86) (22) 出願日 平成15年10月31日 (2003.10.31)
 (85) 翻訳文提出日 平成17年6月20日 (2005.6.20)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2003/034707
 (87) 国際公開番号 W02004/041818
 (87) 国際公開日 平成16年5月21日 (2004.5.21)
 (31) 優先権主張番号 10/285,714
 (32) 優先日 平成14年11月1日 (2002.11.1)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 10/410,853
 (32) 優先日 平成15年4月10日 (2003.4.10)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 10/625,121
 (32) 優先日 平成15年7月23日 (2003.7.23)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 391008788
 アボット・ラボラトリーズ
 ABBOTT LABORATORIES
 アメリカ合衆国、イリノイ・60064-
 6050、アボット・パーク、アボット・
 パーク・ロード・100、チャド・037
 7/エイ・ピー・6・デー2
 (74) 代理人 100062007
 弁理士 川口 義雄
 (74) 代理人 100114188
 弁理士 小野 誠
 (74) 代理人 100103920
 弁理士 大崎 勝真
 (74) 代理人 100124855
 弁理士 坪倉 道明

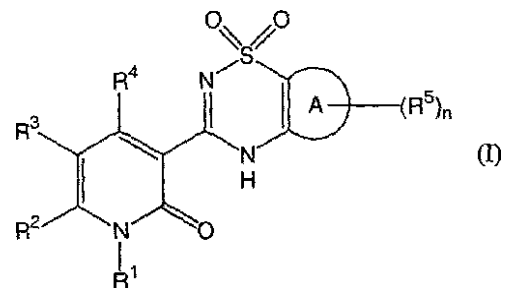
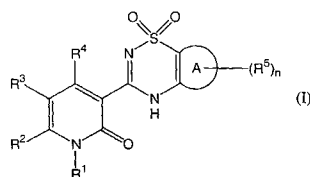
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 抗感染薬

(57) 【要約】

本発明は、下記式 (I) を有する HCV ポリメラーゼ阻害性化合物および治療上有効量の前記化合物を組成物を提供する。本発明はまた、C型肝炎ウイルス (HCV) ポリメラーゼの阻害方法、HCV ウィルス複製の阻害方法、ならびに HCV 感染の治療または予防方法も提供する。前記化合物の製造方法ならびにそれらの方法で用いられる合成中間体も提供される。

【化758】

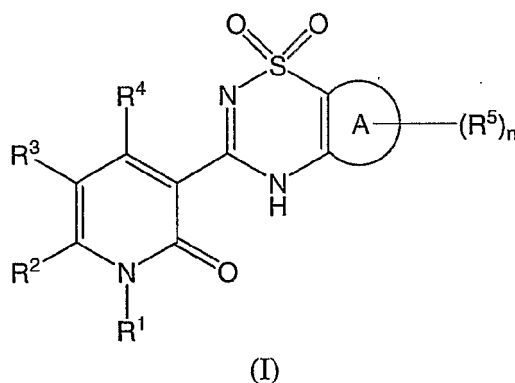


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記式 (I) の化合物あるいは該化合物の製薬上許容される塩型、立体異性体または互変異体。

【化 1】



10

[式中、

A は、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロアリールおよび複素環からなる群から選択される単環式または二環式環であり；

R¹ は、水素、アルケニル、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニルアルキル、アルキルスルファニルアルキル、アルキルスルフィニルアルキル、アルキルスルホニルアルキル、アルキニル、アリール、アリールアルケニル、アリールアルキル、アリールスルファニルアルキル、アリールスルホニルアルキル、カルボキシアルキル、シアノアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルケニル、(シクロアルキル)アルキル、ホルミルアルキル、ハロアルコキシアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールスルホニルアルキル、複素環、複素環アルケニル、複素環アルキル、ヒドロキシアルキル、ニトロアルキル、R_aR_bN-、R_aR_bNアルキル-、R_aR_bNC(O)アルキル-、R_aR_bNC(O)Oアルキル-、R_aR_bNC(O)NR_cアルキル-、R_fR_gC=N-およびR_kO-からなる群から選択され；R¹ は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、-(アルキル)(OR_c)、-(アルキル)(NR_cR_e)、-SR_c、-S(O)R_c、-S(O)₂R_c、-OR_c、-N(R_c)(R_e)、-C(O)R_c、-C(O)OR_cおよび-C(O)NR_cR_eからなる群から選択される0、1、2または3個の置換基で置換されており；

20

30

R² および R³ は独立に、水素、アルケニル、アルキニル、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、複素環、ヘテロアリールアルキル、シアノ、ハロ、-N(R_a)(R_b)、R_aR_bNC(O)-、-SR_a、-S(O)R_a、-S(O)₂R_aおよびR_aC(O)-からなる群から選択され；R² および R³ は独立に、独立にR_a、アルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、-(アルキル)(OR_k)、-(アルキル)(NR_aR_b)、-SR_a、-S(O)R_a、-S(O)₂R_a、-OR_k、-N(R_a)(R_b)、-C(O)R_a、-C(O)OR_aおよび-C(O)NR_aR_bからなる群から選択される0、1、2または3個の置換基で置換されており；

40

あるいは、R² および R³ が、それらが結合している炭素原子と一体となって、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールおよび複素環からなる群から選択される5員または6員環を形成しており、前記アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールおよび複素環は(R⁶)_mで置換されていても良く；

50

R^4 は、アルコキシ、アリアルアルコキシ、アリアルオキシ、ハロ、ヒドロキシ、 R_a 、 R_b 、 $N-$ 、 N_3- 、 R_e 、 $S-$ からなる群から選択され； R^4 は独立に、独立にハロ、ニトロ、シアノ、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、および $-COOH$ からなる群から選択される0、1または2個の置換基で置換されており；

R^5 は各場合で独立に、アルケニル、アルコキシ、アルキル、アルキニル、アリアル、アリアルアルキル、アリアルカルボニル、アリアルオキシ、アジドアルキル、ホルミル、ハロ、ハロアルキル、ハロカルボニル、ヘテロアリアル、ヘテロアリアルアルキル、複素環、複素環アルキル、ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、シアノ、シアノアルキル、ニトロ、 R_a 、 R_b 、 $N-$ 、 R_a 、 $C(O)-$ 、 R_a 、 $S-$ 、 R_a 、 $(O)S-$ 、 R_a 、 $(O)_2S-$ 、 R_a 、 R_b 、 N アルキル、 R_a 、 $(O)SN(R_f)-$ 、 R_a 、 $SO_2N(R_f)-$ 、 R_a 、 $(O)SN(R_f)$ アルキル、 R_a 、 $SO_2N(R_f)$ アルキル、 R_a 、 R_b 、 $NSO_2N(R_f)-$ 、 R_a 、 R_b 、 $NSO_2N(R_f)$ アルキル、 R_a 、 R_b 、 $NC(O)-$ 、 R_k 、 $OC(O)-$ 、 R_k 、 $OC(O)$ アルキル、 R_k 、 O アルキル、 R_a 、 R_b 、 NSO_2- 、 R_a 、 R_b 、 NSO_2 アルキル、 $(R_bO)(R_a)P(O)O-$ および $-OR_k$ からなる群から選択され；各 R^5 は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリアル、ヘテロアリアル、複素環、アリアルアルキル、ヘテロアリアルアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、 $-(アルキル)(OR_c)$ 、 $-(アルキル)(NR_cR_d)$ 、 $-SR_c$ 、 $-S(O)R_c$ 、 $-S(O)_2R_c$ 、 $-OR_c$ 、 $-N(R_c)(R_d)$ 、 $-C(O)R_c$ 、 $-C(O)OR_c$ および $-C(O)NR_cR_d$ からなる群から選択される0、1、2または3個の置換基で置換されており；

R^6 は各場合で独立に、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリアル、ヘテロアリアル、複素環、アリアルアルキル、ヘテロアリアルアルキル、複素環アルキル、 $-(アルキル)(OR_k)$ 、 $-(アルキル)(NR_aR_b)$ 、 $-SR_a$ 、 $-S(O)R_a$ 、 $-S(O)_2R_a$ 、 $-OR_k$ 、 $-N(R_a)(R_b)$ 、 $-C(O)R_a$ 、 $-C(O)OR_a$ および $-C(O)NR_aR_b$ からなる群から選択され；各 R^6 は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、ハロアルキル、シアノ、ニトロ、 $-OR_a$ 、 $-NR_aR_b$ 、 $-SR_a$ 、 $-SOR_a$ 、 $-SO_2R_a$ 、 $-C(O)OR_a$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ および $-NC(O)R_a$ からなる群から選択される0、1、2または3個の置換基で置換されており；

R_a および R_b は各場合で独立に、水素、アルケニル、アルキル、アルキルスルファニルアルキル、アリアル、アリアルアルケニル、アリアルアルキル、シアノアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルアルケニル、ホルミルアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリアル、ヘテロアリアルアルケニル、ヘテロアリアルアルキル、複素環、複素環アルケニル、複素環アルキル、ヒドロキシアルキルカルボニル、ニトロアルキル、 R_c 、 R_d 、 $N-$ 、 R_k 、 $O-$ 、 R_k 、 O アルキル、 R_c 、 R_d 、 N アルキル、 R_c 、 R_d 、 $NC(O)$ アルキル、 R_c 、 SO_2- 、 R_c 、 SO_2 アルキル、 R_c 、 $C(O)-$ 、 R_c 、 $C(O)$ アルキル、 R_c 、 $OC(O)-$ 、 R_c 、 $OC(O)$ アルキル、 R_c 、 R_d 、 N アルキル、 $C(O)-$ 、 R_c 、 R_d 、 $NC(O)-$ 、 R_e 、 R_d 、 $NC(O)O$ アルキル、 R_c 、 R_d 、 $NC(O)N(R_e)$ アルキルからなる群から選択され； R_a および R_b は、アルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリアル、ヘテロアリアル、複素環、アリアルアルキル、ヘテロアリアルアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、 $-(アルキル)(OR_c)$ 、 $-(アルキル)(NR_d)$ 、 $-SR_c$ 、 $-S(O)R_c$ 、 $-S(O)_2R_c$ 、 $-OR_c$ 、 $-N(R_c)(R_d)$ 、 $-C(O)R_c$ 、 $-C(O)OR_c$ および $-C(O)NR_cR_d$ からなる群から選択される0、1または2個の置換基で置換されており；

あるいは、 R_a および R_b はそれらが結合している窒素原子と一体となって、ヘテロアリアルおよび複素環からなる群から選択される3～6員環を形成しており；前記ヘテロアリアルおよび複素環は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ

10

20

30

40

50

、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、－（アルキル）（OR_c）、－（アルキル）（NR_cR_d）、－アルキルSO₂NR_cR_d、－アルキルC（O）NR_cR_d、－SR_c、－S（O）R_c、－S（O）₂R_c、－OR_c、－N（R_c）（R_d）、－C（O）R_c、－C（O）OR_c および－C（O）NR_cR_d からなる群から選択される0、1、2または3個の置換基で置換されており；

R_c およびR_d は各場合で独立に、水素、－NR_fR_h、－OR_f、－CO（R_f）、－SR_f、－SOR_f、－SO₂R_f、－C（O）NR_fR_h、－SO₂NR_fR_h、－C（O）OR_f、アルケニル、アルキル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、アリール、アリールアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、複素環および複素環アルキルからなる群から選択され；各R_c およびR_d は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、－（アルキル）（OR_f）、－（アルキル）（NR_fR_h）、－SR_f、－S（O）R_f、－S（O）₂R_f、－OR_f、－N（R_f）（R_h）、－C（O）R_f、－C（O）OR_f、－C（O）NR_fR_h、－C（O）N（H）NR_fR_h、－N（R_e）C（O）OR_f、－N（R_e）SO₂NR_fR_h、－N（R_e）C（O）NR_fR_h、－アルキルN（R_e）C（O）OR_f、－アルキルN（R_e）SO₂NR_fR_h および－アルキルN（R_e）C（O）NR_fR_h からなる群から選択される0、1、2または3個の置換基で置換されており；

あるいは、R_c およびR_d はそれらが結合している窒素原子と一体となって、ヘテロアリールおよび複素環からなる群から選択される3～6員環を形成しており；前記ヘテロアリールおよび複素環は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、－（アルキル）（OR_f）、－（アルキル）（NR_fR_h）、－SR_f、－S（O）R_f、－S（O）₂R_f、－OR_f、－N（R_f）（R_h）、－C（O）R_f、－C（O）OR_f および－C（O）NR_fR_h からなる群から選択される0、1、2または3個の置換基で置換されており；

R_e は、水素、アルケニル、アルキルおよびシクロアルキルからなる群から選択され；

R_f、R_g およびR_h は各場合で独立に、水素、アルキル、アルケニル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、複素環、複素環アルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され；各R_f、R_g およびR_h は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、シアノ、ハロ、オキソ、ニトロ、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、－OH、－O（アルキル）、－NH₂、－N（H）（アルキル）、－N（アルキル）₂、－S（アルキル）、－S（O）（アルキル）、－SO₂アルキル、－アルキル－OH、－アルキル－O－アルキル、－アルキルNH₂、－アルキルN（H）（アルキル）、－アルキルN（アルキル）₂、－アルキルS（アルキル）、－アルキルS（O）（アルキル）、－アルキルSO₂アルキル、－N（H）C（O）NH₂、－C（O）OH、－C（O）O（アルキル）、－C（O）アルキル、－C（O）NH₂、－C（O）NH₂、－C（O）N（H）（アルキル）および－C（O）N（アルキル）₂ からなる群から選択される0、1、2または3個の置換基で置換されており；

あるいは、R_f およびR_g はそれらが結合している炭素原子と一体となって、シクロアルキル、シクロアルケニルおよび複素環からなる群から選択される3～7員環を形成しており；

あるいは、R_f およびR_h はそれらが結合している窒素原子と一体となって、複素環およびヘテロアリールからなる群から選択される3～7員環を形成しており；前記複素環お

10

20

30

40

50

よびヘテロアリールはそれぞれ独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、シアノ、ハロ、オキソ、ニトロ、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}$ (アルキル)、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{H})$ (アルキル)、 $-\text{N}(\text{アルキル})_2$ 、 $-\text{S}$ (アルキル)、 $-\text{S}$ (アルキル)、 $-\text{S}(\text{O})$ (アルキル)、 $-\text{アルキル}-\text{OH}$ 、 $-\text{アルキル}-\text{O}-\text{アルキル}$ 、 $-\text{アルキルNH}_2$ 、 $-\text{アルキルN}(\text{H})$ (アルキル)、 $-\text{アルキルS}(\text{アルキル})$ 、 $-\text{アルキルS}(\text{O})$ (アルキル)、 $-\text{アルキルSO}_2$ アルキル、 $-\text{アルキルN}(\text{アルキル})_2$ 、 $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ (アルキル)、 $-\text{C}(\text{O})$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})$ (アルキル) および $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{アルキル})_2$ からなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

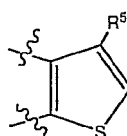
R_k は、水素、アルケニル、アルキル、アリール、アリールアルキル、シアノアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ホルミルアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、複素環、複素環アルキル、ニトロアルキル、 $\text{R}_a \text{R}_b \text{N}$ アルキル、 $\text{R}_a \text{O}$ アルキル、 $\text{R}_a \text{R}_b \text{NC}(\text{O})-$ 、 $\text{R}_a \text{R}_b \text{NC}(\text{O})$ アルキル、 $\text{R}_a \text{S}-$ 、 $\text{R}_a \text{S}(\text{O})-$ 、 $\text{R}_a \text{SO}_2-$ 、 $\text{R}_a \text{S}$ アルキル、 $\text{R}_a(\text{O})\text{S}$ アルキル、 $\text{R}_a \text{SO}_2$ アルキル、 $\text{R}_a \text{OC}(\text{O})-$ 、 $\text{R}_a \text{OC}(\text{O})$ アルキル、 $\text{R}_a \text{C}(\text{O})-$ 、 $\text{R}_a \text{C}(\text{O})$ アルキル からなる群から選択され；各 R_k は、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、 $-(\text{アルキル})(\text{OR}_c)$ 、 $-(\text{アルキル})(\text{NR}_c \text{R}_d)$ 、 $-\text{SR}_c$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}_c$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2 \text{R}_c$ 、 $-\text{OR}_c$ 、 $-\text{N}(\text{R}_c)(\text{R}_d)$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_c$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_c$ および $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_c \text{R}_d$ からなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

m は 0、1、2、3 または 4 であり；

n は 0、1、2、3 または 4 であり；

ただし、A が下記のもの：

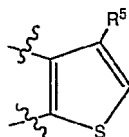
【化 2】



以外の単環式環であり、 R^4 がアルコキシ、アリールオキシ、ヒドロキシまたは $\text{R}_e \text{S}-$ であり、 R^5 が水素、アルケニル、アルコキシ、アルキル、アルキニル、アリール、ハロ、ヘテロアリール、複素環アルキル、シクロアルキル、シアノ、ニトロ、 $\text{R}_a \text{R}_b \text{N}-$ 、 $\text{R}_a \text{C}(\text{O})-$ 、 $\text{R}_a \text{S}-$ 、 $\text{R}_a(\text{O})\text{S}-$ 、 $\text{R}_a(\text{O})_2 \text{S}-$ 、 $\text{R}_a \text{SO}_2 \text{N}(\text{R}_f)-$ 、 $\text{R}_a \text{R}_b \text{NC}(\text{O})-$ 、 $\text{R}_k \text{OC}(\text{O})-$ 、 $\text{R}_a \text{R}_b \text{NSO}_2-$ または $-\text{OR}_k$ であり、 R^6 が水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、シアノ、ニトロ、アリール、ヘテロアリール、複素環アルキル、 $-\text{SR}_a$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}_a$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2 \text{R}_a$ 、 $-\text{OR}_k$ 、 $-\text{N}(\text{R}_a)(\text{R}_b)$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_a$ および $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_a \text{R}_b$ である場合、 R^1 は水素、アルケニル、アルキル、アルキニル、アリール、アリールアルケニル、アリールアルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルケニル、(シクロアルキル)アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキル、複素環アルケニルおよび複素環アルキルではなく；

さらには、A が下記のもの：

【化 3】



であり、 R^4 がヒドロキシまたは R_e S-であり、 R^5 が水素、未置換アルキル、ハロまたは $-OR_k$ であり、 R^6 が水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、シアノ、ニトロ、アリール、ヘテロアリール、複素環アルキル、 $-SR_a$ 、 $-S(O)R_a$ 、 $-S(O)_2R_a$ 、 $-OR_k$ 、 $-N(R_a)(R_b)$ 、 $-C(O)R_a$ 、 $-C(O)OR$ 、および $-C(O)NR_aR_b$ である場合、 R^1 は水素、アルケニル、アルキル、アルキニル、アリール、アリールアルケニル、アリールアルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルケニル、(シクロアルキル)アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキル、複素環アルケニルおよび複素環アルキルではない。]

【請求項 2】

A がアリールおよびヘテロアリールからなる群から選択される単環式環である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

A がアリールであり；

R^2 および R^3 が、それらが結合している炭素原子と一体となって、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、チエニル、フラニル、ピラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルからなる群から選択される 5 員または 6 員環を形成している請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

A がフェニルである請求項 3 に記載の化合物。

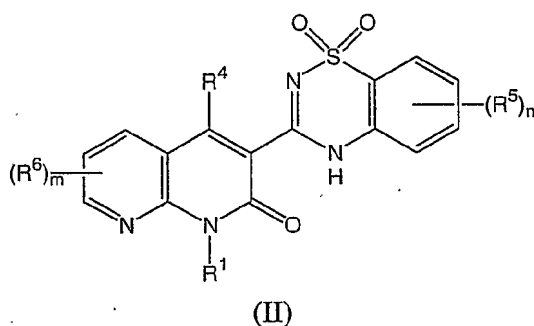
【請求項 5】

R^2 および R^3 がそれらが結合している炭素原子と一体となってピリジル環を形成している請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 6】

下記式 (I I) の請求項 1 に記載の化合物あるいは該化合物の製薬上許容される塩型、立体異性体または互変異体を提供する。

【化 4】



(II)

[式中、

R^1 は、水素、アルケニル、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニルアルキル、アルキルスルファニルアルキル、アルキルスルフィニルアルキル、アルキルスルホニルアルキル、アルキニル、アリール、アリールアルケニル、アリールアルキル、アリールスルファニルアルキル、アリールスルホニルアルキル、カルボキシアルキル、シアノアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルケニル、(シクロアルキル)アルキル、ホル

ミルアルキル、ハロアルコキシアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリー
 ルアルケニル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールスルホニルアルキル、複素環、
 複素環アルケニル、複素環アルキル、ヒドロキシアルキル、ニトロアルキル、 $R_a R_b N$
 $-$ 、 $R_a R_b N$ アルキル、 $R_a R_b NC(O)$ アルキル、 $R_a R_b NC(O)O$ アル
 キル、 $R_a R_b NC(O)NR_c$ アルキル、 $R_f R_g C=N-$ および $R_k O-$ からな
 る群から選択され； R^1 は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、
 ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複
 素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、
 $-(\text{アルキル})(OR_c)$ 、 $-(\text{アルキル})(NR_c R_e)$ 、 $-SR_c$ 、 $-S(O)R_c$ 、
 $-S(O)_2 R_c$ 、 $-OR_c$ 、 $-N(R_c)(R_e)$ 、 $-C(O)R_c$ 、 $-C(O)OR_c$ および $-C(O)NR_c R_e$ からなる群から選択される0、1、2または3個の置換基
 で置換されており；

R^4 は、アルコキシ、アリールアルコキシ、アリールオキシ、ハロ、ヒドロキシ、 R_a
 $R_b N-$ 、 N_3- 、 $R_e S-$ からなる群から選択され； R^4 は独立に、独立にハロ、ニト
 ロ、シアノ、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、および $-COOH$ からなる群から選択される0、1また
 は2個の置換基で置換されており；

R^5 は各場合で独立に、アルケニル、アルコキシ、アルキル、アルキニル、アリール、
 アリールアルキル、アリールカルボニル、アリールオキシ、アジドアルキル、ホルミル、
 ハロ、ハロアルキル、ハロカルボニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、複素
 環、複素環アルキル、ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、シアノ、シアノアルキル、
 ニトロ、 $R_a R_b N-$ 、 $R_a C(O)-$ 、 $R_a S-$ 、 $R_a(O)S-$ 、 $R_a(O)_2 S-$
 $R_a R_b N$ アルキル、 $R_a(O)SN(R_f)-$ 、 $R_a SO_2 N(R_f)-$ 、 $R_a(O)SN(R_f)$ アルキル、
 $R_a SO_2 N(R_f)$ アルキル、 $R_a R_b NSO_2 N(R_f)-$ 、 $R_a R_b NSO_2 N(R_f)$ アルキル、
 $R_a R_b NC(O)-$ 、 $R_k OC(O)-$ 、 $R_k OC(O)$ アルキル、 $R_k O$ アルキル、 $R_a R_b NSO_2-$ 、 $R_a R_b$
 NSO_2 アルキル、 $(R_b O)(R_a)P(O)O-$ および $-OR_k$ からなる群から選
 択され；各 R^5 は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シ
 アノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、ア
 リールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、
 $-(\text{アルキル})(OR_c)$ 、 $-(\text{アルキル})(NR_c R_d)$ 、 $-SR_c$ 、 $-S(O)R_c$ 、 $-S(O)$
 $_2 R_c$ 、 $-OR_c$ 、 $-N(R_c)(R_d)$ 、 $-C(O)R_c$ 、 $-C(O)OR_c$ および $-C(O)NR_c R_d$ からなる群から選択される0、1、2または3個の置換基で置換さ
 れており；

R^6 は各場合で独立に、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、シアノ、ニトロ、
 ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル
 、ヘテロアリールアルキル、複素環アルキル、 $-(\text{アルキル})(OR_k)$ 、 $-(\text{アルキル})$
 $(NR_a R_b)$ 、 $-SR_a$ 、 $-S(O)R_a$ 、 $-S(O)_2 R_a$ 、 $-OR_k$ 、 $-N(R_a)(R_b)$ 、 $-C(O)R_a$ 、 $-C(O)OR_a$ および $-C(O)NR_a R_b$ からなる
 群から選択され；各 R^6 は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、
 ハロ、ハロアルキル、シアノ、ニトロ、 $-OR_a$ 、 $-NR_a R_b$ 、 $-SR_a$ 、 $-SOR_a$
 $-SO_2 R_a$ 、 $-C(O)OR_a$ 、 $-C(O)NR_a R_b$ および $-NC(O)R_a$ から
 なる群から選択される0、1、2または3個の置換基で置換されており；

R_a および R_b は各場合で独立に、水素、アルケニル、アルキル、アルキルスルファニル
 アルキル、アリール、アリールアルケニル、アリールアルキル、シアノアルキル、シク
 ロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、
 シクロアルキルアルケニル、ホルミルアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロ
 アリールアルケニル、ヘテロアリールアルキル、複素環、複素環アルケニル、複素環アル
 キル、ヒドロキシアルキルカルボニル、ニトロアルキル、 $R_c R_d N-$ 、 $R_k O-$ 、 R_k
 O アルキル、 $R_c R_d N$ アルキル、 $R_c R_d NC(O)$ アルキル、 $R_c SO_2-$ 、
 $R_c SO_2$ アルキル、 $R_c C(O)-$ 、 $R_c C(O)$ アルキル、 $R_c OC(O)-$ 、

R_c $OC(O)$ アルキル-, $R_c R_d N$ アルキル $C(O)-$, $R_c R_d NC(O)-$, $R_e R_d NC(O)O$ アルキル-, $R_c R_d NC(O)N(R_e)$ アルキル- からなる群から選択され; R_a および R_b は、アルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、 $-(アルキル)(OR_c)$ 、 $-(アルキル)(NR_d R_c)$ 、 $-SR_c$ 、 $-S(O)R_c$ 、 $-S(O)_2 R_c$ 、 $-OR_c$ 、 $-N(R_c)(R_d)$ 、 $-C(O)R_c$ 、 $-C(O)OR_c$ および $-C(O)NR_c R_d$ からなる群から選択される 0、1 または 2 個の置換基で置換されており;

あるいは、 R_a および R_b はそれらが結合している窒素原子と一体となって、ヘテロアリールおよび複素環からなる群から選択される 3~6 員環を形成しており; 前記ヘテロアリールおよび複素環は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、 $-(アルキル)(OR_c)$ 、 $-(アルキル)(NR_c R_d)$ 、 $-アルキルSO_2 NR_c R_d$ 、 $-アルキルC(O)NR_c R_d$ 、 $-SR_c$ 、 $-S(O)R_c$ 、 $-S(O)_2 R_c$ 、 $-OR_c$ 、 $-N(R_c)(R_d)$ 、 $-C(O)R_c$ 、 $-C(O)OR_c$ および $-C(O)NR_c R_d$ からなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されており;

R_c および R_d は各場合で独立に、水素、 $-NR_f R_h$ 、 $-OR_f$ 、 $-CO(R_f)$ 、 $-SR_f$ 、 $-SOR_f$ 、 $-SO_2 R_f$ 、 $-C(O)NR_f R_h$ 、 $-SO_2 NR_f R_h$ 、 $-C(O)OR_f$ 、アルケニル、アルキル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、アリール、アリールアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、複素環および複素環アルキルからなる群から選択され; 各 R_c および R_d は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、 $-(アルキル)(OR_f)$ 、 $-(アルキル)(NR_f R_h)$ 、 $-SR_f$ 、 $-S(O)R_f$ 、 $-S(O)_2 R_f$ 、 $-OR_f$ 、 $-N(R_f)(R_h)$ 、 $-C(O)R_f$ 、 $-C(O)OR_f$ 、 $-C(O)NR_f R_h$ 、 $-C(O)N(H)NR_f R_h$ 、 $-N(R_e)C(O)OR_f$ 、 $-N(R_e)SO_2 NR_f R_h$ 、 $-N(R_e)C(O)NR_f R_h$ 、 $-アルキルN(R_e)C(O)OR_f$ 、 $-アルキルN(R_e)SO_2 NR_f R_h$ および $-アルキルN(R_e)C(O)NR_f R_h$ からなる群から選択される 0、1、2、または 3 個の置換基で置換されており;

あるいは、 R_c および R_d はそれらが結合している窒素原子と一体となって、ヘテロアリールおよび複素環からなる群から選択される 3~6 員環を形成しており; 前記ヘテロアリールおよび複素環は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、 $-(アルキル)(OR_f)$ 、 $-(アルキル)(NR_f R_h)$ 、 $-SR_f$ 、 $-S(O)R_f$ 、 $-S(O)_2 R_f$ 、 $-OR_f$ 、 $-N(R_f)(R_h)$ 、 $-C(O)R_f$ 、 $-C(O)OR_f$ および $-C(O)NR_f R_h$ からなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されており;

R_e は、水素、アルケニル、アルキルおよびシクロアルキルからなる群から選択され;

R_f 、 R_g および R_h は各場合で独立に、水素、アルキル、アルケニル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、複素環、複素環アルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され; 各 R_f 、 R_g および R_h は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、シアノ、ハロ、オキソ、ニトロ、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-OH$ 、 $-O(アルキル)$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(H)(アルキル)$ 、 $-N(アルキル)_2$

10

20

30

40

50

、 $-S$ (アルキル)、 $-S(O)$ (アルキル)、 $-SO_2$ アルキル、 $-アルキル-OH$ 、 $-アルキル-O-アルキル$ 、 $-アルキルNH_2$ 、 $-アルキルN(H)$ (アルキル)、 $-アルキルN$ (アルキル) $_2$ 、 $-アルキルS$ (アルキル)、 $-アルキルS(O)$ (アルキル)、 $-アルキルSO_2$ アルキル、 $-N(H)C(O)NH_2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O$ (アルキル)、 $-C(O)$ アルキル、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)N(H)$ (アルキル) および $-C(O)N$ (アルキル) $_2$ からなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

あるいは、 R_f および R_g はそれらが結合している炭素原子と一体となって、シクロアルキル、シクロアルケニルおよび複素環からなる群から選択される 3～7 員環を形成しており；

あるいは、 R_f および R_h はそれらが結合している窒素原子と一体となって、複素環およびヘテロアリールからなる群から選択される 3～7 員環を形成しており；前記複素環およびヘテロアリールはそれぞれ独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、シアノ、ハロ、オキソ、ニトロ、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-OH$ 、 $-O$ (アルキル)、 $-NH_2$ 、 $-N(H)$ (アルキル)、 $-N$ (アルキル) $_2$ 、 $-S$ (アルキル)、 $-S$ (アルキル)、 $-S(O)$ (アルキル)、 $-アルキル-OH$ 、 $-アルキル-O-アルキル$ 、 $-アルキルNH_2$ 、 $-アルキルN(H)$ (アルキル)、 $-アルキルS$ (アルキル)、 $-アルキルS(O)$ (アルキル)、 $-アルキルSO_2$ アルキル、 $-アルキルN$ (アルキル) $_2$ 、 $-N(H)C(O)NH_2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O$ (アルキル)、 $-C(O)$ アルキル、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)N(H)$ (アルキル) および $-C(O)N$ (アルキル) $_2$ からなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

R_k は、水素、アルケニル、アルキル、アリール、アリールアルキル、シアノアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ホルミルアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、複素環、複素環アルキル、ニトロアルキル、 $R_a R_b N$ アルキル、 $-R_a O$ アルキル、 $R_a R_b NC(O)-$ 、 $R_a R_b NC(O)$ アルキル、 $R_a S-$ 、 $R_a S(O)-$ 、 $R_a SO_2-$ 、 $R_a S$ アルキル、 $R_a (O) S$ アルキル、 $R_a SO_2$ アルキル、 $R_a OC(O)-$ 、 $R_a OC(O)$ アルキル、 $R_a C(O)-$ 、 $R_a C(O)$ アルキルからなる群から選択され；各 R_k は、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、 $-(アルキル)(OR_c)$ 、 $-(アルキル)(NR_c R_d)$ 、 $-SR_c$ 、 $-S(O)R_c$ 、 $-S(O)_2 R_c$ 、 $-OR_c$ 、 $-N(R_c)(R_d)$ 、 $-C(O)R_c$ 、 $-C(O)OR_c$ および $-C(O)NR_c R_d$ からなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

m は 0、1、2、3 または 4 であり；

n は 0、1、2、3 または 4 であり；

ただし、 R^4 がアルコキシ、アリールオキシ、ヒドロキシまたは $R_e S-$ であり、 R^5 が水素、アルケニル、アルコキシ、アルキル、アルキニル、アリール、ハロ、ヘテロアリール、複素環アルキル、シクロアルキル、シアノ、ニトロ、 $R_a R_b N-$ 、 $R_a C(O)-$ 、 $R_a S-$ 、 $R_a (O) S-$ 、 $R_a (O)_2 S-$ 、 $R_a SO_2 N(R_f)-$ 、 $R_a R_b NC(O)-$ 、 $R_k OC(O)-$ 、 $R_a R_b NSO_2-$ または $-OR_k$ であり、 R^6 が水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、シアノ、ニトロ、アリール、ヘテロアリール、複素環アルキル、 $-SR_a$ 、 $-S(O)R_a$ 、 $-S(O)_2 R_a$ 、 $-OR_k$ 、 $-N(R_a)(R_b)$ 、 $-C(O)R_a$ 、 $-C(O)OR_a$ および $-C(O)NR_a R_b$ である場合、 R^1 は水素、アルケニル、アルキル、アルキニル、アリール、アリールアルケニル、アリールアルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルケニル、(シクロアルキル)アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキル

、複素環アルケニルおよび複素環アルキルではない。]

【請求項 7】

R^4 がヒドロキシである請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 8】

R^1 が、水素、アルケニル、アルコキシアリル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキニル、アリールアルケニル、アリールアルキル、カルボキシアリル、シアノアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルケニル、シクロアルキルアルキル、ホルミルアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキル、複素環、複素環アルケニル、複素環アルキル、ヒドロキシアリル、 $R_a R_b N-$ 、 $R R_b N$ アルキル、 $R_a R_b N C(O)$ アルキル、 $R_f R_g C=N-$ および $R_k O-$ からなる群から選択される請求項 7 に記載の化合物。 10

【請求項 9】

1 - [2 - (1 - シクロヘキセン - 1 - イル) エチル] - 3 - (1, 1 - ジオキシド - 4 H - 1, 2, 4 - ベンゾチアジジン - 3 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 (1 H) - オン;

[3 - (1, 1 - ジオキシド - 4 H - 1, 2, 4 - ベンゾチアジジン - 3 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1, 8 - ナフチリジン - 1 (2 H) - イル] 酢酸エチル;

1 - (3 - アニリノプロピル) - 3 - (1, 1 - ジオキシド - 4 H - 1, 2, 4 - ベンゾチアジジン - 3 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 (1 H) - オン; 20

3 - [3 - (1, 1 - ジオキシド - 4 H - 1, 2, 4 - ベンゾチアジジン - 3 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1, 8 - ナフチリジン - 1 (2 H) - イル] プロパナール;

1 - [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] - 3 - (1, 1 - ジオキシド - 4 H - 1, 2, 4 - ベンゾチアジジン - 3 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 (1 H) - オン;

1 - {3 - [[2 - (ジメチルアミノ) エチル] (メチル) アミノ] プロピル} - 3 - (1, 1 - ジオキシド - 4 H - 1, 2, 4 - ベンゾチアジジン - 3 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 (1 H) - オン; 30

1 - (2 - アミノエチル) - 3 - (1, 1 - ジオキシド - 4 H - 1, 2, 4 - ベンゾチアジジン - 3 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 (1 H) - オン;

1 - [3 - (ジエチルアミノ) プロピル] - 3 - (1, 1 - ジオキシド - 4 H - 1, 2, 4 - ベンゾチアジジン - 3 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 (1 H) - オン;

1 - (ベンジルオキシ) - 3 - (1, 1 - ジオキシド - 4 H - 1, 2, 4 - ベンゾチアジジン - 3 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 (1 H) - オン;

1 - (ベンジルオキシ) - 3 - (1, 1 - ジオキシド - 4 H - 1, 2, 4 - ベンゾチアジジン - 3 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 (1 H) - オン;

3 - (1, 1 - ジオキシド - 4 H - 1, 2, 4 - ベンゾチアジジン - 3 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 1 - イソプロトキシ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 (1 H) - オン; 40

1 - ベンジル - 4 - クロロ - 3 - (1, 1 - ジオキシド - 4 H - 1, 2, 4 - ベンゾチアジジン - 3 - イル) - 1, 8 - ナフチリジン - 2 (1 H) - オン;

1 - ブチル - 4 - クロロ - 3 - (1, 1 - ジオキシド - 4 H - 1, 2, 4 - ベンゾチアジジン - 3 - イル) - 1, 8 - ナフチリジン - 2 (1 H) - オン;

4 - アミノ - 1 - ブチル - 3 - (1, 1 - ジオキシド - 4 H - 1, 2, 4 - ベンゾチアジジン - 3 - イル) - 1, 8 - ナフチリジン - 2 (1 H) - オン;

1 - ブチル - 3 - (1, 1 - ジオキシド - 4 H - 1, 2, 4 - ベンゾチアジジン - 3 - イル) - 4 - (メチルアミノ) - 1, 8 - ナフチリジン - 2 (1 H) - オン;

1 - ブチル - 4 - (ジメチルアミノ) - 3 - (1, 1 - ジオキシド - 4 H - 1, 2, 4 50

- ーベンゾチアジアジン-3-イル)-1, 8-ナフチリジン-2 (1H)-オン;
- 1-ブチル-3-(1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-4-ヒドラジノ-1, 8-ナフチリジン-2 (1H)-オン;
- 4-アジド-1-ブチル-3-(1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-1, 8-ナフチリジン-2 (1H)-オン;
- 1-ブチル-3-(1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-4-[(2-ヒドロキシエチル) アミノ]-1, 8-ナフチリジン-2 (1H)-オン;
- N-[3-(4-ヒドロキシ-1-イソペンチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 8-ナフチリジン-3-イル)-1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-7-イル]-N'-(2-フェニルエチル) スルファミド; 10
- 3-[3-(4-ヒドロキシ-1-イソペンチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ [1, 8] ナフチリジン-3-イル)-1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-7-イル] ジアザチアン-1-カルボン酸ベンジル 2, 2-ジオキシド;
- N-[3-(4-ヒドロキシ-1-イソペンチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ [1, 8] ナフチリジン-3-イル)-1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-7-イル] スルファミド;
- 3-[3-(4-ヒドロキシ-1-イソペンチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ [1, 8] ナフチリジン-3-イル)-1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-7-イル]-1-プロピルジアザチアン-1-カルボン酸ベンジル 2, 2-ジ 20
- オキシド;
- N-[3-(4-ヒドロキシ-1-イソペンチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ [1, 8] ナフチリジン-3-イル)-1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-7-イル]-N'-プロピルスルファミド;
- 3-[3-(4-ヒドロキシ-1-イソペンチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ [1, 8] ナフチリジン-3-イル)-1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-7-イル] ジアザチアン-1-カルボン酸メチル 2, 2-ジオキシド;
- 3-[3-(4-ヒドロキシ-1-イソペンチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ [1, 8] ナフチリジン-3-イル)-1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-7-イル] ジアザチアン-1-カルボン酸アリル 2, 2-ジオキシド; 30
- 3-[3-(4-ヒドロキシ-1-イソペンチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ [1, 8] ナフチリジン-3-イル)-1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-7-イル] ジアザチアン-1-カルボン酸 2-プロピニル 2, 2-ジオキシド;
- 3-[3-(4-ヒドロキシ-1-イソペンチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ [1, 8] ナフチリジン-3-イル)-1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-7-イル] ジアザチアン-1-カルボン酸 2-シアノエチル 2, 2-ジオキシド;
- 3-[3-(4-ヒドロキシ-1-イソペンチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ [1, 8] ナフチリジン-3-イル)-1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-7-イル] ジアザチアン-1-カルボン酸 2-(トリメチルシリル) エチル 2, 2-ジオキシド; 40
- 3-[3-(4-ヒドロキシ-1-イソペンチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ [1, 8] ナフチリジン-3-イル)-1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-7-イル] ジアザチアン-1-カルボン酸メチル 2, 2-ジオキシド;
- 3-[3-(4-ヒドロキシ-1-イソペンチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ [1, 8] ナフチリジン-3-イル)-1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-7-イル]-1-メチルジアザチアン-1-カルボン酸ベンジル 2, 2-ジオキシド;
- N-[3-(4-ヒドロキシ-1-イソペンチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ [1 50

， 8] ナフチリジン-3-イル)-1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチア
ジアジン-7-イル]-N'-メチルスルファミド；

3-[3-(4-ヒドロキシ-1-イソペンチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ[1, 8]
ナフチリジン-3-イル)-1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチア
ジアジン-7-イル]ジアザチアン-1-カルボン酸2-アミノエチル2, 2-ジオキシ
ド；

N-シクロペンチル-N'-[3-(4-ヒドロキシ-1-イソペンチル-2-オキソ
-1, 2-ジヒドロ[1, 8]ナフチリジン-3-イル)-1, 1-ジオキシド-4H-
1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-7-イル]スルファミド；

N-シクロブチル-N'-[3-(4-ヒドロキシ-1-イソペンチル-2-オキソ- 10
1, 2-ジヒドロ[1, 8]ナフチリジン-3-イル)-1, 1-ジオキシド-4H-1
， 2, 4-ベンゾチアジアジン-7-イル]スルファミド；

N-[3-(4-ヒドロキシ-1-イソペンチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ[1, 8]
ナフチリジン-3-イル)-1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチア
ジアジン-7-イル]-N'-(4-ピペリジニル)スルファミド；

N-(2-ヒドロキシエチル)-N'-[3-(4-ヒドロキシ-1-イソペンチル-
2-オキソ-1, 2-ジヒドロ[1, 8]ナフチリジン-3-イル)-1, 1-ジオキシ
ド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-7-イル]スルファミド；

3-[({ [3-(4-ヒドロキシ-1-イソペンチル-2-オキソ-1, 2-ジヒド
ロ[1, 8]ナフチリジン-3-イル)-1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベン 20
ゾチアジアジン-7-イル]アミノ} スルホニル)アミノ]プロパンアミド；

N-[3-(4-ヒドロキシ-1-イソペンチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ[1, 8]
ナフチリジン-3-イル)-1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチア
ジアジン-7-イル]-1-アゼチジンスルホンアミド；

3-ヒドロキシ-N-[3-(4-ヒドロキシ-1-イソペンチル-2-オキソ-1,
2-ジヒドロ[1, 8]ナフチリジン-3-イル)-1, 1-ジオキシド-4H-1, 2
， 4-ベンゾチアジアジン-7-イル]-1-アゼチジンスルホンアミド；

3-アミノ-N-[3-(4-ヒドロキシ-1-イソペンチル-2-オキソ-1, 2-
ジヒドロ[1, 8]ナフチリジン-3-イル)-1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4 30
-ベンゾチアジアジン-7-イル]-1-ピロリジンスルホンアミド；

N-[3-(4-ヒドロキシ-1-イソペンチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ[1, 8]
ナフチリジン-3-イル)-1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチア
ジアジン-7-イル]-1-ピペリジンスルホンアミド；

N-ベンジル-N'-[3-(4-ヒドロキシ-1-イソペンチル-2-オキソ-1,
2-ジヒドロ[1, 8]ナフチリジン-3-イル)-1, 1-ジオキシド-4H-1, 2
， 4-ベンゾチアジアジン-7-イル]スルファミド；

3-[({ [3-(4-ヒドロキシ-1-イソペンチル-2-オキソ-1, 2-ジヒド
ロ[1, 8]ナフチリジン-3-イル)-1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベン 40
ゾチアジアジン-7-イル]アミノ} スルホニル)アミノ]安息香酸エチル；

3-[({ [3-(4-ヒドロキシ-1-イソペンチル-2-オキソ-1, 2-ジヒド 40
ロ[1, 8]ナフチリジン-3-イル)-1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベン
ゾチアジアジン-7-イル]アミノ} スルホニル)アミノ]安息香酸；

3-[({ [3-(4-ヒドロキシ-1-イソペンチル-2-オキソ-1, 2-ジヒド
ロ[1, 8]ナフチリジン-3-イル)-1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベン
ゾチアジアジン-7-イル]アミノ} スルホニル)アミノ]ベンズアミド；

N-(2-アミノエチル)-N'-[3-(4-ヒドロキシ-1-イソペンチル-2-
オキソ-1, 2-ジヒドロ[1, 8]ナフチリジン-3-イル)-1, 1-ジオキシド-
4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-7-イル]スルファミド；

1-({ [3-(4-ヒドロキシ-1-イソペンチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ 50
[1, 8]ナフチリジン-3-イル)-1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾ

チアジアジン-7-イル] アミノ} スルホニル) - 3-ピペリジンカルボン酸エチル;

(2S)-1-({[3-(4-ヒドロキシ-1-イソペンチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ[1, 8]ナフチリジン-3-イル)-1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-7-イル] アミノ} スルホニル) - 2-ピロリジンカルボン酸メチル;

N-[3-(4-ヒドロキシ-1-イソペンチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ[1, 8]ナフチリジン-3-イル)-1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-7-イル]-1-ピロリジンスルホンアミド;

3-ヒドロキシ-N-[3-(4-ヒドロキシ-1-イソペンチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ[1, 8]ナフチリジン-3-イル)-1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-7-イル]-1-ピペリジンスルホンアミド; および 10

N-(2-フリルメチル)-3-[3-(4-ヒドロキシ-1-イソペンチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ[1, 8]ナフチリジン-3-イル)-1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-7-イル] ジアザチアン-1-カルボキサミド 2, 2-ジオキシド

からなる群から選択される請求項5に記載の化合物あるいは該化合物の製薬上許容される塩型、立体異性体または互変異体。

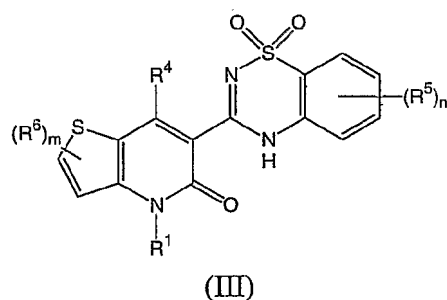
【請求項10】

R^2 および R^3 がそれらが結合している炭素原子と一体となって、チエニル環を形成している請求項4に記載の化合物。 20

【請求項11】

下記式 (III) の請求項1に記載の化合物あるいは該化合物の製薬上許容される塩型、立体異性体または互変異体。

【化5】



[式中、

R^1 は、水素、アルケニル、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニルアルキル、アルキルスルファニルアルキル、アルキルスルフィニルアルキル、アルキルスルホニルアルキル、アルキニル、アリール、アリールアルケニル、アリールアルキル、アリールスルファニルアルキル、アリールスルホニルアルキル、カルボキシアルキル、シアノアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルケニル、(シクロアルキル)アルキル、ホルミルアルキル、ハロアルコキシアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールスルホニルアルキル、複素環、複素環アルケニル、複素環アルキル、ヒドロキシアルキル、ニトロアルキル、 $R_a R_b N$ -、 $R_a R_b N$ アルキル-、 $R_a R_b NC(O)$ アルキル-、 $R_a R_b NC(O)O$ アルキル-、 $R_a R_b NC(O)NR_c$ アルキル-、 $R_f R_g C=N$ -および $R_k O$ -からなる群から選択され; R^1 は、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、-(アルキル)(OR_c)、-(アルキル)($NR_c R_e$)、- SR_c 、- $S(O)R_c$ 、- $S(O)_2 R_c$ 、- OR_c 、- $N(R_c)(R_e)$ 、- $C(O)R_c$ 、- $C(O)OR_c$ およ 40 50

び-C(O)NR_cR_eからなる群から選択される0、1、2または3個の置換基で置換されており；

R⁴は、アルコキシ、アリアルアルコキシ、アリアルオキシ、ハロ、ヒドロキシ、R_aR_bN-、N₃-、R_eS-からなる群から選択され；R⁴は、独立にハロ、ニトロ、シアノ、-OH、-NH₂、および-COOHからなる群から選択される0、1または2個の置換基で置換されており；

R⁵は各場合で独立に、アルケニル、アルコキシ、アルキル、アルキニル、アリアル、アリアルアルキル、アリアルカルボニル、アリアルオキシ、アジドアルキル、ホルミル、ハロ、ハロアルキル、ハロカルボニル、ヘテロアリアル、ヘテロアリアルアルキル、複素環、複素環アルキル、ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、シアノ、シアノアルキル、ニトロ、R_aR_bN-、R_aC(O)-、R_aS-、R_a(O)S-、R_a(O)₂S-、R_aR_bNアルキル-、R_a(O)SN(R_f)-、R_aSO₂N(R_f)-、R_a(O)SN(R_f)アルキル-、R_aSO₂N(R_f)アルキル-、R_aR_bNSO₂N(R_f)-、R_aR_bNSO₂N(R_f)アルキル-、R_aR_bNC(O)-、R_kOC(O)-、R_kOC(O)アルキル-、R_kOアルキル-、R_aR_bNSO₂-、R_aR_bNSO₂アルキル-、(R_bO)(R_a)P(O)O-および-OR_kからなる群から選択され；各R⁵は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリアル、ヘテロアリアル、複素環、アリアルアルキル、ヘテロアリアルアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、-(アルキル)(OR_c)、-(アルキル)(NR_cR_d)、-SR_c、-S(O)R_c、-S(O)₂R_c、-OR_c、-N(R_c)(R_d)、-C(O)R_c、-C(O)OR_cおよび-C(O)NR_cR_dからなる群から選択される0、1、2または3個の置換基で置換されており；

R⁶は各場合で独立に、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリアル、ヘテロアリアル、複素環、アリアルアルキル、ヘテロアリアルアルキル、複素環アルキル、-(アルキル)(OR_k)、-(アルキル)(NR_aR_b)、-SR_a、-S(O)R_a、-S(O)₂R_a、-OR_k、-N(R_a)(R_b)、-C(O)R_a、-C(O)OR_aおよび-C(O)NR_aR_bからなる群から選択され；各R⁶は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、ハロアルキル、シアノ、ニトロ、-OR_a、-NR_aR_b、-SR_a、-SOR_a、-SO₂R_a、-C(O)OR_a、-C(O)NR_aR_bおよび-NC(O)R_aからなる群から選択される0、1、2または3個の置換基で置換されており；

R_aおよびR_bは各場合で独立に、水素、アルケニル、アルキル、アルキルスルファニルアルキル、アリアル、アリアルアルケニル、アリアルアルキル、シアノアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルアルケニル、ホルミルアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリアル、ヘテロアリアルアルケニル、ヘテロアリアルアルキル、複素環、複素環アルケニル、複素環アルキル、ヒドロキシアルキルカルボニル、ニトロアルキル、R_cR_dN-、R_kO-、R_kOアルキル-、R_cR_dNアルキル-、R_cR_dNC(O)アルキル-、R_cSO₂-、R_cSO₂アルキル-、R_cC(O)-、R_cC(O)アルキル-、R_cOC(O)-、R_cOC(O)アルキル-、R_cR_dNアルキルC(O)-、R_cR_dNC(O)-、R_eR_dNC(O)Oアルキル-、R_cR_dNC(O)N(R_e)アルキル-からなる群から選択され；R_aおよびR_bは、アルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリアル、ヘテロアリアル、複素環、アリアルアルキル、ヘテロアリアルアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、-(アルキル)(OR_c)、-(アルキル)(NR_cR_d)、-SR_c、-S(O)R_c、-S(O)₂RC、-OR_c、-N(R_c)(R_d)、-C(O)R_c、-C(O)OR_cおよび-C(O)NR_cR_dからなる群から選択される0、1または2個の置換基で置換されており；

あるいは、R_aおよびR_bはそれらが結合している窒素原子と一体となって、ヘテロア

リールおよび複素環からなる群から選択される3～6員環を形成しており；前記ヘテロアリールおよび複素環は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、 $-(\text{アルキル})(\text{OR}_c)$ 、 $-(\text{アルキル})(\text{NR}_c\text{R}_d)$ 、 $-\text{アルキルSO}_2\text{NR}_c\text{R}_d$ 、 $-\text{アルキルC}(\text{O})\text{NR}_c\text{R}_d$ 、 $-\text{SR}_c$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}_c$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_c$ 、 $-\text{OR}_c$ 、 $-\text{N}(\text{R}_c)(\text{R}_d)$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_c$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_c$ および $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_c\text{R}_d$ からなる群から選択される0、1、2または3個の置換基で置換されており；

R_c および R_d は各場合で独立に、水素、 $-\text{NR}_f\text{R}_h$ 、 $-\text{OR}_f$ 、 $-\text{CO}(\text{R}_f)$ 、 $-\text{SR}_f$ 、 $-\text{SOR}_f$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}_f$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_f\text{R}_h$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}_f\text{R}_h$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_f$ 、アルケニル、アルキル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、アリール、アリールアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、複素環および複素環アルキルからなる群から選択され；各 R_c および R_d は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、 $-(\text{アルキル})(\text{OR}_f)$ 、 $-(\text{アルキル})(\text{NR}_f\text{R}_h)$ 、 $-\text{SR}_f$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}_f$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_f$ 、 $-\text{OR}_f$ 、 $-\text{N}(\text{R}_f)(\text{R}_h)$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_f$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_f$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_f\text{R}_h$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{NR}_f\text{R}_h$ 、 $-\text{N}(\text{R}_e)\text{C}(\text{O})\text{OR}_f$ 、 $-\text{N}(\text{R}_e)\text{SO}_2\text{NR}_f\text{R}_h$ 、 $-\text{N}(\text{R}_e)\text{C}(\text{O})\text{NR}_f\text{R}_h$ 、 $-\text{アルキルN}(\text{R}_e)\text{C}(\text{O})\text{OR}_f$ 、 $-\text{アルキルN}(\text{R}_e)\text{SO}_2\text{NR}_f\text{R}_h$ および $-\text{アルキルN}(\text{R}_e)\text{C}(\text{O})\text{NR}_f\text{R}_h$ からなる群から選択される0、1、2、または3個の置換基で置換されており；

あるいは、 R_c および R_d はそれらが結合している窒素原子と一体となって、ヘテロアリールおよび複素環からなる群から選択される3～6員環を形成しており；前記ヘテロアリールおよび複素環は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、 $-(\text{アルキル})(\text{OR}_f)$ 、 $-(\text{アルキル})(\text{NR}_f\text{R}_h)$ 、 $-\text{SR}_f$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}_f$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_f$ 、 $-\text{OR}_f$ 、 $-\text{N}(\text{R}_f)(\text{R}_h)$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_f$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_f$ および $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_f\text{R}_h$ からなる群から選択される0、1、2または3個の置換基で置換されており；

R_e は、水素、アルケニル、アルキルおよびシクロアルキルからなる群から選択され；

R_f 、 R_g および R_h は各場合で独立に、水素、アルキル、アルケニル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、複素環、複素環アルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され；各 R_f 、 R_g および R_h は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、シアノ、ハロ、オキソ、ニトロ、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{アルキル})$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{H})(\text{アルキル})$ 、 $-\text{N}(\text{アルキル})_2$ 、 $-\text{S}(\text{アルキル})$ 、 $-\text{S}(\text{O})(\text{アルキル})$ 、 $-\text{SO}_2\text{アルキル}$ 、 $-\text{アルキル}-\text{OH}$ 、 $-\text{アルキル}-\text{O}-\text{アルキル}$ 、 $-\text{アルキルNH}_2$ 、 $-\text{アルキルN}(\text{H})(\text{アルキル})$ 、 $-\text{アルキルN}(\text{アルキル})_2$ 、 $-\text{アルキルS}(\text{アルキル})$ 、 $-\text{アルキルS}(\text{O})(\text{アルキル})$ 、 $-\text{アルキルSO}_2\text{アルキル}$ 、 $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{アルキル})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{アルキル}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})(\text{アルキル})$ および $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{アルキル})_2$ からなる群から選択される0、1、2または3個の置換基で置換されており；

あるいは、 R_f および R_g はそれらが結合している炭素原子と一体となって、シクロアルキル、シクロアルケニルおよび複素環からなる群から選択される3～7員環を形成しており；

10

20

30

40

50

あるいは、 R_f および R_h はそれらが結合している窒素原子と一体となって、複素環およびヘテロアリールからなる群から選択される 3～7 員環を形成しており；前記複素環およびヘテロアリールはそれぞれ独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、シアノ、ハロ、オキソ、ニトロ、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-OH$ 、 $-O$ (アルキル)、 $-NH_2$ 、 $-N(H)$ (アルキル)、 $-N$ (アルキル) $_2$ 、 $-S$ (アルキル)、 $-S$ (アルキル)、 $-S(O)$ (アルキル)、 $-アルキル-OH$ 、 $-アルキル-O-アルキル$ 、 $-アルキルNH_2$ 、 $-アルキルN(H)$ (アルキル)、 $-アルキルS$ (アルキル)、 $-アルキルS(O)$ (アルキル)、 $-アルキルSO_2$ アルキル、 $-アルキルN$ (アルキル) $_2$ 、 $-N(H)C(O)NH_2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O$ (アルキル)、 $-C(O)$ アルキル、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)N(H)$ (アルキル) および $-C(O)N$ (アルキル) $_2$ からなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

R_k は、水素、アルケニル、アルキル、アリール、アリールアルキル、シアノアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ホルミルアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、複素環、複素環アルキル、ニトロアルキル、 $R_a R_b N$ アルキル、 $R_a O$ アルキル、 $R_a R_b NC(O)-$ 、 $R_a R_b NC(O)$ アルキル、 $R_a S-$ 、 $R_a S(O)-$ 、 $R_a SO_2-$ 、 $R_a S$ アルキル、 $R_a (O) S$ アルキル、 $R_a SO_2$ アルキル、 $R_a OC(O)-$ 、 $R_a OC(O)$ アルキル、 $R_a C(O)-$ 、 $R_a C(O)$ アルキルからなる群から選択され；各 R_k は、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、 $-(アルキル)(OR_c)$ 、 $-(アルキル)(NR_c R_d)$ 、 $-SR_c$ 、 $-S(O)R_c$ 、 $-S(O)_2 R_c$ 、 $-OR_c$ 、 $-N(R_c)(R_d)$ 、 $-C(O)R_c$ 、 $-C(O)OR_c$ および $-C(O)NR_c R_d$ からなる群から選択される 0、1、2、または 3 個の置換基で置換されており；

m は 0、1 または 2 であり；

n は 0、1、2、3 または 4 であり；

ただし、 R^4 がアルコキシ、アリールオキシ、ヒドロキシまたは $R_e S-$ であり、 R^5 が水素、アルケニル、アルコキシ、アルキル、アルキニル、アリール、ハロ、ヘテロアリール、複素環アルキル、シクロアルキル、シアノ、ニトロ、 $R_a R_b N-$ 、 $R_a C(O)-$ 、 $R_a S-$ 、 $R_a (O) S-$ 、 $R_a (O)_2 S-$ 、 $R_a SO_2 N(R_f)-$ 、 $R_a R_b NC(O)-$ 、 $R_k OC(O)-$ 、 $R_a R_b NSO_2-$ または $-OR_k$ であり、 R^6 が水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、シアノ、ニトロ、アリール、ヘテロアリール、複素環アルキル、 $-SR_a$ 、 $-S(O)R_a$ 、 $-S(O)_2 R_a$ 、 $-OR_k$ 、 $-N(R_a)(R_b)$ 、 $-C(O)R_a$ 、 $-C(O)OR_a$ および $-C(O)NR_a R_b$ である場合、 R^1 は水素、アルケニル、アルキル、アルキニル、アリール、アリールアルケニル、アリールアルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルケニル、(シクロアルキル)アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキル、複素環アルケニルおよび複素環アルキルではない。]

【請求項 1 2】

R^4 がヒドロキシである請求項 1 1 に記載の化合物。

【請求項 1 3】

R^1 が、水素、アルケニル、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキニル、アリールアルケニル、アリールアルキル、カルボキシアルキル、シアノアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルケニル、シクロアルキルアルキル、ホルミルアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキル、複素環、複素環アルケニル、複素環アルキル、ヒドロキシアルキル、 $R_a R_b N-$ 、 $R_a R_b N$ アルキル、 $R_a R_b NC(O)$

）アルキル－、 R_f R_g $C=N$ －および R_k O －からなる群から選択される請求項 1 2 に記載の化合物。

【請求項 1 4】

4－アミノ－6－（1，1－ジオキシド－4H－1，2，4－ベンゾチアジアジン－3－イル）－7－ヒドロキシチエノ〔3，2－b〕ピリジン－5（4H）－オン；

6－（1，1－ジオキシド－4H－1，2，4－ベンゾチアジアジン－3－イル）－7－ヒドロキシ－4－（イソブチルアミノ）チエノ〔3，2－b〕ピリジン－5（4H）－オン；

6－（1，1－ジオキシド－4H－1，2，4－ベンゾチアジアジン－3－イル）－7－ヒドロキシ－4－〔（3S）－3－メチルシクロペンチル〕アミノ〕チエノ〔3，2－b〕ピリジン－5（4H）－オン； 10

4－〔〔1－シクロプロピルエチル〕アミノ〕－6－（1，1－ジオキシド－4H－1，2，4－ベンゾチアジアジン－3－イル）－7－ヒドロキシチエノ〔3，2－b〕ピリジン－5（4H）－オン；

4－（ブチルアミノ）－6－（1，1－ジオキシド－4H－1，2，4－ベンゾチアジアジン－3－イル）－7－ヒドロキシチエノ〔3，2－b〕ピリジン－5（4H）－オン；

6－（1，1－ジオキシド－4H－1，2，4－ベンゾチアジアジン－3－イル）－4－〔（2－エチルブチル）アミノ〕－7－ヒドロキシチエノ〔3，2－b〕ピリジン－5（4H）－オン； 20

6－（1，1－ジオキシド－4H－1，2，4－ベンゾチアジアジン－3－イル）－7－ヒドロキシ－4－（ペンチルアミノ）チエノ〔3，2－b〕ピリジン－5（4H）－オン；

6－（1，1－ジオキシド－4H－1，2，4－ベンゾチアジアジン－3－イル）－7－ヒドロキシ－4－〔（3－メチルブチル）アミノ〕チエノ〔3，2－b〕ピリジン－5（4H）－オン；

4－〔（3，3－ジメチルブチル）アミノ〕－6－（1，1－ジオキシド－4H－1，2，4－ベンゾチアジアジン－3－イル）－7－ヒドロキシチエノ〔3，2－b〕ピリジン－5（4H）－オン；

6－（1，1－ジオキシド－4H－1，2，4－ベンゾチアジアジン－3－イル）－7－ヒドロキシ－4－〔（3－メチルベンジル）アミノ〕チエノ〔3，2－b〕ピリジン－5（4H）－オン； 30

6－（1，1－ジオキシド－4H－1，2，4－ベンゾチアジアジン－3－イル）－7－ヒドロキシ－4－〔（2－メチルベンジル）アミノ〕チエノ〔3，2－b〕ピリジン－5（4H）－オン；

6－（1，1－ジオキシド－4H－1，2，4－ベンゾチアジアジン－3－イル）－7－ヒドロキシ－4－〔（4－メチルベンジル）アミノ〕チエノ〔3，2－b〕ピリジン－5（4H）－オン；

6－（1，1－ジオキシド－4H－1，2，4－ベンゾチアジアジン－3－イル）－7－ヒドロキシ－4－〔（3－メチルブト－2－エンイル）アミノ〕チエノ〔3，2－b〕ピリジン－5（4H）－オン； 40

6－（1，1－ジオキシド－4H－1，2，4－ベンゾチアジアジン－3－イル）－7－ヒドロキシ－4－（プロピルアミノ）チエノ〔3，2－b〕ピリジン－5（4H）－オン；

6－（1，1－ジオキシド－4H－1，2，4－ベンゾチアジアジン－3－イル）－7－ヒドロキシ－4－〔（ピリジン－4－イルメチル）アミノ〕チエノ〔3，2－b〕ピリジン－5（4H）－オン；

6－（1，1－ジオキシド－4H－1，2，4－ベンゾチアジアジン－3－イル）－7－ヒドロキシ－4－〔（ピリジン－3－イルメチル）アミノ〕チエノ〔3，2－b〕ピリジン－5（4H）－オン； 50

6 - (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 7-ヒドロキシ-4 - [(ピリジン-2-イルメチル) アミノ] チエノ [3, 2-b] ピリジン-5 (4H) - オン;

6 - (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 7-ヒドロキシ-4 - [(3-メトキシベンジル) アミノ] チエノ [3, 2-b] ピリジン-5 (4H) - オン;

6 - (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 4 - [(3-フリルメチル) アミノ] - 7-ヒドロキシチエノ [3, 2-b] ピリジン-5 (4H) - オン;

3 - ({ [6 - (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 7-ヒドロキシ-5-オキソチエノ [3, 2-b] ピリジン-4 (5H) - イル] アミノ } メチル) ベンゾニトリル; 10

6 - (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 7-ヒドロキシ-4 - [(チエン-3-イルメチル) アミノ] チエノ [3, 2-b] ピリジン-5 (4H) - オン;

4 - (シクロブチルアミノ) - 6 - (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 7-ヒドロキシチエノ [3, 2-b] ピリジン-5 (4H) - オン;

4 - (ベンジルアミノ) - 6 - (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 7-ヒドロキシチエノ [3, 2-b] ピリジン-5 (4H) - オン; 20

4 - [(シクロヘキシルメチル) アミノ] - 6 - (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 7-ヒドロキシチエノ [3, 2-b] ピリジン-5 (4H) - オン;

6 - (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 7-ヒドロキシ-4 - [(1, 3-チアゾール-5-イルメチル) アミノ] チエノ [3, 2-b] ピリジン-5 (4H) - オン;

4 - [(3-プロモベンジル) アミノ] - 6 - (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 7-ヒドロキシチエノ [3, 2-b] ピリジン-5 (4H) - オン; 30

4 - (シクロヘキシルアミノ) - 6 - (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 7-ヒドロキシチエノ [3, 2-b] ピリジン-5 (4H) - オン;

4 - (シクロペンチルアミノ) - 6 - (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 7-ヒドロキシチエノ [3, 2-b] ピリジン-5 (4H) - オン;

4 - (シクロヘプチルアミノ) - 6 - (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 7-ヒドロキシチエノ [3, 2-b] ピリジン-5 (4H) - オン;

6 - (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 7-ヒドロキシ-4 - { [(1R, 3S) - 3-メチルシクロヘキシル] アミノ } チエノ [3, 2-b] ピリジン-5 (4H) - オン; 40

6 - (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 7-ヒドロキシ-4 - { [(1R, 3R) - 3-メチルシクロヘキシル] アミノ } チエノ [3, 2-b] ピリジン-5 (4H) - オン;

6 - (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 4 - [(1-エチルプロピル) アミノ] - 7-ヒドロキシチエノ [3, 2-b] ピリジン-5 (4H) - オン;

6 - (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 7-ヒドロキシ-4 - { [1-フェニルエチル] アミノ } チエノ [3, 2-b] ピリジン- 50

5 (4 H) - オン；

6 - (1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 7-ヒドロキシ-4 - { [(1 R) - 1-メチルブチル] アミノ} チエノ [3, 2-b] ピリジン-5 (4 H) - オン；

4 - (シクロブチルアミノ) - 6 - (1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 7-ヒドロキシチエノ [3, 2-b] ピリジン-5 (4 H) - オン；

4 - [(シクロプロピルメチル) アミノ] - 6 - (1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 7-ヒドロキシチエノ [3, 2-b] ピリジン-5 (4 H) - オン；および

2 - ({ 3 - [4 - (シクロヘキシルアミノ) - 7-ヒドロキシ-5-オキソ-4, 5-ジヒドロチエノ [3, 2-b] ピリジン-6-イル] - 1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-7-イル } オキシ) アセトアミド

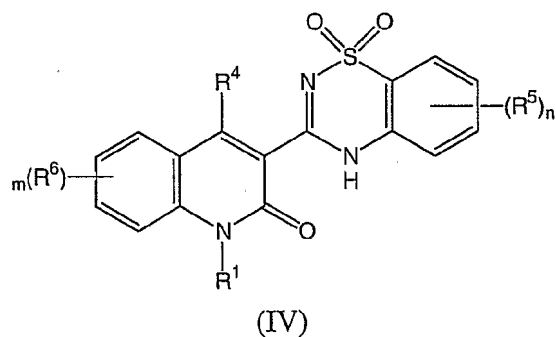
からなる群から選択される請求項 10 に記載の化合物あるいは該化合物の製薬上許容される塩型、立体異性体または互変異体。

10

【請求項 15】

下記式 (I V) の請求項 1 に記載の化合物あるいは該化合物の製薬上許容される塩型、立体異性体または互変異体。

【化 6】



20

〔式中、

30

R^1 は、水素、アルケニル、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニルアルキル、アルキルスルファニルアルキル、アルキルスルフィニルアルキル、アルキルスルホニルアルキル、アルキニル、アリール、アリールアルケニル、アリールアルキル、アリールスルファニルアルキル、アリールスルホニルアルキル、カルボキシアルキル、シアノアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル) アルケニル、(シクロアルキル) アルキル、ホルミルアルキル、ハロアルコキシアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールスルホニルアルキル、複素環、複素環アルケニル、複素環アルキル、ヒドロキシアルキル、ニトロアルキル、 $R_a R_b N$ -、 $R_a R_b N$ アルキル-、 $R_a R_b NC(O)$ アルキル-、 $R_a R_b NC(O)O$ アルキル-、 $R_a R_b NC(O)NR_c$ アルキル-、 $R_f R_g C=N$ -および $R_k O$ -からなる群から選択され； R^1 は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、-(アルキル)(OR_c)、-(アルキル)($NR_c R_e$)、- SR_c 、- $S(O)R_c$ 、- $S(O)_2 R_c$ 、- OR_c 、- $N(R_c)(R_e)$ 、- $C(O)R_c$ 、- $C(O)OR_c$ および - $C(O)NR_c R_e$ からなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

40

R^4 は、アルコキシ、アリールアルコキシ、アリールオキシ、ハロ、ヒドロキシ、 $R_a R_b N$ -、 N_3 -、 $R_e S$ -からなる群から選択され； R^4 は、独立にハロ、ニトロ、シ

50

アノ、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、および $-COOH$ からなる群から選択される0、1または2個の置換基で置換されており；

R^5 は各場合で独立に、アルケニル、アルコキシ、アルキル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、アリールカルボニル、アリールオキシ、アジドアルキル、ホルミル、ハロ、ハロアルキル、ハロカルボニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、複素環、複素環アルキル、ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、シアノ、シアノアルキル、ニトロ、 $R_a R_b N-$ 、 $R_a C(O)-$ 、 $R_a S-$ 、 $R_a (O) S-$ 、 $R_a (O)_2 S-$ 、 $R_a R_b N$ アルキル、 $R_a (O) SN(R_f)-$ 、 $R_a SO_2 N(R_f)-$ 、 $R_a (O) SN(R_f)$ アルキル、 $R_a SO_2 N(R_f)$ アルキル、 $R_a R_b NSO_2 N(R_f)-$ 、 $R_a R_b NSO_2 N(R_f)$ アルキル、 $R_a R_b NC(O)-$ 、 $R_k OC(O)-$ 、 $R_k OC(O)$ アルキル、 $R_k O$ アルキル、 $R_a R_b NSO_2-$ 、 $R_a R_b NSO_2$ アルキル、 $(R_b O)(R_a)P(O)O-$ および $-OR_k$ からなる群から選択され；各 R^5 は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、 $-(アルキル)(OR_c)$ 、 $-(アルキル)(NR_c R_d)$ 、 $-SR_c$ 、 $-S(O)R_c$ 、 $-S(O)_2 R_c$ 、 $-OR_c$ 、 $-N(R_c)(R_d)$ 、 $-C(O)R_c$ 、 $-C(O)OR_c$ および $-C(O)NR_c R_d$ からなる群から選択される0、1、2または3個の置換基で置換されており；

R^6 は各場合で独立に、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、複素環アルキル、 $-(アルキル)(OR_k)$ 、 $-(アルキル)(NR_a R_b)$ 、 $-SR_a$ 、 $-S(O)R_a$ 、 $-S(O)_2 R_a$ 、 $-OR_k$ 、 $-N(R_a)(R_b)$ 、 $-C(O)R_a$ 、 $-C(O)OR_a$ および $-C(O)NR_a R_b$ からなる群から選択され；各 R^6 は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、ハロアルキル、シアノ、ニトロ、 $-OR_a$ 、 $-NR_a R_b$ 、 $-SR_a$ 、 $-SOR_a$ 、 $-SO_2 R_a$ 、 $-C(O)OR_a$ 、 $-C(O)NR_a R_b$ および $-NC(O)R_a$ からなる群から選択される0、1、2または3個の置換基で置換されており；

R_a および R_b は各場合で独立に、水素、アルケニル、アルキル、アルキルスルファニルアルキル、アリール、アリールアルケニル、アリールアルキル、シアノアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルアルケニル、ホルミルアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキル、複素環、複素環アルケニル、複素環アルキル、ヒドロキシアルキルカルボニル、ニトロアルキル、 $R_c R_d N-$ 、 $R_k O-$ 、 $R_k O$ アルキル、 $R_c R_d N$ アルキル、 $R_c R_d NC(O)$ アルキル、 $R_c SO_2-$ 、 $R_c SO_2$ アルキル、 $R_c C(O)-$ 、 $R_c C(O)$ アルキル、 $R_c OC(O)-$ 、 $R_c OC(O)$ アルキル、 $R_c R_d N$ アルキル $C(O)-$ 、 $R_c R_d NC(O)-$ 、 $R_e R_d NC(O)O$ アルキル、 $R_c R_d NC(O)N(R_e)$ アルキルからなる群から選択され； R_a および R_b は、アルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、 $-(アルキル)(OR_c)$ 、 $-(アルキル)(NR_c R_d)$ 、 $-SR_c$ 、 $-S(O)R_c$ 、 $-S(O)_2 RC$ 、 $-OR_c$ 、 $-N(R_c)(R_d)$ 、 $-C(O)R_c$ 、 $-C(O)OR_c$ および $-C(O)NR_c R_d$ からなる群から選択される0、1または2個の置換基で置換されており；

あるいは、 R_a および R_b はそれらが結合している窒素原子と一体となって、ヘテロアリールおよび複素環からなる群から選択される3～6員環を形成しており；前記ヘテロアリールおよび複素環は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、 $-(ア$

ルキル) (OR_c)、 $-(アルキル)(NR_c R_d)$ 、 $-アルキルSO_2 NR_c R_d$ 、 $-アルキルC(O)NR_c R_d$ 、 $-SR_c$ 、 $-S(O)R_c$ 、 $-S(O)_2 R_c$ 、 $-OR_c$ 、 $-N(R_c)(R_d)$ 、 $-C(O)R_c$ 、 $-C(O)OR_c$ および $-C(O)NR_c R_d$ からなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

R_c および R_d は各場合で独立に、水素、 $-NR_f R_h$ 、 $-OR_f$ 、 $-CO(R_f)$ 、 $-SR_f$ 、 $-SOR_f$ 、 $-SO_2 R_f$ 、 $-C(O)NR_f R_h$ 、 $-SO_2 NR_f R_h$ 、 $-C(O)OR_f$ 、アルケニル、アルキル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、アリール、アリールアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、複素環および複素環アルキルからなる群から選択され；各 R_c および R_d は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、 $-(アルキル)(OR_f)$ 、 $-(アルキル)(NR_f R_h)$ 、 $-SR_f$ 、 $-S(O)R_f$ 、 $-S(O)_2 R_f$ 、 $-OR_f$ 、 $-N(R_f)(R_h)$ 、 $-C(O)R_f$ 、 $-C(O)OR_f$ 、 $-C(O)NR_f R_h$ 、 $-C(O)N(H)NR_f R_h$ 、 $-N(R_e)C(O)OR_f$ 、 $-N(R_e)SO_2 NR_f R_h$ 、 $-N(R_e)C(O)NR_f R_h$ 、 $-アルキルN(R_e)C(O)OR_f$ 、 $-アルキルN(R_e)SO_2 NR_f R_h$ および $-アルキルN(R_e)C(O)NR_f R_h$ からなる群から選択される 0、1、2、または 3 個の置換基で置換されており；

あるいは、 R_c および R_d はそれらが結合している窒素原子と一体となって、ヘテロアリールおよび複素環からなる群から選択される 3～6 員環を形成しており；前記ヘテロアリールおよび複素環は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、 $-(アルキル)(OR_f)$ 、 $-(アルキル)(NR_f R_h)$ 、 $-SR_f$ 、 $-S(O)R_f$ 、 $-S(O)_2 R_f$ 、 $-OR_f$ 、 $-N(R_f)(R_h)$ 、 $-C(O)R_f$ 、 $-C(O)OR_f$ および $-C(O)NR_f R_h$ からなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

R_e は、水素、アルケニル、アルキルおよびシクロアルキルからなる群から選択され；

R_f 、 R_g および R_h は各場合で独立に、水素、アルキル、アルケニル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、複素環、複素環アルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され；各 R_f 、 R_g および R_h は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、シアノ、ハロ、オキソ、ニトロ、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-OH$ 、 $-O(アルキル)$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(H)(アルキル)$ 、 $-N(アルキル)_2$ 、 $-S(アルキル)$ 、 $-S(O)(アルキル)$ 、 $-SO_2 アルキル$ 、 $-アルキル-OH$ 、 $-アルキル-O-アルキル$ 、 $-アルキルNH_2$ 、 $-アルキルN(H)(アルキル)$ 、 $-アルキルN(アルキル)_2$ 、 $-アルキルS(アルキル)$ 、 $-アルキルS(O)(アルキル)$ 、 $-アルキルSO_2 アルキル$ 、 $-N(H)C(O)NH_2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O(アルキル)$ 、 $-C(O)アルキル$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)N(H)(アルキル)$ および $-C(O)N(アルキル)_2$ からなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

あるいは、 R_f および R_g はそれらが結合している炭素原子と一体となって、シクロアルキル、シクロアルケニルおよび複素環からなる群から選択される 3～7 員環を形成しており；

あるいは、 R_f および R_h はそれらが結合している窒素原子と一体となって、複素環およびヘテロアリールからなる群から選択される 3～7 員環を形成しており；前記複素環およびヘテロアリールはそれぞれ独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、シアノ、ハロ、オキソ、ニトロ、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアル

10

20

30

40

50

ケニル、複素環、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-OH$ 、 $-O$ （アルキル）、 $-NH_2$ 、 $-N(H)$ （アルキル）、 $-N$ （アルキル） $_2$ 、 $-S$ （アルキル）、 $-S$ （アルキル）、 $-S(O)$ （アルキル）、 $-アルキル-OH$ 、 $-アルキル-O-アルキル$ 、 $-アルキルNH_2$ 、 $-アルキルN(H)$ （アルキル）、 $-アルキルS$ （アルキル）、 $-アルキルS(O)$ （アルキル）、 $-アルキルSO_2$ アルキル、 $-アルキルN$ （アルキル） $_2$ 、 $-N(H)C(O)NH_2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O$ （アルキル）、 $-C(O)$ アルキル、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)N(H)$ （アルキル）および $-C(O)N$ （アルキル） $_2$ からなる群から選択される0、1、2または3個の置換基で置換されており；

R_k は、水素、アルケニル、アルキル、アリール、アリールアルキル、シアノアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ホルミルアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、複素環、複素環アルキル、ニトロアルキル、 $R_a R_b N$ アルキル、 $R_a O$ アルキル、 $R_a R_b NC(O)-$ 、 $R_a R_b NC(O)$ アルキル、 $R_a S-$ 、 $R_a S(O)-$ 、 $R_a SO_2-$ 、 $R_a S$ アルキル、 $R_a (O)S$ アルキル、 $R_a SO_2$ アルキル、 $R_a OC(O)-$ 、 $R_a OC(O)$ アルキル、 $R_a C(O)-$ 、 $R_a C(O)$ アルキルからなる群から選択され；各 R_k は、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、 $-(アルキル)(OR_c)$ 、 $-(アルキル)(NR_c R_d)$ 、 $-SR_c$ 、 $-S(O)R_c$ 、 $-S(O)_2 R_c$ 、 $-OR_c$ 、 $-N(R_c)(R_d)$ 、 $-C(O)R_c$ 、 $-C(O)OR_c$ および $-C(O)NR_c R_d$ からなる群から選択される0、1、2、または3個の置換基で置換されており；

m は0、1、2、3または4であり；

n は0、1、2、3または4であり；

ただし、 R^4 がアルコキシ、アリールオキシ、ヒドロキシまたは $R_e S-$ であり、 R^5 が水素、アルケニル、アルコキシ、アルキル、アルキニル、アリール、ハロ、ヘテロアリール、複素環アルキル、シクロアルキル、シアノ、ニトロ、 $R_a R_b N-$ 、 $R_a C(O)-$ 、 $R_a S-$ 、 $R_a (O)S-$ 、 $R_a (O)_2 S-$ 、 $R_a SO_2 N(R_f)-$ 、 $R_a R_b NC(O)-$ 、 $R_k OC(O)-$ 、 $R_a R_b NSO_2-$ または $-OR_k$ であり、 R^6 が水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、シアノ、ニトロ、アリール、ヘテロアリール、複素環アルキル、 $-SR_a$ 、 $-S(O)R_a$ 、 $-S(O)_2 R_a$ 、 $-OR_k$ 、 $-N(R_a)(R_b)$ 、 $-C(O)R_a$ 、 $-C(O)OR_a$ および $-C(O)NR_a R_b$ である場合、 R^1 は水素、アルケニル、アルキル、アルキニル、アリール、アリールアルケニル、アリールアルキル、シクロアルキル、（シクロアルキル）アルケニル、（シクロアルキル）アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキル、複素環アルケニルおよび複素環アルキルではない。]

【請求項16】

R^4 がヒドロキシである請求項15に記載の化合物。

【請求項17】

R^1 が、 $R_a R_b N-$ 、 $R_f R_g C=N-$ および $R_k O-$ からなる群から選択される請求項16に記載の化合物。

【請求項18】

3-（1，1-ジオキシド-4H-1，2，4-ベンゾチアジジン-3-イル）-4-ヒドロキシ-1-〔〔（1E）-フェニルメチレン〕アミノ〕-2（1H）-キノリノン；

1-アミノ-3-（1，1-ジオキシド-4H-1，2，4-ベンゾチアジジン-3-イル）-4-ヒドロキシ-2（1H）-キノリノン；

3-（1，1-ジオキシド-4H-1，2，4-ベンゾチアジジン-3-イル）-4-ヒドロキシ-1-プロボキシキノリン-2（1H）-オン；

10

20

30

40

50

- 1 - (ベンジルアミノ) - 3 - (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチア
ジアジン-3-イル) - 4-ヒドロキシキノリン-2 (1H) - オン;
- 1 - アミノ-3 - (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3
-イル) - 4-ヒドロキシキノリン-2 (1H) - オン;
- 3 - (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 4
-ヒドロキシ-1 - [(1-プロピルブチル) アミノ] キノリン-2 (1H) - オン;
- 3 - (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 4
-ヒドロキシ-1 - (イソブチルアミノ) キノリン-2 (1H) - オン;
- 3 - (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 1
- [(1-エチルプロピル) アミノ] - 4-ヒドロキシキノリン-2 (1H) - オン; 10
- 3 - (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 4
-ヒドロキシ-1 - (ペンチルアミノ) キノリン-2 (1H) - オン;
- 1 - (シクロヘキシルアミノ) - 3 - (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベン
ゾチアジアジン-3-イル) - 4-ヒドロキシキノリン-2 (1H) - オン;
- 3 - (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 4
-ヒドロキシ-1 - { [(2-メチル-1, 3-チアゾール-4-イル) メチル] アミノ
} キノリン-2 (1H) - オン;
- 3 - (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 4
-ヒドロキシ-1 - (イソプロピルアミノ) キノリン-2 (1H) - オン;
- 1 - (シクロブチルアミノ) - 3 - (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾ
チアジアジン-3-イル) - 4-ヒドロキシキノリン-2 (1H) - オン; 20
- 1 - (シクロペンチルアミノ) - 3 - (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベン
ゾチアジアジン-3-イル) - 4-ヒドロキシキノリン-2 (1H) - オン;
- 3 - (1, 1-ジオキシド-4R-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 4
-ヒドロキシ-1 - { [3-メチルシクロペンチル] アミノ } キノリン-2 (1H) - オ
ン;
- 3 - (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 4
-ヒドロキシ-1 - (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ) キノリン-2 (1
H) - オン;
- 3 - (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 1 30
{ [1-エチルブチル] アミノ } - 4-ヒドロキシキノリン-2 (1H) - オン;
- 3 - (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 4
-ヒドロキシ-1 - { [(3R) - 3-メチルシクロヘキシル] アミノ } キノリン-2 (1
H) - オン;
- 1 - (シクロヘプチルアミノ) - 3 - (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベン
ゾチアジアジン-3-イル) - 4-ヒドロキシキノリン-2 (1H) - オン;
- 3 - (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 1
- { [3-エチルシクロペンチル] アミノ } - 4-ヒドロキシキノリン-2 (1H) - オ
ン;
- 3 - (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 4 40
-ヒドロキシ-1 - { [1-イソプロピルブチル] アミノ } キノリン-2 (1H) - オン
;
- 3 - (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 4
-ヒドロキシ-1 - { [1-フェニルエチル] アミノ } キノリン-2 (1H) - オン;
- 3 - (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 4
-ヒドロキシ-1 - { [1-チエン-3-イルエチル] アミノ } キノリン-2 (1H) - オ
ン;
- 1 - { [3, 5-ジメチルシクロヘキシル] アミノ } - 3 - (1, 1-ジオキシド-4
H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 4-ヒドロキシキノリン-2 (1H
) - オン; 50

3 - (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 4-ヒドロキシ-1 - [(4-イソプロピルシクロヘキシル) アミノ] キノリン-2 (1H) - オン;

3 - (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 4-ヒドロキシ-1 - [1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルアミノ] キノリン-2 (1H) - オン;

3 - (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 4-ヒドロキシ-1 - {[3 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシル] アミノ} キノリン-2 (1H) - オン;

1 - (ブチルアミノ) - 3 - (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 4-ヒドロキシキノリン-2 (1H) - オン; 10

3 - (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 4-ヒドロキシ-1 - [(3-メチルブチル) アミノ] キノリン-2 (1H) - オン;

3 - (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 1 - [(3-フリルメチル) アミノ] - 4-ヒドロキシキノリン-2 (1H) - オン;

3 - (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 1 - [(2-フリルメチル) アミノ] - 4-ヒドロキシキノリン-2 (1H) - オン;

3 - (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 4-ヒドロキシ-1 - [(チエン-2-イルメチル) アミノ] キノリン-2 (1H) - オン; 20

3 - (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 4-ヒドロキシ-1 - [(1, 3-チアゾール-2-イルメチル) アミノ] キノリン-2 (1H) - オン;

3 - (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 1 - {[(2R) - 2-エチル-3-メチルブチル] アミノ} - 4-ヒドロキシキノリン-2 (1H) - オン;

3 - (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 4-ヒドロキシ-1 - [(4-メチルベンジル) アミノ] キノリン-2 (1H) - オン;

3 - (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 4-ヒドロキシ-1 - [(3-メチルベンジル) アミノ] キノリン-2 (1H) - オン; 30

3 - (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 4-ヒドロキシ-1 - [(2-メチルベンジル) アミノ] キノリン-2 (1H) - オン;

3 - (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 4-ヒドロキシ-1 - {[(3-メチルチエン-2-イル) メチル] アミノ} キノリン-2 (1H) - オン;

3 - (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 4-ヒドロキシ-1 - [(4-メトキシベンジル) アミノ] キノリン-2 (1H) - オン;

1 - {[(5-クロロチエン-2-イル) メチル] アミノ} - 3 - (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 4-ヒドロキシキノリン-2 (1H) - オン; 40

1 - {[(2-クロロ-1, 3-チアゾール-5-イル) メチル] アミノ} - 3 - (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 4-ヒドロキシキノリン-2 (1H) - オン;

1 - [(3-プロモベンジル) アミノ] - 3 - (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 4-ヒドロキシキノリン-2 (1H) - オン;

1 - [(4-プロモベンジル) アミノ] - 3 - (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 4-ヒドロキシキノリン-2 (1H) - オン;

1 - [(2-プロモベンジル) アミノ] - 3 - (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 4-ヒドロキシキノリン-2 (1H) - オン;

3 - (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 4 50

ーヒドロキシ-1-[(ピリジン-3-イルメチル) アミノ] キノリン-2 (1H) -オン;

3- ({ [3- (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-3-イル) -4-ヒドロキシ-2-オキソキノリン-1 (2H) -イル] アミノ} メチル) ベンゾニトリル;

2- ({3- [1- (シクロブチルアミノ) -4-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-イル] -1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-7-イル} オキシ) アセトアミド;

2- ({3- [1- (シクロペンチルアミノ) -4-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-イル] -1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-7-イル} オキシ) アセトアミド;

2- ({3- [1- (シクロヘキシルアミノ) -4-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-イル] -1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-7-イル} オキシ) アセトアミド;

2- [{1- [(シクロプロピルメチル) アミノ] -4-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-イル} -1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-7-イル) オキシ] アセトアミド;

2- ({3- [4-ヒドロキシ-1- (イソブチルアミノ) -2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-イル] -1, 1-ジオキシド-4H-1, 2-ベンゾチアジン-7-イル} オキシ) アセトアミド;

2- ({3- [1- (ブチルアミノ) -4-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-イル] -1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-7-イル} オキシ) アセトアミド;

2- [(3- {4-ヒドロキシ-1- [(3-メチルブチル) アミノ] -2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-イル} -1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-7-イル) オキシ] アセトアミド;

3- (8-アミノ-7-ヒドロキシ-1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-3-イル) -4-ヒドロキシ-1- (イソブチルアミノ) キノリン-2 (1H) -オン;

2- ({8-アミノ-3- [4-ヒドロキシ-1- (イソブチルアミノ) -2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-イル] -1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-7-イル} オキシ) アセトアミド;

2- ({3- [4-ヒドロキシ-2-オキソ-1- (プロピルアミノ) -1, 2-ジヒドロキノリン-3-イル] -1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-7-イル} オキシ) アセトアミド;

2- ({3- [4-ヒドロキシ-1- (イソブチルアミノ) -2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-イル] -1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-7-イル} オキシ) プロパンアミド;

2- ({3- [4-ヒドロキシ-1- (イソブチルアミノ) -2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-イル] -1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-7-イル} オキシ) ブタンアミド;

8-アミノ-3- [4-ヒドロキシ-1- (イソブチルアミノ) -2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-イル] -1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-7-イルメタンスルホネート;

1- [(シクロプロピルメチル) アミノ] -4-ヒドロキシ-3- (7-ヒドロキシ-8-ニトロ-1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-3-イル) キノリン-2 (1H) -オン;

3- (7- {2- [(3S) -3-アミノピロリジン-1-イル] -2-オキソエトキシ} -1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-3-イル) -1- [(シクロプロピルメチル) アミノ] -4-ヒドロキシキノリン-2 (1H) -オン;

10

20

30

40

50

2-[(3-{1-[(シクロプロピルメチル)アミノ]-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-イル}-1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-7-イル)オキシ]-N-エチルアセトアミド;

[(3-{1-[(シクロプロピルメチル)アミノ]-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-イル}-1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-7-イル)オキシ]酢酸;

3-{7-[2-(3-アミノピロリジン-1-イル)-2-オキソエトキシ]-1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-3-イル}-1-[(シクロプロピルメチル)アミノ]-4-ヒドロキシキノリン-2(1H)-オン;

3-(8-アミノ-7-ヒドロキシ-1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-3-イル)-1-[(シクロプロピルメチル)アミノ]-4-ヒドロキシキノリン-2(1H)-オン; 10

2-[(8-アミノ-3-{1-[(シクロプロピルメチル)アミノ]-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-イル}-1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-7-イル)オキシ]アセトアミド;

[(8-アミノ-3-{1-[(シクロプロピルメチル)アミノ]-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-イル}-1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-7-イル)オキシ]アセトニトリル;

1-[(シクロプロピルメチル)アミノ]-4-ヒドロキシ-3-[7-(2-ヒドロキシエトキシ)-1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-3-イル]キノリン-2(1H)-オン; 20

1-[(シクロプロピルメチル)アミノ]-4-ヒドロキシ-3-[7-(1H-イミダゾール-2-イルメトキシ)-1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-3-イル]キノリン-2(1H)-オン;

1-[(シクロプロピルメチル)アミノ]-3-[1, 1-ジオキシド-7-(1, 3-チアゾール-2-イルメトキシ)-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-3-イル]-4-ヒドロキシキノリン-2(1H)-オン;

1-[(シクロプロピルメチル)アミノ]-3-[7-(4, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イルメトキシ)-1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-3-イル]-4-ヒドロキシキノリン-2(1H)-オン; 30

2-{[(3-{1-[(シクロプロピルメチル)アミノ]-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-イル}-1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-7-イル)オキシ]メチル}-1, 3-チアゾール-4-カルボニトリル;

3-[7-(2-アミノエトキシ)-1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-3-イル]-1-[(シクロプロピルメチル)アミノ]-4-ヒドロキシキノリン-2(1H)-オン;

N-{2-[(3-{1-[(シクロプロピルメチル)アミノ]-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-イル}-1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-7-イル)オキシ]エチル}メタンスルホンアミド; 40

3-{7-[(5-プロモピリジン-2-イル)オキシ]-1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-3-イル}-4-ヒドロキシ-1-(イソブチルアミノ)キノリン-2(1H)-オン;

4-ヒドロキシ-1-(イソブチルアミノ)-3-{7-[(3-ニトロピリジン-2-イル)オキシ]-1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-3-イル}キノリン-2(1H)-オン;

tert-ブチル 3-{1-[(シクロプロピルメチル)アミノ]-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-イル}-1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-7-イルカーバメート;

3-(7-アミノ-1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-3 50

－イル）－１－〔（シクロプロピルメチル）アミノ〕－４－ヒドロキシキノリン－２（１
H）－オン；

２－クロロ－６－（〔３－〔４－ヒドロキシ－１－（イソブチルアミノ）－２－オキソ
－１，２－ジヒドロキノリン－３－イル〕－１，１－ジオキシド－４H－１，２，４－ベン
ゾチアジジン－７－イル〕オキシ）イソニコチン酸メチル；

N－〔３－〔１－（シクロブチルアミノ）－４－ヒドロキシ－２－オキソ－１，２－ジ
ヒドロキノリン－３－イル〕－１，１－ジオキシド－４H－１，２，４－ベンゾチアジ
ジン－７－イル〕メタンスルホンアミド；

N－（３－〔１－〔（シクロプロピルメチル）アミノ〕－４－ヒドロキシ－２－オキソ
－１，２－ジヒドロキノリン－３－イル〕－１，１－ジオキシド－４H－１，２，４－ベン
ゾチアジジン－７－イル）メタンスルホンアミド； 10

N－（３－〔１－〔（シクロプロピルメチル）アミノ〕－４－ヒドロキシ－２－オキソ
－１，２－ジヒドロキノリン－３－イル〕－１，１－ジオキシド－４H－１，２，４－ベン
ゾチアジジン－７－イル）メタンスルホンアミド；

２－〔〔３－（１－アミノ－４－ヒドロキシ－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－３－キ
ノリニル）－１，１－ジオキシド－４H－１，２，４－ベンゾチアジジン－７－イル〕
オキシ〕アセトアミド；

N－〔３－〔１－（シクロブチルアミノ）－４－ヒドロキシ－２－オキソ－１，２－ジ
ヒドロ－３－キノリニル〕－１，１－ジオキシド－４H－１，２，４－ベンゾチアジ
ジン－７－イル〕エタンスルホンアミド； 20

３－〔３－〔１－（シクロブチルアミノ）－４－ヒドロキシ－２－オキソ－１，２－ジ
ヒドロ－３－キノリニル〕－１，１－ジオキシド－４H－１，２，４－ベンゾチアジ
ジン－７－イル〕ジアザチアン－１－カルボン酸ベンジル２，２－ジオキシド；

N－〔３－〔１－（シクロブチルアミノ）－４－ヒドロキシ－２－オキソ－１，２－ジ
ヒドロ－３－キノリニル〕－１，１－ジオキシド－４H－１，２，４－ベンゾチアジ
ジン－７－イル〕－N'－メチルスルファミド；および

N－〔３－〔１－（シクロブチルアミノ）－４－ヒドロキシ－２－オキソ－１，２－ジ
ヒドロ－３－キノリニル〕－１，１－ジオキシド－４H－１，２，４－ベンゾチアジ
ジン－７－イル〕スルファミド

からなる群から選択される請求項１５に記載の化合物あるいは該化合物の製薬上許容さ
れる塩型、立体異性体または互変異体。 30

【請求項１９】

Aがヘテロアリアルであり；

R² および R³ がそれらが結合している炭素原子と一体となって、フェニル、ピリジル
、ピリミジニル、ピリダジニル、チエニル、フラニル、ピロリル、ピラゾリル、オキサゾ
リル、チアゾリル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、
チアジアゾリル、テトラゾリル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルからなる群から選
択される５員または６員環を形成している請求項１に記載の化合物。

【請求項２０】

Aがチエニルである請求項１９に記載の化合物。 40

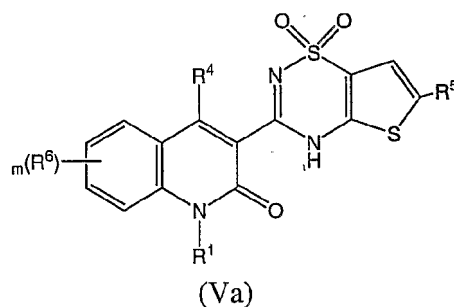
【請求項２１】

R² および R³ がそれらが結合している炭素原子と一体となってフェニル環を形成して
いる請求項２０に記載の化合物。

【請求項２２】

下記式（Va）の請求項１に記載の化合物あるいは該化合物の製薬上許容される塩型、
立体異性体または互変異体。

【化 7】



10

〔式中、

R^1 は、水素、アルケニル、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニルアルキル、アルキルスルファニルアルキル、アルキルスルフィニルアルキル、アルキルスルホニルアルキル、アルキニル、アリール、アリールアルケニル、アリールアルキル、アリールスルファニルアルキル、アリールスルホニルアルキル、カルボキシアルキル、シアノアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルケニル、(シクロアルキル)アルキル、ホルミルアルキル、ハロアルコキシアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールスルホニルアルキル、複素環、複素環アルケニル、複素環アルキル、ヒドロキシアルキル、ニトロアルキル、 $R_a R_b N$ —、 $R_a R_b N$ アルキル—、 $R_a R_b NC(O)$ アルキル—、 $R_a R_b NC(O)O$ アルキル—、 $R_a R_b NC(O)NR_c$ アルキル—、 $R_f R_g C=N$ —および $R_k O$ —からなる群から選択され； R^1 は、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、—(アルキル)(OR_c)、—(アルキル)($NR_c R_e$)、— SR_c 、— $S(O)R_c$ 、— $S(O)_2 R_c$ 、— OR_c 、— $N(R_c)(R_e)$ 、— $C(O)R_c$ 、— $C(O)OR_c$ および— $C(O)NR_c R_e$ からなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

20

30

R^4 は、アルコキシ、アリールアルコキシ、アリールオキシ、ハロ、ヒドロキシ、 $R_a R_b N$ —、 N_3 —、 $R_e S$ —からなる群から選択され； R^4 は、独立にハロ、ニトロ、シアノ、—OH、— NH_2 、および— $COOH$ からなる群から選択される 0、1 または 2 個の置換基で置換されており；

R^5 は各場合で独立に、アルケニル、アルコキシ、アルキル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、アリールカルボニル、アリールオキシ、アジドアルキル、ホルミル、ハロ、ハロアルキル、ハロカルボニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、複素環、複素環アルキル、ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、シアノ、シアノアルキル、ニトロ、 $R_a R_b N$ —、 $R_a C(O)$ —、 $R_a S$ —、 $R_a (O)S$ —、 $R_a (O)_2 S$ —、 $R_a R_b N$ アルキル—、 $R_a (O)SN(R_f)$ —、 $R_a SO_2 N(R_f)$ —、 $R_a (O)SN(R_f)$ アルキル—、 $R_a SO_2 N(R_f)$ アルキル—、 $R_a R_b NSO_2 N(R_f)$ —、 $R_a R_b NSO_2 N(R_f)$ アルキル—、 $R_a R_b NC(O)$ —、 $R_k OC(O)$ —、 $R_k OC(O)$ アルキル—、 $R_k O$ アルキル—、 $R_a R_b NSO_2$ —、 $R_a R_b NSO_2$ アルキル—、 $(R_b O)(R_a)P(O)O$ —および— OR_k からなる群から選択され；各 R^5 は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、—(アルキル)(OR_c)、—(アルキル)($NR_c R_d$)、— SR_c 、— $S(O)R_c$ 、— $S(O)_2 R_c$ 、— OR_c 、— $N(R_c)(R_d)$ 、— $C(O)R_c$ 、— $C(O)OR_c$ および— $C(O)NR_c R_d$ からなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換さ

40

50

れており；

R^6 は各場合で独立に、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、複素環アルキル、 $-(\text{アルキル})(\text{OR}_k)$ 、 $-(\text{アルキル})(\text{NR}_a \text{R}_b)$ 、 $-\text{SR}_a$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}_a$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_a$ 、 $-\text{OR}_k$ 、 $-\text{N}(\text{R}_a)(\text{R}_b)$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_a$ および $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_a \text{R}_b$ からなる群から選択され；各 R^6 は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、ハロアルキル、シアノ、ニトロ、 $-\text{OR}_a$ 、 $-\text{NR}_a \text{R}_b$ 、 $-\text{SR}_a$ 、 $-\text{SOR}_a$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}_a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_a \text{R}_b$ および $-\text{NC}(\text{O})\text{R}_a$ からなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

10

R_a および R_b は各場合で独立に、水素、アルケニル、アルキル、アルキルスルファニルアルキル、アリール、アリールアルケニル、アリールアルキル、シアノアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルアルケニル、ホルミルアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキル、複素環、複素環アルケニル、複素環アルキル、ヒドロキシアルキルカルボニル、ニトロアルキル、 $R_c \text{R}_d \text{N}-$ 、 $R_k \text{O}-$ 、 $R_k \text{O}$ アルキル、 $R_c \text{R}_d \text{N}$ アルキル、 $R_c \text{R}_d \text{NC}(\text{O})$ アルキル、 $R_c \text{SO}_2-$ 、 $R_c \text{SO}_2$ アルキル、 $R_c \text{C}(\text{O})-$ 、 $R_c \text{C}(\text{O})$ アルキル、 $R_c \text{OC}(\text{O})-$ 、 $R_c \text{OC}(\text{O})$ アルキル、 $R_c \text{R}_d \text{N}$ アルキル $\text{C}(\text{O})-$ 、 $R_c \text{R}_d \text{NC}(\text{O})-$ 、 $R_e \text{R}_d \text{NC}(\text{O})\text{O}$ アルキル、 $R_c \text{R}_d \text{NC}(\text{O})\text{N}(\text{R}_e)$ アルキル からなる群から選択され； R_a および R_b は、アルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、 $-(\text{アルキル})(\text{OR}_c)$ 、 $-(\text{アルキル})(\text{NRR}_d)$ 、 $-\text{SR}_c$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}_c$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{RC}$ 、 $-\text{OR}_c$ 、 $-\text{N}(\text{R}_c)(\text{R}_d)$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_c$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_c$ および $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_c \text{R}_d$ からなる群から選択される 0、1 または 2 個の置換基で置換されており；

20

あるいは、 R_a および R_b はそれらが結合している窒素原子と一体となって、ヘテロアリールおよび複素環からなる群から選択される 3～6 員環を形成しており；前記ヘテロアリールおよび複素環は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、 $-(\text{アルキル})(\text{OR}_c)$ 、 $-(\text{アルキル})(\text{NR}_c \text{R}_d)$ 、 $-\text{アルキルSO}_2\text{NR}_c \text{R}_d$ 、 $-\text{アルキルC}(\text{O})\text{NR}_c \text{R}_d$ 、 $-\text{SR}_c$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}_c$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_c$ 、 $-\text{OR}_c$ 、 $-\text{N}(\text{R}_c)(\text{R}_d)$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_c$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_c$ および $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_c \text{R}_d$ からなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

30

R_c および R_d は各場合で独立に、水素、 $-\text{NR}_f \text{R}_h$ 、 $-\text{OR}_f$ 、 $-\text{CO}(\text{R}_f)$ 、 $-\text{SR}_f$ 、 $-\text{SOR}_f$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}_f$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_f \text{R}_h$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}_f \text{R}_h$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_f$ 、アルケニル、アルキル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、アリール、アリールアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、複素環および複素環アルキルからなる群から選択され；各 R_c および R_d は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、 $-(\text{アルキル})(\text{OR}_f)$ 、 $-(\text{アルキル})(\text{NR}_f \text{R}_h)$ 、 $-\text{SR}_f$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}_f$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_f$ 、 $-\text{OR}_f$ 、 $-\text{N}(\text{R}_f)(\text{R}_h)$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_f$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_f$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_f \text{R}_h$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{NR}_f \text{R}_h$ 、 $-\text{N}(\text{R}_e)\text{C}(\text{O})\text{OR}_f$ 、 $-\text{N}(\text{R}_e)\text{SO}_2\text{NR}_f \text{R}_h$ 、 $-\text{N}(\text{R}_e)\text{C}(\text{O})\text{NR}_f \text{R}_h$ 、 $-\text{アルキルN}(\text{R}_e)\text{C}(\text{O})\text{OR}_f$ 、 $-\text{アルキルN}(\text{R}_e)\text{SO}_2\text{NR}_f \text{R}_h$ および $-\text{アルキルN}(\text{R}_e)\text{C}(\text{O})\text{NR}_f \text{R}_h$ からなる群から選択される 0、1、2、ま

40

50

たは 3 個の置換基で置換されており；

あるいは、 R_c および R_d はそれらが結合している窒素原子と一体となって、ヘテロアリールおよび複素環からなる群から選択される 3～6 員環を形成しており；前記ヘテロアリールおよび複素環は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、 $-(\text{アルキル})(\text{OR}_f)$ 、 $-(\text{アルキル})(\text{NR}_f\text{R}_h)$ 、 $-\text{SR}_f$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}_f$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_f$ 、 $-\text{OR}_f$ 、 $-\text{N}(\text{R}_f)(\text{R}_h)$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_f$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_f$ および $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_f\text{R}_h$ からなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

R_e は、水素、アルケニル、アルキルおよびシクロアルキルからなる群から選択され；

R_f 、 R_g および R_h は各場合で独立に、水素、アルキル、アルケニル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、複素環、複素環アルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され；各 R_f 、 R_g および R_h は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、シアノ、ハロ、オキソ、ニトロ、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{アルキル})$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{H})(\text{アルキル})$ 、 $-\text{N}(\text{アルキル})_2$ 、 $-\text{S}(\text{アルキル})$ 、 $-\text{S}(\text{O})(\text{アルキル})$ 、 $-\text{SO}_2\text{アルキル}$ 、 $-\text{アルキル}-\text{OH}$ 、 $-\text{アルキル}-\text{O}-\text{アルキル}$ 、 $-\text{アルキルNH}_2$ 、 $-\text{アルキルN}(\text{H})(\text{アルキル})$ 、 $-\text{アルキルN}(\text{アルキル})_2$ 、 $-\text{アルキルS}(\text{アルキル})$ 、 $-\text{アルキルS}(\text{O})(\text{アルキル})$ 、 $-\text{アルキルSO}_2\text{アルキル}$ 、 $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{アルキル})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{アルキル}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})(\text{アルキル})$ および $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{アルキル})_2$ からなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

あるいは、 R_f および R_g はそれらが結合している炭素原子と一体となって、シクロアルキル、シクロアルケニルおよび複素環からなる群から選択される 3～7 員環を形成しており；

あるいは、 R_f および R_h はそれらが結合している窒素原子と一体となって、複素環およびヘテロアリールからなる群から選択される 3～7 員環を形成しており；前記複素環およびヘテロアリールはそれぞれ独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、シアノ、ハロ、オキソ、ニトロ、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{アルキル})$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{H})(\text{アルキル})$ 、 $-\text{N}(\text{アルキル})_2$ 、 $-\text{S}(\text{アルキル})$ 、 $-\text{S}(\text{アルキル})$ 、 $-\text{S}(\text{O})(\text{アルキル})$ 、 $-\text{アルキル}-\text{OH}$ 、 $-\text{アルキル}-\text{O}-\text{アルキル}$ 、 $-\text{アルキルNH}_2$ 、 $-\text{アルキルN}(\text{H})(\text{アルキル})$ 、 $-\text{アルキルS}(\text{アルキル})$ 、 $-\text{アルキルS}(\text{O})(\text{アルキル})$ 、 $-\text{アルキルSO}_2\text{アルキル}$ 、 $-\text{アルキルN}(\text{アルキル})_2$ 、 $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{アルキル})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{アルキル}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})(\text{アルキル})$ および $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{アルキル})_2$ からなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

R_k は、水素、アルケニル、アルキル、アリール、アリールアルキル、シアノアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ホルミルアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、複素環、複素環アルキル、ニトロアルキル、 $R_a R_b \text{Nアルキル}-$ 、 $R_a \text{Oアルキル}-$ 、 $R_a R_b \text{NC}(\text{O})-$ 、 $R_a R_b \text{NC}(\text{O})\text{アルキル}$ 、 $R_a \text{S}-$ 、 $R_a \text{S}(\text{O})-$ 、 $R_a \text{SO}_2-$ 、 $R_a \text{Sアルキル}-$ 、 $R_a (\text{O})\text{Sアルキル}-$ 、 $R_a \text{SO}_2\text{アルキル}-$ 、 $R_a \text{OC}(\text{O})-$ 、 $R_a \text{OC}(\text{O})\text{アルキル}-$ 、 $R_a \text{C}(\text{O})-$ 、 $R_a \text{C}(\text{O})\text{アルキル}-$ からなる群から選択され；各 R_k は、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環

10

20

30

40

50

、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、－（アルキル）（OR_c）、－（アルキル）（NR_cR_d）、－SR_c、－S（O）R_c、－S（O）₂R_c、－OR_c、－N（R_c）（R_d）、－C（O）R_c、－C（O）OR_cおよび－C（O）NR_cR_dからなる群から選択される0、1、2、または3個の置換基で置換されており；

mは0、1、2、3または4であり；

ただし、R⁴がアルコキシ、アリールオキシ、ヒドロキシまたはR_eS－であり、R⁵が水素、アルケニル、アルコキシ、アルキル、アルキニル、アリール、ハロ、ヘテロアリール、複素環アルキル、シクロアルキル、シアノ、ニトロ、R_aR_bN－、R_aC（O）－、R_aS－、R_a（O）S－、R_a（O）₂S－、R_aSO₂N（R_f）－、R_aR_bNC（O）－、R_kOC（O）－、R_aR_bNSO₂－または－OR_kであり、R⁶が水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、シアノ、ニトロ、アリール、ヘテロアリール、複素環アルキル、－SR_a、－S（O）R_a、－S（O）₂R_a、－OR_k、－N（R_a）（R_b）、－C（O）R_a、－C（O）OR_aおよび－C（O）NR_aR_bである場合、R¹は水素、アルケニル、アルキル、アルキニル、アリール、アリールアルケニル、アリールアルキル、シクロアルキル、（シクロアルキル）アルケニル、（シクロアルキル）アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキル、複素環アルケニルおよび複素環アルキルではない。]

【請求項23】

R⁴がヒドロキシである請求項22に記載の化合物。

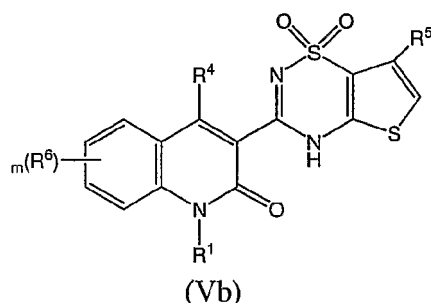
【請求項24】

R¹が、水素、アルケニル、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキニル、アリールアルケニル、アリールアルキル、カルボキシアルキル、シアノアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルケニル、シクロアルキルアルキル、ホルミルアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキル、複素環、複素環アルケニル、複素環アルキル、ヒドロキシアルキル、R_aR_bN－、R_aR_bNアルキル、R_aR_bNC（O）アルキル、R_fR_gC＝N－およびR_kO－からなる群から選択される請求項23に記載の化合物。

【請求項25】

下記式（Vb）の請求項1に記載の化合物あるいは該化合物の製薬上許容される塩型、立体異性体または互変異体。

【化8】



[式中、

R¹は、水素、アルケニル、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニルアルキル、アルキルスルファニルアルキル、アルキルスルフィニルアルキル、アルキルスルホニルアルキル、アルキニル、アリール、アリールアルケニル、アリールアルキル、アリールスルファニルアルキル、アリールスルホニルアルキル、カルボキシアルキル、シアノアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、シクロアルキル、（シクロアルキル）アルケニル、（シクロアルキル）アルキル、ホルミルアルキル、ハロアルコキシアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリー

ルアルケニル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールスルホニルアルキル、複素環、複素環アルケニル、複素環アルキル、ヒドロキシアルキル、ニトロアルキル、 $R_a R_b N$ —、 $R_a R_b N$ アルキル—、 $R_a R_b NC(O)$ アルキル—、 $R_a R_b NC(O)O$ アルキル—、 $R_a R_b NC(O)NR_c$ アルキル—、 $R_f R_g C=N$ —および $R_k O$ —からなる群から選択され； R^1 は、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、—(アルキル)(OR_c)、—(アルキル)($NR_c R_e$)、— SR_c 、— $S(O)R_c$ 、— $S(O)_2 R_c$ 、— OR_c 、— $N(R_c)(R_e)$ 、— $C(O)R_c$ 、— $C(O)OR_c$ および— $C(O)NR_c R_e$ からなる群から選択される0、1、2または3個の置換基で置換されており；

R^4 は、アルコキシ、アリールアルコキシ、アリールオキシ、ハロ、ヒドロキシ、 $R_a R_b N$ —、 N_3 —、 $R_e S$ —からなる群から選択され； R^4 は、独立にハロ、ニトロ、シアノ、—OH、— NH_2 、および—COOHからなる群から選択される0、1または2個の置換基で置換されており；

R^5 は各場合で独立に、アルケニル、アルコキシ、アルキル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、アリールカルボニル、アリールオキシ、アジドアルキル、ホルミル、ハロ、ハロアルキル、ハロカルボニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、複素環、複素環アルキル、ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、シアノ、シアノアルキル、ニトロ、 $R_a R_b N$ —、 $R_a C(O)$ —、 $R_a S$ —、 $R_a(O)S$ —、 $R_a(O)_2 S$ —、 $R_a R_b N$ アルキル—、 $R_a(O)SN(R_f)$ —、 $R_a SO_2 N(R_f)$ —、 $R_a(O)SN(R_f)$ アルキル—、 $R_a SO_2 N(R_f)$ アルキル—、 $R_a R_b NSO_2 N(R_f)$ —、 $R_a R_b NSO_2 N(R_f)$ アルキル—、 $R_a R_b NC(O)$ —、 $R_k OC(O)$ —、 $R_k OC(O)$ アルキル—、 $R_k O$ アルキル—、 $R_a R_b NSO_2$ —、 $R_a R_b NSO_2$ アルキル—、 $(R_b O)(R_a)P(O)O$ —および— OR_k からなる群から選択され；各 R^5 は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、—(アルキル)(OR_c)、—(アルキル)($NR_c R_d$)、— SR_c 、— $S(O)R_c$ 、— $S(O)_2 R_c$ 、— OR_c 、— $N(R_c)(R_d)$ 、— $C(O)R_c$ 、— $C(O)OR_c$ および— $C(O)NR_c R_d$ からなる群から選択される0、1、2または3個の置換基で置換されており；

R^6 は各場合で独立に、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、複素環アルキル、—(アルキル)(OR_k)、—(アルキル)($NR_a R_b$)、— SR_a 、— $S(O)R_a$ 、— $S(O)_2 R_a$ 、— OR_k 、— $N(R_a)(R_b)$ 、— $C(O)R_a$ 、— $C(O)OR_a$ および— $C(O)NR_a R_b$ からなる群から選択され；各 R^6 は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、ハロアルキル、シアノ、ニトロ、— OR_a 、— $NR_a R_b$ 、— SR_a 、— SOR_a 、— $SO_2 R_a$ 、— $C(O)OR_a$ 、— $C(O)NR_a R_b$ および— $NC(O)R_a$ からなる群から選択される0、1、2または3個の置換基で置換されており；

R_a および R_b は各場合で独立に、水素、アルケニル、アルキル、アルキルスルファニルアルキル、アリール、アリールアルケニル、アリールアルキル、シアノアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルアルケニル、ホルミルアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキル、複素環、複素環アルケニル、複素環アルキル、ヒドロキシアルキルカルボニル、ニトロアルキル、 $R_c R_d N$ —、 $R_k O$ —、 $R_k O$ アルキル—、 $R_c R_d N$ アルキル—、 $R_c R_d NC(O)$ アルキル—、 $R_c SO_2$ —、 $R_c SO_2$ アルキル—、 $R_c C(O)$ —、 $R_c C(O)$ アルキル—、 $R_c OC(O)$ —、 $R_c OC(O)$ アルキル—、 $R_c R_d N$ アルキル $C(O)$ —、 $R_c R_d NC(O)$ —、 R

e R_d $NC(O)O$ アルキル、 R_c R_d $NC(O)N(R_e)$ アルキルからなる群から選択され； R_a および R_b は、アルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、 $-(\text{アルキル})(OR_c)$ 、 $-(\text{アルキル})(NR_d R_c)$ 、 $-SR_c$ 、 $-S(O)R_c$ 、 $-S(O)_2 R_c$ 、 $-OR_c$ 、 $-N(R_c)(R_d)$ 、 $-C(O)R_c$ 、 $-C(O)OR_c$ および $-C(O)NR_c R_d$ からなる群から選択される 0、1 または 2 個の置換基で置換されており；

あるいは、 R_a および R_b はそれらが結合している窒素原子と一体となって、ヘテロアリールおよび複素環からなる群から選択される 3～6 員環を形成しており；前記ヘテロアリールおよび複素環は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、 $-(\text{アルキル})(OR_c)$ 、 $-(\text{アルキル})(NR_c R_d)$ 、 $-アルキルSO_2 NR_c R_d$ 、 $-アルキルC(O)NR_c R_d$ 、 $-SR_c$ 、 $-S(O)R_c$ 、 $-S(O)_2 R_c$ 、 $-OR_c$ 、 $-N(R_c)(R_d)$ 、 $-C(O)R_c$ 、 $-C(O)OR_c$ および $-C(O)NR_c R_d$ からなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

R_c および R_d は各場合で独立に、水素、 $-NR_f R_h$ 、 $-OR_f$ 、 $-CO(R_f)$ 、 $-SR_f$ 、 $-SOR_f$ 、 $-SO_2 R_f$ 、 $-C(O)NR_f R_h$ 、 $-SO_2 NR_f R_h$ 、 $-C(O)OR_f$ 、アルケニル、アルキル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、アリール、アリールアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、複素環および複素環アルキルからなる群から選択され；各 R_c および R_d は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、 $-(\text{アルキル})(OR_f)$ 、 $-(\text{アルキル})(NR_f R_h)$ 、 $-SR_f$ 、 $-S(O)R_f$ 、 $-S(O)_2 R_f$ 、 $-OR_f$ 、 $-N(R_f)(R_h)$ 、 $-C(O)R_f$ 、 $-C(O)OR_f$ 、 $-C(O)NR_f R_h$ 、 $-C(O)N(H)NR_f R_h$ 、 $-N(R_e)C(O)OR_f$ 、 $-N(R_e)SO_2 NR_f R_h$ 、 $-N(R_e)C(O)NR_f R_h$ 、 $-アルキルN(R_e)C(O)OR_f$ 、 $-アルキルN(R_e)SO_2 NR_f R_h$ および $-アルキルN(R_e)C(O)NR_f R_h$ からなる群から選択される 0、1、2、または 3 個の置換基で置換されており；

あるいは、 R_c および R_d はそれらが結合している窒素原子と一体となって、ヘテロアリールおよび複素環からなる群から選択される 3～6 員環を形成しており；前記ヘテロアリールおよび複素環は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、 $-(\text{アルキル})(OR_f)$ 、 $-(\text{アルキル})(NR_f R_h)$ 、 $-SR_f$ 、 $-S(O)R_f$ 、 $-S(O)_2 R_f$ 、 $-OR_f$ 、 $-N(R_f)(R_h)$ 、 $-C(O)R_f$ 、 $-C(O)OR_f$ および $-C(O)NR_f R_h$ からなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

R_e は、水素、アルケニル、アルキルおよびシクロアルキルからなる群から選択され；

R_f 、 R_g および R_h は各場合で独立に、水素、アルキル、アルケニル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、複素環、複素環アルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され；各 R_f 、 R_g および R_h は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、シアノ、ハロ、オキソ、ニトロ、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-OH$ 、 $-O(\text{アルキル})$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(H)(\text{アルキル})$ 、 $-N(\text{アルキル})_2$ 、 $-S(\text{アルキル})$ 、 $-S(O)(\text{アルキル})$ 、 $-SO_2 \text{アルキル}$ 、 $-アルキル-OH$ 、

10

20

30

40

50

－アルキル－O－アルキル、－アルキルNH₂、－アルキルN(H)(アルキル)、－アルキルN(アルキル)₂、－アルキルS(アルキル)、－アルキルS(O)(アルキル)、－アルキルSO₂アルキル、－N(H)C(O)NH₂、－C(O)OH、－C(O)O(アルキル)、－C(O)アルキル、－C(O)NH₂、－C(O)NH₂、－C(O)N(H)(アルキル)および－C(O)N(アルキル)₂からなる群から選択される0、1、2または3個の置換基で置換されており；

あるいは、R_fおよびR_gはそれらが結合している炭素原子と一体となって、シクロアルキル、シクロアルケニルおよび複素環からなる群から選択される3～7員環を形成しており；

あるいは、R_fおよびR_hはそれらが結合している窒素原子と一体となって、複素環およびヘテロアリールからなる群から選択される3～7員環を形成しており；前記複素環およびヘテロアリールはそれぞれ独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、シアノ、ハロ、オキソ、ニトロ、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、－OH、－O(アルキル)、－NH₂、－N(H)(アルキル)、－N(アルキル)₂、－S(アルキル)、－S(アルキル)、－S(O)(アルキル)、－アルキル－OH、－アルキル－O－アルキル、－アルキルNH₂、－アルキルN(H)(アルキル)、－アルキルS(アルキル)、－アルキルS(O)(アルキル)、－アルキルSO₂アルキル、－アルキルN(アルキル)₂、－N(H)C(O)NH₂、－C(O)OH、－C(O)O(アルキル)、－C(O)アルキル、－C(O)NH₂、－C(O)NH₂、－C(O)N(H)(アルキル)および－C(O)N(アルキル)₂からなる群から選択される0、1、2または3個の置換基で置換されており；

R_kは、水素、アルケニル、アルキル、アリール、アリールアルキル、シアノアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ホルミルアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、複素環、複素環アルキル、ニトロアルキル、R_aR_bNアルキル、R_aOアルキル、R_aR_bNC(O)－、R_aR_bNC(O)アルキル、R_aS－、R_aS(O)－、R_aSO₂－、R_aSアルキル、R_a(O)Sアルキル、R_aSO₂アルキル、R_aOC(O)－、R_aOC(O)アルキル、R_aC(O)－、R_aC(O)アルキルからなる群から選択され；各R_kは、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、－(アルキル)(OR_c)、－(アルキル)(NR_cR_d)、－SR_c、－S(O)R_c、－S(O)₂R_c、－OR_c、－N(R_c)(R_d)、－C(O)R_c、－C(O)OR_cおよび－C(O)NR_cR_dからなる群から選択される0、1、2、または3個の置換基で置換されており；

mは0、1、2、3または4であり；

ただし、R⁴がヒドロキシまたはR_eS－であり、R⁵が水素、未置換アルキル、ハロまたは－OR_kであり、R⁶が水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、シアノ、ニトロ、アリール、ヘテロアリール、複素環アルキル、－SR_a、－S(O)R_a、－S(O)₂R_a、－OR_k、－N(R_a)(R_b)、－C(O)R_a、－C(O)OR_aおよび－C(O)NR_aR_bである場合、R¹は水素、アルケニル、アルキル、アルキニル、アリール、アリールアルケニル、アリールアルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルケニル、(シクロアルキル)アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキル、複素環アルケニルおよび複素環アルキルではない。]

【請求項26】

R⁴がヒドロキシである請求項25に記載の化合物。

【請求項27】

R¹が、水素、アルケニル、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキニル、アリールアルケニル、アリールアルキル、カルボキシアルキル、シ

10

20

30

40

50

アノアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルケニル、シクロアルキルアルキル、ホルミルアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキル、複素環、複素環アルケニル、複素環アルキル、ヒドロキシアルキル、 $R_a R_b N-$ 、 $R_a R_b N$ アルキル、 $R_a R_b NC(O)$ アルキル、 $R_f R_g C=N-$ および $R_k O-$ からなる群から選択される請求項26に記載の化合物。

【請求項28】

$N-(\{3-[1-(シクロブチルアミノ)-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-キノリニル]-1,1-ジオキシド-4H-チエノ[2,3-e][1,2,4]チアジアジン-7-イル\}$ メチル)尿素；

10

$1-ベンジル-4-ヒドロキシ-3-\{7-[(メトキシメチル)-1,1-ジオキシド-4H-チエノ[2,3-e][1,2,4]チアジアジン-3-イル\}$ キノリン-2(1H)-オン；

$1-ベンジル-4-ヒドロキシ-3-[7-(ヒドロキシメチル)-1,1-ジオキシド-4H-チエノ[2,3-e][1,2,4]チアジアジン-3-イル]$ キノリン-2(1H)-オン；

$3-(1-ベンジル-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-イル)-4H-チエノ[2,3-e][1,2,4]チアジアジン-7-カルボン酸1,1-ジオキシド；$

$3-(1-ベンジル-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-イル)-4H-チエノ[2,3-e][1,2,4]チアジアジン-7-カルボキサミド1,1-ジオキシド；$

20

$3-(1-ベンジル-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキシキノリン-3-イル)-N-(2-ヒドロキシエチル)-4H-チエノ[2,3-e][1,2,4]チアジアジン-7-カルボキサミド1,1-ジオキシド；$

$3-(1-ベンジル-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキシキノリン-3-イル)-N-[(1S)-2-ヒドロキシ-1(アミノカルボニル)エチル]-4H-チエノ[2,3-e][1,2,4]チアジアジン-7-カルボキサミド1,1-ジオキシド；$

$N-(2-アミノ-2-オキソエチル)-3-(1-ベンジル-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-イル)-4H-チエノ[2,3-e][1,2,4]チアジアジン-7-カルボキサミド1,1-ジオキシド；$

30

$3-(1-ベンジル-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-イル)-N-[(1S)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル]-4H-チエノ[2,3-e][1,2,4]チアジアジン-7-カルボキサミド1,1-ジオキシド；$

$3-(1-ベンジル-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-イル)-N,N-ビス(2-ヒドロキシエチル)-4H-チエノ[2,3-e][1,2,4]チアジアジン-7-カルボキサミド1,1-ジオキシド；$

$3-(1-ベンジル-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-イル)-N-[2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)エチル]-4H-チエノ[2,3-e][1,2,4]チアジアジン-7-カルボキサミド1,1-ジオキシド；$

40

$1-ベンジル-4-ヒドロキシ-3-(7-\{[(3R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル]カルボニル\}-1,1-ジオキシド-4H-チエノ[2,3-e][1,2,4]チアジアジン-3-イル)キノリン-2(1H)-オン；$

$3-(1-ベンジル-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-イル)-N-(3-ヒドロキシプロピル)-4H-チエノ[2,3-e][1,2,4]チアジアジン-7-カルボキサミド1,1-ジオキシド；$

$3-(1-ベンジル-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキシキノリン-3-イル)-N-[(2S)-2,3-ジヒドロキシプロピル]-4H-チエノ[2,3-e][1,2,4]チアジアジン-7-カルボキサミド1,1-ジオキシド；$

50

3 - (1 - ベンジル - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - イル) - N - [(1S) - 1 - (ヒドロキシメチル) プロピル] - 4H - チエノ [2, 3 - e] [1, 2, 4] チアジアジン - 7 - カルボキサミド 1, 1 - ジオキシド ;

3 - (1 - ベンジル - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - イル) - N - [(1S) - 1 - (ヒドロキシメチル) - 2 - メチルプロピル] - 4H - チエノ [2, 3 - e] [1, 2, 4] チアジアジン - 7 - カルボキサミド 1, 1 - ジオキシド ;

3 - (1 - ベンジル - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - イル) - N - [2 - ヒドロキシブチル] - 4H - チエノ [2, 3 - e] [1, 2, 4] チアジアジン - 7 - カルボキサミド 1, 1 - ジオキシド ;

10

3 - (1 - ベンジル - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - イル) - N - [2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) エチル] - 4H - チエノ [2, 3 - e] [1, 2, 4] チアジアジン - 7 - カルボキサミド 1, 1 - ジオキシド ;

1 - ベンジル - 3 - [1, 1 - ジオキシド - 7 - (ピペラジン - 1 - イルカルボニル) - 4H - チエノ [2, 3 - e] [1, 2, 4] チアジアジン - 3 - イル] - 4 - ヒドロキシキノリン - 2 (1H) - オン ;

N - [5 - (アミノカルボニル) ピリジン - 2 - イル] - 3 - (1 - ベンジル - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - イル) - 4H - チエノ [2, 3 - e] [1, 2, 4] チアジアジン - 7 - カルボキサミド 1, 1 - ジオキシド ;

20

[3 - (1 - ベンジル - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - イル) - 1, 1 - ジオキシド - 4H - チエノ [2, 3 - e] [1, 2, 4] チアジアジン - 7 - イル] メチルカーバメート ;

[3 - (1 - ベンジル - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - イル) - 1, 1 - ジオキシド - 4H - チエノ [2, 3 - e] [1, 2, 4] チアジアジン - 7 - イル] メチルアミノカルボニルカーバメート ;

3 - [7 - (アジドメチル) - 1, 1 - ジオキシド - 4H - チエノ [2, 3 - e] [1, 2, 4] チアジアジン - 3 - イル] - 1 - ベンジル - 4 - ヒドロキシキノリン - 2 (1H) - オン ;

3 - [7 - (アミノメチル) - 1, 1 - ジオキシド - 4H - チエノ [2, 3 - e] [1, 2, 4] チアジアジン - 3 - イル] - 1 - ベンジル - 4 - ヒドロキシキノリン - 2 (1H) - オン ;

30

N - { [3 - (1 - ベンジル - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - イル) - 1, 1 - ジオキシド - 4H - チエノ [2, 3 - e] [1, 2, 4] チアジアジン - 7 - イル] メチル } メタンスルホンアミド ;

N - { [3 - (1 - ベンジル - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - イル) - 1, 1 - ジオキシド - 4H - チエノ [2, 3 - e] [1, 2, 4] チアジアジン - 7 - イル] メチル } ニコチンアミド ;

N - { [3 - (1 - ベンジル - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - イル) - 1, 1 - ジオキシド - 4H - チエノ [2, 3 - e] [1, 2, 4] チアジアジン - 7 - イル] メチル } モルホリン - 4 - カルボキサミド ;

40

N - { [3 - (1 - ベンジル - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - イル) - 1, 1 - ジオキシド - 4H - チエノ [2, 3 - e] [1, 2, 4] チアジアジン - 7 - イル] メチル } - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;

1 - [(シクロプロピルメチル) アミノ] - 4 - ヒドロキシ - 3 - {7 - [(メトキシメトキシ) メチル] - 1, 1 - ジオキシド - 4H - チエノ [2, 3 - e] [1, 2, 4] チアジアジン - 3 - イル} キノリン - 2 (1H) - オン ;

1 - [(シクロプロピルメチル) アミノ] - 4 - ヒドロキシ - 3 - [7 - (ヒドロキシメチル) - 1, 1 - ジオキシド - 4H - チエノ [2, 3 - e] [1, 2, 4] チアジアジン - 3 - イル] キノリン - 2 (1H) - オン ;

50

N-[(3-{1-[(シクロプロピルメチル)アミノ]-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-イル}-1,1-ジオキシド-4H-チエノ[2,3-e][1,2,4]チアジアジン-7-イル)メチル]メタンスルホンアミド;

N-[(3-{1-[(シクロプロピルメチル)アミノ]-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-イル}-1,1-ジオキシド-4H-チエノ[2,3-e][1,2,4]チアジアジン-7-イル)メチル]エタンスルホンアミド;

N-[(3-{1-[(シクロプロピルメチル)アミノ]-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-イル}-1,1-ジオキシド-4H-チエノ[2,3-e][1,2,4]チアジアジン-7-イル)メチル]プロパン-1-スルホンアミド;

N-[(3-{1-[(シクロプロピルメチル)アミノ]-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-イル}-1,1-ジオキシド-4H-チエノ[2,3-e][1,2,4]チアジアジン-7-イル)メチル]プロパン-2-スルホンアミド;

N-[(3-{1-[(シクロプロピルメチル)アミノ]-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-イル}-1,1-ジオキシド-4H-チエノ[2,3-e][1,2,4]チアジアジン-7-イル)メチル]ベンゼンスルホンアミド;および

N-[(3-{1-[(シクロプロピルメチル)アミノ]-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-イル}-1,1-ジオキシド-4H-チエノ[2,3-e][1,2,4]チアジアジン-7-イル)メチル]-1-フェニルメタンスルホンアミド

からなる群から選択される請求項21に記載の化合物または該化合物の製薬上許容される塩型、立体異性体または互変異体。

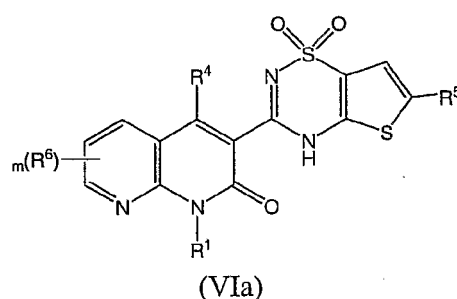
【請求項29】

R² および R³ がそれらが結合している炭素原子と一体となってピリジル環を形成している請求項20に記載の化合物。

【請求項30】

下記式(VIa)の請求項1に記載の化合物あるいは該化合物の製薬上許容される塩型、立体異性体または互変異体。

【化9】



[式中、

R¹ は、水素、アルケニル、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニルアルキル、アルキルスルファニルアルキル、アルキルスルフィニルアルキル、アルキルスルホニルアルキル、アルキニル、アリール、アリールアルケニル、アリールアルキル、アリールスルファニルアルキル、アリールスルホニルアルキル、カルボキシアルキル、シアノアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルケニル、(シクロアルキル)アルキル、ホルミルアルキル、ハロアルコキシアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールスルホニルアルキル、複素環、複素環アルケニル、複素環アルキル、ヒドロキシアルキル、ニトロアルキル、R_a R_b N

一、 $R_a R_b N$ アルキル一、 $R_a R_b NC(O)$ アルキル一、 $R_a R_b NC(O)O$ アルキル一、 $R_a R_b NC(O)NR_c$ アルキル一、 $R_f R_g C=N$ 一および $R_k O$ 一からなる群から選択され； R^1 は、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、 $-(\text{アルキル})(OR_c)$ 、 $-(\text{アルキル})(NR_c R_e)$ 、 $-SR_c$ 、 $-S(O)R_c$ 、 $-S(O)_2 R_c$ 、 $-OR_c$ 、 $-N(R_c)(R_e)$ 、 $-C(O)R_c$ 、 $-C(O)OR_c$ および $-C(O)NR_c R_e$ からなる群から選択される0、1、2または3個の置換基で置換されており；

R^4 は、アルコキシ、アリールアルコキシ、アリールオキシ、ハロ、ヒドロキシ、 $R_a R_b N$ 一、 N_3 一、 $R_e S$ 一からなる群から選択され； R^4 は、独立にハロ、ニトロ、シアノ、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、および $-COOH$ からなる群から選択される0、1または2個の置換基で置換されており；

R^5 は各場合で独立に、アルケニル、アルコキシ、アルキル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、アリールカルボニル、アリールオキシ、アジドアルキル、ホルミル、ハロ、ハロアルキル、ハロカルボニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、複素環、複素環アルキル、ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、シアノ、シアノアルキル、ニトロ、 $R_a R_b N$ 一、 $R_a C(O)$ 一、 $R_a S$ 一、 $R_a(O)S$ 一、 $R_a(O)_2 S$ 一、 $R_a R_b N$ アルキル一、 $R_a(O)SN(R_f)$ 一、 $R_a SO_2 N(R_f)$ 一、 $R_a(O)SN(R_f)$ アルキル一、 $R_a SO_2 N(R_f)$ アルキル一、 $R_a R_b NSO_2 N(R_f)$ 一、 $R_a R_b NSO_2 N(R_f)$ アルキル一、 $R_a R_b NC(O)$ 一、 $R_k OC(O)$ 一、 $R_k OC(O)$ アルキル一、 $R_k O$ アルキル一、 $R_a R_b NSO_2$ 一、 $R_a R_b NSO_2$ アルキル一、 $(R_b O)(R_a)P(O)O$ 一および $-OR_k$ からなる群から選択され；各 R^5 は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、 $-(\text{アルキル})(OR_c)$ 、 $-(\text{アルキル})(NR_c R_d)$ 、 $-SR_c$ 、 $-S(O)R_c$ 、 $-S(O)_2 R_c$ 、 $-OR_c$ 、 $-N(R_c)(R_d)$ 、 $-C(O)R_c$ 、 $-C(O)OR_c$ および $-C(O)NR_c R_d$ からなる群から選択される0、1、2または3個の置換基で置換されており；

R^6 は各場合で独立に、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、複素環アルキル、 $-(\text{アルキル})(OR_k)$ 、 $-(\text{アルキル})(NR_a R_b)$ 、 $-SR_a$ 、 $-S(O)R_a$ 、 $-S(O)_2 R_a$ 、 $-OR_k$ 、 $-N(R_a)(R_b)$ 、 $-C(O)R_a$ 、 $-C(O)OR_a$ および $-C(O)NR_a R_b$ からなる群から選択され；各 R^6 は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、ハロアルキル、シアノ、ニトロ、 $-OR_a$ 、 $-NR_a R_b$ 、 $-SR_a$ 、 $-SOR_a$ 、 $-SO_2 R_a$ 、 $-C(O)OR_a$ 、 $-C(O)NR_a R_b$ および $-NC(O)R_a$ からなる群から選択される0、1、2または3個の置換基で置換されており；

R_a および R_b は各場合で独立に、水素、アルケニル、アルキル、アルキルスルファニルアルキル、アリール、アリールアルケニル、アリールアルキル、シアノアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルアルケニル、ホルミルアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキル、複素環、複素環アルケニル、複素環アルキル、ヒドロキシアルキルカルボニル、ニトロアルキル、 $R_c R_d N$ 一、 $R_k O$ 一、 $R_k O$ アルキル一、 $R_c R_d N$ アルキル一、 $R_c R_d NC(O)$ アルキル一、 $R_c SO_2$ 一、 $R_c SO_2$ アルキル一、 $R_c C(O)$ 一、 $R_c C(O)$ アルキル一、 $R_c OC(O)$ 一、 $R_c OC(O)$ アルキル一、 $R_c R_d N$ アルキル $C(O)$ 一、 $R_c R_d NC(O)$ 一、 $R_e R_d NC(O)O$ アルキル一、 $R_c R_d NC(O)N(R_e)$ アルキル一からなる群から選択され； R_a および R_b は、アルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シ

アノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、 $-(\text{アルキル})(\text{OR}_c)$ 、 $-(\text{アルキル})(\text{NR}_c\text{R}_d)$ 、 $-\text{SR}_c$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}_c$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_c$ 、 $-\text{OR}_c$ 、 $-\text{N}(\text{R}_c)(\text{R}_d)$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_c$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_c$ および $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_c\text{R}_d$ からなる群から選択される 0、1 または 2 個の置換基で置換されており；

あるいは、 R_a および R_b はそれらが結合している窒素原子と一体となって、ヘテロアリールおよび複素環からなる群から選択される 3～6 員環を形成しており；前記ヘテロアリールおよび複素環は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、 $-(\text{アルキル})(\text{OR}_c)$ 、 $-(\text{アルキル})(\text{NR}_c\text{R}_d)$ 、 $-\text{アルキルSO}_2\text{NR}_c\text{R}_d$ 、 $-\text{アルキルC}(\text{O})\text{NR}_c\text{R}_d$ 、 $-\text{SR}_c$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}_c$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_c$ 、 $-\text{OR}_c$ 、 $-\text{N}(\text{R}_c)(\text{R}_d)$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_c$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_c$ および $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_c\text{R}_d$ からなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

R_c および R_d は各場合で独立に、水素、 $-\text{NR}_f\text{R}_h$ 、 $-\text{OR}_f$ 、 $-\text{CO}(\text{R}_f)$ 、 $-\text{SR}_f$ 、 $-\text{SOR}_f$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}_f$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_f\text{R}_h$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}_f\text{R}_h$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_f$ 、アルケニル、アルキル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、アリール、アリールアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、複素環および複素環アルキルからなる群から選択され；各 R_c および R_d は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、 $-(\text{アルキル})(\text{OR}_f)$ 、 $-(\text{アルキル})(\text{NR}_f\text{R}_h)$ 、 $-\text{SR}_f$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}_f$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_f$ 、 $-\text{OR}_f$ 、 $-\text{N}(\text{R}_f)(\text{R}_h)$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_f$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_f$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_f\text{R}_h$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{NR}_f\text{R}_h$ 、 $-\text{N}(\text{R}_e)\text{C}(\text{O})\text{OR}_f$ 、 $-\text{N}(\text{R}_e)\text{SO}_2\text{NR}_f\text{R}_h$ 、 $-\text{N}(\text{R}_e)\text{C}(\text{O})\text{NR}_f\text{R}_h$ 、 $-\text{アルキルN}(\text{R}_e)\text{C}(\text{O})\text{OR}_f$ 、 $-\text{アルキルN}(\text{R}_e)\text{SO}_2\text{NR}_f\text{R}_h$ および $-\text{アルキルN}(\text{R}_e)\text{C}(\text{O})\text{NR}_f\text{R}_h$ からなる群から選択される 0、1、2、または 3 個の置換基で置換されており；

あるいは、 R_c および R_d はそれらが結合している窒素原子と一体となって、ヘテロアリールおよび複素環からなる群から選択される 3～6 員環を形成しており；前記ヘテロアリールおよび複素環は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、 $-(\text{アルキル})(\text{OR}_f)$ 、 $-(\text{アルキル})(\text{NR}_f\text{R}_h)$ 、 $-\text{SR}_f$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}_f$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_f$ 、 $-\text{OR}_f$ 、 $-\text{N}(\text{R}_f)(\text{R}_h)$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_f$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_f$ および $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_f\text{R}_h$ からなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

R_e は、水素、アルケニル、アルキルおよびシクロアルキルからなる群から選択され；

R_f 、 R_g および R_h は各場合で独立に、水素、アルキル、アルケニル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、複素環、複素環アルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され；各 R_f 、 R_g および R_h は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、シアノ、ハロ、オキソ、ニトロ、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{アルキル})$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{H})(\text{アルキル})$ 、 $-\text{N}(\text{アルキル})_2$ 、 $-\text{S}(\text{アルキル})$ 、 $-\text{S}(\text{O})(\text{アルキル})$ 、 $-\text{SO}_2\text{アルキル}$ 、 $-\text{アルキル}-\text{OH}$ 、 $-\text{アルキル}-\text{O}-\text{アルキル}$ 、 $-\text{アルキルNH}_2$ 、 $-\text{アルキルN}(\text{H})(\text{アルキル})$ 、 $-\text{アルキルN}(\text{アルキル})_2$ 、 $-\text{アルキルS}(\text{アルキル})$ 、 $-\text{アルキルS}(\text{O})(\text{アルキル})$

、－アルキル SO_2 アルキル、－ $\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、－ $\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、－ $\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{アルキル})$ 、－ $\text{C}(\text{O})$ アルキル、－ $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、－ $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、－ $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})(\text{アルキル})$ および－ $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{アルキル})_2$ からなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

あるいは、 R_f および R_g はそれらが結合している炭素原子と一体となって、シクロアルキル、シクロアルケニルおよび複素環からなる群から選択される 3～7 員環を形成しており；

あるいは、 R_f および R_h はそれらが結合している窒素原子と一体となって、複素環およびヘテロアリールからなる群から選択される 3～7 員環を形成しており；前記複素環およびヘテロアリールはそれぞれ独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、シア
10
ノ、ハロ、オキソ、ニトロ、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、－ OH 、－ $\text{O}(\text{アルキル})$ 、－ NH_2 、－ $\text{N}(\text{H})(\text{アルキル})$ 、－ $\text{N}(\text{アルキル})_2$ 、－ $\text{S}(\text{アルキル})$ 、－ $\text{S}(\text{アルキル})$ 、－ $\text{S}(\text{O})(\text{アルキル})$ 、－アルキル－ OH 、－アルキル－ O －アルキル、－アルキル NH_2 、－アルキル $\text{N}(\text{H})(\text{アルキル})$ 、－アルキル $\text{S}(\text{アルキル})$ 、－アルキル $\text{S}(\text{O})(\text{アルキル})$ 、－アルキル SO_2 アルキル、－アルキル $\text{N}(\text{アルキル})_2$ 、－ $\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、－ $\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、－ $\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{アルキル})$ 、－ $\text{C}(\text{O})$ アルキル、－ $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、－ $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、－ $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})(\text{アルキル})$ およ
20
び－ $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{アルキル})_2$ からなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

R_k は、水素、アルケニル、アルキル、アリール、アリールアルキル、シアノアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアル
キル、ホルミルアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、複
素環、複素環アルキル、ニトロアルキル、 $\text{R}_a\text{R}_b\text{N}$ アルキル－、 R_aO アルキル－、 $\text{R}_a\text{R}_b\text{NC}(\text{O})$ －、 $\text{R}_a\text{R}_b\text{NC}(\text{O})$ アルキル、 R_aS －、 $\text{R}_a\text{S}(\text{O})$ －、 R_aSO_2 －、 R_aS アルキル－、 $\text{R}_a(\text{O})\text{S}$ アルキル－、 R_aSO_2 アルキル－、 $\text{R}_a\text{OC}(\text{O})$ －、 $\text{R}_a\text{OC}(\text{O})$ アルキル－、 $\text{R}_a\text{C}(\text{O})$ －、 $\text{R}_a\text{C}(\text{O})$ アルキル－からな
る群から選択され；各 R_k は、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ
、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環
、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、－(アル
30
キル)(OR_c)、－(アルキル)(NR_cR_d)、－ SR_c 、－ $\text{S}(\text{O})\text{R}_c$ 、－ $\text{S}(\text{O})_2\text{R}_c$ 、－ OR_c 、－ $\text{N}(\text{R}_c)(\text{R}_d)$ 、－ $\text{C}(\text{O})\text{R}_c$ 、－ $\text{C}(\text{O})\text{OR}_c$ およ
び－ $\text{C}(\text{O})\text{NR}_c\text{R}_d$ からなる群から選択される 0、1、2、または 3 個の置換基で
置換されており；

m は 0、1、2、3 または 4 であり；

ただし、 R^4 がアルコキシ、アリールオキシ、ヒドロキシまたは R_eS －であり、 R^5
が水素、アルケニル、アルコキシ、アルキル、アルキニル、アリール、ハロ、ヘテロアリ
ール、複素環アルキル、シクロアルキル、シアノ、ニトロ、 $\text{R}_a\text{R}_b\text{N}$ －、 $\text{R}_a\text{C}(\text{O})$ －、 R_aS －、 $\text{R}_a(\text{O})\text{S}$ －、 $\text{R}_a(\text{O})_2\text{S}$ －、 $\text{R}_a\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_f)$ －、 $\text{R}_a\text{R}_b\text{NC}(\text{O})$ －、 $\text{R}_k\text{OC}(\text{O})$ －、 $\text{R}_a\text{R}_b\text{NSO}_2$ －または－ OR_k であり、 R^6 が水
40
素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、シアノ、ニトロ、アリール、ヘテロアリ
ール、複素環アルキル、－ SR_a 、－ $\text{S}(\text{O})\text{R}_a$ 、－ $\text{S}(\text{O})_2\text{R}_a$ 、－ OR_k 、－ $\text{N}(\text{R}_a)(\text{R}_b)$ 、－ $\text{C}(\text{O})\text{R}_a$ 、－ $\text{C}(\text{O})\text{OR}_a$ および－ $\text{C}(\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$ であ
る場合、 R^1 は水素、アルケニル、アルキル、アルキニル、アリール、アリールアルケ
ニル、アリールアルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルケニル、(シクロアル
キル)アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアル
キル、複素環アルケニルおよび複素環アルキルではない。]

【請求項 31】

R^4 がヒドロキシである請求項 30 に記載の化合物。

【請求項 32】

10

20

30

40

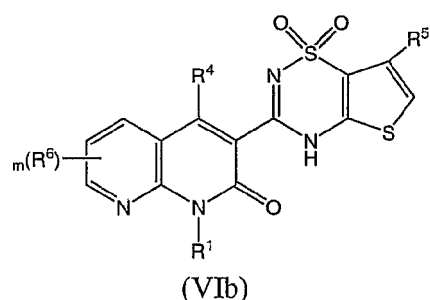
50

R^1 が、水素、アルケニル、アルコキシアルキル、アルコシカルボニルアルキル、アルキル、アルキニル、アリールアルケニル、アリールアルキル、カルボキシアルキル、シアノアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルケニル、シクロアルキルアルキル、ホルミルアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキル、複素環、複素環アルケニル、複素環アルキル、ヒドロキシアルキル、 $R_a R_b N-$ 、 $R_a R_b N$ アルキル、 $R_a R_b NC(O)$ アルキル、 $R_f R_g C=N-$ および $R_k O-$ からなる群から選択される請求項31に記載の化合物。

【請求項33】

下記式(VIb)の請求項1に記載の化合物あるいは該化合物の製薬上許容される塩型、立体異性体または互変異体。 10

【化10】



20

[式中、

R^1 は、水素、アルケニル、アルコキシアルキル、アルコシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニルアルキル、アルキルスルファニルアルキル、アルキルスルフィニルアルキル、アルキルスルホニルアルキル、アルキニル、アリール、アリールアルケニル、アリールアルキル、アリールスルファニルアルキル、アリールスルホニルアルキル、カルボキシアルキル、シアノアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルケニル、(シクロアルキル)アルキル、ホルミルアルキル、ハロアルコキシアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールスルホニルアルキル、複素環、複素環アルケニル、複素環アルキル、ヒドロキシアルキル、ニトロアルキル、 $R_a R_b N-$ 、 $R_a R_b N$ アルキル、 $R_a R_b NC(O)$ アルキル、 $R_a R_b NC(O)O$ アルキル、 $R_a R_b NC(O)NR_c$ アルキル、 $R_f R_g C=N-$ および $R_k O-$ からなる群から選択され； R^1 は、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、 $-(アルキル)(OR_c)$ 、 $-(アルキル)(NR_c R_e)$ 、 $-SR_c$ 、 $-S(O)R_c$ 、 $-S(O)_2 R_c$ 、 $-OR_c$ 、 $-N(R_c)(R_e)$ 、 $-C(O)R_c$ 、 $-C(O)OR_c$ および $-C(O)NR_c R_e$ からなる群から選択される0、1、2または3個の置換基で置換されており； 30

R^4 は、アルコキシ、アリールアルコキシ、アリールオキシ、ハロ、ヒドロキシ、 $R_a R_b N-$ 、 N_3- 、 $R_e S-$ からなる群から選択され； R^4 は、独立にハロ、ニトロ、シアノ、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、および $-COOH$ からなる群から選択される0、1または2個の置換基で置換されており；

R^5 は各場合で独立に、アルケニル、アルコキシ、アルキル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、アリールカルボニル、アリールオキシ、アジドアルキル、ホルミル、ハロ、ハロアルキル、ハロカルボニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、複素環、複素環アルキル、ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、シアノ、シアノアルキル、ニトロ、 $R_a R_b N-$ 、 $R_a C(O)-$ 、 $R_a S-$ 、 $R_a (O)S-$ 、 $R_a (O)_2 S-$ 、 $R_a R_b N$ アルキル、 $R_a (O)SN(R_f)-$ 、 $R_a SO_2 N(R_f)-$ 、 $R_a ($ 50

O) $SN(R_f)$ アルキル、 $R_a SO_2 N(R_f)$ アルキル、 $R_a R_b NSO_2 N(R_f)$ アルキル、 $R_a R_b NC(O)$ アルキル、 $R_k OC(O)$ アルキル、 $R_k OC(O)$ アルキル、 $R_a R_b NSO_2$ アルキル、 $(R_b O)(R_a)P(O)O$ および OR_k からなる群から選択され；各 R^5 は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、 $-(アルキル)(OR_c)$ 、 $-(アルキル)(NR_c R_d)$ 、 $-SR_c$ 、 $-S(O)R_c$ 、 $-S(O)_2 R_c$ 、 $-OR_c$ 、 $-N(R_c)(R_d)$ 、 $-C(O)R_c$ 、 $-C(O)OR_c$ および $-C(O)NR_c R_d$ からなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

R^6 は各場合で独立に、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、複素環アルキル、 $-(アルキル)(OR_k)$ 、 $-(アルキル)(NR_a R_b)$ 、 $-SR_a$ 、 $-S(O)R_a$ 、 $-S(O)_2 R_a$ 、 $-OR_k$ 、 $-N(R_a)(R_b)$ 、 $-C(O)R_a$ 、 $-C(O)OR_a$ および $-C(O)NR_a R_b$ からなる群から選択され；各 R^6 は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、ハロアルキル、シアノ、ニトロ、 $-OR_a$ 、 $-NR_a R_b$ 、 $-SR_a$ 、 $-SOR_a$ 、 $-SO_2 R_a$ 、 $-C(O)OR_a$ 、 $-C(O)NR_a R_b$ および $-NC(O)R_a$ からなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

R_a および R_b は各場合で独立に、水素、アルケニル、アルキル、アルキルスルファニルアルキル、アリール、アリールアルケニル、アリールアルキル、シアノアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルアルケニル、ホルミルアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキル、複素環、複素環アルケニル、複素環アルキル、ヒドロキシアルキルカルボニル、ニトロアルキル、 $R_c R_d N$ 、 $R_k O$ 、 $R_k O$ アルキル、 $R_c R_d N$ アルキル、 $R_c R_d NC(O)$ アルキル、 $R_c SO_2$ 、 $R_c SO_2$ アルキル、 $R_c C(O)$ 、 $R_c C(O)$ アルキル、 $R_c OC(O)$ 、 $R_c OC(O)$ アルキル、 $R_c R_d N$ アルキル $C(O)$ 、 $R_c R_d NC(O)$ 、 $R_e R_d NC(O)O$ アルキル、 $R_c R_d NC(O)N(R_e)$ アルキルからなる群から選択され； R_a および R_b は、アルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、 $-(アルキル)(OR_c)$ 、 $-(アルキル)(NR_c R_d)$ 、 $-SR_c$ 、 $-S(O)R_c$ 、 $-S(O)_2 R_c$ 、 $-OR_c$ 、 $-N(R_c)(R_d)$ 、 $-C(O)R_c$ 、 $-C(O)OR_c$ および $-C(O)NR_c R_d$ からなる群から選択される 0、1 または 2 個の置換基で置換されており；

あるいは、 R_a および R_b はそれらが結合している窒素原子と一体となって、ヘテロアリールおよび複素環からなる群から選択される 3～6 員環を形成しており；前記ヘテロアリールおよび複素環は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、 $-(アルキル)(OR_c)$ 、 $-(アルキル)(NR_c R_d)$ 、 $-アルキルSO_2 NR_c R_d$ 、 $-アルキルC(O)NR_c R_d$ 、 $-SR_c$ 、 $-S(O)R_c$ 、 $-S(O)_2 R_c$ 、 $-OR_c$ 、 $-N(R_c)(R_d)$ 、 $-C(O)R_c$ 、 $-C(O)OR_c$ および $-C(O)NR_c R_d$ からなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

R_c および R_d は各場合で独立に、水素、 $-NR_f R_h$ 、 $-OR_f$ 、 $-CO(R_f)$ 、 $-SR_f$ 、 $-SOR_f$ 、 $-SO_2 R_f$ 、 $-C(O)NR_f R_h$ 、 $-SO_2 NR_f R_h$ 、 $-C(O)OR_f$ 、アルケニル、アルキル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、アリール、アリールアルキル

、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、複素環および複素環アルキルからなる群から選択され；各 R_c および R_d は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、 $-(\text{アルキル})(OR_f)$ 、 $-(\text{アルキル})(NR_f R_h)$ 、 $-SR_f$ 、 $-S(O)R_f$ 、 $-S(O)_2 R_f$ 、 $-OR_f$ 、 $-N(R_f)(R_h)$ 、 $-C(O)R_f$ 、 $-C(O)OR_f$ 、 $-C(O)NR_f R_h$ 、 $-C(O)N(H)NR_f R_h$ 、 $-N(R_e)C(O)OR_f$ 、 $-N(R_e)SO_2 NR_f R_h$ 、 $-N(R_e)C(O)NR_f R_h$ 、 $-アルキルN(R_e)C(O)OR_f$ 、 $-アルキルN(R_e)SO_2 NR_f R_h$ および $-アルキルN(R_e)C(O)NR_f R_h$ からなる群から選択される 0、1、2、または 3 個の置換基で置換されており；

あるいは、 R_c および R_d はそれらが結合している窒素原子と一体となって、ヘテロアリールおよび複素環からなる群から選択される 3～6 員環を形成しており；前記ヘテロアリールおよび複素環は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、 $-(\text{アルキル})(OR_f)$ 、 $-(\text{アルキル})(NR_f R_h)$ 、 $-SR_f$ 、 $-S(O)R_f$ 、 $-S(O)_2 R_f$ 、 $-OR_f$ 、 $-N(R_f)(R_h)$ 、 $-C(O)R_f$ 、 $-C(O)OR_f$ および $-C(O)NR_f R_h$ からなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

R_e は、水素、アルケニル、アルキルおよびシクロアルキルからなる群から選択され；

R_f 、 R_g および R_h は各場合で独立に、水素、アルキル、アルケニル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、複素環、複素環アルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され；各 R_f 、 R_g および R_h は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、シアノ、ハロ、オキソ、ニトロ、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-OH$ 、 $-O(\text{アルキル})$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(H)(\text{アルキル})$ 、 $-N(\text{アルキル})_2$ 、 $-S(\text{アルキル})$ 、 $-S(O)(\text{アルキル})$ 、 $-SO_2 \text{アルキル}$ 、 $-アルキル-OH$ 、 $-アルキル-O-アルキル$ 、 $-アルキルNH_2$ 、 $-アルキルN(H)(\text{アルキル})$ 、 $-アルキルN(\text{アルキル})_2$ 、 $-アルキルS(\text{アルキル})$ 、 $-アルキルS(O)(\text{アルキル})$ 、 $-アルキルSO_2 \text{アルキル}$ 、 $-N(H)C(O)NH_2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O(\text{アルキル})$ 、 $-C(O)アルキル$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)N(H)(\text{アルキル})$ および $-C(O)N(\text{アルキル})_2$ からなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

あるいは、 R_f および R_g はそれらが結合している炭素原子と一体となって、シクロアルキル、シクロアルケニルおよび複素環からなる群から選択される 3～7 員環を形成しており；

あるいは、 R_f および R_h はそれらが結合している窒素原子と一体となって、複素環およびヘテロアリールからなる群から選択される 3～7 員環を形成しており；前記複素環およびヘテロアリールはそれぞれ独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、シアノ、ハロ、オキソ、ニトロ、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-OH$ 、 $-O(\text{アルキル})$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(H)(\text{アルキル})$ 、 $-N(\text{アルキル})_2$ 、 $-S(\text{アルキル})$ 、 $-S(\text{アルキル})$ 、 $-S(O)(\text{アルキル})$ 、 $-アルキル-OH$ 、 $-アルキル-O-アルキル$ 、 $-アルキルNH_2$ 、 $-アルキルN(H)(\text{アルキル})$ 、 $-アルキルS(\text{アルキル})$ 、 $-アルキルS(O)(\text{アルキル})$ 、 $-アルキルSO_2 \text{アルキル}$ 、 $-アルキルN(\text{アルキル})_2$ 、 $-N(H)C(O)NH_2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O(\text{アルキル})$ 、 $-C(O)アルキル$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)N(H)(\text{アルキル})$ および $-C(O)N(\text{アルキル})_2$ からなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基

で置換されており；

R_k は、水素、アルケニル、アルキル、アリール、アリールアルキル、シアノアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ホルミルアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、複素環、複素環アルキル、ニトロアルキル、 $R_a R_b N$ アルキル、 $R_a O$ アルキル、 $R_a R_b NC(O)-$ 、 $R_a R_b NC(O)$ アルキル、 $R_a S-$ 、 $R_a S(O)-$ 、 $R_a SO_2-$ 、 $R_a S$ アルキル、 $R_a (O) S$ アルキル、 $R_a SO_2$ アルキル、 $R_a OC(O)-$ 、 $R_a OC(O)$ アルキル、 $R_a C(O)-$ 、 $R_a C(O)$ アルキルからなる群から選択され；各 R_k は、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、 $-(アルキル)(OR_c)$ 、 $-(アルキル)(NR_c R_d)$ 、 $-SR_c$ 、 $-S(O)R_c$ 、 $-S(O)_2 R_c$ 、 $-OR_c$ 、 $-N(R_c)(R_d)$ 、 $-C(O)R_c$ 、 $-C(O)OR_c$ および $-C(O)NR_c R_d$ からなる群から選択される 0、1、2、または 3 個の置換基で置換されており；

m は 0、1、2、3 または 4 であり；

ただし、 R^4 がヒドロキシまたは $R_e S-$ であり、 R^5 が水素、未置換アルキル、ハロまたは $-OR_k$ であり、 R^6 が水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、シアノ、ニトロ、アリール、ヘテロアリール、複素環アルキル、 $-SR_a$ 、 $-S(O)R_a$ 、 $-S(O)_2 R_a$ 、 $-OR_k$ 、 $-N(R_a)(R_b)$ 、 $-C(O)R_a$ 、 $-C(O)OR_a$ および $-C(O)NR_a R_b$ である場合、 R^1 は水素、アルケニル、アルキル、アルキニル、アリール、アリールアルケニル、アリールアルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルケニル、(シクロアルキル)アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキル、複素環アルケニルおよび複素環アルキルではない。]

【請求項 34】

R^4 がヒドロキシである請求項 33 に記載の化合物。

【請求項 35】

R^1 が、水素、アルケニル、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキニル、アリールアルケニル、アリールアルキル、カルボキシアルキル、シアノアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルケニル、シクロアルキルアルキル、ホルミルアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキル、複素環、複素環アルケニル、複素環アルキル、ヒドロキシアルキル、 $R_a R_b N-$ 、 $RR_b N$ アルキル、 $R_a R_b NC(O)$ アルキル、 $R_f R_g C=N-$ および $R_k O-$ からなる群から選択される請求項 34 に記載の化合物。

【請求項 36】

1-ブチル-4-ヒドロキシ-3-{7-[(メトキシメトキシ)メチル]-1, 1-ジオキシド-4H-チエノ[2, 3-e][1, 2, 4]チアジアジン-3-イル}-1, 8-ナフチリジン-2(1H)-オン；

1-ブチル-4-ヒドロキシ-3-[7-(ヒドロキシメチル)-1, 1-ジオキシド-4H-チエノ[2, 3-e][1, 2, 4]チアジアジン-3-イル]-1, 8-ナフチリジン-2(1H)-オン；

3-(1-ベンジル-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 8-ナフチリジン-3-イル)-4H-チエノ[2, 3-e][1, 2, 4]チアジアジン-7-カルボン酸メチル 1, 1-ジオキシド；

4-ヒドロキシ-3-{7-[(メトキシメトキシ)メチル]-1, 1-ジオキシド-4H-チエノ[2, 3-e][1, 2, 4]チアジアジン-3-イル}-1-(3-メチルブチル)-1, 8-ナフチリジン-2(1H)-オン；および

4-ヒドロキシ-3-[7-(ヒドロキシメチル)-1, 1-ジオキシド-4H-チエノ[2, 3-e][1, 2, 4]チアジアジン-3-イル]-1-(3-メチルブチル)

ー 1, 8-ナフチリジン-2 (1H)-オン

からなる群から選択される請求項 29 に記載の化合物あるいは該化合物の製薬上許容される塩型、立体異性体または互変異体。

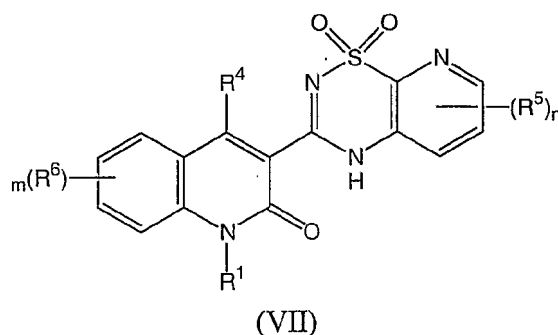
【請求項 37】

A がピリジルである請求項 19 に記載の化合物。

【請求項 38】

下記式 (VII) の請求項 1 に記載の化合物あるいは該化合物の製薬上許容される塩型、立体異性体または互変異体。

【化 11】



[式中、

R^1 は、水素、アルケニル、アルコキシアルキル、アルコシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニルアルキル、アルキルスルファニルアルキル、アルキルスルフィニルアルキル、アルキルスルホニルアルキル、アルキニル、アリール、アリールアルケニル、アリールアルキル、アリールスルファニルアルキル、アリールスルホニルアルキル、カルボキシアルキル、シアノアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルケニル、(シクロアルキル)アルキル、ホルミルアルキル、ハロアルコキシアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールスルホニルアルキル、複素環、複素環アルケニル、複素環アルキル、ヒドロキシアルキル、ニトロアルキル、 $R_a R_b N$ ー、 $R_a R_b N$ アルキルー、 $R_a R_b NC(O)$ アルキルー、 $R_a R_b NC(O)O$ アルキルー、 $R_a R_b NC(O)NR_c$ アルキルー、 $R_f R_g C=N$ ーおよび $R_k O$ ーからなる群から選択され； R^1 は、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、ー(アルキル)(OR_c)、ー(アルキル)($NR_c R_e$)、ー SR_c 、ー $S(O)R_c$ 、ー $S(O)_2 R_c$ 、ー OR_c 、ー $N(R_c)(R_e)$ 、ー $C(O)R_c$ 、ー $C(O)OR_c$ およびー $C(O)NR_c R_e$ からなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

R^4 は、アルコキシ、アリールアルコキシ、アリールオキシ、ハロ、ヒドロキシ、 $R_a R_b N$ ー、 N_3 ー、 $R_e S$ ーからなる群から選択され； R^4 は、独立にハロ、ニトロ、シアノ、ー OH 、ー NH_2 、およびー $COOH$ からなる群から選択される 0、1 または 2 個の置換基で置換されており；

R^5 は各場合で独立に、アルケニル、アルコキシ、アルキル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、アリールカルボニル、アリールオキシ、アジドアルキル、ホルミル、ハロ、ハロアルキル、ハロカルボニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、複素環、複素環アルキル、ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、シアノ、シアノアルキル、ニトロ、 $R_a R_b N$ ー、 $R_a C(O)$ ー、 $R_a S$ ー、 $R_a (O)S$ ー、 $R_a (O)_2 S$ ー、 $R_a R_b N$ アルキルー、 $R_a (O)SN(R_f)$ ー、 $R_a SO_2 N(R_f)$ ー、 $R_a (O)SN(R_f)$ アルキルー、 $R_a SO_2 N(R_f)$ アルキルー、 $R_a R_b NSO_2 N(R_f)$ ー、 $R_a R_b NSO_2 N(R_f)$ アルキルー、 $R_a R_b NC(O)$ ー、 $R_k OC$ (

O)-、 $R_k O C(O)$ アルキル-、 $R_k O$ アルキル-、 $R_a R_b N S O_2$ -、 $R_a R_b N S O_2$ アルキル-、 $(R_b O)(R_a) P(O) O$ -および $O R_k$ からなる群から選択され；各 R^5 は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、-(アルキル)($O R_c$)、-(アルキル)($N R_c R_d$)、 $-S R_c$ 、 $-S(O) R_c$ 、 $-S(O)_2 R_c$ 、 $-O R_c$ 、 $-N(R_c)(R_d)$ 、 $-C(O) R_c$ 、 $-C(O) O R_c$ および $-C(O) N R_c R_d$ からなる群から選択される0、1、2または3個の置換基で置換されており；

R^6 は各場合で独立に、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、複素環アルキル、-(アルキル)($O R_k$)、-(アルキル)($N R_a R_b$)、 $-S R_a$ 、 $-S(O) R_a$ 、 $-S(O)_2 R_a$ 、 $-O R_k$ 、 $-N(R_a)(R_b)$ 、 $-C(O) R_a$ 、 $-C(O) O R_a$ および $-C(O) N R_a R_b$ からなる群から選択され；各 R^6 は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、ハロアルキル、シアノ、ニトロ、 $-O R_a$ 、 $-N R_a R_b$ 、 $-S R_a$ 、 $-S O R_a$ 、 $-S O_2 R_a$ 、 $-C(O) O R_a$ 、 $-C(O) N R_a R_b$ および $-N C(O) R_a$ からなる群から選択される0、1、2または3個の置換基で置換されており；

R_a および R_b は各場合で独立に、水素、アルケニル、アルキル、アルキルスルファニルアルキル、アリール、アリールアルケニル、アリールアルキル、シアノアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルアルケニル、ホルミルアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキル、複素環、複素環アルケニル、複素環アルキル、ヒドロキシアルキルカルボニル、ニトロアルキル、 $R_c R_d N$ -、 $R_k O$ -、 $R_k O$ アルキル-、 $R_c R_d N$ アルキル-、 $R_c R_d N C(O)$ アルキル-、 $R_c S O_2$ -、 $R_c S O_2$ アルキル-、 $R_c C(O)$ -、 $R_c C(O)$ アルキル-、 $R_c O C(O)$ -、 $R_c O C(O)$ アルキル-、 $R_c R_d N$ アルキル $C(O)$ -、 $R_c R_d N C(O)$ -、 $R_e R_d N C(O) O$ アルキル-、 $R_c R_d N C(O) N(R_e)$ アルキル-からなる群から選択され； R_a および R_b は、アルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、-(アルキル)($O R_c$)、-(アルキル)($N R R_d$)、 $-S R_c$ 、 $-S(O) R_c$ 、 $-S(O)_2 R_c$ 、 $-O R_c$ 、 $-N(R_c)(R_d)$ 、 $-C(O) R_c$ 、 $-C(O) O R_c$ および $-C(O) N R_c R_d$ からなる群から選択される0、1または2個の置換基で置換されており；

あるいは、 R_a および R_b はそれらが結合している窒素原子と一体となって、ヘテロアリールおよび複素環からなる群から選択される3～6員環を形成しており；前記ヘテロアリールおよび複素環は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、-(アルキル)($O R_c$)、-(アルキル)($N R_c R_d$)、 $-アルキル S O_2 N R_c R_d$ 、 $-アルキル C(O) N R_c R_d$ 、 $-S R_c$ 、 $-S(O) R_c$ 、 $-S(O)_2 R_c$ 、 $-O R_c$ 、 $-N(R_c)(R_d)$ 、 $-C(O) R_c$ 、 $-C(O) O R_c$ および $-C(O) N R_c R_d$ からなる群から選択される0、1、2または3個の置換基で置換されており；

R_c および R_d は各場合で独立に、水素、 $-N R_f R_h$ 、 $-O R_f$ 、 $-C O(R_f)$ 、 $-S R_f$ 、 $-S O R_f$ 、 $-S O_2 R_f$ 、 $-C(O) N R_f R_h$ 、 $-S O_2 N R_f R_h$ 、 $-C(O) O R_f$ 、アルケニル、アルキル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、アリール、アリールアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、複素環および複素環アルキルからなる群から選択され；各 R_c および R_d は独立に、独立にアルキル、アルケニル、

10

20

30

40

50

アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、 $-(\text{アルキル})(\text{OR}_f)$ 、 $-(\text{アルキル})(\text{NR}_f\text{R}_h)$ 、 $-\text{SR}_f$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}_f$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_f$ 、 $-\text{OR}_f$ 、 $-\text{N}(\text{R}_f)(\text{R}_h)$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_f$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_f$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_f\text{R}_h$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{NR}_f\text{R}_h$ 、 $-\text{N}(\text{R}_e)\text{C}(\text{O})\text{OR}_f$ 、 $-\text{N}(\text{R}_e)\text{SO}_2\text{NR}_f\text{R}_h$ 、 $-\text{N}(\text{R}_e)\text{C}(\text{O})\text{NR}_f\text{R}_h$ 、 $-\text{アルキルN}(\text{R}_e)\text{C}(\text{O})\text{OR}_f$ 、 $-\text{アルキルN}(\text{R}_e)\text{SO}_2\text{NR}_f\text{R}_h$ および $-\text{アルキルN}(\text{R}_e)\text{C}(\text{O})\text{NR}_f\text{R}_h$ からなる群から選択される 0、1、2、または 3 個の置換基で置換されており；

あるいは、 R_c および R_d はそれらが結合している窒素原子と一体となって、ヘテロアリールおよび複素環からなる群から選択される 3～6 員環を形成しており；前記ヘテロアリールおよび複素環は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、 $-(\text{アルキル})(\text{OR}_f)$ 、 $-(\text{アルキル})(\text{NR}_f\text{R}_h)$ 、 $-\text{SR}_f$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}_f$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_f$ 、 $-\text{OR}_f$ 、 $-\text{N}(\text{R}_f)(\text{R}_h)$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_f$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_f$ および $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_f\text{R}_h$ からなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

R_e は、水素、アルケニル、アルキルおよびシクロアルキルからなる群から選択され；

R_f 、 R_g および R_h は各場合で独立に、水素、アルキル、アルケニル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、複素環、複素環アルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され；各 R_f 、 R_g および R_h は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、シアノ、ハロ、オキソ、ニトロ、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{アルキル})$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{H})(\text{アルキル})$ 、 $-\text{N}(\text{アルキル})_2$ 、 $-\text{S}(\text{アルキル})$ 、 $-\text{S}(\text{O})(\text{アルキル})$ 、 $-\text{SO}_2\text{アルキル}$ 、 $-\text{アルキル}-\text{OH}$ 、 $-\text{アルキル}-\text{O}-\text{アルキル}$ 、 $-\text{アルキルNH}_2$ 、 $-\text{アルキルN}(\text{H})(\text{アルキル})$ 、 $-\text{アルキルN}(\text{アルキル})_2$ 、 $-\text{アルキルS}(\text{アルキル})$ 、 $-\text{アルキルS}(\text{O})(\text{アルキル})$ 、 $-\text{アルキルSO}_2\text{アルキル}$ 、 $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{アルキル})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{アルキル}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})(\text{アルキル})$ および $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{アルキル})_2$ からなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

あるいは、 R_f および R_g はそれらが結合している炭素原子と一体となって、シクロアルキル、シクロアルケニルおよび複素環からなる群から選択される 3～7 員環を形成しており；

あるいは、 R_f および R_h はそれらが結合している窒素原子と一体となって、複素環およびヘテロアリールからなる群から選択される 3～7 員環を形成しており；前記複素環およびヘテロアリールはそれぞれ独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、シアノ、ハロ、オキソ、ニトロ、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{アルキル})$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{H})(\text{アルキル})$ 、 $-\text{N}(\text{アルキル})_2$ 、 $-\text{S}(\text{アルキル})$ 、 $-\text{S}(\text{アルキル})$ 、 $-\text{S}(\text{O})(\text{アルキル})$ 、 $-\text{アルキル}-\text{OH}$ 、 $-\text{アルキル}-\text{O}-\text{アルキル}$ 、 $-\text{アルキルNH}_2$ 、 $-\text{アルキルN}(\text{H})(\text{アルキル})$ 、 $-\text{アルキルS}(\text{アルキル})$ 、 $-\text{アルキルS}(\text{O})(\text{アルキル})$ 、 $-\text{アルキルSO}_2\text{アルキル}$ 、 $-\text{アルキルN}(\text{アルキル})_2$ 、 $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{アルキル})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{アルキル}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})(\text{アルキル})$ および $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{アルキル})_2$ からなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

R_k は、水素、アルケニル、アルキル、アリール、アリールアルキル、シアノアルキル

、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ホルミルアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、複素環、複素環アルキル、ニトロアルキル、 $R_a R_b N$ アルキル、 $R_a O$ アルキル、 $R_a R_b NC(O)-$ 、 $R_a R_b NC(O)$ アルキル、 $R_a S-$ 、 $R_a S(O)-$ 、 $R_a SO_2-$ 、 $R_a S$ アルキル、 $R_a(O)S$ アルキル、 $R_a SO_2$ アルキル、 $R_a OC(O)-$ 、 $R_a OC(O)$ アルキル、 $R_a C(O)-$ 、 $R_a C(O)$ アルキルからなる群から選択され；各 R_k は、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、 $-(アルキル)(OR_c)$ 、 $-(アルキル)(NR_c R_d)$ 、 $-SR_c$ 、 $-S(O)R_c$ 、 $-S(O)_2 R_c$ 、 $-OR_c$ 、 $-N(R_c)(R_d)$ 、 $-C(O)R_c$ 、 $-C(O)OR_c$ および $-C(O)NR_c R_d$ からなる群から選択される0、1、2、または3個の置換基で置換されており；

m は0、1、2、3または4であり；

n は0、1、2、3または4であり；

ただし、 R^4 がアルコキシ、アリールオキシ、ヒドロキシまたは $R_e S-$ であり、 R^5 が水素、アルケニル、アルコキシ、アルキル、アルキニル、アリール、ハロ、ヘテロアリール、複素環アルキル、シクロアルキル、シアノ、ニトロ、 $R_a R_b N-$ 、 $R_a C(O)-$ 、 $R_a S-$ 、 $R_a(O)S-$ 、 $R_a(O)_2 S-$ 、 $R_a SO_2 N(R_f)-$ 、 $R_a R_b NC(O)-$ 、 $R_k OC(O)-$ 、 $R_a R_b NSO_2-$ または $-OR_k$ であり； R^6 が水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、シアノ、ニトロ、アリール、ヘテロアリール、複素環アルキル、 $-SR_a$ 、 $-S(O)R_a$ 、 $-S(O)_2 R_a$ 、 $-OR_k$ 、 $-N(R_a)(R_b)$ 、 $-C(O)R_a$ 、 $-C(O)OR_a$ および $-C(O)NR_a R_b$ である場合、 R^1 は水素、アルケニル、アルキル、アルキニル、アリール、アリールアルケニル、アリールアルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルケニル、(シクロアルキル)アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキル、複素環アルケニルまたは複素環アルキルではない。]

【請求項39】

R^4 がヒドロキシである請求項38に記載の化合物。

【請求項40】

R^1 が、水素、アルケニル、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキニル、アリールアルケニル、アリールアルキル、カルボキシアルキル、シアノアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルケニル、シクロアルキルアルキル、ホルミルアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキル、複素環、複素環アルケニル、複素環アルキル、ヒドロキシアルキル、 $R_a R_b N-$ 、 $R_a R_b N$ アルキル、 $R_a R_b NC(O)$ アルキル、 $R_f R_g C=N-$ および $R_k O-$ からなる群から選択される請求項39に記載の化合物。

【請求項41】

R^2 および R^3 がそれらが結合している炭素原子と一体となってピリジル環を形成している請求項37に記載の化合物。

【請求項42】

R^4 がヒドロキシである請求項41に記載の化合物。

【請求項43】

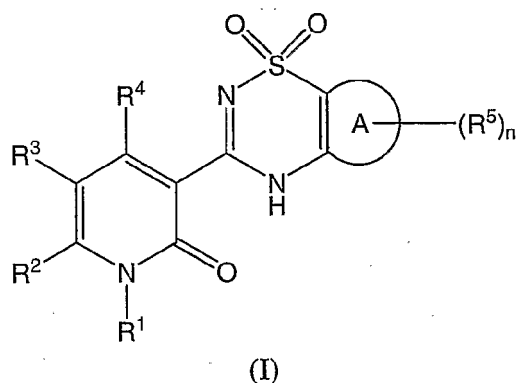
R^1 が、水素、アルケニル、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキニル、アリールアルケニル、アリールアルキル、カルボキシアルキル、シアノアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルケニル、シクロアルキルアルキル、ホルミルアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキル、複素環、複素環アルケニル、複素環アルキル、ヒドロキシアルキル、 $R_a R_b N-$ 、 $R_a R_b N$ アルキル、 $R_a R_b NC(O)$

) アルキル、 $R_f R_g C=N$ —および $R_k O$ —からなる群から選択される請求項42に記載の化合物。

【請求項44】

下記式(I)の請求項1に記載の化合物あるいは該化合物の製薬上許容される塩型、立体異性体または互変異体。

【化12】



[式中、

Aは、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロアリールおよび複素環からなる群から選択される単環式または二環式環であり；

R^1 は、水素、アルケニル、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニルアルキル、アルキルスルファニルアルキル、アルキルスルフィニルアルキル、アルキルスルホニルアルキル、アルキニル、アリール、アリールアルケニル、アリールアルキル、アリールスルファニルアルキル、アリールスルホニルアルキル、カルボキシアルキル、シアノアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルケニル、(シクロアルキル)アルキル、ホルミルアルキル、ハロアルコキシアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールスルホニルアルキル、複素環、複素環アルケニル、複素環アルキル、ヒドロキシアルキル、ニトロアルキル、 $R_a R_b N$ —、 $R_a R_b N$ アルキル—、 $R_a R_b NC(O)$ アルキル—、 $R_a R_b NC(O)O$ アルキル—、 $R_a R_b NC(O)NR_c$ アルキル—、 $R_f R_g C=N$ —および $R_k O$ —からなる群から選択され； R^1 は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、—(アルキル)(OR_c)、—(アルキル)($NR_c R_e$)、— SR_c 、— $S(O)R_c$ 、— $S(O)_2 R_c$ 、— OR_c 、— $N(R_c)(R_e)$ 、— $C(O)R_c$ 、— $C(O)OR_c$ および— $C(O)NR_c R_e$ からなる群から選択される0、1、2または3個の置換基で置換されており；

R^2 および R^3 は独立に、水素、アルケニル、アルキニル、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、複素環、ヘテロアリールアルキル、シアノ、ハロ、— $N(R_a)(R_b)$ 、 $R_a R_b NC(O)$ —、— SR_a 、— $S(O)R_a$ 、— $S(O)_2 R_a$ および $R_a C(O)$ —からなる群から選択され； R^2 および R^3 は独立に、独立に R_a 、アルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、—(アルキル)(OR_k)、—(アルキル)($NR_a R_b$)、— SR_a 、— $S(O)R_a$ 、— $S(O)_2 R_a$ 、— OR_k 、— $N(R_a)(R_b)$ 、— $C(O)R_a$ 、— $C(O)OR_a$ および— $C(O)NR_a R_b$ からなる群から選択される0、1、2または3個の置換基で置換されており；

R^4 は、アルコキシ、アリールアルコキシ、アリールオキシ、ハロ、ヒドロキシ、 $R_a R_b N$ —、 N_3 —、 $R_e S$ —からなる群から選択され； R^4 は独立に、独立にハロ、ニトロ、シアノ、—OH、— NH_2 、および—COOHからなる群から選択される0、1また

は 2 個の置換基で置換されており；

R^5 は各場合で独立に、アルケニル、アルコキシ、アルキル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、アリールカルボニル、アリールオキシ、アジドアルキル、ホルミル、ハロ、ハロアルキル、ハロカルボニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、複素環、複素環アルキル、ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、シアノ、シアノアルキル、ニトロ、 $R_a R_b N-$ 、 $R_a C(O)-$ 、 $R_a S-$ 、 $R_a (O) S-$ 、 $R_a (O)_2 S-$ 、 $R_a R_b N$ アルキル-、 $R_a (O) SN(R_f)-$ 、 $R_a SO_2 N(R_f)-$ 、 $R_a (O) SN(R_f)$ アルキル-、 $R_a SO_2 N(R_f)$ アルキル-、 $R_a R_b NSO_2 N(R_f)-$ 、 $R_a R_b NSO_2 N(R_f)$ アルキル-、 $R_a R_b NC(O)-$ 、 $R_k OC(O)-$ 、 $R_k OC(O)$ アルキル-、 $R_k O$ アルキル-、 $R_a R_b NSO_2-$ 、 $R_a R_b NSO_2$ アルキル-、 $(R_b O)(R_a)P(O)O-$ および $-OR_k$ からなる群から選択され；各 R^5 は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、 $-(\text{アルキル})(OR_c)$ 、 $-(\text{アルキル})(NR_c R_d)$ 、 $-SR_c$ 、 $-S(O)R_c$ 、 $-S(O)_2 R_c$ 、 $-OR_c$ 、 $-N(R_c)(R_d)$ 、 $-C(O)R_c$ 、 $-C(O)OR_c$ および $-C(O)NR_c R_d$ からなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

R_a および R_b は各場合で独立に、水素、アルケニル、アルキル、アルキルスルファニルアルキル、アリール、アリールアルケニル、アリールアルキル、シアノアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルアルケニル、ホルミルアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキル、複素環、複素環アルケニル、複素環アルキル、ヒドロキシアルキルカルボニル、ニトロアルキル、 $R_c R_d N-$ 、 $R_k O-$ 、 $R_k O$ アルキル-、 $R_c R_d N$ アルキル-、 $R_c R_d NC(O)$ アルキル-、 $R_c SO_2-$ 、 $R_c SO_2$ アルキル-、 $R_c C(O)-$ 、 $R_c C(O)$ アルキル-、 $R_c OC(O)-$ 、 $R_c OC(O)$ アルキル-、 $R_c R_d N$ アルキル $C(O)-$ 、 $R_c R_d NC(O)-$ 、 $R_e R_d NC(O)O$ アルキル-、 $R_c R_d NC(O)N(R_e)$ アルキル-からなる群から選択され； R_a および R_b は、アルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、 $-(\text{アルキル})(OR_c)$ 、 $-(\text{アルキル})(NR_c R_d)$ 、 $-SR_c$ 、 $-S(O)R_c$ 、 $-S(O)_2 R_c$ 、 $-OR_c$ 、 $-N(R_c)(R_d)$ 、 $-C(O)R_c$ 、 $-C(O)OR_c$ および $-C(O)NR_c R_d$ からなる群から選択される 0、1 または 2 個の置換基で置換されており；

あるいは、 R_a および R_b はそれらが結合している窒素原子と一体となって、ヘテロアリールおよび複素環からなる群から選択される 3～6 員環を形成しており；前記ヘテロアリールおよび複素環は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、 $-(\text{アルキル})(OR_c)$ 、 $-(\text{アルキル})(NR_c R_d)$ 、 $-アルキルSO_2 NR_c R_d$ 、 $-アルキルC(O)NR_c R_d$ 、 $-SR_c$ 、 $-S(O)R_c$ 、 $-S(O)_2 R_c$ 、 $-OR_c$ 、 $-N(R_c)(R_d)$ 、 $-C(O)R_c$ 、 $-C(O)OR_c$ および $-C(O)NR_c R_d$ からなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

R_c および R_d は各場合で独立に、水素、 $-NR_f R_h$ 、 $-OR_f$ 、 $-CO(R_f)$ 、 $-SR_f$ 、 $-SOR_f$ 、 $-SO_2 R_f$ 、 $-C(O)NR_f R_h$ 、 $-SO_2 NR_f R_h$ 、 $-C(O)OR_f$ 、アルケニル、アルキル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、アリール、アリールアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、複素環および複素環アルキルからなる群から選択され；各 R_c および R_d は独立に、独立にアルキル、アルケニル、

アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、 $-(\text{アルキル})(\text{OR}_f)$ 、 $-(\text{アルキル})(\text{NR}_f\text{R}_h)$ 、 $-\text{SR}_f$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}_f$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_f$ 、 $-\text{OR}_f$ 、 $-\text{N}(\text{R}_f)(\text{R}_h)$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_f$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_f$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_f\text{R}_h$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{NR}_f\text{R}_h$ 、 $-\text{N}(\text{R}_e)\text{C}(\text{O})\text{OR}_f$ 、 $-\text{N}(\text{R}_e)\text{SO}_2\text{NR}_f\text{R}_h$ 、 $-\text{N}(\text{R}_e)\text{C}(\text{O})\text{NR}_f\text{R}_h$ 、 $-\text{アルキルN}(\text{R}_e)\text{C}(\text{O})\text{OR}_f$ 、 $-\text{アルキルN}(\text{R}_e)\text{SO}_2\text{NR}_f\text{R}_h$ および $-\text{アルキルN}(\text{R}_e)\text{C}(\text{O})\text{NR}_f\text{R}_h$ からなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

あるいは、 R_c および R_d はそれらが結合している窒素原子と一体となって、ヘテロアリールおよび複素環からなる群から選択される 3～6 員環を形成しており；前記ヘテロアリールおよび複素環は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、 $-(\text{アルキル})(\text{OR}_f)$ 、 $-(\text{アルキル})(\text{NR}_f\text{R}_h)$ 、 $-\text{SR}_f$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}_f$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_f$ 、 $-\text{OR}_f$ 、 $-\text{N}(\text{R}_f)(\text{R}_h)$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_f$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_f$ および $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_f\text{R}_h$ からなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

R_e は、水素、アルケニル、アルキルおよびシクロアルキルからなる群から選択され；

R_f 、 R_g および R_h は各場合で独立に、水素、アルキル、アルケニル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、複素環、複素環アルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され；各 R_f 、 R_g および R_h は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、シアノ、ハロ、オキソ、ニトロ、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{アルキル})$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{H})(\text{アルキル})$ 、 $-\text{N}(\text{アルキル})_2$ 、 $-\text{S}(\text{アルキル})$ 、 $-\text{S}(\text{O})(\text{アルキル})$ 、 $-\text{SO}_2\text{アルキル}$ 、 $-\text{アルキル}-\text{OH}$ 、 $-\text{アルキル}-\text{O}-\text{アルキル}$ 、 $-\text{アルキルNH}_2$ 、 $-\text{アルキルN}(\text{H})(\text{アルキル})$ 、 $-\text{アルキルN}(\text{アルキル})_2$ 、 $-\text{アルキルS}(\text{アルキル})$ 、 $-\text{アルキルS}(\text{O})(\text{アルキル})$ 、 $-\text{アルキルSO}_2\text{アルキル}$ 、 $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{アルキル})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{アルキル}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})(\text{アルキル})$ および $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{アルキル})_2$ からなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

あるいは、 R_f および R_g はそれらが結合している炭素原子と一体となって、シクロアルキル、シクロアルケニルおよび複素環からなる群から選択される 3～7 員環を形成しており；

あるいは、 R_f および R_h はそれらが結合している窒素原子と一体となって、複素環およびヘテロアリールからなる群から選択される 3～7 員環を形成しており；前記複素環およびヘテロアリールはそれぞれ独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、シアノ、ハロ、オキソ、ニトロ、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{アルキル})$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{H})(\text{アルキル})$ 、 $-\text{N}(\text{アルキル})_2$ 、 $-\text{S}(\text{アルキル})$ 、 $-\text{S}(\text{アルキル})$ 、 $-\text{S}(\text{O})(\text{アルキル})$ 、 $-\text{アルキル}-\text{OH}$ 、 $-\text{アルキル}-\text{O}-\text{アルキル}$ 、 $-\text{アルキルNH}_2$ 、 $-\text{アルキルN}(\text{H})(\text{アルキル})$ 、 $-\text{アルキルS}(\text{アルキル})$ 、 $-\text{アルキルS}(\text{O})(\text{アルキル})$ 、 $-\text{アルキルSO}_2\text{アルキル}$ 、 $-\text{アルキルN}(\text{アルキル})_2$ 、 $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{アルキル})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{アルキル}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})(\text{アルキル})$ および $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{アルキル})_2$ からなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

R_k は、水素、アルケニル、アルキル、アリール、アリールアルキル、シアノアルキル

、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ホルミルアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、複素環、複素環アルキル、ニトロアルキル、 $R_a R_b N$ アルキル、 $R_a O$ アルキル、 $R_a R_b NC(O)-$ 、 $R_a R_b NC(O)$ アルキル、 $R_a S-$ 、 $R_a S(O)-$ 、 $R_a SO_2-$ 、 $R_a S$ アルキル、 $R_a(O)S$ アルキル、 $R_a SO_2$ アルキル、 $R_a OC(O)-$ 、 $R_a OC(O)$ アルキル、 $R_a C(O)-$ 、 $R_a C(O)$ アルキルからなる群から選択され；各 R_k は、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、 $-(アルキル)(OR_c)$ 、 $-(アルキル)(NR_c R_d)$ 、 $-SR_c$ 、 $-S(O)R_c$ 、 $-S(O)_2 R_c$ 、 $-OR_c$ 、 $-N(R_c)(R_d)$ 、 $-C(O)R_c$ 、 $-C(O)OR_c$ および $-C(O)NR_c R_d$ からなる群から選択される0、1、2または3個の置換基で置換されており；

n は0、1、2、3または4である。]

【請求項45】

- 1-ベンジル-3-(1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-2(1H)-ピリジノン；
- 1-ベンジル-3-(1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-5, 6-ジメチル-2(1H)-ピリジノン；
- 1-ベンジル-3-(1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-6-メチル-5-フェニル-2(1H)-ピリジノン；
- 3-(1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-5, 6-ジメチル-1-(3-メチルブチル)-2(1H)-ピリジノン；
- 3-(1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-3-イル)-1-(2-エチルブチル)-4-ヒドロキシ-5, 6-ジメチル-2(1H)-ピリジノン；
- 1-ベンジル-3-(1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-6-フェニル-2(1H)-ピリジノン；
- 1, 5-ジベンジル-3-(1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-6-メチル-2(1H)-ピリジノン；
- 3-(1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-3-イル)-1-(2-エチルブチル)-4-ヒドロキシ-6-メチル-5-フェニル-2(1H)-ピリジノン；
- 1-ブチル-3-(1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-3-イル)-2(1H)-ピリジノン；
- $N-\{3-[4-ヒドロキシ-1-(3-メチルブチル)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル]-1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-7-イル\}$ メタンスルホンアミド；
- $N-[3-(1-ベンジル-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)-1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-7-イル]$ メタンスルホンアミド；
- $N-[3-(4-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)-1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-7-イル]$ メタンスルホンアミド；
- $N-[3-(4-ヒドロキシ-1-イソペンチル-5, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)-1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-7-イル]$ メタンスルホンアミド；
- 3-[3-(4-ヒドロキシ-1-イソペンチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)-1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-7-イ

ル] ジアザチアン-1-カルボン酸ベンジル 2, 2-ジオキシド;

N- [3- (4-ヒドロキシ-1-イソペンチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)-1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-7-イル] スルファミド;

N- {3- [1- (シクロブチルメチル)-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル]-1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-7-イル} メタンスルホンアミド;

N- {3- [5-ブromo-1- (シクロブチルメチル)-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル]-1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-7-イル} メタンスルホンアミド; および

N- [3- (4-ヒドロキシ-1-イソペンチル-2-オキソ-5-ビニル-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)-1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-7-イル] メタンスルホンアミド

からなる群から選択される請求項 44 に記載の化合物あるいは該化合物の製薬上許容される塩型、立体異性体または互変異体。

【請求項 46】

R^2 および R^3 がそれらが結合している炭素原子と一体となってシクロアルキル環を形成している請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 47】

R^2 および R^3 がそれらが結合している炭素原子と一体となって、チエニル、フラニル、ピロリル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、フェニル、ピリジル、ピリダジニルおよびピリミジニルからなる群から選択される 5 員または 6 員環を形成しており; 前記環は $(R^6)_m$ で置換されていても良く;

R^6 が各場合で独立に、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、複素環アルキル、 $-(\text{アルキル})(OR_k)$ 、 $-(\text{アルキル})(NR_a R_b)$ 、 $-SR_a$ 、 $-S(O)R_a$ 、 $-S(O)_2 R_a$ 、 $-OR_k$ 、 $-N(R_a)(R_b)$ 、 $-C(O)R_a$ 、 $-C(O)OR_a$ および $-C(O)NR_a R_b$ からなる群から選択され; 各 R^6 は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、ハロアルキル、シアノ、ニトロ、 $-OR_a$ 、 $-NR_a R_b$ 、 $-SR_a$ 、 $-SOR_a$ 、 $-SO_2 R_a$ 、 $-C(O)OR_a$ 、 $-C(O)NR_a R_b$ および $-NC(O)R_a$ からなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されており; m が 0、1、2、3 または 4 である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 48】

R^4 がヒドロキシである請求項 47 に記載の化合物。

【請求項 49】

R^4 が、ヒドロキシ、ハロ、 $-NH_2$ 、 $-NH(\text{アルキル})$ 、 $-N(\text{アルキル})_2$ 、 $-N(H)NH_2$ 、 $-N_3$ 、 $-N(H)(\text{ヒドロキシアルキル})$ または $R_c S-$ である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 50】

A が複素環およびヘテロアリールからなる群から選択される二環式環である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 51】

A が、ナフチル、インドリジニル、インドリル、イソインドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、インドゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾオキサジニル、ベンゾチアジアゾリル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、キノキサリニルおよびナフチリジニル、シンノリニルおよびプテリジニルからなる群から選択される請求項 50 に記載の化合物。

10

20

30

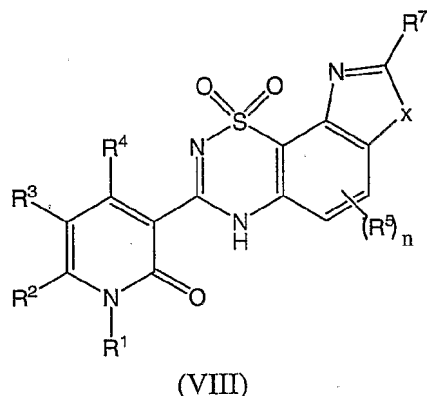
40

50

【請求項 52】

下記式 (VIII) の請求項 1 に記載の化合物あるいは該化合物の製薬上許容される塩型、立体異性体または互変異体。

【化 13】



10

[式中、

X は NH、N (アルキル)、O または S であり；

R¹ は、水素、アルケニル、アルコキシアルキル、アルコシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニルアルキル、アルキルスルファニルアルキル、アルキルスルフィニルアルキル、アルキルスルホニルアルキル、アルキニル、アリール、アリールアルケニル、アリールアルキル、アリールスルファニルアルキル、アリールスルホニルアルキル、カルボキシアルキル、シアノアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルケニル、(シクロアルキル)アルキル、ホルミルアルキル、ハロアルコキシアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールスルホニルアルキル、複素環、複素環アルケニル、複素環アルキル、ヒドロキシアルキル、ニトロアルキル、R_aR_bNー、R_aR_bNアルキルー、R_aR_bNC(O)アルキルー、R_aR_bNC(O)Oアルキルー、R_aR_bNC(O)NR_cアルキルー、R_fR_gC=NーおよびR_kOーからなる群から選択され；R¹ は、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、ー(アルキル)(OR_c)、ー(アルキル)(NR_cR_e)、ーSR_c、ーS(O)R_c、ーS(O)₂R_c、ーOR_c、ーN(R_c)(R_e)、ーC(O)R_c、ーC(O)OR_c およびーC(O)NR_cR_e からなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

30

R² および R³ は独立に、水素、アルケニル、アルキニル、アルコキシアルキル、アルコシカルボニル、アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、複素環、ヘテロアリールアルキル、シアノ、ハロ、ーN(R_a)(R_b)、R_aR_bNC(O)ー、ーSR_a、ーS(O)R_a、ーS(O)₂R_a および R_aC(O)ーからなる群から選択され；R² および R³ は独立に、独立に R_a、アルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ー(アルキル)(OR_k)、ー(アルキル)(NR_aR_b)、ーSR_a、ーS(O)R_a、ーS(O)₂R_a、ーOR_k、ーN(R_a)(R_b)、ーC(O)R_a、ーC(O)OR_a およびーC(O)NR_aR_b からなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

40

あるいは、R² および R³ が、それらが結合している炭素原子と一体となって、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールおよび複素環からなる群から選択される 5 員または 6 員環を形成しており、前記アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールおよび複素環は (R⁶)_m で置換されていても良く；

R⁴ は、アルコキシ、アリールアルコキシ、アリールオキシ、ハロ、ヒドロキシ、R_a

50

R_b N-、 N_3 -、 R_e S-からなる群から選択され； R^4 は独立に、独立にハロ、ニトロ、シアノ、-OH、-NH₂、および-COOHからなる群から選択される0、1または2個の置換基で置換されており；

R^5 は各場合で独立に、アルケニル、アルコキシ、アルキル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、アリールカルボニル、アリールオキシ、アジドアルキル、ホルミル、ハロ、ハロアルキル、ハロカルボニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、複素環、複素環アルキル、ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、シアノ、シアノアルキル、ニトロ、 $R_a R_b$ N-、 R_a C(O)-、 R_a S-、 R_a (O) S-、 R_a (O)₂ S-、 $R_a R_b$ Nアルキル-、 R_a (O) SN(R_f)-、 R_a SO₂ N(R_f)-、 R_a (O) SN(R_f)アルキル-、 R_a SO₂ N(R_f)アルキル-、 $R_a R_b$ NSO₂ N(R_f)-、 $R_a R_b$ NSO₂ N(R_f)アルキル-、 $R_a R_b$ NC(O)-、 R_k OC(O)-、 R_k OC(O)アルキル-、 R_k Oアルキル-、 $R_a R_b$ NSO₂ -、 $R_a R_b$ NSO₂ アルキル-、(R_b O)(R_a) P(O)O-および-OR_k からなる群から選択され；各 R^5 は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、-(アルキル)(OR_c)、-(アルキル)(NR_cR_d)、-SR_c、-S(O)R_c、-S(O)₂R_c、-OR_c、-N(R_c)(R_d)、-C(O)R_c、-C(O)OR_c および-C(O)NR_cR_d からなる群から選択される0、1、2または3個の置換基で置換されており；

R^6 は各場合で独立に、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、複素環アルキル、-(アルキル)(OR_k)、-(アルキル)(NR_aR_b)、-SR_a、-S(O)R_a、-S(O)₂R_a、-OR_k、-N(R_a)(R_b)、-C(O)R_a、-C(O)OR_a および-C(O)NR_aR_b からなる群から選択され；各 R^6 は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、ハロアルキル、シアノ、ニトロ、-OR_a、-NR_aR_b、-SR_a、-SOR_a、-SO₂R_a、-C(O)OR_a、-C(O)NR_aR_b および-NC(O)R_a からなる群から選択される0、1、2または3個の置換基で置換されており；

R^7 は各場合で独立に、アルケニル、アルコキシ、アルキル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、アリールカルボニル、アリールオキシ、アジドアルキル、ホルミル、ハロ、ハロアルキル、ハロカルボニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、複素環、複素環アルキル、ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、シアノ、シアノアルキル、ニトロ、 $R_a R_b$ N-、 R_a C(O)-、 R_a S-、 R_a (O) S-、 R_a (O)₂ S-、 $R_a R_b$ Nアルキル-、 R_a (O) SN(R_f)-、 R_a SO₂ N(R_f)-、 R_a (O) SN(R_f)アルキル-、 R_a SO₂ N(R_f)アルキル- $R_a R_b$ NSO₂ N(R_f)-、 $R_a R_b$ NSO₂ N(R_f)アルキル-、 $R_a R_b$ NC(O)-、 R_k OC(O)-、 R_k OC(O)アルキル-、 R_k Oアルキル-、 $R_a R_b$ NSO₂ -、 $R_a R_b$ NSO₂ アルキル-、(R_b O)(R_a) P(O)O-および-OR_k からなる群から選択され；各 R^7 は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、-(アルキル)(OR_c)、-(アルキル)(NR_cR_d)、-SR_c、-S(O)R_c、-S(O)₂R_c、-OR_c、-N(R_c)(R_d)、-C(O)R_c、-C(O)OR_c および-(O)NR_cR_d からなる群から選択される0、1、2または3個の置換基で置換されており；

R_a および R_b は各場合で独立に、水素、アルケニル、アルキル、アルキルスルファニルアルキル、アリール、アリールアルケニル、アリールアルキル、シアノアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルアルケニル、ホルミルアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロ

アリールアルケニル、ヘテロアリールアルキル、複素環、複素環アルケニル、複素環アルキル、ヒドロキシアルキルカルボニル、ニトロアルキル、 $R_c R_d N-$ 、 $R_k O-$ 、 $R_k O$ アルキル、 $R_c R_d N$ アルキル、 $R_c R_d NC(O)$ アルキル、 $R_c SO_2-$ 、 $R_c SO_2$ アルキル、 $R_c C(O)-$ 、 $R_c C(O)$ アルキル、 $R_c OC(O)-$ 、 $R_c OC(O)$ アルキル、 $R_c R_d N$ アルキル $C(O)-$ 、 $R_c R_d NC(O)-$ 、 $R_e R_d NC(O)O$ アルキル、 $R_c R_d NC(O)N(R_e)$ アルキルからなる群から選択され； R_a および R_b は、アルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、 $-(\text{アルキル})(OR_c)$ 、 $-(\text{アルキル})(NR_d R_c)$ 、 $-SR_c$ 、 $-S(O)R_c$ 、 $-S(O)_2 R_c$ 、 $-OR_c$ 、 $-N(R_c)(R_d)$ 、 $-C(O)R_c$ 、 $-C(O)OR_c$ および $-C(O)NR_c R_d$ からなる群から選択される 0、1 または 2 個の置換基で置換されており；

あるいは、 R_a および R_b はそれらが結合している窒素原子と一体となって、ヘテロアリールおよび複素環からなる群から選択される 3～6 員環を形成しており；前記ヘテロアリールおよび複素環は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、 $-(\text{アルキル})(OR_c)$ 、 $-(\text{アルキル})(NR_c R_d)$ 、 $-アルキルSO_2 NR_c R_d$ 、 $-アルキルC(O)NR_c R_d$ 、 $-SR_c$ 、 $-S(O)R_c$ 、 $-S(O)_2 R_c$ 、 $-OR_c$ 、 $-N(R_c)(R_d)$ 、 $-C(O)R_c$ 、 $-C(O)OR_c$ および $-C(O)NR_c R_d$ からなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

R_c および R_d は各場合で独立に、水素、 $-NR_f R_h$ 、 $-OR_f$ 、 $-CO(R_f)$ 、 $-SR_f$ 、 $-SOR_f$ 、 $-SO_2 R_f$ 、 $-C(O)NR_f R_h$ 、 $-SO_2 NR_f R_h$ 、 $-C(O)OR_f$ 、アルケニル、アルキル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、アリール、アリールアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、複素環および複素環アルキルからなる群から選択され；各 R_c および R_d は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、 $-(\text{アルキル})(OR_f)$ 、 $-(\text{アルキル})(NR_f R_h)$ 、 $-SR_f$ 、 $-S(O)R_f$ 、 $-S(O)_2 R_f$ 、 $-OR_f$ 、 $-N(R_f)(R_h)$ 、 $-C(O)R_f$ 、 $-C(O)OR_f$ 、 $-C(O)NR_f R_h$ 、 $-C(O)N(H)NR_f R_h$ 、 $-N(R_e)C(O)OR_f$ 、 $-N(R_e)SO_2 NR_f R_h$ 、 $-N(R_e)C(O)NR_f R_h$ 、 $-アルキルN(R_e)C(O)OR_f$ 、 $-アルキルN(R_e)SO_2 NR_f R_h$ および $-アルキルN(R_e)C(O)NR_f R_h$ からなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

あるいは、 R_c および R_d はそれらが結合している窒素原子と一体となって、ヘテロアリールおよび複素環からなる群から選択される 3～6 員環を形成しており；前記ヘテロアリールおよび複素環は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、 $-(\text{アルキル})(OR_f)$ 、 $-(\text{アルキル})(NR_f R_h)$ 、 $-SR_f$ 、 $-S(O)R_f$ 、 $-S(O)_2 R_f$ 、 $-OR_f$ 、 $-N(R_f)(R_h)$ 、 $-C(O)R_f$ 、 $-C(O)OR_f$ および $-C(O)NR_f R_h$ からなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

R_e は、水素、アルケニル、アルキルおよびシクロアルキルからなる群から選択され；

R_f 、 R_g および R_h は各場合で独立に、水素、アルキル、アルケニル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、複素環、複素環アルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールア

10

20

30

40

50

ルキルからなる群から選択され；各 R_f 、 R_g および R_h は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、シアノ、ハロ、オキソ、ニトロ、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-OH$ 、 $-O$ (アルキル)、 $-NH_2$ 、 $-N(H)$ (アルキル)、 $-N$ (アルキル) $_2$ 、 $-S$ (アルキル)、 $-S(O)$ (アルキル)、 $-SO_2$ アルキル、 $-アルキル-OH$ 、 $-アルキル-O-アルキル$ 、 $-アルキルNH_2$ 、 $-アルキルN(H)$ (アルキル)、 $-アルキルN$ (アルキル) $_2$ 、 $-アルキルS$ (アルキル)、 $-アルキルS(O)$ (アルキル)、 $-アルキルSO_2$ アルキル、 $-N(H)C(O)NH_2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O$ (アルキル)、 $-C(O)$ アルキル、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)N(H)$ (アルキル) および $-C(O)N$ (アルキル) $_2$ からなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

あるいは、 R_f および R_g はそれらが結合している炭素原子と一体となって、シクロアルキル、シクロアルケニルおよび複素環からなる群から選択される 3～7 員環を形成しており；

あるいは、 R_f および R_h はそれらが結合している窒素原子と一体となって、複素環およびヘテロアリールからなる群から選択される 3～7 員環を形成しており；前記複素環およびヘテロアリールはそれぞれ独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、シアノ、ハロ、オキソ、ニトロ、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-OH$ 、 $-O$ (アルキル)、 $-NH_2$ 、 $-N(H)$ (アルキル)、 $-N$ (アルキル) $_2$ 、 $-S$ (アルキル)、 $-S$ (アルキル)、 $-S(O)$ (アルキル)、 $-アルキル-OH$ 、 $-アルキル-O-アルキル$ 、 $-アルキルNH_2$ 、 $-アルキルN(H)$ (アルキル)、 $-アルキルS$ (アルキル)、 $-アルキルS(O)$ (アルキル)、 $-アルキルSO_2$ アルキル、 $-アルキルN$ (アルキル) $_2$ 、 $-N(H)C(O)NH_2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O$ (アルキル)、 $-C(O)$ アルキル、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)N(H)$ (アルキル) および $-C(O)N$ (アルキル) $_2$ からなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

R_k は、水素、アルケニル、アルキル、アリール、アリールアルキル、シアノアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ホルミルアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、複素環、複素環アルキル、ニトロアルキル、 $R_a R_b N$ アルキル、 $R_a O$ アルキル、 $R_a R_b NC(O)-$ 、 $R_a R_b NC(O)$ アルキル、 $R_a S-$ 、 $R_a S(O)-$ 、 $R_a SO_2-$ 、 $R_a S$ アルキル、 $R_a (O) S$ アルキル、 $R_a SO_2$ アルキル、 $R_a OC(O)-$ 、 $R_a OC(O)$ アルキル、 $R_a C(O)-$ 、 $R_a C(O)$ アルキルからなる群から選択され；各 R_k は、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、 $-(アルキル)(OR_c)$ 、 $-(アルキル)(NR_c R_d)$ 、 $-SR_c$ 、 $-S(O)R_c$ 、 $-S(O)_2 R_c$ 、 $-OR_c$ 、 $-N(R_c)(R_d)$ 、 $-C(O)R_c$ 、 $-C(O)OR_c$ および $-C(O)NR_c R_d$ からなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

m は 0、1、2、3 または 4 であり；

n は 0、1 または 2 である。]

【請求項 53】

R^2 および R^3 がそれらが結合している炭素原子と一体となって、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールおよび複素環からなる群から選択される 5 員または 6 員環を形成しており；前記アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールおよび複素環が $(R^6)_m$ で置換されていても良い請求項 52 に記載の化合物。

【請求項 54】

R^2 および R^3 がそれらが結合している炭素原子と一体となって、フェニル、ピリジル

ピリダジニル、ピリミジニル、ピラゾリル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびチエニルからなる群から選択される 5 員または 6 員環を形成している請求項 5 3 に記載の化合物。

【請求項 5 5】

R⁴ がヒドロキシである請求項 5 4 に記載の化合物。

【請求項 5 6】

3-〔1, 1-ジオキシド-4H-〔1, 3〕オキサゾロ〔5, 4-h〕〔1, 2, 4〕ベンゾチアジアジン-3-イル〕-4-ヒドロキシ-1-(イソブチルアミノ)キノリン-2(1H)-オン;

3-〔8-(クロロメチル)-1, 1-ジオキシド-4H-〔1, 3〕オキサゾロ〔5, 4-h〕〔1, 2, 4〕ベンゾチアジアジン-3-イル〕-4-ヒドロキシ-1-(イソブチルアミノ)キノリン-2(1H)-オン; 10

3-{3-〔4-ヒドロキシ-1-(イソブチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-イル〕-1, 1-ジオキシド-4H-〔1, 3〕オキサゾロ〔5, 4-h〕〔1, 2, 4〕ベンゾチアジアジン-8-イル}プロパン酸;

3-(8-{〔(2-アミノエチル)アミノ〕メチル}-1, 1-ジオキシド-4H-〔1, 3〕オキサゾロ〔5, 4-h〕〔1, 2, 4〕ベンゾチアジアジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-1-(イソブチルアミノ)キノリン-2(1H)-オン;

{3-〔4-ヒドロキシ-1-(イソブチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-イル〕-1, 1-ジオキシド-4H-〔1, 3〕オキサゾロ〔5, 4-h〕〔1, 2, 4〕ベンゾチアジアジン-8-イル}酢酸メチル; 20

4-ヒドロキシ-3-(8-{〔(3R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル〕メチル}-1, 1-ジオキシド-4H-〔1, 3〕オキサゾロ〔5, 4-h〕〔1, 2, 4〕ベンゾチアジアジン-3-イル)-1-(イソブチルアミノ)キノリン-2(1H)-オン;

3-〔1, 1-ジオキシド-8-(ピリジニウム-1-イルメチル)-4H-〔1, 3〕オキサゾロ〔5, 4-h〕〔1, 2, 4〕ベンゾチアジアジン-3-イル〕-1-(イソブチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-4-オレート;

3-〔1, 1-ジオキシド-8-(ピロリジン-1-イルメチル)-4H-〔1, 3〕オキサゾロ〔5, 4-h〕〔1, 2, 4〕ベンゾチアジアジン-3-イル〕-4-ヒドロキシ-1-(イソブチルアミノ)キノリン-2(1H)-オン; 30

3-〔8-(3-アミノフェニル)-1, 1-ジオキシド-4H-〔1, 3〕オキサゾロ〔5, 4-h〕〔1, 2, 4〕ベンゾチアジアジン-3-イル〕-4-ヒドロキシ-1-(イソブチルアミノ)キノリン-2(1H)-オン;

