



Industria y Comercio

S U P E R I N T E N D E N C I A

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PC T

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. 03-107115

54. TÍTULO Nuevos AGENTES ANTINFECTIVOS

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION

DOMICILIO one Franklin Plaza Philadelphia,
PA 19101 Estados Unidos de América

74. APODERADO CARLOS R. OLARTE

22. BOGOTÁ, D. C., Diciembre 31, 2003.

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

03 107115 00

SUPERINTENDENCIA

Radicación: 03/10/115 00000000

Folios: 406

Fecha (ADM): 2003-12-03 09:11:52/

ación

Procede: 011 PCI-PRIME 3/9 FME MCL 411 PR-SHIRE

Dependencia: SEN DIVISION DE NUEVOS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE :

☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad
☐ Capítulo I. ☒ Capítulo II.

2 SOLICITANTE (71)

Nombre: SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION

Dirección: One Franklin Plaza Philadelphia, PA 19101.
Estados Unidos de América.

Nacionalidad o Domicilio:

Lugar de Constitución: ESTADOUNIDENSE

Teléfono:

Fax:

E-Mail

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual

Número

3 REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Torre C, Calle 100 No. 8A-55 Piso 10.

Teléfono: 6386200

Fax: 6386201

E-Mail: filings@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACION

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual

Número 79.782.747 Bta TP 74.295

4 INVENTOR (ES) (72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA

Dirección: (VER PAGINA ADJUNTA)

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5 PCT (85)

Solicitud Internacional No. PCT/US02/18491

Fecha Junio 7, 2002

Publicación Internacional No. WO 02/098424

Fecha Diciembre 12, 2002

6 Título (54) NUEVOS AGENTES ANTIINFECCIOSOS.

FOL 409

7 Clasificación Internacional (51)

A61K31/452

8 Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

US

(32) Fecha

June 7, 2001

Octubre 29, 2001

(31) Número de Solicitud

60/296,712

60/336,428

9 Comprobante de pago No. 82781

Fecha 12/11/03

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página

10

ANEXOS

172
2

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredita la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 x 12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: BUSQUEDA INTERNACIONAL

11

FIGURA CARACTERISTICA

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA:

C.C. 74.782.747 de Btá T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES

DEPING CHAI

1250 South Collegeville Road,
Collegeville, Pennsylvania 19426
Estados Unidos de América
Nacionalidad: China

MICHAEL G. DARCY

709 Swedeland Road,
King of Prussia, Pennsylvania 19406-0939
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

DASHYANT DHANAK

709 Swedeland Road,
King of Prussia, Pennsylvania 19406-0939
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Británica

KEVIN J. DUFFY

1250 South Collegeville Road,
Collegeville, Pennsylvania 19426
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Británica

GREG A. ERICKSON

Five Moore Drive, Research Triangle Park,
North Carolina 27709
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

DUKE M. FITCH

1250 South Collegeville Road,
Collegeville, Pennsylvania 19426
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

ADAM T. GATES

1250 South Collegeville Road,
Collegeville, Pennsylvania 19426
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

VICTOR K. JOHNSTON

1250 South Collegeville Road,
Collegeville, Pennsylvania 19426
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

73
3

ROBERT T. SARISKY
1250 South Collegeville Road,
Collegeville, Pennsylvania 19426
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

MATTHEW J. SHARP
Five Moore Drive, Research Triangle Park,
North Carolina 27709
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Británica

ANTONY N. SHAW
1250 South Collegeville Road,
Collegeville, Pennsylvania 19426
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Británica

ROSANNA TEDESCO
1250 South Collegeville Road,
Collegeville, Pennsylvania 19426
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Italiana

KENNETH J. WIGGALL
1250 South Collegeville Road,
Collegeville, Pennsylvania 19426
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Británica

MICHAEL N. ZIMMERMAN
1250 South Collegeville Road,
Collegeville, Pennsylvania 19426
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

1/14
4

43.
5

SUPERMERCADO COMERCIO
Radicación : 0300/113 00000000 Folios: 406
Fecha (GMD): 2003-12-05 09:11:27
Tramite : 011 PCI-PRIME 3/9 PREL NRCI 411 PRE-SEMIAL
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 82,761
FECHA : NOVIEMBRE 12 DE 2003

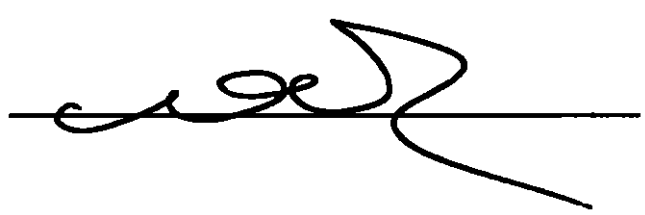
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
JORGE LUIS BOMEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	11025952	12/11/2003	80,420,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. HISTORICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 30005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	400,000.00
	TOTAL :	\$ 400,000.00

SON: CUATROCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Traducción oficial del Inglés por Marlén Neira Castro, resolución 2117 del Ministerio de Justicia de Colombia

**APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE
SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION**

PODER DE REPRESENTACION

Bilingüe inglés- español otorgado en Brentford, Middlesex, Inglaterra el 13 de agosto de 2003 y firmado por Peter John Giddings, Apoderado y Funcionario autorizado.

Certificado de Notario De Pinna en español certificando que Peter John Giddings es apoderado de Smithkline Beecham Corporation, firmado por James Kerr Milligan.

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

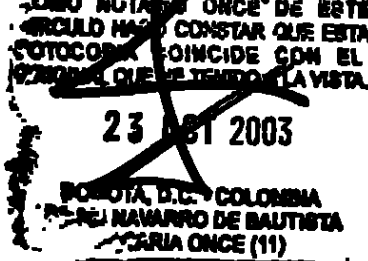
1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
- Este documento Público
2. ha sido firmado por James Kerr Milligan
3. Quien ejerce funciones de Notario público
4. Lleva el sello del Notario público

CERTIFICADO

5. En Londres
6. El 14 agosto 2003
7. Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la Mancomunidad
8. No. G229470
9. Gran Sello de la Oficina de Asuntos exteriores y de la Mancomunidad
10. Firma legible de J. Garbrah- Por el Secretario de Estado

Si el documento se usa en un país que no pertenece a la Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961 debe pasar por la sección consular de la Misión que representa el país.

Es traducción fiel del inglés, con copia archivo para confrontación - 21 agosto 03



Marlen Neira C
Marlen Neira C

MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987

1/5
2

Yo, el infrascrito, **JAMES KERR MILLIGAN**, Notario Público de la Ciudad de Londres, Inglaterra, por la Autoridad Real debidamente admitido y juramentado,

C E R T I F I C O:

QUE es auténtica la firma "P. Giddings" suscrita al pie del adjunto Poder, por ser del puño y letra del Señor Don **PETER JOHN GIDDINGS**, cuya identidad me consta, Apoderado de la corporación denominada "**SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION**", corporación legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes del Estado de Pensilvania, Estados Unidos de América, con domicilio social en 1, Franklin Plaza, Philadelphia, Pensilvania 19101, Estados Unidos de América;

QUE el citado Señor Don **PETER JOHN GIDDINGS** está debida y suficientemente autorizado para firmar documentos de esta clase, en virtud del Poder otorgado en su favor por la referida Sociedad fechado el 11 de julio de 2002, copia del cual he tenido a la vista.

Y QUE los objetos para los cuales se otorgó dicho Poder se encuentran dentro de los objetos o actividades de la citada Sociedad, de acuerdo con la Escritura Constitutiva y los Estatutos Sociales, los cuales he tenido a la vista.

Y PARA QUE CONSTE donde y como convenga y fuere necesario expido el presente Certificado que firmo y sello en dicha Ciudad de Londres, el día de hoy trece de agosto del año dos mil tres.

COMO NÚMERO ONCE DE ESTE
SECUENCIALIGO COMPARAR QUE ESTA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL
ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA.

23 OCT 2003

BOGOTÁ, D.C. - COLOMBIA
NAVARRO DE BAUTISTA
ARIA ONCE (11)

JAMES KERR MILLIGAN
Notario Público de Londres, Inglaterra



APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by James Kerr Milligan
a été signé par
3. Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de

5. at London/L Londres
6. the/le 14 August 2003
Certified/Attesté
7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Étrangères et du Commonwealth.

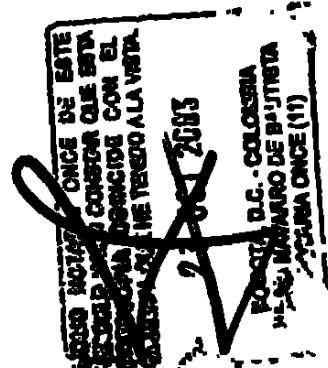
8. Number/bous No **G229470**

9. Stamp: -
timbre:
10. Signature: J. Garbrah



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961,
it should be presented to the consular section of the mission representing that country.



OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 838-8200
FAX: +57-1 838-8201

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

One Franklin Plaza, P O Box 7929, Philadelphia, PA 19101, United States of America

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck and Ana María Frieler** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents, Utility Models and Industrial Designs in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

Poder

El suscrito,

domiciliado en

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck y Ana María Frieler** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaran, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:


Peter John GIDDINGS as Attorney and Authorised Official

Date/Fecha: 13 August 2003

City/Country/Ciudad,País: Brentford, Middlesex, England



(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
12 December 2002 (12.12.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/098424 A1

(51) International Patent Classification: A61K 31/452,
C07D 417/04

(21) International Application Number: PCT/US02/18491

(22) International Filing Date: 7 June 2002 (07.06.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/296,712 7 June 2001 (07.06.2001) US
60/336,428 29 October 2001 (29.10.2001) US

(71) Applicant (for all designated States except US):
SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION
[US/US]; One Franklin Plaza, Philadelphia, PA 19103
(US).

(72) Inventors; and

(73) Inventors/Applicants (for US only): CHAI, Dong
[CN/US]; 1250 South Collegeville Road, Collegeville, PA
19426 (US). DARCY, Michael, G. [US/US]; 709 Swede-
land Road, King of Prussia, PA 19406 (US). DEANAK,
Daskyant [GB/US]; 709 Swede-land Road, King of Prus-
sia, PA 19406 (US). DUFFY, Kevin, J. [GB/US]; 1250
South Collegeville Road, Collegeville, PA 19426 (US).
ERICKSON, Greg, A. [US/US]; Five Moore Drive,
Research Triangle Park, North Carolina 27709 (US).
FITCH, Duke, M. [US/US]; 1250 South Collegeville
Road, Collegeville, PA 19426 (US). GATES, Adam, J.
[US/US]; 1250 South Collegeville Road, Collegeville,
PA 19426 (US). JOHNSTON, Victor, K. [US/US]; 1250
South Collegeville Road, Collegeville, PA 19426 (US).
SARISKY, Robert, T. [US/US]; 1250 South Collegeville
Road, Collegeville, PA 19426 (US). SHARP, Matthew,
J. [GB/US]; Five Moore Drive, Research Triangle Park,
North Carolina 27709 (US). SHAW, Antony, N. [GB/US];

1250 South Collegeville Road, Collegeville, PA 19426
(US). TEDESCO, Rosanna [IT/US]; 1250 South Col-
legeville Road, Collegeville, PA 19426 (US). WIGGALL,
Kenneth, J. [GB/US]; 1250 South Collegeville Road,
Collegeville, PA 19426 (US). ZIMMERMAN, Michael
N. [US/US]; 1250 South Collegeville Road, Collegeville,
PA 19426 (US).

(74) Agents: SIEBURTH, Kathryn, L. et al.; SmithKline
Beecham Corporation, Corporate Intellectual Property,
UW 2220, 709 Swede-land Road, P.O. Box 1539, King of
Prussia, PA 19406-0939 (US).

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, ~~CR~~, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, GR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KR, KG, KP, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,
SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU,
ZA, ZW.

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
European patent (AM, AZ, BY, EG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR,
GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent
(BF, BI, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,
NE, SN, TD, TG).

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 02/098424 A1

(54) Title: NOVEL ANTI-INFECTIVES

(57) Abstract: Compounds useful as HCV anti-infectives having the formula: wherein the formula variables are as defined herein, are disclosed. Also disclosed are methods of making and using the same.

1/10
10

NOVEL ANTI-INFECTIVES

FIELD OF THE INVENTION

The present invention relates to compounds that inhibit an RNA-containing virus
5 and methods of making and using the same. Specifically, the present invention relates to
inhibitors of hepatitis C virus (HCV).

BACKGROUND OF THE INVENTION

In the U.S., an estimated 4.5 million Americans are chronically infected with HCV.
10 Although only 30% of acute infections are symptomatic, greater than 85% of infected
individuals develop chronic, persistent infection. Treatment costs for HCV infection have
been estimated at \$5.46 billion for the U.S. in 1997. Worldwide, over 200 million people
are estimated to be infected chronically. HCV infection is responsible for 40-60% of all
chronic liver disease and 30% of all liver transplants. The CDC estimates that the number
15 of deaths due to HCV will minimally increase to 38,000/yr. by the year 2010.

Due to the high degree of variability in the viral surface antigens, existence of
multiple viral genotypes, and demonstrated specificity of immunity, the development of a
successful vaccine in the near future is unlikely. Alpha-interferon (alone or in combination
with ribavirin) has been widely used since its approval for treatment of chronic HCV
20 infection. However, adverse side effects are commonly associated with this treatment: flu-
like symptoms, leukopenia, thrombocytopenia, and depression from interferon, as well as
hemolytic anemia induced by ribavirin (Lindsay, K.L. (1997) *Hepatology* 26
(Suppl. 1):71S-77S). This therapy remains less effective against infections caused by HCV
genotype 1 (which constitutes ~75% of all HCV infections in the developed markets)
25 compared to infections caused by the other 5 major HCV genotypes. Unfortunately, only
~50-80% of the patients respond to this treatment (measured by a reduction in serum HCV
RNA levels and normalization of liver enzymes) and, of those treated, 50-70% relapse
within 6 months of cessation of treatment. Recently with the introduction of pegylated
interferon (Peg-IFN), both initial and sustained response rates have improved substantially,
30 and combination treatment of Peg-IFN with ribavirin constitutes the gold standard for
therapy. However, the side effects associated with combination therapy and the impaired
response in patients with genotype 1 present opportunities for improvement in the
management of this disease.

First identified by molecular cloning in 1989 (Choo, Q-L. *et al.*, (1989) *Science*
35 244:359-362), HCV is now widely accepted as the most common causative agent of post-
transfusion non A, non-B hepatitis (NANBH) (Kuo, G. *et al.*, (1989) *Science* 244:362-364).

Due to its genome structure and sequence homology, this virus was assigned as a new genus in the *Flaviviridae* family. Like the other members of the *Flaviviridae* (such as flaviviruses (e.g., yellow fever virus and Dengue virus types 1-4) and pestiviruses (e.g., bovine viral diarrhea virus, border disease virus, and classic swine fever virus (Choo *et al.*, 1989; Miller, R.H. and R.H. Purcell (1990) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87:2057-2061)), HCV is an enveloped virus containing a single strand RNA molecule of positive polarity. The HCV genome is approximately 9.6 kilobases (kb) with a long, highly conserved, noncapped 5' nontranslated region (NTR) of approximately 340 bases which functions as an internal ribosome entry site (IRES) (Wang, C.Y., Le, S.Y., Ali, N., Siddiqui, A., *Rna-A Publication of the Rna Society*, 1(5): 526-537, 1995 Jul). This element is followed by a region which encodes a single long open reading frame (ORF) encoding a polypeptide of ~3000 amino acids comprising both the structural and nonstructural viral proteins.

Upon entry into the cytoplasm of the cell, the HCV-RNA is directly translated into a polypeptide of ~3000 amino acids comprising both the structural and nonstructural viral proteins. This large polypeptide is subsequently processed into the individual structural and nonstructural proteins by a combination of host and virally-encoded proteinases (Rice, C.M. (1996) in B.N. Fields, D.M. Knipe and P.M. Howley (Eds.) *Virology*, 2nd Edition, p931-960, Raven Press, NY). Following the termination codon at the end of the long ORF, there is a 3' NTR which roughly consists of three regions: an ~40 base region which is poorly conserved among various genotypes, a variable length poly(U)/polypyrimidine tract, and a highly conserved 98 base element also called the "3' X-tail" (Kolykhalov, A. *et al.*, (1996) *J. Virology* 70:3363-3371; Tanaka, T. *et al.*, (1995) *Biochem Biophys. Res. Commun.* 215:744-749; Tanaka, T. *et al.*, (1996) *J. Virology* 70:3307-3312; Yamada, N. *et al.*, (1996) *Virology* 223:255-261). The 3' NTR is predicted to form a stable secondary structure that is essential for HCV growth in chimps and is believed to function in the initiation and regulation of viral RNA replication.

The NS5B protein (591 amino acids, 65 kDa) of HCV (Behrens, S.E., *et al.*, (1996) *EMBO J.* 15:12-22), encodes an RNA-dependent RNA polymerase (RdRp) activity and contains canonical motifs present in other RNA viral polymerases. The NS5B protein is fairly well conserved both intra-typically (~95-98% amino acid (aa) identity across 1b isolates) and inter-typically (~85% aa identity between genotype 1a and 1b isolates). The essentiality of the HCV NS5B RdRp activity for the generation of infectious progeny virions has been formally proven in chimpanzees (Kolykhalov, A.A., *et al.*, (2000) *J. Virology* 74:2046-2051). Thus, inhibition of NS5B RdRp activity (inhibition of RNA replication) is predicted to cure HCV infection.

1/2
12

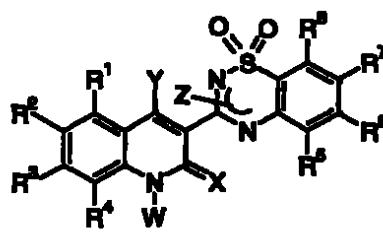
Positive strand hepatitis C viral RNA is the nucleic acid strand that is translated and initially copied upon entry of the HCV-RNA into the cell. Once in the cell, positive strand viral RNA generates a negative strand replicative intermediate. Negative strand RNA is the template used to generate the positive strand message that is generally packaged into productive virions.

- 5 Presently, HCV inhibitor compounds are only evaluated for their ability to inhibit positive strand HCV-RNA. However, it would be desirable to develop inhibitor compounds having the ability to inhibit both positive and negative strand replication to obtain complete clearance of the HCV virus.

- Accordingly, there exists a significant need to identify synthetic or biological
10 compounds for their ability to inhibit HCV. Preferably, such synthetic or biological compounds inhibit both positive and negative strand replication of the hepatitis C virus.

SUMMARY OF THE INVENTION

This invention is directed to compounds having Formula I, as follows:



15

wherein:

R¹ is hydrogen, halogen, C₁-C₄ alkyl, -OR¹¹, -SR¹¹, -NR¹⁰R¹¹, aryl, -C(O)OH, -C(O)NHR¹¹, cyano or nitro;

- 20 R² is hydrogen, C₁-C₄ alkyl, C₂-C₆ alkanyl, C₂-C₆ alkynyl, C₃-C₆ cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, nitro, cyano, halogen, -C(O)OR⁹, -C(O)R⁹, -C(O)NR⁹R¹⁰, -OR⁹, -SR⁹, -S(O)R¹², -S(O)₂R¹², -NR⁹R¹⁰, protected -OH, -N(R¹⁵)C(O)R⁹, -OC(O)NR⁹R¹⁰, -N(R¹⁵)C(O)NR⁹R¹⁰, -P(O)(OR⁹)₂, -SO₂NR⁹R¹⁰, -SO₃H, or -N(R¹⁵)SO₂R¹²,

- where said C₁-C₄ alkyl, C₂-C₆ alkanyl or C₂-C₆ alkynyl is unsubstituted or substituted with one or more substituents independently selected from halogen, -OH, -SH,
25 -OC₁-C₄ alkyl, -SC₁-C₄ alkyl, -NR¹⁰R¹¹, cyano, nitro, -CO₂R¹⁰, -C(O)OC₁-C₄ alkyl, -CONR¹⁰R¹¹, -CONH₂, aryl, and heteroaryl,

- and where said cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl or heteroaryl is unsubstituted or substituted with one or more substituents independently selected from C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ haloalkyl, halogen, -OH, -SH, -NH₂, -OC₁-C₄ alkyl, -SC₁-C₄ alkyl,
30 -N(C₁-C₄ alkyl)(C₁-C₄ alkyl), -NH(C₁-C₄ alkyl), cyano, nitro, -CO₂H, -C(O)OC₁-C₄ alkyl, -CON(C₁-C₄ alkyl)(C₁-C₄ alkyl), -CONH(C₁-C₄ alkyl) and -CONH₂;

1/3
13

R^3 is hydrogen, halogen, cyano, C_1-C_6 alkyl, $-OH$, or $-CO_2H$;

R^4 , R^5 and R^6 are each independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, cyano, C_1-C_6 alkyl, $-OH$, and $-OC_1-C_4$ alkyl;

R^7 is hydrogen, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, nitro, cyano, halogen, $-C(O)OR^9$, $-C(O)R^9$, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-OR^9$, $-SR^9$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$, $-NR^9R^{10}$, protected $-OH$, $-N(R^{10})C(O)R^9$, $-OC(O)NR^9R^{10}$, $-N(R^{10})C(O)NR^9R^{10}$, $-P(O)(OR^9)_2$, $-SO_2NR^9R^{10}$, $-SO_3H$, or $-N(R^{10})SO_2R^{12}$,

where said C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl or C_2-C_6 alkynyl is unsubstituted or substituted with one or more substituents independently selected from halogen, $-OH$, $-SH$, $-OC_1-C_4$ alkyl, $-SC_1-C_4$ alkyl, $-NR^{10}R^{11}$, cyano, nitro, $-CO_2H$, $-C(O)OC_1-C_4$ alkyl, $-CONR^{10}R^{11}$, $-CONH_2$, aryl, heteroaryl, heterocycloalkyl, $-C(O)aryl$, $-C(O)heterocycloalkyl$, and $-C(O)heteroaryl$, where said aryl, heteroaryl, heterocycloalkyl, aryl, $-C(O)aryl$, $-C(O)heterocycloalkyl$, or $-C(O)heteroaryl$ is unsubstituted or substituted with one or more substituents independently selected from C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 haloalkyl, halogen, $-OH$, $-SH$, $-NH_2$, $-OC_1-C_4$ alkyl, $-SC_1-C_4$ alkyl, $-N(C_1-C_4 \text{ alkyl})(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-NH(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, cyano and nitro,

and where said cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl or heteroaryl is unsubstituted or substituted with one or more substituents independently selected from C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, halogen, $-OH$, $-SH$, $-NH_2$, $-OC_1-C_4$ alkyl, $-SC_1-C_4$ alkyl, $-N(C_1-C_4 \text{ alkyl})(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-NH(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, cyano, nitro, $-CO_2H$, $-C(O)OC_1-C_4$ alkyl, $-CON(C_1-C_4 \text{ alkyl})(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-CONH(C_1-C_4 \text{ alkyl})$ and $-CONH_2$;

R^8 is hydrogen, halogen, hydroxyl or C_1-C_4 alkyl;

or R^1 and R^2 or R^3 and R^6 or R^6 and R^7 or R^7 and R^8 taken together are alkylenedioxy;

W is hydrogen, $-C(O)OR^{11}$, C_1-C_{10} alkyl, C_2-C_{10} alkenyl, C_2-C_{10} alkynyl, C_3-C_6 cycloalkyl, $-(C_1-C_6 \text{ alkyl})(C_3-C_6 \text{ cycloalkyl})$, $-(C_2-C_6 \text{ alkenyl})(C_3-C_6 \text{ cycloalkyl})$, $-(C_2-C_6 \text{ alkynyl})(C_3-C_6 \text{ cycloalkyl})$, $-(C_1-C_6 \text{ alkyl})\text{-heterocycloalkyl}$, $-(C_2-C_6 \text{ alkenyl})\text{-heterocycloalkyl}$, $-(C_2-C_6 \text{ alkynyl})\text{-heterocycloalkyl}$, $-(C_1-C_6 \text{ alkyl})\text{-aryl}$, $(C_2-C_6 \text{ alkenyl})\text{-aryl}$, $-(C_2-C_6 \text{ alkynyl})\text{-aryl}$, $-(C_1-C_6 \text{ alkyl})\text{-heteroaryl}$, $-(C_2-C_6 \text{ alkenyl})\text{-heteroaryl}$, or $-(C_2-C_6 \text{ alkynyl})\text{-heteroaryl}$,

where said C_1-C_{10} alkyl, C_2-C_{10} alkenyl, C_2-C_{10} alkynyl is unsubstituted or substituted with one or more substituents independently selected from halogen, cyano, $-OH$, $-OC_1-C_4$ alkyl, $-SH$, $-SC_1-C_4$ alkyl, $-S(O)(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-SO_3H$, and $-S(O)_2(C_1-C_4 \text{ alkyl})$,

said C_3-C_6 cycloalkyl is unsubstituted or substituted with one or more substituents independently selected from halogen, cyano, C_1-C_4 alkyl, $-OH$, $-OC_1-C_4$ alkyl, $-SH$, $-SC_1-C_4$ alkyl, $-S(O)(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-SO_3H$, and $-S(O)_2(C_1-C_4 \text{ alkyl})$,

- and where the cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl or heteroaryl moiety of said
 -(C₁-C₆ alkyl)-(C₃-C₆ cycloalkyl), -(C₂-C₆ alkenyl)-(C₃-C₆ cycloalkyl),
 -(C₂-C₆ alkynyl)-(C₃-C₆ cycloalkyl), -(C₁-C₆ alkyl)-heterocycloalkyl,
 -(C₂-C₆ alkenyl)-heterocycloalkyl, -(C₂-C₆ alkynyl)-heterocycloalkyl, -(C₁-C₆ alkyl)-aryl,
 5 (C₂-C₆ alkenyl)-aryl, -(C₂-C₆ alkynyl)-aryl, -(C₁-C₆ alkyl)-heteroaryl,
 -(C₂-C₆ alkenyl)-heteroaryl, or -(C₂-C₆ alkynyl)-heteroaryl is unsubstituted or substituted
 with one or more substituents independently selected from C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ haloalkyl,
 halogen, cyano, nitro, -OH, -NH₂, -OC₁-C₆ alkyl, -N(C₁-C₆ alkyl)(C₁-C₆ alkyl), and
 -NH(C₁-C₆ alkyl);
- 10 X is O or S;
 Y is -OH or -SH;
 Z is hydrogen or C₁-C₆ alkyl;
 wherein each R⁹ is independently selected from the group consisting of hydrogen,
 C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl, C₃-C₆ cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl,
 15 heteroaryl, -C₁-C₆ alkyl-C₃-C₆ cycloalkyl, -C₁-C₆ alkyl-heterocycloalkyl, -C₁-C₆ alkyl-aryl,
 and -C₁-C₆ alkyl-heteroaryl, -C₂-C₆ alkenyl-C₃-C₆ cycloalkyl,
 -C₂-C₆ alkenyl-heterocycloalkyl, -C₂-C₆ alkenyl-aryl, -C₂-C₆ alkenyl-heteroaryl,
 -C₂-C₆ alkynyl-C₃-C₆ cycloalkyl, -C₂-C₆ alkynyl-heterocycloalkyl, -C₂-C₆ alkynyl-aryl, and
 -C₂-C₆ alkynyl-heteroaryl,
- 20 where said C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, or C₂-C₆ alkynyl is unsubstituted or
 substituted with one or more substituents independently selected from halogen, -OR¹¹,
 -NR¹⁰R¹¹, cyano, nitro, -CO₂R¹¹, -CONR¹⁰R¹¹, -NR¹⁰CONR¹⁰R¹¹, -OCONR¹⁰R¹¹,
 -SO₂NR¹⁰R¹¹, and -COR¹¹,
- and where any of said cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl or heteroaryl (including the
 25 cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl or heteroaryl moieties of said
 -C₁-C₆ alkyl-C₃-C₆ cycloalkyl, -C₁-C₆ alkyl-heterocycloalkyl, -C₁-C₆ alkyl-aryl, or
 -C₁-C₆ alkyl-heteroaryl) is unsubstituted or substituted with one or more substituents
 independently selected from C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ haloalkyl, halogen, -OR¹¹, -NR¹⁰R¹¹, cyano,
 nitro, -CO₂R¹¹, -CONR¹⁰R¹¹, -NR¹⁰CONR¹⁰R¹¹, -OCONR¹⁰R¹¹, -SO₂NR¹⁰R¹¹, and -COR¹¹;
- 30 each R¹⁰ is independently selected from hydrogen and C₁-C₆ alkyl;
 each R¹¹ is independently selected from the group consisting of hydrogen,
 C₁-C₆ alkyl, C₃-C₆ cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl,
 -C₁-C₆ alkyl-C₃-C₆ cycloalkyl, -C₁-C₆ alkyl-heterocycloalkyl, -C₁-C₆ alkyl-aryl, or
 -C₁-C₆ alkyl-heteroaryl
- 35 where said cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, -alkylcycloalkyl,
 -alkylheterocycloalkyl, -alkylaryl or -alkylheteroaryl is unsubstituted or substituted with one

or more substituents independently selected from C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ haloalkyl, halogen -OC₁-C₆ alkyl, -OC₁-C₆ haloalkyl, cyano, -N(C₁-C₆ alkyl)(C₁-C₆ alkyl), -NH(C₁-C₆ alkyl), -NH₂, -CO₂C₁-C₆ alkyl, -CO₂H, -CON(C₁-C₆ alkyl)(C₁-C₆ alkyl), -CONH(C₁-C₆ alkyl), and -CONH₂;

- 5 or, when present in any NR⁹R¹⁰ or NR¹⁰R¹¹, each R⁹ and R¹⁰ or each R¹⁰ and R¹¹, independently, taken together with the nitrogen to which they are attached represent a 3-6-membered saturated ring optionally containing one other heteroatom selected from oxygen and nitrogen, where said 3-6-membered ring is unsubstituted or substituted with one or more substituents independently selected from hydrogen, C₁-C₆ alkyl, halogen, cyano,
- 10 -OC₁-C₆ alkyl, -OH, -N(C₁-C₆ alkyl)(C₁-C₆ alkyl), -NH(C₁-C₆ alkyl), -NH₂, -CO₂H, -C(O)OC₁-C₆ alkyl, -C(O)C₁-C₆ alkyl, -CON(C₁-C₆ alkyl)(C₁-C₆ alkyl), -CONH(C₁-C₆ alkyl), -CONH₂, C₂-C₆ cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, C₂-C₆ cycloalkyl-C₁-C₆ alkyl-, heterocycloalkyl-C₁-C₆ alkyl-, aryl-C₁-C₆ alkyl- and heteroaryl-C₁-C₆ alkyl-, and where said cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl,
- 15 cycloalkylalkyl-, heterocycloalkylalkyl-, arylalkyl- or heteroarylalkyl- is unsubstituted or substituted with one or more substituents independently selected from C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ haloalkyl, halogen -OC₁-C₆ alkyl, -OC₁-C₆ haloalkyl, cyano, -N(C₁-C₆ alkyl)(C₁-C₆ alkyl), -NH(C₁-C₆ alkyl), -NH₂, -CO₂C₁-C₆ alkyl, -CO₂H, -CON(C₁-C₆ alkyl)(C₁-C₆ alkyl), -CONH(C₁-C₆ alkyl), and -CONH₂;
- 20 each R¹² is independently selected from the group consisting of C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl, C₂-C₆ cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, -C₁-C₆ alkyl-C₂-C₆ cycloalkyl, -C₁-C₆ alkyl-heterocycloalkyl, -C₁-C₆ alkyl-aryl, and -C₁-C₆ alkyl-heteroaryl, -C₂-C₆ alkenyl-C₂-C₆ cycloalkyl, -C₂-C₆ alkenyl-heterocycloalkyl, -C₂-C₆ alkenyl-aryl, -C₂-C₆ alkenyl-heteroaryl, -C₂-C₆ alkynyl-C₂-C₆ cycloalkyl,
- 25 -C₂-C₆ alkynyl-heterocycloalkyl, -C₂-C₆ alkynyl-aryl, and -C₂-C₆ alkynyl-heteroaryl, where said C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, or C₂-C₆ alkynyl is unsubstituted or substituted with one or more substituents independently selected from halogen, -OR¹³, -NR¹⁰R¹³, cyano, nitro, -CO₂R¹³, -CONR¹⁰R¹³, -NR¹⁰CONR¹⁰R¹³, -OCONR¹⁰R¹³, -SO₂NR¹⁰R¹³, and -COR¹³,
- 30 and where any of said cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl or heteroaryl (including the cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl or heteroaryl moieties of said -C₁-C₆ alkyl-C₂-C₆ cycloalkyl, -C₁-C₆ alkyl-heterocycloalkyl, -C₁-C₆ alkyl-aryl, or -C₁-C₆ alkyl-heteroaryl) is unsubstituted or substituted with one or more substituents independently selected from C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ haloalkyl, halogen, -OR¹³, -NR¹⁰R¹³, cyano,
- 35 nitro, -CO₂R¹³, -CONR¹⁰R¹³, -NR¹⁰CONR¹⁰R¹³, -OCONR¹⁰R¹³, -SO₂NR¹⁰R¹³, and -COR¹³;

each R^{13} is independently selected from the group consisting of hydrogen, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, $-C_1-C_6$ alkyl- C_3-C_6 cycloalkyl, $-C_1-C_6$ alkyl-heterocycloalkyl, $-C_1-C_6$ alkyl-aryl, and $-C_1-C_6$ alkyl-heteroaryl;

5 provided that when X is O, Y is OH, and Z, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 and R^8 are hydrogen: W is not hydrogen, $-CH_3$, $-C_2H_5$, $-nC_3H_7$, $-nC_4H_9$, $-nC_5H_{11}$, $-nC_6H_{13}$, $-nC_7H_{15}$, $-(CH_2)_2CH(CH_3)_2$, $-(CH_2)_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH=CH_2$, $-CH_2CH=CH(CH_3)$, $-(CH_2)_3CN$, $-(CH_2)_4CN$, $-(CH_2)_4phenyl$, $-(CH_2)_4pyridin-2-yl$, or $-(CH_2)_2OCH_3$,

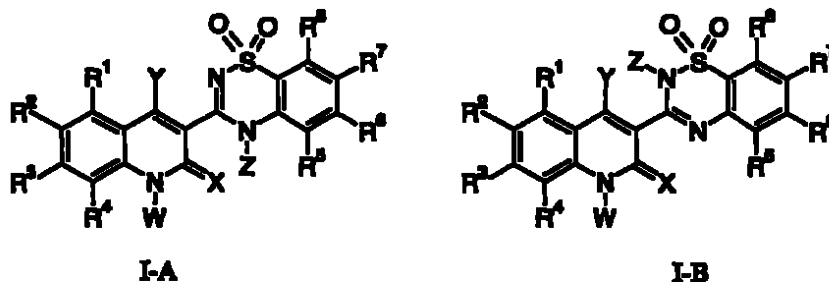
or a tautomer thereof, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

10 This invention is also directed to a prodrug of a compound according to Formula I, or a tautomer thereof, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof. In addition, this invention is directed to pharmaceutical compositions comprising a compound according to Formula I, or a tautomer thereof, or a prodrug thereof, or salts or solvates thereof.

In another embodiment, this invention is directed to a method of inhibiting an RNA-
15 containing virus comprising contacting the virus with an effective amount of a compound of Formula I. In yet another embodiment, this invention is directed to a method of treating infection or disease caused by an RNA-containing virus which comprises administering to a subject in need thereof, an effective amount of a compound according to Formula I. This invention is particularly directed to methods of inhibiting hepatitis C virus. This invention
20 is also directed to a method for inhibiting replication of hepatitis C virus which comprises inhibiting replication of both positive and negative strand HCV-RNA.

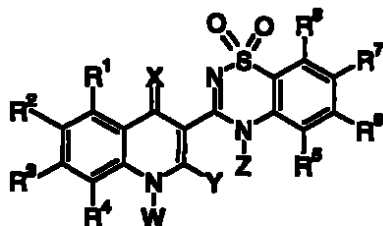
DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

It will be appreciated by those skilled in the art that the compounds of this
25 invention, represented by generic Formula I, above, exist in tautomeric forms having Formula I-A and Formula I-B, as follows:

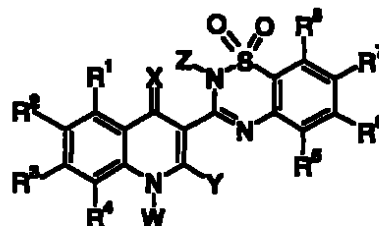


In addition, it will be appreciated by those skilled in the art, that the compounds of
30 this invention may exist in several other tautomeric forms. All tautomeric forms of the compounds described herein are intended to be encompassed within the scope of the present

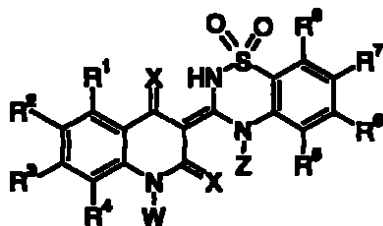
invention. Examples of some of the other possible tautomeric forms of the compounds of this invention include, but are not limited to:



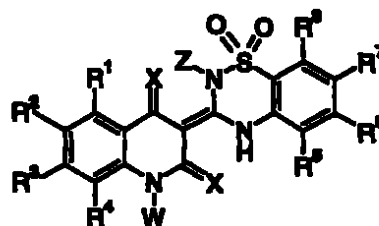
I-C



I-D



I-E



I-F

As a convention, the compounds exemplified herein have been assigned names based on the structure of the tautomer of Formula I-A. It is to be understood that any reference to named compounds of this invention is intended to encompass all tautomers of the named compounds and any mixtures of tautomers of the named compounds.

As used herein, the term "alkyl" represents a straight-or branched-chain saturated hydrocarbon, which may be unsubstituted or substituted by one, or more of the substituents defined herein. Exemplary alkyls include, but are not limited to methyl (Me), ethyl (Et), propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, t-butyl and pentyl. The term "lower alkyl" refers to an alkyl containing from 1 to 4 carbon atoms.

When the term "alkyl" (or alkenyl or alkynyl) is used in combination with other substituent groups, such as "haloalkyl" or "arylalkyl", the term "alkyl" is intended to encompass a divalent straight or branched-chain hydrocarbon radical. For example, "cycloalkylalkyl" is intended to mean the radical -alkyl-cycloalkyl, wherein the alkyl moiety thereof is a divalent straight or branched-chain hydrocarbon radical and the cycloalkyl moiety thereof is as defined herein, and is represented by the bonding arrangement present in the groups -CH₂-cyclopropyl, -CH₂-cyclohexyl, or -CH₂(CH₂)CHCH₂-cyclopentyl.

"Arylalkyl" is intended to mean the radical -alkylaryl, wherein the alkyl moiety thereof is a divalent straight or branched-chain carbon radical and the aryl moiety thereof is as defined

1/18
7

herein, and is represented by the bonding arrangement present in a benzyl group (-CH₂-phenyl).

As used herein, the term "alkenyl" represents a straight-or branched-chain hydrocarbon containing one or more carbon-carbon double bonds. An alkenyl may be unsubstituted or substituted by one or more of the substituents defined herein. Exemplary alkenyls include, but are not limited ethenyl, propenyl, butenyl, isobutenyl and pentenyl.

As used herein, the term "alkynyl" represents a straight-or branched-chain hydrocarbon containing one or more carbon-carbon triple bonds and, optionally, one or more carbon-carbon double bonds. An alkynyl may be unsubstituted or substituted by one or more of the substituents defined herein. Exemplary alkynyls include, but are not limited ethynyl, butynyl, propynyl (propargyl, isopropynyl), pentynyl and hexynyl.

"Cycloalkyl" represents a group or moiety comprising a non-aromatic monocyclic, bicyclic, or tricyclic hydrocarbon containing from 3 to 14 carbon atoms which may be unsubstituted or substituted by one or more of the substituents defined herein and may be saturated or partially unsaturated. Exemplary cycloalkyls include monocyclic rings having from 3-7, preferably 3-6, carbon atoms, such as cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclopentenyl, cyclopentadienyl, cyclohexyl, cyclohexenyl and cycloheptyl.

"Heterocycloalkyl" represents a group or moiety comprising a non-aromatic, monovalent monocyclic, bicyclic, or tricyclic radical, which is saturated or partially unsaturated, containing 3 to 18 ring atoms, which includes 1 to 5 heteroatoms selected from nitrogen, oxygen and sulfur, and which may be unsubstituted or substituted by one or more of the substituents defined herein. Illustrative examples of heterocycloalkyls include, but are not limited to, azetidiny, pyrrolidyl (or pyrrolidinyl), piperidiny, piperazinyl, morpholinyl, tetrahydro-2H-1,4-thiazinyl, tetrahydrofuryl (or tetrahydrofuranlyl), dihydrofuryl, oxazolinyl, thiazolinyl, pyrazolinyl, tetrahydropyranlyl, dihydropyranlyl, 1,3-dioxolanyl, 1,3-dioxanyl, 1,4-dioxanyl, 1,3-oxathiolanyl, 1,3-oxathianyl, 1,3-dithianyl, azabicyclo[3.2.1]octyl, azabicyclo[3.3.1]nonyl, azabicyclo[4.3.0]nonyl, oxabicyclo[2.2.1]heptyl and 1,5,9-triazacyclododecyl. Generally, in the compounds of this invention, heterocycloalkyl is a monocyclic heterocycloalkyl, such as azetidiny, pyrrolidyl (or pyrrolidinyl), piperidyl (or piperidinyl), piperazinyl, morpholinyl, tetrahydro-2H-1,4-thiazinyl, tetrahydrofuryl (or tetrahydrofuranlyl), tetrahydrothienyl, dihydrofuryl, tetrahydropyranlyl, dihydropyranlyl, 1,3-dioxolanyl, 1,3-dioxanyl, 1,4-dioxanyl, 1,3-oxathianyl, 1,3-dithianyl, oxazolinyl, thiazolinyl and pyrazolinyl.

"Aryl" represents a group or moiety comprising an aromatic, monovalent monocyclic or bicyclic hydrocarbon radical containing from 6 to 10 carbon ring atoms, which may be unsubstituted or substituted by one or more of the substituents defined herein.

1/19
19

and to which may be fused one or more cycloalkyl rings, which may be unsubstituted or substituted by one or more substituents defined herein. Generally, in the compounds of this invention, aryl is phenyl.

"Heteroaryl" represents a group or moiety comprising an aromatic monovalent monocyclic, bicyclic, or tricyclic radical, containing 5 to 18 ring atoms, including 1 to 5 heteroatoms selected from nitrogen, oxygen and sulfur, which may be unsubstituted or substituted by one or more of the substituents defined herein. This term also encompasses bicyclic or tricyclic heterocyclic-aryl compounds containing an aryl ring moiety fused to a heterocycloalkyl ring moiety, containing 5 to 16 ring atoms, including 1 to 5 heteroatoms selected from nitrogen, oxygen and sulfur, which may be unsubstituted or substituted by one or more of the substituents defined herein. Illustrative examples of heteroaryls include, but are not limited to, thienyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, furyl (or furanyl), isothiazolyl, furazanyl, isoxazolyl, oxazolyl, oxadiazolyl, thiazolyl, pyridyl (or pyridinyl), pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, triazinyl, tetrazinyl, triazolyl, tetrazolyl, benzo[b]thienyl, naphtho[2,3-b]thianthrenyl, isobenzofuryl, 2,3-dihydrobenzofuryl, chromenyl, chromanyl, xanthenyl, phenoxathieryl, indoliziny, isoindolyl, indolyl, indazolyl, purinyl, isoquinolyl, quinolyl, phthalazinyl, naphthridinyl, quinoxalyl, benzothiazolyl, benzimidazolyl, tetrahydroquinolyl, cinnolyl, pteridinyl, carbozyl, beta-carbolyl, phenanthridinyl, acridinyl, perimidinyl, phenanthrolinyl, phenaziny, isothiazolyl, phenathiazinyl, and phenoxazinyl. Generally, in the compounds of this invention, heteroaryl is a monocyclic heteroaryl, such as thienyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, furyl, isothiazolyl, furazanyl, isoxazolyl, oxazolyl, oxadiazolyl, thiazolyl, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, triazinyl, tetrazinyl, triazolyl and tetrazolyl.

The terms "halogen" and "halo" represent chloro, fluoro, bromo or iodo substituents. "Hydroxy" is intended to mean the radical -OH. "Alkoxy" is intended to mean the radical -OR_n, where R_n is an optionally substituted alkyl group. Exemplary alkoxy include methoxy, ethoxy, propoxy, and the like. "Lower alkoxy" groups have optionally substituted alkyl moieties from 1 to 4 carbons. "Alkyleneedioxy" is intended to mean the divalent radical -OR_nO- which is bonded to adjacent atoms (e.g., adjacent atoms on a phenyl or naphthyl ring), wherein R_n is a C₁-C₂ alkyl group. Exemplary alkyleneedioxy-substituted phenyls include benzo[1,3]dioxyl and 2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxyl.

In the following embodiments, the following definitions apply:

each R^a is independently H or C₁-C₄ alkyl;

each R^b is independently H or C₁-C₄ alkyl, where the alkyl is optionally unsubstituted or substituted by one or more substituents independently selected from the group consisting of halogen, cyano, -OC₁-C₄ alkyl, -OH, -N(C₁-C₄ alkyl)(C₁-C₄ alkyl),

1/20
28

-NH(C₁-C₄ alkyl), -NH₂, -CO₂H, -C(O)OC₁-C₄ alkyl, -CON(C₁-C₄ alkyl)(C₁-C₄ alkyl),
 -CONH(C₁-C₄ alkyl), -CONH₂, aryl, heteroaryl, heterocycloalkyl, -C(O)aryl,
 -C(O)heterocycloalkyl, and -C(O)heteroaryl, where said aryl, heteroaryl, heterocycloalkyl,
 -C(O)aryl, -C(O)heterocycloalkyl, or -C(O)heteroaryl is unsubstituted or substituted with
 5 one or more substituents independently selected from C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ haloalkyl, halogen,
 -OR^a, -SR^a, -NR^aR^a, cyano and nitro;

each R^c is independently C₁-C₄ alkyl, optionally unsubstituted or substituted by one
 or more substituents independently selected from the group consisting of halogen, cyano,
 -OC₁-C₄ alkyl, -OH, -N(C₁-C₄ alkyl)(C₁-C₄ alkyl), -NH(C₁-C₄ alkyl), -NH₂, -CO₂H,
 10 -C(O)OC₁-C₄ alkyl, -CON(C₁-C₄ alkyl)(C₁-C₄ alkyl), -CONH(C₁-C₄ alkyl), -CONH₂, aryl
 and heteroaryl, and where said aryl or heteroaryl is unsubstituted or substituted with one or
 more substituents independently selected from C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ haloalkyl, halogen, -OR^a,
 -SR^a, -NR^aR^a, cyano and nitro;

each R^d is independently H or C₁-C₄ alkyl, where the alkyl is optionally substituted
 15 by one or more substituents independently selected from the group consisting of halogen,
 cyano, -OC₁-C₄ alkyl, -OH, -N(C₁-C₄ alkyl)(C₁-C₄ alkyl), -NH(C₁-C₄ alkyl), -NH₂, -CO₂H,
 -C(O)OC₁-C₄ alkyl, -CON(C₁-C₄ alkyl)(C₁-C₄ alkyl), -CONH(C₁-C₄ alkyl), -CONH₂,
 -C(O)C₁-C₄ alkyl, -C(O)aryl, -C(O)heteroaryl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl and
 heteroaryl, and where said aryl or heteroaryl is unsubstituted or substituted with one or more
 20 substituents independently selected from C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ haloalkyl, halogen, -OR^a, -SR^a,
 -NR^aR^a, cyano and nitro;

or, when present in any NR^aR^b or NR^aR^d, each R^a and R^b or each R^a and R^d,
 independently, taken together with the nitrogen atom to which they are attached form a 5- or
 6-membered heterocycloalkyl ring, which optionally contains one or more heteroatoms
 25 selected from oxygen or nitrogen and which is unsubstituted or substituted with one or more
 substituents selected from the group halogen, cyano, -OC₁-C₄ alkyl, -OH,
 -N(C₁-C₄ alkyl)(C₁-C₄ alkyl), -NH(C₁-C₄ alkyl), -NH₂, -CO₂H, -C(O)OC₁-C₄ alkyl,
 -C(O)C₁-C₄ alkyl, -CON(C₁-C₄ alkyl)(C₁-C₄ alkyl), -CONH(C₁-C₄ alkyl), -CONH₂,
 -C(O)C₁-C₄ alkyl;

30 In one embodiment of the compounds of Formula I of this invention, R¹ is
 hydrogen, halogen, C₁-C₄ alkyl, aryl, -OR^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^a or cyano. More
 specifically, R¹ is H, phenyl, -CH₃, F, Cl, Br, -OH, -C(O)OH, or -C(O)NHCH₃. Preferably,
 R¹ is H or halogen; specifically R¹ is H or F.

In another embodiment, R² is hydrogen, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₆ haloalkyl, aryl,
 35 heteroaryl, nitro, cyano, halogen, -C(O)OR^a, -C(O)C₁-C₆ alkyl, -C(O)NR^aR^a, -OR^b,
 protected -OH, -SR^b, -S(O)R^a, -S(O)₂R^b, -NR^aR^a, -NR^aC(O)C₁-C₄ alkyl, -NR^aCOaryl,

1/11
v

- NR^aCO(C₁-C₄ alkyl)aryl, -NR^aC(O)heteroaryl, -NR^aC(O)(C₁-C₄ alkyl)heteroaryl, -NR^aC(O)cycloalkyl, -NR^aC(O)(C₁-C₄ alkyl)cycloalkyl, -NR^aC(O)heterocycloalkyl, -NR^aC(O)(C₁-C₄ alkyl)heterocycloalkyl, where each of said C₁-C₄ alkyl is optionally unsubstituted or substituted by one or more substituents independently selected from the group consisting of cyano, -OC₁-C₄ alkyl, -OH, -N(C₁-C₄ alkyl)(C₁-C₄ alkyl), -NH(C₁-C₄ alkyl), -NH₂, -CO₂H, -C(O)OC₁-C₄ alkyl, -CON(C₁-C₄ alkyl)(C₁-C₄ alkyl), -CONH(C₁-C₄ alkyl), and -CONH₂, and where each of said aryl, heteroaryl, cycloalkyl, or heterocycloalkyl is optionally unsubstituted or substituted with one or more substituents independently selected from C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ haloalkyl, halogen, -OR^a, -SR^a, -NR^aR^a, -CON(C₁-C₄ alkyl)(C₁-C₄ alkyl), -CONH(C₁-C₄ alkyl), -CONH₂, nitro and cyano. Preferably, R² is hydrogen, halogen, -OR^b, -NHR^b, NO₂, where R^b is H or C₁-C₂ alkyl, where the C₁-C₂ alkyl is optionally unsubstituted or substituted by a substituent selected from the group consisting of cyano, -OH, -CO₂H, -CONH₂, -C(O)OC₁-C₂ alkyl, -CONH(C₁-C₂ alkyl), and unsubstituted monocyclic heteroaryl.
- 15 In specific embodiments of this invention, R² is H, F, Cl, Br, I, -OH, -OCH₃, -CH₃, -CH₂(4-OCH₃-phenyl), -CH=CHC(O)NH₂, -NO₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -CONHCH₃, -CON(CH₃)₂, -CO₂H, -CO₂CH₂CH₃, -O(CH₂)₂CH(CH₃)₂, -O(CH₂)₂CN, -OCH₂CN, -O(CH₂)₂OCH₃, -O(CH₂)₂OH, -OCH₂CH(OH)CH₂CH₃, -O(CH₂)₂N(CH₃)₂, -OCH₂phenyl, -OCH₂CONH₂, -O(6-Br-pyridin-2-yl), -O(6-OCH₃-pyridin-2-yl), -OSi(CH₃)₂(tBu),
- 20 -NHCH₂CO₂H, -NHCH₂CO₂CH₂CH₃, -NHCH₂-2-furyl, -NH(CH₂)₂OH, -NHCH₂CN, -NHCH₂C(O)NH₂, -NHC(O)CH₃, -NHC(O)CH₂CH(CH₃)₂, -NHC(O)CH₂N(CH₃)₂, -NHC(O)phenyl, -NHC(O)(3-CH₃O-phenyl), -NHC(O)(4-NO₂-phenyl), -NHC(O)(3-CN-phenyl), -NHC(O)(3-CF₃-phenyl), -NHC(O)(3-R-phenyl), -NHC(O)(3-pyridyl), -NHC(O)(2-furyl), -NHC(O)(2-thienyl), -NHC(O)(4-OCH₃-phenyl), -NHC(O)(cyclopentyl).
- 25 Preferably, R² is H, F, Cl, -OH, -NH₂, NO₂, -OCH₃, -NHCH₃, -O(CH₂)₂OH, -NH(CH₂)₂OH, -OCH₂CN, -NHCH₂CN, -OCH₂CONH₂, -NHCH₂CO₂H, -NHCH₂CO₂Et, or -NHCH₂(2-furyl).
- In yet another embodiment of the compounds of this invention, R³ is H, halogen or -C(O)OH. In specific embodiments, R³ is H, F, Cl, Br, or CO₂H. Preferably, R³ is H or halogen; specifically, R³ is H or F.
- 30 In a further embodiment, R⁴ is H, halogen, or C₁-C₄ alkyl. In specific embodiments, R⁴ is H, Br or -(CH₂)₂CH(CH₃)₂. Preferably, R⁴ is H.
- In another embodiment, R⁵ is H, halogen, C₁-C₄ alkyl, or -OR^a. In specific embodiments, R⁵ is H, -CH₃, -OCH₃ or -OH. Preferably, R⁵ is H or -OH.
- 35 In one other embodiment, R⁶ is H, halogen, or -OR^a. In specific embodiments, R⁶ is H, Br, -OH, or -OCH₃. Preferably, R⁶ is H.

1/22
22

In one embodiment of the compounds of Formula I of this invention, R^7 is hydrogen, C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, aryl, heteroaryl, nitro, cyano, halogen, $-C(O)OR^a$, $-C(O)C_1$ - C_6 alkyl, $-C(O)NR^bR^d$, $-OR^b$, $-NR^bR^d$, $-N(R^b)C(O)R^d$, $-OC(O)NR^bR^d$, or $-N(R^b)C(O)NR^bR^d$, where said alkyl, alkenyl or alkynyl is unsubstituted or substituted with one or more substituents independently selected from halogen, $-OR^a$, $-SR^a$, $-NR^bR^d$, cyano, nitro, $-CO_2H$, $-C(O)OC_1$ - C_4 alkyl, $-CON(C_1$ - C_4 alkyl)(C_1 - C_4 alkyl), $-CONH(C_1$ - C_4 alkyl), $-CONH_2$, aryl, and heteroaryl, and where said aryl or heteroaryl is unsubstituted or substituted with one or more substituents independently selected from C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 haloalkyl, halogen, $-OR^a$, $-SR^a$, $-NR^bR^d$, cyano and nitro.

10 Preferably, R^7 is hydrogen, halogen, C_1 - C_2 alkyl, C_2 alkenyl, $-C(O)OR^a$, $-C(O)R^a$, $-OR^b$, $-NR^bR^d$, $-C(O)NR^bR^d$, where said alkyl or alkenyl is unsubstituted or substituted with a substituent selected from $-NH_2$ and $-CONH_2$, R^a is H or methyl, R^b is H or C_1 - C_4 alkyl, where the C_1 - C_4 alkyl is optionally unsubstituted or substituted by a substituent selected from the group consisting of cyano, $-NH_2$, $-CO_2H$, $-CONH_2$, $-C(O)OC_1$ - C_2 alkyl, 15 $-CON(C_1$ - C_4 alkyl)(C_1 - C_4 alkyl), $-CONH(C_1$ - C_4 alkyl), monocyclic heteroaryl, $-C(O)$ monocyclic heterocycloalkyl, and $-C(O)$ monocyclic heteroaryl, where said heteroaryl, $-C(O)$ heterocycloalkyl, or $-C(O)$ heteroaryl are unsubstituted or substituted one or more of C_1 - C_4 alkyl, halogen, cyano, $-OH$, $-NH_2$, and $-CONH_2$, R^d is H or C_1 - C_2 alkyl, where the C_1 - C_2 alkyl is unsubstituted or substituted by a substituent selected from the group 20 consisting of cyano and unsubstituted aryl, or R^b and R^d taken together with the nitrogen atom to which they are attached form a 5- or 6-membered heterocycloalkyl ring, which optionally contains an additional nitrogen heteroatom and which is unsubstituted or substituted with $-C(O)C_1$ - C_2 alkyl.

In specific embodiments, R^7 is H, $-CH_3$, $-OH$, $-OCH_3$, phenyl, F, Cl, Br, I, NO_2 , 25 $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$, $-NHCH_2CN$, $-CN$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2C(O)NH_2$, $-CH=CHC(O)NH_2$, $-(CH_2)_2CH(CH_2)OCH_3$, $-CHO$, $-C(O)CH_3$, $-CO_2CH_3$, $-CO_2H$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-OCH_2CO_2CH_3$, $-OCH_2CO_2H$, $-OCH_2CH(NH_2)CH_2CH_3$, $-O(CH_2)_2N(CH_2)_2$, $-OCH_2CN$, $-O(CH_2)_2NH_2$, $-OCH_2C(O)NH_2$, $-OCH_2CONHCH_3$, $-OCH_2CON(CH_3)_2$, $-OCH(CH_2)C(O)NH_2$, $-OCH_2$ -tetrazol-5-yl, $-OCH_2C(O)$ (3-pyridyl), $-OCH_2C(O)$ (N-pyrrolidinyl), 30 $-OCH_2C(O)$ (N-piperazinyl), $-OCH_2C(O)$ (N-morpholinyl), $-OCH_2$ (5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl), $-C(O)NH(CH_2)_2$ (N-imidazolyl), $-C(O)NHCH_2CH(OCH_3)_2$, $-C(O)$ (4-acetypiperizin-1-yl), $-C(O)NHCH_2$ (2-tetrahydrofuryl), $-C(O)NHCH_2$ phenyl, $-C(O)NH(CH_2)_2N(CH_2CH_2)_2$, $-C(O)$ (N-pyrrolidinyl), $-C(O)NH(CH_2)_2$ (4- OCH_3 phenyl), or $-NHCH_2$ phenyl. Preferably, R^7 is H, F, Cl, $-CH_3$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2CONH_2$, 35 $-CH=CHC(O)NH_2$, $-OH$, $-OCH_3$, $-O(CH_2)_2NH_2$, $-OCH_2CH(R)NH_2$ CH₂CH₃, $-OCH_2CN$, $-OC(CH_2)_2CONH_2$, $-OCH_2CO_2CH_3$, $-OCH_2CONH_2$, $-OCH_2CONHCH_3$, $-OCH_2CON(CH_3)_2$

1/13
B

- OCH₂CO₂H, -OCH₂C(O)(3-pyridinyl), -OCH₂C(O)(N-pyrrolidinyl),
 -OCH₂C(O)(N-morpholinyl), -OCH₂(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl), -OCH(CH₃)CONH₂,
 -OCH₂-tetrazol-5-yl, -NH₂, -N(CH₃)₂, -NHCH₂CN, -NHCH₂Ph, -CO₂CH₃, -CO₂H,
 -C(O)NH₂, -C(O)NHCH₃, -C(O)N(CH₃)₂, -CHO, -C(O)(N-acetylpiperidinyl), or
 5 -C(O)(N-pyrrolidinyl).

In another embodiment, R⁸ is hydrogen or halogen. In specific embodiments, R⁸ is H.

In yet another embodiment, R¹ and R² or R³ and R⁶ or R⁶ and R⁷ or R⁷ and R⁸ taken together are alkylenedioxy. Preferably, R¹ and R² taken together are alkylenedioxy. In a specific embodiment, R¹ and R² taken together are methylenedioxy.

- 10 In another embodiment, W is hydrogen, -C(O)OR^a, C₃-C₈ alkyl, C₃-C₈ alkenyl, C₃-C₈ alkynyl, -(C₁-C₄ alkyl)-(C₃-C₈ cycloalkyl), -(C₁-C₄ alkyl)-heterocycloalkyl, -(C₁-C₄ alkyl)-aryl, or -(C₁-C₄ alkyl)-heteroaryl, where the C₁-C₄ alkyl, C₃-C₈ alkenyl or C₃-C₈ alkynyl is unsubstituted or substituted with one or more substituents independently selected from halogen, cyano, -OR^a, -SR^a, -S(O)C₁-C₄ alkyl, -S(O)₂C₁-C₄ alkyl, and where
 15 the cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl or heteroaryl moiety of the -(C₁-C₄ alkyl)-(C₃-C₈ cycloalkyl), -(C₁-C₄ alkyl)-heterocycloalkyl, -(C₁-C₄ alkyl)-aryl, or -(C₁-C₄ alkyl)-heteroaryl is unsubstituted or substituted with one or more substituents independently selected from C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ haloalkyl, halogen, nitro, cyano, -OR^a, -NR^aR^a. Preferably, W is C₃-C₈ alkyl, C₄ alkenyl, C₄ alkynyl,
 20 -(C₁-C₂ alkyl)-(C₃-C₈ cycloalkyl), -(C₁ alkyl)-heterocycloalkyl, -(C₁ alkyl)-aryl, or -(C₁ alkyl)-heteroaryl, where the C₃-C₈ alkyl, C₄ alkenyl or C₄ alkynyl is unsubstituted or substituted with one or more substituents independently selected from halogen, -OH, -OCH₃, -SCH₃, and where the cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl or heteroaryl moiety of the -(C₁-C₄ alkyl)-(C₃-C₈ cycloalkyl), -(C₁-C₄ alkyl)-heterocycloalkyl, -(C₁-C₄ alkyl)-aryl, or
 25 -(C₁-C₄ alkyl)-heteroaryl is unsubstituted or substituted with one or more substituents independently selected from -CH₃, halogen, nitro, cyano, -OR^a, -NR^aR^a.

In specific embodiments, W is selected from the group consisting of H,

- (CH₂)₁₋₃-phenyl, -CH₂-(2-CN-phenyl), -(CH₂)₁₋₂-cyclopropyl, -CH₂-(2-CH₃-cycloprop-1-yl),
 -(CH₂)₁₋₂-cyclobutyl, -(CH₂)₁₋₂-cyclopentyl, -(CH₂)₁₋₂-cyclohexyl, -CH₂-(2-tetrahydrofuryl),
 30 -CH₂-(3-tetrahydrofuryl), -CH₂-(3-pyridyl), -CH₂-(6-NH₂-3-pyridyl), -CH₂-(4-pyridyl), -CH₂-(2-NH₂-4-pyridyl), -CH₂-(2-CH₃-4-pyridyl), -CH₂-(4-bromophenyl), -CH₂-(3-bromophenyl), -CH₂-(3-NO₂-phenyl), -CH₂-(3-furyl), -(CH₂)₁₋₂-(2-thienyl), -(CH₂)₁₋₂-(3-thienyl), -(CH₂)₂CH(CH₃)₂, -(CH₂)₂C(CH₃)₃, -(CH₂)₂CH(CH₃)CH₂CH₃, -(CH₂)₂CH(CH₃)(CF₃), -(CH₂)₂CH=CH₂, -CH₂CH=CH₂, -(CH₂)₂CHBr(CH₃),
 35 -(CH₂)₂CH=C(CH₃)₂, -(CH₂)₂CF₃, -(CH₂)₂CN, -(CH₂)₂-OH, -(CH₂)₂CH(CH₃)OCH₃, -(CH₂)₂O=CH, -(CH₂)₂C=CH, -CO₂CH₂CH₃, -(CH₂)₂CH(CH₃)CH₂CH₃, -(CH₂)₂SCH₃.

1/24
24

- (CH₂)₃SCH₃, -(CH₂)₂S(O)CH₃, -(CH₂)₂S(O)₂CH₃. Preferably, W is -(CH₂)₂CH(CH₃)₂,
 -(CH₂)₂C(CH₃)₂, -(CH₂)₂CH(CH₃)CH₂CH₃, -(CH₂)₂CH=CH₂, -(CH₂)₂C≡CH, -(CH₂)₂CF₃,
 -(CH₂)₂CH(CH₃)(CF₃), -(CH₂)₂CHBrCH₃, -(CH₂)₂OH, -(CH₂)₂CH(CH₃)OCH₃,
 -(CH₂)₂SCH₃, -CH₂(cyclopropyl), -(CH₂)₂(cyclopropyl), -CH₂(2-CH₃-cycloprop-1-yl),
 5 -CH₂(cyclobutyl), -CH₂(cyclopentyl), -CH₂(cyclohexyl), -CH₂(3-Br-phenyl),
 -(CH₂)₂(3-NO₂-phenyl), -CH₂(4-Br-phenyl), -CH₂(3-furyl), -(CH₂)₂(3-thienyl),
 -CH₂(4-pyridyl), or -CH₂(2-CH₃-4-pyridinyl).

Preferably, in the compounds of this invention, X is O, Y is OH.

In another embodiment of the compounds of this invention, Z is H or methyl.

- 10 Preferably, Z is H.

It is to be understood that the present invention covers all combinations of particular and preferred groups described hereinabove.

- Accordingly, one embodiment of this invention comprises compounds wherein: R¹
 is hydrogen, halogen, C₁-C₄ alkyl, aryl, -OR^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^a or cyano; R² is
 15 hydrogen, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ haloalkyl, aryl, heteroaryl, nitro, cyano, halogen, -C(O)OR^a,
 -C(O)C₁-C₆ alkyl, -C(O)NR^aR^a, -OR^b, protected -OH, -SR^b, -S(O)R^a, -S(O)₂R^b, -NR^aR^a,
 -NR^aC(O)C₁-C₆ alkyl, -NR^aCOaryl, -NR^aCO(C₁-C₄ alkyl)aryl, -NR^aC(O)heteroaryl,
 -NR^aC(O)(C₁-C₄ alkyl)heteroaryl, -NR^aC(O)cycloalkyl, -NR^aC(O)(C₁-C₄ alkyl)cycloalkyl,
 -NR^aC(O)heterocycloalkyl, -NR^aC(O)(C₁-C₄ alkyl)heterocycloalkyl, where each of said
 20 C₁-C₆ alkyl is optionally unsubstituted or substituted by one or more substituents
 independently selected from the group consisting of cyano, -OC₁-C₄ alkyl, -OH,
 -N(C₁-C₄ alkyl)(C₁-C₄ alkyl), -NH(C₁-C₄ alkyl), -NH₂, -CO₂H, -C(O)OC₁-C₄ alkyl,
 -CON(C₁-C₄ alkyl)(C₁-C₄ alkyl), -CONH(C₁-C₄ alkyl), and -CONH₂, and where each of said
 aryl, heteroaryl, cycloalkyl, or heterocycloalkyl is optionally unsubstituted or substituted
 25 with one or more substituents independently selected from C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ haloalkyl,
 halogen, -OR^a, -SR^a, -NR^aR^a, -CON(C₁-C₄ alkyl)(C₁-C₄ alkyl), -CONH(C₁-C₄ alkyl),
 -CONH₂, nitro and cyano; R³ is H, halogen, or -C(O)OH; R⁴ is H, halogen, or C₁-C₄ alkyl;
 R⁵ is H, halogen, C₁-C₄ alkyl, or -OR^a; R⁶ is H, halogen, or -OR^a; R⁷ is hydrogen,
 C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl, aryl, heteroaryl, nitro, cyano, halogen, -C(O)OR^a,
 30 -C(O)C₁-C₆ alkyl, -C(O)NR^aR^a, -OR^b, -NR^aR^a, -N(R^b)C(O)R^a, -OC(O)NR^aR^a, or
 -N(R^b)C(O)NR^aR^a, where said alkyl, alkenyl or alkynyl is unsubstituted or substituted with
 one or more substituents independently selected from halogen, -OR^a, -SR^a, -NR^aR^a, cyano,
 nitro, -CO₂H, -C(O)OC₁-C₄ alkyl, -CON(C₁-C₄ alkyl)(C₁-C₄ alkyl), -CONH(C₁-C₄ alkyl),
 -CONH₂, aryl, and heteroaryl, and where said aryl or heteroaryl is unsubstituted or
 35 substituted with one or more substituents independently selected from C₁-C₆ alkyl,
 C₁-C₆ haloalkyl, halogen, -OR^a, -SR^a, -NR^aR^a, cyano and nitro; R⁸ is hydrogen or halogen;

1/65
25

- or R¹ and R³ or R⁴ and R⁶ or R⁶ and R⁷ or R⁷ and R⁸ taken together are alkyleneedioxy; W is hydrogen, -C(O)OR^a, C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl, -(C₁-C₄ alkyl)-(C₃-C₆ cycloalkyl), -(C₁-C₄ alkyl)-heterocycloalkyl, -(C₁-C₄ alkyl)-aryl, or -(C₁-C₄ alkyl)-heteroaryl, where the C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl or C₂-C₆ alkynyl is
- 5 unsubstituted or substituted with one or more substituents independently selected from halogen, cyano, -OR^a, -SR^a, -S(O)C₁-C₄ alkyl, -S(O)₂C₁-C₄ alkyl, and where the cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl or heteroaryl moiety of the -(C₁-C₄ alkyl)-(C₃-C₆ cycloalkyl), -(C₁-C₄ alkyl)-heterocycloalkyl, -(C₁-C₄ alkyl)-aryl, or -(C₁-C₄ alkyl)-heteroaryl is
- 10 unsubstituted or substituted with one or more substituents independently selected from C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ haloalkyl, halogen, nitro, cyano, -OR^a, -NR^aR^b; X is O; Y is OH; and Z is hydrogen or methyl; where each R^a is independently H or C₁-C₄ alkyl; each R^b is independently H or C₁-C₄ alkyl, where the alkyl is optionally unsubstituted or substituted by one or more substituents independently selected from the group consisting of halogen, cyano, -OC₁-C₄ alkyl, -OH, -N(C₁-C₄ alkyl)(C₁-C₄ alkyl), -NH(C₁-C₄ alkyl), -NH₂, -CO₂H,
- 15 -C(O)OC₁-C₄ alkyl, -CON(C₁-C₄ alkyl)(C₁-C₄ alkyl), -CONH(C₁-C₄ alkyl), -CONH₂, aryl, heteroaryl, heterocycloalkyl, -C(O)aryl, -C(O)heterocycloalkyl, and -C(O)heteroaryl, where said aryl, heteroaryl, heterocycloalkyl, -C(O)aryl, -C(O)heterocycloalkyl, or -C(O)heteroaryl is unsubstituted or substituted with one or more substituents independently selected from C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ haloalkyl, halogen, -OR^a, -SR^a, -NR^aR^b, cyano and nitro;
- 20 each R^c is independently C₁-C₄ alkyl, optionally unsubstituted or substituted by one or more substituents independently selected from the group consisting of halogen, cyano, -OC₁-C₄ alkyl, -OH, -N(C₁-C₄ alkyl)(C₁-C₄ alkyl), -NH(C₁-C₄ alkyl), -NH₂, -CO₂H, -C(O)OC₁-C₄ alkyl, -CON(C₁-C₄ alkyl)(C₁-C₄ alkyl), -CONH(C₁-C₄ alkyl), -CONH₂, aryl and heteroaryl, and where said aryl or heteroaryl is unsubstituted or substituted with one or
- 25 more substituents independently selected from C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ haloalkyl, halogen, -OR^a, -SR^a, -NR^aR^b, cyano and nitro; each R^d is independently H or C₁-C₄ alkyl, where the alkyl is optionally substituted by one or more substituents independently selected from the group consisting of halogen, cyano, -OC₁-C₄ alkyl, -OH, -N(C₁-C₄ alkyl)(C₁-C₄ alkyl), -NH(C₁-C₄ alkyl), -NH₂, -CO₂H, -C(O)OC₁-C₄ alkyl, -CON(C₁-C₄ alkyl)(C₁-C₄ alkyl),
- 30 -CONH(C₁-C₄ alkyl), -CONH₂, -C(O)C₁-C₄ alkyl, -C(O)aryl, -C(O)heteroaryl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl and heteroaryl, and where said aryl or heteroaryl is unsubstituted or substituted with one or more substituents independently selected from C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ haloalkyl, halogen, -OR^a, -SR^a, -NR^aR^b, cyano and nitro; or, when present in any NR^aR^b or NR^aR^d, each R^a and R^b or each R^a and R^d, independently, taken together with the
- 35 nitrogen atom to which they are attached form a 5- or 6-membered heterocycloalkyl ring, which optionally contains one or more heteroatoms selected from oxygen or nitrogen and

1/26
26

which is unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from the group halogen, cyano, $-\text{OC}_1\text{-C}_4$ alkyl, $-\text{OH}$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})$, $-\text{NH}_2$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl}$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl}$, $-\text{CON}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})$, $-\text{CONH}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl}$, provided that when Z, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 and R^8 are hydrogen: W is not hydrogen, $-\text{CH}_3$, $-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{nC}_3\text{H}_7$, $-\text{nC}_4\text{H}_9$, $-\text{nC}_5\text{H}_{11}$, $-\text{nC}_6\text{H}_{13}$, $-\text{nC}_7\text{H}_{15}$, $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_3)$, $-(\text{CH}_2)_2\text{CN}$, $-(\text{CH}_2)_4\text{CN}$, $-(\text{CH}_2)_6\text{phenyl}$, $-(\text{CH}_2)_6\text{pyridin-2-yl}$, or $-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$; or a tautomer thereof, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

Another embodiment of this invention comprises compounds of Formula I, wherein

10 R^1 is H, phenyl, $-\text{CH}_3$, F, Cl, Br, $-\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, or $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$; R^2 is H, F, Cl, Br, I, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2(4\text{-OCH}_3\text{-phenyl})$, $-\text{CH}=\text{CHC}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CONHCH}_3$, $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CN}$, $-\text{OCH}_2\text{CN}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{OCH}_2\text{phenyl}$, $-\text{OCH}_2\text{CONH}_2$, $-\text{O}(6\text{-Br-pyridin-2-yl})$,

15 $-\text{O}(6\text{-OCH}_3\text{-pyridin-2-yl})$, $-\text{OSi}(\text{CH}_3)_2(\text{tBu})$, $-\text{NHCH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{NHCH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{NHCH}_2\text{-2-furyl}$, $-\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$, $-\text{NHCH}_2\text{CN}$, $-\text{NHCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{phenyl}$, $-\text{NHC}(\text{O})(3\text{-CH}_3\text{-O-phenyl})$, $-\text{NHC}(\text{O})(4\text{-NO}_2\text{-phenyl})$, $-\text{NHC}(\text{O})(3\text{-CN-phenyl})$, $-\text{NHC}(\text{O})(3\text{-CF}_3\text{-phenyl})$, $-\text{NHC}(\text{O})(3\text{-F-phenyl})$, $-\text{NHC}(\text{O})(3\text{-pyridyl})$, $-\text{NHC}(\text{O})(2\text{-furyl})$, $-\text{NHC}(\text{O})(2\text{-thienyl})$,

20 $-\text{NHC}(\text{O})(4\text{-OCH}_3\text{-phenyl})$, $-\text{NHC}(\text{O})(\text{cyclopentyl})$; R^3 is H, F, Cl, Br, or $-\text{CO}_2\text{H}$; R^4 is H, Br or $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$; R^5 is H, $-\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_3$ or $-\text{OH}$; R^6 is H, Br, $-\text{OH}$, or $-\text{OCH}_3$; R^7 is H, $-\text{CH}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, phenyl, F, Cl, Br, I, NO_2 , $-\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHCH}_2\text{CN}$, $-\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}=\text{CHC}(\text{O})\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCH}_3$, $-\text{CHO}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$,

25 $-\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{OCH}_2\text{CN}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$, $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{OCH}_2\text{CONHCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CON}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{OCH}(\text{CH}_2)\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{OCH}_2\text{-tetrazol-5-yl}$, $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})(3\text{-pyridyl})$, $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})(\text{N-pyrrolidinyl})$, $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})(\text{N-piperazinyl})$, $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})(\text{N-morpholinyl})$, $-\text{OCH}_2(5\text{-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl})$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_2(\text{N-imidazolyl})$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})(4\text{-acetylpiperizin-1-yl})$,

30 $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2(2\text{-tetrahydrofuryl})$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{phenyl}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})(\text{N-pyrrolidinyl})$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_2(4\text{-OCH}_3\text{phenyl})$, or $-\text{NHCH}_2\text{phenyl}$; R^8 is H; or R^1 and R^2 taken together are methylenedioxy; W is selected from the group consisting of $-(\text{CH}_2)_1\text{-phenyl}$, $-\text{CH}_2(2\text{-CN-phenyl})$, $-(\text{CH}_2)_{1-5}\text{-cyclopropyl}$, $-\text{CH}_2(2\text{-CH}_3\text{-cycloprop-1-yl})$, $-(\text{CH}_2)\text{-cyclobutyl}$, $-(\text{CH}_2)\text{-cyclopentyl}$, $-(\text{CH}_2)\text{-cyclohexyl}$, $-\text{CH}_2(2\text{-tetrahydrofuryl})$,

35 $-\text{CH}_2(3\text{-tetrahydrofuryl})$, $-\text{CH}_2(3\text{-pyridyl})$, $-\text{CH}_2(6\text{-NH}_2\text{-3-pyridyl})$, $-\text{CH}_2(4\text{-pyridyl})$, $-\text{CH}_2(2\text{-NH}_2\text{-4-pyridyl})$, $-\text{CH}_2(2\text{-CH}_3\text{-4-pyridyl})$, $-\text{CH}_2(4\text{-bromophenyl})$,

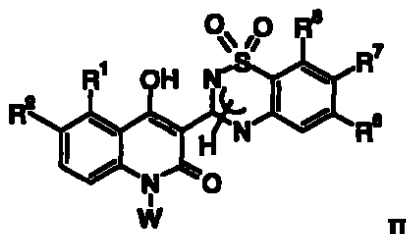
1/27
23

- $-\text{CH}_2-(3\text{-bromophenyl})$, $-\text{CH}_2-(3\text{-NO}_2\text{-phenyl})$, $-\text{CH}_2-(3\text{-furyl})$, $-(\text{CH}_2)_2-(2\text{-thienyl})$,
 $-(\text{CH}_2)_2-(3\text{-thienyl})$, $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$,
 $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CF}_3)$, $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{CHBr}(\text{CH}_3)$,
 $-(\text{CH}_2)\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$, $-(\text{CH}_2)_3\text{CF}_3$, $-(\text{CH}_2)_3\text{CN}$, $-(\text{CH}_2)_3\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCH}_3$,
5 $-(\text{CH}_2)_2\text{O}=\text{CH}$, $-(\text{CH}_2)_2\text{C}=\text{CH}$, $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_2\text{SCH}_3$,
 $(\text{CH}_2)_2\text{SCH}_3$, $-(\text{CH}_2)_2\text{S}(\text{O})\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$; X is O; Y is OH; and Z is hydrogen or
methyl; provided that when Z, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ and R⁸ are hydrogen: W is not
 $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_3)$, $-(\text{CH}_2)_3\text{CN}$, or $-(\text{CH}_2)_6\text{phenyl}$; or a
tautomer thereof, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.
- 10 Yet another embodiment of this invention, comprises compounds of Formula I
wherein wherein: R¹ and R³ are each independently H or F; R² is hydrogen halogen, $-\text{OR}^b$,
 $-\text{NHR}^b$, NO_2 , where R^b is H or C₁-C₄ alkyl, where the C₁-C₄ alkyl is optionally
unsubstituted or substituted by a substituent selected from the group consisting of cyano, -
OH, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_1\text{-C}_2$ alkyl, $-\text{CONH}(\text{C}_1\text{-C}_2$ alkyl), and unsubstituted
15 monocyclic heteroaryl; R⁴, R⁵ and R⁶ are each H; R⁷ is H or $-\text{OH}$; R⁸ is hydrogen,
halogen, C₁-C₂ alkyl, C₂ alkynyl, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^d$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^d$, $-\text{OR}^d$, $-\text{NR}^d\text{R}^d$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^d\text{R}^d$, where
said alkyl or alkynyl is unsubstituted or substituted with a substituent selected from $-\text{NH}_2$
and $-\text{CONH}_2$, R^d is H or methyl, R^e is H or C₁-C₄ alkyl, where the C₁-C₄ alkyl is optionally
unsubstituted or substituted by a substituent selected from the group consisting of cyano,
20 $-\text{NH}_2$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_1\text{-C}_2$ alkyl, $-\text{CON}(\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl)(C₁-C₄ alkyl),
 $-\text{CONH}(\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl), monocyclic heteroaryl, $-\text{C}(\text{O})\text{monocyclic heterocycloalkyl}$, and
 $-\text{C}(\text{O})\text{-monocyclic heteroaryl}$, where said heteroaryl, $-\text{C}(\text{O})\text{heterocycloalkyl}$, or
 $-\text{C}(\text{O})\text{heteroaryl}$ are unsubstituted or substituted one or more of C₁-C₄ alkyl, halogen, cyano,
 $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, and $-\text{CONH}_2$, R^e is H or C₁-C₂ alkyl, where the C₁-C₂ alkyl is unsubstituted or
25 substituted by a substituent selected from the group consisting of cyano and unsubstituted
aryl, or R^e and R^f taken together with the nitrogen atom to which they are attached form a
5- or 6-membered heterocycloalkyl ring, which optionally contains an additional nitrogen
heteroatom and which is unsubstituted or substituted with $-\text{C}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_2$ alkyl; or R¹ and R²
taken together are alkylendioxy; W is C₄-C₆ alkyl, C₄ alkynyl, C₄ alkynyl,
30 $-(\text{C}_1\text{-C}_2$ alkyl)-(C₂-C₆ cycloalkyl), $-(\text{C}_1$ alkyl)-heterocycloalkyl, $-(\text{C}_1$ alkyl)-aryl, or
 $-(\text{C}_1$ alkyl)-heteroaryl, where the C₄-C₆ alkyl, C₄ alkynyl or C₄ alkynyl is unsubstituted or
substituted with one or more substituents independently selected from halogen, $-\text{OH}$,
 $-\text{OCH}_3$, $-\text{SCH}_3$, and where the cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl or heteroaryl moiety of the
 $-(\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl)-(C₂-C₆ cycloalkyl), $-(\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl)-heterocycloalkyl, $-(\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl)-aryl, or
35 $-(\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl)-heteroaryl is unsubstituted or substituted with one or more substituents
independently selected from $-\text{CH}_3$, halogen, nitro, cyano, $-\text{OR}^a$, $-\text{NR}^a\text{R}^a$; X is O; Y is OH;

1/28
28

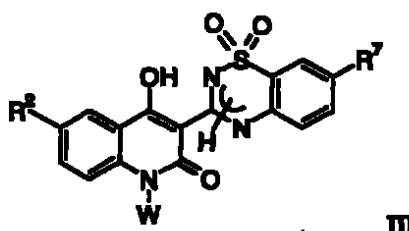
and Z is hydrogen; provided that when $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7$ and R^8 are hydrogen: W is not $-nC_4H_9$, $-nC_5H_{11}$, $-nC_6H_{13}$, $-nC_7H_{15}$, $-(CH_2)_6CH(CH_3)_2$, $-(CH_2)_7CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH=CH(CH_3)$, $-(CH_2)phenyl$, or $-(CH_2)pyridin-2-yl$; or a tautomer thereof, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

5 One embodiment of this invention relates to a compound of Formula II:



or a tautomer thereof, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, wherein R^1, R^2, R^6, R^7, R^8 and W are as defined herein.

Another embodiment of this invention relates to a compound of Formula III:



10

or a tautomer thereof, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, wherein R^2, R^7 and W are as defined herein.

It is to be understood that the present invention encompasses all combinations of particular, specific and preferred groups described hereinabove.

15

If a substituent described herein is not compatible with the synthetic methods of this invention, the substituent may be protected with a suitable protecting group that is stable to the reaction conditions used in these methods. The protecting group may be removed at a suitable point in the reaction sequence of the method to provide a desired intermediate or target compound. Suitable protecting groups and the methods for protecting and de-protecting different substituents using such suitable protecting groups are well known to those skilled in the art; examples of which may be found in T. Greene and P. Wuts, *Protecting Groups in Chemical Synthesis* (3rd ed.), John Wiley & Sons, NY (1999), which is incorporated herein by reference in its entirety. In some instances, a substituent may be specifically selected to be reactive under the reaction conditions used in the methods of this invention. Under these circumstances, the reaction conditions convert the selected substituent into another substituent that is either useful as an intermediate compound in the methods of this invention or is a desired substituent in a target compound.

20

25

1/29
29

In the compounds of this invention, various substituents may be a "protected -OH" group. This term refers to a substituent represented as $-OR^2$, where R^2 refers to a suitable protecting group for an -OH moiety. Hydroxyl protecting groups are well known in the art and any hydroxyl protecting group that is useful in the methods of preparing the compounds of this invention may be used. Exemplary hydroxyl protecting groups include benzyl, tetrahydropyranyl, silyl (trialkyl-silyl, diaryl-alkyl-silyl, etc.) and various carbonyl-containing protecting groups, as disclosed in T. Greene and P. Wuts, *supra*. For example, in the compounds of this invention, R^2 may be the protected hydroxyl moiety $-OSi(tert\text{-}butyl)(CH_3)_2$.

The compounds of this invention may contain at least one chiral center and may exist as single stereoisomers (e.g., single enantiomers), mixtures of stereoisomers (e.g. any mixture or enantiomers or diastereomers) or racemic mixtures thereof. All such single stereoisomers, mixtures and racemates are intended to be encompassed within the broad scope of the present invention. Compounds identified herein as single stereoisomers are meant to describe compounds that are present in a form that are at least 90% enantiomerically pure. Where the stereochemistry of the chiral carbons present in the chemical structures illustrated herein is not specified, the chemical structure is intended to encompass compounds containing either stereoisomer of each chiral center present in the compound. Such compounds may be obtained synthetically, according to the procedures described herein using optically pure (enantiomerically pure) or substantially optically pure materials. Alternatively, these compounds may be obtained by resolution/separation of a mixture of stereoisomers, including racemic mixtures, using conventional procedures. Exemplary methods that may be useful for the resolution/separation of mixtures of stereoisomers include chromatography and crystallization/re-crystallization. Other useful methods may be found in "Enantiomers, Racemates, and Resolutions," J. Jacques et al., 1981, John Wiley and Sons, New York, NY, the disclosure of which is incorporated herein by reference.

The compounds of this invention may possess one or more unsaturated carbon-carbon double bonds. All double bond isomers, both the *cis* (Z) and *trans* (E) isomers, and mixtures thereof are intended to be encompassed within the scope of the present invention.

The term "pharmaceutically acceptable salt" is intended to describe a salt that retains the biological effectiveness of the free acid or base of a specified compound and is not biologically or otherwise undesirable.

If an inventive compound is a base, a desired salt may be prepared by any suitable method known in the art, including treatment of the free base with an inorganic acid, such as hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulfuric acid, nitric acid, phosphoric acid, and the like,

1/30
29

or with an organic acid, such as acetic acid, trifluoroacetic acid, maleic acid, succinic acid, mandelic acid, fumaric acid, malonic acid, pyruvic acid, oxalic acid, glycolic acid, salicylic acid, pyranosidyl acid, such as glucuronic acid or galacturonic acid, alpha-hydroxy acid, such as citric acid or tartaric acid, amino acid, such as aspartic acid or glutamic acid, aromatic acid, such as benzoic acid or cinnamic acid, sulfonic acid, such as p-toluenesulfonic acid, methanesulfonic acid, ethanesulfonic acid or the like. Examples of pharmaceutically acceptable salts include sulfates, pyrosulfates, bisulfates, sulfites, bisulfites, phosphates, chlorides, bromides, iodides, acetates, propionates, decanoates, caprylates, acrylates, formates, isobutyrate, caproates, heptanoates, propiolates, oxalates, malonates succinates, suberates, sebacates, fumarates, maleates, butyne-1,4-dioates, hexyne-1,6-dioates, benzoates, chlorobenzoates, methylbenzoates, dinitrobenzoates, hydroxybenzoates, methoxybenzoates, phthalates, phenylacetates, phenylpropionates, phenylbutrates, citrates, lactates, gamma-hydroxybutyrates, glycollates, tartrates mandelates, and sulfonates, such as xylenesulfonates, methanesulfonates, propanesulfonates, naphthalene-1-sulfonates and naphthalene-2-sulfonates.

If an inventive compound is an acid, a desired salt may be prepared by any suitable method known to the art, including treatment of the free acid with an inorganic or organic base, such as an amine (primary, secondary, or tertiary), an alkali metal or alkaline earth metal hydroxide, or the like. Illustrative examples of suitable salts include organic salts derived from amino acids such as glycine and arginine, ammonia, primary, secondary, and tertiary amines, and cyclic amines, such as ethylene diamine, dicyclohexylamine, ethanolamine, piperidine, morpholine, and piperazine, as well as inorganic salts derived from sodium, calcium, potassium, magnesium, manganese, iron, copper, zinc, aluminum, and lithium. Particular pharmaceutically acceptable salts of a compound of Formulas I, II or III include the sodium salt and the potassium salt.

Because the compounds of this invention may contain both acid and base moieties, pharmaceutically acceptable salts may be prepared by treating these compounds with an alkaline reagent or an acid reagent, respectively. Accordingly, this invention also provides for the conversion of one pharmaceutically acceptable salt of a compound of this invention, e.g., a hydrochloride salt, into another pharmaceutically acceptable salt of a compound of this invention, e.g., a sodium salt.

The term "solvate" is intended to mean a pharmaceutically acceptable solvate form of a specified compound that retains the biological effectiveness of such compound. Examples of solvates include compounds of the invention in combination with water, isopropanol, ethanol, methanol, DMSO, ethyl acetate, acetic acid, or ethanolamine. In the case of compounds, salts, or solvates that are solids, it is understood by those skilled in the

1/31
3)

art that the inventive compounds, salts, or solvates may exist in different crystal forms, all of which are intended to be within the scope of the present invention and specified formulas.

Also included within the scope of this invention are prodrugs of the compounds of this invention. The term "prodrug" is intended to mean a compound that is converted under physiological conditions, e.g., by solvolysis or metabolically, to a compound of Formulas I, II or III, or a tautomer thereof, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof. A prodrug may be a derivative of one of the compounds of this invention that contains, for example, a carboxylic acid ester or amide moiety or an enol-ester moiety that may be cleaved under physiological conditions. A prodrug containing such a moiety may be prepared according to conventional procedures, for example, by treatment of a compound of Formula I, containing an amino, amido or hydroxyl moiety with a suitable derivatizing agent, for example, a carboxylic acid halide or acid anhydride, or by converting a compound of Formula I, containing a carboxyl moiety to an ester or amide or by converting a compound of Formula I, containing a carboxylic acid ester moiety to an enol-ester.

Prodrugs of the compounds of this invention may be determined using techniques known in the art, for example, through metabolic studies. See, e.g., "Design of Prodrugs," (H. Bundgaard, Ed.) 1985, Elsevier Publishers B.V., Amsterdam, The Netherlands.

The present invention is directed to a method of inhibiting an RNA-containing virus which comprises contacting the virus with an effective amount of a compound of Formulas I, II or III. This invention is also directed to a method of treating infection or disease caused by an RNA-containing virus comprising administering to a subject in need thereof, an effective amount of the compound of Formulas I, II or III. Specifically, this invention is directed to a method of inhibiting HCV activity, comprising contacting the virus with an effective amount of a compound of Formulas I, II or III, or a tautomer thereof, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof. For example, HCV activity may be inhibited in mammalian tissue by administering to a subject in need thereof a compound of Formula I or a tautomer thereof, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

A therapeutically "effective amount" is intended to mean that amount of a compound that, when administered to a mammal in need of such treatment, is sufficient to effect treatment, as defined herein. Thus, e.g., a therapeutically effective amount of a compound of Formula I or a tautomer thereof, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof is a quantity of an inventive agent that, when administered to a mammal in need thereof, is sufficient to modulate or inhibit the activity of HCV such that a disease condition which is mediated by that activity is reduced, alleviated or prevented. The amount of a given compound that will correspond to such an amount will vary depending upon factors such as the particular compound (e.g., the potency (IC_{50}), efficacy (EC_{50}), and the

1/32
32

biological half-life of the particular compound), disease condition and its severity, the identity (e.g., age, size and weight) of the mammal in need of treatment, but can nevertheless be routinely determined by one skilled in the art. Likewise, the duration of treatment and the time period of administration (time period between dosages and the timing of the dosages, e.g., before/with/after meals) of the compound will vary according to the identity of the mammal in need of treatment (e.g., weight), the particular compound and its properties (e.g., pharmaceutical characteristics), disease or condition and its severity and the specific composition and method being used, but can nevertheless be determined by one of skill in the art.

10 In addition, this invention is directed to a method for inhibiting replication of hepatitis C virus comprising inhibiting replication of both positive and negative strand HCV-RNA, which method comprises contacting a cell infected with said virus with an effective amount of a compound of Formulas I, II or III. This invention is also directed to a method of treating infection or disease caused by hepatitis C virus comprising inhibiting replication of both positive and negative strand HCV-RNA, which method comprises administering to a subject in need thereof, an effective amount of a compound of Formulas I, II or III. More specifically, this invention is directed to a method of inhibiting replication of both positive and negative strand HCV-RNA with a compound of Formulas I, II or III, wherein the compounds demonstrate substantially equal inhibition of positive strand HCV-RNA replication and negative strand HCV-RNA replication. That is, for a given compound of this invention, the IC_{50} for inhibition of positive strand HCV-RNA replication is not statistically different (less than a 2-fold difference) from the IC_{50} for inhibition of negative strand HCV-RNA replication. Generally, the compounds of this invention demonstrate an IC_{50} for inhibition of positive strand HCV-RNA replication that is $\pm 30\%$ the IC_{50} for inhibition of negative strand HCV-RNA replication.

"Treating" or "treatment" is intended to mean at least the mitigation of a disease condition (acute, chronic, latent, etc.) in a subject (a mammal, such as a human), where the disease condition is caused by an infectious RNA-containing virus. The methods of treatment for mitigation of a disease condition include the use of the compounds in this invention in any conventionally acceptable manner, for example for prevention, retardation, prophylaxis, therapy or cure of a disease. The compounds of Formula I, Formula II and Formula III of this invention are particularly useful for the treatment of acute, chronic or latent HCV diseases, such as acute and chronic hepatitis infection, hepatocellular carcinoma, liver fibrosis, or other HCV-related diseases. The compounds of Formula I, Formula II and Formula III of this invention may also be useful for treatment of diseases caused by infectious RNA-containing viruses other than HCV, including, but not limited to, Dengue,

1/23
33

HIV or picornaviruses. Chronic fatigue syndrome is another disease that may be treatable using the compounds of this invention.

An inventive compound of Formulas I, II or III, or a tautomer thereof, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof may be administered to a subject as a pharmaceutical composition in any pharmaceutical form that is recognizable to the skilled artisan as being suitable. Suitable pharmaceutical forms include solid, semisolid, liquid, or lyophilized formulations, such as tablets, powders, capsules, suppositories, suspensions, liposomes, and aerosols. Pharmaceutical compositions of the invention may also include suitable excipients, diluents, vehicles, and carriers, as well as other pharmaceutically active agents, depending upon the intended use or mode of administration. Administration of a compound of the Formulas I, II or III, or a tautomer thereof, or pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, may be performed according to any of the generally accepted modes of administration available to those skilled in the art. The compounds of this invention may be administered by different routes including intravenous, intraperitoneal, subcutaneous, intramuscular, oral, topical, transdermal, or transmucosal administration. For systemic administration, oral administration is preferred. For oral administration, for example, the compounds can be formulated into conventional oral dosage forms such as capsules, tablets and liquid preparations such as syrups, elixirs and concentrated drops. Alternatively, injection (e.g., parenteral administration) may be used, e.g., intramuscular, intravenous, intraperitoneal, and subcutaneous. For injection, the compounds of the invention are formulated in liquid solutions, preferably, in physiologically compatible buffers or solutions, such as saline solution, Hank's solution, or Ringer's solution. The compounds of the invention may also be formulated in liposome-containing preparations, particularly liposome-containing preparations useful for delivery of the compounds of this invention to the liver or potentially to nonhepatic reservoirs of infection. In addition, the compounds may be formulated in solid form and redissolved or suspended immediately prior to use. Lyophilized forms can also be produced.

Systemic administration can also be by transmucosal or transdermal means. For transmucosal or transdermal administration, penetrants appropriate to the barrier to be permeated are used in the formulation. Such penetrants are generally known in the art, and include, for example, for transmucosal administration, bile salts and fusidic acid derivatives. In addition, detergents may be used to facilitate permeation. Transmucosal administration, for example, may be through nasal sprays, rectal suppositories, or vaginal suppositories. For topical administration, the compounds of the invention can be formulated into ointments, salves, gels, or creams, as is generally known in the art.

2/34
34

Compositions containing a compound of Formulas I, II or III, or a tautomer thereof, or pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, which are active when given orally can be formulated as syrups, tablets, capsules and lozenges. A syrup formulation will generally consist of a suspension or solution of the compound or salt in a liquid carrier for example, ethanol, peanut oil, olive oil, glycerine or water with a flavoring or coloring agent. Where the composition is in the form of a tablet, any pharmaceutical carrier routinely used for preparing solid formulations may be used. Examples of such carriers include starch, calcium sulfate dihydrate, magnesium stearate, terra alba, talc, gelatin, acacia, stearic acid, starch, lactose and sucrose. Where the composition is in the form of a capsule, any routine encapsulation is suitable, for example using the aforementioned carriers in a hard gelatin capsule shell. Where the composition is in the form of a soft gelatin shell capsule, any pharmaceutical carrier routinely used for preparing dispersions or suspensions may be considered, for example aqueous gums, celluloses, silicates or oils, and may be incorporated in a soft gelatin capsule shell.

Typical parenteral compositions consist of a solution or suspension of a compound or salt in a sterile aqueous or non-aqueous carrier optionally containing a parenterally acceptable oil, for example polyethylene glycol, polyvinylpyrrolidone, lecithin, arachis oil or sesame oil.

Typical compositions for inhalation are in the form of a solution, suspension or emulsion that may be administered as a dry powder or in the form of an aerosol using a conventional propellant such as dichlorodifluoromethane or trichlorofluoromethane.

A typical suppository formulation comprises a compound of Formulas I, II or III, or a tautomer thereof, or pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, which is active when administered in this way, with a binding and/or lubricating agent, for example polymeric glycols, gelatins, cocoa-butter or other low melting vegetable waxes or fats or their synthetic analogs.

Typical dermal and transdermal formulations comprise a conventional aqueous or non-aqueous vehicle, for example a cream, ointment, lotion or paste or are in the form of a medicated plaster, patch or membrane.

Preferably the composition is formulated and administered in a unit dosage form. For oral application, for example, one or more tablets or capsules may be administered, for nasal application, a metered aerosol dose may be administered, for transdermal application, a topical formulation or patch may be administered and for transmucosal delivery, a buccal patch may be administered. A dose of the pharmaceutical composition contains at least a therapeutically effective amount of the active compound (i.e., a compound of Formulas I, II or III, or a tautomer thereof, or pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof). The

1/15
35

selected dose may be administered to a mammal, for example, a human patient, in need of treatment mediated by inhibition of HCV activity by any known or suitable method of administering the dose, including: topically, for example, as an ointment, or cream, orally, rectally, for example, as a suppository, parenterally by injection, or continuously by
 5 intravaginal, intranasal, intrabronchial, intraural, or intraocular infusion.

Treatment of all forms of infection or disease (acute, chronic, latent etc) or as prophylaxis with these compounds (or their salts etc.) may be achieved using the compounds of this invention as a monotherapy, in dual or multiple combination therapy, such as in combination with other antivirals, in combination with an interferon, in combination with an
 10 interferon and ribavirin or levovirin, or in combination with one or more agents which include but are not limited to: immunomodulatory agents (such as cytokines, suppressors of cytokines and/or cytokine signalling, or immune modifiers, adjuvants and the like), immunomodulatory agents that enhance the body's immune system (such as vitamins, nutritional supplements, antioxidant compositions, vaccines or immunostimulating
 15 complexes, such as vaccines comprising a multimeric presentation of an antigen and adjuvant), other direct antiviral agents, indirect antiviral agents or agents which target viral RNA and impair translation or replication or modulate signalling or cellular host factors, or host-viral interface, immunoglobulins, antisense agents against HCV, peptide-nucleic acid conjugates, oligonucleotides, ribozymes, polynucleotides, anti-inflammatory agents, pro-
 20 inflammatory agents, antibiotics, hepatoprotectants, or any anti-infectious agents and the like, or combinations thereof. Moreover, the additional agents may be combined with the compounds of this invention to create a single dosage form. Alternatively, these additional agents may be separately administered as part of a multiple dosage form. As used herein the term "an interferon" is intended to mean any form of interferon, which includes, but is not
 25 limited to, natural or recombinant forms of alpha, beta or gamma interferons, albumin-linked interferons, or pegylated interferons.

Representative compounds of this invention include the compounds of Examples 1-227 or a tautomer thereof, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof. Representative of preferred compounds of this invention comprise the following:
 30 1-(2-cyclopropylethyl)-6-fluoro-4-hydroxy-3-(7-hydroxy-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-1H-quinolin-2-one, {3-[1-(2-cyclopropylethyl)-6-fluoro-4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl]-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-7-yloxy}acetonitrile, 3-[4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl]-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazine-7-carboxylic acid amide, 2-[3-[1-(2-
 35 cyclopropylethyl)-6-fluoro-4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl]-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-7-yloxy]acetamide, 2-[3-(7-carbamoylmethoxy-1,1-

1/36
36

dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-2-oxo-1,2-dihydro-quinolin-6-yloxy}-acetamide, 1-(2-cyclopropylethyl)-3-(1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-6-fluoro-4-hydroxy-1H-quinolin-2-one, 2-{3-[4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl]-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-7-yloxy}acetamide, 3-{3-[1-(2-cyclopropylethyl)-6-fluoro-4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl]-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-7-yl}propionamide, {3-[6-fluoro-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-2-oxo-1,2-dihydro-quinolin-3-yl]-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-7-yloxy}acetonitrile, 2-[3-(7-carbamoylmethoxy-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-1-(2-cyclopropylethyl)-4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydro-quinolin-6-yloxy}-acetamide, 1-(2-cyclopropylethyl)-3-[1,1-dioxo-7-(tetrazol-5-ylmethoxy)-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl]-6-fluoro-4-hydroxy-1H-quinolin-2-one, 2-{3-[1-(2-cyclopropylethyl)-6-fluoro-4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydro-quinolin-3-yl]-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-7-yloxy}-propionamide, 6-amino-3-(7-amino-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one, {3-[4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl]-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-7-yloxy}acetonitrile, (E)-3-{3-[4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl]-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-7-yl}acrylamide, 6-fluoro-4-hydroxy-3-(7-hydroxy-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one, 2-{3-[1-(2-cyclopropylethyl)-6-fluoro-4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl]-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-7-yloxy}-2-methylpropionamide, [3-(7-cyanomethoxy-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-2-oxo-1,2-dihydro-quinolin-6-yloxy}acetonitrile, {3-[1-(2-cyclopropylethyl)-6-fluoro-4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl]-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-7-yloxy}acetic acid, 2-[3-(7-carbamoylmethoxy-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-ylamino]acetamide, 6-fluoro-4-hydroxy-3-(7-hydroxy-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-1-pyridin-4-ylmethyl-1H-quinolin-2-one, 1-(2-cyclopropylethyl)-6-fluoro-4-hydroxy-3-[7-(5-methyl-[1,3,4]oxadiazol-2-ylmethoxy)-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl]-1H-quinolin-2-one, 6-chloro-4-hydroxy-3-(7-hydroxy-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one, {3-[6-chloro-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl]-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-7-yloxy}acetonitrile, 2-{3-[6-chloro-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-2-oxo-1,2-dihydro-quinolin-3-yl]-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-7-yloxy}acetamide, 3-(7-amino-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-6-

1/37
37

5 fluoro-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one, {3-[6-amino-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl]-1,1-dioxo-1,4-dihydro-16-
 benzo[1,2,4]thiadiazin-7-yloxy}acetonitrile, 3-[1-(2-cyclopropylethyl)-6-fluoro-4-hydroxy-
 2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl]-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-7-
 10 yloxy}acetic acid, 2-[3-(7-carbamoylmethoxy-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-
 benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-
 ylamino]acetamide, 6-fluoro-4-hydroxy-3-(7-hydroxy-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-
 benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-1-pyridin-4-ylmethyl-1H-quinolin-2-one, 1-(2-
 cyclopropylethyl)-6-fluoro-4-hydroxy-3-[7-(5-methyl-[1,3,4]oxadiazol-2-ylmethoxy)-1,1-
 15 dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl]-1H-quinolin-2-one, 6-chloro-4-hydroxy-
 3-(7-hydroxy-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-1-(3-methylbutyl)-1H-
 quinolin-2-one, {3-[6-chloro-4-hydroxy-2-oxo-1-(3-methylbutyl)-2-dihydroquinolin-3-yl]-
 1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-7-yloxy}acetamide, and {3-[6-amino-4-
 hydroxy-1-(3-methylbutyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl]-1,1-dioxo-1,4-dihydro-16-
 15 benzo[1,2,4]thiadiazin-7-yloxy}acetonitrile, or a tautomer thereof, or a pharmaceutically
 acceptable salt or solvate thereof.

The following compounds possess an IC_{50} greater than 10 nM and may be useful in
 the methods described herein: 3-(1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-
 hydroxy-1-(2-phenylethyl)-1H-quinolin-2-one, 1-(2-cyanobenzyl)-3-(1,1-dioxo-1,4-
 20 dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1H-quinolin-2-one, 3-(1,1-dioxo-1,4-
 dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-phenylpropyl)-1H-quinolin-2-one, N-
 [3-(1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-2-oxo-
 1,2-dihydroquinolin-6-yl]-4-methoxybenzamide, 3-(1,1-dioxo-1,4-
 dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-2-oxo-1,2-
 25 dihydroquinoline-6-carboxylic acid ethyl ester, 3-[1-(2-cyclopropylethyl)-4-hydroxy-2-oxo-
 1,2-dihydroquinolin-3-yl]-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazine-7-carboxylic acid
 [2-(4-methoxyphenyl)ethyl]amide, 4-[3-(1,1-dioxo-1,2-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-
 yl)-4-hydroxy-2-oxoquinolin-1-yl]butyramide, 3-(1,1-dioxo-1,2-
 dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-2-oxo-1,2-dihydro-
 30 quinoline-7-carboxylic acid, 7-bromo-3-(1,1-dioxo-1,2-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-
 yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one, 3-(1,1-dioxo-7-phenyl-1,4-dihydro-1-
 benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one, thiophene-2-
 carboxylic acid [3-(1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-
 methylbutyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-yl]amide, N-[3-(1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-
 35 benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-
 yl]-3-trifluorobenzamide, N-[3-(1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-

1/38
38

hydroxy-1-(3-methylbutyl)-2-oxo-1,2-dihydro-quinolin-6-yl]-3-fluorobenzamide, N-[3-(1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-2-oxo-1,2-dihydro-quinolin-6-yl]-nicotinamide, N-[3-(1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-2-oxo-1,2-dihydro-quinolin-6-yl]acetamide, 4-hydroxy-3-(7-iodo-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one, 4-[3-(1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-2-oxo-2H-quinolin-1-yl]-butyric acid ethyl ester, 4-[3-(1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-2-oxo-2H-quinolin-1-yl]-butyric acid, [3-(1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-6-(3-methylbutoxy)-2-oxo-2H-quinolin-1-yl]acetic acid, 3-(1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-6-iodo-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one, 3-(1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-8-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one, 3-(1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-2-oxo-1,2-dihydro-quinoline-5-carboxylic acid dimethylamide, 3-(1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-2-oxo-1,2-dihydro-quinoline-5-carboxylic acid, 3-(1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-6-(4-methoxy-benzyloxy)-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one, 1-(2-dimethylamino-ethyl)-3-(1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1H-quinolin-2-one, 4-hydroxy-3-(6-methoxy-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one, 6-(6-bromo-pyridin-2-yloxy)-3-(1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one, 3-(1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(2-hydroxyethyl)-1H-quinolin-2-one, 3-(1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-6-(6-methoxy-pyridin-2-yloxy)-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one, 3-(1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-1-(5-fluoro-2-methyl-benzyl)-4-hydroxy-1H-quinolin-2-one, and 3-(1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(2-nitro-benzyl)-1H-quinolin-2-one, or a tautomer thereof, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

The following compounds did not demonstrate biological activity at the screening rate of 10 uM, however, such compounds may demonstrate activity at higher testing rates or when evaluated under different assay conditions: 1-(2-cyano-3,5-dichlorobenzyl)-3-(1,1-dioxo-1,2-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1H-quinolin-2-one, 3-(1,1-dioxo-1,2-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-7-nitro-1H-quinolin-2-one, -chloro-3-(1,1-dioxo-1,2-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-H-quinolin-2-one, 1-(4-aminobutyl)-3-(1,1-dioxo-1,2-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-1H-quinolin-2-one, 3-(1,1-dioxo-1,2-

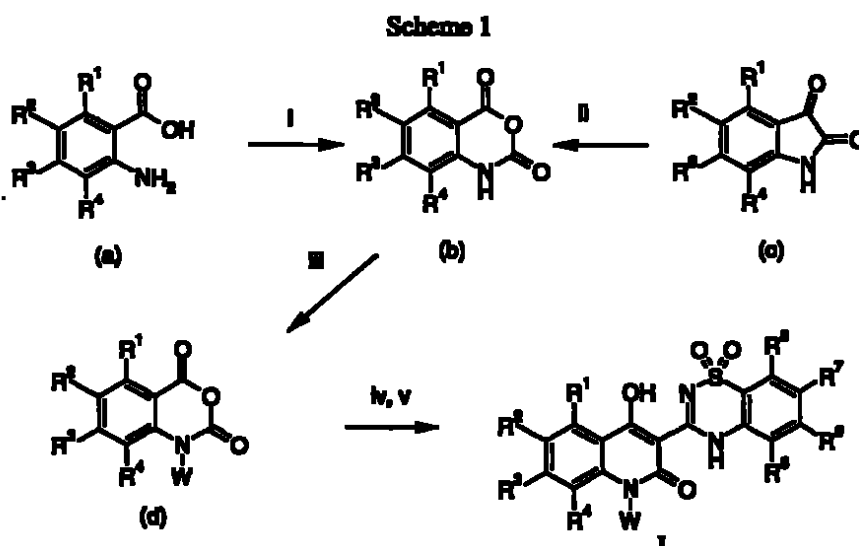
- dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-phenyl-1H-quinolin-2-one, 6-benzyloxy-
 3-(1,1-dioxo-1,2-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-1H-
 quinolin-2-one, 3-(8-bromo-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-
 hydroxy-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one, (E)-3-[3-(1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-
 5 benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-2-oxo-1,2-dihydro-quinolin-7-
 yl]acrylamide, [3-(1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-6-(3-
 methyl-butoxy)-2-oxo-2H-quinolin-1-yl]acetic acid tert-butyl ester, 3-(1,1-dioxo-1,4-
 dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-2-oxo-1,2-dihydro-
 quinoline-6-carboxylic acid dimethylamide, 3-(1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-
 10 benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-quinolin-2-one, and
 1-(4-*tert*-butylbenzyl)-3-(1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-
 1H-quinolin-2-one, or a tautomer thereof, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate
 thereof.

15 GENERAL SYNTHETIC METHODS

This invention is also directed to methods for the synthesis of the compounds of Formula I and tautomers thereof.

Included in the present invention is a process according to Scheme 1 for the synthesis of the compounds:

20



25

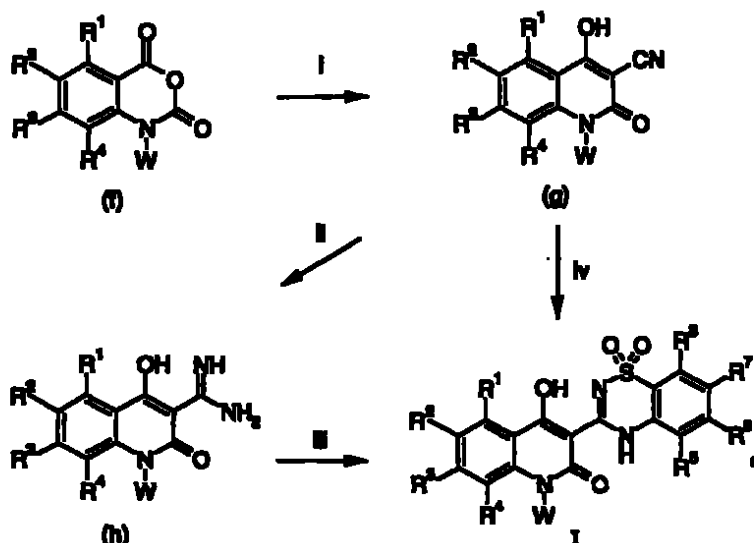
Conditions: i. phosgene, THF; ii. peracetic acid, AcOH; iii. W-X, NaH, DMA or
 W-OH, PPh₃, DIAD, THF; iv. NaH, THF, reflux or DBU, THF, 40-45°C; v.
 AcOH, reflux or acetic acid, then HCl.

1/10
40

An appropriately substituted 2-aminobenzoic acid (a) such as 2-amino-5-fluorobenzoic acid, 2-amino-5-*tert*-butyldimethylallyloxybenzoic acid or 2-amino-5-methylbenzoic acid can be treated with phosgene or a phosgene equivalent such as triphosgene or ethyl chloroformate in an appropriate solvent such as tetrahydrofuran to afford the benzo[d][1,3]oxazines (b). Alternatively, an indole-2,3-dione (c) such as 4-bromoindole-2,3-dione may be oxidised with a peracid such as peracetic acid to afford the benzo[d][1,3]oxazines (b). The benzo[d][1,3]oxazines (b) such as 1*H*-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione, 6-methyl-1*H*-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione or 6-fluoro-1*H*-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione may be alkylated with an appropriate alkylating agent such as 3-methyl-1-bromobutane, benzyl bromide or (bromomethyl)cyclopropane in the presence of an appropriate base such as potassium carbonate or sodium hydride in an appropriate solvent such as tetrahydrofuran, dimethylacetamide or dimethylformamide to afford the N-alkylated 1*H*-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione (d). Alternatively, compounds (d) can be prepared by the alkylation of benzo[d][1,3]oxazines (b) in a Mitsunobu reaction with an appropriate alcohol such as 2-cyclopropylethanol, 3,3-dimethylbutanol, 2-furancarbinol or 4-pyridinylcarbinol in the presence of a phosphine such as triphenylphosphine and an azodicarboxylate such as diethyl azodicarboxylate or diisopropyl azodicarboxylate in a solvent such as tetrahydrofuran. Compounds of Formula I may be prepared by the coupling of N-alkylated benzo[d][1,3]oxazines (d) with an appropriate thiadiazine such as ethyl 1,1-dioxo-2*H*-benzo-1,2,4-thiadiazinyl-3-acetate, methyl (7-bromo-1,1-dioxo-1,2-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)acetate or ethyl (1,1-dioxo-7-hydroxy-1,2-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)acetate in the presence of a base such as sodium hydride or DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene) in an appropriate solvent such as dimethylformamide, dimethylacetamide or tetrahydrofuran followed by acidification with an acid such as acetic acid or acetic acid followed by hydrochloric acid.

Also included in the present invention is a process according to Scheme 2:

Scheme 2



- 5 Conditions: i. methyl cyanoacetate, NaH, DMF; ii. NH_4Cl , AlMe_3 , THF; iii. 2-chloro-5-nitrobenzenesulfonyl chloride, NaH, THF; iv. 2-aminobenzenesulfonamide, AlMe_3 , THF

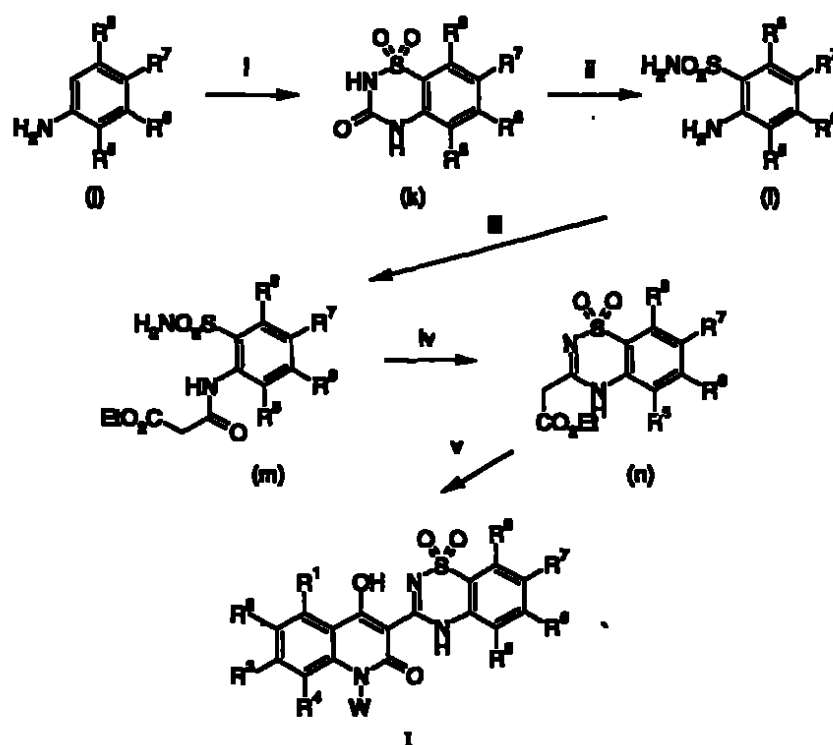
- A benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione (f) such as 1-(3-methylbutyl)-1H-
 10 benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione can be treated with a cyanoacetate such as methyl cyanoacetate or ethyl cyanoacetate in the presence of an appropriate base such as sodium hydride in an appropriate solvent such as tetrahydrofuran or dimethylformamide then acidified with an acid such as acetic acid to afford the 3-cyanoquinolines (g). These cyano compounds (g) may be then condensed with an appropriate 2-aminobenzenesulfonamide
 15 such as 2-aminobenzenesulfonamide, 2-amino-5-chlorobenzenesulfonamide or 2-amino-4-bromobenzenesulfonamide in the presence of trimethylaluminum in an appropriate solvent such as dioxane, toluene or tetrahydrofuran to afford the compounds of Formula I.
 Alternatively, compounds (g) may be treated with ammonium chloride and triethylaluminum in an appropriate solvent such as toluene or dioxane to give amidines (h)
 20 which may then be coupled with an appropriate 2-chlorobenzene-sulfonyl chloride such as 5-nitro-2-chlorobenzene-sulfonyl chloride in the presence of a base preferably sodium hydride to give compounds of Formula I.

1/42
42

Also included in the present invention is a process according to Scheme 3:

Scheme 3

5



10

Conditions: i) $\text{ClSO}_2\text{-N=C=O}$, nitroethane; then AlCl_3 ; ii) aq. H_2SO_4 , heat; iii) ethyl chloromalonate, pyridine; or ethyl chloromalonate, triethylamine, THF, 4°C ; or diethyl malonate, heat; iv) POCl_3 (neat), reflux; or Na_2CO_3 , water or CsCO_3 , ethanol, 77°C ; v) NaH , THF, reflux then AcOH , reflux or DBU, THF, $40\text{-}45^\circ\text{C}$, then acetic acid, then HCl .

An aniline (j) such as 4-methoxyaniline or 2-methylaniline can be treated with chlorosulfonylisocyanate in an appropriate solvent such as nitroethane then treated with a acid such as aluminum trichloride to give the cyclized compound (k). Compound (k) can be hydrolysed with an aqueous acid such as aqueous sulfuric acid to afford the 2-aminobenzenesulfonamides (l). Amides (m) can be formed by treating amines (j) with ethyl chloromalonate in the presence of a base such as pyridine, triethylamine or pyridine in a solvent such as tetrahydrofuran or dichloromethane. Cyclisation of amides (m) to afford

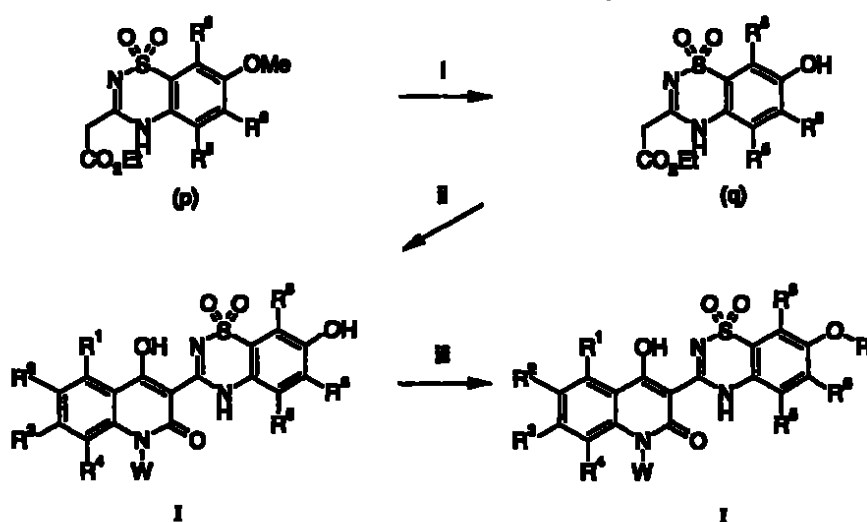
7/13
43

thiadiazines (n) may occur on treatment with a dehydrating agent, such as phosphorus oxychloride, either neat or in a solvent, such as toluene, or with a base, such as sodium carbonate, cesium carbonate or sodium bicarbonate, in a solvent, such as water or aqueous ethanol. Condensation of the thiadiazines (n) with benzo[d][1,3]oxazines as described in

5 Scheme 1 provides compounds of Formula I.

Also included in the present invention is a process according to Scheme 4:

Scheme 4



10

Conditions: i. BBr₃, DCM then EtOH, H₂SO₄; ii. benzo[d][1,3]oxazine, NaH, THF then AcOH; iii. R-Br, NaH.

15

7-Methoxythiadiazines (p) can be treated with a demethylation reagent, such as boron tribromide or hydrobromic acid, in an appropriate solvent, such as dichloromethane or acetic acid, and any ester hydrolysis product may then be re-esterified by treatment with an alcohol, such as ethanol in the presence of an acid, such as sulfuric acid, to give the 7-hydroxy compounds (q). Compounds (q) may be coupled with benzo[d][1,3]oxazines as described in Scheme 1 to give hydroxy compounds of Formula I. The free hydroxyl group may then be optionally treated with an alkylating agent, such as bromoacetamide or bromoacetonitrile, in the presence of a base such as sodium hydride or potassium carbonate to give alkylated compounds of Formula I.

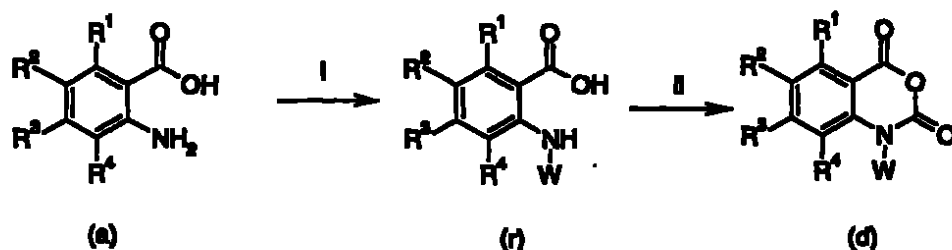
20

7/4/04
44

Alternate methods for preparing the N-alkylated 1H-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione (d) are shown in Scheme 5 and Scheme 6.

Scheme 5

5



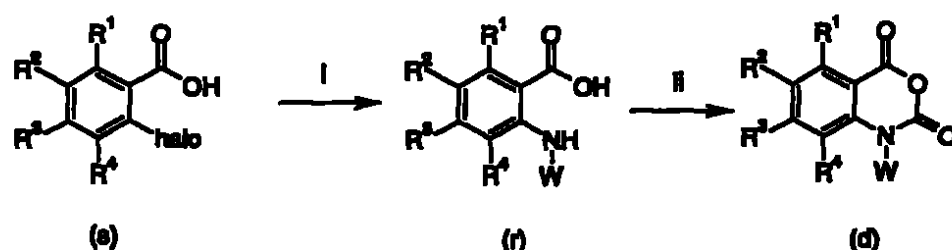
Conditions: i. W-CHO, NaBH₄, THF; ii. triphosgene, THF

10

One alternate method for the preparation of the N-alkylated 1H-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione (d), shown in Scheme 5, comprises treating the 2-aminobenzoic acid (a) under reductive amination conditions by treating the 2-aminobenzoic acid with an appropriate aldehyde (W-CHO) in the presence of an appropriate reducing agent, such as sodium borohydride, sodium cyanoborohydride or diborane, in a suitable solvent such as tetrahydrofuran or dichloromethane, to form the N-alkylated 2-aminobenzoic acid (r). Treatment of the N-alkylated 2-aminobenzoic acid (r) with phosgene or a phosgene equivalent such as triphosgene or ethyl chloroformate in an appropriate solvent such as tetrahydrofuran, as described above, provides the N-alkylated 1H-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione (d).

15

Scheme 6



20

Conditions: i. W-NH₂, 6 mol% CuBr₂·K₂CO₃, THF, 63°C; ii. triphosgene, THF

Scheme 6 illustrates an alternate method for the preparation of the intermediate N-alkylated 2-aminobenzoic acid (r) by coupling of a 2-halobenzoic acid (s), such as a 2-bromobenzoic acid or a 2-chlorobenzoic acid, with an N-substituted amine (W-NH₂) in

25

1/45
49

the presence of an appropriate copper catalyst, for example copper (II) bromide, in the presence of a suitable base, such as potassium carbonate or triethylamine, in an appropriate solvent such as tetrahydrofuran or dimethylformamide. Conversion of the N-alkylated 2-aminobenzoic acid (r) to the N-alkylated 1*H*-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione (d) may be accomplished as described above.

Optionally, a salt of a compound of Formula I, prepared using any of the methods described in Schemes 1-6 above, may be prepared by treating the compound with an appropriate base, such as sodium hydroxide or potassium hydroxide, in an appropriate solvent, such as water or water and methanol.

Also included within the scope of the present invention are intermediate compounds that are useful for the preparation of the compounds of Formulas I, II and/or III. Such useful intermediate compounds include: 1-phenethyl-1*H*-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione, 1-(2-cyanobenzyl)-1*H*-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione, 1-(3-phenylpropyl)-1*H*-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione, 1-cyclopropylmethyl-1*H*-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione, 1-(3-methylbutyl)-6-nitrobenzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione, 6-chloro-1-(3-methylbutyl)benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione, 6-bromo-1-(3-methylbutyl)benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione, 6-methoxy-(3-methylbutyl)benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione, 1-but-3-enyl-1*H*-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione, 1-cyclohexylmethyl-1*H*-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione, 1-(3-methylbut-2-enyl)-1*H*-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione, 1-(3-methylbutyl)-6-methylbenzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione, 1-(3-methylbutyl)-6-fluorobenzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione, 1-(3-methylbutyl)-5-fluorobenzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione, 1-(3-methylbutyl)-6,7-difluorobenzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione, 1-(3-methylbutyl)-7-fluorobenzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione, 1-(4,4,4-trifluorobutyl)-1*H*-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione, 3-cyano-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-1*H*-quinolin-2-one, 4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-3-carboxamide, 1-pent-4-ynyl-1*H*-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione, methyl (7-bromo-1,1-dioxo-1,2-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)acetate, 8-bromo-2-isobutoxybenzo[d][1,3]oxazin-4-one, 1-cyclopropylmethyl-1*H*-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione, 1-(3-methylbutyl)-5-methylbenzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione, 1-(3-methylbutyl)-5-chlorobenzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione, 5-bromo-2*H*-3,1-benzoxazine-1-(3-methylbutyl)-2,4-dione, 7-bromo-2*H*-3,1-benzoxazine-1-(3-methylbutyl)-2,4-dione, 4-(6-methoxybenzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione-1-yl)butyronitrile, 1-butyn-3-yl-1*H*-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione, 1-(3,3-dimethylbutyl)-1*H*-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione, 1-(2-cyclopropylethyl)-1*H*-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione, 3-cyano-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-1*H*-quinolin-2-one, 1-(2-methylthio)ethyl-1*H*-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione, 1-(2-methylthio)propyl-1*H*-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione, 1-(3-furanylmethyl)methyl-1*H*-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione,

1/16
26

- 1-[2-(2-thienyl)ethyl]-1*H*-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione, 1-[2-(3-thienyl)ethyl]-1*H*-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione, 1-(2-cyclopropylethyl)-6-fluorobenzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione, 6-(*tert*-butyl-dimethylsilyloxy)-1-(2-cyclopropylethyl)-1*H*-benzo[d]oxazine-2,4-dione, 3-cyano-1-(2-cyclopropylethyl)-4-hydroxy-1*H*-quinolin-2-one, (7-iodo-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-acetic acid ethyl ester, 1-(3,3-dimethylbutyl)-6-nitrobenzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione, 3-(1,1-dioxo-7-iodo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-6-nitro-1*H*-quinolin-2-one, 3-[4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-6-nitro-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl]-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazine-7-carboxylic acid amide, 1-(tetrahydrofuran-3-ylmethyl)-1*H*-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione, 6-iodo-1-(3-methylbutyl)-1*H*-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione, 1-(tetrahydro-furan-2-ylmethyl)-1*H*-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione, 1-(3-methylpentyl)-1*H*-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione, 4-hydroxy-3-(7-iodo-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-1-(3-methylbutyl)-1*H*-quinolin-2-one, 5,6-dimethoxy-1-(3-methyl-butyl)-1*H*-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione, 4-methyl-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-one, *N*-methyl-*N*-(2-sulfamoylphenyl)malonamic acid ethyl ester, (4-methyl-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl) acetic acid ethyl ester, 3-(1,1-dioxo-7-methyl-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-acetic acid ethyl ester, 1-(4-nitrobenzyl)-1*H*-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione, 1-(6-aminopyridin-3-ylmethyl)-1*H*-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione, 1-(4-bromobenzyl)-1*H*-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione, 1-(3-bromobenzyl)-1*H*-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione, 7-methoxy-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-one, *N*-(4-methoxy-2-sulfamoylphenyl)malonic acid ethyl ester, (7-methoxy-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-acetic acid ethyl ester, 1-(2-cyclopropylethyl)-3-(1,1-Dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-7-iodo-3-yl)-6-fluoro-4-hydroxy-1*H*-quinolin-2-one, (7-hydroxy-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)acetic acid ethyl ether, 1-([(2-methylcyclopropyl)methyl]-1*H*-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione, 1-([(2-methylcyclopropyl)methyl]-1*H*-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione, 4,6-dihydroxy-3-(7-methoxy-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-1-(3-methyl-butyl)-1*H*-quinolin-2-one, 1-(2-cyclopropyl-ethyl)-4,6-dihydroxy-3-(7-hydroxy-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-1*H*-quinolin-2-one, 6-amino-1-(3-methylbutyl)-1*H*-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione, 6-amino-4-hydroxy-3-(7-methoxy-1,1-dioxo-1,2-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-1-(3-methylbutyl)-1*H*-quinolin-2-one, 6-amino-4-hydroxy-3-(7-hydroxy-1,1-dioxo-1,2-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-1-(3-methylbutyl)-1*H*-quinolin-2-one, and 1-(3-nitrobenzyl)-1*H*-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione, 1-[(2-methylpyridin-4-yl)methyl]-1*H*-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione, or a tautomer thereof, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

1/17
47

The activity of the inventive compounds as inhibitors of HCV activity may be measured by any of the suitable methods known to those skilled in the art, including *in vivo* and *in vitro* assays. For example, the HCV NS5B inhibitory activity of the compounds of Formulas I, II and III was determined using standard assay procedures described in Behrens et al., EMBO J. 15:12-22 (1996), Lohmann et al., Virology 249:108-118 (1998) and Ranjith-Kumar et al., J. Virology 75:8615-8623 (2001). Unless otherwise noted, the compounds of this invention have demonstrated *in vitro* HCV NS5B inhibitory activity in such standard assays and have IC₅₀'s in the range of 0.0001 μ M to 100 μ M. Representative compounds of Formula I, Examples 10-20, 60-75, 110-120, 130-139, and 141-160 have all demonstrated *in vitro* HCV NS5B inhibitory activity and have IC₅₀'s in the range of 0.0005 μ M to 3 μ M. Recently, cell-based replicon systems for HCV have been developed, in which the nonstructural proteins stably replicate subgenomic viral RNA in Huh7 cells (Lohmann et al., Science (1999) and Blight et al., Science (2000). In the absence of a purified, functional HCV replicase consisting of viral non-structural and host proteins, our understanding of *Flaviviridae* RNA synthesis comes from studies using active recombinant RdRps and validation of these studies in the HCV replicon system. Inhibition of recombinant purified HCV polymerase with compounds in *in vitro* biochemical assays may be validated using the replicon system whereby the polymerase exists within a replicase complex, associated with other viral and cellular polypeptides in appropriate stoichiometry. Demonstration of cell-based inhibition of HCV replication may be more predictive of *in vivo* function than demonstration of HCV NS5B inhibitory activity in *in vitro* biochemical assays.

