(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2020-536116
(P2020-536116A)
(43)公表日　令和2年12月10日(2020.12.10)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
C07D 277/82	(2006.01)	C07D	277/82	CSP	4C033
A61P 25/28	(2006.01)	A61P	25/28		4C063
A61P 43/00	(2006.01)	A61P	43/00	121	4C065
A61P 25/16	(2006.01)	A61P	25/16		4C072
A61P 25/02	(2006.01)	A61P	25/02		4C084

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 132 頁）　最終頁に続く

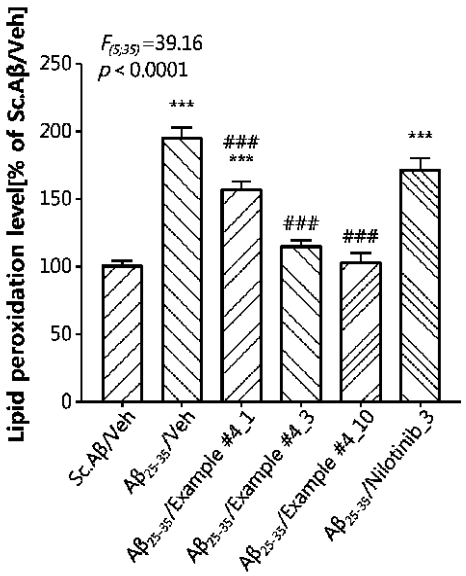
(21)出願番号　特願2020-520037 (P2020-520037)
(86)(22)出願日　平成30年10月1日 (2018.10.1)
(85)翻訳文提出日　令和2年5月29日 (2020.5.29)
(86)国際出願番号　PCT/KR2018/011660
(87)国際公開番号　WO2019/070093
(87)国際公開日　平成31年4月11日 (2019.4.11)
(31)優先権主張番号　62/566,649
(32)優先日　平成29年10月2日 (2017.10.2)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国 (US)
(31)優先権主張番号　62/666,800
(32)優先日　平成30年5月4日 (2018.5.4)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国 (US)

(71)出願人　520116713
ファースト・バイオセラピューティクス・インコーポレイテッド
１ＳＴ　ＢＩＯＴＨＥＲＡＰＥＵＴＩＣＳ，ＩＮＣ．
大韓民国、１３４９３　キョンギ－ド、ソンナム－シ、ブンダン－グ、パンギョヨク－ロ　２４０、エー－７０１
(74)代理人　110001508
特許業務法人　津国
(72)発明者　イ，ジンファ
大韓民国、１６８７６　キョンギ－ド、ヨンイン－シ、スジ－グ、チュクチョン－ロ　２６７、８０２－１５０１

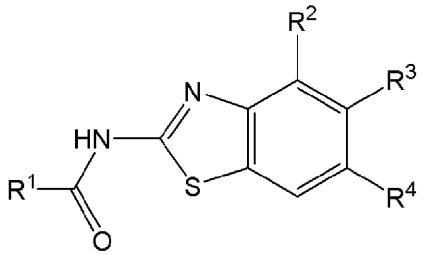
最終頁に続く

(54)【発明の名称】ベンゾオチアゾール化合物及び神経変性障害を治療するためにそれを使用する方法

(57)【要約】
本開示は、ｃ－ａｂｌキナーゼ阻害活性を有する一般式（Ｉ）で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩、この化合物を含む医薬組成物及びこの化合物を使用して神経変性疾患を治療し又は予防するのに有用な方法を提供する。



【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（Ｉ）：
【化３１】



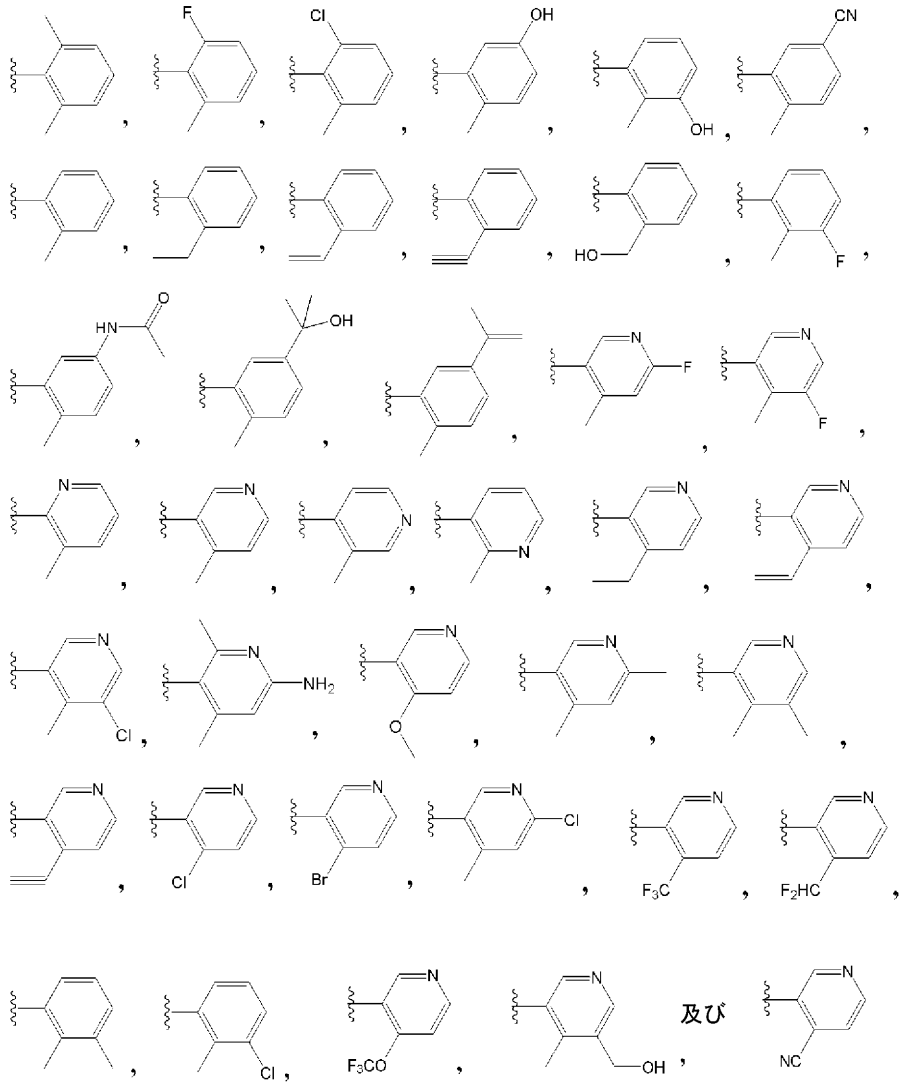
(I)

［式中、
R^1は、シクロプロピル、シクロブチル又は３もしくは４員のヘテロシクリルであり、ここで、R^1は、ハロ、アルキル、ヒドロキシアルキル及びハロアルキルからなる群より選択される１つ以上の基により場合により置換されており、
R^2及びR^3は、独立して、－Ｈ、ハロ、アルキル、アルコキシ、$-CF_3$又は$-OCF_3$であり、
R^4は、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル又はヘテロアルキルであり、ここで、R^4は、ハロ、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、トリメチルシリルエトキシメチル、$-NO_2$、$-NR_aR_b$、$-NR_aC(=O)R_b$、$-NR_aC(=O)NR_aR_b$、$-NR_aC(=O)OR_b$、$-OR_a$、－ＣＮ、$-C(=O)R_a$、$-C(=O)OR_a$、$-C(=O)NR_aR_b$、$-OC(=O)R_a$、$-OC(=O)OR_a$、$-OC(=O)NR_aR_b$、$-SR_a$、アゼチジニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、フラニル、ピロリジニル、ピロリル、ピラゾリル、チオフェニル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、フラザニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、フェニル、テトラヒドロピラニル、ピラニル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル及びチオモルホリニルからなる群より選択される１つ以上の基により場合により置換されており、
R_a及びR_bは、独立して、－Ｈ、ハロ、アミノ、アルキル又はハロアルキルである］で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩。
【請求項２】
R^1が、シクロプロピル、シクロブチル又は３もしくは４員のヘテロシクリルであり、ここで、R^1が、ハロ、C_1～C_3アルキル、C_1～C_3ヒドロキシアルキル及びC_1～C_3ハロアルキルからなる群より選択される１つ以上の基により場合により置換されており、
R^2及びR^3が、独立して、－Ｈ、ハロ、C_1～C_3アルキル、C_1～C_3アルコキシ、$-CF_3$又は$-OCF_3$であり、
R^4が、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル又はヘテロアルキルであり、ここで、R^4が、ハロ、ヒドロキシル、C_1～C_3アルキル、C_2～C_3アルケニル、C_2～C_3アルキニル、C_1～C_3ハロアルキル、モノ－C_1～C_3アルキルアミノ、ジ－C_1～C_3アルキルアミノ、$-NO_2$、$-NR_aR_b$、$-NR_aC(=O)R_b$、$-NR_aC(=O)NR_aR_b$、$-NR_aC(=O)OR_b$、$-OR_a$、－ＣＮ、$-C(=O)R_a$、$-C(=O)OR_a$、$-C(=O)NR_aR_b$、$-OC(=O)R_a$、$-OC(=O)OR_a$、$-OC(=O)NR_aR_b$、$-SR_a$、アゼチジニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、フラニル、ピロリジニル、ピロリル、ピラゾリル、チオフェニル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、フラザニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、フェニル、テトラヒドロピラニル、ピラニル、ピリジ

ニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル及びチオモルホリニルからなる群より選択される１つ以上の基により場合により置換されており、
R_a及びR_bが、独立して、－Ｈ、ハロ、アミノ、C_1～C_3アルキル又はC_1～C_3ハロアルキルである、請求項１記載の化合物。
【請求項３】
R^1が、フルオロ、C_1～C_3アルキル、C_1～C_3ヒドロキシアルキル及びC_1～C_3フルオロアルキルからなる群より選択される１つ以上により場合により置換されているシクロプロピル又はシクロブチルであり、
R^2及びR^3が、独立して、－Ｈ、－Ｆ、－Ｂｒ、－Ｃｌ、C_1～C_3アルキル又は－CF_3であり、
R^4が、フェニル、ピリジニル、チオフェニル、ピラゾリル、イミダゾリル、イソチアゾリル、チアゾリル、ピリミジニル、ピラジニル、オキサゾリル、イソキサゾリル、ピロリル、インドリル、ベンズイミダゾリル、アザインドリル、ピリダジニル、インドリニル、オキソインドリル（ｏｘｉｎｄｌｙｌ）又は１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－オニルであり、ここで、R^4が、ハロ、ヒドロキシル、C_1～C_3アルキル、C_1～C_3ハロアルキル、モノ（C_1～C_3）アルキルアミノ、ジ（C_1～C_3）アルキルアミノ、－NR_aR_b、－OR_a、－ＣＮ、－Ｃ（＝Ｏ）R_a、－Ｃ（＝Ｏ）OR_a、－ＯＣ（＝Ｏ）R_a、－ＯＣ（＝Ｏ）OR_a、－SR_a、ピラゾリル、イミダゾリル、イソチアゾリル、チアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル及びピロリルからなる群より選択される１つ以上の基により場合により置換されており、
R_a及びR_bが、独立して、－Ｈ、ハロ、アミノ、C_1～C_3アルキル又はC_1～C_3ハロアルキルである、請求項１記載の化合物。
【請求項４】
R^1が、シクロプロピル又はシクロブチルであり、ここで、R^1が、フルオロ、メチル、エチル、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル及びメチルアミノメチルからなる群より選択される１つ以上の基により場合により置換されている、請求項１記載の化合物。
【請求項５】
R^1が、シクロプロピル、フルオロシクロプロピル、ヒドロキシシクロプロピル、ヒドロキシメチルシクロプロピル、ジフルオロシクロプロピル、メチルアミノメチルシクロプロピル、シクロブチル、フルオロシクロブチル又はジフルオロシクロブチルであり、R^2及びR^3が、独立して、－Ｈ、メチル又はフルオロである、請求項１記載の化合物。
【請求項６】
R^4が、フルオロメチルフェニル、クロロメチルフェニル、ジメチルフェニル、アセトアミドメチルフェニル、ヒドロキシメチルフェニル、ヒドロキシプロパニルメチルフェニル、メチルプロペニルフェニル、メチルピリジニルエチニルフェニル、メチルピロリルフェニル、メチルチアゾリルフェニル、イミダゾリルメチルフェニル、シアノメチルフェニル、メチルピラゾリルフェニル、エチニルメチルフェニル、メチルピリジニル、フルオロメチルメチルアミノフェニル、ジメチルピリジニル、フルオロメチルピリジニル、フルオロメチルメチルピリジニル、シアノピリジニル、トリフルオロメチルメチルピリジニル、ヒドロキシメチルピリジニル、ヒドロキシメチルメチルピリジニル、ヒドロキシエチルメチルピリジニル、クロロメチルピリジニル、アミノピリジニル、アセチルメチルピリジニル、アミノジメチルピリジニル、ヒドロキシエチルメチルピリジニル、メチルインドリル、トリメチルシリルエトキシメチルインドリル、アセチルメチルインドリニル、メチルピリミジニル、ジメチルピリミジニル、トリフルオロメチルピリミジニル、ピラゾリル、メチルチアゾリル、メチルオキソインドリニル、ピロロピリジニル、メチルピロロピリジニル、メチルテトラヒドロピラニル、メチルピラゾリル、メチルオキソジヒドロビベンゾチアゾリル、ピラゾロピリジニル、オキソジヒドロピロロピリジニル、メチルイソチアゾリル、クロロメチルイソチアゾリル、ジメチルイソチアゾリル又はフルオロメチルインドリ

ルである、請求項１記載の化合物。
【請求項７】
R^4が、フルオロメチルフェニル、クロロメチルフェニル、ビメチルフェニル、アセトアミドメチルフェニル、ヒドロキシメチルフェニル、メチルプロペニルフェニル、エチニルメチルフェニル、フルオロメチルメチルアミノフェニル、メチルピロリルフェニル、メチルチアゾリルフェニル、シアノメチルフェニル、イミダゾリルメチルフェニル、メチルピリジニル、クロロメチルピリジニル、フルオロメチルピリジニル、フルオロメチルメチルピリジニル、ビメチルピリジニル、アミノピリジニル、アミノジメチルピリジニル、メトキシピリジニル、アセチルメチルピリジニル、ヒドロキシメチルピリジニル、ヒドロキシメチルメチルピリジニル、ヒドロキシエチルメチルピリジニル、シアノピリジニル、トリフルオロメチルピリジニル、メチルチオフェニル、メチルインドリニル、メチルピリミジニル、ジメチルピリミジニル、ピラゾリル、メチルピラゾリル、メチルインドリニル、メチルオキソインドリニル、ピロロピリジニル、メチルピロロピリジニル、メチルピロリル、ピラゾロピリジニル、ジヒドロピロロピリジニル、メチルイソチアゾリル、ジメチルイソチアゾリル、メチルインダゾリル又はメチルビベンゾチアゾリルである、請求項１記載の化合物。
【請求項８】
R^4が、フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、インドリニル、ピラゾリル、チアゾリル、オキソインドリニル、ピロロピリジニル、ピラゾリル、ピラゾロピリジニル、オキソジヒドロピロロピリジニル、チオフェニル及びイソチアゾリルからなる群より選択され、ここで、R^4が、ハロ、アルキル、アルキニル、ヒドロキシアルキル、アミノ、シアノ、アセチル、ヒドロキシ及びハロアルキルからなる群より選択される１つ以上の基により場合により置換されている、請求項１記載の化合物。
【請求項９】
R^4が、下記：

【化３２】



からなる群より選択される、請求項１記載の化合物。

【請求項１０】

Ｒ[1]が、非置換シクロプロピルである、請求項１記載の化合物。

【請求項１１】

該化合物が、下記：

Ｎ－（６－（４－メチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパンカルボキサミド；

Ｎ－（６－（５－アセトアミド－２－メチルフェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパンカルボキサミド；

Ｎ－（６－（６－アミノピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパンカルボキサミド；

Ｎ－（６－（２－フルオロ－６－メチルフェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパンカルボキサミド；

Ｎ－（６－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパンカルボキサミド；

Ｎ－（６－（３－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパンカルボキサミド；

Ｎ－（６－（１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－５－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパンカルボキサミド；

Ｎ－（６－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパンカルボキサミド；
Ｎ－（６－（２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパンカルボキサミド；
Ｎ－（６－（６－フルオロ－５－メチル－１Ｈ－インドール－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパンカルボキサミド；及び
Ｎ－（６－（５－フルオロ－４－メチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパンカルボキサミド
からなる群より選択される、請求項１０記載の化合物。
【請求項１２】
Ｒ^{1}が、フルオロシクロプロピルである、請求項１記載の化合物。
【請求項１３】
該化合物が、下記：
２－フルオロ－Ｎ－（６－（２－フルオロ－６－メチルフェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
Ｎ－（６－（２－クロロ－６－メチルフェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド；
Ｎ－（６－（２，６－ジメチルフェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（４－メチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（５－フルオロ－４－メチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（２－メチル－５－（プロパ－１－エン－２－イル）フェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
Ｎ－（６－（２－クロロ－４－メチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド；
Ｎ－（６－（２，４－ジメチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（５－ヒドロキシ－２－メチルフェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（５－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）－２－メチルフェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（３－ヒドロキシ－２－メチルフェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
Ｎ－（６－（６－アミノ－２，４－ジメチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（５－メチルインドリン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（２－フルオロ－６－メチルフェニル）チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
Ｎ－（６－（１－アセチル－５－メチルインドリン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（２－フルオロ－６－メチル－３－（メチルアミノ）フェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（４－メトキシピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（３－メチルチオフェン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
３－（２－（２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド）ベンゾ［ｄ］チアゾ－

ル－６－イル）－４－メチルピリジン　１－オキシド；
（２－（２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド）ベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル）ボロン酸；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（４－メチルピリミジン－５－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
Ｎ－（６－（６－アセチル－４－メチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド；
Ｎ－（６－（４，６－ジメチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド；
Ｎ－（６－（６－クロロ－４－メチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（４－メチル－６－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（４－（ヒドロキシメチル）ピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（６－（ヒドロキシメチル）－４－メチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（６－（１－ヒドロキシエチル）－４－メチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（４－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
Ｎ－（６－（１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（２－メチル－５－（ピリジン－２－イルエチニル）フェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（２－メチル－５－（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）フェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（５－メチル－１Ｈ－インドール－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（５－（ヒドロキシメチル）－４－メチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（４－フルオロ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（４－フルオロ－６－（２－フルオロ－６－メチルフェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（５－メチルチアゾール－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
Ｎ－（６－（４，６－ジメチルピリミジン－５－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（７－メチル－２－オキソインドリン－６－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
Ｎ－（６－（５－エチニル－２－メチルフェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド；
Ｎ－（６－（４－クロロピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド；
Ｎ－（６－（４－シアノピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（２－フルオロ－４－メチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（４－（トリフルオロメチル）ピリミジン－５－イル）ベンゾ

［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（２－メチル－５－（１Ｈ－ピロール－３－イル）フェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（２－メチル－５－（チアゾール－２－イル）フェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
Ｎ－（６－（５－シアノ－２－メチルフェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（４－メチル－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（４－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（２－メチル－５－（１Ｈ－ピロール－２－イル）フェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（２－メチル－５－（１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（５－メチル－２－オキソインドリン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（４－メチル－２－オキソ－２，３－ジヒドロ－［５，６’－ビベンゾ［ｄ］チアゾール］－２’－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
Ｎ－（６－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（３－メチルイソチアゾール－５－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
Ｎ－（６－（４－クロロ－３－メチルイソチアゾール－５－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（７－メチル－１Ｈ－インダゾール－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（７－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
Ｎ－（６－（３，４－ジメチルイソチアゾール－５－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド；
Ｎ－（６－（５－（１Ｈ－イミダゾール－２－イル）－２－メチルフェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６’－メチル－［６，７’－ビベンゾ［ｄ］チアゾール］－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（６－（フルオロメチル）－４－メチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（６－フルオロ－５－メチル－１Ｈ－インドール－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（５－フルオロ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（６－フルオロ－４－メチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（４－メチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（４－メチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（４－メチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；

２－フルオロ－Ｎ－（６－（２－メチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（３－メチルピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（３－メチルピリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
Ｎ－（６－（４－エチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（４－ビニルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
Ｎ－（６－（４－エチニルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド；
Ｎ－（６－（４－ブロモピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（４－（トリフルオロメトキシ）ピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
Ｎ－（６－（４－（ジフルオロメチル）ピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド；
Ｎ－（６－（５－クロロ－４－メチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド；
Ｎ－（６－（４，５－ジメチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（６－フルオロ－５－メチルインドリン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（ｏ－トリル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
Ｎ－（６－（２－エチルフェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（２－ビニルフェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
Ｎ－（６－（２－エチニルフェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド；
Ｎ－（６－（２－ブロモフェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（２－メトキシフェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（２－（トリフルオロメトキシ）フェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（２－（トリフルオロメチル）フェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
Ｎ－（６－（２－（ジフルオロメチル）フェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（２－（ヒドロキシメチル）フェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（３－フルオロ－２－メチルフェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
Ｎ－（６－（３－クロロ－２－メチルフェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド；
Ｎ－（６－（２，３－ジメチルフェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド；

Ｎ－（４－クロロ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（４－メチルピリジン－３－イル）－４－（トリフルオロメチル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（４－メトキシ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（４－メチル－６－（４－メチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
Ｎ－（５－クロロ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（４－メチルピリジン－３－イル）－５－（トリフルオロメチル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（５－メトキシ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（５－メチル－６－（４－メチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
Ｎ－（６－（１Ｈ－イミダゾール－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
Ｎ－（６－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（３－メチルピラジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（４－メチルオキサゾール－５－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（３－メチル－１Ｈ－ピロール－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
Ｎ－（６－（１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（５－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
Ｎ－（６－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（５－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（４－メチルピリダジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（５－メチルピリダジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；及び
２－フルオロ－Ｎ－（６－（５－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド
からなる群より選択される、請求項１２記載の化合物。

