

【發明說明書】

【中文發明名稱】4-吡啶酮化合物或其鹽、包含4-吡啶酮化合物之藥物組成物及劑

【技術領域】

【0001】 本發明係有關於具有抗 B 型肝炎病毒活性之 4-吡啶酮化合物或其鹽、藥物組成物、抗 B 型肝炎病毒劑、B 型肝炎病毒的 DNA 的產生抑制劑、及 B 型肝炎表面抗原產生抑制劑或分泌抑制劑。

【先前技術】

【0002】 B 型肝炎病毒 (hepatitis B virus、HBV) 係屬於嗜肝 DNA 病毒屬之病毒，且為直徑約 42nm 的球狀的 DNA 病毒。病毒其本身係包含被膜 (包膜，envelope)、不完整雙鏈的 DNA、DNA 聚合酶及逆轉錄酶等之、由直徑為 27nm 的芯 (core) 組成之 DNA 病毒，並且稱為丹恩 (Dane) 顆粒。形成雙重結構，外側由 HBs 抗原 (hepatitis B surface antigen、HBsAg) 組成，內側由 HBc 抗原 (hepatitis B core antigen、HBcAg) 和基因 DNA 組成 (非專利文獻 1)。

HBs 抗原除了丹恩顆粒以外，還以空心顆粒、小型球形顆粒或棒狀顆粒形式存在。DNA 中有 pre-S/S 基因區域、P 基因區域、X 基因區域、pre-C/C 基因區域這 4 種開讀框 (open reading frame, ORF)。X 基因區域的核心啟動子 (core promoter)、C 基因區域的 precore 區域參與 HBe 抗原 (hepatitis B envelope antigen (B 型肝炎包被抗原)，HBeAg) 構成蛋白的產生，藉由該區域的點突變 (point mutation) 阻止了 HBe 抗原構成蛋白的產生並

且變為 HBe 抗原陰性。

若 HBV 侵入肝細胞中，則病毒基因移動到肝細胞核內，不完整環狀雙鏈 DNA 轉化為完全閉合雙鏈 DNA (covalently closed circular DNA (共價閉環 DNA)，cccDNA)。在 HBV 的慢性感染狀態下，作為複製中間體之 cccDNA 每一個肝細胞具有 5~50 個，作為小型染色體而存在。4 種 mRNA 從肝細胞核內的 cccDNA 轉錄，其中翻譯作為結構蛋白之包含 HBs 抗原、HBc 抗原、HBe 抗原及逆轉錄酶之聚合酶、X 蛋白。mRNA 之一以前基因組 RNA (pregenomic RNA) 的形式被捕獲到核心粒子中，藉由逆轉錄酶的作用合成負鏈 DNA，接著合成加鏈 DNA 成為不完整環狀雙鏈 DNA。進而，被由 HBs 抗原所形成之包膜包裹，變成病毒顆粒（丹恩顆粒）並釋放到血液中。作為丹恩顆粒在血液中釋放以外的增殖途徑，由 mRNA 翻譯之包含 HBs 抗原、HBc 抗原及 p22cr 抗原之空心顆粒（無 DNA 核之粒子）和通過肝細胞膜之 HBe 抗原等作為與血液中釋放丹恩顆粒不同的途徑被大量釋放和分泌到血液中。該作用被認為係避免 HBV 感染中宿主免疫機制的攻擊之作用。HBe 抗原、HBc 抗原及 p22cr 抗原能夠作為 HBcr 抗原（hepatitis B core-related antigen (B 型肝炎核相關抗原)，HBcrAg) 而測量，並且被用作病毒複製的標記。

【0003】 B 型肝炎係由 B 型肝炎病毒感染引起之病毒性肝炎的一種，認為全球有約 3.5 億人感染了 B 型肝炎。

為了治療 B 型肝炎，使用干擾素及核酸類似物等，但其效果不充分。

另一方面，已知具有抗菌活性之吡啶酮羧酸衍生物（例如，專利文獻 1 及專利文獻 2）。但是，並不知道專利文獻 1 及專利文獻 2 中所記載之吡啶

酮羧酸衍生物具有抗病毒活性。

【先前技術文獻】

【專利文獻】

【0004】 【專利文獻 1】日本特公平 2-61947 號公報

【專利文獻 2】日本特開昭 61-246163 號公報

【非專利文獻】

【0005】 【非專利文獻 1】田中等，Modern Media，第 54 卷，12 號，第 347～352 頁

【0006】

【發明內容】

【0007】 本發明的課題在於提供一種具有抗 HBV 活性之化合物或其鹽、藥物組成物、抗 B 型肝炎病毒劑、B 型肝炎病毒的 DNA 的產生抑制劑、及 B 型肝炎表面抗原產生抑制劑或分泌抑制劑。

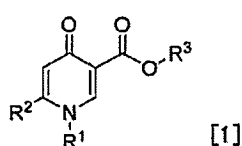
【0008】 本發明人等對上述課題進行了深入研究之結果，發現了由通式[1]表示之化合物或其鹽具有優異的抗 HBV 活性，從而完成了本發明。

【0009】 亦即，本發明提供以下。

<1>

一種由通式[1]所表示之化合物或其鹽：

【化學式 1】



式中， R^1 表示可經取代之苯并噻唑基（其中，構成 R^1 的苯并噻唑基的

6 員環之碳原子與吡啶酮環的氮原子鍵結)；

R^2 表示可經取代之 C_{2-6} 烯基、可經取代之 C_{2-6} 炔基、可經取代之 C_{3-8} 環烷基、可經取代之芳基或可經取代之雜環式基；

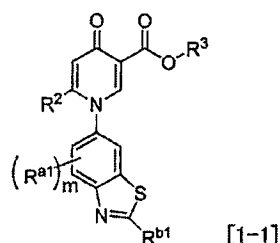
R^3 表示氫原子或羧基保護基。

<2>

如<1>所述之化合物或其鹽，其中

化合物為由通式[1-1]表示之化合物：

【化學式 2】



式中， m 個 R^{a1} 分別獨立地相同或不同，且表示鹵素原子、氰基、硝基、可經取代之 C_{1-6} 烷基、可經取代之 C_{1-6} 烷氧基、可經取代之 C_{1-6} 烷基胺基、可經取代之二 (C_{1-6} 烷基) 胺基、可經取代之胺甲醯基、可經取代之胺磺醯基或可以被保護之羧基；

R^{b1} 表示氫原子、鹵素原子、氰基、硝基、可經取代之 C_{1-6} 烷基、可經取代之 C_{1-6} 烷氧基、可經取代之 C_{1-6} 烷基胺基、可經取代之二 (C_{1-6} 烷基) 胺基、可經取代之醯胺基、可經取代之胺甲醯基、可經取代之胺磺醯基、可經取代之雜環式基或可以被保護之羧基；

R^2 表示可經取代之 C_{2-6} 烯基、可經取代之 C_{2-6} 炔基、可經取代之 C_{3-8} 環烷基、可經取代之芳基或可經取代之雜環式基；

R^3 表示氫原子或羧基保護基；

m 表示 0~3 的整數。

<3>

如<2>所述之化合物或其鹽，其中

m 個 R^{al} 分別獨立地相同或不同，為鹵素原子、可經取代之 C_{1-6} 烷基或可經取代之 C_{1-6} 烷氧基；

m 為 0 或 1 的整數。

<4>

如<2>或<3>所述之化合物或其鹽，其中

R^{bl} 為氫原子、鹵素原子、可經取代之 C_{1-6} 烷基、可經取代之 C_{1-6} 烷氧基、可經取代之 C_{1-6} 烷基胺基、可經取代之二 (C_{1-6} 烷基) 胺基或可經取代之雜環式基。

<5>

如<1>至<4>中任一項所述之化合物或其鹽，其中

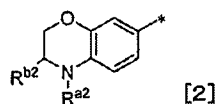
R^2 為可經取代之苯基、可經取代之噻吩基、可經取代之噻唑基或可經取代之苯并噁吡基。

<6>

如<1>至<4>中任一項所述之化合物或其鹽，其中

R^2 為可具有選自取代基組 A_1 之一個以上的取代基之苯基、可具有選自取代基組 A_1 之一個以上的取代基之噻吩基、可具有選自取代基組 A_1 之一個以上的取代基之噻唑基、或由通式[2]表示之苯并噁吡基：

【化學式 3】



式中， R^{a2} 表示氫原子、可經取代之 C_{1-6} 烷基、可經取代之醯基、可經取代之 C_{1-6} 烷基磺醯基或可經取代之芳基磺醯基；

R^{b2} 表示氫原子、可經取代之 C_{1-6} 烷基、可經取代之芳基、可經取代之醯基、可經取代之胺甲醯基、可經取代之胺磺醯基、可經取代之雜環式基或可以被保護之羧基；

或者， R^{a2} 與 R^{b2} 可以與鍵結有該等之原子成為一體而形成可經取代之 5 員雜環或可經取代之 6 員雜環；*表示鍵結位置：

其中，上述取代基組 A_1 包含：

鹵素原子、

氰基、

硝基、

可具有選自取代基組 A_2 之一個以上的取代基之 C_{1-6} 烷基、

可具有選自取代基組 A_2 之一個以上的取代基之芳基、

可具有選自取代基組 A_2 之一個以上的取代基之 C_{1-6} 烷氧基、

可具有選自取代基組 A_2 之一個以上的取代基之 C_{1-6} 烷基胺基、

可具有選自取代基組 A_2 之一個以上的取代基之二 (C_{1-6} 烷基) 胺基、

可具有選自取代基組 A_2 之一個以上的取代基之胺甲醯基、

可具有選自取代基組 A_2 之一個以上的取代基之胺磺醯基、

可具有選自取代基組 A_2 之一個以上的取代基之雜環式基、

及由可以被保護之羧基表示之基團；

上述取代基組 A₂ 包含：

鹵素原子、

氰基、

硝基、

可具有選自取代基組 A₃ 之一個以上的取代基之 C₁₋₆ 烷基、

可具有選自取代基組 A₃ 之一個以上的取代基之芳基、

可具有選自取代基組 A₃ 之一個以上的取代基之 C₁₋₆ 烷氧基、

可具有選自取代基組 A₃ 之一個以上的取代基之 C₁₋₆ 烷基胺基、

可具有選自取代基組 A₃ 之一個以上的取代基之二（C₁₋₆ 烷基）胺基、

可具有選自取代基組 A₃ 之一個以上的取代基之醯胺基、

可具有選自取代基組 A₃ 之一個以上的取代基之胺甲醯基、

可具有選自取代基組 A₃ 之一個以上的取代基之胺磺醯基、

可具有選自取代基組 A₃ 之一個以上的取代基之雜環式基、

及由可以被保護之羧基表示之基團；

上述取代基組 A₃ 包含：

鹵素原子、

氰基、

硝基、

可具有選自取代基組 A₄ 之一個以上的取代基之 C₁₋₆ 烷基、

可具有選自取代基組 A₄ 之一個以上的取代基之芳基、

可具有選自取代基組 A₄ 之一個以上的取代基之 C₁₋₆ 烷氧基、

可具有選自取代基組 A₄ 之一個以上的取代基之 C₁₋₆ 烷基胺基、

可具有選自取代基組 A₄ 之一個以上的取代基之二 (C₁₋₆ 烷基) 胺基、
 可具有選自取代基組 A₄ 之一個以上的取代基之胺甲醯基、
 可具有選自取代基組 A₄ 之一個以上的取代基之胺磺醯基、
 可具有選自取代基組 A₄ 之一個以上的取代基之雜環式基、
 及由可以被保護之羧基表示之基團；

上述取代基組 A₄ 包含：

鹵素原子、

氰基、

硝基、

C₁₋₆ 烷基、

芳基、

C₁₋₆ 烷氧基、

C₁₋₆ 烷基胺基、

二 (C₁₋₆ 烷基) 胺基、

胺甲醯基、

胺磺醯基、

雜環式基、

及由羧基表示之基團。

<7>

如 <6> 所述之化合物或其鹽，其中

取代基組 A₁ 為

鹵素原子、

氰基、

可具有選自取代基組 A_2 之一個以上的取代基之 C_{1-6} 烷基、

可具有選自取代基組 A_2 之一個以上的取代基之 C_{1-6} 烷氧基、

可具有選自取代基組 A_2 之一個以上的取代基之 C_{1-6} 烷基胺基、

可具有選自取代基組 A_2 之一個以上的取代基之二 (C_{1-6} 烷基) 胺基、

或

可具有選自取代基組 A_2 之一個以上的取代基之雜環式基；

取代基組 A_2 爲

可具有選自取代基組 A_3 之一個以上的取代基之 C_{1-6} 烷氧基、

可具有選自取代基組 A_3 之一個以上的取代基之醯胺基、或

可具有選自取代基組 A_3 之一個以上的取代基之胺甲醯基；

取代基組 A_3 爲

可具有選自取代基組 A_4 之一個以上的取代基之 C_{1-6} 烷基、

可具有選自取代基組 A_4 之一個以上的取代基之芳基、或

可具有選自取代基組 A_4 之一個以上的取代基之 C_{1-6} 烷氧基；

取代基組 A_4 爲

鹵素原子、

氰基、或

C_{1-6} 烷基。

<8>

如<6>所述之化合物或其鹽，其中

取代基組 A_1 爲

鹵素原子、

氰基、

硝基、

可具有選自取代基組 A_2 之一個以上的取代基之 C_{1-6} 烷基、

可具有選自取代基組 A_2 之一個以上的取代基之芳基、

可具有選自取代基組 A_2 之一個以上的取代基之 C_{1-6} 烷氧基、

可具有選自取代基組 A_2 之一個以上的取代基之 C_{1-6} 烷基胺基、

可具有選自取代基組 A_2 之一個以上的取代基之二 (C_{1-6} 烷基) 胺基、

可具有選自取代基組 A_2 之一個以上的取代基之胺甲醯基、

可具有選自取代基組 A_2 之一個以上的取代基之胺磺醯基、

可具有選自取代基組 A_2 之一個以上的取代基之雜環式基、或

可被保護之羧基；

取代基組 A_2 為

鹵素原子、

氰基、

硝基、

C_{1-6} 烷基、

芳基、

C_{1-6} 烷氧基、

C_{1-6} 烷基胺基、

二 (C_{1-6} 烷基) 胺基、

胺甲醯基、

胺磺醯基、

雜環式基、或

羧基。

<9>

如<6>所述之化合物或其鹽，其中

取代基組 A_1 為

鹵素原子、

氰基、

硝基、

C_{1-6} 烷基、

芳基、

C_{1-6} 烷氧基、

C_{1-6} 烷基胺基、

二 (C_{1-6} 烷基) 胺基、

胺甲醯基、

胺磺醯基、

雜環式基、或

羧基。

<10>

如<6>所述之化合物或其鹽，其中

R^{a2} 為氫原子或可經取代之 C_{1-6} 烷基；

R^{b2} 為氫原子；

或、 R^{a2} 和 R^{b2} 與鍵結有該等之原子成爲一體而可以形成可經取代之 5 員雜環。

<11>

一種藥物組成物，其包含<1>至<10>中任一項所述之化合物或其鹽。

<12>

一種抗 B 型肝炎病毒劑，其包含<1>至<10>中任一項所述之化合物或其鹽。

<13>

一種 B 型肝炎病毒（亦標記爲 HBV）的 DNA 的產生抑制劑，其包含<1>至<10>中任一項所述之化合物或其鹽。

<14>

一種 B 型肝炎表面抗原（亦標記爲 HBs 抗原或 HBsAg）產生抑制劑或分泌抑制劑，其包含<1>至<10>中任一項所述之化合物或其鹽。

【0010】 本發明又提供以下。

<a>

如<1>～<10>中任一項所述之化合物或其鹽，其用於治療或預防 HBV 感染。

如<1>～<10>中任一項所述之化合物或其鹽的使用，其用於治療或預防 HBV 感染。

<c>

如<1>～<10>中任一項所述之化合物或其鹽的使用，其製造用於治療或預防 HBV 感染的藥物。

<d>

一種用於治療或預防 HBV 感染的方法，其包含將<1>～<10>中任一項所述之化合物或其鹽的有效量投藥給對象之步驟。

<e>

如<1>～<10>中任一項所述之化合物或其鹽，其用於抑制 HBsAg 產生或分泌。

<f>

如<1>～<10>中任一項所述之化合物或其鹽，其用於抑制 HBV 的 DNA 產生。

<g>

一種與 HBV 感染相關之疾病的治療劑，其包含<1>～<10>中任一項所述之化合物或其鹽。

<h>

一種 HBV 感染的治療或預防方法，其包含將<1>～<10>中任一項所述之化合物或其鹽投藥給對象之步驟。

<i>

一種與 HBV 感染相關之疾病的治療方法，其包含將<1>～<10>中任一項所述之化合物或其鹽投藥給對象之步驟。

<j>

一種抑制 HBsAg 產生或分泌的方法，其包含將<1>～<10>中任一項所述之化合物或其鹽投藥給對象之步驟。

<k>

一種抑制 HBV 的 DNA 產生之方法，其包含將<1>～<10>中任一項所述之化合物或其鹽投藥給對象之步驟。

【發明效果】

【0011】 由本發明的通式[1]表示之化合物或其鹽具有優異的抗 HBV 活性，並且作為抗 B 型肝炎病毒劑有用。

【圖式簡單說明】

無。

【實施方式】

【0012】 以下對本發明進行詳細說明。

在本發明中，只要未特別說明，則%為質量%。

在本發明中，只要未特別說明，各術語具有以下含義。

【0013】 鹵素原子係指氟原子、氯原子、溴原子或碘原子。

C₁₋₃ 烷基係指甲基、乙基、丙基或異丙基。

C₁₋₆ 烷基係指甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、第二丁基、異丁基、第三丁基、戊基、異戊基及己基等直鏈狀或支鏈狀的 C₁₋₆ 烷基。

C₂₋₆ 烯基係指乙烯基、烯丙基、丙烯基、異丙烯基、丁烯基、異丁烯基、1,3-丁二烯基、戊烯基及己烯基等直鏈狀或支鏈狀的 C₂₋₆ 烯基。

C₂₋₆ 炔基係指乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基及己炔基等直鏈狀或支鏈狀的 C₂₋₆ 炔基。

C₃₋₈ 環烷基係指環丙基、環丁基、環戊基及環己基等 C₃₋₈ 環烷基。

芳基係指苯基、甲苯基及萘基等 C₆₋₁₈ 芳基。

芳基 C₁₋₆ 烷基係指苄基、二苯基甲基、三苯甲基、苯乙基及萘甲基等

芳基 C_{1-6} 烷基。

【0014】 C_{1-3} 烷氧基係指甲氧基、乙氧基、丙氧基或異丙氧基。

C_{1-6} 烷氧基係指甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、第三丁氧基、戊氧基以及己氧基等直鏈狀或支鏈狀的 C_{1-6} 烷氧基。

C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基係指甲氧基甲基、2-甲氧基乙基及 1-乙氧基乙基等 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基。

芳基 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基係指苄氧基甲基以及苯乙基氧基甲基等芳基 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基。

【0015】 C_{2-6} 烷醯基係指乙醯基、丙醯基、戊醯基、異戊醯基、新戊醯基、環丙基羰基、環丁基羰基及環戊基羰基等直鏈狀、支鏈狀或環狀的 C_{2-6} 烷醯基。

芳醯基係指苯甲醯基、甲苯醯基及萘甲醯基等 C_{6-18} 芳基羰基。

雜環式羰基係指菸鹼醯基、噻吩甲醯基、吡咯啉羰基或呋喃甲醯基等。

醯基係指甲醯基、 C_{2-6} 烷醯基、芳醯基或雜環式羰基等。

【0016】 C_{1-6} 烷基磺醯基係指甲基磺醯基、乙基磺醯基以及丙基磺醯基等 C_{1-6} 烷基磺醯基。

芳基磺醯基係指苯磺醯基、對甲苯磺醯基及萘磺醯基等 C_{6-18} 芳基磺醯基。

C_{1-6} 烷基磺醯氧基係指甲基磺醯氧基、乙基磺醯氧基及丙基磺醯氧基等 C_{1-6} 烷基磺醯氧基。

芳基磺醯氧基係指苯磺醯氧基、對甲苯磺醯氧基及萘磺醯氧基等 C_{6-18}

芳基磺醯氧基。

【0017】 C_{1-3} 烷基胺基係指甲胺基、乙胺基、丙胺基或異丙胺基。

C_{1-6} 烷基胺基係指甲胺基、乙胺基、丙胺基、異丙胺基、丁胺基、第二丁胺基、第三丁胺基、戊胺基及己胺基等直鏈狀或支鏈狀的 C_{1-6} 烷基胺基。

二 (C_{1-3} 烷基) 胺基係指二甲胺基、二乙胺基、二丙胺基、二異丙胺基、N-乙基-N-甲基胺基及 N-甲基-N-丙基胺基等直鏈狀或支鏈狀的二 (C_{1-3} 烷基) 胺基。

二 (C_{1-6} 烷基) 胺基係指二甲胺基、二乙胺基、二丙胺基、二異丙胺基、二丁胺基、二 (第三丁基) 胺基、二戊胺基、二己胺基、N-乙基-N-甲基胺基以及 N-甲基-N-丙基胺基等直鏈狀或支鏈狀的二 (C_{1-6} 烷基) 胺基。

芳基胺基係指苯胺基、對甲苯胺基及 2-萘基胺基等 C_{6-18} 芳基胺基。

醯胺基例如係指，甲醯胺基、乙醯胺基，丙醯胺基、環丙基羰基胺基、新戊醯胺基、苯甲醯基胺基、甲醯胺基、萘甲醯胺基、呋喃甲醯胺基、噻吩甲醯基胺基、吡咯啉基羰基胺基、吡啶基羰基胺基、吡嗪基羰基胺基、嗎啉基羰基胺基、吡啶基羰基胺基、嘧啶基羰基胺基、N-甲醯基-N-甲基胺基、N-乙醯基-N-甲基胺基、N-乙醯基-N-乙基胺基、N-苯甲醯基-N-甲基胺基、N-甲基-N-吡啶基羰基胺基、N-甲基-N-嘧啶基羰基胺基、N-甲醯基-N-苯基胺基及 N-乙醯基-N-苯基胺基等由醯基取代之胺基、 C_{1-6} 烷基胺基或芳基胺基。

【0018】 單環之含氮雜環式基係指氮雜環庚基、1,4-二氮雜環庚基、吡啶基 (azetidiny) 、吡咯啉基、吡咯啉基、吡咯基、哌啶基、四氫吡啶基、吡啶基、高哌啶基 (homopiperidiny) 、八氫吡辛基 (octahydroazociny) 、

咪唑啉基、咪唑啉基、咪唑基、吡唑啉基、吡唑啉基、吡唑基、哌啶基、吡啶基、嗒啶基、嘧啶基、高哌啶基 (homopiperaziny) 、三唑基及四唑基等僅含有氮原子作為形成上述環之雜原子之單環之含氮雜環式基。

單環之含氧雜環式基係指四氫呋喃基、呋喃基、四氫哌喃基、二氫哌喃基或哌喃基。

單環之含硫雜環式基係指噻吩基。

單環之含氮氧雜環式基係指𪗇唑基、異𪗇唑基、𪗇二唑基及嗎啉基等僅含氮原子及氧原子作為形成上述環之雜原子的單環之含氮氧雜環式基。

單環之含氮硫雜環式基係指噻唑基、異噻唑基、噻二唑基、硫代嗎啉基、1-氧硫代嗎啉基及 1,1-二氧硫代嗎啉基等僅含氮原子及硫原子作為形成上述環之雜原子的單環之含氮硫雜環式基。

單環之雜環式基係指單環之含氮雜環式基、單環之含氧雜環式基、單環之含硫雜環式基、單環之含氮氧雜環式基或單環之含氮硫雜環式基。

【0019】 二環式含氮雜環式基係指𪗇啉基、𪗇啉基、異𪗇啉基、異𪗇啉基、吡咯并吡啶基、𪗇唑基、苯并咪唑基、苯并三唑基、四氫喹啉基、二氫喹啉基、喹啉基、二氫喹啉基、四氫異喹啉基、十氫異喹啉基、異喹啉基、二氫喹啉基、噻啉基、酞啉基、喹啉基、二氫喹啉基、喹啉基、萘啉基、嘌呤基、喋啉基以及奎寧環基等僅含氮原子作為形成上述環之雜原子的二環式之含氮雜環式基。

二環式含氧雜環式基係指 2,3-二氫苯并呋喃基、苯并呋喃基、異苯并呋喃基、苯并二氫哌喃基、苯并吡喃基 (Chromenyl)、異苯并二氫哌喃基、1,3-苯并二氧雜環戊烯基 (benzodioxolyl)、1,3-苯并二𪗇烷基及 1,4-苯并二𪗇

烷基等僅含氧原子作為形成上述環之雜原子的二環式之含氧雜環式基。

二環式含硫雜環基係指 2,3-二氫苯并噻吩基及苯并噻吩基等僅含硫原子作為形成上述環之雜原子的二環式之含硫雜環式基。

二環式含氮氧雜環式基係指二氫苯并嘔唑基、苯并嘔唑基、苯并異嘔唑基、苯并嘔二唑基、苯并嗎啉基、二氫哌喃并吡啶基 (dihydropyranopyridyl)、二氫二嘔英并吡啶基 (dihydrodioxinopyridyl) 及二氫吡啶并嘔啉基 (dihydropyridoxaziny) 等僅含氮原子及氧原子作為形成上述環之雜原子的二環式之含氮氧雜環基。