Advantageously, the compounds of this invention inhibit both positive and negative strand HCV-RNA replication. The following methods have been developed and used for determining the positive and negative strand HCV-RNA replication inhibition activity of the compounds of this invention.

Test Method 1

Method for positive strand replicon HCV-RNA detection in replicon cells

Replicon cells were plated at 3×10^3 cells per well in a 96-well plate plates at 37° and 5% CO₂ in DMEM (Dulbecco's Minimal Essential Medium) containing 10% FCS (fetal calf serum), 1% NEAA (nonessential amino acids) and 1 mg/ml Geneticin (G418 neomycin). After allowing 4 h for cell attachment, 1 μ l of a solution of candidate antiviral agent was added to the medium (n = 8 wells per dilution). Briefly, eleven 2.5-fold dilutions of 1 mM stock test compound in DMSO (dimethylsulfoxide) were prepared with final concentration ranging from 10000 nM to 1.0 nM. Plates were incubated for 40 h, until reaching 80% confluence. After

1/48
48

removal of medium, 150 µl Buffer RLT (Qiagen, Valencia, California, US) was added to each well and RNA purified according to manufacturer's recommendations (Qiagen RNeasy) and were eluted twice in 45 µl dH₂O prior to RT-PCR. Approximately 40 µl of TaqMan EZ RT-PCR (Applied Biosystems, Foster City, California, US) master mix (1X TaqMan EZ Buffer, 3 mM Mn(OAc)₂, 0.3 mM dATP, 0.3 mM dCTP, 0.3 mM dGTP, 0.6 mM dUTP, 0.2 mM neo-forward, 0.2 mM neo-reverse, 0.1 mM neo-probe, 1X Cyclophilin Mix, 0.1 Unit/µl r77h DNA Polymerase, 0.01 Unit/µl AmpErase UNG, and H₂O to 40 µl) was added to each tube of 96-tube optical plate along with 10 µl of RNA elution. Primers and probes specific for the positive strand RNA detection of neomycin gene were: neo-forward:

5'CCGGCTACCTGCCCATTTC3' (SEQ ID NO 1); neo-reverse: 5'CCAGATCATCCTGATCGACAAG3' (SEQ ID NO 2); neo-probe: 5FAM-ACATCGCATCGAGCGAGCACGTAC-TAMRA3' (SEQ ID NO 3). For negative strand RNA detection, the cDNA primer used was 5'ACA TGC GCG GCA TCT AGA CCG GCT ACC TGC CCA TTC3' (SEQ ID NO 4) whereby the first 18 bases represent SEQ ID NO 5 linked to neo sequences; neo-forward tag: 5'ACA TGC GCG GCA TCT AGA3' (SEQ ID NO 5); neo reverse 5'CCAGATCATCCTGATCGACAAG3' (SEQ ID NO 6); neo probe: 5FAM-ACA TCG CAT CGA GCG AGC ACG TAC-TAMRA3' (SEQ ID NO 3). Additionally, the PDAR control reagent human cyclophilin was used for normalization. Samples were mixed briefly and placed in an ABI7700 (Applied Biosystems) at 50°C, 2 min; 60°C, 30 min; and 95°C, 5 min, with cycling parameters set to 94°C, 20 s; 55°C, 1 min for 40 cycles. The relative cDNA levels for neo and cyclophilin were determined compared to DMSO-only treated controls and the ratio of neo:cyclophilin was used for IC₅₀ calculation (n = 8).

Test Method 2

25 Method for negative strand replicon HCV-RNA detection in replicon cells

To achieve strand-specific detection, a primer containing HCV RNA (or replicon RNA sequences such as neomycin gene) and an 18 base tag of nonrelated sequence at the 5' end was for the reverse transcription (RT) reaction,

5'ACATGCGCGGCATCTAGACCGGCTACCTGCCCATTTC3' (SEQ ID NO 4). A

30 Thermoscript-RT-PCR system (Invitrogen) was used for the RT reaction according to the manufacturer's protocol, with approximately 9 µl of the cell-harvested RNA and 1 µl of primer (10 µM) incubated with RT at 60°C for 1 h. Following that incubation, 2 µl of cDNA product containing the 5' tag was amplified for TaqMan quantification using the 48 µl of TaqMan Universal Master Mix (Applied Biosystems) as well as primers, neo-forward tag: 5'ACA TGC GCG GCA TCT AGA3' (SEQ ID NO 5); neo reverse:

35

1/29
49

5'CCAGATCATCCTGATCGACAAG3' (SEQ ID NO 6); and neo probe: 5'FAM-ACA TCG CAT CGA GCG AGC ACG TAC-TAMRA3' (SEQ ID NO 3). Samples were mixed briefly and placed in an ABI7700 (Applied Biosystems) at 50°C, 2 min; 95°C, 10 min, with cycling parameters set to 94°C, 15 s; 55°C, 1 min for 40 cycles. The negative strand copy number in each reaction was determined using linear regression analysis based on the slope and intercept generated with a negative strand copy standard curve. The negative strand copies per cell were determined by dividing the total negative strand copies per reaction by the total cells per reaction.

Through routine experimentation, including appropriate manipulation and protection of any chemical functionality, synthesis of the compounds of Formulas I, II and III is accomplished by methods analogous to those above and to those described in the following Experimental section.

Example 1

3-(1,1-Dioxo-1,2-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(2-phenethyl)-1H-quinolin-2-one

a) 1-Phenethyl-1H-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione

A suspension of 1H-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione (0.122 g, 0.747 mmol) in anhydrous dimethylformamide (2.0 mL) was treated with sodium hydride (60% dispersion in mineral oil) (0.032 g, 0.8 mmol). After stirring at room temperature for 30 min, a solution of (2-bromoethyl)benzene (0.169 g, 0.911 mmol) in dimethylformamide (1.0 mL) was added and the reaction was heated at 70°C for 2h. The reaction was cooled to room temperature and poured into 1M HCl. The product was extracted with ethyl acetate, washed with brine, dried (Na₂SO₄) and concentrated on a rotary evaporator to give the title compound (127 mg, 64%) as an off-white solid (127 mg, 64%).

b) 3-(1,1-Dioxo-1,2-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(2-phenethyl)-1H-quinolin-2-one

A solution of the compound from Example 1a) (0.127 g, 0.46 mmol) and ethyl 1,1-dioxo-2H-benzo-1,2,4-thiadiazinyl-3-acetate (prepared by the method of Kovalenko, S.N.; Chernykh, V.P.; Shkarlat, A.B.; Ukrainets, I.V.; Gridasov, V.I.; Rudnev, S.A., *Chem. Heterocycl. Compd. (Engl. Transl.)*, 1998, 34(7), 791) (0.123 g, 0.46 mmol) in tetrahydrofuran (4.0 mL) was treated with sodium hydride (60% dispersion in mineral oil) (0.072 g, 1.84 mmol). The reaction was heated under reflux for 1h, cooled to room temperature, and acetic acid (1.0 mL) was added. The reaction was again heated under reflux for 1h then cooled to room temperature and poured into 1M aqueous hydrochloric

50 1/50

acid. The resulting precipitate was filtered and crystallized from warm dimethyl sulfoxide to give the title compound as pale-yellow needles (75.3 mg, 35%). ¹H NMR (d₆-DMSO) δ 15.2 (br s, 1H), 14.3 (br s, 1H), 8.2 (d, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.8 (m, 2H), 7.7 (m, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.4-7.3 (m, 4H), 7.24 (m, 1H), 4.54 (t, 2H), 2.97 (t, 2H).

5 MS(ES+) m/e 446 [M+H]⁺.

Example 2

3-(1,1-Dioxo-1,2-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(2-cyanobenzyl)-1H-quinolin-2-one

10 Following the procedures of Examples 1a) and 1b), except substituting 2-(bromomethyl)benzonitrile for (2-bromoethyl)benzene, the title compound was prepared as a pale yellow solid (17.1 mg, 10%). ¹H NMR (d₆-DMSO) δ 15.3 (br s, 1H), 14.1 (br s, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.95 (m, 2H), 7.75 (m, 3H), 7.5 (m, 5H), 7.0 (m, 1H), 5.8 (s, 2H).

MS(ES+) m/e 457 [M+H]⁺.

15

Example 3

3-(1,1-Dioxo-1,2-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-phenylpropyl)-1H-quinolin-2-one

20 Following the procedure of Examples 1a) and 1b), except substituting (3-bromopropyl)benzene for (2-bromoethyl)benzene, the title compound was prepared as a pale yellow solid (79.2 mg, 46%). ¹H NMR (d₆-DMSO) δ 15.2 (br s, 1H), 14.3 (br s, 1H), 8.2 (m, 1H), 8.0-7.7 (m, 5H), 7.55 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.25 (m, 5H), 4.4 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 2.0 (m, 2H). MS(ES+) m/e 460 [M+H].

25

Example 4

3-(1,1-Dioxo-1,2-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(1-cyclopropylmethyl)-1H-quinolin-2-one

30 Following the procedure of Examples 1a) and 1b), except substituting (bromomethyl)cyclopropane for (2-bromoethyl)benzene, the title compound was prepared as pale yellow needle (161.0 mg, 35%). ¹H NMR (d₆-DMSO) δ 15.2 (br s, 1H), 14.4 (br s, 1H), 8.2 (d, 1H), 8.0-7.7 (m, 5H), 7.6 (m, 1H), 7.5 (m, 1H), 4.35 (m, 2H), 1.3 (m, 1H), 0.55 (m, 4H). MS(ES+) m/e 396 [M+H]⁺.

1/51
51

Example 5

3-(1,1-Dioxo-1,2-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-6-nitro-1H-quinolin-2-one

a) 1-(3-Methylbutyl)-6-nitrobenzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione.

5 6-Nitro-1H-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione (1.4 g, 6.7 mmol) was added portionwise to a suspension of sodium hydride (60% suspension in mineral oil) (300 mg, 7.5 mmol) in anhydrous dimethylformamide. After 15 min, 1-bromo-3-methylbutane (0.82 ml, 6.7 mmol) was added and the mixture was stirred at 70 °C for 6h, then at ambient for 72h.

10 The mixture was poured onto ice, acidified with acetic acetate, extracted into ethyl acetate and purified by chromatography (silica gel, 20% ethyl acetate in hexanes) to give the title compound (800 mg, 43%). ¹H NMR (300MHz, d₆-DMSO) δ 8.62 (m, 1H), 8.58 (dd, 1H), 7.63 (d, 1H), 4.04-4.12 (m, 2H), 1.65-1.81 (m, 1H), 1.50 (m, 2H), 0.95 (d, 6H).

15 b) 3-(1,1-Dioxo-1,2-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-6-nitro-1H-quinolin-2-one

Sodium hydride (165 mg of a 60% suspension in mineral oil, 4.0 mmol) was added to a mixture of the compound from Example 5a) (280 mg, 1.0 mmol) and ethyl 1,1-dioxo-2H-benzo-1,2,4-thiadiazinyl-3-acetate (270 mg, 1.0 mmol) in tetrahydrofuran (15.0 mL).

20 The mixture was heated under reflux for 1.5 h, cooled and acidified with acetic acid. The mixture was then heated under reflux for an additional 1.5 h, cooled and water added. The product was collected, washed with water, diethyl ether and hexanes to give the title compound (250 mg, 55%). ¹H NMR (300MHz, d₆-DMSO) δ 15.60 (s, 1H), 8.91 (d, J = 3Hz, 1H), 8.34 (dd, J = 9 and 3Hz, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.45 (d, J = 10Hz, 1H),
25 4.15 (m, 2H), 1.7-1.95 (m, 3H), 1.0 (d, J = 6.5 Hz, 6H). Anal. (C₂₁H₂₀N₄O₆S) calcd. C, 55.26; H, 4.42; N, 12.27; S, 7.02. found: C, 55.41; H, 4.63; N, 11.17; S, 6.99.

Example 6

6-Chloro-3-(1,1-dioxo-1,2-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one

a) 6-chloro-1-(3-methylbutyl)benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione

6-Chloro-1H-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione (1.27 g, 6.43 mmol) was added portionwise to a suspension of sodium hydride (60% suspension in mineral oil) (284 mg, 7.1 mmol) in anhydrous dimethylformamide. After 15 min, 1-bromo-3-methylbutane (0.9 ml,

35 7.1 mmol) was added and the mixture was stirred at 80 °C for 16h.

1/52
5^v

The mixture was poured onto ice, acidified with acetic acid, and extracted into ethyl acetate. Purification using flash chromatography (20% ethyl acetate in hexanes) gave the title compound (1.0 g, 58%). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 8.35 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.04 (d, 1H), 4.04 (m, 2H), 1.72 (m, 1H), 1.60 (m, 2H), 1.02 (d, J = 6.5 Hz, 6H).

5

b) 6-Chloro-3-(1,1-dioxo-1,2-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one

Sodium hydride (165 mg of a 60% suspension in mineral oil, 4.0 mmol) was added to a mixture of the compound from Example 6a) (267 mg, 1.0 mmol) and ethyl 1,1-dioxo-2H-benzo-1,2,4-thiadiazinyl-3-acetate (270 mg, 1.0 mmol) in tetrahydrofuran (15.0 mL). The mixture was heated under reflux for 1.5 h, cooled and acidified with acetic acid. The mixture was then heated under reflux for an additional 1.5 h, cooled and water added. The product was collected, washed with water, diethyl ether and hexanes to give the title compound (180 mg, 41%). ¹H NMR (300MHz, d₆-DMSO) δ 15.94 (s, 1H), 8.06 (d, J = 3Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 8 and 1Hz, 1H), 7.54-7.59 (m, 2H), 7.26-7.32 (m, 3H), 4.01 (m, 2H), 1.7 (m, 1H), 1.45 (m, 2H) 0.98 (d, J = 6.5 Hz, 6H). Anal. (C₂₁H₂₀ClN₃O₄S) calcd. C, 56.56; H, 4.52; Cl, 7.95 N, 9.42; S, 7.19. found: C, 56.37; H, 4.25; N, 9.30; S, 7.50.

10
15

Example 7

20 6-Bromo-3-(1,1-dioxo-1,2-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one

a) 6-Bromo-1-(3-methylbutyl)-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione

6-Bromo-1H-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione (1.62 g, 6.69 mmol) was added portionwise to a suspension of sodium hydride (60% suspension in mineral oil) (296 mg, 7.4 mmol) in anhydrous dimethylformamide. After 15 min, 1-bromo-3-methylbutane (0.9 ml, 7.1 mmol) was added and the mixture was stirred at 80 °C for 16h.

25

The mixture was poured onto ice, acidified with acetic acid, and extracted into ethyl acetate. Purification using flash chromatography (20% ethyl acetate in hexanes) gave the title compound (1.0 g, 48%). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 8.11 (d, J = 3Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 9 and 3Hz, 1H), 7.10 (d, J = 9Hz, 1H), 4.04 (m, 2H), 1.62 (m, 1H) 1.60 (m, 2H), 1.02 (d, J = 6.5 Hz, 6H).

30

1/83
53

b) 6-Bromo-3-(1,1-dioxo-1,2-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one

Sodium hydride (160 mg of a 60% suspension in mineral oil, 4.0 mmol) was added to a mixture of the compound from Example 7a) (312 mg, 1.0 mmol) and ethyl 1,1-dioxo-2H-benzo-1,2,4-thiadiazinyl-3-acetate (270 mg, 1.0 mmol) in tetrahydrofuran (15.0 mL). The mixture was heated under reflux for 1.5 h, cooled and acidified with acetic acid. The mixture was then heated under reflux for an additional 1.5 h, cooled and water added. The product was collected, washed with water, diethyl ether and hexanes to give the title compound, (400 mg, 81%). ¹H NMR (300MHz, d₆-DMSO) δ 15.93 (s, 1H), 8.20 (d, J = 2.5Hz, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.59 (m, 1H), 7.30 (m, 3H), 4.10 (m, 2H), 1.75 (m, 1H), 1.45 (m, 2H), 1.0 (d, J = 6.5 Hz, 6H). Anal. (C₂₁H₂₀BrN₃O₄S) calcd. C, 51.44; H, 4.11; Br, 16.29; N, 8.57; S, 6.54. found: C, 51.51; H, 3.84; Br, 16.35; N, 8.47; S, 6.70.

Example 8

3-(1,1-Dioxo-1,2-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-6-methoxy-1-(3-methylbutyl)-H-quinolin-2-one

a) 6-Methoxy-1-(3-methylbutyl)benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione

6-Methoxy-1H-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione (1.16 g, 6.0 mmol) was added portionwise to a suspension of sodium hydride (60% suspension in mineral oil) (265 mg, 6.6 mmol) in anhydrous dimethylformamide. After 30 min, 1-bromo-3-methylbutane (0.8 ml, 6.7 mmol) was added and the mixture was stirred at 80 °C for 16 h.

The mixture was poured onto ice, acidified with acetic acid, and extracted into ethyl acetate. Purification using flash chromatography (20% ethyl acetate in hexanes) gave the title compound (850 mg, 54%). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.56 (d, J = 3Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 9 and 3Hz, 1H), 7.08 (d, J = 9Hz, 1H), 4.03 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 1.75 (m, 1H), 1.62 (m, 2H), 1.01 (d, J = 6.5 Hz, 6H).

b) 3-(1,1-Dioxo-1,2-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-6-methoxy-1-(3-methylbutyl)-H-quinolin-2-one

Sodium hydride (160 mg of a 60% suspension in mineral oil, 4.0 mmol) was added to a mixture of the compound from Example 8a) (267 mg, 1.0 mmol) and ethyl 1,1-dioxo-2H-benzo-1,2,4-thiadiazinyl-3-acetate (270 mg, 1.0 mmol) in tetrahydrofuran (15.0 mL). The mixture was heated under reflux for 1.5 h, cooled and acidified with acetic acid. The mixture was then heated under reflux for an additional 1.5 h, cooled and water added. The product was collected, washed with water, diethyl ether and hexanes to give the title

1/54
54

compound (330 mg, 75 %) mp 273-5°C. ¹H NMR (300MHz, d₆-DMSO) δ 15.20 (s, 1H), 15.07 (s, 1H), 7.4-8.0 (m, 7H), 4.30 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 1.76 (m, 1H), 1.54 (m, 2H), 1.0 (d, J = 6.5 Hz, 6H). Anal. (C₂₂H₂₃N₃O₅S) calcd. C, 59.85; H, 5.25; N, 9.52; S, 7.26. found: C, 59.77; H, 5.25; N, 9.38; S, 7.30.

5

Example 9

1-But-3-enyl-3-(1,1-dioxo-1,2-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1H-quinolin-2-one

Following the procedures of Examples 1a) and 1b) except substituting 4-bromobut-1-ene for (2-bromoethyl)benzene, the title compound was prepared (550 mg, 60 %) as a tan solid. mp 233.9-237.0 °C (dec.). ¹H-NMR (d₆-DMSO) δ 15.23 (br s, 1H); 14.35 (s, 1H); 8.22 (dd, 1 H, J = 8.1, 1.4 Hz); 7.69-7.87 (m, 2H); 7.82-7.71 (m, 3H); 7.57 (td, 1 H, J = 8.1, 1.2 Hz); 7.47 (t, 1 H, J = 7.5 Hz); 5.96 (ddt, 1 H, J = 17.2, 10.1, 6.7 Hz); 5.17-5.06 (m, 2H); 4.43 (t, 2 H, J = 7.6 Hz); 2.43-2.51 (m, 2H). MS(ES+) m/e 396 [M+H]⁺.

15

Example 10

1-(3-Bromobutyl)-3-(1,1-dioxo-1,2-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1H-quinolin-2-one

A stirred suspension of the compound from Example 9 (150 mg, 0.379 mmol) in glacial acetic acid (2.5 mL) was treated dropwise with hydrobromic acid (30% solution in glacial acetic acid) (1.5 mL). The mixture was then heated under reflux for 2.5h, cooled to room temperature and partitioned between chloroform and water. The separated organic layer was washed with saturated sodium hydrogen carbonate solution, dried over sodium sulfate and evaporated to afford the title compound (150 mg; 83 %) as a tan solid. mp 190-194.5 °C (dec.). ¹H-NMR (d₆-DMSO) δ 15.22 (br s, 1H); 14.27 (s, 1H); 8.23 (dd, 1 H, J = 8.1, 1.5 Hz); 7.69-7.89 (m, 2H); 7.82-7.69 (m, 3H); 7.57 (td, 1 H, J = 8.1, 1.0); 7.48 (t, 1 H, J = 7.5 Hz); 4.60-4.51 (m, 2H); 4.46-4.37 (m, 1H); 2.14-2.22 (m, 2H); 1.78 (d, 3 H, J = 6.6 Hz). MS(ES+) m/e 478 [M+H]⁺.

30

Example 11

1-Cyclohexylmethyl-3-(1,1-dioxo-1,2-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1H-quinolin-2-one

Following the procedure of Example 1a) and 1b) except substituting (bromomethyl)cyclohexane for (2-bromoethyl)benzene, the title compound was prepared as a tan powder. mp 232.0-235.0 °C. ¹H-NMR (d₆-DMSO) δ 15.26 (br s, 1H); 14.42 (br s,

35

1H); 8.21 (dd, 1 H, $J = 8.1, 1.4$ Hz); 7.96-7.69 (m, 5H); 7.57 (td, 1 H, $J = 8.0, 1.1$ Hz); 7.46 (t, 1 H, $J = 7.4$ Hz); 4.35-4.19 (m, 2H); 1.92-1.81 (m, 1H); 1.69-1.53 (m, 5H); 1.30-1.15 (m, 5H). MS(ES+) m/e 438 $[M+H]^+$.

5

Example 12

3-(1,1-Dioxo-1,2-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbut-2-enyl)-1H-quinolin-2-one

Following the procedure of Example 1a) and 1b) except substituting 4-bromo-2-methyl-2-butene for (2-bromoethyl)benzene, the title compound was prepared as a tan

10 powder. mp 249.1-251.1 °C. $^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) δ 15.19 (bs, 1H); 14.31 (bs, 1H); 8.21 (dd, 1 H, $J = 8.1, 1.3$ Hz); 7.96-7.54 (m, 6H); 7.46 (t, 1 H, $J = 7.5$ Hz); 5.19-5.09 (m, 1H); 5.05-4.93 (m, 2H); 1.89 (s, 3H); 1.71 (m, 3H). MS(ES+) m/e 410 $[M+H]^+$.

Example 13

15 3-(1,1-Dioxo-1,2-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-6-methyl-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one

a) 6-Methylbenzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione

A solution of 5-methylanthranilic acid (1.0 g, 6.6 mmol) in tetrahydrofuran (20 mL) was treated with a 20 % solution of phosgene in toluene (4.0 mL) and stirred overnight.

20 Saturated sodium hydrogen carbonate solution was added and the mixture extracted with ethyl acetate. Evaporation of the organic layer gave the title compound (1.01 g, 86%). $^1\text{H NMR}$ (300MHz, d_6 -DMSO) δ 11.66 (br s, 1H), 7.72 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.57 (dd, $J = 8$ and 2 Hz 1H) 7.06 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 2.33 (s, 3H).

25 b) 1-(3-Methylbutyl)-6-methylbenzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione

The compound from Example 13a) (1.0 g, 5.6 mmol) was added portionwise to a suspension of sodium hydride (60% suspension in mineral oil) (250 mg, 6.25 mmol) in anhydrous dimethylformamide. After 30 min, 1-bromo-3-methylbutane (0.9 mL, 7.1 mmol) was added and the mixture was stirred at 80 °C for 16 h.

30 The mixture was poured onto ice, acidified with acetic acid, and extracted into ethyl acetate. Purification using flash chromatography (20% ethyl acetate in hexanes) gave the title compound, (592 mg, 43%). $^1\text{H NMR}$ (300MHz, d_6 -DMSO) δ 7.82 (d, $J = 1$ Hz, 1H), 7.68 (dd, $J = 8$ and 2 Hz, 1H) 7.33 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 4.00 (m, 2H), 2.37 (s, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.52 (m, 2H) 0.96 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H).

35

1/86
96

c) 3-(1,1-Dioxo-1,2-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-6-methyl-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one

- Sodium hydride (130 mg of a 60% suspension in mineral oil, 3.25 mmol) was added to a mixture of the compound from Example 13b) (200 mg, 0.8 mmol) and ethyl 1,1-dioxo-2H-benzo-1,2,4-thiadiazinyl-3-acetate (215 mg, 0.8 mmol) in tetrahydrofuran (15.0 mL). The mixture was heated under reflux for 1.5 h, cooled and acidified with acetic acid. The mixture was then heated under reflux for an additional 1.5 h, cooled and water added. The product was collected, washed with water, diethyl ether and hexanes to give the title compound (152 mg, 45%). ¹H NMR (300MHz, d₆-DMSO) δ 15.12 (s, 1H), 14.39 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.50-7.78 (m, 6H), 4.29 (m, 2H), 2.38 (s, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.53 (m, 2H) 0.99 (d, J = 6.5 Hz, 6H). Anal. (C₂₂H₂₃N₃O₄S) calcd: C, 62.10; H, 5.45; N, 9.88; S, 7.54. Found: C, 62.11; H, 5.36; N, 9.68; S, 7.63.

Example 14

- 15 3-(1,1-Dioxo-1,2-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-6-fluoro-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one

a) 6-Fluorobenzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione

- A solution of 5-fluoroanthranilic acid (1.0 g, 6.44 mmol) in tetrahydrofuran (20 mL) was treated with a 20 % solution of phosgene in toluene (4.0 mL) and stirred overnight. Saturated sodium hydrogen carbonate solution was added and the mixture extracted with ethyl acetate. Evaporation of the organic layer gave the title compound that crystallized from ether. Filtered, washed with diethyl ether and hexanes, (960 mg, 82%). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 11.81 (s, NH), 7.70 (m, 2H), 7.67 (m, 1H).

- 25 b) 1-(3-Methylbutyl)-6-fluorobenzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione

The compound from Example 13a) (940 mg, 5.2 mmol) was added portionwise to a suspension of sodium hydride (60% suspension in mineral oil) (240 mg, 6.0 mmol) in anhydrous dimethylformamide. After 30 min, 1-bromo-3-methylbutane (0.9 ml, 7.1 mmol) was added and the mixture was stirred at 80 °C for 16h.

- 30 The mixture was poured onto ice, acidified with acetic acid, and extracted into ethyl acetate. The title compound crystallized from hexanes (380 mg, 23%). ¹H NMR (300MHz, d₆-DMSO) δ 7.72-7.81 (m, 2H), 7.47-7.51 (m, 1H), 4.02 (m, 2H) 1.73 (m, 1H), 1.54 (m, 2H) 0.96 (d, J = 6.5 Hz, 6H).

1/57
5x

c) 3-(1,1-Dioxo-1,2-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-6-fluoro-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one

Sodium hydride (130 mg of a 60% suspension in mineral oil, 3.25 mmol) was added to a mixture of 1-(3-methylbutyl)-6-fluorobenzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione (250 mg, 0.8 mmol) and ethyl 1,1-dioxo-2H-benzo-1,2,4-thiadiazinyl-3-acetate (215 mg, 0.8 mmol) in tetrahydrofuran (15.0 mL). The mixture was heated under reflux for 1.5 h, cooled and acidified with acetic acid. The mixture was then heated under reflux for an additional 1.5 h, cooled and water added. The product was collected, washed with water, diethyl ether and hexanes to give the title compound (220 mg, 64%). ¹H NMR (300MHz, d₆-DMSO) δ 15.10 (br s, 1H), 14.21 (s, 1H), 7.93 (d, J = 7 Hz, 1H), 7.59-7.54 (m, 5H) 7.55 (dd, 1H), 4.29 (m, 2H), 1.78 (m, 1H), 1.52 (m, 2H) 0.99 (d, J = 6.5 Hz, 6H). Anal. (C₂₁H₂₀FN₃O₄S) calcd: C, 58.73; H, 4.69; F, 4.42; N, 9.78; S, 7.47. Found: C, 58.54; H, 4.54; F, 4.83; N, 9.59; S, 7.41.

Example 15

3-(1,1-Dioxo-1,2-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-5-fluoro-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one

a) 5-Fluorobenzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione

A solution of 6-fluoroanthranilic acid (1.4 g, 9.0 mmol) in tetrahydrofuran (20.0 mL) was treated with triphosgene (2.7 g, 9.0 mmol) and stirred at 50 °C overnight. Saturated sodium hydrogen carbonate solution was added and the mixture extracted with ethyl acetate. Evaporation of the organic layer gave the title compound (1.58 g, 97%). ¹H NMR (300MHz, d₆-DMSO) δ 11.89 (s, 1H), 7.74 (m, 1H) 7.0 (m, 2H).

b) 1-(3-Methylbutyl)-5-fluorobenzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione

The compound from Example 15a) (500 mg, 2.75 mmol), triphenylphosphine (721 mg, 2.75 mmol) and 3-methylbutanol (0.3 ml, 2.75 mmol) were stirred together in dichloromethane and treated with diisopropyl azodicarboxylate (0.54 ml, 2.75 mmol). The reaction was stirred under nitrogen overnight, evaporated onto silica and purified by chromatography (silica gel, ethyl acetate – hexanes) to give the title compound (520 mg, 75%). ¹H NMR (300MHz, d₆-DMSO) δ 7.85 (m, 1H), 7.24 (d, J = 9Hz, 1H) 7.16 (dd, J = 10 and 9Hz, 1H), 4.00 (m, 2H), 1.73 (m, 1H), 1.52 (m, 2H) 0.96 (d, J = 6.5 Hz, 6H).

1/88
58

c) 3-(1,1-Dioxo-1,2-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-5-fluoro-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one

- Sodium hydride (130 mg of a 60% suspension in mineral oil, 3.25 mmol) was added to a mixture of 1-(3-methylbutyl)-5-fluorobenzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione (200 mg, 0.8 mmol) and ethyl 1,1-dioxo-2H-benzo-1,2,4-thiadiazinyl-3-acetate (215 mg, 0.8 mmol) in tetrahydrofuran (15.0 mL). The mixture was heated under reflux for 1.5 h, cooled and acidified with acetic acid. The mixture was then heated under reflux for an additional 1.5 h, cooled and water added. The product was collected, washed with water, diethyl ether and hexanes to give the title compound (186 mg, 55%). ¹H NMR (300MHz, d₆-DMSO) δ 15.60 (br s, 1H), 14.29 (s, 1H), 7.45-7.95 (m, 6H), 7.20 (m, 1H), 4.30 (m, 2H), 1.81 (m, 1H), 1.52 (m, 2H) 1.00 (d, J = 6.5 Hz, 6H). Anal. (C₂₁H₂₀FN₃O₄S) calcd: C, 58.73; H, 4.69; F, 4.42; N, 9.78; S, 7.47. Found: C, 59.00; H, 4.85; F, 4.49; N, 9.28; S, 7.40.

Example 16

- 15 6,7-Difluoro-3-(1,1-dioxo-1,2-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one

a) 6,7-Difluorobenzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione

- A solution of 5,6-difluoroanthranilic acid (1.0 g, 5.8 mmol) in tetrahydrofuran (20 mL) was treated with triphosgene (1.73 g, 5.8 mmol) and stirred at 50 °C overnight. Saturated sodium hydrogen carbonate solution was added and the mixture extracted with ethyl acetate. Evaporation of the organic solution gave the title compound (1.03 g, 88%). ¹H NMR (300MHz, d₆-DMSO) δ 11.91 (s, 1H), 7.97 (m, 1H) 7.10 (m, 1H).

b) 1-(3-Methylbutyl)-6,7-difluorobenzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione

- 25 The compound from Example 16a) (547 mg, 2.75 mmol), triphenylphosphine (721 mg, 2.75 mmol) and 3-methylbutanol (0.3 ml, 2.75 mmol) were stirred together in dichloromethane and treated with diisopropyl azodicarboxylate (0.54 ml, 2.75 mmol). The reaction was stirred under nitrogen overnight, evaporated onto silica and purified by chromatography (silica gel, ethyl acetate – hexanes) to give the title compound (300 mg, 40%). ¹H NMR (300MHz, d₆-DMSO) δ 7.90 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 3.98 (m, 2H), 1.73 (m, 1H), 1.62 (m, 2H) 0.99 (d, J = 6.5 Hz, 6H).

1/89
59

c) 6,7-Difluoro-3-(1,1-dioxo-1,2-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one

Sodium hydride (130 mg of a 60% suspension in mineral oil, 3.25 mmol) was added to a mixture of the compound from Example 16b) (215 mg, 0.8 mmol) and ethyl 1,1-dioxo-2H-benzo-1,2,4-thiadiazinyl-3-acetate (215 mg, 0.8 mmol) in tetrahydrofuran (15.0 mL). The mixture was heated under reflux for 1.5 h, cooled and acidified with acetic acid. The mixture was then heated under reflux for an additional 1.5 h, cooled and water added. The product was collected, washed with water, diethyl ether and hexanes to give the title compound (122 mg, 35%). ¹H NMR (300MHz, d₆-DMSO) δ 15.20 (br s, 1H), 14.06 (s, 1H), 8.13 (m, 1H), 7.93 (d, J = 8Hz, 1H), 7.75-7.86 (m, 2H), 7.68 (d, J = 8Hz, 1H), 7.59 (m, 1H), 4.29 (m, 2H), 1.80 (m, 1H), 1.53 (m, 2H) 1.00 (d, J = 6.5 Hz, 6H). Anal. (C₂₁H₁₉F₂N₃O₄S) calcd: C, 56.37; H, 4.28; F, 8.46; N, 9.39; S, 7.17. Found: C, 56.28; H, 4.12; F, 8.55; N, 9.37; S, 7.07.

15

Example 17

3-(1,1-Dioxo-1,2-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-7-fluoro-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one

a) 7-Fluorobenzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione

A solution of 4-fluoroanthranilic acid (1.2 g, 7.7 mmol) in tetrahydrofuran (20 mL) was treated with triphosgene (2.3 g, 7.7 mmol) and stirred at 50 °C overnight. Saturated sodium hydrogen carbonate solution was added and the mixture extracted with ethyl acetate. Evaporation of the organic solution gave the title compound (1.09 g, 78%). ¹H NMR (300MHz, d₆-DMSO) δ 11.88 (s, 1H), 8.00 (m, 1H) 7.11 (m, 1H), 6.88 (m, 1H).

25

b) 1-(3-Methylbutyl)-7-fluorobenzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione

The compound from Example 17a) (500 mg, 2.75 mmol), triphenylphosphine (721 mg, 2.75 mmol) and 3-methylbutanol (0.3 ml, 2.75 mmol) were stirred together in dichloromethane and treated with diisopropyl azodicarboxylate (0.54 ml, 2.75 mmol). The reaction was stirred under nitrogen overnight, evaporated onto silica and purified by chromatography (silica gel, ethyl acetate – hexanes) to give the title compound (448 mg, 65%). ¹H NMR (300MHz, d₆-DMSO) δ 8.09 (m, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 4.00 (m, 2H), 1.71 (m, 1H), 1.52 (m, 2H) 0.96 (d, J = 6.5 Hz, 6H).

30

1
460
60

c) 3-(1,1-Dioxo-1,2-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-7-fluoro-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one

Sodium hydride (130 mg of a 60% suspension in mineral oil, 3.25 mmol) was added to a mixture of the compound from Example 17b) (200 mg, 0.8 mmol) and ethyl 1,1-dioxo-2H-benzo-1,2,4-thiadiazinyl-3-acetate (215 mg, 0.8 mmol) in tetrahydrofuran (15.0 mL). The mixture was heated under reflux for 1.5 h, cooled and acidified with acetic acid. The mixture was then heated under reflux for an additional 1.5 h, cooled and water added. The product was collected, washed with water, diethyl ether and hexanes to give the title compound (46 mg, 15%). ¹H NMR (300MHz, d₆-DMSO) δ 15.22 (br s, 1H), 14.11 (s, 1H), 8.13 (dd, J = 6.5 and 9Hz, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.69 (d, J = 8Hz, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.30 (m, 1H), 4.29 (m, 2H), 1.80 (m, 1H), 1.54 (m, 2H) 1.00 (d, J = 6.5 Hz, 6H). Anal. (C₂₁H₂₀FN₃O₄S) calcd. C, 58.73; H, 4.69; F, 4.42; N, 9.78; S, 7.47. found: C, 58.59; H, 4.57; F, 4.99; N, 9.63; S, 7.35.

15

Example 18

3-(1,1-Dioxo-1,2-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(4,4,4-trifluorobutyl)-1H-quinolin-2-one

Following the procedure of Example 1a) and 1b) except substituting 1-bromo-4,4,4-trifluorobutane for (2-bromoethyl)benzene, the title compound was prepared as white crystals. mp 248.9-250.0 °C. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 15.35 (s, 1H); 14.40 (br s, 1H); 8.34 (dd, 1 H, J = 8.1, 1.5 Hz); 8.00 (ddd, 1 H, J = 7.9, 1.4, 0.7); 7.79 (td, 1 H, J = 7.3, 1.5 Hz); 7.65 (td, 1 H, J = 7.4, 1.5 Hz); 7.50-7.29 (m, 4H); 4.42 (t, 2 H, J = 7.6 Hz); 2.39-2.27 (m, 2H); 2.12-2.00 (m, 2H). MS(ES+) m/e 452 [M+H]⁺.

25

Example 19

6-Amino-3-(1,1-dioxo-1,2-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one

A solution of the compound from Example 5b) (78 mg, 0.17 mmol) in dimethylformamide (20.0 mL) and acetic acid (2.0 mL) with 10 % palladium on charcoal was shaken under an atmosphere of hydrogen at 50 psi for 2h. The mixture was filtered through Celite®, washed through with methanol and evaporated to a solid. The title compound was recrystallized from ethanol-4M HCl in dioxane as the hydrochloride salt. Yield (35 mg, 48%). ¹H NMR (300MHz, d₆-DMSO) δ 14.49 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8Hz, 1H), 7.54-7.80 (m, 6H), 4.29 (m, 2H), 1.77 (m, 1H), 1.53 (m, 2H) 1.01 (d, J = 6.5 Hz, 6H). Anal.

1/67
61

(C₂₁H₂₂N₄O₄S.1.4 HCl) calcd: C, 52.82; H, 4.94; N, 11.73; S, 6.71. found: C, 53.04; H, 4.89; N, 11.45; S, 7.11.

Example 20

5 3-(1,1-Dioxo-1,2-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(4-hydroxybutyl)-1H-quinolin-2-one

A solution of the compound from Example 9 (150 mg, 0.38 mmol) in tetrahydrofuran (3.0 mL) was treated dropwise with a solution of 9-borabicyclo[3.3.1]nonane (0.5 M in tetrahydrofuran) (1.52 mL; 0.76 mmol) and the
10 resulting solution was stirred at room temperature for 18 h. The reaction mixture was then quenched with a mixture of ethanol/10 % aq. sodium hydroxide/30% aqueous hydrogen peroxide solution and stirring was continued for additional 4h. The mixture was poured onto a mixture of ice and 1M aq. hydrochloric acid and filtered and the residue purified by chromatography [ODS silica, gradient elution, 10-90% acetonitrile/water (0.1%TFA)], to
15 afford the title compound as a white powder. mp 238.4-239.6 °C. ¹H-NMR (d₆-DMSO) δ 15.22 (bs, 1H); 14.42 (bs, 1H); 8.23 (dd, 1 H, J = 8.1, 1.3 Hz); 7.96-7.87 (m, 2H); 7.83-7.71 (m, 3H); 7.57 (td, 1 H, J = 7.9, 1.1 Hz); 7.48 (t, 1 H, J = 7.7 Hz); 4.55 (bs, 1H); 4.37 (t, 2 H, J = 7.4 Hz); 3.48 (t, 1 H, J = 6.2 Hz); 1.80-1.70 (m, 2H); 1.69-1.51 (m, 2H). MS (ES+) m/e 414 [M+H]⁺.

20

Example 21

3-(1,1-Dioxo-7-nitro-1,2-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one

a) 1-(3-Methylbutyl)-1H-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione

25 Di-isopropyl azodicarboxylate (0.602 mL, 3.06 mmol) was added dropwise to a stirred mixture of 1H-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione (500 mg, 3.06 mmol), 3-methyl-1-butanol (0.33 mL, 3.06 mmol), triphenylphosphine (803 mg, 3.06 mmol) and dichloromethane (20.0 mL) at room temperature under argon. The mixture was stirred at
room temperature for 18h, then the mixture was evaporated and the residue was purified by
30 chromatography (silica gel, 25% ethyl acetate/hexanes) to give the title compound (490 mg, 69%) as an amorphous solid. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.17 (1H, m), 7.77 (1H, m), 7.30 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.16 (1H, d, J = 8.5 Hz), 4.07 (2H, m), 1.76 (1H, m), 1.64 (2H, m), 1.03 (6H, d, J = 6.5 Hz).

1/68
62b) 3-Cyano-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-1*H*-quinolin-2-one

Sodium hydride (60% dispersion in mineral oil) (2.0 g; 50.0 mmol) was added to a stirred solution of the compound from Example 21a) (5.27 g, 22.6 mmol) and methyl cyanoacetate (4.0 mL, 45.3 mmol) in dimethylformamide (50.0 mL) under argon. When the gas evolution had stopped, the mixture was stirred at 100 °C for 3 h, then cooled. Acetic acid (10.0 mL, 175 mmol) was added carefully, and the mixture heated once more at 100 °C for 1h, then cooled and poured into water (500 mL). The pH was adjusted to 1 with dilute aqueous hydrochloric acid. Ether (50.0 mL) was added and the mixture shaken gently while cooling in ice for 1h. The solid was filtered, washed (water, then diethyl ether) and dried to give the title compound (3.68 g, 64%) as a cream solid. ¹H NMR (d₆-DMSO) δ 8.12 (1H, m), 7.78 (1H, m), 7.53 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.33 (1H, t, J = 7.4 Hz), 4.18 (2H, m), 1.69 (1H, m), 1.46 (2H, m), 0.97 (6H, d, J = 6.6 Hz).

c) 4-Hydroxy-1-(3-methylbutyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-3-carboxamide

A solution of trimethylaluminum (2M in hexanes) (0.585 mL, 1.17 mmol) was added dropwise to a stirred mixture of ammonium chloride (63 mg, 1.17 mmol) and toluene (2.0 mL) under argon and the mixture stirred at room temperature for 1h. The compound from Example 21b) (100 mg, 0.390 mmol) was added and the mixture heated at 50 °C for 18h, then cooled. Water (0.40 mL, 22.2 mmol) was added dropwise, followed by ethyl acetate (10.0 mL). The mixture was stirred for 10min., then excess aqueous sodium hydrogen carbonate was added and stirring continued for 1h. The mixture was filtered and the filtrate evaporated under reduced pressure. The residue was purified by chromatography (silica gel, ethyl acetate) to give the title compound (46 mg, 43%) as a white amorphous solid. ¹H NMR (d₆-DMSO) δ 10.72 (2H, br s), 8.11 (1H, m), 7.61 (1H, m), 7.45 (2H, br d), 7.34 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.16 (1H, t, J = 7.3 Hz), 4.14 (2H, m), 1.71 (1H, m), 1.46 (2H, m), 0.98 (6H, d, J = 6.6 Hz).

d) 2-Chloro-5-nitrobenzenesulfonyl chloride

A stirred mixture of 2-chloro-5-nitrobenzenesulfonic acid (1.0 g, 4.21 mmol), thionyl chloride (10.0 mL, 137 mmol) and dimethylformamide (0.05 mL, 0.65 mmol) was heated under reflux for 4h, cooled and poured on to ice. The mixture was extracted with ether, and the extracts washed (water, saturated aqueous sodium chloride), dried and evaporated under reduced pressure to give the title compound (840 mg, 78%) as an oil. ¹H NMR (CDCl₃) δ 9.01 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.52 (1H, dd, J = 8.7 Hz), 7.88 (1H, d, J = 8.7 Hz).

1/85
63

e) 3-(1,1-Dioxo-7-nitro-1,2-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one

- 5 Sodium hydride (60% dispersion in mineral oil) (44 mg; 1.10 mmol) was added to a stirred solution of 4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-3-carboxamidine (100 mg, 0.366 mmol) in tetrahydrofuran (3.0 mL) under argon. After 5 min., 2-chloro-5-nitrobenzenesulfonyl chloride (98 mg, 0.384 mmol) was added and the mixture stirred at room temperature for 18h, then partitioned between aqueous hydrochloric acid and ethyl acetate. The extracts were washed (water, saturated aqueous sodium
- 10 chloride), dried and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by chromatography (silica gel, 30-50% ethyl acetate/hexane) to give the sulfonylated amidine intermediate. Sodium hydride (60% dispersion in mineral oil) (36 mg; 0.90 mmol) was added to a stirred solution of this intermediate in tetrahydrofuran (5.0 mL) under argon and the mixture heated under reflux for 2h, then cooled. Dilute aqueous hydrochloric acid was
- 15 added and the solid filtered, washed with water and dried. The residue was purified by chromatography (silica gel, 30-50% ethyl acetate/hexane, then 5% methanol/dichloromethane) to give the title compound (16 mg, 10%) as a white amorphous solid. ¹H NMR (d₆-DMSO) δ 8.51 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.44 (1H, m), 8.19 (1H, m), 7.73 (2H, m), 7.48 (1H, m), 7.29 (1H, m), 4.23 (2H, m), 1.77 (1H, m), 1.51 (2H, m), 1.01 (6H, d, J =
- 20 6.6 Hz).

Example 22

3-(1,1-Dioxo-1,2-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-pent-4-ynyl-1H-quinolin-2-one

- 25 a) 1-Pent-4-ynyl-1H-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione

Diaopropyl azodicarboxylate (0.663 mL, 3.37 mmol) was added dropwise to a stirred suspension of 1H-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione (500 mg, 3.06 mmol), triphenylphosphine (883 mg, 3.37 mmol) and 4-pentyn-1-ol (0.313 mL, 3.37 mmol). The resulting solution was stirred at room temperature for 18 h, reduced in volume and purified

30 by flash chromatography (hexanes/ethyl acetate 7:3) to afford the product (17%).

b) 3-(1,1-Dioxo-1,2-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-pent-4-ynyl-1H-quinolin-2-one

- Following the procedure of Example 9, except substituting the compound from
- 35 Example 22a) for 1-but-3-ynyl-1H-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione, the title compound was prepared as a white crystalline solid. MS (ES+) m/e 408 [M+H]⁺. mp 221.8 (dec.); 254.1-

1/10/04
GH

255.6 °C. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 15.29 (s, 1H); 14.51 (bs, 1H); 8.32 (dd, 1 H, *J* = 8.1, 1.5 Hz); 8.01 (dd, 1 H, *J* = 7.7, 1.3 Hz); 7.78 (td, 1 H, *J* = 8.6, 1.6 Hz); 7.66-7.29 (m, 5H); 4.46 (t, 2 H, *J* = 7.8 Hz); 2.43 (td, 2 H, *J* = 6.7, 2.5 Hz); 2.13 (t, 1 H, *J* = 2.5 Hz); 2.06-1.98 (m, 2H).

5

Example 23

3-(7-Bromo-1,1-dioxo-1,2-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one

a) Methyl (7-bromo-1,1-dioxo-1,2-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)acetate

10 Ethyl 3-chloro-3-oxopropionate (1.31 mL, 10.2 mmol) was added over 5 min into an ice-cooled, stirred solution of 2-amino-5-bromobenzenesulfonamide (2.57 g, 10.2 mmol) (A. H. Gouliasov *et al.*, PCT Application WO9942456, 1999), triethylamine (4.20 mL, 30.1 mmol) and dimethylaminopyridine (61 mg, 0.5 mmol) in tetrahydrofuran (40.0 mL) under argon. After stirring at room temperature for 3h, volatiles were removed under reduced pressure and the residue was partitioned between 1M aqueous hydrochloric acid and ethyl acetate. The extracts were washed (water, saturated aqueous sodium chloride), dried and evaporated under reduced pressure. The residue was stirred in 10% aqueous sodium carbonate (200 mL) for 2h, then the mixture acidified to pH 1 with concentrated aqueous hydrochloric acid. The mixture was filtered and the filtrate extracted with ethyl acetate. The extracts were combined with the filtration residue and the solvent removed under reduced pressure. The residue was heated under reflux in methanol (50.0 mL) and concentrated sulfuric acid (3.0 mL) for 18h, then cooled. Most of the solvent was removed under reduced pressure, then saturated aqueous sodium chloride (200 mL) was added and the mixture extracted with ethyl acetate. After washing (saturated aqueous sodium chloride) and drying the extracts were evaporated under reduced pressure and the residue was purified by chromatography (silica gel, 50-100% ethyl acetate/hexane) to give the title compound (0.51 g, 14%) as an amorphous solid. ¹H NMR (d₆-DMSO) δ 12.47 (1H, br s), 8.00 (1H, d, *J* = 2.2 Hz), 7.89 (1H, dd, *J* = 8.8, 2.3 Hz), 7.31 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 3.75 (2H, s), 3.71 (3H, s).

30 b) 3-(7-Bromo-1,1-dioxo-1,2-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one

35 Sodium hydride (52 mg of a 60% oil suspension, 1.29 mmol) was added to a stirred solution of 1-(3-methylbutyl)-1H-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione (100 mg, 0.429 mmol) and methyl (7-bromo-1,1-dioxo-1,2-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)acetate (143 mg, 0.429 mmol) in tetrahydrofuran (3.0 mL) under argon. After 5 min., the mixture was heated under reflux for 2h, then cooled. Acetic acid (2.0 mL, 35 mmol) was added carefully and

7/65
69

the mixture heated under reflux again for 1h and cooled. Water (50.0 mL) was added, the mixture stirred for 0.5h and filtered. The solid was washed with water and ether and dried to give the title compound (120 mg, 57%) as a cream powder. ¹H NMR (d₆-DMSO) δ 14.92 (1H, br s), 14.45 (1H, br s), 8.22 (1H, m), 8.12 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.98-7.89 (2H, m), 7.73-7.67 (2H, m), 7.47 (1H, m), 4.33 (2H, m), 1.78 (1H, m), 1.56 (2H, m), 1.02 (6H, d, J = 6.6 Hz).

Example 24

3-(7-Amino-1,1-dioxo-1,2-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one

a) 1-[(3-Methyl)butyl]-3-(1,1-dioxo-2H-benzo-1,2,4-thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-2-quinolone

Following the procedure of Example 1a) and 1b), except substituting 3-methyl-1-bromobutane for (2-bromoethyl)benzene, the title compound was prepared as a pale yellow solid after recrystallization. MS (ES+) m/e 412 [M+H]⁺.

b) 3-(7-Amino-1,1-dioxo-1,2-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one;

Sodium nitrate (23.0 mg, 0.271 mmol) was added to an ice-cooled, stirred solution of the compound from Example 24a) (100 mg, 0.243 mmol) in concentrated sulfuric acid (1.5 mL) followed by sodium nitrite (0.5 mg, 0.007 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 15h, then iced water (20.0 mL) added and the solid filtered, washed with water and dried. A solution of this solid in 20% ethyl acetate/methanol was stirred with 5% palladium-on-charcoal (14 mg) under hydrogen at room temperature and atmospheric pressure for 18h, then hydrogen removed and the mixture filtered through Celite®. Solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by chromatography (silica gel, gradient elution 2-5% methanol/dichloromethane) to give the title compound (16 mg, 15%) as a yellow powder. ¹H NMR (d₆-DMSO) δ 15.53 (1H, br s), 14.11 (1H, br s), 8.21 (1H, dd, J = 8.1, 1.4 Hz), 7.91 (1H, m), 7.69 (d, J = 8.6 Hz), 7.49-7.41 (2H, m), 6.99-6.94 (2H, m), 5.88 (2H, br s), 4.35 (2H, m), 1.80 (1H, m), 1.56 (2H, m), 1.02 (6H, d, J = 6.6 Hz).

Example 25

3-(7-Cyano-1,1-dioxo-1,2-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one

A mixture of the compound from Example 23b) (93 mg, 0.19 mmol), zinc cyanide (45 mg, 0.38 mmol), tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0) (25 mg, 0.022 mmol) and

7/26/02

dimethylformamide (1.0 mL) was stirred at 100 °C under argon for 18 h, then cooled and diluted with water (50.0 mL). The solid was filtered, washed with water and dried, then was purified by chromatography (silica gel, 0-2% methanol/dichloromethane). The product isolated was triturated with diethyl ether, filtered and dried to give the title compound (26 mg, 31%) as an off-white powder. ¹H NMR (d₆-DMSO) δ 14.61 (1H, br s), 8.58 (1H, d, J = 1.7 Hz), 8.24-8.16 (2H, m), 7.94-7.88 (2H, m), 7.69 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.47 (1H, t, J = 7.6 Hz), 4.35 (2H, m), 1.81 (1H, m), 1.56 (2H, m), 1.02 (6H, d, J = 6.6 Hz).

Example 26

10 8-Bromo-3-(1,1-dioxo-1,2-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1H-quinolin-2-one

a) 8-Bromo-2H-3,1-benzoxazine-2,4(1H)-dione

A solution of 7-bromoindole-2,3-dione (prepared by the method of Katsifis and McPhee; *Aust. J. Chem.* 1999, 52, 1061-1069) (2.0 g) in glacial acetic acid (15.0 mL) was treated with 30% aqueous hydrogen peroxide solution (0.80 mL). The suspension was stirred at 50 °C for 5h and then concentrated. The residue was washed with diethyl ether to give the title compound as a yellow powder (1.8 g, 85%). MS(ES) m/e 244, 242 [M+H]⁺.

b) 8-bromo-2-isobutoxybenzo[d][1,3]oxazin-4-one.

A solution of triphenylphosphine (1.26 g, 4.8 mmol) and 3-methylbutanol (0.42g, 4.8 mmol) was treated with the compound from Example 26a) (1.16g, 4.8mmol). Diisopropyl azodicarboxylate (0.97g, 4.8 mmol) was then added dropwise to the resulting suspension and the solution was stirred at room temperature overnight then concentrated to give a gum. The gum was purified by chromatography (silica gel, 10% ethyl acetate/hexanes) to give the title compound as colorless gum (0.55g, 37%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.1 (d, 1H), 8.0 (d, 1H), 7.2 (t, 1H), 4.6 (t, 2H), 1.8 (m, 3H), 1.0 (d, 6H).

c) 3-(1,1-Dioxo-1,2-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-8-bromo-4-hydroxy-1H-quinolin-2-one.

Sodium hydride (60% dispersion in mineral oil) (100 mg; 2.6 mmol) was added to a mixture of 8-bromo-2-isobutoxy-benzo[d][1,3]oxazin-4-one (200 mg, 0.6 mmol) and ethyl (1,1-dioxo-1,2-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)acetate (172 mg, 0.6 mmol) in tetrahydrofuran (15.0 mL). The mixture was heated under reflux for 1.5h, cooled and acidified with glacial acetic acid. The mixture was then heated under reflux for an additional 1.5h, cooled then quenched with water. The product was collected, washed with water, diethyl ether then hexanes to give the title compound (180 mg, 60%) as white powder. ¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ 14.3 (br, OH), 11.2 (br, NH), 8.2 (dd, J = 8.1Hz,

167
67

$J = 1.3 \text{ Hz}$, 1H) 8.0 (dd, $J = 7.8 \text{ Hz}$, $J = 1.3 \text{ Hz}$, 1H), 7.9 (d, $J = 7.4 \text{ Hz}$, 1H), 7.8 (td, $J = 7.4 \text{ Hz}$, $J = 1.3 \text{ Hz}$, 1H), 7.7 (d, $J = 8.2 \text{ Hz}$, 1H), 7.6 (t, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.4 (t, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H).

MS(ES+) m/e 422, 420 $[M+H]^+$.

5

Example 27

6-Amino-3-(7-amino-1,1-dioxo-1,2-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one

The procedure as described in Example 24b) also provided the title compound (9 mg, 8%). $^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ 15.30 (1H, br s), 14.56 (1H, br s), 7.45-7.36 (2H, m), 7.29 (1H, d, $J = 2.6 \text{ Hz}$), 7.21 (1H, dd, $J = 9.0, 2.7 \text{ Hz}$), 6.99-6.93 (2H, m), 5.85 (2H, br s), 5.52 (2H, br s), 4.28 (2H, m), 1.77 (1H, m), 1.54 (2H, m), 1.00 (6H, d, $J = 6.6 \text{ Hz}$).

10

Example 28

1-Cyclopentylmethyl-3-(1,1-dioxo-1,2-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-1H-quinolin-2-one

15

a) 1-Cyclopropylmethyl-1H-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione

20

Diisopropyl azodicarboxylate (0.663 mL, 3.37 mmol) was added dropwise to a stirred suspension of 1H-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione (500 mg, 3.06 mmol), triphenylphosphine (883 mg, 3.37 mmol) and cyclopentanemethanol (0.365 mL, 3.37 mmol). The resulting solution was stirred at room temperature for 18h, evaporated and the residue purified by chromatography [silica, hexanes/ethyl acetate (3:1)] to afford the title compound (356 mg; 47 %).

25

b) 1-Cyclopentylmethyl-3-(1,1-dioxo-1,2-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1H-quinolin-2-one

25

Following the procedure of Example 9b), the title compound was prepared as a white crystalline solid after trituration with ethyl acetate. MS (ES+) m/e 424 $[M+H]^+$. mp 254.6-255.8 °C. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 15.27 (s, 1H); 14.64 (bs, 1H); 8.30 (dd, 1 H, $J = 8.0, 1.5 \text{ Hz}$); 7.98 (dd, 1 H, $J = 7.9, 1.4 \text{ Hz}$); 7.74 (td, 1 H, $J = 8.2, 1.6 \text{ Hz}$); 7.63 (td, 1 H, $J = 8.0, 1.3 \text{ Hz}$); 7.48-7.31 (m, 4H); 4.35 (d, 2 H, $J = 7.4 \text{ Hz}$); 2.55-2.31 (m, 1H); 1.79-1.39 (m, 8H).

30

Example 29

1-Cyclobutylmethyl-3-(1,1-dioxo-1,2-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-1H-quinolin-2-one

35

Following the procedure of Example 1a) and 1b) except substituting (bromomethyl)cyclobutane for (2-bromoethyl)benzene, the title compound was prepared as

1/68
68

white crystals after trituration with ethyl acetate. MS (ES+) m/e 410 [M+H]⁺. mp 235.8-237.5 °C. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 15.26 (s, 1H); 14.63 (bs, 1H); 8.30 (dd, 1 H, J = 8.1, 1.5 Hz); 7.99 (d, 1 H, J = 7.8 Hz); 7.73 (td, 1 H, J = 8.0, 1.4 Hz); 7.62 (td, 1 H, J = 8.4, 1.4 Hz); 7.48-7.31 (m, 4H); 4.43 (d, 2 H, J = 7.1 Hz); 2.88-2.75 (m, 1H); 2.15-1.90 (m, 6H).

5

Example 30

3-(1,1-Dioxo-1,2-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-5-methyl-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one

a) 5-Methylbenzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione

- 10 A solution of 6-methylanthranilic acid (978 mg, 6.46 mmol) in tetrahydrofuran (20 mL) was treated with triphosgene (960 mg, 3.2 mmol) and stirred at 50 °C overnight. Saturated sodium hydrogen carbonate solution was added and the mixture extracted with ethyl acetate. Evaporation of the organic solution gave the title compound (810 mg, 70%). ¹H NMR (300MHz, d₆-DMSO) δ 11.60 (s, 1H), 7.55 (t, J = 8Hz, 1H), 7.04 (d, J = 7Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8Hz, 1H), 2.58 (s, 3H).
- 15

b) 1-(3-Methylbutyl)-5-methylbenzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione

- The compound from Example 30a) (530 mg, 3.0 mmol), triphenylphosphine (787 mg, 3.0 mmol) and 3-methylbutanol (0.32 mL, 3.0 mmol) were stirred together in dichloromethane and treated with diethyl azodicarboxylate (0.47 mL, 3.0 mmol). The reaction was stirred under nitrogen overnight, evaporated onto silica and purified by chromatography (silica gel, ethyl acetate – hexanes) to give the title compound (360 mg, 48%). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.58 (t, J = 8Hz, 1H), 7.10 (d, J = 7Hz, 1H), 7.00 (d, J = 9 Hz, 1H), 4.06 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 1.80 (m, 1H), 1.61 (m, 2H) 1.02 (d, J = 6.5 Hz, 6H).
- 20

25

c) 3-(1,1-Dioxo-1,2-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-5-methyl-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one

- Sodium hydride (226 mg of a 60% suspension in mineral oil, 3.25 mmol) was added to a mixture of the compound from Example 30b) (350 mg, 1.4 mmol) and ethyl 1,1-dioxo-2H-benzo-1,2,4-thiadiazinyl-3-acetate (380 mg, 1.4 mmol) in tetrahydrofuran (15.0 mL). The mixture was heated under reflux for 1.5 h, cooled and acidified with acetic acid. The mixture was then heated under reflux for an additional 1.5 h, cooled and water added. The product was collected, washed with water, diethyl ether and hexanes to give the title compound (420 mg, 70%). ¹H NMR (300MHz, d₆-DMSO) δ 15.92 (s, 1H), 14.57 (s, 1H), 7.78 (t, J = 7Hz, 1H), 7.53-7.68 (m, 3H), 7.43 (d, J = 8Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8Hz, 1H), 4.27
- 30
- 35

1/6/02
69

(m, 2H), 2.77 (s, 3H), 1.77 (m, 1H), 1.52 (m, 2H) 0.99 (d, J = 6.5 Hz, 6H). Anal. (C₂₂H₂₃N₃O₄S) calcd. C, 62.10; H, 5.42; N, 9.88; S, 7.53. found: C, 61.77; H, 5.70; N, 9.27; S, 7.40.

5

Example 31

5-Chloro-3-(1,1-dioxo-1,2-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one

a) 5-Chlorobenzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione

A solution of 6-chloroanthranilic acid (1.15 g, 6.73 mmol) in tetrahydrofuran (20 mL) was treated with triphosgene (1.0 g, 3.3 mmol) and stirred at 50 °C overnight. Saturated sodium hydrogen carbonate solution was added and the mixture extracted with ethyl acetate. Evaporation of the organic solution gave the title compound (1.25 g, 94%).
¹H NMR (300MHz, d₆-DMSO) δ 11.85 (s, 1H), 7.65 (t, J = 8Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8Hz, 1H), 7.10 (d, J = 9Hz, 1H).

15

b) 1-(3-Methylbutyl)-5-chlorobenzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione

The compound from Example 31a) (517 mg, 2.62 mmol), triphenylphosphine (688 mg, 2.62 mmol) and 3-methylbutanol (0.3 ml, 2.75 mmol) were stirred together in dichloromethane and treated with diethyl azodicarboxylate (0.42 ml, 2.62 mmol). The reaction was stirred under nitrogen overnight, evaporated onto silica and purified by chromatography (silica gel, ethyl acetate – hexanes) to give the title compound (440 mg, 63%).
¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.62 (t, J = 8Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8Hz, 1H), 7.08 (d, J = 9Hz, 1H), 4.06 (m, 2H), 1.78 (m, 1H), 1.61 (m, 2H) 1.02 (d, J = 6.5 Hz, 6H).

20

c) 5-Chloro-3-(1,1-dioxo-1,2-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one

Sodium hydride (263 mg of a 60% suspension in mineral oil, 6.56 mmol) was added to a mixture of the compound from Example 31b) (440 mg, 1.64 mmol) and ethyl 1,1-dioxo-2H-benzo-1,2,4-thiadiazinyl-3-acetate (440 mg, 1.64 mmol) in tetrahydrofuran (20 mL). The mixture was heated under reflux for 1.5 h, cooled and acidified with acetic acid. The mixture was then heated under reflux for an additional 1.5 h, cooled and water added. The product was collected, washed with water, diethyl ether and hexanes to give the title compound (520 mg, 71 %).
¹H NMR (300MHz, d₆-DMSO) δ 16.10 (br. s, 1H), 14.43 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8Hz, 1H), 7.57-7.82 (m, 5H), 7.48 (d, J = 8Hz, 1H), 4.33 (m, 2H), 1.80 (m,

30

1H), 1.53 (m, 2H) 1.00 (d, J = 7Hz, 6H). Anal. (C₂₁H₂₀ClN₃O₄S) calcd. C, 56.56; H, 4.52; Cl, 7.95; N, 9.42; S, 7.19. found: C, 56.58; H, 4.60; Cl, 7.98; N, 9.22; S, 7.19.

Example 32

5 5-Bromo-3-(1,1-dioxo-1,2-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one

a) 5-Bromo-2H-3,1-benzoxazine-2,4(1H)-dione and 7-bromo-2H-3,1-benzoxazine-2,4(1H)-dione.

A solution of a 1:1 mixture of 4-bromoindole-2,3-dione and 6-bromoindole-2,3-
 10 dione (prepared by the method of Katrifiis and McPhee; *Aust. J. Chem.* 1999, 52, 1061-1069) (3.7 g; 0.016 mol.) in glacial acetic acid (25.0 mL) was treated with 30% aqueous hydrogen peroxide solution (5.0 mL). The suspension was then stirred at 50 °C for 5h. The mixture was concentrated and the residue was washed with diethyl ether to give a mixture of
 15 7-bromo-2H-3,1-benzoxazine-2,4(1H)-dione (~17% measured by ¹H NMR) and 5-bromo-2H-3,1-benzoxazine-2,4(1H)-dione (~83% measured by ¹H NMR) (4.0 g, yield 100%) as a yellow solid. MS(ES+) m/e 244, 242 [M+H]⁺.

b) 5-Bromo-2H-3,1-benzoxazine-1-(3-methylbutyl)-2,4-dione and 7-bromo-2H-3,1-benzoxazine-1-(3-methylbutyl)-2,4-dione.

20 A solution of triphenylphosphine (1.24 g, 4.7 mmol) and 3-methylbutanol (0.47 mL, 4.3 mmol) was treated with the mixture of the compound from Example 32a) (1.1 g; 4.5 mmol) then treated dropwise with diisopropyl azodicarboxylate (1.0 mL, 4.8 mmol). The solution was stirred at room temperature and then concentrated to give a gum. The gum was purified by chromatography (silica gel, 10% ethyl acetate/hexanes) to give 5-bromo-2H-3,1-
 25 benzoxazine-1-(3-methylbutyl)-2,4-dione (0.57 g; 41%), ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.6 (dd, 1H), 7.5 (t, 1H), 7.1 (dd, 1H), 4.1 (m, 2H), 1.8 (m, 1H), 1.7 (m, 2H), 1.0 (d, 6H) MS(ES+) m/e 314, 312 (M+H); followed by 7-bromo-2H-3,1-benzoxazine-1-(3-methylbutyl)-2,4-dione (0.10 g; 7%), ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.0 (d, 1H), 7.4 (dd, 1H), 7.3 (d, 1H), 4.6 (m, 2H), 1.8 (m, 3H), 1.0 (d, 6H). MS(ES+) m/e 314, 312 [M+H]⁺.

30 c) 3-(1,1-Dioxo-1,2-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-5-bromo-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one

A solution of 1-(3-methylbutyl)-5-bromobenzo[d][1,3] oxazine-2,4-dione (200 mg, 0.6 mmol) and ethyl (1,1-dioxo-1,2-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)acetate (172 mg, 0.6
 35 mmol) in tetrahydrofuran (15.0 mL) was treated with sodium hydride (60 % dispersion in

17
2

mineral oil) (100 mg; 2.6 mmol) and heated under reflux for 1.5h. The mixture was then cooled to room temperature and acidified with excess glacial acetic acid. The mixture was then heated under reflux for an additional 1.5h, cooled and quenched with water. The product was collected by filtration, washed with water, ether then hexanes to give the title compound (180 mg; 60%) as white powder. ¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ 8.0 (d, J = 7.5Hz, 1H), 7.8 (t, J = 8.0Hz, 1H), 7.7 (m, 4H), 7.6 (t, J = 8.0Hz, 1H), 4.4 (m, 2H), 1.8 (m, 1H), 1.5 (m, 2H), 1.0 (d, J = 7.0Hz, 6H).

Example 33

10 4-[3-(1,1-Dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-6-methoxy-2-oxo-2H-quinolin-1-yl]butyronitrile

a) 4-(6-Methoxy-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione-1-yl)-butyronitrile

6-Methoxy-1H-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione (500 mg, 2.6 mmol) was added portionwise to a suspension of sodium hydride (60% suspension in mineral oil) (124.3 mg, 3.1 mmol) in anhydrous N,N-dimethylacetamide. After addition of 4-bromobutyronitrile (0.309 ml, 3.1 mmol) the mixture was stirred at room temperature for 48 h and then poured onto ice/H₂O. The solid formed was collected by filtration, washed with water, dried and triturated in CHCl₃ to afford 362 mg (54%) of product. ¹H NMR (300MHz, d₆-DMSO) δ 7.48-7.45 (m, 3H); 4.10 (t, J = 6.9 Hz, 2H); 3.85 (s, 3H); 2.66 (t, J = 7.2 Hz, 2H); 1.95 (quin, J = 7.2 Hz, 2H). MS(ES+) m/e 261 [M+H]⁺.

20 b) 4-[3-(1,1-Dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-6-methoxy-2-oxo-2H-quinolin-1-yl]butyronitrile

Sodium hydride (123 mg of a 60% suspension in mineral oil, 3.07 mmol) was added to a mixture of the compound from Example 33a) (200 mg, 0.77 mmol) and ethyl 1,1-dioxo-2H-benzo-1,2,4-thiadiazinyl-3-acetate (206 mg, 0.77 mmol) in tetrahydrofuran (8.0 mL). The mixture was heated under reflux for 2.5 h, cooled, acidified with acetic acid and heated under reflux for 1.0 h, cooled to room temperature and poured into 1 N HCl. The product was collected, washed with water, diethyl ether and hexanes and recrystallized from DMSO to give the title compound (195 mg, 56 %).

¹H NMR (300MHz, d₆-DMSO) δ 15.26 (s, 1H); 14.47 (s, 1H); 7.95 (d, J = 7.9 Hz, 1H); 7.81-7.50 (m, 6H); 4.43 (t, J = 7.1 Hz, 2H); 3.90 (s, 3H); 2.71 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 1.98 (quin, J = 7.1 Hz, 2H). MS(ES+) m/e 439 [M+H]⁺.

1/22
72

Example 34

1-But-3-ynyl-3-(1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1H-quinolin-2-one

Following the procedures of Examples 28a) and 28b) except substituting 3-butyne-1-ol for cyclopentanemethanol, the title compound was prepared (205 mg, 62 %) as a white solid after trituration in Et₂O. ¹H-NMR (d₆-DMSO) δ 15.23 (br s, 1H); 14.27 (s, 1H); 8.22 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H); 7.95 (d, J = 7.1 Hz, 1H); 7.93-7.71 (m, 4H); 7.57 (td, J = 8.1, 1.2 Hz, 1H); 7.47 (td, J = 7.9, 1.2 Hz, 1H); 4.53 (t, J = 7.6 Hz, 2H); 2.95 (t, J = 2.5 Hz, 1H); 2.68-2.63 (m, 2H). MS(ES+) m/e 394 [M+H]⁺.

10

Example 35

1-(3,3-Dimethylbutyl)-3-(1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1H-quinolin-2-one

Following the procedures of Examples 28a) and 28b) except substituting 3,3-dimethyl-1-butanol for cyclopentanemethanol, the title compound was prepared (211 mg, 61 %) as a white solid after trituration in Et₂O. ¹H-NMR (d₆-DMSO) δ 15.18 (br s, 1H); 14.29 (s, 1H); 8.19 (dd, J = 8.1, 1.3 Hz, 1H); 7.94 (d, J = 7.8 Hz, 1H); 7.92-7.68 (m, 4H); 7.59-7.54 (m, 1H); 7.44 (t, J = 7.6 Hz, 1H); 4.36-4.31 (m, 2H); 1.59-1.53 (m, 2H); 1.07 (s, 9H). MS(ES+) m/e 426 [M+H]⁺.

20

Example 36

1-(2-Cyclopropylethyl)-3-(1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1H-quinolin-2-one

Following the procedures of Examples 28a) and 28b) except substituting 2-cyclopropylethanol for cyclopentanemethanol, the title compound was prepared (206 mg, 58 %) as a white solid. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 15.24 (s, 1H); 14.60 (s, 1H); 8.31 (dd, J = 8.1, 1.4 Hz, 1H); 8.01 (dd, J = 8.0, 0.6 Hz, 1H); 7.75 (ddd, J = 8.6, 7.2, 1.6 Hz, 1H); 7.66-7.61 (m, 1H); 7.48-7.31 (m, 4H); 4.43 (t, J = 7.7 Hz, 2H); 1.68 (q, J = 7.6 Hz, 2H); 0.84-0.79 (m, 1H); 0.55-0.49 (m, 2H); 0.17-0.12 (m, 2H). MS(ES+) m/e 410 [M+H]⁺.

30

Example 37

N-[3-(1,1-Dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-yl]-4-methoxybenzamide

4-Methoxybenzoyl chloride (38 mg, 0.22 mmol) was added to a stirred suspension of the compound from Example 19 (85 mg, 0.2 mmol) and pyridine (18 μl, 0.22 mmol) in dichloromethane (10 ml). After 30 minutes, 1.0M hydrochloric acid was added, the solid

35

1/23
23

collected, washed with 1.0M hydrochloric acid, water, ether and hexane to give the title compound (85 mg, 76%). ¹H NMR (300MHz, d₆-DMSO) δ 15.20 (br s, 1H), 14.51 (s, 1H), 10.46 (s, NH), 8.65 (s, 1H), 8.32 (d, J = 9 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 9Hz, 2H), 7.95 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.70-7.80 (m, 2H), 7.57 (m, 1H), 7.10 (d, J = 9Hz, 2H), 4.36 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 1.81 (m, 1H), 1.60 (m, 2H), 1.02 (d, 6H).

Example 38

Furan-2-carboxylic acid [3-(1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-yl]amide

10 Following the procedure of Example 37, except substituting 2-furoyl chloride for 4-methoxybenzoyl chloride, the title compound was prepared as a pale yellow solid (40 mg, 30 %). ¹H NMR (300MHz, d₆-DMSO) δ 15.21 (br s, 1H), 14.48 (s, 1H), 10.60 (s, NH), 8.64 (d, J = 3 Hz, 1H), 8.32 (dd, J = 3 and 9 Hz, 1H), 7.96 (m, 2H), 7.75 (m, 2H), 7.57 (m, 1H), 7.40 (d, J = 3Hz, 1H), 6.75 (m, 1H), 4.35 (m, 2H), 1.83 (m, 1H), 1.57 (m, 2H), 1.02 (d, 6H). Anal. (C₂₆H₂₄N₄O₆·0.2 H₂O) calcd. C, 59.58; H, 4.69; N, 10.69; S, 6.12. Found: C, 59.25; H, 4.47; N, 11.01; S, 6.12.

Example 39

20 3-Cyano-N-[3-(1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-yl]benzamide

Following the procedure of Example 37, except substituting 3-cyanobenzoyl chloride for 4-methoxybenzoyl chloride, the title compound was prepared as a pale yellow solid (35 mg, 25 %). ¹H NMR (300MHz, d₆-DMSO) δ 15.22 (br s, 1H), 14.45 (s, 1H), 10.77 (s, NH), 8.64 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.31 (d, J = 9 Hz, 2H), 8.10 (d, J = 7 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.74 (m, 4H), 7.59 (m, 1H), 4.35 (m, 2H), 1.83 (m, 1H), 1.60 (m, 2H), 1.03 (d, 6H).

Example 40

30 Cyclopropane carboxylic acid [3-(1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-yl]amide

Following the procedure of Example 37, except substituting cyclopentanecarbonyl chloride for 4-methoxybenzoyl chloride, the title compound was prepared as a pale yellow solid (20 mg, 15 %). ¹H NMR (300MHz, d₆-DMSO) δ 15.19 (br s, 1H), 14.51 (s, 1H), 10.26 (s, NH), 8.51 (s, 1H), 8.11 (d, J = 3 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.54-7.81 (m, 4H), 4.33 (m, 2H), 2.75 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.57-1.91 (m, 10H), 1.01 (d, 6H).

1/2/24

Example 41

N-[3-(1,1-Dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-yl]-3-methoxybenzamide

- 5 Following the procedure of Example 37, except substituting 3-methoxybenzoyl chloride for 4-methoxybenzoyl chloride, the title compound was prepared as a pale yellow solid (35 mg, 25 %). ¹H NMR (300MHz, d₆-DMSO) δ 15.19 (s, 1H), 14.46 (s, 1H), 10.55 (s, NH), 8.64 (s, 1H), 8.29 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.44-7.76 (m, 7H), 7.19 (m, 1H), 4.33 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 1.81 (m, 1H), 1.57 (m, 2H), 1.02 (d, 6H).

10

Example 42

N-[3-(1,1-Dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-yl]benzamide

- 15 Following the procedure of Example 37, except substituting benzoyl chloride for 4-methoxybenzoyl chloride, the title compound was prepared as a pale yellow solid (20 mg, 15 %). ¹H NMR (300MHz, d₆-DMSO) δ 15.15 (s, 1H), 14.51 (s, 1H), 10.62 (s, NH), 8.70 (s, 1H), 8.29 (d, J = 3 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.906 (d, 1H), 7.52-7.80 (m, 7H), 4.32 (m, 2H), 1.81 (m, 1H), 1.61 (m, 2H), 1.02 (d, 6H).

20

Example 43

N-[3-(1,1-Dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-yl]-4-nitrobenzamide

- 25 Following the procedure of Example 37, except substituting 4-nitrobenzoyl chloride for 4-methoxybenzoyl chloride, the title compound was prepared as a pale yellow solid (70 mg, 49 %). ¹H NMR (300MHz, d₆-DMSO) δ 15.19 (s, 1H), 14.41 (s, 1H), 10.85 (s, NH), 8.60 (s, 1H), 8.36 (d, J = 9 Hz, 2H), 8.22 (m, 2H), 7.94 (m, 2H), 7.51-7.77 (m, 4H), 4.32 (m, 2H), 1.83 (m, 1H), 1.56 (m, 2H), 1.02 (d, 6H).

Example 44

- 30 3-[4-Hydroxy-1-(3-methylbutyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl]-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazine-7-carboxylic acid amide

- 35 Water (0.75 mL) was added over 10 min to a solution of 3-(7-cyano-1,1-dioxo-1,2-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one (Example 25) (83 mg, 0.19 mmol) in sulfuric acid (5 mL) stirred at room temperature. After stirring for 18h, iced water (50 mL) was added and the precipitate filtered, washed with

H95
X5

water and air-dried. Half of the material was set aside for use in a later experiment and the remainder was purified by chromatography on silica gel (5-10% methanol/dichloromethane) to give the title compound (35 mg, 81%) as a white powder. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 15.02 (1H, br s), 14.55 (1H, br s), 8.47 (1H, d, J = 1.7 Hz), 8.32 (1H, br s), 8.26-8.22 (2H, m), 7.91 (1H, m), 7.79 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.70-7.65 (2H, m), 7.46 (1H, t, J = 7.6 Hz), 4.35 (2H, m), 1.81 (1H, m), 1.56 (2H, m), 1.02 (6H, d, J = 6.6 Hz).

Example 45

3-(6-Bromo-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one

a) 2-Amino-4-bromobenzenesulfonamide

Chlorosulfonylisocyanate (0.957 mL, 11.0 mmol) was injected dropwise into a stirred solution of 3-bromoaniline (1.72 g, 10.0 mmol) in nitroethane (10 mL) at -50 °C under argon. The mixture was stirred at 0 °C for 10 min, then aluminum chloride (1.60 g, 12.0 mmol) added and the mixture heated under reflux for 20 min. After cooling to room temperature, it was poured onto ice and the precipitate filtered off and air dried. The solid was heated under reflux in concentrated aqueous hydrochloric acid (35 mL) for 5 h. After cooling and filtering, the filtrate was neutralised with aqueous NaOH, and extracted with ethyl acetate. The extracts were washed with water, brine, dried over MgSO₄, and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by chromatography on silica gel twice (30-50% ethyl acetate/hexane, then 1-10% methanol/dichloromethane) to give the title compound (104 mg, 4%) as an amorphous solid. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.45 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.35 (2H, br s), 7.02 (1H, d, J = 1.9 Hz), 6.77 (1H, dd, J = 8.5, 1.9 Hz), 6.07 (2H, br s).

b) 3-Cyano-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one

Sodium hydride (2.00 g of a 60% oil suspension, 50.0 mmol) was added to a stirred solution of 1-(3-methylbutyl)-1H-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione (Example 21a, 5.27 g, 22.6 mmol) and methyl cyanoacetate (4.00 mL, 45.3 mmol) in dimethylformamide (50 mL) under argon, and, after the hydrogen had all been released, the mixture was heated at 100 °C for 3 h, then cooled. Acetic acid (10 mL) was added slowly, and the mixture reheated at 100 °C for 1 h, then cooled again. Water (500 mL) was added and the pH adjusted to 1 (dilute aqueous hydrochloric acid). Ether (50 mL) was added and the mixture cooled in ice, then filtered. The solid was washed with water, ether and dried to leave the title compound (3.68 g, 64%) as a white solid. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.12 (1H, dd, J = 8.1, 1.5

1/26
26

Hz), 7.78 (1H, m), 7.53 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.33 (1H, m), 4.20 (2H, m), 1.70 (1H, m), 1.46 (2H, m), 0.97 (6H, d, $J = 6.6$ Hz).

5 c) 3-(6-Bromo-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one

Trimethylaluminum (0.406 mL of a 2M hexane solution, 0.812 mmol) was injected into a mixture of 2-amino-4-bromobenzenesulfonamide (102 mg, 0.406 mmol), 3-cyano-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one (104 mg, 0.406 mmol) and dioxane (6 mL) stirred under argon at room temperature. After 10 min, the mixture was heated under reflux for 3 h, then at 70 °C for 18 h. After cooling to room temperature, water (0.27 mL, 15 mmol) was added, followed by ethyl acetate (10 mL), and the mixture stirred 15 min. Excess sodium hydrogencarbonate was added and stirring continued 1 h, then the mixture filtered through magnesium sulfate and the filtrate evaporated under reduced pressure. The residue was purified by chromatography on silica gel (dichloromethane) to give an intermediate, which was heated under reflux in 1M aqueous NaOH for 90 min. After cooling and adjusting to pH 1 with dilute aqueous HCl, the solid was filtered, washed with water, dried and purified by chromatography on silica gel (dichloromethane) to give the title compound (4 mg, 2%) as an amorphous solid. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 15.00 (1H, br s), 14.41 (1H, br s), 8.22 (1H, m), 8.10 (1H, s), 7.94-7.87 (2H, m), 7.75-7.67 (2H, m), 7.46 (1H, m), 4.34 (2H, m), 1.81 (1H, m), 1.56 (2H, m), 1.02 (6H, d, $J = 6.6$ Hz).

Example 46

N-[3-(1,1-Dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-yl]-3-methylbutyramide

25 Following the procedure of Example 37, except substituting isovaleryl chloride for 4-methoxybenzoyl chloride, the title compound was prepared as a pale yellow solid (15 mg, 12 %). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 15.03 (s, 1H), 14.67 (s, 1H), 8.40 (m, 1H), 7.98 (m, 2H), 7.85 (s, NH), 7.66 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.33 (m, 2H), 4.26 (m, 2H), 2.23 (m, 2H), 1.79 (m, 1H), 1.59 (m, 3H), 1.04 (m, 12H).

30

1/27
27

Example 47

N-[3-(1,1-Dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-yl]acetamide

- 5 A mixture of the compound from Example 19 (85 mg, 0.2 mmol), acetic anhydride (0.2 ml, 2.1 mmol) and pyridine (0.2 ml, 2.5 mmol) was stirred in chloroform for several days then concentrated. Purification by chromatography (silica gel, gradient, hexanes/ethyl acetate 20%-100%) gave the title compound (15 mg, 16 %). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃-d₄-methanol) δ 8.20 (dd, J = 2 and 9Hz, 1H), 8.07 (d; J = 2Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.29 (m, 2H), 4.21 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.70 (m, 1H),
10 1.52 (m, 3H), 0.95 (d, 6H).

Example 48

4-Hydroxy-1-(3-methylbutyl)-3-(5-methyl-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-1H-quinolin-2-one

- 15 a) 2-Amino-3-methylbenzenesulfonamide

- A solution of 2-methylamine (1.07 g, 10.0 mmol) in nitroethane (3 mL) was injected over 5 min into a stirred solution of chlorosulfonylisocyanate (0.957 mL, 11.0 mmol) in nitroethane (7 mL) at -78 °C under argon. The mixture was warmed to 0 °C, then aluminum chloride (1.60 g, 12.0 mmol) added and the mixture heated under reflux for 10
20 min. After cooling, the mixture was poured on to ice and the precipitate filtered and washed with water and ether and dried. The solid was heated under reflux in 9M aqueous sulfuric acid/dioxane (3:1, 26 mL) for 18 h, cooled and the mixture filtered. Dioxane was removed under reduced pressure and the solution neutralised with 4M aqueous NaOH, filtered and
25 extracted with ethyl acetate. The extracts were washed with water, brine, dried over MgSO₄ and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by chromatography on silica gel (50% ethyl acetate/hexane) to give the title compound (352 mg, 19%) as a tan solid. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.46 (1H, dd, J = 8.0, 1.3 Hz), 7.26 (2H, br s), 7.18 (1H, d, J = 7.0 Hz), 6.58 (1H, m), 5.58 (1H, br s), 2.14 (3H, s).

- 30 b) 4-Hydroxy-1-(3-methylbutyl)-3-(5-methyl-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-1H-quinolin-2-one

- The procedure of Example 45c) was followed, using 2-amino-3-methylbenzenesulfonamide in place of 2-amino-4-bromobenzenesulfonamide, to give the title compound as a pale yellow solid. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 15.35 (1H, br s),
35 14.64 (1H, br s), 8.23 (1H, dd, J = 8.1, 1.3 Hz), 7.91 (1H, m), 7.80 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.72-

4/28
28

7.67 (2H, m), 7.51-7.45 (2H, m), 4.38 (2H, m), 2.54 (3H, s), 1.79 (1H, m), 1.57 (2H, m), 1.02 (6H, d, J = 6.6 Hz).

Example 49

- 5 **C-Dimethylamino-N-[3-(1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-yl]acetamide**
a) **2-Bromo-N-[3-(1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-yl]acetamide**

Bromoacetyl bromide (0.44 ml, 0.5 mmol) was added to a mixture of the compound
10 from Example 19 (200 mg, 0.47 mmol) and pyridine (0.4 ml, 5.0 mmol) in chloroform, stirred for 2 hours, washed with water and evaporated. Trituration with ether gave the title compound (160 mg, 62 %). ¹H NMR (300MHz, d₆-DMSO) δ 15.10 (br. s, 1H), 14.42 (br. s, 1H), 9.10 (d, 1H), 8.45 (m, 2H), 8.23 (m, 2H), 7.74 (m, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 5.70 (s, 2H), 4.35 (m, 2H), 1.55 (m, 1H), 1.28 (m, 2H), 1.00 (d, 6H).

15

- b) **C-Dimethylamino-N-[3-(1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-yl]acetamide**

Dimethylamine (2.0 ml of a 2.0 molar solution in tetrahydrofuran) was added to a
20 solution of the compound from Example 49a (80 mg, 0.18 mmol) in chloroform and stirred for 2 hours. Purification using flash chromatography (2% methanol in dichloromethane) gave the title compound (5 mg, 6 %). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃-d₄-methanol) δ 8.20 (dd, J = 2 and 9 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.29 (m, 2H), 4.21 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.70 (m, 1H), 1.52 (m, 3H), 0.95 (d, 6H).

25

Example 50

- 3-(1,1-Dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(2-methylsulfonyl-ethyl)-1H-quinolin-2-one**

Following the procedures of Examples 28a) and 28b) except substituting 2-
(methylthio)ethanol for cyclopentanemethanol, the title compound was obtained (130 mg,
30 39 %) as a white solid after washing the precipitate with H₂O, hexanes, Et₂O and 0.5 mL of CH₃CN (to clean yellow impurity). ¹H-NMR (CDCl₃) δ 15.32 (s, 1H); 14.43 (s, 1H); 8.32 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H); 8.00 (d, J = 8.1 Hz, 1H); 7.78 (ddd, J = 8.6, 7.1, 1.6 Hz, 1H); 7.64 (ddd, J = 8.1, 7.5, 1.3 Hz, 1H); 7.49-7.33 (m, 3H); 7.32 (d, J = 8.5 Hz, 1H); 4.57-4.51 (m, 2H); 2.88-2.82 (m, 2H); 2.30 (s, 3H). MS(ES+) m/e 416 [M+H]⁺.

35

1/1/20

Example 51

3-(1,1-Dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylsulfanylopropyl)-1H-quinolin-2-one

Following the procedures of Examples 28a) and 28b) except substituting 3-(methylthio)propanol for cyclopentanemethanol, the title compound was obtained (198 mg, 39 %) as pale yellow solid after washing the precipitate with H₂O, hexanes, Et₂O and 0.5 mL of CH₃CN. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 15.28 (s, 1H); 14.52 (s, 1H); 8.33 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H); 7.99 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H); 7.78 (ddd, J = 8.6, 7.2, 1.6 Hz, 1H); 7.64 (td, J = 8.1, 1.4 Hz, 1H); 7.55 (d, J = 8.6 Hz, 1H); 7.45 (td, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H); 7.39 (td, J = 7.6, 0.6 Hz, 1H); 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 1H); 4.48-4.43 (m, 2H); 2.69 (t, J = 6.7 Hz, 2H); 2.19 (s, 3H); 2.07 (quin, J = 7.3 Hz, 2H). MS(ES+) m/e 430 [M+H]⁺.

Example 52

3-(1,1-Dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-1-furan-3-ylmethyl-4-hydroxy-1H-quinolin-2-one

Following the procedures of Examples 28a) and 28b) except substituting 3-furanmethanol for cyclopentanemethanol, the title compound was obtained (126 mg, 36 %) as white crystals after washing the precipitate with H₂O, hexanes, Et₂O and 0.5 mL of CH₃CN. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 15.36 (s, 1H); 14.44 (s, 1H); 8.32 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H); 7.99 (dd, J = 8.0, 0.7 Hz, 1H); 7.73 (ddd, J = 8.6, 7.1, 1.5 Hz, 1H); 7.64 (ddd, J = 8.1, 7.5, 1.3 Hz, 1H); 7.51-7.35 (m, 5H); 7.31 (dd, J = 8.4, 0.7 Hz, 1H); 6.41-6.40 (m, 1H); 5.41 (s, 2H). MS(ES+) m/e 422 [M+H]⁺.

Example 53

3-(1,1-Dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(2-thiophen-2-yl-ethyl)-1-quinolin-2-one

Following the procedures of Examples 28a) and 28b) except substituting 2-(2-thienyl)ethanol for cyclopentanemethanol, the title compound was obtained (140 mg, 42 %) as pale yellow crystals after washing the precipitate with H₂O, 0.5 mL MeOH, 0.5 mL of CH₃CN and hexanes. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 15.32 (s, 1H); 14.48 (s, 1H); 8.33 (dd, J = 8.3, 1.5 Hz, 1H); 8.01 (d, J = 7.9 Hz, 1H); 7.76 (td, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H); 7.65 (td, J = 8.5, 1.4 Hz, 1H); 7.49-7.32 (m, 4H); 7.21 (dd, J = 5.0, 1.3 Hz, 1H); 7.00-6.94 (m, 2H); 4.60-4.55 (m, 2H); 3.32-3.26 (m, 2H). MS(ES+) m/e 452 [M+H]⁺.

1/80
80

Example 54

3-(1,1-Dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(2-thiophen-3-yl-ethyl)-1H-quinolin-2-one

Following the procedures of Examples 28a) and 28b) except substituting 2-(3-thienyl)ethanol for cyclopentanemethanol, the title compound was obtained (84 mg, 25 %) as pale yellow crystals after washing the precipitate with H₂O, Et₂O, 0.5 mL of CH₃CN and hexanes. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 15.29 (s, 1H); 14.51 (s, 1H); 8.32 (dd, J = 8.1, 1.4 Hz, 1H); 8.00 (d, J = 8.0 Hz, 1H); 7.74 (ddd, J = 8.4, 7.1, 1.5 Hz, 1H); 7.65 (td, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H); 7.49-7.31 (m, 5H); 7.13-7.12 (m, 1H); 7.07 (dd, J = 5.8, 1.3 Hz, 1H); 4.58-4.52 (m, 2H); 3.13-3.07 (m, 2H). MS(ES+) m/e 452 [M+H]⁺

Example 55

3-(7-Chloro-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one

a) 2-Amino-5-chlorobenzenesulfonamide

A solution of 2-aminobenzenesulfonamide (861 mg, 5.00 mmol) and N-chlorosuccinimide (668 mg, 5.00 mmol) in chloroform (15 mL) was heated under reflux for 24 h, then cooled and evaporated under reduced pressure. Ether was added to the residue and the mixture filtered. The filtrate was evaporated under reduced pressure and the residue purified by chromatography on silica gel (50% ethyl acetate/hexane) to give the title compound (574 mg, 56%) as a solid. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.51 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.41 (2H, br s), 7.28 (1H, dd, J = 8.8, 2.5 Hz), 6.83 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.01 (2H, br s).

b) 3-(7-Chloro-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one

Trimethylaluminum (0.257 mL of a 2M hexane solution, 0.513 mmol) was injected into a stirred mixture of 2-amino-5-chlorobenzenesulfonamide (106 mg, 0.513 mmol), 3-cyano-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one (131 mg, 0.513 mmol) and dioxane (6 mL) under argon. The resulting solution was stirred 1 h at room temperature and 24 h under reflux, then cooled. 1M aqueous NaOH (10 mL) was added and the mixture heated under reflux for 1 h, then carefully acidified to pH 1 with 1M aqueous hydrochloric acid and cooled. The solid was filtered, washed with water and dried, then purified by chromatography on silica gel (dichloromethane) to give the title compound (74 mg, 32%) as a white solid. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 14.91 (1H, br s), 14.46 (1H, br s), 8.22 (1H, dd, J = 8.1, 1.4 Hz), 8.03 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.92 (1H, m), 7.85 (1H, dd, J = 8.8, 2.2

X
181
21

Hz), 7.79 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.69 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.47 (1H, t, J = 7.6 Hz), 4.35 (2H, m), 1.81 (1H, m), 1.56 (2H, m), 1.02 (6H, d, J = 6.6 Hz).

Example 56

- 5 3-[4-Hydroxy-1-(3-methylbutyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl]-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazine-7-carboxylic acid, methyl ester

A solution of 3-(7-cyano-1,1-dioxo-1,2-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one (Example 25, 94 mg, 0.216 mmol) in methanol (10 mL) and sulfuric acid (9 mL) was heated under reflux for 16h, then cooled and
10 diluted with water (200 mL). The precipitate was filtered and dried, then purified by chromatography on silica gel (1% methanol/dichloromethane). The product was warmed in ether, filtered and dried to give the title compound (69 mg, 68%) as a white solid. ¹H NMR (300 MHz, 3:2 CDCl₃/DMSO-d₆) δ 15.05 (1H, br s), 14.85 (1H, br s), 8.40 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.27-8.23 (2H, m), 7.86 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.72 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.58 (1H, d, J =
15 8.5 Hz), 7.42 (1H, t, J = 7.6 Hz), 4.34 (2H, m), 3.92 (3H, s), 1.80 (1H, m), 1.59 (2H, m), 1.03 (6H, d, J = 6.6 Hz).

Example 57

- 20 3-[4-Hydroxy-1-(3-methylbutyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl]-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazine-7-carboxylic acid

A stirred solution of 3-[4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl]-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazine-7-carboxylic acid, methyl ester (Example 56, 42 mg, 0.090 mmol) in methanol (5 mL) and 1M aqueous sodium hydroxide (9 mL) was heated under reflux for 1 h, then carefully acidified to pH 1 with 1M aqueous hydrochloric
25 acid, and allowed to cool. The solid was filtered, washed with water and ether and dried to give the title compound (38 mg, 93%) as a cream solid. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 14.88 (1H, br s), 14.61 (1H, br s), 13.59 (1H, br s), 8.34 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.26-8.22 (2H, m), 7.92 (1H, m), 7.81 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.70 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.48 (1H, m), 4.36 (2H, m), 1.81 (1H, m), 1.57 (2H, m), 1.02 (6H, d, J = 6.6 Hz).

7/82
82

Example 58

3-(1,1-Dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4,6-dihydroxy-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one

a) 6-(*tert*-Butyl-dimethyl-silyloxy)-1H-benzo[d]oxazine-2,4-dione

5 *tert*-Butyldimethylsilyl chloride (5.05 g, 33.5 mmol) was added to 6-hydroxy-1H-benzo[d]oxazine-2,4-dione (6.0 g, 33.5 mmol) and imidazole (2.28 g, 33.5 mmol) in chloroform. The mixture was stirred overnight and evaporated onto silica gel. Purification using flash chromatography (silica gel, 0-40% ethyl acetate/hexanes) gave the title compound (5.5 g, 56 %) as a white solid. ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 9.29 (s, NH), 7.27
10 (d, J = 2 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 2 and 8 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8Hz, 1H), 0.77 (s, 9H), 0.00 (s, 6H).

b) 6-(*tert*-Butyl-dimethylsilyloxy)-1-(3-methylbutyl)-1H-benzo[d]oxazine-2,4-dione

The compound from Example 58a (324 mg, 1.1 mmol), triphenylphosphine (289
15 mg, 1.1 mmol) and isoamyl alcohol (0.18 ml, 1.1 mmol) were stirred together in chloroform and treated with diethyl azodicarboxylate (0.12 ml, 1.1 mmol). The reaction was stirred under nitrogen overnight, evaporated onto silica and purified by flash chromatography (silica gel, ethyl acetate - hexanes) to give the title compound (175 mg, 43.7%). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.53 (d, J = 3 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 3 and 8Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8 Hz,
20 1H), 4.01 (m, 2H), 1.63 (m, 1H), 1.60 (m, 2H), 1.00 (d, J = 6Hz, 6H), 0.97 (s, 9H), 0.20 (s, 6H), 0.50 (m, 2H), 0.22 (s, 6H).

c) 6-(*tert*-Butyl-dimethylsilyloxy)-1-(3-methylbutyl)-3-(1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1H-benzo[d]oxazine-2,4-dione

25 Sodium hydride (75 mg of a 60% suspension in mineral oil, 1.88 mmol) was added to a mixture of the compound from Example 58b (170 mg, 0.46 mmol) and ethyl 1,1-dioxo-2H-benzo-1,2,4-thiadiazinyl-3-acetate (125 mg, 0.46 mmol) in tetrahydrofuran (20 mL). The mixture was heated under reflux for 1.5 h, cooled and acidified with acetic acid. The mixture was then heated under reflux for an additional 1.5 h, cooled and water added. The
30 product was collected, washed with water, diethyl ether and hexanes to give the title compound (108 mg, 43%). ¹H NMR (300MHz, d₆-DMSO) δ 15.17 (br. s, 1H), 14.48 (br.s, 1H), 7.94 (d, J = 7Hz, 1H), 7.43-7.78 (m, 6H), 4.30 (m, 2H), 1.80 (m, 1H), 1.53 (m, 2H), 1.00 (m, 15H), 0.25 (s, 6H). Anal. (C₂₇H₃₅N₃O₅SSi) calcd. C, 59.86; H, 6.55; N, 7.76; S, 5.92. Found: C, 59.79; H, 6.55; N, 7.43; S, 6.09.

35

1783
23

Example 59

1-(3-Methylbutyl)-3-(1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4,6-dihydroxy-1H-benzo[d]oxazine-2,4-dione

0.5 ml of a 1.0 Molar solution of tetrabutylammonium fluoride in tetrahydrofuran was added to a suspension of the compound from Example 58c (70 mg, 0.13 mmol) in tetrahydrofuran (5 ml) and the mixture was stirred until a clear yellow solution was obtained. After 10 minutes, 3N hydrochloric acid (10 ml) was added, followed by water until a precipitate was obtained. The solid was collected, washed with water, ether and hexane to give the title compound as a yellow solid (53 mg, 96%). ¹H NMR (300MHz, d₆-DMSO) δ 15.12 (br.s, 1H), 14.63 (br.s, 1H), 10.00 (br.s, OH), 7.93 (d, J = 8Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 8Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.54 (m, 3H), 7.36 (dd, J = 3 and 8Hz, 1H), 4.29 (m, 2H), 1.80 (m, 1H), 1.54 (m, 2H), 1.00 (d, J = 3Hz, 12H). Anal. (C₂₁H₂₁N₃O₅S 0.2 H₂O) calcd. C, 58.51; H, 5.30; N, 9.75; S, 7.44. Found: C, 58.55; H, 5.30; N, 9.41; S, 7.45.

Example 60

3-(1,1-Dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(4,4,4-trifluoro-3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one

a) 3-(Trifluoromethyl)-1-butanol

Ethyl 3-(trifluoromethyl)butyrate (2.0 g, 1.74 mL, 10.86 mmol) was added dropwise to a cooled solution (0 °C) of LiAlH₄ (1 M solution in THF, 8.14 mL, 8.14 mmol) in THF (10 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 20 h, quenched with water and extracted with Et₂O. The organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄ and evaporated at reduced pressure to afford the desired product as a yellow oil (1.3 g, 84 %). ¹H-NMR (CDCl₃) δ 3.81-3.66 (m, 2H); 2.48-2.39. (m, 1H); 2.00-1.88 (m, 2H); 1.57-1.49 (m, 1H); 1.12 (d, J = 6.9 Hz, 3H).

b) 3-(1,1-Dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(4,4,4-trifluoro-3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one

Following the procedures of Examples 28a) and 28b) except substituting 3-(trifluoromethyl)-1-butanol for cyclopentanemethanol, the title compound was obtained (205 mg, 63 %) as pale yellow powder after washing the precipitate with H₂O, Et₂O, and hexanes. A portion of the material was further purified by flash chromatography (0.25 % MeOH in CHCl₃) followed by recrystallization from AcOH. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 15.31 (s, 1H); 14.42 (s, 1H); 8.32 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H); 8.00 (d, J = 7.9 Hz, 1H); 7.78 (ddd, J =

1/8/04

8.4, 7.3, 1.4 Hz, 1H); 7.64 (td, $J = 8.4, 1.4$ Hz, 1H); 7.49-7.30 (m, 4H); 4.43-4.38 (m, 2H); 2.50-2.41 (m, 1H); 2.15-2.04 (m, 1H); 1.87-1.76 (m, 1H); 1.33 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H).
MS(ES+) m/e 466 $[M+H]^+$.

5

Example 61

4-Hydroxy-3-(7-methoxy-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one

a) 2-Amino-5-methoxybenzenesulfonamide

The procedure of Example 48a) was followed, using 4-methoxyaniline in place of 2-methylaniline, to give the title compound as a solid. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.25 (2H, br s), 7.11 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 6.94 (1H, dd, $J = 8.9, 3.0$ Hz), 6.77 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 5.45 (2H, m), 3.68 (3H, s).

b) 4-Hydroxy-3-(7-methoxy-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one

The procedure of Example 55b) was followed, using 2-amino-5-methoxybenzenesulfonamide in place of 2-amino-5-chlorobenzenesulfonamide, to give the title compound as a solid. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 15.25 (1H, br s), 14.28 (1H, br s), 8.21 (1H, dd, $J = 8.1, 1.4$ Hz), 7.91 (1H, m), 7.74-7.67 (2H, m), 7.46 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.40-7.36 (2H, m), 4.35 (2H, m), 3.90 (3H, s), 1.81 (1H, m), 1.56 (2H, m), 1.02 (6H, d, $J = 6.6$ Hz).

Example 62

[3-(1,1-Dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-1H-dihydroquinolin-6-ylamino]acetic acid

a) [3-(1,1-Dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-1H-dihydroquinolin-6-ylamino]acetic acid *tert*-butyl ester

A mixture of the compound from Example 19 (300 mg, 0.7 mmol), pyridine (0.6 ml, 74 mmol) and *tert*-butyl bromoacetate (0.35 ml, 2.37 mmol) were heated together in DMF (10 ml) at 90°C for 2.5 hours. Purification using flash chromatography (silica gel, hexanes/ethyl acetate), then trituration with ether gave the title compound as a yellow solid (40 mg, 10.5%). m.p. 218-220°C. ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 14.85 (s, 1H), 14.77 (s, 1H), 9.94 (br t, 1H), 7.78 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 6.95-7.18 (m, 4H), 4.10 (m, 2H), 3.70 (d, $J = 5$ Hz, 2H), 1.61 (m, 1H), 1.42 (m, 2H), 1.34 (s, 9H), 0.88 (d, 6H).

1/85
25

Anal. (C₂₃H₃₂N₄O₆S) calcd. C, 59.98; H, 5.97; N, 10.36; S, 5.93. Found: C, 59.92; H, 5.89; N, 10.25; S, 5.64.

- 5 b) 3-(1,1-Dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-1H-dihydroquinolin-6-ylamino)acetic acid

The compound from Example 62a (27 mg, 0.05 mmol) was stirred in 50% trifluoroacetic acid in dichloromethane (3 mL) for 3 hours. The mixture was diluted with water until a solid formed. The solid was collected and washed successively with water, ether and hexane to give the title compound (12 mg, 50%). m.p. 180-184°C (deg.). ¹H
10 NMR (300MHz, d₆-DMSO) δ 15.11 (s, 1H), 14.82 (s, 1H), 7.93 (d, J = 7Hz, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.33 (m, 1H), 7.13 (d, 1H), 4.31 (m, 2H), 3.92 (s, 2H), 1.78 (m, 1H), 1.55 (m, 2H), 1.00 (d, 6H).

Example 63

- 15 3-(1,1-Dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-5-phenyl-1H-quinolin-2-one

A mixture of the compound from Example 32c) (112 mg, 0.23 mmol), phenylboronic acid (35 mg, 0.29 mmol), 2M aqueous sodium carbonate (0.30 mL) and a catalytic amount of tetrakis(triphenylphosphine) palladium(0) in dioxane (10 mL) was
20 stirred at 100 °C for 18 h, then cooled and quenched with water (10 mL) and 3N HCl solution (10 mL). The resulting reaction mixture was extracted with chloroform three times. The chloroform solution was concentrated to give a residue which was purified by chromatography (silica gel, 12% ethyl acetate/ hexanes) to give the title compound 85% pure. Crystallization from ethanol and CHCl₃ (2:1) gave the title compound (10 mg, 10%).
25 MS(ES+) m/e 488 (M+H)⁺.

Example 64

- 4-Hydroxy-3-(7-hydroxy-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one
30 Boron tribromide (0.353 mL, 3.73 mmol) was added dropwise to an ice-chilled stirred suspension of 4-hydroxy-3-(7-methoxy-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one (Example 61, 550 mg, 1.25 mmol) in dichloromethane (10 mL) under argon. The mixture was stirred for 10 min at 0 °C and for 16 h at room temperature. 1M aqueous hydrochloric acid (50 mL) was added and the
35 organic solvent removed under reduced pressure. The solid was filtered, washed with water

26 1/56

and dried, then heated 5 min in methanol/ethyl acetate (1:1, 20 mL). After cooling, the solid was filtered, washed with ethyl acetate and dried to give the title compound (255 mg, 48%) as a white solid. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 15.32 (1H, br s), 14.22 (1H, br s), 10.47 (1H, s), 8.21 (1H, dd, J = 8.1, 1.5 Hz), 7.90 (1H, m), 7.68 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.61 (1H, m), 7.46 (1H, t, J = 8.6 Hz), 7.21-7.17 (2H, m), 4.34 (2H, m), 1.80 (1H, m), 1.55 (2H, m), 1.01 (6H, d, J = 6.6 Hz).

Example 65

10 {3-[4-Hydroxy-1-(3-methylbutyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl]-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-7-yloxy}-acetic acid methyl ester

Methyl bromoacetate (0.021 mL, 0.222 mmol) was added to a mixture of 4-hydroxy-3-(7-hydroxy-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one (Example 64, 80 mg, 0.187 mmol), potassium carbonate (84 mg, 0.608 mmol), and DMF (2 mL) and the mixture stirred under argon at 50 °C for 45 min, then cooled and diluted with water (20 mL). The solid was filtered, washed with water and ether and dried to give the title compound (80 mg, 86%) as a solid. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 15.22 (1H, br s), 14.29 (1H, br s), 8.22 (1H, dd, J = 8.1, 1.5 Hz), 7.91 (1H, m), 7.74-7.67 (2H, m), 7.49-7.40 (3H, m), 5.02 (2H, s), 4.35 (2H, m), 3.73 (3H, s), 1.81 (1H, m), 1.56 (2H, m), 1.02 (6H, d, J = 6.6 Hz).

20

Example 66

{3-[4-Hydroxy-1-(3-methylbutyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl]-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-7-yloxy}-acetic acid

1M Aqueous sodium hydroxide (2 mL, 2.00 mmol) was added dropwise to a stirred suspension of {3-[4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl]-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-7-yloxy}-acetic acid methyl ester (Example 65, 56 mg, 0.112 mmol) in methanol at room temperature. The mixture was stirred 5 min, then heated under reflux for 30 min, and cooled again. The pH was adjusted to 1 with 1M aqueous hydrochloric acid, water (30 mL) was added and the solid filtered, washed with water and ether, then dried to give the title compound (50 mg, 92%) as a white solid. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 15.23 (1H, br s), 14.29 (1H, br s), 13.23 (1H, br s), 8.22 (1H, dd, J = 8.1, 1.4 Hz), 7.91 (1H, m), 7.74-7.67 (2H, m), 7.47 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.41-7.35 (2H, m), 4.90 (2H, s), 4.36 (2H, m), 1.81 (1H, m), 1.56 (2H, m), 1.02 (6H, d, J = 6.6 Hz).

30

37 1/87

Example 67

1-(2-Cyclopropylethyl)-3-(1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-6-nitro-1H-quinolin-2-one

a) 1-(2-Cyclopropyl-ethyl)-6-nitro-1H-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione

- 5 Following the procedure in Example 28a, except substituting 6-nitro-1H-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione for 1H-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione and cyclopropyl ethanol for cyclopentanemethanol provided the title compound as a pale yellow crystalline solid. ¹H NMR (d-CDCl₃) δ 8.9 (d, J = 2.66 Hz, 1H), 8.45 (dd, J = 9.2 and 2.6 Hz, 1H), 7.2 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.1 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.58 (q, J = .02, 2H), 0.6 (m, 1H), 0.4 (m, 10 4H). MS(ES+) m/e 277 [M+H]⁺.

b) 1-(2-Cyclopropylethyl)-3-(1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-6-nitro-1H-quinolin-2-one

- Following the procedure in Example 1b, except substituting the compound obtained in Example 67a for 1-Phenethyl-1H-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione, the title compound 15 was obtained as an orange crystalline powder after recrystallization from dimethylsulfoxide (1.04 g, 63%). ¹H NMR (d-CDCl₃) δ 15.6 (s, 1H), 14.1 (s, 1H), 9.1 (d, J = 2.64 Hz, 1H), 8.5 (dd, J = 9.4 and 2.67 Hz, 1H) 8.0 (d, J = 7.52 Hz, 1H), 7.6 (t, J = 8.36 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 9.45 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 8.0 Hz, 1H) 7.3 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.47 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 20 1.7 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 0.7-0.9 (m, 1H), 0.51-0.58 (m, 2H) 0.14 (q, J = 4.9 Hz, 2H). MS(ES+) m/e 455 [M+H]⁺.

Example 68

- 3-[4-Hydroxy-1-(3-methylbutyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl]-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazine-7-carboxylic acid dimethylamide

a) 1-(3-Methylbutyl)-4-hydroxy-3-(7-iodo-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-1H-quinolin-2-one

- Trimethylaluminum chloride (2 M solution in toluene, 8.30 mL, 16.6 mmol) was added dropwise to a stirred suspension of 3-cyano-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one (Example 21b) (3.87 g, 15.09 mmol) and 2-iodo-5-amino-benzensulfonamide (4.50 g, 15.09 mmol) in dioxane (120 mL). The mixture was stirred at room temperature for 1 h and then heated under reflux for 8 h, treated with additional 5 mL of trimethylaluminum chloride solution and heated under reflux for an additional 18 h. The reaction mixture was then cooled, treated with 10 equivalents of sodium hydroxide 35 (dissolved in minimum water) and heated under reflux for 1.5 h. After cooling, 3M aq. hydrochloric acid was added to pH = 1. The mixture was warmed slightly and diluted with

22/88

water. The solid formed was collected by filtration, washed with water and air dried. The solid was suspended in dichloromethane, and, after filtration of the insoluble material, the solution was concentrated under reduced pressure. The residue was then taken up in EtOAc, boiled for 15 min, cooled and the solid collected by filtration to afford 1.48 g (18 %) of the
 5 desired product. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 15.03 (s, 1H); 14.76 (s, 1H); 8.30 (dd, *J* = 8.1, 1.5 Hz, 1H); 8.27 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H); 7.90 (dd, *J* = 8.6, 1.9 Hz, 1H); 7.77 (ddd, *J* = 8.6, 7.1, 1.6 Hz, 1H); 7.42-7.35 (m, 2H); 7.08 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H); 4.34-4.29 (m, 2H); 1.87-1.73 (m, 1H); 1.68-1.61 (m, 2H); 1.07 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H). MS(ES+) *m/e* 438 [M+H]⁺.

10 b) 3-[4-Hydroxy-1-(3-methylbutyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl]-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazine-7-carboxylic acid dimethylamide

The iodide obtained in Example 68a) (150 mg, 0.28 mmol), PdCl₂(Ph₃P)₂ (52.3 mg, 0.07 mmol) and *N,N*-diisopropylethylamine (0.156 mL, 0.896 mmol) were suspended in 1-methyl-2-pyrrolidinone (3.5 mL) and the mixture was degassed, then purged with carbon
 15 monoxide gas (2 x) and left under a carbon monoxide atmosphere. Dimethylamine (0.100 mL of a 40 % w/w in water) was then added and the reaction mixture was stirred at 90 °C for 18 h, cooled to room temperature, poured into sat. sodium hydrogen carbonate solution and extracted with chloroform. The collected organic washes were washed with brine, dried over Na₂SO₄ and evaporated at reduced pressure. The residue was triturated in ethyl acetate
 20 to give 70.5 mg (52 %) of product as a white powder. A portion of the material was recrystallized from AcOH. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 15.09 (s, 1H); 14.82 (s, 1H); 8.33 (dd, *J* = 8.3, 1.5 Hz, 1H); 8.04 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H); 7.82-7.74 (m, 2H); 7.43-7.36 (m, 3H); 4.38-4.30 (m, 2H); 3.13-3.08 (2 s, 6H); 1.84 (sept, *J* = 6.7 Hz, 1H); 1.69-1.60 (m, 2H); 1.08 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H). MS(ES+) *m/e* 483 [M+H]⁺.

25

Example 69

6-Amino-1-(2-cyclopropylethyl)-3-(1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1H-quinolin-2-one

A solution of the compound from Example 67b (1.04 g, 2.29 mmol) in ethanol
 30 (100 ml) and 2M aq. sodium hydroxide (10.0 ml) with 10 % palladium on charcoal was shaken under an atmosphere of hydrogen at 50 psi for 30 min. The mixture was filtered through Celite®, which was washed through with ethanol. The resulting filtrate was poured into cold 3N HCl and a yellow precipitate formed immediately. Filtration gave the title compound (688 mg, 71%, 95% pure). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 15.1 (s, 1H), 14.88 (s,
 35 1H), 8.0 (d, *J* = 7.46 Hz, 1H), 7.62 (t, *J* = 8.37 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 2.73 Hz, 1H) 7.44 (t, *J* = 7.73 Hz, 1H) 7.33 (s, 2H) 7.30 (d, *J* = 2.84, 1H) 7.15 (d, *J* = 2.75 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* =

ga 1/8a

2.82 Hz, 1H) 4.37 (t, $J = 7.63$ Hz, 2H), 1.65 (q, $J = 7.43$ Hz, 2H), 0.75-0.95 (m, 1H) 0.45-0.55 (m, 2H), 0.1-0.15 (m, 2H). MS(ES+) m/e 425 $[M+H]^+$.

Example 70

- 5 3-(1,1-Dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(2-methylsulfinyl-ethyl)-1 H-quinolin-2-one

a) 1-(2-Methylsulfinyl-ethyl)-1H-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione

- 10 To a solution of isatoic anhydride (1.0 g, 6.13 mmol) in methylene chloride (20 mL) was added sequentially triphenyl phosphine (1.77 g, 6.74 mmol) and 2-methylsulfinyl-ethanol (0.62 g, 6.74 mmol). Diisopropyl azodicarboxylate (1.33 mL, 6.74 mmol) was added dropwise to the reaction mixture. The reaction was stirred under nitrogen overnight, evaporated onto silica and purified by chromatography (silica gel, ethyl acetate – hexanes) to give the title compound (193 mg, 13%). MS(ES+) m/e 238 $[M+H]^+$

- 15 b) 3-(1,1-Dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(2-methylsulfinyl-ethyl)-1 H-quinolin-2-one

- 20 Sodium hydride (128 mg of a 60% suspension in mineral oil, 3.2 mmol) was added to a mixture of the compound from Example 70a) (190 mg, 0.8 mmol) and ethyl 1,1-dioxo-2H-benzo-1,2,4-thiadiazinyl-3-acetate (215 mg, 0.8 mmol) in tetrahydrofuran (15.0 mL). The mixture was heated under reflux for 1.5 h, cooled and acidified with acetic acid. The mixture was then heated under reflux for an additional 1.5 h, cooled and water added. The resulting precipitate was collected by filtration, washed with water, diethyl ether and hexanes to give the title compound (43 mg, 12.9%). MS(ES+) m/e 416 $[M+H]^+$

- 25 c) 3-(1,1-Dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(2-methylsulfinyl-ethyl)-1 H-quinolin-2-one

- 30 To a solution of Example 70b) (43 mg, 0.1 mmol) in chloroform (10 mL), cooled to -78°C , was added 3-chloroperoxybenzoic acid (23.5 mg, 76.2% purity, 0.10 mmol). After stirring at -78°C for 2 hours, the temperature of the reaction mixture was slowly raised to room temperature. The precipitate was filtered and the filtrate was concentrated and purified by chromatography (silica gel, ethyl acetate – hexanes) to give the title compound (5.1 mg, 12%). ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 14.8 (s, 1H), 14.3 (s, 1H), 8.2 (dd, $J=1.5$, 8 Hz, 1H), 7.86-7.95 (m, 2H), 7.7-7.8 (m, 1H), 7.69-7.67 (m, 2H), 7.44-7.59 (m, 2H), 4.73 (t, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.10 (t, $J=7.1$ Hz, 2H), 2.66 (s, 3H). MS(ES+) m/e 432 $[M+H]^+$.

35

02/140

Example 71

3-(1,1-Dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(2-methylsulfonyl-ethyl)-1H-quinolin-2-one

To a solution of Example 70b) (43 mg, 0.1 mmol) in chloroform (10 mL), cooled to -78°C, was added 3-chloroperoxybenzoic acid (47.7 mg, 76.2% purity, 0.21 mmol). After stirring at -78°C for 2 hours, the temperature was slowly raised to room temperature. The precipitate was filtered and the filtrate was concentrated and purified by chromatography (silica gel, methanol-chloroform) to give the title compound (20 mg, 44%). ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 14.8 (s, 1H), 14.3 (s, 1H), 8.3 (dd, J=1.5, 8 Hz, 1H), 7.94-8.0 (m, 2H), 7.80-7.88 (m, 2H), 7.70-7.80 (m, 1H), 7.54-7.65 (m, 2H), 4.73 (t, J=7.1 Hz, 2H), 3.20 (t, J=7.1 Hz, 2H), 2.71 (s, 3H). MS(ES+) m/e 448 [M+H]⁺.

Example 72

(2-Cyclopropylethyl)-6-dimethylamino-(1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1H-quinolin-2-one

To a suspension of the compound obtained in Example 69 (140 mg, 0.33 mmol), sodium acetate (27 mg, 0.33 mmol), and glacial acetic acid (38 µL, 0.66 mmol) in methanol (4 mL) was added formaldehyde (32 µL, 0.396 mmol) and sodium cyanoborohydride (20.7 mg, 0.33 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 1 hour. During the hour, the mixture changed in color from pale yellow to orange. The solvent was removed by rotary evaporation and the resulting residue was redissolved in ethyl acetate, washed with water and brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated. The crude material was recrystallized from DMSO. The first batch of crystals precipitated as orange needles, which were isolated and identified as the pure title compound. (95 mg, 64%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 15.1 (s, 1H), 14.9 (s, 1H), 8.0 (d, J=8.63 Hz, 1H), 7.62 (t, J=8.35 Hz, 1H), 7.43 (t, J=8.39 Hz, 1H), 7.37 (d, J=2.96 Hz, 1H), 7.32 (t, J=8.25 Hz, 1H), 7.25 (d, J=2.99 Hz, 1H), 7.20 (d, 1H), 4.38 (t, J=7.65 Hz, 2H), 3.0 (s, 6H), 1.65 (q, J=7.16 Hz, 2H), 0.7-0.9 (m, 1H), 0.47-0.54 (m, 2H), 0.13 (m, 2H). MS(ES+) m/e 453 [M+H]⁺.

30

Example 73

1-(2-Cyclopropylethyl)-3-(1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-6-methylamino-1H-quinolin-2-one

In the same procedure described in Example 72, the second batches of crystals precipitated out after an hour from the first batch (pale yellow) and were characterized as the title compound. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 15.16 (s, 1H), 14.86 (s, 1H), 8.0 (d, J=

a1/1/1

8.23 Hz, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.44 (m, 2H) 7.32 (m, 2H) 7.20 (d, $J = 2.61$ Hz, 1H) 7.16 (d, $J = 2.76$ Hz, 1H), 4.38 (t, $J = 7.60$ Hz, 2H), 2.96 (s, 3H) 1.64 (q, $J = 7.41$ Hz, 2H), 0.7-0.85 (m, 1H) 0.45-0.52 (m, 2H), 0.09-0.12 (m, 2H). MS(ES+) m/e 439 $[M+H]^+$.

5

Example 74

1-(2-Cyclopropylethyl)-3-(1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-6-fluoro-4-hydroxy-1-quinolin-2-one

a) 6-Fluorobenzo[*d*][1,3]oxazine-2,4-dione (See Example 14a)

10 A solution of 5-fluoranthranilic acid (1.26 g, 8.12 mmol) in tetrahydrofuran (20 mL) was treated with triphosgene (1.2 g, 4.04 mmol) and stirred at 50 °C overnight. Ice-cold dilute sodium hydrogen carbonate solution was added and the solid was collected, washed with water, then ether and dried to give the title compound (1.31 g, 89%). ¹H NMR (300MHz, *d*₆-DMSO) δ 11.80 (s, NH), 7.67 (m, 2H), 7.18 (m, 1H).

15 b) 1-(2-Cyclopropylethyl)-6-fluorobenzo[*d*][1,3]oxazine-2,4-dione

20 The compound from Example 14a (1.0 g, 5.58 mmol), triphenylphosphine (1.44 g, 5.58 mmol) and 2-cyclopropylethanol (1.0 g, 11.6 mmol) were stirred together in chloroform and treated with diethyl azodicarboxylate (0.875 ml, 5.58 mmol). The reaction was stirred under a nitrogen atmosphere overnight, evaporated onto silica and purified by chromatography (silica gel, ethyl acetate -- hexanes) to give the title compound (722 mg, 51%). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.80 (dd, $J = 3$ Hz and 7 Hz, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.08 (dd, $J = 4$ Hz and 9 Hz, 1H), 4.15 (t, 2H), 1.65 (m, 2H) 0.74 (m, 1H), 0.51 (m, 2H), 0.09 (m, 2H).

25 c) 1-(2-Cyclopropylethyl)-3-(1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-6-fluoro-4-hydroxy-1-quinolin-2-one

30 Sodium hydride (463 mg of a 60% suspension in mineral oil, 6.56 mmol) was added to a mixture of the compound from Example 74b (722 mg, 2.90 mmol) and ethyl 1,1-dioxo-2H-benzo-1,2,4-thiadiazinyl-3-acetate (777 mg, 2.90 mmol) in tetrahydrofuran (30 mL). The mixture was heated under reflux for 1.5 h, cooled and acidified with acetic acid. The mixture was then heated under reflux for an additional 1.5 h, cooled and water added. The product was collected, washed with water, diethyl ether and hexanes to give the title compound (800 mg, 65 %). ¹H NMR (300MHz, *d*₆-DMSO) δ 15.19 (br. s, 1H), 14.31 (s, 1H), 7.57-7.96 (m, 7H), 4.43 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 0.86 (m, 1H), 0.43 (m, 2H), 0.08 (m,

22/1/92

2H). A portion converted to the sodium salt gave: Anal. ($C_{21}H_{17}FNaN_3O_4S \cdot 0.5 H_2O$) calcd. C, 55.02; H, 3.96; N, 9.17; Na, 5.01. found: C, 55.00; H, 4.03; N, 9.12; Na, 5.03.