【請求項１４】

R^1が、ヒドロキシメチルシクロプロピルである、請求項１記載の化合物。

【請求項１５】

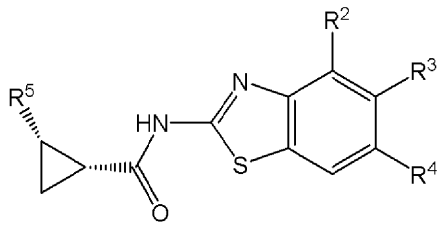
該化合物が、下記：

２－（ヒドロキシメチル）－Ｎ－（６－（４－メチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－（ヒドロキシメチル）－Ｎ－（６－（５－メチル－１Ｈ－インドール－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
Ｎ－（６－（２－フルオロ－６－メチルフェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－（ヒドロキシメチル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
Ｎ－（６－（２－フルオロ－６－メチルフェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－（ヒドロキシメチル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
Ｎ－（６－（２－フルオロ－６－メチルフェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－（ヒドロキシメチル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
Ｎ－（６－（５－フルオロ－４－メチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－（ヒドロキシメチル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；及び
Ｎ－（６－（６－フルオロ－５－メチル－１Ｈ－インドール－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－（ヒドロキシメチル）　シクロプロパン－１－カルボキサミド
からなる群より選択される、請求項１４記載の化合物。
【請求項１６】
Ｒ^{1}が、ヒドロキシシクロプロピル又はジフルオロシクロプロピルである、請求項１記載の化合物。
【請求項１７】
該化合物が、下記：
２－ヒドロキシ－Ｎ－（６－（４－メチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－ヒドロキシ－Ｎ－（６－（４－メチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
２，２－ジフルオロ－Ｎ－（６－（４－メチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
２，２－ジフルオロ－Ｎ－（６－（２－フルオロ－６－メチルフェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
２，２－ジフルオロ－Ｎ－（６－（５－フルオロ－４－メチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
Ｎ－（６－（５－フルオロ－４－メチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－（（メチルアミノ）メチル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；及び
Ｎ－（６－（２－フルオロ－６－メチルフェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－（（メチルアミノ）メチル）シクロプロパン－１－カルボキサミド
からなる群より選択される、請求項１６記載の化合物。
【請求項１８】
Ｒ^{1}が、非置換シクロブチルである、請求項１記載の化合物。
【請求項１９】
該化合物が、下記：
Ｎ－（６－（２－フルオロ－６－メチルフェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロブタンカルボキサミド；
Ｎ－（６－（４－メチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロブタンカルボキサミド；及び
Ｎ－（６－（５－フルオロ－４－メチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロブタンカルボキサミド
からなる群より選択される、請求項１８記載の化合物。
【請求項２０】
Ｒ^{1}が、フルオロシクロブチルである、請求項１記載の化合物。

【請求項２１】
該化合物が、下記：
３－フルオロ－Ｎ－（６－（４－メチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロブタン－１－カルボキサミド；
３－フルオロ－Ｎ－（６－（４－メチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロブタン－１－カルボキサミド；
３－フルオロ－Ｎ－（６－（２－フルオロ－６－メチルフェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロブタン－１－カルボキサミド；
３－フルオロ－Ｎ－（６－（２－フルオロ－６－メチルフェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロブタン－１－カルボキサミド；
３－フルオロ－Ｎ－（６－（５－フルオロ－４－メチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロブタン－１－カルボキサミド；
３，３－ジフルオロ－Ｎ－（６－（４－メチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロブタン－１－カルボキサミド；
３，３－ジフルオロ－Ｎ－（６－（２－フルオロ－６－メチルフェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロブタン－１－カルボキサミド；及び
３，３－ジフルオロ－Ｎ－（６－（５－フルオロ－４－メチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロブタン－１－カルボキサミド
からなる群より選択される、請求項２０記載の化合物。

【請求項２２】
該化合物が、下記：
（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（６－（２－フルオロ－６－メチルフェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（６－（４－メチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
Ｎ－（６－（４－メチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパンカルボキサミド；及び
（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（６－（５－フルオロ－４－メチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド
からなる群より選択される、請求項１記載の化合物。

【請求項２３】
該化合物が、式（ＩＩ）：
【化３３】



(II),

［式中、Ｒ^{5}が、ハロ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$ヒドロキシアルキル及びＣ$_{1}$～Ｃ$_{3}$ハロアルキルからなる群より選択される］
で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩である、請求項１記載の化合物。

【請求項２４】
Ｒ^{4}が、フルオロメチルフェニル、クロロメチルフェニル、ビメチルフェニル、アセトアミドメチルフェニル、ヒドロキシメチルフェニル、メチルプロペニルフェニル、エチニルメチルフェニル、フルオロメチルメチルアミノフェニル、メチルピロリルフェニル、メチルチアゾリルフェニル、シアノメチルフェニル、イミダゾリルメチルフェニル、メチルピリジニル、クロロメチルピリジニル、フルオロメチルピリジニル、フルオロメチルメチ

ルピリジニル、ビメチルピリジニル、アミノピリジニル、アミノジメチルピリジニル、メトキシピリジニル、アセチルメチルピリジニル、ヒドロキシメチルピリジニル、ヒドロキシメチルメチルピリジニル、ヒドロキシエチルメチルピリジニル、シアノピリジニル、トリフルオロメチルピリジニル、メチルチオフェニル、メチルインドリニル、メチルピリミジニル、ジメチルピリミジニル、ピラゾリル、メチルピラゾリル、メチルインドリニル、メチルオキソインドリニル、ピロロピリジニル、メチルピロロピリジニル、メチルピロリル、ピラゾロピリジニル、ジヒドロピロロピリジニル、メチルイソチアゾリル、ジメチルイソチアゾリル、メチルインダゾリル又はメチルビベンゾチアゾリルである、請求項２３記載の化合物。

【請求項２５】

該化合物が、下記：

（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（６－（２－フルオロ－６－メチルフェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；

（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（６－（２－クロロ－６－メチルフェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド；

（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（６－（２，６－ジメチルフェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド；

（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（６－（４－メチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；

（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（６－（５－フルオロ－４－メチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；

（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（６－（２－メチル－５－（プロパ－１－エン－２－イル）フェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；

（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（６－（２－クロロ－４－メチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド；

（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（６－（２，４－ジメチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド；

（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（６－（５－ヒドロキシ－２－メチルフェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；

（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（６－（５－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）－２－メチルフェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；

（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（６－（３－ヒドロキシ－２－メチルフェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；

（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（６－（６－アミノ－２，４－ジメチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド；

（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（６－（５－メチルインドリン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；

（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（６－（２－フルオロ－６－メチルフェニル）チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；

（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（６－（１－アセチル－５－メチルインドリン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド；

（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（６－（２－フルオロ－６－メチル－３－（メチルアミノ）フェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；

（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（６－（４－メトキシピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；

（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（６－（３－メチルチオフェン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；

３－（２－（（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド）ベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル）－４－メチルピリジン　１－オキシド；
（２－（（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド）ベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル）ボロン酸；
（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（６－（４－メチルピリミジン－５－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（６－（６－アセチル－４－メチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド；
（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（６－（４，６－ジメチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド；
（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（６－（６－クロロ－４－メチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド；
（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（６－（４－メチル－６－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（６－（４－（ヒドロキシメチル）ピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（６－（６－（ヒドロキシメチル）－４－メチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（６－（６－（１－ヒドロキシエチル）－４－メチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（６－（４－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（６－（１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド；
（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（６－（２－メチル－５－（ピリジン－２－イルエチニル）フェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（６－（２－メチル－５－（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）フェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（６－（５－メチル－１Ｈ－インドール－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（６－（５－（ヒドロキシメチル）－４－メチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（４－フルオロ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（４－フルオロ－６－（２－フルオロ－６－メチルフェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（６－（５－メチルチアゾール－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（６－（４，６－ジメチルピリミジン－５－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド；
（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（６－（７－メチル－２－オキソインドリン－６－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（６－（５－エチニル－２－メチルフェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド；

（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（６－（４－クロロピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド；
（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（６－（４－シアノピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド；
（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（６－（２－フルオロ－４－メチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（６－（４－（トリフルオロメチル）ピリミジン－５－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（６－（２－メチル－５－（１Ｈ－ピロール－３－イル）フェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（６－（２－メチル－５－（チアゾール－２－イル）フェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（６－（５－シアノ－２－メチルフェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド；
（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（６－（４－メチル－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（６－（４－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（６－（２－メチル－５－（１Ｈ－ピロール－２－イル）フェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（６－（２－メチル－５－（１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（６－（５－メチル－２－オキソインドリン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（４－メチル－２－オキソ－２，３－ジヒドロ－［５，６’－ビベンゾ［ｄ］チアゾール］－２’－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（６－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド；
（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（６－（３－メチルイソチアゾール－５－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（６－（４－クロロ－３－メチルイソチアゾール－５－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド；
（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（６－（７－メチル－１Ｈ－インダゾール－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（６－（７－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（６－（３，４－ジメチルイソチアゾール－５－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド；
（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（６－（５－（１Ｈ－イミダゾール－２－イル）－２－メチルフェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド；
（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（６’－メチル－［６，７’－ビベンゾ［ｄ］チアゾール］－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（６－（６－（フルオロメチル）－４－メチルピリ

ジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（６－（６－フルオロ－５－メチル－１Ｈ－インドール－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（５－フルオロ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；及び
（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（６－（６－フルオロ－４－メチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド
からなる群より選択される、請求項２３記載の化合物。

【請求項２６】
該塩が、塩酸塩、ギ酸塩又はトリフルオロ酢酸塩である、請求項１～２５のいずれか一項記載の化合物。

【請求項２７】
治療上有効量の請求項１～２５のいずれか一項記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩と、薬学的に許容し得る担体とを含む、
医薬組成物。

【請求項２８】
さらに、神経変性疾患を処置するのに有用な１つ以上の有効成分を含む、請求項２７記載の医薬組成物。

【請求項２９】
対象における神経変性疾患を処置するための方法であって、
それを必要とする対象に、治療上有効量の請求項１～２５のいずれか一項記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩を投与することを含む、
方法。

【請求項３０】
神経変性疾患が、α－シヌクレイノパシー、パーキンソン病、レビー小体を伴う認知症、多系統萎縮症（ＭＳＡ）、アルツハイマー病又は筋萎縮性側索硬化症（ＡＬＳ）である、請求項２９記載の方法。

【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
技術分野
本開示は、一般的には、酵素阻害活性を有する化合物、該化合物を含む医薬組成物及び疾患を治療するために該化合物の使用する方法に関する。

【０００２】
本願は、２０１７年１０月２日に出願された米国仮出願第６２／５６６，６４９号、２０１８年５月４日に出願された同第６２／６６６，８００号及び２０１８年７月１１日に出願された同第６２／６９６，４３２号の利益及び優先権を主張する。この段落で特定された出願の開示全体は、参照により本明細書に組み入れられる。

【０００３】
背景技術
α－シヌクレインは、β－及びγ－シヌクレイン並びにシノレチンを含むタンパク質の大きなファミリーの一部である。α－シヌクレインは、シナプスに関連した正常な状態で発現し、神経可塑性、学習及び記憶に役割を果たすと考えられている。いくつかの研究では、α－シヌクレインがパーキンソン病の病因において中心的な役割を果たしていることが示唆されている。タンパク質のミスフォールディング及び凝集を増加させるα－シヌクレインタンパク質の分子変化は、疾患の病因において直接的な役割を有する。α－シヌクレインの凝集は、パーキンソン病及びα－シヌクレイノパシーの病理学的特徴であるレビー小体及び好中球の形成に関与する。チロシンキナーゼｃ－ａｂｌの活性化は、α－シヌ

クレイン誘発性神経変性に関与する。

【０００４】

チロシンキナーゼｃ－ａｂｌは、成長、生存及びストレス応答含む広範な細胞プロセスに関与する、厳密にレギュレーションされた非レセプタータンパク質チロシンキナーゼであり（Nat Rev Mol Cell Biol, 2004, 5:33-44）、ｃ－ａｂｌは、いくつかの細胞プロセスのレギュレーションに関与し、神経発生を制御することにより中枢神経系の発達に関与している。さらに最近では、種々の実験モデル系からの証拠の増加により、ｃ－ａｂｌが、神経変性疾患、例えば、アルツハイマー病、パーキンソン病、ニーマンピック型Ｃ型疾患及びタウオパシーにおいて活性化されることも明らかになっている（Human Molecular Genetics, 2014, Vol. 23, No.11）。

【０００５】

ストレスシグナル伝達非レセプター型チロシンキナーゼｃ－ａｂｌは、チロシンリン酸化を介して、パーキンを散発性パーキンソン病と結びつける。ｃ－ａｂｌによるパーキンのチロシンリン酸化は、散発性パーキンソン病においてパーキン機能の喪失及び疾患進行をもたらす主要な翻訳後修飾である。ｃ－ａｂｌの阻害により、パーキンソン病の進行を阻止するための新たな治療機会が提供される（The Journal of Neuroscience, 2011, 31(1):157-163）。筋萎縮性側索硬化症（ＡＬＳ）は、運動ニューロンの進行性死を特徴とする致死的な神経変性疾患である。低分子干渉ＲＮＡ（ｓｉＲＮＡ）によるｃ－ａｂｌのノックダウンによっても、ＡＬＳ運動ニューロン変性が救済された（Imamura et al., Sci. Transl. Med. 9, 2017）。多系統萎縮症（ＭＳＡ）は、現在の処置法がなく、稀で急速進行性の神経変性疾患である。ＭＳＡでは、黒質、線条体、オリーブ橋小脳構造及び脊髄のニューロン及びオリゴデンドロサイトにα－シヌクレインが蓄積する（J Neural Transm Vienna Austria 1996. 2016;123(6)）。

【０００６】

チロシンキナーゼ阻害剤であるニロチニブの投与により、トランスジェニックモデル及びレンチウイルス遺伝子導入モデルにおいて、ｃ－ａｂｌ活性が低下し、α－シヌクレインのオートファジークリアランスが改善される。マウス前脳におけるｃ－ａｂｌの活性化により、海馬及び線条体における神経変性が誘発される。したがって、リン酸化を介したｃ－ａｂｌ活性の向上は、パーキンソン病及び他の神経変性疾患で検出されるα－シヌクレイン病態と関連している場合がある（Hum Mol Genet. 2013 Aug 15）。

【０００７】

ｃ－ａｂｌは、α－シヌクレイノパチー、パーキンソン病、アルツハイマー病、ＡＬＳ、レビー小体を伴う認知症及びＭＳＡについての可能性のある治療ターゲットである。

【０００８】

ＷＯ第２０１０／００８８４７号には、ガンを処置するための、アミド含有部分、例えば、アセトアミドで置換されているヘテロ二環式コア、例えば、ベンゾチアゾールを有する化合物が記載されている。

【０００９】

発明の開示

技術的課題

本開示の１つの目的は、ｃ－ａｂｌキナーゼ阻害活性を有する化合物、該化合物を含む組成物及び神経変性疾患を治療し又は予防するのに有効な薬剤として該化合物を含む医薬組成物並びにその医療的使用を提供することである。本開示の別の目的は、神経変性疾患を治療し又は改善するための方法であって、処置を必要とする対象に、本開示のｃ－ａｂｌキナーゼ阻害活性を有する化合物を投与することを含む方法、神経変性障害の改善又は治療を提供することである。

【００１０】

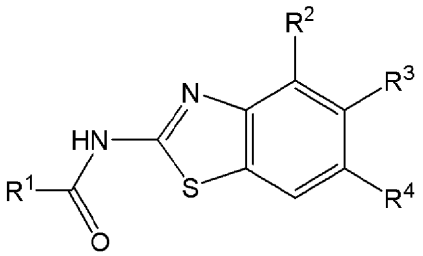
課題の解決手段

概要

本開示は、ｃ－ａｂｌキナーゼ阻害活性を有する化合物、該化合物を含む組成物及び神

経変性疾患を処置するのに有用な方法を提供する。実施態様において、該化合物は、式（Ｉ）：

【化１】



(I)

［式中、

Ｒ^{1}は、シクロプロピル、シクロブチル又は３もしくは４員のヘテロシクリルであり、ここで、Ｒ^{1}は、ハロ、アルキル、ヒドロキシアルキル及びハロアルキルからなる群より選択される１つ以上の基により場合により置換されており、

Ｒ^{2}及びＲ^{3}は、独立して、－Ｈ、ハロ、アルキル、アルコキシ、－ＣＦ$_{3}$又は－ＯＣＦ$_{3}$であり、

Ｒ^{4}は、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル又はヘテロアルキルであり、ここで、Ｒ^{4}は、ハロ、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、トリメチルシリルエトキシメチル、－ＮＯ$_{2}$、－ＮＲ$_{a}$Ｒ$_{b}$、－ＮＲ$_{a}$Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$_{b}$、－ＮＲ$_{a}$Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ$_{a}$Ｒ$_{b}$、－ＮＲ$_{a}$Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ$_{b}$、－ＯＲ$_{a}$、－ＣＮ、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$_{a}$、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ$_{a}$、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ$_{a}$Ｒ$_{b}$、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｒ$_{a}$、－ＯＣ（＝Ｏ）ＯＲ$_{a}$、－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＲ$_{a}$Ｒ$_{b}$、－ＳＲ$_{a}$、アゼチジニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、フラニル、ピロリジニル、ピロリル、ピラゾリル、チオフェニル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、フラザニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、フェニル、テトラヒドロピラニル、ピラニル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル及びチオモルホリニルからなる群より選択される１つ以上の基により場合により置換されており、

Ｒ$_{a}$及びＲ$_{b}$は、独立して、－Ｈ、ハロ、アミノ、アルキル又はハロアルキルである］で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩である。

【００１１】

別の実施態様では、本開示は、治療上有効量の本明細書に記載された化合物と、薬学的に許容し得る担体とを含む、医薬組成物を提供する。

【００１２】

さらに別の実施態様では、本開示は、神経変性疾患を防止し又は治療する方法であって、それを必要とする対象に、治療上有効量の１種以上の本明細書に記載された化合物を投与することを含む、方法を提供する。

【００１３】

詳細な説明

下記説明は、本質的には例示のみであり、本開示、適用又は使用を制限することを意図するものではない。

【００１４】

定義

本開示で使用される一般的な用語は、明確性のために本明細書で定義される。

【００１５】

本明細書において、「置換基」、「ラジカル（ｒａｄｉｃａｌ）」、「基（ｇｒｏｕｐ）」、「部分」及び「フラグメント（ｆｒａｇｍｅｎｔ）」という用語は、互換的に使用される。

【００１６】
本明細書で使用する場合、「アルケニル」という用語は、少なくとも１つの不飽和部位、すなわち、炭素－炭素ｓｐ２二重結合を有する直鎖又は分枝鎖炭化水素基を指す。実施態様において、アルケニルは、２～１２個の炭素原子を有する。一部の実施態様では、アルケニルは、C_2～C_{10}アルケニル基又はC_2～C_6アルケニル基である。アルケニル基の例は、エチレン又はビニル（－ＣＨ－ＣＨ$_2$）、アリル（－ＣＨ$_2$ＣＨ－ＣＨ$_2$）、シクロペンテニル（－C_5H_7）及び５－ヘキセニル（－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ－ＣＨ$_2$）を含むが、これらに限定されない。
【００１７】
本明細書で使用される場合、「アルコキシ」という用語は、ＲＯ－（式中、Ｒは、アルキルである）である。アルコキシ基の非限定的な例は、メトキシ、エトキシ及びプロポキシを含む。
【００１８】
本明細書で使用する場合、「アルコキシアルキル」という用語は、アルコキシ基により置換されているアルキル部分を指す。アルコキシアルキル基の例は、メトキシメチル、メトキシエチル、メトキシプロピル及びエトキシエチルを含む。
【００１９】
本明細書で使用する場合、「アルコキシカルボニル」という用語は、ＲＯＣ（Ｏ）－（式中、Ｒは、本明細書で定義されたアルキル基である）である。種々の実施態様では、Ｒは、C_1～C_{10}アルキル基又はC_1～C_6アルキル基である。
【００２０】
本明細書で使用する場合、「アルキル」という用語は、直鎖又は分岐鎖ヒドロカルボニル基を指す。実施態様において、アルキルは、１～１２個の炭素原子を有する。一部の実施態様では、アルキルは、C_1～C_{10}アルキル基又はC_1～C_6アルキル基である。アルキル基の例は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ｔ－ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル及びデシルを含むが、これらに限定されない。「低級アルキル」は、１～４個の炭素原子を有するアルキルを意味する。
【００２１】
本明細書で使用する場合、「C_1～C_6」という用語が使用される場合、それは、炭素原子数個が、１～６個であることを意味する。例えば、C_1～C_6アルキルは、炭素数が１～６の任意の整数であるアルキルを意味する。
【００２２】
本明細書で使用する場合、「アルキルアミノ」という用語は、１つ以上のアルキル基により置換されているアミノ基を指す。「Ｎ－（アルキル）アミノ」は、ＲＮＨ－であり、「Ｎ，Ｎ－（アルキル）$_2$アミノ」は、R_2N－である。ここで、Ｒ基は、本明細書で定義されたアルキルであり、同じか又は異なる。種々の実施態様では、Ｒは、C_1～C_{10}アルキル基又はC_1～C_6アルキル基である。アルキルアミノ基の例は、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ブチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ及びメチルエチルアミノを含む。
【００２３】
本明細書で使用する場合、「アルキルアミノアルキル」という用語は、アルキルアミノ基により置換されているアルキル部分を指す。ここで、アルキルアミノは、本明細書で定義されたとおりである。アルキルアミノアルキル基の例には、メチルアミノメチル及びエチルアミノメチルを含む。
【００２４】
本明細書で使用する場合、「アルキニル」という用語は、少なくとも１つの不飽和部位、すなわち、炭素－炭素ｓｐ三重結合を有する直鎖又は分枝鎖炭素鎖基を指す。実施態様において、アルキニルは、２～１２個の炭素原子を有する。一部の実施態様では、アルキニルは、C_2～C_{10}アルキニル基又はC_2～C_6アルキニル基である。アルキニル基の

例は、アセチレン（－Ｃ≡ＣＨ）及びプロパルギル（－ＣＨ$_2$Ｃ≡ＣＨ）を含む。

【００２５】

本明細書で使用する場合、「アリール」という用語は、各環において最多で７個の原子の任意の単環式又は二環式炭素環を指し、ここで、少なくとも１つの環は、芳香族又は５員もしくは６員のシクロアルキル基と縮合している炭素環式芳香族基を含む５～１４個の炭素原子の芳香環系である。アリール基の代表例は、フェニル、トリル、キシリル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、アントラセニル、フルオレニル、インデニル、アズレニル及びインダニルを含むが、これらに限定されない。炭素環式芳香族基は、非置換であることができ又は場合により置換されていることができる。

【００２６】

本明細書で使用する場合、「シクロアルキル」という用語は、少なくとも１つの飽和又は部分不飽和環構造を含有し、環炭素を介して結合しているヒドロカルビル基である。種々の実施態様では、それは、飽和又は部分不飽和Ｃ$_3$～Ｃ$_{12}$環状部分を指し、その例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘプチル及びシクロオクチルを含む。「シクロアルキルオキシ」は、ＲＯ－（式中、Ｒは、シクロアルキルである）である。

【００２７】

本明細書で使用する場合、「ハロゲン」及び「ハロ」という用語は、クロロ（－Ｃｌ）、ブロモ（－Ｂｒ）、フルオロ（－Ｆ）又はヨード（－Ｉ）を指す。「ハロアルコキシ」は、１つ以上のハロ基により置換されているアルコキシ基を指す。ハロアルコキシ基の例は、－ＯＣＦ$_3$、－ＯＣＨＦ$_2$及び－ＯＣＨ$_2$Ｆを含むが、これらに限定されない。「ハロアルコキシアルキル」は、ハロアルコキシ基により置換されているアルキル部分を指し、ここで、ハロアルコキシは、本明細書で定義されたとおりである。ハロアルコキシアルキル基の例は、トリフルオロメトキシメチル、トリフルオロエトキシメチル及びトリフルオロメトキシエチルを含む。「ハロアルキル」は、１つ以上のハロ基により置換されているアルキル部分を指す。ハロアルキル基の例は、－ＣＦ$_3$及び－ＣＨＦ$_2$を含む。

【００２８】

本明細書で使用する場合、「ヘテロアルキル」という用語は、鎖中に２～１４個の炭素（一部の実施態様では、２～１０個の炭素）を有する直鎖又は分岐鎖アルキル基を指し、同炭素のうちの１つ以上は、Ｓ、Ｏ、Ｐ及びＮから選択されるヘテロ原子により置換されている。例示的なヘテロアルキルは、アルキルエーテル、第二級及び第三級アルキルアミン、アミド、アルキルスルフィド等を含む。

