

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2018年10月4日(04.10.2018)



(10) 国際公開番号

WO 2018/181883 A1

(51) 国際特許分類:

C07D 417/04 (2006.01) A61K 31/551 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01) A61P 31/20 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01) C07D 417/14 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01) C07D 498/04 (2006.01)
A61K 31/5383 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2018/013580

(22) 国際出願日: 2018年3月30日(30.03.2018)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:

特願 2017-069837 2017年3月31日(31.03.2017) JP
特願 2017-166413 2017年8月31日(31.08.2017) JP

(71) 出願人: 富士フイルム株式会社 (FUJIFILM CORPORATION) [JP/JP]; 〒1068620 東京都港区西麻布2丁目2番30号 Tokyo (JP).

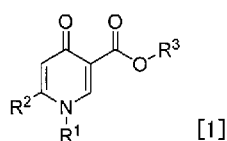
(72) 発明者: 大窪 恵(OOKUBO Megumi); 〒2588577 神奈川県足柄上郡開成町牛島577番地 富士フイルム株式会社内 Kanagawa (JP). 関根 慎一郎(SEKINE Shinichiro); 〒2588577 神奈川県足柄上郡開成町牛島577番地 富士フイルム株式会社内 Kanagawa (JP). 益子 智之(MASHIKO Tomoyuki); 〒2588577 神奈川県足柄上郡開成町牛島577番地 富士フイルム株式会社内 Kanagawa (JP). 河合 兵衛(KAWAI Hyoei); 〒2588577 神奈川県足柄上郡開成町牛島577番地 富士フイルム株式会社内 Kanagawa (JP). 福永 広文(FUKUNAGA Hirofumi); 〒2588577 神奈川県足柄上郡開成町牛島577番地 富士フイルム株式会社内 Kanagawa (JP).

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

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,

(54) Title: 4-PYRIDONE COMPOUND OR SALT THEREOF, AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION AND FORMULATION INCLUDING SAME

(54) 発明の名称: 4-ピリドン化合物またはその塩、それを含む医薬組成物および剤



(57) Abstract: The purpose of the present invention is to provide: a compound having anti-HBV activity or a salt thereof; a pharmaceutical composition; an anti-hepatitis B virus agent; a DNA generation inhibitor of a hepatitis B virus; and a hepatitis B surface antigen generation or secretion inhibitor. According to the present invention, provided are a compound or a salt thereof, the compound being represented by general formula [1] (in the formula, R¹ represents a substitutable benzothiazolyl group (here, carbon atoms constituting a 6-membered ring of the benzothiazolyl of R¹ bond to the nitrogen atom of a pyridine ring); R² represents a substitutable C₂₋₆ alkenyl group or the like; and R³ represents a hydrogen atom or the like).

(57) 要約: 本発明の課題は、抗HBV活性を有する化合物またはその塩、医薬組成物、抗B型肝炎ウイルス剤、B型肝炎ウイルスのDNAの産生阻害剤、およびB型肝炎表面抗原産生または分泌阻害剤を提供することである。本発明によれば、一般式[1] (式中、R¹は、置換されてもよいベンゾチアゾリル基を示し(ここで、R¹のベンゾチアゾリル基の6員環を構成する炭素原子は、ピリドン環の窒素原子と結合する); R²は、置換されてもよいC₂₋₆アルケニル基などを示し; R³は、水素原子などを示す。)で表される化合物またはその塩が提供される。

[続葉有]

WO 2018/181883 A1

CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH,
KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY,
MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ,
NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT,
QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL,
SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

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

添付公開書類:

- 国際調査報告 (条約第21条(3))

明 細 書

発明の名称：

4-ピリドン化合物またはその塩、それを含む医薬組成物および剤

技術分野

[0001] 本発明は、抗B型肝炎ウイルス活性を有する4-ピリドン化合物またはその塩、医薬組成物、抗B型肝炎ウイルス剤、B型肝炎ウイルスのDNAの産生阻害剤、およびB型肝炎表面抗原産生または分泌阻害剤に関する。

背景技術

[0002] B型肝炎ウイルス (hepatitis B virus、HBV) は、ヘパドナウイルス属に属するウイルスで、直径約42nmの球状のDNAウイルスである。ウイルスそのものは、外被 (エンベロープ、envelope)、不完全二重鎖のDNA、DNAポリメラーゼおよび逆転写酵素などを含む、直径27nmの芯 (コア、core) からなるDNAウイルスであり、Dane粒子と呼ばれている。二重構造を形成し、外側はHBs抗原 (hepatitis B surface antigen、HBsAg)、内側はHBc抗原 (hepatitis B core antigen、HBcAg) と遺伝子DNAからなっている (非特許文献1)。

HBs抗原は、Dane粒子以外に、中空粒子、小型球形粒子または桿状粒子として存在する。DNAには、pre-S/S遺伝子領域、P遺伝子領域、X遺伝子領域、pre-C/C遺伝子領域の4種類の転写読枠 (open reading frame、ORF) がある。X遺伝子領域のcore promoter、C遺伝子領域のprecore領域は、HBe抗原 (hepatitis B envelope antigen、HBeAg) 構成蛋白の産生に関与し、この領域のpoint mutationによりHBe抗原構成蛋白が産生されなくなり、HBe抗原陰性となる。

HBVは肝細胞に侵入すると、ウイルス遺伝子が肝細胞の核内に移動し、不完全環状二本鎖DNAは完全閉鎖二本鎖DNA (covalently c

losed circular DNA、cccDNA) に転換される。HBVの慢性感染状態では、複製中間体であるcccDNAは肝細胞1個あたり5～50個、ミニ染色体として存在する。肝細胞核内のcccDNAからは4種のmRNAが転写され、それらより構造蛋白であるHBs抗原、HBc抗原、HBe抗原および逆転写酵素を含むポリメラーゼ、X蛋白が翻訳される。mRNAの1つはpregenomic RNAとしてコア粒子に取り込まれ、逆転写酵素の働きによりマイナス鎖DNAが合成され、次にプラス鎖DNAが合成され不完全環状二本鎖DNAとなる。さらに、HBs抗原より形成されるエンベロープに包まれてウイルス粒子(Dane粒子)となり血中に放出される。Dane粒子の血中放出以外の増殖ルートとして、mRNAにより翻訳されたHBs抗原、HBc抗原およびp22cr抗原を含む中空粒子(DNAの核が無い粒子)や肝細胞膜を通過するHBe抗原などは、Dane粒子血中放出とは別ルートとして多量に血中に放出、分泌される。この作用は、HBV感染における宿主免疫機構の攻撃から逃れている作用と考えられる。HBe抗原、HBc抗原およびp22cr抗原は、HBcr抗原(hepatitis B core-related antigen、HBcrAg)として測定可能であり、ウイルス複製のマーカーとして使用されている。

[0003] B型肝炎とは、B型肝炎ウイルスに感染することで発症するウイルス性肝炎の一つであり、全世界で約3億5000万人がB型肝炎に感染していると考えられている。

B型肝炎の治療には、インターフェロンおよび核酸アナログなどが使用されているが、その効果は十分ではない。

一方、抗菌活性を有するピリドンカルボン酸誘導体が知られている(たとえば、特許文献1および2)。しかし、特許文献1および2に記載されているピリドンカルボン酸誘導体が、抗ウイルス活性を有することは知られていない。

先行技術文献

特許文献

[0004] 特許文献1：特公平2－61947号公報

特許文献2：特開昭61－246163号公報

非特許文献

[0005] 非特許文献1：田中ら、モダンメディア、54巻、12号、347～352頁

[0006]

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0007] 本発明の課題は、抗HBV活性を有する化合物またはその塩、医薬組成物、抗B型肝炎ウイルス剤、B型肝炎ウイルスのDNAの産生阻害剤、およびB型肝炎表面抗原産生または分泌阻害剤を提供することである。

課題を解決するための手段

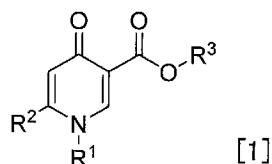
[0008] 本発明者らは、上記課題に対し鋭意研究を重ねた結果、一般式〔1〕で表される化合物またはその塩が、優れた抗HBV活性を有することを見出し、本発明を完成するに至った。

[0009] すなわち、本発明は、以下を提供する。

<1>

一般式〔1〕で表される化合物またはその塩：

[化1]



式中、R¹は、置換されてもよいベンゾチアゾリル基を示し（ここで、R¹のベンゾチアゾリル基の6員環を構成する炭素原子は、ピリドン環の窒素原子と結合する）；

R²は、置換されてもよいC₂₋₆アルケニル基、置換されてもよいC₂₋₆アルキニル基、置換されてもよいC₃₋₈シクロアルキル基、置換されてもよいアリ

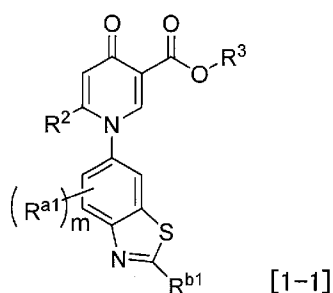
ール基または置換されてもよい複素環式基を示し；

R^3 は、水素原子またはカルボキシ保護基を示す。

<2>

化合物が、一般式〔1-1〕で表される化合物である、<1>に記載の化合物またはその塩：

[化2]



式中、 m 個の R^{a1} は、それぞれ独立に同一または異なって、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、置換されてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されてもよい C_{1-6} アルキルアミノ基、置換されてもよいジ（ C_{1-6} アルキル）アミノ基、置換されてもよいカルバモイル基、置換されてもよいスルファモイル基または保護されてもよいカルボキシ基を示し；

R^{b1} は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、置換されてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されてもよい C_{1-6} アルキルアミノ基、置換されてもよいジ（ C_{1-6} アルキル）アミノ基、置換されてもよいアシルアミノ基、置換されてもよいカルバモイル基、置換されてもよいスルファモイル基、置換されてもよい複素環式基または保護されてもよいカルボキシ基を示し；

R^2 は、置換されてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換されてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換されてもよいアリール基または置換されてもよい複素環式基を示し；

R^3 は、水素原子またはカルボキシ保護基を示し；

m は、0～3の整数を示す。

<3>

m 個の R^{a1} が、それぞれ独立に同一または異なって、ハロゲン原子、置換されてもよい C_{1-6} アルキル基または置換されてもよい C_{1-6} アルコキシ基であり；

m が、0 または 1 の整数である、<2>に記載の化合物またはその塩。

<4>

R^{b1} が、水素原子、ハロゲン原子、置換されてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されてもよい C_{1-6} アルキルアミノ基、置換されてもよいジ (C_{1-6} アルキル) アミノ基または置換されてもよい複素環式基である、<2>または<3>に記載の化合物またはその塩。

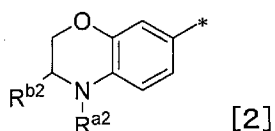
<5>

R^2 が、置換されてもよいフェニル基、置換されてもよいチエニル基、置換されてもよいチアゾリル基または置換されてもよいベンゾオキサジニル基である、<1>~<4>のいずれかーに記載の化合物またはその塩。

<6>

R^2 が、置換基群 A_1 から選択される一つ以上の置換基を有してもよいフェニル基、置換基群 A_1 から選択される一つ以上の置換基を有してもよいチエニル基、置換基群 A_1 から選択される一つ以上の置換基を有してもよいチアゾリル基、または、一般式 [2] で表されるベンゾオキサジニル基である、<1>~<4>のいずれかーに記載の化合物またはその塩：

[化3]



式中、 R^{a2} は、水素原子、置換されてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されてもよいアシル基、置換されてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基または置換されてもよいアリールスルホニル基を示し；

R^{b2} は、水素原子、置換されてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されてもよいア

リール基、置換されてもよいアシル基、置換されてもよいカルバモイル基、置換されてもよいスルファモイル基、置換されてもよい複素環式基または保護されてもよいカルボキシ基を示し；

あるいは、 R^{a2} と R^{b2} は、それらが結合している原子と一緒にあって、置換されてもよい5員複素環または置換されてもよい6員複素環を形成してもよく；*は、結合位置を示す；

ここで、上記置換基群 A_1 は、

ハロゲン原子、

シアノ基、

ニトロ基、

置換基群 A_2 から選択される一つ以上の置換基を有してもよい C_{1-6} アルキル基、

置換基群 A_2 から選択される一つ以上の置換基を有してもよいアリール基、

置換基群 A_2 から選択される一つ以上の置換基を有してもよい C_{1-6} アルコキシ基、

置換基群 A_2 から選択される一つ以上の置換基を有してもよい C_{1-6} アルキルアミノ基、

置換基群 A_2 から選択される一つ以上の置換基を有してもよいジ（ C_{1-6} アルキル）アミノ基、

置換基群 A_2 から選択される一つ以上の置換基を有してもよいカルバモイル基、

置換基群 A_2 から選択される一つ以上の置換基を有してもよいスルファモイル基、

置換基群 A_2 から選択される一つ以上の置換基を有してもよい複素環式基、

および保護されてもよいカルボキシ基で表される基からなり；

上記置換基群 A_2 は、

ハロゲン原子、

シアノ基、

ニトロ基、

置換基群 A_3 から選択される一つ以上の置換基を有してもよい C_{1-6} アルキル基、

置換基群 A_3 から選択される一つ以上の置換基を有してもよいアリール基、

置換基群 A_3 から選択される一つ以上の置換基を有してもよい C_{1-6} アルコキシ基、

置換基群 A_3 から選択される一つ以上の置換基を有してもよい C_{1-6} アルキルアミノ基、

置換基群 A_3 から選択される一つ以上の置換基を有してもよいジ (C_{1-6} アルキル) アミノ基、

置換基群 A_3 から選択される一つ以上の置換基を有してもよいアシルアミノ基、

置換基群 A_3 から選択される一つ以上の置換基を有してもよいカルバモイル基、

置換基群 A_3 から選択される一つ以上の置換基を有してもよいスルファモイル基、

置換基群 A_3 から選択される一つ以上の置換基を有してもよい複素環式基、

および保護されてもよいカルボキシ基で表される基からなり；

上記置換基群 A_3 は、

ハロゲン原子、

シアノ基、

ニトロ基、

置換基群 A_4 から選択される一つ以上の置換基を有してもよい C_{1-6} アルキル基、

置換基群 A_4 から選択される一つ以上の置換基を有してもよいアリール基、

置換基群 A_4 から選択される一つ以上の置換基を有してもよい C_{1-6} アルコキシ基、

置換基群 A_4 から選択される一つ以上の置換基を有してもよい C_{1-6} アルキル

アミノ基、

置換基群 A_4 から選択される一つ以上の置換基を有してもよいジ (C_{1-6} アルキル) アミノ基、

置換基群 A_4 から選択される一つ以上の置換基を有してもよいカルバモイル基、

置換基群 A_4 から選択される一つ以上の置換基を有してもよいスルファモイル基、

置換基群 A_4 から選択される一つ以上の置換基を有してもよい複素環式基、
および保護されてもよいカルボキシ基で表される基からなり；

上記置換基群 A_4 は、

ハロゲン原子、

シアノ基、

ニトロ基、

C_{1-6} アルキル基、

アリール基、

C_{1-6} アルコキシ基、

C_{1-6} アルキルアミノ基、

ジ (C_{1-6} アルキル) アミノ基、

カルバモイル基、

スルファモイル基、

複素環式基、

およびカルボキシ基で表される基からなる。

< 7 >

置換基群 A_1 が、

ハロゲン原子、

シアノ基、

置換基群 A_2 から選択される一つ以上の置換基を有してもよい C_{1-6} アルキル基、

置換基群 A_2 から選択される一つ以上の置換基を有してもよい C_{1-6} アルコキシ基、

置換基群 A_2 から選択される一つ以上の置換基を有してもよい C_{1-6} アルキルアミノ基、

置換基群 A_2 から選択される一つ以上の置換基を有してもよいジ (C_{1-6} アルキル) アミノ基、または、

置換基群 A_2 から選択される一つ以上の置換基を有してもよい複素環式基であり；

置換基群 A_2 が、

置換基群 A_3 から選択される一つ以上の置換基を有してもよい C_{1-6} アルコキシ基、

置換基群 A_3 から選択される一つ以上の置換基を有してもよいアシルアミノ基、または、

置換基群 A_3 から選択される一つ以上の置換基を有してもよいカルバモイル基であり；

置換基群 A_3 が、

置換基群 A_4 から選択される一つ以上の置換基を有してもよい C_{1-6} アルキル基、

置換基群 A_4 から選択される一つ以上の置換基を有してもよいアリール基、または、

置換基群 A_4 から選択される一つ以上の置換基を有してもよい C_{1-6} アルコキシ基であり；

置換基群 A_4 が、

ハロゲン原子、

シアノ基、または、

C_{1-6} アルキル基である、＜6＞に記載の化合物またはその塩。

＜8＞

置換基群 A_1 が、

ハロゲン原子、

シアノ基、

ニトロ基、

置換基群 A_2 から選択される一つ以上の置換基を有してもよい C_{1-6} アルキル基、

置換基群 A_2 から選択される一つ以上の置換基を有してもよいアリール基、

置換基群 A_2 から選択される一つ以上の置換基を有してもよい C_{1-6} アルコキシ基、

置換基群 A_2 から選択される一つ以上の置換基を有してもよい C_{1-6} アルキルアミノ基、

置換基群 A_2 から選択される一つ以上の置換基を有してもよいジ (C_{1-6} アルキル) アミノ基、

置換基群 A_2 から選択される一つ以上の置換基を有してもよいカルバモイル基、

置換基群 A_2 から選択される一つ以上の置換基を有してもよいスルファモイル基、

置換基群 A_2 から選択される一つ以上の置換基を有してもよい複素環式基、または、

保護されてもよいカルボキシ基であり；

置換基群 A_2 が、

ハロゲン原子、

シアノ基、

ニトロ基、

C_{1-6} アルキル基、

アリール基、

C_{1-6} アルコキシ基、

C_{1-6} アルキルアミノ基、

ジ (C_{1-6} アルキル) アミノ基、

カルバモイル基、
スルファモイル基、
複素環式基、または、
カルボキシ基である、＜6＞に記載の化合物またはその塩。

＜9＞

置換基群 A_1 が、
ハロゲン原子、
シアノ基、
ニトロ基、
 C_{1-6} アルキル基、
アリール基、
 C_{1-6} アルコキシ基、
 C_{1-6} アルキルアミノ基、
ジ (C_{1-6} アルキル) アミノ基、
カルバモイル基、
スルファモイル基、
複素環式基、または、
カルボキシ基である、＜6＞に記載の化合物またはその塩。

＜10＞

R^{a2} が、水素原子または置換されてもよい C_{1-6} アルキル基であり；
 R^{b2} が、水素原子であり；
または、 R^{a2} と R^{b2} が、それらが結合している原子と一緒にあって、置換されてもよい5員複素環を形成していてもよい、＜6＞に記載の化合物またはその塩。

＜11＞

＜1＞～＜10＞のいずれかーに記載の化合物またはその塩を含む、医薬組成物。

＜12＞

<1>~<10>のいずれかに記載の化合物またはその塩を含む、抗B型肝炎ウイルス剤。

<13>

<1>~<10>のいずれかに記載の化合物またはその塩を含む、B型肝炎ウイルス（HBVとも表記する）のDNAの産生阻害剤。

<14>

<1>~<10>のいずれかに記載の化合物またはその塩を含む、B型肝炎表面抗原（HBs抗原またはHBsAgとも表記する）産生または分泌阻害剤。

[0010] 本発明はまた、下記を提供する。

<a>

HBV感染の治療または予防において使用するための、<1>~<10>のいずれかに記載の化合物またはその塩。

HBV感染の治療または予防のための、<1>~<10>のいずれかに記載の化合物またはその塩の使用。

<c>

HBV感染の治療または予防のための医薬の製造における、<1>~<10>のいずれかに記載の化合物またはその塩の使用。

<d>

HBV感染の治療または予防のための方法であって、<1>~<10>のいずれかに記載の化合物またはその塩の有効量を、対象に投与する工程を含む方法。

<e>

HBsAg産生または分泌の阻害において使用するための、<1>~<10>のいずれかに記載の化合物またはその塩。

<f>

HBVのDNA産生の阻害において使用するための、<1>~<10>の

いずれかーに記載の化合物またはその塩。

<g>

<1>~<10>のいずれかーに記載の化合物またはその塩を含む、HBV感染が関与する疾患の処置剤。

<h>

<1>~<10>のいずれかーに記載の化合物またはその塩を対象に投与する工程を含む、HBV感染の治療または予防方法。

<i>

<1>~<10>のいずれかーに記載の化合物またはその塩を対象に投与する工程を含む、HBV感染が関与する疾患の処置方法。

<j>

<1>~<10>のいずれかーに記載の化合物またはその塩を対象に投与する工程を含む、HBsAg産生または分泌の阻害方法。

<k>

<1>~<10>のいずれかーに記載の化合物またはその塩を対象に投与する工程を含む、HBVのDNA産生の阻害方法。

発明の効果

[0011] 本発明の一般式〔1〕で表される化合物またはその塩は、優れた抗HBV活性を有し、抗B型肝炎ウイルス剤として有用である。

発明を実施するための形態

[0012] 本発明について以下に詳述する。

本発明において、特に断らない限り、%は質量%である。

本発明において、特に断らない限り、各用語は、次の意味を有する。

[0013] ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を意味する。

C₁₋₃アルキル基とは、メチル、エチル、プロピルまたはイソプロピル基を意味する。

C₁₋₆アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル

、*sec*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、イソペンチルおよびヘキシル基などの直鎖状または分枝鎖状の C_{1-6} アルキル基を意味する。

C_{2-6} アルケニル基とは、ビニル、アリル、プロペニル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニル、1,3-ブタジエニル、ペンテニルおよびヘキセニル基などの直鎖状または分枝鎖状の C_{2-6} アルケニル基を意味する。