Alternatively, 1-(2-cyclopropylethyl)-3-(1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-6-fluoro-4-hydroxy-1-quinolin-2-one may be prepared using the following method:

a) Ethyl 3-[2-(aminosulfonyl)anilino]-3-oxopropanoate

Ethylmalonylchloride (2.3 kg) was added to a solution of 2-aminobenzenesulfonamide (2 kg) and triethylamine (1.8 L) in THF(17.4 L) at such a rate that the temperature was maintained below 4°C. The mixture was stirred at 54°C for 15 minutes. The reaction was quenched by addition of water (2.9 L) over approximately 5 min. The layers were separated and the organic solution was distilled under reduced pressure (80 Torr) to remove nine liters of solvent. Toluene (17.4 L) was added and another 7-8 L of solvent were removed by distillation. The suspension was cooled at 2-3°C for 1h. The resulting solid was filtered, washed with toluene (2 L) and dried overnight under reduced pressure at 50-60°C. Yield: 2.86 kg (86%). 1H NMR (300MHz, d_6 -DMSO) δ 9.6 (br s, 1H), 8.0 (m, 1H), 7.9 (m, 1H), 7.6 (m, 1H), 7.3 (m, 2H), 7.4 (m, 1H), 4.18 (q, 2H), 3.6 (s, 1H), 1.22 (t, 3H).

b) Ethyl (1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzothiadiazin-3-yl) acetate

A suspension of ethyl 3-[2-(aminosulfonyl)anilino]-3-oxopropanoate (1.44 kg) and cesium carbonate (0.33 kg) in absolute ethanol (7.2 L) was heated at $72 \pm 2^\circ C$ for 3h. The reaction mixture was cooled to 20°C. The solution was treated with acetic acid (144 mL) followed by addition of water (9.4 L) over 30 minutes. The suspension was cooled at 2°C for 45 minutes and filtered. The cake was washed with cold water (1.5 L) and dried under reduced pressure at 60°C for 48 h. Yield: 1.19 kg (88%). 1H NMR (300MHz, d_6 -DMSO) δ 12.3 (br s, 1H), 7.8 (m, 1H), 7.7 (m, 1H), 7.5 (m, 1H), 7.3 (m, 1H), 4.16 (q, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.33 (s, 1H), 1.22 (t, 3H).

c) 2-Cyclopropylethylamine hydrochloride

Borane(1M in tetrahydrofuran) (25.4 L) was charged under nitrogen and heated to 50°C. Cyclopropylacetonitrile(1.8 kg) was added at a rate to keep the reaction temperature below 55°C. Upon completion of the addition, the reaction was held at 50°C for an additional 4 h. The intermediate borazine was decomposed at 50°C by addition to a solution of methanol (6.6 L) and 4 M HCl in dioxane (6.8 L) at a rate to control hydrogen evolution. The solution was held at 50°C for one hour, chilled to 20°C and placed under -250 mbar

a3 1/43

vacuum. The solution was heated to 50°C and concentrated to 9-12 L via vacuum distillation. The resulting suspension was cooled to 20°C, held at 20°C for 30 min and ethyl acetate (12 L) was added. The reaction mixture was cooled to 5°C, held for 1.5 h, and the title product collected by vacuum filtration. The product was washed with cold ethyl acetate (6 L) and dried at 50°C under vacuum. Yield: 2.0 kg (74%). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 8.34 (br s, 3H), 3.11 (q, 2H), 1.70 (q, 2H), 0.79 (m, 1H), 0.55 (m, 2H), 0.17 (m, 2H).

d) 2-[(2-Cyclopropylethyl)amino]-5-fluorobenzoic acid

A mixture of 2-bromo-5-fluorobenzoic acid (2.0 kg), 2-cyclopropylethylamine hydrochloride (1.17 kg), potassium carbonate (3.79 kg), and copper(II) bromide (0.1 kg) in tetrahydrofuran (20 L) was heated to a temperature to 63 °C at a rate of 1 °C min⁻¹. The reaction was rapidly stirred at 63°C until all 2-bromo-5-fluorobenzoic acid had been consumed (4-5 h), was cooled to 30°C and treated with water (12 L) and ethylenediaminetetraacetic acid (0.19 kg). The tetrahydrofuran was removed by vacuum distillation and the mixture was cooled to 20 °C. Hydrochloric acid (6N, 8 L) was added to the solution over 30 min. The mixture was rapidly stirred for 15 min and the precipitated solids were collected by filtration. The solids were washed with water (8 L), with isooctane (4 L) and dried under reduced pressure at 50°C. Yield: 1.76 kg (86%). ¹H NMR (300MHz, CD₃OD) δ 7.53 (m, 1H), 7.13 (m, 1H), 6.72 (m, 1H), 3.28 (t, 2H), 1.55 (t, 2H), 0.80 (m, 1H), 0.48 (m, 2H), 0.13 (m, 2H).

e) 1-(2-Cyclopropylethyl)-6-fluoro-2H-3,1-benzoxazine-2,4(1H)dione

A mixture of 2-[(2-cyclopropylethyl)amino]-5-fluorobenzoic acid (1.75 kg) and potassium carbonate (1.09 kg) in ethyl acetate (14.3 L) was warmed to 30 °C. A solution of triphosgene (1.05 kg) in ethyl acetate (5.2 L) was added over 20 minutes while maintaining the temperature between 30-35 °C. The reaction mixture was stirred for 45 min at 30-35 °C, chilled to 5°C, and water (6.1 L) was added. The layers were separated and the organic layer concentrated at atmospheric pressure to 5 to 6 L. Isooctane (15.7 L) was slowly added to the warm ethyl acetate solution while keeping the temperature at 45-50°C. The solution was cooled to 20 °C over approximately 45 min. Once crystallization had occurred, the suspension was further distilled under vacuum (200 mbar, 36-37°C distillate, jacket 40-50 °C) removing 5 L of solvent. The resulting suspension was cooled to 5°C and held overnight. The product was filtered, washed with isooctane (2 x 1.8 L) and dried in vacuo at 50°C. Yield: 1.95 kg (85.9 %). ¹H NMR (300MHz, CD₃OD) δ 7.83 (m, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 4.15 (t, 2H), 1.66 (t, 2H), 0.74 (m, 1H), 0.50 (m, 2H), 0.09 (m, 2H).

a2H

f) 1-(2-Cyclopropylethyl)-3-(1,1-dioxido-4*H*-1,2,4-benzothiadiazin-3-yl)-6-fluoro-4-hydroxy-2(1*H*)-quinolinone

A suspension of 1-(2-cyclopropylethyl)-6-fluoro-2*H*-3,1-benzoxazine-2,4(1*H*)-dione (1.61 kg) and ethyl (1,1-dioxido-4*H*-1,2,4-benzothiadiazin-3-yl) acetate (1.85 kg) in ethyl acetate (10 L) was cooled to 15°C and 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU; 1.97 kg) was added over 15 min. The resulting solution was stirred for 3.5 hours at 15°C and glacial acetic acid (0.97 kg) was added over 15 min. The solution was stirred for 15 min and filtered. To the mixture was added dilute hydrochloric acid (3*N*, 6 L) over 20 min at 20°C. The resulting suspension was stirred for 1 h. The product was collected by vacuum filtration, and washed successively with water (3 L), ethanol (3 L), and methyl-*tert*-butyl ether (3 L). The collected solid was dried under vacuum at 50°C. Yield: 2.25 kg (81%). See step c), above, for spectral data.

g) 1-(2-Cyclopropylethyl)-3-(1,1-dioxido-4*H*-1,2,4-benzothiadiazin-3-yl)-6-fluoro-4-hydroxy-2(1*H*)-quinolinone, sodium

A stirred suspension of 1-(2-cyclopropylethyl)-3-(1,1-dioxido-4*H*-1,2,4-benzothiadiazin-3-yl)-6-fluoro-4-hydroxy-2(1*H*)-quinolinone (2.25 kg) in methanol (33.8 L) and water (11.3 L) was heated to 62°C over 45 min. To the hot mixture was added a solution of 4*N* NaOH (2.22 kg) over 15 min. The temperature was maintained at 62°C for 15 min and cooled to 5°C over 2 hr. The slurry was stirred at 5°C for 30 min and the solids were isolated by vacuum filtration. The filter cake was washed with water (2 x 6.6 L) and with methanol (2 x 6.6 L). The solids were dried under vacuum at 30 – 35°C. Yield: 2.16 kg (93%). See step c), above, for spectral data.

25

Example 75

1-(2-Cyclopropylethyl)-6-(2-dimethylaminoethoxy)-3-(1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1*H*-quinolin-2-one

a) 6-(*tert*-Butyl-dimethylsilyloxy)-1-(2-cyclopropylethyl)-1*H*-benzo[*d*]oxazine-2,4-dione

The compound from Example 58a (2.01 g, 6.85 mmol), triphenylphosphine (1.80 g, 6.85 mmol) and 2-cyclopropylethanol (1.0 g, 11.6 mmol) were stirred together in chloroform and treated with diethyl azodicarboxylate (1.08 ml, 6.85 mmol). The reaction was stirred under nitrogen overnight, evaporated onto silica and purified by flash chromatography (silica gel, ethyl acetate – hexanes) to give the title compound (1.5 g, 60.5 %). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.50 (d, *J* = 3 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.23 (dd,

35

as 7/95

$J = 3$ and 8 Hz , 1H), 4.48 (t, $J = 7\text{ Hz}$, 2H), 1.70 (dt, $J = 7\text{ Hz}$, 2H), 0.99 (s, 9H), 0.85 (m, 1H), 0.50 (m, 2H), 0.22 (s, 6H), 0.14 (m, 2H).

5 b) 6-(*tert*-Butyl-dimethylsilyloxy)-1-(2-cyclopropylethyl)-3-(1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1*H*-benzo[d]oxazine-2,4-dione

Sodium hydride (664 mg of a 60% suspension in mineral oil, 16.6 mmol) was added to a mixture of the compound from Example 75a (1.50 g, 4.15 mmol) and ethyl 1,1-dioxo-2*H*-benzo-1,2,4-thiadiazinyl-3-acetate (1.11 mg, 4.15 mmol) in tetrahydrofuran (30 mL). The mixture was heated under reflux for 1.5 h, cooled and acidified with acetic acid. The mixture was then heated under reflux for an additional 1.5 h, cooled and water added. The product was collected, washed with water, diethyl ether and hexanes to give the title compound (1.45 g, 65 %). ^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) δ 15.20 (br. s, 1H), 14.52 (br. s, 1H), 7.92 (m, 1H), 7.69 (m, 2H), 7.53 (m, 2H), 7.42 (d, $J = 9\text{ Hz}$, 1H), 4.39 (t, $J = 7\text{ Hz}$, 2H), 1.60 (m, 1H), 0.99 (s, 9H), 0.85 (m, 1H), 0.41 (m, 2H), 0.25 (s, 6H), 0.09 (m, 2H).

15

c) 1-(2-Cyclopropylethyl)-3-(1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4,6-dihydroxy-1*H*-benzo[d]oxazine-2,4-dione

Tetrabutylammonium fluoride in tetrahydrofuran (1.5 ml of a 1.0 M solution) was added to a suspension of the compound from Example 75b (1.21 g, 2.24 mmol) in tetrahydrofuran (30 ml) and the mixture was stirred until a clear yellow solution was obtained. After 10 minutes, 3*N* hydrochloric acid (100 ml) was added, followed by water until a precipitate was obtained. The solid was collected, washed with water, ether and hexane to give the title compound as a yellow solid (850 mg, 89%). ^1H NMR (300MHz, d_6 -DMSO) δ 15.13 (s, 1H), 14.67 (s, 1H), 10.02 (s, OH), 7.93 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 1H), 7.79 (dd, $J = 2$ and 8 Hz , 1H), 7.69-7.49 (m, 4H), 7.36 (dd, $J = 2$ and 9 Hz , 1H), 4.39 (t, $J = 7\text{ Hz}$, 2H), 1.58 (m, 2H), 0.82 (m, 1H), 0.43 (m, 2H), 0.10 (m, 2H).

25

d) 1-(2-Cyclopropylethyl)-6-(2-dimethylaminoethoxy)-3-(1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1*H*-quinolin-2-one

A mixture of the compound from Example 75c (429 mg, 1.01 mmol), 2-(dimethylamino)ethyl chloride hydrochloride (225 mg, 1.56 mmol), potassium iodide (167 mg, 1.01 mmol) and excess anhydrous potassium carbonate were vigorously stirred in dimethylformamide (55 ml) at 75°C overnight. The mixture was evaporated onto silica gel and purified by flash chromatography (silica gel, ethyl acetate/hexanes) to give the title compound as a tan colored solid (120 mg, 24%). ^1H NMR (300MHz, d_6 -DMSO) δ 16.10

30

4/96
96

(s, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.46 (m, 1H), 7.22-7.07 (m, 4H), 4.17 (t, J = 5 Hz, 2H), 4.05 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 2.40 (s, 6H), 1.36 (m, 2H), 0.67 (m, 1H), 0.31 (m, 2H), 0.00 (m, 2H).

Example 76

5 3-[7-(2-Dimethylaminoethoxy)-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl]-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one

A mixture of 4-hydroxy-3-(7-hydroxy-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one (Example 64, 68 mg, 0.159 mmol), 2-(dimethylamino)ethyl chloride hydrochloride (81 mg, 0.562 mmol),
10 potassium iodide (52 mg, 0.319 mmol), potassium carbonate (259 mg, 1.87 mmol) and dimethoxyethane/water (4:1, 2.5 mL) was heated under reflux with stirring for 18 h. After cooling, water (20 mL) was added and the mixture neutralized with 1M aqueous hydrochloric acid, then extracted with ethyl acetate. The extracts were washed with brine, dried over MgSO₄, and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by
15 chromatography on silica gel (10% methanol/dichloromethane) to give the title compound (14 mg, 18%) as a solid. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 16.12 (1H, br s), 8.14 (1H, dd, J = 7.9, 1.6 Hz), 7.59 (1H, m), 7.36-7.22 (4H, m), 7.14 (1H, t, J = 7.5 Hz), 4.38 (2H, m), 4.14 (2H, m), 3.44 (2H, m), 2.82 (6H, s), 1.74 (1H, m), 1.47 (2H, m), 1.00 (6H, d, J = 6.6 Hz).

20 Example 77

3-(1,1-Dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-6-carboxylic acid methylamide

a) 6-Iodo-1H-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione

Triphosgene (5.64 g, 19 mmol) was added portionwise to a stirred solution of 2-amino-5-iodobenzoic acid (10 g, 38 mmol) in tetrahydrofuran (60 ml). The mixture was
25 stirred for 1 hour then a mixture of water/ice/sodium hydrogen carbonate solution was added in portions to the mixture. The solid was collected, washed with water, ether and dried to give the title compound (9.68 g, 88 %). ¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ 11.83 (s, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.00 (dd, 1H), 6.95 (d, 1H).

30

b) 6-Iodo-1-(3-methylbutyl)-1H-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione

Diethyl azodicarboxylate (3.76 ml, 23.88 mmol) in chloroform (50 ml) was added dropwise to a stirred suspension of 6-Iodo-1H-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione (6.90 g, 23.88 mmol), triphenylphosphine (6.26 g, 23.88 mmol) and isomyl alcohol (2.5 ml, 23.88
35 mmol) in chloroform (150 ml). The mixture was stirred overnight and evaporated onto

1/97
a7

silica gel. Purification using flash chromatography (silica gel, gradient, hexanes/ethyl acetate 0-15%) gave the title compound as a white solid (5.45 g, 53 %). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 8.42 (d, 1H), 8.00 (dd, 1H), 6.92 (d, 1H), 4.02 (m, 2H), 1.60 (m, 1H), 1.57 (m, 2H), 1.01 (d, 6H).

5

c) 3-(1,1-Dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-6-iodo-1-(3-methylbutyl)-1*H*-quinolin-2-one

Sodium hydride (2.4 g of a 60% suspension in mineral oil, 60 mmol) was added to a mixture of the compound from Example 77b) (5.39 g, 15 mmol) and ethyl 1,1-dioxo-2*H*-benzo-1,2,4-thiadiazinyl-3-acetate (4.02 g, 15 mmol) in tetrahydrofuran (100 mL). The mixture was heated under reflux for 1.5 h, cooled and acidified with acetic acid. The mixture was then heated under reflux for an additional 1.5 h, cooled and water added. The precipitate was collected, washed with water, diethyl ether and hexanes to give the title compound (5.5 g, 68 %). ¹H NMR (300MHz, d₅-pyridine) δ 15.24 (br.s, 1H), 14.50 (br.s, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.25 (m, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 4.44 (m, 2H), 1.94 (m, 1H), 1.70 (m, 2H), 1.16 (d, 6H).

15

d) 3-(1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-6-carboxylic acid methylamide

A solution of compound from Example 77c) (450 mg, 0.84 mmol), Hunig's base (0.45 mL, 2.69 mmol), palladium chloride triphenylphosphine (140 mg, 0.20 mmol) in *N*-methylpyrrolidine (5.0 mL) was purged with nitrogen and then carbon monoxide. The solution was treated with methylformamide (300 uL of 40% aqueous solution, 2.58 mmol) and then sealed with a carbon monoxide balloon. The resulting reaction mixture was stirred at 95 °C overnight before cooled down and poured into saturated aqueous solution of sodium bicarbonate. The solution was extracted with chloroform (20 mL). A yellow powder precipitated, which was filtered and slurried with a solution of 1:1 acetonitrile and methanol and filtered. The acetonitrile/methanol solution was evaporated to give a residue which was then triturated with ethyl acetate to give the product as light yellow powder (200 mg, 51%). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.7 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.5 (m, 1H), 8.0 (dd, J = 7.8 Hz, 1H), 7.7 (dd, J = 1.0 Hz, 2H), 7.6 (m, 1H), 7.3 (m, 3H), 4.2 (m, 2H), 2.9 (d, J = 3.0 Hz, 3H), 1.8 (m, 1H), 1.5 (m, 2H), 1.0 (d, J = 7.0 Hz, 6H). MS(ES+) m/e 469 (M+H).

25

30

A/US
98

Example 78

1-(2-Cyclopropylethyl)-4-hydroxy-3-(7-methoxy-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-1H-quinolin-2-one

a) 3-Cyano-1-(2-cyclopropylethyl)-4-hydroxy-1H-quinolin-2-one

- 5 The procedures of Examples 28(a), 45(b) were followed, using 2-cyclopropylethanol in place of cyclopentanemethanol, to give the title compound as a white solid. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.11 (1H, dd, J = 8.1, 1.5 Hz), 7.75 (1H, m), 7.60 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.31 (1H, t, J = 7.3 Hz), 4.28 (2H, m), 1.50 (2H, m), 0.78 (1H, m), 0.39 (2H, m), 0.04 (2H, m).

10

b) 1-(2-Cyclopropylethyl)-4-hydroxy-3-(7-methoxy-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-1H-quinolin-2-one

- 15 The procedure of Example 55(b) was followed, using 2-amino-5-methoxybenzenesulfonamide in place of 2-amino-5-chlorobenzenesulfonamide, and 3-cyano-1-(2-cyclopropylethyl)-4-hydroxy-1H-quinolin-2-one in place of 3-cyano-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one to give the title compound as a solid. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 15.26 (1H, br s), 14.32 (1H, br s), 8.21 (1H, dd, J = 8.2, 1.4 Hz), 7.89 (1H, m), 7.80-7.70 (2H, m), 7.46 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.40-7.36 (2H, m), 4.44 (2H, m), 3.90 (3H, s), 1.61 (2H, m), 0.85 (1H, m), 0.43 (1H, m), 0.10 (1H, m).

20

Example 79

1-(2-Cyclopropylethyl)-3-(1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-6-[(furan-2-ylmethyl)amino]-4-hydroxy-1H-quinolin-2-one

- 25 A mixture of the compound from Example 69 (140 mg, 0.33 mmol), sodium acetate (29.0 mg, 0.33 mmol), acetic acid (38 ul, 0.66 mmol) and 2-furaldehyde (27.3 ul, 0.33 mmol) was stirred in methanol (4.0 ml) and treated with sodium cyanoborohydride (20.7 mg, 0.33 mmol). Stirring was continued for 72 hours and the mixture then purified by prep. HPLC to give the title compound as an off white solid (15 mg, 9.0%). ¹H NMR (300MHz, d₆-DMSO) δ 15.14 (s, 1H), 14.85 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8Hz, 1H), 7.80-7.53 (m, 4H), 7.34 (m, 3H), 6.63 (m, NH), 6.40 (d, 2H), 4.36 (m, 4H), 1.60 (m, 2H), 0.83 (m, 1H), 0.41 (m, 2H), 0.09 (m, 2H).

30

QA 1/10

Example 80

3-[1-(2-Cyclopropylethyl)-4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl]-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazine-7-carboxylic acid dimethylamide

- The iodide prepared as in Example 81b (228 mg, 0.426 mmol), PdCl₂(Ph₃)₂ (60 mg, 0.085 mmol), and N,N-diisopropylethylamine (176 mg, 1.36 mmol) were suspended in 1-methyl-2-pyrrolidinone (5 mL) and the mixture was degassed, purged with CO, and left under a CO balloon. Dimethylamine (0.155 mL of a 40% w/w solution in water) was then added and the reaction mixture was stirred at 95°C for 2 h, cooled to room temperature, poured into saturated sodium bicarbonate solution, and extracted into chloroform. The collected organic extracts were washed with brine, dried (Na₂SO₄), and concentrated in vacuo. The residue was triturated with ethyl acetate and crystallized from hot DMSO (2 mL) to yield the title compound as a pale yellow crystalline solid (78.5 mg, 39%). ¹H NMR (d₆-DMSO) δ 15.0 (br s, 1H); 14.4 (br s, 1H); 8.21 (m, 1H); 7.92 (s, 1H); 7.85 (m, 1H); 7.75 (m, 3H); 7.45 (m, 1H); 4.43 (m, 2H); 3.00 (br m, 6H); 1.6 (m, 2H); 0.84 (m, 1H); 0.41 (m, 2H); 0.09 (m, 2H). MS(ES+) m/e 481 [M+H]⁺. Mp: 214-215°C.

Example 81

1-(2-Cyclopropylethyl)-4-hydroxy-3-(7-iodo-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-1H-quinolin-2-one

- a) (7-Iodo-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-acetic acid ethyl ester
2-Amino-5-iodo-benzenesulfonamide (5.0 g, 16.77 mmol), pyridine (1.38 g, 16.77 mmol), and ethylchloro malonate (2.53 g, 16.77 mmol) were dissolved in methylene chloride (60 mL) and stirred for 18 h at room temperature. The reaction was concentrated in vacuo and the residue was triturated with ethyl acetate and filtered. The filtered solid was washed with 5% HCl and water and dried. The resulting white solid was dissolved in a mixture of 10% sodium carbonate (200 mL) and THF (100 mL) and stirred overnight at room temperature. The reaction volume was reduced to 200 mL in vacuo, acidified with 6N HCl, and the resulting precipitate was filtered and recrystallized from ethanol to give the title compound as an off-white solid (1.49 g, 15%). ¹H NMR (d₆-DMSO) δ 12.4 (br s, 1H); 8.0 (m, 2H); 7.1 (m, 1H); 4.2 (q, 2H); 3.7 (s, 2H); 1.15 (t, 3H). MS(ES+) m/e 395 [M+H]⁺.

b) 1-(2-Cyclopropylethyl)-4-hydroxy-3-(7-iodo-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-1H-quinolin-2-one

- Sodium hydride (292 mg, of a 60% oil dispersion, 7.3 mmol) was added to a stirred suspension of 1-(2-Cyclopropyl-ethyl)-1H-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione (422.0 mg, 1.82

X/100
100

mmol) and (7-Iodo-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-acetic acid ethyl ester (719 mg, 1.82 mmol) in freshly distilled THF (10 mL). The mixture was stirred under reflux for 1.0 h, cooled, and acetic acid (2 mL) added. The mixture was heated under reflux for 1.0 h, cooled, and poured into 1.0 N HCl. The precipitate was filtered, washed with
5 hexanes, and crystallized from hot DMSO (6.0 mL) to give the title compound as a white, crystalline solid (410 mg, 42%). ¹H NMR (d₆-DMSO) δ 15.0 (br s, 1H); 14.4 (br s, 1H); 8.15 (m, 2H); 8.05 (m, 1H); 7.85 (m, 1H); 7.75 (m, 1H); 7.7 (m, 1H); 7.4 (m, 1H); 4.4 (t, 2H); 1.6 (m, 2H); 0.83 (m, 1H); 0.42 (m, 2H); 0.07 (m, 2H). MS(ES+) m/e 536 [M+H]⁺. mp 234-236 °C.

10

Example 82

1-(2-Cyclopropylethyl)-3-(1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-6-(2-hydroxyethoxy)-1H-quinolin-2-one

A mixture of the compound from Example 75d (150 mg, 0.353 mmol), 2-
15 bromoethanol (57 µl, 0.46 mmol) and potassium carbonate (138 mg, 1.0 mmol) in dimethylformamide (2.0 mL) was vigorously stirred at 80°C in a nitrogen atmosphere for 72 hours. The mixture was cooled and poured into water and the precipitate was purified by chromatography (silica gel, hexanes/ethyl acetate) and washed with ethanol to give the title compound as a pale yellow solid (20 mg, 12%). ¹H NMR (300MHz, d₆-DMSO) δ 15.11 (s,
20 1H), 14.48 (s, 1H), 7.42-7.71 (m, 6H), 7.27 (m, 1H), 4.32 (m, 2H), 4.03 (m, 2H), 3.68 (m, 2H), 1.50 (m, 1H), 0.73 (m, 2H), 0.33 (m, 2H), 0.00 (m, 2H).

Example 83

3-[1-(2-Cyclopropylethyl)-4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl]-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-
25 benzo[1,2,4]thiadiazine-7-carboxylic acid methylamide

Following the procedure of Example 80, except substituting 40% methylamine for 40% dimethylamine, gave the title compound as pale yellow crystals (31.2 mg, 24%). ¹H NMR (d₆-DMSO) δ 15.0 (br s, 1H); 14.5 (br s, 1H); 8.75 (m, 1H); 8.35 (m, 1H); 8.2 (m, 2H); 7.85 (m, 1H); 7.80 (m, 2H); 7.45 (m, 1H); 4.40 (m, 2H); 2.80 (d, 3H); 1.7 (m, 2H); 0.8
30 (m, 1H); 0.4 (m, 2H); 0.09 (m, 2H). MS (ES+) m/e 467 [M+H]⁺.

10⁷ 1/40t

Example 84

3-(1,1-Dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-5-carboxylic acid methylamide

A solution of the compound from Example 32c) (210 mg, 0.43 mmol), Hunig's base (0.3 mL, 3.2 mmol) and palladium chloride triphenylphosphine (50 mg, 0.07 mmol) in N-methylpyrrolidine (5.0 mL) was purged with nitrogen and then carbon monoxide. The solution was treated with methylformamide (100 μ L of 40% aqueous solution, 0.86 mmol), then sealed with a carbon monoxide balloon, and stirred at 95 °C overnight. The resulting reaction mixture was cooled and poured into a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate. The solution was extracted with chloroform (3x20 mL). The combined chloroform washings were washed with water and brine, dried over magnesium sulfate and evaporated. The residue was placed under high vacuum for 3 h and then triturated with ethyl acetate. The colorless powder was filtered and washed with ethyl acetate and diethyl ether to give the title product (50 mg, 25%). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.0 (d, 1H), 7.7 (m, 2H), 7.5 (m, 2H), 7.3 (m, 2H), 5.8 (m, 1H), 4.4 (m, 2H), 3.1 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 1.8 (m, 1H), 1.5 (m, 2H), 1.0 (d, 6H). MS(ES+) m/z 469 (M+H).

Example 85

1-(3,3-Dimethylbutyl)-3-(1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-6-nitro-1H-quinolin-2-one

a) 1-(3,3-Dimethylbutyl)-6-nitrobenzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione

A stirred mixture of 6-nitrobenzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione (3.96 g, 19.04 mmol), triphenylphosphine (5.0 g, 19.04 mmol) and 3,3-dimethyl-1-butanol (2.0 mL, 19.04 mmol) in chloroform was cooled over an ice-bath and diethyl azodicarboxylate (3.0 mL, 19.04 mmol) added dropwise. The mixture was stirred at room temperature overnight and evaporated onto silica gel. Purification using flash chromatography (silica gel, ethyl acetate/hexanes) gave the title compound as a yellow solid (483 mg, 17.4%). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 9.01 (d, J = 3 Hz, 1H), 8.6 (dd, J = 3 and 9 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 9Hz, 1H), 4.14 (m, 2H), 1.66 (m, 2H), 1.08 (s, 9H).

b) 1-(3,3-Dimethylbutyl)-3-(1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-6-nitro-1H-quinolin-2-one

Sodium hydride (250 mg of a 60% suspension in mineral oil, 6.28 mmol) was added to a mixture of the compound from Example 85a (483 mg, 1.57 mmol) and ethyl 1,1-dioxo-2H-benzo-1,2,4-thiadiazinyl-3-acetate (421 mg 1.57 mmol) in tetrahydrofuran (25 mL).

102
1/10/02

The mixture was heated under reflux for 1.5 h, cooled and acidified with acetic acid. The mixture was then heated under reflux for an additional 1.5 h, cooled and water added. The product was collected, washed with water, diethyl ether and hexanes. Recrystallization from dimethylsulfoxide gave the title compound (219 mg, 30.0 %). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃)

5 δ 15.56 (s, 1H), 14.07 (s, 1H), 9.13 (d, J = 3Hz, 1H), 8.53 (dd, J = 3 and 9Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8Hz, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.33 (d, J = 8 Hz, 1H), 4.39 (m, 2H), 1.63 (m, 2H), 1.13 (s, 9H).

Example 86

10 3-[6-Amino-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl]-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazine-7-carboxylic acid amide

a) 3-(1,1-Dioxo-7-iodo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-6-nitro-1H-quinolin-2-one

The procedure of Example 45(b) was followed using 1-(3-methylbutyl)-6-nitrobenzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione (Example 5a) in place of 1-(3-methylbutyl)-1H-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione to give the 3-cyanoquinoline intermediate which was coupled with 2-amino-5-iodobenzenesulfonamide (A. Gouliarov *et al.*, WO 99/42456, 1999) using the method of Example 55(b) to give the title compound as a solid. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13.89 (1H, br s), 8.90 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.55 (1H, dd, J = 9.4, 2.7 Hz), 8.15 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.05 (1H, dd, J = 8.6, 1.9 Hz), 7.80 (1H, d, J = 9.4 Hz), 7.43 (1H, d, J = 8.7 Hz), 4.33 (2H, m), 1.79 (1H, m), 1.54 (2H, m), 1.01 (6H, d, J = 6.6 Hz).

b) 3-(7-Cyano-1,1-dioxo-1,2-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-6-nitro-1H-quinolin-2-one

25 The procedure of Example 25 was followed using 3-(1,1-dioxo-7-iodo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-6-nitro-1H-quinolin-2-one in place of 3-(7-bromo-1,1-dioxo-1,2-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one to give the title compound as a solid. LCMS (ES+) m/e 482 [M+H]⁺.

30 c) 3-[4-Hydroxy-1-(3-methylbutyl)-6-nitro-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl]-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazine-7-carboxylic acid amide

The procedure of Example 44 was followed using 3-(7-cyano-1,1-dioxo-1,2-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-6-nitro-1H-quinolin-2-one in place of 3-(7-cyano-1,1-dioxo-1,2-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-

1/103
103

(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one to give the title compound as a solid, contaminated with 6% of the starting material. LCMS (ES+) m/e 500 $[M+H]^+$.

- d) 3-[6-Amino-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl]-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazine-7-carboxylic acid amide

A suspension of 3-[4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-6-nitro-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl]-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazine-7-carboxylic acid amide (189 mg, 0.378 mmol) and palladium-on-charcoal (170 mg of 5%, 0.080 mmol) in methanol (20 mL) containing 1M aqueous hydrochloric acid (2 mL) was stirred under hydrogen (1 atm.) for 18 h, then the hydrogen removed. The mixture was neutralized with aqueous sodium bicarbonate and extracted with ethyl acetate. The extracts were washed with brine, dried ($MgSO_4$) and evaporated under reduced pressure. The residue was slurried in ether, then filtered and dried to give the title compound (130 mg, 75%) as a solid. 1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 15.07 (1H, br s), 8.47 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 8.32 (1H, br s), 8.23 (1H, dd, $J = 8.6, 1.9$ Hz), 7.78 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.65 (1H, br s), 7.45 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.32 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.24 (1H, dd, $J = 9.0, 2.6$ Hz), 5.73 (2H, br s), 4.29 (2H, m), 1.78 (1H, m), 1.54 (2H, m), 1.01 (6H, d, $J = 6.6$ Hz).

Example 87

- 20 6-Amino-1-(3,3-dimethylbutyl)-3-(1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1H-quinolin-2-one

A solution of the compound from Example 85b (190 mg, 0.4 mmol) and 10% palladium on charcoal (catalytic amount) in dimethylformamide (30 ml) was shaken under a hydrogen atmosphere at 50 psi for 4 hours. The mixture was filtered through Celite® and evaporated to a yellow solid (110 mg, 63%). 1H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 7.90 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.44 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.30 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.14 (m, 2H), 4.24 (m, 2H), 3.01 (s, NH, 2H), 1.54 (m, 2H), 1.03 (s, 9H). Anal. ($C_{22}H_{24}N_4O_4S$) calcd. C, 59.98; H, 5.49; N, 12.72; S, 7.28. Found: C, 59.67; H, 5.46; N, 12.32; S, 7.24.

- 30 Example 88

3-(1,1-Dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-2-oxo-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester

a) 2-Ethoxybenzo[d][1,3]oxazin-4-one

35 Ethyl chloroformate (4.30 mL, 45.0 mmol) was injected over 10 min into an ice-cooled, stirred solution of 2-aminobenzoic acid (1.37 g, 10.0 mmol) in pyridine (10 mL)

10/1/02

under argon. The mixture was stirred at 0 °C for 15 min, at room temperature for 3 h, then poured into ice-cold water (200 mL). After stirring 30 min, the solid was filtered, washed with water and dried to give the title compound (1.12 g, 59%) as a solid. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.12 (1H, m), 7.72 (1H, m), 7.42 (1H, m), 7.35 (1H, m), 4.53 (2H, q, J = 7.1 Hz), 1.46 (3H, t, J = 7.1 Hz).

b) 3-(1,1-Dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-2-oxo-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester

Sodium hydride (125 mg of a 60% suspension in oil, 3.13 mmol) was added to a stirred suspension of 2-ethoxybenzo[d][1,3]oxazin-4-one (191 mg, 1.00 mmol) and ethyl 1,1-dioxo-2H-benzo[1,2,4]thiadiazinyl-3-acetate (268 mg, 1.00 mmol) in tetrahydrofuran (5 mL) under argon. The mixture was heated under reflux for 2 h, then cooled. Acetic acid (1 mL) was added, and the mixture heated under reflux again for 1h. After cooling, water (50 mL) was added and the solid filtered, washed with water and ether and dried. The impure solid was partitioned between 1M aqueous hydrochloric acid and ethyl acetate. The mixture was filtered, and the organic extract was washed with water, dried (MgSO₄) and evaporated under reduced pressure. The residue was astringed with ether, filtered and dried to give the title compound (20 mg, 5%) as a white solid. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13.46 (1H, br s), 8.22 (1H, dd, J = 8.1, 1.2 Hz), 7.93-7.74 (3H, m), 7.64 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.57-7.48 (2H, m), 7.34 (1H, d, J = 8.3 Hz), 4.62 (2H, q, J = 7.1 Hz), 1.42 (3H, t, J = 7.1 Hz).

Example 89

1-(3,3-Dimethylbutyl)-3-(1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-6-(2-hydroxyethylamino)-1H-quinolin-2-one

A mixture of the compound from Example 87 (80 mg, 0.182 mmol), bromoethanol (33μl, 0.455μl) and pyridine (20μl, 0.25 mmol) in *N,N*-dimethylpropyleneurea (DMPU) (5 ml) was heated together at 92°C under nitrogen for 2.5 hours. The mixture was cooled, diluted with water and the solid collected. Recrystallization from ethanol gave the title compound (26 mg, 29.5%). ¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) δ 7.01 (d, J = 8Hz, 1H), 6.82 (dd, 1H), 6.62 (dd, 1H), 6.55 (d, J = 8Hz, 1H), 6.37 (d, 1H), 6.34 (s, 1H), 6.23 (d, 1H), 3.40 (m, 2H), 2.87 (m, 2H), 0.80 (m, 2H), 0.19 (s, 9H).

11/10/05

Example 90

6-Benzyloxy-3-(1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-2-one

A mixture of the compound from Example 59 (154 mg, 0.36 mmol), potassium iodide (72 mg, 0.43 mmol), excess potassium carbonate and benzyl chloride (0.5 ml, 0.43 mmol) was stirred vigorously in dimethylformamide (5 ml) at 85°C overnight. The mixture was filtered through Celite® and evaporated. Trituration with ethanol gave a solid that was collected, washed successively with ethanol, water, ethanol, ether and hexane to give the title compound as an off white solid (25 mg, 13 %). ¹H NMR (300MHz, d₆-DMSO) δ 7.71 (m, 2H), 7.59 (m, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.40 (m, 2H), 7.32 (m, 5H), 5.15 (s, 2H), 4.10 (m, 2H), 1.70 (m, 1H), 1.45 (m, 2H), 0.98 (d, 6H).

Example 91

{3-[4-Hydroxy-1-(3-methylbutyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl]-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-7-yloxy} acetonitrile

A mixture of 4-hydroxy-3-(7-hydroxy-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one (Example 64, 202 mg, 0.473 mmol), potassium carbonate (196 mg, 1.42 mmol), bromoacetonitrile (0.050 mL, 0.709 mmol) and DMF (4 mL) was stirred under argon at 60 °C for 3 h, then cooled, diluted with water (50 mL) and acidified to pH 2 with 1M aqueous hydrochloric acid. The solid was filtered, washed with water and dried. The material was slurried with ether, filtered and dried then purified by chromatography on silica gel (1-1.5% methanol/dichloromethane) to give the title compound (106 mg, 48%) as a solid. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 15.14 (br s), 14.36 (1H, br s), 8.23 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.92 (1H, m), 7.81 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.69 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.63 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.53-7.45 (2H, m), 5.39 (2H, s), 4.36 (2H, m), 1.81 (1H, m), 1.57 (2H, m), 1.03 (6H, d, J = 6.5 Hz).

Example 92

3-[7-(2-Aminoethoxy)-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl]-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one

A mixture of {3-[4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl]-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-7-yloxy} acetonitrile (Example 91, 37 mg, 0.079 mmol), acetic acid (10 mL), 1M aqueous hydrochloric acid (1 mL) and palladium-on-charcoal (50 mg of 5%, 0.023 mmol) was shaken under hydrogen (50 psi) for 18 h, then the hydrogen removed. The mixture was diluted with methanol/dichloromethane (1:1, 20 mL)

A/126
196

and filtered through Celite®. The filtrate was evaporated under reduced pressure and the residue redissolved in methanol/dichloromethane (1:1, 10 mL) and filtered again. The filtrate was evaporated to dryness once more, and the residue slurried with aqueous hydrochloric acid. The solid was filtered off, washed with water and dried, then warmed in methanol (1 mL). After adding ethyl acetate/ether (1:1, 5 mL), the mixture was cooled and the solid filtered, washed with ether and dried to give the title compound (22 mg, 55%) as a solid. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 15.20 (1H, br s), 14.34 (1H, br s), 8.23 (1H, dd, J = 8.1, 1.4 Hz), 8.09 (3H, br s), 7.92 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.76 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.69 (1H, 8.7 Hz), 7.50-7.41 (3H, m), 4.34-4.31 (4H, m), 3.27 (2H, m), 1.81 (1H, m), 1.56 (2H, m), 1.02 (6H, d, J = 6.6 Hz).

Example 93

2-(3-[4-Hydroxy-1-(3-methylbutyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl]-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-7-yloxy)acetamide

The procedure of Example 44 was followed, using 3-[4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl]-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-7-yloxy)acetonitrile (Example 91) in place of 3-(7-cyano-1,1-dioxo-1,2-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one to give the title compound as a solid. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 15.24 (1H, br s), 14.31 (1H, br s), 8.22 (1H, dd, J = 8.1, 1.4 Hz), 7.91 (1H, t, J = 7.2 Hz), 7.75-7.67 (3H, m), 7.49-7.39 (4H, m), 4.61 (2H, s), 4.36 (2H, m), 1.81 (1H, m), 1.56 (2H, m), 1.02 (6H, d, J = 6.6 Hz).

Example 94

3-(1,1-Dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(tetrahydrofuran-3-ylmethyl)-1H-quinolin-2-one
a) 1-(Tetrahydrofuran-3-ylmethyl)-1H-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione

To a solution of isatoic anhydride (1.0 g, 6.13 mmol) in methylene chloride (20 mL) was added sequentially triphenyl phosphine (1.77 g, 6.74 mmol) and (tetrahydrofuran-3-yl)-methanol (0.65 mL, 6.74 mmol). Diisopropyl azodicarboxylate (1.33 mL, 6.74 mmol) was added dropwise to the reaction mixture. The reaction was stirred under nitrogen overnight, evaporated onto silica and purified by flash column chromatography (10-50% ethyl acetate in hexanes) to give the title compound (220 mg, 15%). MS(ES+) m/e 248 [M+H]⁺

10⁷ + 1/10⁷

b) 3-(1,1-Dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(tetrahydro-furan-3-ylmethyl)-1*H*-quinolin-2-one

Sodium hydride (65 mg of a 60% suspension in mineral oil, 1.6 mmol) was added to a mixture of the compound from Example 94a) (100 mg, 0.40 mmol) and ethyl 1,1-dioxo-2*H*-benzo-1,2,4-thiadiazinyl-3-acetate (107 mg, 0.40 mmol) in tetrahydrofuran (15.0 mL). The mixture was heated under reflux for 1.5 h, cooled and acidified with acetic acid. The mixture was then heated under reflux for an additional 1.5 h, cooled and water added. The product was collected, washed with water, diethyl ether and hexanes to give the title compound (43 mg, 25%). ¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) δ 15.3 (s, 1H), 14.4 (s, 1H), 8.30(dd, J=1.5, 8Hz, 1H), 7.90-8.0 (m, 2H), 7.80-7.90 (m, 2H), 7.74 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.51 (t, J=7.5Hz, 1H), 7.60 (t, J=7.5Hz, 1H), 4.50 (m, 2H), 3.95 (m, 1H), 3.70 (m, 3H), 2.80 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.29 (m, 2H). MS(ES+)*m/e* 426 [M+H]⁺.

Example 95

15 3-(1,1-Dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-6-carboxylic acid ethyl ester

a) 6-Iodo-1*H*-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione

Triphosgene (5.64 g, 19 mmol) was added portionwise to a solution of 2-amino-5-iodobenzoic acid in tetrahydrofuran (60 ml). The mixture was stirred for 1 hour then a mixture of ice/water/sodium hydrogen carbonate solution was added in portions. The solid was collected, washed with water then ether to give the title compound (9.68 g, 88%). ¹H NMR (300MHz, d₆-DMSO) δ 11.83 (s, NH), 8.12 (d, J = 2Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 2 and 9 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 9 Hz, 1H).

25 b) 6-Iodo-1-(3-methylbutyl)-1*H*-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione

A solution of diethyl azodicarboxylate (3.76 ml, 23.9 mmol) in chloroform was added dropwise to a suspension of the compound from Example 95a (6.90 g, 23.9 mmol), triphenylphosphine (6.26 g, 23.9 mmol) and isocamyl alcohol (2.5ml, 23.9 mmol) stirred in chloroform. The mixture was stirred overnight and evaporated onto silica gel. Purification using flash chromatography (silica gel, hexanes/ethyl acetate) gave the title compound as a white solid (5.45 g, 63%). ¹H NMR (300MHz, d₆-DMSO) δ 8.42 (m, 1H), 8.00 (m, 1H), 6.94 (m, 1H), 4.02 (m, 2H), 1.61 (m, 1H), 1.58 (m, 2H), 1.01 (d, 6H).

108 1/120

c) 3-(1,1-Dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-6-iodo-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one

Following the procedure of Example 94b, except substituting the compound from Example 95b for the compound from Example 94a, gave the title compound as a pale yellow solid (5.5 g, 68%). ¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) δ 15.25 (br.s, 1H), 14.54 (br.s, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.25 (m, 1H), 8.06 (m, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.49-7.79 (m, 3H), 4.44 (m, 2H), 1.9 (m, 1H), 1.67 (m, 2H), 1.16 (d, 6H).

d) 3-(1,1-Dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-6-carboxylic acid ethyl ester

A solution of the compound from Example 95c) (537 mg, 1.0 mmol), formamide (90 mg, 2.0 mmol), DMAP (129 mg, 1.1 mmol), palladium chloride triphenylphosphine (140 mg, 0.2 mmol) and dioxane (15 mL) was purged with nitrogen and then carbon monoxide and sealed with a carbon monoxide balloon. The resulting reaction mixture was stirred at 92°C for two days before it was cooled and filtered. The residue was heated under reflux with ethanol (5 mL) and 4 drops of concentrated sulfuric acid overnight. The colorless precipitate from the reaction was filtered to give the desired product (30 mg) ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.7 (d, 1H), 8.3 (dd, 1H), 8.0 (d, 1H), 7.8 (m, 2H), 7.7 (d, 1H), 7.6 (m, 1H), 4.4 (m, 4H), 1.8 (m, 1H), 1.5 (m, 2H), 1.4 (t, 3H), 1.0 (d, 6H). MS(ES+) m/e 484 (M+H).

Example 96

3-(1,1-Dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-2-yl)-4-hydroxy-1-(tetrahydrofuran-2-ylmethyl)-1H-quinolin-2-one

a) 1-(Tetrahydro-furan-2-ylmethyl)-1H-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione

To a solution of isatoic anhydride (1.0 g, 6.13 mmol) in methylene chloride (20 mL) was added sequentially triphenyl phosphine (1.77g, 6.74mmol) and (tetrahydro-furan-3-yl)-methanol(0.65 mL, 6.74mmol). Diisopropyl azodicarboxylate (1.33ml, 6.74 mmol) was added dropwise to the reaction mixture. The reaction was stirred under nitrogen overnight, evaporated onto silica and purified by flash column chromatography (10-50% ethyl acetate in hexanes) to give the title compound (220 mg, 15%). MS(ES+) m/e 248 [M+H]⁺

b) 3-(1,1-Dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-2-yl)-4-hydroxy-1-(tetrahydro-furan-2-ylmethyl)-1H-quinolin-2-one

Sodium hydride (65 mg of a 60% suspension in mineral oil, 1.6 mmol) was added to a mixture of the compound from Example 96a) (100 mg, 0.40 mmol) and ethyl 1,1-dioxo-

10/2/02

2H-benzo-1,2,4-thiadiazinyl-3-acetate (107 mg, 0.40 mmol) in tetrahydrofuran (15.0 mL). The mixture was heated under reflux for 1.5 h, cooled and acidified with acetic acid. The mixture was then heated under reflux for an additional 1.5 h, cooled and water added. The product was collected, washed with water, diethyl ether and hexanes to give the title compound (51 mg, 29%). ¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) δ 15.2 (s, 1H), 14.3 (s, 1H), 8.13 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.85-7.88 (m, 1H), 7.78-7.79 (m, 2H), 7.68-7.71 (m, 1H), 7.61(d, J=8.1Hz, 1H), 7.50 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.37(m, 1H), 4.39 (d, J=5.7Hz, 2H), 4.18 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 1.6-2.0 (m, 4H), 1.85 (m, 1H), 1.29 (m, 2H). MS(ES+)m/e 426 [M+H]⁺.

10

Example 97

3-(7-Fluoro-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one

a) 2-Amino-5-fluorobenzenesulfonamide

15 The procedure of Example 48(a) was followed, using 4-fluoroaniline in place of 2-methylaniline, to give the title compound as a solid. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.39 (2H, br s), 7.29 (1H, dd, J = 9.1, 3.1 Hz), 7.17 (1H, m), 6.82 (1H, dd, J = 9.0, 4.7 Hz), 5.75 (2H, br s).

20 b) 3-(7-Fluoro-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one

The procedure of Example 55(b) was followed, using 2-amino-5-fluorobenzenesulfonamide in place of 2-amino-5-chlorobenzenesulfonamide, to give the title compound as a white solid. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 15.01 (1H, br s), 14.43 (1H, br s), 8.22 (1H, dd, J = 8.1, 1.5 Hz), 7.94-7.83 (3H, m), 7.73-7.67 (2H, m), 7.47 (1H, t, J = 7.6 Hz), 4.35 (2H, m), 1.81 (1H, m), 1.56 (2H, m), 1.02 (6H, d, J = 6.6 Hz).

25

Example 98

30 4-[3-(1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-yloxy]butyronitrile

A suspension of the compound from Example 87 (150 mg, 0.383 mmol) in dimethylformamide (10 ml) was treated with sodium hydride (60 % suspension in oil) (40 mg, 1 mmol) and stirred for 10 mins under nitrogen. 4-Bromobutyronitrile (0.1 ml, 1.0 mmol) was added and the mixture was stirred at 85°C for 16 hours then allowed to cool to room temperature. The mixture was diluted with water, filtered and washed successively

35

11/10
110

with water, ethanol, ether and hexane to give the title compound as a pale yellow solid (81.5 mg, 43 %). ¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) δ 15.20 (br.s, 1H), 14.51 (br.s, 1H), 7.91 (d, J = 8Hz, 1H), 7.42-7.85 (m, 7H), 4.35 (m, 2H), 4.16 (m, 2H), 2.74 (m, 2H), 2.11 (m, 2H), 1.80 (m, 1H), 1.54 (m, 2H), 1.00 (d, J = 3Hz, 12H).

5

Example 99

3-(1,1-Dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-6-(2-methoxyethoxy)-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one

Following the procedure of Example 98 except substituting 2-bromoethylmethyl ether for 4-bromobutyronitrile, the title compound was prepared and recrystallised from dimethylsulfoxide (30 mg, 16 %). ¹H NMR (300MHz, d₆-DMSO) δ 15.21 (br.s, 1H), 14.54 (br.s, 1H), 7.98 (d, J = 8Hz, 1H), 7.51-7.89 (m, 7H), 4.34 (m, 2H), 4.23 (m, 2H), 3.72 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 1.78 (m, 1H), 1.53 (m, 2H), 1.00 (d, J = 7Hz, 12H). Anal. (C₂₅H₃₁N₃O₆S) calcd. C, 59.37; H, 5.60; N, 8.65. Found: C, 59.07; H, 5.46; N, 8.57.

15

Example 100

3-(1,1-Dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-6-carboxylic acid

A solution of the compound from Example 95d) in methanol (2.0 mL) and LiOH solution (2M, 2 mL) was stirred at room temperature for 18 h. The solution was neutralized with 3N HCl until pH was 4. The resulting precipitate was filtered and washed with water to give the product as colorless powder (10 mg, 71%). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.7 (d, 1H), 8.3 (m, 1H), 8.0 (m, 1H), 7.8-7.5 (m, 4H), 4.4 (m, 2H), 1.8 (m, 1H), 1.5 (m, 2H), 1.0 (d, 6H). MS(ES+) m/e 456 (M+H).

25

Example 101

3-[1-(2-Cyclopropylethyl)-4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl]-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazine-7-carboxylic acid (3-diethylaminopropyl)amide

The iodide obtained as in Example 81 (100 mg, 0.19 mmol), PdCl₂(Ph₃P)₂ (26.2 mg, 0.02 mmol), *N,N*-diisopropylethylamine (0.104 mL, 0.60 mmol), few drops of water and 3-(diethylamine)propylamine (0.06 mL, 0.38 mmol) were suspended in 1-methyl-2-pyrrolidinone (2.5 mL) and the mixture was purged with N₂ (2 x), then with CO (2 x) and left under a CO atmosphere. The reaction mixture was stirred at 92 °C for 18 h. After removal of the solvent at reduced pressure, the residue was suspended in DMSO and the solid formed collected by filtration and triturated in EtOAc to give 20 mg (19 %) of product

35

as a yellow powder. ¹H-NMR (d₆-DMSO) δ 14.85 (br s, 1H); 14.61 (br s, 1H); 8.97 (br s, 1H); 8.78-8.90 (m, 1H); 8.32 (s, 1H); 8.11 (d, J = 7.8 Hz, 2H); 7.78-7.56 (m, 3H); 7.34 (t, J = 7.3 Hz, 1H); 4.39-4.25 (m, 2H); 3.33-3.21 (m, 2H); 3.13-3.05 (m, 6H); 1.88-1.74 (m, 2H); 1.59-1.42 (m, 2H); 1.09 (t, J = 7.0 Hz, 6H); 0.78-0.69 (m, 1H); 0.38-0.27 (m, 2H); 0.02-(-)0.05 (m, 2H). MS(ES+) m/e 566 [M+H]⁺.

Example 102

3-[1-(2-Cyclopropylethyl)-4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl]-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazine-7-carboxylic acid [2-(4-methoxyphenyl)ethyl]amide

Following the procedures of Example 101 except substituting 4-methoxyphenethylamine for 3-(diethylamine)propylamine, the title compound was obtained (18 mg, 16 %) as grey powder. ¹H-NMR (d₆-DMSO) δ 15.04 (br s, 1H); 14.45 (br s, 1H); 8.77 (t, J = 5.4 Hz, 1H); 8.31 (d, J = 1.7 Hz, 1H); 8.13-8.09 (m, 2H); 7.79 (t, J = 8.5 Hz, 1H); 7.68 (d, J = 8.5 Hz, 2H); 7.36 (t, J = 8.6 Hz, 1H); 7.06 (d, J = 8.5 Hz, 2H); 6.76 (d, J = 8.6 Hz, 2H); 4.34 (t, J = 7.6 Hz, 2H); 3.62 (s, 3H); 3.38 (q, J = 7.0 Hz, 2H); 2.71 (t, J = 7.4 Hz, 2H); 1.51 (q, J = 7.3 Hz, 2H); 0.79-0.69 (m, 1H); 0.34-0.28 (m, 2H); 0.01-(-)0.02 (m, 2H). MS(ES+) m/e 587 [M+H]⁺.

Example 103

3-[1-(2-Cyclopropylethyl)-4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl]-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazine-7-carboxylic acid benzylamide

Following the procedures of Example 101 except substituting benzylamine for 3-(diethylamine)propylamine, the title compound was obtained (21 mg, 21 %) as a white powder. ¹H-NMR (d₆-DMSO) δ 14.93 (br s, 1H); 14.47 (br s, 1H); 9.27 (t, J = 5.8 Hz, 1H); 8.39 (d, J = 1.8 Hz, 1H); 8.16 (dd, J = 8.7, 1.9 Hz, 1H); 8.11 (dd, J = 8.1, 1.4 Hz, 1H); 7.78 (td, J = 8.5, 1.4 Hz, 1H); 7.69 (t, J = 8.6 Hz, 2H); 7.35 (t, J = 7.6 Hz, 1H); 7.30-7.21 (m, 4H); 7.19-7.13 (m, 1H); 4.41 (d, J = 5.7 Hz, 2H); 4.34 (t, J = 7.5 Hz, 2H); 1.51 (q, J = 7.3 Hz, 2H); 0.77-0.69 (m, 1H); 0.34-0.30 (m, 2H); 0.01-(-)0.02 (m, 2H). MS(ES+) m/e 543 [M+H]⁺.

Example 104

1-(2-Cyclopropylethyl)-3-[1,1-dioxo-7-(1-pyrrolidin-1-yl-methanoyl)-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl]-4-hydroxy-1H-quinolin-2-one

The iodide obtained as in Example 81 (100 mg, 0.19 mmol), PdCl₂(Ph₃P)₂ (26.2 mg, 0.02 mmol), *N,N*-diisopropylethylamine (0.104 mL, 0.60 mmol), few drops of water and pyrrolidine (0.03 mL, 0.38 mmol) were suspended in 1-methyl-2-pyrrolidinone (2.5 mL)

12/1/02

- and the mixture was purged with N₂ (2 x), then with CO (2 x) and left under a CO atmosphere. The reaction mixture was stirred at 92 °C for 18 h. After removal of the solvent at reduced pressure, the residue was suspended in CHCl₃ and filtered to remove the residual palladium. The solution was then washed with water, brine, dried over Na₂SO₄ and the solvent evaporated at reduced pressure. The residue was triturated in EtOAc to afford the final product (48 mg, 63 %) as a tan powder. ¹H-NMR (d₆-DMSO) δ 14.95 (br s, 1H); 14.39 (br s, 1H); 8.10 (d, J = 8.0 Hz, 2H); 7.92 (s, 1 H); 7.82-7.76 (m, 2H); 7.68-7.63 (m, 2H); 7.35 (t, J = 7.5 Hz, 1H); 4.35-4.32 (m, 2H); 3.41-3.35 (m, 4H); 1.85-1.72 (m, 4H); 1.51 (q, J = 6.9 Hz, 2H); 0.78-0.70 (m, 1H); 0.34-0.29 (m, 2H); 0.02-(-)0.03 (m, 2H).
- MS(ES+) m/e 507 [M+H]⁺.

Example 105

- 3-{7-[1-(4-Acetylpiperazin-1-yl)-methanoyl]-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl]-1-(2-cyclopropylethyl)-4-hydroxy-1H-quinolin-2-one
- Following the procedures of Example 101 except substituting 1-acetylpiperazine for 3-(diethylamino)propylamine, the title compound was obtained (30 mg, 28 %) as a white powder. ¹H-NMR (d₆-DMSO) δ 14.95 (br s, 1H); 14.43 (br s, 1H); 8.10 (dd, J = 8.1, 1.1 Hz, 1H); 7.87 (s, 1H); 7.78 (t, J = 7.4 Hz, 1H); 7.72-7.65 (m, 3H); 7.35 (t, J = 7.5 Hz, 1H); 4.33 (t, J = 7.4 Hz, 2H); 3.50-3.35 (m, 8H); 1.93 (s, 3H); 1.50 (q, J = 7.3 Hz, 2H); 0.79-0.66 (m, 1H); 0.34-0.30 (m, 2H); 0.01-(-)0.02 (m, 2H). MS(ES+) m/e 564 [M+H]⁺.

Example 106

- 3-[1-(2-Cyclopropylethyl)-4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl]-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazine-7-carboxylic acid (tetrahydrofuran-2-ylmethyl)-amide
- Following the procedures of Example 104 except substituting tetrahydrofurfurylamine for pyrrolidine, the title compound was obtained (45 mg, 45 %) as a yellow powder. ¹H-NMR (d₆-DMSO) δ 14.97 (br s, 1H); 14.46 (br s, 1H); 8.81 (t, J = 5.7 Hz, 1H); 8.36 (d, J = 1.6 Hz, 1H); 8.14-8.11 (m, 2H); 7.87 (s, 1H); 7.81-7.77 (m, 1H); 7.68 (d, J = 8.6 Hz, 2H); 7.36 (t, J = 7.5 Hz, 1H); 4.34 (t, J = 7.4 Hz, 2H); 3.90 (quin, J = 6.3 Hz, 1H); 3.70 (q, J = 7.4 Hz, 1H); 3.67 (q, J = 6.7 Hz, 1H); 3.49-3.15 (m, 2H); 1.88-1.63 (m, 3H); 1.57-1.48 (m, 3H); 0.82-0.70 (m, 1H); 0.34-0.30 (m, 2H); 0.01-(-)0.02 (m, 2H). MS(ES+) m/e 537 [M+H]⁺.

11/13

Example 107

3-[1-(2-Cyclopropylethyl)-4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl]-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazine-7-carboxylic acid (2,2-dimethoxyethyl)amide

Following the procedures of Example 101 except substituting aminoacetaldehyde for 3-(diethylamine)propylamine, the title compound was obtained (24 mg, 24 %) as a white powder. ¹H-NMR (d₆-DMSO) δ 14.91 (br s, 1H); 14.47 (br s, 1H); 8.82 (t, J = 5.8 Hz, 1H); 8.36 (d, J = 1.8 Hz, 1H); 8.13-8.10 (m, 2H); 7.81 (td, J = 8.3, 1.4 Hz, 1H); 7.70-7.66 (m, 2H); 7.35 (t, J = 7.5 Hz, 1H); 4.45 (t, J = 5.5 Hz, 1H); 4.34 (t, J = 7.5 Hz, 2H); 3.31-3.24 (m, 2H); 3.21 (s, 6H); 1.51 (q, J = 7.2 Hz, 2H); 0.78-0.67 (m, 1H); 0.35-0.30 (m, 2H); 0.01-0.02 (m, 2H). MS(ES+) m/e 541 [M+H]⁺.

Example 108

3-[1-(2-Cyclopropylethyl)-4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl]-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazine-7-carboxylic acid (3-imidazol-1-ylpropyl)amide

Following the procedures of Example 101 except substituting 1-(3-aminopropyl)-imidazole for 3-(diethylamine)propylamine, the title compound was obtained (11 mg, 10 %) as a yellow powder. ¹H-NMR (d₆-DMSO) δ 14.91 (br s, 1H); 14.45 (br s, 1H); 8.83 (t, J = 5.7 Hz, 1H); 8.69 (s, 1H); 8.32 (d, J = 1.8 Hz, 1H); 8.18 (dd, J = 8.6, 1.8 Hz, 1H); 8.11 (dd, J = 8.0, 1.3 Hz, 1H); 7.75-7.60 (m, 2H); 7.59-7.40 (m, 3H); 7.21 (t, J = 7.6 Hz, 1H); 4.35-4.15 (m, 4H); 3.42-3.19 (m, 2H); 2.15-2.04 (m, 2H); 1.60-1.49 (m, 2H); 0.89-0.78 (m, 1H); 0.50-0.42 (m, 2H); 0.15-0.09 (m, 2H). MS(ES+) m/e 561 [M+H]⁺.

Example 109

4-Hydroxy-3-(5-methoxy-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one
a) 2-Amino-3-methoxybenzenesulfonamide

The procedure of Example 48(a) was followed, using 2-methoxyaniline in place of 2-methylaniline, to give the title compound as a solid. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.29 (2H, br s), 7.19 (1H, dd, J = 8.2, 1.3 Hz), 6.99 (1H, dd, J = 7.9, 1.2 Hz), 6.62 (1H, t, J = 8.0 Hz), 5.48 (2H, br s), 3.83 (3H, s).

b) 4-Hydroxy-3-(5-methoxy-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one

The procedure of Example 55(b) was followed, using 2-amino-3-methoxybenzenesulfonamide in place of 2-amino-5-chlorobenzenesulfonamide, to give the

11/2/02

title compound as a white solid. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 15.32 (1H, br s), 14.56 (1H, br s), 8.23 (1H, dd, J = 8.1, 1.4 Hz), 7.91 (1H, m), 7.69 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.56-7.44 (4H, m), 4.37 (2H, m), 4.07 (3H, s), 1.80 (1H, m), 1.56 (2H, m), 1.03 (6H, d, J = 6.6 Hz).

5

Example 110

4-Hydroxy-3-(5-hydroxy-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one

A solution of 4-hydroxy-3-(5-methoxy-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one (Example 109, 10 396 mg, 0.897 mmol) in acetic acid (40 mL) and 48% aqueous hydrobromic acid (10 mL) was stirred while heating under reflux for 64 h. After cooling, the mixture was diluted with water (200 mL) and filtered. The solid was washed with water and dried, then heated in dichloromethane (20 mL). The solid in the warm mixture was filtered off, washed with dichloromethane and dried to give the title compound (38 mg, 10%) as a solid. ¹H NMR 15 (300 MHz, DMSO-d₆) δ 15.42 (1H, br s), 14.42 (1H, br s), 11.48 (1H, s), 8.23 (1H, dd, J = 8.1, 1.5 Hz), 7.91 (1H, m), 7.68 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.49-7.35 (3H, m), 7.26 (1H, dd, J = 7.5, 1.7 Hz), 4.36 (2H, m), 1.81 (1H, m), 1.56 (2H, m), 1.02 (6H, d, J = 6.6 Hz).

Example 111

20 3-(1,1-Dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylpentyl)-1H-quinolin-2-one

a) 1-(3-Methylpentyl)-1H-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione

A solution of isosic anhydride (1.0 g, 6.13 mmol) in methylene chloride (20 mL) was added sequentially triphenyl phosphine (1.77 g, 6.74 mmol) and 3-methyl pentan-1-ol (0.84 mL, 6.74 mmol). Diisopropyl azodicarboxylate (1.33 mL, 6.74 mmol) was added 25 dropwise to the reaction mixture. The reaction was stirred under nitrogen overnight, evaporated onto silica and purified by flash column chromatography (10-50% ethyl acetate in hexanes) to give the title compound (220 mg, 15%). MS(ES+) m/e 248 [M+H]⁺.

30 b) 3-(1,1-Dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylpentyl)-1H-quinolin-2-one

Sodium hydride (24 mg of a 60% suspension in mineral oil, 0.60 mmol) was added to a mixture of the compound from Example 111a) (36.8 mg, 0.15 mmol) and ethyl 1,1-dioxo-2H-benzo-1,2,4-thiadiazinyl-3-acetate (40 mg, 0.15 mmol) in tetrahydrofuran 35 (15.0 mL). The mixture was heated under reflux for 1.5 h, cooled and acidified with acetic

11/24/15

acid. The mixture was then heated under reflux for an additional 1.5 h, cooled and water added. The product was collected, washed with water, diethyl ether and hexanes to give the title compound (25 mg, 39%). ¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) δ 15.3 (s, 1H), 14.4 (s, 1H), 8.30(dd, J=1.5, 8Hz, 1H), 7.95-8.0 (m, 2H), 7.80-7.85 (m, 1H), 7.75 (t, J=8.3Hz, 2H), 7.60 (t, J=7.5Hz, 1H), 7.52 (t, J=7.6Hz, 1H), 4.44 (m, 2H), 1.47-1.75 (m, 3H), 1.27-1.35 (m, 2H), 1.07 (d, J=6.4Hz, 3H), 0.97 (t, J=7.4Hz, 3H). MS(ES+) m/e 426 [M+H]⁺.

Example 112

3-[4-Hydroxy-1-(3-methylbutyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl]-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazine-7-carbaldehyde

The iodide obtained in Example 68a) (350 mg, 0.65 mmol), Pd(OAc)₂ (7.3 mg, 0.03 mmol) and 1,3-bis(diphenylphosphino)propane (13.4 mg, 0.03 mmol) were suspended in DMF (2.5 mL). The mixture was degassed, purged with CO (2x) and then left under a CO atmosphere. Triethylamine (0.227 mL, 1.63 mmol) was then added. After 15 min, Et₃SiH (0.208 mL, 1.303 mmol) was added dropwise over 15 min. The reaction mixture was warmed to 70 °C and stirred for 18 h. After cooling to room temperature, the mixture was poured into NaHCO₃ sat. solution and extracted with CHCl₃. The collected organic layers were washed with water, dried over Na₂SO₄ and evaporated at reduced pressure. The residue was triturated with EtOAc to afford 229 mg (80 %) of the desired product as a white powder. ¹H-NMR (d₆-DMSO) δ 9.91 (s, 1H); 8.27 (d, J = 1.6 Hz, 1H); 8.15 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H); 8.02 (dd, J = 8.5, 1.6 Hz, 1H); 7.57 (t, J = 7.0 Hz, 1H); 7.45 (d, J = 8.5 Hz, 1H); 7.26 (d, J = 8.4 Hz, 1H); 7.12 (t, J = 7.5 Hz, 1H); 4.15-4.10 (m, 2H); 1.82-1.70 (m, 1H); 1.54-1.44 (m, 2H); 1.00 (d, J = 6.6 Hz, 6H). MS(ES+) m/e 440 [M+H]⁺.

25

Example 113

3-(7-Aminomethyl-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-1-(2-cyclopropylethyl)-4-hydroxy-1H-quinolin-2-one

a) 3-(7-Cyano-1,1-dioxo-1,2-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-1-(2-cyclopropylethyl)-4-hydroxy-1H-quinolin-2-one

A mixture of the compound from Example 81 (450 mg, 0.84 mmol), zinc cyanide (295 mg, 2.52 mmol), tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0) (97 mg, 0.084 mmol) and dimethylformamide (9.0 mL) was stirred at 120 °C under nitrogen for 20 h, then cooled and diluted with water (50.0 mL). The solid was filtered, washed with water and dried. The product isolated was triturated with EtOAc, filtered and dried to give the title compound

(345 mg, 77 %) as a white powder. ¹H NMR (d₆-DMSO) δ 8.14-8.11 (m, 2H); 7.97 (d, J =

116/116

7.1 Hz, 1H); 7.62 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H); 7.49 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H); 7.42-7.35 (m, 1H); 7.18 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H); 4.29-4.11 (m, 2H); 1.59-1.42 (m, 2H); 0.85-0.73 (m, 1H); 0.49-0.40 (m, 2H); 0.19-0.08 (m, 2H).

- 5 b) 3-(7-Aminomethyl-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-1-(2-cyclopropylethyl)-4-hydroxy-1H-quinolin-2-one

Palladium (10 % wt. on activated carbon, ca. 20 mg) was added to a suspension of the compound from Example 113a) in 6 mL of AcOH and 0.5 mL of 1 N HCl and the mixture was shaken under H_2 (45 psi) for 20 h. The reaction mixture was diluted with 10 %
 10 MeOH in $CHCl_3$ (20 mL), made basic (pH = 14) by the addition of sodium hydroxide (2.5 N solution in water), and filtered through Celite®. The pH of the filtrate was adjusted to 7.0 by the addition of 3 N HCl and the precipitate was collected by filtration and dried. The solid was recrystallized from DMSO and triturated with diethyl ether/EtOAc to give the title compound as a tan powder (25 mg, 31 %). 1H -NMR (d_6 -DMSO) δ 16.47 (br s, 1H); 8.20
 15 (br s, 2H); 8.13 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H); 7.86 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H); 7.60-7.50 (m, 2H); 7.33 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H); 7.11 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H); 4.17-4.15 (m, 2H); 4.11 (s, 2H); 1.55-1.44 (m, 2H); 0.90-0.78 (m, 1H); 0.47-0.39 (m, 2H); 0.10-0.19 (m, 2H). MS(ES+) m/e 439 $[M+H]^+$.

Example 114

- 20 4-Hydroxy-3-(6-hydroxy-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one

a) 2-Amino-4-methoxybenzenesulfonamide

A 2M solution of ammonia in methanol (10 mL, 20.0 mmol) was added dropwise to a stirred ice-cooled solution of 4-methoxy-2-nitrobenzenesulfonyl chloride (2.52 g, 10.0
 25 mmol) in tetrahydrofuran (30 mL) under nitrogen. After stirring 1 h, the solvent was removed under reduced pressure. The residue was stirred in methanol (30 mL) with palladium-on-charcoal (200 mg of 5%, 0.094 mmol) under hydrogen (1 atm) for 18 h. The hydrogen was removed and the mixture filtered through Celite®. The solvent was removed from the filtrate under reduced pressure to give the title compound (867 mg, 43%) as a
 30 white solid. 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.45 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.08 (2H, br s), 6.31 (1H, d, 2.5 Hz), 6.21 (1H, dd, $J = 8.8, 2.5$ Hz), 5.86 (2H, br s), 3.72 (3H, s).

117/117

b) 4-Hydroxy-3-(6-methoxy-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one

The procedure of Example 55(b) was followed, using 2-amino-4-methoxybenzenesulfonamide in place of 2-amino-5-chlorobenzenesulfonamide, to give the title compound as a solid. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 15.39 (1H, br s), 14.27 (1H, br s), 8.23 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.92 (1H, m), 7.84 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.68 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.47 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.30 (1H, s), 7.11 (1H, dd, J = 8.9, 2.4 Hz), 4.35 (2H, m), 3.93 (3H, s), 1.81 (1H, m), 1.57 (2H, m), 1.02 (6H, d, J = 6.6 Hz).

10 c) 4-Hydroxy-3-(6-hydroxy-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one

The procedure of Example 110 was followed, using 4-hydroxy-3-(6-methoxy-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one in place of 4-hydroxy-3-(5-methoxy-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one to give the title compound as a solid. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 15.35 (1H, br s), 14.12 (1H, br s), 10.85 (1H, s), 8.22 (1H, dd, J = 8.1, 1.5 Hz), 7.91 (1H, m), 7.76 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.68 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.47 (1H, t, J = 7.6 Hz), 6.96 (1H, dd, J = 8.7, 2.2 Hz), 6.87 (1H, d, J = 2.2 Hz), 4.35 (2H, m), 1.80 (1H, m), 1.56 (2H, m), 1.02 (6H, d, J = 6.6 Hz).

20

Example 115

(E)-3-{3-[4-Hydroxy-1-(3-methylbutyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl]-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-7-yl}acrylamide

a) 4-Hydroxy-3-(7-iodo-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one

25 A 1M solution of dimethylaluminum chloride in hexane (1 mL, 1.00 mmol) was injected into a stirred solution of 2-amino-5-iodobenzenesulfonamide (298 mg, 1.00 mmol, A. Gouliasov *et al.*, WO 99/42456, 1999) in dioxane (8 mL) under argon. The mixture was stirred at 100 °C for 2 min, cooled and 3-cyano-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one (Example 45b, 256 mg, 1.00 mmol) added. The mixture was stirred while heating under reflux for 6 h, then cooled. 1M aqueous NaOH (10 mL) was added and the mixture heated under reflux again for 1 h, then cooled slightly and 1M aqueous hydrochloric acid (20 mL) added. After allowing to cool to room temperature, the mixture was diluted with water (20 mL) and the solid filtered, washed with water, dried and purified by

35 chromatography on silica gel (dichloromethane) to give the title compound (121 mg, 23%)

170 N/A

as a white solid. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 14.99 (1H, br s), 14.42 (1H, br s), 8.23-8.19 (2H, m), 8.09 (1H, dd, J = 8.7, 1.9 Hz), 7.92 (1H, m), 7.69 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.54 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.47 (1H, t, J = 7.6 Hz), 4.35 (2H, m), 1.80 (1H, m), 1.56 (2H, m), 1.02 (1H, d, J = 6.6 Hz).

5

b) (E)-3-{3-[4-Hydroxy-1-(3-methylbutyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl]-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-7-yl}acrylamide

A mixture of 4-hydroxy-3-(7-iodo-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one (100 mg, 0.186 mmol), acrylamide (26 mg, 0.372 mmol), palladium acetate (8 mg, 0.036 mmol), sodium acetate (46 mg, 0.558 mmol), dimethylformamide (2 mL) and water (0.5 mL) was stirred at 90 °C under argon for 18 h, then cooled and diluted with 1M aqueous hydrochloric acid (20 mL). The solid was filtered and dried, then dissolved in 1M aqueous potassium carbonate (1 mL) and dimethylformamide (5 mL) and filtered. The filtrate was acidified (1M aqueous hydrochloric acid) and the solid filtered, washed with water and dried. The product was further purified by heating in 1:1 dimethylsulfoxide/dimethylformamide (2 mL), then precipitating with water. After filtering from the cooled mixture, the solid was washed with water and ether, then dried to give the title compound (39 mg, 44%) as a solid. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 15.09 (1H, br s), 14.48 (1H, br s), 8.23 (1H, dd, J = 8.1, 1.4 Hz), 8.11 (1H, s), 7.98-7.89 (2H, m), 7.77 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.69 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.56-7.44 (3H, m), 7.25 (1H, br s), 6.79 (1H, d, J = 15.9 Hz), 4.35 (2H, m), 1.81 (1H, m), 1.57 (2H, m), 1.02 (6H, d, J = 6.6 Hz).

20

Example 116

25 3-(1,1-Dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4,5,6-trihydroxy-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one
a) 5,6-Dimethoxy-1H-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione

A solution of 6-*tert*-Butoxycarbonylamino-2,3-dimethoxy-benzoic acid (prepared by the method of Bengtsson, S.; Högberg, T. *J. Org. Chem.* 1989, 54, 4549) (3.89 g, 13.1 mmol) in anhydrous benzene (30.0 mL) was treated with oxalyl chloride (1.26 mL; 14.4 mmol) and the reaction was heated to reflux for 30 min prior to concentration in vacuo. ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 8.17 (br s, 1H), 7.01 (d, J = 9Hz, 1H), 6.72 (d, J = 9Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.90 (s, 3H). MS(ES+) m/e 224 [M+H]⁺.

30

119

b) 5,6-Dimethoxy-1-(3-methyl-butyl)-1*H*-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione

- A solution of the compound from Example 116a) (3 g, 13.1 mmol) in anhydrous dimethylformamide (20.0 mL) was treated with sodium hydride (60% dispersion in mineral oil) (0.681 g; 17.0 mmol) followed by 1-bromo-3-methylbutane (2.35 mL, 19.7 mmol). The reaction was stirred at room temperature for 18h and then poured into 1M aqueous hydrochloric acid. The resulting precipitate was filtered, washed with H₂O, and dried in vacuo to give the title compound as a pale-yellow solid (1.3 g, 33%, 2 steps). ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.31 (d, *J* = 9Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 9Hz, 1H), 4.04-3.98 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 1.74 (dq, *J* = 7, 13Hz, 1H), 1.65-1.58 (m, 2H), 1.01 (d, *J* = 7Hz, 6H). MS(ES+) *m/e* 294 [M+H]⁺.

c) 3-(1,1-Dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-5,6-dimethoxy-1-(3-methylbutyl)-1*H*-quinolin-2-one

- A solution of the compound from Example 116b) (0.328 g, 1.12 mmol) and ethyl 1,1-dioxo-2*H*-benzo-1,2,4-thiadiazinyl-3-acetate (0.300 g, 1.12 mmol) in anhydrous tetrahydrofuran (10.0 mL) was treated with sodium hydride (60% dispersion in mineral oil) (0.179 g; 4.47 mmol). The reaction was heated under reflux for 2.5h, cooled to room temperature, and acetic acid (2.0 mL) was added. The reaction was again heated under reflux for 1h then cooled to room temperature and poured into 1M aqueous hydrochloric acid. The resulting precipitate was filtered and washed with warm methanol to give the title compound as a pale-yellow solid (0.267 g, 51%). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 14.8 (s, 1H), 14.3 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7.78 (t, *J* = 8Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 9Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7.56 (t, *J* = 8Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 9Hz, 1H), 4.31 (m, 2H), 3.91 (s, 6H), 1.79 (m, 1H), 1.54 (m, 2H), 1.01 (d, *J* = 6Hz, 6H). MS(ES+) *m/e* 472 [M+H]⁺.

d) 3-(1,1-Dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4,5,6-trihydroxy-1-(3-methylbutyl)-1*H*-quinolin-2-one

- A solution of the compound from Example 116c) (0.200 g, 0.424 mmol) in glacial acetic acid (20.0 mL) was treated with aqueous hydrogen bromide (48%, 4 mL) and heated to reflux for 18h. The reaction was cooled to room temperature and treated with H₂O (25 mL). The resulting precipitate was filtered and dried in vacuo to give the title compound as a yellow solid (0.175 g, 93%). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 14.1 (s, 1H), 7.89 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7.74 (t, *J* = 7Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7.51 (t, *J* = 7Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 8Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 8Hz, 1H), 4.22 (m, 2H), 1.76-1.71 (m, 1H), 1.57 (m, 2H), 0.98 (d, *J* = 6Hz, 6H). MS(ES+) *m/e* 444 [M+H]⁺.

120 Hec

Example 117

3-(1,1-Dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methoxybutyl)-1H-quinolin-2-one

- 5 Following the procedures of Examples 28a) and 28b) except substituting 3-methoxy-1-butanol for cyclopentanemethanol, the title compound was obtained (388 mg, 56 %) as pale yellow crystals after washing the precipitate with H₂O, hexanes and Et₂O. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 15.23 (s, 1H); 14.59 (s, 1H); 8.30 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H); 8.01 (d, J = 7.9 Hz, 1H); 7.77 (ddd, J = 8.6, 7.2, 1.5 Hz, 1H); 7.66-7.60 (m, 1H); 7.57 (d, J = 8.6 Hz, 1H);
10 7.48-7.29 (m, 3H); 4.52-4.35 (m, 2H); 3.54-3.47 (m, 1H); 3.41 (s, 3H); 1.94-1.83 (m, 2H); 1.24 (d, J = 6.1 Hz, 3H). MS(ES+) m/e 428 [M+H]⁺.

Example 118

- 15 3-(1,1-Dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(pyridin-3-ylmethyl)-1H-quinolin-2-one

- Following the procedures of Examples 28a) and 28b) except substituting 3-pyridylcarbinol for cyclopentanemethanol, the title compound was obtained (185 mg, 50 %) as the hydrochloride salt as a white powder after washing the precipitate with H₂O, Et₂O and hexane. ¹H-NMR (d₆-DMSO) δ 14.12 (s, 1H); 8.83 (br s, 1H); 8.69 (br s, 1H); 8.27 (dd, J =
20 8.1, 1.5 Hz, 1H); 8.10 (d, J = 7.7 Hz, 1H); 7.97 (d, J = 7.9 Hz, 1H); 7.85-7.76 (m, 2H); 7.70-7.54 (m, 4H); 7.49 (t, J = 7.5 Hz, 1H); 5.77 (s, 2H). MS(ES+) m/e 433 [M+H]⁺. Anal. (C₂₂H₁₆N₄O₄SHCl) calcd. C, 56.35; H, 3.65; N, 11.95. Found: C, 56.15; H, 3.73; N, 11.91.

- 25 Example 119

3-(1,1-Dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(pyridin-4-ylmethyl)-1H-quinolin-2-one

- Following the procedures of Examples 28a) and 28b) except substituting 4-pyridylcarbinol for cyclopentanemethanol, the title compound was obtained (151 mg, 41 %) as the hydrochloride salt as a white powder after washing the precipitate with H₂O, Et₂O, 2
30 mL EtOAc and hexane. ¹H-NMR (d₆-DMSO) δ 14.04 (s, 1H); 8.76 (d, J = 6.5 Hz, 2H); 8.29 (dd, J = 8.0, 1.3 Hz, 1H); 7.97 (d, J = 7.8 Hz, 1H); 7.84-7.76 (m, 4H); 7.67 (d, J = 8.0 Hz, 1H); 7.60-7.47 (m, 3H); 5.86 (s, 2H). MS(ES+) m/e 433 [M+H]⁺. Anal. (C₂₂H₁₆N₄O₄SHCl) calcd. C, 56.35; H, 3.65; N, 11.95. Found: C, 56.30; H, 3.63; N,
35 11.89.

12/7/01

Example 120

3-(1,1-Dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-(5,6-methylenedioxy)-1H-quinolin-2-one

- 5 A solution of the compound from Example 116d) (0.037 g, 0.083 mmol) in anhydrous dimethylformamide (3.0 mL) was treated with potassium carbonate (0.115 g, 0.834 mmol) and methylene chloride (0.027 mL, 0.417 mmol) and heated to 105 °C for 18h. Additional methylene chloride (0.020 mL, 0.312 mmol) was added and the reaction was heated at 105 °C for an additional 6h. The reaction was cooled to room temperature and
10 quenched with 1M aqueous hydrochloric acid and diluted with brine. The product was extracted with ethyl acetate, dried over magnesium sulfate, filtered, concentrated in vacuo, and purified via flash column chromatography (50-100% ethyl acetate in hexanes) to give the title compound as a light yellow solid (0.020 g, 53%). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 15.4 (s, 1H), 14.4 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8Hz, 1H), 7.72 (t, J = 8Hz, 1H), 7.65 (d, J = 9Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8Hz, 1H), 7.27 (t, J = 8Hz, 1H), 7.22 (d, J = 9Hz, 1H), 6.17 (s, 2H), 4.14 (m, 2H), 1.74-1.67 (m, 1H), 1.48 (m, 2H), 0.98 (d, J = 7Hz, 6H). MS(ES+) m/e 456 [M+H]⁺.

Example 121

- 20 3-(1,1-Dioxo-7-(2-oxo-2-pyridin-3-ylethoxy)-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one

- Sodium hydride (48 mg of a 60% oil suspension, 1.20 mmol) was added to a stirred solution of 4-hydroxy-3-(7-hydroxy-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one (Example 64, 100mg, 0.234 mmol) in
25 dimethylformamide (1 mL) at 70 °C under argon. After 5 min, 3-(bromoacetyl)pyridine hydrobromide (105 mg, 0.374 mmol) was added in one portion and the mixture stirred at 70 °C for 2 h, then cooled, diluted with aqueous hydrochloric acid and extracted with ethyl acetate. The extracts were washed with 0.1M aqueous potassium carbonate, water, 1M aqueous hydrochloric acid, and brine, then dried (magnesium sulfate) and evaporated under
30 reduced pressure. The residue was slurried with hot ether, cooled and the solid filtered, washed with ether and dried to give the title compound (42 mg, 33%) as a solid. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 15.25 (1H, br s), 14.29 (1H, br s), 9.24 (1H, d, J = 1.7 Hz), 8.88 (1H, dd, J = 4.8, 1.6 Hz), 8.39 (1H, m), 8.22 (1H, dd, J = 8.1, 1.5 Hz), 7.91 (1H, m), 7.75-7.59 (4H, m), 7.50-7.44 (2H, m), 5.86 (2H, s), 4.36 (2H, m), 1.81 (1H, m), 1.57 (2H, m),
35 1.02 (6H, d, J = 6.6 Hz).

122
4/12

Example 122

4-Hydroxy-1-(3-methylbutyl)-3-(4-methyl-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-1-quinolin-2-one

5 a) 4-methyl-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-one

N-Methylaniline (4.21 g, 39.3 mmol) in nitroethane (10 ml) was added dropwise to a solution of chlorosulfonyl isocyanate (4.2 ml, 48.45 mmol) in nitroethane (50 ml) stirred at -40°C. After 5 minutes, aluminum chloride (6.53 g, 49 mmol) was added and the mixture was immediately transferred to an oil bath, previously heated to 110°C. The mixture was stirred at this temperature for 20 minutes then poured onto ice to give the title compound as a solid (5.3 g, 63 %). ¹H NMR (300MHz, d₆-DMSO) δ 7.86 (dd, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.39 (m, 1H), 3.43 (s, 3H).

15 b) 2-Methylaminobenzene sulfonamide

The compound from Example 122a (5.25 g, 24 mmol) was heated in 50% sulfuric acid (25 ml) at 130°C until dissolved. The mixture was poured onto ice and taken to pH 8 with sodium hydroxide solution. The title compound slowly crystallized (2.25 g, 50%). ¹H NMR (300MHz, d₆-DMSO) δ 7.79 (dd, J = 1 and 8 Hz, 1H), 7.45 (m, 1H), 6.79 (m, 1H), 5.70 (br. s, NH), 4.85 (br. s, NH₂, 2H), 2.90 (s, 3H).

20 c) *N*-Methyl-*N*-(2-sulfamoylphenyl)malonamic acid ethyl ester

A mixture of the compound from Example 122b (1.0 g, 5.36 mmol) and pyridine (0.5 ml, 38 mmol) was stirred in chloroform (10 ml) and treated with ethyl 3-chloro-3-oxopropionate (0.75 ml, 5.85 mmol). The mixture was stirred overnight, poured into 1 molar hydrochloric acid and extracted into dichloromethane and concentrated. Purification using flash chromatography (silica gel, 2% methanol in dichloromethane) gave the title compound (1.3 g, 81%). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 8.10 (m, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 5.72 (s, NH), 5.61 (s, NH), 4.28 (dq, 1H), 4.10 (q, 1H), 3.56-3.77 (4 lines, 1H), 3.31 (d, 3H), 3.0-3.23 (4 lines, 1H), 1.32 (t, 1.5H), 1.20 (t, 1.5H).

30 d) (4-Methyl-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl) acetic acid ethyl ester

The compound from Example 122c (1.1 g, 7.6 mmol) was heated under reflux in phosphorus oxychloride (5 ml) for 2 hours. The mixture was poured onto ice, neutralized with sodium hydrogen carbonate solution and extracted with dichloromethane. Evaporation gave an oil that crystallized to give the title compound (650 mg, 63%). ¹H NMR (300MHz,

1231
A/123

δ 8.12 (m, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.80 (m, 1H), 4.41 (q, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.26 (s, 2H), 1.45 (t, 3H).

5 e) 4-Hydroxy-1-(3-methylbutyl)-3-(4-methyl-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-1-quinolin-2-one

Sodium hydride (160 mg of a 60% suspension in oil, 4.0 mmol) was added to a suspension of the compound from Example 122d (295 mg, 1.0 mmol) in anhydrous dioxane (10 mL). After 10 minutes, 1-(3-methylbutyl)-1H-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione (233 mg, 1.0 mmol) was added and the mixture was heated under reflux for 2 hours. The mixture
10 was cooled, acidified with acetic acid and heated under reflux for an additional 3 hours. Dilution with water gave the title compound as a solid (150 mg, 35%). ^1H NMR (300MHz, d_6 -DMSO) δ 11.94 (br. s, 1H), 8.12 (dd, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.50-7.86 (m, 5H), 7.35 (m, 1H), 4.20 (m, 2H), 3.54 (d, 3H), 1.72 (m, 1H), 1.51 (m, 2H), 0.98 (m, 6H).

15 Example 123

3-(1,1-Dioxo-7-methyl-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one

a) 3-(1,1-Dioxo-7-methyl-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-acetic acid ethyl ester

A suspension of 2-amino-5-methyl-benzensulfonamide (Gizard, Y.; Atkinson, J. G.; Rokach, J. *J. Chem. Soc., Perkin I* 1979, 1043-1047) (500 mg, 2.69 mmol) and pyridine
20 (0.218 mL, 2.69 mmol) in CH_2Cl_2 (10 mL) cooled at 0 °C was treated with $\text{ClCOCH}_2\text{COOEt}$, warmed to room temperature and stirred for 18 h. The solvent was then evaporated at reduced pressure and the residue was partitioned between 1 N HCl and EtOAc. The organic layer was separated, washed with water, brine, dried over MgSO_4 and
25 evaporate at reduced pressure. The residue was triturated with hexane/EtOAc 1:1 to afford 560 mg of *N*-(4-methyl-2-sulfamoyl-phenyl)-malonamic acid ethyl ester. MS(ES+) m/e 301 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

A suspension of *N*-(4-Methyl-2-sulfamoyl-phenyl)-malonamic acid ethyl ester (560 mg, 1.86 mmol) in 10 % aq. NaHCO_3 (10 mL) was warmed to 45°C until all the solid went
30 into solution. The reaction mixture was then stirred at room temperature for 20 min, treated with 1 N HCl to pH = 7 and the solid formed was collected by filtration to afford 70 mg (13 %) of the title compound as a white powder.

12/24

b) 3-(1,1-Dioxo-7-methyl-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one

A suspension of the compound obtained in Example 123a) (66 mg, 0.234 mmol), 1-(3-methyl-butyl)-1H- benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione (54.5 mg, 0.234 mmol) and NaH (37.4 mg of a 60 % suspension in mineral oil, 0.936 mmol) in THF (5 mL) was heated under reflux for 2.5 h, cooled to room temperature, treated with AcOH (1 mL) and heated under reflux for 1.5 h. After cooling, the reaction mixture was poured into 1 N HCl and diluted with water. The solid formed was collected by filtration, washed with water, Et₂O and triturated with EtOAc (2 x) to afford 15 mg (15 %) of the title compound as a tan powder.

¹H-NMR (d₆-DMSO) δ 15.28 (s, 1H); 14.51 (s, 1H); 8.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H); 7.90 (t, J = 7.9 Hz, 1H); 7.76 (s, 1H); 7.68 (d, J = 8.6 Hz, 1H); 7.63-7.58 (m, 2H); 7.46 (t, J = 7.5 Hz, 1H); 4.36-4.32 (m, 2H); 2.44 (s, 3H); 1.80 (sept, J = 6.7 Hz, 1H); 1.58-1.52 (m, 2H); 1.01 (d, J = 6.6 Hz, 6H). MS(ES+) m/e 426 [M+H]⁺.

Example 124

3-(1,1-Dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-hydroxypropyl)-1H-quinolin-2-one

The procedure of Examples 9a) and 9b) (except substituting 3-(bromopropoxy)-*tert*-butyldimethylsilane for 4-bromo-1-butene) was followed for the preparation of the title compound with the following modification: after addition of AcOH and heating under reflux for 1.5 h, the reaction mixture was cooled, treated with 1 mL of water and 2.5 mL of AcOH and heated under reflux for 18 h. The suspension was then cooled, poured into 1 N HCl and the solid collected by filtration and purified by flash chromatography on silica gel (3 % to 10 % gradient 10 % MeOH in CHCl₃/CHCl₃) to give the title compound (51 mg, 14 %) as white crystals.

¹H-NMR (d₆-DMSO) δ 15.20 (br s, 1H); 14.41 (br s, 1H); 8.22 (dd, J = 8.1, 1.4 Hz, 1H); 7.98-7.69 (m, 5H); 7.57 (t, J = 7.5 Hz, 1H); 7.47 (t, J = 7.5 Hz, 1H); 4.75 (br s, 1H); 4.41 (t, J = 7.4 Hz, 2H); 3.59 (t, J = 6.0 Hz, 1H); 1.89-1.85 (m, 2H). MS(ES+) m/e 400 [M+H]⁺.

Example 125

3-(1,1-Dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-6-(2-hydroxybutoxy)-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one

2-Ethylloxirane(0.02 mL, 0.24 mmol) was added to a mixture of the compound from Example 59c) (50 mg, 0.12 mmol), potassium carbonate(138 mg, 1.0 mmol) and potassium iodide(64.5 mg, 0.4 mmol) in dimethylformamide (5.0 mL). The mixture was heated at 85°C under nitrogen for overnight. The mixture was cooled, water added and extracted by

ethyl acetate. The organic extracts was washed with water, dried over magnesium sulfate, filtered and evaporated to give a brown oil. Purification by flash chromatography (0-10% methanol in chloroform) gave the title compound. (25 mg, 39%).

¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) δ 8.44 (s, 1H), 7.50-7.60 (m, 2H), 7.35-7.45 (m, 2H), 7.15

5 (q, 2H), 3.95 (m, 2H), 3.72 (d, 2H), 3.60 (m, 1H), 1.0-1.60 (m, 5H), 0.85 (m, 9H).

MS(ES+) m/e 500 [M+H]⁺.

Example 126

10 3-(7-Dimethylamino-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one

a) 3-(7-Amino-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one

15 Following the procedure in Example 69, except substituting the product of Example 21a (3-(1,1-dioxo-7-nitro-1,2-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one) for that of 67b (1-(2-cyclopropylethyl)-3-(1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-6-nitro-1H-quinolin-2-one), the title compound was obtained in 69%. ¹H NMR (d₆-DMSO) δ 15.5 (s, 1H), 14.1 (s, 1H), 8.2 (dd, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.4-7.5 (2H, m), 6.91-6.97 (m, 2H), 5.85 (s, 2H), 4.38 (m, 2H), 1.8 (m, 1H), 1.5 (m, 2H), 1.02 (d, 6H). MS(ES+) m/e 427 [M+H]⁺.

20

b) 3-(7-Dimethylamino-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one

25 Following the procedure reported for Example 72, except using the product of Example 126a in place of the product of Example 69, the title compound was isolated and purified by chromatography (ODS silica, gradient 10-90% acetonitrile/water, 0.01% TFA) (15%). ¹H NMR (d₆-DMSO) δ 15.5 (s, 1H), 14.1 (s, 1H), 8.2 (1H), 7.89 (m, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.4-7.5 (2H, m), 6.91-6.97 (m, 2H), 4.38 (m, 2H), 3.6 (s, 6H), 1.8 (m, 1H), 1.5 (m, 2H), 1.02 (d, 6H). MS(ES+) m/e 455 [M+H]⁺.

30

Example 127

3-[7-[(2R)-Aminobutoxy]-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl]-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one

a) (R)-N-*tert*-Butyl-2-amino-1-butanol

35 A solution of (R)-2-amino-1-butanol (4.95 g, 55.5 mmol) and di-*tert*-butyl-dicarbonate (12.73 g, 58.3 mmol) in dichloromethane (50 mL) was stirred at room

126 / 126

temperature for 18 h. The resulting reaction mixture was then washed with water and the organic layer was concentrated to give the title compound as a clear gum (10.50g, 100%).
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4.5 (t, 1H), 3.4-3.2 (m, 3H), 1.4 (s, 9H), 0.8 (t, 3H).

5 b) Methanesulfonic acid (R)-2-*tert*-butoxycarbonylamino-butyl ester

A solution of the compound from Example 127a) (0.946 g, 5.0 mmol), triethyl amine (0.51 g, 5.0 mmol) and methanesulfonyl chloride (0.573 g, 5.00 mmol) was stirred at room temperature for 18 h. The solution was washed with water and the organic layer was dried and concentrated to give the title compound as white crystals (100 mg, 75%).

10 c) 3-[7-[(2R)-Aminobutoxy]-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl]-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one

A solution of the compound from Example 64 (86 mg, 0.2 mmol) and the compound from Example 127b) (52 mg, 0.2 mmol) in anhydrous DMF (1.5 mL) was treated with sodium hydride (24 mg of a 60% suspension in mineral oil, 0.6 mmol) and potassium iodide (12 mg, 0.07 mmol). The resulting reaction mixture was stirred at 100 °C for 18 h and concentrated to give a gum. The gum was purified by HPLC to give the title compound as white powder (20 mg, 20%).
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.2 (d, 1H), 7.9 (t, 1H), 7.7 (m, 2H), 7.5 (t, 1H), 7.4 (m, 1H), 6.8 (d, 1H), 4.4 (m, 2H), 4.0 (d, 2H), 1.8-1.5 (m, 4H), 1.0 (m, 6H), 0.9 (t, 3H), MS(ES+) m/e 499 (M+H).

20

Example 128

3-(1,1-Dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(4-nitrobenzyl)-1H-quinolin-2-one

Following the procedure of Examples 9a) and 9b) except substituting 4-nitrobenzyl bromide for 4-bromo-1-butene, the title compound (109 mg, 34 %) was obtained as a yellow powder after titration in EtOAc. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 15.31 (br s, 1H); 14.17 (br s, 1H); 8.27 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H); 8.19 (d, J = 8.8 Hz, 2H); 7.96 (d, J = 7.5 Hz, 1H); 7.83-7.68 (m, 3H); 7.60-7.44 (m, 5H); 5.50 (s, 2H). MS (ES+) m/e 477 [M+H]⁺.

30

Example 129

1-(6-Aminopyridin-3-ylmethyl)-3-(1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1H-quinolin-2-one

Following the procedure of Examples 9a) and 9b) except substituting (5-bromomethyl-pyridin-2-yl)-carbamic acid *tert*-butyl ester (Linachoten, M.; Polla, M.; Svansson, P. PCT Int. Application WO 0066557, 2000) for 4-bromo-1-butene, the title

35

127
1/12

compound was obtained after removal of the protecting group. The solid was suspended in EtOAc (3 mL) and 3 M HCl (2 mL) for 72 h, the solvent was removed under reduced pressure and the residue was taken up in 4 M HCl in dioxane (8 mL) and stirring was continued for 48 h. After pouring the mixture in water, collecting the solid by filtration and triturating the solid in EtOAc, the title compound was obtained as a tan powder (164 mg, 31 %)

5 as the hydrochloride salt. ¹H-NMR (d₆-DMSO) δ 14.63 (br s, 1H); 14.17 (s, 1H); 8.25 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H); 8.04 (br s, 2H); 8.01 (d, J = 1.5 Hz, 1H); 7.95 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H); 7.91 (dd, J = 9.2, 2.2 Hz, 1H); 7.84 (ddd, J = 8.6, 7.1, 1.5 Hz, 1H); 7.79 (ddd, J = 8.3, 7.4, 1.3 Hz, 1H); 7.68 (dd, J = 7.4, 2.0 Hz, 1H); 7.58 (ddd, J = 7.9, 7.2, 0.9 Hz, 1H); 7.49-7.45 (m, 1H); 6.97 (d, J = 9.2 Hz, 1H); 5.52 (s, 2H). MS (ES+) m/e 448 [M+H]⁺.

10

Example 130

1-(4-Bromobenzyl)-3-(1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1H-quinolin-2-one

15 Following the procedure of Examples 9a) and 9b) except substituting 4-bromobenzyl bromide for 4-bromo-1-butene, the title compound (274 mg, 51 %) was obtained as white crystals after recrystallization from DMSO. ¹H-NMR (d₆-DMSO) δ 15.28 (br s, 1H); 14.10 (s, 1H); 8.13 (dd, J = 8.1, 1.1 Hz, 1H); 7.85 (d, J = 7.8 Hz, 1H); 7.70-7.65 (m, 2H); 7.57 (d, J = 8.1 Hz, 1H); 7.47 (t, J = 7.8 Hz, 1H); 7.44-7.40 (m, 3H); 7.34 (t, J = 7.6 Hz, 1H); 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 2H); 5.51 (s, 2H). MS (ES+) m/e 510 [M+H]⁺.

20

Example 131

1-(3-Bromobenzyl)-3-(1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1H-quinolin-2-one

25 Following the procedure of Examples 9a) and 9b) except substituting 3-bromobenzyl bromide for 4-bromo-1-butene, the title compound (232 mg, 43 %) was obtained as white crystals after trituration in EtOAc. ¹H-NMR (d₆-DMSO) δ 15.25 (br s, 1H); 14.12 (s, 1H); 8.17 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H); 7.89 (d, J = 7.5 Hz, 1H); 7.75-7.69 (m, 2H); 7.61 (d, J = 7.8 Hz, 1H); 7.52-7.46 (m, 3H); 7.42-7.35 (m, 2H); 7.24-7.18 (m, 2H); 5.58 (s, 2H). MS (ES+) m/e 510 [M+H]⁺.

30

128
Hos

Example 132

1-(2-Cyclopropylethyl) 6-fluoro-4-hydroxy-3-(7-methoxy-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-1-quinolin-2-one

a) 7-methoxy-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-one

- 5 4-Anisidine (20 g, 162 mmol) in nitroethane (100 ml) was added dropwise to a solution of chlorosulfonyl isocyanate (17 ml, 195 mmol) in nitroethane (150 ml) stirred at -40°C. After 5 minutes, aluminum chloride (28 g, 210 mmol) was added and the mixture was immediately transferred to an oil bath, previously heated to 110°C. The mixture was stirred at this temperature for 20 minutes then poured onto ice to give the title compound as
10 a purple solid (24 g, 65%). ¹H NMR (300MHz, d₆-DMSO) δ 11.14 (s, NH), 7.20 (m, 3H), 3.81 (s, 3H).

b) 2-Amino-5-methoxybenzene sulfonamide

- The compound from Example 132a (3.2 g, 14 mmol) was heated in 50% sulfuric
15 acid (25 ml) at 130°C until dissolved. The mixture was poured onto ice, neutralized and extracted into ethyl acetate. Evaporation of the solvent gave the title compound (2.0 g, 70%). ¹H NMR (300MHz, d₆-DMSO) δ 7.25 (s, NH₂, 2H), 7.11 (d, J = 3 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 3 and 9 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 9 Hz, 1H), 5.44 (s, NH₂, 2H), 3.67 (s, 3H).

20 c) N-(4-Methoxy-2-sulfamoylphenyl)malonamic acid ethyl ester

- A mixture of the compound from Example 134b (9.1 g, 45 mmol) and diethyl malonate (14 ml, 92 mmol) were heated together at 160°C for 1 hour. The mixture was cooled and diluted with ether to give the title compound as a solid (8.5 g, 60%). ¹H NMR (300MHz, d₆-DMSO) δ 9.44 (s, NH), 7.75 (d, J = 9 Hz, 1H) 7.51 (s, NH₂, 2H), 7.37 (d, J =
25 3 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 3 and 9 Hz, 1H), 4.14 (q, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.57 (s, 2H), 1.23 (t, 3H).

d) (7-Methoxy-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-acetic acid ethyl ester

- The compound from Example 132c (2.4 g, 7.6 mmol) was heated under reflux in
30 phosphorus oxychloride (50 ml) for 2.5 hours. The solvent was evaporated and the residue dissolved in ethyl acetate. The solution was neutralized, washed with 2M hydrochloric acid, dried and evaporated to a solid. Trituration with ether gave the title compound (1.8 g, 79%). ¹H NMR (300MHz, d₆-acetone) δ 11.10 (s, NH), 7.26-7.80 (m, 3H), 4.32 (q, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.26 (s, 2H), 1.49 (t, 3H).

129
#129

e) 1-(2-Cyclopropylethyl) 6-fluoro-4-hydroxy-3-(7-methoxy-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-1-quinolin-2-one

5 A mixture of the compound from Example 132d (130 mg, 0.44 mmol) and the compound from Example 74b (109 mg, 0.44 mmol) in anhydrous tetrahydrofuran (10 ml) under argon was treated with sodium hydride (60% suspension in mineral oil) (80 mg, 2.0 mmol) and heated under reflux for 1 hour. The mixture was acidified with acetic acid and heated under reflux for an additional 1 hour. The solvent was partially removed and the mixture diluted with water. The solid was collected, washed with water, ether and hexane to
10 give the title compound (110 mg, 55%). ¹H NMR (300MHz, d₆-DMSO) δ 15.21 (br.s, 1H), 14.54 (br.s, 1H), 7.71-7.82 (m, 2H), 7.58-7.69 (m, 2H), 7.27 (m, 2H), 4.32 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 1.49 (m, 2H), 0.72 (m, 1H), 0.30 (m, 2H), 0.00 (m, 2H).

Example 133

15 3-(7-Benzylamino-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one

In a dried sealed tube under argon was added copper iodide (10 mg, 0.05 mMol), K₃PO₄ (425 mg, 2.0 mMol), isopropanol (1 ml), ethylene glycol (111 μl, 2.0 mMol), benzyl amine (131 μl, 1.2 mMol) and 4-hydroxy-3-(7-iodo-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one. The tube was sealed
20 and heated at 80°C for 14h. Water was added and the resulting mixture extracted 3 times with diethyl ether. The organic phase was washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and evaporated to residue. The crude material was purified by chromatography (silica, gradient 0-10% methanol/chloroform) to give the product as a white solid (25.9 mg, 25%).
25 MS(ES+) m/e 517 [M+H]⁺.

Example 134

(E)-3-{3-[1-(2-Cyclopropylethyl)-6-fluoro-4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydro-quinolin-3-yl]-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-7-yl}acrylamide

30 a) 1-(2-Cyclopropylethyl)-3-(1,1-Dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-7-iodo-3-yl)-6-fluoro-4-hydroxy-1H-quinolin-2-one

Sodium hydride (133 mg of 60% suspension in mineral oil, 2.0 mmol) was added to a mixture of 3-(2-cyclopropylethyl)-6-fluorobenzo[d][1,3]oxazin-4-one (125 mg, 0.5 mmol) and ethyl (7-iodo-1,1-dioxo-1,2-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)acetate (197 mg,
35 0.5 mmol) in tetrahydrofuran (15.0 mL). The mixture was heated under reflux for 1.5h,

130 4/180

cooled and acidified with acetic acid. The mixture was then heated under reflux for an additional 1.5h, cooled then quenched with water. The product was collected, washed with water, diethyl ether then hexanes to give the title compound (150 mg, 54%) as yellow powder. MS(ES+) m/e 554 [M+H]⁺.

5

b) (E)-3-{3-[1-(2-Cyclopropylethyl)-6-fluoro-4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydro-quinolin-3-yl]-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-7-yl}acrylamide

The mixture of the compound from Example 134a) (103 mg, 0.18 mmol), acrylamide (26 mg, 0.36 mmol), sodium acetate trihydrate (46 mg, 0.36 mmol), palladium acetate (8 mg), water (0.5 mL) and DMF (2 mL) was stirred at 80°C for 18 h before cooled and diluted with water and filtered. The grey precipitate was washed with water and diethyl ether to give the desired product (87 mg, 94%). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 14.5 (broad, 1H), 14.0 (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.9-7.4 (m, 5H), 7.1 (s, 1H), 6.7 (d, 1H), 4.4 (m, 2H), 1.5 (m, 2H), 0.8 (m, 2H), 0.4 (d, 2H), 0.0 (d, 2H). MS(ES+) m/e 497 (M+H).

15

Example 135

3-{3-[1-(2-Cyclopropylethyl)-6-fluoro-4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl]-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-7-yl}propionamide

The mixture of the compound from Example 134b) (25 mg, 0.05 mmol) in DMF (5 mL) with 10% palladium on charcoal (100 mg) was shaken under an atmosphere of hydrogen at 50 psi for 4 days. The mixture was filtered through Celite®, washed through DMF and evaporated to a solid. The residue was purified by chromatography (ODS silica, gradient, 0-90% acetonitrile/water (0.01%TFA)) to give the title compound as a white powder (5 mg, 20%). MS(ES+) m/e 499 (M+H).

25

Example 136

1-(2-Cyclopropylethyl)-6-fluoro-4-hydroxy-3-(7-hydroxy-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-1H-quinolin-2-one

a) (7-Hydroxy-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)acetic acid ethyl ester

A mechanically stirred suspension of the compound from Example 132d) (17.0 g, 57 mmol) in 1,2-dichloroethane (800 ml) was cooled in an ice bath (5-10°C) under nitrogen. A solution of boron tribromide (200 ml of a 1 molar solution in dichloromethane) was added dropwise over 20 minutes, the ice bath removed and the mixture stirred at ambient temperature for 3 hours. The mixture was poured onto ice, the organic layer separated and the aqueous layer extracted thrice with ethyl acetate. The combined organic solutions were

35

131 4/13/

washed with brine, dried and evaporated to a foam. The product was dissolved in ethanol (100 ml) and sulfuric acid (1 ml) was added. The mixture was heated under reflux for 45 minutes, partially evaporated and diluted with ethyl acetate. The solution was washed with water and the aqueous layer extracted with ethyl acetate. The combined organic solutions
 5 were dried and evaporated to an oil. Crystallisation from dichloromethane gave the title compound as a grey solid (6.3 g, 39%). ¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) δ 12.07 (s, 1H), 10.17 (s, 1H), 7.02-7.29 (m, 3H), 4.15 (q, 2H), 1.21 (t, 3H).

b) 1-(2-Cyclopropylethyl)-6-fluoro-4-hydroxy-3-(7-hydroxy-1,1-dioxo-1,4-
 10 dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-1H-quinolin-2-one

Following the procedure for Example 132, except substituting the compound from Example 135a for the compound from Example 136a, gave the title compound as a yellow solid (105 mg, 28%). ¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) δ 15.25 (s, 1H), 14.14 (s, 1H), 10.31 (s, 1H), 7.62-7.81 (m, 3H), 7.50 (d, 1H), 7.08 (m, 2H), 4.33 (m, 2H), 1.50 (m, 2H), 0.73 (m,
 15 1H), 0.33 (m, 2H), 0.00 (m, 2H).

Example 137

{3-[1-(2-Cyclopropylethyl)-6-fluoro-4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl]-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-7-yloxy}acetonitrile
 20 A suspension of the compound from Example 136b (95 mg, 0.21 mmol) in dimethylformamide (5 ml) was treated with sodium hydride (24 mg of a 60 % suspension in oil, 0.6 mmol) and stirred (with gentle warming) until the anion formed. Bromoacetonitrile (30 μ l, 0.43 mmol) was slowly added and the mixture was stirred at 60°C for 2 hours. The mixture was acidified with acetic acid, diluted with water and the title compound collected
 25 as a tan solid (90 mg, 87%). ¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) δ 15.25 (s, 1H), 14.16 (s, 1H), 7.60-7.82 (m, 4H), 7.46 (d, 1H), 7.40 (m, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.33 (m, 2H), 1.50 (m, 2H), 0.73 (m, 1H), 0.33 (m, 2H), 0.00 (m, 2H).

Example 138

{3-[1-(2-Cyclopropylethyl)-6-fluoro-4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl]-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-7-yloxy}acetamide
 30

Following the procedure of Example 137, except substituting 2-bromoacetamide for bromoacetonitrile, gave the title compound as a yellow solid (45 mg, 39%). ¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) δ 15.30 (s, 1H), 14.15 (s, 1H), 7.50-7.85 (m, 5H), 7.29 (m, 3H), 4.50 (s, 2H), 4.33 (m, 2H), 1.51 (m, 2H), 0.73 (m, 1H), 0.31 (m, 2H), 0.00 (m, 2H).
 35

132 1/132

Example 139

3-(1,1-Dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(2-methylcyclopropylmethyl)-1H-quinolin-2-one

- 5 Following the procedures of Examples 28a) and 28b) except substituting 2-methylcyclopropanemethanol for cyclopentanemethanol, the title compound was obtained (385 mg, 54 %) as a white powder, after washing the precipitate with H₂O, hexanes and Et₂O and trituration from EtOAc (2 x). NMR analysis showed a 94:6 ratio of methyl stereoisomers with the data for the major stereoisomer (relative stereochemistry unknown) given below. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 15.26 (s, 1H); 14.59 (s, 1H); 8.31 (dd, J = 8.1, 1.4 Hz, 1H); 7.98 (dd, J = 7.9, 0.5 Hz, 1H); 7.75 (ddd, J = 8.5, 7.1, 1.5 Hz, 1H); 7.62 (ddd, J = 8.2, 7.4, 1.4 Hz, 1H); 7.53 (d, J = 8.6 Hz, 1H); 7.46-7.42 (m, 1H); 7.38-7.34 (m, 1H); 7.30 (d, J = 8.1 Hz, 1H); 4.28 (d, J = 6.5 Hz, 2H); 1.01 (s, 3H); 0.99-0.95 (m, 2H); 0.73-0.69 (m, 1H); 0.34-0.30 (m, 1H). MS(ES+) m/e 410 [M+H]⁺.

15

Example 140

1-(2-Aminopyridin-4-ylmethyl)-3-(1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1H-quinolin-2-one

- 20 Following the procedures of Examples 28a) and 28b) except substituting (4-hydroxymethyl-pyridin-2-yl)-carbamic acid *tert*-butyl ester (Linschoten, M.; Polla, M.; Svensson, P. PCT Int. Application WO 0066557, 2000) for cyclopentanemethanol, the title compound was obtained (33 mg, 11 %) as the hydrochloride salt as a white crystals after removal of the protecting group (10 mL of 4M HCl in dioxane, 5 days, room temperature) and recrystallization from AcOH. ¹H-NMR (d₆-DMSO) δ 13.96 (br s, 1H); 8.09 (dd, J = 8.1, 1.4 Hz, 1H); 7.74 (d, J = 6.9 Hz, 2H); 7.64-7.55 (m, 4H); 7.45 (d, J = 8.2 Hz, 1H); 7.36 (t, J = 7.6 Hz, 1H); 7.31-7.27 (m, 2H); 6.69 (dd, J = 6.7, 1.5 Hz, 1H); 6.39 (bs, 1H); 5.45 (s, 2H). MS(ES+) m/e 448 [M+H]⁺.

25

Example 141

- 30 6-Fluoro-4-hydroxy-3-(7-hydroxy-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one

Following the procedure of Example 14c, except substituting the compound from Example 136a for ethyl 1,1-dioxo-2H-benzo-1,2,4-thiadiazinyl-3-acetate, the title compound was prepared as a pale yellow solid (650 mg, 37%). ¹H NMR (400MHz,

133/H/33

δ -DMSO) δ 15.20 (br.s, 1H), 14.05 (br.s, 1H), 10.29 (s, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.44 (d, 1H), 7.04 (m, 2H), 4.21 (m, 2H), 1.66 (m, 1H), 1.40 (m, 2H), 0.88 (d, 6H).

Example 142

- 5 {3-[6-Fluoro-4-hydroxy-2-oxo-1-(3-methylbutyl)-2-dihydroquinolin-3-yl]-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-7-yloxy}acetonitrile

Sodium hydride (100 mg of a 60% suspension in mineral oil, 2.55 mmol) was added to a suspension of the compound from Example 141 (377 mg, 0.85 mmol) in anhydrous dimethylformamide at 20°C. The mixture was warmed to 50°C over 15 minutes then
10 bromoacetonitrile (0.1 ml, 4.0 mmol) was added dropwise. The mixture was stirred at 50°C overnight, cooled, acetic acid (0.5 ml) added, followed by water. The solid was collected, washed with water, then ether and dried to give the title compound as a pale yellow solid (370 mg, 90%). ^1H NMR (400MHz, δ -DMSO) δ 14.90 (br.s, 1H), 14.14 (s, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.65 (m, 3H), 7.48 (d, 1H), 7.37 (dd, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.22 (m, 2H),
15 1.68 (m, 1H), 1.42 (m, 2H), 0.88 (d, 6H).

Example 143

- 4,6-Dihydroxy-3-(7-hydroxy-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-1-(3-methyl-butyl)-1H-quinolin-2-one
20 a) 4,6-Dihydroxy-3-(7-methoxy-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-1-(3-methyl-butyl)-1H-quinolin-2-one

Following the procedures of Examples 58c) except substituting the compound obtained in Example 132d) for ethyl 1,1-dioxo-2H-benzo-1,2,4-thiadiazinyl-3-acetate, the title compound was obtained (210 mg, 69 %) as a tan powder after washing the precipitate
25 with H_2O and Et_2O . MS(ES+) m/e 458 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- b) 4,6-Dihydroxy-3-(7-hydroxy-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-1-(3-methyl-butyl)-1H-quinolin-2-one

The compound from Example 143 a) (210 mg, 0.459 mmol) was suspended in 12
30 mL of AcOH, heated to reflux until a solution was obtained and treated with 48 % HBr aq. (3 mL). The reaction mixture was stirred with heating under reflux overnight, followed by addition of 1 mL of 48 % HBr. After heating under reflux for 3 h, addition of 0.5 mL 48 % HBr and heating under reflux for an additional 2 h, the mixture was cooled slightly and poured in H_2O . After cooling, the solid was collected and washed with H_2O , then Et_2O and
35 dried to give 135 mg (66 %) of the title compound as a yellow-green powder.

134
1434

¹H-NMR (d₆-DMSO) δ 15.27 (s, 1H); 14.54 (s, 1H); 10.43 (s, 1H); 10.01 (s, 1H); 7.62-7.58 (m, 2H); 7.55 (d, J = 2.9 Hz, 1H); 7.42 (dd, J = 9.1, 2.8 Hz, 1H); 7.23-7.19 (m, 2H); 4.37-4.33 (m, 2H); 1.81 (sept, J = 6.7 Hz, 1H); 1.58 (q, J = 6.7 Hz, 2H); 1.04 (d, J = 6.6 Hz, 6H). MS(ES+) m/e 444 [M+H]⁺.

5

Example 144

[3-(7-Cyanomethoxy-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methyl-butyl)-2-oxo-1,2-dihydro-quinolin-6-yloxy]-acetonitrile

Sodium hydride (99.2 mg of a 60 % dispersion in mineral oil, 2.48 mmol) was added to a solution of the compound from Example 143b) (110 mg, 0.248 mmol) in DMF (5 mL). After 10 min, bromoacetonitrile (0.086 mL, 1.24 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at 39 °C for 16 h, cooled and poured in 1 N HCl. The solid was collected, washed with H₂O, Et₂O, and hexane and dried to give 115 mg (89 %) of the title compound as a tan powder. ¹H-NMR (d₆-DMSO) δ 15.05 (br s, 1H); 14.26 (br s, 1H); 7.64-7.60 (m, 2H); 7.56 (d, J = 9.3 Hz, 1H); 7.49 (dd, J = 9.3, 2.8 Hz, 1H); 7.44 (d, J = 2.7 Hz, 1H); 7.33 (dd, J = 9.1, 2.8 Hz, 1H); 5.20 (s, 2H); 5.18 (s, 2H); 4.21-4.16 (m, 2H); 1.63 (sept, J = 6.6 Hz, 1H); 1.39 (q, J = 7.1 Hz, 2H); 0.84 (d, J = 6.6 Hz, 6H). MS(ES+) m/e 522 [M+H]⁺.

20

Example 145

2-{3-[1-(2-Cyclopropyl-ethyl)-6-fluoro-4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydro-quinolin-3-yl]-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-7-yloxy}-propionamide

To a solution of the compound from Example 136b (50 mg, 0.11 mmol) in DMF (3 mL) was added sodium hydride (18 mg of a 60% suspension in mineral oil, 0.45 mmol). The mixture was stirred under N₂ for fifteen minutes, followed by the addition of 2-bromopropionamide (25.7 mg, 0.17 mmol). The mixture was heated at 60°C for two hours. After cooled to the ambient temperature, the reaction was quenched by the addition of ice water and extracted with ethyl acetate (3 x 20 mL). The organic layer was dried over MgSO₄, filtered, concentrated and purified by flash column chromatography (0-10% methanol in chloroform) to give the title compound as a yellow solid (20 mg, 36%). MS(ES+) m/e 515 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) δ 15.1 (s, 1H), 14.3 (s, 1H), 7.8 (dd, J = 3, 9 Hz, 1H), 7.70-7.56 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.25 (dd, J = 3, 9 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 4.69 (q, J = 7 Hz, 1H), 4.32 (t, J = 7 Hz, 2H), 1.50 (m, 2H), 1.39 (d, J = 7 Hz, 3H), 0.69 (m, 1H), 0.33 (m, 2H), 0.0 (m, 2H).

35

135 11/13/05

Example 146

1-(2-Cyclopropyl-ethyl)-3-[1,1-dioxo-7-(tetrazol-5-ylmethoxy)-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl]-6-fluoro-4-hydroxy-1H-quinolin-2-one

To a solution of the compound from Example 137 (21 mg, 0.044 mmol) in toluene (2 mL) was added azidotrimethylsilane (20 mg, 0.17 mmol) and catalytic amount of dibutyltin oxide. The mixture was exposed to microwave irradiation at 160 °C for 40 minutes. After the mixture was allowed to cool to ambient temperature, the organic solvent was removed under vacuum. The residue was washed with hexanes and diethyl ether to afford the title compound as a brown solid (13 mg, 56.8%). MS(ES+) m/e 526 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) δ 15.1 (s, 1H), 14.3 (s, 1H), 7.8 (dd, J = 3, 9 Hz, 1H), 7.70-7.60 (m, 3H), 7.48 (d, J = 3 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 3, 9 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 5.57 (s, 2H), 4.33 (t, J = 7 Hz, 2H), 1.50 (m, 2H), 1.39 (d, J = 7 Hz, 3H), 0.69 (m, 1H), 0.33 (m, 2H), 0.0 (m, 2H).

Example 147

{3-[6-Fluoro-4-hydroxy-2-oxo-1-(3-methylbutyl)-2-dihydroquinolin-3-yl]-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-7-yloxy}acetamide

The compound from Example 142 (358 mg, 0.74 mmol) was dissolved in sulfuric acid (10 ml) and water (1.0 ml) was added, ensuring the compound remained dissolved. The mixture was stirred for 3 days and poured onto ice. The solid was collected, washed with water, then ether and dried to give the title compound as a tan solid (320 mg, 86 %). ¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) δ 15.32 (br. s, 1H), 14.33 (s, 1H), 8.01 (dd, 1H), 7.80-7.93 (m, 4H), 7.75 (s, 1H, NH), 7.51 (m, 2H), 4.71 (s, 2H), 4.46 (m, 2H), 1.90 (m, 1H), 1.65 (m, 2H), 1.12 (d, 6H).

Example 148

2-[3-(7-Carbamoylmethoxy-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methyl-butyl)-2-oxo-1,2-dihydro-quinolin-6-yloxy]-acetamide

A solution of the compound from Example 144 (70 mg, 0.134 mmol) in H₂SO₄ (5 mL) and H₂O (0.5 mL) was stirred at room temperature for 4 h. The solution was then poured on ice and the precipitate was collected by filtration, air dried, dissolved in hot DMSO and filtered through a 0.2 μm Acrodisc®. After evaporation of the solvent at reduced pressure, the residue was triturated in CHCl₃ to give the title compound (18 mg, 24 %) as a tan powder. ¹H-NMR (d₆-DMSO) δ 15.29 (br s, 1H); 14.51 (br s, 1H); 7.78-7.61 (m, 6H); 7.48-7.45 (m, 4H); 4.67 (s, 2H); 4.64 (s, 2H); 4.41-4.37 (m, 2H); 1.85 (sept, J = 6.6 Hz, 1H); 1.60 (q, J = 6.9 Hz, 2H); 1.07 (d, J = 6.6 Hz, 6H). MS(ES+) m/e 558 [M+H]⁺.

136
H26

Example 149

2-[3-(7-Carbamoylmethoxy-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-1-(2-cyclopropyl-ethyl)-4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydro-quinolin-6-yloxy]-acetamide

5 a) 1-(2-Cyclopropyl-ethyl)-4,6-dihydroxy-3-(7-hydroxy-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-1H-quinolin-2-one

A suspension of the compound from Example 75a) (500 mg, 1.38 mmol), the compound from Example 136a) (393.2 mg, 1.38 mmol) and NaH (220.8 mg of a 60 % dispersion in mineral oil, 5.52 mmol) in THF (10 mL) was heated under reflux for 2.5 h. The reaction mixture was then cooled, treated with AcOH (1.5 mL), heated under reflux for 10 1.5 h, cooled and poured in 1 N HCl. The precipitate formed was collected, washed with H₂O and Et₂O, dried and then suspended in 1.5 mL of THF. A 1 M solution of TBAF in THF (1.8 mL) was then added and the solution obtained was stirred at room temperature for 3 h, poured in 1 N HCl and stirred for 10 min. The precipitate was collected, washed with H₂O and dried to give the title compound as a tan powder (145 mg, 24 %). ¹H-NMR (d₆-DMSO) δ 15.14 (s, 1H); 14.44 (s, 1H); 10.32 (s, 1H); 9.94 (s, 1H); 7.56 (d, J = 9.3 Hz, 1H); 7.48 (d, J = 9.6 Hz, 1H); 7.42 (d, J = 2.7 Hz, 1H); 7.28 (m, 1H); 7.11-7.08 (m, 2H); 4.33-4.29 (m, 2H); 1.28-1.20 (m, 2H); 0.78-0.71 (m, 1H); 0.34-0.31 (m, 2H); 0.03-(-)0.01 (m, 2H).

20 b) 2-[3-(7-Carbamoylmethoxy-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-1-(2-cyclopropyl-ethyl)-4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydro-quinolin-6-yloxy]-acetamide

A suspension of the compound from Example 149a) (103 mg, 0.233 mmol), bromoacetamide (128.7 mg, 0.933 mmol) and K₂CO₃ (322 mg, 2.33 mmol) in CH₃CN (8 mL) was heated under reflux for 4.5 h. After removal of the solvent at reduced pressure, the residue was suspended in 1 N HCl (30 mL) and the mixture was stirred for 40 min. The solid was collected by filtration, washed with H₂O, EtOAc and Et₂O, air dried and recrystallized from AcOH to give the title compound (21 mg, 16 %) as yellow crystals. ¹H-NMR (d₆-DMSO) δ 15.25 (s, 1H); 14.50 (s, 1H); 8.02-7.50 (m, 6H); 7.42-7.36 (m, 4H); 4.60 (s, 2H); 4.58 (s, 2H); 4.45-4.41 (m, 2H); 1.63-1.58 (m, 2H); 0.85-0.81 (m, 1H); 0.44-0.39 (m, 2H); 0.03-(-)0.01 (m, 2H). MS(ES+) m/e 556 [M+H]⁺.

30

133 1/137

Example 130

[3-(7-Cymomethoxy-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methyl-butyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-ylamino]acetonitrile

a) 6-Amino-1-(3-methylbutyl)-1*H*-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione.

- 5 Sodium hydride (800 mg of a 60% oil suspension, 20.0 mmol) was added to a stirred, ice-cooled solution of 6-amino-1*H*-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione (3.56 g, 20.0 mmol) and 1-iodo-3-methylbutane (3.93 g, 20.0 mmol) in dimethylformamide (20 mL) under argon. After gas evolution had finished, the mixture was stirred 3 days at room temperature, then iced water (250 mL) added. The precipitate was filtered, washed with
- 10 water and dried, then slurried in dichloromethane (300 mL) and filtered through Celite®. The solvent was removed from the filtrate under reduced pressure and the residue purified by chromatography on silica gel (0-20% ethyl acetate/dichloromethane) to give the title compound (0.45 g, 9%) as a yellow solid. ¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) δ 7.19-7.10 (3H, m), 5.44 (2H, s), 3.95 (2H, m), 1.70 (1H, m), 1.52 (2H, m), 0.97 (6H, d, J = 6.6 Hz).

15

b) 6-Amino-4-hydroxy-3-(7-methoxy-1,1-dioxo-1,2-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-1-(3-methylbutyl)-1*H*-quinolin-2-one

- The procedure of Example 23b was followed using 6-amino-1-(3-methylbutyl)-1*H*-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione in place of 1-(3-methylbutyl)-1*H*-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione, and (7-methoxy-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-acetic acid ethyl ester (Example 132d) in place of methyl (7-bromo-1,1-dioxo-1,2-
- 20 dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)acetate, to give the title compound as a solid. ¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) δ 14.80 (1H, br s), 7.66 (1H, m), 7.42 (1H, m), 7.37-7.31 (3H, m), 7.23 (1H, m), 5.53 (2H, br s), 4.28 (2H, m), 3.89 (3H, s), 1.77 (1H, m), 1.54 (2H, m), 1.00
- 25 (6H, d, J = 6.6 Hz).

c) 6-Amino-4-hydroxy-3-(7-hydroxy-1,1-dioxo-1,2-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-1-(3-methylbutyl)-1*H*-quinolin-2-one

- The procedure of Example 110 was followed using 6-amino-4-hydroxy-3-(7-methoxy-1,1-dioxo-1,2-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-1-(3-methylbutyl)-1*H*-quinolin-2-one in place of 4-hydroxy-3-(5-methoxy-1,1-dioxo-1,4-
- 30 dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-1-(3-methylbutyl)-1*H*-quinolin-2-one to give the title compound as a slightly impure solid which was used without further purification in the next step. MS (ES+) m/e 443 [M+H]⁺.

35

138
A/138

d) [3-(7-Cyanomethoxy-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methyl-butyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-ylamino]acetonitrile

A mixture of 6-amino-4-hydroxy-3-(7-hydroxy-1,1-dioxo-1,2-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-1-(3-methylbutyl)-1*H*-quinolin-2-one (0.128 g, 0.289 mmol), bromoacetonitrile (0.060 mL, 0.867 mmol), potassium carbonate (0.120 g, 0.867 mmol) and dimethylformamide (2 mL) was stirred while heating at 100 °C in a microwave synthesizer for 1.5 h. After cooling, acetic acid (0.3 mL) was added dropwise followed by water (50 mL) with stirring. The mixture was extracted with ethyl acetate, and the extracts washed with water and evaporated to dryness under reduced pressure. The residue was purified by chromatography on silica gel (2-6% methanol/dichloromethane) to give the title compound (0.042 g, 28%) as a yellow solid. ¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) δ 15.16 (1H, br s), 14.72 (1H, br s), 7.78 (1H, m), 7.61-7.59 (2H, m), 7.51 (1H, dd, J = 9.0, 2.7Hz), 7.41 (2H, m), 6.69 (1H, br s), 5.38 (2H, s), 4.42 (2H, d, J = 6.5 Hz), 4.34 (2H, m), 1.80 (1H, m), 1.57 (2H, m), 1.02 (6H, d, J = 6.6 Hz).

Example 151

2-{3-[1-(2-Cyclopropyl-ethyl)-6-fluoro-4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydro-quinolin-3-yl]-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-7-ylloxy}-2-methyl-propionamide

To a solution of the compound from Example 136b (50 mg, 0.11 mmol) in DMF (3 mL) was added sodium hydride (18 mg of a 60% suspension in mineral oil, 0.45 mmol). The mixture was stirred under N₂ for fifteen minutes, followed by the addition of 2-bromo-2-methylpropionamide (prepared by the method of Waldner, J. J.; Weintraub, M. P.; Schnetler, A. R.; Peet, P. N. *Tetrahedron*, 1997, 53(18), 6303) (210 mg, 1.17 mmol). The mixture was exposed to microwave irradiation at 100 °C for 30 minutes. After cooled to ambient temperature, the reaction was quenched by addition of ice water, extracted with ethyl acetate (3 x 20 mL). The organic layer was dried over MgSO₄, filtered, concentrated and purified by flash column chromatography (0-10% methanol in chloroform) to give the title compound as a yellow solid (38 mg, 64%). MS(ES+) m/e 529 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) δ 15.1 (s, 1H), 14.2 (s, 1H), 7.8 (dd, J = 3, 9 Hz, 1H), 7.70-7.56 (m, 3H), 7.30 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 4.32 (t, J = 7 Hz, 2H), 1.51 (m, 2H), 1.48 (s, 6H), 0.69 (m, 1H), 0.33 (m, 2H), 0.0 (m, 2H).

139

Example 152

3-(1,1-Dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-nitro-benzyl)-1H-quinolin-2-one

Following the procedure of Examples 9a) and 9b) except substituting 3-nitrobenzyl bromide for 4-bromo-1-butene, the title compound (465 mg, 58 %) was obtained as a light tan powder after trituration in EtOAc (2 x). ¹H-NMR (d₆-DMSO) δ 15.41 (br s, 1H); 14.24 (br s, 1H); 8.34 (s, 1H); 8.32 (dd, J = 8.2, 1.4 Hz, 1H); 8.20 (dd, J = 8.1, 1.3 Hz, 1H); 8.01 (d, J = 7.9 Hz, 1H); 7.86-7.61 (m, 7H); 7.52 (t, J = 7.5 Hz, 1H); 5.85 (s, 2H). MS (ES+) m/e 477 [M+H]⁺.

10

Example 153

3-(1,1-Dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(2-methyl-pyridin-4-yl)methyl)-1H-quinolin-2-one

Following the procedures of Examples 28a) and 28b) except substituting (2-methyl-pyridin-4-yl)-methanol for cyclopentanol, the title compound was obtained (145 mg, 44 %) as white crystals as the hydrochloride salt after washing the precipitate with H₂O, Et₂O and hexane. ¹H-NMR (d₆-DMSO) δ 14.11 (s, 1H); 8.73 (d, J = 6.0 Hz, 1H); 8.34 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H); 8.01 (d, J = 8.0 Hz, 1H); 7.88-7.81 (m, 2H); 7.77 (d, J = 5.9 Hz, 1H); 7.72-7.69 (m, 2H); 7.56-7.61 (m, 1H); 7.56-7.52 (m, 2H); 5.88 (s, 2H); 2.67 (s, 3H). MS(ES+) m/e 447 [M+H]⁺.

20

Example 154

[3-[7-(Cyanomethyl-amino)-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl]-4-hydroxy-1-(3-methyl-butyl)-2-oxo-1,2-dihydro-quinolin-6-ylamino]-acetonitrile

The procedure described in Example 150d was followed using 6-amino-3-(7-amino-1,1-dioxo-1,2-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one (Example 27) in place of 6-amino-4-hydroxy-3-(7-hydroxy-1,1-dioxo-1,2-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one to give the title compound as a brown powder. ¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) δ 15.37 (1H, br s), 14.53 (1H, br s), 7.60-7.58 (2H, m), 7.41-7.39 (2H, m), 7.18-7.15 (2H, m), 6.91 (1H, br t, J = 6.6 Hz), 6.67 (1H, br t, J = 6.5 Hz), 4.45 (2H, d, J = 6.6 Hz), 4.41 (2H, d, J = 6.6 Hz), 4.33 (2H, m), 1.79 (1H, m), 1.56 (2H, m), 1.01 (6H, d, J = 6.6 Hz).