【００２９】

本明細書で使用する場合、「ヘテロシクリル」という用語は、以下で定義されたヘテロアリールを含み、２～１４コの環炭素原子、環炭素原子に加えて、Ｐ、Ｎ、Ｏ及びＳから選択される１～４個のヘテロ原子の飽和又は部分的不飽和単環式、二環式又は三環式基を含む。種々の実施態様では、ヘテロ環基は、炭素を介して又はヘテロ原子を介して他の部分に結合しており、炭素又はヘテロ原子において場合により置換されている。ヘテロシクリルの例は、アゼチジニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾフラザニル、ベンゾピラゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチオフェニル、ベンゾキサゾリル、カルバゾリル、カルボリニル、シノリニル、フラニル、イミダゾリル、インドリニル、インドリル、インドラジニル、インダゾリル、イソベンゾフラニル、イソインドリル、イソキノリル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、ナフタピリジニル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、オキサゾリン、イソキサゾリン、オキセタニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドピリジニル、ピリダジニル、ピリジル、ピリミジル、ピロリル、キナゾリニル、キノリル、キノキサリニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラゾリル、テトラゾロピリジル、チアジアゾリル、チアゾリル、チアニル、トリアゾリル、アゼチジニル、１，４－ジオキサニル、ヘキサヒドロアゼピニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピリジン－２－オニル、ピロリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジヒドロベンゾイミ

ダゾリル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾチオフェニル、ジヒドロベンゾキサゾリル、ジヒドロフラニル、ジヒドロイミダゾリル、ジヒドロインドリル、ジヒドロイソオキサゾリル、ジヒドロイソチアゾリル、ジヒドロオキサジアゾリル、ジヒドロオキサゾリル、ジヒドロピラジニル、ジヒドロピラゾリル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロピリミジニル、ジヒドロピロリル、ジヒドロキノリニル、ジヒドロテトラゾリル、ジヒドロチアジアゾリル、ジヒドロチアゾリル、ジヒドロチエニル、ジヒドロトリアゾリル、ジヒドロアゼチジニル、メチレンジオキシベンゾリル、テトラヒドロフラニル及びテトラヒドロチエニル並びにそれらのＮ－オキシドを含む。「ヘテロシクリルオキシ」は、ＲＯ－（式中、Ｒは、ヘテロシクリルである）である。「ヘテロシクリルチオ」は、ＲＳ－（式中、Ｒは、ヘテロシクリルである）である。

【００３０】

本明細書で使用する場合、「３又は４員のヘテロシクリル」という用語は、３又は４個の環原子を有する単環を指し、ここで、少なくとも１つの環原子は、Ｎ、Ｏ及びＳからなる群より選択されるヘテロ原子である。３員又は４員のヘテロシクリルの非限定的な例は、アジリジニル、２Ｈ－アジリニル、オキシラニル、チイラニル、アゼチジニル、２，３－ジヒドロアゼチル、アゼチル、１，３－ジアゼチジニル、オキセタニル、２Ｈ－オキセチル、チエタニル及び２Ｈ－チエチルを含む。

【００３１】

本明細書で使用する場合、「ヘテロアリール」という用語は、各環中に最多で７個の原子を有する単環式、二環式又は三環式環を指し、ここで、少なくとも１つの環は芳香族であり、各環中にＮ、Ｏ及びＳからなる群より選択される１～４個のヘテロ原子を含有する。ヘテロアリールの非限定的な例は、ピリジル、チエニル、フラニル、ピリミジル、イミダゾリル、ピラニル、ピラゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、ピロリル、ピリダジニル、ピラジニル、キノリニル、イソキノリニル、ベンゾフラニル、ジベンゾフラニル、ジベンゾチオフェニル、ベンゾチエニル、インドリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンズイミダゾリル、イソインドリル、ベンゾトリアゾリル、プリニル、チアナフテニル及びピラジニルを含む。ヘテロアリールの結合は、芳香環を介して又はヘテロアリールが二環式もしくは三環式であり、環の１つが芳香族でないかもしくはヘテロ原子を含まない場合、非芳香環もしくはヘテロ原子を含有しない環を介して起こることができる。また、「ヘテロアリール」は、任意の窒素含有ヘテロアリールのＮ－オキシド誘導体を含むとも理解される。「ヘテロアリールオキシ」はＲＯ－（式中、Ｒは、ヘテロアリールである）である。

【００３２】

本明細書で使用する場合、「ヒドロキシアルコキシ」という用語は、ヒドロキシル基（－ＯＨ）により置換されているアルコキシ基を指し、ここで、アルコキシは、本明細書で定義されたとおりである。ヒドロキシアルコキシの例は、ヒドロキシエトキシである。

【００３３】

本明細書で使用する場合、「ヒドロキシアルキル」という用語は、少なくとも１つのヒドロキシ基により置換されている直鎖又は分岐鎖で一価のＣ$_1$～Ｃ$_{10}$炭化水素基を指す。ヒドロキシアルキル基の例は、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル及びヒドロキシブチルを含むが、これらに限定されない。

【００３４】

本明細書で使用する場合、「薬学的に許容し得る」という用語は、このような使用に一般に安全であると考えられ、このような使用のために国又は州政府の規制当局により公式に承認され又は動物、とりわけ、ヒトでの使用のために米国薬局方もしくは他の一般に認識されている薬局方に列挙されている、医薬調製物における使用に適していることを意味する。

【００３５】

本明細書で使用する場合、「薬学的に許容し得る担体」という用語は、希釈剤、アジュバント、賦形剤もしくは担体又は薬学的に許容することができ、本発明の化合物と共に投

与される他の成分を指す。

【００３６】

本明細書で使用する場合、「薬学的に許容し得る塩」という用語は、所望の薬理活性を増強することができる塩を指す。薬学的に許容し得る塩の例は、無機酸又は有機酸と形成された酸付加塩、金属塩及びアミン塩を含む。無機酸と形成される酸付加塩の例は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸及びリン酸との塩を含む。酸付加塩の例は、有機酸、例えば、酢酸、プロピオン酸、ヘキサン酸、ヘプタン酸、シクロペンタプロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、乳酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、ｏ－（４－ヒドロキシ－ベンゾイル）－安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、１，２－エタンジスルホン酸、２－ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、ｐ－クロロベンゼンスルホン酸、２－ナフタレンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、４－メチル－ビシクロ［２．２．２］オクター２－エネル－カルボン酸、グルコ－ヘプトン酸、４，４’－メチレンビス（３－ヒドロキシ－２－ナフトエ酸）、３－フェニルプロピオン酸、トリメチル酢酸、第３級ブチル酢酸、ラウリル硫酸、グルコン酸、グルタミン酸、ヒドロキシ－ナフトエ酸、サリチル酸、ステアリン酸及びムコ酸と形成される。金属塩の例は、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アルミニウム、鉄及び亜鉛イオンとの塩を含む。アミン塩の例は、アンモニア及びカルボン酸と塩を形成するのに十分な強さの有機窒素塩基との塩を含む。

【００３７】

本明細書で使用する場合、「置換されている」という用語は、置換される部分の少なくとも１つの水素原子が置換基により置換されている、上記基（すなわち、アルキル、アリール、ヘテロアリール、複素環又はシクロアルキル）のいずれかを意味する。一実施態様では、置換される基の各炭素原子は、２つ以下の置換基により置換される。別の実施態様では、置換される基の各炭素原子は、１つ以下の置換基により置換される。ケト置換基の場合、２つの水素原子が、二重結合を介して炭素に結合している酸素により置換される。特に断りない限り、置換基は、ハロゲン、ヒドロキシル、（低級）アルキル、ハロアルキル、モノ－又はジ－アルキルアミノ、アリール、複素環、－ＮＯ$_2$、Ｂ（ＯＨ）$_2$、ＢＰｉｎ、－ＮＲ$_a$Ｒ$_b$、－ＮＲ$_a$Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$_b$、－ＮＲ$_a$Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ$_a$Ｒ$_b$、－ＮＲ$_a$Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ$_b$、－ＮＲ$_a$ＳＯ$_2$Ｒ$_b$、－ＯＲ$_a$、－ＣＮ、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$_a$、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ$_a$、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ$_a$Ｒ$_b$、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｒ$_a$、－ＯＣ（＝Ｏ）ＯＲ$_a$、－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＲ$_a$Ｒ$_b$、－ＮＲ$_a$ＳＯ$_2$Ｒ$_b$、－ＰＯ$_3$Ｒ$_a$、－ＰＯ（ＯＲ$_a$）（ＯＲ$_b$）、－ＳＯ$_2$Ｒ$_a$、－Ｓ（Ｏ）Ｒ$_a$、－ＳＯ（Ｎ）Ｒ$_a$（例えば、スルホキシミン）、－（Ｒ$_a$）Ｓ＝ＮＲ$_b$（例えば、スルフィリミン）及び－ＳＲ$_a$（式中、Ｒ$_a$及びＲ$_b$は、同じかもしくは異なり、独立して、水素、ハロゲン、アミノ、アルキル、ハロアルキル、ハロアルキル、アリールもしくは複素環であり又はここで、Ｒ$_a$及びＲ$_b$は、それらが結合している窒素原子と共に、複素環を形成している）を含む。Ｒ$_a$及びＲ$_b$は、それらが結合している原子に基づいて複数であることができる。

【００３８】

本明細書で使用する場合、「治療上有効量」という用語は、本発明の化合物に適用される場合、障害もしくは疾患状態又は障害もしくは疾患の症状の進行を改善し、緩和し、安定化し、逆転させ、遅らせ又は遅延させるのに十分な化合物の量を指すことを意図する。実施態様において、本発明の方法は、化合物の組み合わせの投与を提供する。このような場合、「治療上有効量」は、意図される生物学的効果を引き起こすのに十分な組み合わせ中の本発明の化合物の量である。

【００３９】

本明細書で使用する場合、本明細書で使用する場合、「処置」又は「処置すること」という用語は、疾患もしくは障害の進行もしくは重症度を改善もしくは逆転させること又はこのような疾患もしくは障害の１種以上の症状もしくは副作用を改善もしくは逆転させることを意味する。また、本明細書で使用する場合、「処置」又は「処置すること」は、遅

延、停止、抑制、妨害又は閉塞におけるように、疾患もしくは障害のシステム、状態もしくは状況の進行を阻害しもしくは阻止することも意味する。本発明の目的で、「処置」又は「処置すること」は、さらに、有益な又は所望の臨床結果を得るためのアプローチを意味し、ここで、「有益な又は所望の臨床結果」は、症状の軽減、障害又は疾患の程度の減少、安定化された（すなわち、悪化しない）疾患又は障害状態、疾患又は障害状態の遅延又は鈍化、疾患又は障害状態の改善又は緩和及び部分的又は全体的であるかに関わらず、疾患又は障害の寛解を含むが、これらに限定されない。

【００４０】

別の実施態様では、式（Ｉ）で示される化合物は、プロテインキナーゼｃ－ａｂｌの活性をモデュレーションするのに使用される。

【００４１】

本明細書で使用する場合、「モデュレーションすること」又は「モデュレーション」という用語は、プロテインキナーゼの触媒活性の変化を指す。特に、モデュレーションすることは、プロテインキナーゼが曝露される化合物又は塩の濃度又はより好ましくは、プロテインキナーゼの触媒活性の阻害に応じて、プロテインキナーゼの触媒活性の活性化又は阻害を指す。本明細書で使用する場合、「触媒活性」という用語は、プロテインキナーゼの直接的又は間接的な影響下でのチロシン、セリン又はスレオニンのリン酸化速度を指す。

【００４２】

キナーゼ活性の薬理学的阻害薬が分類される主な３つのクラスは、（１）Ｉ型又は「ＤＦＧ－ｉｎ」ＡＴＰ競合阻害剤（これは、ＡＴＰ結合部位において、ＡＴＰと直接競合する（すなわち、二重ＳＲｒｃ－ａｂｌ阻害剤であるダサチニブ）、（２）ＩＩ型、又は「ＤＦＧ－ｏｕｔ」ＡＴＰ競合阻害剤（これは、ＡＴＰ結合部位との結合に加えて、キナーゼが不活性化された立体配置（すなわち、活性化ループが、基質結合を遮断するであろう立体配向に配置されている）にある場合にのみ、アクセス可能な隣接疎水性結合部位にも係合する（すなわち、イマチニブ、ニロチニブ）及び（３）キナーゼの活性に影響を及ぼすＡＴＰ結合部位以外の部位で結合する非ＡＴＰ競合阻害剤（すなわち、ＧＮＦ－２）である。

【００４３】

本明細書で使用する場合、「本開示の化合物」という用語は、式（Ｉ）で示される任意の化合物及びその包接体、水和物、溶媒和物又はその多形体を含む。また、「本開示の化合物」という用語が、その薬学的に許容し得る塩に言及していなくても、この用語は、その塩を含む。一実施態様では、本開示の化合物は、立体化学的に純粋な化合物、例えば、他の立体異性体を実質的に含まない（例えば、８５％ee超、９０％ee超、９５％ee超、９７％eeを超又は９９％ee超）化合物を含む。すなわち、本開示の式（Ｉ）で示される化合物又はその塩が、互変異性体及び／又は立体異性体（例えば、幾何異性体及び立体配座異性体）である場合、このような単離された異性体及びそれらの混合物も、本開示の範囲に含まれる。本開示の化合物又はその塩が、それらの構造中に不斉炭素を有する場合、それらの活性光学異性体及びそれらのラセミ混合物も、本開示の範囲に含まれる。

【００４４】

本明細書で使用する場合、「多形体」という用語は、本開示の化合物又はその錯体の固体結晶形態を指す。同じ化合物の異なる多形体は、異なる物理的、化学的及び／又は分光学的性質を示す場合がある。異なる物理的性質は、安定性（例えば、熱又は光に対する）、圧縮率及び密度（剤形及び製品製造において重要）及び溶解速度（生物学的利用能に影響を及ぼす場合がある）を含むが、それらに限定されない。安定性の違いは、化学反応性の変化（例えば、酸化の違い、その結果、剤形は、別の多形体で構成される場合より、ある多形体から構成される場合の方が急速に変色する）もしくは機械的特性（例えば、動力学的に望ましい多形体が、熱力学的により安定な多形体に変換するため、貯蔵時に崩壊する錠剤）又はその両方（例えば、ある多形体の錠剤は、高湿度で崩壊しやすい）から生じる場合がある。多形体の異なる物理的特性は、それらの加工に影響を及ぼす場合がある。

例えば、ある多形体は、例えば、その粒子の形状又はサイズ分布のために、別の多形体より溶媒和物を形成する可能性が高く、不純物をろ過する又は洗浄するのがより困難である場合がある。

【００４５】

本明細書で使用する場合、「溶媒和物」という用語は、化学量論量又は非化学量論量の、非共有結合分子間力により結合している溶媒をさらに含む、本開示の化合物又はその塩を意味する。好ましい溶媒は、揮発性、無毒性及び／又は微量でのヒトへの投与に許容されるものである。

【００４６】

本明細書で使用する場合、「水和物」という用語は、化学量論量又は非化学量論量の、非共有結合分子間力により結合している水をさらに含む、本開示の化合物又はその塩を意味する。

【００４７】

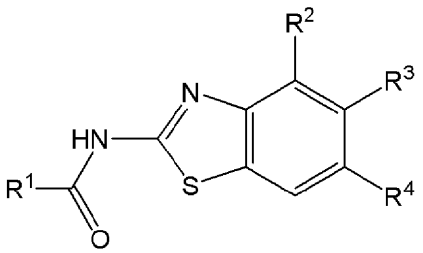
本明細書で使用する場合、「包接体」という用語は、内部に捕捉されたゲスト分子（例えば、溶媒又は水）を有する空間（例えば、チャネル）を含有する結晶格子の形態にある化合物又はその塩を意味する。

【００４８】

本開示の化合物

本開示は、式（Ｉ）：

【化２】



(I)

［式中、

R^1は、シクロプロピル、シクロブチル又は３もしくは４員のヘテロシクリルであり、ここで、R^1は、ハロ、アルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル及びモノアルキルアミノアルキルからなる群より選択される１つ以上の基により場合により置換されており、

R^2及びR^3は、独立して、－Ｈ、ハロ、アルキル、アルコキシ、$-CF_3$又は$-OCF_3$であり、

R^4は、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル又はヘテロアルキルであり、ここで、R^4は、ハロ、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、トリメチルシリルエトキシメチル、$-NO_2$、$-NR_aR_b$、$-NR_aC(=O)R_b$、$-NR_aC(=O)NR_aR_b$、$-NR_aC(=O)OR_b$、$-OR_a$、－ＣＮ、$-C(=O)R_a$、$-C(=O)OR_a$、$-C(=O)NR_aR_b$、$-OC(=O)R_a$、$-OC(=O)OR_a$、$-OC(=O)NR_aR_b$、$-SR_a$、アゼチジニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、フラニル、ピロリジニル、ピロリル、ピラゾリル、チオフェニル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、フラザニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、フェニル、テトラヒドロピラニル、ピラニル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル及びチオモルホリニルからなる群より選択される１つ以上の基により場合により置換されており、

R_a及びR_bは、独立して、－Ｈ、ハロ、アミノ、アルキル又はハロアルキルである］

で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩を提供する。

【００４９】

一部の実施態様では、R^1は、シクロプロピル、シクロブチル又は３もしくは４員のヘテロシクリルであり、ここで、R^1は、ハロ、C_1～C_3アルキル、C_1～C_3ヒドロキシアルキル及びC_1～C_3ハロアルキルからなる群より選択される１つ以上の基により場合により置換されており、R^2及びR^3は、独立して、－Ｈ、ハロ、C_1～C_3アルキル、C_1～C_3アルコキシ、－CF_3又は－OCF_3であり、R^4は、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル又はヘテロシクリルであり、ここで、R^4は、ハロ、ヒドロキシル、C_1～C_3アルキル、C_2～C_3アルケニル、C_2～C_3アルキニル、C_1～C_3ハロアルキル、モノ－C_1～C_3アルキルアミノ、ジ－C_1～C_3アルキルアミノ、－NO_2、－NR_aR_b、－$NR_aC(=O)R_b$、－$NR_aC(=O)NR_aR_b$、－$NR_aC(=O)OR_b$、－OR_a、－CN、－$C(=O)R_a$、－$C(=O)OR_a$、－$C(=O)NR_aR_b$、－$OC(=O)R_a$、－$OC(=O)OR_a$、－$OC(=O)NR_aR_b$、－SR_a、アゼチジニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、フラニル、ピロリジニル、ピロリル、ピラゾリル、チオフェニル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、フラザニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、フェニル、テトラヒドロピラニル、ピラニル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル及びチオモルホリニルからなる群より選択される１つ以上の基により場合により置換されており、R_a及びR_bは、独立して、－Ｈ、ハロ、アミノ、C_1～C_3アルキル又はC_1～C_3ハロアルキルである。

【００５０】

種々の実施態様では、R^1は、シクロプロピル又はシクロブチルであり、ここで、R^1は、ハロ、C_1～C_3アルキル、C_1～C_3ヒドロキシアルキル及びC_1～C_3ハロアルキルからなる群より選択される１つ以上の基により場合により置換されている。特定の実施態様では、R^1は、シクロプロピル、フルオロシクロプロピル、ヒドロキシシクロプロピル、ヒドロキシメチルシクロプロピル、ジフルオロシクロプロピル、メチルアミノメチルシクロプロピル、シクロブチル、フルオロシクロブチル又はジフルオロシクロブチルである。他の特定の実施態様では、R^1は、シクロプロピル、フルオロシクロプロピル、シクロブチル又はフルオロシクロブチルである。

【００５１】

一部の他の実施態様では、R^1は、３又は４員のヘテロシクリルであり、ここで、R^1は、ハロ、C_1～C_3アルキル、C_1～C_3ヒドロキシアルキル及びC_1～C_3ハロアルキルからなる群より選択される１つ以上の基により場合により置換されている。特定の実施態様では、３又は４員のヘテロシクリルは、アジリジニル、２Ｈ－アジリニル、オキシラニル、チイラニル、アゼチジニル、２，３－ジヒドロアゼチル、アゼチル、１，３－ジアゼチジニル、オキセタニル、２Ｈ－オキセチル、チエタニル及び２Ｈ－チエチルからなる群より選択される。

【００５２】

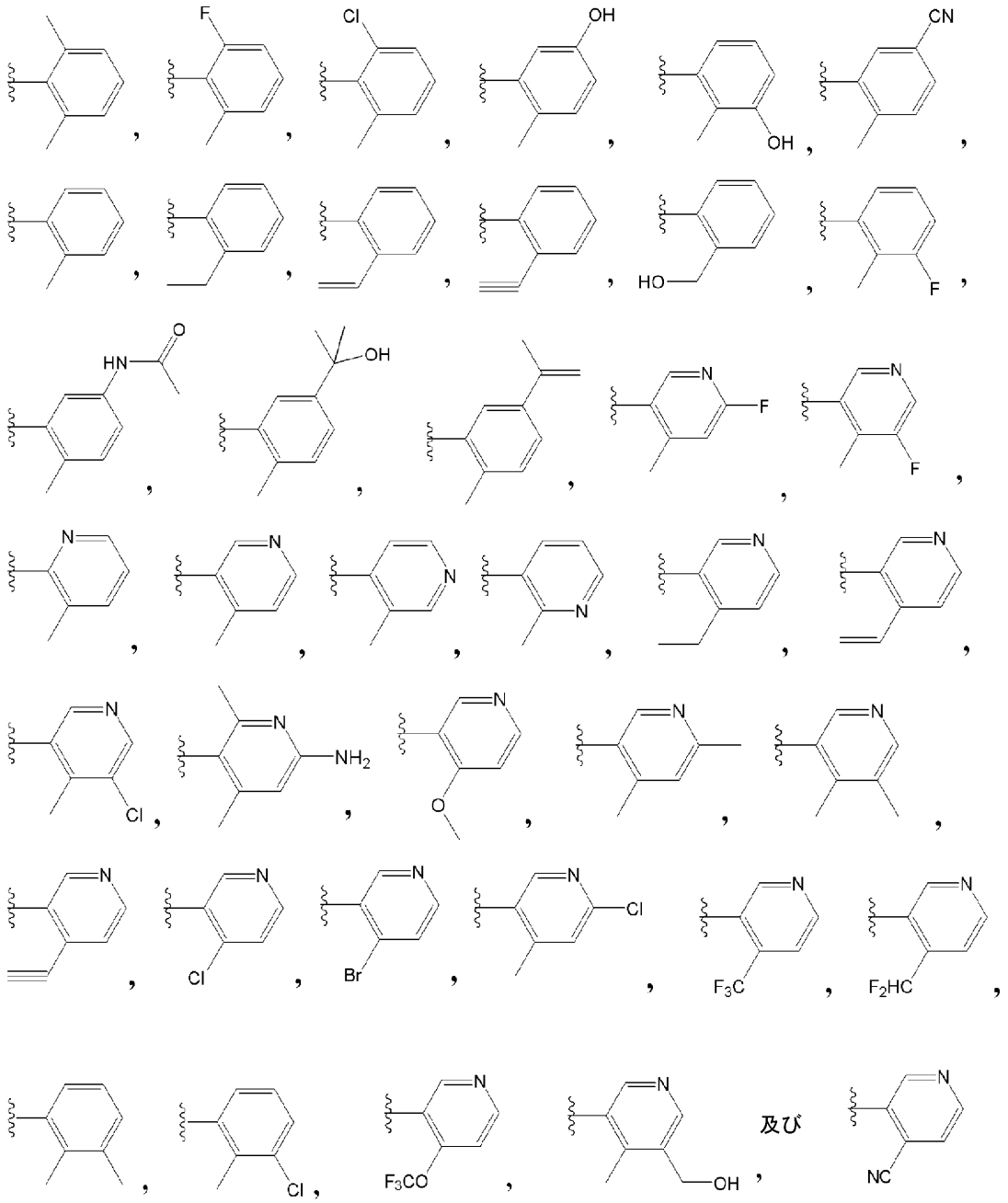
一部の実施態様では、R^2及びR^3は、独立して、－Ｈ、メチル又はフルオロである。