3-〔8-(アミノメチル)-1, 1-ジオキシド-4H-〔1, 3〕オキサゾロ〔5, 4-h〕〔1, 2, 4〕ベンゾチアジアジン-3-イル〕-4-ヒドロキシ-1-(イソブチルアミノ)キノリン-2(1H)-オン;

4-ヒドロキシ-3-〔8-(ヒドロキシメチル)-1, 1-ジオキシド-4H-〔1, 3〕オキサゾロ〔5, 4-h〕〔1, 2, 4〕ベンゾチアジアジン-3-イル〕-1-(イソブチルアミノ)キノリン-2(1H)-オン; 40

3-{8-〔(ブチルアミノ)メチル〕-1, 1-ジオキシド-4H-〔1, 3〕オキサゾロ〔5, 4-h〕〔1, 2, 4〕ベンゾチアジアジン-3-イル}-4-ヒドロキシ-1-(イソブチルアミノ)キノリン-2(1H)-オン;

3-〔9-(ブチルアミノ)-1, 1-ジオキシド-4H、8H-〔1, 4〕オキサジノ〔2, 3-h〕〔1, 2, 4〕ベンゾチアジアジン-3-イル〕-4-ヒドロキシ-1-(イソブチルアミノ)キノリン-2(1H)-オン;

4-ヒドロキシ-1-(3-メチルブチル)-3-(8-メチル-1, 1-ジオキシド-4H-〔1, 3〕オキサゾロ〔5, 4-h〕〔1, 2, 4〕ベンゾチアジアジン-3-イル)-1, 8-ナフチリジン-2(1H)-オン;

3-〔1, 1-ジオキシド-8-(トリフルオロメチル)-4, 7-ジヒドロイミダゾ 50

[4, 5-h] [1, 2, 4] ベンゾチアジアジン-3-イル] -4-ヒドロキシ-1-(3-メチルブチル)-1, 8-ナフチリジン-2(1H)-オン;

4-ヒドロキシ-3-(8-ヒドロキシ-1, 1-ジオキシド-4, 7-ジヒドロイミダゾ[4, 5-h] [1, 2, 4] ベンゾチアジアジン-3-イル)-1-(3-メチルブチル)-1, 8-ナフチリジン-2(1H)-オン;

4-ヒドロキシ-1-(3-メチルブチル)-3-(8-メチル-1, 1-ジオキシド-4, 7-ジヒドロイミダゾ[4, 5-h] [1, 2, 4] ベンゾチアジアジン-3-イル)-1, 8-ナフチリジン-2(1H)-オン;

3-[1, 1-ジオキシド-8-(ペンタフルオロエチル)-4, 7-ジヒドロイミダゾ[4, 5-h] [1, 2, 4] ベンゾチアジアジン-3-イル]-4-ヒドロキシ-1-(3-メチルブチル)-1, 8-ナフチリジン-2(1H)-オン; 10

3-[8-(クロロメチル)-1, 1-ジオキシド-4, 7-ジヒドロイミダゾ[4, 5-h] [1, 2, 4] ベンゾチアジアジン-3-イル]-4-ヒドロキシ-1-(3-メチルブチル)-1, 8-ナフチリジン-2(1H)-オン;

{3-[4-ヒドロキシ-1-(3-メチルブチル)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 8-ナフチリジン-3-イル]-1, 1-ジオキシド-4, 7-ジヒドロイミダゾ[4, 5-h] [1, 2, 4] ベンゾチアジアジン-8-イル} アセトニトリル;

{3-[4-ヒドロキシ-1-(3-メチルブチル)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 8-ナフチリジン-3-イル]-1, 1-ジオキシド-4, 7-ジヒドロイミダゾ[4, 5-h] [1, 2, 4] ベンゾチアジアジン-8-イル} 酢酸メチル; 20

3-(9, 9-ジオキシド-6H-[1, 2, 5] チアジアゾロ[3, 4-h] [1, 2, 4] ベンゾチアジアジン-7-イル)-4-ヒドロキシ-1-(3-メチルブチル)-1, 8-ナフチリジン-2(1H)-オン;

3-(8-アミノ-1, 1-ジオキシド-4, 7-ジヒドロイミダゾ[4, 5-h] [1, 2, 4] ベンゾチアジアジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-1-(3-メチルブチル)-1, 8-ナフチリジン-2(1H)-オン; および

4-ヒドロキシ-3-[8-(ヒドロキシメチル)-1, 1-ジオキシド-4, 9-ジヒドロイミダゾ[4, 5-h] [1, 2, 4] チアジアジン-3-イル]-1-(3-メチルブチル)-1, 8-ナフチリジン-2(1H)-オン

からなる群から選択される請求項55に記載の化合物あるいは該化合物の製薬上許容される塩型、立体異性体または互変異体。 30

【請求項57】

N-{3-[1-(シクロブチルアミノ)-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-イル]-1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-7-イル} メタンスルホンアミドあるいはその製薬上許容される塩、立体異性体または互変異体。

【請求項58】

N-[3-{1-[シクロプロピルメチル]アミノ]-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-イル}-1, 1-ジオキシド-4H-チエノ[2, 3-e] [1, 2, 4] チアジアジン-7-イル)メチル] メタンスルホンアミドあるいはその製薬上許容される塩、立体異性体または互変異体。 40

【請求項59】

N-{1-[シクロプロピルメチル]アミノ]-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-キノリニル}-1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-7-イル) メタンスルホンアミドあるいはその製薬上許容される塩、立体異性体または互変異体。

【請求項60】

N-{3-[1-(シクロブチルアミノ)-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-キノリニル]-1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-7-イル} スルファミドあるいはその製薬上許容される塩、立体異性体または互変 50

異体。

【請求項 6 1】

N- { 3- [1- (シクロブチルアミノ) - 4-ヒドロキシ- 2-オキソ- 1, 2-ジヒドロ- 3-キノリニル] - 1, 1-ジオキシド- 4H- 1, 2, 4-ベンゾチアジアジン- 7-イル} - N'-メチルスルファミドあるいはその製薬上許容される塩、立体異性体または互変異体。

【請求項 6 2】

治療上有効量の請求項 1、5 7、5 8、5 9、6 0 および 6 1 のいずれかに記載の化合物または化合物の組合せ、および製薬上許容される担体を含む医薬組成物。

【請求項 6 3】

宿主免疫調節剤および第二の抗ウイルス剤またはそれらの組合せからなる群から選択される 1 以上の薬剤をさらに含む請求項 6 2 に記載の医薬組成物。

10

【請求項 6 4】

前記宿主免疫調節剤が、インターフェロン- α 、PEG 化インターフェロン- α 、インターフェロン- β 、インターフェロン- γ 、サイトカイン、ワクチンならびに抗原およびアジュバントを含むワクチンからなる群から選択される請求項 6 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 6 5】

前記第 2 の抗ウイルス剤が、ウイルス複製に関連する宿主細胞機能を阻害することで H C V の複製を阻害する請求項 6 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 6 6】

前記第 2 の抗ウイルス剤が、ウイルスゲノムのタンパク質を標的とすることで H C V の複製を阻害する請求項 6 3 に記載の医薬組成物。

20

【請求項 6 7】

肝硬変および肝臓の炎症などの H C V 感染の症状を治療または改善する薬剤またはそのような薬剤の組合せをさらに含む請求項 6 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 6 8】

B 型肝炎 (H B V) 感染によって引き起こされる疾患について患者を治療する 1 以上の薬剤をさらに含む請求項 6 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 6 9】

B 型肝炎 (H B V) 感染によって引き起こされる疾患について患者を治療する前記薬剤が、L-デオキシチミジン、アデフォビル、ラミブジンおよびテンフォビルからなる群から選択される請求項 6 8 に記載の医薬組成物。

30

【請求項 7 0】

ヒト免疫不全ウイルス (H I V) 感染によって引き起こされる疾患について患者を治療する 1 以上の薬剤をさらに含む請求項 6 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 7 1】

ヒト免疫不全ウイルス (H I V) 感染によって引き起こされる疾患について患者を治療する前記薬剤が、リトナビル、ロピナビル、インジナビル、ネルフィナビル、サキナビル、アンプレナビル、アタザナビル、チプラナビル、T M C-1 1 4、フォサンプレナビル、ジドブジン、ラミブジン、ジダノシン、スタブジン、テノフォビル、ザルシタビン、アバカビル、エファビレンツ、ネビラピン、デラビルジン、T M C-1 2 5、L-8 7 0 8 1 2、S-1 3 6 0、エンフビルチド (T-2 0) および T-1 2 4 9 ならびにこれらのいずれかの組合せからなる群から選択される請求項 7 0 に記載の医薬組成物。

40

【請求項 7 2】

R N A 含有ウイルスによって引き起こされる感染を治療または予防する方法であって、そのような処置を必要とする患者に対して請求項 6 2、6 3、6 4、6 5、6 6、6 7、6 8、6 9、7 0 および 7 1 のいずれかに記載の医薬組成物を投与する段階を有する方法。

【請求項 7 3】

R N A 含有ウイルスの複製を阻害する方法であって、治療上有効量の請求項 1、5 7、

50

58、59、60および61のいずれかに記載の化合物または化合物の組合せと前記ウィルスと接触させる段階を有する方法。

【請求項74】

RNA含有ウィルスによって引き起こされる感染の治療または予防方法であって、そのような処置を必要とする患者に対して治療上有効量の請求項1、57、58、59、60および61のいずれかに記載の化合物または化合物の組合せを投与する段階を有する方法。

【請求項75】

前記RNA含有ウィルスがC型肝炎ウィルスである請求項72に記載の方法。

【請求項76】

宿主免疫調節剤および第二の抗ウィルス剤またはそれらの組合せからなる群から選択される1以上の薬剤を併用投与する段階をさらに有する請求項75に記載の方法。

【請求項77】

前記宿主免疫調節剤が、インターフェロン-α、PEG化インターフェロン-α、インターフェロン-β、インターフェロン-γ、サイトカイン、ワクチンおよび抗原およびアジュバントを含むワクチンからなる群から選択される請求項76に記載の方法。

【請求項78】

前記第2の抗ウィルス剤が、ウィルス複製に関連する宿主細胞機能を阻害することでHCVの複製を阻害する請求項76に記載の方法。

【請求項79】

前記第2の抗ウィルス剤が、ウィルスゲノムのタンパク質を標的とすることでHCVの複製を阻害する請求項76に記載の方法。

【請求項80】

肝硬変および肝臓の炎症などのHCV感染の症状を治療または改善する薬剤またはそのような薬剤の組合せを併用投与する段階をさらに有する請求項75に記載の方法。

【請求項81】

B型肝炎(HBV)感染によって引き起こされる疾患について患者を治療する1以上の薬剤を併用投与する段階をさらに有する請求項75に記載の方法。

【請求項82】

B型肝炎(HBV)感染によって引き起こされる疾患について患者を治療する前記薬剤が、レドオキシチミジン、アデフォビル、ラミブジンおよびテンフォビルまたはそれらのいずれかの組合せからなる群から選択される請求項81に記載の方法。

【請求項83】

ヒト免疫不全ウィルス(HIV)感染によって引き起こされる疾患について患者を治療する1以上の薬剤を併用投与する段階をさらに有する請求項75に記載の方法。

【請求項84】

ヒト免疫不全ウィルス(HIV)感染によって引き起こされる疾患について患者を治療する前記薬剤が、リトナビル、ロピナビル、インジナビル、ネルフィナビル、サキナビル、アンブレナビル、アタザナビル、チプラナビル、TMC-114、フォサンプレナビル、ジドブジン、ラミブジン、ジダノシン、スタブジン、テノフォビル、ザルシタビン、アバカビル、エファビレンツ、ネビラピン、デラビルジン、TMC-125、L-870812、S-1360、エンフビルチド(T-20)およびT-1249あるいはこれらのいずれかの組合せからなる群から選択される請求項83に記載の方法。

【請求項85】

下記式(I)の化合物：

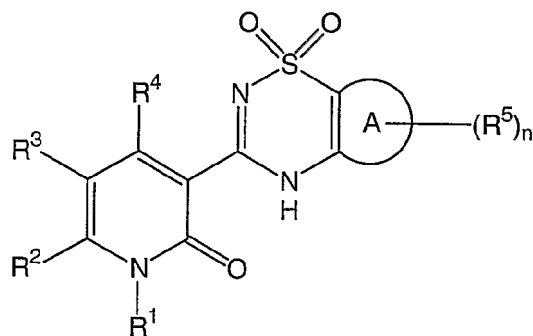
10

20

30

40

【化 1 4】



(I)

〔式中、

Aは、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロアリールおよび複素環からなる群から選択される単環式または二環式環であり；

R¹は、水素、アルケニル、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニルアルキル、アルキルスルファニルアルキル、アルキルスルフィニルアルキル、アルキルスルホニルアルキル、アルキニル、アリール、アリールアルケニル、アリールアルキル、アリールスルファニルアルキル、アリールスルホニルアルキル、カルボキシアルキル、シアノアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルケニル、(シクロアルキル)アルキル、ホルミルアルキル、ハロアルコキシアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールスルホニルアルキル、複素環、複素環アルケニル、複素環アルキル、ヒドロキシアルキル、ニトロアルキル、R_aR_bN-、R_aR_bNアルキル-、R_aR_bNC(O)アルキル-、R_aR_bNC(O)Oアルキル-、R_aR_bNC(O)NR_cアルキル-、R_fR_gC=N-およびR_kO-からなる群から選択され；R¹は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、-

(アルキル)(OR_c)、-(アルキル)(NR_cR_e)、-SR_c、-S(O)R_c、-S(O)₂R_c、-OR_c、-N(R_c)(R_e)、-C(O)R_c、-C(O)OR_cおよび-C(O)NR_cR_eからなる群から選択される0、1、2または3個の置換基で置換されており；

R²およびR³は独立に、水素、アルケニル、アルキニル、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、複素環、ヘテロアリールアルキル、シアノ、ハロ、-N(R_a)(R_b)、R_aR_bNC(O)-、-SR_a、-S(O)R_a、-S(O)₂R_aおよびR_aC(O)-からなる群から選択され；R²およびR³は独立に、独立にR_a、アルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、-(アルキル)(OR_k)、-(アルキル)(NR_aR_b)、-SR_a、-S(O)R_a、-S(O)₂R_a、-OR_k、-N(R_a)(R_b)、-C(O)R_a、-C(O)OR_aおよび-C(O)NR_aR_bからなる群から選択される0、1、2または3個の置換基で置換されており；

あるいは、R²およびR³が、それらが結合している炭素原子と一体となって、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールおよび複素環からなる群から選択される5員または6員環を形成しており、前記アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールおよび複素環は(R⁶)_mで置換されていても良く；

R⁴は、アルコキシ、アリールアルコキシ、アリールオキシ、ハロ、ヒドロキシ、R_aR_bN-、N₃-、R_eS-からなる群から選択され；R⁴は独立に、独立にハロ、ニトロ、シアノ、-OH、-NH₂、および-COOHからなる群から選択される0、1また

は 2 個の置換基で置換されており；

R^5 は各場合で独立に、アルケニル、アルコキシ、アルキル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、アリールカルボニル、アリールオキシ、アジドアルキル、ホルミル、ハロ、ハロアルキル、ハロカルボニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、複素環、複素環アルキル、ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、シアノ、シアノアルキル、ニトロ、 $R_a R_b N-$ 、 $R_a C(O)-$ 、 $R_a S-$ 、 $R_a (O) S-$ 、 $R_a (O)_2 S-$ 、 $R_a R_b N$ アルキル、 $R_a (O) SN(R_f)-$ 、 $R_a SO_2 N(R_f)-$ 、 $R_a (O) SN(R_f)$ アルキル、 $R_a SO_2 N(R_f)$ アルキル、 $R_a R_b NSO_2 N(R_f)-$ 、 $R_a R_b NSO_2 N(R_f)$ アルキル、 $R_a R_b NC(O)-$ 、 $R_k OC(O)-$ 、 $R_k OC(O)$ アルキル、 $R_k O$ アルキル、 $R_a R_b NSO_2-$ 、 $R_a R_b NSO_2$ アルキル、 $(R_b O)(R_a)P(O)O-$ および OR_k からなる群から選択され；各 R^5 は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、 $-(アルキル)(OR_c)$ 、 $-(アルキル)(NR_c R_d)$ 、 $-SR_c$ 、 $-S(O)R_c$ 、 $-S(O)_2 R_c$ 、 $-OR_c$ 、 $-N(R_c)(R_d)$ 、 $-C(O)R_c$ 、 $-C(O)OR_c$ および $-C(O)NR_c R_d$ からなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

R^6 は各場合で独立に、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、複素環アルキル、 $-(アルキル)(OR_k)$ 、 $-(アルキル)(NR_a R_b)$ 、 $-SR_a$ 、 $-S(O)R_a$ 、 $-S(O)_2 R_a$ 、 $-OR_k$ 、 $-N(R_a)(R_b)$ 、 $-C(O)R_a$ 、 $-C(O)OR_a$ および $-C(O)NR_a R_b$ からなる群から選択され；各 R^6 は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、ハロアルキル、シアノ、ニトロ、 $-OR_a$ 、 $-NR_a R_b$ 、 $-SR_a$ 、 $-SOR_a$ 、 $-SO_2 R_a$ 、 $-C(O)OR_a$ 、 $-C(O)NR_a R_b$ および $-NC(O)R_a$ からなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

R_a および R_b は各場合で独立に、水素、アルケニル、アルキル、アルキルスルファニルアルキル、アリール、アリールアルケニル、アリールアルキル、シアノアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルアルケニル、ホルミルアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキル、複素環、複素環アルケニル、複素環アルキル、ヒドロキシアルキルカルボニル、ニトロアルキル、 $R_c R_d N-$ 、 $R_k O-$ 、 $R_k O$ アルキル、 $R_c R_d N$ アルキル、 $R_c R_d NC(O)$ アルキル、 $R_c SO_2-$ 、 $R_c SO_2$ アルキル、 $R_c C(O)-$ 、 $R_c C(O)$ アルキル、 $R_c OC(O)-$ 、 $R_c OC(O)$ アルキル、 $R_c R_d N$ アルキル $C(O)-$ 、 $R_c R_d NC(O)-$ 、 $R_e R_d NC(O)O$ アルキル、 $R_c R_d NC(O)N(R_e)$ アルキルからなる群から選択され； R_a および R_b は、アルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、 $-(アルキル)(OR_c)$ 、 $-(アルキル)(NR_c R_d)$ 、 $-SR_c$ 、 $-S(O)R_c$ 、 $-S(O)_2 R_c$ 、 $-OR_c$ 、 $-N(R_c)(R_d)$ 、 $-C(O)R_c$ 、 $-C(O)OR_c$ および $-C(O)NR_c R_d$ からなる群から選択される 0、1 または 2 個の置換基で置換されており；

あるいは、 R_a および R_b はそれらが結合している窒素原子と一体となって、ヘテロアリールおよび複素環からなる群から選択される 3～6 員環を形成しており；前記ヘテロアリールおよび複素環は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、 $-(アルキル)(OR_c)$ 、 $-(アルキル)(NR_c R_d)$ 、 $-アルキルSO_2 NR_c R_d$ 、 $-$

アルキルC (O) NR_c R_d、-SR_c、-S(O)R_c、-S(O)₂R_c、-OR_c、-N(R_c)(R_d)、-C(O)R_c、-C(O)OR_c および -C(O)NR_cR_d からなる群から選択される0、1、2または3個の置換基で置換されており；

R_c および R_d は各場合で独立に、水素、-NR_fR_h、-OR_f、-CO(R_f)、-SR_f、-SOR_f、-SO₂R_f、-C(O)NR_fR_h、-SO₂NR_fR_h、-C(O)OR_f、アルケニル、アルキル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、アリール、アリールアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、複素環および複素環アルキルからなる群から選択され；各R_c および R_d は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、-(アルキル)(OR_f)、-(アルキル)(NR_fR_h)、-SR_f、-S(O)R_f、-S(O)₂R_f、-OR_f、-N(R_f)(R_h)、-C(O)R_f、-C(O)OR_f、-C(O)NR_fR_h、-C(O)N(H)NR_fR_h、-N(R_e)C(O)OR_f、-N(R_e)SO₂NR_fR_h、-N(R_e)C(O)NR_fR_h、-アルキルN(R_e)C(O)OR_f、-アルキルN(R_e)SO₂NR_fR_h および -アルキルN(R_e)C(O)NR_fR_h からなる群から選択される0、1、2または3個の置換基で置換されており；

あるいは、R_c および R_d はそれらが結合している窒素原子と一体となって、ヘテロアリールおよび複素環からなる群から選択される3～6員環を形成しており；前記ヘテロアリールおよび複素環は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、-(アルキル)(OR_f)、-(アルキル)(NR_fR_h)、-SR_f、-S(O)R_f、-S(O)₂R_f、-OR_f、-N(R_f)(R_h)、-C(O)R_f、-C(O)OR_f および -C(O)NR_fR_h からなる群から選択される0、1、2または3個の置換基で置換されており；

R_e は、水素、アルケニル、アルキルおよびシクロアルキルからなる群から選択され；

R_f、R_g および R_h は各場合で独立に、水素、アルキル、アルケニル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、複素環、複素環アルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され；各R_f、R_g および R_h は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、シアノ、ハロ、オキソ、ニトロ、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、-OH、-O(アルキル)、-NH₂、-N(H)(アルキル)、-N(アルキル)₂、-S(アルキル)、-S(O)(アルキル)、-SO₂アルキル、-アルキル-OH、-アルキル-O-アルキル、-アルキルNH₂、-アルキルN(H)(アルキル)、-アルキルN(アルキル)₂、-アルキルS(アルキル)、-アルキルS(O)(アルキル)、-アルキルSO₂アルキル、-N(H)C(O)NH₂、-C(O)OH、-C(O)O(アルキル)、-C(O)アルキル、-C(O)NH₂、-C(O)NH₂、-C(O)N(H)(アルキル) および -C(O)N(アルキル)₂ からなる群から選択される0、1、2または3個の置換基で置換されており；

あるいは、R_f および R_g はそれらが結合している炭素原子と一体となって、シクロアルキル、シクロアルケニルおよび複素環からなる群から選択される3～7員環を形成しており；

あるいは、R_f および R_h はそれらが結合している窒素原子と一体となって、複素環およびヘテロアリールからなる群から選択される3～7員環を形成しており；前記複素環およびヘテロアリールはそれぞれ独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、シアノ、ハロ、オキソ、ニトロ、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、-OH、-O(アルキル)

10

20

30

40

50

、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{H})$ (アルキル)、 $-\text{N}(\text{アルキル})_2$ 、 $-\text{S}$ (アルキル)、 $-\text{S}$ (アルキル)、 $-\text{S}(\text{O})$ (アルキル)、 $-\text{アルキル}-\text{OH}$ 、 $-\text{アルキル}-\text{O}-\text{アルキル}$ 、 $-\text{アルキルNH}_2$ 、 $-\text{アルキルN}(\text{H})$ (アルキル)、 $-\text{アルキルS}$ (アルキル)、 $-\text{アルキルS}(\text{O})$ (アルキル)、 $-\text{アルキルSO}_2$ アルキル、 $-\text{アルキルN}(\text{アルキル})_2$ 、 $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ (アルキル)、 $-\text{C}(\text{O})$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})$ (アルキル) および $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{アルキル})_2$ からなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

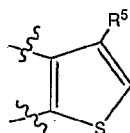
R_k は、水素、アルケニル、アルキル、アリール、アリールアルキル、シアノアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ホルミルアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、複素環、複素環アルキル、ニトロアルキル、 $\text{R}_a\text{R}_b\text{N}$ アルキル、 R_aO アルキル、 $\text{R}_a\text{R}_b\text{NC}(\text{O})-$ 、 $\text{R}_a\text{R}_b\text{NC}(\text{O})$ アルキル、 $\text{R}_a\text{S}-$ 、 $\text{R}_a\text{S}(\text{O})-$ 、 R_aSO_2- 、 R_aS アルキル、 $\text{R}_a(\text{O})\text{S}$ アルキル、 R_aSO_2 アルキル、 $\text{R}_a\text{OC}(\text{O})-$ 、 $\text{R}_a\text{OC}(\text{O})$ アルキル、 $\text{R}_a\text{C}(\text{O})-$ 、 $\text{R}_a\text{C}(\text{O})$ アルキル からなる群から選択され；各 R_k は、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、 $-(\text{アルキル})(\text{OR}_c)$ 、 $-(\text{アルキル})(\text{NR}_c\text{R}_d)$ 、 $-\text{SR}_c$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}_c$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_c$ 、 $-\text{OR}_c$ 、 $-\text{N}(\text{R}_c)(\text{R}_d)$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_c$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_c$ および $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_c\text{R}_d$ からなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

m は 0、1、2、3 または 4 であり；

n は 0、1、2、3 または 4 であり；

ただし、A が下記のもの：

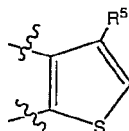
【化 15】



以外の単環式環であり、 R^4 がアルコキシ、アリールオキシ、ヒドロキシまたは $\text{R}_e\text{S}-$ であり、 R^5 が水素、アルケニル、アルコキシ、アルキル、アルキニル、アリール、ハロ、ヘテロアリール、複素環アルキル、シクロアルキル、シアノ、ニトロ、 $\text{R}_a\text{R}_b\text{N}-$ 、 $\text{R}_a\text{C}(\text{O})-$ 、 $\text{R}_a\text{S}-$ 、 $\text{R}_a(\text{O})\text{S}-$ 、 $\text{R}_a(\text{O})_2\text{S}-$ 、 $\text{R}_a\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_f)-$ 、 $\text{R}_a\text{R}_b\text{NC}(\text{O})-$ 、 $\text{R}_k\text{OC}(\text{O})-$ 、 $\text{R}_a\text{R}_b\text{NSO}_2-$ または $-\text{OR}_k$ であり、 R^6 が水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、シアノ、ニトロ、アリール、ヘテロアリール、複素環アルキル、 $-\text{SR}_a$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}_a$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_a$ 、 $-\text{OR}_k$ 、 $-\text{N}(\text{R}_a)(\text{R}_b)$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_a$ および $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$ である場合、 R^1 は水素、アルケニル、アルキル、アルキニル、アリール、アリールアルケニル、アリールアルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルケニル、(シクロアルキル)アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキル、複素環アルケニルおよび複素環アルキルではなく；

さらには、A が下記のもの：

【化 16】

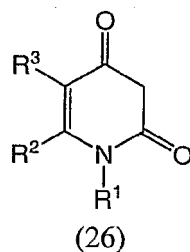


であり、 R^4 がヒドロキシまたは R_e S-であり、 R^5 が水素、未置換アルキル、ハロまたは $-OR_k$ であり、 R^6 が水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、シアノ、ニトロ、アリール、ヘテロアリール、複素環アルキル、 $-SR_a$ 、 $-S(O)R_a$ 、 $-S(O)_2R_a$ 、 $-OR_k$ 、 $-N(R_a)(R_b)$ 、 $-C(O)R_a$ 、 $-C(O)OR$ 、および $-C(O)NR_aR_b$ である場合、 R^1 は水素、アルケニル、アルキル、アルキニル、アリール、アリールアルケニル、アリールアルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルケニル、(シクロアルキル)アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキル、複素環アルケニルおよび複素環アルキルではない。] あるいは該化合物の製薬上許容される塩型、立体異性体または互変異体の製造方法であって

10

(a) 塩基存在下に下記式 (26) の化合物：

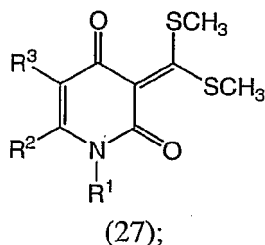
【化 17】



20

を二硫化炭素およびメチル化剤と接触させて、下記式 (27) の化合物：

【化 18】

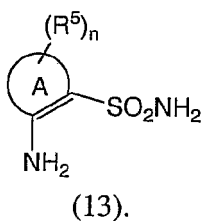


30

を得る段階；ならびに

(b) 前記式 (27) の化合物を下記式 (13) の化合物：

【化 19】



40

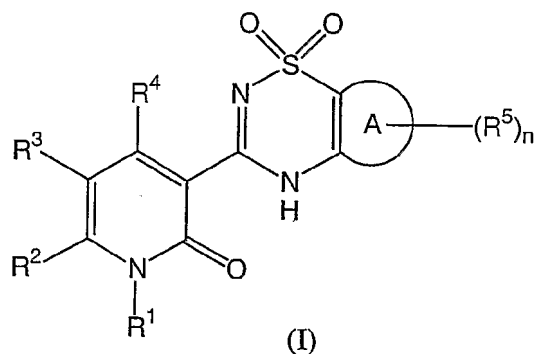
と接触させる段階

を有する方法。

【請求項 86】

下記式 (I) の化合物：

【化 20】



10

〔式中、

Aは、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロアリールおよび複素環からなる群から選択される単環式または二環式環であり；

R¹は、水素、アルケニル、アルコキシアルキル、アルコシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニルアルキル、アルキルスルファニルアルキル、アルキルスルフィニルアルキル、アルキルスルホニルアルキル、アルキニル、アリール、アリールアルケニル、アリールアルキル、アリールスルファニルアルキル、アリールスルホニルアルキル、カルボキシアルキル、シアノアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルケニル、(シクロアルキル)アルキル、ホルミルアルキル、ハロアルコキシアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールスルホニルアルキル、複素環、複素環アルケニル、複素環アルキル、ヒドロキシアルキル、ニトロアルキル、R_aR_bN-、R_aR_bNアルキル-、R_aR_bNC(O)アルキル-、R_aR_bNC(O)Oアルキル-、R_aR_bNC(O)NR_cアルキル-、R_fR_gC=N-およびR_kO-からなる群から選択され；R¹は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、-(アルキル)(OR_c)、-(アルキル)(NR_cR_e)、-SR_c、-S(O)R_c、-S(O)₂R_c、-OR_c、-N(R_c)(R_e)、-C(O)R_c、-C(O)OR_cおよび-C(O)NR_cR_eからなる群から選択される0、1、2または3個の置換基で置換されており；

20

30

R²およびR³は独立に、水素、アルケニル、アルキニル、アルコキシアルキル、アルコシカルボニル、アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、複素環、ヘテロアリールアルキル、シアノ、ハロ、-N(R_a)(R_b)、R_aR_bNC(O)-、-SR_a、-S(O)R_a、-S(O)₂R_aおよびR_aC(O)-からなる群から選択され；R²およびR³は独立に、独立にR_a、アルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、-(アルキル)(OR_k)、-(アルキル)(NR_aR_b)、-SR_a、-S(O)R_a、-S(O)₂R_a、-OR_k、-N(R_a)(R_b)、-C(O)R_a、-C(O)OR_aおよび-C(O)NR_aR_bからなる群から選択される0、1、2または3個の置換基で置換されており；

40

あるいは、R²およびR³が、それらが結合している炭素原子と一体となって、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールおよび複素環からなる群から選択される5員または6員環を形成しており、前記アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールおよび複素環は(R⁶)_mで置換されていても良く；

R⁴は、アルコキシ、アリールアルコキシ、アリールオキシ、ハロ、ヒドロキシ、R_aR_bN-、N₃-、R_eS-からなる群から選択され；R⁴は独立に、独立にハロ、ニトロ、シアノ、-OH、-NH₂、および-COOHからなる群から選択される0、1または2個の置換基で置換されており；

50

R^5 は各場合で独立に、アルケニル、アルコキシ、アルキル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、アリールカルボニル、アリールオキシ、アジドアルキル、ホルミル、ハロ、ハロアルキル、ハロカルボニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、複素環、複素環アルキル、ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、シアノ、シアノアルキル、ニトロ、 $R_a R_b N-$ 、 $R_a C(O)-$ 、 $R_a S-$ 、 $R_a (O) S-$ 、 $R_a (O)_2 S-$ 、 $R_a R_b N$ アルキル、 $R_a (O) SN(R_f)-$ 、 $R_a SO_2 N(R_f)-$ 、 $R_a (O) SN(R_f)$ アルキル、 $R_a SO_2 N(R_f)$ アルキル、 $R_a R_b NSO_2 N(R_f)-$ 、 $R_a R_b NSO_2 N(R_f)$ アルキル、 $R_a R_b NC(O)-$ 、 $R_k OC(O)-$ 、 $R_k OC(O)$ アルキル、 $R_k O$ アルキル、 $R_a R_b NSO_2-$ 、 $R_a R_b NSO_2$ アルキル、 $(R_b O)(R_a)P(O)O-$ および OR_k からなる群から選択され；各 R^5 は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、 $-(\text{アルキル})(OR_c)$ 、 $-(\text{アルキル})(NR_c R_d)$ 、 $-SR_c$ 、 $-S(O)R_c$ 、 $-S(O)_2 R_c$ 、 $-OR_c$ 、 $-N(R_c)(R_d)$ 、 $-C(O)R_c$ 、 $-C(O)OR_c$ および $-C(O)NR_c R_d$ からなる群から選択される0、1、2または3個の置換基で置換されており；

R^6 は各場合で独立に、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、複素環アルキル、 $-(\text{アルキル})(OR_k)$ 、 $-(\text{アルキル})(NR_a R_b)$ 、 $-SR_a$ 、 $-S(O)R_a$ 、 $-S(O)_2 R_a$ 、 $-OR_k$ 、 $-N(R_a)(R_b)$ 、 $-C(O)R_a$ 、 $-C(O)OR_a$ および $-C(O)NR_a R_b$ からなる群から選択され；各 R^6 は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、ハロアルキル、シアノ、ニトロ、 $-OR_a$ 、 $-NR_a R_b$ 、 $-SR_a$ 、 $-SOR_a$ 、 $-SO_2 R_a$ 、 $-C(O)OR_a$ 、 $-C(O)NR_a R_b$ および $-NC(O)R_a$ からなる群から選択される0、1、2または3個の置換基で置換されており；

R_a および R_b は各場合で独立に、水素、アルケニル、アルキル、アルキルスルファニルアルキル、アリール、アリールアルケニル、アリールアルキル、シアノアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルアルケニル、ホルミルアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキル、複素環、複素環アルケニル、複素環アルキル、ヒドロキシアルキルカルボニル、ニトロアルキル、 $R_c R_d N-$ 、 $R_k O-$ 、 $R_k O$ アルキル、 $R_c R_d N$ アルキル、 $R_c R_d NC(O)$ アルキル、 $R_c SO_2-$ 、 $R_c SO_2$ アルキル、 $R_c C(O)-$ 、 $R_c C(O)$ アルキル、 $R_c OC(O)-$ 、 $R_c OC(O)$ アルキル、 $R_c R_d N$ アルキル $C(O)-$ 、 $R_c R_d NC(O)-$ 、 $R_e R_d NC(O)O$ アルキル、 $R_c R_d NC(O)N(R_e)$ アルキルからなる群から選択され； R_a および R_b は、アルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、 $-(\text{アルキル})(OR_c)$ 、 $-(\text{アルキル})(NR_c R_d)$ 、 $-SR_c$ 、 $-S(O)R_c$ 、 $-S(O)_2 R_c$ 、 $-OR_c$ 、 $-N(R_c)(R_d)$ 、 $-C(O)R_c$ 、 $-C(O)OR_c$ および $-C(O)NR_c R_d$ からなる群から選択される0、1または2個の置換基で置換されており；

あるいは、 R_a および R_b はそれらが結合している窒素原子と一体となって、ヘテロアリールおよび複素環からなる群から選択される3～6員環を形成しており；前記ヘテロアリールおよび複素環は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、 $-(\text{アルキル})(OR_c)$ 、 $-(\text{アルキル})(NR_c R_d)$ 、 $-アルキルSO_2 NR_c R_d$ 、 $-アルキルC(O)NR_c R_d$ 、 $-SR_c$ 、 $-S(O)R_c$ 、 $-S(O)_2 R_c$ 、 $-OR_c$

、 $-N(R_c)(R_d)$ 、 $-C(O)R_c$ 、 $-C(O)OR_c$ および $-C(O)NR_cR_d$ からなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

R_c および R_d は各場合で独立に、水素、 $-NR_fR_h$ 、 $-OR_f$ 、 $-CO(R_f)$ 、 $-SR_f$ 、 $-SOR_f$ 、 $-SO_2R_f$ 、 $-C(O)NR_fR_h$ 、 $-SO_2NR_fR_h$ 、 $-C(O)OR_f$ 、アルケニル、アルキル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、アリール、アリールアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、複素環および複素環アルキルからなる群から選択され；各 R_c および R_d は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、 $-(\text{アルキル})(OR_f)$ 、 $-(\text{アルキル})(NR_fR_h)$ 、 $-SR_f$ 、 $-S(O)R_f$ 、 $-S(O)_2R_f$ 、 $-OR_f$ 、 $-N(R_f)(R_h)$ 、 $-C(O)R_f$ 、 $-C(O)OR_f$ 、 $-C(O)NR_fR_h$ 、 $-C(O)N(H)NR_fR_h$ 、 $-N(R_e)C(O)OR_f$ 、 $-N(R_e)SO_2NR_fR_h$ 、 $-N(R_e)C(O)NR_fR_h$ 、 $-アルキルN(R_e)C(O)OR_f$ 、 $-アルキルN(R_e)SO_2NR_fR_h$ および $-アルキルN(R_e)C(O)NR_fR_h$ からなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

あるいは、 R_c および R_d はそれらが結合している窒素原子と一体となって、ヘテロアリールおよび複素環からなる群から選択される 3～6 員環を形成しており；前記ヘテロアリールおよび複素環は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、 $-(\text{アルキル})(OR_f)$ 、 $-(\text{アルキル})(NR_fR_h)$ 、 $-SR_f$ 、 $-S(O)R_f$ 、 $-S(O)_2R_f$ 、 $-OR_f$ 、 $-N(R_f)(R_h)$ 、 $-C(O)R_f$ 、 $-C(O)OR_f$ および $-C(O)NR_fR_h$ からなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

R_e は、水素、アルケニル、アルキルおよびシクロアルキルからなる群から選択され；

R_f 、 R_g および R_h は各場合で独立に、水素、アルキル、アルケニル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、複素環、複素環アルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され；各 R_f 、 R_g および R_h は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、シアノ、ハロ、オキソ、ニトロ、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-OH$ 、 $-O(\text{アルキル})$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(H)(\text{アルキル})$ 、 $-N(\text{アルキル})_2$ 、 $-S(\text{アルキル})$ 、 $-S(O)(\text{アルキル})$ 、 $-SO_2\text{アルキル}$ 、 $-アルキル-OH$ 、 $-アルキル-O-アルキル$ 、 $-アルキルNH_2$ 、 $-アルキルN(H)(\text{アルキル})$ 、 $-アルキルN(\text{アルキル})_2$ 、 $-アルキルS(\text{アルキル})$ 、 $-アルキルS(O)(\text{アルキル})$ 、 $-アルキルSO_2\text{アルキル}$ 、 $-N(H)C(O)NH_2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O(\text{アルキル})$ 、 $-C(O)\text{アルキル}$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)N(H)(\text{アルキル})$ および $-C(O)N(\text{アルキル})_2$ からなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

あるいは、 R_f および R_g はそれらが結合している炭素原子と一体となって、シクロアルキル、シクロアルケニルおよび複素環からなる群から選択される 3～7 員環を形成しており；

あるいは、 R_f および R_h はそれらが結合している窒素原子と一体となって、複素環およびヘテロアリールからなる群から選択される 3～7 員環を形成しており；前記複素環およびヘテロアリールはそれぞれ独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、シアノ、ハロ、オキソ、ニトロ、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-OH$ 、 $-O(\text{アルキル})$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(H)(\text{アルキル})$ 、 $-N(\text{アルキル})_2$ 、 $-S(\text{アルキル})$ 、 $-S$ (

10

20

30

40

50

アルキル)、 $-S(O)$ (アルキル)、 $-アルキル-OH$ 、 $-アルキル-O-アルキル$ 、 $-アルキルNH_2$ 、 $-アルキルN(H)$ (アルキル)、 $-アルキルS$ (アルキル)、 $-アルキルS(O)$ (アルキル)、 $-アルキルSO_2$ アルキル、 $-アルキルN$ (アルキル) $_2$ 、 $-N(H)C(O)NH_2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O$ (アルキル)、 $-C(O)$ アルキル、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)N(H)$ (アルキル) および $-C(O)N$ (アルキル) $_2$ からなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されており;

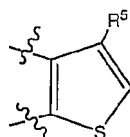
R_k は、水素、アルケニル、アルキル、アリール、アリールアルキル、シアノアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ホルミルアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、複素環、複素環アルキル、ニトロアルキル、 $R_a R_b N$ アルキル、 $R_a O$ アルキル、 $R_a R_b NC(O)-$ 、 $R_a R_b NC(O)$ アルキル、 $R_a S-$ 、 $R_a S(O)-$ 、 $R_a SO_2-$ 、 $R_a S$ アルキル、 $R_a (O) S$ アルキル、 $R_a SO_2$ アルキル、 $R_a OC(O)-$ 、 $R_a OC(O)$ アルキル、 $R_a C(O)-$ 、 $R_a C(O)$ アルキルからなる群から選択され; 各 R_k は、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、 $-(アルキル)(OR_c)$ 、 $-(アルキル)(NR_c R_d)$ 、 $-SR_c$ 、 $-S(O)R_c$ 、 $-S(O)_2 R_c$ 、 $-OR_c$ 、 $-N(R_c)(R_d)$ 、 $-C(O)R_c$ 、 $-C(O)OR_c$ および $-C(O)NR_c R_d$ からなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されており;

m は 0、1、2、3 または 4 であり;

n は 0、1、2、3 または 4 であり;

ただし、 A が下記のもの:

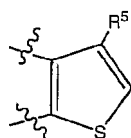
【化 2 1】



以外の単環式環であり、 R^4 がアルコキシ、アリールオキシ、ヒドロキシまたは $R_e S-$ であり、 R^5 が水素、アルケニル、アルコキシ、アルキル、アルキニル、アリール、ハロ、ヘテロアリール、複素環アルキル、シクロアルキル、シアノ、ニトロ、 $R_a R_b N-$ 、 $R_a C(O)-$ 、 $R_a S-$ 、 $R_a (O) S-$ 、 $R_a (O)_2 S-$ 、 $R_a SO_2 N(R_f)-$ 、 $R_a R_b NC(O)-$ 、 $R_k OC(O)-$ 、 $R_a R_b NSO_2-$ または $-OR_k$ であり、 R^6 が水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、シアノ、ニトロ、アリール、ヘテロアリール、複素環アルキル、 $-SR_a$ 、 $-S(O)R_a$ 、 $-S(O)_2 R_a$ 、 $-OR_k$ 、 $-N(R_a)(R_b)$ 、 $-C(O)R_a$ 、 $-C(O)OR_a$ および $-C(O)NR_a R_b$ である場合、 R^1 は水素、アルケニル、アルキル、アルキニル、アリール、アリールアルケニル、アリールアルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルケニル、(シクロアルキル)アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキル、複素環アルケニルおよび複素環アルキルではなく;

さらには、 A が下記のもの:

【化 2 2】

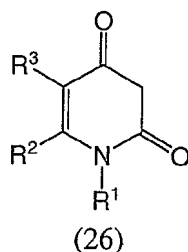


であり、 R^4 がヒドロキシまたは R_e S-であり、 R^5 が水素、未置換アルキル、ハロまたは $-OR_k$ であり、 R^6 が水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、シアノ、ニトロ、アリール、ヘテロアリール、複素環アルキル、 $-SR_a$ 、 $-S(O)R_a$ 、 $-S(O)_2R_a$ 、 $-OR_k$ 、 $-N(R_a)(R_b)$ 、 $-C(O)R_a$ 、 $-C(O)OR$ 、および $-C(O)NR_aR_b$ である場合、 R^1 は水素、アルケニル、アルキル、アルキニル、アリール、アリールアルケニル、アリールアルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルケニル、(シクロアルキル)アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキル、複素環アルケニルおよび複素環アルキルではない。] あるいは該化合物の製薬上許容される塩型、立体異性体または互変異体の製造方法であって

10

(a) 塩基存在下に下記式 (26) の化合物：

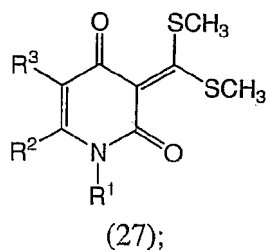
【化 2 3】



20

をトリス (メチルチオ) メチル・メチルサルフェートと接触させて、下記式 (27) の化合物：

【化 2 4】

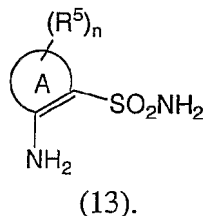


30

を得る段階；ならびに

(b) 前記式 (27) の化合物を下記式 (13) の化合物：

【化 2 5】



40

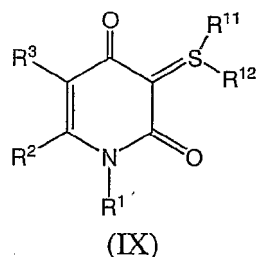
と接触させる段階

を有する方法。

【請求項 87】

下記式 (IX) を有する化合物あるいは該化合物の製薬上許容される塩型、互変異体または立体異性体。

【化 2 6】



〔式中、

R^1 は、水素、アルケニル、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニルアルキル、アルキルスルファニルアルキル、アルキルスルフィニルアルキル、アルキルスルホニルアルキル、アルキニル、アリール、アリールアルケニル、アリールアルキル、アリールスルファニルアルキル、アリールスルホニルアルキル、カルボキシアルキル、シアノアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、シクロアルキル、（シクロアルキル）アルケニル、（シクロアルキル）アルキル、ホルミルアルキル、ハロアルコキシアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールスルホニルアルキル、複素環、複素環アルケニル、複素環アルキル、ヒドロキシアルキル、ニトロアルキル、 $R_a R_b N$ —、 $R_a R_b N$ アルキル—、 $R_a R_b NC(O)$ アルキル—、 $R_a R_b NC(O)O$ アルキル—、 $R_a R_b NC(O)NR_c$ アルキル—、 $R_f R_g C=N$ —および $R_k O$ —からなる群から選択され； R^1 は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、—（アルキル）（ OR_c ）—、—（アルキル）（ $NR_c R_e$ ）—、— SR_c —、— $S(O)R_c$ —、— $S(O)_2 R_c$ —、— OR_c —、— $N(R_c)(R_e)$ —、— $C(O)R_c$ —、— $C(O)OR_c$ —および— $C(O)NR_c R_e$ —からなる群から選択される0、1、2または3個の置換基で置換されており；

R^2 および R^3 は独立に、水素、アルケニル、アルキニル、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、複素環、ヘテロアリールアルキル、シアノ、ハロ、— $N(R_a)(R_b)$ —、 $R_a R_b NC(O)$ —、— SR_a —、— $S(O)R_a$ —、— $S(O)_2 R_a$ —および $R_a C(O)$ —からなる群から選択され； R^2 および R^3 は独立に、独立に R_a 、アルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、—（アルキル）（ OR_k ）—、—（アルキル）（ $NR_a R_b$ ）—、— SR_a —、— $S(O)R_a$ —、— $S(O)_2 R_a$ —、— OR_k —、— $N(R_a)(R_b)$ —、— $C(O)R_a$ —、— $C(O)OR_a$ —および— $C(O)NR_a R_b$ —からなる群から選択される0、1、2または3個の置換基で置換されており；

あるいは、 R^2 および R^3 が、それらが結合している炭素原子と一体となって、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールおよび複素環からなる群から選択される5員または6員環を形成しており、前記アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールおよび複素環は $(R^6)_m$ で置換されていても良く；

R^6 は各場合で独立に、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、複素環アルキル、—（アルキル）（ OR_k ）—、—（アルキル）（ $NR_a R_b$ ）—、— SR_a —、— $S(O)R_a$ —、— $S(O)_2 R_a$ —、— OR_k —、— $N(R_a)(R_b)$ —、— $C(O)R_a$ —、— $C(O)OR_a$ —および— $C(O)NR_a R_b$ —からなる群から選択され；各 R^6 は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、ハロアルキル、シアノ、ニトロ、— OR_a —、— $NR_a R_b$ —、— SR_a —、— SOR_a —、— $SO_2 R_a$ —、— $C(O)OR_a$ —、— $C(O)NR_a R_b$ —および— $NC(O)R_a$ —からなる群から選択される0、1、2または3個の置換基で置換されており；

R_a および R_b は各場合で独立に、水素、アルケニル、アルキル、アルキルスルファニルアルキル、アリール、アリールアルケニル、アリールアルキル、シアノアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルアルケニル、ホルミルアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキル、複素環、複素環アルケニル、複素環アルキル、ヒドロキシアルキルカルボニル、ニトロアルキル、 $R_c R_d N-$ 、 $R_k O-$ 、 $R_k O$ アルキル、 $R_c R_d N$ アルキル、 $R_c R_d NC(O)$ アルキル、 $R_c SO_2-$ 、 $R_c SO_2$ アルキル、 $R_c C(O)-$ 、 $R_c C(O)$ アルキル、 $R_c OC(O)-$ 、 $R_c OC(O)$ アルキル、 $R_c R_d N$ アルキル $C(O)-$ 、 $R_c R_d NC(O)-$ 、 $R_e R_d NC(O)O$ アルキル、 $R_c R_d NC(O)N(R_e)$ アルキルからなる群から選択され； R_a および R_b は、アルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、 $-(アルキル)(OR_c)$ 、 $-(アルキル)(NR_d)$ 、 $-SR_c$ 、 $-S(O)R_c$ 、 $-S(O)_2 R_c$ 、 $-OR_c$ 、 $-N(R_c)(R_d)$ 、 $-C(O)R_c$ 、 $-C(O)OR_c$ および $-C(O)NR_c R_d$ からなる群から選択される 0、1 または 2 個の置換基で置換されており；

あるいは、 R_a および R_b はそれらが結合している窒素原子と一体となって、ヘテロアリールおよび複素環からなる群から選択される 3～6 員環を形成しており；前記ヘテロアリールおよび複素環は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、 $-(アルキル)(OR_c)$ 、 $-(アルキル)(NR_c R_d)$ 、 $-アルキル SO_2 NR_c R_d$ 、 $-アルキル C(O)NR_c R_d$ 、 $-SR_c$ 、 $-S(O)R_c$ 、 $-S(O)_2 R_c$ 、 $-OR_c$ 、 $-N(R_c)(R_d)$ 、 $-C(O)R_c$ 、 $-C(O)OR_c$ および $-C(O)NR_c R_d$ からなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

R_c および R_d は各場合で独立に、水素、 $-NR_f R_h$ 、 $-OR_f$ 、 $-CO(R_f)$ 、 $-SR_f$ 、 $-SOR_f$ 、 $-SO_2 R_f$ 、 $-C(O)NR_f R_h$ 、 $-SO_2 NR_f R_h$ 、 $-C(O)OR_f$ 、アルケニル、アルキル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、アリール、アリールアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、複素環および複素環アルキルからなる群から選択され；各 R_c および R_d は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、 $-(アルキル)(OR_f)$ 、 $-(アルキル)(NR_f R_h)$ 、 $-SR_f$ 、 $-S(O)R_f$ 、 $-S(O)_2 R_f$ 、 $-OR_f$ 、 $-N(R_f)(R_h)$ 、 $-C(O)R_f$ 、 $-C(O)OR_f$ 、 $-C(O)NR_f R_h$ 、 $-C(O)N(H)NR_f R_h$ 、 $-N(R_e)C(O)OR_f$ 、 $-N(R_e)SO_2 NR_f R_h$ 、 $-N(R_e)C(O)NR_f R_h$ 、 $-アルキル N(R_e)C(O)OR_f$ 、 $-アルキル N(R_e)SO_2 NR_f R_h$ および $-アルキル N(R_e)C(O)NR_f R_h$ からなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

あるいは、 R_c および R_d はそれらが結合している窒素原子と一体となって、ヘテロアリールおよび複素環からなる群から選択される 3～6 員環を形成しており；前記ヘテロアリールおよび複素環は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、 $-(アルキル)(OR_f)$ 、 $-(アルキル)(NR_f R_h)$ 、 $-SR_f$ 、 $-S(O)R_f$ 、 $-S(O)_2 R_f$ 、 $-OR_f$ 、 $-N(R_f)(R_h)$ 、 $-C(O)R_f$ 、 $-C(O)OR_f$ および $-C(O)NR_f R_h$ からなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

10

20

30

40

50

R_e は、水素、アルケニル、アルキルおよびシクロアルキルからなる群から選択され；

R_f 、 R_g および R_h は各場合で独立に、水素、アルキル、アルケニル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、複素環、複素環アルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され；各 R_f 、 R_g および R_h は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、シアノ、ハロ、オキソ、ニトロ、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-OH$ 、 $-O$ (アルキル)、 $-NH_2$ 、 $-N(H)$ (アルキル)、 $-N$ (アルキル) $_2$ 、 $-S$ (アルキル)、 $-S(O)$ (アルキル)、 $-SO_2$ アルキル、 $-アルキル-OH$ 、 $-アルキル-O-アルキル$ 、 $-アルキルNH_2$ 、 $-アルキルN(H)$ (アルキル)、 $-アルキルN$ (アルキル) $_2$ 、 $-アルキルS$ (アルキル)、 $-アルキルS(O)$ (アルキル)、 $-アルキルSO_2$ アルキル、 $-N(H)C(O)NH_2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O$ (アルキル)、 $-C(O)$ アルキル、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)N(H)$ (アルキル) および $-C(O)N$ (アルキル) $_2$ からなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

あるいは、 R_f および R_g はそれらが結合している炭素原子と一体となって、シクロアルキル、シクロアルケニルおよび複素環からなる群から選択される 3～7 員環を形成しており；

あるいは、 R_f および R_h はそれらが結合している窒素原子と一体となって、複素環およびヘテロアリールからなる群から選択される 3～7 員環を形成しており；前記複素環およびヘテロアリールはそれぞれ独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、シアノ、ハロ、オキソ、ニトロ、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-OH$ 、 $-O$ (アルキル)、 $-NH_2$ 、 $-N(H)$ (アルキル)、 $-N$ (アルキル) $_2$ 、 $-S$ (アルキル)、 $-S$ (アルキル)、 $-S(O)$ (アルキル)、 $-アルキル-OH$ 、 $-アルキル-O-アルキル$ 、 $-アルキルNH_2$ 、 $-アルキルN(H)$ (アルキル)、 $-アルキルS$ (アルキル)、 $-アルキルS(O)$ (アルキル)、 $-アルキルSO_2$ アルキル、 $-アルキルN$ (アルキル) $_2$ 、 $-N(H)C(O)NH_2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O$ (アルキル)、 $-C(O)$ アルキル、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)N(H)$ (アルキル) および $-C(O)N$ (アルキル) $_2$ からなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

R_k は、水素、アルケニル、アルキル、アリール、アリールアルキル、シアノアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ホルミルアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、複素環、複素環アルキル、ニトロアルキル、 $R_a R_b N$ アルキル、 $R_a O$ アルキル、 $R_a R_b NC(O)-$ 、 $R_a R_b NC(O)$ アルキル、 $R_a S-$ 、 $R_a S(O)-$ 、 $R_a SO_2-$ 、 $R_a S$ アルキル、 $R_a (O) S$ アルキル、 $R_a SO_2$ アルキル、 $R_a OC(O)-$ 、 $R_a OC(O)$ アルキル、 $R_a C(O)-$ 、 $R_a C(O)$ アルキルからなる群から選択され；各 R_k は、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、 $-(アルキル)(OR_c)$ 、 $-(アルキル)(NR_c R_d)$ 、 $-SR_c$ 、 $-S(O)R_c$ 、 $-S(O)_2 R_c$ 、 $-OR_c$ 、 $-N(R_c)(R_d)$ 、 $-C(O)R_c$ 、 $-C(O)OR_c$ および $-C(O)NR_c R_d$ からなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

m は 0、1、2、3 または 4 であり；

R^{11} および R^{12} は独立にアルキル、アルケニルおよびアルキニルからなる群から選択される。]

【請求項 88】

1-ベンジル-3-(ビス(メチルチオ)メチレン)-1H-キノリン-2,4(1H) 50

, 3 H) - ジオン ;

3 - [ビス (メチルチオ) メチレン] - 1 - ブチル - 1, 8 - ナフチリジン - 2, 4 (1 H, 3 H) - ジオン ;

3 - [ビス (メチルチオ) メチレン] - 1 - (1, 3 - ジオキソ - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - イソインドール - 2 - イル) キノリン - 2, 4 (1 H, 3 H) - ジオン ;

3 - [ビス (メチルチオ) メチレン] - 1 - [(シクロプロピルメチル) アミノ] キノリン - 2, 4 (1 H, 3 H) - ジオン ;

3 - [ビス (メチルチオ) メチレン] - 1 - (3 - メチルブチル) ピリジン - 2, 4 (1 H, 3 H) - ジオン ;

1 - ベンジル - 3 - [ビス (メチルチオ) メチレン] ピリジン - 2, 4 (1 H, 3 H) - ジオン ; 10

3 - [ビス (メチルチオ) メチレン] - 1 - (シクロブチルアミノ) キノリン - 2, 4 (1 H, 3 H) - ジオン ; および

3 - [ビス (メチルチオ) メチレン] - 1 - (シクロブチルメチル) ピリジン - 2, 4 (1 H, 3 H) - ジオン

からなる群から選択される請求項 87 に記載の化合物あるいは該化合物の製薬上許容される塩型、互変異体または立体異性体。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

20

本発明は、新規な抗感染薬を提供する。具体的には本発明は、HCVポリメラーゼ阻害性化合物、ならびに治療上有効量のその化合物を含む組成物を提供する。本発明はまた、C型肝炎ウイルス(HCV)ポリメラーゼの阻害方法、HCVウイルス複製の阻害方法、ならびにHCV感染の治療または予防方法をも提供する。前記化合物の製造方法ならびにその方法で用いられる合成中間体も提供される。

【背景技術】

【0002】

C型肝炎ウイルス(HCV)による感染は、全世界的にヒト肝臓疾患の主要な原因となっている。感染者全体の85%を超える人が、慢性的な感染状態となっている。慢性HCV感染は、米国における全ての肝硬変、末期肝臓疾患および肝臓癌の30%に相当する。CDCは、HCVによる死亡数が2010年までに年間38000人まで増加すると推定している。 30

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0003】

初期の治療はインターフェロン単独からなるものであったが、24週または48週にわたるインターフェロンα-2bとリバビリンとの併用が、現在では慢性HCV感染の治療に対する最も有効な承認治療法となっている。しかしながら、この治療法に関連する多くの副作用がある(インターフェロンからのインフルエンザ様症状、白血病、血小板減少症および抑鬱、ならびにリバビリンによって誘発される貧血)。さらにこの治療法は、全てのHCV感染の約75%を占めるHVCV遺伝子型1が引き起こす感染に対してはあまり有効ではない。 40

【0004】

以上の内容に基づくと、HCVを阻害する能力を有する化合物を確認することが強く望まれている。本発明は、HCVポリメラーゼ阻害薬である新規な抗感染薬を提供する。

【課題を解決するための手段】

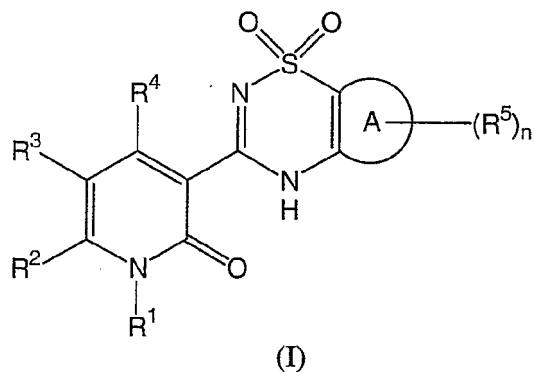
【0005】

本発明は、式(I)の化合物あるいはその化合物の製薬上許容される塩型、立体異性体または互変異体を提供する。

【0006】

50

【化 27】



10

式中、

Aは、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロアリールおよび複素環からなる群から選択される単環式または二環式環であり；

R¹は、水素、アルケニル、アルコキシアルキル、アルコシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニルアルキル、アルキルスルファニルアルキル、アルキルスルフィニルアルキル、アルキルスルホニルアルキル、アルキニル、アリール、アリールアルケニル、アリールアルキル、アリールスルファニルアルキル、アリールスルホニルアルキル、カルボキシアルキル、シアノアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルケニル、(シクロアルキル)アルキル、ホルミルアルキル、ハロアルコキシアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールスルホニルアルキル、複素環、複素環アルケニル、複素環アルキル、ヒドロキシアルキル、ニトロアルキル、R_aR_bN-、R_aR_bNアルキル-、R_aR_bNC(O)アルキル-、R_aR_bNC(O)Oアルキル-、R_aR_bNC(O)NR_cアルキル-、R_fR_gC=N-およびR_kO-からなる群から選択され；R¹は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、-(アルキル)(OR_c)、-(アルキル)(NR_cR_e)、-SR_c、-S(O)R_c、-S(O)₂R_c、-OR_c、-N(R_c)(R_e)、-C(O)R_c、-C(O)OR_cおよび-C(O)NR_cR_eからなる群から選択される0、1、2または3個の置換基で置換されており；

20

30

R²およびR³は独立に、水素、アルケニル、アルキニル、アルコキシアルキル、アルコシカルボニル、アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、複素環、ヘテロアリールアルキル、シアノ、ハロ、-N(R_a)(R_b)、R_aR_bNC(O)-、-SR_a、-S(O)R_a、-S(O)₂R_aおよびR_aC(O)-からなる群から選択され；R²およびR³は独立に、独立にR_a、アルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、-(アルキル)(OR_k)、-(アルキル)(NR_aR_b)、-SR_a、-S(O)R_a、-S(O)₂R_a、-OR_k、-N(R_a)(R_b)、-C(O)R_a、-C(O)OR_aおよび-C(O)NR_aR_bからなる群から選択される0、1、2または3個の置換基で置換されており；

40

あるいは、R²およびR³が、それらが結合している炭素原子と一体となって、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールおよび複素環からなる群から選択される5員または6員環を形成しており、前記アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールおよび複素環は(R⁶)_mで置換されていても良く；

R⁴は、アルコキシ、アリールアルコキシ、アリールオキシ、ハロ、ヒドロキシ、R_aR_bN-、N₃-、R_eS-からなる群から選択され；R⁴は独立に、独立にハロ、ニトロ、シアノ、-OH、-NH₂、および-COOHからなる群から選択される0、1または2個の置換基で置換されており；

50

R^5 は各場合で独立に、アルケニル、アルコキシ、アルキル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、アリールカルボニル、アリールオキシ、アジドアルキル、ホルミル、ハロ、ハロアルキル、ハロカルボニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、複素環、複素環アルキル、ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、シアノ、シアノアルキル、ニトロ、 $R_a R_b N-$ 、 $R_a C(O)-$ 、 $R_a S-$ 、 $R_a (O) S-$ 、 $R_a (O)_2 S-$ 、 $R_a R_b N$ アルキル、 $R_a (O) SN(R_f)-$ 、 $R_a SO_2 N(R_f)-$ 、 $R_a (O) SN(R_f)$ アルキル、 $R_a SO_2 N(R_f)$ アルキル、 $R_a R_b NSO_2 N(R_f)-$ 、 $R_a R_b NSO_2 N(R_f)$ アルキル、 $R_a R_b NC(O)-$ 、 $R_k OC(O)-$ 、 $R_k OC(O)$ アルキル、 $R_k O$ アルキル、 $R_a R_b NSO_2-$ 、 $R_a R_b NSO_2$ アルキル、 $(R_b O)(R_a)P(O)O-$ および OR_k からなる群から選択され；各 R^5 は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、 $-(アルキル)(OR_c)$ 、 $-(アルキル)(NR_c R_d)$ 、 $-SR_c$ 、 $-S(O)R_c$ 、 $-S(O)_2 R_c$ 、 $-OR_c$ 、 $-N(R_c)(R_d)$ 、 $-C(O)R_c$ 、 $-C(O)OR_c$ および $-C(O)NR_c R_d$ からなる群から選択される0、1、2または3個の置換基で置換されており；

R^6 は各場合で独立に、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、複素環アルキル、 $-(アルキル)(OR_k)$ 、 $-(アルキル)(NR_a R_b)$ 、 $-SR_a$ 、 $-S(O)R_a$ 、 $-S(O)_2 R_a$ 、 $-OR_k$ 、 $-N(R_a)(R_b)$ 、 $-C(O)R_a$ 、 $-C(O)OR_a$ および $-C(O)NR_a R_b$ からなる群から選択され；各 R^6 は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、ハロアルキル、シアノ、ニトロ、 $-OR_a$ 、 $-NR_a R_b$ 、 $-SR_a$ 、 $-SOR_a$ 、 $-SO_2 R_a$ 、 $-C(O)OR_a$ 、 $-C(O)NR_a R_b$ および $-NC(O)R_a$ からなる群から選択される0、1、2または3個の置換基で置換されており；

R_a および R_b は各場合で独立に、水素、アルケニル、アルキル、アルキルスルファニルアルキル、アリール、アリールアルケニル、アリールアルキル、シアノアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルアルケニル、ホルミルアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキル、複素環、複素環アルケニル、複素環アルキル、ヒドロキシアルキルカルボニル、ニトロアルキル、 $R_c R_d N-$ 、 $R_k O-$ 、 $R_k O$ アルキル、 $R_c R_d N$ アルキル、 $R_c R_d NC(O)$ アルキル、 $R_c SO_2-$ 、 $R_c SO_2$ アルキル、 $R_c C(O)-$ 、 $R_c C(O)$ アルキル、 $R_c OC(O)-$ 、 $R_c OC(O)$ アルキル、 $R_c R_d N$ アルキル $C(O)-$ 、 $R_c R_d NC(O)-$ 、 $R_e R_d NC(O)O$ アルキル、 $R_c R_d NC(O)N(R_e)$ アルキルからなる群から選択され； R_a および R_b は、アルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、 $-(アルキル)(OR_c)$ 、 $-(アルキル)(NR_c R_d)$ 、 $-SR_c$ 、 $-S(O)R_c$ 、 $-S(O)_2 R_c$ 、 $-OR_c$ 、 $-N(R_c)(R_d)$ 、 $-C(O)R_c$ 、 $-C(O)OR_c$ および $-C(O)NR_c R_d$ からなる群から選択される0、1または2個の置換基で置換されており；

あるいは、 R_a および R_b はそれらが結合している窒素原子と一体となって、ヘテロアリールおよび複素環からなる群から選択される3～6員環を形成しており；前記ヘテロアリールおよび複素環は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、 $-(アルキル)(OR_c)$ 、 $-(アルキル)(NR_c R_d)$ 、 $-アルキルSO_2 NR_c R_d$ 、 $-アルキルC(O)NR_c R_d$ 、 $-SR_c$ 、 $-S(O)R_c$ 、 $-S(O)_2 R_c$ 、 $-OR_c$

、 $-N(R_c)(R_d)$ 、 $-C(O)R_c$ 、 $-C(O)OR_c$ および $-C(O)NR_cR_d$ からなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

R_c および R_d は各場合で独立に、水素、 $-NR_fR_h$ 、 $-OR_f$ 、 $-CO(R_f)$ 、 $-SR_f$ 、 $-SOR_f$ 、 $-SO_2R_f$ 、 $-C(O)NR_fR_h$ 、 $-SO_2NR_fR_h$ 、 $-C(O)OR_f$ 、アルケニル、アルキル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、アリール、アリールアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、複素環および複素環アルキルからなる群から選択され；各 R_c および R_d は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、 $-(アルキル)(OR_f)$ 、 $-(アルキル)(NR_fR_h)$ 、 $-SR_f$ 、 $-S(O)R_f$ 、 $-S(O)_2R_f$ 、 $-OR_f$ 、 $-N(R_f)(R_h)$ 、 $-C(O)R_f$ 、 $-C(O)OR_f$ 、 $-C(O)NR_fR_h$ 、 $-C(O)N(H)NR_fR_h$ 、 $-N(R_e)C(O)OR_f$ 、 $-N(R_e)SO_2NR_fR_h$ 、 $-N(R_e)C(O)NR_fR_h$ 、 $-アルキルN(R_e)C(O)OR_f$ 、 $-アルキルN(R_e)SO_2NR_fR_h$ および $-アルキルN(R_e)C(O)NR_fR_h$ からなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

あるいは、 R_c および R_d はそれらが結合している窒素原子と一体となって、ヘテロアリールおよび複素環からなる群から選択される 3～6 員環を形成しており；前記ヘテロアリールおよび複素環は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、 $-(アルキル)(OR_f)$ 、 $-(アルキル)(NR_fR_h)$ 、 $-SR_f$ 、 $-S(O)R_f$ 、 $-S(O)_2R_f$ 、 $-OR_f$ 、 $-N(R_f)(R_h)$ 、 $-C(O)R_f$ 、 $-C(O)OR_f$ および $-C(O)NR_fR_h$ からなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

R_e は、水素、アルケニル、アルキルおよびシクロアルキルからなる群から選択され；

R_f 、 R_g および R_h は各場合で独立に、水素、アルキル、アルケニル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、複素環、複素環アルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され；各 R_f 、 R_g および R_h は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、シアノ、ハロ、オキソ、ニトロ、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-OH$ 、 $-O(アルキル)$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(H)(アルキル)$ 、 $-N(アルキル)_2$ 、 $-S(アルキル)$ 、 $-S(O)(アルキル)$ 、 $-SO_2アルキル$ 、 $-アルキル-OH$ 、 $-アルキル-O-アルキル$ 、 $-アルキルNH_2$ 、 $-アルキルN(H)(アルキル)$ 、 $-アルキルN(アルキル)_2$ 、 $-アルキルS(アルキル)$ 、 $-アルキルS(O)(アルキル)$ 、 $-アルキルSO_2アルキル$ 、 $-N(H)C(O)NH_2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O(アルキル)$ 、 $-C(O)アルキル$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)N(H)(アルキル)$ および $-C(O)N(アルキル)_2$ からなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

あるいは、 R_f および R_g はそれらが結合している炭素原子と一体となって、シクロアルキル、シクロアルケニルおよび複素環からなる群から選択される 3～7 員環を形成しており；

あるいは、 R_f および R_h はそれらが結合している窒素原子と一体となって、複素環およびヘテロアリールからなる群から選択される 3～7 員環を形成しており；前記複素環およびヘテロアリールはそれぞれ独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、シアノ、ハロ、オキソ、ニトロ、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-OH$ 、 $-O(アルキル)$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(H)(アルキル)$ 、 $-N(アルキル)_2$ 、 $-S(アルキル)$ 、 $-S($

10

20

30

40

50

アルキル)、 $-S(O)$ (アルキル)、 $-アルキル-OH$ 、 $-アルキル-O-アルキル$ 、 $-アルキルNH_2$ 、 $-アルキルN(H)$ (アルキル)、 $-アルキルS$ (アルキル)、 $-アルキルS(O)$ (アルキル)、 $-アルキルSO_2$ アルキル、 $-アルキルN$ (アルキル) $_2$ 、 $-N(H)C(O)NH_2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O$ (アルキル)、 $-C(O)$ アルキル、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)N(H)$ (アルキル) および $-C(O)N$ (アルキル) $_2$ からなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

R_k は、水素、アルケニル、アルキル、アリール、アリールアルキル、シアノアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ホルミルアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、複素環、複素環アルキル、ニトロアルキル、 $R_a R_b N$ アルキル、 $R_a O$ アルキル、 $R_a R_b NC(O)-$ 、 $R_a R_b NC(O)$ アルキル、 $R_a S-$ 、 $R_a S(O)-$ 、 $R_a SO_2-$ 、 $R_a S$ アルキル、 $R_a (O) S$ アルキル、 $R_a SO_2$ アルキル、 $R_a OC(O)-$ 、 $R_a OC(O)$ アルキル、 $R_a C(O)-$ 、 $R_a C(O)$ アルキルからなる群から選択され；各 R_k は、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、 $-(アルキル)(OR_c)$ 、 $-(アルキル)(NR_c R_d)$ 、 $-SR_c$ 、 $-S(O)R_c$ 、 $-S(O)_2 R_c$ 、 $-OR_c$ 、 $-N(R_c)(R_d)$ 、 $-C(O)R_c$ 、 $-C(O)OR_c$ および $-C(O)NR_c R_d$ からなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

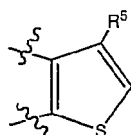
m は 0、1、2、3 または 4 であり；

n は 0、1、2、3 または 4 であり；

ただし、 A が下記のもの：

【0007】

【化28】

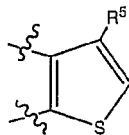


以外の単環式環であり、 R^4 がアルコキシ、アリールオキシ、ヒドロキシまたは $R_e S-$ であり、 R^5 が水素、アルケニル、アルコキシ、アルキル、アルキニル、アリール、ハロ、ヘテロアリール、複素環アルキル、シクロアルキル、シアノ、ニトロ、 $R_a R_b N-$ 、 $R_a C(O)-$ 、 $R_a S-$ 、 $R_a (O) S-$ 、 $R_a (O)_2 S-$ 、 $R_a SO_2 N(R_f)-$ 、 $R_a R_b NC(O)-$ 、 $R_k OC(O)-$ 、 $R_a R_b NSO_2-$ または $-OR_k$ であり、 R^6 が水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、シアノ、ニトロ、アリール、ヘテロアリール、複素環アルキル、 $-SR_a$ 、 $-S(O)R_a$ 、 $-S(O)_2 R_a$ 、 $-OR_k$ 、 $-N(R_a)(R_b)$ 、 $-C(O)R_a$ 、 $-C(O)OR_a$ および $-C(O)NR_a R_b$ である場合、 R^1 は水素、アルケニル、アルキル、アルキニル、アリール、アリールアルケニル、アリールアルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルケニル、(シクロアルキル)アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキル、複素環アルケニルおよび複素環アルキルではなく；

さらには、 A が下記のもの：

【0008】

【化 2 9】



であり、R⁴ がヒドロキシまたは R_e S-であり、R⁵ が水素、未置換アルキル、ハロまたは -OR_k であり、R⁶ が水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、シアノ、ニトロ、アリール、ヘテロアリール、複素環アルキル、-SR_a、-S(O)R_a、-S(O)₂R_a、-OR_k、-N(R_a)(R_b)、-C(O)R_a、-C(O)OR、および -C(O)NR_aR_b である場合、R¹ は水素、アルケニル、アルキル、アルキニル、アリール、アリールアルケニル、アリールアルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルケニル、(シクロアルキル)アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキル、複素環アルケニルおよび複素環アルキルではない。

【0009】

本発明はまた、本発明の化合物の製造方法およびその方法で用いられる中間体をも提供するものである。

【0010】

本発明はさらに、治療上有効量の本発明の化合物または化合物の組合せあるいはその製薬上許容される塩、ならびに製薬上許容される担体を含む医薬組成物を提供する。

【0011】

本発明はまた、RNA含有ウィルスによって引き起こされる感染の治療または予防方法であって、そのような処置を必要とする患者に対して本発明の医薬組成物を投与する段階を有する方法を提供する。

【0012】

本発明はさらに、RNA含有ウィルスの複製を阻害する方法であって、前記ウィルスを治療上有効量の本発明の化合物または化合物の組合せあるいはその製薬上許容される塩と接触させる段階を有する方法を提供する。

【0013】

本発明はさらに、RNA含有ウィルスによって引き起こされる感染の治療または予防方法であって、そのような処置を必要とする患者に対して、本発明の医薬組成物を投与する段階を有する方法を提供する。

【発明を実施するための最良の形態】

【0014】

本明細書で使用される場合、下記の用語はここに示した意味を有する。

【0015】

本明細書で使用される場合、「一つの」、「1個の」および「その」という単数形は、文脈が明らかに別のものを指していない限り、複数形を包含し得るものである。

【0016】

本明細書で使用される場合「アルキル」という用語は、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10個の炭素原子を有する直鎖または分岐の飽和炭化水素から誘導される基を指す。アルキル基の例には、ブチル、メチル、2-メチルブチルなどがある。

【0017】

本明細書で使用される場合「アルケニル」という用語は、少なくとも1個の炭素-炭素二重結合を有する2、3、4、5、6、7、8、9または10個の炭素原子直鎖または分岐基を指す。アルケニル基の例には、アリル、プロペニル、3-メチル-2-ブテニルなどがある。

【0018】

本明細書で使用される場合「アルキニル」という用語は、少なくとも1個の炭素-炭素三重結合を有する2、3、4、5、6、7、8、9または10個の炭素原子の直鎖または

分岐炭化水素を指す。アルキニル基の例には、エチニル、2-メチル-3-ブチニル、3-ペンチニルなどがある。

【0019】

本明細書で使用される場合「アルコキシ」という用語は、酸素原子を介して親分子部分に結合したアルキル基を指す。アルコキシ基の例には、tert-ブトキシ、メトキシ、イソプロポキシなどがある。

【0020】

本明細書で使用される場合「アルコシアルコキシ」という用語は、本明細書で定義の別のアルコキシ基を介して親分子部分に懸垂した本明細書で定義のアルコキシ基を意味する。

10

【0021】

アルコシアルコキシの代表的な例には、tert-ブトキシメトキシ、2-エトキシエトキシ、2-メトキシエトキシおよびメトキシメトキシなどがあるが、これらに限定されるものではない。

【0022】

本明細書で使用される場合「アルコシアルコシアルキル」という用語は、本明細書で定義のアルキル基を介して親分子部分に懸垂した本明細書で定義のアルコシアルコキシ基を意味する。アルコシアルコシアルキルの代表的な例には、tert-ブトキシメトキシメチル、エトキシメトキシメチル、(2-メトキシエトキシ)メチル、および2-(2-メトキシエトキシ)エチルなどがあるが、これらに限定されるものではない。

20

【0023】

本明細書で使用される場合「アルコシアルキル」という用語は、少なくとも1個のアルコキシ基によって置換されたアルキル基を指す。

【0024】

本明細書で使用される場合「アルコシカルボニル」という用語は、カルボニル基を介して親分子部分に結合したアルコキシ基を指す。アルコシカルボニル基の例には、tert-ブトキシカルボニル、エトキシカルボニル、メトキシカルボニルなどがある。

【0025】

本明細書で使用される場合「アルコシカルボニルアルキル」という用語は、アルキル基を介して親分子部分に結合したアルコシカルボニル基を指す。

30

【0026】

本明細書で使用される場合「アルキルカルボニル」という用語は、カルボニル基を介して親分子部分に結合したアルキル基を指す。アルキルカルボニル基の例には、アシル、ブタノイル、2, 2-ジメチルプロパノイルなどがある。

【0027】

本明細書で使用される場合「アルキルカルボニルアルキル」という用語は、本明細書で定義のアルキル基を介して親分子部分に懸垂した本明細書で定義のアルキルカルボニル基を意味する。アルキルカルボニルアルキルの代表的な例には、2-オキソプロピル、3, 3-ジメチル-2-オキソプロピル、3-オキソブチルおよび3-オキソペンチルなどがあるが、これらに限定されるものではない。

40

【0028】

本明細書で使用される場合「アルキルスルファニル」という用語は、硫黄原子を介して親分子部分に結合したアルキル基を指す。アルキルスルファニル基の例には、メチルスルファニル、(1-メチルエチル)スルファニル、(2-メチルプロピル)スルファニルなどがある。

【0029】

本明細書で使用される場合「アルキルスルファニルアルキル」という用語は、アルキル基を介して親分子部分に結合したアルキルスルファニル基を指す。

【0030】

本明細書で使用される場合「アルキルスルフィニル」という用語は、-S(O)-基を

50

介して親分子部分に結合したアルキル基を指す。

【0031】

本明細書で使用される場合「アルキルスルフィニルアルキル」という用語は、アルキル基を介して親分子部分に結合したアルキルスルフィニル基を指す。

【0032】

本明細書で使用される場合「アルキルスルホニル」という用語は、 $-S(O)_2-$ 基を介して親分子部分に結合したアルキル基を指す。

【0033】

本明細書で使用される場合「アルキルスルホニルアルキル」という用語は、アルキル基を介して親分子部分に結合したアルキルスルホニル基を指す。

10

【0034】

本明細書で使用される場合「アリール」という用語は、フェニル基あるいは1以上の環がフェニル基である二環式または三環式炭化水素縮合環系を指す。二環式縮合環系は、本明細書で定義の単環式シクロアルケニル基、本明細書で定義の単環式シクロアルキル基または別のフェニル基に縮合したフェニル基を有する。三環式縮合環系の例には、本明細書で定義の単環式シクロアルケニル基、本明細書で定義の単環式シクロアルキル基または別のフェニル基に縮合した二環式縮合環系がある。アリール基の例には、アントラセニル、アズレニル、フルオレニル、インダニル、インデニル、ナフチル、フェニル、テトラヒドロナフチルなどがある。本発明のアリール基は、その基のいずれか置換可能な炭素原子を介して親分子部分に結合していても良い。本発明のアリール基は、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、シアノ、ホルミル、ハロ、ニトロ、オキソ、 $-OR_a$ 、 $-OC(O)R_a$ 、 $-OC(O)OR_a$ 、 $-OC(O)NR_aR_b$ 、 $-OSO_2R_a$ 、 $-OSO_2NR_aR_b$ 、 $-SR_a$ 、 $-SOR_a$ 、 $-SO_2R_a$ 、 $-SO_2OR_a$ 、 $-SO_2NR_aR_b$ 、 $-NR_aR_b$ 、 $-N(R^3)C(O)R_a$ 、 $-N(R_e)C(O)OR_a$ 、 $-N(R_e)C(O)NR_aR_b$ 、 $-N(R_e)SO_2R_a$ 、 $-N(R_e)SO_2NR_aR_b$ 、 $-N(R_e)SO_2N(R_e)C(O)OR_a$ 、 $-C(O)R_a$ 、 $-C(O)OR_a$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環、第二のアリール基およびヘテロアリールからなる群から選択される0、1、2、3、4または5個の置換基で置換されていても良く；前記アルキル、アルケニルおよびアルキニルはそれぞれ独立に、独立にシアノ、ホルミル、ハロ、ニトロ、オキソ、 $-OR_a$ 、 $-OC(O)R_a$ 、 $-OC(O)OR_a$ 、 $-OC(O)NR_aR_b$ 、 $-OSO_2R_a$ 、 $-OSO_2NR_aR_b$ 、 $-SR_a$ 、 $-SOR_a$ 、 $-SO_2R_a$ 、 $-SO_2OR_a$ 、 $-SO_2NR_aR_b$ 、 $-NR_aR_b$ 、 $-N(R_e)C(O)R_a$ 、 $-N(R_e)C(O)OR_a$ 、 $-N(R_e)C(O)NR_aR_b$ 、 $-N(R_e)SO_2R_a$ 、 $-N(R_e)SO_2NR_aR_b$ 、 $-N(R_e)SO_2N(R_e)C(O)OR_a$ 、 $-C(O)R_a$ 、 $-C(O)OR_a$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ 、シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環、第二のアリール基およびヘテロアリールからなる群から選択される0、1、2または3個の置換基で置換されており； R_a 、 R_b および R_e は本明細書で定義の通りであり；前記第二のアリール基、ヘテロアリール、シクロアルキル、シクロアルケニルおよび複素環は、独立に $-OH$ 、 $-O$ (アルキル)、アルキル、アルケニル、アルキニル、シアノ、ホルミル、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ニトロ、 $-NH_2$ 、 $-N(H)$ (アルキル)、 $-N$ (アルキル) $_2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O$ (アルキル)、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)N(H)$ (アルキル)、 $-C(O)N$ (アルキル) $_2$ およびオキソからなる群から選択される0、1、2または3個の置換基で置換されていても良い。

20

30

40

【0035】

本明細書で使用される場合「アリールアルケニル」という用語は、アルケニル基を介して親分子部分に結合したアリール基を指す。

【0036】

本明細書で使用される場合「アリールアルコキシ」という用語は、酸素原子を介して親分子部分に結合したアリールアルキル基を指す。

50

【0037】

本明細書で使用される場合「アリールアルキル」という用語は、アルキル基を介して親分子部分に結合したアリール基を指す。

【0038】

本明細書で使用される場合「アリールカルボニル」という用語は、カルボニル基を介して親分子部分に結合したアリール基を指す。

【0039】

本明細書で使用される場合「アリールカルボニルアルキル」という用語は、本明細書で定義のアルキル基を介して親分子部分に懸垂した本明細書で定義のアリールカルボニル基を意味する。

10

【0040】

本明細書で使用される場合「アリールオキシ」という用語は、酸素原子を介して親分子部分に結合したアリール基を指す。

【0041】

本明細書で使用される場合「アリールオキシアルキル」という用語は、アルキル原子を介して親分子部分に結合したアリールオキシ基を指す。

【0042】

本明細書で使用される場合「アリールスルファニル」という用語は、硫黄原子を介して親分子部分に結合したアリール基を指す。

20

【0043】

本明細書で使用される場合「アリールスルファニルアルキル」という用語は、アルキル基を介して親分子部分に結合したアリールスルファニル基を指す。

【0044】

本明細書で使用される場合「アリールスルホニル」という用語は、スルホニル基を介して親分子部分に結合したアリール基を指す。

【0045】

本明細書で使用される場合「アリールスルホニルアルキル」という用語は、アルキル基を介して親分子部分に結合したアリールスルホニル基を指す。

【0046】

本明細書で使用される場合「カルボキシ」という用語は、 $-\text{CO}_2\text{H}$ を指す。

30

【0047】

本明細書で使用される場合「カルボキシアルキル」という用語は、アルキル基を介して親分子部分に結合したカルボキシ基を指す。

【0048】

本明細書で使用される場合「シアノ」という用語は、 $-\text{CN}$ を指す。

【0049】

本明細書で使用される場合「シアノアルキル」という用語は、アルキル基を介して親分子部分に結合したシアノ基を指す。

【0050】

本明細書で使用される場合「シクロアルケニル」という用語は、3～14個の炭素原子および0個のヘテロ原子を有する非芳香族性で部分不飽和の単環式、二環式または三環式環系を指す。シクロアルケニル基の例には、シクロヘキセニル、オクタヒドロナフタレニル、ノルボルニレニルなどがある。本発明のシクロアルケニル基は、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、シアノ、ホルミル、ハロ、ニトロ、オキソ、 $-\text{OR}_a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}_a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{OSO}_2\text{R}_a$ 、 $-\text{OSO}_2\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{SR}_a$ 、 $-\text{SOR}_a$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}_a$ 、 $-\text{SO}_2\text{OR}_a$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{N}(\text{R}_e)\text{C}(\text{O})\text{R}_a$ 、 $-\text{N}(\text{R}_e)\text{C}(\text{O})\text{OR}_a$ 、 $-\text{N}(\text{R}_e)\text{C}(\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{N}(\text{R}_e)\text{SO}_2\text{R}_a$ 、 $-\text{N}(\text{R}_e)\text{SO}_2\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{N}(\text{R}_e)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_e)\text{C}(\text{O})\text{OR}_a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$ シクロアルキル、第二のシクロアルケニル、複素環、アリール、ヘテロ

40

50

アリールおよびエチレンジオキシからなる群から選択される0、1、2、3、4または5個の置換基で置換されていても良く；前記アルキル、アルケニルおよびアルキニルはそれぞれ独立に、独立にシアノ、ホルミル、ハロ、ニトロ、オキソ、 $-OR_a$ 、 $-OC(O)R_a$ 、 $-OC(O)OR_a$ 、 $-OC(O)NR_aR_b$ 、 $-OSO_2R_a$ 、 $-OSO_2NR_aR_b$ 、 $-SR_a$ 、 $-SOR_a$ 、 $-SO_2R_a$ 、 $-SO_2OR_a$ 、 $-SO_2NR_aR_b$ 、 $-NR_aR_b$ 、 $-N(R_e)C(O)R_a$ 、 $-N(R_e)C(O)OR_a$ 、 $-N(R_e)C(O)NR_aR_b$ 、 $-N(R_e)SO_2R_a$ 、 $-N(R_e)SO_2NR_aR_b$ 、 $-N(R_e)SO_2N(R_e)C(O)OR_a$ 、 $-C(O)R_a$ 、 $-C(O)OR_a$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ 、シクロアルキル、第二のシクロアルケニル、複素環、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択される0、1、2または3個の置換基で置換されており； R_a 、 R_b および R_e は本明細書で定義の通りであり；前記シクロアルキル、前記第二のシクロアルケニル、前記複素環、前記アリールおよび前記ヘテロアリールは独立に $-OH$ 、 $-O$ （アルキル）、アルキル、アルケニル、アルキニル、シアノ、ホルミル、ハロ、オキソ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ニトロ、オキソ、 $-NH_2$ 、 $-N(H)$ （アルキル）、 $-N$ （アルキル）₂、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O$ （アルキル）、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)N(H)$ （アルキル）および $-C(O)N$ （アルキル）₂ からなる群から選択される0、1、2または3個の置換基で置換されていても良い。

10

【0051】

本明細書で使用される場合「シクロアルケニルアルキル」という用語は、アルキル基を介して親分子部分に結合したシクロアルケニル基を指す。

20

【0052】

本明細書で使用される場合「シクロアルキル」という用語は、3～14個の炭素原子および0個のヘテロ原子を有する飽和の単環式、二環式または三環式炭化水素環系を指す。シクロアルキル基の例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、ビシクロ[3.1.1]ヘプチル、6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプチル、アダマンチルなどがある。本発明のシクロアルキル基は、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、シアノ、ホルミル、ハロ、ニトロ、オキソ、 $-OR_a$ 、 $-OC(O)R_a$ 、 $-OC(O)OR_a$ 、 $-OC(O)NR_aR_b$ 、 $-OSO_2R_a$ 、 $-OSO_2NR_aR_b$ 、 $-SR_a$ 、 $-SOR_a$ 、 $-SO_2R_a$ 、 $-SO_2OR_a$ 、 $-SO_2NR_aR_b$ 、 $-NR_aR_b$ 、 $-N(R_e)C(O)R_a$ 、 $-N(R_e)C(O)OR_a$ 、 $-N(R_e)C(O)NR_aR_b$ 、 $-N(R_e)SO_2R_a$ 、 $-N(R_e)SO_2NR_aR_b$ 、 $-N(R_e)SO_2N(R_e)C(O)OR_a$ 、 $-C(O)R_a$ 、 $-C(O)OR_a$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ 、第二のシクロアルキル、シクロアルケニル、複素環、アリール、ヘテロアリールおよびエチレンジオキシからなる群から選択される0、1、2、3、4または5個の置換基で置換されていても良く；前記アルキル、アルケニルおよびアルキニルはそれぞれ独立に、独立にシアノ、ホルミル、ハロ、ニトロ、オキソ、 $-OR_a$ 、 $-OC(O)R_a$ 、 $-OC(O)OR_a$ 、 $-OC(O)NR_aR_b$ 、 $-OSO_2R_a$ 、 $-OSO_2NR_aR_b$ 、 $-SR_a$ 、 $-SOR_a$ 、 $-SO_2R_a$ 、 $-SO_2OR_a$ 、 $-SO_2NR_aR_b$ 、 $-NR_aR_b$ 、 $-N(R_e)C(O)R_a$ 、 $-N(R_e)C(O)OR_a$ 、 $-N(R_e)C(O)NR_aR_b$ 、 $-N(R_e)SO_2R_a$ 、 $-N(R_e)SO_2NR_aR_b$ 、 $-N(R_e)SO_2N(R_e)C(O)OR_a$ 、 $-C(O)R_a$ 、 $-C(O)OR_a$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ 、第二のシクロアルキル、シクロアルケニル、複素環、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択される0、1、2または3個の置換基で置換されており； R_a 、 R_b および R_e は本明細書で定義の通りであり；前記第二のシクロアルキル、前記シクロアルケニル、前記複素環、前記アリールおよび前記ヘテロアリールは、独立に $-OH$ 、 $-O$ （アルキル）、アルキル、アルケニル、アルキニル、シアノ、ホルミル、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ニトロ、オキソ、 $-NH_2$ 、 $-N(H)$ （アルキル）、 $-N$ （アルキル）₂、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O$ （アルキル）、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)N(H)$ （アルキル）および $-C(O)N$ （アルキル）₂ からなる群から選択される0、1、2または3個の置換基で置換されていても良い。

30

40

50

【0053】

本明細書で使用される場合「シクロアルキルアルケニル」という用語は、アルケニル基を介して親分子部分に結合したシクロアルキル基を指す。

【0054】

本明細書で使用される場合「シクロアルキルアルキル」という用語は、アルキル基を介して親分子部分に結合したシクロアルキル基を指す。

【0055】

本明細書で使用される場合「ホルミル」という用語は、 $-CHO$ を指す。

【0056】

本明細書で使用される場合「ホルミルアルキル」という用語は、アルキル基を介して親分子部分に結合したホルミル基を指す。 10

【0057】

本明細書で使用される場合「ハロ」および「ハロゲン」という用語は、F、Cl、Br および I を指す。

【0058】

本明細書で使用される場合「ハロアルコキシ」という用語は、酸素原子を介して親分子部分に結合したハロアルキル基を指す。

【0059】

本明細書で使用される場合「ハロアルコキシアルキル」という用語は、アルキル基を介して親分子部分に結合したハロアルコキシ基を指す。 20

【0060】

本明細書で使用される場合「ハロアルキル」という用語は、1、2、3 または 4 個のハロゲン原子によって置換されたアルキル基を指す。

【0061】

本明細書で使用される場合「ヘテロアリール」という用語は、少なくとも 1 個の原子が N、O、および S からなる群から選択され、残りの原子が炭素である芳香族 5 員または 6 員環を指す。「ヘテロアリール」という用語には、ヘテロアリール環がフェニル基に縮合している二環式系、本明細書で定義の単環式シクロアルキル基、本明細書で定義の複素環基または別のヘテロアリール基も含まれる。「ヘテロアリール」という用語には、二環式系がフェニル基に縮合している三環式系、本明細書で定義の単環式シクロアルキル基、本明細書で定義の複素環基または別のヘテロアリール基も含まれる。前記ヘテロアリール基は、その基におけるいずれか置換可能な炭素または窒素原子を介して親分子部分に結合している。ヘテロアリール基の例には、ベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ジベンゾフラニル、ジヒドロベンゾチアゾリル、フラニル、イミダゾリル、インダゾリル、インドリル、イソインドリル、イソオキサゾリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、チエノピリジニル、チエニル、トリアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピロリル、キノリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロピラニル、トリアジニルなどがある。本発明のヘテロアリール基は、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、シアノ、ホルミル、ハロ、ニトロ、オキソ、 $-OR_a$ 、 $-OC(O)R_a$ 、 $-OC(O)OR_a$ 、 $-OC(O)NR_aR_b$ 、 $-OSO_2R_a$ 、 $-OSO_2NR_aR_b$ 、 $-SR_a$ 、 $-SOR_a$ 、 $-SO_2R_a$ 、 $-SO_2OR_a$ 、 $-SO_2NR_aR_b$ 、 $-NR_aR_b$ 、 $-N(R_e)C(O)R_a$ 、 $-N(R_e)C(O)OR_a$ 、 $-N(R_e)C(O)NR_aR_b$ 、 $-N(R_e)SO_2R_a$ 、 $-N(R_e)SO_2NR_aR_b$ 、 $-N(R_e)SO_2N(R_e)C(O)OR_a$ 、 $-C(O)R_a$ 、 $-C(O)OR_a$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ 、シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環、アリールおよび第二のヘテロアリール基からなる群から選択される 0、1、2、3、4 または 5 個の置換基で置換されていても良く；前記アルキル、アルケニルおよびアルキニルはそれぞれ独立に、独立にシアノ、ホルミル、ハロ、ニトロ、オキソ、 $-OR_a$ 、 $-OC(O)R_a$ 、 $-OC(O)OR_a$ 、 $-OC(O)NR_aR_b$ 、 $-OSO_2R_a$ 30 40 50

、 $-OSO_2NR_aR_b$ 、 $-SR_a$ 、 $-SOR_a$ 、 $-SO_2R_a$ 、 $-SO_2OR_a$ 、 $-SO_2NR_aR_b$ 、 $-NR_aR_b$ 、 $-N(R_e)C(O)R_a$ 、 $-N(R_e)C(O)OR_a$ 、 $-N(R_e)C(O)NR_aR_b$ 、 $-N(R_e)SO_2R_a$ 、 $-N(R_e)SO_2NR_aR_b$ 、 $-N(R_e)SO_2N(R_e)C(O)OR_a$ 、 $-C(O)R_a$ 、 $-C(O)OR_a$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ 、シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環、アリールおよび第二のヘテロアリール基からなる群から選択される0、1、2または3個の置換基で置換されており； R_a 、 R_b および R_e は本明細書で定義の通りであり、前記第二のヘテロアリール基、前記アリール、前記シクロアルキル、前記シクロアルケニルおよび前記複素環は独立に、独立に $-OH$ 、 $-O$ （アルキル）、アルキル、アルケニル、アルキニル、シアノ、ホルミル、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ニトロ、 $-NH_2$ 、 $-N(H)$ （アルキル）、 $-N$ （アルキル）₂、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O$ （アルキル）、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)N(H)$ （アルキル）、 $-C(O)N$ （アルキル）₂ およびオキソからなる群から選択される0、1、2または3個の置換基で置換されていても良い。さらに前記窒素ヘテロ原子は、4級化されているか、酸化されて N -オキサイドとなっても良い。さらに、前記窒素含有環は N 保護されていても良い。

10

【0062】

本明細書で使用される場合「ヘテロアリールアルケニル」という用語は、アルケニル基を介して親分子部分に結合したヘテロアリール基を指す。

【0063】

本明細書で使用される場合「ヘテロアリールアルキル」という用語は、アルキル基を介して親分子部分に結合したヘテロアリール基を指す。

20

【0064】

本明細書で使用される場合「ヘテロアリールスルホニル」という用語は、スルホニル基を介して親分子部分に結合したヘテロアリール基を指す。

【0065】

本明細書で使用される場合「ヘテロアリールスルホニルアルキル」という用語は、アルキル基を介して親分子部分に結合したヘテロアリールスルホニル基を指す。

【0066】

本明細書で使用される場合「複素環」という用語は、酸素、窒素および硫黄からなる群から選択される少なくとも1個の原子を有する環状で非芳香族の飽和または部分不飽和の3、4、5、6または7員環を指す。「複素環」という用語には、複素環がフェニル基、本明細書で定義の単環式シクロアルケニル基、本明細書で定義の単環式シクロアルキル基または別の単環式複素環基に縮合した二環式系も含まれる。「複素環」という用語には、フェニル基、本明細書で定義の単環式シクロアルケニル基、本明細書で定義の単環式シクロアルキル基または別の単環式複素環基に縮合している三環式系も含まれる。本発明の複素環基は、その基におけるいずれか置換可能な炭素または窒素原子を介して親分子部分に結合している。複素環基の例には、ベンゾオキサジニル、ジヒドロインドリル、ジヒドロピリジニル、1,3-ジオキサニル、1,4-ジオキサニル、1,3-ジオキサラニル、イソインドリル、モルホリニル、ピペラジニル、ピロリジニル、テトラヒドロピリジニル、ピペリジニル、チオモルホリニル、テトラヒドロピラニルなどがある。本発明の複素環基は、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、シアノ、ホルミル、ハロ、ニトロ、オキソ、 $-OR_a$ 、 $-OC(O)R_a$ 、 $-OC(O)OR_a$ 、 $-OC(O)NR_aR_b$ 、 $-OSO_2R_a$ 、 $-OSO_2NR_aR_b$ 、 $-SR_a$ 、 $-SOR_a$ 、 $-SO_2R_a$ 、 $-SO_2OR_a$ 、 $-SO_2NR_aR_b$ 、 $-NR_aR_b$ 、 $-N(R_e)C(O)R_a$ 、 $-N(R_e)C(O)OR_a$ 、 $-N(R_e)C(O)NR_aR_b$ 、 $-N(R_e)SO_2R_a$ 、 $-N(R_e)SO_2NR_aR_b$ 、 $-N(R_e)SO_2N(R_e)C(O)OR_a$ 、 $-C(O)R_a$ 、 $-C(O)OR_a$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ 、シクロアルキル、シクロアルケニル、第二の複素環、アリール、ヘテロアリールおよびエチレンジオキシからなる群から選択される0、1、2、3、4または5個の置換基で置換されていても良く；前記アルキル、アルケニルおよびアルキニルはそれぞれ独立に、独立にシアノ、ホルミル、ハロ、ニトロ、オキ

30

40

50

ソ、 $-OR_a$ 、 $-OC(O)R_a$ 、 $-OC(O)OR_a$ 、 $-OC(O)NR_aR_b$ 、 $-OSO_2R_a$ 、 $-OSO_2NR_aR_b$ 、 $-SR^2$ 、 $-SOR_a$ 、 $-SO_2R_a$ 、 $-SO_2OR_a$ 、 $-SO_2NR_aR_b$ 、 $-NR_aR_b$ 、 $-N(R_e)C(O)R_a$ 、 $-N(R_e)C(O)OR_a$ 、 $-N(R_e)C(O)NR_aR_b$ 、 $-N(R_e)SO_2R_a$ 、 $-N(R_e)SO_2NR_aR_b$ 、 $-N(R_e)SO_2N(R_e)C(O)OR_a$ 、 $-C(O)R_a$ 、 $-C(O)OR_a$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ 、シクロアルキル、シクロアルケニル、第二の複素環、アリーールおよびヘテロアリーールからなる群から選択される0、1、2または3個の置換基で置換されており； R_a 、 R_b および R_e は本明細書で定義の通りであり；前記シクロアルキル、シクロアルケニル、前記第二の複素環、前記アリーールおよび前記ヘテロアリーールは独立に、独立に $-OH$ 、 $-O$ （アルキル）、アルキル、アルケニル、アルキニル、シアノ、ホルミル、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ニトロ、オキソ、 $-NH_2$ 、 $-N(H)$ （アルキル）、 $-N$ （アルキル）₂、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O$ （アルキル）、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)N(H)$ （アルキル）、および $-C(O)N$ （アルキル）₂からなる群から選択される0、1、2または3個の置換基で置換されていても良い。さらに、前記窒素ヘテロ原子は4級化されていても、酸化されてN-オキサイドとなっても良い。さらに、前記窒素含有複素環は、N保護されていても良い。

10

【0067】

本明細書で使用される場合「複素環アルケニル」という用語は、アルケニル基を介して親分子部分に結合した複素環基を指す。

【0068】

20

本明細書で使用される場合「複素環アルキル」という用語は、アルキル基を介して親分子部分に結合した複素環基を指す。

【0069】

本明細書で使用される場合「複素環カルボニル」という用語は、本明細書で定義のカルボニル基を介して親分子部分に懸垂した本明細書で定義の複素環を意味する。

【0070】

複素環カルボニルの代表的な例には、ピロリジニルカルボニルおよびピペラジーン-1-イルカルボニルなどがあるが、これらに限定されるものではない。

【0071】

本明細書で使用される場合「ヒドロキシ」という用語は、 $-OH$ を指す。

30

【0072】

本明細書で使用される場合「ヒドロキシアルキル」という用語は、少なくとも1個のヒドロキシ基によって置換されたアルキル基を指す。

【0073】

本明細書で使用される場合「ニトロ」という用語は、 $-NO_2$ を指す。

【0074】

本明細書で使用される場合「ニトロアルキル」という用語は、少なくとも1個のニトロ基によって置換されたアルキル基を指す。

【0075】

本明細書で使用される場合「オキソ」という用語は、 $=O$ を指す。

40

【0076】

本明細書で使用される場合「スルファニル」という用語は、 $-S-$ を指す。

【0077】

本明細書で使用される場合「スルフィニル」という用語は、 $-SO-$ を指す。

【0078】

本明細書で使用される場合「スルホニル」という用語は、 $-SO_2-$ を指す。

【0079】

アルケニル、アルコキシ、アルコキシアルコキシ、アルコキシアルコキシアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルアルキル、アルキニル、アルキルスルファニル

50

、アルキルスルファニルアルキル、アルキルスルフィニル、アルキルスルフィニルアルキル、アルキルスルホニル、アルキルスルホニルアルキル、アリールアルケニル、アリールアルコキシ、アリールアルキル、アリールオキシアルキル、アリールスルファニルアルキル、アリールスルホニルアルキル、カルボキシアルキル、シアノアルキル、シクロアルケニルアルキル、シクロアルケニルアルケニル、シクロアルキルアルキル、ホルミルアルキル、ハロアルコキシ、ハロアルコキシアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロスルホニルアルキル、複素環アルケニル、複素環アルキル、ヒドロキシアルキルおよびニトロアルキルが置換されていても良いことは明らかである。

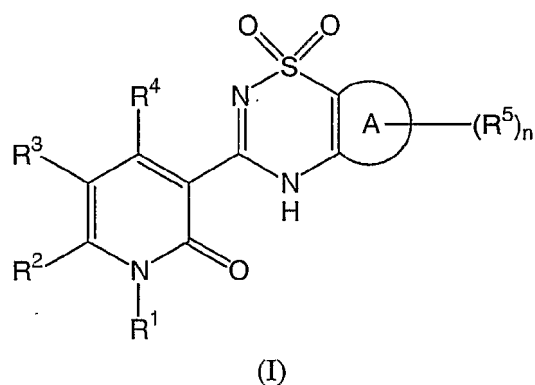
【0080】

10

第1の実施形態において本発明は、下記式 (I) の化合物あるいはその化合物の製薬上許容される塩型、立体異性体または互変異体を提供する。

【0081】

【化30】



20

式中、

Aは、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロアリールおよび複素環からなる群から選択される単環式または二環式環であり；

R¹は、水素、アルケニル、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニルアルキル、アルキルスルファニルアルキル、アルキルスルフィニルアルキル、アルキルスルホニルアルキル、アルキニル、アリール、アリールアルケニル、アリールアルキル、アリールスルファニルアルキル、アリールスルホニルアルキル、カルボキシアルキル、シアノアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルケニル、(シクロアルキル)アルキル、ホルミルアルキル、ハロアルコキシアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールスルホニルアルキル、複素環、複素環アルケニル、複素環アルキル、ヒドロキシアルキル、ニトロアルキル、R_aR_bN-、R_aR_bNアルキル-、R_aR_bNC(O)アルキル-、R_aR_bNC(O)Oアルキル-、R_aR_bNC(O)NR_cアルキル-、R_fR_gC=N-およびR_kO-からなる群から選択され；R¹は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、-(アルキル)(OR_c)、-(アルキル)(NR_cR_e)、-SR_c、-S(O)R_c、-S(O)₂R_c、-OR_c、-N(R_c)(R_e)、-C(O)R_c、-C(O)OR_cおよび-C(O)NR_cR_eからなる群から選択される0、1、2または3個の置換基で置換されており；

30

40

R²およびR³は独立に、水素、アルケニル、アルキニル、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、複素環、ヘテロアリールアルキル、シアノ、ハロ、-N(R_a)(R_b)、R_aR_bNC(O)-

50

、 $-SR_a$ 、 $-S(O)R_a$ 、 $-S(O)_2R_a$ および $R_aC(O)-$ からなる群から選択され； R^2 および R^3 は独立に、独立に R_a 、アルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、 $-(アルキル)(OR_k)$ 、 $-(アルキル)(NR_aR_b)$ 、 $-SR_a$ 、 $-S(O)R_a$ 、 $-S(O)_2R_a$ 、 $-OR_k$ 、 $-N(R_a)(R_b)$ 、 $-C(O)R_a$ 、 $-C(O)OR_a$ および $-C(O)NR_aR_b$ からなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

あるいは、 R^2 および R^3 が、それらが結合している炭素原子と一体となって、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールおよび複素環からなる群から選択される 5 員または 6 員環を形成しており、前記アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールおよび複素環は $(R^6)_m$ で置換されていても良く；

R^4 は、アルコキシ、アリールアルコキシ、アリールオキシ、ハロ、ヒドロキシ、 R_aR_bN- 、 N_3- 、 R_eS- からなる群から選択され； R^4 は独立に、独立にハロ、ニトロ、シアノ、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、および $-COOH$ からなる群から選択される 0、1 または 2 個の置換基で置換されており；

R^5 は各場合で独立に、アルケニル、アルコキシ、アルキル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、アリールカルボニル、アリールオキシ、アジドアルキル、ホルミル、ハロ、ハロアルキル、ハロカルボニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、複素環、複素環アルキル、ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、シアノ、シアノアルキル、ニトロ、 R_aR_bN- 、 $R_aC(O)-$ 、 R_aS- 、 $R_a(O)S-$ 、 $R_a(O)_2S-$ 、 R_aR_bN アルキル、 $R_a(O)SN(R_f)-$ 、 $R_aSO_2N(R_f)-$ 、 $R_a(O)SN(R_f)$ アルキル、 $R_aSO_2N(R_f)$ アルキル、 $R_aR_bNSO_2N(R_f)-$ 、 $R_aR_bNSO_2N(R_f)$ アルキル、 $R_aR_bNC(O)-$ 、 $R_kOC(O)-$ 、 $R_kOC(O)$ アルキル、 R_kO アルキル、 $R_aR_bNSO_2-$ 、 $R_aR_bNSO_2$ アルキル、 $(R_bO)(R_a)P(O)O-$ および $-OR_k$ からなる群から選択され；各 R^5 は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、 $-(アルキル)(OR_c)$ 、 $-(アルキル)(NR_cR_d)$ 、 $-SR_c$ 、 $-S(O)R_c$ 、 $-S(O)_2R_c$ 、 $-OR_c$ 、 $-N(R_c)(R_d)$ 、 $-C(O)R_c$ 、 $-C(O)OR_c$ および $-C(O)NR_cR_d$ からなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

R^6 は各場合で独立に、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、複素環アルキル、 $-(アルキル)(OR_k)$ 、 $-(アルキル)(NR_aR_b)$ 、 $-SR_a$ 、 $-S(O)R_a$ 、 $-S(O)_2R_a$ 、 $-OR_k$ 、 $-N(R_a)(R_b)$ 、 $-C(O)R_a$ 、 $-C(O)OR_a$ および $-C(O)NR_aR_b$ からなる群から選択され；各 R^6 は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、ハロアルキル、シアノ、ニトロ、 $-OR_a$ 、 $-NR_aR_b$ 、 $-SR_a$ 、 $-SOR_a$ 、 $-SO_2R_a$ 、 $-C(O)OR_a$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ および $-NC(O)R_a$ からなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

R_a および R_b は各場合で独立に、水素、アルケニル、アルキル、アルキルスルファニルアルキル、アリール、アリールアルケニル、アリールアルキル、シアノアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルアルケニル、ホルミルアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキル、複素環、複素環アルケニル、複素環アルキル、ヒドロキシアルキルカルボニル、ニトロアルキル、 R_cR_dN- 、 R_kO- 、 R_kO アルキル、 R_cR_dN アルキル、 $R_cR_dNC(O)$ アルキル、 R_cSO_2- 、 R_cSO_2 アルキル、 $R_cC(O)-$ 、 $R_cC(O)$ アルキル、 $R_cOC(O)-$ 、 $R_cOC(O)$ アルキル、 R_cR_dN アルキル $C(O)-$ 、 $R_cR_dNC(O)-$ 、 $R_eR_dNC(O)O$ アルキル、 $R_cR_dNC(O)N(R_e)$ アルキル からなる群か

10

20

30

40

50

ら選択され； R_a および R_b は、アルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、 $-(\text{アルキル})(OR_c)$ 、 $-(\text{アルキル})(NR_d R_d)$ 、 $-SR_c$ 、 $-S(O)R_c$ 、 $-S(O)_2 R_c$ 、 $-OR_c$ 、 $-N(R_c)(R_d)$ 、 $-C(O)R_c$ 、 $-C(O)OR_c$ および $-C(O)NR_c R_d$ からなる群から選択される 0、1 または 2 個の置換基で置換されており；

あるいは、 R_a および R_b はそれらが結合している窒素原子と一体となって、ヘテロアリールおよび複素環からなる群から選択される 3～6 員環を形成しており；前記ヘテロアリールおよび複素環は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、 $-(\text{アルキル})(OR_c)$ 、 $-(\text{アルキル})(NR_c R_d)$ 、 $-アルキルSO_2 NR_c R_d$ 、 $-アルキルC(O)NR_c R_d$ 、 $-SR_c$ 、 $-S(O)R_c$ 、 $-S(O)_2 R_c$ 、 $-OR_c$ 、 $-N(R_c)(R_d)$ 、 $-C(O)R_c$ 、 $-C(O)OR_c$ および $-C(O)NR_c R_d$ からなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

R_c および R_d は各場合で独立に、水素、 $-NR_f R_h$ 、 $-OR_f$ 、 $-CO(R_f)$ 、 $-SR_f$ 、 $-SOR_f$ 、 $-SO_2 R_f$ 、 $-C(O)NR_f R_h$ 、 $-SO_2 NR_f R_h$ 、 $-C(O)OR_f$ 、アルケニル、アルキル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、アリール、アリールアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、複素環および複素環アルキルからなる群から選択され；各 R_c および R_d は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、 $-(\text{アルキル})(OR_f)$ 、 $-(\text{アルキル})(NR_f R_h)$ 、 $-SR_f$ 、 $-S(O)R_f$ 、 $-S(O)_2 R_f$ 、 $-OR_f$ 、 $-N(R_f)(R_h)$ 、 $-C(O)R_f$ 、 $-C(O)OR_f$ 、 $-C(O)NR_f R_h$ 、 $-C(O)N(H)NR_f R_h$ 、 $-N(R_e)C(O)OR_f$ 、 $-N(R_e)SO_2 NR_f R_h$ 、 $-N(R_e)C(O)NR_f R_h$ 、 $-アルキルN(R_e)C(O)OR_f$ 、 $-アルキルN(R_e)SO_2 NR_f R_h$ および $-アルキルN(R_e)C(O)NR_f R_h$ からなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

あるいは、 R_c および R_d はそれらが結合している窒素原子と一体となって、ヘテロアリールおよび複素環からなる群から選択される 3～6 員環を形成しており；前記ヘテロアリールおよび複素環は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、 $-(\text{アルキル})(OR_f)$ 、 $-(\text{アルキル})(NR_f R_h)$ 、 $-SR_f$ 、 $-S(O)R_f$ 、 $-S(O)_2 R_f$ 、 $-OR_f$ 、 $-N(R_f)(R_h)$ 、 $-C(O)R_f$ 、 $-C(O)OR_f$ および $-C(O)NR_f R_h$ からなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

R_e は、水素、アルケニル、アルキルおよびシクロアルキルからなる群から選択され；

R_f 、 R_g および R_h は各場合で独立に、水素、アルキル、アルケニル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、複素環、複素環アルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され；各 R_f 、 R_g および R_h は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、シアノ、ハロ、オキソ、ニトロ、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-OH$ 、 $-O(\text{アルキル})$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(H)(\text{アルキル})$ 、 $-N(\text{アルキル})_2$ 、 $-S(\text{アルキル})$ 、 $-S(O)(\text{アルキル})$ 、 $-SO_2 \text{アルキル}$ 、 $-アルキル-OH$ 、 $-アルキル-O-アルキル$ 、 $-アルキルNH_2$ 、 $-アルキルN(H)(\text{アルキル})$ 、 $-ア$

10

20

30

40

50

ルキル N (アルキル)₂、-アルキル S (アルキル)、-アルキル S (O) (アルキル)、-アルキル S O₂ アルキル、-N (H) C (O) N H₂、-C (O) O H、-C (O) O (アルキル)、-C (O) アルキル、-C (O) N H₂、-C (O) N H₂、-C (O) N (H) (アルキル) および -C (O) N (アルキル)₂ からなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

あるいは、R_f および R_g はそれらが結合している炭素原子と一体となって、シクロアルキル、シクロアルケニルおよび複素環からなる群から選択される 3～7 員環を形成しており；

あるいは、R_f および R_h はそれらが結合している窒素原子と一体となって、複素環およびヘテロアリールからなる群から選択される 3～7 員環を形成しており；前記複素環およびヘテロアリールはそれぞれ独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、シアノ、ハロ、オキソ、ニトロ、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、-O H、-O (アルキル)、-N H₂、-N (H) (アルキル)、-N (アルキル)₂、-S (アルキル)、-S (アルキル)、-S (O) (アルキル)、-アルキル-O H、-アルキル-O-アルキル、-アルキル N H₂、-アルキル N (H) (アルキル)、-アルキル S (アルキル)、-アルキル S (O) (アルキル)、-アルキル S O₂ アルキル、-アルキル N (アルキル)₂、-N (H) C (O) N H₂、-C (O) O H、-C (O) O (アルキル)、-C (O) アルキル、-C (O) N H₂、-C (O) N H₂、-C (O) N (H) (アルキル) および -C (O) N (アルキル)₂ からなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

R_k は、水素、アルケニル、アルキル、アリール、アリールアルキル、シアノアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ホルミルアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、複素環、複素環アルキル、ニトロアルキル、R_a R_b N アルキル-、R_a O アルキル-、R_a R_b N C (O) -、R_a R_b N C (O) アルキル、R_a S -、R_a S (O) -、R_a S O₂ -、R_a S アルキル-、R_a (O) S アルキル-、R_a S O₂ アルキル-、R_a O C (O) -、R_a O C (O) アルキル-、R_a C (O) -、R_a C (O) アルキル-からなる群から選択され；各 R_k は、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、- (アルキル) (O R_c)、- (アルキル) (N R_c R_d)、-S R_c、-S (O) R_c、-S (O)₂ R_c、-O R_c、-N (R_c) (R_d)、-C (O) R_c、-C (O) O R_c および -C (O) N R_c R_d からなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

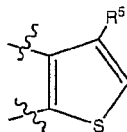
m は 0、1、2、3 または 4 であり；

n は 0、1、2、3 または 4 であり；

ただし、A が下記のもの：

【0082】

【化31】



以外の単環式環であり、R⁴ がアルコキシ、アリールオキシ、ヒドロキシまたは R_e S - であり、R⁵ が水素、アルケニル、アルコキシ、アルキル、アルキニル、アリール、ハロ、ヘテロアリール、複素環アルキル、シクロアルキル、シアノ、ニトロ、R_a R_b N -、R_a C (O) -、R_a S -、R_a (O) S -、R_a (O)₂ S -、R_a S O₂ N (R_f) -、R_a R_b N C (O) -、R_k O C (O) -、R_a R_b N S O₂ - または -O R_k であ

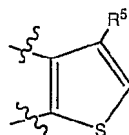
り、 R^6 が水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、シアノ、ニトロ、アリール、ヘテロアリール、複素環アルキル、 $-SR_a$ 、 $-S(O)R_a$ 、 $-S(O)_2R_a$ 、 $-OR_k$ 、 $-N(R_a)(R_b)$ 、 $-C(O)R_a$ 、 $-C(O)OR_a$ および $-C(O)NR_aR_b$ である場合、 R^1 は水素、アルケニル、アルキル、アルキニル、アリール、アリールアルケニル、アリールアルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルケニル、(シクロアルキル)アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキル、複素環アルケニルおよび複素環アルキルではなく；

さらには、Aが下記のもの：

【0083】

【化32】

10



であり、 R^4 がヒドロキシまたは R_eS- であり、 R^5 が水素、未置換アルキル、ハロまたは $-OR_k$ であり、 R^6 が水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、シアノ、ニトロ、アリール、ヘテロアリール、複素環アルキル、 $-SR_a$ 、 $-S(O)R_a$ 、 $-S(O)_2R_a$ 、 $-OR_k$ 、 $-N(R_a)(R_b)$ 、 $-C(O)R_a$ 、 $-C(O)OR_a$ および $-C(O)NR_aR_b$ である場合、 R^1 は水素、アルケニル、アルキル、アルキニル、アリール、アリールアルケニル、アリールアルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルケニル、(シクロアルキル)アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキル、複素環アルケニルおよび複素環アルキルではない。

20

【0084】

例えば本発明は、Aがアリールおよびヘテロアリールからなる群から選択される単環式環である式(I)の化合物を提供する。

【0085】

例えば本発明は、Aが複素環およびヘテロアリールからなる群から選択される二環式環である式(I)の化合物を提供する。

【0086】

30

例えば本発明は、Aがナフチル、インドリジニル、インドリル、イソインドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾオキサジニル、ベンゾチアジアゾリル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、キノキサリニルおよびナフチリジニル、シンノリニルおよびプテリジニルからなる群から選択される式(I)の化合物を提供する。

【0087】

例えば本発明は、 R^2 および R^3 がそれらが結合している炭素原子と一体となって、チエニル、フラニル、ピロリル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、フェニル、ピリジル、ピリダジニルおよびピリミジニルからなる群から選択される5員または6員環を形成している式(I)の化合物を提供する。

40

【0088】

例えば本発明は、 R^2 および R^3 がそれらが結合している炭素原子と一体となってシクロアルキル環を形成している式(I)の化合物を提供する。

【0089】

例えば本発明は、 R^2 および R^3 がそれらが結合している炭素原子と一体となってシクロペンチルまたはシクロヘキシル環を形成している式(I)の化合物を提供する。

【0090】

例えば本発明は、 R^2 および R^3 が独立に、水素、アルケニル、アルキニル、アルコキ

50

シアルキル、アルコキシカルボニル、アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、複素環、ヘテロアリールアルキル、シアノ、ハロ、 $-N(R_a)(R_b)$ 、 $R_a R_b NC(O)-$ 、 $-SR_a$ 、 $-S(O)R_a$ 、 $-S(O)_2R_a$ および $R_a C(O)-$ からなる群から選択され； R^2 および R^3 が独立に、独立に R_a 、アルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、 $-(アルキル)(OR_k)$ 、 $-(アルキル)(NR_a R_b)$ 、 $-SR_a$ 、 $-S(O)R_a$ 、 $-S(O)_2R_a$ 、 $-OR_k$ 、 $-N(R_a)(R_b)$ 、 $-C(O)R_a$ 、 $-C(O)OR_a$ および $-C(O)NR_a R_b$ からなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されている式 (I) の化合物を提供する。

【0091】

10

例えば本発明は、 R^4 がヒドロキシ、ハロ、 $-NH_2$ 、 $-NH(アルキル)$ 、 $-N(アルキル)_2$ 、 $-N(H)NH_2$ 、 $-N_3$ 、 $-N(H)$ (ヒドロキシアルキル) または R_c 、 $S-$ である式 (I) の化合物を提供する。

【0092】

例えば本発明は、A がアリールであり； R^2 および R^3 がそれらが結合している炭素原子と一体となって、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、チエニル、フラニル、ピラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルからなる群から選択される 5 員または 6 員環を形成している式 (I) の化合物を提供する。

20

【0093】

例えば本発明は、A がフェニルであり； R^2 および R^3 がそれらが結合している炭素原子と一体となって、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、チエニル、フラニル、ピラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルからなる群から選択される 5 または 6 員環を形成している式 (I) の化合物を提供する。

【0094】

例えば本発明は、A がフェニルであり； R^2 および R^3 がそれらが結合している炭素原子と一体となってピリジルである式 (I) の化合物を提供する。

30

【0095】

例えば本発明は、A がフェニルであり； R^2 および R^3 がそれらが結合している炭素原子と一体となってチエニルである式 (I) の化合物を提供する。

【0096】

例えば本発明は、A がヘテロアリールであり； R^2 および R^3 がそれらが結合している炭素原子と一体となってフェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、チエニル、フラニル、ピロリル、ピラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルからなる群から選択される 5 員または 6 員環を形成している式 (I) の化合物を提供する。

40

【0097】

例えば本発明は、A がチエニルであり； R^2 および R^3 がそれらが結合している炭素原子と一体となってフェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、チエニル、フラニル、ピロリル、ピラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルからなる群から選択される 5 または 6 員環を形成している式 (I) の化合物を提供する。

【0098】

例えば本発明は、A がチエニルであり； R^2 および R^3 がそれらが結合している炭素原子と一体となってフェニル環を形成している式 (I) の化合物を提供する。

50

【0099】

例えば本発明は、Aがチエニルであり； R^2 および R^3 がそれらが結合している炭素原子と一体となってピリジルである式（I）の化合物を提供する。

【0100】

例えば本発明は、Aがピリジルであり； R^2 および R^3 がそれらが結合している炭素原子と一体となって、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、チエニル、フラニル、ピロリル、ピラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルからなる群から選択される5員または6員を形成しているおり式（I）の化合物を提供する。

10

【0101】

例えば本発明は、Aがピリジルであり； R^2 および R^3 がそれらが結合している炭素原子と一体となってピリジル環を形成している式（I）の化合物を提供する。

【0102】

例えば本発明は、Aがフェニル、チエニル、ピリジル、イミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサジニルまたはベンズイミダゾリルであり； R^2 および R^3 が独立に水素、アルケニル、アルキニル、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、複素環、ヘテロアリールアルキル、シアノ、ハロ、 $-N(R_a)(R_b)$ 、 $R_a R_b NC(O)-$ 、 $-SR_a$ 、 $-S(O)R_a$ 、 $-S(O)_2 R_a$ および $R_a C(O)-$ からなる群から選択され； R^2 および R^3 が独立に、独立に R_a 、アルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、 $-(アルキル)(OR_k)$ 、 $-(アルキル)(NR_a R_b)$ 、 $-SR_a$ 、 $-S(O)R_a$ 、 $-S(O)_2 R_a$ 、 $-OR_k$ 、 $-N(R_a)(R_b)$ 、 $-C(O)R_a$ 、 $-C(O)OR_a$ および $-C(O)NR_a R_b$ からなる群から選択される0、1、2または3個の置換基で置換されている式（I）の化合物を提供する。

20

【0103】

例えば本発明は、 R^2 および R^3 がそれらが結合している炭素原子と一体となって、チエニル、フラニル、ピロリル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、フェニル、ピリジル、ピリダジニルおよびピリミジニルからなる群から選択される5または6員環を形成しており； R^4 がヒドロキシである式（I）の化合物を提供する。さらにより好ましい実施形態では本発明は、Aがピリジル、フェニル、チエニル、イミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンズイミダゾリルまたはベンゾオキサジニルであり； R^2 および R^3 がそれらが結合している炭素原子と一体となってフェニル、チエニル、ピラゾリル、ピリジル、ピリミジニルまたはピリダジニルから選択される5員または6員環を形成しており； R^4 がヒドロキシである式（I）の化合物を提供する。

30

【0104】

例えば本発明は、Aがピリジルであり； R^2 および R^3 がそれらが結合している炭素原子と一体となってピリジル環を形成しており； R^4 がヒドロキシルである式（I）の化合物を提供する。

40

【0105】

例えば本発明は、Aがピリジル、フェニル、チエニル、イミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンズイミダゾリルまたはベンゾオキサジニルであり； R^2 および R^3 が独立に、水素、アルケニル、アルキニル、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、複素環、ヘテロアリールアルキル、シアノ、ハロ、 $-N(R_a)(R_b)$ 、 $R_a R_b NC(O)-$ 、 $-SR_a$ 、 $-S(O)R_a$ 、 $-S(O)_2 R_a$ および $R_a C(O)-$ からなる群から選択され； R^2 および R^3 が独立に、独立に R_a 、アルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、 $-(アルキル)(OR_k)$ 、 $-(アルキル)(NR_a R_b)$ 、 $-SR_a$ 、 $-S(O)R_a$ 、 $-S(O)_2 R_a$ 、 $-OR_k$ 、 $-N(R_a)(R_b)$ 、 $-C(O)R$

50

a 、 $-C(O)OR_a$ および $-C(O)NR_aR_b$ からなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されており； R^4 がヒドロキシである式 (I) の化合物を提供する。

【0106】

例えば本発明は、 A がピリジル、フェニル、チエニル、イミダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾオキサゾリルまたはベンゾオキサジニルであり； R^2 および R^3 がそれらが結合している炭素原子と一体となって、フェニル、ピリジル、チエニル、ピリミジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、シクロヘキシルまたはシクロペンチルからなる群から選択される 5 員または 6 員環を形成しており； R^4 がヒドロキシであり； R^1 が水素、アルケニル、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキニル、アリールアルケニル、アリールアルキル、カルボキシアルキル、シアノアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルケニル、シクロアルキルアルキル、ホルミルアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキル、複素環、複素環アルケニル、複素環アルキル、ヒドロキシアルキル、 R_aR_bN- 、 R_aR_bN アルキル、 $R_aR_bNC(O)$ アルキル、 $R_fR_gC=N-$ および R_kO- からなる群から選択される式 (I) の化合物を提供する。

10

【0107】

式 (I) の本発明の第 1 の実施形態の化合物の例には、

1-〔2-(1-シクロヘキセン-1-イル)エチル〕-3-(1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-1, 8-ナフチリジン-2(1H)-オン；

20

〔3-(1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-1(2H)-イル〕酢酸エチル；

1-(3-アニリノプロピル)-3-(1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-1, 8-ナフチリジン-2(1H)-オン；

3-〔3-(1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-1(2H)-イル〕プロパナール；

1-〔3-(ジメチルアミノ)プロピル〕-3-(1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-1, 8-ナフチリジン-2(1H)-オン；

30

1-(3-〔〔2-(ジメチルアミノ)エチル〕 (メチル) アミノ〕プロピル)-3-(1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-1, 8-ナフチリジン-2(1H)-オン；

1-(2-アミノエチル)-3-(1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-1, 8-ナフチリジン-2(1H)-オン；

1-〔3-(ジエチルアミノ)プロピル〕-3-(1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-1, 8-ナフチリジン-2(1H)-オン；

40

1-(ベンジルオキシ)-3-(1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-1, 8-ナフチリジン-2(1H)-オン；

1-(ベンジルオキシ)-3-(1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-1, 8-ナフチリジン-2(1H)-オン；

3-(1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-1-イソプロトキシ-1, 8-ナフチリジン-2(1H)-オン；

1-ベンジル-4-クロロ-3-(1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-3-イル)-1, 8-ナフチリジン-2(1H)-オン；

1-ブチル-4-クロロ-3-(1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-3-イル)-1, 8-ナフチリジン-2(1H)-オン；

50

4-アミノ-1-ブチル-3-(1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジジン-3-イル)-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン;

1-ブチル-3-(1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジジン-3-イル)-4-(メチルアミノ)-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン;

1-ブチル-4-(ジメチルアミノ)-3-(1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジジン-3-イル)-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン;

1-ブチル-3-(1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジジン-3-イル)-4-ヒドラジノ-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン;

4-アジド-1-ブチル-3-(1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジジン-3-イル)-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン;

1-ブチル-3-(1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジジン-3-イル)-4-[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン;

N-[3-(4-ヒドロキシ-1-イソペンチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ[1,8-ナフチリジン-3-イル])-1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジジン-7-イル]-N'-(2-フェニルエチル)スルファミド;

3-[3-(4-ヒドロキシ-1-イソペンチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ[1,8-ナフチリジン-3-イル])-1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジジン-7-イル]ジアザチアン-1-カルボン酸ベンジル2,2-ジオキシド;

N-[3-(4-ヒドロキシ-1-イソペンチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ[1,8-ナフチリジン-3-イル])-1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジジン-7-イル]スルファミド;

3-[3-(4-ヒドロキシ-1-イソペンチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ[1,8-ナフチリジン-3-イル])-1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジジン-7-イル]-1-プロピルジアザチアン-1-カルボン酸ベンジル2,2-ジオキシド;

N-[3-(4-ヒドロキシ-1-イソペンチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ[1,8-ナフチリジン-3-イル])-1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジジン-7-イル]-N'-プロピルスルファミド;

3-[3-(4-ヒドロキシ-1-イソペンチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ[1,8-ナフチリジン-3-イル])-1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジジン-7-イル]ジアザチアン-1-カルボン酸メチル2,2-ジオキシド;

3-[3-(4-ヒドロキシ-1-イソペンチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ[1,8-ナフチリジン-3-イル])-1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジジン-7-イル]ジアザチアン-1-カルボン酸アリル2,2-ジオキシド;

3-[3-(4-ヒドロキシ-1-イソペンチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ[1,8-ナフチリジン-3-イル])-1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジジン-7-イル]ジアザチアン-1-カルボン酸2-プロピニル2,2-ジオキシド;

3-[3-(4-ヒドロキシ-1-イソペンチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ[1,8-ナフチリジン-3-イル])-1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジジン-7-イル]ジアザチアン-1-カルボン酸2-シアノエチル2,2-ジオキシド;

3-[3-(4-ヒドロキシ-1-イソペンチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ[1,8-ナフチリジン-3-イル])-1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジジン-7-イル]ジアザチアン-1-カルボン酸2-(トリメチルシリル)エチル2,2-ジオキシド;

3-[3-(4-ヒドロキシ-1-イソペンチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ[1,8-ナフチリジン-3-イル])-1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジジン-7-イル]ジアザチアン-1-カルボン酸ベンジル2,2-ジオキシド;

10

20

30

40

50

3-[3-(4-ヒドロキシ-1-イソペンチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ[1,8]ナフチリジン-3-イル)-1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジジン-7-イル]ジアザチアン-1-カルボン酸メチル2,2-ジオキシド;

3-[3-(4-ヒドロキシ-1-イソペンチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ[1,8]ナフチリジン-3-イル)-1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジジン-7-イル]-1-メチルジアザチアン-1-カルボン酸ベンジル2,2-ジオキシド;

N-[3-(4-ヒドロキシ-1-イソペンチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ[1,8]ナフチリジン-3-イル)-1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジジン-7-イル]-N'-メチルスルファミド;

3-[3-(4-ヒドロキシ-1-イソペンチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ[1,8]ナフチリジン-3-イル)-1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジジン-7-イル]ジアザチアン-1-カルボン酸2-アミノエチル2,2-ジオキシド;

N-シクロペンチル-N'-[3-(4-ヒドロキシ-1-イソペンチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ[1,8]ナフチリジン-3-イル)-1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジジン-7-イル]スルファミド;

N-シクロブチル-N'-[3-(4-ヒドロキシ-1-イソペンチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ[1,8]ナフチリジン-3-イル)-1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジジン-7-イル]スルファミド;

N-[3-(4-ヒドロキシ-1-イソペンチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ[1,8]ナフチリジン-3-イル)-1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジジン-7-イル]-N'-(4-ピペリジニル)スルファミド;

N-(2-ヒドロキシエチル)-N'-[3-(4-ヒドロキシ-1-イソペンチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ[1,8]ナフチリジン-3-イル)-1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジジン-7-イル]スルファミド;

3-[({ [3-(4-ヒドロキシ-1-イソペンチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ[1,8]ナフチリジン-3-イル)-1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジジン-7-イル]アミノ } スルホニル)アミノ]プロパンアミド;

N-[3-(4-ヒドロキシ-1-イソペンチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ[1,8]ナフチリジン-3-イル)-1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジジン-7-イル]-1-アゼチジンスルホンアミド;

3-ヒドロキシ-N-[3-(4-ヒドロキシ-1-イソペンチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ[1,8]ナフチリジン-3-イル)-1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジジン-7-イル]-1-アゼチジンスルホンアミド;

3-アミノ-N-[3-(4-ヒドロキシ-1-イソペンチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ[1,8]ナフチリジン-3-イル)-1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジジン-7-イル]-1-ピロリジンスルホンアミド;

N-[3-(4-ヒドロキシ-1-イソペンチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ[1,8]ナフチリジン-3-イル)-1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジジン-7-イル]-1-ピペリジンスルホンアミド;

N-ベンジル-N'-[3-(4-ヒドロキシ-1-イソペンチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ[1,8]ナフチリジン-3-イル)-1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジジン-7-イル]スルファミド;

3-[({ [3-(4-ヒドロキシ-1-イソペンチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ[1,8]ナフチリジン-3-イル)-1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジジン-7-イル]アミノ } スルホニル)アミノ]安息香酸エチル;

3-[({ [3-(4-ヒドロキシ-1-イソペンチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ[1,8]ナフチリジン-3-イル)-1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジジン-7-イル]アミノ } スルホニル)アミノ]安息香酸;

10

20

30

40

50

3-〔〔〔3-(4-ヒドロキシ-1-イソペンチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ[1,8]ナフチリジン-3-イル)-1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジジン-7-イル〕アミノ〕スルホニル〕アミノ〕ベンズアミド;

N-(2-アミノエチル)-N'-〔3-(4-ヒドロキシ-1-イソペンチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ[1,8]ナフチリジン-3-イル)-1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジジン-7-イル〕スルファミド;

1-(〔〔3-(4-ヒドロキシ-1-イソペンチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ[1,8]ナフチリジン-3-イル)-1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジジン-7-イル〕アミノ〕スルホニル)-3-ピペリジんカルボン酸エチル;

(2S)-1-(〔〔3-(4-ヒドロキシ-1-イソペンチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ[1,8]ナフチリジン-3-イル)-1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジジン-7-イル〕アミノ〕スルホニル)-2-ピロリジんカルボン酸メチル; 10

N-〔3-(4-ヒドロキシ-1-イソペンチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ[1,8]ナフチリジン-3-イル)-1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジジン-7-イル〕-1-ピロリジんスルホンアミド;

3-ヒドロキシ-N-〔3-(4-ヒドロキシ-1-イソペンチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ[1,8]ナフチリジン-3-イル)-1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジジン-7-イル〕-1-ピペリジんスルホンアミド;

N-(2-フリルメチル)-3-〔3-(4-ヒドロキシ-1-イソペンチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ[1,8]ナフチリジン-3-イル)-1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジジン-7-イル〕ジアザチアン-1-カルボキサミド2 20

4-アミノ-6-(1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジジン-3-イル)-7-ヒドロキシチエノ[3,2-b]ピリジン-5(4H)-オン;

6-(1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジジン-3-イル)-7-ヒドロキシ-4-(イソブチルアミノ)チエノ[3,2-b]ピリジン-5(4H)-オン;

6-(1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジジン-3-イル)-7-ヒドロキシ-4-〔〔(3S)-3-メチルシクロペンチル〕アミノ〕チエノ[3,2-b]ピリジン-5(4H)-オン; 30

4-〔〔1-シクロプロピルエチル〕アミノ〕-6-(1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジジン-3-イル)-7-ヒドロキシチエノ[3,2-b]ピリジン-5(4H)-オン;

4-(ブチルアミノ)-6-(1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジジン-3-イル)-7-ヒドロキシチエノ[3,2-b]ピリジン-5(4H)-オン;

6-(1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジジン-3-イル)-4-〔(2-エチルブチル)アミノ〕-7-ヒドロキシチエノ[3,2-b]ピリジン-5(4H)-オン; 40

6-(1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジジン-3-イル)-7-ヒドロキシ-4-(ペンチルアミノ)チエノ[3,2-b]ピリジン-5(4H)-オン;

6-(1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジジン-3-イル)-7-ヒドロキシ-4-〔(3-メチルブチル)アミノ〕チエノ[3,2-b]ピリジン-5(4H)-オン;

4-〔(3,3-ジメチルブチル)アミノ〕-6-(1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジジン-3-イル)-7-ヒドロキシチエノ[3,2-b]ピリジン-5(4H)-オン;

6-(1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジジン-3-イル)-7 50

- ーヒドロキシ－４－〔（３－メチルベンジル）アミノ〕チエノ〔３，２－ｂ〕ピリジン－５（４Ｈ）－オン；
- ６－（１，１－ジオキシド－４Ｈ－１，２，４－ベンゾチアジアジン－３－イル）－７－ヒドロキシ－４－〔（２－メチルベンジル）アミノ〕チエノ〔３，２－ｂ〕ピリジン－５（４Ｈ）－オン；
- ６－（１，１－ジオキシド－４Ｈ－１，２，４－ベンゾチアジアジン－３－イル）－７－ヒドロキシ－４－〔（４－メチルベンジル）アミノ〕チエノ〔３，２－ｂ〕ピリジン－５（４Ｈ）－オン；
- ６－（１，１－ジオキシド－４Ｈ－１，２，４－ベンゾチアジアジン－３－イル）－７－ヒドロキシ－４－〔（３－メチルブト－２－エンイル）アミノ〕チエノ〔３，２－ｂ〕ピリジン－５（４Ｈ）－オン； 10
- ６－（１，１－ジオキシド－４Ｈ－１，２，４－ベンゾチアジアジン－３－イル）－７－ヒドロキシ－４－（プロピルアミノ）チエノ〔３，２－ｂ〕ピリジン－５（４Ｈ）－オン；
- ６－（１，１－ジオキシド－４Ｈ－１，２，４－ベンゾチアジアジン－３－イル）－７－ヒドロキシ－４－〔（ピリジン－４－イルメチル）アミノ〕チエノ〔３，２－ｂ〕ピリジン－５（４Ｈ）－オン；
- ６－（１，１－ジオキシド－４Ｈ－１，２，４－ベンゾチアジアジン－３－イル）－７－ヒドロキシ－４－〔（ピリジン－３－イルメチル）アミノ〕チエノ〔３，２－ｂ〕ピリジン－５（４Ｈ）－オン； 20
- ６－（１，１－ジオキシド－４Ｈ－１，２，４－ベンゾチアジアジン－３－イル）－７－ヒドロキシ－４－〔（ピリジン－２－イルメチル）アミノ〕チエノ〔３，２－ｂ〕ピリジン－５（４Ｈ）－オン；
- ６－（１，１－ジオキシド－４Ｈ－１，２，４－ベンゾチアジアジン－３－イル）－７－ヒドロキシ－４－〔（３－メトキシベンジル）アミノ〕チエノ〔３，２－ｂ〕ピリジン－５（４Ｈ）－オン；
- ６－（１，１－ジオキシド－４Ｈ－１，２，４－ベンゾチアジアジン－３－イル）－４－〔（３－フリルメチル）アミノ〕－７－ヒドロキシチエノ〔３，２－ｂ〕ピリジン－５（４Ｈ）－オン；
- ３－（〔６－（１，１－ジオキシド－４Ｈ－１，２，４－ベンゾチアジアジン－３－イル）－７－ヒドロキシ－５－オキソチエノ〔３，２－ｂ〕ピリジン－４（５Ｈ）－イル〕アミノ〕メチル）ベンゾニトリル； 30
- ６－（１，１－ジオキシド－４Ｈ－１，２，４－ベンゾチアジアジン－３－イル）－７－ヒドロキシ－４－〔（チエン－３－イルメチル）アミノ〕チエノ〔３，２－ｂ〕ピリジン－５（４Ｈ）－オン；
- ４－（シクロブチルアミノ）－６－（１，１－ジオキシド－４Ｈ－１，２，４－ベンゾチアジアジン－３－イル）－７－ヒドロキシチエノ〔３，２－ｂ〕ピリジン－５（４Ｈ）－オン；
- ４－（ベンジルアミノ）－６－（１，１－ジオキシド－４Ｈ－１，２，４－ベンゾチアジアジン－３－イル）－７－ヒドロキシチエノ〔３，２－ｂ〕ピリジン－５（４Ｈ）－オン； 40
- ４－〔（シクロヘキシルメチル）アミノ〕－６－（１，１－ジオキシド－４Ｈ－１，２，４－ベンゾチアジアジン－３－イル）－７－ヒドロキシチエノ〔３，２－ｂ〕ピリジン－５（４Ｈ）－オン；
- ６－（１，１－ジオキシド－４Ｈ－１，２，４－ベンゾチアジアジン－３－イル）－７－ヒドロキシ－４－〔（１，３－チアゾール－５－イルメチル）アミノ〕チエノ〔３，２－ｂ〕ピリジン－５（４Ｈ）－オン；
- ４－〔（３－プロモベンジル）アミノ〕－６－（１，１－ジオキシド－４Ｈ－１，２，４－ベンゾチアジアジン－３－イル）－７－ヒドロキシチエノ〔３，２－ｂ〕ピリジン－５（４Ｈ）－オン； 50

- 4- (シクロヘキシルアミノ) - 6- (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 7-ヒドロキシチエノ [3, 2-b] ピリジン-5 (4H) - オン;
- 4- (シクロペンチルアミノ) - 6- (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 7-ヒドロキシチエノ [3, 2-b] ピリジン-5 (4H) - オン;
- 4- (シクロヘプチルアミノ) - 6- (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 7-ヒドロキシチエノ [3, 2-b] ピリジン-5 (4H) - オン;
- 6- (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 7-ヒドロキシ-4- { [(1R, 3S) - 3-メチルシクロヘキシル] アミノ } チエノ [3, 2-b] ピリジン-5 (4H) - オン; 10
- 6- (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 7-ヒドロキシ-4- { [(1R, 3R) - 3-メチルシクロヘキシル] アミノ } チエノ [3, 2-b] ピリジン-5 (4H) - オン;
- 6- (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 4- [(1-エチルプロピル) アミノ] - 7-ヒドロキシチエノ [3, 2-b] ピリジン-5 (4H) - オン;
- 6- (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 7-ヒドロキシ-4 { [1-フェニルエチル] アミノ } チエノ [3, 2-b] ピリジン-5 (4H) - オン; 20
- 6- (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 7-ヒドロキシ-4- { [(1R) - 1-メチルブチル] アミノ } チエノ [3, 2-b] ピリジン-5 (4H) - オン;
- 4- (シクロブチルアミノ) - 6- (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 7-ヒドロキシチエノ [3, 2-b] ピリジン-5 (4H) - オン;
- 4- [(シクロプロピルメチル) アミノ] - 6- (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 7-ヒドロキシチエノ [3, 2-b] ピリジン-5 (4H) - オン; 30
- 2- ({ 3- [4- (シクロヘキシルアミノ) - 7-ヒドロキシ-5-オキソ-4, 5-ジヒドロチエノ [3, 2-b] ピリジン-6-イル] - 1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-7-イル } オキシ) アセトアミド;
- N- (({ 3- [1- (シクロブチルアミノ) - 4-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-キノリニル] - 1, 1-ジオキシド-4H-チエノ [2, 3-e] [1, 2, 4] チアジアジン-7-イル } メチル) 尿素);
- 1-ベンジル-4-ヒドロキシ-3- { 7- [(メトキシメトキシ) メチル] - 1, 1-ジオキシド-4H-チエノ [2, 3-e] [1, 2, 4] チアジアジン-3-イル } キノリン-2 (1H) - オン;
- 1-ベンジル-4-ヒドロキシ-3- [7- (ヒドロキシメチル) - 1, 1-ジオキシド-4H-チエノ [2, 3-e] [1, 2, 4] チアジアジン-3-イル] キノリン-2 (1H) - オン; 40
- 3- (1-ベンジル-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-イル) - 4H-チエノ [2, 3-e] [1, 2, 4] チアジアジン-7-カルボン酸1, 1-ジオキシド;
- 3- (1-ベンジル-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-イル) - 4H-チエノ [2, 3-e] [1, 2, 4] チアジアジン-7-カルボキサミド1, 1-ジオキシド;
- 3- (1-ベンジル-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-イル) - N- (2-ヒドロキシエチル) - 4H-チエノ [2, 3-e] [1, 2, 4] チ 50

アジアジン-7-カルボキサミド1, 1-ジオキシド;

3-(1-ベンジル-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-イル)-N-[(1S)-2-ヒドロキシ-1-(アミノカルボニル)エチル]-4H-チエノ[2, 3-e][1, 2, 4]チアジアジン-7-カルボキサミド1, 1-ジオキシド;

N-(2-アミノ-2-オキソエチル)-3-(1-ベンジル-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-イル)-4H-チエノ[2, 3-e][1, 2, 4]チアジアジン-7-カルボキサミド1, 1-ジオキシド;

3-(1-ベンジル-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-イル)-N-[S]-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル]-4H-チエノ[2, 3-e][1, 2, 4]チアジアジン-7-カルボキサミド1, 1-ジオキシド; 10

3-(1-ベンジル-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-イル)-N,N-ビス(2-ヒドロキシエチル)-4H-チエノ[2, 3-e][1, 2, 4]チアジアジン-7-カルボキサミド1, 1-ジオキシド;

3-(1-ベンジル-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-イル)-N-[2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)エチル]-4H-チエノ[2, 3-e][1, 2, 4]チアジアジン-7-カルボキサミド1, 1-ジオキシド;

1-ベンジル-4-ヒドロキシ-3-(7-{[(3R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル]カルボニル}-1, 1-ジオキシド-4H-チエノ[2, 3-e][1, 2, 4]チアジアジン-3-イル)キノリン-2(1H)-オン; 20

3-(1-ベンジル-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-イル)-N-(3-ヒドロキシプロピル)-4H-チエノ[2, 3-e][1, 2, 4]チアジアジン-7-カルボキサミド1, 1-ジオキシド;

3-(1-ベンジル-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-イル)-N-[(2S)-2, 3-ジヒドロキシプロピル]-4H-チエノ[2, 3-e][1, 2, 4]チアジアジン-7-カルボキサミド1, 1-ジオキシド;

3-(1-ベンジル-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-イル)-N-[(1S)-1-(ヒドロキシメチル)プロピル]-4H-チエノ[2, 3-e][1, 2, 4]チアジアジン-7-カルボキサミド1, 1-ジオキシド;

3-(1-ベンジル-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-イル)-N-[(1S)-1-(ヒドロキシメチル)-2-メチルプロピル]-4H-チエノ[2, 3-e][1, 2, 4]チアジアジン-7-カルボキサミド1, 1-ジオキシド; 30

3-(1-ベンジル-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-イル)-N-[2-ヒドロキシブチル]-4H-チエノ[2, 3-e][1, 2, 4]チアジアジン-7-カルボキサミド1, 1-ジオキシド;

3-(1-ベンジル-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-イル)-N-[2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-4H-チエノ[2, 3-e][1, 2, 4]チアジアジン-7-カルボキサミド1, 1-ジオキシド; 40

1-ベンジル-3-[1, 1-ジオキシド-7-(ピペラジン-1-イルカルボニル)-4H-チエノ[2, 3-e][1, 2, 4]チアジアジン-3-イル]-4-ヒドロキシキノリン-2(1H)-オン;

N-[5-(アミノカルボニル)ピリジン-2-イル]-3-(1-ベンジル-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-イル)-4H-チエノ[2, 3-e][1, 2, 4]チアジアジン-7-カルボキサミド1, 1-ジオキシド;

[3-(1-ベンジル-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-イル)-1, 1-ジオキシド-4H-チエノ[2, 3-e][1, 2, 4]チアジアジン-7-イル]メチルカーバメート;

[3-(1-ベンジル-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3 50

－イル)－1, 1－ジオキシド－4H－チエノ [2, 3－e] [1, 2, 4] チアジジン
ン－7－イル] メチルアミノカルボニルカーバメート;

3－ [7－ (アジドメチル)－1, 1－ジオキシド－4H－チエノ [2, 3－e] [1, 2, 4] チアジジン－3－イル]－1－ベンジル－4－ヒドロキシキノリン－2 (1H)－オン;

3－ [7－ (アミノメチル)－1, 1－ジオキシド－4H－チエノ [2, 3－e] [1, 2, 4] チアジジン－3－イル]－1－ベンジル－4－ヒドロキシキノリン－2 (1H)－オン;

N－ { [3－ (1－ベンジル－4－ヒドロキシ－2－オキソ－1, 2－ジヒドロキノリン－3－イル)－1, 1－ジオキシド－4H－チエノ [2, 3－e] [1, 2, 4] チアジジン－7－イル] メチル} メタンスルホンアミド; 10

N－ { [3－ (1－ベンジル－4－ヒドロキシ－2－オキソ－1, 2－ジヒドロキノリン－3－イル)－1, 1－ジオキシド－4H－チエノ [2, 3－e] [1, 2, 4] チアジジン－7－イル] メチル} ニコチンアミド;

N－ { [3－ (1－ベンジル－4－ヒドロキシ－2－オキソ－1, 2－ジヒドロキノリン－3－イル)－1, 1－ジオキシド－4H－チエノ [2, 3－e] [1, 2, 4] チアジジン－7－イル] メチル} モルホリン－4－カルボキサミド;

N－ { [3－ (1－ベンジル－4－ヒドロキシ－2－オキソ－1, 2－ジヒドロキノリン－3－イル)－1, 1－ジオキシド－4H－チエノ [2, 3－e] [1, 2, 4] チアジジン－7－イル] メチル}－2－ヒドロキシアセトアミド; 20

1－ [(シクロプロピルメチル) アミノ]－4－ヒドロキシ－3－ {7－ [(メトキシメトキシ) メチル]－1, 1－ジオキシド－4H－チエノ [2, 3－e] [1, 2, 4] チアジジン－3－イル} キノリン－2 (1H)－オン;

1－ [(シクロプロピルメチル) アミノ]－4－ヒドロキシ－3－ [7－ (ヒドロキシメチル)－1, 1－ジオキシド－4H－チエノ [2, 3－e] [1, 2, 4] チアジジン－3－イル] キノリン－2 (1H)－オン;

N－ [{1－ [(シクロプロピルメチル) アミノ]－4－ヒドロキシ－2－オキソ－1, 2－ジヒドロキノリン－3－イル}－1, 1－ジオキシド－4H－チエノ [2, 3－e] [1, 2, 4] チアジジン－7－イル) メチル] メタンスルホンアミド;

N－ [(3－ {1－ [(シクロプロピルメチル) アミノ]－4－ヒドロキシ－2－オキソ－1, 2－ジヒドロキノリン－3－イル}－1, 1－ジオキシド－4H－チエノ [2, 3－e] [1, 2, 4] チアジジン－7－イル) メチル] エタンスルホンアミド; 30

N－ [(3－ {1－ [(シクロプロピルメチル) アミノ]－4－ヒドロキシ－2－オキソ－1, 2－ジヒドロキノリン－3－イル}－1, 1－ジオキシド－4H－チエノ [2, 3－e] [1, 2, 4] チアジジン－7－イル) メチル] プロパン－1－スルホンアミド;

N－ [(3－ {1－ [(シクロプロピルメチル) アミノ]－4－ヒドロキシ－2－オキソ－1, 2－ジヒドロキノリン－3－イル}－1, 1－ジオキシド－4H－チエノ [2, 3－e] [1, 2, 4] チアジジン－7－イル) メチル] プロパン－2－スルホンアミド; 40

N－ [(3－ {1－ [(シクロプロピルメチル) アミノ]－4－ヒドロキシ－2－オキソ－1, 2－ジヒドロキノリン－3－イル}－1, 1－ジオキシド－4H－チエノ [2, 3－e] [1, 2, 4] チアジジン－7－イル) メチル] ベンゼンスルホンアミド;

N－ [(3－ {1－ [(シクロプロピルメチル) アミノ]－4－ヒドロキシ－2－オキソ－1, 2－ジヒドロキノリン－3－イル}－1, 1－ジオキシド－4H－チエノ [2, 3－e] [1, 2, 4] チアジジン－7－イル) メチル]－1－フェニルメタンスルホンアミド;

1－ブチル－4－ヒドロキシ－3－ {7－ [(メトキシメトキシ) メチル]－1, 1－ジオキシド－4H－チエノ [2, 3－e] [1, 2, 4] チアジジン－3－イル}－1, 8－ナフチリジン－2 (1H)－オン; 1－ブチル－4－ヒドロキシ－3－ [7－ (ヒ 50

ドロキシメチル) - 1, 1-ジオキシド-4H-チエノ [2, 3-e] [1, 2, 4] チアジアジン-3-イル] - 1, 8-ナフチリジン-2 (1H) - オン;

3 - (1-ベンジル-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 8-ナフチリジン-3-イル) - 4H-チエノ [2, 3-e] [1, 2, 4] チアジアジン-7-カルボン酸メチル 1, 1-ジオキシド;

4-ヒドロキシ-3 - {7 - [(メトキシメトキシ)メチル] - 1, 1-ジオキシド-4H-チエノ [2, 3-e] [1, 2, 4] チアジアジン-3-イル} - 1 - (3-メチルブチル) - 1, 8-ナフチリジン-2 (1H) - オン;

4-ヒドロキシ-3 - [7 - (ヒドロキシメチル) - 1, 1-ジオキシド-4H-チエノ [2, 3-e] [1, 2, 4] チアジアジン-3-イル] - 1 - (3-メチルブチル) - 1, 8-ナフチリジン-2 (1H) - オン; 10

1-ベンジル-3 - (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 4-ヒドロキシ-2 (1H) - ピリジノン;

1-ベンジル-3 - (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 4-ヒドロキシ-5, 6-ジメチル-2 (1H) - ピリジノン;

1-ベンジル-3 - (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 4-ヒドロキシ-6-メチル-5-フェニル-2 (1H) - ピリジノン;

3 - (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 4-ヒドロキシ-5, 6-ジメチル-1 - (3-メチルブチル) - 2 (1H) - ピリジノン; 20

3 - (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 1 - (2-エチルブチル) - 4-ヒドロキシ-5, 6-ジメチル-2 (1H) - ピリジノン;

1-ベンジル-3 - (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 4-ヒドロキシ-6-フェニル-2 (1H) - ピリジノン;

1, 5-ジベンジル-3 - (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 4-ヒドロキシ-6-メチル-2 (1H) - ピリジノン;

3 - (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 1 - (2-エチルブチル) - 4-ヒドロキシ-6-メチル-5-フェニル-2 (1H) - ピリジノン; 30

1-ブチル-3 - (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 2 (1H) - ピリジノン;

N - {3 - [4-ヒドロキシ-1 - (3-メチルブチル) - 2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル] - 1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-7-イル} メタンスルホンアミド;

N - [3 - (1-ベンジル-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) - 1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-7-イル] メタンスルホンアミド;

N - [3 - (4-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) - 1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-7-イル] メタンスルホンアミド; 40

N - [3 - (4-ヒドロキシ-1-イソペンチル-5, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) - 1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-7-イル] メタンスルホンアミド;

3 - [3 - (4-ヒドロキシ-1-イソペンチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) - 1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-7-イル] ジアザチアン-1-カルボン酸ベンジル 2, 2-ジオキシド;

N - [3 - (4-ヒドロキシ-1-イソペンチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル) - 1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-7-イル] スルファミド; 50

N- { 3- [1- (シクロブチルメチル) - 4-ヒドロキシ- 2-オキソ- 1, 2-ジヒドロ- 3-ピリジニル] - 1, 1-ジオキシド- 4H- 1, 2, 4-ベンゾチアジアジニン- 7-イル } メタンスルホンアミド ;

N- { 3- [5-プロモ- 1- (シクロブチルメチル) - 4-ヒドロキシ- 2-オキソ- 1, 2-ジヒドロ- 3-ピリジニル] - 1, 1-ジオキシド- 4H- 1, 2, 4-ベンゾチアジアジニン- 7-イル } メタンスルホンアミド ;

N- [3- (4-ヒドロキシ- 1-イソペンチル- 2-オキソ- 5-ビニル- 1, 2-ジヒドロ- 3-ピリジニル) - 1, 1-ジオキシド- 4H- 1, 2, 4-ベンゾチアジアジニン- 7-イル] メタンスルホンアミド ; および

3- (1, 1-ジオキシド- 4H- 1, 2, 4-ベンゾチアジアジニン- 3-イル) - 4-ヒドロキシ- 1-プロボキシキノリン- 2 (1H) - オン ; あるいは

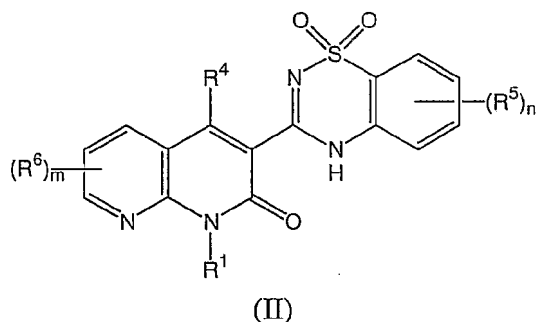
これらの製薬上許容される塩型、立体異性体または互変異体などがあるが、これらに限定されるものではない。

【0108】

第2の実施形態において、本発明は下記式 (II) の化合物あるいはその化合物の製薬上許容される塩型、立体異性体または互変異体を提供する。

【0109】

【化33】



式中、

R^1 は、水素、アルケニル、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニルアルキル、アルキルスルファニルアルキル、アルキルスルフィニルアルキル、アルキルスルホニルアルキル、アルキニル、アリール、アリールアルケニル、アリールアルキル、アリールスルファニルアルキル、アリールスルホニルアルキル、カルボキシアルキル、シアノアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル) アルケニル、(シクロアルキル) アルキル、ホルミルアルキル、ハロアルコキシアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールスルホニルアルキル、複素環、複素環アルケニル、複素環アルキル、ヒドロキシアルキル、ニトロアルキル、 $R_a R_b N$ -、 $R_a R_b N$ アルキル-、 $R_a R_b NC(O)$ アルキル-、 $R_a R_b NC(O)O$ アルキル-、 $R_a R_b NC(O)NR_c$ アルキル-、 $R_f R_g C=N$ -および $R_k O$ -からなる群から選択され； R^1 は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、-(アルキル)(OR_c)、-(アルキル)($NR_c R_e$)、- SR_c 、- $S(O)R_c$ 、- $S(O)_2 R_c$ 、- OR_c 、- $N(R_c)(R_e)$ 、- $C(O)R_c$ 、- $C(O)OR_c$ および - $C(O)NR_c R_e$ からなる群から選択される0、1、2または3個の置換基で置換されており；

R^4 は、アルコキシ、アリールアルコキシ、アリールオキシ、ハロ、ヒドロキシ、 $R_a R_b N$ -、 N_3 -、 $R_e S$ -からなる群から選択され； R^4 は独立に、独立にハロ、ニトロ、シアノ、-OH、- NH_2 、および-COOHからなる群から選択される0、1また

は 2 個の置換基で置換されており；

R^5 は各場合で独立に、アルケニル、アルコキシ、アルキル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、アリールカルボニル、アリールオキシ、アジドアルキル、ホルミル、ハロ、ハロアルキル、ハロカルボニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、複素環、複素環アルキル、ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、シアノ、シアノアルキル、ニトロ、 $R_a R_b N-$ 、 $R_a C(O)-$ 、 $R_a S-$ 、 $R_a (O) S-$ 、 $R_a (O)_2 S-$ 、 $R_a R_b N$ アルキル、 $R_a (O) SN(R_f)-$ 、 $R_a SO_2 N(R_f)-$ 、 $R_a (O) SN(R_f)$ アルキル、 $R_a SO_2 N(R_f)$ アルキル、 $R_a R_b NSO_2 N(R_f)-$ 、 $R_a R_b NSO_2 N(R_f)$ アルキル、 $R_a R_b NC(O)-$ 、 $R_k OC(O)-$ 、 $R_k OC(O)$ アルキル、 $R_k O$ アルキル、 $R_a R_b NSO_2-$ 、 $R_a R_b NSO_2$ アルキル、 $(R_b O)(R_a)P(O)O-$ および OR_k からなる群から選択され；各 R^5 は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、 $-(\text{アルキル})(OR_c)$ 、 $-(\text{アルキル})(NR_c R_d)$ 、 $-SR_c$ 、 $-S(O)R_c$ 、 $-S(O)_2 R_c$ 、 $-OR_c$ 、 $-N(R_c)(R_d)$ 、 $-C(O)R_c$ 、 $-C(O)OR_c$ および $-C(O)NR_c R_d$ からなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

R^6 は各場合で独立に、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、複素環アルキル、 $-(\text{アルキル})(OR_k)$ 、 $-(\text{アルキル})(NR_a R_b)$ 、 $-SR_a$ 、 $-S(O)R_a$ 、 $-S(O)_2 R_a$ 、 $-OR_k$ 、 $-N(R_a)(R_b)$ 、 $-C(O)R_a$ 、 $-C(O)OR_a$ および $-C(O)NR_a R_b$ からなる群から選択され；各 R^6 は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、ハロアルキル、シアノ、ニトロ、 $-OR_a$ 、 $-NR_a R_b$ 、 $-SR_a$ 、 $-SOR_a$ 、 $-SO_2 R_a$ 、 $-C(O)OR_a$ 、 $-C(O)NR_a R_b$ および $-NC(O)R_a$ からなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

R_a および R_b は各場合で独立に、水素、アルケニル、アルキル、アルキルスルファニルアルキル、アリール、アリールアルケニル、アリールアルキル、シアノアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルアルケニル、ホルミルアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキル、複素環、複素環アルケニル、複素環アルキル、ヒドロキシアルキルカルボニル、ニトロアルキル、 $R_c R_d N-$ 、 $R_k O-$ 、 $R_k O$ アルキル、 $R_c R_d N$ アルキル、 $R_c R_d NC(O)$ アルキル、 $R_c SO_2-$ 、 $R_c SO_2$ アルキル、 $R_c C(O)-$ 、 $R_c C(O)$ アルキル、 $R_c OC(O)-$ 、 $R_c OC(O)$ アルキル、 $R_c R_d N$ アルキル $C(O)-$ 、 $R_c R_d NC(O)-$ 、 $R_e R_d NC(O)O$ アルキル、 $R_c R_d NC(O)N(R_e)$ アルキルからなる群から選択され； R_a および R_b は、アルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、 $-(\text{アルキル})(OR_c)$ 、 $-(\text{アルキル})(NR_c R_d)$ 、 $-SR_c$ 、 $-S(O)R_c$ 、 $-S(O)_2 R_c$ 、 $-OR_c$ 、 $-N(R_c)(R_d)$ 、 $-C(O)R_c$ 、 $-C(O)OR_c$ および $-C(O)NR_c R_d$ からなる群から選択される 0、1 または 2 個の置換基で置換されており；

あるいは、 R_a および R_b はそれらが結合している窒素原子と一体となって、ヘテロアリールおよび複素環からなる群から選択される 3～6 員環を形成しており；前記ヘテロアリールおよび複素環は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、 $-(\text{アルキル})(OR_c)$ 、 $-(\text{アルキル})(NR_c R_d)$ 、 $-アルキルSO_2 NR_c R_d$ 、 $-$

アルキルC (O) NR_c R_d、-SR_c、-S(O)R_c、-S(O)₂R_c、-OR_c、-N(R_c)(R_d)、-C(O)R_c、-C(O)OR_c および -C(O)NR_cR_d からなる群から選択される0、1、2または3個の置換基で置換されており；

R_c および R_d は各場合で独立に、水素、-NR_fR_h、-OR_f、-CO(R_f)、-SR_f、-SOR_f、-SO₂R_f、-C(O)NR_fR_h、-SO₂NR_fR_h、-C(O)OR_f、アルケニル、アルキル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、アリール、アリールアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、複素環および複素環アルキルからなる群から選択され；各R_c および R_d は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、-(アルキル)(OR_f)、-(アルキル)(NR_fR_h)、-SR_f、-S(O)R_f、-S(O)₂R_f、-OR_f、-N(R_f)(R_h)、-C(O)R_f、-C(O)OR_f、-C(O)NR_fR_h、-C(O)N(H)NR_fR_h、-N(R_e)C(O)OR_f、-N(R_e)SO₂NR_fR_h、-N(R_e)C(O)NR_fR_h、-アルキルN(R_e)C(O)OR_f、-アルキルN(R_e)SO₂NR_fR_h および -アルキルN(R_e)C(O)NR_fR_h からなる群から選択される0、1、2、または3個の置換基で置換されており；

あるいは、R_c および R_d はそれらが結合している窒素原子と一体となって、ヘテロアリールおよび複素環からなる群から選択される3～6員環を形成しており；前記ヘテロアリールおよび複素環は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、-(アルキル)(OR_f)、-(アルキル)(NR_fR_h)、-SR_f、-S(O)R_f、-S(O)₂R_f、-OR_f、-N(R_f)(R_h)、-C(O)R_f、-C(O)OR_f および -C(O)NR_fR_h からなる群から選択される0、1、2または3個の置換基で置換されており；

R_e は、水素、アルケニル、アルキルおよびシクロアルキルからなる群から選択され；

R_f、R_g および R_h は各場合で独立に、水素、アルキル、アルケニル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、複素環、複素環アルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され；各R_f、R_g および R_h は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、シアノ、ハロ、オキソ、ニトロ、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、-OH、-O(アルキル)、-NH₂、-N(H)(アルキル)、-N(アルキル)₂、-S(アルキル)、-S(O)(アルキル)、-SO₂アルキル、-アルキル-OH、-アルキル-O-アルキル、-アルキルNH₂、-アルキルN(H)(アルキル)、-アルキルN(アルキル)₂、-アルキルS(アルキル)、-アルキルS(O)(アルキル)、-アルキルSO₂アルキル、-N(H)C(O)NH₂、-C(O)OH、-C(O)O(アルキル)、-C(O)アルキル、-C(O)NH₂、-C(O)NH₂、-C(O)N(H)(アルキル) および -C(O)N(アルキル)₂ からなる群から選択される0、1、2または3個の置換基で置換されており；

あるいは、R_f および R_g はそれらが結合している炭素原子と一体となって、シクロアルキル、シクロアルケニルおよび複素環からなる群から選択される3～7員環を形成しており；

あるいは、R_f および R_h はそれらが結合している窒素原子と一体となって、複素環およびヘテロアリールからなる群から選択される3～7員環を形成しており；前記複素環およびヘテロアリールはそれぞれ独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、シアノ、ハロ、オキソ、ニトロ、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、-OH、-O(アルキル)

10

20

30

40

50

、 $-NH_2$ 、 $-N(H)$ (アルキル)、 $-N$ (アルキル) $_2$ 、 $-S$ (アルキル)、 $-S$ (アルキル)、 $-S(O)$ (アルキル)、 $-アルキル-OH$ 、 $-アルキル-O-アルキル$ 、 $-アルキルNH_2$ 、 $-アルキルN(H)$ (アルキル)、 $-アルキルS$ (アルキル)、 $-アルキルS(O)$ (アルキル)、 $-アルキルSO_2$ アルキル、 $-アルキルN$ (アルキル) $_2$ 、 $-N(H)C(O)NH_2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O$ (アルキル)、 $-C(O)$ アルキル、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)N(H)$ (アルキル) および $-C(O)N$ (アルキル) $_2$ からなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

R_k は、水素、アルケニル、アルキル、アリール、アリールアルキル、シアノアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ホルミルアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、複素環、複素環アルキル、ニトロアルキル、 $R_a R_b N$ アルキル、 $R_a O$ アルキル、 $R_a R_b NC(O)-$ 、 $R_a R_b NC(O)$ アルキル、 $R_a S-$ 、 $R_a S(O)-$ 、 $R_a SO_2-$ 、 $R_a S$ アルキル、 $R_a (O) S$ アルキル、 $R_a SO_2$ アルキル、 $R_a OC(O)-$ 、 $R_a OC(O)$ アルキル、 $R_a C(O)-$ 、 $R_a C(O)$ アルキルからなる群から選択され；各 R_k は、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、 $-(アルキル)(OR_c)$ 、 $-(アルキル)(NR_c R_d)$ 、 $-SR_c$ 、 $-S(O)R_c$ 、 $-S(O)_2 R_c$ 、 $-OR_c$ 、 $-N(R_c)(R_d)$ 、 $-C(O)R_c$ 、 $-C(O)OR_c$ および $-C(O)NR_c R_d$ からなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

m は 0、1、2、3 または 4 であり；

n は 0、1、2、3 または 4 であり；

ただし、 R^4 がアルコキシ、アリールオキシ、ヒドロキシまたは $R_e S-$ であり、 R^5 が水素、アルケニル、アルコキシ、アルキル、アルキニル、アリール、ハロ、ヘテロアリール、複素環アルキル、シクロアルキル、シアノ、ニトロ、 $R_a R_b N-$ 、 $R_a C(O)-$ 、 $R_a S-$ 、 $R_a (O) S-$ 、 $R_a (O)_2 S-$ 、 $R_a SO_2 N(R_f)-$ 、 $R_a R_b NC(O)-$ 、 $R_k OC(O)-$ 、 $R_a R_b NSO_2-$ または $-OR_k$ であり、 R^6 が水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、シアノ、ニトロ、アリール、ヘテロアリール、複素環アルキル、 $-SR_a$ 、 $-S(O)R_a$ 、 $-S(O)_2 R_a$ 、 $-OR_k$ 、 $-N(R_a)(R_b)$ 、 $-C(O)R_a$ 、 $-C(O)OR_a$ および $-C(O)NR_a R_b$ である場合、 R^1 は水素、アルケニル、アルキル、アルキニル、アリール、アリールアルケニル、アリールアルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルケニル、(シクロアルキル)アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキル、複素環アルケニルおよび複素環アルキルではない。

【0110】

例えば本発明は、 R^4 がヒドロキシである式 (I I) の化合物を提供する。

【0111】

例えば本発明は、 R^4 がヒドロキシであり； R^1 が水素、アルケニル、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキニル、アリールアルケニル、アリールアルキル、カルボキシアルキル、シアノアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルケニル、シクロアルキルアルキル、ホルミルアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキル、複素環、複素環アルケニル、複素環アルキル、ヒドロキシアルキル、 $R_a R_b N-$ 、 $R_a R_b N$ アルキル、 $R_a R_b NC(O)$ アルキル、 $R_f R_g C=N-$ および $R_k O-$ からなる群から選択される式 (I I) の化合物を提供する。

【0112】

例えば本発明は、 R^4 がヒドロキシであり； R^1 が、 C_3 アルキル、 C_4 アルキル、 C_5 アルキル、 C_3 アルケニル、 C_4 アルケニル、 C_5 アルケニル、 C_3 アルキニル、 C_4

10

20

30

40

50

アルキニル、 C_5 アルキニル、フリル ($C_1 \sim C_2$ アルキル) -、チエニル ($C_1 \sim C_2$ アルキル) -、フェニル ($C_1 \sim C_2$ アルキル) -、ピリジニル ($C_1 \sim C_2$ アルキル) -、チアゾリル ($C_1 \sim C_2$ アルキル) -、イソオキサゾリル ($C_1 \sim C_2$ アルキル) -、ナフチル ($C_1 \sim C_2$ アルキル)、ベンゾチエニル ($C_1 \sim C_2$ アルキル) -、インドリル ($C_1 \sim C_2$ アルキル) -、($C_3 \sim C_7$ シクロアルキル) ($C_1 \sim C_2$ アルキル) -、($C_5 \sim C_6$ シクロアルケニル) ($C_1 \sim C_2$ アルキル) -、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、(フェニルアルキル) O -、($C_1 \sim C_6$ アルキル) O -、(($C_3 \sim C_6$ シクロアルキル) アルキル) O -、フェニル $CH=N$ -、 NH_2 、($C_1 \sim C_7$ アルキル) N (H) -、($C_1 \sim C_7$ アルケニル) N (H) -、($C_3 \sim C_7$ シクロアルキル) N (H) -、(($C_3 \sim C_7$ シクロアルキル) アルキル) N (H) -、(フェニルアルキル) N (H) -、(チエニルメチル) N (H) -、(チアゾリルメチル) N (H) -、(フリルメチル) N (H) -、(ピリジニルメチル) N (H) -、(テトラヒドロピラン) N (H) -、(ベンジル) N (H) -、(テトラヒドロナフタレニル) N (H) - からなる群から選択され；各 R^1 が、アルキル、ヒドロキシ、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、フェニル、ピペラジニル、モルホリニル、カルボキシ、 $-C(O)O$ (アルキル)、 $-NH_2$ 、 $-NH$ (アルキル)、 $-N$ (アルキル) $_2$ 、 $-O$ アルキル、 $-O$ フェニル からなる群から選択される 0、1、2、または 3 個の置換基で置換されている式 (I I) の化合物を提供する。

【0113】

例えば本発明は、 R^4 がヒドロキシであり； R^1 が、((1-イソプロピル) ブチル) N (H) -、((2-クロロ-1, 3-チアゾール-5-イル) メチル) N (H) -、((2-メチル-1, 3-チアゾール-4-イル) メチル) N (H) -、((3-メチルチエン-2-イル) メチル) N (H) -、((3-トリフルオロメチル) シクロヘキシル) N (H) -、((5-クロロチエン-2-イル) メチル) N (H) -、((ピリジン-3-イル) メチル) N (H) -、(1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル) N (H) -、(1, 3-チアゾール-2-イルメチル) N (H) -、(1, 3-チアゾール-5-イルメチル) N (H) -、(1-シクロヘキセン-1-イル) エチル、(1-シクロプロピルエチル) N (H) -、(1-エチルブチル) N (H) -、(1-エチルプロピル) N (H) -、(1-メチルブチル) N (H) -、(1-フェニルエチル) N (H) -、(1-プロピルブチル) N (H) -、(1-チエン-3-イルエチル) N (H) -、(2-(1H-インドール-3-イル) エチル、(2-(ジメチルアミノ) エチル) (メチル) アミノプロピル、(2-プロモベンジル) N (H) -、(2-クロロ-1, 3-チアゾール-5-イル) メチル、(2-クロロ-4-ピリジニル) メチル、(2-エチル-3-メチルブチル) N (H) -、(2-エチルブチル) N (H) -、(2-フリルメチル) N (H) -、(2-メチル-1, 2-チアゾール-4-イル) メチル、(2-メチル-1, 3-チアゾール-4-イル) メチル、(2-メチル-1, 3-チアゾール-5-イル) メチル、((2-メチルフェニル) メチル) N (H) -、(3, 3-ジメチルブチル) N (H) -、(3, 5-ジメチル-4-イソオキサゾリル) メチル、(3, 5-ジメチルシクロヘキシル) N (H) -、(3-プロモベンジル) N (H) -、(3-シアノベンジル) N (H) -、(3-エチルシクロペンチル) N (H) -、(3-フリルメチル) N (H) -、((3-メトキシフェニル) メチル) N (H) -、(3-メチルベンジル) N (H) -、(3-メチルブト-2-エンイル) N (H) -、(3-メチルブチル) N (H) -、(3-メチルシクロヘキシル) N (H) -、(3-メチルシクロペンチル) N (H) -、(3-トリフルオロメチル) ベンジル、((4-プロモフェニル) メチル) N (H) -、(4-イソプロピルシクロヘキシル) N (H) -、((4-メトキシフェニル) メチル) N (H) -、((4-メチルフェニル) メチル) N (H) -、(5-プロモ-2-チエニル) メチル、(5-プロモ-3-ピリジニル) メチル、(5-カルボキシ-2-フリル) メチル、(5-クロロ-2-チエニル) メチル、(5-エトキシカルボニル-2-フリル) メチル、(5-メチル-2-チエニル) メチル、(5-メチル-3-イソオキサゾリル) メチル、(5-メチル-3-ピリジニル) メチル、(5-ニトロ-2-フリル) メ

チル、(5-フェニル-2-チエニル)メチル、(5-tert-ブチル-2-チエニル)メチル、(6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプト-2-イル)メチル、(6-エトキシ-2-ピリジニル)メチル、(6-メチル-2-ピリジニル)メチル、(シクロプロピルメチル)N(H)-、(ピリジン-2-イルメチル)N(H)-、(ピリジン-3-イルメチル)N(H)-、(ピリジン-4-イルメチル)N(H)-、(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)N(H)-、(チエン-2-イルメチル)N(H)-、(チエン-3-イルメチル)N(H)-、1,1'-ビフェニル-4-イルメチル、1,3-チアゾール-4-イルメチル、1-アダマンチルメチル、1-ベンゾチエン-2-イルメチル、1-エチルプロピル、1-ナフチルメチル、1-ネオペンチル、1-フェニルエチル、2-(1,3-ジオキサラン-2-イル)エチル、2-(3-チエニル)エチル、2,3-ジヒドロキシプロピル、2-アミノエチル、2-シアノベンジル、2-シクロヘキシルエチル、(2-メチルフェニル)メチル、2-メチルブチル、2-ナフチルメチル、2-フェニルエチル、2-フェニルプロピル、2-ピリジニルメチル、3-(4-メチル-1-ピペラジニル)プロピル、3-(4-モルホリニル)プロピル、3-(ジエチルアミノ)プロピル、3-(ジメチルアミノ)プロピル、3-アニリノプロピル、3-ブロモベンジル、3-ブテニル、3-クロロベンジル、3-シアノベンジル、3-エチルブチル、3-フルオロベンジル、3-ヒドロキシブチル、3-ヒドロキシプロピル、3-ヨードベンジル、3-メトキシベンジル、3-メトキシカルボニルベンジル、3-メチル-2-ブテニル、3-メチルベンジル、3-メチルブチル、3-ニトロベンジル、3-フェノキシベンジル、3-ピリジニルメチル、3-チエニルメチル、4-ブロモベンジル、4-シアノベンジル、4-メトキシベンジル、4-メチル-3-ペンテニル、4-メチルベンジル、4-メチルペンチル、4-ピリジニルメチル、4-tert-ブチルベンジル、-NH₂、フェニルメチル、(フェニルメチル)N(H)-、ベンジルオキシ、(ブチル)N(H)-、(シクロブチル)N(H)-、シクロブチルメチル、シクロヘプチル、(シクロヘプチル)N(H)-、シクロヘキシル、(シクロヘキシル)N(H)-、シクロヘキシルメチル、シクロペンチル、(シクロペンチル)N(H)-、シクロプロピルメチル、シクロプロピルエチル、水素、イソブトキシ、(イソブチル)N(H)-、(イソプロピル)N(H)-、n-ブチル、ペンチル、(ペンチル)N(H)-、(フェニルメチレン)N(H)-、プロプ-2-エンイル、プロパン-3-アール、プロポキシおよび(プロピル)N(H)-からなる群から選択される式(II)の化合物を提供する。

10

20

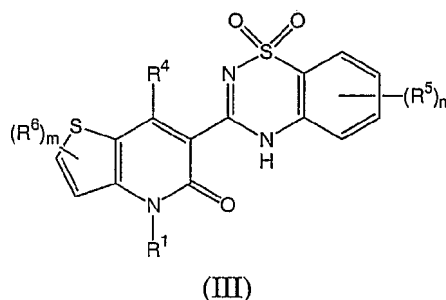
30

【0114】

第3の実施形態において本発明は、下記式(III)の化合物あるいはその化合物の製薬上許容される塩型、立体異性体または互変異体を提供する。

【0115】

【化34】



40

式中、

R¹ は、水素、アルケニル、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニルアルキル、アルキルスルファニルアルキル、アルキルスルフィニルアルキル、アルキルスルホニルアルキル、アルキニル、アリール、アリールアルケニル、アリールアルキル、アリールスルファニルアルキル、アリールスルホニルアルキル、カルボキシアルキル、シアノアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル

50

、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルケニル、(シクロアルキル)アルキル、ホルミルアルキル、ハロアルコキシアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールスルホニルアルキル、複素環、複素環アルケニル、複素環アルキル、ヒドロキシアルキル、ニトロアルキル、 $R_a R_b N-$ 、 $R_a R_b N$ アルキル、 $R_a R_b NC(O)$ アルキル、 $R_a R_b NC(O)O$ アルキル、 $R_a R_b NC(O)NR_c$ アルキル、 $R_f R_g C=N-$ および $R_k O-$ からなる群から選択され； R^1 は、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、 $-(アルキル)(OR_c)$ 、 $-(アルキル)(NR_c R_e)$ 、 $-SR_c$ 、 $-S(O)R_c$ 、 $-S(O)_2 R_c$ 、 $-OR_c$ 、 $-N(R_c)(R_e)$ 、 $-C(O)R_c$ 、 $-C(O)OR_c$ および $-C(O)NR_c R_e$ からなる群から選択される0、1、2または3個の置換基で置換されており；

R^4 は、アルコキシ、アリールアルコキシ、アリールオキシ、ハロ、ヒドロキシ、 $R_a R_b N-$ 、 N_3- 、 $R_e S-$ からなる群から選択され； R^4 は、独立にハロ、ニトロ、シアノ、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、および $-COOH$ からなる群から選択される0、1または2個の置換基で置換されており；

R^5 は各場合で独立に、アルケニル、アルコキシ、アルキル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、アリールカルボニル、アリールオキシ、アジドアルキル、ホルミル、ハロ、ハロアルキル、ハロカルボニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、複素環、複素環アルキル、ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、シアノ、シアノアルキル、ニトロ、 $R_a R_b N-$ 、 $R_a C(O)-$ 、 $R_a S-$ 、 $R_a(O)S-$ 、 $R_a(O)_2 S-$ 、 $R_a R_b N$ アルキル、 $R_a(O)SN(R_f)-$ 、 $R_a SO_2 N(R_f)-$ 、 $R_a(O)SN(R_f)$ アルキル、 $R_a SO_2 N(R_f)$ アルキル、 $R_a R_b NSO_2 N(R_f)-$ 、 $R_a R_b NSO_2 N(R_f)$ アルキル、 $R_a R_b NC(O)-$ 、 $R_k OC(O)-$ 、 $R_k OC(O)$ アルキル、 $R_k O$ アルキル、 $R_a R_b NSO_2-$ 、 $R_a R_b NSO_2$ アルキル、 $(R_b O)(R_a)P(O)O-$ および $-OR_k$ からなる群から選択され；各 R^5 は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、 $-(アルキル)(OR_c)$ 、 $-(アルキル)(NR_c R_d)$ 、 $-SR_c$ 、 $-S(O)R_c$ 、 $-S(O)_2 R_c$ 、 $-OR_c$ 、 $-N(R_c)(R_d)$ 、 $-C(O)R_c$ 、 $-C(O)OR_c$ および $-C(O)NR_c R_d$ からなる群から選択される0、1、2または3個の置換基で置換されており；

R^6 は各場合で独立に、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、複素環アルキル、 $-(アルキル)(OR_k)$ 、 $-(アルキル)(NR_a R_b)$ 、 $-SR_a$ 、 $-S(O)R_a$ 、 $-S(O)_2 R_a$ 、 $-OR_k$ 、 $-N(R_a)(R_b)$ 、 $-C(O)R_a$ 、 $-C(O)OR_a$ および $-C(O)NR_a R_b$ からなる群から選択され；各 R^6 は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、ハロアルキル、シアノ、ニトロ、 $-OR_a$ 、 $-NR_a R_b$ 、 $-SR_a$ 、 $-SOR_a$ 、 $-SO_2 R_a$ 、 $-C(O)OR_a$ 、 $-C(O)NR_a R_b$ および $-NC(O)R_a$ からなる群から選択される0、1、2または3個の置換基で置換されており；

R_a および R_b は各場合で独立に、水素、アルケニル、アルキル、アルキルスルファニルアルキル、アリール、アリールアルケニル、アリールアルキル、シアノアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルアルケニル、ホルミルアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキル、複素環、複素環アルケニル、複素環アルキル、ヒドロキシアルキルカルボニル、ニトロアルキル、 $R_c R_d N-$ 、 $R_k O-$ 、 $R_k O$ アルキル、 $R_c R_d N$ アルキル、 $R_c R_d NC(O)$ アルキル、 $R_c SO_2-$ 、

R_c SO_2 アルキル-, R_c $C(O)-$, R_c $C(O)$ アルキル-, R_c $OC(O)-$, R_c $OC(O)$ アルキル-, R_c R_d N アルキル $C(O)-$, R_c R_d $NC(O)-$, R_e R_d $NC(O)$ オアルキル-, R_c R_d $NC(O)$ $N(R_e)$ アルキル- からなる群から選択され; R_a および R_b は、アルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、 $-(アルキル)(OR_c)$ 、 $-(アルキル)(NRR_d)$ 、 $-SR_c$ 、 $-S(O)R_c$ 、 $-S(O)_2R_c$ 、 $-OR_c$ 、 $-N(R_c)(R_d)$ 、 $-C(O)R_c$ 、 $-C(O)OR_c$ および $-C(O)NR_cR_d$ からなる群から選択される 0、1 または 2 個の置換基で置換されており;

10

あるいは、 R_a および R_b はそれらが結合している窒素原子と一体となって、ヘテロアリールおよび複素環からなる群から選択される 3~6 員環を形成しており; 前記ヘテロアリールおよび複素環は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、 $-(アルキル)(OR_c)$ 、 $-(アルキル)(NR_cR_d)$ 、 $-アルキルSO_2NR_cR_d$ 、 $-アルキルC(O)NR_cR_d$ 、 $-SR_c$ 、 $-S(O)R_c$ 、 $-S(O)_2R_c$ 、 $-OR_c$ 、 $-N(R_c)(R_d)$ 、 $-C(O)R_c$ 、 $-C(O)OR_c$ および $-C(O)NR_cR_d$ からなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されており;

R_c および R_d は各場合で独立に、水素、 $-NR_fR_h$ 、 $-OR_f$ 、 $-CO(R_f)$ 、 $-SR_f$ 、 $-SOR_f$ 、 $-SO_2R_f$ 、 $-C(O)NR_fR_h$ 、 $-SO_2NR_fR_h$ 、 $-C(O)OR_f$ 、アルケニル、アルキル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、アリール、アリールアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、複素環および複素環アルキルからなる群から選択され; 各 R_c および R_d は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、 $-(アルキル)(OR_f)$ 、 $-(アルキル)(NR_fR_h)$ 、 $-SR_f$ 、 $-S(O)R_f$ 、 $-S(O)_2R_f$ 、 $-OR_f$ 、 $-N(R_f)(R_h)$ 、 $-C(O)R_f$ 、 $-C(O)OR_f$ 、 $-C(O)NR_fR_h$ 、 $-C(O)N(H)NR_fR_h$ 、 $-N(R_e)C(O)OR_f$ 、 $-N(R_e)SO_2NR_fR_h$ 、 $-N(R_e)C(O)NR_fR_h$ 、 $-アルキルN(R_e)C(O)OR_f$ 、 $-アルキルN(R_e)SO_2NR_fR_h$ および $-アルキルN(R_e)C(O)NR_fR_h$ からなる群から選択される 0、1、2、または 3 個の置換基で置換されており;

20

30

あるいは、 R_c および R_d はそれらが結合している窒素原子と一体となって、ヘテロアリールおよび複素環からなる群から選択される 3~6 員環を形成しており; 前記ヘテロアリールおよび複素環は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、 $-(アルキル)(OR_f)$ 、 $-(アルキル)(NR_fR_h)$ 、 $-SR_f$ 、 $-S(O)R_f$ 、 $-S(O)_2R_f$ 、 $-OR_f$ 、 $-N(R_f)(R_h)$ 、 $-C(O)R_f$ 、 $-C(O)OR_f$ および $-C(O)NR_fR_h$ からなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されており;

40

R_e は、水素、アルケニル、アルキルおよびシクロアルキルからなる群から選択され;

R_f 、 R_g および R_h は各場合で独立に、水素、アルキル、アルケニル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、複素環、複素環アルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され; 各 R_f 、 R_g および R_h は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、シアノ、ハロ、オキソ、ニトロ、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル

50

、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}$ （アルキル）、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{H})$ （アルキル）、 $-\text{N}(\text{アルキル})_2$ 、 $-\text{S}$ （アルキル）、 $-\text{S}(\text{O})$ （アルキル）、 $-\text{SO}_2$ アルキル、 $-\text{アルキル}-\text{OH}$ 、 $-\text{アルキル}-\text{O}-\text{アルキル}$ 、 $-\text{アルキルNH}_2$ 、 $-\text{アルキルN}(\text{H})$ （アルキル）、 $-\text{アルキルN}(\text{アルキル})_2$ 、 $-\text{アルキルS}(\text{アルキル})$ 、 $-\text{アルキルS}(\text{O})$ （アルキル）、 $-\text{アルキルSO}_2$ アルキル、 $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{アルキル})$ 、 $-\text{C}(\text{O})$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})$ （アルキル）および $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{アルキル})_2$ からなる群から選択される0、1、2または3個の置換基で置換されており；

あるいは、 R_f および R_g はそれらが結合している炭素原子と一体となって、シクロアルキル、シクロアルケニルおよび複素環からなる群から選択される3～7員環を形成しており； 10

あるいは、 R_f および R_h はそれらが結合している窒素原子と一体となって、複素環およびヘテロアリールからなる群から選択される3～7員環を形成しており；前記複素環およびヘテロアリールはそれぞれ独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、シアノ、ハロ、オキソ、ニトロ、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}$ （アルキル）、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{H})$ （アルキル）、 $-\text{N}(\text{アルキル})_2$ 、 $-\text{S}$ （アルキル）、 $-\text{S}(\text{アルキル})$ 、 $-\text{S}(\text{O})$ （アルキル）、 $-\text{アルキル}-\text{OH}$ 、 $-\text{アルキル}-\text{O}-\text{アルキル}$ 、 $-\text{アルキルNH}_2$ 、 $-\text{アルキルN}(\text{H})$ （アルキル）、 $-\text{アルキルS}(\text{アルキル})$ 、 $-\text{アルキルS}(\text{O})$ （アルキル）、 $-\text{アルキルSO}_2$ アルキル、 $-\text{アルキルN}(\text{アルキル})_2$ 、 $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{アルキル})$ 、 $-\text{C}(\text{O})$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})$ （アルキル）および $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{アルキル})_2$ からなる群から選択される0、1、2または3個の置換基で置換されており； 20

R_k は、水素、アルケニル、アルキル、アリール、アリールアルキル、シアノアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ホルミルアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、複素環、複素環アルキル、ニトロアルキル、 $\text{R}_a\text{R}_b\text{N}$ アルキル、 $-\text{R}_a\text{O}$ アルキル、 $\text{R}_a\text{R}_b\text{NC}(\text{O})-$ 、 $\text{R}_a\text{R}_b\text{NC}(\text{O})$ アルキル、 $\text{R}_a\text{S}-$ 、 $\text{R}_a\text{S}(\text{O})-$ 、 R_aSO_2- 、 R_aS アルキル、 $\text{R}_a(\text{O})\text{S}$ アルキル、 R_aSO_2 アルキル、 $\text{R}_a\text{OC}(\text{O})-$ 、 $\text{R}_a\text{OC}(\text{O})$ アルキル、 $\text{R}_a\text{C}(\text{O})-$ 、 $\text{R}_a\text{C}(\text{O})$ アルキルからなる群から選択され；各 R_k は、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、 $-(\text{アルキル})(\text{OR}_c)$ 、 $-(\text{アルキル})(\text{NR}_c\text{R}_d)$ 、 $-\text{SR}_c$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}_c$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_c$ 、 $-\text{OR}_c$ 、 $-\text{N}(\text{R}_c)(\text{R}_d)$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_c$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_c$ および $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_c\text{R}_d$ からなる群から選択される0、1、2、または3個の置換基で置換されており； 30

m は0、1または2であり；

n は0、1、2、3または4であり； 40

ただし、 R^4 がアルコキシ、アリールオキシ、ヒドロキシまたは $\text{R}_e\text{S}-$ であり、 R^5 が水素、アルケニル、アルコキシ、アルキル、アルキニル、アリール、ハロ、ヘテロアリール、複素環アルキル、シクロアルキル、シアノ、ニトロ、 $\text{R}_a\text{R}_b\text{N}-$ 、 $\text{R}_a\text{C}(\text{O})-$ 、 $\text{R}_a\text{S}-$ 、 $\text{R}_a(\text{O})\text{S}-$ 、 $\text{R}_a(\text{O})_2\text{S}-$ 、 $\text{R}_a\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_f)-$ 、 $\text{R}_a\text{R}_b\text{NC}(\text{O})-$ 、 $\text{R}_k\text{OC}(\text{O})-$ 、 $\text{R}_a\text{R}_b\text{NSO}_2-$ または $-\text{OR}_k$ であり、 R^6 が水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、シアノ、ニトロ、アリール、ヘテロアリール、複素環アルキル、 $-\text{SR}_a$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}_a$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_a$ 、 $-\text{OR}_k$ 、 $-\text{N}(\text{R}_a)(\text{R}_b)$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_a$ および $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$ である場合、 R^1 は水素、アルケニル、アルキル、アルキニル、アリール、アリールアルケニル、アリールアルキル、シクロアルキル、（シクロアルキル）アルケニル、（シクロアル 50

キル) アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキル、複素環アルケニルおよび複素環アルキルではない。

【0116】

例えば本発明は、 R^4 がヒドロキシである式 (I I I) の化合物を提供する。

【0117】

例えば本発明は、 R^4 がヒドロキシであり； R^1 が水素、アルケニル、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキニル、アリールアルケニル、アリールアルキル、カルボキシアルキル、シアノアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルケニル、シクロアルキルアルキル、ホルミルアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキル、複素環、複素環アルケニル、複素環アルキル、ヒドロキシアルキル、 $R_a R_b N-$ 、 $R_a R_b N$ アルキル-、 $R_a R_b NC(O)$ アルキル-、 $R_f R_g C=N-$ および $R_k O$ -からなる群から選択される式 (I I I) の化合物を提供する。

10

【0118】

例えば本発明は、 R^4 がヒドロキシであり； R^1 が ((1-イソプロピル) ブチル) $N(H)-$ 、((2-クロロ-1, 3-チアゾール-5-イル) メチル) $N(H)-$ 、((2-メチル-1, 3-チアゾール-4-イル) メチル) $N(H)-$ 、((3-メチルチエン-2-イル) メチル) $N(H)-$ 、((3-トリフルオロメチル) シクロヘキシル) $N(H)-$ 、((5-クロロチエン-2-イル) メチル) $N(H)-$ 、((ピリジン-3-イル) メチル) $N(H)-$ 、(1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル) $N(H)-$ 、(1, 3-チアゾール-2-イルメチル) $N(H)-$ 、(1, 3-チアゾール-5-イルメチル) $N(H)-$ 、(1-シクロヘキセン-1-イル) エチル、(1-シクロプロピルエチル) $N(H)-$ 、(1-エチルブチル) $N(H)-$ 、(1-エチルプロピル) $N(H)-$ 、(1-メチルブチル) $N(H)-$ 、(1-フェニルエチル) $N(H)-$ 、(1-プロピルブチル) $N(H)-$ 、(1-チエン-3-イルエチル) $N(H)-$ 、(2-(1H-インドール-3-イル) エチル、(2-(ジメチルアミノ) エチル) (メチル) アミノプロピル、((2-プロモフェニル) メチル) $N(H)-$ 、(2-クロロ-1, 3-チアゾール-5-イル) メチル、(2-クロロ-4-ピリジニル) メチル、(2-エチル-3-メチルブチル) $N(H)-$ 、(2-エチルブチル) $N(H)-$ 、(2-フリルメチル) $N(H)-$ 、(2-メチル-1, 2-チアゾール-4-イル) メチル、(2-メチル-1, 3-チアゾール-4-イル) メチル、(2-メチル-1, 3-チアゾール-5-イル) メチル、(2-メチルベンジル) $N(H)-$ 、(3, 3-ジメチルブチル) $N(H)-$ 、(3, 5-ジメチル-4-イソオキサゾリル) メチル、(3, 5-ジメチルシクロヘキシル) $N(H)-$ 、(3-プロモベンジル) $N(H)-$ 、(3-シアノベンジル) $N(H)-$ 、(3-エチルシクロペンチル) $N(H)-$ 、(3-フリルメチル) $N(H)-$ 、(3-メトキシベンジル) $N(H)-$ 、(3-メチルベンジル) $N(H)-$ 、(3-メチルブト-2-エンイル) $N(H)-$ 、(3-メチルブチル) $N(H)-$ 、(3-メチルシクロヘキシル) $N(H)-$ 、(3-メチルシクロペンチル) $N(H)-$ 、(3-トリフルオロメチル) ベンジル、((4-プロモフェニル) メチル) $N(H)-$ 、(4-イソプロピルシクロヘキシル) $N(H)-$ 、((4-メトキシフェニル) メチル) $N(H)-$ 、((4-メチルフェニル) メチル) $N(H)-$ 、(5-プロモ-2-チエニル) メチル、(5-プロモ-3-ピリジニル) メチル、(5-カルボキシ-2-フリル) メチル、(5-クロロ-2-チエニル) メチル、(5-エトキシカルボニル-2-フリル) メチル、(5-メチル-2-チエニル) メチル、(5-メチル-3-イソオキサゾリル) メチル、(5-メチル-3-ピリジニル) メチル、(5-ニトロ-2-フリル) メチル、(5-フェニル-2-チエニル) メチル、(5-tert-ブチル-2-チエニル) メチル、(6, 6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプト-2-イル) メチル、(6-エトキシ-2-ピリジニル) メチル、(6-メチル-2-ピリジニル) メチル、(シクロプロピルメチル) $N(H)-$ 、(ピリジン-2-イルメチル) $N(H)-$ 、(ピリジン-3-イルメチル) $N(H)-$ 、(ピリジン-4-イルメチル) $N(H)-$ 、(テトラヒドロ-2H-

20

30

40

50

ルアルケニル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールスルホニルアルキル、複素環、複素環アルケニル、複素環アルキル、ヒドロキシアルキル、ニトロアルキル、 $R_a R_b N$ ー、 $R_a R_b N$ アルキルー、 $R_a R_b NC(O)$ アルキルー、 $R_a R_b NC(O)O$ アルキルー、 $R_a R_b NC(O)NR_c$ アルキルー、 $R_f R_g C=N$ ーおよび $R_k O$ ーからなる群から選択され； R^1 は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、ー(アルキル)(OR_c)、ー(アルキル)($NR_c R_e$)、ー SR_c 、ー $S(O)R_c$ 、ー $S(O)_2 R_c$ 、ー OR_c 、ー $N(R_c)(R_e)$ 、ー $C(O)R_c$ 、ー $C(O)OR_c$ およびー $C(O)NR_c R_e$ からなる群から選択される0、1、2または3個の置換基で置換されており；

R^4 は、アルコキシ、アリールアルコキシ、アリールオキシ、ハロ、ヒドロキシ、 $R_a R_b N$ ー、 N_3 ー、 $R_e S$ ーからなる群から選択され； R^4 は、独立にハロ、ニトロ、シアノ、ー OH 、ー NH_2 、およびー $COOH$ からなる群から選択される0、1または2個の置換基で置換されており；

R^5 は各場合で独立に、アルケニル、アルコキシ、アルキル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、アリールカルボニル、アリールオキシ、アジドアルキル、ホルミル、ハロ、ハロアルキル、ハロカルボニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、複素環、複素環アルキル、ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、シアノ、シアノアルキル、ニトロ、 $R_a R_b N$ ー、 $R_a C(O)$ ー、 $R_a S$ ー、 $R_a(O)S$ ー、 $R_a(O)_2 S$ ー、 $R_a R_b N$ アルキルー、 $R_a(O)SN(R_f)$ ー、 $R_a SO_2 N(R_f)$ ー、 $R_a(O)SN(R_f)$ アルキルー、 $R_a SO_2 N(R_f)$ アルキルー、 $R_a R_b NSO_2 N(R_f)$ ー、 $R_a R_b NSO_2 N(R_f)$ アルキルー、 $R_a R_b NC(O)$ ー、 $R_k OC(O)$ ー、 $R_k OC(O)$ アルキルー、 $R_k O$ アルキルー、 $R_a R_b NSO_2$ ー、 $R_a R_b NSO_2$ アルキルー、 $(R_b O)(R_a)P(O)O$ ーおよびー OR_k からなる群から選択され；各 R^5 は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、ー(アルキル)(OR_c)、ー(アルキル)($NR_c R_d$)、ー SR_c 、ー $S(O)R_c$ 、ー $S(O)_2 R_c$ 、ー OR_c 、ー $N(R_c)(R_d)$ 、ー $C(O)R_c$ 、ー $C(O)OR_c$ およびー $C(O)NR_c R_d$ からなる群から選択される0、1、2または3個の置換基で置換されており；

R^6 は各場合で独立に、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、複素環アルキル、ー(アルキル)(OR_k)、ー(アルキル)($NR_a R_b$)、ー SR_a 、ー $S(O)R_a$ 、ー $S(O)_2 R_a$ 、ー OR_k 、ー $N(R_a)(R_b)$ 、ー $C(O)R_a$ 、ー $C(O)OR_a$ およびー $C(O)NR_a R_b$ からなる群から選択され；各 R^6 は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、ハロアルキル、シアノ、ニトロ、ー OR_a 、ー $NR_a R_b$ 、ー SR_a 、ー SOR_a 、ー $SO_2 R_a$ 、ー $C(O)OR_a$ 、ー $C(O)NR_a R_b$ およびー $NC(O)R_a$ からなる群から選択される0、1、2または3個の置換基で置換されており；

R_a および R_b は各場合で独立に、水素、アルケニル、アルキル、アルキルスルファニルアルキル、アリール、アリールアルケニル、アリールアルキル、シアノアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルアルケニル、ホルミルアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキル、複素環、複素環アルケニル、複素環アルキル、ヒドロキシアルキルカルボニル、ニトロアルキル、 $R_c R_d N$ ー、 $R_k O$ ー、 $R_k O$ アルキルー、 $R_c R_d N$ アルキルー、 $R_c R_d NC(O)$ アルキルー、 $R_c SO_2$ ー、 $R_c SO_2$ アルキルー、 $R_c C(O)$ ー、 $R_c C(O)$ アルキルー、 $R_c OC(O)$ ー、 $R_c OC(O)$ アルキルー、 $R_c R_d N$ アルキル $C(O)$ ー、 $R_c R_d NC(O)$ ー、 R

e R_d $NC(O)O$ アルキル、 R_c R_d $NC(O)N(R_e)$ アルキルからなる群から選択され； R_a および R_b は、アルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、 $-(アルキル)(OR_c)$ 、 $-(アルキル)(NR_d R_c)$ 、 $-SR_c$ 、 $-S(O)R_c$ 、 $-S(O)_2 R_c$ 、 $-OR_c$ 、 $-N(R_c)(R_d)$ 、 $-C(O)R_c$ 、 $-C(O)OR_c$ および $-C(O)NR_c R_d$ からなる群から選択される 0、1 または 2 個の置換基で置換されており；

あるいは、 R_a および R_b はそれらが結合している窒素原子と一体となって、ヘテロアリールおよび複素環からなる群から選択される 3～6 員環を形成しており；前記ヘテロアリールおよび複素環は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、 $-(アルキル)(OR_c)$ 、 $-(アルキル)(NR_c R_d)$ 、 $-アルキルSO_2 NR_c R_d$ 、 $-アルキルC(O)NR_c R_d$ 、 $-SR_c$ 、 $-S(O)R_c$ 、 $-S(O)_2 R_c$ 、 $-OR_c$ 、 $-N(R_c)(R_d)$ 、 $-C(O)R_c$ 、 $-C(O)OR_c$ および $-C(O)NR_c R_d$ からなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

R_c および R_d は各場合で独立に、水素、 $-NR_f R_h$ 、 $-OR_f$ 、 $-CO(R_f)$ 、 $-SR_f$ 、 $-SOR_f$ 、 $-SO_2 R_f$ 、 $-C(O)NR_f R_h$ 、 $-SO_2 NR_f R_h$ 、 $-C(O)OR_f$ 、アルケニル、アルキル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、アリール、アリールアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、複素環および複素環アルキルからなる群から選択され；各 R_c および R_d は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、 $-(アルキル)(OR_f)$ 、 $-(アルキル)(NR_f R_h)$ 、 $-SR_f$ 、 $-S(O)R_f$ 、 $-S(O)_2 R_f$ 、 $-OR_f$ 、 $-N(R_f)(R_h)$ 、 $-C(O)R_f$ 、 $-C(O)OR_f$ 、 $-C(O)NR_f R_h$ 、 $-C(O)N(H)NR_f R_h$ 、 $-N(R_e)C(O)OR_f$ 、 $-N(R_e)SO_2 NR_f R_h$ 、 $-N(R_e)C(O)NR_f R_h$ 、 $-アルキルN(R_e)C(O)OR_f$ 、 $-アルキルN(R_e)SO_2 NR_f R_h$ および $-アルキルN(R_e)C(O)NR_f R_h$ からなる群から選択される 0、1、2、または 3 個の置換基で置換されており；

あるいは、 R_c および R_d はそれらが結合している窒素原子と一体となって、ヘテロアリールおよび複素環からなる群から選択される 3～6 員環を形成しており；前記ヘテロアリールおよび複素環は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、 $-(アルキル)(OR_f)$ 、 $-(アルキル)(NR_f R_h)$ 、 $-SR_f$ 、 $-S(O)R_f$ 、 $-S(O)_2 R_f$ 、 $-OR_f$ 、 $-N(R_f)(R_h)$ 、 $-C(O)R_f$ 、 $-C(O)OR_f$ および $-C(O)NR_f R_h$ からなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

R_e は、水素、アルケニル、アルキルおよびシクロアルキルからなる群から選択され；

R_f 、 R_g および R_h は各場合で独立に、水素、アルキル、アルケニル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、複素環、複素環アルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され；各 R_f 、 R_g および R_h は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、シアノ、ハロ、オキソ、ニトロ、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-OH$ 、 $-O(アルキル)$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(H)(アルキル)$ 、 $-N(アルキル)_2$ 、 $-S(アルキル)$ 、 $-S(O)(アルキル)$ 、 $-SO_2$ アルキル、 $-アルキル-OH$ 、

10

20

30

40

50

－アルキル－O－アルキル、－アルキルNH₂、－アルキルN(H)(アルキル)、－アルキルN(アルキル)₂、－アルキルS(アルキル)、－アルキルS(O)(アルキル)、－アルキルSO₂アルキル、－N(H)C(O)NH₂、－C(O)OH、－C(O)O(アルキル)、－C(O)アルキル、－C(O)NH₂、－C(O)NH₂、－C(O)N(H)(アルキル)および－C(O)N(アルキル)₂からなる群から選択される0、1、2または3個の置換基で置換されており；

あるいは、R_fおよびR_gはそれらが結合している炭素原子と一体となって、シクロアルキル、シクロアルケニルおよび複素環からなる群から選択される3～7員環を形成しており；

あるいは、R_fおよびR_hはそれらが結合している窒素原子と一体となって、複素環およびヘテロアリアルからなる群から選択される3～7員環を形成しており；前記複素環およびヘテロアリアルはそれぞれ独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、シアノ、ハロ、オキソ、ニトロ、アリアル、アリアルアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環、ヘテロアリアル、ヘテロアリアルアルキル、－OH、－O(アルキル)、－NH₂、－N(H)(アルキル)、－N(アルキル)₂、－S(アルキル)、－S(アルキル)、－S(O)(アルキル)、－アルキル－OH、－アルキル－O－アルキル、－アルキルNH₂、－アルキルN(H)(アルキル)、－アルキルS(アルキル)、－アルキルS(O)(アルキル)、－アルキルSO₂アルキル、－アルキルN(アルキル)₂、－N(H)C(O)NH₂、－C(O)OH、－C(O)O(アルキル)、－C(O)アルキル、－C(O)NH₂、－C(O)NH₂、－C(O)N(H)(アルキル)および－C(O)N(アルキル)₂からなる群から選択される0、1、2または3個の置換基で置換されており；

R_kは、水素、アルケニル、アルキル、アリアル、アリアルアルキル、シアノアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ホルミルアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリアル、ヘテロアリアルアルキル、複素環、複素環アルキル、ニトロアルキル、R_aR_bNアルキル、R_aOアルキル、R_aR_bNC(O)－、R_aR_bNC(O)アルキル、R_aS－、R_aS(O)－、R_aSO₂－、R_aSアルキル、R_a(O)Sアルキル、R_aSO₂アルキル、R_aOC(O)－、R_aOC(O)アルキル、R_aC(O)－、R_aC(O)アルキルからなる群から選択され；各R_kは、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリアル、ヘテロアリアル、複素環、アリアルアルキル、ヘテロアリアルアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、－(アルキル)(OR_c)、－(アルキル)(NR_cR_d)、－SR_c、－S(O)R_c、－S(O)₂R_c、－OR_c、－N(R_c)(R_d)、－C(O)R_c、－C(O)OR_cおよび－C(O)NR_cR_dからなる群から選択される0、1、2、または3個の置換基で置換されており；

mは0、1、2、3または4であり；

nは0、1、2、3または4であり；

ただし、R⁴がアルコキシ、アリアルオキシ、ヒドロキシまたはR_eS－であり、R⁵が水素、アルケニル、アルコキシ、アルキル、アルキニル、アリアル、ハロ、ヘテロアリアル、複素環アルキル、シクロアルキル、シアノ、ニトロ、R_aR_bN－、R_aC(O)－、R_aS－、R_a(O)S－、R_a(O)₂S－、R_aSO₂N(R_f)－、R_aR_bNC(O)－、R_kOC(O)－、R_aR_bNSO₂－または－OR_kであり、R⁶が水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、シアノ、ニトロ、アリアル、ヘテロアリアル、複素環アルキル、－SR_a、－S(O)R_a、－S(O)₂R_a、－OR_k、－N(R_a)(R_b)、－C(O)R_a、－C(O)OR_aおよび－C(O)NR_aR_bである場合、R¹は水素、アルケニル、アルキル、アルキニル、アリアル、アリアルアルケニル、アリアルアルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルケニル、(シクロアルキル)アルキル、ヘテロアリアル、ヘテロアリアルアルケニル、ヘテロアリアルアルキル、複素環アルケニルおよび複素環アルキルではない。

10

20

30

40

50

【0121】

例えば本発明は、 R^4 がヒドロキシである式 (IV) の化合物を提供する。

【0122】

例えば本発明は、 R^4 がヒドロキシであり； R^1 が $R_a R_b N-$ 、 $R_f R_g C=N-$ および $R_k O-$ からなる群から選択される式 (IV) の化合物を提供する。

【0123】

例えば本発明は、 R^4 がヒドロキシであり； R^1 がアルキル $O-$ 、(シクロアルキル) $O-$ 、(アリールアルキル) $O-$ 、アリール $CH=N-$ 、 $-NH_2$ 、アルキル $N(H)-$ 、アルケニル $(H)-$ 、シクロアルキル $N(H)-$ 、(シクロアルキルアルキル) $N(H)-$ 、(ヘテロアリールアルキル) $N(H)-$ 、(アリールアルキル) $N(H)-$ および (複素環) $N(H)-$ からなる群から選択される式 (IV) の化合物を提供する。 10

【0124】

例えば本発明は、 R^4 がヒドロキシであり； R^1 が ($C_3 \sim C_7$ アルキル) $O-$ 、($C_3 \sim C_6$ シクロアルキル) $O-$ 、(フェニルアルキル) $O-$ 、フェニル $CH=N-$ 、($C_3 \sim C_7$ アルキル) $N(H)-$ 、($C_3 \sim C_7$ アルケニル) $N(H)-$ 、($C_3 \sim C_7$ シクロアルキル) $N(H)-$ 、(($C_3 \sim C_7$ シクロアルキル) $C_1 \sim C_2$ アルキル) $N(H)-$ 、(チエニルメチル) $N(H)-$ 、(チアゾリルメチル) $N(H)-$ 、(フリルメチル) $N(H)-$ 、(ピリジニルメチル) $N(H)-$ 、(テトラナフタレニル) $N(H)-$ 、(テトラヒドロピラニル) $N(H)-$ および (フェニルアルキル) $N(H)-$ からなる群から選択され；(フェニルアルキル) $O-$ 、フェニル $CH=N-$ 、(チエニルメチル) $N(H)-$ 、(チアゾリルメチル) $N(H)-$ 、(フリルメチル) $N(H)-$ 、(ピリジニルメチル) $N(H)-$ および (フェニルアルキル) $N(H)-$ のフェニル、チエニル、チアゾリル、フリルおよびピリジニルがそれぞれ独立に、ニトロ、シアノ、ヒドロキシル、アルコキシ、 $-NH_2$ 、 $-N(H)$ (アルキル)、 $-N$ (アルキル) $_2$ 、アルキル、ハロ、ハロアルキル、カルボキシ、アセチルおよびアルキルオキシカルボニルからなる群から選択される 0、1 または 2 個の置換基で置換されている式 (IV) の化合物を提供する。 20