30

140 1/11/02

Example 155

3-(7-Amino-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-1-(2-cyclopropyl-ethyl)-6-fluoro-4-hydroxy-1H-quinolin-2-one

- 5 a) 1-(2-Cyclopropyl-ethyl)-6-fluoro-4-hydroxy-3-(7-nitro-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-1H-quinolin-2-one

To the product obtained in Example 74c, 1-(2-Cyclopropylethyl)-3-(1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-6-fluoro-4-hydroxy-1-quinolin-2-one, (25 mg, 0.058 mmol) in 1 ml of sulfolane was added 1M nitronium tetrafluoroborate in sulfolane (58 μ l, 0.058 mmol). The mixture was stirred for one hour at 80 °C. The mixture was cooled to room temperature and 5 ml of water were added. A yellow precipitate formed and was collected by filtration, washed with ethyl acetate and ether to yield 11.9 mg (0.025 mmol, 43%) of desired product. MS(ES+) m/e 473 [M+H]⁺.

- 15 b) 3-(7-Amino-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-1-(2-cyclopropyl-ethyl)-6-fluoro-4-hydroxy-1H-quinolin-2-one

A solution of the compound from Example 155a (11.9 mg, 0.025 mMol) in ethanol (10.0 ml) and 2M NaOH (1.0 ml) with 10 % palladium on charcoal was shaken under an atmosphere of hydrogen at 50 psi for 30 min. The mixture was filtered through Celite®, washed through with ethanol and ethyl acetate then concentrated. Purification by chromatography (silica gel, chloroform/methanol gradient) yielded 2.9 mg (0.0065 mMol, 26%) of the desired product. MS(ES+) m/e 443 [M+H]⁺.

Example 156

- 25 {3-[1-(2-Cyclopropylethyl)-6-fluoro-4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl]-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-7-yloxy} acetic acid

To a solution of the compound from Example 136(b) (20 mg, 0.045 mmol) in DMF (3 mL) was added sodium hydride (7.2 mg of a 60% suspension in mineral oil, 0.18 mmol). The mixture was stirred under N₂ for fifteen minutes, followed by the addition of chloroacetic acid (6.4 mg, 0.068 mmol). The mixture was heated at 60 °C for four hours. After cooling to ambient temperature, the reaction was quenched by the addition of ice water and acetic acid. The precipitate was collected by centrifuge, washed with water and diethyl ether, and dried in vacuo to give the title compound as a yellow solid (15 mg, 67%). MS(ES+) m/e 502 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, d6-DMSO) δ 15.2 (s, 1H), 14.2 (s, 1H), 13.1 (s, 1H), 7.78 (dd, J = 3, 9 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 4, 9 Hz, 1H), 7.67-7.61 (m, 1H), 7.58

(d, $J = 9$ Hz, 1H), 7.26 (dd, $J = 3, 9$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.32 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 1.50 (m, 2H), 0.74 (m, 1H), 0.33 (m, 2H), 0.0 (m, 2H).

Example 157

- 5 2-[3-(7-Carbamoylmethoxy-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-ylamino]acetamide

Water (0.5 mL) was added slowly to a stirred solution of [3-(7-cyanomethoxy-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methyl-butyl)-2-oxo-1,2-dihydro-quinolin-6-ylamino]-acetonitrile (example 150, 0.056 g, 0.108 mmol) in sulfuric acid (3 mL) at room temperature. After stirring for 64 h, iced water (80 mL) was added and the solid filtered and washed with water and ether. The crude product was boiled in a solution of sodium acetate (0.05 g, 0.61 mmol) in methanol/water (2:1, 30 mL) before cooling and filtering. The residue was heated in dichloromethane/methanol (5:1, 20 mL) and the solid filtered after cooling, then washed with dichloromethane and dried to leave the
10 title compound (0.031 g, 52%) as a powder. ^1H NMR (400MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$) δ 15.15 (1H, br s), 14.76 (1H, br s), 7.70 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.64 (1H, s), 7.51 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.45-7.39 (4H, m), 7.33 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.13-7.11 (2H, m), 6.32 (1H, br s), 4.60 (2H, s), 4.31 (2H, m), 3.71 (2H, d, $J = 4.3$ Hz), 1.78 (1H, m), 1.54 (2H, m), 1.01 (6H, d, $J = 6.6$ Hz).

20

Example 158

6-Fluoro-4-hydroxy-3-(7-hydroxy-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-1-pyridin-4-ylmethyl-1H-quinolin-2-one

a) 6-Fluoro-1-pyridin-4-ylmethyl-1H-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione

Diisopropyl azodicarboxylate (0.326 mL, 1.66 mmol) was added dropwise to a cooled suspension (0 °C) of the compound from Example 14a) (300 mg, 1.66 mmol), PhP_3 (434 mg, 1.66 mmol) and 4-pyridinemethanol (181 mg, 1.66 mmol) in CH_2Cl_2 (15 mL). Stirring was continued for 20 h at room temperature, after which time the solvent was evaporated and the residue was triturated in Et_2O . The solid was collected by filtration, washed with Et_2O to afford a mixture of the desired product and residual starting material.
25 The solid mixture was suspended in CHCl_3 (75 mL), warmed, cooled and filtered. The filtrate was evaporated to afford the title compound (230 mg, 51%) as a white solid. ^1H -NMR ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 8.59-8.57 (m, 2H); 7.90 (dd, $J = 7.9, 3.0$ Hz, 1H); 7.70 (ddd, $J = 9.1, 8.3, 3.1$ Hz, 1H); 7.51-7.49 (m, 2H); 7.26 (dd, $J = 9.2, 4.0$ Hz, 1H); 5.39 (s, 2H).

30

142 1/142

b) 6-Fluoro-4-hydroxy-3-(7-hydroxy-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-1-pyridin-4-ylmethyl-1H-quinolin-2-one

DBU (0.209 mL, 1.39 mmol) was added to a solution of the compound from Example 158a (152 mg, 0.558 mmol) and the compound from Example 136a (158.7 mg, 0.558 mmol) in DMF (4.5 mL) and the mixture was stirred at room temperature for 22 h. Acetic acid (2 mL) was then added and stirring was continued for 40 min at 65 °C. The mixture was cooled to room temperature and poured into 1 N HCl. The fine precipitate obtained was collected, after reducing the aqueous volume, and washed with H₂O. The filtrate was concentrated again and some more solid was collected for a total yield of 75 mg (29%) of the title compound as a pale yellow powder as the hydrochloride salt. ¹H-NMR (d₆-DMSO) δ 14.00 (br s, 1H); 10.63 (br s, 1H); 8.78-8.76 (m, 2H); 8.08 (dd, J = 8.7, 2.9 Hz, 1H); 7.81 (td, J = 9.1, 2.9 Hz, 1H); 7.69-7.49 (m, 4H); 7.31-7.28 (m, 2H); 5.89 (s, 2H). MS(ES+) m/e 467 [M+H]⁺.

Example 159

1-(2-Cyclopropylethyl)-6-fluoro-4-hydroxy-3-[7-(5-methyl-[1,3,4]oxadiazol-2-ylmethoxy)-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl]-1H-quinolin-2-one

A solution of the compound from Example 146 (62 mg, 0.118 mmol) in acetic anhydride (5 mL) was refluxed under N₂ for two hours. After the mixture was cooled to ambient temperature, the organic solvent was removed under vacuum. The residue was purified by chromatography (silica gel, gradient 0-10% methanol in chloroform) to give the title compound as a white solid (22 mg, 35%). MS(ES+) m/e 540 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) δ 15.1 (s, 1H), 14.3 (s, 1H), 7.80 (dd, J = 3, 9 Hz, 1H), 7.75-7.60 (m, 3H), 7.49 (d, J = 3 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 3, 9 Hz, 1H), 5.47 (s, 2H), 4.33 (m, 2H), 1.50 (m, 2H), 1.15 (s, 3H), 0.75 (m, 1H), 0.33 (m, 2H), 0.0 (m, 2H).

Example 160

6-Chloro-4-hydroxy-3-(7-hydroxy-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one

A mixture of the compound from example 6a (700 mg, 2.62 mmol) and the compound from example 136a (780 mg, 2.62 mmol) was stirred in dimethylformamide (20 mL) and treated with 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (0.98 mL, 6.55 mmol). The mixture was stirred for 18 hours then acetic acid (5.0 mL) was added. Stirring continued for a further 3 hours, by which time a thick yellow precipitate had formed. The mixture was

123 1/43

diluted with water and the solid collected. The solid was washed successively with water, ether and hexane to give the title compound (460 mg, 38 %). ¹H NMR (400MHz, D₆-DMSO) δ 15.10 (br.s, 1H), 13.90 (br.s, 1H), 10.27 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.00 (m, 2H), 4.14 (m, 2H), 1.61 (m, 1H), 0.92 (m, 2H), 0.82 (d, 6H).

Example 161

{3-[6-Chloro-4-hydroxy-2-oxo-1-(3-methylbutyl)-2-dihydroquinolin-3-yl]-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-7-yl}oxy}acetonitrile

10 Sodium hydride (120 mg of a 60% suspension in mineral oil, 3.00 mmol) was added to a suspension of the compound from example 160 (336 mg, 0.73 mmol) in anhydrous dimethylformamide at 20°C. The mixture was warmed to 50 °C over 15 min. then bromoacetonitrile (0.15 ml, 6.0 mmol) was added dropwise. The mixture was stirred at 50 °C for 2 h, cooled, acetic acid (1.0 ml) added, followed by water. The solid was collected, 15 washed with water, then ether and dried to give the title compound as a pale yellow solid (250 mg, 68%). ¹H NMR (400MHz, D₆-DMSO) δ 14.80 (br.s, 1H), 13.98 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.35 (dd, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.17 (m, 2H), 1.68 (m, 1H), 1.42 (m, 2H), 0.86 (d, 6H).

20

Example 162

{3-[6-Chloro-4-hydroxy-2-oxo-1-(3-methylbutyl)-2-dihydroquinolin-3-yl]-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-7-yl}oxy}acetamide

The compound from example 161 (200 mg, 0.40 mmol) was dissolved in sulfuric acid (5 ml) then water (0.5 ml) was added, ensuring the compound remained dissolved. The 25 mixture was stirred for 72 h and poured onto ice. The solid was collected, washed with water, then ether and dried to give the title compound as a tan solid (190 mg, 91 %). ¹H NMR (400MHz, D₆-DMSO) δ 15.20 (Br. s, 1H), 14.02 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.64 (m, 3H), 7.32 (m, 3H), 4.53 (s, 2H), 4.24 (m, 2H), 1.73 (m, 1H), 1.45 (m, 2H), 0.93 (d, 6H).

30

144, 1/1/14

Example 163

3-(7-Amino-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-6-fluoro-4-hydroxy-1-(3-methyl-butyl)-1H-quinolin-2-one

- 5 a) 6-Fluoro-4-hydroxy-1-(3-methyl-butyl)-3-(7-nitro-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-⁶-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-1 H-quinolin-2-one

To the product obtained in example 14c, 3-(1,1-dioxo-1,2-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-6-fluoro-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one, (138 mg, 0.322 mmol) in 3 ml of sulfolane was added 0.5M nitronium tetrafluoroborate in sulfolane (644 μ l, 0.322 mmol). The mixture was stirred for 1 h at 80 °C. The reaction
10 was cooled to room temperature and 10 ml of water was added. A yellow precipitate formed and was collected by filtration, washed with ethyl acetate and ether to yield 81 mg (0.170 mmol, 53%) of desired product. MS(ES+) m/e 475 [M+H]⁺.

- 15 b) 3-(7-Amino-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-6-fluoro-4-hydroxy-1-(3-methyl-butyl)-1H-quinolin-2-one

A solution of the compound from Example 163a (81 mg, 0.170 mmol) in methanol (10.0 ml) and 2M NaOH (1.0 ml) with catalytic 5 % palladium on charcoal was shaken under an atmosphere of hydrogen at 50 psi for 3 h. The mixture was filtered through Celite®, washed through with methanol and ethyl acetate. The solvents were then
20 evaporated and the residue purified by chromatography (silica gel, 9:1 chloroform/acetone) to give the title compound (30 mg; 0.0675 mmol, 40%). ¹H NMR (d₆-DMSO) 15.1 (s, 1H), 14.4 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.78 (d, J = 7.57 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 6.83 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.08 (d, 1H) 5.75 (s, 2H), 4.64 (m, 2H), 1.78 (m, 1H), 1.41 (m, 2H), 0.84 (s, 6H). MS(ES+) m/e 445 [M+H]⁺.

25

Example 164

{3-[6-Amino-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl]-1,1-dioxo-1,4-dihydro-16-benzo[1,2,4]thiadiazin-7-yl}oxy)acetonitrile

Sodium hydride (0.016 g of a 60% oil suspension, 0.409 mmol) was added to a
30 stirred solution of 6-amino-4-hydroxy-3-(7-hydroxy-1,1-dioxo-1,2-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one (example 150c, 0.071 g, 0.136 mmol) in dimethylformamide (1 mL). After gas evolution had finished, bromoacetonitrile (0.020 g, 0.163 mmol) was added and the mixture stirred at 60 °C (microwave synthesizer) for 15 min, then cooled. Acetic acid (0.3 mL) was added dropwise
35 with stirring followed by water (10 mL). The precipitate was filtered, washed with water and ether and dried to give the title compound (0.057 g, 88%) as a green powder. ¹H NMR

145
145

(400MHz, D₆-DMSO) δ 14.87 (1H, br s), 7.77 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.60 (1H, s), 7.49 (1H, dd, J = 9.0, 2.7 Hz), 7.43 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.31 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.23 (1H, d, J = 7.3 Hz), 5.55 (2H, br s), 5.37 (2H, s), 4.28 (2H, m), 1.78 (1H, m), 1.53 (2H, m), 1.00 (6H, d, J = 6.6 Hz).

5

Example 165

2-{3-[1-(2-Cyclopropylethyl)-6-fluoro-4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl]-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-7-yloxy}-N,N-dimethylacetamide

To a solution of the compound from Example 136(b) (50 mg, 0.1 mmol) in dichloromethane (5 mL) was added dimethylamine hydrochloride (8.9 mg, 0.1 mmol), diisopropylethylamine (19 μL, 0.1 mmol), 1-hydroxy-7-azabenzotriazole (13.6 mg, 0.1 mmol) and polystyrene-bound ethyl diisopropylcarbodiimide (161 mg, 0.2 mmol). The mixture was stirred under N₂ overnight. The polymer was filtered and washed with dichloromethane (3 x 10 mL). The filtrate was concentrated and purified by chromatography (silica gel, gradient 0-10% methanol in chloroform) to give the title compound as a white solid (21 mg, 40%). MS(ES+) m/e 529 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) δ 15.17 (s, 1H), 14.18 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.83 (dd, J = 3, 9 Hz, 1H), 7.70-7.56 (m, 3H), 7.28 (m, 2H), 4.94 (s, 2H), 4.34 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 1.51 (m, 2H), 0.69 (m, 1H), 0.33 (m, 2H), 0.0 (m, 2H).

20

Example 166

2-{3-[1-(2-Cyclopropylethyl)-6-fluoro-4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl]-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-7-yloxy}-N-methylacetamide

To a solution of the compound from Example 136(b) (120 mg, 0.24 mmol) in dichloromethane (15 mL) was added methylamine (0.12 mL of 2 M solution in THF, 0.24 mmol), 1-hydroxy-7-azabenzotriazole (32.6 mg, 0.24 mmol) and polystyrene-bound ethyl diisopropylcarbodiimide (387 mg, 0.48 mmol). The mixture was stirred under N₂ overnight. The polymer was filtered and washed with dichloromethane (3 x 20 mL). The filtrate was concentrated and purified by chromatography (silica gel, gradient 0-10% methanol in chloroform) to give the title compound as a white solid (32.6 mg, 27%). MS(ES+) m/e 515 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) δ 15.2 (s, 1H), 14.2 (s, 1H), 8.08 (m, 1H), 7.81 (dd, J = 2, 6 Hz, 1H), 7.70-7.56 (m, 3H), 7.33 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 4.32 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 2.58 (d, J = 4 Hz, 3H), 1.51 (m, 2H), 0.70 (m, 1H), 0.33 (m, 2H), 0.0 (m, 2H).

30

129/146

Example 167

{3-[4-Hydroxy-6-(2-hydroxyethylamino)-1-(3-methylbutyl)-2-oxo-1,2-dihydro-quinolin-3-yl]-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-7-yloxy} acetonitrile

A mixture of {3-[6-amino-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl]-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-7-yloxy} acetonitrile (example 164, 0.045 g, 0.093 mmol), bromoethanol (0.023 g, 0.187 mmol), potassium iodide (0.031 g, 0.187 mmol), potassium carbonate (0.026 g, 0.187 mmol) and dimethylformamide (1 mL) was stirred in a microwave synthesizer at 100 °C for 0.5 h. Additional bromoethanol (0.032 g, 0.256 mmol) and potassium carbonate (0.026 g, 0.188 mmol) were added and heating continued another 0.5 h. Acetic acid (0.5 mL) and water (30 mL) were added and the mixture extracted with ethyl acetate. The extracts were washed with water, dried (sodium sulfate) and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by chromatography (silica gel, 3% methanol/dichloromethane) to give a solid which was triturated with ether to give the title compound (0.020 g, 41%) as a yellow powder. ¹H NMR (400MHz, D₆-DMSO) δ 15.06 (1H, br s), 14.85 (1H, br s), 7.75 (1H, br m), 7.59 (1H, s), 7.47 (2H, m), 7.32 (1H, br m), 7.18 (1H, s), 6.06 (1H, br s), 5.37 (2H, s), 4.78 (1H, br s), 4.29 (2H, m), 3.62 (2H, m), 3.18 (2H, m), 1.77 (1H, m), 1.53 (2H, m), 1.00 (6H, d, J = 6.6 Hz).

20

Example 168

1-(2-Cyclopropylethyl)-3-[1,1-dioxo-7-(2-oxo-2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl]-6-fluoro-4-hydroxy-1H-quinolin-2-one

To a solution of the compound from Example 136(b) (50 mg, 0.1 mmol) in dichloromethane (10 mL) was added pyrrolidine (8.3 µL, 0.1 mmol), 1-hydroxy-7-azabenzotriazole (13.6 mg, 0.1 mmol) and polystyrene-bound ethyl diisopropylcarbodiimide (161 mg, 0.2 mmol). The mixture was stirred under N₂ overnight. The polymer was filtered and washed with dichloromethane (3 x 20 mL). The filtrate was concentrated and purified by chromatography (silica gel, gradient 0-10% methanol in chloroform) to give the title compound as a white solid (22 mg, 40%). MS(ES+) m/e 555 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) δ 15.2 (s, 1H), 14.2 (s, 1H), 7.81 (dd, J = 2, 6 Hz, 1H), 7.70-7.56 (m, 3H), 7.27 (d, J = 7 Hz, 2H), 4.84 (s, 2H), 4.33 (t, J = 4.0 Hz, 2H), 3.39 (t, J = 6 Hz, 2H), 3.30 (m, 2H), 1.82 (t, J = 7 Hz, 2H), 1.70 (t, J = 7 Hz, 2H), 1.51 (m, 2H), 0.70 (m, 1H), 0.33 (m, 2H), 0.0 (m, 2H).

30

147
147

Example 169

1-(2-Cyclopropylethyl)-6-fluoro-4-hydroxy-3-[7-(2-morpholin-4-yl-2-oxo-ethoxy)-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl]-1H-quinolin-2-one

To a solution of the compound from Example 136(b) (50 mg, 0.1 mmol) in dichloromethane (10 mL) was added morphine (8.8 μ L, 0.1 mmol), 1-hydroxy-7-szabenzotriazole (13.6 mg, 0.1 mmol) and polystyrene-bound ethyl diisopropylcarbodiimide imide (161 mg, 0.2 mmol). The mixture was stirred under N₂ overnight. The polymer was filtered and washed with dichloromethane (3 x 10 mL). The filtrate was concentrated and purified by chromatography (silica gel, gradient 0-10% methanol in chloroform) to give the title compound as a white solid (9 mg, 16%). MS(ES+) m/e 571 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) δ 15.2 (s, 1H), 14.2 (s, 1H), 7.81 (dd, J = 3, 9 Hz, 1H), 7.73-7.56 (m, 3H), 7.25-7.29 (m, 2H), 4.94 (s, 2H), 4.33 (t, J = 4.0 Hz, 2H), 3.54 (t, J = 4 Hz, 3H), 3.31 (t, J = 4 Hz, 2H), 3.47 (t, J = 4 Hz, 2H), 3.37 (t, J = 4 Hz, 2H), 1.51 (m, 2H), 0.70 (m, 1H), 0.33 (m, 2H), 0.0 (m, 2H).

15

Examples 170-227

The title compounds were prepared according to the methods of the Examples above. All products were subjected to purification and provided satisfactory LCMS analysis, as follows:

20

Example #	Name	[M+H] ⁺
170	4-[3-(1,1-Dioxo-1,2-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-2-oxoquinolin-1-yl]butyramide	427
171	3-(1,1-Dioxo-1,2-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-2-oxo-1,2-dihydro-quinoline-7-carboxylic acid	456
172	4-Hydroxy-1-(3-methylbutyl)-6-nitro-3-(7-nitro-1,1-dioxo-1,2-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-1H-quinolin-2-one	502
173	7-bromo-3-(1,1-dioxo-1,2-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one	491
174	3-(1,1-Dioxo-7-phenyl-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one	489
175	N-[3-(1,1-Dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-2-oxo-1,2-dihydro-quinolin-6-yl]-4-fluorobenzamide	550
176	Thiophene-2-carboxylic acid [3-(1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-2-oxo-1,2-dihydro-quinolin-6-yl]amide	538

1/11/98
148

177	N-[3-(1,1-Dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-2-oxo-1,2-dihydro-quinolin-6-yl]-3-trifluorobenzamide	600
178	N-[3-(1,1-Dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-2-oxo-1,2-dihydro-quinolin-6-yl]-3-fluorobenzamide	550
179	N-[3-(1,1-Dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-2-oxo-1,2-dihydro-quinolin-6-yl]-nicotinamide	533
180	N-[3-(1,1-Dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-2-oxo-1,2-dihydro-quinolin-6-yl]acetamide	470
181	4-Hydroxy-3-(7-iodo-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one	538
182	4-[3-(1,1-Dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-2-oxo-2H-quinolin-1-yl]-butyric acid ethyl ester	456
183	4-[3-(1,1-Dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-2-oxo-2H-quinolin-1-yl]-butyric acid	428
184	[3-(1,1-Dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-6-(3-methyl-butoxy)-2-oxo-2H-quinolin-1-yl]acetic acid	487
185	3-(1,1-Dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-6-iodo-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one	538
186	3-(1,1-Dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-8-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one	412
187	3-(1,1-Dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-2-oxo-1,2-dihydro-quinoline-5-carboxylic acid dimethylamide	484
188	3-(1,1-Dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-2-oxo-1,2-dihydro-quinoline-5-carboxylic acid	456
189	3-(1,1-Dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-6-(4-methoxy-benzoyloxy)-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one	549
190	1-(2-Dimethylamino-ethyl)-3-(1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1H-quinolin-2-one	413
191	4-Hydroxy-3-(6-methoxy-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one	443
192	6-(6-Bromo-pyridin-2-yloxy)-3-(1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one	584
193	3-(1,1-Dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(2-hydroxyethyl)-1H-quinolin-2-one	386

1/149.
149

194	3-(1,1-Dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-6-(6-methoxy-pyridin-2-yloxy)-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one	536
195	3-(1,1-Dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-1-(5-fluoro-2-methyl-benzyl)-4-hydroxy-1H-quinolin-2-one	464
196	3-(1,1-Dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(2-nitro-benzyl)-1H-quinolin-2-one	477
197	1-(2-Cyano-3,5-dichlorobenzyl)-3-(1,1-dioxo-1,2-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1H-quinolin-2-one	526
198	3-(1,1-Dioxo-1,2-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-7-nitro-1H-quinolin-2-one	457
199	7-Chloro-3-(1,1-dioxo-1,2-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-H-quinolin-2-one	447
200	1-(4-Aminobutyl)-3-(1,1-dioxo-1,2-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1H-quinolin-2-one	413
201	3-(1,1-Dioxo-1,2-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-phenyl-1H-quinolin-2-one	418
202	6-Benzyl-oxy-3-(1,1-dioxo-1,2-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one	519
203	3-(8-Bromo-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one	491
204	(E)-3-[3-(1,1-Dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-2-oxo-1,2-dihydro-quinolin-7-yl]acrylamide	482
205	[3-(1,1-Dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-6-(3-methyl-butoxy)-2-oxo-2H-quinolin-1-yl]acetic acid tert-butyl ester	543
206	3-(1,1-Dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-2-oxo-1,2-dihydro-quinoline-6-carboxylic acid dimethylamide	484
207	3-(1,1-Dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-quinolin-2-one	440
208	1-(4-tert-Butylbenzyl)-3-(1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1H-quinolin-2-one	489
209	2-[3-[6-Amino-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl]-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-7-yloxy]acetamide	500
210	3-(1,1-Dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(2-methyl-thiazol-4-ylmethyl)-1H-quinolin-2-one	453
211	2-[3-[6-Chloro-1-(2-cyclopropylethyl)-4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl]-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-7-yloxy]acetamide	517,519

150
4/150

212	1-(2-Cyclopropylethyl)-3-[1,1-dioxo-7-(2-oxo-2-piperazin-1-yl-ethoxy)-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl]-6-fluoro-4-hydroxy-1H-quinolin-2-one	570
213	1-Cyclobutylmethyl-6-fluoro-4-hydroxy-3-(7-hydroxy-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-1H-quinolin-2-one	444
214	[3-(1-Cyclobutylmethyl-6-fluoro-4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-7-yloxy]acetonitrile	483
215	2-[3-(1-Cyclobutylmethyl-6-fluoro-4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-7-yloxy]acetamide	501
216	[3-[1-(3,3-Dimethylbutyl)-6-fluoro-4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl]-1,1-dioxo-1,4-dihydro-benzo[1,2,4]thiadiazin-7-yloxy]acetonitrile	499
217	1-Cyclobutylmethyl-6-fluoro-4-hydroxy-3-(7-methoxy-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-1H-quinolin-2-one	458
218	1-(3,3-Dimethylbutyl)-6-fluoro-4-hydroxy-3-(7-methoxy-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-1H-quinolin-2-one	474
219	3-(7-Acetyl-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one	454
220	(S)-2-[3-[1-(2-Cyclopropylethyl)-6-fluoro-4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl]-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-7-yloxy]propionamide	515
221	(R)-2-[3-[1-(2-Cyclopropylethyl)-6-fluoro-4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl]-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-7-yloxy]propionamide	515
222	[3-[1-(3,3-Dimethylbutyl)-6-fluoro-4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl]-1,1-dioxo-1,4-dihydro-benzo[1,2,4]thiadiazin-7-yloxy]acetamide	517
223	3-[3-[1-(2-Cyclopropylethyl)-6-fluoro-4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl]-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-7-yl]-3-oxopropionamide	513
224	2-[3-[4-Hydroxy-6-(2-hydroxyethylamino)-1-(3-methylbutyl)-2-oxo-1,2-dihydro-quinolin-3-yl]-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-7-yloxy]acetamide	544
225	2-[3-[1-(2-Cyclopropylethyl)-4-hydroxy-6-(2-hydroxyethylamino)-2-oxo-1,2-dihydro-quinolin-3-yl]-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-7-yloxy]acetamide	542
226	2-[3-[1-(2-Cyclopropylethyl)-6-fluoro-4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl]-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-7-ylamino]acetamide	500

151/151

227	2-{3-[1-(2-Cyclopropylethyl)-6-fluoro-4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydro-quinolin-3-yl]-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-7-ylloxy}-2-methylpropionic acid	530
-----	--	-----

The HCV NS5B inhibitory activity of the compounds of Formulas I, II, III and IV was determined using standard procedures well known to those skilled in the art and described in, for example Behrens et al., EMBO J. 15:12-22 (1996), Lohmann et al.,
5 Virology 249:108-118 (1998) and Ranjith-Kumar et al., J. Virology 75:8615-8623 (2001).

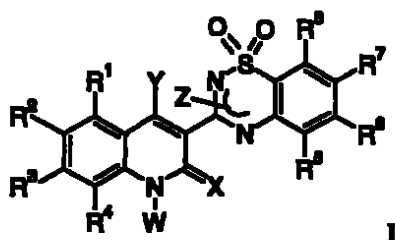
All publications, including, but not limited to, patents and patent applications cited in this specification, are herein incorporated by reference as if each individual publication were specifically and individually indicated to be incorporated by reference herein as though fully set
10 forth.

The above description fully discloses how to make and use the present invention. However, this invention is not limited to the particular embodiments described hereinabove, but includes all modification thereof within the scope of the appended claims and their equivalents. Those skilled in the art will recognise through routine experimentation that
15 various changes and modifications can be made without departing from the scope of this invention.

152
1/10/02

What is claimed is:

1. A compound according to Formula I:



5

wherein:

R^1 is hydrogen, halogen, C_1-C_4 alkyl, $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-NR^{10}R^{11}$, aryl, $-C(O)OH$, $-C(O)NHR^{11}$, cyano or nitro;

R^2 is hydrogen, C_1-C_4 alkyl, C_2-C_4 alkenyl, C_2-C_4 alkynyl, C_3-C_4 cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, nitro, cyano, halogen, $-C(O)OR^9$, $-C(O)R^9$, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-OR^9$, $-SR^9$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$, $-NR^9R^{10}$, protected $-OH$, $-N(R^{10})C(O)R^9$, $-OC(O)NR^9R^{10}$, $-N(R^{10})C(O)NR^9R^{10}$, $-P(O)(OR^9)_2$, $-SO_2NR^9R^{10}$, $-SO_3H$, or $-N(R^{10})SO_2R^{12}$,

10

where said C_1-C_4 alkyl, C_2-C_4 alkenyl or C_2-C_4 alkynyl is unsubstituted or substituted with one or more substituents independently selected from halogen, $-OH$, $-SH$, $-OC_1-C_4$ alkyl, $-SC_1-C_4$ alkyl, $-NR^{10}R^{11}$, cyano, nitro, $-CO_2R^{10}$, $-C(O)OC_1-C_4$ alkyl, $-CONR^{10}R^{11}$, $-CONH_2$, aryl, and heteroaryl,

15

and where said cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl or heteroaryl is unsubstituted or substituted with one or more substituents independently selected from C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 haloalkyl, halogen, $-OH$, $-SH$, $-NH_2$, $-OC_1-C_4$ alkyl, $-SC_1-C_4$ alkyl, $-N(C_1-C_4$ alkyl)(C_1-C_4 alkyl), $-NH(C_1-C_4$ alkyl), cyano, nitro, $-CO_2H$, $-C(O)OC_1-C_4$ alkyl, $-CON(C_1-C_4$ alkyl)(C_1-C_4 alkyl), $-CONH(C_1-C_4$ alkyl) and $-CONH_2$;

20

R^3 is hydrogen, halogen, cyano, C_1-C_4 alkyl, $-OH$, or $-CO_2H$;

R^4 , R^5 and R^6 are each independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, cyano, C_1-C_4 alkyl, $-OH$, and $-OC_1-C_4$ alkyl;

R^7 is hydrogen, C_1-C_4 alkyl, C_2-C_4 alkenyl, C_2-C_4 alkynyl, C_3-C_4 cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, nitro, cyano, halogen, $-C(O)OR^9$, $-C(O)R^9$, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-OR^9$, $-SR^9$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$, $-NR^9R^{10}$, protected $-OH$, $-N(R^{10})C(O)R^9$, $-OC(O)NR^9R^{10}$, $-N(R^{10})C(O)NR^9R^{10}$, $-P(O)(OR^9)_2$, $-SO_2NR^9R^{10}$, $-SO_3H$, or $-N(R^{10})SO_2R^{12}$,

25

where said C_1-C_4 alkyl, C_2-C_4 alkenyl or C_2-C_4 alkynyl is unsubstituted or substituted with one or more substituents independently selected from halogen, $-OH$, $-SH$,

30

$-OC_1-C_4$ alkyl, $-SC_1-C_4$ alkyl, $-NR^{10}R^{11}$, cyano, nitro, $-CO_2H$, $-C(O)OC_1-C_4$ alkyl, $-CONR^{10}R^{11}$, $-CONH_2$, aryl, heteroaryl, heterocycloalkyl, $-C(O)aryl$, $-C(O)heterocycloalkyl$,

153/153

and -C(O)heteroaryl, where said aryl, heteroaryl, heterocycloalkyl, aryl, -C(O)aryl, -C(O)heterocycloalkyl, or -C(O)heteroaryl is unsubstituted or substituted with one or more substituents independently selected from C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ haloalkyl, halogen, -OH, -SH, -NH₂, -OC₁-C₄ alkyl, -SC₁-C₄ alkyl, -N(C₁-C₄ alkyl)(C₁-C₄ alkyl), -NH(C₁-C₄ alkyl), cyano
 5 and nitro,

and where said cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl or heteroaryl is unsubstituted or substituted with one or more substituents independently selected from C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ haloalkyl, halogen, -OH, -SH, -NH₂, -OC₁-C₄ alkyl, -SC₁-C₄ alkyl, -N(C₁-C₄ alkyl)(C₁-C₄ alkyl), -NH(C₁-C₄ alkyl), cyano, nitro, -CO₂H, -C(O)OC₁-C₄ alkyl,
 10 -CON(C₁-C₄ alkyl)(C₁-C₄ alkyl), -CONH(C₁-C₄ alkyl) and -CONH₂;

R⁸ is hydrogen, halogen, hydroxyl or C₁-C₄ alkyl;

or R¹ and R² or R³ and R⁶ or R⁶ and R⁷ or R⁷ and R⁸ taken together are alkylenedioxy;

W is hydrogen, -C(O)OR¹¹, C₁-C₁₀ alkyl, C₂-C₁₀ alkanyl, C₂-C₁₀ alkynyl,
 15 C₃-C₆ cycloalkyl, -(C₁-C₆ alkyl)-(C₃-C₆ cycloalkyl), -(C₂-C₆ alkanyl)-(C₃-C₆ cycloalkyl), -(C₂-C₆ alkynyl)-(C₃-C₆ cycloalkyl), -(C₁-C₆ alkyl)-heterocycloalkyl, -(C₂-C₆ alkanyl)-heterocycloalkyl, -(C₂-C₆ alkynyl)-heterocycloalkyl, -(C₁-C₆ alkyl)-aryl, (C₂-C₆ alkanyl)-aryl, -(C₂-C₆ alkynyl)-aryl, -(C₁-C₆ alkyl)-heteroaryl, -(C₂-C₆ alkanyl)-heteroaryl, or -(C₂-C₆ alkynyl)-heteroaryl,

20 where said C₁-C₁₀ alkyl, C₂-C₁₀ alkanyl, C₂-C₁₀ alkynyl is unsubstituted or substituted with one or more substituents independently selected from halogen, cyano, -OH, -OC₁-C₄ alkyl, -SH, -SC₁-C₄ alkyl, -S(O)(C₁-C₄ alkyl), -SO₃H, and -S(O)₂(C₁-C₄ alkyl),

said C₃-C₆ cycloalkyl is unsubstituted or substituted with one or more substituents independently selected from halogen, cyano, C₁-C₄ alkyl, -OH, -OC₁-C₄ alkyl, -SH,
 25 -SC₁-C₄ alkyl, -S(O)(C₁-C₄ alkyl), -SO₃H, and -S(O)₂(C₁-C₄ alkyl),

and where the cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl or heteroaryl moiety of said
 -(C₁-C₆ alkyl)-(C₃-C₆ cycloalkyl), -(C₂-C₆ alkanyl)-(C₃-C₆ cycloalkyl),
 -(C₂-C₆ alkynyl)-(C₃-C₆ cycloalkyl), -(C₁-C₆ alkyl)-heterocycloalkyl,
 -(C₂-C₆ alkanyl)-heterocycloalkyl, -(C₂-C₆ alkynyl)-heterocycloalkyl, -(C₁-C₆ alkyl)-aryl,
 30 (C₂-C₆ alkanyl)-aryl, -(C₂-C₆ alkynyl)-aryl, -(C₁-C₆ alkyl)-heteroaryl, -(C₂-C₆ alkanyl)-heteroaryl, or -(C₂-C₆ alkynyl)-heteroaryl is unsubstituted or substituted with one or more substituents independently selected from C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ haloalkyl, halogen, cyano, nitro, -OH, -NH₂, -OC₁-C₄ alkyl, -N(C₁-C₄ alkyl)(C₁-C₄ alkyl), and -NH(C₁-C₄ alkyl);

35 X is O or S;

Y is -OH or -SH;

154/1521

Z is hydrogen or C₁-C₄ alkyl;

wherein each R⁹ is independently selected from the group consisting of hydrogen, C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl, C₂-C₆ cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, -C₁-C₆ alkyl-C₂-C₆ cycloalkyl, -C₁-C₆ alkyl-heterocycloalkyl, -C₁-C₆ alkyl-aryl, and -C₁-C₆ alkyl-heteroaryl, -C₂-C₆ alkenyl-C₂-C₆ cycloalkyl, -C₂-C₆ alkenyl-heterocycloalkyl, -C₂-C₆ alkenyl-aryl, -C₂-C₆ alkenyl-heteroaryl, -C₂-C₆ alkynyl-C₂-C₆ cycloalkyl, -C₂-C₆ alkynyl-heterocycloalkyl, -C₂-C₆ alkynyl-aryl, and -C₂-C₆ alkynyl-heteroaryl,

where said C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, or C₂-C₆ alkynyl is unsubstituted or substituted with one or more substituents independently selected from halogen, -OR¹¹, -NR¹⁰R¹¹, cyano, nitro, -CO₂R¹¹, -CONR¹⁰R¹¹, -NR¹⁰CONR¹⁰R¹¹, -OCONR¹⁰R¹¹, -SO₂NR¹⁰R¹¹, and -COR¹¹,

and where any of said cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl or heteroaryl (including the cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl or heteroaryl moieties of said

-C₁-C₆ alkyl-C₂-C₆ cycloalkyl, -C₁-C₆ alkyl-heterocycloalkyl, -C₁-C₆ alkyl-aryl, or -C₁-C₆ alkyl-heteroaryl) is unsubstituted or substituted with one or more substituents independently selected from C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ haloalkyl, halogen, -OR¹¹, -NR¹⁰R¹¹, cyano, nitro, -CO₂R¹¹, -CONR¹⁰R¹¹, -NR¹⁰CONR¹⁰R¹¹, -OCONR¹⁰R¹¹, -SO₂NR¹⁰R¹¹, and -COR¹¹;

each R¹⁰ is independently selected from hydrogen and C₁-C₆ alkyl;

each R¹¹ is independently selected from the group consisting of hydrogen, C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, -C₁-C₆ alkyl-C₂-C₆ cycloalkyl, -C₁-C₆ alkyl-heterocycloalkyl, -C₁-C₆ alkyl-aryl, or -C₁-C₆ alkyl-heteroaryl

where said cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, -alkylcycloalkyl, -alkylheterocycloalkyl, -alkylaryl or -alkylheteroaryl is unsubstituted or substituted with one or more substituents independently selected from C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ haloalkyl, halogen, -OC₁-C₆ alkyl, -OC₁-C₆ haloalkyl, cyano, -N(C₁-C₆ alkyl)(C₁-C₆ alkyl), -NH(C₁-C₆ alkyl), -NH₂, -CO₂C₁-C₆ alkyl, -CO₂H, -CON(C₁-C₆ alkyl)(C₁-C₆ alkyl), -CONH(C₁-C₆ alkyl), and -CONH₂;

or, when present in any NR⁹R¹⁰ or NR¹⁰R¹¹, each R⁹ and R¹⁰ or each R¹⁰ and R¹¹, independently, taken together with the nitrogen to which they are attached represent a 3-6-membered saturated ring optionally containing one other heteroatom selected from oxygen and nitrogen, where said 3-6-membered ring is unsubstituted or substituted with one or more substituents independently selected from hydrogen, C₁-C₆ alkyl, halogen, cyano, -OC₁-C₆ alkyl, -OH, -N(C₁-C₆ alkyl)(C₁-C₆ alkyl), -NH(C₁-C₆ alkyl), -NH₂, -CO₂H, -C(O)OC₁-C₆ alkyl, -C(O)C₁-C₆ alkyl, -CON(C₁-C₆ alkyl)(C₁-C₆ alkyl),

155/1/185

- CONH(C₁-C₆ alkyl), -CONH₂, C₃-C₆ cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, C₃-C₆ cycloalkyl-C₁-C₆ alkyl-, heterocycloalkyl-C₁-C₆ alkyl-, aryl-C₁-C₆ alkyl- and heteroaryl-C₁-C₆ alkyl-, and where said cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, cycloalkylalkyl-, heterocycloalkylalkyl-, arylalkyl- or heteroarylalkyl- is unsubstituted or substituted with one or more substituents independently selected from C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ haloalkyl, halogen -OC₁-C₆ alkyl, -OC₁-C₆ haloalkyl, cyano, -N(C₁-C₆ alkyl)(C₁-C₆ alkyl), -NH(C₁-C₆ alkyl), -NH₂, -CO₂C₁-C₆ alkyl, -CO₂H, -CON(C₁-C₆ alkyl)(C₁-C₆ alkyl), -CONH(C₁-C₆ alkyl), and -CONH₂;
- each R¹² is independently selected from the group consisting of C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl, C₃-C₆ cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, -C₁-C₆ alkyl-C₃-C₆ cycloalkyl, -C₁-C₆ alkyl-heterocycloalkyl, -C₁-C₆ alkyl-aryl, and -C₁-C₆ alkyl-heteroaryl, -C₂-C₆ alkenyl-C₃-C₆ cycloalkyl, -C₂-C₆ alkenyl-heterocycloalkyl, -C₂-C₆ alkenyl-aryl, -C₂-C₆ alkenyl-heteroaryl, -C₂-C₆ alkynyl-C₃-C₆ cycloalkyl, -C₂-C₆ alkynyl-heterocycloalkyl, -C₂-C₆ alkynyl-aryl, and -C₂-C₆ alkynyl-heteroaryl,
- where said C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, or C₂-C₆ alkynyl is unsubstituted or substituted with one or more substituents independently selected from halogen, -OR¹³, -NR¹⁰R¹³, cyano, nitro, -CO₂R¹³, -CONR¹⁰R¹³, -NR¹⁰CONR¹⁰R¹³, -OCONR¹⁰R¹³, -SO₂NR¹⁰R¹³, and -COR¹³,
- and where any of said cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl or heteroaryl is unsubstituted or substituted with one or more substituents independently selected from C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ haloalkyl, halogen, -OR¹³, -NR¹⁰R¹³, cyano, nitro, -CO₂R¹³, -CONR¹⁰R¹³, -NR¹⁰CONR¹⁰R¹³, -OCONR¹⁰R¹³, -SO₂NR¹⁰R¹³, and -COR¹³;
- each R¹³ is independently selected from the group consisting of hydrogen, C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl, C₃-C₆ cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, -C₁-C₆ alkyl-C₃-C₆ cycloalkyl, -C₁-C₆ alkyl-heterocycloalkyl, -C₁-C₆ alkyl-aryl, and -C₁-C₆ alkyl-heteroaryl;
- provided that when X is O, Y is OH and Z, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ and R⁸ are hydrogen: W is not hydrogen, -CH₃, -C₂H₅, -n-C₃H₇, -n-C₄H₉, -n-C₅H₁₁, -n-C₆H₁₃, -n-C₇H₁₅, -(CH₂)₂CH(CH₃)₂, -(CH₂)₂CH(CH₃)₂, -CH₂CH=CH₂, -CH₂CH=CH(CH₃), -(CH₂)₃CN, -(CH₂)₄CN, -(CH₂)₆phenyl, -(CH₂)₆pyridin-2-yl, or -(CH₂)₃OCH₃,
- or a tautomer thereof, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

156
H56

2. The compound according to claim 1, wherein:

R^1 is hydrogen, halogen, C_1 - C_4 alkyl, aryl, $-OR^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$ or cyano;

R^2 is hydrogen, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 haloalkyl, aryl, heteroaryl, nitro, cyano, halogen, $-C(O)OR^a$, $-C(O)C_1$ - C_6 alkyl, $-C(O)NR^aR^b$, $-OR^b$, protected $-OH$, $-SR^b$, $-S(O)R^b$, $-S(O)_2R^b$, $-NR^aR^b$, $-NR^aC(O)C_1$ - C_6 alkyl, $-NR^aCO$ aryl, $-NR^aCO(C_1$ - C_4 alkyl)aryl, $-NR^aC(O)$ heteroaryl, $-NR^aC(O)(C_1$ - C_4 alkyl)heteroaryl, $-NR^aC(O)$ cycloalkyl, $-NR^aC(O)(C_1$ - C_4 alkyl)cycloalkyl, $-NR^aC(O)$ heterocycloalkyl, $-NR^aC(O)(C_1$ - C_4 alkyl)heterocycloalkyl, where each of said C_1 - C_6 alkyl is optionally unsubstituted or substituted by one or more substituents

independently selected from the group consisting of cyano, $-OC_1$ - C_4 alkyl, $-OH$,

$-N(C_1$ - C_4 alkyl)(C_1 - C_4 alkyl), $-NH(C_1$ - C_4 alkyl), $-NH_2$, $-CO_2H$, $-C(O)OC_1$ - C_4 alkyl,

$-CON(C_1$ - C_4 alkyl)(C_1 - C_4 alkyl), $-CONH(C_1$ - C_4 alkyl), and $-CONH_2$, and where each of said aryl, heteroaryl, cycloalkyl, or heterocycloalkyl is optionally unsubstituted or substituted with one or more substituents independently selected from C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 haloalkyl, halogen, $-OR^a$, $-SR^a$, $-NR^aR^b$, $-CON(C_1$ - C_4 alkyl)(C_1 - C_4 alkyl), $-CONH(C_1$ - C_4 alkyl),

$-CONH_2$, nitro and cyano;

R^3 is H, halogen or $-C(O)OH$;

R^4 is H, halogen, or C_1 - C_4 alkyl;

R^5 is H, halogen, C_1 - C_4 alkyl, or $-OR^a$;

R^6 is H, halogen, or $-OR^a$;

R^7 is hydrogen, C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, aryl, heteroaryl, nitro, cyano, halogen, $-C(O)OR^a$, $-C(O)C_1$ - C_6 alkyl, $-C(O)NR^aR^b$, $-OR^b$, $-NR^aR^b$, $-N(R^b)C(O)R^d$, $-OC(O)NR^aR^b$, or $-N(R^b)C(O)NR^aR^b$, where said alkyl, alkenyl or alkynyl is unsubstituted or substituted with one or more substituents independently selected from halogen, $-OR^a$, $-SR^a$, $-NR^aR^b$, cyano, nitro, $-CO_2H$, $-C(O)OC_1$ - C_4 alkyl, $-CON(C_1$ - C_4 alkyl)(C_1 - C_4 alkyl), $-CONH(C_1$ - C_4 alkyl), $-CONH_2$, aryl, and heteroaryl, and where said aryl or heteroaryl is unsubstituted or substituted with one or more substituents independently selected from C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 haloalkyl, halogen, $-OR^a$, $-SR^a$, $-NR^aR^b$, cyano and nitro;

R^8 is hydrogen or halogen;

or R^1 and R^2 or R^3 and R^4 or R^5 and R^6 or R^7 or R^7 and R^8 taken together are alkyleneedioxy;

W is hydrogen, $-C(O)OR^a$, C_3 - C_6 alkyl, C_3 - C_6 alkenyl, C_3 - C_6 alkynyl,

$-(C_1$ - C_4 alkyl)-(C_3 - C_6 cycloalkyl), $-(C_1$ - C_4 alkyl)-heterocycloalkyl, $-(C_1$ - C_4 alkyl)-aryl, or

$-(C_1$ - C_4 alkyl)-heteroaryl, where the C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_6 alkenyl or C_3 - C_6 alkynyl is

unsubstituted or substituted with one or more substituents independently selected from

halogen, cyano, $-OR^a$, $-SR^a$, $-S(O)C_1$ - C_4 alkyl, $-S(O)_2C_1$ - C_4 alkyl, and where the cycloalkyl,

heterocycloalkyl, aryl or heteroaryl moiety of the $-(C_1$ - C_4 alkyl)-(C_3 - C_6 cycloalkyl),

$-(C_1$ - C_4 alkyl)-heterocycloalkyl, $-(C_1$ - C_4 alkyl)-aryl, or $-(C_1$ - C_4 alkyl)-heteroaryl is

157/157

unsubstituted or substituted with one or more substituents independently selected from C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ haloalkyl, halogen, nitro, cyano, -OR^a, -NR^aR^a;

X is O; Y is OH; and Z is hydrogen or methyl;

each R^a is independently H or C₁-C₄ alkyl;

- 5 each R^b is independently H or C₁-C₄ alkyl, where the alkyl is optionally unsubstituted or substituted by one or more substituents independently selected from the group consisting of halogen, cyano, -OC₁-C₄ alkyl, -OH, -N(C₁-C₄ alkyl)(C₁-C₄ alkyl), -NH(C₁-C₄ alkyl), -NH₂, -CO₂H, -C(O)OC₁-C₄ alkyl, -CON(C₁-C₄ alkyl)(C₁-C₄ alkyl), -CONH(C₁-C₄ alkyl), -CONH₂, aryl, heteroaryl, heterocycloalkyl, -C(O)aryl,
- 10 -C(O)heterocycloalkyl, and -C(O)heteroaryl, where said aryl, heteroaryl, heterocycloalkyl, -C(O)aryl, -C(O)heterocycloalkyl, or -C(O)heteroaryl is unsubstituted or substituted with one or more substituents independently selected from C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ haloalkyl, halogen, -OR^a, -SR^a, -NR^aR^a, cyano and nitro;

- each R^c is independently C₁-C₄ alkyl, optionally unsubstituted or substituted by one
- 15 or more substituents independently selected from the group consisting of halogen, cyano, -OC₁-C₄ alkyl, -OH, -N(C₁-C₄ alkyl)(C₁-C₄ alkyl), -NH(C₁-C₄ alkyl), -NH₂, -CO₂H, -C(O)OC₁-C₄ alkyl, -CON(C₁-C₄ alkyl)(C₁-C₄ alkyl), -CONH(C₁-C₄ alkyl), -CONH₂, aryl and heteroaryl, and where said aryl or heteroaryl is unsubstituted or substituted with one or more substituents independently selected from C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ haloalkyl, halogen, -OR^a, -SR^a, -NR^aR^a, cyano and nitro;
- 20

- each R^d is independently H or C₁-C₄ alkyl, where the alkyl is optionally substituted by one or more substituents independently selected from the group consisting of halogen, cyano, -OC₁-C₄ alkyl, -OH, -N(C₁-C₄ alkyl)(C₁-C₄ alkyl), -NH(C₁-C₄ alkyl), -NH₂, -CO₂H, -C(O)OC₁-C₄ alkyl, -CON(C₁-C₄ alkyl)(C₁-C₄ alkyl), -CONH(C₁-C₄ alkyl), -CONH₂,
- 25 -C(O)C₁-C₄ alkyl, -C(O)aryl, -C(O)heteroaryl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl and heteroaryl, and where said aryl or heteroaryl is unsubstituted or substituted with one or more substituents independently selected from C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ haloalkyl, halogen, -OR^a, -SR^a, -NR^aR^a, cyano and nitro;

- or, when present in any NR^aR^b or NR^cR^d, each R^a and R^b or each R^c and R^d,
- 30 independently, taken together with the nitrogen atom to which they are attached form a 5- or 6-membered heterocycloalkyl ring, which optionally contains one or more heteroatoms selected from oxygen or nitrogen and which is unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from the group halogen, cyano, -OC₁-C₄ alkyl, -OH, -N(C₁-C₄ alkyl)(C₁-C₄ alkyl), -NH(C₁-C₄ alkyl), -NH₂, -CO₂H, -C(O)OC₁-C₄ alkyl,
- 35 -C(O)C₁-C₄ alkyl, -CON(C₁-C₄ alkyl)(C₁-C₄ alkyl), -CONH(C₁-C₄ alkyl), -CONH₂, -C(O)C₁-C₄ alkyl;

158
A/158

provided that when Z, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ and R⁸ are hydrogen: W is not hydrogen, -CH₃, -C₂H₅, -n-C₃H₇, -n-C₄H₉, -n-C₅H₁₁, -n-C₆H₁₃, -n-C₇H₁₅, -(CH₂)₂CH(CH₃)₂, -(CH₂)₂CH(CH₃)₂, -CH₂CH=CH₂, -CH₂CH=CH(CH₃), -(CH₂)₃CN, -(CH₂)₄CN, -(CH₂)₂phenyl, -(CH₂)₂pyridin-2-yl, or -(CH₂)₂OCH₃;

5 or a tautomer thereof, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

3. The compound according to claim 1, wherein:

R¹ is H, phenyl, -CH₃, F, Cl, Br, -OH, -C(O)OH, or -C(O)NHCH₃;

R² is H, F, Cl, Br, I, -OH, -OCH₃, -CH₃, -CH₂(4-OCH₃-phenyl), -CH=CHC(O)NH₂,

10 -NO₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -CONHCH₃, -CON(CH₃)₂, -CO₂H, -CO₂CH₂CH₃,
-O(CH₂)₂CH(CH₃)₂, -O(CH₂)₂CN, -OCH₂CN, -O(CH₂)₂OCH₃, -O(CH₂)₂OH,
-OCH₂CH(OH)CH₂CH₃, -O(CH₂)₂N(CH₃)₂, -OCH₂phenyl, -OCH₂CONH₂,
-O(6-Br-pyridin-2-yl), -O(6-OCH₃-pyridin-2-yl), -OSi(CH₃)₂(tBu), -NHCH₂CO₂H,
-NHCH₂CO₂CH₂CH₃, -NHCH₂-2-furyl, -NH(CH₂)₂OH, -NHCH₂CN, -NHCH₂C(O)NH₂,
15 -NHC(O)CH₃, -NHC(O)CH₂CH(CH₃)₂, -NHC(O)CH₂N(CH₃)₂, -NHC(O)phenyl,
-NHC(O)(3-CH₃O-phenyl), -NHC(O)(4-NO₂-phenyl), -NHC(O)(3-CN-phenyl),
-NHC(O)(3-CF₃-phenyl), -NHC(O)(3-F-phenyl), -NHC(O)(3-pyridyl), -NHC(O)(2-furyl),
-NHC(O)(2-thienyl), -NHC(O)(4-OCH₃-phenyl), -NHC(O)(cyclopentyl);

R³ is H, F, Cl, Br, or -CO₂H;

20 R⁴ is H, Br or -(CH₂)₂CH(CH₃)₂; R⁵ is H, -CH₃, -OCH₃ or -OH;

R⁶ is H, Br, -OH, or -OCH₃;

R⁷ is H, -CH₃, -OH, -OCH₃, phenyl, F, Cl, Br, I, NO₂, -NH₂, -N(CH₃)₂, -NHCH₂CN, -CN,

-CH₂NH₂, -CH₂CH₂C(O)NH₂, -CH=CHC(O)NH₂, -(CH₂)₂CH(CH₃)OCH₃, -CHO, -C(O)CH₃,
-CO₂CH₃, -CO₂H, -C(O)NH₂, -C(O)NHCH₃, -C(O)N(CH₃)₂, -OCH₂CO₂CH₃, -OCH₂CO₂H,
25 -OCH₂CH(NH₂)CH₂CH₃, -O(CH₂)₂N(CH₃)₂, -OCH₂CN, -O(CH₂)₂NH₂, -OCH₂C(O)NH₂,
-OCH₂CONHCH₃, -OCH₂CON(CH₃)₂, -OCH(CH₃)C(O)NH₂, -OCH₂-tetrazol-5-yl, -OCH₂C(O)(3-
pyridyl), -OCH₂C(O)(N-pyrrolidinyl), -OCH₂C(O)(N-piperazinyl), -OCH₂C(O)(N-morpholinyl),
-OCH₂(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl), -C(O)NH(CH₂)₂(N-imidazolyl), -C(O)NHCH₂CH(OCH₃)₂,
-C(O)(4-acetyl-piperizin-1-yl), -C(O)NHCH₂(2-tetrahydrofuryl), -C(O)NHCH₂phenyl,
30 -C(O)NH(CH₂)₂N(CH₂CH₃)₂, -C(O)(N-pyrrolidinyl), -C(O)NH(CH₂)₂(4-OCH₃-phenyl), or
-NHCH₂phenyl;

R⁸ is H;

or R¹ and R² taken together are methylenedioxy;

W is selected from the group consisting of -(CH₂)₁₋₃-phenyl, -CH₂-(2-CN-phenyl),

35 -(CH₂)₁₋₂-cyclopropyl, -CH₂-(2-CH₃-cycloprop-1-yl), -(CH₂)-cyclobutyl, -(CH₂)-cyclopentyl,
-(CH₂)-cyclohexyl, -CH₂-(2-tetrahydrofuryl), -CH₂-(3-tetrahydrofuryl), -CH₂-(3-pyridyl),

159
A/159

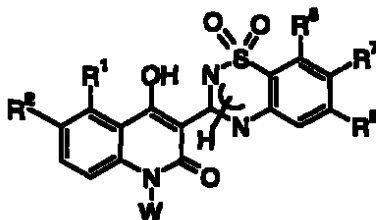
- $-\text{CH}_2-(6\text{-NH}_2\text{-3-pyridyl})$, $-\text{CH}_2-(4\text{-pyridyl})$, $-\text{CH}_2-(2\text{-NH}_2\text{-4-pyridyl})$, $-\text{CH}_2-(2\text{-CH}_3\text{-4-pyridyl})$, $-\text{CH}_2-(4\text{-bromophenyl})$, $-\text{CH}_2-(3\text{-bromophenyl})$, $-\text{CH}_2-(3\text{-NO}_2\text{-phenyl})$,
 $-\text{CH}_2-(3\text{-furyl})$, $-(\text{CH}_2)_2-(2\text{-thienyl})$, $-(\text{CH}_2)_2-(3\text{-thienyl})$, $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$,
 $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CF}_3)$, $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$,
5 $-(\text{CH}_2)_2\text{CHBr}(\text{CH}_3)$, $-(\text{CH}_2)\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$, $-(\text{CH}_2)_3\text{CF}_3$, $-(\text{CH}_2)_3\text{CN}$, $-(\text{CH}_2)_3\text{OH}$,
 $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCH}_3$, $-(\text{CH}_2)_2\text{C}=\text{CH}_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{C}=\text{CH}_2$, $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$,
 $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_2\text{SCH}_3$, $(\text{CH}_2)_3\text{SCH}_3$, $-(\text{CH}_2)_2\text{S}(\text{O})\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$;
X is O; Y is OH; and Z is hydrogen or methyl;
provided that when Z, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ and R⁸ are hydrogen: W is not
10 $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_3)$, $-(\text{CH}_2)_3\text{CN}$, or $-(\text{CH}_2)_3\text{phenyl}$;
or a tautomer thereof, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

4. The compound according to claim 1, wherein:
R¹ and R³ are each independently H or F;
15 R² is hydrogen halogen, $-\text{OR}^v$, $-\text{NHR}^v$, NO_2 , where R^v is H or C₁-C₂ alkyl, where
the C₁-C₂ alkyl is optionally unsubstituted or substituted by a substituent selected from the
group consisting of cyano, $-\text{OH}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_1\text{-C}_2$ alkyl,
 $-\text{CONH}(\text{C}_1\text{-C}_2$ alkyl), and unsubstituted monocyclic heteroaryl;
R⁴, R⁶ and R⁸ are each H;
20 R⁵ is H or $-\text{OH}$;
R⁷ is hydrogen, halogen, C₁-C₂ alkyl, C₂ alkenyl, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^u$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^u$, $-\text{OR}^u$,
 $-\text{NR}^u\text{R}^u$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^u\text{R}^u$, where said alkyl or alkenyl is unsubstituted or substituted a
substituent selected from $-\text{NH}_2$ and $-\text{CONH}_2$, R^u is H or methyl, R^u is H or C₁-C₄ alkyl,
where the C₁-C₄ alkyl is optionally unsubstituted or substituted by a substituent selected
25 from the group consisting of cyano, $-\text{NH}_2$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_1\text{-C}_2$ alkyl,
 $-\text{CON}(\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl)(C₁-C₄ alkyl), $-\text{CONH}(\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl), monocyclic heteroaryl,
 $-\text{C}(\text{O})$ monocyclic heterocycloalkyl, and $-\text{C}(\text{O})$ -monocyclic heteroaryl, where said
heteroaryl, $-\text{C}(\text{O})$ heterocycloalkyl, or $-\text{C}(\text{O})$ heteroaryl are unsubstituted or substituted one
or more of C₁-C₄ alkyl, halogen, cyano, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, and $-\text{CONH}_2$, R^u is H or C₁-C₂ alkyl,
30 where the C₁-C₂ alkyl is unsubstituted or substituted by a substituent selected from the
group consisting of cyano and unsubstituted aryl, or R^u and R^u taken together with the
nitrogen atom to which they are attached form a 5- or 6-membered heterocycloalkyl ring,
which optionally contains an additional nitrogen heteroatom and which is unsubstituted or
substituted with $-\text{C}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_2$ alkyl;
35 or R¹ and R² taken together are alkylenedioxy;

160
A/160

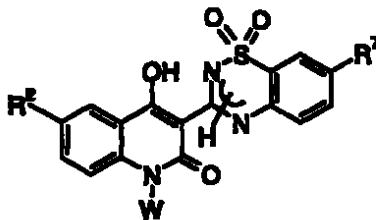
- W is C₁-C₆ alkyl, C₄ alkenyl, C₄ alkynyl, -(C₁-C₂ alkyl)-(C₃-C₆ cycloalkyl),
 -(C₁ alkyl)-heterocycloalkyl, -(C₁ alkyl)-aryl, or -(C₁ alkyl)-heteroaryl, where the
 C₄-C₆ alkyl, C₄ alkenyl or C₄ alkynyl is unsubstituted or substituted with one or more
 substituents independently selected from halogen, -OH, -OCH₃, -SCH₃, and where the
 5 cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl or heteroaryl moiety of the
 -(C₁-C₄ alkyl)-(C₃-C₆ cycloalkyl), -(C₁-C₄ alkyl)-heterocycloalkyl, -(C₁-C₄ alkyl)-aryl, or
 -(C₁-C₄ alkyl)-heteroaryl is unsubstituted or substituted with one or more substituents
 independently selected from -CH₃, halogen, nitro, cyano, -OR², -NR²R²;
 X is O; Y is OH; and Z is hydrogen;
 10 provided that when R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ and R⁸ are hydrogen: W is not -nC₄H₉,
 -nC₃H₁₁, -nC₄H₁₃, -nC₇H₁₅, -(CH₂)₂CH(CH₃)₂, -(CH₂)₇CH(CH₃)₂, -CH₂CH=CH(CH₃),
 -(CH₂)phenyl, or -(CH₂)pyridin-2-yl;
 or a tautomer thereof, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

- 15 5. A compound according to any one of claims 1-4, having the formula:



or a tautomer thereof, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

- 20 6. A compound according to any one of claims 1-4, having the formula:



or a tautomer thereof, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

7. A compound selected from the group consisting of:
 25 1-cyclopropylmethyl-3-(1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-
 hydroxy-1H-quinolin-2-one,

- 3-(1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-6-nitro-1H-quinolin-2-one,
6-chloro-3-(1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one,
5 6-bromo-3-(1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one,
3-(1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-6-methoxy-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one,
1-but-3-enyl-3-(1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1H-quinolin-2-one,
10 1-(3-bromobutyl)-3-(1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-1H-quinolin-2-one,
N-[3-(1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-2-oxo-1,2-dihydro-quinolin-6-yl]-4-fluorobenzamide,
15 1-cyclohexylmethyl-3-(1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1H-quinolin-2-one,
3-(1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbut-2-enyl)-1H-quinolin-2-one,
3-(1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-6-methyl-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one,
20 3-(1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-6-fluoro-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one,
3-(1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-5-fluoro-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one,
25 6,7-difluoro-3-(1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one,
3-(1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-7-fluoro-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one,
3-(1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(4,4,4-trifluorobutyl)-1H-quinolin-2-one,
30 6-amino-3-(1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one,
3-(1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(4-hydroxybutyl)-1H-quinolin-2-one,
35 3-(1,1-dioxo-1,2-dihydro-7-nitrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one,

16² 1/12

- 3-(1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-pent-4-ynyl-1H-quinolin-2-one,
- 3-(7-bromo-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one,
- 5 3-(7-amino-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one,
- 3-(7-cyano-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one,
- 8-bromo-3-(1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1H-quinolin-2-one,
- 10 6-amino-3-(7-amino-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one,
- 1-cyclopentylmethyl-3-(1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-1H-quinolin-2-one,
- 15 1-cyclobutylmethyl-3-(1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-1H-quinolin-2-one,
- 3-(1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-5-methyl-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one,
- 5-chloro-3-(1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one,
- 20 5-bromo-3-(1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one,
- 4-[3-(1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-6-methoxy-2-oxo-2H-quinolin-1-yl]butyronitrile,
- 25 1-but-3-ynyl-3-(1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1H-quinolin-2-one,
- 1-(3,3-dimethylbutyl)-3-(1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1H-quinolin-2-one,
- 1-(2-cyclopropylethyl)-3-(1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1H-quinolin-2-one,
- 30 furan-2-carboxylic acid, [3-(1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-yl]amide,
- 3-cyano-N-[3-(1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-yl]benzamide,
- 35 cyclopentanecarboxylic acid [3-(1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-yl]amide,

163/1468

- N-[3-(1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-yl]-3-methoxybenzamide,
- N-[3-(1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-yl]-benzamide,
- 5 N-[3-(1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-yl]-4-nitrobenzamide,
- 3-[4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl]-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazine-7-carboxylic acid amide,
- 3-(6-bromo-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one,
- 10 N-[3-(1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-yl]-3-methylbutyramide,
- [3-(1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-ylamino]acetic acid ethyl ester,
- 15 4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-3-(5-methyl-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-1H-quinolin-2-one,
- 2-dimethylamino-N-[3-(1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-yl]acetamide,
- 3-(1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(2-methylsulfanylethyl)-1H-quinolin-2-one,
- 20 3-(1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylsulfanylpropyl)-1H-quinolin-2-one,
- 3-(1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-1-furan-3-ylmethyl-4-hydroxy-1H-quinolin-2-one,
- 25 3-(1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(2-thiophen-2-yl-ethyl)-1-quinolin-2-one,
- 3-(1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(2-thiophen-3-yl-ethyl)-1H-quinolin-2-one,
- 3-(7-chloro-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one,
- 30 3-[4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl]-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazine-7-carboxylic acid, methyl ester,
- 3-[4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl]-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazine-7-carboxylic acid,
- 35 6-(tert-butyl(dimethylsilyloxy)-3-(1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one,

164
1/1/04

- 3-(1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4,6-dihydroxy-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one,
- 3-(1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(4,4,4-trifluoro-3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one,
- 5 4-hydroxy-3-(7-methoxy-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one,
- [3-(1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-ylamino]-acetic acid,
- 3-(1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-
- 10 5-phenyl-1H-quinolin-2-one,
- 4-hydroxy-3-(7-hydroxy-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one,
- {3-[4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl]-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-7-yl-oxy}-acetic acid methyl ester,
- 15 {3-[4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl]-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-7-yl-oxy}-acetic acid,
- 1-(2-cyclopropylethyl)-3-(1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-6-nitro-1H-quinolin-2-one,
- 3-[4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl]-1,1-dioxo-1,4-
- 20 dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazine-7-carboxylic acid dimethylamide,
- 6-amino-1-(2-cyclopropylethyl)-3-(1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1H-quinolin-2-one,
- 3-(1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(2-methanesulfinylethyl)-1H-quinolin-2-one,
- 25 3-(1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(2-methanesulfonylethyl)-1H-quinolin-2-one,
- (2-cyclopropylethyl)-6-dimethylamino-(1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1H-quinolin-2-one,
- 1-(2-cyclopropylethyl)-3-(1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-
- 30 hydroxy-6-methylamino-1H-quinolin-2-one,
- 1-(2-cyclopropylethyl)-3-(1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-6-fluoro-4-hydroxy-1H-quinolin-2-one,
- 1-(2-cyclopropylethyl)-6-(2-dimethylaminoethoxy)-3-(1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1H-quinolin-2-one,
- 35 3-[7-(2-dimethylaminoethoxy)-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl]-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one,

165 1/165

- 3-(1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-
2-oxo-1,2-dihydroquinoline-6-carboxylic acid methylamide,
1-(2-cyclopropylethyl)-4-hydroxy-3-(7-methoxy-1,1-dioxo-1,4-
dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-1H-quinolin-2-one,
5 1-(2-cyclopropylethyl)-3-(1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-6-
[(furan-2-ylmethyl)amino]-4-hydroxy-1H-quinolin-2-one,
3-[1-(2-cyclopropylethyl)-4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl]-1,1-dioxo-
1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazine-7-carboxylic acid dimethylamide,
1-(2-cyclopropylethyl)-4-hydroxy-3-(7-iodo-1,1-dioxo-1,4-
10 dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-1H-quinolin-2-one,
1-(2-cyclopropylethyl)-3-(1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-
hydroxy-6-(2-hydroxyethoxy)-1H-quinolin-2-one,
3-[1-(2-cyclopropylethyl)-4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl]-1,1-dioxo-
1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazine-7-carboxylic acid methylamide,
15 3-(1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-
2-oxo-1,2-dihydroquinoline-5-carboxylic acid methylamide,
1-(3,3-dimethylbutyl)-3-(1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-
hydroxy-6-nitro-1H-quinolin-2-one,
3-[6-amino-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl]-
20 1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazine-7-carboxylic acid amide,
6-amino-1-(3,3-dimethylbutyl)-3-(1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-
yl)-4-hydroxy-1H-quinolin-2-one,
3-(1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-2-oxo-2H-
quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester,
25 1-(3,3-dimethylbutyl)-3-(1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-
hydroxy-6-(2-hydroxyethylamino)-1H-quinolin-2-one,
6-benzoyloxy-3-(1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-
methylbutyl)-1H-quinolin-2-one,
{3-[4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl]-1,1-dioxo-1,4-
30 dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-7-yloxy} acetonitrile,
3-[7-(2-aminoethoxy)-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl]-4-
hydroxy-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one,
2-{3-[4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl]-1,1-dioxo-1,4-
dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-7-yloxy} acetamide,
35 3-(1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-
1-(tetrahydrofuran-3-ylmethyl)-1H-quinolin-2-one,

166 1/166

- 3-(1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(tetrahydrofuran-2-ylmethyl)-1H-quinolin-2-one,
 3-(7-fluoro-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one,
 5 4-[3-(1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-yloxy]butyronitrile,
 3-(1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-6-(2-methoxyethoxy)-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one,
 3-(1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-
 10 2-oxo-1,2-dihydroquinoline-6-carboxylic acid,
 3-[1-(2-cyclopropylethyl)-4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl]-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazine-7-carboxylic acid (3-diethylaminopropyl)amide,
 3-[1-(2-cyclopropylethyl)-4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl]-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazine-7-carboxylic acid benzylamide,
 15 1-(2-cyclopropylethyl)-3-[1,1-dioxo-7-(1-pyrrolidin-1-yl-methanoyl)-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl]-4-hydroxy-1H-quinolin-2-one,
 3-[7-[1-(4-acetylpiperazin-1-yl)-methanoyl]-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl]-1-(2-cyclopropylethyl)-4-hydroxy-1H-quinolin-2-one,
 3-[1-(2-cyclopropylethyl)-4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl]-1,1-dioxo-
 20 1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazine-7-carboxylic acid (tetrahydrofuran-2-ylmethyl)-amide,
 3-[1-(2-cyclopropylethyl)-4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl]-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazine-7-carboxylic acid (2,2-dimethoxyethyl)amide,
 3-[1-(2-cyclopropylethyl)-4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl]-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazine-7-carboxylic acid (3-imidazol-1-ylpropyl)amide,
 25 4-hydroxy-3-(5-methoxy-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one,
 4-hydroxy-3-(5-hydroxy-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one,
 3-(1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methyl-
 30 pentyl)-1H-quinolin-2-one,
 3-[4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl]-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazine-7-carbaldehyde,
 3-(7-aminomethyl-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-1-(2-cyclopropylethyl)-4-hydroxy-1H-quinolin-2-one,
 35 4-hydroxy-3-(6-hydroxy-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one,

167
1/162

- (E)-3-{3-[4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl]-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-7-yl}acrylamide,
 3-(1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4,5,6-trihydroxy-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one,
 5 3-(1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methoxybutyl)-1H-quinolin-2-one,
 3-(1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(pyridin-3-ylmethyl)-1H-quinolin-2-one,
 3-(1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(pyridin-4-ylmethyl)-1H-quinolin-2-one,
 10 3-(1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-(5,6-methylenedioxy)-1H-quinolin-2-one,
 3-(1,1-dioxo-7-(2-oxo-2-pyridin-3-ylethoxy)-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one,
 15 3-(1,1-dioxo-4-methyl-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one,
 3-(1,1-dioxo-7-methyl-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one,
 3-(1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-hydroxypropyl)-1H-quinolin-2-one,
 20 3-(1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-6-(2-hydroxybutoxy)-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one,
 3-(7-dimethylamino-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one,
 25 3-(7-[(2R)-aminobutoxy]-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one,
 3-(1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(4-nitrobenzyl)-1H-quinolin-2-one,
 1-(6-aminopyridin-3-ylmethyl)-3-(1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1H-quinolin-2-one,
 30 1-(4-bromobenzyl)-3-(1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1H-quinolin-2-one,
 1-(3-bromobenzyl)-3-(1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1H-quinolin-2-one,
 35 1-(2-cyclopropylethyl)-6-fluoro-4-hydroxy-3-(7-methoxy-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-1H-quinolin-2-one,

168/1168

- 3-(7-benzylamino-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one,
- 3-{3-[1-(2-cyclopropylethyl)-6-fluoro-4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl]-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-7-yl}propionamide,
- 5 1-(2-cyclopropylethyl)-6-fluoro-4-hydroxy-3-(7-hydroxy-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-1H-quinolin-2-one,
- {3-[1-(2-cyclopropylethyl)-6-fluoro-4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl]-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-7-yloxy}acetonitrile,
- 2-{3-[1-(2-cyclopropylethyl)-6-fluoro-4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl]-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-7-yloxy}acetamide,
- 10 1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-7-yloxy}acetamide,
- 3-(1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(2-methylcyclopropylmethyl)-1H-quinolin-2-one,
- 1-(2-aminopyridin-4-ylmethyl)-3-(1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1H-quinolin-2-one,
- 15 6-fluoro-4-hydroxy-3-(7-hydroxy-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one,
- {3-[6-fluoro-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-2-oxo-1,2-dihydro-quinolin-3-yl]-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-7-yloxy}acetonitrile,
- 4,6-dihydroxy-3-(7-hydroxy-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-1-(3-methyl-butyl)-1H-quinolin-2-one,
- 20 [3-(7-cyanomethoxy-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methyl-butyl)-2-oxo-1,2-dihydro-quinolin-6-yloxy]-acetonitrile,
- 2-{3-[1-(2-cyclopropyl-ethyl)-6-fluoro-4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydro-quinolin-3-yl]-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-7-yloxy}-propionamide,
- 25 1-(2-cyclopropyl-ethyl)-3-[1,1-dioxo-7-(tetrazol-5-ylmethoxy)-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl]-6-fluoro-4-hydroxy-1H-quinolin-2-one,
- 2-{3-[6-fluoro-4-hydroxy-1-(3-methyl-butyl)-2-oxo-1,2-dihydro-quinolin-3-yl]-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-7-yloxy}-acetamide,
- 2-{3-(7-carbamoylmethoxy-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methyl-butyl)-2-oxo-1,2-dihydro-quinolin-6-yloxy}-acetamide,
- 30 2-{3-(7-carbamoylmethoxy-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-1-(2-cyclopropyl-ethyl)-4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydro-quinolin-6-yloxy}-acetamide,
- [3-(7-cyanomethoxy-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methyl-butyl)-2-oxo-1,2-dihydro-quinolin-6-ylamino]-acetonitrile,
- 35 2-{3-[1-(2-cyclopropyl-ethyl)-6-fluoro-4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydro-quinolin-3-yl]-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-7-yloxy}-2-methyl-propionamide,

169
1/169

- 3-(1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-nitrobenzyl)-1H-quinolin-2-one,
- 3-(1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(2-methylpyridin-4-ylmethyl)-1H-quinolin-2-one,
- 5 [3-[7-(cyanomethyl-amino)-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl]-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-ylamino]acetonitrile,
- 3-(7-amino-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-1-(2-cyclopropylethyl)-6-fluoro-4-hydroxy-1H-quinolin-2-one,
- {3-[1-(2-cyclopropylethyl)-6-fluoro-4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl]-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-7-yloxy}acetic acid,
- 10 2-[3-(7-carbamoylmethoxy-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-ylamino]acetamide,
- 6-fluoro-4-hydroxy-3-(7-hydroxy-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-1-pyridin-4-ylmethyl-1H-quinolin-2-one,
- 15 1-(2-cyclopropylethyl)-6-fluoro-4-hydroxy-3-[7-(5-methyl-[1,3,4]oxadiazol-2-ylmethoxy)-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl]-1H-quinolin-2-one,
- 6-chloro-4-hydroxy-3-(7-hydroxy-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one,
- {3-[6-chloro-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl]-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-7-yloxy}acetonitrile,
- 20 2-[3-[6-chloro-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl]-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-7-yloxy}acetamide,
- 3-(7-amino-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-6-fluoro-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one,
- 25 {3-[6-amino-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl]-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-7-yloxy}acetonitrile,
- 2-[3-[1-(2-cyclopropylethyl)-6-fluoro-4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl]-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-7-yloxy]-N,N-dimethylacetamide,
- 2-[3-[1-(2-cyclopropylethyl)-6-fluoro-4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl]-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-7-yloxy]-N-methylacetamide,
- 30 {3-[4-hydroxy-6-(2-hydroxyethylamino)-1-(3-methylbutyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl]-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-7-yloxy}acetonitrile,
- 1-(2-cyclopropylethyl)-3-[1,1-dioxo-7-(2-oxo-2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl]-6-fluoro-4-hydroxy-1H-quinolin-2-one,
- 35 1-(2-cyclopropylethyl)-6-fluoro-4-hydroxy-3-[7-(2-morpholin-4-yl-2-oxo-ethoxy)-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl]-1H-quinolin-2-one,

170
H/170

- 2-[3-[6-amino-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl]-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-7-yloxy]acetamide,
- 3-(1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(2-methylthiazol-4-ylmethyl)-1H-quinolin-2-one,
- 5 2-[3-[6-chloro-1-(2-cyclopropylethyl)-4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl]-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-7-yloxy]acetamide,
- 1-(2-cyclopropylethyl)-3-[1,1-dioxo-7-(2-oxo-2-piperazin-1-yl-ethoxy)-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl]-6-fluoro-4-hydroxy-1H-quinolin-2-one,
- 1-cyclobutylmethyl-6-fluoro-4-hydroxy-3-(7-hydroxy-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-1H-quinolin-2-one,
- 10 [3-(1-cyclobutylmethyl-6-fluoro-4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-7-yloxy]acetonitrile,
- 2-[3-(1-cyclobutylmethyl-6-fluoro-4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-7-yloxy]acetamide,
- 15 [3-[1-(3,3-dimethylbutyl)-6-fluoro-4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl]-1,1-dioxo-1,4-dihydro-benzo[1,2,4]thiadiazin-7-yloxy]acetonitrile,
- 1-cyclobutylmethyl-6-fluoro-4-hydroxy-3-(7-methoxy-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-1H-quinolin-2-one,
- 1-(3,3-dimethylbutyl)-6-fluoro-4-hydroxy-3-(7-methoxy-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-1H-quinolin-2-one,
- 20 3-(7-acetyl-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one,
- (S)-2-[3-[1-(2-cyclopropylethyl)-6-fluoro-4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl]-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-7-yloxy]propionamide,
- 25 (R)-2-[3-[1-(2-cyclopropylethyl)-6-fluoro-4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl]-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-7-yloxy]propionamide,
- [3-[1-(3,3-dimethylbutyl)-6-fluoro-4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl]-1,1-dioxo-1,4-dihydro-benzo[1,2,4]thiadiazin-7-yloxy]acetamide,
- 3-[3-[1-(2-cyclopropylethyl)-6-fluoro-4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl]-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-7-yl]-3-oxopropionamide,
- 30 2-[3-[4-hydroxy-6-(2-hydroxyethylamino)-1-(3-methylbutyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl]-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-7-yloxy]acetamide,
- 2-[3-[1-(2-cyclopropylethyl)-4-hydroxy-6-(2-hydroxyethylamino)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl]-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-7-yloxy]acetamide,
- 35 2-[3-[1-(2-cyclopropylethyl)-6-fluoro-4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl]-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-7-ylamino]acetamide, and

12/1/21

2-{3-[1-(2-cyclopropylethyl)-6-fluoro-4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydro-quinolin-3-yl]-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-7-yloxy}-2-methylpropionic acid,
or a tautomer thereof, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

5 8. A pharmaceutically acceptable salt of the compound according to claim 7, or tautomer thereof, wherein said pharmaceutically acceptable salt is a sodium salt or a potassium salt.

9. The compound according to claim 7, selected from the group consisting of:
10 1-(2-cyclopropylethyl)-6-fluoro-4-hydroxy-3-(7-hydroxy-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-1H-quinolin-2-one,
 {3-[1-(2-cyclopropylethyl)-6-fluoro-4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl]-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-7-yloxy}acetonitrile,
 3-[4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl]-1,1-dioxo-1,4-
15 dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazine-7-carboxylic acid amide,
 2-{3-[1-(2-cyclopropylethyl)-6-fluoro-4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl]-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-7-yloxy}acetamide,
 2-[3-(7-carbamoylmethoxy-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-2-oxo-1,2-dihydro-quinolin-6-yloxy]-acetamide,
20 1-(2-cyclopropylethyl)-3-(1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-6-fluoro-4-hydroxy-1H-quinolin-2-one,
 2-{3-[4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl]-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-7-yloxy}acetamide,
 3-{3-[1-(2-cyclopropylethyl)-6-fluoro-4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl]-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-7-yl}propionamide,
25 {3-[6-fluoro-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-2-oxo-1,2-dihydro-quinolin-3-yl]-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-7-yloxy}acetonitrile,
 2-[3-(7-carbamoylmethoxy-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-1-(2-cyclopropyl-ethyl)-4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydro-quinolin-6-yloxy]-acetamide,
30 1-(2-cyclopropyl-ethyl)-3-[1,1-dioxo-7-(tetrazol-5-ylmethoxy)-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl]-6-fluoro-4-hydroxy-1H-quinolin-2-one,
 2-{3-[1-(2-cyclopropyl-ethyl)-6-fluoro-4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydro-quinolin-3-yl]-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-7-yloxy}-propionamide,
 6-amino-3-(7-amino-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-
35 methylbutyl)-1H-quinolin-2-one,
 {3-[4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl]-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-7-yloxy}acetonitrile,

172/1/12

- (E)-3-{3-[4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl]-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-7-yl}acrylamide,
 6-fluoro-4-hydroxy-3-(7-hydroxy-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one,
 5 2-{3-[1-(2-cyclopropyl-ethyl)-6-fluoro-4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl]-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-7-yloxy}-2-methylpropionamide,
 [3-(7-cyanomethoxy-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-yloxy]acetonitrile,
 {3-[1-(2-cyclopropylethyl)-6-fluoro-4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl]-
 10 1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-7-yloxy}acetic acid,
 2-[3-(7-carbamoylmethoxy-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-ylamino]acetamide,
 6-fluoro-4-hydroxy-3-(7-hydroxy-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-1-pyridin-4-ylmethyl-1H-quinolin-2-one,
 15 1-(2-cyclopropylethyl)-6-fluoro-4-hydroxy-3-[7-(5-methyl-[1,3,4]oxadiazol-2-ylmethoxy)-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl]-1H-quinolin-2-one,
 6-chloro-4-hydroxy-3-(7-hydroxy-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one,
 {3-[6-chloro-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl]-1,1-
 20 dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-7-yloxy}acetonitrile,
 2-[3-[6-chloro-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl]-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-7-yloxy}acetamide,
 3-(7-amino-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-6-fluoro-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one,
 25 {3-[6-amino-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl]-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-7-yloxy}acetonitrile,
 3-[1-(2-cyclopropylethyl)-6-fluoro-4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl]-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-7-yloxy}acetic acid,
 2-[3-(7-carbamoylmethoxy-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-
 30 hydroxy-1-(3-methylbutyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-ylamino]acetamide,
 6-fluoro-4-hydroxy-3-(7-hydroxy-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-1-pyridin-4-ylmethyl-1H-quinolin-2-one,
 1-(2-cyclopropylethyl)-6-fluoro-4-hydroxy-3-[7-(5-methyl-[1,3,4]oxadiazol-2-ylmethoxy)-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl]-1H-quinolin-2-one,
 35 6-chloro-4-hydroxy-3-(7-hydroxy-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one,

123/193

{3-[6-chloro-4-hydroxy-2-oxo-1-(3-methylbutyl)-2-dihydroquinolin-3-yl]-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-7-yloxy}acetamide, and

{3-[6-amino-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl]-1,1-dioxo-1,4-dihydro-16-benzo[1,2,4]thiadiazin-7-yloxy}acetonitrile,

5 or a tautomer thereof, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

10. A pharmaceutically acceptable salt of the compound according to claim 9, or tautomer thereof, wherein said pharmaceutically acceptable salt is a sodium salt or a potassium salt.

10

11. A compound selected from the group consisting of:

3-(1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(2-phenylethyl)-1H-quinolin-2-one,

15 1-(2-cyanobenzyl)-3-(1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1H-quinolin-2-one,

3-(1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-phenylpropyl)-1H-quinolin-2-one,

20 N-[3-(1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-yl]-4-methoxybenzamide,

3-(1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-6-carboxylic acid ethyl ester,

3-[1-(2-cyclopropylethyl)-4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl]-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazine-7-carboxylic acid [2-(4-methoxyphenyl)ethyl]amide,

25 4-[3-(1,1-dioxo-1,2-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-2-oxoquinolin-1-yl]butyramide,

3-(1,1-dioxo-1,2-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-2-oxo-1,2-dihydro-quinoline-7-carboxylic acid,

7-bromo-3-(1,1-dioxo-1,2-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one,

30 3-(1,1-dioxo-7-phenyl-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one,

thiophene-2-carboxylic acid [3-(1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-2-oxo-1,2-dihydro-quinolin-6-yl]amide,

35 N-[3-(1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-2-oxo-1,2-dihydro-quinolin-6-yl]-3-trifluorobenzamide,

12/1/94

- N-[3-(1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-2-oxo-1,2-dihydro-quinolin-6-yl]-3-fluorobenzamide,
- N-[3-(1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-2-oxo-1,2-dihydro-quinolin-6-yl]-nicotinamide,
- 5 N-[3-(1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-2-oxo-1,2-dihydro-quinolin-6-yl]acetamide,
- 4-hydroxy-3-(7-iodo-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one,
- 4-[3-(1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-2-oxo-2H-quinolin-1-yl]-butyric acid ethyl ester,
- 10 4-[3-(1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-2-oxo-2H-quinolin-1-yl]-butyric acid,
- [3-(1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-6-(3-methylbutoxy)-2-oxo-2H-quinolin-1-yl]acetic acid,
- 15 3-(1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-6-iodo-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one,
- 3-(1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-8-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one,
- 3-(1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-2-oxo-1,2-dihydro-quinoline-5-carboxylic acid dimethylamide,
- 20 3-(1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-2-oxo-1,2-dihydro-quinoline-5-carboxylic acid,
- 3-(1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-6-(4-methoxybenzyloxy)-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one,
- 25 1-(2-dimethylamino-ethyl)-3-(1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1H-quinolin-2-one,
- 4-hydroxy-3-(6-methoxy-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one,
- 6-(6-bromo-pyridin-2-yloxy)-3-(1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one,
- 30 3-(1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(2-hydroxyethyl)-1H-quinolin-2-one,
- 3-(1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-6-(6-methoxy-pyridin-2-yloxy)-1-(3-methylbutyl)-1H-quinolin-2-one,
- 35 3-(1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-1-(5-fluoro-2-methylbenzyl)-4-hydroxy-1H-quinolin-2-one, and

175
175

3-(1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(2-nitro-benzyl)-1H-quinolin-2-one,
or a tautomer thereof, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof..

- 5 12. A pharmaceutically acceptable salt of the compound according to claim 11, or tautomer thereof, wherein said pharmaceutically acceptable salt is a sodium salt or a potassium salt.
- 10 13. A method of inhibiting an RNA-containing virus which comprises contacting said virus with an effective amount of the compound according to any one of claims 1 to 12.
- 15 14. A method of treating infection caused by an RNA-containing virus which comprises administering to a subject in need thereof an effective amount of the compound according to any one of claims 1 to 10.
15. A method according to claim 14 comprising treating an HCV infection.
- 20 16. A method according to claim 13 or claim 14 comprising inhibiting hepatitis C virus.
17. A method according to claim 15, wherein said HCV infection is acute hepatitis infection, chronic hepatitis infection, hepatocellular carcinoma or liver fibrosis.
- 25 18. A method according to claim 14 comprising treating an infection caused by Dengue, HIV or a picornavirus.
19. A method according to claim 14 comprising administering said compound in combination with one or more agents selected from the group consisting of an
- 30 immunomodulatory agent and an antiviral agent.
20. A method according to claim 19, wherein the immunomodulatory agent is selected from the group consisting of alpha interferon, beta interferon, gamma interferon, a cytokine, a vitamin, a nutritional supplement, an antioxidant compound, a vaccine and a vaccine
- 35 comprising an antigen and an adjuvant.

176
1/176

21. A method according to claim 14 comprising administering said compound in combination with an interferon.

22. A method according to claim 14 comprising administering said compound in combination with an HCV antisense agent.

23. A method according to claim 14 comprising administering said compound in combination with an immunoglobulin, a peptide-nucleic acid conjugate, an oligonucleotide, a ribozyme, a polynucleotide, an anti-inflammatory agent, a pro-inflammatory agent, an antibiotic or a hepatoprotectant.

24. A method for inhibiting replication of hepatitis C virus comprising inhibiting replication of both positive and negative strand HCV-RNA, said method comprising contacting a cell infected with said virus with an effective amount of the compound according to any one of claims 1 to 12.

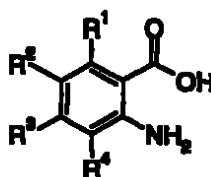
25. A method of treating infection caused by hepatitis C virus comprising inhibiting replication of both positive and negative strand HCV-RNA, said method comprising administering to a subject in need thereof an effective amount of the compound according to any one of claims 1 to 10.

26. The method according to claim 24, wherein said compound substantially equally inhibits positive strand HCV-RNA replication and negative strand HCV-RNA replication.

27. The method according to claim 25, wherein said compound substantially equally inhibits positive strand HCV-RNA replication and negative strand HCV-RNA replication.

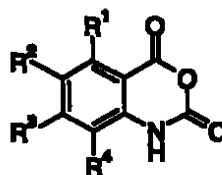
28. A method of preparing the compound of Formula I according to claim 1 comprising the steps of:

a) treating a 2-aminobenzoic acid having the formula :

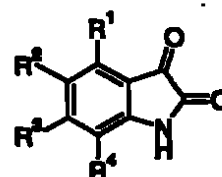


17x HAX

with phosgene or a phosgene equivalent to provide a benzo[d][1,3]oxazine having the formula:

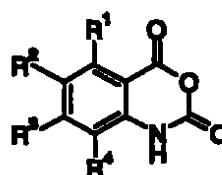


or treating an indole-2,3-dione having the formula:

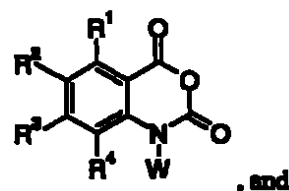


5

with a peracid to provide the benzo[d][1,3]oxazine having the formula:

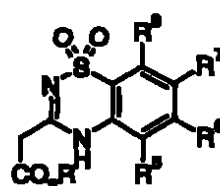


b) converting the benzo[d][1,3]oxazine to an N-alkylated benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione having the formula:



10

c) coupling the N-alkylated benzo[d][1,3]oxazine with a thiadiazine having the formula:



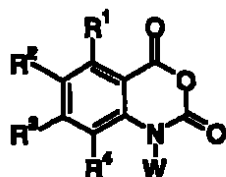
where R is C₁-C₄ alkyl, to provide the compound of Formula I

15

178/1786

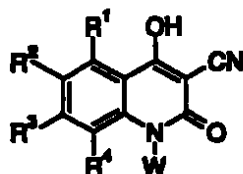
29. A method of preparing the compound of Formula I according to claim 1 comprising the steps of:

a) treating a benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione having the formula:



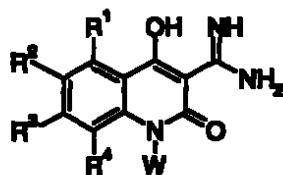
5

with a cyanoacetate to provide a 3-cyanoquinoline having the formula:



b) treating the 3-cyanoquinoline with a 2-aminobenzenesulfonamide to provide the compound of Formula I,

or converting the 3-cyanoquinoline to an amidine having the formula:



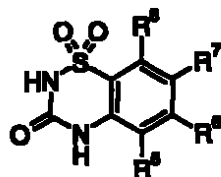
10

and treating the amidine with a 2-chlorobenzenesulfonyl chloride to provide the compound of Formula I.

129/1171

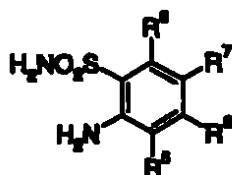
30. A method of preparing the compound of Formula I according to claim 1 comprising the steps of:

a) treating an aniline with chlorosulfonylisocyanate then an acid to provide a thiadiazine compound having the formula:

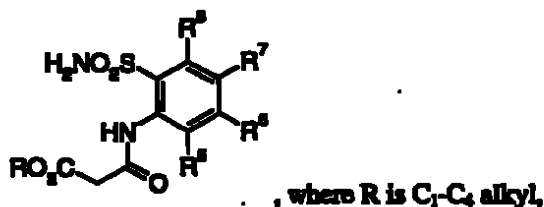


5

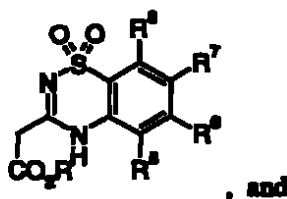
b) treating the thiadiazine compound with an aqueous acid to provide a 2-aminobenzenesulfonamide having the formula:



10 c) treating the 2-aminobenzenesulfonamide with ethyl chloromalonate in the presence of a base to provide an amide having the formula:

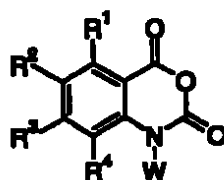


d) treating the amide with a dehydrating agent to provide a thiadiazine having the formula:



15

e) treating the thiadiazine with a benzo[d][1,3]oxazine having the formula:

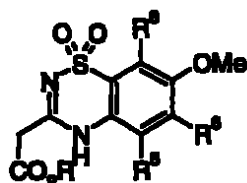


to provide the compound of Formula I.

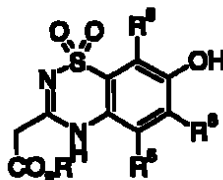
180 1/180

31. A method of preparing the compound of Formula I according to claim 1 comprising the steps of:

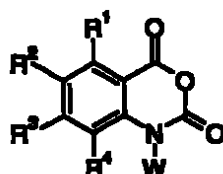
a) converting a 7-methoxythiadiazine having the formula:



5 where R is C₁-C₄ alkyl, to a 7-hydroxy compound having the formula:

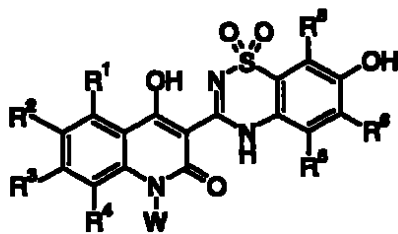


b) treating the 7-hydroxy compound with a benzo[d][1,3]oxazine having the formula:

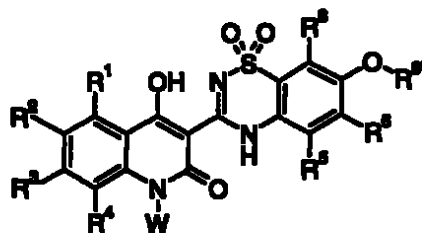


10

to provide a hydroxy-containing compound of Formula I having the formula:



c) optionally treating the hydroxy-containing compound of Formula I with an agent to provide a compound of Formula I having the formula:



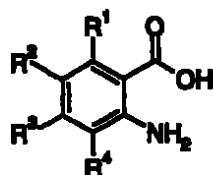
15

where R⁷ is defined as R⁵, above, except that R⁷ is not H.

181/181

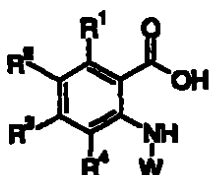
32. A method of preparing the compound of Formula I according to claim 1 comprising the steps of:

a) treating a 2-aminobenzoic acid having the formula :

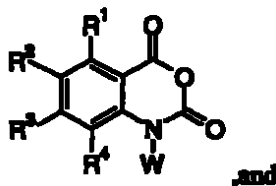


5

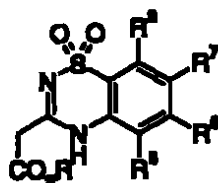
with an aldehyde, having the formula W-CHO, in the presence of a reducing agent to provide an N-alkylated 2-aminobenzoic acid having the formula:



10 b) treating the N-alkylated 2-aminobenzoic acid with phosgene or a phosgene equivalent to provide an N-alkylated benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione having the formula:



c) coupling the N-alkylated benzo[d][1,3]oxazine with a thiadiazine having the formula:

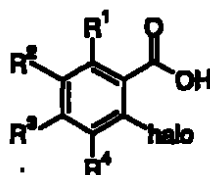


15 where R is C₁-C₄ alkyl, to provide the compound of Formula I.

182
4/182

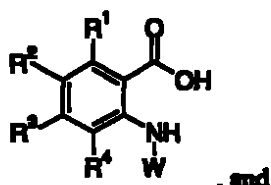
33. A method of preparing the compound of Formula I according to claim 1 comprising the steps of:

a) treating a 2-halobenzoic acid having the formula :



5

where the halogen is bromine or chlorine, with an N-substituted amine, having the formula W-NH, in the presence of a copper catalyst to form an N-alkylated 2-aminobenzoic acid having the formula:



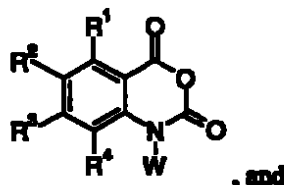
10

b) converting the N-alkylated 2-aminobenzoic acid into the compound of Formula

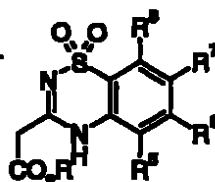
I

34. The method I according to claim 33, further comprising the steps of:

a) treating the N-alkylated 2-aminobenzoic acid with phosgene or a phosgene equivalent to provide an N-alkylated benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione having the formula:



b) coupling the N-alkylated benzo[d][1,3]oxazine with a thiadiazine having the formula:



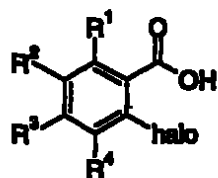
20

where R is C₁-C₄ alkyl, to provide the compound of Formula I.

183/183

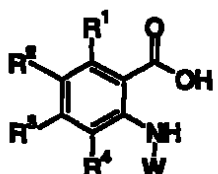
35. A method of preparing the compound of Formula I according to claim 1 comprising the steps of:

a) treating a 2-halobenzoic acid having the formula :



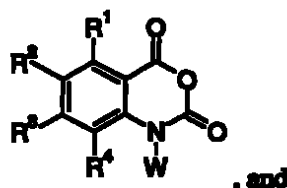
5

where the halogen is bromine or chlorine, with an N-substituted amine, having the formula W-NH, in the presence of a catalyst to form an N-alkylated 2-aminobenzoic acid having the formula:



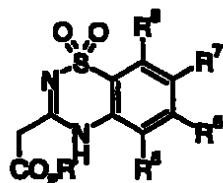
10

b) treating the N-alkylated 2-aminobenzoic acid with phosgene or a phosgene equivalent to provide an N-alkylated benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione having the formula:



, and

c) coupling the N-alkylated benzo[d][1,3]oxazine with a thiadiazine having the formula:



15

where R is C₁-C₄ alkyl, to provide the compound of Formula I.

36. The method according to any one of claims 28-35 further comprising the step of treating the compound of Formula I with a base to provide the pharmaceutically acceptable salt of the compound of Formula I.

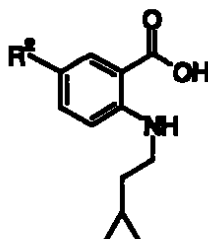
20

184
1/18/01

37. The method according to claim 36 wherein said base is sodium hydroxide or potassium hydroxide.

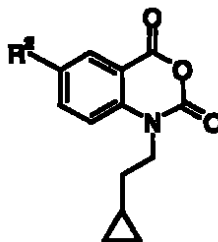
38. The method according to claim 36 wherein said pharmaceutically acceptable salt is a sodium salt or a potassium salt.

39. A compound having the formula:



wherein R^2 is hydrogen halogen, $-OR^V$, $-NHR^V$, NO_2 , where R^V is H or C_1-C_2 alkyl, where the C_1-C_2 alkyl is optionally unsubstituted or substituted by a substituent selected from the group consisting of cyano, $-OH$, $-CO_2H$, $-CONH_2$, $-C(O)OC_1-C_2$ alkyl, $-CONH(C_1-C_2$ alkyl), and unsubstituted monocyclic heteroaryl, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

40. A compound having the formula:



wherein R^2 is hydrogen halogen, $-OR^V$, $-NHR^V$, NO_2 , where R^V is H or C_1-C_2 alkyl, where the C_1-C_2 alkyl is optionally unsubstituted or substituted by a substituent selected from the group consisting of cyano, $-OH$, $-CO_2H$, $-CONH_2$, $-C(O)OC_1-C_2$ alkyl, $-CONH(C_1-C_2$ alkyl), and unsubstituted monocyclic heteroaryl, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

41. The compound according to claim 39 or claim 40, wherein R^2 is fluoro.

185
1/185

42. A compound selected from the group consisting of:

- 1-phenethyl-1*H*-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione, 1-(2-cyanobenzyl)-1*H*-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione, 1-(3-phenylpropyl)-1*H*-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione,
- 1-cyclopropylmethyl-1*H*-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione, 1-(3-methylbutyl)-6-
- 5 nitrobenzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione, 6-chloro-1-(3-methylbutyl)benzo[d][1,3]oxazine-2,4-
- dione, 6-bromo-1-(3-methylbutyl)-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione, 6-methoxy-(3-
- methylbutyl)benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione, 1-but-3-enyl-1*H*-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-
- dione, 1-cyclohexylmethyl-1*H*-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione, 1-(3-methylbut-2-enyl)-
- 1*H*-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione, 1-(3-methylbutyl)-6-methylbenzo[d][1,3]oxazine-
- 10 2,4-dione, 1-(3-methylbutyl)-6-fluorobenzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione, 1-(3-methylbutyl)-
- 5-fluorobenzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione, 1-(3-methylbutyl)-6,7-
- difluorobenzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione, 1-(3-methylbutyl)-7-fluorobenzo[d][1,3]oxazine-
- 2,4-dione, 1-(4,4,4-trifluorobutyl)-1*H*-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione, 3-cyano-4-
- hydroxy-1-(3-methylbutyl)-1*H*-quinolin-2-one, 4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-2-oxo-1,2-
- 15 dihydroquinoline-3-carboxamide, 1-pent-4-ynyl-1*H*-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione,
- methyl (7-bromo-1,1-dioxo-1,2-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)acetate, 8-bromo-2-
- isobutoxybenzo[d][1,3]oxazin-4-one, 1-cyclopropylmethyl-1*H*-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-
- dione, 1-(3-methylbutyl)-5-methylbenzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione, 1-(3-methylbutyl)-5-
- chlorobenzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione, 5-bromo-2*H*-3,1-benzoxazine-1-(3-methylbutyl)-
- 20 2,4-dione, 7-bromo-2*H*-3,1-benzoxazine-1-(3-methylbutyl)-2,4-dione, 4-(6-
- methoxybenzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione-1-yl)butyronitrile, 1-butyne-3-yl-1*H*-benzo[d]
- [1,3]oxazine-2,4-dione, 1-(3,3-dimethylbutyl)-1*H*-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione, 1-(2-
- cyclopropylethyl)-1*H*-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione, 3-cyano-4-hydroxy-1-(3-
- methylbutyl)-1*H*-quinolin-2-one, 1-(2-methylthio)ethyl-1*H*-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-
- 25 dione, 1-(2-methylthio)propyl-1*H*-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione, 1-(3-
- furanylmethyl)methyl-1*H*-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione, 1-[2-(2-thienyl)]ethyl-1*H*-
- benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione, 1-[2-(3-thienyl)]ethyl-1*H*-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-
- dione, 1-(2-cyclopropylethyl)-6-fluorobenzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione, 6-(*tert*-butyl-
- dimethylsilyloxy)-1-(2-cyclopropylethyl)-1*H*-benzo[d]oxazine-2,4-dione, 3-cyano-1-(2-
- 30 cyclopropylethyl)-4-hydroxy-1*H*-quinolin-2-one, (7-iodo-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-
- benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-acetic acid ethyl ester, 1-(3,3-dimethylbutyl)-6-
- nitrobenzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione, 3-(1,1-dioxo-7-iodo-1,4-
- dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-6-nitro-1*H*-quinolin-2-
- one, 3-[4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-6-nitro-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl]-1,1-dioxo-
- 35 1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazine-7-carboxylic acid amide, 1-(tetrahydrofuran-3-
- ylmethyl)-1*H*-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione, 6-iodo-1-(3-methylbutyl)-1*H*-

186
1/186

- benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione, 1-(tetrahydro-furan-2-ylmethyl)-1*H*-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione, 1-(3-methylpentyl)-1*H*-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione, 4-hydroxy-3-(7-iodo-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-1-(3-methylbutyl)-1*H*-quinolin-2-one, 5,6-dimethoxy-1-(3-methyl-butyl)-1*H*-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione, 4-methyl-1,1-
- 5 dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-one, *N*-methyl-*N*-(2-sulfamoylphenyl)malonamic acid ethyl ester, (4-methyl-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl) acetic acid ethyl ester, 3-(1,1-dioxo-7-methyl-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-acetic acid ethyl ester, 1-(4-nitrobenzyl)-1*H*-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione, 1-(6-aminopyridin-3-ylmethyl)-1*H*-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-
- 10 dione, 1-(4-bromobenzyl)-1*H*-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione, 1-(3-bromobenzyl)-1*H*-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione, 7-methoxy-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-one, *N*-(4-methoxy-2-sulfamoylphenyl)malonic acid ethyl ester, (7-methoxy-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-acetic acid ethyl ester, 1-(2-cyclopropylethyl)-3-(1,1-Dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-7-iodo-3-yl)-6-fluoro-4-hydroxy-1*H*-
- 15 quinolin-2-one, (7-hydroxy-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)acetic acid ethyl ether, 1-[(2-methylcyclopropyl)methyl]-1*H*-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione, 1-[(2-methylcyclopropyl)methyl]-1*H*-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione, 4,6-dihydroxy-3-(7-methoxy-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-1-(3-methyl-butyl)-1*H*-quinolin-2-one, 1-(2-cyclopropyl-ethyl)-4,6-dihydroxy-3-(7-hydroxy-1,1-dioxo-1,4-
- 20 dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-1*H*-quinolin-2-one, 6-amino-1-(3-methylbutyl)-1*H*-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione, 6-amino-4-hydroxy-3-(7-methoxy-1,1-dioxo-1,2-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-1-(3-methylbutyl)-1*H*-quinolin-2-one, 6-amino-4-hydroxy-3-(7-hydroxy-1,1-dioxo-1,2-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-1-(3-methylbutyl)-1*H*-quinolin-2-one, and 1-(3-nitrobenzyl)-1*H*-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-
- 25 dione, 1-(2-methylpyridin-4-yl)methyl)-1*H*-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione, or a tautomer thereof, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

137
HON

SEQUENCE LISTING

<110> SmithKline Beecham Corporation

<120> Novel Anti-Infectives

<130> P51283

<140> Not Yet Assigned

<141> 2002-06-07

<150> 60/296,712

<151> 2001-06-07

<150> 60/336,428

<151> 2001-10-29

<160> 6

<170> FastSEQ for Windows Version 4.0

<210> 1

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Primers for Neomycin gene

<400> 1

cgggtacct gcccatc

18

<210> 2

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Primers for Neomycin gene

<400> 2

182
1/1/88

WO 02/098424

PCT/US02/18491

ccagatcatc ctgacgaca ag

22

<210> 3

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Primers for Neomycin gene

<400> 3

acatgcacac gagcgagcac gtac

24

<210> 4

<211> 36

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Primers for Neomycin gene

<400> 4

acatgcgcgg catctagacc ggctacctgc ccattc

36

<210> 5

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Primers for Neomycin gene

<400> 5

acatgcgcgg catctaga

18

<210> 6

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Primers for Neomycin gene

189
1/189

W 02/098424

PCT/US02/18491

<400> 6

ccagatcatc ctgategaca ag

22

100 1/100

NUEVOS AGENTES ANTIINFECCIOSOS

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos que inhiben un virus que contiene
5 ARN y a métodos para usarlos. Específicamente, la presente invención se refiere a
inhibidores del virus de la hepatitis C (VHC) y a métodos para usarlos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

En los Estados Unidos, se ha estimado que unos 4,5 millones de americanos están
10 infectados de forma crónica por VHC. Aunque sólo el 30% de las infecciones agudas son
sintomáticas, más del 85% de los individuos infectados desarrollan una infección crónica
persistente. Se han estimado unos costes de tratamiento para la infección por VHC de 5,46
billones de dólares para los Estados Unidos en 1997. A nivel mundial, se estima que más de
200 millones de personas están infectadas de forma crónica. La infección por VHC es
15 responsable del 40-60% de todas las enfermedades hepáticas crónicas y del 30% de todos
los trasplantes hepáticos. El CDC estima que el número de muertes debidas a VHC
aumentará como mínimo a 38.000/año en el año 2010.

Debido al alto grado de variabilidad de los antígenos de la superficie viral, a la
existencia de múltiples genotipos virales, y a la especificidad demostrada de inmunidad, es
20 poco probable el desarrollo de una vacuna satisfactoria en el futuro próximo. El interferón
alfa (solo o en combinación con ribavirina) se ha usado ampliamente desde su aprobación
para el tratamiento de la infección crónica por VHC. Sin embargo, hay efectos adversos
secundarios comúnmente asociados con este tratamiento: síntomas semejantes a los de la
gripe, leucopenia, trombocitopenia y depresión debidos al interferón, así como anemia
25 hemolítica inducida por ribavirina (Lindsay, K.L. (1997) Hepatology 26 (suppl 1):71S-77S).
Esta terapia es menos eficaz contra infecciones causadas por el VHC de genotipo 1 (que
constituye ~75% de todas las infecciones por VHC en los mercados desarrollados) en
comparación con las infecciones causadas por los otros 5 genotipos principales de VHC.
Desafortunadamente, sólo ~50-80% de los pacientes responden a este tratamiento (respuesta
30 medida por una reducción en el suero de los niveles de ARN de HCV y por la normalización
de las enzimas hepáticas) y, de los tratados, 50-70% presentan recaídas en los 6 meses
posteriores al cese del tratamiento. Recientemente, con la introducción del interferón
pegilado (Peg-IFN), ha mejorado sustancialmente tanto el porcentaje de respuesta inicial
como el porcentaje de respuesta sostenida, y el tratamiento de combinación de Peg-IFN con
35 ribavirina constituye el patrón de oro para la terapia. Sin embargo, los efectos secundarios

1a' 1/14/94

asociados con la terapia de combinación y la menor respuesta en pacientes con genotipo 1 presentan oportunidades para mejorar el tratamiento de esta enfermedad.

- Identificado por primera vez por clonación molecular en 1989 (Coo, Q-L. *et al.*, (1989) *Science* 244:359-362), el VHC ahora se acepta ampliamente como el agente causante más común de la hepatitis no A, no B (NANBH) después de una transfusión (Kuo, G. *et al.*, (1989) *Science* 244:362-364). Debido a su estructura genómica y a su homología de secuencia, este virus se asignó como un nuevo género de la familia *Flaviviridae*. Al igual que otros miembros de *Flaviviridae* (tales como flavivirus (por ejemplo, el virus de la fiebre amarilla y los virus del Dengue de tipos 1-4) y pestivirus (por ejemplo, el virus de la diarrea viral bovina, el virus de la enfermedad marginal y el virus clásico de la fiebre porcina (Coo *et al.*, 1989; Miller, R.H. y R.H. Purcell (1990) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87:2057-2061)), VHC es un virus con envuelta que contiene una molécula de ARN de una sola cadena de polaridad positiva. El genoma de VHC es de aproximadamente 9,6 kilobases (kb) con una región no traducida (NTR), no protegida terminalmente, muy conservada, larga, de aproximadamente 340 bases, que funciona como sitio interno de entrada de ribosomas (IRES) (Wang C.I. Le SY. Ali N. Siddiqui A., *Rna-A Publication of the Rna Society*. 1(5):526-537, 1995 Jul). Este elemento va seguido de una región que codifica una sola fase de lectura abierta (ORF) larga que codifica un polipéptido de ~3000 aminoácidos que comprende proteínas virales tanto estructurales como no estructurales.
- Tras la entrada en el citoplasma de la célula, el ARN de VHC se traduce directamente en un polipéptido de ~3000 aminoácidos que comprende proteínas virales tanto estructurales como no estructurales. Este polipéptido grande posteriormente se procesa en proteínas estructurales y no estructurales individuales por una combinación de proteinasas codificadas por el hospedador y por el virus (Rice, C.M. (1996) en B.N. Fields, D.M. Knipe y P.M. Howley (Eds.) *Virology*, 2ª Edición, p931-960, Raven Press, NY). Después del codón de terminación al final de la ORF larga, hay una NTR 3' que consta en general de tres regiones: una región de ~40 bases que está poco conservada entre los diversos genotipos, un tracto de poli(U)/polipirimidina de longitud variable, y un elemento de 98 bases muy conservado también denominado "cola X 3'" (Kolykhalov, A. *et al.*, (1996) *J. Virology* 70:3363-3371; Tanaka, T. *et al.*, (1995) *Biochem Biophys. Res. Commun.* 215:744-749; Tanaka, T. *et al.*, (1996) *J. Virology* 70:3307-3312; Yamada, N. *et al.*, (1996) *Virology* 223:255-261). Se predice que la NTR 3' formará una estructura secundaria estable que es esencial para el crecimiento de VHC en chimpancés y se cree que funciona en el inicio y regulación de la replicación del ARN viral.

197/192

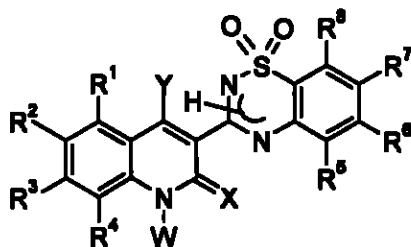
La proteína NS5B (591 aminoácidos, 65 kDa) de VHC (Behrens, S.E., *et al.*, (1996) EMBO J. 15:12-22), codifica una actividad ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp) y contiene motivos canónicos presentes en otras ARN polimerasas virales. La proteína NS5B está bastante conservada tanto intratípicamente (~95-98% de identidad de aminoácidos (aa) entre los aislados 1b) e intertípicamente (~85% de identidad de aa entre los aislados de genotipo 1a y 1b). La esencialidad de la actividad RdRp de NS5B de VHC para la generación de una progenie de viriones infecciosos se ha demostrado formalmente en chimpancés (Kolykhalov, A.A., *et al.*, (2000) J. Virology 74:2046-2051). De esta manera, es de esperar que la inhibición de la actividad RdRp de NS5B (inhibición de la replicación de ADN) cure la infección por VHC.

El ARN de cadena positiva del virus de la hepatitis C es la cadena de ácido nucleico que se traduce y se copia inicialmente tras la entrada del ARN de VHC en la célula. Una vez en la célula, el ARN viral de cadena positiva genera un intermedio de replicación de cadena negativa. El ARN de cadena negativa es el molde usado para generar el mensajero de cadena positiva que generalmente se empaqueta en viriones productivos. Actualmente, los compuestos inhibidores de VHC sólo se evalúan con respecto a su capacidad de inhibir el ARN de VHC de cadena positiva. Sin embargo, sería deseable desarrollar compuestos inhibidores que tuvieran la capacidad de inhibir la replicación tanto de la cadena positiva como de la cadena negativa para conseguir una eliminación completa del virus VHC.

Por consiguiente, existe una necesidad significativa de identificar compuestos sintéticos o biológicos por su capacidad de inhibir VHC. Preferiblemente, tales compuestos sintéticos o biológicos inhiben la replicación tanto de la cadena positiva como de la cadena negativa del virus de la hepatitis C.

SUMARIO DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a compuestos que tienen la Fórmula I, indicada a continuación:



en la que:

R¹ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄, -OR¹¹, -SR¹¹, -NR¹⁰R¹¹, arilo, -C(O)OH, -C(O)NHR¹¹, ciano o nitro;

193/11/12

- R^2 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, nitro, ciano, halógeno, $-C(O)OR^9$, $-C(O)R^9$, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-OR^9$, $-SR^9$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)_2R^9$, $-NR^9R^{10}$, $-OH$ protegido, $-N(R^{10})C(O)R^9$, $-OC(O)NR^9R^{10}$, $-N(R^{10})C(O)NR^9R^{10}$, $-P(O)(OR^5)_2$, $-SO_2NR^9R^{10}$, o $-N(R^{10})SO_2R^9$,
- 5 estando dichos alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 o alquinilo C_2-C_6 sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, $-OH$, $-SH$, $-NH_2$, $-O$ -alquilo C_1-C_4 , $-S$ -alquilo C_1-C_4 , $-NR^{10}R^{11}$, ciano, nitro, $-CO_2R^{10}$, $-C(O)O$ -alquilo C_1-C_4 , $-CONR^{10}R^{11}$, $-CONH_2$, arilo, y heteroarilo,
- y estando dichos cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo sin sustituir o
- 10 sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , halógeno, $-OH$, $-SH$, $-NH_2$, $-O$ -alquilo C_1-C_4 , $-S$ -alquilo C_1-C_4 , $-N$ (alquil C_1-C_4)(alquilo C_1-C_4), $-NH$ (alquilo C_1-C_4), ciano, nitro, $-CO_2H$, $-C(O)O$ -alquilo C_1-C_4 , $-CON$ (alquil C_1-C_4)(alquilo C_1-C_4), $-CONH$ (alquilo C_1-C_4) y $-CONH_2$;
- R^3 es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C_1-C_6 , $-OH$ o $-CO_2H$;
- 15 cada uno de R^4 , R^5 y R^6 se seleccionan independientemente entre el grupo compuesto por hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C_1-C_6 , $-OH$, y $-O$ -alquilo C_1-C_4 ;
- R^7 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, nitro, ciano, halógeno, $-C(O)OR^9$, $-C(O)R^9$, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-OR^9$, $-SR^9$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$, $-NR^9R^{10}$, $-OH$ protegido, $-N(R^{12})C(O)R^9$,
- 20 $-OC(O)NR^9R^{10}$, $-N(R^{12})C(O)NR^9R^{10}$, $-P(O)(OR^5)_2$, $-SO_2NR^9R^{10}$, o $-N(R^{10})SO_2R^{12}$,
- estando dichos alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 o alquinilo C_2-C_6 sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, $-OH$, $-SH$, $-NH_2$, $-O$ -alquilo C_1-C_4 , $-S$ -alquilo C_1-C_4 , $-NR^{10}R^{11}$, ciano, nitro, $-CO_2H$, $-C(O)O$ -alquilo C_1-C_4 , $-CONR^{10}R^{11}$, $-CONH_2$, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, -
- 25 $C(O)$ arilo, $-C(O)$ heterocicloalquilo y $-C(O)$ heteroarilo, estando dicho arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilo, $-C(O)$ arilo, $-C(O)$ heterocicloalquilo o $-C(O)$ heteroarilo sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , halógeno, $-OH$, $-SH$, $-NH_2$, $-O$ -alquilo C_1-C_4 , $-S$ -alquilo C_1-C_4 , -
- N (alquil C_1-C_4)(alquilo C_1-C_4), $-NH$ (alquilo C_1-C_4), ciano y nitro,
- 30 y estando dichos cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , halógeno, $-OH$, $-SH$, $-NH_2$, $-O$ -alquilo C_1-C_4 , $-S$ -alquilo C_1-C_4 , $-N$ (alquil C_1-C_4)(alquilo C_1-C_4), $-NH$ (alquilo C_1-C_4), ciano, nitro, $-CO_2H$, $-C(O)O$ -alquilo C_1-C_4 , $-CON$ (alquil C_1-C_4)(alquilo C_1-C_4), $-CONH$ (alquilo C_1-C_4) y $-CONH_2$.
- 35 R^8 es hidrógeno, halógeno, hidroxilo o alquilo C_1-C_4 ;

1a y 1aH

o R¹ y R² o R³ y R⁶ o R⁶ y R⁷ o R⁷ y R⁸ tomados conjuntamente son alquilenodioxo;

W es hidrógeno, -C(O)OR¹¹, alquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀, alquinilo C₂-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₆, -(alquil C₁-C₆)-(cicloalquilo C₃-C₆), -(alquenil C₂-C₆)-(cicloalquilo C₃-C₆), -(alquinil C₂-C₆)-(cicloalquilo C₃-C₆), -(alquil C₁-C₆)-heterocicloalquilo, -(alquenil C₂-C₆)-heterocicloalquilo, -(alquinil C₂-C₆)-heterocicloalquilo, -(alquil C₁-C₆)-arilo, (alquenil C₂-C₆)-arilo, -(alquinil C₂-C₆)-arilo, -(alquil C₁-C₆)-heteroarilo, -(alquenil C₂-C₆)-heteroarilo, o -(alquinil C₂-C₆)-heteroarilo,

estando dichos alquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀ y alquinilo C₂-C₁₀ sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, -OH, -O-alquilo C₁-C₄, -SH, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)(alquilo C₁-C₄), -S(O)₂H, y -S(O)₂(alquilo C₁-C₄),

dicho cicloalquilo C₃-C₆ está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, alquilo C₁-C₄, -OH, -O-alquilo C₁-C₄, -SH, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)(alquilo C₁-C₄), -S(O)₂H, y -S(O)₂(alquilo C₁-C₄),

y estando los restos cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo de dichos -(alquil C₁-C₆)-(cicloalquilo C₃-C₆), -(alquenil C₂-C₆)-(cicloalquilo C₃-C₆), -(alquinil C₂-C₆)-(cicloalquilo C₃-C₆), -(alquil C₁-C₆)-heterocicloalquilo, -(alquenil C₂-C₆)-heterocicloalquilo, -(alquinil C₂-C₆)-heterocicloalquilo, -(alquil C₁-C₆)-arilo, (alquenil C₂-C₆)-arilo, -(alquinil C₂-C₆)-arilo, -(alquil C₁-C₆)-heteroarilo, -(alquenil C₂-C₆)-heteroarilo, o -(alquinil C₂-C₆)-heteroarilo sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, ciano, nitro, -OH, -NH₂, -O-alquilo C₁-C₄, -N(alquil C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄), y -NH(alquilo C₁-C₄);

X es O o S;

Y es -OH o -SH;

Z es hidrógeno o alquilo C₁-C₄;

en la que R⁹ se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por hidrógeno, alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, -alquil C₁-C₆-cicloalquilo C₃-C₈, -alquil C₁-C₆-heterocicloalquilo, -alquil C₁-C₆-arilo, y -alquil C₁-C₆-heteroarilo, -alquenil C₂-C₆-cicloalquilo C₃-C₈, -alquenil C₂-C₆-heterocicloalquilo, -alquenil C₂-C₆-arilo, -alquenil C₂-C₆-heteroarilo, -alquinil C₂-C₆-cicloalquilo C₃-C₈, -alquinil C₂-C₆-heterocicloalquilo, -alquinil C₂-C₆-arilo, y -alquinil C₂-C₆-heteroarilo,

estando dichos alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈ o alquinilo C₂-C₈ sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno,

195/198

-OR¹¹, -NR¹⁰R¹¹, ciano, nitro, -CO₂R¹¹, -CONR¹⁰R¹¹, -NR¹⁰CONR¹⁰R¹¹, -OCONR¹⁰R¹¹, -SO₂NR¹⁰R¹¹, y -COR¹¹,

y estando dichos cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo (incluyendo los restos cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo de dichos -alquil

- 5 C₁-C₆-cicloalquilo C₃-C₆, -alquil C₁-C₆-heterocicloalquilo, -alquil C₁-C₆-arilo o -alquil C₁-C₆-heteroarilo) sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, halógeno, -OR¹¹, -NR¹⁰R¹¹, ciano, nitro, -CO₂R¹¹, -CONR¹⁰R¹¹, -NR¹⁰CONR¹⁰R¹¹, -OCONR¹⁰R¹¹, -SO₂NR¹⁰R¹¹, y -COR¹¹;
- 10 cada R¹⁰ se selecciona independientemente entre hidrógeno y C₁-C₆ alquilo;
cada R¹¹ se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, -alquil C₁-C₄-cicloalquilo C₃-C₆, -alquil C₁-C₄-heterocicloalquilo, -alquil C₁-C₄-arilo, o -alquil C₁-C₄-heteroarilo
- 15 estando dichos cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo-, heterocicloalquilalquilo-, arilalquilo- o heteroarilalquilo- sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno -O-alquilo C₁-C₆, -O-haloalquilo C₁-C₆, ciano, -N(alquil C₁-C₆)(alquilo C₁-C₆), -NH(alquilo C₁-C₆), -NH₂, -CO₂-alquilo C₁-C₆, -CO₂H, -CON(alquil C₁-C₆)(alquilo C₁-C₆), -CONH(alquilo C₁-C₆), y -CONH₂;
- 20 o, cuando está presente en cualquiera de NR⁹R¹⁰ o NR¹⁰R¹¹, cada uno de R⁹ y R¹⁰ o cada uno de R¹⁰ y R¹¹, independientemente, tomados junto con el nitrógeno al que están unidos representan un anillo de 3-6 miembros que contiene opcionalmente otro heteroátomo seleccionado entre oxígeno y nitrógeno, estando dicho anillo de 3-6 miembros sin sustituir o
- 25 sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁-C₆, halógeno, ciano, -O-alquilo C₁-C₆, -OH, -N(alquil C₁-C₆)(alquilo C₁-C₆), -NH(alquilo C₁-C₆), -NH₂, -CO₂H, -C(O)O-alquilo C₁-C₆, -C(O)alquilo C₁-C₆, -CON(alquil C₁-C₆)(alquilo C₁-C₆), -CONH(alquilo C₁-C₆), -CONH₂, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquil C₁-C₆-alquil C₁-C₆-, heterocicloalquil-alquil
- 30 C₁-C₆-, aril-alquil C₁-C₆- y heteroaril-alquil C₁-C₆-, y estando dichos cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo-, heterocicloalquilalquilo-, arilalquilo- o heteroarilalquilo- sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno -O-alquilo C₁-C₆, -O-haloalquilo C₁-C₆, ciano, -N(alquil C₁-C₆)(alquilo C₁-C₆), -NH(alquilo

196 1/106

C₁-C₆), -NH₂, -CO₂-alquilo C₁-C₆, -CO₂H, -CON(alquil C₁-C₆)(alquilo C₁-C₆),
-CONH(alquilo C₁-C₆) y -CONH₂;

5 cada R¹² se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, -alquil C₁-C₆-cicloalquilo C₃-C₆, -alquil C₁-C₆-heterocicloalquilo, -alquil C₁-C₆-arilo y -alquil C₁-C₆-heteroarilo, -alquenil C₂-C₆-cicloalquilo C₃-C₆, -alquenil C₂-C₆-heterocicloalquilo, -alquenil C₂-C₆-arilo, -alquenil C₂-C₆-heteroarilo, -alquinil C₂-C₆-cicloalquilo C₃-C₆, -alquinil C₂-C₆-heterocicloalquilo, -alquinil C₂-C₆-arilo y -alquinil C₂-C₆-heteroarilo,

10 estando dichos alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆ o alquinilo C₂-C₆ sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, -OR¹³, -NR¹⁰R¹³, ciano, nitro, -CO₂R¹³, -CONR¹⁰R¹³, -NR¹⁰CONR¹⁰R¹³, -OCONR¹⁰R¹³, -SO₂NR¹⁰R¹³, y -COR¹³,

15 y estando cualquiera de dichos cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo (incluyendo los restos cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo de dichos -alquil C₁-C₆-cicloalquilo C₃-C₆, -alquil C₁-C₆-heterocicloalquilo, -alquil C₁-C₆-arilo, o -alquil C₁-C₆-heteroarilo) sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, halógeno, -OR¹³, -NR¹⁰R¹³, ciano, nitro, -CO₂R¹³, -CONR¹⁰R¹³, -NR¹⁰CONR¹⁰R¹³, -OCONR¹⁰R¹³, -SO₂NR¹⁰R¹³, y
20 -COR¹³;

cada R¹³ se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, -alquil C₁-C₆-cicloalquilo C₃-C₆, -alquil C₁-C₆-heterocicloalquilo, -alquil C₁-C₆-arilo y -alquil C₁-C₆-heteroarilo;

25 con la condición de que cuando X es O, Y es OH y Z, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ son hidrógeno: W no sea hidrógeno, -CH₃, -C₂H₅, -*n*C₃H₇, -*n*C₄H₉, -*n*C₅H₁₁, -*n*C₆H₁₃, -*n*C₇H₁₅, -(CH₂)CH(CH₃)₂, -(CH₂)₂CH(CH₃)₂, -CH₂CH=CH₂, -CH₂CH=CH(CH₃), -(CH₂)₃CN, -(CH₂)₄CN, -(CH₂)fenilo, -(CH₂)piridin-2-ilo o -(CH₂)₂OCH₃,

30 o a tautómero de los mismos, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

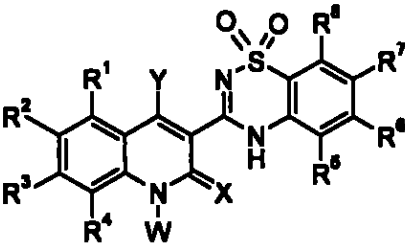
Esta invención también se refiere a un profármaco de un compuesto de acuerdo con la Fórmula I, o un tautómero del mismo, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. Además, esta invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de acuerdo con la Fórmula I, o un tautómero del mismo, o un
35 profármaco del mismo, o sales o solvatos del mismo.