【００５３】

一部の実施態様では、R^4は、フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、インドリニル、ピラゾリル、チアゾリル、オキソインドリニル、ピロロピリジニル、ピラゾリル、ピラゾロピリジニル、オキソジヒドロピロロピリジニル、チオフェニル又はイソチアゾリルであり、ここで、R^4は、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシアルキル、アミノ、シアノ、アセチル、ヒドロキシ及びハロアルキルからなる群より選択される１つ以上の基により場合により置換されている。特定の実施態様では、R^4は、フルオロメチルフェニル、クロロメチルフェニル、ジメチルフェニル、アセトアミドメチルフェニル、ヒドロキシメチルフェニル、ヒドロキシプロパニルメチルフェニル、メチルプロペニルフェニル、メチルピリジニルエチニルフェニル、メチルピロリルフェニル、メチルチアゾリルフェニル、イミダゾリルメチルフェニル、シアノメチルフェニル、メチルピラゾリルフェニル、エチニルメチルフェニル、メチルピリジニル、フルオロメチルメチルアミノフェニル、ジメチルピリジニル、フルオロメチルピリジニル、フルオロメチルメチルピリジニ

ル、シアノピリジニル、トリフルオロメチルメチルピリジニル、ヒドロキシメチルピリジニル、ヒドロキシメチルメチルピリジニル、ヒドロキシエチルメチルピリジニル、クロロメチルピリジニル、アミノピリジニル、アセチルメチルピリジニル、アミノジメチルピリジニル、ヒドロキシエチルメチルピリジニル、メチルインドリル、トリメチルシリルエトキシメチルインドリル、アセチルメチルインドリニル、メチルピリミジニル、ジメチルピリミジニル、トリフルオロメチルピリミジニル、ピラゾリル、メチルチアゾリル、メチルオキソインドリニル、ピロロピリジニル、メチルピロロピリジニル、メチルテトラヒドロピラニル、メチルピラゾリル、メチルオキソジヒドロビベンゾチアゾリル、ピラゾロピリジニル、オキソジヒドロピロロピリジニル、メチルイソチアゾリル、クロロメチルイソチアゾリル、ジメチルイソチアゾリル又はフルオロメチルインドリルである。特定の実施態様では、R^4は、フルオロメチルフェニル、クロロメチルフェニル、ビメチルフェニル、アセトアミドメチルフェニル、ヒドロキシメチルフェニル、メチルプロペニルフェニル、エチニルメチルフェニル、フルオロメチルメチルアミノフェニル、メチルピロリルフェニル、メチルチアゾリルフェニル、シアノメチルフェニル、イミダゾリルメチルフェニル、メチルピリジニル、クロロメチルピリジニル、フルオロメチルピリジニル、フルオロメチルメチルピリジニル、ビメチルピリジニル、アミノピリジニル、アミノジメチルピリジニル、メトキシピリジニル、アセチルメチルピリジニル、ヒドロキシメチルピリジニル、ヒドロキシメチルメチルピリジニル、ヒドロキシエチルメチルピリジニル、シアノピリジニル、トリフルオロメチルピリジニル、メチルチオフェニル、メチルインドリニル、メチルピリミジニル、ジメチルピリミジニル、ピラゾリル、メチルピラゾリル、メチルインドリニル、メチルオキソインドリニル、ピロロピリジニル、メチルピロロピリジニル、メチルピロリル、ピラゾロピリジニル、ジヒドロピロロピリジニル、メチルイソチアゾリル、ジメチルイソチアゾリル、メチルインダゾリル又はメチルビベンゾチアゾリルである。特定の実施態様では、R^4は、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、シアノ、アミノ、アルコキシ及びハロアルコキシからなる群より選択される１つ以上の置換基を有するピリジニル又はフェニルである。一部の特定の実施態様では、R^4は、

【化３】



からなる群より選択される。

【００５４】

一部の実施態様では、R^1は、シクロプロピル、フルオロシクロプロピル、ジフルオロシクロプロピル、シクロブチル、フルオロシクロブチル又はジフルオロシクロブチルであり、R^2及びR^3は、独立して、－Ｈ、メチル又はフルオロであり、R^4は、フルオロメチルフェニル、クロロメチルフェニル、ビメチルフェニル、アセトアミドメチルフェニル、ヒドロキシメチルフェニル、メチルプロペニルフェニル、エチニルメチルフェニル、フルオロメチルメチルアミノフェニル、メチルピロリルフェニル、メチルチアゾリルフェニル、シアノメチルフェニル、イミダゾリルメチルフェニル、メチルピリジニル、クロロメチルピリジニル、フルオロメチルピリジニル、フルオロメチルメチルピリジニル、ビメチルピリジニル、アミノピリジニル、アミノジメチルピリジニル、メトキシピリジニル、アセチルメチルピリジニル、ヒドロキシメチルピリジニル、ヒドロキシメチルメチルピリジニル、ヒドロキシエチルメチルピリジニル、シアノピリジニル、トリフルオロメチルピリジニル、メチルチオフェニル、メチルインドリニル、メチルピリミジニル、ジメチルピリ

ミジニル、ピラゾリル、メチルピラゾリル、メチルインドリニル、メチルオキソインドリニル、ピロロピリジニル、メチルピロロピリジニル、メチルピロリル、ピラゾロピリジニル、ジヒドロピロロピリジニル、メチルイソチアゾリル、ジメチルイソチアゾリル、メチルインダゾリル又はメチルビベンゾチアゾリルである。

【００５５】

本発明者らは、多くの化合物を合成し、評価して、良好なｃ－ａｂｌ阻害活性を有し、ｃ－ａｂｌに対して高い選択性を有することにより、神経変性疾患に対して良好な効果を有する化合物を見出した。

【００５６】

より詳細には、R^1及びベンゾチアゾールが－ＣＯ－ＮＨ－ではなく、－ＳＯ－ＮＨ－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－ＮＨ－又は－ＮＨ－ＣＯ－ＮＨ－により結合している化合物は、本開示によれば、良好な効力を示さない。R^1がC_3～C_4シクロアルキルでない場合、その化合物は、低薬物動力学的特性又は固有活性を示し、これらの特性は、有効性を低下させる。R^1のシクロアルキルの置換基が、Ｂｒ又はＣｌである場合、反応性求核試薬、例えば、グルタチオンとのバイオコンジュゲーションにより、比較的毒性の物質が生じる場合がある。

【００５７】

R^2又はR^3がかさばる、例えば、アリールの場合、このような化合物は、あまり好ましくないIC_{50}を示す。特に、R^3が水素である化合物が、これに関してより好ましい。R^3のアリール又はシクリル置換基がかさばりすぎると、ｃ－ａｂｌキナーゼのIC_{50}も大きくなる。

【００５８】

R^4の置換基が－ＮＨＳＯ$_2$－等を含む場合、このような化合物は、低い有効性及び血液脳関門の低い透過性を示す。R^4のシクリル環が単環式又は二環式インドールである場合、そのオルト位は、好ましくは、CH_3、Ｃｌ、Ｂｒ、CF_3、CHF_2、CH_2F、メトキシ、エチル、シクロプロピル、アセチレン又はビニルを有する。そのオルト位が、このような基を有していなくても、メタ位の水素結合源により、オルト位にこのような置換基がなくても、良好な活性を維持することができる。好ましくは、R^4のシクリル環が単環式又は二環式インドールである場合、そのオルト位は、好ましくは、CH_3、Ｃｌ、Ｂｒ、CF_3、CHF_2、CH_2F、メトキシ、エチル、シクロプロピル、アセチレン又はビニルを有し、そのメタ位及び／又はパラ位は、水素結合源、例えば、－ＯＨ、－ＮＨ又はＦを有する。

【００５９】

一部の実施態様では、R^1は、非置換シクロプロピルであり、非限定的な例は、下記化合物及びその薬学的に許容し得る塩を含む。

Ｎ－（６－（４－メチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパンカルボキサミド；

Ｎ－（６－（５－アセトアミド－２－メチルフェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパンカルボキサミド；

Ｎ－（６－（６－アミノピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパンカルボキサミド；

Ｎ－（６－（２－フルオロ－６－メチルフェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパンカルボキサミド；

Ｎ－（６－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパンカルボキサミド；

Ｎ－（６－（３－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパンカルボキサミド；

Ｎ－（６－（１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－５－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパンカルボキサミド；

Ｎ－（６－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５

－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパンカルボキサミド；
Ｎ－（６－（２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパンカルボキサミド；
Ｎ－（６－（６－フルオロ－５－メチル－１Ｈ－インドール－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパンカルボキサミド；及び
Ｎ－（６－（５－フルオロ－４－メチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパンカルボキサミド.

【００６０】

一部の実施態様では、R^1は、フルオロシクロプロピルであり、非限定的な例は、下記化合物及びその薬学的に許容し得る塩：

２－フルオロ－Ｎ－（６－（２－フルオロ－６－メチルフェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
Ｎ－（６－（２－クロロ－６－メチルフェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド；
Ｎ－（６－（２，６－ジメチルフェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（４－メチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（５－フルオロ－４－メチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（２－メチル－５－（プロパ－１－エン－２－イル）フェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
Ｎ－（６－（２－クロロ－４－メチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド；
Ｎ－（６－（２，４－ジメチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（５－ヒドロキシ－２－メチルフェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（５－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）－２－メチルフェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（３－ヒドロキシ－２－メチルフェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
Ｎ－（６－（６－アミノ－２，４－ジメチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（５－メチルインドリン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（２－フルオロ－６－メチルフェニル）チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
Ｎ－（６－（１－アセチル－５－メチルインドリン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（２－フルオロ－６－メチル－３－（メチルアミノ）フェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（４－メトキシピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（３－メチルチオフェン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
３－（２－（２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド）ベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル）－４－メチルピリジン　１－オキシド；
（２－（２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド）ベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル）ボロン酸；

２－フルオロ－Ｎ－（６－（４－メチルピリミジン－５－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
Ｎ－（６－（６－アセチル－４－メチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド；
Ｎ－（６－（４，６－ジメチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド；
Ｎ－（６－（６－クロロ－４－メチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（４－メチル－６－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（４－（ヒドロキシメチル）ピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（６－（ヒドロキシメチル）－４－メチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（６－（１－ヒドロキシエチル）－４－メチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（４－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
Ｎ－（６－（１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（２－メチル－５－（ピリジン－２－イルエチニル）フェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（２－メチル－５－（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）フェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（５－メチル－１Ｈ－インドール－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（５－（ヒドロキシメチル）－４－メチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（４－フルオロ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（４－フルオロ－６－（２－フルオロ－６－メチルフェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（５－メチルチアゾール－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
Ｎ－（６－（４，６－ジメチルピリミジン－５－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（７－メチル－２－オキソインドリン－６－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
Ｎ－（６－（５－エチニル－２－メチルフェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド；
Ｎ－（６－（４－クロロピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド；
Ｎ－（６－（４－シアノピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（２－フルオロ－４－メチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（４－（トリフルオロメチル）ピリミジン－５－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（２－メチル－５－（１Ｈ－ピロール－３－イル）フェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；

２－フルオロ－Ｎ－（６－（２－メチル－５－（チアゾール－２－イル）フェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
Ｎ－（６－（５－シアノ－２－メチルフェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（４－メチル－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（４－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（２－メチル－５－（１Ｈ－ピロール－２－イル）フェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（２－メチル－５－（１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（５－メチル－２－オキソインドリン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（４－メチル－２－オキソ－２，３－ジヒドロ－［５，６’－ビベンゾ［ｄ］チアゾール］－２’－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
Ｎ－（６－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（３－メチルイソチアゾール－５－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
Ｎ－（６－（４－クロロ－３－メチルイソチアゾール－５－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（７－メチル－１Ｈ－インダゾール－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（７－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
Ｎ－（６－（３，４－ジメチルイソチアゾール－５－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド；
Ｎ－（６－（５－（１Ｈ－イミダゾール－２－イル）－２－メチルフェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６’－メチル－［６，７’－ビベンゾ［ｄ］チアゾール］－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（６－（フルオロメチル）－４－メチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（６－フルオロ－５－メチル－１Ｈ－インドール－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（５－フルオロ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（６－フルオロ－４－メチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（４－メチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（４－メチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（２－メチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（３－メチルピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－

２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（３－メチルピリジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
Ｎ－（６－（４－エチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（４－ビニルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
Ｎ－（６－（４－エチニルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド；
Ｎ－（６－（４－ブロモピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（４－（トリフルオロメトキシ）ピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
Ｎ－（６－（４－（ジフルオロメチル）ピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド；
Ｎ－（６－（５－クロロ－４－メチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド；
Ｎ－（６－（４，５－ジメチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（６－フルオロ－５－メチルインドリン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（ｏ－トリル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
Ｎ－（６－（２－エチルフェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（２－ビニルフェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
Ｎ－（６－（２－エチニルフェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド；
Ｎ－（６－（２－ブロモフェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（２－メトキシフェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（２－（トリフルオロメトキシ）フェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（２－（トリフルオロメチル）フェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
Ｎ－（６－（２－（ジフルオロメチル）フェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（２－（ヒドロキシメチル）フェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（３－フルオロ－２－メチルフェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
Ｎ－（６－（３－クロロ－２－メチルフェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド；
Ｎ－（６－（２，３－ジメチルフェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド；
Ｎ－（４－クロロ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（４－メチルピリジン－３－イル）－４－（トリフルオロメチ

ル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（４－メトキシ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（４－メチル－６－（４－メチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
Ｎ－（５－クロロ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（４－メチルピリジン－３－イル）－５－（トリフルオロメチル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（５－メトキシ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（５－メチル－６－（４－メチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
Ｎ－（６－（１Ｈ－イミダゾール－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
Ｎ－（６－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（３－メチルピラジン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（４－メチルオキサゾール－５－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（３－メチル－１Ｈ－ピロール－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
Ｎ－（６－（１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（５－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
Ｎ－（６－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（５－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（４－メチルピリダジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（５－メチルピリダジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；及び
２－フルオロ－Ｎ－（６－（５－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド
を含む。

【００６１】

一部の実施態様では、R^1は、ヒドロキシメチルシクロプロピルであり、非限定的な例は、下記化合物及びその薬学的に許容し得る塩：
２－（ヒドロキシメチル）－Ｎ－（６－（４－メチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－（ヒドロキシメチル）－Ｎ－（６－（５－メチル－１Ｈ－インドール－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；

Ｎ－（６－（２－フルオロ－６－メチルフェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－（ヒドロキシメチル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
Ｎ－（６－（２－フルオロ－６－メチルフェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－（ヒドロキシメチル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
Ｎ－（６－（２－フルオロ－６－メチルフェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－（ヒドロキシメチル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
Ｎ－（６－（５－フルオロ－４－メチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－（ヒドロキシメチル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；及び
Ｎ－（６－（６－フルオロ－５－メチル－１Ｈ－インドール－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－（ヒドロキシメチル）シクロプロパン－１－カルボキサミド
を含む。

【００６２】

一部の実施態様では、R^1は、ヒドロキシシクロプロピル又はジフルオロシクロプロピルであり、非限定的な例は、下記化合物及びその薬学的に許容し得る塩：
２－ヒドロキシ－Ｎ－（６－（４－メチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－ヒドロキシ－Ｎ－（６－（４－メチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
２，２－ジフルオロ－Ｎ－（６－（４－メチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
２，２－ジフルオロ－Ｎ－（６－（２－フルオロ－６－メチルフェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；及び
２，２－ジフルオロ－Ｎ－（６－（５－フルオロ－４－メチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド
を含む。

【００６３】

一部の実施態様では、R^1は、非置換シクロブチルであり、非限定的な例は、下記化合物及びその薬学的に許容し得る塩：
Ｎ－（６－（２－フルオロ－６－メチルフェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロブタンカルボキサミド；
Ｎ－（６－（４－メチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロブタンカルボキサミド；及び
Ｎ－（６－（５－フルオロ－４－メチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロブタンカルボキサミド
を含む。

【００６４】

一部の実施態様では、R^1は、フルオロシクロブチルであり、非限定的な例は、下記化合物及びその薬学的に許容し得る塩：
３－フルオロ－Ｎ－（６－（４－メチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロブタン－１－カルボキサミド；
３－フルオロ－Ｎ－（６－（４－メチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロブタン－１－カルボキサミド；
３－フルオロ－Ｎ－（６－（２－フルオロ－６－メチルフェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロブタン－１－カルボキサミド；
３－フルオロ－Ｎ－（６－（２－フルオロ－６－メチルフェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロブタン－１－カルボキサミド；
３－フルオロ－Ｎ－（６－（５－フルオロ－４－メチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロブタン－１－カルボキサミド；
３，３－ジフルオロ－Ｎ－（６－（４－メチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロブタン－１－カルボキサミド；

３，３－ジフルオロ－Ｎ－（６－（２－フルオロ－６－メチルフェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロブタン－１－カルボキサミド；及び
３，３－ジフルオロ－Ｎ－（６－（５－フルオロ－４－メチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロブタン－１－カルボキサミド
を含む。

【００６５】

特定の実施態様では、本開示の化合物は、下記：
２－フルオロ－Ｎ－（６－（２－フルオロ－６－メチルフェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
Ｎ－（６－（２－クロロ－６－メチルフェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド；
Ｎ－（６－（２，６－ジメチルフェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（４－メチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
Ｎ－（６－（４－メチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパンカルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（５－フルオロ－４－メチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－（ヒドロキシメチル）－Ｎ－（６－（４－メチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
Ｎ－（６－（５－アセトアミド－２－メチルフェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパンカルボキサミド；
Ｎ－（６－（２－クロロ－４－メチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド；
Ｎ－（６－（２，４－ジメチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（５－ヒドロキシ－２－メチルフェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（２－メチル－５－（プロパ－１－エン－２－イル）フェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
Ｎ－（６－（６－アミノピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパンカルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（３－ヒドロキシ－２－メチルフェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
Ｎ－（６－（６－アミノ－２，４－ジメチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（５－メチルインドリン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
Ｎ－（６－（１－アセチル－５－メチルインドリン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド；
２，２－ジフルオロ－Ｎ－（６－（４－メチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
３－フルオロ－Ｎ－（６－（４－メチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロブタン－１－カルボキサミド；
２，２－ジフルオロ－Ｎ－（６－（２－フルオロ－６－メチルフェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
Ｎ－（６－（４－メチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロブタンカルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（２－フルオロ－６－メチル－３－（メチルアミノ）フェニル

）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
Ｎ－（６－（５－フルオロ－４－メチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパンカルボキサミド；
２，２－ジフルオロ－Ｎ－（６－（５－フルオロ－４－メチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
Ｎ－（６－（５－フルオロ－４－メチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロブタンカルボキサミド；
３－フルオロ－Ｎ－（６－（５－フルオロ－４－メチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロブタン－１－カルボキサミド；
３，３－ジフルオロ－Ｎ－（６－（５－フルオロ－４－メチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロブタン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（４－メトキシピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（３－メチルチオフェン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
３－（２－（２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド）ベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル）－４－メチルピリジン　１－オキシド；
Ｎ－（６－（２－フルオロ－６－メチルフェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－（ヒドロキシメチル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（４－メチルピリミジン－５－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
Ｎ－（６－（６－アセチル－４－メチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド；
Ｎ－（６－（２－フルオロ－６－メチルフェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－（ヒドロキシメチル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
Ｎ－（６－（５－フルオロ－４－メチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－（ヒドロキシメチル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
Ｎ－（６－（４，６－ジメチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド；
Ｎ－（６－（６－クロロ－４－メチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（４－（ヒドロキシメチル）ピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（６－（ヒドロキシメチル）－４－メチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（６－（１－ヒドロキシエチル）－４－メチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（４－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
Ｎ－（６－（１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（２－メチル－５－（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）フェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（５－メチル－１Ｈ－インドール－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
Ｎ－（６－（２－フルオロ－６－メチルフェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパンカルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（５－（ヒドロキシメチル）－４－メチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（４－フルオロ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ

］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（５－メチルチアゾール－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（７－メチル－２－オキソインドリン－６－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
Ｎ－（６－（５－エチニル－２－メチルフェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド；
Ｎ－（６－（４－クロロピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド；
Ｎ－（６－（４－シアノピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（２－フルオロ－４－メチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
Ｎ－（６－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパンカルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（２－メチル－５－（１Ｈ－ピロール－３－イル）フェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（２－メチル－５－（チアゾール－２－イル）フェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
Ｎ－（６－（５－シアノ－２－メチルフェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（４－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（２－メチル－５－（１Ｈ－ピロール－２－イル）フェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（２－メチル－５－（１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（５－メチル－２－オキソインドリン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
Ｎ－（６－（３－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパンカルボキサミド；
Ｎ－（６－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド；
Ｎ－（６－（１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－５－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパンカルボキサミド；
Ｎ－（６－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパンカルボキサミド；
Ｎ－（６－（２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパンカルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（３－メチルイソチアゾール－５－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（７－メチル－１Ｈ－インダゾール－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（７－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
Ｎ－（６－（３，４－ジメチルイソチアゾール－５－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド；
Ｎ－（６－（５－（１Ｈ－イミダゾール－２－イル）－２－メチルフェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６’－メチル－［６，７’－ビベンゾ［ｄ］チアゾール］－２－イ

ル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（６－（フルオロメチル）－４－メチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
２－フルオロ－Ｎ－（６－（６－フルオロ－４－メチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；及び
２－フルオロ－Ｎ－（６－（４－メチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド
からなる群より選択される。

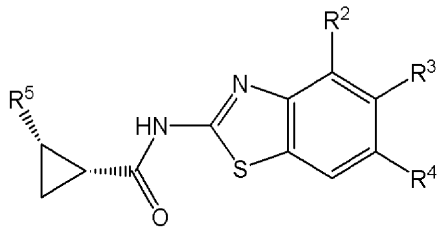
【００６６】

一部の特定の実施態様では、該化合物は、下記：
（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（６－（２－フルオロ－６－メチルフェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（６－（４－メチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
Ｎ－（６－（４－メチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパンカルボキサミド；及び
（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（６－（５－フルオロ－４－メチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド
からなる群より選択される。

【００６７】

本明細書において、該当する場合、許容可能な異性体、例えば、互変異性体、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、アトロプ異性体、二重結合の立体配置異性体（Ｅ－及び／又はＺ－）、環置換パターンにおけるcis－及びtrans－立体配置並びに同位体異性体が挙げられる。種々の実施態様では、該化合物は、式（ＩＩ）：