【0125】

例えば本発明は、 R^4 がヒドロキシであり； R^1 が (フェニルメチル) $N(H)-$ 、(1-フェニルエチル) $N(H)-$ 、(シクロプロピルメチル) $N(H)-$ 、(シクロヘキシルメチル) $N(H)-$ 、(1-シクロプロピルエチル) $N(H)-$ 、フェニル $CH=N-$ 、プロピル $O-$ 、(1-プロピルブチル) $N(H)-$ 、(イソブチル) $N(H)-$ 、(イソプロピル) $N(H)-$ 、(1-エチルプロピル) $N(H)-$ 、(1-エチルブチル) $N(H)-$ 、(2-エチルブチル) $N(H)-$ 、(1-イソプロピルブチル) $N(H)-$ 、(1-メチルブチル) $N(H)-$ 、(3-メチルブチル) $N(H)-$ 、(3,3-ジメチルブチル) $N(H)-$ 、(プロピル) $N(H)-$ 、(ブチル) $N(H)-$ 、(ペンチル) $N(H)-$ 、(2-エチル-3-メチルブチル) $N(H)-$ 、(3-メチルブト-2-エンイル) $N(H)-$ 、(シクロブチル) $N(H)-$ 、(シクロペンチル) $N(H)-$ 、(シクロヘキシル) $N(H)-$ 、(シクロヘプチル) $N(H)-$ 、(チエニルメチル) $N(H)-$ 、(フリルメチル) $N(H)-$ 、(チアゾリルメチル) $N(H)-$ 、(ピリジニルメチル) $N(H)-$ 、(テトラヒドロナフタレニル) $N(H)-$ および (テトラヒドロピラニル) $N(H)-$ からなる群から選択され；(フェニルメチル) $O-$ 、フェニル $CH=N-$ 、(チエニルメチル) $N(H)-$ 、(チアゾリルメチル) $N(H)-$ 、(フリルメチル) $N(H)-$ 、(ピリジニルメチル) $N(H)-$ 、(フェニルメチル) $N(H)-$ および (1-フェニルエチル) $N(H)-$ のフェニル、チエニル、チアゾリル、フリルおよびピリジニルがそれぞれ独立に、ニトロ、シアノ、ヒドロキシル、メトキシ、 $-NH_2$ 、 $-N(H)$ (アルキル)、 $-N$ (アルキル) $_2$ 、メチル、ハロ、ハロメチル、カルボキシ、アセチルおよびアルキルオキシカルボニルからなる群から選択される 0、1 または 2 個の置換基で置換されている式 (IV) の化合物を提供する。 30 40 50

【0126】

式 (I V) の本発明の第 4 の実施形態の化合物の例には、

3 - (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 4-ヒドロキシ-1 - { [(1E) -フェニルメチレン] アミノ } - 2 (1H) -キノリノン ;

1 - アミノ - 3 - (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 4-ヒドロキシ-2 (1H) -キノリノン ;

3 - (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 4-ヒドロキシ-1 - プロポキシキノリン-2 (1H) - オン ;

1 - (ベンジルアミノ) - 3 - (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 4-ヒドロキシキノリン-2 (1H) - オン ;

1 - アミノ - 3 - (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 4-ヒドロキシキノリン-2 (1H) - オン ;

3 - (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 4-ヒドロキシ-1 - [(1-プロピルブチル) アミノ] キノリン-2 (1H) - オン ;

3 - (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 4-ヒドロキシ-1 - (イソブチルアミノ) キノリン-2 (1H) - オン ;

3 - (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 1 - [(1-エチルプロピル) アミノ] - 4-ヒドロキシキノリン-2 (1H) - オン ;

3 - (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 4-ヒドロキシ-1 - (ペンチルアミノ) キノリン-2 (1H) - オン ;

1 - (シクロヘキシルアミノ) - 3 - (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 4-ヒドロキシキノリン-2 (1H) - オン ;

3 - (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 4-ヒドロキシ-1 - { [(2-メチル-1, 3-チアゾール-4-イル) メチル] アミノ } キノリン-2 (1H) - オン ;

3 - (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 4-ヒドロキシ-1 - (イソプロピルアミノ) キノリン-2 (1H) - オン ;

1 - (シクロブチルアミノ) - 3 - (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 4-ヒドロキシキノリン-2 (1H) - オン ;

1 - (シクロペンチルアミノ) - 3 - (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 4-ヒドロキシキノリン-2 (1H) - オン ;

3 - (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 4-ヒドロキシ-1 - { [3-メチルシクロペンチル] アミノ } キノリン-2 (1H) - オン ;

3 - (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 4-ヒドロキシ-1 - (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ) キノリン-2 (1H) - オン ;

3 - (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - { [1-エチルブチル] アミノ } - 4-ヒドロキシキノリン-2 (1H) - オン ;

3 - (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 4-ヒドロキシ-1 - { [(3R) - 3-メチルシクロヘキシル] アミノ } キノリン-2 (1H) - オン ;

1 - (シクロヘプチルアミノ) - 3 - (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 4-ヒドロキシキノリン-2 (1H) - オン ;

3 - (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 1 - { [3-エチルシクロペンチル] アミノ } - 4-ヒドロキシキノリン-2 (1H) - オン ;

3 - (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 4-ヒドロキシ-1 - { [1-イソプロピルブチル] アミノ } キノリン-2 (1H) - オン ;

10

20

30

40

50

3 - (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-3-イル) - 4-ヒドロキシ-1 - { [1-フェニルエチル] アミノ } キノリン-2 (1H) - オン ;

3 - (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-3-イル) - 4-ヒドロキシ-1 - { [1-チエン-3-イルエチル] アミノ } キノリン-2 (1H) - オン ;

1 - { [3, 5-ジメチルシクロヘキシル] アミノ } - 3 - (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-3-イル) - 4-ヒドロキシキノリン-2 (1H) - オン ;

3 - (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-3-イル) - 4-ヒドロキシ-1 - [(4-イソプロピルシクロヘキシル) アミノ] キノリン-2 (1H) - オン ; 10

3 - (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-3-イル) - 4-ヒドロキシ-1 - [1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルアミノ] キノリン-2 (1H) - オン ;

3 - (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-3-イル) - 4-ヒドロキシ-1 - { [3 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシル] アミノ } キノリン-2 (1H) - オン ;

1 - (ブチルアミノ) - 3 - (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-3-イル) - 4-ヒドロキシキノリン-2 (1H) - オン ;

3 - (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-3-イル) - 4-ヒドロキシ-1 - [(3-メチルブチル) アミノ] キノリン-2 (1H) - オン ; 20

3 - (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-3-イル) - 1 - [(3-フリルメチル) アミノ] - 4-ヒドロキシキノリン-2 (1H) - オン ;

3 - (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-3-イル) - 1 - [(2-フリルメチル) アミノ] - 4-ヒドロキシキノリン-2 (1H) - オン ;

3 - (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-3-イル) - 4-ヒドロキシ-1 - [(チエン-2-イルメチル) アミノ] キノリン-2 (1H) - オン ;

3 - (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-3-イル) - 4-ヒドロキシ-1 - [(1, 3-チアゾール-2-イルメチル) アミノ] キノリン-2 (1H) - オン ; 30

3 - (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-3-イル) - 1 - { [(2R) - 2-エチル-3-メチルブチル] アミノ } - 4-ヒドロキシキノリン-2 (1H) - オン ;

3 - (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-3-イル) - 4-ヒドロキシ-1 - [(4-メチルベンジル) アミノ] キノリン-2 (1H) - オン ;

3 - (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-3-イル) - 4-ヒドロキシ-1 - [(3-メチルベンジル) アミノ] キノリン-2 (1H) - オン ;

3 - (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-3-イル) - 4-ヒドロキシ-1 - [(2-メチルベンジル) アミノ] キノリン-2 (1H) - オン ; 40

3 - (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-3-イル) - 4-ヒドロキシ-1 { [(3-メチルチエン-2-イル) メチル] アミノ } キノリン-2 (1H) - オン ;

3 - (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-3-イル) - 4-ヒドロキシ-1 - [(4-メトキシベンジル) アミノ] キノリン-2 (1H) - オン ;

1 - { [(5-クロロチエン-2-イル) メチル] アミノ } - 3 - (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-3-イル) - 4-ヒドロキシキノリン-2 (1H) - オン ;

1 - { [(2-クロロ-1, 3-チアゾール-5-イル) メチル] アミノ } - 3 - (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-3-イル) - 4-ヒドロキ 50

シキノリン-2 (1H) -オン；

1 - [(3-プロモベンジル) アミノ] -3 - (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-3-イル) -4-ヒドロキシキノリン-2 (1H) -オン；

1 - [(4-プロモベンジル) アミノ] -3 - (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-3-イル) -4-ヒドロキシキノリン-2 (1H) -オン；

1 - [(2-プロモベンジル) アミノ] -3 - (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-3-イル) -4-ヒドロキシキノリン-2 (1H) -オン；

3 - (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-3-イル) -4-ヒドロキシ-1 - [(ピリジン-3-イルメチル) アミノ] キノリン-2 (1H) -オン；

3 - ({ [3 - (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-3-イル) -4-ヒドロキシ-2-オキソキノリン-1 (2H) -イル] アミノ } メチル) ベンゾニトリル；

2 - ({ 3 - [1 - (シクロブチルアミノ) -4-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-イル] -1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-7-イル } オキシ) アセトアミド；

2 - ({ 3 - [1 - (シクロペンチルアミノ) -4-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-イル] -1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-7-イル } オキシ) アセトアミド；

2 - ({ 3 - [1 - (シクロヘキシルアミノ) -4-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-イル] -1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-7-イル } オキシ) アセトアミド；

2 - [(3 - { 1 - [(シクロプロピルメチル) アミノ] -4-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-イル } -1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-7-イル) オキシ] アセトアミド；

2 - ({ 3 - [4-ヒドロキシ-1 - (イソブチルアミノ) -2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-イル] -1, 1-ジオキシド-4H-1, 2-ベンゾチアジン-7-イル } オキシ) アセトアミド；

2 - ({ 3 - [1 - (ブチルアミノ) -4-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-イル] -1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-7-イル } オキシ) アセトアミド；

2 - [(3 - { 4-ヒドロキシ-1 - [(3-メチルブチル) アミノ] -2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-イル } -1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-7-イル) オキシ] アセトアミド；

3 - (8-アミノ-7-ヒドロキシ-1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-3-イル) -4-ヒドロキシ-1 - (イソブチルアミノ) キノリン-2 (1H) -オン；

2 - ({ 8-アミノ-3 - [4-ヒドロキシ-1 - (イソブチルアミノ) -2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-イル] -1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-7-イル } オキシ) アセトアミド；

2 - ({ 3 - [4-ヒドロキシ-2-オキソ-1 - (プロピルアミノ) -1, 2-ジヒドロキノリン-3-イル] -1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-7-イル } オキシ) アセトアミド；

2 - ({ 3 - [4-ヒドロキシ-1 - (イソブチルアミノ) -2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-イル] -1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-7-イル } オキシ) プロパンアミド；

2 - ({ 3 - [4-ヒドロキシ-1 - (イソブチルアミノ) -2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-イル] -1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-7-イル } オキシ) ブタンアミド；

8-アミノ-3 - [4-ヒドロキシ-1 - (イソブチルアミノ) -2-オキソ-1, 2

10

20

30

40

50

ージヒドロキノリンー3-イル]ー1, 1-ジオキシドー4H-1, 2, 4-ベンゾチア
ジアジンー7-イルメタンスルホネート;

1-[(シクロプロピルメチル)アミノ]ー4-ヒドロキシー3-(7-ヒドロキシー
8-ニトロ-1, 1-ジオキシドー4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジンー3-イル)
キノリンー2(1H)ーオン;

3-(7-{2-[(3S)-3-アミノピロリジンー1-イル]ー2-オキソエトキ
シ}ー1, 1-ジオキシドー4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジンー3-イル)ー1-
[(シクロプロピルメチル)アミノ]ー4-ヒドロキシキノリンー2(1H)ーオン;

2-[(3-{-[(シクロプロピルメチル)アミノ]ー4-ヒドロキシー2-オキソ
ー1, 2-ジヒドロキノリンー3-イル}ー1, 1-ジオキシドー4H-1, 2, 4-ベ
ンゾチアジアジンー7-イル)オキシ]ーN-エチルアセトアミド; 10

[(3-{-[(シクロプロピルメチル)アミノ]ー4-ヒドロキシー2-オキソー1
, 2-ジヒドロキノリンー3-イル}ー1, 1-ジオキシドー4H-1, 2, 4-ベン
ゾチアジアジンー7-イル)オキシ]酢酸;

3-{7-[2-(3-アミノピロリジンー1-イル)ー2-オキソエトキシ]ー1,
1-ジオキシドー4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジンー3-イル}ー1-[(シクロ
プロピルメチル)アミノ]ー4-ヒドロキシキノリンー2(1H)ーオン;

3-(8-アミノー7-ヒドロキシー1, 1-ジオキシドー4H-1, 2, 4-ベン
ゾチアジアジンー3-イル)ー1-[(シクロプロピルメチル)アミノ]ー4-ヒドロキシ
キノリンー2(1H)ーオン; 20

2-[(8-アミノー3-{1-[(シクロプロピルメチル)アミノ]ー4-ヒドロキ
シー2-オキソー1, 2-ジヒドロキノリンー3-イル}ー1, 1-ジオキシドー4H-
1, 2, 4-ベンゾチアジアジンー7-イル)オキシ]アセトアミド;

[(8-アミノー3-{1-[(シクロプロピルメチル)アミノ]ー4-ヒドロキシー
2-オキソー1, 2-ジヒドロキノリンー3-イル}ー1, 1-ジオキシドー4H-1,
2, 4-ベンゾチアジアジンー7-イル)オキシ]アセトニトリル;

1-[(シクロプロピルメチル)アミノ]ー4-ヒドロキシー3-[7-(2-ヒドロ
キシエトキシ)ー1, 1-ジオキシドー4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジンー3-イ
ル]キノリンー2(1H)ーオン;

1-[(シクロプロピルメチル)アミノ]ー4-ヒドロキシー3-[7-(1H-イミ
ダゾールー2-イルメトキシ)ー1, 1-ジオキシドー4H-1, 2, 4-ベンゾチア
ジアジンー3-イル]キノリンー2(1H)ーオン; 30

1-[(シクロプロピルメチル)アミノ]ー3-[1, 1-ジオキシドー7-(1, 3
-チアゾールー2-イルメトキシ)ー4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジンー3-イル
]ー4-ヒドロキシキノリンー2(1H)ーオン;

1-[(シクロプロピルメチル)アミノ]ー3-[7-(4, 5-ジヒドロー1H-イ
ミダゾールー2-イルメトキシ)ー1, 1-ジオキシドー4H-1, 2, 4-ベンゾチア
ジアジンー3-イル]ー4-ヒドロキシキノリンー2(1H)ーオン;

2-{[(3-{1-[(シクロプロピルメチル)アミノ]ー4-ヒドロキシー2-オ
キソー1, 2-ジヒドロキノリンー3-イル}ー1, 1-ジオキシドー4H-1, 2, 4
-ベンゾチアジアジンー7-イル)オキシ]メチル}ー1, 3-チアゾールー4-カルボ
ニトリル; 40

3-[7-(2-アミノエトキシ)ー1, 1-ジオキシドー4H-1, 2, 4-ベン
ゾチアジアジンー3-イル]ー1-[(シクロプロピルメチル)アミノ]ー4-ヒドロキシ
キノリンー2(1H)ーオン;

N-{2-[(3-{1-[(シクロプロピルメチル)アミノ]ー4-ヒドロキシー2
ーオキソー1, 2-ジヒドロキノリンー3-イル}ー1, 1-ジオキシドー4H-1, 2
, 4-ベンゾチアジアジンー7-イル)オキシ]エチル}メタンスルホンアミド;

3-{7-[(5-プロモピリジンー2-イル)オキシ]ー1, 1-ジオキシドー4H
ー1, 2, 4-ベンゾチアジアジンー3-イル}ー4-ヒドロキシー1-(イソブチルア 50

ミノ) キノリン-2 (1H) -オン;

4-ヒドロキシ-1-(イソブチルアミノ)-3-{7-[(3-ニトロピリジン-2-イル)オキシ]-1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジジン-3-イル}キノリン-2(1H)-オン;

tert-ブチル3-{1-[(シクロプロピルメチル)アミノ]-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-イル}-1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジジン-7-イルカーバメート;

3-(7-アミノ-1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジジン-3-イル)-1-[(シクロプロピルメチル)アミノ]-4-ヒドロキシキノリン-2(1H)-オン;

2-クロロ-6-({3-[4-ヒドロキシ-1-(イソブチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-イル]-1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジジン-7-イル}オキシ)イソニコチン酸メチル;

N-{3-[1-(シクロブチルアミノ)-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-イル]-1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジジン-7-イル}メタンスルホンアミド;

N-(3-{1-[(シクロプロピルメチル)アミノ]-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-イル}-1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジジン-7-イル)メタンスルホンアミド;

N-{1-[(シクロプロピルメチル)アミノ]-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-キノリニル}-1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジジン-7-イル)メタンスルホンアミド;

2-{[3-(1-アミノ-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-キノリニル)-1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジジン-7-イル]オキシ}アセトアミド;

N-{3-[1-(シクロブチルアミノ)-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-キノリニル]-1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジジン-7-イル}エタンスルホンアミド;

3-{3-[1-(シクロブチルアミノ)-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-キノリニル]-1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジジン-7-イル}ジアザチアン-1-カルボン酸ベンジル2,2-ジオキシド;

N-{3-[1-(シクロブチルアミノ)-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-キノリニル]-1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジジン-7-イル}-N'-メチルスルファミド;および

N-{3-[1-(シクロブチルアミノ)-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-キノリニル]-1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジジン-7-イル}スルファミド;

あるいはこれらの製薬上許容される塩型、立体異性体または互変異体などがあるが、これらに限定されるものではない。

【0127】

第5の実施形態では本発明は、下記式(Va)の化合物あるいはその化合物の製薬上許容される塩型、立体異性体または互変異体を提供する。

【0128】

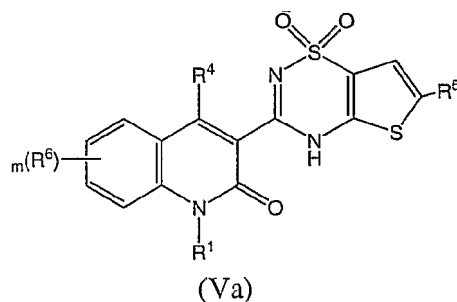
10

20

30

40

【化 3 6】



10

式中、

R^1 は、水素、アルケニル、アルコキシアルキル、アルコシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニルアルキル、アルキルスルファニルアルキル、アルキルスルフィニルアルキル、アルキルスルホニルアルキル、アルキニル、アリール、アリールアルケニル、アリールアルキル、アリールスルファニルアルキル、アリールスルホニルアルキル、カルボキシアルキル、シアノアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、シクロアルキル、（シクロアルキル）アルケニル、（シクロアルキル）アルキル、ホルミルアルキル、ハロアルコキシアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールスルホニルアルキル、複素環、複素環アルケニル、複素環アルキル、ヒドロキシアルキル、ニトロアルキル、 $R_a R_b N$ —、 $R_a R_b N$ アルキル—、 $R_a R_b NC(O)$ アルキル—、 $R_a R_b NC(O)O$ アルキル—、 $R_a R_b NC(O)NR_c$ アルキル—、 $R_f R_g C=N$ —および $R_k O$ —からなる群から選択され； R^1 は、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、—（アルキル）（ OR_c ）—、—（アルキル）（ $NR_c R_e$ ）—、— SR_c —、— $S(O)R_c$ —、— $S(O)_2 R_c$ —、— OR_c —、— $N(R_c)(R_e)$ —、— $C(O)R_c$ —、— $C(O)OR_c$ —および— $C(O)NR_c R_e$ —からなる群から選択される0、1、2または3個の置換基で置換されており；

20

30

R^4 は、アルコキシ、アリールアルコキシ、アリールオキシ、ハロ、ヒドロキシ、 $R_a R_b N$ —、 N_3 —、 $R_e S$ —からなる群から選択され； R^4 は、独立にハロ、ニトロ、シアノ、— OH —、— NH_2 —、および— $COOH$ —からなる群から選択される0、1または2個の置換基で置換されており；

R^5 は各場合で独立に、アルケニル、アルコキシ、アルキル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、アリールカルボニル、アリールオキシ、アジドアルキル、ホルミル、ハロ、ハロアルキル、ハロカルボニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、複素環、複素環アルキル、ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、シアノ、シアノアルキル、ニトロ、 $R_a R_b N$ —、 $R_a C(O)$ —、 $R_a S$ —、 $R_a(O)S$ —、 $R_a(O)_2 S$ —、 $R_a R_b N$ アルキル—、 $R_a(O)SN(R_f)$ —、 $R_a SO_2 N(R_f)$ —、 $R_a(O)SN(R_f)$ アルキル—、 $R_a SO_2 N(R_f)$ アルキル—、 $R_a R_b NSO_2 N(R_f)$ —、 $R_a R_b NSO_2 N(R_f)$ アルキル—、 $R_a R_b NC(O)$ —、 $R_k OC(O)$ —、 $R_k OC(O)$ アルキル—、 $R_k O$ アルキル—、 $R_a R_b NSO_2$ —、 $R_a R_b NSO_2$ アルキル—、 $(R_b O)(R_a)P(O)O$ —および— OR_k —からなる群から選択され；各 R^5 は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、—（アルキル）（ OR_c ）—、—（アルキル）（ $NR_c R_d$ ）—、— SR_c —、— $S(O)R_c$ —、— $S(O)_2 R_c$ —、— OR_c —、— $N(R_c)(R_d)$ —、— $C(O)R_c$ —、— $C(O)OR_c$ —および— $C(O)NR_c R_d$ —からなる群から選択される0、1、2または3個の置換基で置換さ

40

50

れており；

R^6 は各場合で独立に、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、複素環アルキル、 $-(\text{アルキル})(\text{OR}_k)$ 、 $-(\text{アルキル})(\text{NR}_a \text{R}_b)$ 、 $-\text{SR}_a$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}_a$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_a$ 、 $-\text{OR}_k$ 、 $-\text{N}(\text{R}_a)(\text{R}_b)$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_a$ および $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_a \text{R}_b$ からなる群から選択され；各 R^6 は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、ハロアルキル、シアノ、ニトロ、 $-\text{OR}_a$ 、 $-\text{NR}_a \text{R}_b$ 、 $-\text{SR}_a$ 、 $-\text{SOR}_a$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}_a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_a \text{R}_b$ および $-\text{NC}(\text{O})\text{R}_a$ からなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

10

R_a および R_b は各場合で独立に、水素、アルケニル、アルキル、アルキルスルファニルアルキル、アリール、アリールアルケニル、アリールアルキル、シアノアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルアルケニル、ホルミルアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキル、複素環、複素環アルケニル、複素環アルキル、ヒドロキシアルキルカルボニル、ニトロアルキル、 $R_c \text{R}_d \text{N}-$ 、 $R_k \text{O}-$ 、 $R_k \text{O}$ アルキル、 $R_c \text{R}_d \text{N}$ アルキル、 $R_c \text{R}_d \text{NC}(\text{O})$ アルキル、 $R_c \text{SO}_2-$ 、 $R_c \text{SO}_2$ アルキル、 $R_c \text{C}(\text{O})-$ 、 $R_c \text{C}(\text{O})$ アルキル、 $R_c \text{OC}(\text{O})-$ 、 $R_c \text{OC}(\text{O})$ アルキル、 $R_c \text{R}_d \text{N}$ アルキル $\text{C}(\text{O})-$ 、 $R_c \text{R}_d \text{NC}(\text{O})-$ 、 $R_e \text{R}_d \text{NC}(\text{O})\text{O}$ アルキル、 $R_c \text{R}_d \text{NC}(\text{O})\text{N}(\text{R}_e)$ アルキル からなる群から選択され； R_a および R_b は、アルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、 $-(\text{アルキル})(\text{OR}_c)$ 、 $-(\text{アルキル})(\text{NR}_c \text{R}_d)$ 、 $-\text{SR}_c$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}_c$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{RC}$ 、 $-\text{OR}_c$ 、 $-\text{N}(\text{R}_c)(\text{R}_d)$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_c$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_c$ および $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_c \text{R}_d$ からなる群から選択される 0、1 または 2 個の置換基で置換されており；

20

あるいは、 R_a および R_b はそれらが結合している窒素原子と一体となって、ヘテロアリールおよび複素環からなる群から選択される 3～6 員環を形成しており；前記ヘテロアリールおよび複素環は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、 $-(\text{アルキル})(\text{OR}_c)$ 、 $-(\text{アルキル})(\text{NR}_c \text{R}_d)$ 、 $-\text{アルキルSO}_2\text{NR}_c \text{R}_d$ 、 $-\text{アルキルC}(\text{O})\text{NR}_c \text{R}_d$ 、 $-\text{SR}_c$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}_c$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_c$ 、 $-\text{OR}_c$ 、 $-\text{N}(\text{R}_c)(\text{R}_d)$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_c$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_c$ および $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_c \text{R}_d$ からなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

30

R_c および R_d は各場合で独立に、水素、 $-\text{NR}_f \text{R}_h$ 、 $-\text{OR}_f$ 、 $-\text{CO}(\text{R}_f)$ 、 $-\text{SR}_f$ 、 $-\text{SOR}_f$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}_f$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_f \text{R}_h$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}_f \text{R}_h$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_f$ 、アルケニル、アルキル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、アリール、アリールアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、複素環および複素環アルキルからなる群から選択され；各 R_c および R_d は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、 $-(\text{アルキル})(\text{OR}_f)$ 、 $-(\text{アルキル})(\text{NR}_f \text{R}_h)$ 、 $-\text{SR}_f$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}_f$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_f$ 、 $-\text{OR}_f$ 、 $-\text{N}(\text{R}_f)(\text{R}_h)$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_f$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_f$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_f \text{R}_h$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{NR}_f \text{R}_h$ 、 $-\text{N}(\text{R}_e)\text{C}(\text{O})\text{OR}_f$ 、 $-\text{N}(\text{R}_e)\text{SO}_2\text{NR}_f \text{R}_h$ 、 $-\text{N}(\text{R}_e)\text{C}(\text{O})\text{NR}_f \text{R}_h$ 、 $-\text{アルキルN}(\text{R}_e)\text{C}(\text{O})\text{OR}_f$ 、 $-\text{アルキルN}(\text{R}_e)\text{SO}_2\text{NR}_f \text{R}_h$ および $-\text{アルキルN}(\text{R}_e)\text{C}(\text{O})\text{NR}_f \text{R}_h$ からなる群から選択される 0、1、2、ま

40

50

たは 3 個の置換基で置換されており；

あるいは、 R_c および R_d はそれらが結合している窒素原子と一体となって、ヘテロアリールおよび複素環からなる群から選択される 3～6 員環を形成しており；前記ヘテロアリールおよび複素環は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、 $-(\text{アルキル})(\text{OR}_f)$ 、 $-(\text{アルキル})(\text{NR}_f\text{R}_h)$ 、 $-\text{SR}_f$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}_f$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_f$ 、 $-\text{OR}_f$ 、 $-\text{N}(\text{R}_f)(\text{R}_h)$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_f$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_f$ および $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_f\text{R}_h$ からなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

10

R_e は、水素、アルケニル、アルキルおよびシクロアルキルからなる群から選択され；

R_f 、 R_g および R_h は各場合で独立に、水素、アルキル、アルケニル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、複素環、複素環アルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され；各 R_f 、 R_g および R_h は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、シアノ、ハロ、オキソ、ニトロ、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{アルキル})$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{H})(\text{アルキル})$ 、 $-\text{N}(\text{アルキル})_2$ 、 $-\text{S}(\text{アルキル})$ 、 $-\text{S}(\text{O})(\text{アルキル})$ 、 $-\text{SO}_2\text{アルキル}$ 、 $-\text{アルキル}-\text{OH}$ 、 $-\text{アルキル}-\text{O}-\text{アルキル}$ 、 $-\text{アルキルNH}_2$ 、 $-\text{アルキルN}(\text{H})(\text{アルキル})$ 、 $-\text{アルキルN}(\text{アルキル})_2$ 、 $-\text{アルキルS}(\text{アルキル})$ 、 $-\text{アルキルS}(\text{O})(\text{アルキル})$ 、 $-\text{アルキルSO}_2\text{アルキル}$ 、 $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{アルキル})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{アルキル}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})(\text{アルキル})$ および $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{アルキル})_2$ からなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

20

あるいは、 R_f および R_g はそれらが結合している炭素原子と一体となって、シクロアルキル、シクロアルケニルおよび複素環からなる群から選択される 3～7 員環を形成しており；

あるいは、 R_f および R_h はそれらが結合している窒素原子と一体となって、複素環およびヘテロアリールからなる群から選択される 3～7 員環を形成しており；前記複素環およびヘテロアリールはそれぞれ独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、シアノ、ハロ、オキソ、ニトロ、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{アルキル})$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{H})(\text{アルキル})$ 、 $-\text{N}(\text{アルキル})_2$ 、 $-\text{S}(\text{アルキル})$ 、 $-\text{S}(\text{アルキル})$ 、 $-\text{S}(\text{O})(\text{アルキル})$ 、 $-\text{アルキル}-\text{OH}$ 、 $-\text{アルキル}-\text{O}-\text{アルキル}$ 、 $-\text{アルキルNH}_2$ 、 $-\text{アルキルN}(\text{H})(\text{アルキル})$ 、 $-\text{アルキルS}(\text{アルキル})$ 、 $-\text{アルキルS}(\text{O})(\text{アルキル})$ 、 $-\text{アルキルSO}_2\text{アルキル}$ 、 $-\text{アルキルN}(\text{アルキル})_2$ 、 $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{アルキル})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{アルキル}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})(\text{アルキル})$ および $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{アルキル})_2$ からなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

30

40

R_k は、水素、アルケニル、アルキル、アリール、アリールアルキル、シアノアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ホルミルアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、複素環、複素環アルキル、ニトロアルキル、 $R_a R_b \text{Nアルキル}-$ 、 $R_a \text{Oアルキル}-$ 、 $R_a R_b \text{NC}(\text{O})-$ 、 $R_a R_b \text{NC}(\text{O})\text{アルキル}$ 、 $R_a \text{S}-$ 、 $R_a \text{S}(\text{O})-$ 、 $R_a \text{SO}_2-$ 、 $R_a \text{Sアルキル}-$ 、 $R_a (\text{O})\text{Sアルキル}-$ 、 $R_a \text{SO}_2\text{アルキル}-$ 、 $R_a \text{OC}(\text{O})-$ 、 $R_a \text{OC}(\text{O})\text{アルキル}-$ 、 $R_a \text{C}(\text{O})-$ 、 $R_a \text{C}(\text{O})\text{アルキル}-$ からなる群から選択され；各 R_k は、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環

50

、アリアルアルキル、ヘテロアリアルアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、－（アルキル）（OR_c）、－（アルキル）（NR_cR_d）、－SR_c、－S（O）R_c、－S（O）₂R_c、－OR_c、－N（R_c）（R_d）、－C（O）R_c、－C（O）OR_cおよび－C（O）NR_cR_dからなる群から選択される0、1、2、または3個の置換基で置換されており；

mは0、1、2、3または4であり；

ただし、R⁴がアルコキシ、アリアルオキシ、ヒドロキシまたはR_eS－であり、R⁵が水素、アルケニル、アルコキシ、アルキル、アルキニル、アリアル、ハロ、ヘテロアリアル、複素環アルキル、シクロアルキル、シアノ、ニトロ、R_aR_bN－、R_aC（O）－、R_aS－、R_a（O）S－、R_a（O）₂S－、R_aSO₂N（R_f）－、R_aR_bNC（O）－、R_kOC（O）－、R_aR_bNSO₂－または－OR_kであり、R⁶が水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、シアノ、ニトロ、アリアル、ヘテロアリアル、複素環アルキル、－SR_a、－S（O）R_a、－S（O）₂R_a、－OR_k、－N（R_a）（R_b）、－C（O）R_a、－C（O）OR_aおよび－C（O）NR_aR_bである場合、R¹は水素、アルケニル、アルキル、アルキニル、アリアル、アリアルアルケニル、アリアルアルキル、シクロアルキル、（シクロアルキル）アルケニル、（シクロアルキル）アルキル、ヘテロアリアル、ヘテロアリアルアルケニル、ヘテロアリアルアルキル、複素環アルケニルおよび複素環アルキルではない。

10

【0129】

例えば本発明は、R⁴がヒドロキシである式（Va）の化合物を提供する。

20

【0130】

例えば本発明は、R⁴がヒドロキシであり；R¹が水素、アルケニル、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキニル、アリアルアルケニル、アリアルアルキル、カルボキシアルキル、シアノアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルケニル、シクロアルキルアルキル、ホルミルアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリアルアルケニル、ヘテロアリアルアルキル、複素環、複素環アルケニル、複素環アルキル、ヒドロキシアルキル、R_aR_bN－、R_aR_bNアルキル－、R_aR_bNC（O）アルキル－、R_fR_gC＝N－およびR_kO－からなる群から選択される式（Va）の化合物を提供する。

30

【0131】

例えば本発明は、R⁴がヒドロキシであり；R¹がC₁～C₇アルキル、フェニル－C₁～C₂アルキル－、ヘテロアリアル－C₁～C₂アルキル－、（（C₃～C₆シクロアルキル）C₁～C₂アルキル）－、（C₁～C₇アルキル）O－、（C₃～C₇シクロアルキル）O－、フェニル－C₁～C₂アルキル－O－、－NH₂、（C₁～C₇アルキル）N（H）－、（C₃～C₇シクロアルキル）N（H）－、（（C₃～C₇シクロアルキル）C₁～C₂アルキル）N（H）－、（複素環）N（H）－、（ヘテロアリアルアルキル）N（H）－、（アリアルアルキル）N（H）－からなる群から選択される式（Va）の化合物を提供する。

【0132】

例えば本発明は、R⁴がヒドロキシであり；R¹がイソプロピル、3－メチルブチル、ブチル、イソブチル、フェニルメチル、チエニルメチル、シクロブチルメチル、シクロプロピルエチル、－NH₂、（イソプロピル）N（H）－、（イソブチル）N（H）－、（3－メチルブチル）N（H）－、（シクロブチル）N（H）－および（シクロプロピルメチル）N（H）－からなる群から選択され；前記フェニルメチルおよび前記チエニルメチルが独立に、未置換であるかアルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、－NH₂、－N（H）アルキル、－N（アルキル）₂、ヒドロキシおよびアルコキシからなる群から選択される1、2または3個の置換基で置換されている式（Va）の化合物を提供する。

40

【0133】

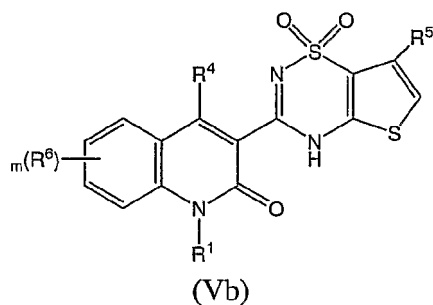
第6の実施形態において本発明は、下記式（Vb）の化合物あるいはその化合物の製薬

50

上許容される塩型、立体異性体または互変異体を提供する。

【0134】

【化37】



10

式中、

R^1 は、水素、アルケニル、アルコキシアルキル、アルコシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニルアルキル、アルキルスルファニルアルキル、アルキルスルフィニルアルキル、アルキルスルホニルアルキル、アルキニル、アリール、アリールアルケニル、アリールアルキル、アリールスルファニルアルキル、アリールスルホニルアルキル、カルボキシアルキル、シアノアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルケニル、(シクロアルキル)アルキル、ホルミルアルキル、ハロアルコキシアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールスルホニルアルキル、複素環、複素環アルケニル、複素環アルキル、ヒドロキシアルキル、ニトロアルキル、 $R_a R_b N$ —、 $R_a R_b N$ アルキル—、 $R_a R_b NC(O)$ アルキル—、 $R_a R_b NC(O)O$ アルキル—、 $R_a R_b NC(O)NR_c$ アルキル—、 $R_f R_g C=N$ —および $R_k O$ —からなる群から選択され； R^1 は、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、—(アルキル)(OR_c)、—(アルキル)($NR_c R_e$)、— SR_c 、— $S(O)R_c$ 、— $S(O)_2 R_c$ 、— OR_c 、— $N(R_c)(R_e)$ 、— $C(O)R_c$ 、— $C(O)OR_c$ および— $C(O)NR_c R_e$ からなる群から選択される0、1、2または3個の置換基で置換されており；

20

30

R^4 は、アルコキシ、アリールアルコキシ、アリールオキシ、ハロ、ヒドロキシ、 $R_a R_b N$ —、 N_3 —、 $R_e S$ —からなる群から選択され； R^4 は、独立にハロ、ニトロ、シアノ、—OH、— NH_2 、および—COOHからなる群から選択される0、1または2個の置換基で置換されており；

R^5 は各場合で独立に、アルケニル、アルコキシ、アルキル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、アリールカルボニル、アリールオキシ、アジドアルキル、ホルミル、ハロ、ハロアルキル、ハロカルボニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、複素環、複素環アルキル、ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、シアノ、シアノアルキル、ニトロ、 $R_a R_b N$ —、 $R_a C(O)$ —、 $R_a S$ —、 $R_a (O)S$ —、 $R_a (O)_2 S$ —、 $R_a R_b N$ アルキル—、 $R_a (O)SN(R_f)$ —、 $R_a SO_2 N(R_f)$ —、 $R_a (O)SN(R_f)$ アルキル—、 $R_a SO_2 N(R_f)$ アルキル—、 $R_a R_b NSO_2 N(R_f)$ —、 $R_a R_b NSO_2 N(R_f)$ アルキル—、 $R_a R_b NC(O)$ —、 $R_k OC(O)$ —、 $R_k OC(O)O$ アルキル—、 $R_k O$ アルキル—、 $R_a R_b NSO_2$ —、 $R_a R_b NSO_2$ アルキル—、 $(R_b O)(R_a)P(O)O$ —および— OR_k からなる群から選択され；各 R^5 は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、—(アルキル)(OR_c)、—(アルキル)($NR_c R_d$)、— SR_c 、— $S(O)R_c$ 、— $S(O)_2 R_c$ 、— OR_c 、— $N(R_c)(R_d)$ 、— $C(O)R_c$ 、— $C(O)OR_c$ および

40

50

—C(O)NR_cR_d からなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

R⁶ は各場合で独立に、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、複素環アルキル、—(アルキル)(OR_k)、—(アルキル)(NR_aR_b)、—SR_a、—S(O)R_a、—S(O)₂R_a、—OR_k、—N(R_a)(R_b)、—C(O)R_a、—C(O)OR_a および —C(O)NR_aR_b からなる群から選択され；各 R⁶ は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、ハロアルキル、シアノ、ニトロ、—OR_a、—NR_aR_b、—SR_a、—SOR_a、—SO₂R_a、—C(O)OR_a、—C(O)NR_aR_b および —NC(O)R_a からなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

R_a および R_b は各場合で独立に、水素、アルケニル、アルキル、アルキルスルファニルアルキル、アリール、アリールアルケニル、アリールアルキル、シアノアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルアルケニル、ホルミルアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキル、複素環、複素環アルケニル、複素環アルキル、ヒドロキシアルキルカルボニル、ニトロアルキル、R_cR_dN—、R_kO—、R_kOアルキル—、R_cR_dNアルキル—、R_cR_dNC(O)アルキル—、R_cSO₂—、R_cSO₂アルキル—、R_cC(O)—、R_cC(O)アルキル—、R_cOC(O)—、R_cOC(O)アルキル—、R_cR_dNアルキルC(O)—、R_cR_dNC(O)—、R_eR_dNC(O)Oアルキル—、R_cR_dNC(O)N(R_e)アルキル—からなる群から選択され；R_a および R_b は、アルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、—(アルキル)(OR_c)、—(アルキル)(NR_cR_d)、—SR_c、—S(O)R_c、—S(O)₂R_c、—OR_c、—N(R_c)(R_d)、—C(O)R_c、—C(O)OR_c および —C(O)NR_cR_d からなる群から選択される 0、1 または 2 個の置換基で置換されており；

あるいは、R_a および R_b はそれらが結合している窒素原子と一体となって、ヘテロアリールおよび複素環からなる群から選択される 3～6 員環を形成しており；前記ヘテロアリールおよび複素環は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、—(アルキル)(OR_c)、—(アルキル)(NR_cR_d)、—アルキルSO₂NR_cR_d、—アルキルC(O)NR_cR_d、—SR_c、—S(O)R_c、—S(O)₂R_c、—OR_c、—N(R_c)(R_d)、—C(O)R_c、—C(O)OR_c および —C(O)NR_cR_d からなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

R_c および R_d は各場合で独立に、水素、—NR_fR_h、—OR_f、—CO(R_f)、—SR_f、—SOR_f、—SO₂R_f、—C(O)NR_fR_h、—SO₂NR_fR_h、—C(O)OR_f、アルケニル、アルキル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、アリール、アリールアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、複素環および複素環アルキルからなる群から選択され；各 R_c および R_d は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、—(アルキル)(OR_f)、—(アルキル)(NR_fR_h)、—SR_f、—S(O)R_f、—S(O)₂R_f、—OR_f、—N(R_f)(R_h)、—C(O)R_f、—C(O)OR_f、—C(O)NR_fR_h、—C(O)N(H)NR_fR_h、—N(R_e)C(O)OR_f、—N(R_e)SO₂NR_fR_h、—N(R_e)C(O)NR_fR_h、—アルキルN(R_e)C(O)OR_f、—アルキルN(R_e)SO₂NR_fR_h お

よび—アルキル $N(R_e)C(O)NR_fR_h$ からなる群から選択される 0、1、2、または 3 個の置換基で置換されており；

あるいは、 R_c および R_d はそれらが結合している窒素原子と一体となって、ヘテロアリールおよび複素環からなる群から選択される 3～6 員環を形成しており；前記ヘテロアリールおよび複素環は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、—(アルキル)(OR_f)、—(アルキル)(NR_fR_h)、— SR_f 、— $S(O)R_f$ 、— $S(O)_2R_f$ 、— OR_f 、— $N(R_f)(R_h)$ 、— $C(O)R_f$ 、— $C(O)OR_f$ および— $C(O)NR_fR_h$ からなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

10

R_e は、水素、アルケニル、アルキルおよびシクロアルキルからなる群から選択され；

R_f 、 R_g および R_h は各場合で独立に、水素、アルキル、アルケニル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、複素環、複素環アルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され；各 R_f 、 R_g および R_h は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、シアノ、ハロ、オキソ、ニトロ、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、—OH、—O(アルキル)、— NH_2 、— $N(H)$ (アルキル)、— N (アルキル) $_2$ 、— S (アルキル)、— $S(O)$ (アルキル)、— SO_2 アルキル、—アルキル—OH、—アルキル—O—アルキル、—アルキル NH_2 、—アルキル $N(H)$ (アルキル)、—アルキル N (アルキル) $_2$ 、—アルキル S (アルキル)、—アルキル $S(O)$ (アルキル)、—アルキル SO_2 アルキル、— $N(H)C(O)NH_2$ 、— $C(O)OH$ 、— $C(O)O$ (アルキル)、— $C(O)$ アルキル、— $C(O)NH_2$ 、— $C(O)NH_2$ 、— $C(O)N(H)$ (アルキル) および— $C(O)N$ (アルキル) $_2$ からなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

20

あるいは、 R_f および R_g はそれらが結合している炭素原子と一体となって、シクロアルキル、シクロアルケニルおよび複素環からなる群から選択される 3～7 員環を形成しており；

あるいは、 R_f および R_h はそれらが結合している窒素原子と一体となって、複素環およびヘテロアリールからなる群から選択される 3～7 員環を形成しており；前記複素環およびヘテロアリールはそれぞれ独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、シアノ、ハロ、オキソ、ニトロ、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、—OH、—O(アルキル)、— NH_2 、— $N(H)$ (アルキル)、— N (アルキル) $_2$ 、— S (アルキル)、— $S(O)$ (アルキル)、—アルキル—OH、—アルキル—O—アルキル、—アルキル NH_2 、—アルキル $N(H)$ (アルキル)、—アルキル S (アルキル)、—アルキル $S(O)$ (アルキル)、—アルキル SO_2 アルキル、—アルキル N (アルキル) $_2$ 、— $N(H)C(O)NH_2$ 、— $C(O)OH$ 、— $C(O)O$ (アルキル)、— $C(O)$ アルキル、— $C(O)NH_2$ 、— $C(O)NH_2$ 、— $C(O)N(H)$ (アルキル) および— $C(O)N$ (アルキル) $_2$ からなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

30

40

R_k は、水素、アルケニル、アルキル、アリール、アリールアルキル、シアノアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ホルミルアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、複素環、複素環アルキル、ニトロアルキル、 R_aR_bN アルキル—、 R_aOR アルキル—、 $R_aR_bNC(O)$ —、 $R_aR_bNC(O)$ アルキル、 R_aS —、 $R_aS(O)$ —、 R_aSO_2 —、 R_aS アルキル—、 $R_a(O)S$ アルキル—、 R_aSO_2 アルキル—、 $R_aOC(O)$ —、 $R_aOC(O)$ アルキル—、 $R_aC(O)$ —、 $R_aC(O)$ アルキル—からなる群から選択され；各 R_k は、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ

50

、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、 $-(\text{アルキル})(\text{OR}_c)$ 、 $-(\text{アルキル})(\text{NR}_c\text{R}_d)$ 、 $-\text{SR}_c$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}_c$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_c$ 、 $-\text{OR}_c$ 、 $-\text{N}(\text{R}_c)(\text{R}_d)$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_c$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_c$ および $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_c\text{R}_d$ からなる群から選択される 0、1、2、または 3 個の置換基で置換されており；

m は 0、1、2、3 または 4 であり；

ただし、 R^4 がヒドロキシまたは $\text{R}_e\text{S}-$ であり、 R^5 が水素、未置換アルキル、ハロまたは $-\text{OR}_k$ であり、 R^6 が水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、シアノ、ニトロ、アリール、ヘテロアリール、複素環アルキル、 $-\text{SR}_a$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}_a$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_a$ 、 $-\text{OR}_k$ 、 $-\text{N}(\text{R}_a)(\text{R}_b)$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_a$ および $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$ である場合、 R^1 は水素、アルケニル、アルキル、アルキニル、アリール、アリールアルケニル、アリールアルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルケニル、(シクロアルキル)アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキル、複素環アルケニルおよび複素環アルキルではない。

10

【0135】

例えば本発明は、 R^4 がヒドロキシである式 (Vb) の化合物を提供する。

【0136】

例えば本発明は、 R^4 がヒドロキシルであり； R^1 が水素、アルケニル、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキニル、アリールアルケニル、アリールアルキル、カルボキシアルキル、シアノアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルケニル、シクロアルキルアルキル、ホルミルアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキル、複素環、複素環アルケニル、複素環アルキル、ヒドロキシアルキル、 $\text{R}_a\text{R}_b\text{N}-$ 、 $\text{R}_a\text{R}_b\text{N}$ アルキル、 $\text{R}_a\text{R}_b\text{NC}(\text{O})$ アルキル、 $\text{R}_f\text{R}_g\text{C}=\text{N}-$ および $\text{R}_k\text{O}-$ からなる群から選択される式 (Vb) の化合物を提供する。

20

【0137】

例えば本発明は、 R^4 がヒドロキシであり； R^1 が $\text{C}_1 \sim \text{C}_7$ アルキル、フェニル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_2$ アルキル、ヘテロアリール、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_2$ アルキル、 $((\text{C}_3 \sim \text{C}_6$ シクロアルキル) $\text{C}_1 \sim \text{C}_2$ アルキル)、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_7$ アルキル) $\text{O}-$ 、 $(\text{C}_3 \sim \text{C}_7$ シクロアルキル) $\text{O}-$ 、フェニル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_2$ アルキル、 $\text{O}-$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_7$ アルキル) $\text{N}(\text{H})-$ 、 $(\text{C}_3 \sim \text{C}_7$ シクロアルキル) $\text{N}(\text{H})-$ 、 $((\text{C}_3 \sim \text{C}_7$ シクロアルキル) $\text{C}_1 \sim \text{C}_2$ アルキル) $\text{N}(\text{H})-$ 、(複素環) $\text{N}(\text{H})-$ 、(ヘテロアリールアルキル) $\text{N}(\text{H})-$ 、(アリールアルキル) $\text{N}(\text{H})-$ からなる群から選択される式 (Vb) の化合物を提供する。

30

【0138】

例えば本発明は、 R^4 がヒドロキシであり； R^1 がイソプロピル、3-メチルブチル、ブチル、イソブチル、フェニルメチル、チエニルメチル、シクロブチルメチル、シクロプロピルエチル、 $-\text{NH}_2$ 、(イソプロピル) $\text{N}(\text{H})-$ 、(イソブチル) $\text{N}(\text{H})-$ 、(3-メチルブチル) $\text{N}(\text{H})-$ 、(シクロブチル) $\text{N}(\text{H})-$ および (シクロプロピルメチル) $\text{N}(\text{H})-$ からなる群から選択され；前記フェニルメチルおよび前記チエニルメチルが独立に、未置換であるかアルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{H})$ アルキル、 $-\text{N}(\text{アルキル})_2$ 、ヒドロキシおよびアルコキシからなる群から選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されている式 (Vb) の化合物を提供する。

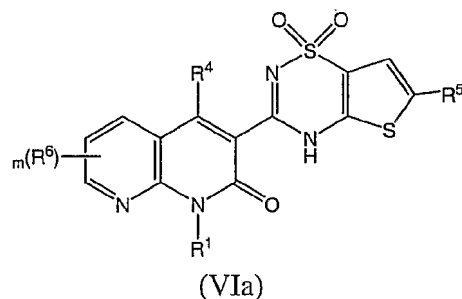
40

【0139】

第7の実施形態において本発明は、下記式 (VIa) の化合物あるいはその化合物の製薬上許容される塩型、立体異性体または互変異体を提供する。

【0140】

【化 3 8】



10

式中、

R^1 は、水素、アルケニル、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニルアルキル、アルキルスルファニルアルキル、アルキルスルフィニルアルキル、アルキルスルホニルアルキル、アルキニル、アリール、アリールアルケニル、アリールアルキル、アリールスルファニルアルキル、アリールスルホニルアルキル、カルボキシアルキル、シアノアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルケニル、(シクロアルキル)アルキル、ホルミルアルキル、ハロアルコキシアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールスルホニルアルキル、複素環、複素環アルケニル、複素環アルキル、ヒドロキシアルキル、ニトロアルキル、 $R_a R_b N$ ー、 $R_a R_b N$ アルキルー、 $R_a R_b NC(O)$ アルキルー、 $R_a R_b NC(O)O$ アルキルー、 $R_a R_b NC(O)NR_c$ アルキルー、 $R_f R_g C=N$ ーおよび $R_k O$ ーからなる群から選択され； R^1 は、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、ー(アルキル)(OR_c)、ー(アルキル)($NR_c R_e$)、ー SR_c 、ー $S(O)R_c$ 、ー $S(O)_2 R_c$ 、ー OR_c 、ー $N(R_c)(R_e)$ 、ー $C(O)R_c$ 、ー $C(O)OR_c$ およびー $C(O)NR_c R_e$ からなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

20

R^4 は、アルコキシ、アリールアルコキシ、アリールオキシ、ハロ、ヒドロキシ、 $R_a R_b N$ ー、 N_3 ー、 $R_e S$ ーからなる群から選択され； R^4 は、独立にハロ、ニトロ、シアノ、ー OH 、ー NH_2 、およびー $COOH$ からなる群から選択される 0、1 または 2 個の置換基で置換されており；

30

R^5 は各場合で独立に、アルケニル、アルコキシ、アルキル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、アリールカルボニル、アリールオキシ、アジドアルキル、ホルミル、ハロ、ハロアルキル、ハロカルボニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、複素環、複素環アルキル、ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、シアノ、シアノアルキル、ニトロ、 $R_a R_b N$ ー、 $R_a C(O)$ ー、 $R_a S$ ー、 $R_a(O)S$ ー、 $R_a(O)_2 S$ ー、 $R_a R_b N$ アルキルー、 $R_a(O)SN(R_f)$ ー、 $R_a SO_2 N(R_f)$ ー、 $R_a(O)SN(R_f)$ アルキルー、 $R_a SO_2 N(R_f)$ アルキルー、 $R_a R_b NSO_2 N(R_f)$ ー、 $R_a R_b NSO_2 N(R_f)$ アルキルー、 $R_a R_b NC(O)$ ー、 $R_k OC(O)$ ー、 $R_k OC(O)O$ アルキルー、 $R_k O$ アルキルー、 $R_a R_b NSO_2$ ー、 $R_a R_b NSO_2$ アルキルー、 $(R_b O)(R_a)P(O)O$ ーおよびー OR_k からなる群から選択され；各 R^5 は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、ー(アルキル)(OR_c)、ー(アルキル)($NR_c R_d$)、ー SR_c 、ー $S(O)R_c$ 、ー $S(O)_2 R_c$ 、ー OR_c 、ー $N(R_c)(R_d)$ 、ー $C(O)R_c$ 、ー $C(O)OR_c$ およびー $C(O)NR_c R_d$ からなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

40

50

R^6 は各場合で独立に、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、複素環アルキル、 $-(\text{アルキル})(OR_k)$ 、 $-(\text{アルキル})(NR_a R_b)$ 、 $-SR_a$ 、 $-S(O)R_a$ 、 $-S(O)_2 R_a$ 、 $-OR_k$ 、 $-N(R_a)(R_b)$ 、 $-C(O)R_a$ 、 $-C(O)OR_a$ および $-C(O)NR_a R_b$ からなる群から選択され；各 R^6 は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、ハロアルキル、シアノ、ニトロ、 $-OR_a$ 、 $-NR_a R_b$ 、 $-SR_a$ 、 $-SOR_a$ 、 $-SO_2 R_a$ 、 $-C(O)OR_a$ 、 $-C(O)NR_a R_b$ および $-NC(O)R_a$ からなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

R_a および R_b は各場合で独立に、水素、アルケニル、アルキル、アルキルスルファニルアルキル、アリール、アリールアルケニル、アリールアルキル、シアノアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルアルケニル、ホルミルアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキル、複素環、複素環アルケニル、複素環アルキル、ヒドロキシアルキルカルボニル、ニトロアルキル、 $R_c R_d N-$ 、 $R_k O-$ 、 $R_k O$ アルキル、 $R_c R_d N$ アルキル、 $R_c R_d NC(O)$ アルキル、 $R_c SO_2-$ 、 $R_c SO_2$ アルキル、 $R_c C(O)-$ 、 $R_c C(O)$ アルキル、 $R_c OC(O)-$ 、 $R_c OC(O)$ アルキル、 $R_c R_d N$ アルキル $C(O)-$ 、 $R_c R_d NC(O)-$ 、 $R_e R_d NC(O)O$ アルキル、 $R_c R_d NC(O)N(R_e)$ アルキル からなる群から選択され； R_a および R_b は、アルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、 $-(\text{アルキル})(OR_c)$ 、 $-(\text{アルキル})(NR R_d)$ 、 $-SR_c$ 、 $-S(O)R_c$ 、 $-S(O)_2 RC$ 、 $-OR_c$ 、 $-N(R_c)(R_d)$ 、 $-C(O)R_c$ 、 $-C(O)OR_c$ および $-C(O)NR_c R_d$ からなる群から選択される 0、1 または 2 個の置換基で置換されており；

あるいは、 R_a および R_b はそれらが結合している窒素原子と一体となって、ヘテロアリールおよび複素環からなる群から選択される 3～6 員環を形成しており；前記ヘテロアリールおよび複素環は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、 $-(\text{アルキル})(OR_c)$ 、 $-(\text{アルキル})(NR_c R_d)$ 、 $-アルキルSO_2 NR_c R_d$ 、 $-アルキルC(O)NR_c R_d$ 、 $-SR_c$ 、 $-S(O)R_c$ 、 $-S(O)_2 R_c$ 、 $-OR_c$ 、 $-N(R_c)(R_d)$ 、 $-C(O)R_c$ 、 $-C(O)OR_c$ および $-C(O)NR_c R_d$ からなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

R_c および R_d は各場合で独立に、水素、 $-NR_f R_h$ 、 $-OR_f$ 、 $-CO(R_f)$ 、 $-SR_f$ 、 $-SOR_f$ 、 $-SO_2 R_f$ 、 $-C(O)NR_f R_h$ 、 $-SO_2 NR_f R_h$ 、 $-C(O)OR_f$ 、アルケニル、アルキル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、アリール、アリールアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、複素環および複素環アルキルからなる群から選択され；各 R_c および R_d は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、 $-(\text{アルキル})(OR_f)$ 、 $-(\text{アルキル})(NR_f R_h)$ 、 $-SR_f$ 、 $-S(O)R_f$ 、 $-S(O)_2 R_f$ 、 $-OR_f$ 、 $-N(R_f)(R_h)$ 、 $-C(O)R_f$ 、 $-C(O)OR_f$ 、 $-C(O)NR_f R_h$ 、 $-C(O)N(H)NR_f R_h$ 、 $-N(R_e)C(O)OR_f$ 、 $-N(R_e)SO_2 NR_f R_h$ 、 $-N(R_e)C(O)NR_f R_h$ 、 $-アルキルN(R_e)C(O)OR_f$ 、 $-アルキルN(R_e)SO_2 NR_f R_h$ および $-アルキルN(R_e)C(O)NR_f R_h$ からなる群から選択される 0、1、2、または 3 個の置換基で置換されており；

あるいは、 R_c および R_d はそれらが結合している窒素原子と一体となって、ヘテロアリアルおよび複素環からなる群から選択される 3～6 員環を形成しており；前記ヘテロアリアルおよび複素環は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、 $-(\text{アルキル})(\text{OR}_f)$ 、 $-(\text{アルキル})(\text{NR}_f\text{R}_h)$ 、 $-\text{SR}_f$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}_f$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_f$ 、 $-\text{OR}_f$ 、 $-\text{N}(\text{R}_f)(\text{R}_h)$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_f$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_f$ および $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_f\text{R}_h$ からなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

R_e は、水素、アルケニル、アルキルおよびシクロアルキルからなる群から選択され；

R_f 、 R_g および R_h は各場合で独立に、水素、アルキル、アルケニル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、複素環、複素環アルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され；各 R_f 、 R_g および R_h は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、シアノ、ハロ、オキソ、ニトロ、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{アルキル})$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{H})(\text{アルキル})$ 、 $-\text{N}(\text{アルキル})_2$ 、 $-\text{S}(\text{アルキル})$ 、 $-\text{S}(\text{O})(\text{アルキル})$ 、 $-\text{SO}_2\text{アルキル}$ 、 $-\text{アルキル}-\text{OH}$ 、 $-\text{アルキル}-\text{O}-\text{アルキル}$ 、 $-\text{アルキルNH}_2$ 、 $-\text{アルキルN}(\text{H})(\text{アルキル})$ 、 $-\text{アルキルN}(\text{アルキル})_2$ 、 $-\text{アルキルS}(\text{アルキル})$ 、 $-\text{アルキルS}(\text{O})(\text{アルキル})$ 、 $-\text{アルキルSO}_2\text{アルキル}$ 、 $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{アルキル})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{アルキル}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})(\text{アルキル})$ および $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{アルキル})_2$ からなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

あるいは、 R_f および R_g はそれらが結合している炭素原子と一体となって、シクロアルキル、シクロアルケニルおよび複素環からなる群から選択される 3～7 員環を形成しており；

あるいは、 R_f および R_h はそれらが結合している窒素原子と一体となって、複素環およびヘテロアリールからなる群から選択される 3～7 員環を形成しており；前記複素環およびヘテロアリールはそれぞれ独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、シアノ、ハロ、オキソ、ニトロ、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{アルキル})$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{H})(\text{アルキル})$ 、 $-\text{N}(\text{アルキル})_2$ 、 $-\text{S}(\text{アルキル})$ 、 $-\text{S}(\text{アルキル})$ 、 $-\text{S}(\text{O})(\text{アルキル})$ 、 $-\text{アルキル}-\text{OH}$ 、 $-\text{アルキル}-\text{O}-\text{アルキル}$ 、 $-\text{アルキルNH}_2$ 、 $-\text{アルキルN}(\text{H})(\text{アルキル})$ 、 $-\text{アルキルS}(\text{アルキル})$ 、 $-\text{アルキルS}(\text{O})(\text{アルキル})$ 、 $-\text{アルキルSO}_2\text{アルキル}$ 、 $-\text{アルキルN}(\text{アルキル})_2$ 、 $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{アルキル})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{アルキル}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})(\text{アルキル})$ および $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{アルキル})_2$ からなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

R_k は、水素、アルケニル、アルキル、アリール、アリールアルキル、シアノアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ホルミルアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、複素環、複素環アルキル、ニトロアルキル、 $R_a R_b \text{Nアルキル}$ 、 $R_a \text{Oアルキル}$ 、 $R_a R_b \text{NC}(\text{O})-$ 、 $R_a R_b \text{NC}(\text{O})\text{アルキル}$ 、 $R_a \text{S}-$ 、 $R_a \text{S}(\text{O})-$ 、 $R_a \text{SO}_2-$ 、 $R_a \text{Sアルキル}$ 、 $R_a (\text{O})\text{Sアルキル}$ 、 $R_a \text{SO}_2\text{アルキル}$ 、 $R_a \text{OC}(\text{O})-$ 、 $R_a \text{OC}(\text{O})\text{アルキル}$ 、 $R_a \text{C}(\text{O})-$ 、 $R_a \text{C}(\text{O})\text{アルキル}$ からなる群から選択され；各 R_k は、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、 $-(\text{ア$

10

20

30

40

50

ルキル) (OR_c)、 $-(\text{アルキル})(\text{NR}_c\text{R}_d)$ 、 $-\text{SR}_c$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}_c$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_c$ 、 $-\text{OR}_c$ 、 $-\text{N}(\text{R}_c)(\text{R}_d)$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_c$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_c$ および $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_c\text{R}_d$ からなる群から選択される 0、1、2、または 3 個の置換基で置換されており；

m は 0、1、2、3 または 4 であり；

ただし、 R^4 がアルコキシ、アリアルオキシ、ヒドロキシまたは $\text{R}_e\text{S}-$ であり、 R^5 が水素、アルケニル、アルコキシ、アルキル、アルキニル、アリアル、ハロ、ヘテロアリアル、複素環アルキル、シクロアルキル、シアノ、ニトロ、 $\text{R}_a\text{R}_b\text{N}-$ 、 $\text{R}_a\text{C}(\text{O})-$ 、 $\text{R}_a\text{S}-$ 、 $\text{R}_a(\text{O})\text{S}-$ 、 $\text{R}_a(\text{O})_2\text{S}-$ 、 $\text{R}_a\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_f)-$ 、 $\text{R}_a\text{R}_b\text{NC}(\text{O})-$ 、 $\text{R}_k\text{OC}(\text{O})-$ 、 $\text{R}_a\text{R}_b\text{NSO}_2-$ または $-\text{OR}_k$ であり、 R^6 が水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、シアノ、ニトロ、アリアル、ヘテロアリアル、複素環アルキル、 $-\text{SR}_a$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}_a$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_a$ 、 $-\text{OR}_k$ 、 $-\text{N}(\text{R}_a)(\text{R}_b)$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_a$ および $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$ である場合、 R^1 は水素、アルケニル、アルキル、アルキニル、アリアル、アリアルアルケニル、アリアルアルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルケニル、(シクロアルキル)アルキル、ヘテロアリアル、ヘテロアリアルアルケニル、ヘテロアリアルアルキル、複素環アルケニルおよび複素環アルキルではない。

10

【0141】

例えば本発明は、 R^4 がヒドロキシである式 (V I a) の化合物を提供する。

【0142】

例えば本発明は、 R^4 がヒドロキシであり； R^1 が水素、アルケニル、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキニル、アリアルアルケニル、アリアルアルキル、カルボキシアルキル、シアノアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルケニル、シクロアルキルアルキル、ホルミルアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリアルアルケニル、ヘテロアリアルアルキル、複素環、複素環アルケニル、複素環アルキル、ヒドロキシアルキル、 $\text{R}_a\text{R}_b\text{N}-$ 、 $\text{R}_a\text{R}_b\text{Nアルキル}-$ 、 $\text{R}_a\text{R}_b\text{NC}(\text{O})\text{アルキル}-$ 、 $\text{R}_f\text{R}_g\text{C}=\text{N}-$ および $\text{R}_k\text{O}-$ からなる群から選択される式 (V I a) の化合物を提供する。

20

【0143】

例えば本発明は、 R^4 がヒドロキシであり； R^1 が水素、 $\text{C}_1\sim\text{C}_7$ アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルケニル、($\text{C}_3\sim\text{C}_7$ シクロアルキル) ($\text{C}_1\sim\text{C}_2$ アルキル) $-$ 、($\text{C}_5\sim\text{C}_6$ シクロアルケニル) ($\text{C}_1\sim\text{C}_2$ アルキル) $-$ 、 $\text{C}_3\sim\text{C}_7$ シクロアルキル、フェニル $-$ $\text{C}_1\sim\text{C}_2$ アルキル $-$ 、フリル ($\text{C}_1\sim\text{C}_2$ アルキル) $-$ 、チエニル ($\text{C}_1\sim\text{C}_2$ アルキル) $-$ 、フェニル ($\text{C}_1\sim\text{C}_2$ アルキル) $-$ 、ピリジニル ($\text{C}_1\sim\text{C}_2$ アルキル) $-$ 、チアゾリル ($\text{C}_1\sim\text{C}_2$ アルキル) $-$ 、イソオキサゾリル ($\text{C}_1\sim\text{C}_2$ アルキル) $-$ 、ナフチル ($\text{C}_1\sim\text{C}_2$ アルキル)、ベンゾチエニル ($\text{C}_1\sim\text{C}_2$ アルキル) $-$ 、インドリル ($\text{C}_1\sim\text{C}_2$ アルキル) $-$ 、フェニル $\text{N}(\text{H})$ ($\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル) $-$ 、($\text{C}_1\sim\text{C}_7$ アルキル) $\text{O}-$ 、($\text{C}_3\sim\text{C}_6$ シクロアルキル) $\text{O}-$ 、((フェニル) $\text{C}_1\sim\text{C}_2$ アルキル) $\text{O}-$ 、フェニル $\text{CH}=\text{N}-$ 、 NH_2 、($\text{C}_1\sim\text{C}_7$ アルキル) $\text{N}(\text{H})-$ 、($\text{C}_1\sim\text{C}_7$ アルケニル) $\text{N}(\text{H})-$ 、($\text{C}_3\sim\text{C}_7$ シクロアルキル) $\text{N}(\text{H})-$ 、(($\text{C}_3\sim\text{C}_7$ シクロアルキル) $\text{C}_1\sim\text{C}_2$ アルキル) $\text{N}(\text{H})-$ 、((フェニル) $\text{C}_1\sim\text{C}_2$ アルキル) $\text{N}(\text{H})-$ 、(チエニルメチル) $\text{N}(\text{H})-$ 、(チアゾリルメチル) $\text{N}(\text{H})-$ 、(フリルメチル) $\text{N}(\text{H})-$ 、(ピリジニルメチル) $\text{N}(\text{H})-$ 、(テトラヒドロピラン) $\text{N}(\text{H})-$ 、(ベンジル) $\text{N}(\text{H})-$ 、(テトラヒドロナフタレニル) $\text{N}(\text{H})-$ からなる群から選択され；各 R^1 がアルキル、ヒドロキシ、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロアルコキシ、フェニル、ピペラジニル、モルホリニル、カルボキシ、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{アルキル})$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{アルキル})$ 、 $-\text{N}(\text{アルキル})_2$ 、 $-\text{アルキル}$ 、 $-\text{O}-$ フェニル からなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されている式 (V I a) の化合物を提供する。

30

40

【0144】

50

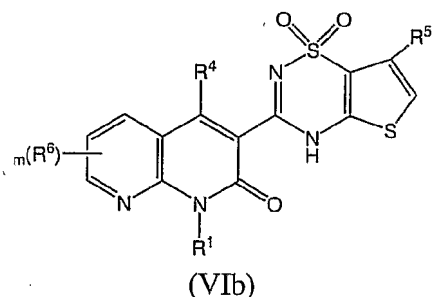
例えば本発明は、 R^4 がヒドロキシであり； R^1 がフェニルメチル、フェニルエチル、 C_3 アルキル、 C_4 アルキル、 C_5 アルキル、シクロプロピルメチル、シクロプロピルエチル、シクロブチルメチル、(5-クロロ-チエン-2-イル)メチル- (C_3 アルキル) N (H)-、(C_4 アルキル) N (H)-、(C_5 アルキル) N (H)-、(シクロブチル) N (H)-および(シクロプロピルメチル) N (H)-からなる群から選択される式 (V I a) の化合物を提供する。

【0145】

第8の実施形態において本発明は、下記式 (V I b) の化合物あるいはその化合物の製薬上許容される塩型、立体異性体または互変異体を提供する。

【0146】

【化39】



式中、

R^1 は、水素、アルケニル、アルコキシアルキル、アルコシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニルアルキル、アルキルスルファニルアルキル、アルキルスルフィニルアルキル、アルキルスルホニルアルキル、アルキニル、アリール、アリールアルケニル、アリールアルキル、アリールスルファニルアルキル、アリールスルホニルアルキル、カルボキシアルキル、シアノアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルケニル、(シクロアルキル)アルキル、ホルミルアルキル、ハロアルコキシアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールスルホニルアルキル、複素環、複素環アルケニル、複素環アルキル、ヒドロキシアルキル、ニトロアルキル、 $R_a R_b N$ -、 $R_a R_b N$ アルキル-、 $R_a R_b NC(O)$ アルキル-、 $R_a R_b NC(O)O$ アルキル-、 $R_a R_b NC(O)NR_c$ アルキル-、 $R_f R_g C=N$ -および $R_k O$ -からなる群から選択され； R^1 は、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、-(アルキル)(OR_c)、-(アルキル)($NR_c R_e$)、- SR_c 、- $S(O)R_c$ 、- $S(O)_2 R_c$ 、- OR_c 、- $N(R_c)(R_e)$ 、- $C(O)R_c$ 、- $C(O)OR_c$ および- $C(O)NR_c R_e$ からなる群から選択される0、1、2または3個の置換基で置換されており；

R^4 は、アルコキシ、アリールアルコキシ、アリールオキシ、ハロ、ヒドロキシ、 $R_a R_b N$ -、 N_3 -、 $R_e S$ -からなる群から選択され； R^4 は、独立にハロ、ニトロ、シアノ、-OH、- NH_2 、および- $COOH$ からなる群から選択される0、1または2個の置換基で置換されており；

R^5 は各場合で独立に、アルケニル、アルコキシ、アルキル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、アリールカルボニル、アリールオキシ、アジドアルキル、ホルミル、ハロ、ハロアルキル、ハロカルボニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、複素環、複素環アルキル、ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、シアノ、シアノアルキル、ニトロ、 $R_a R_b N$ -、 $R_a C(O)$ -、 $R_a S$ -、 $R_a(O)S$ -、 $R_a(O)_2 S$ -、 $R_a R_b N$ アルキル-、 $R_a(O)SN(R_f)$ -、 $R_a SO_2 N(R_f)$ -、 $R_a(O)SN(R_f)$ アルキル-、 $R_a SO_2 N(R_f)$ アルキル-、 $R_a R_b N SO_2 N$ (

R_f)—、 $R_a R_b N S O_2 N (R_f)$ アルキル—、 $R_a R_b N C (O)$ —、 $R_k O C (O)$ —、 $R_k O C (O)$ アルキル—、 $R_k O$ アルキル—、 $R_a R_b N S O_2$ —、 $R_a R_b N S O_2$ アルキル—、 $(R_b O) (R_a) P (O) O$ —および— $O R_k$ からなる群から選択され；各 R^5 は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、—(アルキル) $(O R_c)$ 、—(アルキル) $(N R_c R_d)$ 、— $S R_c$ 、— $S (O) R_c$ 、— $S (O)_2 R_c$ 、— $O R_c$ 、— $N (R_c) (R_d)$ 、— $C (O) R_c$ 、— $C (O) O R_c$ および— $C (O) N R_c R_d$ からなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

10

R^6 は各場合で独立に、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、複素環アルキル、—(アルキル) $(O R_k)$ 、—(アルキル) $(N R_a R_b)$ 、— $S R_a$ 、— $S (O) R_a$ 、— $S (O)_2 R_a$ 、— $O R_k$ 、— $N (R_a) (R_b)$ 、— $C (O) R_a$ 、— $C (O) O R_a$ および— $C (O) N R_a R_b$ からなる群から選択され；各 R^6 は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、ハロアルキル、シアノ、ニトロ、— $O R_a$ 、— $N R_a R_b$ 、— $S R_a$ 、— $S O R_a$ 、— $S O_2 R_a$ 、— $C (O) O R_a$ 、— $C (O) N R_a R_b$ および— $N C (O) R_a$ からなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

R_a および R_b は各場合で独立に、水素、アルケニル、アルキル、アルキルスルファニルアルキル、アリール、アリールアルケニル、アリールアルキル、シアノアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルアルケニル、ホルミルアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキル、複素環、複素環アルケニル、複素環アルキル、ヒドロキシアルキルカルボニル、ニトロアルキル、 $R_c R_d N$ —、 $R_k O$ —、 $R_k O$ アルキル—、 $R_c R_d N$ アルキル—、 $R_c R_d N C (O)$ アルキル—、 $R_c S O_2$ —、 $R_c S O_2$ アルキル—、 $R_c C (O)$ —、 $R_c C (O)$ アルキル—、 $R_c O C (O)$ —、 $R_c O C (O)$ アルキル—、 $R_c R_d N$ アルキル $C (O)$ —、 $R_c R_d N C (O)$ —、 $R_e R_d N C (O) O$ アルキル—、 $R_c R_d N C (O) N (R_e)$ アルキル—からなる群から選択され； R_a および R_b は、アルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、—(アルキル) $(O R_c)$ 、—(アルキル) $(N R R_d)$ 、— $S R_c$ 、— $S (O) R_c$ 、— $S (O)_2 R C$ 、— $O R_c$ 、— $N (R_c) (R_d)$ 、— $C (O) R_c$ 、— $C (O) O R_c$ および— $C (O) N R_c R_d$ からなる群から選択される 0、1 または 2 個の置換基で置換されており；

20

30

あるいは、 R_a および R_b はそれらが結合している窒素原子と一体となって、ヘテロアリールおよび複素環からなる群から選択される 3～6 員環を形成しており；前記ヘテロアリールおよび複素環は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、—(アルキル) $(O R_c)$ 、—(アルキル) $(N R_c R_d)$ 、—アルキル $S O_2 N R_c R_d$ 、—アルキル $C (O) N R_c R_d$ 、— $S R_c$ 、— $S (O) R_c$ 、— $S (O)_2 R_c$ 、— $O R_c$ 、— $N (R_c) (R_d)$ 、— $C (O) R_c$ 、— $C (O) O R_c$ および— $C (O) N R_c R_d$ からなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

40

R_c および R_d は各場合で独立に、水素、— $N R_f R_h$ 、— $O R_f$ 、— $C O (R_f)$ 、— $S R_f$ 、— $S O R_f$ 、— $S O_2 R_f$ 、— $C (O) N R_f R_h$ 、— $S O_2 N R_f R_h$ 、— $C (O) O R_f$ 、アルケニル、アルキル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、アリール、アリールアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、複素環および複素環アルキ

50

ルからなる群から選択され；各 R_c および R_d は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、 $-(\text{アルキル})(OR_f)$ 、 $-(\text{アルキル})(NR_f R_h)$ 、 $-SR_f$ 、 $-S(O)R_f$ 、 $-S(O)_2 R_f$ 、 $-OR_f$ 、 $-N(R_f)(R_h)$ 、 $-C(O)R_f$ 、 $-C(O)OR_f$ 、 $-C(O)NR_f R_h$ 、 $-C(O)N(H)NR_f R_h$ 、 $-N(R_e)C(O)OR_f$ 、 $-N(R_e)SO_2 NR_f R_h$ 、 $-N(R_e)C(O)NR_f R_h$ 、 $-アルキルN(R_e)C(O)OR_f$ 、 $-アルキルN(R_e)SO_2 NR_f R_h$ および $-アルキルN(R_e)C(O)NR_f R_h$ からなる群から選択される 0、1、2、または 3 個の置換基で置換されており；

10

あるいは、 R_c および R_d はそれらが結合している窒素原子と一体となって、ヘテロアリールおよび複素環からなる群から選択される 3～6 員環を形成しており；前記ヘテロアリールおよび複素環は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、 $-(\text{アルキル})(OR_f)$ 、 $-(\text{アルキル})(NR_f R_h)$ 、 $-SR_f$ 、 $-S(O)R_f$ 、 $-S(O)_2 R_f$ 、 $-OR_f$ 、 $-N(R_f)(R_h)$ 、 $-C(O)R_f$ 、 $-C(O)OR_f$ および $-C(O)NR_f R_h$ からなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

R_e は、水素、アルケニル、アルキルおよびシクロアルキルからなる群から選択され；

20

R_f 、 R_g および R_h は各場合で独立に、水素、アルキル、アルケニル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、複素環、複素環アルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され；各 R_f 、 R_g および R_h は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、シアノ、ハロ、オキソ、ニトロ、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-OH$ 、 $-O(\text{アルキル})$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(H)(\text{アルキル})$ 、 $-N(\text{アルキル})_2$ 、 $-S(\text{アルキル})$ 、 $-S(O)(\text{アルキル})$ 、 $-SO_2 \text{アルキル}$ 、 $-アルキル-OH$ 、 $-アルキル-O-アルキル$ 、 $-アルキルNH_2$ 、 $-アルキルN(H)(\text{アルキル})$ 、 $-アルキルN(\text{アルキル})_2$ 、 $-アルキルS(\text{アルキル})$ 、 $-アルキルS(O)(\text{アルキル})$ 、 $-アルキルSO_2 \text{アルキル}$ 、 $-N(H)C(O)NH_2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O(\text{アルキル})$ 、 $-C(O)アルキル$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)N(H)(\text{アルキル})$ および $-C(O)N(\text{アルキル})_2$ からなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

30

あるいは、 R_f および R_g はそれらが結合している炭素原子と一体となって、シクロアルキル、シクロアルケニルおよび複素環からなる群から選択される 3～7 員環を形成しており；

あるいは、 R_f および R_h はそれらが結合している窒素原子と一体となって、複素環およびヘテロアリールからなる群から選択される 3～7 員環を形成しており；前記複素環およびヘテロアリールはそれぞれ独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、シアノ、ハロ、オキソ、ニトロ、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-OH$ 、 $-O(\text{アルキル})$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(H)(\text{アルキル})$ 、 $-N(\text{アルキル})_2$ 、 $-S(\text{アルキル})$ 、 $-S(\text{アルキル})$ 、 $-S(O)(\text{アルキル})$ 、 $-アルキル-OH$ 、 $-アルキル-O-アルキル$ 、 $-アルキルNH_2$ 、 $-アルキルN(H)(\text{アルキル})$ 、 $-アルキルS(\text{アルキル})$ 、 $-アルキルS(O)(\text{アルキル})$ 、 $-アルキルSO_2 \text{アルキル}$ 、 $-アルキルN(\text{アルキル})_2$ 、 $-N(H)C(O)NH_2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O(\text{アルキル})$ 、 $-C(O)アルキル$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)N(H)(\text{アルキル})$ および $-C(O)N(\text{アルキル})_2$ からなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

40

50

R_k は、水素、アルケニル、アルキル、アリール、アリールアルキル、シアノアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ホルミルアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、複素環、複素環アルキル、ニトロアルキル、 $R_a R_b N$ アルキル、 $R_a O$ アルキル、 $R_a R_b NC(O)-$ 、 $R_a R_b NC(O)$ アルキル、 $R_a S-$ 、 $R_a S(O)-$ 、 $R_a SO_2-$ 、 $R_a S$ アルキル、 $R_a (O) S$ アルキル、 $R_a SO_2$ アルキル、 $R_a OC(O)-$ 、 $R_a OC(O)$ アルキル、 $R_a C(O)-$ 、 $R_a C(O)$ アルキルからなる群から選択され；各 R_k は、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、 $-(\text{アルキル})(OR_c)$ 、 $-(\text{アルキル})(NR_c R_d)$ 、 $-SR_c$ 、 $-S(O)R_c$ 、 $-S(O)_2 R_c$ 、 $-OR_c$ 、 $-N(R_c)(R_d)$ 、 $-C(O)R_c$ 、 $-C(O)OR_c$ および $-C(O)NR_c R_d$ からなる群から選択される 0、1、2、または 3 個の置換基で置換されており；

m は 0、1、2、3 または 4 であり；

ただし、 R^4 がヒドロキシまたは $R_e S-$ であり、 R^5 が水素、未置換アルキル、ハロまたは $-OR_k$ であり、 R^6 が水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、シアノ、ニトロ、アリール、ヘテロアリール、複素環アルキル、 $-SR_a$ 、 $-S(O)R_a$ 、 $-S(O)_2 R_a$ 、 $-OR_k$ 、 $-N(R_a)(R_b)$ 、 $-C(O)R_a$ 、 $-C(O)OR_a$ および $-C(O)NR_a R_b$ である場合、 R^1 は水素、アルケニル、アルキル、アルキニル、アリール、アリールアルケニル、アリールアルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルケニル、(シクロアルキル)アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキル、複素環アルケニルおよび複素環アルキルではない。

【0147】

例えば本発明は、 R^4 がヒドロキシであり； R^1 が水素、 $C_1 \sim C_7$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルケニル、($C_3 \sim C_7$ シクロアルキル)($C_1 \sim C_2$ アルキル)、($C_5 \sim C_6$ シクロアルケニル)($C_1 \sim C_2$ アルキル)、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、フェニル、 $-C_1 \sim C_2$ アルキル、フリル($C_1 \sim C_2$ アルキル)、チエニル($C_1 \sim C_2$ アルキル)、フェニル($C_1 \sim C_2$ アルキル)、ピリジニル($C_1 \sim C_2$ アルキル)、チアゾリル($C_1 \sim C_2$ アルキル)、イソオキサゾリル($C_1 \sim C_2$ アルキル)、ナフチル($C_1 \sim C_2$ アルキル)、ベンゾチエニル($C_1 \sim C_2$ アルキル)、インドリル($C_1 \sim C_2$ アルキル)、フェニル $N(H)$ ($C_1 \sim C_6$ アルキル)、($C_1 \sim C_7$ アルキル) $O-$ 、($C_3 \sim C_6$ シクロアルキル) $O-$ 、((フェニル) $C_1 \sim C_2$ アルキル) $O-$ 、フェニル $CH=N-$ 、 NH_2 、($C_1 \sim C_7$ アルキル) $N(H)-$ 、($C_1 \sim C_7$ アルケニル) $N(H)-$ 、($C_3 \sim C_7$ シクロアルキル) $N(H)-$ 、(($C_3 \sim C_7$ シクロアルキル) $C_1 \sim C_2$ アルキル) $N(H)-$ 、((フェニル) $C_1 \sim C_2$ アルキル) $N(H)-$ 、(チエニルメチル) $N(H)-$ 、(チアゾリルメチル) $N(H)-$ 、(フリルメチル) $N(H)-$ 、(ピリジニルメチル) $N(H)-$ 、(テトラヒドロピラン) $N(H)-$ 、(ベンジル) $N(H)-$ 、(テトラヒドロナフタレニル) $N(H)-$ からなる群から選択され；各 R^1 がアルキル、ヒドロキシ、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロアルコキシ、フェニル、ピペラジニル、モルホリニル、カルボキシ、 $-C(O)O$ (アルキル)、 $-NH_2$ 、 $-NH$ (アルキル)、 $-N$ (アルキル) $_2$ 、 $-アルキル$ 、 $-O-$ フェニルからなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されている式 (VI b) の化合物を提供する。

【0148】

例えば本発明は、 R^4 がヒドロキシであり； R^1 がフェニルメチル、フェニルエチル、 C_3 アルキル、 C_4 アルキル、 C_5 アルキル、シクロプロピルメチル、シクロプロピルエチル、シクロブチルメチル、(5-クロロ-チエン-2-イル)メチル、(C_3 アルキル) $N(H)-$ 、(C_4 アルキル) $N(H)-$ 、(C_5 アルキル) $N(H)-$ 、(シクロブチル) $N(H)-$ および(シクロプロピルメチル) $N(H)-$ からなる群から選択される

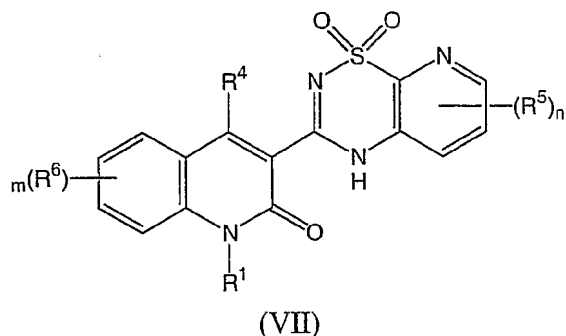
式 (V I b) の化合物を提供する。

【0149】

第9の実施形態において本発明は、下記式 (V I I) の化合物あるいはその化合物の製薬上許容される塩型、立体異性体または互変異体を提供する。

【0150】

【化40】



式中、

R^1 は、水素、アルケニル、アルコキシアルキル、アルコシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニルアルキル、アルキルスルファニルアルキル、アルキルスルフィニルアルキル、アルキルスルホニルアルキル、アルキニル、アリール、アリールアルケニル、アリールアルキル、アリールスルファニルアルキル、アリールスルホニルアルキル、カルボキシアルキル、シアノアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルケニル、(シクロアルキル)アルキル、ホルミルアルキル、ハロアルコキシアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールスルホニルアルキル、複素環、複素環アルケニル、複素環アルキル、ヒドロキシアルキル、ニトロアルキル、 $R_a R_b N$ —、 $R_a R_b N$ アルキル—、 $R_a R_b NC(O)$ アルキル—、 $R_a R_b NC(O)O$ アルキル—、 $R_a R_b NC(O)NR_c$ アルキル—、 $R_f R_g C=N$ —および $R_k O$ —からなる群から選択され； R^1 は、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、—(アルキル)(OR_c)、—(アルキル)($NR_c R_e$)、— SR_c 、— $S(O)R_c$ 、— $S(O)_2 R_c$ 、— OR_c 、— $N(R_c)(R_e)$ 、— $C(O)R_c$ 、— $C(O)OR_c$ および— $C(O)NR_c R_e$ からなる群から選択される0、1、2または3個の置換基で置換されており；

R^4 は、アルコキシ、アリールアルコキシ、アリールオキシ、ハロ、ヒドロキシ、 $R_a R_b N$ —、 N_3 —、 $R_e S$ —からなる群から選択され； R^4 は、独立にハロ、ニトロ、シアノ、—OH、— NH_2 、および—COOHからなる群から選択される0、1または2個の置換基で置換されており；

R^5 は各場合で独立に、アルケニル、アルコキシ、アルキル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、アリールカルボニル、アリールオキシ、アジドアルキル、ホルミル、ハロ、ハロアルキル、ハロカルボニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、複素環、複素環アルキル、ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、シアノ、シアノアルキル、ニトロ、 $R_a R_b N$ —、 $R_a C(O)$ —、 $R_a S$ —、 $R_a (O)S$ —、 $R_a (O)_2 S$ —、 $R_a R_b N$ アルキル—、 $R_a (O)SN(R_f)$ —、 $R_a SO_2 N(R_f)$ —、 $R_a (O)SN(R_f)$ アルキル—、 $R_a SO_2 N(R_f)$ アルキル—、 $R_a R_b NSO_2 N(R_f)$ —、 $R_a R_b NSO_2 N(R_f)$ アルキル—、 $R_a R_b NC(O)$ —、 $R_k OC(O)$ —、 $R_k OC(O)O$ アルキル—、 $R_k O$ アルキル—、 $R_a R_b NSO_2$ —、 $R_a R_b NSO_2$ アルキル—、 $(R_b O)(R_a)P(O)O$ —および— OR_k —からなる群から選択され；各 R^5 は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シ

アノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、 $-(\text{アルキル})(\text{OR}_c)$ 、 $-(\text{アルキル})(\text{NR}_c\text{R}_d)$ 、 $-\text{SR}_c$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}_c$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_c$ 、 $-\text{OR}_c$ 、 $-\text{N}(\text{R}_c)(\text{R}_d)$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_c$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_c$ および $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_c\text{R}_d$ からなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

R^6 は各場合で独立に、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、複素環アルキル、 $-(\text{アルキル})(\text{OR}_k)$ 、 $-(\text{アルキル})(\text{NR}_a\text{R}_b)$ 、 $-\text{SR}_a$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}_a$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_a$ 、 $-\text{OR}_k$ 、 $-\text{N}(\text{R}_a)(\text{R}_b)$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_a$ および $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$ からなる群から選択され；各 R^6 は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、ハロアルキル、シアノ、ニトロ、 $-\text{OR}_a$ 、 $-\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{SR}_a$ 、 $-\text{SOR}_a$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}_a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$ および $-\text{NC}(\text{O})\text{R}_a$ からなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

R_a および R_b は各場合で独立に、水素、アルケニル、アルキル、アルキルスルファニルアルキル、アリール、アリールアルケニル、アリールアルキル、シアノアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルアルケニル、ホルミルアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキル、複素環、複素環アルケニル、複素環アルキル、ヒドロキシアルキルカルボニル、ニトロアルキル、 $\text{R}_c\text{R}_d\text{N}-$ 、 $\text{R}_k\text{O}-$ 、 $\text{R}_k\text{Oアルキル}-$ 、 $\text{R}_c\text{R}_d\text{Nアルキル}-$ 、 $\text{R}_c\text{R}_d\text{NC}(\text{O})\text{アルキル}-$ 、 R_cSO_2- 、 $\text{R}_c\text{SO}_2\text{アルキル}-$ 、 $\text{R}_c\text{C}(\text{O})-$ 、 $\text{R}_c\text{C}(\text{O})\text{アルキル}-$ 、 $\text{R}_c\text{OC}(\text{O})-$ 、 $\text{R}_c\text{OC}(\text{O})\text{アルキル}-$ 、 $\text{R}_c\text{R}_d\text{NアルキルC}(\text{O})-$ 、 $\text{R}_c\text{R}_d\text{NC}(\text{O})-$ 、 $\text{R}_e\text{R}_d\text{NC}(\text{O})\text{Oアルキル}-$ 、 $\text{R}_c\text{R}_d\text{NC}(\text{O})\text{N}(\text{R}_e)\text{アルキル}-$ からなる群から選択され； R_a および R_b は、アルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、 $-(\text{アルキル})(\text{OR}_c)$ 、 $-(\text{アルキル})(\text{NR}_c\text{R}_d)$ 、 $-\text{SR}_c$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}_c$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{RC}$ 、 $-\text{OR}_c$ 、 $-\text{N}(\text{R}_c)(\text{R}_d)$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_c$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_c$ および $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_c\text{R}_d$ からなる群から選択される 0、1 または 2 個の置換基で置換されており；

あるいは、 R_a および R_b はそれらが結合している窒素原子と一体となって、ヘテロアリールおよび複素環からなる群から選択される 3～6 員環を形成しており；前記ヘテロアリールおよび複素環は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、 $-(\text{アルキル})(\text{OR}_c)$ 、 $-(\text{アルキル})(\text{NR}_c\text{R}_d)$ 、 $-\text{アルキルSO}_2\text{NR}_c\text{R}_d$ 、 $-\text{アルキルC}(\text{O})\text{NR}_c\text{R}_d$ 、 $-\text{SR}_c$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}_c$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_c$ 、 $-\text{OR}_c$ 、 $-\text{N}(\text{R}_c)(\text{R}_d)$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_c$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_c$ および $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_c\text{R}_d$ からなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

R_c および R_d は各場合で独立に、水素、 $-\text{NR}_f\text{R}_h$ 、 $-\text{OR}_f$ 、 $-\text{CO}(\text{R}_f)$ 、 $-\text{SR}_f$ 、 $-\text{SOR}_f$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}_f$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_f\text{R}_h$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}_f\text{R}_h$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_f$ 、アルケニル、アルキル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、アリール、アリールアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、複素環および複素環アルキルからなる群から選択され；各 R_c および R_d は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、 $-(\text{アルキル})(\text{OR}_f)$ 、 $-(\text{アルキル})(\text{NR}_f\text{R}_h)$ 、 $-\text{SR}$

f 、 $-S(O)R_f$ 、 $-S(O)_2R_f$ 、 $-OR_f$ 、 $-N(R_f)(R_h)$ 、 $-C(O)R_f$ 、 $-C(O)OR_f$ 、 $-C(O)NR_fR_h$ 、 $-C(O)N(H)NR_fR_h$ 、 $-N(R_e)C(O)OR_f$ 、 $-N(R_e)SO_2NR_fR_h$ 、 $-N(R_e)C(O)NR_fR_h$ 、 $-アルキルN(R_e)C(O)OR_f$ 、 $-アルキルN(R_e)SO_2NR_fR_h$ および $-アルキルN(R_e)C(O)NR_fR_h$ からなる群から選択される 0、1、2、または 3 個の置換基で置換されており；

あるいは、 R_c および R_d はそれらが結合している窒素原子と一体となって、ヘテロアリールおよび複素環からなる群から選択される 3～6 員環を形成しており；前記ヘテロアリールおよび複素環は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、 $-(アルキル)(OR_f)$ 、 $-(アルキル)(NR_fR_h)$ 、 $-SR_f$ 、 $-S(O)R_f$ 、 $-S(O)_2R_f$ 、 $-OR_f$ 、 $-N(R_f)(R_h)$ 、 $-C(O)R_f$ 、 $-C(O)OR_f$ および $-C(O)NR_fR_h$ からなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

R_e は、水素、アルケニル、アルキルおよびシクロアルキルからなる群から選択され；

R_f 、 R_g および R_h は各場合で独立に、水素、アルキル、アルケニル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、複素環、複素環アルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され；各 R_f 、 R_g および R_h は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、シアノ、ハロ、オキソ、ニトロ、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-OH$ 、 $-O(アルキル)$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(H)(アルキル)$ 、 $-N(アルキル)_2$ 、 $-S(アルキル)$ 、 $-S(O)(アルキル)$ 、 $-SO_2アルキル$ 、 $-アルキル-OH$ 、 $-アルキル-O-アルキル$ 、 $-アルキルNH_2$ 、 $-アルキルN(H)(アルキル)$ 、 $-アルキルN(アルキル)_2$ 、 $-アルキルS(アルキル)$ 、 $-アルキルS(O)(アルキル)$ 、 $-アルキルSO_2アルキル$ 、 $-N(H)C(O)NH_2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O(アルキル)$ 、 $-C(O)アルキル$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)N(H)(アルキル)$ および $-C(O)N(アルキル)_2$ からなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

あるいは、 R_f および R_g はそれらが結合している炭素原子と一体となって、シクロアルキル、シクロアルケニルおよび複素環からなる群から選択される 3～7 員環を形成しており；

あるいは、 R_f および R_h はそれらが結合している窒素原子と一体となって、複素環およびヘテロアリールからなる群から選択される 3～7 員環を形成しており；前記複素環およびヘテロアリールはそれぞれ独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、シアノ、ハロ、オキソ、ニトロ、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-OH$ 、 $-O(アルキル)$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(H)(アルキル)$ 、 $-N(アルキル)_2$ 、 $-S(アルキル)$ 、 $-S(アルキル)$ 、 $-S(O)(アルキル)$ 、 $-アルキル-OH$ 、 $-アルキル-O-アルキル$ 、 $-アルキルNH_2$ 、 $-アルキルN(H)(アルキル)$ 、 $-アルキルS(アルキル)$ 、 $-アルキルS(O)(アルキル)$ 、 $-アルキルSO_2アルキル$ 、 $-アルキルN(アルキル)_2$ 、 $-N(H)C(O)NH_2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O(アルキル)$ 、 $-C(O)アルキル$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)N(H)(アルキル)$ および $-C(O)N(アルキル)_2$ からなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

R_k は、水素、アルケニル、アルキル、アリール、アリールアルキル、シアノアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ホルミルアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、複素環、複素環アルキル、ニトロアルキル、 $R_aR_bNアルキル$ 、 $R_aOアルキル$ 、 R

10

20

30

40

50

$R_a R_b N C(O)-$ 、 $R_a R_b N C(O)$ アルキル、 $R_a S-$ 、 $R_a S(O)-$ 、 $R_a S O_2-$ 、 $R_a S$ アルキル、 $R_a (O) S$ アルキル、 $R_a S O_2$ アルキル、 $R_a O C(O)-$ 、 $R_a O C(O)$ アルキル、 $R_a C(O)-$ 、 $R_a C(O)$ アルキルからなる群から選択され；各 R_k は、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、 $-(\text{アルキル})(O R_c)$ 、 $-(\text{アルキル})(N R_c R_d)$ 、 $-S R_c$ 、 $-S(O) R_c$ 、 $-S(O)_2 R_c$ 、 $-O R_c$ 、 $-N(R_c)(R_d)$ 、 $-C(O) R_c$ 、 $-C(O) O R_c$ および $-C(O) N R_c R_d$ からなる群から選択される 0、1、2、または 3 個の置換基で置換されており；

m は 0、1、2、3 または 4 であり；

n は 0、1、2、3 または 4 であり；

ただし、 R^4 がアルコキシ、アリールオキシ、ヒドロキシまたは $R_e S-$ であり、 R^5 が水素、アルケニル、アルコキシ、アルキル、アルキニル、アリール、ハロ、ヘテロアリール、複素環アルキル、シクロアルキル、シアノ、ニトロ、 $R_a R_b N-$ 、 $R_a C(O)-$ 、 $R_a S-$ 、 $R_a (O) S-$ 、 $R_a (O)_2 S-$ 、 $R_a S O_2 N(R_f)-$ 、 $R_a R_b N C(O)-$ 、 $R_k O C(O)-$ 、 $R_a R_b N S O_2-$ または $-O R_k$ であり； R^6 が水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、シアノ、ニトロ、アリール、ヘテロアリール、複素環アルキル、 $-S R_a$ 、 $-S(O) R_a$ 、 $-S(O)_2 R_a$ 、 $-O R_k$ 、 $-N(R_a)(R_b)$ 、 $-C(O) R_a$ 、 $-C(O) O R_a$ および $-C(O) N R_a R_b$ である場合、 R^1 は水素、アルケニル、アルキル、アルキニル、アリール、アリールアルケニル、アリールアルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルケニル、(シクロアルキル)アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキル、複素環アルケニルまたは複素環アルキルではない。

【0151】

例えば本発明は、 R^4 がヒドロキシである式 (V I I) の化合物を提供する。

【0152】

例えば本発明は、 R^4 がヒドロキシであり； R^1 が水素、アルケニル、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキニル、アリールアルケニル、アリールアルキル、カルボキシアルキル、シアノアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルケニル、シクロアルキルアルキル、ホルミルアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキル、複素環、複素環アルケニル、複素環アルキル、ヒドロキシアルキル、 $R_a R_b N-$ 、 $R_a R_b N$ アルキル、 $R_a R_b N C(O)$ アルキル、 $R_f R_g C=N-$ および $R_k O-$ からなる群から選択される式 (V I I) の化合物を提供する。

【0153】

例えば本発明は、 R^4 がヒドロキシであり； R^1 が水素、 $C_1 \sim C_7$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルケニル、フリル ($C_1 \sim C_2$ アルキル)、チエニル ($C_1 \sim C_2$ アルキル)、フェニル ($C_1 \sim C_2$ アルキル)、ピリジニル ($C_1 \sim C_2$ アルキル)、チアゾリル ($C_1 \sim C_2$ アルキル)、イソオキサゾリル ($C_1 \sim C_2$ アルキル)、ナフチル ($C_1 \sim C_2$ アルキル)、ベンゾチエニル ($C_1 \sim C_2$ アルキル)、インドリル ($C_1 \sim C_2$ アルキル)、($C_3 \sim C_7$ シクロアルキル) ($C_1 \sim C_2$ アルキル)、($C_5 \sim C_6$ シクロアルケニル) ($C_1 \sim C_2$ アルキル)、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、フェニル $N(H)$ ($C_1 \sim C_6$ アルキル)、(フェニルアルキル) $O-$ 、($C_1 \sim C_7$ アルキル) $O-$ 、($C_3 \sim C_6$ シクロアルキル) $O-$ 、フェニル $CH=N-$ 、 NH_2 、($C_1 \sim C_7$ アルキル) $N(H)-$ 、($C_1 \sim C_7$ アルケニル) $N(H)-$ 、($C_3 \sim C_7$ シクロアルキル) $N(H)-$ 、($(C_3 \sim C_7$ シクロアルキル) $C_1 \sim C_2$ アルキル) $N(H)-$ 、(チエニルメチル) $N(H)-$ 、(チアゾリルメチル) $N(H)-$ 、(フリルメチル) $N(H)-$ 、(ピリジニルメチル) $N(H)-$ 、(テトラヒドロピラン) $N(H)-$ 、(フェニルアルキル) $N(H)-$ 、(テトラヒドロナフタレニル) $N(H)-$ からなる群

10

20

30

40

50

から選択され；各 R^1 がアルキル、ヒドロキシ、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、フェニル、ピペラジニル、モルホリニル、カルボキシ、 $-C(O)O$ (アルキル)、 $-NH_2$ 、 $-NH$ (アルキル)、 $-N$ (アルキル) $_2$ 、 $-O$ アルキル、 $-O$ -フェニルからなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基によって置換されている式 (V I I) の化合物を提供する。

【0154】

例えば本発明は、 R^4 がヒドロキシであり； R^1 が C_3 アルキル、 C_4 アルキル、 C_5 アルキル、フェニルメチル、(5-クロロチエン-2-イル)メチル、 $-NH_2$ 、(C_3 アルキル) $N(H)-$ 、(C_4 アルキル) $N(H)-$ 、(C_5 アルキル) $N(H)-$ 、(シクロブチル) $N(H)-$ および (シクロプロピルメチル) $N(H)-$ からなる群から選択される式 (V I I) の化合物を提供する。

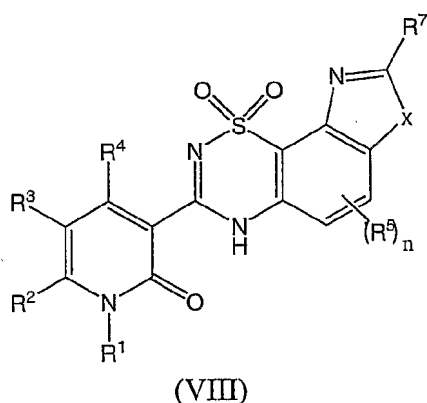
10

【0155】

第10の実施形態において本発明は、下記式 (V I I I) の化合物あるいはその化合物の製薬上許容される塩型、立体異性体または互変異体を提供する。

【0156】

【化41】



20

式中、

XはNH、N (アルキル)、OまたはSであり；

30

R^1 は、水素、アルケニル、アルコシアルキル、アルコシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニルアルキル、アルキルスルファニルアルキル、アルキルスルフィニルアルキル、アルキルスルホニルアルキル、アルキニル、アリール、アリールアルケニル、アリールアルキル、アリールスルファニルアルキル、アリールスルホニルアルキル、カルボシアルキル、シアノアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル) アルケニル、(シクロアルキル) アルキル、ホルミルアルキル、ハロアルコシアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールスルホニルアルキル、複素環、複素環アルケニル、複素環アルキル、ヒドロシアルキル、ニトロアルキル、 $R_a R_b N-$ 、 $R_a R_b N$ アルキル、 $R_a R_b NC(O)$ アルキル、 $R_a R_b NC(O)O$ アルキル、 $R_a R_b NC(O)NR_c$ アルキル、 $R_f R_g C=N-$ および $R_k O-$ からなる群から選択され； R^1 は、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコシアルコシアルキル、 $-(アルキル)(OR_c)$ 、 $-(アルキル)(NR_c R_e)$ 、 $-SR_c$ 、 $-S(O)R_c$ 、 $-S(O)_2 R_c$ 、 $-OR_c$ 、 $-N(R_c)(R_e)$ 、 $-C(O)R_c$ 、 $-C(O)OR_c$ および $-C(O)NR_c R_e$ からなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

40

R^2 および R^3 は独立に、水素、アルケニル、アルキニル、アルコシアルキル、アルコシカルボニル、アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、複素環、

50

ヘテロアリールアルキル、シアノ、ハロ、 $-N(R_a)(R_b)$ 、 $R_a R_b NC(O)-$ 、 $-SR_a$ 、 $-S(O)R_a$ 、 $-S(O)_2 R_a$ および $R_a C(O)-$ からなる群から選択され； R^2 および R^3 は独立に、独立に R_a 、アルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、 $-(アルキル)(OR_k)$ 、 $-(アルキル)(NR_a R_b)$ 、 $-SR_a$ 、 $-S(O)R_a$ 、 $-S(O)_2 R_a$ 、 $-OR_k$ 、 $-N(R_a)(R_b)$ 、 $-C(O)R_a$ 、 $-C(O)OR_a$ および $-C(O)NR_a R_b$ からなる群から選択される0、1、2または3個の置換基で置換されており；

あるいは、 R^2 および R^3 が、それらが結合している炭素原子と一体となって、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールおよび複素環からなる群から選択される5員または6員環を形成しており、前記アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールおよび複素環は $(R^6)_m$ で置換されていても良く；

R^4 は、アルコキシ、アリールアルコキシ、アリールオキシ、ハロ、ヒドロキシ、 $R_a R_b N-$ 、 N_3- 、 $R_e S-$ からなる群から選択され； R^4 は独立に、独立にハロ、ニトロ、シアノ、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、および $-COOH$ からなる群から選択される0、1または2個の置換基で置換されており；

R^5 は各場合で独立に、アルケニル、アルコキシ、アルキル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、アリールカルボニル、アリールオキシ、アジドアルキル、ホルミル、ハロ、ハロアルキル、ハロカルボニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、複素環、複素環アルキル、ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、シアノ、シアノアルキル、ニトロ、 $R_a R_b N-$ 、 $R_a C(O)-$ 、 $R_a S-$ 、 $R_a(O)S-$ 、 $R_a(O)_2 S-$ 、 $R_a R_b N$ アルキル、 $R_a(O)SN(R_f)-$ 、 $R_a SO_2 N(R_f)-$ 、 $R_a(O)SN(R_f)$ アルキル、 $R_a SO_2 N(R_f)$ アルキル、 $R_a R_b NSO_2 N(R_f)-$ 、 $R_a R_b NSO_2 N(R_f)$ アルキル、 $R_a R_b NC(O)-$ 、 $R_k OC(O)-$ 、 $R_k OC(O)$ アルキル、 $R_k O$ アルキル、 $R_a R_b NSO_2-$ 、 $R_a R_b NSO_2$ アルキル、 $(R_b O)(R_a)P(O)O-$ および $-OR_k$ からなる群から選択され；各 R^5 は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、 $-(アルキル)(OR_c)$ 、 $-(アルキル)(NR_c R_d)$ 、 $-SR_c$ 、 $-S(O)R_c$ 、 $-S(O)_2 R_c$ 、 $-OR_c$ 、 $-N(R_c)(R_d)$ 、 $-C(O)R_c$ 、 $-C(O)OR_c$ および $-C(O)NR_c R_d$ からなる群から選択される0、1、2または3個の置換基で置換されており；

R^6 は各場合で独立に、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、複素環アルキル、 $-(アルキル)(OR_k)$ 、 $-(アルキル)(NR_a R_b)$ 、 $-SR_a$ 、 $-S(O)R_a$ 、 $-S(O)_2 R_a$ 、 $-OR_k$ 、 $-N(R_a)(R_b)$ 、 $-C(O)R_a$ 、 $-C(O)OR_a$ および $-C(O)NR_a R_b$ からなる群から選択され；各 R^6 は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、ハロアルキル、シアノ、ニトロ、 $-OR_a$ 、 $-NR_a R_b$ 、 $-SR_a$ 、 $-SOR_a$ 、 $-SO_2 R_a$ 、 $-C(O)OR_a$ 、 $-C(O)NR_a R_b$ および $-NC(O)R_a$ からなる群から選択される0、1、2または3個の置換基で置換されており；

R^7 は各場合で独立に、アルケニル、アルコキシ、アルキル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、アリールカルボニル、アリールオキシ、アジドアルキル、ホルミル、ハロ、ハロアルキル、ハロカルボニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、複素環、複素環アルキル、ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、シアノ、シアノアルキル、ニトロ、 $R_a R_b N-$ 、 $R_a C(O)-$ 、 $R_a S-$ 、 $R_a(O)S-$ 、 $R_a(O)_2 S-$ 、 $R_a R_b N$ アルキル、 $R_a(O)SN(R_f)-$ 、 $R_a SO_2 N(R_f)-$ 、 $R_a(O)SN(R_f)$ アルキル、 $R_a SO_2 N(R_f)$ アルキル、 $R_a R_b NSO_2 N(R_f)-$ 、 $R_a R_b NSO_2 N(R_f)$ アルキル、 $R_a R_b NC(O)-$ 、 $R_k OC(O)-$ 、 $R_k OC(O)$ アルキル、 $R_k O$ アルキル、 $R_a R_b NSO_2-$ 、 $R_a R_b N$

10

20

30

40

50

SO₂ アルキル、(R_bO)(R_a)P(O)O- および -OR_k からなる群から選択され；各 R⁷ は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、-(アルキル)(OR_c)、-(アルキル)(NR_cR_d)、-SR_c、-S(O)R_c、-S(O)₂R_c、-OR_c、-N(R_c)(R_d)、-C(O)R_c、-C(O)OR_c および -(O)NR_cR_d からなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

R_a および R_b は各場合で独立に、水素、アルケニル、アルキル、アルキルスルファニルアルキル、アリール、アリールアルケニル、アリールアルキル、シアノアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルアルケニル、ホルミルアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキル、複素環、複素環アルケニル、複素環アルキル、ヒドロキシアルキルカルボニル、ニトロアルキル、R_cR_dN-、R_kO-、R_kOアルキル、R_cR_dNアルキル、R_cR_dNC(O)アルキル、R_cSO₂-、R_cSO₂アルキル、R_cC(O)-、R_cC(O)アルキル、R_cOC(O)-、R_cOC(O)アルキル、R_cR_dNアルキルC(O)-、R_cR_dNC(O)-、R_eR_dNC(O)Oアルキル、R_cR_dNC(O)N(R_e)アルキル からなる群から選択され；R_a および R_b は、アルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、-(アルキル)(OR_c)、-(アルキル)(NR_cR_d)、-SR_c、-S(O)R_c、-S(O)₂R_c、-OR_c、-N(R_c)(R_d)、-C(O)R_c、-C(O)OR_c および -C(O)NR_cR_d からなる群から選択される 0、1 または 2 個の置換基で置換されており；

あるいは、R_a および R_b はそれらが結合している窒素原子と一体となって、ヘテロアリールおよび複素環からなる群から選択される 3～6 員環を形成しており；前記ヘテロアリールおよび複素環は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、-(アルキル)(OR_c)、-(アルキル)(NR_cR_d)、-アルキルSO₂NR_cR_d、-アルキルC(O)NR_cR_d、-SR_c、-S(O)R_c、-S(O)₂R_c、-OR_c、-N(R_c)(R_d)、-C(O)R_c、-C(O)OR_c および -C(O)NR_cR_d からなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

R_c および R_d は各場合で独立に、水素、-NR_fR_h、-OR_f、-CO(R_f)、-SR_f、-SOR_f、-SO₂R_f、-C(O)NR_fR_h、-SO₂NR_fR_h、-C(O)OR_f、アルケニル、アルキル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、アリール、アリールアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、複素環および複素環アルキルからなる群から選択され；各 R_c および R_d は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、-(アルキル)(OR_f)、-(アルキル)(NR_fR_h)、-SR_f、-S(O)R_f、-S(O)₂R_f、-OR_f、-N(R_f)(R_h)、-C(O)R_f、-C(O)OR_f、-C(O)NR_fR_h、-C(O)N(H)NR_fR_h、-N(R_e)C(O)OR_f、-N(R_e)SO₂NR_fR_h、-N(R_e)C(O)NR_fR_h、-アルキルN(R_e)C(O)OR_f、-アルキルN(R_e)SO₂NR_fR_h および -アルキルN(R_e)C(O)NR_fR_h からなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

あるいは、R_c および R_d はそれらが結合している窒素原子と一体となって、ヘテロア

リアルおよび複素環からなる群から選択される 3～6 員環を形成しており；前記ヘテロアリールおよび複素環は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、 $-(\text{アルキル})(\text{OR}_f)$ 、 $-(\text{アルキル})(\text{NR}_f\text{R}_h)$ 、 $-\text{SR}_f$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}_f$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_f$ 、 $-\text{OR}_f$ 、 $-\text{N}(\text{R}_f)(\text{R}_h)$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_f$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_f$ および $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_f\text{R}_h$ からなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

R_e は、水素、アルケニル、アルキルおよびシクロアルキルからなる群から選択され；

R_f 、 R_g および R_h は各場合で独立に、水素、アルキル、アルケニル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、複素環、複素環アルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され；各 R_f 、 R_g および R_h は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、シアノ、ハロ、オキソ、ニトロ、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{アルキル})$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{H})(\text{アルキル})$ 、 $-\text{N}(\text{アルキル})_2$ 、 $-\text{S}(\text{アルキル})$ 、 $-\text{S}(\text{O})(\text{アルキル})$ 、 $-\text{SO}_2\text{アルキル}$ 、 $-\text{アルキル}-\text{OH}$ 、 $-\text{アルキル}-\text{O}-\text{アルキル}$ 、 $-\text{アルキルNH}_2$ 、 $-\text{アルキルN}(\text{H})(\text{アルキル})$ 、 $-\text{アルキルN}(\text{アルキル})_2$ 、 $-\text{アルキルS}(\text{アルキル})$ 、 $-\text{アルキルS}(\text{O})(\text{アルキル})$ 、 $-\text{アルキルSO}_2\text{アルキル}$ 、 $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{アルキル})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{アルキル}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})(\text{アルキル})$ および $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{アルキル})_2$ からなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

あるいは、 R_f および R_g はそれらが結合している炭素原子と一体となって、シクロアルキル、シクロアルケニルおよび複素環からなる群から選択される 3～7 員環を形成しており；

あるいは、 R_f および R_h はそれらが結合している窒素原子と一体となって、複素環およびヘテロアリールからなる群から選択される 3～7 員環を形成しており；前記複素環およびヘテロアリールはそれぞれ独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、シアノ、ハロ、オキソ、ニトロ、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{アルキル})$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{H})(\text{アルキル})$ 、 $-\text{N}(\text{アルキル})_2$ 、 $-\text{S}(\text{アルキル})$ 、 $-\text{S}(\text{アルキル})$ 、 $-\text{S}(\text{O})(\text{アルキル})$ 、 $-\text{アルキル}-\text{OH}$ 、 $-\text{アルキル}-\text{O}-\text{アルキル}$ 、 $-\text{アルキルNH}_2$ 、 $-\text{アルキルN}(\text{H})(\text{アルキル})$ 、 $-\text{アルキルS}(\text{アルキル})$ 、 $-\text{アルキルS}(\text{O})(\text{アルキル})$ 、 $-\text{アルキルSO}_2\text{アルキル}$ 、 $-\text{アルキルN}(\text{アルキル})_2$ 、 $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{アルキル})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{アルキル}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})(\text{アルキル})$ および $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{アルキル})_2$ からなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

R_k は、水素、アルケニル、アルキル、アリール、アリールアルキル、シアノアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ホルミルアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、複素環、複素環アルキル、ニトロアルキル、 $\text{R}_a\text{R}_b\text{Nアルキル}$ 、 $\text{R}_a\text{Oアルキル}$ 、 $\text{R}_a\text{R}_b\text{NC}(\text{O})-$ 、 $\text{R}_a\text{R}_b\text{NC}(\text{O})\text{アルキル}$ 、 $\text{R}_a\text{S}-$ 、 $\text{R}_a\text{S}(\text{O})-$ 、 R_aSO_2- 、 $\text{R}_a\text{Sアルキル}$ 、 $\text{R}_a(\text{O})\text{Sアルキル}$ 、 $\text{R}_a\text{SO}_2\text{アルキル}$ 、 $\text{R}_a\text{OC}(\text{O})-$ 、 $\text{R}_a\text{OC}(\text{O})\text{アルキル}$ 、 $\text{R}_a\text{C}(\text{O})-$ 、 $\text{R}_a\text{C}(\text{O})\text{アルキル}$ からなる群から選択され；各 R_k は、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、 $-(\text{アルキル})(\text{OR}_c)$ 、 $-(\text{アルキル})(\text{NR}_c\text{R}_d)$ 、 $-\text{SR}_c$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}_c$ 、 $-\text{S}$

(O)₂R_c、-OR_c、-N(R_c)(R_d)、-C(O)R_c、-C(O)OR_c および -C(O)NR_cR_d からなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

m は 0、1、2、3 または 4 であり；

n は 0、1 または 2 である。

【0157】

例えば本発明は、R² および R³ がそれらが結合している炭素原子と一体となって、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールおよび複素環からなる群から選択される 5 または 6 員環を形成しており；前記アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールおよび複素環が (R⁶)_m で置換されていても良い式 (V I I I) の化合物を提供する。

10

【0158】

例えば本発明は、R² および R³ がそれらが結合している炭素原子と一体となって、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラゾリル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびチエニルからなる群から選択される 5 または 6 員環を形成している式 (V I I I) の化合物を提供する。

【0159】

例えば本発明は、R² および R³ がそれらが結合している炭素原子と一体となってフェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラゾリル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびチエニルからなる群から選択される 5 または 6 員環を形成し；R⁴ がヒドロキシである式 (V I I I) の化合物を提供する。

20

【0160】

例えば本発明は、R² および R³ がそれらが結合している炭素原子と一体となってフェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラゾリル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびチエニルからなる群から選択される 5 または 6 員環を形成し；R⁴ がヒドロキシであり；R¹ が水素、アルケニル、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキニル、アリールアルケニル、アリールアルキル、カルボキシアルキル、シアノアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルケニル、シクロアルキルアルキル、ホルミルアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキル、複素環、複素環アルケニル、複素環アルキル、ヒドロキシアルキル、R_aR_bN-、R_aR_bNアルキル-、R_aR_bNC(O)アルキル-、R_fR_gC=N- および R_kO- からなる群から選択される式 (V I I I) の化合物を提供する。

30

【0161】

例えば本発明は、R² および R³ がそれらが結合している炭素原子と一体となってフェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラゾリル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびチエニルからなる群から選択される 5 または 6 員環を形成し；R⁴ がヒドロキシであり；R¹ が C₁~C₇アルキル、(C₃~C₆シクロアルキル)C₁~C₂アルキル)-、フェニル-C₁~C₂アルキル-、ヘテロアリール-C₁~C₂アルキル-、((フェニル)C₁~C₂アルキル)O-、(C₃~C₇アルキル)O-、(C₃~C₆シクロアルキル)O-、((フェニル)C₁~C₂アルキル)N(H)-、(C₃~C₆シクロアルキル)N(H)-、((C₃~C₆シクロアルキル)C₁~C₂アルキル)N(H)- および (C₁~C₇アルキル)N(H)- からなる群から選択される式 (V I I I) の化合物を提供する。

40

【0162】

例えば本発明は、R² および R³ がそれらが結合している炭素原子と一体となってフェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラゾリル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびチエニルからなる群から選択される 5 または 6 員環を形成し；R⁴ がヒドロキシであり；R¹ が C₃アルキル、C₄アルキル、C₅アルキル、フェニルメチル、フェニルエチル、(5-クロロチエン-2-イル)メチル、シクロブチルメチル、シクロプロピルメチル、シクロプロピルエチル、(シクロプロピルメチル)N(H)-、(シクロ

50

ブチル) N (H) -、(シクロペンチル) N (H) -、(シクロヘキシル) N (H) -、
(フェニルメチル) N (H) -、(C₃ アルキル) N (H) -、(C₄ アルキル) N (H)
)-および(C₅ アルキル) N (H) -からなる群から選択される式(V I I I)の化合
物を提供する。

【0163】

式(V I I I)の本発明の第10の実施形態の化合物の例には、

3-(1, 1-ジオキシド-4H-[1, 3]オキサゾロ[5, 4-h][1, 2, 4]
]ベンゾチアジアジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-1-(イソブチルアミノ)キノリ
ン-2(1H)-オン;

3-[8-(クロロメチル)-1, 1-ジオキシド-4H-[1, 3]オキサゾロ[5, 4-h][1, 2, 4]ベンゾチアジアジン-3-イル]-4-ヒドロキシ-1-(イ
ソブチルアミノ)キノリン-2(1H)-オン; 10

3-{3-[4-ヒドロキシ-1-(イソブチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒ
ドロキノリン-3-イル]-1, 1-ジオキシド-4H-[1, 3]オキサゾリル[5,
4-h][1, 2, 4]ベンゾチアジアジン-8-イル}プロパン酸;

3-(8-{[(2-アミノエチル)アミノ]メチル}-1, 1-ジオキシド-4H-
[1, 3]オキサゾロ[5, 4-h][1, 2, 4]ベンゾチアジアジン-3-イル)-
4-ヒドロキシ-1-(イソブチルアミノ)キノリン-2(1H)-オン;

{3-[4-ヒドロキシ-1-(イソブチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ
キノリン-3-イル]-1, 1-ジオキシド-4H-[1, 3]オキサゾロ[5, 4-h]
}[1, 2, 4]ベンゾチアジアジン-8-イル}酢酸メチル; 20

4-ヒドロキシ-3-(8-{[(3R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル]メ
チル}-1, 1-ジオキシド-4H-[1, 3]オキサゾロ[5, 4-h][1, 2, 4]
]ベンゾチアジアジン-3-イル)-1-(イソブチルアミノ)キノリン-2(1H)-
オン;

3-[1, 1-ジオキシド-8-(ピリジニウム-1-イルメチル)-4H-[1, 3]
]オキサゾロ[5, 4-h][1, 2, 4]ベンゾチアジアジン-3-イル]-1-(イ
ソブチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-4-オン;

3-[1, 1-ジオキシド-8-(ピロリジン-1-イルメチル)-4H-[1, 3]
]オキサゾロ[5, 4-h][1, 2, 4]ベンゾチアジアジン-3-イル]-4-ヒドロ
キシ-1-(イソブチルアミノ)キノリン-2(1H)-オン; 30

3-[8-(3-アミノフェニル)-1, 1-ジオキシド-4H-[1, 3]オキサゾ
ロ[5, 4-h][1, 2, 4]ベンゾチアジアジン-3-イル]-4-ヒドロキシ-1
-(イソブチルアミノ)キノリン-2(1H)-オン;

3-[8-(アミノメチル)-1, 1-ジオキシド-4H-[1, 3]オキサゾロ[5,
4-h][1, 2, 4]ベンゾチアジアジン-3-イル]-4-ヒドロキシ-1-(イ
ソブチルアミノ)キノリン-2(1H)-オン;

4-ヒドロキシ-3-[8-(ヒドロキシメチル)-1, 1-ジオキシド-4H-[1,
3]オキサゾロ[5, 4-h][1, 2, 4]ベンゾチアジアジン-3-イル]-1-
(イソブチルアミノ)キノリン-2(1H)-オン; 40

3-{8-[(ブチルアミノ)メチル]-1, 1-ジオキシド-4H-[1, 3]オキ
サゾロ[5, 4-h][1, 2, 4]ベンゾチアジアジン-3-イル}-4-ヒドロキシ
-1-(イソブチルアミノ)キノリン-2(1H)-オン;

3-[9-(ブチルアミノ)-1, 1-ジオキシド-4H, 8H-[1, 4]オキサジ
ノ[2, 3-h][1, 2, 4]ベンゾチアジアジン-3-イル]-4-ヒドロキシ-1
-(イソブチルアミノ)キノリン-2(1H)-オン;

4-ヒドロキシ-1-(3-メチルブチル)-3-(8-メチル-1, 1-ジオキシド
-4H-[1, 3]オキサゾロ[5, 4-h][1, 2, 4]ベンゾチアジアジン-3-
イル)-1, 8-ナフチリジン-2(1H)-オン;

3-[1, 1-ジオキシド-8-(トリフルオロメチル)-4, 7-ジヒドロイミダゾ 50

[4, 5-h] [1, 2, 4] ベンゾチアジアジン-3-イル]-4-ヒドロキシ-1-(3-メチルブチル)-1, 8-ナフチリジン-2 (1H)-オン;

4-ヒドロキシ-3-(8-ヒドロキシ-1, 1-ジオキシド-4, 7-ジヒドロイミダゾ [4, 5-h] [1, 2, 4] ベンゾチアジアジン-3-イル)-1-(3-メチルブチル)-1, 8-ナフチリジン-2 (1H)-オン;

4-ヒドロキシ-1-(3-メチルブチル)-3-(8-メチル-1, 1-ジオキシド-4, 7-ジヒドロイミダゾ [4, 5-h] [1, 2, 4] ベンゾチアジアジン-3-イル)-1, 8-ナフチリジン-2 (1H)-オン;

3-[1, 1-ジオキシド-8-(ペンタフルオロエチル)-4, 7-ジヒドロイミダゾ [4, 5-h] [1, 2, 4] ベンゾチアジアジン-3-イル]-4-ヒドロキシ-1-(3-メチルブチル)-1, 8-ナフチリジン-2 (1H)-オン; 10

3-[8-(クロロメチル)-1, 1-ジオキシド-4, 7-ジヒドロイミダゾ [4, 5-h] [1, 2, 4] ベンゾチアジアジン-3-イル]-4-ヒドロキシ-1-(3-メチルブチル)-1, 8-ナフチリジン-2 (1H)-オン;

{3-[4-ヒドロキシ-1-(3-メチルブチル)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 8-ナフチリジン-3-イル]-1, 1-ジオキシド-4, 7-ジヒドロイミダゾ [4, 5-h] [1, 2, 4] ベンゾチアジアジン-8-イル} アセトニトリル;

{3-[4-ヒドロキシ-1-(3-メチルブチル)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 8-ナフチリジン-3-イル]-1, 1-ジオキシド-4, 7-ジヒドロイミダゾ [4, 5-h] [1, 2, 4] ベンゾチアジアジン-8-イル} 酢酸メチル; 20

3-(9, 9-ジオキシド-6H-[1, 2, 5] チアジアゾロ [3, 4-h] [1, 2, 4] ベンゾチアジアジン-7-イル)-4-ヒドロキシ-1-(3-メチルブチル)-1, 8-ナフチリジン-2 (1H)-オン;

3-(8-アミノ-1, 1-ジオキシド-4, 7-ジヒドロイミダゾ [4, 5-h] [1, 2, 4] ベンゾチアジアジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-1-(3-メチルブチル)-1, 8-ナフチリジン-2 (1H)-オン; および

4-ヒドロキシ-3-[8-(ヒドロキシメチル)-1, 1-ジオキシド-4, 9-ジヒドロイミダゾ [4, 5-h] [1, 2, 4] ベンゾチアジアジン-3-イル]-1-(3-メチルブチル)-1, 8-ナフチリジン-2 (1H)-オン

あるいはこれらの製薬上許容される塩型、立体異性体または互変異体などがあるが、これらに限定されるものではない。 30

【0164】

第11の実施形態において本発明は、治療上有効量の式(I)、(II)、(III)、(IV)、(Va)、(Vb)、(VIa)、(VIb)、(VII)または(VIII)の化合物または化合物の組合せあるいはその製薬上許容される塩型ならびに製薬上許容される担体を含む医薬組成物を提供する。

【0165】

第12の実施形態において本発明は、1以上の宿主免疫調節剤および製薬上許容される担体とともに、治療上有効量の式(I)、(II)、(III)、(IV)、(Va)、(Vb)、(VIa)、(VIb)、(VII)または(VIII)の化合物または化合物の組合せあるいはその製薬上許容される塩型を含む医薬組成物を提供する。 40

【0166】

例えば本発明は、インターフェロン-α、PEG化インターフェロン-α、インターフェロン-β、インターフェロン-γ、サイトカイン、ワクチンおよび抗原およびアジュバントを含むワクチンからなる群から選択される1以上の宿主免疫調節剤および製薬上許容される担体とともに、治療上有効量の治療上有効量の式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)または(VIII)の化合物または化合物の組合せあるいはその製薬上許容される塩型を含む医薬組成物を提供する。

【0167】

第13の実施形態において、本発明は、1以上の第2の抗ウィルス剤および製薬上許容 50

される担体とともに、治療上有効量の式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(Va)、(Vb)、(Via)、(Vib)、(VII) または (VIII) の化合物または化合物の組合せまたはその製薬上許容される塩型を含む医薬組成物を提供する。

【0168】

例えば本発明は、ウィルス複製に関連する宿主細胞機能を阻害することでHCVの複製を阻害する1以上の第2の抗ウィルス剤および製薬上許容される担体とともに、治療上有効量の式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(Va)、(Vb)、(Via)、(Vib)、(VII) または (VIII) の化合物または化合物の組合せあるいはその製薬上許容される塩型を含む医薬組成物を提供する。

【0169】

例えば本発明は、ウィルスゲノムのタンパク質を標的とすることでHCVの複製を阻害する1以上の第2の抗ウィルス剤および製薬上許容される担体とともに、治療上有効量の式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(Va)、(Vb)、(Via)、(Vib)、(VII) または (VIII) の化合物または化合物の組合せまたはその製薬上許容される塩型を含む医薬組成物を提供する。

10

【0170】

第14の実施形態において本発明は、治療上有効量の式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(Va)、(Vb)、(Via)、(Vib)、(VII) または (VIII) の化合物または化合物の組合せまたはその製薬上許容される塩型、1以上の宿主免疫調節剤、1以上の第2の抗ウィルス剤および製薬上許容される担体を含む医薬組成物を提供する。

20

【0171】

例えば本発明は、治療上有効量の式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(Va)、(Vb)、(Via)、(Vib)、(VII) または (VIII) の化合物または化合物の組合せまたはその製薬上許容される塩型、インターフェロン- α 、PEG化インターフェロン- α 、インターフェロン- β 、インターフェロン- γ 、サイトカイン、ワクチンおよび抗原およびアジュバントを含むワクチンからなる群から選択される1以上の宿主免疫調節剤、1以上の第2の抗ウィルス剤および製薬上許容される担体を含む医薬組成物を提供する。

【0172】

例えば本発明は、治療上有効量の式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(Va)、(Vb)、(Via)、(Vib)、(VII) または (VIII) の化合物または化合物の組合せまたはその製薬上許容される塩型、インターフェロン- α 、PEG化インターフェロン- α 、インターフェロン- β 、インターフェロン- γ 、サイトカイン、ワクチンおよび抗原およびアジュバントを含むワクチンからなる群から選択される1以上の宿主免疫調節剤、ウィルス複製に関連する宿主細胞機能を阻害することでHCVの複製を阻害する1以上の第2の抗ウィルス剤および製薬上許容される担体を含む医薬組成物を提供する。

30

【0173】

例えば本発明は、治療上有効量の式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(Va)、(Vb)、(Via)、(Vib)、(VII) または (VIII) の化合物または化合物の組合せまたはその製薬上許容される塩型、インターフェロン- α 、PEG化インターフェロン- α 、インターフェロン- β 、インターフェロン- γ 、サイトカイン、ワクチンおよび抗原およびアジュバントを含むワクチンからなる群から選択される1以上の宿主免疫調節剤、ウィルスゲノムのタンパク質を標的とすることでHCVの複製を阻害する1以上の第2の抗ウィルス剤および製薬上許容される担体を含む医薬組成物を提供する。

40

【0174】

第15の実施形態において本発明は、治療上有効量の式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(Va)、(Vb)、(Via)、(Vib)、(VII) または (VIII)

50

I) の化合物または化合物の組合せまたはその製薬上許容される塩型、1 以上の宿主免疫調節剤、肝硬変および肝臓の炎症などの H C V 感染の症状を治療または改善する 1 以上の薬剤および製薬上許容される担体を含む医薬組成物を提供する。

【0175】

例えば本発明は、治療上有効量の式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(Va)、(Vb)、(Via)、(Vib)、(VII) または (VIII) の化合物または化合物の組合せまたはその製薬上許容される塩型、インターフェロナー α、PEG 化インターフェロナー α、インターフェロナー β、インターフェロナー γ、サイトカイン、ワクチンおよび抗原およびアジュバントを含むワクチンからなる群から選択される 1 以上の宿主免疫調節剤、肝硬変および肝臓の炎症などの H C V 感染の症状を治療または改善する 1 以上の薬剤および製薬上許容される担体を含む医薬組成物を提供する。

10

【0176】

第 16 の実施形態において本発明は、治療上有効量の式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(Va)、(Vb)、(Via)、(Vib)、(VII) または (VIII) の化合物または化合物の組合せあるいはその製薬上許容される塩型、1 以上の第 2 の抗ウイルス剤、肝硬変および肝臓の炎症などの H C V 感染の症状を治療または改善する 1 以上の薬剤および製薬上許容される担体を含む医薬組成物を提供する。

【0177】

例えば本発明は、治療上有効量の式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(Va)、(Vb)、(Via)、(Vib)、(VII) または (VIII) の化合物または化合物の組合せあるいはその製薬上許容される塩型、ウイルス複製に関連する宿主細胞機能を阻害することで H C V の複製を阻害する 1 以上の第 2 の抗ウイルス剤、肝硬変および肝臓の炎症などの H C V 感染の症状を治療または改善する 1 以上の薬剤および製薬上許容される担体を含む医薬組成物を提供する。

20

【0178】

例えば本発明は、治療上有効量の式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(Va)、(Vb)、(Via)、(Vib)、(VII) または (VIII) の化合物または化合物の組合せまたはその製薬上許容される塩型、ウイルスゲノムのタンパク質を標的とすることで H C V の複製を阻害する 1 以上の第 2 の抗ウイルス剤、肝硬変および肝臓の炎症などの H C V 感染の症状を治療または改善する 1 以上の薬剤および製薬上許容される担体を含む医薬組成物を提供する。

30

【0179】

第 17 の実施形態において本発明は、治療上有効量の式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(Va)、(Vb)、(Via)、(Vib)、(VII) または (VIII) の化合物または化合物の組合せあるいはその製薬上許容される塩型、1 以上の宿主免疫調節剤、1 以上の第 2 の抗ウイルス剤、肝硬変および肝臓の炎症などの H C V 感染の症状を治療または改善する 1 以上の薬剤および製薬上許容される担体を含む医薬組成物を提供する。

【0180】

例えば本発明は、治療上有効量の式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(Va)、(Vb)、(Via)、(Vib)、(VII) または (VIII) の化合物または化合物の組合せあるいはその製薬上許容される塩型、インターフェロナー α、PEG 化インターフェロナー α、インターフェロナー β、インターフェロナー γ、サイトカイン、ワクチンおよび抗原およびアジュバントを含むワクチンからなる群から選択される 1 以上の宿主免疫調節剤、1 以上の第 2 の抗ウイルス剤、肝硬変および肝臓の炎症などの H C V 感染の症状を治療または改善する 1 以上の薬剤および製薬上許容される担体を含む医薬組成物を提供する。

40

【0181】

第 18 の実施形態において本発明は、治療上有効量の式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(Va)、(Vb)、(Via)、(Vib)、(VII) または (VIII)

50

I) の化合物または化合物の組合せあるいはその製薬上許容される塩型、インターフェロン- α 、PEG化インターフェロン- α 、インターフェロン- β 、インターフェロン- γ 、サイトカイン、ワクチンおよび抗原およびアジュバントを含むワクチンからなる群から選択される1以上の宿主免疫調節剤、ウィルス複製に関連する宿主細胞機能を阻害することでHCVの複製を阻害する1以上の第2の抗ウィルス剤、肝硬変および肝臓の炎症などのHCV感染の症状を治療または改善する1以上の薬剤および製薬上許容される担体を含む医薬組成物を提供する。

【0182】

例えば本発明は、治療上有効量の式(Va)、(Vb)、(V Ia)、(V Ib)、(V I I)または(V I I I)の化合物または化合物の組合せあるいはその製薬上許容される塩型、インターフェロン- α 、PEG化インターフェロン- α 、インターフェロン- β 、インターフェロン- γ 、サイトカイン、ワクチンおよび抗原およびアジュバントを含むワクチンからなる群から選択される1以上の宿主免疫調節剤、ウィルスゲノムのタンパク質を標的とすることでHCVの複製を阻害する1以上の第2の抗ウィルス剤、肝硬変および肝臓の炎症などのHCV感染の症状を治療または改善する1以上の薬剤および製薬上許容される担体を含む医薬組成物を提供する。

10

【0183】

第19の実施形態において本発明は、治療上有効量の化合物または化合物の組合せ式(Va)、(Vb)、(V Ia)、(V Ib)、(V I I)または(V I I I)あるいはその製薬上許容される塩型、1以上の宿主免疫調節剤、B型肝炎(HBV)感染によって引き起こされる疾患について患者を治療する1以上の薬剤および製薬上許容される担体を含む医薬組成物を提供する。

20

【0184】

例えば本発明は、治療上有効量の式(I)、(I I)、(I I I)、(I V)、(V a)、(V b)、(V Ia)、(V Ib)、(V I I)または(V I I I)の化合物または化合物の組合せあるいはその製薬上許容される塩型、インターフェロン- α 、PEG化インターフェロン- α 、インターフェロン- β 、インターフェロン- γ 、サイトカイン、ワクチンおよび抗原およびアジュバントを含むワクチンからなる群から選択される1以上の宿主免疫調節剤、B型肝炎(HBV)感染によって引き起こされる疾患について患者を治療する1以上の薬剤および製薬上許容される担体を含む医薬組成物を提供する。

30

【0185】

第20の実施形態において本発明は、治療上有効量の式(I)、(I I)、(I I I)、(I V)、(V a)、(V b)、(V Ia)、(V Ib)、(V I I)または(V I I I)の化合物または化合物の組合せあるいはその製薬上許容される塩型、1以上の第2の抗ウィルス剤、B型肝炎(HBV)感染によって引き起こされる疾患について患者を治療する1以上の薬剤および製薬上許容される担体を含む医薬組成物を提供する。

【0186】

例えば本発明は、治療上有効量の式(I)、(I I)、(I I I)、(I V)、(V a)、(V b)、(V Ia)、(V Ib)、(V I I)または(V I I I)の化合物または化合物の組合せあるいはその製薬上許容される塩型、ウィルス複製に関連する宿主細胞機能を阻害することでHCVの複製を阻害する1以上の第2の抗ウィルス剤、B型肝炎(HBV)感染によって引き起こされる疾患について患者を治療する1以上の薬剤および製薬上許容される担体を含む医薬組成物を提供する。

40

【0187】

例えば本発明は、治療上有効量の式(I)、(I I)、(I I I)、(I V)、(V a)、(V b)、(V Ia)、(V Ib)、(V I I)または(V I I I)の化合物または化合物の組合せあるいはその製薬上許容される塩型、ウィルスゲノムのタンパク質を標的とすることでHCVの複製を阻害する1以上の第2の抗ウィルス剤、B型肝炎(HBV)感染によって引き起こされる疾患について患者を治療する1以上の薬剤および製薬上許容される担体を含む医薬組成物を提供する。

50

【0188】

第21の実施形態において本発明は、治療上有効量の式(I)、(II)、(III)、(IV)、(Va)、(Vb)、(Via)、(Vib)、(VII)または(VIII)の化合物または化合物の組合せあるいはその製薬上許容される塩型、1以上の宿主免疫調節剤、1以上の第2の抗ウィルス剤、B型肝炎(HBV)感染によって引き起こされる疾患について患者を治療する1以上の薬剤および製薬上許容される担体を含む医薬組成物を提供する。

【0189】

例えば本発明は、治療上有効量の式(I)、(II)、(III)、(IV)、(Va)、(Vb)、(Via)、(Vib)、(VII)または(VIII)の化合物または化合物の組合せあるいはその製薬上許容される塩型、インターフェロン- α 、PEG化インターフェロン- α 、インターフェロン- β 、インターフェロン- γ 、サイトカイン、ワクチンおよび抗原およびアジュバントを含むワクチンからなる群から選択される1以上の宿主免疫調節剤、1以上の第2の抗ウィルス剤、B型肝炎(HBV)感染によって引き起こされる疾患について患者を治療する1以上の薬剤および製薬上許容される担体を含む医薬組成物を提供する。

10

【0190】

例えば本発明は、治療上有効量の式(I)、(II)、(III)、(IV)、(Va)、(Vb)、(Via)、(Vib)、(VII)または(VIII)の化合物または化合物の組合せあるいはその製薬上許容される塩型、インターフェロン- α 、PEG化インターフェロン- α 、インターフェロン- β 、インターフェロン- γ 、サイトカイン、ワクチンおよび抗原およびアジュバントを含むワクチンからなる群から選択される1以上の宿主免疫調節剤、ウィルス複製に関連する宿主細胞機能を阻害することでHCVの複製を阻害する1以上の第2の抗ウィルス剤、B型肝炎(HBV)感染によって引き起こされる疾患について患者を治療する1以上の薬剤および製薬上許容される担体を含む医薬組成物を提供する。

20

【0191】

例えば本発明は、治療上有効量の式(I)、(II)、(III)、(IV)、(Va)、(Vb)、(Via)、(Vib)、(VII)または(VIII)化合物または化合物の組合せあるいはその製薬上許容される塩型、インターフェロン- α 、PEG化インターフェロン- α 、インターフェロン- β 、インターフェロン- γ 、サイトカイン、ワクチンおよび抗原およびアジュバントを含むワクチンからなる群から選択される1以上の宿主免疫調節剤、ウィルスゲノムのタンパク質を標的とすることでHCVの複製を阻害する1以上の第2の抗ウィルス剤、B型肝炎(HBV)感染によって引き起こされる疾患について患者を治療する1以上の薬剤および製薬上許容される担体を含む医薬組成物を提供する。

30

【0192】

好ましくは、上記の医薬組成物中におけるB型肝炎(HBV)感染によって引き起こされる疾患について患者を治療する薬剤は、L-デオキシチミジン、アデフォビル、ラミブジンおよびテンフォビル(tenfovir)からなる群から選択することができる。

40

【0193】

第22の実施形態において本発明は、治療上有効量の式(I)、(II)、(III)、(IV)、(Va)、(Vb)、(Via)、(Vib)、(VII)または(VIII)の化合物または化合物の組合せあるいはその製薬上許容される塩型、ならびにヒト免疫不全ウィルス(HIV)感染によって引き起こされる疾患について患者を治療する1以上の薬剤および製薬上許容される担体を含む医薬組成物を提供する。

【0194】

第23の実施形態において本発明は、治療上有効量の式(I)、(II)、(III)、(IV)、(Va)、(Vb)、(Via)、(Vib)、(VII)または(VIII)の化合物または化合物の組合せあるいはその製薬上許容される塩型、1以上の宿主

50

免疫調節剤、ヒト免疫不全ウィルス（H I V）感染によって引き起こされる疾患について患者を治療する1以上の薬剤ならびに製薬上許容される担体を含む医薬組成物を提供する。

【0195】

例えば本発明は、治療上有効量の化合物または化合物の組合せ式（I）、（II）、（III）、（IV）、（Va）、（Vb）、（Via）、（Vib）、（VII）または（VIII）あるいはその製薬上許容される塩型、インターフェロナーα、PEG化インターフェロナーα、インターフェロナーβ、インターフェロナーγ、サイトカイン、ワクチンおよび抗原およびアジュバントを含むワクチンからなる群から選択される1以上の宿主免疫調節剤、ヒト免疫不全ウィルス（H I V）感染によって引き起こされる疾患について患者を治療する1以上の薬剤ならびに製薬上許容される担体を含む医薬組成物を提供する。

10

【0196】

第24の実施形態において本発明は、治療上有効量の式（I）、（II）、（III）、（IV）、（Va）、（Vb）、（Via）、（Vib）、（VII）または（VIII）の化合物または化合物の組合せあるいはその製薬上許容される塩型、1以上の第2の抗ウィルス剤、ヒト免疫不全ウィルス（H I V）感染によって引き起こされる疾患について患者を治療する1以上の薬剤および製薬上許容される担体を含む医薬組成物を提供する。

【0197】

例えば本発明は、治療上有効量の式（I）、（II）、（III）、（IV）、（Va）、（Vb）、（Via）、（Vib）、（VII）または（VIII）の化合物または化合物の組合せあるいはその製薬上許容される塩型、ウィルス複製に関連する宿主細胞機能を阻害することでH C Vの複製を阻害する1以上の第2の抗ウィルス剤、ヒト免疫不全ウィルス（H I V）感染によって引き起こされる疾患について患者を治療する1以上の薬剤および製薬上許容される担体を含む医薬組成物を提供する。

20

【0198】

例えば本発明は、治療上有効量の式（I）、（II）、（III）、（IV）、（Va）、（Vb）、（Via）、（Vib）、（VII）または（VIII）の化合物または化合物の組合せあるいはその製薬上許容される塩型、ウィルスゲノムのタンパク質を標的とすることでH C Vの複製を阻害する1以上の第2の抗ウィルス剤、ヒト免疫不全ウィルス（H I V）感染によって引き起こされる疾患について患者を治療する1以上の薬剤および製薬上許容される担体を含む医薬組成物を提供する。

30

【0199】

第25の実施形態において本発明は、治療上有効量の式（I）、（II）、（III）、（IV）、（Va）、（Vb）、（Via）、（Vib）、（VII）または（VIII）の化合物または化合物の組合せあるいはその製薬上許容される塩型、1以上の宿主免疫調節剤、1以上の第2の抗ウィルス剤、ヒト免疫不全ウィルス（H I V）感染によって引き起こされる疾患について患者を治療する1以上の薬剤および製薬上許容される担体を含む医薬組成物を提供する。

40

【0200】

例えば本発明は、治療上有効量の式（I）、（II）、（III）、（IV）、（Va）、（Vb）、（Via）、（Vib）、（VII）または（VIII）の化合物または化合物の組合せあるいはその製薬上許容される塩型、インターフェロナーα、PEG化インターフェロナーα、インターフェロナーβ、インターフェロナーγ、サイトカイン、ワクチンおよび抗原およびアジュバントを含むワクチンからなる群から選択される1以上の宿主免疫調節剤、1以上の第2の抗ウィルス剤、ヒト免疫不全ウィルス（H I V）感染によって引き起こされる疾患について患者を治療する1以上の薬剤および製薬上許容される担体を含む医薬組成物を提供する。

【0201】

50

第26の実施形態において本発明は、治療上有効量の式(I)、(II)、(III)、(IV)、(Va)、(Vb)、(Via)、(Vib)、(VII)または(VIII)の化合物または化合物の組合せあるいはその製薬上許容される塩型、インターフェロン-α、PEG化インターフェロン-α、インターフェロン-β、インターフェロン-γ、サイトカイン、ワクチンおよび抗原およびアジュバントを含むワクチンからなる群から選択される1以上の宿主免疫調節剤、ウィルス複製に関連する宿主細胞機能を阻害することでHCVの複製を阻害する1以上の第2の抗ウィルス剤、ヒト免疫不全ウィルス(HIV)によって引き起こされる疾患について患者を治療する1以上の薬剤および製薬上許容される担体を含む医薬組成物を提供する。

【0202】

10

例えば本発明は、治療上有効量の式(I)、(II)、(III)、(IV)、(Va)、(Vb)、(Via)、(Vib)、(VII)または(VIII)の化合物または化合物の組合せあるいはその製薬上許容される塩型、インターフェロン-α、PEG化インターフェロン-α、インターフェロン-β、インターフェロン-γ、サイトカイン、ワクチンおよび抗原およびアジュバントを含むワクチンからなる群から選択される1以上の宿主免疫調節剤、ウィルスゲノムのタンパク質を標的とすることでHCVの複製を阻害する1以上の第2の抗ウィルス剤、ヒト免疫不全ウィルス(HIV)感染によって引き起こされる疾患について患者を治療する1以上の薬剤および製薬上許容される担体を含む医薬組成物を提供する。

【0203】

20

上記の医薬組成物中においてヒト免疫不全ウィルス(HIV)感染によって引き起こされる疾患について患者を治療する薬剤には、リトナビル、ロピナビル、インジナビル、ネルフィナビル、サキナビル、アンブレナビル、アタザナビル、チプラナビル、TMC-114、フォサンプレナビル、ジドブジン、ラミブジン、ジダノシン、スタブジン、テノフォビル、ザルシタビン、アバカビル、エファビレンツ、ネビラピン、デラビルジン、TMC-125、L-870812、S-1360、エンフビルチド(T-20)またはT-1249あるいはこれらのいずれかの組合せがあり得るが、これらに限定されるものではない。

【0204】

第27の実施形態において本発明は、RNA含有ウィルスによって生じる感染の治療または予防方法であって、そのような処置を必要とする患者に対して本明細書に開示のいずれかの医薬組成物を投与する段階を有する方法を提供する。

30

【0205】

第28の実施形態において本発明は、RNA含有ウィルスの複製を阻害する方法であって、前記ウィルスを治療上有効量の式(I)、(II)、(III)、(IV)、(Va)、(Vb)、(Via)、(Vib)、(VII)または(VIII)の化合物または化合物の組合せあるいは製薬上許容される塩と接触させる段階を有する方法を提供する。

【0206】

第29の実施形態において本発明は、RNA含有ウィルスによって生じる感染の治療または予防方法であって、そのような処置を必要とする患者に対して治療上有効量の式(I)、(II)、(III)、(IV)、(Va)、(Vb)、(Via)、(Vib)、(VII)または(VIII)の化合物または化合物の組合せあるいはその製薬上許容される塩を投与する段階を有する方法を提供する。

40

【0207】

例えば本発明は、RNA含有ウィルスによって生じる感染の治療または予防方法であって、そのような処置を必要とする患者に対して治療上有効量の式(I)、(II)、(III)、(IV)、(Va)、(Vb)、(Via)、(Vib)、(VII)または(VIII)の化合物または化合物の組合せあるいはその製薬上許容される塩を投与する段階を有し、前記RNA含有ウィルスがC型肝炎ウィルスである方法を提供する。

【0208】

50

第30の実施形態において本発明は、C型肝炎ウィルスによって生じる感染の治療または予防方法であって、そのような処置を必要とする患者に対して治療上有効量の式(I)、(II)、(III)、(IV)、(Va)、(Vb)、(Via)、(Vib)、(VII)または(VIII)の化合物または化合物の組合せおよび1以上の宿主免疫調節剤を投与する段階を有する方法を提供する。

【0209】

例えば本発明は、C型肝炎ウィルスによって生じる感染の治療または予防方法であって、そのような処置を必要とする患者に対して治療上有効量の式(I)、(II)、(III)、(IV)、(Va)、(Vb)、(Via)、(Vib)、(VII)または(VIII)の化合物または化合物の組合せおよびインターフェロン- α 、PEG化インターフェロン- α 、インターフェロン- β 、インターフェロン- γ 、サイトカイン、ワクチンおよび抗原およびアジュバントを含むワクチンからなる群から選択される1以上の宿主免疫調節剤を投与する段階を有する方法を提供する。

10

【0210】

第31の実施形態において本発明は、C型肝炎ウィルスによって生じる感染の治療または予防方法であって、そのような処置を必要とする患者に対して治療上有効量の式(I)、(II)、(III)、(IV)、(Va)、(Vb)、(Via)、(Vib)、(VII)または(VIII)の化合物または化合物の組合せおよび1以上の第2の抗ウィルス剤を投与する段階を有する方法を提供する。

【0211】

20

例えば本発明は、C型肝炎ウィルスによって生じる感染の治療または予防方法であって、そのような処置を必要とする患者に対して治療上有効量の式(I)、(II)、(III)、(IV)、(Va)、(Vb)、(Via)、(Vib)、(VII)または(VIII)の化合物または化合物の組合せおよびウィルス複製に関連する宿主細胞機能を阻害することでHCVの複製を阻害する1以上の第2の抗ウィルス剤を投与する段階を有する方法を提供する。

【0212】

例えば本発明は、C型肝炎ウィルスによって生じる感染の治療または予防方法であって、そのような処置を必要とする患者に対して治療上有効量の式(I)、(II)、(III)、(IV)、(Va)、(Vb)、(Via)、(Vib)、(VII)または(VIII)の化合物または化合物の組合せおよびウィルスゲノムのタンパク質を標的とすることでHCVの複製を阻害する1以上の第2の抗ウィルス剤を投与する段階を有する方法を提供する。

30

【0213】

第32の実施形態において本発明は、C型肝炎ウィルスによって生じる感染の治療または予防方法であって、そのような処置を必要とする患者に対して治療上有効量の式(I)、(II)、(III)、(IV)、(Va)、(Vb)、(Via)、(Vib)、(VII)または(VIII)の化合物または化合物の組合せ、1以上の宿主免疫調節剤および1以上の第2の抗ウィルス剤を投与する段階を有する方法を提供する。

【0214】

40

例えば本発明は、C型肝炎ウィルスによって生じる感染の治療または予防方法であって、そのような処置を必要とする患者に対して治療上有効量の式(I)、(II)、(III)、(IV)、(Va)、(Vb)、(Via)、(Vib)、(VII)または(VIII)の化合物または化合物の組合せ、インターフェロン- α 、PEG化インターフェロン- α 、インターフェロン- β 、インターフェロン- γ 、サイトカイン、ワクチンおよび抗原およびアジュバントを含むワクチンからなる群から選択される1以上の宿主免疫調節剤および1以上の第2の抗ウィルス剤を投与する段階を有する方法を提供する。

【0215】

例えば本発明は、C型肝炎ウィルスによって生じる感染の治療または予防方法であって、そのような処置を必要とする患者に対して治療上有効量の式(I)、(II)、(III)

50

I)、(IV)、(Va)、(Vb)、(VIa)、(VIb)、(VII)または(VIII)の化合物または化合物の組合せ、インターフェロン α 、PEG化インターフェロン α 、インターフェロン β 、インターフェロン γ 、サイトカイン、ワクチンおよび抗原およびアジュバントを含むワクチンからなる群から選択される1以上の宿主免疫調節剤およびウィルス複製に関連する宿主細胞機能を阻害することでHCVの複製を阻害する1以上の第2の抗ウィルス剤を投与する段階を有する方法を提供する。

【0216】

例えば本発明は、C型肝炎ウィルスによって生じる感染の治療または予防方法であって、そのような処置を必要とする患者に対して治療上有効量の式(I)、(II)、(III)、(IV)、(Va)、(Vb)、(VIa)、(VIb)、(VII)または(VIII)の化合物または化合物の組合せ、インターフェロン α 、PEG化インターフェロン α 、インターフェロン β 、インターフェロン γ 、サイトカイン、ワクチンおよび抗原およびアジュバントを含むワクチンからなる群から選択される1以上の宿主免疫調節剤およびウィルスゲノムのタンパク質を標的とすることでHCVの複製を阻害する1以上の第2の抗ウィルス剤を投与する段階を有する方法を提供する。

10

【0217】

第33の実施形態において本発明は、C型肝炎ウィルスによって生じる感染の治療または予防方法であって、そのような処置を必要とする患者に対して治療上有効量の式(I)、(II)、(III)、(IV)、(Va)、(Vb)、(VIa)、(VIb)、(VII)または(VIII)の化合物または化合物の組合せまたは製薬上許容される塩型、1以上の宿主免疫調節剤、肝硬変および肝臓の炎症などのHCV感染の症状を治療または改善する1以上の薬剤および製薬上許容される担体を投与する段階を有する方法を提供する。

20

【0218】

例えば本発明は、C型肝炎ウィルスによって生じる感染の治療または予防方法であって、そのような処置を必要とする患者に対して治療上有効量の式(I)、(II)、(III)、(IV)、(Va)、(Vb)、(VIa)、(VIb)、(VII)または(VIII)の化合物または化合物の組合せまたはその製薬上許容される塩型、インターフェロン α 、PEG化インターフェロン α 、インターフェロン β 、インターフェロン γ 、サイトカイン、ワクチンおよび抗原およびアジュバントを含むワクチンからなる群から選択される1以上の宿主免疫調節剤、肝硬変および肝臓の炎症などのHCV感染の症状を治療または改善する1以上の薬剤および製薬上許容される担体を投与する段階を有する方法を提供する。

30

【0219】

第34の実施形態において本発明は、C型肝炎ウィルスによって生じる感染の治療または予防方法であって、そのような処置を必要とする患者に対して治療上有効量の式(I)、(II)、(III)、(IV)、(Va)、(Vb)、(VIa)、(VIb)、(VII)または(VIII)の化合物または化合物の組合せまたはその製薬上許容される塩型、1以上の第2の抗ウィルス剤、肝硬変および肝臓の炎症などのHCV感染の症状を治療または改善する1以上の薬剤および製薬上許容される担体を投与する段階を有する方法を提供する。

40

【0220】

例えば本発明は、C型肝炎ウィルスによって生じる感染の治療または予防方法であって、そのような処置を必要とする患者に対して治療上有効量の式(I)、(II)、(III)、(IV)、(Va)、(Vb)、(VIa)、(VIb)、(VII)または(VIII)の化合物または化合物の組合せまたはその製薬上許容される塩型、ウィルス複製に関連する宿主細胞機能を阻害することでHCVの複製を阻害する1以上の第2の抗ウィルス剤、肝硬変および肝臓の炎症などのHCV感染の症状を治療または改善する1以上の薬剤および製薬上許容される担体を投与する段階を有する方法を提供する。

【0221】

50

例えば本発明は、C型肝炎ウィルスによって生じる感染の治療または予防方法であって、そのような処置を必要とする患者に対して治療上有効量の式(I)、(II)、(III)、(IV)、(Va)、(Vb)、(Via)、(Vib)、(VII)または(VIII)の化合物または化合物の組合せあるいはその製薬上許容される塩型、ウィルスゲノムのタンパク質を標的とすることでHCVの複製を阻害する1以上の第2の抗ウィルス剤、肝硬変および肝臓の炎症などのHCV感染の症状を治療または改善する1以上の薬剤および製薬上許容される担体を投与する段階を有する方法を提供する。

【0222】

第35の実施形態において本発明は、C型肝炎ウィルスによって生じる感染の治療または予防方法であって、そのような処置を必要とする患者に対して治療上有効量の式(I)、(II)、(III)、(IV)、(Va)、(Vb)、(Via)、(Vib)、(VII)または(VIII)の化合物または化合物の組合せあるいはその製薬上許容される塩型、1以上の宿主免疫調節剤、1以上の第2の抗ウィルス剤、肝硬変および肝臓の炎症などのHCV感染の症状を治療または改善する1以上の薬剤および製薬上許容される担体を投与する段階を有する方法を提供する。 10

【0223】

例えば本発明は、C型肝炎ウィルスによって生じる感染の治療または予防方法であって、そのような処置を必要とする患者に対して治療上有効量の式(I)、(II)、(III)、(IV)、(Va)、(Vb)、(Via)、(Vib)、(VII)または(VIII)の化合物または化合物の組合せあるいはその製薬上許容される塩型、インターフェロン-α、PEG化インターフェロン-α、インターフェロン-β、インターフェロ 20
ン-γ、サイトカイン、ワクチンおよび抗原およびアジュバントを含むワクチンからなる群から選択される1以上の宿主免疫調節剤、1以上の第2の抗ウィルス剤、肝硬変および肝臓の炎症などのHCV感染の症状を治療または改善する1以上の薬剤および製薬上許容される担体を投与する段階を有する方法を提供する。

【0224】

例えば本発明は、C型肝炎ウィルスによって生じる感染の治療または予防方法であって、そのような処置を必要とする患者に対して治療上有効量の式(I)、(II)、(III)、(IV)、(Va)、(Vb)、(Via)、(Vib)、(VII)または(VIII)の化合物または化合物の組合せあるいはその製薬上許容される塩型、インター 30
フェロン-α、PEG化インターフェロン-α、インターフェロン-β、インターフェロン-γ、サイトカイン、ワクチンおよび抗原およびアジュバントを含むワクチンからなる群から選択される1以上の宿主免疫調節剤、ウィルス複製に関連する宿主細胞機能を阻害することでHCVの複製を阻害する1以上の第2の抗ウィルス剤、肝硬変および肝臓の炎症などのHCV感染の症状を治療または改善する1以上の薬剤および製薬上許容される担体を投与する段階を有する方法を提供する。

【0225】

例えば本発明は、C型肝炎ウィルスによって生じる感染の治療または予防方法であって、そのような処置を必要とする患者に対して治療上有効量の式(I)、(II)、(III)、(IV)、(Va)、(Vb)、(Via)、(Vib)、(VII)または(VIII)の化合物または化合物の組合せあるいはその製薬上許容される塩型、インター 40
フェロン-α、PEG化インターフェロン-α、インターフェロン-β、インターフェロン-γ、サイトカイン、ワクチンおよび抗原およびアジュバントを含むワクチンからなる群から選択される1以上の宿主免疫調節剤、ウィルスゲノムのタンパク質を標的とすることでHCVの複製を阻害する1以上の第2の抗ウィルス剤、肝硬変および肝臓の炎症などのHCV感染の症状を治療または改善する1以上の薬剤および製薬上許容される担体を投与する段階を有する方法を提供する。

【0226】

第36の実施形態において本発明は、C型肝炎ウィルスによって生じる感染の治療または予防方法であって、そのような処置を必要とする患者に対して治療上有効量の式(I) 50

、(I I)、(I I I)、(I V)、(V a)、(V b)、(V I a)、(V I b)、(V I I)または(V I I I)の化合物または化合物の組合せあるいはその製薬上許容される塩型、B型肝炎(H B V)感染によって引き起こされる疾患について患者を治療する1以上の薬剤および製薬上許容される担体を投与する段階を有する方法を提供する。

【0227】

第37の実施形態において本発明は、C型肝炎ウィルスによって生じる感染の治療または予防方法であって、そのような処置を必要とする患者に対して、治療上有効量の式(I)、(I I)、(I I I)、(I V)、(V a)、(V b)、(V I a)、(V I b)、(V I I)または(V I I I)の化合物または化合物の組合せあるいはその製薬上許容される塩型、1以上の宿主免疫調節剤、B型肝炎(H B V)感染によって引き起こされる疾患について患者を治療する1以上の薬剤および製薬上許容される担体を投与する段階を有する方法を提供する。

10

【0228】

例えば本発明は、C型肝炎ウィルスによって生じる感染の治療または予防方法であって、そのような処置を必要とする患者に対して治療上有効量の式(I)、(I I)、(I I I)、(I V)、(V a)、(V b)、(V I a)、(V I b)、(V I I)または(V I I I)の化合物または化合物の組合せあるいはその製薬上許容される塩型、インターフェロン- α 、P E G化インターフェロン- α ；インターフェロン- β 、インターフェロン- γ 、サイトカイン、ワクチンおよび抗原およびアジュバントを含むワクチンからなる群から選択される1以上の宿主免疫調節剤、B型肝炎(H B V)感染によって引き起こされる疾患について患者を治療する1以上の薬剤および製薬上許容される担体を投与する段階を有する方法を提供する。

20

【0229】

第38の実施形態において本発明は、C型肝炎ウィルスによって生じる感染の治療または予防方法であって、そのような処置を必要とする患者に対して治療上有効量の式(I)、(I I)、(I I I)、(I V)、(V a)、(V b)、(V I a)、(V I b)、(V I I)または(V I I I)の化合物または化合物の組合せあるいはその製薬上許容される塩型、1以上の第2の抗ウィルス剤、B型肝炎(H B V)感染によって引き起こされる疾患について患者を治療する1以上の薬剤および製薬上許容される担体を投与する段階を有する方法を提供する。

30

【0230】

例えば本発明は、C型肝炎ウィルスによって生じる感染の治療または予防方法であって、そのような処置を必要とする患者に対して治療上有効量の式(I)、(I I)、(I I I)、(I V)、(V a)、(V b)、(V I a)、(V I b)、(V I I)または(V I I I)の化合物または化合物の組合せあるいはその製薬上許容される塩型、ウィルス複製に関連する宿主細胞機能を阻害することでH C Vの複製を阻害する1以上の第2の抗ウィルス剤、B型肝炎(H B V)感染によって引き起こされる疾患について患者を治療する1以上の薬剤および製薬上許容される担体を投与する段階を有する方法を提供する。

【0231】

例えば本発明は、C型肝炎ウィルスによって生じる感染の治療または予防方法であって、そのような処置を必要とする患者に対して治療上有効量の式(I)、(I I)、(I I I)、(I V)、(V a)、(V b)、(V I a)、(V I b)、(V I I)または(V I I I)の化合物または化合物の組合せあるいはその製薬上許容される塩型、ウィルスゲノムのタンパク質を標的とすることでH C Vの複製を阻害する1以上の第2の抗ウィルス剤、B型肝炎(H B V)感染によって引き起こされる疾患について患者を治療する1以上の薬剤および製薬上許容される担体を投与する段階を有する方法を提供する。

40

【0232】

第39の実施形態において本発明は、C型肝炎ウィルスによって生じる感染の治療または予防方法であって、そのような処置を必要とする患者に対して治療上有効量の式(I I)、(I I I)、(I V)、(V a)、(V b)、(V I a)、(V I b)、(V I I)

50

または(V I I I)の化合物または化合物の組合せあるいはその製薬上許容される塩型、1以上の宿主免疫調節剤、1以上の第2の抗ウィルス剤、B型肝炎(H B V)感染によって引き起こされる疾患について患者を治療する1以上の薬剤および製薬上許容される担体を投与する段階を有する方法を提供する。

【0233】

例えば本発明は、C型肝炎ウィルスによって生じる感染の治療または予防方法であって、そのような処置を必要とする患者に対して治療上有効量の式(I)、(I I)、(I I I)、(I V)、(V a)、(V b)、(V I a)、(V I b)、(V I I)または(V I I I)の化合物または化合物の組合せあるいはその製薬上許容される塩型、インターフェロナーα、PEG化インターフェロナーα、インターフェロナーβ、インターフェロナーγ、サイトカイン、ワクチンおよび抗原およびアジュバントを含むワクチンからなる群から選択される1以上の宿主免疫調節剤、1以上の第2の抗ウィルス剤、B型肝炎(H B V)感染によって引き起こされる疾患について患者を治療する1以上の薬剤および製薬上許容される担体を投与する段階を有する方法を提供する。

10

【0234】

例えば本発明は、C型肝炎ウィルスによって生じる感染の治療または予防方法であって、そのような処置を必要とする患者に対して治療上有効量の式(I)、(I I)、(I I I)、(I V)、(V a)、(V b)、(V I a)、(V I b)、(V I I)または(V I I I)の化合物または化合物の組合せあるいはその製薬上許容される塩型、インターフェロナーα、PEG化インターフェロナーα、インターフェロナーβ、インターフェロナーγ、サイトカイン、ワクチンおよび抗原およびアジュバントを含むワクチンからなる群から選択される1以上の宿主免疫調節剤、ウィルス複製に関連する宿主細胞機能を阻害することでH C Vの複製を阻害する1以上の第2の抗ウィルス剤、B型肝炎(H B V)感染によって引き起こされる疾患について患者を治療する1以上の薬剤および製薬上許容される担体を投与する段階を有する方法を提供する。

20

【0235】

例えば本発明は、C型肝炎ウィルスによって生じる感染の治療または予防方法であって、そのような処置を必要とする患者に対して治療上有効量の式(I)、(I I)、(I I I)、(I V)、(V a)、(V b)、(V I a)、(V I b)、(V I I)または(V I I I)の化合物または化合物の組合せあるいはその製薬上許容される塩型、インターフェロナーα、PEG化インターフェロナーα、インターフェロナーβ、インターフェロナーγ、サイトカイン、ワクチンおよび抗原およびアジュバントを含むワクチンからなる群から選択される1以上の宿主免疫調節剤、ウィルスゲノムのタンパク質を標的とすることでH C Vの複製を阻害する1以上の第2の抗ウィルス剤、B型肝炎(H B V)感染によって引き起こされる疾患について患者を治療する1以上の薬剤および製薬上許容される担体を投与する段階を有する方法を提供する。

30

【0236】

B型肝炎(H B V)感染によって引き起こされる疾患について患者を治療する薬剤は、例えばL-デオキシチミジン、アデフォビル、ラミブジンおよびテンフォビルあるいはそれらの組合せであることができるが、これらに限定されるものではない。

40

【0237】

第40の実施形態において本発明は、C型肝炎ウィルスによって生じる感染の治療または予防方法であって、そのような処置を必要とする患者に対して治療上有効量の式(I)、(I I)、(I I I)、(I V)、(V a)、(V b)、(V I a)、(V I b)、(V I I)または(V I I I)の化合物または化合物の組合せあるいはその製薬上許容される塩型、ヒト免疫不全ウィルス(H I V)感染によって引き起こされる疾患について患者を治療する1以上の薬剤および製薬上許容される担体を投与する段階を有する方法を提供する。

【0238】

第41の実施形態において本発明は、C型肝炎ウィルスによって生じる感染の治療また

50

は予防方法であって、そのような処置を必要とする患者に対して治療上有効量の式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(Va)、(Vb)、(Via)、(Vib)、(VII) または (VIII) の化合物または化合物の組合せあるいはその製薬上許容される塩型、1 以上の宿主免疫調節剤、ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 感染によって引き起こされる疾患について患者を治療する 1 以上の薬剤および製薬上許容される担体を投与する段階を有する方法を提供する。

【0239】

例えば本発明は、C 型肝炎ウイルスによって生じる感染の治療または予防方法であって、そのような処置を必要とする患者に対して治療上有効量の式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(Va)、(Vb)、(Via)、(Vib)、(VII) または (VIII) の化合物または化合物の組合せあるいはその製薬上許容される塩型、インターフェロナー α、PEG 化インターフェロナー α、インターフェロナー β、インターフェロナー γ、サイトカイン、ワクチンおよび抗原およびアジュバントを含むワクチンからなる群から選択される 1 以上の宿主免疫調節剤、ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 感染によって引き起こされる疾患について患者を治療する 1 以上の薬剤および製薬上許容される担体を投与する段階を有する方法を提供する。

10

【0240】

第 42 の実施形態において本発明は、C 型肝炎ウイルスによって生じる感染の治療または予防方法であって、そのような処置を必要とする患者に対して治療上有効量の式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(Va)、(Vb)、(Via)、(Vib)、(VII) または (VIII) の化合物または化合物の組合せあるいはその製薬上許容される塩型、1 以上の第 2 の抗ウイルス剤、ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 感染によって引き起こされる疾患について患者を治療する 1 以上の薬剤および製薬上許容される担体を投与する段階を有する方法を提供する。

20

【0241】

例えば本発明は、C 型肝炎ウイルスによって生じる感染の治療または予防方法であって、そのような処置を必要とする患者に対して治療上有効量の化合物または化合物の組合せ式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(Va)、(Vb)、(Via)、(Vib)、(VII) または (VIII) あるいはその製薬上許容される塩型、ウイルス複製に関連する宿主細胞機能を阻害することで HCV の複製を阻害する 1 以上の第 2 の抗ウイルス剤、ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 感染によって引き起こされる疾患について患者を治療する 1 以上の薬剤および製薬上許容される担体を投与する段階を有する方法を提供する。

30

【0242】

例えば本発明は、C 型肝炎ウイルスによって生じる感染の治療または予防方法であって、そのような処置を必要とする患者に対して治療上有効量の式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(Va)、(Vb)、(Via)、(Vib)、(VII) または (VIII) の化合物または化合物の組合せあるいはその製薬上許容される塩型、ウイルスゲノムのタンパク質を標的とすることで HCV の複製を阻害する 1 以上の第 2 の抗ウイルス剤、ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 感染によって引き起こされる疾患について患者を治療する 1 以上の薬剤および製薬上許容される担体を投与する段階を有する方法を提供する。

40

【0243】

第 43 の実施形態において本発明は、C 型肝炎ウイルスによって生じる感染の治療または予防方法であって、そのような処置を必要とする患者に対して治療上有効量の式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(Va)、(Vb)、(Via)、(Vib)、(VII) または (VIII) の化合物または化合物の組合せあるいはその製薬上許容される塩型、1 以上の宿主免疫調節剤、1 以上の第 2 の抗ウイルス剤、ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 感染によって引き起こされる疾患について患者を治療する 1 以上の薬剤および製薬上許容される担体を投与する段階を有する方法を提供する。

50

【0244】

例えば本発明は、C型肝炎ウィルスによって生じる感染の治療または予防方法であって、そのような処置を必要とする患者に対して治療上有効量の式(I)、(II)、(III)、(IV)、(Va)、(Vb)、(Via)、(Vib)、(VII)または(VIII)の化合物または化合物の組合せあるいはその製薬上許容される塩型、インターフェロン-α、PEG化インターフェロン-α、インターフェロン-β、インターフェロン-γ、サイトカイン、ワクチンおよび抗原およびアジュバントを含むワクチンからなる群から選択される1以上の宿主免疫調節剤、1以上の第2の抗ウィルス剤、ヒト免疫不全ウィルス(HIV)感染によって引き起こされる疾患について患者を治療する1以上の薬剤および製薬上許容される担体を投与する段階を有する方法を提供する。

10

【0245】

例えば本発明は、C型肝炎ウィルスによって生じる感染の治療または予防方法であって、そのような処置を必要とする患者に対して治療上有効量の式(I)、(II)、(III)、(IV)、(Va)、(Vb)、(Via)、(Vib)、(VII)または(VIII)の化合物または化合物の組合せあるいはその製薬上許容される塩型、インターフェロン-α、PEG化インターフェロン-α、インターフェロン-β、インターフェロン-γ、サイトカイン、ワクチンおよび抗原およびアジュバントを含むワクチンからなる群から選択される1以上の宿主免疫調節剤、ウィルス複製に関連する宿主細胞機能を阻害することでHCVの複製を阻害する1以上の第2の抗ウィルス剤、ヒト免疫不全ウィルス(HIV)によって引き起こされる疾患について患者を治療する1以上の薬剤および製薬上許容される担体を投与する段階を有する方法を提供する。

20

【0246】

例えば本発明は、C型肝炎ウィルスによって生じる感染の治療または予防方法であって、そのような処置を必要とする患者に対して治療上有効量の式(I)、(II)、(III)、(IV)、(Va)、(Vb)、(Via)、(Vib)、(VII)または(VIII)の化合物または化合物の組合せあるいはその製薬上許容される塩型、インターフェロン-α、PEG化インターフェロン-α、インターフェロン-β、インターフェロン-γ、サイトカイン、ワクチンおよび抗原およびアジュバントを含むワクチンからなる群から選択される1以上の宿主免疫調節剤、ウィルスゲノムのタンパク質を標的とすることでHCVの複製を阻害する1以上の第2の抗ウィルス剤、ヒト免疫不全ウィルス(HIV)感染によって引き起こされる疾患について患者を治療する1以上の薬剤および製薬上許容される担体を投与する段階を有する方法を提供する。

30

【0247】

ヒト免疫不全ウィルス(HIV)感染によって引き起こされる疾患について患者を治療する薬剤は、リトナビル、ロピナビル、インジナビル、ネルフィナビル、サキナビル、アンブレナビル、アタザナビル、チプラナビル、TMC-114、フォサンプレナビル、ジドブジン、ラミブジン、ジダノシン、スタブジン、テノフォビル、ザルシタビン、アバカビル、エファビレンツ、ネビラピン、デラビルジン、TMC-125、L-870812、S-1360、エンフビルチド(T-20)またはT-1249あるいはこれらのいずれかの組合せであることができるが、これらに限定されるものではない。

40

【0248】

第44の実施形態において本発明は、患者でのRNA含有ウィルスによって引き起こされる感染の治療または予防のための医薬を製造する上での式(I)、(II)、(III)、(IV)、(Va)、(Vb)、(Via)、(Vib)、(VII)または(VIII)の化合物または化合物の組合せあるいはその治療上許容される塩の使用を提供する。

【0249】

例えば本発明は、患者でのRNA含有ウィルスによって引き起こされる感染の治療または予防のための医薬を製造する上での式(I)、(II)、(III)、(IV)、(Va)、(Vb)、(Via)、(Vib)、(VII)または(VIII)の化合物また

50

は化合物の組合せあるいはその治療上許容される塩の使用であって、前記RNA含有ウィルスがC型肝炎ウィルスである使用を提供する。

【0250】

第45の実施形態において本発明は、患者でのC型肝炎ウィルスによって引き起こされる感染を治療または予防するための医薬を製造する上での式(I)、(II)、(III)、(IV)、(Va)、(Vb)、(Via)、(Vib)、(VII)または(VIII)の化合物または化合物の組合せあるいはその治療上許容される塩および1以上の宿主免疫調節剤の使用を提供する。

【0251】

例えば本発明は、患者でのC型肝炎ウィルスによって引き起こされる感染を治療または予防するための医薬を製造する上での、式(I)、(II)、(III)、(IV)、(Va)、(Vb)、(Via)、(Vib)、(VII)または(VIII)の化合物または化合物の組合せあるいはその治療上許容される塩およびインターフェロン-α、PEG化インターフェロン-α、インターフェロン-β、インターフェロン-γ、サイトカイン、ワクチンおよび抗原およびアジュバントを含むワクチンからなる群から選択される1以上の宿主免疫調節剤の使用を提供する。

10

【0252】

第46の実施形態において本発明は、患者でのC型肝炎ウィルスによって引き起こされる感染を治療または予防するための医薬を製造する上での、式(I)、(II)、(III)、(IV)、(Va)、(Vb)、(Via)、(Vib)、(VII)または(VIII)の化合物または化合物の組合せあるいはその治療上許容される塩および1以上の第2の抗ウィルス剤の使用を提供する。

20

【0253】

例えば本発明は、患者でのC型肝炎ウィルスによって引き起こされる感染を治療または予防するための医薬を製造する上での、式(I)、(II)、(III)、(IV)、(Va)、(Vb)、(Via)、(Vib)、(VII)または(VIII)の化合物または化合物の組合せあるいはその治療上許容される塩およびウィルス複製に関連する宿主細胞機能を阻害することでHCVの複製を阻害する1以上の第2の抗ウィルス剤の使用を提供する。

【0254】

例えば本発明は、患者でのC型肝炎ウィルスによって引き起こされる感染を治療または予防するための医薬を製造する上での、式(I)、(II)、(III)、(IV)、(Va)、(Vb)、(Via)、(Vib)、(VII)または(VIII)の化合物または化合物の組合せあるいはその治療上許容される塩およびウィルスゲノムのタンパク質を標的とすることでHCVの複製を阻害する1以上の第2の抗ウィルス剤の使用を提供する。

30

【0255】

第47の実施形態において本発明は、患者でのC型肝炎ウィルスによって引き起こされる感染を治療または予防するための医薬を製造する上での、式(I)、(II)、(III)、(IV)、(Va)、(Vb)、(Via)、(Vib)、(VII)または(VIII)の化合物または化合物の組合せあるいはその治療上許容される塩、1以上の宿主免疫調節剤および1以上の第2の抗ウィルス剤の使用を提供する。

40

【0256】

例えば本発明は、患者でのC型肝炎ウィルスによって引き起こされる感染を治療または予防するための医薬を製造する上での、化合物または化合物の組合せ式(I)、(II)、(III)、(IV)、(Va)、(Vb)、(Via)、(Vib)、(VII)または(VIII)あるいはその治療上許容される塩、インターフェロン-α、PEG化インターフェロン-α、インターフェロン-β、インターフェロン-γ、サイトカイン、ワクチンおよび抗原およびアジュバントを含むワクチンからなる群から選択される1以上の宿主免疫調節剤および1以上の第2の抗ウィルス剤の使用を提供する。

50

【0257】

例えば本発明は、患者でのC型肝炎ウイルスによって引き起こされる感染を治療または予防するための医薬を製造する上での、式(I)、(II)、(III)、(IV)、(Va)、(Vb)、(Via)、(Vib)、(VII)または(VIII)の化合物または化合物の組合せあるいはその治療上許容される塩、インターフェロン- α 、PEG化インターフェロン- α 、インターフェロン- β 、インターフェロン- γ 、サイトカイン、ワクチンおよび抗原およびアジュバントを含むワクチンからなる群から選択される1以上の宿主免疫調節剤およびウイルス複製に関連する宿主細胞機能を阻害することでHCVの複製を阻害する1以上の第2の抗ウイルス剤の使用を提供する。

【0258】

10

例えば本発明は、患者でのC型肝炎ウイルスによって引き起こされる感染を治療または予防するための医薬を製造する上での、式(I)、(II)、(III)、(IV)、(Va)、(Vb)、(Via)、(Vib)、(VII)または(VIII)の化合物または化合物の組合せあるいはその治療上許容される塩、インターフェロン- α 、PEG化インターフェロン- α 、インターフェロン- β 、インターフェロン- γ 、サイトカイン、ワクチンおよび抗原およびアジュバントを含むワクチンからなる群から選択される1以上の宿主免疫調節剤およびウイルスゲノムのタンパク質を標的とすることでHCVの複製を阻害する1以上の第2の抗ウイルス剤の使用を提供する。

【0259】

第48の実施形態において本発明は、患者でのC型肝炎ウイルスによって引き起こされる感染を治療または予防するための医薬を製造する上での、式(I)、(II)、(III)、(IV)、(Va)、(Vb)、(Via)、(Vib)、(VII)または(VIII)の化合物または化合物の組合せあるいはその治療上許容される塩、1以上の宿主免疫調節剤および肝硬変および肝臓の炎症などのHCV感染の症状を治療または改善する1以上の薬剤の使用を提供する。

20

【0260】

例えば本発明は、患者でのC型肝炎ウイルスによって引き起こされる感染を治療または予防するための医薬を製造する上での、式(I)、(II)、(III)、(IV)、(Va)、(Vb)、(Via)、(Vib)、(VII)または(VIII)の化合物または化合物の組合せあるいはその製薬上許容される塩型、インターフェロン- α 、PEG化インターフェロン- α 、インターフェロン- β 、インターフェロン- γ 、サイトカイン、ワクチンおよび抗原およびアジュバントを含むワクチンからなる群から選択される1以上の宿主免疫調節剤および肝硬変および肝臓の炎症などのHCV感染の症状を治療または改善する1以上の薬剤の使用を提供する。

30

【0261】

第49の実施形態では本発明は、患者でのC型肝炎ウイルスによって引き起こされる感染を治療または予防するための医薬を製造する上での、式(I)、(II)、(III)、(IV)、(Va)、(Vb)、(Via)、(Vib)、(VII)または(VIII)の化合物または化合物の組合せあるいはその製薬上許容される塩型、1以上の第2の抗ウイルス剤および肝硬変および肝臓の炎症などのHCV感染の症状を治療または改善する1以上の薬剤の使用を提供する。

40

【0262】

例えば本発明は、患者でのC型肝炎ウイルスによって引き起こされる感染を治療または予防するための医薬を製造する上での、式(I)、(II)、(III)、(IV)、(Va)、(Vb)、(Via)、(Vib)、(VII)または(VIII)の化合物または化合物の組合せあるいはその製薬上許容される塩型、ウイルス複製に関連する宿主細胞機能を阻害することでHCVの複製を阻害する1以上の第2の抗ウイルス剤および肝硬変および肝臓の炎症などのHCV感染の症状を治療または改善する1以上の薬剤の使用を提供する。

【0263】

50

例えば本発明は、患者でのC型肝炎ウィルスによって引き起こされる感染を治療または予防するための医薬を製造する上での、式(I)、(II)、(III)、(IV)、(Va)、(Vb)、(Via)、(Vib)、(VII)または(VIII)の化合物または化合物の組合せあるいはその製薬上許容される塩型、ウィルスゲノムのタンパク質を標的とすることでHCVの複製を阻害する1以上の第2の抗ウィルス剤肝硬変および肝臓の炎症などのHCV感染の症状を治療または改善するおよび1以上の薬剤の使用を提供する。

【0264】

第50の実施形態において本発明は、患者でのC型肝炎ウィルスによって引き起こされる感染を治療または予防するための医薬を製造する上での、式(I)、(II)、(III)、(IV)、(Va)、(Vb)、(Via)、(Vib)、(VII)または(VIII)の化合物または化合物の組合せあるいはその製薬上許容される塩型、1以上の宿主免疫調節剤、1以上の第2の抗ウィルス剤、および肝硬変および肝臓の炎症などのHCV感染の症状を治療または改善する1以上の薬剤の使用を提供する。

10

【0265】

例えば本発明は、患者でのC型肝炎ウィルスによって引き起こされる感染を治療または予防するための医薬を製造する上での、化合物または化合物の組合せ式(I)、(II)、(III)、(IV)、(Va)、(Vb)、(Via)、(Vib)、(VII)または(VIII)あるいはその製薬上許容される塩型、インターフェロン- α 、PEG化インターフェロン- α 、インターフェロン- β 、インターフェロン- γ 、サイトカイン、ワクチンおよび抗原およびアジュバントを含むワクチンからなる群から選択される1以上の宿主免疫調節剤、1以上の第2の抗ウィルス剤、および肝硬変および肝臓の炎症などのHCV感染の症状を治療または改善する1以上の薬剤の使用を提供する。

20

【0266】

別の好ましい実施形態において本発明は、患者でのC型肝炎ウィルスによって引き起こされる感染を治療または予防するための医薬を製造する上での、式(I)、(II)、(III)、(IV)、(Va)、(Vb)、(Via)、(Vib)、(VII)または(VIII)の化合物または化合物の組合せあるいはその製薬上許容される塩型、インターフェロン- α 、PEG化インターフェロン- α 、インターフェロン- β 、インターフェロン- γ 、サイトカイン、ワクチンおよび抗原およびアジュバントを含むワクチンからなる群から選択される1以上の宿主免疫調節剤、ウィルス複製に関連する宿主細胞機能を阻害することでHCVの複製を阻害する1以上の第2の抗ウィルス剤および肝硬変および肝臓の炎症などのHCV感染の症状を治療または改善する1以上の薬剤の使用を提供する。

30

【0267】

例えば本発明は、患者でのC型肝炎ウィルスによって引き起こされる感染を治療または予防するための医薬を製造する上での、式(I)、(II)、(III)、(IV)、(Va)、(Vb)、(Via)、(Vib)、(VII)または(VIII)の化合物または化合物の組合せあるいはその製薬上許容される塩型、インターフェロン- α 、PEG化インターフェロン- α 、インターフェロン- β 、インターフェロン- γ 、サイトカイン、ワクチンおよび抗原およびアジュバントを含むワクチンからなる群から選択される1以上の宿主免疫調節剤、ウィルスゲノムのタンパク質を標的とすることでHCVの複製を阻害する1以上の第2の抗ウィルス剤および肝硬変および肝臓の炎症などのHCV感染の症状を治療または改善する1以上の薬剤の使用を提供する。

40

【0268】

第51の実施形態において本発明は、患者でのC型肝炎ウィルスによって引き起こされる感染を治療または予防するための医薬を製造する上での、式(I)、(II)、(III)、(IV)、(Va)、(Vb)、(Via)、(Vib)、(VII)または(VIII)の化合物または化合物の組合せあるいはその製薬上許容される塩型およびB型肝炎(HBV)感染によって引き起こされる疾患について患者を治療する1以上の薬剤の

50

使用を提供する。

【0269】

第52の実施形態において本発明は、患者でのC型肝炎ウィルスによって引き起こされる感染を治療または予防するための医薬を製造する上での、式(I)、(II)、(III)、(IV)、(Va)、(Vb)、(Via)、(Vib)、(VII)または(VIII)の化合物または化合物の組合せあるいはその製薬上許容される塩型、1以上の宿主免疫調節剤およびB型肝炎(HBV)感染によって引き起こされる疾患について患者を治療する1以上の薬剤の使用を提供する。

【0270】

例えば本発明は、患者でのC型肝炎ウィルスによって引き起こされる感染を治療または
10 予防するための医薬を製造する上での、式(I)、(II)、(III)、(IV)、(Va)、(Vb)、(Via)、(Vib)、(VII)または(VIII)の化合物または化合物の組合せあるいはその製薬上許容される塩型、インターフェロン-α、PEG化インターフェロン-α、インターフェロン-β、インターフェロン-γ、サイトカイン、ワクチンおよび抗原およびアジュバントを含むワクチンからなる群から選択される1以上の宿主免疫調節剤およびB型肝炎(HBV)感染によって引き起こされる疾患について患者を治療する1以上の薬剤の使用を提供する。

【0271】

第53の実施形態において本発明は、患者でのC型肝炎ウィルスによって引き起こされ
20 る感染を治療または予防するための医薬を製造する上での、式(I)、(II)、(III)、(IV)、(Va)、(Vb)、(Via)、(Vib)、(VII)または(VIII)の化合物または化合物の組合せあるいはその製薬上許容される塩型、1以上の第2の抗ウィルス剤およびB型肝炎(HBV)感染によって引き起こされる疾患について患者を治療する1以上の薬剤の使用を提供する。

【0272】

例えば本発明は、患者でのC型肝炎ウィルスによって引き起こされる感染を治療または
30 予防するための医薬を製造する上での、式(I)、(II)、(III)、(IV)、(Va)、(Vb)、(Via)、(Vib)、(VII)または(VIII)の化合物または化合物の組合せあるいはその製薬上許容される塩型、ウィルス複製に関連する宿主細胞機能を阻害することでHCVの複製を阻害する1以上の第2の抗ウィルス剤およびB型肝炎(HBV)感染によって引き起こされる疾患について患者を治療する1以上の薬剤の使用を提供する。

【0273】

例えば本発明は、患者でのC型肝炎ウィルスによって引き起こされる感染を治療または
40 予防するための医薬を製造する上での、式(I)、(II)、(III)、(IV)、(Va)、(Vb)、(Via)、(Vib)、(VII)または(VIII)の化合物または化合物の組合せあるいはその製薬上許容される塩型、ウィルスゲノムのタンパク質を標的とすることでHCVの複製を阻害する1以上の第2の抗ウィルス剤およびB型肝炎(HBV)感染によって引き起こされる疾患について患者を治療する1以上の薬剤の使用を提供する。

【0274】

第54の実施形態において本発明は、患者でのC型肝炎ウィルスによって引き起こされ
る感染を治療または予防するための医薬を製造する上での、式(I)、(II)、(III)、(IV)、(Va)、(Vb)、(Via)、(Vib)、(VII)または(VIII)の化合物または化合物の組合せあるいはその製薬上許容される塩型、1以上の宿主免疫調節剤、1以上の第2の抗ウィルス剤およびB型肝炎(HBV)感染によって引き起こされる疾患について患者を治療する1以上の薬剤の使用を提供する。

【0275】

例えば本発明は、患者でのC型肝炎ウィルスによって引き起こされる感染を治療または
50 予防するための医薬を製造する上での、式(I)、(II)、(III)、(IV)、(

V a)、(V b)、(V I a)、(V I b)、(V I I)または(V I I I)の化合物または化合物の組合せあるいはその製薬上許容される塩型、インターフェロン- α 、PEG化インターフェロン- α 、インターフェロン- β 、インターフェロン- γ 、サイトカイン、ワクチンおよび抗原およびアジュバントを含むワクチンからなる群から選択される1以上の宿主免疫調節剤、1以上の第2の抗ウィルス剤およびB型肝炎(H B V)感染によって引き起こされる疾患について患者を治療する1以上の薬剤の使用を提供する。

【0276】

例えば本発明は、患者でのC型肝炎ウィルスによって引き起こされる感染を治療または予防するための医薬を製造する上での、式(I)、(I I)、(I I I)、(I V)、(V a)、(V b)、(V I a)、(V I b)、(V I I)または(V I I I)の化合物または化合物の組合せあるいはその製薬上許容される塩型、インターフェロン- α 、PEG化インターフェロン- α 、インターフェロン- β 、インターフェロン- γ 、サイトカイン、ワクチンおよび抗原およびアジュバントを含むワクチンからなる群から選択される1以上の宿主免疫調節剤、ウィルス複製に関連する宿主細胞機能を阻害することでH C Vの複製を阻害する1以上の第2の抗ウィルス剤およびB型肝炎(H B V)感染によって引き起こされる疾患について患者を治療する1以上の薬剤の使用を提供する。

10

【0277】

例えば本発明は、患者でのC型肝炎ウィルスによって引き起こされる感染を治療または予防するための医薬を製造する上での、式(I)、(I I)、(I I I)、(I V)、(V a)、(V b)、(V I a)、(V I b)、(V I I)または(V I I I)の化合物または化合物の組合せあるいはその製薬上許容される塩型、インターフェロン- α 、PEG化インターフェロン- α 、インターフェロン- β 、インターフェロン- γ 、サイトカイン、ワクチンおよび抗原およびアジュバントを含むワクチンからなる群から選択される1以上の宿主免疫調節剤、1ウィルスゲノムのタンパク質を標的とすることでH C Vの複製を阻害する以上の第2の抗ウィルス剤およびB型肝炎(H B V)感染によって引き起こされる疾患について患者を治療する1以上の薬剤の使用を提供する。

20

【0278】

B型肝炎(H B V)感染によって引き起こされる疾患について患者を治療する薬剤は、例えばL-デオキシチミジン、アデフォビル、ラミブジンおよびテンフォビルあるいはそれらの組合せであることができるが、これらに限定されるものではない。

30

【0279】

第55の実施形態において本発明は、患者でのC型肝炎ウィルスによって引き起こされる感染を治療または予防するための医薬を製造する上での、式(I)、(I I)、(I I I)、(I V)、(V a)、(V b)、(V I a)、(V I b)、(V I I)または(V I I I)の化合物または化合物の組合せあるいはその製薬上許容される塩型、およびヒト免疫不全ウィルス(H I V)感染によって引き起こされる疾患について患者を治療する1以上の薬剤の使用を提供する。

【0280】

第56の実施形態において本発明は、患者でのC型肝炎ウィルスによって引き起こされる感染を治療または予防するための医薬を製造する上での、式(I)、(I I)、(I I I)、(I V)、(V a)、(V b)、(V I a)、(V I b)、(V I I)または(V I I I)の化合物または化合物の組合せあるいはその製薬上許容される塩型、1以上の宿主免疫調節剤およびヒト免疫不全ウィルス(H I V)感染によって引き起こされる疾患について患者を治療する1以上の薬剤の使用を提供する。

40

【0281】

例えば本発明は、患者でのC型肝炎ウィルスによって引き起こされる感染を治療または予防するための医薬を製造する上での、式(I)、(I I)、(I I I)、(I V)、(V a)、(V b)、(V I a)、(V I b)、(V I I)または(V I I I)の化合物または化合物の組合せあるいはその製薬上許容される塩型、インターフェロン- α 、PEG化インターフェロン- α 、インターフェロン- β 、インターフェロン- γ 、サイトカイ

50

ン、ワクチンおよび抗原およびアジュバントを含むワクチンからなる群から選択される 1 以上の宿主免疫調節剤およびヒト免疫不全ウイルス（H I V）感染によって引き起こされる疾患について患者を治療する 1 以上の薬剤の使用を提供する。

【0282】

第 57 の実施形態において本発明は、患者での C 型肝炎ウイルスによって引き起こされる感染を治療または予防するための医薬を製造する上での、式（I）、（II）、（III）、（IV）、（Va）、（Vb）、（VIa）、（VIb）、（VII）または（VIII）の化合物または化合物の組合せあるいはその製薬上許容される塩型、1 以上の第 2 の抗ウイルス剤およびヒト免疫不全ウイルス（H I V）感染によって引き起こされる疾患について患者を治療する 1 以上の薬剤の使用を提供する。

10

【0283】

例えば本発明は、患者での C 型肝炎ウイルスによって引き起こされる感染を治療または予防するための医薬を製造する上での、式（I）、（II）、（III）、（IV）、（Va）、（Vb）、（VIa）、（VIb）、（VII）または（VIII）の化合物または化合物の組合せあるいはその製薬上許容される塩型、ウイルス複製に関連する宿主細胞機能を阻害することで H C V の複製を阻害する 1 以上の第 2 の抗ウイルス剤およびヒト免疫不全ウイルス（H I V）感染によって引き起こされる疾患について患者を治療する 1 以上の薬剤の使用を提供する。

【0284】

例えば本発明は、患者での C 型肝炎ウイルスによって引き起こされる感染を治療または予防するための医薬を製造する上での、式（I）、（II）、（III）、（IV）、（Va）、（Vb）、（VIa）、（VIb）、（VII）または（VIII）の化合物または化合物の組合せあるいはその製薬上許容される塩型、ウイルスゲノムのタンパク質を標的とすることで H C V の複製を阻害する 1 以上の第 2 の抗ウイルス剤およびヒト免疫不全ウイルス（H I V）感染によって引き起こされる疾患について患者を治療する 1 以上の薬剤の使用を提供する。

20

【0285】

第 58 の実施形態において本発明は、患者での C 型肝炎ウイルスによって引き起こされる感染を治療または予防するための医薬を製造する上での、式（I）、（II）、（III）、（IV）、（Va）、（Vb）、（VIa）、（VIb）、（VII）または（VIII）の化合物または化合物の組合せあるいはその製薬上許容される塩型、1 以上の宿主免疫調節剤、1 以上の第 2 の抗ウイルス剤およびヒト免疫不全ウイルス（H I V）感染によって引き起こされる疾患について患者を治療する 1 以上の薬剤の使用を提供する。

30

【0286】

例えば本発明は、患者での C 型肝炎ウイルスによって引き起こされる感染を治療または予防するための医薬を製造する上での、式（I）、（II）、（III）、（IV）、（Va）、（Vb）、（VIa）、（VIb）、（VII）または（VIII）の化合物または化合物の組合せあるいはその製薬上許容される塩型、インターフェローン- α 、PEG 化インターフェローン- α 、インターフェローン- β 、インターフェローン- γ 、サイトカイン、ワクチンおよび抗原およびアジュバントを含むワクチンからなる群から選択される 1 以上の宿主免疫調節剤、1 以上の第 2 の抗ウイルス剤およびヒト免疫不全ウイルス（H I V）感染によって引き起こされる疾患について患者を治療する 1 以上の薬剤の使用を提供する。

40

【0287】

例えば本発明は、患者での C 型肝炎ウイルスによって引き起こされる感染を治療または予防するための医薬を製造する上での、式（I）、（II）、（III）、（IV）、（Va）、（Vb）、（VIa）、（VIb）、（VII）または（VIII）の化合物または化合物の組合せあるいはその製薬上許容される塩型、インターフェローン- α 、PEG 化インターフェローン- α 、インターフェローン- β 、インターフェローン- γ 、サイトカイン、ワクチンおよび抗原およびアジュバントを含むワクチンからなる群から選択される 1

50

以上の宿主免疫調節剤、ウィルス複製に関連する宿主細胞機能を阻害することでHCVの複製を阻害する1以上の第2の抗ウィルス剤およびヒト免疫不全ウィルス(HIV)によって引き起こされる疾患について患者を治療する1以上の薬剤の使用を提供する。

【0288】

例えば本発明は、患者でのC型肝炎ウィルスによって引き起こされる感染を治療または予防するための医薬を製造する上での、式(I)、(II)、(III)、(IV)、(Va)、(Vb)、(VIa)、(VIb)、(VII)または(VIII)の化合物または化合物の組合せあるいはその製薬上許容される塩型、インターフェロン- α 、PEG化インターフェロン- α 、インターフェロン- β 、インターフェロン- γ 、サイトカイン、ワクチンおよび抗原およびアジュバントを含むワクチンからなる群から選択される1

10

【0289】

ヒト免疫不全ウィルス(HIV)感染によって引き起こされる疾患について患者を治療する薬剤は、リトナビル、ロピナビル、インジナビル、ネルフィナビル、サキナビル、アンブレナビル、アタザナビル、チプラナビル、TMC-114、フォサンプレナビル、ジドブジン、ラミブジン、ジダノシン、スタブジン、テノフォビル、ザルシタビン、アバカビル、エファビレンツ、ネビラピン、デラビルジン、TMC-125、L-870812、S-1360、エンフビルチド(T-20)またはT-1249あるいはこれらのい

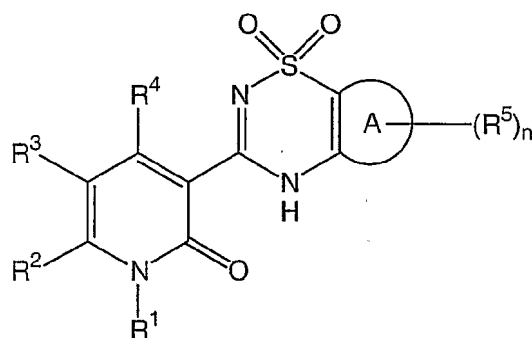
20

【0290】

第59の実施形態において本発明は、下記式(I)を有する化合物：

【0291】

【化42】



(I)

30

[式中、

Aは、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロアリールおよび複素環からなる群から選択される単環式または二環式環であり；

40

R¹は、水素、アルケニル、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニルアルキル、アルキルスルファニルアルキル、アルキルスルフィニルアルキル、アルキルスルホニルアルキル、アルキニル、アリール、アリールアルケニル、アリールアルキル、アリールスルファニルアルキル、アリールスルホニルアルキル、カルボキシアルキル、シアノアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルケニル、(シクロアルキル)アルキル、ホルミルアルキル、ハロアルコキシアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールスルホニルアルキル、複素環、複素環アルケニル、複素環アルキル、ヒドロキシアルキル、ニトロアルキル、R_aR_bN-、R_aR_bNアルキル-、R_aR_bNC(O)アルキル-、R_aR_bNC(O)Oアル

50

キル-、 $R_a R_b NC(O)NR_c$ アルキル-、 $R_f R_g C=N-$ および $R_k O-$ からなる群から選択され； R^1 は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、 $-(\text{アルキル})(OR_c)$ 、 $-(\text{アルキル})(NR_c R_e)$ 、 $-SR_c$ 、 $-S(O)R_c$ 、 $-S(O)_2 R_c$ 、 $-OR_c$ 、 $-N(R_c)(R_e)$ 、 $-C(O)R_c$ 、 $-C(O)OR_c$ および $-C(O)NR_c R_e$ からなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

R^2 および R^3 は独立に、水素、アルケニル、アルキニル、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、複素環、ヘテロアリールアルキル、シアノ、ハロ、 $-N(R_a)(R_b)$ 、 $R_a R_b NC(O)-$ 、 $-SR_a$ 、 $-S(O)R_a$ 、 $-S(O)_2 R_a$ および $R_a C(O)-$ からなる群から選択され； R^2 および R^3 は独立に、独立に R_a 、アルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、 $-(\text{アルキル})(OR_k)$ 、 $-(\text{アルキル})(NR_a R_b)$ 、 $-SR_a$ 、 $-S(O)R_a$ 、 $-S(O)_2 R_a$ 、 $-OR_k$ 、 $-N(R_a)(R_b)$ 、 $-C(O)R_a$ 、 $-C(O)OR_a$ および $-C(O)NR_a R_b$ からなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

あるいは、 R^2 および R^3 が、それらが結合している炭素原子と一体となって、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールおよび複素環からなる群から選択される 5 員または 6 員環を形成しており、前記アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールおよび複素環は $(R^6)_m$ で置換されていても良く；

R^4 は、アルコキシ、アリールアルコキシ、アリールオキシ、ハロ、ヒドロキシ、 $R_a R_b N-$ 、 N_3- 、 $R_e S-$ からなる群から選択され； R^4 は独立に、独立にハロ、ニトロ、シアノ、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、および $-COOH$ からなる群から選択される 0、1 または 2 個の置換基で置換されており；

R^5 は各場合で独立に、アルケニル、アルコキシ、アルキル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、アリールカルボニル、アリールオキシ、アジドアルキル、ホルミル、ハロ、ハロアルキル、ハロカルボニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、複素環、複素環アルキル、ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、シアノ、シアノアルキル、ニトロ、 $R_a R_b N-$ 、 $R_a C(O)-$ 、 $R_a S-$ 、 $R_a (O)S-$ 、 $R_a (O)_2 S-$ 、 $R_a R_b N$ アルキル-、 $R_a (O)SN(R_f)-$ 、 $R_a SO_2 N(R_f)-$ 、 $R_a (O)SN(R_f)$ アルキル-、 $R_a SO_2 N(R_f)$ アルキル-、 $R_a R_b NSO_2 N(R_f)-$ 、 $R_a R_b NSO_2 N(R_f)$ アルキル-、 $R_a R_b NC(O)-$ 、 $R_k OC(O)-$ 、 $R_k OC(O)$ アルキル-、 $R_k O$ アルキル-、 $R_a R_b NSO_2-$ 、 $R_a R_b NSO_2$ アルキル-、 $(R_b O)(R_a)P(O)O-$ および $-OR_k$ からなる群から選択され；各 R^5 は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、 $-(\text{アルキル})(OR_c)$ 、 $-(\text{アルキル})(NR_c R_d)$ 、 $-SR_c$ 、 $-S(O)R_c$ 、 $-S(O)_2 R_c$ 、 $-OR_c$ 、 $-N(R_c)(R_d)$ 、 $-C(O)R_c$ 、 $-C(O)OR_c$ および $-C(O)NR_c R_d$ からなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

R^6 は各場合で独立に、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、複素環アルキル、 $-(\text{アルキル})(OR_k)$ 、 $-(\text{アルキル})(NR_a R_b)$ 、 $-SR_a$ 、 $-S(O)R_a$ 、 $-S(O)_2 R_a$ 、 $-OR_k$ 、 $-N(R_a)(R_b)$ 、 $-C(O)R_a$ 、 $-C(O)OR_a$ および $-C(O)NR_a R_b$ からなる群から選択され；各 R^6 は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、ハロアルキル、シアノ、ニトロ、 $-OR_a$ 、 $-NR_a R_b$ 、 $-SR_a$ 、 $-SOR_a$ 、 $-SO_2 R_a$ 、 $-C(O)OR_a$ 、 $-C(O)NR_a R_b$ および $-NC(O)R_a$ から

10

20

30

40

50

なる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

R_a および R_b は各場合で独立に、水素、アルケニル、アルキル、アルキルスルファニルアルキル、アリール、アリールアルケニル、アリールアルキル、シアノアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルアルケニル、ホルミルアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキル、複素環、複素環アルケニル、複素環アルキル、ヒドロキシアルキルカルボニル、ニトロアルキル、 $R_c R_d N-$ 、 $R_k O-$ 、 $R_k O$ アルキル、 $R_c R_d N$ アルキル、 $R_c R_d NC(O)$ アルキル、 $R_c SO_2-$ 、 $R_c SO_2$ アルキル、 $R_c C(O)-$ 、 $R_c C(O)$ アルキル、 $R_c OC(O)-$ 、 $R_c OC(O)$ アルキル、 $R_c R_d N$ アルキル $C(O)-$ 、 $R_c R_d NC(O)-$ 、 $R_e R_d NC(O)O$ アルキル、 $R_c R_d NC(O)N(R_e)$ アルキルからなる群から選択され； R_a および R_b は、アルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、 $-(アルキル)(OR_c)$ 、 $-(アルキル)(NR_d)$ 、 $-SR_c$ 、 $-S(O)R_c$ 、 $-S(O)_2 RC$ 、 $-OR_c$ 、 $-N(R_c)(R_d)$ 、 $-C(O)R_c$ 、 $-C(O)OR_c$ および $-C(O)NR_c R_d$ からなる群から選択される 0、1 または 2 個の置換基で置換されており；

あるいは、 R_a および R_b はそれらが結合している窒素原子と一体となって、ヘテロアリールおよび複素環からなる群から選択される 3～6 員環を形成しており；前記ヘテロアリールおよび複素環は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、 $-(アルキル)(OR_c)$ 、 $-(アルキル)(NR_c R_d)$ 、 $-アルキル SO_2 NR_c R_d$ 、 $-アルキル C(O) NR_c R_d$ 、 $-SR_c$ 、 $-S(O)R_c$ 、 $-S(O)_2 R_c$ 、 $-OR_c$ 、 $-N(R_c)(R_d)$ 、 $-C(O)R_c$ 、 $-C(O)OR_c$ および $-C(O)NR_c R_d$ からなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

R_c および R_d は各場合で独立に、水素、 $-NR_f R_h$ 、 $-OR_f$ 、 $-CO(R_f)$ 、 $-SR_f$ 、 $-SOR_f$ 、 $-SO_2 R_f$ 、 $-C(O)NR_f R_h$ 、 $-SO_2 NR_f R_h$ 、 $-C(O)OR_f$ 、アルケニル、アルキル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、アリール、アリールアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、複素環および複素環アルキルからなる群から選択され；各 R_c および R_d は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、 $-(アルキル)(OR_f)$ 、 $-(アルキル)(NR_f R_h)$ 、 $-SR_f$ 、 $-S(O)R_f$ 、 $-S(O)_2 R_f$ 、 $-OR_f$ 、 $-N(R_f)(R_h)$ 、 $-C(O)R_f$ 、 $-C(O)OR_f$ 、 $-C(O)NR_f R_h$ 、 $-C(O)N(H)NR_f R_h$ 、 $-N(R_e)C(O)OR_f$ 、 $-N(R_e)SO_2 NR_f R_h$ 、 $-N(R_e)C(O)NR_f R_h$ 、 $-アルキル N(R_e)C(O)OR_f$ 、 $-アルキル N(R_e)SO_2 NR_f R_h$ および $-アルキル N(R_e)C(O)NR_f R_h$ からなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

あるいは、 R_c および R_d はそれらが結合している窒素原子と一体となって、ヘテロアリールおよび複素環からなる群から選択される 3～6 員環を形成しており；前記ヘテロアリールおよび複素環は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、 $-(アルキル)(OR_f)$ 、 $-(アルキル)(NR_f R_h)$ 、 $-SR_f$ 、 $-S(O)R_f$ 、 $-S(O)_2 R_f$ 、 $-OR_f$ 、 $-N(R_f)(R_h)$ 、 $-C(O)R_f$ 、 $-C(O)OR_f$ および $-C(O)NR_f R_h$ からなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置

換されており；

R_e は、水素、アルケニル、アルキルおよびシクロアルキルからなる群から選択され；

R_f 、 R_g および R_h は各場合で独立に、水素、アルキル、アルケニル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、複素環、複素環アルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され；各 R_f 、 R_g および R_h は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、シアノ、ハロ、オキソ、ニトロ、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-OH$ 、 $-O$ (アルキル)、 $-NH_2$ 、 $-N(H)$ (アルキル)、 $-N$ (アルキル)₂、 $-S$ (アルキル)、 $-S(O)$ (アルキル)、 $-SO_2$ アルキル、 $-アルキル-OH$ 、 $-アルキル-O-アルキル$ 、 $-アルキルNH_2$ 、 $-アルキルN(H)$ (アルキル)、 $-アルキルN$ (アルキル)₂、 $-アルキルS$ (アルキル)、 $-アルキルS(O)$ (アルキル)、 $-アルキルSO_2$ アルキル、 $-N(H)C(O)NH_2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O$ (アルキル)、 $-C(O)$ アルキル、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)N(H)$ (アルキル) および $-C(O)N$ (アルキル)₂ からなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

あるいは、 R_f および R_g はそれらが結合している炭素原子と一体となって、シクロアルキル、シクロアルケニルおよび複素環からなる群から選択される 3～7 員環を形成しており；

あるいは、 R_f および R_h はそれらが結合している窒素原子と一体となって、複素環およびヘテロアリールからなる群から選択される 3～7 員環を形成しており；前記複素環およびヘテロアリールはそれぞれ独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、シアノ、ハロ、オキソ、ニトロ、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-OH$ 、 $-O$ (アルキル)、 $-NH_2$ 、 $-N(H)$ (アルキル)、 $-N$ (アルキル)₂、 $-S$ (アルキル)、 $-S$ (アルキル)、 $-S(O)$ (アルキル)、 $-アルキル-OH$ 、 $-アルキル-O-アルキル$ 、 $-アルキルNH_2$ 、 $-アルキルN(H)$ (アルキル)、 $-アルキルS$ (アルキル)、 $-アルキルS(O)$ (アルキル)、 $-アルキルSO_2$ アルキル、 $-アルキルN$ (アルキル)₂、 $-N(H)C(O)NH_2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O$ (アルキル)、 $-C(O)$ アルキル、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)N(H)$ (アルキル) および $-C(O)N$ (アルキル)₂ からなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

R_k は、水素、アルケニル、アルキル、アリール、アリールアルキル、シアノアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ホルミルアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、複素環、複素環アルキル、ニトロアルキル、 $R_a R_b N$ アルキル、 $R_a O$ アルキル、 $R_a R_b NC(O)-$ 、 $R_a R_b NC(O)$ アルキル、 $R_a S-$ 、 $R_a S(O)-$ 、 $R_a SO_2-$ 、 $R_a S$ アルキル、 $R_a (O) S$ アルキル、 $R_a SO_2$ アルキル、 $R_a OC(O)-$ 、 $R_a OC(O)$ アルキル、 $R_a C(O)-$ 、 $R_a C(O)$ アルキルからなる群から選択され；各 R_k は、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、 $-(アルキル)(OR_c)$ 、 $-(アルキル)(NR_c R_d)$ 、 $-SR_c$ 、 $-S(O)R_c$ 、 $-S(O)_2 R_c$ 、 $-OR_c$ 、 $-N(R_c)(R_d)$ 、 $-C(O)R_c$ 、 $-C(O)OR_c$ および $-C(O)NR_c R_d$ からなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

m は 0、1、2、3 または 4 であり；

n は 0、1、2、3 または 4 であり；

ただし、 A が下記のもの；

【0292】

10

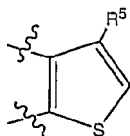
20

30

40

50

【化 4 3】

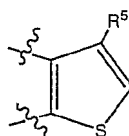


以外の単環式環であり、 R^4 がアルコキシ、アリールオキシ、ヒドロキシまたは $R_e S-$ であり、 R^5 が水素、アルケニル、アルコキシ、アルキル、アルキニル、アリール、ハロ、ヘテロアリール、複素環アルキル、シクロアルキル、シアノ、ニトロ、 $R_a R_b N-$ 、 $R_a C(O)-$ 、 $R_a S-$ 、 $R_a (O) S-$ 、 $R_a (O)_2 S-$ 、 $R_a SO_2 N(R_f)-$ 、 $R_a R_b NC(O)-$ 、 $R_k OC(O)-$ 、 $R_a R_b NSO_2-$ または $-OR_k$ であり、 R^6 が水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、シアノ、ニトロ、アリール、ヘテロアリール、複素環アルキル、 $-SR_a$ 、 $-S(O)R_a$ 、 $-S(O)_2 R_a$ 、 $-OR_k$ 、 $-N(R_a)(R_b)$ 、 $-C(O)R_a$ 、 $-C(O)OR_a$ および $-C(O)NR_a R_b$ である場合、 R^1 は水素、アルケニル、アルキル、アルキニル、アリール、アリールアルケニル、アリールアルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルケニル、(シクロアルキル)アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキル、複素環アルケニルおよび複素環アルキルではなく；

さらには、Aが下記のもの：

【0 2 9 3】

【化 4 4】

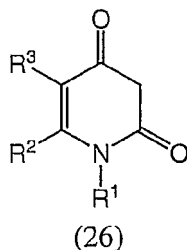


であり、 R^4 がヒドロキシまたは $R_e S-$ であり、 R^5 が水素、未置換アルキル、ハロまたは $-OR_k$ であり、 R^6 が水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、シアノ、ニトロ、アリール、ヘテロアリール、複素環アルキル、 $-SR_a$ 、 $-S(O)R_a$ 、 $-S(O)_2 R_a$ 、 $-OR_k$ 、 $-N(R_a)(R_b)$ 、 $-C(O)R_a$ 、 $-C(O)OR$ 、および $-C(O)NR_a R_b$ である場合、 R^1 は水素、アルケニル、アルキル、アルキニル、アリール、アリールアルケニル、アリールアルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルケニル、(シクロアルキル)アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキル、複素環アルケニルおよび複素環アルキルではない。] またはその化合物の製薬上許容される塩型、立体異性体または互変異体の製造方法において、