197/1/197

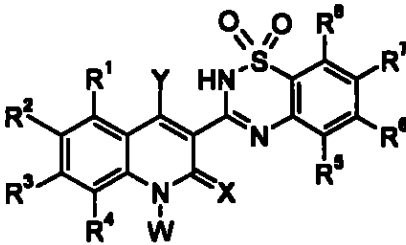
En otra realización, esta invención se refiere a un método para inhibir un virus que contiene ARN, que comprende poner en contacto el virus con una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I. En otra realización más, esta invención se refiere a un método para tratar una infección causada por un virus que contiene ARN que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo, una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la Fórmula I. Esta invención se refiere particularmente a métodos para inhibir el virus de la hepatitis C. Esta invención también se refiere a métodos para inhibir la replicación del virus de la hepatitis C, que comprenden inhibir la replicación del ARN tanto de cadena positiva como de cadena negativa de VHC.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Los especialistas en la técnica apreciarán que los compuestos de esta invención, representados por la Fórmula genérica I anterior, existen en formas tautoméricas que tienen la Fórmula I-A y la Fórmula I-B, como se indica a continuación:

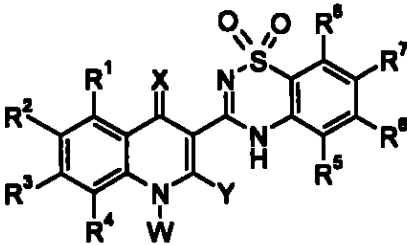


I-A

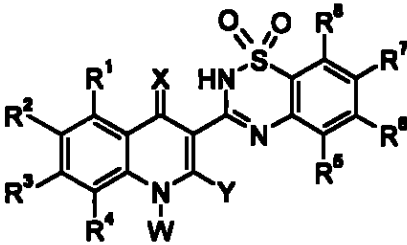


I-B

Además, los especialistas en la técnica apreciarán que los compuestos de esta invención pueden existir en varias formas tautoméricas distintas. Se pretende que dentro del alcance de la presente invención se incluyan todas las formas tautoméricas de los compuestos descritos en este documento. Los ejemplos de algunas de las otras posibles formas tautoméricas de los compuestos de esta invención incluyen, pero sin limitación:

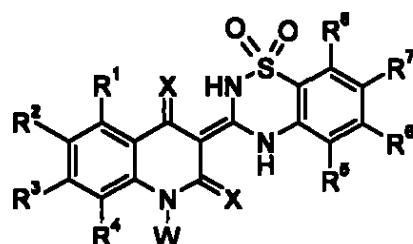


I-C

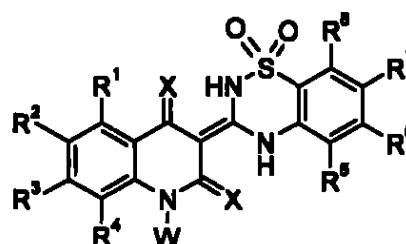


I-D

108 1/11/16



I-E



I-F

Por convención, a los compuestos ilustrados en este documento se les han asignado los nombres basándose en la estructura del tautómero de Fórmula I-A. Se entenderá que cualquier referencia a los compuestos nombrados de esta invención pretende incluir todos los tautómeros de los compuestos nombrados y cualquier mezcla de tautómeros de los compuestos nombrados.

Como se usa en este documento, el término "alquilo" representa un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada, que puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más de los sustituyentes definidos en este documento. Los ejemplos de alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo (Me), etilo (Et), propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo y pentilo. El término "alquilo inferior" se refiere a un alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono.

Cuando el término "alquilo" (o alquenilo o alquinilo) se usa junto con otros grupos sustituyentes, tales como "haloalquilo" o "arilalquilo", se pretende que el "alquilo" incluya un radical hidrocarburo divalente de cadena lineal o ramificada. Por ejemplo, se pretende que "cicloalquilalquilo" signifique el radical -alquil-cicloalquilo, siendo el resto alquilo del mismo un radical hidrocarburo divalente de cadena lineal o ramificada y siendo el resto cicloalquilo del mismo como se ha definido anteriormente, y se representa por la disposición de unión presente en los grupos -CH₂-ciclopropilo, -CH₂-ciclohexilo, o -CH₂(CH₃)CHCH₂-ciclopentenilo. Se pretende que "Arilalquilo" signifique el radical -alquilarilo, siendo el resto alquilo del mismo un radical hidrocarburo divalente de cadena lineal o ramificada y siendo el resto arilo del mismo como se ha definido anteriormente, y se representa por la disposición de unión presente en un grupo bencilo (-CH₂-fenilo).

Como se usa en este documento, el término "alquenilo" representa un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene uno o más dobles enlaces carbono-carbono. Un alquenilo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más de los sustituyentes definidos en este documento. Los ejemplos de alquenilo incluyen, pero sin limitación, etenilo, propenilo, butenilo, isobutenilo y pentenilo.

199 / 199

Como se usa en este documento, el término "alquinilo" representa un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene uno o más triples enlaces carbono-carbono y, opcionalmente, uno o más dobles enlaces carbono-carbono. Un alquinilo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más de los sustituyentes definidos anteriormente en este documento. Los ejemplos de alquinilo incluyen, pero sin limitación, etinilo, butinilo, propinilo (propargilo, isopropinilo), pentinilo y hexinilo.

En los compuestos de Fórmula I de la presente invención, cuando un grupo alquenilo o alquinilo es un sustituyente sobre un átomo de oxígeno, nitrógeno o azufre (por ejemplo, restos como en oxi (-OR), tio (-SR), éster (-CO₂R o -C(O)SR), amino (-NRR) o amido (-CONRR) y similares), se entenderá que un doble o triple enlace del grupo alquenilo o alquinilo no está localizado sobre los carbonos que están en posiciones α, β en los grupos de oxígeno, nitrógeno o azufre. Dentro del alcance de los compuestos de Fórmula I de esta invención no se pretende incluir los grupos sustituyentes que contienen alquenilo o alquinilo que den como resultado la formación de restos del tipo eno-amino o enol (-NR-CR=CR- o -O-CR=CR-).

"Cicloalquilo" representa un grupo o resto que comprende un hidrocarburo no aromático monocíclico, bicíclico o tricíclico que contiene de 3 a 14 átomos de carbono, que puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más de los sustituyentes definidos en este documento y puede estar saturado o parcialmente saturado. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen anillos monocíclicos que tienen de 3 a 7, preferiblemente de 3 a 6 átomos de carbono, tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclopentadienilo, ciclohexilo, ciclohexenilo y cicloheptilo.

"Heterocicloalquilo" representa un grupo o resto que comprende un radical no aromático monovalente monocíclico, bicíclico o tricíclico, que está saturado o parcialmente insaturado, que contiene de 3 a 18 átomos de anillo, que incluye de 1 a 5 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre y que está sin sustituir o sustituido con uno de los sustituyentes definidos en este documento. Los ejemplos ilustrativos de heterocicloalquilos incluyen, pero sin limitación, azetidino, pirrolidino (pirrolidinilo), piperidino, piperazino, morfolino, tetrahydro-2H-1,4-tiazino, tetrahydrofurilo (tetrahydrofuranilo), dihydrofurilo, oxazolino, tiazolino, pirazolino, tetrahydropiranilo, dihydropiranilo, 1,3-dioxolano, 1,3-dioxano, 1,4-dioxano, 1,3-oxatiano, 1,3-oxatiano, 1,3-ditiano, azabicyclo[3,2,1]octilo, azabicyclo[3,3,1]nonilo, azabicyclo[4,3,0]nonilo, oxabicyclo[2,2,1]heptilo y 1,5,9-triazabicyclododecilo. Generalmente, en los compuestos de esta invención, heterocicloalquilo es un heterocicloalquilo monocíclico, tal como azetidino, pirrolidino (o pirrolidinilo), piperidino (o piperidinilo),

piperazinilo, morfolinilo, tetrahidro-2H-1,4-tiazinilo, tetrahidrofurilo (o tetrahidrofuranilo), tetrahidrotienilo, dihidrofurilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, 1,3-dioxolanilo, 1,3-dioxanilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-oxatianilo, 1,3-ditianilo, oxazolinilo, tiazolinilo y pirazolinilo.

5 "Ariilo" representa un grupo o resto que comprende un radical hidrocarburo aromático, monovalente, monocíclico o bicíclico, que contiene de 6 a 10 átomos de carbono del anillo que puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más de los sustituyentes definidos en este documento y que puede estar condensado con uno o más anillos cicloalquilo, que puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes definidos en este documento. Generalmente, en los compuestos de esta invención, ariilo es fenilo.

10 "Heteroarilo" representa un grupo o resto que comprende un radical aromático monovalente monocíclico, bicíclico o tricíclico que contiene de 5 a 18 átomos de anillo, incluyendo de 1 a 5 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, que puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más de los sustituyentes definidos en este documento. Este término también incluye compuestos de ariilo heterocíclicos bicíclicos o
15 tricíclicos que contienen un resto de anillo ariilo condensado a un resto de anillo heterocicloalquilo, que contiene de 5 a 16 átomos de anillo, incluyendo de 1 a 5 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, que puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más de los sustituyentes definidos en este documento. Los ejemplos ilustrativos de heteroarilos incluyen, pero sin limitación, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, furilo (furanilo), isotiazolilo, furazanilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, piridilo (piridinilo), pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo, tetrazinilo, triazolilo, tetrazolilo, benzo[b]tienilo, nafto[2,3-b]tiantrenilo, isobenzofurilo, 2,3-dihidrobenzofurilo, cromenilo, cromanilo, xantenilo, fenoxatienilo, indolizínilo, isoindolilo, indolilo, indazolilo, purínilo, isoquinolilo, quinolilo, ftalazinilo, naftridínilo, quinzolinilo,
20 benzotiazolilo, benzoimidazolilo, tetrahidroquinolinilo, cinolinilo, pteridinilo, carbozolilo, beta-carbolínilo, fenantridinilo, acridínilo, perimidínilo, fenantrolínilo, fenazinilo, isotiazolilo, fenatiazínilo, y fenoxazinilo. Generalmente, en los compuestos de esta invención, heteroarilo es un heteroarilo monocíclico, tal como tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, furilo, isotiazolilo, furazanilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidínilo, piridazinilo, triazinilo, tetrazinilo, triazolilo y tetrazolilo.

30 Los términos "halógeno" y "halo" representan sustituyentes cloro, fluoro, bromo o yodo. Se pretende que "Hidroxi" signifique el radical -OH. Se pretende que "Alcoxi" signifique el radical -OR_n, en el que R_n es un grupo alquilo opcionalmente sustituido. Los ejemplos de alcoxi incluyen metoxi, etoxi, propoxi, y similares. Los grupos "alcoxi inferior" tienen grupos alquilo de 1 a 4 átomos opcionalmente sustituidos. Se pretende que

20/1/201

"alquilenodioxo" signifique el radical divalente $-OR_2O-$ que está unido a átomos adyacentes (por ejemplo, átomos adyacentes a un anillo fenilo o naftilo), siendo R_2 un grupo C_1-C_2 . Los fenilos sustituidos con alquilenodioxo incluyen benzo[1,3]dioxo y 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxo.

- 5 En las siguientes realizaciones se aplican las siguientes definiciones:
- cada R^a es independientemente H o alquilo C_1-C_4 ;
- cada R^b es independientemente H o alquilo C_1-C_4 , estando el alquilo opcionalmente sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por halógeno, ciano, $-O$ -alquilo C_1-C_4 , $-OH$, $-N$ (alquil C_1-C_4)(alquilo C_1-C_4), $-NH$ (alquilo C_1-C_4), $-NH_2$, $-CO_2H$, $-C(O)O$ -alquilo C_1-C_4 , $-CON$ (alquil C_1-C_4)(alquilo C_1-C_4), $-CONH$ (alquilo C_1-C_4), $-CONH_2$, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, $-C(O)$ arilo, $-C(O)$ heterocicloalquilo y $-C(O)$ heteroarilo, estando dicho arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, $-C(O)$ arilo, $-C(O)$ heterocicloalquilo o $-C(O)$ heteroarilo sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , halógeno, $-OR^a$, $-SR^a$, $-NR^aR^a$, ciano y nitro;
- 10 cada R^c es independientemente alquilo C_1-C_4 , opcionalmente sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por halógeno, ciano, $-O$ -alquilo C_1-C_4 , $-OH$, $-N$ (alquil C_1-C_4)(alquilo C_1-C_4), $-NH$ (alquilo C_1-C_4), $-NH_2$, $-CO_2H$, $-C(O)O$ -alquilo C_1-C_4 , $-CON$ (alquil C_1-C_4)(alquilo C_1-C_4), $-CONH$ (alquilo C_1-C_4), $-CONH_2$, arilo y heteroarilo, y estando dicho arilo o heteroarilo sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , halógeno, $-OR^a$, $-SR^a$, $-NR^aR^a$, ciano y nitro;
- 15
- 20

5 cada R^d es independientemente H o alquilo C_1-C_4 , estando el alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por halógeno, ciano, -O-alquilo C_1-C_4 , -OH, -N(alquil C_1-C_4)(alquilo C_1-C_4), -NH(alquilo C_1-C_4), -NH₂, -CO₂H, -C(O)O-alquilo C_1-C_4 , -CON(alquil C_1-C_4)(alquilo C_1-C_4), -CONH(alquilo C_1-C_4), -CONH₂, -C(O)-alquilo C_1-C_4 , -C(O)arilo, -C(O)heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, y estando dicho arilo o heteroarilo sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , halógeno, -OR^a, -SR^a, -NR^aR^a, ciano y nitro;

10 o, cuando están presentes en cualquiera de NR^aR^b o NR^aR^d, cada de R^a y R^b o cada R^a y R^d independientemente, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo de 5-6 miembros; que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados entre oxígeno o nitrógeno y que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo compuesto por halógeno, ciano, -O-alquilo C_1-C_4 , -OH, -N(alquilo C_1-C_4)(alquilo C_1-C_4), -NH(alquilo C_1-C_4), -NH₂, -CO₂H, -C(O)O-alquilo C_1-C_4 , -C(O)-alquilo C_1-C_4 , -CON(alquil C_1-C_4)(alquilo C_1-C_4), -CONH(alquilo C_1-C_4), -CONH₂, -C(O)-alquilo C_1-C_4 ;

20 En una realización de los compuestos de Fórmula I de esta invención, R¹ es hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_4 , arilo, -OR^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^a o ciano. Más específicamente, R¹ es H, fenilo, -CH₃, F, Cl, Br, -OH, -C(O)OH, o -C(O)NHCH₃. Preferiblemente, R¹ es H o halógeno, específicamente H o F.

25 En otra realización, R² es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , arilo, heteroarilo, nitro, ciano, halógeno, -C(O)OR^a, -C(O)-alquilo C_1-C_6 , -C(O)NR^aR^a, -OR^b, -OH protegido, -SR^b, -S(O)R^c, -S(O)₂R^b, -NR^aR^c, -NR^aC(O)-alquilo C_1-C_6 , -NR^aCOarilo, -NR^aCO(alquil C_1-C_4)arilo, -NR^aC(O)heteroarilo, -NR^aC(O)(alquil C_1-C_4)heteroarilo, -NR^aC(O)cicloalquilo, -NR^aC(O)(alquil C_1-C_4)cicloalquilo, -NR^aC(O)heterocicloalquilo, -NR^aC(O)(alquil C_1-C_4)heterocicloalquilo, estando cada uno de dichos alquilo C_1-C_6 opcionalmente sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por ciano, -O-alquilo C_1-C_4 , -OH, -N(alquil C_1-C_4)(alquilo C_1-C_4), -NH(alquilo C_1-C_4), -NH₂, -CO₂H, -C(O)O-alquilo C_1-C_4 , -CON(alquil C_1-C_4)(alquilo C_1-C_4), -CONH(alquilo C_1-C_4) y -CONH₂, y estando cada uno de dichos arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo opcionalmente sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , halógeno, -OR^a, -SR^a, -NR^aR^a, -CON(alquil C_1-C_4)(alquilo C_1-C_4), -CONH(alquilo C_1-C_4), -CONH₂, nitro y ciano. Preferiblemente, R² es hidrógeno halógeno, -OR^b, -NHR^b, NO₂, siendo R^b H o alquilo C_1-C_2 , estando el alquilo C_1-C_2 opcionalmente

sin sustituir o sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo compuesto por ciano, -OH, -CO₂H, -CONH₂, -C(O)O-alquilo C₁-C₂, -CONH(alquilo C₁-C₂) y heteroarilo monocíclico sin sustituir.

- En realizaciones específicas de esta invención, R² es H, F, Cl, Br, I, -OH, -OCH₃,
 5 -CH₃, -C₂(4-OCH₃-fenilo), -CH=CHC(O)NH₂, -NO₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂,
 -CONHCH₃, -CON(CH₃)₂, -CO₂H, -CO₂CH₂CH₃, -O(CH₂)₂CH(CH₃)₂, -O(CH₂)₃CN,
 -OCH₂CN, -O(CH₂)₂OCH₃, -O(CH₂)₂OH, -OCH₂CH(OH)CH₂CH₃, -O(CH₂)₂N(CH₃)₂,
 -OCH₂fenilo, -OCH₂CONH₂, -O(6-Br-piridilo), -O(6-OCH₃-piridilo), -OSi(CH₃)₂(tBu),
 -NHCH₂CO₂H, -NHCH₂CO₂CH₂CH₃, -NHCH₂-2-furilo, -NH(CH₂)₂OH, -NHCH₂CN, -
 10 NHCH₂C(O)NH₂, -NHC(O)CH₃, -NHC(O)CH₂CH(CH₃)₂, -NHC(O)CH₂N(CH₃)₂,
 -NHC(O)fenilo, -NHC(O)(3-CH₃O-fenilo), -NHC(O)(4-NO₂-fenilo), -NHC(O)(3-CN-fenilo),
 -NHC(O)(3-CF₃-fenilo), -NHC(O)(3-F-fenilo), -NHC(O)(3-piridilo),
 -NHC(O)(2-furilo), -NHC(O)(2-tienilo), -NHC(O)(4-OCH₃-fenilo), -NHC(O)(ciclopentilo).
 Preferiblemente, R² es H, F, Cl, -OH, -NH₂, NO₂, -OCH₃, -NHCH₃, -O(CH₂)₂OH,
 15 -NH(CH₂)₂OH, -OCH₂CN, -NHCH₂CN, -OCH₂CONH₂, -NHCH₂CO₂H, -NHCH₂CO₂Et, o
 -NHCH₂(2-furilo).

En otra realización de los compuestos de esta invención, R³ es H, halógeno o -C(O)OH. En realizaciones específicas, R³ es H, F, Cl, Br o -CO₂H. Preferiblemente, R³ es H o halógeno, específicamente, H o F.

- 20 En una realización adicional, R⁴ es H, halógeno, o alquilo C₁-C₄. En realizaciones específicas, R⁴ es H, Br o -(CH₂)₂CH(CH₃)₂. Preferiblemente, R⁴ es H.

En otra realización, R⁵ es H, halógeno, alquilo C₁-C₄ o -OR^a. En realizaciones específicas, R⁵ es H, -CH₃, -OCH₃ o -OH. Preferiblemente, R⁵ es H o -OH.

- 25 En otra realización, R⁶ es H, halógeno, o -OR^a. En realizaciones específicas, R⁶ es H, Br, -OH, o -OCH₃. Preferiblemente, R⁶ es H.

- En una realización de los compuestos de Fórmula I de esta invención, R⁷ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, arilo, heteroarilo, nitro, ciano, halógeno, -C(O)OR^a, -C(O)-alquilo C₁-C₆, -C(O)NR^aR^d, -OR^b, -NR^aR^d, -N(R^a)C(O)R^d, -OC(O)NR^aR^d, o -N(R^a)C(O)NR^aR^d, estando dicho alquilo, alquenilo o alquinilo sin sustituir o sustituido con uno o
 30 más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, -OR^a, -SR^a, -NR^aR^a, ciano, nitro, -CO₂H, -C(O)O-alquilo C₁-C₄, -CON(alquil C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄), -CONH(alquilo C₁-C₄), -CONH₂, arilo, y heteroarilo, y estando dicho arilo o heteroarilo sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, -OR^a, -SR^a, -NR^aR^a, ciano y nitro.

- Preferiblemente, R^7 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_2 , alqueno C_2 , $-C(O)OR^d$, $-C(O)R^d$, $-OR^b$, $-NR^dR^d$, $-C(O)NR^dR^d$, estando dicho alquilo o alqueno sin sustituir o sustituido con un sustituyente seleccionado entre $-NH_2$ y $-CONH_2$, R^d es H o metilo, R^b es H o alquilo C_1-C_4 , estando el alquilo C_1-C_4 opcionalmente sin sustituir o sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo compuesto por ciano, $-NH_2$, $-CO_2H$, $-CONH_2$, $-C(O)O$ -alquilo C_1-C_2 , $-CON$ (alquil C_1-C_4)(alquilo C_1-C_4), $-CONH$ (alquilo C_1-C_4), heteroarilo monocíclico, $-C(O)$ heterocicloalquilo monocíclico y $-C(O)$ -heteroarilo monocíclico, estando dicho heteroarilo, $-C(O)$ heterocicloalquilo o $-C(O)$ heteroarilo sin sustituir o sustituido con uno o más alquilo C_1-C_4 , halógeno, ciano, $-OH$, $-NH_2$ y $-CONH_2$.
- R^d es H o alquilo C_1-C_2 , estando el alquilo C_1-C_2 sin sustituir o sustituidos con un sustituyente seleccionado entre el grupo compuesto por ciano y arilo sin sustituir, o R^d y R^d tomados junto al átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo de 5-6 miembros; que contiene opcionalmente un heteroátomo de nitrógeno adicional y que está sin sustituir o sustituido con $-C(O)$ -alquilo C_1-C_2 .
- En realizaciones específicas, R^7 es H, $-CH_3$, $-OH$, $-OCH_3$, fenilo, F, Cl, Br, I, NO_2 , $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$, $-NHCH_2CN$, $-CN$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2C(O)NH_2$, $-CH=CHC(O)NH_2$, $-(CH_2)_2CH(CH_3)OCH_3$, $-CHO$, $-CO_2CH_3$, $-CO_2H$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-OCH_2CO_2CH_3$, $-OCH_2CO_2H$, $-OCH_2CH(NH_2)CH_2CH_3$, $-O(CH_2)_2N(CH_3)_2$, $-OCH_2CN$, $-O(CH_2)_2NH_2$, $-OCH_2C(O)NH_2$, $-OCH_2CONHCH_3$, $-OCH_2CON(CH_3)_2$, $-OCH_2(CH_2)_2C(O)NH_2$, $-OCH_2$ -tetrazol-5-ilo, $-OCH_2C(O)$ (3-piridinilo), $-OCH_2C(O)$ (N-pirrolidinilo), $-OCH_2C(O)$ (N-morfolinilo), $-OCH_2$ (5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo), $-C(O)NH(CH_2)_3$ (N-imidazolilo), $-C(O)NHCH_2CH(OCH_3)_2$, $-C(O)$ (4-acetilpiperizin-1-ilo), $-C(O)NHCH_2$ (2-tetrahydrofurilo), $-C(O)NHCH_2$ fenilo, $-C(O)NH(CH_2)_3N(CH_2CH_3)_2$, $-C(O)$ (N-pirrolidinilo), $-C(O)NH(CH_2)_2$ (4- OCH_3 fenilo), o $-NHCH_2$ fenilo. Preferiblemente, R^7 es H, F, Cl, $-CH_3$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2CONH_2$, $-CH=CHC(O)NH_2$, $-OH$, $-OCH_3$, $-O(CH_2)_2NH_2$, $-OCH_2CH(R)NH_2$, $-OCH_2CH_2CH_3$, $-OCH_2CN$, $-OC(CH_3)_2CONH_2$, $-OCH_2CO_2CH_3$, $-OCH_2CONH_2$, $-OCH_2CONHCH_3$, $-OCH_2CON(CH_3)_2$, $-OCH_2CO_2H$, $-OCH_2C(O)$ (3-piridinilo), $-OCH_2C(O)$ (N-pirrolidinilo), $-OCH_2C(O)$ (N-morfolinilo), $-OCH_2$ (5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo), $-OCH(CH_3)CONH_2$, $-OCH_2$ -tetrazol-5-ilo, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$, $-NHCH_2CN$, $-NHCH_2Ph$, $-CO_2CH_3$, $-CO_2H$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-CHO$, $-C(O)$ (N-acetilpiperizinilo) o $-C(O)$ (N-pirrolidinilo).

En otra realización, R^8 es hidrógeno o halógeno. En realizaciones específicas, R^8 es H.

En otra realización, R^1 y R^2 o R^5 y R^6 o R^6 y R^7 o R^7 y R^8 tomados conjuntamente son alquilenodioxo. Preferiblemente, R^1 y R^2 tomados conjuntamente son alquilenodioxo. En una realización específica, R^1 y R^2 tomados conjuntamente son metilenodioxo.

25/4/2015

- En otra realización, W es hidrógeno, $-C(O)OR^a$, alquilo C_3-C_6 , alqueno C_3-C_6 , alquino C_3-C_6 , $-(alquil\ C_1-C_4)-(cicloalquilo\ C_3-C_6)$, $-(alquil\ C_1-C_4)-heterocicloalquilo$, $-(alquil\ C_1-C_4)-arilo$, o $-(alquil\ C_1-C_4)-heteroarilo$, estando el C_1-C_6 alquilo, C_3-C_6 alqueno o C_3-C_6 alquino sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados
- 5 independientemente entre halógeno, ciano, $-OR^a$, $-SR^a$, $-S(O)C_1-C_4$ alquilo, $-S(O)_2C_1-C_4$ alquilo, y estando el resto cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo de $-(alquil\ C_1-C_4)-(cicloalquil\ C_3-C_6)$, $-(alquil\ C_1-C_4)-heterocicloalquilo$, $-(alquil\ C_1-C_4)-arilo$, o $-(alquil\ C_1-C_4)-heteroarilo$ sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , halógeno, nitro,
- 10 ciano, $-OR^a$, $-NR^aR^a$. Preferiblemente, W es alquilo C_4-C_6 , alqueno C_4 , alquino C_4 , $-(alquil\ C_1-C_2)-(cicloalquilo\ C_3-C_6)$, $-(alquil\ C_1)-heterocicloalquilo$, $-(alquil\ C_1)-arilo$, o $-(alquil\ C_1)-heteroarilo$, estando el C_4-C_6 alquilo, C_4 alqueno o C_4 alquino sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, $-OH$, $-OCH_3$, $-SCH_3$, y estando el resto cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo
- 15 del $-(alquil\ C_1-C_4)-(cicloalquilo\ C_3-C_6)$, $-(alquil\ C_1-C_4)-heterocicloalquilo$, $-(alquil\ C_1-C_4)-arilo$, o $-(alquil\ C_1-C_4)-heteroarilo$ sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre $-CH_3$, halógeno, nitro, ciano, $-OR^a$, $-NR^aR^a$.

- En realizaciones específicas, W se selecciona entre el grupo compuesto por
- 20 $-(CH_2)_{1-3}$ -fenilo, $-CH_2$ -(2-CN-fenilo), $-(CH_2)_{1,2}$ -ciclopropilo, $-CH_2$ -(2- CH_3 -cicloprop-1-ilo), $-(CH_2)$ -ciclobutilo, $-(CH_2)$ -ciclopentilo, $-(CH_2)$ -ciclohexilo, $-CH_2$ -(2-tetrahidrofurilo), $-CH_2$ -(3-tetrahidrofurilo), $-CH_2$ -(3-piridilo), $-CH_2$ -(6- NH_2 -3-piridilo), $-CH_2$ -(4-piridilo), $-CH_2$ -(2- NH_2 -4-piridilo), $-CH_2$ -(2- CH_3 -4-piridilo), $-CH_2$ -(4-bromofenilo), $-CH_2$ -(3-bromofenilo), $-CH_2$ -(3- NO_2 -fenilo), $-CH_2$ -(3-furilo), $-(CH_2)_2$ -(2-tienilo), $-(CH_2)_2$ -(3-tienilo),
- 25 $-(CH_2)_2CH(CH_3)_2$, $-(CH_2)_2CH(CH_3)_3$, $-(CH_2)_2CH(CH_3)CH_2CH_3$, $-(CH_2)_2CH(CH_3)(CF_3)$, $-(CH_2)_2CH=CH_2$, $-CH_2CH=CH_2$, $-(CH_2)_2CBr(CH_3)$, $-(CH_2)CH=C(CH_3)_2$, $-(CH_2)_3CF_3$, $-(CH_2)_3CN$, $-(CH_2)_3OH$, $-(CH_2)_2CH(CH_3)OCH_3$, $-(CH_2)_2C\equiv CH$, $-(C_2)_3C\equiv CH$, $-CO_2CH_2CH_3$, $-(CH_2)_2CH(CH_3)CH_2CH_3$, $-(CH_2)_2SCH_3$, $(CH_2)_3SCH_3$, $-(CH_2)_2S(O)CH_3$, $-(CH_2)_2S(O)_2CH_3$. Preferiblemente, W es $-(CH_2)_2CH(CH_3)_2$, $-(CH_2)_2CH(CH_3)_3$,
- 30 $-(CH_2)_2CH(CH_3)CH_2CH_3$, $-(CH_2)_2CH=CH_2$, $-(CH_2)_2C\equiv CH$, $-(CH_2)_3CF_3$, $-(CH_2)_2CH(CH_3)(CF_3)$, $-(CH_2)_2CBrCH_3$, $-(CH_2)_4OH$, $-(CH_2)_2CH(CH_3)OCH_3$, $-(CH_2)_2SCH_3$, $-CH_2$ (ciclopropilo), $-(CH_2)_2$ (ciclopropilo), $-CH_2$ (2- CH_3 -ciclopropil-1-ilo), $-CH_2$ (ciclobutilo), $-CH_2$ (ciclopentilo), $-CH_2$ (ciclohexilo), $-CH_2$ (3-Br-fenilo), $-(CH_2)_2$ (3- NO_2 -fenilo), $-CH_2$ (4-Br-fenilo), $-CH_2$ (3-furilo), $-(CH_2)_2$ (3-tienilo), $-CH_2$ (4-piridilo), o $-CH_2$ (2- CH_3 -4-piridinilo).
- 35 Preferiblemente, en los compuestos de la invención, X es O e Y es OH.

206 1/206

En otra realización de los compuestos de esta invención, Z es H o metilo.

Preferiblemente Z es H.

Se entenderá que la presente invención incluye todas las combinaciones de grupos particulares y preferidos descritos anteriormente en este documento.

- 5 Por consiguiente, una realización de esta invención comprende compuestos en los que: R¹ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄, arilo, -OR^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^a o ciano; R² es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, arilo, heteroarilo, nitro, ciano, halógeno, -C(O)OR^a, -C(O)-alquilo C₁-C₆, -C(O)NR^aR^a, -OR^b, -OH protegido, -SR^b, -S(O)R^c, -S(O)₂R^b, -NR^aR^c, -NR^aC(O)-alquilo C₁-C₆, -NR^aCOarilo, -NR^aCO(alquil C₁-C₄)arilo, 10 -NR^aC(O)heteroarilo, -NR^aC(O)(alquil C₁-C₄)heteroarilo, -NR^aC(O)cicloalquilo, -NR^aC(O)(alquil C₁-C₄)cicloalquilo, -NR^aC(O)heterocicloalquilo, -NR^aC(O)(alquil C₁-C₄)heterocicloalquilo, estando cada uno de dichos alquilo C₁-C₆ opcionalmente sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por ciano, -O-alquilo C₁-C₄, -OH, -N(alquil C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄), 15 -NH(alquilo C₁-C₄), -NH₂, -CO₂H, -C(O)O-alquilo C₁-C₄, -CON(alquil C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄), -CONH(alquilo C₁-C₄), y -CONH₂, y estando cada uno de dicho arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo opcionalmente sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, halógeno, -OR^a, -SR^a, -NR^aR^a, -CON(alquil C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄), -CONH(alquilo C₁-C₄), 20 -CONH₂, nitro y ciano; R³ es H, halógeno o C(O)OH; R⁴ es H, halógeno, o alquilo C₁-C₄; R⁵ es H, halógeno, alquilo C₁-C₄, o -OR^a; R⁶ es H, halógeno, o -OR^a; R⁷ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, arilo, heteroarilo, nitro, ciano, halógeno, -C(O)OR^a, -C(O)-alquilo C₁-C₆, -C(O)NR^aR^d, -OR^b, -NR^aR^d, -N(R^b)C(O)R^d, -OC(O)NR^aR^d, o -N(R^b)C(O)NR^aR^d, estando dicho alquilo, alquenilo o alquinilo sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, -OR^a, -SR^a, 25 -NR^aR^a, ciano, nitro, -CO₂H, -C(O)O-alquilo C₁-C₄, -CON(alquil C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄), -CONH(alquilo C₁-C₄), -CONH₂, arilo, y heteroarilo y estando dicho arilo o heteroarilo sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, -OR^a, -SR^a, -NR^aR^a, ciano y nitro; R⁸ es 30 hidrógeno o halógeno; o R¹ y R² o R⁵ y R⁶ o R⁶ y R⁷ o R⁷ y R⁸ tomados conjuntamente son alquilenodioxo; W es hidrógeno, -C(O)OR^a, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, -(alquil C₁-C₄)-(cicloalquilo C₃-C₆), -(alquil C₁-C₄)-heterocicloalquilo, -(alquil C₁-C₄)-arilo, o -(alquil C₁-C₄)-heteroarilo, estando el alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆ o alquinilo C₂-C₆ sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre 35 halógeno, ciano, -OR^a, -SR^a, -S(O)-alquilo C₁-C₄, -S(O)₂-alquilo C₁-C₄, y estando el resto

28 1/107

- cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo del -(alquil C₁-C₄)-(cicloalquilo C₃-C₆), -(alquil C₁-C₄)-heterocicloalquilo, -(alquil C₁-C₄)-arilo o -(alquil C₁-C₄)-heteroarilo sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, halógeno, nitro, ciano, -OR^a, -NR^aR^a; X es O; Y es OH; y
- 5 Z es hidroxilo o metilo; siendo cada R^a independientemente H o alquilo C₁-C₄; siendo cada R^b independientemente H o alquilo C₁-C₄ alquilo, estando el alquilo opcionalmente sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por halógeno, ciano, -O-alquilo C₁-C₄, -OH, -N(alquil C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄), -NH(alquilo C₁-C₄), -NH₂, -CO₂H, -C(O)O-alquilo C₁-C₄, -CON(alquil
- 10 C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄), -CONH(alquilo C₁-C₄), -CONH₂, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, -C(O)arilo, -C(O)heterocicloalquilo y -C(O)heteroarilo, estando dicho arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, -C(O)arilo, -C(O)heterocicloalquilo o -C(O)heteroarilo sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, halógeno, -OR^a, -SR^a, -NR^aR^a, ciano y nitro; siendo
- 15 cada R^c independientemente alquilo C₁-C₄, opcionalmente sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por halógeno, ciano, -O-alquilo C₁-C₄, -OH, -N(alquil C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄), -NH(alquilo C₁-C₄), -NH₂, -CO₂H, -C(O)O-alquilo C₁-C₄, -CON(alquil C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄), -CONH(C₁-C₄ alquilo), -CONH₂, arilo y heteroarilo, y estando dicho arilo o heteroarilo sin
- 20 sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, halógeno, -OR^a, -SR^a, -NR^aR^a, ciano y nitro; siendo cada R^d independientemente H o alquilo C₁-C₄, estando el alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por halógeno, ciano, -O-alquilo C₁-C₄, -OH, -N(alquil C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄), -NH(alquilo
- 25 C₁-C₄), -NH₂, -CO₂H, -C(O)O-alquilo C₁-C₄, -CON(alquil C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄), -CONH(alquilo C₁-C₄), -CONH₂, -C(O)alquilo C₁-C₄, -C(O)arilo, -C(O)heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, y estando dicho arilo o heteroarilo sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, halógeno, -OR^a, -SR^a, -NR^aR^a, ciano y nitro; o, cuando
- 30 están presentes en cualquiera de NR^aR^b o NR^aR^d, cada R^a y R^b o cada R^a y R^d, independientemente, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo de 5-6 miembros; que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados entre oxígeno y nitrógeno y que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo compuesto por halógeno, ciano,
- 35 -O-alquilo C₁-C₄, -OH, -N(alquil C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄), -NH(alquilo C₁-C₄), -NH₂, -CO₂H,

- C(O)O-alquilo C₁-C₄, -C(O)-alquilo C₁-C₄, -CON(alquil C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄),
 -CONH(alquilo C₁-C₄), -CONH₂, -C(O)-alquilo C₁-C₄, con la condición de que cuando Z,
 R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ son hidrógeno: W no sea hidrógeno, -CH₃, -C₂H₅, -*n*C₃H₇,
 -*n*C₄H₉, -*n*C₅H₁₁, -*n*C₆H₁₃, -*n*C₇H₁₅, -(CH₂)C(CH₃)₂, -(CH₂)₂CH(CH₃)₂, -CH₂CH=CH₂,
 5 -CH₂CH=CH(CH₃), -(CH₂)₃CN, -(CH₂)₄CN, -(CH₂)fenilo, -(CH₂)piridin-2-ilo, o
 -(CH₂)₂OCH₃; o un tautómero de los mismos o una sal o solvato farmacéuticamente
 aceptables de los mismos.
- Otra realización de esta invención comprende compuestos de Fórmula I, en la que
 R¹ es H, fenilo, -CH₃, F, Cl, Br, -OH, -C(O)OH, o -C(O)NHCH₃; R² es H, F, Cl, Br, I, -OH,
 10 -OCH₃, -CH₃, -CH₂(4-OCH₃-fenilo), -CH=CHC(O)NH₂, -NO₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂,
 -CONHCH₃, -CON(CH₃)₂, -CO₂H, -CO₂CH₂CH₃, -O(CH₂)₂C(CH₃)₂, -O(CH₂)₃CN,
 -OCH₂CN, -O(CH₂)₂OCH₃, -O(CH₂)₂OH, -OCH₂CH(OH)CH₂CH₃, -O(CH₂)₂N(CH₃)₂,
 -OCH₂fenilo, -OCH₂CONH₂, -O(6-Br-piridilo), -O(6-OCH₃-piridilo), -OSi(CH₃)₂(*t*Bu),
 -NHCH₂CO₂H, -NHCH₂CO₂CH₂CH₃, -NHCH₂-2-furilo, -NH(CH₂)₂OH, -NHCH₂CN, -
 15 NHCH₂C(O)NH₂, -NHC(O)CH₃, -NHC(O)CH₂CH(CH₃)₂, -NHC(O)CH₂N(CH₃)₂,
 -NHC(O)fenilo, -NHC(O)(3-CH₃O-fenilo), -NHC(O)(4-NO₂-fenilo), -NHC(O)(3-CN-
 fenilo), -NHC(O)(3-CF₃-fenilo), -NHC(O)(3-F-fenilo), -NHC(O)(3-piridilo),
 -NHC(O)(2-furilo), -NHC(O)(2-tienilo), -NHC(O)(4-OCH₃-fenilo), -NHC(O)(ciclopentilo);
 R³ es H, F, Cl, Br o -CO₂H, o -OCH₃; R⁴ es H, Br o -(CH₂)₂CH(CH₃)₂; R⁵ es H, -CH₃,
 20 -OCH₃ o -OH; R⁶ es H, Br, -OH, o -OCH₃; R⁷ es H, -CH₃, -OH, -OCH₃, fenilo, F, Cl, Br, I,
 NO₂, -NH₂, -N(CH₃)₂, -NHCH₂CN, -CN, -CH₂NH₂, -CH₂CH₂C(O)NH₂, -CH=CHC(O)NH₂,
 -(CH₂)₂CH(CH₃)OCH₃, -CO, -CO₂CH₃, -CO₂H, -C(O)NH₂, -C(O)NHCH₃, -C(O)N(CH₃)₂,
 -OCH₂CO₂CH₃, -OCH₂CO₂H, -OCH₂C(NH₂)CH₂CH₃, -O(CH₂)₂N(CH₃)₂, -OCH₂CN,
 -O(CH₂)₂NH₂, -OCH₂C(O)NH₂, -OCH₂CONHCH₃, -OCH₂CON(CH₃)₂,
 25 -OCH₂(CH₃)C(O)NH₂, -OCH₂-tetrazol-5-ilo, -OCH₂C(O)(3-piridilo), -OCH₂C(O)(N-
 pirrolidinilo), -OCH₂C(O)(N-morfolinilo), -OCH₂(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo), -
 C(O)NH(CH₂(N-imidazolilo), -C(O)NHCH₂CH(OCH₃)₂, -C(O)(4-acetilpiperizin-1-ilo), -
 C(O)NHCH₂(2-tetrahidrofurilo), -C(O)NHCH₂fenilo, -C(O)NH(CH₂)₃N(CH₂CH₃)₂, -
 C(O)(N-pirrolidinilo), -C(O)NH(CH₂)₂(4-OCH₃fenilo) o -NHCH₂fenilo; R⁸ es H; o R¹ y R²
 30 tomados conjuntamente son metilenodioxo; W se selecciona entre el grupo compuesto por
 -(CH₂)₁₋₃-fenilo, -CH₂-(2-CN-fenilo), -(CH₂)₁₋₃-ciclopropilo, -CH₂-(2-CH₃-cicloprop-1-ilo),
 -(CH₂)-ciclobutilo, -(CH₂)-ciclopentilo, -(CH₂)-ciclohexilo, -CH₂-(2-tetrahidrofurilo),
 -CH₂-(3-tetrahidrofurilo), -CH₂-(3-piridilo), -CH₂-(6-NH₂-3-piridilo), -CH₂-(4-piridilo),
 -CH₂-(2-NH₂-4-piridilo), -CH₂-(2-CH₃-4-piridilo), -CH₂-(4-bromofenilo), -CH₂-(3-
 35 bromofenilo), -CH₂-(3-NO₂-fenilo), -CH₂-(3-furilo), -(CH₂)₂-(2-tienilo), -(CH₂)₂-(3-tienilo),

28/1/2019

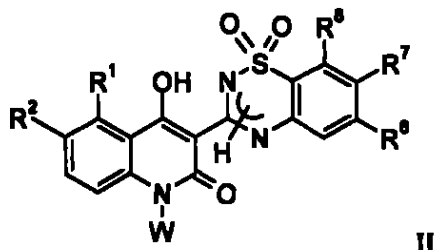
- $-(CH_2)_2CH(CH_3)_2$, $-(CH_2)_2CH(CH_3)_3$, $-(CH_2)_2CH(CH_3)CH_2CH_3$, $-(CH_2)_2CH(CH_3)(CF_3)$,
 $-(CH_2)_2CH=CH_2$, $-CH_2CH=CH_2$, $-(CH_2)_2CHBr(CH_3)$, $-(CH_2)CH=CH(CH_3)_2$, $-(CH_2)_3CF_3$,
 $-(CH_2)_3CN$, $-(CH_2)_3OH$, $-(CH_2)_2CH(CH_3)OCH_3$, $-(CH_2)_2C\equiv CH$, $-(CH_2)_3C\equiv CH$,
 $-CO_2CH_2CH_3$, $-(CH_2)_2CH(CH_3)CH_2CH_3$, $-(CH_2)_2SCH_3$, $(CH_2)_3SCH_3$, $-(CH_2)_2S(O)CH_3$,
 5 $-(CH_2)_2S(O)_2CH_3$; X es O; Y es OH; y Z es hidrógeno o metilo; con la condición de que
 cuando Z, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y R^8 son hidrógeno: W no sea $-(CH_2)_2CH(CH_3)_2$,
 $-CH_2CH=CH_2$, $-CH_2CH=CH(CH_3)$, $-(CH_2)_3CN$, o $-(CH_2)$ fenilo; o un tautómero de los
 mismos, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- Otra realización de esta invención comprende compuestos de Fórmula I en la que:
- 10 cada uno de R^1 y R^3 es independientemente H o F; R^2 es hidrógeno, halógeno, $-OR^v$,
 $-NHR^v$, NO_2 , siendo R^v H o alquilo C_1-C_2 alquilo, estando el alquilo C_1-C_2 opcionalmente
 sin sustituir o sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo compuesto por
 ciano, $-OH$, $-CO_2H$, $-CONH_2$, $-C(O)O$ -alquilo C_1-C_2 , $-CONH$ (alquilo C_1-C_2), y heteroarilo
 monocíclico sin sustituir; cada uno de R^4 , R^6 y R^8 es H; R^5 es H o $-OH$; R^7 es hidrógeno,
 15 halógeno, alquilo C_1-C_2 , alqueno C_2 , $-C(O)OR^d$, $-C(O)R^d$, $-OR^d$, $-NR^dR^d$, $-C(O)NR^dR^d$,
 estando dicho alquilo o alqueno sin sustituir o sustituido con un sustituyente seleccionado
 entre $-NH_2$ y $-CONH_2$, siendo R^d H o metilo, siendo R^d H o C_1-C_4 alquilo, estando el
 alquilo C_1-C_4 alquilo opcionalmente sin sustituir o sustituido con un sustituyente
 seleccionado entre el grupo compuesto por ciano, $-NH_2$, $-CO_2H$, $-CONH_2$, $-C(O)O$ -alquilo
 20 C_1-C_2 , $-CON$ (alquil C_1-C_4)(alquilo C_1-C_4), $-CONH$ (alquilo C_1-C_4), heteroarilo monocíclico,
 $-C(O)$ heterocicloalquilo monocíclico y $-C(O)$ -heteroarilo monocíclico, estando dicho
 heteroarilo, $-C(O)$ heterocicloalquilo o $-C(O)$ heteroarilo sin sustituir o sustituido con uno o
 más de alquilo C_1-C_4 , halógeno, ciano, $-OH$, NH_2 y $-CONH_2$, , siendo R^d H o alquilo C_1-C_2 ,
 estando el alquilo C_1-C_2 sin sustituir o sustituido con un sustituyente seleccionado entre el
 25 grupo compuesto por ciano y arilo no sustituido, o R^d y R^d tomados junto con el átomo de
 nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo de 5-6 miembros; que
 contiene opcionalmente un heteroátomo de nitrógeno adicional y que está no sustituido o
 sustituido con $-C(O)$ -alquilo C_1-C_2 ; o R^1 y R^2 tomados conjuntamente son alquilenodioxo;
 W es alquilo C_4-C_6 , alqueno C_4 , alquino C_4 , $-(alquil\ C_1-C_2)-(cicloalquilo\ C_3-C_6)$, $-(alquil$
 30 $C_1)-heterocicloalquilo$, $-(alquil\ C_1)-arilo$, o $-(alquil\ C_1)-heteroarilo$, estando el alquilo C_4-C_6 ,
 alqueno C_4 o alquino C_4 sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes
 seleccionados independientemente entre halógeno, $-OH$, $-OCH_3$, $-SCH_3$, y estando el resto
 cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo del $-(alquil\ C_1-C_4)-(cicloalquilo\ C_3-C_6)$,
 $-(alquil\ C_1-C_4)-heterocicloalquilo$, $-(alquil\ C_1-C_4)-arilo$, o $-(alquil\ C_1-C_4)-heteroarilo$ sin
 35 sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre

-CH₃, halógeno, nitro, ciano, -OR^a, -NR^aR^a; X es O; Y es OH; y Z es hidrógeno; con la condición de que cuando R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ son hidrógeno: W no sea -n-C₄H₉, -n-C₅H₁₁, -n-C₆H₁₃, -n-C₇H₁₅, -(CH₂)CH(CH₃)₂, -(CH₂)₂CH(CH₃)₂, -CH₂CH=CH(CH₃), -(CH₂)fenilo, o -(CH₂)piridin-2-ilo; o un tautómero de los mismos o una sal o solvato

5 farmacéuticamente aceptable de los mismos.

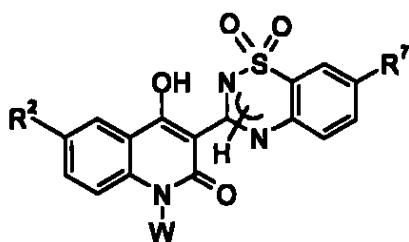
Una realización de esta invención se refiere a un compuesto de Fórmula II:



II

o un tautómero del mismo, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R¹, R², R⁶, R⁷, R⁸ y W son como se definen en este documento.

10 Otra realización de esta invención se refiere a un compuesto de Fórmula III:



III

o un tautómero del mismo, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R², R⁷ y W son como se definen en este documento.

15 Se entenderá que la presente invención incluye todas las combinaciones de grupos particulares específicos y preferidos descritos anteriormente en este documento.

Si un sustituyente descrito en este documento no es compatible con el método sintético de esta invención, el sustituyente puede protegerse con un grupo protector adecuado que sea estable en las condiciones de reacción usadas en estos métodos. El grupo protector puede retirarse en un punto adecuado en la secuencia de reacción del método para proporcionar un intermedio deseado o un compuesto diana. Los grupos protectores adecuados y los métodos para proteger y desproteger diferentes sustituyentes usando tales grupos protectores adecuados son bien conocidos para los especialistas en la técnica; pueden encontrarse ejemplos en T. Greene y P. Wuts, *Protecting Groups in Chemical Synthesis* (3^a ed.), John Wiley & Sons, NY (1999), que se incorpora en este documento como referencia

20 en su totalidad. En algunos casos, puede seleccionarse específicamente un sustituyente que sea reactivo en las condiciones de reacción usadas en los métodos de esta invención. En

25

211 

estas circunstancias, las condiciones de reacción convierten el sustituyente seleccionado en otro sustituyente que es útil como compuesto intermedio en los métodos de esta invención o que es un sustituyente deseado en un compuesto diana.

En los compuestos de esta invención, varios sustituyentes pueden ser un grupo "-OH protegido". Esta expresión se refiere a un sustituyente representado como $-OR^P$, refiriéndose R^P a un grupo protector adecuado para un resto $-OH$. Los grupos protectores de hidroxilo son bien conocidos en la técnica, y puede usarse cualquier grupo protector de hidroxilo que sea útil en los métodos de preparación de los compuestos de esta invención. Los ejemplos de grupos protectores de hidroxilo incluyen bencilo, tetrahidropiraniilo, sililo (trialquil-sililo, diaril-alquil-sililo, etc.) y diversos grupos protectores que contienen carbonilo, como se describe en T. Greene y P. Wuts, *supra*. Por ejemplo, en los compuestos de esta invención, R^2 puede ser el resto hidroxilo protegido $-OSi(tert-butilo)(CH_3)_2$.

Los compuestos de esta invención pueden contener al menos un centro quiral y pueden existir como estereoisómeros individuales (por ejemplo, enantiómeros individuales), mezclas de estereoisómeros (por ejemplo, cualquier mezcla de enantiómeros o diastereómeros) o mezclas racémicas de los mismos. Se pretende que dentro del amplio alcance de la invención se incluyan todos tales estereoisómeros individuales, mezclas y racematos. Se entiende que los compuestos identificados en este documento como estereoisómeros individuales describen compuestos que están presentes en una forma con una pureza enantiomérica de al menos 90%. Cuando no se especifica la estereoquímica de los carbonos quirales presentes en las estructuras químicas ilustradas en este documento, se pretende que la estructura química incluya los compuestos que contienen cualquier estereoisómero de cada centro quiral presente en el compuesto. Tales compuestos pueden obtenerse sintéticamente, de acuerdo con los procedimientos descritos en este documento, usando materiales ópticamente puros (enantioméricamente puros) o sustancialmente ópticamente puros. Como alternativa, estos compuestos pueden obtenerse por resolución/separación de una mezcla de estereoisómeros, incluyendo mezclas racémicas, usando procedimientos convencionales. Los métodos ejemplares que pueden ser útiles para la resolución/separación de mezclas de estereoisómeros incluyen cromatografía y cristalización/recristalización. Pueden encontrarse otros métodos útiles en "*Enantiomers, Racemates, and Resolutions*," J. Jacques et al., 1981, John Wiley and Sons, New York, NY, cuya descripción se incorpora en este documento como referencia.

Los compuestos de esta invención pueden poseer uno o más dobles enlaces carbono-carbono insaturados. Dentro del alcance de la presente invención se pretenden

22/7/12

incluir todos los isómeros de dobles enlaces, tanto los isómeros cis (Z) como los isómeros trans (E), y las mezclas de los mismos.

Se pretende que la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" describa una sal que retiene la eficacia biológica del ácido o base libre de un compuesto especificado y no sea indeseable desde el punto de vista biológico o de otra forma.

Si un compuesto de la invención es una base, puede prepararse una sal deseada por cualquier método adecuado conocido en la técnica, incluyendo el tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico, tal como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido nítrico, el ácido fosfórico y similares, o con un ácido orgánico tal como el ácido acético, el ácido trifluoroacético, el ácido maleico, el ácido succínico, el ácido mandélico, el ácido fumárico, el ácido malónico, el ácido pirúvico, el ácido oxálico, el ácido glicólico, el ácido salicílico, el ácido piranosidilo, tal como el ácido glucurónico o galacturónico, un alfa-hidroxiácido, tal como el ácido cítrico o el ácido tartárico, un aminoácido, tal como el ácido aspártico o el ácido glutámico, un ácido aromático tal como el ácido benzoico o el ácido cinámico, un ácido sulfónico tal como el ácido p-toluenosulfónico, el ácido metanosulfónico, el ácido etanosulfónico o similares. Otros ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen sulfatos, piro-sulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, fosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, acetatos, propionatos, decanoatos, caprilatos, acrilatos, formiatos, isobutiratos, caproatos, heptanoatos, propiolatos, oxalatos, malonatos, succinatos, suberatos, sebacatos, fumaratos, maleatos, butano-1,4-dioatos, hexano-1,6-dioatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, hidroxibenzoatos, metoxibenzoatos, ftalatos, fenilacetatos, fenilpropionatos, fenilbutiratos, citratos, lactatos, gamma-hidroxibutiratos, glicolatos, tartratos, mandelatos y sulfonatos, tales como xilenosulfonatos, metanosulfonatos, propanosulfonatos, naftaleno-1-sulfonatos y naftaleno-2-sulfonatos.

Si un compuesto de la invención es un ácido, puede prepararse una sal deseada por cualquier método conocido en la técnica, incluyendo el tratamiento del ácido libre con una base orgánica o inorgánica, tal como una amina (primaria, secundaria o terciaria); un hidróxido de metal alcalino o alcalinotérreo; o similares. Los ejemplos ilustrativos de sales adecuadas incluyen sales orgánicas derivadas de aminoácidos tales como glicina y arginina; amoníaco; aminas primarias, secundarias y terciarias; y aminas cíclicas, tales como etilendiamina, dicitclohexilamina, etanolamina, piperidina, morfolina y piperazina; así como sales inorgánicas derivadas de sodio, calcio, potasio, magnesio, manganeso, hierro, cobre, cinc, aluminio y litio. Las sales farmacéuticamente aceptables particulares de un compuesto de Fórmulas I, II o III incluyen la sal de sodio y la sal de potasio.

23 1/23

Como los compuestos de esta invención pueden contener tanto restos ácidos como básicos, pueden prepararse sales farmacéuticamente aceptables tratando estos compuestos con un reactivo alcalino o un reactivo ácido, respectivamente. Por consiguiente, esta invención también proporciona medios para la conversión de una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de esta invención, por ejemplo, una sal clorhidrato, en otra sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de esta invención, por ejemplo, una sal mesilato o una sal de sodio.

Se pretende que la expresión "solvato" signifique una forma de solvato farmacéuticamente aceptable de un compuesto especificado que retiene la eficacia biológica de tal compuesto. Los ejemplos de solvatos incluyen compuestos de la invención en combinación con agua, isopropanol, etanol, metanol, DMSO, acetato de etilo, ácido acético o etanolamina. En el caso de compuestos, sales o solvatos que son sólidos, los especialistas en la técnica entenderán que los compuestos de la invención, sales o solvatos pueden existir en diferentes formas cristalinas, todas las cuales se consideran dentro del alcance de la presente invención y las fórmulas especificadas.

Dentro de alcance de esta invención también se incluyen profármacos de los compuestos de esta invención. Se pretende que el término "profármaco" signifique un compuesto que se convierte en condiciones fisiológicas, por ejemplo, por solvolisis o metabólicamente, en un compuesto de Fórmulas I, II o III, o en un tautómero del mismo, o en una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. Un profármaco puede ser un derivado de uno de los compuestos de esta invención que contiene, por ejemplo, un resto éster de ácido carboxílico o amida, o un resto enol-éster, que puede escindirse en condiciones fisiológicas. Un profármaco que contiene tal resto puede prepararse de acuerdo con procedimientos convencionales, por ejemplo, tratando un compuesto de Fórmula I que contiene un resto amino, amido o hidroxilo con un agente de derivatización adecuado, por ejemplo, un haluro de ácido carboxílico o anhídrido de ácido, o convirtiendo un compuesto de Fórmula I que contiene un resto carboxilo en un éster o amida, o convirtiendo un compuesto de Fórmula I que contiene un resto de éster de ácido carboxílico en un enol-éster. Los profármacos de los compuestos de esta invención pueden determinarse usando técnicas conocidas en la técnica, por ejemplo, por medio de estudios metabólicos. Véase, por ejemplo, "Design of Prodrugs," (H. Bundgaard, Ed.) 1985, Elsevier Publishers B.V., Amsterdam, Países Bajos.

La presente invención se refiere a un método para inhibir un virus que contiene ARN, que comprende poner en contacto el virus con una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmulas I, II o III. Esta invención también se refiere a un procedimiento para tratar

2/4/2014

infecciones o enfermedades causadas por un virus que contiene ARN, que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo, una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de Fórmulas I, II o III. Específicamente, esta invención se refiere a un método para inhibir la actividad del VHC, que comprende poner en contacto el virus con una

5 cantidad eficaz de un compuesto de Fórmulas I, II o III, o un tautómero del mismo, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. Por ejemplo, la actividad del VHC puede inhibirse en un tejido de mamífero por medio de la administración de un compuesto de Fórmula I o un tautómero del mismo, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 Se entiende que una "cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un mamífero en necesidad de tal tratamiento, es suficiente para efectuar el tratamiento como se define en este tratamiento. De esta forma, por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmulas I, II o III o un tautómero del mismo, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, es una

15 cantidad suficiente para modular o inhibir la actividad de VHC de tal forma que se reduzca o alivie un estado de enfermedad mediado por esta actividad. La cantidad de un compuesto dado que corresponda a tal cantidad variará dependiendo de factores tales como el compuesto particular, el estado de enfermedad y su gravedad, y la identidad (por ejemplo, peso) del mamífero en necesidad de tratamiento, pero, sin embargo, puede determinarse

20 rutinariamente por un especialista en la técnica. De forma similar, la duración del tratamiento y el periodo de tiempo de administración (el periodo de tiempo entre dosificaciones y el momento de las dosificaciones, por ejemplo, antes/con/después de las comidas) del compuesto variarán de acuerdo con la identidad del mamífero en necesidad del tratamiento (por ejemplo, peso), el compuesto particular y sus propiedades (por ejemplo, características farmacéuticas), la enfermedad o afección y su gravedad, y la composición y

25 método específicos que se estén usando, pero, sin embargo, pueden determinarse por un especialista en la técnica.

Además, esta invención se refiere a un método para inhibir la replicación del virus de la hepatitis C, que comprende inhibir la replicación del ARN tanto de cadena positiva

30 como de cadena negativa de VHC, comprendiendo el método poner en contacto una célula infectada con dicho virus con una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmulas I, II o III. Esta invención también se refiere a un método de tratamiento de una infección o enfermedad causada por el virus de la hepatitis C, que comprende inhibir la replicación del ARN tanto de cadena positiva como de cadena negativa de VHC, comprendiendo el método administrar

35 a un sujeto en necesidad del mismo, una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmulas I, II

2/5 x 1/2 B

o III. Más específicamente, esta invención se refiere a un método para inhibir la replicación del ARN tanto de cadena positiva como de cadena negativa de VHC con un compuesto de Fórmulas I, II o III, en el que los compuestos demuestran una inhibición de la replicación del ARN de cadena positiva de VHC sustancialmente igual que la inhibición de la replicación del ARN de cadena negativa de VHC. Es decir, para un compuesto dado de esta invención, la CI_{50} para la inhibición de la replicación del ARN de cadena positiva de VHC no es estadísticamente diferente (diferencia menor de dos veces) de la CI_{50} para la inhibición de la replicación del ARN de cadena negativa de VHC. Generalmente, los compuestos de esta invención demuestran una CI_{50} para la inhibición de la replicación del ARN de cadena positiva de VHC que es $\pm 30\%$ la CI_{50} para la inhibición de la replicación del ARN de cadena negativa de VHC.

Se pretende que "tratamiento" signifique al menos la mitigación de un estado de enfermedad (agudo, crónico, latente, etc.) en un mamífero, tal como un ser humano, causado por un virus infeccioso que contiene ARN. Los métodos de tratamiento para la mitigación de un estado de enfermedad incluyen el uso de los compuestos de esta invención en cualquier manera convencionalmente aceptable, por ejemplo, para la prevención, retraso, profilaxis, terapia o curación de una enfermedad. Los compuestos de Fórmula I, Fórmula II y Fórmula III de esta invención son particularmente útiles para el tratamiento de enfermedades producidas por el VHC agudas, crónicas o latentes, tales como una infección de hepatitis aguda y crónica, carcinoma hepatocelular, fibrosis hepática, u otras enfermedades relacionadas con el VCH. Los compuestos de Fórmula I, Fórmula II y Fórmula III de esta invención también pueden ser útiles para el tratamiento de enfermedades causadas por virus infecciosos que contienen ARN distintos de VHC que incluyen, pero sin limitación, Dengue, VIH o picornavirus. El síndrome de fatiga crónica es otra enfermedad que puede tratarse usando los compuestos de esta invención.

Un compuesto de la invención de Fórmulas I, II o III, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente o solvato del mismo, puede administrarse como una composición farmacéutica en cualquier forma farmacéutica reconocible por el especialista en la técnica como adecuada. Las formas farmacéuticas adecuadas incluyen formulaciones sólidas, semisólidas, líquidas o liofilizadas, tales como comprimidos, polvos, cápsulas, supositorios, suspensiones, liposomas y aerosoles. Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden incluir excipientes, diluyentes, vehículos y soportes adecuados, así como otros agentes farmacéuticamente activos, dependiendo del uso o modo de administración para el que estén destinadas. La administración de un compuesto de las Fórmulas I, II o III, o de un tautómero del mismo, o de una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, puede realizarse de

216
7/16

acuerdo con cualquiera de los modos de administración aceptados generalmente disponibles para los especialistas en la técnica. Los compuestos de esta invención pueden administrarse por diferentes vías, incluyendo la administración intravenosa, intraperitoneal, subcutánea, intramuscular, oral, tópica, transdérmica o transmucosa. Para la administración sistémica, se prefiere la administración oral. Para la administración oral, por ejemplo, los compuestos pueden formularse en formas de dosificación orales convencionales tales como cápsulas, comprimidos y preparaciones líquidas tales como jarabes, elixires y gotas concentradas. Como alternativa, puede usarse inyección (por ejemplo, para la administración parenteral), por ejemplo, intramuscular, intravenosa, intraperitoneal y subcutánea. Para la inyección, los compuestos de la invención se formulan en soluciones líquidas, preferiblemente, en tampones o soluciones fisiológicamente compatibles, tales como solución salina, solución de Hank o solución de Ringer. Los compuestos de la invención también pueden formularse en preparaciones que contienen liposomas, particularmente preparaciones que contienen liposomas útiles para liberar los compuestos de esta invención en el hígado o potencialmente en depósitos de infección no hepáticos. Además, los compuestos pueden formularse en forma sólida y redisolverse o suspenderse inmediatamente antes del uso. También pueden producirse formas liofilizadas.

La administración sistémica también puede realizarse por medios transmucosos o transdérmicos. Para la administración transmucosa o transdérmica, en la formulación se usan penetrantes apropiados para la barrera que se desea atravesar. Tales penetrantes generalmente son conocidos en la técnica e incluyen, por ejemplo, para la administración transmucosa, sales biliares y derivados de ácido fusídico. Además, pueden usarse detergentes para facilitar la infiltración. La administración transmucosa, por ejemplo, puede realizarse por medio de pulverizaciones nasales, supositorios rectales o supositorios vaginales. Para la administración tópica, los compuestos de la invención pueden formularse en pomadas, ungüentos, geles o cremas, como es conocido generalmente en la técnica. También debe considerarse la liberación mediada por liposomas en el hígado, ya que esta tecnología se ha desarrollado significativamente en el último año.

Las composiciones que contienen un compuesto de Fórmulas I, II o III, o un tautómero del mismo, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, que son activas cuando se administran por vía oral, pueden formularse como jarabes, comprimidos, cápsulas y grageas. Una formulación de jarabe generalmente constará de una suspensión o solución del compuesto o sal en un vehículo líquido, por ejemplo, etanol, aceite de cacahuete, aceite de oliva, glicerina o agua, con un agente aromatizante o colorante. Cuando la composición está en forma de un comprimido, puede usarse cualquier vehículo farmacéutico usado rutinariamente para preparar formulaciones sólidas. Los ejemplos de

2/2 1/2

tales vehículos incluyen almidón, sulfato cálcico dihidrato, estearato de magnesio, terra alba, talco, gelatina, goma arábica, ácido esteárico, almidón, lactosa y sacarosa. Cuando la composición está en forma de una cápsula, es adecuada cualquier encapsulación adecuada, por ejemplo, usando los vehículos mencionados anteriormente en una envuelta de cápsula de gelatina dura. Cuando la composición está en forma de una cápsula de gelatina blanda, puede considerarse cualquier vehículo farmacéutico usado rutinariamente para preparar dispersiones o suspensiones, por ejemplo, gomas acuosas, celulosa, silicatos o aceites, y pueden incorporarse en una envuelta de cápsula de gelatina blanda.

Las composiciones parenterales típicas constan de una solución o suspensión de un compuesto o sal en un vehículo estéril acuoso o no acuoso que contiene opcionalmente un aceite parenteralmente aceptable, por ejemplo, polietilenglicol, polivinilpirrolidona, lecitina, aceite de arachis o aceite de sésamo.

Las composiciones típicas para inhalación están en forma de una solución, suspensión o emulsión, que puede administrarse en forma de un polvo seco o en forma de un aerosol usando un propulsor convencional tal como diclorodifluorometano o triclorofluorometano.

Una formulación típica de supositorios comprende un compuesto de Fórmulas I, II o III, o un tautómero del mismo, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, que es activo cuando se administra de esta forma, con un agente aglutinante y/o lubricante, por ejemplo, glicoles poliméricos, gelatina, manteca de cacao u otras grasas o ceras vegetales de bajo punto de fusión o sus análogos sintéticos.

Las formulaciones dérmicas y transdérmicas típicas comprenden un vehículo acuoso o no acuoso convencional, por ejemplo, una crema, pomada, loción o pasta, o están en forma de un emplastro medicado, parche o membrana.

Preferiblemente, la composición se formula y se administra en una forma de dosificación unitaria. Para aplicación oral, por ejemplo, pueden administrarse uno o más comprimidos o cápsulas, para aplicación nasal, puede administrarse una dosis de aerosol medida, para aplicación transdérmica, puede administrarse una formulación tópica o parche, y para liberación transmucosa, puede administrarse un parche bucal. Una dosis de la composición farmacéutica contiene al menos una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto activo (es decir, un compuesto de Fórmulas I, II o III, o un tautómero del mismo, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo). La dosis seleccionada puede administrarse a un mamífero, por ejemplo, a un paciente humano, en necesidad de tratamiento mediado por la inhibición de la actividad de VHC por cualquier método conocido o adecuado de administración de la dosis, incluyendo: tópicamente, por ejemplo,

2/3 1/2

como una pomada, o crema; por vía oral; rectal, por ejemplo, como un supositorio; por vía parenteral por inyección; o continuamente por infusión intravaginal, intranasal, intrabronquial, intraaural o intraocular. Se pretende que "una cantidad terapéuticamente eficaz" signifique la cantidad de un agente de la invención que, cuando se administra a un mamífero en necesidad de dicho agente, sea suficiente como para efectuar el tratamiento para estados de enfermedad aliviados por la inhibición de la actividad del VHC.

La cantidad de un compuesto dado de la invención que será terapéuticamente eficaz variará dependiendo de factores tales como la potencia (CI_{50}), la eficacia (CE_{50}) y la vida media biológica de un compuesto particular, del estado de enfermedad y de su gravedad, y de la identidad (edad, dimensiones y peso) del mamífero en necesidad del mismo, pudiendo determinarse dicha cantidad de forma rutinaria por los especialistas en la técnica.

El tratamiento de todas las formas de infección o enfermedad (aguda, crónica, latente, etc.) o como profilaxis con estos compuestos (o sus sales, etc.) puede conseguirse usando los compuestos de esta invención como monoterapia; en terapia de combinación dual o múltiple, tal como en combinación con otros agentes antivirales; en combinación con un interferón; en combinación con un interferón y ribavirina; o en combinación con uno o más agentes que incluyen, pero sin limitación: agentes inmunomoduladores (tales como citoquinas, supresores de citoquinas y/o señalizadores de citoquinas, o modificadores inmunes, adyuvantes y similares); agentes inmunomoduladores que potencian el sistema inmune corporal (tales como vitaminas, suplementos nutricionales, composiciones antioxidantes, vacunas o complejos inmunoestimulantes, tales como vacunas que comprenden una presentación multimérica de un antígeno y un adyuvante); otros agentes antivirales directos; agentes antivirales indirectos o agentes que se dirigen al ARN viral y obstaculizan su traducción o replicación o modulan la señalización o factores de la célula hospedadora, o interfaces hospedador-virus, inmunoglobulinas; agentes sin sentido contra VHC; conjugados de péptido-ácido nucleico; oligonucleótidos; ribozimas; polinucleótidos; agentes antiinflamatorios; agentes proinflamatorios; antibióticos; hepatoprotectores; o agentes antiinfecciosos y similares; o combinaciones de los mismos. Además, los agentes adicionales pueden combinarse con los compuestos de esta invención para crear una sola forma de dosificación individual. Como alternativa, estos agentes adicionales pueden administrarse por separado como parte de una forma de dosificación múltiple. Como se usa en este documento, se pretende que el término "un interferón" signifique cualquier forma de interferón, incluyendo, pero sin limitación, formas naturales o recombinantes de interferones alfa, beta o gamma, interferones unidos a albúmina o interferones pegilados.

29/1/11

Los compuestos representativos de esta invención incluyen los compuestos de los Ejemplos 1-208 o un tautómero de los mismos o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos. Los ejemplos representativos de los compuestos preferidos de esta invención comprenden los siguientes:

- 5 1-(2-ciclopropiletil)-6-fluoro-4-hidroxi-3-(7-hidroxi-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-1H-quinolin-2-ona, {3-[1-(2-ciclopropiletil)-6-fluoro-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-iloxi}acetonitrilo, amida del ácido 3-[4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazino-7-carboxílico, 2-{3-[1-(2-ciclopropiletil)-
- 10 6-fluoro-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-iloxi}acetamida, 2-[3-(7-carbamoilmetoxi-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metil-butil)-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-6-iloxi]-acetamida, 1-(2-ciclopropiletil)-3-(1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-6-fluoro-4-hidroxi-1H-quinolin-2-ona, 2-{3-[4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-
- 15 dihidroquinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-7-iloxi}acetamida, 3-{3-[1-(2-ciclopropiletil)-6-fluoro-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il}propionamida, {3-[6-fluoro-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-iloxi}acetonitrilo, 2-[3-(7-carbamoilmetoxi-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-
- 20 3-il)-1-(2-ciclopropil-etil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-6-iloxi]-acetamida, 1-(2-ciclopropil-etil)-3-[1,1-dioxo-7-(tetrazol-5-ilmetoxi)-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il]-6-fluoro-4-hidroxi-1H-quinolin-2-ona, 2-{3-[1-(2-ciclopropil-etil)-6-fluoro-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-iloxi}-propionamida, 6-amino-3-(7-amino-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-
- 25 hidroxi-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona, {3-[4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-7-iloxi}acetonitrilo, (E)-3-{3-[4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-7-il}acrilamida, 6-fluoro-4-hidroxi-3-(7-hidroxi-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona, 2-{3-[1-(2-
- 30 ciclopropil-etil)-6-fluoro-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-iloxi}-2-metilpropionamida, [3-(7-cianometoxi-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metil-butil)-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-6-iloxi]acetonitrilo, ácido {3-[1-(2-ciclopropiletil)-6-fluoro-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-7-iloxi}acético, 2-[3-(7-
- 35 carbamoilmetoxi-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-

22/1/20

metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-ilamino]acetamida, 6-fluoro-4-hidroxi-3-(7-hidroxi-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-1-piridin-4-ilmetil-1H-quinolin-2-ona, 1-(2-ciclopropiletil)-6-fluoro-4-hidroxi-3-[7-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetoxi)-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il]-1H-quinolin-2-ona, 6-cloro-4-hidroxi-3-(7-hidroxi-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona, {3-[6-cloro-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-iloxi}acetamida, 2-{3-[6-cloro-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-iloxi}acetamida, 3-(7-amino-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-6-fluoro-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona, y {3-[6-amino-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-iloxi}acetamida o un tautómero de los mismo, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los siguientes compuestos poseen un CI_{50} mayor de 10 μ M y pueden ser útiles en los procedimientos descritos en este documento: 3-(1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(2-feniletil)-1H-quinolin-2-ona, 1-(2-cianobencil)-3-(1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1H-quinolin-2-ona, 3-(1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-fenilpropil)-1H-quinolin-2-ona, N-[3-(1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-il]-4-metoxibenzamida, éster etílico del ácido 3-(1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-6-carboxílico, [2-(4-metoxifenil)etil]amida del ácido 3-[1-(2-ciclopropiletil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazina-7-carboxílico, 4-[3-(1,1-dioxo-1,2-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-2-oxoquinolin-1-il]butiramida, ácido 3-(1,1-dioxo-1,2-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolino-7-carboxílico, 7-bromo-3-(1,1-dioxo-1,2-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona, 3-(1,1-dioxo-7-fenil-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona, [3-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-il]amida del ácido tiofeno-2-carboxílico, N-[3-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-il]-3-trifluorobenzamida, N-[3-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-il]-3-fluorobenzamida, N-[3-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-

22/11/21

- 6-il]-nicotinamida, N-[3-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-6-il]acetamida, 4-hidroxi-3-(7-yodo-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona, éster etílico del ácido 4-[3-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-2-oxo-2H-quinolin-1-il]-butírico, ácido 4-[3-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-2-oxo-2H-quinolin-1-il]-butírico, ácido [3-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-6-(3-metil-butoxi)-2-oxo-2H-quinolin-1-il]acético, 3-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-6-yodo-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona, 3-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-8-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona, dimetilamida del ácido 3-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidro-quinolina-5-carboxílico, ácido 3-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidro-quinolino-5-carboxílico, 3-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-6-(4-metoxi-benciloxi)-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona, 1-(2-dimetilamino-etil)-3-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1H-quinolin-2-ona, 4-hidroxi-3-(6-metoxi-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona, 6-(6-bromo-piridin-2-iloxi)-3-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona, 3-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(2-hidroxi-etil)-1H-quinolin-2-ona, 3-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-6-(6-metoxi-piridin-2-iloxi)-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona, 3-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-1-(5-fluoro-2-metil-bencil)-4-hidroxi-1H-quinolin-2-ona y 3-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(2-nitro-bencil)-1H-quinolin-2-ona, o un tautómero de los mismos o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- Los siguientes compuestos no mostraron actividad biológica en la proporción de examen de 10 uM, sin embargo, tales compuestos pueden mostrar actividad a mayores proporciones de ensayo o cuando se evalúan en diferentes condiciones de ensayo: 1-(2-ciano-3,5-diclorobencil)-3-(1,1-dioxo-1,2-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1H-quinolin-2-ona, 3-(1,1-dioxo-1,2-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-7-nitro-1H-quinolin-2-ona, 7-cloro-3-(1,1-dioxo-1,2-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-H-quinolin-2-ona, 1-(4-aminobutil)-3-(1,1-dioxo-1,2-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-1H-quinolin-2-ona, 3-(1,1-dioxo-1,2-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-fenil-1H-quinolin-2-ona, 6-benciloxi-3-(1,1-dioxo-1,2-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-

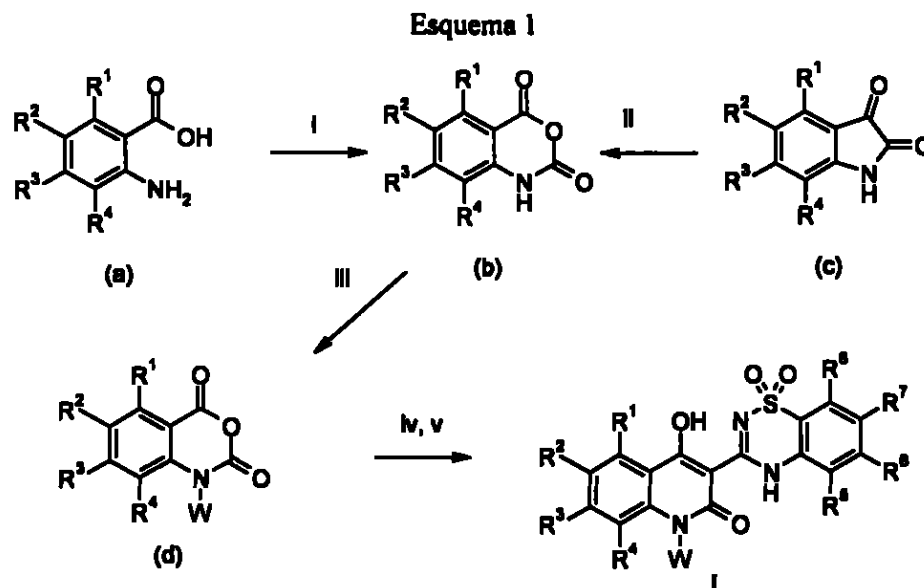
- metilbutil)-1H-quinolin-2-ona, 3-(8-bromo-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona, (E)-3-[3-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-7-il]acrilamida, éster terc-butílico del ácido [3-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-6-(3-metilbutoxi)-2-oxo-2H-quinolin-1-il]acético, dimetilamida del ácido 3-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidro-quinolino-6-carboxílico, 3-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-quinolin-2-ona y 1-(4-terc-butilbencil)-3-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1H-quinolin-2-ona, o un tautómero de los mismos o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

MÉTODOS SINTÉTICOS GENERALES

- Esta invención también se refiere a procedimientos para la síntesis de los compuestos de Fórmula I y tautómeros de los mismos.

223/1223

En la presente invención se incluye un proceso de acuerdo con el esquema 1 para la síntesis de los compuestos:



5

Condiciones: i. fosgeno, TF; ii. ácido peracético, AcOH; iii. W-X, NaH, DMA o W-OH, PF₃, DIAD, TF; iv. NaH, TF, reflujo o DBU, TF, 40-45°C; v. AcOH, reflujo o ácido acético y después HCl.

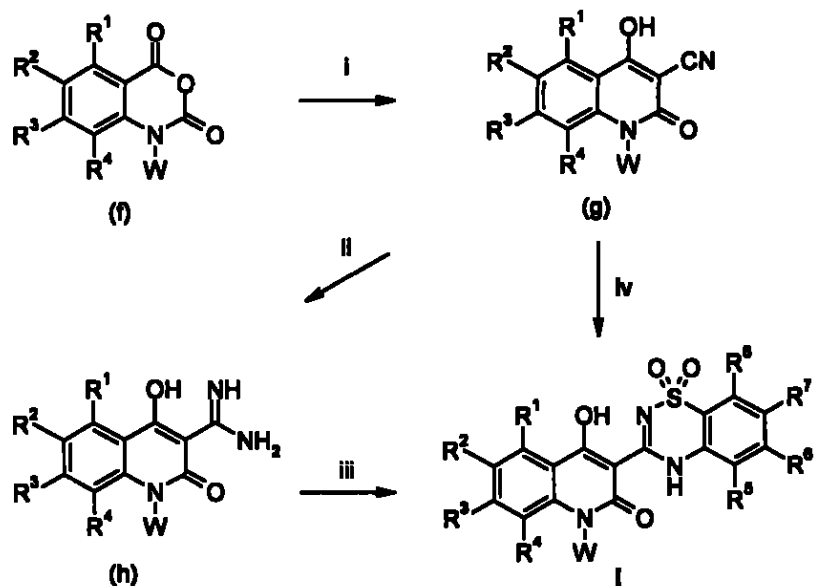
Un ácido 2-aminobenzoico apropiadamente sustituido (a) tal como ácido 2-amino-5-fluorobenzoico, ácido 2-amino-5-*tert*-butildimetilsililoxibenzoico o ácido 2-amino-5-metilbenzoico puede tratarse con fosgeno o un equivalente de fosgeno tal como trifosgeno o cloroformiato de etilo en un disolvente apropiado tal como tetrahidrofurano para producir las benzo[*d*][1,3]oxazinas (b). Como alternativa, una indol-2,3-diona (c) tal como 4-bromindol-2,3-diona puede oxidarse con un perácido tal como ácido peracético para producir las benzo[*d*][1,3]oxazinas (b). Las benzo[*d*][1,3]oxazinas (b) tales como 1*H*-benzo[*d*][1,3]oxazina-2,4-diona, 6-metil-1*H*-benzo[*d*][1,3]oxazina-2,4-diona o 6-fluoro-1*H*-benzo[*d*][1,3]oxazina-2,4-diona pueden alquilarse con un agente alquilante apropiado tal como 3-metil-1-bromobutano, bromuro de bencilo o (bromometil)ciclopropano en presencia de una base apropiada tal como carbonato potásico o hidruro sódico en un disolvente apropiado tal como tetrahidrofurano, dimetilacetamida o dimetilformamida para producir la 1*H*-benzo[*d*][1,3]oxazina-2,4-diona *N*-alquilada (d). Como alternativa, los compuestos (d) pueden prepararse por alquilación de benzo[*d*][1,3]oxazinas (b) en una reacción de Mitsunobu con un alcohol apropiado tal como 2-ciclopropiletanol, 3,3-dimetilbutanol, 2-furancarbinol o 4-piridinilcarbinol de una fosfina tal como trifenilfosfina y un azodicarboxilato tal como azodicarboxilato de dietilo o azocarboxilato de diisopropilo en un disolvente tal como tetrahidrofurano. Los compuestos de Fórmula 1 pueden prepararse por acoplamiento de benzo[*d*][1,3]oxazinas *N*-alquiladas (d) con una tiadiazina apropiada tal como 1,1-dioxo-2*H*-benzo-1,2,4-tiadiazinil-3-acetato de etilo, (7-bromo-1,1-dioxo-1,2-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-ilo)acetato de metilo o (1,1-dioxo-7-hidroxi-1,2-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-ilo)acetato de etilo en presencia de una base tal como hidruro sódico o DBU (1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno) en un disolvente apropiado tal como dimetilformamida, dimetilacetamida o tetrahidrofurano seguido de acidificación con un ácido tal como ácido acético o ácido acético seguido de ácido clorhídrico

En la presente invención también se incluye un proceso de acuerdo con el esquema 2:

Esquema 2

30

25/1/03



Condiciones: i. cianoacetato de metilo, NaH, DMF; ii. NH₄Cl, AlMe₃, TF; iii. cloruro de 2-cloro-5-nitrobenzenosulfonilo, NaH, TF; iv. 2-aminobencenosulfonamida, AlMe₃, THF

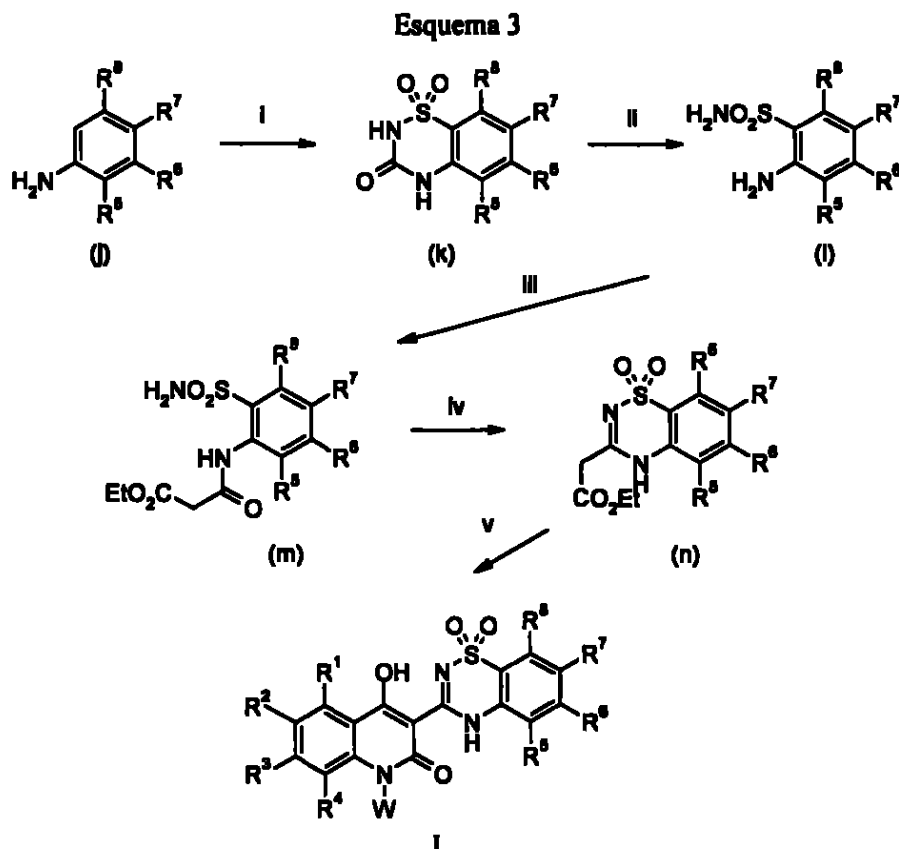
Una benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona (f) tal como 1-(3-metilbutil)-1H-

- 5 benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona puede tratarse con un cianoacetato tal como cianoacetato de metilo o cianoacetato de etilo en presencia de una base apropiada tal como hidruro sódico en un disolvente apropiado tal como tetrahidrofurano o dimetilformamida y después acidificarse con un ácido tal como ácido acético para producir las 3-cianoquinolinas (g). Estos compuestos de ciano (g) después pueden condensarse con una 2-
- 10 aminobencenosulfonamida apropiada tal como 2-aminobencenosulfonamida, 2-amino-5-clorobencenosulfonamida o 2-amino-4-bromobencenosulfonamida en presencia de trietilaluminio en un disolvente apropiado tal como dioxano, tolueno o tetrahidrofurano para producir los compuestos de Fórmula I. Como alternativa, los compuestos (g) pueden tratarse con cloruro amónico y trietilaluminio en un disolvente apropiado tal como tolueno o
- 15 dioxano para dar amidinas (h) que después pueden acoplarse con un cloruro de 2-clorobencenosulfonilo apropiado tal como cloruro de 5-nitro-2-clorobencenosulfonilo en presencia de una base, preferiblemente hidruro sódico, para dar compuestos de Fórmula I.

226 H/26

En la presente invención también se incluye un proceso de acuerdo con el esquema

3:



5

Condiciones: i) $\text{ClSO}_2\text{N}=\text{C}=\text{O}$, nitroetano; y después AlCl_3 ; ii) H_2SO_4 acuoso, calor; iii) cloromalonato de etilo, piridina; o cloromalonato de etilo, trietilamina, THF, 4°C ; o malonato de dietilo, calor; iv) POCl_3 (puro), reflujo; o Na_2CO_3 , agua o CsCO_3 , etanol, 77°C ; v) NaH , THF, reflujo y después AcOH , reflujo o DBU, TF, $40-45^\circ\text{C}$, después ácido acético y después HCl .

10

Una anilina (j) tal como 4-metoxianilina o 2-metilanilina puede tratarse con isocianato de clorosulfonilo en un disolvente apropiado tal como nitroetano y después tratarse con un ácido tal comotricloruro de aluminio para dar el compuesto ciclado (k). El compuesto (k) puede hidrolizarse con un ácido acuoso tal como ácido sulfúrico acuoso para producir las 2-aminobencenosulfonamidas (1). Las amidas (m) pueden formarse tratando

15 aminas (1) con cloromalonato de etilo en presencia de una base tal como piridina, trietilamina o piridina en un disolvente tal como tetrahidrofurano o diclorometano. La ciclación de amidas (m) para producir tiadiazinas (n) puede realizarse por tratamiento con un agente deshidratante tal como oxicloruro de fósforo bien puro o en un disolvente tal como tolueno o con una base tal como carbonato sódico, carbonato de cesio o bicarbonato

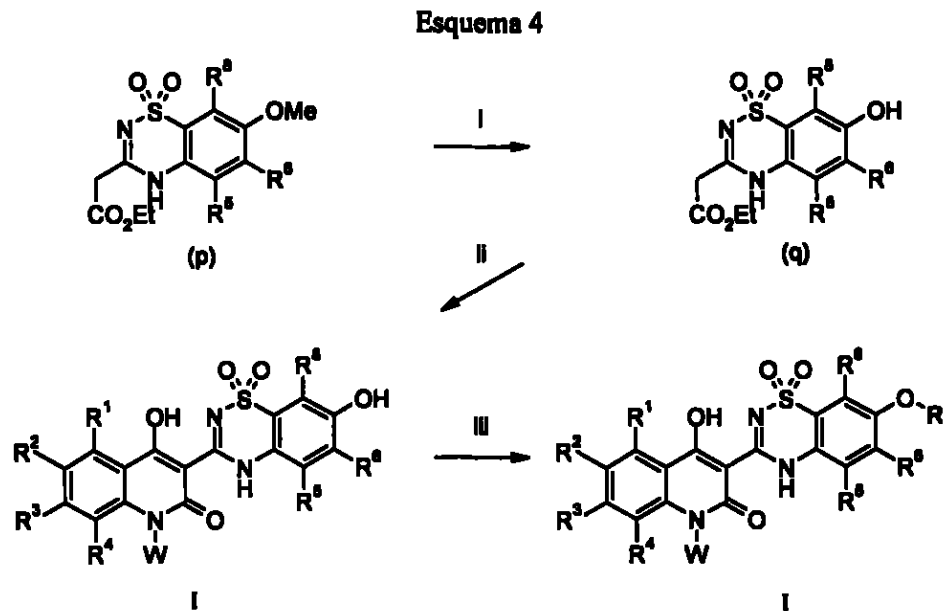
20

22/1/22

sódico en un disolvente tal como agua o etanol acuoso. la condensación de las tiadiazinas (n) con benzo[d][1,3]oxazinas como se describe en el Esquema 1 proporciona compuestos de Fórmula I.

En la presente invención también se incluye un proceso de acuerdo con el esquema

5 4:



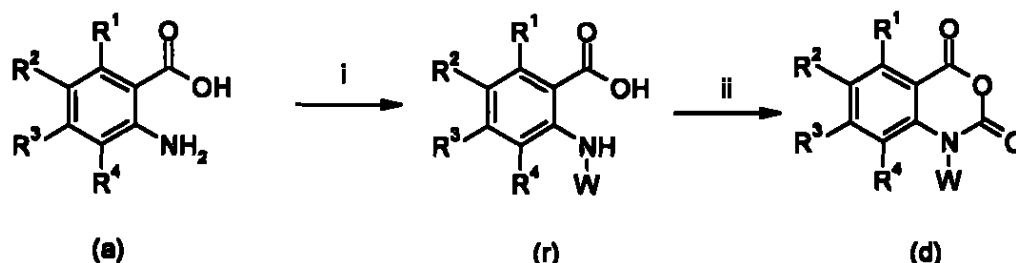
Condiciones: i. BBr₃, DCM ten EtOH, H₂SO₄; ii. benzo[d][1,3]oxazina, NaH, THF
10 y después AcOH; iii. R-Br, NaH.

Las 7-metoxitiadiazinas (p) pueden tratarse con un reactivo de desmetilación tal
como tribromuro de boro o ácido bromhídrico en un disolvente apropiado tal como
diclorometano o ácido acético y cualquier producto de hidrólisis de éster después puede re-
esterificarse por tratamiento con un alcohol tal como etanol en presencia de un ácido tal
15 como ácido sulfúrico para dar los compuestos 7-hidroxi (q). Los compuestos (q) pueden
acoplarse con benzo[d][1,3]oxazinas como se describe en el Esquema 1 para dar
compuestos hidroxí de Fórmula I. El grupo hidroxilo libre después puede tratarse
opcionalmente con un agente alquilante tal como bromoacetamida o bromoacetonitrilo en
presencia de una base tal como hidruro sódico o carbonato potásico, para dar compuestos
20 alquilados de Fórmula I.

En el Esquema 5 y en el Esquema 6 se muestran métodos alternativos para preparar
la 1*H*-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona *N*-alquilada (d),

23 1/28

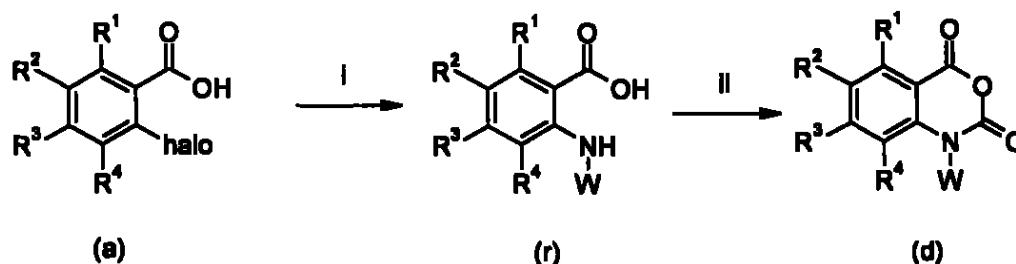
Esquema 5



5 Condiciones: i. W-CO, NaBH₄, THF; ii. trifosgeno, THF

- Un método alternativo para la preparación de la 1H-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona N-alkilada(d), mostrado en el esquema 5, comprende tratar el ácido 2-aminobenzoico en condiciones de aminación reductora por tratamiento del ácido 2-aminobenzoico con un aldehído apropiado (W-CO) en presencia de un agente reductor apropiado, tal como borohidruro sódico, cianoborohidruro sódico o diborano, en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano o diclorometano, para formar el ácido 2-aminobenzoico N-alkilado (r). El tratamiento del ácido 2-aminobenzoico N-alkilado (r) con fosgeno o un equivalente de fosgeno tal como trifosgeno o cloroformiato de etilo en un disolvente apropiado tal como tetrahidrofurano, como se ha descrito anteriormente, produce la 1H-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona N-alkilada (d).

Esquema 6



20

Condiciones: i. 6 % en moles de CuBr₂·K₂CO₃, THF, 63°C; ii. trifosgeno, THF

- El Esquema 6 ilustra un método alternativo para la preparación del ácido 2-aminobenzoico N-alkilado (r) intermedio por acoplamiento de un ácido 2-halobenzoico, tal como un ácido 2-bromobenzoico o un ácido 2-clorobenzoico con una amina N-sustituida (W-NH) en presencia de un catalizador de cobre apropiado, por ejemplo bromuro de cobre (II) en presencia de una base adecuada, tal como carbonato potásico o trietilamina en un disolvente apropiado tal como tetrahidrofurano o dimetilformamida. La conversión del

25

239 H/29

ácido 2-aminobenzoico N-alquilado (r) en la 1*H*-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona N-alquilada(d). puede realizarse como se ha descrito anteriormente.

Opcionalmente, un compuesto de Fórmula I, preparado usando cualquiera de los métodos descritos en los Esquema 1-6 anteriores, puede prepararse por tratamiento del compuesto con una base apropiada, tal como hidróxido sódico o hidróxido potásico, en un disolvente apropiado, tal como agua y metanol.

También se incluyen dentro del alcance de la presente invención los compuestos intermedios que son útiles para la preparación de los compuestos de Fórmulas I, II y/o III. Tales compuestos intermedios útiles incluyen:

- 10 1-fenetil-1*H*-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona, 1-(2-cianobencil)-1*H*-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona, 1-(3-fenilpropil)-1*H*-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona, 1-ciclopropilmetil-1*H*-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona, 1-(3-metilbutil)-6-nitrobenzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona, 6-cloro-1-(3-metilbutil)benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona, 6-bromo-1-(3-metilbutil)-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona, 6-metoxi-(3-metilbutil)benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona,
- 15 1-but-3-enil-1*H*-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona, 1-ciclohexilmetil-1*H*-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona, 1-(3-metilbut-2-enil)-1*H*-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona, 1-(3-metilbutil)-6-metilbenzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona, 1-(3-metilbutil)-6-fluorobenzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona, 1-(3-metilbutil)-5-fluorobenzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona, 1-(3-metilbutil)-6,7-difluorobenzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona, 1-(3-metilbutil)-7-fluorobenzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona,
- 20 1-(4,4,4-trifluorobutil)-1*H*-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona, 3-ciano-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-1*H*-quinolin-2-ona, 4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamidina, 1-pent-4-inil-1*H*-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona, (7-bromo-1,1-dioxo-1,2-dihidrobenzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)acetato de metilo, 8-bromo-2-isobutoxibenzo[d][1,3]oxazin-4-ona, 1-ciclopropilmetil-1*H*-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona, 1-(3-metilbutil)-5-metilbenzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona,
- 25 1-(3-metilbutil)-5-clorobenzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona, 5-bromo-2*H*-3,1-benzoxazina-1-(3-metilbutil)-2,4-diona, 7-bromo-2*H*-3,1-benzoxazina-1-(3-metilbutil)-2,4-diona, 4-(6-metoxibenzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona-1-il)butironitrilo, 1-butin-3-il-1*H*-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona, 1-(3,3-dimetilbutil)-1*H*-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona,
- 30 1-(2-ciclopropiletil)-1*H*-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona, 3-ciano-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-1*H*-quinolin-2-ona, 1-(2-metiltio)etil-1*H*-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona, 1-(2-metiltio)propil-1*H*-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona, 1-(3-furanilmetil)metil-1*H*-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona, 1-[2-(2-tienil)]etil-1*H*-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona, 1-[2-(3-tienil)]etil-1*H*-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona, 1-(2-ciclopropiletil)-6-fluorobenzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona,
- 35 6-(*tert*-butil-dimetilsilaniloxi)-1-(2-ciclopropiletil)-

230
1/20

- 1*H*-benzo[*d*]oxazina-2,4-diona, 3-ciano-1-(2-ciclopropiletil)-4-hidroxi-1*H*-quinolin-2-ona, éster etílico del ácido (7-iodo-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-acético, 1-(3,3-dimetilbutil)-6-nitrobenzo[*d*][1,3]oxazina-2,4-diona, 3-(1,1-dioxo-7-iodo-1,4-dihidrobenzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-6-nitro-1*H*-quinolin-2-ona,
- 5 amida del ácido 3-[4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-6-nitro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenzo[1,2,4]tiadiazina-7-carboxílico, 1-(tetrahydrofuran-3-ilmetil)-1*H*-benzo[*d*][1,3]oxazina-2,4-diona, 6-iodo-1-(3-metilbutil)-1*H*-benzo[*d*][1,3]oxazina-2,4-diona, 1-(tetrahydro-furan-2-ilmetil)-1*H*-benzo[*d*][1,3]oxazina-2,4-diona, 1-(3-metilpentil)-1*H*-benzo[*d*][1,3]oxazina-2,4-diona, 4-hidroxi-3-(7-iodo-1,1-dioxo-1,4-
- 10 dihidrobenzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-1-(3-metilbutil)-1*H*-quinolin-2-ona, 5,6-dimetoxi-1-(3-metil-butil)-1*H*-benzo[*d*][1,3]oxazina-2,4-diona, 4-metil-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenzo[1,2,4]tiadiazin-3-ona, éster etílico del ácido *N*-metil-*N*-(2-sulfamoilfenil)malonámico, éster etílico del ácido (4-metil-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenzo[1,2,4]tiadiazin-3-il) acético, éster etílico del ácido 3-(1,1-dioxo-7-metil-1,4-dihidrobenzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-acético, 1-(4-nitrobencil) -1*H*-benzo[*d*][1,3]oxazina-2,4-
- 15 diona, 1-(6-aminopiridin-3-ilmetil)-1*H*-benzo[*d*][1,3]oxazina-2,4-diona, 1-(4-bromobencil) -1*H*-benzo[*d*][1,3]oxazina-2,4-diona, 1-(3-bromobencil) -1*H*-benzo[*d*][1,3]oxazina-2,4-diona, 7-metoxi-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenzo[1,2,4]tiadiazin-3-ona, éster etílico del ácido *N*-(4-metoxi-2-sulfamoilfenil)malónico, éster etílico del ácido (7-metoxi-
- 20 1,1-dioxo-1,4-dihidrobenzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-acético, 1-(2-ciclopropiletil)-3-(1,1-Dioxo-1,4-dihidrobenzo[1,2,4]tiadiazin-7-iodo-3-il)-6-fluoro-4-hidroxi-1*H*-quinolin-2-ona, éter etílico del ácido (7-hidroxi-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)acético, 1-([(2-metilciclopropil)metil] -1*H*-benzo[*d*][1,3]oxazina-2,4-diona, 1-([(2-metilciclopropil)metil] -1*H*-benzo[*d*][1,3]oxazina-2,4-diona, 4,6-dihidroxi-3-(7-metoxi-1,1-dioxo-1,4-
- 25 dihidrobenzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-1-(3-metil-butil)-1*H*-quinolin-2-ona, 1-(2-ciclopropil-etil)-4,6-dihidroxi-3-(7-hidroxi-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-1*H*-quinolin-2-ona, 6-amino-1-(3-metilbutil)-1*H*-benzo[*d*][1,3]oxazina-2,4-diona, 6-amino-4-hidroxi-3-(7-metoxi-1,1-dioxo-1,2-dihidrobenzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)- 1-(3-metilbutil)-1*H*-quinolin-2-ona, 6-amino-4-hidroxi-3-(7-hidroxi-1,1-dioxo-1,2-
- 30 dihidrobenzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)- 1-(3-metilbutil)-1*H*-quinolin-2-ona, and 1-(3-nitrobencil) -1*H*-benzo[*d*][1,3]oxazina-2,4-diona, 1-[(2-metilpiridin-4il)metil]-1*H*-benzo[*d*][1,3]oxazina-2,4-diona, o un tautómero de los mismos, o una sal o ssolvato farmacéuticamente de los mismos.

- La actividad de los compuestos de la invención como inhibidores de la actividad de
- 35 VHC puede medirse por cualquiera de los métodos adecuados conocidos por los

231
1/12/21

especialistas en la técnica, incluyendo ensayos *in vivo* e *in vitro*. Por ejemplo, la actividad inhibidora de NS5B de VHC de los compuestos de Fórmulas I, II y III se determinó usando procedimientos de ensayo descritos en Behrens et al., EMBO J. 15:12-22 (1996), Lohmann et al., Virology 249:108-118 (1998) y Ranjit-Kumar et al., J. Virology 75:8615-8623 (2001).

5 A menos que se indique otra cosa, los compuestos de esta invención han demostrado actividad inhibidora de NS5B de HCV *in vitro* en tales ensayos convencionales con CI_{50} de ≤ 100 μ M. Recientemente, se han desarrollado sistemas de replicación basados en células para el VHC, en los que las proteínas no estructurales replican de forma estable el ARN viral subgenómico en células Huh7 (Lohmann et al., Science (1999) y Blight et al., Science
10 (2000)). En ausencia de una replicasa de VHC funcional purificada, la explicación de la síntesis del ARN en la familia *Flaviviridae* procede de estudios que usan RdRp recombinantes activas y de la validación de estos estudios en el sistema de replicación de VHC. La inhibición de la polimerasa de VHC purificada recombinante con compuestos en ensayos bioquímicos *in vitro* puede validarse usando el sistema de replicación en el que la
15 polimerasa existe dentro de un complejo de replicasa, asociada con otros polipéptidos virales y celulares en la estequiometría apropiada. Se cree que la demostración de la inhibición basada en células de la replicación de VHC es más predictiva de la función *in vivo* que la demostración de actividad inhibidora de NS5B de VHC en ensayos bioquímicos *in vitro*.

20 Ventajosamente, los compuestos de esta invención inhiben la replicación del ARN, tanto de cadena positiva como de cadena negativa, de VHC. Los siguientes métodos se han desarrollado y usado para determinar la actividad de inhibición de la replicación del ARN de cadena positiva y negativa de VHC de los compuestos de esta invención.

25 Método de Ensayo 1

Método para la detección del ARN de VHC del replicón de cadena positiva en células replicativas

Se cultivaron células replicativas a 3×10^3 células por pocillo en una placa de 96 pocillos a 37°C y con 5% de CO₂ en DMEM que contenía 10% de FCS, 1% de NEAA y 1
30 mg/ml de Geneticin. Después de dejar 4 horas para la unión de las células, al medio se le añadió 1 μ l de dilución de compuesto ($n = 8$ pocillos por dilución). En resumen, se prepararon once diluciones de 2,5 veces de solución madre de compuesto de ensayo 1 mM en DMSO con una concentración final que variaba de 10000 nM a 1,0 nM. Las placas se incubaron durante 40 h, hasta alcanzar un 80% de confluencia. Después de eliminar el medio, se añadieron 150 μ l de
35 Tampón RLT (Qiagen, Valencia, California, US) a cada pocillo y el ARN se purificó de acuerdo

232
1/32

- con las recomendaciones del fabricante (Qiagen RNAeasy), y se eluyeron dos veces en 45 µl de dH₂O antes de la RT-PCR. A cada tubo de una placa óptica de 96 tubos se le añadieron aproximadamente 40 µl de mezcla maestra TaqMan EZ RT-PCR (Applied Biosystems, Foster City, California, US) (1X Tampón TaqMan EZ, Mn(OAc)₂ 3 mM, dATP 0,3 mM, dCTP 0,3 mM, dGTP 0,3 mM, dUTP 0,6 mM, neo-avance 0,2 mM, neo-inversión 0,2 mM, neo-sonda 0,1 mM, 1X Cyclophilin Mix, 0,1 Unidad/µl r77 de ADN Polimerasa, 0,01 Unidad/µl de AmpErase UNG, y H₂O hasta 40 µl), junto con 10 µl de elución de ARN. Los cebadores y sondas específicos para la detección del ARN de cadena positiva del gen de neomicina fueron: neo-avance: 5'CCGGCTACCTGCCCCATTC3' (SEC ID NO 1); neo-inversión: 5'CCAGATCATCCTGATCGACAAG3' (SEC ID NO 2); neo-sonda: 5'FAM-ACATCGCATCGAGCGAGCACGTAC-TAMRA3' (SEC ID NO 3). Para la detección del ARN de cadena negativa, el cebador de ADNc usado fue 5'ACA TGC GCG GCA TCT AGA CCG GCT ACC TGC CCA TTC3' (SEC ID NO 4); neo-avance: 5'ACA TGC GCG GCA TCT AGA3' (SEC ID NO 5); 5'CCAGATCATCCTGATCGACAAG3' (SEC ID NO 6) neo-inversión: 5'CCG GCT ACC TGC CCA TTC3' (SEC ID NO 6); neo-sonda: 5'FAM-ACA TCG CAT CGA GCG AGC ACG TAC-TAMRA3' (SEC ID NO 7). Además, para la normalización se usó el reactivo de control PDAR humano. Las muestras se mezclaron brevemente y se pusieron en un ABI7700 (Applied Biosystems) a 50°C durante 2 min.; a 60°C durante 30 min.; y a 95°C durante 5 min., fijando los parámetros de los ciclos a 94°C durante 20 s; y 55°C durante 1 min., durante 40 ciclos. Los niveles de ADNc relativos para neo y ciclofilina se determinaron por comparación con controles tratados sólo con DMSO, y la relación de neo:ciclofilina se usó para el cálculo de la CI₅₀ (n = 8).

Método de Ensayo 2

- 25 Método para la detección del ARN de VHC de replicón de cadena negativa en células replicativas

Para conseguir la detección específica de cadena, se usó un cebador que contenía secuencias de ARN de VHC y una señal de 18 bases de secuencia no relacionada en el extremo 5' para la reacción de transcripción inversa (RT),

- 30 5'ACATGCGCGGCATCTAGACCGGCTACCTGCCCCATTC3' (SEC ID NO 8). Para la reacción RT se usó un sistema Thermoscript-RT-PCR (Invitrogen) de acuerdo con el protocolo del fabricante, con aproximadamente 9 µl del ARN recogido de las células y 1 µl de cebador (10 µM) incubado con RT a 60°C durante 1 h. Después de esta incubación, 2 µl del producto de ADNc que contenía la señal 5' se amplificaron por cuantificación TaqMan usando los 48 µl de

233/103

la Mezcla Maestra Universal TaqMan (Applied Biosystems) así como los cebadores, neo-señal: 5'ACA TGC GCG GCA TCT AGA3' (SEC ID NO 5); neo-inversión 5'CCAGATCATCCTGATCGACAAG3' (SEQ ID NO 6); y neo-sonda: 5'FAM-ACA TCG CAT CGA GCG AGC ACG TAC-TAMRA3' (SEC ID NO 7). Las muestras se mezclaron brevemente y se pusieron en un ABI7700 (Applied Biosystems) a 50°C durante 2 min.; y a 95°C durante 10 min., fijando los parámetros de los ciclos a 94°C durante 15 s; y a 55°C durante 1 min, durante 40 ciclos. El número de copias de cadena negativa en cada reacción se determinó usando un análisis de regresión lineal basado en la pendiente y en la ordenada en el origen, generadas con una curva patrón de copias de cadena negativa. Las copias de cadena negativa por célula se determinaron dividiendo las copias de cadena negativa totales por reacción por las células totales por reacción.

Por medio de una experimentación rutinaria, incluyendo la manipulación y la protección apropiada de cualquier funcionalidad química, la síntesis de los compuestos de Fórmulas I, II y III se realiza por métodos análogos a los anteriores y a los descritos en la siguiente sección Experimental.

Ejemplo 1

3-(1,1-dioxo-1,2-dihidrobenzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(2-fenetil)-1*H*-quinolin-2-ona

a) 1-Fenetil-1*H*-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona

Una suspensión de 1*H*-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona (0,122 g, 0,747 mmol) en dimetilformamida anhidra (2,0 ml) se trató con hidruro sódico (dispersión en aceite mineral al 60%) (0,032 g; 0,8 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 min, se añadió una solución de (2-bromoetil)benzene (0,169 g, 0,911 mmol) in dimetilformamida (1,0 ml) y la reacción se calentó a 70°C durante 2h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en HCl 1 M. El producto se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró en un evaporador rotatorio dando el compuesto del título (127 mg, 64%) en forma de un sólido blanquecino (127 mg, 64%).

b) 3-(1,1-dioxo-1,2-dihidrobenzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(2-fenetil)-1*H*-quinolin-2-ona

Una solución del compuesto del título del Ejemplo 1a) (0,127 g, 0,46 mmol) y 1,1-dioxo-2*H*-benzo-1,2,4-tiadiazinil-3-acetato de etilo (preparada por el procedimiento de Kovalenko, S.N.; Cernykh, V.P; Shkarlat, A.E.; Ukrainats, I.V.; Gridasov, V.I.; Rudnev, S.A., *Chem. Heterocyclic. Compd. (Engl. Transl.)*, 1998, 34(7), 791) (0,123 g, 0,46 mmol) en tetrahidrofurano (4,0 ml) se trató con hidruro sódico (dispersión en aceite mineral al

234 1/231

60%) (0,072 g; 1,84 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 1 h, se enfrió a temperatura ambiente, y se añadió ácido acético (1,0 ml). La reacción se calentó de nuevo a reflujo durante 1 h, después se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en ácido clorhídrico acuoso 1 M. El precipitado resultante se filtró y se cristalizó en dimetilsulfóxido caliente dando el compuesto del título en forma de agujas de color amarillo pálido (75,3 mg, 35%).
5 ^1H RMN (d_6 -DMSO) δ 15,2 (s a, 1H), 14,3 (s a, 1H), 8,2 (d, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,8 (m, 2H), 7,7 (m, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,4-7,3 (m, 4H), 7,24 (m, 1H), 4,54 (t, 2H), 2,97 (t, 2H). MS(ES+) m/e 446 [M+H] $^+$.

10

Ejemplo 2

3-(1,1-dioxo-1,2-dihidrobenzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(2-cianobencil)-1H-quinolin-2-ona

Siguiendo los procedimientos del Ejemplos 1a) y 1b), excepto por la sustitución de 2-(bromometil)benzonitrilo durante (2-bromoetil)benceno, el compuesto del título se preparó en forma de un sólido amarillo pálido (17,1 mg, 10%). ^1H RMN (d_6 -DMSO) δ 15,3 (s a, 1H), 14,1 (s a, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,95 (m, 2H), 7,75 (m, 3H), 7,5 (m, 5H), 7,0 (m, 1H), 5,8 (s, 2H). MS(ES+) m/e 457 [M+H] $^+$.
15

Ejemplo 3

20 3-(1,1-dioxo-1,2-dihidrobenzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-fenilpropil)-1H-quinolin-2-ona

Siguiendo el procedimiento de los Ejemplos 1a) y 1b), excepto por la sustitución de (3-bromopropil)benceno durante (2-bromoetil)benceno, el compuesto del título se preparó en forma de un sólido amarillo pálido (79,2 mg, 46%). ^1H RMN (d_6 -DMSO) δ 15,2 (s a, 1H), 14,3 (s a, 1H), 8,2 (m, 1H), 8,0-7,7 (m, 5H), 7,55 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,25 (m, 5H), 4,4 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 2,0 (m, 2H). MS(ES+) m/e 460 [M+H].
25

Ejemplo 4

30 3-(1,1-dioxo-1,2-dihidrobenzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(1-ciclopropilmetil)-1H-quinolin-2-ona

Siguiendo el procedimiento de los Ejemplos 1a) y 1b), excepto por la sustitución de (bromometil)ciclopropano durante (2-bromoetil)benceno, se preparó el compuesto del título en forma de una guja amarillo pálido (161,0 mg, 35%). ^1H RMN (d_6 -DMSO) δ 15,2 (s a,

1H), 14,4 (s a, 1H), 8,2 (d, 1H), 8,0-7,7 (m, 5H), 7,6 (m, 1H), 7,5 (m, 1H), 4,35 (m, 2H), 1,3 (m, 1H), 0,55 (m, 4H). MS(ES+) m/e 396 [M+H]⁺.

Ejemplo 5

5 3-(1,1-dioxo-1,2-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-6-nitro-1H-quinolin-2-ona

a) 1-(3-metilbutil)-6-nitrobenzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona.

Se añadió 6-nitro-1H-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona (1,4 g, 6,7 mmol) a una suspensión de hidruro sódico (60% suspensión en mineral oil) (300 mg, 7,5 mmol) en dimetilformamida anhidra. Después de 15 min, se añadió 1-bromo-3-metilbutano (0,82 ml, 6,7 mmol) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 6h y después a temperatura ambiente durante 72h.

La mezcla se vertió en hielo, se acidificó con acetato acético, se extrajo en acetato de etilo y se purificó por cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo al 20% en hexanos) dando el compuesto del título (800 mg, 43%). ¹H RMN (300MHz, d₆-DMSO) δ 8,62 (m, 1H), 8,58 (dd, 1H), 7,63 (d, 1H), 4,04-4,12 (m, 2H), 1,65-1,81 (m, 1H), 1,50 (m, 2H), 0,95 (d, 6H).

20 b) 3-(1,1-dioxo-1,2-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-6-nitro-1H-quinolin-2-ona

Se añadió hidruro sódico (165 mg de una suspensión de aceite mineral al 60%, 4,0 mmol) a una mezcla del compuesto del Ejemplo 5a) (280 mg, 1,0 mmol) y 1,1-dioxo-2H-benzo-1,2,4-tiadiazinil-3-acetato de etilo (270 mg, 1,0 mmol) en tetrahidrofurano (15,0 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 h, se enfrió y se acidificó con ácido acético. La mezcla después se calentó a reflujo durante 1,5 h más, se enfrió y se añadió agua. El producto se recogió, se lavó con agua, éter dietílico y hexanos dando el compuesto del título (250 mg, 55%). ¹H RMN (300MHz, d₆-DMSO) δ 15,60 (s, 1H), 8,91 (d, J = 3Hz, 1H), 8,34 (dd, J = 9 y 3Hz, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,45 (d, J = 10Hz, 1H), 4,15 (m, 2H), 1,7-1,95 (m, 3H), 1,0 (d, J = 6,5 Hz, 6H). Análisis (C₂₁H₂₀N₄O₆S) calculado C, 55,26; H, 4,42; N, 12,27; S, 7,02, encontrado : C, 55,41; H, 4,63; N, 11,17; S, 6,99.

Ejemplo 6

6-cloro-3-(1,1-dioxo-1,2-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona

a) 6-cloro-1-(3-metilbutil)benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona

- 5 Se añadió en porciones 6-cloro-1H-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona (1,27 g, 6,43 mmol) a una suspensión de hidruro sódico (suspensión en aceite mineral al 60%) (284 mg, 7,1 mmol) en dimetilformamida anhidra. Después 15 min, se añadió 1-bromo-3-metilbutano (0,9 ml, 7,1 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 16h.

- 10 La mezcla se vertió en hielo, se acidificó con ácido acético, y se extrajo en acetato de etilo. La purificación usando cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 20% en hexanos) dio el compuesto del título (1,0 g, 58%). ¹H RMN (300MHz, CDCl₃) δ 8,35 (d, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,04 (d, 1H), 4,04 (m, 2H), 1,72 (m, 1H), 1,60 (m, 2H), 1,02 (d, J = 6,5 Hz, 6H).

- 15 b) 6-cloro-3-(1,1-dioxo-1,2-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona

Se añadió hidruro sódico (165 mg de una suspensión de aceite mineral al 60%, 4,0 mmol) a una mezcla del compuesto del Ejemplo 6a) (267 mg, 1,0 mmol) y 1,1-dioxo-2H-benzo-1,2,4-tiadiazinil-3-acetato de etilo (270 mg, 1,0 mmol) en tetrahidrofurano (15,0 ml).

- 20 La mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 h, se enfrió y se acidificó con ácido acético. La mezcla después se calentó a reflujo durante 1,5 h más, se enfrió y se añadió agua. El producto se recogió, se lavó con agua, éter dietílico y hexanos dando el compuesto del título (180 mg, 41%). ¹H RMN (300MHz, d₆-DMSO) δ 15,94 (s, 1H), 8,06 (d, J = 3Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 8 y 1Hz, 1H), 7,54-7,59 (m, 2H), 7,26-7,32 (m, 3H), 4,01 (m, 2H), 1,7 (m, 1H), 1,45 (m, 2H) 0,98 (d, J = 6,5 Hz, 6H). Análisis (C₂₁H₂₀ClN₃O₄S) calculado C, 56,56; H, 4,52; Cl, 7,95 N, 9,42; S, 7,19, encontrado : C, 56,37; H, 4,25; N, 9,30; S, 7,50.
- 25

237 1/237

Ejemplo 7

6-bromo-3-(1,1-dioxo-1,2-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona

a) 6-bromo-1-(3-metilbutil)-benzo[d][1,3] oxazina-2,4-diona

- 5 Se añadió en porciones 6-bromo-1H-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona (1,62 g, 6,69 mmol) a una suspensión de hidruro sódico (suspensión en aceite mineral al 60%) (296 mg, 7,4 mmol) en dimetilformamida anhidra. Después 15 min, se añadió 1-bromo-3-metilbutano (0,9 ml, 7,1 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 16h.

- 10 La mezcla se vertió en hielo, se acidificó con ácido acético, y se extrajo en acetato de etilo. La purificación usando cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 20% en hexanos) dio el compuesto del título (1,0 g, 48%). ¹H RMN (300MHz, CDCl₃) δ 8,11 (d, J = 3Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 9 y 3Hz, 1H), 7,10 (d, J = 9Hz, 1H), 4,04 (m, 2H), 1,62 (m, 1H), 1,60 (m, 2H), 1,02 (d, J = 6,5 Hz, 6H).

- 15 b) 6-bromo-3-(1,1-dioxo-1,2-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona

Se añadió hidruro sódico (160 mg de una suspensión de aceite mineral al 60%, 4,0 mmol) a una mezcla del compuesto del Ejemplo 7a) (312 mg, 1,0 mmol) y 1,1-dioxo-2H-benzo-1,2,4-tiadiazinil-3-acetato de etilo (270 mg, 1,0 mmol) en tetrahidrofurano (15,0 ml).

- 20 La mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 h, se enfrió y se acidificó con ácido acético. La mezcla después se calentó a reflujo durante 1,5h más, se enfrió y se añadió agua. El producto se recogió, se lavó con agua, éter dietílico y hexanos dando el compuesto del título, (400 mg, 81%). ¹H RMN (300MHz, d₆-DMSO) δ 15,93 (s, 1H), 8,20 (d, J = 2,5Hz, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,59 (m, 1H), 7,30 (m, 3H), 4,10 (m, 2H), 1,75 (m, 1H), 1,45 (m, 2H), 1,0 (d, J = 6,5 Hz, 6H). Análisis (C₂₁H₂₀BrN₃O₄S) calculado C, 51,44; H, 4,11; Br, 16,29; N, 8,57; S, 6,54, encontrado : C, 51,51; H, 3,84; Br, 16,35; N, 8,47; S, 6,70.
- 25

238 1/25

Ejemplo 8

3-(1,1-dioxo-1,2-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-6-metoxi-1-(3-metilbutil)-H-quinolin-2-ona

a) 6-metoxi-1-(3-metilbutil)benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona

- 5 Se añadió en porciones 6-metoxi-1H-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona (1,16 g, 6,0 mmol) a una suspensión de hidruro sódico (suspensión en aceite mineral al 60%) (265 mg, 6,6 mmol) en dimetilformamida anhidra. Después 30 min, se añadió 1-bromo-3-metilbutano (0,8 ml, 6,7 mmol) y la mezcla se agitó a 80°C durante 16 h.

- 10 La mezcla se vertió en hielo, se acidificó con ácido acético, y se extrajo en acetato de etilo. La purificación usando cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 20% en hexanos) dio el compuesto del título (850 mg, 54%). ¹H RMN (300MHz, CDCl₃) δ 7,56 (d, J = 3Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 9 y 3Hz, 1H), 7,08 (d, J = 9Hz, 1H) 4,03 (m, 2H), 3,87 (s, 3H) 1,75 (m, 1H), 1,62 (m, 2H) 1,01 (d, J = 6,5 Hz, 6H).

- 15 b) 3-(1,1-dioxo-1,2-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-6-metoxi-1-(3-metilbutil)-H-quinolin-2-ona

Se añadió hidruro sódico (160 mg de una suspensión de aceite mineral al 60%, 4,0 mmol) a una mezcla del compuesto del Ejemplo 8a) (267 mg, 1,0 mmol) y 1,1-dioxo-2H-benzo-1,2,4-tiadiazinil-3-acetato de etilo (270 mg, 1,0 mmol) en tetrahidrofurano (15,0 ml).

- 20 La mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 h, se enfrió y se acidificó con ácido acético. La mezcla después se calentó a reflujo durante 1,5h más, se enfrió y se añadió agua. El producto se recogió, se lavó con agua, éter dietílico y hexanos dando el compuesto del título (330 mg, 75 %) p.f. 273-5°C.

- 25 ¹H RMN (300MHz, d₆-DMSO) δ 15,20 (s, 1H), 15,07 (s, 1H), 7,4-8,0 (m, 7H), 4,30 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 1,76 (m, 1H), 1,54 (m, 2H), 1,0 (d, J = 6,5 Hz, 6H). Análisis (C₂₂H₂₃N₃O₅S) calculado C, 59,85; H, 5,25; N, 9,52; S, 7,26, encontrado : C, 59,77; H, 5,25; N, 9,38; S, 7,30.

Ejemplo 9

- 30 1-but-3-enil-3-(1,1-dioxo-1,2-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1H-quinolin-2-ona

Siguiendo los procedimientos de los Ejemplos 1a) y 1b) excepto por la sustitución de 4-bromobut-1-eno por (2-bromoetil)benceno, se preparó el compuesto del título (550 mg, 60 %) en forma de un sólido castaño. p.f. 233,9-237,0 °C (desc.). ¹H-RMN (d₆-DMSO) δ

23^a 1/12/24

15,23 (s a, 1H); 14,35 (s, 1H); 8,22 (dd, 1 H, $J = 8,1, 1,4$ Hz); 7,69-7,87 (m, 2H); 7,82-7,71 (m, 3H); 7,57 (td, 1 H, $J = 8,1, 1,2$ Hz); 7,47 (t, 1 H, $J = 7,5$ Hz); 5,96 (ddt, 1 H, $J = 17,2, 10,1, 6,7$ Hz); 5,17-5,06 (m, 2H); 4,43 (t, 2 H, $J = 7,6$ Hz); 2,43-2,51 (m, 2H). MS(ES+) m/e 396 $[M+H]^+$.

5

Ejemplo 10

1-(3-bromobutil)-3-(1,1-dioxo-1,2-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-*H*-quinolin-2-ona

Una suspensión agitada del compuesto del Ejemplo 9 (150 mg, 0,379 mmol) en
10 glacial ácido acético (2,5 ml) se trató se trató gota a gota con ácido bromhídrico (solución al 30% en ácido acético glacial) (1,5 ml). La mezcla después se calentó a reflujo durante 2,5h, se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre cloroformo y agua. La capa orgánica separada se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó produciendo el compuesto del título (150 mg; 83 %) en forma de
15 un sólido castaño. p.f. 190-194,5 °C (desc.). ¹H-RMN (d₆-DMSO) δ 15,22 (s a, 1H); 14,27 (s, 1H); 8,23 (dd, 1 H, $J = 8,1, 1,5$ Hz); 7,69-7,89 (m, 2H); 7,82-7,69 (m, 3H); 7,57 (td, 1 H, $J = 8,1, 1,0$); 7,48 (t, 1 H, $J = 7,5$ Hz); 4,60-4,51 (m, 2H); 4,46-4,37 (m, 1H); 2,14-2,22 (m, 2H); 1,78 (d, 3 H, $J = 6,6$ Hz). MS(ES+) m/e 478 $[M+H]^+$.

20

Ejemplo 11

1-ciclohexilmetil-3-(1,1-dioxo-1,2-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-*H*-quinolin-2-ona

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1a) y 1b) excepto por la sustitución de (bromometil)ciclohexano por (2-bromoetil)benceno, se preparó el compuesto del título en
25 forma de un polvo castaño. p.f. 232,0-235,0 °C. ¹H-RMN (d₆-DMSO) δ 15,26 (s a, 1H); 14,42 (s a, 1H); 8,21 (dd, 1 H, $J = 8,1, 1,4$ Hz); 7,96-7,69 (m, 5H); 7,57 (td, 1 H, $J = 8,0, 1,1$ Hz); 7,46 (t, 1 H, $J = 7,4$ Hz); 4,35-4,19 (m, 2H); 1,92-1,81 (m, 1H); 1,69-1,53 (m, 5H); 1,30-1,15 (m, 5H). MS(ES+) m/e 438 $[M+H]^+$.

Ejemplo 12

3-(1,1-dioxo-1,2-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbut-2-enil)-1H-quinolin-2-ona

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1a) y 1b) excepto por la sustitución de 4-bromo-2-metil-2-butenol por (2-bromoetil)benceno, se preparó el compuesto del título en forma de un polvo castaño. p.f. 249,1-251,1 °C. ¹H-RMN (d₆-DMSO) δ 15,19 (s a, 1H); 14,31 (s a, 1H); 8,21 (dd, 1 H, J = 8,1, 1,3 Hz); 7,96-7,54 (m, 6H); 7,46 (t, 1 H, J = 7,5 Hz); 5,19-5,09 (m, 1H); 5,05-4,93 (m, 2H); 1,89 (s, 3H); 1,71 (m, 3H). MS(ES+) m/e 410 [M+H]⁺.

10

Ejemplo 13

3-(1,1-dioxo-1,2-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-6-metil-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona

a) 6-metilbenzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona

15 Una solución de ácido 5-metilantranílico (1,0 g, 6,6 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se trató con una solución al 20% de fosgeno en tolueno (4,0 ml) y se agitó durante una noche. Se añadió una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La evaporación de la capa orgánica dio el compuesto del título (1,01 g, 86%). ¹H RMN (300MHz, d₆-DMSO) δ 11,66 (s a, 1H), 7,72 (d, J = 2Hz, 1H),
20 7,57 (dd, J = 8 y 2 Hz 1H) 7,06 (d, J = 8Hz, 1H), 2,33 (s, 3H).

b) 1-(3-metilbutil)-6-metilbenzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona

Se añadió en porciones el compuesto del Ejemplo 13a) (1,0 g, 5,6 mmol) a una suspensión de hidruro sódico (suspensión en aceite mineral al 60%) (250 mg, 6,25 mmol) en
25 dimetilformamida anhidra. Después 30 min, se añadió 1-bromo-3-metilbutano (0,9 ml, 7,1 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h.

La mezcla se vertió en hielo, se acidificó con ácido acético, y se extrajo en acetato de etilo. La purificación usando cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 20% en hexanos) dio el compuesto del título, (592 mg, 43%). ¹H RMN (300MHz, d₆-DMSO) δ
30 7,82 (d, J = 1 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 8 y 2Hz, 1H) 7,33 (d, J = 8Hz, 1H), 4,00 (m, 2H), 2,37 (s, 1H), 1,70 (m, 1H), 1,52 (m, 2H) 0,96 (d, J = 6,5 Hz, 6H).

c) 3-(1,1-dioxo-1,2-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-6-metil-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona

241 HMT

Se añadió hidruro sódico (130 mg de una suspensión de aceite mineral al 60%, 3,25 mmol) a una mezcla del compuesto del Ejemplo 13b) (200 mg, 0,8 mmol) y 1,1-dioxo-2H-benzo-1,2,4-tiadiazinil-3-acetato de etilo (215 mg, 0,8 mmol) en tetrahidrofurano (15,0 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 h, se enfrió y se acidificó con ácido acético. La mezcla después se calentó a reflujo durante 1,5h más, se enfrió y se añadió agua. El producto se recogió, se lavó con agua, éter dietílico y hexanos dando el compuesto del título (152 mg, 45%). ¹H RMN (300MHz, d₆-DMSO) δ 15,12 (s, 1H), 14,39 (s, 1H), 7,94 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,50-7,78 (m, 6H), 4,29 (m, 2H), 2,38 (s, 1H), 1,81 (m, 1H), 1,53 (m, 2H) 0,99 (d, J = 6,5 Hz, 6H). Análisis (C₂₂H₂₃N₃O₄S) calculado: C, 62,10; H, 5,45; N, 9,88; S, 7,54, Encontrado : C, 62,11; H, 5,36; N, 9,68; S, 7,63.