【化４】



(II),

［式中、R^2、R^3及びR^4は、上記定義されたとおりであり、R^5は、ハロ、C_1～C_3アルキル、C_1～C_3ヒドロキシアルキル及びC_1～C_3ハロアルキルからなる群より選択される］
で示される化合物である。特定の実施態様では、R^4は、フルオロメチルフェニル、クロロメチルフェニル、ビメチルフェニル、アセトアミドメチルフェニル、ヒドロキシメチルフェニル、メチルプロペニルフェニル、エチニルメチルフェニル、フルオロメチルメチルアミノフェニル、メチルピロリルフェニル、メチルチアゾリルフェニル、シアノメチルフェニル、イミダゾリルメチルフェニル、メチルピリジニル、クロロメチルピリジニル、フルオロメチルピリジニル、フルオロメチルメチルピリジニル、ビメチルピリジニル、アミノピリジニル、アミノジメチルピリジニル、メトキシピリジニル、アセチルメチルピリジニル、ヒドロキシメチルピリジニル、ヒドロキシメチルメチルピリジニル、ヒドロキシエチルメチルピリジニル、シアノピリジニル、トリフルオロメチルピリジニル、メチルチオフェニル、メチルインドリニル、メチルピリミジニル、ジメチルピリミジニル、ピラゾリル、メチルピラゾリル、メチルインドリニル、メチルオキソインドリニル、ピロロピリジニル、メチルピロロピリジニル、メチルピロリル、ピラゾロピリジニル、ジヒドロピロロピリジニル、メチルイソチアゾリル、ジメチルイソチアゾリル、メチルインダゾリル又はメチルビベンゾチアゾリルである。

【００６８】
本開示の化合物の非現実的な例は、下記化合物及びその薬学的に許容し得る塩：
（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（６－（２－フルオロ－６－メチルフェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（６－（２－クロロ－６－メチルフェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド；
（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（６－（２，６－ジメチルフェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド；
（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（６－（４－メチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（６－（５－フルオロ－４－メチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（６－（２－メチル－５－（プロパ－１－エン－２－イル）フェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（６－（２－クロロ－４－メチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド；
（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（６－（２，４－ジメチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド；
（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（６－（５－ヒドロキシ－２－メチルフェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（６－（５－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）－２－メチルフェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（６－（３－ヒドロキシ－２－メチルフェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（６－（６－アミノ－２，４－ジメチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド；
（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（６－（５－メチルインドリン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（６－（２－フルオロ－６－メチルフェニル）チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（６－（１－アセチル－５－メチルインドリン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド；
（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（６－（２－フルオロ－６－メチル－３－（メチルアミノ）フェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（６－（４－メトキシピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（６－（３－メチルチオフェン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
３－（２－（（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド）ベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル）－４－メチルピリジン　１－オキシド；
（２－（（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド）ベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル）ボロン酸；
（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（６－（４－メチルピリミジン－５－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（６－（６－アセチル－４－メチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド；
（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（６－（４，６－ジメチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チア

ゾール－２－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド；
（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（６－（６－クロロ－４－メチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド；
（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（６－（４－メチル－６－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（６－（４－（ヒドロキシメチル）ピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（６－（６－（ヒドロキシメチル）－４－メチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（６－（６－（１－ヒドロキシエチル）－４－メチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（６－（４－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（６－（１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド；
（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（６－（２－メチル－５－（ピリジン－２－イルエチニル）フェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（６－（２－メチル－５－（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）フェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（６－（５－メチル－１Ｈ－インドール－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（６－（５－（ヒドロキシメチル）－４－メチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（４－フルオロ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（４－フルオロ－６－（２－フルオロ－６－メチルフェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（６－（５－メチルチアゾール－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（６－（４，６－ジメチルピリミジン－５－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド；
（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（６－（７－メチル－２－オキソインドリン－６－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（６－（５－エチニル－２－メチルフェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド；
（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（６－（４－クロロピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド；
（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（６－（４－シアノピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド；
（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（６－（２－フルオロ－４－メチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（６－（４－（トリフルオロメチル）ピリミジン－５－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（６－（２－メチル－５－（１Ｈ－ピロール－３－

イル）フェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（６－（２－メチル－５－（チアゾール－２－イル）フェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（６－（５－シアノ－２－メチルフェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド；
（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（６－（４－メチル－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（６－（４－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（６－（２－メチル－５－（１Ｈ－ピロール－２－イル）フェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（６－（２－メチル－５－（１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（６－（５－メチル－２－オキソインドリン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（４－メチル－２－オキソ－２，３－ジヒドロ－［５，６’－ビベンゾ［ｄ］チアゾール］－２’－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（６－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド；
（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（６－（３－メチルイソチアゾール－５－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（６－（４－クロロ－３－メチルイソチアゾール－５－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド；
（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（６－（７－メチル－１Ｈ－インダゾール－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（６－（７－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（６－（３，４－ジメチルイソチアゾール－５－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド；
（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（６－（５－（１Ｈ－イミダゾール－２－イル）－２－メチルフェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド；
（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（６’－メチル－［６，７’－ビベンゾ［ｄ］チアゾール］－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（６－（６－（フルオロメチル）－４－メチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（６－（６－フルオロ－５－メチル－１Ｈ－インドール－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；
（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（５－フルオロ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド；及び
（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（６－（６－フルオロ－４－メチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド

を含む。
【００６９】
さらに別の実施態様では、治療上有効量の式（Ｉ）で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩と、薬学的に許容し得る担体とを含む、医薬組成物が提供される。
【００７０】
別の実施態様では、神経変性疾患又は障害を処置するための方法であって、それを必要とする対象に、治療上有効量の式（Ｉ）で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩を投与することを含む、方法が提供される。すなわち、式（Ｉ）又はその薬学的に許容し得る塩が有効剤として使用される、式（Ｉ）又はその薬学的に許容し得る塩の医療的使用が提供される。一実施態様では、医療的使用は、神経変性疾患又は障害の治療又は予防のためである。
【００７１】
医療的使用及び本開示の化合物を使用する処置方法
本開示は、さらに、治療上有効量の、上記された１種以上の化合物を対象に投与することにより、神経変性疾患又は障害を有するか又は有しやすい対象における神経変性疾患又は障害を処置するための方法を提供する。一実施態様では、処置は、予防的処置である。別の実施態様では、処置は、緩和的処置である。別の実施態様では、処置は、回復的処置である。
【００７２】
１．疾患又は状態
ｃ－ａｂｌ活性を阻害するための本開示の化合物は、神経変性疾患又は障害の治療又は予防に有用である。この化合物は、ｃ－ａｂｌキナーゼ活性を阻害し又は妨害し、神経変性疾患もしくは障害を処置し又はこのような疾患の悪化を予防するのに使用することができる。このため、本開示は、細胞におけるｃ－ａｂｌ活性を阻害し又は妨害するための方法であって、ここで、該細胞が有効量の本開示の化合物と接触する、方法を提供する。一実施態様では、このような細胞は、対象（例えば、アルツハイマー患者）に存在する。別の実施態様では、本開示の化合物を使用して、対象における神経変性疾患又は障害を治療し又は予防するための医療的使用が提供される。本開示の方法は、治療又は予防を必要とする対象に、治療上又は予防上有効量のｃ－ａｂｌ阻害剤を含有する医薬組成物を投与することを含む。神経変性疾患又は障害は、α－シヌクレイノパシー、パーキンソン病、レビー小体を伴う認知症、多系統萎縮症（ＭＳＡ）、アルツハイマー病又は筋萎縮性側索硬化症（ＡＬＳ）を含むが、これらに限定されない。
【００７３】
２．対象
本開示に従って処置されるのに適した対象は、ほ乳類の対象を含む。本開示のほ乳類は、ヒト、イヌ、ネコ、ウシ、ヤギ、ウマ、ヒツジ、ブタ、げっ歯類、ラゴモルフ、霊長類等を含むが、これらに限定されず、子宮内のほ乳類を包含する。対象は、いずれかの性別及び発達のどの段階であってもよい。一実施態様では、本開示に従って処置されるのに適した対象は、ヒトである。
【００７４】
３．投与及び用量
本開示の化合物は、一般的には、治療上有効量で投与される。本開示の化合物は、任意の適切な経路により、このような経路に適合した医薬組成物の形態でかつ意図される治療に有効な用量で投与することができる。有効用量は、典型的には、単回又は分割用量で、体重１kgあたり１日あたりに、約０．００１～約１００mg、好ましくは、約０．０１～約５０mg/kg/日の範囲にある。年齢、種及び処置される疾患又は状態に応じて、この範囲の下限未満の用量レベルが適切である場合がある。他の場合には、有害な副作用なしに、さらに多い用量を使用することができる。また、より多い用量を、１日を通して投与するために、より少ない用量を数回に分割することもできる。適切な用量を決定するための方法は、本開示が属する技術分野において周知である。例えば、Remington: The Science and

Practice of Pharmacy, Mack Publishing Co., 20th ed., 2000を使用することができる。

【００７５】

医薬組成物、剤形及び投与経路

上記言及された疾患又は状態の処置のために、本明細書に記載された化合物又はその薬学的に許容し得る塩は、下記のように投与することができる。

【００７６】

経口投与

本開示の化合物は、この化合物が胃腸管に入るように又は口から直接血流に吸収されるように、嚥下を含む経口投与することができる（例えば、口腔又は舌下投与）。

【００７７】

経口投与に適した組成物は、固体、液体、ゲル又は粉末製剤を含み、錠剤、ロゼンジ剤、カプセル剤、顆粒剤又は散剤等の剤形を有する。

【００７８】

経口投与のための組成物は、即時放出又は調節放出（遅延放出又は持続放出を含む）として、場合により、腸溶被覆と共に製剤化することができる。

【００７９】

液体製剤は、液剤、シロップ剤及び懸濁剤を含むことができ、これらは、軟カプセル剤又は硬カプセル剤で使用することができる。このような製剤は、薬学的に許容し得る担体、例えば、水、エタノール、ポリエチレングリコール、セルロース又は油を含むことができる。また、この製剤、１種以上の乳化剤及び／又は懸濁化剤を含むこともできる。

【００８０】

錠剤剤形において、存在する薬剤の量は、この剤形の約０．０５重量％～約９５重量％、より典型的には、約２重量％～約５０重量％であることができる。加えて、錠剤は、この剤形の約０．５重量％～約３５重量％、より典型的には、約２重量％～約２５重量％を含む崩壊剤を含有することができる。崩壊剤の例は、ラクトース、デンプン、グリコール酸ナトリウムデンプン、クロスポビドン、クロスカルメロースナトリウム、マルトデキストリン又はそれらの混合物を含むが、これらに限定されない。

【００８１】

錠剤における使用に適した潤滑剤は、約０．１重量％～約５重量％の量で存在することができ、タルク、二酸化ケイ素、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、亜鉛又はマグネシウム、ステアリルフマル酸ナトリウム等を含むが、これらに限定されない。

【００８２】

錠剤における使用に適したバインダーは、ゼラチン、ポリエチレングリコール、糖類、ゴム、デンプン、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等を含むが、これらに限定されない。錠剤における使用に適した希釈剤は、マンニトール、キシリトール、ラクトース、デキストロース、スクロース、ソルビトール、微結晶セルロース及びデンプンを含むが、これらに限定されない。

【００８３】

錠剤における使用に適した可溶化剤は、約０．１重量％～約３重量％の量で存在することができ、ポリソルベート、ラウリル硫酸ナトリウム、ドデシル硫酸ナトリウム、プロピレンカーボナート、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、ジメチルイソソルビド、ポリエチレングリコール、（天然又は水添）ヒマシ油、HCOR（商標）（Nikkol）、オレイルエステル、Gelucire（商標）、カプリル酸／カプリル酸モノ／ジグリセリド、ソルビタン脂肪酸エステル及びSolutol HS（商標）を含むが、これらに限定されない。

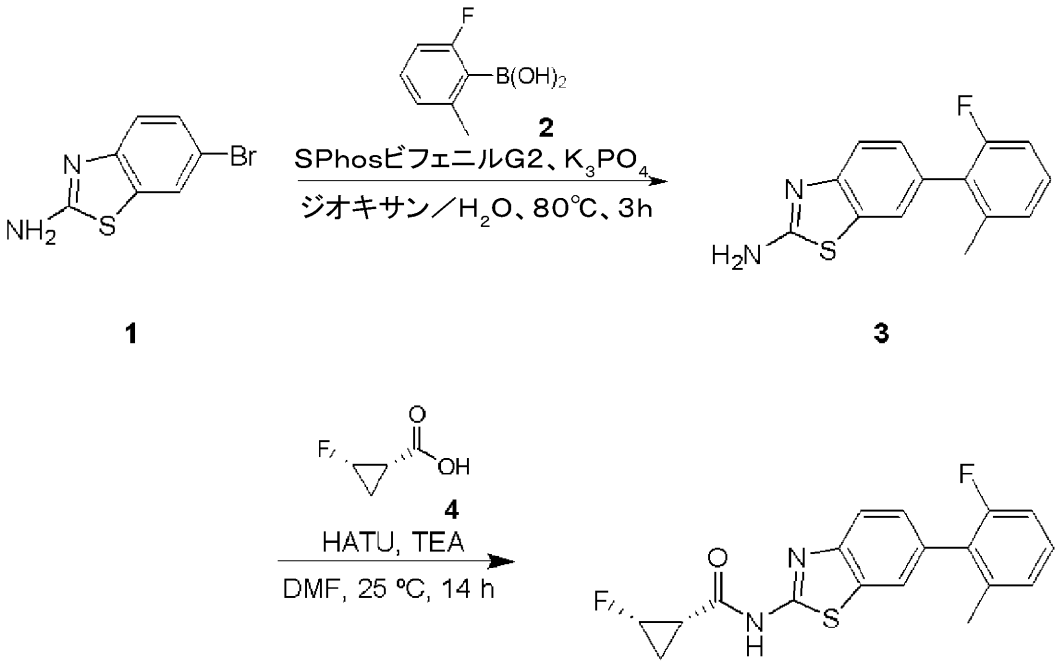
【００８４】

非経口投与

本開示の化合物は、血流、筋肉又は内臓に直接投与することができる。非経口投与に適した手段は、静脈内、筋肉内、皮下、動脈内、腹腔内、髄腔内、頭蓋内等を含む。非経口投与に適した装置は、注射器（針及び無針注射器を含む）及び注入法を含む。

【００８５】
非経口投与のための組成物は、即時放出又は遅延放出もしくは持続放出を含む調節放出として製剤化することができる。ほとんどの非経口製剤は、塩、緩衝剤及び等張剤を含む賦形剤を含有する水溶液である。また、非経口製剤は、脱水形態（例えば、凍結乾燥により）において又は無菌非水溶液としても調製することができる。これらの製剤は、適切な媒体、例えば、滅菌水と共に使用することができる。また、溶解性増強剤も、非経口溶液の調製に使用することができる。
【００８６】
経皮投与
本開示の化合物は、皮膚に局所的に又は経皮的に投与することができる。この局所投与のための製剤は、ローション剤、液剤、クリーム剤、ゲル剤、ヒドロゲル剤、軟膏剤、発泡剤、インプラント、パッチ等を含むことができる。局所投与製剤のための薬学的に許容し得る担体は、水、アルコール、鉱油、グリセリン、ポリエチレングリコール等が含むことができる。また、局所又は経皮投与は、エレクトロポレーション、イオントフォレーシス、泳動等によっても行うことができる。
【００８７】
局所投与のための組成物は、即時放出又は遅延放出もしくは持続放出を含む調節放出として製剤化することができる。
【００８８】
併用療法
本開示の医薬組成物は、例えば、効力を向上させ又は副作用を減少させるために、１種以上の更なる治療剤を含有することができる。したがって、一部の実施態様では、医薬組成物は、さらに、ｃ－ａｂｌキナーゼにより直接的又は間接的に媒介される疾患を治療し又は阻害するのに有用な有効成分から選択される１種以上の更なる治療剤を含有する。このような有効成分の例は、神経変性疾患又は障害を処置するための薬剤であるが、これに限定されない。
【００８９】
医薬組成物を調製するための参考文献
疾患又は状態を治療し又は予防するための医薬組成物を調製するための方法は、本開示が属する技術分野において周知である。例えば、Handbook of Pharmaceutical Excipients (7^{th}ed.), Remington: The Science and Practice of Pharmacy (20^{th} ed.)、Encyclopedia of Pharmaceutical Technology (3^{rd}ed.)又はSustained and Controlled Release Drug Delivery Systems (1978)に基づいて、薬学的に許容し得る賦形剤、担体、添加剤等を選択し、ついで、医薬組成物を製造するために、本開示の化合物と混合することができる。
【００９０】
本開示は、ｃ－ａｂｌ活性を阻害することにより種々の薬理作用を有する化合物、この化合物を有効な薬剤として有する医薬組成物、特に、神経変性疾患又は障害を処置するためのこの化合物医療的使用及びこのような治療又は予防を必要とする対象に、この化合物を投与することを含む治療又は予防の方法を提供する。本開示の化合物及びその薬学的に許容し得る塩は、良好な安全性及びｃ－ａｂｌｅに対する高い選択性を有するため、薬剤として優れた特性を示す。
【００９１】
本発明の有利な効果
本開示は、ｃ－ａｂｌ活性を阻害することにより種々の薬理作用を有する化合物、この化合物を有効な薬剤として有する医薬組成物、特に、神経変性疾患又は障害を処置するためのこの化合物医療的使用及びこのような治療又は予防を必要とする対象に、この化合物を投与することを含む治療又は予防の方法を提供する。本開示の化合物及びその薬学的に許容し得る塩は、良好な安全性及びｃ－ａｂｌｅに対する高い選択性を有するため、薬剤として優れた特性を示す。

【図面の簡単な説明】
【００９２】
【図１－３】図１、図２及び図３は、マウスにおけるＡβ$_{25-35}$誘発認知障害に対する実施例４及びニロチニブの効果を示す。ａ：自発的交替障害、ｂ：ステップスルーレイテンシ、ｃ、エスケープレイテンシ。＊ｐ＜０．０５、＊＊ｐ＜０．０１、＊＊＊ｐ＜０．００１対Ｓｃ．Ａβ／媒体群、$^{\#}$ｐ＜０．０５、$^{\#\#\#}$ｐ＜０．００１対Ａβ$_{25-35}$／媒体群。
【図４－６】図４、図５及び図６は、マウスにおけるＡβ$_{25-35}$誘発認知障害に対する実施例８及びニロチニブの効果を示す。ａ：自発的交替障害、ｂ：ステップスルーレイテンシ、ｃ、エスケープレイテンシ。＊＊＊ｐ＜０．００１対Ｓｃ．Ａβ／媒体群、$^{\#\#\#}$ｐ＜０．００１対Ａβ$_{25-35}$／媒体群。
【図７】図７は、実施例４の３mg/kg及び１０mg/kgの１日１回の経口投与により、脂質過酸化が完全に阻害されたことを示す。これは、酸化ストレスの減少を意味する。
【００９３】
発明のモード
以下、本開示は、当業者が本開示を理解するのを助けるために、実施例によりかなり詳細に説明される。ただし、下記実施例は、例証として提供され、本発明の範囲を限定することを意図しない。本発明の精神及び範囲から逸脱することなく又はその材料の利点の全てを犠牲にすることなく、種々の変更を行うことができることは明らかである。
【００９４】
式（Ｉ）で示される化合物の合成
合成法Ａ～Ｘを使用して、下記化合物を調製した。以下に、本開示のいくつかの化合物の例示的な合成例を記載し、他の化合物を、異なる出発物質又は反応物質を使用して、以下に記載された方法と同様の方法により調製することができる。
【００９５】
合成法Ａ
実施例１．（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（６－（２－フルオロ－６－メチルフェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド
【化５】



実施例1

【００９６】

工程１）　６－（２－フルオロ－６－メチルフェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－アミン

ジオキサン（８mL）及びH_2O（２mL）中の化合物１（３００mg、１．３１mmol、１当量）及び化合物２（４０３．１８mg、２．６２mmol、２当量）の溶液に、ＳＰｈｏｓビフェニルＧ２（９４．３６mg、１３０．９５μmol、０．１当量）及びK_3PO_4（４１６．９５mg、１．９６mmol、１．５当量）を加えた。この混合物をN_2下８０℃で３時間撹拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮して、溶媒を除去した。水（２０mL）をこの反応混合物に加え、ついで、この混合物をＥＡ（２０mL×２）で抽出し、合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して、残留物を与えた。この残留物をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、ＰＥ：ＥＡ＝１０：１～５：１）により精製して、化合物３（４８５mg、粗製）を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ = 7.61 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.51 (d, J=1.4 Hz, 1H), 7.26 - 7.19 (m, 2H), 7.08 (d, J=7.5 Hz, 1H), 6.99 (t, J=8.7 Hz, 1H), 5.34 (br s, 2H), 2.19 (s, 3H)。

【００９７】

工程２）　（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－（６－（２－フルオロ－６－メチルフェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド

ＤＭＦ（２mL）中の化合物３（２００mg、７７４．２５μmol、１当量）及び化合物４（８０．５８mg、７７４．２５μmol、１当量）の溶液に、ＨＡＴＵ（５８８．７９mg、１．５５mmol、２当量）及びＴＥＡ（２３５．０４mg、２．３２mmol、３２３．３０μL、３当量）を加えた。この混合物を２５℃で２時間撹拌した。ついで、この混合物を２５℃で１２時間撹拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮して、溶媒を除去した。残留物を水　２０mLで希釈し、ＥＡ（２０mL×２）で抽出した。合わせた有機層をろ過し、減圧下で濃縮して、残留物を与えた。この残留物を分取ＨＰＬＣ（塩基性条件；カラム：Phenomenex Gemini　１５０×２５mm×１０μm；移動相：［水（０．０５v/v% 水酸化アンモニウム）－ＡＣＮ］；Ｂ%：５０%～８０%、１２分］で精製した。実施例１（５０mg、１３６．１７μmol、収率１７%、純度９３%）を白色固体として得た。

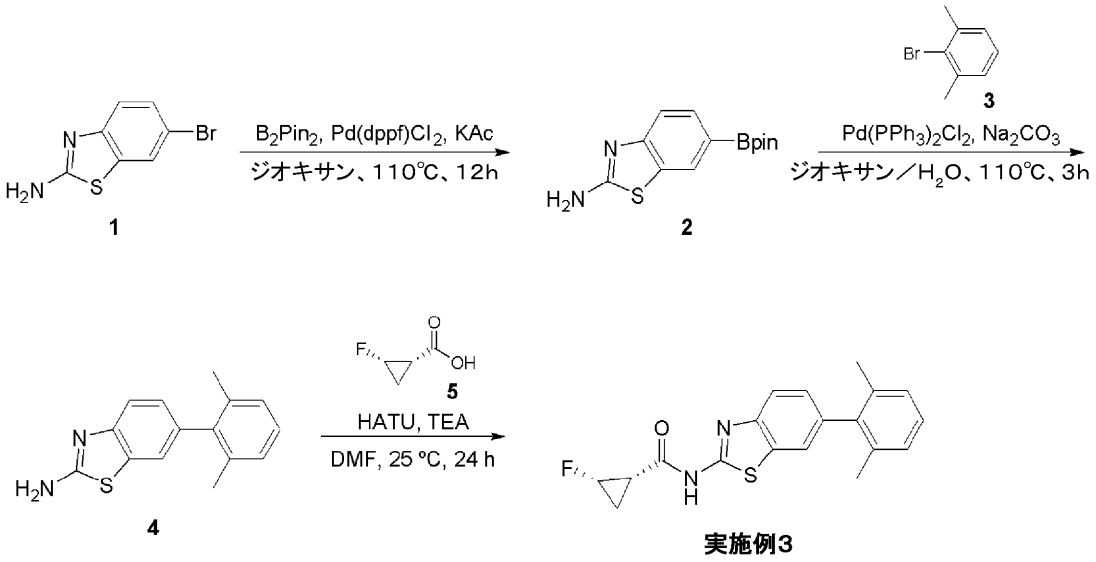
^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 12.75 (br s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.81 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.33 (br d, J=8.2 Hz, 2H), 7.20 - 7.11 (m, 2H), 5.16 - 4.92 (m, 1H), 2.23 (td, J=6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.82 - 1.68 (m, 1H), 1.37 - 1.25 (m, 1H)。