(a) 塩基存在下に下記式 (26) の化合物：

【0 2 9 4】

【化 4 5】



を二硫化炭素およびメチル化剤と接触させて、下記式 (27) の化合物：

【0 2 9 5】

10

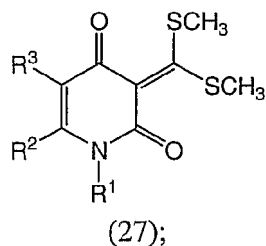
20

30

40

50

【化 4 6】



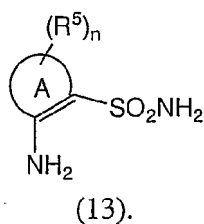
を得る段階；ならびに

10

(b) 前記式 (27) の化合物を下記式 (13) の化合物：

【0296】

【化 4 7】



20

と接触させる段階

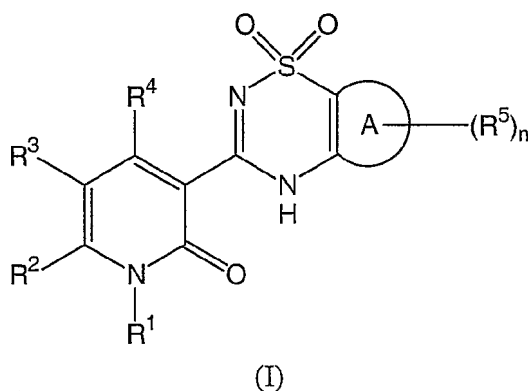
を有する方法を提供する。

【0297】

第60の実施形態において本発明は、下記式 (I) を有する化合物：

【0298】

【化 4 8】



30

〔式中、

A は、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロアリールおよび複素環からなる群から選択される単環式または二環式環であり；

40

R¹ は、水素、アルケニル、アルコキシアルキル、アルコシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニルアルキル、アルキルスルファニルアルキル、アルキルスルフィニルアルキル、アルキルスルホニルアルキル、アルキニル、アリール、アリールアルケニル、アリールアルキル、アリールスルファニルアルキル、アリールスルホニルアルキル、カルボキシアルキル、シアノアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルケニル、(シクロアルキル)アルキル、ホルミルアルキル、ハロアルコキシアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールスルホニルアルキル、複素環、複素環アルケニル、複素環アルキル、ヒドロキシアルキル、ニトロアルキル、R_a R_b N

50

一、 $R_a R_b N$ アルキル一、 $R_a R_b NC(O)$ アルキル一、 $R_a R_b NC(O)O$ アルキル一、 $R_a R_b NC(O)NR_c$ アルキル一、 $R_f R_g C=N$ 一および $R_k O$ 一からなる群から選択され； R^1 は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、 $-(\text{アルキル})(OR_c)$ 、 $-(\text{アルキル})(NR_c R_e)$ 、 $-SR_c$ 、 $-S(O)R_c$ 、 $-S(O)_2 R_c$ 、 $-OR_c$ 、 $-N(R_c)(R_e)$ 、 $-C(O)R_c$ 、 $-C(O)OR_c$ および $-C(O)NR_c R_e$ からなる群から選択される0、1、2または3個の置換基で置換されており；

R^2 および R^3 は独立に、水素、アルケニル、アルキニル、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、複素環、ヘテロアリールアルキル、シアノ、ハロ、 $-N(R_a)(R_b)$ 、 $R_a R_b NC(O)-$ 、 $-SR_a$ 、 $-S(O)R_a$ 、 $-S(O)_2 R_a$ および $R_a C(O)-$ からなる群から選択され； R^2 および R^3 は独立に、独立に R_a 、アルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、 $-(\text{アルキル})(OR_k)$ 、 $-(\text{アルキル})(NR_a R_b)$ 、 $-SR_a$ 、 $-S(O)R_a$ 、 $-S(O)_2 R_a$ 、 $-OR_k$ 、 $-N(R_a)(R_b)$ 、 $-C(O)R_a$ 、 $-C(O)OR_a$ および $-C(O)NR_a R_b$ からなる群から選択される0、1、2または3個の置換基で置換されており；

あるいは、 R^2 および R^3 が、それらが結合している炭素原子と一体となって、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールおよび複素環からなる群から選択される5員または6員環を形成しており、前記アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールおよび複素環は $(R^6)_m$ で置換されていても良く；

R^4 は、アルコキシ、アリールアルコキシ、アリールオキシ、ハロ、ヒドロキシ、 $R_a R_b N-$ 、 N_3- 、 $R_e S-$ からなる群から選択され； R^4 は独立に、独立にハロ、ニトロ、シアノ、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、および $-COOH$ からなる群から選択される0、1または2個の置換基で置換されており；

R^5 は各場合で独立に、アルケニル、アルコキシ、アルキル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、アリールカルボニル、アリールオキシ、アジドアルキル、ホルミル、ハロ、ハロアルキル、ハロカルボニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、複素環、複素環アルキル、ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、シアノ、シアノアルキル、ニトロ、 $R_a R_b N-$ 、 $R_a C(O)-$ 、 $R_a S-$ 、 $R_a(O)S-$ 、 $R_a(O)_2 S-$ 、 $R_a R_b N$ アルキル一、 $R_a(O)SN(R_f)-$ 、 $R_a SO_2 N(R_f)-$ 、 $R_a(O)SN(R_f)$ アルキル一、 $R_a SO_2 N(R_f)$ アルキル一、 $R_a R_b NSO_2 N(R_f)-$ 、 $R_a R_b NSO_2 N(R_f)$ アルキル一、 $R_a R_b NC(O)-$ 、 $R_k OC(O)-$ 、 $R_k OC(O)$ アルキル一、 $R_k O$ アルキル一、 $R_a R_b NSO_2-$ 、 $R_a R_b NSO_2$ アルキル一、 $(R_b O)(R_a)P(O)O-$ および $-OR_k$ からなる群から選択され；各 R^5 は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、 $-(\text{アルキル})(OR_c)$ 、 $-(\text{アルキル})(NR_c R_d)$ 、 $-SR_c$ 、 $-S(O)R_c$ 、 $-S(O)_2 R_c$ 、 $-OR_c$ 、 $-N(R_c)(R_d)$ 、 $-C(O)R_c$ 、 $-C(O)OR_c$ および $-C(O)NR_c R_d$ からなる群から選択される0、1、2または3個の置換基で置換されており；

R^6 は各場合で独立に、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、複素環アルキル、 $-(\text{アルキル})(OR_k)$ 、 $-(\text{アルキル})(NR_a R_b)$ 、 $-SR_a$ 、 $-S(O)R_a$ 、 $-S(O)_2 R_a$ 、 $-OR_k$ 、 $-N(R_a)(R_b)$ 、 $-C(O)R_a$ 、 $-C(O)OR_a$ および $-C(O)NR_a R_b$ からなる群から選択され；各 R^6 は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、ハロアルキル、シアノ、ニトロ、 $-OR_a$ 、 $-NR_a R_b$ 、 $-SR_a$ 、 $-SOR_a$

、 $-SO_2R_a$ 、 $-C(O)OR_a$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ および $-NC(O)R_a$ からなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

R_a および R_b は各場合で独立に、水素、アルケニル、アルキル、アルキルスルファニルアルキル、アリール、アリールアルケニル、アリールアルキル、シアノアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルアルケニル、ホルミルアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキル、複素環、複素環アルケニル、複素環アルキル、ヒドロキシアルキルカルボニル、ニトロアルキル、 R_cR_dN- 、 R_kO- 、 R_kO アルキル、 R_cR_dN アルキル、 $R_cR_dNC(O)$ アルキル、 R_cSO_2- 、 R_cSO_2 アルキル、 $R_cC(O)-$ 、 $R_cC(O)$ アルキル、 $R_cOC(O)-$ 、 $R_cOC(O)$ アルキル、 R_cR_dN アルキル $C(O)-$ 、 $R_cR_dNC(O)-$ 、 $R_eR_dNC(O)O$ アルキル、 $R_cR_dNC(O)N(R_e)$ アルキル からなる群から選択され； R_a および R_b は、アルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、 $-(\text{アルキル})(OR_c)$ 、 $-(\text{アルキル})(NR_dR_d)$ 、 $-SR_c$ 、 $-S(O)R_c$ 、 $-S(O)_2RC$ 、 $-OR_c$ 、 $-N(R_c)(R_d)$ 、 $-C(O)R_c$ 、 $-C(O)OR_c$ および $-C(O)NR_cR_d$ からなる群から選択される 0、1 または 2 個の置換基で置換されており；

あるいは、 R_a および R_b はそれらが結合している窒素原子と一体となって、ヘテロアリールおよび複素環からなる群から選択される 3～6 員環を形成しており；前記ヘテロアリールおよび複素環は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、 $-(\text{アルキル})(OR_c)$ 、 $-(\text{アルキル})(NR_cR_d)$ 、 $-アルキルSO_2NR_cR_d$ 、 $-アルキルC(O)NR_cR_d$ 、 $-SR_c$ 、 $-S(O)R_c$ 、 $-S(O)_2R_c$ 、 $-OR_c$ 、 $-N(R_c)(R_d)$ 、 $-C(O)R_c$ 、 $-C(O)OR_c$ および $-C(O)NR_cR_d$ からなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

R_c および R_d は各場合で独立に、水素、 $-NR_fR_h$ 、 $-OR_f$ 、 $-CO(R_f)$ 、 $-SR_f$ 、 $-SOR_f$ 、 $-SO_2R_f$ 、 $-C(O)NR_fR_h$ 、 $-SO_2NR_fR_h$ 、 $-C(O)OR_f$ 、アルケニル、アルキル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、アリール、アリールアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、複素環および複素環アルキルからなる群から選択され；各 R_c および R_d は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、 $-(\text{アルキル})(OR_f)$ 、 $-(\text{アルキル})(NR_fR_h)$ 、 $-SR_f$ 、 $-S(O)R_f$ 、 $-S(O)_2R_f$ 、 $-OR_f$ 、 $-N(R_f)(R_h)$ 、 $-C(O)R_f$ 、 $-C(O)OR_f$ 、 $-C(O)NR_fR_h$ 、 $-C(O)N(H)NR_fR_h$ 、 $-N(R_e)C(O)OR_f$ 、 $-N(R_e)SO_2NR_fR_h$ 、 $-N(R_e)C(O)NR_fR_h$ 、 $-アルキルN(R_e)C(O)OR_f$ 、 $-アルキルN(R_e)SO_2NR_fR_h$ および $-アルキルN(R_e)C(O)NR_fR_h$ からなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

あるいは、 R_c および R_d はそれらが結合している窒素原子と一体となって、ヘテロアリールおよび複素環からなる群から選択される 3～6 員環を形成しており；前記ヘテロアリールおよび複素環は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、 $-(\text{アルキル})(OR_f)$ 、 $-(\text{アルキル})(NR_fR_h)$ 、 $-SR_f$ 、 $-S(O)R_f$ 、 $-S(O)_2R_f$ 、 $-OR_f$ 、 $-N(R_f)(R_h)$ 、 $-C(O)R_f$ 、 $-C(O)OR_f$ お

10

20

30

40

50

よび $-C(O)NR_fR_h$ からなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

R_e は、水素、アルケニル、アルキルおよびシクロアルキルからなる群から選択され；

R_f 、 R_g および R_h は各場合で独立に、水素、アルキル、アルケニル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、複素環、複素環アルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され；各 R_f 、 R_g および R_h は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、シアノ、ハロ、オキソ、ニトロ、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-OH$ 、 $-O$ (アルキル)、 $-NH_2$ 、 $-N(H)$ (アルキル)、 $-N$ (アルキル)₂、 $-S$ (アルキル)、 $-S(O)$ (アルキル)、 $-SO_2$ アルキル、 $-アルキル-OH$ 、 $-アルキル-O-アルキル$ 、 $-アルキルNH_2$ 、 $-アルキルN(H)$ (アルキル)、 $-アルキルN$ (アルキル)₂、 $-アルキルS$ (アルキル)、 $-アルキルS(O)$ (アルキル)、 $-アルキルSO_2$ アルキル、 $-N(H)C(O)NH_2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O$ (アルキル)、 $-C(O)$ アルキル、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)N(H)$ (アルキル) および $-C(O)N$ (アルキル)₂ からなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

あるいは、 R_f および R_g はそれらが結合している炭素原子と一体となって、シクロアルキル、シクロアルケニルおよび複素環からなる群から選択される 3～7 員環を形成しており；

あるいは、 R_f および R_h はそれらが結合している窒素原子と一体となって、複素環およびヘテロアリールからなる群から選択される 3～7 員環を形成しており；前記複素環およびヘテロアリールはそれぞれ独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、シアノ、ハロ、オキソ、ニトロ、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-OH$ 、 $-O$ (アルキル)、 $-NH_2$ 、 $-N(H)$ (アルキル)、 $-N$ (アルキル)₂、 $-S$ (アルキル)、 $-S$ (アルキル)、 $-S(O)$ (アルキル)、 $-アルキル-OH$ 、 $-アルキル-O-アルキル$ 、 $-アルキルNH_2$ 、 $-アルキルN(H)$ (アルキル)、 $-アルキルS$ (アルキル)、 $-アルキルS(O)$ (アルキル)、 $-アルキルSO_2$ アルキル、 $-アルキルN$ (アルキル)₂、 $-N(H)C(O)NH_2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O$ (アルキル)、 $-C(O)$ アルキル、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)N(H)$ (アルキル) および $-C(O)N$ (アルキル)₂ からなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

R_k は、水素、アルケニル、アルキル、アリール、アリールアルキル、シアノアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ホルミルアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、複素環、複素環アルキル、ニトロアルキル、 R_aR_bN アルキル、 R_aOR アルキル、 $R_aR_bNC(O)-$ 、 $R_aR_bNC(O)$ アルキル、 R_aS- 、 $R_aS(O)-$ 、 R_aSO_2- 、 R_aS アルキル、 $R_a(O)S$ アルキル、 R_aSO_2 アルキル、 $R_aOC(O)-$ 、 $R_aOC(O)$ アルキル、 $R_aC(O)-$ 、 $R_aC(O)$ アルキルからなる群から選択され；各 R_k は、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、 $-(アルキル)(OR_c)$ 、 $-(アルキル)(NR_cR_d)$ 、 $-SR_c$ 、 $-S(O)R_c$ 、 $-S(O)_2R_c$ 、 $-OR_c$ 、 $-N(R_c)(R_d)$ 、 $-C(O)R_c$ 、 $-C(O)OR_c$ および $-C(O)NR_cR_d$ からなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

m は 0、1、2、3 または 4 であり；

n は 0、1、2、3 または 4 であり；

ただし、 A が下記のもの：

10

20

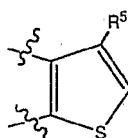
30

40

50

【0299】

【化49】

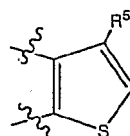


以外の単環式環であり、 R^4 がアルコキシ、アリールオキシ、ヒドロキシまたは $R_e S-$ であり、 R^5 が水素、アルケニル、アルコキシ、アルキル、アルキニル、アリール、ハロ、ヘテロアリール、複素環アルキル、シクロアルキル、シアノ、ニトロ、 $R_a R_b N-$ 、 $R_a C(O)-$ 、 $R_a S-$ 、 $R_a (O) S-$ 、 $R_a (O)_2 S-$ 、 $R_a SO_2 N(R_f)-$ 、 $R_a R_b NC(O)-$ 、 $R_k OC(O)-$ 、 $R_a R_b NSO_2-$ または $-OR_k$ であり、 R^6 が水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、シアノ、ニトロ、アリール、ヘテロアリール、複素環アルキル、 $-SR_a$ 、 $-S(O)R_a$ 、 $-S(O)_2 R_a$ 、 $-OR_k$ 、 $-N(R_a)(R_b)$ 、 $-C(O)R_a$ 、 $-C(O)OR_a$ および $-C(O)NR_a R_b$ である場合、 R^1 は水素、アルケニル、アルキル、アルキニル、アリール、アリールアルケニル、アリールアルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルケニル、(シクロアルキル)アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキル、複素環アルケニルおよび複素環アルキルではなく；

さらには、Aが下記のもの：

【0300】

【化50】

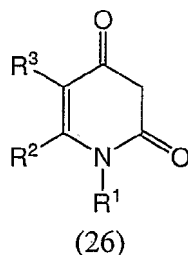


であり、 R^4 がヒドロキシまたは $R_e S-$ であり、 R^5 が水素、未置換アルキル、ハロまたは $-OR_k$ であり、 R^6 が水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、シアノ、ニトロ、アリール、ヘテロアリール、複素環アルキル、 $-SR_a$ 、 $-S(O)R_a$ 、 $-S(O)_2 R_a$ 、 $-OR_k$ 、 $-N(R_a)(R_b)$ 、 $-C(O)R_a$ 、 $-C(O)OR$ 、および $-C(O)NR_a R_b$ である場合、 R^1 は水素、アルケニル、アルキル、アルキニル、アリール、アリールアルケニル、アリールアルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルケニル、(シクロアルキル)アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキル、複素環アルケニルおよび複素環アルキルではない。] またはその化合物の製薬上許容される塩型、立体異性体または互変異体の製造方法において、

(a) 塩基存在下に下記式(26)の化合物：

【0301】

【化51】



をトリス(メチルチオ)メチル・メチルサルフェートと接触させて、下記式(27)の化合物：

10

20

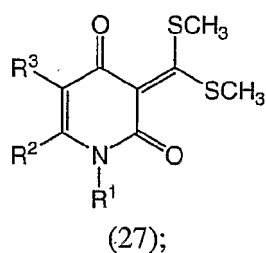
30

40

50

【0302】

【化52】



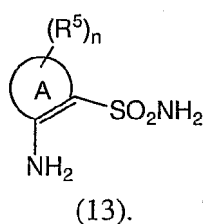
10

を得る段階；ならびに

(b) 前記式(27)の化合物を下記式(13)の化合物：

【0303】

【化53】



20

と接触させる段階

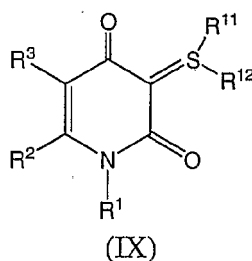
を有する方法を提供する。

【0304】

第61の実施形態において本発明は、下記式(IX)を有する化合物あるいはその化合物の製薬上許容される塩型、互変異体または立体異性体を提供する。

【0305】

【化54】



30

式中、

R¹ は、水素、アルケニル、アルコキシアルキル、アルコシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニルアルキル、アルキルスルファニルアルキル、アルキルスルフィニルアルキル、アルキルスルホニルアルキル、アルキニル、アリール、アリールアルケニル、アリールアルキル、アリールスルファニルアルキル、アリールスルホニルアルキル、カルボキシアルキル、シアノアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルケニル、(シクロアルキル)アルキル、ホルミルアルキル、ハロアルコキシアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールスルホニルアルキル、複素環、複素環アルケニル、複素環アルキル、ヒドロキシアルキル、ニトロアルキル、R_aR_bNー、R_aR_bNアルキルー、R_aR_bNC(O)アルキルー、R_aR_bNC(O)Oアルキルー、R_aR_bNC(O)NR_cアルキルー、R_fR_gC=NーおよびR_kOーからなる群から選択され；R¹ は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複

40

50

素環、アリアルアルキル、ヘテロアリアルアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、
 (アルキル) (OR_c)、(アルキル) (NR_c R_e)、-SR_c、-S(O)R_c、
 -S(O)₂R_c、-OR_c、-N(R_c) (R_e)、-C(O)R_c、-C(O)OR_c
 および -C(O)NR_c R_e からなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基
 で置換されており；

R² および R³ は独立に、水素、アルケニル、アルキニル、アルコキシアルキル、アル
 コキシカルボニル、アルキル、アリアル、アリアルアルキル、ヘテロアリアル、複素環、
 ヘテロアリアルアルキル、シアノ、ハロ、-N(R_a) (R_b)、R_a R_b NC(O)-
 、-SR_a、-S(O)R_a、-S(O)₂R_a および R_a C(O)- からなる群から選
 択され；R² および R³ は独立に、独立に R_a、アルキル、アルケニル、アルキニル、オ
 キソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、(アルキル) (OR_k)、(アルキル)
 (NR_a R_b)、-SR_a、-S(O)R_a、-S(O)₂R_a、-OR_k、-N(R_a) (R_b)、-C(O)R_a、-C(O)OR_a
 および -C(O)NR_a R_b からなる
 群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

あるいは、R² および R³ が、それらが結合している炭素原子と一体となって、アリアル、
 シクロアルキル、ヘテロアリアルおよび複素環からなる群から選択される 5 員または
 6 員環を形成しており、前記アリアル、シクロアルキル、ヘテロアリアルおよび複素環は
 (R⁶)_m で置換されていても良く；

R⁶ は各場合で独立に、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、シアノ、ニトロ、
 ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリアル、ヘテロアリアル、複素環、アリアルアルキル
 、ヘテロアリアルアルキル、複素環アルキル、(アルキル) (OR_k)、(アルキル)
 (NR_a R_b)、-SR_a、-S(O)R_a、-S(O)₂R_a、-OR_k、-N(R_a) (R_b)、-C(O)R_a、-C(O)OR_a
 および -C(O)NR_a R_b からなる
 群から選択され；各 R⁶ は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキシ、
 ハロ、ハロアルキル、シアノ、ニトロ、-OR_a、-NR_a R_b、-SR_a、-SOR_a、
 -SO₂R_a、-C(O)OR_a、-C(O)NR_a R_b および -NC(O)R_a から
 なる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

R_a および R_b は各場合で独立に、水素、アルケニル、アルキル、アルキルスルファニ
 ルアルキル、アリアル、アリアルアルケニル、アリアルアルキル、シアノアルキル、シク
 ロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、
 シクロアルキルアルケニル、ホルミルアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリアル、ヘテロ
 アリアルアルケニル、ヘテロアリアルアルキル、複素環、複素環アルケニル、複素環アル
 キル、ヒドロキシアルキルカルボニル、ニトロアルキル、R_c R_d N-、R_k O-、R_k
 Oアルキル-、R_c R_d Nアルキル-、R_c R_d NC(O)アルキル-、R_c SO₂-、
 R_c SO₂アルキル-、R_c C(O)-、R_c C(O)アルキル-、R_c OC(O)-、
 R_c OC(O)アルキル-、R_c R_d NアルキルC(O)-、R_c R_d NC(O)-、R_e R_d NC(O)
 Oアルキル-、R_c R_d NC(O)N(R_e)アルキル- からなる群か
 ら選択され；R_a および R_b は、アルキル、アルケニル、アルキニル、オキシ、ハロ、シ
 アノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリアル、ヘテロアリアル、複素環、ア
 リアルアルキル、ヘテロアリアルアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、(アルキル)
 (OR_c)、(アルキル) (NR_c R_d)、-SR_c、-S(O)R_c、-S(O)
 2RC、-OR_c、-N(R_c) (R_d)、-C(O)R_c、-C(O)OR_c および
 -C(O)NR_c R_d からなる群から選択される 0、1 または 2 個の置換基で置換されてお
 り；

あるいは、R_a および R_b はそれらが結合している窒素原子と一体となって、ヘテロア
 リアルおよび複素環からなる群から選択される 3～6 員環を形成しており；前記ヘテロア
 リアルおよび複素環は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキシ、ハロ
 、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリアル、ヘテロアリアル、複素環
 、アリアルアルキル、ヘテロアリアルアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、(アル
 キル) (OR_c)、(アルキル) (NR_c R_d)、-アルキル SO₂ NR_c R_d、-

アルキルC (O) NR_c R_d、-SR_c、-S(O)R_c、-S(O)₂R_c、-OR_c、
-N(R_c)(R_d)、-C(O)R_c、-C(O)OR_c および -C(O)NR_cR_d
dからなる群から選択される0、1、2または3個の置換基で置換されており；

R_c および R_d は各場合で独立に、水素、-NR_fR_h、-OR_f、-CO(R_f)、
-SR_f、-SOR_f、-SO₂R_f、-C(O)NR_fR_h、-SO₂NR_fR_h、-
C(O)OR_f、アルケニル、アルキル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキル
アルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、アリール、アリールアルキル
、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、複素環および複素環アルキ
ルからなる群から選択され；各R_c および R_d は独立に、独立にアルキル、アルケニル、
アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール 10
、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシア
ルコキシアルキル、-(アルキル)(OR_f)、-(アルキル)(NR_fR_h)、-SR_f、
-S(O)R_f、-S(O)₂R_f、-OR_f、-N(R_f)(R_h)、-C(O)
R_f、-C(O)OR_f、-C(O)NR_fR_h、-C(O)N(H)NR_fR_h、-N
(R_e)C(O)OR_f、-N(R_e)SO₂NR_fR_h、-N(R_e)C(O)NR_f
R_h、-アルキルN(R_e)C(O)OR_f、-アルキルN(R_e)SO₂NR_fR_h お
よび -アルキルN(R_e)C(O)NR_fR_h からなる群から選択される0、1、2また
は3個の置換基で置換されており；

あるいは、R_c および R_d はそれらが結合している窒素原子と一体となって、ヘテロア
リールおよび複素環からなる群から選択される3～6員環を形成しており；前記ヘテロア 20
リールおよび複素環は独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ
、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環
、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、-(ア
ルキル)(OR_f)、-(アルキル)(NR_fR_h)、-SR_f、-S(O)R_f、-S
(O)₂R_f、-OR_f、-N(R_f)(R_h)、-C(O)R_f、-C(O)OR_f お
よび -C(O)NR_fR_h からなる群から選択される0、1、2または3個の置換基で置
換されており；

R_e は、水素、アルケニル、アルキルおよびシクロアルキルからなる群から選択され；

R_f、R_g および R_h は各場合で独立に、水素、アルキル、アルケニル、アリール、ア
リールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、シクロ 30
アルケニルアルキル、複素環、複素環アルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールア
ルキルからなる群から選択され；各R_f、R_g および R_h は独立に、独立にアルキル、ア
ルケニル、アルキニル、シアノ、ハロ、オキソ、ニトロ、アリール、アリールアルキル、
シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル
、-OH、-O(アルキル)、-NH₂、-N(H)(アルキル)、-N(アルキル)₂
、-S(アルキル)、-S(O)(アルキル)、-SO₂アルキル、-アルキル-OH、
-アルキル-O-アルキル、-アルキルNH₂、-アルキルN(H)(アルキル)、-ア
ルキルN(アルキル)₂、-アルキルS(アルキル)、-アルキルS(O)(アルキル)
、-アルキルSO₂アルキル、-N(H)C(O)NH₂、-C(O)OH、-C(O)
O(アルキル)、-C(O)アルキル、-C(O)NH₂、-C(O)NH₂、-C(O) 40
)N(H)(アルキル) および -C(O)N(アルキル)₂ からなる群から選択される0
、1、2または3個の置換基で置換されており；

あるいは、R_f および R_g はそれらが結合している炭素原子と一体となって、シクロア
ルキル、シクロアルケニルおよび複素環からなる群から選択される3～7員環を形成して 50
おり；

あるいは、R_f および R_h はそれらが結合している窒素原子と一体となって、複素環お
よびヘテロアリールからなる群から選択される3～7員環を形成しており；前記複素環お
よびヘテロアリールはそれぞれ独立に、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、シア
ノ、ハロ、オキソ、ニトロ、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアル
ケニル、複素環、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、-OH、-O(アルキル) 50

、 $-NH_2$ 、 $-N(H)$ (アルキル)、 $-N$ (アルキル) $_2$ 、 $-S$ (アルキル)、 $-S$ (アルキル)、 $-S(O)$ (アルキル)、 $-アルキル-OH$ 、 $-アルキル-O-アルキル$ 、 $-アルキルNH_2$ 、 $-アルキルN(H)$ (アルキル)、 $-アルキルS$ (アルキル)、 $-アルキルS(O)$ (アルキル)、 $-アルキルSO_2$ アルキル、 $-アルキルN$ (アルキル) $_2$ 、 $-N(H)C(O)NH_2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O$ (アルキル)、 $-C(O)$ アルキル、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)N(H)$ (アルキル) および $-C(O)N$ (アルキル) $_2$ からなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

R_k は、水素、アルケニル、アルキル、アリール、アリールアルキル、シアノアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ホルミルアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、複素環、複素環アルキル、ニトロアルキル、 $R_a R_b N$ アルキル、 $R_a O$ アルキル、 $R_a R_b NC(O)-$ 、 $R_a R_b NC(O)$ アルキル、 $R_a S-$ 、 $R_a S(O)-$ 、 $R_a SO_2-$ 、 $R_a S$ アルキル、 $R_a (O) S$ アルキル、 $R_a SO_2$ アルキル、 $R_a OC(O)-$ 、 $R_a OC(O)$ アルキル、 $R_a C(O)-$ 、 $R_a C(O)$ アルキルからなる群から選択され；各 R_k は、独立にアルキル、アルケニル、アルキニル、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、複素環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、 $-(アルキル)(OR_c)$ 、 $-(アルキル)(NR_c R_d)$ 、 $-SR_c$ 、 $-S(O)R_c$ 、 $-S(O)_2 R_c$ 、 $-OR_c$ 、 $-N(R_c)(R_d)$ 、 $-C(O)R_c$ 、 $-C(O)OR_c$ および $-C(O)NR_c R_d$ からなる群から選択される 0、1、2 または 3 個の置換基で置換されており；

m は 0、1、2、3 または 4 であり；

R^{11} および R^{12} は独立にアルキル、アルケニルおよびアルキニルからなる群から選択される。

【0306】

式 (IX) の本発明の第 61 の実施形態の化合物あるいはその化合物の製薬上許容される塩型、互変異体または立体異性体の例には、

1-ベンジル-3-(ビス(メチルチオ)メチレン)-1H-キノリン-2,4(1H,3H)-ジオン；

3-[ビス(メチルチオ)メチレン]-1-ブチル-1,8-ナフチリジン-2,4(1H,3H)-ジオン；

3-[ビス(メチルチオ)メチレン]-1-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)キノリン-2,4(1H,3H)-ジオン；

3-[ビス(メチルチオ)メチレン]-1-[(シクロプロピルメチル)アミノ]キノリン-2,4(1H,3H)-ジオン；

3-[ビス(メチルチオ)メチレン]-1-(3-メチルブチル)ピリジン-2,4(1H,3H)-ジオン；

1-ベンジル-3-[ビス(メチルチオ)メチレン]ピリジン-2,4(1H,3H)-ジオン；

3-[ビス(メチルチオ)メチレン]-1-(シクロブチルアミノ)キノリン-2,4(1H,3H)-ジオン；および

3-[ビス(メチルチオ)メチレン]-1-(シクロブチルメチル)ピリジン-2,4(1H,3H)-ジオン

などがあるが、これらに限定されるものではない。

【0307】

本発明の化合物は、不斉置換された炭素原子を有することができる。その結果、本発明の化合物の全ての立体異性体は、ラセミ混合物、ジアステレオマーの混合物、エナンチオマーの混合物、ならびにエナンチオマーそしてそのエナンチオマーまたは他のジアステレオマーを実質的に含まない本発明の化合物の単一のジアステレオマーなどの個々の光学

異性体を含めて、本発明に包含されるものである。「実質的に含まない」とは、約80%超でその化合物の他のエナンチオマーまたはジアステレオマーを含まない、より好ましくは約90%超でその化合物の他のエナンチオマーまたはジアステレオマーを含まない、さらに好ましくは約95%超でその化合物の他のエナンチオマーまたはジアステレオマーを含まない、さらに非常に好ましくは約98%超でその化合物の他のエナンチオマーまたはジアステレオマーを含まない、最も好ましくは約99%超でその化合物の他のエナンチオマーまたはジアステレオマーを含まないことを意味する。

【0308】

さらに、炭素－炭素二重結合および炭素－窒素二重結合の可能な幾何異性体を含む化合物も、本発明に包含されるものである。

10

【0309】

本発明の化合物の個々の立体異性体は、当業者の知識の範囲内である多くの方法のいずれかによって製造することができる。その方法には、立体特異的合成、ジアステレオマーのクロマトグラフィー分離、エナンチオマーのクロマトグラフィー分割、エナンチオマー混合物中のエナンチオマーのジアステレオマーへの変換とそれに続くジアステレオマーのクロマトグラフィー分離および個々のエナンチオマーの再生、酵素的分割などがある。

【0310】

立体特異的合成には、適切なキラル原料の使用ならびにキラル中心でのラセミ化および立体化学の反転を起こさない合成反応が関与する。

【0311】

ある合成反応から生じる化合物のジアステレオマー混合物は多くの場合、当業者には公知であるクロマトグラフィー法によって分離することができる。

20

【0312】

エナンチオマーのクロマトグラフィー分割は、キラルクロマトグラフィー樹脂上で行うことができる。キラル樹脂を含むクロマトグラフィーカラムは市販されている。実際には、ラセミ体を溶液に入れ、キラル固定相を含むカラムに乗せる。次に、エナンチオマーをHPLCによって分離する。

【0313】

エナンチオマーの分割は、キラル補助部との反応によって混合物中のエナンチオマーをジアステレオマーに変換することで行うこともできる。次に、得られたジアステレオマーをカラムクロマトグラフィーによって分離することができる。この方法は、分離対象の化合物がキラル補助部を有する塩または共有結合を形成するカルボキシル、アミノまたはヒドロキシル基である場合には特に有用である。キラル的に純粋なアミノ酸、有機カルボン酸または有機スルホン酸は、キラル補助部として特に有用である。ジアステレオマーがクロマトグラフィーによって分離されたら、個々のエナンチオマーを再生することができる。非助に多くの場合、キラル補助部を回収し、再度用いることができる。

30

【0314】

エステラーゼ類、ホスホラーゼ類およびリパーゼ類などの酵素が、エナンチオマー混合物中のエナンチオマーの誘導体の分割に有用であることができる。例えば、分離対象の化合物中のカルボキシル基のエステル誘導体を製造することができる。ある種の酵素は、混合物中のエナンチオマーの一つのみを選択的に加水分解する。次に、得られたエナンチオマー的に純粋な酸を、加水分解されていないエステルから分離することができる。

40

【0315】

本発明の化合物は、互変異性または構造異性体の現象を示す可能性がある。本明細書中の図は一つの可能な互変異体型または構造異性体型のみを表し得るものであることから、理解すべき点として、本発明はC型肝炎を阻害する能力を有するあらゆる互変異体型または構造異性体型あるいはそれらの混合物を包含し、図において用いられてる一つの互変異体型または構造異性体型に限定されるものではない。

【0316】

さらに、本発明の化合物の溶媒和物および水和物は、本発明に包含されるものである。

50

【0317】

いずれかの変数（例えば、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 m 、 n など）がいずれかの置換基あるいは本発明の化合物または本明細書中の他のいずれかの式中に複数存在する場合、各場合でのその定義は、他のいずれの場合でのその定義からも独立である。さらに、置換基の組合せは、そのような組合せが安定な化合物を生じる場合にも許容される。安定な化合物とは、有用な程度の純度で反応混合物から単離可能な化合物である。

【0318】

本発明の化合物は、製薬上許容される塩として存在することができる。本明細書で使用される場合「製薬上許容される塩」という用語は、水または油に溶解性または分散性であって、不適当な毒性、刺激およびアレルギー応答を生じることなく疾患の治療に好適であり、妥当な利益／リスク比を有し、所期の用途において有効である本発明の化合物の酸塩または塩基塩あるいは両性イオン型を表す。その塩は、前記化合物の最終単離および精製時に、あるいは塩基性基（例えば、含窒素基）と好適な酸を反応させることで別個に製造することができる。代表的な酸付加塩には、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、クエン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、酪酸塩、樟脳酸塩、カンファースルホン酸塩、ジグルコン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メシチレンスルホン酸塩、メタンスルホン酸塩、ナフチレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、ピクリン酸塩、ピバリン酸、プロピオン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、トリクロロ酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、リン酸塩、グルタミン酸塩、重炭酸塩、p-トルエンスルホン酸塩およびウンデカン酸塩などがある。さらに、本発明の化合物におけるアミノ基は、塩化、臭化およびヨウ化メチル、エチル、プロピルおよびブチル；硫酸ジメチル、ジエチル、ジブチルおよびジアミル；塩化、臭化およびヨウ化デシル、ラウリル、ミリスチルおよびステアリル；ならびに臭化ベンジルおよびフェネチルで4級化することができる。製薬上許容される酸付加塩を形成するのに用いることができる酸の例には、塩酸、臭化水素酸、硫酸およびリン酸などの無機酸、ならびにシュウ酸、マレイン酸、コハク酸およびクエン酸などの有機酸などがある。

【0319】

塩基付加塩は、金属カチオンの水酸化物、炭酸塩または重炭酸塩などの好適な塩基、あるいはアンモニウムまたは有機1級、2級もしくは3級アミンと酸性基（例えば、カルボキシ基またはエノール）を反応させることで、化合物の最終単離および精製時に製造することができる。製薬上許容される塩のカチオンには、リチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムおよびアルミニウムならびにアンモニウム、テトラメチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウム、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジエチルアミン、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、ジシクロヘキシルアミン、プロカイン、ジベンジルアミン、N，N-ジベンジルフェネチルアミン、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無毒性4級アミンカチオンなどがある。塩基性付加塩の形成に有用な他の代表的な有機アミンには、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピペリジンおよびピペラジンなどがある。

【0320】

本発明の化合物の好ましい塩には、モノナトリウム塩、ジナトリウム塩、トリエチルアミン塩、トリフルオロ酢酸塩および塩酸塩などがある。

【0321】

本発明の化合物は、製薬上許容されるプロドラッグとして存在することもできる。「製薬上許容されるプロドラッグ」という用語は、不適当な毒性、刺激およびアレルギー応答を生じることなく患者の組織と接触させての使用に好適であり、妥当な利益／リスク比を

有し、所期の用途において有効であるプロドラッグあるいは両性イオン型を指す。「プロドラッグ」は、そのようなプロドラッグを哺乳動物被験者に投与した場合に、in vivoで式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(Va)、(Vb)、(Via)、(Vib)、(VII) または (VIII) の活性親薬剤を放出する共有結合したキャリアであると見なされる。式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(Va)、(Vb)、(Via)、(Vib)、(VII) または (VIII) の化合物のプロドラッグは、その化合物に存在する官能基の修飾を、その修飾が通常の操作または in vivo で開裂してそれぞれ親化合物となるように行うことで製造される。プロドラッグには、ヒドロキシ、アミン、カルボキシまたはスルフヒドリル基が、哺乳動物被験者に投与した場合に開裂してそれぞれ遊離のヒドロキシル、アミノ、カルボキシまたはスルフヒドリル基を形成する基に結合している化合物などがある。プロドラッグの例には、式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(Va)、(Vb)、(Via)、(Vib)、(VII) および (VIII) の化合物におけるヒドロキシ、カルボキシおよびアミン官能基の酢酸、ギ酸および安息香酸誘導体などがあるが、これらに限定されるものではない。

【0322】

本発明の治療方法および医薬組成物によれば、前記化合物は単独で、あるいは他の抗ウィルス剤との併用で投与することができる。その化合物を用いる場合、特定の患者についての具体的な医薬的に有効な用量レベルは、治療される障害およびその障害の重度；使用される特定の化合物の活性；使用される具体的な組成物；患者の年齢、体重、全身の健康状態、性別および食事；投与時刻；投与経路；使用される化合物の排泄速度；治療期間；および使用される化合物と併用または同時投与される薬剤などの要素によって決まる。その化合物は、担体、補助剤、希釈剤、媒体またはそれらの組合せを含む単位製剤で経口、非経口、浸透圧（経鼻噴霧）、直腸、膣または局所投与することができる。「非経口」という用語には、注入ならびに皮下、静脈、筋肉および胸骨内注射が含まれる。

【0323】

前記化合物の非経口投与される水系または油系の懸濁液は、分散剤、湿展剤または懸濁剤とともに製剤することができる。注射製剤はまた、希釈剤または溶媒中の注射溶液または懸濁液であることもできる。使用される許容される希釈剤または溶媒の中には、水、生理食塩水、リンゲル液、緩衝液、モノグリセリド類、ジグリセリド類、オレイン酸などの脂肪酸ならびにモノグリセリド類もしくはジグリセリド類などの固定油がある。

【0324】

非経口投与される化合物の抗ウィルス効果は、その吸収速度を低下させることで延長させることができる。特定の化合物の吸収を遅らせる一つの方法は、結晶、非晶質その他の水不溶型の前記化合物の懸濁液を含む注射デポー製剤を投与するというものである。その化合物の吸収速度はその溶解速度によって決まり、その溶解速度はその物理状態によって決まる。特定の化合物の吸収を遅らせる別の方法は、前記化合物を油系の溶液または懸濁液として含む注射用デポー製剤を投与するというものである。特定の化合物の吸収を遅らせるさらに別の方法は、リポソーム、微細乳濁液あるいはポリラクチド-ポリグリコリド、ポリオルトエステル類またはポリ無水物などの生体分解性ポリマー内に捕捉された前記化合物のマイクロカプセル基材を含む注射用デポー製剤を投与するというものである。ポリマーおよびそのポリマーの組成物に対する薬剤の比に応じて、薬剤放出の速度を制御することができる。

【0325】

経皮貼付剤も、化合物の徐放を提供することができる。吸収速度は、速度制御膜を用いたり、あるいはポリマー基材もしくはゲル内に化合物を捕捉することで遅らせることができる。逆に、吸収促進剤を用いて吸収を増加させることができる。

【0326】

経口投与用の固体製剤には、カプセル、錠剤、丸薬、粉剤または粒剤などがある。それらの固体製剤では活性化合物は、ショ糖、乳糖、デンプン、タルク、ケイ酸、水酸化アル

10

20

30

40

50

ミニウム、ケイ酸カルシウム、ポリアミド粉末、打錠潤滑剤およびステアリン酸マグネシウムもしくは微結晶セルロースなどの打錠助剤などの希釈剤を含んでいても良い。カプセル、錠剤および丸薬は緩衝剤も含むことができ、錠剤および丸薬は腸溶コーティング剤その他の放出制御コーティング剤を用いて製造することができる。粉剤および噴霧剤も、タルク、ケイ酸、水酸化アルミニウム、ケイ酸カルシウム、ポリアミド粉末またはそれらの混合物などの賦形剤を含むことができる。噴霧剤はさらに、クロロフルオロハイドロカーボン類またはそれらの代替品などの従来の推進剤を含むことができる。

【0327】

経口投与用の液体製剤には、水などの不活性希釈剤を含む乳濁液、微細乳濁液、液剤、懸濁液、噴霧剤およびエリキシル剤などがある。それらの組成物も、湿展剤、乳化剤、懸濁剤、甘味剤、香味剤および芳香剤などの補助剤を含むことができる。

10

【0328】

局所製剤には、軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ゲル、粉剤、液剤、噴霧剤、吸入剤および経皮貼付剤などがある。その化合物は、無菌条件下で担体ならびにいずれか必要な保存剤もしくは緩衝剤と混合される。それらの製剤はまた、動物性および植物性の脂肪、オイル、ロウ、パラフィン類、デンプン、トラガカント、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール類、シリコーン類、ベントナイト類、ケイ酸、タルクおよび酸化亜鉛、あるいはそれらの混合物などの賦形剤を含むこともできる。直腸投与または腔投与用の坐剤は、それぞれが常温では固体であるが直腸もしくは腔内では流体であるカカオバターもしくはポリエチレングリコールなどの好適な非刺激性賦形剤と前記化合物を混合することによって製造することができる。点眼剤、眼球軟膏、粉剤および液剤などの眼科製剤も、本発明の範囲に含まれることが想到される。

20

【0329】

本発明の化合物は、HCVウィルス複製に必須の酵素であるHCV RNA依存性RNAポリメラーゼを阻害する。その化合物は、単独の活性医薬として投与するか、あるいは1以上の薬剤と併用して、C型肝炎感染またはHCV感染に関連する症状を治療することもできる。本発明の化合物と併用投与される他の薬剤には、直接または間接の機序によってHCVウィルス複製を抑制するHCV感染によって生じる疾患に対する治療法などがある。それには、宿主免疫調節剤（例えばインターフェロン-α、PEG化インターフェロン-α、CpGオリゴヌクレオチド類など）あるいはイノシン・1リン酸デヒドロゲナーゼのような宿主細胞機能を阻害する抗ウィルス化合物（例えばリバビリンなど）などの薬剤などがある。さらに、免疫機能を調節するサイトカイン類などもある。さらに、HCVに対して作用するHCV抗原または抗原アジュバントの組合せを含むワクチンなどもある。さらに、宿主細胞成分と相互作用して、HCVウィルス複製の内部リボソーム侵入部位（IRES）開始翻訳段階を阻害することによってウィルスタンパク質合成を遮断するか、あるいは例えばHCV P7などの膜タンパク質のビロポリン（viroporin）ファミリーを指向する薬剤によるウィルス粒子の成熟および放出を遮断する薬剤などもある。本発明の化合物との併用で投与される他の薬剤には、ウィルス複製に関与するウィルスゲノムのタンパク質を標的とすることでHCVの複製を阻害する薬剤またはそのような薬剤の組合せなどがある。それらの薬剤には、例えばWO 0190121（A2）またはUS 6348587 B1またはWO 0160315またはWO 0132153に記載のヌクレオシド型ポリメラーゼ阻害薬などの他のHCV RNA依存性RNAポリメラーゼ阻害薬、あるいは例えばEP 1162196 A1またはWO 0204425に記載のベンズイミダゾールポリメラーゼ阻害薬、または例えばBILN2061などのペプチド模倣薬型阻害薬などのHCVプロテアーゼの阻害薬、またはHCVヘリカーゼの阻害薬などの非ヌクレオシド系阻害薬のような他の阻害薬などがあるが、これらに限定されるものではない。

30

40

【0330】

本発明の化合物との併用で投与される他の薬剤には、重感染した個体において他のウィルスの複製を阻害する薬剤またはそのような薬剤の組合せなどがある。その薬剤には、例

50

えばアデフォビル、ラミブジン、L d T (1-デオキシチミジン) およびテノフォビルなどのB型肝炎(HBV)感染によって引き起こされる疾患の療法、または例えばプロテアーゼ阻害薬(リトナビル、ロピナビル、インジナビル、ネルフィナビル、サキナビル、アンブレナビル、アタザナビル、チプラナビル、TMC-114、フォサンプレナビル); 逆転写酵素阻害薬(ジドブジン、ラミブジン、ジダノシン、スタブジン、テノフォビル、ザルシタビン、アバカビル、エファビレンツ、ネビラピン、デラビルジン、TMC-125); インテグラーゼ阻害薬(L-870812、S-1360); あるいは侵入阻害薬(エンフビルチド(T-20)、T-1249)などのヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染によって引き起こされる疾患の療法などがあるが、これらに限定されるものではない。

10

【0331】

本発明の化合物との併用で投与される他の薬剤には、肝硬変および肝臓の炎症などのHCV感染の症状を治療または改善する薬剤またはそのような薬剤の組合せなどがある。

【0332】

併用で投与する場合、それらの治療薬は同時または所定の期間内に投与される別個の組成物として製剤することができるか、あるいはそれらの治療薬を単一の単位製剤として投与することができる。

【0333】

単一用量または分割用量で宿主に投与される化合物の総1日用量は、約0.1~約200mg/kg、あるいは好ましくは約0.25~約100mg/kgの量とすることができる。単一の用量組成物は、それらの量あるいは1日用量を構成するその整数分の1量を含むことができる。

20

【0334】

生理活性の測定

HCVポリメラーゼ阻害アッセイ：生化学的IC₅₀：

阻害薬の2倍連続希釈液(部分阻害アッセイ)またはその阻害薬のIC₅₀を包含する相対的に狭い範囲の希釈液(強束縛アッセイ)を、20mM Tris-Cl (pH7.5)、5mM MgCl₂、50mM NaCl、1mM ジチオトレイトール、1mM エチレンジアミンテトラ酢酸(EDTA)、300μM GTPおよび150~300nM NS5B(HCV株1B(J4、ジェンバンク(Genbank)受入番号AF054247、またはH77、ジェンバンク受入番号AF011751))とともに室温で15分間インキュベートした。20μM CTP、20μM ATP、1μM 3H-UTP(10mCi/μmol)、150nM テンプレートRNAおよび0.4U/μL RNase阻害薬(RNasin、Promega)を加えることで反応を開始し、室温で2~4時間進行させた。反応容量は50μLであった。10mM Tris-Cl (pH8.0)、1mM EDTA中4mMのスペルミン1容量を加えることで反応を停止した。室温で少なくとも15分間インキュベートした後、沈殿したRNAを96ウェル方式でGF/Bフィルター(Millipore)によって濾過することで捕捉した。フィルタープレートを、2mM スペルミン、10mM Tris-Cl (pH8.0)、1mM EDTAそれぞれ200μLとエタノールで2回洗浄した。風乾後、マイクロシンチ(Microscint)20シンチレーションカクテル(Packard)30μLを各ウェルに加え、保持されたcpmをシンチレーションカウンティングによって測定した。曲線の最小値および最大値を求めるための未阻害対照および完全阻害対照サンプルを用いる2変数非線形回帰式によって、IC₅₀値を計算した。部分阻害アッセイで0.15μM未満のIC₅₀値を示した化合物について強束縛アッセイを行って、IC₅₀値をより正確に測定した。保持cpmを阻害薬濃度に対してプロットし、非線形回帰(参考文献1)を用いる式1に当てはめて、IC₅₀値を得た。

30

40

【0335】

保持cpm = A [平方 { (IC₅₀ + I_t - E_t)² + 4 IC₅₀ E_t } - (IC₅₀ + I_t - E_t)] 式1

50

式中、 $A = V_{max} [S] / 2 (K_m + [S])$ であり； I_t = 総阻害薬濃度であり； E_t = 総酵素活性濃度である。

【0336】

参考文献：Morrison, J. F. and S. R. Stone., 1985, "Approaches to the study and analysis of the inhibition of enzymes by slow- and tight-binding inhibitors." , Comments Mol. Cell. Biophys. 2: 347-368.

【0337】

使用したテンプレートRNAの配列は次の通りである。

【0338】

【化55】

5'GGGCGAAUUGGGCCCUCUAGAUGCAUGCUCGAGCGGCCGCCAGUGUGAUGG
AUAUCUGCAGAAUUCGCCCUUGGUGGCUCCAUCUUAGCCCUAGUCACGGCUAG
CUGUGAAAGGUCCGUGAGCCGCUUGACUGCAGAGAGUGCUGAUACUGGCCUCU
CUGCAGAUCAAGUC-3'

10

上記の方法によって試験を行った場合、本発明の化合物は $0.002 \mu M \sim 500 \mu M$ の範囲の IC_{50} でHCVポリメラーゼ1Bを阻害する。

【0339】

HCV複製におけるHCV阻害薬の評価：細胞培養 EC_{50}

20

細胞系およびアッセイについては、下記の変更を加えて文献 (Ikeda M., Yi M., Li K., Lemon SM., J. Virol 2002 Mar; 76(6): 2997-3006およびBlight K. J., Kolykhalov A., Rice C. M., Science 2000 Dec, 290: 1972-1974) に記載の方法に従った。

【0340】

(RNAアッセイ)

レプリコン細胞を、96ウェルプレートで細胞 3×10^3 個/ウェルにて5%ウシ胎仔血清を含むDMEM培地中で細胞を平板培養した。第1日に、培地を除去し、化合物の8連続2倍希釈液を含む新鮮な培地と交換した。培地中のDMSOの最終濃度を0.5%とした。培地に対して阻害薬を加えなかった以外は、未処理対照培地を同様にして処理した。プレートを37℃でCO₂ インキュベータ中でインキュベートした。第4日に、培地を除去してから、細胞溶解緩衝液 (RTL) (Qiagen) 100 μL を各ウェルに加えた。製造者 (Qiagen RNaseasy) 推奨の方法に従ってRNAを精製し、水200 μL で溶離した。リアルタイムRT-PCR法によって、前記精製RNAの一部 (200 μL からの5 μL) から、HCV RNAレベルを定量した。プライマーおよびプローブは、5' UTR領域における特異的配列から誘導される。RT-PCR反応を48℃で30分間行い、次に95℃で15秒間、54℃で30秒間そして72℃で40秒間に設定したサイクルを40回行った。化合物存在下でのHCV RNAの減少パーセントを計算し、50%阻害濃度 (IC_{50}) をプリズム (Prism) プログラムを用いる非線形回帰によって計算した。

30

【0341】

上記の方法で試験を行った場合、本発明の化合物は、 $0.002 \mu M$ から $> 100 \mu M$ の範囲の EC_{50} でレプリコン産生を阻害する。

40

【0342】

細胞傷害性アッセイ

細胞傷害性アッセイをレプリコン細胞で行った。すなわち、96ウェルプレートにて細胞 3×10^3 個/ウェルで5% FCSを含むDMEM培地中においてHCVレプリコン細胞を平板培養した。第1日に、培地を除去し、化合物の8連続2倍希釈液を含む新鮮な培地と交換した。培地中のDMSOの最終濃度は0.5%とした。実験はいずれも2連で行った。培地に阻害薬を加えなかった以外は、未処理対照培地を同様にして処理した。プレートをCO₂ インキュベータ中にて37℃でインキュベートした。第4日に、テトラゾリウム塩であるMTT (4 mg/mLのPBS溶液、シグマ (Sigma) カタログ番号M21

50

28) の原液を、 $25\ \mu\text{L}$ ／ウェルで各ウェルに加えた。プレートにさらに4時間インキュベートし、 20% SDS + $0.02\ \text{N}$ HCl でウェル当たり $50\ \mu\text{L}$ にて処理して細胞を溶解させた。終夜インキュベートした後、波長 $570/650\ \text{nm}$ でプレートの読取を行うことで光学密度を測定した。対照と比較して生じたホルマジン青色の低下を計算し、 50% 傷害性濃度 (TC_{50}) と記載される細胞変性効果を、プリズムプログラムを用いる非線形回帰分析によって計算した。

【0343】

上記のアッセイによって試験を行った場合、本発明の化合物は $6.6\ \mu\text{M}$ から $>100\ \mu\text{M}$ の範囲の TC_{50} で CPE 減少を示した。

【0344】

持続細胞系で感染性ウィルスを作ることができないために、C型肝炎を標的とする薬剤についての細胞アッセイはまだ利用できない。C型肝炎ウィルスゲノムは大型のポリタンパク質をコードし、それはプロセッシング後に後代 RNA を合成する上で必要な機能性成分を産生する。高レベルおよび持続的レベルのサブゲノム HCV RNA (レプリコン) を産生する選択可能な細胞系が、上記の文献に記載の方法に従って、ヒト肝臓癌細胞 (Hu h7) から誘導されている。これらの細胞系における RNA 複製の機序は、感染肝細胞での全長 HCV RNA の複製と同じであると考えられる。本発明の化合物および方法は、上記のレプリコンアッセイ系における HCV RNA 複製の阻害薬である。それは、C型肝炎ウィルス感染によって生じる疾患を治療する上での治療法としてのそれらの可能性を主張する根拠となっている。

【0345】

合成法

下記の図式および実施例の説明で用いた略称は、DMF = N, N-ジメチルホルムアミド、DMSO = ジメチルスルホキシドおよび THF = テトラヒドロフランである。

【0346】

本発明の化合物を製造することができる方法を示した下記の合成図式との関連で、本発明の化合物および方法についての理解が深まるであろう。原料は、商業的入手先から得られるか、あるいは当業者には公知の十分に確立された文献法によって製造することができる。基 A、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 および n は、下記で別段の断りがない限り、上記で定義の通りである。

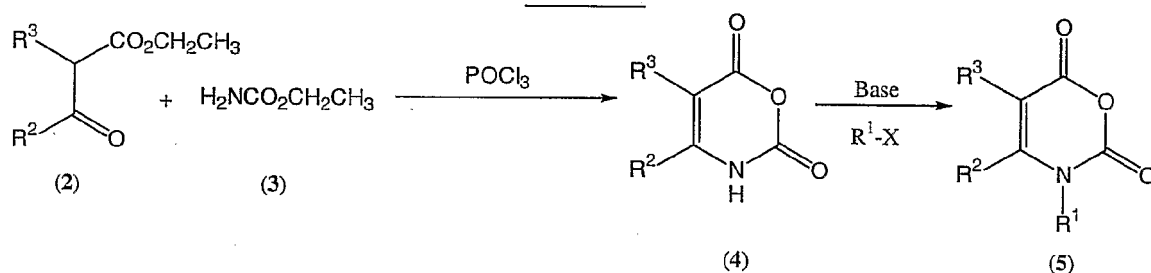
【0347】

本発明は、合成法または代謝法によって製造された場合の式 (I) を有する化合物を包含するものである。代謝法による本発明の化合物の製造には、ヒトまたは動物の身体 (in vivo) で起こるもの、あるいは in vitro で起こるプロセスなどがある。

【0348】

【化56】

図式 1



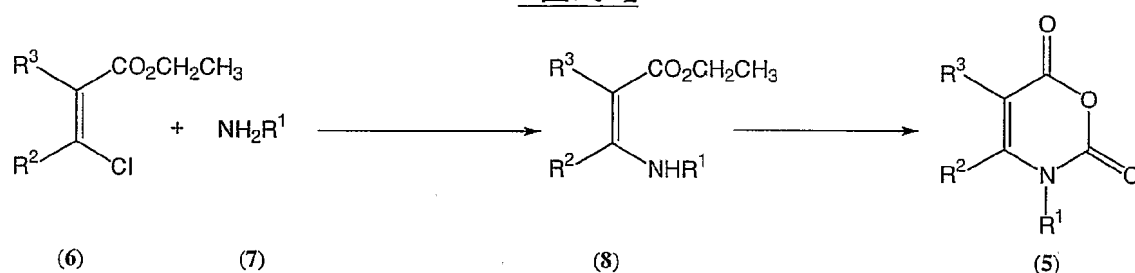
合成図式 1 に示したように、式 (2) の化合物を、加熱条件下でオキシ塩化リンの存在下に式 (3) の化合物と反応させて、式 (4) の化合物を得ることができる。式 (4) の化合物を、ジメチルアセトアミド、ジメチルホルムアミド、THF など (これらに限定されるものではない) の溶媒中にて水素化ナトリウム、水素化カリウム、リチウムヘキサメ

チルジシラジドなどの塩基と反応させ、次に $R^1 - X$ (R^1 はアルケニル、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニルアルキル、アルキルスルファニルアルキル、アルキルスルフィニルアルキル、アルキルスルホニルアルキル、アルキニル、アリールアルケニル、アリールアルキル、アリールスルファニルアルキル、アリールスルホニルアルキル、カルボキシアルキル、シアノアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルケニル、シクロアルキルアルキル、ハロアルコキシアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールスルホニルアルキル、複素環アルケニル、複素環アルキル、ヒドロキシアルキル、ニトロアルキル、 $R_a R_b N$ アルキル、 $R_a R_b NC(O)$ アルキル、 $R_a R_b NC(O)O$ アルキルまたは $R_a R_b NC(O)NR_c$ アルキルであり； X は Br 、 Cl 、 I 、 $CF_3S(O)_2-$ 、 $CH_3S(O)_2-$ またはトシルである）を加えることで、式（５）の化合物を得る。

【０３４９】

【化５７】

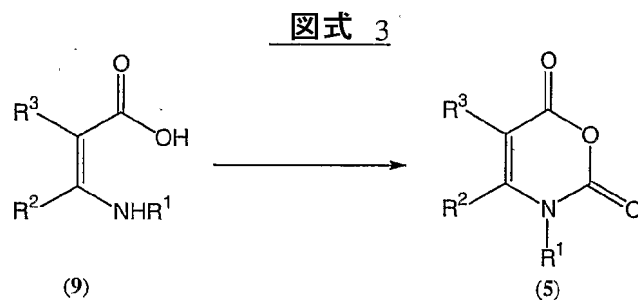
図式 2



別法として、式（６）の化合物を、加熱条件下において適宜に炭酸カリウムなどの塩基および臭化銅などの触媒の存在下に式（７）の化合物（ R^1 はアルケニル、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニルアルキル、アルキルスルファニルアルキル、アルキルスルフィニルアルキル、アルキルスルホニルアルキル、アルキニル、アリール、アリールアルケニル、アリールアルキル、アリールスルファニルアルキル、アリールスルホニルアルキル、カルボキシアルキル、シアノアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルケニル、シクロアルキルアルキル、ホルミルアルキル、ハロアルコキシアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールスルホニルアルキル、複素環、複素環アルケニル、複素環アルキル、ヒドロキシアルキル、ニトロアルキル、 $R_a R_b N-$ 、 $R_a R_b N$ アルキル、 $R_a R_b NC(O)$ アルキル、 $R_a R_b NC(O)O$ アルキル、 $R_a R_b NC(O)NR_c$ アルキル、 $R_f R_g C=N-$ または $R_k O-$ である）で処理して、式（８）の化合物を得ることができる。式（８）の化合物を、加熱条件下に 1, 2-ジクロロエタン、四塩化炭素、1, 4-ジオキサンまたはそれらの混合物（それらに限定されるものではない）などの溶媒中にて、ホスゲン、ジホスゲン、トリホスゲンなど（それらに限定されるものではない）の試薬で処理して、式（５）の化合物を得ることができる。

【０３５０】

【化 5 8】

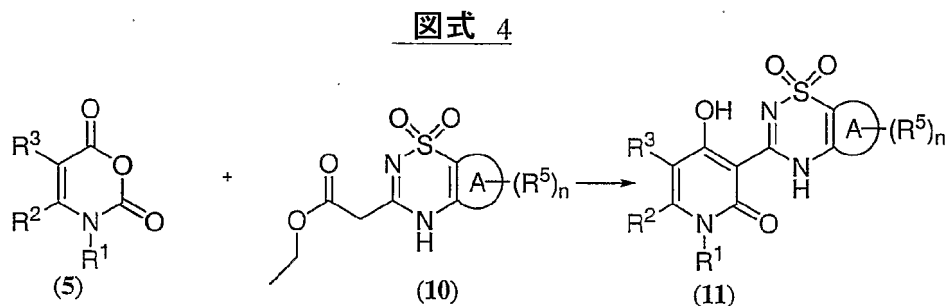


10

さらに、式（９）の化合物を、加熱条件下に水、トルエン、ベンゼンなど（それらに限定されるものではない）の溶媒中、水酸化カリウム、ピリジン、水酸化リチウムなどの塩基存在下において、ホスゲン、ジホスゲン、トリホスゲン、カルボニルジイミダゾール、クロルギ酸エチルなど（それらに限定されるものではない）の試薬と反応させて、式（５）の化合物を得ることもできる。

【 0 3 5 1】

【化 5 9】



20

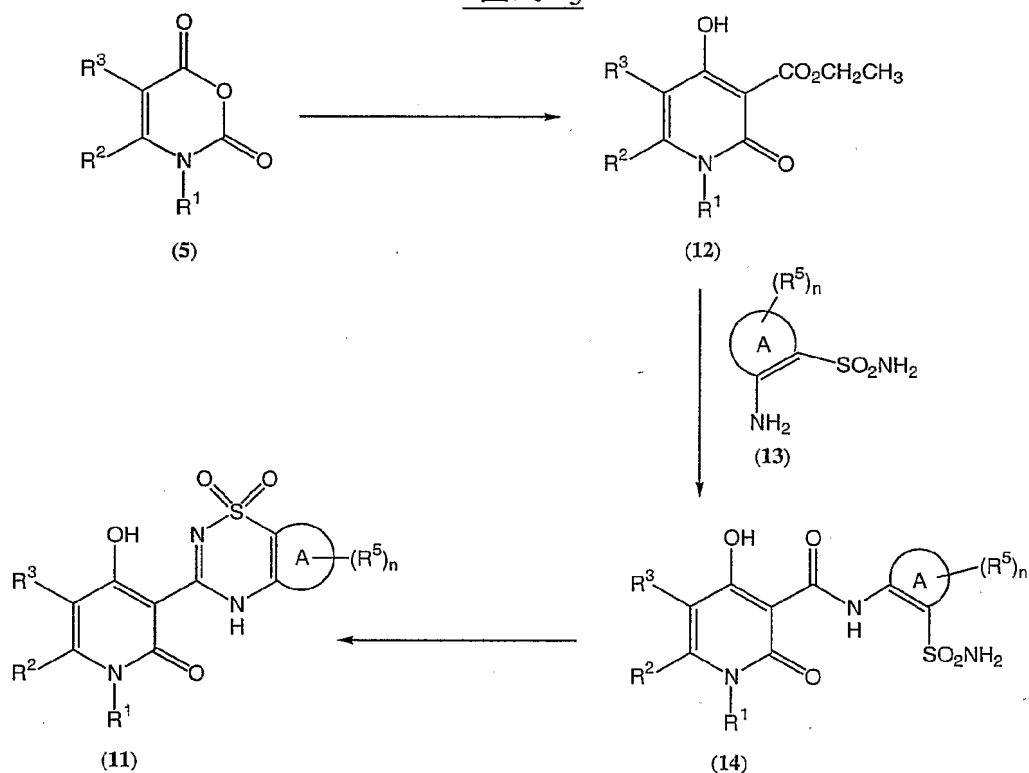
式（５）の化合物を、THF、ジエチルエーテル、メチル *tert*-ブチルエーテルなど（それらに限定されるものではない）の溶媒中、水素化ナトリウム、水素化カリウム、リチウムヘキサメチルジシラジドなどの塩基存在下に式（１０）の化合物で処理し、次に酢酸、ジクロロ酢酸または硫酸などの酸で処理して、 R^4 がヒドロキシである式（Ⅰ）の化合物の代表的なものである式（１１）の化合物を得ることができる。

30

【 0 3 5 2】

【化 6 0】

図式 5

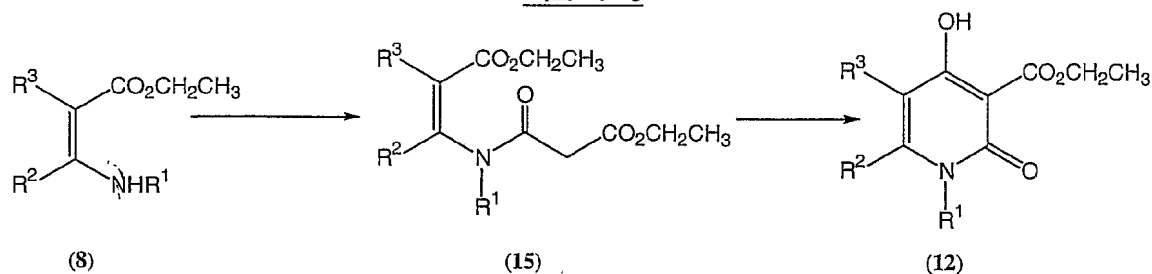


式 (5) の化合物を、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどの塩基で前処理しておいたマロン酸ジエチルと、ジメチルアセトアミド、ジメチルホルムアミド、THFなどの溶媒中加熱条件下で反応させることで、式 (12) の化合物を得ることができる。式 (12) の化合物を、トルエン、メシチレン、ベンゼンなどの溶媒中、加熱条件下で式 (13) の化合物で処理することで、式 (14) の化合物を得ることができる。式 (14) の化合物を、水中にて水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウムなどの塩基で加熱条件下で処理することで、式 (11) の化合物を得ることができる。

【 0 3 5 3】

【化 6 1】

図式 6



あるいは、式 (8) の化合物を、塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素などの溶媒中、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジンなどの塩基存在下クロロマロン酸エチルで処理して、式 (15) の化合物を得ることができる。あるいは、式 (8) の化合物を、ベンゼン、トルエンなどの溶媒中、加熱条件下にクロロマロン酸エチルで処理して、式 (15) の化合物を得ることができる。式 (15) の化合物を、エタノール中ナトリウムエトキシドで処理して、式 (12) の化合物を得ることができる。

【 0 3 5 4】

10

20

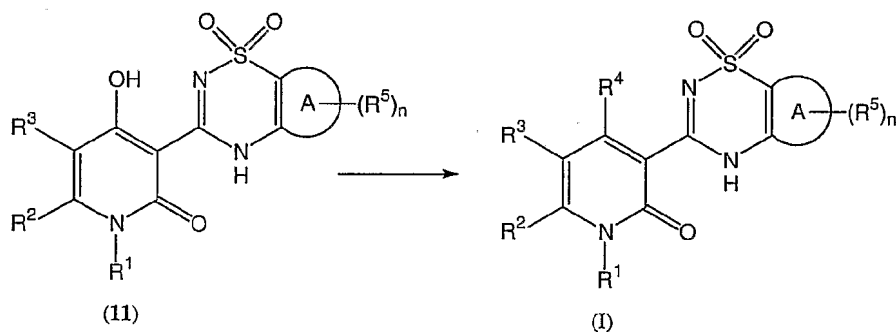
30

40

50

【化 6 2】

図式 7



10

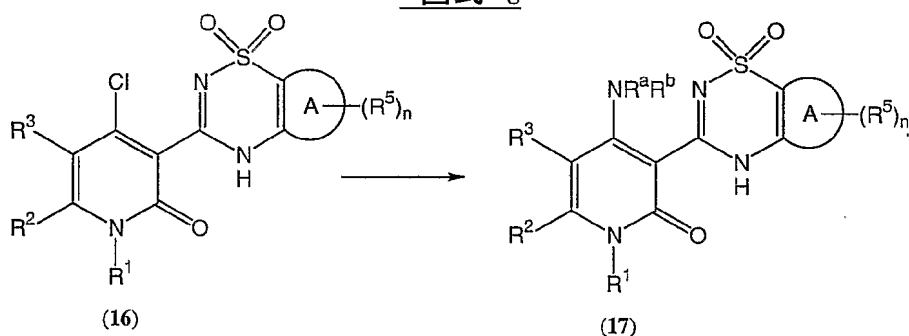
合成図式 7 には、 R^4 がハロである式 (I) の化合物を製造を示している。式 (11) の化合物を、アルコールを塩化物に変換するのに一般に用いられる当業者には公知の試薬で処理することができる。例えば、式 (11) の化合物を、塩化メチレン、クロロホルムおよびベンゼンなど（それらに限定されるものではない）の溶媒存在下または非存在下に PCl_5 、 PCl_3 、 POCl_3 または塩化チオニルなど（これらに限定されるものではない）の試薬で処理して、 R^4 が塩素である化合物を代表する式 (I) の化合物を得ることができる。 PBr_3 または DAST を用いて同様の変換を行って、前記アルコールを、 R^4 がそれぞれ臭素およびフッ素である相当する式 (I) の化合物に変換することが可能である。あるいは、 R^4 がヨウ素である式 (I) の化合物は、(a) 塩化メチレン、アセトニトリル、四塩化炭素、クロロホルムなど（それらに限定されるものではない）の溶媒中トリエチルアミン、ピリジンまたはジイソプロピルエチルアミンなどのアミン塩基存在下に、メタンスルホニルクロライドまたは無水メタンスルホンなどのメシル化試薬と式 (11) の化合物を反応させ、(b) そうして得られたメシレートに N -ヨードコハク酸イミドで処理することで製造することができる。

20

【0355】

【化 6 3】

図式 8



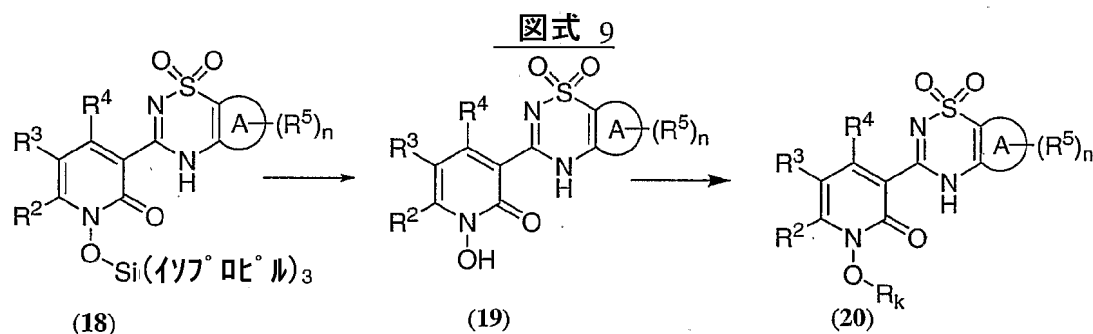
30

合成図式 8 に示したように、式 (16) の化合物を、加熱条件下にてメタノール、エタノールなどの極性溶媒中、式 $R_a R_b \text{NH}$ (R_a および R_b は本明細書で定義の通りである) を有するアミンで処理することで、 R^4 が $R_a R_b \text{N}$ である式 (I) の化合物の代表的なものである式 (17) の化合物に変換して、式 (17) の化合物を得ることができる。

40

【0356】

【化 6 4】



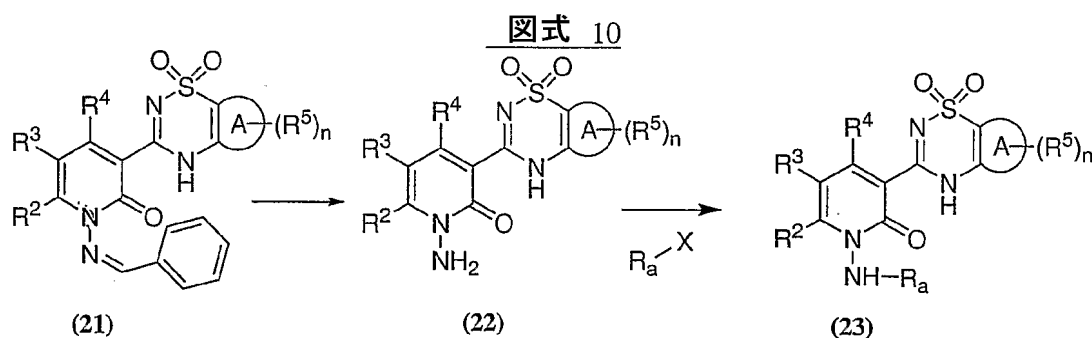
10

式(18)の化合物(R^1 が $O-Si$ (イソプロピル)₃または何らかの他の容易に脱離されるエーテル保護基である式(I)の化合物の代表的なもの)を、フッ素含有試薬で処理して、式(19)の化合物を得ることができる。式(19)の化合物のヒドロキシルアミン部分を、ジメチルホルムアミドなどの溶媒中の水素化ナトリウム、またはTHF、ジオキサンなど(それらに限定されるものではない)の溶媒中のリチウムヘキサメチルジシラジドなどの塩基で処理し、次に R_k-X (R_k はアルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニルアルキル、アルキルスルファニルアルキル、アルキルスルホニルアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールスルファニルアルキル、カルボキシアルキル、シアノアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ホルミルアルキル、ハロアルコキシアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、複素環、複素環アルキル、ヒドロキシアルキル、ニトロアルキル、 $R_c R_d N$ アルキル—または $R_c R_d NC(O)$ アルキルであり; X は Br 、 Cl 、 I 、 $CF_3 S(O)_2-$ 、 $CH_3 S(O)_2-$ またはトシルである)を加えることで、 R^1 が $R_k O-$ と定義される式(I)の化合物の代表的なものである式(20)の化合物を得ることができる。

20

【0357】

【化 6 5】



30

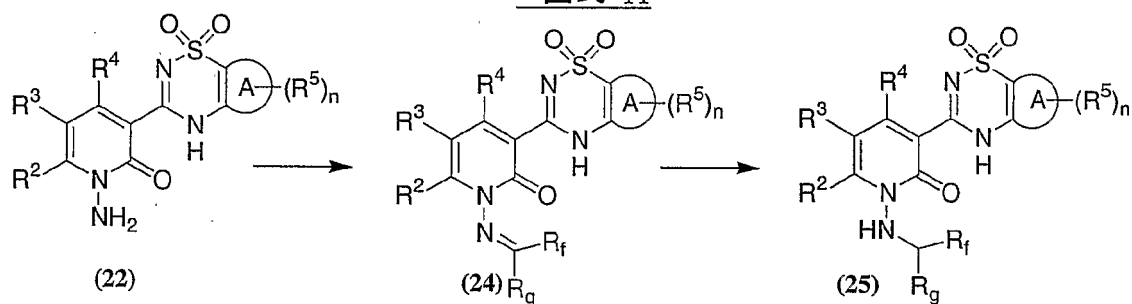
式(21)の化合物を、水酸化カリウム、水酸化ナトリウムなど(それらに限定されるものではない)の塩基水溶液で処理して、式(22)の化合物を得ることができる。式(22)の化合物を、THF、DMSO、DMF、ジオキサン、エーテル、塩化メチレンなどから選択される適切な溶媒または溶媒混合物中にて水素化ナトリウムなどの金属水素化物、有機リチウム試薬(例: $t-BuLi$ 、 $n-BuLi$ または $s-BuLi$)またはリチウムヘキサメチルジシラジドで処理し、次に $R_a X$ (X は、 Br 、 Cl 、 I 、 $CF_3 S(O)_2-$ 、 $CH_3 S(O)_2-$ またはトシルである)を加えることで、 R^1 が $-NHR_a$ である式(I)の化合物の代表的なものである式(23)の化合物を得ることができる。

40

【0358】

【化 6 6】

図式 11



10

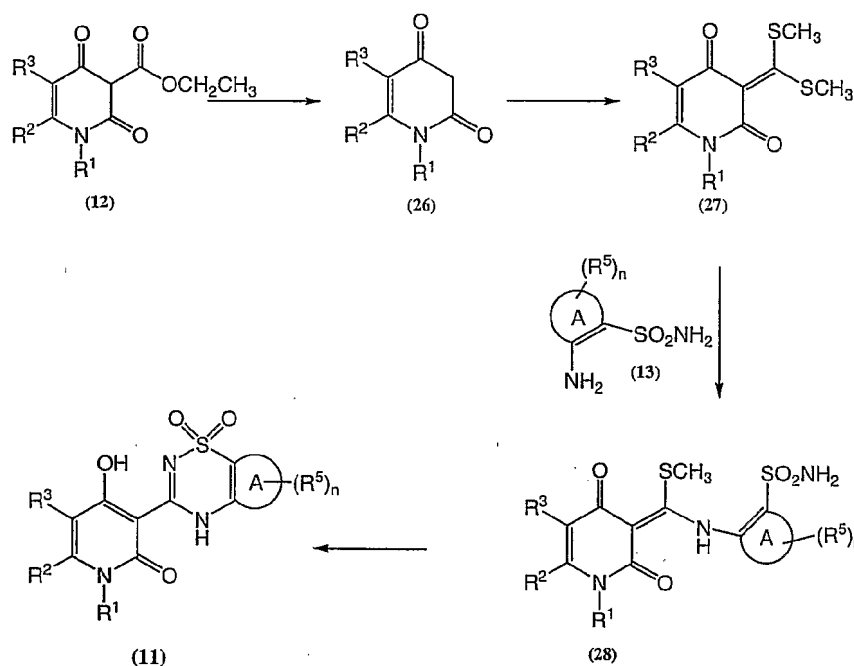
あるいは、式(22)の化合物を、加熱条件下で、溶媒非存在下またはジメチルアセトアミド、テトラヒドロフラン、ジオキサンなど(それらに限定されるものではない)の溶媒存在下に構造 R_f R_g C(O) のアルデヒドまたはケトンで処理することで、式(24)の化合物を得ることができる。式(24)の化合物を、水素およびパラジウムなどの触媒で、あるいは水素化ホウ素リチウム、水素化シアノホウ素ナトリウムなどの金属水素化物で還元することで式(25)の化合物を得る。

【0359】

【化 6 7】

20

図式 12



30

式(12)の化合物を、加熱条件下で水酸化カリウムなどの塩基水溶液と反応させて、式(26)の化合物を得ることができる。式(26)の化合物を、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、またはメチルtert-ブチルエーテルなど(これらに限定されるものではない)の溶媒または溶媒混合物中にて塩基と反応させ、次にほぼ室温〜約70℃の温度で二硫化炭素によって処理することができる。その塩基の例には、水素化ナトリウム、水素化カリウム、リチウムジイソプロピルアミド、ナトリウムヘキサメチルジシラジドおよびリチウムヘキサメチルジシラジドなどがあるが、これらに限定されるものではない。次に、約25℃の温度でメチル化試薬で処理することで、式(27)の化合物を得る。メチル化剤の例には、ヨウ化メチル、トリフ酸メチル、硫酸ジメチルなどがあるが、これらに限定されるものではない。

40

50

【0360】

あるいは、式(26)の化合物を、約25℃～約150℃の温度で1,4-ジオキサンまたはジメチルアセトアミドなどの溶媒中にて塩基存在下にトリス(メチルチオ)メチル・メチルサルフェートと反応させて、式(27)の化合物を得ることができる。塩基の例には、イミダゾール、1-メチルイミダゾール、2-メチルイミダゾール、2-イソプロピルイミダゾール、4-メチルイミダゾール、4-ニトロイミダゾール、ピリジン、N,N-ジメチルアミノピリジン、1,2,4-トリアゾール、ピロール、3-メチルピロール、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンまたはN-メチルモルホリンなどの有機アミンなどがあるが、これらに限定されるものではない。

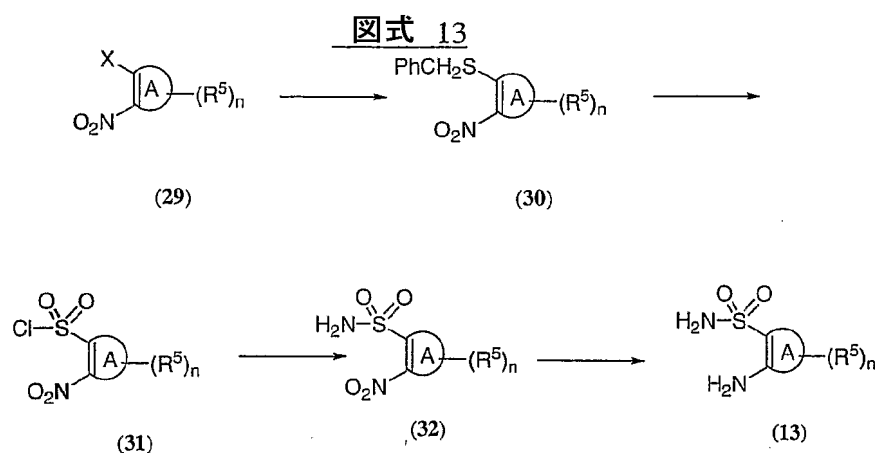
【0361】

式(27)の化合物を、約50℃～約150℃の温度にてトルエン、ベンゼン、ジオキサンまたはテトラヒドロフランなど(これらに限定されるものではない)の溶媒または溶媒混合物中、(13)などの化合物で処理して、式(11)の化合物を得ることができる。

10

【0362】

【化68】



20

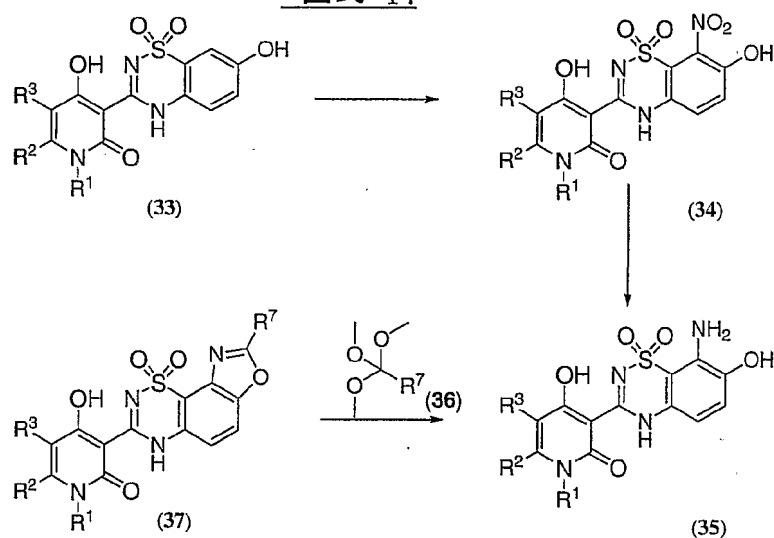
XがI、Br、ClまたはFである式(29)の化合物を、加熱条件下でエタノールなどの溶媒中にて炭酸ナトリウムなどの塩基存在下に、ベンゼンメチルチオールなどのアルキルチオールで処理することで、式(30)の化合物を得ることができる。塩酸または酢酸中にて塩素ガスで(30)を処理することで、式(31)の化合物を得る。塩化メチレン、テトラヒドロフランまたはジオキサンなど(それらに限定されるものではない)の溶媒中の式(31)の化合物を、アンモニアまたは水酸化アンモニウムで処理して、式(32)の化合物を得る。適宜に加熱条件下での酢酸中の鉄粉を用い、加熱条件下にメタノールまたはエタノールなど含水アルコール系溶媒中の鉄粉および塩化アンモニウムで式(32)の化合物を還元して、式(13)の化合物を得る。

30

【0363】

【化 6 9】

図式 14



10

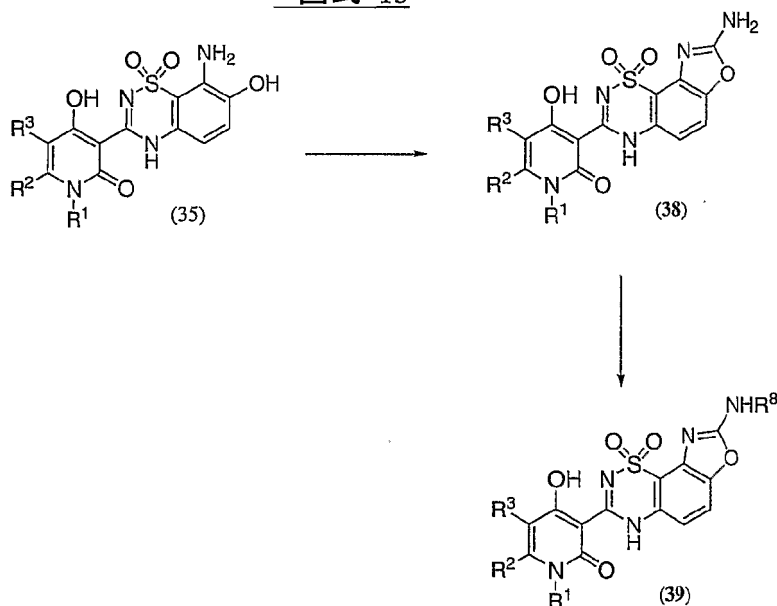
式(33)の化合物を、冷却条件下にて溶媒としての硫酸の存在下に硝酸アンモニウムで処理することで、式(34)の化合物を得ることができる。加熱条件下でメタノールまたはエタノールなどの含水アルコール系溶媒中にて、鉄粉および塩化アンモニウムで式(34)の化合物を還元することで、式(35)の化合物を得る。あるいはその還元は、加熱条件下で酢酸または希塩酸など(それらに限定されるものではない)の酸中、鉄粉で式(35)の化合物を処理することで行うこともできる。加熱条件下に式(36)のオルトエステルで式(35)の化合物を処理することで、式(37)の化合物を得る。

20

【0364】

【化 7 0】

図式 15



30

40

式(35)の化合物を、加熱条件下に臭化シアンで処理して、式(38)の化合物を得ることができる。ジメチルアセトアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、メタノール、塩化メチレン、テトラヒドロフランまたはアセトニトリルなどから選択される適切な溶媒または溶媒混合物中にて、トリエチルアミン、ピリジンなどのアミン塩基または炭酸セシウムまたは炭酸カリウムなどの無機塩基の存在下に、R⁸X(XはBr、ClまたはIで

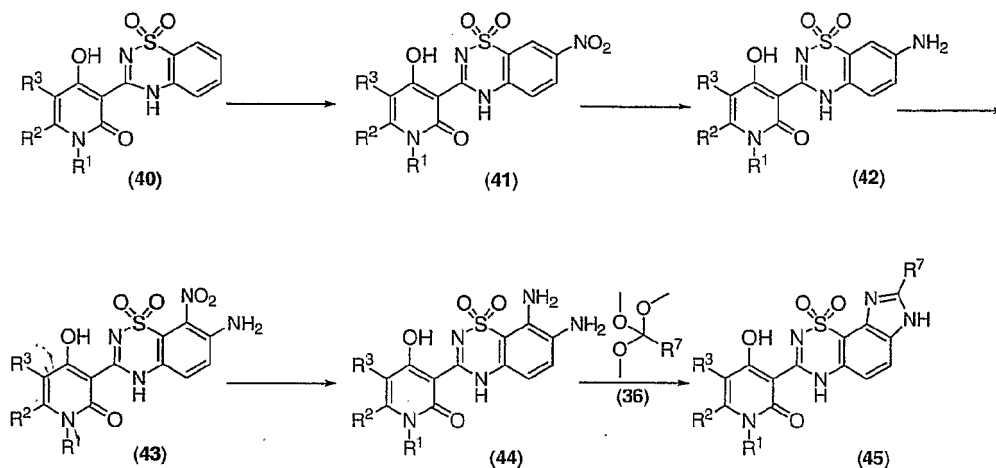
50

ある)、 R^8CO_2Cl または R^8SO_2Cl で式(38)の化合物を処理することで、式(39)の化合物が得られる。

【0365】

【化71】

図式 16



10

冷却条件下、追加の溶媒の存在下または非存在下にて、硫酸または無水トリフルオロ酢酸中のトリフルオロ酢酸などの酸存在下に、式(40)の化合物を硝酸アンモニウムまたは硝酸カリウムでニトロ化して、式(41)の化合物を得ることができる。加熱条件下で、メタノールまたはエタノールなどの含水アルコール系溶媒中にて鉄粉および塩化アンモニウムによって式(41)の化合物を還元することで、式(42)の化合物が得られる。あるいは、式(42)の化合物の還元は、加熱条件下、酢酸または希塩酸など(それらに限定されるものではない)の酸中において鉄粉を用いても行うことができる。式(42)の化合物は、上記のような個々の条件を用い、(a)ニトロ化および(b)段階(b)の生成物の還元によって式(44)の化合物に変換することができる。式(44)の化合物を、加熱条件下に式(36)のオルトエステルで処理することで、式(45)の化合物を得ることができる。

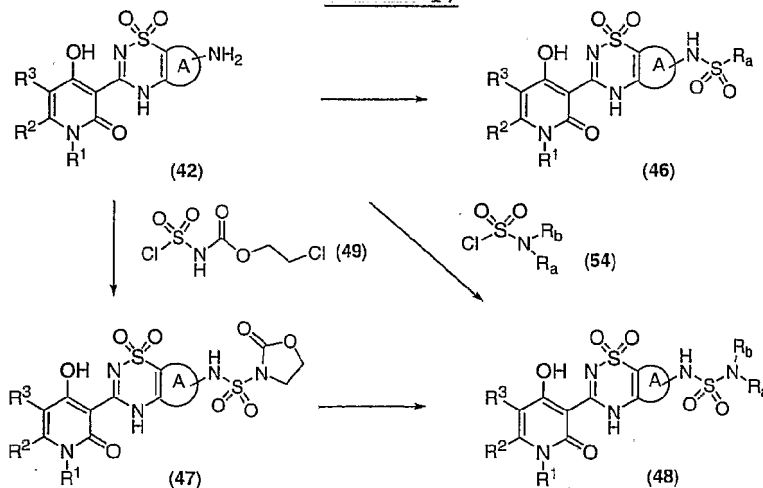
20

30

【0366】

【化72】

図式 17



40

塩化メチレン、テトラヒドロフランまたはジオキサンなどの溶媒またはそれらの溶媒混合物中、ピリジン単独などの塩基またはトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン

50

などのアミン塩基存在下に、式(42)の化合物を、式 R_aSO_2Cl のスルホニルクロライドでスルホニル化して、式(46)の化合物を得ることができる。あるいは、塩化メチレン、テトラヒドロフランまたはジオキサンなどの溶媒または溶媒混合物中、トリエチルアミンまたはジイソプロピルエチルアミンなど（それらに限定されるものではない）のアミン塩基の存在下に、式(42)の化合物を式(49)の化合物でスルファモイル化して、式(47)の化合物を得ることができる。式(49)の化合物は、当業界で公知の条件でクロルスルホニルイソシアネートおよび2-クロロエタノールを処理することで得ることができる。式(47)の化合物は、加熱条件下に塩化メチレン、THFまたはアセトニトリルなどの溶媒または溶媒混合物中にて式 R_aR_bNH （ R_a および R_b は本明細書で定義の通りである）を有するアミンでさらに処理して、式(48)の化合物を得ることができる。塩化メチレン、テトラヒドロフランまたはジオキサンなどの溶媒または溶媒混合物中、トリエチルアミンまたはジイソプロピルエチルアミンなどのアミン塩基存在下に、式(42)の化合物を式(54)の化合物でスルファモイル化して、式(48)の化合物を得ることができる。式(54)の化合物は、塩化スルフルルで式 R_aR_bNH のアミンを処理することで、あるいは(a)式 R_aR_bNH のアミンをクロルスルホン酸で処理し、そして(b)当業界で公知の条件にて段階(a)の生成物を五塩化リンなどの塩素化剤と接触させることで得ることができる。

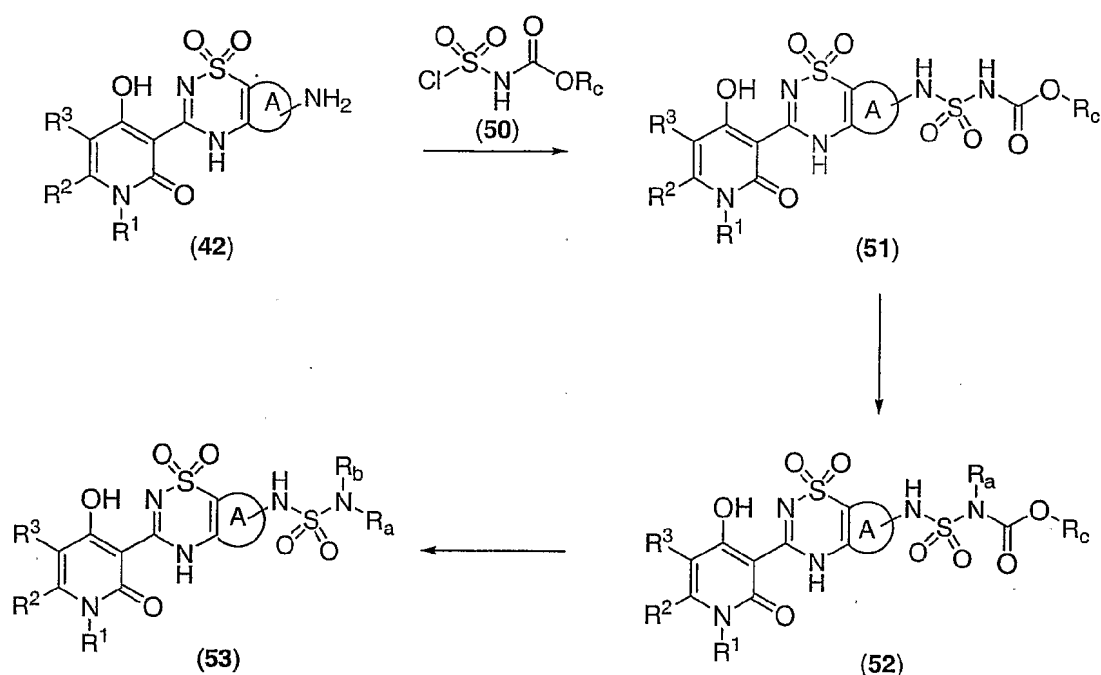
【0367】

同様に、 R^5 がーアルキル NH_2 である式(11)の化合物は、式(42)の化合物の式(48)の化合物への変換における条件を用い、 R^5 がーアルキル $NHSO_2NR_aR_b$ である式(11)の化合物に変換することができる。 R^5 がーアルキル NH_2 である式(11)の化合物は、式(42)の化合物を式(46)の化合物に変換する際の条件を用いることで、 R^5 がーアルキル $NHSO_2R_a$ である式(11)の化合物に変換することができる。

【0368】

【化73】

図式 18



塩化メチレン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ベンゼンまたはアセトニトリルなどの溶媒または溶媒混合物中、ピリジン、トリエチルアミンまたはジイソプロピルエチルアミンなどのアミン塩基の存在下に、式(42)の化合物を式 $RCOC(O)NHS$

O₂C1 (50) のスルファモイルクロライドでスルファモイル化して、式 (51) の化合物を得ることができる。式 (50) の化合物は、塩化メチレン、四塩化炭素、ジエチルエーテル、ベンゼンまたはトルエンなどの溶媒または溶媒混合物中、式 R_cOH のアルコールをクロロスルホニルイソシアネートで処理することで製造することができる。塩化メチレンまたはテトラヒドロフランなどの溶媒または溶媒混合物中、トリ-*n*-ブチルホスフィンまたはトリフェニルホスフィンなどおよびジイソプロピルアゾジカルボキシレート、1, 1'- (アザジカルボニル) ピペリジンまたはジエチルアゾジカルボキシレートなどの存在下に、式 (51) の化合物をさらに、式 R_aOH を有するアルコールで処理することで、式 (52) の化合物を得ることができる。あるいは、R_a がメチルである式 (52) の化合物は、当業界で公知の条件で、ヨウ化メチル、硫酸ジメチル、トリメチルシリルジアゾメタンなど（これらに限定されるものではない）のメチル化剤で式 (51) の化合物をメチル化することで得ることができる。式 (52) の化合物の式 (53) の化合物への変換は、トリフルオロ酢酸または塩酸などの酸との反応によって、あるいは水素ガス下にパラジウム／炭素などの水素化分解によって行うことができる。

10

【0369】

同様に、R⁵ がーアルキルNH₂ である式 (11) の化合物は、式 (42) の化合物の式 (51) の化合物への変換における条件によって、R⁵ がーアルキルNH SO₂ NH COOR_c である式 (11) の化合物に変換することができる。

【0370】

R⁵ がーアルキルNH₂ である式 (11) の化合物は、(51) から (52) への変換で用いられる条件によって、R⁵ がーアルキルNH SO₂ N (R_a) COOR_c である式 (11) の化合物に変換することができる。

20

【0371】

R⁵ がーアルキルNH₂ である式 (11) の化合物は、(52) から (53) への変換で用いられる条件によって、R⁵ がーアルキルNH SO₂ NR_a R_b である式 (11) の化合物に変換することができる。

【0372】

以下において、ある種の好ましい実施形態との関連で本発明について説明するが、本発明の範囲はこれらに限定されるものではない。それとは逆に本発明は、特許請求の範囲に含まれ得る全ての代替物、変更および均等物を包含するものである。従って、好ましい実施形態を含む下記の実施例は、本発明の好ましい実務を説明するものであり、これらの実施例がある種の好ましい実施形態を説明することを目的とするものであり、本発明の手順および概念的な側面についての最も有用かつ容易に理解される説明であると考えられるものを提供すべく示されていることは明らかであろう。

30

【0373】

本発明の化合物は、ACD / ChemSketch バージョン 5.0 (Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto, ON, Canada が開発) によって命名するか、あるいは ACD 命名法に一致する名称を与えた。

【実施例】

【0374】

40

実施例 1

1-ブチル-3-(1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-1, 8-ナフチリジン-2 (1H)-オン

実施例 1 A

文献 (Synthesis, 1982, 972-973) に記載の手順に従って、2H-ピリド [2, 3-d] [1, 3] オキサジン-2, 4 (1H)-ジオン 標題化合物を、2, 3-ピリジンカルボン酸無水物 (11.4 g、76 mmol) およびトリメチルシリルアジド (11.0 mL、80 mmol) から白色固体として製造した (7.27 g、58%)。

【0375】

【化 7 4】

 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ

7.31 (dd, $J=7.72, 4.78$ Hz, 1H), 8.31 (dd, $J=7.72, 1.84$ Hz, 1H), 8.66 (dd, $J=4.78, 1.84$ Hz, 1H), 12.27 (s, 1H).

【0 3 7 6】

実施例 1 B

1-ブチル-2H-ピリド [2, 3-d] [1, 3] オキサジン-2, 4 (1H) -ジオン

10

水素化ナトリウム (95%, 0.96 g, 40 mmol) のジメチルアセトアミド (60 mL) 懸濁液を窒素下に 10 °C で、攪拌しながら 1 時間にわたり実施例 1 A の生成物 (5.7 g, 34.7 mmol) と反応させ、次に n-ブチルブロマイド (5.2 g, 38 mmol) で処理し、さらに 16 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水との間で分配した。有機層を水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗生成物を、ヘキサンおよび酢酸エチル (3:1) を溶離液とするシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を白色固体として得た (2.5 g、収率 33%)。

【0 3 7 7】

【化 7 5】

20

 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.92 (t,

$J=7.35$ Hz, 3H), 1.36 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 4.13 (m, 2H), 7.38 (dd, $J=7.72, 4.78$ Hz, 1H), 8.39 (dd, $J=7.72, 1.84$ Hz, 1H), 8.77 (dd, $J=5.15, 1.84$ Hz, 1H).

【0 3 7 8】

実施例 1 C

(1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) 酢酸エチル

30

文献 (Chemistry of Heterocyclic Compounds (英語翻訳版), 1998, 34(7), 791-795) に記載の手順に従って、2-アミノベンゼンスルホンアミドから 2 段階で標題化合物を白色固体として製造した (収率 46%)。

【0 3 7 9】

【化 7 6】

 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ

1.21 (t, $J=7.17$ Hz, 3H), 4.16 (q, $J=7.23$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J=7.35$ Hz, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.82 (dd, $J=7.91, 1.29$ Hz, 1H), 12.27 (s, 1H).

【0 3 8 0】

実施例 1 D

40

1-ブチル-3-(1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-1, 8-ナフチリジン-2 (1H) -オン

実施例 1 B の生成物 (0.220 g, 1.0 mmol) および実施例 1 C の生成物 (0.268 g, 1.0 mmol) の脱水 THF (10 mL) 溶液に窒素下にて 0 °C で、水素化ナトリウム (95%, 0.10 g, 4.0 mmol) を加えた。反応液を 3 時間加熱還流し、冷却して 0 °C とし、それに氷酢酸 (2 mL) を滴下した。混合物を 2 時間加熱還流し、冷却して室温とし、塩酸水溶液 (0.1 M, 10 mL) で希釈した。得られた沈殿を濾過によって回収し、水およびジエチルエーテルで洗浄し、脱水して標題化合物 (0.130 g, 33%) を得た。MS (ESI-) m/z 397 (M-H)⁻。

【0 3 8 1】

50

標題化合物 (0.130 g、0.326 mmol) のアセトニトリルおよび水 (1:1、4 mL) 懸濁液を攪拌しながら、水酸化ナトリウム水溶液 (1 M、0.326 mL、0.326 mmol) と約 30 分間と反応させたところ、透明溶液が認められた。溶液を凍結乾燥して、ナトリウム塩を得た。

【0382】

【化77】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.92 (t, $J=7.35$ Hz, 3H), 1.35 (m, 2H), 1.58 (m, 2H), 4.28 (t, $J=7.35$ Hz, 2H), 7.13 (dd, $J=7.72$, 4.78 Hz, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.55 (m, 1H), 7.66 (dd, $J=7.72$, 1.47 Hz, 1H), 8.37 (dd, $J=7.72$, 1.84 Hz, 1H), 8.53 (dd, $J=4.60$, 2.02 Hz, 1H), 15.92 (s, 1H).

10

【0383】

実施例 2

1 - [(5 - クロロ - 2 - チエニル) メチル] - 3 - (1, 1 - ジオキシド - 4 H - 1, 2, 4 - ベンゾチアジアジン - 3 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 (1 H) - オン

実施例 2 A

1 - [(5 - クロロ - 2 - チエニル) メチル] - 2 H - ピリド [2, 3 - d] [1, 3] オキサジン - 2, 4 (1 H) - ジオン

n - ブチルブロマイドに代えて 2 - クロロ - 5 - クロロメチルチオフェンを用い、実施例 1 B の手順に従って標題化合物を製造した (0.195 g、52%)。

【0384】

【化78】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 5.38 (s, 2H), 6.98 (d, $J=4.04$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J=3.68$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J=7.72$, 4.78 Hz, 1H), 8.41 (dd, $J=7.72$, 1.84 Hz, 1H), 8.83 (dd, $J=4.78$, 1.84 Hz, 1H).

30

【0385】

実施例 2 B

1 - (5 - クロロ - 2 - チエニル) 1 - [(5 - クロロ - 2 - チエニル) メチル] - 3 - (1, 1 - ジオキシド - 4 H - 1, 2, 4 - ベンゾチアジアジン - 3 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 (1 H) - オン

実施例 1 B の生成物に代えて実施例 2 A の生成物を用い、実施例 1 D の手順に従って標題化合物を製造した (0.167 g、58%)。MS (ESI-) m/z 471 / 473 (M-H)⁻。

【0386】

実施例 1 D の手順に従って、標題化合物のナトリウム塩を製造した。

40

【0387】

【化79】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 5.53 (s, 2H), 6.89 (d, $J=3.68$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J=3.68$ Hz, 1H), 7.20 (dd, $J=7.72$, 4.78 Hz, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.56 (t, $J=7.72$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J=7.72$ Hz, 1H), 8.40 (dd, $J=7.72$, 1.84 Hz, 1H), 8.58 (dd, $J=4.78$, 1.84 Hz, 1H), 15.73 (s, 1H).

【0388】

実施例 3

50

3 - (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 1
- (2-エチルブチル) - 4-ヒドロキシ-1, 8-ナフチリジン-2 (1H) - オン

実施例 3 A

2 - [(2-エチルブチル) アミノ] ニコチン酸エチル

2-クロロニコチン酸エチル (0.646 g, 3.48 mmol) および 2-エチルブチルアミン (0.74 g, 7.31 mmol) を封管中 130 °C で 2 時間反応させた。反応混合物を塩化メチレンと水との間で分配した。水層を塩化メチレンで抽出した (50 mL で 2 回)。有機層を合わせ、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮した。残留物を、ヘキサン/酢酸エチル (19 : 1) を溶離液とするシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た (0.665 g, 76%)。

10

【0389】

【化80】

MS (ESI+) m/z 251.1 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.93 (t, $J=7.54$ Hz, 6H), 1.41 (m, 7H), 1.55 (m, 1H), 3.46 (m, 2H), 4.32 (q, $J=6.99$ Hz, 2H), 6.48 (dd, $J=7.72$, 4.78 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.11 (dd, $J=7.72$, 2.21 Hz, 1H), 8.27 (dd, $J=4.78$, 1.84 Hz, 1H).

【0390】

実施例 3 B

1 - (2-エチルブチル) - 2H-ピリド [2, 3-d] [1, 3] オキサジン-2, 4 (1H) - ジオン

20

実施例 3 A の生成物 (0.664 g, 2.65 mmol) およびジホスゲン (1.57 g, 7.96 mmol) の 1, 2-ジクロロエタン (13 mL) および 1, 4-ジオキサン (1.3 mL) 溶液を、80 °C で 16 時間反応させた。反応液を減圧下に濃縮し、残留物を、ヘキサン/酢酸エチル (9 : 1) を溶離液とするシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た (0.235 g, 36%)。

【0391】

【化81】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.95 (m, 6H), 1.40 (m, 4H), 1.52 (m, 2H), 4.21 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 8.41 (dd, $J=7.72$, 1.84 Hz, 1H), 8.70 (dd, $J=4.78$, 1.84 Hz, 1H).

30

【0392】

実施例 3 C

3 - (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 1
- 8-ナフチリジン-2 (1H) - オン

実施例 1 B の生成物に代えて実施例 3 B の生成物を用いて、実施例 1 D の手順に従って標題化合物を製造した (0.041 g, 38%)。

【0393】

40

【化82】

MS (ESI+) m/z 427.1 (M+H)⁺, (ESI-) m/z 425.1 (M-H)⁻; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.87 (t, $J=7.54$ Hz, 6H), 1.30 (m, 4H), 1.99 (m, 1H), 4.44 (d, $J=7.35$ Hz, 2H), 7.49 (dd, $J=7.72$, 4.78 Hz, 1H), 7.55 (t, $J=7.35$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J=8.09$ Hz, 1H), 7.77 (t, $J=7.17$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J=8.09$ Hz, 1H), 8.57 (dd, $J=7.72$, 1.84 Hz, 1H), 8.86 (d, $J=4.78$ Hz, 1H).

【0394】

実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【0395】

50

【化 8 3】

MS (ESI+) m/z 427.1 (M+H)⁺, (ESI-) m/z 425.1 (M-H)⁻; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.86 (t, $J=7.35$ Hz, 6H), 1.28 (m, 4H), 1.91 (m, 1H), 4.25 (d, $J=7.35$ Hz, 2H), 7.12 (dd, $J=7.72$, 4.78 Hz, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.55 (m, 1H), 7.67 (dd, $J=8.09$, 1.47 Hz, 1H), 8.37 (dd, $J=7.72$, 1.84 Hz, 1H), 8.50 (dd, $J=4.60$, 2.02 Hz, 1H), 15.97 (s, 1H).

【0 3 9 6】

実施例 4

1 - [1 - [(5 - ブロモ - 2 - チエニル) メチル] - 3 - (1 , 1 - ジオキシド - 4 H - 1 , 2 , 4 - ベンゾチアジアジン - 3 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 (1 H) - オン

実施例 4 A

1 - [(5 - ブロモ - 2 - チエニル) メチル] - 2 H - ピリド [2 , 3 - d] [1 , 3] オキサジン - 2 , 4 (1 H) - ジオン

n - ブチルブロマイドに代えて 2 - ブロモ - 5 - クロロメチルチオフエンを用いて、実施例 1 B の手順に従って標題化合物を製造した (0 . 2 2 9 g 、 5 5 %) 。

【0 3 9 7】

【化 8 4】

¹H NMR

(300 MHz, DMSO-d₆) δ 5.40 (s, 2H), 7.06 (m, 2H), 7.43 (dd, $J=7.72$, 4.78 Hz, 1H), 8.41 (dd, $J=7.72$, 1.84 Hz, 1H), 8.83 (dd, $J=4.78$, 1.84 Hz, 1H).

【0 3 9 8】

実施例 4 B

1 - [(5 - ブロモ - 2 - チエニル) メチル] - 3 - (1 , 1 - ジオキシド - 4 H - 1 , 2 , 4 - ベンゾチアジアジン - 3 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 (1 H) - オン

実施例 1 B の生成物に代えて実施例 4 A の生成物を用いて、実施例 1 D の手順に従って標題化合物を製造した (0 . 2 0 8 g 、 6 0 %) 。 MS (ESI -) m/z 515 / 517 (M - H) ⁻ 。 実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【0 3 9 9】

【化 8 5】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5.55 (s, 2H), 6.97 (d, $J=3.68$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J=3.68$ Hz, 1H), 7.20 (dd, $J=7.73$, 4.78 Hz, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.56 (m, 1H), 7.68 (d, $J=7.72$ Hz, 1H), 8.40 (dd, $J=7.72$, 2.21 Hz, 1H), 8.58 (dd, $J=4.78$, 2.20 Hz, 1H), 15.73 (s, 1H).

【0 4 0 0】

実施例 5

3 - (1 , 1 - ジオキシド - 4 H - 1 , 2 , 4 - ベンゾチアジアジン - 3 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 1 - (3 - メチルベンジル) - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 (1 H) - オン

実施例 5 A

1 - (3 - メチルベンジル) - 2 H - ピリド [2 , 3 - d] [1 , 3] オキサジン - 2 , 4 (1 H) - ジオン

n - ブチルブロマイドに代えて 3 - メチルベンジルブロマイドを用いて実施例 1 B の手順に従って標題化合物を製造した (0 . 3 0 5 g 、 6 2 %) 。 MS (DCI) m/z 269 (M + H) ⁺ 。

10

20

30

40

50

【0401】

実施例 5 B

3 - (1, 1 - ジオキシド - 4 H - 1, 2, 4 - ベンゾチアジアジン - 3 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 1 - (3 - メチルベンジル) - 1, 8 - ナフチリジン - 2 - (1 H) - オン

実施例 1 B の生成物に代えて実施例 5 A の生成物を用いて、実施例 1 D の手順に従って標題化合物を製造した (0.112 g、72%)。MS (ESI-) m/z 445 (M-H)⁻。実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【0402】

【化 8 6】

10

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.23 (s, 3H), 5.48 (s, 2H), 7.01

(m, 3H), 7.14 (t, J=7.35 Hz, 2H), 7.28 (m, 2H), 7.56 (td, J=7.72, 1.47 Hz, 1H), 7.67 (dd, J=7.72, 1.47 Hz, 1H), 8.41 (dd, J=7.72, 1.84 Hz, 1H), 8.48 (dd, J=4.78, 1.84 Hz, 1H), 15.86 (s, 1H).

【0403】

実施例 6

3 - (1, 1 - ジオキシド - 4 H - 1, 2, 3 - (1, 1 - ジオキシド - 4 H - 1, 2, 4 - ベンゾチアジアジン - 3 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 1 - (3 - ニトロベンジル) - 1, 8 - ナフチリジン - 2 (1 H) - オン

20

実施例 6 A

1 - (3 - ニトロベンジル) - 2 H - ピリド [2, 3 - d] [1, 3] オキサジン - 2, 4 (1 H) - ジオン

n-ブチルブロマイドに代えて 3-ニトロベンジルブロマイドを用いて、実施例 1 B の手順に従って標題化合物を製造した (0.147 g、28%)。MS (DCI) m/z 300 (M+H)⁺。

【0404】

実施例 6 B

3 - (1, 1 - ジオキシド - 4 H - 1, 2, 4 - ベンゾチアジアジン - 3 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 1 - (3 - ニトロベンジル) - 1, 8 - ナフチリジン - 2 (1 H) - オン

30

実施例 1 B の生成物に代えて実施例 6 A の生成物を用いて、実施例 1 D の手順に従って標題化合物を製造した (0.032 g、42%)。MS (ESI-) m/z 476 (M-H)⁻。実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【0405】

【化 8 7】

40

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5.62 (s, 2H), 7.19 (dd, J=7.72,

4.78 Hz, 1H), 7.29 (td, J=8.36, 1.29 Hz, 2H), 7.56 (t, J=8.46 Hz, 1H), 7.58 (t, J=7.72 Hz, 1H), 7.67 (d, J=8.09 Hz, 1H), 7.74 (d, J=8.09 Hz, 1H), 8.08 (m, 2H), 8.43 (dd, J=7.54, 2.02 Hz, 1H), 8.50 (dd, J=4.60, 2.02 Hz, 1H), 15.76 (s, 1H).

【0406】

実施例 7

3 - (1, 1 - ジオキシド - 4 H - 1, 2, 4 - ベンゾチアジアジン - 3 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 1 - (3 - チエニルメチル) - 1, 8 - ナフチリジン - 2 (1 H) - オン

実施例 7 A

1 - (3 - チエニルメチル) - 2 H - ピリド [2, 3 - d] [1, 3] オキサジン - 2, 4 (1 H) - ジオン

50

n-ブチルブロマイドに代えて 3-(プロモメチル)チオフエンを用いて、実施例 1 B

の手順に従って標題化合物を製造した（0.170 g、52%）。

【0407】

【化88】

^1H NMR (300

MHz, DMSO- d_6) δ 5.32 (s, 2H), 7.15 (m, 1H), 7.40 (dd, $J=7.72, 4.78$ Hz, 1H), 7.48 (m, 2H), 8.41 (dd, $J=7.72, 1.84$ Hz, 1H), 8.76 (dd, $J=4.78, 1.84$ Hz, 1H).

【0408】

実施例 7 B

3 - (1, 1 - ジオキシド - 4 H - 1, 2, 4 - ベンゾチアジジン - 3 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 1 - (3 - チエニルメチル) - 1, 8 - ナフチリジン - 2 (1 H) - オン 10

実施例 1 B の生成物に代えて実施例 7 A の生成物を用いて、実施例 1 D の手順に従って標題化合物を製造した（0.135 g、48%）。MS (ESI-) m/z 437 ($M-H$)⁻。実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【0409】

【化89】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 5.48 (s, 2H), 7.09 (d, $J=4.04$ Hz, 1H), 7.16 (dd, $J=7.72, 4.78$ Hz, 1H), 7.27 (m, 3H), 7.38 (dd, $J=4.96, 3.13$ Hz, 1H), 7.56 (t, $J=7.72$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J=8.09$ Hz, 1H), 8.39 (dd, $J=7.72, 1.66$ Hz, 1H), 8.53 (dd, $J=4.78, 1.66$ Hz, 1H), 15.85 (s, 1H). 20

【0410】

実施例 8

1 - (3 - クロロベンジル) - 3 - (1, 1 - ジオキシド - 4 H - 1, 2, 4 - ベンゾチアジジン - 3 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 (1 H) - オン

実施例 8 A

1 - (3 - クロロベンジル) - 2 H - ピリド [2, 3 - d] [1, 3] オキサジン - 2, 4 (1 H) - ジオン

n - ブチルブロマイドに代えて 3 - クロロベンジルブロマイドを用いて、実施例 1 B の手順に従って標題化合物を製造した（0.405 g、77%）。MS (DCI) m/z 289 ($M+H$)⁺。 30

【0411】

実施例 8 B

1 - (3 - クロロベンジル) - 3 - (1, 1 - ジオキシド - 4 H - 1, 2, 4 - ベンゾチアジジン - 3 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 (1 H) - オン

実施例 1 B の生成物に代えて実施例 8 A の生成物を用いて、実施例 1 D の手順に従って標題化合物を製造した（0.050 g、45%）。MS (ESI-) m/z 465 ($M-H$)⁻。実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【0412】

【化90】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 5.50 (s, 2H), 7.18 (dd, $J=7.72, 4.78$ Hz, 1H), 7.27 (m, 6H), 7.56 (td, $J=7.91, 1.47$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J=7.72$ Hz, 1H), 8.42 (dd, $J=7.72, 1.84$ Hz, 1H), 8.49 (dd, $J=4.78, 2.21$ Hz, 1H), 15.78 (s, 1H). 40

【0413】

実施例 9

1 - (3 - ブロモベンジル) - 3 - (1, 1 - ジオキシド - 4 H - 1, 2, 4 - ベンゾチアジジン - 3 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 (1 H) - オン 50

実施例 9 A

1 - (3-プロモベンジル) - 2 H-ピリド [2, 3-d] [1, 3] オキサジン-2, 4 (1H) -ジオン

n-ブチルプロマイドに代えて3-プロモベンジルプロマイドを用いて、実施例 1 B の手順に従って標題化合物を製造した (0.500 g、82%)。MS (DCI) m/z 333 (M+H)⁺。

【0414】

実施例 9 B

1 - (3-プロモベンジル) - 3 - (1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 4-ヒドロキシ-1, 8-ナフチリジン-2 (1H) -オン

実施例 1 B の生成物に代えて実施例 9 A の生成物を用いて、実施例 1 D の手順に従って標題化合物を製造した (0.050 g、45%)。MS (ESI-) m/z 465 (M-H)⁻。実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【0415】

【化 9 1】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5.50 (s, 2H), 7.18 (dd, J=7.72, 4.78 Hz, 1H), 7.27 (m, 6H), 7.56 (td, J=7.91, 1.47 Hz, 1H), 7.67 (d, J=7.72 Hz, 1H), 8.42 (dd, J=7.72, 1.84 Hz, 1H), 8.49 (dd, J=4.78, 2.21 Hz, 1H), 15.78 (s, 1H).

【0416】

実施例 10

1 - [(2-クロロ-1, 3-チアゾール-5-イル) メチル] - 3 - (1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 4-ヒドロキシ-1, 8-ナフチリジン-2 (1H) -オン

実施例 10 A

1 - [(2-クロロ-1, 3-チアゾール-5-イル) メチル] - 2 H-ピリド [2, 3-d] [1, 3] オキサジン-2, 4 (1H) -ジオン

n-ブチルプロマイドに代えて2-クロロ-5-プロモメチルチアゾールを用いて、実施例 1 B の手順に従って標題化合物を製造した (0.360 g、60%)。

【0417】

【化 9 2】

MS (APCI) m/z 296 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5.45 (s, 2H), 7.44 (dd, J=7.72, 4.78 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.42 (dd, J=7.91, 1.65 Hz, 1H), 8.82 (dd, J=4.78, 1.84 Hz, 1H).

【0418】

実施例 10 B

1 - [(2-クロロ-1, 3-チアゾール-5-イル) メチル] - 3 - (1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 4-ヒドロキシ-1, 8-ナフチリジン-2 (1H) -オン

実施例 1 B の生成物に代えて実施例 10 A の生成物を用いて、実施例 1 D の手順に従って標題化合物を製造した (0.136 g、60%)。

【0419】

【化 9 3】

MS (ESI-) m/z 477 (M-H)⁻; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5.76 (s, 2H), 7.56 (m, 2H), 7.65 (d, J=7.35 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.92 (d, J=8.09 Hz, 1H), 8.59 (dd, J=8.09, 1.84 Hz, 1H), 8.92 (dd, J=4.78, 1.84 Hz, 1H), 13.72 (s, 1H).

【0420】

10

20

30

40

50

実施例 1 1

3 - (1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 3
- (3-フルオロベンジル) - 4-ヒドロキシ-1, 8-ナフチリジン-2 (1 H) - オ
ン

実施例 1 1 A

1 - (3-フルオロベンジル) - 2 H-ピリド [2, 3-d] [1, 3] オキサジン-
2, 4 (1 H) - ジオン

n-ブチルブロマイドに代えて3-フルオロベンジルブロマイドを用いて、実施例 1 B
 の手順に従って標題化合物を製造した (0.382 g、76%)。MS (DCI) m/z
 273 (M+H)⁺。

10

【0421】

実施例 1 1 B

3 - (1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 1
- (3-フルオロベンジル) - 4-ヒドロキシ-1, 8-ナフチリジン-2 (1 H) - オ
ン

実施例 1 Bの生成物に代えて実施例 1 1 Aの生成物を用いて、実施例 1 Dの手順に従っ
 て標題化合物を製造した (0.040 g、37%)。MS (ESI-) m/z 449、(M-H)⁻。実施例 1 Dの手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【0422】

【化94】

20

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5.52 (s, 2H), 7.02 (m, 2H),

7.08 (d, J=7.72 Hz, 1H), 7.17 (dd, J=7.72, 4.41 Hz, 1H), 7.29 (m, 3H), 7.56 (td, J=7.91, 1.47
 Hz, 1H), 7.67 (d, J=8.09 Hz, 1H), 8.41 (dd, J=7.72, 1.84 Hz, 1H), 8.49 (dd, J=4.78, 1.84 Hz,
 1H), 15.79 (s, 1H).

【0423】

実施例 1 2

3 - (1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 4
- ヒドロキシ-1 - (3-メチルブチル) - 1, 8-ナフチリジン-2 (1 H) - オン

30

実施例 1 2 A

1 - (3-メチルブチル) - 2 H-ピリド [2, 3-d] [1, 3] オキサジン-2,
4 (1 H) - ジオン

水素化ナトリウム (95%、0.048 g、2.0 mmol) のジメチルアセトアミド
 (2 mL) 懸濁液を 20 °C で窒素下に、実施例 1 A の生成物 (0.3 g、1.83 mmol)
 と反応させた。反応混合物を 1/2 時間攪拌し、次に 1-ブロモ-3-メチルブタン
 (0.3 g、2.0 mmol) で処理し、さらに 16 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル
 と水との間で分配した。有機層を水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、
 濾過し、減圧下に濃縮した。粗生成物を、ヘキサンおよび酢酸エチル (3:1) を溶離液
 とするシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化
 合物を白色固体として得た (0.218 g、51%)。

40

【0424】

【化95】

MS (ESI-) m/z 233 (M-H)⁻. ¹H

NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.93 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 1.55 (m, 2H), 1.66 (m, 1H), 4.14 (t,
 J=7.72 Hz, 2H), 7.37 (dd, J=7.91, 4.96 Hz, 1H), 8.38 (dd, J=7.72, 1.84 Hz, 1H), 8.78 (dd,
 J=4.78, 1.84 Hz, 1H).

【0425】

50

実施例 1 2 B

3 - (1, 1 - ジオキシド - 4 H - 1, 2, 4 - ベンゾチアジアジン - 3 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 1 - (3 - メチルブチル) - 1, 8 - ナフチリジン - 2 (1 H) - オン

実施例 1 2 A の生成物 (0. 2 1 6 g、0. 9 2 m m o l) および実施例 1 C の生成物 (0. 2 4 7 g、0. 9 2 2 m m o l) の脱水 T H F (7. 5 m L) 溶液に窒素下で 2 0 °C にて、水素化ナトリウム (9 5 %、0. 0 8 9 g、3. 7 m m o l) を加えた。反応液を 3 時間加熱還流し、冷却して 2 0 °C とし、氷酢酸 (2. 4 m L) を滴下した。得られた混合物を 1 時間加熱還流し、冷却して 2 5 °C とし、塩酸水溶液 (0. 5 M、3 5 m L) で希釈した。得られた沈殿を濾過によって回収し、水で洗浄し、脱水した。粗生成物を、ヘキサンおよび酢酸エチル (3 : 1) を溶離液とするシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を白色固体として得た (0. 0 3 1 g、2 0 %)。M S (E S I -) m / z 4 1 1 (M - H) ⁻。実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

10

【0 4 2 6】

【化 9 6】

MS (ESI-) m/z

411 (M-H) ⁻. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.95 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 1.47 (m, 2H), 1.64 (m, 1H), 4.30 (t, J=7.72 Hz, 2H), 7.13 (dd, J=7.72, 4.78 Hz, 1H), 7.26 (d, J=8.09 Hz, 1H), 7.30 (d, J=7.72 Hz, 1H), 7.55 (t, J=7.72 Hz, 1H), 7.66 (d, J=8.09 Hz, 1H), 8.37 (dd, J=7.72, 1.84 Hz, 1H), 8.53 (dd, J=4.78, 2.21 Hz, 1H), 15.94 (s, 1H).

20

【0 4 2 7】

実施例 1 3

1 - (シクロブチルメチル) - 3 - (1, 1 - ジオキシド - 4 H - 1, 2, 4 - ベンゾチアジアジン - 3 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 (1 H) - オン

実施例 1 3 A

1 - (シクロブチルメチル) - 2 H - ピリド [2, 3 - d] [1, 3] オキサジン - 2, 4 (1 H) - ジオン

n - ブチルブロマイドに代えてプロモメチル - シクロブタンを用いて、実施例 1 B の手順に従って標題化合物を製造した (0. 2 5 5 g、6 0 %)。M S (D C I) m / z 2 3 3 (M + H) ⁺。

30

【0 4 2 8】

実施例 1 3 B

1 - (シクロブチルメチル) - 3 - (1, 1 - ジオキシド - 4 H - 1, 2, 4 - ベンゾチアジアジン - 3 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 (1 H) - オン

実施例 1 B の生成物に代えて実施例 1 3 A の生成物用いて、実施例 1 D の手順に従って標題化合物を製造した (0. 1 2 0 g、5 2 %)。M S (E S I -) m / z 4 0 9 (M - H) ⁻。実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

40

【0 4 2 9】

【化 9 7】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.83 (m, 6H), 2.79 (m, 1H), 4.38 (d, J=6.99 Hz, 2H), 7.13 (dd, J=7.72, 4.78 Hz, 1H), 7.29 (t, J=7.54 Hz, 2H), 7.55 (t, J=7.72 Hz, 1H), 7.67 (d, J=7.72 Hz, 1H), 8.36 (dd, J=7.72, 2.21 Hz, 1H), 8.51 (dd, J=4.78, 1.84 Hz, 1H), 15.92 (s, 1H).

【0 4 3 0】

実施例 1 4

3 - (1, 1 - ジオキシド - 4 H - 1, 2, 4 - ベンゾチアジアジン - 3 - イル) - 4

50

ーヒドロキシー１－〔（５－メチル－２－チエニル）メチル〕－１，８－ナフチリジン－
２（１Ｈ）－オン

実施例 1 4 A

１－〔（５－メチル－２－チエニル）メチル〕－２Ｈ－ピリド〔２，３－ｄ〕〔１，３〕
〕オキサジン－２，４（１Ｈ）－ジオン

n－ブチルブロマイドに代えて２－ブロモメチル－５－メチルチオフエンを用いて、実
施例 1 B の手順に従って標題化合物を製造した（０．１８１ｇ、５４％）。

【０４３１】

【化 9 8】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.36 (s, 3H), 5.38 (s, 2H), 6.63 (m, 1H), 6.98 (d, $J=3.68$ Hz, 1H), 7.42 (dd, $J=7.72, 4.78$ Hz, 1H), 8.41 (dd, $J=7.72, 1.84$ Hz, 1H), 8.82 (dd, $J=4.78, 1.84$ Hz, 1H).

10

【０４３２】

実施例 1 4 B

３－（１，１－ジオキシド－４Ｈ－１，２，４－ベンゾチアジアジン－３－イル）－４
ーヒドロキシー１－〔（５－メチル－２－チエニル）メチル〕－１，８－ナフチリジン－
２（１Ｈ）－オン

実施例 1 B の生成物に代えて実施例 1 4 A の生成物を用いて、実施例 1 D の手順に従っ
て標題化合物を製造した（０．１７２ｇ、５８％）。MS (ESI-) m/z 451 (M
－H) $^-$ 。実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

20

【０４３３】

【化 9 9】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.32 (s, 3H), 5.54 (s, 2H), 6.56 (d, 1H), 6.88 (d, $J=3.31$ Hz, 1H), 7.17 (dd, $J=7.72, 4.78$ Hz, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.56 (t, $J=7.72$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J=7.72$ Hz, 1H), 8.38 (dd, $J=7.72, 1.84$ Hz, 1H), 8.56 (dd, $J=4.78, 1.84$ Hz, 1H), 15.81 (s, 1H).

【０４３４】

30

実施例 1 5

１－ベンジル－３－（１，１－ジオキシド－４Ｈ－１，２，４－ベンゾチアジアジン－
３－イル）－４－ヒドロキシー１，８－ナフチリジン－２（１Ｈ）－オン

実施例 1 5 A

１－ベンジル－２Ｈ－ピリド〔２，３－ｄ〕〔１，３〕オキサジン－２，４（１Ｈ）－
ジオン

n－ブチルブロマイドに代えてベンジルブロマイドを用いて、実施例 1 B の手順に従っ
て標題化合物を製造した（０．３９３ｇ、５１％）。MS (DCI) m/z 255 (M +
H) $^+$ 。

【０４３５】

40

実施例 1 5 B

１－ベンジル－３－（１，１－ジオキシド－４Ｈ－１，２，４－ベンゾチアジアジン－
３－イル）－４－ヒドロキシー１，８－ナフチリジン－２（１Ｈ）－オン

実施例 1 B の生成物に代えて実施例 1 5 A の生成物を用いて、実施例 1 D の手順に従っ
て標題化合物を製造した（０．２１７ｇ、６２％）。MS (ESI-) m/z 431 (M
－H) $^-$ 。実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【０４３６】

【化 1 0 0】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 5.52 (s, 2H), 7.16 (m, 2H), 7.25 (d, $J=4.41$ Hz, 4H), 7.29 (m, 2H), 7.56 (td, $J=7.91, 1.47$ Hz, 1H), 7.67 (dd, $J=7.91, 1.65$ Hz, 1H), 8.41 (dd, $J=7.54, 2.02$ Hz, 1H), 8.48 (dd, $J=4.78, 2.21$ Hz, 1H), 15.84 (s, 1H).

【0 4 3 7】

実施例 1 6

3 - (1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 4-ヒドロキシ-1 - [(5-メチル-3-ピリジニル) メチル] - 1, 8-ナフチリジン - 2 (1 H) - オン 10

実施例 1 6 A

1 - [(5-メチル-3-ピリジニル) メチル] - 2 H-ピリド [2, 3-d] [1, 3] オキサジン-2, 4 (1 H) - ジオン

n-ブチルブロマイドに代えて3-クロロメチル-5-メチルピリジンを用いて、実施例 1 B の手順に従って標題化合物を製造した (0.080 g、24%)。

【0 4 3 8】

【化 1 0 1】

 ^1H NMR

(300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.25 (s, 3H), 5.34 (s, 2H), 7.40 (dd, $J=7.72, 4.78$ Hz, 1H), 7.63 (br s, 1H), 8.30 (br s, 1H), 8.43 (dd, $J=7.72, 1.84$ Hz, 1H), 8.46 (br s, 1H), 8.73 (dd, $J=4.78, 1.84$ Hz, 1H). 20

【0 4 3 9】

実施例 1 6 B

3 - (1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 4-ヒドロキシ-1 - [(5-メチル-3-ピリジニル) メチル] - 1, 8-ナフチリジン - 2 (1 H) - オン

実施例 1 B の生成物に代えて実施例 1 6 A の生成物を用いて、実施例 1 D の手順に従って標題化合物を製造した (0.013 g、13%)。MS (ESI-) m/z 446 ($M-H$)⁻。実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。 30

【0 4 4 0】

【化 1 0 2】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.22 (s, 3H), 5.49 (s, 2H), 7.18 (dd, $J=7.72, 4.78$ Hz, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.67 (d, $J=8.09$ Hz, 1H), 8.23 (d, $J=1.47$ Hz, 1H), 8.36 (d, $J=1.47$ Hz, 1H), 8.41 (dd, $J=7.72, 1.84$ Hz, 1H), 8.51 (dd, $J=4.78, 1.84$ Hz, 1H), 15.80 (s, 1H). 40

【0 4 4 1】

実施例 1 7

1 - [(2-クロロ-4-ピリジニル) メチル] - 3 - (1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 4-ヒドロキシ-1, 8-ナフチリジン - 2 (1 H) - オン

実施例 1 7 A

1 - [(2-クロロ-4-ピリジニル) メチル] - 2 H-ピリド [2, 3-d] [1, 3] オキサジン-2, 4 (1 H) - ジオン

n-ブチルブロマイドに代えて4-ブロモメチル-2-クロロピリジンを用いて、実施例 1 B の手順に従って標題化合物を製造した (0.219 g、62%)。 50

【0442】

【化103】

¹H NMR

(300 MHz, DMSO-d₆) δ 5.37 (s, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 8.34 (dd, J=4.60, 2.39 Hz, 1H), 8.45 (m, 1H), 8.68 (m, 1H).

【0443】

実施例 17 B

1 - [(2 - クロロ - 4 - ピリジニル) メチル] - 3 - (1, 1 - ジオキシド - 4 H - 1, 2, 4 - ベンゾチアジアジン - 3 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 (1 H) - オン 10

実施例 1 B の生成物に代えて実施例 17 A の生成物を用いて、実施例 1 D の手順に従って標題化合物を製造した (0.255 g、73%)。MS (ESI-) m/z 466 / 468 (M-H)⁻。実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【0444】

【化104】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5.52 (s, 2H), 7.19 (m, 2H), 7.30 (m, 3H), 7.56 (t, J=7.54 Hz, 1H), 7.67 (d, J=7.72 Hz, 1H), 8.27 (d, J=5.15 Hz, 1H), 8.46 (m, 2H), 15.72 (s, 1H). 20

【0445】

実施例 18

1 - [(5 - ブロモ - 3 - ピリジニル) メチル] - 3 - (1, 1 - ジオキシド - 4 H - 1, 2, 4 - ベンゾチアジアジン - 3 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 (1 H) - オン

実施例 18 A

ジ - t e r t - ブチル (5 - ブロモ - 3 - ピリジニル) メチルイミドジカーボネート 5 - ブロモ - 3 - クロロメチルピリジニウム塩酸塩 (716 mg、4.189 mmol) の脱水 DMF (15 mL) 溶液を窒素下に 0℃ で、トリエチルアミン (0.65 mL、4.61 mmol)、テトラブチルアンモニウムブロマイド (273 mg、0.838 mmol) およびカリウムジ - t e r t - ブチルイミドジカーボネート (1.284 g、5.027 mmol) で処理した。反応液を加熱して 50℃ ~ 55℃ として 3.5 時間経過させ、冷却して室温とし、酢酸エチル (150 mL) で希釈し、水 (50 mL で 2 回) および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。合わせた抽出液を無水 Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、ロータリーエバポレータで濃縮した。残留物を、6% 酢酸エチル / 塩化メチレンを用いるシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を無色油状物としてを得た (0.980 g、60%)。 30

【0446】

【化105】

MS (ESI+) m/z 387/389 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.49 (s, 18H), 4.75 (s, 2H), 7.83 (t, J=2.02 Hz, 1H), 8.50 (d, J=1.84 Hz, 1H), 8.58 (d, J=2.21 Hz, 1H). 40

【0447】

実施例 18 B

(5 - ブロモ - 3 - ピリジニル) メチルアミン

実施例 18 A の生成物 (0.98 g、2.53 mmol) を、室温で 2 時間にわたりトリフルオロ酢酸および塩化メチレン (1:1 体積比、20 mL) で処理した。溶媒をロータリーエバポレータによって除去し、得られた油状物をベンゼン / 塩化メチレンで洗浄して (3 回)、ロウ状固体を得た。その塩を脱水メタノール (20 mL) に溶かし、アンバ 50

ーライト I R A-400 (OH) 樹脂 (10 g) とともに 2 時間攪拌した。樹脂を減圧濾過によって除去し、脱水メタノールで十分に洗浄した。濾液をロータリーエバポレータによって濃縮して、標題化合物を得た (0.415 g、88%)。

【0448】

【化106】

MS (DCI/NH₃) m/z 187/189 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.73 (s, 2H), 8.02 (t, J=2.02 Hz, 1H), 8.50 (d, J=1.47 Hz, 1H), 8.53 (d, J=2.21 Hz, 1H).

【0449】

実施例 18 C

2- { [(5-ブロモ-3-ピリジニル) メチル] アミノ } ニコチン酸エチル

2-エチルピチルアミンに代えて実施例 18 B の生成物を用いて、実施例 3 A の手順に従って標題化合物を製造した (0.116 g、68%)。

【0450】

【化107】

MS (DCI/NH₃) m/z 336/338 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.32 (t, J=6.99 Hz, 3H), 4.31 (q, J=7.23 Hz, 2H), 4.71 (d, J=5.88 Hz, 2H), 6.67 (dd, J=7.72, 4.78 Hz, 1H), 7.97 (t, J=2.02 Hz, 1H), 8.12 (dd, J=7.72, 2.21 Hz, 1H), 8.26 (dd, J=4.78, 1.84 Hz, 1H), 8.45 (t, J=6.07 Hz, 1H), 8.55 (m, 2H).

【0451】

実施例 18 D

1- [(5-ブロモ-3-ピリジニル) メチル] -2 H-ピリド [2, 3-d] [1, 3] オキサジン-2, 4 (1 H) -ジオン

実施例 3 A の生成物に代えて実施例 18 C の生成物を用い、10% 酢酸エチル/塩化メチレンを溶離液とするフラッシュカラムクロマトグラフィーによる精製を行って、実施例 3 B の手順に従って標題化合物を製造した (0.057 g、51%)。

【0452】

【化108】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5.38 (s, 2H), 7.41 (dd, J=7.72, 5.15 Hz, 1H), 8.10 (t, J=2.02 Hz, 1H), 8.43 (dd, J=7.72, 1.84 Hz, 1H), 8.60 (d, J=2.21 Hz, 1H), 8.66 (d, J=1.84 Hz, 1H), 8.72 (dd, J=5.15, 1.84 Hz, 1H).

【0453】

実施例 18 E

1- [(5-ブロモ-3-ピリジニル) メチル] -3- (1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) -4-ヒドロキシ-1, 8-ナフチリジン-2 (1 H) -オン

実施例 1 B の生成物に代えて実施例 18 D の生成物を用いて、実施例 1 D の手順に従って標題化合物を製造した (0.037 g、43%)。MS (ESI-) m/z 510/512 (M-H)⁻。実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【0454】

【化109】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5.52 (s, 2H), 7.20 (dd, J=7.72, 4.78 Hz, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.56 (t, J=7.54 Hz, 1H), 7.68 (d, J=7.35 Hz, 1H), 7.89 (br s, 1H), 8.42 (dd, J=7.72, 1.84 Hz, 1H), 8.52 (dd, J=4.78, 1.84 Hz, 1H), 8.55 (br s, 2H), 15.73 (s, 1H).

10

20

30

40

50

【0455】

実施例 19

1 - (シクロヘキシルメチル) - 3 - (1, 1-ジオキシド - 4H - 1, 2, 4-ベンゾチアジアジン - 3-イル) - 4-ヒドロキシ - 1, 8-ナフチリジン - 2 (1H) - オン

実施例 19 A

1 - (シクロヘキシルメチル) - 2H-ピリド [2, 3-d] [1, 3] オキサジン - 2, 4 (1H) - ジオン

n-ブチルプロマイドに代えて (ブロモメチル) シクロヘキサンを用いて、実施例 1 B の手順に従って標題化合物を製造した (0.05 g、11%)。

10

【0456】

実施例 19 B

1 - (シクロヘキシルメチル) - 3 - (1, 1-ジオキシド - 4H - 1, 2, 4-ベンゾチアジアジン - 3-イル) - 4-ヒドロキシ - 1, 8-ナフチリジン - 2 (1H) - オン

実施例 1 B の生成物に代えて実施例 19 A の生成物を用いて、実施例 1 D の手順に従って標題化合物を製造した (0.025 g、30%)。MS (ESI-) m/z 437 ($M-H$)⁻。実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【0457】

【化 110】

20

MS (ESI-) m/z 437 ($M-H$)⁻; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆/TFA)

δ 0.99 (m, 5H), 1.50 (m, 5H), 1.87 (m, 1H), 4.32 (d, $J=7.35$ Hz, 2H), 7.23 (dd, $J=8.09$, 4.78 Hz, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.57 (m, 1H), 7.78 (d, $J=8.09$ Hz, 1H), 8.40 (dd, $J=8.09$, 1.84 Hz, 1H), 8.66 (dd, $J=4.78$, 1.84 Hz, 1H).

【0458】

実施例 20

3 - (1, 1-ジオキシド - 4H - 1, 2, 4-ベンゾチアジアジン - 3-イル) - 4-ヒドロキシ - 1 - [(2S) - 2-メチルブチル] - 1, 8-ナフチリジン - 2 (1-オン

30

実施例 20 A

2 - { [(2S) - 2-メチルブチル] アミノ } ニコチン酸エチル

2-エチルブチルアミンに代えて (S) - (-) - 2-メチルブチルアミンを用いて、実施例 3 A の手順に従って標題化合物を製造した (1.6 g、77%)。

【0459】

【化 111】

¹H NMR (300

MHz, DMSO-d₆) δ 0.89 (t, $J=7.23$, 3H), 0.91 (d, $J=6.62$ Hz, 3H), 1.18 (m, 1H), 1.31 (t, $J=6.99$ Hz, 3H), 1.42 (m, 1H), 1.66 (m, 1H), 3.35 (m, 2H), 4.29 (q, $J=7.23$ Hz, 2H), 6.59 (dd, $J=7.72$, 4.78 Hz, 1H), 8.01 (t, $J=5.52$ Hz, 1H), 8.08 (dd, $J=7.72$, 1.84 Hz, 1H), 8.27 (dd, $J=4.60$, 2.02 Hz, 1H).

40

【0460】

実施例 20 B

1 - [(2S) - 2-メチルブチル] - 2H-ピリド [2, 3-d] [1, 3] オキサジン - 2, 4 (1H) - ジオン

実施例 3 A の生成物に代えて実施例 20 A の生成物を用いて、実施例 3 B の手順に従って標題化合物を製造した (0.400 g、68%)。MS (DCI) m/z 252 ($M+$

50

NH_4^+ 。

【0461】

実施例 20C

3-(1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-1-[(2S)-2-メチルブチル]-1, 8-ナフチリジン-2(1H)-オン

実施例 1B の生成物に代えて実施例 20B の生成物を用いて、実施例 1D の手順に従って標題化合物を製造した (0.116 g、43%)。MS (ESI-) m/z 411 ($M-H$)⁻。実施例 1D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【0462】

【化 112】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.80 (d, $J=6.99$ Hz, 3H), 0.87

(t, $J=7.54$ Hz, 3H), 1.15 (m, 1H), 1.37 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 4.20 (d, $J=7.35$ Hz, 2H), 7.12

(dd, $J=7.72$, 4.78 Hz, 1H), 7.27 (m, 2H), 7.55 (m, 1H), 7.66 (d, $J=7.72$ Hz, 1H), 8.37 (dd,

$J=7.72$, 2.21 Hz, 1H), 8.51 (dd, $J=4.60$, 2.02 Hz, 1H), 15.95 (s, 1H).

10

【0463】

実施例 21

3-(1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-1-(4-メチルベンジル)-1, 8-ナフチリジン-2(1H)-オン

20

実施例 21A

1-(4-メチルベンジル)-2H-ピリド [2, 3-d] [1, 3] オキサジン-2, 4(1H)-ジオン

n-ブチルブロマイドに代えて4-メチルベンジルブロマイドを用いて、実施例 1B の手順に従って標題化合物を製造した (0.402 g、82%)。MS (DCI) m/z 269 ($M+H$)⁺。

【0464】

実施例 21B

3-(1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-1-(4-メチルベンジル)-1, 8-ナフチリジン-2(1H)-オン

30

実施例 1B の生成物に代えて実施例 21A の生成物を用いて、実施例 1D の手順に従って標題化合物を製造した (0.099 g、60%)。MS (ESI-) m/z 445 ($M-H$)⁻。実施例 1D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【0465】

【化 113】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.22 (s, 3H), 5.47 (s, 2H), 7.04

(d, $J=7.72$ Hz, 2H), 7.14 (m, 3H), 7.29 (t, $J=7.35$ Hz, 2H), 7.55 (t, $J=7.72$ Hz, 1H), 7.67 (d,

$J=7.72$ Hz, 1H), 8.39 (dd, $J=7.72$, 1.84 Hz, 1H), 8.48 (dd, $J=4.78$, 1.84 Hz, 1H), 15.85 (s,

1H).

40

【0466】

実施例 22

3-(1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-1-[(5-ニトロ-2-フリル)メチル]-1, 8-ナフチリジン-2(1H)-オン

実施例 22A

1-[(5-ニトロ-2-フリル)メチル]-2H-ピリド [2, 3-d] [1, 3] オキサジン-2, 4(1H)-ジオン

50

n-ブチルブロマイドに代えて2-ブロモメチル-5-ニトロフランを用いて、実施例1 Bの手順に従って標題化合物を製造した(0.120 g、34%)。

【0467】

【化114】

^1H NMR (300

MHz, DMSO- d_6) δ 5.45 (s, 2H), 6.90 (d, $J=3.68$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J=7.72$, 5.15 Hz, 1H), 7.65 (d, $J=3.68$ Hz, 1H), 8.45 (m, 1H), 8.77 (m, 1H).

【0468】

10

実施例22B

3-(1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-1-[(5-ニトロ-2-フリル)メチル]-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン

実施例1 Bの生成物に代えて実施例21 Aの生成物を用いて、実施例1 Dの手順に従って標題化合物を製造した(0.040 g、21%)。MS (DCI/ NH_3) m/z 468 ($M+H$)⁺。実施例1 Dの手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【0469】

【化115】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 5.60 (s, 2H), 6.54 (d,

20

$J=3.68$ Hz, 1H), 7.22 (dd, $J=7.72$, 4.78 Hz, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.56 (m, 1H), 7.58 (d, $J=3.68$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J=8.09$ Hz, 1H), 8.43 (dd, $J=7.72$, 1.84 Hz, 1H), 8.53 (dd, $J=4.78$, 1.84 Hz, 1H), 15.68 (s, 1H).

【0470】

実施例23

1-(1-ベンゾチエン-2-イルメチル)-3-(1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン

30

実施例23A

1-(1-ベンゾチエン-2-イルメチル)-2H-ピリド[2,3-d][1,3]オキサジン-2,4(1H)-ジオン

n-ブチルブロマイドに代えて2-クロロメチル-ベンゾ[b]チオフェンを用いて、実施例1 Bの手順に従って標題化合物を製造した(0.160 g、42%)。

【0471】

【化116】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 5.58 (s, 2H), 7.33 (m, 2H), 7.44 (dd, $J=7.72$, 4.78 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.90 (m, 1H), 8.44 (dd, $J=7.72$, 1.84 Hz, 1H), 8.83 (dd, $J=4.78$, 1.84 Hz, 1H).

40

【0472】

実施例23B

1-(1-ベンゾチエン-2-イルメチル)-3-(1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン

実施例1 Bの生成物に代えて実施例23 Aの生成物を用いて、実施例1 Dの手順に従って標題化合物を製造した(0.148 g、60%)。MS (ESI-) m/z 487 ($M-H$)⁻。実施例1 Dの手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

50

【0473】

【化117】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 5.74 (s, 2H), 7.20 (dd, $J=7.72$, 4.78 Hz, 1H), 7.28 (m, 4H), 7.36 (s, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.68 (dd, $J=7.72$, 1.47 Hz, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.82 (dd, $J=7.72$, 1.47 Hz, 1H), 8.41 (dd, $J=7.72$, 1.84 Hz, 1H), 8.58 (dd, $J=4.78$, 1.84 Hz, 1H), 15.77 (s, 1H).

【0474】

実施例 24

10

3-(1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-1-(3-メトキシベンジル)-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン

実施例 24A

1-(3-メトキシベンジル)-2H-ピリド[2,3-d][1,3]オキサジン-2,4(1H)-ジオン

n-ブチルブロマイドに代えて3-メトキシベンジルブロマイドを用いて、実施例1Bの手順に従って標題化合物を製造した(0.446g、86%)。MS(DCI)m/z 285 (M+H)⁺。

【0475】

20

実施例 24B

3-(1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-1-(3-メトキシベンジル)-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン

実施例1Bの生成物に代えて実施例24Aの生成物を用いて、実施例1Dの手順に従って標題化合物を製造した(0.086g、53%)。MS(ESI)m/z 461 (M-H)⁻。実施例1Dの手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【0476】

【化118】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.69 (s, 3H), 5.49 (s, 2H), 6.75 (m, 3H), 7.15 (m, 2H), 7.29 (td, $J=8.46$, 1.84 Hz, 2H), 7.56 (td, $J=7.72$, 1.47 Hz, 1H), 7.66 (d, $J=7.72$ Hz, 1H), 8.41 (dd, $J=7.72$, 1.84 Hz, 1H), 8.48 (dd, $J=4.78$, 1.84 Hz, 1H), 15.82 (s, 1H).

30

【0477】

実施例 25

3-(1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-1-(3-ヨードベンジル)-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン

実施例 25A

1-(3-ヨードベンジル)-2H-ピリド[2,3-d][1,3]オキサジン-2,4(1H)-ジオン

40

n-ブチルブロマイドに代えて3-ヨードベンジルブロマイドを用いて、実施例1Bの手順に従って標題化合物を製造した(0.614g、88%)。MS(DCI)m/z 381 (M+H)⁺。

【0478】

実施例 25B

3-(1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-1-(3-メトキシベンジル)-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン

50

実施例 1 B の生成物に代えて実施例 2 5 A の生成物を用いて、実施例 1 D の手順に従って標題化合物を製造した (0.176 g、60%)。MS (ESI-) m/z 557 ($M-H$)⁻。実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【0479】

【化119】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5.47 (s, 2H), 7.07 (t, $J=7.72$

Hz, 1H), 7.17 (dd, $J=7.72$, 4.78 Hz, 1H), 7.28 (m, 3H), 7.55 (m, 2H), 7.66 (m, 2H), 8.41 (dd, $J=7.72$, 1.84 Hz, 1H), 8.49 (dd, $J=4.78$, 1.84 Hz, 1H), 15.79 (s, 1H).

【0480】

10

実施例 2 6

1-[(3, 5-ジメチル-4-イソオキサゾリル)メチル]-3-(1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-1, 8-ナフチリジン-2 (1H)-オン

実施例 2 6 A

1-[(3, 5-ジメチル-4-イソオキサゾリル)メチル]-2H-ピリド [2, 3-d] [1, 3] オキサジン-2, 4 (1H)-ジオン

n-ブチルブロマイドに代えて4-クロロメチル-3, 5-ジメチルイソオキサゾールを用いて、実施例 1 B の手順に従って標題化合物を製造した (0.199 g、60%)。

【0481】

20

【化120】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.20 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 5.10 (s, 2H), 7.40 (dd, $J=7.72$, 4.78 Hz, 1H), 8.40 (dd, $J=7.72$, 1.84 Hz, 1H), 8.80 (dd, $J=4.78$, 1.84 Hz, 1H).

【0482】

実施例 2 6 B

1-[(3, 5-ジメチル-4-イソオキサゾリル)メチル]-3-(1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-1, 8-ナフチリジン-2 (1H)-オン

実施例 1 B の生成物に代えて実施例 2 6 A の生成物を用いて、実施例 1 D の手順に従って標題化合物を製造した (0.187 g、63%)。

30

【0483】

【化121】

MS(DCI/NH₃) m/z 452 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.20 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 5.44 (s, 2H), 7.51 (dd, $J=7.90$, 4.60 Hz, 1H), 7.55 (t, $J=7.17$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J=7.72$ Hz, 1H), 7.77 (t, $J=7.17$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J=7.72$ Hz, 1H), 8.58 (dd, $J=7.90$, 1.66 Hz, 1H), 8.88 (dd, $J=4.60$, 1.66 Hz, 1H), 13.95 (s, 1H).

【0484】

40

実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【0485】

【化122】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.17

(s, 3H), 2.29 (s, 3H), 5.26 (s, 2H), 7.17 (dd, $J=7.73$, 4.78 Hz, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.56 (t, $J=7.72$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J=7.72$ Hz, 1H), 8.39 (dd, $J=7.72$, 1.84 Hz, 1H), 8.53 (dd, $J=4.78$, 1.84 Hz, 1H), 15.78 (s, 1H).

【0486】

50

実施例 2 7

3 - (1 , 1 - ジオキシド - 4 H - 1 , 2 , 4 - ベンゾチアジアジン - 3 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 1 - [2 - (3 - チエニル) エチル] - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 (1 H) - オン

実施例 2 7 A

1 - [2 - (3 - チエニル) エチル] - 2 H - ピリド [2 , 3 - d] [1 , 3] オキサジン - 2 , 4 (1 H) - ジオン

n - ブチルブロマイドに代えて 3 - (2 - ブロモエチル) チオフェンを用いて、実施例 1 B の手順に従って標題化合物を製造した (0 . 1 5 6 g 、 4 6 %) 。

【 0 4 8 7 】

【 化 1 2 3 】

¹H NMR (300

MHz, DMSO-d₆) δ 2.98 (t, 2H), 4.36 (t, 2H), 7.07 (d, J=5.15 Hz, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.39 (dd, J=7.72, 5.15 Hz, 1H), 7.49 (m, 1H), 8.41 (dd, J=7.72, 1.84 Hz, 1H), 8.78 (dd, J=4.78, 1.84 Hz, 1H).

【 0 4 8 8 】

実施例 2 7 B

3 - (1 , 1 - ジオキシド - 4 H - 1 , 2 , 4 - ベンゾチアジアジン - 3 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 1 - [2 - (3 - チエニル) エチル] - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 (1 H) - オン

実施例 1 B の生成物に代えて実施例 2 7 A の生成物を用いて、実施例 1 D の手順に従って標題化合物を製造した (0 . 1 2 3 g 、 4 8 %) 。 MS (ESI -) m / z 4 5 1 (M - H) ⁻ 。実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【 0 4 8 9 】

【 化 1 2 4 】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.90 (t, J=7.90 Hz, 2H), 4.51

(t, J=7.90 Hz, 2H), 7.10 (d, J=4.78 Hz, 1H), 7.16 (dd, J=7.72, 4.78 Hz, 1H), 7.29 (m, 3H), 7.49 (dd, J=4.78, 2.94 Hz, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.68 (d, J=7.72 Hz, 1H), 8.39 (dd, J=7.72, 1.84 Hz, 1H), 8.55 (dd, J=4.78, 1.84 Hz, 1H), 15.89 (s, 1H).

【 0 4 9 0 】

実施例 2 8

3 - (1 , 1 - ジオキシド - 4 H - 1 , 2 , 4 - ベンゾチアジアジン - 3 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 1 - (4 - ピリジニルメチル) - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 (1 H) - オン

実施例 2 8 A

1 - (4 - ピリジニルメチル) - 2 H - ピリド [2 , 3 - d] [1 , 3] オキサジン - 2 , 4 (1 H) - ジオン

n - ブチルブロマイドに代えて 4 - (クロロメチル) ピリジンを用いて、実施例 1 B の手順に従って標題化合物を製造した (0 . 0 8 9 g 、 2 9 %) 。

【 0 4 9 1 】

【 化 1 2 5 】

¹H NMR (300

MHz, DMSO-d₆) δ 5.37 (s, 2H), 7.41 (m, 3H), 8.45 (dd, J=7.72, 1.84 Hz, 1H), 8.49 (m, 2H), 8.69 (dd, J=4.78, 1.84 Hz, 1H).

【 0 4 9 2 】

10

20

30

40

50

実施例 28B

3-(1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-1-(4-ピリジニルメチル)-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン

実施例 1B の生成物に代えて実施例 28A の生成物を用いて、実施例 1D の手順に従って標題化合物を製造した (0.034 g、19%)。

【0493】

【化126】

MS (DCI/NH₃) m/z 434 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5.83 (s, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.60 (d, J=7.72 Hz, 1H), 7.69 (d, J=6.25 Hz, 2H), 7.73 (m, 1H), 7.91 (d, J=6.99 Hz, 1H), 8.62 (dd, J=7.72, 1.84 Hz, 1H), 8.68 (d, J=6.25 Hz, 2H), 8.75 (dd, J=4.78, 1.84 Hz, 1H), 13.98 (s, 1H).

10

【0494】

実施例 1D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【0495】

【化127】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5.56 (s, 2H), 7.22 (m, 3H), 7.33 (m, 2H), 7.59 (m, 1H), 7.71 (m, 1H), 8.45 (m, 3H), 8.50 (dd, J=4.78, 1.83 Hz, 1H), 15.54 (s, 1H).

20

【0496】

実施例 29

1-(4-ブロモベンジル)-3-(1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン

実施例 29A

1-(4-ブロモベンジル)-2H-ピリド [2,3-d] [1,3] オキサジン-2,4(1H)-ジオン

30

n-ブチルブロマイドに代えて4-ブロモベンジルブロマイドを用いて、実施例 1B の手順に従って標題化合物を製造した (1.460 g、72%)。MS (DCI) m/z 333 (M+H)⁺。

【0497】

実施例 29B

1-(4-ブロモベンジル)-3-(1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン

実施例 1B の生成物に代えて実施例 29A の生成物を用いて、実施例 1D の手順に従って標題化合物を製造した (0.060 g、59%)。MS (ESI-) m/z 509 (M-H)⁻。実施例 1D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

40

【0498】

【化128】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5.47 (s, 2H), 7.16 (dd, J=7.72, 4.78 Hz, 1H), 7.22 (d, J=8.46 Hz, 2H), 7.27 (t, J=7.72 Hz, 2H), 7.44 (d, J=8.46 Hz, 2H), 7.56 (td, J=7.72, 1.47 Hz, 1H), 7.67 (d, J=7.72 Hz, 1H), 8.41 (dd, J=7.72, 1.84 Hz, 1H), 8.48 (dd, J=4.78, 1.84 Hz, 1H), 15.80 (s, 1H).

【0499】

実施例 30

50

3-(1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-1-ネオペンチル-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン

実施例 30A

2-(ネオペンチルアミノ)ニコチン酸エチル

2-エチルブチルアミンに代えて2,2-ジメチルプロピルアミンを用いて、実施例3Aの手順に従って標題化合物を製造した(0.407g、57%)。

【0500】

【化129】

MS (ESI+) 237

(M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.02 (s, 9H), 1.38 (t, J=7.17 Hz, 3H), 3.36 (d, J=5.52 Hz, 2H), 4.33 (q, J=7.35 Hz, 2H), 6.48 (dd, J=7.91, 4.60 Hz, 1H), 8.12 (dd, J=7.72, 2.21 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.26 (dd, J=4.78, 2.21 Hz, 1H).

10

【0501】

実施例 30B

1-ネオペンチル-2H-ピリド[2,3-d][1,3]オキサジン-2,4(1H)-ジオン

実施例3Aの生成物に代えて実施例30Aの生成物を用いて、実施例3Bの手順に従って標題化合物を製造した(0.182g、89%)。

20

【0502】

【化130】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.12 (s, 9H), 4.28 (s, 2H), 7.25 (dd, J=6.99, 4.04 Hz, 1H), 8.41 (dd, J=7.91, 2.02 Hz, 1H), 8.69 (dd, J=4.78, 1.84 Hz, 1H).

【0503】

実施例 30C

3-(1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-1-ネオペンチル-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン

実施例1Bの生成物に代えて実施例30Bの生成物を用いて、実施例1Dの手順に従って標題化合物を製造した(0.070g、22%)。

30

【0504】

【化131】

MS (ESI+) m/z 413 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.96 (s, 9H), 4.52 (s, 2H), 7.49 (dd, J=8.09, 4.41 Hz, 1H), 7.56 (t, J=7.54 Hz, 1H), 7.68 (d, J=8.09 Hz, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.94 (d, J=6.99 Hz, 1H), 8.57 (dd, J=8.09, 1.84 Hz, 1H), 8.85 (dd, J=4.41, 1.84 Hz, 1H), 14.11 (s, 1H).

40

【0505】

実施例1Dの手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【0506】

【化132】

MS (ESI+) m/z 413 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.91 (s, 9H), 4.34 (s, 2H), 7.11 (dd, J=7.72, 4.78 Hz, 1H), 7.27 (m, 2H), 7.55 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 8.36 (dd, J=7.54, 2.02 Hz, 1H), 8.48 (dd, J=4.60, 2.02 Hz, 1H), 15.95 (s, 1H).

【0507】

実施例 31

50

1 - { [(1 S, 2 R, 5 S) - 6, 6 - ジメチルピシクロ [3. 1. 1] ヘプト - 2 - イル] メチル } - 3 - (1, 1 - ジオキシド - 4 H - 1, 2, 4 - ベンゾチアジアジン - 3 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 (1 H) - オン

実施例 3 1 A

2 - ({ [(1 S, 2 R, 5 S) - 6, 6 - ジメチルピシクロ [3. 1. 1] ヘプト - 2 - イル] メチル } アミノ) ニコチン酸エチル

2 - エチルプチルアミンに代えて (-) - シス - ミルタニル (myrtanyl) アミンを用いて、実施例 3 A の手順に従って標題化合物を製造した (0. 604 g、40%)。MS (ESI+) m/z 303 (M+H)⁺。

【0508】

10

実施例 3 1 B

1 - { [(1 S, 2 R, 5 S) - 6, 6 - ジメチルピシクロ [3. 1. 1] ヘプト - 2 - イル] メチル } - 2 H - ピリド [2, 3 - d] [1, 3] オキサジン - 2, 4 (1 H) - ジオン

実施例 3 A の生成物に代えて実施例 3 1 A の生成物を用いて、実施例 3 B の手順に従って標題化合物を製造した (0. 570 g、95%)。

【0509】

【化133】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.79 (d, J=9.56 Hz, 1H), 1.14 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.62 (m, 1H), 1.87 (m, 5H), 2.26 (m, 1H), 2.53 (m, 1H), 4.04 (dd, J=13.05, 6.07 Hz, 1H), 4.28 (dd, J=13.24, 9.19 Hz, 1H), 7.37 (dd, J=7.72, 4.78 Hz, 1H), 8.38 (dd, J=7.72, 1.84 Hz, 1H), 8.76 (dd, J=4.78, 1.84 Hz, 1H).

20

【0510】

実施例 3 1 C

1 - { [(1 S, 2 R, 5 S) - 6, 6 - ジメチルピシクロ [3. 1. 1] ヘプト - 2 - イル] メチル } - 3 - (1, 1 - ジオキシド - 4 H - 1, 2, 4 - ベンゾチアジアジン - 3 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 (1 H) - オン

実施例 1 B の生成物に代えて実施例 3 1 B の生成物を用いて、実施例 1 D の手順に従って標題化合物を製造した (0. 050 g、21%)。MS (ESI-) m/z 477 (M-H)⁻。実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

30

【0511】

【化134】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.78 (d, J=9.56 Hz, 1H), 1.15 (m, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.80 (m, 6H), 2.24 (m, 1H), 2.54 (m, 1H), 4.37 (m, 2H), 7.12 (dd, J=7.54, 4.60 Hz, 1H), 7.27 (m, 2H), 7.55 (m, 1H), 7.67 (dd, J=7.72, 1.47 Hz, 1H), 8.36 (dd, J=7.54, 2.02 Hz, 1H), 8.50 (dd, J=4.60, 2.02 Hz, 1H), 15.95 (s, 1H).

40

【0512】

実施例 3 2

3 - ({ [3 - (1, 1 - ジオキシド - 4 H - 1, 2, 4 - ベンゾチアジアジン - 3 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1, 8 - ナフチリジン - 1 (2 H) - イル] メチル } ベンゾニトリル

実施例 3 2 A

3 - [(2, 4 - ジオキソ - 2 H - ピリド [2, 3 - d] [1, 3] オキサジン - 1 (4 H) - イル) メチル] ベンゾニトリル

n - プチルプロマイドに代えて 3 - シアノベンジルプロマイドを用いて、実施例 1 B の手順に従って標題化合物を製造した (0. 363 g、71%)。MS (DCI) m/z 2

50

80 (M+H)⁺。

【0513】

実施例 3 2 B

3 - { [3 - (1 , 1 - ジオキシド - 4 H - 1 , 2 , 4 - ベンゾチアジアジン - 3 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 (2 H) - イル] メチル } ベンゾニトリル

実施例 1 B の生成物に代えて実施例 3 2 A の生成物を用いて、実施例 1 D の手順に従って標題化合物を製造した (0 . 0 2 4 g 、 2 2 %) 。 MS (ESI -) m / z 4 5 6 (M - H) ⁻ 。実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【0514】

10

【化 1 3 5】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5.54 (s, 2H), 7.18 (dd, J=7.72, 4.78 Hz, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.48 (t, J=7.72 Hz, 1H), 7.56 (td, J=7.91, 1.47 Hz, 2H), 7.68 (m, 3H), 8.42 (dd, J=7.72, 1.84 Hz, 1H), 8.49 (dd, J=4.60, 2.02 Hz, 1H), 15.77 (s, 1H).

【0515】

実施例 3 3

3 - (1 . 1 - ジオキシド - 4 H - 1 , 2 , 4 - ベンゾチアジアジン - 3 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 1 - (3 - ピリジニルメチル) - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 (1 H) - オン

20

実施例 3 3 A

1 - (3 - ピリジニルメチル) - 2 H - ピリド [2 , 3 - d] [1 , 3] オキサジン - 2 , 4 (1 H) - ジオン

n - ブチルブロマイドに代えて 3 - (ブロモメチル) ピリジンを用いて、実施例 1 B の手順に従って標題化合物を製造した (0 . 1 5 3 g 、 4 9 %) 。

【0516】

【化 1 3 6】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5.38 (s, 2H), 7.34 (dd, J=7.72, 4.78 Hz, 1H), 7.40 (dd, J=7.72, 4.78 Hz, 1H), 7.82 (m, 1H), 8.42 (dd, J=7.72, 1.84 Hz, 1H), 8.47 (dd, J=4.78, 1.10 Hz, 1H), 8.66 (d, J=1.84 Hz, 1H), 8.74 (dd, J=5.15, 1.84 Hz, 1H).

30

【0517】

実施例 3 3 B

3 - (1 , 1 - ジオキシド - 4 H - 1 , 2 , 4 - ベンゾチアジアジン - 3 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 1 - (3 - ピリジニルメチル) - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 (1 H) - オン

実施例 1 B の生成物に代えて実施例 3 3 A の生成物を用いて、実施例 1 D の手順に従って標題化合物を製造した (0 . 0 9 8 g 、 4 1 %) 。

40

【0518】

【化 1 3 7】

MS(DCI/NH₃) m/z 434 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5.72 (s, 2H), 7.41 (dd, J=7.72, 4.78 Hz, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.61 (d, J=8.09 Hz, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.84 (d, J=7.72 Hz, 1H), 7.89 (d, J=8.09 Hz, 1H), 8.50 (d, J=4.04 Hz, 1H), 8.58 (dd, J=7.73, 1.84 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.80 (dd, J=4.78, 1.84 Hz, 1H), 14.15 (s, 1H).

【0519】

50

実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【0520】

【化138】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,

DMSO- d_6) δ 5.53 (s, 2H), 7.18 (dd, $J=7.72, 4.41$ Hz, 1H), 7.29 (m, 3H), 7.56 (m, 1H), 7.65 (m, 2H), 8.40 (m, 2H), 8.51 (dd, $J=4.60, 2.02$ Hz, 1H), 8.57 (d, $J=1.47$ Hz, 1H), 15.78 (s, 1H).

【0521】

10

実施例 3 4

1 - (1 - アダマンチルメチル) - 3 - (1, 1 - ジオキシド - 4 H - 1, 2, 4 - ベンゾチアジアジン - 3 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 (1 H) - オン

実施例 3 4 A

2 - [(1 - アダマンチルメチル) アミノ] ニコチン酸

2 - クロロニコチン酸エチルに代えて 2 - クロロニコチン酸を用い、2 - エチルブチルアミンに代えて 1 - アダマンタンメチルアミンを用いて、実施例 3 A の手順に従って標題化合物を製造した (0.185 g、79%)。

【0522】

20

【化139】

MS (ESI+) m/z 287.1

($M+H$) $^+$; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.74 (m, 12H), 2.00 (s, 3H), 3.31 (m, 2H), 6.60 (dd, $J=7.35, 5.52$ Hz, 1H), 7.96 (dd, $J=5.33, 2.02$ Hz, 1H), 8.26 (dd, $J=7.35, 1.84$ Hz, 1H).

【0523】

実施例 3 4 B

1 - (1 - アダマンチルメチル) - 2 H - ピリド [2, 3 - d] [1, 3] オキサジン - 2, 4 (1 H) - ジオン

30

実施例 3 A の生成物に代えて実施例 3 4 A の生成物を用いて、実施例 3 B の手順に従って標題化合物を製造した (0.025 g、20%)。

【0524】

【化140】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.74 (m, 12H), 2.04 (s, 3H), 3.65 (d, $J=5.88$ Hz, 2H), 6.91 (dd, $J=7.72, 5.52$ Hz, 1H), 8.51 (d, $J=4.78$ Hz, 1H), 8.77 (d, $J=7.72$ Hz, 1H).

【0525】

実施例 3 4 C

1 - (1 - アダマンチルメチル) - 3 - (1, 1 - ジオキシド - 4 H - 1, 2, 4 - ベンゾチアジアジン - 3 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 (1 H) - オン

40

実施例 1 B の生成物に代えて実施例 3 4 B の生成物を用いて、実施例 1 D の手順に従って標題化合物を製造した (0.018 g、47%)。

【0526】

【化 1 4 1】

MS (ESI+) m/z 491.1 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.59 (s, 12H), 1.90 (m, 3H), 4.41 (br s, 2H), 7.48 (m, 1H), 7.56 (t, $J=7.54$ Hz, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.94 (d, $J=7.72$ Hz, 1H), 8.56 (dd, $J=8.09$, 1.84 Hz, 1H), 8.85 (dd, $J=4.60$, 1.65 Hz, 1H).

【0 5 2 7】

実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【0 5 2 8】

【化 1 4 2】

10

MS (ESI+) m/z 491.1 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.56 (m, 12H), 1.87 (s, 3H), 4.21 (br s, 2H), 7.10 (dd, $J=7.72$, 4.78 Hz, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.55 (m, 1H), 7.66 (dd, $J=7.72$, 1.47 Hz, 1H), 8.35 (dd, $J=7.72$, 1.84 Hz, 1H), 8.48 (dd, $J=4.60$, 2.02 Hz, 1H), 15.97 (br s, 1H).

【0 5 2 9】

実施例 3 5

3 - (1, 1 - ジオキシド - 4 H - 1, 2, 4 - ベンゾチアジアジン - 3 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 1, 8 - ナフチリジン - 2 (1 H) - オン

20

実施例 3 5 A

1 - [3 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 2 H - ピリド [2, 3 - d] [1, 3] オキサジン - 2, 4 (1 H) - ジオン

n - ブチルブロマイドに代えて 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルブロマイドを用いて、実施例 1 B の手順に従って標題化合物を製造した (0.250 g、42%)。

【0 5 3 0】

【化 1 4 3】

¹H NMR

(300 MHz, DMSO-d₆) δ 5.43 (s, 2H), 7.40 (dd, $J=7.72$, 4.78 Hz, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.73 (d, $J=7.72$ Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 8.43 (dd, $J=7.72$, 1.84 Hz, 1H), 8.72 (dd, $J=4.78$, 1.84 Hz, 1H).

30

【0 5 3 1】

実施例 3 5 B

3 - (1, 1 - ジオキシド - 4 H - 1, 2, 4 - ベンゾチアジアジン - 3 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 1 - [3 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 1, 8 - ナフチリジン - 2 (1 H) - オン

実施例 1 B の生成物に代えて実施例 3 5 A の生成物を用いて、実施例 1 D の手順に従って標題化合物を製造した (0.22 g、57%)。

40

【0 5 3 2】

【化 1 4 4】

MS (ESI-) m/z 499 (M-H)⁻; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5.77 (s, 2H), 7.54 (m, 6H), 7.66 (d, $J=7.72$ Hz, 1H), 7.76 (m, 2H), 7.92 (d, $J=8.09$ Hz, 1H), 8.61 (dd, $J=8.09$, 1.84 Hz, 1H), 8.83 (dd, $J=4.41$, 1.84 Hz, 1H), 13.91 (br s, 1H).

【0 5 3 3】

実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【0 5 3 4】

50

【化 1 4 5】

MS (ESI-) m/z 499 (M-H)⁻; ¹H NMR

(300 MHz, DMSO-d₆) δ 5.58 (s, 2H), 7.18 (dd, J=7.72, 4.78 Hz, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.54 (m, 4H), 7.66 (m, 2H), 8.42 (dd, J=7.72, 1.84 Hz, 1H), 8.49 (dd, J=4.60, 2.02 Hz, 1H), 15.78 (m, 1H).

【0 5 3 5】

実施例 3 6

3 - (1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 4
- ヒドロキシ-1 - [(2-メチル-1, 3-チアゾール-5-イル) メチル] - 1, 8
- ナフチリジン-2 (1 H) - オン 10

実施例 3 6 A

1 - [(2-メチル-1, 3-チアゾール-5-イル) メチル] - 2 H-ピリド [2, 3-d] [1, 3] オキサジン-2, 4 (1 H) - ジオン

n-ブチルプロマイドに代えて2-メチル-5-クロロメチルチアゾールを用いて、実施例 1 B の手順に従って標題化合物を製造した (0. 3 0 0 g、5 4 %)。

【0 5 3 6】

実施例 3 6 B

3 - (1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 4
- ヒドロキシ-1 - [(2-メチル-1, 3-チアゾール-5-イル) メチル] - 1, 8
- ナフチリジン-2 (1 H) - オン 20

実施例 1 B の生成物に代えて実施例 3 6 A の生成物を用いて、実施例 1 D の手順に従って標題化合物を製造した (0. 1 2 3 g、2 5 %)。

【0 5 3 7】

【化 1 4 6】

MS (ESI-) m/z 452 (M-H)⁻; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.54 (s, 3H), 5.76 (s, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.52 (d, J=7.72 Hz, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.76 (t, J=7.72 Hz, 1H), 7.91 (d, J=7.72 Hz, 1H), 8.57 (d, J=7.72 Hz, 1H), 8.90 (d, J=4.04 Hz, 1H), 13.92 (s, 1H).

30

【0 5 3 8】

実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【0 5 3 9】

実施例 3 7

1 - (2-シクロヘキシルエチル) - 3 - (1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 4 - ヒドロキシ-1, 8 - ナフチリジン-2 (1 H) - オン

実施例 3 7 A

1 - (2-シクロヘキシルエチル) - 2 H-ピリド [2, 3-d] [1, 3] オキサジン-2, 4 (1 H) - ジオン 40

n-ブチルプロマイドに代えて1-ブロモ-2-シクロヘキシルエタンを用いて、実施例 1 B の手順に従って標題化合物を製造した (0. 1 9 6 g、3 9 %)。

【0 5 4 0】

実施例 3 7 B

1 - (2-シクロヘキシルエチル) - 3 - (1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 4 - ヒドロキシ-1, 8 - ナフチリジン-2 (1 H) - オン

実施例 1 B の生成物に代えて実施例 3 7 A の生成物を用いて、実施例 1 D の手順に従って標題化合物を製造した (0. 0 3 0 g、カラム精製後 1 8 %)。MS (ESI-) m/ 50

z 451 (M-H)⁻。実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【0541】

【化147】

MS (ESI-) m/z 451 (M-H)⁻; ¹H NMR

(300 MHz, DMSO-d₆/TFA) δ 0.78 (m, 2H), 0.98 (m, 3H), 1.18 (m, 1H), 1.40 (m, 5H), 1.59 (d, J=12.50 Hz, 2H), 4.33 (m, 2H), 7.23 (m, 3H), 7.47 (t, J=7.54 Hz, 1H), 7.67 (d, J=7.72 Hz, 1H), 8.43 (m, 1H), 8.57 (dd, J=4.78, 1.47 Hz, 1H).

10

【0542】

実施例 38

3-(1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-1-(4-メトキシベンジル)-1, 8-ナフチリジン-2 (1H)-オン

実施例 38A

1-(4-メトキシベンジル)-2H-ピリド [2, 3-d] [1, 3] オキサジン-2, 4 (1H)-ジオン

n-ブチルブロマイドに代えて4-メトキシベンジルクロライドを用いて、実施例 1 B の手順に従って標題化合物を製造した (0.364 g、70%)。MS (DCI) m/z 285 (M+H)⁺。

20

【0543】

実施例 38B

3-(1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-1-(4-メトキシベンジル)-1, 8-ナフチリジン-2 (1H)-オン

実施例 1 B の生成物に代えて実施例 38A の生成物を用いて、実施例 1 D の手順に従って標題化合物を製造した (0.098 g、51%)。MS (ESI-) m/z 461 (M-H)⁻。実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

30

【0544】

【化148】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.68 (s, 3H), 5.45 (s, 2H), 6.80

(dt, J=8.82, 2.21 Hz, 2H), 7.15 (dd, J=7.72, 4.78 Hz, 1H), 7.26 (m, 4H), 7.55 (td, J=7.72, 1.47 Hz, 1H), 7.67 (dd, J=7.91, 1.65 Hz, 1H), 8.39 (dd, J=7.72, 2.21 Hz, 1H), 8.50 (dd, J=4.78, 1.84 Hz, 1H), 15.86 (s, 1H).

【0545】

実施例 39

3-(1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-1-(2-メチルベンジル)-1, 8-ナフチリジン-2 (1H)-オン

40

実施例 39A

1-(2-メチルベンジル)-2H-ピリド [2, 3-d] [1, 3] オキサジン-2, 4 (1H)-ジオン

n-ブチルブロマイドに代えて2-メチルベンジルブロマイドを用いて、実施例 1 B の手順に従って標題化合物を製造した (0.353 g、72%)。MS (DCI) m/z 269 (M+H)⁺。

【0546】

実施例 39B

3-(1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-3-イル)-4-

50

ーヒドロキシー1ー(2ーメチルベンジル)ー1, 8ーナフチリジンー2 (1H)ーオン
 実施例1Bの生成物に代えて実施例39Aの生成物を用いて、実施例1Dの手順に従って
 標題化合物を製造した(0.165g、62%)。MS (ESI-) m/z 445 (M-H)⁻。実施例1Dの手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【0547】

【化149】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.44 (s, 3H), 5.45 (s, 2H), 6.59 (d, J=7.35 Hz, 1H), 6.96 (t, J=7.17 Hz, 1H), 7.06 (t, J=6.80 Hz, 1H), 7.16 (m, 2H), 7.29 (t, J=7.54 Hz, 2H), 7.56 (td, J=7.72, 1.47 Hz, 1H), 7.66 (d, J=7.72 Hz, 1H), 8.43 (d, J=6.25 Hz, 2H), 15.84 (s, 1H).

10

【0548】

実施例40

1ー(シクロプロピルメチル)ー3ー(1, 1ージオキシドー4Hー1, 2, 4ーベンゾチアジアジンー3ーイル)ー4ーヒドロキシー1, 8ーナフチリジンー2 (1H)ーオン

実施例40A

1ー(シクロプロピルメチル)ー2Hーピリド[2, 3-d][1, 3]オキサジンー2, 4 (1H)ージオン

20

nーブチルブロマイドに代えて(ブロモメチル)シクロプロパンを用いて、実施例1Bの手順に従って標題化合物を製造した(0.278g、70%)。

【0549】

【化150】

MS (APCI+)

m/z 219 (M+H). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.46 (m, 4H), 1.27 (m, 1H), 4.04 (d, J=6.99 Hz, 2H), 7.39 (dd, J=7.91, 4.96 Hz, 1H), 8.40 (dd, J=7.72, 1.84 Hz, 1H), 8.78 (dd, J=4.78, 1.84 Hz, 1H).

【0550】

30

実施例40B

1ー(シクロプロピルメチル)ー3ー(1, 1ージオキシドー4Hー1, 2, 4ーベンゾチアジアジンー3ーイル)ー4ーヒドロキシーナフチリジンー2 (1H)ーオン

実施例1Dの手順に従って標題化合物を製造したに代えてを用いて、の生成物実施例40A実施例1Bの生成物(0.06g、20%カラム精製後)。MS (ESI-) m/z 395 (M-H)⁻。実施例1Dの手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【0551】

【化151】

MS (ESI-) m/z 395 (M-H)⁻; ¹H NMR

(300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.40 (m, 4H), 1.32 (m, 1H), 4.19 (d, J=6.99 Hz, 2H), 7.14 (dd, J=7.54, 4.60 Hz, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.55 (t, J=7.35 Hz, 1H), 7.67 (dd, J=7.72, 1.10 Hz, 1H), 8.38 (dd, J=7.72, 1.84 Hz, 1H), 8.52 (dd, J=4.60, 2.02 Hz, 1H), 15.93 (s, 1H).

40

【0552】

実施例41

3ー(1, 1ージオキシドー4Hー1, 2, 4ーベンゾチアジアジンー3ーイル)ー4ーヒドロキシー1ー(1, 3ーチアゾールー4ーイルメチル)ー1, 8ーナフチリジンー2 (1H)ーオン

実施例41A

50

1 - (1, 3-チアゾール-4-イルメチル) - 2 H-ピリド [2, 3-d] [1, 3]
] オキサジン-2, 4 (1 H) -ジオン

n-ブチルブロマイドに代えて4-(クロロメチル)チアゾールを用いて、実施例1Bの手順に従って標題化合物を製造した(0.049 g、15%)。

【0553】

【化152】

¹H NMR (300

MHz, DMSO-d₆) δ 5.48 (s, 2H), 7.40 (dd, J=7.72, 4.78 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 8.45 (dd, J=7.72, 1.84 Hz, 1H), 8.72 (dd, J=4.78, 1.84 Hz, 1H), 9.06 (d, J=2.21 Hz, 1H).

10

【0554】

実施例41B

3 - (1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-3-イル) - 4
-ヒドロキシ-1 - (1, 3-チアゾール-4-イルメチル) - 1, 8-ナフチリジン-
2 (1 H) -オン

実施例1Bの生成物に代えて実施例41Aの生成物を用いて、実施例1Dの手順に従って標題化合物を製造した(0.046 g、59%)。MS (ESI-) m/z 438 (M-H)⁻。実施例1Dの手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【0555】

【化153】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5.65 (s, 2H), 7.04 (d, J=2.21

Hz, 1H), 7.16 (dd, J=7.72, 4.78 Hz, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.56 (m, 1H), 7.66 (d, J=7.35 Hz, 1H), 8.42 (dd, J=7.72, 2.21 Hz, 1H), 8.46 (dd, J=4.78, 2.20 Hz, 1H), 8.98 (d, J=1.84 Hz, 1H), 15.85 (s, 1H).

20

【0556】

実施例42

3 - (1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-3-イル) - 4
-ヒドロキシ-1 - [(5-フェニル-2-チエニル)メチル] - 1, 8-ナフチリジン-
2 (1 H) -オン

実施例4Bの生成物(100 mg、0.193 mmol)、フェニルボロン酸(49 mg、0.387 mmol)、2 M Na₂CO₃水溶液(0.45 mL)、純粋エタノール(0.5 mL)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(14 mg、0.012 mmol)のN₂を吹き込んだDMF(2 mL)中の溶液を、2.5時間加熱還流し、冷却して0℃とし、H₂O(15 mL)で希釈し、1 N HClでpH3に調節し、酢酸エチルで抽出した(25 mLで3回)。合わせた抽出液を飽和NaClで洗浄し、脱水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。残留物を、3%酢酸エチル/塩化メチレンを用いるシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して標題化合物(0.039 g、40%)を得た。MS (ESI-) m/z 513 (M-H)⁻。実施例1Dの手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

30

40

【0557】

【化154】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5.64 (s, 2H), 7.12 (d, J=3.68 Hz, 1H), 7.20

(dd, J=7.72, 4.78 Hz, 1H), 7.31 (m, 6H), 7.57 (m, 3H), 7.68 (d, J=7.72 Hz, 1H), 8.41 (dd, J=7.72, 1.84 Hz, 1H), 8.60 (dd, J=4.78, 1.84 Hz, 1H), 15.80 (s, 1H).

【0558】

実施例43

50

3 - (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 4-ヒドロキシ-1 - (4-メチル-3-ペンテニル) - 1, 8-ナフチリジン-2 (1H) - オン

実施例 4 3 A

1 - (4-メチル-3-ペンテニル) - 2H-ピリド [2, 3-d] [1, 3] オキサジン-2, 4 (1H) - ジオン

n-ブチルブロマイドに代えて5-ブロモ-2-メチル-2-ペンテンを用いて、実施例 1 B の手順に従って標題化合物を製造した (0. 157 g、35%)。

【0559】

【化155】

MS (DCI+)

m/z 247 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.59 (s, 3H), 1.66 (s, 3H), 2.35 (m, 2H), 4.09 (m, 2H), 5.18 (t, J=7.54 Hz, 1H), 7.39 (dd, J=7.72, 5.15 Hz, 1H), 8.40 (dd, J=7.72, 1.84 Hz, 1H), 8.79 (dd, J=5.15, 1.84 Hz, 1H).

10

【0560】

実施例 4 3 B

3 - (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 4-ヒドロキシ-1 - (4-メチル-3-ペンテニル) - 1, 8-ナフチリジン-2 (1H) - オン

20

実施例 1 B の生成物に代えて実施例 4 3 A の生成物を用いて、実施例 1 D の手順に従って標題化合物を製造した (0. 030 g、再結晶後20%)。MS (ESI-) m/z 423 (M-H)⁻。実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【0561】

【化156】

MS (ESI-) m/z 423 (M-H)⁻; ¹H NMR

(300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.63 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 2.26 (m, 2H), 4.23 (m, 2H), 5.21 (m, 1H), 7.14 (dd, J=7.72, 4.78 Hz, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.55 (t, J=7.35 Hz, 1H), 7.67 (d, J=7.72 Hz, 1H), 8.37 (dd, J=7.72, 2.21 Hz, 1H), 8.53 (dd, J=4.60, 2.02 Hz, 1H), 15.92 (s, 1H).

30

【0562】

実施例 4 4

4 - [3 - (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 4-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-1 (2H) - イル] メチルベンゾニトリル

実施例 4 4 A

4 - [(2, 4-ジオキソ-2H-ピリド [2, 3-d] [1, 3] オキサジン-1 (4H) - イル) メチル] ベンゾニトリル

40

n-ブチルブロマイドに代えて4-シアノベンジルブロマイドを用いて、実施例 1 B の手順に従って標題化合物を製造した (1. 02 g、60%)。MS (DCI) m/z 280 (M+H)⁺。

【0563】

実施例 4 4 B

4 - { [3 - (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 4-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-1 (2H) - イル] メチルベンゾニトリル

実施例 1 B の生成物に代えて実施例 4 4 A の生成物を用いて、実施例 1 D の手順に従って標題化合物を製造した (0. 197 g、60%)。MS (ESI-) m/z 456 (M

50

－H)[－]。実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【0564】

【化157】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5.58 (s, 2H), 7.18 (dd, *J*=7.54, 4.60 Hz, 1H), 7.29 (td, *J*=8.46, 1.84 Hz, 2H), 7.41 (d, *J*=8.46 Hz, 2H), 7.56 (td, *J*=7.81, 1.65 Hz, 1H), 7.67 (dd, *J*=7.91, 1.29 Hz, 1H), 7.72 (d, *J*=8.46 Hz, 2H), 8.42 (dd, *J*=7.72, 1.84 Hz, 1H), 8.46 (dd, *J*=4.60, 2.02 Hz, 1H), 15.77 (s, 1H).

【0565】

10

実施例 4 5

1－[2－(1－シクロヘキセン－1－イル)エチル]1－3－(1, 1－ジオキシド－4 H－1, 2, 4－ベンゾチアジアジン－3－イル)－4－ヒドロキシ－1, 8－ナフチリジン－2 (1 H)－オン

実施例 4 5 A

2－{[2－(1－シクロヘキセン－1－イル)エチル]アミノ}ニコチン酸エチル
2－エチルブチルアミンに代えて2－(1－シクロヘキセニル)エチルアミンを用いて、実施例 3 A の手順に従って標題化合物を製造した (2. 2 g、80%)。MS (DCI) *m/z* 275 (M+H)⁺。

【0566】

20

実施例 4 5 B

1－[2－(1－シクロヘキセン－1－イル)エチル]－2 H－ピリド [2, 3－d] [1, 3] オキサジン－2, 4 (1 H)－ジオン

実施例 3 A の生成物に代えて実施例 4 5 A の生成物を用いて、実施例 3 B の手順に従って標題化合物を製造した (0. 493 g、91%)。MS (DCI) *m/z* 290 (M+NH₄)⁺。

実施例 4 5 C

1－[2－(1－シクロヘキセン－1－イル)エチル]－3－(1, 1－ジオキシド－4 H－1, 2, 4－ベンゾチアジアジン－3－イル)－4－ヒドロキシ－1, 8－ナフチリジン－2 (1 H)－オン

30

実施例 1 B の生成物に代えて実施例 4 5 B の生成物を用いて、実施例 1 D の手順に従って標題化合物を製造した (0. 048 g、14%)。MS (ESI[－]) *m/z* 449 (M－H)[－]。実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【0567】

【化158】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.53 (m, 4H), 1.90 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 2.18 (t, *J*=7.54 Hz, 2H), 4.36 (m, 2H), 5.38 (s, 1H), 7.13 (dd, *J*=7.72, 4.78 Hz, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.55 (td, *J*=7.72, 1.47 Hz, 1H), 7.66 (dd, *J*=7.72, 1.47 Hz, 1H), 8.37 (dd, *J*=7.54, 2.02 Hz, 1H), 8.52 (dd, *J*=4.60, 2.02 Hz, 1H), 15.91 (s, 1H).

40

【0568】

実施例 4 6

3－(1, 1－ジオキシド－4 H－1, 2, 4－ベンゾチアジアジン－3－イル)－4－ヒドロキシ－1－[(2－メチル－1, 3－チアゾール－4－イル)メチル]－1, 8－ナフチリジン－2 (1 H)－オン

実施例 4 6 A

1－[(2－メチル－1, 3－チアゾール－4－イル)メチル]－2 H－ピリド [2, 3－d] [1, 3] オキサジン－2, 4 (1 H)－ジオン

n－ブチルブロマイドに代えて4－クロロメチル－2－メチルチアゾールを用いて、実

50

実施例 1 B の手順に従って標題化合物を製造した (0.087 g、26%)。

【0569】

【化159】

$^1\text{H NMR}$

(300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.63 (s, 3H), 5.37 (d, $J=1.47$ Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.40 (dd, $J=7.72, 4.78$ Hz, 1H), 8.44 (dd, $J=7.72, 1.84$ Hz, 1H), 8.72 (dd, $J=4.78, 1.84$ Hz, 1H).

【0570】

実施例 46 B

3- (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) -4-ヒドロキシ-1- [(2-メチル-1, 3-チアゾール-4-イル) メチル] -1, 8-ナフチリジン-2 (1H) -オン 10

実施例 1 B の生成物に代えて実施例 46 A の生成物を用いて、実施例 1 D の手順に従って標題化合物を製造した (0.078 g、56%)。MS (DCI/NH₃) m/z 454 (M+H)⁺。実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【0571】

【化160】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.61 (s, 3H), 5.55 (s, 2H), 6.74 (s, 1H), 7.16 (dd, $J=7.73, 4.78$ Hz, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.55 (m, 1H), 7.67 (d, $J=7.72$ Hz, 1H), 8.41 (dd, $J=7.72, 1.84$ Hz, 1H), 8.47 (dd, $J=4.78, 2.21$ Hz, 1H), 15.85 (s, 1H). 20

【0572】

実施例 47

2- { [3- (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) -4-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-1 (2H) -イル] メチル } ベンゾニトリル

実施例 47 A

2- [(2, 4-ジオキソ-2H-ピリド [2, 3-d] [1, 3] オキサジン-1 (4H) -イル) メチル] ベンゾニトリル 30

n-ブチルブロマイドに代えて2-シアノベンジルブロマイドを用いて、実施例 1 B の手順に従って標題化合物を製造した (0.332 g、65%)。MS (DCI) m/z 280 (M+H)⁺。

【0573】

実施例 47 B

2- { [3- (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) -4-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-1 (2H) -イル] メチル } ベンゾニトリル

実施例 1 B の生成物に代えて実施例 47 A の生成物を用いて、実施例 1 D の手順に従って標題化合物を製造した (0.183 g、66%)。MS (ESI-) m/z 456 (M-H)⁻。実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。 40

【0574】

【化161】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 5.68 (s, 2H), 7.00 (d, $J=8.09$ Hz, 1H), 7.19 (dd, $J=7.35, 4.78$ Hz, 1H), 7.30 (t, $J=8.09$ Hz, 2H), 7.39 (t, $J=7.54$ Hz, 1H), 7.56 (t, $J=7.85$ Hz, 2H), 7.67 (d, $J=7.72$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J=7.72$ Hz, 1H), 8.44 (m, 2H), 15.75 (s, 1H).

【0575】

実施例 48

3-(1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-1-[(5-メチル-3-イソオキサゾリル)メチル]-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン

実施例 48A

1-[(5-メチル-3-イソオキサゾリル)メチル]-2H-ピリド[2,3-d][1,3]オキサジン-2,4(1H)-ジオン

n-ブチルプロマイドに代えて3-クロロメチル-5-メチルイソオキサゾールを用いて、実施例1Bの手順に従って標題化合物を製造した(0.047g、15%)。

10

【0576】

【化162】

¹H NMR

(300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.34 (s, 3H), 5.35 (s, 2H), 6.26 (d, J=1.10 Hz, 1H), 7.42 (dd, J=7.72, 4.78 Hz, 1H), 8.44 (dd, J=7.72, 1.84 Hz, 1H), 8.75 (dd, J=5.15, 1.84 Hz, 1H).

【0577】

実施例 48B

3-(1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-1-[(5-メチル-3-イソオキサゾリル)メチル]-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン

20

実施例1Bの生成物に代えて実施例48Aの生成物を用いて、実施例1Dの手順に従って標題化合物を製造した(0.051g、67%)。MS (ESI-) m/z 436 (M-H)⁻。実施例1Dの手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【0578】

【化163】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.29 (s, 3H), 5.50 (s, 2H), 5.94

(s, 1H), 7.18 (dd, J=7.72, 4.78 Hz, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.56 (t, J=8.09 Hz, 1H), 7.67 (d, J=8.09 Hz, 1H), 8.41 (dd, J=7.72, 1.84 Hz, 1H), 8.49 (dd, J=4.78, 2.21 Hz, 1H), 15.76 (s, 1H).

30

【0579】

実施例 49

3-(1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-1-(1-ナフチルメチル)-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン

実施例 49A

1-(2-ナフチルメチル)-2H-ピリド[2,3-d][1,3]オキサジン-2,4(1H)-ジオン

40

n-ブチルプロマイドに代えて1-(ブロモメチル)ナフタレンを用いて、実施例1Bの手順に従って標題化合物を製造した(0.391g、71%)。MS (DCI) m/z 305 (M+H)⁺。

【0580】

実施例 49B

3-(1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-1-(1-ナフチルメチル)-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン

実施例1Bの生成物に代えて実施例49Aの生成物を用いて、実施例1Dの手順に従って標題化合物を製造した(0.087g、60%)。

【0581】

50

【化 1 6 4】

MS(ESI-) m/z 481 (M-H)⁻; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5.88 (s, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.54 (t, $J=7.72$ Hz, 3H), 7.65 (d, $J=7.72$ Hz, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.81 (dd, $J=6.07, 3.49$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J=8.46$ Hz, 2H), 7.93 (d, $J=7.35$ Hz, 1H), 8.63 (dd, $J=7.72, 1.84$ Hz, 1H), 8.83 (dd, $J=4.78, 1.84$ Hz, 1H), 14.04 (s, 1H).

【0 5 8 2】

実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【0 5 8 3】

【化 1 6 5】

10

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5.69 (s, 2H), 7.16 (dd, $J=7.54, 4.60$ Hz, 1H), 7.29 (t, $J=7.72$ Hz, 2H), 7.43 (m, 2H), 7.49 (dd, $J=8.64, 1.65$ Hz, 1H), 7.56 (td, $J=7.72, 1.47$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J=7.35$ Hz, 2H), 7.83 (m, 3H), 8.42 (dd, $J=7.54, 2.02$ Hz, 1H), 8.48 (dd, $J=4.60, 2.02$ Hz, 1H), 15.86 (s, 1H).

【0 5 8 4】

実施例 5 0

3 - (1 , 1 - ジオキシド - 4 H - 1 , 2 , 4 - ベンゾチアジアジン - 3 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 1 - (2 - ピリジニルメチル) - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 (1 H) - オン

20

実施例 5 0 A

1 - (2 - ピリジニルメチル) - 2 H - ピリド [2 , 3 - d] [1 , 3] オキサジン - 2 , 4 (1 H) - ジオン

n - ブチルブロマイドに代えて 2 - (ブロモメチル) ピリジンを用いて、実施例 1 B の手順に従って標題化合物を製造した (0 . 0 6 0 g 、 1 9 %) 。

【0 5 8 5】

【化 1 6 6】

¹H NMR (300

30

MHz, DMSO-d₆) δ 5.45 (s, 2H), 7.26 (m, 1H), 7.39 (dd, $J=7.72, 4.78$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J=8.09$ Hz, 1H), 7.73 (m, 1H), 8.46 (dd, $J=7.72, 1.84$ Hz, 1H), 8.47 (m, 1H), 8.68 (dd, $J=4.78, 1.47$ Hz, 1H).

【0 5 8 6】

実施例 5 0 B

3 - (1 , 1 - ジオキシド - 4 H - 1 , 2 , 4 - ベンゾチアジアジン - 3 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 1 - (2 - ピリジニルメチル) - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 (1 H) - オン

実施例 1 B の生成物に代えて実施例 5 0 A の生成物を用いて、実施例 1 D の手順に従って標題化合物を製造した (0 . 0 7 2 g 、 7 2 %) 。 MS (ESI -) m/z 432 (M - H) ⁻ 。実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

40

【0 5 8 7】

【化 1 6 7】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5.62 (s, 2H), 6.97 (d, $J=8.09$ Hz, 1H), 7.18 (m, 2H), 7.31 (m, 2H), 7.62 (m, 3H), 8.44 (d, $J=6.62$ Hz, 3H), 15.71 (s, 1H).

【0 5 8 8】

実施例 5 1

1 - (4 - t e r t - ブチルベンジル) - 3 - (1 , 1 - ジオキシド - 4 H - 1 , 2 ,

50

4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-1, 8-ナフチリジン-2 (1H)-オン

実施例 5 1 A

1-(4-tert-ブチルベンジル)-2H-ピリド [2, 3-d] [1, 3] オキサジン-2, 4 (1H)-ジオン

n-ブチルブロマイドに代えて4-(tert-ブチル)ベンジルブロマイドを用いて、実施例 1 B の手順に従って標題化合物を製造した (0.410 g, 72%)。MS (DCI) m/z 311 (M+H)⁺。

【0589】

実施例 5 1 B

1-(4-tert-ブチルベンジル)-3-(1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-1, 8-ナフチリジン-2 (1H)-オン

実施例 1 B の生成物に代えて実施例 5 1 A の生成物を用いて、実施例 1 D の手順に従って標題化合物を製造した (0.109 g, 70%)。MS (ESI-) m/z 487 (M-H)⁻。実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【0590】

【化168】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.23 (s, 9H), 5.49 (s, 2H), 7.16

(m, 3H), 7.28 (m, 4H), 7.55 (td, J=7.91, 1.47 Hz, 1H), 7.66 (d, J=6.25 Hz, 1H), 8.40 (dd,

J=7.72, 2.21 Hz, 1H), 8.49 (dd, J=4.60, 2.02 Hz, 1H), 15.84 (s, 1H).

【0591】

実施例 5 2

[3-(1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-1 (2H)-イル] 酢酸エチル

実施例 5 2 A

(2, 4-ジオキソ-2H-ピリド [2, 3-d] [1, 3] オキサジン-1 (4H)-イル) 酢酸エチル

n-ブチルブロマイドに代えてブromo酢酸エチルを用いて、実施例 1 B の手順に従って標題化合物を製造した (0.174 g, 43%)。

【0592】

【化169】

¹H NMR (300 MHz,

DMSO-d₆) δ 1.21 (t, J=7.17 Hz, 3H), 4.18 (q, J=7.11 Hz, 2H), 4.92 (s, 2H), 7.45 (dd,

J=7.72, 4.78 Hz, 1H), 8.47 (dd, J=7.91, 1.65 Hz, 1H), 8.77 (dd, J=4.78, 1.84 Hz, 1H).

【0593】

実施例 5 2 B

[3-(1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-1 (2H)-イル] 酢酸エチル

実施例 1 B の生成物に代えて実施例 5 2 A の生成物を用いて、実施例 1 D の手順に従って標題化合物を製造した (0.200 g, 52%)。

【0594】

【化170】

MS(ESI-) m/z 427 (M-H)⁻; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆/CF₃COOD) δ 1.26 (t, J=6.99 Hz,

3H), 4.22 (q, J=7.11 Hz, 2H), 5.34 (s, 2H), 7.44 (dd, J=7.91, 4.60 Hz, 1H), 7.54 (m, 2H),

7.74 (m, 1H), 7.96 (m, 1H), 8.63 (dd, J=8.09, 1.84 Hz, 1H), 8.79 (dd, J=4.78, 1.84 Hz, 1H).

10

20

30

40

50

【0595】

実施例 5 3

3 - (1, 1 - ジオキシド - 4 H - 1, 2, 4 - ベンゾチアジアジン - 3 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1, 8 - ナフチリジン - 1 (2 H) - イル 酢酸

実施例 5 2 B の生成物の 1 : 1 T H F : メタノール (6 m L) 懸濁液に、0.5 N 水酸化リチウム水溶液 (6 m L) を加えた。混合物を室温で 2 時間攪拌し、1.0 N H C l で p H 3 に調節し、濾過した。フィルターケーキを水で洗浄し、脱水して、標題化合物 (0.133 g、86%) を得た。

【0596】

【化 1 7 1】

MS (ESI-) m/z 399 (M-H); ¹H

NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5.16 (s, 2H), 7.54 (m, 2H), 7.67 (d, J=7.72 Hz, 1H), 7.77 (t, J=7.72 Hz, 1H), 7.92 (d, J=7.72 Hz, 1H), 8.60 (dd, J=8.09, 1.84 Hz, 1H), 8.84 (dd, J=4.60, 1.65 Hz, 1H), 13.11 (br s, 1H), 13.79 (br s, 1H).

10

【0597】

実施例 5 4

3 - (1, 1 - ジオキシド - 4 H - 1, 2, 4 - ベンゾチアジアジン - 3 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 1 - (3 - フェノキシベンジル) - 1, 8 - ナフチリジン - 2 (1 H) - オン

20

実施例 5 4 A

1 - (3 - フェノキシベンジル) - 2 H - ピリド [2, 3 - d] [1, 3] オキサジン - 2, 4 (1 H) - ジオン

n - ブチルブロマイドに代えて 3 - フェノキシベンジルクロライドを用いて、実施例 1 B の手順に従って標題化合物を製造した (0.190 g、31%)。MS (D C I) m / z 347 (M + H) ⁺。

【0598】

実施例 5 4 B

3 - (1, 1 - ジオキシド - 4 H - 1, 2, 3 - (1, 1 - ジオキシド - 4 H - 1, 2, 4 - ベンゾチアジアジン - 3 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 1 - (3 - フェノキシベンジル) - 1, 8 - ナフチリジン - 2 (1 H) - オン

30

実施例 1 B の生成物に代えて実施例 5 4 A の生成物を用いて、実施例 1 D の手順に従って標題化合物を製造した (0.063 g、52%)。MS (E S I -) m / z 523 (M - H) ⁻。実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【0599】

【化 1 7 2】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5.51 (s, 2H), 6.77 (dd, J=8.09,

1.47 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.99 (t, J=8.46 Hz, 2H), 7.10 (t, J=7.35 Hz, 1H), 7.19 (m, 1H),

7.31 (m, 6H), 7.57 (t, J=7.72 Hz, 1H), 7.68 (d, J=7.72 Hz, 1H), 8.41 (dd, J=7.72, 1.84 Hz,

1H), 8.48 (d, J=2.94 Hz, 1H), 15.74 (s, 1H).

40

【0600】

実施例 5 5

1 - アリル - 3 - (1, 1 - ジオキシド - 4 H - 1, 2, 4 - ベンゾチアジアジン - 3 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 (1 H) - オン

実施例 5 5 A

1 - アリル - 2 H - ピリド [2, 3 - d] [1, 3] オキサジン - 2, 4 (1 H) - ジオン

50

n-ブチルブロマイドに代えて臭化アリルを用いて、実施例 1 B の手順に従って標題化合物を製造した (5.12 g、82%)。

【0601】

【化173】

MS (DCI/NH₃) m/z 205

(M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4.75 (m, 2H), 5.14 (dd, J=10.66, 1.47 Hz, 1H), 5.27 (dd, J=17.28, 1.47 Hz, 1H), 5.92 (m, 1H), 7.39 (dd, J=7.72, 4.78 Hz, 1H), 8.40 (dd, J=7.91, 2.02 Hz, 1H), 8.75 (dd, J=4.78, 1.84 Hz, 1H).

【0602】

10

実施例 5 5 B

1-アリル-3-(1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン

実施例 1 B の生成物に代えて実施例 5 5 A の生成物を用いて、実施例 1 D の手順に従って標題化合物を製造した (1.4 g、34.5%)。

【0603】

【化174】

MS (DCI/NH₃) m/z 383 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5.03 (m, 1H), 5.11-5.15 (m, 3H), 5.93-6.07 (m, 1H), 7.45-7.60 (m, 2H), 7.65-7.72 (m, J=8.46 Hz, 1H), 7.73-7.80 (t, J=7.72 Hz, 1H), 7.92 (d, J=7.35 Hz, 1H), 8.58 (dd, J=8.09, 1.84 Hz, 1H), 8.85 (dd, J=4.60, 1.65 Hz, 1H).

20

【0604】

実施例 5 6

3-(1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-1-(2-ナフチルメチル)-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン

実施例 5 6 A

1-(2-ナフチルメチル)-2H-ピリド [2,3-d] [1,3] オキサジン-2,4(1H)-ジオン

30

n-ブチルブロマイドに代えて2-(ブロモメチル)ナフタレンを用いて、実施例 1 B の手順に従って標題化合物を製造した (0.417 g、75%)。MS (DCI) m/z 305 (M+H)⁺。

【0605】

実施例 5 6 B

3-(1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-1-(2-ナフチルメチル)-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン

実施例 1 B の生成物に代えて実施例 5 6 A の生成物を用いて、実施例 1 D の手順に従って標題化合物を製造した (0.022 g、42%)。

【0606】

40

【化175】

MS (ESI-) m/z 481 (M-H)⁻; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 6.18 (s, 2H), 6.83 (d, J=6.62 Hz, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.53 (t, J=7.54 Hz, 2H), 7.68 (m, 4H), 7.81 (d, J=8.09 Hz, 1H), 7.92 (d, J=7.35 Hz, 1H), 8.00 (d, J=8.09 Hz, 1H), 8.32 (d, J=8.46 Hz, 1H), 8.66 (dd, J=8.09, 1.84 Hz, 1H), 8.74 (dd, J=4.78, 1.84 Hz, 1H), 14.04 (s, 1H).

【0607】

実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【0608】

【化 1 7 6】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 6.00 (s, 2H), 6.76 (d, $J=6.25$ Hz, 1H), 7.18 (dd, $J=7.54, 4.96$ Hz, 1H), 7.30 (m, 3H), 7.63 (m, 4H), 7.75 (d, $J=8.09$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J=6.99$ Hz, 1H), 8.31 (d, $J=8.46$ Hz, 1H), 8.40 (d, $J=3.68$ Hz, 1H), 8.47 (dd, $J=7.72, 1.84$ Hz, 1H), 15.78 (s, 1H).

【0 6 0 9】

実施例 5 7

3 - (1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 4 - ヒドロキシ-1 - [(1 R) - 1-フェニルエチル] - 1, 8-ナフチリジン-2 (1 H) - オン

実施例 5 7 A

2 - { [(1 R) - 1-フェニルエチル] アミノ } ニコチン酸エチル

2-エチルブチルアミンに代えて (R) - (+) - α -メチルベンジルアミンを用いて、実施例 3 A の手順に従って標題化合物を製造した (2. 23 g、82%)。MS (DCI) m/z 271 ($M+H$)⁺。

【0 6 1 0】

実施例 5 7 B

1 - [(1 R) - 1-フェニルエチル] - 2 H-ピリド [2, 3-d] [1, 3] オキサジン-2, 4 (1 H) - ジオン

実施例 3 A の生成物に代えて実施例 5 7 A の生成物を用いて、実施例 3 B の手順に従って標題化合物を製造した (0. 250 g、62%)。

【0 6 1 1】

【化 1 7 7】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.86 (d, $J=6.99$ Hz, 3H), 6.65 (q, $J=6.99$ Hz, 1H), 7.27 (m, 3H), 7.40 (m, 3H), 8.43 (dd, $J=7.72, 1.84$ Hz, 1H), 8.73 (dd, $J=4.96, 2.02$ Hz, 1H).

【0 6 1 2】

実施例 5 7 C

3 - (1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 4 - ヒドロキシ-1 - [(1 R) - 1-フェニルエチル] - 1, 8-ナフチリジン-2 (1 H) - オン

実施例 1 B の生成物に代えて実施例 5 7 B の生成物を用いて、実施例 1 D の手順に従って標題化合物を製造した (0. 080 g、36%)。MS (ESI-) m/z 445 ($M-H$)⁻。実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【0 6 1 3】

【化 1 7 8】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.90 (d, $J=7.35$ Hz, 3H), 6.87 (m, 1H), 7.12 (m, 2H), 7.25 (m, 6H), 7.55 (m, 1H), 7.65 (d, $J=7.72$ Hz, 1H), 8.40 (d, $J=6.25$ Hz, 2H), 15.92 (s, 1H).

【0 6 1 4】

実施例 5 8

1 - [(5-tert-ブチル-2-チエニル) メチル] - 3 - (1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 4 - ヒドロキシ-1, 8-ナフチリジン-2 (1 H) - オン

実施例 5 8 A

1 - [(5-tert-ブチル-2-チエニル) メチル] - 2 H-ピリド [2, 3-d]

][1, 3] オキサジン-2, 4 (1H) -ジオン

n-ブチルプロマイドに代えて2-ブロモメチル-5-tert-ブチルチオフェンを用いて、実施例1Bの手順に従って標題化合物を製造した(0.098g、25%)。

【0615】

【化179】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.28 (s, 9H), 5.39 (s, 2H), 6.71 (d, $J=3.68$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J=3.68$ Hz, 1H), 7.42 (dd, $J=7.72$, 4.78 Hz, 1H), 8.40 (dd, $J=7.72$, 1.47 Hz, 1H), 8.83 (dd, $J=4.78$, 1.84 Hz, 1H).

10

【0616】

実施例58B

1-[(5-tert-ブチル-2-チエニル)メチル]-3-(1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-1,8-ナフチリジン-2 (1H) -オン

実施例1Bの生成物に代えて実施例58Aの生成物を用いて、実施例1Dの手順に従って標題化合物を製造した(0.082g、54%)。MS (ESI-) m/z 493 ($M-H$)⁻。実施例1Dの手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【0617】

【化180】

20

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.25 (s, 9H), 5.55 (s, 2H), 6.63 (d, $J=3.31$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J=3.31$ Hz, 1H), 7.18 (dd, $J=7.72$, 4.78 Hz, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.56 (m, 1H), 7.67 (d, $J=7.72$ Hz, 1H), 8.39 (dd, $J=7.72$, 1.84 Hz, 1H), 8.57 (dd, $J=4.78$, 1.84 Hz, 1H), 15.83 (s, 1H).

【0618】

実施例59

1-(1,1'-ビフェニル-4-イルメチル)-3-(1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-1,8-ナフチリジン-2 (1H) -オン

30

実施例59A

1-(1,1'-ビフェニル-4-イルメチル)-2H-ピリド[2,3-d][1,3] オキサジン-2,4 (1H) -ジオン

n-ブチルプロマイドに代えて4-フェニルベンジルクロライドを用いて、実施例1Bの手順に従って標題化合物を製造した(0.119g、20%)。MS (DCI) m/z 331 ($M+H$)⁺。

【0619】

実施例59B

1-(1,1'-ビフェニル-4-イルメチル)-3-(1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-1,8-ナフチリジン-2 (1H) -オン

40

実施例1Bの生成物に代えて実施例59Aの生成物を用いて、実施例1Dの手順に従って標題化合物を製造した(0.061g、50%)。MS (ESI-) m/z 507 ($M-H$)⁻。実施例1Dの手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【0620】

【化 1 8 1】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 5.57 (s, 2H), 7.17 (dd, $J=7.72$, 4.78 Hz, 1H), 7.31 (m, 5H), 7.42 (t, $J=7.54$ Hz, 2H), 7.57 (m, 5H), 7.67 (d, $J=8.09$ Hz, 1H), 8.42 (dd, $J=7.72$, 1.84 Hz, 1H), 8.50 (dd, $J=4.60$, 2.02 Hz, 1H), 15.84 (s, 1H).

【0 6 2 1】

実施例 6 0

3 - (1, 1 - ジオキシド - 4 H - 1, 2, 4 - ベンゾチアジアジン - 3 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 1 - [2 - (1 H - インドール - 3 - イル) メチル] - 1, 8 - ナフチリジン - 2 (1 H) - オン

10

実施例 6 0 A

2 - { [2 - (1 H - インドール - 3 - イル) エチル] アミノ } ニコチン酸エチル
2 - エチルプチルアミンに代えてトリプタミンを用いて、実施例 3 A の手順に従って標題化合物を製造した (1. 24 g、80%)。MS (DCI) m/z 310 ($M+H$)⁺。

【0 6 2 2】

実施例 6 0 B

1 - [2 - (1 H - インドール - 3 - イル) エチル] - 2 H - ピリド [2, 3 - d] [1, 3] オキサジン - 2, 4 (1 H) - ジオン

実施例 3 A の生成物に代えて実施例 6 0 A の生成物を用いて、実施例 3 B の手順に従って標題化合物を製造した (0. 164 g、53%)。MS (DCI) m/z 325 ($M+NH_4$)⁺。

20

【0 6 2 3】

実施例 6 0 C

3 - (1, 1 - ジオキシド - 4 H - 1, 2, 4 - ベンゾチアジアジン - 3 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 1 - [2 - (1 H - インドール - 3 - イル) エチル] - 1, 8 - ナフチリジン - 2 (1 H) - オン

実施例 1 B の生成物に代えて実施例 6 0 B の生成物を用いて、実施例 1 D の手順に従って標題化合物を製造した (0. 140 g、54%)。MS (ESI-) m/z 484 ($M-H$)⁻。実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

30

【0 6 2 4】

【化 1 8 2】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.09 (m, 2H), 4.75 (m, 2H), 7.08 (m, 2H), 7.27 (d, $J=2.57$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J=6.99$ Hz, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.77 (m, 3H), 7.94 (d, $J=7.72$ Hz, 1H), 8.60 (dd, $J=8.09$, 1.84 Hz, 1H), 8.95 (dd, $J=4.78$, 1.84 Hz, 1H), 10.88 (s, 1H).