Ejemplo 14

3-(1,1-dioxo-1,2-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-6-fluoro-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona

15 a) 6-fluorobenczo[d][1,3]oxazina-2,4-diona

Una solución de ácido 5-fluoroantranílico (1,0 g, 6,44 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se trató con una solución al 20% de fosgeno en tolueno (4,0 ml) y se agitó durante una noche. Se añadió una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La evaporación de la capa orgánica dio el compuesto del título que se cristalizó en éter. Se filtró y se lavó con éter dietílico y hexanos, (960 mg, 82%). ¹H RMN (300MHz, CDCl₃) δ 11,81 (s, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,67 (m, 1H).

b) 1-(3-metilbutil)-6-fluorobenczo[d][1,3]oxazina-2,4-diona

se añadió en porciones el compuesto del Ejemplo 13a) (940 mg, 5,2 mmol) a una suspensión de hidruro sódico (suspensión en aceite mineral al 60%) (240 mg, 6,0 mmol) en dimetilformamida anhidra. Después 30 min, se añadió 1-bromo-3-metilbutano (0,9 ml, 7,1 mmol) y la mezcla se agitó a 80°C durante 16h.

La mezcla se vertió en hielo, se acidificó con ácido acético, y se extrajo en acetato de etilo. El compuesto del título se cristalizó en hexanos (380 mg, 23%). ¹H RMN (300MHz, d₆-DMSO) δ 7,72-7,81 (m, 2H), 7,47-7,51 (m, 1H), 4,02 (m, 2H) 1,73 (m, 1H), 1,54 (m, 2H) 0,96 (d, J = 6,5 Hz, 6H).

c) 3-(1,1-dioxo-1,2-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-6-fluoro-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona

~2~1/2/2

Se añadió hidruro sódico (130 mg de una suspensión de aceite mineral al 60%, 3,25 mmol) a una mezcla de 1-(3-metilbutil)-6-fluorobenzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona (250 mg, 0,8 mmol) y 1,1-dioxo-2H-benzo-1,2,4-tiadiazinil-3-acetato de etilo (215 mg, 0,8 mmol) en tetrahidrofurano (15,0 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 h, se enfrió y se
 5 acidificó con ácido acético. La mezcla después se calentó a reflujo durante 1,5h más, se enfrió y se añadió agua. El producto se recogió, se lavó con agua, éter dietílico y hexanos dando el compuesto del título (220 mg, 64%). ¹H RMN (300MHz, d₆-DMSO) δ 15,10 (s a, 1H), 14,21 (s, 1H), 7,93 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,59-7,54 (m, 5H) 7,55 (dd, 1H), 4,29 (m, 2H), 1,78 (m, 1H), 1,52 (m, 2H) 0,99 (d, J = 6,5 Hz, 6H). Análisis (C₂₁H₂₀FN₃O₄S)
 10 calculado: C, 58,73; H, 4,69; F, 4,42; N, 9,78; S, 7,47, Encontrado : C, 58,54; H, 4,54; F, 4,83; N, 9,59; S, 7,41.

Ejemplo 15

3-(1,1-dioxo-1,2-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-5-fluoro-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona
 15

a) 5-fluorobenzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona

Una solución de ácido 6-fluoroantránlico (1,4 g, 9,0 mmol) en tetrahidrofurano (20,0 ml) se trató con trifosgeno (2,7 g, 9,0 mmol) y se agitó a 50 °C durante una noche. Se añadió una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y la mezcla se extrajo con
 20 acetato de etilo. La evaporación de la capa orgánica dio el compuesto del título (1,58 g, 97%). ¹H RMN (300MHz, d₆-DMSO) δ 11,89 (s, 1H), 7,74 (m, 1H) 7,0 (m, 2H).

b) 1-(3-metilbutil)-5-fluorobenzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona

Se agitaron conjuntamente el compuesto del Ejemplo 15a) (500 mg, 2,75 mmol),
 25 trifenilfosfina (721 mg, 2,75 mmol) y 3-metilbutanol (0,3 ml, 2,75 mmol) en diclorometano y se trató con azodicarboxilato de diisopropilo (0,54 ml, 2,75 mmol). La reacción se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante una noche, se evaporó en sílice y se purificó por cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo – hexanos) dando el compuesto del título (520 mg, 75%). ¹H RMN (300MHz, d₆-DMSO) δ 7,85 (m, 1H), 7,24 (d, J = 9Hz, 1H) 7,16 (dd, J
 30 = 10 y 9Hz, 1H), 4,00 (m, 2H), 1,73 (m, 1H), 1,52 (m, 2H) 0,96 (d, J = 6,5 Hz, 6H).

c) 3-(1,1-dioxo-1,2-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-5-fluoro-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona

243 1/243

Se añadió hidruro sódico (130 mg de una suspensión de aceite mineral al 60%, 3,25 mmol) a una mezcla de 1-(3-metilbutil)-5-fluorobenzo[d][1,3] oxazina-2,4-diona (200 mg, 0,8 mmol) y 1,1-dioxo-2H-benzo-1,2,4-tiadiazinil-3-acetato de etilo (215 mg, 0,8 mmol) en tetrahidrofurano (15,0 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 h, se enfrió y se acidificó con ácido acético. La mezcla después se calentó a reflujo durante 1,5h más, se enfrió y se añadió agua. El producto se recogió, se lavó con agua, éter dietílico y hexanos dando el compuesto del título (186 mg, 55%). ¹H RMN (300MHz, d₆-DMSO) δ 15,60 (s, 1H), 14,29 (s, 1H), 7,45-7,95 (m, 6H), 7,20 (m, 1H), 4,30 (m, 2H), 1,81 (m, 1H), 1,52 (m, 2H) 1,00 (d, J = 6,5 Hz, 6H). Análisis (C₂₁H₂₀FN₃O₄S) calculado: C, 58,73; H, 4,69; F, 4,42; N, 9,78; S, 7,47, Encontrado : C, 59,00; H, 4,85; F, 4,49; N, 9,28; S, 7,40.

Ejemplo 16

6,7-difluoro-3-(1,1-dioxo-1,2-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona

a) 6,7-difluorobenzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona

Una solución de ácido 5,6-difluoroantranílico (1,0 g, 5,8 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se trató con trifosgeno (1,73 g, 5,8 mmol) y se agitó a 50 °C durante una noche. Se añadió una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La evaporación de la solución orgánica dio el compuesto del título (1,03 g, 88%). ¹H RMN (300MHz, d₆-DMSO) δ 11,91 (s, 1H), 7,97 (m, 1H) 7,10 (m, 1H).

b) 1-(3-metilbutil)-6,7-difluorobenzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona

Se agitaron conjuntamente el compuesto del Ejemplo 16a) (547 mg, 2,75 mmol), trifenilfosfina (721 mg, 2,75 mmol) y 3-metilbutanol(0,3 ml, 2,75 mmol) en diclorometano y se trató con azodicarboxilato de diisopropilo (0,54 ml, 2,75 mmol). La reacción se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante una noche, se evaporó en sílice y se purificó por cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo – hexanos) dando el compuesto del título (300 mg, 40%). ¹H RMN (300MHz, d₆-DMSO) δ 7,90 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 3,98 (m, 2H), 1,73 (m, 1H), 1,62 (m, 2H) 0,99 (d, J = 6,5 Hz, 6H).

c) 6,7-difluoro-3-(1,1-dioxo-1,2-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona

Se añadió hidruro sódico (130 mg de una suspensión de aceite mineral al 60%, 3,25 mmol) a una mezcla del compuesto del Ejemplo 16b) (215 mg, 0,8 mmol) y 1,1-dioxo-2H-

benzo-1,2,4-tiadiazinil-3-acetato de etilo (215 mg, 0,8 mmol) en tetrahidrofurano (15,0 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 h, se enfrió y se acidificó con ácido acético. La mezcla después se calentó a reflujo durante 1,5h más, se enfrió y se añadió agua. El producto se recogió, se lavó con agua, éter dietílico y hexanos dando el compuesto del título (122 mg, 35%). ¹H RMN (300MHz, d₆-DMSO) δ 15,20 (s, 1H), 14,06 (s, 1H), 8,13 (m, 1H), 7,93 (d, J = 8Hz, 1H), 7,75-7,86 (m, 2H), 7,68 (d, J = 8Hz, 1H), 7,59 (m, 1H), 4,29 (m, 2H), 1,80 (m, 1H), 1,53 (m, 2H) 1,00 (d, J = 6,5 Hz, 6H). Análisis (C₂₁H₁₉F₂N₃O₄S) calculado: C, 56,37; H, 4,28; F, 8,46; N, 9,39; S, 7,17, Encontrado : C, 56,28; H, 4,12; F, 8,55; N, 9,37; S, 7,07.

10

Ejemplo 17

3-(1,1-dioxo-1,2-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-7-fluoro-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona

a) 7-Fluorobenzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona

15 Una solución de ácido 4-fluoroantranílico (1,2 g, 7,7 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se trató con trifosgeno (2,3 g, 7,7 mmol) y se agitó a 50 °C durante una noche. Se añadió una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La evaporación de la solución orgánica dio el compuesto del título (1,09 g, 78%). ¹H RMN (300MHz, d₆-DMSO) δ 11,88 (s, 1H), 8,00 (m, 1H) 7,11 (m, 1H), 6,88 (m, 20 1H).

b) 1-(3-metilbutil)-7-fluorobenzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona

Se agitaron conjuntamente el compuesto del Ejemplo 17a) (500 mg, 2,75 mmol), trifenilfosfina (721 mg, 2,75 mmol) y 3-metilbutanol(0,3 ml, 2,75 mmol) en diclorometano y se trató con azodicarboxilato de diisopropilo (0,54 ml, 2,75 mmol). La reacción se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante una noche, se evaporó en sílice y se purificó por cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo – hexanos) dando el compuesto del título (448 mg, 65%). ¹H RMN (300MHz, d₆-DMSO) δ 8,09 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 4,00 (m, 2H), 1,71 (m, 1H), 1,52 (m, 2H) 0,96 (d, J = 6,5 Hz, 6H).

30

c) 3-(1,1-dioxo-1,2-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-7-fluoro-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona

Se añadió hidruro sódico (130 mg de una suspensión de aceite mineral al 60%, 3,25 mmol) a una mezcla del compuesto del Ejemplo 17b) (200 mg, 0,8 mmol) y 1,1-dioxo-2H-

1/24/15
245

benzo-1,2,4-tiadiazinil-3-acetato de etilo (215 mg, 0,8 mmol) en tetrahidrofurano (15,0 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 h, se enfrió y se acidificó con ácido acético. La mezcla después se calentó a reflujo durante 1,5h más, se enfrió y se añadió agua. El producto se recogió, se lavó con agua, éter dietílico y hexanos dando el compuesto del título (46 mg, 15%). ¹H RMN (300MHz, d₆-DMSO) δ 15,22 (s a, 1H), 14,11 (s, 1H), 8,13 (dd, J = 6,5 y 9Hz, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,69 (d, J = 8Hz, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,30 (m, 1H), 4,29 (m, 2H), 1,80 (m, 1H), 1,54 (m, 2H) 1,00 (d, J = 6,5 Hz, 6H). Análisis (C₂₁H₂₀FN₃O₄S) calculado C, 58,73; H, 4,69; F, 4,42; N, 9,78; S, 7,47, encontrado : C, 58,59; H, 4,57; F, 4,99; N, 9,63; S, 7,35,

10

Ejemplo 18

3-(1,1-dioxo-1,2-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-quinolin-2-ona

15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1a) y 1b) excepto por la sustitución de 1-bromo-4,4,4-trifluorobutano por (2-bromoetil)benceno, se preparó el compuesto del título en forma de cristales blancos. p.f. 248,9-250,0 °C. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 15,35 (s, 1H); 14,40 (s a, 1H); 8,34 (dd, 1 H, J = 8,1, 1,5 Hz); 8,00 (ddd, 1 H, J = 7,9, 1,4, 0,7); 7,79 (td, 1 H, J = 7,3, 1,5 Hz); 7,65 (td, 1 H, J = 7,4, 1,5 Hz); 7,50-7,29 (m, 4H); 4,42 (t, 2 H, J = 7,6 Hz); 2,39-2,27 (m, 2H); 2,12-2,00 (m, 2H). MS(ES+) m/e 452 [M+H]⁺.

20

Ejemplo 19

6-amino-3-(1,1-dioxo-1,2-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona

25 Una solución del compuesto del Ejemplo 5b) (78 mg, 0,17 mmol) en dimetilformamida (20,0 ml) y ácido acético (2,0 ml) con paladio al 10% sobre carbón se agitó en una atmósfera de hidrógeno a 344,737 kPa durante 2h. La mezcla se filtró a través de Celite®, se lavó a su través con metanol y se evaporó hasta dar un sólido. El compuesto del título se recrystalizó en etanol-HCl 4 M en dioxano como la sal clorhidrato. Rendimiento (35 mg, 48%). ¹H RMN (300MHz, d₆-DMSO) δ 14,49 (s, 1H), 7,94 (d, J = 8Hz, 1H), 7,54-7,80 (m, 6H), 4,29 (m, 2H), 1,77 (m, 1H), 1,53 (m, 2H) 1,01 (d, J = 6,5 Hz, 6H). Análisis (C₂₁H₂₂N₄O₄S.1,4 HCl) calculado: C, 52,82; H, 4,94; N, 11,73; S, 6,71, encontrado : C, 53,04; H, 4,89; N, 11,45; S, 7,11.

30

Ejemplo 20

7/24/6
246

3-(1,1-dioxo-1,2-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(4-hidroxibutil)-1*H*-quinolin-2-ona

- Una solución del compuesto del título del Ejemplo 9 (150 mg, 0,38 mmol) en tetrahidrofurano (3,0 ml) se trató gota a gota con una solución de 9-borobiciclo[3,3,1]nonano (0,5 M en tetrahidrofurano) (1,52 ml; 0,76 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción después se inactivó con una mezcla de etanol/hidróxido sódico acuoso al 10%/solución acuosa al 30% de peróxido de hidrógeno y se continuó agitando durante 4h más. La mezcla se vertió en una mezcla de hielo y ácido clorhídrico acuoso 1 M y se filtró y el residuo se purificó por cromatografía [Sílice ODS, elución en gradiente, acetonitrilo al 10-90%/agua (TFA al 0,1%)], produciendo el compuesto del título en forma de un polvo blanco. p.f. 238,4-239,6 °C. ¹H-RMN (d₆-DMSO) δ 15,22 (s a, 1H); 14,42 (s a, 1H); 8,23 (dd, 1 H, *J* = 8,1, 1,3 Hz); 7,96-7,87 (m, 2H); 7,83-7,71 (m, 3H); 7,57 (td, 1 H, 7,9, 1,1 Hz); 7,48 (t, 1 H, *J* = 7,7 Hz); 4,55 (s a, 1H); 4,37 (t, 2 H, *J* = 7,4 Hz); 3,48 (t, 1 H, *J* = 6,2 Hz); 1,80-1,70 (m, 2H); 1,69-1,51 (m, 2H). MS (ES+) *m/e* 414 [M+H]⁺.

Ejemplo 21

3-(1,1-Dioxo-7-nitro-1,2-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-1*H*-quinolin-2-ona

- a) 1-(3-Metilbutil)-1*H*-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona
- Se añadió gota a gota azodicarboxilato de di-isopropilo (0,602 ml, 3,06 mmol) a una mezcla agitada de 1*H*-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona (500 mg, 3,06 mmol), 3-metil-1-butanol (0,33 ml, 3,06 mmol), trifenilfosfina (803 mg, 3,06 mmol) y diclorometano (20,0 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de argón. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18h, después la mezcla se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo al 25%/hexanos) dando el compuesto del título (490 mg, 69%) en forma de un sólido amorfo. ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,17 (1H, m), 7,77 (1H, m), 7,30 (1H, t, *J* = 8,0 Hz), 7,16 (1H, d, *J* = 8,5 Hz), 4,07 (2H, m), 1,76 (1H, m), 1,64 (2H, m), 1,03 (6H, d, *J* = 6,5 Hz).

1/24/17
227**b) 3-ciano-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-1*H*-quinolin-2-ona**

Se añadió hidruro sódico (dispersión en aceite mineral al 60%) (2,0 g; 50,0 mmol) a una solución agitada del compuesto del Ejemplo 21a) (5,27 g, 22,6 mmol) y cianoacetato de metilo (4,0 ml, 45,3 mmol) en dimetilformamida (50,0 ml) en una atmósfera de argón.

- 5 Cuando se detuvo el desprendimiento de gas, la mezcla se agitó a 100 °C durante 3 h y después se enfrió. Se añadió cuidadosamente ácido acético (10,0 ml, 175 mmol) y la mezcla la mezcla se calentó una vez más a 100 °C durante 1 h, después se enfrió y se vertió en agua (500 ml). El pH se ajustó a 1 con ácido clorhídrico acuoso diluido. Se añadió éter (50,0 ml) y la mezcla se agitó suavemente mientras se enfriaba en hielo durante 1 h. El sólido se filtró,
- 10 se lavó (agua y después éter dietílico) y se secó dando el compuesto del título (3,68 g, 64%) en forma de un sólido de color crema. ¹H RMN (d₆-DMSO) δ 8,12 (1H, m), 7,78 (1H, m), 7,53 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,33 (1H, t, J = 7,4 Hz), 4,18 (2H, m), 1,69 (1H, m), 1,46 (2H, m), 0,97 (6H, d, J = 6,6 Hz).

15 **c) 4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamida**

Se añadió gota a gota una solución de trimetilaluminio (2M en hexanos) (0,585 ml, 1,17 mmol) a una mezcla agitada de cloruro amónico (63 mg, 1,17 mmol) y tolueno (2,0 ml) en una atmósfera de argón y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió el compuesto del Ejemplo 21b) (100 mg, 0,390 mmol) y la mezcla se calentó a 50 °C

20 durante 18 h y después se enfrió. Se añadió gota a gota agua (0,40 ml, 22,2 mmol) seguido de acetato de etilo (10,0 ml). La mezcla se agitó durante 10 min., después se añadió exceso de hidrogenocarbonato sódico acuoso y se continuó agitando durante 1 h. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo) dando el compuesto del título (46 mg, 43%) en forma de un sólido amorfo blanco. ¹H RMN (d₆-DMSO) δ 10,72 (2H, s a), 8,11 (1H, m), 7,61 (1H, m), 7,45 (2H, d a), 7,34 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,16 (1H, t, J = 7,3 Hz), 4,14 (2H, m), 1,71 (1H, m), 1,46 (2H, m), 0,98 (6H, d, J = 6,6 Hz).

d) Cloruro de 2-cloro-5-nitrobencenosulfonilo

- 30 Una mezcla agitada de ácido 2-cloro-5-nitrobencenosulfónico (1,0 g, 4,21 mmol), cloruro de tionilo (10,0 ml, 137 mmol) y dimetilformamida (0,05 ml, 0,65 mmol) se calentó a reflujo durante 4 h, se enfrió y se vertió en hielo. La mezcla se extrajo con éter, y los extractos se lavaron (agua y cloruro sódico acuoso saturado), se secaron y se evaporaron a presión reducida dando el compuesto del título (840 mg, 78%) en forma de un aceite. ¹H

1/22/8
248

RMN (CDCl₃) δ 9,01 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,52 (1H, dd, J = 8,7 Hz), 7,88 (1H, d, J = 8,7 Hz).

5 e) 3-(1,1-dioxo-7-nitro-1,2-dihidrobenzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona

Se añadió hidruro sódico (dispersión en aceite mineral al 60%) (44 mg; 1,10 mmol) a una solución agitada de 4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamidina (100 mg, 0,366 mmol) en tetrahidrofurano (3,0 ml) en una atmósfera de argón. Después 5 min., se añadió cloruro de 2-cloro-5-nitrobencenosulfonilo (98 mg, 0,384 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18h y después se repartió entre ácido clorhídrico acuoso y acetato de etilo. Los extractos se lavaron (agua y cloruro sódico acuoso saturado), se secaron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo al 30%-50%/hexano) dando el intermedio de amidina sulfonilado. Se añadió hidruro sódico (dispersión en aceite mineral al 60%) (36 mg; 0,90 mmol) a una solución agitada de este intermedio en tetrahidrofurano (5,0 ml) en una atmósfera de argón y la mezcla se calentó a reflujo durante 2h y después se enfrió. Se añadió ácido clorhídrico acuoso diluido y el sólido se filtró, se lavó con agua y se secó. El residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo al 30%-50%/hexano y después metanol al 5%/diclorometano) dando el compuesto del título (16 mg, 10%) en forma de un sólido amorfo blanco. ¹H RMN (d₆-DMSO) δ 8,51 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,44 (1H, m), 8,19 (1H, m), 7,73 (2H, m), 7,48 (1H, m), 7,29 (1H, m), 4,23 (2H, m), 1,77 (1H, m), 1,51 (2H, m), 1,01 (6H, d, J = 6,6 Hz).

Ejemplo 22

25 3-(1,1-dioxo-1,2-dihidrobenzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-pent-4-inil-1H-quinolin-2-ona

a) 1-Pent-4-inil-1H-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona

Se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (0,663 ml, 3,37 mmol) a una suspensión agitada de 1H-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona (500 mg, 3,06 mmol), 30 trifenilfosfina (883 mg, 3,37 mmol) y 4-pentin-1-ol (0,313 ml, 3,37 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, se redujo en volumen y se purificó por cromatografía ultrarrápida (hexanos/acetato de etilo 7:3) produciendo el producto (17%).

1/24/19
249'

b) 3-(1,1-dioxo-1,2-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-pent-4-inil-1H-quinolin-2-ona

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9, excepto por la sustitución del compuesto del Ejemplo 22a) por 1-but-3-enil-1H-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido cristalino blanco. MS (ES+) m/e 408 [M+H]⁺. p.f. 221,8 (desc.); 254,1-255,6 °C. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 15,29 (s, 1H); 14,51 (s a, 1H); 8,32 (dd, 1 H, J = 8,1, 1,5 Hz); 8,01 (dd, 1 H, J = 7,7, 1,3 Hz); 7,78 (td, 1 H, J = 8,6, 1,6 Hz); 7,66-7,29 (m, 5H); 4,46 (t, 2 H, J = 7,8 Hz); 2,43 (td, 2 H, J = 6,7, 2,5 Hz); 2,13 (t, 1 H, J = 2,5 Hz); 2,06-1,98 (m, 2H).

10

Ejemplo 23

3-(7-Bromo-1,1-dioxo-1,2-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona

a) (7-Bromo-1,1-dioxo-1,2-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)acetato de metilo

15 Se añadió durante 5 min 3-cloro-3-oxopropionato de etilo (1,31 ml, 10,2 mmol) en una solución agitada y enfriada con hielo de 2-amino-5-bromobencenosulfonamida (2,57 g, 10,2 mmol) (A. H. Gouliaev *et. al.*, Solicitud PCT WO9942456, 1999), trietilamina (4,20 ml, 30,1 mmol) y dimetilaminopiridina (61 mg, 0,5 mmol) en tetrahidrofurano (40,0 ml) en una atmósfera de argón. Después de agitar a temperatura ambiente durante 3h, los volátiles
20 se retiraron a presión reducida y el residuo se repartió entre ácido clorhídrico acuoso 1 M y acetato de etilo. Los extractos se lavaron (agua y cloruro sódico acuoso saturado), se secaron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se agitó en carbonato sódico acuoso al 10% (200 ml) durante 2h y después la mezcla se acidificó a pH 1 con ácido clorhídrico acuoso. La mezcla se filtró y el filtrado se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se
25 combinaron con el residuo de la filtración y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se calentó a reflujo en metanol (50,0 ml) y ácido sulfúrico concentrado (3,0 ml) durante 18h y después se enfrió. La mayor parte del disolvente se retiró a presión reducida, después se añadió cloruro sódico acuoso saturado (200 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Después del lavado (cloruro sódico acuoso saturado) y del secado, los
30 extractos se evaporaron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice, 50-100% acetato de etilo/hexano) dando el compuesto del título (0,51 g, 14%) en forma de un sólido amorfo. ¹H RMN (d₆-DMSO) δ 12,47 (1H, s a), 8,00 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,89 (1H, dd, J = 8,8, 2,3 Hz), 7,31 (1H, d, J = 8,8 Hz), 3,75 (2H, s), 3,71 (3H, s).

259
1/280

b) 3-(7-bromo-1,1-dioxo-1,2-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona

Se añadió hidruro sódico (52 mg de una suspensión en aceite al 60%, 1,29 mmol) a una solución agitada de 1-(3-metilbutil)-1H-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona (100 mg, 0,429 mmol) y (7-bromo-1,1-dioxo-1,2-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)acetato de metilo (143 mg, 0,429 mmol) en tetrahidrofurano (3,0 ml) en una atmósfera de argón. Después 5 min., la mezcla se calentó a reflujo durante 2h y después se enfrió. Se añadió cuidadosamente ácido acético (2,0 ml, 35 mmol) y la mezcla se calentó de nuevo a reflujo durante 1h y se enfrió. Se añadió agua (50,0 ml), la mezcla se agitó durante 0,5h y se filtró. El sólido se lavó con agua y éter y se secó, dando el compuesto del título (120 mg, 57%) en forma de un polvo de color crema. ¹H RMN (d₆-DMSO) δ 14,92 (1H, s a), 14,45 (1H, s a), 8,22 (1H, m), 8,12 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,98-7,89 (2H, m), 7,73-7,67 (2H, m), 7,47 (1H, m), 4,33 (2H, m), 1,78 (1H, m), 1,56 (2H, m), 1,02 (6H, d, J = 6,6 Hz).

15

Ejemplo 24

3-(7-Amino-1,1-dioxo-1,2-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona

a) 1-[(3-Metil)butil)-3-(1,1-dioxo-2H-benzo-1,2,4-tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-2-quinolona

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1a) y 1b), excepto por la sustitución de 3-metil-1-bromobutano por (2-bromoetil)benceno, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido después de recristalización. MS (ES⁺) m/e 412 [M+H]⁺.

20

251
1/251

b) 3-(7-Amino-1,1-dioxo-1,2-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona;

Se añadió nitrato sódico (23,0 mg, 0,271 mmol) a una solución agitada y enfriada con hielo del compuesto del Ejemplo 24a) (100 mg, 0,243 mmol) en ácido sulfúrico concentrado (1,5 ml) seguido de nitrito sódico (0,5 mg, 0,007 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15h, después se añadió agua enfriada con hielo (20,0 ml) y el sólido se filtró, se lavó con agua y se secó. Una solución de este sólido en acetato de etilo al 20%/metanol se agitó con paladio al 5% sobre carbón (14 mg) en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente y a presión atmosférica durante 18h, después el hidrógeno se retiró y la mezcla se filtró a través de Celite®. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice, elución en gradiente metanol al 2%-5%/diclorometano) dando el compuesto del título (16 mg, 15%) en forma de un polvo amarillo. ¹H RMN (d₆-DMSO) δ 15,53 (1H, s a), 14,11 (1H, s a), 8,21 (1H, dd, J = 8,1, 1,4 Hz), 7,91 (1H, m), 7,69 (d, J = 8,6 Hz), 7,49-7,41 (2H, m), 6,99-6,94 (2H, m), 5,88 (2H, s a), 4,35 (2H, m), 1,80 (1H, m), 1,56 (2H, m), 1,02 (6H, d, J = 6,6 Hz).

Ejemplo 25

3-(7-Ciano-1,1-dioxo-1,2-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona

Una mezcla del compuesto del Ejemplo 23b) (93 mg, 0,19 mmol), cianuro de cinc (45 mg, 0,38 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (25 mg, 0,022 mmol) y dimetilformamida (1,0 ml) se agitó a 100 °C en una atmósfera de argón durante 18 h, después se enfrió y se diluyó con agua (50,0 ml). El sólido se filtró, se lavó con agua, se secó y después se purificó por cromatografía (gel de sílice, metanol al 0%-2%/diclorometano). El producto aislado se trituró con éter dietílico, se filtró y se secó dando el compuesto del título (26 mg, 31%) en forma de un sólido blanquecino. ¹H RMN (d₆-DMSO) δ 14,61 (1H, s a), 8,58 (1H, d, J = 1,7 Hz), 8,24-8,16 (2H, m), 7,94-7,88 (2H, m), 7,69 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,47 (1H, t, J = 7,6 Hz), 4,35 (2H, m), 1,81 (1H, m), 1,56 (2H, m), 1,02 (6H, d, J = 6,6 Hz).

Ejemplo 26

8-bromo-3-(1,1-dioxo-1,2-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1H-quinolin-2-ona
a) 8-bromo-2H-3,1-benzoxazina-2,4(1H)-diona

Una solución de 7-bromoindol-2,3-diona (preparada por el procedimiento de Katsifis y McPhee; *Aust. J. Chem.* 1999, 52, 1061-1069) (2,0 g) en ácido acético glacial

~5~
1/282

(15,0 ml) se trató con una solución acuosa al 30% de peróxido de hidrógeno (0,80 ml). La suspensión se agitó a 50 °C durante 5h y después se concentró. El residuo se lavó con éter dietílico dando el compuesto del título en forma de un polvo amarillo (1,8 g, 85%). MS(ES) m/e 244, 242 [M+H]⁺.

5 b) 8-bromo-2-isobutoxibenzo[d][1,3]oxazin-4-ona.

Una solución de trifenilfosfina (1,26 g, 4,8 mmol) y 3-metilbutanol (0,42g, 4,8 mmol) se trató con el compuesto del Ejemplo 26a) (1,16g, 4,8mmol). Después se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (0,97g, 4,8 mmol) a la suspensión resultante y la solución se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se concentró dando una goma. La goma se purificó por cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo al 10%/hexanos) dando el compuesto del título en forma de una goma incolora (0,55g, 37%).
 10 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,1 (d, 1H), 8,0 (d, 1H), 7,2 (t, 1H), 4,6 (t, 2H), 1,8 (m, 3H), 1,0 (d, 6H).

15 c) 3-(1,1-dioxo-1,2-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-8-bromo-4-hidroxi-1H-quinolin-2-ona.

Se añadió hidruro sódico (dispersión en aceite mineral al 60%) (100 mg; 2,6 mmol) a una mezcla de 8-bromo-2-isobutoxi-benzo[d][1,3]oxazin-4-ona (200 mg, 0,6 mmol) y (1,1-dioxo-1,2-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)acetato de etilo (172 mg, 0,6 mmol) en tetrahidrofurano (15,0 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 1,5h, se enfrió y se acidificó con ácido acético glacial. La mezcla después se calentó a reflujo durante 1,5h más, se enfrió y después se inactivó con agua. El producto se recogió, se lavó con agua, éter dietílico y después con hexanos dando el compuesto del título (180 mg, 60%) en forma de un polvo blanco. ¹H RMN (300 MHz, d₆-DMSO) δ 14,3 (s, OH), 11,2 (s, NH), 8,2 (dd, J = 8,1Hz, J = 1,3Hz, 1H) 8,0 (dd, J = 7,8Hz, J = 1,3Hz, 1H), 7,9 (d, J = 7,4Hz, 1H), 7,8 (td, J = 7,4Hz, J = 1,3 Hz, 1H), 7,7 (d, J = 8,2Hz, 1H), 7,6 (t, J = 8,0Hz, 1H), 7,4 (t, J = 8,0Hz, 1H).
 25 MS(ES⁺) m/e 422, 420 [M+H]⁺.

Ejemplo 27

30 6-Amino-3-(7-amino-1,1-dioxo-1,2-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona

El procedimiento descrito en el Ejemplo 24b) también proporcionó el compuesto del título (9 mg, 8%). ¹H RMN (d₆-DMSO) δ 15,30 (1H, s a), 14,56 (1H, s a), 7,45-7,36 (2H, m), 7,29 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,21 (1H, dd, J = 9,0, 2,7 Hz), 6,99-6,93 (2H, m), 5,85 (2H, s a), 5,52 (2H, s a), 4,28 (2H, m), 1,77 (1H, m), 1,54 (2H, m), 1,00 (6H, d, J = 6,6 Hz).

253
1/953

Ejemplo 28

1-ciclopentilmetil-3-(1,1-dioxo-1,2-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-*H*-quinolin-2-ona

5 a) 1-Ciclopropilmetil-1*H*-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona

Se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (0,663 ml, 3,37 mmol) a una suspensión agitada de 1*H*-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona (500 mg, 3,06 mmol), trifenilfosfina (883 mg, 3,37 mmol) y ciclopentanometanol (0,365 ml, 3,37 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18h, se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía [sílice, hexanos/acetato de etilo (3:1)] produciendo el compuesto del título (356 mg; 47 %).

b) 1-ciclopentilmetil-3-(1,1-dioxo-1,2-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1*H*-quinolin-2-ona

15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9b), se preparó el compuesto del título en forma de un sólido cristalino blanco después de trituración con acetato de etilo. MS (ES+) *m/e* 424 [M+H]⁺. p.f. 254,6-255,8 °C. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 15,27 (s, 1H); 14,64 (s a, 1H); 8,30 (dd, 1 H, *J* = 8,0, 1,5 Hz); 7,98 (dd, 1 H, *J* = 7,9, 1,4 Hz); 7,74 (td, 1 H, *J* = 8,2, 1,6 Hz); 7,63 (td, 1 H, *J* = 8,0, 1,3 Hz); 7,48-7,31 (m, 4H); 4,35 (d, 2 H, *J* = 7,4 Hz); 2,55-2,31 (m, 1H); 1,79-1,39 (m, 8H).

Ejemplo 29

1-ciclobutilmetil-3-(1,1-dioxo-1,2-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-*H*-quinolin-2-ona

25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1a) y 1b) excepto por la sustitución de (bromometil)ciclobutano por (2-bromoetil)benceno, se preparó el compuesto del título en forma de cristales blancos después de trituración con acetato de etilo. MS (ES+) *m/e* 410 [M+H]⁺. p.f. 235,8-237,5 °C. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 15,26 (s, 1H); 14,63 (s a, 1H); 8,30 (dd, 1 H, *J* = 8,1, 1,5 Hz); 7,99 (d, 1 H, *J* = 7,8 Hz); 7,73 (td, 1 H, *J* = 8,0, 1,4 Hz); 7,62 (td, 1 H, *J* = 8,4, 1,4 Hz); 7,48-7,31 (m, 4H); 4,43 (d, 2 H, *J* = 7,1 Hz); 2,88-2,75 (m, 1H); 2,15-1,90 (m, 6H).

Ejemplo 30

3-(1,1-dioxo-1,2-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-5-metil-1-(3-metilbutil)-1*H*-quinolin-2-ona

35

251
1/251

a) 5-Metilbenzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona

Una solución de ácido 6-metilantranílico (978 mg, 6,46 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se trató con trifosgeno (960 mg, 3,2 mmol) y se agitó a 50 °C durante una noche. Se añadió una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La evaporación de la solución orgánica dio el compuesto del título (810 mg, 70%). ¹H RMN (300MHz, d₆-DMSO) δ 11,60 (s, 1H), 7,55 (t, J = 8Hz, 1H), 7,04 (d, J = 7Hz, 1H) 6,98 (d, J = 8Hz, 1H), 2,58 (s, 3H).

b) 1-(3-metilbutil)-5-metilbenzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona

Se agitaron conjuntamente el compuesto del Ejemplo 30a) (530 mg, 3,0 mmol), trifenilfosfina (787 mg, 3,0 mmol) y 3-metilbutanol (0,32 ml, 3,0 mmol) en diclorometano y se trató con azodicarboxilato de etilo (0,47 ml, 3,0 mmol). La reacción se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante una noche, se evaporó en sílice y se purificó por cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo – hexanos) dando el compuesto del título (360 mg, 48%). ¹H RMN (300MHz, CDCl₃) δ 7,58 (t, J = 8Hz, 1H), 7,10 (d, J = 7Hz, 1H), 7,00 (d, J = 9 Hz, 1H), 4,06 (m, 2H), 2,75 (s, 3H), 1,80 (m, 1H), 1,61 (m, 2H) 1,02 (d, J = 6,5 Hz, 6H).

c) 3-(1,1-dioxo-1,2-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-5-metil-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona

Se añadió hidruro sódico (226 mg de una suspensión de aceite mineral al 60%, 3,25 mmol) a una mezcla del compuesto del Ejemplo 30b) (350 mg, 1,4 mmol) y 1,1-dioxo-2H-benzo-1,2,4-tiadiazinil-3-acetato de etilo (380 mg, 1,4 mmol) en tetrahidrofurano (15,0 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 h, se enfrió y se acidificó con ácido acético. La mezcla después se calentó a reflujo durante 1,5h más, se enfrió y se añadió agua. El producto se recogió, se lavó con agua, éter dietílico y hexanos dando el compuesto del título (420 mg, 70%). ¹H RMN (300MHz, d₆-DMSO) δ 15,92 (s, 1H), 14,57 (s, 1H), 7,78 (t, J = 7Hz, 1H), 7,53-7,68 (m, 3H), 7,43 (d, J = 8Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8Hz, 1H), 4,27 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 1,77 (m, 1H), 1,52 (m, 2H) 0,99 (d, J = 6,5 Hz, 6H). Análisis (C₂₂H₂₃N₃O₄S) calculado C, 62,10; H, 5,42; N, 9,88; S, 7,53, encontrado : C, 61,77; H, 5,70; N, 9,27; S, 7,40.

Ejemplo 31

255 1/255

5-cloro-3-(1,1-dioxo-1,2-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona

a) 5-Clorobenzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona

- Una solución de ácido 6-cloroantranílico (1,15 g, 6,73 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se trató con trifosgeno (1,0 g, 3,3 mmol) y se agitó a 50 °C durante una noche. Se añadió una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La evaporación de la solución orgánica dio el compuesto del título (1,25 g, 94%). ¹H RMN (300MHz, d₆-DMSO) δ 11,85 (s, 1H), 7,65 (t, J = 8Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8Hz, 1H) 7,10 (d, J = 9Hz, 1H).

10

b) 1-(3-metilbutil)-5-clorobenzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona

- Se agitaron conjuntamente el compuesto del Ejemplo 31a) (517 mg, 2,62 mmol), trifenilfosfina (688 mg, 2,62 mmol) y 3-metilbutanol (0,3 ml, 2,75 mmol) en diclorometano y se trató con azodicarboxilato de etilo (0,42 ml, 2,62 mmol). La reacción se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante una noche, se evaporó en sílice y se purificó por cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo – hexanos) dando el compuesto del título (440 mg, 63%). ¹H RMN (300MHz, CDCl₃) δ 7,62 (t, J = 8Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8Hz, 1H), 7,08 (d, J = 9Hz, 1H), 4,06 (m, 2H), 1,78 (m, 1H), 1,61 (m, 2H) 1,02 (d, J = 6,5 Hz, 6H).

- 20 c) 5-cloro-3-(1,1-dioxo-1,2-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona

- Se añadió hidruro sódico (263 mg de una suspensión de aceite mineral al 60%, 6,56 mmol) a una mezcla del compuesto del Ejemplo 31b) (440 mg, 1,64 mmol) y 1,1-dioxo-2H-benzo-1,2,4-tiadiazinil-3-acetato de etilo (440 mg, 1,64 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 h, se enfrió y se acidificó con ácido acético. La mezcla después se calentó a reflujo durante 1,5h más, se enfrió y se añadió agua. El producto se recogió, se lavó con agua, éter dietílico y hexanos dando el compuesto del título (520 mg, 71 %). ¹H RMN (300MHz, d₆-DMSO) δ 16,10 (s a, 1H), 14,43 (s, 1H), 7,94 (d, J = 8Hz, 1H), 7,57-7,82 (m, 5H), 7,48 (d, J = 8Hz, 1H), 4,33 (m, 2H), 1,80 (m, 1H), 1,53 (m, 2H) 1,00 (d, J = 7Hz, 6H). Análisis (C₂₁H₂₀ClN₃O₄S) calculado C, 56,56; H, 4,52; Cl, 7,95; N, 9,42; S, 7,19, encontrado : C, 56,58; H, 4,60; Cl, 7,98; N, 9,22; S, 7,19.

30

Ejemplo 32

256
2/15/16

5-bromo-3-(1,1-dioxo-1,2-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-1*H*-quinolin-2-ona

a) 5-bromo-2*H*-3,1-benzoxazina-2,4(1*H*)-diona y 7-bromo-2*H*-3,1-benzoxazina-2,4(1*H*)-diona.

- 5 Una solución de una mezcla 1:1 de 4-bromoindol-2,3-diona y 6-bromoindol-2,3-diona (preparada por el procedimiento de Katsifis y McPhee; *Aust. J. Chem.* 1999, 52, 1061-1069) (3,7 g; 0,016 mol.) en glacial ácido acético (25,0 ml) se trató con una solución acuosa al 30% de peróxido de hidrógeno (5,0 ml). Después, la suspensión se agitó a 50 °C durante 5h. La mezcla se concentró y el residuo se lavó con éter dietílico dando una mezcla de 7-
- 10 bromo-2*H*-3,1-benzoxazina-2,4(1*H*)-diona (~17% medido por ¹H RMN) y 5-bromo-2*H*-3,1-benzoxazina-2,4(1*H*)-diona (~83% medido por ¹H RMN) (4,0 g, rendimiento del 100%) en forma de un sólido amarillo. MS(ES+) m/e 244, 242 [M+H]⁺.

- b) 5-bromo-2*H*-3,1-benzoxazina-1-(3-metilbutil)-2,4-diona y 7-bromo-2*H*-3,1-benzoxazina-1-(3-metilbutil)-2,4-diona.
- 15

- Una solución de trifenilfosfina (1,24 g, 4,7 mmol) y 3-metilbutanol (0,47 ml, 4,3 mmol) se trató con la mezcla del compuesto del Ejemplo 32a) (1,1 g; 4,5 mmol) y después se trató gota a gota con azodicarboxilato de diisopropilo (1,0 ml, 4,8 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente y después se concentró dando una goma. La goma se purificó por cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo al 10%/hexanos) dando 5-bromo-2*H*-3,1-benzoxazina-1-(3-metilbutil)-2,4-diona (0,57 g; 41%), ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,6 (dd, 1H), 7,5 (t, 1H), 7,1 (dd, 1H), 4,1 (m, 2H), 1,8 (m, 1H), 1,7 (m, 2H), 1,0 (d, 6H) MS(ES+) m/e 314, 312 (M+H); seguido de 7-bromo-2*H*-3,1-benzoxazina-1-(3-metilbutil)-2,4-diona (0,10 g; 7%), ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,0 (d, 1H), 7,4 (dd, 1H), 7,3 (d, 1H),
- 20 4,6 (m, 2H), 1,8 (m, 3H), 1,0 (d, 6H). MS(ES+) m/e 314, 312 [M+H]⁺.
- 25

c) 3-(1,1-dioxo-1,2-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-5-bromo-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-1*H*-quinolin-2-ona

- Una solución de 1-(3-metilbutil)-5-bromobenzo[d][1,3] oxazina-2,4-diona (200 mg, 0,6 mmol) y (1,1-dioxo-1,2-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)acetato de etilo (172 mg, 0,6 mmol) en tetrahidrofurano (15,0 ml) se trató con hidruro sódico (60 % dispersión en mineral oil) (100 mg; 2,6 mmol) y se calentó a reflujo durante 1,5h. La mezcla después se enfrió a temperatura ambiente y se acidificó con ácido acético glacial en exceso. La mezcla después se calentó a reflujo durante 1,5h más, se enfrió y se inactivó con agua. El producto
- 30 se recogió por filtración, se lavó con agua, éter y después hexanos, dando el compuesto del
- 35

1/25
25x

título (180 mg; 60%) en forma de un polvo blanco. ^1H RMN (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 8,0 (d, $J = 7,5\text{ Hz}$, 1H), 7,8 (t, $J = 8,0\text{ Hz}$, 1H), 7,7 (m, 4H), 7,6 (t, $J = 8,0\text{ Hz}$, 1H), 4,4 (m, 2H), 1,8 (m, 1H), 1,5 (m, 2H), 1,0 (d, $J = 7,0\text{ Hz}$, 6H).

5

Ejemplo 33

4-[3-(1,1-Dioxo-1,4-dihidrobenzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-6-metoxi-2-oxo-2H-quinolin-1-il]butironitrilo

a) 4-(6-Metoxi-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona-1-il)-butironitrilo

Se añadió en porciones 6-metoxi-1H-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona (500 mg, 2,6 mmol) a una suspensión de hidruro sódico (suspensión en aceite mineral al 60%) (124,3 mg, 3,1 mmol) en *N,N*-dimetilacetamida anhidra. Después de la adición de 4-bromobutironitrilo (0,309 ml, 3,1 mmol) la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 h y después se vertió en H_2O enfriada con hielo. El sólido formado se recogió por formación, se lavó con agua, se secó y se trituró en CHCl_3 produciendo 362 mg (54%) el producto. ^1H RMN (300MHz, d_6 -DMSO) δ 7,48-7,45 (m, 3H); 4,10 (t, $J = 6,9\text{ Hz}$, 2H); 3,85 (s, 3H); 2,66 (t, $J = 7,2\text{ Hz}$, 2H); 1,95 (quin, $J = 7,2\text{ Hz}$, 2H). MS(ES+) m/e 261 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15

b) 4-[3-(1,1-Dioxo-1,4-dihidrobenzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-6-metoxi-2-oxo-2H-quinolin-1-il]butironitrilo

20

Se añadió hidruro sódico (123 mg de una suspensión de aceite mineral al 60%, 3,07 mmol) a una mezcla del compuesto del Ejemplo 33a) (200 mg, 0,77 mmol) y 1,1-dioxo-2H-benzo-1,2,4-tiadiazinil-3-acetato de etilo (206 mg, 0,77 mmol) en tetrahydrofurano (8,0 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 2,5 h, se enfrió, se acidificó con ácido acético y se calentó a reflujo durante 1,0 h, se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en HCl 1 N. El producto se recogió, se lavó con agua, éter dietílico y hexanos y se recristalizó en DMSO dando el compuesto del título (195 mg, 56 %).

25

^1H RMN (300MHz, d_6 -DMSO) δ 15,26 (s, 1H); 14,47 (s, 1H); 7,95 (d, $J = 7,9\text{ Hz}$, 1H); 7,81-7,50 (m, 6H); 4,43 (t, $J = 7,1\text{ Hz}$, 2H); 3,90 (s, 3H); 2,71 (t, $J = 7,1\text{ Hz}$, 2H), 1,98 quin, $J = 7,1\text{ Hz}$, 2H). MS(ES+) m/e 439 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

30

Ejemplo 34

1-But-3-inil-3-(1,1-dioxo-1,4-dihidrobenzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1H-quinolin-2-ona

11/28
258

Siguiendo los procedimientos de los Ejemplos 28a) y 28b) excepto por la sustitución de 3-butil-1-ol por ciclopentanometanol, se preparó el compuesto del título (205 mg, 62 %) en forma de un sólido blanco después de trituración en Et₂O. ¹H-RMN (d₆-DMSO) δ 15,23 (s a, 1H); 14,27 (s, 1H); 8,22 (dd, J = 8,0, 1,2 Hz, 1H); 7,95 (d, J = 7,1 Hz, 1H); 7,93-7,71 (m, 4H); 7,57 (td, J = 8,1, 1,2 Hz, 1H); 7,47 (td, J = 7,9, 1,2 Hz, 1H); 4,53 (t, J = 7,6 Hz, 2H); 2,95 (t, J = 2,5 Hz, 1H); 2,68-2,63 (m, 2H). MS(ES+) m/e 394 [M+H]⁺.

Ejemplo 35

1-(3,3-Dimetilbutil)-3-(1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1H-quinolin-2-ona

Siguiendo los procedimientos de los Ejemplos 28a) y 28b) excepto por la sustitución de 3,3-dimetil-1-butanol por ciclopentanometanol, se preparó el compuesto del título (211 mg, 61 %) en forma de un sólido blanco después de trituración en Et₂O. ¹H-RMN (d₆-DMSO) δ 15,18 (s a, 1H); 14,29 (s, 1H); 8,19 (dd, J = 8,1, 1,3 Hz, 1H); 7,94 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 7,92-7,68 (m, 4H); 7,59-7,54 (m, 1H); 7,44 (t, J = 7,6 Hz, 1H); 4,36-4,31 (m, 2H); 1,59-1,53 (m, 2H); 1,07 (s, 9H). MS(ES+) m/e 426 [M+H]⁺.

Ejemplo 36

1-(2-Ciclopropiletil)-3-(1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1H-quinolin-2-ona

Siguiendo los procedimientos de los Ejemplos 28a) y 28b) excepto por la sustitución de 2-ciclopropiletanol por ciclopentanometanol, se preparó el compuesto del título (206 mg, 58 %) en forma de un sólido blanco. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 15,24 (s, 1H); 14,60 (s, 1H); 8,31 (dd, J = 8,1, 1,4 Hz, 1H); 8,01 (dd, J = 8,0, 0,6 Hz, 1H); 7,75 (ddd, J = 8,6, 7,2, 1,6 Hz, 1H); 7,66-7,61 (m, 1H); 7,48-7,31 (m, 4H); 4,43 (t, J = 7,7 Hz, 2H); 1,68 (q, J = 7,6 Hz, 2H); 0,84-0,79 (m, 1H); 0,55-0,49 (m, 2H); 0,17-0,12 (m, 2H). MS(ES+) m/e 410 [M+H]⁺.

Ejemplo 37

N-[3-(1,1-Dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-il]-4-metoxibenzamida

Se añadió cloruro de 4-metoxibenzóilo (38 mg, 0,22 mmol) a una suspensión agitada del compuesto del Ejemplo 19 (85 mg, 0,2 mmol) y piridina (18ul, 0,22 mmol) en diclorometano (10 ml). Después 30 minutos, se añadió ácido clorhídrico 1,0 M, el sólido se recogió, se lavó con ácido clorhídrico 1,0 M, agua, éter y hexano dando el compuesto del

H29
25a

título (85 mg, 76%). ^1H RMN (300MHz, d_6 -DMSO) δ 15,20 (s a, 1H), 14,51 (s, 1H), 10,46 (s, NH), 8,65 (s, 1H), 8,32 (d, J = 9 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 9Hz, 2H), 7,95 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,70-7,80 (m, 2H), 7,57 (m, 1H), 7,10 (d, J = 9Hz, 2H), 4,36 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 1,81 (m, 1H), 1,60 (m, 2H), 1,02 (d, 6H).

5

Ejemplo 38

[3-(1,1-Dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-il]amida del ácido furan-2-carboxílico

- 10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 37, excepto por la sustitución de cloruro de 2-furoilo por cloruro de 4-metoxibenzóilo, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (40 mg, 30 %). ^1H RMN (300MHz, d_6 -DMSO) δ 15,21 (s a, 1H), 14,48 (s, 1H), 10,60 (s, NH), 8,64 (d, J = 3 Hz, 1H), 8,32 (dd, J = 3 y 9 Hz, 1H), 7,96 (m, 2H), 7,75 (m, 2H), 7,57 (m, 1H), 7,40 (d, J = 3Hz, 1H), 6,75 (m, 1H), 4,35 (m, 2H), 1,83 (m, 1H), 1,57 (m, 2H), 1,02 (d, 6H). Análisis ($\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$ 0,2 H_2O) calculado C, 59,58; H, 4,69; N, 10,69; S, 6,12, Encontrado : C, 59,25; H, 4,47; N, 11,01; S, 6,12,
- 15

Ejemplo 39

3-Ciano-N-[3-(1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-il]benzamida

- 20 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 37, excepto por la sustitución de cloruro de 3-cianobenzóilo por cloruro de 4-metoxibenzóilo, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (35 mg, 25 %). ^1H RMN (300MHz, d_6 -DMSO) δ 15,22 (s a, 1H), 14,45 (s, 1H), 10,77 (s, NH), 8,64 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,31 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,10 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,74 (m, 4H), 7,59 (m, 1H), 4,35 (m, 2H), 1,83 (m, 1H), 1,60 (m, 2H), 1,03 (d, 6H).
- 25

Ejemplo 40

[3-(1,1-Dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-il]amida del ácido ciclopropanocarboxílico

- 30 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 37, excepto por la sustitución de cloruro de ciclopentanocarbonilo por cloruro de 4-metoxibenzóilo, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (20 mg, 15 %). ^1H RMN (300MHz, d_6 -DMSO) δ 15,19 (s a, 1H), 14,51 (s, 1H), 10,26 (s, NH), 8,51 (s, 1H), 8,11 (d, J = 3 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,54-7,81 (m, 4H), 4,33 (m, 2H), 2,75 (m, 1H), 1,83 (m, 1H), 1,57-1,91 (m,

1/260
260

10H), 1,01 (d, 6H).

Ejemplo 41

5 *N*-[3-(1,1-Dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-il]-3-metoxibenzamida

10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 37, excepto por la sustitución de cloruro de 3-metoxibenzoflo por cloruro de 4-metoxibenzoflo, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (35 mg, 25 %). ¹H RMN (300MHz, d₆-DMSO) δ 15,19 (s, 1H), 14,46 (s, 1H), 10,55 (s, NH), 8,64 (s, 1H), 8,29 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,44-7,76 (m, 7H), 7,19 (m, 1H), 4,33 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 1,81 (m, 1H), 1,57 (m, 2H), 1,02 (d, 6H).

Ejemplo 42

15 *N*-[3-(1,1-Dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-il]benzamida

20 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 37, excepto por la sustitución de cloruro de benzoflo por cloruro de 4-metoxibenzoflo, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (20 mg, 15 %). ¹H RMN (300MHz, d₆-DMSO) δ 15,15 (s, 1H), 14,51 (s, 1H), 10,62 (s, NH), 8,70 (s, 1H), 8,29 (d, J = 3 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,906 (d, 1H), 7,52-7,80 (m, 7H), 4,32 (m, 2H), 1,81 (m, 1H), 1,61 (m, 2H), 1,02 (d, 6H).

Ejemplo 43

25 *N*-[3-(1,1-Dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-il]-4-nitrobenzamida

30 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 37, excepto por la sustitución de cloruro de 4-nitrobenzoflo por cloruro de 4-metoxibenzoflo, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (70 mg, 49 %). ¹H RMN (300MHz, d₆-DMSO) δ 15,19 (s, 1H), 14,41 (s, 1H), 10,85 (s, NH), 8,60 (s, 1H), 8,36 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,22 (m, 2H), 7,94 (m, 2H), 7,51-7,77 (m, 4H), 4,32 (m, 2H), 1,83 (m, 1H), 1,56 (m, 2H), 1,02 (d, 6H).

Ejemplo 44

Amida del ácido 3-[4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazina-7-carboxílico

261/268

Se añadió agua (0,75 ml) durante 10 min a una solución de 3-(7-ciano-1,1-dioxo-1,2-dihidrobenzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona (Ejemplo 25) (83 mg, 0,19 mmol) en ácido sulfúrico (5 ml) y se agitó a temperatura ambiente. Después de agitar durante 18h, se añadió agua enfriada con hielo (50 ml) y el precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó al aire. La mitad del material se reservó para uso en un experimento posterior y el resto se purificó por cromatografía en gel de sílice (metanol 5%-10%/diclorometano) dando el compuesto del título (35 mg; 81%) en forma de un polvo blanco. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 15,02 (1H, s a), 14,55 (1H, s a), 8,47 (1H, d, J = 1,7 Hz), 8,32 (1H, s a), 8,26-8,22 (2H, m), 7,91 (1H, m), 7,79 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,70-7,65 (2H, m), 7,46 (1H, t, J = 7,6 Hz), 4,35 (2H, m), 1,81 (1H, m), 1,56 (2H, m), 1,02 (6H, d, J = 6,6 Hz).

Ejemplo 45

3-(6-Bromo-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona
a) 2-Amino-4-bromobencenosulfonamida

Se inyectó gota a gota isocianato de clorosulfonilo (0,957 ml, 11,0 mmol) en una solución agitada de 3-bromoanilina (1,72 g, 10,0 mmol) en nitroetano (10 ml) a -50 °C en una atmósfera de argón. La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min, después se añadió cloruro de aluminio (1,60 g, 12,0 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 20 min. Después de enfriar a temperatura ambiente, se vertió en hielo y el precipitado se retiró por filtración y se secó al aire. El sólido se calentó a reflujo en ácido clorhídrico acuoso concentrado (35 ml) durante 5 h. Después del enfriamiento y la filtración, el filtrado se neutralizó con NaOH acuoso y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó dos veces por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al 30%-50%/hexano, y después metanol al 1%-10%/diclorometano) dando el compuesto del título (104 mg, 4%) en forma de un sólido amorfo. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,45 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,35 (2H, s a), 7,02 (1H, d, J = 1,9 Hz), 6,77 (1H, dd, J = 8,5, 1,9 Hz), 6,07 (2H, s a).

b) 3-Ciano-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona

Se añadió hidruro sódico (2,00 g de a 60% oil suspensión, 50,0 mmol) a una solución agitada de 1-(3-metilbutil)-1H-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona (Ejemplo 21a, 5,27 g, 22,6 mmol) y cianoacetato de metilo (4,00 ml, 45,3 mmol) en dimetilformamida (50 ml) en una atmósfera de argón y, después de liberarse todo el hidrógeno, la mezcla se calentó a

1/26/2
262

100 °C durante 3 h y después se enfrió. Se añadió lentamente ácido acético (10 ml) y la mezcla se calentó de nuevo a 100 °C durante 1 h y después se enfrió de nuevo. Se añadió agua (500 ml) y el pH se ajustó a 1 (ácido clorhídrico acuoso diluido). Se añadió éter (50 ml) y la mezcla se enfrió en hielo y después se filtró. El sólido se lavó con agua y éter y se
 5 secó, dando el compuesto del título (3,68 g, 64%) en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,12 (1H, dd, J = 8,1, 1,5 Hz), 7,78 (1H, m), 7,53 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,33 (1H, m), 4,20 (2H, m), 1,70 (1H, m), 1,46 (2H, m), 0,97 (6H, d, J = 6,6 Hz).

c) 3-(6-Bromo-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-
 10 1H-quinolin-2-ona

Se inyectó trimetilaluminio (0,406 ml de una solución en hexano 2 M, 0,812 mmol) en una mezcla de 2-amino-4-bromobencenosulfonamida (102 mg, 0,406 mmol), 3-ciano-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona (104 mg, 0,406 mmol) y dioxano (6 ml) agitada en una atmósfera de argón a temperatura ambiente. Después 10 min, la mezcla se calentó a
 15 reflujo durante 3 h y después a 70 °C durante 18 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua (0,27 ml, 15 mmol) seguido de acetato de etilo (10 ml) y la mezcla se agitó durante 15 min. Se añadió exceso de hidrogenocarbonato sódico y se continuó agitando durante 1 h, después la mezcla se filtró a través de sulfato de magnesio y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice
 20 (diclorometano) dando un intermedio que se calentó a reflujo en NaOH acuoso 1 M durante 90 min. Después del enfriamiento y del ajuste del pH a 1 con HCl acuoso diluido, el sólido se filtró, se lavó con agua, se secó y se purificó por cromatografía en gel de sílice (diclorometano) dando el compuesto del título (4 mg, 2%) en forma de un sólido amorfo.
 25 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 15,00 (1H, s a), 14,41 (1H, s a), 8,22 (1H, m), 8,10 (1H, s), 7,94-7,87 (2H, m), 7,75-7,67 (2H, m), 7,46 (1H, m), 4,34 (2H, m), 1,81 (1H, m), 1,56 (2H, m), 1,02 (6H, d, J = 6,6 Hz).

Ejemplo 46

N-[3-(1,1-Dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-
 30 1,2-dihidroquinolin-6-il]-3-metilbutiramida

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 37, excepto por la sustitución de cloruro de isovalerilo por cloruro de 4-metoxibenzoilo, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (15 mg, 12 %). ¹H RMN (300MHz, CDCl₃) δ 15,03 (s, 1H),

14,67 (s, 1H), 8,40 (m, 1H), 7,98 (m, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,33 (m, 2H), 4,26 (m, 2H), 2,23 (m, 2H), 1,79 (m, 1H), 1,59 (m, 3H), 1,04 (m, 12H).

Ejemplo 47

- 5 *N*-[3-(1,1-Dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-il]acetamida

Una mezcla del compuesto del Ejemplo 19 (85 mg, 0,2 mmol), anhídrido acético (0,2 ml, 2,1 mmol) y piridina (0,2 ml, 2,5 mmol) se agitó en cloroformo durante varios días y después se concentró. La purificación por cromatografía (gel de sílice, gradiente,
10 hexanos/acetato de etilo 20%-100%) dio el compuesto del título (15 mg, 16 %). ¹H RMN (300MHz, CDCl₃-d₄-metanol) δ 8,20 (dd, J = 2 y 9Hz, 1H), 8,07 (d, J = 2Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,29 (m, 2H), 4,21 (m, 2H), 2,07 (s, 3H), 1,70 (m, 1H), 1,52 (m, 3H), 0,95 (d, 6H).

- 15 **Ejemplo 48**

4-Hidroxi-1-(3-metilbutil)-3-(5-metil-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-1H-quinolin-2-ona

a) 2-Amino-3-metilbencenosulfonamida

Una solución de 2-metilaniлина (1,07 g, 10,0 mmol) en nitroetano (3 ml) se inyectó
20 durante 5 minutos en una solución agitada de isocianato de clorosulfonilo (0,957 ml, 11,0 mmol) en nitroetano (7 ml) a -78 °C en una atmósfera de argón. La mezcla se calentó a 0 °C, después se añadió cloruro de aluminio (1,60 g, 12,0 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 10 min. Después de enfriar, la mezcla se vertió en hielo y el precipitado se filtró y se lavó con agua y éter y se secó. El sólido se calentó a reflujo en ácido sulfúrico
25 acuoso 9 M/dioxano (3:1, 26 ml) durante 18 h, se enfrió y la mezcla se filtró. El dioxano se retiró a presión reducida y la solución se neutralizó con NaOH acuoso 4 M, se filtró y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (50% acetato de etilo/hexano) dando el compuesto del título (352 mg, 19%) en
30 forma de un sólido castaño. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,46 (1H, dd, J = 8,0, 1,3 Hz), 7,26 (2H, s a), 7,18 (1H, d, J = 7,0 Hz), 6,58 (1H, m), 5,58 (1H, s a), 2,14 (3H, s).

b) 4-Hidroxi-1-(3-metilbutil)-3-(5-metil-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-1H-quinolin-2-ona

Se siguió el procedimiento del Ejemplo 45c) usando 2-amino-3-metilbencenosulfonamida en lugar de 2-amino-4-bromobencenosulfonamida, dando el

1/26/19
264

compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 15,35 (1H, s a), 14,64 (1H, s a), 8,23 (1H, dd, J = 8,1, 1,3 Hz), 7,91 (1H, m), 7,80 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,72-7,67 (2H, m), 7,51-7,45 (2H, m), 4,38 (2H, m), 2,54 (3H, s), 1,79 (1H, m), 1,57 (2H, m), 1,02 (6H, d, J = 6,6 Hz).

5

Ejemplo 49

C-Dimetilamino-*N*-[3-(1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-il]acetamida

10 a) 2-Bromo-*N*-[3-(1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-il]acetamida

Se añadió bromuro de bromoacetilo (0,44 ml, 0,5 mmol) a una mezcla del compuesto del Ejemplo 19 (200 mg, 0,47 mmol) y piridina (0,4 ml, 5,0 mmol) en cloroformo, se agitó durante 2 horas, se lavó con agua y se evaporó. La trituración con éter dio el compuesto del título (160 mg, 62 %). ¹H RMN (300MHz, d₆-DMSO) δ 15,10 (s a,

15 1H), 14,42 (s a, 1H), 9,10 (d, 1H), 8,45 (m, 2H), 8,23 (m, 2H), 7,74 (m, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,53 (m, 1H), 5,70 (s, 2H), 4,35 (m, 2H), 1,55 (m, 1H), 1,28 (m, 2H), 1,00 (d, 6H).

b) *C*-Dimetilamino-*N*-[3-(1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-il]acetamida

20 Se añadió dimetilamina (2,0 ml de una solución 2,0 molar en tetrahidrofurano) a una solución del compuesto del título del Ejemplo 49a (80 mg, 0,18 mmol) en cloroformo y se agitó durante 2 horas. La purificación usando cromatografía ultrarrápida (2% metanol en diclorometano) dio el compuesto del título (5 mg, 6 %). ¹H RMN (300MHz, CDC1₃-d₄-metanol) δ 8,20 (dd, J = 2 y 9Hz, 1H), 8,07 (d, J = 2Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,29 (m, 2H), 4,21 (m, 2H), 2,07 (s, 3H), 1,70 (m, 1H),
25 1,52 (m, 3H), 0,95 (d, 6H).

26/1/2015

Ejemplo 50

3-(1,1-Dioxo-1,4-dihidrobenzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(2-metilsulfaniletí)-1H-quinolin-2-ona

5 Siguiendo los procedimientos de los Ejemplos 28a) y 28b) excepto por la sustitución de 2-(metiltio)etanol por ciclopentanometanol, se obtuvo el compuesto del título (130 mg, 39 %) en forma de un sólido blanco después de lavar el precipitado con H₂O, hexanos, Et₂O y 0,5 ml de CH₃CN (para limpiar la impureza amarilla). ¹H-RMN (CDCl₃) δ 15,32 (s, 1H); 14,43 (s, 1H); 8,32 (dd, J = 8,1, 1,6 Hz, 1H); 8,00 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 7,78 (ddd, J = 8,6, 7,1, 1,6 Hz, 1H); 7,64 (ddd, J = 8,1, 7,5, 1,3 Hz, 1H); 7,49-7,33 (m, 3H); 7,32 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 4,57-4,51 (m, 2H); 2,88-2,82 (m, 2H); 2,30 (s, 3H). MS(ES+) m/e 416 [M+H]⁺.

10

Ejemplo 51

15 3-(1,1-Dioxo-1,4-dihidrobenzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilsulfanilpropil)-1H-quinolin-2-ona

20 Siguiendo los procedimientos de los Ejemplos 28a) y 28b) excepto por la sustitución de 3-(metiltio)propanol por ciclopentanometanol, se obtuvo el compuesto del título (198 mg, 39 %) en forma de un sólido amarillo pálido después de lavar el precipitado con H₂O, hexanos, Et₂O y 0,5 ml de CH₃CN. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 15,28 (s, 1H); 14,52 (s, 1H); 8,33 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H); 7,99 (dd, J = 8,0, 1,4 Hz, 1H); 7,78 (ddd, J = 8,6, 7,2, 1,6 Hz, 1H); 7,64 (td, J = 8,1, 1,4 Hz, 1H); 7,55 (d, J = 8,6 Hz, 1H); 7,45 (td, J = 7,6, 1,1 Hz, 1H); 7,39 (td, J = 7,6, 0,6 Hz, 1H); 7,31 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 4,48-4,43 (m, 2H); 2,69 (t, J = 6,7 Hz, 2H); 2,19 (s, 3H); 2,07 (quin, J = 7,3 Hz, 2H). MS(ES+) m/e 430 [M+H]⁺.

Ejemplo 52

25 3-(1,1-Dioxo-1,4-dihidrobenzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-1-furan-3-ilmetil-4-hidroxi-1H-quinolin-2-ona

30 Siguiendo los procedimientos de los Ejemplos 28a) y 28b) excepto por la sustitución de 3-furanmetanol por ciclopentanometanol, se obtuvo el compuesto del título (126 mg, 36 %) en forma de cristales blancos después de lavar el precipitado con H₂O, hexanos, Et₂O y 0,5 ml de CH₃CN. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 15,36 (s, 1H); 14,44 (s, 1H); 8,32 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H); 7,99 (dd, J = 8,0, 0,7 Hz, 1H); 7,73 (ddd, J = 8,6, 7,1, 1,5 Hz, 1H); 7,64 (ddd, J = 8,1, 7,5, 1,3 Hz, 1H); 7,51-7,35 (m, 5H); 7,31 (dd, J = 8,4, 0,7 Hz, 1H); 6,41-6,40 (m, 1H); 5,41 (s, 2H). MS(ES+) m/e 422 [M+H]⁺.

35

Ejemplo 53

3-(1,1-Dioxo-1,4-dihidrobenzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(2-tiofen-2-il-etil)-1-quinolin-2-ona

5 Siguiendo los procedimientos de los Ejemplos 28a) y 28b) excepto por la sustitución de 2-(2-tienil)etanol por ciclopentanometanol, se obtuvo el compuesto del título (140 mg, 42 %) en forma de cristales de color amarillo pálido después de lavar el precipitado con H₂O, 0,5 ml de MeOH, 0,5 ml de CH₃CN y hexanos. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 15,32 (s, 1H); 14,48 (s, 1H); 8,33 (dd, J = 8,3, 1,5 Hz, 1H); 8,01 (d, J = 7,9 Hz, 1H); 7,76 (td, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H); 7,65 (td, J = 8,5, 1,4 Hz, 1H); 7,49-7,32 (m, 4H); 7,21 (dd, J = 5,0, 1,3 Hz, 1H); 7,00-6,94 (m, 2H); 4,60-4,55 (m, 2H); 3,32-3,26 (m, 2H). MS(ES+) m/e 452 [M+H]⁺

10

Ejemplo 54

3-(1,1-Dioxo-1,4-dihidrobenzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(2-fiofen-3-il-etil)-1H-quinolin-2-ona

15 Siguiendo los procedimientos de los Ejemplos 28a) y 28b) excepto por la sustitución de 2-(3-tienil)etanol por ciclopentanometanol, se obtuvo el compuesto del título (84 mg, 25 %) en forma de cristales de color amarillo pálido después de lavar el precipitado con H₂O, Et₂O, 0,5 ml de CH₃CN y hexanos. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 15,29 (s, 1H); 14,51 (s, 1H); 8,32 (dd, J = 8,1, 1,4 Hz, 1H); 8,00 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 7,74 (ddd, J = 8,4, 7,1, 1,5 Hz, 1H); 7,65 (td, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H); 7,49-7,31 (m, 5H); 7,13-7,12 (m, 1H); 7,07 (dd, J = 5,8, 1,3 Hz, 1H); 4,58-4,52 (m, 2H); 3,13-3,07 (m, 2H). MS(ES+) m/e 452 [M+H]⁺

20

Ejemplo 55

25 3-(7-Cloro-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona

a) 2-Amino-5-clorobencenosulfonamida

Una solución de 2-aminobencenosulfonamida (861 mg, 5,00 mmol) y N-clorosuccinimida (668 mg, 5,00 mmol) en cloroformo (15 ml) se calentó a reflujo durante 24 h, después se enfrió y se evaporó a presión reducida. Se añadió éter al residuo y la mezcla se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al 50%/hexano) dando el compuesto del título (574 mg, 56%) en forma de un sólido. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,51 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,41 (2H, s a), 7,28 (1H, dd, J = 8,8, 2,5 Hz), 6,83 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,01 (2H, s a).

30

35

b) 3-(7-Cloro-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona

Se inyectó trimetilaluminio (0,257 ml de una solución 2 M en hexano, 0,513 mmol) en una mezcla agitada de 2-amino-5-clorobencenosulfonamida (106 mg, 0,513 mmol), 3-ciano-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona (131 mg, 0,513 mmol) y dioxano (6 ml) en una atmósfera de argón. La solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y durante 24 h a reflujo y después se enfrió. Se añadió NaOH acuoso 1 M (10 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 h, después se acidificó cuidadosamente a pH 1 con ácido clorhídrico acuoso 1 M y se enfrió. El sólido se filtró, se lavó con agua y se secó y después se purificó por cromatografía en gel de sílice (diclorometano) dando el compuesto del título (74 mg, 32%) en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 14,91 (1H, s a), 14,46 (1H, s a), 8,22 (1H, dd, J = 8,1, 1,4 Hz), 8,03 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,92 (1H, m), 7,85 (1H, dd, J = 8,8, 2,2 Hz), 7,79 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,69 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,47 (1H, t, J = 7,6 Hz), 4,35 (2H, m), 1,81 (1H, m), 1,56 (2H, m), 1,02 (6H, d, J = 6,6 Hz).

Ejemplo 56

Ester metílico del ácido 3-[4-Hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazina-7-carboxílico

Una solución de 3-(7-ciano-1,1-dioxo-1,2-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona (Ejemplo 25, 94 mg, 0,216 mmol) en metanol (10 ml) y ácido sulfúrico (9 ml) se calentó a reflujo durante 16h, después se enfrió y se diluyó con agua (200 ml). El precipitado se filtró y se secó, después se purificó por cromatografía en gel de sílice (metanol al 1%/diclorometano). El producto se calentó en éter, se filtró y se secó dando el compuesto del título (69 mg, 68%) en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, 3:2 CDCl₃/DMSO-d₆) δ 15,05 (1H, s a), 14,85 (1H, s a), 8,40 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,27-8,23 (2H, m), 7,86 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,72 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,58 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,42 (1H, t, J = 7,6 Hz), 4,34 (2H, m), 3,92 (3H, s), 1,80 (1H, m), 1,59 (2H, m), 1,03 (6H, d, J = 6,6 Hz).

Ejemplo 57

Ácido 3-[4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazina-7-carboxílico

Una solución agitada de éster metílico del ácido 3-[4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazina-7-carboxílico (Ejemplo 56, 42 mg, 0,090 mmol) en metanol (5 ml) e hidróxido sódico acuoso 1 M (9 ml)

2501/2018

- se calentó a reflujo durante 1 h, después se acidificó cuidadosamente a pH 1 con ácido clorhídrico acuoso 1 M y se dejó enfriar. El sólido se filtró, se lavó con agua y éter y se secó dando el compuesto del título (38 mg, 93%) en forma de un sólido de color crema. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 14,88 (1H, s a), 14,61 (1H, s a), 13,59 (1H, s a), 8,34 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,26-8,22 (2H, m), 7,92 (1H, m), 7,81 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,70 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,48 (1H, m), 4,36 (2H, m), 1,81 (1H, m), 1,57 (2H, m), 1,02 (6H, d, J = 6,6 Hz).

Ejemplo 58

- 3-(1,1-Dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4,6-dihidroxi-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona
- a) 6-(*tert*-Butil-dimetil-silanilo)-1H-benzo[d]oxazina-2,4-diona
- Se añadió cloruro de *tert*-butildimetilsililo (5,05 g, 33,5 mmol) a 6-hidroxi-1H-benzo[d]oxazina-2,4-diona (6,0 g, 33,5 mmol) e imidazol (2,28 g, 33,5 mmol) en cloroformo. La mezcla se agitó durante una noche y se evaporó en gel de sílice. La purificación usando cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo al 0-40%/hexanos) dio el compuesto del título (5,5 g, 56 %) en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (300MHz, CDCl₃) δ 9,29 (s, NH), 7,27 (d, J = 2 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 2 y 8 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 8Hz, 1H), 0,77 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).
- b) 6-(*tert*-Butil-dimetilsilanilo)-1-(3-metilbutil)-1H-benzo[d]oxazina-2,4-diona
- Se agitaron conjuntamente el compuesto del Ejemplo 58a (324 mg, 1,1 mmol), trifenilfosfina (289 mg, 1,1 mmol) y alcohol isoamílico (0,18 ml, 1,1 mmol) en cloroformo y se trató con azodicarboxilato de dietilo (0,12 ml, 1,1 mmol). La reacción se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante una noche, se evaporó en sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo – hexanos) dando el compuesto del título (175 mg, 43,7%). ¹H RMN (300MHz, CDCl₃) δ 7,53 (d, J = 3 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 3 y 8Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8 Hz, 1H), 4,01 (m, 2H), 1,63 (m, 1H), 1,60 (m, 2H), 1,00 (d, J = 6Hz, 6H), 0,97 (s, 9H), 0,20 (s, 6H), 0,50 (m, 2H), 0,22 (s, 6H).
- c) 6-(*tert*-Butil-dimetilsilanilo)-1-(3-metilbutil)-3-(1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1H-benzo[d]oxazina-2,4-diona
- Se añadió (75 mg de una suspensión de aceite mineral al 60%, 1,88 mmol) a una mezcla del compuesto del Ejemplo 58b (170 mg, 0,46 mmol) y 1,1-dioxo-2H-benzo-1,2,4-tiadiazinil-3-acetato de etilo (125 mg, 0,46 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml). La mezcla

26^a 1/269

se calentó a reflujo durante 1,5 h, se enfrió y se acidificó con ácido acético. La mezcla después se calentó a reflujo durante 1,5h más, se enfrió y se añadió agua. El producto se recogió, se lavó con agua, éter dietílico y hexanos dando el compuesto del título (108 mg, 43%). ¹H RMN (300MHz, d₆-DMSO) δ 15,17 (s a, 1H), 14,48 (s a, 1H), 7,94 (d, J = 7Hz, 1H), 7,43-7,78 (m, 6H), 4,30 (m, 2H), 1,80 (m, 1H), 1,53 (m, 2H), 1,00 (m, 15H), 0,25 (s, 6H). Análisis (C₂₇H₃₅N₃O₅SSi) calculado C, 59,86; H, 6,55; N, 7,76; S, 5,92, Encontrado : C, 59,79; H, 6,55; N, 7,43; S, 6,09,

Ejemplo 59

10

1-(3-Metilbutil)-3-(1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4,6-dihidroxi-1H-benzo[d]oxazina-2,4-diona

Se añadieron 0,5 ml de una solución 1,0 Molar de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano a una suspensión del compuesto del título del Ejemplo 58c (70 mg, 0,13 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) y la mezcla se agitó hasta que se obtuvo una solución amarilla transparente. Después 10 minutos, se añadió ácido clorhídrico 3 N (10 ml), seguido de agua hasta que se obtuvo un precipitado. El sólido se recogió y se lavó con agua, éter y hexano dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (53 mg, 96%). ¹H RMN (300MHz, d₆-DMSO) δ 15,12 (s a, 1H), 14,63 (s a, 1H), 10,00 (s a, OH), 7,93 (d, J = 8Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 8Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,54 (m, 3H), 7,36 (dd, J = 3 y 8Hz, 1H), 4,29 (m, 2H), 1,80 (m, 1H), 1,54 (m, 2H), 1,00 (d, J = 3Hz, 12H). Análisis (C₂₁H₂₁N₃O₅S 0,2 H₂O) calculado C, 58,51; H, 5,30; N, 9,75; S, 7,44, Encontrado : C, 58,55; H, 5,30; N, 9,41; S, 7,45.

20

270 1/270

Ejemplo 60

3-(1,1-Dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(4,4,4-trifluoro-3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona

a) 3-(Trifluorometil)-1-butanol

- 5 Se añadió gota a gota 3-(trifluorometil)butirato de etilo (2,0 g, 1,74 ml, 10,86 mmol) a una solución enfriada (0 °C) de LiAlH₄ (solución 1 M en THF, 8,14 ml, 8,14 mmol) en THF (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h, se inactivó con agua y se extrajo con Et₂O. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron a presión reducida produciendo el producto
- 10 deseado en forma de un aceite amarillo (1,3 g, 84 %). ¹H-RMN (CDCl₃) δ 3,81-3,66 (m, 2H); 2,48-2,39, (m, 1H); 2,00-1,88 (m, 2H); 1,57-1,49 (m, 1H); 1,12 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

b) 3-(1,1-Dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(4,4,4-trifluoro-3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona

- 15 Siguiendo los procedimientos de los Ejemplos 28a) y 28b) excepto por la sustitución de 3-(trifluorometil)-1-butanol por ciclopentanometanol, se obtuvo el compuesto del título (205 mg, 63 %) en forma de un polvo amarillo pálido después de lavar el precipitado con H₂O, Et₂O y hexanos. Una porción del material se purificó adicionalmente por cromatografía ultrarrápida (MeOH al 25% en CHCl₃) seguido de recristalización en
- 20 AcOH. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 15,31 (s, 1H); 14,42 (s, 1H); 8,32 (dd, J = 8,0, 1,4 Hz, 1H); 8,00 (d, J = 7,9 Hz, 1H); 7,78 (ddd, J = 8,4, 7,3, 1,4 Hz, 1H); 7,64 (td, J = 8,4, 1,4 Hz, 1H); 7,49-7,30 (m, 4H); 4,43-4,38 (m, 2H); 2,50-2,41 (m, 1H); 2,15-2,04 (m, 1H); 1,87-1,76 (m, 1H); 1,33 (d, J = 6,9 Hz, 3H). MS(ES+) m/e 466 [M+H]⁺.

25 Ejemplo 61

4-Hidroxi-3-(7-metoxi-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona

a) 2-Amino-5-metoxibencenosulfonamida

- 30 Se siguió el procedimiento del Ejemplo 48a) , usando 4-metoxianilina en lugar de 2-metilanilina, dando el compuesto del título en forma de un sólido. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,25 (2H, s a), 7,11 (1H, d, J = 3,0 Hz), 6,94 (1H, dd, J = 8,9, 3,0 Hz), 6,77 (1H, d, J = 8,9 Hz), 5,45 (2H, m), 3,68 (3H, s).

b) 4-Hidroxi-3-(7-metoxi-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona

35

27/1/21

Se siguió el procedimiento del Ejemplo 55b), usando 2-amino-5-metoxibencenosulfonamida en lugar de 2-amino-5-clorobencenosulfonamida, dando el compuesto del título en forma de un sólido. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 15,25 (1H, s a), 14,28 (1H, s a), 8,21 (1H, dd, J = 8,1, 1,4 Hz), 7,91 (1H, m), 7,74-7,67 (2H, m), 7,46 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,40-7,36 (2H, m), 4,35 (2H, m), 3,90 (3H, s), 1,81 (1H, m), 1,56 (2H, m), 1,02 (6H, d, J = 6,6 Hz).

Ejemplo 62

Ácido [3-(1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-1H-dihidroquinolin-6-ilamino]acético

a) Éster *terc*-butílico del ácido [3-(1,1-Dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-1H-dihidroquinolin-6-ilamino] acético

Se calentaron conjuntamente una mezcla del compuesto del Ejemplo 19 (300 mg, 0,7 mmol), piridina (0,6 ml, 74 mmol) y bromoacetato de *terc*-butilo (0,35 ml, 2,37 mmol) en DMPU (10 ml) a 90°C durante 2,5 horas. La purificación usando cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, hexanos/acetato de etilo) y después de la trituración con éter dio el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (40 mg, 10,5%). p.f. 218-220°C. ¹H RMN (300MHz, CDCl₃) δ 14,85 (s, 1H), 14,77 (s, 1H), 9,94 (t a, NH), 7,78 (d, J = 7Hz, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,26 (m, 1H), 6,95-7,18 (m, 4H), 4,10 (m, 2H), 3,70 (d, J = 5Hz, 2H), 1,61 (m, 1H), 1,42 (m, 2H), 1,34 (s, 9H), 0,88 (d, 6H). Análisis (C₂₃H₃₂N₄O₆S) calculado C, 59,98; H, 5,97; N, 10,36; S, 5,93, Encontrado : C, 59,92; H, 5,89; N, 10,25; S, 5,64,

b) Ácido 3-(1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-1H-dihidroquinolin-6-ilamino]acético

El compuesto del Ejemplo 62a (27 mg, 0,05 mmol) se agitó en ácido trifluoroacético al 50% en diclorometano (3 ml) durante 3 horas. La mezcla se diluyó con agua hasta que se formó un sólido. El sólido se recogió y se lavó sucesivamente con agua, éter y hexano dando el compuesto del título (12 mg, 50%). p.f. 180-184°C (grados). ¹H RMN (300MHz, d₆-DMSO) δ 15,11 (s, 1H), 14,82 (s, 1H), 7,93 (d, J = 7Hz, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,13 (d, 1H), 4,31 (m, 2H), 3,92 (s, 2H), 1,78 (m, 1H), 1,55 (m, 2H), 1,00 (d, 6H).

Ejemplo 63

3-(1,1-Dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-5-fenil-1H-quinolin-2-ona

1/282
242

Se agitó una mezcla del compuesto del Ejemplo 32c) (112 mg, 0,23 mmol), ácido fenilborónico (35 mg, 0,29 mmol), carbonato sódico acuoso 2 M (0,30 ml) y una cantidad catalítica de tetraquis(trifenilfosfina) paladio(0) en dioxano (10 ml) se agitó a 100 °C durante 18 h, después se enfrió y se inactivó con agua (10 ml) y una solución 3 N de HCl (10 ml). La mezcla de reacción resultante se extrajo con cloroformo tres veces. La solución en cloroformo se concentró dando un residuo que se purificó por cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo al 12%/ hexanos) dando el compuesto del título con una pureza del 85%. La cristalización en etanol y CHCl₃ (2:1) dio el compuesto del título (10 mg, 10%). MS(ES+) m/e 488 (M+H)⁺.

10

Ejemplo 64

4-Hidroxi-3-(7-hidroxi-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona

Se añadió gota a gota tribromuro de boro (0,353 ml, 3,73 mmol) a una suspensión agitada y enfriada con hielo de 4-hidroxi-3-(7-metoxi-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona (Ejemplo 61, 550 mg, 1,25 mmol) en diclorometano (10 ml) en una atmósfera de argón. La mezcla se agitó durante 10 min a 0 °C y durante 16 h a temperatura ambiente. Se añadió ácido clorhídrico acuoso 1 M (50 ml) y el disolvente orgánico se retiró a presión reducida. El sólido se filtró, se lavó con agua y se secó y después se calentó durante 5 min en metanol/acetato de etilo (1:1, 20 ml). Después de enfriar, el sólido se filtró, se lavó con acetato de etilo y se secó dando el compuesto del título (255 mg, 48%) en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 15,32 (1H, s a), 14,22 (1H, s a), 10,47 (1H, s), 8,21 (1H, dd, J = 8,1, 1,5 Hz), 7,90 (1H, m), 7,68 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,61 (1H, m), 7,46 (1H, t, J = 8,6 Hz), 7,21-7,17 (2H, m), 4,34 (2H, m), 1,80 (1H, m), 1,55 (2H, m), 1,01 (6H, d, J = 6,6 Hz).

25

Ejemplo 65

Éster metílico del ácido{3-[4-Hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-7-iloxi}-acético

Se añadió bromoacetato de metilo (0,021 ml, 0,222 mmol) a una mezcla de 4-hidroxi-3-(7-hidroxi-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona (Ejemplo 64, 80 mg, 0,187 mmol), carbonato potásico (84 mg, 0,608 mmol), y DMF (2 ml) y la mezcla se agitó en una atmósfera de argón a 50 °C durante 45 min, después se enfrió y se diluyó con agua (20 ml). El sólido se filtró, se lavó con agua y éter y se secó dando el compuesto del título (80 mg, 86%) en forma de un sólido. ¹H RMN (300

35

MHz, DMSO- d_6) δ 15,22 (1H, s a), 14,29 (1H, s a), 8,22 (1H, dd, $J = 8,1, 1,5$ Hz), 7,91 (1H, m), 7,74-7,67 (2H, m), 7,49-7,40 (3H, m), 5,02 (2H, s), 4,35 (2H, m), 3,73 (3H, s), 1,81 (1H, m), 1,56 (2H, m), 1,02 (6H, d, $J = 6,6$ Hz).

5

Ejemplo 66

Ácido {3-[4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenzo[1,2,4]tiadiazin-7-iloxi}-acético

Se añadió gota a gota hidróxido sódico acuoso 1 M (2 ml, 2,00 mmol) a una suspensión agitada de éster metílico del ácido {3-[4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenzo[1,2,4]tiadiazin-7-iloxi}-ácido acético (Ejemplo 65, 56 mg, 0,112 mmol) en metanol a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 5 min, después se calentó a reflujo durante 30 min y se enfrió de nuevo. El pH se ajustó a 1 con ácido clorhídrico acuoso 1 M, se añadió agua (30 ml) y el sólido se filtró, se lavó con agua y éter y después se secó dando el compuesto del título (50 mg, 92%) en forma de un sólido blanco. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 15,23 (1H, s a), 14,29 (1H, s a), 13,23 (1H, s a), 8,22 (1H, dd, $J = 8,1, 1,4$ Hz), 7,91 (1H, m), 7,74-7,67 (2H, m), 7,47 (1H, t, $J = 7,6$ Hz), 7,41-7,35 (2H, m), 4,90 (2H, s), 4,36 (2H, m), 1,81 (1H, m), 1,56 (2H, m), 1,02 (6H, d, $J = 6,6$ Hz).

20

Ejemplo 67

1-(2-Ciclopropiletil)-3-(1,1-dioxo-1,4-dihidrobenzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-6-nitro-1H-quinolin-2-ona

a) 1-(2-Ciclopropil-etil)-6-nitro-1H-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 28a, excepto por la sustitución de 6-nitro-1H-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona por 1H-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona y ciclopropil etanol por ciclopentanometanol se produjo el compuesto del título en forma de un sólido cristalino amarillo pálido. ^1H RMN ($d\text{-CDCl}_3$) δ 8,9 (d, $J = 2,66$ Hz, 1H), 8,45 (dd, $J = 9,2$ y $2,6$ Hz, 1H), 7,2 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 4,1 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 1,58 (q, $J = .02$, 2H), 0,6 (m, 1H), 0,4 (m, 4H). MS(ES+) m/e 277 [$M+H$] $^+$.

30

b) 1-(2-Ciclopropiletil)-3-(1,1-dioxo-1,4-dihidrobenzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-6-nitro-1H-quinolin-2-ona

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1b, excepto por la sustitución del compuesto obtenido en el Ejemplo 67a por 1-Fenetil-1H-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo cristalino naranja después de

27/1/2014

recristalización en dimetilsulfóxido (1,04 g, 63%). ^1H RMN ($d\text{-CDCl}_3$) δ 15,6 (s, 1H), 14,1 (s, 1H), 9,1 (d, $J = 2,64$ Hz, 1H), 8,5 (dd, $J = 9,4$ y $2,67$ Hz, 1H) 8,0 (d, $J = 7,52$ Hz, 1H), 7,6 (t, $J = 8,36$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 9,45$ Hz, 1H), 7,52 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H) 7,3 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 4,47 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 1,7 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 0,7-0,9 (m, 1H), 0,51-0,58 (m, 2H) 0,14 (q, $J = 4,9$ Hz, 2H). MS(ES+) m/e 455 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 68

Dimetilamida del ácido 3-[4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazina-7-carboxílico

10 a) 1-(3-Metilbutil)-4-hidroxi-3-(7-yodo-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-1H-quinolin-2-ona

Se añadió gota a gota trimetilcloruro de aluminio (solución en tolueno 2 M, 8,30 ml, 16,6 mmol) a una suspensión agitada de 3-ciano-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona (Ejemplo 21b) (3,87 g, 15,09 mmol) y 2-yodo-5-amino-bencenosulfonamida (4,50 g, 15,09 mmol) en dioxano (120 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se calentó a reflujo durante 8 h, se trató con 5 ml más de solución de trimetilcloruro de aluminio y se calentó a reflujo durante 18 h más. La mezcla de reacción después se enfrió, se trató con 10 equivalentes de hidróxido sódico (disuelto en una cantidad mínima de agua) y se calentó a reflujo durante 1,5 h. Después de enfriar, se añadió ácido clorhídrico 3 M hasta un pH = 1. La mezcla se calentó ligeramente y se diluyó con agua. El sólido formado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al aire. El sólido se suspendió en diclorometano y, después de la filtración del material insoluble, la solución se concentró a presión reducida. El residuo después se recogió en EtOAc, se hirvió 15 min, se enfrió y el sólido se recogió por filtración produciendo 1,48 g (18 %) del producto deseado.

25 ^1H -RMN (CDCl_3) δ 15,03 (s, 1H); 14,76 (s, 1H); 8,30 (dd, $J = 8,1$, $1,5$ Hz, 1H); 8,27 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H); 7,90 (dd, $J = 8,6$, $1,9$ Hz, 1H); 7,77 (ddd, $J = 8,6$, $7,1$, $1,6$ Hz, 1H); 7,42-7,35 (m, 2H); 7,08 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H); 4,34-4,29 (m, 2H); 1,87-1,73 (m, 1H); 1,68-1,61 (m, 2H); 1,07 (d, $J = 6,5$ Hz, 6H). MS(ES+) m/e 438 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

30 b) Dimetilamida del ácido 3-[4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazina-7-carboxílico

Se suspendieron el yoduro obtenido en el Ejemplo 68a) (150 mg, 0,28 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{F}_3\text{P})_2$ (52,3 mg, 0,07 mmol) y N,N -diisopropiletilamina (0,156 ml, 0,896 mmol) en 1-metil-2-pirrolidinona (3,5 ml) y la mezcla se desgasificó, después se purgó con gas monóxido de carbono (2 x) y se dejó en una atmósfera de monóxido de carbono. Después

1/25
25

se añadió dimetilamina (0,100 ml de 40 % p/p en agua) y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 18 h, se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo con cloroformo. Los lavados orgánicos recogidos se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a presión reducida. El
 5 residuo se trituró en acetato de etilo dando 70,5 mg (52 %) del producto forma de un polvo blanco. Una porción de este material se recrystalizó en AcOH. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 15,09 (s, 1H); 14,82 (s, 1H); 8,33 (dd, J = 8,3, 1,5 Hz, 1H); 8,04 (d, J = 1,7 Hz, 1H); 7,82-7,74 (m, 2H); 7,43-7,36 (m, 3H); 4,38-4,30 (m, 2H); 3,13-3,08 (2 s, 6H); 1,84 (sept, J = 6,7 Hz, 1H); 1,69-1,60 (m, 2H); 1,08 (d, J = 6,7 Hz, 6H). MS(ES+) m/e 483 [M+H]⁺.

10

Ejemplo 69

6-Amino-1-(2-ciclopropiletil)-3-(1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1H-quinolin-2-ona

Se agitó una solución del compuesto del Ejemplo 67b (1,04 g, 2,29 mMol) en etanol
 15 (100 ml) e hidróxido sódico acuoso 2 M (10,0 ml) con paladio al 10% sobre carbón en una atmósfera de hidrógeno a 344,737 kPa durante 30 min. La mezcla se filtró a través de Celite®, que se lavó a su través con etanol. El filtrado resultante se vertió en HCl 3 N frío e inmediatamente se formó un precipitado amarillo. La filtración dio el compuesto del título (688 mg, 71%, pureza del 95%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 15,1 (s, 1H), 14,88 (s, 1H),
 20 8,0 (d, J = 7,46 Hz, 1H), 7,62 (t, J = 8,37 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 2,73 Hz, 1H)-7,44 (t, J = 7,73 Hz, 1H) 7,33 (s, 2H) 7,30 (d, J = 2,84, 1H) 7,15 (d, J = 2,75 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 2,82 Hz, 1H) 4,37 (t, J = 7,63 Hz, 2H), 1,65 (q, J = 7,43 Hz, 2H), 0,75-0,95 (m, 1H) 0,45-0,55 (m, 2H), 0,1-0,15 (m, 2H). MS(ES+) m/e 425 [M+H]⁺.

25

Ejemplo 70

3-(1,1-Dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(2-metilsulfinil-etil)-1 H-quinolin-2-ona

a) 1-(2-metilsulfanil-etil)-1H-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona

A una solución de anhídrido isatónico (1,0 g, 6,13 mmol) en cloruro de metileno
 30 (20ml) se le añadió secuencialmente trifenilfosfina (1,77 g, 6,74 mmol) y 2-metilsulfanil-etanol (0,62 g, 6,74 mmol). Se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (1,33 ml, 6,74 mmol) a la mezcla de reacción. La reacción se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante una noche, se evaporó en sílice y se purificó por cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo – hexanos) dando el compuesto del título (193 mg, 13%). MS(ES+) m/e 238
 35 [M+H]⁺

1/226
276

b) 3-(1,1-Dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(2-metilsulfanil-etil)-1 H-quinolin-2-ona

Se añadió hidruro sódico (128 mg de una suspensión de aceite mineral al 60%, 3,2 mmol) a una mezcla del compuesto del Ejemplo 70a) (190 mg, 0,8 mmol) y 1,1-dioxo-2H-benzo-1,2,4-tiadiazinil-3-acetato de etilo (215 mg, 0,8 mmol) en tetrahidrofurano (15,0 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 h, se enfrió y se acidificó con ácido acético. La mezcla después se calentó a reflujo durante 1,5h más, se enfrió y se añadió agua. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua, éter dietílico y hexanos dando el compuesto del título (43 mg, 12,9%). MS(ES+) m/e 416 [M+H]⁺

c) 3-(1,1-Dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(2-metilsulfinil-etil)-1 H-quinolin-2-ona

A una solución del Ejemplo 70b) (43mg, 0,1 mmol) en cloroformo (10 ml), enfriada a -78 °C, se le añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (23,5 mg , pureza del 76,2%, 0,10 mmol). Después de agitar a -78 °C durante 2 horas, la temperatura de la mezcla de reacción se incremento lentamente hasta la temperatura ambiente. El precipitado se filtró y el filtrado se concentró y se purificó por cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo – hexanos) dando el compuesto del título (5,1mg, 12%). ¹H RMN (400MHz, d₆-DMSO) δ 14,8 (s, 1H), 14,3 (s, 1H), 8,2 (dd, J=1,5, 8Hz, 1H), 7,86-7,95 (m, 2H), 7,7-7,8 (m, 1H), 7,69-7,67 (m, 2H), 7,44-7,59 (m, 2H), 4,73 (t, J=7,1Hz, 2H), 3,10 (t, J=7,1Hz, 2H), 2,66 (s, 3H). MS(ES+) m/e 432 [M+H]⁺.

Ejemplo 71

3-(1,1-Dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(2-metilsulfonil-etil)-1 H-quinolin-2-ona

A una solución del Ejemplo 70b) (43 mg, 0,1 mmol) en cloroformo(10ml), enfriada a -78°C, se le añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (47,7 mg , pureza del 76,2%, 0,21mmol). Después de agitar a -78 °C durante 2 horas, la temperatura se dejó incrementar lentamente hasta la temperatura ambiente. El precipitado se filtró y el filtrado se concentró y se purificó por cromatografía (gel de sílice, metanol-cloroformo) dando el compuesto del título (20mg, 44%). ¹H RMN (400MHz, d₆-DMSO) δ 14,8 (s, 1H), 14,3 (s, 1H), 8,3 (dd, J=1,5, 8 Hz, 1H), 7,94-8,0 (m, 2H), 7,80-7,88 (m, 2H), 7,70-7,80 (m, 1H), 7,54-7,65 (m, 2H), 4,73 (t, J=7,1Hz, 2H), 3,20 (t, J=7,1Hz, 2H), 2,71 (s, 3H). MS(ES+) m/e 448 [M+H]⁺.

Ejemplo 72

(2-Ciclopropiletil)-6-dimetilamino-(1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1H-quinolin-2-ona

A una suspensión del compuesto obtenido en el Ejemplo 69 (140 mg, 0,33 mmol), acetato sódico (27 mg, 0,33 mMol) y ácido acético glacial (38 μ l, 0,66 mMol) en metanol (4 ml) se le añadió formaldehído (32 μ l, 0,396 mmol) y cianoborohidruro sódico (20,7 mg, 0,33 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Durante esta hora, la mezcla cambió de color de amarillo pálido a naranja. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria y el residuo resultante se redisolvió en acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El material bruto se recrystalizó en DMSO. El primer lote de cristales precipitó en forma de agujas de color naranja, que se aislaron e identificaron como el compuesto del título puro. (95 mg, 64%). 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 15,1 (s, 1H), 14,9 (s, 1H), 8,0 (d, J = 8,63 Hz, 1H), 7,62 (t, J = 8,35 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 8,39 Hz, 1H) 7,37 (d, J = 2,96 Hz, 1H) 7,32 (t, J = 8,25 Hz, 1H) 7,25 (d, J = 2,99 Hz, 1H) 7,20 (d, 1H), 4,38 (t, J = 7,65 Hz, 2H), 3,0 (s, 6H) 1,65 (q, J = 7,16 Hz, 2H), 0,7-0,9 (m, 1H) 0,47-0,54 (m, 2H), 0,13 (m, 2H). MS(ES+) m/e 453 $[M+H]^+$.

Ejemplo 73

1-(2-Ciclopropiletil)-3-(1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-6-metilamino-1H-quinolin-2-ona

En el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 72, el segundo lote de cristales precipitó una hora después del primer lote (amarillo pálido) y se caracterizó como el compuesto del título. 1H RMN (300MHz, $CDCl_3$) δ 15,16 (s, 1H), 14,86 (s, 1H), 8,0 (d, J = 8,23 Hz, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,44 (m, 2H) 7,32 (m, 2H) 7,20 (d, J = 2,61 Hz, 1H) 7,16 (d, J = 2,76 Hz, 1H), 4,38 (t, J = 7,60 Hz, 2H), 2,96 (s, 3H) 1,64 (q, J = 7,41 Hz, 2H), 0,7-0,85 (m, 1H) 0,45-0,52 (m, 2H), 0,09-0,12 (m, 2H). MS(ES+) m/e 439 $[M+H]^+$.

Ejemplo 74

1-(2-Ciclopropiletil)-3-(1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-6-fluoro-4-hidroxi-1-quinolin-2-ona

a) 6-Fluorobenczo[d][1,3]oxazina-2,4-diona-(Véase el Ejemplo 14a)

Una solución de ácido 5-fluoroantranílico (1,26 g, 8,12 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se trató con trifosgeno (1,2 g, 4,04 mmol) y se agitó a 50 °C durante una noche. Se añadió una solución diluida de hidrogenocarbonato sódico enfriada con hielo y el sólido se recogió, se lavó con agua y después con éter y se secó dando el compuesto del título (1,31 g, 89%). 1H RMN (300MHz, d_6 -DMSO) δ 11,80 (s, NH), 7,67 (m, 2H), 7,18 (m, 1H).

27/1/28

b) 1-(2-Ciclopropiletil)-6-fluorobenzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona

Se agitaron conjuntamente el compuesto del Ejemplo 14a (1,0 g, 5,58 mmol),
trifenilfosfina (1,44 g, 5,58 mmol) y 2-ciclopropiletanol (1,0 g, 11,6 mmol) en cloroformo y
5 se trató con azodicarboxilato de dietilo (0,875 ml, 5,58 mmol). La reacción se agitó en una
atmósfera de nitrógeno durante una noche, se evaporó en sílice y se purificó por
cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo – hexanos) dando el compuesto del título (722
mg, 51%). ¹H RMN (300MHz, CDCl₃) δ 7,80 (dd, J = 3Hz y 7Hz, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,08
(dd, J = 4Hz y 9Hz, 1H), 4,15 (t, 2H), 1,65 (m, 2H) 0,74 (m, 1H), 0,51 (m, 2H), 0,09 (m,
10 2H).

c) 1-(2-Ciclopropiletil)-3-(1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-6-fluoro-4-hidroxi-1-quinolin-2-ona

Se añadió hidruro sódico (463 mg de una suspensión de aceite mineral al 60%, 6,56
15 mmol) a una mezcla del compuesto del Ejemplo 74b (722 mg, 2,90 mmol) y 1,1-dioxo-2H-
benzo-1,2,4-tiadiazinil-3-acetato de etilo (777 mg, 2,90 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml).
La mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 h, se enfrió y se acidificó con ácido acético. La
mezcla después se calentó a reflujo durante 1,5h más, se enfrió y se añadió agua. El
producto se recogió, se lavó con agua, éter dietílico y hexanos dando el compuesto del título
20 (800 mg, 65 %). ¹H RMN (300MHz, d₆-DMSO) δ 15,19 (s a, 1H), 14,31 (s, 1H), 7,57-7,96
(m, 7H), 4,43 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 0,86 (m, 1H), 0,43 (m, 2H), 0,08 (m, 2H). Una porción
convertida en la sal clorhidrato dio: Análisis (C₂₁H₁₇FN₃O₄S.0,5 H₂O) calculado C,
55,02; H, 3,96; N, 9,17; Na, 5,01, encontrado : C, 55,00; H, 4,03; N, 9,12; Na, 5,03.

25 Como alternativa, puede prepararse 1-(2-Ciclopropiletil)-3-(1,1-dioxo-1,4-
dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-6-fluoro-4-hidroxi-1-quinolin-2-ona usando el siguiente
método:

a) 3-[2-(aminosulfonil)anilino]-3-ocopropanoato de etilo

Se añadió cloruro de etilmalonilo (2,3 kg) a una solución de 2-
30 aminobencenosulfonamida (2,3 kg) y trietilamina (1,8 l) en THF (17,4 l) a una velocidad tal
que la temperatura se mantuvo por debajo de 4°C. La mezcla se agitó a ≤4°C durante 15
minutos. La reacción se interrumpió por la adición de agua (2,9 l) durante aproximadamente
5 min. Las capas se separaron por la adición de agua (2,0 l) durante aproximadamente 5
min. Las capas se separaron y la solución orgánica se retiró a presión reducida (80 Torr)

279 1/2

para eliminar nueve litros de disolvente. Se añadió tolueno (17,4 l) y se retiraron otros 7-8 l de disolvente por destilación. La suspensión se enfrió a 2-3°C durante 1 h. El sólido resultante se filtró, se lavó con tolueno (2 l) y se secó durante una noche a presión reducida a 50-60°C. Rendimiento: 2,86 kg (86%). ¹H RMN (300MHz, d₆-DMSO) δ 9,6 (s a, 1H), 8,0 (m, 1H), 7,9 (m, 1H), 7,6 (m, 1H), 7,3 (m, 2H), 7,4 (m, 1H), 4,18 (q, 2H), 3,6 (s, 1H), 1,22 (t, 3H).

b') (1,1-Dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-acetato de etilo

Una suspensión de 3-[2-(aminosulfonil)anilino]-3-oxopropanoato de etilo (1,44 kg) y carbonato de cesio (0,33 kg) en etanol absoluto (7,2 l) se calentó a 72±2°C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a 20°C. La solución se trató con ácido acético (144 ml) seguido de la adición de agua (9,4 l) durante 30 minutos. La suspensión se enfrió a 2°C durante 45 minutos y se filtró. La torta se lavó con agua fría (1,5 l) y se secó a presión reducida a 60°C durante 48 h. Rendimiento: 1,19 kg (88%). ¹H RMN (300MHz, d₆-DMSO) δ 12,3 (s a, 1H), 7,8 (m, 1H), 7,7 (m, 1H), 7,5 (m, 1H), 7,3 (m, 1H), 4,16 (q, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,33 (s, 1H), 1,22 (t, 3H).

c') Clorhidrato de 2-ciclopropiletilamina

Se introdujo borano (1 M en tetrahidrofurano) (25,4 l) en una atmósfera de nitrógeno y se calentó a 50°C. Se añadió ciclopropilacetronitrilo (1,8 kg) a una velocidad tal como para mantener la temperatura de reacción por debajo de 55°C. Tras completarse la adición, la reacción se mantuvo a 50°C durante 4 horas más. La borazina intermedia se descompuso a 50°C por la adición de una solución de metanol (6,6 l) y HCl 4 M en dioxano (6,8 l) a una velocidad tal como para controlar el desprendimiento de hidrógeno. La solución se mantuvo a 50°C durante una hora, se enfrió a 20°C y se puso al vacío a ~250 mbar. La solución se calentó a 50°C y se concentró a 9-12 l por destilación al vacío. La suspensión resultante se enfrió a 20°C, se mantuvo a 20°C durante 30 minutos y se añadió acetato de etilo (12 l). La mezcla de reacción se enfrió a 5°C, se mantuvo durante 1,5 h y el producto del título se recogió por filtración al vacío. El producto se lavó con acetato de etilo frío (6 l) y se secó a 50°C al vacío. Rendimiento: 2,0 kg (74%). ¹H RMN (300MHz, CDCl₃) δ 8,34 (s a, 3H), 3,11 (q, 2H), 1,70 (q, 2H), 0,79 (m, 1H), 0,55 (m, 2H), 0,17 (m, 2H).

d') Ácido 2-[(2-ciclopropiletil)amino]-5-fluorobenzoico

220 1/280

Una mezcla de ácido 2-bromo-5-fluorobenzoico (2,0 kg), clorhidrato de 2-ciclopropiletilamina (1,17 kg), carbonato potásico (3,79 kg) y bromuro de cobre (II) (0,1 kg) en tetrahidrofurano (20 l) se calentó a una temperatura de 63°C a una velocidad de 1°C min⁻¹. La reacción se agitó rápidamente a 63°C hasta que se consumió todo el ácido 2-bromo-5-fluorobenzoico (4-5 h), se enfrió a 30°C y se trató con agua (12 l) y ácido etilenodiaminatetraacético (0,19 kg). El tetrahidrofurano se retiró por destilación al vacío y la mezcla se enfrió a 20°C. Se añadió ácido clorhídrico (6 N, 8 l) a la solución durante 30 minutos. La mezcla se agitó rápidamente durante 15 min y los sólidos precipitados se recogieron por filtración. Los sólidos se lavaron con agua (8 l) y con isooctano (4 l) y se secaron a presión reducida a 50°C. Rendimiento: 1,76 kg (86%). ¹H RMN (300MHz, CD₃OD) δ 7,53 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 6,72 (m, 1H), 3,28 (t, 2H), 1,55 (t, 2H), 0,80 (m, 1H), 0,48 (m, 2H), 0,13 (m, 2H).

15 e) 1-(2-Ciclopropiletil)-6-fluoro-2*H*-3,1-benzoxazina-2,4(1*H*)diona

Una mezcla de ácido 2-[(2-ciclopropiletil)amino]-5-fluorobenzoico (1,75 kg) y carbonato potásico (1,09 kg) en acetato de etilo (14,3 l) se calentó a 30°C. Se añadió durante 20 minutos una solución de trifosgeno (1,05 kg) en acetato de etilo (5,2 l) mientras se mantenía la temperatura entre 30-35°C. La mezcla de reacción se agitó durante 45 minutos a 30-35°C, se enfrió a 5°C y se añadió agua (6,1 l). Las capas se separaron y la capa orgánica se concentró a presión atmosférica a 5-6 l. Se añadió lentamente isooctano (15,7 l) a la solución de acetato de etilo caliente mientras se mantenía la temperatura a 45-50°C. La solución se enfrió a 20°C durante aproximadamente 45 min. Una vez que se produjo la cristalización, la reacción se destiló adicionalmente al vacío (200 mbar, destilado a 36-37°C, camisa calefactora a 40-50°C) eliminando 5 l de disolvente. La suspensión resultante se enfrió a 5°C y se mantuvo durante una noche. El producto se filtró, se lavó con isooctano (2 x 1,8 l) y se secó al vacío a 50°C. Rendimiento: 1,95 kg (85,9%). véase la etapa b), anterior para los datos espectrales. ¹H RMN (300MHz, CD₃OD) δ 7,83 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 4,15 (t, 2H), 1,66 (t, 2H), 0,74 (m, 1H), 0,50 (m, 2H), 0,09 (m, 2H).

30

f) 1-(2-Ciclopropiletil)-3-(1,1-dioxido-4*H*-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-6-fluoro-4-hidroxi-2(1*H*)-quinolinona

Una suspensión de 1-(2-ciclopropiletil)-6-fluoro-2*H*-3,1-benzoxazina-2,4(1*H*)-diona (1,61 kg) y (1,1-dioxido-4*H*-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-acetato de etilo (1,85 kg) en acetato

35

1/28/20

de etilo (10 l) se enfrió a 15°C y se añadió 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU; 1,97 kg) durante 15 min. La solución resultante se agitó durante 3,5 horas a 15°C y se añadió ácido acético glacial (0,97 kg) durante 15 min. La solución se agitó durante 15 min y se filtró. A la mezcla se le añadió ácido clorhídrico diluido (3 N, 6 l) durante 20 min a 20°C. La suspensión resultante se agitó durante 1 h. El producto se recogió por filtración al vacío y se lavó sucesivamente con agua (3 l), etanol (3 l) y metil-*tert*-butil éter (3 l). El sólido recogido se secó al vacío a 50°C. Rendimiento: 2,25 kg (81%). Véase la etapa c) anterior para los datos espectrales.

10 g) 1-(2-Ciclopropiletil)-3-(1,1.-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-6-fluoro-4-hidroxi-2(1H)-quinolina, sodio

Una suspensión agitada de 1-(2-ciclopropiletil)-3-(1,1-dioxido-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-il)-6-fluoro-4-hidroxi-2(1H)-quinolinona (2,25 kg) en metanol (33,8 l) y agua (1 l, 3 ml) se calentó a 62°C durante 45 minutos. A la mezcla caliente se le añadió una solución de NaOH 4 N (2,22 kg) durante 15 min. La temperatura se mantuvo a 62°C durante 15 min. y se enfrió a 5°C durante 2 horas. La suspensión se agitó a 5°C durante 30 minutos y los sólidos se aislaron por filtración al vacío. La torta de filtro se lavó con agua (2 x 6,6 l) y con metanol (2 x 6,6 l). Los sólidos se secaron al vacío a 30-35°C. Rendimiento: 2,16 kg (93%). Véase la etapa c) anterior para los datos espectrales.

20

Ejemplo 75

1-(2-Ciclopropiletil)-6-(2-dimetilaminoetoxi)-3-(1,1-dioxo-1,4-dihidrobenzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1H-quinolin-2-ona

a) 6-(*tert*-Butil-dimetilsilaniloxi)-1-(2-ciclopropiletil)-1H-benzo[d]oxazina-2,4-diona

25 Se agitaron conjuntamente el compuesto del Ejemplo 58a (2,01 g, 6,85 mmol), trifenilfosfina (1,80 g, 6,85 mmol) y 2-ciclopropiletanol (1,0 g, 11,6 mmol) en cloroformo y se trató con azodicarboxilato de dietilo (1,08 ml, 6,85 mmol). La reacción se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante una noche, se evaporó en sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo – hexanos) dando el compuesto del título (1,5 g, 60,5 %). ¹H RMN (300MHz, CDCl₃) δ 7,50 (d, J = 3 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 3 y 8Hz, 1H), 4,48 (t, J = 7 Hz, 2H), 1,70 (dt, J = 7 Hz, 2H), 0,99 (s, 9H), 0,85 (m, 1H), 0,50 (m, 2H), 0,22 (s, 6H), 0,14 (m, 2H).

30

b) 6-(*tert*-Butil-dimetilsilaniloxi)-1-(2-ciclopropiletil)-3-(1,1-dioxo-1,4-dihidrobenzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1H-benzo[d]oxazina-2,4-diona

4/28/22

- Se añadió hidruro sódico (664 mg de una suspensión de aceite mineral al 60%, 16,6 mmol) a una mezcla del compuesto del Ejemplo 75a (1,50 g, 4,15 mmol) y 1,1-dioxo-2H-benzo-1,2,4-tiadiazinil-3-acetato de etilo (1,11 mg, 4,15 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 h, se enfrió y se acidificó con ácido acético. La
- 5 mezcla después se calentó a reflujo durante 1,5h más, se enfrió y se añadió agua. El producto se recogió, se lavó con agua, éter dietílico y hexanos dando el compuesto del título (1,45 g, 65 %). ¹H RMN (400MHz, d₆-DMSO) δ 15,20 (s a, 1H), 14,52 (s a, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,53 (m, 2H), 7,42 (d, J = 9 Hz, 1H), 4,39 (t J = 7Hz, 2H), 1,60 (m, 1H), 0,99 (s, 9H), 0,85 (m, 1H), 0,41 (m, 2H), 0,25 (s, 6H), 0,09 (m, 2H).
- 10 c) 1-(2-Ciclopropiletil)-3-(1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4,6-dihidroxi-1H-benzo[d]oxazina-2,4-diona

- Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano (1,5 ml de una solución 1,0 M) a una suspensión del compuesto del título del Ejemplo 75b (1,21 g, 2,24 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) y la mezcla se agitó hasta que se obtuvo una solución amarilla
- 15 transparente. Después de 10 minutos, Se añadió ácido clorhídrico 3 N (100 ml), seguido de agua hasta que se formó un precipitado. El sólido se recogió, se lavó con agua, éter y hexano dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (850 mg, 89%). ¹H RMN (300MHz, d₆-DMSO) δ 15,13 (s, 1H), 14,67 (s, 1H), 10,02 (s, OH), 7,93 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 2 y 8 Hz, 1H), 7,69-7,49 (m, 4H), 7,36 (dd, J = 2 y 9 Hz, 1H), 4,39 (t J = 7Hz, 2H), 1,58 (m, 2H), 0,82 (m, 1H), 0,43 (m, 2H), 0,10 (m, 2H).
- 20 d) 1-(2-Ciclopropiletil)-6-(2-dimetilaminoetoxi)-3-(1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1H-quinolin-2-ona

- Se agitó vigorosamente una mezcla del compuesto del Ejemplo 75c (429 mg, 1,01 mmol), clorhidrato de cloruro de 2-(dimetilamino)etilo (225 mg, 1,56 mmol), yoduro potásico (167 mg, 1,01 mmol) y carbonato potásico anhidro en exceso en dimetilformamida
- 25 (55 ml) a 75°C durante una noche. La mezcla se evaporó en gel de sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo/hexanos) dando el compuesto del título en forma de un sólido de color castaño (120 mg, 24%). ¹H RMN (300MHz, d₆-DMSO) δ 16,10 (s, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,46 (m, 1H), 7,22-7,07 (m, 4H), 4,17 (t J = 5Hz, 2H), 4,05 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 2,40 (s, 6H), 1,36 (m, 2H), 0,67 (m, 1H), 0,31 (m, 2H), 0,00 (m, 2H).
- 30

Ejemplo 76

1283
283

3-[7-(2-Dimetilaminoetoxi)-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il]-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona

- Una mezcla de 4-hidroxi-3-(7-hidroxi-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona (Ejemplo 64, 68 mg, 0,159 mmol), clorhidrato de
- 5 cloruro de 2-(dimetilamino)etilo (81 mg, 0,562 mmol), yoduro potásico (52 mg, 0,319 mmol), carbonato potásico (259 mg, 1,87 mmol) y dimetoxietano/agua (4:1, 2,5 ml) se calentó a reflujo con agitación durante 18 h. Después de enfriar, se añadió agua (20 ml) y la mezcla se neutralizó con ácido clorhídrico acuoso 1 M y después se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, y se evaporaron a
- 10 presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (10% metanol/diclorometano) dando el compuesto del título (14 mg, 18%) en forma de un sólido. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 16,12 (1H, s), 8,14 (1H, dd, J = 7,9, 1,6 Hz), 7,59 (1H, m), 7,36-7,22 (4H, m), 7,14 (1H, t, J = 7,5 Hz), 4,38 (2H, m), 4,14 (2H, m), 3,44 (2H, m), 2,82 (6H, s), 1,74 (1H, m), 1,47 (2H, m), 1,00 (6H, d, J = 6,6 Hz).

15

Ejemplo 77

Metilamida del ácido 3-(1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-6-carboxílico

a) 6-Yodo-1H-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona

- 20 Se añadió en porciones trifosgeno (5,64g, 19 mmol) a una solución agitada de ácido 2-amino-5-yodobenzoico (10 g, 38 mmol) en tetrahidrofurano (60 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora y después se añadió en porciones a la mezcla una mezcla de agua/hielo/solución de hidrogenocarbonato sódico. El sólido se recogió, se lavó con agua y éter y se secó dando el compuesto del título (9,68 g, 88 %). ¹H RMN (300MHz, d₆-DMSO)
- 25 δ 11,83 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,00 (dd, 1H), 6,95 (d, 1H).

b) 6-Yodo-1-(3-metilbutil)-1H-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona

- Se añadió azodicarboxilato de dietilo (3,76 ml, 23,88 mmol) en cloroformo (50 ml) a una suspensión agitada de 6-yodo-1H-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona (6,90 g, 23,88
- 30 mmol), trifenilfosfina (6,26 g, 23,88 mmol) y alcohol isoamílico (2,5 ml, 23,88 mmol) en cloroformo (150 ml). La mezcla se agitó durante una noche y se evaporó en gel de sílice. La purificación usando cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, gradiente, hexanos/acetato de etilo 0-15%) dio el compuesto del título en forma de un sólido blanco (5,45 g, 53 %). ¹H

1/20/1
284

RMN (300MHz, CDCl₃) δ 8,42 (d, 1H), 8,00 (dd, 1H), 6,92 (d, 1H), 4,02 (m, 2H), 1,60 (m, 1H), 1,57 (m, 2H), 1,01 (d, 6H).

5 c) 3-(1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-6-yodo-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona

Se añadió hidruro sódico (2,4 g de una suspensión de aceite mineral al 60%, 60 mmol) a una mezcla del compuesto del Ejemplo 77b) (5,39 g, 15 mmol) y 1,1-dioxo-2H-benzo-1,2,4-tiadiazinil-3-acetato de etilo (4,02 g, 15 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 h, se enfrió y se acidificó con ácido acético. La mezcla después se calentó a reflujo durante 1,5h más, se enfrió y se añadió agua. El precipitado se recogió, se lavó con agua, éter dietílico y hexanos dando el compuesto del título (5,5 g, 68 %). ¹H RMN (300MHz, d₅-piridina) δ 15,24 (s a, 1H), 14,50 (s a, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,25 (m, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,59 (m, 1H), 4,44 (m, 2H), 1,94 (m, 1H), 1,70 (m, 2H), 1,16 (d, 6H).

15 d) metilamida del ácido 3-(1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-6-carboxílico

Una solución del compuesto del Ejemplo 77c) (450 mg, 0,84 mmol), base de Hunig (0,45 ml, 2,69 mmol), trifenilfosfina de cloruro de paladio (140 mg, 0,20 mmol) en N-metilpirrolidina (5,0 ml) se purgó con nitrógeno y después con monóxido de carbono. La solución se trató con metilformamida (300 ul de solución acuosa al 40%, 2,58 mmol) y después se selló con un globo de monóxido de carbono. La mezcla de reacción resultante se agitó a 95 °C durante una noche antes de enfriarse y se vertió en una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La solución se extrajo con cloroformo (20 ml). Precipitó un polvo amarillo, que se filtró y suspendió con una solución de 1:1 acetonitrilo y metanol y se filtró. La solución de acetonitrilo/metanol se evaporó dando un residuo que después se trituró con acetato de etilo dando el producto en forma de un polvo amarillo claro (200 mg, 51%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,7 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,5 (m, 1H), 8,0 (dd, J = 7,8 Hz, 1H), 7,7 (dd, J = 1,0 Hz, 2H), 7,6 (m, 1H), 7,3 (m, 3H), 4,2 (m, 2H), 2,9 (d, J = 3,0 Hz, 3H), 1,8 (m, 1H), 1,5 (m, 2H), 1,0 (d, J = 7,0 Hz, 6H). MS(ES+) m/e 469 (M+H).

30

Ejemplo 78

1-(2-Ciclopropiletil)-4-hidroxi-3-(7-metoxi-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-1H-quinolin-2-ona

a) 3-Ciano-1-(2-ciclopropiletil)-4-hidroxi-1H-quinolin-2-ona

13/05/20

Se siguieron los procedimientos de los Ejemplos 28(a), 45(b), usando 2-ciclopropiletanol en lugar de ciclopentanometanol, dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,11 (1H, dd, J = 8,1, 1,5 Hz), 7,75 (1H, m), 7,60 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,31 (1H, t, J = 7,3 Hz), 4,28 (2H, m), 1,50 (2H, m), 0,78 (1H, m), 0,39 (2H, m), 0,04 (2H, m).

b) 1-(2-Ciclopropiletil)-4-hidroxi-3-(7-metoxi-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-1H-quinolin-2-ona

Se siguió el procedimiento del Ejemplo 55(b), usando 2-amino-5-metoxibencenosulfonamida en lugar de 2-amino-5-clorobencenosulfonamida y 3-ciano-1-(2-ciclopropiletil)-4-hidroxi-1H-quinolin-2-ona en lugar de 3-ciano-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona dando el compuesto del título en forma de un sólido. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 15,26 (1H, s a), 14,32 (1H, s a), 8,21 (1H, dd, J = 8,2, 1,4 Hz), 7,89 (1H, m), 7,80-7,70 (2H, m), 7,46 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,40-7,36 (2H, m), 4,44 (2H, m), 3,90 (3H, s), 1,61 (2H, m), 0,85 (1H, m), 0,43 (1H, m), 0,10 (1H, m).

Ejemplo 79

1-(2-Ciclopropiletil)-3-(1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-6-[(furan-2-ilmetil)amino]4-hidroxi-1H-quinolin-2-ona

Una mezcla del compuesto del Ejemplo 69 (140 mg, 0,33 mmol), acetato sódico (29,0 mg, 0,33 mmol), ácido acético (38 ul, 0,66 mmol) y 2-furaldehído (27,3 ul, 0,33 mmol) se agitó en metanol (4,0 ml) y se trató con cianoborohidruro sódico (20,7 mg, 0,33 mmol). Se continuó agitando durante 72 horas y la mezcla después se purificó por HPLC preparativa dando el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (15 mg, 9,0%). ¹H RMN (300MHz, d₆-DMSO) δ 15,14 (s, 1H), 14,85 (s, 1H), 7,93 (d, J = 8Hz, 1H), 7,80-7,53 (m, 4H), 7,34 (m, 3H), 6,63 (m, NH), 6,40 (d, 2H), 4,36 (m, 4H), 1,60 (m, 2H), 0,83 (m, 1H), 0,41 (m, 2H), 0,09 (m, 2H).

Ejemplo 80

Dimetilamida del ácido 3-[1-(2-ciclopropiletil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazina-7-carboxílico

El yoduro preparado como en el Ejemplo 81b (228 mg, 0,426 mmol), PdCl₂(F₃)₂ (60 mg, 0,085 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (176 mg, 1,36 mmol) se suspendieron en 1-metil-2-pirrolidinona (5 ml) y la mezcla se desgasificó, se purgó con CO y se mantuvo en un globo de CO. Después se añadió dimetilamina (0,155 ml de una solución al 40% p/p en agua) y La

1/18/06
226

mezcla de reacción se agitó a 95°C durante 2 h, se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en una solución saturada de bicarbonato sódico y se extrajo en cloroformo. Los extractos orgánicos recogidos se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío. El residuo se trituró con acetato de etilo y se cristalizó en DMSO caliente (2 ml) produciendo el compuesto del título en forma de un sólido cristalino amarillo pálido (78,5 mg, 39%). ¹H RMN (d₆-DMSO) δ 15,0 (s a, 1H); 14,4 (s a, 1H); 8,21 (m, 1H); 7,92 (s, 1H); 7,85 (m, 1H); 7,75 (m, 3H); 7,45 (m, 1H); 4,43 (m, 2H); 3,00 (m a, 6H); 1,6 (m, 2H); 0,84 (m, 1H); 0,41 (m, 2H); 0,09 (m, 2H). MS(ES+) m/e 481 [M+H]⁺. p.f.: 214-215°C.

10

Ejemplo 81

1-(2-Ciclopropiletil)-4-hidrox-3-(7-yodo-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-1H-quinolin-2-ona

a) Éster etílico del ácido (7-yodo-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-acético

Se disolvieron 2-amino-5-yodo-bencenosulfonamida (5,0 g, 16,77 mmol), piridina (1,38 g, 16,77 mmol) y cloromalonato de etilo (2,53 g, 16,77 mmol) en cloruro de metileno (60 ml) y se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. La reacción se concentró al vacío y el residuo se trituró con acetato de etilo y se filtró. El sólido filtrado se lavó con HCl al 5% y agua y se secó. El sólido blanco resultante se disolvió en una mezcla de carbonato sódico al 10% (200 ml) y THF (100 ml) y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El volumen de reacción se redujo a 200 ml al vacío, se acidificó con HCl 6 N y el precipitado resultante se filtró y se recrystalizó en etanol dando el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (1,49 g, 15%). ¹H RMN (d₆-DMSO) δ 12,4 (s a, 1H); 8,0 (m, 2H), 7,1 (m, 1H); 4,2 (q, 2H); 3,7 (s, 2H); 1,15 (t, 3H). MS(ES+) m/e 395 [M+H]⁺.

25

b) 1-(2-Ciclopropiletil)-4-hidrox-3-(7-yodo-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-1H-quinolin-2-ona

Se añadió hidruro sódico (292 mg, de a 60% oil dispersión, 7,3 mmol) a una suspensión agitada de 1-(2-ciclopropil-etil)-1H-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona (422,0 mg, 1,82 mmol) y éster etílico del ácido (7-yodo-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-acético (719 mg, 1,82 mmol) en THF recién destilado (10 ml). La mezcla se agitó a reflujo durante 1,0 h, se enfrió y se añadió ácido acético (2 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 1,0 h, se enfrió y se vertió en HCl 1,0 N. El precipitado se filtró, se lavó con hexanos y se cristalizó en DMSO caliente (6,0 ml) dando el compuesto del título en forma de un sólido cristalino blanco (410 mg, 42%). ¹H RMN (d₆-DMSO) δ 15,0 (s a, 1H); 14,4 (s a, 1H); 8,15 (m, 2H); 8,05 (m, 1H); 7,85 (m, 1H); 7,75 (m, 1H); 7,7 (m, 1H); 7,4 (m, 1H);

4,4 (t, 2H); 1,6 (m, 2H); 0,83 (m, 1H); 0,42 (m, 2H); 0,07 (m, 2H). MS(ES+) m/e 536 [M+H]⁺. p.f. 234-236 °C.

Ejemplo 82

5 1-(2-Ciclopropiletil)-3-(1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-6-(2-hidroxietoxi)-1*H*-quinolin-2-ona

Una mezcla del compuesto del Ejemplo 75d (150 mg, 0,353 mmol), 2-bromoetanol (57 ul, 0,46 mmol) y carbonato potásico (138 mg, 1,0 mmol) en dimetilformamida (2,0 ml) se agitó vigorosamente a 80°C en una atmósfera de nitrógeno durante 72 horas. La mezcla se enfrió y se vertió en agua y el precipitado se purificó por cromatografía (gel de sílice, hexanos/acetato de etilo) y se lavó con etanol dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (20 mg, 12%). ¹H RMN (300MHz, d₆-DMSO) δ 15,11 (s, 1H), 14,48 (s, 1H), 7,42-7,71 (m, 6H), 7,27 (m, 1H), 4,32 (m, 2H), 4,03 (m, 2H), 3,68 (m, 2H), 1,50 (m, 1H), 0,73 (m, 2H), 0,33 (m, 2H), 0,00 (m, 2H).

15

Ejemplo 83

Metilamida del ácido 3-[1-(2-ciclopropiletil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazina-7-carboxílico

20 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 80, excepto por la sustitución de 40% metilamina por dimetilamina al 40%, dio el compuesto del título en forma de cristales de color amarillo pálido (31,2 mg, 24%). ¹H RMN (d₆-DMSO) δ 15,0 (s a, 1H); 14,5 (s a, 1H); 8,75 (m, 1H); 8,35 (m, 1H); 8,2 (m, 2H); 7,85 (m, 1H); 7,80 (m, 2H); 7,45 (m, 1H); 4,40 (m, 2H); 2,80 (d, 3H); 1,7 (m, 2H); 0,8 (m, 1H); 0,4 (m, 2H); 0,09 (m, 2H). MS (ES+) m/e 467 [M+H]⁺.