【００９８】

合成法Ｂ

実施例３．（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（６－（２，６－ジメチルフェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド

【化６】



【００９９】

工程１）　６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－アミン

ジオキサン（８mL）中の化合物１（５００mg、２．１８mmol、１当量）及びB_2Pin_2（６６５．０６mg、２．６２mmol、１．２当量）の溶液に、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（１５９．６９mg、２１８．２５μmol、０．１当量）及びＫＯＡｃ（３２１．２９mg、３．２７mmol、１．５当量）を加えた。この混合物をN_2下１１０℃で１２時間撹拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮して、溶媒を除去した。残留物をブライン　５０mLで希釈し、ＥＡ２０mL（２０mL×３）で抽出した。合わせた有機層をろ過し、減圧下で濃縮して、残留物を与えた。この残留物をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル：酢酸エチル＝５：１～３：１）により精製した。化合物２（９０７mg、１．５５mmol、収率７１％、純度４７％）を淡黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ = 8.06 (s, 1H), 7.77 - 7.74 (m, 1H), 7.60 (d, J=7.2 Hz, 1H), 4.13 (q, J=7.2 Hz, 2H), 1.28 (s, 12H)。

【０１００】

工程２）　６－（２，６－ジメチルフェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－アミン

ジオキサン（５mL）及びH_2O（２mL）中の化合物２（２００mg、３４２．１２μmol、１当量）及び化合物３（７５．９８mg、４１０．５４μmol、５４．６６μmol、１．２当量）の溶液に、Na_2CO_3（５４．３９mg、５１３．１８μmol、１．５当量）及び$Pd(PPh_3)_2Cl_2$（２４．０１mg、３４．２１μmol、０．１当量）を加えた。この混合物をN_2下１１０℃で３時間撹拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮して、溶媒を除去した。この残留物をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１０：１～８：１）により精製した。化合物４（１２３mg、２６７．５７μmol、収率７８％、純度５５％）を赤褐色油状物として得た。

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ = 7.63 - 7.54 (m, 2H), 7.33 (t, J=7.1 Hz, 1H), 7.19 - 7.14 (m, 1H), 7.14 - 7.08 (m, 2H), 5.21 (br s, 2H), 2.05 (s, 6H)。

【０１０１】

工程３）　（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（６－（２，６－ジメチルフェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド

ＤＭＦ（３mL）中の化合物４（１２３mg、２６７．５７μmol、１当量）及び化合物５（２７．８５mg、２６７．５７μmol、１当量）の溶液に、ＨＡＴＵ（２０３．４８mg、５３５．１４μmol、２当量）及びＴＥＡ（８１．２３mg、８０２．７１μmol、１１１．７３μL、３当量）を加えた。この混合物を２５℃で１２時間撹拌した。ついで、この混合物を２５℃で１２時間撹拌した。この反応混合物をＥＡ２０mLで希釈し、ブライン　２

０mLで抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、残留物を与えた。この残留物を分取ＨＰＬＣ（ＦＡ条件、カラム：Phenomenex Synergi C18　１５０×３０mm×４um；移動相：［水（０．２２５％　ＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：５０％～８０％、１０分］により精製した。実施例３（１５．８mg、４１．３１μmol、収率１５％、純度８９％）を白色固体として得た。

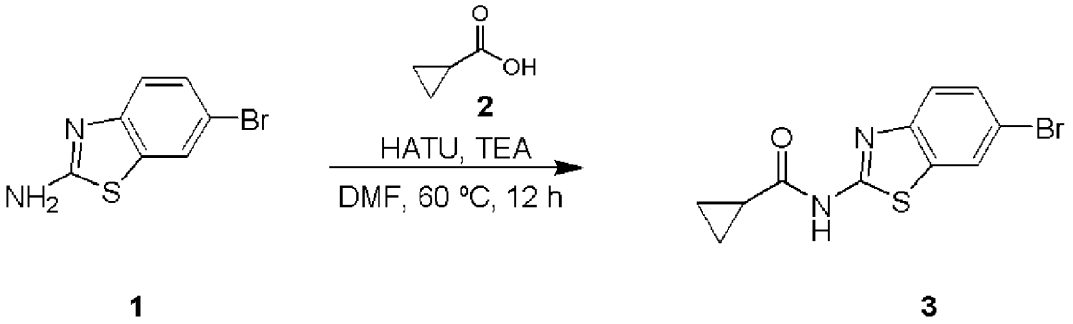
^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ = 7.83 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.60 (d, J=1.0 Hz, 1H), 7.24 (dd, J=1.6, 8.3 Hz, 2H), 7.20 - 7.17 (m, 1H), 7.15 - 7.11 (m, 2H), 5.03 - 4.81 (m, 1H), 2.04 (d, J=2.5 Hz, 6H), 1.97 (d, J=5.4 Hz, 1H), 1.43 - 1.35 (m, 1H), 1.26 (br s, 1H)。

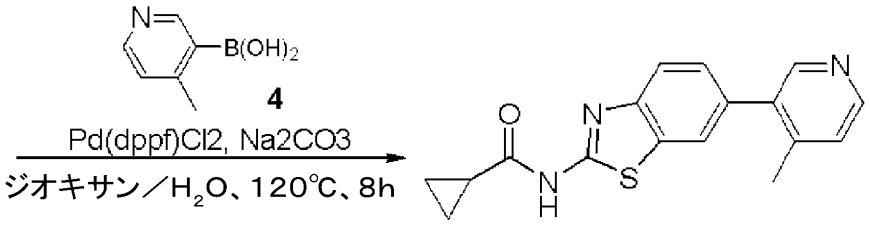
【０１０２】

合成法Ｃ

実施例５．Ｎ－（６－（４－メチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパンカルボキサミド

【化７】





実施例5

【０１０３】

工程１）　Ｎ－（６－ブロモベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパンカルボキサミド

ＤＭＦ（２mL）中の化合物１（２００mg、８７２．９８μmol、１当量）及び化合物２（７５．１５mg、８７２．９８μmol、１当量）の溶液に、ＨＡＴＵ（４９７．８９mg、１．３０mmol、２当量）及びＴＥＡ（２６５．０１mg、２．６１mmol、３６５uL、３当量）を加えた。この混合物を６０℃で１２時間撹拌した。ついで、この反応混合物を減圧下で濃縮して、溶媒を除去した。残留物を水　２０mLで希釈し、ＥＡ（２０mL×２）で抽出した。合わせた有機層をろ過し、減圧下で濃縮して、残留物を与えた。この残留物をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、塩化メチレン／メタノール＝２０：１）により精製した。化合物３（１９４mg、６５４．７３μmol、収率７５％）を白色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.71 (s, CONH), 8.23 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.03-2.00 (m, 1H), 0.97-0.94 (m, 4H)。

【０１０４】

工程２）　Ｎ－（６－（４－メチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパンカルボキサミド

ジオキサン（８mL）及びH_2O（２mL）中の化合物３（１００mg、０．３３６mmol、１当量）及び化合物４（９２mg、０．６７２mmol、２当量）の溶液に、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃ

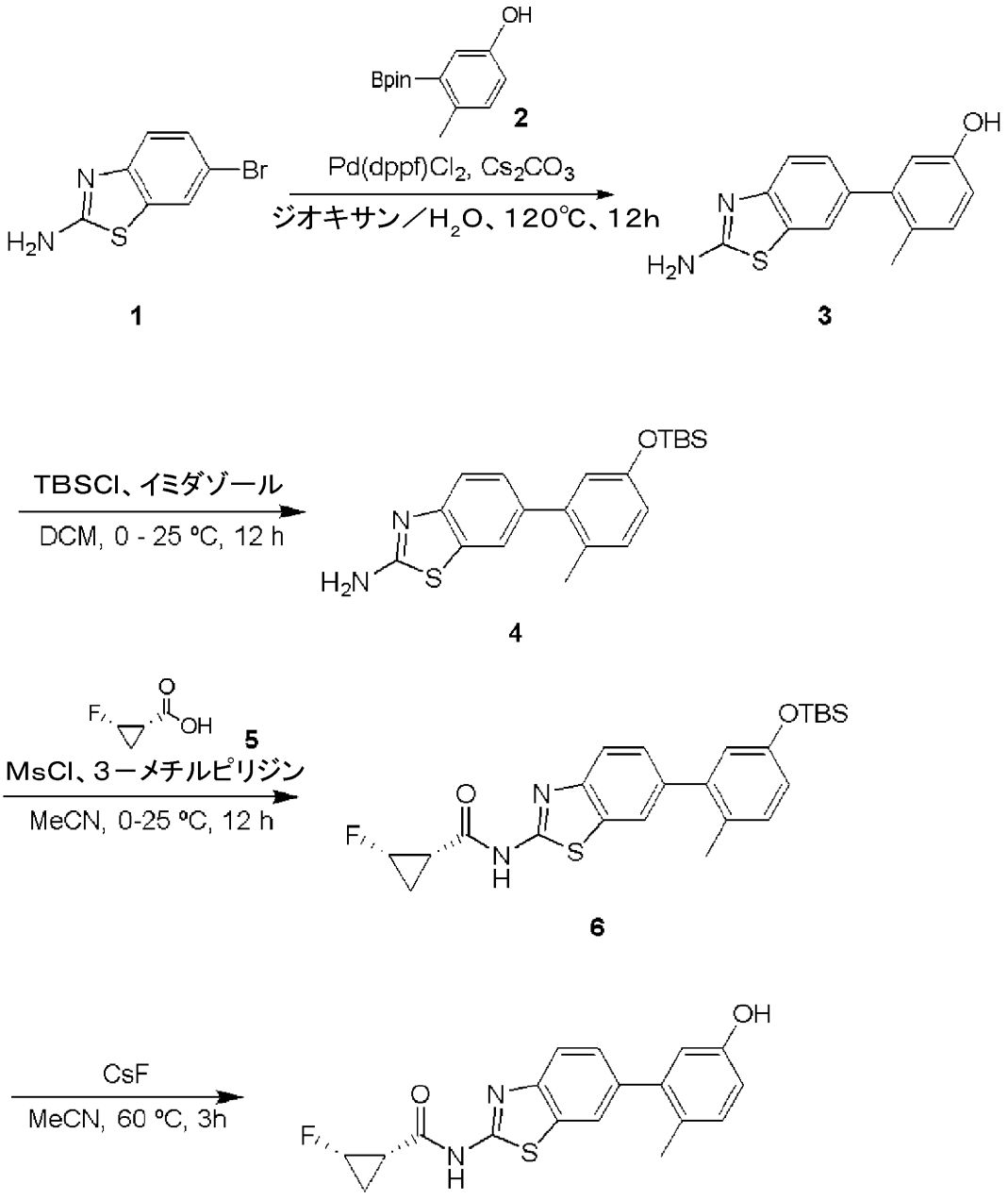
l_2（２４mg、０．０３３６mmol、０．１当量）及びNs_2CO_3（７１mg、０．６７２mmol、２当量）を加えた。この混合物をN_2下１２０℃で８時間撹拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮して、溶媒を除去した。水（１０mL）を反応混合物に加え、ついで、この混合物をＥＡ（１０mL×２）で抽出し、合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、残留物を与えた。この残留物をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、ｎ－ヘキサン：ＥＡ＝１：２）により精製して、実施例５（８８mg、収率８５％）を白色固体として得た。

【０１０５】

合成法Ｄ

実施例１４．（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（６－（５－ヒドロキシ－２－メチルフェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド

【化８】



実施例14

【０１０６】

工程１）　３－（２－アミノベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル）－４－メチルフェノール

ジオキサン（５mL）及びH_2O（１mL）中の化合物１（３０６．３１mg、１．３４mmol、１当量）及び化合物２（３１３mg、１．３４mmol、１当量）の溶液に、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）２Ｃｌ$_2$（９３．８５mg、１３３．７０μmol、０．１当量）及びNa_2CO_3（２１２．５７mg、２．０１mmol、１．５当量）を加えた。この混合物をN_2下１１０℃で３時間撹拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮して、溶媒を除去した。残留物をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１０／１～１：１）により精製した。化合物３（２０７mg、８０７．５８μmol、収率６０％）を赤色油状物として得た。

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ = 7.69 - 7.66 (m, 1H), 7.57 - 7.55 (m, 1H), 7.50 - 7.44 (m, 2H), 7.13 (d, J=7.8 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.26 (br s, 2H), 2.20 (s, 3H)。

【０１０７】

工程２）　６－（５－（（tert－ブチルジメチルシリル）オキシ）－２－メチルフェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－アミン

ＤＣＭ（５mL）中の化合物３（１５７mg、６１２．５１μmol、１当量）の溶液に、イミダゾール（１２５．０９mg、１．８４mmol、３当量）及びＴＢＳＣｌ（２３０．８０mg、１．５３mmol、１８７．６４μL、２．５当量）を０℃で加えた。この混合物を２５℃で１２時間撹拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮して、溶媒を除去した。残留物を水３０mLで希釈し、ＥＡ（３０mL×２）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、残留物を与えた。この残留物をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１０／１～１：１）により精製した。化合物４（２１１mg、５４６．６０μmol、収率８９％、純度９６％）を淡黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 7.61 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.49 (s, 2H), 7.36 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.17 - 7.11 (m, 2H), 6.73 (dd, J=2.6, 8.2 Hz, 1H), 6.67 (d, J=2.6 Hz, 1H), 2.16 (s, 3H), 0.95 (s, 9H), 0.19 - 0.16 (m, 6H)。

【０１０８】

工程３）　（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（６－（５－（（tert－ブチルジメチルシリル）オキシ）－２－メチルフェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド

ＭｅＣＮ（５mL）中の化合物４（２１１mg、５４６．６０μmol、１当量）及び化合物５（６８．２７mg、６５５．９２μmol、１．２当量）の溶液に、ＭｓＣｌ（１２５．２３mg、１．０９mmol、８４．６１uL、２当量）及び３－メチルピリジン（２５４．５１mg、２．７３mmol、２６６．１２uL、５当量）を０℃で加えた。この混合物を２５℃で１２時間撹拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮して、溶媒を除去した。残留物を水３０ mLで希釈し、ＥＡ（２０mL×２）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、残留物を与えた。この残留物を分取ＴＬＣ（SiO_2、ＰＥ：ＥＡ＝１：１）により精製した。化合物６（１８５mg、３９２．９７μmol、収率７１％、純度９７％）を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 12.71 (s, 1H), 7.95 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.78 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.38 (dd, J=1.8, 8.3 Hz, 1H), 7.18 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.78 (dd, J=2.6, 8.3 Hz, 1H), 6.72 (d, J=2.5 Hz, 1H), 5.15 - 4.93 (m, 1H), 2.22 (br d, J=5.5 Hz, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.81 - 1.71 (m, 1H), 1.31 (br dd, J=9.3, 12.9 Hz, 1H), 0.95 (s, 9H), 0.18 (s, 6H)。

【０１０９】

工程４）　（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（６－（５－ヒドロキシ－２－メチルフェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド

ＭｅＣＮ（８mL）中の化合物６（１６５mg、３５０．４９μmol、１当量）の溶液に、ＣｓＦ（１５９．７２mg、１．０５mmol、３８．７７μL、３当量）を加えた。この混合物を６０℃で３時間撹拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮して、溶媒を除去した。残留物を水 ３０mLで希釈し、ＥＡ（２０mL×２）で抽出した。合わせた有機層をNa_2S

O_4で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、残留物を与えた。この残留物を分取ＨＰＬＣ（ＴＦＡ条件；カラム：Boston pH-lex　１５０×２５　１０um；移動相：［水（０．１％　ＴＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：３５％～６５％，１０分）により精製した。実施例１４（８３．６mg、１８３．１７μmol、収率５２％、純度１００％、ＴＦＡ）を白色固体として得た。

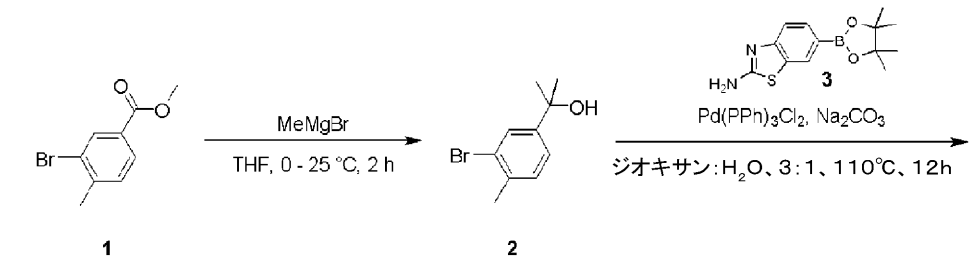
^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 12.73 (br s, 1H), 7.92 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.77 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.36 (dd, J=1.8, 8.3 Hz, 1H), 7.08 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.72 - 6.64 (m, 2H), 5.17 - 4.93 (m, 1H), 2.27 - 2.17 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.82 - 1.68 (m, 1H), 1.31 (tdd, J=6.3, 8.9, 12.8 Hz, 1H)；ＬＣＭＳ（エレクトロスプレー）ｍ／ｚ　３４３．２（Ｍ＋Ｈ）＋。

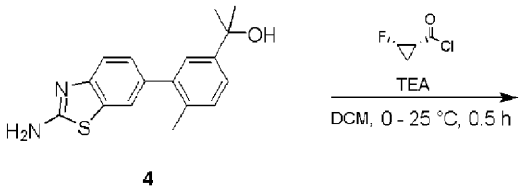
【０１１０】

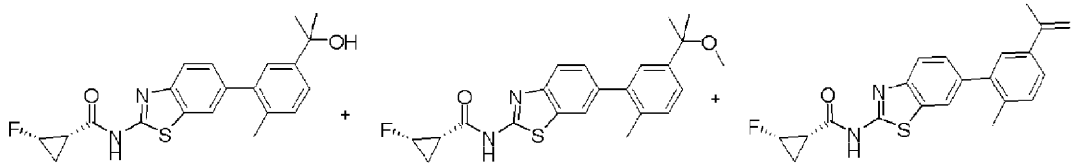
合成法Ｅ

実施例１５．（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（６－（５－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）－２－メチルフェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド

【化９】







【０１１１】

工程１）　２－（３－ブロモ－４－メチルフェニル）プロパン－２－オール

ＴＨＦ（１０mL）中の化合物１（５００mg、２．１８mmol、１当量）の混合物を脱気し、N_2で３回パージし、ついで、この混合物をN_2雰囲気下０℃で０．５時間撹拌し、ついで、ＭｅＭｇＢｒ（３M、２．９１mL、４当量）をこの溶液にゆっくり加えた。ついで、この溶液を撹拌し、２５℃で１．５時間ゆっくり温めた。残留物を分取ＴＬＣ（SiO_2、ＰＥ：ＥＡ＝７：１）により精製した。化合物２（４００mg、１．７５mmol、収率８０％）を淡黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.58 (s, 6 H), 2.40 (s, 3 H), 7.22 (d, J=8.03 Hz, 1 H), 7.33 (dd, J=7.97, 1.95 Hz, 1 H), 7.69 (d, J=2.01 Hz, 1 H)。

【０１１２】

工程２）　２－（３－（２－アミノベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル）－４－メチルフェニル）プロパン－２－オール

ジオキサン（５mL）及びH_2O（２mL）中の化合物３（５０６．２５mg、１．８３mmol、１．５当量）及び化合物２（２８０mg、１．２２mmol、１当量）の溶液に、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$（８５．７８mg、１２２．２１μmol、０．１当量）及びNa_2CO_3（１９４．２９mg、１．８３mmol、１．５当量）を加えた。この混合物をN_2下１１０℃で１２時間撹拌した。残留物を分取ＴＬＣ（SiO_2、ＰＥ：ＥＡ＝１：１）により精製した。化合物４（２１０mg、７０３．７５μmol、収率５７％）を淡黄色油状物として得た。

【０１１３】

工程３）　（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（６－（５－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）－２－メチルフェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド

ＤＣＭ（１０mL）中の化合物４（３００mg、１．０１mmol、１当量）の混合物に、０℃、N_2雰囲気下で、ＴＥＡ（２０３．４６mg、２．０１mmol、２７９．８７μL、２当量）を加え、ついで、（１Ｒ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロパンカルボニルクロリド（１４７．８２mg、１．２１mmol、１．２当量）をこの混合物に加え、ついで、２５℃で０．５時間撹拌した。残留物を分取ＨＰＬＣ（カラム：Phenomenex Synergi C18　１５０×２５×１０um；移動相：［水（０．０５％ ＨＣｌ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：４０％～６０％，７．８分］により精製し、ついで、分取ＨＰＬＣ（カラム：Phenomenex Gemini　１５０×２５mm×１０um；移動相：［水（１０mM NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：４５％～７５％、１０分）により精製した。

【０１１４】

実施例１５（２３mg、５９．８２μmol、収率６％、純度１００％）を淡黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 1.29 (dq, J=15.12, 6.42 Hz, 1 H), 1.43 (s, 6 H), 1.66 - 1.84 (m, 1 H), 2.16 - 2.22 (m, 1 H), 2.23 (s, 3 H), 4.91 - 5.14 (m, 1 H), 4.98 (s, 1 H), 7.22 (d, J=8.53 Hz, 1 H), 7.32 - 7.36 (m, 2 H), 7.38 (dd, J=8.28, 1.51 Hz, 1 H), 7.76 (d, J=8.28 Hz, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 12.61 (br s, 1 H)；ＬＣＭＳ（エレクトロスプレー）ｍ／ｚ　３８５．３（Ｍ＋Ｈ）＋。

【０１１５】

実施例１６（５２mg、１２６．５８μmol、収率１２％、純度９７％）を淡黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 1.23 - 1.36 (m, 1 H), 1.46 (s, 6 H), 1.67 - 1.82 (m, 1 H), 2.16 - 2.23 (m, 1 H), 2.25 (s, 3 H), 3.00 (s, 3 H), 4.91 - 5.16 (m, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 7.28 (s, 2 H), 7.40 (br d, J=8.28 Hz, 1 H), 7.77 (d, J=8.28 Hz, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 11.92 - 13.28 (m, 1 H)；ＬＣＭＳ（エレクトロスプレー）ｍ／ｚ　３９９．４（Ｍ＋Ｈ）＋。