【0 6 2 5】

実施例 6 1

3 - (1, 1 - ジオキシド - 4 H - 1, 2, 4 - ベンゾチアジアジン - 3 - イル) - 1 - [(6 - エトキシ - 2 - ピリジニル) メチル] - 4 - ヒドロキシ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 (1 H) - オン

40

実施例 6 1 A

1 - [(6 - クロロ - 2 - ピリジニル) メチル] - 2 H - ピリド [2, 3 - d] [1, 3] オキサジン - 2, 4 (1 H) - ジオン

n - プチルプロマイドに代えて2 - ブロモメチル - 6 - クロロピリジンを用いて、実施例 1 B の手順に従って標題化合物を製造した (0. 159 g、45%)。

【0 6 2 6】

【化 1 8 3】

¹H NMR

(300 MHz, DMSO-d₆) δ 5.40 (s, 2H), 7.41 (m, 2H), 7.49 (d, *J*=7.72 Hz, 1H), 7.80 (t, *J*=7.72 Hz, 1H), 8.46 (dd, *J*=7.72, 1.84 Hz, 1H), 8.68 (dd, *J*=5.15, 1.84 Hz, 1H).

【0 6 2 7】

実施例 6 1 B

3 - (1 , 1 - ジオキシド - 4 H - 1 , 2 , 4 - ベンゾチアジアジン - 3 - イル) - 1
- [(6 - エトキシ - 2 - ピリジニル) メチル] - 4 - ヒドロキシ - 1 , 8 - ナフチリジ
ン - 2 (1 H) - オン

10

実施例 1 B の生成物に代えて実施例 6 1 A の生成物を用いて、実施例 1 D の手順に従って
標題化合物を製造した (0 . 1 0 9 g 、 4 2 %) 。 MS (ESI -) *m/z* 476 (*M*
- H) ⁻ 。実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【0 6 2 8】

【化 1 8 4】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.19 (t, *J*=6.99 Hz, 3H), 4.17
(q, *J*=6.99 Hz, 2H), 5.52 (s, 2H), 6.45 (d, *J*=7.35 Hz, 1H), 6.54 (d, *J*=7.72 Hz, 1H), 7.15 (m,
1H), 7.29 (t, *J*=7.72 Hz, 2H), 7.54 (m, 2H), 7.66 (d, *J*=8.09 Hz, 1H), 8.42 (m, 2H), 15.83 (s,
1H).

20

【0 6 2 9】

実施例 6 2

1 - ベンジル - 3 - (1 , 1 - ジオキシド - 4 H - 1 , 2 , 4 - ベンゾチアジアジン -
3 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 7 - メチル - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 (1 H) - オン

実施例 6 2 A

2 - (ベンジルアミノ) - 6 - メチルニコチン酸フェニルメタンアミニウム

2 - クロロ - ニコチン酸エチルエステルに代えて 2 - クロロ - 6 - メチル - ニコチン酸
を用い、2 - エチルブチルアミンに代えてベンジルアミンを用いて、実施例 3 A の手順に
従って標題化合物をベンジルアミン塩として製造した (0 . 4 8 0 g 、 4 6 %) 。

30

【0 6 3 0】

【化 1 8 5】

MS (ESI+) *m/z* 243.03

(*M*+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.35 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 5.73 (br s,
3H), 6.16 (d, *J*=7.72 Hz, 1H), 7.17 (m, 10H), 7.76 (d, *J*=7.35 Hz, 1H), 8.66 (br s, 1H).

【0 6 3 1】

実施例 6 2 B

1 - ベンジル - 7 - メチル - 2 H - ピリド [2 , 3 - d] [1 , 3] オキサジン - 2 ,
4 (1 H) - ジオン

40

実施例 3 A の生成物に代えて実施例 6 2 A の生成物を用いて、実施例 3 B の手順に従って
標題化合物を製造した (0 . 1 5 0 g 、 5 0 %) 。

【0 6 3 2】

【化 1 8 6】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.66 (s, 3H), 5.47 (s, 2H), 7.10 (d, *J*=8.09 Hz, 1H), 7.31 (m, 3H),
7.55 (dd, *J*=7.54, 1.65 Hz, 2H), 8.26 (d, *J*=8.09 Hz, 1H).

【0 6 3 3】

実施例 6 2 C

1 - ベンジル - 3 - (1 , 1 - ジオキシド - 4 H - 1 , 2 , 4 - ベンゾチアジアジン -

50

3-イル)-4-ヒドロキシ-7-メチル-1, 8-ナフチリジン-2 (1H)-オン
 実施例 1 B の生成物に代えて実施例 6 2 B の生成物を用いて、実施例 1 D の手順に従って
 標題化合物を製造した (0.53 g、51%)。

【0634】

【化187】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 2.66 (s, 3H), 5.47 (s, 2H), 7.10 (d, $J=8.09$ Hz, 1H), 7.31 (m, 3H),
 7.55 (dd, $J=7.54, 1.65$ Hz, 2H), 8.26 (d, $J=8.09$ Hz, 1H).

【0635】

実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

10

【0636】

【化188】

MS (ESI+) m/z 447.0 ($M+H$) $^+$; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2.48 (s, 3H),
 5.50 (s, 2H), 7.25 (m, 7H), 7.54 (m, 1H), 7.66 (d, $J=6.25$ Hz, 1H), 8.28 (d, $J=7.72$ Hz, 1H),
 15.95 (s, 1H).

【0637】

実施例 6 3

3-(1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-4
 -ヒドロキシ-1-[(6-メチル-2-ピリジニル)メチル]-1, 8-ナフチリジン
 -2 (1H)-オン 20

実施例 6 3 A

1-[(6-メチル-2-ピリジニル)メチル]-2H-ピリド [2, 3-d] [1,
 3] オキサジン-2, 4 (1H)-ジオン

n-ブチルブロマイドに代えて2-ブロモメチル-6-メチルピリジンを用いて、実施
 例 1 B の手順に従って標題化合物を製造した (0.088 g、27%)。

【0638】

【化189】

$^1\text{H NMR}$

30

(300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2.42 (s, 3H), 5.38 (s, 2H), 7.19 (d, $J=7.72$ Hz, 1H), 7.37 (m, 2H),
 7.58 (t, $J=7.72$ Hz, 1H), 8.45 (dd, $J=7.72, 1.84$ Hz, 1H), 8.67 (dd, $J=4.78, 1.84$ Hz, 1H).

【0639】

実施例 6 3 B

3-(1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-4
 -ヒドロキシ-1-[(6-メチル-2-ピリジニル)メチル]-1, 8-ナフチリジン
 -2 (1H)-オン

実施例 1 B の生成物に代えて実施例 6 3 A の生成物を用いて、実施例 1 D の手順に従っ
 て標題化合物を製造した (0.081 g、40%)。MS (ESI-) m/z 446 (M
 -H) $^-$ 。実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。 40

【0640】

【化190】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2.45 (s, 3H), 5.54 (s, 2H), 6.57
 (d, $J=7.72$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J=7.35$ Hz, 1H), 7.16 (dd, $J=7.17, 4.96$ Hz, 1H), 7.29 (t, $J=7.72$
 Hz, 2H), 7.47 (t, $J=7.72$ Hz, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.66 (d, $J=7.72$ Hz, 1H), 8.43 (m, 2H), 15.82
 (s, 1H).

【0641】

50

実施例 6 4

3 - (1 , 1 - ジオキシド - 4 H - 1 , 2 , 4 - ベンゾチアジアジン - 3 - イル) - 1
- (1 - エチルプロピル) - 4 - ヒドロキシ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 (1 H) - オン

実施例 6 4 A

2 - [(1 - エチルプロピル) アミノ] ニコチン酸エチル

2 - エチルブチルアミンに代えて 2 - エチル - プロピルアミンを用いて、実施例 3 A の手順に従って標題化合物を製造した (1 . 4 5 g 、 8 8 %) 。

【 0 6 4 2 】

【 化 1 9 1 】

MS (ESI+) 237.1

10

(M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.93 (t, J=7.35 Hz, 6H), 1.38 (t, J=7.17 Hz, 3H), 1.60 (m, 4H), 4.17 (m, 1H), 4.32 (q, J=7.11 Hz, 2H), 6.45 (dd, J=7.72, 4.78 Hz, 1H), 7.89 (br d, J=8.09 Hz, 1H), 8.10 (dd, J=7.72, 1.84 Hz, 1H), 8.24 (dd, J=4.78, 2.21 Hz, 1H).

【 0 6 4 3 】

実施例 6 4 B

1 - (1 - エチルプロピル) - 2 H - ピリド [2 , 3 - d] [1 , 3] オキサジン - 2
, 4 (1 H) - ジオン

実施例 3 A の生成物に代えて実施例 6 4 A の生成物を用いて、実施例 3 B の手順に従って標題化合物を製造した (0 . 1 2 0 g 、 5 7 %) 。

20

【 0 6 4 4 】

【 化 1 9 2 】

MS

(ESI+) m/z 223.1 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.87 (t, J=7.54 Hz, 6H), 1.88 (m, 2H), 2.21 (s, 2H), 5.43 (s, 1H), 7.24 (dd, J=6.99, 4.04 Hz, 1H), 8.42 (dd, J=7.72, 1.84 Hz, 1H), 8.68 (dd, J=4.78, 1.84 Hz, 1H).

【 0 6 4 5 】

実施例 6 4 C

3 - (1 , 1 - ジオキシド - 4 H - 1 , 2 , 4 - ベンゾチアジアジン - 3 - イル) - 1
- (1 - エチルプロピル) - 4 - ヒドロキシ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 (1 H) - オン

実施例 1 B の生成物に代えて実施例 6 4 B の生成物を用いて、実施例 1 D の手順に従って標題化合物を製造した (0 . 0 3 0 g 、 1 5 %) 。

30

【 0 6 4 6 】

【 化 1 9 3 】

MS

(ESI+) m/z 413.04 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.76 (t, J=7.54 Hz, 6H), 1.90 (m, 2H), 2.29 (m, 2H), 5.37 (m, 0.5H), 5.92 (m, 0.5H), 7.50 (m, 1H), 7.56 (t, J=7.54 Hz, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.78 (t, J=7.17 Hz, 1H), 7.93 (d, J=7.35 Hz, 1H), 8.58 (d, J=8.09 Hz, 1H), 8.84 (m, 1H), 14.11 (s, 1H).

40

【 0 6 4 7 】

実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【 0 6 4 8 】

【化 1 9 4】

MS (ESI+) m/z 413.07 ($M+H-Na$)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.74 (t, $J=7.35$ Hz, 6H), 1.88 (br s, 2H), 2.30 (br s, 2H), 5.35 (br s, 0.5H), 5.78 (br s, 0.5H), 7.28 (br s, 1H), 7.42 (m, $J=7.35$ Hz, 2H), 7.66 (m, 1H), 7.79 (br d, $J=7.35$ Hz, 1H), 8.47 (br d, $J=7.35$ Hz, 1H), 8.64 (br s, 1H).

【0 6 4 9】

実施例 6 5

3 - (1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 4 - ヒドロキシ-1 - [(1 S) - 1-フェニルエチル] - 1, 8-ナフチリジン-2 (1 H) - オン 10

実施例 6 5 A

2 - { [(1 S) - 1-フェニルエチル] アミノ } ニコチン酸エチル

2-エチルブチルアミンに代えて (S) - (メチルベンジルアミンを用いて、実施例 3 A の手順に従って標題化合物を製造した (2. 2 g、81%)。MS (DCI) m/z 271 ($M+H$)⁺。

【0 6 5 0】

実施例 6 5 B

1 - [(1 S) - 1-フェニルエチル] - 2 H-ピリド [2, 3-d] [1, 3] オキサジン-2, 4 (1 H) - ジオン 20

実施例 3 A の生成物に代えて実施例 6 5 A の生成物を用いて、実施例 3 B の手順に従って標題化合物を製造した (0. 320 g、80%)。

【0 6 5 1】

【化 1 9 5】

¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.86 (d, $J=6.99$ Hz, 3H), 6.65 (q, $J=6.99$ Hz, 1H), 7.27 (m, 3H), 7.40 (m, 3H), 8.43 (dd, $J=7.72$, 1.84 Hz, 1H), 8.73 (dd, $J=4.96$, 2.02 Hz, 1H).

【0 6 5 2】

実施例 6 5 C

3 - (1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 4 - ヒドロキシ-1 - [(1 S) - 1-フェニルエチル] - 1, 8-ナフチリジン-2 (1 H) - オン 30

実施例 1 B の生成物に代えて実施例 6 5 B の生成物を用いて、実施例 1 D の手順に従って標題化合物を製造した (0. 122 g、36%)。MS (ESI-) m/z 445 ($M-H$)⁻。実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【0 6 5 3】

【化 1 9 6】

¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.90 (d, $J=7.35$ Hz, 3H), 6.87 (m, 1H), 7.12 (m, 2H), 7.25 (m, 6H), 7.55 (m, 1H), 7.65 (d, $J=7.72$ Hz, 1H), 8.40 (d, $J=6.25$ Hz, 2H), 15.92 (s, 1H). 40

【0 6 5 4】

実施例 6 6

2 - { 2 - [3 - (1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 4 - ヒドロキシ-2-オキソ-1, 8-ナフチリジン-1 (2 H) - イル] エチル } - 1 H-イソインドール-1, 3 (2 H) - ジオン

実施例 6 6 A

1 - [2 - (1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2 H-イソインドール-2-イル 50

）エチル〕－２Ｈ－ピリド〔２，３－ｄ〕〔１，３〕オキサジン－２，４（１Ｈ）－ジオン

n－ブチルブロマイドに代えてN－（２－ブロモエチル）フタルイミドを用いて、実施例１Ｂの手順に従って標題化合物を製造した（０．１２１ｇ、２０％）。

【０６５５】

【化１９７】

¹H NMR

(300 MHz, DMSO-d₆) δ 4.00 (t, *J*=5.52 Hz, 2H), 4.46 (t, *J*=5.52 Hz, 2H), 7.28 (dd, *J*=7.72, 4.78 Hz, 1H), 7.80 (s, 4H), 8.38 (dd, *J*=7.72, 1.84 Hz, 1H), 8.53 (dd, *J*=4.78, 1.84 Hz, 1H).

10

【０６５６】

実施例 6 6 B

2－{2－〔3－（１，１－ジオキシド－４Ｈ－１，２，４－ベンゾチアジジン－３－イル）－４－ヒドロキシ－２－オキソ－１，８－ナフチリジン－１（２Ｈ）－イル〕エチル}－１Ｈ－イソインドール－１，３（２Ｈ）－ジオン

実施例１Ｂの生成物に代えて実施例６５Ｂの生成物を用いて、実施例１Ｄの手順に従って標題化合物を製造した（０．０８５ｇ、４６％）。

【０６５７】

【化１９８】

MS

20

(ESI-) *m/z* 514 (M-H)⁻; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆/TFA) δ 4.09 (t, *J*=5.15 Hz, 2H), 4.87 (m, 2H), 7.11 (dd, *J*=7.91, 4.60 Hz, 1H), 7.19 (d, *J*=8.09 Hz, 1H), 7.44 (t, *J*=7.72 Hz, 1H), 7.58 (m, 5H), 7.84 (d, *J*=8.09 Hz, 1H), 8.34 (dd, *J*=4.41, 1.84 Hz, 1H), 8.42 (dd, *J*=7.91, 1.65 Hz, 1H).

【０６５８】

実施例 6 7

3－（１，１－ジオキシド－４Ｈ－１，２，４－ベンゾチアジジン－３－イル）－４－ヒドロキシ－１－（３－ヒドロキシプロピル）－１，８－ナフチリジン－２（１Ｈ）－オン

30

実施例７３の生成物のTHF（５ｍＬ）溶液を、０℃で３０分間、水素化ホウ素ナトリウム（０．０２２ｇ、０．５８ｍｍｏｌ）と反応させた。溶液を水に投入し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮し、流量７０ｍＬ／分で１２分間かけての（１５分の溶離時間）１０％から１００％アセトニトリル／０．１％ＴＦＡ水溶液の勾配を用いるウォーターズ（Waters）シンメトリー（Symmetry）Ｃ８カラム（４０ｍｍ×１００ｍｍ、粒径７μｍ）での分取ＨＰＬＣによって精製して、標題化合物を得た。

【０６５９】

【化１９９】

40

MS (DCI/NH₃) *m/z* 401 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.87 (m, 2H), 3.54 (t, *J*=6.43 Hz, 2H), 4.55 (m, 2H), 7.52 (dd, *J*=8.09, 4.78 Hz, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.71 (d, *J*=8.09 Hz, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.94 (d, *J*=8.09 Hz, 1H), 8.58 (dd, *J*=8.09, 1.84 Hz, 1H), 8.90 (dd, *J*=4.60, 1.65 Hz, 1H), 14.13 (s, 1H).

【０６６０】

実施例 6 8

１－シクロペンチル－３－（１，１－ジオキシド－４Ｈ－１，２，４－ベンゾチアジジン－３－イル）－４－ヒドロキシ－１，８－ナフチリジン－２（１Ｈ）－オン

50

実施例 6 8 A2 - (シクロペンチルアミノ) ニコチン酸エチル

2 - エチルプチルアミンに代えてシクロペンチルアミンを用いて、実施例 3 A の手順に従って標題化合物を製造した (0. 231 g、67%)。

【0661】

【化200】

MS (ESI+) m/z 235.1

(M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.37 (t, J=7.17 Hz, 3H), 1.64 (m, 6H), 2.08 (m, 2H), 4.31 (q, J=7.23 Hz, 2H), 4.45 (m, 1H), 6.48 (dd, J=7.72, 4.78 Hz, 1H), 8.02 (d, J=5.88 Hz, 1H), 8.10 (dd, J=7.91, 2.02 Hz, 1H), 8.28 (dd, J=4.78, 1.84 Hz, 1H).

10

【0662】

実施例 6 8 B

1 - シクロペンチル - 2 H - ピリド [2, 3 - d] [1, 3] オキサジン - 2, 4 (1 H) - ジオン

実施例 3 A の生成物に代えて実施例 6 8 A の生成物を用いて、実施例 3 B の手順に従って標題化合物を製造した (0. 130 g、56%)。

【0663】

【化201】

20

MS (ESI+) m/z 221.08 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.66 (m, 1H), 1.99 (m, 4H), 2.21 (m, 2H), 5.79 (m, 1H), 7.25 (dd, J=8.09, 4.78 Hz, 1H), 8.42 (dd, J=7.72, 2.21 Hz, 1H), 8.70 (dd, J=4.78, 1.84 Hz, 1H).

【0664】

実施例 6 8 C

1 - シクロペンチル - 3 - (1, 1 - ジオキシド - 4 H - 1, 2, 4 - ベンゾチアジアジン - 3 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 (1 H) - オン

実施例 1 B の生成物に代えて実施例 6 8 B の生成物を用いて、実施例 1 D の手順に従って標題化合物を製造した (0. 133 g、60%)。

30

【0665】

【化202】

MS (ESI+) m/z 433.06 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.70 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 2.07 (s, 2H), 2.28 (m, 2H), 6.17 (m, J=8.64, 8.64 Hz, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.65 (d, J=7.72 Hz, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.93 (d, J=6.99 Hz, 1H), 8.57 (dd, J=7.91, 2.02 Hz, 1H), 8.86 (dd, J=4.78, 1.84 Hz, 1H), 14.05 (br s, 1H).

【0666】

実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

40

【0667】

【化203】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.63 (m, 2H), 1.79 (br s, 2H), 2.04 (m, 2H), 2.23 (m, 2H), 6.08 (m, 1H), 7.31 (br s, 1H), 7.43 (br s, 2H), 7.65 (d, J=6.25 Hz, 1H), 7.80 (br s, 1H), 8.48 (d, J=7.72 Hz, 1H), 8.69 (br s, 1H).

【0668】

実施例 6 9

3 - (1, 1 - ジオキシド - 4 H - 1, 2, 4 - ベンゾチアジアジン - 3 - イル) - 1 - [2 - (1, 3 - ジオキソラン - 2 - イル) エチル] - 4 - ヒドロキシ - 1, 8 - ナフ

50

チリジン-2 (1H) -オン実施例 69A

1 - [2 - (1 , 3 -ジオキソラン-2 -イル) エチル] - 2 H -ピリド [2 , 3 - d] [1 , 3] オキサジン-2 , 4 (1 H) -ジオン

n -ブチルブロマイドに代えて 2 - (2 -ブロモメチル) - 1 , 3 -ジオキソランを用いて、実施例 1 B の手順に従って標題化合物を製造した (0 . 8 6 g 、 5 3 %) 。

【 0 6 6 9 】

【 化 2 0 4 】

MS (DCI/NH₃) m/z 265 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.98 (m, 2H), 3.83 (m, 4H), 4.25 (m, 2H), 4.92 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 8.39 (dd, J=7.72, 1.84 Hz, 1H), 8.78 (dd, J=4.96, 2.02 Hz, 1H).

10

【 0 6 7 0 】

実施例 69B

3 - (1 , 1 -ジオキシド-4 H - 1 , 4 -ベンゾチアジジン-3 -イル) - 1 - [2 - (1 , 3 -ジオキソラン-2 -イル) エチル] - 4 -ヒドロキシ-1 , 8 -ナフチリジン-2 (1 H) -オン

実施例 1 B の生成物に代えて実施例 69A の生成物を用いて、実施例 1 D の手順に従って標題化合物を製造した (0 . 8 9 g 、 6 2 %) 。

【 0 6 7 1 】

20

【 化 2 0 5 】

MS (DCI/NH₃) m/z 443 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.03 (m, 2H), 2.50 (m, 2H), 3.84 (m, 2H), 4.59 (m, 2H), 4.97 (t, J=4.60 Hz, 1H), 7.51 (dd, J=7.91, 4.60 Hz, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.77 (m, 2H), 7.94 (m, 1H), 8.56 (dd, J=8.09, 1.84 Hz, 1H), 8.89 (dd, J=4.78, 1.84 Hz, 1H), 14.09 (s, 1H).

【 0 6 7 2 】

実施例 70

1 - (2 , 3 -ジヒドロキシプロピル) - 3 - (1 , 1 -ジオキシド-4 H - 1 , 2 , 4 -ベンゾチアジジン-3 -イル) - 4 -ヒドロキシ-1 , 8 -ナフチリジン-2 (1 H) -オン

30

実施例 55B の生成物 (1 . 0 8 g 、 0 . 0 2 8 m o l) を、水および THF の 1 : 1 液 (5 0 m L) 中、室温で 1 8 時間にわたり四酸化オスミウム (0 . 0 0 0 7 m o l) および N -メチルモルホリン N -オキサイド (4 . 9 6 g 、 0 . 0 4 3 m o l) と反応させた。反応混合物を亜硫酸ナトリウムで処理し、水で希釈した。水系混合物から生成物が沈殿し、減圧濾過によって回収して、標題化合物を白色固体として (1 . 0 9 g 、 9 3 %) を得た。

【 0 6 7 3 】

【 化 2 0 6 】

40

MS (DCI/NH₃) m/z 417 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.33 (m, 2H), 3.87 (m, 1H), 4.37 (m, 2H), 4.52 (t, J=6.07 Hz, 1H), 4.78 (d, J=5.52 Hz, 1H), 7.17 (dd, J=7.72, 4.78 Hz, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.56 (m, 1H), 7.67 (d, J=6.99 Hz, 1H), 8.40 (dd, J=7.72, 1.84 Hz, 1H), 8.53 (dd, J=4.78, 1.84 Hz, 1H), 15.80 (m, 1H).

【 0 6 7 4 】

実施例 71

1 -シクロヘプチル-3 - (1 , 1 -ジオキシド-4 H - 1 , 2 , 4 -ベンゾチアジジン-3 -イル) - 4 -ヒドロキシ-1 , 8 -ナフチリジン-2 (1 H) -オン

50

実施例 7 1 A2 - (シクロヘプチルアミノ) ニコチン酸エチル

2 - エチルプチルアミンに代えてシクロヘプチルアミンを用いて、実施例 3 A の手順に従って標題化合物を製造した (1. 0 1 g、8 3 %)。

【0 6 7 5】

【化 2 0 7】

MS (ESI+) m/z 263.1

(M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.37 (t, J=7.17 Hz, 3H), 1.62 (m, 10H), 2.02 (m, 2H), 4.29 (m, 1H), 4.31 (q, J=7.35 Hz, 2H), 6.45 (dd, J=7.72, 4.78 Hz, 1H), 8.05 (d, J=6.99 Hz, 1H), 8.10 (dd, J=7.91, 2.02 Hz, 1H), 8.26 (dd, J=4.78, 1.84 Hz, 1H).

10

【0 6 7 6】

実施例 7 1 B

1 - シクロヘプチル - 2 H - ピリド [2, 3 - d] [1, 3] オキサジン - 2, 4 (1 H) - ジオン

実施例 3 A の生成物に代えて実施例 7 1 A の生成物を用いて、実施例 3 B の手順に従って標題化合物を製造した (0. 2 0 5 g、5 5 %)。

【0 6 7 7】

【化 2 0 8】

20

MS (ESI+) m/z 249.1 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.63 (m, 6H), 1.84 (m, 4H), 2.43 (m, 2H), 5.39 (s, 1H), 7.24 (dd, J=7.72, 4.78 Hz, 1H), 8.40 (m, 1H), 8.71 (dd, J=4.78, 1.84 Hz, 1H).

【0 6 7 8】

実施例 7 1 C

1 - シクロヘプチル - 3 - (1, 1 - ジオキシド - 4 H - 1, 2, 4 - ベンゾチアジアジン - 3 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 (1 H) - オン

実施例 1 B の生成物に代えて実施例 7 1 B の生成物を用いて、実施例 1 D の手順に従って標題化合物を製造した (0. 0 4 1 g、1 5 %)。

30

【0 6 7 9】

【化 2 0 9】

MS

(ESI+) m/z 439.07 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.23 (m, 6H), 1.58 (m, 4H), 1.79 (m, 2H), 5.90 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.66 (m, J=9.56 Hz, 1H), 7.74 (d, J=7.72 Hz, 1H), 7.90 (d, J=6.25 Hz, 1H), 8.54 (d, J=7.35 Hz, 1H), 8.85 (s, 1H).

【0 6 8 0】

実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

40

【0 6 8 1】

【化 2 1 0】

¹H NMR

(300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.61 (m, 8H), 1.77 (m, 4H), 1.94 (m, 2H), 5.60 (m, 1H), 7.10 (dd, J=7.54, 4.60 Hz, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.66 (dd, J=7.72, 1.47 Hz, 1H), 8.36 (dd, J=7.72, 2.21 Hz, 1H), 8.51 (dd, J=4.78, 2.21 Hz, 1H), 15.99 (s, 1H).

【0 6 8 2】

実施例 7 2

50

1 - (3 - アニリノプロピル) - 3 - (1, 1 - ジオキシド - 4 H - 1, 2, 4 - ベンゾチアジジン - 3 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 (1 H) - オン

実施例 7 3 の生成物 (0.090 g, 0.23 mmol) およびアニリン (0.15 mL, 0.23 mmol) の THF (6 mL) 溶液を、室温で 24 時間、水素化ホウ素トリアセトキシナトリウム (0.08 g, 0.38 mmol) および氷酢酸 (0.025 mL, 0.43 mmol) で処理した。溶媒を減圧下に除去し、得られた固体を流量 70 mL / 分で 12 分間かけての (15 分の溶離時間) 10 % から 100 % アセトニトリル / 0.1 % TFA 水溶液の勾配を用いるウォーターズ・シンメトリ C8 カラム (40 mm × 100 mm、粒径 7 μm) での分取 HPLC によって精製して、標題化合物を得た。MS (DCI / NH₃) m/z 476 (M+H)⁺。標題化合物を 1, 4 - ジオキサン (6 mL) および 4 M HCl のジオキサン溶液 (2 mL) に溶かした。室温で 3 時間攪拌後、混合物を濾過し、フィルターケーキを乾燥させて塩酸塩を得た。

【0683】

【化 2 1 1】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.11 (m, 2H), 3.32 (m, 2H), 4.59 (t, J=6.80 Hz, 2H), 7.18 (s, 3H), 7.34 (d, J=7.35 Hz, 2H), 7.52 (m, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.67 (d, J=7.35 Hz, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.94 (d, J=7.72 Hz, 1H), 8.59 (dd, J=7.72, 1.84 Hz, 1H), 8.89 (dd, J=4.78, 1.84 Hz, 1H), 13.96 (s, 1H).

20

【0684】

実施例 7 3

3 - [3 - (1, 1 - ジオキシド - 4 H - 1, 2, 4 - ベンゾチアジジン - 3 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1, 8 - ナフチリジン - 1 (2 H) - イル] プロパナール

実施例 6 9 B の生成物 (0.65 g, 0.15 mmol) の水 (3 mL) および氷酢酸 (12 mL) 懸濁液を室温で攪拌しながら、それに硫酸 (1 mL) を滴下した。混合物を加熱して 60 °C として 1 時間経過させ、水で希釈した。混合物を濾過し、フィルターケーキを水で洗浄し、乾燥させて、標題化合物を得た (0.455 g, 78 %).

30

【0685】

【化 2 1 2】

MS (DCI/NH₃) m/z 399 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.72 (m, 2H), 4.59 (t, J=6.62 Hz, 2H), 7.17 (dd, J=7.72, 4.78 Hz, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.67 (d, J=7.72 Hz, 1H), 8.39 (dd, J=7.72, 1.84 Hz, 1H), 8.52 (dd, J=4.78, 1.84 Hz, 1H), 9.76 (t, J=2.21 Hz, 1H), 9.76 (t, J=2.21 Hz, 1H).

【0686】

実施例 7 4

4 - { [3 - (1, 1 - ジオキシド - 4 H - 1, 2, 4 - ベンゾチアジジン - 3 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1, 8 - ナフチリジン - 1 (2 H) - イル] メチル } 安息香酸メチル

40

実施例 7 4 A

4 - [(2, 4 - ジオキソ - 2 H - ピリド [2, 3 - d] [1, 3] オキサジン - 1 (4 H) - イル) メチル] 安息香酸メチル

n - ブチルプロマイドに代えて 4 - (ブロモメチル) 安息香酸メチルを用いて、実施例 1 B の手順に従って標題化合物を製造した (1.5 g, 75 %). MS (DCI) m/z 313 (M+H)⁺.

【0687】

50

実施例 7 4 B

4 - { [3 - (1 , 1 - ジオキシド - 4 H - 1 , 2 , 4 - ベンゾチアジアジン - 3 - イ
ル) - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 (2 H) - イル] メチル
} 安息香酸メチル

実施例 1 B の生成物に代えて実施例 7 4 A の生成物を用いて、実施例 1 D の手順に従っ
て標題化合物を製造した (0 . 1 3 0 g 、 3 7 %) 。

【 0 6 8 8 】

【 化 2 1 3 】

MS (ESI-) m/z 489 (M-H)⁻; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.82 (s, 3H), 5.76 (s, 2H), 7.42 (d,
 $J=8.09$ Hz, 2H), 7.50 (m, 2H), 7.63 (d, $J=7.72$ Hz, 1H), 7.74 (t, $J=7.72$ Hz, 1H), 7.88 (d,
 $J=8.46$ Hz, 2H), 7.93 (m, 1H), 8.60 (dd, $J=8.09$, 1.84 Hz, 1H), 8.78 (d, $J=3.31$ Hz, 1H),
14.12 (br s, 1H).

10

【 0 6 8 9 】

実施例 7 5

5 - { [3 - (1 , 1 - ジオキシド - 4 H - 1 , 2 , 4 - ベンゾチアジアジン - 3 - イ
ル) - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 (2 H) - イル] メチル
} - 2 - フロ酸エチル

実施例 7 5 A

5 - [(2 , 4 - ジオキソ - 2 H - ピリド [2 , 3 - d] [1 , 3] オキサジンオキサ
ジン - 1 (4 H) - イル) メチル] - 2 - フロ酸エチル

n - ブチルプロマイドに代えて 5 - クロロメチル - 2 - フランカルボン酸エチルを用い
て、実施例 1 B の手順に従って標題化合物を製造した (0 . 0 7 3 g 、 1 9 %) 。

【 0 6 9 0 】

【 化 2 1 4 】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.34 (t, $J=7.17$ Hz, 3H), 4.32 (q, $J=7.35$ Hz, 2H), 5.56 (s,
2H), 6.49 (d, $J=3.68$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J=3.31$ Hz, 1H), 7.31 (dd, $J=7.72$, 4.78 Hz, 1H), 8.44
(dd, $J=7.72$, 1.84 Hz, 1H), 8.76 (dd, $J=4.78$, 1.84 Hz, 1H).

30

【 0 6 9 1 】

実施例 7 5 B

5 - { [3 - (1 , 1 - ジオキシド - 4 H - 1 , 2 , 4 - ベンゾチアジアジン - 3 - イ
ル) - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 (2 H) - イル] メチル
} - 2 - フロ酸エチル

実施例 1 B の生成物に代えて実施例 7 5 A の生成物を用いて、実施例 1 D の手順に従っ
て標題化合物を製造した (0 . 0 7 4 g 、 6 9 %) 。

【 0 6 9 2 】

【 化 2 1 5 】

MS (DCI/NH₃) m/z 495 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.26 (t, $J=7.17$ Hz, 3H),
4.26 (q, $J=7.23$ Hz, 2H), 5.73 (s, 2H), 6.45 (d, $J=3.68$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J=3.68$ Hz, 1H), 7.55
(m, 2H), 7.75 (m, 2H), 7.93 (d, $J=7.72$ Hz, 1H), 8.60 (dd, $J=7.91$, 1.83 Hz, 1H), 8.86 (dd,
 $J=4.78$, 1.84 Hz, 1H), 13.80 (s, 1H).

40

【 0 6 9 3 】

実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【 0 6 9 4 】

【化 2 1 6】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.27 (t, $J=7.17$ Hz, 3H), 4.25 (q, $J=7.23$ Hz, 2H), 5.55 (s, 2H), 6.22 (d, $J=3.31$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J=3.31$ Hz, 1H), 7.20 (dd, $J=7.72$, 4.60 Hz, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.56 (m, 1H), 7.67 (d, $J=8.09$ Hz, 1H), 8.42 (dd, $J=7.72$, 2.20 Hz, 1H), 8.52 (dd, $J=4.60$, 2.21 Hz, 1H), 15.73 (s, 1H).

【0 6 9 5】

実施例 7 6

1 - [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] - 3 - (1 , 1 - ジオキシド - 4 H - 1 , 2 , 4 - ベンゾチアジアジン - 3 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 (1 H) - オン 10

実施例 7 3 の生成物 (0 . 0 8 5 g 、 0 . 2 1 m m o l) およびジメチルアミン (2 . 0 M T H F 溶液 0 . 1 1 0 m L 、 0 . 2 2 m m o l) のテトラヒドロフラン (4 m L) 溶液を、室温で 1 時間、水素化ホウ素トリアセトキシナトリウム (0 . 0 6 g 、 0 . 2 8 m m o l) と反応させた。溶媒を減圧下に除去し、得られた固体をメタノールおよびジメチルスルホキシド (1 : 1) で磨砕し、濾過し、乾燥させて、生成物である標題化合物 (0 . 5 6 g 、 6 1 %) を得た。 (D C I / N H ₃) m / z 4 2 8 (M + H) ⁺。実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【0 6 9 6】

20

【化 2 1 7】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.72 (m, 2H), 2.15 (s, 6H), 2.29 (t, $J=7.17$ Hz, 2H), 4.28 (m, 2H), 7.14 (dd, $J=7.72$, 4.78 Hz, 1H), 7.27 (m, 2H), 7.55 (ddd, $J=8.27$, 7.17, 1.47 Hz, 1H), 7.67 (dd, $J=8.09$, 1.47 Hz, 1H), 8.37 (dd, $J=7.54$, 2.02 Hz, 1H), 8.53 (dd, $J=4.78$, 1.84 Hz, 1H), 15.93 (s, 1H).

【0 6 9 7】

実施例 7 7

1 - { 3 - [[2 - (ジメチルアミノ) エチル] (メチル) アミノ] プロピル } - 3 - (1 , 1 - ジオキシド - 4 H - 1 , 2 , 4 - ベンゾチアジアジン - 3 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 (1 H) - オン 30

アニリンに代えて N , N , N - トリメチルエチレンジアミンを用いて、実施例 7 2 の手順に従って標題化合物を製造した。MS (D C I / N H ₃) m / z 4 8 5 (M + H) ⁺。実施例 7 2 の手順に従って、標題化合物の 2 塩酸塩を製造した。

【0 6 9 8】

【化 2 1 8】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.20 (s, 2H), 2.84 (m, $J=4.41$ Hz, 6H), 3.50 (m, 9H), 4.54 (m, 2H), 7.54 (m, 3H), 7.77 (m, 1H), 7.91 (d, $J=8.09$ Hz, 1H), 8.59 (dd, $J=8.09$, 1.84 Hz, 1H), 8.85 (dd, $J=4.60$, 1.65 Hz, 1H), 10.43 (s, 1H), 14.25 (s, 1H).

40

【0 6 9 9】

実施例 7 8

3 - (1 , 1 - ジオキシド - 4 H - 1 , 2 , 4 - ベンゾチアジアジン - 3 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 1 - [3 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) プロピル] - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 (1 H) - オン

アニリンに代えて 4 - メチルピペラジンをを用いて、実施例 7 2 の手順に従って標題化合物を製造した。MS (E S I -) m / z 4 5 0 (M - H) ⁻。実施例 7 2 の手順に従って、標題化合物の 2 塩酸塩を製造した。

50

【0700】

【化219】

¹H NMR

(300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.03 (m, 2H), 3.10 (m, 4H), 3.69 (m, 4H), 3.90 (m, 2H), 4.39 (s, 2H), 7.20 (dd, *J*=7.72, 4.41 Hz, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.58 (m, 1H), 7.68 (d, *J*=7.72 Hz, 1H), 8.42 (dd, *J*=7.72, 1.84 Hz, 1H), 8.55 (dd, *J*=4.41, 1.84 Hz, 1H), 15.71 (s, 1H).

【0701】

実施例 7 9

10

1 - (2 - アミノエチル) - 3 - (1, 1 - ジオキシド - 4 H - 1, 2, 4 - ベンゾチアジジン - 3 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 (1 H) - オン

実施例 6 6 (45.0 mg、0.087 mmol) の純粋エタノール (1.5 mL)、N, N - ジメチルホルムアミド (0.8 mL) およびジメチルスルホキシド (1.0 mL) 混合液中溶液を、室温でヒドラジン・1水和物 (13.42 mg、0.261 mmol) で処理した。混合物を 80 °C で 5 時間加熱還流し、冷却して室温とし、濃縮した。濃縮物を、20 % から 80 % アセトニトリル / 水 [1 % トリフルオロ酢酸を含有] を溶離液とする C8 HPLC カラムによって精製して、標題化合物の TFA 塩 (0.010 g、23 %) を得た。

【0702】

20

【化220】

MS (APCI+) *m/z* 386 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.20 (dd, *J*=11.95, 6.80 Hz, 2H), 4.62 (t, *J*=5.52 Hz, 2H), 7.27 (m, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.65 (t, *J*=7.35 Hz, 1H), 7.75 (d, *J*=7.72 Hz, 1H), 7.82 (br s, 3H), 8.42 (d, *J*=9.56 Hz, 1H), 8.61 (d, *J*=3.31 Hz, 1H), 15.18 (br s, 1H).

【0703】

実施例 8 0

30

1 - [3 - (ジエチルアミノ) プロピル] - 3 - (1, 1 - ジオキシド - 4 H - 1, 2, 4 - ベンゾチアジジン - 3 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 (1 H) - オン

アニリンに代えてジエチルアミンを用いて、実施例 7 2 の手順に従って標題化合物を製造した。MS (DCI / NH₃) *m/z* 456 (M+H)⁺。実施例 7 2 の手順に従って、標題化合物の塩酸塩を製造した。

【0704】

【化221】

¹H NMR

(300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.19 (t, *J*=7.17 Hz, 6H), 2.15 (m, 2H), 3.12 (m, 6H), 4.55 (t, *J*=6.62 Hz, 2H), 7.57 (m, 2H), 7.66 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.95 (d, *J*=8.09 Hz, 1H), 8.61 (dd, *J*=7.72, 1.84 Hz, 1H), 8.90 (dd, *J*=4.60, 1.65 Hz, 1H), 10.05 (s, 1H), 13.92 (s, 1H).

40

【0705】

実施例 8 1

1 - シクロヘキシル - 3 - (1, 1 - ジオキシド - 4 H - 1, 2, 4 - ベンゾチアジジン - 3 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 (1 H) - オン

実施例 8 1 A

2 - (シクロヘキシルアミノ) ニコチン酸エチル

2 - エチルブチルアミンに代えてシクロヘキシルアミンを用いて、実施例 3 A の手順に

50

従って標題化合物を製造した（1.92 g、61%）。

【0706】

【化222】

MS (ESI+) m/z 249.1

(M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.38 (m, 7H), 1.61 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 4.08 (m, 1H), 4.31 (q, J=7.11 Hz, 2H), 6.46 (dd, J=7.72, 4.78 Hz, 1H), 7.99 (d, J=7.72 Hz, 1H), 8.10 (dd, J=7.72, 2.21 Hz, 1H), 8.25 (dd, J=4.78, 1.84 Hz, 1H).

【0707】

実施例 8 1 B

10

1-シクロヘキシル-2H-ピリド[2,3-d][1,3]オキサジン-2,4(1H)-ジオン

実施例 3 A の生成物に代えて実施例 8 1 A の生成物を用いて、実施例 3 B の手順に従って標題化合物を製造した（0.171 g、35%）。

【0708】

【化223】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.37 (m, 4H), 1.73 (m, 2H), 1.91 (m, 2H), 2.47 (ddd, J=24.82, 12.32, 3.31 Hz, 2H), 5.28 (tt, J=12.27, 3.72 Hz, 1H), 7.24 (dd, J=6.99, 4.04 Hz, 1H), 8.41 (dd, J=7.72, 2.21 Hz, 1H), 8.70 (dd, J=4.78, 2.21 Hz, 1H).

20

【0709】

実施例 8 1 C

1-シクロヘキシル-3-(1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン

実施例 1 B の生成物に代えて実施例 8 1 B の生成物を用いて、実施例 1 D の手順に従って標題化合物を製造した（0.073 g、26%）。

【0710】

【化224】

MS (ESI+) m/z 425.04 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.25 (m, 4H), 1.76 (m, 4H), 1.91 (s, 2H), 5.64 (s, 1H), 7.48 (dd, J=8.09, 4.78 Hz, 1H), 7.55 (t, J=7.54 Hz, 1H), 7.69 (m, J=8.09 Hz, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.92 (d, J=8.09 Hz, 1H), 8.56 (dd, J=8.09, 1.84 Hz, 1H), 8.86 (d, J=2.21 Hz, 1H), 14.12 (s, 1H).

30

【0711】

実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【0712】

【化225】

MS (ESI+) m/z 425.04 (M+H)⁺, 447.1 (M+Na)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.31 (m, 4H), 1.52 (d, J=10.66 Hz, 2H), 1.63 (m, 2H), 1.83 (m, J=12.50 Hz, 2H), 5.41 (t, J=11.03 Hz, 1H), 7.11 (dd, J=7.72, 4.78 Hz, 1H), 7.27 (m, 2H), 7.55 (m, 1H), 7.66 (d, J=6.62 Hz, 1H), 8.37 (dd, J=7.72, 2.21 Hz, 1H), 8.50 (dd, J=4.60, 2.02 Hz, 1H), 15.94 (s, 1H).

40

【0713】

実施例 8 2

3-(1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-1-[3-(4-モルホリル)プロピル]-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン

50

アニリンに代えてモルホリンを用いて、実施例 7 2 の手順に従って標題化合物を製造した (0.053 g、60%)。MS (ESI-) m/z 450 (M-H)⁻。実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【0714】

【化226】

¹H NMR

(300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.03 (m, 2H), 3.10 (m, 4H), 3.69 (m, 4H), 3.90 (m, 2H), 4.39 (s, 2H), 7.20 (dd, $J=7.72, 4.41$ Hz, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.58 (m, 1H), 7.68 (d, $J=7.72$ Hz, 1H), 8.42 (dd, $J=7.72, 1.84$ Hz, 1H), 8.55 (dd, $J=4.41, 1.84$ Hz, 1H), 15.71 (s, 1H).

10

【0715】

実施例 8 3

5 - { [3 - (1 , 1 - ジオキシド - 4 H - 1 , 2 , 4 - ベンゾチアジジン - 3 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1 , 8 - ナフチリジン - 1 (2 H) - イル] メチル } - 2 - フロ酸

実施例 7 5 B の生成物 (23 mg、0.046 mmol) の THF (1 mL) 溶液を室温で 1 N NaOH (0.2 mL) で処理した。3 時間後、混合物を H₂O (5 mL) で処理し、1 N HCl で pH 4 に調節し、酢酸エチルで抽出した (25 mL で 2 回)。抽出液を飽和 NaCl で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、濃縮した。得られた固体を、流量 40 mL / 分で 8 分間かけての (10 分の溶離時間) 10 % から 100 % アセトニトリル / 0.1 % TFA 水溶液の勾配を用いるウォーターズ・シンメトリー C8 カラム (25 mm × 100 mm、粒径 7 μm) での分取 HPLC によって精製して、標題化合物 (0.039 g、83 %) を得た。

20

【0716】

【化227】

MS (ESI-) m/z 465 (M-H)⁻; ¹H NMR

(300 MHz, DMSO-d₆) δ 5.72 (s, 2H), 6.42 (d, $J=3.68$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J=3.31$ Hz, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.68 (d, $J=7.72$ Hz, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.92 (d, $J=7.72$ Hz, 1H), 8.60 (dd, $J=8.09, 1.84$ Hz, 1H), 8.86 (dd, $J=4.78, 1.84$ Hz, 1H), 13.90 (s, 1H).

30

【0717】

実施例 8 4

1 - ベンジル - 3 - (7 - プロモ - 1 , 1 - ジオキシド - 4 H - 1 , 2 , 4 - ベンゾチアジジン - 3 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 (1 H) - オン

実施例 8 4 A

2 - アミノ - 5 - プロモベンゼンスルホンアミド

文献 (JCS Perkin 1, 1979, 1043) に記載の手順を用い、標題化合物を 4 - プロモアニリンから製造した。

40

【0718】

実施例 8 4 B

1 - ベンジル - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸エチル

水素化ナトリウム (60 %、0.118 g、2.95 mmol) の脱水ジメチルアセトアミド (6 mL) 中スラリーに 0 °C で N₂ 下にて、マロン酸ジエチル (0.472 g、2.95 mmol) を 5 分間かけて滴下した。混合物を室温で 1 時間攪拌し、実施例 1 5 A の生成物 (0.50 g、1.97 mmol) と反応させ、120 °C で 3 時間加熱した。混合物を冷却して室温とし、酢酸エチルと冷水との間で分配し、1 M HCl で pH 5 に調節した。水層を酢酸エチルで抽出し (100 mL で 2 回)、合わせた抽出液をブラインで

50

洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物をメタノールから再結晶して、標題化合物を白色固体として（0.439 g、68%）得た。

【0719】

【化228】

MS (ESI+) m/z

325.0 (M+H)⁺, 347.0 (M+Na)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.30 (t, J=7.17 Hz, 3H), 4.32 (q, J=7.23 Hz, 2H), 5.55 (s, 2H), 7.23 (m, 5H), 7.37 (dd, J=7.91, 4.60 Hz, 1H), 8.45 (dd, J=7.91, 2.02 Hz, 1H), 8.71 (dd, J=4.78, 1.84 Hz, 1H), 13.00 (s, 1H).

【0720】

10

実施例 84 C

N-[2-(アミノスルホニル)-4-ブロモフェニル]-1-ベンジル-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボキサミド

実施例 84 B の生成物（0.065 g、0.20 mmol）を、トルエン（4 mL）中 3 時間にわたり還流下で実施例 84 A の生成物（0.050 g、0.20 mmol）と反応させた。反応液を冷却し、得られた沈殿を濾過によって回収し、脱水して、標題化合物をオフホワイト固体として得た（0.074 g、70%）。

【0721】

【化229】

MS (ESI+) m/z 528.9 (M+H)⁺, 530.9

20

(M+H)⁺, 551.1 (M+Na)⁺, 552.9 (M+Na)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5.67 (s, 2H), 7.23 (m, 2H), 7.29 (m, 3H), 7.48 (dd, J=8.09, 4.78 Hz, 1H), 7.69 (s, 2H), 7.87 (dd, J=8.82, 2.21 Hz, 1H), 7.97 (m, 1H), 8.01 (d, J=2.21 Hz, 1H), 8.55 (dd, J=7.91, 1.65 Hz, 1H), 8.82 (dd, J=4.60, 1.65 Hz, 1H), 12.44 (s, 1H), 16.45 (s, 1H).

【0722】

実施例 84 D

1-ベンジル-3-(7-ブロモ-1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-1, 8-ナフチリジン-2(1H)-オン

30

実施例 84 C の生成物（0.074 g、0.14 mmol）の水酸化カリウム水溶液（10%、5 mL）中混合物を 16 時間加熱還流し、冷却して室温とし、6 M HCl で pH 3 に調節した。混合物を濾過し、フィルターケーキを水で洗浄し、テトラヒドロフラン／水で磨砕し、濾過し、真空乾燥して、標題化合物（0.060 g、84%）を得た。

【0723】

【化230】

MS (ESI+) m/z 511.0 (M+H)⁺, 512.9 (M+H)⁺; ¹H NMR (300

MHz, DMSO-d₆) δ 5.62 (s, 2H), 7.21 (m, 1H), 7.27 (m, J=4.41 Hz, 5H), 7.36 (m, 1H), 7.50 (d, J=8.82 Hz, 1H), 7.84 (dd, J=8.82, 1.84 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.51 (dd, J=7.91, 1.65 Hz, 1H), 8.68 (m, 1H).

40

【0724】

実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【0725】

【化 2 3 1】

MS (ESI+) m/z 511.0 (M+H-Na)⁺, 512.9 (M+H-Na)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5.52 (s, 2H), 7.17 (m, 2H), 7.24 (m, 5H), 7.71 (m, 1H), 7.76 (d, $J=2.21$ Hz, 1H), 8.40 (dd, $J=7.72$, 1.84 Hz, 1H), 8.49 (dd, $J=4.60$, 2.02 Hz, 1H), 16.09 (s, 1H).

【0 7 2 6】

実施例 8 5

1-ベンジル-3-(1,1-ジオキシド-7-フェニル-2H-1,2,4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン 10

実施例 8 5 A

N-[3-(アミノスルホニル)-1,1'-ビフェニル-4-イル]-1-ベンジル-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド

2-アミノ-5-プロモベンゼンスルホンアミドに代えて2-アミノ-5-フェニルベンゼンスルホンアミドを用いて、実施例 8 4 C の手順に従って標題化合物を製造した (0.084 g、79%)。

【0 7 2 7】

【化 2 3 2】

20

MS (ESI+) m/z 527.1 (M+H)⁺, 549.1 (M+Na)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5.68 (s, 2H), 7.2-7.8 (m, 13H), 7.98 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 12.49 (s, 1H), 16.67 (s, 1H).

【0 7 2 8】

実施例 8 5 B

1-ベンジル-3-(1,1-ジオキシド-7-フェニル-2H-1,2,4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン 30

実施例 8 4 C の生成物に代えて実施例 8 5 A の生成物を用いて、実施例 8 4 D の手順に従って標題化合物を製造した (0.055 g、69%)。

【0 7 2 9】

【化 2 3 3】

MS (ESI+) m/z 509.1 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5.71 (s, 2H), 7.24 (m, 1H), 7.30 (m, 3H), 7.49 (m, 4H), 7.79 (m, $J=7.35$ Hz, 3H), 8.07 (m, $J=11.03$, 2.21 Hz, 2H), 8.60 (dd, $J=7.91$, 1.65 Hz, 1H), 8.81 (m, $J=3.68$ Hz, 1H).

【0 7 3 0】

実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【0 7 3 1】

40

【化 2 3 4】

MS (ESI+) m/z 531.0 (M+), 509.1 (M-Na+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5.53 (s, 2H), 7.17 (m, 2H), 7.25 (m, $J=4.41$ Hz, 4H), 7.39 (m, 2H), 7.49 (t, $J=7.54$ Hz, 2H), 7.71 (d, $J=6.99$ Hz, 2H), 7.89 (m, 2H), 8.42 (dd, $J=7.72$, 1.84 Hz, 1H), 8.49 (dd, $J=4.60$, 2.02 Hz, 1H), 15.99 (s, 1H).

【0 7 3 2】

実施例 8 6

1-ベンジル-3-(7-シクロヘキシル-1,1-ジオキシド-4H-1,2,4- 50

ベンゾチアジアジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-1, 8-ナフチリジン-2 (1H)-
オン

実施例 8 6 A

2-アミノ-5-シクロヘキシルベンゼンスルホンアミド

4-シクロヘキシルアニリン (0.877 g、5.0 mmol、1.0 当量) のニトロ
エタン (5 mL) 溶液を冷却して -40 °C とし、クロスルホニルイソシアネート (0.
87 g、(0.523 mL、6.15 mmol、1.23 当量) を滴下し、昇温させて 0
°C とし、アルミニウムトリクロライド (0.85 g、6.35 mmol、1.27 当量)
で処理し、110 °C の油浴で 30 分間加熱し、冷却して室温とし、氷水 200 mL に投入
した。混合物を濾過し、フィルターケーキを冷水で洗浄し、50 % H₂SO₄ (25 mL
) に溶かし、4 時間加熱還流し、冷却して室温とし、氷水 200 mL に投入し、40 % N
aOH で注意深く中和して pH 7 とした。反応混合物を酢酸エチルで抽出し (100 mL
で 3 回)、合わせた抽出液をブラインで洗浄し、脱水し (MgSO₄)、濾過し、濃縮し
て、所望の生成物 0.40 g (収率 31 %) を得た。

10

【0733】

【化235】

MS (ESI+) m/z 255.0 (M+H)⁺, 272.1 (M+H₂O)⁺,
277.0 (M+Na)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.32 (m, 4H), 1.71 (m, 6H), 2.36 (m, 1H),
5.64 (s, 2H), 6.72 (d, J=8.09 Hz, 1H), 7.11 (dd, J=8.46, 2.21 Hz, 1H), 7.16 (s, 2H), 7.38 (d,
J=2.21 Hz, 1H).

20

【0734】

実施例 8 6 B

N-[2-(アミノスルホニル)-4-シクロヘキシルフェニル]-1-ベンジル-4
-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボキサ
ミド

2-アミノ-5-ブロモベンゼンスルホンアミドに代えて実施例 8 6 A の生成物を用い
て、実施例 8 4 C の手順に従って標題化合物を製造した (0.081 g、76 %).

【0735】

【化236】

MS (ESI+) m/z 533.1 (M+H)⁺, 555.2 (M+Na)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ
1.27 (m, 1H), 1.45 (m, 4H), 1.72 (m, 1H), 1.85 (m, 4H), 2.61 (m, 1H), 5.68 (s, 2H), 7.26 (m,
4H), 7.50 (m, 4H), 7.76 (d, J=1.84 Hz, 1H), 7.86 (d, J=8.46 Hz, 2H), 8.54 (dd, J=8.09, 1.47
Hz, 1H), 8.80 (s, 1H), 12.31 (s, 1H), 16.78 (s, 1H).

30

【0736】

実施例 8 6 C

1-ベンジル-3-(7-シクロヘキシル-1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-
ベンゾチアジアジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-1, 8-ナフチリジン-2 (1H)
-オン

40

実施例 8 4 C の生成物に代えて実施例 8 6 B の生成物を用いて、実施例 8 4 D の手順に
従って標題化合物を製造した (0.040 g、53 %).

【0737】

【化 2 3 7】

MS (ESI+) m/z 533.1 ($M+H+H_2O$)⁺, 555.1 ($M+H_2O+Na$)⁺, 515.1 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.34 (m, 5H), 1.77 (m, 5H), 2.60 (m, 1H), 5.66 (s, 2H), 7.25 (m, 4H), 7.51 (m, $J=9.56$ Hz, 4H), 7.88 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 12.31 (s, 1H), 16.78 (s, 1H).

【0 7 3 8】

実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【0 7 3 9】

10

【化 2 3 8】

¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.41 (m, 5H), 1.70 (m, 5H), 3.79 (m, 1H), 5.52 (s, 2H), 7.12 (dd, $J=7.54$, 4.60 Hz, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.23 (m, 4H), 7.41 (dd, $J=8.64$, 2.02 Hz, 1H), 7.67 (d, $J=2.21$ Hz, 1H), 8.33 (d, $J=8.46$ Hz, 1H), 8.38 (dd, $J=7.72$, 1.84 Hz, 1H), 8.43 (dd, $J=4.60$, 2.02 Hz, 1H), 11.15 (s, 1H).

【0 7 4 0】

実施例 8 7

1-ベンジル-3-(7-tert-ブチル-1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-1, 8-ナフチリジン-2 (1H)-オン 20

実施例 8 7 A

N-[2-(アミノスルホニル)-4-tert-ブチルフェニル]-1-ベンジル-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボキサミド

2-アミノ-5-ブロモベンゼンスルホンアミドに代えて2-アミノ-5-tert-ブチルベンゼンスルホンアミドを用いて、実施例 8 4 C の手順に従って標題化合物を製造した (0.072 g、79%)。

【0 7 4 1】

30

【化 2 3 9】

MS (ESI+) m/z 507.12 ($M+H$)⁺, 524.2 ($M+H_2O$)⁺, 529.1 ($M+Na$)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.33 (s, 9H), 5.68 (s, 2H), 7.22 (m, 1H), 7.29 (m, $J=3.68$ Hz, 4H), 7.47 (m, 3H), 7.70 (dd, $J=8.64$, 2.39 Hz, 1H), 7.88 (d, $J=8.82$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J=2.21$ Hz, 1H), 8.54 (dd, $J=8.09$, 1.84 Hz, 1H), 8.81 (dd, $J=4.60$, 1.65 Hz, 1H), 12.33 (s, 1H), 16.79 (s, 1H).

【0 7 4 2】

実施例 8 7 B

40

1-ベンジル-3-(7-tert-ブチル-1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-1, 8-ナフチリジン-2 (1H)-オン

実施例 8 4 C の生成物に代えて実施例 8 7 A の生成物を用いて、実施例 8 4 D の手順に従って標題化合物を製造した (0.040 g、100%)。

【0 7 4 3】

【化 2 4 0】

MS (ESI+) m/z 489.1 (M+H)⁺, 511.1 (M+Na)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.34 (s, 9H), 5.70 (s, 2H), 7.22 (m, 1H), 7.29 (m, $J=4.41$ Hz, 4H), 7.48 (m, 1H), 7.59 (d, $J=8.82$ Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.81 (d, $J=10.66$ Hz, 1H), 8.58 (d, $J=6.62$ Hz, 1H), 8.79 (s, 1H).

【0 7 4 4】

実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【0 7 4 5】

【化 2 4 1】

10

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.32 (s, 9H), 5.53 (s, 2H), 7.18 (m, 2H), 7.25 (m, $J=4.41$ Hz, 5H), 7.59 (s, 1H), 7.65 (m, 1H), 8.42 (d, $J=7.35$ Hz, 1H), 8.50 (m, $J=3.86, 2.02$ Hz, 1H).

【0 7 4 6】

実施例 8 8

1-ベンジル-4-ヒドロキシ-3-(7-メチル-1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-1, 8-ナフチリジン-2 (1 H)-オン

実施例 8 8 A

N-[2-(アミノスルホニル)-4-メチルフェニル]-1-ベンジル-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボキサミド 20

2-アミノ-5-プロモベンゼンスルホンアミドに代えて2-アミノ-5-メチルベンゼンスルホンアミドを用いて、実施例 8 4 C の手順に従って標題化合物を製造した (0.075 g、90%)。

【0 7 4 7】

【化 2 4 2】

MS (ESI+) m/z 465.1 (M+H)⁺, 482.0 (M+H₂O)⁺, 487.1 (M+Na)⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.39 (s, 3H), 5.68 (s, 2H), 7.23 (m, 1H), 7.29 (m, 4H), 7.47 (m, 4H), 7.73 (d, $J=1.47$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J=8.09$ Hz, 1H), 8.54 (dd, $J=7.72, 1.84$ Hz, 1H), 8.81 (dd, $J=4.60, 1.65$ Hz, 1H), 12.30 (s, 1H), 16.78 (s, 1H).

30

【0 7 4 8】

実施例 8 8 B

1-ベンジル-4-ヒドロキシ-3-(7-メチル-1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-1, 8-ナフチリジン-2 (1 H)-オン

実施例 8 4 C の生成物に代えて実施例 8 8 A の生成物を用いて、実施例 8 4 D の手順に従って標題化合物を製造した (0.031 g、42%)。

【0 7 4 9】

【化 2 4 3】

40

MS (ESI+) m/z 447.0 (M+H)⁺, 469.1 (M+Na)⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.41 (s, 3H), 5.65 (s, 2H), 7.24 (m, 5H), 7.45 (m, 3H), 7.66 (s, 1H), 8.54 (d, $J=7.72$ Hz, 1H), 8.72 (s, 1H).

【0 7 5 0】

実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【0 7 5 1】

【化 2 4 4】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.37 (s, 3H), 5.55 (s, 2H), 7.21 (m, 7H), 7.41 (d, $J=8.46$ Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 8.43 (d, $J=8.09$ Hz, 1H), 8.53 (s, 1H).

【0 7 5 2】

実施例 8 9

1-ブチル-3-(6-クロロ-1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン

実施例 8 9 A

1-ブチル-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸エチル

NaH (95%, 0.44 g, 18.2 mmol) に脱水 DMA (15 mL) 中スラリーに 10°C で N_2 下にて、10 分間かけてマロン酸ジエチル (2.9 g, 18.2 mmol) を滴下した。混合物を室温で 30 分間攪拌し、実施例 1 B の生成物 (2.0 g, 9.1 mmol) で処理し、120°C で 3 時間加熱した。混合物を冷却して室温とし、酢酸エチルと冷水との間で分配し、1M HCl で pH を 5 に調節した。有機層を水 100 mL で 2 回、飽和ブライン 100 mL で 2 回洗浄し、脱水し (Na_2SO_4)、濾過し、濾液を減圧下に濃縮した。残留物をヘキサン/酢酸エチルから再結晶して、所望の化合物を白色固体として得た (1.84 g, 収率 70%)。MS (APCI+) m/z 291 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

【0 7 5 3】

実施例 8 9 B

N-[2-(アミノスルホニル)-4-クロロフェニル]-1-ブチル-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド

実施例 8 9 A の生成物 (87 mg, 0.3 mmol) および 2-アミノ-4-クロロベンゼンスルホンアミド (62 mg, 0.3 mmol) のトルエン (5 mL) 中混合物を 16 時間還流し、冷却し、得られた沈殿を濾過によって回収し、脱水して、所望のアミドをオフホワイト固体として得た (80 mg, 収率 59%)。MS (APCI+) m/z 451 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

【0 7 5 4】

実施例 8 9 C

1-ブチル-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸エチル

実施例 8 4 B の生成物に代えて実施例 8 9 B の生成物を用いて、実施例 8 4 C の手順に従って標題化合物を製造した (0.037 g, 53%)。MS (ESI-) m/z 431 ($\text{M}-\text{H}$)⁻。実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【0 7 5 5】

【化 2 4 5】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.93 (t, $J=7.17$ Hz, 3H), 1.34 (m, 2H), 1.58 (m, 2H), 4.27 (m, 2H), 7.14 (dd, $J=7.72, 4.78$ Hz, 1H), 7.32 (dd, $J=8.27, 2.02$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J=1.84$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J=8.46$ Hz, 1H), 8.37 (dd, $J=7.54, 2.02$ Hz, 1H), 8.54 (dd, $J=4.78, 1.84$ Hz, 1H), 16.09 (s, 1H).

【0 7 5 6】

実施例 9 0

1-ベンジル-3-(8-ブロモ-5-メチル-1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン

10

20

30

40

50

実施例 90 A

N-〔2-(アミノスルホニル)-3-ブロモ-6-メチルフェニル〕-1-ベンジル-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボキサミド

2-アミノ-5-ブロモベンゼンスルホンアミドに代えて2-アミノ-6-ブロモ-3-メチルベンゼンスルホンアミドを用いて、実施例 84 C の手順に従って標題化合物を製造して、粗標題化合物を得た (0.1 g、98%)。

【0757】

実施例 90 B

1-ベンジル-3-(8-ブロモ-5-メチル-1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-1, 8-ナフチリジン-2(1H)-オン

実施例 84 C の生成物に代えて実施例 90 A の生成物を用いて、実施例 84 D の手順に従って標題化合物を製造した。粗生成物を塩化メチレンおよびメタノール (98:2) を溶離液とするシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を白色固体として得た (0.03 g、収率 31%)。MS (ESI-) m/z 525 (M-H)⁻。実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【0758】

【化 246】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 16.0 (br s, 1H), 8.49 (dd,

J=4.8, 1.8 Hz, 1H), 8.44 (dd, J=7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.45 (br s, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.23 (m, 3H), 7.16 (dd, J=4.8, 3.3 Hz, 1H), 7.01 (m, 1H), 6.85 (d, J=7.7 Hz, 1H), 5.53 (br s, 2H), 2.43 (s, 3H).

【0759】

実施例 91

1-ベンジル-3-(8-フルオロ-5-メチル-1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-1, 8-ナフチリジン-2(1H)-オン

実施例 91 A

N-〔2-(アミノスルホニル)-3-フルオロ-6-メチルフェニル〕-1-ベンジル-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボキサミド

2-アミノ-5-ブロモベンゼンスルホンアミドに代えて2-アミノ-6-フルオロ-3-メチルベンゼンスルホンアミドを用いて、実施例 84 C の手順に従って標題化合物を製造して、粗標題化合物を得た (0.120 g、100%)。

【0760】

実施例 91 B

1-ベンジル-3-(8-フルオロ-5-メチル-1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-1, 8-ナフチリジン-2(1H)-オン

実施例 84 C の生成物に代えて実施例 91 A の生成物を用いて、実施例 84 D の手順に従って標題化合物を製造した。粗生成物を塩化メチレンおよびメタノール (98:2) を溶離液とするシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製して、白色固体として得た (0.05 g、収率 44%)。MS (ESI-) m/z 463 (M-H)⁻。実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【0761】

【化 2 4 7】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 16.1 (br s, 1H), 8.49 (dd, $J=4.6, 2.0$ Hz, 1H), 8.44 (dd, $J=7.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.47 (dd, $J=7.3, 5.8$ Hz, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.21 (m, 3H), 7.16 (dd, $J=7.7, 5.8$ Hz, 1H), 6.99 (t, $J=8.8$ Hz, 1H), 5.53 (s, 2H), 2.42 (s, 3H).

【0 7 6 2】

実施例 9 2

1-ベンジル-4-ヒドロキシ-3-(5-イソプロピル-1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-1, 8-ナフチリジン-2 (1 H)-オン

実施例 9 2 A

N-[2-(アミノスルホニル)-6-イソプロピルフェニル]-1-ベンジル-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボキサミド

2-アミノ-5-ブロモベンゼンスルホンアミドに代えて2-アミノ-3-イソプロピルベンゼンスルホンアミドを用いて、実施例 8 4 C の手順に従って、シリカゲルでのクロマトグラフィー (4 : 1 ヘキサン/酢酸エチルを溶離液とする) 後に標題化合物を製造した (0.050 g、55%)。

【0 7 6 3】

【化 2 4 8】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.12 (d, $J=6.62$ Hz, 3H), 1.26 (d, $J=6.99$ Hz, 3H), 3.06 (m, 1H), 5.69 (m, 2H), 7.27 (m, 5H), 7.39 (s, 2H), 7.48 (dd, $J=7.72, 4.78$ Hz, 1H), 7.55 (t, $J=7.72$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J=8.09$ Hz, 1H), 7.80 (dd, $J=7.72, 1.10$ Hz, 1H), 8.53 (dd, $J=7.91, 1.65$ Hz, 1H), 8.83 (dd, $J=4.78, 1.84$ Hz, 1H), 11.75 (s, 1H), 16.83 (s, 1H).

【0 7 6 4】

実施例 9 2 B

1-ベンジル-4-ヒドロキシ-3-(5-イソプロピル-1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-1, 8-ナフチリジン-2 (1 H)-オン

実施例 8 4 C の生成物に代えて実施例 9 2 A の生成物を用いて、実施例 8 4 D の手順に従って標題化合物を製造した (0.038 g、75%)。

【0 7 6 5】

【化 2 4 9】

MS (ESI+) m/z 475.1 ($M+H$) $^+$, 492.1 ($M+H_2O$) $^+$, 497.1 ($M+Na$) $^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.34 (d, $J=6.62$ Hz, 6H), 3.30 (m, 1H), 5.73 (s, 2H), 7.27 (m, 5H), 7.54 (m, 2H), 7.78 (m, $J=16.18, 7.72$ Hz, 2H), 8.62 (dd, $J=7.91, 1.65$ Hz, 1H), 8.84 (s, 1H), 14.64 (s, 1H)

【0 7 6 6】

実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【0 7 6 7】

【化 2 5 0】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.32 (d, $J=6.62$ Hz, 6H), 3.42 (m, 1H), 5.53 (s, 2H), 7.15 (m, 2H), 7.25 (m, $J=4.41$ Hz, 4H), 7.29 (m, 1H), 7.53 (m, $J=7.72$, 1.84 Hz, 2H), 8.46 (m, 2H), 16.06 (s, 1H).

【0 7 6 8】

実施例 9 3

1-ベンジル-4-ヒドロキシ-3-(5-メチル-1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-1, 8-ナフチリジン-2 (1H)-オン 10

実施例 9 3 A

N-[2-(アミノスルホニル)-6-メチルフェニル]-1-ベンジル-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボキサミド

2-アミノ-5-プロモベンゼンスルホンアミドに代えて2-アミノ-3-メチルベンゼンスルホンアミドを用いて、実施例 8 4 C の手順に従って標題化合物を製造した (0.059 g、100%)。

【0 7 6 9】

【化 2 5 1】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.27 (s, 3 H) 5.68 (m, 2 H) 7.24 (m, 5 H) 7.46 (m, 4 H) 7.59 (d, $J=6.99$ Hz, 1 H) 7.79 (d, $J=7.72$ Hz, 1 H) 8.54 (dd, $J=8.09$, 1.84 Hz, 1 H) 8.83 (dd, $J=4.78$, 1.84 Hz, 1 H) 11.90 (s, 1 H) 16.79 (s, 1 H). 20

【0 7 7 0】

実施例 9 3 B

1-ベンジル-4-ヒドロキシ-3-(5-メチル-1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-1, 8-ナフチリジン-2 (1H)-オン 30

実施例 8 4 C の生成物に代えて実施例 9 3 A の生成物を用いて、実施例 8 4 D の手順に従って、シリカゲルクロマトグラフィー (98 : 2 塩化メチレン/メタノールを溶離液とする) 後に標題化合物を得た (0.015 g、25%)。

【0 7 7 1】

【化 2 5 2】

MS (ESI+) m/z 447.0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 469.1 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$. ^1H NMR (300 MHz, $-d_6$) δ 2.52 (m, 3 H) 5.75 (m, 2 H) 7.23 (m, 1 H) 7.30 (m, 4 H) 7.47 (t, $J=7.72$ Hz, 1 H) 7.53 (dd, $J=8.09$, 4.78 Hz, 1 H) 7.69 (d, $J=7.35$ Hz, 1 H) 7.79 (d, $J=8.09$ Hz, 1 H) 8.63 (dd, $J=7.72$, 1.84 Hz, 1 H) 8.85 (dd, $J=4.78$, 1.84 Hz, 1 H) 14.41 (s, 1 H).

【0 7 7 2】

実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。 40

【0 7 7 3】

【化 2 5 3】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.48 (s, 3 H) 5.56 (s, 2 H) 7.21 (m, 6 H) 7.49 (d, $J=7.35$ Hz, 1 H) 7.56 (d, $J=7.35$ Hz, 1 H) 8.47 (d, $J=7.72$ Hz, 1 H) 8.53 (s, 1 H) 11.98 (s, 1 H).

【0 7 7 4】

実施例 9 4

1-ベンジル-3-(5-ブロモ-1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチ 50

アジアジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-1, 8-ナフチリジン-2 (1H)-オン

実施例 9 4 A

N-[2-(アミノスルホニル)-6-ブロモフェニル]-1-ベンジル-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボキサミド

2-アミノ-5-ブロモベンゼンスルホンアミドに代えて2-アミノ-3-メチルベンゼンスルホンアミドを用いて、実施例 8 4 C の手順に従って、シリカゲルクロマトグラフィー (2 : 1 ヘキサン/酢酸エチルを溶離液とする) 後に標題化合物を得た (0.080 g、25%)。

【0775】

【化254】

10

MS(ESI+) m/z 529.0 (M+H)⁺, 530.9 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5.71 (m, 2 H)

7.23 (m, 1 H) 7.32 (m, 4 H) 7.50 (m, 2 H) 7.62 (s, 2 H) 7.96 (dd, J=7.91, 1.29 Hz, 1 H) 8.02

(dd, J=7.91, 1.29 Hz, 1 H) 8.55 (dd, J=7.91, 1.65 Hz, 1 H) 8.85 (dd, J=4.78, 1.84 Hz, 1 H)

11.95 (s, 1 H) 16.51 (s, 1 H).

【0776】

実施例 9 4 B

1-ベンジル-3-(5-ブロモ-1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-8-ナフチリジン-2 (1H)-オン

20

実施例 8 4 C の生成物に代えて実施例 9 4 A の生成物を用いて、実施例 8 4 D の手順に従って標題化合物を製造した (0.040 g、54%)。

【0777】

【化255】

MS (ESI+) m/z 510.9 (M+H)⁺, 512.9 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5.56 (s, 2

H) 7.23 (m, 8 H) 7.76 (d, J=8.46 Hz, 1 H) 7.94 (d, J=8.09 Hz, 1 H) 8.46 (dd, J=7.72, 1.84

Hz, 1 H) 8.55 (m, 1 H) 16.17 (s, 1 H).

【0778】

実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

30

【0779】

【化256】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5.53 (s, 2 H)

7.17 (m, 2 H) 7.25 (m, 5 H) 7.71 (d, J=6.99 Hz, 1 H) 7.90 (m, 1 H) 8.43 (dd, J=7.72, 1.84

Hz, 1 H) 8.49 (dd, J=4.60, 2.02 Hz, 1 H) 16.38 (s, 1 H).

【0780】

実施例 9 5

1-ベンジル-3-(1, 1-ジオキシド-5-プロピル-2H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-1, 8-ナフチリジン-2 (1H)-オン

40

実施例 9 5 A

N-[2-(アミノスルホニル)-6-プロピルフェニル]-1-ベンジル-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボキサミド

2-アミノ-5-ブロモベンゼンスルホンアミドに代えて2-アミノ-3-プロピルベンゼンスルホンアミドを用いて、実施例 8 4 C の手順に従って標題化合物を製造した (0.062 g、59%)。

【0781】

【化 2 5 7】

MS (DCI/NH₃) m/z 493 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.83 and 0.93 (2個の t, J=7.35 Hz, 3H), 1.57 (m, 2H), 2.57 (m, 2H), 5.66 (m, 2H), 7.28 (m, 5H), 7.41 (s, 2H), 7.48 (m, 2H), 7.61 (m, 1H), 7.81 (dd, J=7.72, 1.47 Hz, 1H), 8.53 (dd, J=7.91, 1.65 Hz, 1H), 8.83 (dd, J=4.78, 1.84 Hz, 1H), 11.82 (s, 1H), 16.80 (s, 1H).

【0 7 8 2】

実施例 9 5 B

1-ベンジル-3-(1,1-ジオキシド-5-プロピル-2H-1,2,4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン 10

実施例 8 4 C の生成物に代えて実施例 9 5 A の生成物を用いて、実施例 8 4 D の手順に従って標題化合物を製造した (0.029 g、50%)。MS (ESI-) m/z 473 (M-H)⁻。実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【0 7 8 3】

【化 2 5 8】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.03 (t, J=7.17 Hz, 3H), 1.68 (m, 2H), 2.83 (t, J=7.72 Hz, 2H), 5.53 (s, 2H), 7.19 (m, 7H), 7.44 (d, J=6.25 Hz, 1H), 7.53 (d, J=7.35 Hz, 1H), 8.43 (dd, J=7.54, 1.84 Hz, 1H), 8.48 (dd, J=4.78, 1.84 Hz, 1H), 16.02 (s, 1H). 20

【0 7 8 4】

実施例 9 6

1-ベンジル-3-(5-エチル-1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン

実施例 9 6 A

N-[2-(アミノスルホニル)-6-エチルフェニル]-1-ベンジル-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド

2-アミノ-5-プロモベンゼンスルホンアミドに代えて2-アミノ-3-エチルベンゼンスルホンアミドを用いて、実施例 8 4 C の手順に従って標題化合物を製造した (0.070 g、74%)。 30

【0 7 8 5】

【化 2 5 9】

MS (ESI-) m/z 479 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.17 (t, J=7.54 Hz, 3H), 2.61 (q, J=7.60 Hz, 2H), 5.70 (m, 2H), 7.27 (m, 5H), 7.42 (s, 2H), 7.49 (m, 2H), 7.63 (m, 1H), 7.81 (dd, J=7.91, 1.29 Hz, 1H), 8.53 (dd, J=7.91, 1.65 Hz, 1H), 8.83 (dd, J=4.41, 1.84 Hz, 1H), 11.82 (s, 1H), 16.80 (s, 1H). 40

【0 7 8 6】

実施例 9 6 B

1-ベンジル-3-(5-エチル-1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン

実施例 8 4 C の生成物に代えて実施例 9 6 A の生成物を用いて、実施例 8 4 D の手順に従って標題化合物を製造した (0.060 g、93%)。MS (ESI-) m/z 459 (M-H)⁻。実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【0 7 8 7】

【化 2 6 0】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.30 (t, $J=7.54$ Hz, 3H), 2.86 (q, $J=7.35$ Hz, 2H), 5.53 (s, 2H), 7.14 (dd, $J=7.72$, 4.78 Hz, 1H), 7.22 (m, 6H), 7.46 (d, $J=7.72$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J=7.72$ Hz, 1H), 8.44 (dd, $J=7.72$, 1.84 Hz, 1H), 8.48 (dd, $J=4.78$, 1.83 Hz, 1H), 15.98 (s, 1H).

【0 7 8 8】

実施例 9 7

3 - (1 - ベンジル - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル) - 2 H - 1 , 2 , 4 - ベンゾチアジアジン - 5 - カルボニトリル 1 , 1 - ジオキシド 10

実施例 9 4 B の生成物 (0 . 3 2 9 g 、 0 . 6 4 3 m m o l) および CuCN (0 . 2 9 g 、 3 . 2 1 m m o l) の脱水 DMF (5 m L) 溶液を、 N_2 下に 1 4 5 $^{\circ}\text{C}$ で 2 2 時間加熱した。反応液を冷却して室温とし、 CH_2Cl_2 (5 0 m L) および 1 N HCl 水溶液 (1 0 m L) で希釈し、1 5 分間高攪拌した。層を分離し、水相を CH_2Cl_2 で抽出した (5 0 m L で 2 回) 。有機抽出液を 1 N HCl 水溶液 (2 0 m L) および飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水した。濾過およびロータリーエバポレータによる濃縮後、残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (2 . 5 $\times$ 1 4 c m 、 5 % EtOAc / CH_2Cl_2) によって精製して、標題化合物を得た (0 . 1 3 6 g 20 、 4 6 %) 。

【0 7 8 9】

【化 2 6 1】

MS (ESI-) m/z 456 (M-H) $^-$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 5.69 (s, 2 H) 7.26 (m, 5 H) 7.47 (dd, $J=7.91$, 4.60 Hz, 1 H) 7.62 (t, $J=7.91$ Hz, 1 H) 8.25 (m, 2 H) 8.59 (dd, $J=7.91$, 2.02 Hz, 1 H) 8.80 (dd, $J=4.60$, 1.65 Hz, 1 H) 15.67 (s, 1 H).

【0 7 9 0】

実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【0 7 9 1】

【化 2 6 2】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 5.53 (s, 2 H) 7.20 (m, 6 H) 7.41 (t, $J=7.91$ Hz, 1 H) 8.00 (d, $J=7.35$ Hz, 1 H) 8.07 (d, $J=7.72$ Hz, 1 H) 8.43 (dd, $J=7.54$, 1.65 Hz, 1 H) 8.51 (dd, $J=4.60$, 1.65 Hz, 1 H) 17.35 (s, 1 H).

【0 7 9 2】

実施例 9 8

1 - ブチル - 3 - (1 , 1 - ジオキシド - 4 H - ピリド [3 , 2 - e] [1 , 2 , 4] チアジアジン - 3 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 2 (1 H) - キノリノン 40

実施例 9 8 A

3 - ニトロピリジン - 2 - チオール

3 - ニトロ - 2 - クロロ - ピリジン (5 0 g 、 0 . 0 3 1 7 m o l) をエタノール 2 0 0 m L 中還流下に数時間にわたりチオ尿素 (2 4 g 、 0 . 0 3 1 7 m o l) で処理することで、2 - メルカプト - 3 - ニトロピリジンを製造した。反応混合物を放冷した後、KOH 溶液 (4 2 . 8 g の水 (1 1 5 m L) 溶液) 7 . 1 9 m L を加え、得られた混合物を 3 時間加熱還流した。粗反応混合物を冷却して室温とし、減圧下に濃縮してその容量の 5 0 % とした。水 3 0 0 m L で希釈した後、生成物を減圧濾過によって橙赤色固体として分離し、それをそれ以上精製せずに用いた。 50

【 0 7 9 3 】

【 化 2 6 3 】

MS (DCI/NH₃) m/z 157

(M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5.76 (m, 1H), 7.67 (dd, J=8.46, 4.78 Hz, 1H), 8.63 (dd, J=8.46, 1.47 Hz, 1H), 8.73 (dd, J=4.60, 1.65 Hz, 1H).

【 0 7 9 4 】

実施例 9 8 B3-アミノピリジン-2-スルホンアミド

文献 (R. Lejeune and co-workers, J. Pharm. Belg., 39, 217-224, 1984) に記載の
手順に従って、2-メルカプト-3-ニトロピリジンから3段階で (収率 80%) 標題化
合物である (3-アミノピリド-2-イル) スルホンアミドを製造した。

10

【 0 7 9 5 】

【 化 2 6 4 】

MS (DCI/NH₃) m/z 174 (M+H)⁺.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 6.00 (s, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.34 (s, 2H), 7.82 (dd, J=4.04, 1.47 Hz, 1H).

【 0 7 9 6 】

実施例 9 8 C

N-[2-(アミノスルホニル)ピリジン-3-イル]-1-ブチル-4-ヒドロキシ
-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボキサミド
2-アミノ-4-クロロベンゼンスルホンアミドに代えて3-アミノ-ピリジン-2-
スルホンアミドを用いて、実施例 8 9 B の手順に従って標題化合物を製造した。

20

【 0 7 9 7 】

実施例 9 8 D

1-ブチル-3-(1, 1-ジオキシド-4H-ピリド [3, 2-e] [1, 2, 4]
チアジアジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-2 (1H)-キノリノン

実施例 8 4 C の生成物に代えて実施例 9 8 C の生成物を用いて、実施例 8 4 D の手順に
従って標題化合物を白色固体として製造した (0.065 g, 22%)。

30

【 0 7 9 8 】

【 化 2 6 5 】

MS (ESI-) m/z 397 (M-H)⁻; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.96 (t,

J=7.35 Hz, 3H), 1.46 (m, 2H), 1.66 (m, 2H), 4.34 (m, 2H), 7.46 (t, J=7.54 Hz, 1H), 7.82 (m, 3H), 8.23 (d, J=6.99 Hz, 1H), 8.26 (d, J=7.72 Hz, 1H), 8.70 (d, J=3.68 Hz, 1H), 14.38 (s, 1H), 15.12 (s, 1H).

【 0 7 9 9 】

実施例 9 9

1-ベンジル-3-(1, 1-ジオキシド-4H-ピリド [3, 2-e] [1, 2, 4]
チアジアジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-2 (1H)-キノリノン

40

実施例 9 9 A

1-ベンジル-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボ
ン酸エチル

実施例 1 5 A の生成物に代えて1-ベンジル-1H-ベンゾ [d] [1, 3] オキサジ
ン-2, 4-ジオンを用いて、実施例 8 4 B の手順に従って標題化合物を製造した。

【 0 8 0 0 】

実施例 9 9 B

N-[2-(アミノスルホニル)ピリジン-3-イル]-1-ベンジル-4-ヒドロキ

50

シー 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド

実施例 8 4 B の生成物に代えて実施例 9 9 A の生成物を用い、2 - アミノ - 5 - ブロモベンゼンスルホンアミドに代えて (3 - アミノ - ピリド - 2 - イル) スルホンアミドを用いて、実施例 8 4 C の手順に従って標題化合物を製造して、粗生成物をオフホワイト固体として得た。

【0801】

実施例 9 9 C

1 - ベンジル - 3 - (1, 1 - ジオキシド - 4 H - ピリド [3, 2 - e] [1, 2, 4] チアジジン - 3 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 2 (1 H) - キノリノン

実施例 8 4 C の生成物に代えて実施例 9 9 B の生成物を用いて、実施例 8 4 D の手順に従って標題化合物を製造した (0.076 g、38%)。 10

【0802】

【化 2 6 6】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 5.64 (s, 2H), 7.29 (m, 5H), 7.43 (m, $J=7.72$, 7.72 Hz, 1H), 7.54 (d, $J=8.46$ Hz, 1H), 7.80 (m, 2H), 8.23 (m, 2H), 8.69 (d, $J=3.31$ Hz, 1H).

【0803】

実施例 1 0 0

1 - ベンジル - 3 - (1, 1 - ジオキシド - 4 H - ピリド [3, 2 - e] [1, 2, 4] チアジジン - 3 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 (1 H) - オン 20

実施例 1 0 0 A

N - [2 - (アミノスルホニル) ピリジン - 3 - イル] - 1 - ベンジル - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド

2 - アミノ - 5 - ブロモベンゼンスルホンアミドに代えて 3 - アミノ - ピリジン - 2 - スルホンアミドを用いて、実施例 8 4 C の手順に従って標題化合物を製造した。

【0804】

【化 2 6 7】

MS (ESI-) m/z 452 ($M+H$) $^+$. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 5.66 (s, 2H), 7.22 (m, 1H), 7.28 (m, 3H), 7.43 (m, 1H), 7.70 (m, 3H), 8.52 (m, 2H), 8.77 (s, 3H), 12.56 (s, 1H), 16.34 (s, 1H). 30

【0805】

実施例 1 0 0 B

1 - ベンジル - 3 - (1, 1 - ジオキシド - 4 H - ピリド [3, 2 - e] [1, 2, 4] チアジジン - 3 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 (1 H) - オン 40

実施例 8 4 C の生成物に代えて実施例 1 0 0 A の生成物を用いて、実施例 8 4 D の手順に従って標題化合物を製造して、逆相 HPLC (水 / アセトニトリル / 0.1% NH_4OAc 勾配) による精製後に標題化合物を白色固体としてを得た (0.053 g、10%)。

【0806】

【化 2 6 8】

MS (ESI-) m/z 432 ($M-H$) $^-$; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 5.70 (m, 2H), 7.25 (m, 7H), 7.50 (dd, $J=7.91$, 4.60 Hz, 1H), 7.80 (dd, $J=8.46$, 4.41 Hz, 1H), 8.17 (d, $J=8.46$ Hz, 1H), 8.60 (m, $J=5.79$, 1.88, 1.88 Hz, 1H), 8.68 (dd, $J=4.41$, 1.10 Hz, 1H), 8.82 (dd, $J=4.78$, 1.84 Hz, 1H).

【0807】

実施例 101

5-クロロ-3-(1,1-ジオキシド-4H-ピリド[3,2-e][1,2,4]チアジアジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-1-(3-メチルブチル)-2(1H)-キノリノン

実施例 101A

5-クロロ-2H-3,1-ベンゾオキサジン-2,4(1H)-ジオン

水酸化カリウム (1.68 g、30 mmol) および 2-アミノ-6-クロロ安息香酸 (3.43 g、20 mmol) の水 (25 mL) 溶液に 0 °C で、20 % ホスゲンのトルエン溶液 (16.8 mL、32 mmol) を滴下したところ、沈殿が生じた。その混合物を 1 時間攪拌し、固体を濾過によって回収し、水で洗浄し、乾燥させて、標題化合物を得た (3.6 g、91%)。

10

【0808】

【化 269】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.11 (d, $J=7.35$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J=6.99$

Hz, 1H), 7.66 (t, $J=8.09$ Hz, 1H), 11.83 (s, 1H).

【0809】

実施例 101B

5-クロロ-1-(3-メチルブチル)-2H-3,1-ベンゾオキサジン-2,4(1H)-ジオン

n-ブチルブロマイドに代えて 1-ブロモ-3-メチルブタンを用い、実施例 1A の生成物に代えて実施例 101A の生成物を用いて、実施例 1B の手順に従って標題化合物を製造した (0.610 g、45%)。MS (DCI) m/z 285 ($M+NH_4$)⁺。

20

【0810】

実施例 101C

5-クロロ-4-ヒドロキシ-1-(3-メチルブチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸エチル

実施例 1B の生成物に代えてを実施例 101B の生成物用いて、実施例 89A の手順に従って標題化合物を製造した (0.600 g、80%)。

30

【0811】

【化 270】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.96 (d, $J=6.62$ Hz, 6H), 1.32 (t, $J=7.17$ Hz, 3H), 1.44 (m, 2H), 1.70 (m, $J=13.24$, 6.62 Hz, 1H), 4.18 (m, 2H), 4.35 (q, $J=6.99$ Hz, 2H), 7.35 (d, $J=6.99$ 1H), 7.48 (d, $J=8.09$ Hz, 1H), 7.67 (m, 1H), 13.88 (s, 1H).

【0812】

実施例 101D

N-[2-(アミノスルホニル)ピリジン-3-イル]-5-クロロ-4-ヒドロキシ-1-(3-メチルブチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボキサミド

実施例 101C の生成物 (0.170 g、0.50 mmol) を、トルエン (6 mL) 中にて還流下に 16 時間にわたり実施例 98A の生成物 (0.086 g、0.50 mmol) と反応させた。反応液を冷却し、得られた沈殿を濾過によって回収し、乾燥して、標題化合物を得た (0.200 g、86%)。

40

【0813】

【化 2 7 1】

MS (DCI) m/z 465 ($M+H$)⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆)

δ 0.99 (d, $J=6.62$ Hz, 6H), 1.51 (m, 2H), 1.76 (m, 1H), 4.32 (m, 2H), 7.45 (d, $J=7.35$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J=8.82$ Hz, 1H), 7.71 (s, 2H), 7.77 (m, 2H), 8.45 (dd, $J=8.46, 1.47$ Hz, 1H), 8.53 (dd, $J=4.60, 1.29$ Hz, 1H), 12.84 (s, 1H), 17.22 (s, 1H).

【0 8 1 4】

実施例 1 0 1 E

5-クロロ-3-(1, 1-ジオキシド-4H-ピリド [3, 2-e] [1, 2, 4] チアジアジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-1-(3-メチルブチル)-2 (1H)-キノリノン 10

実施例 8 4 C の生成物に代えて実施例 1 0 1 D の生成物を用いて、実施例 8 4 D の手順に従って標題化合物を製造した (0. 2 0 0 g、9 8 %)。MS (ESI-) m/z 4 4 5 ($M-H$)⁻。実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【0 8 1 5】

【化 2 7 2】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.98 (d, $J=6.62$ Hz, 6H), 1.45 (m, 2H), 1.71 (m, 1H), 4.11 (m, 2H), 7.08 (d, $J=7.35$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J=8.09$ Hz, 1H), 7.43 (t, $J=8.27$ Hz, 1H), 7.57 (dd, $J=8.46, 4.41$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J=8.09$ Hz, 1H), 8.45 (d, $J=4.41$ Hz, 1H), 15.77 (s, 1H). 20

【0 8 1 6】

実施例 1 0 2

1-ベンジル-3-(1, 1-ジオキシド-4H-ピリド [3, 2-e] [1, 2, 4] チアジアジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-5-メチル-2 (1H)-キノリノン

実施例 1 0 2 A

1-ベンジル-(4-メチル)ベンゾ [2, 3-d] [1, 3] オキサジン-2, 4-ジオン 30

n-ブチルブロマイドに代えてベンジルブロマイドを用い、実施例 1 A の生成物に代えて (4-メチル)ベンゾ [2, 3-d] [1, 3] オキサジン-2, 4-ジオンを用いて、実施例 1 B の手順に従って標題化合物を製造した (0. 6 7 g、6 0 %)。

【0 8 1 7】

【化 2 7 3】

MS (DCI+) m/z 268

($M+H$)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.66 (s, 3H), 5.28 (s, 2H), 7.07 (d, $J=8.48$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J=7.80$ Hz, 1H), 7.33 (m, 5H), 7.57 (t, $J=7.46$ Hz, 1H).

40

【0 8 1 8】

実施例 1 0 2 B

1-ベンジル-4-ヒドロキシ-5-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸エチル

実施例 1 5 A の生成物に代えて実施例 1 0 2 A の生成物を用いて、実施例 8 4 A の手順に従って標題化合物を製造した (0. 7 1 g、8 9 %)。

【0 8 1 9】

【化 2 7 4】

MS (DCI+) m/z 338 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.33 (t, $J=7.17$ Hz, 3H), 2.77 (s, 3H), 4.39 (q, $J=7.23$ Hz, 2H), 5.47 (s, 2H), 7.05 (d, $J=7.35$ Hz, 1H), 7.20 (m, 4H), 7.31 (m, 2H), 7.47 (t, $J=8.09$ Hz, 1H), 14.43 (s, 1H).

【0 8 2 0】

実施例 1 0 2 C

N - [2 - (アミノスルホニル) ピリジン - 3 - イル] - 1 - ベンジル - 4 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド 10

実施例 8 4 B の生成物に代えて実施例 1 0 2 B の生成物を用い、2 - アミノ - 5 - ブロモベンゼンスルホンアミドに代えて実施例 9 8 A の生成物を用いて、実施例 8 4 C の手順に従って標題化合物を製造した (0. 1 6 3 g、4 1 %)。

【0 8 2 1】

【化 2 7 5】

MS (ESI+) m/z 465 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.82 (s, 3H), 5.59 (s, 2H), 7.15 (d, $J=7.35$ Hz, 1H), 7.24 (m, 3H), 7.33 (m, 3H), 7.56 (t, $J=7.91$ Hz, 1H), 7.72 (m, 3H), 8.51 (m, 1H), 8.53 (s, 1H), 12.93 (s, 1H), 17.16 (m, 1H).

20

【0 8 2 2】

実施例 1 0 2 D

1 - ベンジル - 3 - (1 , 1 - ジオキシド - 4 H - ピリド [3 , 2 - 3] [1 , 2 , 4]
チアジアジン - 3 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 2 (1 H) - キノリノン

実施例 8 4 C の生成物に代えて実施例 1 0 2 C の生成物を用いて、実施例 8 4 D の手順に従って標題化合物を製造した (0. 0 6 4 g、4 1 %)。MS (ESI+) m/z 447 (M+H)⁺。実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【0 8 2 3】

【化 2 7 6】

MS (ESI-) m/z 445 (M-H)⁻; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.81 (s, 3H), 5.37 (dd, $J=6.07, 2.02$ Hz, 2H), 6.80 (d, $J=7.35$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J=8.09$ Hz, 1H), 7.20 (m, 4H), 7.29 (m, 2H), 7.57 (dd, $J=8.46, 4.41$ Hz, 1H), 7.75 (dd, $J=8.46, 1.47$ Hz, 1H), 8.44 (dd, $J=4.41, 1.47$ Hz, 1H), 16.29 (s, 1H).

30

【0 8 2 4】

実施例 1 0 3

3 - (1 , 1 - ジオキシド - 4 H - ピリド [3 , 2 - e] [1 , 2 , 4]
チアジアジン - 3 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 1 - [(2 - メチル - 1 , 3 - チアゾール - 5 - イル)
メチル - 2 (1 H) - キノリノン 40

実施例 1 0 3 A

1 - [(2 - メチル - 1 , 3 - チアゾール - 5 - イル) メチル] - 2 H - 3 , 1 - ベン
ゾオキサジン - 2 , 4 (1 H) - ジオン

実施例 1 A の生成物に代えて無水イサト酸を用い、n - ブチルブロマイドに代えて2 - メチル - 5 - クロロメチルチアゾールを用いて、実施例 1 B の手順に従って標題化合物を製造した (0. 4 1 0 g、7 3 %)。

【0 8 2 5】

実施例 1 0 3 B

1 - [(2 - メチル - 1 , 3 - チアゾール - 5 - イル) メチル] - 2 , 4 - ジオキソ -
1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 3 - カルボン酸エチル

50

実施例 15 B の生成物に代えて実施例 103 A の生成物を用いて、実施例 84 A の手順に従って標題化合物を製造した (0.132 g、25%)。

【0826】

【化277】

MS (ESI-) m/z 343 (M-H)⁻; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ . 1.49 (t, $J=6.99$ Hz, 3H), 2.61 (s, 3H), 4.53 (q, $J=7.23$ Hz, 2H), 5.54 (s, 2H), 7.27 (t, $J=8.09$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J=8.46$ Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.67 (m, 1H), 8.21 (dd, $J=8.09, 1.47$ Hz, 1H), 14.32 (s, 1H).

【0827】

10

実施例 103 C

N-〔2-(アミノスルホニル)ピリジン-3-イル〕-1-〔(2-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)メチル〕-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-3-カルボキサミド

実施例 84 B の生成物に代えて実施例 99 A の生成物を用い、2-アミノ-5-ブロモベンゼンスルホンアミドに代えて3-アミノ-ピリジン-2-スルホンアミドを用いて、実施例 84 C の手順に記載の方法に従って標題化合物を製造した (0.148 g、79%)。

【0828】

20

【化278】

MS (APCI) m/z 472 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ . 2.55 (s, 3H), 5.69 (s, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.42 (t, $J=6.62$ Hz, 1H), 7.81 (m, 4H), 8.17 (d, $J=7.72$ Hz, 1H), 8.52 (d, $J=2.57$ Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 12.67 (s, 1H), 16.28 (s, 1H).

【0829】

実施例 103 D

3-(1,1-ジオキシド-4H-ピリド〔3,2-e〕〔1,2,4〕チアジアジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-1-〔(2-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)メチル-2(1H)-キノリノン

30

実施例 84 C の生成物に代えて実施例 103 C の生成物を用いて、実施例 84 D の手順に従って標題化合物を製造した (0.033 g、68%)。

【0830】

【化279】

MS (APCI) m/z 454 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.56 (s, 3H), 5.74 (s, 2H), 7.48 (t, $J=6.80$ Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.88 (m, 4H), 8.24 (m, 2H), 8.71 (dd, $J=4.41, 1.47$ Hz, 1H), 14.01 (s, 1H).

【0831】

40

実施例 104

1-ベンジル-4-ヒドロキシ-3-(7-メチル-1,1-ジオキシド-4H-ピリド〔2,3-e〕〔1,2,4〕チアジアジン-3-イル)-2(1H)-キノリノン

実施例 104 A

(2-アミノ-5-メチルピリド-3-イル)スルホニルクロライド

文献 (Weller, H., N., 米国特許第 5378704 号) に記載の方法によって、2-アミノ-5-ピコリンから (2-アミノ-5-メチルピリド-3-イル)スルホニルクロライドを製造した。

【0832】

【化 2 8 0】

 ^1H NMR (300 MHz,DMSO- d_6) δ 2.20 (s, 3H), 7.70 (br. s., 2H), 7.85 (d, $J=5.52$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J=2.21$ Hz, 1H).

【0 8 3 3】

実施例 1 0 4 B

2-アミノ-5-メチルピリジン-3-スルホンアミド

実施例 1 0 4 A の生成物を、室温で終夜にて濃水酸化アンモニウムと反応させた。反応混合物を濃縮して、定量的収率で標題化合物を明黄色固体として得た。

10

【0 8 3 4】

【化 2 8 1】

MS (DCI/ NH_3) m/z 188 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. ^1H

NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.17 (m, 3H), 6.28 (s, 2H), 7.43 (s, 2H), 7.70 (d, $J=1.84$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J=2.21$ Hz, 1H).

【0 8 3 5】

実施例 1 0 4 C

N-[3-(アミノスルホニル)-5-メチルピリジン-2-イル]-1-ベンジル-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボキサミド

20

2-アミノ-5-ブロモベンゼンスルホンアミドに代えて実施例 1 0 4 B の生成物を用いて、実施例 8 4 C の手順に従って標題化合物を製造した。

【0 8 3 6】

実施例 1 0 4 D

1-ベンジル-4-ヒドロキシ-3-(7-メチル-1, 1-ジオキシド-4H-ピリド[2, 3-e][1, 2, 4]チアジアジン-3-イル)-2(1H)-キノリノン

実施例 8 4 C の生成物に代えて実施例 1 0 4 C の生成物を用いて、実施例 8 4 D の手順に従って標題化合物を製造した (0.20 g、35%)。

【0 8 3 7】

【化 2 8 2】

30

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.32 (m, 3H), 5.45 (s, 2H), 5.97 (s, 1H), 7.22 (m, 9H), 7.50 (m, 1H), 7.91 (dd, $J=7.91, 1.65$ Hz, 1H), 11.50 (m, 1H).

【0 8 3 8】

実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【0 8 3 9】

【化 2 8 3】

 ^1H NMR (300 MHz,

DMSO- d_6) δ 2.37 (m, 3H), 5.39 (m, 2H), 7.07 (m, 1H), 7.24 (m, 6H), 7.39 (m, 1H), 7.94 (d, $J=1.47$ Hz, 1H), 8.13 (dd, $J=7.91, 1.65$ Hz, 1H), 8.43 (d, $J=1.84$ Hz, 1H), 16.49 (m, 1H)

40

【0 8 4 0】

実施例 1 0 5

1-ブチル-4-ヒドロキシ-3-(7-メチル-1, 1-ジオキシド-4H-ピリド[2, 3-e][1, 2, 4]チアジアジン-3-イル)-1, 8-ナフチリジン-2(1H)-オン

実施例 1 0 5 A

3-{[3-(アミノスルホニル)-5-メチルピリジン-2-イル]アミノ}-3-オキソプロパン酸エチル

50

実施例 104B の生成物 (1.0 g、0.0053 mol) のピリジン 5 mL を含む THF (10 mL) 中溶液を、室温で数時間にわたり、3-クロロ-3-オキソプロピオン酸エチル (0.97 g、0.0064 mol) で処理した。反応混合物を濃縮して最初の容量の半量とし、水で希釈した。得られた沈殿を濾過によって回収し、水で洗浄し、真空乾燥して、標題化合物をオフホワイト固体として得た (1.19 g、収率 75%)。

【0841】

【化284】

MS (ESI) m/z 300 (M-H)⁻. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.19 (t, $J=7.17$ Hz, 3H), 2.35 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 4.11 (q, $J=7.23$ Hz, 2H), 7.60 (s, 2H), 8.06 (d, $J=1.47$ Hz, 1H), 8.41 (d, $J=1.84$ Hz, 1H), 9.79 (s, 1H).

10

【0842】

実施例 105C

(7-メチル-1,1-ジオキシド-4H-ピリド [2,3-e] [1,2,4] チアジジン-3-イル) 酢酸エチル

実施例 105A の生成物 (0.363 g、0.0012 mol) のエタノール (20 mL) 溶液を、炭酸ナトリウム (0.350 g、0.0033 mol) と反応させた。反応混合物を 2 時間加熱還流した。冷却後、反応混合物を塩化メチレンで希釈し、濾過して、過剰の炭酸ナトリウムを除去し、濃縮した。残留物を、酢酸エチル/ヘキサン (1:1) と次に 4% メタノール/塩化メチレンを移動相として用いるシリカゲルでのクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を白色固体として得た (0.296 g、収率 87%)。

20

【0843】

【化285】

MS (ESI) m/z 282 (M-H)⁻; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.21 (t, $J=6.99$ Hz, 3H), 2.40 (s, 3H), 3.73 (s, 2H), 4.15 (q, $J=7.11$ Hz, 2H), 8.20 (s, 1H), 8.58 (d, $J=1.84$ Hz, 1H), 12.79 (s, 1H).

【0844】

30

実施例 105D

1-ブチル-4-ヒドロキシ-3-(7-メチル-1,1-ジオキシド-4H-ピリド [2,3-e] [1,2,4] チアジジン-3-イル)-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン

実施例 1C の生成物に代えて実施例 105C の生成物を用いて、実施例 1D の手順に従って標題化合物を製造した (0.065 g、収率 58%)。

【0845】

【化286】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.94 (t, $J=7.35$ Hz, 3H), 1.40 (m, 2H), 1.67 (m, 2H), 2.44 (m, 3H), 4.46 (dd, $J=7.91, 7.17$ Hz, 2H), 7.48 (dd, $J=8.09, 4.78$ Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.56 (dd, $J=7.91, 1.65$ Hz, 1H), 8.64 (d, $J=1.47$ Hz, 1H), 8.87 (d, $J=5.52$ Hz, 1H).

40

【0846】

実施例 1D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【0847】

【化 2 8 7】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.93 (t, $J=7.35$ Hz, 3H), 1.34 (m, 2H), 1.58 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 4.26 (d, $J=7.72$ Hz, 1H), 4.29 (d, $J=6.99$ Hz, 1H), 7.13 (dd, $J=7.72$, 4.78 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.37 (dd, $J=7.72$, 2.21 Hz, 1H), 8.42 (d, $J=1.84$ Hz, 1H), 8.53 (dd, $J=4.60$, 2.02 Hz, 1H), 16.11 (s, 1H).

【0 8 4 8】

実施例 1 0 6

3 - (1, 1 - ジオキシド - 4 H - 1, 2, 4 - ベンゾチアジジン - 3 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 1 - (2 - チエニルメチル) - 1, 8 - ナフチリジン - 2 (1 H) - オン

実施例 1 0 6 A

1 - (チエン - 2 - イルメチル) - 2 H - ピリド [2, 3 - d] [1, 3] オキサジン - 2, 4 (1 H) - ジオン

n - ブチルプロマイドに代えて 2 - (プロモメチル) - チオフェンを用いて、実施例 1 B の手順に従って標題化合物を製造した (0.165 g、51%)。

【0 8 4 9】

【化 2 8 8】

^1H NMR (300

MHz, DMSO- d_6) δ 5.48 (s, 2H), 6.97 (dd, $J=5.15$, 3.31 Hz, 1H), 7.21 (d, $J=3.31$ Hz, 1H), 7.43 (m, 2H), 8.41 (dd, $J=7.72$, 1.84 Hz, 1H), 8.83 (dd, $J=5.15$, 1.84 Hz, 1H).

【0 8 5 0】

実施例 1 0 6 B

3 - (1, 1 - ジオキシド - 4 H - 1, 2, 4 - ベンゾチアジジン - 3 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 1 - (2 - チエニルメチル) - 1, 8 - ナフチリジン - 2 (1 H) - オン

実施例 1 B の生成物に代えて実施例 1 0 6 A の生成物を用いて、実施例 1 D の手順に従って標題化合物を製造した (0.162 g、60%)。MS (ESI-) m/z 437 ($M-H$)⁻。実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【0 8 5 1】

【化 2 8 9】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 5.64 (s, 2H), 6.90 (m, $J=5.15$, 3.68 Hz, 1H), 7.11 (m, $J=3.49$, 0.92 Hz, 1H), 7.18 (dd, $J=7.72$, 4.78 Hz, 1H), 7.29 (m, 3H), 7.56 (m, 1H), 7.67 (dd, $J=7.72$, 1.10 Hz, 1H), 8.39 (dd, $J=7.72$, 2.21 Hz, 1H), 8.57 (dd, $J=4.78$, 1.84 Hz, 1H), 15.80 (s, 1H).

【0 8 5 2】

実施例 1 0 7

1 - (ベンジルオキシ) - 3 - (1, 1 - ジオキシド - 4 H - 1, 2, 4 - ベンゾチアジジン - 3 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 (1 H) - オン

実施例 1 0 7 A

2 - [(ベンジルオキシ) アミノ] ニコチン酸エチル

2 - クロロニコチン酸エチルエステル (4.55 g、24.6 mmol)、O - ベンジルヒドロキシアミン塩酸塩 (7.85 g、49.2 mmol) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (6.36 g、49.2 mmol) の 1, 4 - ジオキサン (10 mL) 溶液を、封管中 120 °C で 48 時間にわたって反応させた。反応混合物を酢酸エチルと 5 % 重炭酸ナトリウム水溶液との間で分配した。水層を酢酸エチルで再抽出した (50 mL で 2 回)。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮した。残留物を、

ヘキサンおよび酢酸エチル（９：１）を溶離液とするシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た（３．５ｇ、５３％）。MS（DCI） m/z 273（ $M+H$ ）⁺。

【０８５３】

実施例１０７Ｂ

２－〔（ベンジルオキシ）（３－エトキシ－３－オキソプロパノイル）アミノ〕ニコチン酸エチル

実施例１０７Ａの生成物（１．２ｇ、４．４ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（０．４９ｇ、４．８ｍｍｏｌ）の塩化メチレン（２５ｍＬ）溶液に、クロロマロン酸エチル（０．７３ｇ、４．８ｍｍｏｌ）を滴下し、２時間攪拌し、酢酸エチルと水との間で分配し、層を分離した。酢酸エチル層をブラインで洗浄し、脱水し（ Na_2SO_4 ）、濃縮した。残留物を、ヘキサンおよび酢酸エチル（３：１）を溶離液とするシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た（１．１ｇ、６５％）。MS（DCI） m/z 387（ $M+H$ ）⁺。

【０８５４】

実施例１０７Ｃ

１－（ベンジルオキシ）－４－ヒドロキシ－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－１，８－ナフチリジン－３－カルボン酸エチル

実施例１０７Ｂの生成物（０．３８６ｇ、１．０ｍｍｏｌ）のエタノール（５ｍＬ）溶液を２１％ナトリウムエトキシド／エタノール（０．３２４ｇ、１．０ｍｍｏｌ）で処理し、３０分間攪拌し、酢酸エチルと５％ＨＣｌ水溶液との間で分配し、層を分離した。酢酸エチル層をブラインで洗浄し、脱水し（ Na_2SO_4 ）、濃縮して、標題化合物を得た（０．２８ｇ、８２％）。MS（DCI） m/z 341（ $M+H$ ）⁺。

【０８５５】

実施例１０７Ｄ

N－〔２－（アミノスルホニル）フェニル〕－１－（ベンジルオキシ）－４－ヒドロキシ－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－１，８－ナフチリジン－３－カルボキサミド

実施例１０７Ｃの生成物（３４０ｍｇ、０．８２ｍｍｏｌ）および２－アミノベンゼンスルホンアミド（１４１ｍｇ、０．８２ｍｍｏｌ）のトルエン（１０ｍＬ）中混合物を還流させ１６時間、冷却し、得られた沈殿を濾過によって回収し、乾燥して標題化合物を得た（３４０ｍｇ、８９％）。MS（DCI） m/z 467（ $M+H$ ）⁺。

【０８５６】

実施例１０７Ｅ

１－（ベンジルオキシ）－３－（１，１－ジオキシド－４Ｈ－１，２，４－ベンゾチアジジン－３－イル）－４－ヒドロキシ－１，８－ナフチリジン－２（１Ｈ）－オン

実施例８４Ｃの生成物に代えて実施例１０７Ｄの生成物を用いて、実施例８４Ｄの手順に従って標題化合物を製造して、標題化合物を得た（０．０８２ｇ、８７％）。MS（ESI） m/z 447（ $M-H$ ）⁻。実施例１Ｄの手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【０８５７】

【化２９０】

¹H NMR (300 MHz,

DMSO-d₆) δ 5.12 (s, 2 H) 7.22 (dd, $J=7.72, 4.78$ Hz, 1 H) 7.30 (m, 2 H) 7.44 (m, 3 H) 7.57 (m, 1 H) 7.70 (m, 3 H) 8.41 (dd, $J=7.72, 1.84$ Hz, 1 H) 8.61 (dd, $J=4.78, 1.84$ Hz, 1 H) 15.70 (s, 1 H).

【０８５８】

実施例１０８

６－（１，１－ジオキシド－４Ｈ－１，２，４－ベンゾチアジジン－３－イル）－８

10

20

30

40

50

— (2-エチルブチル) — 5-ヒドロキシ-2- (メチルスルファニル) ピリド [2, 3-d] ピリミジン-7 (8H) -オン

実施例 108A

4- [(2-エチルブチル) アミノ] — 2- (メチルチオ) ピリミジン-5-カルボン酸メチル

4-クロロ-2-メチルチオ-5-ピリミジンカルボン酸エチル (0.40 g, 1.72 mmol) を、室温で18時間にわたり1-アミノ-2-エチルブタン (0.175 g, 1.72 mmol) およびトリエチルアミン (0.60 mL, 4.32 mmol) と反応させた。反応液を水と塩化メチレンとの間で分配した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮して、標題化合物を得た (0.50 g, 98%)。

10

【0859】

実施例 108B

4- [(2-エチルブチル) アミノ] — 2- (メチルチオ) ピリミジン-5-カルボン酸

実施例 108A の生成物 (0.50 g, 1.68 mmol) の水およびエタノール (1:2) 溶液を、室温で3時間にわたり水酸化ナトリウム (0.22 g, 5.50 mmol) と反応させた。反応液を減圧下に濃縮してエタノールを除去し、塩酸水溶液 (1M) で中和した。得られた沈殿を濾過によって回収し、乾燥させて、標題化合物を得た (0.41 g, 91%)。

20

【0860】

【化291】

MS (DCI/NH₃) m/z 270 (M+H)⁺; ¹H NMR (300

MHz, DMSO-d₆) δ 0.88 (t, J=7.54 Hz, 6H), 1.31 (dt, J=14.25, 7.03 Hz, 4H), 1.53 (m, 1H),

2.47 (s, 3H), 3.46 (t, J=6.07 Hz, 2H), 8.50 (s, 1H), 13.22 (s, 1H).

【0861】

実施例 108C

1- (2-エチルブチル) — 7- (メチルチオ) — 2H-ピリミド [4, 5-d] [1, 3] オキサジン-2, 4 (1H) -ジオン

30

実施例 108B の生成物 (0.41 g, 1.52 mmol) を、トルエン (8 mL) 中 90 °C で24時間にわたり、クロルギ酸エチル (0.445 mL, 4.65 mmol) およびピリジン (0.405 mL, 5.56 mmol) と反応させた。反応液を減圧下に濃縮した。残留物を酢酸エチルで抽出し、濾過した。濾液の濃縮によって、標題化合物を得た (0.394 g, 88%)。

【0862】

実施例 108D

6- (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) — 8- (2-エチルブチル) — 5-ヒドロキシ-2- (メチルスルファニル) ピリド [2, 3-d] ピリミジン-7 (8H) -オン

40

実施例 1B の生成物に代えて実施例 108C の生成物を用いて、実施例 1D の手順に従って標題化合物を製造した (0.153 g, 24%)。MS (ESI-) m/z 472 (M-H)⁻。実施例 1D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【0863】

【化 2 9 2】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.87 (t, $J=7.54$ Hz, 6H),
1.28 (m, 4H), 1.87 (ddd, $J=13.05, 6.80, 6.62$ Hz, 1H), 2.56 (s, 3H), 4.15 (d, $J=7.35$ Hz, 2H),
7.26 (d, $J=8.46$ Hz, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.56 (ddd, $J=8.27, 7.17, 1.47$ Hz, 1H), 7.67 (dd,
 $J=7.72, 1.47$ Hz, 1H), 8.89 (s, 1H), 15.52 (s, 1H).

【0 8 6 4】

実施例 1 0 9

6 - (1 , 1 - ジオキシド - 4 H - 1 , 2 , 4 - ベンゾチアジアジン - 3 - イル) - 8
- (2 - エチルブチル) - 5 - ヒドロキシピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 (8 H)
- オン

実施例 1 0 8 D の生成物 (0 . 1 5 g 、 0 . 3 0 m m o l) を過剰のラネーニッケル (水中のスラリー、2 mL) のエタノール (5 mL) 中混合物と反応させ、60 °C で 1 時間加熱した。混合物をセライトで濾過し、エタノールで洗い、濾液を減圧下に濃縮して標題化合物を得た。

【0 8 6 5】

【化 2 9 3】

MS (ESI-) m/z 448 (M-H) $^-$; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.86 (t, $J=7.35$ Hz, 6H), 1.28 (m, 4H), 1.87 (m, 1H), 4.18 (d, $J=7.35$ Hz, 2H),
7.30 (m, 2H), 7.57 (ddd, $J=8.27, 7.17, 1.47$ Hz, 1H), 7.68 (dd, $J=7.91, 1.29$ Hz, 1H), 8.94 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 15.43 (s, 1H).

【0 8 6 6】

実施例 1 1 0

4 - ベンジル - 6 - (1 , 1 - ジオキシド - 4 H - 1 , 2 , 4 - ベンゾチアジアジン - 3 - イル) - 7 - ヒドロキシチエノ [3 , 2 - b] ピリジン - 5 (4 H) - オン

実施例 1 1 0 A

2 H - チエノ [3 , 2 - d] [1 , 3] オキサジン - 2 , 4 (1 H) - ジオン

文献 (Fabis and co-workers, Tetrahedron, 1998, 54, 10789-10800) に記載の の手順に従って標題化合物を製造した。

【0 8 6 7】

【化 2 9 4】

MS (DCI/ NH_3) m/z 186.9 (M+ NH_4) $^+$;
 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 6.95 (d, $J=6$ Hz, 1 H) 8.25 (d, $J=6$ Hz, 1 H) 12.22 (brs, 1 H).

【0 8 6 8】

実施例 1 1 0 B

1 - ベンジル - 2 H - チエノ [3 , 2 - d] [1 , 3] オキサジン - 2 , 4 (1 H) - ジオン

実施例 1 1 0 A の生成物 (0 . 1 3 7 g 、 0 . 8 1 m m o l) を、室温で 2 0 時間にわたり、ジメチルホルムアミド (5 mL) 中でベンジルブロマイド (0 . 1 0 mL 、 0 . 8 5 m m o l) および炭酸カリウム (0 . 1 3 4 g 、 0 . 9 7 m m o l) と反応させた。反応混合物を水で希釈し、得られた沈殿を濾過によって回収し、乾燥させて、標題化合物を得た (0 . 1 6 5 g 、 8 0 %) 。

【0 8 6 9】

10

20

30

40

【化 2 9 5】

MS (DCI/NH₃) m/z 277 (M+NH₄)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5.21 (s, 2 H) 7.25 (d, J=5.52 Hz, 1 H) 7.35 (m, 5 H) 8.28 (d, J=5.52 Hz, 1 H).

【0 8 7 0】

実施例 1 1 0 C

4-ベンジル-6-(1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-7-ヒドロキシチエノ[3,2-b]ピリジン-5(4H)-オン

実施例 1 B の生成物に代えて実施例 1 1 0 B の生成物を用いて、実施例 1 D の手順に従って標題化合物を製造した (0.137 g、49%)。MS (ESI-) m/z 438 (M-H)⁻。実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【0 8 7 1】

【化 2 9 6】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5.26 (s, 2 H) 7.03 (d, J=5.52 Hz, 1 H) 7.21 (m, 2 H) 7.28 (m, 5 H) 7.54 (ddd, J=8.27, 7.17, 1.47 Hz, 1 H) 7.65 (dd, J=7.91, 1.29 Hz, 1 H) 7.73 (d, J=5.52 Hz, 1 H) 15.89 (s, 1 H).

【0 8 7 2】

実施例 1 1 1

4-ブチル-6-(1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-7-ヒドロキシチエノ[3,2-b]ピリジン-5(4H)-オン

実施例 1 1 1 A

1-ブチル-2H-チエノ[3,2-d][1,3]オキサジン-2,4(1H)-ジオン

ベンジルブロマイドに代えてn-ブチルブロマイドを用いて、実施例 1 1 0 B の手順に従って標題化合物を製造した (0.059 g、22%)。

【0 8 7 3】

【化 2 9 7】

MS (DCI) m/z 226

(M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.91 (t, J=7.17 Hz, 3 H) 1.36 (dt, J=22.70, 7.22 Hz, 2 H) 1.62 (m, 2 H) 3.94 (m, 2 H) 7.39 (d, J=5.52 Hz, 1 H) 8.34 (d, J=5.15 Hz, 1 H).

【0 8 7 4】

実施例 1 1 1 B

4-ブチル-6-(1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-7-ヒドロキシチエノ[3,2-b]ピリジン-5(4H)-オン

実施例 1 B の生成物に代えて実施例 1 1 1 A の生成物を用いて、実施例 1 D の手順に従って標題化合物を製造した (0.050 g、47%)。

【0 8 7 5】

【化 2 9 8】

MS (DCI/NH₃) m/z 404 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.93 (m, 3 H) 1.40 (td, J=14.98, 7.17 Hz, 2 H) 1.67 (m, 2 H) 4.27 (m, 2 H) 7.54 (m, 1 H) 7.60 (d, J=5.52 Hz, 1 H) 7.67 (d, J=7.72 Hz, 1 H) 7.77 (ddd, J=8.36, 7.08, 1.47 Hz, 1 H) 7.92 (d, J=7.72 Hz, 1 H) 8.39 (d, J=5.52 Hz, 1 H) 14.46 (s, 1 H) 14.90 (s, 1 H).

【0 8 7 6】

10

20

30

40

50

実施例 1 1 2

6 - (1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-3-イル) - 7-ヒドロキシ-4 - (4-ピリジニルメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5 (4 H) - オン

実施例 1 1 2 A

1 - (ピリジン-4-イルメチル) - 2 H-チエノ [3, 2-d] [1, 3] オキサジン-2, 4 (1 H) - ジオン

実施例 1 A の生成物に代えて実施例 1 1 0 A の生成物を用い、n-ブチルブロマイドに代えて4-ブロモメチルピリジン・臭化水素酸塩を用いて、実施例 1 B の手順に従って標題化合物を製造した (0. 2 0 5 g、8 0 %)。

10

【0 8 7 7】

実施例 1 1 2 B

6 - (1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-3-イル) - 7-ヒドロキシ-4 - (4-ピリジニルメチル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5 (4 H) - オン

実施例 1 B の生成物に代えて実施例 1 1 2 A の生成物を用いて、実施例 1 D の手順に従って標題化合物を製造した (0. 1 5 5 g、4 5 %)。

【0 8 7 8】

【化 2 9 9】

MS (DCI/NH₃) m/z 439 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5.78 (s, 2 H) 7.49 (d, J=5.52 Hz, 1 H) 7.55 (t, J=7.54 Hz, 1 H) 7.62 (d, J=7.35 Hz, 1 H) 7.76 (m, 4 H) 7.93 (d, J=7.72 Hz, 1 H) 8.38 (d, J=5.52 Hz, 1 H) 8.75 (d, J=6.25 Hz, 1 H) 14.06 (s, 1 H).

20

【0 8 7 9】

実施例 1 1 3

1 - (3-ブロモベンジル) - 3 - (1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-3-イル) - 4-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2 (1 H) - キノリノン

実施例 1 1 3 A

5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2 H-3, 1-ベンゾオキサジン-2, 4 (1 H) - ジオン

実施例 3 A の生成物に代えて2-アミノシクロヘキス-1-エン-1-カルボン酸エチルを用いて、実施例 3 B の手順に従って標題化合物を製造した (0. 9 6 0 g、9 7 %)。MS (ESI-) m/z 166 (M-H)⁺。

30

【0 8 8 0】

実施例 1 1 3 B

1 - (3-ブロモベンジル) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2 H-3, 1-ベンゾオキサジン-2, 4 (1 H) - ジオン

実施例 1 A の生成物に代えて実施例 1 1 3 A の生成物を用い、n-ブチルブロマイドに代えて3-ブロモベンジルブロマイドを用いて、実施例 1 B の手順に従って標題化合物を製造した (0. 0 4 9 g、4 6 %)。MS (ESI-) m/z 334 (M-H)⁺。

40

【0 8 8 1】

実施例 1 1 3 C

1 - (3-ブロモベンジル) - 3 - (1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-3-イル) - 4-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2 (1 H) - キノリノン

実施例 1 B の生成物に代えて実施例 1 1 3 B の生成物を用いて、実施例 1 D の手順に従って標題化合物を製造した (0. 0 2 1 g、3 4 %)。

【0 8 8 2】

50

【化 3 0 0】

MS (ESI-) m/z 514 (M-H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.68 (m, 4 H), 2.51 (m, 2 H), 2.67 (m, 2 H), 5.40 (s, 2 H), 7.13 (d, $J=7.72$ Hz, 1 H), 7.30 (t, $J=7.91$ Hz, 1 H), 7.51 (m, 3 H), 7.61 (d, $J=8.09$ Hz, 1 H), 7.73 (t, $J=7.17$ Hz, 1 H), 7.90 (d, $J=8.46$ Hz, 1 H), 14.40 (s, 1 H), 14.56 (s, 1 H).

【0 8 8 3】

実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【0 8 8 4】

10

【化 3 0 1】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.59 (m, 4 H), 2.33 (t, $J=5.70$ Hz, 2 H), 2.41 (m, 2 H), 5.14 (s, 2 H), 7.11 (d, $J=8.09$ Hz, 1 H), 7.18 (d, $J=8.09$ Hz, 1 H), 7.25 (m, 3 H), 7.41 (d, $J=7.72$ Hz, 1 H), 7.50 (td, $J=7.72, 1.47$ Hz, 1 H), 7.62 (dd, $J=7.72, 1.47$ Hz, 1 H), 17.13 (s, 1 H).

【0 8 8 5】

実施例 1 1 4

5 - (1 , 1 - ジオキシド - 4 H - 1 , 2 , 4 - ベンゾチアジアジン - 3 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 7 - (4 - ピリジニルメチル) チエノ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 (7 H) - オン 20

実施例 1 1 4 A

2 H - チエノ [2 , 3 - d] [1 , 3] オキサジン - 2 , 4 (1 H) - ジオン

文献 (Fabis and coworkers, Tetrahedron 1998, 54, 10789-10800) の方法によって標題化合物を製造した。

【0 8 8 6】

【化 3 0 2】

MS (DCI/NH₃) m/z 187 (M+NH₄)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.17 (d, $J=16.8$ Hz, 1 H) 7.21 (d, $J=16.8$ Hz 1 H) 12.56 (brs, 1 H).

30

【0 8 8 7】

実施例 1 1 4 B

1 - (ピリジン - 4 - イルメチル) - 2 H - チエノ [2 , 3 - d] [1 , 3] オキサジン - 2 , 4 (1 H) - ジオン

実施例 1 A の生成物に代えて実施例 1 1 4 A の生成物を用い、*n*-ブチルブロマイドに代えて 4-ブロモメチルピリジン・臭化水素酸塩を用いて、実施例 1 B の手順に従って標題化合物を製造した (0 . 2 2 g 、 9 5 %) 。

【0 8 8 8】

40

実施例 1 1 4 C

5 - (1 , 1 - ジオキシド - 4 H - 1 , 2 , 4 - ベンゾチアジアジン - 3 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 7 - (4 - ピリジニルメチル) チエノ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 (7 H) - オン

実施例 1 B の生成物に代えて実施例 1 1 4 B の生成物を用いて、実施例 1 D の手順に従って標題化合物を製造した (0 . 0 4 7 g 、 1 3 %) 。

【0 8 8 9】

【化 3 0 3】

MS (DCI/NH₃) m/z 439 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 5.62 (s, 2 H) 7.48 (m, 2 H) 7.55 (t, $J=7.54$ Hz, 1 H) 7.62 (d, $J=7.72$ Hz, 1 H) 7.68 (d, $J=6.25$ Hz, 1 H) 7.76 (ddd, $J=8.55, 7.26, 1.47$ Hz, 1 H) 7.93 (d, $J=8.09$ Hz, 1 H) 8.71 (d, $J=6.62$ Hz, 1 H) 13.87 (s, 1 H).

【0 8 9 0】

実施例 1 1 5

6 - (1 , 1 - ジオキシド - 4 H - 1 , 2 , 4 - ベンゾチアジアジン - 3 - イル) - 7 - ヒドロキシ - 4 - (3 - ピリジニルメチル) チエノ [3 , 2 - b] ピリジン - 5 (4 H) - オン

実施例 1 1 5 A

1 - (ピリジン - 3 - イルメチル) - 2 H - チエノ [3 , 2 - d] [1 , 3] オキサジン - 2 , 4 (1 H) - ジオン

実施例 1 A の生成物に代えて実施例 1 1 0 A の生成物を用い、*n*-ブチルブロマイドに代えて 3-ブロモメチルピリジン・臭化水素酸塩を用いて、実施例 1 B の手順に従って標題化合物を製造した (0 . 2 8 g 、 9 0 %) 。

【0 8 9 1】

【化 3 0 4】

MS (DCI/NH₃)

m/z 261 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 5.24 (s, 2 H) 7.34 (d, $J=5.52$ Hz, 1 H) 7.38 (m, 1 H) 7.81 (dt, $J=8.00, 1.88$ Hz, 1 H) 8.30 (d, $J=5.15$ Hz, 1 H) 8.51 (dd, $J=4.78, 1.47$ Hz, 1 H) 8.67 (d, $J=1.84$ Hz, 1 H).

【0 8 9 2】

実施例 1 1 5 B

6 - (1 , 1 - ジオキシド - 4 H - 1 , 2 , 6 - (1 , 1 - ジオキシド - 4 H - 1 , 2 , 4 - ベンゾチアジアジン - 3 - イル) - 7 - ヒドロキシ - 4 - (3 - ピリジニルメチル) チエノ [3 , 2 - b] ピリジン - 5 (4 H) - オン

実施例 1 B の生成物に代えて実施例 1 1 5 A の生成物を用いて、実施例 1 D の手順に従って標題化合物を製造した (0 . 2 3 7 g 、 5 0 %) 。 MS (DCI / NH₃) m/z 439 (M + H) ⁺ 。 実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【0 8 9 3】

【化 3 0 5】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 5.49 (s, 2 H)

7.34 (dd, $J=7.91, 4.60$ Hz, 1 H) 7.45 (m, 3 H) 7.68 (m, 2 H) 7.83 (d, $J=8.09$ Hz, 1 H) 8.16 (s, 1 H) 8.47 (d, $J=3.68$ Hz, 1 H) 8.62 (s, 1 H) 14.83 (brs, 1 H).

【0 8 9 4】

実施例 1 1 6

7 - ベンジル - 5 - (1 , 1 - ジオキシド - 4 H - 1 , 2 , 4 - ベンゾチアジアジン - 3 - イル) - 4 - ヒドロキシチエノ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 (7 H) - オン

実施例 1 1 6 A

1 - ベンジル - 2 H - チエノ [2 , 3 - d] [1 , 3] オキサジン - 2 , 4 (1 H) - ジオン

実施例 1 1 0 A の生成物に代えて実施例 1 1 4 A 生成物を用いて、実施例 1 1 0 B の手順に従って標題化合物を製造した (0 . 2 6 g 、 1 0 0 %) 。

【0 8 9 5】

実施例 1 1 6 B

7-ベンジル-5-(1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-4-ヒドロキシチエノ[2,3-b]ピリジン-6(7H)-オン

実施例 1 B の生成物に代えて実施例 1 1 6 A の生成物を用いて、実施例 1 D の手順に従って標題化合物を製造した (0.144 g、38%)。MS (ESI-) m/z 436 ($M-H$)⁻。実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【0896】

【化306】

MS (ESI-) m/z 436 ($M-H$); δ ¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6)

δ 5.14 (s, 2 H) 6.90 (d, $J=5.52$ Hz, 1 H) 7.20 (m, 2 H) 7.30 (m, 6 H) 7.54 (m, 1 H) 7.65 (dd, $J=7.72, 1.47$ Hz, 1 H) 16.25 (s, 1 H).

10

【0897】

実施例 1 1 7

4-(シクロプロピルメチル)-6-(1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-7-ヒドロキシチエノ[3,2-b]ピリジン-5(4H)-オン

実施例 1 1 7 A

1-(シクロプロピルメチル)-2H-チエノ[3,2-d][1,3]オキサジン-2,4(1H)-ジオン

実施例 1 A の生成物に代えて実施例 1 1 0 A の生成物を用い、*n*-ブチルブロマイドに代えてプロモメチルシクロプロパンを用いて、実施例 1 B の手順に従って標題化合物を製造した (0.23 g、87%)。

【0898】

【化307】

MS (DCI/NH₃) m/z 241

($M+NH_4$)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.47 (m, 4 H) 1.21 (m, 1 H) 3.89 (d, $J=6.99$ Hz, 2 H) 7.45 (d, $J=5.15$ Hz, 1 H) 8.35 (d, $J=5.15$ Hz, 1 H).

30

【0899】

実施例 1 1 7 B

4-(シクロプロピルメチル)-6-(1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-7-ヒドロキシチエノ[3,2-b]ピリジン-5(4H)-オン

実施例 1 B の生成物に代えて実施例 1 1 7 A の生成物を用いて、実施例 1 D の手順に従って標題化合物を製造した (0.252 g、60%)。MS (ESI-) m/z 400 ($M-H$)⁻。実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【0900】

【化308】

¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.41 (m, 4 H) 1.20 (m, 1 H)

3.92 (d, $J=6.99$ Hz, 2 H) 7.19 (m, 2 H) 7.26 (t, $J=7.54$ Hz, 1 H) 7.53 (m, 1 H) 7.64 (d, $J=6.62$ Hz, 1 H) 7.79 (d, $J=5.52$ Hz, 1 H) 15.97 (s, 1 H).

40

【0901】

実施例 1 1 8

5-(1,1-ジオキシド-4H-1,2,5-(1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-7-(3-メチルブチル)チエノ[2,3-b]ピリジン-6(7H)-オン

50

実施例 1 1 8 A

1 - (3 - メチルブチル) - 2 H - チエノ [2, 3 - d] [1, 3] オキサジン - 2, 4 (1 H) - ジオン

実施例 1 A の生成物に代えて実施例 1 1 4 A の生成物を用い、n - ブチルブロマイドに代えてイソブチルブロマイドを用いて、実施例 1 B の手順に従って標題化合物を製造した (0.074 g、35%)。

【0902】

実施例 1 1 8 B

5 - (1, 1 - ジオキシド - 4 H - 1, 2, 4 - ベンゾチアジアジン - 3 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 7 - (3 - メチルブチル) チエノ [2, 3 - b] ピリジン - 6 (7 H) - オン 10

実施例 1 B の生成物に代えて実施例 1 1 8 A の生成物を用いて、実施例 1 D の手順に従って標題化合物を製造した (0.063 g、49%)。MS (ESI-) m/z 416 (M-H)⁻。実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【0903】

【化309】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.96 (s, 3 H) 0.98 (s, 3 H)

1.53 (m, 2 H) 1.66 (m, 1 H) 3.87 (m, 2 H) 6.95 (d, J=5.52 Hz, 1 H) 7.19 (m, 2 H) 7.25 (m, 1 H) 7.52 (ddd, J=8.27, 7.17, 1.47 Hz, 1 H) 7.64 (dd, J=7.72, 1.47 Hz, 1 H) 16.30 (s, 1 H). 20

【0904】

実施例 1 1 9

4 - ベンジル - 6 - (1, 1 - ジオキシド - 4 H - 1, 2, 4 - ベンゾチアジアジン - 3 - イル) - 7 - ヒドロキシ - 2 - フェニルチエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 (4 H) - オン

実施例 1 1 9 A

6 - フェニル - 2 H - チエノ [3, 2 - d] [1, 3] オキサジン - 2, 4 (1 H) - ジオン

3 - アミノ - 5 - フェニルチオフェン - 2 - カルボン酸メチル (0.25 g、1.07 mmol) の水 (6 mL) 溶液を、90℃で24時間にわたり水酸化カリウム (0.12 g、2.14 mmol) と反応させた。反応液を冷却して0℃とし、ホスゲン (1.9 M トルエン溶液、0.70 mL、1.40 mmol) を滴下した。室温で1時間攪拌後、得られた固体を濾過によって回収し、過剰の水で洗浄し、乾燥して、標題化合物を黄褐色固体として得た (0.175 g、65%)。 30

【0905】

実施例 1 1 9 B

1 - ベンジル - 6 - フェニル - 2 H - チエノ [3, 2 - d] [1, 3] オキサジン - 2, 4 [1, 3] オキサジン - 2, 4 (1 H) - ジオン

実施例 1 A の生成物に代えて実施例 1 1 9 A の生成物を用いて、実施例 1 B の手順に従って標題化合物を製造した (0.19 g、80%)。 40

【0906】

【化310】

MS (DCI/NH₃) m/z 353 (M+NH₄)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5.26 (s, 2 H) 7.43 (m, 8 H) 7.82 (m, 3 H).

【0907】

実施例 1 1 9 C

4 - ベンジル - 6 - (1, 1 - ジオキシド - 4 H - 1, 2, 4 - ベンゾチアジアジン - 3 - イル) - 7 - ヒドロキシ - 2 - フェニルチエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 (4 H) 50

ーオン

実施例 1 B の生成物に代えて実施例 1 1 9 B の生成物を用いて、実施例 1 D の手順に従って標題化合物を製造した (0. 0 6 2 g、2 2 %)。MS (ESI-) m/z 512 (M-H)⁻。実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【0 9 0 8】

【化 3 1 1】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5.34 (s, 2 H) 7.24 (m, 2 H)

7.33 (m, 5 H) 7.43 (m, 4 H) 7.56 (t, J=7.35 Hz, 1 H) 7.71 (m, 3 H) 15.82 (m, 1 H).

【0 9 0 9】

10

実施例 1 2 0

4-ベンジル-6-(1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-7-ヒドロキシ-3-メチルチエノ [3, 2-b] ピリジン-5 (4 H)-オン

実施例 1 2 0 A

7-メチル-2 H-チエノ [3, 2-d] [1, 3] オキサジン-2, 4 (1 H)-ジオン

3-アミノ-5-フェニルチオフエン-2-カルボン酸メチルに代えて3-アミノ-4-メチルチオフエン-2-カルボン酸メチルを用いて、実施例 1 1 9 A の手順に従って標題化合物を製造した。

20

【0 9 1 0】

実施例 1 2 0 B

1-ベンジル-7-メチル-2 H-チエノ [3, 2-d] [1, 3] オキサジン-2, 4 (1 H)-ジオン

実施例 1 1 0 A の生成物に代えて実施例 1 2 0 A の生成物を用いて、実施例 1 1 0 B の手順に従って標題化合物を製造した (0. 2 2 g、7 3 %)。MS (DCI/NH₃) m/z 291 (M+NH₄)⁺。

【0 9 1 1】

実施例 1 2 0 C

4-ベンジル-6-(1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-7-ヒドロキシ-3-メチルチエノ [3, 2-b] ピリジン-5 (4 H)-オン

30

実施例 1 B の生成物に代えて実施例 1 2 0 B の生成物を用いて、実施例 1 D の手順に従って標題化合物を製造した (0. 1 1 0 g、3 0 %)。MS (ESI-) m/z 450 (M-H)⁻。実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【0 9 1 2】

【化 3 1 2】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.21 (s, 3 H) 5.47 (s, 2 H)

7.05 (m, 1 H) 7.25 (m, 6 H) 7.37 (d, J=0.74 Hz, 1 H) 7.54 (ddd, J=8.27, 7.17, 1.47 Hz, 1 H)

7.64 (dd, J=7.91, 1.29 Hz, 1 H) 15.92 (s, 1 H).

40

【0 9 1 3】

実施例 1 2 1

1-ベンジル-3-(1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2 (1 H)-キノリノン

実施例 1 2 1 A

1-ベンジル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2 H-3, 1-ベンゾオキサジン-2, 4 (1 H)-ジオン

実施例 1 A の生成物に代えて実施例 1 1 3 A の生成物を用い、n-ブチルブロマイドに

50

代えてベンジルブロマイドを用いて、実施例 1 B の手順に従って標題化合物を製造した (0.620 g、67%)。MS (ESI-) m/z 256 ($M-H$)⁻。

【0914】

実施例 1 2 1 B

1-ベンジル-3-(1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-5,6,7,8-テトラヒドロ-2(1H)-キノリノン

実施例 1 B の生成物に代えて実施例 1 2 1 A の生成物を用いて、実施例 1 D の手順に従って標題化合物を製造した (0.039 g、37%)。MS (ESI-) m/z 434 ($M-H$)⁻。実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【0915】

【化313】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.54 (m, 4 H), 2.33 (t,

$J=5.88$ Hz, 2 H), 2.42 (m, 2 H), 5.15 (s, 2 H), 7.10 (d, $J=6.99$ Hz, 2 H), 7.20 (m, 3 H), 7.30 (t,

$J=7.35$ Hz, 2 H), 7.50 (td, $J=7.72$, 1.47 Hz, 1 H), 7.61 (dd, $J=7.72$, 1.10 Hz, 1 H), 17.20 (s, 1 H).

【0916】

実施例 1 2 2

1-ベンジル-3-(1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-2(1H)-ピリジノン

実施例 1 2 2 A

2H-1,3-オキサジン-2,6(3H)-ジオン

文献 (Warren and coworkers, Journal of Organic Chemistry, 1975, 40(6), 743-746) に記載の方法によって、標題化合物を製造した。

【0917】

【化314】

MS (DCI/NH₃) m/z 131 ($M+NH_4$)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5.61 (d, $J=7.72$ Hz, 1 H) 7.65 (d, $J=7.35$ Hz, 1 H) 11.55 (s, 1 H).

【0918】

実施例 1 2 2 B

3-ベンジル-2H-1,3-オキサジン-2,6(3H)-ジオン

実施例 1 1 0 A の生成物に代えて実施例 1 2 2 A の生成物を用いて、実施例 1 1 0 B の手順に従って標題化合物を製造した (0.156 g、25%)。

【0919】

【化315】

MS (DCI/NH₃) m/z 221 ($M+NH_4$)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4.89 (s, 2 H) 5.78 (d, $J=7.72$ Hz, 1 H) 7.37 (m, 5 H) 7.97 (d, $J=8.09$ Hz, 1 H).

【0920】

実施例 1 2 2 C

1-ベンジル-3-(1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-2(1H)-ピリジノン

実施例 1 B の生成物に代えて実施例 1 2 2 B の生成物を用いて、実施例 1 D の手順に従って標題化合物を製造した (0.13 g、5%)。

【0921】

10

20

30

40

【化 3 1 6】

MS (ESI-) m/z 380 (M-H)⁻; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4.89 (s, 2 H) 5.53 (d, $J=7.35$ Hz, 1 H) 7.11 (d, $J=7.72$ Hz, 1 H) 7.28 (m, 6 H) 7.39 (d, $J=7.72$ Hz, 1 H) 7.50 (m, 1 H) 7.61 (dd, $J=7.72, 1.10$ Hz, 1 H) 16.83 (s, 1 H).

【0 9 2 2】

実施例 1 2 3

1-ベンジル-3-(1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-5,6-ジメチル-2(1H)-ピリジノン

10

実施例 1 2 3 A

4,5-ジメチル-2H-1,3-オキサジン-2,6(3H)-ジオン

文献 (Washburne, et. al., Tetrahedron Letters 1976, 17(4), 243-246) に記載の方法によって、標題化合物を製造した。MS (DCI/NH₃) m/z 204 (M+H)⁺。

【0 9 2 3】

実施例 1 2 3 B

3-ベンジル-4,5-ジメチル-2H-1,3-オキサジン-2,6(3H)-ジオン

実施例 1 A の生成物に代えて実施例 1 2 3 A の生成物を用い、*n*-ブチルブロマイドに代えてベンジルブロマイドを用いて、実施例 1 B の手順に従って標題化合物を製造した (0.109 g、27%)。

20

【0 9 2 4】

【化 3 1 7】

MS (DCI/NH₃) m/z 249 (M+NH₄)⁺; ¹H

NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.86 (s, 3 H) 2.14 (s, 3 H) 5.09 (s, 2 H) 7.32 (m, 5 H).

【0 9 2 5】

実施例 1 2 3 C

1-ベンジル-3-(1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-5,6-ジメチル-2(1H)-ピリジノン

30

実施例 1 B の生成物に代えて実施例 1 2 3 B の生成物を用いて、実施例 1 D の手順に従って標題化合物を製造した (0.070 g、36%)。MS (ESI-) m/z 408 (M-H)⁻。実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【0 9 2 6】

【化 3 1 8】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.88 (s, 3 H) 2.10 (s, 3 H)

5.20 (s, 2 H) 7.13 (m, 2 H) 7.21 (m, 2 H) 7.31 (m, $J=7.17, 7.17$ Hz, 3 H) 7.50 (m, 1 H) 7.62

(dd, $J=7.91, 1.29$ Hz, 1 H) 17.28 (s, 1 H).

40

【0 9 2 7】

実施例 1 2 4

7-ベンジル-5-(1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-3-メチルチエノ [2,3-b] ピリジン-6(7H)-オン

実施例 1 2 4 A

5-メチル-2H-チエノ [2,3-d] [1,3] オキサジン-2,4(1H)-ジオン

文献 (Fabis and co-workers, Tetrahedron, 1998, 54, 10789-10800) の手順に従って

50

、標題化合物を製造した。MS (ESI-) m/z 182 (M-H)⁻。

【0928】

実施例 124B

1-ベンジル-5-メチル-2H-チエノ[2,3-d][1,3]オキサジン-2,4(1H)-ジオン

実施例 1A の生成物に代えて実施例 124A の生成物を用い、n-ブチルブロマイドに代えてベンジルブロマイドを用いて、実施例 1B の手順に従って標題化合物を製造した (0.075 g、50%)。MS (DCI/NH₃) m/z 291 (M+NH₄)⁺。

【0929】

実施例 124C

7-ベンジル-5-(1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-3-メチルチエノ[2,3-b]ピリジン-6(7H)-オン

実施例 1B の生成物に代えて実施例 124B の生成物を用いて、実施例 1D の手順に従って標題化合物を製造した (0.025 g、23%)。MS (ESI-) m/z 450 (M-H)⁻。実施例 1D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【0930】

【化 319】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.46 (s, 3 H), 5.12 (s, 2 H), 6.47 (d, J=1.10 Hz, 1 H), 7.28 (m, 7 H), 7.52 (td, J=7.72, 1.47 Hz, 1 H), 7.64 (dd, J=7.72, 1.47 Hz, 1 H), 16.31 (s, 1 H).

【0931】

実施例 125

6-(1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-7-ヒドロキシ-4-(3-メチルブチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5(4H)-オン

実施例 125A

1-(3-メチルブチル)-2H-チエノ[3,2-d][1,3]オキサジン-2,4(1H)-ジオン

実施例 1A の生成物に代えて実施例 110A の生成物を用い、n-ブチルブロマイドに代えて1-ブロモ-3-メチルブタンを用いて、実施例 1B の手順に従って標題化合物を製造した (0.246 g、68%)。

【0932】

実施例 125B

6-(1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-7-ヒドロキシ-4-(3-メチルブチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5(4H)-オン

実施例 1B の生成物に代えて実施例 125A の生成物を用いて、実施例 1D の手順に従って標題化合物を製造した (0.223 g、52%)。MS (ESI-) m/z 416 (M-H)⁻。実施例 1D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【0933】

【化 320】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.96 (d, J=6.90 Hz, 6 H) 1.45 (m, 2 H) 1.67 (m, 1 H) 3.99 (m, 2 H) 7.09 (d, J=5.52 Hz, 1 H) 7.19 (d, J=7.72 Hz, 1 H) 7.26 (m, 1 H) 7.53 (ddd, J=8.55, 7.26, 1.47 Hz, 1 H) 7.64 (dd, J=7.72, 1.47 Hz, 1 H) 7.80 (d, J=5.52 Hz, 1 H) 15.95 (s, 1 H).

10

20

30

40

50

【0934】

実施例 126

6-(1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジジン-3-イル)-4-(2-エチルブチル)-7-ヒドロキシチエノ[3,2-b]ピリジン-5(4H)-オン

実施例 126A

1-(2-エチルブチル)-2H-チエノ[3,2-d][1,3]オキサジン-2,4(1H)-ジオン

実施例 1A の生成物に代えて実施例 110A の生成物を用い、n-ブチルブロマイドに代えて 1-ブロモ-2-エチルブタンを用いて、実施例 1B の手順に従って標題化合物を製造した (0.116 g, 31%)。MS (DCI/NH₃) m/z 271 (M+NH₄)⁺。 10

【0935】

実施例 126B

6-(1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジジン-3-イル)-4-(2-エチルブチル)-7-ヒドロキシチエノ[3,2-b]ピリジン-5(4H)-オン

実施例 1B の生成物に代えて実施例 126A の生成物を用いて、実施例 1D の手順に従って標題化合物を製造した (0.052 g, 26%)。MS (ESI-) m/z 430 (M-H)⁻。実施例 1D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。 20

【0936】

【化 321】

¹H NMR (300 MHz, DMSO- d₆) δ 0.87 (t, J=7.35 Hz, 6 H)

1.29 (m, 4 H) 1.73 (m, J=13.24, 6.99 Hz, 1 H) 3.91 (d, J=7.35 Hz, 2 H) 7.08 (d, J=5.52 Hz, 1 H) 7.18 (d, J=8.09 Hz, 1 H) 7.25 (m, J=7.54, 7.54 Hz, 1 H) 7.53 (ddd, J=8.55, 7.26, 1.47 Hz, 1 H) 7.64 (dd, J=7.72, 1.47 Hz, 1 H) 7.78 (d, J=5.15 Hz, 1 H) 15.99 (s, 1 H).

【0937】

実施例 127

1-ベンジル-3-(1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-6-メチル-5-フェニル-2(1H)-ピリジノン

30

実施例 127A

4-メチル-5-フェニル-2H-1,3-オキサジン-2,6(3H)-ジオン
2-フェニルアセト酢酸エチル (1.0 g, 4.85 mmol) およびウレタン (0.43 g, 4.85 mmol) を無希釈で、90℃で3時間にわたりオキシ塩化リン (3 mL) と加熱した。過剰の試を減圧下に除去し、得られた残留物をベンゼンで磨砕し、濾過した。その固体をジエチルエーテルで磨砕し、濾過し、乾燥して、0.818 g (83%) を得た。

【0938】

【化 322】

MS (DCI/NH₃) m/z 204 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO- d₆) δ 1.98 (s, 3 H)

7.28 (m, 2 H) 7.39 (m, 3 H) 11.65 (s, 1 H).

40

【0939】

実施例 127B

3-ベンジル-4-メチル-5-フェニル-2H-1,3-オキサジン-2,6(3H)-ジオン

実施例 1A の生成物に代えて実施例 127A の生成物を用い、n-ブチルブロマイドに 50

代えてベンジルブロマイドを用いて、実施例 1 B の手順に従って標題化合物を製造した (0.257 g、71%)。

【0940】

【化323】

MS (DCI/NH₃) m/z 311 (M+NH₄)⁺; ¹H

NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.03 (s, 3 H) 5.16 (s, 2 H) 7.34 (m, 10 H).

【0941】

実施例 1 2 7 C

10

1-ベンジル-3-(1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-6-メチル-5-フェニル-2(1H)-ピリジノン

実施例 1 B の生成物に代えて実施例 1 2 7 B の生成物を用いて、実施例 1 D の手順に従って標題化合物を製造した (0.022 g、5%)。MS (ESI-) m/z 470 (M-H)⁻。実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【0942】

【化324】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.92 (s, 3 H) 5.24 (s, 2 H)

7.19 (m, 10 H) 7.33 (m, 2 H) 7.46 (ddd, J=8.27, 7.17, 1.47 Hz, 1 H) 7.61 (dd, J=7.91, 1.29

Hz, 1 H) 16.97 (s, 1 H).

20

【0943】

実施例 1 2 8

3-(1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-5,6-ジメチル-1-(3-メチルブチル)-2(1H)-ピリジノン

実施例 1 2 8 A

4,4,5-ジメチル-3-(3-メチルブチル)-2H-1,3-オキサジン-2,6(3H)-ジオン

実施例 1 A の生成物に代えて実施例 1 2 3 A の生成物を用い、n-ブチルブロマイドに代えて1-ブロモ-3-メチルブタンを用いて、実施例 1 B の手順に従って標題化合物を製造した (0.224 g、60%)。

30

【0944】

【化325】

MS (DCI/NH₃) m/z 255

(M+NH₄)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.92 (d, J=6.62 Hz, 6 H) 1.46 (m, 2 H) 1.59

(dt, J=13.14, 6.48 Hz, 1 H) 1.85 (s, 3 H) 2.26 (s, 3 H) 3.77 (m, 2 H).

【0945】

40

実施例 1 2 8 B

3-(1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-5,6-ジメチル-1-(3-メチルブチル)-2(1H)-ピリジノン

実施例 1 B の生成物に代えて実施例 1 2 8 A の生成物を用いて、実施例 1 D の手順に従って標題化合物を製造した (0.132 g、32%)。MS (ESI-) m/z 388 (M-H)⁻。実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【0946】

【化 3 2 6】

 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.94 (d, $J=2.5$ Hz, 6H)1.87 (s, 3H) 2.24 (s, 3H) 3.84 (m, 2H) 7.16 (m, 1H) 7.21 (m, 1H) 7.49 (m, 1H) 7.61 (m, 1H)
17.41 (s, 1H).

【0 9 4 7】

実施例 1 2 93 - (1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 1
- (2-エチルブチル) - 4-ヒドロキシ-5, 6-ジメチル-2 (1 H) -ピリジノン 10実施例 1 2 9 A3 - (2-エチルブチル) - 4, 5-ジメチル-2 H-1, 3-オキサジン-2, 6 (
3 H) -ジオン実施例 1 A の生成物に代えて実施例 1 2 3 A の生成物を用い、 n -ブチルブロマイドに代えて 1-ブロモ-2-エチル-ブタンを用いて、実施例 1 B の手順に従って標題化合物を製造した (0.181 g、45%)。

【0 9 4 8】

【化 3 2 7】

 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.85 (t, $J=7.35$ Hz, 6 H) 1.29 (m, 4 H) 1.65 (m, 1 H) 1.86 (s, 3 H) 2.25 (s, 3 H) 3.73 (d,
 $J=7.35$ Hz, 2 H). 20

【0 9 4 9】

実施例 1 2 9 B3 - (1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 1
- (2-エチルブチル) - 4-ヒドロキシ-5, 6-ジメチル-2 (1 H) -ピリジノン実施例 1 B の生成物に代えて実施例 1 2 9 A の生成物を用いて、実施例 1 D の手順に従って標題化合物を製造した (0.027 g、9%)。MS (ESI-) m/z 402 ($M-H$)⁻。実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。 30

【0 9 5 0】

【化 3 2 8】

 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.85 (t, $J=7.35$ Hz, 6 H)1.25 (m, 4 H) 1.62 (m, 1 H) 1.88 (s, 3 H) 2.22 (s, 3 H) 3.82 (m, 2 H) 7.14 (d, $J=7.72$ Hz, 1 H)
7.21 (m, 1 H) 7.48 (ddd, $J=8.46, 7.17, 1.65$ Hz, 1 H) 7.60 (dd, $J=7.91, 1.29$ Hz, 1 H) 17.42 (s,
1 H).

【0 9 5 1】

実施例 1 3 0 401-ベンジル-3 - (1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-
3-イル) - 4-ヒドロキシ-6-フェニル-2 (1 H) -ピリジノン実施例 1 3 0 A4-フェニル-2 H-1, 3-オキサジン-2, 6, 4-フェニル-2 H-1, 3-オ
キサジン-2, 6 (3 H) -ジオン

2-フェニルアセト酢酸エチルに代えてベンゾイル酢酸エチルを用いて、実施例 1 2 7 A の手順に従って標題化合物を製造して、所望の生成物を得た (0.99 g、47%)。

【0 9 5 2】

【化 3 2 9】

MS (DCI/NH₃) m/z 188 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO- d₆) δ 6.03 (s, 1 H) 7.56 (m, 3 H) 7.79 (m, 2 H) 11.80 (s, 1 H).

【0 9 5 3】

実施例 1 3 0 B

3-ベンジル-4-フェニル-2 H-1, 3-オキサジン-2, 6 (3 H)-ジオン

実施例 1 A の生成物に代えて実施例 1 3 0 A の生成物を用い、n-ブチルブロマイドに代えてベンジルブロマイドを用いて、実施例 1 B の手順に従って標題化合物を製造した (0. 2 2 3 g、7 8 %)。

10

【0 9 5 4】

実施例 1 3 0 C

1-ベンジル-3 (1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-6-フェニル-2 (1 H)-ピリジノン

実施例 1 B の生成物に代えて実施例 1 3 0 B の生成物を用いて、実施例 1 D の手順に従って標題化合物を製造した (0. 0 2 1 g、6 %)。MS (ESI-) m/z 4 5 6 (M-H)⁻。実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【0 9 5 5】

【化 3 3 0】

¹H NMR (300 MHz, DMSO- d₆) δ 4.89 (s, 2 H) 5.44 (s, 1 H)
6.87 (d, J=6.99 Hz, 1 H) 7.20 (m, 9 H) 7.35 (m, 2 H) 7.52 (ddd, J=8.55, 7.26, 1.47 Hz, 1 H)
7.63 (dd, J=7.72, 1.47 Hz, 1 H) 16.78 (s, 1 H).

20

【0 9 5 6】

実施例 1 3 1

5-(1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-7-(3-メチル-2-ブテニル)チエノ [2, 3-b] ピリジン-6 (7 H)-オン

実施例 1 3 1 A

1-(3-メチルブト-2-エンイル-2 H-チエノ [2, 3-d] [1, 3] オキサジン-2, 4 (1 H)-ジオン

実施例 1 A の生成物に代えて実施例 1 1 4 A の生成物を用いて、n-ブチルブロマイドに代えて1-ブロモ-3-メチルブト-2-エンを用いて、実施例 1 B の手順に従って標題化合物を製造した (0. 2 3 g、8 2 %)。

30

【0 9 5 7】

【化 3 3 1】

MS (DCI/NH₃) m/z 255
(M+NH₄)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO- d₆) δ 1.72 (d, J=1.10 Hz, 3 H) 1.79 (d, J=0.74 Hz, 3 H) 4.50 (d, J=6.62 Hz, 2 H) 5.23 (m, 1 H) 7.28 (d, J=1.10 Hz, 2 H).

40

【0 9 5 8】

実施例 1 3 1 B

5-(1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-7-(3-メチル-2-ブテニル)チエノ [2, 3-b] ピリジン-6 (7 H)-オン

実施例 1 B の生成物に代えて実施例 1 3 1 A の生成物を用いて、実施例 1 D の手順に従って標題化合物を製造した (0. 1 7 8 g、4 4 %)。MS (ESI-) m/z 4 1 4 (M-H)⁻。実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

50

【0959】

【化332】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.69 (s, 3 H) 1.82 (s, 3 H)
 4.51 (d, $J=6.62$ Hz, 2 H) 5.13 (m, 1 H) 6.94 (d, $J=5.52$ Hz, 1 H) 7.20 (m, 2 H) 7.25 (m, 1 H)
 7.53 (ddd, $J=8.27, 7.17, 1.47$ Hz, 1 H) 7.64 (dd, $J=7.72, 1.47$ Hz, 1 H) 16.30 (s, 1 H).

【0960】

実施例 1 3 2

1, 5-ジベンジル-3-(1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-6-メチル-2 (1 H)-ピリジノン 10

実施例 1 3 2 A

5-ベンジル-4-メチル-2 H-1, 3-オキサジン-2, 6 (3 H)-ジオン
 2-フェニルアセト酢酸エチルに代えて2-ベンジル-3-オキソ-酪酸エチルエステルを用いて、実施例 1 2 7 Aでの手順に従って標題化合物を製造して、所望の生成物を得た。MS (DCI/ NH_3) m/z 218 ($M+H$) $^+$ 。

【0961】

実施例 1 3 2 B

3, 5-ジベンジル-4-メチル-2 H-1, 3-オキサジン-2, 6 (3 H)-ジオン 20

実施例 1 Aの生成物に代えて実施例 1 3 2 Aの生成物を用い、 n -ブチルブロマイドに代えてベンジルブロマイドを用いて、実施例 1 Bの手順に従って標題化合物を製造した (0.215 g、76%)。

【0962】

実施例 1 3 2 C

1, 5-ジベンジル-3-(1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-6-メチル-2 (1 H)-ピリジノン

実施例 1 Bの生成物に代えて実施例 1 3 2 Bの生成物を用いて、実施例 1 Dの手順に従って標題化合物を製造した (0.051 g、15%)。MS (ESI-) m/z 484 ($M-H$) $^-$ 。実施例 1 Dの手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。 30

【0963】

【化333】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.05 (s, 3 H) 3.84 (s, 2 H)
 5.21 (s, 2 H) 7.21 (m, 12 H) 7.49 (m, 1 H) 7.62 (dd, $J=7.91, 1.29$ Hz, 1 H) 17.10 (s, 1 H).

【0964】

実施例 1 3 3

3-(1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 3-(1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-1-(2-エチルブチル)-4-ヒドロキシ-6-メチル-5-フェニル-2 (1 H)-ピリジノン 40

実施例 1 3 3 A

3-(2-エチルブチル)-4-メチル-5-フェニル-2 H-1, 3-オキサジン-2, 6 (3 H)-ジオン

実施例 1 Aの生成物に代えて実施例 1 2 7 Aの生成物を用い、 n -ブチルブロマイドに代えて1-ブロモ-2-エチルブタンを用いて、実施例 1 Bの手順に従って標題化合物を製造した (0.145 g、41%)。MS (DCI/ NH_3) m/z 288 ($M+H$) $^+$ 。

【0965】

実施例 1 3 3 B

50

3-(1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-1-(2-エチルブチル)-4-ヒドロキシ-6-メチル-5-フェニル-2(1H)-ピリジノン

実施例 1 B の生成物に代えて実施例 1 3 3 A の生成物を用いて、実施例 1 D の手順に従って標題化合物を製造した (0.019 g、8%)。MS (ESI-) m/z 464 (M-H)⁻。実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【0966】

【化334】

¹H NMR (300 MHz, DMSO- d₆) δ 0.88 (t, *J*=7.35 Hz, 6 H)

1.30 (m, 4 H) 1.71 (m, 1 H) 2.03 (s, 3 H) 3.83 (m, 2 H) 7.10 (m, 3 H) 7.22 (m, 2 H) 7.34 (t, *J*=7.17 Hz, 2 H) 7.45 (ddd, *J*=8.27, 7.17, 1.47 Hz, 1 H) 7.60 (dd, *J*=7.91, 1.29 Hz, 1 H) 17.10 (s, 1 H).

10

【0967】

実施例 1 3 4

6-(1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-7-ヒドロキシ-4-ペンチルチエノ [3,2-b] ピリジン-5(4H)-オン

実施例 1 3 4 A

1-ペンチル-2H-チエノ [3,2-d] [1,3] オキサジン-2,4(1H)-ジオン

実施例 1 A の生成物に代えて実施例 1 1 0 A の生成物を用い、*n*-ブチルブロマイドに代えて *n*-ペンチルブロマイドを用いて、実施例 1 B の手順に従って標題化合物を製造した (0.205 g、72%)。

【0968】

実施例 1 3 4 B

6-(1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-7-ヒドロキシ-4-ペンチルチエノ [3,2-b] ピリジン-5(4H)-オン

実施例 1 B の生成物に代えて実施例 1 3 4 A の生成物を用いて、実施例 1 D の手順に従って標題化合物を製造した (0.189 g、53%)。MS (ESI-) m/z 416 (M-H)⁻。実施例 1 D の手順に従って、標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【0969】

【化335】

¹H NMR (300 MHz, DMSO- d₆) δ 0.88 (m, 3 H) 1.33 (m, 4

H) 1.57 (m, 2 H) 3.97 (m, 2 H) 7.14 (d, *J*=5.52 Hz, 1 H) 7.18 (d, *J*=8.09 Hz, 1 H) 7.25 (m, 1 H) 7.53 (m, 1 H) 7.64 (dd, *J*=7.91, 1.29 Hz, 1 H) 7.79 (d, *J*=5.52 Hz, 1 H) 15.96 (s, 1 H).

【0970】

実施例 1 3 5

5-(1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-3-メチル-7-(3-メチルブチル)チエノ [2,3-b] ピリジン-6(7H)-オン

実施例 1 3 5 A

5-メチル-2H-チエノ [2,3-d] [1,3] オキサジン-2,4(1H)-ジオン

文献 (Fabis and co-workers, Tetrahedron, 1998, 54, 10789-10800) の手順に従って、標題化合物を 2-アミノ-4-メチル-チオフエン-3-カルボン酸エチルエステルから製造した。

【0971】

40

50

【化 3 3 6】

MS (ESI) m/z 182 (M-H)⁻; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-
D₆) δ ppm 2.30 (d, $J=1.47$ Hz, 3 H), 6.78 (s, 1 H), 12.51 (s, 1 H).

【0 9 7 2】

実施例 1 3 5 B

5-メチル-1-3-メチルブチル)-2H-チエノ[2, 3-d][1, 3]オキサ
ジン-2, 4(1H)-ジオン

実施例 1 A の生成物に代えて実施例 1 3 5 A の生成物を用い、*n*-ブチルブロマイドに
代えてイソペンチルブロマイドを用いて、実施例 1 B の手順に従って標題化合物を製造し
た (0.048 g, 30%)。

10

【0 9 7 3】

【化 3 3 7】

MS (DCI/NH₃) m/z 254 (M+H)⁺. ¹H

NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0.94 (d, $J=6.25$ Hz, 6 H), 1.61 (m, 3 H), 2.33 (d, $J=1.10$ Hz, 3
H), 3.83 (m, 2 H), 6.92 (d, $J=1.10$ Hz, 1 H).

【0 9 7 4】

実施例 1 3 5 C

5-(1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-4
-ヒドロキシ-3-メチル-7-(3-メチルブチル)チエノ[2, 3-b]ピリジン-
6(7H)-オン

20

実施例 1 B の生成物に代えて実施例 1 3 5 B の生成物を用いて、実施例 1 D の手順に従
って標題化合物を製造した (0.043 g, 52%)。

【0 9 7 5】

【化 3 3 8】

MS (DCI/NH₃) m/z 430 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0.98 (d, $J=6.25$ Hz, 6
H), 1.67 (m, 3 H), 2.50 (s, 3 H), 4.13 (m, 2 H), 7.08 (s, 1 H), 7.55 (t, $J=7.54$ Hz, 1 H), 7.68
(d, $J=8.46$ Hz, 1 H), 7.77 (t, $J=7.17$ Hz, 1 H), 7.92 (d, $J=7.35$ Hz, 1 H), 14.30 (s, 1 H), 15.22
(s, 1 H).

30

【0 9 7 6】

実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【0 9 7 7】

【化 3 3 9】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0.97 (d, $J=6.62$ Hz, 6 H), 1.56 (m, 3 H),
3.89 (m, 2 H), 7.53 (m, 5 H), 16.37 (brs, 1 H).

40

【0 9 7 8】

実施例 1 3 6

6-(1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-7
-ヒドロキシ-4-(4-メチルペンチル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5(4H)
-オン

実施例 1 3 6 A

1-(4-メチルペンチル)-2H-チエノ[3, 2-d][1, 3]オキサジン-2
, 4(1H)-ジオン

実施例 1 A の生成物に代えて実施例 1 1 0 A の生成物を用い、*n*-ブチルブロマイドに

50

代えて1-ブロモ-4-メチル-ペンタンを用いて、実施例1Bの手順に従って標題化合物を製造した(0.110g、61%)。

【0979】

実施例136B

6-(1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-7-ヒドロキシ-4-(4-メチルペンチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5(4H)-オン

実施例1Bの生成物に代えて実施例136Aの生成物を用いて、実施例1Dの手順に従って標題化合物を製造した(0.064g、34%)。MS(ESI-) m/z 430 (M-H)⁻。実施例1Dの手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

10

【0980】

【化340】

¹H NMR (300 MHz, DMSO- d₆) δ 0.86 (s, 3 H) 0.88 (s, 3 H)

1.24 (m, J=15.81, 6.99 Hz, 2 H) 1.56 (m, 3 H) 3.96 (d, J=6.99 Hz, 2 H) 7.16 (m, 1 H) 7.26 (t, J=7.35 Hz, 1 H) 7.53 (t, J=7.72 Hz, 1 H) 7.64 (d, J=7.72 Hz, 1 H) 7.80 (d, J=5.15 Hz, 1 H) 15.96 (s, 1 H).

【0981】

実施例137

4-(3-ブテニル)-6-(1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-7-ヒドロキシチエノ[3,2-b]ピリジン-5(4H)-オン

20

実施例137A

1-プト-3-エンイル-2H-チエノ[3,2-d][1,3]オキサジン-2,4(1H)-ジオン

実施例1Aの生成物に代えて実施例110Aの生成物を用いて、n-ブチルブロマイドに代えて4-ブロモ-プト-1-エンを用いて、実施例1Bの手順に従って標題化合物を製造した(0.09g、56%)。

【0982】

実施例137B

4-(3-ブテニル)-6-(1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-7-ヒドロキシチエノ[3,2-b]ピリジン-5(4H)-オン

30

実施例1Bの生成物に代えて実施例137Aの生成物を用いて、実施例1Dの手順に従って標題化合物を製造した(0.062g、38%)。MS(ESI-) m/z 399.9 (M-H)⁻。実施例1Dの手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【0983】

【化341】

¹H NMR (300 MHz, DMSO- d₆) δ 2.34 (q, J=7.23 Hz, 2 H)

4.04 (m, 2 H) 5.05 (m, 2 H) 5.87 (m, 1 H) 7.18 (m, 2 H) 7.25 (t, J=7.17 Hz, 1 H) 7.53 (m, 1 H) 7.64 (d, J=6.62 Hz, 1 H) 7.79 (d, J=5.52 Hz, 1 H) 15.93 (s, 1 H).

40

【0984】

実施例138

7-ベンジル-5-(1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-1-フェニル-1,7-ジヒドロ-6H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-オン

実施例138A

5-(ベンジルアミノ)-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル

実施例1Aの生成物に代えて5-アミノ-1-フェニル-4-ピラゾール-カルボン酸

50

エチルを用い、*n*-ブチルブロマイドに代えてベンジルブロマイドを用いて、実施例 1 B の手順に従って標題化合物を製造した (0.990 g, 83%)。MS (ESI-) m/z 320 (M-H)⁻。

【0985】

実施例 138B

5-[ベンジル(3-エトキシ-3-オキソプロパノイル)アミノ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル

文献 (Rowley and co-workers, J. Med. Chem., 1993, 36, 3386-3396) の手順に従って、実施例 138A の生成物およびエチルマロニルクロライドから標題化合物を製造した (収率 51%)。MS (ESI-) m/z 434 (M-H)⁻。

10

【0986】

実施例 138C

7-ベンジル-4-ヒドロキシ-6-オキソ-1-フェニル-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸メチル

文献 (Rowley and co-workers, J. Med. Chem., 1993, 36, 3386-3396) の手順に従って、実施例 138B の生成物およびナトリウムメトキシドから標題化合物を製造した。MS (ESI-) m/z 374 (M-H)⁻。

【0987】

実施例 138D

N-[2-(アミノスルホニル)フェニル]-7-ベンジル-4-ヒドロキシ-6-オキソ-1-フェニル-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド

20

実施例 84B の生成物に代えて実施例 138C の生成物を用い、2-アミノ-5-プロモベンゼンスルホンアミドに代えて 2-アミノベンゼンスルホンアミドを用いて、実施例 84C の手順に従って標題化合物を製造した (0.014 g, 61%)。MS (ESI+) m/z 516 (M+H)⁺。

【0988】

実施例 138E

7-ベンジル-5-(1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-1-フェニル-1,7-ジヒドロ-6H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-オン

30

実施例 84C の生成物に代えて実施例 138D の生成物を用いて、実施例 84D の手順に従って標題化合物を製造した (0.061 g, 84%)。MS (ESI-) m/z 496 (M-H)⁻。実施例 1D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【0989】

【化 342】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 4.92 (s, 2 H), 6.53 (m, 2

H), 7.21 (m, 9 H), 7.43 (t, *J*=7.35 Hz, 1 H), 7.54 (td, *J*=7.81, 1.65 Hz, 1 H), 7.64 (dd, *J*=7.91,

1.29 Hz, 1 H), 7.88 (s, 1 H), 16.05 (s, 1 H)。

40

【0990】

実施例 139

4-ベンジル-6-(1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-2,7-ジヒドロキシ[1,3]チアゾロ[4,5-b]ピリジン-5(4H)-オン

実施例 139A

4-(ベンジルアミノ)-2-(メチルチオ)-1,3-チアゾール-5-カルボン酸メチル

実施例 1A の生成物に代えて 4-アミノ-2-メチルチオ-5-チアゾールカルボン酸

50

メチルエステルを用い、n-ブチルブロマイドに代えてベンジルブロマイドを用いて、実施例 1 B の手順に従って標題化合物を製造した (0.411 g, 57%)。MS (ESI+) m/z 295 (M+H)⁺。

【0991】

実施例 139B

4-[ベンジル(3-エトキシ-3-オキソプロパノイル)アミノ]-2-(メチルチオ)-1,3-チアゾール-5-カルボン酸メチル

実施例 138A の生成物に代えて実施例 139A の生成物を用いて、実施例 138B の手順に従って標題化合物を製造した (0.147 g, 30%)。MS (ESI+) m/z 409 (M+H)⁺。

10

【0992】

実施例 139C

4-ベンジル-7-ヒドロキシ-2-(メチルチオ)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ[1,3]チアゾロ[4,5-b]ピリジン-6-カルボン酸エチル

実施例 138B の生成物に代えて実施例 139B の生成物を用いて、実施例 138C の手順に従って標題化合物を製造した (0.111 g, 82%)。MS (ESI-) m/z 375 (M-H)⁻。

【0993】

実施例 139D

N-[2-(アミノスルホニル)フェニル]-4-ベンジル-7-ヒドロキシ-2-(メチルチオ)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ[1,3]チアゾロ[4,5-b]ピリジン-6-カルボキサミド

20

実施例 84B の生成物に代えて実施例 139C の生成物を用い、2-アミノ-5-ブロモベンゼンスルホンアミドに代えて2-アミノベンゼンスルホンアミドを用いて、実施例 84C の手順に従って標題化合物を製造した (0.114 g, 75%)。MS (ESI-) m/z 501 (M-H)⁻。

【0994】

実施例 139E

4-ベンジル-6-(1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジジン-3-イル)-2,7-ジヒドロキシ[1,3]チアゾロ[4,5-b]ピリジン-5(4H)-オン

30

実施例 84C の生成物に代えて実施例 139D の生成物を用いて、実施例 84D の手順に従って標題化合物を製造した (0.108 g, 60%)。

【0995】

【化343】

MS (ESI-) m/z 453 (M-H)⁻. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5.37 (s, 2 H), 7.29 (m, 5 H), 7.44 (t, J=7.72 Hz, 1 H), 7.50 (d, J=7.72 Hz, 1 H), 7.67 (td, J=7.72, 1.47 Hz, 1 H), 7.82 (d, J=7.72 Hz, 1 H), 14.01 (s, 1 H), 14.32 (s, 1 H).

【0996】

40

実施例 1D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【0997】

【化344】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5.13

(s, 2 H), 7.04 (d, J=8.09 Hz, 1 H), 7.20 (m, 6 H), 7.45 (t, J=7.35 Hz, 1 H), 7.56 (d, J=7.72 Hz, 1 H), 17.25 (s, 1 H).

【0998】

実施例 140

50

4 - [(2 - クロロ - 1 , 3 - チアゾール - 5 - イル) メチル] - 6 - (1 , 1 - ジオキシド - 4 H - 1 , 2 , 4 - ベンゾチアジアジン - 3 - イル) - 7 - ヒドロキシチエノ [3 , 2 - b] ピリジン - 5 (4 H) - オン

実施例 1 4 0 A

1 - [(2 - クロロ - 1 , 3 - チアゾール - 5 - イル) メチル] - 2 H - チエノ [3 , 2 - d] [1 , 3] オキサジン - 2 , 4 (1 H) - ジオン

実施例 1 A の生成物に代えて実施例 1 0 4 A の生成物を用い、n-ブチルブロマイドに代えて 2-クロロ-5-ブロモメチルチアゾールを用いて、実施例 1 B の手順に従って標題化合物を製造した (0 . 3 4 1 g 、 7 5 %) 。

【 0 9 9 9 】

【 化 3 4 5 】

MS (DCI/NH₃) m/z 301

(M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO- d₆) δ 5.35 (s, 2 H), 7.60 (d, J=5.15 Hz, 1 H), 7.89 (s, 1 H), 8.38 (d, J=5.52 Hz, 1 H),

10

【 1 0 0 0 】

実施例 1 4 0 B

4 - [(2 - クロロ - 1 , 3 - チアゾール - 5 - イル) メチル] - 6 - (1 , 1 - ジオキシド - 4 H - 1 , 2 , 4 - ベンゾチアジアジン - 3 - イル) - 7 - ヒドロキシチエノ [3 , 2 - b] ピリジン - 5 (4 H) - オン

20

実施例 1 B の生成物に代えて実施例 1 4 0 A の生成物を用いて、実施例 1 D の手順に従って標題化合物を製造した (0 . 1 3 4 g 、 4 0 %) 。

【 1 0 0 1 】

【 化 3 4 6 】

MS (ESI-) m/z 477 (M-H)⁻. ¹H NMR (300 MHz, DMSO- d₆) δ 5.64 (s, 2 H), 7.55 (t, J=7.17 Hz, 1 H), 7.67 (d, J=7.72 Hz, 1 H), 7.78 (t, J=7.17 Hz, 1 H), 7.86 (d, J=5.52 Hz, 1 H), 7.93 (d, J=7.72 Hz, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 8.43 (d, J=5.52 Hz, 1 H), 14.10 (s, 1 H).

30

【 1 0 0 2 】

実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【 1 0 0 3 】

実施例 1 4 1

6 - (1 , 1 - ジオキシド - 4 H - 1 , 2 , 4 - ベンゾチアジアジン - 3 - イル) - 7 - ヒドロキシ - 4 - [(5 - メチル - 3 - ピリジニル) メチル] チエノ [3 , 2 - b] ピリジン - 5 (4 H) - オン

実施例 1 4 1 A

1 - [(5 - メチルピリジン - 3 - イル) メチル] - 2 H - チエノ [3 , 2 - c] [1 , 3] オキサジン - 2 , 4 (1 H) - ジオン

40

実施例 1 A の生成物に代えて実施例 1 1 0 A の生成物を用い、n-ブチルブロマイドに代えて 3-メチル-5-クロロメチルピリジンを用いて、実施例 1 B の手順に従って標題化合物を製造した (0 . 2 5 5 g 、 3 8 %) 。

【 1 0 0 4 】

【化 3 4 7】

MS (DCI/NH₃) m/z 275

(M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO- d₆) δ 2.27 (s, 3 H), 5.21 (s, 2 H), 7.31 (d, J=5.52 Hz, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 8.29 (d, J=5.15 Hz, 1 H), 8.34 (d, J=1.47 Hz, 1 H), 8.47 (d, J=1.84 Hz, 1 H).

【1 0 0 5】

実施例 1 4 1 B

6 - (1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 7
- ヒドロキシ-4 - (5-メチル-3-ピリジニル) メチル] チエノ [3, 2-b] ピリ
ジニン-5 (4 H) - オン

実施例 1 B の生成物に代えて実施例 1 4 1 A の生成物を用いて、実施例 1 D の手順に従って標題化合物を製造した (0. 1 7 5 g、4 3 %)。

【1 0 0 6】

【化 3 4 8】

MS (ESI-) m/z 451 (M-H). ¹H NMR (300 MHz, DMSO- d₆) δ 2.25 (s, 3 H), 5.54 (s, 2 H), 7.53 (m, 3 H), 7.64 (d, J=7.72 Hz, 1 H), 7.75 (td, J=7.72, 1.47 Hz, 1 H), 7.92 (d, J=7.35 Hz, 1 H), 8.34 (d, J=5.15 Hz, 1 H), 8.34 (s, 1 H), 8.45 (d, J=1.47 Hz, 1 H), 14.30 (s, 1 H).

20

【1 0 0 7】

実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【1 0 0 8】

実施例 1 4 2

6 - (1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 7
- ヒドロキシ-4 - [(2-メチル-1, 3-チアゾール-5-イル) メチル] チエノ [3, 2-b] ピリ
ジニン-5 (4 H) - オン

実施例 1 4 2 A

1 - [(2-メチル-1, 3-チアゾール-5-イル) メチル] - 2 H-チエノ [3, 2-d] [1, 3] オキサジン-2, 4 (1 H) - ジオン

実施例 1 A の生成物に代えて実施例 1 1 0 A の生成物を用い、n-ブチルブロマイドに代えて2-メチル-5-クロロメチルチアゾールを用いて、実施例 1 B の手順に従って標題化合物を製造した (0. 3 0 8 g、5 5 %)。

【1 0 0 9】

【化 3 4 9】

MS (DCI/NH₃) m/z 281

(M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO- d₆) δ 2.59 (s, 3 H), 5.34 (s, 2 H), 7.58 (d, J=5.52 Hz, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 8.37 (d, J=5.52 Hz, 1 H).

40

【1 0 1 0】

実施例 1 4 2 B

6 - (1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 7
- ヒドロキシ-4 - [(2-メチル-1, 3-チアゾール-5-イル) メチル] チエノ [3, 2-b] ピリ
ジニン-5 (4 H) - オン

実施例 1 B の生成物に代えて実施例 1 4 2 A の生成物を用いて、実施例 1 D の手順に従って標題化合物を製造した (0. 1 5 1 g、4 0 %)。

【1 0 1 1】

【化 3 5 0】

MS (DCI/NH₃) m/z 459 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO- d₆) δ 2.56 (s, 3 H), 5.65 (s, 2 H), 7.56 (t, J=7.17 Hz, 1 H), 7.68 (d, J=7.72 Hz, 1 H), 7.79 (m, 3 H), 7.93 (d, J=7.72 Hz, 1 H), 8.42 (d, J=5.52 Hz, 1 H), 14.18 (s, 1 H).

【1 0 1 2】

実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【1 0 1 3】

実施例 1 4 3

4 - [(5 - クロロ - 2 - チエニル) メチル] - 6 - (1 , 1 - ジオキシド - 4 H - 1 , 2 , 4 - ベンゾチアジアジン - 3 - イル) - 7 - ヒドロキシチエノ [3 , 2 - b] ピリジン - 5 (4 H) - オン

実施例 1 4 3 A

1 - [(5 - クロロチエン - 2 - イル) メチル] - 2 H - チエノ [3 , 2 - d] [1 , 3] オキサジン - 2 , 4 (1 H) - ジオン

実施例 1 A の生成物に代えて実施例 1 1 0 A の生成物を用い、n - ブチルブロマイドに代えて 2 - クロロ - 5 - クロロメチルチオフエンを用いて、実施例 1 B の手順に従って標題化合物を製造した (0 . 6 0 1 g 、 1 0 0 %) 。

【1 0 1 4】

実施例 1 4 3 B

4 - [(5 - クロロ - 2 - チエニル) メチル] - 6 - (1 , 1 - ジオキシド - 4 H - 1 , 2 , 4 - ベンゾチアジアジン - 3 - イル) - 7 - ヒドロキシチエノ [3 , 2 - b] ピリジン - 5 (4 H) - オン

実施例 1 B の生成物に代えて実施例 1 4 3 A の生成物を用いて、実施例 1 D の手順に従って標題化合物を製造した (0 . 1 1 5 g 、 1 2 %) 。

【1 0 1 5】

【化 3 5 1】

MS (APCI) m/z 478 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D d₆) δ 5.59 (s, 2 H), 6.99 (d, J=3.68 Hz, 1 H), 7.23 (d, J=4.04 Hz, 1 H), 7.56 (t, J=7.72 Hz, 1 H), 7.68 (d, J=7.72 Hz, 1 H), 7.78 (m, 1 H), 7.80 (d, J=5.88 Hz, 1 H), 7.93 (d, J=8.09 Hz, 1 H), 8.41 (d, J=5.52 Hz, 1 H), 14.18 (s, 1 H).

【1 0 1 6】

実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【1 0 1 7】

実施例 1 4 4

6 - (1 , 1 - ジオキシド - 4 H - 1 , 2 , 4 - ベンゾチアジアジン - 3 - イル) - 7 - ヒドロキシ - 4 - [(2 - メチル - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル) メチル] チエノ [3 , 2 - b] ピリジン - 5 (4 H) - オン

実施例 1 4 4 A

1 - [(2 - メチル - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル) メチル] - 2 H - チエノ [3 , 2 - d] [1 , 3] オキサジン - 2 , 4 (1 H) - ジオン

実施例 1 A の生成物に代えて実施例 1 1 0 A の生成物を用いて、n - ブチルブロマイドに代えて 2 - メチル - 4 - クロロメチルチアゾール塩酸塩を用いて、実施例 1 B の手順に従って標題化合物を製造した (0 . 2 0 0 g 、 3 6 %) 。

【1 0 1 8】

実施例 1 4 4 B

6 - (1 , 1 - ジオキシド - 4 H - 1 , 2 , 4 - ベンゾチアジアジン - 3 - イル) - 7

ーヒドロキシ-4-〔(2-メチル-1, 3-チアゾール-4-イル)メチル〕チエノ〔3, 2-b〕ピリジン-5(4H)-オン

実施例 1 B の生成物に代えて実施例 1 4 4 A の生成物を用いて、実施例 1 D の手順に従って標題化合物を製造した (0. 1 2 7 g、3 8 %)。

【1 0 1 9】

【化 3 5 2】

MS (ESI+) m/z 459 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO- d₆) δ 2.60 (s, 3 H), 5.55 (s, 2 H), 7.54 (t, J=6.99 Hz, 1 H), 7.54 (d, J=5.52 Hz, 1 H), 7.65 (d, J=7.72 Hz, 1 H), 7.76 (m, 1 H), 7.92 (d, J=6.62 Hz, 1 H), 8.34 (d, J=5.51 Hz, 1 H), 14.30 (s, 1 H),

10

【1 0 2 0】

実施例 1 4 5

4-ベンジル-6-(1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-7-ヒドロキシ-2-(メチルスルファニル)〔1, 3〕チアゾロ〔4, 5-b〕ピリジン-5(4H)-オン

実施例 1 4 5 A

4-ベンジル-2-(メチルチオ)-5H-〔1, 3〕チアゾロ〔4, 5-d〕〔1, 3〕オキサジン-5, 7(4H)-ジオン

実施例 3 A の生成物に代えて実施例 1 3 9 A の生成物を用いて、実施例 3 B の手順に従って標題化合物を製造した (0. 0 4 8 g、9 2 %)。MS (DCI / NH₃) m/z 3 2 4 (M+NH₄)⁺。

20

【1 0 2 1】

実施例 1 4 5 B

4-ベンジル-6-(1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-7-ヒドロキシ-2-(メチルスルファニル)〔1, 3〕チアゾロ〔4, 5-b〕ピリジン-5(4H)-オン

実施例 1 B の生成物に代えて実施例 1 4 5 A の生成物を用いて、実施例 1 D の手順に従って標題化合物を製造した (0. 0 3 7 g、5 1 %)。MS (ESI) m/z 4 8 5 (M+H)⁺。実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

30

【1 0 2 2】

【化 3 5 3】

¹H NMR (300 MHz, DMSO- d₆) δ 2.73 (s, 3 H), 5.31 (s, 2 H), 7.25 (m, 7 H), 7.53 (td, J=7.72, 1.47 Hz, 1 H), 7.64 (dd, J=7.91, 1.29 Hz, 1 H), 15.52 (s, 1 H).

【1 0 2 3】

実施例 1 4 6

4-ベンジル-6-(1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-7-ヒドロキシ-2-(メチルスルホニル)〔1, 3〕チアゾロ〔4, 5-b〕ピリジン-5(4H)-オン

40

文献 (Leysen and co-workers, J. Heterocyclic Chem., 1984, 21, 401-406) の手順に従って、実施例 1 4 5 B の生成物および 3-クロロ過安息香酸から、標題化合物を白色固体として製造した。

【1 0 2 4】

【化 3 5 4】

MS (ESI) m/z 515 (M-H)⁻; ¹H NMR

(300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.59 (s, 3 H), 5.51 (s, 2 H), 7.32 (m, 5 H), 7.51 (m, 2 H), 7.69 (m, 1 H), 7.85 (d, $J=7.72$ Hz, 1 H), 13.95 (s, 1 H).

【1 0 2 5】

実施例 1 4 7

2-アミノ-4-ベンジル-6-(1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジジン-3-イル)-7-ヒドロキシ[1,3]チアゾロ[4,5-b]ピリジン-5(4H)-オン 10

実施例 1 4 6 の生成物 (0.011 g、0.02 mmol) を、加圧管中にて 70 °C で 17 時間にわたりアンモニア (0.5 M ジオキサン溶液、1.3 mL、0.64 mmol) と反応させた。反応液を冷却し、得られた沈殿を濾過によって回収し、乾燥させて、標題化合物を白色固体として得た (0.009 g、100%)。

【1 0 2 6】

【化 3 5 5】

MS (ESI) m/z 452 (M-H)⁻; ¹H NMR (300 MHz,

DMSO-d₆) δ 5.43 (s, 2 H), 6.91 (s, 1 H), 7.07 (s, 1 H), 7.30 (m, 4 H), 7.52 (dd, $J=24.27, 8.82$ Hz, 2 H), 7.69 (t, $J=7.54$ Hz, 1 H), 7.85 (d, $J=8.82$ Hz, 1 H), 9.03 (br s, 1 H), 14.57 (brs, 1 H). 20

【1 0 2 7】

実施例 1 4 8

4-ベンジル-6-(1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジジン-3-イル)-7-ヒドロキシ[1,3]チアゾロ[4,5-b]ピリジン-5(4H)-オン 30

実施例 1 4 7 の生成物 (0.0085 g、0.019 mmol) を、DMF (0.3 mL) 中にて 60 °C で 1 時間にわたり亜硝酸 tert-ブチル (5 CIL、0.037 mmol) と反応させた。反応液を冷却し、粗混合物をヘキサンおよび酢酸エチル (1:1) を溶離液とするシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を黄色固体として得た (0.0045 g、54%)。

【1 0 2 8】

【化 3 5 6】

MS (ESI) m/z 437 (M-H)⁻; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5.53 (s, 2 H), 7.25 (m, 1 H), 7.31 (m, 4 H), 7.43 (m, 2 H), 7.66 (m, 1 H), 7.80 (d, $J=8.46$ Hz, 1 H), 9.48 (s, 1 H), 14.56 (br s, 1 H). 40

【1 0 2 9】

7 5 9 1 6 3 実施例 1 4 9

3-(1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-1-(2-フェニルプロピル)-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン

実施例 1 4 9 A

2-[(2-フェニルプロピル)アミノ]ニコチン酸エチル

2-エチル-ブチルアミンに代えて (±)-β-メチルフェネチルアミンを用いて、実施例 3 A の手順に従って標題化合物を製造した (0.44 g、58%)。

【1 0 3 0】

50

【化 3 5 7】

MS(DCI+) m/z 285 (M+H)⁻; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.25 (m, 6H), 3.07 (m, 1H), 3.64 (m, 3H), 4.22 (q, J=6.99 Hz, 1H), 6.61 (dd, J=7.72, 4.78 Hz, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.30 (m, 4H), 7.87 (t, J=5.52 Hz, 1H), 8.05 (m, 1H), 8.29 (m, 1H).

【1 0 3 1】

実施例 1 4 9 B

1 - (2 - フェニルプロピル) - 2 H - ピリド [2, 3 - d] [1, 3] オキサジン - 2, 4 (1 H) - ジオン

実施例 3 A の生成物に代えて実施例 1 4 9 A の生成物を用いて、実施例 3 B の手順に従って標題化合物を製造した (0.44 g、99%)。

【1 0 3 2】

【化 3 5 8】

MS(DCI+) m/z 283 (M+H)⁻; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.26 (d, J=6.99 Hz, 3H), 3.37 (m, 1H), 4.21 (dd, J=13.24, 6.25 Hz, 1H), 4.36 (m, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.29 (m, 4H), 7.38 (dd, J=7.72, 4.78 Hz, 1H), 8.39 (dd, J=7.72, 1.84 Hz, 1H), 8.77 (dd, J=4.78, 1.84 Hz, 1H).

【1 0 3 3】

実施例 1 4 9 C

3 - (1, 1 - ジオキシド - 4 H - 1, 2, 4 - ベンゾチアジアジン - 3 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 1 - (2 - フェニルプロピル) - 1, 8 - ナフチリジン - 2 (1 H) - オン

実施例 1 B の生成物に代えて実施例 1 4 9 B の生成物を用いて、実施例 1 D の手順に従って標題化合物を製造した (0.045 g、62%)。

【1 0 3 4】

【化 3 5 9】

MS (ESI-) m/z 459 (M-H)⁻; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ 1.23 (d, J=7.35 Hz, 3H), 3.47 (m, 1H), 4.59 (dd, J=12.50, 6.62 Hz, 1H), 4.75 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.28 (m, 4H), 7.45 (dd, J=7.91, 4.60 Hz, 1H), 7.56 (t, J=7.54 Hz, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.93 (d, J=8.09 Hz, 1H), 8.53 (dd, J=8.09, 1.84 Hz, 1H), 8.80 (dd, J=4.60, 1.65 Hz, 1H), 14.13 (brs, 1H).

【1 0 3 5】

実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【1 0 3 6】

【化 3 6 0】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ 1.12 (d, J=6.99 Hz, 3H), 3.42 (m, 1H), 4.30 (dd, J=12.50, 5.52 Hz, 1H), 4.67 (dd, J=12.32, 9.74 Hz, 1H), 7.12 (dd, J=7.72, 4.78 Hz, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.30 (m, 6H), 7.56 (m, 1H), 7.67 (d, J=7.72 Hz, 1H), 8.36 (dd, J=7.54, 2.02 Hz, 1H), 8.50 (dd, J=4.78, 1.84 Hz, 1H), 15.92 (s, 1H).

【1 0 3 7】

実施例 1 5 0

8 - ベンジル - 6 - (1, 1 - ジオキシド - 4 H - 1, 2, 4 - ベンゾチアジアジン - 3 - イル) - 5 - ヒドロキシ - 2 - (メチルスルファニル) ピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 7 (8 H) - オン

実施例 1 5 0 A

10

20

30

40

50

4 - (ベンジルアミノ) - 2 - (メチルチオ) ピリミジン - 5 - カルボン酸エチル

1 - アミノ - 2 - エチル - ブタンに代えてベンジルアミンを用いて、実施例 108 A の手順に従って標題化合物を製造した (0.97 g、92%)。

【1038】

【化361】

MS (DCI/NH₃) m/z

304 (M+H)⁺ ¹H NMR (300 MHz, DMSO- d₆) δ 1.32 (q, J=7.48 Hz, 3 H) 2.41 (s, 3 H) 4.30 (q, J=7.11 Hz, 2 H) 4.73 (d, J=5.88 Hz, 2 H) 7.30 (m, 5 H) 8.58 (s, 1 H) 8.89 (t, J=5.70 Hz, 1 H)

10

【1039】

実施例 150 B

4 - (ベンジルアミノ) - 2 - (メチルチオ) ピリミジン - 5 - カルボン酸

実施例 108 A の生成物に代えて実施例 150 A の生成物を用いて、実施例 108 B の手順に従って標題化合物を製造した (0.185 g、78%)。

【1040】

実施例 150 C

1 - ベンジル - 7 - (メチルチオ) - 2 H - ピリミド [4, 5 - d] [1, 3] オキサジン - 2, 4 (1 H) - ジオン

実施例 108 B の生成物に代えて実施例 150 B の生成物を用いて、実施例 108 C の手順に従って標題化合物を製造した (0.145 g、72%)。MS (DCI/NH₃) m/z 302 (M+H)⁺。

20

【1041】

実施例 150 D

8 - ベンジル - 6 - (1, 1 - ジオキシド - 4 H - 1, 2, 4 - ベンゾチアジアジン - 3 - イル) - 5 - ヒドロキシ - 2 - (メチルスルファニル) ピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 7 (8 H) - オン

実施例 1 B の生成物に代えて実施例 150 C の生成物を用いて、実施例 1 D の手順に従って標題化合物を製造した (0.042 g、18%)。MS (ESI-) m/z 478 (M-H)⁻。実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

30

【1042】

【化362】

¹H NMR (300 MHz, DMSO- d₆) δ 2.48 (s, 3 H) 5.41 (s, 2 H)

7.26 (m, 7H) 7.57 (m, 1 H) 7.67 (dd, J=7.54, 0.92 Hz, 1 H) 8.91 (s, 1 H) 15.42 (s, 1 H).

【1043】

実施例 151

8 - ベンジル - 6 - (1, 1 - ジオキシド - 4 H - 1, 2, 4 - ベンゾチアジアジン - 3 - イル) - 5 - ヒドロキシピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 7 (8 H) - オン

実施例 108 D の生成物に代えて実施例 151 D の生成物を用いて、実施例 109 の手順に従って標題化合物を製造した (0.019 g、58%)。

40

【1044】

【化363】

MS (ESI-) m/z 432 (M-H)⁻; ¹H NMR (300 MHz, DMSO- d₆) δ 5.44 (s, 2 H) 7.20 (m, 1 H)

7.30 (m, 7 H) 7.57 (m, 1 H) 7.68 (d, J=8.09 Hz, 1 H) 8.94 (s, 1 H) 9.12 (s, 1 H) 15.32 (s, 1 H).

【1045】

50

実施例 1 5 2

3 - (1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 3 - (1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 4-ヒドロキシ-1 - (3-ヒドロキシブチル) - 2 (1 H) -キノリノン

実施例 7 3 の生成物 (0.12 g、0.30 mmol) のテトラヒドロフラン (6 mL) 溶液を 3.0 M メチルマグネシウムブロマイド (0.11 mL、0.33 mmol) で -50 °C にて処理し、室温で 1 時間攪拌した。溶液を 1 N HCl および水で希釈し、濾過した。得られた固体を塩化メチレンで磨砕し、濾過した。濾液を濃縮して、標題化合物を得た (0.050 g、40%)。

【1046】

【化364】

MS (DCI/NH₃) m/z 415

(M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.14 (d, *J*=6.25 Hz, 3 H) 1.75 (dd, *J*=9.19, 5.52 Hz, 2 H) 3.78 (m, 1 H) 4.57 (m, 2 H) 7.54 (m, 2 H) 7.77 (m, 2 H) 7.94 (d, *J*=7.35 Hz, 1 H) 8.58 (dd, *J*=7.91, 2.02 Hz, 1 H) 8.90 (dd, *J*=4.78, 1.84 Hz, 1 H) 14.12 (s, 1 H).

10

【1047】

実施例 1 5 3

1-ベンジル-3 - (1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 4-ヒドロキシチエノ [3, 4-b] ピリジン-2 (1 H) -オン 20

実施例 1 5 3 A

4 H-チエノ [3, 4-d] [1, 3] オキサジン-2, 4 (1 H) -ジオン

3-アミノ-5-フェニルチオフェン-カルボン酸メチルに代えて 3-アミノチオフェン-5-カルボン酸エチル塩酸塩を用いて、実施例 1 1 9 A の手順に従って標題化合物を製造した (0.86 g、50%)。

【1048】

【化365】

MS (DCI/NH₃) m/z 187 (M+NH₄)⁺; ¹H NMR

(300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6.90 (d, *J*=9.93 Hz, 1 H) 8.65 (d, *J*=9.93 Hz, 1 H) 11.57 (brs, 1 H).

30

【1049】

実施例 1 5 3 B

1-ベンジル-4 H-チエノ [3, 4-d] [1, 3] オキサジン-2, 4 (1 H) -ジオン

実施例 1 A の生成物に代えて実施例 1 5 3 A の生成物を用い、*n*-ブチルブロマイドに代えてベンジルブロマイドを用いて、実施例 1 B の手順に従って標題化合物を製造した (0.33 g、91%)。

【1050】

40

実施例 1 5 3 C

1-ベンジル-3 - (1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 4-ヒドロキシチエノ [3, 4-b] ピリジン-2 (1 H) -オン

実施例 1 B の生成物に代えて実施例 1 5 3 B の生成物を用いて、実施例 1 D の手順に従って標題化合物を製造した (0.028 g、5%)。

【1051】

【化 3 6 6】

MS (ESI-) m/z 436 (M-H)⁻; ¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 5.13 (s, 2 H) 6.68 (d, $J=3.31$ Hz, 1 H) 7.21 (m, 2 H) 7.28 (m, 5 H) 7.54 (m, 1 H) 7.64 (m, 1 H) 7.99 (d, $J=3.31$ Hz, 1 H) 15.83 (s, 1 H).

【1 0 5 2】

実施例 1 5 4

4 - [(5 - ブロモ - 2 - チエニル) メチル] - 6 - (1, 1 - ジオキシド - 4 H - 1, 2, 4 - ベンゾチアジアジン - 3 - イル) - 7 - ヒドロキシチエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 (4 H) - オン 10

実施例 1 5 4 A

1 - [(5 - ブロモチエン - 2 - イル) メチル] - 2 H - チエノ [3, 2 - d] [1, 3] オキサジン - 2, 4 (1 H) - ジオン

実施例 1 A の生成物に代えて実施例 1 1 0 A の生成物を用い、*n*-ブチルブロマイドに代えて 2 - ブロモ - 5 - ブロモメチル - チオフェンを用いて、実施例 1 B の手順に従って標題化合物を製造した (0. 2 5 g、8 2 %)。

【1 0 5 3】

実施例 1 5 4 B

4 - [(5 - ブロモ - 2 - チエニル) 4 - [(5 - ブロモ - 2 - チエニル) メチル] - 6 - (1, 1 - ジオキシド - 4 H - 1, 2, 4 - ベンゾチアジアジン - 3 - イル) - 7 - ヒドロキシチエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 (4 H) - オン 20

実施例 1 B の生成物に代えて実施例 1 5 4 A の生成物を用いて、実施例 1 D の手順に従って標題化合物を製造した (0. 2 1 9 g、5 8 %)。MS (ESI-) m/z 521 (M-H)⁻。実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【1 0 5 4】

【化 3 6 7】

¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 5.28 (s, 2 H) 7.02 (d, $J=3.68$ Hz, 1 H) 7.09 (d, $J=3.68$ Hz, 1 H) 7.20 (d, $J=8.09$ Hz, 1 H) 7.27 (m, 1 H) 7.37 (d, $J=5.15$ Hz, 1 H) 7.54 (ddd, $J=8.55, 7.26, 1.47$ Hz, 1 H) 7.66 (dd, $J=7.72, 1.47$ Hz, 1 H) 7.81 (d, $J=5.15$ Hz, 1 H) 15.80 (s, 1 H). 30

【1 0 5 5】

実施例 1 5 5

1 - ブチル - 3 - (1, 1 - ジオキシド - 4 H - 1, 2, 4 - ベンゾチアジアジン - 3 - イル) - 2 (1 H) - ピリジノン

実施例 1 5 5 A

1 - ブチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボン酸

2 - ヒドロキシニコチン酸 (0. 5 0 g、3. 5 9 mmol) および水酸化カリウム (0. 4 0 g、7. 1 3 mmol) の 4 : 1 メタノール : 水 (6 mL) 溶液に室温で、1 - ヨードブタン (0. 7 4 mL、6. 4 2 mmol) を加えた。その溶液を 6 0 °C で 3 0 分間加熱し、冷却して室温とし、水および 1 N HCl で希釈した。得られた固体を濾過し、乾燥して、標題化合物を得た (0. 2 7 g、3 9 %)。 40

【1 0 5 6】

【化 3 6 8】

MS (DCI/NH₃) m/z 196

(M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO- d₆) δ 0.91 (m, 3 H) 1.30 (m, 2 H) 1.69 (m, 2 H) 4.10 (m, 2 H) 6.73 (m, 1 H) 8.27 (dd, J=6.62, 1.84 Hz, 1 H) 8.38 (dd, J=7.35, 2.21 Hz, 1 H) 14.68 (s, 1 H).

【1 0 5 7】

実施例 1 5 5 B

N-〔2-(アミノスルホニル)フェニル〕-1-ブチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド 10

実施例 1 5 5 A の生成物および 2-アミノベンゼンスルホンアミド (0.24 g、1.39 mmol) のテトラヒドロフラン (8 mL) 溶液を室温で、TBTU (O-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート) およびトリエチルアミン (0.58 mL、4.15 mmol) で処理した。18 時間後、混合物を水に投入し、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濾液を減圧下に溶媒留去し、流量 70 mL/分で 12 分間かけての (15 分の溶離時間) 10% から 100% アセトニトリル/0.1% TFA 水溶液の勾配を用いるウォーターズ・シンメトリー C8 カラム (40 mm × 100 mm、粒径 7 μm) での分取 HPLC によって精製して、標題化合物を得た。 20

【1 0 5 8】

実施例 1 5 5 C

1-ブチル-3-(1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-2(1H)-ピリジノン

実施例 8 4 D の手順に従い、流量 70 mL/分で 12 分間かけての (15 分の溶離時間) 10% から 100% アセトニトリル/0.1% TFA 水溶液の勾配を用いるウォーターズ・シンメトリー C8 カラム (40 mm × 100 mm、粒径 7 μm) での分取 HPLC によって精製して、標題化合物を製造した。MS (DCI/NH₃) m/z 332 (M+H)⁺。実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。 30

【1 0 5 9】

【化 3 6 9】

¹H NMR (300 MHz, DMSO- d₆) δ 0.93 (t,

J=7.35 Hz, 3 H) 1.34 (td, J=14.89, 7.35 Hz, 2 H) 1.73 (ddd, J=14.89, 7.72, 7.54 Hz, 2 H) 4.13 (m, 2 H) 6.73 (dd, J=7.35, 6.62 Hz, 1 H) 7.50 (m, 1 H) 7.59 (d, J=7.35 Hz, 1 H) 7.71 (m, 1 H) 7.85 (dd, J=7.91, 1.29 Hz, 1 H) 8.30 (dd, J=6.43, 2.02 Hz, 1 H) 8.62 (dd, J=7.54, 2.02 Hz, 1 H) 13.76 (s, 1 H).

【1 0 6 0】

実施例 1 5 6

3-(1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-1, 8-ナフチリジン-2, 4-ジオール 40

実施例 7 3 の生成物 (0.12 g、0.30 mmol) のテトラヒドロフラン (6 mL) 溶液を、-50 °C で 3.0 M メチルマグネシウムブロマイド (0.11 mL、0.33 mmol) と反応させ、室温で 1 時間攪拌した。溶液を 1 N HCl で希釈し、濾過した。得られた固体を塩化メチレンで磨砕し、濾過して、生成物を得た。

【1 0 6 1】

【化 3 7 0】

MS(DCI/NH₃) m/z 343 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO- d₆) δ 7.46 (dd, J=7.91, 4.60 Hz, 1 H) 7.57 (m, 1 H) 7.64 (d, J=7.72 Hz, 1 H) 7.79 (ddd, J=8.36, 7.26, 1.29 Hz, 1 H) 7.94 (d, J=7.35 Hz, 1 H) 8.49 (dd, J=8.09, 1.84 Hz, 1 H) 8.80 (dd, J=4.60, 1.65 Hz, 1 H) 12.92 (s, 1 H) 14.28 (s, 1 H).

【1 0 6 2】

実施例 1 5 7

1 - (ベンジルオキシ) - 3 - (1, 1 - ジオキシド - 4 H - 1, 2, 4 - ベンゾチア
ジアジン - 3 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 (1 H) - オン 10

実施例 1 5 7 A

2 - [(ベンジルオキシ) アミノ] ニコチン酸エチル

2 - クロロ - ニコチン酸エチルエステル (4.55 g, 24.6 mmol)、O - ベン
ジルヒドロキシアミン塩酸塩 (7.85 g, 49.2 mmol) および N, N - ジイソ
プロピルエチルアミン (6.36 g, 49.2 mmol) の 1, 4 - ジオキサン (10 mL)
溶液を、封管中 120 °C で 48 時間にわたり反応させた。反応混合物を酢酸エチルと 5
% 重炭酸ナトリウム水溶液との間で分配した。水層を酢酸エチルで再抽出した (50 mL
で 2 回)。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮した。残留物を、ヘ
キサンおよび酢酸エチル (9 : 1) を溶離液とするシリカゲルでのカラムクロマトグラフ 20
フィーによって精製して、標題化合物を得た (3.5 g, 53%)。MS (DCI) m/z
273 (M+H)⁺。

【1 0 6 3】

実施例 1 5 7 B

2 - [(ベンジルオキシ) (3 - エトキシ - 3 - オキソプロパノイル) アミノ] ニコチ
ン酸エチル

実施例 1 5 7 A の生成物 (1.2 g, 4.4 mmol) およびトリエチルアミン (0.
49 g, 4.8 mmol) の塩化メチレン (25 mL) 溶液に、クロロマロン酸エチル (0.
73 g, 4.8 mmol) を滴下し、2 時間攪拌し、酢酸エチルと水との間で分配し 30
、層を分離した。酢酸エチル層をブラインで洗浄し、脱水し (Na₂SO₄)、濃縮した
。残留物を、ヘキサンおよび酢酸エチル (3 : 1) を溶離液とするシリカゲルでのカラム
クロマトグラフフィーによって精製して、標題化合物を得た (1.1 g, 65%)。MS (DCI) m/z 387 (M+H)⁺。

【1 0 6 4】

実施例 1 5 7 C

1 - (ベンジルオキシ) - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 1, 8 -
ナフチリジン - 3 - カルボン酸エチル

実施例 1 5 7 B の生成物 (0.386 g, 1.0 mmol) のエタノール (5 mL) 溶
液を、21 % ナトリウムエトキシドのエタノール溶液 (0.324 g, 1.0 mmol)
で処理し、30 分間攪拌し、酢酸エチルと 5 % HCl 水溶液との間で分配し、層を分離し 40
た。酢酸エチル層をブラインで洗浄し、脱水し (Na₂SO₄)、濃縮して、標題化合物
を得た (0.28 g, 82%)。MS (DCI) m/z 341 (M+H)⁺。

【1 0 6 5】

実施例 1 5 7 D

N - [2 - (アミノスルホニル) フェニル] - 1 - (ベンジルオキシ) - 4 - ヒドロキ
シ - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド

実施例 8 4 B の生成物に代えてを実施例 1 5 7 C の生成物用い、実施例 8 4 A の生成物
に代えて 2 - アミノスルホンアミドを用いて、実施例 8 4 C の手順に従って標題化合物を
製造した (340 mg, 収率 89%)。MS (DCI) m/z 467 (M+H)⁺。

【1 0 6 6】

実施例 1 5 7 E

1 - (ベンジルオキシ) - 3 - (1, 1-ジオキシド - 4 H - 1, 2, 4-ベンゾチア
ジアジン - 3 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 (1 H) - オン

実施例 8 4 C の生成物に代えて実施例 1 5 7 D の生成物を用いて、実施例 8 4 D の手順に従って標題化合物を製造した (0. 0 8 2 g、8 7 %)。MS (ESI-) m/z 4 4 7 (M-H)⁻。実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【1 0 6 7】

【化 3 7 1】

¹H NMR (300 MHz, DMSO- d₆) δ 5.12 (s, 2 H) 7.22 (dd,

J=7.72, 4.78 Hz, 1 H) 7.30 (m, 2 H) 7.44 (m, 3 H) 7.57 (m, 1 H) 7.70 (m, 3 H) 8.41 (dd,

J=7.72, 1.84 Hz, 1 H) 8.61 (dd, J=4.78, 1.84 Hz, 1 H) 15.70 (s, 1 H).

10

【1 0 6 8】

実施例 1 5 8

3 - (1, 1-ジオキシド - 4 H - 1, 2, 4-ベンゾチアジアジン - 3 - イル) - 4
- ヒドロキシ - 1 - イソプトキシ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 (1 H) - オン

実施例 1 5 8 A2 - (イソプトキシアミノ) ニコチン酸エチル

O-ベンジルヒドロキシアミン塩酸塩に代えてO-イソブチルヒドロキシルアミン塩酸塩を用いて、実施例 1 5 7 A の手順に従って標題化合物を製造した (0. 3 7 2 g、3 4 %)。MS (DCI) m/z 2 3 9 (M+H)⁺。

20

【1 0 6 9】

実施例 1 5 8 B

2 - [(3-エトキシ - 3-オキソプロパノイル) (イソプトキシ) アミノ] ニコチン
酸エチル

実施例 1 5 7 A の生成物に代えて実施例 1 5 8 A の生成物を用いて、実施例 1 5 7 B の手順に従って標題化合物を製造した (0. 2 3 0 g、4 2 %)。MS (DCI) m/z 3 5 3 (M+H)⁺。

30

【1 0 7 0】

実施例 1 5 8 C

4 - ヒドロキシ - 1 - イソプトキシ - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチ
リジン - 3 - カルボン酸エチル

1 5 7 B の生成物に代えて実施例 1 5 8 B の生成物を用いて、実施例 1 5 7 C の手順に従って標題化合物を製造した (0. 2 0 0 g、9 9 %)。MS (DCI) m/z 3 0 7 (M+H)⁺。

【1 0 7 1】

実施例 1 5 8 D

N - [2 - (アミノスルホニル) フェニル] - 4 - ヒドロキシ - 1 - イソプトキシ - 2
- オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキサミド

実施例 8 4 B の生成物に代えて実施例 1 5 8 C の生成物を用い、実施例 8 4 A の生成物に代えて2-アミノスルホンアミドを用いて、実施例 8 4 C の手順に従って標題化合物を製造した (0. 2 2 5 g、8 6 %)。MS (DCI) m/z 4 3 3 (M+H)⁺。

40

【1 0 7 2】

実施例 1 5 8 E

3 - (1, 1-ジオキシド - 4 H - 1, 2, 4-ベンゾチアジアジン - 3 - イル) - 4
- ヒドロキシ - 1 - イソプトキシ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 (1 H) - オン

実施例 8 4 C の生成物に代えて実施例 1 5 8 D の生成物を用いて、実施例 8 4 D の手順に従って標題化合物を製造した (0. 2 0 0 g、9 3 %)。MS (ESI-) m/z 4 1 3 (M-H)⁻。実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

50

【1073】

【化372】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.05 (d, $J=6.62$ Hz, 6 H)
 2.08 (m, 1 H) 3.88 (d, $J=6.62$ Hz, 2 H) 7.18 (dd, $J=7.72, 4.78$ Hz, 1 H) 7.29 (m, 2 H) 7.55
 (m, 1 H) 7.67 (d, $J=7.72$ Hz, 1 H) 8.37 (dd, $J=7.72, 1.84$ Hz, 1 H) 8.55 (dd, $J=4.78, 1.84$ Hz,
 1 H) 15.72 (s, 1 H).