25

Ejemplo 84

Metilamida del ácido 3-(1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-5-carboxílico

30 Una solución del compuesto del título del Ejemplo 32c) (210 mg, 0,43 mmol), base de Hunig (0,3 ml, 3,2 mmol) y trifenilfosfina de cloruro de paladio (50 mg, 0,07 mmol) en N-metilpirrolidina (5,0 ml) se purgó con nitrógeno y después con monóxido de carbono. La solución se trató con metilformamida (100 ul de solución acuosa al 40%, 0,86 mmol), después se selló con un globo de monóxido de carbono y se agitó a 95 °C durante una noche. La mezcla de reacción resultante se enfrió y se vertió en una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La solución se extrajo con cloroformo (3x20 ml). Los

1/288
288

lavados de cloroformo reunidos se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron. El residuo se puso a alto vacío durante 3 h y después se trituró con acetato de etilo. El polvo incoloro se filtró y se lavó con acetato de etilo y éter dietílico dando el producto del título (50 mg, 25%). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,0 (d, 1H), 7,7 (m, 2H), 7,5 (m, 2H), 7,3 (m, 2H), 5,8 (m, 1H), 4,4 (m, 2H), 3,1 (d, $J = 4,0$ Hz, 3H), 1,8 (m, 1H), 1,5 (m, 2H), 1,0 (d, 6H). MS(ES+) m/e 469 (M+H).

Ejemplo 85

1-(3,3-Dimetilbutil)-3-(1,1-dioxo-1,4-dihidrobenzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-6-nitro-1*H*-quinolin-2-ona

a) 1-(3,3-dimetilbutil)-6-nitrobenzo[*d*][1,3]oxazina-2,4-diona

Una mezcla agitada de 6-nitrobenzo[*d*][1,3]oxazina-2,4-diona (3,96 g, 19,04 mmol), trifenilfosfina (5,0 g, 19,04 mmol) y 3,3-dimetil-1-butanol (2,0 ml, 19,04 mmol) en cloroformo se enfrió en un baño de hielo y se añadió gota a gota azodicarboxilato de dietilo (3,0 ml, 19,04 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se evaporó en gel de sílice. La purificación usando cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo/hexanos) dio el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (483 mg, 17,4%). ^1H RMN (300MHz, CDCl_3) δ 9,01 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 8,6 (dd, $J = 3$ y 9 Hz, 1H), 7,27 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 4,14 (m, 2H), 1,66 (m, 2H), 1,08 (s, 9H).

b) 1-(3,3-Dimetilbutil)-3-(1,1-dioxo-1,4-dihidrobenzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-6-nitro-1*H*-quinolin-2-ona

Se añadió hidruro sódico (250 mg de una suspensión de aceite mineral al 60%, 6,28 mmol) a una mezcla del compuesto del Ejemplo 85a (483 mg, 1,57 mmol) y 1,1-dioxo-2H-benzo-1,2,4-tiadiazinil-3-acetato de etilo (421 mg 1,57 mmol) en tetrahidrofurano (25 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 h, se enfrió y se acidificó con ácido acético. La mezcla después se calentó a reflujo durante 1,5h más, se enfrió y se añadió agua. El producto se recogió, se lavó con agua, éter dietílico y hexanos. La recristalización en dimetilsulfóxido dio el compuesto del título (219 mg, 30,0 %). ^1H RMN (300MHz, CDCl_3) δ 15,56 (s, 1H), 14,07 (s, 1H), 9,13 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 8,53 (dd, $J = 3$ y 9Hz, 1H), 7,98 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,33 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 4,39 (m, 2H), 1,63 (m, 2H), 1,13 (s, 9H).

Ejemplo 86

H281
3a

Amida del ácido 3-[6-amino-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazina-7-carboxílico

a) 3-(1,1-Dioxo-7-yodo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-6-nitro-1H-quinolin-2-ona

- 5 Se siguió el procedimiento del Ejemplo 45(b) usando 1-(3-metilbutil)-6-nitrobenzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona (Ejemplo 5a) en lugar de 1-(3-metilbutil)-1H-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona dando el intermedio de 3-cianoquinolina que se acopló con 2-amino-5-yodobencenosulfonamida (A. Gouliaev *et. al.*, documento WO 99/42456, 1999) usando el procedimiento del Ejemplo 55(b) dando el compuesto del título en forma de un
- 10 sólido. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13,89 (1H, s a), 8,90 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,55 (1H, dd, J = 9,4, 2,7 Hz), 8,15 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,05 (1H, dd, J = 8,6, 1,9 Hz), 7,80 (1H, d, J = 9,4 Hz), 7,43 (1H, d, J = 8,7 Hz), 4,33 (2H, m), 1,79 (1H, m), 1,54 (2H, m), 1,01 (6H, d, J = 6,6 Hz).

- 15 b) 3-(7-Ciano-1,1-dioxo-1,2-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-6-nitro-1H-quinolin-2-ona

- Se siguió el procedimiento del Ejemplo 25 usando 3-(1,1-dioxo-7-yodo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-6-nitro-1H-quinolin-2-ona en lugar de 3-(7-bromo-1,1-dioxo-1,2-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-
- 20 metilbutil)-1H-quinolin-2-ona, dando el compuesto del título en forma de un sólido. LCMS (ES+) m/e 482 [M+H]⁺.

c) Amida del ácido 3-[4-Hidroxi-1-(3-metilbutil)-6-nitro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazina-7-carboxílico

- 25 Se siguió el procedimiento del Ejemplo 44 usando 3-(7-ciano-1,1-dioxo-1,2-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-6-nitro-1H-quinolin-2-ona en lugar de 3-(7-ciano-1,1-dioxo-1,2-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona, dando el compuesto del título en forma de un sólido, contaminado con un 6% del material de partida. LCMS (ES+) m/e 500 [M+H]⁺.

- 30 d) Amida del ácido 3-[6-amino-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazina-7-carboxílico

- Una suspensión de amida del ácido 3-[4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-6-nitro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazina-7-carboxílico (189 mg, 0,378 mmol) y paladio sobre carbono (170 mg de 5%, 0,080 mmol) en metanol (20 ml) que
- 35 contenía ácido clorhídrico acuoso 1 M (2 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno (1

290/1290

atm.) durante 18 h y después se retiró el hidrógeno. La mezcla se neutralizó con bicarbonato sódico acuoso y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4) y se evaporaron a presión reducida. El residuo se suspendió en éter, después se filtró y se secó dando el compuesto del título (130 mg, 75%) en forma de un sólido. ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 15,07 (1H, s a), 8,47 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 8,32 (1H, s a), 8,23 (1H, dd, $J = 8,6, 1,9$ Hz), 7,78 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,65 (1H, s a), 7,45 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 7,32 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,24 (1H, dd, $J = 9,0, 2,6$ Hz), 5,73 (2H, s a), 4,29 (2H, m), 1,78 (1H, m), 1,54 (2H, m), 1,01 (6H, d, $J = 6,6$ Hz).

10

Ejemplo 87

6-Amino-1-(3,3-dimetilbutil)-3-(1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxilH-quinolin-2-ona

Una solución del compuesto del título del Ejemplo 85b (190 mg, 0,4 mmol) y paladio al 10% sobre carbono (cantidad catalítica) en dimetilformamida (30 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno a 34,737 kPa durante 4 horas. La mezcla se filtró a través de Celite® y se evaporó hasta un sólido amarillo (110 mg, 63%). ^1H RMN (300MHz, CDCl_3) δ 7,90 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,44 (d, $J = 3\text{Hz}$, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,30 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 7,14 (m, 2H), 4,24 (m, 2H), 3,01 (s, NH, 2H), 1,54 (m, 2H), 1,03 (s, 9H). Análisis ($\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$) calculado C, 59,98; H, 5,49; N, 12,72; S, 7,28, Encontrado : C, 59,67; H, 5,46; N, 12,32; S, 7,24.

20

Ejemplo 88

Éster etílico del ácido 3-(1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxil-2-oxo-2H-quinolina-1-carboxílico

a) 2-Etoxibenczo[d][1,3]oxazin-4-ona

Se inyectó cloroformiato de etilo (4,30 ml, 45,0 mmol) durante 10 minutos en una solución agitada y enfriada con hielo de ácido 2-aminobenzoico (1,37 g, 10,0 mmol) en piridina (10 ml) en una atmósfera de argón. La mezcla se agitó a 0 °C durante 15 min y a temperatura ambiente durante 3 h y después se vertió en agua enfriada con hielo (200 ml). Después de agitar durante 30 min, el sólido se filtró, se lavó con agua y se secó dando el compuesto del título (1,12 g, 59%) en forma de un sólido. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,12 (1H, m), 7,72 (1H, m), 7,42 (1H, m), 7,35 (1H, m), 4,53 (2H, q, $J = 7,1$ Hz), 1,46 (3H, t, $J = 7,1$ Hz).

30

b) Éster etílico del ácido 3-(1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-2-oxo-2H-quinolina-1-carboxílico

Se añadió hidruro sódico (125 mg de suspensión al 60% en aceite, 3,13 mmol) a una suspensión agitada de 2-etoxibenzo[d][1,3]oxazin-4-ona (191 mg, 1,00 mmol) y 1,1-dioxo-2H-benzo[1,2,4]tiadiazinil-3-acetato de etilo (268 mg, 1,00 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) en una atmósfera de argón. La mezcla se calentó a reflujo durante 2 h y después se enfrió. Se añadió ácido acético (1 ml) y la mezcla se calentó a reflujo de nuevo durante 1 h. Después de enfriar, se añadió agua (50 ml) y el sólido se filtró, se lavó con agua y éter y se secó. El sólido impuro se repartió entre ácido clorhídrico acuoso 1 M y acetato de etilo. La mezcla se filtró y el extracto orgánico se lavó con agua, se secó (MgSO₄) y se evaporó a presión reducida. El residuo se suspendió con éter, se filtró y se secó dando el compuesto del título (20 mg, 5%) en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13,46 (1H, s a), 8,22 (1H, dd, J = 8,1, 1,2 Hz), 7,93-7,74 (3H, m), 7,64 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,57-7,48 (2H, m), 7,34 (1H, d, J = 8,3 Hz), 4,62 (2H, q, J = 7,1 Hz), 1,42 (3H, t, J = 7,1 Hz).

Ejemplo 89

1-(3,3-Dimetilbutil)-3-(1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-6-(2-hidroxi-etilamino)-1H-quinolin-2-ona

Se calentaron conjuntamente una mezcla del compuesto del Ejemplo 87 (80 mg, 0,182 mmol), bromoetanol (33ul, 0,455ul) y piridina (20ul, 0,25 mmol) en *N,N*-dimetilpropilurea (DMPU) (5 ml) a 92°C en una atmósfera de nitrógeno durante 2,5 horas. La mezcla se enfrió, se diluyó con agua y el sólido se recogió. La recristalización en etanol dio el compuesto del título (26 mg, 29,5%). ¹H RMN (400MHz, d₆-DMSO) δ 7,01 (d, J = 8Hz, 1H), 6,82 (dd, 1H), 6,62 (dd, 1H), 6,55 (d, J = 8Hz, 1H), 6,37 (d, 1H), 6,34 (s, 1H), 6,23 (d, 1H), 3,40 (m, 2H), 2,87 (m, 2H), 0,80 (m, 2H), 0,19 (s, 9H).

Ejemplo 90

6-Benciloxi-3-(1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-2-ona

Una mezcla del compuesto del Ejemplo 59 (154 mg, 0,36 mmol), yoduro potásico (72 mg, 0,43 mmol), carbonato potásico en exceso y cloruro de bencilo (0,5 ml, 0,43 mmol) se agitó vigorosamente en dimetilformamida (5 ml) a 85°C durante una noche. La mezcla se filtró a través de Celite® y se evaporó. La trituración con etanol dio un sólido que se

292
1/1/97

recogió, se lavó sucesivamente con etanol, agua, etanol, éter y hexano dando el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (25 mg, 13 %). ¹H RMN (300MHz, d₆-DMSO) δ 7,71 (m, 2H), 7,59 (m, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,40 (m, 2H), 7,32 (m, 5H), 5,15 (s, 2H), 4,10 (m, 2H), 1,70 (m, 1H), 1,45 (m, 2H), 0,98 (d, 6H).

5

Ejemplo 91

{3-[4-Hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-7-iloxi}acetonitrilo

Una mezcla de 4-hidroxi-3-(7-hidroxi-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona (Ejemplo 64, 202 mg, 0,473 mmol), carbonato potásico (196 mg, 1,42 mmol), bromoacetonitrilo (0,050 ml, 0,709 mmol) y DMF (4 ml) se agitó en una atmósfera de argón a 60 °C durante 3 h, después se enfrió, se diluyó con agua (50 ml) y se acidificó a pH 2 con ácido clorhídrico acuoso 1 M. El sólido se filtró, se lavó con agua y se secó. El material se suspendió con éter, se filtró, se secó y después se purificó por cromatografía en gel de sílice (1-1,5% metanol/diclorometano) dando el compuesto del título (106 mg, 48%) en forma de un sólido. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 15,14 (s a), 14,36 (1H, s a), 8,23 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,92 (1H, m), 7,81 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,69 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,63 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,53-7,45 (2H, m), 5,39 (2H, s), 4,36 (2H, m), 1,81 (1H, m), 1,57 (2H, m), 1,03 (6H, d, J = 6,5 Hz).

20

2^a 1/293

Ejemplo 92

3-[7-(2-Aminoetoxi)-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il]-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona

Una mezcla de {3-[4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-7-iloxi}acetonitrilo (Ejemplo 91, 37 mg, 0,079 mmol), ácido acético (10 ml), ácido clorhídrico acuoso 1 M (1 ml) y paladio sobre carbón (50 mg de 5%, 0,023 mmol) se agitó en una atmósfera de hidrógeno (344,737 kPa) durante 18 h y después se retiró el hidrógeno. La mezcla se diluyó con metanol/diclorometano (1:1, 20 ml) y se filtró a través de Celite®. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se redisolvió en metanol/diclorometano (1:1, 10 ml) y se filtró de nuevo. El filtrado se evaporó a sequedad una vez más y el residuo se suspendió con ácido clorhídrico acuoso. El sólido se retiró por filtración, se lavó con agua, se secó y después se calentó en metanol (1 ml). Después de añadir acetato de etilo/éter (1:1, 5 ml), la mezcla se enfrió y el sólido se filtró, se lavó con éter y se secó dando el compuesto del título (22 mg, 55%) en forma de un sólido. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 15,20 (1H, s a), 14,34 (1H, s a), 8,23 (1H, dd, J = 8,1, 1,4 Hz), 8,09 (3H, s a), 7,92 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,76 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,69 (1H, 8,7 Hz), 7,50-7,41 (3H, m), 4,34-4,31 (4H, m), 3,27 (2H, m), 1,81 (1H, m), 1,56 (2H, m), 1,02 (6H, d, J = 6,6 Hz).

20

Ejemplo 93

2-{3-[4-Hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-7-iloxi}acetamida

Se siguió el procedimiento del Ejemplo 44, usando 3-[4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-7-iloxi}acetonitrilo (Ejemplo 91) en lugar de 3-(7-ciano-1,1-dioxo-1,2-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona dando el compuesto del título en forma de un sólido. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 15,24 (1H, s a), 14,31 (1H, s a), 8,22 (1H, dd, J = 8,1, 1,4 Hz), 7,91 (1H, t, J = 7,2 Hz), 7,75-7,67 (3H, m), 7,49-7,39 (4H, m), 4,61 (2H, s), 4,36 (2H, m), 1,81 (1H, m), 1,56 (2H, m), 1,02 (6H, d, J = 6,6 Hz).

30

294/244

Ejemplo 94

3-(1,1-Dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-1*H*-quinolin-2-ona

a) 1-(Tetrahidrofurano-3-ilmetil)-1*H*-benzo[*d*][1,3]oxazina-2,4-diona

- 5 A una solución de anhídrido isatoico (1,0 g, 6,13 mmol) en cloruro de metileno (20 ml) se le añadieron secuencialmente trifenil fosfina (1,77 g, 6,74 mmol) y (tetrahidrofurano-3-il)-metanol (0,65 ml, 6,74mmol). Se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (1,33 ml, 6,74 mmol) a la mezcla de reacción. La reacción se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante una noche, se evaporó en sílice y se purificó por cromatografía en
- 10 columna ultrarrápida (10-50% acetato de etilo en hexanos) dando el compuesto del título (220 mg, 15%). MS(ES+) m/e 248 [M+H]⁺

b) 3-(1,1-Dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(tetrahidro-furan-3-ilmetil)-1*H*-quinolin-2-ona

- 15 Se añadió hidruro sódico (65 mg de una suspensión de aceite mineral al 60%, 1,6 mmol) a una mezcla del compuesto del Ejemplo 94a) (100 mg, 0,40 mmol) y 1,1-dioxo-2*H*-benzo-1,2,4-tiadiazinil-3-acetato de etilo (107 mg, 0,40 mmol) en tetrahidrofurano (15,0 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 h, se enfrió y se acidificó con ácido acético. La mezcla después se calentó a reflujo durante 1,5h más, se enfrió y se añadió agua. El
- 20 producto se recogió, se lavó con agua, éter dietílico y hexanos dando el compuesto del título (43 mg, 25%). ¹H RMN (400MHz, d₆-DMSO) δ 15,3 (s, 1H), 14,4 (s, 1H), 8,30(dd, J=1,5, 8Hz, 1H), 7,90-8,0 (m, 2H), 7,80-7,90 (m, 2H), 7,74 (d, J=8,2Hz, 1H), 7,51 (t, J=7,5Hz, 1H), 7,60 (t, J=7,5Hz, 1H), 4,50 (m, 2H), 3,95 (m, 1H), 3,70 (m, 3H), 2,80 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,29 (m, 2H). MS(ES+)m/e 426 [M+H]⁺.

25

Ejemplo 95

Éster etílico del ácido 3-(1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-6-carboxílico

a) 6-Yodo-1*H*-benzo[*d*][1,3]oxazina-2,4-diona

- 30 Se añadió en porciones trifosgeno (5,64 g, 19 mmol) a una solución de ácido 2-amino-5-yodobenzoico en tetrahidrofurano (60 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora y después se añadió en porciones una mezcla de hielo/agua/solución de hidrogenocarbonato sódico. El sólido se recogió, se lavó con agua y después con éter dando el compuesto del

1/245
295

título (9,68 g, 88%). ^1H RMN (300MHz, d_6 -DMSO) δ 11,83 (s, NH), 8,12 (d, $J = 2\text{ Hz}$, 1H), 8,02 (dd, $J = 2$ y 9 Hz , 1H), 6,95 (d, $J = 9\text{ Hz}$, 1H).

b) 6-Yodo-1-(3-metilbutil)-1*H*-benzo[*d*][1,3]oxazina-2,4-diona

5 Una solución de azodicarboxilato de dietilo (3,76 ml, 23,9 mmol) en cloroformo se añadió gota a gota a una suspensión del compuesto del Ejemplo 95a (6,90 g, 23,9 mmol), trifenilfosfina (6,26 g, 23,9 mmol) y alcohol isoamílico (2,5ml, 23,9 mmol) agitada en cloroformo. La mezcla se agitó durante una noche y se evaporó en gel de sílice. La purificación usando cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, hexanos/acetato de etilo) dio el
10 compuesto del título en forma de un sólido blanco (5,45 g, 63%). ^1H RMN (300MHz, d_6 -DMSO) δ 8,42 (m, 1H), 8,00 (m, 1H), 6,94 (m, 1H), 4,02 (m, 2H), 1,61 (m, 1H), 1,58 (m, 2H), 1,01 (d, 6H).

c) 3-(1,1-Dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-6-yodo-1-(3-metilbutil)-1*H*-quinolin-2-ona

15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 94b, excepto por la sustitución del compuesto del Ejemplo 95b por el compuesto del Ejemplo 94a, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (5,5 g, 68%). ^1H RMN (400MHz, d_6 -DMSO) δ 15,25 (s a, 1H), 14,54 (s a, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,25 (m, 1H), 8,06 (m, 1H), 7,90 (m, 1H), 7,49-7,79 (m, 3H), 4,44 (m, 2H), 1,93 (m, 1H), 1,67 (m, 2H), 1,16 (d, 6H).

20 d) Éster etílico del ácido 3-(1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-6-carboxílico

Una solución del compuesto del título del Ejemplo 95c) (537 mg, 1,0 mmol), formamida (90 mg, 2,0 mmol), DMAP (129 mg, 1,1 mmol), trifenilfosfina de cloruro de paladio (140 mg, 0,2 mmol) y dioxano (15 ml) se purgó con nitrógeno y después con
25 monóxido de carbono y se selló con un globo de monóxido de carbono. La mezcla de reacción resultante se agitó a 92°C durante dos días antes de enfriarse y filtrarse. El residuo se calentó a reflujo con etanol (5 ml) y 4 gotas de ácido sulfúrico concentrado durante una noche. El precipitado incoloro de la reacción se filtró dando el producto deseado (30 mg)
30 ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,7 (d, 1H), 8,3 (dd, 1H), 8,0 (d, 1H), 7,8 (m, 2H), 7,7(d, 1H), 7,6 (m, 1H), 4,4 (m, 4H), 1,8 (m, 1H), 1,5 (m, 2H), 1,4 (t, 3H), 1,0 (d, 6H). MS(ES+) m/e 484 (M+H).

Ejemplo 96

4/9/16
29/6

3-(1,1-Dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-2-il)-4-hidroxi-1-(tetrahydrofurano-2-ilmetil)-1H-quinolin-2-ona

a) 1-(Tetrahydro-furan-2-ilmetil)-1H-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona

A una solución de anhídrido isatóico (1,0 g, 6,13 mmol) en cloruro de metileno (20 ml) se le añadió secuencialmente trifenilfosfina (1,77g, 6,74mmol) y (tetrahydro-furan-3-il)-metanol (0,65 ml, 6,74mmol). Se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (1,33ml, 6,74 mmol) a la mezcla de reacción. La reacción se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante una noche, se evaporó en sílice y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo al 10-50% en hexanos) dando el compuesto del título (220 mg, 15%). MS(ES+) m/e 248 [M+H]⁺

b) 3-(1,1-Dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-2-il)-4-hidroxi-1-(tetrahydro-furan-2-ilmetil)-1H-quinolin-2-ona

Se añadió hidruro sódico (65 mg de una suspensión de aceite mineral al 60%, 1,6 mmol) a una mezcla del compuesto del Ejemplo 96a) (100 mg, 0,40 mmol) y 1,1-dioxo-2H-benzo-1,2,4-tiadiazinil-3-acetato de etilo (107 mg, 0,40 mmol) en tetrahydrofurano (15,0 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 h, se enfrió y se acidificó con ácido acético. La mezcla después se calentó a reflujo durante 1,5h más, se enfrió y se añadió agua. El producto se recogió, se lavó con agua, éter dietílico y hexanos dando el compuesto del título (51 mg, 29%). ¹H RMN (400MHz, d₆-DMSO) δ 15,2 (s, 1H), 14,3 (s, 1H), 8,13 (d, J=7,8Hz, 1H), 7,85-7,88 (m, 1H), 7,78-7,79 (m, 2H), 7,68-7,71 (m, 1H), 7,61(d, J=8,1Hz, 1H), 7,50 (t, J=7,8Hz, 1H), 7,37(m, 1H), 4,39 (d, J=5,7Hz, 2H), 4,18 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 1,6-2,0 (m, 4H), 1,85 (m, 1H), 1,29 (m, 2H). MS(ES+)m/e 426 [M+H]⁺.

Ejemplo 97

3-(7-Fluoro-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona

a) 2-Amino-5-fluorobencenosulfonamida

Se siguió el procedimiento del Ejemplo 48(a), usando 4-fluoroanilina en lugar de 2-metilanolina, dando el compuesto del título en forma de un sólido. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,39 (2H, s a), 7,29 (1H, dd, J = 9,1, 3,1 Hz), 7,17 (1H, m), 6,82 (1H, dd, J = 9,0, 4,7 Hz), 5,75 (2H, s a).

b) 3-(7-Fluoro-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona

Se siguió el procedimiento del Ejemplo 55(b), usando 2-amino-5-fluorobencenosulfonamida en lugar de 2-amino-5-clorobencenosulfonamida, dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 15,01 (1H, s a), 14,43 (1H, s a), 8,22 (1H, dd, J = 8,1, 1,5 Hz), 7,94-7,83 (3H, m), 7,73-7,67 (2H, m), 7,47 (1H, t, J = 7,6 Hz), 4,35 (2H, m), 1,81 (1H, m), 1,56 (2H, m), 1,02 (6H, d, J = 6,6 Hz).

Ejemplo 98

4-[3-(1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-iloxi]butironitrilo

Una suspensión del compuesto del título del Ejemplo 87 (150 mg, 0,383 mmol) en dimetilformamida (10 ml) se trató con hidruro sódico (suspensión en aceite al 60%) (40 mg, 1 mmol) y se agitó durante 10 mins en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió 4-bromobutironitrilo (0,1 ml, 1,0 mmol) y la mezcla se agitó a 85°C durante 16 horas y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua con agua, se filtró y se lavó sucesivamente con agua, etanol, éter y hexano dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (81,5 mg, 43 %). ¹H RMN (400MHz, d₆-DMSO) δ 15,20 (s a, 1H), 14,51 (s a, 1H), 7,91 (d, J = 8Hz, 1H), 7,42-7,85 (m, 7H), 4,35 (m, 2H), 4,16 (m, 2H), 2,74 (m, 2H), 2,11 (m, 2H), 1,80 (m, 1H), 1,54 (m, 2H), 1,00 (d, J = 3Hz, 12H).

Ejemplo 99

3-(1,1-Dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-6-(2-metoxietoxi)-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 98 excepto por la sustitución de 2-bromoetilmetil éter por 4-bromobutironitrilo, se preparó el compuesto del título y se recrystalizó en dimetilsulfóxido (30 mg, 16 %). ¹H RMN (300MHz, d₆-DMSO) δ 15,21 (s a, 1H), 14,54 (s a, 1H), 7,98 (d, J = 8Hz, 1H), 7,51-7,89 (m, 7H), 4,34 (m, 2H), 4,23 (m, 2H), 3,72 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 1,78 (m, 1H), 1,53 (m, 2H), 1,00 (d, J = 7Hz, 12H).
Análisis (C₂₅H₃₁N₃O₆S) calculado C, 59,37; H, 5,60; N, 8,65, Encontrado : C, 59,07; H, 5,46; N, 8,57.

1/298
298

Ejemplo 100

Ácido 3-(1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-6-carboxílico

Una solución del compuesto del título del Ejemplo 95d) en metanol (2,0 ml) y una
 5 solución de LiOH (2 M, 2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La solución se neutralizó con HCl 3 N hasta que el pH fue de 4. El precipitado resultante se filtró y se lavó con agua dando el producto en forma de un polvo incoloro (10 mg, 71%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,7 (d, 1H), 8,3 (m, 1H), 8,0 (m, 1H), 7,8-7,5 (m, 4H), 4,4 (m, 2H), 1,8 (m, 1H), 1,5 (m, 2H), 1,0 (d, 6H). MS(ES+) m/e 456 (M+H).

10

Ejemplo 101

(3-Dietilaminopropil)amida del ácido 3-[1-(2-Ciclopropiletil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazina-7-carboxílico

El yoduro obtenido en el Ejemplo 81 (100 mg, 0,19 mmol), PdCl₂(F₃P)₂ (26,2 mg,
 15 0,02 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (0,104 ml, 0,60 mmol), una pocas gotas de agua y 3-(dietilamina)propilamina (0,06 ml, 0,38 mmol) se suspendieron en 1-metil-2-pirrolidinona (2,5 ml) y la mezcla se purgó con N₂ (2 x) y después con CO (2 x) y se dejó en una atmósfera de CO. La mezcla de reacción se agitó a 92 °C durante 18 h. Después de la retirada del disolvente a presión reducida, el residuo se suspendió en DMSO y el sólido el
 20 sólido formado se recogió por filtración y se trituroó en EtOAC dando 20 mg (19 %) de producto en forma de un polvo amarillo. ¹H-RMN (d₆-DMSO) δ 14,85 (s a, 1H); 14,61 (s a, 1H); 8,97 (s a, 1 H); 8,78-8,90 (m, 1H); 8,32 (s, 1H); 8,11 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H); 7,78-7,56 (m, 3 H); 7,34 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H); 4,39-4,25 (m, 2H); 3,33-3,21 (m, 2H); 3,13-3,05 (m, 6H); 1,88-1,74 (m, 2H); 1,59-1,42 (m, 2H); 1,09 (t, *J* = 7,0 Hz, 6H); 0,78-0,69 (m, 1H); 0,38-0,27
 25 (m, 2H); 0,02-(-)0,05 (m, 2H). MS(ES+) m/e 566 [M+H]⁺.

299
1/299

Ejemplo 102

[2-(4-Metoxifenil)etil]amida del ácido 3-[1-(2-Ciclopropiletil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazina-7-carboxílico

5 Siguiendo los procedimientos del Ejemplo 101 excepto por la sustitución de 4-metoxi-fenetilamina por 3-(dietilamina)propilamina, se obtuvo el compuesto del título (18 mg, 16 %) en forma de un polvo gris. ¹H-RMN (d₆-DMSO) δ 15,04 (s a, 1H); 14,45 (s a, 1H); 8,77 (t, J = 5,4 Hz, 1 H); 8,31 (d, J = 1,7 Hz, 1H); 8,13-8,09 (m, 2H); 7,79 (t, J = 8,5 Hz, 1H); 7,68 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,36 (t, J = 8,6 Hz, 1H); 7,06 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 6,76 (d, J = 8,6 Hz, 2H); 4,34 (t, J = 7,6 Hz, 2H); 3,62 (s, 3H); 3,38 (q, J = 7,0 Hz, 2H); 2,71 (t, J = 7,4 Hz, 2H); 1,51 (q, J = 7,3 Hz, 2H); 0,79-0,69 (m, 1H); 0,34-0,28 (m, 2H); 0,01-(-)0,02 (m, 2H). MS(ES+) m/e 587 [M+H]⁺.

10

Ejemplo 103

15 Bencilamida del ácido 3-[1-(2-ciclopropiletil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazina-7-carboxílico

Siguiendo los procedimientos del Ejemplo 101 excepto por la sustitución de bencilamina por 3-(dietilamina)propilamina, se obtuvo el compuesto del título (21 mg, 21 %) en forma de un polvo blanco. ¹H-RMN (d₆-DMSO) δ 14,93 (s a, 1H); 14,47 (s a, 1H); 9,27 (t, J = 5,8 Hz, 1 H); 8,39 (d, J = 1,8 Hz, 1H); 8,16 (dd, J = 8,7, 1,9 Hz, 1H); 8,11 (dd, J = 8,1, 1,4 Hz, 1H); 7,78 (td, J = 8,5, 1,4 Hz, 1H); 7,69 (t, J = 8,6 Hz, 2H); 7,35 (t, J = 7,6 Hz, 1H); 7,30-7,21 (m, 4H); 7,19-7,13 (m, 1H); 4,41 (d, J = 5,7 Hz, 2H); 4,34 (t, J = 7,5 Hz, 2H); 1,51 (q, J = 7,3 Hz, 2H); 0,77-0,69 (m, 1H); 0,34-0,30 (m, 2H); 0,01-(-)0,02 (m, 2H). MS(ES+) m/e 543 [M+H]⁺.

20

25 Ejemplo 104

1-(2-Ciclopropiletil)-3-[1,1-dioxo-7-(1-pirrolidin-1-il-metanoil)-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il]-4-hidroxi-1H-quinolin-2-ona

El yoduro obtenido como en el Ejemplo 81 (100 mg, 0,19 mmol), PdCl₂(F₃P)₂ (26,2 mg, 0,02 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (0,104 ml, 0,60 mmol), unas pocas gotas de agua y pirrolidina (0,03 ml, 0,38 mmol) se suspendieron en 1-metil-2-pirrolidinona (2,5 ml) y la mezcla se purgó con N₂ (2 x) y después con CO (2 x) y se mantuvo en una atmósfera de CO. La mezcla de reacción se agitó a 92 °C durante 18 h. Después de la retirada del disolvente a presión reducida, el residuo se suspendió en CHCl₃ y se filtró para eliminar el paladio residual. La solución después se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se trituró en EtOAc produciendo el

30

35

300
1/300

producto final (48 mg, 63 %) en forma de un polvo castaño. $^1\text{H-RMN}$ (d_6 -DMSO) δ 14,95 (s a, 1H); 14,39 (s a, 1H); 8,10 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 7,92 (s, 1 H); 7,82-7,76 (m, 2H); 7,68-7,63 (m, 2H); 7,35 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H); 4,35-4,32 (m, 2H); 3,41-3,35 (m, 4H); 1,85-1,72 (m, 4H); 1,51 (q, $J = 6,9$ Hz, 2H); 0,78-0,70 (m, 1H); 0,34-0,29 (m, 2H); 0,02-(-)0,03 (m, 2H).

5 MS(ES+) m/e 507 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 105

3-{7-[1-(4-Acetilpiperazin-1-il)-metanoil]-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-ilo}-1-(2-ciclopropiletil)-4-hidroxi-1H-quinolin-2-ona

10 Siguiendo los procedimientos del Ejemplo 101 excepto por la sustitución de 1-acetilpiperazina por 3-(dietilamina)propilamina, se obtuvo el compuesto del título (30 mg, 28 %) en forma de un polvo blanco. $^1\text{H-RMN}$ (d_6 -DMSO) δ 14,95 (s a, 1H); 14,43 (s a, 1H); 8,10 (dd, $J = 8,1, 1,1$ Hz, 1H); 7,87 (s, 1H); 7,78 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H); 7,72-7,65 (m, 3H); 7,35 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H); 4,33 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H); 3,50-3,35 (m, 8H); 1,93 (s, 3H); 1,50
15 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H); 0,79-0,66 (m, 1H); 0,34-0,30 (m, 2H); 0,01-(-)0,02 (m, 2H). MS(ES+) m/e 564 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 106

(Tetrahydrofurano-2-ilmetil)-amida del ácido 3-[1-(2-ciclopropiletil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazina-7-carboxílico

20 Siguiendo los procedimientos del Ejemplo 104 excepto por la sustitución de tetrahydrofurfurilamina por pirrolidina, se obtuvo el compuesto del título (45 mg, 45 %) en forma de un polvo amarillo. $^1\text{H-RMN}$ (d_6 -DMSO) δ 14,97 (s a, 1H); 14,46 (s a, 1H); 8,81 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H); 8,36 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H); 8,14-8,11 (m, 2H); 7,87 (s, 1H); 7,81-7,77 (m, 25 1H); 7,68 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H); 7,36 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H); 4,34 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H); 3,90 (quin, $J = 6,3$ Hz, 1H); 3,70 (q, $J = 7,4$ Hz, 1H); 3,67 (q, $J = 6,7$ Hz, 1H); 3,49-3,15 (m, 2H); 1,88-1,63 (m, 3H); 1,57-1,48 (m, 3H); 0,82-0,70 (m, 1H); 0,34-0,30 (m, 2H); 0,01-(-)0,02 (m, 2H). MS(ES+) m/e 537 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 107

(2,2-Dimetoxietil)amida del ácido 3-[1-(2-Ciclopropiletil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazina-7-carboxílico

30 Siguiendo los procedimientos del Ejemplo 101 excepto por la sustitución de aminoacetaldehído por 3-(dietilamina)propilamina, se obtuvo el compuesto del título (24
35 mg, 24 %) en forma de un polvo blanco. $^1\text{H-RMN}$ (d_6 -DMSO) δ 14,91 (s a, 1H); 14,47 (s a,

301 1/301

1H); 8,82 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H); 8,36 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H); 8,13-8,10 (m, 2H); 7,81 (td, $J = 8,3$, 1,4 Hz, 1H); 7,70-7,66 (m, 2H); 7,35 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H); 4,45 (t, $J = 5,5$ Hz, 1H); 4,34 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H); 3,31-3,24 (m, 2H); 3,21 (s, 6H); 1,51 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H); 0,78-0,67 (m, 1H); 0,35-0,30 (m, 2H); 0,01-(-)0,02 (m, 2H). MS(ES+) m/e 541 [M+H]⁺.

5

Ejemplo 108

(3-Imidazol-1-ilpropil)amida del ácido 3-[1-(2-ciclopropiletil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazina-7-carboxílico

10 Siguiendo los procedimientos del Ejemplo 101 excepto por la sustitución de 1-(3-aminopropil)-imidazol por 3-(dietilamina)propilamina, se obtuvo el compuesto del título (11 mg, 10 %) en forma de un polvo amarillo. ¹H-RMN (d₆-DMSO) δ 14,91 (s a, 1H); 14,45 (s a, 1H); 8,83 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H); 8,69 (s, 1H); 8,32 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H); 8,18 (dd, $J = 8,6$, 1,8 Hz, 1H); 8,11 (dd, $J = 8,0$, 1,3 Hz, 1H); 7,75-7,60 (m, 2H); 7,59-7,40 (m, 3H); 7,21 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H); 4,35-4,15 (m, 4H); 3,42-3,19 (m, 2H); 2,15-2,04 (m, 2H); 1,60-1,49 (m, 2H); 15 0,89-0,78 (m, 1H); 0,50-0,42 (m, 2H); 0,15-0,09 (m, 2H). MS(ES+) m/e 561 [M+H]⁺.

Ejemplo 109

4-Hidroxi-3-(5-metoxi-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona

20 a) 2-Amino-3-metoxibencenosulfonamida

Se siguió el procedimiento del Ejemplo 48(a), usando 2-metoxianilina en lugar de 2-metilanilina, dando el compuesto del título en forma de un sólido. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,29 (2H, s a), 7,19 (1H, dd, $J = 8,2$, 1,3 Hz), 6,99 (1H, dd, $J = 7,9$, 1,2 Hz), 6,62 (1H, t, $J = 8,0$ Hz), 5,48 (2H, s a), 3,83 (3H, s).

25

b) 4-Hidroxi-3-(5-metoxi-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona

Se siguió el procedimiento del Ejemplo 55(b), usando 2-amino-3-metoxibencenosulfonamida en lugar de 2-amino-5-clorobencenosulfonamida, dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 15,32 (1H, s a), 14,56 (1H, s a), 8,23 (1H, dd, $J = 8,1$, 1,4 Hz), 7,91 (1H, m), 7,69 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,56-7,44 (4H, m), 4,37 (2H, m), 4,07 (3H, s), 1,80 (1H, m), 1,56 (2H, m), 1,03 (6H, d, $J = 6,6$ Hz).

35

Ejemplo 110

302
1/202

4-Hidroxi-3-(5-hidroxi-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona

- Una solución de 4-hidroxi-3-(5-metoxi-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona (Ejemplo 109, 396 mg, 0,897 mmol) en ácido acético (40 ml) y ácido bromhídrico acuoso al 48% (10 ml) se agitó mientras se calentaba a reflujo durante 64 h. Después de enfriar, la mezcla se diluyó con agua (200 ml) y se filtró. El sólido se lavó con agua, se secó y después se calentó en diclorometano (20 ml). El sólido en la mezcla caliente se retiró por filtración, se lavó con diclorometano y se secó dando el compuesto del título (38 mg, 10%) en forma de un sólido. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆)
- δ 15,42 (1H, s a), 14,42 (1H, s a), 11,48 (1H, s), 8,23 (1H, dd, J = 8,1, 1,5 Hz), 7,91 (1H, m), 7,68 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,49-7,35 (3H, m), 7,26 (1H, dd, J = 7,5, 1,7 Hz), 4,36 (2H, m), 1,81 (1H, m), 1,56 (2H, m), 1,02 (6H, d, J = 6,6 Hz).

Ejemplo 111

- 3-(1,1-Dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilpentil)-1H-quinolin-2-ona**

a) 1-(3-Metilpentil)-1 H-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona

- A una solución anhídrido isatoico (1,0 g, 6,13 mmol) en cloruro de metileno (20 ml) se le añadieron secuencialmente trifenilfosfina (1,77 g, 6,74 mmol) y 3-metil pentan-1-ol (0,84 ml, 6,74 mmol). Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (1,33 ml, 6,74 mmol) a la mezcla de reacción. La reacción se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante una noche, se evaporó en sílice y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo al 10-50% en hexanos) dando el compuesto del título (220 mg, 15%). MS(ES+) m/e 248 [M+H]⁺.

- b) 3-(1,1-Dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilpentil)-1H-quinolin-2-ona**

353 2/303

- Se añadió hidruro sódico (24 mg de una suspensión de aceite mineral al 60%, 0,60 mmol) a una mezcla del compuesto del Ejemplo 111a) (36,8 mg, 0,15 mmol) y 1,1-dioxo-2H-benzo-1,2,4-tiadiazinil-3-acetato de etilo (40 mg, 0,15 mmol) en tetrahidrofurano (15,0 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 h, se enfrió y se acidificó con ácido acético.
- 5 La mezcla después se calentó a reflujo durante 1,5h más, se enfrió y se añadió agua. El producto se recogió, se lavó con agua, éter dietílico y hexanos dando el compuesto del título (25 mg, 39%). ¹H RMN (400MHz, d₆-DMSO) δ 15,3 (s, 1H), 14,4 (s, 1H), 8,30(dd, J=1,5, 8Hz, 1H), 7,95-8,0 (m, 2H), 7,80-7,85 (m, 1H), 7,75 (t, J=8,3Hz, 2H), 7,60 (t, J=7,5Hz, 1H), 7,52 (t, J=7,6Hz, 1H), 4,44 (m, 2H), 1,47-1,75 (m, 3H), 1,27-1,35 (m, 2H), 1,07 (d, J=6,4Hz, 3H), 0,97 (t, J=7,4Hz, 3H). MS(ES+) m/e 426 [M+H]⁺.
- 10

Ejemplo 112

- 3-[4-Hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazina-7-carbaldehído
- 15 El yoduro obtenido en el Ejemplo 68a) (350 mg, 0,65 mmol), Pd(OAc)₂ (7,3 mg, 0,03 mmol) y 1,3-bis(difenilfosfino)propano (13,4 mg, 0,03 mmol) se suspendieron en DMF (2,5 ml). La mezcla se desgasificó, se purgó con CO (2x) y después se dejó en una atmósfera de CO. Después se añadió trietilamina (0,227 ml, 1,63 mmol). Después de 15 min, se añadió gota a gota durante 15 min. Et₃SiH (0,208 ml, 1,303 mmol). La mezcla de
- 20 reacción se calentó a 70 °C y se agitó durante 18 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se vertió en una solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con CHCl₃. Las capas orgánicas recogidas se lavaron con agua, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a presión reducida. El residuo se trituró con EtOAc produciendo 229 mg (80 %) del producto deseado en forma de un polvo blanco. ¹H-RMN (d₆-DMSO) δ 9,91 (s, 1H);
- 25 8,27 (d, J = 1,6 Hz, 1H); 8,15 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H); 8,02 (dd, J = 8,5, 1,6 Hz, 1H); 7,57 (t, J = 7,0 Hz, 1H); 7,45 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 7,26 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 7,12 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 4,15-4,10 (m, 2H); 1,82-1,70 (m, 1H); 1,54-1,44 (m, 2H); 1,00 (d, J = 6,6 Hz, 6H). MS(ES+) m/e 440 [M+H]⁺.

30

Ejemplo 113

3-(7-Aminometil-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-1-(2-ciclopropiletil)-4-hidroxi-1H-quinolin-2-ona

a) 3-(7-Ciano-1,1-dioxo-1,2-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-1-(2-ciclopropiletil)-4-hidroxi-1H-quinolin-2-ona

304
11/30/24

Una mezcla del compuesto del Ejemplo 81 (450 mg, 0,84 mmol), cianuro de cinc (295 mg, 2,52 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (97 mg, 0,084 mmol) y dimetilformamida (9,0 ml) se agitó a 120 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 20 h, después se enfrió y se diluyó con agua (50,0 ml). El sólido se filtró, se lavó con agua y se
5 secó. El producto aislado se trituró con EtOAc, se filtró y se secó dando el compuesto del título (345 mg, 77 %) en forma de un polvo blanco. ¹H RMN (d₆-DMSO) δ 8,14-8,11 (m, 2H); 7,97 (d, J = 7,1 Hz, 1H); 7,62 (t, J = 7,8 Hz, 1H); 7,49 (d, J = 8,6 Hz, 1H); 7,42-7,35 (m, 1H); 7,18 (t, J = 7,4 Hz, 1H); 4,29-4,11 (m, 2H); 1,59-1,42 (m, 2H); 0,85-0,73 (m, 1H); 0,49-0,40 (m, 2H); 0,19-0,08 (m, 2H).

10

b) 3-(7-Aminometil-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-1-(2-ciclopropiletil)-4-hidroxi-1H-quinolin-2-ona

Se añadió paladio (al 10% en peso sobre carbono activado, aprox. 20 mg) a una suspensión del compuesto del título del Ejemplo 113a en 6 ml de AcOH y 0,5 ml de 1 N
15 HCl y la mezcla se agitó en una atmósfera de H₂ (310,26 kPa) durante 20 h. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH al 10% en CHCl₃ (20 ml), se basificó (pH = 14) por la adición de hidróxido sódico (solución 2,5 N en agua) y se filtró través de Celite®. El pH del filtrado se ajustó a 7,0 por la adición de HCl 3 N y el precipitado se recogió por filtración y se secó. El sólido se recrystalizó en DMSO y se trituró con éter dietílico/EtOAc dando el
20 compuesto del título en forma de un polvo castaño (25 mg, 31 %). ¹H-RMN (d₆-DMSO) δ 16,47 (s a, 1H); 8,20 (s a, 2H); 8,13 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H); 7,86 (d, J = 1,7 Hz, 1H); 7,60-7,50 (m, 2H); 7,33 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 7,11 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 4,17-4,15 (m, 2H); 4,11 (s, 2H); 1,55-1,44 (m, 2H); 0,90-0,78 (m, 1H); 0,47-0,39 (m, 2H); 0,10-0,19 (m, 2H). MS(ES+) m/e 439 [M+H]⁺.

25

395 / 305

Ejemplo 114

4-Hidroxi-3-(6-hidroxi-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona

a) 2-Amino-4-metoxibencenosulfonamida

- 5 Se añadió gota a gota una solución 2 M de amoníaco en metanol (10 ml, 20,0 mmol) a una solución agitada y enfriada con hielo de cloruro de 4-metoxi-2-nitrobencenosulfonilo (2,52 g, 10,0 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) en una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 1 h, el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se agitó en metanol (30 ml) con paladio sobre carbono (200 mg de 5%, 0,094 mmol) en una atmósfera de
- 10 hidrógeno (1 atm) durante 18 h. El hidrógeno se retiró y la mezcla se filtró a través de Celite®. El disolvente se retiró del filtrado a presión reducida dando el compuesto del título (867 mg, 43%) en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,45 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,08 (2H, s a), 6,31 (1H, d, 2,5 Hz), 6,21 (1H, dd, J = 8,8, 2,5 Hz), 5,86 (2H, s a), 3,72 (3H, s).

15

b) 4-Hidroxi-3-(6-metoxi-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona

- Se siguió el procedimiento del Ejemplo 55(b), usando 2-amino-4-metoxibencenosulfonamida en lugar de 2-amino-5-clorobencenosulfonamida, dando el
- 20 compuesto del título en forma de un sólido. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 15,39 (1H, s a), 14,27 (1H, s a), 8,23 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,92 (1H, m), 7,84 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,68 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,47 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,30 (1H, s), 7,11 (1H, dd, J = 8,9, 2,4 Hz), 4,35 (2H, m), 3,93 (3H, s), 1,81 (1H, m), 1,57 (2H, m), 1,02 (6H, d, J = 6,6 Hz).

25

c) 4-Hidroxi-3-(6-hidroxi-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona

- Se siguió el procedimiento del Ejemplo 110, usando 4-hidroxi-3-(6-metoxi-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona en lugar de 4-hidroxi-3-(5-metoxi-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona dando el compuesto del título en forma de un sólido. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 15,35 (1H, s a), 14,12 (1H, s a), 10,85 (1H, s), 8,22 (1H, dd, J = 8,1, 1,5 Hz), 7,91 (1H, m), 7,76 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,68 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,47 (1H, t, J = 7,6 Hz), 6,96 (1H, dd, J = 8,7, 2,2 Hz), 6,87 (1H, d, J = 2,2 Hz), 4,35 (2H, m), 1,80 (1H, m), 1,56 (2H, m), 1,02 (6H, d, J = 6,6 Hz).
- 30

39⁶
1/306

Ejemplo 115

(E)-3-{3-[4-Hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-7-ilo}acrilamida

- 5 a) 4-Hidroxi-3-(7-yodo-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona

Se inyectó una solución 2 M de cloruro de dimetil aluminio en hexano (1 ml, 1,00 mmol) en una solución agitada de 2-amino-5-yodobencenosulfonamida (298 mg, 1,00 mmol, A. Gouliaev *et. al.*, documento WO 99/42456, 1999) en dioxano (8 ml) en una atmósfera de argón. La mezcla se agitó a 100 °C durante 2 min, se enfrió y se añadió 3-ciano-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona (Ejemplo 45b, 256 mg, 1,00 mmol). La mezcla se agitó mientras se calentaba a reflujo durante 6 h y después se enfrió. Se añadió NaOH acuoso 1 M (10 ml) y la mezcla se calentó a reflujo de nuevo durante 1 h y después se enfrió suavemente y se añadió ácido clorhídrico acuoso 1 M (20 ml). Después de dejar enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua (20 ml) y el sólido se filtró, se lavó con agua, se secó y se purificó por cromatografía en gel de sílice (diclorometano) dando el compuesto del título (121 mg, 23%) en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 14,99 (1H, s a), 14,42 (1H, s a), 8,23-8,19 (2H, m), 8,09 (1H, dd, J = 8,7, 1,9 Hz), 7,92 (1H, m), 7,69 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,54 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,47 (1H, t, J = 7,6 Hz), 4,35 (2H, m), 1,80 (1H, m), 1,56 (2H, m), 1,02 (1H, d, J = 6,6 Hz).

b) (E)-3-{3-[4-Hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-7-ilo}acrilamida

Una mezcla de 4-hidroxi-3-(7-yodo-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona (100 mg, 0,186 mmol), acrilamida (26 mg, 0,372 mmol), acetato de paladio (8 mg, 0,036 mmol), acetato sódico (46 mg, 0,558 mmol), dimetilformamida (2 ml) y agua (0,5 ml) se agitó a 90 °C en una atmósfera de argón durante 18 h, después se enfrió y se diluyó con ácido clorhídrico acuoso 1 M (20 ml). El sólido se filtró y se secó, después se disolvió en carbonato potásico acuoso 1 M (1 ml) y dimetilformamida (5 ml) y se filtró. El filtrado se acidificó (ácido clorhídrico acuoso 1 M) y el sólido se filtró, se lavó con agua y se secó. El producto se purificó adicionalmente por calentamiento en 1:1 dimetilsulfóxido/dimetilformamida (2 ml y después por precipitación con agua. Después del filtrado de la mezcla enfriada, el sólido se lavó con agua y éter y después se secó dando el compuesto del título (39 mg, 44%) en forma de un sólido. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 15,09 (1H, s a), 14,48 (1H, s a), 8,23 (1H, dd, J = 8,1, 1,4

97/1/307

Hz), 8,11 (1H, s), 7,98-7,89 (2H, m), 7,77 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,69 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,56-7,44 (3H, m), 7,25 (1H, s a), 6,79 (1H, d, $J = 15,9$ Hz), 4,35 (2H, m), 1,81 (1H, m), 1,57 (2H, m), 1,02 (6H, d, $J = 6,6$ Hz).

5

Ejemplo 116

3-(1,1-Dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4,5,6-trihidroxi-1-(3-metilbutil)-1*H*-quinolin-2-ona

a) 5,6-Dimetoxi-1*H*-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona

Una solución de ácido 6-*terc*-butoxicarbonilamino-2,3-dimetoxi-benzoico (preparada por el procedimiento de Bengtsson, S.; Högberg, T. *J. Org. Chem.* 1989, 54, 4549) (3,89 g, 13,1 mmol) en benceno anhidro (30,0 ml) se trató con cloruro de oxalilo (1,26 ml; 14,4 mmol) y la reacción se calentó a reflujo durante 30 min antes de concentrarse al vacío. ^1H RMN (300MHz, CDCl_3) δ 8,17 (s a, 1H), 7,01 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 6,72 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,90 (s, 3H). MS(ES+) m/e 224 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15

b) 5,6-Dimetoxi-1-(3-metil-butyl)-1*H*-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona

Una solución del compuesto del título del Ejemplo 116a) (3 g, 13,1 mmol) en dimetilformamida anhidra (20,0 ml) se trató con hidruro sódico (dispersión en aceite mineral al 60%) (0,681 g; 17,0 mmol) seguido de 1-bromo-3-metilbutano (2,35 ml, 19,7 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18h y después se vertió en ácido clorhídrico acuoso 1 M. El precipitado resultante se filtró, se lavó con H_2O , y se secó al vacío dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (1,3 g, 33%, 2 etapas). ^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ 7,31 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 6,82 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 4,04-3,98 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 1,74 (dq, $J = 7, 13$ Hz, 1H), 1,65-1,58 (m, 2H), 1,01 (d, $J = 7$ Hz, 6H). MS(ES+) m/e 294 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

25

c) 3-(1,1-Dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-5,6-dimetoxi-1-(3-metilbutil)-1*H*-quinolin-2-ona

Una solución del compuesto del título del Ejemplo 116b) (0,328 g, 1,12 mmol) y 1,1-dioxo-2*H*-benzo-1,2,4-tiadiazinil-3-acetato de etilo (0,300 g, 1,12 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (10,0 ml) se trató con hidruro sódico (dispersión en aceite mineral al 60%) (0,179 g; 4,47 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 2,5h, se enfrió a temperatura ambiente, y se añadió ácido acético (2,0 ml). La reacción se calentó de nuevo a reflujo durante 1h, después se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en ácido clorhídrico acuoso 1 M. El precipitado resultante se filtró y se lavó con metanol caliente dando el

35

38/1/2008

compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (0,267 g, 51%). ¹H RMN (300MHz, CDCl₃) δ 14,8 (s, 1H), 14,3 (s, 1H), 7,93 (d, J = 8Hz, 1H), 7,78 (t, J = 8Hz, 1H), 7,70 (d, J = 9Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8Hz, 1H), 7,56 (t, J = 8Hz, 1H), 7,40 (d, J = 9Hz, 1H), 4,31 (m, 2H), 3,91 (s, 6H), 1,79 (m, 1H), 1,54 (m, 2H), 1,01 (d, J = 6Hz, 6H). MS(ES+) m/e 472 [M+H]⁺.

d) 3-(1,1-Dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4,5,6-trihidroxi-1-(3 metilbutil)-1H-quinolin-2-ona

Una solución del compuesto del título del Ejemplo 116c) (0,200 g, 0,424 mmol) en ácido acético glacial (20,0 ml) se trató con bromuro de hidrógeno acuoso (48%, 4 ml) y se calentó a reflujo durante 18h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se trató con H₂O (25 ml). El precipitado resultante se filtró y se secó al vacío dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (0,175 g, 93%). ¹H RMN (300MHz, CDCl₃) δ 14,1 (s, 1H), 7,89 (d, J = 8Hz, 1H), 7,74 (t, J = 7Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8Hz, 1H), 7,51 (t, J = 7Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8Hz, 1H), 4,22 (m, 2H), 1,76-1,71 (m, 1H), 1,57 (m, 2H), 0,98 (d, J = 6Hz, 6H). MS(ES+) m/e 444 [M+H]⁺.

Ejemplo 117

3-(1,1-Dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metoxibutil)-1H-quinolin-2-ona

Siguiendo los procedimientos de los Ejemplos 28a) y 28b) excepto por la sustitución de 3-metoxi-1-butanol por ciclopentanometanol, se obtuvo el compuesto del título (388 mg, 56 %) en forma de cristales de color amarillo pálido después de lavar el precipitado con H₂O, hexanos y Et₂O. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 15,23 (s, 1H); 14,59 (s, 1H); 8,30 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H); 8,01 (d, J = 7,9 Hz, 1H); 7,77 (ddd, J = 8,6, 7,2, 1,5 Hz, 1H); 7,66-7,60 (m, 1H); 7,57 (d, J = 8,6 Hz, 1H); 7,48-7,29 (m, 3H); 4,52-4,35 (m, 2H); 3,54-3,47 (m, 1H); 3,41 (s, 3H); 1,94-1,83 (m, 2H); 1,24 (d, J = 6,1 Hz, 3H). MS(ES+) m/e 428 [M+H]⁺.

Ejemplo 118

3-(1,1-Dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(piridin-3-ilmetil)-1H-quinolin-2-ona

Siguiendo los procedimientos de los Ejemplos 28a) y 28b) excepto por la sustitución de 3-piridilcarbinol por ciclopentanometanol, se obtuvo el compuesto del título (185 mg, 50 %) como la sal clorhidrato en forma de un polvo blanco después de lavar el

309
1/209

precipitado con H₂O, Et₂O y hexano. ¹H-RMN (d₆-DMSO) δ 14,12 (s, 1H); 8,83 (s a, 1H); 8,69 (s a, 1H); 8,27 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H); 8,10 (d, J = 7,7 Hz, 1H); 7,97 (d, J = 7,9 Hz, 1H); 7,85-7,76 (m, 2H); 7,70-7,54 (m, 4H); 7,49 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 5,77 (s, 2H). MS(ES+) m/e 433 [M+H]⁺. Análisis (C₂₂H₁₆N₄O₄SHCl) calculado C, 56,35; H, 3,65; N, 11,95,

5 Encontrado : C, 56,15; H, 3,73; N, 11,91,

Ejemplo 119

3-(1,1-Dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(piridin-4-ilmetil)-1H-quinolin-2-ona

10 Siguiendo los procedimientos de los Ejemplos 28a) y 28b) excepto por la sustitución de 4-piridilcarbinol por ciclopentanometanol, se obtuvo el compuesto del título (151 mg, 41 %) como la sal clorhidrato en forma de un polvo blanco después de lavar el precipitado con H₂O, Et₂O, 2 ml EtOAc y hexano. ¹H-RMN (d₆-DMSO) δ 14,04 (s, 1H); 8,76 (d, J = 6,5 Hz, 2H); 8,29 (dd, J = 8,0, 1,3 Hz, 1H); 7,97 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 7,84-7,76
15 (m, 4H); 7,67 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 7,60-7,47 (m, 3H); 5,86 (s, 2H). MS(ES+) m/e 433 [M+H]⁺. Análisis (C₂₂H₁₆N₄O₄SHCl) calculado C, 56,35; H, 3,65; N, 11,95, Encontrado : C, 56,30; H, 3,63; N, 11,89,

Ejemplo 120

20 3-(1,1-Dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-(5,6-metilenodioxo)-1H-quinolin-2-ona

Una solución del compuesto del título del Ejemplo 116d) (0,037 g, 0,083 mmol) en dimetilformamida anhidra (3,0 ml) se trató con carbonato potásico (0,115 g, 0,834 mmol) y cloruro de metileno (0,027 ml, 0,417 mmol) y se calentó a 105 °C durante 18h. Se añadió
25 más cloruro de metileno (0,020 ml, 0,312 mmol) y la reacción se calentó a 105 °C durante 6h más. La reacción de enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con ácido clorhídrico acuoso 1 M y se diluyó con salmuera. El producto se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se concentró al vacío, y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (50-100% acetato de etilo en hexanos) dando el compuesto del título
30 en forma de un sólido amarillo claro (0,020 g, 53%). ¹H RMN (300MHz, CDCl₃) δ 15,4 (s, 1H), 14,4 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8Hz, 1H), 7,72 (t, J = 8Hz, 1H), 7,65 (d, J = 9Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8Hz, 1H), 7,27 (t, J = 8Hz, 1H), 7,22 (d, J = 9Hz, 1H), 6,17 (s, 2H), 4,14 (m, 2H), 1,74-1,67 (m, 1H), 1,48 (m, 2H), 0,98 (d, J = 7Hz, 6H). MS(ES+) m/e 456 [M+H]⁺.

310
14310

Ejemplo 121

3-(1,1-Dioxo-7-(2-oxo-2-piridin-3-iletóxi)-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona

- Se añadió hidruro sódico (48 mg de a 60% oil suspensión, 1,20 mmol) a una solución agitada de 4-hidroxi-3-(7-hidroxi-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona (Ejemplo 64, 100mg, 0,234 mmol) en dimetilformamida (1 ml) a 70 °C en una atmósfera de argón. Después 5 min, se añadió en una porción bromhidrato de 3-(bromoacetil)piridina (105 mg, 0,374 mmol) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 2 h, después se enfrió, se diluyó con ácido clorhídrico acuoso y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con carbonato potásico acuoso 0,1 M, agua, ácido clorhídrico acuoso 1 M y salmuera, después se secaron (sulfato de magnesio) y se evaporaron a presión reducida. El residuo se suspendió con éter caliente, se enfrió y el sólido se filtró, se lavó con éter y se secó dando el compuesto del título (42 mg, 33%) en forma de un sólido. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 15,25 (1H, s a), 14,29 (1H, s a), 9,24 (1H, d, J = 1,7 Hz), 8,88 (1H, dd, J = 4,8, 1,6 Hz), 8,39 (1H, m), 8,22 (1H, dd, J = 8,1, 1,5 Hz), 7,91 (1H, m), 7,75-7,59 (4H, m), 7,50-7,44 (2H, m), 5,86 (2H, s), 4,36 (2H, m), 1,81 (1H, m), 1,57 (2H, m), 1,02 (6H, d, J = 6,6 Hz).

Ejemplo 122

- 4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-3-(4-metil-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-1-quinolin-2-ona

a) 4-metil-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-ona

- Se añadió gota a gota *N*-metilanilina (4,21 g, 39,3 mmol) en nitroetano (10 ml) a una solución de isocianato de clorosulfonilo (4,2 ml, 48,45 mmol) en nitroetano (50 ml) agitada a -40°C. Después 5 minutos, se añadió cloruro de aluminio (6,53 g, 49 mmol) y la mezcla transfirió inmediatamente a un baño de aceite, calentado previamente a 110°C. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 20 minutos y después se vertió en hielo dando el compuesto del título en forma de un sólido (5,3 g, 63 %). ¹H RMN (300MHz, d₆-DMSO) δ 7,86 (dd, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,39 (m, 1H), 3,43 (s, 3H).

b) 2-Metilaminobenceno sulfonamida

El compuesto del Ejemplo 122a (5,25 g, 24 mmol) se calentó en 50% ácido sulfúrico (25 ml) a 130°C hasta que se disolvió. La mezcla se vertió en hielo y se llevó a pH 8 con una solución de hidróxido sódico. El compuesto del título se cristalizó lentamente

31/1/11

(2,25 g, 50%). ^1H RMN (300MHz, d_6 -DMSO) δ 7,79 (dd, $J = 1$ y 8 Hz, 1H), 7,45 (m, 1H), 6,79 (m, 1H), 5,70 (s a, NH), 4,85 (s a, NH₂, 2H), 2,90 (s, 3H).

c) Éster etílico del ácido *N*-metil-*N*-(2-sulfamoilfenil)malonámico

5 Una mezcla del compuesto del Ejemplo 122b (1,0 g, 5,36 mmol) y piridina (0,5 ml, 38 mmol) se agitó en cloroformo (10 ml) y se trató con 3-cloro-3-oxopropionato de etilo (0,75 ml, 5,85 mmol). La mezcla se agitó durante una noche, se vertió en ácido clorhídrico 1 molar y se extrajo en diclorometano y se concentró. La purificación usando cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 2% metanol en diclorometano) dio el compuesto del título (1,3 g, 81%). ^1H RMN (300MHz, CDCl_3) δ 8,10 (m, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 5,72 (s, NH), 5,61 (s, NH), 4,28 (dq, 1H), 4,10 (q, 1H), 3,56-3,77 (4 líneas, 1H), 3,31 (d, 3H), 3,0-3,23 (4 líneas, 1H), 1,32 (t, 1,5H), 1,20 (t, 1,5H).

d) Éster etílico del ácido (4-metil-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)acético

15 El compuesto del Ejemplo 122c (1,1 g, 7,6 mmol) se calentó a reflujo en oxiclورو de fósforo (5 ml) durante 2 horas. La mezcla se vertió en hielo, se neutralizó con una solución de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo con diclorometano. La evaporación dio un aceite que se cristalizó dando el compuesto del título (650 mg, 63%). ^1H RMN (300MHz, d_6 -DMSO) δ 8,12 (m, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,80 (m, 1H), 4,41 (q, 2H), 4,31 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,26 (s, 2H), 1,45 (t, 3H).

e) 4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-3-(4-metil-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-1-quinolin-2-ona

25 Se añadió hidruro sódico (160 mg de una suspensión en aceite al 60%, 4,0 mmol) a una suspensión del compuesto del título del Ejemplo 122d (295 mg, 1,0 mmol) en dioxano anhidro (10 ml). Después 10 minutos, se añadió 1-(3-metilbutil)-1*H*-benzo[*d*][1,3]oxazina-2,4-diona (233 mg, 1,0 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla se enfrió, se acidificó con ácido acético y se calentó a reflujo durante 3 horas más. La dilución con agua dio el compuesto del título en forma de un sólido (150 mg, 35%). ^1H RMN (300MHz, d_6 -DMSO) δ 11,94 (s a, 1H), 8,12 (dd, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,50-7,86 (m, 5H), 7,35 (m, 1H), 4,20 (m, 2H), 3,54 (d, 3H), 1,72 (m, 1H), 1,51 (m, 2H), 0,98 (m, 6H).

312/9/92

Ejemplo 123

3-(1,1-Dioxo-7-metil-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona

a) Éster etílico del ácido 3-(1,1-Dioxo-7-metil-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-acético

- 5 Una suspensión de 2-amino-5-metil-bencenosulfonamida (Girard, Y.; Atkinson, J. G.; Rokac, J. *J. Chem. Soc., Perkin I* 1979, 1043-1047) (500 mg, 2,69 mmol) y piridina (0,218 ml, 2,69 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) enfriada a 0 °C se trató con ClCOCH₂COOEt, se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. El disolvente después se evaporó a presión reducida y el residuo se repartió entre HCl 1 N y EtOAc. La capa orgánica se
- 10 separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó a presión reducida. El residuo se trituró con hexano/EtOAc 1:1 produciendo 560 mg de éster etílico del ácido *N*-(4-metil-2-sulfamoi-fenil)-malonámico. MS(ES+) m/e 301 [M+H]⁺.

- 15 Una suspensión de éster etílico del ácido *N*-(4-Metil-2-sulfamoi-fenil)-malonámico (560 mg, 1,86 mmol) en NaHCO₃ ac. al 10% (10 ml) se calentó a 45°C hasta que se disolvió todo el sólido. La mezcla de reacción después se agitó a temperatura ambiente durante 20 min, se trató con HCl 1 N a pH = 7 y el sólido formado se recogió por filtración produciendo 70 mg (13 %) del compuesto del título en forma de un polvo blanco.

- 20 b) 3-(1,1-Dioxo-7-metil-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona

- 25 Una suspensión del compuesto obtenido en el Ejemplo 123a) (66 mg, 0,234 mmol), 1-(3-metil-butil)-1*H*-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona (54,5 mg, 0,234 mmol) y NaH (37,4 mg de una suspensión en aceite mineral al 60%, 0,936 mmol) en THF (5 ml) se calentó a reflujo durante 2,5 h, se enfrió a temperatura ambiente, se trató con AcOH (1 ml) y se calentó a reflujo durante 1,5 h. Después de enfriar, La mezcla de reacción se vertió en HCl 1 N y se diluyó con agua. El sólido formado se recogió por filtración, se lavó con agua y Et₂O y se trituró con EtOAc (2 x) produciendo 15 mg (15 %) del compuesto del título en forma de un polvo castaño. ¹H-RMN (d₆-DMSO) δ 15,28 (s, 1H); 14,51 (s, 1H); 8,21 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H); 7,90 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H); 7,76 (s, 1H); 7,68 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H); 7,63-7,58 (m, 2H); 7,46 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H); 4,36-4,32 (m, 2H); 2,44 (s, 3H); 1,80 (sept, *J* = 6,7 Hz, 1H);
- 30 1,58-1,52 (m, 2H); 1,01 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H). MS(ES+) m/e 426 [M+H]⁺.

313 1/313

Ejemplo 124

3-(1,1-Dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-hidroxipropil)-1H-quinolin-2-ona

Se siguió el procedimiento de los Ejemplos 9a) y 9b) (excepto por la sustitución de 3-(bromopropoxi)-*tert*-butildimetilsilano por 4-bromo-1-butenol) para la preparación del compuesto del título con las siguientes modificaciones: después de la adición de AcOH y del calentamiento a reflujo durante 1,5 h, la mezcla de reacción se enfrió, se trató con 1 ml de agua y 2,5 ml de AcOH y se calentó a reflujo durante 18 h. La suspensión después se enfrió, se vertió en HCl 1 N y el sólido se recogió por filtración y se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente del 3 % al 10 % de MeOH al 10% en CHCl₃/CHCl₃) dando el compuesto del título (51 mg, 14 %) en forma de cristales blancos. ¹H-RMN (d₆-DMSO) δ 15,20 (s a, 1H); 14,41 (s a, 1H); 8,22 (dd, J = 8,1, 1,4 Hz, 1H); 7,98-7,69 (m, 5H); 7,57 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 7,47 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 4,75 (s a, 1H); 4,41 (t, J = 7,4 Hz, 2H); 3,59 (t, J = 6,0 Hz, 1H); 1,89-1,85 (m, 2H). MS(ES+) m/e 400 [M+H]⁺.

Ejemplo 125

3-(1,1-Dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-6-(2-hidroxibutoxi)-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona

Se añadió 2-etilxirano (0,02 ml, 0,24 mmol) a una mezcla del compuesto del Ejemplo 59c) (50 mg, 0,12 mmol), carbonato potásico (138 mg, 1,0 mmol) y yoduro potásico (64,5 mg, 0,4 mmol) en dimetilformamida (5,0 ml). La mezcla se calentó a 85 °C en una atmósfera de nitrógeno durante una noche. La mezcla se enfrió, se le añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron dando un aceite pardo. La purificación por cromatografía ultrarrápida (metanol al 0-10% en cloroformo) dio el compuesto del título. (25 mg, 39%).

¹H RMN (400MHz, d₆-DMSO) δ 8,44 (s, 1H), 7,50-7,60 (m, 2H), 7,35-7,45 (m, 2H), 7,15 (q, 2H), 3,95 (m, 2H), 3,72 (d, 2H), 3,60 (m, 1H), 1,0-1,60 (m, 5H), 0,85 (m, 9H). MS(ES+) m/e 500 [M+H]⁺.

314
1/3/11

Ejemplo 126

3-(7-Dimetilamino-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona

- 5 a) 3-(7-amino-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona

10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 69, excepto por la sustitución del producto del Ejemplo 21e (3-(1,1-dioxo-7-nitro-1,2-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona) por el del 67b (1-(2-ciclopropiletil)-3-(1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-6-nitro-1H-quinolin-2-ona), se obtuvo el compuesto del título con un rendimiento del 69%. ¹H RMN (d₆-DMSO) δ 15,5 (s, 1H), 14,1 (s, 1H), 8,2 (dd, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,4-7,5 (2H, m), 6,91-6,97 (m, 2H), 5,85 (s, 2H), 4,38 (m, 2H), 1,8 (m, 1H), 1,5 (m, 2H), 1,02 (d, 6H). MS(ES+) m/e 427 [M+H]⁺.

- 15 b) 3-(7-Dimetilamino-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona

20 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 72, excepto por el uso del producto del Ejemplo 126a en lugar del producto del Ejemplo 69, se aisló el compuesto del título y se purificó por cromatografía (Sílice ODS, gradiente de acetonitrilo al 10-90%/agua, 0,01% TFA) (15%). ¹H RMN (d₆-DMSO) δ 15,5 (s, 1H), 14,1 (s, 1H), 8,2 (1H), 7,89 (m, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,4-7,5 (2H, m), 6,91-6,97 (m, 2H), 4,38 (m, 2H), 3,6 (s, 6H), 1,8 (m, 1H), 1,5 (m, 2H), 1,02 (d, 6H). MS(ES+) m/e 455 [M+H]⁺.

Ejemplo 127

- 25 3-{7-[(2R)-Aminobutoxi]-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-ilo}-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona

a) (R)-N-*terc*-butil-2-amino-1-butanol

30 Una solución de (R)-2-amino-1-butanol (4,95 g, 55,5 mmol) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (12,73g, 58,3 mmol) en diclorometano (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción resultante después se lavó con agua y la capa orgánica se concentró dando el compuesto del título en forma de una goma transparente (10,50g, 100%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4,5 (t, 1H), 3,4-3,2 (m, 3H), 1,4 (s, 9H), 0,8 (t, 3H).

b) (R)-2-*terc*-Butoxicarbonilamino-butil éster del ácido metanosulfónico

315
1/315

Una solución del compuesto del título del Ejemplo 127a) (0,946 g, 5,0 mmol), trietilamina (0,51 g, 5,0 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0,573 g, 5,00 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La solución se lavó con agua y la capa orgánica se secó y se concentró dando el compuesto del título en forma de cristales blancos (100 mg, 75%).

- 5 c) 3-{7-[(2R)-Aminobutoxi]-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-ilo}-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona

Una solución del compuesto del título del Ejemplo 64 (86 mg, 0,2 mmol) y el compuesto del Ejemplo 127b) (52 mg, 0,2 mmol) en DMF anhidra (1,5 ml) se trató con hidruro sódico (24 mg de una suspensión de aceite mineral al 60%, 0,6 mmol) y yoduro potásico (12 mg, 0,07 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 100 °C durante 18 h y se concentró dando una goma. La goma se purificó por HPLC dando el compuesto del título en forma de un polvo blanco (20 mg, 20%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,2 (d, 1H), 7,9 (t, 1H), 7,7 (m, 2H), 7,5 (t, 1H), 7,4(m, 1H), 6,8 (d, 1H), 4,4 (m, 2H), 4,0(d, 2H), 1,8-1,5 (m, 4H), 1,0 (m, 6H), 0,9 (t, 3H), MS(ES+) m/e 499 (M+H).

15

Ejemplo 128

3-(1,1-Dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(4-nitrobencil)-1H-quinolin-2-ona

20 Siguiendo el procedimiento de los Ejemplos 9a) y 9b) excepto por la sustitución de bromuro de 4-nitrobencilo por 4-bromo-1-butenol, se obtuvo el compuesto del título (109 mg, 34 %) en forma de un polvo amarillo después de trituración en EtOAc. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 15,31 (s a, 1H); 14,17 (s a, 1H); 8,27 (dd, J = 8,0, 1,4 Hz, 1H); 8,19 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 7,96 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 7,83-7,68 (m, 3H); 7,60-7,44 (m, 5H); 5,50 (s, 2H). MS (ES+) m/e 477 [M+H]⁺.

25

Ejemplo 129

1-(6-Aminopiridin-3-ilmetil)-3-(1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1H-quinolin-2-ona

30 Siguiendo el procedimiento de los Ejemplos 9a) y 9b) excepto por la sustitución de éster *tert*-butílico del ácido (5-bromometil-piridin-2-il)-carbámico (Linschoten, M.; Polla, M.; Svensson, Solicitud Internacional P. PCT WO 0066557, 2000) por 4-bromo-1-butenol, se obtuvo el compuesto del título después de la retirada del grupo protector. El sólido se suspendió en EtOAc (3 ml) y HCl 3 M (2 ml) durante 72 h, el disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se recogió en HCl 4 M en dioxano (8 ml) y se continuó agitando durante 48 h. Después de verter la mezcla en agua, recoger el sólido por filtración y triturar

35

316
1/2/16

el sólido en EtOAc, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo castaño (164 mg, 31 %) como la sal clorhidrato. ¹H-RMN (d₆-DMSO) δ 14,63 (s a, 1H); 14,17 (s, 1H); 8,25 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H); 8,04 (s a, 2H); 8,01 (d, J = 1,5 Hz, 1H); 7,95 (dd, J = 8,0, 1,2 Hz, 1H); 7,91 (dd, J = 9,2, 2,2 Hz, 1H); 7,84 (ddd, J = 8,6, 7,1, 1,5 Hz, 1H); 7,79 (ddd, J = 8,3, 7,4, 1,3 Hz, 1H); 7,68 (dd, J = 7,4, 2,0 Hz, 1H); 7,58 (ddd, J = 7,9, 7,2, 0,9 Hz, 1H); 7,49-7,45 (m, 1H); 6,97 (d, J = 9,2 Hz, 1H); 5,52 (s, 2H). MS (ES+) m/e 448 [M+H]⁺.

Ejemplo 130

1-(4-Bromobencil)-3-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1H-quinolin-2-ona

Seguendo el procedimiento de los Ejemplos 9a) y 9b) excepto por la sustitución de bromuro de 4-bromobencilo por 4-bromo-1-buteno, se obtuvo el compuesto del título (274 mg, 51 %) en forma de cristales blancos después de recristalización en DMSO. ¹H-RMN (d₆-DMSO) δ 15,28 (s a, 1H); 14,10 (s, 1H); 8,13 (dd, J = 8,1, 1,1 Hz, 1H); 7,85 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 7,70-7,65 (m, 2H); 7,57 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 7,47 (t, J = 7,8 Hz, 1H); 7,44-7,40 (m, 3H); 7,34 (t, J = 7,6 Hz, 1H); 7,18 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 5,51 (s, 2H). MS (ES+) m/e 510 [M+H]⁺.

Ejemplo 131

1-(3-Bromobencil)-3-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1H-quinolin-2-ona

Seguendo el procedimiento de los Ejemplos 9a) y 9b) excepto por la sustitución de bromuro de 3-bromobencilo por 4-bromo-1-buteno, se obtuvo el compuesto del título (232 mg, 43 %) en forma de cristales blancos después de trituración en EtOAc. ¹H-RMN (d₆-DMSO) δ 15,25 (s a, 1H); 14,12 (s, 1H); 8,17 (dd, J = 8,0, 1,4 Hz, 1H); 7,89 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 7,75-7,69 (m, 2H); 7,61 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 7,52-7,46 (m, 3H); 7,42-7,35 (m, 2H); 7,24-7,18 (m, 2H); 5,58 (s, 2H). MS (ES+) m/e 510 [M+H]⁺.

Ejemplo 132

1-(2-Ciclopropiletil) 6-fluoro-4-hidroxi-3-(7-metoxi-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-1-quinolin-2-ona
a) 7-metoxi-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenzo[1,2,4]tiadiazin-3-ona

Se añadió gota a gota 4-anisidina (20 g, 162 mmol) en nitroetano (100 ml) a una solución de isocianato de clorosulfonilo (17 ml, 195 mmol) en nitroetano (150 ml) agitada -40°C. Después 5 minutos, se añadió cloruro de aluminio (28 g, 210 mmol) y la mezcla se

317
1/317

transfirió inmediatamente a un baño de aceite calentado previamente a 110°C. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 20 minutos y después en hielo dando el compuesto del título en forma de un sólido púrpura (24 g, 65%). ¹H RMN (300MHz, d₆-DMSO) δ 11,14 (s, NH), 7,20 (m, 3H), 3,81 (s, 3H).

5

b) 2-Amino-5-metoxibenceno sulfonamida

El compuesto del Ejemplo 132a (3,2 g, 14 mmol) se calentó en ácido sulfúrico al 50% (25 ml) a 130°C hasta que se disolvió. La mezcla se vertió en hielo, se neutralizó y se extrajo en acetato de etilo. La evaporación del disolvente dio el compuesto del título (2,0 g, 70%). ¹H RMN (300MHz, d₆-DMSO) δ 7,25 (s, NH₂, 2H), 7,11 (d, J = 3 Hz, 1H), 6,94 (dd, J = 3 y 9 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 9 Hz, 1H), 5,44 (s, NH₂, 2H), 3,67 (s, 3H).

10

c) Éster etílico del ácido N-(4-metoxi-2-sulfamoylfenil)malonámico

Se calentaron conjuntamente una mezcla del compuesto del Ejemplo 134b (9,1 g, 45 mmol) y malonato de dietilo (14 ml, 92 mmol) a 160°C durante 1 hora. La mezcla se enfrió y se diluyó con éter dando el compuesto del título en forma de un sólido (8,5 g, 60%). ¹H RMN (300MHz, d₆-DMSO) δ 9,44 (s, NH), 7,75 (d, J = 9 Hz, 1H) 7,51 (s, NH₂, 2H), 7,37 (d, J = 3 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 3 y 9 Hz, 1H), 4,14 (q, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,57 (s, 2H), 1,23 (t, 3H).

20

d) Éster etílico del ácido (7-Metoxi-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-acético

El compuesto del Ejemplo 132c (2,4 g, 7,6 mmol) se calentó a reflujo en oxiclورو de fósforo (50 ml) durante 2,5 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La solución se neutralizó, se lavó con ácido clorhídrico 2 M, se secó y se evaporó hasta un sólido. La trituración con éter dio el compuesto del título (1,8 g, 79%). ¹H RMN (300MHz, d₆-acetona) δ 11,10 (s, NH), 7,26-7,80 (m, 3H), 4,32 (q, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,26 (s, 2H), 1,49 (t, 3H).

25

e) 1-(2-Ciclopropyletil) 6-fluoro-4-hidroxi-3-(7-metoxi-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-1-quinolin-2-ona

30

Una mezcla del compuesto del Ejemplo 132d (130 mg, 0,44 mmol) y el compuesto del Ejemplo 74b (109 mg, 0,44 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (10 ml) en una atmósfera de argón se trató con hidruro sódico (suspensión en aceite mineral al 60%) (80 mg, 2,0 mmol) y se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla se acidificó con ácido acético y se

318 1/218

calentó a reflujo durante 1 hora más. El disolvente se retiró parcialmente y la mezcla se diluyó con agua. El sólido se recogió, se lavó con agua, éter y hexano dando el compuesto del título (110 mg, 55%). ^1H RMN (300MHz, d_6 -DMSO) δ 15,21 (s a, 1H), 14,54 (s a, 1H), 7,71-7,82 (m, 2H), 7,58-7,69 (m, 2H), 7,27 (m, 2H), 4,32 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 1,49 (m, 2H), 0,72 (m, 1H), 0,30 (m, 2H), 0,00 (m, 2H).

Ejemplo 133

3-(7-Bencilamino-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona

10 A un tubo hermético seco en una atmósfera de argón se le añadieron yoduro de cobre (10 mg, 0,05 mMol), K_3PO_4 (425 mg, 2,0 mMol), isopropanol (1 ml), etilenglicol (111 μl , 2,0 mMol), bencilamina (131 μl , 1,2 mMol) y 4-hidroxi-3-(7-yodo-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona. El tubo se selló y se calentó a 80°C durante 14h. Se añadió agua y la mezcla resultante se extrajo 3 veces con éter dietílico. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó hasta dar un residuo. El material bruto se purificó por cromatografía (sílice, gradiente de metanol al 0-10%/cloroformo) dando el producto en forma de un sólido blanco (25,9 mg, 25%). MS(ES+) m/e 517 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20

Ejemplo 134

(E)-3-{3-[1-(2-Ciclopropiletil)-6-fluoro-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-ilo}acrilamida

a) 1-(2-Ciclopropiletil)-3-(1,1-Dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-7-yodo-3-il)-6-fluoro-4-hidroxi-1H-quinolin-2-ona

25 Se añadió hidruro sódico (133 mg de suspensión en aceite mineral al 60%, 2,0 mmol) a una mezcla de 3-(2-ciclopropiletil)-6-fluorobenczo[d][1,3]oxazin-4-ona (125 mg, 0,5 mmol) y (7-yodo-1,1-dioxo-1,2-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)acetato de etilo (197 mg, 0,5 mmol) en tetrahidrofurano (15,0 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 1,5h, se enfrió y se acidificó con ácido acético. La mezcla después se calentó a reflujo durante 30 1,5h más, se enfrió y después se inactivó con agua. El producto se recogió, se lavó con agua, éter dietílico y después hexanos dando el compuesto del título (150 mg, 54%) en forma de un polvo amarillo. MS(ES+) m/e 554 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

b) (E)-3-{3-[1-(2-Ciclopropiletil)-6-fluoro-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-ilo}acrilamida

35

3^a
17/3/19

- La mezcla del compuesto del Ejemplo 134a) (103 mg, 0,18 mmol), acrilamida (26 mg, 0,36 mmol), acetato sódico trihidrato (46 mg, 0,36 mmol), acetato de paladio (8 mg), agua (0,5 ml) y DMF (2 ml) se agitó a 80°C durante 18 h antes de enfriarse y diluirse con agua y se filtró. El precipitado gris se lavó con agua y éter dietílico dando el producto deseado (87 mg, 94%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 14,5 (ancho, 1H), 14,0 (s, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,9-7,4 (m, 5H), 7,1 (s, 1H), 6,7 (d, 1H), 4,4 (m, 2H), 1,5 (m, 2H), 0,8 (m, 2H), 0,4 (d, 2H), 0,0 (d, 2H). MS(ES+) m/e 497 (M+H).

Ejemplo 135

- 3-{3-[1-(2-Ciclopropiletil)-6-fluoro-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-ilo}propionamida

- La mezcla del compuesto del Ejemplo 134b) (25 mg, 0,05 mmol) en DMF (5 ml) con paladio al 10% sobre carbono (100 mg) se agitó en una atmósfera de hidrógeno a 344,737 kPa durante 4 días. La mezcla se filtró a través Celite®, se lavó a su través con DMF y se evaporó hasta un sólido. El residuo se purificó por cromatografía (Sílice ODS, gradiente, acetonitrilo al 0-90%/agua (TFA al 0,1%)) dando el compuesto del título en forma de un polvo blanco (5 mg, 20%). MS(ES+) m/e 499 (M+H).

Ejemplo 136

- 1-(2-ciclopropiletil)-6-fluoro-4-hidroxi-3-(7-hidroxi-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-1H-quinolin-2-ona

a) Éster etílico del ácido (7-hidroxi-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il) acético

- Una suspensión agitada mecánicamente del compuesto del Ejemplo 132d (17,0 g, 57 mmol) en 1,2-dicloroetano (800 ml) se enfrió en un baño de hielo (5-10°C) en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota durante 20 minutos una solución de tribromuro de boro (200 ml de una solución 1 molar en diclorometano), el baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se vertió en hielo, la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las soluciones orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron y se evaporaron hasta dar una espuma. El producto se disolvió en etanol (100 ml) y se añadió ácido sulfúrico (1 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 45 minutos, se evaporó parcialmente y se diluyó con acetato de etilo. La solución se lavó con agua y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las soluciones orgánicas reunidas se secaron y se evaporaron hasta dar un aceite. La cristalización en diclorometano dio el compuesto del

339/310

título en forma de un sólido gris (6,3 g, 39%). ¹H RMN (400MHz, d₆-DMSO) δ 12,07 (s, 1H), 10,17 (s, 1H), 7,02-7,29 (m, 3H), 4,15 (q, 2H), 1,21 (t, 3H).

b) 1-(2-ciclopropiletil)-6-fluoro-4-hidroxi-3-(7-hidroxi-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-1*H*-quinolin-2-ona

- 5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 132, excepto por la sustitución del compuesto del Ejemplo 135a por el compuesto del Ejemplo 136a, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (105 mg, 28%). ¹H RMN (400MHz, d₆-DMSO) δ 15,25 (s, 1H), 14,14 (s, 1H), 10,31 (s, 1H), 7,62-7,81 (m, 3H), 7,50 (d, 1H), 7,08 (m, 2H), 4,33 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 0,73 (m, 1H), 0,33 (m, 2H), 0,00 (m, 2H).

10

Ejemplo 137

{3-[1-(2-ciclopropiletil)-6-fluoro-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-7-iloxi}acetonitrilo

- 15 Una suspensión del compuesto del título del Ejemplo 136b (95 mg, 0,21 mmol) en dimetilformamida (5 ml) se trató con hidruro sódico (24 mg de una suspensión en aceite al 60%, 0,6 mmol) y se agitó (con calentamiento suave) hasta que se formó el anión. Se añadió lentamente bromoacetonitrilo (30 ul, 0,43 mmol) y la mezcla se agitó a 60°C durante 2 horas. La mezcla se acidificó con ácido acético, se diluyó con agua y el compuesto del título se recogió en forma de un sólido castaño (90 mg, 87%). ¹H RMN (400MHz, d₆-
- 20 DMSO) δ 15,25 (s, 1H), 14,16 (s, 1H), 7,60-7,82 (m, 4H), 7,46 (d, 1H), 7,40 (m, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,33 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 0,73 (m, 1H), 0,33 (m, 2H), 0,00 (m, 2H).

Ejemplo 138

- .. {3-[1-(2-ciclopropiletil)-6-fluoro-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-
- 25 dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-7-iloxi}acetamida

- Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 137, excepto por la sustitución de 2-bromoacetamida por bromoacetonitrilo, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (45 mg, 39%). ¹H RMN (400MHz, d₆-DMSO) δ 15,30 (s, 1H), 14,15 (s, 1H), 7,50-7,85 (m, 5H), 7,29 (m, 3H), 4,50 (s, 2H), 4,33 (m, 2H), 1,51 (m, 2H), 0,73 (m,
- 30 1H), 0,31 (m, 2H), 0,00 (m, 2H).

32 4/321

Ejemplo 139

3-(1,1-Dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(2-metilciclopropilmetil)-1H-quinolin-2-ona

- 5 Siguiendo los procedimientos de los Ejemplos 28a) y 28b) excepto por la sustitución de 2-metilciclopropanometanol por ciclopentanometanol, se obtuvo el compuesto del título (385 mg, 54 %) en forma de un polvo blanco, después de lavar el precipitado con H₂O, hexanos y Et₂O y de trituración en EtOAc (2 x). El análisis de RMN mostró una relación 94:6 de estereoisómeros de metilo con los datos para el estereoisómero principal (con respecto a la estereoquímica desconocida) proporcionados a continuación.
- 10 ¹H-RMN (CDCl₃) δ 15,26 (s, 1H); 14,59 (s, 1H); 8,31 (dd, J = 8,1, 1,4 Hz, 1H); 7,98 (dd, J = 7,9, 0,5 Hz, 1H); 7,75 (ddd, J = 8,5, 7,1, 1,5 Hz, 1H); 7,62 (ddd, J = 8,2, 7,4, 1,4 Hz, 1H); 7,53 (d, J = 8,6 Hz, 1H); 7,46-7,42 (m, 1H); 7,38-7,34 (m, 1H); 7,30 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 4,28 (d, J = 6,5 Hz, 2H); 1,01 (s, 3H); 0,99-0,95 (m, 2H); 0,73-0,69 (m, 1H); 0,34-0,30 (m, 1H). MS(ES+) m/e 410 [M+H]⁺.

15

Ejemplo 140

1-(2-Aminopiridin-4-ilmetil)-3-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1H-quinolin-2-ona

- 20 Siguiendo los procedimientos de los Ejemplos 28a) y 28b) excepto por la sustitución de éster *tert*-butílico del ácido (4-hidroximetil-piridin-2-il)-carbámico (Linschoten, M.; Polla, M.; Svensson, Solicitud Internacional P. PCT WO 0066557, 2000) por ciclopentanometanol, se obtuvo el compuesto del título (33 mg, 11 %) como la sal clorhidrato en forma de cristales blancos después de la retirada del grupo protector (10 ml de HCl 4 M en dioxano, 5 días, temperatura ambiente) y recristalización en AcOH.
- 25 ¹H-RMN (d₆-DMSO) δ 13,96 (s a, 1H); 8,09 (dd, J = 8,1, 1,4 Hz, 1H); 7,74 (d, J = 6,9 Hz, 2H); 7,64-7,55 (m, 4H); 7,45 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 7,36 (t, J = 7,6 Hz, 1H); 7,31-7,27 (m, 2H); 6,69 (dd, J = 6,7, 1,5 Hz, 1H); 6,39 (s a, 1H); 5,45 (s, 2H). MS(ES+) m/e 448 [M+H]⁺.

Ejemplo 141

- 30 6-Fluoro-4-hidroxi-3-(7-hidroxi-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona

- Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 14c, excepto por la sustitución del compuesto del Ejemplo 136a por 1,1-dioxo-2H-benzo-1,2,4-tiadiazinil-3-acetato de etilo, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (650 mg, 37%).
- 35 ¹H-RMN (400MHz, d₆-DMSO) δ 15,20 (s a, 1H), 14,05 (s a, 1H), 10,29 (s, 1H), 7,77 (dd, 1H),

32
1/372

7,62 (m, 2H), 7,44 (d, 1H), 7,04 (m, 2H), 4,21 (m, 2H), 1,66 (m, 1H), 1,40 (m, 2H), 0,88 (d, 6H).

Ejemplo 142

5 {3-[6-fluoro-4-hidroxi-2-oxo-1-(3-metilbutil)-2-dihidroquinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-7-iloxi)acetonitrilo

Se añadió hidruro sódico (100 mg de una suspensión de aceite mineral al 60%, 2,55 mmol) a una suspensión del compuesto del título del Ejemplo 141 (377 mg, 0,85 mmol) en dimetilformamida anhidra a 20°C. La mezcla se calentó a 50°C durante 15 minutos y después se añadió gota a gota bromoacetonitrilo (0,1 ml, 4,0 mmol). La mezcla se agitó a 50°C durante una noche, se enfrió y se añadió ácido acético (0,5 ml) seguido de agua. El sólido se recogió, se lavó con agua y después con éter y se secó dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (370 mg, 90%). ¹H RMN (400MHz, d₆-DMSO) δ 14,90 (s a, 1H), 14,14 (s, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,65 (m, 3H), 7,48 (d, 1H), 7,37 (dd, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,22 (m, 2H), 1,68 (m, 1H), 1,42 (m, 2H), 0,88 (d, 6H).

Ejemplo 143

4,6-Dihidroxi-3-(7-hidroxi-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona

20 a) 4,6-Dihidroxi-3-(7-metoxi-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona

25 Siguiendo los procedimientos de los Ejemplos 58c) excepto por la sustitución del compuesto obtenido en el Ejemplo 132d) por 1,1-dioxo-2H-benzo-1,2,4-tiadiazinil-3-acetato de etilo, se obtuvo el compuesto del título (210 mg, 69 %) en forma de un polvo castaño después de lavar el precipitado con H₂O y Et₂O. MS(ES⁺) m/e 458 [M+H]⁺.

b) 4,6-Dihidroxi-3-(7-hidroxi-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona

30 Se suspendió el compuesto del Ejemplo 143 a) (210 mg, 0,459 mmol) en 12 ml de AcOH, se calentó a reflujo hasta que se obtuvo una solución y se trató con HBr ac. al 48% (3 ml). La mezcla de reacción se agitó con calentamiento a reflujo durante una noche, seguido de la adición de 1 ml de HBr al 48%. Después de calentar a reflujo durante 3 h, de la adición de 0,5 ml de HBr al 48% y del calentamiento a reflujo durante 2 h más, la mezcla se enfrió ligeramente y se vertió en H₂O. Después de enfriar, el sólido se recogió y se lavó

33 1/303

con H₂O y después con Et₂O y se secó dando 135 mg (66 %) del compuesto del título en forma de un polvo amarillo-verde. ¹H-RMN (d₆-DMSO) δ 15,27 (s, 1H); 14,54 (s, 1H); 10,43 (s, 1H); 10,01 (s, 1H); 7,62-7,58 (m, 2H); 7,55 (d, J = 2,9 Hz, 1H); 7,42 (dd, J = 9,1, 2,8 Hz, 1H); 7,23-7,19 (m, 2H); 4,37-4,33 (m, 2H); 1,81 (sept, J = 6,7 Hz, 1H); 1,58 (q, J = 6,7 Hz, 2H); 1,04 (d, J = 6,6 Hz, 6H). MS(ES+) m/e 444 [M+H]⁺.

Ejemplo 144

[3-(7-Cianometoxi-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metil-butyl)-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-6-iloxi]-acetonitrilo

Se añadió hidruro sódico (99,2 mg de una dispersión en aceite mineral al 60%, 2,48 mmol) a una solución del compuesto del título del Ejemplo 143b) (110 mg, 0,248 mmol) en DMF (5 ml). Después de 10 min, se añadió bromoacetonitrilo (0,086 ml, 1,24 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 39 °C durante 16 h, se enfrió y se vertió en HCl 1 N. El sólido se recogió, se lavó con H₂O, Et₂O, y hexano y se secó dando 115 mg (89 %) del compuesto del título en forma de un polvo castaño. ¹H-RMN (d₆-DMSO) δ 15,05 (s a, 1H); 14,26 (s a, 1H); 7,64-7,60 (m, 2H); 7,56 (d, J = 9,3 Hz, 1H); 7,49 (dd, J = 9,3, 2,8 Hz, 1H); 7,44 (d, J = 2,7 Hz, 1H); 7,33 (dd, J = 9,1, 2,8 Hz, 1H); 5,20 (s, 2H); 5,18 (s, 2H); 4,21-4,16 (m, 2H); 1,63 (sept, J = 6,6 Hz, 1H); 1,39 (q, J = 7,1 Hz, 2H); 0,84 (d, J = 6,6 Hz, 6H). MS(ES+) m/e 522 [M+H]⁺.

Ejemplo 145

2-{3-[1-(2-Ciclopropil-etil)-6-fluoro-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-iloxi}-propionamida

A una solución del compuesto del título del Ejemplo 136b (50 mg, 0,11 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió hidruro sódico (18 mg de una suspensión de aceite mineral al 60%, 0,45 mmol). La mezcla se agitó en una atmósfera de N₂ durante quince minutos, seguido de la adición de 2-bromo-propionamida (25,7 mg, 0,17 mmol). La mezcla se calentó a 60°C durante dos horas. Después se enfrió a temperatura ambiente, la reacción se inactivó por la adición de agua enfriada con hielo y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida (metanol al 0-10% en cloroformo) dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (20 mg, 36%). MS(ES+) m/e 515 [M+H]⁺. ¹H RMN (400MHz, d₆-DMSO) δ 15,1 (s, 1H), 14,3 (s, 1H), 7,8 (dd, J = 3, 9 Hz, 1H), 7,70-7,56 (m, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,25

32/1/2011

(dd, J = 3, 9 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 4,69 (q, J = 7 Hz, 1H), 4,32 (t, J = 7 Hz, 2H), 1,50 (m, 2H), 1,39 (d, J = 7 Hz, 3H), 0,69 (m, 1H), 0,33 (m, 2H), 0,0 (m, 2H).

Ejemplo 146

- 5 1-(2-Ciclopropil-etil)-3-[1,1-dioxo-7-(tetrazol-5-ilmetoxi)-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il]-6-fluoro-4-hidroxi-1H-quinolin-2-ona

A una solución del compuesto del título del Ejemplo 137 (21 mg, 0,044 mmol) en tolueno (2 ml) se le añadió azidotrimetilsilano (20 mg, 0,17 mmol) y una cantidad catalítica de óxido de dibutilestaño. La mezcla se expuso a radiación de microondas a 160 °C durante 10 40 minutos. Después la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y el disolvente orgánico se retiró a presión reducida. El residuo se lavó con hexanos y éter dietílico produciendo el compuesto del título en forma de un sólido pardo (13 mg, 56,8%). MS(ES+) m/e 526 [M+H]⁺. ¹H RMN (400MHz, d₆-DMSO) δ 15,1 (s, 1H), 14,3 (s, 1H), 7,8 (dd, J = 3, 9 Hz, 1H), 7,70-7,60 (m, 3H), 7,48 (d, J = 3 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 3, 9 Hz, 1H), 7,29 (s, 15 1H), 5,57 (s, 2H), 4,33 (t, J = 7 Hz, 2H), 1,50 (m, 2H), 1,39 (d, J = 7 Hz, 3H), 0,69 (m, 1H), 0,33 (m, 2H), 0,0 (m, 2H).

Ejemplo 147

- 20 {3-[6-fluoro-4-hidroxi-2-oxo-1-(3-metilbutil)-2-dihidroquinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-7-iloxi}acetamida

El compuesto del Ejemplo 142 (358 mg, 0,74 mmol) se disolvió en ácido sulfúrico (10 ml) y se añadió agua (1,0 ml), asegurándose que el compuesto restante se. La mezcla se agitó durante 3 días y se vertió en hielo. El sólido se recogió, se lavó con agua y después con éter y se secó dando el compuesto del título en forma de un sólido castaño (320 mg, 86 25 %). ¹H RMN (400MHz, d₆-DMSO) δ 15,32 (s, 1H), 14,33 (s, 1H), 8,01 (dd, 1H), 7,80-7,93 (m, 4H), 7,75 (s, 1H, NH), 7,51 (m, 2H), 4,71 (s, 2H), 4,46 (m, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,65 (m, 2H), 1,12 (d, 6H).

Ejemplo 148

- 30 2-[3-(7-Carbamoilmetoxi-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metil-butil)-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-6-iloxi]-acetamida

Una solución del compuesto del título del Ejemplo 144 (70 mg, 0,134 mmol) en H₂SO₄ (5 ml) y H₂O (0,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Después, la solución se vertió en hielo y el precipitado se recogió por filtración, se secó al aire, se

1/25
325

disolvió en DMSO caliente y se filtró a través de un Acrodisc® de 0,2 µm. Después de la evaporación del disolvente a presión reducida, el residuo se trituró en CHCl₃ dando el compuesto del título (18 mg, 24 %) en forma de un polvo castaño. ¹H-RMN (d₆-DMSO) δ 15,29 (s a, 1H); 14,51 (s a, 1H); 7,78-7,61 (m, 6H); 7,48-7,45 (m, 4H); 4,67 (s, 2H); 4,64 (s, 2H); 4,41-4,37 (m, 2H); 1,85 (sept, *J* = 6,6 Hz, 1H); 1,60 (q, *J* = 6,9 Hz, 2H); 1,07 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H). MS(ES⁺) *m/e* 558 [M+H]⁺.

Ejemplo 149

2-[3-(7-Carbamoilmetoxi-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-1-(2-ciclopropil-etil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-6-iloxi]-acetamida
a) 1-(2-Ciclopropil-etil)-4,6-dihidroxi-3-(7-hidroxi-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-1*H*-quinolin-2-ona

Una suspensión del compuesto del título del Ejemplo 75a) (500 mg, 1,38 mmol), el compuesto del Ejemplo 136a) (393,2 mg, 1,38 mmol) y NaH (220,8 mg una dispersión en aceite mineral al 60%, 5,52 mmol) en THF (10 ml) se calentó a reflujo durante 2,5 h. La mezcla de reacción después se enfrió, se trató con AcOH (1,5 ml), se calentó a reflujo durante 1,5 h, se enfrió y se vertió en HCl 1 N. El precipitado formado se recogió, se lavó con H₂O y Et₂O, se secó y después se suspendió en 1,5 ml de THF. Después se añadió una solución 1 M de TBAF en THF (1,8 ml) y la solución obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, se vertió en HCl 1 N y se agitó durante 10 min. El precipitado se recogió, se lavó con H₂O y se secó dando el compuesto del título en forma de un polvo castaño (145 mg, 24 %). ¹H-RMN (d₆-DMSO) δ 15,14 (s, 1H); 14,44 (s, 1H); 10,32 (s, 1H); 9,94 (s, 1H); 7,56 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H); 7,48 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H); 7,42 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H); 7,28 (m, 1H); 7,11-7,08 (m, 2H); 4,33-4,29 (m, 2H); 1,28-1,20 (m, 2H); 0,78-0,71 (m, 1H); 0,34-0,31 (m, 2H); 0,03-(-)0,01 (m, 2H).

b) 2-[3-(7-Carbamoilmetoxi-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-1-(2-ciclopropil-etil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-6-iloxi]-acetamida

Una suspensión del compuesto del título del Ejemplo 149a) (103 mg, 0,233 mmol), bromoacetamida (128,7 mg, 0,933 mmol) y K₂CO₃ (322 mg, 2,33 mmol) en CH₃CN (8 ml) se calentó a reflujo durante 4,5 h. Después de la retirada del disolvente a presión reducida, el residuo se suspendió en HCl 1 N (30 ml) y la mezcla se agitó durante 40 min. El sólido se recogió por filtración, se lavó con H₂O, EtOAc y Et₂O, se secó al aire y se recrystalizó en AcOH dando el compuesto del título (21 mg, 16 %) en forma de cristales amarillos. ¹H-RMN (d₆-DMSO) δ 15,25 (s, 1H); 14,50 (s, 1H); 8,02-7,50 (m, 6H); 7,42-7,36 (m, 4H);

326 1/276

4,60 (s, 2H); 4,58 (s, 2H); 4,45-4,41 (m, 2H); 1,63-1,58 (m, 2H); 0,85-0,81 (m, 1H); 0,44-0,39 (m, 2H); 0,03-(-)0,01 (m, 2H). MS(ES+) m/e 556 $[M+H]^+$.

Ejemplo 150

5 [3-(7-Cianometoxi-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-ilamino]acetonitrilo

a) 6-Amino-1-(3-metilbutil)-1*H*-benzo[*d*][1,3]oxazina-2,4-diona.

Se añadió hidruro sódico (800 mg de una suspensión en aceite al 60%, 20,0 mmol) a una solución enfriada y agitada de 6-amino-1*H*-benzo[*d*][1,3]oxazina-2,4-diona (3,56 g, 20,0 mmol) y 1-yodo-3-metilbutano (3,93 g, 20,0 mmol) en dimetilformamida (20 ml) en una atmósfera de argón. Después de que finalizara el desprendimiento de gas, la mezcla se agitó durante 3 días a temperatura ambiente y después se añadió agua enfriada con hielo (250 ml). El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó, después se suspendió en diclorometano (300 ml) y se filtró través de Celite®. El disolvente se retiró del filtrado a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al 0-20%/diclorometano) dando el compuesto del título (0,45 g, 9%) en forma de un sólido amarillo. ¹H RMN (400MHz, *d*₆-DMSO) δ 7,19-7,10 (3H, m), 5,44 (2H, s), 3,95 (2H, m), 1,70 (1H, m), 1,52 (2H, m), 0,97 (6H, d, *J* = 6,6 Hz).

15 b) 6-Amino-4-hidroxi-3-(7-metoxi-1,1-dioxo-1,2-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-1-(3-metilbutil)-1*H*-quinolin-2-ona

Se siguió el procedimiento del Ejemplo 23b usando 6-amino-1-(3-metilbutil)-1*H*-benzo[*d*][1,3]oxazina-2,4-diona en lugar de 1-(3-metilbutil)-1*H*-benzo[*d*][1,3]oxazina-2,4-diona, y éster etílico del ácido (7-metoxi-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-acético (Ejemplo 132d) en lugar de (7-bromo-1,1-dioxo-1,2-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)acetato de metilo, dando el compuesto del título en forma de un sólido. ¹H RMN (400MHz, *d*₆-DMSO) δ 14,80 (1H, s a), 7,66 (1H, m), 7,42 (1H, m), 7,37-7,31 (3H, m), 7,23 (1H, m), 5,53 (2H, s a), 4,28 (2H, m), 3,89 (3H, s), 1,77 (1H, m), 1,54 (2H, m), 1,00 (6H, d, *J* = 6,6 Hz).

25 c) 6-Amino-4-hidroxi-3-(7-hidroxi-1,1-dioxo-1,2-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-1-(3-metilbutil)-1*H*-quinolin-2-ona

Se siguió el procedimiento del Ejemplo 110 usando 6-amino-4-hidroxi-3-(7-metoxi-1,1-dioxo-1,2-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-1-(3-metilbutil)-1*H*-quinolin-2-ona en lugar de 4-hidroxi-3-(5-metoxi-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-1-(3-metilbutil)-

327/328

1H-quinolin-2-ona dando el compuesto del título como un sólido ligeramente impuro que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa. MS (ES+) m/e 443 [M+H]⁺.

d) [3-(7-Cianometoxi-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metil-butil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-ilamino]acetonitrilo

- 5 Una mezcla de 6-amino-4-hidroxi-3-(7-hidroxi-1,1-dioxo-1,2-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona (0,128 g, 0,289 mmol), bromoacetonitrilo (0,060 ml, 0,867 mmol), carbonato potásico (0,120 g, 0,867 mmol) y dimetilformamida (2 ml) se agitó mientras se calentaba a 100°C en un sintetizador de microondas durante 1,5 h. Después de enfriar, se añadió gota a gota ácido acético (0,3 ml) seguido de agua (50 ml) con agitación. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y los extractos se lavaron con agua y se evaporaron a sequedad a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (metanol al 2-6%/diclorometano) dando el compuesto del título (0,042 g, 28%) en forma de un sólido amarillo. ¹H RMN (400MHz, d₆-DMSO) δ 15,16 (1H, s a), 14,72 (1H, s a), 7,78 (1H, m), 7,61-7,59 (2H, m), 7,51 (1H, dd, J = 9,0, 2,7Hz), 7,41 (2H, m), 6,69 (1H, s a), 5,38 (2H, s), 4,42 (2H, d, J = 6,5 Hz), 4,34 (2H, m), 1,80 (1H, m), 1,57 (2H, m), 1,02 (6H, d, J = 6,6 Hz).
- 10
- 15

Ejemplo 151

- 20 2-{3-[1-(2-Ciclopropil-etil)-6-fluoro-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-iloxi}-2-metil-propionamida

- A una solución del compuesto del título del Ejemplo 136b (50 mg, 0,11 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió hidruro sódico (18 mg de una suspensión de aceite mineral al 60%, 0,45 mmol). La mezcla se agitó en una atmósfera de N₂ durante quince minutos, seguido de la adición de 2-bromo-2-metilpropionamida (preparada por el procedimiento de Weidner, J. J.; Weintraub, M. P.; Scnettler, A. R.; Peet, P. N. *Tetrahedron*, 1997, 53(18), 6303) (210 mg, 1,17 mmol). La mezcla se expuso a irradiación de microondas a 100 °C durante 30 minutos. Después se enfrió a temperatura ambiente, la reacción se inactivó por la adición de agua enfriada con hielo y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (metanol al 0-10% en cloroformo) dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (38 mg, 64%). MS(ES+) m/e 529 [M+H]⁺. ¹H RMN (400MHz, d₆-DMSO) δ 15,1 (s, 1H), 14,2 (s, 1H), 7,8 (dd, J = 3, 9 Hz, 1H), 7,70-7,56 (m, 3H), 7,30 (s, 1H), 7,24(s, 1H), 4,32 (t, J = 7 Hz, 2H), 1,51 (m, 2H), 1,48 (s, 6H), 0,69 (m, 1H), 0,33 (m, 2H), 0,0 (m, 2H).
- 25
- 30

328
4/328

Ejemplo 152

3-(1,1-Dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-nitro-bencil)-1H-quinolin-2-ona

- 5 Siguiendo el procedimiento de los Ejemplos 9a) y 9b) excepto por la sustitución de bromuro de 3-nitrobencilo por 4-bromo-1-buteno, se obtuvo el compuesto del título (465 mg, 58 %) en forma de un polvo castaño claro después de trituración en EtOAc (2 x). ¹H-RMN (d₆-DMSO) δ 15,41 (s a, 1H); 14,24 (s a, 1H); 8,34 (s, 1H); 8,32 (dd, J = 8,2, 1,4 Hz, 1H); 8,20 (dd, J = 8,1, 1,3 Hz, 1H); 8,01 (d, J = 7,9 Hz, 1H); 7,86-7,61 (m, 7H); 7,52 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 5,85 (s, 2H). MS (ES+) m/e 477 [M+H]⁺.
- 10

Ejemplo 153

3-(1,1-Dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(2-metil-piridin-4-ilmetil)-1H-quinolin-2-ona

- 15 Siguiendo los procedimientos de los Ejemplos 28a) y 28b) excepto por la sustitución de (2-metil-piridin-4-il)-metanol por ciclopentanometanol, se obtuvo el compuesto del título (145 mg, 44 %) en forma de cristales blancos como la sal clorhidrato, después de lavar el precipitado con H₂O, Et₂O y hexano. ¹H-RMN (d₆-DMSO) δ 14,11 (s, 1H); 8,73 (d, J = 6,0 Hz, 1H); 8,34 (dd, J = 8,0, 1,4 Hz, 1H); 8,01 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 7,88-7,81 (m, 2H); 7,77 (d, J = 5,9 Hz, 1H); 7,72-7,69 (m, 2H); 7,56-7,61 (m, 1H); 7,56-7,52 (m, 2H); 5,88 (s, 2H); 2,67 (s, 3H). MS(ES+) m/e 447 [M+H]⁺.
- 20

Ejemplo 154

[3-[7-(Cianometil-amino)-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il]-4-hidroxi-1-(3-metil-butil)-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-6-ilamino]-acetonitrilo

- 25 Se siguió el procedimiento descrito en el Ejemplo 150d usando 6-amino-3-(7-amino-1,1-dioxo-1,2-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona (Ejemplo 27) en lugar de 6-amino-4-hidroxi-3-(7-hidroxi-1,1-dioxo-1,2-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona dando el compuesto del título en forma de un polvo marrón. ¹H RMN (400MHz, d₆-DMSO) δ 15,37 (1H, s a), 14,53 (1H, s a), 7,60-7,58 (2H, m), 7,41-7,39 (2H, m), 7,18-7,15 (2H, m), 6,91 (1H, t a, J = 6,6 Hz), 6,67 (1H, t a, J = 6,5 Hz), 4,45 (2H, d, J = 6,6 Hz), 4,41 (2H, d, J = 6,6 Hz), 4,33 (2H, m), 1,79 (1H, m), 1,56 (2H, m), 1,01 (6H, d, J = 6,6 Hz).
- 30

329
1-329

Ejemplo 155

3-(7-Amino-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-1-(2-ciclopropil-etil)-6-fluoro-4-hidroxi-1H-quinolin-2-ona

- 5 a) 1-(2-Ciclopropil-etil)-6-fluoro-4-hidroxi-3-(7-nitro-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-1H-quinolin-2-ona

10 Al producto obtenido en el Ejemplo 74c, 1-(2-ciclopropiletil)-3-(1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-6-fluoro-4-hidroxi-1-quinolin-2-ona, (25 mg, 0,058 mmol) en 1 ml de sulfolano se le añadió tetrafluoroborato de nitronio 1 M en sulfolano (58 µl, 0,058 mmol). La mezcla se agitó durante una hora a 80 °C. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron 5 ml de agua. Se formó un precipitado amarillo y se recogió por filtración y se lavó con acetato de etilo y éter, produciendo 11,9 mg (0,025 mmol, 43%) del producto deseado. MS(ES+) m/e 473 [M+H]⁺.

- 15 b) 3-(7-Amino-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-1-(2-ciclopropil-etil)-6-fluoro-4-hidroxi-1H-quinolin-2-ona

20 Una solución del compuesto del Ejemplo 155a (11,9 mg, 0,025 mMol) en etanol (10,0 ml) y NaOH 2 M (1,0 ml) con paladio al 10% sobre carbón se agitó en una atmósfera de hidrógeno a 344,737 kPa durante 30 min. La mezcla se filtró a través de Celite®, se lavó a su través con etanol y acetato de etilo y después se concentró. La purificación por cromatografía (gel de sílice, gradiente de cloroformo/metanol) produjo 2,9 mg (0,0065 mMol, 26%) del producto deseado. MS(ES+) m/e 443 [M+H]⁺.

Ejemplo 156

- 25 Ácido {3-[1-(2-ciclopropiletil)-6-fluoro-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-7-iloxi}acético

30 A una solución del compuesto del Ejemplo 136(b) (20 mg, 0,045 mmol) en DMF (3 mL) se le añadió hidruro sódico (7,2 mg de una suspensión al 60% en aceite mineral, 0,18 mmol). La mezcla se agitó en una atmósfera de N₂ durante quince minutos, seguido de la adición de ácido cloroacético (6,4 mg, 0,068 mmol). La mezcla se calentó a 60°C durante cuatro horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se inactivó por la adición de agua enfriada con hielo y ácido acético. El precipitado se recogió por centrifugación, se lavó con agua y éter dietílico y se secó al vacío, dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (15 mg, 67%). MS(ES+) m/e 502 [M+H]⁺. ¹H RMN (400MHz, d6-DMSO) δ 15,2 (s, 1H), 14,2 (s, 1H), 13,1 (s, 1H), 7,78 (dd, J = 3, 9 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 4, 9 Hz, 1H), 7,67-7,61 (m, 1H), 7,58 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 3, 9 Hz,

330
1320

1H), 7,23 (d, J = 3 Hz, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,32 (t, J = 7 Hz, 2H), 1,50 (m, 2H), 0,74 (m, 1H), 0,33 (m, 2H), 0,0 (m, 2H).

Ejemplo 157

- 5 2-[3-(7-Carbamoilmetoxi-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-ilamino]acetamida

- Se añadió lentamente agua (0,5 ml) a una solución agitada de [3-(7-cianometoxi-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metil-butil)-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-6-ilamino]-acetonitrilo (Ejemplo 150, 0,056 g, 0,108 mmol) en ácido sulfúrico (3 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 64 h, se añadió agua enfriada con hielo (80 ml) y el sólidos e filtró y se lavó con agua y éter. El producto bruto se hirvió en una solución de acetato sódico (0,05 g, 0,61 mmol) en metanol/agua (2:1, 30 ml) antes de enfriar y filtrar. El residuo se calentó en diclorometano/metanol (5:1, 20 ml) y el sólido se filtró después de la refrigeración, después se lavó con diclorometano y se secó, dando el compuesto del título (0,031 g, 52%) en forma de un polvo. ¹H RMN (400MHz, D₆-DMSO) δ 15,15 (1H, s a), 14,76 (1H, s a), 7,70 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,64 (1H, s), 7,51 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,45-7,39 (4H, m), 7,33 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,13-7,11 (2H, m), 6,32 (1H, s a), 4,60 (2H, s), 4,31 (2H, m), 3,71 (2H, d, J = 4,3 Hz), 1,78 (1H, m), 1,54 (2H, m), 20 1,01 (6H, d, J = 6,6 Hz).

Ejemplo 158

- 6-Fluoro-4-hidroxi-3-(7-hidroxi-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-1-piridin-4-ilmetil-1H-quinolin-2-ona
- 25 a) 6-Fluoro-1-piridin-4-ilmetil-1H-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-diona
- Se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (0,326 ml, 1,66 mmol) a una suspensión enfriada (0°C) del compuesto del Ejemplo 14a) (300 mg, 1,66 mmol), PhP₃ (434 mg, 1,66 mmol) y 4-piridinametanol (181 mg, 1,66 mmol) en CH₂Cl₂ (15 ml). Se continuó agitando durante 20 h a temperatura ambiente, tiempo después del cual el disolvente se evaporó y el residuo se trituro en Et₂O. El sólido se recogió por filtración y se lavó con Et₂O, produciendo una mezcla del producto deseado y material de partida residual. La mezcla sólida se suspendió en CHCl₃ (75 ml), se calentó, se enfrió y se filtró. El filtrado se evaporó, produciendo el compuesto del título (230 mg, 51%) en forma de un sólido blanco..

33/4/201

¹H-RMN (d₆-DMSO) δ 8,59-8,57 (m, 2H); 7,90 (dd, J = 7,9, 3,0 Hz, 1H); 7,70 (ddd, J = 9,1, 8,3, 3,1 Hz, 1H); 7,51-7,49 (m, 2H); 7,26 (dd, J = 9,2, 4,0 Hz, 1H); 5,39 (s, 2H).

5 b) 6-Fluoro-4-hidroxi-3-(7-hidroxi-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-1-piridin-4-ilmetil-1H-quinolin-2-ona

Se añadió DBU (0,209 ml, 1,39 mmol) a una solución del compuesto del Ejemplo 158a) (152 mg, 0,558 mmol) y el compuesto del Ejemplo 136a) (158,7 mg, 0,558 mmol) en DMF (4,5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 22 h. Después se añadió ácido acético (2 ml) y se continuó agitando durante 40 min a 65°C. La mezcla se enfrió a
 10 temperatura ambiente y se vertió en HCl 1 N. El precipitado fino obtenido se recogió, después de reducir el volumen acuoso, y se lavó con H₂O. El filtrado se concentró de nuevo y se recogió algo más de sólido para un rendimiento total de 75 mg (29%) del compuesto del título en forma de un polvo amarillo pálido en forma de la sal clorhidrato. ¹H-RMN (d₆-DMSO) δ 14,00 (s a, 1H); 10,63 (s a, 1H); 8,78-8,76 (m, 2H); 8,08 (dd, J = 8,7, 2,9 Hz, 1H);
 15 7,81 (td, J = 9,1, 2,9 Hz, 1H); 7,69-7,49 (m, 4H); 7,31-7,28 (m, 2H); 5,89 (s, 2H). MS(ES+) m/e 467 [M+H]⁺.

Ejemplo 159

1-(2-Ciclopropiletil)-6-fluoro-4-hidroxi-3-[7-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetoxi)-
 20 1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il]-1H-quinolin-2-ona

Una solución del compuesto del Ejemplo 146 (62 mg, 0,118 mmol) en anhídrido acético (5 ml) se calentó a reflujo en una atmósfera de N₂ durante dos horas. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente orgánico se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice, gradiente de metanol al 0-10% en
 25 cloroformo), dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (22 mg, 35%). MS(ES+) m/e 540 [M+H]⁺. ¹H RMN (400MHz, d₆-DMSO) δ 15,1 (s, 1H), 14,3 (s, 1H), 7,80 (dd, J = 3, 9 Hz, 1H), 7,75-7,60 (m, 3H), 7,49 (d, J = 3 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 3, 9 Hz, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,33 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 1,15 (s, 3H), 0,75 (m, 1H), 0,33 (m, 2H), 0,0 (m, 2H).

30

Ejemplo 160

6-Cloro-4-hidroxi-3-(7-hidroxi-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona

33 1/32

Una mezcla del compuesto del Ejemplo 6a (700 mg, 2,62 mmol) y el compuesto del Ejemplo 136a (780 mg, 2,62 mmol) se agitó en dimetilformamida (20 ml) y se trató con 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,98 ml, 6,55 mmol). La mezcla se agitó durante 18 horas y después se añadió ácido acético (5,0 ml). La mezcla se diluyó con agua y el sólido se
 5 recogió. El sólido se lavó sucesivamente con agua, éter y hexano, dando el compuesto del título (460 mg, 38 %). ¹H RMN (400MHz, D₆-DMSO) δ 15,10 (s a, 1H), 13,90 (s a, 1H), 10,27 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,00 (m, 2H), 4,14 (m, 2H), 1,61 (m, 1H), 0,92 (m, 2H), 0,82 (d, 6H).

10

Ejemplo 161

{3-[6-Chloro-4-hidroxi-2-oxo-1-(3-metilbutil)-2-dihidroquinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-7-iloxi}acetonitrilo

Se añadió hidruro sódico (120 mg de una suspensión en aceite mineral al 60%, 3,00 mmol) a una suspensión del compuesto del título del Ejemplo 160 (336 mg, 0,73 mmol) en dimetilformamida anhidra a 20°C. La mezcla se calentó a 50°C durante 15 minutos y
 15 después se añadió gota a gota bromoacetonitrilo (0,15 ml, 6,0 mmol). La mezcla se agitó a 50°C durante 2 h, se enfrió y se añadió ácido acético (1,0 ml) seguido de agua. El sólido se recogió, se lavó con agua y después con éter y se secó, dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (250 mg, 68%). ¹H RMN (400MHz, D₆-DMSO) δ
 20 14,80 (s a, 1H), 13,98 (s, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,35 (dd, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,17 (m, 2H), 1,68 (m, 1H), 1,42 (m, 2H), 0,86 (d, 6H).

Ejemplo 162

25 {3-[6-Chloro-4-hidroxi-2-oxo-1-(3-metilbutil)-2-dihidroquinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-7-iloxi}acetamida

Se disolvió el compuesto del Ejemplo 161 (200 mg, 0,40 mmol) en ácido sulfúrico (5 ml) y después se añadió agua (0,5 ml), asegurándose que el compuesto permanecía disuelto. La mezcla se agitó durante 72 h y se vertió en hielo. El sólido se recogió, se lavó
 30 con agua y después con éter y se secó, dando el compuesto del título en forma de un sólido castaño (190 mg, 91 %). ¹H RMN (400MHz, D₆-DMSO) δ 15,20 (s a, 1H), 14,02 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,64 (m, 3H), 7,32 (m, 3H), 4,53 (s, 2H), 4,24 (m, 2H), 1,73 (m, 1H), 1,45 (m, 2H), 0,93 (d, 6H).

333 1423

Ejemplo 163

3-(7-Amino-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-6-fluoro-4-hidroxi-1-(3-metil-butil)-1H-quinolin-2-ona

- 5 a) 6-Fluoro-4-hidroxi-1-(3-metil-butil)-3-(7-nitro-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1 H^6 -benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-1 H-quinolin-2-ona

Al producto obtenido en el Ejemplo 14c, 3-(1,1-dioxo-1,2-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-6-fluoro-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona, (138 mg, 0,322 mmol) en 3 ml de sulfolano se le añadió tetrafluoroborato de nitronio 0,5 M en sulfolano (644 μl , 0,322 mmol). La mezcla se agitó durante 1 h a 80°C. La reacción se
10 enfrió a temperatura ambiente y se añadieron 10 ml de agua. Se formó un precipitado amarillo y se recogió por filtración, se lavó con acetato de etilo y éter, produciendo 81 mg (0,170 mmol, 53%) del producto deseado. MS(ES+) m/e 475 [M+H]⁺.

- 15 b) 3-(7-Amino-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-6-fluoro-4-hidroxi-1-(3-metil-butil)-1H-quinolin-2-ona

Una solución del compuesto del Ejemplo 163a (81 mg, 0,170 mmol) en metanol (10,0 ml) y NaOH 2 M (1,0 ml) con paladio al 5% sobre carbono catalítico se agitó en una atmósfera de hidrógeno a 344.737 kPa durante 3 h. La mezcla se filtró a través de Celite® y se lavó a su través con metanol y acetato de etilo. Los disolventes después se evaporaron y
20 el residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice, 9:1 de cloroformo/acetona) dando el compuesto del título (30 mg; 0,0675 mmol, 40%). 1H RMN (d6-DMSO) 15,1 (s, 1H), 14,4 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,78 (d, J = 7,57 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 6,83 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,08 (d, 1H) 5,75 (s, 2H), 4,64 (m, 2H), 1,78 (m, 1H), 1,41 (m, 2H), 0,84 (s, 6H). MS(ES+) m/e 445 [M+H]⁺.

25

Ejemplo 164

{3-[6-Amino-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-16-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-iloxi}acetonitrilo

- Se añadió hidruro sódico (0,016 g de una suspensión al 60% en aceite, 0,409 mmol)
30 a una solución agitada de 6-amino-4-hidroxi-3-(7-hidroxi-1,1-dioxo-1,2-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona (ejemplo 150c, 0,071 g, 0,136 mmol) en dimetilformamida (1 ml). Después de que finalizara el desprendimiento de gas, se añadió bromoacetonitrilo (0,020 g, 0,163 mmol) y la mezcla se agitó a 60°C (sintetizador de microondas) durante 15 minutos y después se enfrió. El precipitado se filtró,
35 se lavó con agua y éter y se secó, dando el compuesto del título (0,057 g, 88%) en forma de

334 4/23/24

un polvo verde. ^1H RMN (400MHz, D_6 -DMSO) δ 14,87 (1H, s a), 7,77 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,60 (1H, s), 7,49 (1H, dd, $J = 9,0, 2,7$ Hz), 7,43 (1H, d, $J = 9,1$ Hz), 7,31 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,23 (1H, d, $J = 7,3$ Hz), 5,55 (2H, s a), 5,37 (2H, s), 4,28 (2H, m), 1,78 (1H, m), 1,53 (2H, m), 1,00 (6H, d, $J = 6,6$ Hz).

5

Ejemplo 165

2-{3-[1-(2-Ciclopropiletil)-6-fluoro-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-iloxi}-*N,N*-dimetilacetamida

A una solución del compuesto del Ejemplo 136(b) (50 mg, 0,1 mmol) en
10 diclorometano (5 ml) se le añadió clorhidrato de dimetilamina (8,9 mg, 0,1 mmol),
diisopropiletilamina (19 μl , 0,1 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol 813,6 mg, 0,1 mmol) y
etil diisopropilcarbodiimida unida a poliestireno (161 mg, 0,2 mmol). La mezcla se agitó en
una atmósfera de N_2 durante una noche. El polímero se filtró y se lavó con diclorometano (3
x 10 ml). El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía (gel de sílice, gradiente de
15 metanol al 0-10% en cloroformo), dando el compuesto del título en forma de un sólido
blanco (21 mg, 40%). MS(ES+) m/e 529 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (400MHz, d_6 -DMSO) δ 15,17
(s, 1H), 14,18 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,83 (dd, $J = 3, 9$ Hz, 1H), 7,70-7,56 (m, 3H), 7,28 (m,
2H), 4,94 (s, 2H), 4,34 (m, 2H), 2,92(s, 3H), 2,77 (s, 3H), 1,51 (m, 2H), 0,69 (m, 1H), 0,33
(m, 2H), 0,0 (m, 2H).

20

Ejemplo 166

2-{3-[1-(2-Ciclopropiletil)-6-fluoro-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-iloxi}-*N*-metilacetamida

A una solución del compuesto del Ejemplo 136(b) (120 mg, 0,24 mmol) en
25 diclorometano (15 ml) se le añadió metilamina (0,12 ml de una solución 2 M en THF, 0,24
mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (32,6 mg, 0,24 mmol) y etil diisopropilcarbodiimida
unida a poliestireno (387 mg, 0,48 mmol). La mezcla se agitó en una atmósfera de N_2
durante una noche. El polímero se filtró y se lavó con diclorometano (3 x 20 ml). El filtrado
se concentró y se purificó por cromatografía (gel de sílice, gradiente de metanol al 0-10% en
30 cloroformo), dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (32,6 mg, 27%).
MS(ES+) m/e 515 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (400MHz, d_6 -DMSO) δ 15,2 (s, 1H), 14,2 (s, 1H),
8,08 (m, 1H), 7,81 (dd, $J = 2, 6$ Hz, 1H), 7,70-7,56 (m, 3H), 7,33 (s, 2H), 4,55 (s, 2H), 4,32
(d, $J = 4,0$ Hz, 2H), 2,58 (d, $J = 4$ Hz, 3H), 1,51 (m, 2H), 0,70 (m, 1H), 0,33 (m, 2H), 0,0
(m, 2H).

335/335

Ejemplo 167

{3-[4-Hidroxi-6-(2-hidroxietilamino)-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-iloxi}acetonitrilo

- 5 Una mezcla de {3-[6-amino-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-iloxi}acetonitrilo (Ejemplo 164, 0,045 g, 0,093 mmol), bromoetanol (0,023 g, 0,187 mmol), yoduro potásico (0,031 g, 0,187 mmol), carbonato potásico (0,026 g, 0,187 mmol) y dimetilformamida (1 mL) se agitó en un sintetizador de microondas a 100°C durante 0,5 h. Se añadieron más bromoetanol (0,032 g, 10 0,256 mmol) y carbonato potásico (0,026 g, 0,188 mmol) y se continuó el calentamiento durante 0,5 h más. Se añadieron ácido acético (0,5 ml) y agua (30 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con agua, se secaron (sulfato sódico) y se evaporaron a presión reducida. El residuo se cromatografió (gel de sílice, metanol al 3%/diclorometano), dando un sólido que se trituró con éter, dando el compuesto del título 15 (0,020 g, 51%) en forma de un polvo amarillo. ¹H RMN (400MHz, D₆-DMSO) δ 15,06 (1H, s a), 14,85 (1H, s a), 7,75 (1H, m a), 7,59 (1H, s), 7,47 (2H, m), 7,32 (1H, m a), 7,18 (1H, s), 6,06 (1H, s a), 5,37 (2H, s), 4,78 (1H, s a), 4,29 (2H, m), 3,62 (2H, m), 3,18 (2H, m), 1,77 (1H, m), 1,53 (2H, m), 1,00 (6H, d, J = 6,6 Hz).