C_{2-6} アルキニル基とは、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニルおよびヘキシニル基などの直鎖状または分枝鎖状の C_{2-6} アルキニル基を意味する。

C_{3-8} シクロアルキル基とは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシル基などの C_{3-8} シクロアルキル基を意味する。

アリール基とは、フェニル、トリルおよびナフチル基などの C_{6-18} アリール基を意味する。

アリール C_{1-6} アルキル基とは、ベンジル、ジフェニルメチル、トリチル、フェネチルおよびナフチルメチル基などのアリール C_{1-6} アルキル基を意味する。

[0014] C_{1-3} アルコキシ基とは、メトキシ、エトキシ、プロポキシまたはイソプロポキシ基を意味する。

C_{1-6} アルコキシ基とは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ、ペンチルオキシおよびヘキシルオキシ基などの直鎖状または分枝鎖状の C_{1-6} アルコキシ基を意味する。

C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル基とは、メトキシメチル、2-メトキシエチルおよび1-エトキシエチル基などの C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル基を意味する。

アリール C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル基とは、ベンジルオキシメチルおよびフェネチルオキシメチル基などのアリール C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル基を意味する。

[0015] C_{2-6} アルカノイル基とは、アセチル、プロピオニル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、シクロプロピルカルボニル、シクロブチルカルボニルおよびシクロペンチルカルボニル基などの直鎖状、分枝鎖状または環状の C_{2-6} アルカノイル基を意味する。

アロイル基とは、ベンゾイル、トルオイルおよびナフトイル基などの C_{6-18} アリールカルボニル基を意味する。

複素環式カルボニル基とは、ニコチノイル、テノイル、ピロリジノカルボニルまたはフロイル基などを意味する。

アシル基とは、ホルミル基、 C_{2-6} アルカノイル基、アロイル基または複素環式カルボニル基などを意味する。

[0016] C_{1-6} アルキルスルホニル基とは、メチルスルホニル、エチルスルホニルおよびプロピルスルホニル基などの C_{1-6} アルキルスルホニル基を意味する。

アリールスルホニル基とは、ベンゼンスルホニル、p-トルエンスルホニルおよびナフタレンスルホニル基などの C_{6-18} アリールスルホニル基を意味する。

C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ基とは、メチルスルホニルオキシ、エチルスルホニルオキシおよびプロピルスルホニルオキシ基などの C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ基を意味する。

アリールスルホニルオキシ基とは、ベンゼンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシおよびナフタレンスルホニルオキシ基などの C_{6-18} アリールスルホニルオキシ基を意味する。

[0017] C_{1-3} アルキルアミノ基とは、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノまたはイソプロピルアミノ基を意味する。

C_{1-6} アルキルアミノ基とは、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、sec-ブチルアミノ、tert-ブチルアミノ、ペンチルアミノおよびヘキシルアミノ基などの直鎖状または分枝鎖状の C_{1-6} アルキルアミノ基を意味する。

ジ (C_{1-3} アルキル) アミノ基とは、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジ

プロピルアミノ、ジイソプロピルアミノ、N-エチル-N-メチルアミノおよびN-メチル-N-プロピルアミノ基などの直鎖状または分枝鎖状のジ(C₁₋₃アルキル)アミノ基を意味する。

ジ(C₁₋₆アルキル)アミノ基とは、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジイソプロピルアミノ、ジブチルアミノ、ジ(t e r t -ブチル)アミノ、ジペンチルアミノ、ジヘキシルアミノ、N-エチル-N-メチルアミノおよびN-メチル-N-プロピルアミノ基などの直鎖状または分枝鎖状のジ(C₁₋₆アルキル)アミノ基を意味する。

アリールアミノ基とは、フェニルアミノ、p-トリルアミノおよび2-ナフチルアミノ基などのC₆₋₁₈アリールアミノ基を意味する。

アシルアミノ基とは、たとえば、ホルミルアミノ、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、シクロプロピルカルボニルアミノ、ピバロイルアミノ、ベンゾイルアミノ、トルイルアミノ、ナフトイルアミノ、フロイルアミノ、テノイルアミノ、ピロリジニルカルボニルアミノ、ピペリジニルカルボニルアミノ、ピペラジニルカルボニルアミノ、モルホリニルカルボニルアミノ、ピリジニルカルボニルアミノ、ピリミジニルカルボニルアミノ、N-ホルミル-N-メチルアミノ、N-アセチル-N-メチルアミノ、N-アセチル-N-エチルアミノ、N-ベンゾイル-N-メチルアミノ、N-メチル-N-ピリジニルカルボニルアミノ、N-メチル-N-ピリミジニルカルボニルアミノ、N-ホルミル-N-フェニルアミノおよびN-アセチル-N-フェニルアミノ基などのアシル基で置換されたアミノ、C₁₋₆アルキルアミノまたはアリールアミノ基を意味する。

[0018] 単環の含窒素複素環式基とは、アゼパニル、1,4-ジアゼパニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピロリニル、ピロリル、ピペリジル、テトラヒドロピリジル、ピリジル、ホモピペリジニル、オクタヒドロアゾシニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリル、ピペラジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ホモピペラジニル、トリアゾリルおよびテトラゾリル基などの上記環を

形成する異項原子として窒素原子のみを含む単環の含窒素複素環式基を意味する。

単環の含酸素複素環式基とは、テトラヒドロフラニル、フラニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニルまたはピラニル基を意味する。

単環の含硫黄複素環式基とは、チエニル基を意味する。

単環の含窒素・酸素複素環式基とは、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリルおよびモルホリニル基などの上記環を形成する異項原子として窒素原子および酸素原子のみを含む単環の含窒素・酸素複素環式基を意味する。

単環の含窒素・硫黄複素環式基とは、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、チオモルホリニル、1-オキシドチオモルホリニルおよび1,1-ジオキシドチオモルホリニル基などの上記環を形成する異項原子として窒素原子および硫黄原子のみを含む単環の含窒素・硫黄複素環式基を意味する。

単環の複素環式基とは、単環の含窒素複素環式基、単環の含酸素複素環式基、単環の含硫黄複素環式基、単環の含窒素・酸素複素環式基または単環の含窒素・硫黄複素環式基を意味する。

[0019] 二環式の含窒素複素環式基とは、インドリニル、インドリル、イソインドリニル、イソインドリル、ピロロピリジニル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、テトラヒドロキノリニル、ジヒドロキノリニル、キノリニル、ジヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、デカヒドロイソキノリニル、イソキノリニル、ジヒドロキナゾリニル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、ジヒドロキノキサリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、プリニル、プテリジニルおよびキヌクリジニル基などの上記環を形成する異項原子として窒素原子のみを含む二環式の含窒素複素環式基を意味する。

二環式の含酸素複素環式基とは、2,3-ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、クロマニル、クロメニル、イソクロマニ

ル、1, 3-ベンゾジオキサソリル、1, 3-ベンゾジオキサニルおよび1, 4-ベンゾジオキサニル基などの上記環を形成する異項原子として酸素原子のみを含む二環式の含酸素複素環基を意味する。

二環式の含硫黄複素環基とは、2, 3-ジヒドロベンゾチエニルおよびベンゾチエニル基などの上記環を形成する異項原子として硫黄原子のみを含む二環式の含硫黄複素環式基を意味する。

二環式の含窒素・酸素複素環式基とは、ジヒドロベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾモルホリニル、ジヒドロピラノピリジル、ジヒドロジオキシノピリジルおよびジヒドロピリドオキサジニル基などの上記環を形成する異項原子として窒素原子および酸素原子のみを含む二環式の含窒素・酸素複素環式基を意味する。

二環式の含窒素・硫黄複素環式基とは、ジヒドロベンゾチアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリルおよびベンゾチアジアゾリル基などの上記環を形成する異項原子として窒素原子および硫黄原子を含む二環式の含窒素・硫黄複素環式基を意味する。

二環式複素環式基とは、二環式の含窒素複素環式基、二環式の含酸素複素環式基、二環式の含硫黄複素環式基、二環式の含窒素・酸素複素環式基または二環式の含窒素・硫黄複素環式基を意味する。

スピロ環式複素環基とは、2, 6-ジアザスピロ[3. 3]ヘプチル、2, 7-ジアザスピロ[3. 5]ノニル、2-オキサー6-アザスピロ[3. 3]ヘプチル、1, 4-ジオキサスピロ[4. 5]デシル、1-オキサー8-アザスピロ[4. 5]デシルおよび1-チア-8-アザスピロ[4. 5]デシル、6-オキサー6-アザスピロ[3. 3]ヘプチルおよび2-オキサー5-アザスピロ[3. 4]オクチル基などの上記環を形成する異項原子として一つ以上の窒素原子、酸素原子または硫黄原子を含むスピロ環式複素環基を意味する。

[0020] 複素環式基とは、単環の複素環式基、二環式複素環式基またはスピロ環式

複素環基などを意味する。

- [0021] 置換基群 α ：ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、置換基群 β から選択される一つ以上の基で置換されてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基群 β から選択される一つ以上の基で置換されてもよいアリール基、置換基群 β から選択される一つ以上の基で置換されてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換基群 β から選択される一つ以上の基で置換されてもよい C_{1-6} アルキルアミノ基、置換基群 β から選択される一つ以上の基で置換されてもよいジ(C_{1-6} アルキル)アミノ基、置換基群 β から選択される一つ以上の基で置換されてもよい複素環式基、オキソ基。
- [0022] 置換基群 β ：ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、 C_{1-6} アルキル基、アリール基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ基、複素環式基、オキソ基。
- [0023] カルボキシ保護基としては、通常のカルボキシ基の保護基として使用し得るすべての基を含み、たとえば、グリーンズ・プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス (Greene's Protective Groups in Organic Synthesis) 第5版、第686～836頁、2014年、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ社 (John Wiley & Sons, INC.) に記載されている基が挙げられる。具体的には、 C_{1-6} アルキル基、アリール C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル基またはアリール C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル基などが挙げられる。これらの基は、置換基群 α から選択される一つ以上の基で置換されてもよい。
- [0024] 脱離基としては、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ基またはアリールスルホニルオキシ基が挙げられる。 C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ基およびアリールスルホニルオキシ基は、置換基群 α から選ばれる一つ以上の基で置換されてもよい。
- [0025] アルコール類としては、メタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール、ブタノールまたは2-メチル-2-プロパノールなどが挙げられる。

エーテル類としては、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、アニソール、エチレングリコールジメチルエーテル、ジエチレングリコールジメチルエーテルまたはジエチレングリコールジエチルエーテルなどが挙げられる。

芳香族炭化水素類としては、ベンゼン、トルエンまたはキシレンなどが挙げられる。

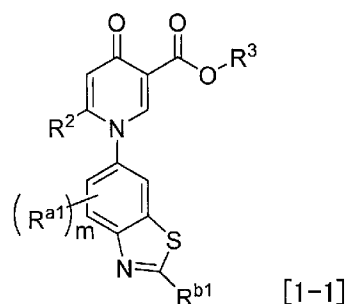
[0026] 本発明に使用される一般式〔1〕で表される化合物において、好ましい化合物としては、以下の化合物が挙げられる。

[0027] R^1 は、置換されてもよいベンゾチアゾリル基である。ここで、 R^1 のベンゾチアゾリル基の6員環を構成する炭素原子は、ピリドン環の窒素原子と結合する。

R^1 のベンゾチアゾリル基は、置換基群 A_1 から選ばれる一つ以上の基で置換されてもよい。

[0028] 一般式〔1〕で表される化合物が、一般式〔1-1〕

〔化4〕



「式中、 R^{a1} 、 R^{b1} 、 R^2 、 R^3 および m は、上記と同一の意味を有する。」で表される化合物であることが好ましい。

[0029] m 個の R^{a1} は、それぞれ独立に同一または異なって、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、置換されてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されてもよい C_{1-6} アルキルアミノ基、置換されてもよいジ(C_{1-6} アルキル)アミノ基、置換されてもよいカルバモイル基、置換されてもよいスルファモイル基または保護されてもよいカルボキシ基である。

R^{a1} の C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルアミノ基、

ジ (C_{1-6} アルキル) アミノ基、カルバモイル基およびスルファモイル基は、置換基群 A_1 から選ばれる一つ以上の基で置換されてもよい。

R^{a1} が、ハロゲン原子、置換されてもよい C_{1-6} アルキル基または置換されてもよい C_{1-6} アルコキシ基である化合物が好ましい。

R^{a1} が、フッ素子、塩素原子、置換されてもよい C_{1-3} アルキル基または置換されてもよい C_{1-3} アルコキシ基である化合物がより好ましく、メチル基である化合物がさらに好ましい。

[0030] R^{b1} は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、置換されてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されてもよい C_{1-6} アルキルアミノ基、置換されてもよいジ (C_{1-6} アルキル) アミノ基、置換されてもよいアシルアミノ基、置換されてもよいカルバモイル基、置換されてもよいスルファモイル基、置換されてもよい複素環式基または保護されてもよいカルボキシ基である。

R^{b1} の C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ (C_{1-6} アルキル) アミノ基、アシルアミノ基、カルバモイル基、スルファモイル基および複素環式基は、置換基群 A_1 から選ばれる一つ以上の基で置換されてもよい。

R^{b1} が置換される置換基群 A_1 としては、置換基群 A_2 から選択される一つ以上の基で置換されてもよい C_{1-3} アルキル基、置換基群 A_2 から選択される一つ以上の基で置換されてもよい C_{1-3} アルコキシ基または置換基群 A_2 から選択される一つ以上の基で置換されてもよい複素環式基が好ましい。

R^{b1} が、水素原子、ハロゲン原子、置換されてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されてもよい C_{1-6} アルキルアミノ基、置換されてもよいジ (C_{1-6} アルキル) アミノ基または置換されてもよい複素環式基である化合物が好ましい。

R^{b1} が、水素原子、フッ素子、塩素原子、置換されてもよい C_{1-3} アルキル基、置換されてもよい C_{1-3} アルコキシ基、置換されてもよい C_{1-3} アルキルアミノ基、置換されてもよいジ (C_{1-3} アルキル) アミノ基または置換されて

もよい複素環式基である化合物がより好ましい。

R^{b1} が、水素原子、メチル基、メトキシ基、置換されてもよい C_{1-3} アルキルアミノ基、置換されてもよいジ(C_{1-3} アルキル)アミノ基または置換されてもよい複素環式基である化合物がさらに好ましい。

R^{b1} が、置換されてもよい C_{1-3} アルキルアミノ基である場合、ピリジル基およびピリミジル基から選択される一つ以上の置換基を有する複素環式基で置換された C_{1-3} アルキルアミノ基である化合物が特に好ましい。

R^{b1} が、置換されてもよいジ(C_{1-3} アルキル)アミノ基である場合、 C_{1-3} アルコキシ基で置換されたジ(C_{1-3} アルキル)アミノ基である化合物がさらに好ましい。

R^{b1} が、置換されてもよい複素環式基である場合、置換されてもよい単環の複素環式基がさらに好ましく、置換されてもよい単環の含窒素複素環式基または置換されてもよい単環の含窒素・酸素複素環式基がよりさらに好ましい。

R^{b1} が、置換されてもよい複素環式基である場合、 C_{1-3} アルキル基、 C_{1-3} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル基およびジ(C_{1-3} アルキル)アミノ基から選択される一つ以上の置換基を有する複素環式基が特に好ましい。

R^{b1} である単環の含窒素複素環式基としては、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、アゼチジニルまたは1,4-ジアゼパニル基が特に好ましい。

R^{b1} である単環の含窒素・酸素複素環式基としては、モルホリニル基が特に好ましい。

[0031] m は、0～3の整数である。

m が、0または1である化合物が好ましく、0である化合物がより好ましい。

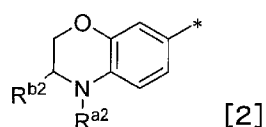
[0032] R^2 は、置換されてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換されてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換されてもよいア

リール基または置換されてもよい複素環式基である。

R^2 の C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、アリール基および複素環式基は、置換基群 A_1 から選ばれる一つ以上の基で置換されてもよい。

R^2 が、置換されてもよいアリール基または置換されてもよい複素環式基である化合物が好ましく、置換されてもよいフェニル基、置換されてもよいチエニル基、置換されてもよいチアゾリル基または置換されてもよいベンゾオキサジニル基である化合物がより好ましく、置換基群 A_1 から選択される一つ以上の置換基を有してもよいフェニル基、置換基群 A_1 から選択される一つ以上の置換基を有してもよいチエニル基、置換基群 A_1 から選択される一つ以上の置換基を有してもよいチアゾリル基、または、一般式〔2〕

〔化5〕



「式中、 R^{a2} 、 R^{b2} および*は、上記と同一の意味を有する。」で表されるベンゾオキサジニル基である化合物がさらに好ましい。

R^2 の置換基の数は、一つまたは二つが好ましい。

〔0033〕 R^{a2} は、水素原子、置換されてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されてもよいアシル基、置換されてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基または置換されてもよいアリールスルホニル基である。

R^{a2} の C_{1-6} アルキル基、アシル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基およびアリールスルホニル基は、置換基群 A_1 から選ばれる一つ以上の基で置換されてもよい。

R^{a2} が、水素原子または置換されてもよい C_{1-6} アルキル基である化合物が好ましく、水素原子または置換されてもよい C_{1-3} アルキル基である化合物がより好ましい。

〔0034〕 R^{b2} は、水素原子、置換されてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されてもよい

アリール基、置換されてもよいアシル基、置換されてもよいカルバモイル基、置換されてもよいスルファモイル基、置換されてもよい複素環式基または保護されてもよいカルボキシ基である。

R^{b2} の C_{1-6} アルキル基、アリール基、アシル基、カルバモイル基、スルファモイル基および複素環式基は、置換基群 A_1 から選ばれる一つ以上の基で置換されてもよい。

R^{b2} が、水素原子である化合物が好ましい。

[0035] 別の態様として、 R^{a2} と R^{b2} は、それらが結合している原子と一緒にあって、置換されてもよい5員複素環または置換されてもよい6員複素環を形成してもよい。

R^{a2} 、 R^{b2} およびそれらが結合している原子と一緒にあって形成する5員複素環または6員複素環は、置換基群 A_1 から選ばれる一つ以上の基で置換されてもよい。

R^{a2} 、 R^{b2} およびそれらが結合している原子と一緒にあって形成する5員複素環としては、たとえば、ピロリジン、イミダゾリジンおよびピラゾリジンなどが挙げられる。好ましい5員複素環としては、ピロリジンなどが挙げられる。

R^{a2} 、 R^{b2} およびそれらが結合している原子と一緒にあって形成する6員複素環としては、たとえば、ピペリジン、テトラヒドロピリジン、ピペラジンおよびモルホリンなどが挙げられる。

R^{a2} と R^{b2} が、それらが結合している原子と一緒にあって、置換されてもよい5員複素環を形成することが好ましい。

[0036] R^{a2} が、水素原子または置換されてもよい C_{1-6} アルキル基であり、 R^{b2} が、水素原子である化合物；または、 R^{a2} と R^{b2} が、それらが結合している原子と一緒にあって、置換されてもよい5員複素環を形成している化合物がより好ましい。

R^{a2} と R^{b2} が、それらが結合している原子と一緒にあって、置換されてもよい5員複素環を形成している化合物がさらに好ましい。

[0037] 置換基群 A_1 :

ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、置換基群 A_2 から選択される一つ以上の置換基を有してもよい C_{1-6} アルキル基、置換基群 A_2 から選択される一つ以上の置換基を有してもよいアリール基、置換基群 A_2 から選択される一つ以上の置換基を有してもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換基群 A_2 から選択される一つ以上の置換基を有してもよい C_{1-6} アルキルアミノ基、置換基群 A_2 から選択される一つ以上の置換基を有してもよいジ (C_{1-6} アルキル) アミノ基、置換基群 A_2 から選択される一つ以上の置換基を有してもよいカルバモイル基、置換基群 A_2 から選択される一つ以上の置換基を有してもよいスルファモイル基、置換基群 A_2 から選択される一つ以上の置換基を有してもよい複素環式基、保護されてもよいカルボキシ基。

[0038] 置換基群 A_2 :

ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、置換基群 A_3 から選択される一つ以上の置換基を有してもよい C_{1-6} アルキル基、置換基群 A_3 から選択される一つ以上の置換基を有してもよいアリール基、置換基群 A_3 から選択される一つ以上の置換基を有してもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換基群 A_3 から選択される一つ以上の置換基を有してもよい C_{1-6} アルキルアミノ基、置換基群 A_3 から選択される一つ以上の置換基を有してもよいジ (C_{1-6} アルキル) アミノ基、置換基群 A_3 から選択される一つ以上の置換基を有してもよいアシルアミノ基、置換基群 A_3 から選択される一つ以上の置換基を有してもよいカルバモイル基、置換基群 A_3 から選択される一つ以上の置換基を有してもよいスルファモイル基、置換基群 A_3 から選択される一つ以上の置換基を有してもよい複素環式基、保護されてもよいカルボキシ基。

[0039] 置換基群 A_3 :

ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、置換基群 A_4 から選択される一つ以上の置換基を有してもよい C_{1-6} アルキル基、置換基群 A_4 から選択される一つ以上の置換基を有してもよいアリール基、置換基群 A_4 から選択される一つ以上の置換基を有してもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換基群 A_4 から選択される一

つ以上の置換基を有してもよい C_{1-6} アルキルアミノ基、置換基群 A_4 から選択される一つ以上の置換基を有してもよいジ (C_{1-6} アルキル) アミノ基、置換基群 A_4 から選択される一つ以上の置換基を有してもよいカルバモイル基、置換基群 A_4 から選択される一つ以上の置換基を有してもよいスルファモイル基、置換基群 A_4 から選択される一つ以上の置換基を有してもよい複素環式基、カルボキシ基。

[0040] 置換基群 A_4 :

ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、 C_{1-6} アルキル基、アリール基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ (C_{1-6} アルキル) アミノ基、カルバモイル基、スルファモイル基、複素環式基、カルボキシ基。