【０１１６】

実施例１７（９．５mg、２４．３７μmol、収率２％、純度９４％）を淡黄色固体として得た。

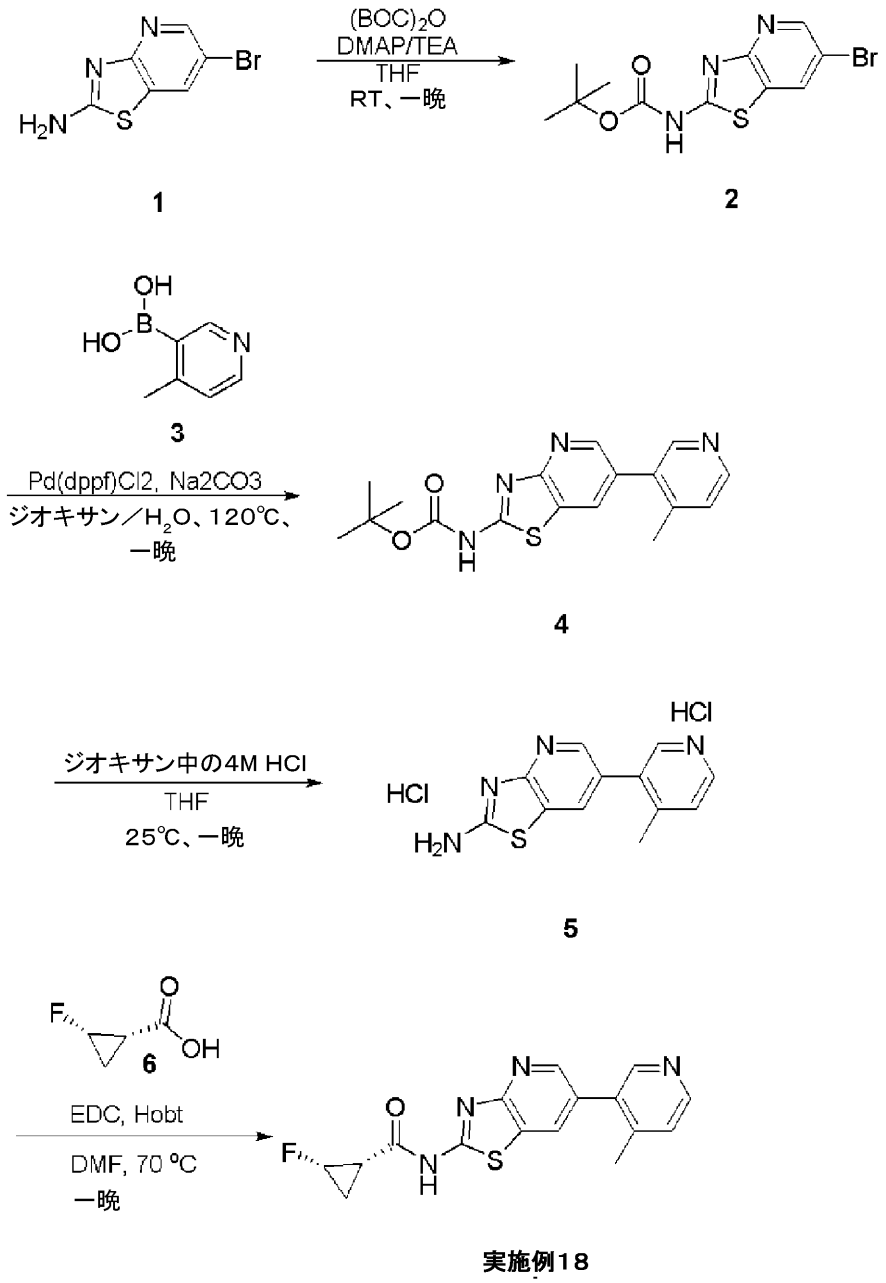
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 1.29 (br s, 1 H), 1.64 - 1.80 (m, 1 H), 2.11 (s, 3 H), 2.18 (br s, 1 H), 2.24 (s, 3 H), 4.93 - 5.12(m, 1 H), 5.07 (s, 1 H), 5.44 (s, 1 H), 7.29 (d, J=7.91 Hz, 1 H), 7.35 (s, 1 H), 7.38 (br d, J=8.53 Hz, 1 H), 7.42 (br d, J=7.91 Hz, 1 H), 7.74 (br d, J=8.16 Hz, 1 H), 7.93 (s, 1 H), 11.65 - 13.53 (m, 1 H)；ＬＣＭＳ（エレクトロスプレー）ｍ／ｚ　３６７．３（Ｍ＋Ｈ）＋。

【０１１７】

合成法Ｆ

実施例１８．（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（６－（４－メチルピリジン－３－イル）チアゾロ［４，５－ｂ］ピリジン－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド

【化１０】



実施例18

【０１１８】

工程１）　tert－ブチル（６－ブロモチアゾロ［４，５－ｂ］ピリジン－２－イル）カルバマート

ＴＨＦ（１０mL）中の化合物１（５００mg、２．１７mmol、１当量）及びジ－tert－ブチルジカーボナート（７１１mg、３．２６mmol、１．５当量）の溶液に、４－ジメチルアミノピリジン（３９８mg、３．２５mmol、１．５当量）及びトリエチルアミン（０．６mL、４．３４mmol、２．０当量）を加えた。この混合物を２５℃で１２時間撹拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮して、溶媒を除去した。水（２０mL）をこの反応混合物に加え、ついで、この混合物をＥＡで抽出し、合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、残留物を与えた。この残留物をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、ＭＣ：ＭｅＯＨ＝９５：５）により精製して、化合物２（４５４mg、収率６３％）を白色固体として得た。

【０１１９】

工程２）　tert－ブチル　（６－（４－メチルピリジン－３－イル）チアゾロ［４，５－ｂ］ピリジン－２－イル）カルバマート

１，４－ジオキサン（２mL）中の化合物２（６５mg、０．２０μmol、１当量）及び化合物３（４０mg、０．３０μmol、１．５当量）の溶液に、H_2O（０．２mL）中のＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（７mg、０．０１mmol、０．０５当量）及びNa_2CO_3（４２mg、０．４０mmol、２当量）を加えた。この混合物を１２０℃で１時間撹拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮して、溶媒を除去した。残留物をＭＰＬＣ（ＥＡ：Ｈｅｘ＝１：１～ＭＣ：ＭｅＯＨ＝９５：５）により精製して、化合物４（４６mg、収率６７％）を白色固体として与えた。ＬＣＭＳ（エレクトロスプレー）ｍ／ｚ＝３４３．１（Ｍ＋Ｈ）＋。

【０１２０】

工程３）　６－（４－メチルピリジン－３－イル）チアゾロ［４，５－ｂ］ピリジン－２－アミン．２ＨＣｌ塩

テトラヒドロフラン（０．６mL）中の化合物４（４１mg、０．１２mmol）の溶液に、ジオキサン中の４Ｍ ＨＣｌを加えた。この混合物を室温で１２時間撹拌した。ついで、残留物を真空中で濃縮した。化合物５（４５mg、きれいな粗製物、赤褐色油状物）をさらに精製することなく使用した。ＬＣＭＳ（エレクトロスプレー）ｍ／ｚ　３４３．１（Ｍ＋Ｈ）＋。

【０１２１】

工程４）　（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（６－（４－メチルピリジン－３－イル）チアゾロ［４，５－ｂ］ピリジン－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド

ＤＭＦ（１mL）中の化合物５（４５mg、０．１４mmol、１当量）、化合物６（３０mg、０．２８mmol、２．０当量）、ＨＡＴＵ（１０９mg、０．２８mmol、２当量）及びＤＩＰＥＡ（９３mg、０．７２mmol、５当量）の混合物を７０℃で１２時間撹拌した。溶媒を留去し、H_2Oで希釈し、ＤＣＭ及びＭｅＯＨで抽出し、合わせた有機相をブライン（１５mL）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、ろ過し、濃縮して、残留物を与えた。この残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＭＣ：ＭｅＯＨ＝９５：５～９：１）により精製した。実施例１８（１２mg、収率２４％、純度９７％）を白色固体として得た。

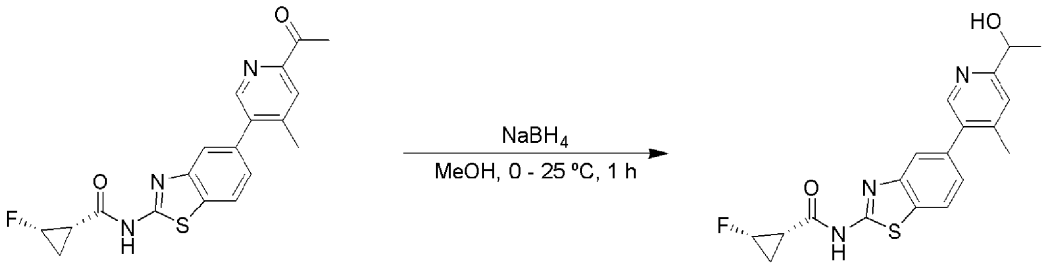
^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 13.06(s, 1H), 8.57-8.55(m, 2H), 8.49-8.47(m, 2H), 7.40-7.38(m, 1H), 5.16-4.99(m, 1H), 2.23(s, 3H), 2.28-2.25(m, 1H), 1.80-1.74(m, 1H), 1.37-1.32(m, 1H)；ＬＣＭＳ（エレクトロスプレー）ｍ／ｚ　３２９．０（Ｍ＋Ｈ）＋。

【０１２２】

合成法Ｇ

実施例２８．（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（５－（６－（１－ヒドロキシエチル）－４－メチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド

【化１１】



実施例21　　実施例28

【０１２３】

ＭｅＯＨ（５mL）中の実施例２１（１００mg、２７０．７０μmol、１当量）の溶液に、$NaBH_4$（３０．７２mg、８１２．１０μmol、３当量）を０℃で加え、ついで、２５℃で１時間撹拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮して、溶媒を除去した。ついで、この反応混合物をH_2O（２０mL）で希釈し、ついで、この混合物をＥＡ（５０mL×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０mL×２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥さ

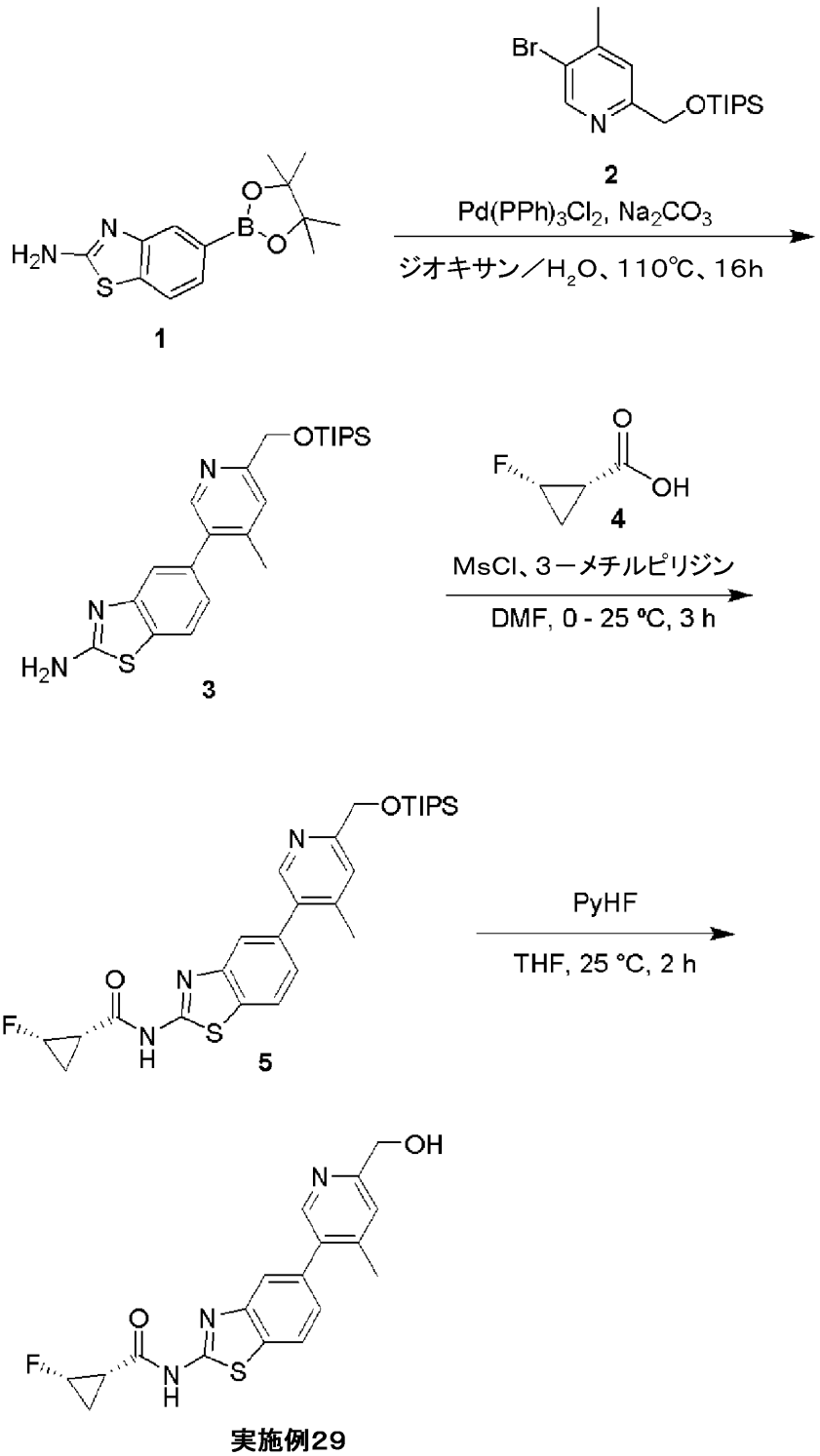
せ、ろ過し、減圧下で濃縮して、残留物を与えた。この残留物を分取ＨＰＬＣ（カラム：Phenomenex Gemini　１５０×２５mm×１０um；移動相：［水（１０mM NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：２２％～５２％，１０分）により精製した。実施例２８（５１mg、１３７．３１μmol、収率５０％、純度１００％）を淡黄色固体として得た。
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.29 - 1.39 (m, 1 H), 1.58 (d, J=6.60 Hz, 3 H), 1.94 - 2.10 (m, 2 H), 2.32 (s, 3 H), 4.33 (br s, 1 H), 4.71 - 4.92 (m, 1 H), 4.93 - 5.00 (m, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 7.26 - 7.28 (m, 1 H), 7.72 (d, J=1.34 Hz, 1 H), 7.90 (d, J=8.07 Hz, 1 H), 8.41 (s, 1 H), 10.63 (br s, 1 H)；ＬＣＭＳ（エレクトロスプレー）ｍ／ｚ　３７２．２（Ｍ＋Ｈ）＋。

【０１２４】

合成法Ｈ

実施例２９．（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（５－（６－（ヒドロキシメチル）－４－メチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド

【化１２】



【０１２５】

工程１）　５－（４－メチル－６－（（（トリイソプロピルシリル）オキシ）メチル）ピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－アミン

ジオキサン（２０ｍＬ）H_2O（５ｍＬ）中の化合物２（６００ｍｇ、１．６７ｍｍｏｌ、１当量）、化合物１（４６１．１９ｍｇ、１．６７ｍｍｏｌ、１当量）、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$（１１７．２２ｍｇ、１６７．００μｍｏｌ、０．１当量）、Na_2CO_3（２６５．５０ｍｇ、２．５１ｍｍｏｌ、１．５当量）の混合物を脱気し、N_2で３回パージし、ついで、この混合物をN_2雰囲気下１１０℃で１６時間撹拌した。この反応混合物をＨＯ（２０ｍＬ）で希釈し、ついで、この混合物を酢酸エチル（３０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ×２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、

残留物を与えた。この残留物をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝２：１）により精製した。化合物３（３８０mg、８８８．５２μmol、収率５３％）を淡黄色固体として得た。

【０１２６】

工程２）　（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（５－（４－メチル－６－（（（トリイソプロピルシリル）オキシ）メチル）ピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド

ＤＭＦ（１０mL）中の化合物３（１８０．００mg、４２０．８８μmol、１当量）の溶液に、化合物４（５２．５７mg、５０５．０５μmol、１．２当量）、３－メチルピリジン（１９５．９８mg、２．１０mmol、２０４．９２μL、５当量）、ＭｓＣｌ（９６．４２mg、８４１．７６μmol、６５．１５μL、２当量）をN_2下０℃で加えた。この混合物を２５℃で３時間撹拌した。この反応混合物をH_2O（２０mL）で希釈し、ついで、この混合物をＥＡ（５０mL×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０mL×２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、残留物を与えた。この残留物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝１：１）により精製した。化合物５（２００mg、３８９．３０μmol、収率９２％）を淡黄色液体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.06 (s, 1 H), 1.11 - 1.15 (m, 18 H), 1.18 - 1.22 (m, 3 H), 1.30 - 1.37 (m, 1 H), 1.78 - 1.81 (m, 1 H), 2.35 (s, 3 H), 4.71 - 4.74 (m, 1 H), 4.98 (s, 2 H), 7.29 (br d, J=1.22 Hz, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.87 (d, J=8.07 Hz, 1 H), 8.40 (s, 1 H)。

【０１２７】

工程３）　（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（５－（６－（ヒドロキシメチル）－４－メチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド

ＴＨＦ（６mL）中の化合物５（１８０．００mg、３５０．３７μmol、１当量）の溶液に、ピリジン；フッ化水素（３．３０ｇ、２３．３１mmol、３mL、純度７０％、６６．５２当量）を加えた。この混合物を２５℃で２時間撹拌した。この反応混合物をH_2O（２０mL）で希釈し、ついで、この混合物をＥＡ（２０mL×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０mL×２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、残留物を与えた。この残留物を分取ＨＰＬＣ（カラム：Phenomenex Gemini　１５０×２５mm×１０um；移動相：［水（１０mM NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：２０％～５０％、１２分）により精製した。

【０１２８】

実施例２９（１２mg、２９．５５μmol、収率８％、純度８８％）を淡黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 1.31 (dq, J=15.10, 6.46 Hz, 1 H), 1.69 - 1.82 (m, 1 H), 2.18 - 2.26 (m, 1 H), 2.31 (s, 3 H), 4.58 (br d, J=3.79 Hz, 2 H), 4.91 - 5.17 (m, 1 H), 5.42 (br s, 1 H), 7.31 (d, J=8.07 Hz, 1 H), 7.42 (s, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 8.06 (d, J=8.07 Hz, 1 H), 8.33 (s, 1 H), 12.70 (br s, 1 H)；ＬＣＭＳ（エレクトロスプレー）ｍ／ｚ　３５８．３（Ｍ＋Ｈ）＋。

【０１２９】

合成法Ｉ

実施例３１．（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（５－（５－メチル－１Ｈ－インドール－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド

【化１３】

実施例25　　実施例31

【０１３０】

ＴＨＦ（３mL）中の実施例２５（１７０mg、３４２．９６μmol、１当量）の溶液に、ＴＢＡＦ（２６９．０１mg、１．０３mmol、３当量）及びエタン－１，２－ジアミン（１０３．０６mg、１．７１mmol、１１４．７６μL、５当量）を加えた。この混合物を８０℃で２４時間撹拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮して、溶媒を除去した。残留物を水（２０mL）で希釈し、酢酸エチル（２０mL×２）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、残留物を与えた。この残留物を分取ＴＬＣ（シリカゲル、石油エーテル：酢酸エチル＝１：１）により精製した。残留物を分取ＨＰＬＣ（塩基性条件；カラム：Waters Xbridge　１５０×２５　５u；移動相：［水（０．０５v/v% 水酸化アンモニウム）－ＡＣＮ］；Ｂ%：３５%～６５%、１０分）により精製した。

【０１３１】

実施例３１（５２．２mg、１４２．８５μmol、収率４１%、純度１００%）を白色固体として得た。

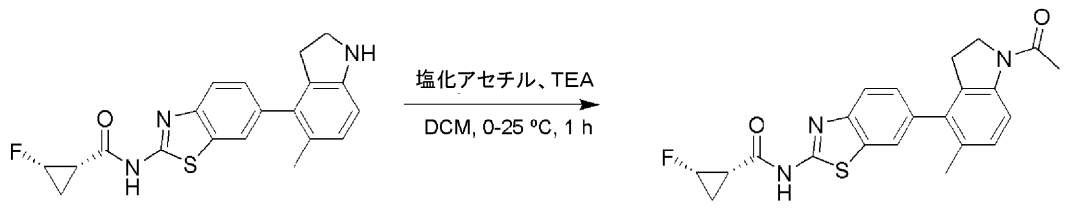
^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 12.73 (br s, 1H), 11.06 (br s, 1H), 8.05 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.67 (d, J=1.1 Hz, 1H), 7.35 - 7.22 (m, 3H), 7.05 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.00 (br s, 1H), 5.18 - 4.89 (m, 1H), 2.28 - 2.18 (m, 4H), 1.83 - 1.70 (m, 1H), 1.31 (tdd, J=6.3, 9.0, 12.8 Hz, 1H)；ＬＣＭＳ（エレクトロスプレー）ｍ／ｚ　３６６．２（Ｍ＋Ｈ）＋。

【０１３２】

合成法Ｊ

実施例３２．（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（６－（１－アセチル－５－メチルインドリン－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド

【化１４】



実施例24　　実施例32

【０１３３】

ＤＣＭ（３mL）中の実施例２４（５９mg、１４９．３３μmol、１当量）の溶液に、ＴＥＡ（１５．１１mg、１４９．３３μmol、２０．７９μL、１当量）を加えた。この混合物を０℃に冷却し、塩化アセチル（１１．７２mg、１４９．３３μmol、１０．６６μL、１当量）を滴加した。この混合物を２５℃で１時間撹拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮して、溶媒を除去した。残留物を水　２０mLで希釈し、ＤＣＭ（２０mL×２）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、残留物を与えた。この残留物を分取ＨＰＬＣ（ＴＦＡ条件；カラム：Boston pH-lex　１５０×２

５　１０um；移動相：［水（０．１％　ＴＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：４０％～７０％、１０分）により精製した。実施例３２（８．９mg、１６．１５μmol、収率１０％、純度９５％、ＴＦＡ）を白色固体として得た。

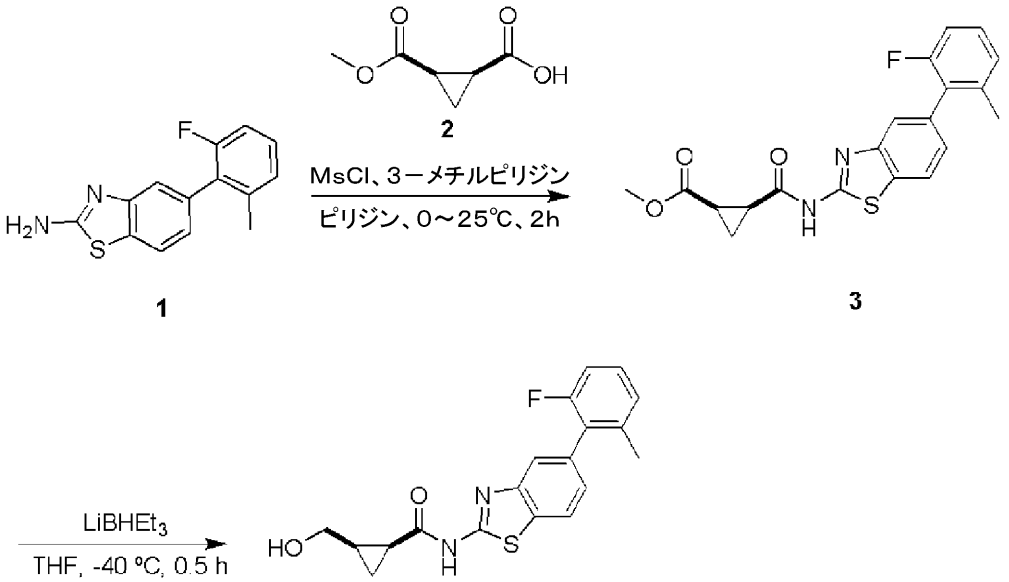
^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 12.74 (s, 1H), 7.95 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.88 (d, J=1.4 Hz, 1H), 7.80 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.29 (dd, J=1.7, 8.2 Hz, 1H), 7.10 (d, J=8.5 Hz, 1H), 5.18 - 4.91 (m, 1H), 4.02 (br t, J=8.4 Hz, 2H), 2.85 (br s, 2H), 2.27 - 2.19 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.82 - 1.67 (m, 1H), 1.37 - 1.21 (m, 1H)；ＬＣＭＳ（エレクトロスプレー）ｍ／ｚ　４１０．１（Ｍ＋Ｈ）＋。