20

Ejemplo 168

1-(2-Ciclopropiletil)-3-[1,1-dioxo-7-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etoxi)-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il]-6-fluoro-4-hidroxi-1H-quinolin-2-ona

- A una solución del compuesto del Ejemplo 136(b) (50 mg, 0,1 mmol) en diclorometano (10 mL) se le añadió pirrolidina (8,3 µL, 0,1 mmol), 1-hidroxi-7- 25 azabenzotriazol (13,6 mg, 0,1 mmol) y etil diisopropilcarbodiimida unido a poliestireno (161 mg, 0,2 mmol). La mezcla se agitó en una atmósfera de N₂ durante una noche. El polímero se filtró y se lavó con diclorometano (3 x 20 mL). El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía (gel de sílice, gradiente de metanol al 0-10% en cloroformo), dando el compuesto del título en forma de un sólido (22 mg, 40%). MS(ES+) m/e 555 30 [M+H]⁺. ¹H RMN (400MHz, d₆-DMSO) δ 15,2 (s, 1H), 14,2 (s, 1H), 7,81 (dd, J = 2, 6 Hz, 1H), 7,70-7,56 (m, 3H), 7,27 (d, J = 7 Hz, 2H), 4,84 (s, 2H), 4,33 (t, J = 4,0 Hz, 2H), 3,39 (t, J = 6 Hz, 2H), 3,30 (m, 2H), 1,82 (t, J = 7 Hz, 2H), 1,70 (t, J = 7 Hz, 2H), 1,51 (m, 2H), 0,70 (m, 1H), 0,33 (m, 2H), 0,0 (m, 2H).

336
331/336

Ejemplo 169

1-(2-Ciclopropiletil)-6-fluoro-4-hidroxi-3-[7-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etoxi)-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il]-1H-quinolin-2-ona

A una solución del compuesto del Ejemplo 136(b) (50 mg, 0,1 mmol) en
5 diclorometano (10 mL) se le añadió morfina (8,8 µL, 0,1 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (13,6 mg, 0,1 mmol) y etil diisopropilcarbodiimida unido a poliestireno (161 mg, 0,2 mmol). La mezcla se agitó en una atmósfera de N₂ durante una noche. El polímero se filtró y se lavó con diclorometano (3 x 10 mL). El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía (gel de sílice, gradiente de metanol al 0-10% in cloroformo),
10 dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (9 mg, 16%). MS(ES+) m/e 571 [M+H]⁺. ¹H RMN (400MHz, d6-DMSO) δ 15,2 (s, 1H), 14,2 (s, 1H), 7,81 (dd, J = 3, 9 Hz, 1H), 7,73-7,56 (m, 3H), 7,25-7,29 (m, 2H), 4,94 (s, 2H), 4,33 (t, J = 4,0 Hz, 2H), 3,54 (t, J = 4 Hz, 3H), 3,31 (t, J = 4 Hz, 2H), 3,47 (t, J = 4 Hz, 2H), 3,37 (t, J = 4 Hz, 2H), 1,51 (m, 2H), 0,70 (m, 1H), 0,33 (m, 2H), 0,0 (m, 2H).

15

Ejemplos 170-203

Los compuestos de los títulos se prepararon de acuerdo con los procedimientos de los Ejemplos anteriores. Todos los productos se sometieron a purificación y proporcionaron
20 un análisis de LCMS satisfactorio, como se indica a continuación:

Ejemplo No.	Nombre	[M+H] ⁺
170	4-[3-(1,1-Dioxo-1,2-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-2-oxoquinolin-1-il]butiramida	427
171	Ácido 3-(1,1-dioxo-1,2-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidro-quinolina-7-carboxílico	456
172	4-Hidroxi-1-(3-metilbutil)-6-nitro-3-(7-nitro-1,1-dioxo-1,2-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-1H-quinolin-2-ona	502
173	7-bromo-3-(1,1-dioxo-1,2-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona	491
174	3-(1,1-Dioxo-7-fenil-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona	489
175	N-[3-(1,1-Dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-6-il]-4-fluorobenzamida	550
176	[3-(1,1-Dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-	538

337 14337

	(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-6-il]amida del ácido tiofeno-2-carboxílico	
177	N-[3-(1,1-Dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-6-il]-3-trifluorobenzamida	600
178	N-[3-(1,1-Dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-6-il]-3-fluorobenzamida	550
179	N-[3-(1,1-Dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-6-il]-nicotinamida	533
180	N-[3-(1,1-Dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-6-il]acetamida	470
181	4-Hidroxi-3-(7-yodo-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona	538
182	Éster etílico del ácido 4-[3-(1,1-Dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-2-oxo-2H-quinolin-1-il]-butírico	456
183	Ácido 4-[3-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-2-oxo-2H-quinolin-1-il]-butírico	428
184	Ácido [3-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-6-(3-metil-butoxi)-2-oxo-2H-quinolin-1-il]acético	487
185	3-(1,1-Dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-6-yodo-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona	538
186	3-(1,1-Dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-8-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona	412
187	Dimetilamida del ácido 3-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidro-quinolina-5-carboxílico	484
188	Ácido 3-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidro-quinolina-5-carboxílico	456
189	3-(1,1-Dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-6-(4-metoxi-benciloxi)-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona	549
190	1-(2-Dimetilamino-etil)-3-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1H-quinolin-2-ona	413
191	4-Hidroxi-3-(6-metoxi-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona	443
192	6-(6-Bromo-piridin-2-iloxi)-3-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona	584
193	3-(1,1-Dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(2-hidroxietil)-1H-quinolin-2-ona	386
194	3-(1,1-Dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-6-(6-metoxi-piridin-2-iloxi)-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona	536

338 1/28

195	3-(1,1-Dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-1-(5-fluoro-2-metil-bencil)-4-hidroxi-1H-quinolin-2-ona	464
196	3-(1,1-Dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(2-nitro-bencil)-1H-quinolin-2-ona	477
197	1-(2-ciano-3,5-diclorobencil)-3-(1,1-dioxo-1,2-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1H-quinolin-2-ona	526
198	3-(1,1-dioxo-1,2-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-7-nitro-1H-quinolin-2-ona	457
199	7-cloro-3-(1,1-dioxo-1,2-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-H-quinolin-2-ona	447
200	1-(4-aminobutil)-3-(1,1-dioxo-1,2-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-H-quinolin-2-ona	413
201	3-(1,1-dioxo-1,2-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-fenil-1H-quinolin-2-ona	418
202	6-benciloxi-3-(1,1-dioxo-1,2-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona	519
203	3-(8-Bromo-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona	491
204	(E)-3-[3-(1,1-Dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-7-il]acrilamida	482
205	Éster butílico del ácido [3-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-6-(3-metil-butoxi)-2-oxo-2H-quinolin-1-il]acético	543
206	Dimetilamida del ácido 3-(1,1-Dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidro-quinolina-6-carboxílico	484
207	3-(1,1-Dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-quinolin-2-ona	440
208	1-(4-terc-Butilbencil)-3-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1H-quinolin-2-ona	489

- La actividad inhibidora de NS5B de VHC de los compuestos de Fórmulas I, II, III y IV se determinó usando procedimientos convencionales bien conocidos para los especialistas en la técnica y descritos en, por ejemplo, Behrens et al., EMBO J. 15:12-22 (1996), Lohmann et al., Virology 249:108-118 (1998) y Ranjit-Kumar et al., J. Virology 75:8615-8623 (2001).

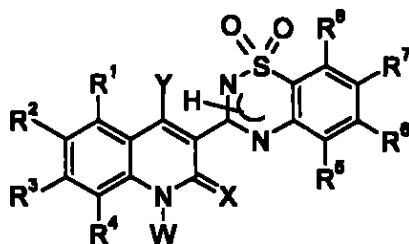
35A 1/32A

Todas las publicaciones, incluyendo, pero sin limitación, las patentes y solicitudes de patente citadas en esta memoria descriptiva se incorporan en este documento como referencia como si cada publicación individual se incorporara específica e individualmente en este documento como referencia en su totalidad.

- 5 La descripción anterior describe con detalle cómo fabricar y usar la presente invención. Sin embargo, esta invención no se limita a las realizaciones particulares descritas anteriormente, sino que incluye todas las modificaciones dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas y sus equivalentes. Los especialistas en la técnica reconocerán por medio de la experimentación rutinaria que pueden realizarse diversos cambios y
- 10 modificaciones sin apartarse del alcance de esta invención.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de acuerdo con la Formula I:



I

- 5 en la que:
- R^1 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_4 , $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-NR^{10}R^{11}$, arilo, $-C(O)OH$, $-C(O)NHR^{11}$, ciano o nitro;
- R^2 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alquenoilo C_2-C_6 , alquinoilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, nitro, ciano, halógeno, $-C(O)OR^9$, $-C(O)R^9$,
- 10 $-C(O)NR^9R^{10}$, $-OR^9$, $-SR^9$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)_2R^9$, $-NR^9R^{10}$, $-OH$ protegido, $-N(R^{10})C(O)R^9$, $-OC(O)NR^9R^{10}$, $-N(R^{10})C(O)NR^9R^{10}$, $-P(O)(OR^9)_2$, $-SO_2NR^9R^{10}$, o $-N(R^{10})SO_2R^9$,
- estando dichos alquilo C_1-C_6 , alquenoilo C_2-C_6 o alquinoilo C_2-C_6 sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, $-OH$, $-SH$, $-NH_2$, $-O$ -alquilo C_1-C_4 , $-S$ -alquilo C_1-C_4 , $-NR^{10}R^{11}$, ciano, nitro, $-CO_2R^{10}$,
- 15 $-C(O)O$ -alquilo C_1-C_4 , $-CONR^{10}R^{11}$, $-CONH_2$, arilo, y heteroarilo,
- y estando dichos cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , halógeno, $-OH$, $-SH$, $-NH_2$, $-O$ -alquilo C_1-C_4 , $-S$ -alquilo C_1-C_4 , $-N$ (alquil C_1-C_4)(alquilo C_1-C_4), $-NH$ (alquilo C_1-C_4), ciano, nitro, $-CO_2H$, $-C(O)O$ -alquilo
- 20 C_1-C_4 , $-CON$ (alquilo C_1-C_4)(alquilo C_1-C_4), $-CONH$ (alquilo C_1-C_4) y $-CONH_2$;
- R^3 es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C_1-C_6 , $-OH$ o $-CO_2H$;
- cada uno de R^4 , R^5 y R^6 se seleccionan independientemente entre el grupo compuesto por hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C_1-C_6 , $-OH$, y $-O$ -alquilo C_1-C_4 ;

321/311

R^7 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, nitro, ciano, halógeno, $-C(O)OR^9$, $-C(O)R^9$, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-OR^9$, $-SR^9$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$, $-NR^9R^{10}$, $-OH$ protegido, $-N(R^{12})C(O)R^9$, $-OC(O)NR^9R^{10}$, $-N(R^{12})C(O)NR^9R^{10}$, $-P(O)(OR^9)_2$, $-SO_2NR^9R^{10}$, o $-N(R^{10})SO_2R^{12}$,

- 5 estando dichos alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 o alquinilo C_2-C_6 sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, $-OH$, $-SH$, $-NH_2$, $-O$ -alquilo C_1-C_4 , $-S$ -alquilo C_1-C_4 , $-NR^{10}R^{11}$, ciano, nitro, $-CO_2H$, $-C(O)O$ -alquilo C_1-C_4 , $-CONR^{10}R^{11}$, $-CONH_2$, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, $-C(O)$ arilo, $-C(O)$ heterocicloalquilo y $-C(O)$ heteroarilo, estando dicho arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilo, $-C(O)$ arilo, $-C(O)$ heterocicloalquilo o $-C(O)$ heteroarilo sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , halógeno, $-OH$, $-SH$, $-NH_2$, $-O$ -alquilo C_1-C_4 , $-S$ -alquilo C_1-C_4 , $-N$ (alquil C_1-C_4)(alquilo C_1-C_4), $-NH$ (alquilo C_1-C_4), ciano y nitro,

- 10 y estando dichos cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , halógeno, $-OH$, $-SH$, $-NH_2$, $-O$ -alquilo C_1-C_4 , $-S$ -alquilo C_1-C_4 , $-N$ (alquil C_1-C_4)(alquilo C_1-C_4), $-NH$ (alquilo C_1-C_4), ciano, nitro, $-CO_2H$, $-C(O)O$ -alquilo C_1-C_4 , $-CON$ (alquil C_1-C_4)(alquilo C_1-C_4), $-CONH$ (alquilo C_1-C_4) y $-CONH_2$.

R^8 es hidrógeno, halógeno, hidroxilo o alquilo C_1-C_4 ;

- 20 o R^1 y R^2 o R^5 y R^6 o R^6 y R^7 o R^7 y R^8 tomados conjuntamente son alquilenodioxo;

- W es hidrógeno, $-C(O)OR^{11}$, alquilo C_1-C_{10} , alquenilo C_2-C_{10} , alquinilo C_2-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_6 , $-(alquil\ C_1-C_6)-(cicloalquilo\ C_3-C_6)$, $-(alquenil\ C_2-C_6)-(cicloalquilo\ C_3-C_6)$, $-(alquinil\ C_2-C_6)-(cicloalquilo\ C_3-C_6)$, $-(alquil\ C_1-C_6)-heterocicloalquilo$, $-(alquenil\ C_2-C_6)-heterocicloalquilo$, $-(alquinil\ C_2-C_6)-heterocicloalquilo$, $-(alquil\ C_1-C_6)-arilo$, $-(alquenil\ C_2-C_6)-arilo$, $-(alquinil\ C_2-C_6)-arilo$, $-(alquil\ C_1-C_6)-heteroarilo$, $-(alquenil\ C_2-C_6)-heteroarilo$, o $-(alquinil\ C_2-C_6)-heteroarilo$,

- 25 estando dichos alquilo C_1-C_{10} , alquenilo C_2-C_{10} y alquinilo C_2-C_{10} sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, $-OH$, $-O$ -alquilo C_1-C_4 , $-SH$, $-S$ -alquilo C_1-C_4 , $-S(O)$ (alquilo C_1-C_4), $-S(O)_2H$, y $-S(O)_2$ (alquilo C_1-C_4),

- 30 dicho cicloalquilo C_3-C_6 está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, alquilo C_1-C_4 , $-OH$, $-O$ -alquilo C_1-C_4 , $-SH$, $-S$ -alquilo C_1-C_4 , $-S(O)$ (alquilo C_1-C_4), $-S(O)_2H$, y $-S(O)_2$ (alquilo C_1-C_4),

- y estando los restos cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo de dichos $-(alquil\ C_1-C_6)-(cicloalquilo\ C_3-C_6)$, $-(alquenil\ C_2-C_6)-(cicloalquilo\ C_3-C_6)$, $-(alquinil\ C_2-C_6)-(cicloalquilo\ C_3-C_6)$, $-(alquil\ C_1-C_6)-heterocicloalquilo$, $-(alquenil\ C_2-C_6)-heterocicloalquilo$, $-(alquinil\ C_2-C_6)-heterocicloalquilo$, $-(alquil\ C_1-C_6)-arilo$, $-(alquenil\ C_2-C_6)-arilo$, $-(alquinil\ C_2-C_6)-arilo$, $-(alquil\ C_1-C_6)-heteroarilo$, $-(alquenil\ C_2-C_6)-heteroarilo$, o $-(alquinil\ C_2-C_6)-heteroarilo$,

- 35 $-(alquil\ C_1-C_6)-(cicloalquilo\ C_3-C_6)$, $-(alquenil\ C_2-C_6)-(cicloalquilo\ C_3-C_6)$, $-(alquinil\ C_2-C_6)-(cicloalquilo\ C_3-C_6)$, $-(alquil\ C_1-C_6)-heterocicloalquilo$, $-(alquenil\ C_2-C_6)-heterocicloalquilo$, $-(alquinil\ C_2-C_6)-heterocicloalquilo$, $-(alquil\ C_1-C_6)-arilo$, $-(alquenil\ C_2-C_6)-arilo$, $-(alquinil\ C_2-C_6)-arilo$, $-(alquil\ C_1-C_6)-heteroarilo$, $-(alquenil\ C_2-C_6)-heteroarilo$, o $-(alquinil\ C_2-C_6)-heteroarilo$,

342
1/2/22

- C₂-C₆)-(cicloalquilo C₃-C₆), -(alquil C₁-C₆)-heterocicloalquilo, -(alquenil C₂-C₆)-heterocicloalquilo, -(alquinil C₂-C₆)-heterocicloalquilo, -(alquil C₁-C₆)-arilo, (alquenil C₂-C₆)-arilo, -(alquinil C₂-C₆)-arilo, -(alquil C₁-C₆)-heteroarilo, -(alquenil C₂-C₆)-heteroarilo, o -(alquinil C₂-C₆)-heteroarilo sin sustituir o sustituidos con uno o más**
- 5** **sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, ciano, nitro, -OH, -NH₂, -O-alquilo C₁-C₄, -N(alquil C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄), y -NH(alquilo C₁-C₄);**
- X es O o S;**
- Y es -OH o -SH;**
- 10** **Z es hidrógeno o alquilo C₁-C₄;**
- en la que R⁹ se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, -alquil C₁-C₆-cicloalquilo C₃-C₆, -alquil C₁-C₆-heterocicloalquilo, -alquil C₁-C₆-arilo, y -alquil C₁-C₆-heteroarilo, -alquenil**
- 15** **C₂-C₆-cicloalquilo C₃-C₆, -alquenil C₂-C₆-heterocicloalquilo, -alquenil C₂-C₆-arilo, -alquenil C₂-C₆-heteroarilo, -alquinil C₂-C₆-cicloalquilo C₃-C₆, -alquinil C₂-C₆-heterocicloalquilo, -alquinil C₂-C₆-arilo, y -alquinil C₂-C₆-heteroarilo,**
- estando dichos alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆ o alquinilo C₂-C₆ sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno,**
- 20** **-OR¹¹, -NR¹⁰R¹¹, ciano, nitro, -CO₂R¹¹, -CONR¹⁰R¹¹, -NR¹⁰CONR¹⁰R¹¹, -OCONR¹⁰R¹¹, -SO₂NR¹⁰R¹¹, y -COR¹¹,**
- y estando dichos cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo (incluyendo los restos cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo de dichos -alquil C₁-C₆-cicloalquilo C₃-C₆, -alquil C₁-C₆-heterocicloalquilo, -alquil C₁-C₆-arilo o -alquil**
- 25** **C₁-C₆-heteroarilo) sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, halógeno, -OR¹¹, -NR¹⁰R¹¹, ciano, nitro, -CO₂R¹¹, -CONR¹⁰R¹¹, -NR¹⁰CONR¹⁰R¹¹, -OCONR¹⁰R¹¹, -SO₂NR¹⁰R¹¹, y -COR¹¹;**
- cada R¹⁰ se selecciona independientemente entre hidrógeno y C₁-C₆ alquilo;**
- 30** **cada R¹¹ se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, -alquil C₁-C₄-cicloalquilo C₃-C₆, -alquil C₁-C₄-heterocicloalquilo, -alquil C₁-C₄-arilo, o -alquil C₁-C₄-heteroarilo**
- estando dichos cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo,**
- 35** **cicloalquilalquilo-, heterocicloalquilalquilo-, arilalquilo- o heteroarilalquilo- sin sustituir o**

1/2/13
343

sustituídos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno -O-alquilo C₁-C₆, -O-haloalquilo C₁-C₆, ciano, -N(alquil C₁-C₆)(alquilo C₁-C₆), -NH(alquilo C₁-C₆), -NH₂, -CO₂-alquilo C₁-C₆, -CO₂H, -CON(alquil C₁-C₆)(alquilo C₁-C₆), -CONH(alquilo C₁-C₆), y -CONH₂;

- 5 o, cuando está presente en cualquiera de NR⁹R¹⁰ o NR¹⁰R¹¹, cada uno de R⁹ y R¹⁰ o cada uno de R¹⁰ y R¹¹, independientemente, tomados junto con el nitrógeno al que están unidos representan un anillo de 3-6 miembros que contiene opcionalmente otro heteroátomo seleccionado entre oxígeno y nitrógeno, estando dicho anillo de 3-6 miembros sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre hidrógeno,
- 10 alquilo C₁-C₆, halógeno, ciano, -O-alquilo C₁-C₆, -OH, -N(alquil C₁-C₆)(alquilo C₁-C₆), -NH(alquilo C₁-C₆), -NH₂, -CO₂H, -C(O)O-alquilo C₁-C₆, -C(O)alquilo C₁-C₆, -CON(alquil C₁-C₆)(alquilo C₁-C₆), -CONH(alquilo C₁-C₆), -CONH₂, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquil C₁-C₆-alquil C₁-C₆-, heterocicloalquil-alquil C₁-C₆-, aril-alquil C₁-C₆- y heteroaril-alquil C₁-C₆-, y estando dichos cicloalquilo,
- 15 heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo-, heterocicloalquilalquilo-, arilalquilo- o heteroarilalquilo- sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno -O-alquilo C₁-C₆, -O-haloalquilo C₁-C₆, ciano, -N(alquil C₁-C₆)(alquilo C₁-C₆), -NH(alquilo C₁-C₆), -NH₂, -CO₂-alquilo C₁-C₆, -CO₂H, -CON(alquil C₁-C₆)(alquilo C₁-C₆),
- 20 -CONH(alquilo C₁-C₆) y -CONH₂;

- cada R¹² se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, -alquil C₁-C₆-cicloalquilo C₃-C₆, -alquil C₁-C₆-heterocicloalquilo, -alquil C₁-C₆-arilo y -alquil C₁-C₆-heteroarilo, -alqueno C₂-C₆-cicloalquilo C₃-C₆, -alqueno C₂-C₆-heterocicloalquilo, -alqueno C₂-C₆-arilo, -alqueno C₂-C₆-heteroarilo, -alquino C₂-C₆-cicloalquilo C₃-C₆, -alquino C₂-C₆-heterocicloalquilo, -alquino C₂-C₆-arilo y -alquino C₂-C₆-heteroarilo,
- 25

- estando dichos alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆ o alquino C₂-C₆ sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno,
- 30 -OR¹³, -NR¹⁰R¹³, ciano, nitro, -CO₂R¹³, -CONR¹⁰R¹³, -NR¹⁰CONR¹⁰R¹³, -OCONR¹⁰R¹³, -SO₂NR¹⁰R¹³, y -COR¹³,

- y estando cualquiera de dichos cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, -OR¹³, -NR¹⁰R¹³, ciano, nitro, -CO₂R¹³,
- 35 -CONR¹⁰R¹³, -NR¹⁰CONR¹⁰R¹³, -OCONR¹⁰R¹³, -SO₂NR¹⁰R¹³, y -COR¹³;

344
1/2/11

cada R^{13} se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, -alquil C_1-C_6 -cicloalquilo C_3-C_6 , -alquil C_1-C_6 -heterocicloalquilo, -alquil C_1-C_6 -arilo y -alquil C_1-C_6 -heteroarilo;

- 5 con la condición de que cuando X es O, Y es OH y Z, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y R^8 son hidrógeno: W no sea hidrógeno, $-CH_3$, $-C_2H_5$, $-nC_3H_7$, $-nC_4H_9$, $-nC_5H_{11}$, $-nC_6H_{13}$, $-nC_7H_{15}$, $-(CH_2)CH(CH_3)_2$, $-(CH_2)_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH=CH_2$, $-CH_2CH=CH(CH_3)$, $-(CH_2)_3CN$, $-(CH_2)_4CN$, $-(CH_2)$ fenilo, $-(CH_2)$ piridin-2-ilo o $-(CH_2)_2OCH_3$, o a tautómero del mismo, o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

10

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

R^1 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_4 , arilo, $-OR^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^a$ o ciano;

- 15 R^2 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , arilo, heteroarilo, nitro, ciano, halógeno, $-C(O)OR^a$, $-C(O)$ alquilo C_1-C_6 , $-C(O)NR^aR^a$, $-OR^b$, $-OH$ protegido, $-SR^b$, $-S(O)R^c$, $-S(O)_2R^b$, $-NR^aR^c$, $-NR^aC(O)$ alquilo C_1-C_6 , $-NR^aCO$ arilo, $-NR^aCO$ (alquil C_1-C_4)arilo, $-NR^aC(O)$ heteroarilo, $-NR^aC(O)$ (alquil C_1-C_4)heteroarilo, $-NR^aC(O)$ cicloalquilo, $-NR^aC(O)$ (alquil C_1-C_4)cicloalquilo, $-NR^aC(O)$ heterocicloalquilo, $-NR^aC(O)$ (alquil C_1-C_4)heterocicloalquilo, estando cada alquilo C_1-C_6 opcionalmente sin
- 20 sustituir o sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por ciano, $-O$ -alquilo C_1-C_4 , $-OH$, $-N$ (alquil C_1-C_4)(alquilo C_1-C_4), $-NH$ (alquilo C_1-C_4), $-NH_2$, $-CO_2H$, $-C(O)O$ -alquilo C_1-C_4 , $-CON$ (alquil C_1-C_4)(alquilo C_1-C_4), $-CONH$ (alquilo C_1-C_4), y $-CONH_2$, y estando dicho arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo opcionalmente sin sustituir o sustituido
- 25 con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , halógeno, $-OR^a$, $-SR^a$, $-NR^aR^a$, $-CON$ (alquil C_1-C_4)(alquilo C_1-C_4), $-CONH$ (alquilo C_1-C_4), $-CONH_2$, nitro y ciano;

R^3 es H, halógeno o $-C(O)OH$;

R^4 es H, halógeno, o alquilo C_1-C_4 ;

- 30 R^5 es H, halógeno, alquilo C_1-C_4 , o $-OR^a$;

R^6 es H, halógeno, o $-OR^a$;

- R^7 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , arilo, heteroarilo, nitro, ciano, halógeno, $-C(O)OR^a$, $-C(O)$ alquilo C_1-C_6 , $-C(O)NR^aR^d$, $-OR^b$, $-NR^aR^d$, $-N(R^a)C(O)R^d$, $-OC(O)NR^aR^d$, o $-N(R^a)C(O)NR^aR^d$, estando dicho alquilo, alquenilo o alquinilo sin sustituir o
- 35 sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, $-OR^a$,

345/345

-SR^a, -NR^aR^a, ciano, nitro, -CO₂H, -C(O)O-alquilo C₁-C₄, -CON(alquil C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄), -CONH(alquilo C₁-C₄), -CONH₂, arilo, y heteroarilo, y estando arilo o heteroarilo sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₆, halógeno, -OR^a, -SR^a, -NR^aR^a, ciano y nitro;

5 R^b es hidrógeno o halógeno;

o R¹ y R² o R⁵ y R⁶ o R⁷ y R⁸ tomados conjuntamente son alquilenodioxo;

W es hidrógeno, -C(O)OR^a, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, -(alquil C₁-C₄)-(cicloalquilo C₃-C₆), -(alquil C₁-C₄)-heterocicloalquilo, -(alquil C₁-C₄)-arilo, o -(alquil C₁-C₄)-heteroarilo, estando el alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆ o alquino C₂-C₆ sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, ciano, -OR^a, -SR^a, -S(O)-alquilo C₁-C₄, -S(O)₂-alquilo C₁-C₄, y estando el resto cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo del -(alquil C₁-C₄)-(cicloalquilo C₃-C₆), -(alquil C₁-C₄)-heterocicloalquilo, -(alquil C₁-C₄)-arilo, o -(alquil C₁-C₄)-heteroarilo sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, halógeno, nitro, ciano, -OR^a, -NR^aR^a);

X es O; Y es OH; y Z es hidrógeno o metilo;

cada R^a es independientemente H o alquilo C₁-C₄;

20 cada R^b es independientemente H o alquilo C₁-C₄, estando el alquilo opcionalmente sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por halógeno, ciano, -O-alquilo C₁-C₄, -OH, -N(alquil C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄), -NH(alquilo C₁-C₄), -NH₂, -CO₂H, -C(O)O-alquilo C₁-C₄, -CON(alquil C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄), -CONH(alquilo C₁-C₄), -CONH₂, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, -C(O)arilo, -C(O)heterocicloalquilo y -C(O)heteroarilo, estando arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, -C(O)arilo, -C(O)heterocicloalquilo o -C(O)heteroarilo sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, halógeno, -OR^a, -SR^a, -NR^aR^a, ciano y nitro;

25 cada R^c es independientemente alquilo C₁-C₄, opcionalmente sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por halógeno, ciano, -O-alquilo C₁-C₄, -OH, -N(alquil C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄), -NH(alquilo C₁-C₄), -NH₂, -CO₂H, -C(O)O-alquilo C₁-C₄, -CON(alquil C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄), -CONH(alquilo C₁-C₄), -CONH₂, arilo y heteroarilo, y estando dicho arilo o heteroarilo sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, halógeno, -OR^a, -SR^a, -NR^aR^a, ciano y nitro;

5 cada R^d es independientemente H o alquilo C_1-C_4 , estando el alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por halógeno, ciano, -O-alquilo C_1-C_4 , -OH, -N(alquil C_1-C_4)(alquilo C_1-C_4), -NH(alquilo C_1-C_4), -NH₂, -CO₂H, -C(O)O-alquilo C_1-C_4 , -CON(alquil C_1-C_4)(alquilo C_1-C_4), -CONH(alquilo C_1-C_4), -CONH₂, -C(O)-alquilo C_1-C_4 , -C(O)arilo, -C(O)heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, estando dicho arilo o heteroarilo sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , halógeno, -OR^a, -SR^a, -NR^aR^a, ciano y nitro;

10 o, cuando está presentes en cualquiera de NR^aR^b o NR^aR^d, cada uno de R^a y R^b o cada uno de R^a y R^d, independientemente, tomados conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo de 5-6 miembros; que opcionalmente contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre oxígeno o nitrógeno y que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo compuesto por halógeno, ciano, -O-alquilo C_1-C_4 , -OH, -N(alquil C_1-C_4)(alquilo C_1-C_4), -NH(alquilo C_1-C_4), -NH₂, -CO₂H, -C(O)O-alquilo C_1-C_4 , -C(O)-alquilo C_1-C_4 , -CON(alquil C_1-C_4)(alquilo C_1-C_4), -CONH(alquilo C_1-C_4), -CONH₂, -C(O)-alquilo C_1-C_4 ;

15 con la condición de que cuando Z, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ son hidrógeno: W no sea hidrógeno, -CH₃, -C₂H₅, -*n*-C₃H₇, -*n*-C₄H₉, -*n*-C₅H₁₁, -*n*-C₆H₁₃, -*n*-C₇H₁₅, -(CH₂)CH(CH₃)₂, -(CH₂)₂CH(CH₃)₂, -CH₂CH=CH₂, -CH₂CH=CH(CH₃), -(CH₂)₃CN, 20 -(CH₂)₄CN, -(CH₂)fenilo, -(CH₂)piridin-2-ilo, o -(CH₂)₂OCH₃;

o un tautómero del mismos, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

25 R¹ es H, fenilo, -CH₃, F, Cl, Br, -OH, -C(O)OH, o -C(O)NHCH₃;
R² es H, F, Cl, Br, I, -OH, -OCH₃, -CH₃, -CH₂(4-OCH₃-fenilo), -CH=CHC(O)NH₂, -NO₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -CONHCH₃, -CON(CH₃)₂, -CO₂H, -CO₂CH₂CH₃, -O(CH₂)₂C(CH₃)₂, -O(CH₂)₃CN, -OCH₂CN, -O(CH₂)₂OCH₃, -O(CH₂)₂OH, -OCH₂CH(OH)CH₂CH₃, -O(CH₂)₂N(CH₃)₂, -OCH₂fenilo, -OCH₂CONH₂, -O(6-Br-piridilo), -O(6-OCH₃-piridilo), -OSi(CH₃)₂(tBu), -NHCH₂CO₂H, -NHCH₂CO₂CH₂CH₃, 30 -NHCH₂-2-furilo, -NH(CH₂)₂OH, -NHCH₂CN, -NHCH₂C(O)NH₂, -NHC(O)CH₃, -NHC(O)CH₂CH(CH₃)₂, -NHC(O)CH₂N(CH₃)₂, -NHC(O)fenilo, -NHC(O)(3-CH₃O-fenilo), -NHC(O)(4-NO₂-fenilo), -NHC(O)(3-CN-fenilo), -NHC(O)(3-CF₃-fenilo), -NHC(O)(3-F-fenilo), -NHC(O)(3-piridilo), -NHC(O)(2-furilo), -NHC(O)(2-tienilo), -NHC(O)(4-OCH₃-fenilo), -NHC(O)(ciclopentilo);

35 R³ es H, F, Cl, Br o -CO₂H, o -OCH₃;

1/3/17
34x

R^4 es H, Br o $-(CH_2)_2CH(CH_3)_2$;

R^5 es H, $-CH_3$, $-OCH_3$ o $-OH$;

R^6 es H, Br, $-OH$, o $-OCH_3$;

R^7 es H, $-CH_3$, $-OH$, $-OCH_3$, fenilo, F, Cl, Br, I, NO_2 , $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$, $-NHCH_2CN$,

- 5 $-CN$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2C(O)NH_2$, $-CH=CHC(O)NH_2$, $-(CH_2)_2CH(CH_3)OCH_3$, $-CO$,
 $-CO_2CH_3$, $-CO_2H$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-OCH_2CO_2CH_3$, $-OCH_2CO_2H$,
 $-OCH_2C(NH_2)CH_2CH_3$, $-O(CH_2)_2N(CH_3)_2$, $-OCH_2CN$, $-O(CH_2)_2NH_2$, $-OCH_2C(O)NH_2$, -
 $OCH_2CONHCH_3$, $-OCH_2CON(CH_3)_2$, $-OCH_2(CH_3)C(O)NH_2$, $-OCH_2$ -tetrazol-5-ilo,
 $-OCH_2C(O)(3$ -piridilo), $-OCH_2C(O)(N$ -pirrolidinilo), $-OCH_2C(O)(N$ -morfolinilo), -
10 $OCH_2(5$ -metil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo), $-C(O)NH(CH_2(N$ -imidazolilo), -
 $C(O)NHCH_2CH(OCH_3)_2$, $-C(O)(4$ -acetilpiperizin-1-ilo), $-C(O)NHCH_2(2$ -tetrahidrofurilo), -
 $C(O)NHCH_2$ fenilo, $-C(O)NH(CH_2)_3N(CH_2CH_3)_2$, $-C(O)(N$ -pirrolidinilo), -
 $C(O)NH(CH_2)_2(4$ - OCH_3 fenilo) o $-NHCH_2$ fenilo;

R^8 es H;

- 15 o R^1 y R^2 tomados conjuntamente son metilenodioxio;

- W se selecciona entre el grupo compuesto por $-(CH_2)_{1-3}$ -fenilo, $-CH_2$ -(2-CN-fenilo),
 $-(CH_2)_{1-3}$ -ciclopropilo, $-CH_2$ -(2- CH_3 -cicloprop-1-ilo), $-(CH_2)$ -ciclobutilo,
 $-(CH_2)$ -ciclopentilo, $-(CH_2)$ -ciclohexilo, $-CH_2$ -(2-tetrahidrofurilo), $-CH_2$ -(3-tetrahidrofurilo),
 $-CH_2$ -(3-piridilo), $-CH_2$ -(6- NH_2 -3-piridilo), $-CH_2$ -(4-piridilo), $-CH_2$ -(2- NH_2 -4-piridilo),
20 $-CH_2$ -(2- CH_3 -4-piridilo), $-CH_2$ -(4-bromofenilo), $-CH_2$ -(3-bromofenilo), $-CH_2$ -(3- NO_2 -
fenilo), $-CH_2$ -(3-furilo), $-(CH_2)_2$ -(2-tienilo), $-(CH_2)_2$ -(3-tienilo), $-(CH_2)_2CH(CH_3)_2$,
 $-(CH_2)_2CH(CH_3)_3$, $-(CH_2)_2CH(CH_3)CH_2CH_3$, $-(CH_2)_2CH(CH_3)(CF_3)$, $-(CH_2)_2CH=CH_2$,
 $-CH_2CH=CH_2$, $-(CH_2)_2CHBr(CH_3)$, $-(CH_2)CH=CH(CH_3)_2$, $-(CH_2)_3CF_3$, $-(CH_2)_3CN$,
 $-(CH_2)_3OH$, $-(CH_2)_2CH(CH_3)OCH_3$, $-(CH_2)_2C\equiv CH$, $-(CH_2)_3C\equiv CH$, $-CO_2CH_2CH_3$,
25 $-(CH_2)_2CH(CH_3)CH_2CH_3$, $-(CH_2)_2SCH_3$, $(CH_2)_3SCH_3$, $-(CH_2)_2S(O)CH_3$, $-(CH_2)_2S(O)_2CH_3$;

X es O; Y es OH; y Z es hidrógeno o metilo;

con la condición de que cuando Z, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y R^8 son hidrógeno: W
no sea $-(CH_2)_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH=CH_2$, $-CH_2CH=CH(CH_3)$, $-(CH_2)_3CN$, o $-(CH_2)$ fenilo;

- 30 o un tautómero del mismo, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del
mismo.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que :

cada uno de R^1 y R^3 es independientemente H o F;

R^2 es hidrógeno, halógeno, $-OR^b$, $-NHR^b$, NO_2 , siendo R^b H o alquilo

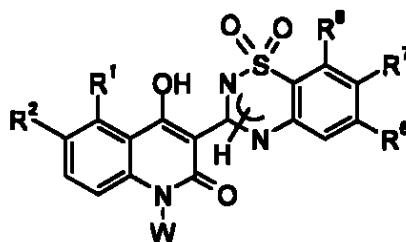
- 35 C_1 - C_2 alquilo, estando el alquilo C_1 - C_2 opcionalmente sin sustituir o sustituido con un

1/2/18
348

- sustituyente seleccionado entre el grupo compuesto por ciano, -OH, -CO₂H, -CONH₂, -C(O)O-alquilo C₁-C₂, -CONH(alquilo C₁-C₂), y heteroarilo monocíclico sin sustituir; cada uno de R⁴, R⁶ y R⁸ es H;
- R⁵ es H o -OH;
- 5 R⁷ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₂, alquenilo C₂, -C(O)OR^a, -C(O)R^a, -OR^b, -NR^aR^d, -C(O)NR^aR^d, estando dicho alquilo o alquenilo sin sustituir o sustituido con un sustituyente seleccionado entre -NH₂ y -CONH₂, siendo R^a H o metilo, siendo R^b H o C₁-C₄ alquilo, estando el alquilo C₁-C₄ alquilo opcionalmente sin sustituir o sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo compuesto por ciano, -NH₂, -CO₂H, -CONH₂, -
- 10 C(O)O-alquilo C₁-C₂, -CON(alquil C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄), -CONH(alquilo C₁-C₄), heteroarilo monocíclico, -C(O)heterocicloalquilo monocíclico y -C(O)-heteroarilo monocíclico, estando dicho heteroarilo, -C(O)heterocicloalquilo o -C(O)heteroarilo sin sustituir o sustituido con uno o más de alquilo C₁-C₄, halógeno, ciano, -OH, NH₂ y -CONH₂, , siendo R^d H o alquilo C₁-C₂, estando el alquilo C₁-C₂ sin sustituir o sustituido con un
- 15 sustituyente seleccionado entre el grupo compuesto por ciano y arilo no sustituido, o R^a y R^d tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo de 5-6 miembros; que contiene opcionalmente un heteroátomo de nitrógeno adicional y que está no sustituido o sustituido con -C(O)-alquilo C₁-C₂; o R¹ y R² tomados conjuntamente son alquilenodioxo;
- 20 W es alquilo C₄-C₆, alquenilo C₄, alquinilo C₄, -(alquil C₁-C₂)-(cicloalquilo C₃-C₆), -(alquil C₁)-heterocicloalquilo, -(alquil C₁)-arilo, o -(alquil C₁)-heteroarilo, estando el alquilo C₄-C₆, alquenilo C₄ o alquinilo C₄ sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, -OH, -OCH₃, -SCH₃, y estando el resto cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo del -(alquil
- 25 C₁-C₄)-(cicloalquilo C₃-C₆), -(alquil C₁-C₄)-heterocicloalquilo, -(alquil C₁-C₄)-arilo, o -(alquil C₁-C₄)-heteroarilo sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre -CH₃, halógeno, nitro, ciano, -OR^a, -NR^aR^a;
- X es O; Y es OH; y Z es hidrógeno;
- con la condición de que cuando R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ son hidrógeno: W no
- 30 sea -nC₄H₉, -nC₃H₁₁, -nC₆H₁₃, -nC₇H₁₅, -(CH₂)CH(CH₃)₂, -(CH₂)₂CH(CH₃)₂, -CH₂CH=CH(CH₃), -(CH₂)fenilo, o -(CH₂)piridin-2-ilo;
- o un tautómero del mismo o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

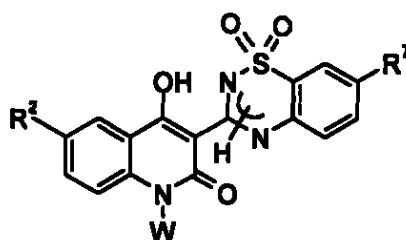
3a 1/2011

5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, que tiene la fórmula:



- 5 o un tautómero del mismo o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, que tiene la fórmula:



- 10 o un tautómero del mismo o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. Un compuesto seleccionado entre el grupo compuesto por:

- 15 1-ciclopropilmetil-3-(1,1-dioxo-1,4-dihidrobenzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1H-quinolin-2-ona,

3-(1,1-dioxo-1,4-dihidrobenzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-6-nitro-1H-quinolin-2-ona,

- 20 6-cloro-3-(1,1-dioxo-1,4-dihidrobenzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona,

6-bromo-3-(1,1-dioxo-1,4-dihidrobenzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona,

3-(1,1-dioxo-1,4-dihidrobenzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-6-metoxi-1-(3-metilbutil)-H-quinolin-2-ona,

- 25 1-but-3-enil-3-(1,1-dioxo-1,4-dihidrobenzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1H-quinolin-2-ona,

- 1-(3-bromobutil)-3-(1,1-dioxo-1,4-dihidrobenzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-1H-quinolin-2-ona,
- N-[3-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-6-il]-4-fluorobenzamida,
- 5 1-ciclohexilmetil-3-(1,1-dioxo-1,4-dihidrobenzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1H-quinolin-2-ona,
- 3-(1,1-dioxo-1,4-dihidrobenzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbut-2-enil)-1H-quinolin-2-ona,
- 3-(1,1-dioxo-1,4-dihidrobenzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-6-metil-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona,
- 10 3-(1,1-dioxo-1,4-dihidrobenzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-6-fluoro-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona,
- 3-(1,1-dioxo-1,4-dihidrobenzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-5-fluoro-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona,
- 15 6,7-difluoro-3-(1,1-dioxo-1,4-dihidrobenzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona,
- 3-(1,1-dioxo-1,4-dihidrobenzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-7-fluoro-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona,
- 3-(1,1-dioxo-1,4-dihidrobenzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-quinolin-2-ona,
- 20 6-amino-3-(1,1-dioxo-1,4-dihidrobenzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona,
- 3-(1,1-dioxo-1,4-dihidrobenzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(4-hidroxibutil)-1H-quinolin-2-ona,
- 25 3-(1,1-dioxo-1,2-dihidro-7-nitrobenzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona,
- 3-(1,1-dioxo-1,4-dihidrobenzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-pent-4-inil-1H-quinolin-2-ona,
- 3-(7-bromo-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona,
- 30 3-(7-amino-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona,
- 3-(7-ciano-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona,

25/1/201

- 8-bromo-3-(1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1H-quinolin-2-ona,
- 6-amino-3-(7-amino-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona,
- 5 1-ciclopentilmetil-3-(1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-1H-quinolin-2-ona,
- 1-ciclobutilmetil-3-(1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-1H-quinolin-2-ona,
- 3-(1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-5-metil-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona,
- 10 5-cloro-3-(1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona,
- 5-bromo-3-(1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona,
- 15 4-[3-(1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-6-metoxi-2-oxo-2H-quinolin-1-il]butironitrilo,
- 1-but-3-inil-3-(1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1H-quinolin-2-ona,
- 1-(3,3-dimetilbutil)-3-(1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-20 1H-quinolin-2-ona,
- 1-(2-ciclopropiletil)-3-(1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1H-quinolin-2-ona,
- [3-(1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-il]amida del ácido furan-2-carboxílico,
- 25 3-ciano-N-[3-(1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-il]benzamida,
- [3-(1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-il]amida del ácido ciclopentanocarboxílico,
- N-[3-(1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-30 oxo-1,2-dihidroquinolin-6-il]-3-metoxibenzamida,
- N-[3-(1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-il]-benzamida,
- N-[3-(1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-il]-4-nitrobenzamida,

1/252
352

- amida del ácido 3-[4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazina-7-carboxílico,
- 3-(6-bromo-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona,
- 5 N-[3-(1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-il]-3-metilbutiramida,
- éster etílico del ácido [3-(1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-ilamino]acético,
- 4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-3-(5-metil-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-1H-quinolin-2-ona,
- 10 2-dimetilamino-N-[3-(1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-il]acetamida,
- 3-(1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(2-metilsulfanilet)-1H-quinolin-2-ona,
- 15 3-(1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilsulfanilpropil)-1H-quinolin-2-ona,
- 3-(1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-1-furan-3-ilmetil-4-hidroxi-1H-quinolin-2-ona,
- 3-(1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(2-tiofen-2-il-etil)-1-quinolin-2-ona,
- 20 3-(1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(2-tiofen-3-il-etil)-1H-quinolin-2-ona,
- 3-(7-cloro-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona,
- 25 éster metílico del ácido 3-[4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazina-7-carboxílico,
- ácido 3-[4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazina-7-carboxílico,
- 6-(terc-butildimetilsilanilo)-3-(1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona,
- 30 3-(1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4,6-dihidroxi-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona,
- 3-(1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(4,4,4-trifluoro-3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona,

353 1/30

- 4-hidroxi-3-(7-metoxi-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona,
- ácido {3-(1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-ilamino]-acético,
- 5 3-(1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-5-fenil-1H-quinolin-2-ona,
- 4-hidroxi-3-(7-hidroxi-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona,
- éster metílico del ácido {3-[4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-7-iloxi]-acético,
- 10 ácido {3-[4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-7-iloxi]-acético,
- 1-(2-ciclopropiletil)-3-(1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-6-nitro-1H-quinolin-2-ona,
- 15 dimetilamida del ácido 3-[4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazina-7-carboxílico,
- 6-amino-1-(2-ciclopropiletil)-3-(1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1H-quinolin-2-ona,
- 3-(1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(2-metanosulfiniletil)-1H-quinolin-2-ona,
- 20 3-(1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(2-metanosulfoniletil)-1H-quinolin-2-ona,
- (2-ciclopropiletil)-6-dimetilamino-(1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1H-quinolin-2-ona,
- 25 1-(2-ciclopropiletil)-3-(1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-6-metilamino-1H-quinolin-2-ona,
- 1-(2-ciclopropiletil)-3-(1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-6-fluoro-4-hidroxi-1H-quinolin-2-ona,
- 1-(2-ciclopropiletil)-6-(2-dimetilaminoetoxi)-3-(1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1H-quinolin-2-ona,
- 30 3-[7-(2-dimetilaminoetoxi)-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il]-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona,
- metilamida del ácido 3-(1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-6-carboxílico,

354/354

- 1-(2-ciclopropiletil)-4-hidroxi-3-(7-metoxi-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-1H-quinolin-2-ona,
- 1-(2-ciclopropiletil)-3-(1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-6-[(furan-2-ilmetil)amino]-4-hidroxi-1H-quinolin-2-ona,
- 5 dimetilamida del ácido 3-[1-(2-ciclopropiletil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benczo[1,2,4]tiadiazina-7-carboxílico,
- 1-(2-ciclopropiletil)-4-hidroxi-3-(7-yodo-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-1H-quinolin-2-ona,
- 1-(2-ciclopropiletil)-3-(1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-10 6-(2-hidroxietoxi)-1H-quinolin-2-ona,
- metilamida del ácido 3-[1-(2-ciclopropiletil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazina-7-carboxílico,
- metilamida del ácido 3-(1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-5-carboxílico,
- 15 1-(3,3-dimetilbutil)-3-(1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-6-nitro-1H-quinolin-2-ona,
- amida del ácido 3-[6-amino-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazina-7-carboxílico,
- 6-amino-1-(3,3-dimetilbutil)-3-(1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-20 hidroxi-1H-quinolin-2-ona,
- éster etílico del ácido 3-(1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-2-oxo-2H-quinolina-1-carboxílico,
- 1-(3,3-dimetilbutil)-3-(1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-6-(2-hidroxietilamino)-1H-quinolin-2-ona,
- 25 6-benciloxi-3-(1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona,
- {3-[4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-7-iloxi}acetonitrilo,
- 3-[7-(2-aminoetoxi)-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il]-4-hidroxi-30 1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona,
- 2-{3-[4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-7-iloxi}acetamida,
- 3-(1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(tetrahidrofuran-3-ilmetil)-1H-quinolin-2-ona,

- 3-(1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-1H-quinolin-2-ona,
- 3-(7-fluoro-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona,
- 5 4-[3-(1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-iloxi]butironitrilo,
- 3-(1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-6-(2-metoxi-etoxi)-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona,
- ácido 3-(1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-6-carboxílico,
- 10 (3-dietilaminopropil)amida del ácido 3-[1-(2-ciclopropiletil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazina-7-carboxílico,
- bencilamida del ácido 3-[1-(2-ciclopropiletil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazina-7-carboxílico,
- 15 1-(2-ciclopropiletil)-3-[1,1-dioxo-7-(1-pirrolidin-1-il-metanoil)-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il]-4-hidroxi-1H-quinolin-2-ona,
- 3-{7-[1-(4-acetilpiperazin-1-il)-metanoil]-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-ilo}-1-(2-ciclopropiletil)-4-hidroxi-1H-quinolin-2-ona,
- (tetrahidrofuran-2-ilmetil)-amida del ácido 3-[1-(2-ciclopropiletil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazina-7-carboxílico,
- 20 (2,2-dimetoxietil)amida del ácido 3-[1-(2-ciclopropiletil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazina-7-carboxílico,
- (3-imidazol-1-ilpropil)amida del ácido 3-[1-(2-ciclopropiletil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazina-7-carboxílico,
- 25 4-hidroxi-3-(5-metoxi-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona,
- 4-hidroxi-3-(5-hidroxi-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona,
- 3-(1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metil-pentil)-1H-quinolin-2-ona,
- 30 3-[4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazina-7-carbaldehído,
- 3-(7-aminometil-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-1-(2-ciclopropiletil)-4-hidroxi-1H-quinolin-2-ona,

H-986
356

- 4-hidroxi-3-(6-hidroxi-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona,
- (E)-3-{3-[4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-7-il}acrilamida,
- 5 3-(1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4,5,6-trihidroxi-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona,
- 3-(1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metoxibutil)-1H-quinolin-2-ona,
- 3-(1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(piridin-3-ilmetil)-1H-quinolin-2-ona,
- 10 3-(1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(piridin-4-ilmetil)-1H-quinolin-2-ona,
- 3-(1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-(5,6-metilenodioxo)-1H-quinolin-2-ona,
- 15 3-(1,1-dioxo-7-(2-oxo-2-piridin-3-iletoxi)-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona,
- 3-(1,1-dioxo-4-metil-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona,
- 3-(1,1-dioxo-7-metil-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona,
- 20 3-(1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-hidroxiopropil)-1H-quinolin-2-ona,
- 3-(1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-6-(2-hidroxiibutoxi)-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona,
- 25 3-(7-dimetilamino-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona,
- 3-(7-[(2R)-aminobutoxi]-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona,
- 3-(1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(4-nitrobencil)-1H-quinolin-2-ona,
- 30 1-(6-aminopiridin-3-ilmetil)-3-(1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1H-quinolin-2-ona,
- 1-(4-bromobencil)-3-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1H-quinolin-2-ona,

1/25/1
357

- 1-(3-bromobencil)-3-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1H-quinolin-2-ona,
- 1-(2-ciclopropiletil)-6-fluoro-4-hidroxi-3-(7-metoxi-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-1H-quinolin-2-ona,
- 5 3-(7-bencilamino-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona,
- 3-{3-[1-(2-ciclopropiletil)-6-fluoro-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-il}propionamida,
- 1-(2-ciclopropiletil)-6-fluoro-4-hidroxi-3-(7-hidroxi-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-1H-quinolin-2-ona,
- 10 {3-[1-(2-ciclopropiletil)-6-fluoro-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-iloxi}acetonnitrilo,
- 2-{3-[1-(2-ciclopropiletil)-6-fluoro-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-iloxi}acetamida,
- 15 3-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(2-metilciclopropilmetil)-1H-quinolin-2-ona,
- 1-(2-aminopiridin-4-ilmetil)-3-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1H-quinolin-2-ona,
- 6-fluoro-4-hidroxi-3-(7-hidroxi-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona,
- 20 1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona,
- {3-[6-fluoro-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-iloxi}acetonnitrilo,
- 4,6-dihidroxi-3-(7-hidroxi-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona,
- 25 [3-(7-cianometoxi-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-6-iloxi]-acetonnitrilo,
- 2-{3-[1-(2-ciclopropil-etil)-6-fluoro-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-iloxi}-propionamida,
- 1-(2-ciclopropil-etil)-3-[1,1-dioxo-7-(tetrazol-5-ilmetoxi)-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il]-6-fluoro-4-hidroxi-1H-quinolin-2-ona,
- 30 2-{3-[6-fluoro-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-iloxi}-acetamida,
- 2-[3-(7-carbamoilmetoxi-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-6-iloxi]-acetamida,

1/358
358

- 2-[3-(7-carbamoilmetoxi-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-1-(2-ciclopropil-etil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-6-iloxi]-acetamida,
 [3-(7-cianometoxi-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metil-butyl)-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-6-ilamino]-acetonitrilo,
- 5 2-{3-[1-(2-ciclopropil-etil)-6-fluoro-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-iloxi}-2-metil-propionamida,
 3-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-nitro-bencil)-1H-quinolin-2-ona,
 3-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(2-metil-piridin-10 4-ilmetil)-1H-quinolin-2-ona,
 [3-[7-(cianometil-amino)-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il]-4-hidroxi-1-(3-metil-butyl)-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-6-ilamino]-acetonitrilo, y
 3-(7-amino-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-1-(2-ciclopropil-etil)-6-fluoro-4-hidroxi-1H-quinolin-2-ona,
- 15 ácido {3-[1-(2-ciclopropiletil)-6-fluoro-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenzo[1,2,4]tiadiazin-7-iloxi}acético,
 2-[3-(7-carbamoilmetoxi-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-ilamino]acetamida,
 6-fluoro-4-hidroxi-3-(7-hidroxi-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-20 1-piridin-4-ilmetil-1H-quinolin-2-ona,
 1-(2-ciclopropiletil)-6-fluoro-4-hidroxi-3-[7-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetoxi)-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il]-1H-quinolin-2-ona,
 6-cloro-4-hidroxi-3-(7-hidroxi-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona,
- 25 {3-[6-cloro-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-iloxi}acetonitrilo,
 2-{3-[6-cloro-4-hidroxi-1-(3-metil-butyl)-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-iloxi}acetamida,
 3-(7-amino-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-6-fluoro-4-hidroxi-30 1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona,
 {3-[6-amino-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-16-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-iloxi}acetonitrilo,
 2-{3-[1-(2-ciclopropiletil)-6-fluoro-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-iloxi}-N,N-dimetilacetamida,

7/26/19
359

2-{3-[1-(2-ciclopropiletil)-6-fluoro-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-iloxi}-N-metilacetamida,
 {3-[4-hidroxi-6-(2-hidroxietilamino)-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-iloxi}acetonitrilo,
 5 1-(2-ciclopropiletil)-3-[1,1-dioxo-7-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etoxi)-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il]-6-fluoro-4-hidroxi-1H-quinolin-2-ona, y
 1-(2-ciclopropiletil)-6-fluoro-4-hidroxi-3-[7-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etoxi)-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il]-1H-quinolin-2-ona,
 o un tautómero de los mismos, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de
 10 los mismos.

8. Una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, o un tautómero del mismo, siendo dicha sal farmacéuticamente aceptable una sal de sodio o una sal de potasio.

15

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, seleccionado entre el grupo compuesto por:

- 1-(2-ciclopropiletil)-6-fluoro-4-hidroxi-3-(7-hidroxi-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-1H-quinolin-2-ona,
 20 {3-[1-(2-ciclopropiletil)-6-fluoro-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-iloxi}acetonitrilo,
 amida del ácido 3-[4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazina-7-carboxílico,
 2-{3-[1-(2-ciclopropiletil)-6-fluoro-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-iloxi}acetamida,
 25 2-[3-(7-carbamoilmetoxi-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metil-butil)-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-6-iloxi]-acetamida,
 1-(2-ciclopropiletil)-3-(1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-6-fluoro-4-hidroxi-1H-quinolin-2-ona,
 30 2-{3-[4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-7-iloxi}acetamida,
 3-{3-[1-(2-ciclopropiletil)-6-fluoro-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-iloxi}propionamida,
 {3-[6-fluoro-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-iloxi}acetonitrilo,
 35

21/3/20
360

- 2-[3-(7-carbamoilmetoxi-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-1-(2-ciclopropil-etil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-6-iloxi]-acetamida,
1-(2-ciclopropil-etil)-3-[1,1-dioxo-7-(tetrazol-5-ilmetoxi)-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il]-6-fluoro-4-hidroxi-1H-quinolin-2-ona,
- 5 2-{3-[1-(2-ciclopropil-etil)-6-fluoro-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-iloxi}-propionamida,
6-amino-3-(7-amino-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona,
{3-[4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-
- 10 dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-7-iloxi}acetonitrilo,
(E)-3-{3-[4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-7-ilo}acrilamida,
6-fluoro-4-hidroxi-3-(7-hidroxi-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona,
- 15 2-{3-[1-(2-ciclopropil-etil)-6-fluoro-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-iloxi}-2-metilpropionamida,
{3-(7-cianometoxi-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metil-butil)-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-6-iloxi}acetonitrilo,
ácido {3-[1-(2-ciclopropiletil)-6-fluoro-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]-
- 20 1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-7-iloxi}acético,
2-[3-(7-carbamoilmetoxi-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-ilamino]acetamida,
6-fluoro-4-hidroxi-3-(7-hidroxi-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-1-piridin-4-ilmetil-1H-quinolin-2-ona,
- 25 1-(2-ciclopropiletil)-6-fluoro-4-hidroxi-3-[7-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetoxi)-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il]-1H-quinolin-2-ona,
6-cloro-4-hidroxi-3-(7-hidroxi-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona,
{3-[6-cloro-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]-1,1-dioxo-
- 30 1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-iloxi}acetonitrilo,
2-{3-[6-cloro-4-hidroxi-1-(3-metil-butil)-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-iloxi}acetamida,
3-(7-amino-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-6-fluoro-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona, y

4/26/1
361

{3-[6-amino-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidro-16-benzo[1,2,4]tiadiazin-7-iloxi} acetonitrilo,

o un tautómero de los mismos, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

5

10. Una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, o un tautómero del mismo, siendo dicha sal farmacéuticamente aceptable una sal de sodio o una sal de potasio.

10

11. Un compuesto seleccionado entre el grupo compuesto por:

3-(1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(2-feniletil)-1H-quinolin-2-ona,

1-(2-cianobencil)-3-(1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1H-quinolin-2-ona,

15

3-(1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-fenilpropil)-1H-quinolin-2-ona,

N-[3-(1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-il]-4-metoxibenzamida,

20

éster etílico del ácido 3-(1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-6-carboxílico,

[2-(4-metoxifenil)etil]amida del ácido 3-[1-(2-ciclopropiletil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazina-7-carboxílico,

4-[3-(1,1-dioxo-1,2-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-2-oxoquinolin-1-il]butiramida,

25

ácido 3-(1,1-dioxo-1,2-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidro-quinolina-7-carboxílico,

7-bromo-3-(1,1-dioxo-1,2-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona,

30

3-(1,1-dioxo-7-fenil-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona,

[3-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-6-il]amida del ácido tiofeno-2-carboxílico,

N-[3-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-6-il]-3-trifluorobenzamida,

7/26/2
362

- N-[3-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-6-il]-3-fluorobenzamida,
- N-[3-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-6-il]-nicotinamida,
- 5 N-[3-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-6-il]acetamida,
- 4-hidroxi-3-(7-yodo-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona,
- éster etílico del ácido 4-[3-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-2-oxo-2H-quinolin-1-il]-butírico,
- 10 ácido 4-[3-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-2-oxo-2H-quinolin-1-il]-butírico,
- ácido [3-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-6-(3-metilbutoxi)-2-oxo-2H-quinolin-1-il]acético,
- 15 3-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-6-yodo-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona,
- 3-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-8-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona,
- dimetilamida del ácido 3-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidro-quinolina-5-carboxílico,
- 20 ácido 3-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidro-quinolina-5-carboxílico,
- 3-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-6-(4-metoxi-benciloxi)-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona,
- 25 1-(2-dimetilamino-etil)-3-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1H-quinolin-2-ona,
- 4-hidroxi-3-(6-metoxi-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona,
- 6-(6-bromo-piridin-2-iloxi)-3-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona,
- 30 3-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(2-hidroxietil)-1H-quinolin-2-ona,
- 3-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-6-(6-metoxi-piridin-2-iloxi)-1-(3-metilbutil)-1H-quinolin-2-ona,

1/263
363

3-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-1-(5-fluoro-2-metil-bencil)-4-hidroxi-1H-quinolin-2-ona, y

3-(1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(2-nitro-bencil)-1H-quinolin-2-ona, o un tautómero de los mismos, o una sal o solvato

5 farmacéuticamente aceptable de los mismos.

12. Una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, o un tautómero del mismo, siendo dicha sal farmacéuticamente aceptable una sal de sodio o una sal de potasio.

10

13. Un método para inhibir un virus que contiene ARN que comprende poner en contacto dicho virus con una cantidad eficaz del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.

15

14. Un método para tratar una infección producida por un virus que contiene ARN, que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo, una cantidad eficaz del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.

20

15. Un método de acuerdo con la reivindicación 14 que comprende tratar una infección por VHC.

16. Un método de acuerdo con la reivindicación 13 o la reivindicación 14, que comprende inhibir el virus de la hepatitis C.

25

17. Un método de acuerdo con la reivindicación 15, en el que dicha infección por VHC es una infección de hepatitis aguda, una infección de hepatitis crónica, un carcinoma hepatocelular o fibrosis hepática.

30

18. Un método de acuerdo con la reivindicación 14, que comprende tratar una infección producida por Dengue, VIH o un picornavirus.

19. Un método de acuerdo con la reivindicación 14, que comprende administrar dicho compuesto en combinación con uno o más agentes seleccionados entre el grupo compuesto por un agente inmunomodulador o un agente antiviral.

35

1/26/94
364

20. Un método de acuerdo con la reivindicación 19, en el que el agente inmunomodulador se selecciona entre el grupo compuesto por interferón alfa, interferón beta, interferón gamma, una citoquina, una vitamina, un suplemento nutricional, un compuesto
5 antioxidante, una vacuna y una vacuna que comprende un antígeno y un adyuvante.

21. Un método de acuerdo con la reivindicación 14, que comprende administrar dicho compuesto en combinación con un interferón.

10 22. Un método de acuerdo con la reivindicación 14, que comprende administrar dicho compuesto en combinación con un agente sin sentido de VHC.

23. Un método de acuerdo con la reivindicación 14, que comprende administrar dicho compuesto en combinación con una inmunoglobulina, un conjugado de péptido-ácido
15 nucleico, un oligonucleótido, una ribozima, un polinucleótido, un agente anti-inflamatorio, un agente proinflamatorio, un antibiótico o un hepatoprotector.

24. Un método para inhibir la replicación del virus de la hepatitis C que comprende inhibir la replicación tanto de la cadena positiva como de la cadena negativa del ARN de VHC,
20 comprendiendo dicho método poner en contacto una célula infectada con dicho virus con una cantidad eficaz del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.

25. Un método para inhibir la replicación del virus de la hepatitis C que comprende inhibir la replicación tanto de la cadena positiva como de la cadena negativa del ARN de VHC,
25 comprendiendo dicho método poner en contacto una célula infectada con dicho virus con una cantidad eficaz del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.

26. El método de acuerdo con la reivindicación 24, en el que dicho compuesto inhibe de una forma sustancialmente igual la replicación de la cadena positiva del ARN de VHC y la
30 replicación de la cadena negativa del ARN de VHC.

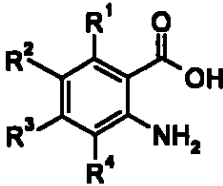
27. El método de acuerdo con la reivindicación 25, en el que dicho compuesto inhibe de una forma sustancialmente igual la replicación de la cadena positiva del ARN de VHC y la replicación de la cadena negativa del ARN de VHC.

35

1/20/5
365

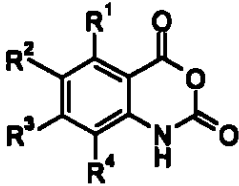
28. Un método para preparar el compuesto de Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende las etapas de:

a) tratar ácido 2-aminobenzoico que tiene la fórmula:

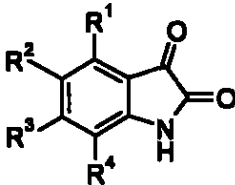


5

con fosgeno o un equivalente de fosgeno para proporcionar una benzo[d][1,3]oxazina que tiene la fórmula:

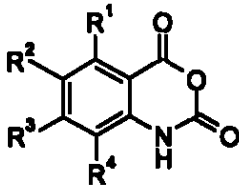


o tratar una indol-2,3-diona que tiene la fórmula:

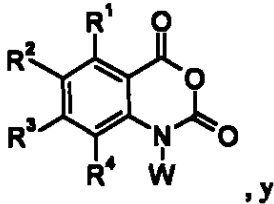


10

con un perácido para proporcionar la benzo[d][1,3]oxazina que tiene la fórmula:

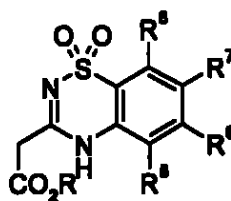


b) convertir la benzo[d][1,3]oxazina en una benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona N-alquilada que tiene la fórmula:



15

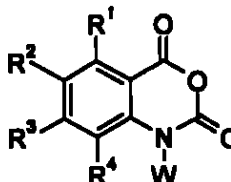
c) acoplar la benzo[d][1,3]oxazina N-alquilada con una tiadiazina que tiene la fórmula:

7/26
366

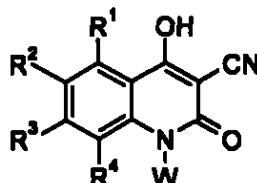
en la que R es alquilo C₁-C₄, para proporcionar el compuesto de Fórmula I.

29. Un método para preparar el compuesto de Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende las etapas de:

a) tratar una benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona que tiene la fórmula:

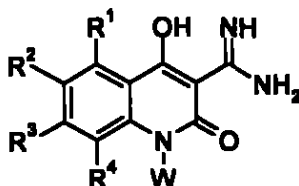


con un cianoacetato para proporcionar una 3-cianoquinolina que tiene la fórmula:



b) tratar la 3-cianoquinolina con una 2-aminobencenosulfonamida para proporcionar el compuesto de Fórmula I,

o convertir la 3-cianoquinolina en una amidina que tiene la fórmula:

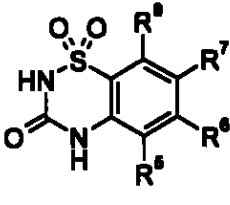


y tratar la amidina con un cloruro de 2-clorobencenosulfonilo para proporcionar el compuesto de Fórmula I.

2/20/9
36

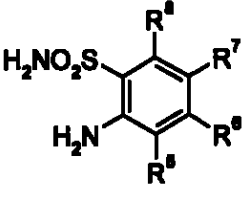
30. Un método para preparar el compuesto de Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende las etapas de:

a) tratar una anilina con isocianato de clorosulfonilo y después con un ácido para proporcionar un compuesto de tiadiazina que tiene la fórmula:

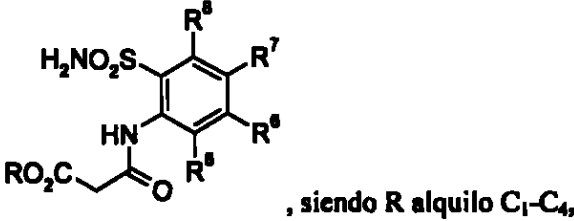


5

b) tratar el compuesto de tiadiazina con un ácido acuoso para proporcionar una 2-aminobencenosulfonamida que tiene la fórmula:

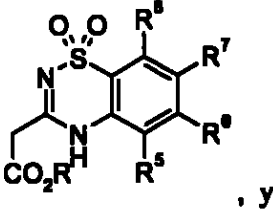


10 c) tratar la 2-aminobencenosulfonamida con cloromalonato de etilo en presencia de una base para proporcionar una amida que tiene la fórmula:



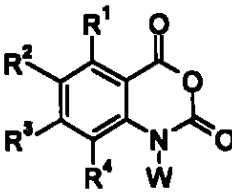
, siendo R alquilo C₁-C₄,

d) tratar la amida con un agente de deshidratación para proporcionar una tiadiazina que tiene la fórmula:



15

e) tratar la tiadiazina con una benzo[d][1,3]oxazina que tiene la fórmula:

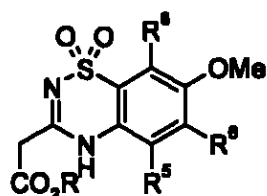


para proporcionar el compuesto de Fórmula I.

7/26/88
268

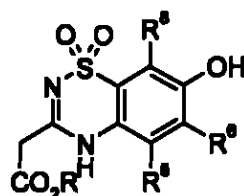
31. Un método para preparar el compuesto de Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende las etapas de:

a) convertir una 7-metoxitiadiazina que tiene la fórmula;

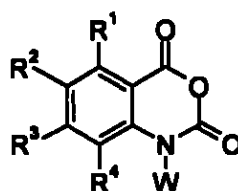


5

en la que R es alquilo C₁-C₄, en un compuesto 7-hidroxi que tiene la fórmula:

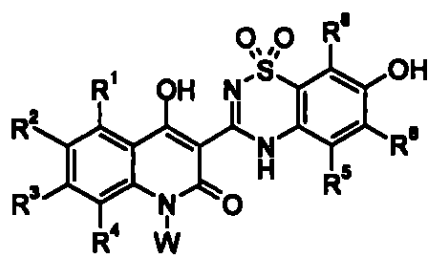


b) tratar el compuesto 7-hidroxi con una benzo[d][1,3]oxazina que tiene la fórmula:

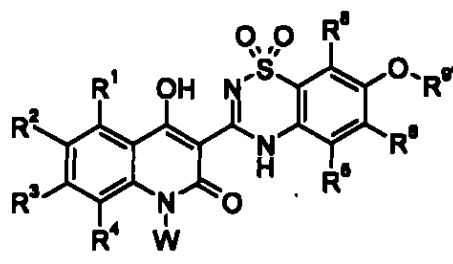


1/269
369

para proporcionar un compuesto que contiene hidroxilo de Fórmula I que tiene la fórmula:



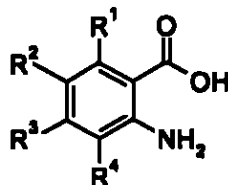
- 5 c) opcionalmente tratar el compuesto que contiene hidroxilo de Fórmula I con un agente para proporcionar un compuesto de Fórmula I que tiene la fórmula:



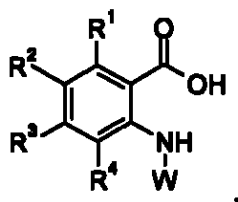
en la que R^9 se define como R^8 , como se ha indicado anteriormente, con la excepción de que R^9 no es H.

- 10 32. Un método para preparar el compuesto de Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende las etapas de:

a) tratar un ácido 2-aminobenzoico que tiene la fórmula:

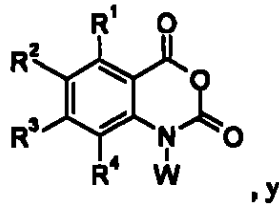


- 15 con un aldehído, que tiene la fórmula W-CO, en presencia de un agente reductor para proporcionar un ácido 2-aminobenzoico N-alquilado que tiene la fórmula:

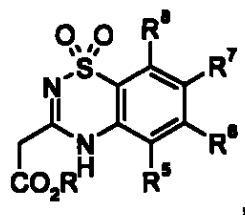


2/370

b) tratar el ácido 2-aminobenzoico N-alquilado con fosgeno o un equivalente de fosgeno para proporcionar una benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona N-alquilada que tiene la fórmula:



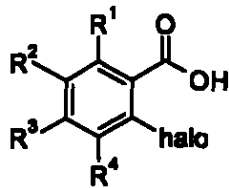
5 c) acoplar la benzo[d][1,3]oxazina N-alquilada con una tiadiazina que tiene la fórmula:



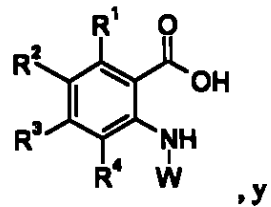
en la que R es alquilo C₁-C₄, para proporcionar el compuesto de Fórmula I.

10 33. Un método para preparar el compuesto de Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende las etapas de:

a) tratar un ácido 2-halobenzoico que tiene la fórmula :



15 en la que el halógeno es bromo o cloro, con una amina N-sustituida, que tiene la fórmula W-NH, en presencia de un catalizador de cobre para formar un ácido 2-aminobenzoico N-alquilado que tiene la fórmula:



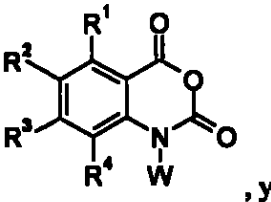
b) convertir el ácido 2-aminobenzoico N-alquilado en el compuesto de Fórmula I.

20

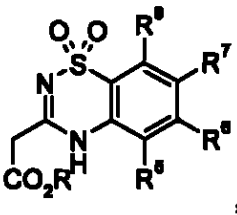
1/371
321

34. El método I de acuerdo con la reivindicación 33, que comprende además las etapas de:

a) tratar el ácido 2-aminobenzoico N-alquilado con fosgeno o un equivalente de fosgeno para proporcionar una benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona N-alquilada que tiene la fórmula:



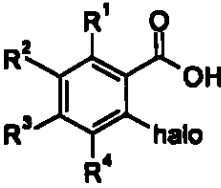
b) acoplar la benzo[d][1,3]oxazina N-alquilada con una tiadiazina que tiene la fórmula:



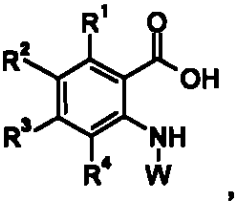
10 en la que R es alquilo C₁-C₄, para proporcionar el compuesto de fórmula I.

35. Un método para preparar el compuesto de Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende las etapas de:

a) tratar un ácido 2-halobenzoico que tiene la fórmula:



15 en la que el halógeno es bromo o cloro, con una amina N-sustituida, que tiene la fórmula W-NH, en presencia de un catalizador para formar un ácido 2-aminobenzoico N-alquilado que tiene la fórmula:

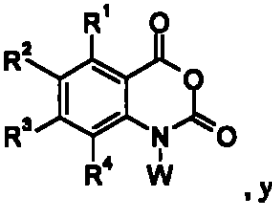


20

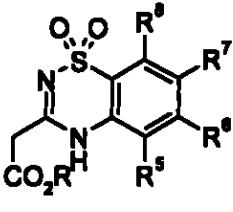
2/3/22
372

b) tratar el ácido 2-aminobenzoico N-alquilado con fosgeno o un equivalente de fosgeno para proporcionar una benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona N-alquilada que tiene la fórmula:

5



c) acoplar la benzo[d][1,3]oxazina N-alquilada con una tiadiazina que tiene la fórmula:



en la que R es alquilo C₁-C₄, para proporcionar el compuesto de Fórmula I.

10

36. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 28-35 que comprende además la etapa de tratar el compuesto de Fórmula I con una base para proporcionar la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de Fórmula I.

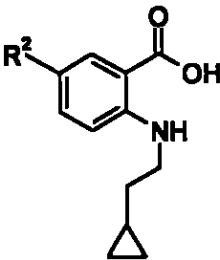
15

37. El método de acuerdo con la reivindicación 36, en el que dicha base es hidróxido sódico o hidróxido potásico.

38. El método de acuerdo con la reivindicación 36, en el que dicha sal farmacéuticamente aceptable es una sal de sodio o una sal de potasio.

20

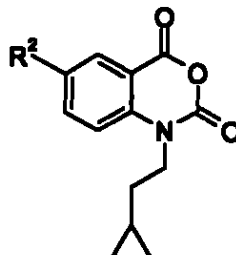
39. Un compuesto que tiene la fórmula:



2023
373

- 5 en la que R^2 es hidrógeno, halógeno, $-OR^b$, $-NHR^b$, NO_2 , siendo R^b H o alquilo C_1-C_2 , estando el alquilo C_1-C_2 opcionalmente sin sustituir o sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo compuesto por ciano, $-OH$, $-CO_2H$, $-CONH_2$, $-C(O)O$ alquilo C_1-C_2 , $-CONH$ (alquilo C_1-C_2), y un heteroarilo monocíclico sin sustituir, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

40. Un compuesto que tiene la fórmula:



- 10 en la que R^2 es hidrógeno, halógeno, $-OR^b$, $-NHR^b$, NO_2 , siendo R^b H o alquilo C_1-C_2 , estando el alquilo C_1-C_2 opcionalmente sin sustituir o sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo compuesto por ciano, $-OH$, $-CO_2H$, $-CONH_2$, $-C(O)O$ alquilo C_1-C_2 , $-CONH$ (alquilo C_1-C_2), y un heteroarilo monocíclico sin sustituir, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

15

41. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 39 o la reivindicación 40, en el que R^2 es fluoro.

20

42. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste de:

- 1-fenil-1*H*-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona, 1-(2-cianobencil)-1*H*-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona, 1-(3-fenilpropil)-1*H*-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona, 1-ciclopropilmetil-1*H*-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona, 1-(3-metilbutil)-6-nitrobenzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona, 6-cloro-1-(3-metilbutil)benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona, 6-bromo-1-(3-metilbutil)-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona, 6-metoxi-(3-metilbutil)benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona, 1-but-3-enil-1*H*-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona, 1-ciclohexilmetil-1*H*-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona, 1-(3-metilbut-2-enil)-1*H*-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona, 1-(3-metilbutil)-6-metilbenzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona, 1-(3-metilbutil)-6-fluorobenzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona, 1-(3-metilbutil)-5-fluorobenzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona, 1-(3-metilbutil)-6,7-difluorobenzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona, 1-(3-metilbutil)-7-
- 25
- 30

9/3/11
3X

- fluorobenzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona, 1-(4,4,4-trifluorobutil)-1*H*-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona, 3-ciano-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-1*H*-quinolin-2-ona, 4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamidina, 1-pent-4-inil-1*H*-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona, (7-bromo-1,1-dioxo-1,2-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)acetato de metilo, 8-bromo-2-isobutoxibenczo[d][1,3]oxazin-4-ona, 1-ciclopropilmetil-1*H*-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona, 1-(3-metilbutil)-5-metilbenzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona, 1-(3-metilbutil)-5-clorobenzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona, 5-bromo-2*H*-3,1-benzoxazina-1-(3-metilbutil)-2,4-diona, 7-bromo-2*H*-3,1-benzoxazina-1-(3-metilbutil)-2,4-diona, 4-(6-metoxibenczo[d][1,3]oxazina-2,4-diona-1-il)butironitrilo, 1-butin-3-il-1*H*-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona, 1-(3,3-dimetilbutil)-1*H*-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona, 1-(2-ciclopropiletil)-1*H*-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona, 3-ciano-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-1*H*-quinolin-2-ona, 1-(2-metiltio)etil-1*H*-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona, 1-(2-metiltio)propil-1*H*-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona, 1-(3-furanilmetil)etil-1*H*-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona, 1-[2-(2-tienil)]etil-1*H*-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona, 1-[2-(3-tienil)]etil-1*H*-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona, 1-(2-ciclopropiletil)-6-fluorobenzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona, 6-(*tert*-butil-dimetilsilani)oxi)-1-(2-ciclopropiletil)-1*H*-benzo[d]oxazina-2,4-diona, 3-ciano-1-(2-ciclopropiletil)-4-hidroxi-1*H*-quinolin-2-ona, éster etílico del ácido (7-iodo-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-acético, 1-(3,3-dimetilbutil)-6-nitrobenzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona, 3-(1,1-dioxo-7-iodo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-6-nitro-1*H*-quinolin-2-ona, amida del ácido 3-[4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-6-nitro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazina-7-carboxílico, 1-(tetrahidrofuran-3-ilmetil)-1*H*-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona, 6-iodo-1-(3-metilbutil)-1*H*-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona, 1-(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-1*H*-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona, 1-(3-metilpentil)-1*H*-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona, 4-hidroxi-3-(7-iodo-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-1-(3-metilbutil)-1*H*-quinolin-2-ona, 5,6-dimetoxi-1-(3-metilbutil)-1*H*-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona, 4-metil-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-ona, éster etílico del ácido *N*-metil-*N*-(2-sulfamoilfenil)malonámico, éster etílico del ácido (4-metil-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il) acético, éster etílico del ácido 3-(1,1-dioxo-7-metil-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-acético, 1-(4-nitrobencil)-1*H*-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona, 1-(6-aminopiridin-3-ilmetil)-1*H*-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona, 1-(4-bromobencil)-1*H*-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona, 1-(3-bromobencil)-1*H*-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona, 7-metoxi-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-ona, éster etílico del ácido *N*-(4-metoxi-2-sulfamoilfenil)malónico, éster etílico del ácido (7-metoxi-

2/3/5
375

- 1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-acético, 1-(2-ciclopropiletil)-3-(1,1-Dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-7-iodo-3-il)-6-fluoro-4-hidroxi-1H-quinolin-2-ona, éter etílico del ácido (7-hidroxi-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)acético, 1-[(2-metilciclopropil)metil] -1*H*-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona, 1-[(2-metilciclopropil)metil] -1*H*-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona, 4,6-dihidroxi-3-(7-metoxi-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-1-(3-metil-butil)-1*H*-quinolin-2-ona, 1-(2-ciclopropil-etil)-4,6-dihidroxi-3-(7-hidroxi-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-1*H*-quinolin-2-ona, 6-amino-1-(3-metilbutil)-1*H*-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona, 6-amino-4-hidroxi-3-(7-metoxi-1,1-dioxo-1,2-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)- 1-(3-metilbutil)-1*H*-quinolin-2-ona, 6-amino-4-hidroxi-3-(7-hidroxi-1,1-dioxo-1,2-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)- 1-(3-metilbutil)-1*H*-quinolin-2-ona, and 1-(3-nitrobencil) -1*H*-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona, 1-[(2-metilpiridin-4il)metil]-1*H*-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona, o un tautómero de los mismos, o una sal o solvato farmacéuticamente de los mismos.

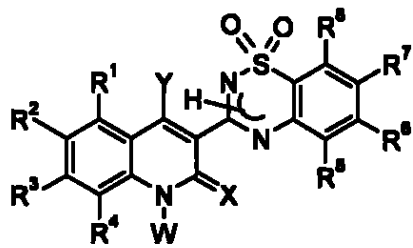
15

1/276
376

RESUMEN

Se describen compuestos útiles como antiinfecciosos contra VHC que tienen la fórmula:

5



en la que las variables de la fórmula son como se describen en este documento. También se describen métodos para fabricar y usar dichos compuestos.

10

37 1/227

EN LA OFICINA INTERNACIONAL BUREAU

Solicitud Internacional No.: PCT/US02/18491
Fecha de presentación Internacional: Junio 7, 2002
5 Fecha de Prioridad Reivindicada: Junio 7, 2001, Octubre 29, 2001
Solicitante: SmithKline Beecham Corporation
Doping Chai et al. (para US)
Titulo de la invención: NUEVOS AGENTES
ANTIINFECCIOSOS
10 Fecha: Diciembre 12, 2002

En la Oficina Internacional de la WIPO
34 Chemin des Colombettes
1211 Geneva 20
15 Suiza

**CARTA PARA CORRECCIONES DE LAS REIVINDICACIONES
BAJO EL ARTÍCULO 19 DEL PCT**

20 Señores:

El solicitante somete adjunto once (11) hojas que reemplazan las numeradas 167-177 a reemplazar las páginas numeradas 167-177, originalmente presentadas para la solicitud.

25

Con respecto a las reivindicaciones que aparecen en la solicitud internacional basadas en las hojas reemplazadas aquí, y de acuerdo con la sección PCT 205:

- 30 i) reivindicaciones 21 y 22 están sin modificaciones
ii) reivindicaciones originales 23-42 han sido reenumeradas como nuevas reivindicaciones 25-44; y
iii) reivindicaciones 23-24 son nuevas.

29/3/10

Soporte de las nuevas reivindicaciones 23 y 24 pueden ser encontradas en la descripción página 26, líneas 6-10.

Respetuosamente,

5

Kathry L. Sieburth
Agente del Solicitante

10 GLAXOSMITHKLINE
Corporate Intellectual Property –UW 2220
P.O. Box 1539
King of Prussia, PA 19406-0939
Tel.: (610) 270-5012
15 Fax : (610) 270-5090

37a 1/299

21. Un método de acuerdo con la reivindicación 14, que comprende administrar dicho compuesto en combinación con un interferón.

5 22. Un método de acuerdo con la reivindicación 14, que comprende administrar dicho compuesto en combinación con un interferón y ribavirina.

23. Un método de acuerdo con la reivindicación 14, que comprende administrar dicho compuesto en combinación con un interferón y levovirina.

10

24. Un método de acuerdo con la reivindicación 14, que comprende administrar dicho compuesto en combinación con un agente sin sentido de VHC.

15 25. Un método de acuerdo con la reivindicación 14, que comprende administrar dicho compuesto en combinación con una inmunoglobulina, un conjugado de péptido-ácido nucleico, un oligonucleótido, una ribozima, un polinucleótido, un agente anti-inflamatorio, un agente proinflamatorio, un antibiótico o un hepatoprotector.

20 26. Un método para inhibir la replicación del virus de la hepatitis C que comprende inhibir la replicación tanto de la cadena positiva como de la cadena negativa del ARN de VHC, comprendiendo dicho método poner en contacto una célula infectada con dicho virus con una cantidad eficaz del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.

25 27. Un método para inhibir la replicación del virus de la hepatitis C que comprende inhibir la replicación tanto de la cadena positiva como de la cadena negativa del ARN de VHC, comprendiendo dicho método poner en contacto una célula infectada con dicho virus con una cantidad eficaz del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.

30

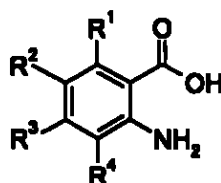
4380
380

28. El método de acuerdo con la reivindicación 26, en el que dicho compuesto inhibe de una forma sustancialmente igual la replicación de la cadena positiva del ARN de VHC y la replicación de la cadena negativa del ARN de VHC.

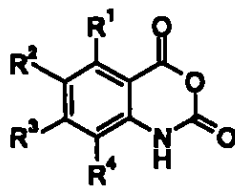
5 29. El método de acuerdo con la reivindicación 27, en el que dicho compuesto inhibe de una forma sustancialmente igual la replicación de la cadena positiva del ARN de VHC y la replicación de la cadena negativa del ARN de VHC.

10 30. Un método para preparar el compuesto de Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende las etapas de:

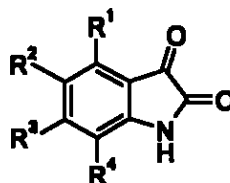
a) tratar ácido 2-aminobenzoico que tiene la fórmula:



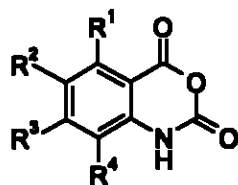
15 con fosgeno o un equivalente de fosgeno para proporcionar una benzo[d][1,3]oxazina que tiene la fórmula:



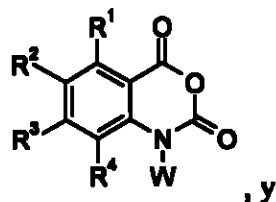
o tratar una indol-2,3-diona que tiene la fórmula:



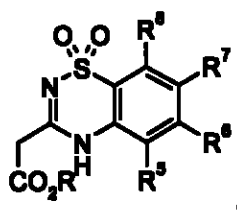
20 con un perácido para proporcionar la benzo[d][1,3]oxazina que tiene la fórmula:



b) convertir la benzo[d][1,3]oxazina en una benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona N-alquilada que tiene la fórmula:



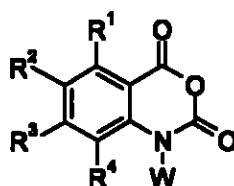
5 c) acoplar la benzo[d][1,3]oxazina N-alquilada con una tiadiazina que tiene la fórmula:



en la que R es alquilo C₁-C₄, para proporcionar el compuesto de Fórmula I.

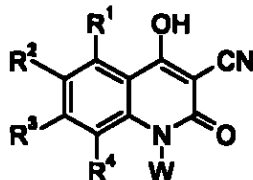
10 31. Un método para preparar el compuesto de Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende las etapas de:

a) tratar una benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona que tiene la fórmula:



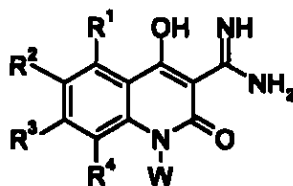
4/382
382

con un cianoacetato para proporcionar una 3-cianoquinolina que tiene la fórmula:



5 b) tratar la 3-cianoquinolina con una 2-aminobencenosulfonamida para proporcionar el compuesto de Fórmula I,

o convertir la 3-cianoquinolina en una amidina que tiene la fórmula:

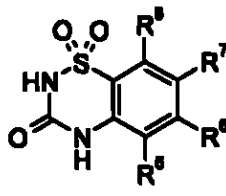


y tratar la amidina con un cloruro de 2-clorobencenosulfonilo para proporcionar el compuesto de Fórmula I.

10

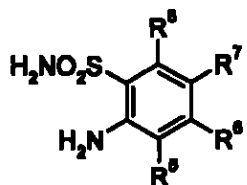
32. Un método para preparar el compuesto de Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende las etapas de:

a) tratar una anilina con isocianato de clorosulfonilo y después con un ácido para proporcionar un compuesto de tiadiazina que tiene la fórmula:



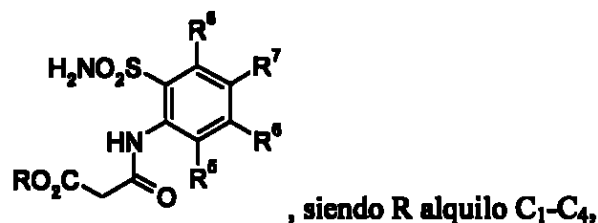
15

b) tratar el compuesto de tiadiazina con un ácido acuoso para proporcionar una 2-aminobencenosulfonamida que tiene la fórmula:

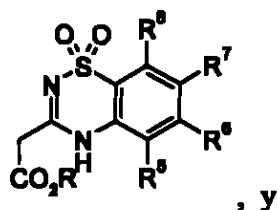


1/283
383

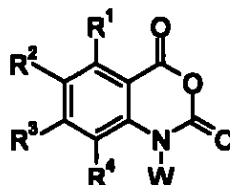
c) tratar la 2-aminobencenosulfonamida con cloromalonato de etilo en presencia de una base para proporcionar una amida que tiene la fórmula:



5 d) tratar la amida con un agente de deshidratación para proporcionar una tiadiazina que tiene la fórmula:



e) tratar la tiadiazina con una benzo[d][1,3]oxazina que tiene la fórmula:

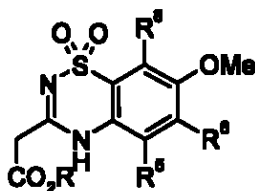


para proporcionar el compuesto de Fórmula I.

10

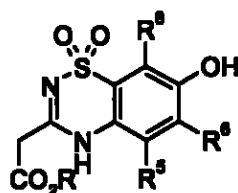
33. Un método para preparar el compuesto de Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende las etapas de:

a) convertir una 7-metoxitiadiazina que tiene la fórmula;

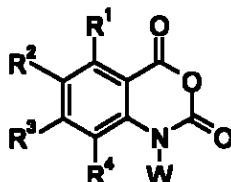


15

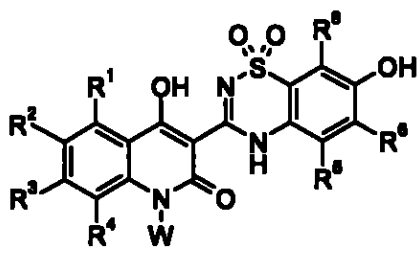
en la que R es alquilo C₁-C₄, en un compuesto 7-hidroxi que tiene la fórmula:

1b501
304

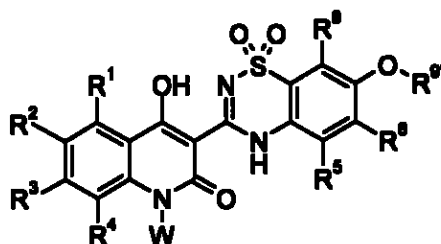
b) tratar el compuesto 7-hidroxi con una benzo[*d*][1,3]oxazina que tiene la fórmula:



5 para proporcionar un compuesto que contiene hidroxi de Fórmula I que tiene la fórmula:



c) opcionalmente tratar el compuesto que contiene hidroxi de Fórmula I con un agente para proporcionar un compuesto de Fórmula I que tiene la fórmula:



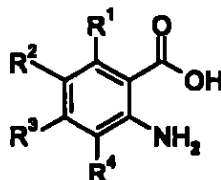
10

en la que R^7 se define como R^9 , como se ha indicado anteriormente, con la excepción de que R^7 no es H.

1/285.
385

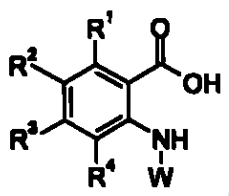
34. Un método para preparar el compuesto de Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende las etapas de:

a) tratar un ácido 2-aminobenzoico que tiene la fórmula:

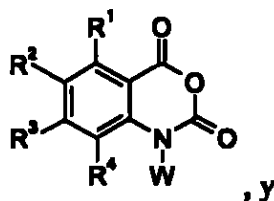


5

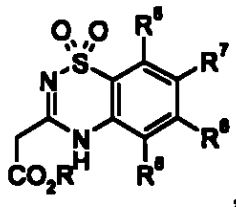
con un aldehído, que tiene la fórmula W-CO, en presencia de un agente reductor para proporcionar un ácido 2-aminobenzoico N-alquilado que tiene la fórmula:



b) tratar el ácido 2-aminobenzoico N-alquilado con fosgeno o un equivalente de fosgeno para proporcionar una benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona N-alquilada que tiene la fórmula:



c) acoplar la benzo[d][1,3]oxazina N-alquilada con una tiadiazina que tiene la fórmula:

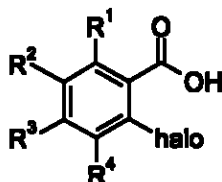


15

en la que R es alquilo C₁-C₄, para proporcionar el compuesto de Fórmula I.

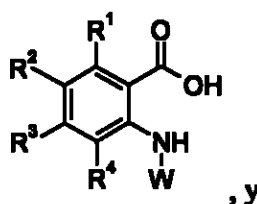
35. Un método para preparar el compuesto de Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende las etapas de:

a) tratar un ácido 2-halobenzoico que tiene la fórmula :



5

en la que el halógeno es bromo o cloro, con una amina N-sustituida, que tiene la fórmula W-NH, en presencia de un catalizador de cobre para formar un ácido 2-aminobenzoico N-alquilado que tiene la fórmula:



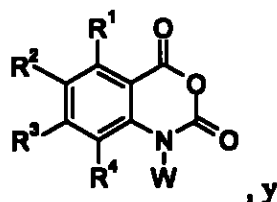
10

b) convertir el ácido 2-aminobenzoico N-alquilado en el compuesto de Fórmula I.

36. El método I de acuerdo con la reivindicación 33, que comprende además las etapas de:

15

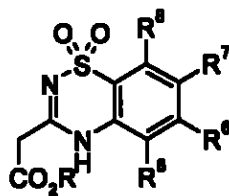
a) tratar el ácido 2-aminobenzoico N-alquilado con fosgeno o un equivalente de fosgeno para proporcionar una benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona N-alquilada que tiene la fórmula:



b) acoplar la benzo[d][1,3]oxazina N-alquilada con una tiadiazina que tiene la fórmula:

20

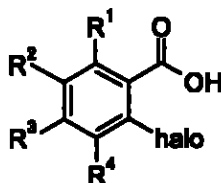
357 1/201



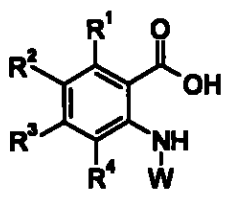
en la que R es alquilo C₁-C₄, para proporcionar el compuesto de fórmula I.

37. Un método para preparar el compuesto de Fórmula I de acuerdo con la
5 reivindicación 1, que comprende las etapas de:

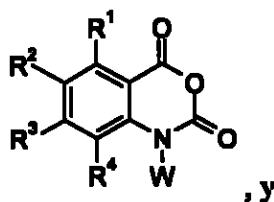
a) tratar un ácido 2-halobenzoico que tiene la fórmula:



10 en la que el halógeno es bromo o cloro, con una amina N-sustituida, que tiene la
fórmula W-NH, en presencia de un catalizador para formar un ácido 2-aminobenzoico
N-alquilado que tiene la fórmula:

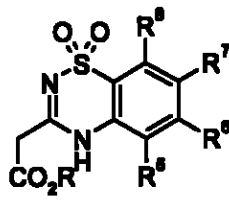


15 b) tratar el ácido 2-aminobenzoico N-alquilado con fosgeno o un equivalente
de fosgeno para proporcionar una benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona N-alquilada que tiene
la fórmula:



308 1/308

c) acoplar la benzo[d][1,3]oxazina N-alquilada con una tiadiazina que tiene la fórmula:



en la que R es alquilo C₁-C₄, para proporcionar el compuesto de Fórmula I.

5

38. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 30-37 que comprende además la etapa de tratar el compuesto de Fórmula I con una base para proporcionar la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de Fórmula I.

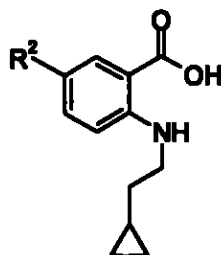
10

39. El método de acuerdo con la reivindicación 38, en el que dicha base es hidróxido sódico o hidróxido potásico.

40. El método de acuerdo con la reivindicación 38, en el que dicha sal farmacéuticamente aceptable es una sal de sodio o una sal de potasio.

15

41. Un compuesto que tiene la fórmula:

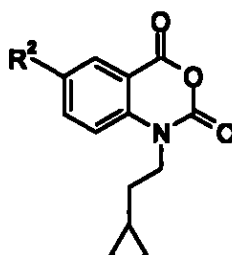


20 en la que R² es hidrógeno, halógeno, -OR^b, -NHR^b, NO₂, siendo R^b H o alquilo C₁-C₂, estando el alquilo C₁-C₂ opcionalmente sin sustituir o sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo compuesto por ciano, -OH, -CO₂H, -CONH₂,

-C(O)Oalquilo C₁-C₂, -CONH(alquilo C₁-C₂), y un heteroarilo monocíclico sin sustituir, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

42. Un compuesto que tiene la fórmula:

5



en la que R² es hidrógeno, halógeno, -OR^v, -NHR^v, NO₂, siendo R^v H o alquilo C₁-C₂, estando el alquilo C₁-C₂ opcionalmente sin sustituir o sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo compuesto por ciano, -OH, -CO₂H, -CONH₂,
 10 -C(O)Oalquilo C₁-C₂, -CONH(alquilo C₁-C₂), y un heteroarilo monocíclico sin sustituir, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

43. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 41 o la reivindicación 42, en el que R² es fluoro.

15

44. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste de:
 1-fenetil-1*H*-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona, 1-(2-cianobencil)-1*H*-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona, 1-(3-fenilpropil)-1*H*-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona,
 1-ciclopropilmetil-1*H*-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona, 1-(3-metilbutil)-6-nitrobenzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona, 6-cloro-1-(3-metilbutil)benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona, 6-bromo-1-(3-metilbutil)-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona, 6-metoxi-(3-metilbutil)benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona, 1-but-3-enil-1*H*-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona, 1-ciclohexilmetil-1*H*-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona, 1-(3-metilbut-2-enil)-1*H*-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona, 1-(3-metilbutil)-6-metilbenzo[d][1,3]oxazina-
 20 2,4-diona, 1-(3-metilbutil)-6-fluorobenzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona, 1-(3-metilbutil)-5-

25

- fluorobenzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona, 1-(3-metilbutil)-6,7-
 difluorobenzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona, 1-(3-metilbutil)-7-
 fluorobenzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona, 1-(4,4,4-trifluorobutil)-1*H*-benzo[d]
 [[1,3]oxazina-2,4-diona, 3-ciano-4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-1*H*-quinolin-2-ona, 4-
 5 hidroxi-1-(3-metilbutil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamidina, 1-pent-4-inil-
 1*H*-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona, (7-bromo-1,1-dioxo-1,2-
 dihidrobenzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)acetato de metilo, 8-bromo-2-
 isobutoxibenzo[d][1,3]oxazin-4-ona, 1-ciclopropilmetil-1*H*-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-
 diona, 1-(3-metilbutil)-5-metilbenzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona, 1-(3-metilbutil)-5-
 10 clorobenzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona, 5-bromo-2*H*-3,1-benzoxazina-1-(3-metilbutil)-
 2,4-diona, 7-bromo-2*H*-3,1-benzoxazina-1-(3-metilbutil)-2,4-diona, 4-(6-
 metoxibenzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona-1-il)butironitrilo, 1-butin-3-il-1*H*-benzo[d]
 [[1,3]oxazina-2,4-diona, 1-(3,3-dimetilbutil)-1*H*-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona,
 1-(2-ciclopropiletil)-1*H*-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona, 3-ciano-4-hidroxi-1-(3-
 15 metilbutil)-1*H*-quinolin-2-ona, 1-(2-metiltio)etil-1*H*-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona,
 1-(2-metiltio)propil-1*H*-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona, 1-(3-furanilmetil)metil-1*H*-
 benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona, 1-[2-(2-tienil)]etil-1*H*-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-
 diona, 1-[2-(3-tienil)]etil-1*H*-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona, 1-(2-ciclopropiletil)-6-
 fluorobenzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona, 6-(*terc*-butil-dimetilsilaniloxi)-1-(2-
 20 ciclopropiletil)-1*H*-benzo[d]oxazina-2,4-diona, 3-ciano-1-(2-ciclopropiletil)-4-hidroxi-
 1*H*-quinolin-2-ona, éster etílico del ácido (7-iodo-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-
 benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-acético, 1-(3,3-dimetilbutil)-6-nitrobenzo[d][1,3]oxazina-
 2,4-diona, 3-(1,1-dioxo-7-iodo-1,4-dihidrobenzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-4-hidroxi-1-(3-
 metilbutil)-6-nitro-1*H*-quinolin-2-ona, amida del ácido 3-[4-hidroxi-1-(3-metilbutil)-6-
 25 nitro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il]-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenzo[1,2,4]tiadiazina-7-
 carboxílico, 1-(tetrahidrofuran-3-ilmetil)-1*H*-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona, 6-iodo-
 1-(3-metilbutil)-1*H*-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona, 1-(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-1*H*-
 benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona, 1-(3-metilpentil)-1*H*-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona,
 4-hidroxi-3-(7-iodo-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-1-(3-metilbutil)-
 30 1*H*-quinolin-2-ona, 5,6-dimetoxi-1-(3-metil-butil)-1*H*-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona,

3a/1241

- 4-metil-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-ona, éster etílico del ácido *N*-metil-*N*-(2-sulfamoilfenil)malonámico, éster etílico del ácido (4-metil-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il) acético, éster etílico del ácido 3-(1,1-dioxo-7-metil-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-acético, 1-(4-nitrobencil) -1*H*-benzo[d]
- 5][1,3]oxazina-2,4-diona, 1-(6-aminopiridin-3-ilmetil)-1*H*-benzo[d]][1,3]oxazina-2,4-diona, 1-(4-bromobencil) -1*H*-benzo[d]][1,3]oxazina-2,4-diona, 1-(3-bromobencil) -1*H*-benzo[d]][1,3]oxazina-2,4-diona, 7-metoxi-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-ona, éster etílico del ácido *N*-(4-metoxi-2-sulfamoilfenil)malónico, éster etílico del ácido (7-metoxi-1,1-dioxo-1,4-
- 10 dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-acético, 1-(2-ciclopropiletil)-3-(1,1-Dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-7-iodo-3-il)-6-fluoro-4-hidroxi-1*H*-quinolin-2-ona, éter etílico del ácido (7-hidroxi-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)acético, 1-([(2-metilciclopropil)metil] -1*H*-benzo[d]][1,3]oxazina-2,4-diona, 1-([(2-metilciclopropil)metil] -1*H*-benzo[d]][1,3]oxazina-2,4-diona, 4,6-dihidroxi-3-(7-
- 15 metoxi-1,1-dioxo-1,4-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-1-(3-metil-butil)-1*H*-quinolin-2-ona, 1-(2-ciclopropil-etil)-4,6-dihidroxi-3-(7-hidroxi-1,1-dioxo-1,4-dihidro-1-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-1*H*-quinolin-2-ona, 6-amino-1-(3-metilbutil)-1*H*-benzo[d]][1,3]oxazina-2,4-diona, 6-amino-4-hidroxi-3-(7-metoxi-1,1-dioxo-1,2-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)- 1-(3-metilbutil)-1*H*-quinolin-2-ona, 6-amino-4-
- 20 hidroxi-3-(7-hidroxi-1,1-dioxo-1,2-dihidrobenczo[1,2,4]tiadiazin-3-il)- 1-(3-metilbutil)-1*H*-quinolin-2-ona, and 1-(3-nitrobencil) -1*H*-benzo[d]][1,3]oxazina-2,4-diona, 1-[(2-metilpiridin-4il)metil]-1*H*-benzo[d]][1,3]oxazina-2,4-diona, o un tautómero de los mismos, o una sal o solvato farmacéuticamente de los mismos.

302 1/22

IN THE INTERNATIONAL BUREAU

International Application No.: PCT/US02/18491
International Filing Date: 07 June 2002
Priority Dates Claimed: 07 June 2001, October 29, 2001
Applicant: SmithKline Beecham Corporation
Deping Chai et al. (for US)
Title of Invention: NOVEL ANTI-INFECTIVES
Date: December 16, 2002

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20
Switzerland

LETTER FOR PCT ARTICLE 19 AMENDMENT OF CLAIMS

Sirs:

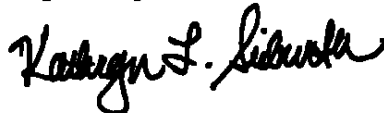
Applicant submits herewith eleven (11) replacement sheets numbered 167-177 to replace sheets numbered 167-177, originally filed for this application.

With respect to the claims appearing in the international application based on the replacement sheets submitted herewith, and in accordance with PCT Section 205:

- (i) claims 21 and 22 are unchanged;
 - (ii) original claims 23-42 have been re-numbered as new claims 25-44;
- and
- (iii) claims 23 and 24 are new.

Support for new claims 23 and 24 may be found in the specification at page 26, lines 6-10.

Respectfully submitted,



Kathryn L. Sieburth
Agent for Applicant

GLAXOSMITHKLINE
Corporate Intellectual Property - UW2220
P.O. Box 1539
King of Prussia, PA 19406-0939
Phone (610) 270-5012
Facsimile (610) 270-5090

a:\kline\p51283\article 19 amendment.doc

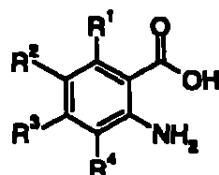
3a3 123

21. A method according to claim 14 comprising administering said compound in combination with an interferon.
22. A method according to claim 14 comprising administering said compound in combination with an interferon and ribavirin.
23. A method according to claim 14 comprising administering said compound in combination with an interferon and levovirin.
24. A method according to claim 14 comprising administering said compound in combination with an HCV antisense agent.
25. A method according to claim 14 comprising administering said compound in combination with an immunoglobulin, a peptide-nucleic acid conjugate, an oligonucleotide, a ribozyme, a polynucleotide, an anti-inflammatory agent, a pro-inflammatory agent, an antibiotic or a hepatoprotectant.
26. A method for inhibiting replication of hepatitis C virus comprising inhibiting replication of both positive and negative strand HCV-RNA, said method comprising contacting a cell infected with said virus with an effective amount of the compound according to any one of claims 1 to 12.
27. A method of treating infection caused by hepatitis C virus comprising inhibiting replication of both positive and negative strand HCV-RNA, said method comprising administering to a subject in need thereof an effective amount of the compound according to any one of claims 1 to 10.
28. The method according to claim 26, wherein said compound substantially equally inhibits positive strand HCV-RNA replication and negative strand HCV-RNA replication.
29. The method according to claim 27, wherein said compound substantially equally inhibits positive strand HCV-RNA replication and negative strand HCV-RNA replication.

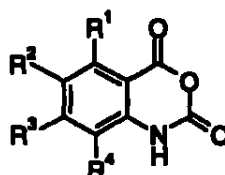
304 1724

30. A method of preparing the compound of Formula I according to claim 1 comprising the steps of:

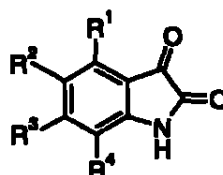
a) treating a 2-aminobenzoic acid having the formula :



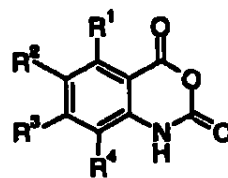
5 with phosgene or a phosgene equivalent to provide a benzo[d][1,3]oxazine having the formula:



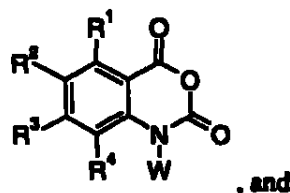
or treating an indole-2,3-dione having the formula:



10 with a peracid to provide the benzo[d][1,3]oxazine having the formula:

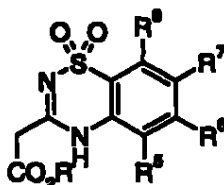


b) converting the benzo[d][1,3]oxazine to an N-alkylated benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione having the formula:



395
1/295

c) coupling the N-alkylated benzo[d][1,3]oxazine with a thiadiazine having the formula:

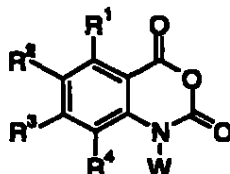


where R is C₁-C₄ alkyl, to provide the compound of Formula I.

5

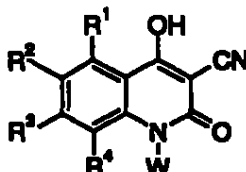
31. A method of preparing the compound of Formula I according to claim 1 comprising the steps of:

a) treating a benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione having the formula:



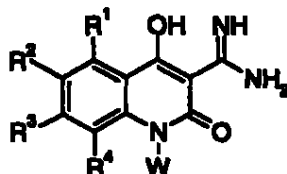
10

with a cyanoacetate to provide a 3-cyanoquinoline having the formula:



b) treating the 3-cyanoquinoline with a 2-aminobenzenesulfonamide to provide the compound of Formula I,

or converting the 3-cyanoquinoline to an amidine having the formula:



15

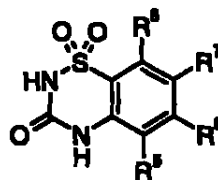
and treating the amidine with a 2-chlorobenzenesulfonyl chloride to provide the compound of Formula I.

396
#216

P51283

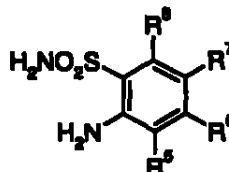
32. A method of preparing the compound of Formula I according to claim 1 comprising the steps of:

a) treating an aniline with chlorosulfonylisocyanate then an acid to provide a thiadiazine compound having the formula:

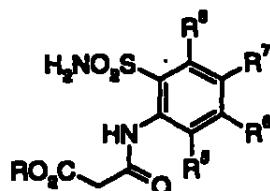


5

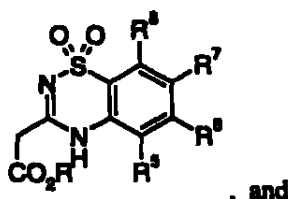
b) treating the thiadiazine compound with an aqueous acid to provide a 2-aminobenzenesulfonamide having the formula:



c) treating the 2-aminobenzenesulfonamide with ethyl chloromalonate in the presence of a base to provide an amide having the formula:

, where R is C₁-C₄ alkyl,

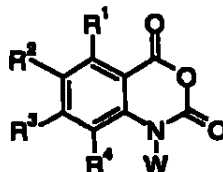
d) treating the amide with a dehydrating agent to provide a thiadiazines having the formula:



, and

15

e) treating the thiadiazine with a benzo[d][1,3]oxazine having the formula:

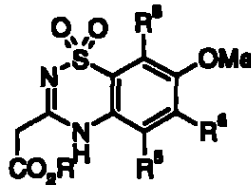


to provide the compound of Formula I.

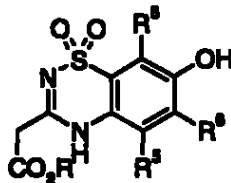
3a7
H27

33. A method of preparing the compound of Formula I according to claim 1 comprising the steps of:

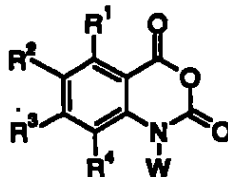
a) converting a 7-methoxythiadiazine having the formula:



5 where R is C₁-C₄ alkyl, to a 7-hydroxy compound having the formula:

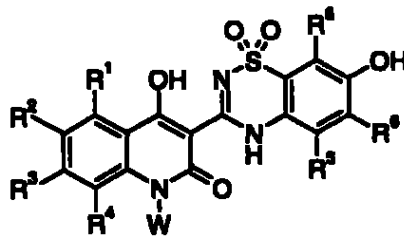


b) treating the 7-hydroxy compound with a benzo[d][1,3]oxazine having the formula:

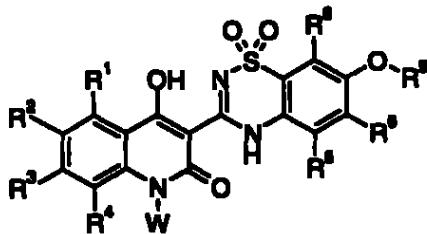


10

to provide a hydroxy-containing compound of Formula I having the formula:



c) optionally treating the hydroxy-containing compound of Formula I with an agent to provide a compound of Formula I having the formula:

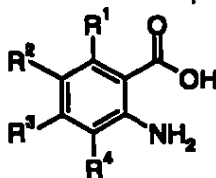


15

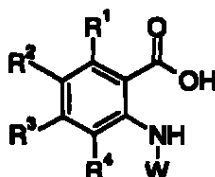
where R' is defined as R, above, except that R' is not H.

34. A method of preparing the compound of Formula I according to claim 1 comprising the steps of:

5

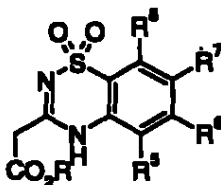


10

O=C1OC(=O)N(W)c2cc(R1)c(R2)c(R3)c(R4)c21

and

15



where R is C₁-C₄ alkyl, to provide the compound of Formula I.

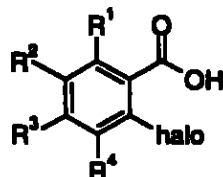
399
1/299

SUBSTITUTE SHEET

P51283

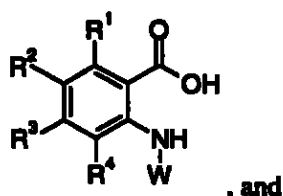
35. A method of preparing the compound of Formula I according to claim 1 comprising the steps of:

a) treating a 2-halobenzoic acid having the formula :



5

where the halogen is bromine or chlorine, with an N-substituted amine, having the formula W-NH, in the presence of a copper catalyst to form an N-alkylated 2-aminobenzoic acid having the formula:

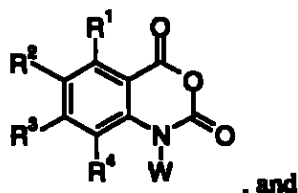


10

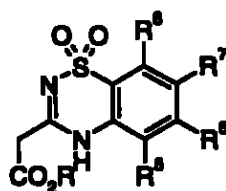
b) converting the N-alkylated 2-aminobenzoic acid into the compound of Formula I.

36. The method I according to claim 33, further comprising the steps of:

a) treating the N-alkylated 2-aminobenzoic acid with phosgene or a phosgene equivalent to provide an N-alkylated benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione having the formula:



b) coupling the N-alkylated benzo[d][1,3]oxazine with a thiadiazine having the formula:



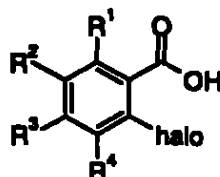
20

where R is C₁-C₄ alkyl, to provide the compound of Formula I.

400
1/100

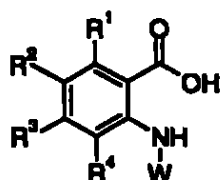
37. A method of preparing the compound of Formula I according to claim 1 comprising the steps of:

a) treating a 2-halobenzoic acid having the formula :



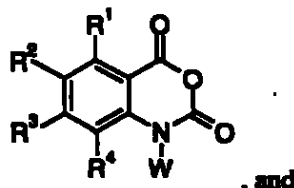
5

where the halogen is bromine or chlorine, with an N-substituted amine, having the formula W-NH, in the presence of a catalyst to form an N-alkylated 2-aminobenzoic acid having the formula:



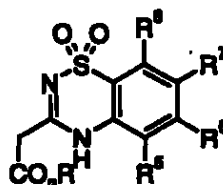
10

b) treating the N-alkylated 2-aminobenzoic acid with phosgene or a phosgene equivalent to provide an N-alkylated benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione having the formula:



, and

c) coupling the N-alkylated benzo[d][1,3]oxazine with a thiadiazine having the formula:



15

where R is C₁-C₄ alkyl, to provide the compound of Formula I.

38. The method according to any one of claims 30-37 further comprising the step of treating the compound of Formula I with a base to provide the pharmaceutically acceptable salt of the compound of Formula I.

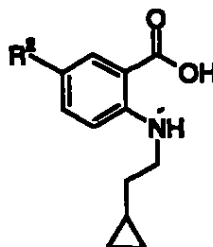
20

491 H1101

39. The method according to claim 38 wherein said base is sodium hydroxide or potassium hydroxide.

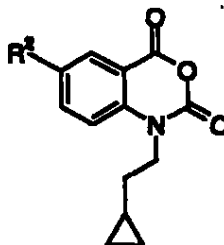
40. The method according to claim 38 wherein said pharmaceutically acceptable salt is a sodium salt or a potassium salt.

41. A compound having the formula:



wherein R^2 is hydrogen halogen, $-OR^{b'}$, $-NHR^{b'}$, NO_2 , where $R^{b'}$ is H or C_1-C_2 alkyl, where the C_1-C_2 alkyl is optionally unsubstituted or substituted by a substituent selected from the group consisting of cyano, $-OH$, $-CO_2H$, $-CONH_2$, $-C(O)OC_1-C_2$ alkyl, $-CONH(C_1-C_2$ alkyl), and unsubstituted monocyclic heteroaryl, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

42. A compound having the formula:



wherein R^2 is hydrogen halogen, $-OR^{b'}$, $-NHR^{b'}$, NO_2 , where $R^{b'}$ is H or C_1-C_2 alkyl, where the C_1-C_2 alkyl is optionally unsubstituted or substituted by a substituent selected from the group consisting of cyano, $-OH$, $-CO_2H$, $-CONH_2$, $-C(O)OC_1-C_2$ alkyl, $-CONH(C_1-C_2$ alkyl), and unsubstituted monocyclic heteroaryl, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

43. The compound according to claim 41 or claim 42, wherein R^2 is fluoro.

497402

44. A compound selected from the group consisting of:

- 1-phenethyl-1*H*-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione, 1-(2-cyanobenzyl)-1*H*-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione, 1-(3-phenylpropyl)-1*H*-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione, 1-cyclopropylmethyl-1*H*-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione, 1-(3-methylbutyl)-6-nitrobenzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione, 6-chloro-1-(3-methylbutyl)benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione, 6-bromo-1-(3-methylbutyl)-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione, 6-methoxy-(3-methylbutyl)benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione, 1-but-3-enyl-1*H*-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione, 1-cyclohexylmethyl-1*H*-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione, 1-(3-methylbut-2-enyl)-1*H*-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione, 1-(3-methylbutyl)-6-methylbenzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione, 1-(3-methylbutyl)-6-fluorobenzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione, 1-(3-methylbutyl)-5-fluorobenzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione, 1-(3-methylbutyl)-6,7-difluorobenzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione, 1-(3-methylbutyl)-7-fluorobenzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione, 1-(4,4,4-trifluorobutyl)-1*H*-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione, 3-cyano-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-1*H*-quinolin-2-one, 4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-3-carboxamide, 1-pent-4-ynyl-1*H*-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione, methyl (7-bromo-1,1-dioxo-1,2-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)acetate, 8-bromo-2-isobutoxybenzo[d][1,3]oxazine-4-one, 1-cyclopropylmethyl-1*H*-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione, 1-(3-methylbutyl)-5-methylbenzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione, 1-(3-methylbutyl)-5-chlorobenzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione, 5-bromo-2*H*-3,1-benzoxazine-1-(3-methylbutyl)-2,4-dione, 7-bromo-2*H*-3,1-benzoxazine-1-(3-methylbutyl)-2,4-dione, 4-(6-methoxybenzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione-1-yl)butyronitrile, 1-butyn-3-yl-1*H*-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione, 1-(3,3-dimethylbutyl)-1*H*-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione, 1-(2-cyclopropylethyl)-1*H*-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione, 3-cyano-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-1*H*-quinolin-2-one, 1-(2-methylthio)ethyl-1*H*-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione, 1-(2-methylthio)propyl-1*H*-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione, 1-(3-furanylmethyl)methyl-1*H*-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione, 1-[2-(2-thienyl)]ethyl-1*H*-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione, 1-[2-(3-thienyl)]ethyl-1*H*-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione, 1-(2-cyclopropylethyl)-6-fluorobenzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione, 6-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-1-(2-cyclopropylethyl)-1*H*-benzo[d]oxazine-2,4-dione, 3-cyano-1-(2-cyclopropylethyl)-4-hydroxy-1*H*-quinolin-2-one, (7-iodo-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-acetic acid ethyl ester, 1-(3,3-dimethylbutyl)-6-nitrobenzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione, 3-(1,1-dioxo-7-iodo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-6-nitro-1*H*-quinolin-2-one, 3-[4-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-6-nitro-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl]-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazine-7-carboxylic acid amide, 1-(tetrahydrofuran-3-

403 H403

- ylmethyl)-1*H*-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione, 6-iodo-1-(3-methylbutyl)-1*H*-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione, 1-(tetrahydro-furan-2-ylmethyl)-1*H*-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione, 1-(3-methylpentyl)-1*H*-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione, 4-hydroxy-3-(7-iodo-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-1-(3-methylbutyl)-1*H*-quinolin-2-one,
- 5 5,6-dimethoxy-1-(3-methyl-butyl)-1*H*-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione, 4-methyl-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-one, *N*-methyl-*N*-(2-sulfamoylphenyl)malonamic acid ethyl ester, (4-methyl-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl) acetic acid ethyl ester, 3-(1,1-dioxo-7-methyl-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-acetic acid ethyl ester, 1-(4-nitrobenzyl)-1*H*-benzo[d]
- 10][1,3]oxazine-2,4-dione, 1-(6-aminopyridin-3-ylmethyl)-1*H*-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione, 1-(4-bromobenzyl)-1*H*-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione, 1-(3-bromobenzyl)-1*H*-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione, 7-methoxy-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-one, *N*-(4-methoxy-2-sulfamoylphenyl)malonic acid ethyl ester, (7-methoxy-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-acetic acid ethyl ester, 1-(2-cyclopropylethyl)-3-
- 15 (1,1-Dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-7-iodo-3-yl)-6-fluoro-4-hydroxy-1*H*-quinolin-2-one, (7-hydroxy-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)acetic acid ethyl ether, 1-([(2-methylcyclopropyl)methyl]-1*H*-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione, 1-([(2-methylcyclopropyl)methyl]-1*H*-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione, 4,6-dihydroxy-3-(7-methoxy-1,1-dioxo-1,4-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-1-(3-methyl-butyl)-1*H*-
- 20 quinolin-2-one, 1-(2-cyclopropyl-ethyl)-4,6-dihydroxy-3-(7-hydroxy-1,1-dioxo-1,4-dihydro-1-benzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-1*H*-quinolin-2-one, 6-amino-1-(3-methylbutyl)-1*H*-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione, 6-amino-4-hydroxy-3-(7-methoxy-1,1-dioxo-1,2-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-1-(3-methylbutyl)-1*H*-quinolin-2-one, 6-amino-4-hydroxy-3-(7-hydroxy-1,1-dioxo-1,2-dihydrobenzo[1,2,4]thiadiazin-3-yl)-1-(3-
- 25 methylbutyl)-1*H*-quinolin-2-one, and 1-(3-nitrobenzyl)-1*H*-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione, 1-[(2-methylpyridin-4-yl)methyl]-1*H*-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione, or a tautomer thereof, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

NOTIFICATION OF RECEIPT
OF DEMAND BY COMPETENT INTERNATIONAL
PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY(PCT Rules 59.3(e) and 61.1(b), first sentence
and Administrative Instructions, Section 601(a))

To:

KATHRYN L. SIEBURTH
SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION
CORPORATE INTELLECTUAL PROPERTY, UW
2220
709 SWEDLAND ROAD, P.O. BOX 1539
KING OF PRUSSIA, PENNSYLVANIA 19406-0939Date of mailing
(day/month/year)

15 JAN 2003

Applicant's or agent's file reference
P51283

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/US02/18481International filing date(day/month/year)
07 Jun 2002Priority date(day/month/year)
07 Jun 2001

Applicant

SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority considers the following date as the date of receipt of the demand for international preliminary examination of the international application:

16 DEC 2002

2. That date of receipt is:

- ☒ the actual date of receipt of the demand by this Authority (Rule 61.1(b)).
- ☐ the actual date of receipt of the demand on behalf of this Authority (Rule 59.3(e)).
- ☐ the date on which this Authority has, in response to the invitation to correct defects in the demand PCT/IPEA/404, received the required corrections.

3. ☐ **ATTENTION:** That date of receipt is **AFTER** the expiration of 19 months from the priority date. Consequently, the election(s) made in the demand does (do) not have the effect of postponing the entry into the national phase until 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)). Therefore, the acts for entry into the national phase must be performed within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 22). For details, see the PCT Applicant's Guide, Volume II.

- ☐ (If applicable) This notification confirms the information given by telephone, facsimile transmission or in person on:

4. Only where paragraph 3 applies, a copy of this notification has been sent to the International Bureau.

Name and mailing address of the IPEA/
Assistant Commissioner for Patent, Box PCT
Washington, D.C. 20231 Attn:RO/USFacsimile No. 703-305-3230
Form PCT/IPEA/402 (July 1998)

Authorized officer

Mamie Holmes

Telephone No. 703-305-3664

RECEIVED
GLAXOSMITHKLINE
JAN 21 2003
2:00 PM

455
4405.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US02/18491

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(7) : A61K 31/452; C07D 417/04

US CL : 514/223.2; 544/12, 94; 562/458

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)

U.S. : 514/223.2; 544/12, 94; 562/458

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 practicable, search terms used)
STN/CAS, structure search.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Database CAPLUS on STN, AN 2000-63372, Chem. abstr., Vol. 133, 2000 (Columbus, OH, USA), abstract 333217, UKRAINETIS et al., '4-Hydroxy-2-Quinolones. Part 42. Synthesis and Biological Activity of 1-Substituted 2-Oxo-3-(2H-1,2,4-Benzoxthiazin-1,1-Dioxid-9-yl)-4-Hydroxyquinolines.' Chemistry of Heterocyclic Compounds. 2000, 36(3), 346-350.	1-12, 28-42

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family cross.

* Special categories of cited documents:

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

"B" earlier application or patent 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 document or other special reason (see specification)

"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 put in conflict with the application for effect to undermine 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 considered with one or more other such documents, each combination being obvious to a person skilled in the art

"W" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

10 September 2002 (10.09.2002)

Date of mailing of the international search report

Name and mailing address of the ISA/US

Combinators of Patents and Trademarks

Box PCT

Washington, D.C. 20001

Facsimile No. (703)305-3230

Authorized officer

Richard H. Raymond

Telephone No. (703) 308-1235

406
H406

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US02/18491

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This International report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

- ☐ Claim Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
- ☐ Claim 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:
- ☒ Claim Nos.: 13-27
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:

- ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
- ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
- ☐ 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 claim Nos.:
- ☐ 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 claim Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION ☒ MODELO DE UTILIDAD	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
- Descripción de la invención.	()	()
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()

COMPLETA () INCOMPLETA ()

DISEÑO INDUSTRIAL ()

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()

COMPLETA () INCOMPLETA ()

ESQUEMA DE TRAZADO ()

- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()

COMPLETA () INCOMPLETA ()

Firma Responsable:

Fecha:



428 498

2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
CARLOS R. OLARTE
Apoderado
SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION

Oficio N° 00516

ASUNTO:	Radicación N°	03-107115
	Solicitud Internacional	PCT/US02/18491
	Fecha inicio fase nacional	07/01/2004
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- ❑ La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486).
- ❑ El solicitante debe presentar un nuevo título que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el título relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente. (Regla 4.3 PCT, Art 26-27 D-486, Circular única 5.2.9).

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

DORIS ELENA POLO CORDOBA
Jefe de la División de Nuevas Creaciones. (E)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha, 12 ENE. 2004.