[0041] R^2 が、置換基群 A_1 から選択される一つ以上の置換基を有してもよいフェニル基である場合、置換基群 A_1 が、

ハロゲン原子、

シアノ基、

置換基群 A_2 から選択される一つ以上の置換基を有してもよい C_{1-6} アルキル基、

置換基群 A_2 から選択される一つ以上の置換基を有してもよい C_{1-6} アルコキシ基、

置換基群 A_2 から選択される一つ以上の置換基を有してもよい C_{1-6} アルキルアミノ基、

置換基群 A_2 から選択される一つ以上の置換基を有してもよいジ (C_{1-6} アルキル) アミノ基、または、

置換基群 A_2 から選択される一つ以上の置換基を有してもよい複素環式基であり；

置換基群 A_2 が、

置換基群 A_3 から選択される一つ以上の置換基を有してもよい C_{1-6} アルコキシ基、

置換基群 A_3 から選択される一つ以上の置換基を有してもよいアシルアミノ基

、または、

置換基群 A_3 から選択される一つ以上の置換基を有してもよいカルバモイル基であり；

置換基群 A_3 が、

置換基群 A_4 から選択される一つ以上の置換基を有してもよい C_{1-6} アルキル基、

置換基群 A_4 から選択される一つ以上の置換基を有してもよいアリール基、または、

置換基群 A_4 から選択される一つ以上の置換基を有してもよい C_{1-6} アルコキシ基であり；

置換基群 A_4 が、

ハロゲン原子、

シアノ基、または、

C_{1-6} アルキル基であることが好ましい。

置換基群 A_1 が、

ハロゲン基、

シアノ基、

C_{1-3} アルコキシ基、

ジ (C_{1-3} アルキル) アミノ基、または、

置換基群 A_2 から選択される一つ以上の置換基を有してもよいピロリジニル基であり；

置換基群 A_2 が、

置換基群 A_3 から選択される一つ以上の置換基を有してもよい C_{1-3} アルコキシ基であり；

置換基群 A_3 が、

置換基群 A_4 から選択される一つ以上の置換基を有してもよいフェニル基、または、

C_{1-3} アルコキシ基であり；

置換基群 A_4 が、

ハロゲン基であることがより好ましい。

[0042] 別の態様として、 R^2 が、置換基群 A_1 から選択される一つ以上の置換基を

有してもよいチエニル基である場合、置換基群 A_1 が、

ハロゲン原子、

シアノ基、

ニトロ基、

置換基群 A_2 から選択される一つ以上の置換基を有してもよい C_{1-6} アルキル基、

置換基群 A_2 から選択される一つ以上の置換基を有してもよいアリール基、

置換基群 A_2 から選択される一つ以上の置換基を有してもよい C_{1-6} アルコキシ基、

置換基群 A_2 から選択される一つ以上の置換基を有してもよい C_{1-6} アルキルアミノ基、

置換基群 A_2 から選択される一つ以上の置換基を有してもよいジ (C_{1-6} アルキル) アミノ基、

置換基群 A_2 から選択される一つ以上の置換基を有してもよいカルバモイル基、

置換基群 A_2 から選択される一つ以上の置換基を有してもよいスルファモイル基、

置換基群 A_2 から選択される一つ以上の置換基を有してもよい複素環式基、または、

保護されてもよいカルボキシ基であり；

置換基群 A_2 が、

ハロゲン原子、

シアノ基、

ニトロ基、

C_{1-6} アルキル基、

アリール基、
C₁₋₆アルコキシ基、
C₁₋₆アルキルアミノ基、
ジ(C₁₋₆アルキル)アミノ基、
カルバモイル基、
スルファモイル基、
複素環式基、または、
カルボキシ基であることが好ましい。

置換基群A₁が、置換基群A₂から選択される一つ以上の置換基を有してもよいアリール基であり；

置換基群A₂が、ハロゲン原子またはシアノ基であることがより好ましい。

[0043] さらに、別の態様として、R²が、置換基群A₁から選択される一つ以上の置換基を有してもよいチアゾリル基である場合、置換基群A₁が、
ハロゲン原子、
シアノ基、
ニトロ基、
C₁₋₆アルキル基、
アリール基、
C₁₋₆アルコキシ基、
C₁₋₆アルキルアミノ基、
ジ(C₁₋₆アルキル)アミノ基、
カルバモイル基、
スルファモイル基、
複素環式基、または、
カルボキシ基であることが好ましい。

置換基群A₁が、複素環式基であることがより好ましく、ピロリジニル基であることがさらに好ましい。

[0044] R³は、水素原子またはカルボキシ保護基である。

ル) - 1 - (2 - モルホリノベンゾ [d] チアゾール - 6 - イル) - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボン酸、6 - (4 - ((R) - 3 - (2 - メトキシエトキシ) ピロリジン - 1 - イル) フェニル) - 1 - (2 - ((R) - 2 - (メトキシメチル) ピロリジン - 1 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - イル) - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボン酸、(R) - 6 - (3 - フルオロ - 4 - (3 - メトキシピロリジン - 1 - イル) フェニル) - 1 - (2 - モルホリノベンゾ [d] チアゾール - 6 - イル) - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボン酸、(R) - 6 - (3 - フルオロ - 4 - (3 - メトキシピロリジン - 1 - イル) フェニル) - 1 - (2 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - イル) - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボン酸、6 - (3 - フルオロ - 4 - ((R) - 3 - メトキシピロリジン - 1 - イル) フェニル) - 1 - (2 - ((S) - 3 - モルホリノピロリジン - 1 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - イル) - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボン酸、(R) - 1 - (2 - (3 - (ジフルオロメトキシ) アゼチジン - 1 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - イル) - 6 - (3 - フルオロ - 4 - (3 - メトキシピロリジン - 1 - イル) フェニル) - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボン酸、6 - (3 - フルオロ - 4 - ((R) - 3 - メトキシピロリジン - 1 - イル) フェニル) - 4 - オキソ - 1 - (2 - (3 - ((テトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ) アゼチジン - 1 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - イル) - 1, 4 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボン酸、(R) - 6 - (3 - フルオロ - 4 - (3 - メトキシピロリジン - 1 - イル) フェニル) - 1 - (2 - (3 - フルオロエトキシ) アゼチジン - 1 - イル) ベンゾ [d] ピリジン - 6 - イル) - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボン酸、(R) - 6 - (3 - フルオロ - 4 - (3 - メトキシピロリジン - 1 - イル) フェニル) - 1 - (2 - (3 - メトキシプロポキシ) アゼチジン - 1 - イル) ベンゾ [d] ピリジン - 6 - イル) - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロピリジン - 3 -

カルボン酸、(R)-1-(2-(3-エトキシアゼチジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-6-(3-フルオロ-4-(3-メトキシピロリジン-1-イル)フェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸、(R)-6-(3-フルオロ-4-(3-メトキシピロリジン-1-イル)フェニル)-1-(2-(3-イソプロポキシアゼチジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸、(R)-6-(3-フルオロ-4-(3-メトキシピロリジン-1-イル)フェニル)-1-(2-(3-メトキシ-3-メチルアゼチジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸および(R)-6-(3-フルオロ-4-(3-メトキシピロリジン-1-イル)フェニル)-1-(2-(3-(2-メトキシエトキシ)アゼチジン-1-イル)ベンゾ[d]ピリジン-6-イル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸からなる群より選択される少なくとも1種の化合物またはその塩であることが好ましい。

[0046] 一般式[1]で表される化合物の塩としては、通常知られているアミノ基などの塩基性基またはヒドロキシもしくはカルボキシ基などの酸性基における塩を挙げることができる。

[0047] 塩基性基における塩としては、たとえば、塩酸、臭化水素酸、硝酸および硫酸などの鉱酸との塩；ギ酸、酢酸、クエン酸、シュウ酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、リンゴ酸、酒石酸、アスパラギン酸、トリクロロ酢酸およびトリフルオロ酢酸などの有機カルボン酸との塩；ならびにメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、メシチレンスルホン酸およびナフタレンスルホン酸などのスルホン酸との塩が挙げられる。

[0048] 酸性基における塩としては、たとえば、ナトリウムおよびカリウムなどのアルカリ金属との塩；カルシウムおよびマグネシウムなどのアルカリ土類金属との塩；アンモニウム塩；ならびにトリメチルアミン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ピリジン、N、N-ジメチルアニリン、N-メチルピ

ペリジン、4-メチルモルホリン、ジエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、プロカイン、ジベンジルアミン、N-ベンジル-β-フェネチルアミン、1-エフェナミンおよびN、N'-ジベンジリエチレンジアミンなどの含窒素有機塩基との塩などが挙げられる。

[0049] 上記した塩の中で、好ましい塩としては、薬理的に許容される塩が挙げられる。

一般式〔1〕で表される化合物において、異性体（たとえば、光学異性体、幾何異性体および互変異性体など）が存在する場合、本発明は、それらの異性体を包含し、また、溶媒和物、水和物および種々の形状の結晶を包含するものである。

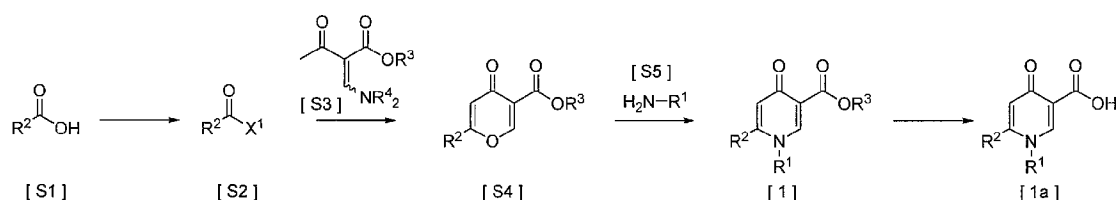
さらに、本発明は、一般式〔1〕で表される化合物のプロドラッグも包含する。

[0050] 次に一般式〔1〕で表される化合物の製造法について説明する。

一般式〔1〕で表される化合物は、自体公知の方法を組み合わせることにより製造されるが、たとえば、次に示す製造法にしたがって製造することができる。

[0051] [製造法1]

[化6]



(式中、X¹は、ハロゲン原子であり、R⁴はC₁₋₆アルキル基であり、R¹、R²、R³は上記と同一の意味を有する。)

X¹で表されるハロゲン原子は、塩素原子が好ましい。

R⁴は、メチル基が好ましい。

[0052] 一般式〔S4〕で表される化合物は、一般式〔S1〕で表される化合物から導かれる酸ハロゲン化物〔S2〕と一般式〔S3〕で表される化合物とを

反応させたのち、酸性条件下へと付すことにより製造できる。

一般式〔S 2〕で表される化合物と一般式〔S 3〕で表される化合物との反応は塩基の存在下、溶媒中で行われる。

この反応に用いられる溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、好ましい溶媒としては、エーテル類が好ましい。

溶媒の使用量は、特に限定されないが、一般式〔S 3〕で表される化合物に対して、1～500倍量（v/w）が好ましく、1～100倍量（v/w）がより好ましい。

この反応に所望により用いられる塩基としては、リチウムビス(トリメチルシリル)アミドなどの有機塩基が好ましい。

塩基の使用量は、一般式〔S 3〕で表される化合物に対して、1～10倍モルが好ましく、1～5倍モルがより好ましく、0.1～3倍モルがさらに好ましい。

この反応は、好ましくは、不活性気体（たとえば、窒素、アルゴン）雰囲気下－78～0℃で、1分間～1週間実施すればよい。

[0053] 一般式〔1〕で表される化合物は、一般式〔S 4〕で表される化合物と一般式〔S 5〕で表される化合物を酸の存在下で反応させることにより製造できる。

この反応に用いられる溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、好ましい溶媒としては、アルコール類および芳香族炭化水素類が好ましい。

溶媒の使用量は、特に限定されないが、一般式〔S 4〕で表される化合物に対して、1～500倍量（v/w）が好ましく、1～100倍量（v/w）がより好ましい。

この反応に所望により用いられる酸としては、酢酸およびp-トルエンスルホン酸などの酸が好ましい。

酸の使用量は、一般式〔S 4〕で表される化合物に対して、1～100倍モルが好ましい。

この反応は、好ましくは、0～150℃で、1分間～1週間実施すればよい。

この反応は、マイクロウェーブ照射下で行ってもよい。

[0054] 一般式 [1 a] で表される化合物は一般式 [1] で表される化合物を脱保護反応に付すことにより、製造することができる。

脱保護は、たとえば、W. グリーン (W. Greene) ら、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis) 第5版、第686～836頁、2014年、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ社 (John Wiley & Sons, INC.) に記載された方法またはそれに準じた方法で行えばよい。

脱保護に使用される塩基としては、水酸化ナトリウムが好ましい。

この反応は、好ましくは、0～150℃で、1分間～1週間実施すればよい。

[0055] 上記した製造法で使用される化合物において、異性体（たとえば、光学異性体、幾何異性体および互変異性体など）が存在する場合、これらの異性体も使用することができる。また、溶媒和物、水和物および種々の形状の結晶が存在する場合、これらの溶媒和物、水和物および種々の形状の結晶も使用することができる。

[0056] 上記した製造法で使用される化合物およびそれらの中間体において、保護し得る置換基（たとえば、アミノ基、ヒドロキシル基またはカルボキシル基など）を有している化合物は、予めこれらの基を通常の保護基で保護しておき、反応後、自体公知の方法でこれらの保護基を脱離することができる。

[0057] 上記した製造法で得られる化合物は、たとえば、縮合、付加、酸化、還元、転位、置換、ハロゲン化、脱水または加水分解などの自体公知の反応に付すことによって、またはそれらの反応を適宜組み合わせることによって、他の化合物またはその塩に誘導することができる。

[0058] 本発明の「医薬」、「剤」または「医薬組成物」は、有効成分である本発明の化合物またはその塩以外に、製剤化に使用される賦形剤、担体および希釈剤などの製剤補助剤を適宜混合した組成物とすることができる。「医薬」、「剤」または「医薬組成物」は、他の有効成分を含んでいてもよく、また他の有効成分を含む医薬と共に用いることができる。

本発明の一般式〔1〕で表される化合物またはその塩を医薬、剤または医薬組成物として用いる場合、通常、薬理学的に許容される添加物を適宜混合してもよい。

添加物としては、たとえば、賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、矯味剤、着色剤、着香剤、界面活性剤、コーティング剤および可塑剤が挙げられる。

賦形剤としては、エリスリトール、マンニトール、キシリトールおよびソルビトールなどの糖アルコール類；白糖、粉糖、乳糖およびブドウ糖などの糖類； α -シクロデキストリン、 β -シクロデキストリン、 γ -シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル β -シクロデキストリンおよびスルホブチルエーテル β -シクロデキストリンナトリウムなどのシクロデキストリン類；結晶セルロースおよび微結晶セルロースなどのセルロース類；ならびにトウモロコシデンプン、バレイショデンプンおよびアルファー化デンプンなどのでんぷん類などが挙げられる。

崩壊剤としては、たとえば、カルメロース、カルメロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、クロスポピドン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースおよび部分 α 化デンプンが挙げられる。

結合剤としては、たとえば、ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロースナトリウムおよびメチルセルロースが挙げられる。

滑沢剤としては、たとえば、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、含水二酸化ケイ素、軽質無水ケイ酸およびシヨ糖脂肪酸エステルが挙げられる。

矯味剤としては、たとえば、アスパルテーム、サッカリン、ステビア、ソーマチンおよびアセスルファムカリウムが挙げられる。

着色剤としては、たとえば、二酸化チタン、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄、黒酸化鉄、食用赤色102号、食用黄色4号および食用黄色5号が挙げられる。

着香剤としては、たとえば、オレンジ油、レモン油、ハッカ油およびパイ

ンオイルなどの精油；オレンジエッセンスおよびペパーミントエッセンスなどのエッセンス；チェリーフレーバー、バニラフレーバーおよびフルーツフレーバーなどのフレーバー；アップルミクロン、バナナミクロン、ピーチミクロン、ストロベリーミクロンおよびオレンジミクロンなどの粉末香料；バニリン；ならびにエチルバニリンが挙げられる。

界面活性剤としては、たとえば、ラウリル硫酸ナトリウム、スルホコハク酸ジオクチルナトリウム、ポリソルベートおよびポリオキシエチレン硬化ヒマシ油が挙げられる。

コーティング剤としては、たとえば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アミノアルキルメタクリレートコポリマーE、アミノアルキルメタクリレートコポリマーRS、エチルセルロース、酢酸フタル酸セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、メタクリル酸コポリマーL、メタクリル酸コポリマーLDおよびメタクリル酸コポリマーSが挙げられる。

可塑剤としては、たとえば、クエン酸トリエチル、マクロゴール、トリアセチンおよびプロピレングリコールが挙げられる。

これらの添加物は、いずれか一種または二種以上を組み合わせてもよい。

配合量は、特に限定されず、それぞれの目的に応じ、その効果が充分に発現されるよう適宜配合すればよい。

[0059] これらは常法にしたがって、錠剤、カプセル剤、散剤、シロップ剤、顆粒剤、丸剤、懸濁剤、乳剤、液剤、粉体制剤、坐剤、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、貼付剤、軟膏剤または注射剤などの形態で経口または非経口で投与することができる。また投与方法、投与量および投与回数は、患者の年齢、体重および症状に応じて適宜選択することができる。通常、成人に対しては、経口または非経口（たとえば、注射、点滴および直腸部位への投与など）投与により、1日、0.01～1000mg/kgを1回から数回に分割して投与すればよい。

[0060] 予防とは、発症の阻害、発症リスクの低減または発症の遅延などを意味する。

治療とは、対象となる疾患または状態の改善または進行の抑制などを意味する。

処置とは、各種疾患に対する予防または治療などを意味する。

処置剤とは、各種疾患に対して予防または治療などの目的で供せられる物質を意味する。

[0061] 本発明の抗B型肝炎ウイルス剤は、HBV感染の治療または予防において有用である。

[0062] 本発明の一般式〔1〕で表される化合物またはその塩は、HBsAg産生または分泌を阻害し、HBV遺伝子発現（HBVのDNA産生）を阻害することができる。したがって、本発明の一般式〔1〕で表される化合物またはその塩は、HBV感染の治療または予防のために有用である。

[0063] 本発明は、HBsAg産生または分泌の阻害のための、一般式〔1〕で表される化合物またはその塩の使用に関する。

本発明は、HBVのDNA産生の阻害のための、一般式〔1〕で表される化合物またはその塩の使用に関する。

本発明は、HBVの遺伝子発現の阻害のための、一般式〔1〕で表される化合物またはその塩の使用に関する。

[0064] 本発明は、HBV感染の治療または予防のための、一般式〔1〕で表される化合物またはその塩の使用に関する。

HBV感染に関連する疾病の治療または予防において有用な医薬の製造のための一般式〔1〕で表される化合物またはその塩の使用は、本発明の目的である。

HBV感染に関連する疾病には、進行性肝線維症、炎症および壊死が含まれ、これらは肝硬変、末期肝疾患および肝細胞癌に進行する。

[0065] 本発明は、特に、HBV感染の治療または予防のための医薬の製造のための一般式〔1〕で表される化合物またはその塩の使用に関する。

もう一つの態様は、HBV感染の治療または予防のための方法を含み、この方法は、有効量の一般式〔1〕で表される化合物、立体異性体、互変異性

体、プロドラッグ、複合体または医薬的に受容可能なこれらの塩を投与することを含む。

有効量とは、治療有効量または予防有効量を意味する。治療有効量とは、感染した対象におけるHBV感染の安定化、HBV感染の低減またはHBV感染の根絶に十分な量である。予防有効量とは、感染するリスクのある対象におけるHBV感染の予防に十分な量である。

実施例

[0066] 次に、本発明を参考例および実施例を挙げて説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

特に記載のない場合、カラムクロマトグラフィーによる精製は、自動精製装置ISOLERA (Biotage社) または中圧液体クロマトグラフYFLC W-prep 2XY (山善株式会社) を使用した。

特に記載のない場合、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにおける担体は、SNAP KP-Sil Cartridge (Biotage社)、CHROMATOREX Q-PACK SI50 (富士シリシア社)、ハイフラッシュカラムW001、W002、W003、W004またはW005 (山善株式会社) を使用した。

NHシリカは、SNAP KP-NH Cartridge (Biotage社) または、CHROMATOREX NH60 (富士シリシア社) を使用した。

特に記載のない場合、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにおける担体は、SNAP KP-Sil Cartridge (Biotage社)、ハイフラッシュカラムW001、W002、W003、W004またはW005 (山善株式会社) を使用した。

NHシリカは、SNAP KP-NH Cartridge (Biotage社) を使用した。

溶離液における混合比は、容量比である。

たとえば、「100-0%ヘキサン/酢酸エチル→100-80%酢酸エチル/メタノール」は、「100%ヘキサン/0%酢酸エチルの溶離液を0%ヘキサン/100%酢酸エチルの溶離液へ変化させた後、100%酢酸エチル/0%メタノールの溶離液を80%酢酸エチル/20%メタノールの溶離液へ変化させたことを意味する。

[0067] MSスペクトルは、ACQUITY SQD LC/MS System (Waters社、イオン化法：E

SI (ElectroSpray Ionization、エレクトロスプレーイオン化) 法またはLCMS-2010EV (島津製作所、イオン化法: ESIおよびAPCI (Atmospheric Pressure Chemical Ionization、大気圧化学イオン化) を同時に行うイオン化法を用いて測定した。

特に記載のない場合、表中のMSは、MS(ESI m/z):(M+H)を意味する。

[0068] マイクロウェーブ反応装置は、InitiatorTM (Biotage社) を使用した。

[0069] NMRスペクトルは、内部基準としてテトラメチルシランを用い、Bruker AV300 (Bruker社) を用いて測定し、全 δ 値をppmで示した。