二環式含氮硫雜環式基係指二氫苯并噻唑基、苯并噻唑基、苯并異噻唑基及苯并噻二唑基等僅含氮原子及硫原子作為形成上述環之雜原子的二環式之含氮硫雜環基。

二環式雜環式基係指二環式含氮雜環式基、二環式含氧雜環式基、二環式含硫雜環式基、二環式含氮氧雜環式基或二環式含氮硫雜環式基。

螺環式雜環基係指 2,6-二氮雜螺[3.3]庚基、2,7-二氮雜螺[3.5]壬基、2-氧-6-氮雜螺[3.3]庚基、1,4-二氧雜螺[4.5]癸基、1-氧-8-氮雜螺[4.5]癸基及 1-硫-8-氮雜螺[4.5]癸基、6-氧-6-氮雜螺[3.3]庚基及 2-氧-5-氮雜螺[3.4]辛基等僅含一個以上的氮原子、氧原子或硫原子作為形成上述環之雜原子的螺環式雜環基。

【0020】 雜環式基係指單環之雜環式基、二環式雜環式基或螺環式雜環基等。

【0021】 取代基組 α ：鹵素原子、硝基、氰基、可由選自取代基組 β 之一個以上的基經取代之 C_{1-6} 烷基、可由選自取代基組 β 之一個以上的基取代

之芳基、可由選自取代基組 β 之一個以上的基取代之 C_{1-6} 烷氧基、可由選自取代基組 β 之一個以上的基取代之 C_{1-6} 烷基胺基、可由選自取代基組 β 之一個以上的基取代之二 (C_{1-6} 烷基) 胺基、可由選自取代基組 β 之一個以上的基經取代之雜環式基、氧基。

【0022】 取代基組 β ：鹵素原子、硝基、氰基、 C_{1-6} 烷基、芳基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基胺基、二 (C_{1-6} 烷基) 胺基、雜環式基、氧基。

【0023】 作為羧基保護基，包含可用作通常的羧基的保護基之全部基，例如可列舉 Greene's Protective Groups in Organic Synthesis 第 5 版、第 686～836 頁、2014 年、John Wiley & Sons, INC. 中所記載之基。具體而言，可列舉 C_{1-6} 烷基、芳基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基或芳基 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基等。該等基可由選自取代基組 α 之一個以上的基取代。

【0024】 作為脫離基，可列舉鹵素原子、 C_{1-6} 烷基磺醯氧基或芳基磺醯氧基。 C_{1-6} 烷基磺醯氧基及芳基磺醯氧基可由選自取代基組 α 之一個以上的基取代。

【0025】 作為醇類，可列舉甲醇、乙醇、丙醇、2-丙醇、丁醇或 2-甲基-2-丙醇等。

作為醚類，可列舉二乙基醚、二異丙基醚、二噁烷、四氫呋喃、苯甲醚、乙二醇二甲基醚、二乙二醇二甲基醚或二乙二醇二乙基醚等。

作為芳香族烴類，可列舉苯、甲苯或二甲苯等。

【0026】 本發明中使用之由通式[1]表示之化合物中，作為較佳的化合物，可列舉以下化合物。

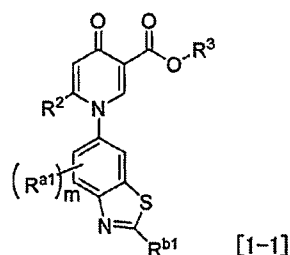
【0027】 R^1 為可經取代之苯并噻唑基。其中，構成 R^1 的苯并噻唑基的 6

員環之碳原子與吡啶酮環的氮原子鍵結。

R^1 的苯并噻唑基可由選自取代基組 A_1 之一個以上的基取代。

【0028】 由通式[1]表示之化合物係，由通式[1-1]

【化學式 4】



“式中， R^{a1} 、 R^{b1} 、 R^2 、 R^3 及 m 具有與上述相同的含義。”表示之化合物為較佳。

【0029】 m 個 R^{a1} 分別獨立地相同或不同，為鹵素原子、氰基、硝基、可經取代之 C_{1-6} 烷基、可經取代之 C_{1-6} 烷氧基、可經取代之 C_{1-6} 烷基胺基、可經取代之二（ C_{1-6} 烷基）胺基、可經取代之胺甲醯基、可經取代之胺磺醯基或可以被保護之羧基。

R^{a1} 的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基胺基、二（ C_{1-6} 烷基）胺基、胺甲醯基及胺磺醯基可由選自取代基組 A_1 之一個以上的基取代。

R^{a1} 係作為鹵素原子、可經取代之 C_{1-6} 烷基或可經取代之 C_{1-6} 烷氧基之化合物為較佳。

R^{a1} 係作為氟原子、氯原子、可經取代之 C_{1-3} 烷基或可經取代之 C_{1-3} 烷氧基之化合物為更佳，作為甲基之化合物為進一步較佳。

【0030】 R^{b1} 為氫原子、鹵素原子、氰基、硝基、可經取代之 C_{1-6} 烷基、可經取代之 C_{1-6} 烷氧基、可經取代之 C_{1-6} 烷基胺基、可經取代之二（ C_{1-6} 烷基）胺基、可經取代之醯胺基、可經取代之胺甲醯基、可經取代之胺磺醯

基、可經取代之雜環式基或可以被保護之羧基。

R^{b1} 的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基胺基、二 (C_{1-6} 烷基) 胺基、鹽胺基、胺甲醯基、胺磺醯基及雜環式基可由選自取代基組 A_1 之一個以上的基取代。

作為 R^{b1} 被取代之取代基組 A_1 ，可由選自取代基組 A_2 之一個以上的基取代之 C_{1-3} 烷基、可由選自取代基組 A_2 之一個以上的基取代之 C_{1-3} 烷氧基或可由選自取代基組 A_2 之一個以上的基取代之雜環式基為較佳。

R^{b1} 為氫原子、鹵素原子、可經取代之 C_{1-6} 烷基、可經取代之 C_{1-6} 烷氧基、可經取代之 C_{1-6} 烷基胺基、可經取代之二 (C_{1-6} 烷基) 胺基或可經取代之雜環式基之化合物為較佳。

R^{b1} 為氫原子、氟原子、氯原子、可經取代之 C_{1-3} 烷基、可經取代之 C_{1-3} 烷氧基、可經取代之 C_{1-3} 烷基胺基、可經取代之二 (C_{1-3} 烷基) 胺基或可經取代之雜環式基之化合物為更佳。

R^{b1} 為氫原子、甲基、甲氧基、可經取代之 C_{1-3} 烷基胺基、可經取代之二 (C_{1-3} 烷基) 胺基或可經取代之雜環式基之化合物為進一步較佳。

R^{b1} 為可經取代之 C_{1-3} 烷基胺基時，為被具有選自吡啶基及嘧啶基之一個以上的取代基之雜環式基取代之 C_{1-3} 烷基胺基之化合物為特佳。

R^{b1} 為可經取代之二 (C_{1-3} 烷基) 胺基時，為被 C_{1-3} 烷氧基取代之二 (C_{1-3} 烷基) 胺基之化合物為進一步較佳。

R^{b1} 為可經取代之雜環式基時，可經取代之單環之雜環式基為進一步較佳，可經取代之單環之含氮雜環式基或可經取代之單環之含氮氧雜環式基為更進一步較佳。

R^{b1} 為可經取代之雜環式基時，具有選自 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基及二 (C_{1-3} 烷基) 胺基之一個以上的取代基之雜環式基為特佳。

作為 R^{b1} 之單環之含氮雜環式基，吡咯啉基、呋啉基、呋哌基、吡丁啉基 (azetidiny) 或 1,4-二氮雜環庚烷基為特佳。

作為 R^{b1} 之單環之含氮氧雜環式基，嗎啉基為特佳。

【0031】 m 為 0~3 的整數。

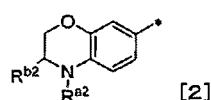
m 為 0 或 1 之化合物為較佳， m 為 0 之化合物為更佳。

【0032】 R^2 為可經取代之 C_{2-6} 烯基、可經取代之 C_{2-6} 炔基、可經取代之 C_{3-8} 環烷基、可經取代之芳基或可經取代之雜環式基。

R^2 的 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 環烷基、芳基及雜環式基可由選自取代基組 A_1 之一個以上的基取代。

R^2 為可經取代之芳基或可經取代之雜環式基之化合物為較佳，為可經取代之苯基、可經取代之噻吩基、可經取代之噻唑基或可經取代之苯并噁吩基之化合物為更佳，可具有選自取代基組 A_1 之一個以上的取代基之苯基、可具有選自取代基組 A_1 之一個以上的取代基之噻吩基、可具有選自取代基組 A_1 之一個以上的取代基之噻唑基、或由通式[2]

【化學式 5】



“式中， R^{a2} 、 R^{b2} 及*具有與上述相同的含義。”表示之苯并噁吩基之化合物為進一步較佳。

就 R^2 的取代基的數而言，一個或兩個為較佳。

【0033】 R^{a2} 為氫原子、可經取代之 C_{1-6} 烷基、可經取代之醯基、可經取代之 C_{1-6} 烷基磺醯基或可經取代之芳基磺醯基。

R^{a2} 的 C_{1-6} 烷基、醯基、 C_{1-6} 烷基磺醯基及芳基磺醯基可由選自取代基組 A_1 之一個以上的基取代。

R^{a2} 為氫原子或可經取代之 C_{1-6} 烷基之化合物為較佳，為氫原子或可經取代之 C_{1-3} 烷基之化合物為更佳。

【0034】 R^{b2} 為氫原子、可經取代之 C_{1-6} 烷基、可經取代之芳基、可經取代之醯基、可經取代之胺甲醯基、可經取代之胺磺醯基、可經取代之雜環式基或可以被保護之羧基。

R^{b2} 的 C_{1-6} 烷基、芳基、醯基、胺甲醯基、胺磺醯基及雜環式基可由選自取代基組 A_1 之一個以上的基取代。

R^{b2} 為氫原子之化合物為較佳。

【0035】 作為另一態樣， R^{a2} 和 R^{b2} 可以與鍵結有該等之原子成為一體而形成可經取代之 5 員雜環或可經取代之 6 員雜環。

R^{a2} 、 R^{b2} 及鍵結有該等之原子成為一體而形成之 5 員雜環或 6 員雜環可以由選自取代基組 A_1 之一個以上的基取代。

作為 R^{a2} 、 R^{b2} 及鍵結有該等之原子成為一體而形成之 5 員雜環，例如可列舉吡咯啉、咪唑啉及吡啶等。作為較佳的 5 員雜環，可列舉吡咯啉等。

作為 R^{a2} 、 R^{b2} 及鍵結有該等之原子成為一體而形成之 6 員雜環，例如可列舉吡啶、四氫吡啶、吡嗪及嗎啉等。

R^{a2} 和 R^{b2} 與鍵結有該等之原子成爲一體而形成可經取代之 5 員雜環爲較佳。

【0036】 R^{a2} 爲氫原子或可經取代之 C_{1-6} 烷基， R^{b2} 爲氫原子之化合物；或 R^{a2} 和 R^{b2} 與鍵結有該等之原子成爲一體而形成可經取代之 5 員雜環之化合物爲更佳。

R^{a2} 和 R^{b2} 與鍵結有該等之原子成爲一體而形成可經取代之 5 員雜環之化合物爲進一步較佳。

【0037】 取代基組 A_1 ：

可具有選自鹵素原子、氰基、硝基、取代基組 A_2 之一個以上的取代基之 C_{1-6} 烷基、可具有選自取代基組 A_2 之一個以上的取代基之芳基、可具有選自取代基組 A_2 之一個以上的取代基之 C_{1-6} 烷氧基、可具有選自取代基組 A_2 之一個以上的取代基之 C_{1-6} 烷基胺基、可具有選自取代基組 A_2 之一個以上的取代基之二 (C_{1-6} 烷基) 胺基、可具有選自取代基組 A_2 之一個以上的取代基之胺甲醯基、可具有選自取代基組 A_2 之一個以上的取代基之胺磺醯基、可具有選自取代基組 A_2 之一個以上的取代基之雜環式基、可以被保護之羧基。

【0038】 取代基組 A_2 ：

可具有選自鹵素原子、氰基、硝基、取代基組 A_3 之一個以上的取代基之 C_{1-6} 烷基、可具有選自取代基組 A_3 之一個以上的取代基之芳基、可具有選自取代基組 A_3 之一個以上的取代基之 C_{1-6} 烷氧基、可具有選自取代基組 A_3 之一個以上的取代基之 C_{1-6} 烷基胺基、可具有選自取代基組 A_3 之一個以上的取代基之二 (C_{1-6} 烷基) 胺基、可具有選自取代基組 A_3 之一個以上的

取代基之醯胺基、可具有選自取代基組 A_3 之一個以上的取代基之胺甲醯基、可具有選自取代基組 A_3 之一個以上的取代基之胺磺醯基、可具有選自取代基組 A_3 之一個以上的取代基之雜環式基、可以被保護之羧基。

【0039】 取代基組 A_3 ：

鹵素原子、氰基、硝基、可具有選自取代基組 A_4 之一個以上的取代基之 C_{1-6} 烷基、可具有選自取代基組 A_4 之一個以上的取代基之芳基、可具有選自取代基組 A_4 之一個以上的取代基之 C_{1-6} 烷氧基、可具有選自取代基組 A_4 之一個以上的取代基之 C_{1-6} 烷基胺基、可具有選自取代基組 A_4 之一個以上的取代基之二 (C_{1-6} 烷基) 胺基、可具有選自取代基組 A_4 之一個以上的取代基之胺甲醯基、可具有選自取代基組 A_4 之一個以上的取代基之胺磺醯基、可具有選自取代基組 A_4 之一個以上的取代基之雜環式基、羧基。

【0040】 取代基組 A_4 ：

鹵素原子、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、芳基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基胺基、二 (C_{1-6} 烷基) 胺基、胺甲醯基、胺磺醯基、雜環式基、羧基。

【0041】 R^2 為可具有選自取代基組 A_1 之一個以上的取代基之苯基時，取代基組 A_1 為

鹵素原子、

氰基、

可具有選自取代基組 A_2 之一個以上的取代基之 C_{1-6} 烷基、

可具有選自取代基組 A_2 之一個以上的取代基之 C_{1-6} 烷氧基、

可具有選自取代基組 A_2 之一個以上的取代基之 C_{1-6} 烷基胺基、

可具有選自取代基組 A_2 之一個以上的取代基之二 (C_{1-6} 烷基) 胺基、

或

可具有選自取代基組 A₂ 之一個以上的取代基之雜環式基；

取代基組 A₂ 爲

可具有選自取代基組 A₃ 之一個以上的取代基之 C₁₋₆ 烷氧基、

可具有選自取代基組 A₃ 之一個以上的取代基之醯胺基、或

可具有選自取代基組 A₃ 之一個以上的取代基之胺甲醯基；

取代基組 A₃ 爲

可具有選自取代基組 A₄ 之一個以上的取代基之 C₁₋₆ 烷基、

可具有選自取代基組 A₄ 之一個以上的取代基之芳基、或

可具有選自取代基組 A₄ 之一個以上的取代基之 C₁₋₆ 烷氧基；

取代基組 A₄ 爲

鹵素原子、

氰基、或

C₁₋₆ 烷基爲較佳。

取代基組 A₁ 爲

鹵素基、

氰基、

C₁₋₃ 烷氧基、

二(C₁₋₃ 烷基)胺基、或

可具有選自取代基組 A₂ 之一個以上的取代基之吡咯啉基；

取代基組 A₂ 爲

可具有選自取代基組 A₃ 之一個以上的取代基之 C₁₋₃ 烷氧基；

取代基組 A₃ 為

可具有選自取代基組 A₄ 之一個以上的取代基之苯基、或

C₁₋₃ 烷氧基；

取代基組 A₄ 為鹵素基為更佳。

【0042】 作為另一態樣，R² 為可具有選自取代基組 A₁ 之一個以上的取代基之噻吩基時，取代基組 A₁ 為

鹵素原子、

氰基、

硝基、

可具有選自取代基組 A₂ 之一個以上的取代基之 C₁₋₆ 烷基、

可具有選自取代基組 A₂ 之一個以上的取代基之芳基、

可具有選自取代基組 A₂ 之一個以上的取代基之 C₁₋₆ 烷氧基、

可具有選自取代基組 A₂ 之一個以上的取代基之 C₁₋₆ 烷基胺基、

可具有選自取代基組 A₂ 之一個以上的取代基之二（C₁₋₆ 烷基）胺基、

可具有選自取代基組 A₂ 之一個以上的取代基之胺甲醯基、

可具有選自取代基組 A₂ 之一個以上的取代基之胺磺醯基、

可具有選自取代基組 A₂ 之一個以上的取代基之雜環式基、或

可以被保護之羧基；

取代基組 A₂ 為

鹵素原子、

氰基、

硝基、

C₁₋₆ 烷基、

芳基、

C₁₋₆ 烷氧基、

C₁₋₆ 烷基胺基、

二(C₁₋₆ 烷基)胺基、

胺甲醯基、

胺磺醯基、

雜環式基、或

羧基為較佳。

取代基組 A₁ 為可具有選自取代基組 A₂ 之一個以上的取代基之芳基；

取代基組 A₂ 為鹵素原子或氰基為更佳。

【0043】 進而，作為另一態樣，R² 為可具有選自取代基組 A₁ 之一個以上的取代基之噻唑基時，取代基組 A₁ 為

鹵素原子、

氰基、

硝基、

C₁₋₆ 烷基、

芳基、

C₁₋₆ 烷氧基、

C₁₋₆ 烷基胺基、

二(C₁₋₆ 烷基)胺基、

胺甲醯基、

胺磺醯基、

雜環式基、或

羧基為較佳。

取代基組 A_1 為雜環式基為更佳，吡咯啉基為進一步較佳。

【0044】 R^3 為氫原子或羧基保護基。

R^3 為氫原子之化合物為較佳。

【0045】 本發明的 4-吡啶酮化合物或其鹽係選自包含以下之組群中之至少一種化合物或其鹽為較佳：6-(3-氯-4-(吡咯啉-1-基)苯基)-1-(2-(4-(2-甲氧基乙基)呋喃-1-基)苯并[d]噻唑-6-基)-4-氧代-1,4-二氫吡啶-3-羧酸、1-(2-((R)-2-(甲氧基甲基)吡咯啉-1-基)苯并[d]噻唑-6-基)-6-(4-((R)-3-甲氧基吡咯啉-1-基)苯基)-4-氧代-1,4-二氫吡啶-3-羧酸、(S)-1-(2-(3-(二甲基胺基)吡咯啉-1-基)苯并[d]噻唑-6-基)-4-氧代-6-(4-(吡咯啉-1-基)苯基)-1,4-二氫吡啶-3-羧酸、(R)-1-(2-(3-(二甲基胺基)吡咯啉-1-基)苯并[d]噻唑-6-基)-4-氧代-6-(4-(吡咯啉-1-基)苯基)-1,4-二氫吡啶-3-羧酸、(S)-1-(2-(3-甲氧基吡咯啉-1-基)苯并[d]噻唑-6-基)-4-氧代-6-(4-(吡咯啉-1-基)苯基)-1,4-二氫吡啶-3-羧酸、(R)-1-(2-(3-甲氧基吡咯啉-1-基)苯并[d]噻唑-6-基)-4-氧代-6-(4-(吡咯啉-1-基)苯基)-1,4-二氫吡啶-3-羧酸、1-(2-((3R、4R)-3,4-二甲氧基吡咯啉-1-基)苯并[d]噻唑-6-基)-4-氧代-6-((S)-2,3,3a、苯并[b]吡咯并[1,2-d][1,4]噻吩-7-基)-1,4-二氫吡啶-3-羧酸、(S)-1-(2-(3-甲氧基氮雜環丁烷-1-基)苯并[d]噻唑-6-基)-4-氧代-6-(2,3,3a,4-四氫-1H-苯并[b]吡咯并[1,2-d][1,4]噻吩-7-基)-1,4-二氫吡啶-3-羧酸、(R)-6-(4-(3-(2-甲氧基乙氧基)

吡咯啉-1-基) 苯基) -1-(2-嗎啉代苯并[d]噻唑-6-基) -4-氧代-1,4-二氫吡啶
 -3-羧酸、6-(4-((R)-3-(2-甲氧基乙氧基) 吡咯啉-1-基) 苯基) -1-(2-
 ((R)-2-(甲氧基甲基) 吡咯啉-1-基) 苯并[d]噻唑-6-基) -4-氧代-1,4-二
 氫吡啶-3-羧酸、(R)-6-(3-氟-4-(3-甲氧基吡咯啉-1-基) 苯基) -1-(2-嗎
 啉代苯并[d]噻唑-6-基) -4-氧代-1,4-二氫吡啶-3-羧酸、(R)-6-(3-氟-4-(3
 -甲氧基吡咯啉-1-基) 苯基) -1-(2-(3-甲氧基氮雜環丁烷-1-基) 苯并[d]
 噻唑-6-基) -4-氧代-1,4-二氫吡啶-3-羧酸、6-(3-氟-4-((R)-3-甲氧基吡咯
 啉-1-基) 苯基) -1-(2-((S)-3-嗎啉代吡咯啉-1-基) 苯并[d]噻唑-6-基) -
 4-氧代-1,4-二氫吡啶-3-羧酸、(R)-1-(2-(3-(二氟甲氧基) 氮雜環丁烷-
 1-基) 苯并[d]噻唑-6-基) -6-(3-氟-4-(3-甲氧基吡咯啉-1-基) 苯基) -4-氧
 代-1,4-二氫吡啶-3-羧酸、6-(3-氟-4-((R)-3-甲氧基吡咯啉-1-基) 苯基)
 -4-氧代-1-(2-(3-((四氫呋喃-2-基) 甲氧基) 氮雜環丁烷-1-基) 苯并[d]
 噻唑-6-基) -1,4-二氫吡啶-3-羧酸、(R)-6-(3-氟-4-(3-甲氧基吡咯啉-1-
 基) 苯基) -1-(2-(3-氟乙氧基) 氮雜環丁烷-1-基) 苯并[d]吡啶-6-基) -4-
 氧代-1,4-二氫吡啶-3-羧酸、(R)-6-(3-氟-4-(3-甲氧基吡咯啉-1-基) 苯基)
 -1-(2-(3-甲氧基丙氧基) 氮雜環丁烷-1-基) 苯并[d]吡啶-6-基) -4-氧代-1,
 4-二氫吡啶-3-羧酸、(R)-1-(2-(3-乙氧基氮雜環丁烷-1-基) 苯并[d]噻唑-
 6-基) -6-(3-氟-4-(3-甲氧基吡咯啉-1-基) 苯基) -4-氧代-1,4-二氫吡啶-3-
 羧酸、(R)-6-(3-氟-4-(3-甲氧基吡咯啉-1-基) 苯基) -1-(2-(3-異丙氧
 基氮雜環丁烷-1-基) 苯并[d]噻唑-6-基) -4-氧代-1,4-二氫吡啶-3-羧酸、(R)
 -6-(3-氟-4-(3-甲氧基吡咯啉-1-基) 苯基) -1-(2-(3-甲氧基-3-甲基氮雜
 環丁烷-1-基) 苯并[d]噻唑-6-基) -4-氧代-1,4-二氫吡啶-3-羧酸及 (R)-6-

(3-氟-4-(3-甲氧基吡咯啉-1-基)苯基)-1-(2-(3-(2-甲氧基乙氧基)氮雜環丁烷-1-基)苯并[d]吡啶-6-基)-4-氧代-1,4-二氫吡啶-3-羧酸。

【0046】 作為由通式[1]表示之化合物的鹽，能夠列舉通常已知的胺基等鹼性基或羥基或羧基等酸性基中的鹽。

【0047】 作為鹼性基中的鹽，例如可列舉與鹽酸、溴化氫酸、硝酸及硫酸等之礦物酸之鹽；與甲酸、乙酸、檸檬酸、草酸、反丁烯二酸、順丁烯二酸、琥珀酸、蘋果酸、酒石酸、天冬胺酸、三氯乙酸以及三氟乙酸等之有機羧酸的鹽；以及與甲磺酸、苯磺酸、對甲苯磺酸、均三甲苯磺酸及萘磺酸等之磺酸的鹽。

【0048】 作為酸性基中的鹽，例如可列舉與鈉以及鉀等之鹼金屬的鹽；與鈣及鎂等之鹼土類金屬之鹽；銨鹽；以及與三甲胺、三乙胺、三丁胺、吡啶、N,N-二甲基苯胺、N-甲基哌啶、4-甲基嗎啉、二乙胺、二環己胺、普魯卡因（procaine）、二苄基胺、N-苄基-β-苯乙基胺、1-二苯羥甲胺（ephedrine）及 N,N'-二苄基乙二胺等之含氮有機鹼的鹽等。