【1074】

実施例 159

10

1-ブチル-3-(1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-1,5-ナフチリジン-2(1H)-オン

実施例 159A

2H-ピリド[3,2-d][1,3]オキサジン-2,4(1H)-ジオン

文献 (Le Count, D. J. and co-workers, Synthesis, 1982, 972-973) の手順に従って、2,3-ピリジンカルボン酸無水物 (11.4 g、76 mmol) およびトリメチルシリルアジド (11.0 mL、80 mmol) から、標題化合物を少量の副生成物として製造した (0.50 g、4%)。

【1075】

【化373】

20

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.56 (dd, $J=8.46, 1.47$ Hz, 1 H) 7.71 (dd,
 $J=8.46, 4.41$ Hz, 1 H) 8.51 (dd, $J=4.41, 1.47$ Hz, 1 H) 11.78 (s, 1 H).

【1076】

実施例 159B

1-ブチル-2H-ピリド[3,2-d][1,3]オキサジン-2,4(1H)-ジオン

実施例 1A の生成物に代えて実施例 159A の生成物を用いて、実施例 1B の手順に従って標題化合物を製造した (0.12 g、35%)。

30

【1077】

【化374】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.92 (t, $J=7.35$ Hz, 3 H) 1.40 (m, $J=15.26, 7.17$ Hz, 2 H)
 1.60 (m, 2 H) 3.98 (m, 2 H) 7.81 (dd, $J=8.82, 4.41$ Hz, 1 H) 7.97 (dd, $J=8.64, 1.29$ Hz, 1 H)
 8.55 (dd, $J=4.23, 1.29$ Hz, 1 H).

【1078】

実施例 159C

40

1-ブチル-3-(1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-1,5-ナフチリジン-2(1H)-オン

実施例 1B の生成物に代えて実施例 159B の生成物を用いて、実施例 1D の手順に従って標題化合物を製造した (0.053 g、25%)。MS (ESI-) m/z 397 ($M-H$)⁻。実施例 1D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【1079】

【化 3 7 5】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.94 (t, $J=7.17$ Hz, 3 H)
 1.39 (m, 2 H) 1.54 (m, 2 H) 4.07 (t, $J=7.72$ Hz, 2 H) 7.28 (m, 2 H) 7.56 (m, 2 H) 7.68 (dd,
 $J=7.91, 1.29$ Hz, 1 H) 7.77 (d, $J=8.46$ Hz, 1 H) 8.39 (d, $J=4.04$ Hz, 1 H) 16.15 (s, 1 H).

【1 0 8 0】

実施例 1 6 0

1-ベンジル-3-(1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-1,5-ナフチリジン-2(1H)-オン

10

実施例 1 6 0 A

1-ベンジル-2H-ピリド[3,2-d][1,3]オキサジン-2,4(1H)-ジオン

実施例 1 A の生成物に代えて実施例 1 5 9 A の生成物を用い、*n*-ブチルブロマイドに代えてベンジルブロマイドを用いて、実施例 1 B の手順に従って標題化合物を製造した (0.92 g、60%)。

【1 0 8 1】

【化 3 7 6】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 5.28
 (s, 2 H) 7.33 (m, 3 H) 7.43 (m, 2 H) 7.70 (m, 2 H) 8.54 (dd, $J=3.86, 1.65$ Hz, 1 H).

20

【1 0 8 2】

実施例 1 6 0 B

1-ベンジル-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,5-ナフチリジン-3-カルボン酸エチル

実施例 1 B の生成物に代えて実施例 1 6 0 A の生成物を用いて、実施例 8 9 A の手順に従って標題化合物を製造した (0.110 g、23%)。MS (DCI) m/z 325 ($M+H$)⁺。

【1 0 8 3】

実施例 1 6 0 C

N-[2-(アミノスルホニル)フェニル]-1-ベンジル-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,5-ナフチリジン-3-カルボキサミド

30

実施例 8 9 A の生成物に代えて実施例 1 6 0 B の生成物を用い、2-アミノ-4-クロロベンゼンスルホンアミドに代えて2-アミノベンゼンスルホンアミドを用いて、実施例 8 9 B の手順に従って標題化合物を製造した (0.12 g、86%)。MS (ESI-) m/z 449 ($M-H$)⁻。

【1 0 8 4】

実施例 1 6 0 D

1-ベンジル-3-(1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-1,5-ナフチリジン-2(1H)-オン

40

実施例 8 4 B の生成物に代えて実施例 1 6 0 C の生成物を用いて、実施例 8 4 C の手順に従って標題化合物を製造した (0.120 g、99%)。MS (ESI-) m/z 431 ($M-H$)⁻。実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【1 0 8 5】

【化 3 7 7】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 5.39 (s, 2 H) 7.25 (m, 7 H) 7.40 (dd, $J=8.46, 4.41$ Hz, 1 H) 7.57 (m, 2 H) 7.68 (d, $J=8.09$ Hz, 1 H) 8.35 (d, $J=4.04$ Hz, 1 H) 16.11 (s, 1 H).

【1 0 8 6】

実施例 1 6 1

1-ベンジル-4-クロロ-3-(1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-3-イル)-1, 8-ナフチリジン-2 (1 H)-オン 10

文献 (Stadlbauer, W. and co-workers, Journal of Heterocyclic Chemistry, 35, 19 98, 627-636) の手順に従って、実施例 1 5 B の生成物およびホスホリルクロライドから標題化合物を製造した (2. 07 g、88%)。

【1 0 8 7】

【化 3 7 8】

MS (ESI-) m/z 449 (M-H) $^-$; ^1H

NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 5.68 (s, 2 H) 7.29 (m, 6 H) 7.57 (m, 2 H) 7.75 (m, 1 H) 7.92 (dd, $J=7.91, 1.29$ Hz, 1 H) 8.56 (dd, $J=8.09, 1.47$ Hz, 1 H) 8.87 (dd, $J=4.60, 1.65$ Hz, 1 H) 12.73 (s, 1 H). 20

【1 0 8 8】

実施例 1 6 2

3-(1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-1-{[(1 E)-フェニルメチレン]アミノ}-2 (1 H)-キノリノ
ン

実施例 1 6 2 A2-[(2 E)-2-ベンジリデンヒドラジノ]安息香酸

文献 (Fischer, E. and co-workers, Chem. Ber., 35, 1902, 2318) の手順に従って、 2-ヒドラジノ安息香酸塩酸塩 (1. 89 g、10. 0 mmol) およびベンズアルデヒド (1. 06 g、10. 0 mmol) から標題化合物を製造した (2. 4 g、定量的収率)。MS (DCI) m/z 241 (M+H) $^+$ 。 30

【1 0 8 9】

実施例 1 6 2 B

1-{[(1 E)-フェニルメチレン]アミノ}-2 H-3, 1-ベンゾオキサジン-2, 4 (1 H)-ジオン

実施例 1 6 2 A の生成物 (1. 2 g、5. 0 mmol) および水酸化カリウム (0. 336 g、6. 0 mmol) の水 (15 mL) 溶液に 0℃で、20%ホスゲンのトルエン溶液 (3. 5 mL、6. 5 mmol) を滴下し、1時間攪拌し、1M NaOHで処理して pHを10とし、酢酸エチル 30 mLで3回抽出した。酢酸エチル抽出液を合わせ、ブラインで洗浄し、脱水し (Na₂SO₄)、濃縮して、標題化合物を得た (0. 32 g、24%)。MS (DCI) m/z 267 (M+H) $^+$ 。 40

【1 0 9 0】

実施例 1 6 2 C

3-(1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-1-{[(1 E)-フェニルメチレン]アミノ}-2 (1 H)-キノリノ
ン

実施例 1 B の生成物に代えて実施例 1 6 2 B の生成物を用いて、実施例 1 D の手順に従って標題化合物を製造した (0. 110 g、49%)。MS (ESI-) m/z 443 (50

M-H)⁻。実施例 1 D の手順に従って、標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【1091】

【化379】

¹H NMR (300 MHz, DMSO- d₆) δ 7.16 (m, 1 H) 7.30 (m, 2 H) 7.54 (m, 6 H) 7.67 (dd, J=8.09, 1.47 Hz, 1 H) 7.99 (m, 2 H) 8.13 (dd, J=7.91, 1.29 Hz, 1 H) 9.04 (s, 1 H) 16.09 (s, 1 H).

【1092】

実施例 163

1-アミノ-3-(1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-2(1H)-キノリノン

実施例 162 C の生成物 (0.075 g, 0.17 mmol) の 10% 水酸化カリウム水溶液 (5 mL) 溶液を 2 時間還流させ、冷却し、12 M HCl で処理して pH 3 としたところ、沈殿が生じた。固体を濾過によって回収し、水で繰り返し洗浄し、恒量となるまで乾燥して、所望の生成物を得た (0.050 g, 83%)。MS (ESI-) m/z 355 (M-H)⁻。実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【1093】

【化380】

¹H NMR (300 MHz, DMSO- d₆) δ 5.31 (s, 2 H) 7.05 (t, J=8.09 Hz, 1 H) 7.27 (m, 2 H) 7.53 (m, 2 H) 7.67 (m, 2 H) 8.07 (dd, J=8.09, 1.47 Hz, 1 H) 16.38 (s, 1 H).

【1094】

実施例 164

3-(1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-1-(2-フェニルエチル)-1, 8-ナフチリジン-2(1H)-オン

実施例 164 A

2-[(2-フェニルエチル)アミノ]ニコチン酸エチル

2-エチル-βチルアミンに代えてフェネチルアミンを用いて、実施例 3 A の手順に従って標題化合物を製造した (1.98 g, 73%)。MS (DCI) m/z 271 (M+H)⁺。

【1095】

実施例 164 B

1-(2-フェニルエチル)-2H-ピリド[2, 3-d][1, 3]オキサジン-2, 4(1H)-ジオン

実施例 3 A の生成物に代えて 164 A の生成物を用いて、実施例 3 B の手順に従って標題化合物を製造した (0.53 g, 99%)。MS (DCI) m/z 269 (M+H)⁺。

【1096】

実施例 164 C

3-(1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-1-(2-フェニルエチル)-1, 8-ナフチリジン-2(1H)-オン

実施例 1 B の生成物に代えて実施例 164 B の生成物を用いて、実施例 1 D の手順に従って標題化合物を製造した (0.132 g, 59%)。MS (ESI-) m/z 445 (M-H)⁻。実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【1097】

10

20

30

40

【化 3 8 1】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.87 (m, 2 H) 4.47 (m, 2 H) 7.16 (dd, $J=7.72, 4.78$ Hz, 1 H) 7.29 (m, 7 H) 7.57 (m, 1 H) 7.67 (d, $J=7.72$ Hz, 1 H) 8.40 (dd, $J=7.72, 1.84$ Hz, 1 H) 8.57 (dd, $J=4.78, 1.84$ Hz, 1 H) 15.90 (s, 1 H).

【1 0 9 8】

実施例 1 6 5

1-ブチル-4-クロロ-3-(1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジジン-3-イル)-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン

10

実施例 1 5 B の生成物に代えて実施例 1 D の生成物を用いて、実施例 1 6 1 の手順に従って標題化合物を製造した。

【1 0 9 9】

実施例 1 6 6

4-アミノ-1-ブチル-3-(1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジジン-3-イル)-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン

実施例 1 6 5 の生成物 (0.10 g、0.24 mmol) およびアンモニア (2 M メタノール溶液 2 mL、4.0 mmol) の溶液を封管中にて 100 °C で 2 時間攪拌し、放冷して室温とした。得られた固体を濾過によって回収し、メタノール (2 mL) で洗浄して、標題化合物を褐色固体として得た (0.019 g、20%)。

20

【1 1 0 0】

【化 3 8 2】

MS (ESI-)

m/z 396 (M-H)-; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.94 (t, $J=7.35$ Hz, 3H), 1.38 (m, 2H), 1.66 (m, 2H), 4.44 (t, $J=7.35$ Hz, 2H), 7.48 (m, 2H), 7.55 (d, $J=8.09$ Hz, 1H), 7.70 (t, $J=8.46$ Hz, 1H), 7.84 (dd, $J=7.72, 1.10$ Hz, 1H), 8.77 (d, $J=8.09$ Hz, 1H), 8.82 (dd, $J=4.78, 1.47$ Hz, 1H), 9.84 (brs, 1H).

【1 1 0 1】

30

実施例 1 6 7

1-ブチル-3-(1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジジン-3-イル)-4-(メチルアミノ)-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン

アンモニア (2 M メタノール溶液) に代えてメチルアミン (2 M メタノール溶液) を用いて、実施例 1 6 6 の手順に従って標題化合物を褐色固体として得た (0.023 g、23%)。

【1 1 0 2】

【化 3 8 3】

MS (ESI-) m/z 410 (M-H)-; ^1H NMR (300

MHz, DMSO- d_6) δ 0.91 (t, $J=7.17$ Hz, 3H), 1.34 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 2.95 (d, $J=5.15$ Hz, 3H), 4.31 (m, $J=7.36$ Hz, 2H), 7.36 (dd, $J=8.09, 4.78$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J=8.46$ Hz, 1H), 7.49 (t, $J=8.09$ Hz, 1H), 7.71 (m, 2H), 7.85 (dd, $J=7.91, 1.29$ Hz, 1H), 8.56 (dd, $J=8.27, 1.29$ Hz, 1H), 8.69 (dd, $J=4.60, 1.29$ Hz, 1H), 12.44 (brs, 1H).

40

【1 1 0 3】

実施例 1 6 8

1-ブチル-4-(ジメチルアミノ)-3-(1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジジン-3-イル)-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン

アンモニア (2 M メタノール溶液) に代えてジメチルアミン (2 M メタノール溶液) を

50

用いて、実施例 166 の手順に従って標題化合物を褐色固体として得た (0.015 g、15%)。

【1104】

【化384】

MS (ESI-) m/z 424 (M-H)-; ^1H NMR (300

MHz, DMSO- d_6) δ 0.93 (t, $J=7.35$ Hz, 3H), 1.36 (m, 2H), 1.63 (m, 2H), 2.99 (s, 6H), 4.36 (t, $J=7.72$ Hz, 2H), 7.38 (m, 2H), 7.51 (m, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.88 (dd, $J=8.09$, 1.47 Hz, 1H), 8.36 (dd, $J=8.09$, 1.47 Hz, 1H), 8.71 (dd, $J=4.78$, 1.84 Hz, 1H), 12.45 (s, 1H).

10

【1105】

実施例 169

1-ブチル-3-(1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-4-ヒドラジノ-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン

アンモニア (2 M メタノール溶液) に代えてヒドラジンをういて、実施例 166 の手順に従って標題化合物を褐色固体として得た (0.026 g、26%)。

【1106】

【化385】

MS (ESI-) m/z 411 (M-H)-; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.94 (t, $J=7.35$ Hz, 3H), 1.39 (m, 2H), 1.64 (m, 2H), 3.35 (brs, 3H), 4.41 (t, $J=7.72$ Hz, 2H), 7.04 (t, $J=7.54$ Hz, 1H), 7.42 (dd, $J=7.72$, 4.78 Hz, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.83 (dd, $J=7.91$, 1.65 Hz, 1H), 8.49 (dd, $J=7.72$, 1.84 Hz, 1H), 8.64 (d, $J=8.46$ Hz, 1H), 8.68 (dd, $J=4.78$, 1.84 Hz, 1H), 9.65 (s, 1H).

20

【1107】

実施例 170

4-アジド-1-ブチル-3-(1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン

実施例 165 の生成物 (0.1 g、0.24 mmol) およびナトリウムアジド (0.037 g、0.571 mmol) のジメチルホルムアミド (2.5 mL) 溶液を 80 °C で 1.5 時間攪拌し、放冷して室温とし、減圧下に濃縮した。粗残留物を、20% から 80% アセトニトリル/水 (1% トリフルオロ酢酸含有) を溶離液とする C8 HPLC カラムによって精製して、標題化合物を得た (0.025 g、カラム精製後 26%)。

30

【1108】

【化386】

MS (ESI-) m/z 422 (M-H)-; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.94 (t, $J=7.35$ Hz, 3H), 1.38 (m, 2H), 1.67 (m, 2H), 4.42 (t, $J=7.54$ Hz, 2H), 7.41 (d, $J=7.72$ Hz, 1H), 7.46 (dd, $J=7.91$, 4.60 Hz, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.91 (dd, $J=8.09$, 1.10 Hz, 1H), 8.41 (dd, $J=8.09$, 1.84 Hz, 1H), 8.84 (dd, $J=4.41$, 1.84 Hz, 1H), 12.74 (s, 1H).

40

【1109】

実施例 171

1-ブチル-3-(1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-4-[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン

アンモニア (2 M メタノール溶液) に代えてエタノールアミン (0.25 g、4.0 mmol) および脱水メタノール (2 mL) をういて、実施例 166 の手順に従って標題化合物を製造した (0.02 g、19%)。

【1110】

50

【化 3 8 7】

MS (ESI-) m/z 440 (M-H)-; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.92 (t, $J=7.35$ Hz, 3H), 1.35 (m, 2H), 1.61 (m, 2H), 2.71 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.47 (m, 2H), 3.57 (m, 2H), 4.32 (t, $J=7.36$ Hz, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.39 (d, $J=6.99$ Hz, 1H), 7.44 (t, $J=7.72$ Hz, 1H), 7.51 (brs, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.81 (dd, $J=7.91, 1.29$ Hz, 1H), 8.66 (dd, $J=8.09, 1.47$ Hz, 1H), 8.69 (dd, $J=4.78, 1.47$ Hz, 1H).

【1 1 1 1】

実施例 1 7 2

10

3 - (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-3-イル) - 4-ヒドロキシ-1-プロポキシキノリン-2 (1H) - オン

実施例 1 7 2 A2 - (ヒドロキシアミノ) 安息香酸エチル

文献 (Entwistle and Gilkerson, Tetrahedron, 34, 1978, 213-215) の手順に従って、2-ニトロ安息香酸エチルから標題化合物が製造される。

【1 1 1 2】

実施例 1 7 2 B2 - (プロポキシアミノ) 安息香酸エチル

実施例 1 A の生成物に代えて実施例 1 7 2 A の生成物を用い、 n -ブチルブロマイドに代えて n -プロピルブロマイドを用いて、実施例 1 B の手順に従って標題化合物が製造される。

20

【1 1 1 3】

実施例 1 7 2 C

2 - [(3-エトキシ-3-オキソプロパノイル) (プロポキシ) アミノ] 安息香酸エチル

実施例 1 5 7 A の生成物に代えて実施例 1 7 2 B の生成物を用いて、実施例 1 5 7 B の手順に従って標題化合物が製造される。

【1 1 1 4】

実施例 1 7 2 D

30

4-ヒドロキシ-2-オキソ-1-プロポキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸エチル

実施例 1 5 7 B の生成物に代えて実施例 1 7 2 C の生成物を用いて、実施例 1 5 7 C の手順に従って標題化合物が製造される。

【1 1 1 5】

実施例 1 7 2 E

N - [2 - (アミノスルホニル) フェニル] - 4-ヒドロキシ-2-オキソ-1-プロポキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボキサミド

実施例 8 4 B の生成物に代えて実施例 1 7 2 D の生成物を用い、実施例 8 4 A の生成物に代えて2-アミノスルホンアミドを用いて、実施例 8 4 C の手順に従って標題化合物が製造される。

40

【1 1 1 6】

実施例 1 7 2 F

3 - (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-3-イル) - 4-ヒドロキシ-1-プロポキシキノリン-2 (1H) - オン

実施例 8 4 C の生成物に代えて実施例 1 7 2 E の生成物を用いて、実施例 8 4 D の手順に従って標題化合物が製造される。実施例 1 D の手順に従って、標題化合物のナトリウム塩が製造される。

【1 1 1 7】

実施例 1 7 3

50

7-ベンジル-5-(1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル)-7,7a-ジヒドロチエノ[2,3-b]ピリジン-6(3aH)-オン

実施例 173A

2-アミノ-4-(ヒドロキシメチル)チオフェン-3-カルボン酸メチル

シアノ酢酸メチル (1.18 mL、13.28 mmol) および硫化ナトリウム・10水和物 (3.20 g、13.28 mmol) のメタノール (25 mL) 溶液を 0℃で、1-アセトキシ-3-クロロアセトン (2.0 g、13.28 mmol) で処理した。冷却浴を外し、トリエチルアミン (1.86 mL、13.28 mmol) を滴下した。溶液を室温で 20 時間攪拌し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、溶媒を減圧下に除去して、標題化合物を得た (1.25 g、51%)。 10

【1118】

【化388】

MS (DCI/NH₃) m/z 188 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO- d₆)

δ 3.68 (s, 3 H) 4.45 (dd, J=5.52, 1.47 Hz, 2 H) 4.88 (t, J=5.70 Hz, 1 H) 6.12 (s, 1 H) 7.28 (s, 2 H)

【1119】

実施例 173B

2-アミノ-4-({ [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } メチル) チオフェン-3-カルボン酸メチル 20

実施例 173A の生成物 (1.25 g、6.70 mmol) および N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.71 mL、7.35 mmol) の塩化メチレン溶液を 0℃で、トリフルオロメタンスルホン酸 t-ブチルジメチルシリル (0.85 mL、6.70 mmol) で処理した。0℃で 1 時間攪拌後、溶液を水に投入し、塩化メチレンで抽出し、硫酸ナトリウムで脱水した。溶媒を減圧下に除去して、標題化合物を得た (0.87 g、78%)。

【1120】

【化389】

MS (DCI/NH₃) m/z 302 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO- d₆) δ 0.00

(m, 6 H) 0.84 (s, 9 H) 3.62 (s, 3 H) 4.59 (d, J=1.47 Hz, 2 H) 6.03 (m, 1 H) 7.22 (s, 2 H). 30

【1121】

実施例 173C

2-(ベンジルアミノ)-4-({ [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } メチル) チオフェン-3-カルボン酸メチル

実施例 173B の生成物 (0.36 g、1.20 mmol) および炭酸カリウム (0.185 g、1.30 mmol) のアセトニトリル (5 mL) 溶液を、45℃で 24 時間にわたりベンジルブロマイド (0.16 mL、1.25 mmol) で処理した。溶液を水に投入し、酢酸エチルで抽出した (2 回)。合わせた有機層を濃縮し、塩化メチレンを溶離液とするフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た (0.17 g、36%)。 40

【1122】

【化390】

MS (DCI/NH₃) m/z 392 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO- d₆) δ 0.00 (m, 6 H) 0.84 (s, 9

H) 3.67 (m, 3 H) 4.38 (d, J=5.88 Hz, 2 H) 4.62 (d, J=1.47 Hz, 2 H) 6.12 (s, 1 H) 7.28 (m, 5

H) 8.16 (t, J=6.07 Hz, 1 H).

【1123】

実施例 173D

1-ベンジル-5-({ [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} メチル) -2H-チエノ [2, 3-d] [1, 3] オキサジン-2, 4 (1H) -ジオン

実施例 3A の生成物に代えて実施例 173C の生成物を用いて、実施例 3B の手順に従って標題化合物を製造した (0.015 g, 83%)。MS (DCI/NH₃) m/z 404 (M+H)⁺。

【1124】

実施例 173E

7-ベンジル-5-(1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル)-7, 7A-ジヒドロチエノ [2, 3-b] ピリジン-6 (3AH) -オン

実施例 1B の生成物に代えて実施例 173D の生成物を用いて、実施例 1D の手順に従って標題化合物を製造した (0.013 g, 8%)。

【1125】

【化391】

MS(DCI/NH₃) m/z 468 (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4.78 (s, 2H) 5.42 (s, 2H) 7.13 (s, 1H) 7.32 (m, 5H) 7.53 (t, J=7.17 Hz, 1H) 7.64 (d, J=9.93 Hz, 1H) 7.75 (m, 1H) 7.91 (d, J=6.99 Hz, 1H).

10

20

【1126】

実施例 174

1-ベンジル-3-(6-クロロ-1, 1-ジオキシド-4H-チエノ [3, 2-e] [1, 2, 4] チアジジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-1, 8-ナフチリジン-2 (1H) -オン

実施例 174A

3-アミノ-5-クロロチオフエン-2-スルホンアミド

文献 (Hansen, J. and coworkers, J. of Medicinal Chemistry 2002, 45, 4171-4187) の手順に従って、標題化合物が製造される。

30

【1127】

実施例 174B

N-[2-(アミノスルホニル)-5-クロロチエン-3-イル]-1-ベンジル-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボキサミド

実施例 84A の生成物に代えて実施例 174A の生成物を用い、2-アミノ-5-ブロモベンゼンスルホンアミドに代えて3-アミノ-5-クロロチオフエン-2-スルホンアミドを用いて、実施例 84C の手順に従って標題化合物が製造される。

【1128】

実施例 174C

1-ベンジル-3-(6-クロロ-1, 1-ジオキシド-4H-チエノ [3, 2-e] [1, 2, 4] チアジジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-1, 8-ナフチリジン-2 (1H) -オン

実施例 84C の生成物に代えて実施例 174B の生成物を用いて、実施例 84D の手順に従って標題化合物が製造される。

40

【1129】

実施例 175

1-ベンジル-3-(6-クロロ-1, 1-ジオキシド-4H-チエノ [3, 2-e] [1, 2, 4] チアジジン-3-イル)-4-ヒドロキシキノリン-2 (1H) -オン

実施例 175A

50

N-〔2-(アミノスルホニル)-5-クロロチエン-3-イル〕-1-ベンジル-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボキサミド

実施例 8 4 A の生成物に代えて実施例 1 7 4 A の生成物を用い、実施例 8 4 B の生成物に代えて実施例 9 9 A の生成物を用いて、実施例 8 4 C の手順に従って標題化合物が製造される。 実施例 1 7 5 B

【1 1 3 0】

1-ベンジル-3-(6-クロロ-1, 1-ジオキシド-4 H-チエノ〔3, 2-e〕〔1, 2, 4〕チアジアジン-3-イル)-4-ヒドロキシキノリン-2 (1 H)-オン

実施例 8 4 C の生成物に代えて実施例 1 7 5 A の生成物を用いて、実施例 8 4 D の手順に従って標題化合物が製造される。

10

【1 1 3 1】

実施例 1 7 6

3-〔5-(アミノメチル)-1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル〕-1-ベンジル-4-ヒドロキシ-1, 8-ナフチリジン-2 (1 H)-オン

実施例 9 7 の生成物 (9 1. 6 m g、0. 2 0 0 2 m m o l) およびラネー-ニッケル (0. 9 4 g) のテトラヒドロフラン (9 2 m L) およびトリエチルアミン (4. 5 m L) 中混合物を、約 0. 4 1 M P a (6 0 p s i) H₂ 圧にて 5 0 °C で 2 日間水素化し、2 4 時間後には追加のラネー-ニッケル (0. 9 4 g) を加えた。反応液を冷却して室温とし、濾過し、ロータリーエバポレータで濃縮して緑様-黄色固体を得た。残留物を、流量 7 0 m L / 分で 1 2 分間かけての (1 5 分の溶離時間) 1 0 % から 1 0 0 % アセトニトリル / 0. 1 % T F A 水溶液の勾配を用いるウォーターズ・シンメトリ- C 8 カラム (4 0 m m × 1 0 0 m m、粒径 7 μ m) での分取 H P L C によって精製して、標題化合物を白色固体として得た (1 1 m g、1 2 %)。

20

【1 1 3 2】

【化 3 9 2】

MS (ESI)⁻ m/z 460 (M-H)⁻; ¹H NMR

(300 MHz, DMSO- d₆) δ 4.31 (s, 2 H) 5.64 (s, 2 H) 7.28 (m, 6 H) 7.49 (m, 1 H) 7.74 (d, J=7.35 Hz, 1 H) 7.85 (d, J=7.72 Hz, 1 H) 8.48 (m, 3 H) 8.68 (m, 1 H).

30

【1 1 3 3】

実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【1 1 3 4】

【化 3 9 3】

¹H NMR (300

MHz, DMSO- d₆) δ 4.16 (s, 2 H) 5.54 (s, 2 H) 7.24 (m, 7 H) 7.65 (d, J=7.72 Hz, 2 H) 8.43 (dd, J=7.54, 1.65 Hz, 1 H) 8.50 (dd, J=4.41, 1.84 Hz, 1 H).

【1 1 3 5】

実施例 1 7 7

8-ベンジル-3-クロロ-6-(1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-5-ヒドロキシピリド〔2, 3-c〕ピリダジン-7 (8 H)-オン

40

実施例 1 7 7 A

3-(ベンジルアミノ)-6-クロロピリダジン-4-カルボン酸

2, 5-ジクロロ-ピリジジン-3-カルボキシレート (0. 4 0 g、2. 0 7 m m o l) のトルエン (8 m L) 溶液を、9 0 °C で 8 時間にわたりトリエチルアミン (0. 7 2 m L、5. 2 0 m m o l) およびベンジルアミン (0. 2 3 m L、2. 0 7 m m o l) と反応させた。溶液を水と酢酸エチルとの間で分配した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮して、標題化合物を得た (0. 2 5 7 g、4 7 %)。MS (D C I / N H

50

₃) m/z 264 (M+H⁺)⁺。

【1136】

実施例 177B

8-ベンジル-3-クロロ-5H-ピリダジノ [3, 4-d] [1, 3] オキサジン-5, 7 (8H) -ジオン

実施例 108B の生成物に代えて実施例 177A の生成物を用いて、実施例 108C の手順に従って標題化合物が製造される。

【1137】

実施例 177C

8-ベンジル-3-クロロ-6-(1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-3-イル)-5-ヒドロキシピリド [2, 3-c] ピリダジン-7 (8H) -オン

実施例 1B の生成物に代えて実施例 177B の生成物を用いて、実施例 1D の手順に従って標題化合物が製造される。

【1138】

実施例 178

8-ベンジル-6-(1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-3-イル)-5-ヒドロキシ-3-(メチルチオ)ピリド [2, 3-c] ピリダジン-7 (8H) -オン

実施例 177 の生成物を、高温でメタンチオールの特ルエン溶液と反応させる。反応液を濃縮して標題化合物を得る。

【1139】

実施例 179

8-ベンジル-6-(1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-3-イル)-5-ヒドロキシピリド [2, 3-c] ピリダジン-7 (8H) -オン

実施例 108D の生成物に代えて実施例 178 の生成物を用いて、実施例 109 の手順によって標題化合物を製造する。

【1140】

実施例 180

1-ベンジル-3-(1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-1, 6-ナフチリジン-2-(1H) -オン

実施例 180A

4-(ベンジルアミノ)ニコチン酸メチル

文献 (Winn, et. al., J. Med. Chem., 36, 1993, 2676-2688) の手順に従って、3-カルボメトキシ-4-クロロピリジンおよびベンジルアミンから標題化合物が製造される。

【1141】

実施例 180B

1-ベンジル-2H-ピリド [4, 3-d] [1, 3] オキサジン-2, 4 (1H) -ジオン

実施例 3A の生成物に代えて実施例 180A の生成物を用いて、実施例 3B の手順に従って標題化合物が製造される。

【1142】

実施例 180C

1-ベンジル-3-(1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-1, 6-ナフチリジン-2 (1H) -オン

実施例 1B の生成物に代えて実施例 180B の生成物を用いて、実施例 1D の手順に従って標題化合物が製造される。

【1143】

実施例 181

1-ベンジル-3-(1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-1,7-ナフチリジン-2(1H)-オン

実施例 181A

2H-ピリド[3,4-d][1,3]オキサジン-2,4(1H)-ジオン

実施例 110A の手順に従って、3-アミノイソニコチン酸から標題化合物が製造される。

【1144】

実施例 181B

1-ベンジル-2H-ピリド[3,4-d][1,3]オキサジン-2,4(1H)-ジオン

それぞれ、実施例 1A の生成物に代えて実施例 181A の生成物を用い、DMA に代えて DMF を用い、n-ブチルブロマイドに代えてベンジルブロマイドを用いて、実施例 1B の手順に従って標題化合物が製造される。

【1145】

実施例 181C

1-ベンジル-3-(1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-1,7-ナフチリジン-2(1H)-オン

実施例 1B の生成物に代えて実施例 181C の生成物を用いて、実施例 1D の手順に従って標題化合物が製造される。

【1146】

実施例 182

1-(ベンジルアミノ)-3-(1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジジン-3-イル)-4-ヒドロキシキノリン-2-(1H)-オン

実施例 162 の生成物 (0.133 g、0.3 mmol) および 10% パラジウム/炭素 (0.02 g、触媒量) の THF (25 mL) 中スラリーを、1 気圧の水素下に 4 時間水素化し、セライトで濾過し、濾液を濃縮した。残留物を DMSO 1 mL / MeOH 5 mL 中で 15 分間スラリーとし、固体を濾過によって回収し、真空乾燥して、標題化合物を得た (0.08 g、60%)。MS (ESI-) m/z 445 (M-H)⁻。実施例 1D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【1147】

【化 394】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.93 (s, 2 H) 6.09 (t, J=6.99 Hz, 1 H)

7.09 (t, J=7.35 Hz, 1 H) 7.35 (m, 5 H) 7.54 (m, 4 H) 7.69 (t, J=8.82 Hz, 2 H) 8.10 (dd,

J=7.91, 1.29 Hz, 1 H) 16.28 (s, 1 H).

【1148】

実施例 183A

2-アミノ-5-メトキシベンゼンスルホンアミド

文献 (Journal of the Chemical Society, Perkin 1, 1979, 1043) に記載の手順を用いて、標題化合物を 4-メトキシアニリンから製造した。

【1149】

実施例 183B

(7-メトキシ-1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジジン-3-イル) 酢酸エチル

実施例 183A の生成物 (0.534 g、2.64 mmol) およびトリエチルアミン (0.44 mL、3.17 mmol) の脱水塩化メチレン (8 mL) 溶液に窒素下にて 0℃ で、エチルマロニルクロライド (0.39 mL、3.04 mmol) を滴下した。得られた混合物を 25℃ で 6 時間攪拌した。反応混合物を 1N HCl (30 mL) で希釈し、水層を酢酸エチルで抽出した (30 mL で 2 回)。合わせた有機抽出液をブラインで洗

10

20

30

40

50

浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水し、濾過した。濾液を濃縮し、得られた褐色固体を塩化メチレン／メタノールから再結晶して、ピンク固体を得た（420 mg）。固体を無水炭酸ナトリウム（700 mg、6.65 mmol）の脱水エタノール（15 mL）溶液で処理し、7時間加熱還流した。固体を濾去し、濾液を濃縮して、標題化合物を白色固体として得た（420 mg、2段階の総収率50%）。

【1150】

【化395】

MS (ESI) m/z 297

(M-H)⁻. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.19 (t, J=7.17 Hz, 3 H) 3.23 (s, 2 H) 3.75 (s, 3 H) 4.07 (q, J=6.99 Hz, 2 H) 6.99 (m, 3 H).

10

【1151】

実施例183C

4-ヒドロキシ-3-(7-メトキシ-1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-1-(3-メチルブチル)-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン

実施例183Bの生成物（0.5 g、1.6 mmol）および実施例12Aの生成物（0.375 g、1.6 mmol）の脱水THF（16 mL）溶液に窒素下にて0℃で、水素化ナトリウム（95%、0.162 g、6.4 mmol）を加えた。反応液を4時間加熱還流し、冷却して0℃とし、氷酢酸（3 mL）を滴下した。得られた混合物を2時間加熱還流し、冷却して25℃とし、氷水（150 mL）で希釈した。得られた沈殿を濾過によって回収し、水で洗浄し、ジオキサン／水から再結晶して、標題化合物を得た（566 mg、80%）。実施例1Dの手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

20

【1152】

【化396】

MS (ESI-) m/z 441 (M-

H)⁻. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.96 (d, J=6.62 Hz, 6 H) 1.48 (m, 2 H) 1.64 (m, 1 H) 3.82 (s, 3 H) 4.29 (m, 2 H) 7.16 (m, 4 H) 8.36 (dd, J=7.54, 2.02 Hz, 1 H) 8.52 (dd, J=4.60, 2.02 Hz, 1 H) 15.86 (s, 1 H).

30

【1153】

実施例184

4-ヒドロキシ-3-(7-ヒドロキシ-1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-1-(3-メチルブチル)-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン

実施例183Cの生成物（0.027 g、0.061 mmol）の塩化メチレン（0.6 mL）溶液を、25℃で18時間にわたり三臭化ホウ素（1.0 M、0.37 mL、0.37 mmol）の塩化メチレン溶液と反応させた。メタノールで反応停止し、25℃で30分間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮して、標題化合物を固体として得た（20.4 mg、78%）。2当量の水酸化ナトリウムを用い、実施例1Dの手順に従って標題化合物の2ナトリウム塩を製造した。

40

【1154】

【化 3 9 7】

MS (ESI-) m/z 427

(M-H)⁻. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.96 (d, J=6.62 Hz, 6 H) 1.47 (m, 2 H) 1.64 (m, 1 H) 4.29 (m, 2 H) 6.51 (m, 2 H) 6.78 (m, 1 H) 7.09 (dd, J=7.72, 4.78 Hz, 1 H) 8.34 (dd, J=7.35, 1.84 Hz, 1 H) 8.48 (dd, J=4.60, 2.02 Hz, 1 H) 15.23 (br s, 1 H).

【1 1 5 5】

実施例 1 8 5

({ 3 - [4 - ヒドロキシ - 1 - (3 - メチルブチル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル] - 1 , 1 - ジオキシド - 4 H - 1 , 2 , 4 - ベンゾチアジアジン - 7 - イル } オキシ) アセトニトリル 10

実施例 1 8 4 の生成物 (0 . 0 5 0 g 、 0 . 1 2 m m o l) の N , N - ジメチルホルムアミド (1 m L) 溶液を、 2 5 ° C で 3 0 時間 に わた り 2 - ブロモアセトニトリル (1 4 μ L 、 0 . 2 m m o l) 、 炭酸カリウム (0 . 0 2 9 g 、 0 . 2 2 m m o l) および ヨウ化テトラブチルアンモニウム (触媒量) と 反応させた。反応混合物を水 (5 0 m L) で希釈し、濃酢酸で p H 5 の酸性とした。反応液を酢酸エチルで抽出し、有機層を重炭酸ナトリウム水溶液、水およびブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。得られた残留物をヘキサンおよび塩化メチレンで磨砕して、標題化合物を 20
淡黄色固体として得た (1 6 . 8 m g 、 3 0 %) 。実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【1 1 5 6】

【化 3 9 8】

(ESI-) m/z 466 (M-H)⁻. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.96 (d, J=6.62 Hz, 6 H) 1.47 (m, 2 H) 1.64 (m, 1 H) 4.29 (m, 2 H) 5.27 (s, 2 H) 7.13 (dd, J=7.72, 4.78 Hz, 1 H) 7.31 (m, 3 H) 8.36 (dd, J=7.72, 1.84 Hz, 1 H) 8.53 (dd, J=4.78, 1.84 Hz, 1 H) 15.99 (s, 1 H).

【1 1 5 7】

実施例 1 8 6

3 - (1 , 1 - ジオキシド - 7 - プロポキシ - 4 H - 1 , 2 , 4 - ベンゾチアジアジン - 3 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 1 - (3 - メチルブチル) - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 (1 H) - オン 30

実施例 1 8 4 の生成物 (0 . 0 3 0 g 、 0 . 0 7 m m o l) の N , N - ジメチルホルムアミド (1 m L) 溶液を、 2 5 ° C で 9 6 時間 に わた り 1 - ブロモプロパン (0 . 0 2 5 m L 、 0 . 2 8 m m o l) 、 炭酸カリウム (6 0 m g 、 0 . 4 2 m m o l) および ヨウ化テトラブチルアンモニウム (触媒量) と 反応させた。反応混合物を水で希釈し、濃酢酸で p H 5 の酸性とした。反応液を酢酸エチルで抽出し、有機層を重炭酸ナトリウム水溶液、水およびブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。得られた残留物を、塩化メチレン：ヘキサンから再結晶して標題化合物を得た (1 4 m g 40
、 4 3 %) 。実施例 1 D の手順に従って、標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【1 1 5 8】

【化 3 9 9】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.96 (d, J=6.62 Hz, 6 H) 0.99 (t, J=7.35 Hz, 3 H) 1.48 (m, 2 H) 1.75 (m, 3 H) 3.98 (t, J=6.43 Hz, 2 H) 4.29 (m, 2 H) 7.16 (m, 4 H) 8.36 (dd, J=7.72, 1.84 Hz, 1 H) 8.52 (dd, J=4.60, 2.02 Hz, 1 H) 15.85 (s, 1 H). (ESI-) m/z 469 (M-H)⁻.

【1 1 5 9】

50

実施例 187

4-ヒドロキシ-3-[7-(メトキシメトキシ)-1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジアジン-3-イル]-1-(3-メチルブチル)-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン

実施例 184 の生成物 (30 mg、0.07 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (1 mL) 溶液を、25℃で96時間にわたりブromo (メトキシ) メタン (0.021 mL、0.28 mmol)、炭酸カリウム (38 mg、0.28 mmol) およびヨウ化テトラブチルアンモニウム (触媒量) と反応させた。反応混合物を水で希釈し、濃酢酸で pH 5 の酸性とした。反応液を酢酸エチルで抽出し、有機層を重炭酸ナトリウム水溶液、水およびブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。得られた残留物を、3:1 ヘキサン/酢酸エチルを溶離液とするシリカゲルでクロマトグラフィー精製して、標題化合物を得た。

10

【1160】

【化400】

¹H NMR (300 MHz,

DMSO-d₆) δ ppm 0.98 (d, J=6.62 Hz, 6 H) 1.56 (m, 2 H) 1.70 (m, 1 H) 3.42 (s, 3 H) 4.47 (m, 2 H) 5.31 (s, 2 H) 7.44 (m, 3 H) 7.66 (m, 1 H) 8.54 (d, J=8.09 Hz, 1 H) 8.85 (s, 1 H). (ESI-) m/z 471 (M-H)⁻.

20

【1161】

実施例 1D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【1162】

実施例 188

4-ヒドロキシ-1-(3-メチルブチル)-3-{7-[(2-メチルプロプ-1-エン-1-イル) オキシ]-1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジアジン-3-イル}-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン

実施例 184 の生成物 (30 mg、0.07 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (1 mL) 溶液を、25℃で24時間にわたり3-ブromo-2-メチルプロプ-1-エン (8 μL、0.077 mmol)、炭酸カリウム (60 mg、0.42 mmol) およびヨウ化テトラブチルアンモニウム (触媒量) と反応させた。反応混合物を水で希釈し、濃酢酸で pH 5 の酸性とした。反応液を酢酸エチルで抽出し、有機層を重炭酸ナトリウム水溶液、水およびブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。得られた残留物を、塩化メチレン:ヘキサンから再結晶して標題化合物を得た (17.4 mg、50%)。実施例 1D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

30

【1163】

【化401】

¹H NMR (300

MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.96 (d, J=6.62 Hz, 6 H) 1.47 (m, 2 H) 1.64 (m, 1 H) 1.78 (s, 3 H) 4.29 (m, 2 H) 4.54 (s, 2 H) 4.98 (s, 1 H) 5.08 (s, 1 H) 7.12 (m, 2 H) 7.22 (m, 2 H) 8.36 (dd, J=7.54, 2.02 Hz, 1 H) 8.52 (dd, J=4.60, 2.02 Hz, 1 H) 15.86 (s, 1H). (ESI-) m/z 481 (M-H)⁻.

40

【1164】

実施例 189

({ 3-[4-ヒドロキシ-1-(3-メチルブチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジアジン-7-イル } オキシ) 酢酸 tert-ブチル

実施例 184 の生成物 (30 mg、0.07 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミ

50

ド（1 mL）溶液を、25℃で24時間にわたりブromo酢酸 *tert*-ブチル（0.04 mL、0.28 mmol）、炭酸カリウム（0.04 g、0.28 mmol）およびヨウ化テトラブチルアンモニウム（触媒量）と反応させた。反応混合物を水で希釈し、濃酢酸で pH 5 の酸性とした。反応液を酢酸エチルで抽出し、有機層を重炭酸ナトリウム水溶液、水およびブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。得られた残留物を、3：1 ヘキサン／酢酸エチルを溶離液とするシリカゲルでクロマトグラフィー精製して、標題化合物を得た（20 mg、53%）

【1165】

【化402】

¹H NMR

10

(300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.97 (d, J=6.62 Hz, 6 H) 1.43 (s, 9 H) 1.51 (m, 2 H) 1.66 (m, 1 H) 4.35 (m, 2 H) 4.77 (s, 2 H) 7.33 (m, 4 H) 8.42 (d, J=8.09 Hz, 1 H) 8.63 (s, 1 H). (ESI-) m/z 541 (M-H)⁺.

【1166】

実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【1167】

実施例 190

2-（{3-〔4-ヒドロキシ-1-（3-メチルブチル）-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 8-ナフチリジン-3-イル〕-1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 4-ベンゾチアジン-7-イル} オキシ）アセトアミド 20

実施例 184 の生成物（30 mg、0.07 mmol）の N, N-ジメチルホルムアミド（1 mL）溶液を、25℃で48時間にわたり2-ブromoアセトアミド（16 mg、0.12 mmol）、炭酸カリウム（24 mg、0.17 mmol）およびヨウ化テトラブチルアンモニウム（触媒量）と反応させた。反応混合物を水で希釈し、濃酢酸で pH 5 の酸性とした。反応液を酢酸エチルで抽出し、有機層を重炭酸ナトリウム水溶液、水およびブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。得られた残留物を塩化メチレン：ヘキサンで磨砕して、標題化合物を得た。実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。 30

【1168】

【化403】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-

d₆) δ ppm 0.96 (d, J=6.62 Hz, 6 H) 1.48 (m, 2 H) 1.64 (m, 1 H) 4.29 (m, 2 H) 4.49 (s, 2 H) 7.13 (m, 2 H) 7.24 (m, 2 H) 7.40 (m, 1 H) 7.62 (m, 1 H) 8.36 (dd, J=7.54, 2.02 Hz, 1 H) 8.52 (dd, J=4.60, 2.02 Hz, 1 H) 15.89 (s, 1 H). (ESI-) m/z 484 (M-H)⁺.

【1169】

実施例 191

3-〔7-（ベンジルオキシ）-1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 4-ベンゾチアジン-3-イル〕-4-ヒドロキシ-1-（3-メチルブチル）-1, 8-ナフチリジン-2（1 H）-オン 40

実施例 184 の生成物（30 mg、0.07 mmol）の N, N-ジメチルホルムアミド（1 mL）溶液を、25℃で96時間にわたり（ブromoメチル）ベンゼン（0.0138 mL、0.11 mmol）、炭酸セシウム（50 mg、0.15 mmol）およびヨウ化テトラブチルアンモニウム（触媒量）と反応させた。反応混合物を水で希釈し、濃酢酸で pH 5 の酸性とした。反応液を酢酸エチルで抽出し、有機層を重炭酸ナトリウム水溶液、水およびブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。得られた残留物を酢酸エチルで磨砕して、標題化合物を得た（13 mg、36%）。 50

実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【 1 1 7 0 】

【 化 4 0 4 】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm

0.96 (d, $J=6.25$ Hz, 6 H) 1.48 (m, 2 H) 1.64 (m, 1 H) 4.29 (m, 2 H) 5.17 (s, 2 H) 7.12 (dd, $J=7.72, 4.78$ Hz, 1 H) 7.23 (m, 3 H) 7.41 (m, 5 H) 8.36 (dd, $J=7.35, 1.84$ Hz, 1 H) 8.52 (dd, $J=4.78, 1.84$ Hz, 1 H) 15.87 (s, 1 H). (ESI-) m/z 517 (M-H) $^-$.

【 1 1 7 1 】

実施例 1 9 2

3- [1, 1-ジオキシド-7-(2-ピロリジン-1-イルエトキシ)-4 H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル]-4-ヒドロキシ-1-(3-メチルブチル)-1, 8-ナフチリジン-2 (1 H)-オン

実施例 1 8 4 の生成物 (30 mg、0.07 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (1 mL) 溶液を、25℃で72時間にわたり1-(2-クロロエチル)ピロリジン塩酸塩 (19 mg、0.11 mmol)、炭酸カリウム (96 mg、0.69 mmol) およびヨウ化テトラブチルアンモニウム (触媒量) と反応させた。反応混合物を水で希釈し、濃酢酸で pH 5 の酸性とした。反応液を酢酸エチルで抽出し、有機層を重炭酸ナトリウム水溶液、水およびブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。得られた残留物を、5%メタノール/塩化メチレンを溶離液とするシリカゲルでクロマトグラフィー精製して、標題化合物を得た。水酸化ナトリウムに代えて水酸化カリウムを用いて、実施例 1 D の手順に従って標題化合物のカリウム塩を製造した。

【 1 1 7 2 】

【 化 4 0 5 】

^1H NMR

(300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.96 (d, $J=6.62$ Hz, 6 H) 1.48 (m, 2 H) 1.64 (m, 1 H) 1.91 (m, 4 H) 3.16 (m, 4 H) 3.47 (m, 1 H) 4.30 (m, 4 H) 7.13 (dd, $J=7.54, 4.60$ Hz, 1 H) 7.24 (m, 3 H) 8.36 (dd, $J=7.72, 1.84$ Hz, 1 H) 8.53 (dd, $J=4.60, 2.02$ Hz, 1 H) 15.90 (s, 1 H). (ESI-) m/z 524 (M-H) $^-$.

【 1 1 7 3 】

実施例 1 9 3

3- [1, 1-ジオキシド-7-(2-オキソ-2-フェニルエトキシ)-4 H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル]-4-ヒドロキシ-1-(3-メチルブチル)-1, 8-ナフチリジン-2 (1 H)-オン

実施例 1 8 4 の生成物 (30 mg、0.07 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (1 mL) 溶液を、25℃で96時間にわたり2-ブロモ-1-フェニルエタノン (30 mg、0.15 mmol)、炭酸カリウム (60 mg、0.42 mmol) およびヨウ化テトラブチルアンモニウム (触媒量) と反応させた。反応混合物を水で希釈し、濃酢酸で pH 5 の酸性とした。反応液を酢酸エチルで抽出し、有機層を重炭酸ナトリウム水溶液、水およびブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。得られた残留物を、0.2%メタノール/塩化メチレンを溶離液とするシリカゲルでクロマトグラフィー精製して、標題化合物を得た。実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【 1 1 7 4 】

10

20

30

40

【化 4 0 6】

¹H NMR

(300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.96 (d, J=6.62 Hz, 6 H) 1.48 (m, 2 H) 1.65 (m, 1 H) 4.31 (m, 2 H) 5.70 (s, 2 H) 7.14 (m, 1 H) 7.24 (d, J=9.93 Hz, 3 H) 7.59 (t, J=7.35 Hz, 2 H) 7.71 (t, J=7.35 Hz, 1 H) 8.05 (m, 2 H) 8.38 (dd, J=7.91, 1.65 Hz, 1 H) 8.54 (m, 1 H) 15.85 (s, 1 H). (ESI-) m/z 545 (M-H)⁺.

【1 1 7 5】

実施例 1 9 4

10

3-〔7-(アリルオキシ)-1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 4-ベンゾチアジン-3-イル〕-4-ヒドロキシ-1-(3-メチルブチル)-1, 8-ナフチリジン-2 (1 H)-オン

実施例 1 8 4 の生成物 (30 mg、0.07 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (1 mL) 溶液を、25℃で96時間にわたり3-ヨードプロパン-1-エン (0.007 mL、0.077 mmol)、炭酸カリウム 60 mg、0.42 mmol およびヨウ化テトラブチルアンモニウム (触媒量) と反応させた。反応混合物を水で希釈し、濃酢酸で pH 5 の酸性とした。反応液を酢酸エチルで抽出し、有機層を重炭酸ナトリウム水溶液、水およびブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。得られた残留物をヘキサンで磨砕して、標題化合物を得た。

20

【1 1 7 6】

【化 4 0 7】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.98 (d, J=6.25 Hz, 6 H)

1.55 (m, 2 H) 1.68 (m, 1 H) 4.42 (m, 2 H) 4.69 (d, J=5.52 Hz, 2 H) 5.30 (dd, J=10.66, 1.47 Hz, 1 H) 5.43 (dd, J=17.28, 1.84 Hz, 1 H) 6.06 (m, 1 H) 7.29 (m, 3 H) 7.53 (m, 1 H) 8.49 (d, J=6.62 Hz, 1 H) 8.76 (m, 1 H) 15.29 (brs, 1H). (ESI-) m/z 467 (M-H)⁺.

【1 1 7 7】

実施例 1 9 5

30

4-ヒドロキシ-3-(7-イソブトキシ-1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 4-ベンゾチアジン-3-イル)-1-(3-メチルブチル)-1, 8-ナフチリジン-2 (1 H)-オン

実施例 1 8 4 の生成物 (30 mg、0.07 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (1 mL) 溶液を、25℃で96時間にわたり1-ブロモ-2-メチルプロパン (0.034 mL、0.3 mmol)、炭酸カリウム (60 mg、0.42 mmol) およびヨウ化テトラブチルアンモニウム (触媒量) と反応させた。反応混合物を水で希釈し、濃酢酸で pH 5 の酸性とした。反応液を酢酸エチルで抽出し、有機層を重炭酸ナトリウム水溶液、水およびブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。得られた残留物をヘキサン：塩化メチレンから再結晶して、標題化合物を得た (10.5 mg、31%)。実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

40

【1 1 7 8】

【化 4 0 8】

¹H NMR (300

MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.96 (d, J=6.25 Hz, 6 H) 0.99 (d, J=6.62 Hz, 6 H) 1.47 (m, 2 H) 1.64 (m, 1 H) 2.03 (m, 1 H) 3.80 (d, J=6.62 Hz, 2 H) 4.29 (m, 2 H) 7.15 (m, 4 H) 8.36 (dd, J=7.72, 1.84 Hz, 1 H) 8.52 (dd, J=4.78, 1.84 Hz, 1 H) 15.85 (s, 1 H). (ESI-) m/z 483 (M-H)⁺.

50

【1179】

実施例 196

4 - ({ 3 - [4 - ヒドロキシ - 1 - (3 - メチルブチル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル] - 1 , 1 - ジオキシド - 4 H - 1 , 2 , 4 - ベンゾチアジアジン - 7 - イル } オキシ) ブタンニトリル

実施例 184 の生成物 (30 mg、0.07 mmol) の N , N - ジメチルホルムアミド (1 mL) 溶液を、25℃で96時間にわたり4-ブロモブタンニトリル (0.0154 mL、0.15 mmol)、炭酸カリウム (60 mg、0.42 mmol) およびヨウ化テトラブチルアンモニウム (触媒量) と反応させた。反応混合物を水で希釈し、濃酢酸で pH 5 の酸性とした。反応液を酢酸エチルで抽出し、有機層を重炭酸ナトリウム水溶液、水およびブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。得られた残留物をヘキサン：塩化メチレンで再結晶して、標題化合物を得た (21.8 mg、62%)。実施例 1D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【1180】

【化 409】

¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.96 (d, J=6.62 Hz, 6 H) 1.47 (m, 2 H) 1.62 (m, 1 H) 2.04 (m, 2 H)

2.68 (t, J=7.17 Hz, 2 H) 4.10 (t, J=5.88 Hz, 2 H) 4.29 (m, 2 H) 7.17 (m, 4 H) 8.36 (dd,

J=7.91, 1.29 Hz, 1 H) 8.52 (dd, J=4.60, 1.65 Hz, 1 H) 15.88 (s, 1 H). (ESI-) m/z 494 (M-H)⁻.

10

20

【1181】

実施例 197

({ 3 - [1 - (3 - メチルブチル) - 4 - オキシド - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル] - 1 , 1 - ジオキシド - 4 H - 1 , 2 , 4 - ベンゾチアジアジン - 7 - イル } オキシ) アセテート

実施例 189 の生成物 (15 mg、0.028 mmol) のトリフルオロ酢酸 (0.8 mL) および塩化メチレン (0.2 mL) 混合液中溶液を、25℃で2時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去して黄色固体を得て、それを酢酸エチルと水との間で分配した。水層を酢酸エチルで抽出した (20 mL で 2 回)。水層を 1 N HCl で pH 2 の酸性とし、酢酸エチルで抽出した (20 mL で 3 回)。合わせた有機抽出液をブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、標題化合物白色固体としてを得た (8 mg、62%)。2当量の水酸化ナトリウムを用い、実施例 1D の手順に従って 2 ナトリウム塩を製造した。

30

【1182】

【化 410】

¹H NMR (300 MHz,DMSO-d₆) δ ppm 0.99 (d, J=6.62 Hz, 6 H) 1.58 (m, 2 H) 1.70 (m, 1 H) 3.17 (s, 1 H) 4.49 (m,

2 H) 4.88 (s, 2 H) 7.36 (m, 2 H) 7.49 (m, 1 H) 7.70 (d, J=9.56 Hz, 1 H) 8.56 (dd, J=7.91, 1.65

Hz, 1 H) 8.88 (d, J=2.94 Hz, 1 H). (ESI-) m/z 485 (M-H)⁻.

40

【1183】

実施例 198

3 - [7 - (2 - アミノエトキシ) - 1 , 1 - ジオキシド - 4 H - 1 , 2 , 4 - ベンゾチアジアジン - 3 - イル] - 4 - ヒドロキシ - 1 - (3 - メチルブチル) - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 (1 H) - オン

実施例 185 の生成物 (21.8 mg、62%) の脱水テトラヒドロフラン (0.5 mL) 溶液を LiBH₄ (10 mg、0.46 mmol) で処理し、室温で16時間攪拌し、水 (30 mL) で希釈し、酢酸エチルで抽出した (30 mL で 2 回)。合わせた有機層

50

を水、ブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水した。スラリーを濾過し、溶媒を減圧下に除去して、標題化合物を黄色固体として得た（10.1 mg、97%）。実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【1184】

【化411】

^1H NMR (300 MHz,

DMSO- d_6) δ ppm 0.96 (d, $J=6.62$ Hz, 6 H) 1.48 (m, 2 H) 1.64 (m, 1 H) 2.82 (m, 2 H) 4.13 (t, $J=5.33$ Hz, 2 H) 4.29 (m, 2 H) 5.40 (m, 2 H) 7.17 (m, 4 H) 8.36 (dd, $J=7.72$, 1.84 Hz, 1 H) 8.52 (dd, $J=4.60$, 2.02 Hz, 1 H) 15.88 (s, 1 H). (ESI-) m/z 470 (M-H) $^-$.

10

【1185】

実施例 199

2-({3-[4-ヒドロキシ-1-(3-メチルブチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジジン-7-イル}オキシ)-N-メチルアセトアミド

実施例 197 (4.7 mg、0.0097 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (1.4 mg、0.01 mmol)、メチルアミンのテトラヒドロフラン溶液 (2.0 M、10 μ L、0.02 mmol) および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (1.4 mg、0.01 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (0.2 mL) 中混合物を、25℃で5時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (40 mL) で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム、水およびブラインで洗浄し、で脱水し無水硫酸マグネシウム。脱水剤を濾過によって除去し、溶媒を減圧下に除去して、標題化合物を淡黄色固体として得た (4 mg、83%)。実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

20

【1186】

【化412】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.96 (d, $J=6.62$ Hz, 6

H) 1.47 (m, 2 H) 1.64 (m, 1 H) 2.67 (d, $J=4.78$ Hz, 3 H) 4.30 (m, 2 H) 4.53 (s, 2 H) 7.18 (m, 4 H) 8.11 (m, 1 H) 8.36 (dd, $J=7.54$, 2.02 Hz, 1 H) 8.52 (dd, $J=4.78$, 1.84 Hz, 1 H) 15.90 (s, 1 H). (ESI-) m/z 498 (M-H) $^-$.

30

【1187】

実施例 200

酢酸 3-[4-ヒドロキシ-1-(3-メチルブチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジジン-7-イル

実施例 184 (30 mg、0.07 mmol)、トリエチルアミン (12 μ L、0.084 mmol) および無水酢酸 (8 μ L、0.084 mmol) の脱水塩化メチレン (1 mL) 中混合物を、25℃で16時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルおよび水で希釈し、酢酸で pH 5 の酸性とし、分配した。水層を酢酸エチルで抽出した (20 mL で 2 回)。合わせた有機抽出液を飽和重炭酸ナトリウム、水、ブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、溶媒を減圧下に除去して、標題化合物を白色固体として得た (29.5 mg、89%)。

40

【1188】

【化 4 1 3】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.98 (d, $J=6.25$ Hz, 6 H) 1.56 (m, 2 H) 1.69 (m, 1 H) 2.30 (s, 3 H) 4.46 (m, 2 H) 7.44 (m, 1 H) 7.52 (d, $J=8.82$ Hz, 1 H) 7.72 (m, 2 H) 8.53 (dd, $J=7.72, 1.47$ Hz, 1 H) 8.83 (s, 1 H). (ESI-) m/z 469 (M-H) $^-$.

【1 1 8 9】

実施例 2 0 1

3 - [1 , 1 - ジオキシド - 7 - (ピリジン - 2 - イルオキシ) - 4 H - 1 , 2 , 4 - ベンゾチアジアジン - 3 - イル] - 4 - ヒドロキシ - 1 - (3 - メチルブチル) - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 (1 H) - オン 10

実施例 1 8 4 の生成物 (1 0 m g 、 0 . 0 2 3 m m o l) を、ジメチルスルホキシド (0 . 1 m L) 中において 1 1 0 °C でマイクロ波リアクター中にて 2 時間にわたり 2 - ブロモピリジン (2 . 4 μ L 、 0 . 0 2 5 m m o l) 、炭酸セシウム (1 5 m g 、 0 . 0 4 6 m m o l) および金属銅 (4 0 m g) と反応させた。混合物を冷却して 2 5 °C とし、水 (2 0 m L) に投入し、酢酸エチルで抽出した (2 0 m L で 2 回) 。合わせた有機抽出液をブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、溶媒を減圧下に除去して黄褐色固体を得た。その固体を、最初に塩化メチレン、次に 1 % メタノール / 塩化メチレンで溶離を行うシリカゲルでクロマトグラフィー精製して、標題化合物を明褐色固体として得た (5 m g 、 4 2 %) 。実施例 1 D の手順に従って、標題化合物のナトリウム塩を製造した。 20

【1 1 9 0】

【化 4 1 4】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.96 (s, 3 H) 0.98 (s, 3 H) 1.48 (m, 2 H) 1.65 (m, 1 H) 4.30 (t, $J=7.50$ Hz, 2 H) 7.14 (m, 3 H) 7.35 (s, 3 H) 7.89 (m, 1 H) 8.17 (m, 1 H) 8.38 (dd, $J=7.72, 2.21$ Hz, 1 H) 8.53 (dd, $J=4.78, 1.84$ Hz, 1 H) 16.07 (s, 1 H). (ESI-) m/z 504 (M-H) $^-$.

【1 1 9 1】

30

実施例 2 0 2

3 - [1 , 1 - ジオキシド - 7 - (ピリミジン - 2 - イルオキシ) - 1 , 2 , 4 - ベンゾチアジアジン - 3 - イル] - 4 - ヒドロキシ - 1 - (3 - メチルブチル) - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 (1 H) - オン

実施例 1 8 4 の生成物 (1 0 m g 、 0 . 0 2 3 m m o l) を、マイクロ波反応装置中にて 1 1 0 °C で 1 時間にわたり、ジメチルスルホキシド (0 . 1 m L) 中で 2 - ブロモピリミジン (4 . 5 m g 、 0 . 0 2 8 m m o l) 、炭酸セシウム (1 5 m g 、 0 . 0 4 6 m m o l) およびヨウ化テトラブチルアンモニウム (1 m g) と反応させた。混合物を冷却して 2 5 °C とし、水 (2 0 m L) に投入し、酢酸エチルで抽出した (5 0 m L で 2 回) 。合わせた有機抽出液をブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、溶媒を減圧下に除去して黄褐色固体を得た。その固体を、最初に塩化メチレン、次に 2 % メタノール / 塩化メチレンを溶離液とするシリカゲルでクロマトグラフィー精製して、標題化合物を白色固体として得た (6 m g 、 5 1 %) 。実施例 1 D に記載の手順に従って、標題化合物のナトリウム塩を製造した。 40

【1 1 9 2】

【化 4 1 5】

 ^1H NMR (300 MHz,

DMSO- d_6) δ ppm 0.96 (s, 3 H) 0.98 (s, 3 H) 1.48 (m, 2 H) 1.65 (m, 1 H) 4.30 (t, $J=7.50$ Hz, 2H) 7.14 (dd, $J=7.54$, 4.60 Hz, 1 H) 7.30 (t, $J=4.78$ Hz, 1 H) 7.42 (m, 3 H) 8.38 (dd, $J=7.72$, 1.84 Hz, 1 H) 8.54 (dd, $J=4.78$, 1.84 Hz, 1 H) 8.67 (s, 1 H) 8.68 (s, 1 H) 16.10 (s, 1 H). (ESI-
) m/z 505 (M-H) $^-$.

【1 1 9 3】

実施例 2 0 3

10

2 - ({ 3 - [4 - ヒドロキシ - 1 - (3 - メチルブチル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジ
ヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル] - 1 , 1 - ジオキシド - 4 H - 1 , 2 , 4 -
ベンゾチアジアジン - 7 - イル } オキシ) - N , N - ジメチルアセトアミド

2 - プロモアセトニトリルに代えて 2 - クロロ - N , N - ジメチルアセトアミドを用い
て、実施例 1 8 5 の手順に従って標題化合物を製造した。その化合物を、メタノールでの
磨砕によって精製した。実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した
。

【1 1 9 4】

【化 4 1 6】

 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.96 (d,

20

$J=6.62$ Hz, 6 H) 1.47 (m, 2 H) 1.64 (m, 1 H) 2.86 (s, 3 H) 3.01 (s, 3 H) 4.30 (m, 2 H) 4.90 (s,
2 H) 7.16 (m, 4 H) 8.36 (dd, $J=7.72$, 1.84 Hz, 1 H) 8.52 (d, $J=4.78$ Hz, 1 H) 15.86 (s, 1 H).
(ESI-) m/z 512 (M-H) $^-$.

【1 1 9 5】

実施例 2 0 4

30

4 - ヒドロキシ - 1 - (3 - メチルブチル) - 3 - (7 - ニトロ - 1 , 1 - ジオキシド
- 4 H - 1 , 2 , 4 - ベンゾチアジアジン - 3 - イル) - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 (1
H) - オン

実施例 1 2 B の生成物 (0 . 2 2 9 g 、 0 . 5 6 mmol) を 0 °C で、濃硫酸 (1 . 5
mL) 中で 0 °C にて 3 0 分間攪拌しながら、硝酸アンモニウム (0 . 0 5 8 g 、 0 . 7 2
mmol) と反応させた。反応混合物を砕いた氷に投入し、水酸化ナトリウム水溶液で p
H を 9 に調節した。得られた固体を濾過によって単離して、標題化合物を得た (0 . 2 1
g 、 8 1 %) 。実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【1 1 9 6】

【化 4 1 7】

(ESI-) m/z 456 (M-H) $^-$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-

d_6) δ ppm 0.96 (d, $J=6.62$ Hz, 6 H) 1.47 (m, 2 H) 1.64 (m, 1 H) 4.29 (m, 2 H) 7.14 (m, 1 H)
7.52 (m, 1 H) 8.40 (m, 3 H) 8.54 (m, 1 H) 16.77 (s, 1 H).

40

【1 1 9 7】

実施例 2 0 5 R Z

3 - (7 - アミノ - 1 , 1 - ジオキシド - 4 H - 1 , 2 , 4 - ベンゾチアジアジン - 3
- イル) - 4 - ヒドロキシ - 1 - (3 - メチルブチル) - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 (1
H) - オン

実施例 2 0 4 の生成物 (0 . 1 9 8 g 、 0 . 4 3 mmol) 、鉄粉 (0 . 1 2 1 g 、 2
． 1 6 mmol) および NH_4Cl (0 . 0 3 1 g 、 0 . 5 8 mmol) のメタノール：
テトラヒドロフラン：水 (3 : 3 : 1 、 7 mL) 中混合物を、9 時間還流攪拌した。反応

50

混合物を冷却して 25℃とし、鉄を濾過によって除去し、メタノールで洗浄した。濾液を減圧下に濃縮し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、ブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、標題化合物を黄色固体として得た (0.121 g、66%)。

【1198】

【化418】

(ESI-) m/z 426 (M-H)⁻. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.98 (d, J=6.62 Hz, 6 H) 1.58 (m, 2 H) 1.69 (m, 1 H) 4.46 (m, 2 H) 5.86 (s, 2 H) 6.96 (m, 2 H) 7.46 (m, 2 H) 8.52 (d, J=6.99 Hz, 1 H) 8.84 (m, 1 H) 13.90 (s, 1 H).

10

【1199】

実施例 206

({ 3 - [4 - ヒドロキシ - 1 - (3 - メチルブチル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル] - 1 , 1 - ジオキシド - 4 H - 1 , 2 , 4 - ベンゾチアジアジン - 7 - イル } アミノ) アセトニトリル

実施例 205 からの生成物 (10 mg、0.023 mmol) の N, N - ジメチルホルムアミド (0.2 mL) 溶液に、プロモアセトニトリル (2.5 μL、0.035 mmol) および炭酸カリウム (5 mg、0.035 mmol) を加えた。100℃マイクロ波リアクター中にて1時間にわたり100℃で加熱しながら、混合物を攪拌した。冷却して25℃とした後、橙赤色溶液を水で希釈し、水層のpHを酢酸でpH5に調節した。水層を酢酸エチルで抽出した (20 mLで3回)。合わせた有機層を水およびブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮し、1%メタノール/塩化メチレンを溶離液とするシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を黄色固体として得た (6.0 mg、55%)。

20

【1200】

【化419】

MS (ESI-) m/z 465 (M-H)⁻. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.99 (d, J=6.62 Hz, 6 H) 1.58 (m, 2 H) 1.68 (m, 1 H) 4.46 (m, 4 H) 6.92 (m, 1 H) 7.16 (m, 2 H) 7.49 (m, 1 H) 7.61 (d, J=9.19 Hz, 1 H) 8.56 (dd, J=7.90, 1.65 Hz, 1 H) 8.89 (m, 1 H) 14.00 (br s, 1 H) 15.39 (br s, 1 H).

30

【1201】

実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【1202】

【化420】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.96 (d, J=6.62 Hz, 6 H) 1.48 (m, 2 H) 1.64 (m, 1 H) 4.31 (m, 4 H) 6.49 (t, J=6.62 Hz, 1 H) 6.99 (m, 2 H) 7.13 (m, 2 H) 8.35 (dd, J=7.72, 1.84 Hz, 1 H) 8.51 (dd, J=4.41, 1.84 Hz, 1 H) 15.73 (s, 1 H).

40

【1203】

実施例 207

7 - ヒドロキシ - 6 - (7 - メトキシ - 1 , 1 - ジオキシド - 4 H - 1 , 2 , 4 - ベンゾチアジアジン - 3 - イル) - 4 - (3 - メチルブチル) チエノ [3 , 2 - b] ピリジン - 5 (4 H) - オン

実施例 1 B の生成物に代えて実施例 125 A の生成物を用い、実施例 1 C の生成物に代えて実施例 183 B の生成物を用いて、実施例 1 D の手順に従って標題化合物を製造した

50

。実施例 1 D の手順に従って、ナトリウム塩を製造した。

【1204】

【化421】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.96 (d, $J=6.62$ Hz, 6 H) 1.44 (m, 2 H) 1.66 (m, 1 H) 3.81 (s, 3 H) 3.99 (m, 2 H) 7.09 (m, 2 H) 7.16 (m, 2 H) 7.79 (d, $J=5.15$ Hz, 1 H) 15.87 (s, 1 H). (ESI-) m/z 446 (M-H) $^-$.

【1205】

実施例 208

4-ベンジル-7-ヒドロキシ-6-(7-メトキシ-1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-チエノ[3,2-b]ピリジン-5(4H)-オン

実施例 1 B の生成物に代えて実施例 110 B の生成物を用い、実施例 1 C の生成物に代えて実施例 183 B の生成物を用いて、実施例 1 D の手順に従って標題化合物を製造した。実施例 1 D の手順に従ってナトリウム塩を製造した。

【1206】

【化422】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.81 (s, 3 H) 5.26 (s, 2 H) 7.02 (d, $J=5.15$ Hz, 1 H) 7.11 (m, 1 H) 7.17 (m, 2 H) 7.24 (m, 5 H) 7.71 (d, $J=5.15$ Hz, 1 H) 15.80 (s, 1 H). (ESI-) m/z 466 (M-H) $^-$.

【1207】

実施例 209 A

2-アミノ-6-メトキシ-3-メチルベンゼンスルホンアミド

文献 (JCS Perkin 1, 1979, 1043) に記載の手順を用い、3-メトキシ-6-メチル-アニリンから標題化合物を製造した。

【1208】

実施例 209 B

N-[2-(アミノスルホニル)-3-メトキシ-6-メチルフェニル]-1-ベンジル-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキサミド

実施例 84 A の生成物に代えて実施例 209 A の生成物を用いて、実施例 84 C の手順に従って標題化合物を製造して、標題化合物を得た (0.22 g, 100%)。

【1209】

実施例 209 C

1-ベンジル-3-(8-メトキシ-5-メチル-1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン

実施例 84 C の生成物に代えてを実施例 209 B の生成物用いて、実施例 84 D の手順に従って標題化合物を製造した。溶液を 6 N HCl 水溶液 (10 mL) で酸性とし、濾過し、固体をメタノール (10 mL) で洗浄して、標題化合物を白色固体として得た (0.12 g, 収率 56%)。MS (ESI-) m/z 477 (M-H) $^+$ 。実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【1210】

10

20

30

40

【化 4 2 3】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.37 (s, 3 H) 3.83 (s, 3H) 5.52 (s, 2 H) 6.76 (d, $J=8.5$ Hz, 1 H) 7.16 (m, 2 H) 7.23 (m, 4 H) 7.37 (d, $J=8.9$ Hz, 1 H) 8.45 (m, 2H), 15.67 (s, 1 H).

【1 2 1 1】

実施例 2 1 0

1-ベンジル-3-(8-ヒドロキシ-5-メチル-1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-1, 8-ナフチリジン-2 (1 H)-オン 10

実施例 2 0 9 C の生成物 (20 mg、0.042 mmol) および三臭化ホウ素 (1.0 M 塩化メチレン溶液) (840 μ L、0.84 mmol) のジクロロエタン (5 mL) 中混合物を、70 °C で 16 時間攪拌した。反応混合物を冷却して 25 °C とし、水 (10 mL) で反応停止し、酢酸エチルで抽出した (20 mL)。得られた有機層を MgSO_4 で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、標題化合物を白色固体として得た (0.019 g、収率 98%)。MS (ESI-) m/z 463 (M-H^+)。2 当量の水酸化ナトリウムを用いて、実施例 1 D の手順に従って標題化合物の 2 ナトリウム塩を製造した。

【1 2 1 2】

【化 4 2 4】

20

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.16 (s, 3 H) 5.52 (s, 2 H) 5.92 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H) 6.79 (d, $J=8.8$ Hz, 1H) 7.11 (dd, $J=7.8, 4.8$ Hz, 1H) 7.17 (m, 1 H) 7.23 (m, 4 H) 8.42 (m, 2H), 14.77 (s, 1 H).

【1 2 1 3】

実施例 2 1 1

{ [3-(1-ベンジル-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 8-ナフチリジン-3-イル)-5-メチル-1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-8-イル] オキシ} アセトニトリル 30

実施例 2 1 0 の生成物 (23 mg、0.050 mmol)、ブromoアセトニトリル (14 μ L、0.2 mmol) および炭酸カリウム (15 mg、0.11 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (1 mL) 中混合物を、25 °C で 3 日間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、得られた油状物を、酢酸エチルを溶離液とするシリカゲルでクロマトグラフィー精製して、標題化合物を白色固体として得た (0.003 g、収率 12%)。MS (ESI-) m/z 500 (M-H^-)。実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【1 2 1 4】

【化 4 2 5】

40

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.38 (s, 3 H) 5.25 (m, 2H) 5.54 (s, 2 H) 6.93 (m, 1 H) 7.18 (m, 2 H) 7.23 (m, 4 H) 7.37 (m, 1 H) 8.46 (m, 2H).

【1 2 1 5】

実施例 2 1 2 A

2-アミノ-3-メトキシベンゼンスルホンアミド

文献 (Journal of Chemical Society, Perkin 1, 1979, 1043) に記載の手順を用いて、2-メトキシアニリンから標題化合物を製造した。

【1 2 1 6】

50

実施例 2 1 2 B

(5-メトキシ-1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) 酢酸エチル

2-アミノベンゼンスルホンアミドに代えて実施例 2 1 2 A の生成物を用いて、実施例 1 C の手順に従って標題化合物を製造した。MS (DCI) m/z 299 (M+H)⁺。
実施例 2 1 2 C

【1 2 1 7】

1-ベンジル-4-ヒドロキシ-3-(5-メトキシ-1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-1, 8-ナフチリジン-2 (1 H)-オン

実施例 1 B の生成物に代えて実施例 1 5 A の生成物を用い、実施例 1 C の生成物に代えて実施例 2 1 2 B の生成物を用いて、実施例 1 D に記載の手順に従って標題化合物を製造した (187 mg, 41%)。実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【1 2 1 8】

【化 4 2 6】

(ESI-)

m/z 461 (M-H)⁻. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.98 (s, 3 H) 5.52 (s, 2 H) 7.18 (m, 9 H) 8.42 (dd, J=7.54, 2.02 Hz, 1 H) 8.47 (dd, J=4.78, 1.84 Hz, 1 H) 15.71 (s, 1 H).

10

20

【1 2 1 9】

実施例 2 1 3

1-ベンジル-4-ヒドロキシ-3-(5-ヒドロキシ-1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-1, 8-ナフチリジン-2 (1 H)-オン

実施例 1 8 3 C の生成物に代えて実施例 2 1 2 C の生成物を用いて、実施例 1 8 4 に記載の手順に従って標題化合物を製造した。(ESI-) m/z 447 (M-H)⁻。2当量の水酸化ナトリウムを用いて、実施例 1 D の手順に従って標題化合物の 2 ナトリウム塩を製造した。

【1 2 2 0】

【化 4 2 7】

¹H NMR (300 MHz,

DMSO-d₆) δ ppm 5.53 (s, 2 H) 6.25 (m, 2 H) 6.76 (t, J=7.91 Hz, 1 H) 7.17 (m, 6 H) 8.42 (dd, J=4.78, 1.84 Hz, 1 H) 8.48 (dd, J=7.54, 2.02 Hz, 1 H).

30

【1 2 2 1】

実施例 2 1 4 A

{ [3-(1-ベンジル-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 8-ナフチリジン-3-イル)-1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-5-イル] オキシ } アセトニトリル

実施例 1 8 4 の生成物に代えて実施例 2 1 3 の生成物を用いて、実施例 1 8 5 に記載の手順に従って標題化合物を製造した。

【1 2 2 2】

【化 4 2 8】

(ESI-) m/z 486 (M-H)⁻. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 5.51 (s, 2 H) 5.72 (s, 2 H) 7.24 (m, 1 H) 7.28 (s, 1 H) 7.31 (m, 5 H) 7.51 (dd, J=7.91, 4.60 Hz, 1 H) 7.61 (m, 1 H) 8.61 (dd, J=7.72, 1.84 Hz, 1 H) 8.83 (m, 1 H) 14.52 (s, 1 H).

40

50

【1223】

実施例 214B

3-[5-(2-アミノエトキシ)-1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジアジン-3-イル]-1-ベンジル-4-ヒドロキシ-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン

実施例 185 の生成物に代えて実施例 214A の生成物を用いて、実施例 198 に記載の手順に従って標題化合物を製造した。(ESI-) m/z 490 (M-H)⁻。実施例 1D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【1224】

【化429】

10

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.06 (s, br, 2 H) 4.30 (t, J=4.78 Hz, 2 H) 5.54 (s, 2 H) 5.72 (s, br, 2 H) 7.20 (m, 9 H) 8.50 (dd, J=4.78, 1.84 Hz, 1 H) 8.69 (dd, J=7.72, 2.21 Hz, 1 H) 16.05 (s, 1 H).

【1225】

実施例 215

2-{[3-(1-ベンジル-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-イル)-1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジアジン-5-イル]オキシ}アセトアミド

20

実施例 184 の生成物に代えて実施例 213 の生成物を用いて、実施例 190 に記載の手順に従って標題化合物を製造した。(ESI-) m/z 504 (M-H)⁻。実施例 1D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【1226】

【化430】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 4.64 (s, 2 H) 5.53 (s, 2 H) 7.22 (m, 9 H) 7.88 (s, 1 H) 8.13 (s, 1 H) 8.46 (dd, J=7.72, 1.84 Hz, 1 H) 8.51 (dd, J=4.78, 1.84 Hz, 1 H) 16.15 (s, 1 H).

30

【1227】

実施例 216

1-ベンジル-4-ヒドロキシ-3-{5-[(4-ニトロベンジル) オキシ] -1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジアジン-3-イル}-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン

実施例 184 の生成物に代えて実施例 213 の生成物を用い、2-ブロモアセトニトリルに代えてパラ-ニトロベンジルプロマイドを用いて、実施例 185 に記載の手順に従って標題化合物を製造した。(ESI-) m/z 582 (M-H)⁻。実施例 1D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

40

【1228】

【化431】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 5.54 (s, 2 H) 5.55 (s, 2 H) 7.26 (m, 9 H) 8.08 (s, 1 H) 8.11 (s, 1 H) 8.28 (s, 1 H) 8.31 (s, 1 H) 8.48 (q, J=2.08 Hz, 1 H) 8.50 (s, 1 H) 16.01 (s, 1 H).

【1229】

実施例 217A

N-[2-(アミノスルホニル)フェニル]-1-ベンジル-6-クロロ-4-ヒドロ

50

キシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボキサミド

実施例 8 4 B の生成物に代えてを 1-ベンジル-6-クロロ-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボン酸エチル用い、実施例 8 4 A の生成物に代えて 2-アミノ-ベンゼンスルホンアミドを用いて、実施例 8 4 C の手順に従って標題化合物を製造した。

【1 2 3 0】

【化 4 3 2】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 5.64 (s, 2 H) 7.25

(m, 5 H) 7.44 (t, $J=7.72$ Hz, 1 H) 7.52 (s, 2 H) 7.67 (m, 1 H) 7.93 (m, 2 H) 8.56 (d, $J=2.57$

Hz, 1 H) 8.87 (d, $J=2.57$ Hz, 1 H) 12.34 (s, 1 H) 16.76 (s, 1 H).

10

【1 2 3 1】

実施例 2 1 7 B

1-ベンジル-6-クロロ-3-(1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-1, 8-ナフチリジン-2 (1 H)-オン

実施例 8 4 C の生成物に代えて実施例 2 1 7 A の生成物を用いて、実施例 8 4 D の手順に従って標題化合物を製造した。実施例 1 D に記載の手順に従って、標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【1 2 3 2】

【化 4 3 3】

MS (DCI/ NH_3) m/z 465 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 483 ($\text{M}+\text{NH}_3$) $^+$. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm

5.49 (s, 2 H) 7.17 (m, 6 H) 7.48 (t, $J=7.35$ Hz, 1 H) 7.83 (dd, $J=7.72, 1.47$ Hz, 1 H) 8.32 (d,

$J=2.57$ Hz, 1 H) 8.46 (m, 2 H) 11.20 (s, 1 H).

20

【1 2 3 3】

実施例 2 1 8 A

N-[2-(アミノスルホニル)フェニル]-1-ベンジル-4-ヒドロキシ-2-オキソ-6-フェニル-1, 2-ジヒドロ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボキサミド

実施例 8 4 B の生成物に代えて 1-ベンジル-6-フェニル-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボン酸エチルを用い、実施例 8 4 A の生成物に代えて 2-アミノ-ベンゼンスルホンアミドを用いて、実施例 8 4 C の手順に従って標題化合物を製造した。

【1 2 3 4】

【化 4 3 4】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 5.72 (s, 2 H) 7.28

(m, 6 H) 7.44 (m, 2 H) 7.54 (m, 3 H) 7.67 (m, 1 H) 7.85 (d, $J=6.99$ Hz, 2 H) 7.92 (dd,

$J=8.09, 1.47$ Hz, 1 H) 7.99 (d, $J=8.09$ Hz, 1 H) 8.70 (d, $J=2.21$ Hz, 1 H) 9.17 (d, $J=2.21$ Hz,

1 H) 12.41 (s, 1 H) 16.80 (s, 1 H).

40

【1 2 3 5】

実施例 2 1 8 B

1-ベンジル-3-(1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-6-フェニル-1, 8-ナフチリジン-2 (1 H)-オン

実施例 8 4 C の生成物に代えてを実施例 2 1 8 A の生成物用いて、実施例 8 4 D の手順に従って標題化合物を製造した。MS (ESI-) m/z 507 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$ 。実施例 1 D に記載の手順に従って、標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【1 2 3 6】

50

【化 4 3 5】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 5.53 (s, 2 H) 7.04 (m, 2 H)
7.26 (m, 7 H) 7.48 (t, $J=7.54$ Hz, 2 H) 7.58 (d, $J=8.09$ Hz, 1 H) 7.70 (d, $J=7.35$ Hz, 2 H) 8.51
(d, $J=2.21$ Hz, 1 H) 8.65 (d, $J=2.57$ Hz, 1 H)

【1 2 3 7】

実施例 2 1 9 A2-アミノ-4-メトキシベンゼンスルホンアミド

文献 (Topliss et al, J. Med. Chem. 6, 1963, 122) に記載の手順に従って標題化合物を製造した。

10

【1 2 3 8】

実施例 2 1 9 B

(6-メトキシ-1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-3-イル) 酢酸エチル

2-アミノベンゼンスルホンアミドに代えて実施例 2 1 9 A の生成物を用いて、実施例 1 C の手順に従って標題化合物を製造した。MS (DCI) m/z 299 ($M+H$) $^+$ 。

【1 2 3 9】

実施例 2 1 9 C

1-ベンジル-4-ヒドロキシ-3-(6-メトキシ-1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-3-イル)-1, 8-ナフチリジン-2 (1 H)-オン

実施例 1 B の生成物に代えて実施例 1 5 A の生成物を用い、実施例 1 C の生成物に代えて実施例 2 1 9 B の生成物を用いて、実施例 1 D に記載の手順に従って標題化合物を製造した。実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

20

【1 2 4 0】

【化 4 3 6】

MS (ESI-) m/z 461 ($M-$

H) $^-$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.90 (m, 3 H) 5.72 (s, 2 H) 7.08 (dd, $J=8.82$,
2.21 Hz, 1 H) 7.26 (m, 6 H) 7.51 (dd, $J=8.09$, 4.78 Hz, 1 H) 7.82 (d, $J=9.19$ Hz, 1 H) 8.61
(dd, $J=8.09$, 1.84 Hz, 1 H) 8.83 (dd, $J=4.60$, 2.02 Hz, 1 H) 13.97 (s, 1 H).

30

【1 2 4 1】

実施例 2 2 0 AN-[3-アミノ-4-(アミノスルホニル)フェニル]アセトアミド

文献 (Topliss et al, J. Med. Chem. 6, 1963, 122) に記載の手順に従って標題化合物を製造した。

【1 2 4 2】

実施例 2 2 0 B

[6-(アセチルアミノ)-1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-3-イル] 酢酸エチル

2-アミノベンゼンスルホンアミドに代えて実施例 2 2 0 A の生成物を用いて、実施例 1 C に記載の手順に従って標題化合物を製造した。MS (DCI) m/z 326 ($M+H$) $^+$ 。

40

【1 2 4 3】

実施例 2 2 0 C

N-[3-(1-ベンジル-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 8-ナフチリジン-3-イル)-1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-6-イル]アセトアミド

50

実施例 1 B の生成物に代えて実施例 1 5 A の生成物を用い、実施例 1 C の生成物に代えて実施例 2 2 0 B の生成物を用いて、実施例 1 D に記載の手順に従って標題化合物を製造した。実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【1 2 4 4】

【化 4 3 7】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,

DMSO- d_6) δ ppm 6.82 (d, $J=1.84$ Hz, 2 H) 6.95 (dd, $J=8.64, 2.02$ Hz, 2 H) 7.29 (d, $J=4.04$ Hz, 1 H) 7.44 (dd, $J=8.09, 4.78$ Hz, 2 H) 7.74 (m, 2 H) 8.47 (m, 1 H) 8.78 (m, 1 H) 10.81 (s, 1 H) 12.86 (s, 1 H) 14.06 (s, 1 H). MS (ESI-) m/z 447 (M-H) $^-$.

10

【1 2 4 5】

実施例 2 2 1

1-ベンジル-4-ヒドロキシ-3-(6-ヒドロキシ-1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-1, 8-ナフチリジン-2 (1 H)-オン

実施例 2 1 9 C の生成物 (20 mg、0.043 mmol) および三臭化ホウ素 (1.0 M 塩化メチレン溶液、20 当量) の 1, 2 ジクロロエタン (5 mL) 中混合物を、2 8 時間還流攪拌した。反応混合物を冷却して 25 °C とし、テトラヒドロフランおよび 1 N HCl 水溶液で希釈し、2 時間還流させた。得られた固体を濾過によって回収し、乾燥させて、標題化合物を得た (11.3 mg)。2 当量の水酸化ナトリウムを用いて、実施例 1 D の手順に従って標題化合物の 2 ナトリウム塩を製造した。

20

【1 2 4 6】

【化 4 3 8】

MS (ESI-) m/z 447 (M-H) $^-$. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-

d_6) δ ppm 6.82 (d, $J=1.84$ Hz, 2 H) 6.95 (dd, $J=8.64, 2.02$ Hz, 2 H) 7.29 (d, $J=4.04$ Hz, 1 H) 7.44 (dd, $J=8.09, 4.78$ Hz, 2 H) 7.74 (m, 2 H) 8.47 (m, 1 H) 8.78 (m, 1 H) 10.81 (s, 1 H) 12.86 (s, 1 H) 14.06 (s, 1 H).

30

【1 2 4 7】

実施例 2 2 2 A

文献 (Topliss et al, J. Med. Chem. 6, 1963, 122) に記載の手順に従って、2-アミノ-6-メチルベンゼンスルホンアミド標題化合物を製造した。

【1 2 4 8】

実施例 2 2 2 B

(8-メチル-1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) 酢酸エチル

2-アミノベンゼンスルホンアミドに代えて実施例 2 2 2 A の生成物を用いて、実施例 1 C の手順に従って標題化合物を製造した。

40

【1 2 4 9】

実施例 2 2 2 C

1-ベンジル-4-ヒドロキシ-3-(8-メチル-1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-1, 8-ナフチリジン-2 (1 H)-オン

実施例 1 B の生成物に代えて実施例 1 5 A の生成物を用い、実施例 1 C の生成物に代えて実施例 2 2 2 B の生成物を用いて、実施例 1 D に記載の手順に従って標題化合物を製造した (35.8 mg、10%)。実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【1 2 5 0】

【化 4 3 9】

MS(ESI-) m/z 446 (M-H)⁻. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.56 (s, 3 H) 5.52 (s, 2 H)
7.06 (dd, J=7.72, 3.31 Hz, 2 H) 7.13 (m, 2 H) 7.23 (m, 4 H) 7.41 (t, J=7.72 Hz, 2 H) 8.39 (d,
J=1.84 Hz, 1 H) 8.48 (dd, J=4.60, 2.02 Hz, 1 H) 15.70 (s, 1 H).

【 1 2 5 1 】

実施例 2 2 3

4-ヒドロキシ-3-(5-メトキシ-1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 4-ベン
ゾチアジアジン-3-イル)-1-(3-メチルブチル)-1, 8-ナフチリジン-2 (10
1 H)-オン

実施例 1 B の生成物に代えて実施例 1 2 A の生成物を用い、実施例 1 C の生成物に代え
て実施例 2 1 2 B の生成物を用いて、実施例 1 D の手順に従って標題化合物を製造した。
実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【 1 2 5 2 】

【化 4 4 0】

MS (ESI-) m/z 441 (M-

H)⁻. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.95 (s, 3 H) 0.98 (s, 3 H) 1.47 (m, 2 H) 1.64 (m,
1 H) 3.98 (s, 3 H) 4.29 (t, J = 7.50 Hz, 2 H) 7.11 (dd, J=7.72, 4.78 Hz, 1 H) 7.23 (m, 3 H)
8.38 (dd, J=7.35, 1.84 Hz, 1 H) 8.51 (dd, J=4.41, 1.84 Hz, 1 H) 15.80 (s, 1 H). 20

【 1 2 5 3 】

実施例 2 2 4

7-ヒドロキシ-6-(5-メトキシ-1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 4-ベン
ゾチアジアジン-3-イル)-4-(3-メチルブチル)チエノ [3, 2-b] ピリジン
-5 (4 H)-オン

実施例 1 B の生成物に代えて実施例 1 2 5 A の生成物を用い、実施例 1 C の生成物に代
えて実施例 2 1 2 B の生成物を用いて、実施例 1 D の手順に従って標題化合物を製造した
。実施例 1 D に記載の手順に従って、標題化合物のナトリウム塩を製造した。 30

【 1 2 5 4 】

【化 4 4 1】

(ESI-) m/z

446 (M-H)⁻. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.95 (s, 3 H) 0.97 (s, 3 H) 1.44 (m, 2 H)
1.67 (m, 1 H) 3.99 (m, 5 H) 7.08 (d, J=5.52 Hz, 1 H) 7.19 (m, 3 H) 7.79 (d, J=5.15 Hz, 1 H)
15.75 (s, 1 H).

【 1 2 5 5 】

実施例 2 2 5

4-ベンジル-7-ヒドロキシ-6-(5-メトキシ-1, 1-ジオキシド-4 H-1
, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル)チエノ [3, 2-b] ピリジン-5 (4 H)
-オン

実施例 1 B の生成物に代えて実施例 1 1 0 B の生成物を用い、実施例 1 C の生成物に代
えて実施例 2 1 2 B の生成物を用いて、実施例 1 D の手順に従って標題化合物を製造した
。実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【 1 2 5 6 】

40

【化 4 4 2】

 ^1H NMR (300 MHz,

DMSO- d_6) δ ppm 3.97 (s, 3 H) 5.26 (s, 2 H) 7.01 (d, $J=5.52$ Hz, 1 H) 7.25 (m, 8 H) 7.70 (d, $J=5.52$ Hz, 1 H) 15.69 (s, 1 H). MS (ESI-) m/z 466 (M-H) $^-$.

【1 2 5 7】

実施例 2 2 6 A

2 - [2 - ベンジリデンヒドラジノ] 安息香酸メチル

2 - (N ' - ベンジリデン - ヒドラジノ) - 安息香酸 (5 . 0 g 、 2 0 . 8 1 m m o l) の 1 : 1 テトラヒドロフランおよびメタノール (5 0 m L) 溶液を、0 °C で 1 時間にわたりトリメチルシリルジアゾメタンのヘキサン溶液 (2 . 0 M 、 1 2 m L 、 2 5 . 0 m m o l) と反応させ、次に 2 5 °C で 4 8 時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去して、標題化合物を固体として得た (6 . 0 0 g 、 1 0 0 %) 。

【1 2 5 8】

【化 4 4 3】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.87 (s, 3 H) 6.84 (td, $J=7.54$, 1.10 Hz, 1 H) 7.41 (m, 3 H) 7.54 (m, 1 H) 7.74 (m, 3 H) 7.86 (dd, $J=8.09$, 1.47 Hz, 1 H) 8.21 (s, 1 H) 11.02 (s, 1 H).

20

【1 2 5 9】

実施例 2 2 6 B

2 - [2 - ベンジリデン - 1 - (3 - エトキシ - 3 - オキソプロパノイル) ヒドラジノ] 安息香酸メチル

実施例 2 2 6 A の生成物 (5 . 2 9 g 、 2 0 . 8 1 m m o l) のトルエン (8 0 m L) 溶液を、還流下に 4 時間にわたりクロロマロン酸エチル (2 . 6 8 m L 、 2 5 . 0 m m o l) と反応させた。反応混合物を冷却して 2 5 °C とし、減圧下に濃縮した。残留物をジエチルエーテルおよびヘキサン (3 : 1) で磨砕して、標題化合物を得た (5 . 1 7 g 、 7 0 %) 。

30

【1 2 6 0】

【化 4 4 4】

MS (DCI) m/z 355

(M+H) $^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.32 (s, 2 H) 3.69 (s, 3 H) 3.73 (s, 3 H) 7.16 (s, 1 H) 7.32 (dd, $J=7.72$, 1.10 Hz, 1 H) 7.40 (m, 3 H) 7.63 (m, 2 H) 7.70 (td, $J=7.63$, 1.29 Hz, 1 H) 7.85 (td, $J=7.72$, 1.47 Hz, 1 H) 8.10 (dd, $J=7.72$, 1.47 Hz, 1 H).

【1 2 6 1】

実施例 2 2 6 C

4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1 - { [フェニルメチレン] アミノ } - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸エチル

実施例 2 2 6 B の生成物 (5 . 1 7 g 、 1 4 . 5 9 m m o l) のエタノール (1 0 0 m L) 溶液をナトリウム (エタノール中 2 1 重量 % 、 5 . 5 0 m L 、 1 4 . 6 0 m m o l) と 2 5 °C で反応させ、5 0 °C で 1 時間加熱した。冷却して 2 5 °C とした後、反応混合物を水に投入し、1 M 塩酸で pH 4 の酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、溶媒を減圧下に除去して、標題化合物を得た (4 . 5 1 g 、 9 6 %) 。

40

【1 2 6 2】

【化 4 4 5】

MS (DCI) m/z 323 (M+H)⁺. ¹H NMR

(300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.73 (s, 3 H) 7.21 (m, 1 H) 7.56 (m, 5 H) 7.95 (m, 2 H) 8.03 (d, J=7.72 Hz, 1 H) 9.08 (s, 1 H).

【1 2 6 3】

7 6 7 0 8 7 実施例 2 2 6 D P K D

1-アミノ-3-(1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-4-ヒドロキシキノリン-2 (1 H)-オン

10

実施例 2 2 6 C の生成物 (4. 51 g, 14. 00 mmol) を、トルエン (65 mL) 中にて還流下で 6 時間にわたり 2-アミノベンゼンスルホンアミド (2. 41 g, 14. 00 mmol) と反応させた。冷却して 25 °C とした後、固体 (5. 52 g) を濾過によって回収し、さらに 10 % 水酸化カリウム水溶液 (100 mL) と 130 °C で 8 時間反応させた。冷却して 25 °C とした後、反応液を氷に投入し、1 M 塩酸で pH 2 の酸性とした。得られた固体を濾過によって単離し、乾燥させて、標題化合物を得た (3. 50 g, 71 %)。実施例 1 D の手順に従って、標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【1 2 6 4】

【化 4 4 6】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5.31 (s, 2 H) 7.05 (t, J=8.09 Hz, 1 H) 7.27 (m, 2 H)

20

7.53 (m, 2 H) 7.67 (m, 2 H) 8.07 (dd, J=8.09, 1.47 Hz, 1 H) 16.38 (s, 1 H).

【1 2 6 5】

実施例 2 2 7 A

3-(1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-1-[(1-プロピルブチリデン)アミノ]キノリン-2 (1 H)-オン

実施例 2 2 6 D の生成物 (0. 080 g, 0. 22 mmol) を、封管中にて 135 °C で 45 分間にわたりマイクロ波リアクター中において N, N-ジメチルアセトアミド (1 mL) 中で 4-ヘプタノン (0. 63 mL, 4. 49 mmol) と反応させた。反応混合物を冷却して 25 °C とし、濃縮した。得られた残留物をジエチルエーテルで磨砕し、濾過して、標題化合物を固体として得た (0. 032 g, 32 %)。MS (ESI-) m/z 453 (M-H)⁻。

30

【1 2 6 6】

実施例 2 2 7 B

1-(1-プロピル-ブチルアミノ)-3-(1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-4-ヒドロキシキノリン-2 (1 H)-オン

実施例 2 2 7 A の生成物 (0. 032 g, 0. 07 mmol) のテトラヒドロフラン (2 mL) およびメタノール (0. 010 mL, 0. 14 mmol) 溶液を 0 °C で、2. 0 M 水素化ホウ素リチウムのテトラヒドロフラン溶液 (0. 055 mL, 0. 11 mmol) の滴下で処理した。反応液を 25 °C で 1 時間攪拌し、1 M 塩酸で pH 約 2 ~ 4 の酸性とし、水 (10 mL) で希釈し、得られた沈殿を濾過によって回収し、乾燥させた。粗生成物をテトラヒドロフラン (2 mL) に懸濁させ、シリカゲル約 0. 5 g に吸着させ、溶媒留去した。粗生成物およびシリカの塩化メチレン中スラリーをオールテク (Alltech) のセブパック (Sep-pack) に乗せ、塩化メチレンで溶離した。生成物を含有する分画を合わせ、減圧下に濃縮して、標題化合物を得た (0. 013 g, 40 %)。MS (ESI-) m/z 453 (M-H)⁻。実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

40

【1 2 6 7】

【化 4 4 7】

 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ

ppm 0.85 (m, 6 H) 1.33 (m, 8 H) 3.13 (m, 1 H) 5.66 (d, $J=4.04$ Hz, 1 H) 7.05 (m, 1 H) 7.28 (m, 2 H) 7.51 (m, 2 H) 7.68 (m, 2 H) 8.06 (dd, $J=7.72, 1.47$ Hz, 1 H) 16.32 (s, 1 H).

【1 2 6 8】

実施例 2 2 8 A

3- (1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-1- { [2-メチルプロピリデン] アミノ } キノリン-2 (1 H)-オン 10

実施例 2 2 6 D の生成物 (0.178 g, 0.50 mmol) を、封管中にて 135 °C で 45 分間にわたりマイクロ波リアクターで N, N-ジメチルアセトアミド (3 mL) 中で 2-メチルプロパナール (0.9 mL, 10.0 mmol) と反応させた。反応混合物を冷却して 25 °C とし、濃縮した。得られた残留物をジエチルエーテルで磨砕し、濾過して、標題化合物を得た。

【1 2 6 9】

実施例 2 2 8 B

3- (1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-1- (イソブチルアミノ) キノリン-2 (1 H)-オン 20

実施例 2 2 8 A の生成物 (0.132 g, 0.32 mmol) のテトラヒドロフラン (6 mL) およびメタノール (0.026 mL, 0.64 mmol) 溶液を 0 °C で、2.0 M 水素化ホウ素リチウムのテトラヒドロフラン溶液 (0.24 mL, 0.48 mmol) の滴下で処理した。反応液を 25 °C で 1 時間攪拌し、1 M 塩酸で pH 約 2~4 の酸性とし、水 (12 mL) で希釈し、得られた沈殿を濾過によって回収し、乾燥させてた。粗生成物を 1:1 酢酸エチル:ヘキサン (10 mL) で磨砕し、濾過して、標題化合物を得た。実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【1 2 7 0】

【化 4 4 8】

 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.03 (d, $J=6.62$ Hz, 6 H)

30

1.86 (m, 1 H) 2.73 (m, 2 H) 5.94 (t, $J=7.35$ Hz, 1 H) 7.07 (t, $J=7.35$ Hz, 1 H) 7.27 (m, 2 H)7.54 (m, 2 H) 7.60 (d, $J=6.99$ Hz, 1 H) 7.66 (d, $J=6.99$ Hz, 1 H) 8.08 (d, $J=8.09$ Hz, 1 H)16.27 (s, 1 H). MS (ESI-) (M-H)⁻ m/z 411.

【1 2 7 1】

実施例 2 2 9 A

3- (1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-1- [(1-エチルプロピリデン) アミノ] -4-ヒドロキシキノリン-2 (1 H)-オン 40

実施例 2 2 6 D の生成物 (0.178 g, 0.5 mmol) を、封管中にて 135 °C で 60 分間にわたりマイクロ波リアクターにおいて N, N-ジメチルアセトアミド (4 mL) 中でペンタン-3-オン (0.53 mL, 5.0 mmol) と反応させた。反応混合物を冷却して 25 °C とし、濃縮した。得られた残留物をジエチルエーテルで磨砕し、濾過して、標題化合物を得た。

【1 2 7 2】

実施例 2 2 9 B

3- (1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-1- [(1-エチルプロピル) アミノ] -4-ヒドロキシキノリン 2 (1 H)-オン

実施例 2 2 9 A の生成物 (0.122 g, 0.287 mmol) のテトラヒドロフラン (8 mL) およびメタノール (0.023 mL, 0.57 mmol) 溶液を 0 °C で、2. 50

0 M水素化ホウ素リチウムのテトラヒドロフラン溶液 (0.215 mL、0.43 mmol) の滴下で処理した。反応液を25℃で2時間攪拌し、1 M塩酸でpH約2~4の酸性とし、水(15 mL)で希釈し、得られた沈殿を濾過によって回収し、乾燥させた。粗生成物を、98:2塩化メチレン/メタノールを用いるシリカゲルでクロマトグラフィー精製して、標題化合物を得た。実施例1Dの手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【1273】

【化449】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.83 (s, 3 H) 0.98 (s, 3

H) 1.31 (m, 2 H) 1.48 (m, 2 H) 2.99 (m, 1 H) 5.70 (d, $J=4.04$ Hz, 1 H) 7.05 (t, $J=7.17$ Hz, 1

H) 7.28 (m, 2 H) 7.51 (m, 2 H) 7.66 (d, $J=8.09$ Hz, 1 H) 7.72 (d, $J=8.09$ Hz, 1 H) 8.06 (d,

$J=7.72$ Hz, 1 H) 16.32 (s, 1 H). MS (ESI-) (M-H) $^-$ m/z 425.

10

【1274】

実施例230A

3-(1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-1-[ペンチリデンアミノ]キノリン-2(1H)-オン

実施例226Dの生成物(0.05 g、0.14 mmol)を、封管中にて135℃で45分間にわたりマイクロ波リアクター中においてN,N-ジメチルアセトアミド(2 mL)中でペンタナール(0.015 mL、1.4 mmol)と反応させた。反応混合物を冷却して25℃とし、濃縮した。得られた残留物をジエチルエーテルで磨砕し、濾過して、標題化合物を得た。

20

【1275】

実施例230B

3-(1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-1-(ペンチルアミノ)キノリン-2(1H)-オン

実施例203Aの生成物(0.034 g、0.08 mmol)のテトラヒドロフラン(2 mL)およびメタノール(0.0064 mL、0.16 mmol)溶液を0℃で、2.0 M水素化ホウ素リチウムのテトラヒドロフラン溶液(0.06 mL、0.12 mmol)の滴下で処理した。反応液を25℃で1時間攪拌し、1 M塩酸でpH約2~4の酸性とし、水(5 mL)で希釈し、得られた沈殿を濾過によって回収し、乾燥させた。粗生成物を、98:2塩化メチレン/メタノールを用いるシリカゲルでクロマトグラフィー精製して標題化合物を得た。実施例1Dの手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

30

【1276】

【化450】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.90 (t, $J=6.99$ Hz, 3

H) 1.37 (m, 4 H) 1.55 (m, 2 H) 2.73 (m, 2 H) 5.90 (t, $J=6.80$ Hz, 1 H) 7.07 (t, $J=7.72$ Hz, 1

H) 7.26 (m, 2 H) 7.52 (m, 2 H) 7.60 (d, $J=8.09$ Hz, 1 H) 7.66 (d, $J=8.09$ Hz, 1 H) 8.09 (d,

$J=8.09$ Hz, 1 H) 16.27 (s, 1 H). MS (ESI-) (M-H) $^-$ m/z 425.

40

【1277】

実施例231A

1-(シクロヘキシリデンアミノ)-3-(1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-4-ヒドロキシキノリン-2(1H)-オン

実施例226Dの生成物(0.155 g、0.60 mmol)を、封管中にて135℃で60分間にわたりマイクロ波リアクター中においてN,N-ジメチルアセトアミド(2 mL)中でシクロヘキサノン(20モル当量)と反応させた。反応混合物を冷却して25℃とし、濃縮した。得られた残留物をジエチルエーテルで磨砕し、濾過し、標題化合物を

50

得た。

【1278】

実施例231B

1-(シクロヘキシルアミノ)-3-(1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-4-ヒドロキシキノリン-2(1H)-オン

実施例231Aの生成物(0.087g、0.2mmol)のテトラヒドロフラン(4mL)およびメタノール(0.016mL、0.4mmol)溶液を0℃で、2.0M水素化ホウ素リチウムのテトラヒドロフラン溶液(0.15mL、0.3mmol)の滴下で処理した。反応液を25℃で1時間攪拌し、1M塩酸でpH約2~4の酸性とし、水(5mL)で希釈し、得られた沈殿を濾過によって回収し、乾燥させて、標題化合物を得た。実施例1Dの手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

10

【1279】

【化451】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.13 (m, 6 H) 1.58 (m, 2

H) 1.75 (m, 2 H) 2.97 (m, 1 H) 5.68 (d, $J=3.68$ Hz, 1 H) 7.05 (t, $J=7.54$ Hz, 1 H) 7.27 (d,

$J=8.09$ Hz, 1 H) 7.30 (d, $J=8.09$ Hz, 1 H) 7.49 (t, $J=7.72$ Hz, 1 H) 7.55 (t, $J=7.72$ Hz, 1 H)

7.67 (d, $J=8.09$ Hz, 1 H) 7.76 (d, $J=8.46$ Hz, 1 H) 8.06 (d, $J=7.72$ Hz, 1 H) 16.30 (s, 1 H).

MS (ESI-) (M-H) $^-$ m/z 437.

20

【1280】

実施例232A

3-(1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-1-{[(2-メチル-1,3-チアゾール-4-イル)メチレン]アミノ}キノリン-2(1H)-オン

実施例226Dの生成物(0.119g、0.33mmol)を、封管中にて135℃で60分間にわたりマイクロ波リアクター中においてN,N-ジメチルアセトアミド(3mL)中で2-メチル-1,3-チアゾール-4-カルボアルデヒド(5モル当量)と反応させた。反応混合物を冷却して25℃とし、濃縮した。得られた残留物をジエチルエーテルで磨砕し、濾過して、標題化合物を得た。

30

【1281】

実施例232B

3-(1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-1-{[(2-メチル-1,3-チアゾール-4-イル)メチル]アミノ}キノリン-2(1H)-オン

実施例232Aの生成物(0.097g、0.208mmol)のテトラヒドロフラン(5mL)およびメタノール(0.016mL、0.40mmol)溶液を0℃で、2.0M水素化ホウ素リチウムのテトラヒドロフラン溶液(0.15mL、0.3mmol)の滴下で処理した。反応液を25℃で3時間攪拌し、1M塩酸でpH約2~4の酸性とし、水(10mL)で希釈し、得られた沈殿を濾過によって回収し、乾燥させた。粗生成物を、水：アセトニトリル90：10から0：100を溶離液とするC-18逆相カラムでクロマトグラフィー精製して標題化合物を得た。実施例1Dの手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

40

【1282】

【化 4 5 2】

 ^1H NMR (300 MHz,

DMSO- d_6) δ ppm 2.68 (s, 3 H) 3.24 (m, 2 H) 6.33 (m, 1 H) 7.10 (m, 1 H) 7.31 (m, 2 H) 7.43 (s, 1 H) 7.61 (m, 4 H) 8.08 (d, $J=7.72$ Hz, 1 H) 16.24 (s, 1 H). MS (ESI-) (M-H) $^-$ m/z 466.

【1 2 8 3】

実施例 2 3 3 A

3 - (1, 1 - ジオキシド - 4 H - 1, 2, 4 - ベンゾチアジアジン - 3 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 1 - [(1 - メチルエチリデン) アミノ] キノリン - 2 (1 H) - オン 10

実施例 2 2 6 D の生成物 (0.080 g, 0.22 mmol) を、封管中にて 125 °C で 25 分間にわたりマイクロ波リアクター中において N, N - ジメチルアセトアミド (1.0 mL) 中でアセトン (0.34 mL, 4.50 mmol) と反応させた。反応混合物を冷却して 25 °C とし、濃縮した。得られた残留物をジエチルエーテルで磨砕し、濾過して標題化合物を得た。

【1 2 8 4】

実施例 2 3 3 B

3 - (1, 1 - ジオキシド - 4 H - 1, 2, 4 - ベンゾチアジアジン - 3 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 1 - (イソプロピルアミノ) キノリン - 2 (1 H) - オン 20

実施例 2 3 3 A の生成物 (0.044 g, 0.11 mmol) のテトラヒドロフラン (2.0 mL) およびメタノール (0.010 mL, 0.28 mmol) 溶液を 0 °C で、2.0 M 水素化ホウ素リチウムのテトラヒドロフラン溶液 (0.085 mL, 0.17 mmol) の滴下で処理した。反応液を 25 °C で 1 時間攪拌し、1 M 塩酸で pH 約 2 ~ 4 の酸性とし、水で希釈し、得られた沈殿を濾過によって回収し、乾燥させた。粗生成物を、塩化メチレンを用いるシリカゲルでクロマトグラフィー精製して、標題化合物を得た。実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【1 2 8 5】

【化 4 5 3】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.99 (m, 6 H) 3.94 (m, 1 H) 5.65 (d, 30

$J=4.41$ Hz, 1 H) 7.04 (t, $J=7.35$ Hz, 1 H) 7.28 (m, 2 H) 7.51 (m, 2 H) 7.66 (d, $J=7.72$ Hz, 1 H) 7.75 (d, $J=8.46$ Hz, 1 H) 8.06 (dd, $J=8.09, 1.47$ Hz, 1 H) 16.28 (s, 1 H). (ESI-) m/z 397 (M-H) $^-$.

【1 2 8 6】

実施例 2 3 4 A

1 - (シクロブチリデンアミノ) - 3 - (1, 1 - ジオキシド - 4 H - 1, 2, 4 - ベンゾチアジアジン - 3 - イル) - 4 - ヒドロキシキノリン - 2 (1 H) - オン 40

実施例 2 2 6 D の生成物 (0.080 g, 0.22 mmol) を、封管中にて 125 °C で 40 分間にわたりマイクロ波リアクター中において N, N - ジメチルアセトアミド (0.50 mL) 中でシクロブタノン (0.50 mL, 7.10 mmol) と反応させた。反応混合物を冷却して 25 °C とし、濃縮した。得られた残留物をジエチルエーテルで磨砕し、濾過して、標題化合物を得た。

【1 2 8 7】

実施例 2 3 4 B

1 - (シクロブチルアミノ) - 3 - (1, 1 - ジオキシド - 4 H - 1, 2, 4 - ベンゾチアジアジン - 3 - イル) - 4 - ヒドロキシキノリン - 2 (1 H) - オン

実施例 2 3 4 A の生成物 (0.032 g, 0.078 mmol) のテトラヒドロフラン (2.0 mL) およびメタノール (0.010 mL, 0.28 mmol) 溶液を 0 °C で、 50

2. 0 M水素化ホウ素リチウムのテトラヒドロフラン溶液 (0.025 mL、0.050 mmol) の滴下で処理した。反応液を25℃で1時間攪拌し、1 M塩酸でpH約2~4の酸性とし、水で希釈し、得られた沈殿を濾過によって回収し、乾燥させた。粗生成物を、塩化メチレンを用いるシリカゲルでクロマトグラフィー精製して、標題化合物を得た。実施例1Dの手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【1288】

【化454】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.54 (m, 1 H) 1.98 (m, 4 H) 3.61 (m, 2 H) 6.09 (d, $J=6.25$ Hz, 1 H) 7.06 (td, $J=7.35, 1.10$ Hz, 1 H) 7.27 (m, 2 H) 7.53 (m, 2 H) 7.65 (m, 2 H) 8.06 (dd, $J=7.91, 1.65$ Hz, 1 H) 16.28 (s, 1 H). MS (ESI-) m/z 409 (M-H) $^-$.

10

【1289】

実施例235A

1-(シクロペンチリデンアミノ)-3-(1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-4-ヒドロキシキノリン-2(1H)-オン

実施例226Dの生成物(0.079 g、0.22 mmol)を、封管中にて130℃で30分間にわたりマイクロ波リアクター中においてN,N-ジメチルアセトアミド(1.50 mL)中でシクロペンタノン(0.195 mL、2.22 mmol)と反応させた。反応混合物を冷却して25℃とし、濃縮した。得られた残留物を酢酸エチルで磨砕し、濾過して、標題化合物を得た。

20

【1290】

実施例235B

1-(シクロペンチルアミノ)-3-(1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-4-ヒドロキシキノリン-2(1H)-オン

実施例235Aの生成物(0.030 g、0.071 mmol)のテトラヒドロフラン(2.0 mL)およびメタノール(0.010 mL、0.28 mmol)溶液を0℃で、2.0 M水素化ホウ素リチウムのテトラヒドロフラン溶液(0.060 mL、0.12 mmol)の滴下で処理した。反応液を25℃で1時間攪拌し、1 M塩酸でpH約2~4の酸性とし、水で希釈し、得られた沈殿を濾過によって回収し、乾燥させて、標題化合物を得た。実施例1Dの手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

30

【1291】

【化455】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.61 (m, 8 H) 3.70 (m, 1 H) 5.68 (d, $J=4.41$ Hz, 1 H) 7.05 (t, $J=7.35$ Hz, 1 H) 7.28 (t, $J=8.27$ Hz, 2 H) 7.54 (m, 2 H) 7.69 (dd, $J=15.81, 8.09$ Hz, 2 H) 8.06 (dd, $J=8.09, 1.47$ Hz, 1 H) 16.28 (s, 1 H). MS (ESI-) m/z 423 (M-H) $^-$.

【1292】

実施例236A

3-(1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-1-{[3-メチルシクロペンチリデン]アミノ}キノリン-2(1H)-オン

実施例226Dの生成物(0.080 g、0.22 mmol)を、封管中にて135℃で40分間にわたりマイクロ波リアクター中においてN,N-ジメチルアセトアミド(1.0 mL)中で3-メチルシクロペンタノン(0.50 mL、5.09 mmol)と反応させた。反応混合物を冷却して25℃とし、濃縮した。得られた残留物をジエチルエーテルで磨砕し、濾過して、標題化合物を得た。

40

【1293】

50

実施例 2 3 6 B

3 - (1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 4-ヒドロキシ-1 - { [3-メチルシクロペンチル] アミノ } キノリン-2 (1 H) - オン

実施例 2 3 6 A の生成物 (0.068 g, 0.16 mmol) のテトラヒドロフラン (2.0 mL) およびメタノール (0.010 mL, 0.28 mmol) 溶液を 0 °C で、2.0 M 水素化ホウ素リチウムのテトラヒドロフラン溶液 (0.100 mL, 0.20 mmol) の滴下で処理した。反応液を 25 °C で 1 時間攪拌し、1 M 塩酸で pH 約 2 ~ 4 の酸性とし、水で希釈し、得られた沈殿を濾過によって回収し、乾燥させた。粗生成物を、塩化メチレンを用いるシリカゲルでクロマトグラフィー精製して、標題化合物を得た。実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。 10

【1 2 9 4】

【化 4 5 6】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.03 (m, 3 H) 1.35 (m, 1 H) 1.78 (m, 4 H) 2.56 (m, J=5.52 Hz, 2 H) 3.69 (m, 1 H) 5.78 (m, 1 H) 7.05 (m, 1 H) 7.27 (m, 2 H) 7.52 (m, 2 H) 7.69 (m, 2 H) 8.06 (dd, J=7.72, 1.47 Hz, 1 H) 16.28 (s, 1 H). MS (ESI-) m/z 437 (M-H)⁻.

【1 2 9 5】

20

実施例 2 3 7 A

3 - (1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 4-ヒドロキシ-1 - (テトラヒドロ-4 H-ピラン-4-イルアミノ) キノリン-2 (1 H) - オン

実施例 2 2 6 D の生成物 (0.080 g, 0.22 mmol) を、封管中にて 130 °C で 35 分間にわたりマイクロ波リアクター中において N, N-ジメチルアセトアミド (1.0 mL) 中でテトラヒドロ-4 H-ピラン-4-オン (0.215 mL, 2.33 mmol) と反応させた。反応混合物を冷却して 25 °C とし、濃縮した。得られた残留物をジエチルエーテルで磨砕し、濾過して、標題化合物を得た。

【1 2 9 6】

30

実施例 2 3 7 B

3 - (1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 4-ヒドロキシ-1 - (テトラヒドロ-2 H-ピラン-4-イルアミノ) キノリン-2 (1 H) - オン

実施例 2 3 7 A の生成物 (0.082 g, 0.19 mmol) のテトラヒドロフラン (2.0 mL) およびメタノール (0.015 mL, 0.42 mmol) 溶液を 0 °C で、2.0 M 水素化ホウ素リチウムのテトラヒドロフラン溶液 (0.140 mL, 0.28 mmol) の滴下で処理した。反応液を 25 °C で 1 時間攪拌し、1 M 塩酸で pH 約 2 ~ 4 の酸性とし、水で希釈し、得られた沈殿を濾過によって回収し、乾燥させた。粗生成物を、塩化メチレンを用いるシリカゲルでクロマトグラフィー精製して、標題化合物を得た。実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。 40

【1 2 9 7】

【化 4 5 7】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.86 (m, 1 H) 1.24 (m, 2 H) 1.48 (m, 2 H) 3.20 (m, J=18.02, 10.66 Hz, 2 H) 3.81 (m, 2 H) 5.82 (d, J=4.04 Hz, 1 H) 7.04 (m, J=7.72 Hz, 1 H) 7.27 (m, J=8.46, 8.46 Hz, 2 H) 7.52 (m, 2 H) 7.66 (d, J=7.72 Hz, 1 H) 7.76 (d, J=8.09 Hz, 1 H) 8.04 (d, J=1.47 Hz, 1 H). MS (ESI-) m/z 439 (M-H)⁻.

【1298】

実施例 238A

3-(1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジジン-3-イル)-1-
-[1-エチルブチリデン]アミノ}-4-ヒドロキシキノリン-2(1H)-オン

実施例 226D の生成物 (0.085 g、0.24 mmol) を、封管中にて 140℃ で 60 分間にわたりマイクロ波リアクター中において N,N-ジメチルアセトアミド (1.0 mL) 中でヘキサン-3-オン (0.55 mL、4.48 mmol) と反応させた。反応混合物を冷却して 25℃ とし、濃縮した。得られた残留物をジエチルエーテルで磨砕し、濾過して、標題化合物を得た。

【1299】

実施例 238B

3-(1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジジン-3-イル)-1-
-[1-エチルブチル]アミノ}-4-ヒドロキシキノリン-2(1H)-オン

実施例 238A の生成物 (0.049 g、0.11 mmol) のテトラヒドロフラン (2.0 mL) およびメタノール (0.015 mL、0.42 mmol) 溶液を 0℃ で、2.0 M 水素化ホウ素リチウムのテトラヒドロフラン溶液 (0.152 mL、0.30 mmol) の滴下で処理した。反応液を 25℃ で 1 時間攪拌し、1 M 塩酸で pH 約 2~4 の酸性とし、水で希釈し、得られた沈殿を濾過によって回収し、乾燥させて、標題化合物を得た。粗生成物を、塩化メチレンを用いるシリカゲルでクロマトグラフィー精製して、標題化合物を得た。実施例 1D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【1300】

【化 458】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm

0.88 (m, 6 H) 1.37 (m, 6 H) 3.05 (m, 1 H) 5.68 (m, 1 H) 7.05 (m, 1 H) 7.28 (m, 2 H) 7.52 (m, 2 H) 7.66 (d, J=7.72 Hz, 1 H) 7.71 (m, 1 H) 8.06 (dd, J=7.72, 1.47 Hz, 1 H) 16.32 (s, 1 H).

MS (ESI-) m/z 439 (M-H)⁻.

【1301】

実施例 239A

3-(1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジジン-3-イル)-4-
-ヒドロキシ-1-[(3R)-3-メチルシクロヘキサノン]-キノリン-2(1H)-オン

実施例 226D の生成物 (0.080 g、0.22 mmol) を、封管中にて 130℃ で 35 分間にわたりマイクロ波リアクター中において N,N-ジメチルアセトアミド (1.0 mL) 中で (3R)-3-メチルシクロヘキサノン 0.275 mL、2.25 mmol と反応させた。反応混合物を冷却して 25℃ とし、濃縮した。得られた残留物をジエチルエーテルで磨砕し、濾過して、標題化合物を得た。

【1302】

実施例 239B

3-(1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジジン-3-イル)-4-
-ヒドロキシ-1-[(3R)-3-メチルシクロヘキシル]アミノ}-キノリン-2(1H)-オン

実施例 239A の生成物 (0.045 g、0.10 mmol) のテトラヒドロフラン (2.0 mL) およびメタノール (0.010 mL、0.28 mmol) 溶液を 0℃ で、2.0 M 水素化ホウ素リチウムのテトラヒドロフラン溶液 (0.075 mL、0.15 mmol) の滴下で処理した。反応液を 25℃ で 1 時間攪拌し、1 M 塩酸で pH 約 2~4 の酸性とし、水で希釈し、得られた沈殿を濾過によって回収し、乾燥させて、標題化合物を得た。粗生成物を、塩化メチレンを用いるシリカゲルでクロマトグラフィー精製して、標題

10

20

30

40

50

化合物を得た。実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【1303】

【化459】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm

0.83 (m, 3 H) 1.22 (m, 3 H) 1.73 (m, 3 H) 2.99 (m, 1 H) 5.67 (d, $J=4.04$ Hz, 1 H) 7.04 (t, $J=6.99$ Hz, 1 H) 7.28 (t, $J=8.27$ Hz, 2 H) 7.53 (m, 2 H) 7.66 (d, $J=7.72$ Hz, 1 H) 7.74 (d, $J=8.09$ Hz, 1 H) 8.06 (m, 1 H). MS (ESI-) m/z 451 (M-H) $^-$.

10

【1304】

実施例 240 A

2- (2-シクロヘプチリデンヒドラジノ) 安息香酸

ベンズアルデヒドに代えてシクロヘプタノンを用いて、実施例 162 A に記載の手順に従って標題化合物を製造した。

【1305】

実施例 240 B

1- (シクロヘプチリデンアミノ) -2 H-3, 1-ベンゾオキサジン-2, 4 (1 H) -ジオン

実施例 162 A の生成物に代えて実施例 240 A の生成物を用いて、実施例 162 B に記載の手順に従って標題化合物を製造した。

20

【1306】

実施例 240 C

1- (シクロヘプチリデンアミノ) -3- (1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) -4-ヒドロキシキノリン-2 (1 H) -オン

実施例 1 B の生成物に代えて実施例 240 B の生成物を用いて、実施例 1 D に記載の手順に従って標題化合物を製造した。

【1307】

実施例 240 D

1- (シクロヘプチルアミノ) -3- (1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) -4-ヒドロキシキノリン-2 (1 H) -オン

30

実施例 240 C の生成物 (0.099 g, 0.22 mmol) のテトラヒドロフラン (4.0 mL) (0.099 g, 0.22 mmol) のテトラヒドロフラン (4.0 mL) およびメタノール (0.020 mL, 0.49 mmol) 溶液を 0℃で、2.0 M 水素化ホウ素リチウムのテトラヒドロフラン溶液 (0.16 mL, 0.32 mmol) の滴下で処理した。反応液を 25℃で 1 時間攪拌し、1 M 塩酸で pH 約 2~4 の酸性とし、水で希釈し、得られた沈殿を濾過によって回収し、乾燥させて、標題化合物を得た。実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【1308】

【化460】

$^1\text{H NMR}$

(300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.43 (m, 11 H) 1.87 (m, 1 H) 3.25 (m, 1 H) 5.53 (d, $J=3.68$ Hz, 1 H) 7.04 (m, 1 H) 7.28 (m, 2 H) 7.51 (m, 2 H) 7.66 (d, $J=7.72$ Hz, 1 H) 7.73 (d, $J=8.46$ Hz, 1 H) 8.05 (dd, $J=7.72, 1.47$ Hz, 1 H) 16.30 (s, 1 H). MS (ESI-) m/z 451 (M-H) $^-$.

40

【1309】

実施例 241 A

3- (1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) -1- { [3-エチルシクロペンチリデン] アミノ } -4-ヒドロキシキノリン-2 (1 H) -

50

ーオン

実施例 2 2 6 D の生成物 (0.080 g、0.22 mmol) を、封管中にて 135℃ で 35 分間にわたりマイクロ波リアクター中において N, N-ジメチルアセトアミド (1.0 mL) 中で 3-エチルシクロペンタノン (0.380 mL、3.30 mmol) と反応させた。反応混合物を冷却して 25℃ とし、濃縮した。得られた残留物をジエチルエーテルで磨砕し、濾過して、標題化合物を得た。

【1310】

実施例 2 4 1 B

3-(1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-1-
- { [3-エチルシクロペンチル] アミノ } -4-ヒドロキシキノリン-2 (1H)-
オン 10

実施例 2 4 1 A の生成物 (0.031 g、0.068 mmol) のテトラヒドロフラン (2.0 mL) およびメタノール (0.010 mL、0.25 mmol) 溶液を 0℃ で、2.0 M 水素化ホウ素リチウムのテトラヒドロフラン溶液 (0.055 mL、0.11 mmol) の滴下で処理した。反応液を 25℃ で 1 時間攪拌し、1 M 塩酸で pH 約 2~4 の酸性とし、水で希釈し、得られた沈殿を濾過によって回収し、乾燥させた。粗生成物を、塩化メチレンを用いるシリカゲルでクロマトグラフィー精製して、標題化合物を得た。実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【1311】

【化 4 6 1】

20

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.85 (m, 3 H) 1.56 (m, 8 H) 3.65 (m, 2 H) 5.75 (m, 1 H) 7.05 (t, J=6.99 Hz, 1 H) 7.28 (m, 2 H) 7.52 (m, 2 H) 7.69 (m, 2 H) 8.06 (dd, J=7.90, 1.65 Hz, 1 H) 16.28 (s, 1 H). MS (ESI-) m/z 451 (M-H) $^-$.

【1312】

実施例 2 4 2 A

3-(1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-4-
-ヒドロキシ-1- { [1-イソプロピルブチリデン] アミノ } キノリン-2 (1H)-
オン 30

実施例 2 2 6 D の生成物 (0.080 g、0.22 mmol) を、封管中にて 135℃ で 60 分間にわたりマイクロ波リアクター中において N, N-ジメチルアセトアミド (1.0 mL) 中で 2-メチルヘキサ-3-オン (0.620 mL、4.48 mmol) と反応させた。反応混合物を冷却して 25℃ とし、濃縮した。得られた残留物をジエチルエーテルで磨砕し、濾過して、標題化合物を得た。

【1313】

実施例 2 4 2 B

3-(1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-4-
-ヒドロキシ-1- { [1-イソプロピルブチル] アミノ } キノリン-2 (1H)-
オン 40

実施例 2 4 2 A の生成物 (0.049 g、0.11 mmol) のテトラヒドロフラン (2.0 mL) およびメタノール (0.010 mL、0.25 mmol) 溶液を 0℃ で、2.0 M 水素化ホウ素リチウムのテトラヒドロフラン溶液 (0.085 mL、0.17 mmol) の滴下で処理した。反応液を 25℃ で 1 時間攪拌し、1 M 塩酸で pH 約 2~4 の酸性とし、水で希釈し、得られた沈殿を濾過によって回収し、乾燥させた。粗生成物を、を用いるシリカゲルでクロマトグラフィー精製して塩化メチレン、標題化合物を得た。実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【1314】

【化 4 6 2】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.68 (m, 1 H) 1.18 (m, 9 H) 2.49 (m, 4 H) 3.00 (m, $J=44.49$ Hz, 1 H) 5.73 (d, $J=20.22$ Hz, 1 H) 7.04 (m, 1 H) 7.27 (m, 2 H) 7.52 (m, 2 H) 7.71 (m, 2 H) 8.06 (dd, $J=8.09, 1.47$ Hz, 1 H) 16.33 (s, 1 H). MS (ESI-) m/z 453 (M-H) $^-$.

【1 3 1 5】

実施例 2 4 3 A

3 - (1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 4-ヒドロキシ-1 - { [1-フェニルエチリデン] アミノ } キノリン-2 (1 H) - オン 10

実施例 2 2 6 D の生成物 (0.080 g、0.22 mmol) を、封管中にて 135℃ で 40 分間にわたりマイクロ波リアクター中において N, N-ジメチルアセトアミド (1.0 mL) 中で 1-フェニルエタノン (0.49 mL、4.20 mmol) と反応させた。反応混合物を冷却して 25℃ とし、濃縮した。得られた残留物をジエチルエーテルで磨砕し、濾過して、標題化合物を得た。

【1 3 1 6】

実施例 2 4 3 B

3 - (1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 4-ヒドロキシ-1 - { [1-フェニルエチル] アミノ } キノリン-2 (1 H) - オン 20

実施例 2 4 3 A の生成物 (0.093 g、0.20 mmol) のテトラヒドロフラン (2.0 mL) およびメタノール (0.015 mL、0.42 mmol) 溶液を 0℃ で、2.0 M 水素化ホウ素リチウムのテトラヒドロフラン溶液 (0.152 mL、0.30 mmol) の滴下で処理した。反応液を 25℃ で 1 時間攪拌し、1 M 塩酸で pH 約 2~4 の酸性とし、水で希釈し、得られた沈殿を濾過によって回収し、乾燥させた。粗生成物を、塩化メチレンを用いるシリカゲルでクロマトグラフィー精製して、標題化合物を得た。実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【1 3 1 7】

【化 4 6 3】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.31 (m, 3 H) 4.41 (d, $J=68.76$ Hz, 1 H) 5.85 (m, 1 H) 7.28 (m, $J=7.54, 7.54$ Hz, 7 H) 7.59 (m, 4 H) 8.07 (m, 2 H) 16.30 (s, 1 H). MS (ESI-) m/z 459 (M-H) $^-$.

30

【1 3 1 8】

実施例 2 4 4 A

3 - (1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 4-ヒドロキシ-1 - { [1-チエン-3-イルエチリデン] アミノ } キノリン-2 (1 H) - オン

実施例 2 2 6 D の生成物 (0.080 g、0.22 mmol) を、封管中にて 135℃ で 45 分間にわたりマイクロ波リアクター中において N, N-ジメチルアセトアミド (0.50 mL) 中で 1-チエン-3-イルエタノン (0.14 g、1.11 mmol) と反応させた。反応混合物を冷却して 25℃ とし、濃縮した。得られた残留物をジエチルエーテルで磨砕し、濾過して、標題化合物を得た。 40

【1 3 1 9】

実施例 2 4 4 B

3 - (1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 4-ヒドロキシ-1 - { [1-チエン-3-イルエチル] アミノ } キノリン-2 (1 H) - オン

実施例 2 4 4 A の生成物 (0.070 g、0.15 mmol) のテトラヒドロフラン (50

2. 0 mL) およびメタノール (0. 015 mL、0. 42 mmol) 溶液を 0 °C で、2. 0 M 水素化ホウ素リチウムのテトラヒドロフラン溶液 (0. 090 mL、0. 18 mmol) の滴下で処理した。反応液を 25 °C で 1 時間攪拌し、1 M 塩酸で pH 約 2 ~ 4 の酸性とし、水で希釈し、得られた沈殿を濾過によって回収し、乾燥させた。粗生成物を、塩化メチレンを用いるシリカゲルでクロマトグラフィー精製して、標題化合物を得た。実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【1320】

【化464】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.26 (m, 3 H) 4.58 (m, 1 H) 5.74 (s, 1 H) 7.07 (m, 1 H) 7.18 (m, 1 H) 7.28 (m, 3 H) 7.37 (s, 1 H) 7.55 (m, 2 H) 7.66 (m, 1 H) 7.96 (d, $J=6.62$ Hz, 1 H) 8.07 (s, 1 H) 16.30 (s, 1 H). MS (ESI-) m/z 465 (M-H) $^-$.

10

【1321】

実施例 2 4 5 A

1 - { [3, 5 - ジメチルシクロヘキシリデンアミノ] - 3 - (1, 1 - ジオキシド - 4 H - 1, 2, 4 - ベンゾチアジアジン - 3 - イル) - 4 - ヒドロキシキノリン - 2 (1 H) - オン

実施例 2 2 6 D の生成物 (0. 080 g、0. 22 mmol) を、封管中にて 135 °C で 40 分間にわたりマイクロ波リアクター中において N, N - ジメチルアセトアミド (1. 0 mL) 中で 3, 5 - ジメチルシクロヘキサノン (0. 57 g、4. 52 mmol) と反応させた。反応混合物を冷却して 25 °C とし、濃縮した。得られた残留物をジエチルエーテルで磨砕し、濾過して、標題化合物を得た。

20

【1322】

実施例 2 4 5 B

1 - { [3, 5 - ジメチルシクロヘキシル] アミノ } - 3 - (1, 1 - ジオキシド - 4 H - 1, 2, 4 - ベンゾチアジアジン - 3 - イル) - 4 - ヒドロキシキノリン - 2 (1 H) - オン

実施例 2 4 5 A の生成物 (0. 064 g、0. 14 mmol) のテトラヒドロフラン (2. 0 mL) およびメタノール (0. 010 mL、0. 25 mmol) 溶液を 0 °C で、2. 0 M 水素化ホウ素リチウムのテトラヒドロフラン溶液 (0. 100 mL、0. 20 mmol) の滴下で処理した。反応液を 25 °C で 1 時間攪拌し、1 M 塩酸で pH 約 2 ~ 4 の酸性とし、水で希釈し、得られた沈殿を濾過によって回収し、乾燥させた。粗生成物を、塩化メチレンを用いるシリカゲルでクロマトグラフィー精製して、標題化合物を得た。実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

30

【1323】

【化465】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.55 (m, 2 H) 0.87 (m, 6 H) 1.67 (m, 6 H) 3.05 (m, 1 H) 5.66 (dd, $J=5.70, 3.86$ Hz, 1 H) 7.05 (m, 1 H) 7.28 (t, $J=8.27$ Hz, 2 H) 7.51 (m, 2 H) 7.66 (d, $J=7.72$ Hz, 1 H) 7.73 (t, $J=7.54$ Hz, 1 H) 8.06 (dd, $J=7.91, 1.29$ Hz, 1 H). MS (ESI-) m/z 465 (M-H) $^-$.

40

【1324】

実施例 2 4 6 A

3 - (1, 1 - ジオキシド - 4 H - 1, 2, 4 - ベンゾチアジアジン - 3 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 1 - { [4 - イソプロピルシクロヘキシリデン] アミノ } キノリン - 2 (1 H) - オン

実施例 2 2 6 D の生成物 (0. 080 g、0. 22 mmol) を、封管中にて 135 °C で 45 分間にわたりマイクロ波リアクター中において N, N - ジメチルアセトアミド (1. 0 mL) 中で 3, 5 - ジメチルシクロヘキサノン (0. 57 g、4. 52 mmol) と反応させた。反応混合物を冷却して 25 °C とし、濃縮した。得られた残留物をジエチルエーテルで磨砕し、濾過して、標題化合物を得た。実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

50

． 0 mL) 中で 4-イソプロピルシクロヘキサノン (0.63 mL、4.11 mmol) と反応させた。反応混合物を冷却して 25℃とし、濃縮した。得られた残留物をジエチルエーテルで磨砕し、濾過して、標題化合物を得た。

【1325】

実施例 246B

3-(1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-1-[(4-イソプロピルシクロヘキシル)アミノ]キノリン-2(1H)-オン

実施例 246A の生成物 (0.095 g、0.20 mmol) のテトラヒドロフラン (2.0 mL) およびメタノール (0.015 mL、0.42 mmol) 溶液を 0℃で、2.0 M 水素化ホウ素リチウムのテトラヒドロフラン溶液 (0.150 mL、0.30 mmol) の滴下で処理した。反応液を 25℃で 1 時間攪拌し、1 M 塩酸で pH 約 2~4 の酸性とし、水で希釈し、得られた沈殿を濾過によって回収し、乾燥させた。粗生成物を、塩化メチレンを用いるシリカゲルでクロマトグラフィー精製して、標題化合物を得た。実施例 1D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

10

【1326】

【化 466】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.86 (m, 6 H) 1.43 (m, 7 H) 1.87 (m, 1 H) 2.94 (m, 1 H) 3.14 (m, 1 H) 5.71 (m, 1 H) 7.04 (t, J=7.54 Hz, 1 H) 7.28 (t, J=8.46 Hz, 2 H) 7.50 (m, 2 H) 7.70 (m, 2 H) 8.06 (m, 1 H) 16.30 (s, 1 H). MS (ESI-) m/z 479 (M-H) $^-$.

20

【1327】

実施例 247A

1-[3,4-ジヒドロナフタレン-2(1H)-イリデンアミノ]-3-(1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-4-ヒドロキシキノリン-2(1H)-オン

実施例 226D の生成物 (0.080 g、0.22 mmol) を、封管中にて 135℃で 45 分間にわたりマイクロ波リアクター中において N,N-ジメチルアセトアミド (1.0 mL) 中で 3,4-ジヒドロナフタレン-2(1H)-オン (0.60 mL、4.54 mmol) と反応させた。反応混合物を冷却して 25℃とし、濃縮した。得られた残留物をジエチルエーテルで磨砕し、濾過して、標題化合物を得た。

30

【1328】

実施例 247B

3-(1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-1-[1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イルアミノ]キノリン-2(1H)-オン

実施例 247A の生成物 (0.070 g、0.14 mmol) のテトラヒドロフラン (2.0 mL) およびメタノール (0.010 mL、0.25 mmol) 溶液を 0℃で、2.0 M 水素化ホウ素リチウムのテトラヒドロフラン溶液 (0.110 mL、0.22 mmol) の滴下で処理した。反応液を 25℃で 1 時間攪拌し、1 M 塩酸で pH 約 2~4 の酸性とし、水で希釈し、得られた沈殿を濾過によって回収し、乾燥させた。粗生成物を、塩化メチレンを用いるシリカゲルでクロマトグラフィー精製して、標題化合物を得た。実施例 1D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

40

【1329】

【化 4 6 7】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.73 (s, 2 H) 3.27 (d, $J=12.50$ Hz, 4 H) 5.93 (d, $J=3.68$ Hz, 1 H) 7.07 (m, 6 H) 7.28 (t, $J=7.54$ Hz, 3 H) 7.55 (m, 2 H) 7.66 (d, $J=7.72$ Hz, 1 H) 8.07 (dd, $J=7.72, 1.47$ Hz, 1 H) 16.28 (s, 1 H). MS (ESI-) m/z 485 (M-H) $^-$.

【1 3 3 0】

実施例 2 4 8 A

3 - (1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-3-イル) - 4-ヒドロキシ-1 - { [3 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシリデン] アミノ } キノリン-2 (1 H) - オン 10

実施例 2 2 6 D の生成物 (0.080 g, 0.22 mmol) を、封管中にて 135 °C で 40 分間にわたりマイクロ波リアクター中において N, N-ジメチルアセトアミド (1.0 mL) 中で 3 - (トリフルオロメチル) シクロヘキサノン (0.75 mL, 4.54 mmol) と反応させた。反応混合物を冷却して 25 °C とし、濃縮した。得られた残留物をジエチルエーテルで磨砕し、濾過して、標題化合物を得た。

【1 3 3 1】

実施例 2 4 8 B

3 - (1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-3-イル) - 4-ヒドロキシ-1 - { [3 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシル] アミノ } キノリン-2 (1 H) - オン 20

実施例 2 4 8 A の生成物 (0.103 g, 0.20 mmol) のテトラヒドロフラン (2.0 mL) およびメタノール (0.015 mL, 0.42 mmol) 溶液を 0 °C で、2.0 M 水素化ホウ素リチウムのテトラヒドロフラン溶液 (0.15 mL, 0.30 mmol) の滴下で処理した。反応液を 25 °C で 1 時間攪拌し、1 M 塩酸で pH 約 2 ~ 4 の酸性とし、水で希釈し、得られた沈殿を濾過によって回収し、乾燥させた。粗生成物を、塩化メチレンを用いるシリカゲルでクロマトグラフィー精製して、標題化合物を得た。実施例 1 D の手順に従って、標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【1 3 3 2】

【化 4 6 8】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.21 (m, 4 H) 1.76 (m, 2 H) 2.31 (m, 1 H) 3.11 (m, 2 H) 3.97 (m, 1 H) 5.81 (d, $J=19.85$ Hz, 1 H) 7.05 (m, 1 H) 7.28 (m, 2 H) 7.53 (m, 2 H) 7.66 (d, $J=8.09$ Hz, 1 H) 7.75 (d, $J=7.72$ Hz, 1 H) 8.06 (dd, $J=8.09, 1.47$ Hz, 1 H). MS (ESI-) m/z 505 (M-H) $^-$.

30

【1 3 3 3】

実施例 2 4 9 A

1 - [ブチリデンアミノ] - 3 - (1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-3-イル) - 4-ヒドロキシキノリン-2 (1 H) - オン 40

実施例 2 2 6 D の生成物 (0.060 g, 0.168 mmol) を、封管中にて 110 °C で 35 分間にわたりマイクロ波リアクター中において N, N-ジメチルアセトアミド (1.0 mL) 中でブチルアルデヒド (0.135 mL, 1.50 mmol) と反応させた。反応混合物を冷却して 25 °C とし、濃縮した。得られた残留物を酢酸エチルで磨砕し、濾過して、標題化合物を得た。

【1 3 3 4】

実施例 2 4 9 B

1 - (ブチルアミノ) - 3 - (1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-3-イル) - 4-ヒドロキシキノリン-2 (1 H) - オン

実施例 2 4 9 A の生成物 (0.040 g, 0.097 mmol) のテトラヒドロフラン 50

(2.0 mL) およびメタノール (0.008 mL、0.194 mmol) 溶液を 0℃で、2.0 M 水素化ホウ素リチウムのテトラヒドロフラン溶液 (0.074 mL、0.148 mmol) の滴下で処理した。反応液を 25℃で 1 時間攪拌し、1 M 塩酸で pH 約 2～4 の酸性とし、水 (5.0 mL) で希釈し、得られた沈殿を濾過によって回収し、水で洗浄し (5.0 mL で 2 回)、乾燥させた。粗生成物をジエチルエーテルで磨砕し、濾過して、標題化合物を得た。実施例 1 D の手順に従って、標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【1335】

【化469】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.93 (t,

10

J=7.17 Hz, 3 H) 1.48 (m, 4 H) 2.77 (m, 2 H) 5.90 (t, J=6.99 Hz, 1 H) 7.07 (m, 1 H) 7.27 (m,

2 H) 7.58 (m, 3 H) 7.66 (d, J=8.09 Hz, 1 H) 8.08 (dd, J=8.09, 1.47 Hz, 1 H) 16.28 (s, 1 H).

MS (ESI-) m/z 411 (M-H)⁻.

【1336】

実施例 250 A

3-(1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-1-[[3-メチルブチリデン]アミノ]キノリン-2(1H)-オン

実施例 226 D の生成物 (0.060 g、0.168 mmol) を、封管中にて 110℃で 35 分間にわたりマイクロ波リアクター中において N,N-ジメチルアセトアミド (1.0 mL) 中で 3-メチルブタナール (0.161 mL、1.50 mmol) と反応させた。反応混合物を冷却して 25℃とし、濃縮した。得られた残留物を酢酸エチルで磨砕し、濾過して、標題化合物を得た。

20

【1337】

実施例 250 B

3-(1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-1-[(3-メチルブチル)アミノ]キノリン-2(1H)-オン

実施例 250 A の生成物 (0.041 g、0.097 mmol) のテトラヒドロフラン (2.0 mL) およびメタノール (0.008 mL、0.194 mmol) 溶液を 0℃で、2.0 M 水素化ホウ素リチウムのテトラヒドロフラン溶液 (0.074 mL、0.148 mmol) の滴下で処理した。反応液を 25℃で 1 時間攪拌し、1 M 塩酸で pH 約 2～4 の酸性とし、水 (5.0 mL) で希釈し、得られた沈殿を濾過によって回収し、乾燥させた。粗生成物をジエチルエーテルで磨砕し、濾過して、標題化合物を得た。実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

30

【1338】

【化470】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.92 (s, 3 H) 0.94 (s, 3 H) 1.45 (q,

J=7.11 Hz, 2 H) 1.73 (m, 1 H) 2.79 (m, 2 H) 5.87 (t, J=6.80 Hz, 1 H) 7.07 (t, J=7.35 Hz, 1 H)

7.28 (t, J=8.46 Hz, 2 H) 7.55 (m, 3 H) 7.66 (d, J=7.72 Hz, 1 H) 8.08 (dd, J=7.91, 1.29 Hz, 1

H) 16.28 (s, 1 H). MS (ESI-) m/z 425 (M-H)⁻.

40

【1339】

実施例 251 A

3-(1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-1-[[3-フリルメチレン]アミノ]-4-ヒドロキシキノリン-2(1H)-オン

実施例 226 D の生成物 (0.070 g、0.196 mmol) を、封管中にて 110℃で 35 分間にわたりマイクロ波リアクター中において N,N-ジメチルアセトアミド (1.2 mL) 中で 3-フルアルデヒド (0.147 mL、1.78 mmol) と反応させ

50

た。反応混合物を冷却して 25℃とし、濃縮した。得られた残留物を酢酸エチルで磨砕し、濾過して、標題化合物を得た。

【1340】

実施例 251B

3-(1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-1-[(3-フリルメチル)アミノ]-4-ヒドロキシキノリン-2(1H)-オン

実施例 251A の生成物 (0.028 g、0.064 mmol) のテトラヒドロフラン (1.3 mL) およびメタノール (0.005 mL、0.128 mmol) 溶液を 0℃で、2.0 M 水素化ホウ素リチウムのテトラヒドロフラン溶液 (0.050 mL、0.100 mmol) の滴下で処理した。反応液を 25℃で 1 時間攪拌し、1 M 塩酸で pH 約 2～4 の酸性とし、水 (6.0 mL) で希釈し、得られた沈殿を濾過によって回収し、乾燥させた。粗生成物をジエチルエーテルで磨砕し、濾過して、標題化合物を得た。実施例 1D の手順に従って、標題化合物のナトリウム塩を製造した。

10

【1341】

【化 471】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.79 (m, 2 H) 6.03 (t, $J=6.80$ Hz, 1 H) 6.65 (s, 1 H) 7.08 (t, $J=7.35$ Hz, 1 H) 7.27 (m, 3 H) 7.54 (m, 2 H) 7.68 (m, 3 H) 8.08 (d, $J=7.72$ Hz, 1 H) 16.26 (s, 1 H). MS (ESI-) m/z 435 (M-H) $^-$.

20

【1342】

実施例 252A

3-(1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-1-{[2-フリルメチレン]アミノ}-4-ヒドロキシキノリン-2(1H)-オン

実施例 226D の生成物 (0.070 g、0.196 mmol) を、封管中にて 110℃で 35 分間にわたりマイクロ波リアクター中において N,N-ジメチルアセトアミド (1.2 mL) 中で 2-フルアルデヒド (0.147 mL、1.78 mmol) と反応させた。反応混合物を冷却して 25℃とし、濃縮した。得られた残留物を酢酸エチルで磨砕し、濾過して、標題化合物を得た。

30

【1343】

実施例 252B

3-(1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-1-[(2-フリルメチル)アミノ]-4-ヒドロキシキノリン-2(1H)-オン

実施例 252A の生成物 (0.058 g、0.134 mmol) のテトラヒドロフラン (3.0 mL) およびメタノール (0.010 mL、0.268 mmol) 溶液を 0℃で、2.0 M 水素化ホウ素リチウムのテトラヒドロフラン溶液 (0.105 mL、0.210 mmol) の滴下で処理した。反応液を 25℃で 1 時間攪拌し、1 M 塩酸で pH 約 2～4 の酸性とし、水 (6.0 mL) で希釈し、得られた沈殿を濾過によって回収し、乾燥させた。粗生成物をジエチルエーテルで磨砕し、濾過して、標題化合物を得た。実施例 1D の手順に従って、標題化合物のナトリウム塩を製造した。

40

【1344】

【化 472】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4.03 (s, 2 H) 6.20 (t, $J=6.07$ Hz, 1 H) 6.35 (m, 1 H) 7.05 (t, $J=7.72$ Hz, 1 H) 7.29 (t, $J=7.72$ Hz, 3 H) 7.46 (t, $J=7.72$ Hz, 1 H) 7.56 (m, 2 H) 7.67 (d, $J=7.72$ Hz, 2 H) 8.06 (d, $J=8.09$ Hz, 1 H) 16.24 (s, 1 H). MS (ESI-) m/z 435 (M-H) $^-$.

【1345】

実施例 253A

50

3-(1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-1-{[チエン-2-イルメチレン]アミノ}キノリン-2(1H)-オン

実施例 226D の生成物 (0.070 g、0.196 mmol) を、封管中にて 110 °C で 35 分間にわたりマイクロ波リアクター中において N,N-ジメチルアセトアミド (1.2 mL) 中でチオフエン-2-カルボアルデヒド (0.166 mL、1.78 mmol) と反応させた。反応混合物を冷却して 25 °C とし、濃縮した。得られた残留物を酢酸エチルで磨砕し、濾過して、標題化合物を得た。

【1346】

実施例 253B

3-(1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-1-[(チエン-2-イルメチル)アミノ]キノリン-2(1H)-オン

実施例 253A の生成物 (0.025 g、0.055 mmol) のテトラヒドロフラン (1.2 mL) およびメタノール (0.005 mL、0.110 mmol) 溶液を 0 °C で、2.0 M 水素化ホウ素リチウムのテトラヒドロフラン溶液 (0.044 mL、0.088 mmol) の滴下で処理した。反応液を 25 °C で 1 時間攪拌し、1 M 塩酸で pH 約 2~4 の酸性とし、水 (5.0 mL) で希釈し、得られた沈殿を濾過によって回収し、乾燥させた。粗生成物をジエチルエーテルで磨砕し、濾過して、標題化合物を得た。実施例 1D の手順に従って、標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【1347】

【化 473】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 4.18 (s, 2 H) 6.16 (t, J=6.62 Hz, 1 H)

7.01 (dd, J=5.15, 3.31 Hz, 1 H) 7.07 (d, J=7.72 Hz, 1 H) 7.12 (m, 1 H) 7.29 (t, J=7.54 Hz, 2

H) 7.53 (m, 3 H) 7.67 (d, J=7.72 Hz, 2 H) 8.08 (d, J=8.09 Hz, 1 H) 16.24 (s, 1 H). MS (ESI-). m/z 451 (M-H)⁻.

【1348】

実施例 254A

3-(1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-1-{[1,3-チアゾール-2-イルメチレン]アミノ}キノリン-2(1H)-オン

実施例 226D の生成物 (0.060 g、0.168 mmol) を、封管中にて 110 °C で 35 分間にわたりマイクロ波リアクター中において N,N-ジメチルアセトアミド (1.0 mL) 中で 1,3-チアゾール-2-カルボアルデヒド (0.132 mL、1.5 mmol) と反応させた。反応混合物を冷却して 25 °C とし、濃縮した。得られた残留物を酢酸エチルで磨砕し、濾過して、標題化合物を得た。

【1349】

実施例 254B

3-(1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-1-[(1,3-チアゾール-2-イルメチル)アミノ]キノリン-2(1H)-オン

実施例 254A の生成物 (0.030 g、0.066 mmol) のテトラヒドロフラン (1.3 mL) およびメタノール (0.005 mL、0.132 mmol) 溶液を 0 °C で、2.0 M 水素化ホウ素リチウムのテトラヒドロフラン溶液 (0.050 mL、0.100 mmol) の滴下で処理した。反応液を 25 °C で 1 時間攪拌し、1 M 塩酸で pH 約 2~4 の酸性とし、水 (5.0 mL) で希釈し、得られた沈殿を濾過によって回収し、乾燥させた。粗生成物をジエチルエーテルで磨砕し、濾過して、標題化合物を得た。実施例 1D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【1350】

10

20

30

40

50

【化 4 7 4】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4.36 (m, 2 H) 6.57 (t, $J=6.62$ Hz, 1 H) 7.09 (dd, $J=13.60, 6.62$ Hz, 2 H) 7.29 (t, $J=7.54$ Hz, 2 H) 7.56 (m, 2 H) 7.68 (m, 2 H) 7.97 (d, $J=8.46$ Hz, 1 H) 8.08 (d, $J=7.35$ Hz, 1 H) 16.20 (s, 1 H). MS (ESI-) m/z 452 (M-H) $^-$.

【1 3 5 1】

実施例 2 5 5 A

3- (1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) -1-
- { [(2-エチル-3-メチルブチリデン) アミノ] -4-ヒドロキシキノリン-2 (1 H) -オン

実施例 2 2 6 D の生成物 (0.070 g、0.196 mmol) を、封管中にて 110 °C で 35 分間にわたりマイクロ波リアクター中において N, N-ジメチルアセトアミド (1.2 mL) 中で 2-エチル-3-メチルブタナール (0.110 mL、0.733 mmol) と反応させた。反応混合物を冷却して 25 °C とし、濃縮した。得られた残留物を酢酸エチルで磨砕し、濾過して、標題化合物を得た。

【1 3 5 2】

実施例 2 5 5 B

3- (1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) -1-
- { [2-エチル-3-メチルブチル] アミノ} -4-ヒドロキシキノリン-2 (1 H) -
-オン

実施例 2 5 5 A の生成物 (0.031 g、0.069 mmol) のテトラヒドロフラン (1.5 mL) およびメタノール (0.006 mL、0.138 mmol) 溶液を 0 °C で、2.0 M 水素化ホウ素リチウムのテトラヒドロフラン溶液 (0.054 mL、0.108 mmol) の滴下で処理し。反応液を 25 °C で 1 時間攪拌し、1 M 塩酸で pH 約 2~4 の酸性とし、水 (5.0 mL) で希釈し、得られた沈殿を濾過によって回収し、乾燥させた。粗生成物を、30 % 酢酸エチル/ヘキサンで溶離するシリカゲルでクロマトグラフィー精製して、標題化合物を得た。実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【1 3 5 3】

【化 4 7 5】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm
0.94 (m, 18 H) 1.36 (dd, $J=11.58, 5.33$ Hz, 2 H) 1.47 (m, 4 H) 1.91 (s, 2 H) 3.32 (s, 4 H) 5.87 (t, $J=7.54$ Hz, 2 H) 6.98 (t, $J=7.54$ Hz, 1 H) 7.08 (m, 2 H) 7.26 (m, 4 H) 7.38 (t, $J=8.27$ Hz, 1 H) 7.56 (m, 4 H) 7.66 (m, 2 H). MS (ESI-) m/z 453 (M-H) $^-$.

【1 3 5 4】

実施例 2 5 6 A

3- (1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 3- (1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) -4-ヒドロキシ-1- { [(4-メチルフェニル) メチレン] アミノ} キノリン-2 (1 H) -オン

実施例 2 2 6 D の生成物 (0.070 g、0.196 mmol) を、封管中にて 110 °C で 35 分間にわたりマイクロ波リアクター中において N, N-ジメチルアセトアミド (1.2 mL) 中で 4-メチルベンズアルデヒド (0.210 mL、1.78 mmol) と反応させた。反応混合物を冷却して 25 °C とし、濃縮した。得られた残留物を酢酸エチルで磨砕し、濾過して、標題化合物を得た。

【1 3 5 5】

実施例 2 5 6 B

3- (1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) -4-

ーヒドロキシー１－〔（４－メチルベンジル）アミノ〕キノリンー２（１Ｈ）ーオン

実施例 2 5 6 A の生成物（0.065 g、0.142 mmol）のテトラヒドロフラン（3.0 mL）およびメタノール（0.012 mL、0.284 mmol）溶液を 0℃で、2.0 M 水素化ホウ素リチウムのテトラヒドロフラン溶液（0.111 mL、0.222 mmol）の滴下で処理した。反応液を 25℃で 1 時間攪拌し、1 M 塩酸で pH 約 2～4 の酸性とし、水（8.0 mL）で希釈し、得られた沈殿を濾過によって回収し、乾燥させた。粗生成物を塩化メチレン／ジエチルエーテルで磨砕し、濾過して、標題化合物を得た。実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【1356】

【化 4 7 6】

10

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.32 (s, 3 H) 3.87 (s, 2 H) 6.03 (s, 1 H) 7.10 (m, 1 H) 7.21 (d, J=7.72 Hz, 2 H) 7.30 (t, J=7.17 Hz, 2 H) 7.42 (d, J=7.72 Hz, 2 H) 7.56 (t, J=8.64 Hz, 2 H) 7.70 (t, J=9.38 Hz, 2 H) 8.10 (d, J=7.72 Hz, 1 H) 16.28 (m, 1 H). MS (ESI-) m/z 459 (M-H)⁻.

【1357】

実施例 2 5 7 A

3－（１，１－ジオキシド－４Ｈ－１，２，４－ベンゾチアジアジン－３－イル）－４－ヒドロキシー１－〔（３－メチルフェニル）メチレン〕アミノ〕キノリンー２（１Ｈ）ーオン

20

実施例 2 2 6 D の生成物（0.070 g、0.196 mmol）を、封管中にて 110℃で 35 分間にわたりマイクロ波リアクター中において N，N－ジメチルアセトアミド（1.2 mL）中で 3－メチルベンズアルデヒド（0.210 mL、1.78 mmol）と反応させた。反応混合物を冷却して 25℃とし、濃縮した。得られた残留物を酢酸エチルで磨砕し、濾過して、標題化合物を得た。

【1358】

実施例 2 5 7 B

3－（１，１－ジオキシド－４Ｈ－１，２，４－ベンゾチアジアジン－３－イル）－４－ヒドロキシー１－〔（３－メチルベンジル）アミノ〕キノリンー２（１Ｈ）ーオン

30

実施例 2 5 7 A の生成物（0.038 g、0.083 mmol）のテトラヒドロフラン（1.7 mL）およびメタノール（0.007 mL、0.166 mmol）溶液を 0℃で、2.0 M 水素化ホウ素リチウムのテトラヒドロフラン溶液（0.065 mL、0.130 mmol）の滴下で処理した。反応液を 25℃で 1 時間攪拌し、1 M 塩酸で pH 約 2～4 の酸性とし、水（5.0 mL）で希釈し、得られた沈殿を濾過によって回収し、乾燥させた。粗生成物を塩化メチレン／ジエチルエーテルで磨砕し、濾過して、標題化合物を得た。実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【1359】

【化 4 7 7】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.35 (s, 3 H) 3.87 (s, 2 H) 6.05 (t, J=6.62 Hz, 1 H) 7.12 (m, 2 H) 7.31 (m, 5 H) 7.56 (t, J=7.54 Hz, 2 H) 7.70 (dd, J=11.95, 7.91 Hz, 2 H) 8.10 (d, J=7.72 Hz, 1 H) 16.28 (s, 1 H). MS (ESI-) m/z 459 (M-H)⁻.

40

【1360】

実施例 2 5 8 A

3－（１，１－ジオキシド－４Ｈ－１，２，４－ベンゾチアジアジン－３－イル）－４－ヒドロキシー１－〔（２－メチルフェニル）メチレン〕アミノ〕キノリンー２（１Ｈ）ーオン

実施例 2 2 6 D の生成物（0.070 g、0.196 mmol）を、封管中にて 110

50

℃で35分間にわたりマイクロ波リアクター中においてN, N-ジメチルアセトアミド (1.2 mL) 中で2-メチルベンズアルデヒド (0.206 mL、1.78 mmol) と反応させた。反応混合物を冷却して25℃とし、濃縮した。得られた残留物を酢酸エチルで磨砕し、濾過して、標題化合物を得た。

【1361】

実施例258B

3-(1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-1-[(2-メチルベンジル)アミノ]キノリン-2(1H)-オン

実施例258Aの生成物 (0.026 g、0.057 mmol) のテトラヒドロフラン (1.2 mL) およびメタノール (0.005 mL、0.114 mmol) 溶液を0℃で、2.0 M水素化ホウ素リチウムのテトラヒドロフラン溶液 (0.045 mL、0.090 mmol) の滴下で処理した。反応液を25℃で1時間攪拌し、1 M塩酸でpH約2~4の酸性とし、水 (5.0 mL) で希釈し、得られた沈殿を濾過によって回収し、水で洗浄し、乾燥させた。粗生成物を塩化メチレン/ジエチルエーテルで磨砕し、濾過して、標題化合物を得た。実施例1Dの手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

10

【1362】

【化478】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm

3.29 (s, 3 H) 3.97 (s, 2 H) 6.02 (t, J=6.62 Hz, 1 H) 7.08 (t, J=7.35 Hz, 1 H) 7.23 (s, 3 H) 7.29 (t, J=7.54 Hz, 2 H) 7.47 (m, 1 H) 7.55 (d, J=7.72 Hz, 2 H) 7.67 (m, 2 H) 8.10 (d, J=7.72 Hz, 1 H) 16.31 (s, 1 H). MS (ESI-) m/z 459 (M-H)⁻.

20

【1363】

実施例259A

3-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-1-{[(3-メチルチエン-2-イル)メチル]アミノ}キノリン-2(1H)-オン

実施例226Dの生成物 (0.060 g、0.168 mmol) を、封管中にて135℃で45分間にわたりマイクロ波リアクター中においてN, N-ジメチルアセトアミド (1.0 mL) 中で3-メチルチオフェン-2-カルボアルデヒド (0.180 mL、1.50 mmol) と反応させた。反応混合物を冷却して25℃とし、濃縮した。得られた残留物を酢酸エチルで磨砕し、濾過して、標題化合物を得た。

30

【1364】

実施例259B

3-(1,1-ジオキシド-4H-1,2,3-(1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-1-{[(3-メチルチエン-2-イル)メチル]アミノ}キノリン-2(1H)-オン

実施例259Aの生成物 (0.020 g、0.043 mmol) のテトラヒドロフラン (1.0 mL) およびメタノール (0.004 mL、0.086 mmol) 溶液を0℃で、2.0 M水素化ホウ素リチウムのテトラヒドロフラン溶液 (0.033 mL、0.065 mmol) の滴下で処理した。反応液を25℃で1時間攪拌し、1 M塩酸でpH約2~4の酸性とし、水 (5.0 mL) で希釈し、得られた沈殿を濾過によって回収し、乾燥させた。粗生成物を塩化メチレン/ジエチルエーテルで磨砕し、濾過して、標題化合物を得た。実施例1Dの手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

40

【1365】

【化 4 7 9】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.42 (s, 3 H) 4.10 (brs, 2 H) 7.09 (d, $J=5.15$ Hz, 1 H) 7.19 (brs, 1 H) 7.37 (m, 3 H) 7.58 (m, 2 H) 7.72 (m, 2 H) 8.04 (m, 1 H) 8.14 (d, $J=8.09$ Hz, 1 H) 16.10 (brs, 1 H). MS (ESI-) m/z 465 (M-H) $^-$.

【1 3 6 6】

実施例 2 6 0 A

3 - (1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 4-ヒドロキシ-1 - { [(4-メトキシフェニル) メチレン] アミノ } キノリン-2 (1 H) - オン 10

実施例 2 2 6 D の生成物 (0.070 g、0.196 mmol) を、封管中にて 110 °C で 35 分間にわたりマイクロ波リアクター中において N, N-ジメチルアセトアミド (1.2 mL) 中で 4-メトキシベンズアルデヒド (0.217 mL、1.78 mmol) と反応させた。反応混合物を冷却して 25 °C とし、濃縮した。得られた残留物を酢酸エチルで磨砕し、濾過して、標題化合物を得た。

【1 3 6 7】

実施例 2 6 0 B

3 - (1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 4-ヒドロキシ-1 - [(4-メトキシベンジル) アミノ] キノリン-2 (1 H) - オン 20

実施例 2 6 0 A の生成物 (0.045 g、0.095 mmol) のテトラヒドロフラン (2.0 mL) およびメタノール (0.008 mL、0.19 mmol) 溶液を 0 °C で、2.0 M 水素化ホウ素リチウムのテトラヒドロフラン溶液 (0.074 mL、0.148 mmol) の滴下で処理した。反応液を 25 °C で 1 時間攪拌し、1 M 塩酸で pH 約 2 ~ 4 の酸性とし、水 (5.0 mL) で希釈し、得られた沈殿を濾過によって回収し、乾燥させた。粗生成物をメタノール/ジエチルエーテルで磨砕し、濾過して、標題化合物を得た。実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【1 3 6 8】

【化 4 8 0】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.77 (s, 3 H) 3.82 (s, 2 H) 5.98 (s, 1 H) 6.95 (d, $J=8.46$ Hz, 2 H) 7.10 (t, $J=7.54$ Hz, 1 H) 7.30 (m, 2 H) 7.45 (d, $J=8.46$ Hz, 2 H) 7.56 (s, 2 H) 7.70 (t, $J=9.38$ Hz, 2 H) 8.10 (d, $J=7.72$ Hz, 1 H) 16.29 (m, 1 H). MS (ESI-) m/z 475 (M-H) $^-$.

30

【1 3 6 9】

実施例 2 6 1 A

1 - { [(5-クロロチエン-2-イル) メチレン] アミノ } - 3 - (1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 4-ヒドロキシキノリン-2 (1 H) - オン 40

実施例 2 2 6 D の生成物 (0.060 g、0.168 mmol) を、封管中にて 110 °C で 35 分間にわたりマイクロ波リアクター中において N, N-ジメチルアセトアミド (1.0 mL) 中で 5-クロロチオフェン-2-カルボアルデヒド (0.160 mL、1.50 mmol) と反応させた。反応混合物を冷却して 25 °C とし、濃縮した。得られた残留物を酢酸エチルで磨砕し、濾過して、標題化合物を得た。

【1 3 7 0】

実施例 2 6 1 B

1 - { [(5-クロロチエン-2-イル) メチル] アミノ } - 3 - (1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 4-ヒドロキシキノリン-2 (1 H) - オン 50

実施例 2 6 1 A の生成物 (0.048 g、0.099 mmol) のテトラヒドロフラン (2.0 mL) およびメタノール (0.008 mL、0.198 mmol) 溶液を 0℃で、2.0 M 水素化ホウ素リチウムのテトラヒドロフラン溶液 (0.074 mL、0.149 mmol) の滴下で処理した。反応液を 25℃で 1 時間攪拌し、1 M 塩酸で pH 約 2～4 の酸性とし、水 (6.0 mL) で希釈し、得られた沈殿を濾過によって回収し、乾燥させた。粗生成物を塩化メチレン/ジエチルエーテルで磨砕し、濾過して、標題化合物を得た。実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【1371】

【化 4 8 1】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4.10 (s, 2 H) 6.24 (t, J=6.43 Hz, 1 H) 7.19 (m, 1 H) 7.30 (m, 3 H) 7.43 (d, J=8.46 Hz, 1 H) 7.56 (m, 3 H) 7.67 (d, J=8.09 Hz, 1 H) 8.12 (d, J=7.72 Hz, 1 H) 15.95 (s, 1 H). MS (ESI-) m/z 485 (M-H) $^-$.

10

【1372】

実施例 2 6 2 A

1- { [(2-クロロ-1, 3-チアゾール-5-イル) メチレン] アミノ } -3- (1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-3-イル) -4-ヒドロキシキノリン-2 (1 H) -オン

20

実施例 2 2 6 D の生成物 (0.070 g、0.196 mmol) を、封管中にて 110℃で 35 分間にわたりマイクロ波リアクター中において N, N-ジメチルアセトアミド (1.2 mL) 中で 2-クロロ-1, 3-チアゾール-5-カルボアルデヒド (0.157 mL、0.06 mmol) と反応させた。反応混合物を冷却して 25℃とし、濃縮した。得られた残留物を酢酸エチルで磨砕し、濾過して、標題化合物を得た。

【1373】

実施例 2 6 2 B

1- { [(2-クロロ-1, 3-チアゾール-5-イル) メチル] アミノ } -3- (1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-3-イル) -4-ヒドロキシキノリン-2 (1 H) -オン

30

実施例 2 6 2 A の生成物 (0.040 g、0.082 mmol) のテトラヒドロフラン (1.7 mL) およびメタノール (0.007 mL、0.164 mmol) 溶液を 0℃で、2.0 M 水素化ホウ素リチウムのテトラヒドロフラン溶液 (0.064 mL、0.128 mmol) の滴下で処理した。反応液を 25℃で 1 時間攪拌し、1 M 塩酸で pH 約 2～4 の酸性とし、水 (5.0 mL) で希釈し、得られた沈殿を濾過によって回収し、乾燥させた。粗生成物を塩化メチレン/ジエチルエーテルで磨砕し、濾過して、標題化合物を得た。実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【1374】

【化 4 8 2】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4.22 (m, 2 H) 6.38 (t, J=6.25 Hz, 1 H) 7.07 (t, J=7.54 Hz, 1 H) 7.28 (t, J=8.09 Hz, 2 H) 7.59 (m, 5 H) 8.08 (dd, J=8.09, 1.47 Hz, 1 H) 16.19 (s, 1 H). MS (ESI-) m/z 486 (M-H) $^-$.

40

【1375】

実施例 2 6 3 A

1- { [(3-プロモフェニル) メチレン] アミノ } -3- (1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-3-イル) -4-ヒドロキシキノリン-2 (1 H) -オン

実施例 2 2 6 D の生成物 (0.059 g、0.165 mmol) を、封管中にて 110

50

℃で35分間にわたりマイクロ波リアクター中においてN, N-ジメチルアセトアミド (1.0 mL) 中で3-ブロモベンズアルデヒド (0.175 mL、1.5 mmol) と反応させた。反応混合物を冷却して25℃とし、濃縮した。得られた残留物を酢酸エチルで磨砕し、濾過して、標題化合物を得た。

【1376】

実施例 263B

1-[(3-ブロモベンジル)アミノ]-3-(1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-4-ヒドロキシキノリン-2(1H)-オン

実施例 263A の生成物 (0.048 g、0.091 mmol) のテトラヒドロフラン (2.0 mL) およびメタノール (0.008 mL、0.182 mmol) 溶液を0℃で、2.0 M水素化ホウ素リチウムのテトラヒドロフラン溶液 (0.130 mL、0.260 mmol) の滴下で処理した。反応液を25℃で1時間攪拌し、1 M塩酸でpH約2~4の酸性とし、水 (8.0 mL) で希釈し、得られた沈殿を濾過によって回収し、乾燥させた。粗生成物を塩化メチレン/ジエチルエーテルで磨砕し、濾過して、標題化合物を得た。実施例 1D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

10

【1377】

【化483】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.93 (brs, 2 H) 6.17 (t, $J=6.99$ Hz, 1 H) 7.09 (t, $J=7.54$ Hz, 1 H) 7.28 (d, $J=8.09$ Hz, 2 H) 7.37 (d, $J=7.72$ Hz, 1 H) 7.54 (m, 4 H) 7.68 (m, 2 H) 7.74 (t, $J=1.65$ Hz, 1 H) 8.09 (dd, $J=7.91, 1.29$ Hz, 1 H) 16.26 (s, 1 H). MS (ESI-) m/z 524 (M-H) $^-$.

20

【1378】

実施例 264A

1-{[(4-ブロモフェニル)メチレン]アミノ}-3-(1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-4-ヒドロキシキノリン-2(1H)-オン

実施例 226D の生成物 (0.060 g、0.168 mmol) を、封管中にて110℃で35分間にわたりマイクロ波リアクター中においてN, N-ジメチルアセトアミド (1.0 mL) 中で4-ブロモベンズアルデヒド (0.278 mL、1.50 mmol) と反応させた。反応混合物を冷却して25℃とし、濃縮した。得られた残留物を酢酸エチルで磨砕し、濾過して、標題化合物を得た。

30

【1379】

実施例 264B

1-[(4-ブロモベンジル)アミノ]-3-(1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-4-ヒドロキシキノリン-2(1H)-オン

実施例 264A の生成物 (0.049 g、0.094 mmol) のテトラヒドロフラン (2.0 mL) およびメタノール (0.008 mL、0.188 mmol) 溶液を0℃で、2.0 M水素化ホウ素リチウムのテトラヒドロフラン溶液 (0.134 mL、0.268 mmol) の滴下で処理した。反応液を25℃で1時間攪拌し、1 M塩酸でpH約2~4の酸性とし、水 (6.0 mL) で希釈し、得られた沈殿を濾過によって回収し、乾燥させた。粗生成物を塩化メチレン/ジエチルエーテルで磨砕し、濾過して、標題化合物を得た。実施例 1D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

40

【1380】

【化 4 8 4】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.92 (brs, 2 H) 7.09 (t, $J=6.99$ Hz, 1 H) 7.28 (m, 3 H) 7.54 (m, 5 H) 7.68 (d, $J=8.09$ Hz, 2 H) 8.09 (dd, $J=8.09$, 1.47 Hz, 1 H) 16.25 (brs, 1 H). MS (ESI-) m/z 524 (M-H) $^-$.

【1 3 8 1】

実施例 2 6 5 A

1 - { (2-プロモフェニル) メチレン } アミノ } - 3 - (1, 1-ジオキシド-4 H - 1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 4-ヒドロキシキノリン-2 (1 H) - オン 10

実施例 2 2 6 D の生成物 (0.060 g、0.168 mmol) を、封管中にて 110 °C で 35 分間にわたりマイクロ波リアクター中において N, N-ジメチルアセトアミド (1.0 mL) 中で 2-プロモベンズアルデヒド (0.175 mL、1.50 mmol) と反応させた。反応混合物を冷却して 25 °C とし、濃縮した。得られた残留物を酢酸エチルで磨砕し、濾過して、標題化合物を得た。

【1 3 8 2】

実施例 2 6 5 B

1 - [(2-プロモベンジル) アミノ] - 3 - (1, 1-ジオキシド-4 H - 1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 4-ヒドロキシキノリン-2 (1 H) - オン 20

実施例 2 6 5 A の生成物 (0.068 g、0.129 mmol) のテトラヒドロフラン (3.0 mL) およびメタノール (0.011 mL、0.258 mmol) 溶液を 0 °C で、2.0 M 水素化ホウ素リチウムのテトラヒドロフラン溶液 (0.184 mL、0.368 mmol) の滴下で処理した。反応液を 25 °C で 1 時間攪拌し、1 M 塩酸で pH 約 2 ~ 4 の酸性とし、水 (8.0 mL) で希釈し、得られた沈殿を濾過によって回収し、乾燥させた。粗生成物を塩化メチレン/ジエチルエーテルで磨砕し、濾過して、標題化合物を得た。実施例 1 D の手順に従って、標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【1 3 8 3】

【化 4 8 5】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4.11 (brs, 2 H) 6.24 (t, $J=6.80$ Hz, 1 H) 7.06 (t, $J=7.54$ Hz, 1 H) 7.28 (m, 3 H) 7.56 (m, 3 H) 7.67 (m, 4 H) 8.08 (dd, $J=7.91$, 1.29 Hz, 1 H) 16.27 (s, 1 H). (ESI-) m/z 524 (M-H) $^-$.

30

【1 3 8 4】

実施例 2 6 6 A

3 - (1, 1-ジオキシド-4 H - 1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 4-ヒドロキシ-1 - { [ピリジン-3-イルメチレン] アミノ } キノリン-2 (1 H) - オン

実施例 2 2 6 D の生成物 (0.070 g、0.196 mmol) を、封管中にて 110 °C で 35 分間にわたりマイクロ波リアクター中において N, N-ジメチルアセトアミド (1.2 mL) 中でニコチンアルデヒド (0.168 mL、1.78 mmol) と反応させた。反応混合物を冷却して 25 °C とし、濃縮した。得られた残留物を酢酸エチルで磨砕し、濾過して、標題化合物を得た。 40

【1 3 8 5】

実施例 2 6 6 B

3 - (1, 1-ジオキシド-4 H - 1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 4-ヒドロキシ-1 - [(ピリジン-3-イルメチル) アミノ] キノリン-2 (1 H) - オン

実施例 2 6 6 A の生成物 (0.062 g、0.14 mmol) のテトラヒドロフラン (50

2. 5 mL) およびメタノール (0. 012 mL、0. 280 mmol) 溶液を 0 °C で、2. 0 M 水素化ホウ素リチウムのテトラヒドロフラン溶液 (0. 105 mL、0. 210 mmol) の滴下で処理した。反応液を 25 °C で 1 時間攪拌し、1 M 塩酸で pH 約 2 ~ 4 の酸性とし、水 (8. 0 mL) で希釈し、得られた沈殿を濾過によって回収し、乾燥させた。粗生成物をメタノール/ジエチルエーテルで磨砕し、濾過して、標題化合物を得た。実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【1386】

【化486】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.99 (s, 2 H) 6.22 (t, $J=6.62$ Hz, 1 H) 7.08 (t, $J=7.35$ Hz, 1 H) 7.27 (m, 2 H) 7.40 (dd, $J=7.54$, 4.96 Hz, 1 H) 7.54 (m, 2 H) 7.68 (d, $J=8.09$ Hz, 2 H) 7.93 (m, 1 H) 8.08 (dd, $J=7.72$, 1.47 Hz, 1 H) 8.51 (dd, $J=4.78$, 1.47 Hz). (ESI-) m/z 446 (M-H) $^-$

10

【1387】

実施例 267A

3- ({ [3- (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-2-オキソキノリン-1 (2H)-イル] イミノ } メチル) ベンゾニトリル

実施例 226D の生成物 (0. 070 g、0. 196 mmol) を、封管中にて 110 °C で 35 分間にわたりマイクロ波リアクター中において N, N-ジメチルアセトアミド (1. 2 mL) 中で 3-ホルミルベンゾニトリル (0. 080 mL、0. 610 mmol) と反応させた。反応混合物を冷却して 25 °C とし、濃縮した。得られた残留物を酢酸エチルで磨砕し、濾過して、標題化合物を得た。

20

【1388】

実施例 267B

3- ({ [3- (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-2-オキソキノリン-1 (2H)-イル] アミノ } メチル) ベンゾニトリル

実施例 267A の生成物 (0. 055 g、0. 117 mmol) のテトラヒドロフラン (2. 0 mL)、およびメタノール (0. 010 mL、0. 234 mmol) 溶液を 0 °C で、2. 0 M 水素化ホウ素リチウムのテトラヒドロフラン溶液 (0. 088 mL、0. 176 mmol) の滴下で処理した。反応液を 25 °C で 1 時間攪拌し、1 M 塩酸で pH 約 2 ~ 4 の酸性とし、水 (6. 0 mL) で希釈し、得られた沈殿を濾過によって回収し、乾燥させた。粗生成物を塩化メチレン/ジエチルエーテルで磨砕し、濾過して、標題化合物を得た。実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

30

【1389】

【化487】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4.01 (s, 2 H) 6.25 (t, $J=6.80$ Hz, 1 H) 7.08 (t, $J=7.35$ Hz, 1 H) 7.28 (m, 2 H) 7.56 (m, 3 H) 7.68 (dd, $J=8.09$, 2.21 Hz, 2 H) 7.79 (d, $J=8.09$ Hz, 1 H) 7.86 (d, $J=7.72$ Hz, 1 H) 7.99 (s, 1 H) 8.09 (dd, $J=7.91$, 1.29 Hz, 1 H). (ESI-) m/z 470 (M-H) $^-$

40

【1390】

実施例 268A

3- [(2E) -2-ベンジリデンヒドラジノ] チオフェン-2-カルボン酸メチル 3-ヒドラジノチオフェン-2-カルボン酸メチル (メイブリッジ (Maybridge) 工業用、2. 0 g、0. 11 mol) のエタノール (250 mL) 溶液を 25 °C で、ベンズアルデヒド (12. 32 g、0. 11 mol) のエタノール (100 mL) 溶液と反応させ

50

た。混合物を 25℃で 1.5 時間攪拌し、濃縮して、白色固体 30 g を得た。HPLC/MS は、保持時間 2.35 分で M+1 ピークが 261 にある単一のピークを示している。

【1391】

【化488】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 3.85

(s, 3 H) 7.35 (m, 4 H) 7.64 (dd, $J=8.09, 1.47$ Hz, 2 H) 7.77 (s, 1 H) 10.10 (s, 1 H).

【1392】

実施例 268B

10

3-〔2-ベンジリデン-1-(3-エトキシ-3-オキソプロパノイル)ヒドラジノ
チオフェン-2-カルボン酸メチル

実施例 185A の生成物 (26.4 g、0.101 mol) を、トルエン (400 mL) 中でクロロマロン酸エチル (18.3 g、0.121 mol) と反応させ、4 時間還流攪拌して、冷却管から HCl ガスを放出させた。反応液を冷却して 25℃とし、減圧下に濃縮した。得られた残留物を、3:1 ヘキサン/酢酸エチルを溶離液とするシリカゲルでクロマトグラフィー精製して、標題化合物を得た (37.1 g、98%)。

【1393】

実施例 268C

20

7-ヒドロキシ-5-オキソ-4-{〔フェニルメチレン〕アミノ}-4,5-ジヒドロ
ロチエノ〔3,2-b〕ピリジン-6-カルボン酸エチル

実施例 268B の生成物 (37.8 g、0.101 mol) のエタノール (0.5 L) 溶液を窒素下にナトリウムエトキシドのエタノール溶液 (21 重量%、32.8 g、0.104 mol) と室温で反応させた。混合物を徐々に昇温させて 50℃とし、40~50℃で 1 時間攪拌し、冷却して 25℃とし、酢酸エチルと水との間で分配し、1 M 塩酸で pH 4 の酸性とした。酢酸エチル層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮して、標題化合物を得た (12.0 g、35%)。

【1394】

【化489】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.47 (t, $J=7.17$ Hz, 3 H) 4.52 (q, $J=7.23$ Hz, 2 H)

30

7.33 (d, $J=5.15$ Hz, 1 H) 7.50 (m, 3 H) 7.75 (d, $J=5.52$ Hz, 1 H) 7.88 (dd, $J=7.72, 1.84$ Hz, 2 H) 9.44 (s, 1 H) 14.16 (s, 1 H).

【1395】

実施例 268D

40

4-アミノ-6-(1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジアジン-3-
-イル)-7-ヒドロキシチエノ〔3,2-b〕ピリジン-5(4H)-オン

の実施例 268C 生成物 (2.29 g、6.69 mmol) を、2-アミノベンゼンスルホンアミド (1.15 g、6.69 mmol) のトルエン (60 mL) 溶液と反応させ、5 時間還流攪拌した。反応液を冷却して 25℃とし、得られた沈殿を濾過によって回収し、乾燥させた (1.95 g、62%)。得られた固体 (1.95 g、4.2 mmol) を 10% KOH 水溶液 (60 mL) と還流下に 24 時間反応させ、冷却して 25℃とし、濃塩酸で pH 2 の酸性とした。得られた固体を濾過によって回収し、水で繰り返し洗浄し、乾燥させて、標題化合物を得た (1.5 g、98%)。(ナトリウム塩が生成?)

【1396】

【化 4 9 0】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 6.12 (s, 2 H) 7.49 (d, $J=5.52$ Hz, 1 H) 7.57 (m, 2 H) 7.79 (t, $J=7.17$ Hz, 1 H) 7.93 (d, $J=7.72$ Hz, 1 H) 8.34 (d, $J=5.52$ Hz, 1 H) 14.33 (s, 1 H) 14.68 (s, 1 H).

【1 3 9 7】

実施例 2 6 9 A

6 - (1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-7-ヒドロキシ-4- { [2-メチルプロピリデン] アミノ } チエノ [3, 2-b] ピリジン-5 (4 H)-オン

10

実施例 2 6 8 D の生成物 (0.10 g、0.27 mmol) を、封管中にて 135 °C で 40 分間にわたりマイクロ波リアクター中において N, N-ジメチルアセトアミド (3 mL) 中で 2-メチル-プロピオンアルデヒド (0.20 g、2.77 mmol) と反応させた。反応液を冷却して 25 °C とし、減圧下に濃縮した。得られた残留物を 25 % 酢酸エチル/ヘキサン混合物で磨砕し、濾過して、標題化合物を固体として得た (0.073 g、65 %)。MS (APCI+) m/z 417 ($M+H$)⁺。

【1 3 9 8】

実施例 2 6 9 B

6 - (1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-7-ヒドロキシ-4- (イソブチルアミノ) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5 (4 H)-オン

20

実施例 2 6 9 A の生成物 (0.073 g、0.18 mmol) のテトラヒドロフラン (4 mL) およびメタノール (0.020 mL、0.5 mmol) 溶液に 0 °C で、2.0 M 水素化ホウ素リチウムのテトラヒドロフラン溶液 (0.20 mL、0.40 mmol) を滴下した。反応液を 25 °C で 1 時間攪拌し、1 M 塩酸で pH 約 2 ~ 4 の酸性とし、水 (10 mL) で希釈し、得られた沈殿を濾過によって回収し、乾燥させた。粗生成物をテトラヒドロフラン (10 mL) に懸濁させ、シリカゲル約 5 g に吸着させ、溶媒留去した。生成物をメタノール/クロロホルムで溶離した。生成物を含有する分画を合わせ、減圧下に溶媒留去して、標題化合物を得た (0.032 g、42 %)。MS (ESI-) m/z 417 ($M-H$)⁻。実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

30

【1 3 9 9】

【化 4 9 1】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.01 (d, $J=6.62$ Hz, 6 H) 1.88 (m, 1 H) 2.83 (s, 2 H) 6.60 (s, 1 H) 7.41 (d, $J=4.04$ Hz, 1 H) 7.55 (t, $J=7.54$ Hz, 1 H) 7.65 (d, $J=8.46$ Hz, 1 H) 7.77 (t, $J=7.91$ Hz, 1 H) 7.93 (d, $J=7.72$ Hz, 1 H) 8.35 (d, $J=4.78$ Hz, 1 H) 14.21 (s, 1 H) 14.82 (s, 1 H).

【1 4 0 0】

実施例 2 7 0 A

6 - (1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-7-ヒドロキシ-4- { [(3 S)-3-メチルシクロペンチリデン] アミノ } チエノ [3, 2-b] ピリジン-5 (4 H)-オン

40

実施例 2 6 8 D の生成物 (0.065 g、0.18 mmol) を、封管中にて 135 °C で 90 分間にわたりマイクロ波リアクター中において N, N-ジメチルアセトアミド (2 mL) 中で (3 S)-3-メチルシクロペンタノン (0.54 g、5.6 mmol) と反応させた。反応液を冷却して 25 °C とし、減圧下に濃縮した。得られた残留物を酢酸エチル/ヘキサン (2 : 1) で磨砕し、濾過して、標題化合物を得た。

【1 4 0 1】

実施例 2 7 0 B

50

6- (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-7-ヒドロキシ-4- { [(3S)-3-メチルシクロペンタ] アミノ } チエノ [3, 2-b] ピリジン-5 (4H)-オン

実施例 269A の生成物 (0.060 g, 0.14 mmol) のテトラヒドロフラン (4 mL) およびメタノール (0.012 mL, 0.3 mmol) 溶液に 0℃で、2.0 M 水素化ホウ素リチウムのテトラヒドロフラン溶液 (0.12 mL, 0.24 mmol) を滴下した。反応液を 25℃で 2 時間攪拌し、1 M 塩酸で pH 約 2~4 の酸性とし、水 (20 mL) で希釈し、得られた沈殿を濾過によって回収し、乾燥させた。粗生成物を、塩化メチレンから塩化メチレン/メタノール (99:1) を用いるシリカゲルでクロマトグラフィー精製した。実施例 1D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

10

【1402】

【化492】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.01 (m, 3 H) 1.69 (m, 7 H) 3.76 (m, 1 H) 5.75 (s, 1 H) 7.19 (m, 3 H) 7.54 (m, 1 H) 7.65 (d, J=7.72 Hz, 1 H) 7.74 (d, J=6.25 Hz, 1 H) 15.91 (s, 1 H). MS (ESI-) m/z 443 (M-H)⁻.

【1403】

実施例 271A

4- { [1-シクロプロピルエチリデン] アミノ } -6- (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-7-ヒドロキシチエノ [3, 2-b] ピリジン-5 (4H)-オン

20

実施例 268D の生成物 (0.065 g, 0.18 mmol) を、封管中にて 135℃で 120 分間にわたりマイクロ波リアクター中において N, N-ジメチルアセトアミド (2 mL) 中で 1-シクロプロピルエタノン (0.54 g, 6.4 mmol) と反応させた。反応液を冷却して 25℃とし、減圧下に濃縮した。得られた残留物を酢酸エチル/ヘキサン (2:1) で磨砕し、濾過して、標題化合物を得た。

【1404】

実施例 271B

4- { [1-シクロプロピルエチル] アミノ } -6- (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-7-ヒドロキシチエノ [3, 2-b] ピリジン-5 (4H)-オン

30

実施例 269A の生成物 (0.058 g, 0.14 mmol) のテトラヒドロフラン (4 mL) およびメタノール (0.012 mL, 0.3 mmol) 溶液に 0℃で、2.0 M 水素化ホウ素リチウムのテトラヒドロフラン溶液 (0.12 mL, 0.24 mmol) を滴下した。反応液を 25℃で 2 時間攪拌し、1 M 塩酸で pH 約 2~4 の酸性とし、水 (20 mL) で希釈し、得られた沈殿を濾過によって回収し、乾燥させた。粗生成物を、塩化メチレンから塩化メチレン/メタノール (99:1) を用いるシリカゲルでクロマトグラフィー精製して、標題化合物を得た。実施例 1D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

40

【1405】

【化493】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.05 (m, 8 H) 2.44 (m, 1 H) 5.81 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 7.23 (m, 3 H) 7.53 (m, 1 H) 7.64 (d, J=7.72 Hz, 1 H) 7.74 (s, br, 1 H) 15.95 (s, 1 H). MS (ESI-) m/z 429 (M-H)⁻.

【1406】

実施例 272A

4- [(ブチリデンアミノ)] -6- (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾ

50

チアジアジン-3-イル)-7-ヒドロキシチエノ [3, 2-b] ピリジン-5 (4H)-
-オン

実施例 268D の生成物 (0.10 g、0.27 mmol) を、封管中にて 130℃ で 40 分間にわたりマイクロ波リアクター中において N, N-ジメチルアセトアミド (3 mL) 中でブチルアルデヒド (0.5 g、6.9 mmol) と反応させた。反応液を冷却して 25℃ とし、減圧下に濃縮した。得られた残留物をジエチルエーテルで磨砕し、濾過して、標題化合物を得た (0.075 g、65%)。

【1407】

実施例 272B

4-(ブチルアミノ)-6-(1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジ
アジン-3-イル)-7-ヒドロキシチエノ [3, 2-b] ピリジン-5 (4H)-オン 10

実施例 269A の生成物 (0.075 g、0.18 mmol) のテトラヒドロフラン (4 mL) およびメタノール (0.029 mL、0.5 mmol) 溶液に 0℃ で、2.0 M 水素化ホウ素リチウムのテトラヒドロフラン溶液 (0.150 mL、0.3 mmol) を滴下した。反応液を 25℃ で 1 時間攪拌し、1 M 塩酸で pH 約 2~4 の酸性とし、水 (15 mL) で希釈し、得られた沈殿を濾過によって回収し、乾燥させた。粗生成物を、2% メタノール/クロロホルムを用いるシリカゲルでクロマトグラフィー精製して、標題化合物を得た。実施例 1D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【1408】

【化 494】

20

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.90 (t, J=7.17 Hz, 3 H) 1.39 (dd, J=15.08, 7.35 Hz, 2 H) 1.50 (m, 2 H) 3.02 (t, J=6.43 Hz, 2 H) 6.65 (s, 1 H) 7.43 (d, J=5.15 Hz, 1 H) 7.55 (t, J=7.72 Hz, 1 H) 7.64 (d, J=8.09 Hz, 1 H) 7.77 (t, J=7.72 Hz, 1 H) 7.92 (d, J=8.09 Hz, 1 H) 8.34 (d, J=5.15 Hz, 1 H) 14.21 (s, 1 H) 14.83 (s, 1 H). MS (ESI-)m/z 417 (M-H)⁻.

【1409】

実施例 273A

6-(1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジ
アジン-3-イル)-4-
-[2-エチルブチリデン]アミノ}-7-ヒドロキシチエノ [3, 2-b] ピリジン-5 (4H)-オン 30

実施例 268D の生成物 (0.10 g、0.27 mmol) を、封管中にて 130℃ で 40 分間にわたりマイクロ波リアクター中において N, N-ジメチルアセトアミド (3 mL) 中で 2-エチルブタナール (0.5 g、5.2 mmol) と反応させた。反応液を冷却して 25℃ とし、減圧下に濃縮した。得られた残留物をジエチルエーテルで磨砕し、濾過して、標題化合物を得た (0.082 g、68%)。

【1410】

実施例 273B

6-(1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジ
アジン-3-イル)-4-
-[(2-エチルブチル)アミノ]-7-ヒドロキシチエノ [3, 2-b] ピリジン-5 (4H)-オン 40

実施例 269A の生成物 (0.82 g、0.18 mmol) のテトラヒドロフラン (4 mL) およびメタノール (0.020 mL、0.5 mmol) 溶液に 0℃ で、2.0 M 水素化ホウ素リチウムのテトラヒドロフラン溶液 (0.150 mL、0.3 mmol) を滴下した。反応液を 25℃ で 1 時間攪拌し、1 M 塩酸で pH 約 2~4 の酸性とし、水 (15 mL) で希釈し、得られた沈殿を濾過によって回収し、乾燥させた。粗生成物を、2% メタノール/クロロホルムを用いるシリカゲルでクロマトグラフィー精製して、標題化合物を得た。実施例 1D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【1411】

50

【化 4 9 5】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.90 (t, $J=7.17$ Hz, 6 H) 1.45 (m, 5 H) 2.94 (m, $J=4.78$ Hz, 2 H) 6.53 (s, 1 H) 7.38 (d, $J=5.52$ Hz, 1 H) 7.55 (t, $J=7.54$ Hz, 1 H) 7.65 (d, $J=8.09$ Hz, 1 H) 7.77 (t, $J=8.46$ Hz, 1 H) 7.92 (d, $J=7.72$ Hz, 1 H) 8.36 (d, $J=5.52$ Hz, 1 H) 14.19 (s, 1 H) 14.83 (s, 1 H). MS (ESI-) m/z 445(M-H) $^-$.

【1 4 1 2】

実施例 2 7 4 A

6- (1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-7-ヒドロキシ-4- [ペンチリデンアミノ] チエノ [3, 2-b] ピリジン-5 (4 H)-オン 10

実施例 2 6 8 D の生成物 (0.10 g、0.27 mmol) を、封管中にて 130℃で 40 分間にわたりマイクロ波リアクター中において N, N-ジメチルアセトアミド (3 mL) 中でペンタナール (0.5 g、5.0 mmol) と反応させた。反応液を冷却して 25℃とし、減圧下に濃縮した。得られた残留物をジエチルエーテルで磨砕し、濾過して、標題化合物を得た (0.081 g、70%)。

【1 4 1 3】

実施例 2 7 4 B

6- (1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-7-ヒドロキシ-4- (ペンチルアミノ) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5 (4 H)-オン 20

実施例 2 6 9 A の生成物 (0.081 g、0.19 mmol) のテトラヒドロフラン (4 mL) およびメタノール (0.020 mL、0.5 mmol) 溶液に 0℃で、2.0 M 水素化ホウ素リチウムのテトラヒドロフラン溶液 (0.150 mL、0.3 mmol) を滴下した。反応液を 25℃で 1 時間攪拌し、1 M 塩酸で pH 約 2~4 の酸性とし、水 (15 mL) で希釈し、得られた沈殿を濾過によって回収し、乾燥させた。粗生成物を、1% メタノール/クロロホルムを用いるシリカゲルでクロマトグラフィー精製して、標題化合物を得た。実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【1 4 1 4】

【化 4 9 6】

30

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.88 (t, $J=6.99$ Hz, 3 H) 1.34 (m, 4 H) 1.53 (m, 2 H) 3.01 (t, $J=6.62$ Hz, 2 H) 6.64 (s, 1 H) 7.43 (d, $J=5.15$ Hz, 1 H) 7.55 (t, $J=7.72$ Hz, 1 H) 7.64 (d, $J=8.09$ Hz, 1 H) 7.78 (t, $J=7.91$ Hz, 1 H) 7.93 (d, $J=8.09$ Hz, 1 H) 8.35 (d, $J=5.52$ Hz, 1 H) 14.21 (s, 1 H) 14.81 (s, 1 H). MS (ESI-) m/z 431 (M-H) $^-$.

【1 4 1 5】

実施例 2 7 5 A

6- (1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-7-ヒドロキシ-4- { [3-メチルブチリデン] アミノ } チエノ [3, 2-b] ピリジン-5 (4 H)-オン 40

実施例 2 6 8 D の生成物 (0.10 g、0.27 mmol) を、封管中にて 130℃で 40 分間にわたりマイクロ波リアクター中において N, N-ジメチルアセトアミド (3 mL) 中で 3-メチルブタナール (0.5 g、5.8 mmol) と反応させた。反応液を冷却して 25℃とし、減圧下に濃縮した。得られた残留物をジエチルエーテルで磨砕し、濾過して、標題化合物を得た (0.083 g、71%)。

【1 4 1 6】

実施例 2 7 5 B

6- (1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-7- 50

ヒドロキシ-4-[(3-メチルブチル)アミノ]チエノ[3, 2-b]ピリジン-5(4H)-オン

実施例 269A の生成物 (0.083 g, 0.19 mmol) のテトラヒドロフラン (4 mL) およびメタノール (0.020 mL, 0.5 mmol) 溶液に 0℃で、2.0 M 水素化ホウ素リチウムのテトラヒドロフラン溶液 (0.150 mL, 0.3 mmol) を滴下した。反応液を 25℃で 1 時間攪拌し、1 M 塩酸で pH 約 2~4 の酸性とし、水 (15 mL) で希釈し、得られた沈殿を濾過によって回収し、乾燥させた。粗生成物を、1% メタノール/クロロホルムを用いるシリカゲルでクロマトグラフィー精製して、標題化合物を得た。実施例 1D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【1417】

10

【化497】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.90 (d, J=6.62 Hz, 6 H) 1.44 (q, J=7.11 Hz, 2 H) 1.70 (m, 1 H) 3.03 (t, J=6.99 Hz, 2 H) 6.61 (s, 1 H) 7.43 (d, J=5.15 Hz, 1 H) 7.55 (t, J=7.54 Hz, 1 H) 7.65 (d, J=8.09 Hz, 1 H) 7.77 (t, J=7.72 Hz, 1 H) 7.92 (d, J=7.72 Hz, 1 H) 8.35 (d, J=5.52 Hz, 1 H) 14.20 (s, 1 H) 14.81 (s, 1 H). MS (ESI-) m/z 431 (M-H)⁻.

【1418】

実施例 276A

4-[(3, 3-ジメチルブチリデン)アミノ]-6-(1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-7-ヒドロキシチエノ[3, 2-b]ピリジン-5(4H)-オン

20

実施例 268D の生成物 (0.10 g, 0.27 mmol) を、封管中にて 130℃で 40 分間にわたりマイクロ波リアクター中において N, N-ジメチルアセトアミド (3 mL) 中で 3, 3-ジメチルブタナール (0.5 g, 5.0 mmol) と反応させた。反応液を冷却して 25℃とし、減圧下に濃縮した。得られた残留物をジエチルエーテルで磨砕し、濾過して、標題化合物を得た (0.072 g, 77%)。

【1419】

実施例 276B

4-[(3, 3-ジメチルブチル)アミノ]-6-(1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-7-ヒドロキシチエノ[3, 2-b]ピリジン-5(4H)-オン

30

実施例 269A の生成物 (0.072 g, 0.21 mmol) のテトラヒドロフラン (4 mL) およびメタノール (0.020 mL, 0.5 mmol) 溶液に 0℃で、2.0 M 水素化ホウ素リチウムのテトラヒドロフラン溶液 (0.150 mL, 0.3 mmol) を滴下した。反応液を 25℃で 1 時間攪拌し、1 M 塩酸で pH 約 2~4 の酸性とし、水 (15 mL) で希釈し、得られた沈殿を濾過によって回収し、乾燥させた。粗生成物を、2% メタノール/クロロホルムを用いるシリカゲルでクロマトグラフィー精製して、標題化合物を得た。実施例 1D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【1420】

40

【化498】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.89 (s, 9 H) 1.49 (dd, J=9.56, 6.99 Hz, 2 H) 3.03 (m, 2 H) 6.61 (s, 1 H) 7.43 (d, J=5.52 Hz, 1 H) 7.55 (t, J=7.54 Hz, 1 H) 7.66 (d, J=7.72 Hz, 1 H) 7.77 (m, 1 H) 7.92 (d, J=8.09 Hz, 1 H) 8.35 (d, J=5.52 Hz, 1 H) 14.19 (s, 1 H) 14.83 (s, 1 H). MS (ESI-) m/z 445 (M-H)⁻.

【1421】

実施例 277A

6-(1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-7-

50

ーヒドロキシ-4- { [(3-メチルフェニル) メチレン] アミノ } チエノ [3, 2-b]
] ピリジン-5 (4H) -オン

実施例 268D の生成物 (0.10 g, 0.27 mmol) を、封管中にて 130℃ で 40 分間にわたりマイクロ波リアクター中において N, N-ジメチルアセトアミド (3 mL) 中で 3-メチルベンズアルデヒド (0.5 g, 4.2 mmol) と反応させた。反応液を冷却して 25℃ とし、減圧下に濃縮した。得られた残留物をジエチルエーテルで磨砕し、濾過して、標題化合物を得た (0.092 g, 73%)。

【1422】

実施例 277B

6- (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) -7
ーヒドロキシ-4- [(3-メチルベンジル) アミノ] チエノ [3, 2-b] ピリジン-
5 (4H) -オン 10

実施例 269A の生成物 (0.090 g, 0.2 mmol) のテトラヒドロフラン (4 mL) およびメタノール (0.015 mL; 0.4 mmol) 溶液に 0℃ で、2.0 M 水素化ホウ素リチウムのテトラヒドロフラン溶液 (0.150 mL, 0.3 mmol) を滴下した。反応液を 25℃ で 1 時間攪拌し、1 M 塩酸で pH 約 2~4 の酸性とし、水 (15 mL) で希釈し、得られた沈殿を濾過によって回収し、乾燥させた。粗生成物を、2% メタノール/クロロホルムを用いるシリカゲルでクロマトグラフィー精製して、標題化合物を得た。実施例 1D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【1423】

【化 499】

20

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.29 (s, 3 H) 4.15 (s, 2 H) 6.94 (s, 1 H) 7.22 (m, 4 H) 7.30 (d, J=5.15 Hz, 1 H) 7.56 (t, J=7.72 Hz, 1 H) 7.68 (d, J=8.46 Hz, 1 H) 7.79 (t, J=6.99 Hz, 1 H) 7.94 (d, J=7.72 Hz, 1 H) 8.24 (d, J=5.15 Hz, 1 H) 14.26 (s, 1 H) 14.84 (s, 1 H). MS (ESI-) m/z 465(M-H)⁻.

【1424】

実施例 278A

6- (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) -7
ーヒドロキシ-4- { [(2-メチルフェニル) メチレン] アミノ } チエノ [3, 2-b]
] ピリジン-5 (4H) -オン 30

実施例 268D の生成物 (0.10 g, 0.27 mmol) を、封管中にて 135℃ で 60 分間にわたりマイクロ波リアクター中において N, N-ジメチルアセトアミド (3 mL) 中で 2-メチルベンズアルデヒド (0.5 g, 4.2 mmol) と反応させた。反応液を冷却して 25℃ とし、減圧下に濃縮した。得られた残留物をジエチルエーテルで磨砕し、濾過して、標題化合物を得た (0.072 g, 57%)。

【1425】

実施例 278B

6- (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) -7
ーヒドロキシ-4- [(2-メチルベンジル) アミノ] チエノ [3, 2-b] ピリジン-
5 (4H) -オン 40

実施例 269A の生成物 (0.072 g, 0.15 mmol) のテトラヒドロフラン (4 mL) およびメタノール (0.020 mL, 0.5 mmol) 溶液に 0℃ で、2.0 M 水素化ホウ素リチウムのテトラヒドロフラン溶液 (0.150 mL, 0.3 mmol) を滴下した。反応液を 25℃ で 1 時間攪拌し、1 M 塩酸で pH 約 2~4 の酸性とし、水 (15 mL) で希釈し、得られた沈殿を濾過によって回収し、乾燥させた。粗生成物を、2% メタノール/クロロホルムを用いるシリカゲルでクロマトグラフィー精製して、標題化合物を得た。実施例 1D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【1426】

50

【化 5 0 0】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.45 (s, 3 H) 4.21 (s, 2 H) 6.92 (s, 1 H) 7.15 (m, 5 H) 7.56 (t, $J=7.72$ Hz, 1 H) 7.67 (d, $J=8.09$ Hz, 1 H) 7.79 (t, $J=7.72$ Hz, 1 H) 7.94 (d, $J=7.72$ Hz, 1 H) 8.17 (d, $J=5.52$ Hz, 1 H) 14.22 (s, 1 H) 14.82 (s, 1 H). MS (ESI-) m/z 465 (M-H) $^-$.

【1 4 2 7】

実施例 2 7 9 A

6 - (1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 7 - ヒドロキシ-4 - { [(4-メチルフェニル) メチレン] アミノ } チエノ [3, 2-b] ピリジン-5 (4 H) - オン 10

実施例 2 6 8 D の生成物 (0.10 g, 0.27 mmol) を、封管中にて 135℃ で 60 分間にわたりマイクロ波リアクター中において N, N-ジメチルアセトアミド (3 mL) 中で 4-メチルベンズアルデヒド (0.5 g, 4.2 mmol) と反応させた。反応液を冷却して 25℃ とし、減圧下に濃縮した。得られた残留物をジエチルエーテルで磨砕し、濾過して、標題化合物を得た (0.10 g, 81%)。

【1 4 2 8】

実施例 2 7 9 B

6 - (1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 7 - ヒドロキシ-4 - [(4-メチルベンジル) アミノ] チエノ [3, 2-b] ピリジン-5 (4 H) - オン 20

実施例 2 6 9 A の生成物 (0.10 g, 0.22 mmol) のテトラヒドロフラン (4 mL) およびメタノール (0.020 mL, 0.5 mmol) 溶液に 0℃ で、2.0 M 水素化ホウ素リチウムのテトラヒドロフラン溶液 (0.150 mL, 0.3 mmol) を滴下した。反応液を 25℃ で 1 時間攪拌し、1 M 塩酸で pH 約 2~4 の酸性とし、水 (15 mL) で希釈し、得られた沈殿を濾過によって回収し、乾燥させた。粗生成物を、2% メタノール/クロロホルムを用いるシリカゲルでクロマトグラフィー精製して、標題化合物を得た。実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【1 4 2 9】

【化 5 0 1】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.27 (s, 3 H) 4.14 (s, 2 H) 6.92 (s, 1 H) 7.13 (d, $J=8.09$ Hz, 2 H) 7.28 (d, $J=2.94$ Hz, 1 H) 7.30 (d, $J=5.88$ Hz, 2 H) 7.56 (t, $J=7.72$ Hz, 1 H) 7.67 (d, $J=8.46$ Hz, 1 H) 7.79 (t, $J=7.72$ Hz, 1 H) 7.94 (d, $J=7.72$ Hz, 1 H) 8.22 (d, $J=5.52$ Hz, 1 H) 14.21 (s, 1 H) 14.82 (s, 1 H). MS (ESI-) m/z 465 (M-H) $^-$.

【1 4 3 0】

実施例 2 8 0 A

6 - (1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 7 - ヒドロキシ-4 - { [3-メチルブト-2-エンイリデン] アミノ } チエノ [3, 2-b] ピリジン-5 (4 H) - オン 40

実施例 2 6 8 D の生成物 (0.10 g, 0.27 mmol) を、封管中にて 130℃ で 40 分間にわたりマイクロ波リアクター中において N, N-ジメチルアセトアミド (3 mL) 中で 3-メチルブト-2-エンアル (0.5 g, 5.9 mmol) と反応させた。反応液を冷却して 25℃ とし、減圧下に濃縮した。得られた残留物をジエチルエーテルで磨砕し、濾過して、標題化合物を得た (0.093 g, 80%)。

【1 4 3 1】

実施例 2 8 0 B

6 - (1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 7 50

ーヒドロキシー４－〔（３－メチルブト－２－エンイル）アミノ〕チエノ〔３，２－ｂ〕
ピリジン－５（４Ｈ）－オン

実施例 269A の生成物（0.093 g、0.22 mmol）のテトラヒドロフラン（4 mL）およびメタノール（0.020 mL、0.5 mmol）溶液に 0℃で、2.0 M 水素化ホウ素リチウムのテトラヒドロフラン溶液（0.150 mL、0.3 mmol）を滴下した。反応液を 25℃で 1 時間攪拌し、1 M 塩酸で pH 約 2～4 の酸性とし、水（15 mL）で希釈し、得られた沈殿を濾過によって回収し、乾燥させた。粗生成物を、2% メタノール／クロロホルムを用いるシリカゲルでクロマトグラフィー精製して、標題化合物を得た。実施例 1D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【1432】

【化502】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.51 (s, 3 H) 1.61 (s, 3 H) 3.64 (d, J=6.99 Hz, 2 H) 5.32 (t, J=8.09 Hz, 1 H) 6.65 (s, 1 H) 7.43 (d, J=5.52 Hz, 1 H) 7.55 (t, J=7.54 Hz, 1 H) 7.64 (d, J=8.46 Hz, 1 H) 7.78 (t, J=7.17 Hz, 1 H) 7.92 (d, J=7.72 Hz, 1 H) 8.32 (m, 1 H) 14.21 (s, 1 H) 14.82 (s, 1 H). MS (ESI-) m/z 429 (M-H)⁻.

【1433】

実施例 281A

6－（１，１－ジオキシド－４Ｈ－１，２，４－ベンゾチアジアジン－３－イル）－７
ーヒドロキシ－４－〔プロピルデンアミノ〕チエノ〔３，２－ｂ〕ピリジン－５（４Ｈ）
－オン

実施例 268D の生成物（0.10 g、0.27 mmol）を、封管中にて 120℃で 90 分間にわたりマイクロ波リアクター中において N,N-ジメチルアセトアミド（3 mL）中でプロピオンアルデヒド（0.5 g、8.6 mmol）と反応させた。反応液を冷却して 25℃とし、減圧下に濃縮した。得られた残留物をジエチルエーテルで磨砕し、濾過して、標題化合物を得た（0.073 g、67%）。

【1434】

実施例 281B

6－（１，１－ジオキシド－４Ｈ－１，２，４－ベンゾチアジアジン－３－イル）－７
ーヒドロキシ－４－（プロピルアミノ）チエノ〔３，２－ｂ〕ピリジン－５（４Ｈ）－オ
ン

実施例 269A の生成物（0.073 g、0.18 mmol）のテトラヒドロフラン（4 mL）およびメタノール（0.020 mL、0.5 mmol）溶液に 0℃で、2.0 M 水素化ホウ素リチウムのテトラヒドロフラン溶液（0.150 mL、0.3 mmol）を滴下した。反応液を 25℃で 1 時間攪拌し、1 M 塩酸で pH 約 2～4 の酸性とし、水（15 mL）で希釈し、得られた沈殿を濾過によって回収し、乾燥させた。粗生成物を、2% メタノール／クロロホルムを用いるシリカゲルでクロマトグラフィー精製して、標題化合物を得た。実施例 1D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【1435】

【化503】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.95 (t, J=7.35 Hz, 3 H) 1.54 (m, 2 H) 2.99 (t, J=6.99 Hz, 2 H) 6.66 (s, 1 H) 7.44 (d, J=5.15 Hz, 1 H) 7.55 (t, J=7.54 Hz, 1 H) 7.64 (d, J=8.09 Hz, 1 H) 7.78 (t, J=7.17 Hz, 1 H) 7.93 (d, J=7.72 Hz, 1 H) 8.35 (d, J=5.15 Hz, 1 H) 14.20 (s, 1 H) 14.81 (s, 1 H). MS (ESI-) m/z 403 (M-H)⁻.