[0070] NMR測定における略号は、以下の意味を有する。

s: シングレット

brs: ブロードシングレット

d: ダブルレット

dd: ダブルダブルレット

t: トリプレット

q: クアルテット

m: マルチプレット

DMSO-D₆: 重ジメチルスルホキシド

MeOD: 重メタノール(MD₃OD)

[0071] 保持時間(RT)は、SQD (Waters社) を用いて測定し、分 (min) で示した。

カラム: Waters社製BEHC 18 1.7 μ m、2.1x30 mm

溶媒: A液: 0.1%ギ酸-水

B液: 0.1%ギ酸-アセトニトリル

グラジエントサイクル: 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: 0.5 mL/min

カラム温度: 室温

検出波長: 254nm

[0072] 各参考例と実施例において各略号は、以下の意味を有する。

Boc : tert-ブトキシカルボニル

DI EA : N, N-ジイソプロピルエチルアミン

DMF : N, N-ジメチルホルムアミド

Et : エチル

Me : メチル

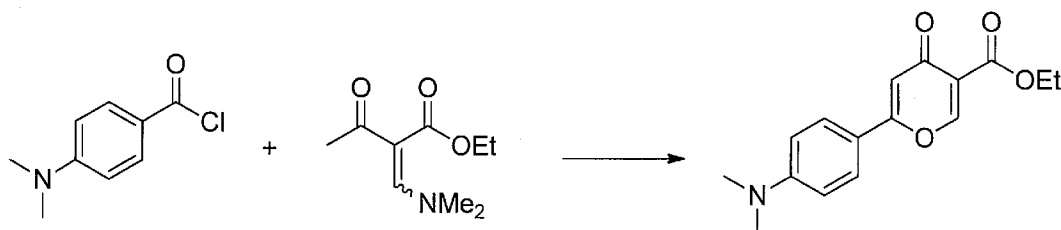
NMP : N-メチル-2-ピロリドン

RT, rt : retention time

THF : テトラヒドロフラン

[0073] [参考例 1]

[化7]



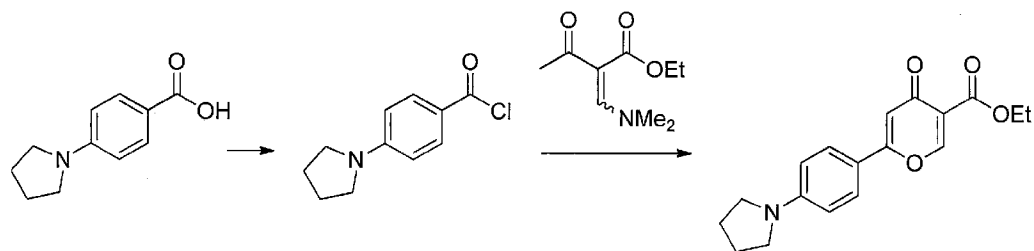
[0074] 1.3mol/Lリチウムビス(トリメチルシリル)アミド-THF溶液(23mL)を-60℃まで冷却後、4-(ジメチルアミノ)ベンゾイルクロリド(2.73g)およびエチル=2-((ジメチルアミノ)メチレン)-3-オキソブタノアート(2.50g)のTHF溶液(40mL)を滴下した。室温まで昇温し、1時間攪拌した。反応混合物を-60℃まで冷却後、3mol/L塩酸、酢酸エチルおよび水を加えた。有機層を分取し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をエタノールおよびヘキサンの混合溶媒に懸濁させ、析出物をろ取し褐色固体の6-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)-4-オキソ-4H-ピラン-3-カルボン酸エチル(0.89g)を得た。

MS(ESI m/z):288(M+H)

RT(min):1.29

[0075] [参考例 2]

[化8]



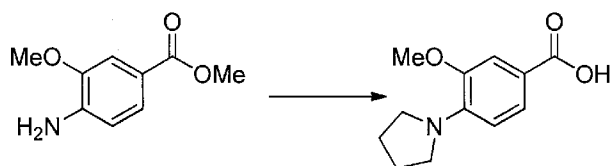
[0076] 4-(ピロリジン-1-イル)安息香酸(4.88g)のトルエン(60mL)懸濁液に、DMF 2滴および二塩化オキザリル(5.47mL)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下で溶媒を留去し、残留物を得た。1.3mol/Lリチウムビス(トリメチルシリル)アミド/THF(43.1mL)を-60℃まで冷却後、残留物およびエチル=2-(ジメチルアミノ)メチレン)-3-オキソブタノアート(4.73g)のTHF溶液(40mL)を滴下した。室温まで昇温し、30分間攪拌した。反応混合物を-60℃まで冷却後、3mol/L塩酸(90mL)および酢酸エチル(20mL)を加え、析出物をろ取した。ろ液の有機層を分取し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物とろ取した析出物を併せ、エタノールおよびヘキサンの混合溶媒に懸濁させ、析出物をろ取し、淡褐色固体の4-オキソ-6-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)-4H-ピラン-3-カルボン酸エチル(5.69g)を得た。

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

RT(min):1.49

[0077] [参考例3]

[化9]



[0078] 4-アミノ-3-メトキシ安息香酸メチル(5.42g)のNMP溶液(15mL)にDIEA(7.6g)および1,4-ジヨードブタン(9.44g)を加え、90℃で

5.5時間撹拌した。D I E A (1.52g) および 1, 4 - ジヨードブタン (1.89g) を追加して90℃で4時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却後、飽和食塩水を加え、トルエンおよび酢酸エチルの混合溶液で抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、水層をトルエンで抽出した。有機層および抽出層を併せ、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去した。

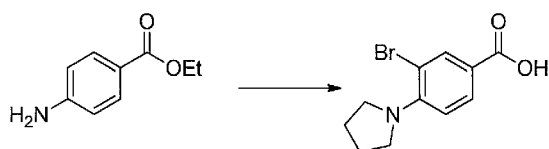
得られた残留物のメタノール溶液 (50mL) に25%水酸化ナトリウム水溶液を加え、室温で一晩撹拌した。反応混合物に氷冷下で3mol/L塩酸 (15.2mL) を加え、溶媒を留去した。析出物をろ取し、得られた固体を水で洗浄し、アセトニトリルで共沸して褐色固体の3 - メトキシ - 4 - (ピロリジン - 1 - イル) 安息香酸 (2g) を得た。

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

RT(min): 0.95

[0079] [参考例 4]

[化10]



[0080] 4 - アミノ安息香酸エチル (3.0g) のNMP溶液 (25mL) にD I E A (7.4g) および 1, 4 - ジヨードブタン (9.4g) を加え、100℃で11時間撹拌した。D I E A (5.6g)、1, 4 - ジヨードブタン (7.1g) を追加して100℃で6時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却後、水および飽和食塩水を加え、トルエンおよび酢酸エチルの混合溶液で抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去した。

得られた残留物のアセトニトリル溶液 (100mL) にN - ブロモスクシンイミド (2.7g) を加え、室温で2時間撹拌した。N - ブロモスクシンイミド (2.4g) を追加して室温で2時間撹拌した。反応混合物に5%チオ硫酸ナトリウム水溶液 (20mL) を加えた後、溶媒を留去した。得られた混合物に水を加え、トルエンおよび酢酸エチルの混合溶液で抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素

ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去した。

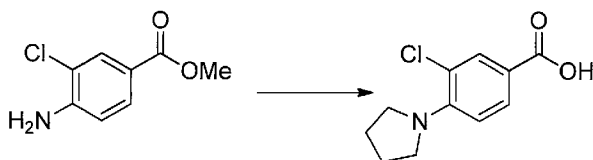
得られた残留物のメタノール溶液（100mL）に5.0mol/L水酸化ナトリウム水溶液（12mL）を加え、室温で一晩攪拌した。5.0mol/L水酸化ナトリウム水溶液（12mL）を加え、氷冷下で4時間攪拌した。反応混合物に塩酸水を加え、溶媒を留去した。析出物をろ取し、得られた固体を水およびtert-ブチルメチルエーテルで洗浄し、淡褐色固体の3-ブロモ-4-（ピロリジン-1-イル）安息香酸（6.00g）を得た。

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

RT(min):1.46

[0081] [参考例5]

[化11]



[0082] 参考例3と同様にして、以下の化合物を得た。

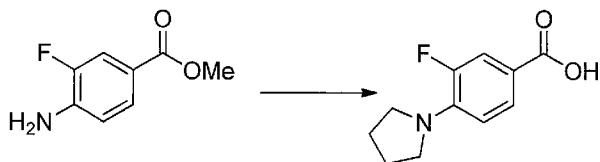
3-クロロ-4-（ピロリジン-1-イル）安息香酸

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

RT(min): 1.43

[0083] [参考例6]

[化12]



[0084] 参考例3と同様にして、以下の化合物を得た。

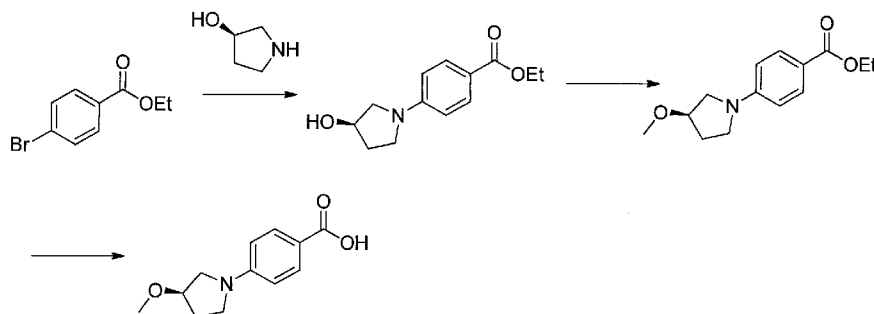
3-フルオロ-4-（ピロリジン-1-イル）安息香酸

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

RT(min):1.35

[0085] [参考例 7]

[化13]



[0086] (1)

4-ブromo安息香酸エチル (1.0g)、クロロ (2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジイソプロポキシ-1, 1'-ビフェニル) [2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)] パラジウム (11) (173mg)、炭酸セシウム (4.27g)、(R)-ピロリジン-3-オール (1.14g) および 1, 2-ジメトキシエタン (15mL) の混合物にマイクロ波を照射 (InitiatorTM、120℃、30分間、2.45GHz、0-240W) した。同様の反応を3回繰り返し、室温まで冷却後、得られた反応混合物を併せて減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶離液; 80-30% n-ヘキサン/酢酸エチル] で精製し、黄色固体の (R)-4-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル) 安息香酸エチル (3.80g) を得た。

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

RT(min):1.17

[0087] (2)

(1) で得られた (R)-4-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル) 安息香酸エチル (4.06g)、p-トルエンスルホン酸メチル (6.43g)、DMF (20mL) および THF (40mL) の混合物に、氷冷下で水素化ナトリウム (1.38g、60%、流動パラフィンに分散) を加えた。室温まで昇温して1時間攪拌後、1mol/L塩酸 (15mL) および酢酸エチルを加えた。有機層を分取し、水お

よび飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液；100-60% *n*-ヘキサン／酢酸エチル〕で精製し、黄色油状物の（*R*）-4-（3-メトキシピロリジン-1-イル）安息香酸エチルを得た。

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

RT(min):1.48

[0088] (3)

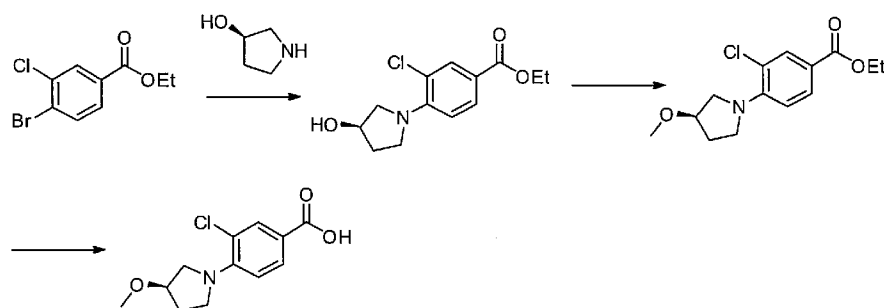
得られた（*R*）-4-（3-メトキシピロリジン-1-イル）安息香酸エチルのメタノール（30mL）の混合溶液に1mol/L水酸化ナトリウム水溶液（15mL）を加え、80℃で2時間攪拌した。反応混合物にメタノール（10mL）および1mol/L水酸化ナトリウム水溶液（15mL）を加え、80℃で5時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、3mol/L塩酸を加え、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物を水に懸濁させ、析出物をろ取し、白色固体の（*R*）-4-（3-メトキシピロリジン-1-イル）安息香酸（3.42g）を得た。

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

RT(min):1.04

[0089] [参考例8]

[化14]



[0090] (1)

4-ブロモ-3-クロロ安息香酸エチル（4.78g）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）（342mg）、（*R*）-(+)-2,2'-ビス（ジフェニルホスフィノ）-1,1'-ビナフチル（699mg）、ナトリウム *tert*-ブトキシド（2.52g）、（*R*）-ピロリジン-3-オール（3.16

g) およびトルエン (150mL) の混合物を加熱還流下で 1 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、不溶物をろ去し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物に酢酸エチルおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。有機層を分取し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶離液; 50-0% n-ヘキサン/酢酸エチル] で精製し、褐色油状物の (R) - 3-クロロ-4-(3-メトキシピロリジン-1-イル) 安息香酸エチル (982mg) を得た。

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

RT(min): 1.35

[0091] (2)

参考例 7 - (2)、(3) と同様にして、以下の化合物を得た。

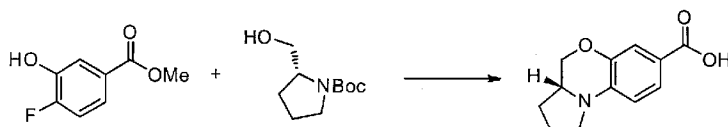
(R) - 3-クロロ-4-(3-メトキシピロリジン-1-イル) 安息香酸

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

RT(min): 1.22

[0092] [参考例 9]

[化15]



[0093] 4-フルオロ-3-ヒドロキシ安息香酸メチル (3.25g)、(R) - 2-(ヒドロキシメチル) ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (5.0g)、トリフェニルホスフィン (6.52g) および THF (60mL) の混合物に、氷冷下で 2.2mol/L アゾジカルボン酸ジエチル-トルエン溶液 (11.3mL) を加えた。室温まで昇温して 1 晩攪拌後、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物に水 (20mL) および酢酸エチル (70mL) を加えた。有機層を分取し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた有機層に塩化マグネシウム (6.4g) を室温に加え、昇温して 50℃ で 1 時間攪拌した。

反応混合物を室温まで冷却後、不溶物をろ去し、減圧下で溶媒を留去した。

得られた残留物に5～10w/w%塩酸-メタノール（30mL）を室温に加え5日間攪拌した。減圧下で溶媒を留去後、酢酸エチル（80mL）、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（20mL）および炭酸ナトリウムを加えた。有機層を分取後、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層および抽出液を併せ、減圧下で溶媒を留去した。

得られた残留物とジメチルスルホキシド（33mL）および炭酸カリウム（2.64g）の混合物を80℃で5時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、飽和食塩水（75mL）を加え、固形物をろ取し、水で洗浄した。ろ液と洗液を併せ、トルエンで抽出した。得られた固形物と抽出液を併せ、減圧下で溶媒を留去した。

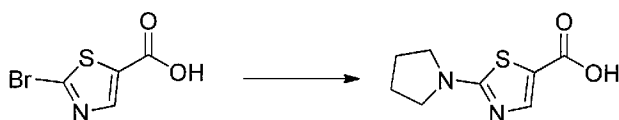
得られた残留物にメタノール（60mL）および5mol/L水酸化ナトリウム水溶液（20mL）を加え、室温で5日間攪拌した。反応混合物を昇温して50℃で2時間攪拌後、加熱還流下で6時間攪拌した。反応混合物を氷冷下まで冷却後、濃塩酸（12.1mL）を加えた。析出物をろ取し、水で洗浄した。得られた析出物を酢酸エチルで洗浄して、黄色固体の（R）-2, 3, 3a, 4-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b]ピロロ[1, 2-d][1, 4]オキサジン-7-カルボン酸（3.34g）を得た。

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

RT(min):1.15

[0094] [参考例10]

[化16]



[0095] 2-ブロモチアゾール-5-カルボン酸（0.5g）、ピロリジン（2mL）、炭酸カリウム（1.66g）および1, 2-ジメトキシエタン（15mL）の混合物にマイクロ波を照射（InitiatorTM、130℃、1時間、2.45GHz、0-240W）した。反

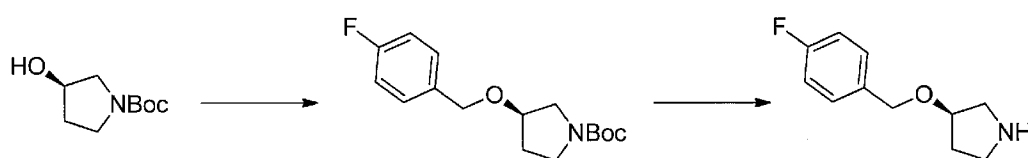
応混合物を室温まで冷却後、固形物をろ取した。得られた固形物を水に溶解させ、3mol/L塩酸を加えた。析出物をろ取し、黄色固体の2-(ピロリジン-1-イル)チアゾール-5-カルボン酸(229mg)を得た。

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

RT(min):0.59

[0096] [参考例11]

[化17]



[0097] (1)

(R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(250mg)、1-(ブロモメチル)-4-フルオロベンゼン(1.08g)、DMF(0.5mL)およびTHF(2.5mL)の混合物に、水素化ナトリウム(230mg、60%、流動パラフィンに分散)を室温に加えた。室温で1時間攪拌後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および酢酸エチルを加えた。有機層を分取し、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液; 100-60% n-ヘキサン/酢酸エチル〕で精製し、(R)-3-((4-フルオロベンジル)オキシ)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(381mg)を得た。

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

RT(min):1.68

[0098] (2)

(1)で得られた(R)-3-((4-フルオロベンジル)オキシ)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(381mg)およびシクロペンチルメチルエーテル(4mL)の混合物に、4.0mol/L塩化水素/シクロペンチルメチルエーテル(4mL)を室温に加え、30分間攪拌した。昇温して50℃で1時間攪拌

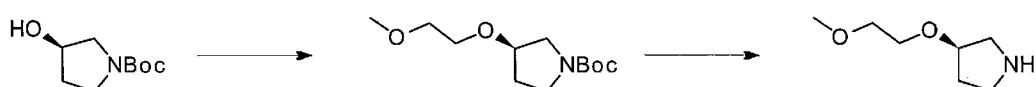
後、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を分取し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液；99-80%酢酸エチル／メタノール NHシリカ〕で精製し、黄色油状物の（R）-3-（（4-フルオロベンジル）オキシ）ピロリジン（314mg）を得た。

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

RT(min):0.74

[0099] [参考例 1 2]

[化18]

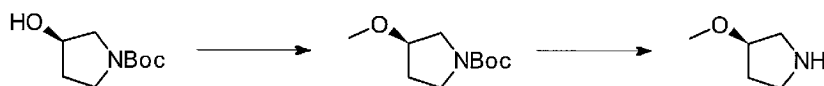


[0100] 参考例 1 1 - (1)、(2)と同様にして、以下の化合物を得た。

(R)-3-（2-メトキシエトキシ）ピロリジン

[0101] [参考例 1 3]

[化19]



[0102] (1)

参考例 7 - (2)と同様にして、以下の化合物を得た。

(R)-3-メトキシピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

[0103] (2)

(1)で得られた(R)-3-メトキシピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(487mg)およびシクロペンチルメチルエーテル(5mL)の混合物に、4.0mol/L塩化水素/シクロペンチルメチルエーテル(5mL)を室温で加えた。昇温して50℃で30分間攪拌後、分離した溶媒を除去し、油状物(370mg)を得た。得られた油状物および1, 2-ジメトキシエタン(10mL)の混合物にダウエックス(登録商標) モノスフィアー(登録商標) 550A(1g)

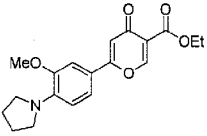
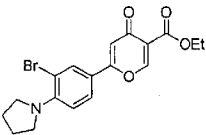
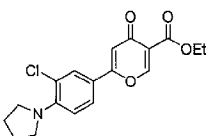
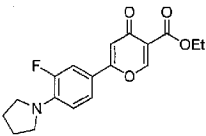
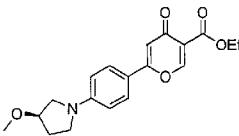
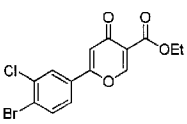
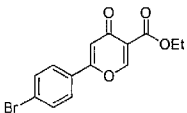
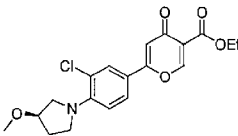
を加え、中和した。反応混合物に無水硫酸ナトリウムを加え乾燥した後、不溶物をろ去し、ろ滓を1, 2-ジメトキシエタン (5mL) で洗浄した。ろ液と洗液を併せ、(R)-3-メトキシピロリジンの1, 2-ジメトキシエタン溶液を得た。

[0104] [参考例 1 4 - 1 ~ 1 4 - 1 1]

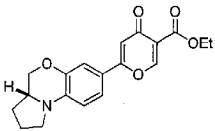
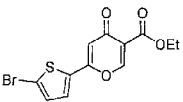
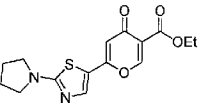
参考例 2 と同様にして、以下の化合物を得た。

[0105]

[表1]