【0049】 在上述鹽中，作為較佳的鹽，可列舉藥理學上可接受之鹽。

由通式[1]表示之化合物中，存有異構物（例如，光學異構物、幾何異構物及互變異構物等）的情況下，本發明包含該等之異構物，又，為包含溶劑合物、水合物及各種形狀之結晶者。

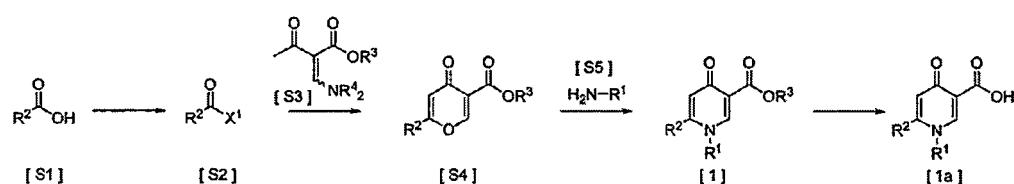
進而，本發明亦包含由通式[1]表示之化合物的前體藥物。

【0050】 接著，對由通式[1]表示之化合物的製造法進行說明。

由通式[1]表示之化合物藉由組合本身公知的方法來製造，例如能夠藉由以下所示之製造法製造。

【0051】 [製造法 1]

【化學式 6】



(式中，X¹ 為鹵素原子，R⁴ 為 C₁₋₆ 烷基，R¹、R²、R³ 具有與上述相同的含義。)

由 X¹ 表示之鹵素原子係氯原子為較佳。

R⁴ 係甲基為較佳。

【0052】 由通式[S4]表示之化合物能夠藉由使自由通式[S1]表示之化合物衍生之酸鹵化物[S2]與由通式[S3]表示之化合物反應之後，使其處於酸性條件下來製造。

由通式[S2]表示之化合物與由通式[S3]表示之化合物的反應在鹼的存在下，在溶劑中進行。

作為該反應中所使用之溶劑，只要為不影響反應之溶劑，則並無特別限定，作為較佳的溶劑，醚類為較佳。

溶劑的使用量並無特別限定，相對於由通式[S3]表示之化合物，1~500 倍量 (v/w) 為較佳，1~100 倍量 (v/w) 為更佳。

作為該反應中視需要而使用之鹼，雙(三甲基矽烷基)醯胺鋰等有機鹼為較佳。

鹼的使用量相對於由通式[S3]表示之化合物，1~10 倍莫耳為較佳，1~5 倍莫耳為更佳，0.1~3 倍莫耳為進一步較佳。

該反應較佳為在惰性氣體（例如為氮氣、氬氣）氣氛下以 $-78\sim 0^{\circ}\text{C}$ 實施 1 分鐘～1 週即可。

【0053】 由通式[1]表示之化合物藉由使由通式[S4]表示之化合物與由通式[S5]表示之化合物在酸的存在下反應來製造。

作為該反應中使用之溶劑，只要為不影響反應之溶劑，則並無特別限定，作為較佳的溶劑，醇類及芳香族烴類為較佳。

溶劑的使用量並無特別限定，相對於由通式[S4]表示之化合物，1～500 倍量（v/w）為較佳，1～100 倍量（v/w）為更佳。

作為該反應中視需要而使用的酸，乙酸及對甲苯磺酸等酸為較佳。

酸的使用量相對於由通式[S4]表示之化合物，1～100 倍莫耳為較佳。

該反應較佳為在 $0\sim 150^{\circ}\text{C}$ 下實施 1 分鐘～1 週即可。

該反應可以在微波照射下進行。

【0054】 由通式[1a]表示之化合物能夠藉由對由通式[1]表示之化合物施加脫保護反應而製造。

脫保護例如藉由 W.Greene 等人，Protective Groups in Organic Synthesis，第 5 版，第 686～836 頁，2014 年，John Wiley&Sons,INC.中記載之方法或依據其之方法進行即可。

作為脫保護中使用之鹼，氫氧化鈉為較佳。

該反應較佳為在 $0\sim 150^{\circ}\text{C}$ 下實施 1 分鐘～1 週即可。

【0055】 在上述製造法中所使用之化合物中，存有異構物（例如，光學異構物、幾何異構物以及互變異構物等）的情況下，能夠使用該等之異構物。又，存有溶劑合物、水合物以及各種形狀之結晶的情況下，亦能夠使用該

等之溶劑合物、水合物以及各種形狀之結晶。

【0056】 上述製造法中使用之化合物及該等的中間體中，具有可保護之取代基（例如，胺基、羥基或羧基等）之化合物能夠預先用通常的保護基保護該等基團，並在反應後，藉由本身公知的方法脫離該等的保護基。

【0057】 上述製造法所獲得的化合物係藉由施加例如縮合、加成、氧化、還原、重排、取代、鹵化、脫水或水解等之原本已知之反應，或藉由適當組合該等之反應，能夠衍生為其他之化合物或其鹽。

【0058】 本發明中所謂“藥物”、“劑”或“藥物組成物”係除了為有效成分的本發明之化合物或其鹽以外，可做成適當混合有製劑化所使用之賦形劑、載體（carrier）以及稀釋劑等之製劑輔助劑的組成物。“藥物”、“劑”或“藥物組成物”可含其他有效成分，又可與含其他有效成分的藥物一起使用。

使用本發明的由通式[1]表示之化合物或其鹽作為藥物、劑或藥物組成物時，通常可以適當地混合藥理學上可接受之添加物。

作為添加物，例如可舉例賦形劑、崩解劑、鍵結劑、潤滑劑、矯味劑、著色劑、著香劑、界面活性劑、塗佈劑及可塑劑。

作為賦形劑，例如可舉例赤藻糖醇、甘露糖醇、木糖醇及山梨糖醇等之糖醇類；白糖、粉糖、乳糖及葡萄糖等之糖類； α -環糊精、 β -環糊精、 γ -環糊精、羥丙基 β -環糊精及磺酸基丁基醚 β -環糊精鈉等之環糊精類；結晶纖維素以及微結晶纖維素等之纖維素類；以及玉米澱粉、馬鈴薯澱粉及預糊化澱粉（pregelatinized starch）等之澱粉類等。

作為崩壞劑，例如可舉例羧甲基纖維素、羧甲基纖維素鈣、交聯羧甲基纖維素鈉（croscarmellose sodium）、羧甲基澱粉鈉、交聯聚維酮（crospo

vidone)、低取代度羥丙基纖維素以及部分預糊化澱粉。

作為鍵結劑，例如可舉例羥丙基纖維素、羧甲基纖維素鈉及甲基纖維素。

作為潤滑劑，例如可舉例硬脂酸、硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、滑石、含水二氧化矽、輕質無水矽酸以及蔗糖脂肪酸酯。

作為矯味劑，例如可舉例阿斯巴甜、糖精、甜菊、索馬甜（thaumatin）及醋磺內酯鉀（acesulfame potassium）。

作為著色劑，例如可舉例二氧化鈦、三氧化鐵、黃色三氧化鐵、黑氧化鐵、食用紅色 102 號、食用黃色 4 號及食用黃色 5 號。

作為著香劑，例如可舉例柳橙油、檸檬油、薄荷油及松油等之精油；柳橙萃取物及薄荷萃取物等之萃取物；櫻桃香料、香草香料及水果香料等之香料；蘋果香粉（Apple Micron）、香蕉香粉（Banana Micron）、桃香粉（Peach Micron）、草莓香粉（Strawberry Micron）及柳橙香粉（Orange Micron）等之粉末香料；香草醛；及乙基香草醛。

作為界面活性劑，例如可舉例月桂基硫酸鈉、磺基琥珀酸二辛基鈉、聚山梨醇酯以及聚氧乙烯硬化蓖麻油。

作為塗佈劑，例如可舉例羥丙基甲基纖維素、胺基烷基甲基丙烯酸酯共聚物 E、胺基烷基甲基丙烯酸酯共聚物 RS、乙基纖維素、乙酸酐酸纖維素、羥丙基甲基纖維素酞酸酯、甲基丙烯酸共聚物 L、甲基丙烯酸共聚物 LD 及甲基丙烯酸共聚物 S。

作為可塑劑，例如可舉例檸檬酸三乙酯、聚乙二醇（macrogol）、甘油三乙酸酯（triacetin）及丙二醇。

該等之添加物可組合任一種或二種以上來使用。

摻合量並無特別限定，可依據各自之目的，以使其效果充分地表現的方式適當摻合即可。

【0059】 該等依據常法，能夠以錠劑、膠囊劑、散劑、糖漿劑、顆粒劑、丸劑、懸浮劑、乳劑、液劑、粉體製劑、栓劑、點眼劑、點鼻劑、點耳劑、貼附劑、軟膏劑或注射劑等之形態，以口服或非口服來投藥。又，投藥方法、投藥量以及投藥次數可依據患者之年齡、體重及症狀而適當選擇。通常，對於成人，藉由口服或非口服（例如，注射、點滴及向直腸部位的投藥等）投藥，每 1 日將 0.01~1000mg/kg 分成 1 次至數次投藥即可。

【0060】 預防係指抑制發作、降低發作風險或延遲發作等。

治療係指改善或抑制成為對象之疾病或狀態的進展。

處置係指對各種疾病的預防或治療等。

治療劑係指以對各種疾病進行預防或治療等之目的而提供之物質。

【0061】 本發明的抗 B 型肝炎病毒劑對於治療或預防 HBV 感染時有用。

【0062】 本發明的由通式[1]表示之化合物或其鹽抑制 HBsAg 產生或分泌，並能夠抑制 HBV 基因表現（HBV 的 DNA 產生）。因此，本發明的由通式[1]表示之化合物或其鹽用於治療或預防 HBV 感染。

【0063】 本發明係關於由通式[1]表示之化合物或其鹽用於抑制 HBsAg 產生或分泌。

本發明係關於由通式[1]表示之化合物或其鹽用於抑制 HBV 的 DNA 產生。

本發明係關於由通式[1]表示之化合物或其鹽用於抑制 HBV 的基因表

現。

【0064】 本發明係關於由通式[1]表示之化合物或其鹽用於治療或預防 HBV 感染。

本發明的目的為，由通式[1]表示之化合物或其鹽用於製造治療或預防與 HBV 感染相關之疾病時有用的藥物。

與 HBV 感染相關之疾病包含進行性肝纖維化、炎症及壞死，該等進展為肝硬化、末期肝病及肝細胞癌。

【0065】 本發明特別係關於由通式[1]表示之化合物或其鹽用於製造用於治療或預防 HBV 感染的藥物。

另一態樣係，包含用於治療或預防 HBV 感染之方法，該方法包含以下步驟：投藥有效量的由通式[1]表示之化合物、立體異構體、互變異構體、前體藥物、複合體或在藥物學上可接受之該等的鹽。

有效量係指治療有效量或預防有效量。治療有效量係指足以穩定受到感染之對象的 HBV 感染、降低 HBV 感染或根除 HBV 感染之量。預防有效量係指足以預防有感染風險之對象的 HBV 感染的量。

【實施例】

【0066】 接著列舉參考例及實施例亦說明本發明，但本發明並不限定於該等。

未特別記載的情況下，經由管柱層析之純化係使用了自動純化裝置 ISOLERA (Biotage 公司) 或中壓液體層析 YFLC W-prep 2XY (YAMAZEN CORPORATION)。

未特別記載的情況下，矽膠管柱層析中的載體係使用了 SNAP KP-Sil

Cartridge (Biotage 公司)、CHROMATOREX Q-PACK SI50 (FUJI SILYSIA A CHEMIKAL LTD.)、HI-FLASH COLUMNS W001、W002、W003、W004 或 W005 (YAMAZEN CORPORATION)。

NH 二氧化矽使用了 SNAP KP-NH Cartridge (Biotage 公司) 或 CHROMATOREX NH60 (FUJI SILYSIA CHEMIKAL LTD.)。

未特別記載的情況下，矽膠管柱層析中的載體系使用了 SNAP KP-Sil Cartridge (Biotage 公司)、HI-FLASH COLUMNS W001、W002、W003、W004 或 W005 (YAMAZEN CORPORATION)。

NH 二氧化矽使用了 SNAP KP-NH Cartridge (Biotage 公司)。

洗提液中的混合比為容量比。

例如，“100-0%己烷/乙酸乙酯→100-80%乙酸乙酯/甲醇”係指“100%己烷/0%乙酸乙酯的洗提液變化成 0%己烷/100%乙酸乙酯的洗提液之後，將 100%乙酸乙酯/0%甲醇的洗提液變化成 80%乙酸乙酯/20%甲醇的洗提液”。

【0067】 MS 質譜係使用同時進行 ACQUITY SQD LC/MS System (Waters 公司，離子化法：ESI (ElectroSpray Ionization：電噴灑離子化法)) 法或 LCMS-2010EV (SHIMADZU CORPORATION、離子化法：ESI 及 APCI (Atmospheric Pressure Chemical Ionization：大氣壓化學離子化)) 之離子化法來測量。

未特別記載之情形，表中的 MS 係指 MS (ESI m/z) : (M+H)。

【0068】 微波反應裝置使用了 Initiator™ (Biotage 公司)。

【0069】 NMR 光譜係使用四甲基矽烷作為內部基準，並使用 Bruker AV300 (Bruker 公司) 來測量，全部的 δ 值以 ppm 表示。

【0070】 NMR 測量中的縮寫有以下含義。

s：單線

brs：寬單線

d：雙重線

dd：雙雙重線

t：三重線

q：四重線

m：多重線

DMSO-D6：重二甲基亞砜

MeOD：重甲醇 (MD₃OD)

【0071】 保持時間 (RT) 使用 SQD (Waters 公司) 來測量，以分鐘 (min) 來表示。

柱：Waters 公司製 BEHC 18 1.7 μ m，2.1x30 mm

溶劑：A 液：0.1%甲酸-水

B 液：0.1%甲酸-乙腈

漸變週期：0.00min (A 液/B 液=95/5)、2.00min (A 液/B 液=5/95)、3.00min (A 液/B 液=5/95)

流速：0.5mL/min

柱溫：室溫

檢測波長：254nm

【0072】 各參考例和實施例中，各縮寫有以下含義。

Boc：第三丁氧基羰基

DIEA：N,N-二異丙基乙胺

DMF：N,N-二甲基甲醯胺

Et：乙基

Me：甲基

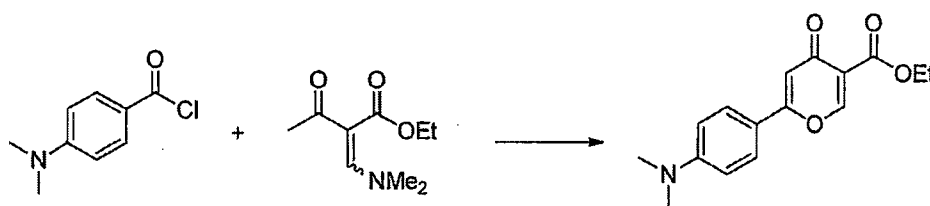
NMP：N-甲基-2-吡咯啉酮

RT,rt：滯留時間

THF：四氫呋喃

【0073】 [參考例 1]

【化學式 7】



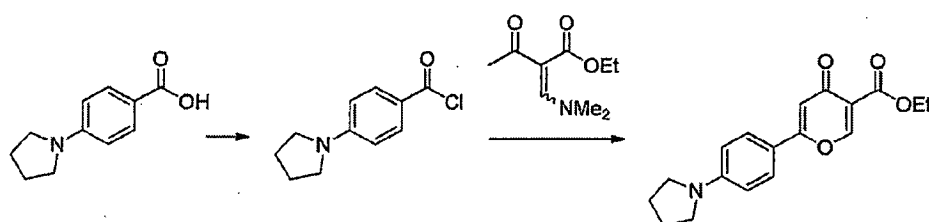
【0074】 將 1.3mol/L 雙（三甲基矽烷基）醯胺鋰-THF 溶液（23mL）冷卻至-60℃之後，滴加了 4-（二甲基胺基）苯甲醯氯（2.73g）及乙基=2-（（二甲基胺基）亞甲基）-3-氧丁酸酯（2.50g）的 THF 溶液（40mL）。升溫至室溫，攪拌了 1 小時。將反應混合物冷卻至-60℃之後，添加了 3mol/L 鹽酸、乙酸乙酯及水。分取有機層，用飽和氯化鈉水溶液清洗之後，用無水硫酸鈉乾燥，在減壓下餾除溶劑。將所獲得之殘留物懸浮於乙醇及己烷的混合溶劑中，濾取析出物，獲得了褐色固體的 6-（4-（二甲基胺基）苯基）-4-氧代-4H-吡喃-3-羧酸乙酯（0.89g）。

MS（ESI m/z）：288（M+H）

RT（min）：1.29

【0075】 [參考例 2]

【化學式 8】



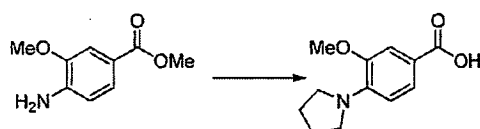
【0076】 在 4-（吡咯啉-1-基）苯甲酸（4.88g）的甲苯（60mL）懸浮液中添加 2 滴 DMF 及草酰氯（5.47mL），在室溫下攪拌 1 小時。將反應混合物在減壓下餾除溶劑獲得殘留物。將 1.3mol/L 雙（三甲基矽烷基）醯胺鋰/THF（43.1mL）冷卻至-60℃之後，滴加了殘留物及乙基=2-（（二甲基胺基）亞甲基）-3-氧代丁酸乙酯（4.73g）的 THF 溶液（40mL）。升溫至室溫，攪拌了 30 分鐘。將反應混合物冷卻至-60℃之後，添加 3mol/L 鹽酸（90mL）及乙酸乙酯（20mL），濾取了析出物。分取濾液的有機層，用飽和氯化鈉水溶液清洗，用無水硫酸鈉乾燥，在減壓下餾除了溶劑。將所獲得之殘留物和濾取的析出物合併懸浮於乙醇和己烷的混合溶劑中，濾取析出物，獲得了淡褐色固體的 4-氧代-6-（4-（吡咯啉-1-基）苯基）-4H-吡喃-3-羧酸乙酯（5.69g）。

MS (ESI m/z): 314 (M+H)

RT (min): 1.49

【0077】 [參考例 3]

【化學式 9】



【0078】 4-胺基-3-甲氧基苯甲酸甲酯 (5.42g) 的 NMP 溶液 (15mL) 中添加 DIEA (7.6g) 及 1,4-二碘丁烷 (9.44g), 在 90°C 下攪拌了 5.5 小時。追加 DIEA (1.52g) 及 1,4-二碘丁烷 (1.89g) 並在 90°C 下攪拌了 4 小時。將反應混合物冷卻至室溫之後, 添加飽和食鹽水, 以甲苯及乙酸乙酯的混合溶液進行了萃取。用水及飽和食鹽水清洗有機層, 並用甲苯萃取水層。將有機層及萃取層合併用無水硫酸鈉乾燥之後, 在減壓下餾除溶劑。

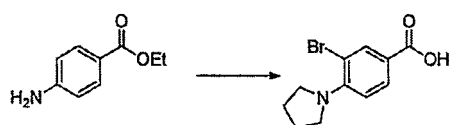
在所獲得之殘留物的甲醇溶液 (50mL) 中添加 25% 氫氧化鈉水溶液, 在室溫下攪拌過夜。在反應混合物中在冰冷下添加 3mol/L 鹽酸 (15.2mL), 餾除了溶劑。濾取析出物, 用水清洗所獲得之固體, 用乙腈共沸以獲得褐色固體的 3-甲氧基-4-(吡咯啉-1-基) 苯甲酸 (2g)。

MS (ESI m/z): 222 ($M+H$)

RT (min): 0.95

【0079】 [參考例 4]

【化學式 10】



【0080】 在 4-胺基苯甲酸乙酯 (3.0g) 的 NMP 溶液 (25mL) 中添加 DIEA (7.4g) 及 1,4-二碘丁烷 (9.4g), 在 100°C 下攪拌了 11 小時。追加 DIEA (5.6g)、1,4-二碘丁烷 (7.1g) 並在 100°C 下攪拌了 6 小時。將反應混合物冷卻至室溫之後, 添加水及飽和食鹽水, 用甲苯和乙酸乙酯的混合溶液進行萃取。用水及飽和食鹽水清洗有機層, 用無水硫酸鈉乾燥之後, 在減壓下餾除溶劑。

在所獲得之殘留物的乙腈溶液（100mL）中添加 N-溴琥珀醯亞胺（2.7 g），在室溫下攪拌 2 小時。追加 N-溴琥珀醯亞胺（2.4g）並在室溫下攪拌了 2 小時。在反應混合物中添加 5% 硫代硫酸鈉水溶液（20mL）之後，餾除溶劑。在所獲得之混合物中添加水，以甲苯和乙酸乙酯的混合溶液進行了萃取。用水、飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水清洗有機層，用無水硫酸鈉乾燥之後，在減壓下餾除溶劑。

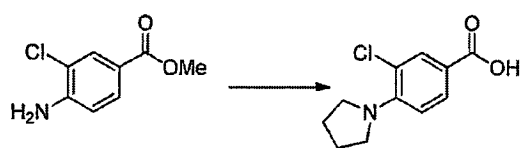
在所獲得之殘留物的甲醇溶液（100mL）中添加 5.0mol/L 氫氧化鈉水溶液（12mL），在室溫下攪拌過夜。添加 5.0mol/L 氫氧化鈉水溶液（12mL），在冰冷下攪拌了 4 小時。在反應混合物中添加鹽酸水，餾除了溶劑。濾取析出物，用水及第三丁基甲基醚清洗所獲得之固體，獲得淡褐色固體的 3-溴-4-（吡咯啉-1-基）苯甲酸（6.00g）。

MS (ESI m/z): 270 (M+H)

RT (min): 1.46

【0081】 [參考例 5]

【化學式 11】



【0082】 以與參考例 3 相同的方式獲得了以下化合物。

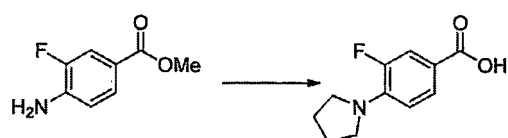
3-氯-4-（吡咯啉-1-基）苯甲酸

MS (ESI m/z): 226 (M+H)

RT (min): 1.43

【0083】 [參考例 6]

【化學式 12】



【0084】 以與參考例 3 相同的方式獲得了以下化合物。

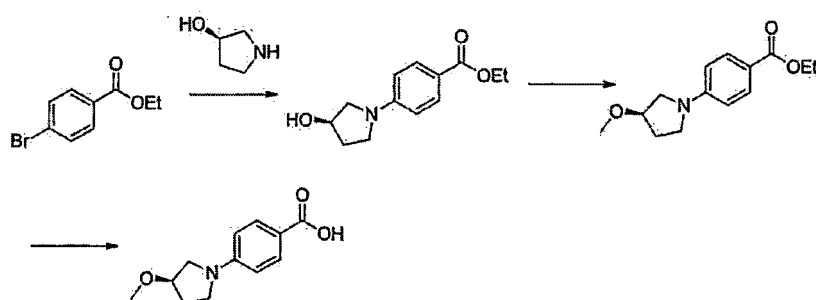
3-氟-4-(吡咯啉-1-基) 苯甲酸

MS (ESI m/z): 210 (M+H)

RT (min): 1.35

【0085】 [參考例 7]

【化學式 13】



【0086】 (1)

向 4-溴代苯甲酸乙酯 (1.0g)、氯 (2-二環己基膦基-2',6'-二異丙氧基-1,1'-聯苯) [2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)] 鈹 (II) (173mg)、碳酸銨 (4.27g)、(R)-吡咯啉-3-醇 (1.14g) 及 1,2-二甲氧基乙烷 (15mL) 的混合物照射微波 (InitiatorTM, 120°C, 30 分鐘, 2.45GHz, 0-240W)。反覆 3 次相同的反應，冷卻至室溫之後，將所獲得之反應混合物合併在減壓下餾除溶劑。用矽膠柱層析[洗提液；80-30%n-己烷/乙酸乙酯]純化所獲得之殘留物，獲得了黃色固體的 (R)-4-(3-羥基吡咯啉-1-基) 苯甲酸乙酯 (3.80g)。

MS (ESI m/z): 236 (M+H)

RT (min): 1.17

【0087】 (2)

在(1)中獲得之(R)-4-(3-羥基吡咯啉-1-基)苯甲酸乙酯(4.06g)、對甲苯磺酸甲酯(6.43g)、DMF(20mL)及THF(40mL)的混合物中，在冰冷下添加氫化鈉(1.38g、60%、分散於液體石蠟中)。升溫至室溫並攪拌1小時之後，添加了1mol/L鹽酸(15mL)及乙酸乙酯。分取有機層，用水及飽和氯化鈉水溶液清洗之後，在減壓下餾除了溶劑。用矽膠柱層析[洗提液：100-60%n-己烷/乙酸乙酯]純化所獲得之殘留物，獲得了黃色油狀物的(R)-4-(3-甲氧基吡咯啉-1-基)苯甲酸乙酯。

MS (ESI m/z): 250 (M+H)

RT (min): 1.48

【0088】 (3)