【1436】

実施例 282A

6－（１，１－ジオキシド－４Ｈ－１，２，４－ベンゾチアジアジン－３－イル）－７

10

20

30

40

50

ーヒドロキシ-4- { [ピリジン-4-イルメチレン] アミノ } チエノ [3, 2-b] ピリジン-5 (4H) -オン

実施例 268D の生成物 (0.10 g, 0.27 mmol) を、封管中にて 135℃ で 60 分間にわたりマイクロ波リアクター中において N, N-ジメチルアセトアミド (3 mL) 中でイソニコチンアルデヒド (0.5 g, 4.7 mmol) と反応させた。反応液を冷却して 25℃ とし、減圧下に濃縮した。得られた残留物をジエチルエーテルで磨砕し、濾過して、標題化合物を得た (0.093 g, 76%)。

【1437】

実施例 282B

6- (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) -7-ヒドロキシ-4- [(ピリジン-4-イルメチル) アミノ] チエノ [3, 2-b] ピリジン-5 (4H) -オン 10

実施例 269A の生成物 (0.093 g, 0.21 mmol) のテトラヒドロフラン (4 mL) およびメタノール (0.020 mL, 0.5 mmol) 溶液に 0℃ で、2.0 M 水素化ホウ素リチウムのテトラヒドロフラン溶液 (0.150 mL, 0.3 mmol) を滴下した。反応液を 25℃ で 1 時間攪拌し、1 M 塩酸で pH 約 2~4 の酸性とし、水 (15 mL) で希釈し、得られた沈殿を濾過によって回収し、乾燥させた。粗生成物を、2% メタノール/クロロホルムを用いるシリカゲルでクロマトグラフィー精製して、標題化合物を得た。実施例 1D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【1438】

【化504】

20

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 4.39 (s, 2 H) 7.34 (d, J=5.15 Hz, 1 H) 7.42 (s, 1 H) 7.56 (t, J=7.72 Hz, 1 H) 7.63 (d, J=8.09 Hz, 1 H) 7.79 (m, J=7.72, 7.72 Hz, 3 H) 7.94 (d, J=7.72 Hz, 1 H) 8.27 (d, J=5.15 Hz, 1 H) 8.52 (d, J=6.62 Hz, 2 H) 14.15 (s, 1 H) 14.87 (s, 1 H). MS (ESI-) m/z 452 (M-H)⁻.

【1439】

実施例 283A

6- (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) -7-ヒドロキシ-4- { [ピリジン-3-イルメチレン] アミノ } チエノ [3, 2-b] ピリジン-5 (4H) -オン 30

実施例 268D の生成物 (0.10 g, 0.27 mmol) を、封管中にて 135℃ で 60 分間にわたりマイクロ波リアクター中において N, N-ジメチルアセトアミド (3 mL) 中でニコチンアルデヒド (0.5 g, 4.7 mmol) と反応させた。反応液を冷却して 25℃ とし、減圧下に濃縮した。得られた残留物をジエチルエーテルで磨砕し、濾過して、標題化合物を得た (0.102 g, 84%)。

【1440】

実施例 283B

6- (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) -7-ヒドロキシ-4- [(ピリジン-3-イルメチル) アミノ] チエノ [3, 2-b] ピリジン-5 (4H) -オン 40

実施例 269A の生成物 (0.102 g, 0.23 mmol) のテトラヒドロフラン (4 mL) およびメタノール (0.020 mL, 0.5 mmol) 溶液に 0℃ で、2.0 M 水素化ホウ素リチウムのテトラヒドロフラン溶液 (0.150 mL, 0.3 mmol) を滴下した。反応液を 25℃ で 1 時間攪拌し、1 M 塩酸で pH 約 2~4 の酸性とし、水 (15 mL) で希釈し、得られた沈殿を濾過によって回収し、乾燥させた。粗生成物を、2% メタノール/クロロホルムを用いるシリカゲルでクロマトグラフィー精製して、標題化合物を得た。実施例 1D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【1441】

50

【化 5 0 5】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4.33 (s, 2 H) 7.28 (d, $J=5.52$ Hz, 1 H) 7.36 (s, 1 H) 7.61 (m, 3 H) 7.79 (t, $J=7.17$ Hz, 1 H) 7.94 (d, $J=8.09$ Hz, 1 H) 8.20 (d, $J=11.03$ Hz, 1 H) 8.27 (d, $J=5.51$ Hz, 1 H) 8.49 (d, $J=5.51$ Hz, 1 H) 8.64 (s, 1 H) 14.14 (s, 1 H) 14.83 (s, 1 H). MS (ESI-) m/z 452 (M-H) $^-$.

【1 4 4 2】

実施例 2 8 4 A

10

6- (1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-7-ヒドロキシ-4- { [ピリジン-2-イルメチレン] アミノ } チエノ [3, 2-b] ピリジン-5 (4 H)-オン

実施例 2 6 8 D の生成物 (0.10 g、0.27 mmol) を、封管中にて 135℃で 60 分間にわたりマイクロ波リアクター中において N, N-ジメチルアセトアミド (3 mL) 中で 2-ピリジンカルボキシアルデヒド (0.5 g、4.7 mmol) と反応させた。反応液を冷却して 25℃とし、減圧下に濃縮した。得られた残留物をジエチルエーテルで磨砕し、濾過して、標題化合物を得た (0.071 g、58%)。

【1 4 4 3】

実施例 2 8 4 B

20

6- (1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-7-ヒドロキシ-4- [(ピリジン-2-イルメチル) アミノ] チエノ [3, 2-b] ピリジン-5 (4 H)-オン

実施例 2 6 9 A の生成物 (0.071 g、0.16 mmol) のテトラヒドロフラン (4 mL) およびメタノール (0.020 mL、0.5 mmol) 溶液に 0℃で、2.0 M 水素化ホウ素リチウムのテトラヒドロフラン溶液 (0.150 mL、0.3 mmol) を滴下した。反応液を 25℃で 1 時間攪拌し、1 M 塩酸で pH 約 2~4 の酸性とし、水 (15 mL) で希釈し、得られた沈殿を濾過によって回収し、乾燥させた。粗生成物を、5% メタノール/クロロホルムを用いるシリカゲルでクロマトグラフィー精製して、標題化合物を得た。実施例 1 D の手順に従って、標題化合物のナトリウム塩を製造した。

30

【1 4 4 4】

【化 5 0 6】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4.65 (s, 2 H) 7.25 (d, $J=5.15$ Hz, 1 H) 7.45 (s, 1 H) 7.59 (m, 3 H) 7.78 (t, $J=7.91$ Hz, 1 H) 7.93 (d, $J=7.72$ Hz, 2 H) 8.16 (t, $J=7.72$ Hz, 1 H) 8.24 (d, $J=5.15$ Hz, 1 H) 8.72 (d, $J=5.51$ Hz, 1 H) 14.10 (s, 1 H) 14.87 (s, 1 H). MS (ESI-) m/z 452 (M-H) $^-$.

【1 4 4 5】

実施例 2 8 5 A

40

6- (1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-7-ヒドロキシ-4- { [(3-メトキシフェニル) メチレン] アミノ } チエノ [3, 2-b] ピリジン-5 (4 H)-オン

実施例 2 6 8 D の生成物 (0.10 g、0.27 mmol) を、封管中にて 135℃で 60 分間にわたりマイクロ波リアクター中において N, N-ジメチルアセトアミド (3 mL) 中で 3-メトキシベンズアルデヒド (0.5 g、3.7 mmol) と反応させた。反応液を冷却して 25℃とし、減圧下に濃縮した。得られた残留物をジエチルエーテルで磨砕し、濾過して、標題化合物を得た (0.093 g、72%)。

【1 4 4 6】

実施例 2 8 5 B

50

6-(1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-7-ヒドロキシ-4-[(3-メトキシベンジル)アミノ]チエノ[3,2-b]ピリジン-5(4H)-オン

実施例 269A の生成物 (0.093 g, 0.19 mmol) のテトラヒドロフラン (4 mL) およびメタノール (0.020 mL, 0.5 mmol) 溶液に 0℃で、2.0 M 水素化ホウ素リチウムのテトラヒドロフラン溶液 (0.150 mL, 0.3 mmol) を滴下した。反応液を 25℃で 1 時間攪拌し、1 M 塩酸で pH 約 2~4 の酸性とし、水 (15 mL) で希釈し、得られた沈殿を濾過によって回収し、乾燥させた。粗生成物を、1% メタノール/クロロホルムを用いるシリカゲルでクロマトグラフィー精製して、標題化合物を得た。実施例 1D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

10

【1447】

【化507】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.73 (s, 3 H) 4.17 (s, 2 H) 6.84 (m, 1 H) 6.98 (m, 3 H) 7.22 (d, J=8.09 Hz, 1 H) 7.26 (d, J=5.15 Hz, 1 H) 7.56 (t, J=7.17 Hz, 1 H) 7.67 (d, J=8.09 Hz, 1 H) 7.79 (t, J=8.46 Hz, 1 H) 7.94 (d, J=7.72 Hz, 1 H) 8.22 (d, J=5.15 Hz, 1 H) 14.21 (s, 1 H) 14.84 (s, 1 H). MS (ESI-) m/z 481 (M-H) $^-$.

【1448】

実施例 286A

20

6-(1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-4-{[3-フリルメチレン]アミノ}-7-ヒドロキシチエノ[3,2-b]ピリジン-5(4H)-オン

実施例 268D の生成物 (0.10 g, 0.27 mmol) を、封管中にて 135℃で 60 分間にわたりマイクロ波リアクター中において N,N-ジメチルアセトアミド (3 mL) 中で 3-フルアルデヒド (0.5 g, 5.2 mmol) と反応させた。反応液を冷却して 25℃とし、減圧下に濃縮した。得られた残留物をジエチルエーテルで磨砕し、濾過して、標題化合物を得た (0.103 g, 87%)。

【1449】

実施例 286B

30

6-(1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-4-[(3-フリルメチル)アミノ]-7-ヒドロキシチエノ[3,2-b]ピリジン-5(4H)-オン

実施例 269A の生成物 (0.103 g, 0.23 mmol) のテトラヒドロフラン (4 mL) およびメタノール (0.030 mL, 0.8 mmol) 溶液に 0℃で、2.0 M 水素化ホウ素リチウムのテトラヒドロフラン溶液 (0.200 mL, 0.4 mmol) を滴下した。反応液を 25℃で 1 時間攪拌し、1 M 塩酸で pH 約 2~4 の酸性とし、水 (15 mL) で希釈し、得られた沈殿を濾過によって回収し、乾燥させた。粗生成物を、2% メタノール/クロロホルムを用いるシリカゲルでクロマトグラフィー精製して、標題化合物を得た。実施例 1D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

40

【1450】

【化508】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4.08 (s, 2 H) 6.59 (s, 1 H) 6.95 (s, 1 H) 7.32 (d, J=5.15 Hz, 1 H) 7.58 (m, 3 H) 7.66 (d, J=8.09 Hz, 1 H) 7.79 (t, J=8.46 Hz, 1 H) 7.93 (d, J=7.72 Hz, 1 H) 8.24 (d, J=5.52 Hz, 1 H) 14.21 (s, 1 H) 14.83 (s, 1 H). MS (ESI-) m/z 441 (M-H) $^-$.

【1451】

実施例 287A

50

3-(6-(1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-7-ヒドロキシ-5-オキソチエノ[3,2-b]ピリジン-4(5H)-イルイミノ}メチル)ベンゾニトリル

実施例 268D の生成物 (0.100 g、0.27 mmol) を、封管中にて 135℃ で 60 分間にわたりマイクロ波リアクター中において N,N-ジメチルアセトアミド (3 mL) 中で 3-ホルミルベンゾニトリル (0.362 g、2.75 mmol) と反応させた。反応液を冷却して 25℃ とし、減圧下に濃縮した。得られた残留物をジエチルエーテルで磨砕し、濾過して、標題化合物を得た (0.088 g、69%)。

【1452】

実施例 287B

3-(6-(1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-7-ヒドロキシ-5-オキソチエノ[3,2-b]ピリジン-4(5H)-イルアミノ}メチル)ベンゾニトリル

実施例 269A の生成物 (0.088 g、0.19 mmol) のテトラヒドロフラン (4 mL) およびメタノール (0.020 mL、0.5 mmol) 溶液に 0℃ で、2.0 M 水素化ホウ素リチウムのテトラヒドロフラン溶液 (0.150 mL、0.3 mmol) を滴下した。反応液を 25℃ で 1 時間攪拌し、1 M 塩酸で pH 約 2~4 の酸性とし、水 (15 mL) で希釈し、得られた沈殿を濾過によって回収し、乾燥させた。粗生成物を、1% メタノール/クロロホルムを用いるシリカゲルでクロマトグラフィー精製して、標題化合物を得た。実施例 1D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【1453】

【化509】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4.26 (s, 2 H) 7.21 (s, 1 H) 7.29 (d, J=5.15 Hz, 1 H) 7.55 (m, 2 H) 7.65 (d, J=8.09 Hz, 1 H) 7.78 (m, 3 H) 7.94 (m, 2 H) 8.22 (d, J=5.52 Hz, 1 H) 14.19 (s, 1 H) 14.83 (s, 1 H). MS (ESI-) m/z 476(M-H) $^-$.

【1454】

実施例 288A

6-(1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-7-ヒドロキシ-4-{[チエン-3-イルメチレン]アミノ}チエノ[3,2-b]ピリジン-5(4H)-オン

実施例 268D の生成物 (0.10 g、0.27 mmol) を、封管中にて 135℃ で 60 分間にわたりマイクロ波リアクター中において N,N-ジメチルアセトアミド (3 mL) 中でチオフエン-3-カルボアルデヒド (0.5 g、4.5 mmol) と反応させた。反応液を冷却して 25℃ とし、減圧下に濃縮した。得られた残留物をジエチルエーテルで磨砕し、濾過して、標題化合物を得た (0.077 g、63%)。

【1455】

実施例 288B

6-(1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-7-ヒドロキシ-4-[(チエン-3-イルメチル)アミノ]チエノ[3,2-b]ピリジン-5(4H)-オン

実施例 269A の生成物 (0.077 g、0.17 mmol) のテトラヒドロフラン (4 mL) およびメタノール (0.020 mL、0.5 mmol) 溶液に 0℃ で、2.0 M 水素化ホウ素リチウムのテトラヒドロフラン溶液 (0.150 mL、0.3 mmol) を滴下した。反応液を 25℃ で 1 時間攪拌し、1 M 塩酸で pH 約 2~4 の酸性とし、水 (25 mL) で希釈し、得られた沈殿を濾過によって回収し、乾燥させた。粗生成物を、2% メタノール/クロロホルムを用いるシリカゲルでクロマトグラフィー精製して、標題化合物を得た。実施例 1D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【1456】

10

20

30

40

50

【化 5 1 0】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4.22 (s, 2 H) 7.01 (s, 1 H) 7.20 (dd, $J=4.96$, 1.29 Hz, 1 H) 7.23 (d, $J=5.52$ Hz, 1 H) 7.40 (d, $J=1.84$ Hz, 1 H) 7.48 (dd, $J=4.78$, 2.94 Hz, 1 H) 7.56 (t, $J=7.17$ Hz, 1 H) 7.67 (d, $J=7.72$ Hz, 1 H) 7.79 (t, $J=7.72$ Hz, 1 H) 7.94 (d, $J=7.72$ Hz, 1 H) 8.21 (d, $J=5.15$ Hz, 1 H) 14.21 (s, 1 H) 14.82 (s, 1 H). MS (ESI-) m/z 457 (M-H)-.

【1 4 5 7】

実施例 2 8 9 A

10

4 - (シクロブチリデンアミノ) - 6 - (1, 1 - ジオキシド - 4 H - 1, 2, 4 - ベンゾチアジジン - 3 - イル) - 7 - ヒドロキシチエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 (4 H) - オン

実施例 2 6 8 D の生成物 (0.10 g、0.27 mmol) を、封管中にて 135 °C で 60 分間にわたりマイクロ波リアクター中において N, N - ジメチルアセトアミド (2 mL) 中でシクロブタノン (1.0 g、14.3 mmol) と反応させた。反応液を冷却して 25 °C とし、減圧下に濃縮した。得られた残留物をジエチルエーテルで磨砕し、濾過して、標題化合物を得た (0.086 g、77%)。

【1 4 5 8】

実施例 2 8 9 B

20

4 - (シクロブチルアミノ) - 6 - (1, 1 - ジオキシド - 4 H - 1, 2, 4 - ベンゾチアジジン - 3 - イル) - 7 - ヒドロキシチエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 (4 H) - オン

実施例 2 6 9 A の生成物 (0.077 g、0.21 mmol) のテトラヒドロフラン (4 mL) およびメタノール (0.030 mL、0.8 mmol) 溶液に 0 °C で、2.0 M 水素化ホウ素リチウムのテトラヒドロフラン溶液 (0.200 mL、0.4 mmol) を滴下した。反応液を 25 °C で 1 時間攪拌し、1 M 塩酸で pH 約 2 ~ 4 の酸性とし、水 (15 mL) で希釈し、得られた沈殿を濾過によって回収し、乾燥させた。粗生成物を、1 % メタノール / クロロホルムを用いるシリカゲルでクロマトグラフィー精製して、標題化合物を得た。実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

30

【1 4 5 9】

【化 5 1 1】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.81 (m, 6 H) 3.85 (m, 1 H) 6.84 (s, 1 H) 7.49 (d, $J=5.15$ Hz, 1 H) 7.55 (t, $J=7.91$ Hz, 1 H) 7.62 (d, $J=8.09$ Hz, 1 H) 7.78 (t, $J=7.91$ Hz, 1 H) 7.93 (d, $J=8.09$ Hz, 1 H) 8.33 (d, $J=5.15$ Hz, 1 H) 14.21 (s, 1 H) 14.82 (s, 1 H). MS (ESI-) m/z 415 (M-H)-.

【1 4 6 0】

実施例 2 9 0 A

40

6 - (1, 1 - ジオキシド - 4 H - 1, 2, 4 - ベンゾチアジジン - 3 - イル) - 7 - ヒドロキシ - 4 - { [フェニルメチレン] アミノ } チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 (4 H) - オン

実施例 2 6 8 D の生成物 (0.115 g、0.30 mmol) を、封管中にて 135 °C で 50 分間にわたりマイクロ波リアクター中において N, N - ジメチルアセトアミド (2 mL) 中でベンズアルデヒド (0.32 g、3.0 mmol) と反応させた。反応液を冷却して 25 °C とし、減圧下に濃縮した。得られた残留物を 0.1 M HCl (20 mL) で磨砕し、濾過して、標題化合物を得た。

【1 4 6 1】

実施例 2 9 0 B

50

4- (ベンジルアミノ) - 6- (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 7-ヒドロキシチエノ [3, 2-b] ピリジン-5 (4H) -オン

実施例 269A の生成物 (0.116 g, 0.257 mmol) のテトラヒドロフラン (5 mL) およびメタノール (0.021 mL, 0.514 mmol) 溶液に 0℃で、2.0 M 水素化ホウ素リチウムのテトラヒドロフラン溶液 (0.19 mL, 0.386 mmol) を滴下した。反応液を 25℃で 2 時間攪拌し、1 M 塩酸で pH 約 2~4 の酸性とし、水 (20 mL) で希釈し、得られた沈殿を濾過によって回収し、乾燥させて、標題化合物を得た。実施例 1D の手順に従って、標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【1462】

10

【化512】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.97 (d, J=5.54 Hz, 2H)

6.17 (t, J=6.43 Hz, 1H) 7.08 (d, J=5.52 Hz, 1H) 7.21 (d, J=8.09 Hz, 1H) 7.33 (m, 4H) 7.47

(d, J=6.62 Hz, 2H) 7.55 (t, J=6.99 Hz, 1H) 7.66 (d, J=7.35 Hz, 1H) 7.73 (d, J=5.52 Hz, 1H)

15.92 (s, 1H). MS (ESI-) m/z 451 (M-H) $^-$.

【1463】

実施例 291A

4- { [シクロヘキシルメチレン] アミノ } - 6- (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 7-ヒドロキシチエノ [3, 2-b] ピリジン-5 (4H) -オン

20

実施例 268D の生成物 (0.115 g, 0.30 mmol) を、マイクロ波リアクター中にて封管中で、N, N-ジメチルアセトアミド (3 mL) 中 135℃で 60 分間にわたりシクロヘキサノールカルボアルデヒド (0.336 g, 3.0 mmol) と反応させた。反応液を冷却して 25℃とし、減圧下に濃縮した。得られた残留物を 0.1 M HCl (20 mL) で磨砕し、濾過して、標題化合物を得た。

【1464】

実施例 291B

4- [(シクロヘキシルメチル) アミノ] - 6- (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 7-ヒドロキシチエノ [3, 2-b] ピリジン-5 (4H) -オン

30

実施例 269A の生成物 (0.12 g, 0.26 mmol) のテトラヒドロフラン (5 mL) およびメタノール (0.021 mL, 0.52 mmol) 溶液に 0℃で、2.0 M 水素化ホウ素リチウムのテトラヒドロフラン溶液 (0.195 mL, 0.39 mmol) を滴下した。反応液を 25℃で 1 時間攪拌し、1 M 塩酸で pH 約 2~4 の酸性とし、水 (15 mL) で希釈し、得られた沈殿を濾過によって回収し、乾燥させた。粗生成物を、97:3 塩化メチレン/メタノールを用いるシリカゲルでクロマトグラフィー精製して、標題化合物を得た。実施例 1D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【1465】

40

【化513】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.04 (m, 2H) 1.23 (m, 3

H) 1.52 (m, 1H) 1.68 (m, 3H) 1.87 (m, 2H) 2.69 (m, 2H) 5.95 (t, J=7.17 Hz, 1H) 7.07 (d,

J=5.52 Hz, 1H) 7.19 (d, J=8.09 Hz, 1H) 7.26 (t, J=7.72 Hz, 1H) 7.53 (t, J=7.17 Hz, 1H)

7.65 (d, J=6.99 Hz, 1H) 7.78 (d, J=5.15 Hz, 1H) 15.91 (s, 1H). MS (APCI $^+$) m/z 459

(M+H) $^+$.

【1466】

実施例 292A

50

6 - (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 7-ヒドロキシ-4 - { [1, 3-チアゾール-5-イルメチレン] アミノ } チエノ [3, 2-b] ピリジン-5 (4H) -オン

実施例 268D の生成物 (0.115 g, 0.30 mmol) を、封管中にて 140 °C で 80 分間にわたりマイクロ波リアクター中において N, N-ジメチルアセトアミド (3 mL) 中で 1, 3-チアゾール-5-カルボアルデヒド (0.35 g, 3.0 mmol) と反応させた。反応液を冷却して 25 °C とし、減圧下に濃縮した。得られた残留物を 0.1 M HCl (20 mL) で磨砕し、濾過して、標題化合物を得た。

【1467】

実施例 292B

6 - (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 7-ヒドロキシ-4 - [(1, 3-チアゾール-5-イルメチル) アミノ] チエノ [3, 2-b] ピリジン-5 (4H) -オン

実施例 269A の生成物 (0.137 g, 0.30 mmol) のテトラヒドロフラン (7 mL) およびメタノール (0.025 mL, 0.6 mmol) 溶液に 0 °C で、2.0 M 水素化ホウ素リチウムのテトラヒドロフラン溶液 (0.225 mL, 0.45 mmol) を滴下した。反応液を 25 °C で 2 時間攪拌し、1 M 塩酸で pH 約 2~4 の酸性とし、水 (20 mL) で希釈し、得られた沈殿を濾過によって回収し、乾燥させた。粗生成物を、95:5 塩化メチレン/メタノールを用いるシリカゲルでクロマトグラフィー精製して、標題化合物を得た。実施例 1D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【1468】

【化 514】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4.34 (m, 2 H) 6.45 (t, J=5.52 Hz, 1 H) 6.97 (d, J=5.15 Hz, 1 H) 7.20 (d, J=8.09 Hz, 1 H) 7.27 (t, J=7.54 Hz, 1 H) 7.54 (t, J=7.17 Hz, 1 H) 7.66 (d, J=7.72 Hz, 1 H) 7.70 (d, J=5.52 Hz, 1 H) 7.79 (s, 1 H) 9.02 (s, 1 H) 15.87 (s, 1 H). MS (ESI-) m/z 458 (M-H) $^-$.

【1469】

実施例 293A

4 - { [(3-ブロモフェニル) メチレン] アミノ } - 6 - (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 7-ヒドロキシチエノ [3, 2-b] ピリジン-5 (4H) -オン

実施例 268D の生成物 (0.115 g, 0.30 mmol) を、封管中にて 135 °C で 30 分間にわたりマイクロ波リアクター中において N, N-ジメチルアセトアミド (2 mL) 中で 3-ブロモベンズアルデヒド (0.555 g, 3.0 mmol) と反応させた。反応液を冷却して 25 °C とし、減圧下に濃縮した。得られた残留物を酢酸エチルで磨砕し (3 mL)、濾過して、標題化合物を得た。

【1470】

実施例 293B

4 - [(3-ブロモベンジル) アミノ] - 6 - (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 7-ヒドロキシチエノ [3, 2-b] ピリジン-5 (4H) -オン

実施例 269A の生成物 (0.13 g, 0.245 mmol) のテトラヒドロフラン (4 mL) およびメタノール (0.015 mL, 0.36 mmol) 溶液に 0 °C で、2.0 M 水素化ホウ素リチウムのテトラヒドロフラン溶液 (0.15 mL, 0.30 mmol) を滴下した。反応液を 25 °C で 2 時間攪拌し、1 M 塩酸で pH 約 2~4 の酸性とし、水 (15 mL) で希釈し、得られた沈殿を濾過によって回収し、乾燥させて、標題化合物を得た。実施例 1D の手順に従って、標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【1471】

10

20

30

40

50

【化 5 1 5】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4.02 (m, 2 H) 6.27 (t, $J=6.25$ Hz, 1 H) 7.08 (d, $J=5.15$ Hz, 1 H) 7.20 (d, $J=8.46$ Hz, 1 H) 7.28 (t, $J=7.72$ Hz, 1 H) 7.32 (t, $J=6.99$ Hz, 1 H) 7.46 (d, $J=7.72$ Hz, 1 H) 7.54 (m, 2 H) 7.67 (m, 2 H) 7.73 (d, $J=5.15$ Hz, 1 H) 15.90 (s, 1 H). MS (ESI-) m/z 529/531 (M-H) $^-$.

【 1 4 7 2】

実施例 2 9 4 A

4- (シクロヘキシリデンアミノ) - 6- (1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 7-ヒドロキシチエノ [3, 2-b] ピリジン-5 (4 H) - オン 10

実施例 2 6 8 D の生成物 (0.054 g、0.15 mmol) を、封管中にて 135℃ で 45 分間にわたりマイクロ波リアクター中において N, N-ジメチルアセトアミド (1 mL) 中でシクロヘキサノン (0.44 g、4.5 mmol) と反応させた。反応液を冷却して 25℃ とし、減圧下に濃縮した。得られた残留物をジエチルエーテルで磨砕し (3 mL)、濾過して、標題化合物を得た。

【 1 4 7 3】

実施例 2 9 4 B

4- (シクロヘキシルアミノ) - 6- (1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 7-ヒドロキシチエノ [3, 2-b] ピリジン-5 (4 H) - オン 20

実施例 2 6 9 A の生成物 (0.051 g、0.115 mmol) のテトラヒドロフラン (5 mL) およびメタノール (0.01 mL、0.23 mmol) 溶液に 0℃ で、2.0 M 水素化ホウ素リチウムのテトラヒドロフラン溶液 (0.090 mL、0.175 mmol) を滴下した。反応液を 25℃ で 1 時間攪拌し、1 M 塩酸で pH 約 2~4 の酸性とし、水 (10 mL) で希釈し、得られた沈殿を濾過によって回収し、乾燥させた。粗生成物を、97:3 塩化メチレン/メタノールを用いるシリカゲルでクロマトグラフィー精製して、標題化合物を得た。実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【 1 4 7 4】

【化 5 1 6】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.16 (m, 5 H) 1.59 (m, 5 H) 3.01 (m, 1 H) 5.75 (d, $J=3.31$ Hz, 1 H) 7.15 (d, $J=5.52$ Hz, 1 H) 7.19 (d, $J=7.72$ Hz, 1 H) 7.26 (t, $J=7.54$ Hz, 1 H) 7.54 (m, 1 H) 7.65 (d, $J=7.72$ Hz, 1 H) 7.72 (d, $J=5.52$ Hz, 1 H) 15.93 (s, 1 H). MS (ESI-) m/z 443 (M-H) $^-$.

【 1 4 7 5】

実施例 2 9 5 A

4- (シクロペンチリデンアミノ) - 6- (1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 7-ヒドロキシチエノ [3, 2-b] ピリジン-5 (4 H) - オン 40

実施例 2 6 8 D の生成物 (0.054 g、0.15 mmol) を、封管中にて 135℃ で 60 分間にわたりマイクロ波リアクター中において N, N-ジメチルアセトアミド (1 mL) 中でシクロペンタノン (0.95 g、11.3 mmol) と反応させた。反応液を冷却して 25℃ とし、減圧下に濃縮した。得られた残留物をジエチルエーテルで磨砕し (3 mL)、濾過して、標題化合物を得た。

【 1 4 7 6】

実施例 2 9 5 B

4- (シクロペンチルアミノ) - 6- (1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 4-ベン 50

ゾチアジアジン-3-イル)-7-ヒドロキシチエノ[3, 2-b]ピリジン-5(4H)-オン

実施例 269A の生成物 (0.040 g, 0.09 mmol) のテトラヒドロフラン (3 mL) およびメタノール (0.008 mL, 0.19 mmol) 溶液に 0℃で、2.0 M 水素化ホウ素リチウムのテトラヒドロフラン溶液 (0.07 mL, 0.14 mmol) を滴下した。反応液を 25℃で 1 時間攪拌し、1 M 塩酸で pH 約 2~4 の酸性とし、水 (10 mL) で希釈し、得られた沈殿を濾過によって回収し、乾燥させた。粗生成物を、98:2 塩化メチレン/メタノールを用いるシリカゲルでクロマトグラフィー精製して、標題化合物を得た。実施例 1D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【1477】

【化517】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.54 (m, 6 H) 1.74 (m, 2 H) 3.75 (m, 1 H) 5.77 (d, $J=3.68$ Hz, 1 H) 7.12 (d, $J=5.15$ Hz, 1 H) 7.19 (d, $J=7.72$ Hz, 1 H) 7.26 (t, $J=7.17$ Hz, 1 H) 7.54 (m, 1 H) 7.64 (d, $J=7.72$ Hz, 1 H) 7.74 (d, $J=5.52$ Hz, 1 H) 15.91 (s, 1 H). MS (ESI-) m/z 429 (M-H) $^-$.

【1478】

実施例 296A

4-(シクロヘプチリデンアミノ)-6-(1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-7-ヒドロキシチエノ[3, 2-b]ピリジン-5(4H)-オン

実施例 268D の生成物 (0.054 g, 0.15 mmol) を、封管中にて 135℃で 45 分間にわたりマイクロ波リアクター中において N, N-ジメチルアセトアミド (1 mL) 中でシクロヘプタノン (0.84 g, 7.5 mmol) と反応させた。反応液を冷却して 25℃とし、減圧下に濃縮した。得られた残留物をジエチルエーテルで磨砕し (3 mL)、濾過して、標題化合物を得た。

【1479】

実施例 296B

4-(シクロヘプチルアミノ)-6-(1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-7-ヒドロキシチエノ[3, 2-ピリジン-5(4H)-オン

実施例 269A の生成物 (0.06 g, 0.13 mmol) のテトラヒドロフラン (4 mL) およびメタノール (0.011 mL, 0.26 mmol) 溶液に 0℃で、2.0 M 水素化ホウ素リチウムのテトラヒドロフラン溶液 (0.10 mL, 0.2 mmol) を滴下した。反応液を 25℃で 1 時間攪拌し、1 M 塩酸で pH 約 2~4 の酸性とし、水 (10 mL) で希釈し、得られた沈殿を濾過によって回収し、乾燥させた。粗生成物を、98:2 塩化メチレン/メタノールを用いるシリカゲルでクロマトグラフィー精製して、標題化合物を得た。実施例 1D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【1480】

【化518】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.35 (m, 4 H) 1.50 (m, 4 H) 1.64 (m, 3 H) 1.86 (m, 1 H) 2.56 (m, 1 H) 5.62 (d, $J=2.94$ Hz, 1 H) 7.12 (d, $J=5.52$ Hz, 1 H) 7.19 (d, $J=8.09$ Hz, 1 H) 7.26 (t, $J=7.54$ Hz, 1 H) 7.53 (m, 1 H) 7.64 (d, $J=7.72$ Hz, 1 H) 7.72 (d, $J=5.15$ Hz, 1 H) 15.92 (s, 1 H). MS (ESI-) m/z 457 (M-H) $^-$.

【1481】

実施例 297A

6-(1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-7-

10

20

30

40

50

ーヒドロキシー４－〔３－メチルシクロヘキシリデン〕アミノ} チエノ〔３，２－ｂ〕ピリジン－５（４Ｈ）－オン

実施例 268D の生成物（0.054 g、0.15 mmol）を、封管中にて 135℃で 45 分間にわたりマイクロ波リアクター中において N，N－ジメチルアセトアミド（1 mL）中で 3－メチルシクロヘキサノン（1.26 g、11.25 mmol）と反応させた。反応液を冷却して 25℃とし、減圧下に濃縮した。得られた残留物をジエチルエーテルで磨碎し（3 mL）、濾過して、標題化合物を得た。

【1482】

実施例 297B

6－（１，１－ジオキシド－４Ｈ－１，２，４－ベンゾチアジアジン－３－イル）－７ーヒドロキシー４－〔〔３－メチルシクロヘキシル〕アミノ} チエノ〔３，２－ｂ〕ピリジン－５（４Ｈ）－オン 10

実施例 269A の生成物（0.060 g、0.13 mmol）のテトラヒドロフラン（4 mL）およびメタノール（0.011 mL、0.26 mmol）溶液に 0℃で、2.0 M 水素化ホウ素リチウムのテトラヒドロフラン溶液（0.1 mL、0.20 mmol）を滴下した。反応液を 25℃で 1 時間攪拌し、1 M 塩酸で pH 約 2～4 の酸性とし、水（10 mL）で希釈し、得られた沈殿を濾過によって回収し、乾燥させた。粗生成物を、98：2 塩化メチレン／メタノールを用いるシリカゲルでクロマトグラフィー精製して、標題化合物を得た。実施例 1D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【1483】

【化 519】

20

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.86 (m, 4 H) 1.08 (m, 1 H) 1.29 (m, 3 H) 1.60 (m, 3 H) 1.93 (m, 1 H) 3.04 (m, 1 H) 5.76 (d, $J=3.31$ Hz, 1 H) 7.14 (d, $J=5.52$ Hz, 1 H) 7.19 (d, $J=8.46$ Hz, 1 H) 7.26 (t, $J=7.54$ Hz, 1 H) 7.52 (dt, $J=8.46$, 1.47 Hz, 1 H) 7.65 (d, $J=8.09$ Hz, 1 H) 7.73 (t, $J=5.15$ Hz, 1 H) 15.93 (s, 1 H). MS (ESI-) m/z 457 (M-H) $^-$.

【1484】

実施例 298A

6－（１，１－ジオキシド－４Ｈ－１，２，４－ベンゾチアジアジン－３－イル）－７ーヒドロキシー４－〔〔（３Ｒ）－３－メチルシクロヘキシリデン〕アミノ} チエノ〔３，２－ｂ〕ピリジン－５（４Ｈ）－オン 30

実施例 268D の生成物（0.073 g、0.2 mmol）を、封管中にて 135℃で 45 分間にわたりマイクロ波リアクター中において N，N－ジメチルアセトアミド（2 mL）中で（３Ｒ）－３－メチルシクロヘキサノン（1.12 g、10.0 mmol）と反応させた。反応液を冷却して 25℃とし、減圧下に濃縮した。得られた残留物をジエチルエーテルで磨碎し（3 mL）、濾過して、標題化合物を得た。

【1485】

実施例 298B

6－（１，１－ジオキシド－４Ｈ－１，２，４－ベンゾチアジアジン－３－イル）－７ーヒドロキシー４－〔〔（３Ｒ）－３－メチルシクロヘキシル〕アミノ} チエノ〔３，２－ｂ〕ピリジン－５（４Ｈ）－オン 40

実施例 269A の生成物（0.06 g、0.13 mmol）のテトラヒドロフラン（6 mL）およびメタノール（0.011 mL、0.26 mmol）溶液に 0℃で、2.0 M 水素化ホウ素リチウムのテトラヒドロフラン溶液（0.1 mL、0.2 mmol）を滴下した。反応液を 25℃で 1 時間攪拌し、1 M 塩酸で pH 約 2～4 の酸性とし、水（10 mL）で希釈し、得られた沈殿を濾過によって回収し、乾燥させた。粗生成物を、98：2 塩化メチレン／メタノールを用いるシリカゲルでクロマトグラフィー精製して、標題化合物を得た。実施例 1D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

50

【1486】

【化520】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.86 (m, 4 H) 1.08 (m, 1 H) 1.29 (m, 3 H) 1.60 (m, 3 H) 1.93 (m, 1 H) 3.04 (m, 1 H) 5.76 (d, $J=3.31$ Hz, 1 H) 7.14 (d, $J=5.52$ Hz, 1 H) 7.19 (d, $J=8.46$ Hz, 1 H) 7.26 (t, $J=7.54$ Hz, 1 H) 7.52 (dt, $J=8.46, 1.47$ Hz, 1 H) 7.65 ((d, $J=8.09$ Hz, 1 H) 7.73 (t, $J=5.15$ Hz, 1 H) 15.93 (s, 1 H). MS (ESI-) m/z 457 (M-H) $^-$.

【1487】

10

実施例 299A

6-(1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-4-[(1-エチルプロピリデン)アミノ]-7-ヒドロキシチエノ[3,2-b]ピリジン-5(4H)-オン

実施例 268D の生成物 (0.073 g, 0.2 mmol) を、封管中にて 135℃ で 40 分間にわたりマイクロ波リアクター中において N,N-ジメチルアセトアミド (2 mL) 中でペンタン-3-オン (0.86 g, 10.0 mmol) と反応させた。反応液を冷却して 25℃ とし、減圧下に濃縮した。得られた残留物をジエチルエーテルで磨砕し (3 mL)、濾過して、標題化合物を得た。

【1488】

20

実施例 299B

6-(1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-4-[(1-エチルプロピル)アミノ]-7-ヒドロキシチエノ[3,2-b]ピリジン-5(4H)-オン

実施例 269A の生成物 (0.08 g, 0.18 mmol) のテトラヒドロフラン (7 mL) およびメタノール (0.015 mL, 0.36 mmol) 溶液に 0℃ で、2.0 M 水素化ホウ素リチウムのテトラヒドロフラン溶液 (0.135 mL, 0.27 mmol) を滴下した。反応液を 25℃ で 1 時間攪拌し、1 M 塩酸で pH 約 2~4 の酸性とし、水 (10 mL) で希釈し、得られた沈殿を濾過によって回収し、乾燥させた。粗生成物を、98:2 塩化メチレン/メタノールを用いるシリカゲルでクロマトグラフィー精製して、標 30

【1489】

【化521】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.87 (m, 6 H) 1.29 (m, 4 H) 3.03 (m, 1 H) 5.76 (d, $J=3.68$ Hz, 1 H) 7.12 (d, $J=5.52$ Hz, 1 H) 7.19 (d, $J=8.46$ Hz, 1 H) 7.26 (t, $J=6.99$ Hz, 1 H) 7.54 (m, 1 H) 7.65 (d, $J=7.72$ Hz, 1 H) 7.74 (d, $J=5.15$ Hz, 1 H) 15.95 (s, 1 H). MS (ESI-) m/z 431 (M-H) $^-$.

【1490】

40

実施例 300A

6-(1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-7-ヒドロキシ-4-{[1-フェニルエチリデン]アミノ}チエノ[3,2-b]ピリジン-5(4H)-オン

実施例 268D の生成物 (0.073 g, 0.2 mmol) を、封管中にて 135℃ で 75 分間にわたりマイクロ波リアクター中において N,N-ジメチルアセトアミド (2 mL) 中で 1-フェニルエタノン (1.2 g, 10.0 mmol) と反応させた。反応液を冷却して 25℃ とし、減圧下に濃縮した。得られた残留物をジエチルエーテルで磨砕し (3 mL)、濾過して、標題化合物を得た。

【1491】

50

実施例 3 0 0 B

6-(1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジジン-3-イル)-7-ヒドロキシ-4-{[1-フェニルエチル]アミノ}チエノ[3,2-b]ピリジン-5(4H)-オン

実施例 2 6 9 A の生成物 (0.046 g、0.10 mmol) のテトラヒドロフラン (5 mL) およびメタノール (0.005 mL、0.12 mmol) 溶液に 0℃で、2.0 M 水素化ホウ素リチウムのテトラヒドロフラン溶液 (0.06 mL、0.12 mmol) を滴下した。反応液を 25℃で 3 時間攪拌し、1 M 塩酸で pH 約 2~4 の酸性とし、水 (10 mL) で希釈し、得られた沈殿を濾過によって回収し、乾燥させた。粗生成物を、99:1 塩化メチレン/メタノールを用いるシリカゲルでクロマトグラフィー精製して、標題化合物を得た。実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【1492】

【化522】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.26 (m, 3 H) 4.49 (m, 1 H) 5.90 (m, 1 H) 7.20 (d, $J=8.09$ Hz, 1 H) 7.27 (t, $J=8.46$ Hz, 2 H) 7.30 (m, 5 H) 7.54 (m, 2 H) 7.66 (d, $J=8.09$ Hz, 1 H) 15.93 (s, 1 H). MS (ESI-) m/z 465 (M-H) $^-$.

【1493】

実施例 3 0 1 A

6-(1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジジン-3-イル)-7-ヒドロキシ-4-{[1-メチルブチリデン]アミノ}チエノ[3,2-b]ピリジン-5(4H)-オン

実施例 2 6 8 D の生成物 (0.073 g、0.2 mmol) を、封管中にて 135℃で 60 分間にわたりマイクロ波リアクター中において N,N-ジメチルアセトアミド (2 mL) 中でペンタン-2-オン (0.9 g、10.4 mmol) と反応させた。反応液を冷却して 25℃とし、減圧下に濃縮した。得られた残留物をジエチルエーテルで磨砕し (3 mL)、濾過して、標題化合物を得た。

【1494】

実施例 3 0 1 B

6-(1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジジン-3-イル)-7-ヒドロキシ-4-{[1-メチルブチル]アミノ}チエノ[3,2-b]ピリジン-5(4H)-オン

実施例 2 6 9 A の生成物 (0.070 g、0.16 mmol) のテトラヒドロフラン (mL) およびメタノール (0.013 mL、0.32 mmol) 溶液に 0℃で、2.0 M 水素化ホウ素リチウムのテトラヒドロフラン溶液 (0.12 mL、0.24 mmol) を滴下した。反応液を 25℃で 1 時間攪拌し、1 M 塩酸で pH 約 2~4 の酸性とし、水 (10 mL) で希釈し、得られた沈殿を濾過によって回収し、乾燥させた。粗生成物を、99:1 塩化メチレン/メタノールを用いるシリカゲルでクロマトグラフィー精製して、標題化合物を得た。実施例 1 D の手順に従って、標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【1495】

【化523】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.87 (m, 6 H) 1.30 (m, 4 H) 3.25 (m, 1 H) 5.74 (d, $J=3.68$ Hz, 1 H) 7.13 (d, $J=5.15$ Hz, 1 H) 7.19 (d, $J=8.09$ Hz, 1 H) 7.26 (t, $J=7.54$ Hz, 1 H) 7.54 (dd, $J=8.09, 1.47$ Hz, 1 H) 7.65 (d, $J=7.72$ Hz, 1 H) 7.73 (d, $J=5.52$ Hz, 1 H) 15.94 (s, 1 H). MS (ESI-) m/z 431 (M-H) $^-$.

【1496】

実施例 3 0 3 A

10

20

30

40

50

4 - { [シクロプロピルメチレン] アミノ } - 6 - (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 7-ヒドロキシチエノ [3, 2-b] ピリジン-5 (4H) -オン

実施例 268D の生成物 (0.15 g, 0.41 mmol) を、封管中にて 120 °C で 90 分間にわたりマイクロ波リアクター中において N, N-ジメチルアセトアミド (3 mL) 中でシクロプロパンカルボアルデヒド (1.0 g, 14 mmol) と反応させた。反応液を冷却して 25 °C とし、減圧下に濃縮した。得られた残留物をジエチルエーテルで磨砕し、濾過して、標題化合物を得た (0.104 g, 60%)。

【1497】

実施例 303B

4 - [(シクロプロピルメチル) アミノ] - 6 - (1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル) - 7-ヒドロキシ 2-b] ピリジン-5 (4H) -オン

実施例 269A の生成物 (0.104 g, 0.25 mmol) のテトラヒドロフラン (4 mL) およびメタノール (0.020 mL, 0.5 mmol) 溶液に 0 °C で、2.0 M 水素化ホウ素リチウムのテトラヒドロフラン溶液 (0.200 mL, 0.4 mmol) を滴下した。反応液を 25 °C で 1 時間攪拌し、1 M 塩酸で pH 約 2~4 の酸性とし、水 (20 mL) で希釈し、得られた沈殿を濾過によって回収し、乾燥させた。粗生成物を、1% メタノール/クロロホルムを用いるシリカゲルでクロマトグラフィー精製して、標題化合物を得た。実施例 1D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【1498】

【化 524】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.06 (m, 2 H) 0.36 (m, 2 H) 0.96

(m, 1 H) 2.92 (d, J=6.99 Hz, 2 H) 6.75 (s, 1 H) 7.53 (d, J=5.52 Hz, 1 H) 7.55 (m, 1 H) 7.63

(d, J=8.09 Hz, 1 H) 7.77 (m, 1 H) 7.92 (d, J=7.72 Hz, 1 H) 8.33 (d, J=5.52 Hz, 1 H) 14.19 (s,

1 H) 14.82 (s, 1 H). MS (ESI-) m/z 415 (M-H)⁻.

【1499】

実施例 304A

4 - (ベンジルオキシ) - 2 - フルオロ - 1 - ニトロベンゼン

3-フルオロ 4-4-ニトロフェノール (10 g, 0.064 mol) を、N, N-ジメチルホルムアミド (100 mL) 中 25 °C で 18 時間にわたりベンジルブロマイド (8.3 mL, 0.070 mol)、炭酸セシウム (22.7 g, 0.07 mol)、およびヨウ化テトラブチルアンモニウム (0.05 g) と反応させた。反応混合物を蒸留水 (500 mL) に投入し、10 分間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで抽出し (200 mL で 3 回)。合わせた有機抽出液をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、溶媒を減圧下に除去して、標題化合物を明黄色固体として得た (15 g)。

【1500】

【化 525】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm

5.27 (s, 2 H) 7.06 (dd, J=9.56, 2.57 Hz, 1 H) 7.29 (dd, J=13.60, 2.57 Hz, 1 H) 7.44 (m, 5 H)

8.17 (t, J=9.19 Hz, 1 H). ESI m/z (M+H)⁺: 248

【1501】

実施例 304B

4 - (ベンジルオキシ) - 2 - (ベンジルチオ) - 1 - ニトロベンゼン

実施例 304A の生成物 (15 g, 0.061 mol) のエタノール (100 mL) 中スラリーを、炭酸ナトリウム (6.41 g, 0.061 mol) およびベンジルメルカプ

10

20

30

40

50

タン (7.5 mL、0.058 mol) の水 (50 mL) 溶液で処理した。反応混合物を 5 時間還流させ、冷却して 25 °C とし、蒸留水 (800 mL) に投入した。得られたスラリーを 25 °C で 1 時間攪拌し、濾過した。得られた黄色固体をで洗浄し水、50 °C の真空乾燥機で乾燥させて、標題化合物を得た (20.53 g)。

【1502】

【化526】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4.35 (s, 2 H) 5.27 (s, 2 H) 7.02 (dd, $J=9.19, 2.57$ Hz, 1 H) 7.16 (d, $J=2.57$ Hz, 1 H) 7.40 (m, 10 H) 8.24 (d, $J=9.19$ Hz, 1 H). ESI m/z ($M+H$) $^+$: 352

10

【1503】

実施例 304 C

5-(ベンジルオキシ)-2-ニトロベンゼンスルホンアミド

実施例 304 B の生成物 (5 g、0.014 mol) の氷酢酸 (50 mL) および水 (5.5 mL) 中スラリーに 0 °C で、塩素ガスを 10 分間吹き込み、さらに 30~45 分間攪拌した。反応混合物を氷水 (200 g) に投入し、30 分間攪拌し、塩化メチレンで抽出した (100 mL で 2 回)。合わせた塩化メチレン抽出液を氷浴で冷却して約 5 °C とし、濃水酸化アンモニウム水溶液 (40 mL) をゆっくり加えたところ、アンモニアを加えるに連れて起泡および発泡が生じた。30 分後、発泡が停止し、有機層を分離し、水層を塩化メチレン (100 mL) で抽出した。合わせた有機抽出液を 1 N リン酸 (50 mL)、ブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、溶媒を減圧下に除去して、標題化合物を白色固体として得た (3.85 g)。

20

【1504】

【化527】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 5.28 (s, 2 H) 7.44 (m, 6 H) 7.63 (d, $J=2.94$ Hz, 1 H) 7.79 (s, 2 H) 8.01 (d, $J=8.82$ Hz, 1 H). ESI m/z ($M+H$) $^+$ 309.

30

【1505】

実施例 304 D

2-アミノ-5-(ベンジルオキシ)ベンゼンスルホンアミド

実施例 304 C の生成物 (3.85 g、0.0125 mol) を、メタノール (100 mL) および水 (50 mL) 中にて鉄粉 (4.3 g、0.077 mol、6.15 当量) および塩化アンモニウム (4.4 g、0.082 mol) で処理し、1 時間還流攪拌した。熱反応混合物を溝付き濾紙で濾過し、熱メタノールで洗浄した。濾液を減圧下に濃縮して白色の半固体を得た。それを酢酸エチルと水との間で分配した。有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、溶媒を減圧下に除去して、標題化合物をオフホワイト固体として得た (2.5 g)。

40

【1506】

【化528】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4.98 (s, 2 H) 5.46 (s, 2 H) 6.76 (d, $J=8.82$ Hz, 1 H) 7.01 (dd, $J=8.82, 2.94$ Hz, 1 H) 7.21 (d, $J=2.94$ Hz, 1 H) 7.23 (s, 2 H) 7.37 (m, 5 H). ESI m/z ($M+H$) $^+$ 279. ESI m/z ($M-H$) $^-$ 277.

【1507】

実施例 304 E

1-アミノ-N-[2-(アミノスルホニル)-4-(ベンジルオキシ)フェニル]-

50

4-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボキサミド

実施例304Dの生成物(4.0g、14.37mmol)および実施例226Cの生成物(2.42g、7.20mmol)のトルエン(50mL)溶液を118℃で4時間反応させた。まだ温かい間に混合物を濾過し、固体を乾燥して、標題化合物を得た(3.13g、90%)。

【1508】

【化529】

MS (ESI-) m/z 479

(M-H)⁻. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 5.20 (s, 2 H) 5.76 (s, 2 H) 7.40 (m, 10 H) 7.84 (m, 2 H) 8.02 (d, J=8.46 Hz, 1 H) 8.10 (dd, J=8.09, 1.47 Hz, 1 H) 12.31 (s, 1 H) 16.41 (s, 1 H).

10

【1509】

実施例304F

1-アミノ-3-[7-(ベンジルオキシ)-1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジン-3-イル]-4-ヒドロキシキノリン-2(1H)-オン

実施例304Eの生成物(3.13g、6.51mmol)を10%水酸化カリウム溶液(50mL)に懸濁させ、125℃で24時間、次に140℃で24時間加熱した。混合物を氷および1M塩酸に投入し、濾過し、乾燥して、標題化合物を得た(2.03g、67%)。

20

【1510】

【化530】

MS (ESI-) m/z 461 (M-H)⁻. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ

ppm 5.18 (s, 2 H) 5.33 (s, 2 H) 7.06 (m, 1 H) 7.25 (m, 3 H) 7.43 (m, 6 H) 7.69 (d, J=7.72 Hz, 1 H) 8.06 (d, J=8.09 Hz, 1 H) 16.31 (s, 1 H).

【1511】

実施例304G

3-[7-(ベンジルオキシ)-1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジン-3-イル]-1-(シクロブチリデンアミノ)-4-ヒドロキシキノリン-2(1H)-オン

30

実施例304Fの生成物(0.285g、0.62mmol)のN,N-ジメチルアセトアミド(1.5mL)溶液を、封管中マイクロ波リアクター中にて130℃で45分間シクロブタノン(0.85mL、10.9mmol)と反応させた。反応液を冷却して25℃とし、165℃まで加熱した多岐管で昇温させた窒素気流下で濃縮し、得られた残留物をジエチルエーテルで磨砕して標題化合物を得た(0.178g、56%)。

【1512】

実施例304H

3-[7-(ベンジルオキシ)-1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジン-3-イル]-1-(シクロブチルアミノ)-4-ヒドロキシキノリン-2(1H)-オン

40

実施例304Gの生成物(0.178g、0.35mmol)のテトラヒドロフラン(3mL)溶液を0℃で、メタノール(0.025mL、0.70mmol)で処理し、次に2.0M水素化ホウ素リチウムのテトラヒドロフラン溶液(0.260mL、0.52mmol)を滴下し、25℃で1時間攪拌し、1N HClで希釈した。得られた沈殿を濾過し、乾燥した。固体をテトラヒドロフランに溶かし、乾固するまで溶媒留去することでシリカゲルに吸収させた。得られたシリカを2gオールテック・セブパックに乗せ、塩化メチレンで溶離して、標題化合物を得た(0.059g、33%)。

【1513】

50

【化 5 3 1】

MS (ESI-) m/z 515 (M-H)⁻. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.55 (m, 1 H) 1.71 (m, 1 H) 2.04 (m, 4 H) 3.77 (m, 1 H) 5.26 (s, 2 H) 6.57 (d, J=5.15 Hz, 1 H) 7.45 (m, 8 H) 7.64 (d, J=9.56 Hz, 1 H) 7.88 (m, 1 H) 8.05 (d, J=8.46 Hz, 1 H) 8.17 (m, 1 H).

【1 5 1 4】

実施例 3 0 4 I

1 - (シクロブチルアミノ) - 4 - ヒドロキシ - 3 - (7 - ヒドロキシ - 1, 1 - ジオキシド - 4 H - 1, 2, 4 - ベンゾチアジジン - 3 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン 10

実施例 3 0 4 H の生成物 (0.059 g, 0.11 mmol) のテトラヒドロフラン (4 mL) 溶液を、水素雰囲気下で 25℃ で 20 時間にわたり酸化白金 (50 mg) と反応させた。触媒を濾去し、濾液を溶媒留去して、標題化合物を得た (0.048 g, 100%)。MS (ESI-) m/z 425 (M-H)⁻。

【1 5 1 5】

実施例 3 0 4 J

2 - ({ 3 - [1 - (シクロブチルアミノ) - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - イル] - 1, 1 - ジオキシド - 4 H - 1, 2, 4 - ベンゾチアジジン - 7 - イル } オキシ) アセトアミド 20

実施例 3 0 4 I の生成物 (0.048 g, 0.11 mmol) の N, N - ジメチルホルムアミド (2 mL) 溶液を、炭酸セシウム (0.15 g, 0.45 mmol)、プロモアセトアミド (0.026 mL, 0.18 mmol) および触媒量のヨウ化テトラブチルアンモニウムと 25℃ で 3 時間反応させた。反応液を、165℃ まで加熱した多岐管を通して昇温させた窒素気流下で濃縮した。得られた残留物を水で磨砕し、濾過し、乾燥した。得られた固体を中熱酢酸エチルで磨砕し、濾過し、乾燥して、標題化合物を得た (0.020 g, 37%)。

【1 5 1 6】

【化 5 3 2】

40

MS (ESI-) m/z 482 (M-H)⁻. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.59 (m, 2 H) 1.99 (m, 4 H) 3.60 (m, 1 H) 4.49 (s, 2 H) 6.08 (d, J=6.62 Hz, 1 H) 7.05 (t, J=7.17 Hz, 1 H) 7.20 (m, 3 H) 7.40 (s, 1 H) 7.50 (m, 1 H) 7.65 (m, 2 H) 8.05 (d, J=7.72 Hz, 1 H) 16.25 (s, 1 H).

【1 5 1 7】

実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【1 5 1 8】

【化 5 3 3】

40

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.59 (m, 1 H) 1.99 (m, 4 H) 3.61 (m, 2 H) 4.49 (s, 2 H) 6.08 (d, J=6.62 Hz, 1 H) 7.05 (m, 1 H) 7.21 (m, 2 H) 7.40 (s, 2 H) 7.50 (m, 1 H) 7.64 (m, 2 H) 8.06 (dd, J=7.91, 1.29 Hz, 1 H) 8.32 (s, 1 H).

【1 5 1 9】

実施例 3 0 5 A

3 - [7 - (ベンジルオキシ) - 1, 1 - ジオキシド - 4 H - 1, 2, 4 - ベンゾチアジジン - 3 - イル] - 1 - (シクロペンチリデンアミノ) - 4 - ヒドロキシキノリン - 50

2 (1 H) - オン

実施例 304 F の生成物 (0.284 g、0.61 mmol) およびシクロペンタノン (0.80 mL、9.04 mmol) の N, N-ジメチルアセトアミド (2 mL) 溶液を、マイクロ波リアクター中にて封管中 130 °C で 40 分間反応させた。反応液を、165 °C まで加熱した多岐管を通して昇温させた窒素気流下で濃縮した。得られた残留物をジエチルエーテルで磨砕し、濾過して、標題化合物を得た (0.210 g、65%)。

【1520】

【化534】

¹H NMR (300

MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.72 (m, 2 H) 1.87 (m, 2 H) 2.16 (m, 2 H) 2.71 (m, 2 H) 5.18 (s, 2 H) 7.31 (m, 11 H) 8.10 (d, J=8.46 Hz, 1 H) 16.22 (s, 1 H).

10

【1521】

実施例 305 B

3 - [7 - (ベンジルオキシ) - 1, 1 - ジオキシド - 4 H - 1, 2, 4 - ベンゾチアジジン - 3 - イル] - 1 - (シクロペンチルアミノ) - 4 - ヒドロキシキノリン - 2 (1 H) - オン

実施例 305 A の生成物 (0.21 g、0.40 mmol) のテトラヒドロフラン (3 mL) およびメタノール (0.030 mL) 溶液を 0 °C で、水素化ホウ素リチウム (2.0 M テトラヒドロフラン溶液、0.30 mL、0.60 mmol) と反応させた。反応液を 25 °C で 1 時間攪拌し、次に 1 M 塩酸水溶液で希釈し、濾過した。生成物を、テトラヒドロフランに溶かし、シリカゲル上に吸収させ、2 g オールテック・セブパックに乗せ、塩化メチレンで溶離することで精製した。濾液を減圧下に溶媒留去して乾固させて、標題化合物を得た (0.124 g、59%)。

20

【1522】

【化535】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm

1.54 (m, 4 H) 1.79 (m, 2 H) 2.55 (m, 2 H) 3.94 (m, 1 H) 5.26 (s, 2 H) 6.23 (m, J=6.99, 4.04 Hz, 1 H) 7.43 (m, 8 H) 7.69 (d, J=6.99 Hz, 1 H) 7.87 (m, 1 H) 8.09 (d, J=8.09 Hz, 1 H) 8.16 (d, J=6.62 Hz, 1 H) 14.08 (s, 1 H) 15.18 (s, 1 H).

30

【1523】

実施例 305 C

1 - (シクロペンチルアミノ) - 4 - ヒドロキシ - 3 - (7 - ヒドロキシ - 1, 1 - ジオキシド - 4 H - 1, 2, 4 - ベンゾチアジジン - 3 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン

実施例 305 B の生成物 (0.122 g、0.23 mmol) のテトラヒドロフラン (15 mL) 溶液を、触媒量の水酸化パラジウムオキサイド／炭素、触媒量の 5 % パラジウム／炭素およびギ酸アンモニウム (0.080 g、1.27 mmol) と 60 °C で 2 時間反応させた。温かい反応混合物をセライトで濾過し、濾液を減圧下に溶媒留去して、標題化合物を得た (0.10 g、100%)。

40

【1524】

【化 5 3 6】

MS (ESI-) m/z 439 (M-H)⁻. ¹H

NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.54 (m, 4 H) 1.78 (m, $J=2.94$ Hz, 2 H) 2.58 (m, 2 H)
 3.91 (m, 1 H) 6.25 (m, 1 H) 7.13 (m, 2 H) 7.45 (m, 1 H) 7.54 (d, $J=9.19$ Hz, 1 H) 7.85 (m, 1
 H) 8.12 (m, 2 H) 10.45 (s, 1 H) 14.00 (s, 1 H) 15.25 (s, 1 H).

【1 5 2 5】

実施例 3 0 5 D

2 - ({ 3 - [1 - (シクロペンチルアミノ) - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1 , 2
 - ジヒドロキノリン - 3 - イル] - 1 , 1 - ジオキシド - 4 H - 1 , 2 , 4 - ベンゾチア
 ジアジン - 7 - イル } オキシ) アセトアミド

実施例 3 0 5 C の生成物 (0 . 1 0 g 、 0 . 2 3 mmol) を、25℃で2時間にわたり炭酸セシウム (0 . 3 0 g 、 0 . 9 2 mmol) 、 2 - ブロモアセトアミド (0 . 0 5 0 g 、 0 . 3 7 mmol) および触媒量のヨウ化テトラブチルアンモニウムと N , N - ジメチルホルムアミド (5 mL) 中で反応させた。反応液を、165℃まで加熱した多岐管を通して昇温させた窒素気流下で濃縮して半量とした。得られた溶液を水で希釈し、沈殿を濾過によって回収し、乾燥させて、標題化合物を得た (0 . 0 9 5 g 、 8 5 %) 。 MS (ESI -) m/z 496 (M - H) ⁻ 。実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【1 5 2 6】

【化 5 3 7】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.52 (m, 6 H) 1.76 (m,

2 H) 3.70 (m, 1 H) 4.47 (s, 2 H) 5.68 (d, $J=4.88$ Hz, 1 H) 7.03 (t, $J=7.63$ Hz, 1 H) 7.20 (m, 5
 H) 7.46 (t, $J=7.32$ Hz, 1 H) 7.70 (d, $J=8.54$ Hz, 1 H) 8.06 (d, $J=7.32$ Hz, 1 H) 16.15 (s, 1 H).

【1 5 2 7】

実施例 3 0 6 A

3 - [7 - (ベンジルオキシ) - 1 , 1 - ジオキシド - 4 H - 1 , 2 , 4 - ベンゾチア
 ジアジン - 3 - イル] - 1 - (シクロヘキシリデンアミノ) - 4 - ヒドロキシキノリン -
 2 (1 H) - オン

シクロブタノンに代えてシクロヘキサノンを用いて、実施例 3 0 4 G に記載の手順に従って標題化合物を製造した。

【1 5 2 8】

実施例 3 0 6 B

3 - [7 - (ベンジルオキシ) - 1 , 1 - ジオキシド - 4 H - 1 , 2 , 4 - ベンゾチア
 ジアジン - 3 - イル] - 1 - (シクロヘキシルアミノ) - 4 - ヒドロキシキノリン - 2 (1 H) - オン

実施例 3 0 4 G の生成物に代えて実施例 3 0 6 A の生成物を用いて、実施例 3 0 4 H に記載の手順に従って標題化合物を製造した (0 . 1 1 g 、 7 8 %) 。

【1 5 2 9】

実施例 3 0 6 C

1 - (シクロヘキシルアミノ) - 4 - ヒドロキシ - 3 - (7 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジ
 オキシド - 4 H - 1 , 2 , 4 - ベンゾチアジアジン - 3 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン

実施例 3 0 5 B の生成物に代えて実施例 3 0 6 B の生成物を用いて、実施例 3 0 5 C の手順に従って標題化合物を製造した (3 9 mg 、 4 2 %) 。

【1 5 3 0】

実施例 3 0 6 D

10

20

30

40

50

2 - ({ 3 - [1 - (シクロヘキシルアミノ) - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - イル] - 1, 1 - ジオキシド - 4 H - 1, 2, 4 - ベンゾチアジアジン - 7 - イルオキシ) アセトアミド

実施例 304 J に記載の手順に従って、実施例 306 C の生成物 (13 mg、0.028 mmol) の N, N - ジメチルホルムアミド (5 mL) 溶液を、炭酸セシウム (0.0137 g、0.114 mmol) および 2 - ブロモアセトアミド (0.008 g、0.058 mmol) と反応させて、標題化合物を得た。実施例 1 D の手順に従って、ナトリウム塩を製造した (7 mg、48%)。

【1531】

【化538】

10

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.36 (m, 10 H) 2.96 (bs, 1 H) 4.49 (s, 2 H) 5.67 (d, $J=4.04$ Hz, 1 H) 7.04 (t, $J=7.54$ Hz, 1 H) 7.20 (m, 3 H) 7.40 (s, 1 H) 7.47 (m, 1 H) 7.62 (s, 1 H) 7.74 (d, $J=8.46$ Hz, 1 H) 8.05 (d, $J=6.62$ Hz, 1 H) 16.26 (s, 1 H). (ESI-) m/z 510 (M-H) $^-$, m/z 532 (M+Na-H) $^-$.

【1532】

実施例 307

4 - [(2 - クロロ - 1, 3 - チアゾール - 5 - イル) メチル] - 7 - ヒドロキシ - 6 - (7 - ヒドロキシ - 1, 1 - ジオキシド - 4 H - 1, 2, 4 - ベンゾチアジアジン - 3 - イル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 (4 H) - オン

20

実施例 307 A

[7 - (ベンジルオキシ) - 1, 1 - ジオキシド - 4 H - 1, 2, 4 - ベンゾチアジアジン - 3 - イル] 酢酸エチル

2 - アミノ - ベンゼンスルホンアミドに代えて実施例 304 D の生成物を用いて、実施例 1 C の手順に従って標題化合物を製造した。

【1533】

実施例 307 B

(7 - ヒドロキシ - 1, 1 - ジオキシド - 4 H - 1, 2, 4 - ベンゾチアジアジン - 3 - イル) 酢酸エチル

30

実施例 307 A の生成物 (1.42 g、3.79 mmol) のテトラヒドロフラン (60 mL) 溶液を、水素雰囲気下で 25℃ で 16 時間にわたり 10% パラジウム / 炭素 (0.2 g) と反応させた。反応混合物を濾過し、減圧下に濃縮して油状物を得た。その残留物を酢酸エチルを溶離液とするシリカゲルで精製して、標題化合物を白色固体として得た (0.8 g)。

【1534】

実施例 307 C

{ 1, 1 - ジオキシド - 7 - [(トリイソプロピルシリル) オキシ] - 4 H - 1, 2, 4 - ベンゾチアジアジン - 3 - イル } 酢酸エチル

実施例 307 B の生成物 (0.1 g、0.352 mmol) を、塩化メチレン (10 mL) 中 5℃ で 3 時間にわたり 2, 6 - エルチジン (0.045 mL、0.387 mmol) およびトリフルオロメタンスルホン酸トリイソプロピル (0.1 mL、0.387 mmol) と反応させた。反応液を塩化メチレンで希釈し、1 N リン酸水溶液で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、標題化合物を明黄色固体として (0.13 g、84%)。

40

【1535】

実施例 307 D

4 - [(2 - クロロ - 1, 3 - チアゾール - 5 - イル) メチル] - 6 - { 1, 1 - ジオキシド - 7 - [(トリイソプロピルシリル) オキシ] - 4 H - 1, 2, 4 - ベンゾチアジアジン - 3 - イル } - 7 - ヒドロキシチエノ [3, 2 - b] ピリジン - 5 (4 H) - オン

50

実施例 1 B の生成物に代えて実施例 1 4 0 A の生成物を用い、実施例 1 C の生成物に代えて実施例 3 0 7 C の生成物を用いて、実施例 1 D の手順に従って標題化合物を製造した (0.29 g、66%)。

【1536】

【化539】

MS (ESI-) m/z

649 (M-H)⁻. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.09 (d, J=7.35 Hz, 18 H) 1.28 (m, 3 H) 5.63 (s, 2 H) 7.22 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 7.31 (dd, J=8.82, 2.94 Hz, 1 H) 7.65 (d, J=8.82 Hz, 1 H) 7.86 (d, J=5.52 Hz, 1 H) 7.95 (s, 1 H) 8.42 (d, J=5.52 Hz, 1 H) 14.05 (s, 1 H) 14.96 (s, 1 H).

10

【1537】

実施例 3 0 7 E

4-[(2-クロロ-1, 3-チアゾール-5-イル)メチル]-7-ヒドロキシ-6-(7-ヒドロキシ-1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5(4H)-オン

実施例 3 0 7 D の生成物 (0.235 g、0.36 mmol) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液を、25℃で2時間にわたりフッ化テトラブチルアンモニウムのテトラヒドロフラン溶液 (1 M、0.43 mL) と反応させた。反応混合物を水 (50 mL) で希釈し、1 M HCl で pH 2 に調節し、酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧下に濃縮して、標題化合物を得た (0.15 g、84%)。MS (ESI-) m/z 493 (M-H)⁻。実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

20

【1538】

【化540】

¹H NMR

(300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 5.63 (s, 2 H) 7.17 (s, 1 H) 7.20 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 7.57 (d, J=8.82 Hz, 1 H) 7.85 (d, J=5.52 Hz, 1 H) 7.95 (s, 1 H) 8.42 (d, J=5.15 Hz, 1 H) 10.42 (s, 1 H) 13.95 (s, 1 H) 15.10 (s, 1 H).

30

【1539】

実施例 3 0 8

2-[(3-{4-[(2-クロロ-1, 3-チアゾール-5-イル)メチル]-7-ヒドロキシ-5-オキソ-4, 5-ジヒドロチエノ[3, 2-b]ピリジン-6-イル}-1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-7-イル)オキシ]アセトアミド

実施例 3 0 7 E の生成物 (0.065 g、0.13 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 溶液を、25℃で24時間にわたり炭酸セシウム (0.171 g、0.53 mmol) および 2-ブロモアセトアミド (0.036 g、0.26 mmol) と反応させた。反応混合物を水で希釈し、得られた沈殿を濾過によって回収して、標題化合物を得た (0.036 g、50%)。MS (ESI-) m/z 550 (M-H)⁻。実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

40

【1540】

【化 5 4 1】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4.60 (s, 2 H) 5.63 (s, 2 H) 7.38 (t, $J=2.21$ Hz, 1 H) 7.42 (d, $J=2.94$ Hz, 1 H) 7.44 (s, 1 H) 7.69 (d, $J=8.46$ Hz, 1 H) 7.66 (s, 1 H) 7.85 (d, $J=5.52$ Hz, 1 H) 7.95 (s, 1 H) 8.42 (d, $J=5.52$ Hz, 1 H) 14.04 (s, 1 H) 14.99 (s, 1 H).

【1 5 4 1】

実施例 3 0 9 A

1-ベンジル-4-ヒドロキシ-1H-キノリン-2-オン

10

文献 (D. R. Buckle, B. C. Cantello, H. Smith, B. A. Spicer, Journal of Medicinal Chemistry, 18, 726-732 (1975)) に記載の手順に従って、標題化合物を製造した。

【1 5 4 2】

実施例 3 0 9 B

1-ベンジル-3-(ビス-メチルスルファニル-メチレン)-1H-キノリン-2,4-ジオン

水素化ナトリウム (0.75 g、16 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (20 mL) 懸濁液に 0℃ で、実施例 3 0 9 A の生成物 (2 g、7.97 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (30 mL) 溶液を 30 分間かけて加えた。得られた赤-橙赤色混合物を昇温させて 25℃ とし、30 分間攪拌したところ、徐々にスミレ色となった。反応液を 50℃ で 2 時間加熱し、冷却して 30 分間かけて 25℃ とした。二硫化炭素 (1.13 mL、16 mmol) を混合物に加えた。混合物を 50℃ で 2 時間加熱し (赤-褐色となる)、冷却して 25℃ とした。ヨウ化メチル (1.2 mL、16 mmol) を加え、反応液を 25℃ で 30 分間攪拌した。リン酸緩衝液 (10 mL、pH = 7) で反応停止し、反応液を減圧下に濃縮した。残留物を pH 7 のリン酸緩衝液および酢酸エチル/ヘキサン (1:1) で磨砕し、得られた橙赤色固体を濾過によって回収し、ヘキサンで洗浄し、減圧下に脱水して、標題化合物を得た (1.76 g、62%)。

20

【1 5 4 3】

【化 5 4 2】

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 2.65 (s, 6 H) 5.43 (s, 2 H) 7.06 (d, $J=8.46$ Hz, 1 H) 7.14 (m, 1 H) 7.28 (m, 5 H) 7.43 (m, 1 H) 8.24 (dd, $J=7.72, 1.47$ Hz, 1 H).

30

【1 5 4 4】

実施例 3 0 9 C

4-(ベンジルチオ)-5-ニトロチオフエン-3-カルボン酸メチル

文献 (Stanetty, P. et. al., Journal of Heterocyclic Chemistry, 36, 761-765 (1999)) に記載の手順に従って、標題化合物を製造した。

【1 5 4 5】

40

実施例 3 0 9 D

[4-(ベンジルチオ)-5-ニトロチエン-3-イル]メタノール

実施例 3 0 9 C の生成物 (5 g、16.2 mmol) の塩化メチレン (150 mL) 溶液に -40℃ で、水素化ジイソブチルアルミニウム (1 M 塩化メチレン溶液、36 mL、2.2 当量) を滴下して反応させた。滴下完了してから 15 分間、反応液を攪拌し、10% 酒石酸ナトリウムカリウム水溶液で反応停止し、25℃ で 1 時間攪拌した。有機層を分離し、セライト (登録商標; 珪藻土) で濾過し、濾液を減圧下に濃縮した。得られた油状物を、2:98 メタノール/塩化メチレンを溶離液とするバイオテージ (Biotage) -40 s カラムを用いるシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を油状物として得た (4.32 g、95%)。

50

【1546】

【化543】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 4.21 (s, 2 H), 4.39 (s, 2 H), 7.11 (m, 3 H), 7.23 (m, 2 H) 7.40 (s, 1 H).

【1547】

実施例 309 E

3- (ベンジルチオ) - 4- [(メトキシメトキシ) メチル] - 2- ニトロチオフェン

実施例 309 D の生成物 (3.9 g、13.9 mmol) の塩化メチレン (8 mL) 溶液をジイソプロピルエチルアミン (7.42 mL、3 当量) およびメトキシメチルクロライド (2.38 mL、2.25 当量) と 25 °C で 16 時間反応させた。反応液を減圧下に濃縮し、残留物を塩化メチレンを溶離液とするバイオテージ-40 m カラムを用いるシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を黄色様油状物として得た (4.32 g、94%)。

10

【1548】

【化544】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 3.36 (s, 3 H), 4.20 (s, 2 H), 4.34 (s, 2 H), 4.62 (s, 2 H), 7.13 (m, 3 H), 7.21 (m, 2 H), 7.40 (s, 1 H).

20

【1549】

実施例 309 F

4- [(メトキシメトキシ) メチル] - 2- ニトロチオフェン-3- スルホンアミド

実施例 309 E の生成物 (4 g、12.3 mmol) の塩化メチレン (70 mL) および 1 N 塩酸水溶液 (35 mL) 溶液を 0 °C で、0.5 時間かけてゆっくり吹き込んだ塩素ガスと反応させ、さらに 1 時間攪拌した。反応混合物を窒素ガスでバージして過剰の塩素を除去し、その混合物を 5 分間攪拌しながら、それに固体亜硫酸ナトリウム (11 g) をゆっくり加えた。塩化メチレン (15 mL) および水 (15 mL) を加え、有機層を分離し、 $\text{MgSO}_4 / \text{Na}_2\text{SO}_4$ の 50 : 50 混合物 40 g で溶離を行った。濾液を減圧下に濃縮した。濃縮物 (4.7 g) の塩化メチレン (100 mL) 溶液に -40 °C で、アンモニアガスを 10 分間かけて吹き込んだ。反応混合物をさらに 15 分間攪拌し、窒素ガスでバージして過剰のアンモニアを追い出し、減圧下に濃縮した。濃縮物を 5 : 95 メタノール / 塩化メチレンを溶離液とするバイオテージ-40 s カラムを用いるシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を油状物として得た (2.3 g、66%)。

30

【1550】

【化545】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 3.31 (m, 3 H), 4.70 (s, 2 H), 4.73 (s, 2 H), 7.85 (m, 2 H), 7.88 (s, 1 H).

40

【1551】

実施例 309 G

2- アミノ-4- [(メトキシメトキシ) メチル] チオフェン-3- スルホンアミド

実施例 309 F の生成物 (1.8 g、6.4 mmol) を、50 °C で 7.5 時間にわたり、酢酸 (70 mL) 中で鉄粉 (1.43 g、4 当量) と反応させ、次に減圧下に濃縮した。残留物の 5 % メタノール / 塩化メチレン (60 mL) および水 (6 mL) 中スラリーをシリカゲル (20 g) で濾過し、さらに 5 % メタノール / 塩化メチレン (300 mL) で洗浄した。濾液を減圧下に濃縮し、残留物を 2.5 : 97.5 メタノール : 塩化メチレンを溶離液とするバイオテージ-12 s カラムを用いるシリカゲルでのフラッシュクロマ

50

トグラフィーによって精製して、標題化合物を得た（1 g、62%）。

【1552】

【化546】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.30 (s, 3 H), 4.53 (s, 2 H), 4.66 (s, 2 H), 6.28 (s, 1 H), 6.61 (s, 2 H), 6.94 (s, 2 H).

【1553】

実施例 309 H

1-ベンジル-4-ヒドロキシ-3-{7-[(メトキシメトキシ)メチル]-1,1-ジオキシド-4H-チエノ[2,3-e][1,2,4]チアジアジン-3-イル}キノリン-2(1H)-オン 10

実施例 309 G の生成物（35 mg、0.14 mmol）および実施例 309 B の生成物（50 mg、0.14 mmol）を、100℃で3時間にわたりトルエン（3 mL）中で反応させた。得られた沈殿を濾過によって回収し、トルエンおよびジエチルエーテルで洗浄して、標題化合物を得た（52 mg、73.3%）。実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【1554】

【化547】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.26 (s, 3 H), 4.65 (s, 2 H), 4.72 (s, 2 H), 5.62 (s, 2 H), 7.28 (m, 7 H), 7.43 (s, 2 H), 7.51 (d, J=8.09 Hz, 1 H), 7.75 (m, 1 H), 8.22 (d, J=8.09 Hz, 1 H).

20

【1555】

実施例 310

1-ベンジル-4-ヒドロキシ-3-[7-(ヒドロキシメチル)-1,1-ジオキシド-4H-チエノ[2,3-e][1,2,4]チアジアジン-3-イル]キノリン-2(1H)-オン 30

実施例 309 H の生成物（46 mg、0.09 mmol）の 6 N 塩酸水溶液（2.5 mL）およびテトラヒドロフラン（5 mL）懸濁液を 70℃で4時間加熱し、冷却して 25℃とし、室温で 18 時間放置した。得られた沈殿を濾過によって回収し、水およびジエチルエーテルで洗浄して、標題化合物を得た（39 mg、92.8%）。実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【1556】

【化548】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4.63 (s, 2 H), 5.62 (s, 2 H), 7.31 (m, 6 H), 7.41 (t, J=7.72 Hz, 1 H), 7.53 (d, J=8.46 Hz, 1 H), 7.76 (t, J=7.91 Hz, 1 H), 8.22 (dd, J=8.09, 1.47 Hz, 1 H).

40

【1557】

実施例 311 A

N-(tert-ブチル)-5-クロロチオフエン-2-スルホンアミド

文献（Unterhalt, B, Moghaddam, S. Pharmazie, 1994, 49, 115-117）に記載の手順に従って、標題化合物を製造した。

【1558】

実施例 311 B

3-アジド-N-(tert-ブチル)-5-クロロチオフエン-2-スルホンアミド
実施例 311 A（1.01 g、3.99 mmol）のテトラヒドロフラン（32 mL） 50

溶液に -78°C で、 sec-BuLi (1.4 M ヘキサン溶液、 2.1 当量)を滴下した。反応液を昇温させて -20°C とし、 30 分間攪拌し、トシルアジド (1.1 当量)のテトラヒドロフラン (7 mL) 溶液で -20°C にて処理し、 25°C で 18 時間攪拌した。反応混合物を水で反応停止し、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮した。残留物を、 30% 塩化メチレン/ヘキサンから 100% 塩化メチレンの勾配を溶離液とするシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製して原料/標題化合物の約 $2:1$ 混合物を得た。

【1559】

実施例 311C

3-アミノ-5-クロロ-N-イソプロピルチオフエン-2-スルホンアミド

10

実施例 311Bの生成物 (0.739 g) のトルエン (20 mL) およびヘキサデシルトリブチルホスホニウムブロマイド (0.128 g 、 0.25 mmol) 溶液に 0°C で、水素化ホウ素ナトリウム (0.109 g 、 2.9 mmol) の水 (0.80 mL) 溶液を滴下した。反応液を 25°C で 18 時間、 5°C で 72 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出した。有機層を 1 N 水酸化ナトリウム水溶液、水およびブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮した。残留物を、 $1:1$ ヘキサン/塩化メチレンから 100% 塩化メチレンの勾配を溶離液とするシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製して標題化合物を得た (0.252 g 、 23%)。

【1560】

【化549】

20

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz , CDCl_3) δ ppm 6.36 (s, 1 H) 4.93 (br s, 2 H) 4.60 (br s, 1 H) 1.30 (s, 9 H).

【1561】

実施例 311D

3-アミノ-5-クロロ-N-イソプロピルチオフエン-2-スルホンアミド・トリフルオロ酢酸塩

実施例 311Cの生成物 (0.0998 g) のトリフルオロ酢酸 (3.9 mL) 溶液を 25°C で 18 時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、酢酸エチルと 3 回共沸させて、標題化合物をトリフルオロ酢酸塩として得た (0.160 g)。

30

【1562】

【化550】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz , CDCl_3) δ ppm 6.41 (s, 1 H) 5.22 (br s, 2 H) 4.84 (br s, 2 H).

【1563】

実施例 311E

1-ベンジル-3-(6-クロロ-1,1-ジオキシド-4H-チエノ[3,2-e][1,2,4]チアジアジン-3-イル)-4-ヒドロキシキノリン-2(1H)-オン

40

実施例 309Gの生成物に代えて実施例 311Dの生成物を用い、ジイソプロピルエチルアミン (3 当量)の存在下にて、実施例 309Hの手順に従って標題化合物を製造した。実施例 1Dの手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【1564】

【化551】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz , DMSO-d_6) δ ppm 16.97 (s, 1 H) 8.11 (d, $J=8.09\text{ Hz}$, 1 H) 7.20 (m, 9 H) 5.40 (s, 2 H).

【1565】

50

実施例 3 1 2 A5-ブロモ-4-ニトロ-1H-イミダゾール

4-ブロモ-1H-イミダゾール (2.0 g、13.6 mmol) を、濃硝酸 (0.947 mL、14.96 mmol) の濃硫酸 (20 mL) 溶液と 110 °C で 1 時間反応させた。反応液を冷却して 25 °C とし、氷水 200 mL に投入した。生成した白色沈殿を濾過によって回収して、標題化合物を得た (2.3 g、87%)。

【1566】

【化552】

MS(ESI-) m/z 191 (M-H)⁻. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.99 (s, 1H).

10

【1567】

実施例 3 1 2 B1-ベンジル-5-ブロモ-4-ニトロ-1H-イミダゾール

実施例 3 1 2 A の生成物 (2.3 g、11.98 mmol) の脱水 N, N-ジメチルホルムアミド (40 mL) 溶液を 25 °C で、重炭酸ナトリウム (2.0 g、24 mmol) と反応させ、臭化ベンジル (1.58 mL、13.17 mmol) を滴下した。反応液を 25 °C でさらに 12 時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、残留物を酢酸エチルと水との間で分配した。有機層を MgSO₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物を、アセトニトリル/水 (0.1% トリフルオロ酢酸含有) (5:95 から 100) の勾配を溶離液とする C18 カラムでの逆相カラムクロマトグラフィーによって精製して標題化合物を得た (1.63 g、48%)。

20

【1568】

【化553】

MS (ESI+) m/z 284 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 5.38 (s, 2H), 7.24-7.42 (m, 5H), 8.28 (s, 1H).

【1569】

実施例 3 1 2 C1-ベンジル-4-ニトロ-1H-イミダゾール-5-チオール酸アンモニウム

実施例 3 1 2 B の生成物の 5 N 水酸化アンモニウム (16 mL) およびジオキサン (10 mL) 溶液に 35 °C で、硫化水素ガスを 15 分間吹き込んだ。反応フラスコを密閉し、攪拌を 1 時間続けた。反応液を窒素ガスで 10 分間パージし、減圧下に濃縮して、標題化合物を得た。

30

【1570】

実施例 3 1 2 D1-ベンジル-4-ニトロ-1H-イミダゾール-5-スルホンクロライド

実施例 3 1 2 C の生成物の 1 N HCl (20 mL) およびジオキサン (10 mL) 溶液に 30 °C で、塩素ガスを 15 分間吹き込んだ。反応フラスコを密閉し、反応混合物を 1 時間攪拌した。塩素の添加を上記と同様に繰り返し、反応混合物をさらに 1 時間攪拌した。反応液を氷浴で冷却した。冷水を反応液に加え、得られた沈殿を濾過によって回収して、標題化合物を得た (1.51 g、2 段階で 87%)。

40

【1571】

【化554】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 5.57 (s, 2H), 7.27-7.40 (m, 5H), 7.74 (s, 1H).

【1572】

実施例 3 1 2 E1-ベンジル-4-ニトロ-1H-イミダゾール-5-スルホンアミド

50

実施例 3 1 2 D の生成物 (1.5 g、4.97 mmol) のジオキサン (25 mL) 溶液に 25 °C で、アンモニアガスを 10 分間吹き込んだ。反応フラスコを密閉し、反応混合物をさらに 30 分間攪拌した。この上記の工程を繰り返した。反応混合物を減圧下に濃縮し、残留物を冷水で数回洗浄して、標題化合物を得た (1.27 g、90%)。

【1573】

【化555】

MS (ESI-) m/z 281 (M-

H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 5.61 (s, 2H), 7.26-7.42 (m, 5H), 8.17 (s, 1H).

10

【1574】

実施例 3 1 2 F

4-アミノ-1-ベンジル-1H-イミダゾール-5-スルホンアミド

実施例 3 1 2 E の生成物 (434 mg、1.54 mmol) の酢酸 (4.3 mL) およびジオキサン (4.3 mL) 溶液を、50 °C で 3 時間にわたり鉄粉 (343 mg、6.15 mmol) と反応させた。反応混合物を冷却して 25 °C とし、セライト (登録商標; 珪藻土) 層で濾過し、濾液を減圧下に濃縮した。残留物を塩化メチレンに溶かし、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。水層を塩化メチレンで抽出し (2 回)、合わせた有機層を硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物を、メタノール/塩化メチレン (0% から 5%) の勾配を用いるシリカゲルでクロマトグラフィー精製して、標題化合物を得た (180 mg、46%)。

20

【1575】

【化556】

MS (ESI+) m/z 253

(M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 5.24 (s, 2H), 7.22-7.39 (m, 5H), 7.43 (s, 1H).

【1576】

実施例 3 1 2 G

1-ベンジル-3-(7-ベンジル-1,1-ジオキシド-4,7-ジヒドロイミダゾ[4,5-e][1,2,4]チアジアジン-3-イル)-4-ヒドロキシキノリン-2(1H)-オン

30

実施例 3 1 2 F の生成物 (152 mg、0.602 mmol) を、トルエン (8 mL) 中にて 100 °C で 3 時間にわたり実施例 3 0 9 B の生成物 (214 mg、0.602 mmol) と反応させた。反応液を放冷して 25 °C とし、ヘキサンで希釈した。得られた沈殿を濾過によって回収した。残留物を、0% から 2% メタノール/塩化メチレンの勾配を溶離液とするシリカゲルでクロマトグラフィー精製して、標題化合物を得た (155 mg、50%)。

【1577】

【化557】

MS

(ESI+) m/z 512 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 5.42 (s, 2H), 5.63 (s, 2H), 7.22-7.44 (m, 11H), 7.53-7.56 (m, 1H), 7.74-7.79 (m, 1H), 8.20-8.23 (dd, J=8.1, 1.5 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H).

40

【1578】

実施例 3 1 3

1-ベンジル-3-(1,1-ジオキシド-4,7-ジヒドロイミダゾ[4,5-e][1,2,4]チアジアジン-3-イル)-4-ヒドロキシキノリン-2(1H)-オン

50

実施例 3 1 2 の生成物 (19.35 mg、0.0378 mmol) の脱水ジメチルスルホキシド (2.5 mL) を、25℃で12時間にわたりカリウム *tert*-ブトキシドのテトラヒドロフラン溶液 (1 M、0.265 mL、0.265 mmol) と反応させた。飽和塩化アンモニウム水溶液を加えることで反応停止し、塩化メチレンで抽出した。水層を重炭酸ナトリウム溶液で塩基性とし、塩化メチレンで2回抽出した。有機層を合わせ、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物を、5%から100%アセトニトリル/水 (0.1%トリフルオロ酢酸含有) を溶離液とする逆相 C18 カラムでクロマトグラフィー精製して、標題化合物を得た (17 mg、81%)。

【1579】

【化558】

MS (ESI-) m/z 420 (M-H)⁻.

¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6)/CF₃COOD) δ ppm 5.6 (s, 2H), 7.17-7.27 (m, 5H), 7.35-7.40 (t, $J=7.64$ Hz, 1H), 7.51-7.63 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.69-7.73 (t, $J=8.8$ Hz, 1H), 8.0-8.01 (m, 1H), 8.18-8.20 (dd, $J=8.3, 1.2$ Hz, 1H).

10

【1580】

実施例 3 1 4

N² - { 3 - [4 - ヒドロキシ - 1 - (3 - メチルブチル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル] - 1 , 1 - ジオキシド - 4 H - 1 , 2 , 4 -

20

ベンゾチアジジン - 7 - イル } グリシンアミド

実施例 2 0 6 の生成物 (10.8 mg、0.023 mmol) の濃硫酸 (0.6 mL) 溶液に、水 (0.1 mL) をゆっくり加え、得られた黄色溶液を25℃で18時間攪拌した。反応混合物を氷に投入し、pHを50% NaOHおよび重炭酸ナトリウム水溶液でpH9に調節した。混合物を酢酸エチルで抽出した (20 mLで3回)。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮して、標題化合物を黄色固体として得た (9.1 mg、83%)。

【1581】

【化559】

MS (ESI-) m/z 483 (M-H)⁻. ¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.96 (d, $J=6.62$

Hz, 6 H) 1.49 (m, 2 H) 1.64 (m, 1 H) 3.63 (d, $J=5.52$ Hz, 2 H) 4.30 (m, 2 H) 6.23 (br s, 1 H) 6.69 (s, 1 H) 6.87 (d, $J=7.35$ Hz, 1 H) 7.12 (s, 3 H) 7.42 (s, 1 H) 8.36 (d, $J=7.35$ Hz, 1 H) 8.52 (s, 1 H) 15.62 (br s, 1 H).

30

【1582】

実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【1583】

【化560】

¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.96 (d,

$J=6.62$ Hz, 6 H) 1.48 (m, 2 H) 1.64 (m, 1 H) 3.62 (d, $J=5.88$ Hz, 2 H) 4.29 (m, 2 H) 6.20 (m, 1 H) 6.68 (d, $J=2.57$ Hz, 1 H) 6.86 (m, 1 H) 7.41 (m, 3 H) 8.35 (dd, $J=7.72, 1.84$ Hz, 1 H) 8.50 (dd, $J=4.78, 1.84$ Hz, 1 H) 15.63 (s, 1 H).

40

【1584】

実施例 3 1 5 A

1 - ブチル - 4 - ヒドロキシ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 (1 H) - オン

実施例 8 9 A の生成物 (3.24 g、11.16 mmol) の2 N水酸化ナトリウム (100 mL) 中スラリーを3時間加熱還流し、冷却して10℃とし、濃塩酸を滴下して一

50

定の pH 3 とした。得られた白色固体を濾過によって回収し、水で洗浄し、脱水して、標題化合物を得た (2.47 g、定量的)。

【1585】

【化561】

MS (APCI+) m/z 219 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.90 (t, $J=7.35$ Hz, 3 H) 1.32 (m, 2 H) 1.57 (m, 2 H) 4.31 (m, 2 H) 5.89 (s, 1 H) 7.27 (dd, $J=7.72$, 4.78 Hz, 1 H) 8.23 (dd, $J=7.72$, 1.84 Hz, 1 H) 8.64 (dd, $J=4.78$, 1.84 Hz, 1 H) 11.61 (s, 1 H).

【1586】

実施例 315B

3-〔ビス(メチルチオ)メチレン〕-1-ブチル-1, 8-ナフチリジン-2, 4 (1 H, 3 H)-ジオン

実施例 309A の生成物に代えて実施例 315A の生成物を用いて、実施例 309B の手順に従って標題化合物を製造した。

【1587】

【化562】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.97 (t, $J=7.35$ Hz, 3 H) 1.44 (dd, $J=15.44$, 7.35 Hz, 2 H) 1.69 (m, 2 H) 2.64 (s, 6 H) 4.39 (m, 2 H) 7.10 (dd, $J=7.72$, 4.78 Hz, 1 H) 8.45 (dd, $J=7.72$, 1.84 Hz, 1 H) 8.56 (dd, $J=4.60$, 2.02 Hz, 1 H).

【1588】

実施例 315C

1-ブチル-4-ヒドロキシ-3-〔7-〔(メトキシメトキシ)メチル〕-1, 1-ジオキシド-4 H-チエノ〔2, 3-e〕〔1, 2, 4〕チアジアジン-3-イル〕-1, 8-ナフチリジン-2 (1 H)-オン

実施例 309G の生成物 (110 mg、0.43 mmol) および実施例 315B の生成物 (140.6 mg、0.43 mmol) を、トルエン (5 mL) 中にて 100 °C で 3 時間反応させた。反応液を減圧下に濃縮し、残留物を 1:99 メタノール:塩化メチレンを溶離液とするバイオテージ-12 m カラムを用いるシリカゲルでのクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を白色固体として得た (114 mg、54.6%)。実施例 1D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【1589】

【化563】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.00 (t, $J=7.35$ Hz, 3 H), 1.46 (m, 2 H), 1.74 (m, 2 H), 3.45 (s, 3 H), 4.56 (m, 2 H), 4.80 (s, 2 H), 4.84 (s, 2 H), 7.09 (s, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.36 (dd, $J=8.09$, 4.41 Hz, 1 H), 8.57 (dd, $J=8.09$, 1.84 Hz, 1 H), 8.81 (dd, $J=4.78$, 1.84 Hz, 1 H), 15.06 (s, 1 H), 15.11 (s, 1 H).

【1590】

実施例 316

1-ブチル-4-ヒドロキシ-3-〔7-(ヒドロキシメチル)-1, 1-ジオキシド-4 H-チエノ〔2, 3-e〕〔1, 2, 4〕チアジアジン-3-イル〕-1, 8-ナフチリジン-2 (1 H)-オン

実施例 315C の生成物 (92 mg、0.19 mmol) を、70 °C で 3 時間にわたり 6 N 塩酸水溶液 (4 mL) およびテトラヒドロフラン (8 mL) と反応させた。反応液を減圧下に濃縮してテトラヒドロフランを除去し、メタノール (5 mL) で処理した。得ら

10

20

30

40

50

れた沈殿を濾過によって回収し、水およびジエチルエーテルで洗浄して、標題化合物を白色固体として得た（65 mg、77.8%）。実施例 1 D の手順に従って、標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【1591】

【化564】

¹H NMR

(300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.00 (t, J=7.35 Hz, 3 H), 1.47 (dd, J=15.26, 7.54 Hz, 2 H), 1.73 (m, 2 H) 4.57 (m, 2 H), 4.86 (s, 2 H), 7.07 (s, 1 H), 7.37 (dd, J=8.09, 4.78 Hz, 1 H), 8.58 (dd, J=8.09, 1.84 Hz, 1 H), 8.82 (dd, J=4.60, 2.02 Hz, 1 H), 14.94 (s, 1 H), 15.24 (s, 1 H).

10

【1592】

実施例 3 1 7 A

4-（アミノスルホニル）-5-ニトロチオフエン-3-カルボン酸メチル

実施例 3 0 9 A の生成物（2 g、6.5 mmol）の塩化メチレン（38 mL）および 1.5 N 塩酸水溶液（21 mL）溶液に 0℃で、塩素ガスを 30 分かけて吹き込んだ。反応フラスコを密閉し、さらに 1 時間攪拌した。窒素ガスを反応液に吹き込んで塩素を追い出し、次に固体亜硫酸ナトリウム（5.12 g）を加えて 5 分間攪拌した。塩化メチレン（10 mL）および水（10 mL）を反応液に加えた。有機層を分離し、硫酸マグネシウムおよび硫酸ナトリウムの 1：1 混合物 20 g を通して溶離を行った。濾液を減圧下に濃縮し、残留物をヘキサンで磨砕して、スルホニルクロライドを白色固体として得た（1.8 g、97%）。粗スルホニルクロライド（1.5 g）の塩化メチレン（15 mL）溶液に -40℃で、アンモニアガスを 5 分間かけて吹き込んだ。反応フラスコを密閉し、さらに 15 分間攪拌した。窒素ガスを反応混合物に吹き込んで、アンモニアを追い出した。温度を 0℃下に維持ながら、反応液を減圧下に濃縮した。残留物を、5：95 メタノール：塩化メチレンを溶離液とするバイオテージ-40 s カラムを用いるシリカゲルでクロマトグラフィー精製して、油状物を得た。その油状物を 5% メタノール：塩化メチレン（20 mL）の混合液およびヘキサン（20 mL）で磨砕して、標題化合物を黄色固体として得た（0.75 g、54%）。

20

【1593】

【化565】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.81 (s, 3 H), 7.88 (s, 2 H), 8.31 (s, 1 H).

30

【1594】

5-アミノ-4-（アミノスルホニル）チオフエン-3-カルボン酸メチル

実施例 3 1 7 A の生成物（0.75 g、2.86 mmol）を、酢酸（30 mL）中に 50℃で 7.5 時間にわたり鉄粉（0.64 g、4 当量）と反応させた。反応液を減圧下に濃縮し、残留物を 5% メタノール：塩化メチレン（20 mL）および水（2 mL）でスラリーとし、短いシリカゲルカラム（20 g）で濾過し、それを 5% メタノール：塩化メチレン（200 mL）で洗浄した。濾液を減圧下に濃縮し、残留物を、1：1 酢酸エチル／ヘキサンを溶離液とするバイオテージ-12 s カラムを用いるシリカゲルでクロマトグラフィー精製して、標題化合物を黄色固体として得た（0.527 g、78%）。

40

【1595】

【化566】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.77 (s, 3 H), 6.84 (s, 2 H), 6.88 (s, 2 H), 7.28 (s, 1 H).

【1596】

実施例 3 1 7 C

50

3-(1-ベンジル-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-イル)-4H-チエノ[2,3-e][1,2,4]チアジアジン-7-カルボン酸メチル1,1-ジオキシド

実施例317Bの生成物(180mg、0.76mmol)および実施例309Bの生成物(270mg、0.76mmol)を、トルエン(15mL)中にて100℃で3時間にわたり反応させた。反応液を冷却して25℃とし、得られた沈殿を濾過によって回収し、トルエンおよびジエチルエーテルで洗浄して、標題化合物を得た(302mg、80%)。実施例1Dの手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【1597】

【化567】

10

¹H NMR

(300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.85 (s, 3 H), 5.61 (s, 2 H), 7.29 (m, 5 H), 7.40 (m, 1 H), 7.52 (m, 1 H), 7.74 (m, 1 H), 8.21 (d, *J*=7.72 Hz, 1 H), 8.26 (s, 1 H).

【1598】

実施例318

3-(1-ベンジル-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-イル)-4H-チエノ[2,3-e][1,2,4]チアジアジン-7-カルボン酸1,1-ジオキシド

実施例317Cの生成物(90mg、0.09mmol)を、エタノール(2mL)中にて70℃で1.5時間にわたり1N水酸化ナトリウム水溶液(0.8mL、4.4当量)と反応させた。反応液を濾過し、濾液を1N塩酸水溶液(0.8mL)で酸性とした。得られた沈殿を濾過によって回収し、水、メタノールおよびジエチルエーテルで洗浄して、標題化合物を得た(80mg、91.5%)。

【1599】

【化568】

20

¹H NMR (300 MHz,

DMSO-d₆) δ ppm 5.62 (s, 2 H), 7.29 (m, 5 H), 7.42 (t, *J*=7.54 Hz, 1 H), 7.53 (d, *J*=8.82 Hz, 1 H), 7.76 (t, *J*=7.17 Hz, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 8.22 (dd, *J*=8.09, 1.47 Hz, 1 H).

30

【1600】

1当量の水酸化ナトリウムに代えて2当量の水酸化ナトリウムを用いて、実施例1Dの手順に従って標題化合物の2ナトリウム塩を製造した。

【1601】

実施例319

3-ベンジル-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-イル)-4H-チエノ[2,3-e][1,2,4]チアジアジン-7-カルボキサミド1,1-ジオキシド

実施例317Cの生成物(25mg、0.05mmol)を水酸化アンモニウム(1mL)に懸濁させ、40℃で16時間加熱した。反応混合物を冷却して25℃とし、減圧下に濃縮して過剰のアンモニアを除去し、1N HCl(0.8mL)、MeOH(1mL)および水(3mL)の溶液を反応混合物に加えた。得られた沈殿を濾過によって回収し、水、メタノールおよびジエチルエーテルで洗浄して、標題化合物を得た(19mg、78.4%)。

【1602】

40

【化 5 6 9】

 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm

5.62 (s, 2 H), 7.30 (m, 7 H), 7.41 (t, $J=7.54$ Hz, 1 H), 7.53 (m, 2 H), 7.76 (m, 2 H), 7.98 (s, 1 H), 8.22 (m, 1 H).

【1 6 0 3】

実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【1 6 0 4】

実施例 3 2 0 A

10

3-〔7-(ベンジルオキシ)-1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-3-イル〕-1-〔〔シクロプロピルメチレン〕アミノ〕-4-ヒドロキシキノリン-2 (1 H)-オン

実施例 3 0 4 F の生成物 (0. 8 0 0 g、1. 7 3 mmol) およびシクロプロパンカルボキシアルデヒド (1. 6 0 mL、2 0. 7 6 mmol) の N, N-ジメチルアセトアミド (2 mL) 溶液を、マイクロ波リアクター中にて封管中、1 2 0 °C で 6 0 分間反応させた。反応液を、1 6 5 °C まで加熱した多岐管を通して昇温させた窒素気流下で濃縮した。得られた残留物をジエチルエーテルで磨砕し、濾過して、標題化合物を得た (0. 7 5 0 g、8 4 %)。

【1 6 0 5】

20

実施例 3 2 0 B

3-〔7-(ベンジルオキシ)-1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-3-イル〕-1-〔(シクロプロピルメチル) アミノ〕-4-ヒドロキシキノリン-2 (1 H)-オン

実施例 3 2 0 A の生成物 (0. 7 5 g、1. 4 6 mmol) のテトラヒドロフラン (8 mL) およびメタノール (0. 1 0 0 mL) 溶液を 0 °C で、水素化ホウ素リチウム (2. 0 M テトラヒドロフラン溶液、1. 0 mL、2. 0 mmol) と反応させた。反応液を 2 5 °C で 1 時間攪拌し、1 M 塩酸水溶液で希釈し、濾過した。生成物を、メチルスルホキシドでの磨砕によって精製し、濾過し、乾燥して、標題化合物を得た (0. 2 9 6 g、4 0 %)。

30

【1 6 0 6】

実施例 3 2 0 C

1-〔(シクロプロピルメチル) アミノ〕-4-ヒドロキシ-3-(7-ヒドロキシ-1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-3-イル) キノリン-2 (1 H)-オン

実施例 3 2 0 B の生成物 (0. 2 9 6 g、0. 5 7 mmol) のテトラヒドロフラン (1 5 mL) 溶液を、6 0 °C で 2 時間にわたり触媒量の水酸化パラジウム/炭素、触媒量の 5 % パラジウム/炭素およびギ酸アンモニウム (0. 1 8 0 g、2. 8 5 mmol) と反応させた。温かい反応混合物をセライトで濾過し (登録商標; 珪藻土)、濾液をジエチルエーテルで希釈し、沈殿を濾過し、乾燥して、標題化合物を得た (0. 1 2 7 g、5 3 %)。

40

【1 6 0 7】

実施例 3 2 0 D

2-〔(3-〔1-〔(シクロプロピルメチル) アミノ〕-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-イル〕-1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-7-イル) オキシ〕アセトアミド

実施例 3 2 0 C の生成物 (0. 1 2 5 g、0. 2 9 mmol) を、N, N-ジメチルホルムアミド (3 mL) 中にて 2 5 °C で 2 時間にわたり炭酸セシウム (0. 3 8 g、1. 1 7 mmol)、2-ブromoアセトアミド (0. 0 6 0 g、0. 4 3 mmol) および触媒量のヨウ化テトラブチルアンモニウムと反応させた。反応液を、1 6 5 °C まで加熱した多

50

岐管を通して昇温させた窒素気流下で濃縮して半量とした。得られた溶液を水で希釈し、沈殿を濾過によって回収し、乾燥させて、標題化合物を得た（0.134 g、95%）。MS（ESI） m/z 482（ $M-H$ ）⁻。実施例1Dの手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【1608】

【化570】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.21 (m, $J=3.86$, 2.39

Hz, 2H) 0.46 (m, 2H) 0.99 (m, 1H) 2.55 (m, 2H) 4.49 (s, 2H) 5.96 (t, $J=6.43$ Hz, 1H)

7.06 (m, 1H) 7.21 (m, 2H) 7.40 (m, 2H) 7.53 (m, 1H) 7.62 (m, $J=1.84$ Hz, 1H) 7.67 (d,

$J=8.46$ Hz, 1H) 8.07 (dd, $J=8.09$, 1.47 Hz, 1H) 16.25 (s, 1H).

10

【1609】

実施例321A

3-[7-(ベンジルオキシ)-1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジアジン-3-イル]-4-ヒドロキシ-1-{[2-メチルプロピリデン]アミノ}キノリン-2(1H)-オン

実施例304Fの生成物（0.150 g、0.32 mmol）およびイソブチルアルデヒド（0.44 mL、4.84 mmol）のN,N-ジメチルアセトアミド（1.5 mL）溶液を、マイクロ波リアクター中にて封管中、125℃で40分間反応させた。反応液を、165℃まで加熱した多岐管を通して昇温させた窒素気流下で濃縮した。得られた残留物をジエチルエーテルで磨砕し、濾過して、標題化合物を得た（0.140 g、84%）。

20

【1610】

実施例321B

3-[7-(ベンジルオキシ)-1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジアジン-3-イル]-4-ヒドロキシ-1-(イソブチルアミノ)キノリン-2(1H)-オン

実施例321Aの生成物（0.140 g、0.27 mmol）のテトラヒドロフラン（3 mL）およびメタノール（0.020 mL）溶液を0℃で、水素化ホウ素リチウム（2.0 Mテトラヒドロフラン溶液、0.20 mL、0.40 mmol）と反応させた。反応液を25℃で1時間攪拌し、1 M塩酸水溶液で希釈し、濾過した。生成物を、テトラヒドロフランに溶かし、シリカゲル上に吸収させ、シリカゲルカラムに乗せ、塩化メチレンで溶離することで精製した。濾液を減圧下に溶媒留去して乾固させて、標題化合物を得た（0.081 g、58%）。

30

【1611】

実施例321C

4-ヒドロキシ-3-(7-ヒドロキシ-1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-1-(イソブチルアミノ)キノリン-2(1H)-オン

実施例321Bの生成物（0.081 g、0.16 mmol）のテトラヒドロフラン（10 mL）を、60℃で30分間にわたり触媒量の水酸化パラジウム／炭素、触媒量の5%パラジウム／炭素およびギ酸アンモニウム（0.040 g、0.64 mmol）と反応させた。温かい反応混合物をセライト（登録商標；珪藻土）で濾過し、濾液を減圧下に溶媒留去して、標題化合物を得た（0.048 g、72%）。

40

【1612】

実施例321D

2-(3-[4-ヒドロキシ-1-(イソブチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-イル]-1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジアジン-7-イル)オキシ)アセトアミド

実施例321Cの生成物（0.048 g、0.11 mmol）を、N,N-ジメチルホ

50

ルムアミド (3 mL) 中にて 25 °C で 2 時間にわたり炭酸セシウム (0.11 g、0.34 mmol)、2-ブロモアセトアミド (0.023 g、0.17 mmol) および触媒量のヨウ化テトラブチルアンモニウムと反応させた。反応液を、165 °C まで加熱した多岐管を通して昇温させた窒素気流下で濃縮して半量とした。得られた溶液を水で希釈し、沈殿を濾過によって回収し、乾燥させて、標題化合物を得た (0.042 g、77%)。MS (ESI-) m/z 484 (M-H)⁻。実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【1613】

【化571】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.03 (m, 6 H) 1.86 (m,

1 H) 3.25 (m, 2 H) 4.50 (m, 2 H) 5.94 (t, J=7.35 Hz, 1 H) 7.07 (t, J=7.72 Hz, 1 H) 7.21 (m, 2 H) 7.40 (s, 1 H) 7.58 (m, 2 H) 8.07 (dd, J=7.72, 1.47 Hz, 1 H) 16.23 (s, 1 H).

10

【1614】

実施例 3 2 2 A

3-[7-(ベンジルオキシ)-1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジアジン-3-イル]-1-[ブチリデンアミノ]-4-ヒドロキシキノリン-2(1H)-オン

実施例 3 0 4 F の生成物 (0.150 g、0.32 mmol) およびブチルアルデヒド (0.29 mL、3.24 mmol) の N,N-ジメチルアセトアミド (1.5 mL) 溶液を、マイクロ波リアクター中にて封管中、120 °C で 25 分間反応させた。反応液を、165 °C まで加熱した多岐管を通して昇温させた窒素気流下で濃縮した。得られた残留物をジエチルエーテルで磨砕し、濾過して、標題化合物を得た (0.134 g、80%)。

20

【1615】

実施例 3 2 2 B

3-[7-(ベンジルオキシ)-1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジアジン-3-イル]-1-(ブチルアミノ)-4-ヒドロキシキノリン-2(1H)-オン

実施例 3 2 2 A の生成物 (0.134 g、0.26 mmol) のテトラヒドロフラン (3 mL) およびメタノール (0.020 mL) 溶液を 0 °C で、水素化ホウ素リチウム (2.0 M テトラヒドロフラン溶液、0.195 mL、0.39 mmol) と反応させた。反応液を 25 °C で 1 時間攪拌し、1 M 塩酸水溶液で希釈し、濾過した。生成物をテトラヒドロフランに溶かし、シリカゲル上に吸収させ、シリカゲルカラムに乗せ、塩化メチレンで溶離することで精製した。濾液を減圧下に溶媒留去して乾固させ、標題化合物を得た (0.045 g、33%)。

30

【1616】

実施例 3 2 2 C

1-(ブチルアミノ)-4-ヒドロキシ-3-(7-ヒドロキシ-1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジアジン-3-イル)キノリン-2(1H)-オン

実施例 3 2 2 B の生成物 (0.045 g、0.087 mmol) のテトラヒドロフラン (8 mL) 溶液を、60 °C で 4 時間にわたり触媒量の水酸化パラジウム/炭素、触媒量の 5% パラジウム/炭素およびギ酸アンモニウム (0.03 g、0.48 mmol) と反応させた。温かい反応混合物をセライトで濾過し (登録商標; 珪藻土)、濾液を減圧下に溶媒留去して、標題化合物を得た (0.038 g、100%)。

40

【1617】

実施例 3 2 2 D

2-(3-[1-(ブチルアミノ)-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-イル]-1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジアジン-7-イル)オキシ)アセトアミド

50

実施例 3 2 2 C の生成物 (0.038 g、0.089 mmol) を、N, N-ジメチルホルムアミド (3 mL) 中にて 25 °C で 2 時間にわたり炭酸セシウム (0.087 g、0.27 mmol)、2-ブロモアセトアミド (0.018 g、0.13 mmol) および触媒量のヨウ化テトラブチルアンモニウムと反応させた。反応液を、165 °C まで加熱した多岐管を通して昇温させた窒素気流下で濃縮して半量とした。得られた溶液を水で希釈し、沈殿を濾過によって回収し、乾燥させて、標題化合物を得た (0.041 g、95%)。MS (ESI-) m/z 484 (M-H)⁻。実施例 1 D の手順に従って、標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【1618】

【化572】

10

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.93 (t, J=7.17 Hz, 3

H) 1.48 (m, 4 H) 2.76 (m, 2 H) 4.49 (s, 2 H) 5.90 (t, J=6.80 Hz, 1 H) 7.06 (t, J=6.99 Hz, 1 H)

7.21 (m, 2 H) 7.40 (m, 1 H) 7.54 (m, 2 H) 8.07 (dd, J=8.09, 1.10 Hz, 1 H) 16.24 (s, 1 H).

【1619】

実施例 3 2 3 A

3-[7-(ベンジルオキシ)-1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-3-イル]-4-ヒドロキシ-1-{[(1E)-3-メチルブチリデン]アミノ}キノリン-2(1H)-オン

20

実施例 3 0 4 F の生成物 (0.220 g、0.48 mmol) およびイソバレルアルデヒド (0.77 mL、7.18 mmol) の N, N-ジメチルアセトアミド (1.5 mL) 溶液を、マイクロ波リアクター中にて封管中、130 °C で 35 分間反応させた。反応液を、165 °C まで加熱した多岐管を通して昇温させた窒素気流下で濃縮した。得られた残留物をジエチルエーテルで磨砕し、濾過して、標題化合物を得た (0.181 g、72%)。

【1620】

実施例 3 2 3 B

3-[7-(ベンジルオキシ)-1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-3-イル]-4-ヒドロキシ-1-[(3-メチルブチル)アミノ]キノリン-2(1H)-オン

30

実施例 3 2 3 A の生成物 (0.061 g、0.11 mmol) のテトラヒドロフラン (3 mL) およびメタノール (0.010 mL) 溶液を 0 °C で、水素化ホウ素リチウム (2.0 M テトラヒドロフラン溶液、0.09 mL、0.18 mmol) と反応させた。反応液を 25 °C で 1 時間攪拌し、1 M 塩酸水溶液で希釈し、濾過した。生成物を、テトラヒドロフランに溶かし、シリカゲル上に吸収させ、2 g オールテック・セブパックに乗せ、塩化メチレンで溶離することで精製した。濾液を減圧下に溶媒留去して乾固させ、標題化合物を得た (0.037 g、62%)。

【1621】

実施例 3 2 3 C

4-ヒドロキシ-3-(7-ヒドロキシ-1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-3-イル)-1-[(3-メチルブチル)アミノ]キノリン-2(1H)-オン

40

実施例 3 2 3 B の生成物 (0.037 g、0.07 mmol) のテトラヒドロフラン (8 mL) 溶液を、60 °C で 30 分間にわたり触媒量の水酸化パラジウム/炭素、触媒量の 5% パラジウム/炭素およびギ酸アンモニウム (0.018 g、0.29 mmol) と反応させた。温かい反応混合物をセライト (登録商標; 珪藻土) で濾過し、濾液を減圧下に溶媒留去して、標題化合物を得た (0.025 g、80%)。

【1622】

実施例 3 2 3 D

50

2 - [(3 - { 4 - ヒドロキシ - 1 - [(3 - メチルブチル) アミノ] - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - イル } - 1 , 1 - ジオキシド - 4 H - 1 , 2 , 4 - ベンゾチアジジン - 7 - イル) オキシ] アセトアミド

実施例 3 2 3 C の生成物 (0 . 0 2 5 g 、 0 . 0 5 7 m m o l) を、N , N - ジメチルホルムアミド (3 m L) 中にて 2 5 ° C で 2 時間 に あたり炭酸セシウム (0 . 0 5 5 g 、 0 . 1 7 m m o l) 、 2 - プロモアセトアミド (0 . 0 1 2 g 、 0 . 0 8 7 m m o l) および触媒量のヨウ化テトラブチルアンモニウムと反応させた。反応液を、1 6 5 ° C まで加熱した多岐管を通して昇温させた窒素気流下で濃縮して半量とした。得られた溶液を水で希釈し、沈殿を濾過によって回収し、乾燥させて、標題化合物を得た (0 . 0 2 0 g 、 7 2 %) 。 M S (E S I -) m / z 4 9 8 (M - H) ⁻ 。実施例 1 D の手順に従って、標題化合物のナトリウム塩を製造した。 10

【 1 6 2 3 】

【 化 5 7 3 】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.90 (m, 3 H) 1.33 (m, 6 H) 1.54 (m, 2 H) 4.49 (s, 2 H) 5.90 (m, 1 H) 7.06 (m, 1 H) 7.21 (m, 2 H) 7.40 (m, 1 H) 7.55 (m, 2 H) 8.07 (dd, J=8.27, 1.29 Hz, 1 H) 16.23 (s, 1 H).

【 1 6 2 4 】

実施例 3 2 4 A

4 - アミノ - N - [2 - (アミノスルホニル) - 4 - (ベンジルオキシ) フェニル] - 7 - ヒドロキシ - 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロチエノ [3 , 2 - b] ピリジン - 6 - カルボキサミド および N - [2 - (アミノスルホニル) - 4 - (ベンジルオキシ) フェニル] - 7 - ヒドロキシ - 5 - オキソ - 4 - { [(1 E) - フェニルメチレン] アミノ } - 4 , 5 - ジヒドロチエノ [3 , 2 - b] ピリジン - 6 - カルボキサミド

実施例 3 0 4 D の生成物 (1 . 5 5 g 、 5 . 5 7 m m o l) および実施例 2 6 8 C の生成物 (1 . 2 7 g 、 3 . 7 1 m m o l) のトルエン (1 0 0 m L) 溶液を、1 1 8 ° C で 5 時間反応させた。冷却したスラリーを濾過し、トルエン 2 5 m L で洗浄し、脱水して、標題化合物を得た。

【 1 6 2 5 】

実施例 3 2 4 B

4 - アミノ - 6 - [7 - (ベンジルオキシ) - 1 , 1 - ジオキシド - 4 H - 1 , 2 , 4 - ベンゾチアジジン - 3 - イル] - 7 - ヒドロキシチエノ [3 , 2 - b] ピリジン - 5 (4 H) - オン

実施例 3 2 4 A の生成物 (1 . 9 5 g 、 3 . 7 m m o l) を、還流下に 2 4 時間 に あたり 1 0 % 水酸化カリウム水溶液 (1 0 0 m L) と反応させ、冷却して 2 5 ° C とし、濃塩酸で pH 2 の酸性とした。得られた固体を濾過によって回収し、水で繰り返し洗浄し、乾燥させて、標題化合物を得た (2 . 0 5 g 、 1 0 0 %) 。 M S (E S I -) m / z 4 6 7 (M - H) ⁻ 。

【 1 6 2 6 】

実施例 3 2 4 C

6 - [7 - (ベンジルオキシ) - 1 , 1 - ジオキシド - 4 H - 1 , 2 , 4 - ベンゾチアジジン - 3 - イル] - 4 - (シクロヘキシリデンアミノ) - 7 - ヒドロキシチエノ [3 , 2 - b] ピリジン - 5 (4 H) - オン

実施例 3 2 4 B の生成物 (0 . 2 0 g 、 0 . 4 2 m m o l) およびシクロヘキサノン (2 . 0 g 、 2 0 m m o l) の N , N - ジメチルアセトアミド (4 m L) 溶液を、マイクロ波リアクター中にて封管中、1 3 0 ° C で 6 0 分間反応させた。溶媒を減圧下に除去し、得られた残留物をジエチルエーテルで磨砕し (8 m L) 、濾過し、乾燥して、標題化合物を得た (0 . 1 6 7 g 、 7 3 %) 。

【 1 6 2 7 】

10

20

30

40

50

実施例 3 2 4 D

6-〔7-ベンジルオキシ〕-1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジ
アジン-3-イル〕-4-(シクロヘキシルアミノ)-7-ヒドロキシチエノ〔3, 2-
b〕ピリジン-5(4H)-オン

実施例 3 2 4 C の生成物 (0.167 g、30 mmol) のテトラヒドロフラン (6 mL) およびメタノール (0.030 mL、0.8 mmol) 溶液を 0 °C で、水素化ホウ素リチウム (2.0 M テトラヒドロフラン溶液、0.250 mL、0.50 mmol) と反応させた。反応液を 25 °C で 1.5 時間攪拌し、1 M 塩酸水溶液で pH 2 の酸性とし、水 (25 mL) で希釈した。得られた沈殿を濾過によって回収し、乾燥させて恒量として、
10 標題化合物を得た (0.114 g、69%)。MS (APCI+) m/z 551 (M+H)⁺。

【1 6 2 8】

【化 5 7 4】

MS (APCI+) m/z 551 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ

ppm 1.36 (m, 10 H) 5.25 (s, 2 H) 6.50 (s, 1 H) 7.43 (m, 8 H) 7.69 (d, J=8.82 Hz, 1 H) 8.29

(d, J=5.15 Hz, 1 H) 14.10 (s, 1 H) 14.87 (s, 1 H).

【1 6 2 9】

実施例 3 2 4 E

4-(シクロヘキシルアミノ)-7-ヒドロキシ-6-(7-ヒドロキシ-1, 1-ジ
オキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル)チエノ〔3, 2-b〕ピ
リジン-5(4H)-オン

実施例 3 2 4 D の生成物 (0.114 g、0.21 mmol) の脱水アセトニトリル (1.1 mL) 溶液を 25 °C で、ヨードトリメチルシラン (0.29 mL、2.1 mmol) と 50 °C で 4 時間反応させた。反応液を冷却して 25 °C とし、水 (50 mL) で希釈した。得られた沈殿を濾過によって回収し、真空乾燥させて、標題化合物を得た (0.083 g、収率 87%)。

【1 6 3 0】

【化 5 7 5】

MS (ESI-) m/z 459 (M-H)⁻. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.20 (m, 5

H) 1.66 (m, 5 H) 6.51 (s, 1 H) 7.18 (m, 2 H) 7.48 (d, J=5.52 Hz, 1 H) 7.57 (d, J=9.56 Hz, 1

H) 8.29 (d, J=5.15 Hz, 1 H) 10.42 (s, 1 H) 14.04 (s, 1 H) 14.93 (s, 1 H).

【1 6 3 1】

実施例 3 2 4 F

2-(〔3-〔4-(シクロヘキシルアミノ)-7-ヒドロキシ-5-オキソ-4, 5-
ジヒドロチエノ〔3, 2-b〕ピリジン-6-イル〕-1, 1-ジオキシド-4H-1,
2, 4-ベンゾチアジアジン-7-イル〕オキシ)アセトアミド

実施例 3 2 4 E の生成物 (0.209 g、0.45 mmol) を、N, N-ジメチルホルムアミド (8 mL) 中にて 25 °C で 18 時間にわたり炭酸セシウム (0.589 g、1.81 mmol)、2-ブロモアセトアミド (0.125 g、0.91 mmol) および触媒量のヨウ化テトラブチルアンモニウムと反応させた。反応液を水 50 mL で希釈し、1 M 塩酸で pH 2 の酸性とした。得られた沈殿を濾過によって回収し、5%メタノール/クロロホルムを溶離液とするシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製して、
40 標題化合物を得た (0.050 g、収率 21%)。実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【1 6 3 2】

【化 5 7 6】

MS (ESI-) m/z 516 (M-H)⁻. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.48 (m, 10 H) 4.59 (s, 2 H) 6.50 (s, 1 H) 7.39 (m, 2 H) 7.44 (s, 1 H) 7.48 (d, $J=5.15$ Hz, 1 H) 7.65 (s, 1 H) 7.70 (d, $J=9.56$ Hz, 1 H) 8.28 (d, $J=5.15$ Hz, 1 H) 14.13 (s, 1 H) 14.89 (s, 1 H).

【1 6 3 3】

実施例 3 2 5

3 - (1 - ベンジル - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - イル) - N - (2 - ヒドロキシエチル) - 4 H - チエノ [2, 3 - e] [1, 2, 4] チアジアジン - 7 - カルボキサミド 1, 1 - ジオキシド 10

実施例 3 1 8 の生成物 (20 mg、0.042 mmol)、1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 (11.76 mg、1.48 当量) および 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (8.66 mg、1.54 当量) の N, N - ジメチルホルムアミド (0.4 mL) 溶液を室温で 15 分間攪拌した。その混合物に、エタノールアミン (2.8 μ L、1.1 当量) と次に N - メチルモルホリン (8 μ L、1.72 当量) を加え、溶液を 16 時間攪拌した。1 N 塩酸溶液 (4 mL) を加え、得られた沈殿を濾過によって回収し、水、メタノールおよびジエチルエーテルで洗浄して、標題化合物を白色固体として得た (18.7 mg、85.8%)。実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。 20

【1 6 3 4】

【化 5 7 7】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.34 (m, 2 H), 3.51 (m, 2 H), 5.61 (m, 2 H), 7.29 (m, 5 H), 7.42 (m, 1 H), 7.52 (m, 1 H), 7.75 (m, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 8.23 (m, 1 H), 8.37 (m, 1 H). MS (DCI⁺) m/z 525 (M+H)⁺.

【1 6 3 5】

7 9 6 5 2 3 実施例 3 2 6

3 - (1 - ベンジル - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - イル) - N - [(1 S) - 2 - ヒドロキシ - 1 - (アミノカルボニル) エチル] - 4 H - チエノ [2, 3 - e] [1, 2, 4] チアジアジン - 7 - カルボキサミド 1, 1 - ジオキシド 30

実施例 3 1 8 の生成物 (20 mg、0.042 mmol)、1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 (11.76 mg、1.48 当量) および 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (8.66 mg、1.54 当量) の N, N - ジメチルホルムアミド (0.4 mL) 溶液を、室温で 15 分間攪拌した。その混合物に、L - セリンアミド塩酸塩 (6.5 mg、1.1 当量) および次に N - メチルモルホリン (12.6 μ L、2.72 当量) を加え、溶液を 16 時間攪拌した。1 N 塩酸溶液 (4 mL) を加え、得られた沈殿を濾過によって回収し、水、メタノールおよびジエチルエーテルで洗浄して、標題化合物を白色固体として得た (17.1 mg、73%)。実施例 1 D の手順に従って、標題化合物のナトリウム塩を製造した。 40

【1 6 3 6】

【化 5 7 8】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.69 (dd, $J=4.96, 3.13$ Hz, 2 H), 4.40 (m, 1 H), 5.62 (s, 2 H), 7.27 (m, 5 H), 7.41 (m, 1 H), 7.53 (m, 1 H), 7.75 (m, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 8.22 (d, $J=7.72$ Hz, 1 H), 8.28 (d, $J=7.72$ Hz, 1 H). MS (DCI+) m/z 568 (M+H) $^+$.

【 1 6 3 7 】

実施例 3 2 7

N - (2 - アミノ - 2 - オキシエチル) - 3 - (1 - ベンジル - 4 - ヒドロキシ - 2 -
オキシ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - イル) - 4 H - チエノ [2 , 3 - e] [1 , 2
, 4] チアジアジン - 7 - カルボキサミド 1 , 1 - ジオキシド 10

実施例 3 1 8 の生成物 (2 0 m g 、 0 . 0 4 2 m m o l) 、 1 - (3 - ジメチルアミノ
 プロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 (1 1 . 7 6 m g 、 1 . 4 8 当量) および
 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (8 . 6 6 m g 、 1 . 5 4 当量) の N , N - ジメチル
 ホルムアミド (0 . 4 m L) 溶液を、室温で 1 5 分間攪拌した。その混合物に、グリシン
 アミド塩酸塩 (5 . 1 m g 、 1 . 1 当量) および次に N - メチルモルホリン (1 4 μ L 、
 3 当量) を加え、溶液を 3 時間攪拌した。1 N 塩酸溶液 (4 m L) を加え、得られた沈殿
 を濾過によって回収し、水、メタノールおよびジエチルエーテルで洗浄して、標題化合物
 を白色固体として得た (1 7 m g 、 7 6 %) 。実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナ
 トリウム塩を製造した。 20

【 1 6 3 8 】

【化 5 7 9】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.83 (d, $J=5.52$ Hz, 2 H), 5.61 (s, 2 H), 7.13 (s, 1 H),
 7.32 (m, 6 H), 7.51 (d, $J=8.09$ Hz, 1 H), 7.75 (m, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 8.21 (d, $J=6.99$ Hz, 1
 H), 8.59 (t, $J=5.88$ Hz, 1 H). MS (DCI+) m/z 538 (M+H) $^+$.

【 1 6 3 9 】

実施例 3 2 8

3 - (1 - ベンジル - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキシ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 -
イル) - N - [(1 S) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル] - 4 H - チエノ [2 , 3
- e] [1 , 2 , 4] チアジアジン - 7 - カルボキサミド 1 , 1 - ジオキシド 30

実施例 3 1 8 の生成物 (2 0 m g 、 0 . 0 4 2 m m o l) 、 1 - (3 - ジメチルアミノ
 プロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 (1 1 . 7 6 m g 、 1 . 4 8 当量) および
 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (8 . 6 6 m g 、 1 . 5 4 当量) の N , N - ジメチル
 ホルムアミド (0 . 4 m L) 溶液を、室温で 1 5 分間攪拌した。その混合物に、(S) -
 (+) - 2 - アミノ - 1 - プロノール (3 . 6 μ L 、 1 . 1 当量) および次に N - メチル
 モルホリン (8 μ L 、 1 . 7 2 当量) を加え、溶液を 1 6 時間攪拌した。1 N 塩酸溶液 (4 m L) を加え、得られた沈殿を濾過によって回収し、水、メタノールおよびジエチルエ
 ーテルで洗浄して、標題化合物を白色固体として得た (1 8 . 4 m g 、 8 2 %) 。実施例
 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。 40

【 1 6 4 0 】

【化 5 8 0】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.46 (m, 2 H), 3.95 (m, 1 H), 5.62 (s, 2 H), 7.30 (m, 5
 H), 7.41 (t, $J=7.72$ Hz, 1 H), 7.52 (d, $J=8.82$ Hz, 1 H), 7.74 (d, $J=6.99$ Hz, 1 H), 7.96 (s, 1 H),
 8.10 (d, $J=8.09$ Hz, 1 H), 8.22 (d, $J=6.99$ Hz, 1 H). MS (DCI+) m/z 539 (M+H) $^+$.

【 1 6 4 1 】

実施例 3 2 9

3 - (1 - ベンジル - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキシ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - 50

イル) - N, N-ビス (2-ヒドロキシエチル) - 4 H-チエノ [2, 3-e] [1, 2, 4] チアジアジン-7-カルボキサミド 1, 1-ジオキシド

実施例 3 1 8 の生成物 (20 mg、0.042 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (11.76 mg、1.48 当量) および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (8.66 mg、1.54 当量) の N, N-ジメチルホルムアミド (0.4 mL) 溶液を、室温で 15 分間攪拌した。その混合物に、ジエタノールアミン (4.43 μ L、1.1 当量) および次に N-メチルモルホリン (8 μ L、1.72 当量) を加え、溶液を 16 時間攪拌した。1 N 塩酸溶液 (4 mL) を加え、得られた沈殿を濾過によって回収し、水、メタノールおよびジエチルエーテルで洗浄して、標題化合物を白色固体として得た (6.85 mg、29%)。実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。 10

【1642】

【化581】

^1H NMR (300

MHz, DMSO- d_6) δ 3.53 (m, 4 H), 5.62 (s, 2 H), 7.30 (m, 6 H), 7.41 (t, $J=7.54$ Hz, 1 H), 7.53 (d, $J=8.46$ Hz, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 7.76 (m, 1 H), 8.22 (d, $J=8.09$ Hz, 1 H). MS (ESI $^+$) m/z 569 (M+H) $^+$.

【1643】

20

実施例 3 3 0

3-(1-ベンジル-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-イル)-N-[2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)エチル]-4 H-チエノ [2, 3-e] [1, 2, 4] チアジアジン-7-カルボキサミド 1, 1-ジオキシド

実施例 3 1 8 の生成物 (20 mg、0.042 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (11.76 mg、1.48 当量) および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (8.66 mg、1.54 当量) の N, N-ジメチルホルムアミド (0.4 mL) 溶液を、室温で 15 分間攪拌した。その混合物に、セリノール (4.21 mg、1.1 当量) および次に N-メチルモルホリン (8 μ L、1.72 当量) を加え、溶液を 16 時間攪拌した。1 N 塩酸溶液 (4 mL) を加え、得られた沈殿を濾過によって回収し、水、メタノールおよびジエチルエーテルで洗浄して、標題化合物を白色固体として得た (18.2 mg、79%)。実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。 30

【1644】

【化582】

^1H NMR (300 MHz,

DMSO- d_6) δ 3.51 (d, $J=5.52$ Hz, 4 H), 3.89 (m, $J=6.25$ Hz, 1 H), 5.63 (s, 2 H), 7.30 (m, 6 H), 7.42 (t, $J=7.54$ Hz, 1 H), 7.53 (d, $J=8.82$ Hz, 1 H), 7.75 (d, $J=8.46$ Hz, 1 H), 8.02 (m, 2 H), 8.22 (d, $J=8.09$ Hz, 1 H). MS (DCI $^+$) m/z 555 (M+H) $^+$. 40

【1645】

実施例 3 3 1

1-ベンジル-4-ヒドロキシ-(7-{[(3R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル]カルボニル}-1, 1-ジオキシド-4 H-チエノ [2, 3-e] [1, 2, 4] チアジアジン-3-イル)キノリン-2 (1 H)-オン

実施例 3 1 8 の生成物 (20 mg、0.042 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (11.76 mg、1.48 当量) および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (8.66 mg、1.54 当量) の N, N-ジメチルホルムアミド (0.4 mL) 溶液を、室温で 15 分間攪拌した。その混合物に、(R)- 50

(+) - 3 - ピロリジノール (3.84 μ L、1.1 当量) および次に N - メチルモルホリン (8 μ L、1.72 当量) を加え、溶液を 16 時間攪拌した。1 N 塩酸溶液 (4 mL) を加え、得られた沈殿を濾過によって回収し、水、メタノールおよびジエチルエーテルで洗浄して、標題化合物を白色固体として得た (19.8 mg、87%)。実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【1646】

【化583】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.89 (m, 2 H), 3.55 (m, 2 H), 4.31 (d, 1 H), 4.99 (br. s., 1 H), 5.62 (s, 2 H), 7.31 (m, 6 H), 7.41 (t, $J=7.54$ Hz, 1 H), 7.53 (d, $J=8.82$ Hz, 1 H), 7.69 (d, $J=6.99$ Hz, 1 H), 7.76 (t, $J=7.35$ Hz, 1 H), 8.22 (d, $J=6.99$ Hz, 1 H). MS (ESI $^+$) m/z 551 (M+H) $^+$.

10

【1647】

実施例 332

3 - (1 - ベンジル - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - イル) - N - (3 - ヒドロキシプロピル) - 4 H - チエノ [2, 3 - e] [1, 2, 4] チアジアジン - 7 - カルボキサミド 1, 1 - ジオキシド

実施例 318 の生成物 (20 mg、0.042 mmol)、1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 (11.76 mg、1.48 当量) および 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (8.66 mg、1.54 当量) の N, N - ジメチルホルムアミド (0.4 mL) 溶液を、室温で 15 分間攪拌した。その混合物に、2 - (メチルアミノ) - エタノール (2.8 μ L、1.1 当量) および次に N - メチルモルホリン (8 μ L、1.72 当量) を加え、溶液を 16 時間攪拌した。1 N 塩酸溶液 (4 mL) を加え、得られた沈殿を濾過によって回収し、水、メタノールおよびジエチルエーテルで洗浄して、標題化合物を白色固体として得た (19.2 mg、86%)。実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

20

【1648】

【化584】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.67 (m, 2 H), 3.28 (m, 2 H), 3.48 (t, $J=6.25$ Hz, 2 H), 5.61 (s, 2 H), 7.30 (m, 6 H), 7.41 (t, $J=7.54$ Hz, 1 H), 7.52 (d, $J=8.46$ Hz, 1 H), 7.75 (t, $J=6.99$ Hz, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 8.21 (m, 1 H), 8.34 (t, $J=5.33$ Hz, 1 H). MS (DCI $^+$) m/z 539 (M+H) $^+$.

30

【1649】

実施例 333

3 - (1 - ベンジル - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - イル) - N - [(2S) - 2, 3 - ジヒドロキシプロピル] - 4 H - チエノ [2, 3 - e] [1, 2, 4] チアジアジン - 7 - カルボキサミド 1, 1 - ジオキシド

実施例 318 の生成物 (20 mg、0.042 mmol)、1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 (11.76 mg、1.48 当量) および 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (8.66 mg、1.54 当量) の N, N - ジメチルホルムアミド (0.4 mL) 溶液を、室温で 15 分間攪拌した。その混合物に、(S) - (-) - 3 - アミノ - 1, 2 - プロパンジオール (4.21 mg、1.1 当量) および次に N - メチルモルホリン (8 μ L、1.72 当量) を加え、溶液を 16 時間攪拌した。1 N 塩酸溶液 (4 mL) を加え、得られた沈殿を濾過によって回収し、水、メタノールおよびジエチルエーテルで洗浄して、標題化合物を白色固体として得た (18.4 mg、80%)。実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

40

【1650】

【化 5 8 5】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.15 (m, 2 H), 3.60 (m, 2 H), 5.62 (s, 2 H), 7.30 (m, 6 H), 7.41 (t, $J=7.54$ Hz, 1 H), 7.52 (d, $J=8.46$ Hz, 1 H), 7.75 (m, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 8.22 (d, $J=6.62$ Hz, 1 H), 8.32 (t, $J=5.88$ Hz, 1 H). MS (DCI^+) m/z 555 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【1 6 5 1】

実施例 3 3 4

3 - (1 - ベンジル - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - イル) - N - [(1 S) - 1 - (ヒドロキシメチル) プロピル] - 4 H - チエノ [2, 3 - e] [1, 2, 4] チアジアジン - 7 - カルボキサミド 1, 1 - ジオキシド

10

実施例 3 1 8 の生成物 (20 mg、0.042 mmol)、1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 (11.76 mg、1.48 当量) および 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (8.66 mg、1.54 当量) の N, N - ジメチルホルムアミド (0.4 mL) 溶液を、室温で 15 分間攪拌した。その混合物に、(S) - (+) - 2 - アミノ - 1 - ブタノール (4.36 μL 、1.1 当量) および次に N - メチルモルホリン (8 μL 、1.72 当量) を加え、溶液を 16 時間攪拌した。1 N 塩酸溶液 (4 mL) を加え、得られた沈殿を濾過によって回収し、水、メタノールおよびジエチルエーテルで洗浄して、標題化合物を白色固体として得た (16.5 mg、72%)。実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【1 6 5 2】

20

【化 5 8 6】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.91 (t, $J=7.35$ Hz, 3 H), 1.54 (m, 2 H), 3.45 (m, 2 H), 3.81 (m, 1 H), 5.62 (s, 2 H), 7.31 (m, 6 H), 7.41 (t, $J=7.72$ Hz, 1 H), 7.52 (d, $J=8.09$ Hz, 1 H), 7.76 (t, $J=7.91$ Hz, 1 H), 7.98 (m, 1 H), 8.01 (d, $J=8.46$ Hz, 1 H), 8.22 (d, $J=6.99$ Hz, 1 H). MS (DCI^+) m/z 553 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【1 6 5 3】

実施例 3 3 5

3 - (1 - ベンジル - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - イル) - N - [(1 S) - 1 - (ヒドロキシメチル) - 2 - メチルプロピル] - 4 H - チエノ [2, 3 - e] [1, 2, 4] チアジアジン - 7 - カルボキサミド 1, 1 - ジオキシド

30

実施例 3 1 8 の生成物 (20 mg、0.042 mmol)、1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 (11.76 mg、1.48 当量) および 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (8.66 mg、1.54 当量) の N, N - ジメチルホルムアミド (0.4 mL) 溶液を、室温で 15 分間攪拌した。その混合物に、(S) - (+) - 2 - アミノ - 3 - メチル - 1 - ブタノール (5.15 μL 、1.1 当量) および次に N - メチルモルホリン (8 μL 、1.72 当量) を加え、溶液を 16 時間攪拌した。1 N 塩酸溶液 (4 mL) を加え、得られた沈殿を濾過によって回収し、水、メタノールおよびジエチルエーテルで洗浄して、標題化合物を白色固体として得た (18.8 mg、80%)。実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

40

【1 6 5 4】

【化 5 8 7】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.92 (dd, $J=6.62, 5.15$ Hz, 6 H), 1.95 (m, 1 H), 3.48 (d, $J=5.88$ Hz, 2 H), 3.80 (m, 1 H), 5.62 (s, 2 H), 7.30 (m, 6 H), 7.40 (t, $J=7.72$ Hz, 1 H), 7.51 (d, $J=8.46$ Hz, 1 H), 7.75 (m, 1 H), 7.95 (d, $J=8.82$ Hz, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 8.22 (d, $J=6.62$ Hz, 1 H). MS (DCI^+) m/z 567 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

50

【1655】

実施例 336

3-(1-ベンジル-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-イル)-N-[2-ヒドロキシブチル]-4H-チエノ[2,3-e][1,2,4]チアジアジン-7-カルボキサミド 1,1-ジオキシド

実施例 318 の生成物 (20 mg、0.042 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (11.76 mg、1.48 当量) および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (8.66 mg、1.54 当量) の N,N-ジメチルホルムアミド (0.4 mL) 溶液を、室温で 15 分間攪拌した。その混合物に、1-アミノ-2-ブタノール (4.43 μL、1.1 当量) および次に N-メチルモルホリン (8 μL、1.72 当量) を加え、溶液を 16 時間攪拌した。1 N 塩酸溶液 (4 mL) を加え、得られた沈殿を濾過によって回収し、水、メタノールおよびジエチルエーテルで洗浄して、標題化合物を白色固体として得た (19.97 mg、87%)。実施例 1D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

10

【1656】

【化 588】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.90 (t, $J=7.35$ Hz, 3 H), 1.41 (m, 2 H), 3.14 (m, 2 H), 3.50 (m, 1 H), 5.62 (s, 2 H), 7.29 (m, 6 H), 7.41 (t, $J=7.72$ Hz, 1 H), 7.52 (d, $J=8.82$ Hz, 1 H), 7.74 (m, $J=8.09$ Hz, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 8.21 (m, 1 H), 8.31 (t, $J=5.33$ Hz, 1 H). MS (DCI $^+$) m/z 553 (M+H) $^+$.

20

【1657】

実施例 337

3-(1-ベンジル-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-イル)-N-[2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-4H-チエノ[2,3-e][1,2,4]チアジアジン-7-カルボキサミド 1,1-ジオキシド

実施例 318 の生成物 (20 mg、0.042 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (11.76 mg、1.48 当量) および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (8.66 mg、1.54 当量) の N,N-ジメチルホルムアミド (0.4 mL) 溶液を、室温で 15 分間攪拌した。その混合物に、オクトパミン塩酸塩 (8.6 mg、1.1 当量) および次に N-メチルモルホリン (12.6 μL、2.72 当量) を加え、溶液を 16 時間攪拌した。1 N 塩酸溶液 (4 mL) を加え、得られた沈殿を濾過によって回収し、水、メタノールおよびジエチルエーテルで洗浄して、標題化合物を白色固体として得た (13.58 mg、53%)。実施例 1D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

30

【1658】

【化 589】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4.63 (dd, $J=7.72, 4.41$ Hz, 1 H), 5.62 (s, 2 H), 6.72 (d, $J=8.46$ Hz, 2 H), 7.18 (d, $J=8.46$ Hz, 2 H), 7.31 (m, 6 H), 7.41 (t, $J=7.54$ Hz, 1 H), 7.52 (d, $J=8.82$ Hz, 1 H), 7.74 (t, $J=6.99$ Hz, 1 H), 7.94 (s, 1 H), 8.21 (m, 1 H), 8.42 (t, $J=5.52$ Hz, 1 H), 9.27 (s, 1 H). MS (ESI $^-$) m/z 615 (M-H) $^-$.

40

【1659】

実施例 338

1-ベンジル-3-[1,1-ジオキシド-7-(ピペラジン-1-イルカルボニル)-4H-チエノ[2,3-e][1,2,4]チアジアジン-3-イル]-4-ヒドロキシキノリン-2(1H)-オン

実施例 318 の生成物 (20 mg、0.042 mmol)、1-(3-ジメチルアミノ

50

プロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 (11.76 mg、1.48 当量) および 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (8.66 mg、1.54 当量) の N, N - ジメチルホルムアミド (0.4 mL) 溶液を、室温で 15 分間攪拌した。その混合物に、ピペラジン (4 mg、1.1 当量) および次に N - メチルモルホリン (8 μ L、1.72 当量) を加え、溶液を 16 時間攪拌した。水 (5 mL) を加え、得られた沈殿を濾過によって回収し、水、メタノールおよびジエチルエーテルで洗浄して、標題化合物を白色固体として得た (18.3 mg、80.16%)。実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【1660】

【化590】

10

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.14 (s, 4 H), 3.65 (m, 4 H), 5.43 (s, 2 H), 7.26 (m, 8 H), 7.46 (m, 2 H), 8.11 (t, $J=7.72$ Hz, 1 H), 8.70 (br.s, 1 H). MS (DCI^+) m/z 550 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【1661】

実施例 339

N - [5 - (アミノカルボニル) ピリジン - 2 - イル] - 3 - (1 - ベンジル - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - イル) - 4 H - チエノ [2, 3 - e] [1, 2, 4] チアジアジン - 7 - カルボキサミド 1, 1 - ジオキシド

20

実施例 318 の生成物 (20 mg、0.042 mmol)、1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 (11.76 mg、1.48 当量)、および 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (8.66 mg、1.54 当量) の N, N - ジメチルホルムアミド (0.4 mL) 溶液を、室温で 15 分間攪拌した。その混合物に、6 - アミノニコチンアミド (6.33 mg、1.1 当量) および次に N - メチルモルホリン (8 μ L、1.72 当量) を加え、溶液を 70 $^{\circ}\text{C}$ で 16 時間加熱した。1 N 塩酸溶液 (4 mL) を加え、得られた沈殿を濾過によって回収し、水およびジエチルエーテルで洗浄した。固体をトリエチルアミン 2 滴を含む 5% メタノール / 塩化メチレンに溶かし、10 : 90 メタノール / 塩化メチレンを溶離液とするバイオテージー 12 s カラムを用いるシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を白色固体として得た (5.4 mg、21.6%)。実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

30

【1662】

【化591】

$^1\text{H NMR}$

(300 MHz, DMSO- d_6) δ 5.64 (s, 2 H), 7.30 (m, 6 H), 7.43 (t, $J=7.54$ Hz, 1 H), 7.50 (m, 1 H), 7.54 (d, $J=8.46$ Hz, 1 H), 7.76 (m, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 8.24 (m, 2 H), 8.32 (m, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 8.88 (d, $J=1.84$ Hz, 1 H), 11.17 (s, 1 H). MS (DCI^+) m/z 601 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

40

【1663】

実施例 340 A

2 - (イソペンチルアミノ) ニコチン酸エチル

2 - クロロニコチン酸エチル (3.71 g、20 mmol)、イソアミルアミン (3.03 mL、26 mmol) およびトリエチルアミン (3.62 mL、26 mmol) の混合物を封管中 140 $^{\circ}\text{C}$ で 8 時間加熱し、冷却して 25 $^{\circ}\text{C}$ とし、酢酸エチルで希釈し、混合物を水で洗浄した。有機層を 1 N 塩酸水溶液で抽出した。酸性水層を飽和重炭酸ナトリウム溶液で pH 8.0 に調節し、酢酸エチルで抽出した (2 回)。合わせた有機抽出液を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、標題化合物を得た (3.58 g、76%)。

50

【1664】

【化592】

MS (DCI/NH₃) m/z 237 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.93 (d, J=6.25 Hz, 6 H) 1.31 (t, J=6.99 Hz, 3 H) 1.47 (q, J=6.99 Hz, 2 H) 1.64 (m, 1 H) 3.47 (m, 2 H) 4.28 (q, J=6.99 Hz, 2 H) 6.59 (dd, J=7.72, 4.78 Hz, 1 H) 7.90 (t, J=5.15 Hz, 1 H) 8.07 (dd, J=7.91, 2.02 Hz, 1 H) 8.28 (dd, J=4.78, 1.84 Hz, 1 H).

【1665】

実施例340B

2-(イソペンチルアミノ)ニコチン酸

10

実施例340A (1.73 g, 7.31 mmol)、1 N水酸化ナトリウム水溶液 (14.6 mL) およびメタノール (7 mL) の混合物を18時間攪拌し、水で希釈した。水系混合物を酢酸エチルおよび次に塩化メチレンで洗浄し、1 N塩酸水溶液でpH 7.5に調節した。得られた沈殿を減圧濾過によって回収し、水で洗浄し、風乾して、標題化合物を得た (424.4 mg, 28%)。

【1666】

【化593】

MS (DCI/NH₃) m/z 209 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.91 (d, J=6.62 Hz, 6 H) 1.46 (q, J=6.99 Hz, 2 H) 1.63 (m, 1 H) 3.45 (t, J=7.17 Hz, 2 H) 6.56 (dd, J=7.72, 4.78 Hz, 1 H) 8.04 (dd, J=7.72, 1.84 Hz, 1 H) 8.05 (m, 1 H) 8.25 (dd, J=4.78, 2.21 Hz, 1 H) 12.96 (s, 1 H).

20

【1667】

実施例340C

4-ヒドロキシ-1-(3-メチルブチル)-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン

実施例340B (1 g, 4.81 mmol)、無水酢酸 (10 mL) および氷酢酸 (10 mL) の混合物を130℃で2時間加熱した。混合物を冷却して25℃とし、減圧下に濃縮した。残留物を、酢酸エチルと飽和重炭酸ナトリウム水溶液との間で分配した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物を、0%から100%ヘキサン/酢酸エチルの段階的勾配を溶離液とするシリカゲルでクロマトグラフィー精製して標題化合物を得た (100 mg, 9%)。

30

【1668】

【化594】

MS (DCI/NH₃) m/z 233 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0.94 (d, J=6.62 Hz, 6 H) 1.46 (m, 2 H) 1.60 (m, 1 H) 4.33 (m, 2 H) 5.88 (s, 1 H) 7.27 (dd, J=7.72, 4.78 Hz, 1 H) 8.22 (dd, J=7.72, 1.84 Hz, 1 H) 8.65 (dd, J=4.78, 1.84 Hz, 1 H) 11.61 (s, 1 H).

40

【1669】

実施例340D

3-[ビス(メチルチオ)メチレン]-1-ブチル-1,8-ナフチリジン-2,4(1H,3H)-ジオン

実施例340Cの生成物 (0.2 g, 0.86 mmol) のジメチルホルムアミド (7 mL) 溶液を水素化ナトリウム (76 mg, 鋳油中60%、2.2当量) で処理し、25℃で30分間攪拌し、二硫化炭素 (0.14 g, 2.2当量) で処理し、50℃で6時間加熱し、冷却して25℃とし、ヨウ化メチル (0.27 g, 2.2当量) で処理した。混

50

合物を25℃で18時間攪拌し、濃縮した。残留物を水で磨砕し、得られた固体を濾過し、真空乾燥して、標題化合物を得た(0.23g、粗収率80%)。

【1670】

【化595】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.00 (d, $J=10$ Hz, 6 H), 1.6 (m, 2H), 1.75 (m, 1H), 2.63 (s, 6H), 4.4 (m, 2H), 7.1 (dd, $J=10$ Hz, 7 Hz, 1H), 8.42 (dd, $J=10$ Hz, 3 Hz, 1H), 8.58 (dd, $J=7$ Hz, 3 Hz, 1H). MS (DCI+) m/z 337 (M+H) $^+$.

【1671】

10

実施例340E

4-ヒドロキシ-3-{7-[(メトキシメトキシ) メチル] -1, 1-ジオキシド-4 H-チエノ [2, 3-e] [1, 2, 4] チアジアジン-3-イル} -1-(3-メチルブチル)-1, 8-ナフチリジン-2 (1 H)-オン

実施例309Gの生成物(37.5mg、0.15mmol)および実施例340Dの生成物(50mg、0.15mmol)を、トルエン(5mL)で100℃にて3時間反応させた。反応液を減圧下に濃縮し、残留物を、2:98メタノール:塩化メチレンを溶離液とするバイオテージ-12mカラムを用いるシリカゲルでのクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を黄色固体として得た(36mg、49%)。実施例1Dの手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

20

【1672】

【化596】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ

0.98 (d, $J=6.99$ Hz, 6 H), 1.57 (m, 2 H), 1.66 (m, 1 H), 4.45 (d, $J=7.35$ Hz, 2 H), 4.64 (s, 3 H), 4.71 (s, 3 H), 7.43 (s, 1 H), 7.46 (m, 1 H), 8.54 (d, $J=6.99$ Hz, 1 H), 8.87 (s, 1 H), 14.45 (br.s, 1 H). MS (DCI+) m/z 510 (M+NH $_4$) $^+$.

【1673】

実施例341

30

4-ヒドロキシ-3-[7-(ヒドロキシメチル)-1, 1-ジオキシド-4 H-チエノ [2, 3-e] [1, 2, 4] チアジアジン-3-イル} -1-(3-メチルブチル)-1, 8-ナフチリジン-2 (1 H)-オン

実施例340Cの生成物(23mg、0.05mmol)を、テトラヒドロフラン(2mL)中にて70℃で3時間にわたり6N塩酸水溶液(1mL)と反応させた。反応液を減圧下に濃縮してテトラヒドロフランを除去し、メタノール(5mL)で処理した。得られた沈殿を濾過によって回収し、水およびジエチルエーテルで洗浄し、標題化合物を白色固体として得た(13mg、62%)。実施例1Dの手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【1674】

40

【化597】

^1H NMR

(300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.98 (d, $J=6.62$ Hz, 6 H), 1.57 (m, 2 H), 1.67 (m, 1 H), 4.46 (m, 2 H), 4.62 (s, 2 H), 7.30 (s, 1 H), 7.47 (dd, $J=8.09, 4.78$ Hz, 1 H), 8.54 (dd, $J=7.72, 1.84$ Hz, 1 H), 8.86 (m, 1 H), 14.39 (br.s, 1 H). MS (DCI+) m/z 466 (M+NH $_4$) $^+$.

【1675】

実施例342

50

[3-(1-ベンジル-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3

－イル)－1, 1－ジオキシド－4H－チエノ [2, 3－e] [1, 2, 4] チアジアジン－7－イル] メチルカーバメート

実施例 310 の生成物 (40 mg、0.086 mmol) の N, N－ジメチルホルムアミド (2 mL) およびアセトニトリル (0.6 mL) 溶液中の懸濁液を－20℃で、クロロスルホニルイソシアネート (16.4 μL、2.2 当量) で処理した。混合物を－20℃で 0.5 時間、0℃で 2 時間攪拌し、6 N 塩酸 (2 mL) を加え、混合物を 70℃で 2.5 時間加熱した。混合物を冷却し、水 (10 mL) を加え、得られた沈殿を濾過によって回収し、水およびジエチルエーテルで洗浄した。固体をトリエチルアミン数滴を含む 5% メタノール／塩化メチレンに溶かし、6:94 メタノール／塩化メチレンを溶離液とするバイオテージ－12 s カラムを用いるシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を白色固体として得た (23 mg、52.6%)。実施例 1D の手順に従って、標題化合物のナトリウム塩を製造した。

10

【1676】

【化598】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 5.08 (s, 2 H), 5.62 (s, 2 H), 6.72 (s, 2 H), 7.29 (m, 5 H),

7.42 (m, 2 H), 7.53 (d, $J=8.82$ Hz, 1 H), 7.77 (t, $J=7.35$ Hz, 1 H), 8.22 (d, $J=6.99$ Hz, 1 H).

MS (DCI^+) m/z 528 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$.

【1677】

20

実施例 343

[3－(1－ベンジル－4－ヒドロキシ－2－オキソ－1, 2－ジヒドロキノリン－3－イル)－1, 1－ジオキシド－4H－チエノ [2, 3－e] [1, 2, 4] チアジアジン－7－イル] メチルアミノカルボニルカーバメート

実施例 310 の生成物 (40 mg、0.086 mmol) の N, N－ジメチルホルムアミド (2 mL) およびアセトニトリル (0.6 mL) 溶液中の懸濁液を－20℃で、クロロスルホニルイソシアネート (16.4 μL、2.2 当量) で処理した。混合物を－20℃で 0.5 時間および 0℃で 2 時間攪拌し、6 N 塩酸 (2 mL) を加え、混合物を 70℃で 2.5 時間加熱した。混合物を冷却し、水 (10 mL) を加え、得られた沈殿を濾過によって回収し、水およびジエチルエーテルで洗浄した。固体を、トリエチルアミン数滴を含む 5% メタノール／塩化メチレンに溶かし、6:94 メタノール／塩化メチレンを溶離液とするバイオテージ－12 s カラムを用いるシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た (6 mg、12.7%)。実施例 1D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

30

【1678】

【化599】

$^1\text{H NMR}$ (300

MHz, DMSO- d_6) δ 5.23 (s, 2 H), 5.61 (s, 2 H), 7.28 (m, 4 H), 7.35 (m, 2 H), 7.51 (m, 1 H),

8.20 (m, 2 H), 10.01 (s, 1 H). MS (ESI) m/z 552 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$.

40

【1679】

実施例 344

3－[7－(アジドメチル)－1, 1－ジオキシド－4H－チエノ [2, 3－e] [1, 2, 4] チアジアジン－3－イル]－1－ベンジル－4－ヒドロキシキノリン－2 (1 H)－オン

実施例 310 の生成物 (156.4 mg、0.33 mmol) の塩化メチレン (3 mL) 溶液に、1, 8－ジアザビシクロ [5.4.0] ウンデク－7－エン (0.37 mL、2.47 mmol) およびジフェニルホスホリルアジド (0.54 mL、2.50 mmol) を室温で加えた。溶液を室温で終夜攪拌し、減圧下に濃縮した。残留物をエタノールで希釈し、塩化水素水溶液 (1 N、2 mL) をゆっくり加えたところ、沈殿が生じた。固

50

体を濾過し、エタノール／水（２：１）の溶液で洗浄して、標題化合物を明褐色固体として得た（１２４．４７ｍｇ、７６％）。

【１６８０】

【化６００】

MS (ESI⁺) m/z 491 (M-

H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4.59 (s, 2 H) 5.62 (br s, 2 H) 7.30 (m, 5 H) 7.41 (t, J=7.54 Hz, 1 H) 7.52 (d, J=8.82 Hz, 1 H) 7.58 (s, 1 H) 7.76 (m, 1 H) 8.22 (dd, J=8.09, 1.47 Hz, 1 H).

【１６８１】

実施例 3 4 5

3-〔7-(アミノメチル)-1, 1-ジオキシド-4 H-チエノ〔2, 3-e〕〔1, 2, 4〕チアジアジン-3-イル〕-1-ベンジル-4-ヒドロキシキノリン-2 (1 H)-オン

実施例 3 4 4 の生成物（１３６．２ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）のピリジン（１．６８ｍＬ）および濃水酸化アンモニウム（１．１２ｍＬ）溶液に、トリフェニルホスフィン（１４５ｍｇ、０．５５ｍｍｏｌ）を室温に加えた。溶液を室温で終夜攪拌し、減圧下に濃縮した。残留物をトルエンで希釈し、固体を濾過して、標題化合物を明褐色固体として得た（１００．７８ｍｇ、７８％）。

【１６８２】

【化６０１】

MS (ESI⁺) m/z

467 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4.10 (s, 2 H) 5.41 (br s, 2 H) 7.07-7.32 (m, 8 H) 7.43 (m, 1 H) 8.10 (dd, J=7.91, 1.65 Hz, 1 H).

【１６８３】

実施例 3 4 6

N-〔〔3-(1-ベンジル-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-イル)-1, 1-ジオキシド-4 H-チエノ〔2, 3-e〕〔1, 2, 4〕チアジアジン-7-イル〕メチル〕メタンスルホンアミド

実施例 3 4 5 の生成物（１５ｍｇ、０．０３２ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（０．４ｍＬ）溶液に、トリエチルアミン（０．０１８ｍＬ、０．１２９ｍｍｏｌ）および次に 1, 8-ジアザビシクロ〔５．４．０〕ウンデカ-7-エン（０．０１８ｍＬ、０．１２９ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を冷却して 0℃とし、メタンスルホニルクロライドを加えた（０．００３ｍＬ、０．０３２ｍｍｏｌ）。混合物を 0℃で 2．５時間攪拌し、昇温させて 23℃とし、2．５時間攪拌した。追加の 1, 8-ジアザビシクロ〔５．４．０〕ウンデカ-7-エン（０．０１０ｍＬ、０．０６４ｍｍｏｌ）およびメタンスルホニルクロライド（０．００３ｍＬ、０．０３２ｍｍｏｌ）を加え、混合物を 23℃で 15 時間攪拌した。N, N-ジメチルホルムアミド数滴を加えて溶解度を高めた。追加のメタンスルホニルクロライド（０．００３ｍＬ、０．０３２ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を 23℃で 3 時間攪拌した。N, N-ジメチルホルムアミド数滴およびメタンスルホニルクロライド（０．００３ｍＬ、０．０３２ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を 23℃で 1 時間攪拌した。追加のメタンスルホニルクロライド（０．００６ｍＬ、０．０６４ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を 23℃で 72 時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮した。濃縮物をジエチルエーテルで希釈し、追加の沈殿が認められなくなるまで 1 N 塩酸を加えた。沈殿を水および次にジエチルエーテルで洗浄した。固体を 1% トリエチルアミン／塩化メチレンに溶かし、5%（5% トリエチルアミン／メタノール）／塩化メチレンを展開液とする分取薄層クロマトグラフィーによって精製した。そのシリカゲルを 10%（5% トリエチルアミン／メタノール）／塩化メチレンで洗浄して、標題化合物のトリエチルアミン塩を得た（４．７ｍｇ、23％）。

10

20

30

40

50

【1684】

【化602】

 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 1.16 (t, $J=6.71$ Hz, 9 H) 2.94(s, 3 H) 3.08 (bs, 6 H) 4.26 (d, 2 H) 5.40 (bs, 2 H) 7.06 (m, 2 H) 7.12 (d, $J=8.54$ Hz, 1 H)7.23 (m, 5 H) 7.40 (t, $J=7.32$ Hz, 1 H) 7.50 (t, $J=6.41$ Hz, 1 H) 8.10 (d, $J=6.10$ Hz, 1 H).

【1685】

実施例 347

N- { [3- (1-ベンジル-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-イル) -1, 1-ジオキシド-4H-チエノ [2, 3-e] [1, 2, 4] チアジジン-7-イル] メチル } ニコチンアミド 10

実施例 345 の生成物 (0.015 g、0.032 mmol) のテトラヒドロフラン (0.4 mL) 溶液に、トリエチルアミン (0.022 mL、0.160 mmol)、および 1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデク-7-エン (0.020 mL、0.129 mmol) を加えた。混合物を冷却して 0℃ とし、ニコチノイルクロライド塩酸塩 (0.007 g、0.035 mmol) を加えた。混合物を 2.5 時間攪拌し、昇温させて 23℃ とし、2.5 時間攪拌した。追加の 1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデク-7-エン (0.010 mL、0.068 mmol) およびニコチノイルクロライド塩酸塩 (0.006 g、0.032 mmol) を加え、混合物を 23℃ で 15 時間攪拌した。追加のニコチノイルクロライド塩酸塩 (0.006 g、0.032 mmol) を加え、23℃ で 6 時間攪拌した。N, N-ジメチルホルムアミド数滴を加えて溶解度を高めた。追加のニコチノイルクロライド塩酸塩 (0.006 g、0.032 mmol) を加え、23℃ で 72 時間攪拌した。塩酸 (4 M ジオキサン溶液) (0.095 mL、0.370 mmol) を加え、反応混合物を減圧下に濃縮した。得られた固体をジエチルエーテルおよび水で洗浄した。固体を 1% トリエチルアミン/塩化メチレンに溶かし、5% (5% トリエチルアミン/メタノール) /塩化メチレンを溶離液とする分取薄層クロマトグラフィーによって精製した。シリカゲルを 10% (5% トリエチルアミン/メタノール) /塩化メチレンで洗浄して、標題化合物のトリエチルアミン塩 (0.0068 g、31%) を得た。 20

【1686】

【化603】

 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 1.17 (t, $J=7.32$ Hz, 9 H)3.09 (q, $J=7.32$ Hz, 6 H) 4.60 (d, $J=4.88$ Hz, 2 H) 5.44 (bs, 2 H) 7.00 (bs, 1 H) 7.12 (m, 1 H)7.26 (m, 5 H) 7.46 (m, 1 H) 7.53 (dd, $J=7.63, 4.58$ Hz, 1 H) 8.12 (d, $J=7.32$ Hz, 1 H) 8.26(m, $J=7.93$ Hz, 1 H) 8.72 (d, $J=3.66$ Hz, 1 H) 8.86 (bs, 1 H) 9.09 (s, 1 H) 9.16 (bs, 1 H).

【1687】

実施例 348

N- { [3- (1-ベンジル-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-イル) -1, 1-ジオキシド-4H-チエノ [2, 3-e] [1, 2, 4] チアジジン-7-イル] メチル } モルホリン-4-カルボキサミド 40

実施例 345 の生成物 (0.015 g、0.032 mmol) のテトラヒドロフラン (0.4 mL) 溶液に、トリエチルアミン (0.009 mL、0.064 mmol) を加えた。混合物を冷却して 0℃ とし、4-モルホリンカルボニルクロライド (0.004 mL、0.035 mmol) を加えた。反応混合物を昇温させて 23℃ とし、15 時間攪拌した。1 N 塩酸 (0.065 mL、0.064 mmol) を加え、混合物を減圧下に濃縮した。生成物をジエチルエーテルおよび水で洗浄し、標題化合物を得た (7.5 mg、40%)。実施例 1D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【1688】

50

【化 6 0 4】

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 3.57 (t, 4 H) 4.38 (d, $J=4.88$ Hz, 2 H) 5.60 (bs, 2 H) 7.11 (m, 2 H) 7.27 (m, 6 H) 7.38 (m, $J=7.32$, 3.05 Hz, 1 H) 7.49 (m, $J=7.32$ Hz, 1 H) 7.73 (bs, 1 H) 8.21 (d, $J=7.32$ Hz, 1 H).

【1 6 8 9】

実施例 3 4 9

N - { [3 - (1 - ベンジル - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - イル) - 1 , 1 - ジオキシド - 4 H - チエノ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] チアジジン - 7 - イル] メチル } - 2 - ヒドロキシアセトアミド

10

実施例 3 4 5 の生成物 (0 . 0 2 2 6 g 、 0 . 0 4 8 mmol) の N , N - ジメチルホルムアミド (0 . 5 mL) 溶液に、トリエチルアミン (0 . 0 2 0 mL 、 0 . 1 4 5 mmol) 、 4 - (ジメチルアミノ) ピリジン (0 . 0 1 8 g 、 0 . 1 4 5 mmol) 、 グリコール酸 (0 . 0 1 1 g 、 0 . 1 4 5 mmol) および 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 (0 . 0 2 8 g 、 0 . 1 4 5 mmol) を加えた。混合物を 23 °C で 15 時間攪拌し、加熱して 60 °C とし、20 時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮した。濃縮物を塩化メチレンで希釈し、冷却して 0 °C とし、塩酸 (4 M ジオキサン溶液) を加えた (0 . 0 3 7 mL 、 0 . 1 4 5 mmol) 。混合物を減圧下に濃縮した。残留物を、10 % アセトニトリル / [0 . 1 % トリフルオロ酢酸 / 水] から 95 % アセトニトリル / [0 . 1 % トリフルオロ酢酸 / 水] の勾配を溶離液とする逆相クロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た (10 . 8 mg 、 42 %) 。実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

20

【1 6 9 0】

【化 6 0 5】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.91 (s, 2 H) 4.44 (d, $J=5.88$ Hz, 2 H) 5.61 (bs, 2 H) 7.14 (s, 1 H) 7.29 (m, 5 H) 7.41 (t, $J=7.35$ Hz, 1 H) 7.52 (d, $J=9.19$ Hz, 1 H) 7.75 (t, 1 H) 8.21 (dd, 1 H) 8.35 (t, 1 H).

【1 6 9 1】

実施例 3 5 0 A

1 - アミノ - 4 - ヒドロキシキノリン - 2 (1 H) - オン

25 重量 % 水酸化カリウム水溶液 (200 mL) および 1 , 4 - ジオキサン (50 mL) の溶液を 90 ~ 100 °C で加熱しながら、それに実施例 2 2 6 C の生成物 (6 . 72 g 、 20 . 0 mmol) を少量ずつ加えた。反応混合物を 90 分間加熱還流して蒸留を起こさせ、追加の水およびジオキサン (それぞれ 30 mL) を反応容器に加えて当初の容量とした。混合物をさらに 90 分間還流させながら蒸留し、冷却し、1 : 1 ジエチルエーテル / 酢酸エチル 200 mL で洗浄し、濃塩酸で pH 2 の酸性とし、得られた固体を濾過によって回収し、水で洗浄し、乾燥して恒量として、標題化合物を黄褐色固体として得た (3 . 22 g 、 収率 91 %) 。

40

【1 6 9 2】

【化 6 0 6】

MS (DCI) m/z 177 (M+H)⁺. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 5.56 (s, 2 H) 5.94 (s, 1 H) 7.20 (t, $J=7.54$ Hz, 1 H) 7.62 (m, 1 H) 7.85 (m, 2 H) 11.33 (s, 1 H).

【1 6 9 3】

実施例 3 5 0 B

2 - (4 - ヒドロキシ - 2 - オキソキノリン - 1 (2 H) - イル) - 1 H - イソインドール - 1 , 3 (2 H) - ジオン

50

実施例 350 A の生成物 (0.54 g、3 mmol)、無水フタル酸 (1.36 g、2 当量) およびジイソプロピルエチルアミン (1.97 g、5 当量) のジオキサン (20 mL) 中混合物を 100 °C で 2 時間加熱し、冷却して 25 °C とし、濃縮した。残留物を水およびエーテルで磨砕した。得られた固体を濾過し、真空乾燥して、標題化合物を得た (0.6 g、粗収率 64%)。それを次の段階で直接用いた。

【1694】

【化607】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,

DMSO- d_6) δ 5.95 (s, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.6 (m, 2H), 7.95-8.1 (m, 5H), 12.18 (s, 1H). MS (DCI $^+$) m/z 306 (M+H) $^+$.

10

【1695】

実施例 350 C

3-[ビス(メチルチオ)メチレン]-1-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)キノリン-2,4(1H,3H)-ジオン

実施例 350 B の生成物 (0.6 g、1.96 mmol) の酢酸：ピリジン (5:1、15 mL) 溶液をメチル硫酸トリス(メチルチオ)メチル(文献 (Synthesis, 22-25, 1988; M. Barbero, S. Cadamuro, I. Degani, R. Fochi, A. Gatti, V. Regondi) の手順を用いて製造) (1.6 g、3 当量) で処理し、100 °C で 2 時間加熱した。反応混合物を氷で処理し、沈殿固体を濾過し、真空乾燥して、標題化合物 0.53 g (66%) を得た。

20

【1696】

【化608】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.63 (s, 6H), 7.34 (m, 1H),

7.55 (d, 1H), 7.61 (m, 1H), 8.08 (m, 5H). MS (DCI $^+$) m/z 411 (M+H) $^+$.

【1697】

実施例 350 D

2-[4-ヒドロキシ-3-{7-[(メトキシメトキシ)メチル]-1,1-ジオキシド-4H-チエノ[2,3-e][1,2,4]チアジアジン-3-イル}-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン

30

実施例 309 G の生成物 (32.6 mg、0.13 mmol) および実施例 350 C の生成物 (53 mg、0.13 mmol) を、トルエン (3 mL) 中にて 100 °C で 3 時間反応させた。得られた沈殿を濾過によって回収し、メタノールおよびジエチルエーテルで洗浄して、標題化合物を得た (45 mg、61.5%)。

【1698】

【化609】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.32 (s, 3H),

4.61 (s, 2H), 4.70 (s, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.70 (d, $J=4.04$ Hz, 2H), 8.06 (m, 2H), 8.11 (m, 2H), 8.22 (d, $J=8.09$ Hz, 1H). MS (ESI $^-$) m/z 565 (M-H) $^-$.

40

【1699】

実施例 350 E

1-アミノ-4-ヒドロキシ-3-{7-[(メトキシメトキシ)メチル]-1,1-ジオキシド-4H-チエノ[2,3-e][1,2,4]チアジアジン-3-イル}キノリン-2(1H)-オン

実施例 350 D の生成物 (185 mg、0.326 mmol)、メチルヒドラジン (43.47 μ L、2.5 当量) およびトリエチルアミン (0.126 mL、3 当量) の 1,4-ジオキサン (10 mL) 溶液を 102 °C で 3 時間加熱した。反応液を減圧下に濃縮し、メタノール (75 mL) および 1 N 塩酸 (100 mL) の溶液で処理した。得られた沈

50

殿を濾過によって回収し、水およびジエチルエーテルで洗浄して、標題化合物を白色固体として得た（94 mg、66%）。

【1700】

【化610】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ

4.65 (s, 2 H), 4.71 (s, 2 H), 5.84 (br.s, 1 H), 7.44 (m, 2 H), 7.88 (m, 1 H), 8.04 (d, 1 H), 8.15 (d, 1 H), 14.73 (br.s, 2 H). MS (ESI) m/z 435 (M-H) $^-$.

【1701】

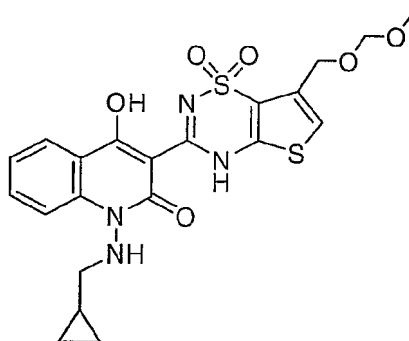
実施例 350 F

1- { [シクロプロピルメチレン] アミノ } - 4-ヒドロキシ- 3- { 7- [(メトキシメトキシ) メチル] - 1, 1-ジオキシド- 4 H-チエノ [2, 3-e] [1, 2, 4] チアジアジン- 3-イル } キノリン- 2 (1 H) -オン

実施例 350 D の生成物（94 mg、0.22 mmol）を、マイクロ波リアクター中にて封管中、N, N-ジメチルアセトアミド（1 mL）中で120℃で90分間にわたりシクロプロパンカルボアルデヒド（0.162 mL、2.2 mmol）と反応させた。反応液を冷却して25℃とし、減圧下に濃縮した。得られた残留物をジエチルエーテルで磨砕し、濾過して、標題化合物を得た（78.9 mg、75%）。

【1702】

【化611】



10

20

30

【1703】

実施例 350 G

1- [(シクロプロピルメチル) アミノ] - 4-ヒドロキシ- 3- { 7- [(メトキシメトキシ) メチル] - 1, 1-ジオキシド- 4 H-チエノ [2, 3-e] [1, 2, 4] チアジアジン- 3-イル } キノリン- 2 (1 H) -オン

実施例 350 F の生成物（78.9 mg、0.16 mmol）のテトラヒドロフラン（4 mL）およびメタノール（0.013 mL、0.32 mmol）溶液に0℃で、2.0 M水素化ホウ素リチウムのテトラヒドロフラン溶液（0.131 mL、0.24 mmol）を滴下した。反応液を25℃で1時間攪拌し、1 N塩酸で約pH 2~4の酸性とし、水（20 mL）で希釈し、得られた沈殿を濾過によって回収して、乾燥させた。粗生成物を、2%メタノール／塩化メチレンを用いるシリカゲルでクロマトグラフィー精製して、標題化合物を得た（41.6 mg、52.5%）。実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【1704】

40

【化 6 1 2】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.15 (d, $J=4.41$ Hz, 2 H), 0.42 (d, $J=8.09$ Hz, 2 H), 1.01 (m, 1 H), 2.84 (d, $J=6.62$ Hz, 2 H), 4.64 (s, 2 H), 4.71 (s, 2 H), 6.36 (br.s, 1 H), 7.41 (m, 2 H), 7.88 (t, $J=7.35$ Hz, 1 H), 8.07 (d, $J=8.46$ Hz, 1 H), 8.16 (d, $J=8.09$ Hz, 1 H). MS (ESI $^-$) m/z 489 (M-H) $^-$.

【1 7 0 5】

実施例 3 5 1

1 - [(シクロプロピルメチル) アミノ] - 4 - ヒドロキシ - 3 - [7 - (ヒドロキシメチル) - 1, 1 - ジオキシド - 4 H - チエノ [2, 3 - e] [1, 2, 4] チアジアジン - 3 - イル] キノリン - 2 (1 H) - オン 10

実施例 3 5 0 G の生成物 (3 5 m g 、 0 . 0 7 m m o l) を 0 ° C で、 4 N 塩化水素の 1 , 4 - ジオキサン溶液 (1 m L) で処理した。反応液を 0 ° C で 2 時間、 2 5 ° C で 3 時間攪拌し、 1 0 % 重炭酸ナトリウム (3 m L) で塩基性とし、 2 % メタノール / 塩化メチレンで抽出した。溶媒を濃縮し、残留物を、 7 % メタノール / 塩化メチレンを溶離液とするシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を白色固体として得た (2 0 m g 、 6 2 . 7 %) 。実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【1 7 0 6】

20

【化 6 1 3】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.15 (d, $J=4.04$ Hz, 2 H), 0.42 (d, $J=8.09$ Hz, 2 H), 1.01 (m, 1 H), 2.81 (d, 2 H), 4.62 (s, 2 H), 5.55 (br.s, 1 H), 6.35 (br.s, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 7.39 (m, 1 H), 7.85 (m, 1 H), 8.03 (m, 1 H), 8.15 (d, $J=7.35$ Hz, 1 H). MS (ESI $^-$) m/z 489 (M-H) $^-$.

【1 7 0 7】

実施例 3 5 2 A

3 - { [2 - (アミノスルホニル) - 4 - (ベンジルオキシ) フェニル] アミノ } - 3 - オキソプロパン酸エチル 30

実施例 3 0 4 D の生成物 (5 0 8 . 3 m g 、 1 . 8 2 6 m m o l) およびトリエチルアミン (0 . 4 7 m L 、 3 . 3 9 4 m m o l) の脱水塩化メチレン (1 0 m L) 懸濁液を、窒素雰囲気下に冷却して 0 ° C とした。エチルマロニルクロライド (0 . 4 3 m L 、 3 . 0 2 3 m m o l) を滴下し、得られた金色溶液を 0 ° C で 1 5 分間、次に室温で 5 時間攪拌した。反応液を塩化メチレン (5 0 m L) で希釈し、水 (2 0 m L) で洗浄した。水系洗浄液を塩化メチレン (2 5 m L) で抽出し、合わせた有機層を 1 N 塩酸水溶液 (2 0 m L) 、水 (2 0 m L) およびブライン (2 0 m L) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、溶媒を減圧下に除去した。黄色油状物を、 1 2 % から 1 5 % 酢酸エチル / 塩化メチレンの勾配を溶離液とするシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を白色固体として得た (3 4 0 m g 、 4 7 %) 。 40

【1 7 0 8】

【化 6 1 4】

MS (ESI $^-$) m/z 391 (M-H) $^-$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.22 (t, $J=7.17$ Hz, 3 H) 3.56 (s, 2 H) 4.14 (q, $J=6.99$ Hz, 2 H) 5.15 (s, 2 H) 7.27 (dd, $J=9.01, 3.13$ Hz, 1 H) 7.42 (m, 8 H) 7.75 (d, $J=8.82$ Hz, 1 H) 9.42 (s, 1 H).

【1 7 0 9】

実施例 3 5 2 B

[7 - (ベンジルオキシ) - 1, 1 - ジオキシド - 4 H - 1, 2, 4 - ベンゾチアジア 50

ジン-3-イル] 酢酸エチル

実施例 352A の生成物 (292 mg、0.744 mmol) および炭酸ナトリウム (394 mg、3.722 mmol) の脱水エタノール (12 mL) 溶液を、窒素雰囲気下に 6.5 時間加熱還流した。反応液を冷却して室温とし、濾過し、濾液を減圧下に濃縮した。残留物を、3%メタノール/塩化メチレンを溶離液とするシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を白色固体として得た (237 mg、85%)。

【1710】

【化615】

MS (ESI) m/z 373 (M-H)⁻. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.21 (t,

J=6.99 Hz, 3 H) 3.67 (s, 2 H) 4.16 (q, J=6.99 Hz, 2 H) 5.20 (s, 2 H) 7.39 (m, 8 H) 12.21 (s, 1 H).

10

【1711】

実施例 352C

(7-ヒドロキシ-1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジジン-3-イル) 酢酸エチル

実施例 352B の生成物 (277 mg、0.7398 mmol) のエタノール (20 mL) 溶液を、10%パラジウム/炭素 (28 mg、10 重量%) とともに 1 気圧の水素圧 (風船) で 1.25 時間水素化した。反応液を PTFE 膜フィルター (0.45 μm) で濾過し、触媒をエタノール (50 mL) で十分に洗浄した。濾液を減圧下に濃縮し、得られた油状物を塩化メチレン/ヘキサン (1:1 体積比) で磨砕して、標題化合物を結晶白色固体として得た (194 mg、92%)。

20

【1712】

【化616】

MS (ESI) m/z 283 (M-H)⁻. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.21 (t,

J=7.17 Hz, 3 H) 3.64 (s, 2 H) 4.15 (q, J=7.23 Hz, 2 H) 7.06 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 7.11 (dd,

J=8.83, 2.57 Hz, 1 H) 7.20 (d, J=8.83 Hz, 1 H) 10.21 (s, 1 H) 12.11 (s, 1 H).

30

【1713】

実施例 352D

(7-ヒドロキシ-8-ニトロ-1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジジン-3-イル) 酢酸エチル

実施例 352C の生成物 (100 mg、0.352 mmol) の氷酢酸 (3 mL) 懸濁液を室温にて、濃硝酸の氷酢酸溶液 (1.43 M、0.305 mL、0.436 mmol) で処理し、その温度で 19 時間攪拌した。追加の 1.43 M 硝酸/酢酸 (0.020 mL、0.029 mmol) を加え、1.5 時間攪拌した。反応液を水 (30 mL) で希釈し、酢酸エチルで抽出した (50 mL で 2 回)。合わせた有機抽出液をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物を、8%メタノール/塩化メチレンを溶離液とするシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を明黄色固体として得た (47 mg、41%)。

40

【1714】

【化617】

MS (ESI) m/z 328 (M-H)⁻. ¹HNMR (300 MHz, PYRIDINE-d₅) δ 0.98 (t, J=7.17 Hz, 3 H) 3.86 (s, 2 H) 4.01 (q, J=7.23 Hz, 2 H) 7.11 (d, J=8.82 Hz, 1 H) 7.22 (d, J=8.82 Hz, 1 H).

50

【1715】

実施例 352 E

(8-アミノ-7-ヒドロキシ-1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチア
ジアジン-3-イル) 酢酸エチル

実施例 352 D の生成物 (61 mg、0.1852 mmol) のメタノール (5 mL) 溶液を、1 気圧の水素圧 (風船) にて 10% パラジウム/炭素 (9 mg、15 重量%) によって 45 分間水素化した。反応液を PTFE 膜フィルター (0.45 μm) で濾過し、触媒を温メタノール (50 mL) で十分に洗浄した。濾液を減圧下に濃縮して、標題化合物をベージュ固体として得た (55 mg、99%)。

【1716】

10

【化 618】

MS (ESI) m/z 298 (M-H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.21 (t, J=7.17 Hz, 3 H) 3.61 (s, 2 H) 4.15 (q, J=6.99 Hz, 2 H) 5.22 (s, 2 H) 6.40 (d, J=8.46 Hz, 1 H) 6.93 (d, J=8.46 Hz, 1 H) 9.82 (s, 1 H) 11.86 (s, 1 H).

【1717】

実施例 352 F

(8-メチル-1, 1-ジオキシド-4H-[1, 3] オキサゾロ [5, 4-h] [1, 2, 4] ベンゾチアジアジン-3-イル) 酢酸エチル

実施例 352 E の生成物 (56.3 mg、0.188 mmol) の脱水 N, N-ジメチルホルムアミド (2 mL) 溶液を、室温にて 3 時間にわたり窒素雰囲気下でオルト酢酸トリメチル (0.098 mL、0.752 mmol) および p-トルエンスルホン酸・1 水和物 (1 mg) で処理した。溶媒を減圧下に除去し、残留物を 4% メタノール/塩化メチレンを溶離液とするシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を白色結晶固体として得た (48 mg、79%)。

20

【1718】

【化 619】

MS (ESI) m/z 322 (M-H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.22 (t, J=7.17 Hz, 3 H) 2.69 (s, 3 H) 3.71 (s, 2 H) 4.17 (q, J=7.11 Hz, 2 H) 7.27 (d, J=8.82 Hz, 1 H) 8.02 (d, J=8.82 Hz, 1 H) 12.33 (s, 1 H).

30

【1719】

実施例 352 G

4-ヒドロキシ-1-(3-メチルブチル)-3-(8-メチル-1, 1-ジオキシド-4H-[1, 3] オキサゾロ [5, 4-h] [1, 2, 4] ベンゾチアジアジン-3-イル)-1, 8-ナフチリジン-2 (1H)-オン

実施例 12 A の生成物 (16.7 mg、0.0714 mmol) および実施例 352 F の生成物 (23.1 mg、0.0714 mmol) の脱水テトラヒドロフラン (2 mL) 溶液に 0℃で、窒素雰囲気下にて水素化ナトリウム (60%、11.4 mg、0.286 mmol) を加えた。反応液を 3 時間加熱還流し、冷却して 0℃とし、氷酢酸 (0.165 mL) で処理した。得られた黄色溶液を 2 時間加熱還流し、冷却して 0℃とし、水 (5 mL) で希釈し、1 N 塩酸水溶液で pH 3 の酸性とした。得られた沈殿を濾過によって回収し、水で洗浄し、乾燥させて、標題化合物を黄色固体として得た (20 mg、60%)。

40

【1720】

【化 6 2 0】

MS (ESI) m/z 466 (M-H)⁻. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.99 (d, $J=6.25$ Hz, 6 H) 1.58 (m, 2 H) 1.71 (m, 1 H) 2.73 (s, 3 H) 4.50 (m, 2 H) 7.50 (dd, $J=7.72, 4.41$ Hz, 1 H) 7.64 (d, $J=8.82$ Hz, 1 H) 8.10 (d, $J=8.82$ Hz, 1 H) 8.57 (dd, $J=7.91, 2.02$ Hz, 1 H) 8.89 (dd, $J=4.60, 2.02$ Hz, 1 H) 14.18 (s, 1 H).

【1 7 2 1】

実施例 3 5 2 G の生成物 (14.6 mg、0.0312 mmol) の脱水テトラヒドロフラン (3 mL) および蒸留水 (1 mL) 中懸濁液を 0.998 N 水酸化ナトリウム水溶液 (0.0313 mL、0.0312 mmol) で処理し、黄色溶液を 15 分間混合した。溶媒を減圧下に除去し、残留物を乾燥させて実施例 3 5 2 G ナトリウム塩を得た (15 mg、98%)。

【1 7 2 2】

【化 6 2 1】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.97 (d, $J=6.25$ Hz, 6 H) 1.48 (m, 2 H) 1.65 (m, 1 H) 2.67 (s, 3 H) 4.30 (m, $J=8.82, 6.25$ Hz, 2 H) 7.13 (dd, $J=7.91, 4.60$ Hz, 1 H) 7.21 (d, $J=8.82$ Hz, 1 H) 7.86 (d, $J=8.82$ Hz, 1 H) 8.38 (dd, $J=8.09, 1.47$ Hz, 1 H) 8.53 (m, $J=2.94$ Hz, 1 H) 16.09 (s, 1 H).

20

【1 7 2 3】

実施例 3 5 3 A

1 - [(シクロプロピルメチル) アミノ] - 4 - ヒドロキシキノリン - 2 (1 H) - オン

実施例 3 5 0 A の生成物 (1.033 g、5.86 mmol) のメタノール (58 mL) 懸濁液に、酢酸 (0.29 mL) およびシクロプロピルカルボキシアルデヒド (482 μL、6.45 mmol) を加え、次に水素化シアノホウ素ナトリウム (744.6 mg、11.85 mmol) を室温で加えた。懸濁液を室温で終夜攪拌し、半飽和ブライン (100 mL) および重炭酸ナトリウム (425 mg、5.06 mmol) で反応停止した。混合物を酢酸エチルで抽出し (300 mL)、有機層を分離し、半飽和ブラインで洗浄した (50 mL で 2 回)。合わせた水層を塩化メチレンで抽出した (100 mL で 2 回)。合わせた有機溶液を硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮した。残留物をそれ以上精製せずに用いた。

【1 7 2 4】

【化 6 2 2】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.09 (m, 2 H) 0.40 (m, 2 H) 0.95 (m, 1 H) 2.70 (t, $J=6.43$ Hz, 2 H) 5.91 (s, 1 H) 6.10 (t, $J=6.07$ Hz, 1 H) 7.21 (m, 1 H) 7.62 (t, $J=7.17$ Hz, 1 H) 7.87 (m, 2 H) 11.42 (br s, 1 H).

40

【1 7 2 5】

実施例 3 5 3 B

3 - [ビス (メチルチオ) メチレン] - 1 - [(シクロプロピルメチル) アミノ] キノリン - 2, 4 (1 H, 3 H) - ジオン

実施例 3 5 3 A の生成物 (984.4 mg、4.28 mmol) の 1, 4 - ジオキサン (40 mL) 懸濁液に、ピリジン (2.8 mL、34.6 mmol) およびメチル硫酸トリス (メチルチオ) メチル (文献 (Synthesis, 22-25, 1988 ; M. Barbero, S. Cadamuro, I. Degani, R. Fochi, A. Gatti, V. Regondi) の手順を用いて製造) (2.26 g、8.55 mmol) を室温で加えた。懸濁液を 55 °C に予熱した油浴に入れ、15 分間攪

50

拌した。その溶液に、追加のメチル硫酸トリス（メチルチオ）メチル（2.26 g、8.55 mmol）を加え、混合物を、55℃で15分間攪拌し、冷却して室温とした。混合物を減圧下に濃縮し、残留物を塩化メチレンで希釈し、シリカゲルカラムに乗せ、塩化メチレン、2%酢酸エチル／塩化メチレン、次に5%酢酸エチル／塩化メチレンで溶離して、標題化合物を得た（852.1 mg、60%）。

【1726】

【化623】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.15 (m, 2 H) 0.42 (m, 2 H) 0.98 (m, 1 H) 2.61 (s, 6 H) 2.73 (t, $J=6.43$ Hz, 2 H) 6.05 (t, $J=5.88$ Hz, 1 H) 7.15 (m, 1 H) 7.64 (m, 1 H) 7.76 (d, $J=8.09$ Hz, 1 H) 7.98 (m, 1 H).

10

【1727】

実施例 353C

1-[(シクロプロピルメチル)アミノ]-4-ヒドロキシ-3-{7-[(メトキシメトキシ)メチル]-1,1-ジオキシド-4H-チエノ[2,3-e][1,2,4]チアジアジン-3-イル}キノリン-2(1H)-オン

実施例 353Bの生成物（500.3、1.5 mmol）および実施例 309Gの生成物（377.62 mg、1.5 mmol）のジオキサン（15 mL）溶液を、1.5時間還流攪拌し、減圧下に濃縮した。残留物を、0%から10%酢酸エチル／塩化メチレンを溶離液とするシリカゲルでのクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た（384.7 mg、25%）。

20

【1728】

【化624】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.15 (m, 2 H) 0.42 (m, 2 H) 1.01 (m, 1 H) 2.84 (d, $J=6.99$ Hz, 2 H) 4.64 (s, 2 H) 4.71 (s, 2 H) 6.36 (br s, 1 H) 7.42 (m, 2 H) 7.86 (m, 1 H) 8.07 (d, $J=8.46$ Hz, 1 H) 8.16 (m, 1 H).

【1729】

実施例 353D

3-[7-(アジドメチル)-1,1-ジオキシド-4H-チエノ[2,3-e][1,2,4]チアジアジン-3-イル]-1-[(シクロプロピルメチル)アミノ]-4-ヒドロキシキノリン-2(1H)-オン

実施例 353Cの生成物（384.7 mg、0.78 mmol）に、塩化水素のジオキサン溶液（4 N、7.8 mL）を0℃で加えた。溶液を昇温させて室温とし、5.5時間攪拌し、減圧下に濃縮した。その固体を塩化メチレン（7.8 mL）に懸濁させ、その懸濁液に1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデク-7-エン（0.6 mL、4.01 mmol）およびジフェニルホスホリルアジド（0.85 mL、3.94 mmol）を室温で加え、終夜攪拌した。溶液を減圧下に濃縮した。残留物を1%トリエチルアミン／塩化メチレンを溶離液とするクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物のトリエチルアミン塩を得た（357 mg、79%）。

30

40

【1730】

【化625】

MS (ESI) m/z 470 (M-H) $^-$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.22 (m, 2 H) 0.46 (br d, $J=7.35$ Hz, 2 H) 1.01 (m, 1 H) 4.52 (s, 2 H) 5.98 (t, $J=6.62$ Hz, 1 H) 7.24 (s, 1 H) 7.40 (m, 1 H) 7.56 (m, 1 H) 8.05 (m, 1 H).

【1731】

実施例 353E

3-[7-(アミノメチル)-1,1-ジオキシド-4H-チエノ[2,3-e][1,2,4]チアジアジン-3-イル]-1-[(シクロプロピルメチル)アミノ]-4-ヒドロキシキノリン-2(1H)-オン

50

， 2， 4〕チアジアジン-3-イル〕-1-〔(シクロプロピルメチル)アミノ〕-4-ヒドロキシキノリン-2(1H)-オン

実施例 3 5 3 D の生成物 (3 5 7 m g、0. 6 2 m m o l) のピリジン (4. 6 m L) および濃水酸化アンモニウム (3 m L) 溶液に、トリフェニルホスフィン (3 9 7 m g、1. 5 1 m m o l) を室温で加えた。溶液を室温で終夜攪拌し、減圧下に濃縮した。残留物を 3 0 %ヘキサン/トルエンで希釈し、固体を濾過して、標題化合物を得た (2 5 0 m g、9 0 %)。

【1 7 3 2】

【化 6 2 6】

MS (ESI⁺) m/z 446 (M+H)⁺.

10

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.21 (m, 2 H) 0.46 (br d, J=8.09 Hz, 2 H) 1.00 (m, 1 H)

4.12 (s, 2 H) 5.98 (t, J=6.43 Hz, 1 H) 7.12 (m, 1 H) 7.22 (s, 1 H) 7.58 (m, 1 H) 7.72 (d,

J=7.72 Hz, 1 H) 8.04 (m, 1 H).

【1 7 3 3】

実施例 3 5 3 F

N-〔(3-{1-〔(シクロプロピルメチル)アミノ〕-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-イル}-1, 1-ジオキシド-4H-チエノ〔2, 3-e〕〔1, 2, 4〕チアジアジン-7-イル)メチル〕メタンスルホンアミド

20

実施例 3 5 3 E の生成物のトリエチルアミン塩 (8 5. 2 6 m g、0. 1 6 m m o l) の N, N-ジメチルホルムアミド (1. 6 m L) 懸濁液に、トリエチルアミン (4 8 μ L、0. 3 4 m m o l) と次にメタンスルホンクロライド (1 3. 3 μ L、0. 1 7 m m o l) を室温で加えた。溶液を室温で 2 0 分間攪拌し、減圧下に濃縮した。残留物を、2 0 %から 9 5 %アセトニトリル/〔0. 1 %トリフルオロ酢酸/水〕を溶離液とする逆相クロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た (3 9. 8 6 m g、4 9 %)。

【1 7 3 4】

【化 6 2 7】

MS (ESI⁺) m/z 524 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.15 (m, 2 H) 0.42 (m, 2 H)

1.01 (m, 1 H) 2.84 (d, J=7.35 Hz, 2 H) 2.99 (s, 3 H) 4.29 (d, J=6.25 Hz, 2 H) 6.37 (br s, 1 H)

7.41 (m, 2 H) 7.75 (t, J=6.25 Hz, 1 H) 7.87 (m, 1 H) 8.08 (d, J=8.09 Hz, 1 H) 8.16 (m, 1 H)

14.46 (m, 1 H).

30

【1 7 3 5】

実施例 3 5 4

3-(8-アミノ-7-ヒドロキシ-1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-1-(イソブチルアミノ)キノリン-2(1H)-オン

実施例 3 2 1 C の生成物 (0. 2 6 g、0. 6 1 m m o l) の濃硫酸 (4 m L) 溶液を 0 °C で、硝酸アンモニウム (5 5 m g、0. 6 9 m m o l) で処理した。室温で 3 0 分間攪拌後、溶液を氷水に投入し、沈殿を濾過し、乾燥させ、酢酸エチルで磨砕してニトロ化中間体を得た (0. 2 3 g、7 9 %)。その固体 (0. 2 3 g、0. 4 8 m m o l) のメタノール：テトラヒドロフラン：水 (3 : 3 : 1) (2. 3 m L) 溶液を、6 0 °C で 1 時間にわたり鉄粉 (0. 1 2 g、2. 1 5 m m o l) および塩化アンモニウム (0. 0 3 1 g、0. 5 8 m m o l) で処理した。得られた温溶液を珪藻土で濾過し、テトラヒドロフランで洗浄した。濾液を濃縮し、得られた固体を 1 : 1 塩化メチレン：酢酸エチルで磨砕して標題化合物を得た (0. 0 8 8 g、4 2 %)。

40

【1 7 3 6】

【化 6 2 8】

MS (ESI) m/z 442 (M-H)⁻. ¹H NMR

(300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.04 (d, $J=6.62$ Hz, 6 H) 1.92 (m, 1 H) 2.76 (m, 2 H) 5.40 (s, 2 H)
 6.34 (m, 1 H) 6.66 (d, $J=7.72$ Hz, 1 H) 7.00 (d, $J=8.46$ Hz, 1 H) 7.44 (m, 1 H) 7.94 (m, 2 H)
 8.17 (d, $J=6.99$ Hz, 1 H) 10.12 (s, 1 H) 13.82 (s, 1 H) 15.19 (s, 1 H).

【1 7 3 7】

実施例 3 5 5

3 - (1, 1 - ジオキシド - 4 H - [1, 3] オキサゾロ [5, 4 - h] [1, 2, 4
] ベンゾチアジアジン - 3 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 1 - (イソブチルアミノ) キノリ
 ン - 2 (1 H) - オン 10

実施例 3 5 4 (0.036 g、0.081 mmol) のジメチルホルムアミド (2 mL)
) 溶液を、室温で 20 時間にわたりオルトギ酸トリメチル (1 mL) および触媒量のパラ
 ートルエンスルホン酸で処理した。温かい窒素気流下に溶媒を除去し、残留物を 1 : 1 酢
 酸エチル : テトラヒドロフランで磨砕し、濾過し、乾燥して、標題化合物を得た (8 mg
 、22%)。

【1 7 3 8】

【化 6 2 9】

MS (ESI) m/z 452 (M-H)⁻. ¹H NMR (300

20

MHz, DMSO-d₆) δ 1.05 (d, $J=6.62$ Hz, 6 H) 1.93 (m, 1 H) 2.78 (m, 2 H) 6.33 (m, 1 H) 7.45
 (t, $J=7.54$ Hz, 1 H) 7.73 (d, $J=8.82$ Hz, 1 H) 7.92 (t, $J=7.72$ Hz, 1 H) 8.00 (m, 1 H) 8.21 (m, 2
 H) 9.04 (s, 1 H) 14.28 (s, 1 H).

【1 7 3 9】

実施例 3 5 6

2 - ({ 8 - アミノ - 3 - [4 - ヒドロキシ - 1 - (イソブチルアミノ) - 2 - オキシ
 - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - イル] - 1, 1 - ジオキシド - 4 H - 1, 2, 4 - ベ
 ンゾチアジアジン - 7 - イル } オキシ) アセトアミド

実施例 3 2 1 C の生成物 (0.49 g、1.15 mmol) の濃硫酸 (6 mL) 溶液を 30
 0 °C で、硝酸アンモニウム (100 mg、1.25 mmol) で処理した。室温で 1 時間
 攪拌後、溶液を氷水に投入し、沈殿を濾過し、乾燥させ、酢酸エチルで磨砕してニトロ化
 中間体を得た (0.27 g、49%)。そのニトロ化中間体 (75 mg、0.16 mmol)
) の N, N - ジメチルホルムアミド (3 mL) 溶液を、触媒量のヨウ化テトラブチルア
 ンモニウムの存在下に室温で 24 時間にわたり 2 - プロモアセトアミド (33 mg、0.
 24 mmol) および炭酸セシウム (206 mg、0.63 mmol) で処理した。温かい
 窒素気流下に溶媒を除去し、残留物を水で磨砕し、濾過し、乾燥して、アルキル化物を
 得た (76 mg、90%)。その取得物のメタノール : テトラヒドロフラン : 水 (2.3
 mL) 3 : 3 : 1 混合物中溶液を、60 °C で 2 時間にわたり鉄粉 (36 mg、0.64 m
 mol) および塩化アンモニウム (9 mg、0.17 mmol) で処理した。溶液を珪藻 40
 土で濾過し、テトラヒドロフランで洗浄した。濾液を濃縮し、1% メタノール / 塩化メチ
 レンを溶離液とするフラッシュカラムによって精製して標題化合物を得た (16 mg、2
 2%)。実施例 1 D の手順によって、ナトリウム塩を製造した。

【1 7 4 0】

【化 6 3 0】

MS (ESI) m/z 499 (M-H)⁻. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.03 (d, $J=6.62$

Hz, 6 H) 1.86 (m, 1 H) 2.55 (m, 2 H) 4.39 (s, 2 H) 5.73 (s, 2 H) 5.93 (t, $J=7.54$ Hz, 1 H) 6.37
 (d, $J=8.46$ Hz, 1 H) 7.04 (m, 2 H) 7.56 (m, 3 H) 7.84 (s, 1 H) 8.06 (d, $J=8.46$ Hz, 1 H) 15.91
 (s, 1 H).

50

【1741】

実施例 357

3-[8-(クロロメチル)-1,1-ジオキシド-4H-[1,3]オキサゾロ[5,4-h][1,2,4]ベンゾチアジアジン-3-イル]-4-ヒドロキシ-1-(イソブチルアミノ)キノリン-2(1H)-オン

実施例 354 (0.030 g、0.067 mmol) のジメチルホルムアミド (3 mL) 溶液を、60℃で4時間にわたり2-クロロ-1,1,1-トリメトキシエタン (0.50 mL) および触媒量のパラトルエンスルホン酸で処理した。温かい窒素気流下で溶媒を除去し、得られた残留物を水で磨砕し、濾過し、メタノールで磨砕し、濾過して標題化合物を得た (22 mg、51%)。実施例 1D の手順によってナトリウム塩を製造した。

10

【1742】

【化631】

MS (ESI⁺) m/z 500 (M-H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-

d₆) δ 1.04 (d, J=6.62 Hz, 6 H) 1.87 (m, J=20.04, 13.42, 6.99 Hz, 1 H) 2.63 (m, 2 H) 5.13 (s, 2 H) 5.95 (t, J=6.99 Hz, 1 H) 7.08 (t, J=7.54 Hz, 1 H) 7.36 (d, J=9.19 Hz, 1 H) 7.57 (m, 2 H) 7.99 (d, J=8.82 Hz, 1 H) 8.09 (dd, J=7.91, 1.29 Hz, 1 H) 16.59 (s, 1 H).

【1743】

実施例 358 A

3-[7-(ベンジルオキシ)-1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジアジン-3-イル]-4-ヒドロキシ-1-[プロピリデンアミノ]キノリン-2(1H)-オン

実施例 304 F の生成物 (0.1 g、0.22 mmol) の N, N-ジメチルアセトアミド (1 mL) 溶液を、マイクロ波リアクター中にて封管中、100℃で60分間にわたりプロピオンアルデヒドジエチルアセタール (0.34 mL、2.2 mmol) と反応させた。反応液を冷却して25℃とし、165℃まで加熱した多岐管を通して昇温させた窒素気流下で濃縮し、得られた残留物をジエチルエーテルで磨砕して、標題化合物を得た (0.045 g、42%)。

30

【1744】

実施例 358 B

3-[7-(ベンジルオキシ)-1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジアジン-3-イル]-4-ヒドロキシ-1-(プロピルアミノ)キノリン-2(1H)-オン

実施例 358 A の生成物 (0.045 g、0.09 mmol) のテトラヒドロフラン (2 mL) 溶液を0℃で、メタノール (0.005 mL、0.35 mmol) で処理し、次に2.0 M 水素化ホウ素リチウムのテトラヒドロフラン溶液 (0.07 mL、0.13 mmol) を滴下し、25℃で1時間攪拌し、1 N 塩酸で希釈した。得られた沈殿を濾過し、乾燥した。固体をテトラヒドロフランに溶かし、溶媒留去して乾固させることでシリカゲルに吸収させた。得られたシリカを2 g オールテック・セブパックに乗せ、塩化メチレンで溶離して、標題化合物を得た (0.020 g、44%)。MS (ESI⁺) m/z 503 (M-H)⁺。

40

【1745】

実施例 358 C

4-ヒドロキシ-3-(7-ヒドロキシ-1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-1-(プロピルアミノ)キノリン-2(1H)-オン

実施例 358 B の生成物 (0.020 g、0.04 mmol) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液を、ギ酸アンモニウム (13 mg、0.19 mmol)、水酸化パラジウム (2 mg) および10% Pd/C (1 mg) で処理した。得られた混合物を1時間還流さ

50

せた。触媒を濾去し、濾液を溶媒留去して白色固体を得た。固体残留物を、酢酸エチル（100 mL）と水（5 mL）との間で分配した。層を分離し、有機溶媒を減圧下に除去して、標題化合物を得た（0.016 g、100%）。MS（ESI⁻）m/z 413（M-H）⁻。

【1746】

実施例 358D

2-（{3-〔4-ヒドロキシ-2-オキソ-1-（プロピルアミノ）-1,2-ジヒドロキノリン-3-イル〕-1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジアジン-7-イル}オキシ）アセトアミド

実施例 358C の生成物（0.016 g、0.04 mmol）の N,N-ジメチルホルムアミド（2 mL）溶液を、25℃で3時間にわたり炭酸セシウム（0.015 g、0.045 mmol）、プロモアセトアミド（0.006 g、0.18 mmol）および触媒量のヨウ化テトラブチルアンモニウムと反応させた。反応液を、165℃まで加熱した多岐管を通して昇温させた窒素気流下で濃縮し、得られた残留物を水で磨砕し、濾過し、乾燥した。得られた固体を熱酢酸エチル中で磨砕し、濾過し、乾燥して、標題化合物を得た（0.008 g、37%）。実施例 1D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【1747】

【化 632】

MS (ESI⁻) m/z 470 (M-H)⁻. ¹H NMR (300

MHz, DMSO-d₆) δ 0.99 (m, 3 H) 1.55 (t, 2 H) 2.73 (t, 2 H) 4.11 (d, 1 H) 4.41 (d, 1 H) 5.83 (d, 1 H) 7.05 (s, 3 H) 7.39 (s, 1 H) 7.54 (s, 2 H) 7.98 (s, 1 H) 16.24 (s, 1 H).

【1748】

実施例 359

3-〔3-〔4-ヒドロキシ-1-（イソブチルアミノ）-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-イル〕-1,1-ジオキシド-4H-〔1,3〕オキサゾロ〔5,4-h〕〔1,2,4〕ベンゾチアジアジン-8-イル〕プロパン酸

実施例 354 の生成物（15 mg、0.033 mmol）および無水マレイン酸（100 mg、1.0 mmol）のピリジン（2 mL）溶液を、マイクロ波リアクター中にて160℃で1時間加熱した。粗混合物を冷却して25℃とし、10%から100%アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸水溶液の勾配を用いるウォーターズ・シンメトリ C8 カラム（25 mm × 100 mm、粒径 7 μm）での分取 HPLC によって精製して、標題化合物を得た（5.3 mg、30%）。2 当量の水酸化ナトリウムを用い、実施例 1D の手順によって 2 ナトリウム塩を製造した。

【1749】

【化 633】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.03 (d, J=6.25

Hz, 6 H) 1.86 (m, 1 H) 2.27 (m, 4 H) 2.66 (m, 2 H) 5.94 (t, J=7.54 Hz, 1 H) 6.81 (m, 2 H) 7.05 (t, J=7.91 Hz, 1 H) 7.53 (m, 2 H) 8.06 (d, J=6.62 Hz, 1 H) 15.74 (s, 1 H).

【1750】

実施例 360

3-（8-〔〔（2-アミノエチル）アミノ〕メチル〕-1,1-ジオキシド-4H-〔1,3〕オキサゾロ〔5,4-h〕〔1,2,4〕ベンゾチアジアジン-3-イル）-4-ヒドロキシ-1-（イソブチルアミノ）キノリン-2（1H）-オン

実施例 357 からの生成物（20 mg、0.039 mmol）および tert-ブチル-N-（2-アミノエチル）カーバメート（7.7 mg、0.046 mmol）の N,N

ージメチルホルムアミド（3 mL）溶液を、50℃で2時間にわたり炭酸セシウム（39 mg、0.117 mmol）で処理した。溶媒を温かい窒素気流で除去し、得られた残留物を水で磨砕し、濾過し、乾燥した。その固体を1,4-ジオキサン（2 mL）に懸濁させ、4 M塩酸の1,4-ジオキサン溶液（2 mL）で処理し、室温で20時間攪拌した。溶液を濃縮して半量とし、濾過し、乾燥して、標題化合物の2塩酸塩を得た（5.8 mg、24%）。

【1751】

【化634】

MS (ESI) m/z 524 (M-H)⁺. ¹H

NMR (500 MHz, benzene-d₆) δ 1.05 (d, J=6.71 Hz, 6 H) 1.93 (m, 1 H) 2.60 (m, 2 H) 2.81 (d, J=6.10 Hz, 2 H) 3.61 (m, 2 H) 4.67 (s, 2 H) 6.17 (m, 1 H) 7.05 (d, J=9.16 Hz, 1 H) 7.20 (d, J=8.54 Hz, 1 H) 7.44 (t, J=7.63 Hz, 1 H) 7.90 (m, 1 H) 7.99 (m, 2 H) 8.17 (d, J=7.93 Hz, 1 H) 8.24 (m, 2 H) 13.76 (s, 1 H).

10

【1752】

実施例 3 6 1

2-（{3-〔4-ヒドロキシ-1-（イソブチルアミノ）-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-イル〕-1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジアジン-7-イル}オキシ）プロパンアミド

20

実施例 3 2 1 C の生成物（20 mg、0.0467 mmol）の N, N-ジメチルホルムアミド（2 mL）溶液に、2-ブロモプロピオンアミド（10.6 mg、0.070 mmol）、ヨウ化テトラ-n-ブチルアンモニウム（1.7 mg、0.0047 mmol）および炭酸セシウム（61 mg、0.187 mmol）を加えた。混合物を25℃で72時間攪拌した。その溶液に、1 N塩酸水溶液（10 mL）を加え、酢酸エチルで抽出した（10 mL）。有機層を分離し、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、標題化合物を得た（18.4 mg、79%）。実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【1753】

【化635】

MS (ESI) m/z

498 (M-Na)⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.03 (d, J=6.6 Hz, 6H), 1.45 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.86 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 4.65 (q, J=6.6 Hz, 1H), 5.94 (t, J=7.3 Hz, 1H), 7.08 (m, 2H), 7.17 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 8.07 (d, J=6.6 Hz, 1H), 16.22 (s, 1H).

30

【1754】

実施例 3 6 2

2-（{3-〔4-ヒドロキシ-1-（イソブチルアミノ）-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-イル〕-1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジアジン-7-イル}オキシ）ブタンアミド

40

実施例 3 2 1 C の生成物（20 mg、0.0467 mmol）の N, N-ジメチルホルムアミド（2 mL）溶液に、2-クロロブチルアミド（8.5 mg、0.070 mmol）、ヨウ化テトラ-n-ブチルアンモニウム（1.7 mg、0.0047 mmol）および炭酸セシウム（61 mg、0.187 mmol）を加えた。混合物を25℃で18時間攪拌し、80℃で3時間加熱した。冷却して25℃とした後、1 N塩酸水溶液（10 mL）を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した（10 mL）。得られた有機層を分離し、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、標題化合物を得た（24 mg、100%）。実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

50

【 1 7 5 5 】

【 化 6 3 6 】

MS (ESI⁻) m/z 512 (M-Na)⁻. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.99 (t, J = 7.7Hz, 3H), 1.03 (d, J = 6.3Hz, 6H), 1.83 (m, 3H), 2.50 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 4.46 (m, 1H), 5.94 (m, 1H), 7.08 (m, 2H), 7.17 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 8.07 (d, J = 7.8Hz, 1H), 16.23 (bs, 1H).

【 1 7 5 6 】

実施例 3 6 3

10

{ 3 - [4 - ヒドロキシ - 1 - (イソブチルアミノ) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - イル] - 1 , 1 - ジオキシド - 4 H - [1 , 3] オキサゾロ [5 , 4 - h] [1 , 2 , 4] ベンゾチアジアジン - 8 - イル } 酢酸メチル

実施例 3 5 4 の生成物 (6 7 . 5 m g 、 0 . 0 1 5 m m o l) の N , N - ジメチルホルムアミド (2 m L) 溶液を、p - トルエンスルホン酸・1 水和物 (1 m g) およびモノオルトマロン酸テトラメチルエステル (2 7 2 m g 、 1 . 5 2 m m o l) で処理した。混合物を、窒素雰囲気下に油浴にて 5 0 °C で加熱し、得られた黄色溶液を 3 時間攪拌した。その時点で、追加のオルトエステルを加え (2 7 2 m g 、 1 . 5 2 m m o l) 、加熱をさらに 5 時間続けた。反応液を冷却して室温とし、溶液をロータリーエバポレータによって減圧下に濃縮した。残留物をさらに真空ポンプで乾燥させ、塩化メチレン (1 0 0 m L) に溶かし、水 (5 0 m L で 2 回) およびブラインで洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物を、1 % メタノール / 塩化メチレンを溶離液とするシリカゲルでクロマトグラフィー精製した。得られた純度の低い取得物を、5 % から 7 % アセトニトリル / 塩化メチレンの勾配を溶離液とするシリカゲルで再度クロマトグラフィー精製して、標題化合物を得た (3 6 m g 、 4 5 %) 。

20

【 1 7 5 7 】

【 化 6 3 7 】

MS (APCI⁺) m/z 526 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.05 (d, J=6.62 Hz, 6 H) 1.91 (m, 1 H) 2.77 (br m, 2 H) 3.72 (s, 3 H) 4.40 (s, 2 H) 6.36 (br m, 1 H) 7.45 (t, J=7.35 Hz, 1 H) 7.70 (d, J=9.19 Hz, 1 H) 7.94 (m, 2 H) 8.20 (d, J=8.82 Hz, 2 H) 14.25 (br s, 1 H).