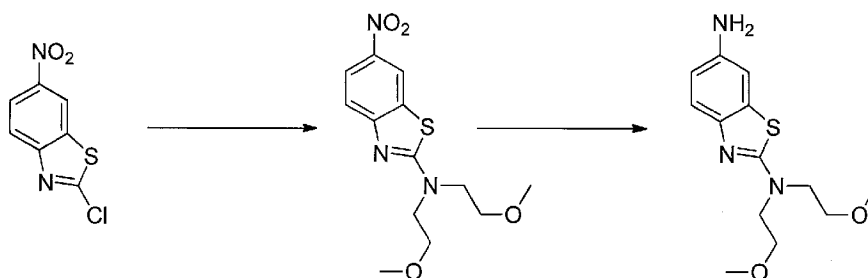
参考例 番号		MS (ESI m/z) (M+H)	RT(min)
14-1		344	1.03
14-2		394	1.68
14-3		348	1.66
14-4		332	1.58
14-5		344	1.31
14-6		359	1.50
14-7		325	1.38
14-8		378	1.44

[0106] [表2]

参考例 番号		MS (ESI m/z) (M+H)	RT(min)
14-9		(R)-4-オキソ-6-(2,3,3a,4-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン-7-イル)-4H-ピラン-3-カルボン酸エチル	342 1.41
14-10		6-(5-ブロモチオフェン-2-イル)-4-オキソ-4H-ピラン-3-カルボン酸エチル	331 1.36
14-11		4-オキソ-6-(2-(ピロリジン-1-イル)チアゾール-5-イル)-4H-ピラン-3-カルボン酸エチル	321 1.10

[0107] [参考例 15]

[化20]



[0108] (1)

ビス(2-メトキシエチル)アミン(190mg)、トリエチルアミン(142mg)、およびジクロロメタン(2mL)の混合物に、2-クロロ-6-ニトロベンゾ[d]チアゾール(100mg)のDMF(1mL)溶液を氷冷下で加えた。室温まで昇温して1時間攪拌後、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物に飽和塩化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を分取し、減圧下で溶媒を留去して、褐色油状物のN,N-ビス(2-メトキシエチル)-6-ニトロベンゾ[d]チアゾール-2-アミンを得た。

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

RT(min):1.46

[0109] (2)

(1) で得られたN, N-ビス(2-メトキシエチル)-6-ニトロベンゾ[d]チアゾール-2-アミン、粉末亜鉛(244mg)およびエタノール(3mL)の混合物に酢酸(1mL)を加え、30分間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却し、セライト(登録商標)を用いて不溶物をろ去した。減圧下で溶媒を留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[溶離液; 100-0%ヘキサン/酢酸エチル→100-80%酢酸エチル/メタノール NHシリカ]で精製し、N², N²-ビス(2-メトキシエチル)ベンゾ[d]チアゾール-2, 6-ジアミン(127mg)を得た。

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

RT(min):0.67

[0110] [参考例16-1~16-9]

参考例15と同様にして、以下の化合物を得た。

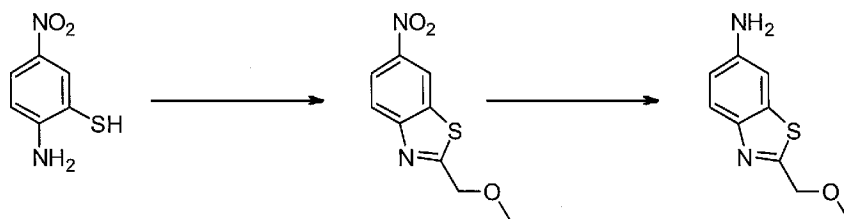
[0111]

[表3]

参考例 番号			MS (ESI m/z) (M+H)	RT(min)
16-1		N ² -エチル-N ² -(2-メトキシエチル)ベンゾ[d]チアゾール-2,6-ジアミン	252	0.66
16-2		2-(4-メトキシピペリジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-アミン	264	0.65
16-3		2-(4-エチルピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-アミン	263	0.23
16-4		(R)-2-(2-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-アミン	264	0.65
16-5		2-(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-アミン	263	0.22
16-6		N ² -(ピリジン-2-イルメチル)ベンゾ[d]チアゾール-2,6-ジアミン	257	0.24
16-7		N ² -(ピリミジン-2-イルメチル)ベンゾ[d]チアゾール-2,6-ジアミン	258	0.23
16-8		2-(4-(2-メトキシエチル)ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-アミン	293	0.24
16-9		N ² -メチル-N ² -((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)ベンゾ[d]チアゾール-2,6-ジアミン	278	0.64

[0112] [参考例 1 7]

[化21]



[0113] (1)

2-アミノ-5-ニトロベンゼンチオール (500mg) の NMP (2mL) 溶液に、メトキシアセチルクロリド (381mg) を加え、室温で20分間攪拌した。昇温して100℃で20分間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、水を加えた。析出物をろ取して、2-(メトキシメチル)-6-ニトロベンゾ[d]チアゾール (583mg) を得た。

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

RT(min):1.27

[0114] (2)

参考例 1 5 - (2) と同様にして、以下の化合物を得た。

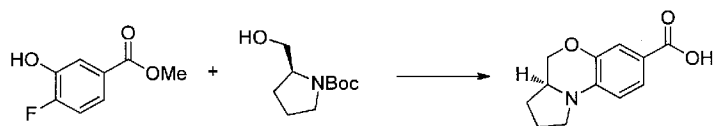
2-(メトキシメチル)ベンゾ[d]チアゾール-6-アミン

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

RT(min):0.62

[0115] [参考例 1 8]

[化22]



[0116] 参考例 9 と同様にして、以下の化合物を得た。

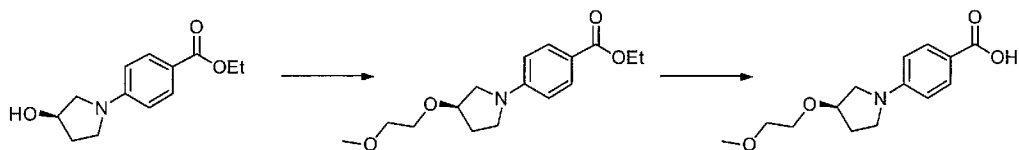
(S)-2, 3, 3 a, 4-テトラヒドロ-1 H-ベンゾ[b]ピロロ[1, 2-d][1, 4]オキサジーン-7-カルボン酸

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

RT(min):1.13

[0117] [参考例 19]

[化23]



[0118] 参考例 7 - (2)、(3)と同様にして、以下の化合物を得た。

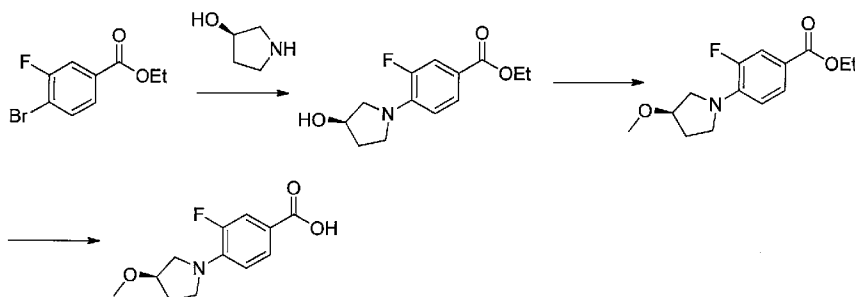
(R) - 4 - (3 - (2 - メトキシエトキシ) ピロリジン - 1 - イル) 安息香酸

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

RT(min):1.04

[0119] [参考例 20]

[化24]



[0120] (1)

4 - ブロモ - 3 - フルオロ安息香酸エチル (500 mg)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (94mg)、(R) - (+) - (1, 1' - ビナフタレン - 2, 2' - ジイル) ビス (ジフェニルホスフィン) (189 mg)、炭酸セシウム (1.98g)、(R) - ピロリジン - 3 - オール (353mg) およびトルエン (5mL) の混合物を加熱還流下で1時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶離液; 70-30% n - ヘキサン / 酢酸エチル] で精製し、褐色油状物の (R) - 3 - フルオロ - 4 - (3 - ヒドロキシピロリ

ジン-1-イル)安息香酸エチル(390mg)を得た。

MS(ESI m/z):254(M+H)

RT(min):1.41

[0121] (2)

参考例7-(2)、(3)と同様にして、以下の化合物を得た。

(R)-3-フルオロ-4-(3-メトキシピロリジン-1-イル)安息香酸

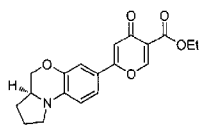
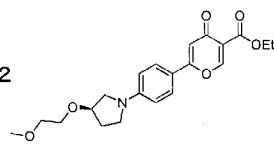
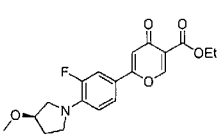
MS(ESI m/z):240(M+H)

RT(min):1.14

[0122] [参考例21-1~21-3]

参考例2と同様にして、以下の化合物を得た。

[0123] [表4]

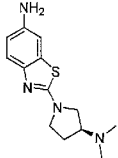
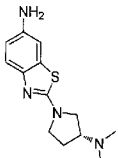
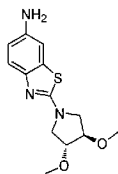
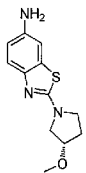
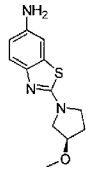
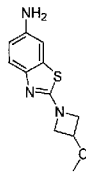
参考例 番号		MS (ESI m/z) (M+H)	RT(min)
21-1		(S)-4-オキソ-6-(2,3,3a,4-テトラ ヒドロ-1H-ベンゾ[b]ピロロ[1,2- d][1,4]オキサジン-7-イル)-4H- ピラン-3-カルボン酸エチル	342 1.56
21-2		(R)-6-(4-(3-(2-メトキシエトキ シ)ピロリジン-1-イル)フェニル)- 4-オキソ-4H-ピラン-3-カルボン 酸エチル	388 1.28
21-3		(R)-6-(3-フルオロ-4-(3-メトキ シピロリジン-1-イル)フェニル)- 4-オキソ-4H-ピラン-3-カルボン 酸エチル	362 1.38

[0124] [参考例22-1~22-6]

参考例15と同様にして、以下の化合物を得た。

[0125]

[表5]

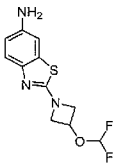
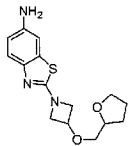
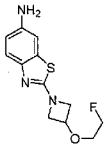
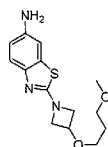
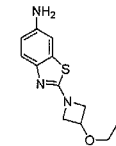
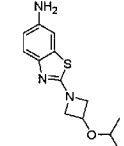
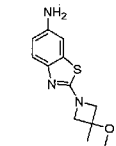
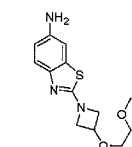
参考例 番号		MS (ESI m/z) (M+H)	RT(min)
22-1		(S)-2-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-アミン	263 0.24
22-2		(R)-2-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-アミン	263 0.24
22-3		2-((3R,4R)-3,4-ジメトキシピロリジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-アミン	280 0.53
22-4		(S)-2-(3-メトキシピロリジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-アミン	250 0.55
22-5		(R)-2-(3-メトキシピロリジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-アミン	250 0.55
22-6		2-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-アミン	236 0.62

[0126] [参考例 23-1 ~ 23-8]

参考例 15 と同様にして、以下の化合物を得た。

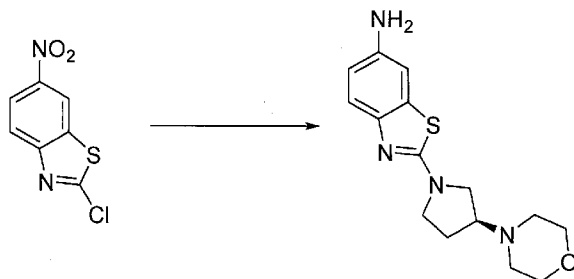
[0127]

[表6]

参考例 番号		MS (ESI m/z) (M+H)	RT(min)
23-1		272	0.70
23-2		306	0.69
23-3		268	0.58
23-4		294	0.69
23-5		250	0.64
23-6		264	0.74
23-7		250	0.62
23-8		280	0.59

[0128] [参考例 24]

[化25]



[0129] (R)－ピロリジン－3－オール (1.08g)、トリエチルアミン (2.41g)、およびNMP (10mL)の混合物に、2－クロロ－6－ニトロベンゾ[d]チアゾール (2.02g)を氷冷下で加えた。室温まで昇温して1時間攪拌後、飽和塩化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を分取後、水層をクロロホルムで抽出した。有機層および抽出液を併せ、減圧下で溶媒を留去した。

得られた残留物にピリジン (10mL)を加え、氷冷下まで冷却後、クロロメチルスルホニルクロリド (1.25mL)を加えた。反応混合物を昇温して室温で1時間攪拌後、氷冷下でクロロメチルスルホニルクロリド (0.2mL)を追加した。反応混合物を昇温して室温で1時間攪拌後、水を加えた。減圧下で溶媒を留去後、酢酸エチル、および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。有機層を分取後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄した。水層をトルエンで抽出した。有機層および抽出液を併せ、無水硫酸ナトリウムを加え乾燥した後、減圧下で溶媒を留去した。

得られた残留物とDMF (6mL)、モルホリン (2.5mL)および炭酸カリウム (1.93g)の混合物を110℃で1.5時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、水と酢酸エチルを加えた。析出物をろ取り、ろ液の有機層を分取し、水層を酢酸エチルで抽出した。ろ取した析出物と有機層および抽出液を併せ、減圧下で溶媒を留去した。

得られた残留物とエタノール (12mL)および酢酸 (4mL)の混合物に粉末亜鉛 (3.05g)を氷冷下で加え、1時間攪拌した。反応混合物の不溶物を、セライト (登録商標)を用いてろ去し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留

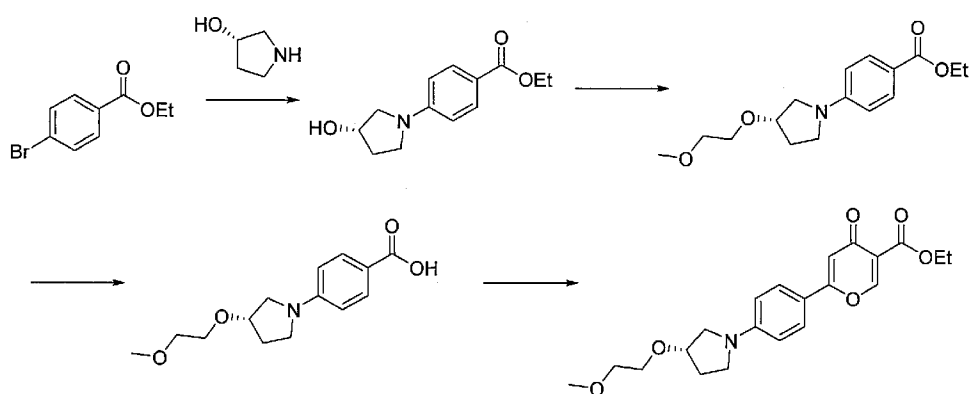
物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液；100-0%ヘキサン／酢酸エチル→100-90%酢酸エチル／メタノール NHシリカ〕で精製し、褐色固体の（S）-2-（3-モルホリノピロリジン-1-イル）ベンゾ[d]チアゾール-6-アミン（1.02g）を得た。

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

RT(min):0.20

[0130] [参考例25]

[化26]



[0131] 参考例7および参考例2と同様にして、以下の化合物を得た。

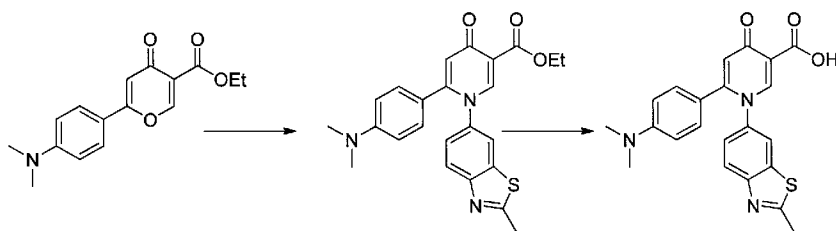
（S）-6-（4-（3-（2-メトキシエトキシ）ピロリジン-1-イル）フェニル）-4-オキソ-4H-ピラン-3-カルボン酸エチル

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

RT(min):1.29

[0132] [実施例1]

[化27]



[0133] (1)

参考例1で得られた6-（4-（ジメチルアミノ）フェニル）-4-オキ

ソー4H-ピラン-3-カルボン酸エチル (40mg)、6-アミノ-2-メチルベンゾチアゾール (46mg)、エタノール (3mL) および酢酸 (1mL) の混合物にマイクロ波を照射 (Initiator™、150℃、30分間、2.45GHz、0-240W) した。反応混合物を室温まで冷却後、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶離液; 50-0%ヘキサン/酢酸エチル→100-75%酢酸エチル/メタノール] で精製し、褐色油状物の6-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)-1-(2-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エチル (14mg) を得た。

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

RT(min): 1.24

[0134] (2)

(1) で得られた得られた6-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)-4-オキソ-4H-ピラン-3-カルボン酸エチルに、メタノール (1mL) および1mol/L水酸化ナトリウム水溶液 (1mL) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に、1mol/L塩酸を加え、析出物をろ取し、淡黄色固体の6-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)-1-(2-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 (8.9 mg) を得た。

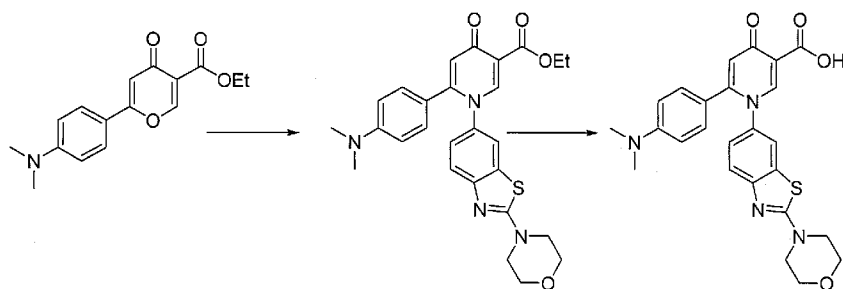
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.69 (1H, s), 7.87 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.72 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.15 (1H, dd, $J = 8.6, 2.0$ Hz), 6.95 (2H, d, $J = 9.2$ Hz), 6.82 (1H, s), 6.46 (2H, d, $J = 9.2$ Hz), 2.93 (6H, s), 2.87 (3H, s).

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

RT(min): 1.28

[0135] [実施例2]

[化28]



[0136] 実施例 1 - (1)、(2)と同様にして、以下の化合物を得た。

6 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) - 1 - (2 - モルホリノベンゾ [d] チアゾール - 6 - イル) - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボン酸

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

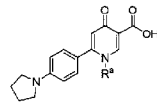
RT(min): 1.31

[0137] [実施例 3 - 1 ~ 3 - 20]

実施例 1 - (1)、(2)と同様にして、以下の化合物を得た。

[0138]

[表7]



実施例 番号	R^a	MS (ESI m/z) RT(min) (M+H)	$^1\text{H-NMR}$ (300MHz)
3-1		418 1.39	(DMSO-D6) δ : 9.50 (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 (6H, 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).

[表8]

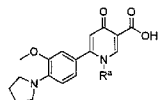
実施例 番号	R^a	MS (ESI m/z) (M+H)	RT(min)	$^1\text{H-NMR}$ (300MHz)
3-11		530	1.09	(DMSO-D6) δ : 8.11 (1H, s), 7.81 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.31 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.06 (1H, dd, J = 8.6, 2.3 Hz), 6.99 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.35 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.16 (1H, s), 3.79-3.56 (4H, m), 3.38-3.25 (2H, m), 3.20-3.08 (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		580	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), 7.79 (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] [実施例4-1~4-5]

実施例1-(1)、(2)と同様にして、以下の化合物を得た。

[0141]

[表9]



実施例 番号	R ^a	MS (ESI m/z) RT(min) (M+H)	¹ H-NMR(300MHz)
4-1		6-(3-メトキシ-4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)-1-(2-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 462 1.27	(DMSO-D ₆) 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), 6.86 (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		6-(3-メトキシ-4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)-1-(2-モルホリノベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 533 1.24	(DMSO-D ₆) 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		1-(2-(ビス(2-メトキシエチル)アミノ)ベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-6-(3-メトキシ-4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 579 1.39	(DMSO-D ₆) δ: 8.55 (1H, s), 7.95 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.36 (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		6-(3-メトキシ-4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)-1-(2-(4-(2-メトキシエチル)ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 590 0.95	(DMSO-D ₆) 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), 3.61-3.20 (20H, m), 2.59-2.47 (2H, m), 1.82-1.75 (4H, m).
4-5		(R)-6-(3-メトキシ-4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)-1-(2-(2-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 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] [実施例 5-1 ~ 5-6]

実施例 1-(1)、(2)と同様にして、以下の化合物を得た。

[0143]

[表10]

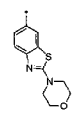
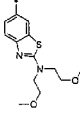
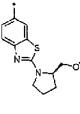
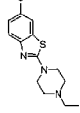
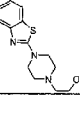
実施例 番号		MS (ESI m/z) (M+H)	RT(min)	¹ H-NMR(300MHz)
5-1		512	1.57	(DMSO-D ₆) δ: 8.62 (1H, s), 8.28 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.90 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.47 (1H, dd, J = 8.8, 2.2 Hz), 7.41 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.07 (1H, dd, J = 8.8, 2.2 Hz), 6.84 (1H, s), 6.70 (1H, d, J = 8.9 Hz), 3.54-3.22 (4H, m), 2.81 (3H, 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-D ₆) 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-D ₆) δ: 8.56 (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] [実施例 6-1 ~ 6-5]

実施例 1-(1)、(2)と同様にして、以下の化合物を得た。

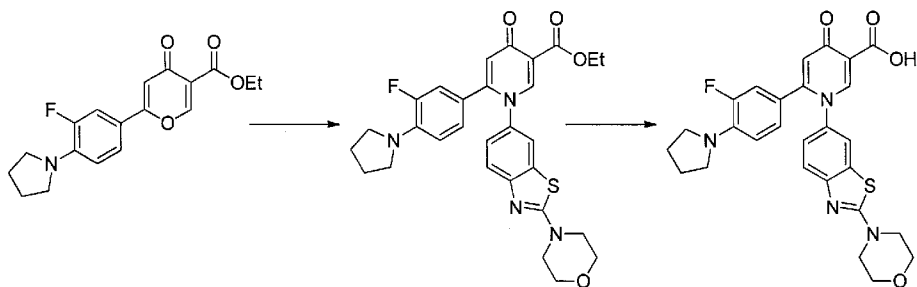
[0145]

[表11]

実施例 番号		MS (ESI m/z) RT(min) (M+H)	¹ H-NMR(300MHz)
6-1		537 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), 7.43-7.37 (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] [実施例 7]

[化29]



[0147] 実施例 1 - (1)、(2)と同様にして、以下の化合物を得た。

6 - (3 - フルオロ - 4 - (ピロリジン - 1 - イル) フェニル) - 1 - (2 - モルホリノベンゾ [d] チアゾール - 6 - イル) - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボン酸

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

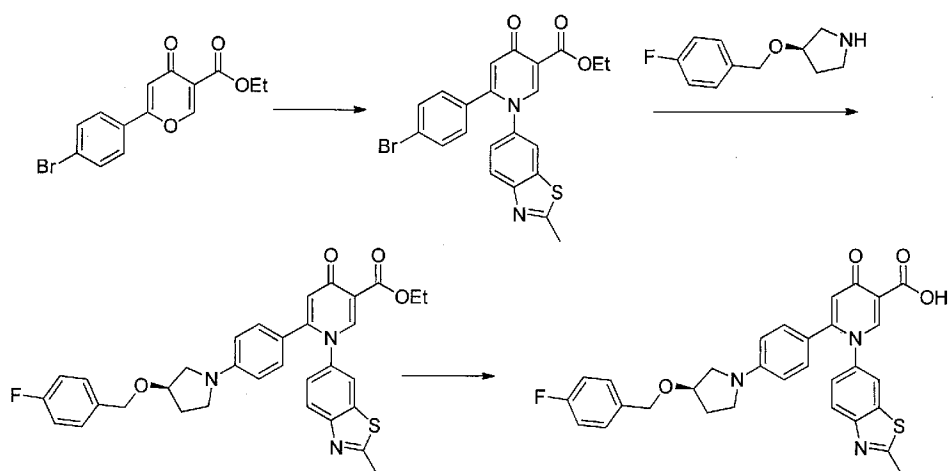
, $J = 8.6$ Hz), 7.00 (1H, dd, $J = 8.6, 2.0$ Hz), 6.78 (1H, s), 6.76–6.69 (2H, m), 6.39 (1H, t, $J = 8.6$ Hz), 3.90–3.79 (4H, m), 3.71–3.60 (4H, m), 3.44–3.32 (4H, m), 1.98–1.86 (4H, m).