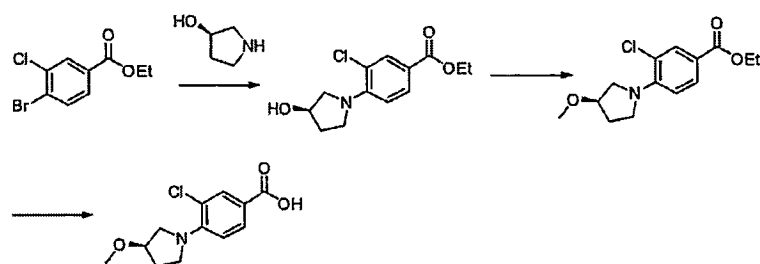
在所獲得之(R)-4-(3-甲氧基吡咯啉-1-基)苯甲酸乙酯的甲醇(30mL)的混合溶液中添加1mol/L氫氧化鈉水溶液(15mL)，在80°C下攪拌了2小時。在反應混合物中添加甲醇(10mL)及1mol/L氫氧化鈉水溶液(15mL)，在80°C下攪拌了5小時。將反應混合物冷卻至室溫之後，添加3mol/L鹽酸，在減壓下餾除溶劑。將所獲得之殘留物懸浮於水中，濾取析出物，獲得了白色固體的(R)-4-(3-甲氧基吡咯啉-1-基)苯甲酸(3.42g)。

MS (ESI m/z): 222 (M+H)

RT (min): 1.04

【0089】 [參考例 8]

【化學式 14】



【0090】 (1)

將 4-溴-3-氯苯甲酸乙酯 (4.78g)、三(二亞苄基丙酮)二鈀(0) (342 mg)、(R) - (+) -2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘 (699mg)、第三丁醇鈉 (2.52g)、(R) -吡咯啉-3-醇 (3.16g) 及甲苯 (150mL) 的混合物在加熱回流下攪拌了 1 小時。將反應混合物冷卻至室溫之後，濾除不溶物，並在減壓下餾除溶劑。在所獲得之殘留物中添加乙酸乙酯及飽和碳酸氫鈉水溶液。分取有機層，並用飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水清洗之後，在減壓下餾除溶劑。用矽膠柱層析[洗提液；50-0%n-己烷/乙酸乙酯]純化所獲得之殘留物，獲得了褐色油狀物的 (R) -3-氯-4-(3-甲氧基吡咯啉-1-基) 苯甲酸乙酯 (982mg)。

MS (ESI m/z): 270 (M+H)

RT (min): 1.35

【0091】 (2)

以與參考例 7-(2)、(3) 相同的方式獲得了以下化合物。

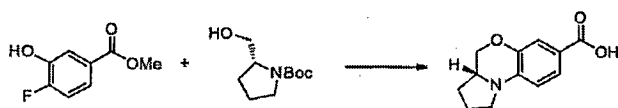
(R) -3-氯-4-(3-甲氧基吡咯啉-1-基) 苯甲酸

MS (ESI m/z): 256 (M+H)

RT (min): 1.22

【0092】 [參考例 9]

【化學式 15】



【0093】 在 4-氟-3-羥基苯甲酸甲酯 (3.25g)、(R)-2-(羥甲基)吡咯啉-1-羧酸第三丁基 (5.0g)、三苯基磷 (6.52g) 及 THF (60mL) 的混合物中在冰冷下添加 2.2mol/L 偶氮二甲酸二乙酯-甲苯溶液 (11.3mL)。升溫至室溫並攪拌過夜之後，在減壓下餾除溶劑。在所獲得之殘留物中添加水 (20mL) 及乙酸乙酯 (70mL)。分取有機層，用飽和氯化鈉水溶液清洗之後，用無水硫酸鈉乾燥。在所獲得之有機層中在室溫下添加氯化鎂 (6.4g)，升溫並在 50℃ 下攪拌了 1 小時。將反應混合物冷卻至室溫之後，濾除不溶物，並在減壓下餾除溶劑。

在所獲得之殘留物中在室溫下添加 5~10w/w% 鹽酸-甲醇 (30mL) 並攪拌了 5 天。在減壓下餾除溶劑之後，添加了乙酸乙酯 (80mL)、飽和碳酸氫鈉水溶液 (20mL) 及碳酸鈉。分取有機層之後，用乙酸乙酯萃取水層。將有機層及萃取液合併在減壓下餾除溶劑。

將所獲得之殘留物和二甲基亞碲 (33mL) 及碳酸鉀 (2.64g) 的混合物在 80℃ 下攪拌了 5 小時。將反應混合物冷卻至室溫之後，添加飽和食鹽水 (75mL)，濾取固體物質，並用水清洗。將濾液和清洗液體合併用甲苯進行萃取。將所獲得之固體物質和萃取液合併在減壓下餾除溶劑。

在所獲得之殘留物中添加甲醇 (60mL) 及 5mol/L 氫氧化鈉水溶液 (20mL)，在室溫下攪拌 5 天。將反應混合物升溫並在 50℃ 下攪拌 2 小時之後，在加熱回流下攪拌了 6 小時。將反應混合物冷卻至冰冷下之後，添加了濃

鹽酸 (12.1mL)。濾取析出物，用水清洗。用乙酸乙酯清洗所獲得之析出物，獲得了黃色固體的 (R)-2,3,3a,4-四氫-1H-苯并[b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁吡-7-羧酸 (3.34g)。

MS (ESI m/z): 220 (M+H)

RT (min): 1.15

【0094】 [參考例 10]

【化學式 16】



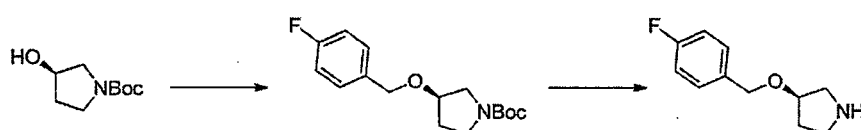
【0095】 向 2-溴噻唑-5-羧酸 (0.5g)、吡咯啉 (2mL)、碳酸鉀 (1.66g) 及 1,2-二甲氧基乙烷 (15mL) 的混合物照射了微波 (Initiator™, 130°C, 1 小時, 2.45GHz, 0-240W)。將反應混合物冷卻至室溫之後，濾取固體物質。將所獲得之固體物質溶解於水中，添加了 3mol/L 鹽酸。濾取析出物，獲得了黃色固體的 2-(吡咯啉-1-基)噻唑-5-羧酸 (229mg)。

MS (ESI m/z): 199 (M+H)

RT (min): 0.59

【0096】 [參考例 11]

【化學式 17】



【0097】 (1)

在 (R)-3-羥基吡咯啉-1-羧酸第三丁基 (250mg)、1-(溴甲基)-4-氟

苯 (1.08g)、DMF (0.5mL) 及 THF (2.5mL) 的混合物中在室溫下添加了氫化鈉 (230mg、60%、分散於液體石蠟中)。在室溫下攪拌 1 小時之後，添加了飽和碳酸氫鈉水溶液及乙酸乙酯。分取有機層，用水及飽和氯化鈉水溶液清洗之後，在減壓下餾除了溶劑。用矽膠柱層析[洗提液；100-60%n-己烷/乙酸乙酯]純化所獲得之殘留物，獲得了 (R) -3-((4-氟苄基) 氧基) 吡咯啉-1-羧酸第三丁基 (381mg)。

MS (ESI m/z): 296 (M+H)

RT (min): 1.68

【0098】 (2)

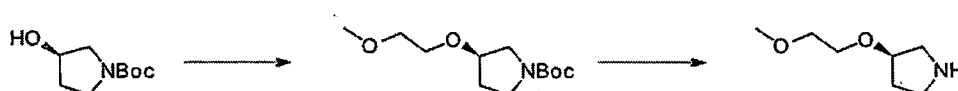
在 (1) 中所獲得之 (R) -3-((4-氟苄基) 氧基) 吡咯啉-1-羧酸第三丁基 (381mg) 及環戊基甲基醚 (4mL) 的混合物中在室溫下添加 4.0mol/L 氯化氫/環戊基甲基醚 (4mL)，並攪拌了 30 分鐘。升溫並在 50°C 下攪拌 1 小時之後，在減壓下餾除了溶劑。在所獲得之殘留物中添加飽和碳酸氫鈉水溶液，用氯仿進行了萃取。分取有機層，在減壓下餾除溶劑。用矽膠柱層析[洗提液；99-80%乙酸乙酯/甲醇 NH 二氧化矽]純化所獲得之殘留物，獲得了黃色油狀物的 (R) -3-((4-氟苄基) 氧基) 吡咯啉 (314mg)。

MS (ESI m/z): 196 (M+H)

RT (min): 0.74

【0099】 [參考例 12]

【化學式 18】

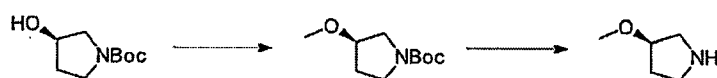


【0100】 以與參考例 11- (1)、(2) 相同的方式獲得了以下化合物。

(R) -3- (2-甲氧基乙氧基) 吡咯啉

【0101】 [參考例 13]

【化學式 19】



【0102】 (1)

以與參考例 7- (2) 相同的方式獲得了以下化合物。

(R) -3-甲氧基吡咯啉-1-羧酸第三丁基

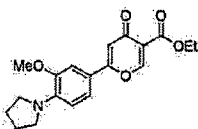
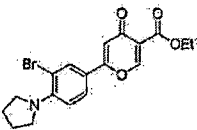
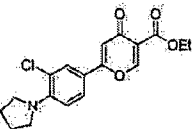
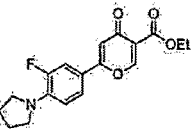
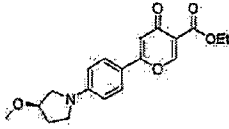
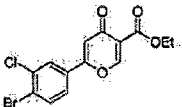
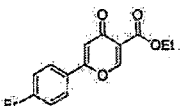
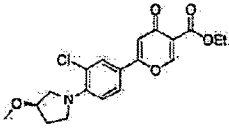
【0103】 (2)

在 (1) 中所獲得之 (R) -3-甲氧基吡咯啉-1-羧酸第三丁基 (487mg) 及環戊基甲基醚 (5mL) 的混合物中在室溫下添加了 4.0mol/L 氯化氫/環戊基甲基醚 (5mL)。升溫並在 50°C 下攪拌 30 分鐘之後，去除分離後的溶劑，獲得了油狀物 (370mg)。在所獲得之油狀物及 1,2-二甲氧基乙烷 (10mL) 的混合物中添加 Dowex (註冊商標) MONOSPHERE (註冊商標) 550A (1g) 並進行中和。在反應混合物中添加無水硫酸鈉並進行乾燥之後，濾除不溶物，用 1,2-二甲氧基乙烷 (5mL) 清洗了過濾殘渣。將濾液和清洗液體合併，獲得了 (R) -3-甲氧基吡咯啉的 1,2-二甲氧基乙烷溶液。

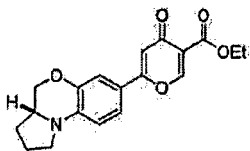
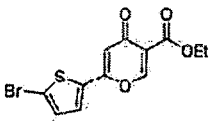
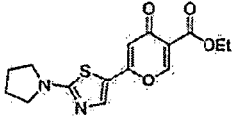
【0104】 [參考例 14-1~14-11]

以與參考例 2 相同的方式獲得了以下化合物。

【0105】 【表 1】

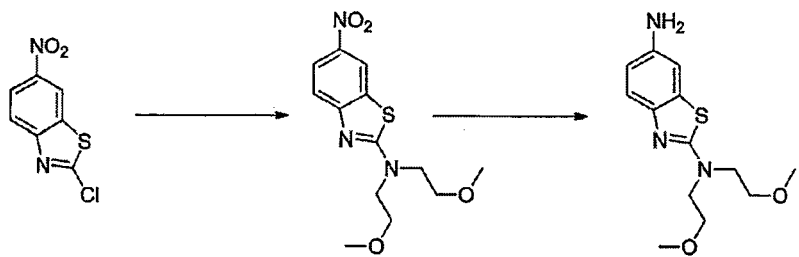
參考例 編號			MS (ESI: m/z) (M+H)	RT(min)
14-1		6-(3-甲氧基-4-(吡咯啉-1-基)苯基)-4-氧代-4H-吡喃-3-羧酸乙酯	344	1.03
14-2		6-(3-溴-4-(吡咯啉-1-基)苯基)-4-氧代-4H-吡喃-3-羧酸乙酯	394	1.68
14-3		6-(3-氯-4-(吡咯啉-1-基)苯基)-4-氧代-4H-吡喃-3-羧酸乙酯	348	1.66
14-4		6-(3-氟-4-(吡咯啉-1-基)苯基)-4-氧代-4H-吡喃-3-羧酸乙酯	332	1.58
14-5		(R) 6-(4-(3-甲氧基吡咯啉-1-基)苯基)-4-氧代-4H-吡喃-3-羧酸乙酯	344	1.31
14-6		6-(4-溴-3-氯苯)-4-氧代-4H-吡喃-3-羧酸乙酯	359	1.50
14-7		6-(4-溴苯)-4-氧代-4H-吡喃-3-羧酸乙酯	325	1.38
14-8		(R) 6-(3-氯-4-(3-甲氧基吡咯啉-1-基)苯基)-4-氧代-4H-吡喃-3-羧酸乙酯	378	1.44

【0106】 【表 2】

參考例 編號		MS (ESI m/z) (M+H)	RT(min)
14-9		(R)-4-氧代-6-(2,3,3a,4- 四氫-1H-苯并[b]吡咯并 [1,2-d][1,4]噻嗪-7-基)-4H- 吡喃-3-羧酸乙酯	342 1.41
14-10		6-(5-溴噻吩-2-基)-4-氧代 -4H-吡喃-3-羧酸乙酯	331 1.36
14-11		4-氧代-6-(2-(吡咯啉-1- 基)噻唑-5-基)-4H-吡喃-3- 羧酸乙酯	321 1.10

【0107】 [參考例 15]

【化學式 20】



【0108】 (1)

在雙(2-甲氧基乙基)胺(190mg)、三乙胺(142mg)、及二氯甲烷(2 mL)的混合物中在冰冷下添加 2-氯-6-硝基苯并[d]噻唑(100mg)的 DMF (1mL) 溶液。在室溫下升溫並攪拌 1 小時之後，在減壓下餾除溶劑。在所獲得之殘留物中添加飽和氯化鈉水溶液，用乙酸乙酯進行了萃取。分取有

機層，在減壓下餾除溶劑，獲得了褐色油狀物的 N,N-雙（2-甲氧基乙基）-6-硝基苯并[d]噻唑-2-胺。

MS (ESI m/z): 312 (M+H)

RT (min): 1.46

【0109】 (2)

在(1)中所獲得之 N,N-雙（2-甲氧基乙基）-6-硝基苯并[d]噻唑-2-胺、粉狀鋅（244mg）及乙醇（3mL）的混合物中添加乙酸（1mL），加熱回流 30 分鐘。將反應混合物冷卻至室溫，使用矽藻土（註冊商標）濾除不溶物。在減壓下餾除溶劑，用矽膠柱層析[洗提液；100-0%己烷/乙酸乙酯→100-80%乙酸乙酯/甲醇 NH 二氧化矽]純化所獲得之殘留物，獲得了 N²,N²-雙（2-甲氧基乙基）苯并[d]噻唑-2,6-二胺（127mg）。

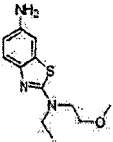
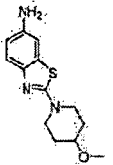
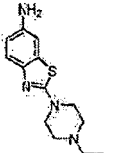
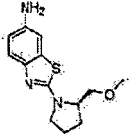
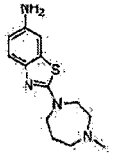
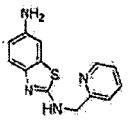
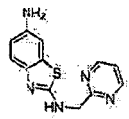
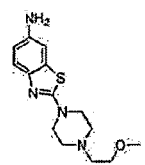
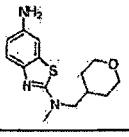
MS (ESI m/z): 282 (M+H)

RT (min): 0.67

【0110】 [參考例 16-1~16-9]

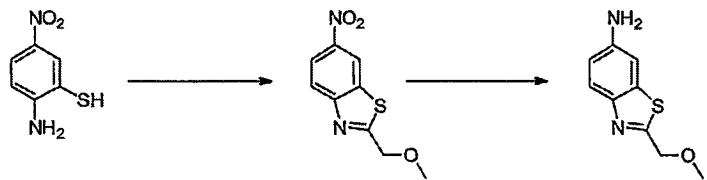
以與參考例 15 相同的方式獲得了以下化合物。

【0111】 【表 3】

參考例 編號			MS (ESI m/z) (M+H)	RT(min)
16-1		N ² -乙基-N ² -(2-甲氧基乙基) 苯并[d]噻唑-2,6-二胺	252	0.66
16-2		2-(4-甲氧基吡咯啉-1-基) 苯并[d]噻唑-6-胺	264	0.65
16-3		2-(4-乙基吡咯啉-1-基) 苯并[d]噻唑-6-胺	263	0.23
16-4		(R)-2-(2-甲氧基乙基) 吡咯啉-1-基) 苯并[d]噻唑-6-胺	264	0.65
16-5		2-(4-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基) 苯并[d]噻唑-6-胺	263	0.22
16-6		N ² -(吡啶-2-基-甲基) 苯并[d]噻唑-2,6-二胺	257	0.24
16-7		N ² -(嘓啶-2-基-甲基) 苯并[d]噻唑-2,6-二胺	258	0.23
16-8		2-(4-(2-甲氧基乙基) 哌啶-1-基) 苯并[d]噻唑-6-胺	293	0.24
16-9		N ² -甲基-N ² -((四氫-2H-吡喃-4-基)-甲基) 苯并[d]噻唑-2,6-二胺	278	0.64

【0112】 [參考例 17]

【化學式 21】



【0113】 (1)

在 2-氨基-5-硝基苯硫醇（500mg）的 NMP（2mL）溶液中添加甲氧基乙醯氯（381mg），並在室溫下攪拌了 20 分鐘。升溫並在 100℃ 下攪拌了 20 分鐘。將反應混合物冷卻至室溫之後，添加水。濾取析出物，獲得了 2-(甲氧基甲基)-6-硝基苯并[d]噻唑（583mg）。

MS (ESI m/z) : 225 (M+H)

RT (min) : 1.27

【0114】 (2)

以與參考例 15-（2）相同的方式獲得了以下化合物。

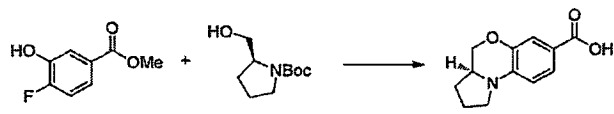
2-（甲氧基甲基）苯并[d]噻唑-6-胺

MS (ESI m/z) : 195 (M+H)

RT (min) : 0.62

【0115】 [參考例 18]

【化學式 22】



【0116】 以與參考例 9 相同的方式獲得了以下化合物。

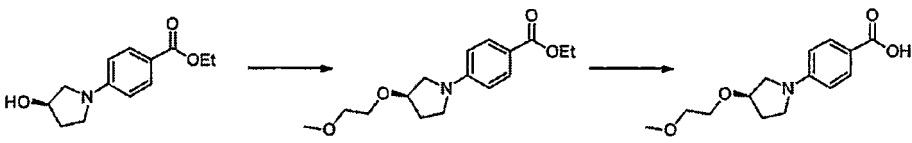
(S)-2,3,3a,4-四氫-1H-苯并[b]吡咯并[1,2-d][1,4]噁吡-7-羧酸

MS (ESI m/z): 220 (M+H)

RT (min): 1.13

【0117】 [參考例 19]

【化學式 23】



【0118】 以與參考例 7- (2)、(3) 相同的方式獲得了以下化合物。

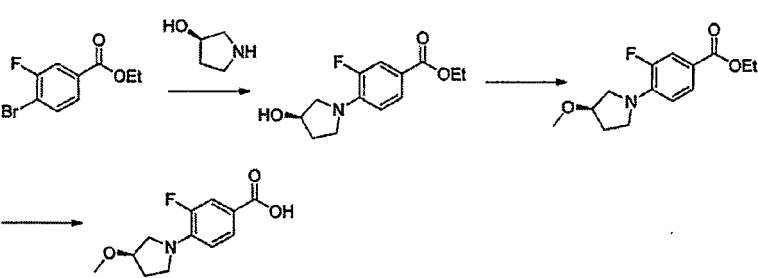
(R)-4-(3-(2-甲氧基乙氧基)吡咯啉-1-基)苯甲酸

MS (ESI m/z): 266 (M+H)

RT (min): 1.04

【0119】 [參考例 20]

【化學式 24】



【0120】 (1)

將 4-溴-3-氟苯甲酸乙酯 (500mg)、三(二亞苺基丙酮)二鈮(0) (94 mg)、(R)-(+)-(1,1'-聯萘-2,2'-二基)雙(二苺基膦) (189mg)、碳酸鉀 (1.98g)、(R)-吡咯啉-3-醇 (353mg) 及甲苯 (5mL) 的混合物在加熱回流下攪拌了 1 小時。將反應混合物冷卻至室溫之後，在減壓下餾除溶劑。

用矽膠柱層析[洗提液；70-30%n-己烷/乙酸乙酯]純化所獲得之殘留物，獲得了褐色油狀物的(R)-3-氟-4-(3-羥基吡咯啉-1-基)苯甲酸乙酯(390mg)。

MS (ESI m/z)：254 (M+H)

RT (min)：1.41

【0121】 (2)

以與參考例 7- (2)、(3) 相同的方式獲得了以下化合物。

(R)-3-氟-4-(3-甲氧基吡咯啉-1-基) 苯甲酸

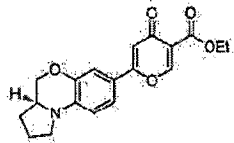
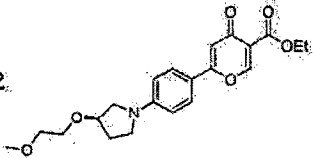
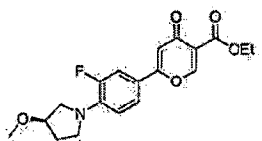
MS (ESI m/z)：240 (M+H)

RT (min)：1.14

【0122】 [參考例 21-1～21-3]

以與參考例 2 相同的方式獲得了以下化合物。

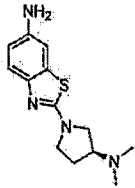
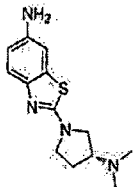
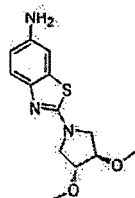
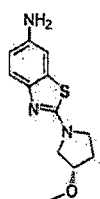
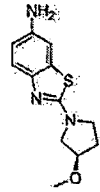
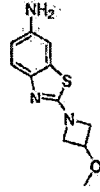
【0123】 【表 4】

參考例 編號		MS (ESI m/z) (M+H)	RT(min)
21-1		(S)-4-氧代-6-(2,3,3a,4- 四氫-1H-苯并[b]吡咯并 [1,2-d][1,4]噁吡-7-基)-4H- 吡啶-3-羧酸乙酯	342 1.56
21-2		(R)-6-(4-(3-(2-甲氧 基乙氧基)吡咯啉-1-基) 苯基-4-氧代-4H-吡喃-3-羧 酸乙酯	388 1.28
21-3		(R)-6-(3-氟-4-(3-甲 氧基吡咯啉-1-基)苯基) -4-氧代-4H-吡喃-3-羧酸乙 酯	362 1.38

【0124】 [參考例 22-1～22-6]

以與參考例 15 相同的方式獲得了以下化合物。

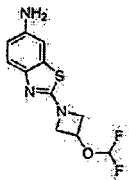
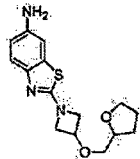
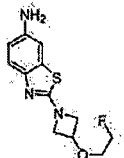
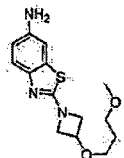
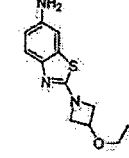
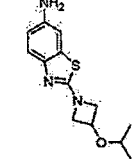
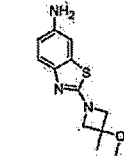
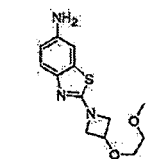
【0125】 【表 5】

參考例 編號			MS (ESI m/z) (M+H)	RT(min)
22-1		(S)-2-(3-(二甲基胺) 吡咯啉-1-基) 苯并[d]噻唑 -6-胺	263	0.24
22-2		(R)-2-(3-(二甲基胺) 吡咯啉-1-基) 苯并[d]噻唑 -6-胺	263	0.24
22-3		2-(((3R,4R)-3,4-二甲氧基 吡咯啉-1-基) 苯并[d]噻唑 -6-胺	280	0.53
22-4		(S)-2-(3-甲氧基吡咯啉 -1-基) 苯并[d]噻唑-6-胺	250	0.55
22-5		(R)-2-(3-甲氧基吡咯啉 -1-基) 苯并[d]噻唑-6-胺	250	0.55
22-6		2-(3-甲氧基氮雜環丁烷-1- 基) 苯并[d]噻唑-6-胺	236	0.62

【0126】 [參考例 23-1～23-8]