30

【 1 7 5 8 】

実施例 3 6 3 の生成物 (6 . 0 m g 、 0 . 0 1 1 4 m m o l) の脱水テトラヒドロフラン (3 m L) および蒸留水 (1 m L) 懸濁液を 0 . 9 9 8 N 水酸化ナトリウム水溶液 (0 . 0 1 1 4 m L 、 0 . 0 1 1 4 m m o l) で処理し、得られた黄色溶液を 1 5 分間混合した。溶媒を減圧下に除去し、残留物を真空ポンプで乾燥させて、実施例 3 6 3 のナトリウム塩 (6 . 1 m g 、 9 8 %) を得た。

40

【 1 7 5 9 】

【 化 6 3 8 】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.04 (d, J=5.15 Hz, 6 H) 1.88 (m, 1 H) 2.75 (m, 1 H) 3.72 (s, 3 H) 4.31 (s, 2 H) 5.95 (m, 1 H) 7.08 (m, 1 H) 7.30 (m, 1 H) 7.58 (m, 2 H) 7.95 (m, 1 H) 8.09 (m, 1 H) 16.55 (s, 1 H).

【 1 7 6 0 】

実施例 3 6 4

4 - ヒドロキシ - 3 - (8 - { [3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル] メチル } - 1

50

3-〔1, 1-ジオキシド-4H-〔1, 3〕オキサゾロ〔5, 4-h〕〔1, 2, 4〕ベンゾチアジアジン-3-イル〕-1-(イソブチルアミノ)キノリン-2(1H)-オン

実施例 3 5 7 からの生成物 (80 mg、0.160 mmol) および 3-ヒドロキシピロリジン (20 mg、0.240 mmol) のアセトニトリル (4 mL) 溶液を、室温で 24 時間にわたりジイソプロピルエチルアミン (0.115 mL、0.640 mmol) で処理した。溶媒を温かい窒素気流下に除去し、残留物を、10% から 100% アセトニトリル：0.1% トリフルオロ酢酸水溶液の勾配を用いるウォーターズ・シンメトリー C8 カラム (25 mm × 100 mm、粒径 7 μm) での分取 HPLC によって精製して、標題化合物を得た (16.2 mg、18%)。実施例 1 D の手順によってナトリウム塩を製造した。

10

【1761】

【化639】

MS (ESI) m/z 551 (M-

H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.04 (d, J=6.62 Hz, 6 H) 1.58 (m, 1 H) 1.88 (m, 1 H) 2.03 (m, 1 H) 2.60 (m, 2 H) 2.75 (m, 2 H) 2.88 (m, J=9.56, 6.25 Hz, 2 H) 3.97 (s, 2 H) 4.23 (m, 1 H) 4.76 (m, 1 H) 5.95 (t, J=7.35 Hz, 1 H) 7.08 (m, 1 H) 7.27 (d, J=8.82 Hz, 1 H) 7.56 (m, 2 H) 7.92 (d, J=8.82 Hz, 1 H) 8.09 (d, J=6.62 Hz, 1 H) 16.51 (s, 1 H).

【1762】

20

実施例 3 6 5

3-〔1, 1-ジオキシド-8-(ピリジニウム-1-イルメチル)-4H-〔1, 3〕オキサゾロ〔5, 4-h〕〔1, 2, 4〕ベンゾチアジアジン-3-イル〕-1-(イソブチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-4-オレート

実施例 3 5 7 の生成物 (16.5 mg、0.033 mmol) のピリジン (2 mL) 溶液を、45 °C で 20 時間加熱した。過剰のピリジンを温かい窒素気流下で除去し、残留物を、10% から 100% アセトニトリル：0.1% トリフルオロ酢酸水溶液の勾配を用いるウォーターズ・シンメトリー C8 カラム (25 mm × 100 mm、粒径 7 μm) での分取 HPLC によって精製して、標題化合物を得た (6 mg、34%)。

【1763】

30

【化640】

MS (ESI)

m/z 543 (M-H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.03 (d, J=6.62 Hz, 6 H) 1.84 (m, J=13.42, 6.43 Hz, 1 H) 2.72 (m, 2 H) 5.93 (t, J=7.35 Hz, 1 H) 6.39 (s, 2 H) 7.07 (m, 1 H) 7.36 (d, J=8.82 Hz, 1 H) 7.56 (m, 2 H) 8.00 (d, J=8.82 Hz, 1 H) 8.08 (m, 1 H) 8.33 (m, 2 H) 8.78 (t, J=7.91 Hz, 1 H) 9.30 (d, J=5.52 Hz, 2 H) 16.59 (s, 1 H).

【1764】

40

実施例 3 6 6

3-〔1, 1-ジオキシド-8-(ピロリジン-1-イルメチル)-4H-〔1, 3〕オキサゾロ〔5, 4-h〕〔1, 2, 4〕ベンゾチアジアジン-3-イル〕-4-ヒドロキシ-1-(イソブチルアミノ)キノリン-2(1H)-オン

実施例 3 5 7 からの生成物 (80 mg、0.160 mmol) およびピロリジン (17 mg、0.240 mmol) のアセトニトリル (4 mL) 溶液を、室温で 24 時間にわたりジイソプロピルエチルアミン (0.115 mL、0.640 mmol) で処理した。溶媒を温かい窒素気流下で除去し、残留物を 10% から 100% アセトニトリル：0.1% トリフルオロ酢酸水溶液の勾配を用いるウォーターズ・シンメトリー C8 カラム (25 mm × 100 mm、粒径 7 μm) での分取 HPLC によって精製して、標題化合物を得た (12.4 mg、15%)。実施例 1 D の手順によってナトリウム塩を製造した。

50

【 1 7 6 5 】

【 化 6 4 1 】

MS (ESI) m/z 535 (M-H)⁺. ¹H

NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.04 (d, J=6.62 Hz, 6 H) 1.73 (m, 4 H) 1.87 (m, 1 H) 2.63 (q, J=4.90 Hz, 4 H) 2.75 (m, 2 H) 3.99 (s, 2 H) 5.95 (t, J=7.35 Hz, 1 H) 7.08 (m, 1 H) 7.27 (d, J=8.82 Hz, 1 H) 7.56 (m, 2 H) 7.92 (d, J=8.82 Hz, 1 H) 8.09 (dd, J=7.90, 1.29 Hz, 1 H) 16.50 (s, 1 H).

【 1 7 6 6 】

実施例 3 6 7

メタンスルホン酸 8-アミノ-3-[4-ヒドロキシ-1-(イソブチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-イル]-1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-7-イル

実施例 3 5 4 の生成物 (44 mg、0.099 mmol) およびメタンスルホンクロライド (0.010 mL、0.011 mmol) のテトラヒドロフラン (4 mL) 溶液を、室温で 2 時間にわたりジイソプロピルエチルアミン (0.075 mL、0.040 mmol) で処理した。溶液を水に投入した。得られた沈殿を濾過し、乾燥させ、1%メタノール/塩化メチレンを溶離液とするフラッシュカラムによって精製して標題化合物を得た (14.2 mg、28%)。実施例 1 D の手順によってナトリウム塩を製造した。

【 1 7 6 7 】

【 化 6 4 2 】

MS (ESI) m/z 520 (M-

H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.03 (d, J=6.62 Hz, 6 H) 1.88 (m, 1 H) 2.71 (m, 2 H) 3.46 (s, 3 H) 5.94 (m, 1 H) 6.53 (m, 1 H) 7.16 (m, 1 H) 7.35 (m, 1 H) 7.64 (m, 2 H) 8.09 (d, J=7.35 Hz, 1 H) 16.23 (s, 1 H).

【 1 7 6 8 】

実施例 3 6 8

3-[8-(3-アミノフェニル)-1, 1-ジオキシド-4 H-[1, 3] オキサゾロ [5, 4-h] [1, 2, 4] ベンゾチアジアジン-3-イル]-4-ヒドロキシ-1-(イソブチルアミノ)キノリン-2 (1 H)-オン

実施例 3 5 4 の生成物 (38 mg、0.086 mmol) および 3-アミノ安息香酸 (13 mg、0.094 mmol) のポリリン酸 (1 mL) 中混合物を 190 °C で 1 時間加熱した。溶液を冷却して 25 °C とし、水および 10%炭酸ナトリウム溶液で磨砕した。固体を濾過し、乾燥させ、2%メタノール/塩化メチレンを溶離液とするフラッシュカラムによって精製して標題化合物を得た (15 mg、38%)。実施例 1 D の手順によってナトリウム塩を製造した。

【 1 7 6 9 】

【 化 6 4 3 】

MS (ESI) m/z 543 (M-H)⁺. ¹H NMR (300 MHz,

DMSO-d₆) δ 1.04 (d, J=6.62 Hz, 6 H) 1.86 (m, 1 H) 2.56 (m, 2 H) 5.53 (s, 2 H) 5.96 (t, J=7.35 Hz, 1 H) 6.82 (ddd, J=8.09, 2.21, 1.10 Hz, 1 H) 7.08 (td, J=7.35, 1.47 Hz, 1 H) 7.27 (m, 2 H) 7.36 (dt, J=7.72, 1.29 Hz, 1 H) 7.57 (m, 3 H) 7.96 (d, J=8.82 Hz, 1 H) 8.10 (dd, J=8.09, 1.47 Hz, 1 H) 16.51 (s, 1 H).

【 1 7 7 0 】

実施例 3 6 9

10

20

30

40

50

3 - [8 - (アミノメチル) - 1, 1 - ジオキシド - 4 H - [1, 3] オキサゾロ [5, 4 - h] [1, 2, 4] ベンゾチアジアジン - 3 - イル] - 4 - ヒドロキシ - 1 - (イソブチルアミノ) キノリン - 2 (1 H) - オン

実施例 3 5 7 の生成物 (3 2 m g、0. 0 6 3 m m o l) のテトラヒドロフラン (2 m L) 溶液を、室温で 1 6 時間にわたり 2 0 % アンモニアのメタノール溶液 (1 m L) および水酸化アンモニウム (1 m L) および 1 M 水酸化ナトリウム溶液 (0. 0 6 3 m L、0. 0 6 3 m m o l) で処理した。混合物を温かい窒素を吹き付けて乾燥させ、得られた残留物を水と酢酸エチルとの間で分配した。有機層を濃縮し、1 0 0 % 塩化メチレンから 2 % メタノール / 塩化メチレンの勾配を溶離液とするフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た (4 m g、1 3 %)。

10

【 1 7 7 1 】

【 化 6 4 4 】

MS (ESI⁻) m/z 481 (M-H)⁻. ¹H

NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.04 (d, J=6.62 Hz, 6 H) 1.91 (m, 1 H) 2.75 (m, 2 H) 4.55 (s, 2 H) 6.33 (m, 1 H) 6.98 (d, J=7.72 Hz, 1 H) 7.16 (d, J=8.46 Hz, 1 H) 7.44 (m, 1 H) 7.92 (m, 2 H) 8.17 (d, J=8.09 Hz, 1 H) 13.65 (s, 1 H) 15.60 (s, 1 H).

【 1 7 7 2 】

実施例 3 7 0

20

4 - ヒドロキシ - 3 - [8 - (ヒドロキシメチル) - 1, 1 - ジオキシド - 4 H - [1, 3] オキサゾロ [5, 4 - h] [1, 2, 4] ベンゾチアジアジン - 3 - イル] - 1 - (イソブチルアミノ) キノリン - 2 (1 H) - オン

実施例 3 5 7 の生成物 (3 2 m g、0. 0 6 3 m m o l) のテトラヒドロフラン (2 m L) 溶液を、室温で 1 6 時間にわたり 2 0 % アンモニアのメタノール溶液 (1 m L) および水酸化アンモニウム (1 m L) および 1 M 水酸化ナトリウム溶液 (0. 0 6 3 m L、0. 0 6 3 m m o l) で処理した。混合物を温かい窒素を吹き付けて乾燥させ、得られた残留物を水と酢酸エチルとの間で分配した。1 M 塩酸で水層を p H 1 に調節し、酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧下に濃縮して標題化合物を得た (5 m g、1 6 %)。

30

【 1 7 7 3 】

【 化 6 4 5 】

MS (ESI⁻) m/z 482 (M-H)⁻.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.04 (d, J=6.62 Hz, 6 H) 1.91 (m, 1 H) 2.76 (m, 2 H) 4.82 (s, 2 H) 6.34 (d, J=8.82 Hz, 1 H) 7.31 (d, J=8.82 Hz, 1 H) 7.43 (m, 2 H) 7.92 (m, 2 H) 8.18 (d, J=7.72 Hz, 1 H) 9.04 (s, 1 H) 14.31 (s, 1 H).

【 1 7 7 4 】

実施例 3 7 1

40

3 - { 8 - [(ブチルアミノ) メチル] - 1, 1 - ジオキシド - 4 H - [1, 3] オキサゾロ [5, 4 - h] [1, 2, 4] ベンゾチアジアジン - 3 - イル } - 4 - ヒドロキシ - 1 - (イソブチルアミノ) キノリン - 2 (1 H) - オン

実施例 3 5 7 の生成物 (1 5. 5 m g、0. 0 3 1 m m o l) のピリジン (2 m L) 溶液を、室温で 4 時間にわたり n - ブチルアミン (0. 0 3 0 m L、0. 3 1 m m o l) で処理した。温かい窒素気流下に溶媒を除去し、残留物を 1 0 % から 1 0 0 % アセトニトリル : 0. 1 % トリフルオロ酢酸水溶液の勾配を用いるウォーターズ・シンメトリー C 8 カラム (2 5 m m × 1 0 0 m m、粒径 7 μ m) での分取 H P L C によって精製して、標題化合物を得た (1. 2 m g、7. 2 %)。

【 1 7 7 5 】

【化 6 4 6】

MS (ESI⁺) m/z 537 (M-H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ

0.91 (t, J=7.35 Hz, 3 H) 1.04 (d, J=6.62 Hz, 6 H) 1.36 (m, 2 H) 1.64 (m, 2 H) 1.87 (m, 1 H)
 2.66 (m, 2 H) 3.05 (m, 2 H) 4.62 (s, 2 H) 5.96 (t, J=7.54 Hz, 1 H) 7.10 (t, J=6.80 Hz, 1 H)
 7.39 (d, J=9.19 Hz, 1 H) 7.59 (m, 2 H) 8.02 (d, J=8.82 Hz, 1 H) 8.09 (d, J=8.09 Hz, 1 H)
 16.54 (s, 1 H).

【1 7 7 6】

実施例 3 7 2 R Z

10

N - { 3 - [4 - ヒドロキシ - 1 - (3 - メチルブチル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル] - 1 , 1 - ジオキシド - 4 H - 1 , 2 , 4 - ベンゾチアジアジン - 7 - イル } アセトアミド

実施例 2 0 5 の生成物 (0 . 0 2 0 g 、 0 . 0 4 7 m m o l) のピリジン (0 . 5 m L) 溶液に、無水酢酸 (0 . 0 5 7 g 、 0 . 0 0 5 3 m L 、 0 . 0 5 6 m m o l) を加えた。反応混合物をマイクロ波リアクタで 1 0 0 °C で 3 0 分間加熱した。反応を水 3 0 m L に投入した。固体を濾過によって回収して、標題化合物を得た (1 5 . 8 m g 、 7 2 %) 。

【1 7 7 7】

【化 6 4 7】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.98 (d, J=6.62 Hz, 6 H) 1.57 (m, 2 H) 1.70 (m, 1 H) 2.10 (s, 3 H) 4.48 (m, 2 H) 7.48 (dd, J=8.09, 4.78 Hz, 1 H) 7.66 (d, J=8.82 Hz, 1 H) 7.78 (m, 1 H) 8.30 (d, J=1.84 Hz, 1 H) 8.55 (dd, J=7.72, 1.84 Hz, 1 H) 8.87 (dd, J=4.60, 1.65 Hz, 1 H) 10.39 (s, 1 H) 14.21 (br s, 1 H). MS (ESI⁺) m/z 468 (M-H)⁺.

20

【1 7 7 8】

実施例 3 7 3

30

2 , 2 , 2 - トリフルオロ - N - { 3 - [4 - ヒドロキシ - 1 - (3 - メチルブチル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル] - 1 , 1 - ジオキシド - 4 H - 1 , 2 , 4 - ベンゾチアジアジン - 7 - イル } アセトアミド

実施例 2 0 5 の生成物 (0 . 0 4 3 g 、 0 . 1 m m o l) のクロロホルム (5 m L) 中スラリーに、無水トリフルオロ酢酸 (0 . 0 7 4 g 、 0 . 3 5 m m o l) を滴下した。反応混合物を 3 0 分間攪拌し、酢酸エチルと水との間で分配した。酢酸エチル層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、標題化合物を得た (0 . 0 4 8 g 、 収率 9 2 %) 。 MS (E S T) m / z 5 2 2 (M - H) ⁻ 。 実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【1 7 7 9】

【化 6 4 8】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.96 (d, J=6.62 Hz, 6 H) 1.48 (m, 2 H) 1.65 (m, 1 H) 4.30 (m, 2 H) 7.14 (dd, J=7.54, 4.60 Hz, 1 H) 7.35 (d, J=8.82 Hz, 1 H) 7.83 (dd, J=8.82, 2.57 Hz, 1 H) 8.07 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 8.37 (dd, J=7.72, 1.84 Hz, 1 H) 8.54 (dd, J=4.78, 1.84 Hz, 1 H) 11.43 (s, 1 H) 16.09 (s, 1 H).

40

【1 7 8 0】

実施例 3 7 4

2 , 2 , 2 - トリフルオロ - N - { 3 - [4 - ヒドロキシ - 1 - (3 - メチルブチル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル] - 8 - ニトロ - 1 , 1 - ジオキシド - 4 H - 1 , 2 , 4 - ベンゾチアジアジン - 7 - イル } アセトアミド

トリフルオロ酢酸 (2 . 5 m L) およびトリフルオロ無水酢酸 (2 . 5 m L) の溶液に

50

0℃で、実施例205の生成物(0.5g、1.17mmol)を少量ずつ加えた。得られた赤色溶液を0℃で30分間攪拌し、冷却して-20℃とし、硝酸カリウム(0.13g、1.3mmol)を少量ずつ加えた。混合物を-20℃で1時間攪拌し、氷に投入し、得られた黄褐色固体を濾過によって回収し、水で洗浄し、乾燥させて恒量として、標題化合物を得た(0.628g、収率94%)。MS(ESI-) m/z 567 (M-H)⁻。実施例1Dの手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【1781】

【化649】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.96 (d, J=6.62 Hz, 6 H) 1.49 (m, 2 H) 1.64 (m, 1 H) 4.30 (m, 2 H) 7.16 (dd, J=7.72, 4.78 Hz, 1 H) 7.67 (m, 2 H) 8.38 (dd, J=7.54, 2.02 Hz, 1 H) 8.57 (dd, J=4.41, 1.84 Hz, 1 H) 11.61 (s, 1 H) 16.67 (s, 1 H).

10

【1782】

実施例375

3-[1,1-ジオキシド-8-(トリフルオロメチル)-4,7-ジヒドロイミダゾ[4,5-h][1,2,4]ベンゾチアジジン-3-イル]-4-ヒドロキシ-1-(3-メチルブチル)-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン

実施例374の生成物(0.043g、0.075mmol)および鉄粉末(0.025g、0.45mmol)の酢酸(2mL)中混合物を80℃で1時間加熱し、冷却し、酢酸エチル20mLで希釈し、セライト(登録商標)層で濾過した。酢酸エチル濾液を水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮して、標題化合物を橙赤色固体として得た(0.035g、収率90%)。MS(ESI-) m/z 519 (M-H)⁻。実施例1Dの手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

20

【1783】

【化650】

¹H NMR

(300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.97 (d, J=6.25 Hz, 6 H) 1.48 (m, 2 H) 1.66 (m, 1 H) 4.31 (m, 2 H) 7.14 (m, 1 H) 7.25 (d, J=8.46 Hz, 1 H) 7.96 (d, J=9.19 Hz, 1 H) 8.38 (d, J=6.99 Hz, 1 H) 8.54 (m, 1 H) 14.46 (s, 1 H) 16.33 (s, 1 H).

30

【1784】

実施例376

3-(7-アミノ-8-ニトロ-1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-1-(3-メチルブチル)-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン

実施例374の生成物(0.500g、0.88mmol)および炭酸カリウム(1.4g、10.1mmol)のメタノール(20mL)、テトラヒドロフラン(8mL)および水(8mL)中混合物を60℃で4時間加熱し、冷却し、濃縮した。得られた残留物を酢酸エチルに溶かし、1M塩酸で処理してpHを約1とし、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮して、標題化合物を褐色固体として得た(0.4g、収率96%)。MS(ESI-) m/z 471 (M-H)⁻。実施例1Dの手順に従って、標題化合物のナトリウム塩を製造した。

40

【1785】

【化 6 5 1】

 ^1H NMR (300 MHz,

DMSO- d_6) δ 0.96 (d, $J=6.62$ Hz, 6 H) 1.45 (m, 2 H) 1.64 (m, 1 H) 4.28 (m, 2 H) 6.37 (s, 2 H)
 7.13 (dd, $J=7.17, 4.23$ Hz, 1 H) 7.16 (d, $J=9.19$ Hz, 1 H) 7.33 (d, $J=9.19$ Hz, 1 H) 8.35 (dd,
 $J=7.72, 1.84$ Hz, 1 H) 8.53 (dd, $J=4.78, 1.84$ Hz, 1 H) 16.02 (s, 1 H).

【 1 7 8 6】

実施例 3 7 7

3 - (7 , 8 - ジアミノ - 1 , 1 - ジオキシド - 4 H - 1 , 2 , 4 - ベンゾチアジアジ
 ン - 3 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 1 - (3 - メチルブチル) - 1 , 8 - ナフチリジン -
 2 (1 H) - オン

実施例 3 7 6 の生成物 (2 . 1 g 、 4 . 4 5 mmol) 、鉄粉 (1 . 2 4 g 、 2 2 . 2
 5 mmol) および塩化アンモニウム (0 . 2 9 g 、 5 . 3 mmol) のメタノール (5
 0 mL) 、テトラヒドロフラン (5 0 mL) および水 (2 0 mL) 中混合物を 7 5 °C で 6
 時間加熱し、冷却し、セライト (登録商標) 層で濾過した。濾液を 1 M 塩酸で処理して p
 H を約 2 とし、溶液を減圧下に濃縮した。得られた残留物を水 1 0 0 mL 中で 3 0 分間攪
 拌し、濾過して固体を回収し、それをジエチルエーテル 5 0 mL で磨砕し、濾過し、乾燥
 して、標題化合物を得た (1 . 7 2 g 、収率 8 7 %) 。MS (ESI-) m/z 441 (
 M - H)⁻。実施例 1 D の手順に従って、標題化合物のナトリウム塩を製造した。

10

20

【 1 7 8 7】

【化 6 5 2】

 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.96

(d, $J=6.62$ Hz, 6 H) 1.49 (m, 2 H) 1.63 (m, 1 H) 4.28 (m, 2 H) 4.63 (s, 2 H) 5.20 (s, 2 H) 6.30
 (d, $J=8.09$ Hz, 1 H) 6.74 (d, $J=8.46$ Hz, 1 H) 7.10 (dd, $J=7.72, 4.78$ Hz, 1 H) 8.34 (dd, $J=7.72,$
 1.84 Hz, 1 H) 8.50 (dd, $J=4.60, 2.02$ Hz, 1 H) 15.41 (s, 1 H).

【 1 7 8 8】

実施例 3 7 8

4 - ヒドロキシ - 3 - (8 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジオキシド - 4 , 7 - ジヒドロイミ
 ダゾ [4 , 5 - h] [1 , 2 , 4] ベンゾチアジアジン - 3 - イル) - 1 - (3 - メチル
 ブチル) - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 (1 H) - オン

実施例 3 7 7 の生成物 (0 . 0 2 2 g 、 0 . 0 5 mmol) および尿素 (0 . 0 1 2 g
 、 0 . 2 mmol) の N , N - ジメチルアセトアミド (0 . 5 mL) 中混合物を封管中、
 マイクロ波によって 1 8 0 °C で 6 0 分間加熱した。混合物を冷却し、酢酸エチルと水との
 間で分配し、1 M 塩酸で pH 3 に調節した。酢酸エチル層を水、ブラインで洗浄し、硫酸
 ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮した。残留物を、塩化メチレンおよび次に 9 6 : 4 塩
 化メチレン / メタノールを溶離液とするシリカゲルでクロマトグラフィー精製して、標題
 化合物を得た (0 . 0 2 2 g 、収率 9 0 %) 。MS (ESI-) m/z 467 (M - H)⁻。実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

30

40

【 1 7 8 9】

【化 6 5 3】

 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.97 (d, $J=6.62$ Hz, 6 H) 1.49 (m, 2 H)

1.65 (m, 1 H) 4.29 (m, 2 H) 6.69 (br. s, 1 H) 7.00 (br. s, 1 H) 7.12 (dd, $J=7.72, 4.78$ Hz, 1
 H) 8.36 (m, 1 H) 8.51 (dd, $J=4.41, 1.84$ Hz, 1 H) 10.66 (s, 1 H) 15.76 (s, 1 H).

【 1 7 9 0】

50

実施例 379

4-ヒドロキシ-1-(3-メチルブチル)-3-(8-メチル-1,1-ジオキシド-4,7-ジヒドロイミダゾ[4,5-h][1,2,4]ベンゾチアジアジン-3-イル)-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン

実施例 377 の生成物 (0.022 g、0.05 mmol) および酢酸 (1 mL) の混合物を封管中、160℃で30分間マイクロ波で加熱し、冷却し、濾過して固体を回収した。それをジエチルエーテルで繰り返し洗浄し、脱水して、標題化合物を黄褐色固体として得た (0.006 g、収率 26%)。MS (ESI-) m/z 465 (M-H)⁻。実施例 1D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【1791】

10

【化 654】

¹H NMR

(300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.97 (d, J=6.62 Hz, 6 H) 1.48 (m, 2 H) 1.64 (m, 1 H) 2.47 (s, 3 H) 4.31 (m, 2 H) 6.98 (d, J=8.46 Hz, 1 H) 7.13 (dd, J=7.54, 4.96 Hz, 1 H) 7.67 (d, J=8.46 Hz, 1 H) 8.38 (dd, J=7.54, 2.02 Hz, 1 H) 8.53 (dd, J=4.60, 1.65 Hz, 1 H) 12.57 (s, 1 H) 16.04 (s, 1 H).

【1792】

実施例 380

20

3-[1,1-ジオキシド-8-(ペンタフルオロエチル)-4,7-ジヒドロイミダゾ[4,5-h][1,2,4]ベンゾチアジアジン-3-イル]-4-ヒドロキシ-1-(3-メチルブチル)-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン

実施例 377 の生成物 (0.022 g、0.05 mmol) およびペンタフルオロプロピオン酸 (0.5 mL) の混合物を封管中、130℃で30分間マイクロ波で加熱し、冷却し、減圧下に濃縮した。粗取得物を、最初に塩化メチレンで、次に 99:1 塩化メチレン/メタノールで溶離を行うシリカでクロマトグラフィー精製して、標題化合物を得た (0.011 g、収率 38%)。MS (ESI-) m/z 569 (M-H)⁻。実施例 1D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。

【1793】

30

【化 655】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.98 (d, J=6.25 Hz, 6 H) 1.52 (m, 2 H)

1.69 (m, 1 H) 4.37 (m, 2 H) 7.30 (m, 2 H) 7.97 (m, 1 H) 8.54 (m, 2 H) 14.65 (m, 1 H).

【1794】

実施例 381

1-[(シクロプロピルメチル)アミノ]-4-ヒドロキシ-3-(7-ヒドロキシ-8-ニトロ-1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジアジン-3-イル)キノリン-2(1H)-オン

40

実施例 320C の生成物 (47 mg、0.11 mmol) の濃硫酸 (2 mL) 溶液を 0℃で、硝酸アンモニウム (10 mg、0.13 mmol) で処理した。室温で25分間攪拌後、溶液を氷水に投入し、沈殿を濾過し、乾燥し、2%メタノール/塩化メチレンを溶離液とするフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た (10 mg、19%)。

【1795】

【化 6 5 6】

MS (ESI) m/z 470 (M-H)⁻. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.14 (d, J=4.04 Hz, 2 H) 0.41 (m, 2 H) 1.01 (m, 1 H) 2.84 (d, J=6.99 Hz, 2 H) 7.44 (m, 2 H) 7.77 (d, J=9.56 Hz, 1 H) 7.88 (t, J=7.91 Hz, 1 H) 8.08 (d, J=8.46 Hz, 1 H) 8.16 (dd, J=8.09, 1.10 Hz, 1 H) 11.83 (s, 1 H).

【1 7 9 6】

実施例 3 8 2

3 - (7 - {2 - [(3 S) - 3 - アミノピロリジン - 1 - イル] - 2 - オキソエトキシ} - 1, 1 - ジオキシド - 4 H - 1, 2, 4 - ベンゾチアジアジン - 3 - イル) - 1 - [(シクロプロピルメチル) アミノ] - 4 - ヒドロキシキノリン - 2 (1 H) - オン 10

実施例 3 8 4 の生成物、1 - [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩および 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾールの N, N - ジメチルホルムアミド中混合物に、ピロリジン - 3 (S) - イル - カルバミン酸 tert - ブチルエステルを加える。混合物を 1 日攪拌する。溶液を酢酸エチルに投入し、飽和重炭酸ナトリウム、水、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水する。溶媒を減圧下に除去する。残留物をメタノール／水で磨砕し、濾過する。固体を塩酸 (1 M ジオキサン溶液、2 mL) に加え、終夜攪拌し、濾過し、酢酸エチル／ヘキサン (1 : 1) で洗浄して、標題化合物を得る。

【1 7 9 7】

実施例 3 8 3

2 - [(3 - {1 - [(シクロプロピルメチル) アミノ] - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - イル} - 1, 1 - ジオキシド - 4 H - 1, 2, 4 - ベンゾチアジアジン - 7 - イル) オキシ] - N - エチルアセトアミド

実施例 3 8 4 の生成物 (24 mg、0.05 mmol)、1 - [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 (16 mg、0.08 mmol) および 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (14 mg、0.1 mmol) の N, N - ジメチルホルムアミド (2 mL) 溶液に、エチルアミン (100 μ L、2 M テトラヒドロフラン溶液、0.2 mmol) を加えた。混合物を 1 日攪拌した。溶液を酢酸エチル (40 mL) に投入し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液、水、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水した。溶媒を減圧下に除去した。残留物をメタノール／水で磨砕し、濾過して、標題化合物を得た (6 mg、24%)。 30

【1 7 9 8】

【化 6 5 7】

¹H NMR

(500 MHz, DMSO-d₆) δ 0.20 (m, 2 H) 0.45 (m, 2 H) 1.00 (m, 1 H) 1.07 (t, J=7.08 Hz, 3 H) 2.70 (s, 2 H) 3.18 (m, 2 H) 4.49 (s, 2 H) 5.99 (s, br, 1 H) 7.08 (s, br, 1 H) 7.23 (s, br, 3 H) 7.52 (s, br, 1 H) 7.70 (s, br, 1 H) 7.88 (s, br, 1 H) 8.09 (d, J=7.81 Hz, 1 H). MS (ESI) m/z 510 (M-H)⁻. 40

【1 7 9 9】

実施例 3 8 4 A

[(3 - {1 - [(シクロプロピルメチル) アミノ] - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - イル} - 1, 1 - ジオキシド - 4 H - 1, 2, 4 - ベンゾチアジアジン - 7 - イル) オキシ] 酢酸 tert - ブチル

実施例 3 2 0 C の生成物 (400 mg、0.94 mmol) の N, N - ジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液をプロモ酢酸 tert - ブチル (0.555 mL、3.76 mmol)、炭酸カリウム (1.225 g、3.76 mmol) およびヨウ化テトラブチルアンモニウム (触媒量) と 25 °C で終夜反応させた。反応混合物を水で希釈し、氷酢酸で p 50

H 7 に調節した。反応液を酢酸エチルで抽出し、有機層を重炭酸ナトリウム水溶液、水およびブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水し、濾過して、減圧下に濃縮した。得られた残留物を、3 : 1 ヘキサン : 酢酸エチルから 1 : 1 ヘキサン : 酢酸エチルの勾配を溶離液とするシリカゲルでクロマトグラフィー精製して、標題化合物を得た (195 mg、38%)。

【1800】

実施例 384 B

[(3-{1-[(シクロプロピルメチル)アミノ]-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-イル}-1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジアジン-7-イル)オキシ]酢酸

実施例 384 A の生成物 (195 mg、0.36 mmol) のトリフルオロ酢酸 (5 mL) および塩化メチレン (5 mL) 中混合物を 25 °C で 3 時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去した。残留物をヘキサン/酢酸エチル (1 : 1) で磨砕し、濾過して、標題化合物を得た (114 mg、65%)。

【1801】

【化 658】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.14 (d, $J=4.04$ Hz, 2 H) 0.41 (d, $J=7.35$ Hz, 2 H) 1.02 (m, 1 H) 2.86 (d, $J=6.25$ Hz, 2 H) 4.88 (s, 2H) 6.44 (s, 1 H) 7.39 (m, 3 H) 7.67 (d, $J=8.82$ Hz, 1 H) 7.89 (m, 1 H) 8.10 (d, $J=8.46$ Hz, 1 H) 8.17 (dd, $J=1.47$ Hz, $J=6.62$ Hz, 1 H) 13.16 (s, 1 H) 14.07 (s, 1 H) 15.12 (s, 1 H). MS (ESI) m/z 483 (M-H) $^-$.

10

20

【1802】

実施例 385

3-{7-[2-(3-アミノピロリジン-1-イル)-2-オキソエトキシ]-1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジアジン-3-イル}-1-[(シクロプロピルメチル)アミノ]-4-ヒドロキシキノリン-2(1H)-オン

実施例 384 B の生成物 (24 mg、0.05 mmol)、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (16 mg、0.08 mmol) および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (14 mg、0.1 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (2 mL) 溶液に、ピロリジン-3-イル-カルバミン酸 *tert*-ブチルエステル (19 mg、0.1 mmol) を加えた。混合物を 1 日攪拌した。溶液を酢酸エチル (40 mL) に投入し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液、水およびブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮した。残留物をメタノール/水で磨砕し、濾過した。固体を塩酸 (1 M ジオキサン溶液、2 mL) で処理し、終夜攪拌し、濾過し、酢酸エチル/ヘキサン (1 : 1) で洗浄して、標題化合物を得た (15 mg、51%)。

30

【1803】

【化 659】

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, BENZENE- d_6) δ 0.16 (m, 2 H) 0.43 (m, 2 H) 1.01 (m, 1 H) 2.14 (m, 2 H) 2.29 (m, 1 H) 2.89 (d, $J=6.84$ Hz, 2 H) 3.36 (m, 2 H) 3.81 (m, 2 H) 4.88 (m, 2 H) 7.42 (m, 3 H) 7.61 (m, 1 H) 7.88 (m, 1 H) 8.09 (d, $J=8.30$ Hz, 1 H) 8.17 (d, $J=8.30$ Hz, 1 H) 8.28 (s, 3 H) 13.99 (s, 1 H). MS (ESI) m/z 551 (M-H) $^-$.

40

【1804】

793695 実施例 386 DL2

3-(8-アミノ-7-ヒドロキシ-1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジアジン-3-イル)-1-[(シクロプロピルメチル)アミノ]-4-ヒドロキシキノリン-2(1H)-オン

実施例 381 の生成物 (10 mg、0.021 mmol)、鉄粉 (5.9 mg、0.1

50

0.5 mmol) および塩化アンモニウム (1.3 mg、0.024 mmol) のメタノール：テトラヒドロフラン：水 (2:2:1、2 mL) 中混合物を 60 °C で 1 時間加熱した。溶液をセライト (登録商標) で濾過し、テトラヒドロフランで洗浄した。溶液を減圧下に溶媒留去し、残留物を酢酸エチルで磨砕し、濾過し、水で洗浄し、乾燥して、標題化合物を得た (5 mg、53%)。

【1805】

【化660】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ

0.13 (d, J=3.68 Hz, 2 H) 0.40 (d, J=7.72 Hz, 2 H) 1.02 (m, 1 H) 2.85 (d, J=5.52 Hz, 2 H) 5.40 (s, 2 H) 6.46 (s, 1 H) 6.65 (d, J=8.46 Hz, 1 H) 7.00 (d, J=8.09 Hz, 1 H) 7.45 (t, J=7.35 Hz, 1 H) 7.89 (t, J=7.17 Hz, 1 H) 8.10 (d, J=8.46 Hz, 1 H) 8.17 (d, J=8.82 Hz, 1 H) 10.13 (s, 1 H) 13.82 (s, 1 H) 15.17 (s, 1 H). MS (ESI) m/z 440 (M-H)⁺.

10

【1806】

実施例 387A

2-[(3-{1-[(シクロプロピルメチル)アミノ]-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-イル}-8-ニトロ-1,1-ジオキシド-4 H-1,2,4-ベンゾチアジアジン-7-イル)オキシ]アセトアミド

実施例 381 の生成物 (20 mg、0.042 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (2 mL) 溶液を 2-ブロモアセトアミド (11.6 mg、0.084 mmol)、炭酸カリウム (54.7 mg、0.168 mmol) およびヨウ化テトラブチルアンモニウム (触媒量) で 25 °C にて処理し、25 °C で 18 時間攪拌した。溶液を減圧下に溶媒留去し、残留物を酢酸エチルで磨砕し、濾過し、水で洗浄して、標題化合物を得た (12 mg、54%)。実施例 387A の生成物 (12 mg、0.023 mmol)、鉄粉 (6.0 mg、0.107 mmol) および塩化アンモニウム (1.4 mg、0.026 mmol) のメタノール：テトラヒドロフラン：水 (2:2:1、2 mL) 中混合物を 60 °C で 1 時間加熱した。溶液をセライト (登録商標) で濾過し、テトラヒドロフランで洗浄した。溶液を減圧下に溶媒留去し、残留物を酢酸エチルで磨砕し、濾過し、水で洗浄し、脱水して、標題化合物を得た (7 mg、62%)。

20

30

【1807】

【化661】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.14

(d, J=3.31 Hz, 2 H) 0.41 (d, J=6.99 Hz, 2 H) 1.01 (m, 1 H) 2.85 (d, J=5.88 Hz, 2 H) 4.49 (s, 2 H) 5.98 (s, 2 H) 6.46 (s, 1 H) 6.73 (d, J=8.46 Hz, 1 H) 7.17 (d, J=8.46 Hz, 1 H) 7.44 (t, J=7.54 Hz, 1 H) 7.55 (s, 1 H) 7.89 (t, J=8.07, 1 H) 7.92 (s, 1 H) 8.10 (d, J=8.46 Hz, 1 H) 8.16 (d, J=8.09 Hz, 1 H) 13.86 (s, 1 H) 15.07 (s, 1 H). MS (ESI) m/z 497 (M-H)⁺.

40

【1808】

実施例 388A

[(3-{1-[(シクロプロピルメチル)アミノ]-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-イル}-8-ニトロ-1,1-ジオキシド-4 H-1,2,4-ベンゾチアジアジン-7-イル)オキシ]アセトニトリル

実施例 381 の生成物 (20 mg、0.042 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (2 mL) 溶液を、25 °C で 18 時間にわたり 2-ブロモアセトニトリル (6 μL、0.086 mmol)、炭酸カリウム (54.7 mg、0.168 mmol) およびヨウ化テトラブチルアンモニウム (触媒量) と反応させた。溶液を減圧下に溶媒留去し、残留物を酢酸エチルで磨砕し、濾過し、水で洗浄し、標題化合物を得た (13 mg、60%)

50

。【1809】

実施例388B

[(8-アミノ-3-{1-[(シクロプロピルメチル)アミノ]-4-ヒドロキシ-2-オキシ-1,2-ジヒドロキノリン-3-イル}-1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジアジン-7-イル)オキシ]アセトニトリル

実施例388Aの生成物(13mg、0.025mmol)、鉄粉(6.0mg、0.107mmol)および塩化アンモニウム(1.5mg、0.028mmol)のメタノール：テトラヒドロフラン：水(2：2：1、2mL)中混合物を60℃で1時間加熱した。溶液をセライト(登録商標)で濾過し、テトラヒドロフランで洗浄した。溶液を減圧下に溶媒留去し、残留物を酢酸エチルで磨砕し、濾過し、水で洗浄し、脱水して、標題化合物を得た(5mg、41%)。 10

【1810】

【化662】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.14

(d, J=1.11 Hz, 2 H) 0.41 (d, J=5.88 Hz, 2 H) 1.01 (m, 1 H) 2.85 (d, J=5.40 Hz, 2 H) 5.23 (s, 2 H) 5.80 (s, 2 H) 6.45 (s, 1 H) 6.83 (d, J=8.46 Hz, 1 H) 7.38 (d, J=8.46 Hz, 1 H) 7.44 (t, J=7.02 Hz, 1 H) 7.90 (t, J=7.02 Hz, 1 H) 8.10 (d, J=8.46 Hz, 1 H) 8.16 (d, J=7.74 Hz, 1 H) 13.93 (s, 1 H) 14.94 (s, 1 H). MS (ESI⁺) m/z 479 (M-H)⁺. 20

【1811】

実施例389

1-[(シクロプロピルメチル)アミノ]-4-ヒドロキシ-3-[7-(2-ヒドロキシエトキシ)-1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジアジン-3-イル]キノリン-2(1H)-オン

実施例384の生成物(10mg、0.021mmol)のテトラヒドロフラン(10mL)溶液に、ボラン(0.8mL、1Mテトラヒドロフラン溶液、0.8mmol)を加えた。混合物を4時間還流させた。氷水(20mL)に投入し、1N塩酸でpH2の酸性とした。固体を濾過し、水で洗浄して、標題化合物を得た(5mg、51%)。 30

【1812】

【化663】

¹H NMR

(300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.14 (d, J=4.41 Hz, 2 H) 0.41 (d, J=7.72 Hz, 2 H) 1.01 (m, 1 H) 2.86 (d, J=5.52 Hz, 2 H) 3.74 (t, J=4.78 Hz, 2 H) 4.13 (t, J=4.78 Hz, 2 H) 4.89 (s, 1 H) 6.44 (s, 1 H) 7.41 (m, 3 H) 7.65 (d, J=9.84 Hz, 1 H) 7.89 (t, J=7.91 Hz, 1 H) 8.10 (d, J=8.46 Hz, 1 H) 8.17 (d, J=7.35 Hz, 1 H) 14.05 (s, 1 H) 15.14 (s, 1 H). MS (ESI⁺) m/z 469 (M-H)⁺.

【1813】

実施例390A

3-{7-[(1-ベンジル-1H-イミダゾール-2-イル)メトキシ]-1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジアジン-3-イル}-1-[(シクロプロピルメチル)アミノ]-4-ヒドロキシキノリン-2(1H)-オン

実施例320Cの生成物(20mg、0.047mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(1mL)溶液を1-ベンジル-2-(クロロメチル)-1H-イミダゾール塩酸塩(23mg、0.095mmol)、炭酸カリウム(0.061g、0.187mmol)およびヨウ化テトラブチルアンモニウム(触媒量)とともに120℃で2時間にわたり、マイクロ波リアクター中にて加熱した。溶液を冷却して25℃とし、濃縮した。残留物を酢酸エチルで磨砕し、濾過し、水で洗浄して、標題化合物を得た(21mg、75%) 40 50

）。

【1814】

実施例390B

1-[(シクロプロピルメチル)アミノ]-4-ヒドロキシ-3-[7-(1H-イミ
ダゾール-2-イルメトキシ)-1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジ
アジン-3-イル]キノリン-2(1H)-オン

実施例390Aの生成物(16mg、0.027mmol)のN,N-ジメチルホルム
アミド(1mL)溶液に、1,4-シクロジエン(25.5μL、0.27mmol)お
よびパラジウムブラック(16mg)を加えた。混合物を70℃で1日間加熱した。混合
物をセライト(登録商標)濾過し、N,N-ジメチルホルムアミドで洗浄した。溶液を減
圧下に溶媒留去し、残留物を、塩化メチレン：メタノール(98：2)を溶離液とするシ
リカゲルでクロマトグラフィー精製して、標題化合物を得た(6mg、44%)。 10

【1815】

【化664】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.16 (d, J=4.41 Hz, 2H)

0.43 (d, J=7.35 Hz, 2H) 0.99 (m, 1H) 2.78 (s, br, 2H) 5.25 (s, 2H) 6.27 (s, br, 1H) 7.22 (s,
2H) 7.31 (m, 1H) 7.39 (dd, J=9.01, 2.76 Hz, 1H) 7.49 (d, J=2.57 Hz, 1H) 7.54 (d, J=8.82
Hz, 1H) 7.77 (m, 1H) 7.95 (d, J=8.09 Hz, 1H) 8.13 (dd, J=8.09 Hz, 1.47 Hz, 1H) 14.83 (s,
br, 1H). MS (ESI) m/z 505 (M-H)⁺. 20

【1816】

実施例391A

1,3-チアゾール-2-イルメタノール

チアゾール-2-カルボアルデヒド(113mg、1mmol)のメタノール(10m
L)溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(41mg、1.2mmol)を0℃で少量ずつ加
えた。混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を水で希釈し、1M塩酸でpH3の酸性と
し、酢酸エチルで抽出した(50mLで2回)。有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液、
水、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮して、標題化合物を得
た(69mg、60%)。 30

【1817】

実施例391B

2-(クロロメチル)-1,3-チアゾール

実施例391Aの生成物(66mg、0.57mmol)を、温度を25℃に維持しな
がら、塩化チオニル(0.2mL、2.7mmol)の塩化メチレン(9mL)溶液に滴
下した。混合物を2時間還流させた。溶媒を留去して、標題化合物を得た(定量的収率)
。

【1818】

実施例391C

1-[(シクロプロピルメチル)アミノ]-3-[1,1-ジオキシド-7-(1,3-
チアゾール-2-イルメトキシ)-4H-1,2,4-ベンゾチアジアジン-3-イル
]-4-ヒドロキシキノリン-2(1H)-オン 40

実施例320Cの生成物(15mg、0.035mmol)のN,N-ジメチルホルム
アミド(1mL)溶液を実施例391B(19mg、0.142mmol)、炭酸カリウ
ム(68g、0.209mmol)およびヨウ化テトラブチルアンモニウム(触媒量)と
ともに120℃で2日間加熱した。溶液を減圧下に溶媒留去し、残留物を酢酸エチル／ヘ
キサン(1：1)で磨砕し、濾過し、水で洗浄して、標題化合物を得た(17mg、92
%)。

【1819】

【化 6 6 5】

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 0.21 (d, $J=4.27$ Hz, 2 H) 0.46 (d, $J=7.32$ Hz, 2 H) 0.99 (m, 1 H) 2.67 (s, br, 2 H) 5.49 (s, 2 H) 5.95 (t, $J=6.71$ Hz, 1 H) 7.04 (m, 1 H) 7.26 (m, 3 H) 7.50 (m, 1 H) 7.66 (d, $J=8.54$ Hz, 1 H) 7.75 (d, $J=3.66$ Hz, 1 H) 7.84 (d, $J=3.05$ Hz, 1 H) 8.07 (dd, $J=7.93$ Hz, 1.08 Hz, 1 H) 16.19 (s, 1 H). MS (ESI) m/z 522 (M-H) $^-$.

【1 8 2 0】

実施例 3 9 2 A

10

1, 2-ジヒドロキノリン-3-イル}-1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-7-イル) オキシ] アセトニトリル

実施例 3 2 0 C の生成物 (0.050 g、0.117 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (2 mL) 溶液を、25℃で1日間にわたり 2-ブロモアセトニトリル (16 μ L、0.230 mmol)、炭酸カリウム (0.15 g、0.46 mmol) およびヨウ化テトラブチルアンモニウム (触媒量) と反応させた。溶液を減圧下に溶媒留去し、残留物を酢酸エチル/ヘキサン (1:1) で磨砕し、濾過し、水で洗浄して、標題化合物を得た (52 mg、95%)。

【1 8 2 1】

20

実施例 3 9 2 B

2-[(3-{1-[(シクロプロピルメチル) アミノ]-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-イル}-1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-7-イル) オキシ] エタンイミド酸メチル

実施例 3 9 2 A の生成物 (50 mg、0.11 mmol) のメタノール (10 mL) 溶液に 0℃で、飽和するまで塩化水素ガスを吹き込んだ。反応液を室温で3時間攪拌した。溶液を減圧下に溶媒留去して、標題化合物を得た (定量的収率)。

【1 8 2 2】

実施例 3 9 2 C

30

1-[(シクロプロピルメチル) アミノ]-3-[7-(4, 5-ジヒドロ-1 H-イミダゾール-2-イル)メトキシ]-1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-3-イル]-4-ヒドロキシキノリン-2 (1 H)-オン

実施例 3 9 2 B の生成物 (53 mg、0.11 mmol) のメタノール (10 mL) 溶液にエタン-1, 2-ジアミン (0.2 mL、3 mmol) を加え、終夜還流させた。溶媒を減圧下に除去し、残留物を、4:1 塩化メチレン/メタノールから 3:2 塩化メチレン/メタノールを溶離液とするシリカゲルでクロマトグラフィー精製して、標題化合物を得た (11 mg、20%)。

【1 8 2 3】

【化 6 6 6】

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 0.18 (m, 2 H) 0.45 (m, 2 H) 1.00 (m, 1 H) 2.77 (d, $J=6.71$ Hz, 2 H) 3.91 (s, 4 H) 5.23 (s, 2 H) 6.11 (s, 1 H) 7.21 (m, 1 H) 7.42 (m, 3 H) 7.66 (m, 1 H) 7.85 (d, $J=7.32$ Hz, 1 H) 8.12 (d, $J=7.93$ Hz, 1 H) 10.70 (s, 1 H) 15.29 (s, 1 H). MS (ESI $^+$) m/z 509 (M+H) $^+$.

40

【1 8 2 4】

実施例 3 9 3 A

50

2-(プロモメチル)-1, 3-チアゾール-4-カルボニトリル

2-メチル-1-チアゾール-4-カルボニトリル (248 mg、2 mmol) のベンゼン (20 mL) 溶液に、N-ブロモコハク酸イミド (1.78 g、10 mmol) およ

び過酸化ジベンゾイル（20 mg、0.08 mmol）を加えた。混合物を2日間還流させた。溶液を減圧下に溶媒留去した。残留物を塩化メチレンと水との間で分配した。有機層を減圧下に濃縮し、残留物を、1：1塩化メチレン：ヘキサンを溶離液とするシリカゲルでクロマトグラフィー精製して、標題化合物を得た（190 mg、47%）。

【1825】

実施例 393 B

2- { [(3- { 1- [(シクロプロピルメチル) アミノ] - 4-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-イル } - 1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-7-イル) オキシ] メチル } - 1, 3-チアゾール-4-カルボニトリル

10

実施例 320 C の生成物（20 mg、0.047 mmol）の N, N-ジメチルホルムアミド（2 mL）溶液を、室温で終夜にわたり実施例 393 A（20 mg、0.099 mmol）、炭酸カリウム（0.070 g、0.215 mmol）およびヨウ化テトラブチルアンモニウム（触媒量）と反応させた。溶液を減圧下に濃縮し、残留物を酢酸エチル／ヘキサン（1：1）で磨砕し、濾過し、水で洗浄して、標題化合物を得た（23 mg、89%）。

【1826】

【化 667】

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 0.22 (m, 2 H) 0.46 (m, 2 H) 1.00 (m, 1 H) 2.69 (m, 2 H) 5.54 (s, 2 H) 5.96 (t, J=6.32 Hz, 1 H) 7.04 (m, 1 H) 7.28 (m, 3 H) 7.49 (m, 1 H) 7.67 (d, J=8.62 Hz, 1 H) 8.08 (dd, J=8.05 Hz, 1.70 Hz, 1 H) 8.81 (s, 1 H) 16.15 (s, 1 H), MS (ESI) m/z 547 (M-H) $^-$.

20

【1827】

実施例 394

3- [7- (2-アミノエトキシ) - 1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル] - 1- [(シクロプロピルメチル) アミノ] - 4-ヒドロキシキノリン-2 (1 H) -オン

実施例 392 A の生成物（39 mg、0.084 mmol）の脱水テトラヒドロフラン（2 mL）溶液を LiBH₄（1 mL、2 M テトラヒドロフラン溶液、0.2 mmol）で処理し、室温で30分間攪拌し、水18 μ Lを加え、終夜攪拌した。溶液を水（20 mL）で希釈し、酢酸エチルで抽出した（50 mLで2回）。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水した。スラリーを濾過し、溶媒を減圧下に除去して、標題化合物を得た（38 mg、97%）。

30

【1828】

【化 668】

^1H NMR (500 MHz, ベンゼン- d_6) δ 0.20 (d, J=3.05 Hz, 2 H) 0.46 (d, J=7.32 Hz, 2 H) 1.01 (m, 1 H) 2.74 (s, br, 2 H) 2.86 (m, 2 H) 4.19 (t, J=4.90 Hz, 2 H) 5.21 (s, br, 2 H) 6.04 (s, br, 1 H) 7.15 (s, br, 1 H) 7.24 (s, br, 2 H) 7.32 (s, br, 1 H) 7.59 (s, br, 1 H) 7.78 (s, br, 1 H) 8.11 (d, J=7.32 Hz, 1 H) 15.65 (s, br, 1 H). MS (ESI) m/z 468 (M-H) $^-$.

40

【1829】

実施例 395

N- { 2- [(3- { 1- [(シクロプロピルメチル) アミノ] - 4-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-イル } - 1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-7-イル) オキシ] エチル } メタンスルホンアミド

実施例 394 の生成物（15 mg、0.032 mmol）のピリジン（1 mL）溶液に

50

、メタンスルホニルクロライド（12 μ L、0.156 mmol）を加えた。反応混合物をマイクロ波リアクタ中120℃で120分間加熱した。反応液を冷却して25℃とし、減圧下に濃縮した。残留物を水（1 mL）で磨砕し、濾過し、1：1ヘキサン：酢酸エチルで洗浄した。粗生成物を、199：1塩化メチレン：メタノールを溶離液とするシリカゲルでのクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た（5 mg、29%）。

【1830】

【化669】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.14 (d, $J=4.04$ Hz, 2 H) 0.41 (d, $J=7.72$ Hz, 2 H) 1.01 (m, 1 H) 2.86 (d, $J=5.52$ Hz, 2 H) 2.97 (s, 3 H) 3.38 (t, $J=5.33$ Hz, 2 H) 4.18 (t, $J=5.33$ Hz, 2 H) 6.44 (s, 1 H) 7.32 (t, $J=5.88$ Hz, 1 H) 7.41 (m, 3 H) 7.67 (d, $J=9.93$ Hz, 1 H) 7.89 (t, $J=7.91$ Hz, 1 H) 8.10 (d, $J=8.46$ Hz, 1 H) 8.17 (d, $J=8.46$ Hz, 1 H) 14.08 (s, 1 H) 15.11 (s, 1 H). MS (ESI) m/z 546 (M-H) $^-$.

10

【1831】

実施例 396

3-〔9-(ブチルアミノ)-1,1-ジオキシド-4H,8H-〔1,4〕オキサジノ〔2,3-h〕〔1,2,4〕ベンゾチアジアジン-3-イル〕-4-ヒドロキシ-1-(イソブチルアミノ)キノリン-2(1H)-オン

実施例 357 の生成物（15.5 mg、0.031 mmol）のピリジン（2 mL）溶液を、室温で4時間にわたり*n*-ブチルアミン（0.030 mL、0.31 mmol）で処理した。溶媒を温かい窒素気流下に除去し、残留物を10%から100%アセトニトリル／0.1%トリフルオロ酢酸水溶液の勾配を用いるウォーターズ・シンメトリ-C8カラム（25 mm $\times$ 100 mm、粒径7 μ m）での分取HPLCによって精製して、標題化合物を得た（3.3 mg、20%）。

20

【1832】

【化670】

MS (ESI) m/z 537 (M-H) $^-$. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.92 (t, $J=7.35$ Hz, 3 H) 1.04 (d, $J=6.62$ Hz, 6 H) 1.36 (m, 2 H) 1.59 (m, 2 H) 1.90 (m, 1 H) 2.70 (m, 2 H) 3.41 (m, 2 H) 4.55 (s, 2 H) 6.32 (m, 1 H) 6.96 (m, 1 H) 7.15 (d, $J=8.46$ Hz, 1 H) 7.45 (m, 1 H) 7.93 (m, 2 H) 8.17 (d, $J=6.62$ Hz, 1 H) 13.66 (s, 1 H) 15.69 (s, 1 H).

30

【1833】

実施例 397

3-{7-〔(5-ブロモピリジン-2-イル)オキシ〕-1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジアジン-3-イル}-4-ヒドロキシ-1-(イソブチルアミノ)キノリン-2(1H)-オン

マイクロ波リアクター中にて20分間にわたり、110℃で加熱しながら実施例 321 Cの生成物（40.0 mg、0.09 mmol）、炭酸セシウム（112 mg、0.34 mmol）および2,5-ジブロモピリジン（40.0 mg、0.17 mmol）のジメチルスルホキシド（1.2 mL）中混合物を攪拌した。冷却して25℃とした後、紫色混合物を酢酸エチルと水との間で分配した。水層を追加の酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮し、塩化メチレン／ヘキサンの段階的勾配（0%から100%）を溶離液とするシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物をオフホワイト固体として得た（34.0 mg、63%）。

40

【1834】

【化 6 7 1】

MS (ESI) m/z 582 (M-H)⁻. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.05 (d, J=6.62 Hz, 6 H) 1.93 (m, 1 H) 2.73 (m, 2 H) 6.35 (m, 1 H) 7.19 (d, J=8.82 Hz, 1 H) 7.45 (m, 1 H) 7.61 (dd, J=8.82, 2.57 Hz, 1 H) 7.77 (m, 2 H) 7.94 (m, 2 H) 8.13 (dd, J=8.82, 2.57 Hz, 1 H) 8.19 (m, 1 H) 8.31 (d, J=2.21 Hz, 1 H).

【 1 8 3 5】

実施例 3 9 8

4-ヒドロキシ-1-(イソブチルアミノ)-3-{7-[(3-ニトロピリジン-2-イル)オキシ]-1,1-ジオキシド-4 H-1,2,4-ベンゾチアジジン-3-イル}キノリン-2(1 H)-オン

実施例 3 2 1 C の生成物 (10.0 mg、0.02 mmol)、炭酸セシウム (27.7 mg、0.09 mmol) および 2-ブロモ-3-ニトロピリジン (8.4 mg、0.04 mmol) のジメチルスルホキシド (0.3 mL) 中混合物を、マイクロ波リアクター中にて 20 分間にわたり 110 °C で加熱しながら攪拌した。冷却して 25 °C とした後、混合物を酢酸エチルと水との間で分配した。水層を追加の酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮し、0% から 100% 塩化メチレン/ヘキサンの段階的勾配を溶離液とするシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を黄色固体として得た (8.6 mg、68%)。

【 1 8 3 6】

【化 6 7 2】

MS (ESI) m/z 549 (M-H)⁻. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.13 (d, J=6.62 Hz, 6 H) 2.00 (m, 1 H) 2.81 (m, 2 H) 5.73 (m, 1 H) 7.23 (m, 1 H) 7.40 (m, 2 H) 7.50 (dd, J=8.82, 2.57 Hz, 1 H) 7.82 (m, 2 H) 7.97 (m, 1 H) 8.27 (dd, J=8.09, 1.10 Hz, 1 H) 8.35 (dd, J=4.78, 1.84 Hz, 1 H) 8.42 (dd, J=8.09, 1.84 Hz, 1 H) 14.39 (s, 1 H) 15.02 (s, 1 H).

【 1 8 3 7】

実施例 3 9 9

N-{3-[4-ヒドロキシ-1-(3-メチルブチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-1,1-ジオキシド-4 H-1,2,4-ベンゾチアジジン-7-イル}メタンスルホンアミド

実施例 2 0 5 の生成物 (0.020 g、0.047 mmol) のピリジン (0.2 mL) 溶液にメタンスルホンクロライド (0.0064 g、0.0043 mL、0.056 mmol) を加えた。反応混合物をマイクロ波リアクターで 100 °C にて 38 分間加熱した。反応液を酢酸エチル (40 mL) で希釈し、1 N 塩酸、水およびブラインで洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで脱水し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮して、黄色固体を得た。それを、99:1 塩化メチレン:メタノールを溶離液とするシリカゲルでのクロマトグラフィーによって精製して標題化合物を得た (8.3 mg、35%)。

【 1 8 3 8】

【化 6 7 3】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.98 (d, J=6.62 Hz, 6 H) 1.57 (m, 2 H) 1.70 (m, 1 H) 3.10 (s, 3 H) 4.49 (m, 2 H) 7.50 (dd, J=7.91, 4.60 Hz, 1 H) 7.58 (dd, J=8.82, 2.57 Hz, 1 H) 7.64 (d, J=2.21 Hz, 1 H) 7.75 (d, J=8.82 Hz, 1 H) 8.56 (dd, J=8.09, 1.84 Hz, 1 H) 8.89 (dd, J=4.60, 1.65 Hz, 1 H) 10.29 (s, 1 H) 14.17 (s, 1 H). MS (ESI) m/z 504 (M-H)⁻.

【1839】

実施例400

N- { 3- [4-ヒドロキシ-1- (3-メチルブチル) -2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 8-ナフチリジン-3-イル] -1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-7-イル} ベンゼンスルホンアミド

実施例205の生成物 (0.020 g、0.047 mmol) のピリジン (0.2 mL) 溶液に、ベンゼンスルホンクロライド (0.0099 g、0.0072 mL、0.056 mmol) を加えた。反応混合物をマイクロ波リアクタで100℃にて35分間加熱した。反応液を冷却して25℃とし、酢酸エチル (40 mL) で希釈し、1 N塩酸、水およびブラインで洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮した。残留物を、99:1塩化メチレン:メタノールを溶離液とするシリカゲルでクロマトグラフィー精製して、標題化合物を得た (18.6 mg、69%)。

10

【1840】

【化674】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.97 (d, J=6.25 Hz, 6 H) 1.56 (m, 2 H) 1.68 (m, 1 H) 4.46 (m, 2 H) 7.47 (m, 3 H) 7.61 (m, 4 H) 7.80 (d, J=6.99 Hz, 2 H) 8.54 (dd, J=7.91, 1.65 Hz, 1 H) 8.87 (dd, J=4.23, 1.29 Hz, 1 H) 10.85 (s, 1 H) 14.08 (br s, 1 H). MS (ESI) m/z 566 (M-H) $^-$.

20

【1841】

実施例401

N- { 3- [4-ヒドロキシ-1- (3-メチルブチル) -2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 8-ナフチリジン-3-イル] -1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-7-イル} チオフェン-2-スルホンアミド

実施例205の生成物 (21.5 mg、0.05 mmol) のピリジン (1 mL) 溶液に、2-チオフェンスルホンクロライド (44 mg、0.24 mmol) を加えた。反応混合物をマイクロ波リアクタで120℃にて120分間加熱した。反応液を冷却して25℃とし、減圧下に濃縮した。残留物を水 (1 mL) で磨砕し、濾過し、ヘキサン:酢酸エチル (1:1) で洗浄した。粗生成物を、199:1塩化メチレン:メタノールを溶離液とするシリカゲルでクロマトグラフィー精製して、標題化合物を得た (10 mg、35%)。

30

【1842】

【化675】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ 0.97 (d, J=6.25 Hz, 6 H) 1.55 (m, 2 H) 1.66 (m, 1 H) 4.46 (t, J=7.84 Hz, 2 H) 7.16 (dd, J=5.13 Hz, 3.66 Hz, 1 H) 7.48 (m, 2 H) 7.53 (d, J=2.21 Hz, 1 H) 7.56 (d, J=2.55 Hz, 1 H) 7.61 (dd, J=3.68, 1.47 Hz, 1 H) 7.68 (d, J=8.82 Hz, 1 H) 7.96 (dd, J=5.13 Hz, 1.47 Hz, 1 H) 8.53 (dd, J=8.09, 1.84 Hz, 1 H) 8.87 (dd, J=4.78, 1.84 Hz, 1 H) 10.98 (s, 1 H) 14.10 (s, 1 H). MS (ESI) m/z 572 (M-H) $^-$.

40

【1843】

実施例402

N- { 3- [4-ヒドロキシ-1- (3-メチルブチル) -2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 8-ナフチリジン-3-イル] -1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-7-イル} -1-メチル-1H-イミダゾール-4-スルホンアミド

実施例205の生成物 (21.5 mg、0.05 mmol) のピリジン (1 mL) 溶液に、1-メチルイミダゾールスルホンクロライド (44 mg、0.24 mmol) を加えた。反応混合物をマイクロ波リアクタで120℃にて120分間加熱した。反応液を冷却して25℃とし、減圧下に濃縮した。残留物を水 (1 mL) で磨砕し、濾過し、1:1

50

ヘキサン：酢酸エチルで洗浄して、標題化合物を得た（21 mg、73%）。

【1844】

【化676】

¹H NMR

(300 MHz, DMSO-d₆): δ 0.98 (d, J=6.62 Hz, 6 H) 1.56 (m, 2 H) 1.68 (m, 1 H) 3.66 (s, 3 H) 4.48 (m, 2 H) 7.58 (m, 5 H) 7.78 (d, J=1.11 Hz, 1 H) 7.92 (d, J=1.47 Hz, 1 H) 8.55 (dd, J=8.09, 1.84 Hz, 1 H) 8.89 (dd, J=4.78, 1.84 Hz, 1 H) 10.80 (s, 1 H) 13.99 (s, 1 H). MS (ESI) m/z 570 (M-H)⁺.

10

【1845】

実施例 403

4, 5-ジクロロ-N- { 3 - [4 -ヒドロキシ-1 - (3 -メチルブチル) - 2 -オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 8-ナフチリジン-3-イル] -1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-7-イル} チオフェン-2-スルホンアミド

実施例 205 の生成物（0.020 g、0.047 mmol）のピリジン（0.2 mL）溶液に、2, 3-ジクロロチオフェン-5-スルホニルクロライド（0.015 g、0.056 mmol）を加えた。反応混合物をマイクロ波リアクタで100℃にて15分間加熱した。反応液を酢酸エチル（40 mL）で希釈し、1 N塩酸、水およびブラインで洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮した。残留物を、99：1塩化メチレン：メタノールを溶離液とするシリカゲルでクロマトグラフィー精製して、標題化合物を得た（14.8 mg、50%）。

20

【1846】

【化677】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.98 (d, J=6.25 Hz, 6 H) 1.56

(m, 2 H) 1.69 (m, 1 H) 4.47 (m, 2 H) 7.50 (m, 2 H) 7.56 (s, 1 H) 7.71 (d, J=8.82 Hz, 1 H)

7.76 (s, 1 H) 8.55 (dd, J=7.91, 2.02 Hz, 1 H) 8.88 (dd, J=4.60, 1.65 Hz, 1 H) 11.28 (s, 1 H)

14.19 (br s, 1 H). MS (ESI) m/z 640 (M-H)⁺.

30

【1847】

実施例 404

2, 2, 2-トリフルオロ-N- { 3 - [4 -ヒドロキシ-1 - (3 -メチルブチル) - 2 -オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 8-ナフチリジン-3-イル] -1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-7-イル} エタンスルホンアミド

実施例 205 の生成物（21.5 mg、0.05 mmol）のピリジン（1 mL）溶液に、2, 2, 2-トリフルオロエタンスルホニルクロライド（28 μL、0.25 mmol）を加えた。反応混合物をマイクロ波リアクタで120℃にて120分間加熱した。反応液を冷却して25℃とし、減圧下に濃縮した。残留物を水（1 mL）で磨砕し、濾過し、1：1ヘキサン：酢酸エチルで洗浄した。粗生成物を、1：1酢酸エチル／ヘキサンを溶離液とするシリカゲルでクロマトグラフィー精製して、標題化合物を得た（5 mg、17%）。

40

【1848】

【化678】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 0.97 (d, J=6.62 Hz, 6 H) 1.49 (m, 2 H) 1.64 (m, 1 H) 4.31 (t, J=7.53 Hz, 2 H) 4.58 (q, J=9.93 Hz, 2 H) 7.17 (dd, J=7.35, 4.78 Hz, 1 H) 7.43 (m, 4 H) 8.38 (dd, J=7.72, 1.84 Hz, 1 H) 8.57 (d, J=2.94 Hz, 1 H) 10.63 (s, 1 H) 15.90 (s, 1 H). MS (ESI) m/z 572 (M-H)⁺.

50

【1849】

実施例405

N-〔3-〔4-ヒドロキシ-1-(3-メチルブチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-イル〕-1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジアジン-7-イル〕アミノ〕スルホンイル〕酢酸メチル

実施例205の生成物(21.5mg、0.05mmol)の塩化メチレン(1mL)溶液に、クロロスルホンル酢酸メチルエステル(35mg、0.2mmol)およびトリエチルアミン(30μL、0.22mmol)を加えた。得られた混合物を室温で3日間攪拌した。反応完了後、溶媒を減圧下に除去した。残留物を、199:1塩化メチレン:メタノールを溶離液とするシリカゲルでクロマトグラフィー精製した。生成物を塩化メチレンに溶かし、酢酸2滴を加え、室温で10分間攪拌し、水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下に溶媒留去して、標題化合物を得た(2mg、7%)。

10

【1850】

【化679】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-

d₆): δ 0.99 (d, J=6.62 Hz, 6 H) 1.57 (m, 2 H) 1.70 (m, 1 H) 3.65 (s, 3 H) 4.40 (s, 2 H) 4.49 (m, 2 H) 7.50 (dd, J=7.91, 4.60 Hz, 1 H) 7.59 (dd, J=8.82, 2.57 Hz, 1 H) 7.66 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 7.76 (d, J=8.82 Hz, 1 H) 8.57 (dd, J=8.09, 1.84 Hz, 1 H) 8.90 (dd, J=4.41, 1.84 Hz, 1 H) 10.73 (s, 1 H) 14.15 (s, 1 H). MS (ESI) m/z 562 (M-H)⁻.

20

【1851】

実施例406

N-〔3-〔4-ヒドロキシ-1-(3-メチルブチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-イル〕-1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジアジン-7-イル〕エタンスルホンアミド

実施例205の生成物(21.5g、0.05mmol)のピリジン(1mL)溶液に、エタンスルホンクロライド(19μL、0.2mmol)を加えた。反応混合物をマイクロ波リアクタで120℃にて120分間加熱した。反応液を冷却して25℃とし、減圧下に濃縮した。残留物を水(1mL)で磨砕し、濾過し、1:1ヘキサン:酢酸エチルで洗浄した。粗生成物を、199:1塩化メチレン:メタノールを溶離液とするシリカゲルでクロマトグラフィー精製して、標題化合物を得た(3mg、11%)。

30

【1852】

【化680】

¹H NMR (300

MHz, DMSO-d₆): δ 0.98 (d, J=6.62 Hz, 6 H) 1.22 (t, J=7.35 Hz, 3 H) 1.58 (m, 2 H) 1.70 (m, 1 H) 3.20 (q, J=7.35 Hz, 2 H) 4.49 (m, 2 H) 7.50 (dd, J=7.91, 4.60 Hz, 1 H) 7.58 (dd, J=8.82, 2.57 Hz, 1 H) 7.65 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 7.74 (d, J=9.19 Hz, 1 H) 8.56 (dd, J=8.09, 1.84 Hz, 1 H) 8.89 (dd, J=4.60, 1.65 Hz, 1 H) 10.35 (s, 1 H) 14.15 (s, 1 H). MS (ESI) m/z 518 (M-H)⁻.

40

【1853】

実施例407

N-〔3-〔4-ヒドロキシ-1-(3-メチルブチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-イル〕-1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジアジン-7-イル〕プロパン-2-スルホンアミド

実施例205の生成物(21.5g、0.05mmol)のピリジン(1mL)溶液に、イソプロピルスルホンクロライド(22μL、0.2mmol)を加えた。反応混合物をマイクロ波リアクタで120℃にて120分間加熱した。反応液を冷却して25℃とし、減圧下に濃縮した。残留物を水(1mL)で磨砕し、濾過し、1:1ヘキサン:酢酸

50

エチルで洗浄した。粗生成物を、199：1塩化メチレン：メタノールを溶離液とするシリカゲルでクロマトグラフィー精製して、標題化合物を得た（2 mg、7％）。

【1854】

【化681】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 0.98 (d, $J=6.62$ Hz, 6 H) 1.28 (d, $J=6.99$ Hz, 6 H) 1.57 (m, 2 H) 1.71 (m, 1 H) 3.29 (m, 1 H) 4.49 (m, 2 H) 7.50 (dd, $J=7.91, 4.60$ Hz, 1 H) 7.59 (dd, $J=8.82, 2.57$ Hz, 1 H) 7.67 (d, $J=2.57$ Hz, 1 H) 7.74 (d, $J=9.18$ Hz, 1 H) 8.56 (dd, $J=8.09, 1.84$ Hz, 1 H) 8.89 (dd, $J=4.60, 1.65$ Hz, 1 H) 10.33 (s, 1 H) 14.11 (s, 1 H). MS (ESI) m/z 532 (M-H) $^-$.

10

【1855】

実施例408

N-〔3-〔4-ヒドロキシ-1-(3-メチルブチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-イル〕-1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジアジン-7-イル〕-1-フェニルメタンスルホンアミド

実施例205の生成物（21.5 g、0.05 mmol）のピリジン（1 mL）溶液を、 α -トルエンスルホンクロライド（38 mg、0.2 mmol）で処理し、マイクロ波リアクタで120℃にて120分間加熱し、冷却して25℃とし、減圧下に濃縮した。残留物を水（1 mL）で磨砕し、濾過し、ヘキサン：酢酸エチル（1：1）で洗浄した。粗生成物を、塩化メチレン：メタノール（399：1）を溶離液とするシリカゲルでクロマトグラフィー精製して、標題化合物を得た（7 mg、24％）。

20

【1856】

【化682】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.99 (d, $J=6.62$ Hz, 6 H) 1.58 (m, 2 H) 1.69 (m, 1 H) 4.49 (m, 2 H) 4.59 (s, 2 H) 7.32 (m, 5 H) 7.51 (m, 2 H) 7.57 (d, $J=2.21$ Hz, 1 H) 7.71 (d, $J=8.82$ Hz, 1 H) 8.57 (dd, $J=8.09, 1.84$ Hz, 1 H) 8.90 (dd, $J=4.78, 1.84$ Hz, 1 H) 10.38 (s, 1 H) 14.08 (s, 1 H) 15.14 (s, 1 H) (ESI) m/z 580 (M-H) $^-$.

30

【1857】

実施例409A

N-〔3-(4-ヒドロキシ-1-イソペンチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-イル)-1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジアジン-7-イル〕-2-ニトロベンゼンスルホンアミド

実施例205の生成物（21.5 g、0.05 mmol）のピリジン（1 mL）溶液に、2-ニトロベンゼンスルホンクロライド（44 mg、0.2 mmol）を加えた。反応混合物をマイクロ波リアクタで120℃にて120分間加熱した。反応液を減圧下に濃縮した。残留物を水（1 mL）で磨砕し、濾過し、ヘキサン：酢酸エチル（1：1）で洗浄した。粗生成物を、塩化メチレン：メタノール（399：1）を溶離液とするシリカゲルでクロマトグラフィー精製して、標題化合物を得た（8 mg、26％）。

40

【1858】

実施例409B

2-アミノ-N-〔3-(4-ヒドロキシ-1-イソペンチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-イル)-1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジアジン-7-イル〕ベンゼンスルホンアミド

実施例409Aの生成物（8 mg、0.013 mmol）、鉄粉（5.0 mg、0.089 mmol）および NH_4Cl （1 mg、0.019 mmol）のメタノール：テトラヒドロフラン：水（2：2：1、10 mL）中混合物を60℃で2時間加熱した。溶液を

50

セライト（登録商標）で濾過し、THFで洗浄した。溶液を濃縮し、残留物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、MgSO₄で脱水し、濾過し、濃縮して、標題化合物を得た（7mg、92%）。

【1859】

【化683】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.97 (d, J=6.62 Hz, 6 H) 1.54 (m, 2 H) 1.68 (m, 1 H) 4.46 (m, 2 H) 6.06 (s, 2 H) 6.59 (t, J=7.17 Hz, 1 H) 6.78 (d, J=8.46 Hz, 1 H) 7.23 (m, 1 H) 7.46 (m, 4 H) 7.63 (d, J=8.82 Hz, 1 H) 8.53 (dd, J=8.09, 1.84 Hz, 1 H) 8.87 (dd, J=4.41, 1.84 Hz, 1 H) 10.79 (s, 1 H) 14.00 (s, 1 H). (ESI) m/z 581 (M-H)⁻.

10

【1860】

実施例410

3-[8-(クロロメチル)-1,1-ジオキシド-4,7-ジヒドロイミダゾ[4,5-h][1,2,4]ベンゾチアジアジン-3-イル]-4-ヒドロキシ-1-(3-メチルブチル)-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン

実施例377の生成物（0.022g、0.05mmol）およびクロロ酢酸（0.06g、0.63mmol）中混合物を封管中にて、マイクロ波リアクタで120℃にて30分間加熱し、冷却して25℃とし、酢酸エチルと水との間で分配した。酢酸エチル層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮した。残留物を、塩化メチレンと次に98:2塩化メチレン:メタノールを溶離液とするシリカゲルでクロマトグラフィー精製して、標題化合物を得た（0.010g、収率40%）。

20

【1861】

【化684】

MS (APCI⁺)

m/z 501 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.99 (d, J=6.25 Hz, 6 H) 1.60 (m, 2 H) 1.71 (m, 1 H) 4.50 (m, 2 H) 5.00 (m, 2 H) 7.47 (m, 2 H) 7.95 (d, J=8.09 Hz, 1 H) 8.57 (dd, J=8.09, 1.84 Hz, 1 H) 8.90 (dd, J=4.41, 1.47 Hz, 1 H).

30

【1862】

実施例411

{3-[4-ヒドロキシ-1-(3-メチルブチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-1,1-ジオキシド-4,7-ジヒドロイミダゾ[4,5-h][1,2,4]ベンゾチアジアジン-8-イル} アセトニトリル

実施例377の生成物（0.044g、0.1mmol）およびシアノ酢酸（0.085g、1.0mmol）中混合物を封管中にて、マイクロ波リアクタで120℃にて30分間加熱し、冷却し、酢酸エチルと水との間で分配した。酢酸エチル層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮して、残留物を得た。それを、最初に塩化メチレン、次に98:2塩化メチレン/メタノールを溶離液とするシリカゲルでクロマトグラフィー精製して、標題化合物を得た（0.007g、収率14%）。

40

【1863】

【化685】

MS (ESI) m/z

490 (M-H)⁻. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.99 (d, J=6.62 Hz, 6 H) 1.57 (m, 2 H) 1.71 (m, 1 H) 4.49 (m, 4 H) 7.50 (m, 2 H) 7.96 (m, 1 H) 8.57 (dd, J=7.72, 1.84 Hz, 1 H) 8.89 (dd, J=4.60, 1.29 Hz, 1 H).

【1864】

50

実施例 4 1 2

{ 3 - [4 - ヒドロキシ - 1 - (3 - メチルブチル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル] - 1 , 1 - ジオキシド - 4 , 7 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - h] [1 , 2 , 4] ベンゾチアジアジン - 8 - イル } 酢酸メチル

実施例 3 7 7 の生成物 (0 . 0 8 8 g 、 0 . 2 m m o l) 、 3 , 3 , 3 - トリメトキシ - プロピオン酸メチルエステル (0 . 3 6 0 g 、 2 . 0 m m o l) および触媒量の p - トルエンスルホン酸 1 水和物の混合物を封管中にて、マイクロ波リアクタで 6 0 °C にて 3 0 分間加熱し、冷却して 2 5 °C とし、酢酸エチルと水との間で分配した。酢酸エチル層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮した。残留物を、最初に塩化メチレン、次に 9 7 : 3 塩化メチレン / メタノールで溶離を行うシリカゲルでクロマトグラフィー精製して、標題化合物を得た (0 . 0 5 1 g 、 収率 4 9 %) 。 10

【 1 8 6 5 】

【 化 6 8 6 】

MS (ESI) m/z

523 (M-H)⁻. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.99 (d, J=6.25 Hz, 6 H) 1.58 (m, 2 H) 1.71 (m, 1 H) 3.68 (s, 3 H) 4.10 (s, 2 H) 4.49 (m, 2 H) 7.45 (d, J=8.46 Hz, 1 H) 7.51 (dd, J=7.91, 4.60 Hz, 1 H) 7.92 (d, J=8.82 Hz, 1 H) 8.57 (dd, J=7.91, 1.65 Hz, 1 H) 8.90 (dd, J=4.60, 1.65 Hz, 1 H) 13.07 (br. s., 1 H) 14.21 (br. s., 1 H) 15.31 (br. s., 1 H).

20

【 1 8 6 6 】

実施例 4 1 3

3 - (9 , 9 - ジオキシド - 6 H - [1 , 2 , 5] チアジアゾロ [3 , 4 - h] [1 , 2 , 4] ベンゾチアジアジン - 7 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 1 - (3 - メチルブチル) - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 (1 H) - オン

実施例 3 7 7 の生成物 (0 . 0 4 4 g 、 0 . 1 m m o l) およびスルファミド (0 . 0 4 8 g 、 0 . 5 m m o l) の混合物を封管中にて、マイクロ波リアクタで 1 9 0 °C にて 4 分間加熱し、冷却して 2 5 °C とし、濃縮した。粗生成物を、[0 . 1 % トリフルオロ酢酸 / 水] / メタノール (9 0 / 1 0) から [0 . 1 % トリフルオロ酢酸 / 水] / メタノール (5 / 9 5) を溶離液とする逆相勾配でのクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た (0 . 0 0 5 g 、 収率 1 1 %) 。 30

【 1 8 6 7 】

【 化 6 8 7 】

MS (ESI) m/z 469 (M-H)⁻. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.99 (d, J=6.25 Hz, 6 H) 1.59 (m, 2 H) 1.71 (m, 1 H) 4.49 (m, 2 H) 7.48 (dd, J=7.91, 4.60 Hz, 1 H) 7.93 (d, J=9.56 Hz, 1 H) 8.39 (d, J=9.19 Hz, 1 H) 8.57 (dd, J=7.72, 1.84 Hz, 1 H) 8.88 (dd, J=4.78, 1.84 Hz, 1 H) 14.38 (s, 1 H).

40

【 1 8 6 8 】

実施例 4 1 4 A

t e r t - ブチル 4 - アミノ - 3 - (アミノスルホニル) フェニルカーバメート

2 , 5 - ジアミノスルホンアミド [文献 (J . Amer . Chem . Soc . , 1943 , 65 , 738) の手順に従って製造] (0 . 1 6 8 g 、 0 . 8 9 6 m m o l) およびジ - t e r t - ブチルジカーボネート (0 . 1 9 6 g 、 0 . 8 9 6 m m o l) のテトラヒドロフラン (1 0 m L) 中混合物を室温で 1 6 時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、残留物を 3 : 2 ヘキサン / 酢酸エチルを溶離液とするシリカゲルでのクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た (0 . 2 0 2 g 、 収率 7 8 %) 。

【 1 8 6 9 】

実施例 4 1 4 B

50

t e r t - ブチル 3 - { 1 - [(シクロプロピルメチル) アミノ] - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - イル } - 1 , 1 - ジオキシド - 4 H - 1 , 2 , 4 - ベンゾチアジアジン - 7 - イルカーバメート

実施例 4 1 4 A の生成物 (7 8 . 1 m g 、 0 . 2 7 2 m m o l) および実施例 3 5 3 B の生成物 (9 1 . 0 m g 、 0 . 2 7 2 m m o l) の脱水ジオキサン (2 . 7 m L) 中混合物を 3 時間加熱還流した。反応混合物を冷却して 2 5 ° C とし、減圧下に濃縮して油状固体を得た。その固体をメタノールで磨砕して標題化合物を得た (7 2 . 5 m g 、 5 1 %) 。

【 1 8 7 0 】

【 化 6 8 8 】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.14 (d, $J=4.04$ Hz, 2 H) 0.42

(m, 2 H) 1.00 (m, 1 H) 1.51 (s, 9 H) 2.85 (bd, $J=4.78$ Hz, 2 H) 6.45 (bs, 1 H) 7.44 (t, $J=7.54$ Hz, 1 H) 7.62 (d, $J=8.82$ Hz, 1 H) 7.69 (dd, $J=8.82, 2.20$ Hz, 1 H) 7.89 (m, $J=7.91, 7.91$ Hz, 1 H) 8.10 (d, $J=8.46$ Hz, 1 H) 8.17 (m, 2 H) 9.93 (s, 1 H) 14.08 (s, 1 H) 15.15 (d, $J=4.78$ Hz, 1 H). MS (ESI $^-$) m/z 524.0 (M-H) $^-$.

10

【 1 8 7 1 】

実施例 4 1 4 B (3 . 9 m g 、 0 . 0 0 7 4 m m o l) を 1 N 水酸化ナトリウム溶液 (0 . 0 0 7 4 m L 、 0 . 0 0 7 4 m m o l) と水 0 . 5 m L およびテトラヒドロフラン 0 . 5 m L 中にて室温で 1 . 2 時間反応させることで、その化合物のナトリウム塩を製造した。反応混合物を窒素気流下に溶媒留去して、ナトリウム塩を得た (4 . 1 m g 、 収率 1 0 0 %) 。

20

【 1 8 7 2 】

【 化 6 8 9 】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.20 (m,

$J=5.52$ Hz, 2 H) 0.46 (d, $J=8.82$ Hz, 2 H) 1.00 (m, 1 H) 1.50 (s, 9 H) 3.30 (m, 2 H) 5.96 (t, $J=6.25$ Hz, 1 H) 7.06 (t, $J=7.17$ Hz, 1 H) 7.20 (d, $J=9.19$ Hz, 1 H) 7.52 (m, 2 H) 7.67 (d, $J=8.82$ Hz, 1 H) 7.90 (s, 1 H) 8.06 (d, $J=7.35$ Hz, 1 H) 9.60 (s, 1 H) 16.22 (s, 1 H). MS (ESI $^+$) m/z 543.1 (M+H+H₂O-Na) $^+$, 526.1 (M-Na) $^+$, (ESI $^-$) m/z 524.1 (M-H) $^-$.

30

【 1 8 7 3 】

実施例 4 1 5

3 - (7 - アミノ - 1 , 1 - ジオキシド - 4 H - 1 , 2 , 4 - ベンゾチアジアジン - 3 - イル) - 1 - [(シクロプロピルメチル) アミノ] - 4 - ヒドロキシキノリン - 2 (1 H) - オン

実施例 4 1 4 B の生成物 (1 0 . 1 m g 、 0 . 0 1 9 2 m m o l) のトリフルオロ酢酸 (0 . 5 m L) および塩化メチレン (0 . 5 m L) 溶液を室温で 1 5 分間攪拌した。溶媒を窒素気流下に留去して、標題化合物を得た (1 0 . 4 m g 、 定量的収率.) 。

40

【 1 8 7 4 】

【 化 6 9 0 】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.13 (d, $J=4.04$ Hz, 2 H)

0.41 (d, $J=6.99$ Hz, 2 H) 1.01 (m, 1 H) 2.85 (d, $J=6.99$ Hz, 2 H) 6.98 (m, 2 H) 7.38 (d, $J=8.46$ Hz, 1 H) 7.44 (t, $J=7.72$ Hz, 1 H) 7.89 (m, 1 H) 8.10 (d, $J=8.46$ Hz, 1 H) 8.16 (d, $J=6.99$ Hz, 1 H) 13.87 (s, 1 H) 15.40 (s, 1 H). MS (ESI $^+$) m/z 426.0 (M+H) $^+$, 448.0 (M+Na) $^+$, (ESI $^-$) m/z 424.1 (M-H) $^-$.

【 1 8 7 5 】

50

実施例 4 1 6

N - { 3 - [4 - ヒドロキシ - 1 - (3 - メチルブチル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル] - 1 , 1 - ジオキシド - 4 H - 1 , 2 , 4 - ベンゾチアジアジン - 7 - イル } - 4 - (メチルスルホニル) ベンゼンスルホンアミド

実施例 2 0 5 の生成物 (0 . 0 2 0 g 、 0 . 0 4 7 m m o l) のピリジン (0 . 2 m L) 溶液に、4 - メチルスルホニルベンゼンスルホニルクロライド (0 . 0 1 4 g 、 0 . 0 5 6 m m o l) を加えた。反応混合物をマイクロ波リアクタで 1 0 0 °C にて 3 0 分間加熱した。反応液を冷却して 2 5 °C とし、酢酸エチル (4 0 m L) で希釈し、水およびブラインで洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮した。残留物を、9 9 : 1 塩化メチレン : メタノールを溶離液とするシリカゲルでクロマトグラフィー精製して、標題化合物を得た (1 5 m g 、 5 0 %) 。

10

【 1 8 7 6 】

【 化 6 9 1 】

 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.97 (d, J=6.25 Hz, 6 H) 1.56

(m, 2 H) 1.68 (m, 1 H) 3.28 (s, 3 H) 4.46 (m, 2 H) 7.48 (m, 3 H) 7.65 (d, J=8.82 Hz, 1 H)

8.04 (d, J=8.82 Hz, 2 H) 8.15 (d, J=8.46 Hz, 2 H) 8.54 (dd, J=8.09, 1.84 Hz, 1 H) 8.86 (dd,

J=4.60, 1.65 Hz, 1 H) 11.11 (s, 1 H) 14.14 (s, 1 H). MS (ESI) m/z 644 (M-H) $^-$.

【 1 8 7 7 】

20

実施例 4 1 7

3 - [({ 3 - [4 - ヒドロキシ - 1 - (3 - メチルブチル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル] - 1 , 1 - ジオキシド - 4 H - 1 , 2 , 4 - ベンゾチアジアジン - 7 - イル } アミノ) スルホニル] チオフェン - 2 - カルボン酸メチル

実施例 2 0 5 の生成物 (0 . 0 2 0 g 、 0 . 0 4 7 m m o l) のピリジン (0 . 2 m L) 溶液に、2 - (メトキシルカルボニル) チオフェン - 3 - スルホニルクロライド (0 . 0 1 4 g 、 0 . 0 5 6 m m o l) を加えた。反応混合物をマイクロ波リアクタで 1 0 0 °C にて 3 0 分間加熱した。反応液を冷却して 2 5 °C とし、酢酸エチル (4 0 m L) で希釈し、水およびブラインで洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮した。残留物を、9 9 : 1 塩化メチレン / メタノールを溶離液とするシリカゲルでクロマトグラフィー精製して、標題化合物を得た (1 5 m g 、 5 0 %) 。

30

【 1 8 7 8 】

【 化 6 9 2 】

 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.97 (d, J=6.25 Hz, 6 H) 1.56

(m, 2 H) 1.69 (m, 1 H) 3.89 (s, 3 H) 4.46 (m, 2 H) 7.50 (m, 4 H) 7.65 (d, J=8.82 Hz, 1 H)

8.01 (d, J=5.15 Hz, 1 H) 8.54 (dd, J=7.91, 1.65 Hz, 1 H) 8.88 (dd, J=4.60, 1.65 Hz, 1 H)

10.74 (s, 1 H) 14.06 (s, 1 H). MS (ESI) m/z 630 (M-H) $^-$.

40

【 1 8 7 9 】

実施例 4 1 8

3 - (8 - アミノ - 1 , 1 - ジオキシド - 4 , 7 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - h] [1 , 2 , 4] ベンゾチアジアジン - 3 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 1 - (3 - メチルブチル) - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 (1 H) - オン

実施例 3 7 7 の生成物 (2 4 m g 、 0 . 0 5 5 m m o l) を水 (0 . 1 m L) に懸濁させ、氷浴で冷却して 0 °C とした。そのスラリーに、臭化シアンのアセトニトリル溶液 (0 . 1 m L 、 0 . 0 6 7 m m o l) を加え、混合物を室温で 4 2 時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮して、標題化合物を得た (2 3 . 5 m g 、 9 2 %) 。その化合物を、実施例 1 D に記載の方法に従ってナトリウム塩に変換した。

50

【1880】

【化693】

MS (ESI) m/z 466 (M-H)⁻. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.97 (d, J=6.62 Hz, 6 H) 1.49 (s, 2 H) 1.65 (s, 1 H) 4.29 (d, J=8.46 Hz, 2 H) 6.01 (s, 2 H) 6.49 (s, 1 H) 6.78 (d, J=8.09 Hz, 1 H) 7.12 (dd, J=7.72, 4.41 Hz, 1 H) 7.30 (d, J=8.09 Hz, 1 H) 8.38 (m, 1 H) 8.51 (d, J=1.47 Hz, 1 H) 11.03 (s, 1 H).

【1881】

実施例 4 1 9

10

N - { 3 - [4 - ヒドロキシ - 1 - (3 - メチルブチル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル] - 1 , 1 - ジオキシド - 4 H - 1 , 2 , 4 - ベンゾチアジジン - 7 - イル } プロパン - 1 - スルホンアミド

実施例 205 の生成物 (21.5 g、0.05 mmol) のピリジン (1 mL) 溶液に、1-プロパンスルホンクロライド (22.5 mL、0.2 mmol) を加えた。反応混合物をマイクロ波リアクタで 120 °C にて 120 分間加熱した。反応液を冷却して 25 °C とし、減圧下に濃縮した。残留物を水 (1 mL) で磨砕し、濾過し、1 : 1 ヘキサン : 酢酸エチルで洗浄した。粗生成物を、0.1 % トリフルオロ酢酸水溶液 / メタノール (90 / 10) から 0.1 % トリフルオロ酢酸水溶液 / メタノール (5 / 95) を溶離液とする逆相 HPLC でクロマトグラフィー精製して、標題化合物を得た (3 mg、11 %)。

20

【1882】

【化694】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.97 (m, 9 H) 1.57 (m, 2 H) 1.69 (m, 3 H) 3.17 (t, J=7.74 Hz, 2 H) 4.49 (t, J=7.74 Hz, 2 H) 7.50 (dd, J=7.91, 4.60 Hz, 1 H) 7.58 (dd, J=8.82, 2.57 Hz, 1 H) 7.64 (d, J=2.21 Hz, 1 H) 7.75 (d, J=8.82 Hz, 1 H) 8.56 (dd, J=7.72, 1.84 Hz, 1 H) 8.90 (dd, J=4.41, 1.84 Hz, 1 H) 10.35 (s, 1 H) 14.09 (s, 1 H). MS (ESI) m/z 532 (M-H)⁻.

【1883】

30

実施例 4 2 0

2 - クロロ - N - { 3 - [4 - ヒドロキシ - 1 - (3 - メチルブチル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル] - 1 , 1 - ジオキシド - 4 H - 1 , 2 , 4 - ベンゾチアジジン - 7 - イル } ベンゼンスルホンアミド

実施例 205 の生成物 (21.5 g、0.05 mmol) のピリジン (1 mL) 溶液に、2-クロロベンゼンスルホンクロライド (27 mL、0.2 mmol) を加えた。反応混合物をマイクロ波リアクタで 120 °C にて 120 分間加熱した。反応液を冷却して 25 °C とし、減圧下に濃縮した。残留物を水 (1 mL) で磨砕し、濾過し、1 : 1 ヘキサン : 酢酸エチルで洗浄した。粗生成物を、199 : 1 塩化メチレン : メタノールを溶離液とするシリカゲルでのクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た (14 mg、46 %)。

40

【1884】

【化695】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.96 (d, J=6.25 Hz, 6 H) 1.54 (m, 2 H) 1.67 (m, 1 H) 4.44 (t, J=7.71 Hz, 2 H) 7.57 (m, 7 H) 8.11 (d, J=8.46 Hz, 1 H) 8.52 (dd, J=8.09, 1.84 Hz, 1 H) 8.86 (dd, J=4.78, 1.84 Hz, 1 H) 11.24 (s, 1 H) 13.99 (s, 1 H). MS (ESI) m/z 600 (M-H)⁻.

【1885】

50

実施例 4 2 1

1-クロロ-N-{3-[4-ヒドロキシ-1-(3-メチルブチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジアジン-7-イル}メタンスルホンアミド

実施例 205 の生成物 (21.5 g、0.05 mmol) のピリジン (1 mL) 溶液に、クロロメチルスルホニルクロライド (18 mL、0.2 mmol) を加えた。反応混合物をマイクロ波リアクタで 120 °C にて 120 分間加熱した。反応液を冷却して 25 °C とし、減圧下に濃縮した。残留物を水 (1 mL) で磨砕し、濾過し、1:1 ヘキサン:酢酸エチルで洗浄した。粗生成物を、[0.1% トリフルオロ酢酸/水] / メタノール (90/10) から [0.1% トリフルオロ酢酸/水] / メタノール (5/95) を溶離液とする逆相勾配でのクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た (6 mg、22%)。

【1886】

【化696】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.99 (d, J=6.62 Hz, 6 H) 1.57 (m, 2 H) 1.69 (m, 1 H) 4.49 (t, J=7.74 Hz, 2 H) 5.18 (s, 2 H) 7.51 (dd, J=7.91, 4.60 Hz, 1 H) 7.62 (dd, J=8.82, 2.57 Hz, 1 H) 7.67 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 7.77 (d, J=8.82 Hz, 1 H) 8.56 (dd, J=8.09, 1.84 Hz, 1 H) 8.90 (dd, J=4.41, 1.84 Hz, 1 H) 10.91 (s, 1 H) 14.10 (s, 1 H). MS (ESI) m/z 538 (M-H)⁻.

20

【1887】

実施例 4 2 2

N-{3-[4-ヒドロキシ-1-(3-メチルブチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジアジン-7-イル}ブタン-1-スルホンアミド

実施例 205 の生成物 (21.5 g、0.05 mmol) のピリジン (1 mL) 溶液に、1-ブタンスルホニルクロライド (26 mL、0.2 mmol) を加えた。反応混合物をマイクロ波リアクタで 120 °C にて 120 分間加熱した。反応液を冷却して 25 °C とし、減圧下に濃縮した。残留物を水 (1 mL) で磨砕し、濾過し、1:1 ヘキサン:酢酸エチルで洗浄した。粗生成物を、199:1 塩化メチレン:メタノールを溶離液とするシリカゲルでクロマトグラフィー精製して、標題化合物を得た (8 mg、29%)。

【1888】

【化697】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.84 (t, J=7.35 Hz, 3 H) 0.98 (d, J=6.62 Hz, 6 H) 1.37 (m, 2 H) 1.56 (m, 2 H) 1.69 (m, 3 H) 3.19 (t, J=7.74 Hz, 2 H) 4.48 (t, J=7.74 Hz, 2 H) 7.50 (dd, J=7.91, 4.60 Hz, 1 H) 7.58 (dd, J=9.01, 2.39 Hz, 1 H) 7.65 (d, J=2.21 Hz, 1 H) 7.75 (d, J=8.82 Hz, 1 H) 8.55 (dd, J=8.09, 1.84 Hz, 1 H) 8.89 (dd, J=4.41, 1.84 Hz, 1 H) 10.35 (s, 1 H) 14.07 (s, 1 H) 15.13 (s, 1 H). MS (ESI⁺) m/z 548 (M+H)⁺.

40

【1889】

実施例 4 2 3

2,6-ジクロロ-N-{3-[4-ヒドロキシ-1-(3-メチルブチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-イル]-1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジアジン-7-イル}ベンゼンスルホンアミド

実施例 205 の生成物 (21.5 g、0.05 mmol) のピリジン (1 mL) 溶液に、2,6-ジクロロベンゼンスルホニルクロライド (49、0.2 mmol) を加えた。反応混合物をマイクロ波リアクタで 120 °C にて 120 分間加熱した。反応液を冷却して 25 °C とし、減圧下に濃縮した。残留物を水 (1 mL) で磨砕し、濾過し、1:1 ヘキサ

50

ン：酢酸エチルで洗浄した。粗生成物を、399：1塩化メチレン：メタノールを溶離液とするシリカゲルでクロマトグラフィー精製して、標題化合物を得た（5 mg、16%）。

【1890】

【化698】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.97 (d, $J=6.62$ Hz, 6 H) 1.54 (m, 2 H) 1.67 (m, 1 H) 4.46 (m, 2 H) 7.47 (m, 2 H) 7.58 (m, 2 H) 7.68 (m, 3 H) 8.54 (dd, $J=7.72$, 1.84 Hz, 1 H) 8.88 (dd, $J=4.78$, 1.84 Hz, 1 H) 11.43 (s, 1 H) 14.02 (s, 1 H). MS (ESI) m/z 634 (M-H) $^-$.

10

【1891】

実施例 424

2-クロロ-6-（{3-〔4-ヒドロキシ-1-（イソブチルアミノ）-2-オキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-イル〕-1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-7-イル} オキシ）イソニコチン酸メチル

実施例 321 C の生成物（40.0 mg、0.138 mmol）、炭酸カリウム（19.1 mg、0.138 mmol）、酸化銅（II）（18.4 mg、0.23 mmol）および 2, 6-ジクロロイソニコチン酸メチル（28.4 mg、0.138 mmol）のピリジン（0.2 mL）中混合物を、125℃で加熱しながらマイクロ波リアクター中に 100 分間攪拌した。冷却して 25℃とした後、混合物をシリカゲル上に直接乗せ、0%から 5%メタノール／塩化メチレンの段階的勾配で溶離した。所望の生成物を含む分画を合わせ、濃縮した。酢酸エチル／ヘキサンを用いる残留物の再結晶によって、標題化合物を単離した（4.3 mg、68%）。

20

【1892】

【化699】

MS (ESI) m/z 596 (M-H) $^-$. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.13 (d, $J=6.62$ Hz, 6 H) 2.00 (m, 1 H) 2.84 (br m, 2 H) 3.99 (s, 3 H) 5.73 (br s, 1 H) 7.43 (m, 4 H) 7.62 (d, $J=8.46$ Hz, 1 H) 7.80 (m, 2 H) 7.96 (d, $J=8.46$ Hz, 1 H) 8.28 (d, $J=8.09$ Hz, 1 H) 14.37 (s, 1 H) 15.04 (s, 1 H).

30

【1893】

実施例 425 A

4-（ベンジルオキシ）-1-（3-メチルブチル）ピリジン-2（1 H）-オン

4-ベンジルオキシ-1 H-ピリジン-2-オン（1.0 g、4.97 mmol）および 1-ブロモ-3-メチルブタン（0.715 mL、5.96 mmol）の N, N-ジメチルホルムアミド（20 mL）溶液を、65℃で 5 日間にわたり 1, 8-ジアザビシクロ〔5.4.0〕ウンデク-7-エン（1.86 mL、12.43 mmol）で処理した。混合物を冷却して 25℃とし、水と塩化メチレンとの間で分配した。有機層を減圧下に濃縮した。残留物を、1%メタノール／塩化メチレンを溶離液とするシリカゲルでクロマトグラフィー精製して、標題化合物を得た（0.57 g、42%）。

40

【1894】

【化700】

MS (DCI/ NH_3) m/z 272 (M+H) $^+$. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 0.96 (d, $J=6.25$ Hz, 6 H) 1.61 (m, 3 H) 3.89 (m, 2 H) 4.99 (s, 2 H) 5.98 (dd, $J=7.54$, 2.76 Hz, 1 H) 6.06 (d, $J=1.84$ Hz, 1 H) 7.14 (d, $J=7.72$ Hz, 1 H) 7.39 (m, 5 H).

【1895】

実施例 425 B

50

4-ヒドロキシ-1-(3-メチルブチル)ピリジン-2(1H)-オン

実施例 4 2 5 A の生成物 (0.55 g、2.03 mmol) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液を、60℃で3時間にわたりギ酸アンモニウム (0.37 g、5.87 mmol) および触媒量の20%水酸化パラジウム/炭素で処理した。溶液を珪藻土で濾過し、濾液を濃縮して標題化合物を得た (0.21 g、57%)。

【1896】

【化701】

MS (DCI/NH₃) m/z 182 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.95 (d, J=6.25 Hz, 6 H) 1.60 (m, 3 H) 3.90 (m, 2 H) 6.09 (dd, J=7.35, 2.57 Hz, 1 H) 6.15 (d, J=2.21 Hz, 1 H) 7.17 (d, J=7.35 Hz, 1 H).

10

【1897】

実施例 4 2 5 C

3-[ビス(メチルチオ)メチレン]-1-(3-メチルブチル)ピリジン-2,4(1H,3H)-ジオン

実施例 4 2 5 B の生成物 (0.038 g、0.21 mmol) の1,4-ジオキサン (3 mL) 溶液を、40℃にて1時間にわたりピリジン (0.135 mL、1.68 mmol) およびメチル硫酸トリス(メチルチオ)メチル (文献 (Synthesis, 22-25, 1988 ; M. Barbero, S. Cadamuro, I. Degani, R. Fochi, A. Gatti, V. Regondi) の手順を用いて製造) (0.11 g、0.42 mmol) で処理した。追加のメチル硫酸トリス(メチルチオ)メチル (0.11 g、0.42 mmol) を加え、溶液を85℃で1時間加熱した。反応混合物を冷却して25℃とし、溶媒を温かい窒素気流下に除去した。残留物を、100%塩化メチレンおよび次に30%酢酸エチル/塩化メチレンを溶離液とする1グラムのオールテック・セブパックカートリッジでクロマトグラフィー精製して、標題化合物を得た (19 mg、33%)。

20

【1898】

【化702】

¹H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-D) δ 0.96 (d, J=6.25 Hz, 6 H) 1.58 (m, 3 H) 2.66 (s, 6 H) 3.78 (m, 2 H) 5.99 (d, J=7.35 Hz, 1 H) 7.06 (d, J=7.72 Hz, 1 H).

30

【1899】

実施例 4 2 5 D

2-アミノ-5-[(メチルスルホニル)アミノ]ベンゼンスルホンアミド

2,5-ジアミノベンゼンスルホンアミド (0.288 g、0.0015 mol、1当量)、塩化メチレン (5 mL) およびピリジン (5 mL) の混合物を0℃で攪拌した。メタンスルホニルクロライド (119 μL、0.0015 mol、1当量) を3分間かけて滴下した。反応混合物を昇温させて25℃とし、18時間攪拌した。反応混合物を減圧下に溶媒留去し、残留物を、0%から4%メタノール/塩化メチレンの段階的勾配を用いるシリカゲルでクロマトグラフィー精製して標題化合物を得た (収率68%)。

40

【1900】

【化703】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.87 (s, 3 H) 3.39 (s, 1 H) 5.80 (s, 1 H) 6.78 (d, J=8.82 Hz, 1 H) 7.13 (dd, J=8.64, 2.39 Hz, 1 H) 7.29 (s, 2 H) 7.45 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 9.21 (m, 1 H). MS (ESI⁺) m/z=266 (M+H)⁺.

【1901】

50

実施例 4 2 5 E

N - { 3 - [4 - ヒドロキシ - 1 - (3 - メチルブチル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル] - 1 , 1 - ジオキシド - 4 H - 1 , 2 , 4 - ベンゾチアジアジン - 7 - イル } メタンスルホンアミド

実施例 4 2 5 C の生成物 (0 . 0 1 9 g 、 0 . 0 6 7 m m o l) および実施例 4 2 5 D の生成物 (0 . 0 1 8 g 、 0 . 0 6 7 m m o l) の 1 , 4 - ジオキサン溶液を 1 0 0 °C で 1 時間加熱した。溶媒を温かい窒素気流下に除去し、残留物を 1 0 % から 1 0 0 % アセトニトリル / 0 . 1 % トリフルオロ酢酸水溶液の勾配を用いるウォーターズ・シンメトリー C 8 カラム (2 5 m m × 1 0 0 m m 、 粒径 7 μ m) での分取 H P L C によって精製して、
 10
 標題化合物を得た (0 . 0 0 7 g 、 2 3 %) 。

【 1 9 0 2 】

【 化 7 0 4 】

MS (ESI) m/z 453 (M-H)⁻. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆)

δ 0.93 (d, J=6.25 Hz, 6 H) 1.58 (m, 3 H) 3.08 (s, 3 H) 3.99 (m, 2 H) 6.33 (d, J=6.62 Hz, 1 H)
 7.57 (m, 2 H) 7.67 (d, J=8.82 Hz, 1 H) 8.07 (d, J=6.62 Hz, 1 H) 10.25 (s, 1 H) 13.84 (s, 1 H)
 14.28 (s, 1 H).

【 1 9 0 3 】

実施例 4 2 6 A

1 - ベンジル - 4 - ヒドロキシピリジン - 2 - (1 H) - オン

文献 (Eschenhof, et. al., Tetrahedron, v 48, 30, p 6225-6230, 1992) の方法によって、標題化合物を製造した。

【 1 9 0 4 】

実施例 4 2 6 B

1 - ベンジル - 3 - [ビス (メチルチオ)] - 3 - [ビス (メチルチオ) メチレン] ピリジン - 2 , 4 (1 H , 3 H) - ジオン

実施例 4 2 6 A の生成物 (0 . 1 2 4 g 、 0 . 6 2 m m o l) の 1 , 4 - ジオキサン (6 m L) 溶液を、 4 0 °C にて 1 5 分間にわたりピリジン (0 . 4 0 0 m L 、 4 . 9 6 m m o l) およびメチル硫酸トリス (メチルチオ) メチル (文献 (Synthesis, 22-25, 1988; M. Barbero, S. Cadamuro, I. Degani, R. Fochi, A. Gatti, V. Regondi) の手順を用いて製造) (0 . 3 2 g 、 1 . 2 4 m m o l) で処理した。追加のメチル硫酸トリス (メチルチオ) メチル (0 . 3 2 g 、 1 . 2 4 m m o l) を加え、溶液を 9 0 °C で 1 時間加熱した。溶媒を温かい窒素気流下に除去し、残留物を 1 0 0 % 塩化メチレンおよび次に 3 0 % 酢酸エチル / 塩化メチレンを溶離液とする 1 グラムのオールテック・セブパックカートリッジを用いて精製して、標題化合物を得た (7 9 m g 、 4 2 %) 。

【 1 9 0 5 】

【 化 7 0 5 】

¹H NMR (300 MHz, ~~メチレン-D~~) δ 2.68 (s, 6 H) 4.99

(s, 2 H) 6.11 (d, J=7.72 Hz, 1 H) 7.17 (d, J=8.09 Hz, 1 H) 7.33 (m, 5 H).

【 1 9 0 6 】

実施例 4 2 6 C

N - [3 - (1 - ベンジル - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 1 , 1 - ジオキシド - 4 H - 1 , 2 , 4 - ベンゾチアジアジン - 7 - イル] メタンスルホンアミド

実施例 4 2 6 B の生成物 (0 . 0 2 8 g 、 0 . 0 9 2 m m o l) および実施例 4 2 5 D の生成物 (0 . 0 2 5 g 、 0 . 0 9 2 m m o l) の 1 , 4 - ジオキサン溶液を 1 0 0 °C で 4 0 分間加熱した。溶媒を温かい窒素気流下に除去し、残留物を水および酢酸エチルで磨碎した。有機層における沈殿を濾過し、乾燥して、標題化合物を得た (0 . 0 0 6 g 、 1
 50

2 %) 。

【1907】

【化706】

MS (ESI) m/z 473 (M-H)⁻. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-D₆) δ 3.06 (s, 3 H) 5.21 (s, 2 H) 6.38 (d, $J=4.88$ Hz, 1 H) 7.34 (m, 5 H) 7.55 (m, 3 H) 8.18 (d, $J=3.05$ Hz, 1 H) 10.25 (s, 1 H) 13.87 (s, 1 H) 14.05 (s, 1 H).

【1908】

実施例 427

N-[(3-{1-[(シクロプロピルメチル)アミノ]-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-イル}-1,1-ジオキシド-4H-チエノ[2,3-e][1,2,4]チアジアジン-7-イル)メチル)エタンスルホンアミド

実施例 353E の生成物 (16.1 mg、0.036 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (0.4 mL) 溶液に、トリエチルアミン (0.011 mL、0.079 mmol) を加えた。混合物を冷却して 0 °C とし、エタンスルホンクロライド (0.0036 mL、0.038 mmol) を加えた。混合物を昇温させて 23 °C とし、2 時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮した。残留物を、10 % アセトニトリル / [0.1 % トリフルオロ酢酸 / 水] から 95 % アセトニトリル / [0.1 % トリフルオロ酢酸 / 水] の勾配を溶離液とする逆相クロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た (7.7 mg、40 %)。標題化合物 (7.7 mg、0.014 mmol) の水 (0.4 mL) 溶液に 1 N 水酸化ナトリウム (0.029 mL、0.0029 mmol) を加え、30 分間攪拌することで、標題化合物のナトリウム塩を製造した。反応混合物を減圧下に濃縮した。

【1909】

【化707】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.21 (bs, 2 H) 0.46 (d, 2 H) 0.99 (m, 1 H) 1.19 (t, 3 H) 3.01 (q, 2 H) 4.23 (s, 2 H) 5.85 (t, $J=6.62$ Hz, 1 H) 6.79 (s, 1 H) 6.93 (t, $J=7.54$ Hz, 1 H) 7.35 (t, $J=6.99$ Hz, 2 H) 7.59 (d, $J=8.09$ Hz, 1 H) 7.95 (d, $J=6.62$ Hz, 1 H).

【1910】

実施例 428

N-[(3-{1-[(シクロプロピルメチル)アミノ]-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-イル}-1,1-ジオキシド-4H-チエノ[2,3-e][1,2,4]チアジアジン-7-イル)メチル)プロパン-1-スルホンアミド

実施例 353E の生成物 (16.7 mg、0.037 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (0.4 mL) 溶液にトリエチルアミン (0.011 mL、0.079 mmol) を加えた。混合物を冷却して 0 °C とし、1-プロパンスルホンクロライド (0.005 mL、0.041 mmol) を加えた。混合物を昇温させて 23 °C とし、1.5 時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮した。残留物を、10 % アセトニトリル / [0.1 % トリフルオロ酢酸 / 水] から 95 % アセトニトリル / [0.1 % トリフルオロ酢酸 / 水] の勾配を溶離液とする逆相クロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た (9.9 mg、48 %)。

【1911】

【化 7 0 8】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.15 (d, $J=4.04$ Hz, 2 H) 0.42 (d, $J=7.35$ Hz, 2 H) 0.99 (m, 4 H) 1.69 (m, 2 H) 2.84 (d, $J=7.35$ Hz, 2 H) 3.06 (m, 2 H) 4.27 (d, $J=6.25$ Hz, 2 H) 6.35 (bs, 1 H) 7.37 (s, 1 H) 7.42 (t, $J=7.54$ Hz, 2 H) 7.75 (t, $J=6.07$ Hz, 1 H) 7.87 (t, $J=7.17$ Hz, 1 H) 8.07 (d, $J=8.46$ Hz, 1 H) 8.15 (dd, 1 H) 14.52 (bs, 1 H).

【1 9 1 2】

実施例 4 2 9

N-[(3-{1-[(シクロプロピルメチル)アミノ]-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-イル}-1, 1-ジオキシド-4 H-チエノおよび 2, 3-e) [1, 2, 4] チアジアジン-7-イル)メチル]プロパン-2-スルホンアミド 10

実施例 3 5 3 E の生成物 (16.2 mg, 0.036 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (0.4 mL) 溶液に、トリエチルアミン (0.011 mL, 0.079 mmol) を加えた。混合物を冷却して 0℃とし、イソプロピルスルホニルクロライド (0.0043 mL, 0.038 mmol) を加えた。混合物を昇温させて 23℃とし、3時間攪拌した。追加のイソプロピルスルホニルクロライド (0.006 mL, 0.055 mmol) を加え、反応混合物を 23℃で 15時間攪拌した。反応混合物を 50℃で 2時間攪拌した。追加のトリエチルアミン (0.040 mL, 0.287 mmol) およびイソプロピルスルホニルクロライド (0.010 mL, 0.091 mmol) を加え、反応混合物を 50℃で 2時間攪拌した。反応混合物を冷却して 25℃とし、減圧下に濃縮した。残留物を、10%アセトニトリル/[0.1%トリフルオロ酢酸/水] から 95%アセトニトリル/[0.1%トリフルオロ酢酸/水] の勾配を溶離液とする逆相クロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た (6.7 mg, 33%)。実施例 1 D の手順に従って標題化合物のナトリウム塩を製造した。 20

【1 9 1 3】

【化 7 0 9】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.21 (bs, 2 H) 0.48 (d, 2 H) 0.98 (m, 1 H) 1.24 (d, $J=6.99$ Hz, 6 H) 3.19 (m, 1 H) 4.25 (s, 2 H) 5.85 (t, 1 H) 6.76 (s, 1 H) 6.92 (t, 1 H) 7.34 (m, 2 H) 7.57 (d, 1 H) 7.96 (d, 1 H). 30

【1 9 1 4】

実施例 4 3 0

N-[(3-{1-[(シクロプロピルメチル)アミノ]-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-イル}-1, 1-ジオキシド-4 H-チエノ [2, 3-e) [1, 2, 4] チアジアジン-7-イル)メチル]ベンゼンスルホンアミド

実施例 3 5 3 E の生成物 (16.9 mg, 0.038 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (0.4 mL) 溶液にトリエチルアミン (0.012 mL, 0.083 mmol) およびベンゼンスルホニルクロライド (0.006 mL, 0.042 mmol) を加えた。反応混合物を 23℃で 0.75時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮した。残留物を、10%アセトニトリル/[0.1%トリフルオロ酢酸/水] から 95%アセトニトリル/[0.1%トリフルオロ酢酸/水] の勾配を溶離液とする逆相クロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た (10.7 mg, 48%)。 40

【1 9 1 5】

【化 7 1 0】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.14 (d, $J=4.04$ Hz, 2 H) 0.41 (d, $J=7.72$ Hz, 2 H) 1.01 (m, $J=7.54$, 7.54 Hz, 1 H) 2.83 (d, $J=6.99$ Hz, 2 H) 4.07 (d, $J=6.25$ Hz, 2 H) 6.38 (bs, 1 H) 7.30 (s, 1 H) 7.41 (t, $J=7.54$ Hz, 1 H) 7.65 (m, 3 H) 7.86 (m, 3 H) 8.06 (d, $J=8.82$ Hz, 1 H) 8.15 (d, $J=6.99$ Hz, 1 H) 8.42 (t, $J=6.25$ Hz, 1 H) 14.43 (bs, 1 H).

【1 9 1 6】

実施例 4 3 1

N-[(3-{1-[(シクロプロピルメチル)アミノ]-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-イル}-1, 1-ジオキシド-4H-チエノ[2, 3-e][1, 2, 4]チアジアジン-7-イル)メチル)-1-フェニルメタンスルホンアミド

実施例 3 5 3 E の生成物 (16.5 mg, 0.037 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (0.4 mL) 溶液に、トリエチルアミン (0.011 mL, 0.079 mmol) を加えた。混合物を冷却して 0℃とし、 α -トルエンスルホンクロライド (0.008 g, 0.041 mmol) を加えた。反応混合物を昇温させて 23℃とし、0.5 時間攪拌した。反応混合物を加熱して 50℃とし、1.75 時間攪拌した。追加のトリエチルアミン (0.010 mL, 0.074 mmol) および α -トルエンスルホンクロライド (0.007 g, 0.037 mmol) を加え、反応混合物を 23℃で 1 時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮した。残留物を、10%アセトニトリル/[0.1%トリフルオロ酢酸/水] から 95%アセトニトリル/[0.1%トリフルオロ酢酸/水] の勾配を溶離液とする逆相クロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た (7.7 mg, 35%)。

【1 9 1 7】

【化 7 1 1】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.15 (d, $J=4.04$ Hz, 2 H) 0.42 (d, $J=7.72$ Hz, 2 H) 1.00 (m, 1 H) 2.84 (d, $J=7.35$ Hz, 2 H) 4.23 (d, $J=5.52$ Hz, 2 H) 4.44 (s, 2 H) 6.37 (bs, 1 H) 7.32 (s, 1 H) 7.42 (m, 6 H) 7.86 (m, 2 H) 8.07 (d, $J=8.46$ Hz, 1 H) 8.16 (dd, 1 H) 14.50 (bs, 1 H).

【1 9 1 8】

実施例 4 3 2 A

1-(シクロブチルアミノ)-4-ヒドロキシキノリン-2(1H)-オン

実施例 3 5 0 A の生成物 (0.516 g, 2.9 mmol) およびシクロブタノン (1.05 g, 15.0 mmol) の酢酸 (0.90 g, 15.0 mmol) およびメタノール (20 mL) 溶液に、水素化シアノホウ素ナトリウム (0.94 g, 15.0 mmol) を滴下し、48 時間攪拌し、濃縮した。残留物を 0.5 M 重炭酸ナトリウム水溶液で処理し、1 M 塩酸で pH 2 の酸性とし、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチルをブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮した。粗取得物を、3:2 ヘキサン/酢酸エチルを溶離液とするシリカゲルでクロマトグラフィー精製して、標題化合物を得た (0.400 g, 60%)。

【1 9 1 9】

【化 7 1 2】

MS (ESI $^+$) m/z 231 (M+H) $^+$. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ

1.52 (m, 1 H) 1.63 (m, 1 H) 1.96 (m, 4 H) 3.64 (m, 1 H) 5.91 (s, 1 H) 6.26 (d, $J=6.62$ Hz, 1 H) 7.20 (t, $J=8.09$ Hz, 1 H) 7.61 (m, 1 H) 7.84 (m, 2 H) 11.42 (s, 1 H).

【1 9 2 0】

実施例 4 3 2 B

10

20

30

40

50

3-〔ビス(メチルチオ)メチレン〕-1-(シクロブチルアミノ)キノリン-2,4-(1H,3H)-ジオン

実施例432Aの生成物(0.115g、0.5mmol)およびメチル硫酸トリス(メチルチオ)メチル(文献(Synthesis, 22-25, 1988; M. Barbero, S. Cadamuro, I. Degani, R. Fochi, A. Gatti, V. Regondi)の手順を用いて製造)(0.27g、1.0mmol)のピリジン(0.316g、4.0mmol)およびジオキサン(5.0mL)溶液を60℃で30分間加熱した。追加のメチル硫酸トリス(メチルチオ)メチルを加え(0.27g、1.0mmol)、加熱を30分間続けた。混合物を冷却して25℃とし、酢酸エチルと水との間で分配した。酢酸エチル層を水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮した。粗取得物を、95/5塩化メチレン/酢酸エチルを溶離液とするシリカゲルでクロマトグラフィー精製して、標題化合物を得た(0.146g、収率87%)。

【1921】

【化713】

MS (ESI⁺) m/z 335 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.54 (m, 1H) 1.66 (m, 1H) 1.99 (m, 4H) 2.61 (s, 6H) 3.62 (m, 1H) 6.18 (d, J=6.25 Hz, 1H) 7.15 (t, J=7.54 Hz, 1H) 7.63 (m, 1H) 7.72 (d, J=8.09 Hz, 1H) 7.98 (dd, J=7.91, 1.29 Hz, 1H).

【1922】

実施例432C

N-{3-〔1-(シクロブチルアミノ)-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-イル〕-1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジジン-7-イル}メタンスルホンアミド

実施例425Dの生成物(0.195g、0.585mmol、1.5当量)および実施例432Bの生成物(0.100g、0.390mmol、1.5当量)の脱水ジオキサン(10mL)中混合物を120℃で1時間加熱した。冷却して25℃とした後、反応混合物をメタノール(20mL)およびジエチルエーテル(20mL)で処理し、沈殿生成物を減圧濾過によって回収して、標題化合物を得た(25mg、収率12%)。

【1923】

【化714】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.69 (m, 2H) 2.13 (m, 4H) 3.10 (s, 3H) 3.77 (m, 1H) 6.57 (s, 1H) 7.44 (t, J=7.35 Hz, 1H) 7.65 (m, 3H) 7.89 (t, J=7.35 Hz, 1H) 8.06 (d, J=8.46 Hz, 1H) 8.16 (d, J=7.72 Hz, 1H) 10.31 (s, 1H) 14.16 (s, 1H) 15.03 (s, 1H). MS (ESI⁺) m/z=504 (M+H)⁺.

【1924】

実施例433

N-(3-{1-〔(シクロプロピルメチル)アミノ〕-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-イル}-1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジジン-7-イル)メタンスルホンアミド

実施例353Bの生成物(0.090g、0.269mmol、1当量)および実施例425Dの生成物(0.071g、0.269mmol、1当量)の脱水ジオキサン(5mL)溶液を120℃で1時間加熱した。反応混合物を冷却して25℃とした後、メタノール(20mL)およびジエチルエーテル(20mL)を加え、沈殿生成物を減圧濾過によって回収して、標題化合物を得た(21mg、収率15.5%)。

【1925】

【化 7 1 5】

 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ

0.16 (m, 2 H) 0.41 (m, 2 H) 1.07 (m, 1 H) 2.85 (m, 2 H) 3.10 (s, 3 H) 6.44 (m, 1 H) 7.44 (t, $J=7.54$ Hz, 1 H) 7.62 (m, 2 H) 7.71 (m, 1 H) 7.90 (t, $J=7.91$ Hz, 1 H) 8.10 (d, $J=8.46$ Hz, 1 H) 8.17 (d, $J=6.99$ Hz, 1 H) 10.30 (m, 1 H) 14.15 (m, 1 H). MS (ESI $^+$) $m/z=504$ (M+H) $^+$.

【1 9 2 6】

実施例 4 3 4

4-ヒドロキシ-3-[8-(ヒドロキシル)-1, 1-ジオキシド-4, 9-ジヒドロイミダゾ [4, 5-h] [1, 2, 4] ベンゾチアジアジン-3-イル]-1-(3-メチルブチル)-1, 8-ナフチリジン-2 (1 H)-オン

実施例 3 7 7 の生成物 (14 mg、0.033 mmol) を、4 N HCl (0.5 mL) およびグリコール酸 (4 mg、0.052 mmol) で処理し、得られた混合物を 24 時間加熱還流した。混合物を減圧下に濃縮して白色ペースト状固体を得た。固体を、95:5 塩化メチレン:メタノールを溶離液とするシリカゲルでのクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た (10 mg、63%)。実施例 1 D に記載の方法に従って、標題化合物をナトリウム塩に変換した。

【1 9 2 7】

【化 7 1 6】

MS (ESI $^+$) m/z : 483. ^1H

NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.97 (d, $J=6.25$ Hz, 6 H) 1.50 (s, 1 H) 1.64 (d, $J=6.99$ Hz, 1 H) 3.87 (s, 1 H) 4.08 (d, $J=6.62$ Hz, 1 H) 4.30 (d, $J=6.99$ Hz, 1 H) 4.54 (s, 1 H) 4.66 (d, $J=6.62$ Hz, 1 H) 4.73 (s, 1 H) 5.33 (d, $J=6.62$ Hz, 1 H) 7.04 (d, $J=8.82$ Hz, 1 H) 7.14 (dd, $J=7.35, 4.78$ Hz, 1 H) 7.76 (d, $J=8.82$ Hz, 1 H) 8.39 (dd, $J=7.54, 2.02$ Hz, 1 H) 8.53 (m, 1 H) 12.49 (s, 1 H).

【1 9 2 8】

実施例 4 3 5 A

2-クロロエチル ({3-[4-ヒドロキシ-1-(3-メチルブチル)-2-オキシ-1, 2-ジヒドロ-1, 8-ナフチリジン-3-イル]-1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-7-イル} アミノ) スルホニルカーバメート

クロルスルホニルイソシアネート (33 mg、0.23 mmol) の塩化メチレン (8 mL) 溶液を冷却して 0 °C とし、2-クロロエタノール (18.8 mg、0.23 mmol) を滴下した。混合物を 0 °C で 90 分間攪拌し、次に実施例 2 0 5 の生成物 (100 mg、0.23 mmol) およびトリエチルアミン (71 mg、0.70 mmol) を含む塩化メチレン (2 mL) 溶液を加えた。混合物を 25 °C で 24 時間攪拌し、塩化メチレン (25 mL) と 1 N 塩酸水溶液 (20 mL) との間で分配した。得られた有機層を分離し、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、標題化合物を得た (96 mg、67%)。

【1 9 2 9】

【化 7 1 7】

MS (ESI) m/z 611 (M-

H) $^-$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.98 (d, $J=6.62$ Hz, 6 H) 1.57 (m, 2 H) 1.69 (m, 1 H) 3.78 (m, 2 H) 4.32 (m, 2 H) 4.49 (m, 2 H) 7.51 (m, 2 H) 7.63 (s, 1 H) 7.77 (d, $J=9.19$ Hz, 1 H) 8.56 (dd, $J=7.72, 1.10$ Hz, 1 H) 8.90 (dd, $J=4.41, 1.47$ Hz, 1 H) 11.15 (s, 1 H) 12.26 (s, 1 H) 14.10 (s, 1 H).

【1930】

実施例435B

N-〔3-〔4-ヒドロキシ-1-(3-メチルブチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-イル〕-1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジジン-7-イル〕-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-スルホンアミド

実施例435Aの生成物(90mg、0.147mmol)の塩化メチレン(10mL)溶液に、トリエチルアミン(1mL)を加えた。混合物を25℃で6時間攪拌した。反応液を1N塩酸水溶液(10mL)で処理し、塩化メチレン(20mL)で抽出した。有機層を分離し、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、標題化合物を無色固体として得た(70mg、82%)。 10

【1931】

【化718】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.98 (d, $J=6.62$ Hz, 6 H) 1.57 (m, 2 H) 1.69 (m, 1 H) 3.98 (m, 2 H) 4.36 (m, 2 H) 4.48 (m, 2 H) 7.49 (dd, $J=7.72, 4.78$ Hz, 1 H) 7.60 (m, 1 H) 7.62 (s, 1 H) 7.75 (d, $J=8.82$ Hz, 1 H) 8.56 (m, 1 H) 8.89 (m, 1 H) 11.59 (s, 1 H) 14.15 (s, 1 H).

【1932】

実施例435C

N-〔3-(4-ヒドロキシ-1-イソペンチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-イル)-1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジジン-7-イル〕-N'-(2-フェニルエチル)スルファミド

実施例435Bの生成物(28mg、0.05mmol)およびフェネチルアミン(6mg、0.05mmol)のアセトニトリル(10mL)およびトリエチルアミン(0.5mL)中混合物を18時間加熱還流した。反応混合物を冷却して25℃とし、酢酸エチルで希釈し、1N HCl 10mL、次にブライン10mLで抽出した。有機層を脱水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。25%酢酸エチル/塩化メチレンを溶離液とするシリカゲルでの分取薄層クロマトグラフィーによって生成物を単離して、標題化合物2mg(収率10%)を得た。 20 30

【1933】

【化719】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.98 (d, $J=6.62$ Hz, 6 H) 1.57 (m, 2 H) 1.69 (m, 1 H) 2.68 (m, 2 H) 3.09 (m, 2 H) 4.49 (m, 2 H) 7.20 (m, 5 H) 7.46 (m, 1 H) 7.51 (m, 1 H) 7.60 (d, $J=2.21$ Hz, 1 H) 7.68 (d, $J=8.82$ Hz, 1 H) 7.97 (m, 1 H) 8.56 (dd, $J=8.09, 1.84$ Hz, 1 H) 8.89 (m, 1 H) 10.28 (s, 1 H) 14.13 (s, 1 H) 15.23 (s, 1 H).

【1934】

実施例436

3-〔3-(4-ヒドロキシ-1-イソペンチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ[1,8]ナフチリジン-3-イル)-1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジジン-7-イル〕ジアザチアン-1-カルボン酸ベンジル2,2-ジオキシド

クロスルホニルイソシアネート(24.5 μL 、0.281mmol)の塩化メチレン(2mL)溶液に、ベンジルアルコール(29 μL 、0.281mmol)を25℃で滴下し、25℃で30分間攪拌し、実施例205の生成物(100mg、0.234mmol)およびトリエチルアミン(130 μL 、0.936mmol)の塩化メチレン(3mL)溶液で処理し、25℃で2時間攪拌した。反応混合物を塩化メチレン(10mL)および1N塩酸水溶液(10mL)で処理した。得られた有機層を分離し、硫酸マグネシ 40 50

ウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、標題化合物を得た（122mg、81%）。

【1935】

【化720】

MS (ESI) m/z 639 (M-H)⁻. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ

0.99 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H), 1.59 (m, 2H), 1.66 (m, 1H), 4.49 (m, 2H), 5.12 (s, 2H), 7.32 (m, 5H), 7.48 (m, 2H), 7.65 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.57 (dd, $J = 7.7, 1.8$ Hz, 1H), 8.90 (dd, $J = .8, 1.8$ Hz, 1H), 11.17 (s, 1H), 12.19 (bs, 1H), 14.11 (bs, 1H).

【1936】

10

実施例 437

N-[3-(4-ヒドロキシ-1-イソペンチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ[1,8]ナフチリジン-3-イル)-1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジジン-7-イル]スルファミド

実施例 436 の生成物（40mg、0.0625mmol）のメタノール（5mL）溶液を10%パラジウム／炭素（20mg）で処理し、水素雰囲気下に25℃で5時間攪拌した。得られた溶液を濾過し、濾液を減圧下に濃縮して、標題化合物を得た（25mg、78%）。

【1937】

【化721】

20

MS (ESI) m/z 505 (M-

H)⁻. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.98 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H), 1.57 (m, 2H), 1.66 (m, 1H), 4.42 (m, 2H), 7.38 (m, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.59 (m, 1H), 8.52 (m, 1H), 8.82 (bs, 1H), 9.99 (bs, 1H).

【1938】

実施例 438

3-[3-(4-ヒドロキシ-1-イソペンチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ[1,8]ナフチリジン-3-イル)-1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジジン-7-イル]-1-プロピルジアザチアン-1-カルボン酸ベンジル 2,2-ジオキシド

30

トリフェニルホスフィン（1.5当量）の塩化メチレン溶液に、25℃でジエチルアゾジカルボキシレート（1.5当量）を滴下する。溶液を10分間攪拌し、次に実施例 436 の生成物（1当量）およびn-プロパノール（1.1当量）を含む塩化メチレン溶液を滴下する。得られた溶液を25℃で20時間攪拌し、次に塩化メチレンおよび1N塩酸水溶液を加える。得られた有機層を分離し、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過して、標題化合物を得る。

【1939】

実施例 439

40

N-[3-(4-ヒドロキシ-1-イソペンチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ[1,8]ナフチリジン-3-イル)-1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジジン-7-イル]-N-プロピルスルファミド

実施例 438 の生成物のメタノール溶液を10%パラジウム／炭素で処理し、水素雰囲気下に25℃で5時間攪拌する。得られた溶液を濾過し、濾液を減圧下に濃縮して、標題化合物を得る。

【1940】

実施例 440

3-[3-(4-ヒドロキシ-1-イソペンチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ[1,8]ナフチリジン-3-イル)-1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチア

50

ジアジン-7-イル] ジアザチアン-1-カルボン酸メチル 2, 2-ジオキシド

クロロスルホニルイソシアネート (4.9 μ L、0.0562 mmol) の塩化メチレン (2 mL) 溶液を攪拌しながら、それに 25 $^{\circ}$ C でメタノール (2.3 μ L、0.0562 mmol) を滴下した。30 分後、実施例 205 の生成物 (20 mg、0.0468 mmol) およびトリエチルアミン (26 μ L、0.187 mmol) の塩化メチレン (2 mL) 溶液を加え、25 $^{\circ}$ C で 24 時間攪拌した。反応混合物を塩化メチレン (10 mL) および 1 N 塩酸水溶液 (10 mL) で希釈した。得られた有機層を分離し、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、標題化合物をトリエチルアミン塩として得た (12 mg、39%)。

【1941】

【化722】

10

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.98 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.38 (m, 2H), 1.67 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 4.50 (m, 2H), 7.53 (m, 2H), 7.63 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.57 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 8.90 (dd, J = 4.4, 1.8 Hz, 1H), 11.15 (s, 1H), 12.10 (s, 1H), 14.10 (s, 1H). MS (ESI) m/z 563 (M-H) $^+$.

【1942】

実施例 441

3- [3- (4-ヒドロキシ-1-イソペンチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ [1, 8] ナフチリジン-3-イル) -1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-7-イル] -1-メチルジアザチアン-1-カルボン酸ベンジル 2, 2-ジオキシド

20

実施例 436 の生成物 (0.032 g、0.05 mmol) の 1:1 テトラヒドロフラン/メタノール (2 mL) 溶液に -10 $^{\circ}$ C で、トリメチルシリルジアゾメタン (2.0 M ヘキサン溶液、50 μ L、0.1 mmol) を滴下し、25 $^{\circ}$ C で 16 時間攪拌し、減圧下に濃縮した。残留物を、3% メタノール/塩化メチレンを溶離液とするシリカゲルでクロマトグラフィー精製して、標題化合物を得た (5 mg、収率 15%)。

【1943】

【化723】

30

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.99 (d, J = 6.25 Hz, 6 H) 1.58 (m, 2 H) 1.69 (m, 1 H) 3.21 (s, 3 H) 4.49 (m, 2 H) 5.19 (s, 2 H) 7.32 (m, 5 H) 7.46 (m, 1 H) 7.51 (dd, J = 7.91, 4.60 Hz, 1 H) 7.58 (d, J = 2.21 Hz, 1 H) 7.68 (d, J = 8.82 Hz, 1 H) 8.57 (dd, J = 8.09, 1.84 Hz, 1 H) 8.90 (dd, J = 4.78, 1.47 Hz, 1 H) 11.29 (s, 1 H) 14.09 (s, 1 H). MS (ESI) m/z 653 (M-H) $^+$.

【1944】

実施例 442

N- [3- (4-ヒドロキシ-1-イソペンチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ [1, 8] ナフチリジン-3-イル) -1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-7-イル] -N'-メチルスルファミド

40

実施例 441 の生成物 (14 mg、0.0214 mmol) のメタノール (3 mL) 溶液を、25 $^{\circ}$ C で 2 時間攪拌しながら、水素雰囲気下にて 10% パラジウム/炭素 (10 mg) と反応させた。溶液を濾過し、減圧下に濃縮して、標題化合物を得た (8 mg、73%)。

【1945】

【化 7 2 4】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0.94 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H), 1.57 (m, 2H), 1.69 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 4.45 (m, 2H), 7.50 (m, 2H), 7.62 (m, 2H), 8.57 (m, 1H), 8.84 (m, 1H), 10.18 (bs, 1H). MS (ESI $^-$) m/z 519 (M-H) $^-$.

【1 9 4 6】

実施例 4 4 3

3 - [3 - (4 - ヒドロキシ - 1 - イソペンチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ [1 , 8] ナフチリジン - 3 - イル) - 1 , 1 - ジオキシド - 4 H - 1 , 2 , 4 - ベンゾチア
ジアジン - 7 - イル] ジアザチアン - 1 - カルボン酸 2 - アミノエチル - 2 , 2 - ジオキ
シド

10

クロロスルホニルイソシアネート (7 . 3 μL 、0 . 0 8 4 3 mmol) の塩化メチレン (2 mL) 溶液に、25 $^{\circ}\text{C}$ で α -ブチル N - (2 - ヒドロキシエチル) カーバメート (1 3 . 6 mg、0 . 0 8 4 3 mmol) を加えた。30 分後、溶液を実施例 2 0 5 の生成物 (3 0 mg、0 . 0 7 0 3 mmol) およびトリエチルアミン (3 9 μL 、0 . 2 8 1 mmol) の塩化メチレン (2 mL) 溶液で処理し、24 時間攪拌した。反応混合物を塩化メチレン (1 0 mL) および 1 N 塩酸水溶液 (1 0 mL) で希釈した。得られた有機層を分離し、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物を、流量 4 0 mL / 分にて 8 分間かけての (1 0 分間の運転時間) 1 0 % から 1 0 0 % アセトニトリル / 1 0 mM 酢酸アンモニウム水溶液の勾配を用いるウォーターズ・シンメトリー C 8 カラム (2 5 mm $\times$ 1 0 0 mm、粒径 7 μm) での逆相分取 HPLC によって精製して、固体 8 mg を得た。その固体をトリフルオロ酢酸 (1 . 6 mL) および塩化メチレン (0 . 4 mL) の溶液で 2 5 $^{\circ}\text{C}$ にて 3 時間処理した。溶媒を減圧下に除去して、標題化合物をトリフルオロ酢酸塩として得た (1 2 mg、2 4 %) 。

20

【1 9 4 7】

【化 7 2 5】

 $^1\text{H NMR}$

(300 MHz, DMSO-d_6) δ 0.98 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H), 1.57 (m, 2H), 1.68 (m, 1H), 3.06 (m, 2H), 4.21 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 4.46 (m, 2H), 7.49 (m, 2H), 7.63 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.83 (bs, 2H), 8.55 (dd, $J = 7.7, 1.8$ Hz, 1H), 8.86 (m, 1H). MS (ESI $^-$) m/z 592 (M-H) $^-$.

30

【1 9 4 8】

実施例 4 4 4

N - シクロペンチル - N' - [3 - (4 - ヒドロキシ - 1 - イソペンチル - 2 - オキソ
- 1 , 2 - ジヒドロ [1 , 8] ナフチリジン - 3 - イル) - 1 , 1 - ジオキシド - 4 H -
1 , 2 , 4 - ベンゾチアジアジン - 7 - イル] スルファミド

実施例 4 3 5 B の生成物 (0 . 0 2 9 g、0 . 0 5 mmol) のアセトニトリル (2 mL) 溶液に、1 - アミノシクロペンタン (0 . 0 0 8 5 g、0 . 0 0 9 9 mL、0 . 1 mmol) を加えた。反応混合物をマイクロ波リアクタで 8 0 $^{\circ}\text{C}$ にて 2 時間加熱し、冷却して約 2 5 $^{\circ}\text{C}$ とした。溶媒を温かい窒素ガス気流下に除去し、残留物を流量 4 0 mL / 分にて 8 分間かけての (1 0 分間の運転時間) 1 0 % から 1 0 0 % アセトニトリル / 1 0 mM 酢酸アンモニウム水溶液の勾配を用いるウォーターズ・シンメトリー C 8 カラム (2 5 mm $\times$ 1 0 0 mm、粒径 7 μm) での逆相分取 HPLC によって精製して、標題化合物を得た (1 1 mg、3 8 %) 。

40

【1 9 4 9】

【化 7 2 6】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.97 (d, $J=6.62$ Hz, 6 H) 1.51 (m, 11 H) 3.53 (m, 1 H) 4.48 (m, 2 H) 7.49 (m, 2 H) 7.60 (d, $J=2.57$ Hz, 1 H) 7.70 (d, $J=9.19$ Hz, 1 H) 7.83 (d, $J=7.35$ Hz, 1 H) 8.55 (dd, $J=8.09$, 1.84 Hz, 1 H) 8.88 (dd, $J=4.60$, 1.65 Hz, 1 H) 10.19 (s, 1 H) 14.06 (s, 1 H). (ESI-) m/z 573 (M-H) $^-$.

【1 9 5 0】

実施例 4 4 5

N-シクロブチル-N-[3-(4-ヒドロキシ-1-イソペンチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ[1, 8]ナフチリジン-3-イル)-1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-7-イル]スルファミド 10

実施例 4 3 5 B の生成物 (0.029 g、0.05 mmol) のアセトニトリル (2 mL) 溶液に、1-アミノシクロブタン (0.0071 g、0.0085 mL、0.1 mmol) を加えた。反応混合物をマイクロ波リアクタで 80 °C にて 2 時間加熱し、冷却して約 25 °C とした。溶媒を温かい窒素ガス気流下に除去し、残留物を流量 40 mL/分にて 8 分間かけての (10 分間の運転時間) 10 % から 100 % アセトニトリル/10 mM 酢酸アンモニウム水溶液の勾配を用いるウォーターズ・シンメトリー C8 カラム (25 mm $\times$ 100 mm、粒径 7 μ m) での逆相分取 HPLC によって精製して、標題化合物を得た (8 mg、28 %)。

20

【1 9 5 1】

【化 7 2 7】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.98 (d, $J=6.62$ Hz, 6 H) 1.64 (m, 7 H) 2.05 (m, 2 H) 3.68 (m, 1 H) 4.49 (m, 2 H) 7.50 (m, 2 H) 7.59 (d, $J=2.57$ Hz, 1 H) 7.73 (d, $J=8.82$ Hz, 1 H) 8.16 (d, $J=8.46$ Hz, 1 H) 8.56 (dd, $J=8.09$, 1.84 Hz, 1 H) 8.90 (dd, $J=4.60$, 1.65 Hz, 1 H) 10.17 (s, 1 H) 14.02 (s, 1 H). MS (ESI-) m/z 559 (M-H) $^-$.

【1 9 5 2】

A-825309.1

30

実施例 4 4 6 A

4-[({3-(4-ヒドロキシ-1-イソペンチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ[1, 8]ナフチリジン-3-イル)-1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-7-イル}アミノ)スルホニル)アミノ]-1-ピペリジニルカルボン酸 tert-ブチル

実施例 4 3 5 B の生成物 (0.029 g、0.05 mmol) のアセトニトリル (2 mL) 溶液に、N-1-Boc-4-アミノピペリジン (0.020 g、0.1 mmol) を加えた。反応混合物をマイクロ波リアクタで 80 °C にて 2 時間加熱し、冷却して約 25 °C とした。溶媒を温かい窒素ガス気流下に除去し、残留物を流量 40 mL/分にて 8 分間かけての (10 分間の運転時間) 10 % から 100 % アセトニトリル/10 mM 酢酸アンモニウム水溶液の勾配を用いるウォーターズ・シンメトリー C8 カラム (25 mm $\times$ 100 mm、粒径 7 μ m) での逆相分取 HPLC によって精製して、標題化合物を得た (12 mg、35 %)。

40

【1 9 5 3】

実施例 4 4 6 B

N-[3-(4-ヒドロキシ-1-イソペンチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ[1, 8]ナフチリジン-3-イル)-1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-7-イル]-N'-(4-ピペリジニル)スルファミド

実施例 4 4 6 A の生成物 (0.012 g、0.017 mmol) を塩化水素の 1, 4-ジオキサン溶液 (4 N、3 mL) に溶かした。混合物を 25 °C で 18 時間攪拌した。溶媒

50

を減圧下に除去して、標題化合物をその塩酸塩として得た（10 mg、92%）。

【1954】

【化728】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.99 (d, $J=6.25$ Hz, 6 H) 1.70 (m, 7 H) 2.95 (m, 2 H) 3.16 (m, 3 H) 4.49 (m, 2 H) 7.50 (m, 2 H) 7.63 (d, $J=2.21$ Hz, 1 H) 7.73 (d, $J=9.19$ Hz, 1 H) 8.17 (d, $J=7.35$ Hz, 1 H) 8.52 (m, 1 H) 8.56 (dd, $J=7.91, 1.65$ Hz, 1 H) 8.75 (m, 1 H) 8.90 (dd, $J=4.60, 1.65$ Hz, 1 H) 10.34 (s, 1 H) 14.08 (s, 1 H). MS (ESI-) m/z 588 (M-H) $^-$.

10

【1955】

A-825311.0 実施例 447 DL2

N-(2-ヒドロキシエチル)-N'-[3-(4-ヒドロキシ-1-イソペンチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ[1,8]ナフチリジン-3-イル)-1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジアジン-7-イル]スルファミド

実施例 435B の生成物（0.006 g、0.0104 mmol）のテトラヒドロフラン（2 mL）溶液に、水（0.1 mL）およびナトリウムエトキシドのエタノール溶液（20 重量%、1 mL）を加えた。混合物を 25℃で 24 時間攪拌した。反応液を温かい窒素ガス気流下濃縮し、残留物を攪拌しながら 1 N 塩酸（2 mL）で 10 分間処理した。得られた固体を濾過し、乾燥して、標題化合物を得た（4 mg、70%）。

20

【1956】

【化729】

$^1\text{H NMR}$

(300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.99 (d, $J=6.62$ Hz, 6 H) 1.58 (m, 2 H) 1.71 (m, 1 H) 2.92 (m, 2 H) 3.39 (m, 2 H) 4.50 (m, 2 H) 7.51 (m, 2 H) 7.61 (d, $J=2.21$ Hz, 1 H) 7.72 (d, $J=8.82$ Hz, 1 H) 7.80 (t, $J=5.88$ Hz, 1 H) 8.56 (dd, $J=8.09, 1.84$ Hz, 1 H) 8.89 (dd, $J=4.41, 1.47$, 1 H) 10.21 (s, 1 H) 14.08 (s, 1 H). MS (ESI-) m/z 549 (M-H) $^-$.

【1957】

実施例 448

3-[({3-(4-ヒドロキシ-1-イソペンチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ[1,8]ナフチリジン-3-イル)-1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジアジン-7-イル}アミノ)スルホニル)アミノ]プロパンアミド

実施例 435B の生成物（0.029 g、0.05 mmol）のアセトニトリル（2 mL）溶液に、グリシンアミド塩酸塩（0.0125 g、0.1 mmol）および炭酸カリウム（0.4 mmol）を加えた。反応混合物をマイクロ波リアクタで 80℃にて 2 時間加熱し、冷却して約 25℃とした。溶媒を温かい窒素ガス気流下に除去し、残留物を流量 40 mL/分にて 8 分間かけての（10 分間の運転時間）10%から 100%アセトニトリル/10 mM 酢酸アンモニウム水溶液の勾配を用いるウォーターズ・シンメトリー C8 カラム（25 mm×100 mm、粒径 7 μm ）での逆相分取 HPLC によって精製して、標題化合物を得た（3 mg、10%）。

40

【1958】

【化 7 3 0】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.99 (d, $J=6.62$ Hz, 6 H) 1.59 (m, 2 H) 1.70 (m, 1 H) 2.25 (t, $J=7.54$ Hz, 2 H) 3.07 (m, 2 H) 4.49 (m, 2 H) 6.80 (s, 1 H) 7.30 (s, 1 H) 7.50 (m, 2 H) 7.61 (d, $J=2.21$ Hz, 1 H) 7.70 (d, $J=8.82$ Hz, 1 H) 7.82 (t, $J=5.70$ Hz, 1 H) 8.56 (dd, $J=7.72, 1.84$ Hz, 1 H) 8.89 (dd, $J=4.41$ Hz, 1.47 Hz, 1 H) 10.23 (s, 1 H) 14.13 (s, 1 H). MS (ESI-) m/z 576 (M-H) $^-$.

【1 9 5 9】

A-832731. 0 実施例 449

10

N-[3-(4-ヒドロキシ-1-イソペンチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ [1, 8] ナフチリジン-3-イル)-1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-7-イル]-1-アゼチジンスルホンアミド

実施例 435 B の生成物 (0.029 g, 0.05 mmol) のアセトニトリル (2 mL) 溶液に、アゼチジン塩酸塩 (0.0095 g, 0.1 mmol) および炭酸カリウム (0.4 mmol) を加えた。反応混合物をマイクロ波リアクタで 80 °C にて 2 時間加熱し、冷却して約 25 °C とした。溶媒を温かい窒素ガス気流下に除去し、残留物を流量 40 mL/分にて 8 分間かけての (10 分間の運転時間) 10 % から 100 % アセトニトリル / 10 mM 酢酸アンモニウム水溶液の勾配を用いるウォーターズ・シンメトリー C8 カラム (25 mm × 100 mm、粒径 7 μ m) での逆相分取 HPLC によって精製して、標題化合物を得た (2 mg, 7 %)。

20

【1 9 6 0】

【化 7 3 1】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.99 (d, $J=6.62$ Hz, 6 H) 1.58 (m, 2 H) 1.71 (m, 1 H) 2.15 (m, 2 H) 3.83 (t, $J=7.54$ Hz, 4 H) 4.49 (m, 2 H) 7.53 (m, 2 H) 7.63 (d, $J=2.21$ Hz, 1 H) 7.72 (d, $J=9.19$ Hz, 1 H) 8.56 (dd, $J=8.09, 1.84$ Hz, 1 H) 8.90 (dd, $J=4.41, 1.84$ Hz, 1 H) 10.50 (s, 1 H) 14.11 (s, 1 H). MS (ESI-) m/z 545 (M-H) $^-$.

【1 9 6 1】

30

A-832735. 0 実施例 450 DL 2

3-ヒドロキシ-N-[3-(4-ヒドロキシ-1-イソペンチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ [1, 8] ナフチリジン-3-イル)-1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-7-イル]-1-アゼチジンスルホンアミド

実施例 435 B の生成物 (0.029 g, 0.05 mmol) のアセトニトリル (2 mL) 溶液に、3-ヒドロキシアゼチジン塩酸塩 (0.011 g, 0.1 mmol) および炭酸カリウム (0.4 mmol) を加えた。反応混合物をマイクロ波リアクタで 80 °C にて 2 時間加熱し、冷却して約 25 °C とした。溶媒を温かい窒素ガス気流下に除去し、残留物を流量 40 mL/分にて 8 分間かけての (10 分間の運転時間) 10 % から 100 % アセトニトリル / 10 mM 酢酸アンモニウム水溶液の勾配を用いるウォーターズ・シンメトリー C8 カラム (25 mm × 100 mm、粒径 7 μ m) での逆相分取 HPLC によって精製して、標題化合物を得た (3 mg, 13 %)。

40

【1 9 6 2】

【化 7 3 2】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.99 (d, $J=6.62$ Hz, 6 H) 1.58 (m, 2 H) 1.71 (m, 1 H) 3.66 (m, 2 H) 3.92 (m, 2 H) 4.38 (m, 1 H) 4.50 (m, 2 H) 7.55 (m, 3 H) 7.73 (d, $J=8.82$ Hz, 1 H) 8.57 (dd, $J=8.09$ Hz, 1.08 Hz, 1 H) 8.90 (dd, $J=4.41, 1.84$ Hz, 1 H) 10.55 (s, 1 H) 14.08 (s, 1 H). MS (ESI-) m/z 561 (M-H) $^-$.

50

【1963】

実施例 451 A

t e r t -ブチル 1 - ({ [3 - (4 -ヒドロキシ - 1 -イソペンチル - 2 -オキソ - 1 , 2 -ジヒドロ [1 , 8] ナフチリジン - 3 -イル) - 1 , 1 -ジオキシド - 4 H - 1 , 2 , 4 -ベンゾチアジアジン - 7 -イル] アミノ } スルホニル) - 3 -ピロリジニルカーバメート

実施例 435 B の生成物 (0 . 029 g、0 . 05 mmol) のアセトニトリル (2 mL) 溶液に、N - B o c - 3 -アミノピロリジン (0 . 0186 g、0 . 1 mmol) を加えた。反応混合物をマイクロ波リアクタで 80 °C にて 2 時間加熱し、冷却して約 25 °C とした。溶媒を温かい窒素気流下に除去し、残留物を流量 40 mL / 分にて 8 分間かけて (10 分間の運転時間) 10 % から 100 % アセトニトリル / 10 mM 酢酸アンモニウム水溶液の勾配を用いるウォーターズ・シンメトリー C8 カラム (25 mm × 100 mm、粒径 7 μm) での逆相分取 HPLC によって精製して、標題化合物を得た (23 mg、68 %)。

【1964】

実施例 451 B

3 -アミノ - N - [3 - (4 -ヒドロキシ - 1 -イソペンチル - 2 -オキソ - 1 , 2 -ジヒドロ [1 , 8] ナフチリジン - 3 -イル) - 1 , 1 -ジオキシド - 4 H - 1 , 2 , 4 -ベンゾチアジアジン - 7 -イル] - 1 -ピロリジンスルホンアミド

実施例 446 A の生成物 (0 . 012 g、0 . 017 mmol) を塩化水素の 1 , 4 -ジオキサン溶液 (4 N、3 mL) に溶かした。混合物を 25 °C で約 18 時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去して、標題化合物をその塩酸塩として得た (16 mg、88 %)。

【1965】

【化 733】

$$^1\text{H NMR (300 MHz, DMSO-}d_6\text{)} \delta 0.98 (\text{d}, J=6.62 \text{ Hz}, 6 \text{ H})$$

1.54 (m, 2 H) 1.67 (m, 1 H) 1.91 (m, 1 H) 2.18 (m, 1 H) 3.26 (m, 2 H) 3.50 (m, 2 H) 3.79 (m, 1 H) 4.43 (m, 2 H) 7.40 (dd, $J=7.72, 4.78 \text{ Hz}$, 1 H) 7.58 (m, 3 H) 8.22 (s, 3 H) 8.50 (dd, $J=7.71 \text{ Hz}, 1.47 \text{ Hz}$, 1 H) 8.80 (d, $J=3.31 \text{ Hz}$, 1 H) 10.52 (s, 1 H) 14.55 (s, 1 H). MS (ESI-) m/z 574 (M-H)⁻.

【1966】

実施例 452 A

1 -ピペリジンスルホニルクロライド

塩化スルフルル (1 N 塩化メチレン溶液、75 mL、75 mmol) の溶液に -20 °C で、ピペリジン (12.6 g、150 mmol) を滴下し、0 °C で 2 時間攪拌し、塩化メチレンと水 (50 mL) との間で分配した。有機層を 1 N HCl 水溶液、ブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物を減圧下に (1 mmHg) 105 °C で蒸留して、標題化合物を得た (5 g)。

【1967】

実施例 452 B

N - [3 - (4 -ヒドロキシ - 1 -イソペンチル - 2 -オキソ - 1 , 2 -ジヒドロ [1 , 8] ナフチリジン - 3 -イル) - 1 , 1 -ジオキシド - 4 H - 1 , 2 , 4 -ベンゾチアジアジン - 7 -イル] - 1 -ピペリジンスルホンアミド

実施例 205 の生成物 (2 mg、0.1 mL)、実施例 451 A の生成物 (17 mg、0.1 mmol) およびトリエチルアミン (0.1 mL) の塩化メチレン (2 mL) 中混合物を 25 °C で 18 時間攪拌し、塩化メチレン (25 mL) で希釈し、1 N HCl およびブラインで洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。生成物を、流量 40 mL / 分にて 8 分間かけて (10 分間の運転時間) 10 % から 100 % アセトニトリル / 10 mM 酢酸アンモニウム水溶液の勾配を用いるウォーターズ

・シンメトリー C 8 カラム (25 mm × 100 mm、粒径 7 μm) での逆相分取 HPLC によって精製して、標題化合物を得た (10 mg)。

【1968】

【化734】

¹H NMR (300 MHz,

DMSO-d₆) δ 0.98 (d, *J*=6.62 Hz, 6 H) 1.43 (s, 6 H) 1.57 (m, 2 H) 1.69 (m, 1 H) 3.14 (s, 4 H) 4.49 (m, 2 H) 7.51 (m, 1 H) 7.53 (s, 1 H) 7.60 (d, *J*=2.21 Hz, 1 H) 7.72 (d, *J*=8.82 Hz, 1 H) 8.56 (dd, *J*=8.09, 1.84 Hz, 1 H) 8.90 (dd, *J*=4.78, 1.84 Hz, 1 H) 10.47 (s, 1 H) 14.06 (s, 1 H) 15.05 (s, 1 H). MS (ESI) *m/z* 573 (M-H)⁺.

10

【1969】

A-805330.0 実施例 453 DLM

N-ベンジル-N'-[3-(4-ヒドロキシ-1-イソペンチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ[1,8]ナフチリジン-3-イル)-1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジアジン-7-イル]スルファミド

実施例 435B の生成物 (28 mg、0.05 mmol)、ベンジルアミン (6 mg、0.05 mmol) およびトリエチルアミン (0.5 mL) のアセトニトリル (2 mL) 中混合物を 70 °C で 18 時間攪拌した。反応混合物を冷却して約 25 °C とし、酢酸エチルと 1 N HCl (10 mL) との間で分配した。有機層をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物を、流量 40 mL/分にて 8 分間かけての (10 分間の運転時間) 10 % から 100 % アセトニトリル / 10 mM 酢酸アンモニウム水溶液の勾配を用いるウォーターズ・シンメトリー C 8 カラム (25 mm × 100 mm、粒径 7 μm) での逆相分取 HPLC によって精製して、標題化合物を得た (12 mg)。

20

【1970】

【化735】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.99 (d, *J*=6.25 Hz, 6 H) 1.65 (m, 3

H) 4.08 (d, *J*=6.25 Hz, 2 H) 4.49 (m, 2 H) 7.22 (m, 5 H) 7.45 (m, 1 H) 7.51 (dd, *J*=8.09, 4.78 Hz, 1 H) 7.61 (d, *J*=2.57 Hz, 1 H) 7.69 (d, *J*=8.82 Hz, 1 H) 8.41 (t, *J*=6.25 Hz, 1 H) 8.57 (dd, *J*=8.09, 1.84 Hz, 1 H) 8.90 (dd, *J*=4.78, 1.84 Hz, 1 H) 10.33 (s, 1 H) 14.08 (s, 1 H) 15.15 (s, 1 H). MS (ESI) *m/z* 595 (M-H)⁺.

30

【1971】

実施例 454

3-[({[3-(4-ヒドロキシ-1-イソペンチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ[1,8]ナフチリジン-3-イル)-1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジアジン-7-イル]アミノ}スルホニル)アミノ]安息香酸エチル

3-アミノ安息香酸エチルエステル (0.165 g、1.0 mmol) の塩化メチレン (6 mL) 溶液に約 0 °C で、クロロスルホン酸 (0.128 g、1.1 mmol) を滴下した。反応混合物を 25 °C で 1 時間攪拌し、五塩化リン (0.229 g、1.1 mmol) を加え、反応混合物を 3.5 時間加熱還流した。反応混合物を冷却して約 25 °C とし、減圧下に溶媒留去した。残留物の塩化メチレン (10 mL) 溶液を実施例 205 の生成物 (0.214 g、0.5 mmol)、次にトリエチルアミン (0.152 g、1.5 mmol) で処理した。反応混合物を 25 °C で 3 時間攪拌し、1 N 塩酸水溶液 25 mL に投入した。反応混合物を塩化メチレンで抽出した (25 mL で 3 回)。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、減圧下に溶媒留去した。残留物を、0 % から 2 % メタノール / 塩化メチレンを溶離液とするシリカゲルでのクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た (0.166 g、収率 48 %)。

40

50

【 1 9 7 2 】

【 化 7 3 6 】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.98 (d, $J=6.25$ Hz, 6 H) 1.30 (t, $J=7.17$ Hz, 3 H) 1.56 (m, 2 H) 1.68 (m, 1 H) 4.29 (q, $J=6.99$ Hz, 2 H) 4.48 (m, 2 H) 7.44 (m, 4 H) 7.57 (d, $J=2.21$ Hz, 1 H) 7.62 (dt, $J=7.36, 1.47$ Hz, 1 H) 7.69 (d, $J=8.82$ Hz, 1 H) 7.74 (s, 1 H) 8.55 (dd, $J=8.09, 1.84$ Hz, 1 H) 8.88 (dd, $J=4.41, 1.84$ Hz, 1 H) 10.80 (s, 1 H) 10.88 (s, 1 H) 14.11 (s, 1 H). MS (ESI $^+$) m/z 655.1 (M+H) $^+$, 672.2 (M+NH $_4$) $^+$, 677.0 (M+Na) $^+$, (ESI $^-$) m/z 653.1 (M-H) $^-$.

10

【 1 9 7 3 】

A-824028. 0 実施例 455

3-[(3-(4-ヒドロキシ-1-イソペンチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ[1,8]ナフチリジン-3-イル)-1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジジン-7-イル)アミノ}スルホニル)アミノ]安息香酸

実施例 454 の生成物 (25.5 mg, 0.389 mmol) の 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (1 mL) およびメタノール (1 mL) 溶液を 25℃ で 17 時間攪拌し、温かい窒素気流下に濃縮した。残留物を 1 N 塩酸水溶液 2 mL で処理した。得られた固体を減圧濾過によって単離し、水 10 mL で洗浄し、乾燥して、標題化合物を得た (21.4 mg, 収率 88%)。

20

【 1 9 7 4 】

【 化 7 3 7 】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.98 (d, $J=6.62$ Hz, 6 H) 1.56 (m, 2 H) 1.68 (m, 1 H) 4.48 (m, 2 H) 7.32-7.53 (m, 4 H) 7.59 (m, 2 H) 7.69 (d, $J=8.82$ Hz, 1 H) 7.75 (s, 1 H) 8.55 (dd, $J=8.09, 1.84$ Hz, 1 H) 8.88 (dd, $J=4.78, 1.47$ Hz, 1 H) 10.79 (s, 1 H) 10.88 (s, 1 H) 13.01 (bs, 1 H) 14.12 (bs, 1 H). MS (ESI $^+$) m/z 627.1 (M+H) $^+$, 649.1 (M+Na) $^+$, (ESI $^-$) m/z 625.1 (M-H) $^-$.

【 1 9 7 5 】

実施例 456

3-[(3-(4-ヒドロキシ-1-イソペンチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ[1,8]ナフチリジン-3-イル)-1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジジン-7-イル)アミノ}スルホニル)アミノ]ベンズアミド

実施例 454 の生成物 (7.6 mg, 0.012 mmol) の水酸化アンモニウム (1 mL) 溶液を 25℃ で 17 時間攪拌した。温かい窒素気流下に溶媒留去して、標題化合物を得た (7.4 mg)。

30

【 1 9 7 6 】

【 化 7 3 8 】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.96 (d, $J=6.62$ Hz, 6 H) 1.47 (m, 2 H) 1.64 (m, 1 H) 4.30 (m, 2 H) 7.14 (m, 1 H) 7.28 (m, 6 H) 7.43 (s, 1 H) 7.49 (d, $J=7.72$ Hz, 1 H) 7.66 (s, 1 H) 7.87 (s, 1 H) 8.36 (dd, $J=7.54, 1.65$ Hz, 1 H) 8.54 (s, 1 H) 10.45 (bs, 1 H) 10.51 (bs, 1 H) 15.89 (bs, 1 H).

40

【 1 9 7 7 】

実施例 457A

4-(ベンジルオキシ)-1-イソペンチル-2-(1H)-ピリジノン

4-ベンジルオキシ-1H-ピリジン-2-オン (1.0 g, 4.97 mmol) および 1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン (1.86 mL, 12.4

50

3 mmol) および 1-ブロモ-3-メチルブタン (0.715 mL、5.96 mmol) の N, N-ジメチルアセトアミド (20 mL) 溶液を 65 °C で 5 日間加熱した。溶液を冷却して約 25 °C とし、10 % 塩化アンモニウム水溶液と塩化メチレンとの間で分配し、有機層を減圧下に分離し、濃縮した。残留物を、1 % メタノール/塩化メチレンを溶離液とするシリカゲルでクロマトグラフィー精製して、標題化合物を得た (0.569 g、42 %)。

【1978】

実施例 457B

4-ヒドロキシ-1-イソペンチル-2(1H)-ピリジノン

実施例 457A の生成物 (0.452 g、1.67 mmol) のテトラヒドロフラン (20 mL) 溶液を、60 °C で 2 時間にわたり、ギ酸アンモニウム (0.30 g、5.01 mmol) および触媒量の 20 % 水酸化パラジウム/炭素で処理した。反応液を珪藻土で濾過し、濾液を減圧下に濃縮して、標題化合物を得た (0.30 g、100 %)。

【1979】

実施例 457C

3-[ビス(メチルスルファニル)メチレン]-1-イソペンチル-2,4(1H,3H)-ピリジンジオン

実施例 457B の生成物 (2.24 g、12.37 mmol) のピリジン (8.0 mL、98.96 mmol) およびジオキサン (50 mL) 溶液を 90 °C で、過剰のメチル硫酸トリス(メチルチオ)メチル(文献 (Synthesis, 22-25, 1988; M. Barbero, S. Cadamuro, I. Degani, R. Fochi, A. Gatti, V. Regondi) の手順を用いて製造) で処理し、90 °C で 1.5 時間攪拌し、冷却して約 25 °C とした。得られた固体から反応溶液を傾斜法で取り、溶媒を減圧下に除去した。残留物をヘキサンに溶かし、シリカゲル層 (300 mL) に乗せ、ヘキサン、次に塩化メチレン、次に 25 % 酢酸エチル/塩化メチレンで溶離して、標題化合物を得た (2.42 g、75 %)。

【1980】

実施例 457D

3-(7-アミノ-1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジジン-3-イル)-4-ヒドロキシ-1-イソペンチル-2(1H)-ピリジノン

実施例 457C の生成物 (2.08 g、7.29 mmol) を、115 °C にて 30 分間にわたり実施例 414A の生成物 (2.00 g、6.96 mmol) のジオキサン (20 mL) 溶液で処理し、冷却して 25 °C とし、減圧下に濃縮した。残留物の 4 M 塩酸/ジオキサン (20 mL) 溶液を 25 °C で 18 時間攪拌し、減圧下に濃縮した。残留物を塩化メチレンで磨砕し、濾過して、標題化合物を得た。保護中間体を含む濾液を濃縮し、1 % メタノール/塩化メチレンを溶離液とするシリカゲルでのクロマトグラフィーによって精製した。保護生成物を、再度上記の脱保護条件に曝露して、標題化合物をその塩酸塩として得た (2.02 g、96 %)。

【1981】

【化739】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.92 (s,

3 H) 0.94 (s, 3 H) 1.58 (m, 3 H) 3.99 (m, 2 H) 6.31 (d, J=7.35 Hz, 1 H) 6.96 (m, 2 H) 7.34 (d, J=8.46 Hz, 1 H) 8.04 (d, J=7.35 Hz, 1 H) 14.04 (s, 1 H) 14.19 (s, 1 H). MS (ESI-) m/z 375 (M-H)⁺.

【1982】

実施例 457E

3-[3-(4-ヒドロキシ-1-イソペンチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)-1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジジン-7-イル]ジアザチアン-1-カルボン酸ベンジル 2,2-ジオキシド

40

50

クロロスルホニルイソシアネート (61.8 mg、0.436 mmol) およびベンジルアルコール (47.0 mg、0.436 mmol) の塩化メチレン (7.5 mL) 溶液を 25℃で1時間攪拌し、次に実施例 457D の生成物 (150 mg、0.363 mmol) およびトリエチルアミン (183.7 mg、1.82 mmol) の塩化メチレン (14 mL) 溶液を加え、25℃で20時間攪拌し、塩化メチレン (25 mL) と 1 N 塩酸水溶液 (25 mL) との間で分配した。有機層を分離し、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、標題化合物を得た (200 mg、93%)。

【1983】

【化740】

¹H NMR

10

(300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.93 (s, 3 H) 0.95 (s, 3 H) 1.58 (m, 3 H) 4.00 (m, 2 H) 5.11 (s, 2 H) 6.35 (d, J=7.72 Hz, 1 H) 7.32 (m, 5 H) 7.46 (dd, J=9.01, 2.39 Hz, 1 H) 7.61 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 7.65 (d, J=9.19 Hz, 1 H) 8.09 (d, J=7.72 Hz, 1 H) 11.10 (s, 1 H) 12.14 (s, 1 H) 13.87 (s, 1 H) 14.25 (s, 1 H). MS (ESI-) m/z 588 (M-H)⁻.

【1984】

実施例 458

N-〔3-(4-ヒドロキシ-1-イソペンチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジニル)-1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジアジン-7-イル〕スルファミド

20

実施例 457E の生成物 (40 mg、0.068 mmol) のメタノール (5 mL) 溶液を、水素雰囲気下に 25℃で4時間にわたり 10% パラジウム/炭素 (22 mg) とともに攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧下に濃縮して、標題化合物を得た (28 mg、99%)。

【1985】

【化741】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.92 (s, 3 H)

0.94 (s, 3 H) 1.58 (m, 3 H) 3.98 (m, 2 H) 6.32 (d, J=4.41 Hz, 1 H) 7.36 (s, 2 H) 7.47 (m, 1 H) 7.60 (m, 2 H) 8.06 (s, 1 H) 10.00 (s, 1 H) 13.97 (s, 1 H) 14.23 (s, 1 H). MS (ESI-) m/z 454 (M-H)⁻.

30

【1986】

実施例 459A

tert-ブチル 2-〔(〔3-(4-ヒドロキシ-1-イソペンチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ〔1,8〕ナフチリジン-3-イル)-1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジアジン-7-イル〕アミノ〕スルホニル)アミノ〕エチルカーバメート

実施例 435B の生成物 (0.029 g、0.05 mmol) のアセトニトリル (2 mL) 溶液に、tert-ブチル N-(2-アミノエチル)カーバメート (0.016 g、0.016 mL、0.1 mmol) を加えた。反応混合物をマイクロ波リアクタで 80℃にて2時間加熱し、冷却して約 25℃とした。溶媒を温かい窒素気流下に除去し、残留物を流量 40 mL/分にて8分間かけての (10分間の運転時間) 10% から 100% アセトニトリル/10 mM 酢酸アンモニウム水溶液の勾配を用いるウォーターズ・シンメトリ-C8 カラム (25 mm × 100 mm、粒径 7 μm) での逆相分取 HPLC によって精製して、標題化合物を得た (6.3 mg、20%)。

40

【1987】

【化 7 4 2】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.99 (d, $J=6.25$ Hz, 6 H) 1.34 (s, 9 H) 1.58 (m, 2 H) 1.68 (m, 1 H) 2.88 (m, 2 H) 2.97 (m, 2 H) 4.50 (m, 2 H) 6.75 (s, 1 H) 7.50 (m, 2 H) 7.60 (d, $J=2.21$ Hz, 1 H) 7.72 (d, $J=8.82$ Hz, 1 H) 7.87 (t, $J=5.70$ Hz, 1 H) 8.57 (dd, $J=8.09, 1.84$ Hz, 1 H) 8.90 (dd, $J=4.41, 1.84$ Hz, 1 H) 10.26 (s, 1 H) 14.09 (s, 1 H). MS (ESI-) m/z 648 (M-H) $^-$.

【1 9 8 8】

実施例 4 5 9 B

10

N - (2 - アミノエチル) - N' - [3 - (4 - ヒドロキシ - 1 - イソペンチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ [1 , 8] ナフチリジン - 3 - イル) - 1 , 1 - ジオキシド - 4 H - 1 , 2 , 4 - ベンゾチアジアジン - 7 - イル] スルファミド

実施例 4 5 9 A の生成物 (0 . 0 0 5 3 g 、 0 . 0 0 8 2 m m o l) の塩化水素 / 1 , 4 - ジオキサン溶液 (4 N 、 3 m L) 中の溶液を 2 5 °C で攪拌し、1 8 時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去して、標題化合物を塩酸塩として得た (4 m g 、 8 9 %) 。

【1 9 8 9】

【化 7 4 3】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.99 (d, $J=6.62$ Hz, 6 H) 1.56 (m, 2 H) 1.68 (m, 1 H) 2.89 (m, 2 H) 3.10 (m, 2 H) 4.49 (m, 2 H) 7.51 (m, 2 H) 7.62 (d, $J=2.21$ Hz, 1 H) 7.74 (d, $J=8.82$ Hz, 1 H) 7.79 (s, 2 H) 8.03 (t, $J=5.70$ Hz, 1 H) 8.56 (dd, $J=7.72, 1.84$ Hz, 1 H) 8.89 (dd, $J=4.41, 1.84$ Hz, 1 H) 10.37 (s, 1 H) 14.16 (s, 1 H). MS (ESI-) m/z 548 (M-H) $^-$.

20

【1 9 9 0】

実施例 4 6 0

30

1 - ({ [3 - (4 - ヒドロキシ - 1 - イソペンチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ [1 , 8] ナフチリジン - 3 - イル) - 1 , 1 - ジオキシド - 4 H - 1 , 2 , 4 - ベンゾチアジアジン - 7 - イル] アミノ } スルホニル) - 3 - ピペリジンカルボン酸エチル

実施例 4 3 5 B の生成物 (0 . 0 2 9 g 、 0 . 0 5 m m o l) のアセトニトリル (2 m L) 溶液に、ニペコチン酸エチル (0 . 0 1 6 g 、 0 . 0 1 6 m L 、 0 . 1 m m o l) を加えた。反応混合物をマイクロ波リアクタで 8 0 °C にて 2 時間加熱し、冷却して約 2 5 °C とした。溶媒を温かい窒素気流下に除去し、残留物を流量 4 0 m L / 分にて 8 分間かけての (1 0 分間の運転時間) 1 0 % から 1 0 0 % アセトニトリル / 1 0 m M 酢酸アンモニウム水溶液の勾配を用いるウォーターズ・シンメトリー C 8 カラム (2 5 m m × 1 0 0 m m 、 粒径 7 μ m) での逆相分取 H P L C によって精製して、標題化合物を得た (2 0 . 3 m g 、 6 3 %) 。

【1 9 9 1】

【化 7 4 4】

40

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.98 (d, $J=6.62$ Hz, 6 H) 1.15 (t, $J=7.17$ Hz, 3 H) 1.45 (m, 2 H) 1.56 (m, 2 H) 1.68 (m, 2 H) 1.82 (m, 1 H) 2.88 (m, 1 H) 3.04 (m, 1 H) 3.63 (m, 1 H) 4.02 (m, 2 H) 4.49 (m, 2 H) 7.51 (dd, $J=9.01, 2.39$ Hz, 2 H) 7.57 (d, $J=2.21$ Hz, 1 H) 7.70 (d, $J=8.46$ Hz, 1 H) 8.56 (dd, $J=8.09, 1.84$ Hz, 1 H) 8.88 (d, $J=3.68$ Hz, 1 H) 10.52 (s, 1 H) 14.13 (s, 1 H). MS (ESI-) m/z 645 (M-H) $^-$.

【1 9 9 2】

実施例 4 6 1 A

50

(2 S) - 1 - (クロロスルホニル) - 2 - ピロリジンカルボン酸メチル

L-プロリンメチルエステル塩酸塩 (0.33 g、0.002 mol) のトルエン (5 mL)、塩化メチレン (2 mL) およびトリエチルアミン (0.6 mL、0.004 mol) 溶液を、塩化スルフリル (0.32 mL、0.0039 mol) のトルエン溶液を冷却したもの (-20 °C) に3分間かけて滴下した。混合物を-20 °Cでさらに45分間攪拌した。反応液を濾過し、溶媒を減圧下に除去して、標題化合物を得た (0.40 g)。

【1993】

【化745】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 2.13 (m, 2 H) 2.32 (m, 2 H) 3.58 (m, 1 H) 3.75 (m, 1 H) 3.79 (s, 3 H) 4.40 (dd, $J=8.82, 4.04$ Hz, 1 H).

10

【1994】

実施例 461B

(2S)-1-({ [3-(4-ヒドロキシ-1-イソペンチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ [1,8] ナフチリジン-3-イル)-1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジン-7-イル] アミノ } スルホニル)-2-ピロリジンカルボン酸メチル

実施例 205 の生成物 (0.030 g、0.0703 mmol) のアセトニトリル (2 mL) 溶液を実施例 461A の生成物 (0.018 g、0.077 mmol) およびトリエチルアミン (0.011 mL、0.077 mmol) で処理し、60 °Cで20時間攪拌し、冷却して約25 °Cとした。溶媒を減圧下に留去し、残留物を流量40 mL/分にて8分間かけての (10分間の運転時間) 10%から100%アセトニトリル/10 mM 酢酸アンモニウム水溶液の勾配を用いるウォーターズ・シンメトリーC8カラム (25 mm × 100 mm、粒径7 μm) での逆相分取HPLCによって精製して、標題化合物を得た (7 mg、16%)。

20

【1995】

【化746】

$^1\text{H NMR}$

(300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0.99 (d, $J=6.25$ Hz, 6 H) 1.59 (m, 2 H) 1.67 (m, 2 H) 1.87 (m, 4 H) 2.09 (d, $J=8.46$ Hz, 1 H) 3.60 (s, 3 H) 4.26 (dd, $J=8.64, 3.86$ Hz, 1 H) 4.50 (m, 2 H) 7.55 (m, 4 H) 7.73 (d, $J=8.82$ Hz, 1 H) 8.57 (dd, $J=8.09, 1.84$ Hz, 1 H) 8.90 (dd, $J=4.78, 1.84$ Hz, 1 H) 10.53 (s, 1 H) 14.07 (s, 1 H). MS (ESI-) m/z 617 (M-H) $^-$.

30

【1996】

実施例 462

N-[3-(4-ヒドロキシ-1-イソペンチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ [1,8] ナフチリジン-3-イル)-1,1-ジオキシド-4H-1,2,4-ベンゾチアジン-7-イル]-1-ピロリジンスルホンアミド

実施例 435B の生成物 (0.029 g、0.05 mmol) のアセトニトリル (2 mL) 溶液をピロリジン (0.0076 g、0.009 mL、0.1 mmol) で処理した。反応混合物をマイクロ波リアクタで80 °Cにて2時間加熱し、冷却して約25 °Cとした。溶媒を温かい窒素気流下に除去し、残留物を流量40 mL/分にて8分間かけての (10分間の運転時間) 10%から100%アセトニトリル/10 mM 酢酸アンモニウム水溶液の勾配を用いるウォーターズ・シンメトリーC8カラム (25 mm × 100 mm、粒径7 μm) での逆相分取HPLCによって精製して、標題化合物を得た (2.6 mg、9%)。

40

【1997】

【化 7 4 7】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.98 (d, $J=6.25$ Hz, 6 H) 1.23 (s, 1 H) 1.55 (s, 1 H) 1.75 (m, 1 H) 2.51 (m, 4 H) 3.21 (t, $J=6.62$ Hz, 4 H) 4.48 (s, 2 H) 7.60 (s, 6 H) 8.53 (s, 1 H) 8.87 (s, 1 H) 10.35 (s, 1 H). MS (ESI-) m/z 559 (M-H) $^-$.

【1 9 9 8】

実施例 4 6 3

3-ヒドロキシ-N-[3-(4-ヒドロキシ-1-イソペンチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ[1, 8]ナフチリジン-3-イル)-1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-7-イル]-1-ピペリジンスルホンアミド 10

実施例 4 3 5 B の生成物 (0.029 g, 0.05 mmol) のアセトニトリル (2 mL) 溶液を 3-ヒドロキシピペリジン塩酸塩 (0.0079 g, 0.1 mmol) およびトリエチルアミン (0.00796 mL, 0.057 mmol) で処理した。反応混合物をマイクロ波リアクタで 80 °C にて 2 時間加熱し、冷却して約 25 °C とした。溶媒を温かい窒素気流下に除去し、残留物を流量 40 mL/分にて 8 分間かけての (10 分間の運転時間) 10 % から 100 % アセトニトリル / 10 mM 酢酸アンモニウム水溶液の勾配を用いるウォーターズ・シンメトリ C8 カラム (25 mm × 100 mm、粒径 7 μ m) での逆相分取 HPLC によって精製して、標題化合物を得た (4.8 mg, 18 %)。

【1 9 9 9】

20

【化 7 4 8】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.99 (d, $J=6.62$ Hz, 6 H) 1.18 (s, 1 H) 1.35 (s, 1 H) 1.59 (m, 2 H) 1.67 (d, $J=34.56$ Hz, 2 H) 2.71 (s, 4 H) 3.51 (s, 4 H) 4.50 (m, 2 H) 7.51 (m, 2 H) 7.58 (m, 1 H) 7.72 (d, $J=8.82$ Hz, 1 H) 8.57 (dd, $J=8.09, 1.84$ Hz, 1 H) 8.90 (dd, $J=4.60, 1.65$ Hz, 1 H) 10.46 (s, 1 H) 14.08 (s, 1 H). MS (ESI-) m/z 589 (M-H) $^-$.

【2 0 0 0】

実施例 4 6 4 A

30

tert-ブチル 3-[1-(シクロブチルアミノ)-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-キノリニル]-1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-7-イルカーバメート

実施例 4 3 2 B の生成物 (1.25 g, 3.74 mmol) および実施例 4 1 4 A の生成物 (1.06 g, 3.7 mmol) の脱水ジオキサン (50 mL) 中混合物を 3 時間加熱還流し、冷却して 25 °C とし、減圧下に濃縮した。残留物を熱 3 : 1 ヘキサン / 酢酸エチル (30 mL) 中で磨砕し、冷却し、固体を濾過によって回収し、乾燥させて、標題化合物を得た (1.5 g、収率 76 %)。

【2 0 0 1】

実施例 4 6 4 B

40

3-(7-アミノ-1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-3-イル)-1-(シクロブチルアミノ)-4-ヒドロキシ-2(1H)-キノリノン

実施例 4 6 4 A の生成物 (1.5 g, 2.85 mmol) の塩化メチレン (10 mL) 中スラリーに 0 °C で、トリフルオロ酢酸 6 mL を滴下し、25 °C で 2 時間攪拌し、減圧下に濃縮した。残留物を酢酸エチルに溶かし、10 % 重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し (50 mL で 3 回)、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、標題化合物を得た (1.1 g、収率 91 %)。

【2 0 0 2】

実施例 4 6 4 C

N-{3-[1-(シクロブチルアミノ)-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジ 50

ヒドロ-3-キノリニル]-1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-7-イル} エタンスルホンアミド

実施例 464B の生成物 (0.0425 g, 0.1 mmol) のピリジン (300 μ L) 溶液に、エタンスルホンクロライド (0.026 mg, 0.2 mmol) を滴下し、25 $^{\circ}$ C で 1 時間攪拌し、減圧下に濃縮した。残留物を、流量 40 mL/分にて 8 分間かけての (10 分間の運転時間) 10% から 100% アセトニトリル: 0.1% TFA 水溶液の勾配を用いるウォーターズ・シンメトリー C8 カラム (25 mm $\times$ 100 mm、粒径 7 μ m) での逆相分取 HPLC によって精製して、標題化合物を得た (0.020 g、収率 39%)。

【2003】

10

【化749】

^1H NMR

(300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.23 (t, J=7.17 Hz, 3 H) 1.56 (m, 1 H) 1.70 (m, 1 H) 2.05 (m, 4 H) 3.19 (q, J=7.35 Hz, 2 H) 3.77 (m, 1 H) 6.56 (s, 1 H) 7.44 (t, J=7.54 Hz, 1 H) 7.60 (dd, J=8.82, 2.21 Hz, 1 H) 7.67 (m, 2 H) 7.89 (m, 1 H) 8.06 (d, J=8.46 Hz, 1 H) 8.17 (d, J=8.09 Hz, 1 H) 10.33 (s, 1 H) 14.16 (s, 1 H) 15.03 (br. s., 1 H). MS (ESI) m/z 516 (M-H) $^-$.

【2004】

実施例 465

20

3-{3-[1-(シクロブチルアミノ)-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-キノリニル]-1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-7-イル} ジアザチアン-1-カルボン酸ベンジル 2, 2-ジオキシド

クロスルホンイソシアネート (0.051 g, 0.36 mmol) の塩化メチレン (2 mL) 溶液に、ベンジルアルコール (0.039 g, 0.36 mmol) を 0 $^{\circ}$ C で滴下し、25 $^{\circ}$ C で 30 分間攪拌し、実施例 464B の生成物 (0.127 g, 0.03 mmol) およびトリエチルアミン (0.12 g, 1.2 mmol) の塩化メチレン (4 mL) 溶液で処理した。反応混合物を 25 $^{\circ}$ C で 2 時間攪拌し、塩化メチレン (10 mL) と 1 N 塩酸水溶液 (10 mL) との間で分配した。得られた有機層を分離し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物を、3% メタノール/塩化メチレンを溶離液とするシリカゲルでクロマトグラフィー精製して、標題化合物を得た (0.127 g、収率 66%)。

30

【2005】

【化750】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.57 (m, 1 H) 1.70

(m, 1 H) 2.04 (m, 4 H) 3.78 (m, 1 H) 5.12 (s, 2 H) 6.57 (s, 1 H) 7.30 (m, 5 H) 7.44 (t, J=7.54 Hz, 1 H) 7.50 (m, 1 H) 7.66 (m, 2 H) 7.89 (t, J=7.91 Hz, 1 H) 8.07 (d, J=8.09 Hz, 1 H) 8.17 (d, J=8.46 Hz, 1 H) 11.13 (s, 1 H) 12.16 (s, 1 H) 14.15 (s, 1 H) 15.06 (s, 1 H). MS (ESI) m/z 637 (M-H) $^-$.

40

【2006】

実施例 466A

3-{3-[1-(シクロブチルアミノ)-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-キノリニル]-1, 1-ジオキシド-4H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-7-イル}-1-メチルジアザチアン-1-カルボン酸ベンジル 2, 2-ジオキシド

実施例 465 の生成物 (0.045 g, 0.07 mmol) の 1:1 テトラヒドロフラン/メタノール (2 mL) 溶液に -10 $^{\circ}$ C で、トリメチルシリルジアゾメタン (2.0 M ヘキサン溶液、70 μ L, 0.14 mmol) を滴下し、25 $^{\circ}$ C で 16 時間攪拌し、減圧下に濃縮して、標題化合物を得た (0.045 g、収率 98%)。

50

【2007】

実施例466B

N- { 3- [1- (シクロブチルアミノ) - 4-ヒドロキシ- 2-オキソ- 1, 2-ジヒドロ- 3-キノリニル] - 1, 1-ジオキシド- 4H- 1, 2, 4-ベンゾチアジアジン- 7-イル } - N-メチルスルファミド

実施例466Aの生成物 (0.045 g、0.069 mmol) のテトラヒドロフラン (8 mL) およびメタノール (2 mL) 溶液を、10%パラジウム／炭素 (20 mg) で処理し、水素雰囲気下で25℃で24時間攪拌した。得られた溶液をセライト (登録商標；珪藻土) で濾過し、濾液を減圧下に濃縮した。残留物を、流量40 mL／分にて8分間かけての (10分間の運転時間) 10%から100%アセトニトリル：0.1% TFA 水溶液の勾配を用いるウォーターズ・シンメトリ- C8カラム (25 mm × 100 mm、粒径7 μm) での逆相分取HPLCによって精製して、標題化合物を得た (0.006 g、収率17%)。

10

【2008】

【化751】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.55 (m, 1 H) 1.69 (m, 1 H) 2.03 (m, 4 H) 3.78 (m, 1 H) 6.55 (s, 1 H) 7.40 (d, $J=5.52$ Hz, 1 H) 7.45 (m, 1 H) 7.52 (dd, $J=8.82$, 2.57 Hz, 1 H) 7.65 (m, 2 H) 7.88 (t, $J=7.91$ Hz, 1 H) 8.07 (d, $J=8.46$ Hz, 1 H) 8.16 (d, $J=6.99$ Hz, 1 H) 10.24 (s, 1 H) 14.11 (s, 1 H) 15.11 (s, 1 H). MS (ESI) m/z 517 (M-H) $^-$.

20

【2009】

実施例467

N- { 3- [1- (シクロブチルアミノ) - 4-ヒドロキシ- 2-オキソ- 1, 2-ジヒドロ- 3-キノリニル] - 1, 1-ジオキシド- 4H- 1, 2, 4-ベンゾチアジアジン- 7-イル } スルファミド

実施例465の生成物 (0.790 g、1.2 mmol) のテトラヒドロフラン (80 mL) およびメタノール (20 mL) 溶液を、10%パラジウム／炭素 (200 mg) で処理し、水素雰囲気下で25℃で24時間攪拌した。反応液をセライト (登録商標；珪藻土) で濾過し、濾液を減圧下に濃縮して、標題化合物を得た (0.500 g、収率83%)。

30

【2010】

【化752】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.58 (m, 1 H) 1.67 (m, 1 H) 2.03 (m, 4 H) 3.78 (m, 1 H) 6.56 (s, 1 H) 7.39 (s, 2 H) 7.44 (t, $J=7.54$ Hz, 1 H) 7.52 (m, 1 H) 7.64 (m, 2 H) 7.89 (t, $J=7.91$ Hz, 1 H) 8.07 (d, $J=8.82$ Hz, 1 H) 8.17 (d, $J=8.46$ Hz, 1 H) 10.06 (s, 1 H) 14.09 (s, 1 H) 15.14 (s, 1 H). MS (ESI) m/z 503 (M-H) $^-$.

【2011】

実施例468A

4- (ベンジルオキシ) - 1- (シクロブチルメチル) - 2 (1 H) -ピリジノン

4-ベンジルオキシ-1H-ピリジン-2-オン (0.60 g、2.98 mmol) のN, N-ジメチルアセトアミド (10 mL) 溶液を0℃で、水素化ナトリウム (0.086 g、3.58 mmol) で03分間処理し、ブロモメチルシクロブタン (0.40 mL、3.58 mmol) を加え、混合物を25℃で48時間攪拌した。溶液を10%塩化アンモニウム水溶液と塩化メチレンとの間で分配し、有機層を分離し、減圧下に濃縮し、残留物を1%メタノール／塩化メチレンを溶離液とするシリカゲルでクロマトグラフィー精製して、標題化合物を得た (0.426 g、53%)。

40

【2012】

50

実施例 4 6 8 B1 - (シクロブチルメチル) - 4 - ヒドロキシ - 2 (1 H) - ピリジノン

実施例 4 6 8 A の生成物 (0.426 g、1.58 mmol) のテトラヒドロフラン (20 mL) 溶液を、70℃にて2時間にわたりギ酸アンモニウム (0.38 g、6.03 mmol) および触媒量の20%水酸化パラジウム／炭素で処理した。反応混合物を冷却して約25℃とし、珪藻土で濾過し、濾液を減圧下に濃縮して、標題化合物を得た (0.244 g、86%)。

【2013】

実施例 4 6 8 C3 - [ビス (メチルスルファニル) メチレン] - 1 - (シクロブチルメチル) - 2, 4 (1 H, 3 H) - ピリジンジオン 10

実施例 4 6 8 B の生成物 (0.244 g、1.36 mmol) およびピリジン (0.88 mL、10.89 mmol) のジオキサン (6 mL) 溶液を、過剰のメチル硫酸トリス (メチルチオ) メチル (文献 (Synthesis, 22-25, 1988; M. Barbero, S. Cadamuro, I. Degani, R. Fochi, A. Gatti, V. Regondi) の手順を用いて製造) で処理し、90℃で1.5時間攪拌し、冷却して約25℃とした。反応溶液を得られた固体から傾斜法で取り、溶媒を温かい窒素気流下で除去した。残留物をヘキサンに溶かし、2 g オールテック・セパパックに乗せ、ヘキサン、次に塩化メチレン、次に25%酢酸エチル／塩化メチレンで溶離して、標題化合物を得た (0.192 g、50%)。

【2014】 20

実施例 4 6 8 DN - { 3 - [1 - (シクロブチルメチル) - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル] - 1, 1 - ジオキシド - 4 H - 1, 2, 4 - ベンゾチアジジン - 7 - イル } メタンスルホンアミド

実施例 4 6 8 C の生成物 (0.050 g、0.176 mmol) のジオキサン (5 mL) 溶液を、実施例 4 2 5 D の生成物 (0.030 g、0.113 mmol) で処理し、110℃で1時間攪拌し、冷却して25℃とした。固体沈殿を濾過によって回収し、乾燥させて、標題化合物を得た (0.018 g、35%)。

【2015】

【化 7 5 3】 30

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.88 (m, 6 H)

2.74 (dt, J=15.17, 7.68 Hz, 1 H) 3.08 (s, 3 H) 4.03 (d, J=7.35 Hz, 2 H) 6.32 (d, J=7.72 Hz, 1 H) 7.56 (dd, J=8.82, 2.57 Hz, 1 H) 7.62 (d, J=2.21 Hz, 1 H) 7.66 (m, 1 H) 8.06 (d, J=7.35 Hz, 1 H) 10.24 (s, 1 H) 13.83 (s, 1 H) 14.28 (s, 1 H). MS (ESI-) m/z 451 (M-H)⁻.

【2016】

実施例 4 6 9N - { 3 - [5 - ブロモ - 1 - (シクロメチル) - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - ピリジニル] - 1, 1 - ジオキシド - 4 H - 1, 2, 4 - ベンゾチアジジン - 7 - イル } メタンスルホンアミド 40

実施例 4 6 8 D の生成物 (0.030 g、0.066 mmol) のテトラヒドロフラン (2 mL) 溶液を、25℃にて18時間にわたり1, 3 - ジブロモ - 5, 5 - ジメチルーヒダントイン (0.015 g、0.052 mmol) で処理した。反応液を窒素の温気流下に濃縮し、残留物を流量40 mL／分にて8分間かけての (10分間の運転時間) 10%から100%アセトニトリル：0.1% TFA水溶液の勾配を用いるウォーターズ・シンメトリー C8 カラム (25 mm × 100 mm、粒径 7 μm) での逆相分取 HPLC によって精製して、標題化合物を得た (0.008 g、23%)。

【2017】

【化 7 5 4】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.83 (m, 4 H) 1.95 (m, 2 H) 2.75 (m, 1 H) 3.08 (s, 3 H) 4.03 (d, $J=6.99$ Hz, 2 H) 7.56 (dd, $J=9.01, 2.39$ Hz, 1 H) 7.62 (d, $J=2.21$ Hz, 1 H) 7.67 (d, $J=8.82$ Hz, 1 H) 8.55 (s, 1 H) 10.24 (s, 1 H) 14.35 (s, 1 H). MS (ESI-) m/z 530 (M-H) $^-$.

【2 0 1 8】

実施例 4 7 0 A

N-〔3-(4-ヒドロキシ-1-イソペンチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)-1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-7-イル〕メタンスルホンアミド 10

実施例 4 5 7 C の生成物 (0.195 g、0.68 mmol) のジオキサン (10 mL) 溶液を、115℃で1時間にわたり実施例 4 2 5 D の生成物 (0.17 g、0.64 mmol) と反応させた。冷却して約 25℃とした後、固体沈殿を濾過によって回収し、乾燥させて、標題化合物を得た (0.258 g、89%)。

【2 0 1 9】

【化 7 5 5】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.93 (d, $J=6.25$ Hz, 6 H) 1.58 (m, 3 H) 3.08 (s, 3 H) 3.99 (m, 2 H) 6.33 (d, $J=6.62$ Hz, 1 H) 7.57 (m, 2 H) 7.67 (d, $J=8.82$ Hz, 1 H) 8.07 (d, $J=6.62$ Hz, 1 H) 10.25 (s, 1 H) 13.84 (s, 1 H) 14.28 (s, 1 H). MS (ESI-) m/z 453 (M-H) $^-$. 20

【2 0 2 0】

実施例 4 7 0 B

N-〔3-(5-ブロモ-4-ヒドロキシ-1-イソペンチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)-1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-7-イル〕メタンスルホンアミド

実施例 4 7 0 A の生成物 (0.258 g、0.57 mmol) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液を、25℃にて18時間にわたり1, 3-ジブromo-5, 5-ジメチルヒダントイン (0.24 g、0.84 mmol) で処理した。溶媒を窒素の温気流下に除去し、残留物を塩化メチレンを溶離液とするシリカゲルでクロマトグラフィー精製して、標題化合物を得た (0.13 g、43%)。 30

【2 0 2 1】

【化 7 5 6】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.94 (d, $J=6.25$ Hz, 6 H) 1.61 (m, 3 H) 3.08 (s, 3 H) 4.00 (m, 2 H) 7.56 (dd, $J=8.82, 2.21$ Hz, 1 H) 7.63 (d, $J=2.21$ Hz, 1 H) 7.70 (m, 1 H) 8.59 (s, 1 H) 10.26 (s, 1 H) 14.29 (s, 1 H). MS (ESI-) m/z 532 (M-H) $^-$. 40

【2 0 2 2】

実施例 4 7 0 C

N-〔3-(4-ヒドロキシ-1-イソペンチル-2-オキソ-5-ビニル-1, 2-ジヒドロ-3-ピリジニル)-1, 1-ジオキシド-4 H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-7-イル〕メタンスルホンアミド

実施例 4 7 0 B の生成物 (0.027 g、0.051 mmol) およびトリブチル (ビニル) スズ (0.015 mL、0.051 mmol) のテトラヒドロフラン溶液および触媒量のジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) を、75℃で20時間反応させた。溶液を冷却して約 25℃とし、濃縮した。残留物を、流量 40 mL/分にて8分間かけての (10分間の運転時間) 10%から100%アセトニトリル：0.1% 50

T F A 水溶液の勾配を用いるウォーターズ・シンメトリー C 8 カラム (25 mm × 100 mm、粒径 7 μm) での逆相分取 H P L C によって精製して、標題化合物を得た (0.005 g、21%)。

【2023】

【化757】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.95 (d,

$J=5.88$ Hz, 6 H) 1.61 (m, 3 H) 3.08 (s, 3 H) 4.05 (m, 2 H) 5.32 (d; $J=11.03$ Hz, 1 H) 5.87 (d,

$J=18.02$ Hz, 1 H) 6.64 (m, 1 H) 7.64 (m, 3 H) 8.42 (s, 1 H) 10.26 (s, 1 H) 14.42 (s, 1 H)

14.67 (s, 1 H). (ESI-) m/z 479 (M-H) $^-$.

10

【2024】

実施例 471

N - (2 - フリルメチル) - 3 - [3 - (4 - ヒドロキシ - 1 - イソペンチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ [1, 8] ナフチリジン - 3 - イル) - 1, 1 - ジオキシド - 4 H - 1, 2, 4 - ベンゾチアジアジン - 7 - イル] ジアザチアン - 1 - カルボキサミド 2, 2 - ジオキシド

クロロスルホニルイソシアネート (4.9 μL、0.0562 mmol) の塩化メチレン (2 mL) 溶液に、フルフリルアミン (5 μL、0.0562 mmol) を 25℃ で滴下し、25℃ で 30 分間攪拌し、実施例 205 の生成物 (20 mg、0.0468 mmol) およびトリエチルアミン (26 μL、0.187 mmol) の塩化メチレン (2 mL) 溶液で処理し、25℃ で 24 時間攪拌した。反応混合物を塩化メチレン (10 mL) と 1 N 塩酸水溶液 (10 mL) との間で分配した。得られた有機層を分離し、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、標題化合物を得た (15%)。MS m/z 630 (M+H) $^+$ 。

20

【2025】

下記の別の本発明の化合物は、公知の合成方法を用いて当業者が、あるいは本明細書に含まれる合成図式および実施例に記載の合成方法によって製造することができる。下記の表に含まれる追加の化合物は、表 1 から一つの核を、表 2 から一つの R^1 置換基 (X_1 は中核環構造を表す) を、表 4 から 1 個もしくは 2 個の Y^3 置換基を、そして必要に応じて表 3 から Y_1 および / または Y_2 置換基を取ることで記述することができる。

30

【2026】

【表 1】

表 1：中核環構造の例

1	2	3	4
5	6	7	8
9	10	11	12
13	14	15	16
17	18	19	20

10

20

30

21	22	23	24
25	26	27	28
29	30	31	32
33	34	35	36
37	38	39	40
41	42	43	44

10

20

30

40

45	46	47	48
49	50	51	52
53	54	55	56
57	58	59	60
61	62	63	64
65	66	67	68

10

20

30

40

69	70	71	72
73	74	75	76
77	78	79	80
81	82	83	84
85	86	87	88
89	90	91	92

10

20

30

40

93	94	95	96
97	98	99	100

10

【2027】

【表2】

表2 : R¹ 置換基の例

X ₁ -H	X ₁ -CH ₃	X ₁	X ₁
1	2	3	4
5	6	7	8
9	10	11	12
13	14	15	16
17	18	19	20
21	22	23	24
25	26	27	28
29	30	31	32

20

30

40

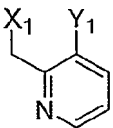
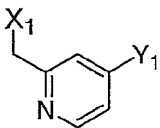
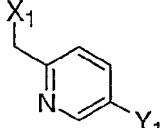
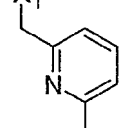
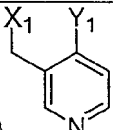
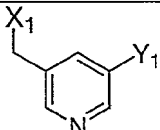
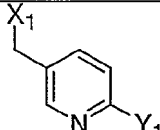
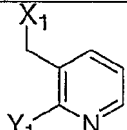
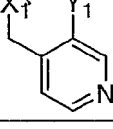
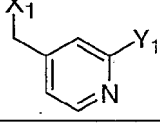
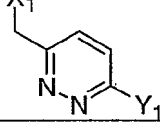
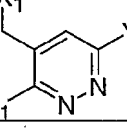
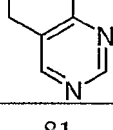
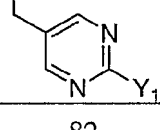
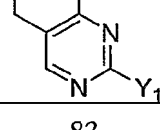
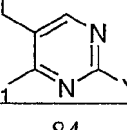
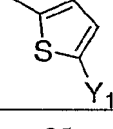
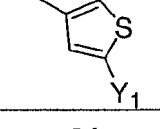
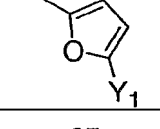
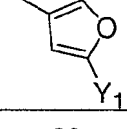
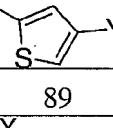
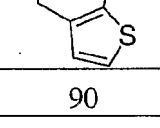
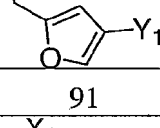
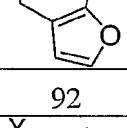
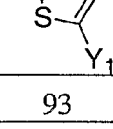
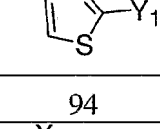
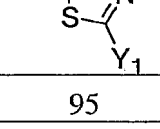
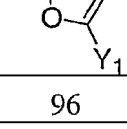
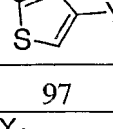
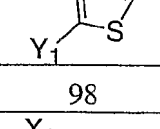
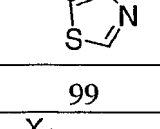
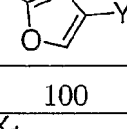
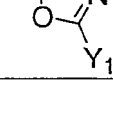
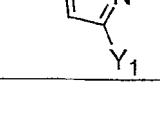
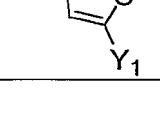
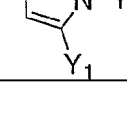
33	34	35	36
37	38	39	40
41	42	43	44
45	46	47	48
49	50	51	52
53	54	55	56
57	58	59	60
61	62	63	64
65	66	67	68

10

20

30

40

			
69	70	71	72
			
73	74	75	76
			
77	78	79	80
			
81	82	83	84
			
85	86	87	88
			
89	90	91	92
			
93	94	95	96
			
97	98	99	100
			
101	102	103	104

10

20

30

40

101	102	103	104
105	106	107	108
109	110	111	112
113	114	115	116
117	118	119	120
121	122	123	124
125	126	127	128
129	130	131	132
133	134	135	136

10

20

30

40

137	138	139	140
141	142	143	144
145	146	147	148
149	150	151	152
153	154	155	156
157	158	159	160
161	162	163	164
165	166	167	168

10

20

30

【 2 0 2 8 】

【 表 3 】

表 3 : Y₁および Y₂の置換基

H	CH ₃	-CH ₂ CH ₃	-CH(CH ₃) ₂
-F	-Cl	-Br	NO ₂
-CN	-OCH ₃	-NHCH ₃	-N(CH ₃) ₂
-NH ₂	-OH	-C(O)NH ₂	-NC(O)NH ₂

40

Y₂

H	CH ₃	-CH ₂ CH ₃	-CH(CH ₃) ₂
-COCH ₃	-CO ₂ CH ₃	CO ₂ CH ₃	-NC(O)NH ₂

-NH ₂	-OH	-C(O)NH ₂	

50

【2029】

【表4】

表4 : Y₃ の例

X ₁ -H	X ₁ -CH ₃	X ₁ -OH	X ₁ -NH ₂
1 	2 	3 	4
5 	6 	7 	8
9 	10 	11 	12
13 	14 	15 	16
17 	18 	19 	20
21 	22 	23 	24
25 	26 	27 	28
29 	30 	31 	32
33 	34 	35 	36
37 	38 	39 	40

41	42	43	44
45	46	47	48
49	50	51	52
53	54	55	56
57	58	59	60
61	62	63	64
65	66	67	68
69	70	71	72
73	74	75	76

10

20

30

40

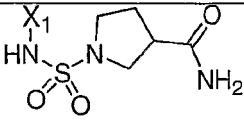
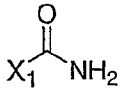
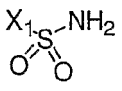
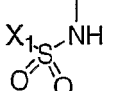
72	73	74	75
76	77	78	79
80	81	82	83
84	85	86	87
88	89	90	91
92	93	94	95
96	97	98	100
101	102	103	104
105	106	107	108
109	110	111	112

10

20

30

40

			
113	114	115	116

【2030】

本発明が上記の説明のための実施例に限定されるものではないこと、ならびに本発明がその本質的属性から逸脱しない限りにおいて他の具体的な形態で具体化されても良いことは当業者には明らかであろう。従って、上記の実施例はあらゆる点において説明のためのものであって限定的なものではないと見なされることが望ましく、前記の実施例ではなく添付の特許請求の範囲を参照すべきであり、特許請求の範囲の均等物の意味および範囲に入る変更は全て、本発明に包含されるものである。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US 03/34707

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D471/04 C07D513/04 C07D519/00 C07D495/04 C07D417/04
C07D513/14 C07D417/14 A61K31/554 A61P31/00 C07D215/22
C07D401/04 C07D213/69 //(C07D519/00,513:00,471:00),

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)

IPC 7 C07D A61K A61P

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

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

WPI Data, EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01 85172 A (SMITHKLINE BEECHAM) 15 November 2001 (2001-11-15) claims 1-4; examples 1,6,8	1,72,75
P,X	WO 02 098424 A (SMITHKLINE BEECHAM) 12 December 2002 (2002-12-12) examples 2,10,18,20,33,50,51,60,70,71, 88,117,124, 128-131,134,140,152,153,170, 182-184,190,193,195-197,200,205; claims 1,15	1,72,75
P,X	WO 03 059356 A (SMITHKLINE BEECHAM) 24 July 2003 (2003-07-24) claims 1,13,16; examples 17-21,23,26,27	1,72,75

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

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

E earlier document but published on or after the international filing date

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

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

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

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

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

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

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

2 April 2004

Date of mailing of the international search report

19/04/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Alfaro Faus, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No.
 PCT/US 03/34707

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

 IPC 7 (C07D471/04, 239:00, 221:00), (C07D495/04, 333:00, 221:00),
 (C07D513/04, 277:00, 221:00), (C07D513/04, 333:00, 285:00),
 (C07D471/04, 237:00, 221:00), (C07D513/04, 285:00, 235:00)

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)

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the International filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

2 April 2004

Date of mailing of the international search report

Name and mailing address of the ISA

 European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Alfaro Faus, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 03/34707

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 72-84 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compounds.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US 03/34707

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0185172	A	15-11-2001	AU 6137701 A	20-11-2001
			EP 1292310 A1	19-03-2003
			WO 0185172 A1	15-11-2001
			US 2004034041 A1	19-02-2004
			US 2002113145 A1	22-08-2002
WO 02098424	A	12-12-2002	CA 2449770 A1	12-12-2002
			EP 1401443 A1	31-03-2004
			NZ 529547 A	19-12-2003
			WO 02098424 A1	12-12-2002
WO 03059356	A	24-07-2003	WO 03059356 A2	24-07-2003

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	4 C 0 7 2
A 6 1 P 31/12 (2006.01)	A 6 1 P 31/12	4 C 0 8 4
A 6 1 P 31/14 (2006.01)	A 6 1 P 31/14	4 C 0 8 5
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 0 5	4 C 0 8 6
C 0 7 D 211/84 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
C 0 7 D 471/04 (2006.01)	C 0 7 D 211/84	
C 0 7 D 495/04 (2006.01)	C 0 7 D 471/04 1 1 3	
C 0 7 D 513/04 (2006.01)	C 0 7 D 471/04 1 1 4 A	
C 0 7 D 519/00 (2006.01)	C 0 7 D 471/04 1 1 9	
C 1 2 N 7/06 (2006.01)	C 0 7 D 495/04 1 0 5 A	
A 6 1 K 38/21 (2006.01)	C 0 7 D 513/04 3 7 1	
A 6 1 K 38/00 (2006.01)	C 0 7 D 513/04 3 8 3	
	C 0 7 D 519/00 3 0 1	
	C 1 2 N 7/06	
	A 6 1 K 37/66 G	
	A 6 1 K 37/02	

(31)優先権主張番号 10/679,881

(32)優先日 平成15年10月6日(2003.10.6)

(33)優先権主張国 米国(US)

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 プラット, ジョン・ケイ
アメリカ合衆国、ウイスコンシン・5 3 1 4 2、ケノーシヤ、シツクステイファースト・アベニュー・8 2 1 0

(72)発明者 ベテベナー, デイビッド・エイ
アメリカ合衆国、イリノイ・6 0 0 4 8、リバティビル、アプリー・アベニュー・2 2 0

(72)発明者 ドナー, パメラ・エル
アメリカ合衆国、イリノイ・6 0 0 6 0、マンダライン、マクレイ・レイン・1 9 0 1

(72)発明者 グリーン, ブライアン・イー
アメリカ合衆国、イリノイ・6 0 0 9 7、ワンダー・レイク、コーラル・ロード・8 4 0 8

(72)発明者 ケンプ, デイル・ジェイ
アメリカ合衆国、イリノイ・6 0 0 4 8、リバティビル、タイラー・コート・2 5 6

(72)発明者 マクダニエル, キース・エフ
アメリカ合衆国、イリノイ・6 0 0 8 4、ウォーコンダ、ウエスト・ローレル・コート・2 6 0 2 9

(72)発明者 マーリング, クラレンス・ジェイ
アメリカ合衆国、イリノイ・6 0 0 6 7、パラタイン、ウエスト・ボーダーズ・ドライブ・1 2 2 8

(72)発明者 ストール, ビンセント・エス
アメリカ合衆国、イリノイ・6 0 0 4 8、リバティビル、イースト・ウインチエスター・ロード・

218

(72)発明者 チヤン, ロン

アメリカ合衆国、イリノイ・60077、スコーキー、グローブ・ストリート・4800、アパートメント・2・イー

Fターム(参考) 4B065 AA96 AC20 BA14 BD32 BD34 CA44
4C054 AA01 CC01 DD23 EE27 FF23
4C063 AA01 BB01 CC67 DD12 DD14 EE01
4C065 AA04 BB09 BB10 CC01 DD02 EE02 HH02 JJ01 JJ04 KK01
LL01 LL02 PP05
4C071 AA01 BB01 CC01 CC21 DD15 EE13 FF06 GG05 HH08 JJ04
KK01 LL01
4C072 AA01 BB02 CC02 CC03 CC16 CC17 EE15 FF19 GG01 HH07
MM02 UU01
4C084 AA19 MA02 NA05 ZB11 ZB21 ZB33 ZC20
4C085 AA03 CC08 EE03
4C086 AA01 AA03 AA04 BC87 CB09 CB29 CB31 MA01 MA02 MA04
NA14 ZA75 ZB11 ZB21 ZB33 ZC20