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

RT(min): 1.53

[0148] [実施例 8]

[化30]



[0149] (1)

実施例 1 – (1) と同様にして、以下の化合物を得た。

6 – (4 – ブロモフェニル) – 1 – (2 – メチルベンゾ [d] チアゾール – 6 – イル) – 4 – オキソ – 1, 4 – ジヒドロピリジン – 3 – カルボン酸エチル

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

RT(min): 1.32

[0150] (2)

参考例 7 – (1) と同様にして、以下の化合物を得た。

(R) – 6 – (4 – (3 – ((4 – フルオロベンジル) オキシ) ピロリジン – 1 – イル) フェニル) – 1 – (2 – メチルベンゾ [d] チアゾール – 6 – イル) – 4 – オキソ – 1, 4 – ジヒドロピリジン – 3 – カルボン酸エチル

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

RT(min):1.61

[0151] (3)

実施例 1 - (2) と同様にして、以下の化合物を得た。

(R) - 6 - (4 - (3 - ((4 - フルオロベンジル) オキシ) ピロリジン - 1 - イル) フェニル) - 1 - (2 - メチルベンゾ [d] チアゾール - 6 - イル) - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボン酸

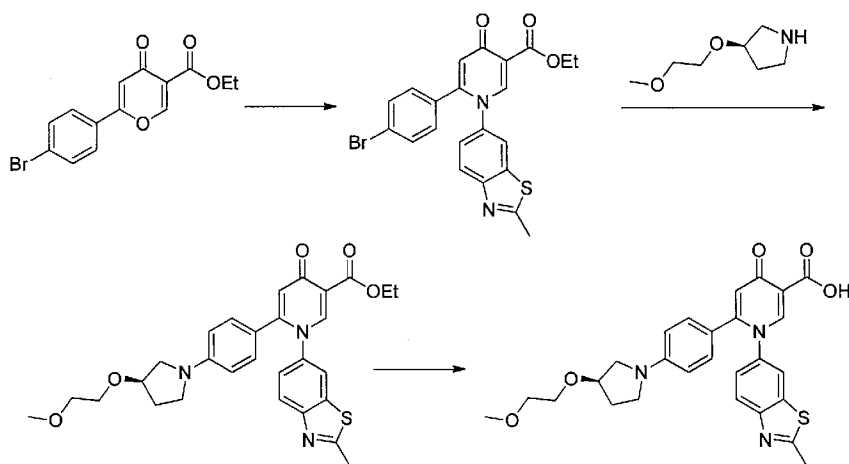
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.68 (1H, s), 7.88 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.70 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.31-7.24 (2H, m), 7.16 (1H, dd, $J = 8.6, 2.0$ Hz), 7.05-6.97 (2H, m), 6.94 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.81 (1H, s), 6.31 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 4.52 (1H, d, $J = 11.2$ Hz), 4.47 (1H, d, $J = 11.2$ Hz), 4.32-4.20 (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] [実施例 9]

[化31]



[0153] 実施例 8 - (1)、(2)、(3) と同様にして、以下の化合物を得た。

(R) - 6 - (4 - (3 - (2 - メトキシエトキシ) ピロリジン - 1 - イル) フェニル) - 1 - (2 - メチルベンゾ [d] チアゾール - 6 - イル) - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボン酸

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.68 (1H, s), 7.88 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.70 (1H, d

, J = 2.0 Hz), 7.16 (1H, dd, J = 8.6, 2.0 Hz), 6.93 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.81 (1H, s), 6.30 (2H, d, J = 8.6 Hz), 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).

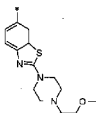
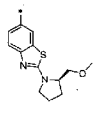
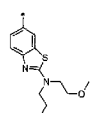
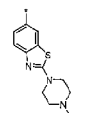
MS(ESI m/z):506(M+H)

RT(min):1.28

[0154] [実施例 10-1 ~ 10-4]

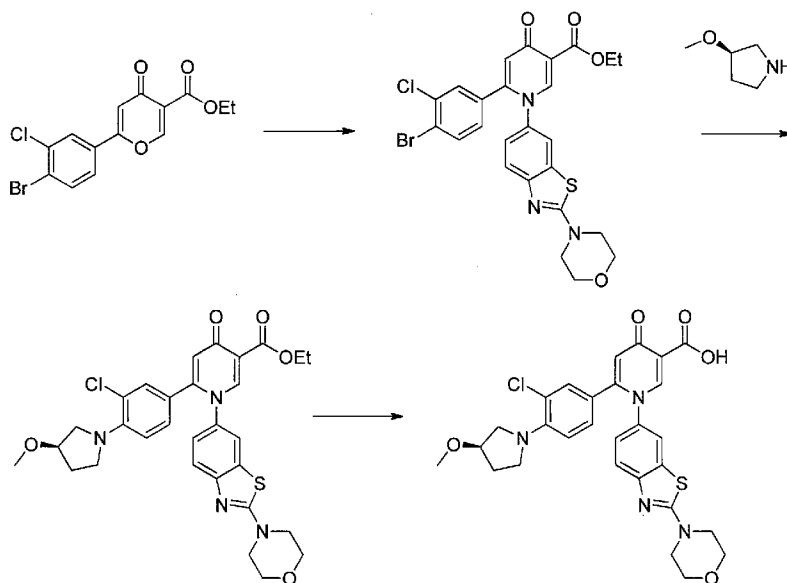
実施例 1 - (1)、(2)と同様にして、以下の化合物を得た。

[0155] [表12]

実施例 番号		MS (ESI m/z) RT(min) (M+H)	¹ H-NMR(300MHz)
10-1		(R)-1-(2-(4-(2-メトキシエチル)ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-6-(4-(3-メトキシピロリジン-1-イル)フェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 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-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-6-(4-((R)-3-メトキシピロリジン-1-イル)フェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 561 1.47	(CDCl ₃) 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-(ビス(2-メトキシエチル)アミノ)ベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-6-(4-(3-メトキシピロリジン-1-イル)フェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 579 1.41	(CDCl ₃) 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-エチルピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-6-(4-(3-メトキシピロリジン-1-イル)フェニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 560 0.95	(CDCl ₃) 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] [実施例 11]

[化32]



[0157] (1)

実施例 1 - (1) と同様にして、以下の化合物を得た。

6 - (4 - ブロモ - 3 - クロロフェニル) - 1 - (2 - モルホリノベンゾ [d] チアゾール - 6 - イル) - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボン酸エチル

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

RT(min): 1.39

[0158] (2)

(1) で得られた 6 - (4 - ブロモ - 3 - クロロフェニル) - 1 - (2 - モルホリノベンゾ [d] チアゾール - 6 - イル) - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボン酸エチル (50mg)、クロロ (2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2', 6' - ジイソプロポキシー - 1, 1' - ビフェニル) [2 - (2' - アミノ - 1, 1' - ビフェニル)] パラジウム (I) (7 mg)、炭酸セシウム (113mg)、参考例 13 で得られた (R) - 3 - メトキシピロリジンの 1, 2 - ジメトキシエタン溶液 (2mL) および 1, 2 - ジメトキシエタン (2mL) の混合物にマイクロ波を照射 (Initiator™, 120°C、1 時間、2.45GHz、0 - 240W) した。反応混合物を室温まで冷却後、減圧下で溶媒を

留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液；50-0%ヘキサン／酢酸エチル→100-75%酢酸エチル／メタノール〕で精製し、(R)-6-(3-クロロ-4-(3-メトキシピロリジン-1-イル)フェニル)-1-(2-モルホリノベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エチル (16.4mg) を得た。

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

RT(min):1.35

[0159] (3)

実施例1-(2)と同様にして、以下の化合物を得た。

(R)-6-(3-クロロ-4-(3-メトキシピロリジン-1-イル)フェニル)-1-(2-モルホリノベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.67 (1H, s), 7.46 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.43 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.12 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.02 (1H, dd, $J = 8.6, 2.0$ Hz), 6.79 (1H, dd, $J = 8.6, 2.0$ Hz), 6.78 (1H, s), 6.53 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 4.05-3.97 (1H, m), 3.90-3.80 (4H, m), 3.75 (1H, dd, $J = 10.9, 5.0$ Hz), 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)

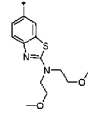
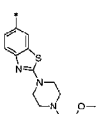
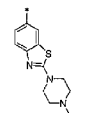
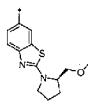
RT(min):1.42

[0160] [実施例12-1~12-4]

実施例1-(1)、(2)と同様にして、以下の化合物を得た。

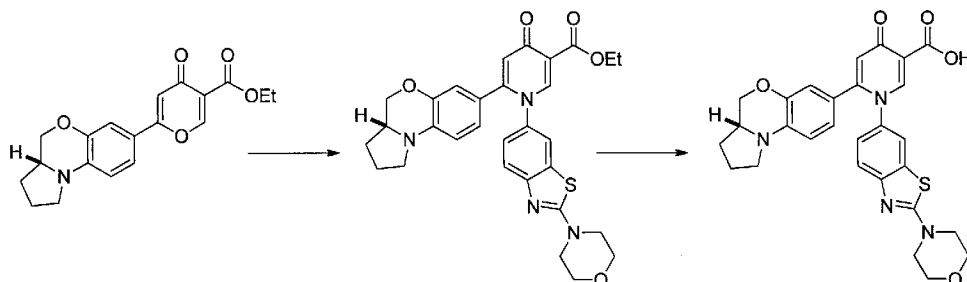
[0161]

[表13]

実施例 番号		MS (ESI m/z) RT(min) (M+H)	¹ H-NMR(300MHz)
12-1		613 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		624 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		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		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] [実施例 13]

[化33]



[0163] 実施例 1 - (1)、(2)と同様にして、以下の化合物を得た。

(R) - 1 - (2 - モルホリノベンゾ [d] チアゾール - 6 - イル) - 4 - オキソ - 6 - (2, 3, 3 a, 4 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [b] ピロ

ロ [1, 2-d] [1, 4] オキサジン-7-イル) - 1, 4-ジヒドロピ
リジン-3-カルボン酸

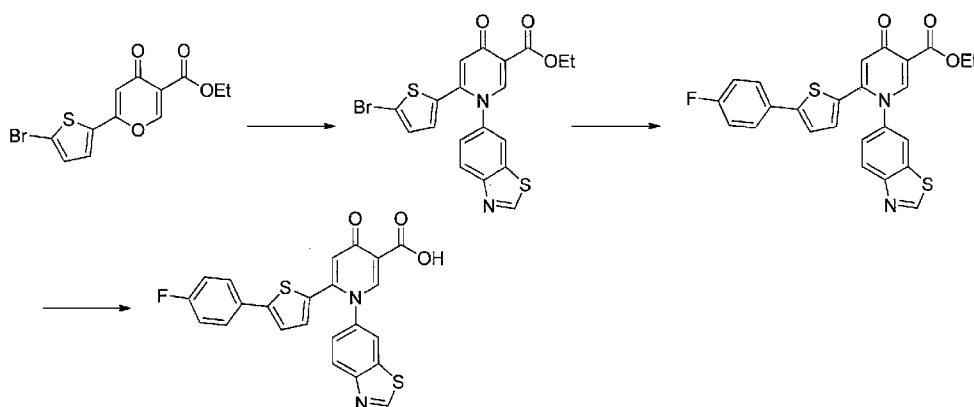
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 8.26 (1H, s), 7.90 (1H, s), 7.38 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.21-7.10 (1H, br m), 6.69-6.60 (2H, m), 6.37 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 4.42-4.35 (1H, m), 3.78-3.00 (12H, m), 2.10-1.80 (4H, m).

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

RT(min): 1.39

[0164] [実施例 1 4]

[化34]



[0165] (1)

実施例 1 - (1) と同様にして、以下の化合物を得た。

1 - (ベンゾ [d] チアゾール-6-イル) - 6 - (5-ブロモチオフェン-2-イル) - 4-オキソ-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エチル

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

RT(min): 1.21

[0166] (2)

(1) で得られた 1 - (ベンゾ [d] チアゾール-6-イル) - 6 - (5-ブロモチオフェン-2-イル) - 4-オキソ-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エチル (20mg)、(4-フルオロフェニル) ボロン酸 (9.1 mg)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (5.0mg)、

2mol/L炭酸ナトリウム水溶液(54.2 μ L)および1, 2-ジメトキシエタン (4mL)の混合物にマイクロ波を照射(InitiatorTM、120℃、30分間、2.45GHz、0-240W)した。反応混合物を室温まで冷却後、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液；50-0%ヘキサン／酢酸エチル→100-80%酢酸エチル／メタノール〕で精製し、褐色固体の1-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-6-(5-(4-フルオロフェニル)チオフェン-2-イル)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エチル (9.4mg)を得た。

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

RT(min):1.37

[0167] (3)

実施例1-(2)と同様にして、以下の化合物を得た。

1-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-6-(5-(4-フルオロフェニル)チオフェン-2-イル)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸

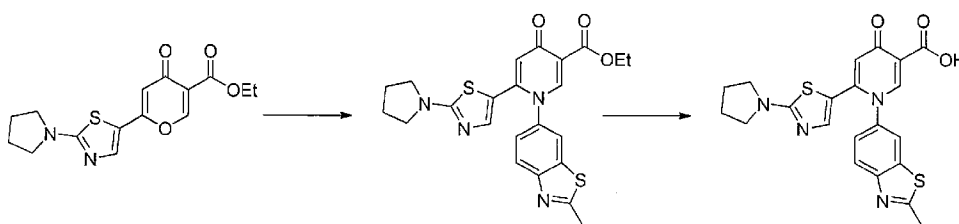
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 9.19 (1H, s), 8.69 (1H, s), 8.22 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.00 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.46-7.33 (3H, m), 7.09-6.96 (4H, m), 6.79 (1H, d, J = 4.0 Hz).

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

RT(min):1.44

[0168] [実施例15]

[化35]



[0169] 実施例1-(1)、(2)と同様にして、以下の化合物を得た。

1-(2-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-4-オキソ-6-

(2-(ピロリジン-1-イル)チアゾール-5-イル)-1,4-ジヒドロ
ピリジン-3-カルボン酸

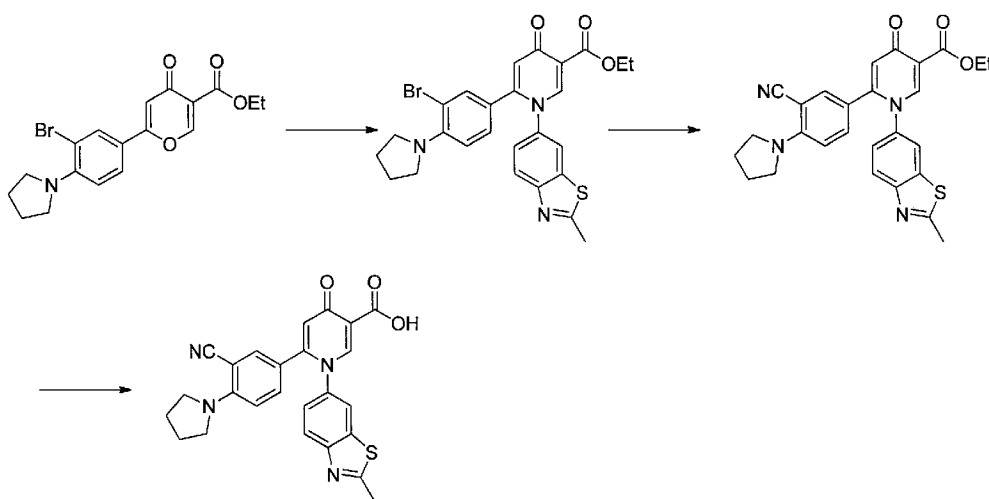
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.56 (1H, s), 8.04 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.84 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.37 (1H, dd, $J = 8.6, 2.0$ Hz), 6.87 (2H, s), 3.40-3.26 (4H, m), 2.91 (3H, s), 2.07-1.97 (4H, m).