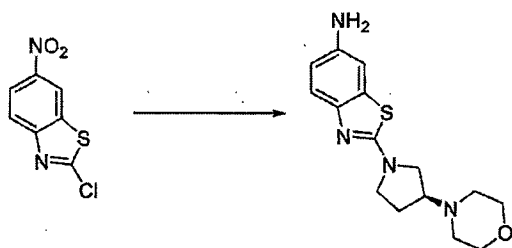
以與參考例 15 相同的方式獲得了以下化合物。

【0127】 【表 6】

參考例 編號			MS (ESI m/z) (M+H)	RT(min)
23-1		2-(3-(2,2-二氟甲氧基)氮雜環 丁烷-1-基) 苯并[d]噻唑-6- 胺	272	0.70
23-2		2-(3-((四氫呋喃-2-基) 甲氧基)氮雜環丁烷-1-基) 苯并[d]噻唑-6-胺	306	0.69
23-3		2-(3-(2-(氟乙氧基)氮 雜環丁烷-1-基) 苯并[d]噻 唑-6-胺	268	0.58
23-4		2-(3-(3-(甲氧基丙氧基) 氮雜環丁烷-1-基) 苯并[d] 噻唑-6-胺	294	0.69
23-5		2-(3-乙氧基氮雜環丁烷-1- 基) 苯并[d]噻唑-6-胺	250	0.64
23-6		2-(3-異丙氧基氮雜環丁烷 -1-基) 苯并[d]噻唑-6-胺	264	0.74
23-7		2-(3-(3-甲氧基-3-甲基氮雜環 丁烷-1-基) 苯并[d]噻唑-6- 胺	250	0.62
23-8		2-(3-(2-甲氧基乙氧基) 氮雜環丁烷-1-基) 苯并[d] 噻唑-6-胺	280	0.59

【0128】 [參考例 24]

【化學式 25】



【0129】 在(R)-吡咯啉-3-醇(1.08g)、三乙胺(2.41g)及NMP(10mL)的混合物中在冰冷下添加了2-氯-6-硝基苯并[d]噻唑(2.02g)。升溫至室溫並攪拌1小時之後，添加飽和氯化鈉水溶液，用乙酸乙酯進行了萃取。分取有機層之後，用氯仿萃取水層。將有機層及萃取液合併，在減壓下餾除溶劑。

在所獲得之殘留物中添加吡啶(10mL)，冷卻至冰冷以下之後，添加了氯甲基磺醯氯(1.25mL)。將反應混合物進行升溫並在室溫下攪拌1小時之後，在冰冷下追加了氯甲基磺醯氯(0.2mL)。對反應混合物進行升溫並在室溫下攪拌1小時之後，添加了水。在減壓下餾除溶劑之後，添加了乙酸乙酯及飽和碳酸氫鈉水溶液。分取有機層之後，用飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水清洗。用甲苯萃取水層。將有機層及萃取液合併，添加無水硫酸鈉並進行乾燥之後，在減壓下餾除溶劑。

將所獲得之殘留物和DMF(6mL)、嗎啉(2.5mL)及碳酸鉀(1.93g)的混合物在110°C下攪拌1.5小時。將反應混合物冷卻至室溫之後，添加了水和乙酸乙酯。濾取析出物，並分取濾液的可機層，用乙酸乙酯萃取水層。將濾取後的析出物和有機層及萃取液合併，在減壓下餾除溶劑。

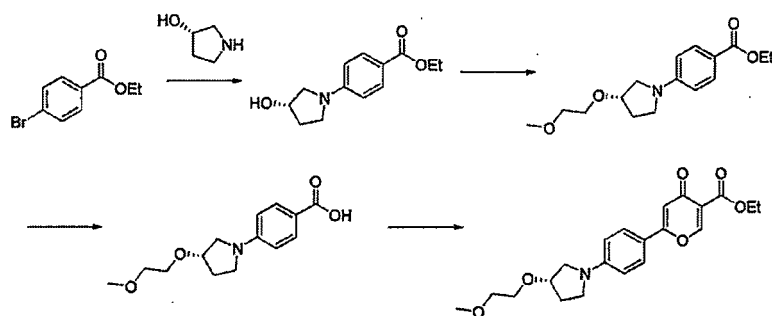
在所獲得之殘留物和乙醇（12mL）及乙酸（4mL）的混合物中在冰冷下添加粉狀鋅（3.05g）並攪拌 1 小時。使用矽藻土（註冊商標）濾除反應混合物的不溶物，在減壓下餾除溶劑。用矽膠柱層析[洗提液；100-0%己烷/乙酸乙酯→100-90%乙酸乙酯/甲醇 NH 二氧化矽]純化所獲得之殘留物，獲得了褐色固體的（S）-2-（3-嗎啉代吡咯啉-1-基）苯并[d]噻唑-6-胺（1.02g）。

MS (ESI m/z) : 305 (M+H)

RT (min) : 0.20

【0130】 [參考例 25]

【化學式 26】



【0131】 以與參考例 7 及參考例 2 相同的方式獲得了以下化合物。

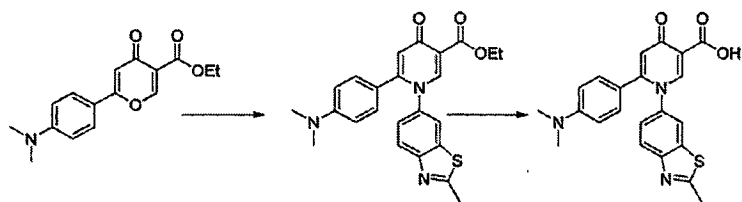
（S）-6-（4-（3-（2-甲氧基乙氧基）吡咯啉-1-基）苯基）-4-氧代-4H-吡喃-3-羧酸乙酯

MS (ESI m/z) : 388 (M+H)

RT (min) : 1.29

【0132】 [實施例 1]

【化學式 27】



【0133】 (1)

向參考例 1 中所獲得之 6-(4-(二甲基胺基)苯基)-4-氧代-4H-吡喃-3-羧酸乙酯 (40mg)、6-胺基-2-甲基苯并噻唑 (46mg)、乙醇 (3mL) 及乙酸 (1mL) 的混合物照射微波 (Initiator™, 150℃, 30 分鐘, 2.45GHz, 0-240W)。將反應混合物冷卻至室溫之後，在減壓下餾除溶劑。用矽膠柱層析[洗提液；50-0%己烷/乙酸乙酯→100-75%乙酸乙酯/甲醇]純化所獲得之殘留物，獲得了褐色油狀物的 6-(4-(二甲基胺基)苯基)-1-(2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-4-氧代-1,4-二氫吡啶-3-羧酸乙酯 (14mg)。

MS (ESI m/z) : 434 (M+H)

RT (min) : 1.24

【0134】 (2)

在 (1) 中所獲得之 6-(4-(二甲基胺基)苯基)-4-氧代-4H-吡喃-3-羧酸乙酯中添加甲醇 (1mL) 及 1mol/L 氫氧化鈉水溶液 (1mL)，在室溫下攪拌了 1 小時。在反應混合物中添加 1mol/L 鹽酸，濾取析出物，獲得了淡黃色固體的 6-(4-(二甲基胺基)苯基)-1-(2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-4-氧代-1,4-二氫吡啶-3-羧酸 (8.9mg)。

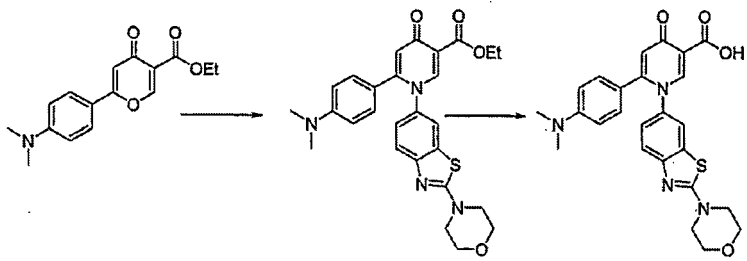
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 8.69 (1H,s), 7.87 (1H,d,J=8.6Hz), 7.72 (1H,d,J=2.0Hz), 7.15 (1H,dd,J=8.6,2.0Hz), 6.95 (2H,d,J=9.2Hz), 6.82 (1H,s), 6.46 (2H,d,J=9.2Hz), 2.93 (6H,s), 2.87 (3H,s) .

MS (ESI m/z) : 406 (M+H)

RT (min) : 1.28

【0135】 [實施例 2]

【化學式 28】



【0136】 以與實施例 1- (1)、(2) 相同的方式獲得了以下化合物。

6- (4- (二甲基胺基) 苯基) -1- (2-嗎啉代苯并[d]噻唑-6-基) -4-氧代-
1,4-二氫吡啶-3-羧酸

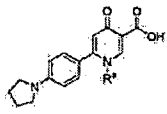
MS (ESI m/z) : 477 (M+H)

RT (min) : 1.31

【0137】 [實施例 3-1~3-20]

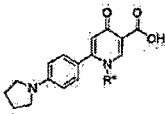
以與實施例 1- (1)、(2) 相同的方式獲得了以下化合物。

【0138】 【表 7】



實施例 編號		MS (ESI m/z) RT(min) (M+H)	¹ H-NMR(300MHz)
3-1		418 1.39	(DMSO-D6) δ: 9.59 (1H, s), 8.55 (1H, s), 8.41 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.05 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.46 (1H, dd, J = 8.9, 2.3 Hz), 7.04 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.68 (1H, s), 6.35 (2H, d, J = 8.6 Hz), 3.19-3.08 (4H, m), 1.96-1.80 (4H, m).
3-2		432 1.47	(DMSO-D6) δ: 8.57 (1H, s), 8.27 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.87 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.41 (1H, dd, J = 8.6, 2.0 Hz), 7.04 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.73 (1H, s), 6.35 (2H, d, J = 8.6 Hz), 3.20-3.08 (4H, m), 2.81 (3H, s), 1.94-1.83 (4H, m).
3-3		487 1.54	(DMSO-D6) δ: 8.50 (1H, s), 7.92 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.37 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.22 (1H, dd, J = 8.6, 2.0 Hz), 7.04 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.72 (1H, s), 6.36 (2H, d, J = 8.6 Hz), 3.59-3.43 (4H, m), 3.21-3.09 (4H, m), 2.06-1.95 (4H, m), 1.94-1.84 (4H, m).
3-4		503 1.48	(DMSO-D6) δ: 8.52 (1H, s), 7.97 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.40 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.26 (1H, dd, J = 8.6, 2.0 Hz), 7.04 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.74 (1H, s), 6.37 (2H, d, J = 8.6 Hz), 3.78-3.68 (4H, m), 3.61-3.50 (4H, m), 3.21-3.11 (4H, m), 1.95-1.83 (4H, m).
3-5		448 1.58	(DMSO-D6) δ: 8.57 (1H, s), 8.10 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.66 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.38 (1H, dd, J = 8.6, 2.0 Hz), 7.05 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.77 (1H, s), 6.37 (2H, d, J = 8.6 Hz), 4.17 (3H, s), 3.21-3.11 (4H, m), 1.95-1.83 (4H, m).
3-6		549 1.59	(DMSO-D6) δ: 8.09 (1H, s), 7.81 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.31 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.05 (1H, dd, J = 8.6, 2.0 Hz), 6.99 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.36 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.18 (1H, s), 3.74-3.23 (14H, m), 3.19-3.12 (4H, m), 1.92-1.85 (4H, m).
3-7		519 1.63	(DMSO-D6) δ: 8.13 (1H, s), 7.81 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.31 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.05 (1H, dd, J = 8.6, 2.3 Hz), 6.99 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.36 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.17 (1H, s), 3.71-3.50 (8H, m), 3.27 (3H, s), 3.18-3.12 (4H, m), 1.92-1.85 (4H, m), 1.19 (3H, t, J = 7.1 Hz).
3-8		531 1.59	(DMSO-D6) δ: 8.13 (1H, s), 7.81 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.32 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.07 (1H, dd, J = 8.6, 2.2 Hz), 6.98 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.35 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.17 (1H, s), 3.82-3.70 (2H, m), 3.52-3.30 (3H, m), 3.28 (3H, s), 3.18-3.10 (4H, m), 1.99-1.84 (6H, m), 1.61-1.47 (2H, m).
3-9		530 1.11	(DMSO-D6) δ: 8.15 (1H, s), 7.83 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.34 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.09 (1H, dd, J = 8.6, 2.2 Hz), 6.98 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.34 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.18 (1H, s), 3.60-3.48 (4H, m), 3.43-3.24 (4H, m), 3.19-3.10 (4H, m), 2.38 (2H, q, J = 7.2 Hz), 1.93-1.82 (4H, m), 1.02 (3H, t, J = 7.2 Hz).
3-10		531 1.64	(DMSO-D6) δ: 8.11 (1H, s), 7.83 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.36 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.07 (1H, dd, J = 8.6, 2.3 Hz), 6.98 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.35 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.16 (1H, s), 4.15-4.03 (1H, m), 3.56-3.32 (4H, m), 3.28 (3H, s), 3.20-3.10 (4H, m), 2.12-1.83 (8H, m).

【0139】 【表 8】

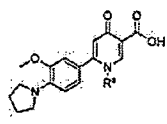


實施例 編號	R ^a	MS (ESI m/z) RT(min) (M+H)	¹ H-NMR(300MHz)
3-11		530 1.09	(DMSO-D6) δ: 8.11 (1H, s), 7.81 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.31 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.06 (1H, dd, J = 8.6, 2.3 Hz), 6.99 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.35 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.16 (1H, s), 3.79-3.56 (4H, m), 3.38-3.25 (2H, m), 3.20-3.08 (4H, m), 2.70-2.61 (2H, m), 2.26 (3H, s), 2.00-1.82 (6H, m).
3-12		524 1.24	
3-13		525 1.30	
3-14		560 1.11	
3-15		545 1.53	
3-16		462 1.50	(CDCl ₃) δ: 8.69 (1H, s), 7.93 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.73 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.20 (1H, dd, J = 8.6, 2.0 Hz), 6.93 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.82 (1H, s), 6.31 (2H, d, J = 8.6 Hz), 4.86 (2H, s), 3.58 (3H, s), 3.27-3.16 (4H, m), 2.02-1.93 (4H, m).
3-17		446 1.52	(DMSO-D6) δ: 8.53 (1H, s), 8.42 (1H, s), 7.76 (1H, s), 7.09 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.79 (1H, s), 6.33 (2H, d, J = 8.6 Hz), 3.19-3.08 (4H, m), 2.82 (3H, s), 1.98 (3H, s), 1.93-1.82 (4H, m).
3-18		418 1.42	(DMSO-D6) δ: 9.39 (1H, s), 8.65 (1H, s), 8.17 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.89 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.69 (1H, dd, J = 7.9, 7.9 Hz), 7.07 (2H, d, J = 9.2 Hz), 6.83 (1H, s), 6.27 (2H, d, J = 9.2 Hz), 3.14-3.07 (4H, m), 1.90-1.82 (4H, m).
3-19		418 1.42	(DMSO-D6) δ: 9.39 (1H, s), 8.65 (1H, s), 8.17 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.89 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.69 (1H, dd, J = 7.9, 7.9 Hz), 7.07 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.83 (1H, s), 6.27 (2H, d, J = 8.6 Hz), 3.13-3.06 (4H, m), 1.91-1.82 (4H, m).
3-20		432 1.49	(DMSO-D6) δ: 8.57 (1H, s), 8.09 (1H, s), 8.06 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.41 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.05 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.75 (1H, s), 6.35 (2H, d, J = 8.6 Hz), 3.20-3.08 (4H, m), 2.80 (3H, s), 1.95-1.81 (4H, m).

【0140】 [實施例 4-1~4-5]

以與實施例 1- (1)、(2) 相同的方式獲得了以下化合物。

【0141】 【表 9】



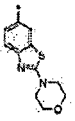
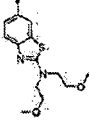
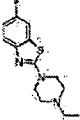
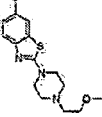
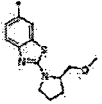
實施例編號	R ^a	MS (ESI m/z) · RT(min) (M+H)	¹ H-NMR(300MHz)
4-1		462 1.27	(DMSO-D6) δ: 8.63 (1H, s), 8.28 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.89 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.45 (1H, dd, J = 8.6, 2.3 Hz), 8.86 (1H, s), 6.78 (1H, dd, J = 8.6, 2.3 Hz), 6.66-6.65 (1H, m), 6.44 (1H, d, J = 8.6 Hz), 3.51-3.18 (7H, m), 2.81 (3H, s), 1.80-1.74 (4H, m).
4-2		533 1.24	(DMSO-D6) δ: 8.57 (1H, s), 7.99 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.42 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.30 (1H, dd, J = 8.6, 2.3 Hz), 6.85 (1H, s), 6.78 (1H, dd, J = 8.6, 2.0 Hz), 6.67 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.46 (1H, d, J = 8.6 Hz), 3.75-3.68 (4H, m), 3.58-3.53 (4H, m), 3.48-3.21 (7H, m), 1.82-1.75 (4H, m).
4-3		579 1.39	(DMSO-D6) δ: 8.55 (1H, s), 7.95 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.35 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.24 (1H, dd, J = 8.6, 2.0 Hz), 6.84 (1H, s), 6.77 (1H, dd, J = 8.3, 2.0 Hz), 6.71 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.46 (1H, d, J = 8.3 Hz), 3.78-3.05 (21H, m), 1.81-1.75 (4H, m).
4-4		590 0.95	(DMSO-D6) δ: 8.54 (1H, s), 8.09 (1H, br s), 7.85 (1H, s), 7.35 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.20-7.08 (1H, m), 6.72 (1H, dd, J = 8.6, 2.0 Hz), 6.62 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.45 (1H, d, J = 8.6 Hz), 3.51-3.20 (20H, m), 2.59-2.47 (2H, m), 1.82-1.75 (4H, m).
4-5		561 1.47	(CDCl ₃) δ: 8.68 (1H, s), 7.46 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.39 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.03 (1H, dd, J = 8.6, 2.0 Hz), 6.84 (1H, s), 6.70 (1H, dd, J = 7.9, 2.0 Hz), 6.48 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.46 (1H, d, J = 2.0 Hz), 4.27-4.10 (1H, m), 3.70-3.44 (7H, m), 3.39 (3H, s), 3.36-3.28 (4H, m), 2.26-1.99 (4H, m), 1.95-1.84 (4H, m).

【0142】 [實施例 5-1~5-6]

以與實施例 1- (1)、(2) 相同的方式獲得了以下化合物。

【0143】 【表 10】

O=C(O)c1nc(R4)c2cc(ccc2n1)C3=CC=C(C=C3)Br
R4

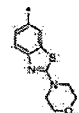
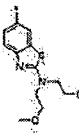
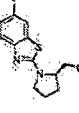
實施例編號	<chem>R4</chem>	MS (ESI m/z) RT(min) (M+H)	¹ H-NMR(300MHz)
5-1		512 1.57	(DMSO-D6) δ: 8.62 (1H, s), 8.28 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.90 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.47 (1H, dd, J = 8.8, 2.2 Hz), 7.41 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.07 (1H, dd, J = 8.8, 2.2 Hz), 6.84 (1H, s), 6.70 (1H, d, J = 8.9 Hz), 3.54-3.22 (4H, m), 2.81 (3H, s), 1.84-1.78 (4H, m).
5-2		583 1.59	(CDCl ₃) δ: 8.67 (1H, s), 7.46 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.45 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.34 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.01 (1H, dd, J = 8.6, 2.3 Hz), 6.81 (1H, dd, J = 8.6, 2.3 Hz), 6.79 (1H, s), 6.53 (1H, d, J = 8.6 Hz), 3.87-3.82 (4H, m), 3.67-3.63 (4H, m), 3.44-3.38 (4H, m), 1.94-1.89 (4H, m).
5-3		629 1.69	(DMSO-D6) δ: 8.04 (1H, br s), 7.85 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.39 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.34 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.16-7.10 (1H, m), 7.01 (1H, dd, J = 8.6, 2.0 Hz), 6.73 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.20 (1H, br s), 3.75-3.67 (4H, m), 3.62-3.55 (4H, m), 3.41-3.21 (10H, m), 1.65-1.76 (4H, m).
5-4		610 1.19	(DMSO-D6) δ: 8.55 (1H, s), 8.02 (1H, s), 7.50-7.30 (3H, m), 7.09 (1H, dd, J = 8.6, 2.0 Hz), 6.85 (1H, s), 6.72 (1H, d, J = 8.6 Hz), 4.30-4.05 (2H, br m), 3.78-3.00 (12H, m), 1.82 (3H, t, J = 6.3 Hz), 1.30-1.08 (4H, m).
5-5		640 1.21	(MeOD) δ: 8.22 (1H, s), 7.67 (1H, s), 7.41-7.36 (2H, br m), 7.15 (1H, d, J = 9.2 Hz), 6.99 (1H, d, J = 9.2 Hz), 6.71 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.50 (1H, s), 3.65 (4H, br s), 3.57 (4H, br s), 3.35 (5H, br s), 2.69-2.62 (6H, br m), 1.92-1.86 (4H, br m).
5-6		611 1.74	(CDCl ₃) δ: 8.66 (1H, s), 7.46 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.41 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.37 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.99 (1H, dd, J = 8.6, 2.0 Hz), 6.80 (1H, dd, J = 9.2, 2.6 Hz), 6.79 (1H, s), 6.53 (1H, d, J = 9.2 Hz), 3.65-3.49 (5H, m), 3.43-3.39 (4H, m), 3.39 (3H, s), 2.20-2.08 (4H, m), 1.94-1.89 (4H, m).

【0144】 [實施例 6-1~6-5]

以與實施例 1- (1)、(2) 相同的方式獲得了以下化合物。

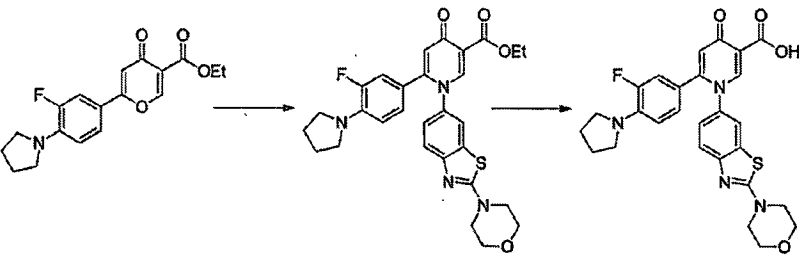
【0145】 【表 11】

O=C(O)c1cc(NC2=CC=C(C=C2)c3cc(Cl)cc(N4CCOCC4)c3)c1

實施例 編號		MS (ESI m/z) RT(min) (M+H)	¹ H-NMR(300MHz)
6-1		597 1.57	(CDCl ₃) δ: 8.67 (1H, s), 7.47-7.44 (2H, m), 7.11 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.01 (1H, dd, J = 8.6, 2.6 Hz), 6.79 (1H, s), 6.77 (1H, dd, J = 8.6, 2.0 Hz), 6.52 (1H, d, J = 8.6 Hz), 3.87-3.83 (4H, m), 3.67-3.63 (4H, m), 3.46-3.42 (4H, m), 1.94-1.89 (4H, m).
6-2		583 1.67	(CDCl ₃) δ: 8.65 (1H, s), 7.48-7.37 (2H, m), 7.15 (1H, d, J = 2.3 Hz), 6.98 (1H, dd, J = 8.6, 2.3 Hz), 6.78-6.73 (2H, m), 6.53 (1H, d, J = 9.2 Hz), 3.83-3.78 (4H, m), 3.70-3.65 (4H, m), 3.46-3.41 (4H, m), 3.37 (6H, s), 1.94-1.89 (4H, m).
6-3		565 1.73	(CDCl ₃) δ: 8.66 (1H, s), 7.48-7.40 (2H, m), 7.13 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.99 (1H, dd, J = 8.6, 2.6 Hz), 6.79-6.74 (2H, m), 6.52 (1H, d, J = 8.6 Hz), 3.65-3.50 (5H, m), 3.45-3.41 (4H, m), 3.39 (3H, s), 2.19-2.05 (4H, m), 1.94-1.89 (4H, m).
6-4		564 1.18	(MeOD) δ: 8.71 (1H, br s), 7.77 (1H, br s), 7.50-7.43 (1H, br m), 7.28-7.17 (2H, br m), 7.02-6.94 (1H, br m), 6.83 (1H, br s), 6.71-6.64 (1H, br m), 3.81 (4H, br s), 3.63-3.51 (2H, br m), 3.38 (4H, br s), 3.04 (4H, br s), 1.90 (4H, br s), 1.28 (3H, br s).
6-5		594 1.11	(MeOD) δ: 8.72 (1H, br s), 7.75 (1H, br s), 7.47-7.40 (1H, br m), 7.26-7.18 (2H, br m), 7.00-6.94 (1H, br m), 6.83 (1H, br s), 6.71-6.65 (1H, br m), 3.73 (4H, br s), 3.61 (2H, br s), 3.37 (7H, br s), 2.85 (6H, br s), 1.90 (4H, br s).

【0146】 [實施例 7]

【化學式 29】



【0147】 以與實施例 1- (1)、(2) 相同的方式獲得了以下化合物。

6- (3-氟-4- (吡咯啉-1-基) 苯基) -1- (2-嗎啉代苯并[d]噻唑-6-基) -4-
氧代-1,4-二氫吡啶-3-羧酸

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 8.66 (1H,s) ,7.46 (1H,d,J=2.0Hz) ,7.45 (1H,d,

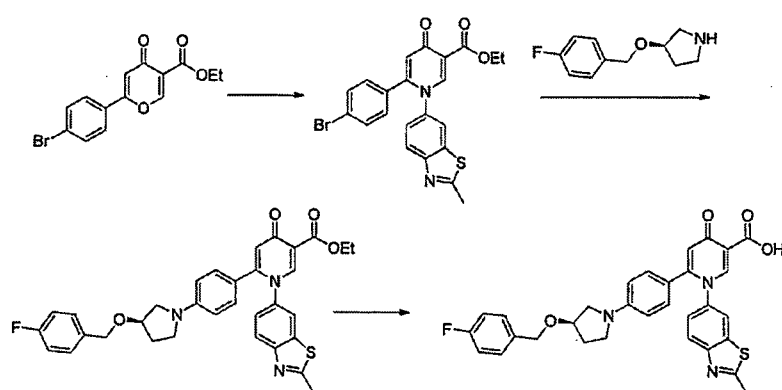
$J=8.6\text{Hz}$) ,7.00 (1H,dd, $J=8.6,2.0\text{Hz}$) ,6.78 (1H,s) ,6.76-6.69 (2H,m) ,6.39 (1H,t, $J=8.6\text{Hz}$) ,3.90-3.79 (4H,m) ,3.71-3.60 (4H,m) ,3.44-3.32 (4H,m) ,1.98-1.86 (4H,m) .

MS (ESI m/z) : 521 (M+H)

RT (min) : 1.53

【0148】 [實施例 8]

【化學式 30】



【0149】 (1)

以與實施例 1- (1) 相同的方式獲得了以下化合物。

6- (4-溴苯基) -1- (2-甲基苯并[d]噻唑-6-基) -4-氧代-1,4-二氫吡啶-3-羧酸乙酯

MS (ESI m/z) : 471 (M+H)

RT (min) : 1.32

【0150】 (2)

以與參考例 7- (1) 相同的方式獲得了以下化合物。

(R) -6- (4- (3- ((4-氟苄基) 氧基) 吡咯啶-1-基) 苯基) -1- (2-甲基苯并[d]噻唑-6-基) -4-氧代-1,4-二氫吡啶-3-羧酸乙酯

MS (ESI m/z) : 584 (M+H)

RT (min) : 1.61

【0151】 (3)

以與實施例 1- (2) 相同的方式獲得了以下化合物。

(R) -6- (4- (3- ((4-氟苄基) 氧基) 吡咯啉-1-基) 苯基) -1- (2-甲基苯并[d]噻唑-6-基) -4-氧代-1,4-二氫吡啶-3-羧酸

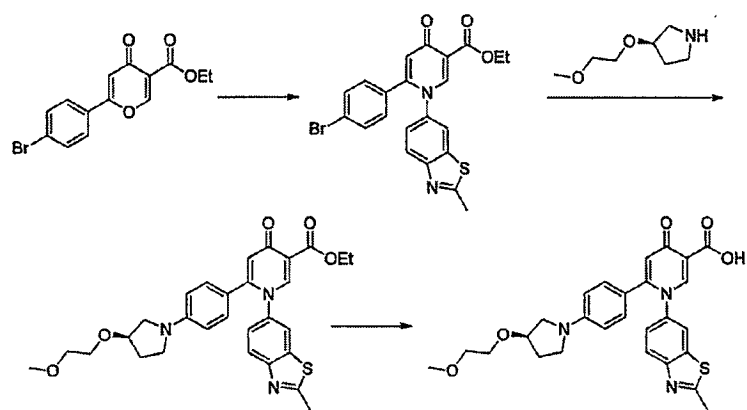
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 8.68 (1H,s) ,7.88 (1H,d,J=8.6Hz) ,7.70 (1H,d,J=2.0Hz) ,7.31-7.24 (2H,m) ,7.16 (1H,dd,J=8.6,2.0Hz) ,7.05-6.97 (2H,m) ,6.94 (2H,d,J=8.6Hz) ,6.81 (1H,s) ,6.31 (2H,d,J=8.6Hz) ,4.52 (1H,d,J=11.2Hz) ,4.47 (1H,d,J=11.2Hz) ,4.32-4.20 (1H,m) ,3.48-3.23 (4H,m) ,2.87 (3H,s) ,2.28-2.00 (2H,m) .

MS (ESI m/z) : 556 (M+H)

RT (min) : 1.65

【0152】 [實施例 9]

【化學式 31】



【0153】 以與實施例 8- (1)、(2)、(3) 相同的方式獲得了以下化合物。

(R) -6- (4- (3- (2-甲氧基乙氧基) 吡咯啉-1-基) 苯基) -1- (2-甲基

苯并[d]噻唑-6-基)-4-氧代-1,4-二氢吡啶-3-羧酸

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.68 (1H,s) ,7.88 (1H,d,J=8.6Hz) ,7.70 (1H,d,J=2.0Hz) ,7.16 (1H,dd,J=8.6,2.0Hz) ,6.93 (2H,d,J=8.6Hz) ,6.81 (1H,s) ,6.30 (2H,d,J=8.6Hz) ,4.26-4.16 (1H,m) ,3.69-3.47 (4H,m) ,3.47-3.33 (5H,m) ,3.33-3.21 (2H,m) ,2.87 (3H,s) ,2.26-1.97 (2H,m) .

MS (ESI m/z) : 506 (M+H)

RT (min) : 1.28

【0154】 [實施例 10-1~10-4]

以與實施例 1-(1)、(2) 相同的方式獲得了以下化合物。

【0155】 【表 12】

實施例
編號

MS
(ESI m/z) RT(min)
(M+H)

¹H-NMR(300MHz)

10-1

(R)-1-(2-(4-(2-甲氧基乙基)
吡啶-1-基) 苯并[d]噻唑-6-基)-6-
(4-(3-甲氧基吡啶-1-基) 苯基)
-4-氧代-1,4-二氫吡啶-3-羧酸

590

1.02

(DMSO-D6) δ: 8.14-8.10 (1H, m), 7.83 (1H, s), 7.34 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.14-7.04 (1H, m), 6.99 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.35 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.18 (1H, br s), 4.06-3.98 (1H, m), 3.57-3.12 (20H, m), 2.60-2.45 (2H, m), 2.05-1.95 (2H, m).

10-2

1-(2-((R)-2-(甲氧基甲基) 吡
咯啶-1-基) 苯并[d]噻唑-6-基)-6-
(4-((R)-3-甲氧基吡啶-1-基)
苯基)-4-氧代-1,4-二氫吡啶-3-羧酸

561

1.47

(CDCl₃) δ: 8.66 (1H, s), 7.44 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.41 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.98 (1H, dd, J = 8.6, 2.0 Hz), 6.96 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.79 (1H, s), 6.34 (2H, d, J = 8.6 Hz), 4.25-4.13 (1H, m), 4.11-4.03 (1H, m), 3.71-3.22 (14H, m), 2.25-1.96 (6H, m).

10-3

(R)-1-(2-(雙(2-甲氧基乙基)
胺) 苯并[d]噻唑-6-基)-6-(4-(3-
甲氧基吡啶-1-基) 苯基)-4-氧代
-1,4-二氫吡啶-3-羧酸

579

1.41

(CDCl₃) δ: 8.65 (1H, s), 7.39 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.38 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.97 (1H, dd, J = 8.6, 2.0 Hz), 6.96 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.79 (1H, s), 6.35 (2H, d, J = 8.6 Hz), 4.12-4.03 (1H, m), 3.80 (4H, t, J = 5.3 Hz), 3.67 (4H, t, J = 5.3 Hz), 3.45-3.25 (13H, m), 2.22-1.95 (2H, m).

10-4

(R)-1-(2-(4-甲基吡啶-1-基)
苯并[d]噻唑-6-基)-6-(4-(3-甲
氧基吡啶-1-基) 苯基)-4-氧代-1,4-
二氫吡啶-3-羧酸

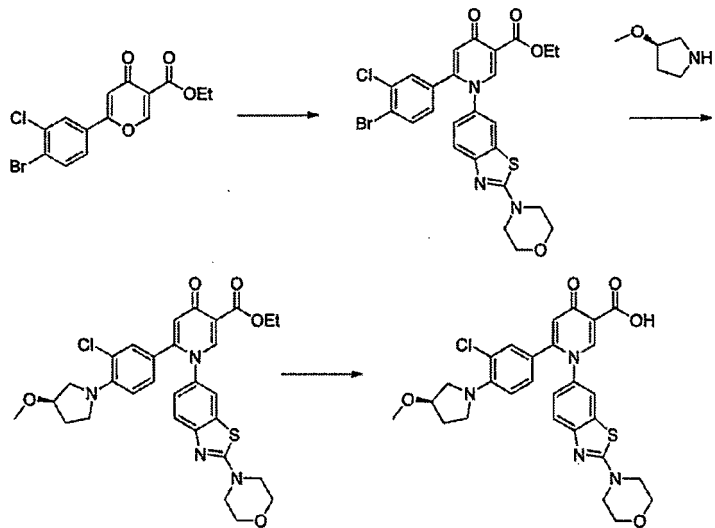
560

0.95

(CDCl₃) δ: 8.66 (1H, s), 7.42 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.40 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.99 (1H, dd, J = 8.6, 2.0 Hz), 6.95 (2H, d, J = 9.2 Hz), 6.79 (1H, s), 6.33 (2H, d, J = 9.2 Hz), 4.11-4.02 (1H, m), 3.76-3.58 (4H, m), 3.44-3.22 (7H, m), 2.65-2.55 (4H, m), 2.50 (2H, q, J = 7.3 Hz), 2.23-1.95 (2H, m), 1.13 (3H, t, J = 7.3 Hz).

【0156】 [實施例 11]

【化學式 32】



【0157】 (1)

以與實施例 1- (1) 相同的方式獲得了以下化合物。

6- (4-溴-3-氯苯) -1- (2-嗎啉代苯并[d]噻唑-6-基) -4-氧代-1,4-二氫吡
啶-3-羧酸乙酯

MS (ESI m/z) : 576 (M+H)

RT (min) : 1.39

【0158】 (2)

向 (1) 中所獲得之 6- (4-溴-3-氯苯) -1- (2-嗎啉代苯并[d]噻唑-6-基) -4-氧代-1,4-二氫吡啶-3-羧酸乙酯 (50mg)、氯 (2-二環己基膦基-2',6'-二異丙氧基-1,1'-聯苯) [2- (2'-胺基-1,1'-聯苯)] 鈹 (II) (7mg)、碳酸鉀 (113 mg)、參考例 13 中所獲得之 (R) -3-甲氧基吡咯啉的 1,2-二甲氧基乙烷溶液 (2mL) 及 1,2-二甲氧基乙烷 (2mL) 的混合物照射微波 (Initiator™, 1 20°C, 1 小時, 2.45GHz, 0-240W)。將反應混合物冷卻至室溫之後，在減

壓下餾除溶劑。用矽膠柱層析[洗提液；50-0%己烷/乙酸乙酯→100-75%乙酸乙酯/甲醇]純化所獲得之殘留物，獲得了(R)-6-(3-氯-4-(3-甲氧基吡咯啶-1-基)苯基)-1-(2-嗎啉代苯并[d]噻唑-6-基)-4-氧代-1,4-二氫吡啶-3-羧酸乙酯(16.4mg)。

MS (ESI m/z): 595 (M+H)

RT (min): 1.35

【0159】 (3)

以與實施例 1-(2) 相同的方式獲得了以下化合物。

(R)-6-(3-氯-4-(3-甲氧基吡咯啶-1-基)苯基)-1-(2-嗎啉代苯并[d]噻唑-6-基)-4-氧代-1,4-二氫吡啶-3-羧酸

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.67 (1H,s), 7.46 (1H,d,J=8.6Hz), 7.43 (1H,d,J=2.0Hz), 7.12 (1H,d,J=2.0Hz), 7.02 (1H,dd,J=8.6,2.0Hz), 6.79 (1H,dd,J=8.6,2.0Hz), 6.78 (1H,s), 6.53 (1H,d,J=8.6Hz), 4.05-3.97 (1H,m), 3.90-3.80 (4H,m), 3.75 (1H,dd,J=10.9,5.0Hz), 3.71-3.60 (4H,m), 3.59-3.48 (1H,m), 3.46-3.27 (5H,m), 2.15-1.91 (2H,m) .

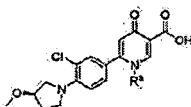
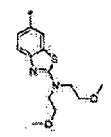
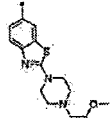
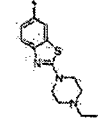
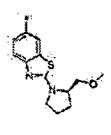
MS (ESI m/z): 567 (M+H)

RT (min): 1.42

【0160】 [實施例 12-1~12-4]

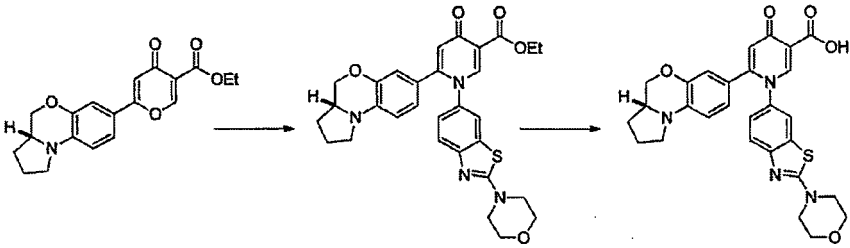
以與實施例 1-(1)、(2) 相同的方式獲得了以下化合物。

【0161】 【表 13】

					
實施例 編號		MS (ESI m/z) RT(min) (M+H)	¹ H-NMR(300MHz)		
12-1		(R)-1-(2-(雙(2-甲氧基乙基)胺)苯并[d]噻唑-6-基)-6-(3-氯-4-(3-甲氧基吡咯啶-1-基)苯基)-4-氧代-1,4-二氫吡啶-3-羧酸	513	1.52	(CDCl ₃) δ: 8.65 (1H, s), 7.41 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.38 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.15 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.98 (1H, dd, J = 8.6, 2.0 Hz), 6.80-6.75 (2H, m), 6.54 (1H, d, J = 8.6 Hz), 4.03-3.99 (1H, m), 3.83-3.78 (4H, m), 3.77-3.72 (1H, m), 3.70-3.65 (4H, m), 3.60-3.51 (1H, m), 3.45-3.37 (2H, m), 3.36 (6H, s), 3.33 (3H, s), 2.10-1.96 (2H, m).
12-2		(R)-6-(3-氯-4-(3-甲氧基吡咯啶-1-基)苯基)-1-(2-(4-(2-甲氧基乙基)吡啶-1-基)苯并[d]噻唑-6-基)-4-氧代-1,4-二氫吡啶-3-羧酸	524	1.09	(MeOD) δ: 8.70 (1H, br s), 7.77 (1H, br s), 7.51-7.44 (1H, br m), 7.29-7.18 (2H, br m), 7.03-6.97 (1H, br m), 6.83 (1H, br s), 6.71-6.65 (1H, br m), 4.02 (1H, br s), 3.86 (4H, br s), 3.73-3.66 (4H, br m), 3.55-3.48 (2H, br m), 3.41 (3H, br s), 3.26-3.15 (6H, br m), 2.01 (3H, br s), 1.29-1.21 (2H, br m).
12-3		(R)-6-(3-氯-4-(3-甲氧基吡咯啶-1-基)苯基)-1-(2-(4-乙基吡啶-1-基)苯并[d]噻唑-6-基)-4-氧代-1,4-二氫吡啶-3-羧酸	594	1.08	(DMSO-D ₆) δ: 8.05 (1H, s), 7.85 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.36 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.20-7.11 (2H, m), 6.96 (1H, dd, J = 8.6, 2.0 Hz), 6.70 (1H, d, J = 8.9 Hz), 6.18 (1H, s), 4.00-3.93 (1H, m), 3.62-3.17 (15H, m), 2.38 (2H, q, J = 7.2 Hz), 1.99-1.87 (2H, m), 1.02 (3H, t, J = 7.2 Hz).
12-4		6-(3-氯-4-((R)-3-甲氧基吡咯啶-1-基)苯基)-1-(2-((R)-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-基)苯并[d]噻唑-6-基)-4-氧代-1,4-二氫吡啶-3-羧酸	595	1.55	(CDCl ₃) δ: 8.67 (1H, s), 7.46 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.40 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.14 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.99 (1H, dd, J = 8.6, 2.0 Hz), 6.79 (1H, dd, J = 8.6, 2.0 Hz), 6.78 (1H, s), 6.54 (1H, d, J = 8.6 Hz), 4.26-4.12 (1H, m), 4.05-3.96 (1H, m), 3.75 (1H, dd, J = 10.9, 5.0 Hz), 3.58-3.29 (13H, m), 2.25-1.92 (6H, m).

【0162】 [實施例 13]

【化學式 33】



【0163】 以與實施例 1-(1)、(2) 相同的方式獲得了以下化合物。

(R)-1-(2-嗎啶代苯并[d]噻唑-6-基)-4-氧代-6-(2,3,3a,4-四氫-1H-

苯并[b]吡咯并[1,2-d][1,4]噻吩-7-基)-1,4-二氢吡啶-3-羧酸

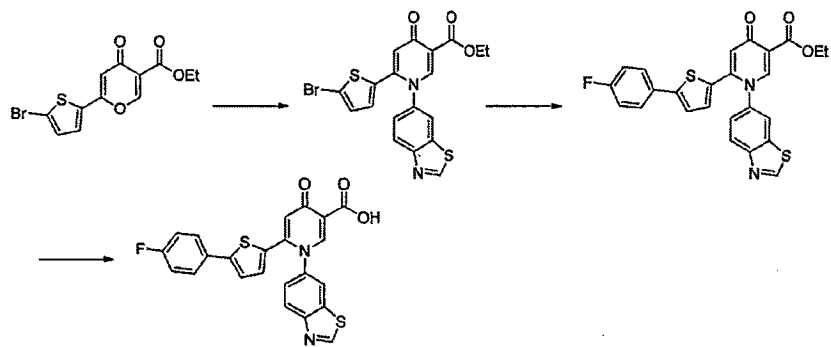
¹H-NMR (DMSO-D₆) δ : 8.26 (1H,s) ,7.90 (1H,s) ,7.38 (1H,d,J=8.6 Hz) ,7.21-7.10 (1H,brm) ,6.69-6.60 (2H,m) ,6.37 (2H,d,J=7.9Hz) ,4.42-4.35 (1H,m) ,3.78-3.00 (12H,m) ,2.10-1.80 (4H,m) .

MS (ESI m/z) : 531 (M+H)

RT (min) : 1.39

【0164】 [實施例 14]

【化學式 34】



【0165】 (1)

以與實施例 1- (1) 相同的方式獲得了以下化合物。

1- (苯并[d]噻唑-6-基) -6- (5-溴噻吩-2-基) -4-氧代-1,4-二氢吡啶-3-羧酸乙酯

MS (ESI m/z) : 461 (M+H)

RT (min) : 1.21

【0166】 (2)

向 (1) 中所獲得之 1- (苯并[d]噻唑-6-基) -6- (5-溴噻吩-2-基) -4-氧代-1,4-二氢吡啶-3-羧酸乙酯 (20mg)、(4-氟苯) 硼酸 (9.1mg)、四 (三苯基磷) 鈰 (0) (5.0mg)、2mol/L 碳酸鈉水溶液 (54.2uL) 及 1,2-二甲氧基

乙烷 (4mL) 的混合物照射微波 (Initiator™, 120°C, 30 分鐘, 2.45GHz, 0-240W)。將反應混合物冷卻至室溫之後, 在減壓下餾除溶劑。用矽膠柱層析[洗提液; 50-0%己烷/乙酸乙酯→100-80%乙酸乙酯/甲醇]純化所獲得之殘留物, 獲得了褐色固體的 1-(苯并[d]噻唑-6-基)-6-(5-(4-氟苯) 噻吩-2-基)-4-氧代-1,4-二氫吡啶-3-羧酸乙酯 (9.4mg)。

MS (ESI m/z): 477 (M+H)

RT (min): 1.37

【0167】 (3)

以與實施例 1-(2) 相同的方式獲得了以下化合物。

1-(苯并[d]噻唑-6-基)-6-(5-(4-氟苯) 噻吩-2-基)-4-氧代-1,4-二氫吡啶-3-羧酸

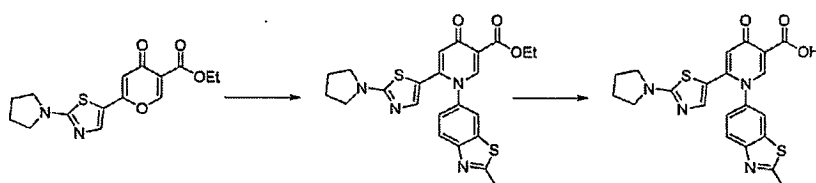
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 9.19 (1H,s), 8.69 (1H,s), 8.22 (1H,d,J=8.6Hz), 8.00 (1H,d,J=2.0Hz), 7.46-7.33 (3H,m), 7.09-6.96 (4H,m), 6.79 (1H,d,J=4.0Hz) .

MS (ESI m/z): 449 (M+H)

RT (min): 1.44

【0168】 [實施例 15]

【化學式 35】



【0169】 以與實施例 1-(1)、(2) 相同的方式獲得了以下化合物。

1-(2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-4-氧代-6-(2-(吡咯啉-1-基)噻唑-5-基)-1,4-二氢吡啶-3-羧酸

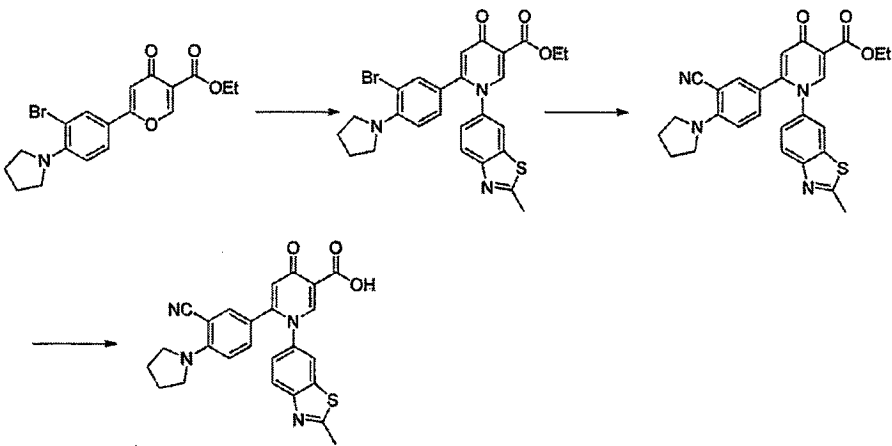
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 8.56 (1H,s) ,8.04 (1H,d,J=8.6Hz) ,7.84 (1H,d,J=2.0Hz) ,7.37 (1H,dd,J=8.6,2.0Hz) ,6.87 (2H,s) ,3.40-3.26 (4H,m) ,2.91 (3H,s) ,2.07-1.97 (4H,m) .