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

RT(min): 1.10

[0170] [実施例 16]

[化36]



[0171] (1)

実施例 1-(1)と同様にして、以下の化合物を得た。

6-(3-ブロモ-4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)-1-(2-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ
ピリジン-3-カルボン酸エチル

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

RT(min): 1.50

[0172] (2)

(1)で得られた 6-(3-ブロモ-4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)-1-(2-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-4-オキ

ソー 1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エチル (200mg)、シアン化銅 (I) (128mg) および DMF (3mL) を Ace 高耐圧ガラスチューブに入れ、150℃で12時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (9mL) を加え、固形物をろ取した。得られた固形物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶離液; 100-50%酢酸エチル/メタノール] で精製し、黄色固体の 6-(3-シアノ-4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)-1-(2-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エチル (150mg) を得た。

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

RT(min): 1.32

[0173] (3)

実施例 1-(2) と同様にして、以下の化合物を得た。

6-(3-シアノ-4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)-1-(2-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸

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

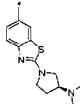
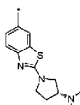
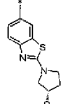
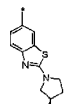
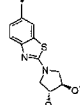
RT(min): 1.34

[0174] [実施例 17-1 ~ 17-5]

実施例 1-(1)、(2) と同様にして、以下の化合物を得た。

[0175]

[表14]

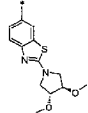
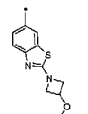
実施例 番号			MS (ESI m/z) RT(min) (M+H)	¹ H-NMR(300MHz)
17-1		(S)-1-(2-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-4-オキシ-6-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)-1,4-ジヒドロピロリジン-3-カルボン酸	530 1.05	(CDCl ₃) δ: 8.66 (1H, s), 7.49-7.44 (2H, m), 7.00 (1H, dd, J = 8.6, 2.3 Hz), 6.94 (2H, d, J = 8.9 Hz), 6.80 (1H, s), 6.33 (2H, d, J = 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		(R)-1-(2-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-4-オキシ-6-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)-1,4-ジヒドロピロリジン-3-カルボン酸	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		(S)-1-(2-(3-メトキシピロリジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-4-オキシ-6-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)-1,4-ジヒドロピロリジン-3-カルボン酸	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		(R)-1-(2-(3-メトキシピロリジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-4-オキシ-6-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)-1,4-ジヒドロピロリジン-3-カルボン酸	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		1-(2-((3R, 4R)-3,4-ジメトキシピロリジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-4-オキシ-6-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)-1,4-ジヒドロピロリジン-3-カルボン酸	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] [実施例 18-1 ~ 18-2]

実施例 1 - (1)、(2) と同様にして、以下の化合物を得た。

[0177]

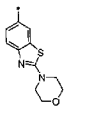
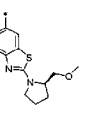
[表15]

実施例 番号		MS (ESI m/z) RT(min) (M+H)	¹ H-NMR(300MHz)
18-1		1-(2-((3R, 4R)-3,4-ジメトキシピロリジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-4-オキソ-6-((S)-2,3,3a,4-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン-7-イル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸	575 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-メトキシアゼチジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-4-オキソ-6-(2,3,3a,4-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサジン-7-イル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸	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] [実施例 19-1 ~ 19-2]

実施例 1 - (1)、(2)と同様にして、以下の化合物を得た。

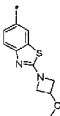
[0179] [表16]

実施例 番号		MS (ESI m/z) RT(min) (M+H)	¹ H-NMR(300MHz)
19-1		(R)-6-(4-(3-(2-メトキシエトキシ)ピロリジン-1-イル)フェニル)-1-(2-モルホリノベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸	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-メトキシエトキシ)ピロリジン-1-イル)フェニル)-1-(2-((R)-2-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸	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] [実施例 20-1 ~ 20-2]

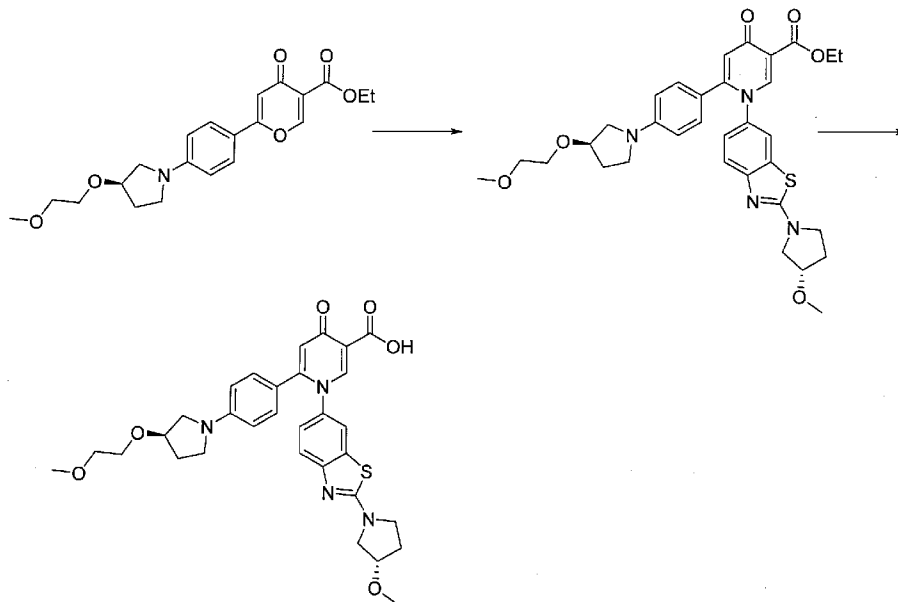
実施例 1 - (1)、(2)と同様にして、以下の化合物を得た。

[0181] [表17]

実施例 番号		MS (ESI m/z) RT(min) (M+H)	¹ H-NMR(300MHz)
20-1		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, 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		551 1.36	(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] [实施例 21]

[化37]



[0183] 実施例 1 - (1)、(2)と同様にして、以下の化合物を得た。

6-(4-((R)-3-(2-メトキシエトキシ)ピロリジン-1-イル
)フェニル)-1-(2-((S)-3-メトキシピロリジン-1-イル)
ベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロピリ

ジン-3-カルボン酸

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

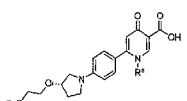
MS(ESI m/z): (M+H) 591

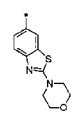
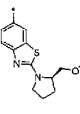
RT(min): 1.31

[0184] [実施例 22-1 ~ 22-2]

実施例 1 - (1)、(2)と同様にして、以下の化合物を得た。

[0185] [表18]



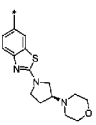
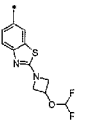
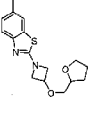
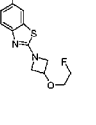
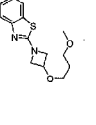
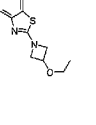
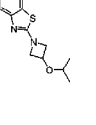
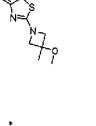
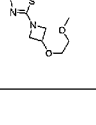
実施例 番号	R^a	MS (ESI m/z) RT(min) (M+H)	$^1\text{H-NMR}$ (300MHz)
22-1		(S)-6-(4-(3-(2-メトキシエトキシ)ピロリジン-1-イル)フェニル)-1-(2-モルホリノベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸	577 1.30 (CDCl_3) δ : 8.67 (1H, s), 7.47–7.41 (2H, m), 7.02 (1H, dd, $J = 8.6, 2.0$ Hz), 6.94 (2H, d, $J = 9.2$ Hz), 6.79 (1H, s), 6.31 (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-メトキシエトキシ)ピロリジン-1-イル)フェニル)-1-(2-((R)-2-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸	605 1.44 (CDCl_3) 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] [実施例 23-1 ~ 23-9]

実施例 1 - (1)、(2)と同様にして、以下の化合物を得た。

[0187]

[表19]

実施例 番号		MS (ESI m/z) (M+H)	RT(min)	¹ H-NMR(300MHz)
23-1		620	1.03	(CDCl ₃) δ: 8.66 (1H, s), 7.46 (1H, t, J = 8.8 Hz), 7.41 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.00 (1H, dd, J = 8.6, 2.0 Hz), 6.79-6.70 (3H, m), 6.39 (1H, t, J = 8.9 Hz), 4.07-3.30 (1H, m), 3.15-3.03 (1H, m), 2.69-2.51 (5H, m), 2.35-2.30 (1H, m), 2.18-1.92 (5H, m).
23-2		587	1.47	(CDCl ₃) δ: 8.65 (1H, s), 7.51 (1H, t, J = 5.0 Hz), 7.43 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.03 (1H, dd, J = 8.7, 2.2 Hz), 6.79-6.69 (3H, m), 6.40 (1H, t, J = 8.7 Hz), 6.30 (1H, t, J = 72.5 Hz), 5.26-5.17 (1H, m), 4.55-4.48 (2H, m), 4.29 (2H, dd, J = 10.1, 4.3 Hz), 4.04-3.98 (1H, m), 3.62-3.34 (4H, m), 3.34 (3H, s), 2.15-2.06 (1H, m), 2.02-1.92 (1H, m).
23-3		621	1.42	(CDCl ₃) δ: 8.65 (1H, s), 7.47 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.40 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.00 (1H, dd, J = 8.5, 2.3 Hz), 6.78-6.69 (3H, m), 6.39 (1H, t, J = 9.0 Hz), 4.62-4.55 (1H, m), 4.42-4.35 (2H, m), 4.20-4.13 (2H, m), 4.09-3.98 (2H, m), 3.92-3.85 (1H, m), 3.83-3.75 (1H, m), 3.62-3.35 (6H, m), 3.33 (3H, s), 2.14-2.06 (1H, m), 2.04-1.85 (4H, m), 1.65-1.57 (1H, m).
23-4		583	1.38	(CDCl ₃) δ: 8.65 (1H, s), 7.48 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.41 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.01 (1H, dd, J = 8.7, 2.2 Hz), 6.78-6.69 (3H, m), 6.39 (1H, t, J = 8.9 Hz), 4.67-4.57 (2H, m), 4.55-4.51 (1H, m), 4.45-4.38 (2H, m), 4.17 (2H, dd, J = 9.6, 4.2 Hz), 4.03-3.98 (1H, m), 3.80-3.75 (1H, m), 3.72-3.67 (1H, m), 3.62-3.34 (4H, m), 3.33 (3H, s), 2.14-2.06 (1H, m), 2.02-1.92 (1H, m).
23-5		609	1.43	(CDCl ₃) δ: 8.65 (1H, s), 7.48 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.41 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.00 (1H, dd, J = 8.7, 2.2 Hz), 6.78-6.69 (3H, m), 6.39 (1H, t, J = 9.0 Hz), 4.55-4.48 (1H, m), 4.42-4.35 (2H, m), 4.12 (2H, dd, J = 9.7, 4.1 Hz), 4.02-4.00 (1H, m), 3.62-3.35 (8H, m), 3.34 (3H, s), 3.33 (3H, s), 2.15-2.06 (1H, m), 2.03-1.92 (1H, m), 1.91-1.83 (2H, m).
23-6		565	1.45	(CDCl ₃) δ: 8.65 (1H, s), 7.47 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.41 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.00 (1H, dd, J = 8.7, 2.2 Hz), 6.78-6.69 (3H, m), 6.39 (1H, t, J = 8.9 Hz), 4.55-4.48 (1H, m), 4.42-4.35 (2H, m), 4.13 (2H, dd, J = 9.6, 4.2 Hz), 4.03-3.98 (1H, m), 3.62-3.56 (1H, m), 3.54-3.34 (5H, m), 3.33 (3H, s), 2.14-2.06 (1H, m), 2.02-1.92 (1H, m), 1.25 (3H, t, J = 7.0 Hz).
23-7		579	1.54	(CDCl ₃) δ: 8.65 (1H, s), 7.47 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.40 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.00 (1H, dd, J = 8.6, 2.3 Hz), 6.79-6.69 (3H, m), 6.39 (1H, t, J = 9.0 Hz), 4.62-4.55 (1H, m), 4.44-4.36 (2H, m), 4.11 (2H, dd, J = 9.2, 4.6 Hz), 4.03-3.98 (1H, m), 3.72-3.34 (5H, m), 3.33 (3H, s), 2.14-2.06 (1H, m), 2.02-1.92 (1H, m), 1.19 (7H, d, J = 6.0 Hz).
23-8		565	1.42	(CDCl ₃) δ: 8.65 (1H, s), 7.48 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.41 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.01 (1H, dd, J = 8.7, 2.2 Hz), 6.78-6.69 (3H, m), 6.39 (1H, t, J = 9.0 Hz), 4.20 (2H, d, J = 8.7 Hz), 4.03-3.96 (3H, m), 3.62-3.34 (3H, m), 3.33 (3H, s), 3.30 (3H, s), 2.14-2.07 (1H, m), 2.02-1.92 (2H, m), 1.59 (3H, s).
23-9		595	1.35	(CDCl ₃) δ: 8.65 (1H, s), 7.47 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.40 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.00 (1H, dd, J = 8.7, 2.2 Hz), 6.78-6.69 (3H, m), 6.39 (1H, t, J = 9.0 Hz), 4.61-4.54 (1H, m), 4.42-4.35 (2H, m), 4.17 (2H, dd, J = 9.7, 4.3 Hz), 4.03-3.98 (1H, m), 3.65-3.34 (1H, m), 3.33 (3H, s), 2.15-2.06 (1H, m), 2.02-1.92 (1H, m).

[0188] 次に、本発明の代表的化合物の有用性を以下の試験例で説明する。

[0189] [試験例 1]

(抗HBVアッセイ)

肝芽細胞腫 (hepatoblastoma) 細胞株HepG2にHBVゲノムが導入された、持続的にウイルスを産生する細胞であるHepG2.2.15細胞 (Proc. Natl. Acad. Sci. USA、84、1005-1009、1987) を用いて、代表的化合物の抗HBV活性を以下の手順で評価した。

培地として、以下を用いた。

DMEM/F-12、GlutaMAX (Invitrogen社製) +5 μ g/mLインスリン (Wako社製) +1%ペニシリン/ストレプトマイシン (Sigma社製) +10mmol/L HEPES (Sigma社製) +50 μ mol/Lヒドロコルチゾン (Sigma社製) +10%FBS

さらに上記培地に、試験化合物のジメチルスルホキシド (DMSO) 混合物をDMSOの終濃度が0.25% (v/v) となるようを加え、各化合物の種々濃度の試験液を調製した。また、薬物非添加の対照として上記培地にDMSOのみを終濃度0.25% (v/v) となるよう加えた試験液を調製した。

[0190] 試験例 1 - 1

(1) HepG2.2.15細胞を上記培地に懸濁し、 4×10^5 cells/mLのHepG2.2.15細胞懸濁液を調製した。この懸濁液を用いて、96穴マイクロタイタープレートに播種し (100 μ L/ウェル)、5%CO₂インキュベーターにて37°Cで2日間インキュベートした。

(2) 培養上清を除き、細胞をPBS (-) (100 μ L/ウェル) で2回洗浄した。

(3) 試験液 (200 μ L/ウェル) を (2) のプレートに加え、5%CO₂インキュベーターにて37°Cで4日間インキュベートした。

(4) 培養上清を除き、再度試験液 (200 μ L/ウェル) をプレートに加え、5%CO₂インキュベーターにて37°Cで3日間インキュベートした。

(5) 培養上清を回収し、Buffer AL (QIAGEN社製) およびProteinase K (Invitrogen社製) の混合物で処理した。得られた溶液中のHBVのDNA (HBV-DNA) 量を、リアルタイムPCR法にて絶対定量した。また培養上清中のHBsAg (hepat

itis B surface antigen) を、ルミパルス（登録商標）HBsAg-HQ（富士レボ
オ社製）を用いた化学発光酵素免疫測定法にて絶対定量した。それぞれにつ
いて、化合物非添加ウェルに対する化合物添加ウェルの相対ウイルス量(%)
を算出した。濃度を対数、相対ウイルス量を実数でプロットし、Microsoft O
ffice Excel 2007のFORECAST関数（1次回帰法）を用いて化合物の IC_{50} を算出
した。

HBV-DNAの IC_{50} は、HBVのDNA量が、化合物非添加の対照と比較して50%減
少した化合物濃度（または培養上清の対数希釈）と定義した。

また、HBsAgの IC_{50} は、HBsAgの分泌が、化合物非添加の対照と比較して50
%減少した化合物濃度（または培養上清の対数希釈）と定義した。

結果を表20に示す。

[0191]

[表20]

実施例 番号	IC50 (μ mol/L)	
	HBV-DNA	HBsAg
1	0.12	0.12
3-1	0.027	0.021
3-2	0.0090	0.0031
3-3	0.0020	0.0050
3-4	0.0055	0.0059
3-5	0.0040	0.0080
3-6	0.0039	0.0030
3-9	0.0035	0.0060
3-10	0.0028	0.0013
3-12	0.0029	0.0024
3-13	0.0039	0.0051

実施例 番号	IC50 (μ mol/L)	
	HBV-DNA	HBsAg
4-1	0.018	0.018
4-2	0.0109	0.0053
5-1	0.0037	0.0064
5-2	0.0012	0.0016
6-1	0.010	0.0038
7	0.0014	0.0031
8	0.020	0.019
9	0.055	0.024
10-2	0.0052	0.0027
11	0.013	0.0049
14	0.10	0.091
16	0.018	0.015

[0192] 試験例 1 - 2

試験例 1 - 1 の (3) および (4) の試験液量を 100 μ L/ウェルに変更した以外は、試験例 1 - 1 と同一の方法で行った。

結果を表 21 に示す。

[0193] [表21]

実施例 番号	IC50 (μ mol/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] 本発明の代表的な化合物は、HBVのDNA量を減少させることが見出された。
また、HBsAgを阻害することが見出された。

[0195] [試験例 2]

(PXB-cellsでの抗HBVアッセイ)

PXBマウス（ヒト肝細胞キメラマウス）から採取した新鮮肝細胞（PXB-cell s、フェニックスバイオ社製）を用いて、代表的化合物の抗HBV活性を以下の手順で評価した。

培地として、以下を用いた。

DMEM（Sigma社製）+0.25 μ g/mLインスリン（Wako社製）+1%ペニシリン/ストレプトマイシン（Sigma社製）+20mmol/L HEPES（Sigma社製）+15 μ g/mL L-プロリン（Sigma社製）+50nmol/Lデキサメタゾン（Sigma社製）+5ng/mL EGF（Peprtech社製）+0.1mmol/L アスコルビン酸 2 リン酸（Wako社製）+10%FBS+2%DMSO

さらに上記培地に試験化合物をそれぞれ加え、各化合物の種々濃度の試験

液を調製した。

[0196] 試験例 2 - 1

(1) 2.1×10^5 cells/cm²の播種密度で96穴マイクロタイタープレートに播種されたPXB-cellsを、5%CO₂インキュベーターにて37℃で感染日までインキュベートした。

(2) PXBマウス血清由来HBV (genotype AeUS) を、4%PEG-8000含上記培地に懸濁し、約10 copies/cellとなるよう(1)のプレートに加えて感染させ(100 μL/ウェル)、5%CO₂インキュベーターにて37℃で1日間インキュベートした。

(3) 感染後1日目の培養上清を除き、細胞を10%FBS 1%ペニシリン/ストレプトマイシン含DMEMで3回洗浄した後、上記培地をプレートに加え(100 μL/ウェル)、5%CO₂インキュベーターにて37℃で1日間インキュベートした。

(4) 感染後2日目の培養上清を除き、細胞を10%FBS 1%ペニシリン/ストレプトマイシン含DMEMで3回洗浄した後、上記培地をプレートに加え(100 μL/ウェル)、5%CO₂インキュベーターにて37℃で5日間インキュベートした。

(5) 感染後7日目の培養上清を除き、上記培地をプレートに加え(100 μL/ウェル)、5%CO₂インキュベーターにて37℃で5日間インキュベートした。

(6) 感染後12日目の培養上清を除き、上記培地をプレートに加え(100 μL/ウェル)、5%CO₂インキュベーターにて37℃で5日間インキュベートした。

(7) 感染後17日目の培養上清を除き、試験液をプレートに加え(100 μL/ウェル)、5%CO₂インキュベーターにて37℃で5日間インキュベートした。化合物非添加の対照には、上記培地をプレートに加え(100 μL/ウェル)、5%CO₂インキュベーターにて37℃で5日間インキュベートした。

(8) 感染後22日目の培養上清を除き、試験液をプレートに加え(100 μL/ウェル)、5%CO₂インキュベーターにて37℃で5日間インキュベートした。化合物非添加の対照には、上記培地をプレートに加え(100 μL/ウェル)、5%CO₂インキュベーターにて37℃で5日間インキュベートした。

(9) 感染後27日目の培養上清を除き、試験液をプレートに加え(100 μL/ウ

エル)、5%CO₂インキュベーターにて37℃で5日間インキュベートした。化合物非添加の対照には、上記培地をプレートに加え(100μL/ウェル)、5%CO₂インキュベーターにて37℃で5日間インキュベートした。

(10) 感染後32日目の培養上清を回収した。

(11) 回収した感染後32日目の培養上清を、QIAamp (登録商標) DNA Blood Mini Kit (QIAGEN社製) で精製した。得られた溶液中のHBV-DNA量を、リアルタイムPCR法にて絶対定量した。また培養上清中のHBsAg量を、ルミパルス (登録商標) HBsAg-HQ (富士レビオ社製) を用いた化学発光酵素免疫測定法にて絶対定量した。それぞれについて化合物非添加の対照に対する相対ウイルス量(%)を算出した。濃度を対数、相対ウイルス量を実数でプロットし、Microsoft Office Excel 2007のFORECAST関数(1次回帰法)を用いて化合物のIC₅₀を算出した。

結果を表22に示す。

[0197]

[表22]

実施例 番号	IC50 (μ mol/L)		実施例 番号	IC50 (μ mol/L)	
	HBV-DNA	HBsAg		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] 試験例 2 - 2

(1) 2.1×10^5 cells/cm²の播種密度で96穴マイクロタイタープレートに播種

されたPXB-cellsを、5%CO₂インキュベーターにて37℃で感染日までインキュベートした。

(2) HBVプラスミドをHepG2細胞にトランスフェクションして調製したHBV (genotype CAT) を、4%PEG-8000含上記培地に懸濁し、約30 copies/cellとなるよう(1)のプレートに加えて感染させ(100 μL/ウェル)、5%CO₂インキュベーターにて37℃で1日間インキュベートした。

(3) 感染後1日目の培養上清を除き、細胞を10%FBS 1%ペニシリン/ストレプトマイシン含DMEMで3回洗浄した後、上記培地をプレートに加え(100 μL/ウェル)、5%CO₂インキュベーターにて37℃で1日間インキュベートした。

(4) 感染後2日目の培養上清を除き、細胞を10%FBS 1%ペニシリン/ストレプトマイシン含DMEMで3回洗浄した後、上記培地をプレートに加え(100 μL/ウェル)、5%CO₂インキュベーターにて37℃で5日間インキュベートした。

(5) 感染後7日目の培養上清を除き、上記培地をプレートに加え(100 μL/ウェル)、5%CO₂インキュベーターにて37℃で5日間インキュベートした。

(6) 感染後12日目の培養上清を除き、上記培地をプレートに加え(100 μL/ウェル)、5%CO₂インキュベーターにて37℃で5日間インキュベートした。

(7) 感染後17日目の培養上清を除き、試験液をプレートに加え(100 μL/ウェル)、5%CO₂インキュベーターにて37℃で5日間インキュベートした。化合物非添加の対照には、上記培地をプレートに加え(100 μL/ウェル)、5%CO₂インキュベーターにて37℃で5日間インキュベートした。

(8) 感染後22日目の培養上清を除き、試験液をプレートに加え(100 μL/ウェル)、5%CO₂インキュベーターにて37℃で5日間インキュベートした。化合物非添加の対照には、上記培地をプレートに加え(100 μL/ウェル)、5%CO₂インキュベーターにて37℃で5日間インキュベートした。

(9) 感染後27日目の培養上清を除き、試験液をプレートに加え(100 μL/ウェル)、5%CO₂インキュベーターにて37℃で5日間インキュベートした。化合物非添加の対照には、上記培地をプレートに加え(100 μL/ウェル)、5%CO₂インキュベーターにて37℃で5日間インキュベートした。

(10) 感染後32日目の培養上清を回収した。

(11) 回収した感染後32日目の培養上清を、Buffer AL (QIAGEN社製) およびProteinase K (Invitrogen社製) の混合物で処理した。得られた溶液中のHBV-DNA量を、リアルタイムPCR法にて絶対定量した。また培養上清中のHBsAg量を、ルミパルス (登録商標) HBsAg-HQ (富士レビオ社製) を用いた化学発光酵素免疫測定法にて絶対定量した。それぞれについて化合物非添加の対照に対する相対ウイルス量(%)を算出した。濃度を対数、相対ウイルス量を実数でプロットし、Microsoft Office Excel 2007のFORECAST関数 (1次回帰法) を用いて化合物の IC_{50} を算出した。