MS (ESI m/z) : 439 (M+H)

RT (min) : 1.10

【0170】 [實施例 16]

【化學式 36】



【0171】 (1)

以與實施例 1-(1) 相同的方式獲得了以下化合物。

6-(3-溴-4-(吡咯啉-1-基)苯基)-1-(2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-4-氧代-1,4-二氢吡啶-3-羧酸乙酯

MS (ESI m/z) : 540 (M+H)

RT (min) : 1.50

【0172】 (2)

將(1)中所獲得之 6-(3-溴-4-(吡咯啉-1-基)苯基)-1-(2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-4-氧代-1,4-二氫吡啶-3-羧酸乙酯(200mg)、氰化銅(I)(128mg)及 DMF (3mL) 加入到 Ace 高耐壓玻璃管，並在 150°C 下攪拌了 12 小時。將反應混合物冷卻至室溫之後，添加飽和碳酸氫鈉水溶液(9mL)，濾取固體物質。用矽膠柱層析[洗提液；100-50%乙酸乙酯/甲醇]純化所獲得之固體物質，獲得了黃色固體的 6-(3-氰基-4-(吡咯啉-1-基)苯基)-1-(2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-4-氧代-1,4-二氫吡啶-3-羧酸乙酯(150mg)。

MS (ESI m/z): 485 (M+H)

RT (min): 1.32

【0173】 (3)

以與實施例 1-(2) 相同的方式獲得了以下化合物。

6-(3-氰基-4-(吡咯啉-1-基)苯基)-1-(2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)-4-氧代-1,4-二氫吡啶-3-羧酸

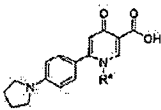
MS (ESI m/z): 457 (M+H)

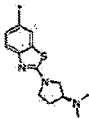
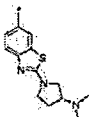
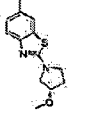
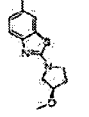
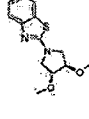
RT (min): 1.34

【0174】 [實施例 17-1~17-5]

以與實施例 1-(1)、(2) 相同的方式獲得了以下化合物。

【0175】 【表 14】



實施例 編號		MS (ESI m/z) (M+H)	RT(min)	¹ H-NMR(300MHz)
17-1		530	1.05	(CDCl ₃) δ: 8.66 (1H, s), 7.49-7.44 (2H, m), 7.00 (1H, dd, J = 8.6, 2.3 Hz), 6.94 (2H, d, J = 8.9 Hz), 6.80 (1H, s), 6.33 (2H, d, J = 8.9 Hz), 4.05-3.70 (3H, m), 3.66-3.55 (1H, m), 3.41-3.15 (5H, m), 2.70-2.38 (8H, m), 2.07-1.96 (4H, m).
17-2		530	1.04	(CDCl ₃) δ: 8.66 (1H, s), 7.49-7.44 (2H, m), 7.01 (1H, dd, J = 8.6, 2.3 Hz), 6.94 (2H, d, J = 8.9 Hz), 6.80 (1H, s), 6.33 (2H, d, J = 8.9 Hz), 4.05-3.70 (3H, m), 3.66-3.55 (1H, m), 3.37 (1H, s), 3.27-3.18 (4H, m), 2.63 (6H, br s), 2.48-2.35 (2H, m), 2.01-1.95 (4H, m).
17-3		517	1.47	(CDCl ₃) δ: 8.66 (1H, s), 7.45 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.42 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.01-6.90 (3H, m), 6.79 (1H, s), 6.32 (2H, d, J = 8.7 Hz), 4.18-4.10 (1H, m), 3.75-3.58 (4H, m), 3.38 (3H, s), 3.26-3.18 (4H, m), 2.31-1.92 (6H, m).
17-4		517	1.47	(CDCl ₃) δ: 8.66 (1H, s), 7.44 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.42 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.01-6.90 (3H, m), 6.79 (1H, s), 6.32 (2H, d, J = 8.7 Hz), 4.17-4.10 (1H, m), 3.75-3.58 (4H, m), 3.37 (3H, s), 3.26-3.18 (4H, m), 2.31-1.92 (6H, m).
17-5		547	1.42	(CDCl ₃) δ: 8.66 (1H, s), 7.46 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.43 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.00 (1H, dd, J = 8.6, 2.6 Hz), 6.94 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.79 (1H, s), 6.32 (2H, d, J = 8.6 Hz), 4.11-4.06 (2H, m), 3.79-3.68 (4H, m), 3.50 (6H, s), 3.26-3.19 (4H, m), 2.01-1.94 (4H, m).

【0176】 [實施例 18-1~18-2]

以與實施例 1- (1)、(2) 相同的方式獲得了以下化合物。

【0177】 【表 15】

O=C(O)c1cc(NC2=CC=C3C(=O)N(C2)C3)c4cc5c(c1)oc6ccccc65

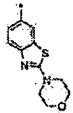
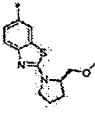
實施例 編號	R^a	MS (ESI m/z) RT(min) (M+H)	$^1\text{H-NMR}$ (300MHz)
18-1		1- (2- ((3R、4R)-3,4-二甲氧基吡咯啶-1-基) 苯并[d]噻唑-6-基) -4-氧代-6- ((S)-2,3,3a、苯并[b]吡咯并[1,2-d][1,4]嘔啉-7-基) -1,4-二氫吡啶-3-羧酸 576 1.33	(CDCl ₃) δ: 8.65 (1H, s), 7.46-7.38 (1H, m), 7.46 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.05-6.97 (1H, m), 6.78 (1H, s), 6.65 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.56 (1H, dd, J = 8.3, 2.0 Hz), 6.27 (1H, d, J = 8.3 Hz), 4.39 (1H, dd, J = 10.2, 3.3 Hz), 4.12-4.05 (2H, m), 3.80-3.10 (8H, m), 3.50 (6H, s), 2.14-1.88 (3H, m), 1.55-1.25 (1H, m).
18-2		(S)-1- (2- (3-甲氧基氮雜環丁烷-1-基) 苯并[d]噻唑-6-基) -4-氧代-6- ((2,3,3a,4-四氫-1H-苯并[b]吡咯并[1,2-d][1,4]嘔啉-7-基) -1,4-二氫吡啶-3-羧酸 531 1.37	(CDCl ₃) δ: 8.64 (1H, s), 7.45 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.45-7.40 (1H, m), 7.00 (1H, dd, J = 8.8, 2.2 Hz), 6.78 (1H, s), 6.64 (1H, d, J = 2.1 Hz), 6.56 (1H, dd, J = 8.3, 2.1 Hz), 6.28 (1H, d, J = 8.3 Hz), 4.47-4.34 (4H, m), 4.11 (2H, dd, J = 9.1, 3.5 Hz), 3.60-3.10 (4H, m), 3.37 (3H, s), 2.17-1.89 (3H, m), 1.50-1.33 (1H, m).

【0178】 [實施例 19-1~19-2]

以與實施例 1- (1)、(2) 相同的方式獲得了以下化合物。

【0179】 【表 16】

COCC1CCN(C1)Cc2ccc(cc2)-c3ccc(cc3)C(=O)O

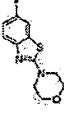
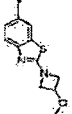
實施例 編號			MS (ESI m/z) (M+H)	RT(min)	¹ H-NMR(300MHz)
19-1		(R)-6-(4-(3-(2-甲氧基乙氧基)吡咯啶-1-基)苯基)-1-(2-嗎啉代苯并[d]噻唑-6-基)-4-氧代-1,4-二氫吡啶-3-羧酸	577	1.30	(CDCl ₃) δ: 8.67 (1H, s), 7.47~7.41 (2H, m), 7.02 (1H, dd, J = 8.6, 2.0 Hz), 6.94 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.79 (1H, s), 6.31 (2H, d, J = 8.6 Hz), 4.26~4.20 (1H, br m), 3.87~3.82 (4H, m), 3.68~3.58 (6H, m), 3.53 (2H, q, J = 4.6 Hz), 3.45~3.35 (5H, m), 3.34~3.26 (2H, m), 2.20~2.02 (2H, m).
19-2		6-(4-((R)-3-(2-甲氧基乙氧基)吡咯啶-1-基)苯基)-1-(2-((R)-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-1-基)苯并[d]噻唑-6-基)-4-氧代-1,4-二氫吡啶-3-羧酸	605	1.44	(CDCl ₃) δ: 8.66 (1H, s), 7.45 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.40 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.01~6.93 (3H, m), 6.79 (1H, s), 6.32 (2H, d, J = 8.6 Hz), 4.26~4.16 (2H, br m), 3.67~3.50 (9H, m), 3.46~3.40 (1H, m), 3.39 (3H, s), 3.37 (3H, s), 3.33~3.27 (2H, m), 2.20~2.03 (6H, m).

【0180】 [實施例 20-1~20-2]

以與實施例 1- (1)、(2) 相同的方式獲得了以下化合物。

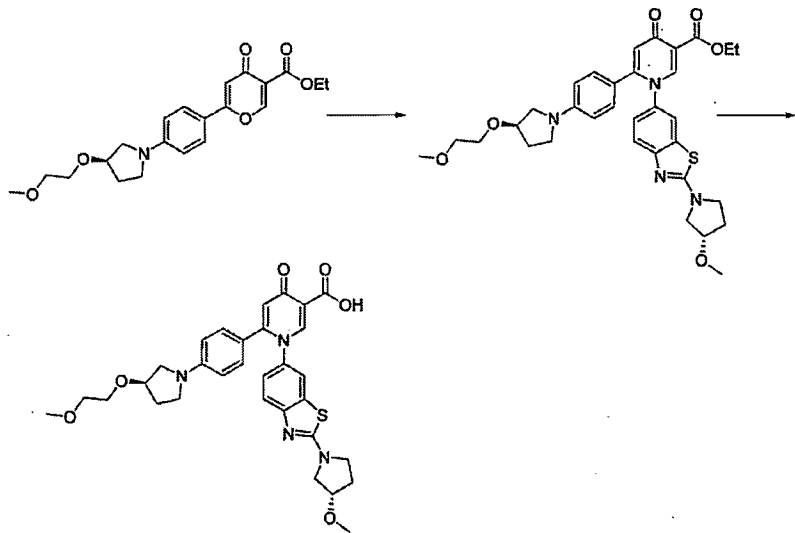
【0181】 【表 17】

COCC1CCN(C1)Cc2ccc(cc2)-c3ccc(cc3)C(=O)O

實施例 編號			MS (ESI m/z) (M+H)	RT(min)	¹ H-NMR(300MHz)
20-1		(R)-6-(3-氟-4-(3-甲氧基吡咯啶-1-基)苯基)-1-(2-嗎啉代苯并[d]噻唑-6-基)-4-氧代-1,4-二氫吡啶-3-羧酸	551	1.37	(CDCl ₃) δ: 8.66 (1H, s), 7.46 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.43 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.02 (1H, dd, J = 8.6, 2.6 Hz), 6.78 (1H, s), 6.77~6.70 (2H, m), 6.40 (1H, t, J = 8.9 Hz), 4.05~3.97 (1H, m), 3.92~3.78 (4H, m), 3.73~3.30 (11H, m), 2.21~1.89 (2H, m).
20-2		(R)-6-(3-氟-4-(3-甲氧基吡咯啶-1-基)苯基)-1-(2-(3-甲氧基氮雜環丁烷-1-基)苯并[d]噻唑-6-基)-4-氧代-1,4-二氫吡啶-3-羧酸	551	1.30	(CDCl ₃) δ: 8.65 (1H, s), 7.49 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.41 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.01 (1H, dd, J = 8.6, 2.6 Hz), 6.79~6.67 (3H, m), 6.39 (1H, t, J = 8.9 Hz), 4.51~4.33 (3H, m), 4.20~4.08 (2H, m), 4.05~3.96 (1H, m), 3.65~3.30 (10H, m), 2.19~1.88 (2H, m).

【0182】 [實施例 21]

【化學式 37】



【0183】 以與實施例 1- (1)、(2) 相同的方式獲得了以下化合物。

6- (4- ((R) -3- (2-甲氧基乙氧基) 吡咯啉-1-基) 苯基) -1- (2- ((S) -3-甲氧基吡咯啉-1-基) 苯并[d]噻唑-6-基) -4-氧代-1,4-二氫吡啶-3-羧酸

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.67 (1H,s) ,7.46 (1H,d,J=8.6Hz) ,7.40 (1H,d, J=2.6Hz) ,6.99 (1H,dd,J=8.6,2.6Hz) ,6.95 (2H,d,J=9.2Hz) ,6.79 (1H,s) ,6.31 (2H,d,J=9.2Hz) ,4.25-4.18 (1H,m) ,4.17-4.10 (1H,m) ,3.73-3.25 (18H, m) ,2.28-2.00 (4H,m) .

MS (ESI m/z) : 591 (M+H)

RT (min) : 1.31

【0184】 [實施例 22-1~22-2]

以與實施例 1- (1)、(2) 相同的方式獲得了以下化合物。

【0185】 【表 18】

實施例
編號

MS
(ESI m/z) RT(min)
(M+H)

¹H-NMR(300MHz)

22-1

(S)-6-(4-(3-(2-甲氧基乙氧基)
吡咯啶-1-基)苯基)-1-(2-嗎啉代苯
并[d]噻唑-6-基)-4-氧代-1,4-二氫吡
啶-3-羧酸

577

1.30

(CDCl₃) δ : 8.67 (1H, s), 7.47-7.41 (2H, m), 7.02 (1H, dd, J = 8.6, 2.0 Hz), 6.94 (2H, d, J = 9.2 Hz), 6.79 (1H, s), 6.31 (2H, d, J = 9.2 Hz), 4.25-4.19 (1H, m), 3.84 (4H, t, J = 4.6 Hz), 3.67-3.59 (6H, m), 3.56-3.50 (2H, m), 3.45-3.28 (7H, m), 2.20-2.03 (2H, m).

22-2

6-(4-((S)-3-(2-甲氧基乙氧基)
吡咯啶-1-基)苯基)-1-(2-((R)-2-
(甲氧基甲基)吡咯啶-1-基)苯并[d]
噻唑-6-基)-4-氧代-1,4-二氫吡啶-3-
羧酸

605

1.44

(CDCl₃) δ : 8.66 (1H, s), 7.47-7.39 (2H, m), 7.00-6.91 (3H, m), 6.79 (1H, s), 6.32 (2H, d, J = 9.2 Hz), 4.26-4.15 (2H, m), 3.66-3.48 (8H, m), 3.45-3.24 (10H, m), 2.19-2.02 (6H, m).

【0186】 [實施例 23-1~23-9]

以與實施例 1- (1)、(2) 相同的方式獲得了以下化合物。

【0188】 接著，藉由以下試驗例對本發明的代表性化合物的有用性進行說明。

【0189】 [試驗例 1]

(抗 HBV 測定)

使用將 HBV 基因組導入肝母細胞瘤 (hepatoblastoma) 細胞系 HepG2 之、連續產生病毒之細胞亦即 HepG2.2.15 細胞 (Proc. Natl. Acad. Sci. US A、84、1005-1009、1987)，藉由以下程序對代表性化合物的抗 HBV 活性進行了評價。

作為培養基，使用了以下。

DMEM/F-12、GlutaMAX (Invitrogen 公司製) +5 μ g/mL 胰島素 (Wako 公司製) +1%青黴素/鏈黴素 (Sigma 公司製) +10mmol/L HEPES (Sigma 公司製) +50 μ mol/L 氫皮質酮 (Sigma 公司製) +10%FBS

進一步在上述培養基中添加試驗化合物的二甲基亞砷 (DMSO) 混合物以使 DMSO 的最終濃度成為 0.25% (v/v)，從而製備了各化合物的各種濃度的試驗液。又，作為藥物非添加的對照製備了在上述培養基中僅添加 DMSO 之試驗液，以使最終濃度成為 0.25% (v/v)。

【0190】 試驗例 1-1

(1) 將 HepG2.2.15 細胞懸浮於上述培養基，製備了 4×10^5 cells/mL 的 HepG2.2.15 細胞懸浮液。使用該懸浮液接種於 96 孔微量滴定板 (100 μ L/孔)、在 5%CO₂ 恆溫箱中以 37°C 孵育 2 天。

(2) 去除培養上清液，用 PBS (-) (100 μ L/孔) 清洗 2 次細胞。

(3) 將試驗液 (200 μ L 孔) 添加到 (2) 的平盤上，在 5%CO₂ 恆溫箱

中以 37°C 孵育 4 天。

(4) 去除培養上清液，再次將試驗液 (200 μ L 孔) 添加到平盤上，在 5%CO₂ 恆溫箱中以 37°C 孵育 3 天。

(5) 回收培養上清液，利用 Buffer AL (QIAGEN 公司製) 及 Proteinase K (Invitrogen 公司製) 的混合物進行處理。利用實時 PCR 法將所獲得之溶液中的 HBV 的 DNA (HBV-DNA) 量絕對量化。又，藉由利用了 LU MIPULSE (註冊商標) HBsAg-HQ (FUJIREBIO Inc.製) 之化學發光酶免疫測量法將培養上清液中的 HBsAg (hepatitis B surface antigen: 乙肝病毒表面抗原) 絕對量化。針對各自算出化合物添加孔相對於化合物非添加孔的相對病毒量 (%)。將濃度以對數來繪製，將相對病毒量以實數來繪製，使用 Microsoft Office Excel 2007 的 FORECAST 函數 (1 次迴歸法) 算出化合物的 IC₅₀。

HBV-DNA 的 IC₅₀ 被定義為與化合物非添加的對照相比，HBV 的 DNA 量減少了 50%之化合物濃度 (或培養上清液的對數稀釋)。

又，HBsAg 的 IC₅₀ 被定義為與化合物非添加的對照相比，HBsAg 的分泌減少了 50%之化合物濃度 (或培養上清液的對數稀釋)。

將結果示於表 20。

【0191】 【表 20】

實施例 編號	IC50 (μmol/L)		實施例 編號	IC50 (μmol/L)	
	HBV-DNA	HBsAg		HBV-DNA	HBsAg
1	0.12	0.12	4-1	0.018	0.018
3-1	0.027	0.021	4-2	0.0109	0.0053
3-2	0.0090	0.0031	5-1	0.0037	0.0064
3-3	0.0020	0.0050	5-2	0.0012	0.0016
3-4	0.0055	0.0059	6-1	0.010	0.0038
3-5	0.0040	0.0080	7	0.0014	0.0031
3-6	0.0039	0.0030	8	0.020	0.019
3-9	0.0035	0.0060	9	0.055	0.024
3-10	0.0028	0.0013	10-2	0.0052	0.0027
3-12	0.0029	0.0024	11	0.013	0.0049
3-13	0.0039	0.0051	14	0.10	0.091
			16	0.018	0.015

【0192】 試驗例 1-2

將試驗例 1-1 的（3）及（4）的試驗液量變更爲 100μL/孔，除此以外，
以與試驗例 1-1 相同的方法進行。

將結果示於表 21。

【0193】 【表 21】

實施例 編號	IC50 (μmol/L)	
	HBV-DNA	HBsAg
21	0.0083	0.017
22-1	0.044	0.089
22-2	0.010	0.022
23-1	0.0017	0.0043
23-2	0.00096	0.0028
23-3	0.00061	0.0017
23-4	0.00088	0.0038
23-5	0.00050	0.0027
23-6	0.00045	0.0011
23-7	0.00065	0.0011
23-8	0.00089	0.0014
23-9	0.00068	0.0018

【0194】 發現了本發明的代表性化合物減少 HBV 的 DNA 量。又，發現了可抑制 HBsAg。

【0195】 [試驗例 2]

(用 PXB-cells 進行的抗 HBV 測定)

使用從 PXB 小鼠(人肝細胞嵌合體小鼠)採集之新鮮肝細胞(PXB-cells, PhoenixBio Co., Ltd. 製),藉由以下程序對代表性化合物的抗 HBV 活性進行了評價。

作為培養基,使用了以下。

DMEM (Sigma 公司製)+0.25μg/mL 胰島素 (Wako 公司製)+1%青黴

素/鏈黴素（Sigma 公司製）+20mmol/L HEPES（Sigma 公司製）+15 μ g/mL
L-脯氨酸（Sigma 公司製）+50nmol/L 地塞米松（Sigma 公司製）+5ng/mL
EGF（Peprotech 公司製）+0.1mmol/L 抗壞血酸二磷酸酯（Wako 公司製）
+10%FBS+2%DMSO

進一步在上述培養基中分別添加試驗化合物，從而製備各化合物的各種濃度的試驗液。

【0196】 試驗例 2-1

（1）以 2.1×10^5 cells/cm² 的接種密度接種到 96 孔微量滴定板上的 PXB-cells 在 5%CO₂ 恆溫箱中以 37°C 孵育直至感染日。

（2）將來自 PXB 小鼠血清之 HBV（基因型 AeUS）懸浮於含 4%PEG-8000 之上述培養基中，添加至（1）的平盤以便成為約 10 copies/cell 並使其感染（100 μ L/孔），在 5%CO₂ 恆溫箱中以 37°C 孵育 1 天。

（3）去除感染後第 1 天的培養上清液，用含 10%FBS 1%青黴素/鏈黴素之 DMEM 將細胞清洗 3 次之後，將上述培養基添加到平盤上（100 μ L/孔），並在 5%CO₂ 恆溫箱中以 37°C 孵育 1 天。

（4）去除感染後第 2 天的培養上清液，用含 10%FBS 1%青黴素/鏈黴素之 DMEM 將細胞清洗 3 次之後，將上述培養基添加到平盤上（100 μ L/孔），在 5%CO₂ 恆溫箱中以 37°C 孵育 5 天。

（5）去除感染後第 7 天的培養上清液，將上述培養基添加到平盤上（100 μ L/孔），在 5%CO₂ 恆溫箱中以 37°C 孵育 5 天。

（6）去除感染後第 12 天的培養上清液，將上述培養基添加到平盤上（100 μ L/孔），在 5%CO₂ 恆溫箱中以 37°C 孵育 5 天。

(7) 去除感染後第 17 天的培養上清液，將試驗液添加到平盤上 (100 μ L/孔)，在 5%CO₂ 恆溫箱中以 37°C 孵育 5 天。對於化合物非添加的對照，將上述培養基添加到平盤上 (100 μ L/孔)，在 5%CO₂ 恆溫箱中以 37°C 孵育 5 天。

(8) 去除感染後第 22 天的培養上清液，將試驗液添加到平盤上 (100 μ L/孔)，在 5%CO₂ 恆溫箱中以 37°C 孵育 5 天。對於化合物非添加的對照，將上述培養基添加到平盤上 (100 μ L/孔)，在 5%CO₂ 恆溫箱中以 37°C 孵育 5 天。

(9) 去除感染後第 27 天的培養上清液，將試驗液添加到平盤上 (100 μ L/孔)，在 5%CO₂ 恆溫箱中以 37°C 孵育 5 天。對於化合物非添加的對照，將上述培養基添加到平盤上 (100 μ L/孔)，在 5%CO₂ 恆溫箱中以 37°C 孵育 5 天。

(10) 回收感染後第 32 天的培養上清液。

(11) 用 QIAamp (註冊商標) DNA Blood Mini Kit (QIAGEN 公司製) 純化回收的感染後第 32 天的培養上清液。用實時 PCR 法將所獲得之溶液中的 HBV-DNA 量絕對量化。又藉由利用了 LUMIPULSE (註冊商標) H BsAg-HQ (FUJIREBIO Inc.製) 之化學發光酶免疫測量法將培養上清液中的 HBsAg 量絕對量化。對各自計算相對於化合物非添加的對照的相對病毒量 (%)。將濃度以對數繪製，將相對病毒量以實數繪製，利用 Microsoft Office Excel 2007 的 FORECAST 函數 (1 次迴歸法) 計算化合物的 IC₅₀。

將結果示於表 22。

【0197】 【表 22】

實施例			IC50 (μmol/L)		
編號	HBV-DNA	HBsAg	編號	HBV-DNA	HBsAg
3-1	0.23	0.54	6-3	0.030	0.057
3-2	0.47	0.15	6-5	<0.008	0.016
3-3	0.052	0.077	7	0.012	0.041
3-4	0.022	0.014	9	0.58	0.33
3-10	0.015	0.039	10-2	0.018	0.022
3-13	<0.008	0.039	10-3	0.047	0.056
3-14	0.024	0.089	10-4	0.061	0.078
5-1	0.20	0.15	11	0.028	0.082
5-3	0.025	0.052	12-1	<0.008	0.011
5-6	0.041	0.062	12-2	0.028	0.042
6-2	0.025	0.081	16	0.47	0.19

【0198】 試驗例 2-2

- (1) 將以 2.1×10^5 cells/cm² 的接種密度接種到 96 孔微量滴定板之 PXB-cells 在 5%CO₂ 恆溫箱中以 37℃ 孵育直至感染當天。
- (2) 使將 HBV 質粒轉染到 HepG2 細胞而製備之 HBV (基因型 CAT) 懸浮於含 4%PEG-8000 之上述培養基中，添加到 (1) 平盤上以成為約 30 copies/cell 並使其感染 (100μL/孔)，在 5%CO₂ 恆溫箱中以 37℃ 孵育 1 天。
- (3) 去除感染後第 1 天的培養上清液，用含 10%FBS 1%青黴素/鏈黴素之 DMEM 將細胞清洗 3 次之後，將上述培養基添加到平盤上 (100μL/孔)、在 5%CO₂ 恆溫箱中以 37℃ 孵育 1 天。
- (4) 去除感染後第 2 天的培養上清液，用含 10%FBS 1%青黴素/鏈黴素之 DMEM 將細胞清洗 3 次之後，將上述培養基添加到平盤上 (100μL/

孔)，在 5%CO₂ 恆溫箱中以 37°C 孵育 5 天。

(5) 去除感染後第 7 天的培養上清液，將上述培養基添加到平盤上 (100μL/孔)，在 5%CO₂ 恆溫箱中以 37°C 孵育 5 天。

(6) 去除感染後第 12 天的培養上清液，將上述培養基添加到平盤上 (100μL/孔)，在 5%CO₂ 恆溫箱中以 37°C 孵育 5 天。

(7) 去除感染後第 17 天的培養上清液，將試驗液添加到平盤上 (100μL/孔)，在 5%CO₂ 恆溫箱中以 37°C 孵育 5 天。對於化合物非添加的對照，將上述培養基添加到平盤上 (100μL/孔)，在 5%CO₂ 恆溫箱中以 37°C 孵育 5 天。

(8) 去除感染後第 22 天的培養上清液，將試驗液添加到平盤上 (100μL/孔)，在 5%CO₂ 恆溫箱中以 37°C 孵育 5 天。對於化合物非添加的對照，將上述培養基添加到平盤上 (100μL/孔)，在 5%CO₂ 恆溫箱中以 37°C 孵育 5 天。

(9) 去除感染後第 27 天的培養上清液，將試驗液添加到平盤上 (100μL/孔)，在 5%CO₂ 恆溫箱中以 37°C 孵育 5 天。對於化合物非添加的對照，將上述培養基添加到平盤上 (100μL/孔)，在 5%CO₂ 恆溫箱中以 37°C 孵育 5 天。