[0199] 本発明の代表的化合物 (例えば、実施例3-4、17-1、17-2、17-3、18-1、18-2、19-1、19-2、20-1および20-2) の IC_{50} は、HBV-DNA量およびHBsAgで $0.5 \mu\text{mol/L}$ 未満であった。

さらに実施例6-5、19-2および20-2での IC_{50} (HBV-DNA/HBsAg) は、それぞれ $0.076/0.061 \mu\text{mol/L}$ 、 $0.072/0.072 \mu\text{mol/L}$ および $0.068/0.050 \mu\text{mol/L}$ であった。

[0200] [試験例3]

(ヒト肝細胞キメラマウスでのin vivo薬効試験)

試験例3-1

PXBマウス (ヒト肝細胞キメラマウス) でのin vivo薬効試験はフェニックスバイオ社にて実施した。HBV genotype Cに感染後12週が経過した、雄性、27週齢以上、体重15g以上のマウスを3群 (各2匹) に振り分け使用した。

実施例6-5および10-2の化合物をそれぞれ 100mg/kg で1日2回、14日間経口投与した。残り1群については、投与を行わないコントロール群とした。初回投与日をday0とし、day0、day3、day7、day10の投与前およびday14に、イソフルラン麻酔を使用し、眼窩静脈叢より採血を実施した。採取した血液から血清を分離し、QIAamp (登録商標) DNA Blood Mini Kit (QIAGEN社製) で精製した。得られた溶液中のHBV-DNA量を、リアルタイムPCR法にて絶対定量した。また血清中のHBsAg量およびHBcrAg量を、ルミパルス (登録商標)

HBsAg-HQ（富士レビオ社製）およびルミパルス（登録商標）HBcrAg（富士レビオ社製）を用いた化学発光酵素免疫測定法にてそれぞれ絶対定量した。

結果を表23に示す。

[0201] [表23]

血清中HBV-DNA(copies/mL)					
群	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
コントロール	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)					
群	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
コントロール	2692	2616	3198	3212	3202
	2731	2639	2563	3008	2909

血清中HBcrAg(U/mL)				
群	day0	day3	day7	day14
6-5	4.5E+08	1.5E+08	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
コントロール	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] 化合物投与により、血清中HBV-DNA、HBsAgおよびHBcrAgが減少し、ヒト肝細胞キメラマウスにおいても薬効が確認された。

[0203] 試験例3-2

PXBマウス（ヒト肝細胞キメラマウス）でのin vivo薬効試験はフェニックスバイオ社にて実施した。HBV genotype Cに感染後13週以上経過した、雄性、19週齢以上、体重10.5g以上のマウスを各群に振り分け使用した。投薬試験

は2回実施し、第1回目投薬試験と第2回目投薬試験の間に21日間の休薬期間を設けた。

第1回目投薬試験の初回投与日をday0とし、実施例6-5の化合物を1mg/kg、3mg/kg、10mg/kgおよび30mg/kgで1日2回、または0.5%メチルセルロース（媒体）を1日1回、14日間経口投与した。Day0、day3、day7、day10の投与前およびday14に、イソフルラン麻酔を使用し、眼窩静脈叢より採血を実施した。

第2回目投薬試験の初回投与日をday35とし、実施例19-2および20-2の化合物をそれぞれ3mg/kgで1日2回、または0.5%メチルセルロース（媒体）を1日1回、14日間経口投与した。Day35、day38、day42およびday45の投与前に、イソフルラン麻酔を使用し、眼窩静脈叢より採血を実施した。Day49にイソフルラン麻酔を使用し心臓より採血を実施した。

採取した血液から血清を分離し、QIAamp（登録商標）DNA Blood Mini Kit（QIAGEN社製）で精製した。得られた溶液中のHBV-DNA量を、リアルタイムPCR法にて絶対定量した。また血清中のHBsAg量を、ルミパルス（登録商標）HBsAg-HQ（富士レビオ社製）を用いた化学発光酵素免疫測定法にて絶対定量した。

結果を表24および表25に示す。

[0204]

[表24]

第1回目投薬試験結果

血清中HBV-DNA(copies/mL)

群	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
媒体	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)

群	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
媒体	2833	2564	2724	2629	2628
	2152	2738	2233	2441	2316

[0205] [表25]

第2回目投薬試験結果

血清中HBV-DNA(copies/mL)

群	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
媒体	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)

群	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
媒体	2505	2664	2233	2838	2546
	2003	2298	2033	1980	2130

[0206] 本化合物群は3mg/kgの1日2回投与においても、血清中HBV-DNAおよびHBsAgの低下が認められた。

[0207] 試験例 3 - 3

PXBマウス（ヒト肝細胞キメラマウス）でのin vivo薬効試験はフェニックスバイオ社にて実施した。HBV genotype Cに感染後8週経過した、雄性、体重15g以上のマウスを各群に振り分け使用した。

実施例 20 - 2 の化合物を2mg/kg、6mg/kg、および20mg/kgで1日1回、1mg/kg、3mg/kg、および10mg/kgで1日2回または0.5%メチルセルロース（媒体）を1日1回、14日間経口投与した。初回投与日をday0とし、day0、day3、day7、day10の投与前およびday14に、イソフルラン麻酔を使用し、眼窩静脈叢より採血を実施した。

採取した血液から血清を分離し、QIAamp（登録商標） DNA Blood Mini Kit（QIAGEN社製）で精製した。得られた溶液中のHBV-DNA量を、リアルタイムPCR法にて絶対定量した。また血清中のHBsAg量を、ルミパルス（登録商標）HBsAg-HQ（富士レバイオ社製）を用いた化学発光酵素免疫測定法にて絶対定量した。

結果を表 26 に示す。

[0208]

[表26]

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

[0209] 3mg/kg 1日2回投与群の方が6mg/kg 1日1回投与群よりも強い抗HBV活性を示したことから、化合物血中濃度を長時間維持することが、本化合物の薬効に重要であると考えられた。

[0210] 本発明の化合物は、優れた抗HBV活性を有することが示された。

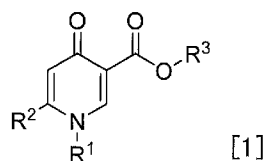
産業上の利用可能性

[0211] 一般式〔1〕で表される化合物またはその塩は、優れた抗HBV活性を示し、抗B型肝炎ウイルス剤として有用である。

請求の範囲

〔請求項1〕 一般式〔1〕で表される化合物またはその塩：

〔化1〕



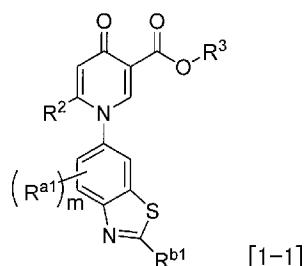
式中、 R^1 は、置換されてもよいベンゾチアゾリル基を示し（ここで、 R^1 のベンゾチアゾリル基の6員環を構成する炭素原子は、ピリドン環の窒素原子と結合する）；

R^2 は、置換されてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換されてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換されてもよいアリール基または置換されてもよい複素環式基を示し；

R^3 は、水素原子またはカルボキシ保護基を示す。

〔請求項2〕 化合物が、一般式〔1-1〕で表される化合物である、請求項1に記載の化合物またはその塩：

〔化2〕



式中、 m 個の R^{a1} は、それぞれ独立に同一または異なって、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、置換されてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されてもよい C_{1-6} アルキルアミノ基、置換されてもよいジ（ C_{1-6} アルキル）アミノ基、置換されてもよいカルバモイル基、置換されてもよいスルファモイル基または保護されてもよいカルボキシ基を示し；

R^{b1} は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、置換され

てもよい C_{1-6} アルキル基、置換されてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されてもよい C_{1-6} アルキルアミノ基、置換されてもよいジ(C_{1-6} アルキル)アミノ基、置換されてもよいアシルアミノ基、置換されてもよいカルバモイル基、置換されてもよいスルファモイル基、置換されてもよい複素環式基または保護されてもよいカルボキシ基を示し；

R^2 は、置換されてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換されてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換されてもよいアリール基または置換されてもよい複素環式基を示し；

R^3 は、水素原子またはカルボキシ保護基を示し；

m は、0～3の整数を示す。

[請求項3] m 個の R^{a1} が、それぞれ独立に同一または異なって、ハロゲン原子、置換されてもよい C_{1-6} アルキル基または置換されてもよい C_{1-6} アルコキシ基であり；
 m が、0または1の整数である、請求項2に記載の化合物またはその塩。

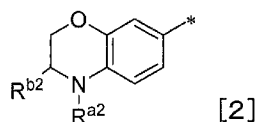
[請求項4] R^{b1} が、水素原子、ハロゲン原子、置換されてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されてもよい C_{1-6} アルキルアミノ基、置換されてもよいジ(C_{1-6} アルキル)アミノ基または置換されてもよい複素環式基である、請求項2または3に記載の化合物またはその塩。

[請求項5] R^2 が、置換されてもよいフェニル基、置換されてもよいチエニル基、置換されてもよいチアゾリル基または置換されてもよいベンゾオキサジニル基である、請求項1～4のいずれか一項に記載の化合物またはその塩。

[請求項6] R^2 が、置換基群 A_1 から選択される一つ以上の置換基を有してもよいフェニル基、置換基群 A_1 から選択される一つ以上の置換基を有してもよいチエニル基、置換基群 A_1 から選択される一つ以上の置換

基を有してもよいチアゾリル基、または、一般式〔2〕で表されるベンゾオキサジニル基である、請求項1～4のいずれか一項に記載の化合物またはその塩：

〔化3〕



式中、 R^{a2} は、水素原子、置換されてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されてもよいアシル基、置換されてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基または置換されてもよいアリールスルホニル基を示し；

R^{b2} は、水素原子、置換されてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいアシル基、置換されてもよいカルバモイル基、置換されてもよいスルファモイル基、置換されてもよい複素環式基または保護されてもよいカルボキシ基を示し；

あるいは、 R^{a2} と R^{b2} は、それらが結合している原子と一緒にあって、置換されてもよい5員複素環または置換されてもよい6員複素環を形成してもよく；*は、結合位置を示す：

ここで、前記置換基群 A_1 は、

ハロゲン原子、

シアノ基、

ニトロ基、

置換基群 A_2 から選択される一つ以上の置換基を有してもよい C_{1-6} アルキル基、

置換基群 A_2 から選択される一つ以上の置換基を有してもよいアリール基、

置換基群 A_2 から選択される一つ以上の置換基を有してもよい C_{1-6} アルコキシ基、

置換基群 A_2 から選択される一つ以上の置換基を有してもよい C_{1-6}

アルキルアミノ基、

置換基群 A_2 から選択される一つ以上の置換基を有してもよいジ (C_{1-6} アルキル) アミノ基、

置換基群 A_2 から選択される一つ以上の置換基を有してもよいカルバモイル基、

置換基群 A_2 から選択される一つ以上の置換基を有してもよいスルファモイル基、

置換基群 A_2 から選択される一つ以上の置換基を有してもよい複素環式基、

および保護されてもよいカルボキシ基で表される基からなり；

前記置換基群 A_2 は、

ハロゲン原子、

シアノ基、

ニトロ基、

置換基群 A_3 から選択される一つ以上の置換基を有してもよい C_{1-6} アルキル基、

置換基群 A_3 から選択される一つ以上の置換基を有してもよいアリール基、

置換基群 A_3 から選択される一つ以上の置換基を有してもよい C_{1-6} アルコキシ基、

置換基群 A_3 から選択される一つ以上の置換基を有してもよい C_{1-6} アルキルアミノ基、

置換基群 A_3 から選択される一つ以上の置換基を有してもよいジ (C_{1-6} アルキル) アミノ基、

置換基群 A_3 から選択される一つ以上の置換基を有してもよいアシルアミノ基、

置換基群 A_3 から選択される一つ以上の置換基を有してもよいカルバモイル基、

置換基群 A_3 から選択される一つ以上の置換基を有してもよいスルファモイル基、

置換基群 A_3 から選択される一つ以上の置換基を有してもよい複素環式基、

および保護されてもよいカルボキシ基で表される基からなり；

前記置換基群 A_3 は、

ハロゲン原子、

シアノ基、

ニトロ基、

置換基群 A_4 から選択される一つ以上の置換基を有してもよい C_{1-6}

アルキル基、

置換基群 A_4 から選択される一つ以上の置換基を有してもよいアリアル基、

置換基群 A_4 から選択される一つ以上の置換基を有してもよい C_{1-6}

アルコキシ基、

置換基群 A_4 から選択される一つ以上の置換基を有してもよい C_{1-6}

アルキルアミノ基、

置換基群 A_4 から選択される一つ以上の置換基を有してもよいジ (C_{1-6} アルキル) アミノ基、

置換基群 A_4 から選択される一つ以上の置換基を有してもよいカルバモイル基、

置換基群 A_4 から選択される一つ以上の置換基を有してもよいスルファモイル基、

置換基群 A_4 から選択される一つ以上の置換基を有してもよい複素環式基、

および保護されてもよいカルボキシ基で表される基からなり；

前記置換基群 A_4 は、

ハロゲン原子、

シアノ基、
ニトロ基、 C_{1-6} アルキル基、
アリール基、
 C_{1-6} アルコキシ基、
 C_{1-6} アルキルアミノ基、
ジ (C_{1-6} アルキル) アミノ基、
カルバモイル基、
スルファモイル基、
複素環式基、
およびカルボキシ基で表される基からなる。

[請求項7]

置換基群 A_1 が、
ハロゲン原子、
シアノ基、
置換基群 A_2 から選択される一つ以上の置換基を有してもよい C_{1-6}
アルキル基、
置換基群 A_2 から選択される一つ以上の置換基を有してもよい C_{1-6}
アルコキシ基、
置換基群 A_2 から選択される一つ以上の置換基を有してもよい C_{1-6}
アルキルアミノ基、
置換基群 A_2 から選択される一つ以上の置換基を有してもよいジ (C_{1-6}
アルキル) アミノ基、または、
置換基群 A_2 から選択される一つ以上の置換基を有してもよい複素環
式基であり；
置換基群 A_2 が、
置換基群 A_3 から選択される一つ以上の置換基を有してもよい C_{1-6}
アルコキシ基、
置換基群 A_3 から選択される一つ以上の置換基を有してもよいアシル
アミノ基、または、

置換基群 A_3 から選択される一つ以上の置換基を有してもよいカルバモイル基であり；

置換基群 A_3 が、

置換基群 A_4 から選択される一つ以上の置換基を有してもよい C_{1-6} アルキル基、

置換基群 A_4 から選択される一つ以上の置換基を有してもよいアリアル基、または、

置換基群 A_4 から選択される一つ以上の置換基を有してもよい C_{1-6} アルコキシ基であり；

置換基群 A_4 が、

ハロゲン原子、

シアノ基、または、

C_{1-6} アルキル基である、請求項 6 に記載の化合物またはその塩。

[請求項 8]

置換基群 A_1 が、

ハロゲン原子、

シアノ基、

ニトロ基、

置換基群 A_2 から選択される一つ以上の置換基を有してもよい C_{1-6} アルキル基、

置換基群 A_2 から選択される一つ以上の置換基を有してもよいアリアル基、

置換基群 A_2 から選択される一つ以上の置換基を有してもよい C_{1-6} アルコキシ基、

置換基群 A_2 から選択される一つ以上の置換基を有してもよい C_{1-6} アルキルアミノ基、

置換基群 A_2 から選択される一つ以上の置換基を有してもよいジ (C_{1-6} アルキル) アミノ基、

置換基群 A_2 から選択される一つ以上の置換基を有してもよいカルバ

モイル基、
置換基群 A_2 から選択される一つ以上の置換基を有してもよいスルファモイル基、
置換基群 A_2 から選択される一つ以上の置換基を有してもよい複素環式基、または、
保護されてもよいカルボキシ基であり；
置換基群 A_2 が、
ハロゲン原子、
シアノ基、
ニトロ基、
 C_{1-6} アルキル基、
アリール基、
 C_{1-6} アルコキシ基、
 C_{1-6} アルキルアミノ基、
ジ (C_{1-6} アルキル) アミノ基、
カルバモイル基、
スルファモイル基、
複素環式基、または、
カルボキシ基である、請求項 6 に記載の化合物またはその塩。

[請求項9] 置換基群 A_1 が、
ハロゲン原子、
シアノ基、
ニトロ基、
 C_{1-6} アルキル基、
アリール基、
 C_{1-6} アルコキシ基、
 C_{1-6} アルキルアミノ基、
ジ (C_{1-6} アルキル) アミノ基、

カルバモイル基、
スルファモイル基、
複素環式基、または、
カルボキシ基である、請求項6に記載の化合物またはその塩。

- [請求項10] R^{a2} が、水素原子または置換されてもよい C_{1-6} アルキル基であり
；
 R^{b2} が、水素原子であり；
または、 R^{a2} と R^{b2} が、それらが結合している原子と一緒にあって
、置換されてもよい5員複素環を形成していてもよい、請求項6に記載
の化合物またはその塩。
- [請求項11] 請求項1～10のいずれか一項に記載の化合物またはその塩を含む
、医薬組成物。
- [請求項12] 請求項1～10のいずれか一項に記載の化合物またはその塩を含む
、抗B型肝炎ウイルス剤。
- [請求項13] 請求項1～10のいずれか一項に記載の化合物またはその塩を含む
、B型肝炎ウイルスのDNAの産生阻害剤。
- [請求項14] 請求項1～10のいずれか一項に記載の化合物またはその塩を含む
、B型肝炎表面抗原産生または分泌阻害剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2018/013580

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl. C07D417/04(2006.01)i, A61K31/4439(2006.01)i, A61K31/496(2006.01)i, A61K31/506(2006.01)i, A61K31/5377(2006.01)i, A61K31/5383(2006.01)i, A61K31/551(2006.01)i, A61P31/20(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D417/14(2006.01)i, C07D498/04(2006.01)i

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl. C07D417/04, A61K31/4439, A61K31/496, A61K31/506, A61K31/5377, A61K31/5383, A61K31/551, A61P31/20, A61P43/00, C07D417/14, C07D498/04

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

Published examined utility model applications of Japan 1922-1996
Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2018
Registered utility model specifications of Japan 1996-2018
Published registered utility model applications of Japan 1994-2018

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

CAPLUS/REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 2017/061466 A1 (TOYAMA CHEMICAL CO., LTD., PUBLIC UNIVERSITY CORPORATION NAGOYA CITY UNIVERSITY) 13 April 2017, entire text (Family: none)	1-14
A	JP 2002-512233 A (BAYER AG.) 23 April 2002, claims, table 11 & WO 1999/054312 A1 & US 6436943 B1 & PE 4262000 A & GT 199900054 A & EP 1073642 A1 & DE 19817265 A1 & CA 2328733 A & AU 3813499 A & AR 23308 A	1-14
A	WO 2010/110231 A1 (SHIONOGI & CO., LTD.) 30 September 2010, claims, paragraph [0169] & US 2012/0022255 A1 & EP 2412708 A1	1-14

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
01.06.2018

Date of mailing of the international search report
12.06.2018

Name and mailing address of the ISA/
Japan Patent Office
3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,
Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORTInternational application No.
PCT/JP2018/013580

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2010-530374 A (ZHANG, Zhongneng) 09 September 2010, claims & US 2010/0240655 A1 & WO 2008/154817 A1 & EP 2159224 A1 & CA 2691056 A & CN 102066369 A	1-14
A	JP 2013-521285 A (MERCK SHARP & DOHME CORP.) 10 June 2013, page 41 & US 2013/0084346 A1 & WO 2011/109254 A1 & EP 2542076 A1 & CA 2789471 A & CN 102869256 A	1-14

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. C07D417/04(2006.01)i, A61K31/4439(2006.01)i, A61K31/496(2006.01)i, A61K31/506(2006.01)i, A61K31/5377(2006.01)i, A61K31/5383(2006.01)i, A61K31/551(2006.01)i, A61P31/20(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D417/14(2006.01)i, C07D498/04(2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. C07D417/04, A61K31/4439, A61K31/496, A61K31/506, A61K31/5377, A61K31/5383, A61K31/551, A61P31/20, A61P43/00, C07D417/14, C07D498/04

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2018年
日本国実用新案登録公報	1996-2018年
日本国登録実用新案公報	1994-2018年

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

CAplus/REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
P, X	WO 2017/061466 A1 (富山化学工業株式会社, 公立大学法人名古屋市立大学) 2017.04.13, 全文 (ファミリーなし)	1-14
A	JP 2002-512233 A (バイエル アクチエンゲゼルシャフト) 2002.04.23, 特許請求の範囲, 表 11 & WO 1999/054312 A1 & US 6436943 B1 & PE 4262000 A & GT 199900054 A & EP 1073642 A1 & DE 19817265 A1 & CA 2328733 A & AU 3813499 A & AR 23308 A	1-14

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

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

の日の後に公表された文献

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

国際調査を完了した日

01.06.2018

国際調査報告の発送日

12.06.2018

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

山本 吾一

4H

3128

電話番号 03-3581-1101 内線 3443

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	WO 2010/110231 A1 (塩野義製薬株式会社) 2010.09.30, 請求の範囲, [0169] & US 2012/0022255 A1 & EP 2412708 A1	1-14
A	JP 2010-530374 A (ズハング, ズホングネング) 2010.09.09, 特許 請求の範囲 & US 2010/0240655 A1 & WO 2008/154817 A1 & EP 2159224 A1 & CA 2691056 A & CN 102066369 A	1-14
A	JP 2013-521285 A (メルク・シャープ・エンド・ドーム・コーポレ ーション) 2013.06.10, 41 頁 & US 2013/0084346 A1 & WO 2011/109254 A1 & EP 2542076 A1 & CA 2789471 A & CN 102869256 A	1-14