(10) 回收感染後第 32 天的培養上清液。

(11) 用 Buffer AL (QIAGEN 公司製) 及 Proteinase K (Invitrogen 公司製) 的混合物對回收之感染後第 32 天的培養上清液進行了處理。用實時 PCR 法將所獲得之溶液中的 HBV-DNA 量絕對量化。又，藉由利用了 LUMIPULSE (註冊商標) HBsAg-HQ (FUJIREBIO Inc.製) 之化學發光酶免

疫測量法將培養上清液中的 HBsAg 量絕對量化。對各自算出相對於化合物非添加的對照之相對病毒量 (%)。將濃度以對數繪製，將相對病毒量以實數繪製，利用 Microsoft Office Excel 2007 的 FORECAST 函數 (1 次迴歸法) 計算化合物的 IC_{50} 。

【0199】 本發明的代表性化合物 (例如，實施例 3-4、17-1、17-2、17-3、18-1、18-2、19-1、19-2、20-1 及 20-2) 的 IC_{50} 以 HBV-DNA 量及 HBsAg 計小於 $0.5\mu\text{mol/L}$ 。

進而，實施例 6-5、19-2 及 20-2 中的 IC_{50} (HBV-DNA/HBsAg) 分別為 $0.076/0.061\mu\text{mol/L}$ 、 $0.072/0.072\mu\text{mol/L}$ 及 $0.068/0.050\mu\text{mol/L}$ 。

【0200】 [試驗例 3]

(人肝細胞嵌合體小鼠中的 *in vivo* 藥效試驗)

試驗例 3-1

PXB 小鼠 (人肝細胞嵌合體小鼠) 中的 *in vivo* 藥效試驗由 PhoenixBio Co., Ltd. 來實施。將感染 HBV genotype C 之後經過了 12 週的、雄性、27 週齡以上、體重 15g 以上的小鼠分成 3 組 (各 2 只) 而使用。

將實施例 6-5 及 10-2 的化合物分別以 100mg/kg ，1 天 2 次口服投藥 14 天。關於剩下的 1 組，作為不進行投藥之控制組。將初次投藥日期設為 day0，在 day0、day3、day7、day10 的投藥前及 day14 使用異氟烷麻醉，從眼窩靜脈處採血。從採集之血液中分離血清，用 QIAamp (註冊商標) DNA Blood Mini Kit (QIAGEN 公司製) 純化。利用實時 PCR 法將所獲得之溶液中的 HBV-DNA 量絕對量化。又，藉由利用了 LUMIPULSE (註冊商標) HBsAg-HQ (FUJIREBIO Inc. 製) 及 LUMIPULSE (註冊商標) HBcrAg (F

UJIREBIO Inc.製)之化學發光酶免疫測量法分別將血清中的 HBsAg 量及 HBcrAg 量絕對量化。

將結果示於表 23。

【0201】 【表 23】

血清中 HBV-DNA (copies/mL)					
組	day0	day3	day7	day10	day14
6-5	2.3E+09	8.7E+08	2.7E+08	3.4E+08	3.3E+08
	2.1E+09	7.1E+08	2.9E+08	6.3E+08	8.4E+08
10-2	1.5E+09	1.0E+09	6.9E+08	8.4E+08	9.6E+08
	3.2E+09	1.4E+09	4.7E+08	6.4E+08	1.3E+09
控制	3.7E+09	3.7E+09	4.3E+09	3.4E+09	2.7E+09
	3.2E+09	3.0E+09	2.6E+09	3.6E+09	2.4E+09

血清中 HBsAg (IU/mL)					
組	day0	day3	day7	day10	day14
6-5	3578	781	570	588	540
	2370	357	345	355	349
10-2	2930	638	450	476	522
	2629	564	429	407	477
控制	2692	2616	3198	3212	3202
	2731	2639	2563	3008	2909

血清中 HBcrAg (U/mL)				
組	day0	day3	day7	day14
6-5	4.5E+08	1.5E+0.8	8.7E_07	7.5E+07
	2.9E+08	9.7E+07	7.7E+07	9.1E+07
10-2	2.7E+08	8.8E+07	7.5E+07	7.8E+07
	4.1E+08	1.4E+08	7.3E+07	9.8E+07
控制	3.7E+08	4.8E+08	4.1E+08	3.7E+08
	4.5E+08	4.3E+08	3.6E+08	4.3E+08

【0202】 藉由投藥化合物，血清中 HBV-DNA、HBsAg 及 HBcrAg 減少，人肝細胞嵌合體小鼠中亦確認到藥效。

【0203】 試驗例 3-2

PXB 小鼠（人肝細胞嵌合體小鼠）中的 *in vivo* 藥效試驗由 PhoenixBio Co., Ltd. 實施。將感染 HBV genotype C 後經過 13 週以上之、雄性、19 週齡以上、體重 10.5g 以上的小鼠分成各組而使用。投藥試驗實施 2 次，在第 1 次投藥試驗與第 2 次投藥試驗之間設定 21 天的休藥期間。

將第 1 次投藥試驗的第 1 次投藥日期設為 day0，將實施例 6-5 的化合物以 1mg/kg、3mg/kg、10mg/kg 及 30mg/kg，1 天 2 次或將 0.5% 甲基纖維素（介質）1 天 1 次口服投藥 14 天。在 Day0、day3、day7、day10 的投藥前及 day14 使用異氟烷麻醉從眼窩靜脈處採血。

將第 2 次投藥試驗的第 1 次投藥日期設為 day35，將實施例 19-2 及 20-2 的化合物分別以 3mg/kg，1 天 2 次或 0.5% 甲基纖維素（介質）1 天 1 次口服投藥 14 天。在 Day35、day38、day42 及 day45 的投藥前使用異氟烷麻醉，從眼窩靜脈處採血。在 Day49 使用異氟烷麻醉從心臟採血。

從採集的血液中分離血清，用 QIAamp（註冊商標）DNA Blood Mini Kit（QIAGEN 社製）純化。藉由實時 PCR 法將所獲得之溶液中的 HBV-DNA 量絕對量化。又，藉由利用了 LUMIPULSE（註冊商標）HBsAg-HQ（FUJIREBIO Inc. 製）之化學發光酶免疫測量法將血清中的 HBsAg 量絕對量化。

將結果示於表 24 及表 25。

【0204】 【表 24】

第 1 次投藥試驗結果

血清中 HBV-DNA (copies/mL)					
組	day0	day3	day7	day10	day14
30mg/kg	1.6E+09	8.3E+08	7.5E+08	8.0E+08	6.1E+08
	1.2E+09	4.4E+08	3.7E+08	4.9E+08	2.6E+08
10mg/kg	1.1E+09	8.0E+08	3.3E+08	7.3E+08	4.9E+08
	1.2E+09	4.5E+08	4.0E+08	3.9E+08	3.6E+08
3mg/kg	1.8E+09	5.7E+08	4.9E+08	5.7E+08	6.1E+08
	9.8E+08	5.6E+08	4.0E+08	6.2E+08	5.2E+08
1mg/kg	8.4E+08	1.6E+09	1.4E+09	1.2E+09	6.8E+08
	1.1E+09	7.7E+08	1.1E+09	1.2E+09	6.4E+08
介質	1.3E+09	1.1E+09	1.3E+09	8.5E+08	1.2E+09
	7.1E+08	7.6E+08	9.5E+08	1.1E+09	9.0E+08

血清中 HBsAg (IU/mL)					
組	day0	day3	day7	day10	day14
30mg/kg	2291	673	458	359	408
	2328	592	370	392	268
10mg/kg	2500	595	445	394	368
	2409	421	366	329	398
3mg/kg	2722	972	859	959	1012
	2314	1059	876	1025	837
1mg/kg	1910	2288	2444	1947	1777
	2498	2694	2663	2431	2344
介質	2833	2564	2724	2629	2628
	2152	2738	2233	2441	2316

【0205】 【表 25】

第 2 次投藥試驗結果

血清中 HBV-DNA (copies/mL)					
組	day35	day38	day42	day45	day49
19-2	6.1E+08	2.1E+08	3.3E+08	4.2E+08	1.4E+08
	3.7E+08	6.2E+08	2.5E+08	3.0E+08	1.8E+08
20-2	8.2E+08	4.6E+08	2.6E+08	3.5E+08	2.3E+08
	8.3E+08	4.0E+08	5.0E+08	3.1E+08	2.7E+08
介質	4.2E+08	7.5E+08	6.8E+08	5.5E+08	5.4E+08
	1.7E+08	4.3E+08	4.4E+08	3.3E+08	3.1E+08

血清中 HBsAg (IU/mL)					
組	day35	day38	day42	day45	day49
19-2	1872	968	992	1548	1509
	2473	2558	1238	1644	1348
20-2	2556	948	832	859	1444
	3408	1061	1478	1185	924
介質	2505	2664	2233	2838	2546
	2003	2298	2033	1980	2130

【0206】 本化合物組在 3mg/kg 的 1 天 2 次投藥中，亦認為血清中 HBV-DNA 及 HBsAg 降低。

【0207】 試驗例 3-3

PXB 小鼠（人肝細胞嵌合體小鼠）中的 in vivo 藥效試驗由 PhoenixBio Co., Ltd. 實施。將感染 HBV genotype C 後經過 8 週之、雄性、體重 15 g 以上的小鼠分成各組來使用。

將實施例 20-2 的化合物以 2mg/kg、6mg/kg、及 20mg/kg，1 天 1 次、以 1mg/kg、3mg/kg、及 10mg/kg，1 天 2 次或 0.5% 甲基纖維素（介質）1 天 1 次口服投藥 14 天。將第 1 次投藥日期設為 day0，在 day0、day3、day

7、day10 的投藥前及 day14 使用異氟烷麻醉，從眼窩靜脈處採血。

從採集之血液中分離血清，用 QIAamp（註冊商標）DNA Blood Mini Kit（QIAGEN 公司製）純化。藉由實時 PCR 法將所獲得之溶液中的 HBV-DNA 量絕對量化。又，藉由使用了 LUMIPULSE（註冊商標）HBsAg-HQ（FUJIREBIO Inc.製）之化學發光酶免疫測量法將血清中的 HBsAg 量絕對量化。

將結果示於表 26。

【0208】 【表 26】

血清中 HBV-DNA (copies/mL)					
組	day0	day3	day7	day10	day14
20mg/kg 1 天 1 次	2.3E+08	2.1E+08	1.6E+08	3.3E+08	2.1E+08
	4.6E+08	2.0E+08	1.4E+08	2.5E+08	2.9E+08
	2.8E+08	9.7E+07	8.2E+07	1.5E+08	1.6E+08
10mg/kg 1 天 2 次	3.8E+08	1.7E+08	1.6E+08	1.7E+08	2.0E+08
	4.0E+08	2.5E+08	1.1E+08	2.7E+08	2.3E+08
	4.2E+08	2.7E+08	2.1E+08	1.5E+08	2.6E+08
6mg/kg 1 天 1 次	6.7E+08	3.8E+08	3.5E+08	3.8E+08	2.2E+08
	1.6E+08	2.0E+08	1.5E+08	2.2E+08	1.5E+08
	4.3E+08	1.7E+08	3.3E+08	1.5E+08	7.7E+08
3mg/kg 1 天 2 次	3.4E+08	2.2E+08	2.8E+08	3.1E+08	3.7E+08
	3.8E+08	1.8E+08	1.2E+08	4.3E+08	3.4E+08
	4.6E+08	2.1E+08	1.8E+08	3.5E+08	3.6E+08
2mg/kg 1 天 1 次	4.5E+08	2.6E+08	1.7E+08	4.2E+08	2.7E+08
	4.7E+08	3.3E+08	3.1E+08	4.3E+08	4.3E+08
	4.4E+08	2.7E+08	5.3E+08	3.9E+08	3.5E+08
1mg/kg 1 天 2 次	2.8E+08	1.7E+08	2.7E+08	2.6E+08	2.5E+08
	1.4E+08	1.2E+08	1.4E+08	1.4E+08	1.3E+08
	4.6E+08	3.7E+08	2.3E+08	3.7E+08	6.9E+08
介質	4.5E+08	8.6E+08	8.0E+08	7.9E+08	6.7E+08
	6.7E+08	6.4E+08	7.8E+08	1.3E+09	8.4E+08
	5.1E+08	5.9E+08	5.9E+08	6.6E+08	4.2E+08

血清中 HBsAg (IU/mL)					
群	day0	day3	day7	day10	day14
20mg/kg 1 天 1 次	3225	1239	1003	1200	1037
	3886	1019	877	1104	1159
	2106	517	385	493	497
10mg/kg 1 天 2 次	3678	994	707	861	931
	2545	735	547	593	620
	3727	901	708	676	738
6mg/kg 1 天 1 次	3883	3331	3453	2920	2569
	1905	1529	1321	1342	1312
	3703	2004	2025	1100	1879
3mg/kg 1 天 2 次	2582	1034	1275	1017	1051
	2395	1048	785	900	910
	3879	1801	1286	1379	1375
2mg/kg 1 天 1 次	2534	2393	1612	1946	1526
	2701	1918	2211	1609	2321
	3776	3502	3236	3623	3366
1mg/kg 1 天 2 次	3352	3056	3033	2356	2833
	2640	2193	1691	1694	2077
	4436	4655	3774	3775	4276
介質	4808	4625	5792	5827	5708
	4882	5147	5172	6104	5756
	5019	5084	5491	5629	5650

【0209】 3mg/kg，1 天 2 次投藥組相較於 6mg/kg，1 天 1 次投藥組顯示出較強的抗 HBV 活性，藉此認為長時間維持化合物血中濃度對本化合物的藥效而言係重要的。

【0210】 本發明的化合物顯示出具有優異的抗 HBV 活性。

【產業上之可利用性】

【0211】 由通式[1]表示之化合物或其鹽顯示出優異的抗 HBV 活性，作為抗 B 型肝炎病毒劑係有用的。

【符號說明】

無。

【發明摘要】

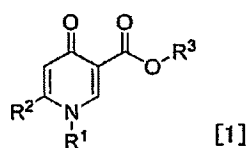
【中文發明名稱】4-吡啶酮化合物或其鹽、包含4-吡啶酮化合物之藥物組成物及劑

【中文】本發明的課題在於提供一種具有抗HBV活性之化合物或其鹽、藥物組成物、抗B型肝炎病毒劑、B型肝炎病毒的DNA的產生抑制劑、及B型肝炎表面抗原產生抑制劑或分泌抑制劑。依本發明，提供由通式[1]所表示之化合物或其鹽。式中， R^1 表示可經取代之苯并噻唑基； R^2 表示可經取代之 C_{2-6} 烯基等； R^3 表示氫原子等。其中，構成 R^1 的苯并噻唑基的6員環之碳原子與吡啶酮環的氮原子鍵結。

【指定代表圖】無。

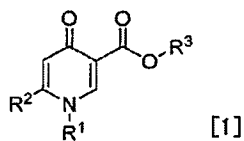
【代表圖之符號簡單說明】無。

【特徵化學式】



【發明申請專利範圍】

【第1項】一種由通式[1]所表示之化合物或其鹽：



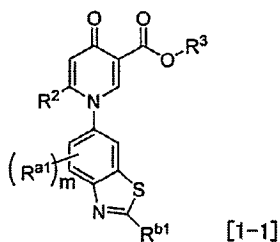
式中， R^1 表示可經取代之苯并噻唑基，其中，構成 R^1 的苯并噻唑基的 6 員環之碳原子與吡啶酮環的氮原子鍵結；

R^2 表示可經取代之 C_{2-6} 烯基、可經取代之 C_{2-6} 炔基、可經取代之 C_{3-8} 環烷基、可經取代之芳基或可經取代之雜環式基；

R^3 表示氫原子或羧基保護基。

【第2項】如請求項1之化合物或其鹽，其中

化合物為由通式[1-1]表示之化合物：



式中， m 個 R^{a1} 分別獨立地相同或不同，且表示鹵素原子、氰基、硝基、可經取代之 C_{1-6} 烷基、可經取代之 C_{1-6} 烷氧基、可經取代之 C_{1-6} 烷基胺基、可經取代之二（ C_{1-6} 烷基）胺基、可經取代之胺甲醯基、可經取代之胺磺醯基或可以被保護之羧基；

R^{b1} 表示氫原子、鹵素原子、氰基、硝基、可經取代之 C_{1-6} 烷基、可經取代之 C_{1-6} 烷氧基、可經取代之 C_{1-6} 烷基胺基、可經取代之二（ C_{1-6} 烷基）胺基、可經取代之醯胺基、可經取代之胺甲醯基、可經取代之胺磺醯基、可經取代之雜環式基或可以被保護之羧基；

R^2 表示可經取代之 C_{2-6} 烯基、可經取代之 C_{2-6} 炔基、可經取代之 C_{3-8} 環烷基、可經取代之芳基或可經取代之雜環式基；

R^3 表示氫原子或羧基保護基；

m 表示 0~3 的整數。

【第3項】如請求項2之化合物或其鹽，其中

m 個 R^{a1} 分別獨立地相同或不同，為鹵素原子、可經取代之 C_{1-6} 烷基或可經取代之 C_{1-6} 烷氧基；

m 為 0 或 1 的整數。

【第4項】如請求項2或3之化合物或其鹽，其中

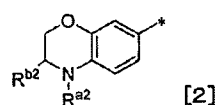
R^{b1} 為氫原子、鹵素原子、可經取代之 C_{1-6} 烷基、可經取代之 C_{1-6} 烷氧基、可經取代之 C_{1-6} 烷基胺基、可經取代之二 (C_{1-6} 烷基) 胺基或可經取代之雜環式基。

【第5項】如請求項1至3中任一項之化合物或其鹽，其中

R^2 為可經取代之苯基、可經取代之噻吩基、可經取代之噻唑基或可經取代之苯并噁嗪基。

【第6項】如請求項1至3中任一項之化合物或其鹽，其中

R^2 為可具有選自取代基組 A_1 之一個以上的取代基之苯基、可具有選自取代基組 A_1 之一個以上的取代基之噻吩基、可具有選自取代基組 A_1 之一個以上的取代基之噻唑基、或由通式[2]表示之苯并噁嗪基：



式中， R^{a2} 表示氫原子、可經取代之 C_{1-6} 烷基、可經取代之醯基、可經取代之 C_{1-6} 烷基磺醯基或可經取代之芳基磺醯基；

R^{b2} 表示氫原子、可經取代之 C_{1-6} 烷基、可經取代之芳基、可經取代之醯基、可經取代之胺甲醯基、可經取代之胺磺醯基、可經取代之雜環式基或可以被保護之羧基；

或者， R^{a2} 與 R^{b2} 可以與鍵結有該等之原子成爲一體而形成可經取代之 5 員雜環或可經取代之 6 員雜環；*表示鍵結位置：

其中，前述取代基組 A_1 包含：

鹵素原子、

氰基、

硝基、

可具有選自取代基組 A_2 之一個以上的取代基之 C_{1-6} 烷基、

可具有選自取代基組 A_2 之一個以上的取代基之芳基、

可具有選自取代基組 A_2 之一個以上的取代基之 C_{1-6} 烷氧基、

可具有選自取代基組 A_2 之一個以上的取代基之 C_{1-6} 烷基胺基、

可具有選自取代基組 A_2 之一個以上的取代基之二 (C_{1-6} 烷基) 胺基、

可具有選自取代基組 A_2 之一個以上的取代基之胺甲醯基、

可具有選自取代基組 A_2 之一個以上的取代基之胺磺醯基、

可具有選自取代基組 A_2 之一個以上的取代基之雜環式基、

及由可以被保護之羧基表示之基團；

前述取代基組 A_2 包含：

鹵素原子、

氰基、

硝基、

可具有選自取代基組 A_3 之一個以上的取代基之 C_{1-6} 烷基、
 可具有選自取代基組 A_3 之一個以上的取代基之芳基、
 可具有選自取代基組 A_3 之一個以上的取代基之 C_{1-6} 烷氧基、
 可具有選自取代基組 A_3 之一個以上的取代基之 C_{1-6} 烷基胺基、
 可具有選自取代基組 A_3 之一個以上的取代基之二 (C_{1-6} 烷基) 胺基、
 可具有選自取代基組 A_3 之一個以上的取代基之醯胺基、
 可具有選自取代基組 A_3 之一個以上的取代基之胺甲醯基、
 可具有選自取代基組 A_3 之一個以上的取代基之胺磺醯基、
 可具有選自取代基組 A_3 之一個以上的取代基之雜環式基、
 及由可以被保護之羧基表示之基團；

前述取代基組 A_3 包含：

鹵素原子、

氰基、

硝基、

可具有選自取代基組 A_4 之一個以上的取代基之 C_{1-6} 烷基、

可具有選自取代基組 A_4 之一個以上的取代基之芳基、

可具有選自取代基組 A_4 之一個以上的取代基之 C_{1-6} 烷氧基、

可具有選自取代基組 A_4 之一個以上的取代基之 C_{1-6} 烷基胺基、

可具有選自取代基組 A_4 之一個以上的取代基之二 (C_{1-6} 烷基) 胺基、

可具有選自取代基組 A_4 之一個以上的取代基之胺甲醯基、

可具有選自取代基組 A_4 之一個以上的取代基之胺磺醯基、

可具有選自取代基組 A_4 之一個以上的取代基之雜環式基、

及由可以被保護之羧基表示之基團；

前述取代基組 A_4 包含：

鹵素原子、

氰基、

硝基、 C_{1-6} 烷基、

芳基、

C_{1-6} 烷氧基、

C_{1-6} 烷基胺基、

二 (C_{1-6} 烷基) 胺基、

胺甲醯基、

胺磺醯基、

雜環式基、

及由羧基表示之基團。

【第7項】如請求項6之化合物或其鹽，其中

取代基組 A_1 為：

鹵素原子、

氰基、

可具有選自取代基組 A_2 之一個以上的取代基之 C_{1-6} 烷基、

可具有選自取代基組 A_2 之一個以上的取代基之 C_{1-6} 烷氧基、

可具有選自取代基組 A_2 之一個以上的取代基之 C_{1-6} 烷基胺基、

可具有選自取代基組 A_2 之一個以上的取代基之二 (C_{1-6} 烷基) 胺基、

或

可具有選自取代基組 A₂ 之一個以上的取代基之雜環式基；

取代基組 A₂ 爲：

可具有選自取代基組 A₃ 之一個以上的取代基之 C₁₋₆ 烷氧基、

可具有選自取代基組 A₃ 之一個以上的取代基之醯胺基、或

可具有選自取代基組 A₃ 之一個以上的取代基之胺甲醯基；

取代基組 A₃ 爲：

可具有選自取代基組 A₄ 之一個以上的取代基之 C₁₋₆ 烷基、

可具有選自取代基組 A₄ 之一個以上的取代基之芳基、或

可具有選自取代基組 A₄ 之一個以上的取代基之 C₁₋₆ 烷氧基；

取代基組 A₄ 爲：

鹵素原子、

氰基、或

C₁₋₆ 烷基。

【第8項】 如請求項6之化合物或其鹽，其中

取代基組 A₁ 爲：

鹵素原子、

氰基、

硝基、

可具有選自取代基組 A₂ 之一個以上的取代基之 C₁₋₆ 烷基、

可具有選自取代基組 A₂ 之一個以上的取代基之芳基、

可具有選自取代基組 A₂ 之一個以上的取代基之 C₁₋₆ 烷氧基、

可具有選自取代基組 A₂ 之一個以上的取代基之 C₁₋₆ 烷基胺基、

可具有選自取代基組 A₂ 之一個以上的取代基之二（C₁₋₆ 烷基）胺基、

可具有選自取代基組 A_2 之一個以上的取代基之胺甲醯基、
 可具有選自取代基組 A_2 之一個以上的取代基之胺磺醯基、
 可具有選自取代基組 A_2 之一個以上的取代基之雜環式基、或
 可被保護之羧基；

取代基組 A_2 為：

鹵素原子、

氰基、

硝基、

C_{1-6} 烷基、

芳基、

C_{1-6} 烷氧基、

C_{1-6} 烷基胺基、

二 (C_{1-6} 烷基) 胺基、

胺甲醯基、

胺磺醯基、

雜環式基、或

羧基。

【第9項】 如請求項6之化合物或其鹽，其中

取代基組 A_1 為：

鹵素原子、

氰基、

硝基、

C₁₋₆ 烷基、
 芳基、
 C₁₋₆ 烷氧基、
 C₁₋₆ 烷基胺基、
 二(C₁₋₆ 烷基)胺基、
 胺甲醯基、
 胺磺醯基、
 雜環式基、或
 羧基。

【第10項】如請求項6之化合物或其鹽，其中

R^{a2} 為氫原子或可經取代之 C₁₋₆ 烷基；

R^{b2} 為氫原子；

或、R^{a2}和R^{b2}與鍵結有該等之原子成為一體而可以形成可經取代之5員雜環。

【第11項】一種藥物組成物，其包含如請求項1至3中任一項之化合物或其鹽。

【第12項】一種抗B型肝炎病毒劑，其包含如請求項1至3中任一項之化合物或其鹽。

【第13項】一種B型肝炎病毒的DNA的產生抑制劑，其包含如請求項1至3中任一項之化合物或其鹽。

【第14項】一種B型肝炎表面抗原產生抑制劑或分泌抑制劑，其包含請求項1至3中任一項之化合物或其鹽。