【０１３４】

合成法Ｋ

実施例３３．（１Ｓ，２Ｒ）－Ｎ－（５－（２－フルオロ－６－メチルフェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－（ヒドロキシメチル）シクロプロパン－１－カルボキサミド

【化１５】



実施例33

【０１３５】

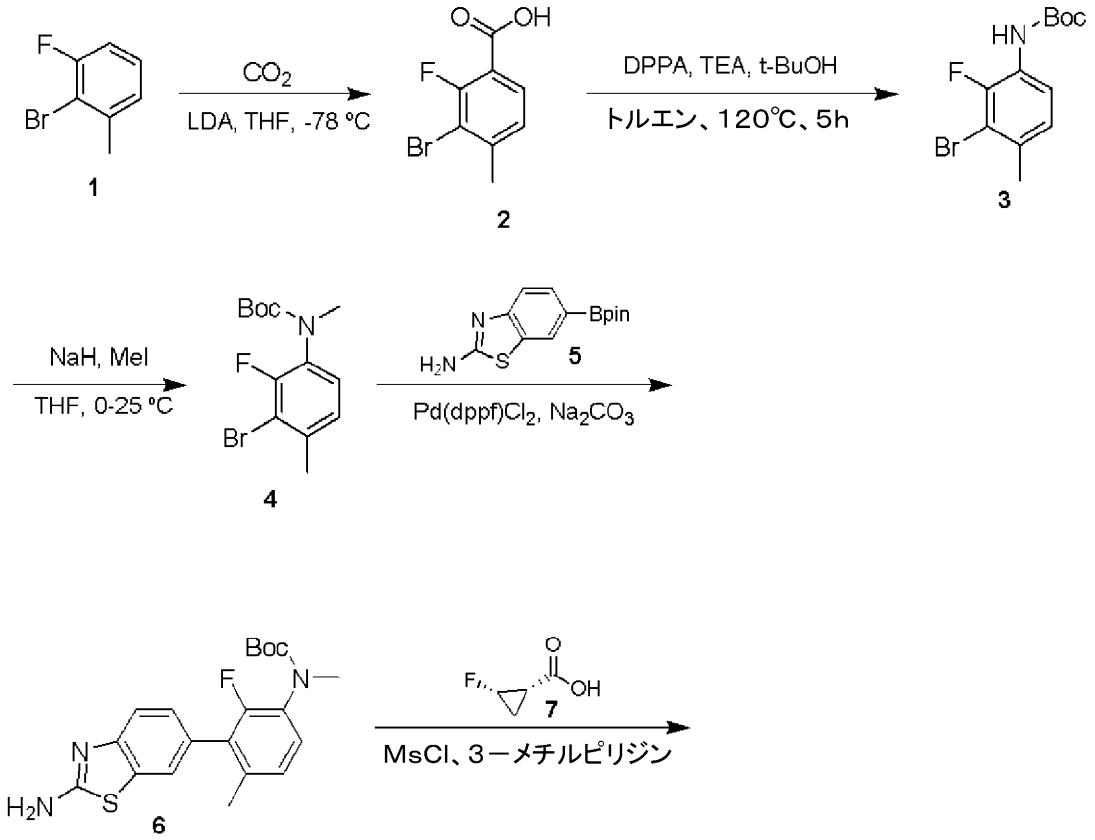
工程１）　メチル　（１Ｒ，２Ｓ）－２－（（５－（２－フルオロ－６－メチルフェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）カルバモイル）シクロプロパン－１－カルボキシラート

ＭｅＣＮ（5mL）中の化合物１（２００mg、７７４．２５μmol、１当量）及び化合物２（cis）（１１１．５９mg、７７４．２５μmol、１当量）の溶液に、ＭｓＣｌ（１７７．３８mg、１．５５mmol、１１９．８５μL、２当量）及び３－メチルピリジン（３６０．５２mg、３．８７mmol、３７６．９５μL、５当量）を０℃で加えた。この混合物を２５℃で２時間撹拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮して、溶媒を除去した。残留物を水　３０mLで希釈し、酢酸エチル（２０mL×２）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、残留物を与えた。この残留物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝１０／１～１：１）により精製した。化合物３（cis）（２２２mg、５７７．４９μmol、収率７４％）を淡黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ = 7.86 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.61 (d, J=0.6 Hz, 1H), 7.24 (dt, J=1.8, 8.0 Hz, 2H), 7.09 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.00 (t, J=8.6 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.32 - 2.21 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.94 - 1.87 (m, 1H), 1.48 - 1.41 (m, 1H)。

【０１３６】
工程２）　（１Ｓ，２Ｒ）－Ｎ－（５－（２－フルオロ－６－メチルフェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－（ヒドロキシメチル）シクロプロパン－１－カルボキサミド
　ＴＨＦ（５mL）中の化合物３（cis）（１００mg、２６０．１３μmol、１当量）の溶液に、ＬｉＢＨＥｔ３（1M、１．０４mL、４当量）を加えた。この混合物を－４０℃で０．５時間撹拌した。この反応混合物を－４０℃で水 １mLを加えることによりクエンチした。この混合物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝１：１）により精製した。合わせた有機層をろ過し、減圧下で濃縮して、残留物を与えた。この残留物を分取ＨＰＬＣ（カラム：Gemini　１５０×２５　5u；移動相：［水（０．０５v/v% 水酸化アンモニウム）－ＡＣＮ］；Ｂ%：３７%～６７%、１２分］により精製した。実施例３３（cis）（６mg、１６．８３μmol、収率６%）を白色固体として得た。
^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 7.95 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.36 - 7.27 (m, 1H), 7.17 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.15 - 7.09 (m, 2H), 3.69 (dd, J=5.6, 11.3 Hz, 1H), 3.54 - 3.45 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.05 - 1.95 (m, 1H), 1.60 - 1.48 (m, 1H), 1.12 - 0.98 (m, 2H)；ＬＣＭＳ（エレクトロスプレー）ｍ／ｚ　３５７．１（Ｍ＋Ｈ）＋。
【０１３７】
合成法Ｌ
実施例４６．（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（６－（２－フルオロ－６－メチル－３－（メチルアミノ）フェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド

【化１６】



実施例45　　実施例46

【０１３８】

工程１）　３－ブロモ－２－フルオロ－４－メチル安息香酸

ＴＨＦ（２００mL）中の化合物１（１０ｇ、５２．９０mmol、１当量）の溶液に、ＬＤＡ（2M、２７．７７mL、１．０５当量）をN_2下－７８℃で加えた。この反応混合物を－７８℃で０．５時間撹拌した。CO_2（６．９８ｇ、１５８．７１mmol、３当量）（固体）を加えた。この混合物を２０℃で１．５時間撹拌した。ＴＬＣ（ＰＥ：ＥＡ＝１：１）により、出発物質が消失し、新しい主スポットが検出されたことが示された。水（１００mL）を加え、水相をＥＡ（５０mL×２）で抽出した。水相をＰＨ＝３～４になるまで、1M ＨＣｌで処理し、ついで、この混合物をろ過し、フィルターケーキを真空中で濃縮して、生成物を与えた。化合物２（１２ｇ、５１．４９mmol、収率９７％）を白色固体として得た。これを次の工程で直接使用した。

^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d4) δ= 7.80 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.22 (d, J=8.1 Hz, 1H), 2.62 - 2.41 (m, 3H)。

【０１３９】

工程２）　tert－ブチル　（３－ブロモ－２－フルオロ－４－メチルフェニル）カルバマート

トルエン（２０mL）中の化合物２（１ｇ、４．２９mmol、１当量）の溶液に、ＴＥＡ（

４７７．６５mg、４．７２mmol、６５７．０２μL、１．１当量）及びＤＰＰＡ（１．３０g、４．７２mmol、１．０２mL、１．１当量）を加えた。この反応混合物を１２０℃で１．５時間撹拌した。ついで、ｔ－ＢｕＯＨ（４７７．１１mg、６．４４mmol、６１５．６２μL、１．５当量）を加えた。この混合物を１２０℃で３．５時間撹拌した。ＴＬＣ（ＰＥ：ＥＡ＝３：１）により、出発物質が消失し、新しい主スポットが検出されたことが示された。ＬＣＭＳにより、４４％ 所望の質量が示され、出発物質は示されなかった。この反応物を真空中で濃縮した。水（５０mL）を加え、水相をＤＣＭ（５０mL×２）で抽出した。合わせた有機相を飽和ブライン（１０mL×２）で洗浄し、有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させた。この混合物を真空中で濃縮した。粗生成物を分取ＴＬＣ（ＰＥ：ＥＡ＝３：１）により精製して、生成物を与えた。化合物５（５２０mg、１．６６mmol、収率３８％、純度９７％）を白色固体として得た。これを次の工程で直接使用した。

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ = 8.08 - 7.76 (m, 1H), 7.00 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.68 - 6.46 (m, 1H), 2.41 - 2.33 (m, 3H), 1.53 (s, 9H)。

【０１４０】

工程３）　tert－ブチル　（３－ブロモ－２－フルオロ－４－メチルフェニル）（メチル）カルバマート

ＴＨＦ（１５mL）中の化合物３（０．４２g、１．３４mmol、１当量）の溶液に、ＮａＨ（６４．２９mg、１．６１mmol、純度６０％、１．２当量）を加えた。この反応混合物を０℃で０．５時間撹拌した。ついで、ＭｅＩ（２２８．１４mg、１．６１mmol、１００．０６μL、１．２当量）を加えた。この混合物を２０℃で１．５時間撹拌した。ＴＬＣ（ＰＥ：ＥＡ＝３：１）により、出発物質が消失し、新しい主スポットが検出されたことが示された。ＬＣＭＳにより、８８％ 所望の質量が示され、出発物質は示されなかった。この反応物を真空中で濃縮した。水（５０mL）を加え、水相をＥＡ（３０mL×２）で抽出した。合わせた有機相を飽和ブライン（３０mL×２）で洗浄し、有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させた。この混合物を真空中で濃縮した。粗生成物を分取ＴＬＣ（ＰＥ：ＥＡ＝３：１）により精製して、生成物を与えた。化合物４（３５０mg、１．１０mmol、収率８２％）を淡黄色液体として得た。これを次の工程で直接使用した。

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ =7.16 - 6.95 (m, 2H), 3.26 - 3.16 (m, 3H), 2.49 - 2.31 (m, 3H), 1.39 - 1.10 (m, 9H)。

【０１４１】

工程４）　tert－ブチル　（３－（２－アミノベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル）－２－フルオロ－４－メチルフェニル）（メチル）カルバマート

ジオキサン／H_2O（１０mL）中の化合物５（３４３．７０mg、１．２４mmol、１．２当量）の溶液に、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$（７２．８０mg、１０３．７１μmol、０．１当量）、化合物４（３３０mg、１．０４mmol、１当量）及びNa_2CO_3（２１９．８５mg、２．０７mmol、２当量）をN_2下で加えた。この混合物を８０℃で１６時間撹拌した。ＬＣＭＳにより、３６％ 所望の質量及び２６％　出発物質２が示された。水（１０mL）を加え、水相をＥＡ（１０mL×２）で抽出した。合わせた有機相を飽和ブライン（１０mL×２）で洗浄し、真空中で濃縮した。粗生成物を分取ＴＬＣ（ＰＥ：ＥＡ＝２：１）により精製して、生成物を与えた。化合物６（２８０mg、３７５．７７μmol、収率３６％、純度５２％）を淡黄色液体として得た。

【０１４２】

工程５）　tert－ブチル　（２－フルオロ－３－（２－（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド）ベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル）－４－メチルフェニル）（メチル）カルバマート

ＭｅＣＮ（１０mL）中の化合物６（２６０mg、３４８．９３μmol、１当量）の溶液に、ＭｓＣｌ（７９．９４mg、６９７．８６μmol、５４．０１μL、２当量）、化合物７（７９．９０mg、７６７．６５μmol、２．２当量）及び３－メチルピリジン（６４．９９mg、６９７．８６μmol、６７．９５μL、２当量）をN_2下で加えた。この混合物を２０℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳにより、３４％ 所望の質量が示され、出発物質は示され

なかった。水（１０mL）を加え、水相をＥＡ（１０mL×２）で抽出した。合わせた有機相を飽和ブライン（１０mL×２）で洗浄し、真空中で濃縮した。粗生成物を分取ＴＬＣ（ＰＥ：ＥＡ＝１：１）により精製して、実施例４５（２５６mg、純度４７％）を与えた。この粗生成物（５６mg）を分取ＨＰＬＣ（カラム：Phenomenex Gemini　１５０×２５mm×１０um；移動相：［水（１０mM NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：４０％～７０％、９分）により精製した。実施例４５（５mg、純度８６％）を白色固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d4) δ = 7.98 - 7.66 (m, 2H), 7.47 - 7.03 (m, 3H), 5.20 - 4.99 (m, 1H), 3.23 - 3.09 (m, 3H), 2.25 - 2.02 (m, 4H), 1.97 - 1.77 (m, 1H), 1.60 - 1.24 (m, 10H)；ＬＣＭＳ（エレクトロスプレー）ｍ／ｚ　４７４．７（Ｍ＋Ｈ）＋。

【０１４３】

工程６）　（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（６－（２－フルオロ－６－メチル－３－（メチルアミノ）フェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド

ＤＣＭ（１０mL）中の実施例４５（２００mg、１９８．５１μmol、１当量）の溶液に、ＴＦＡ（６７．９０mg、５９５．５２μmol、４４．０９μL、３当量）を加えた。この混合物を２０℃で１時間撹拌した。この反応混合物を真空中で濃縮した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラム：Phenomenex Synergi C18　１５０×２５×１０um；移動相：［水（０．１％ ＴＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：３５％～５８％、７分）により精製して、生成物を与えた。実施例４６（４６．３mg、７３．９０μmol、収率３７％、純度９６％、２ＴＦＡ）を白色固形物として得た。

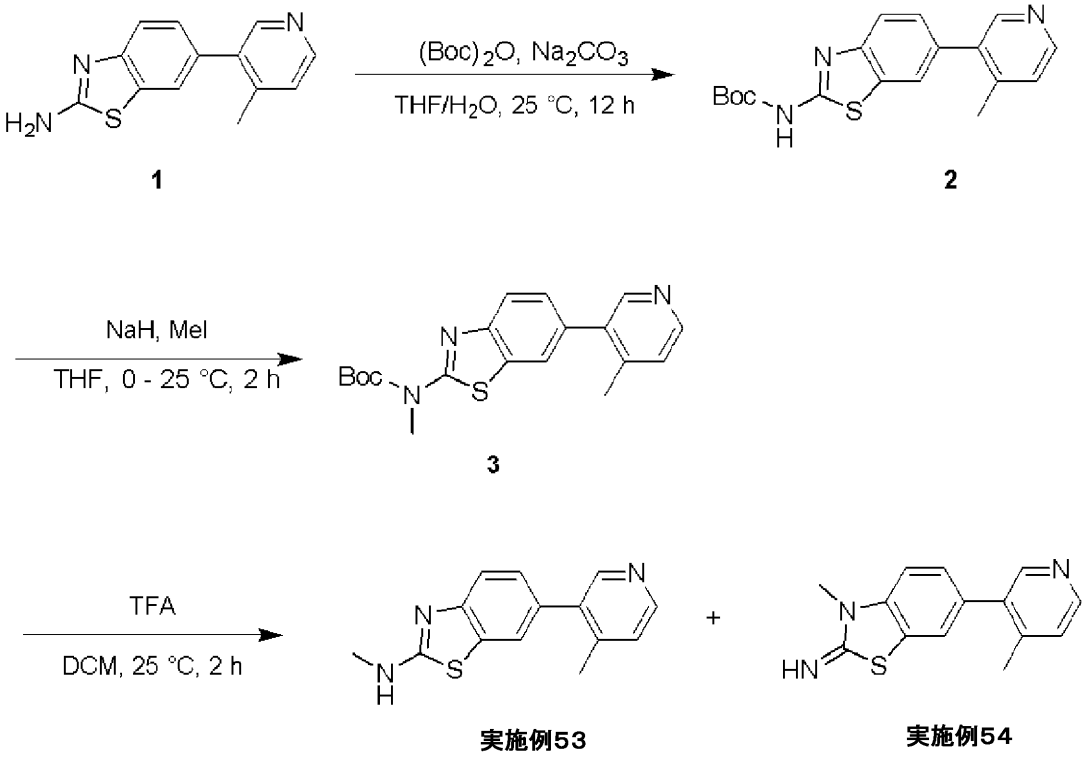
^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d4) δ = 7.88 - 7.80 (m, 1H), 7.68 - 7.62 (m, 1H), 7.58 - 7.54 (m, 1H), 7.35 (br d, J=7.8 Hz, 1H), 7.27 - 7.19 (m, 1H), 5.14 - 5.01 (m, 1H),3.19 - 2.83 (m, 3H), 2.43 - 2.06 (m, 4H), 2.01 - 1.76 (m, 1H),1.44 - 1.09 (m, 1H)；ＬＣＭＳ（エレクトロスプレー）ｍ／ｚ　３７４．１（Ｍ＋Ｈ）＋。

【０１４４】

合成法Ｍ

実施例５３．Ｎ－メチル－６－（４－メチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－アミン

【化１７】



【０１４５】
工程１）　tert－ブチル　（６－（４－メチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）カルバマート
ＴＨＦ／H_2O（５mL）中の化合物１（１００mg、４１４．４０μmol、１当量）の溶液に、Na_2CO_3（８７．８４mg、８２８．８１μmol、２当量）及びtert－ブトキシカルボニル　tert－ブチルカーボナート（１０８．５３mg、４９７．２８μmol、１１４．２４μL、１．２当量）を加えた。この混合物を２５℃で１２時間撹拌した。残留物をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１：１）により精製した。化合物２（１２０mg、３５１．４７μmol、収率８４％）を淡黄色固体として得た。

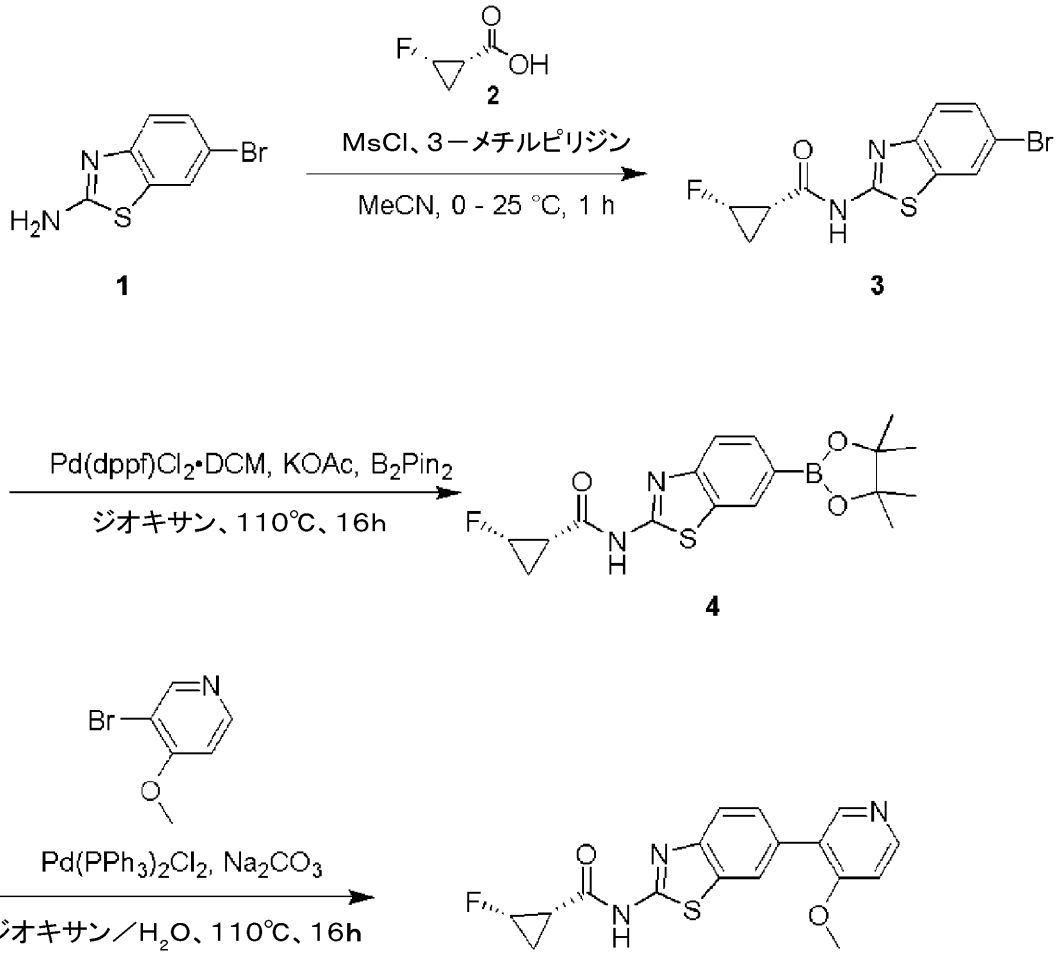
【０１４６】
工程２）　tert－ブチル　メチル（６－（４－メチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）カルバマート
ＴＨＦ（５mL）中の化合物２（１２０mg、３５１．４７μmol、１当量）の溶液に、ＮａＨ（２８．１１mg、７０２．９３μmol、純度６０％、２当量）を０℃で０．５時間加え、ついで、２５℃で１．５時間撹拌した後、この混合物にＭｅＩ（７４．８３mg、５２７．２０μmol、３２．８２μL、１．５当量）を加えた。残留物をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝３：１）により精製した。化合物３（１００mg、２８１．３３μmol、収率８０％）を淡黄色固体として得た。

【０１４７】
工程３）　Ｎ－メチル－６－（４－メチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－アミン
ＤＣＭ（２mL）中の化合物３（１００mg、２８１．３３μmol、１当量）の溶液に、ＴＦＡ（０．４mL）を加えた。この混合物を２５℃で１時間撹拌した。残留物を分取ＨＰＬＣ（カラム：Boston pH-lex　１５０×２５　１０um；移動相：［水（０．１％ ＴＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１％～３０％、１０分）により精製した。実施例５３（９．８mg、１９．４６μmol、収率６％、純度９６％、２ＴＦＡ）を淡黄色固体として得た。
^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ = 2.62 (s, 3 H), 3.19 (s, 3 H), 7.51 (dd, J=8.31, 1.71 Hz, 1 H), 7.66 (d, J=8.31 Hz, 1 H), 7.88 (d, J=1.47 Hz, 1 H), 8.03 (d, J=5.87 Hz, 1 H), 8.66 - 8.78 (m, 2 H)；ＬＣＭＳ（エレクトロスプレー）ｍ／ｚ　２５６．２（Ｍ＋Ｈ）＋。

【０１４８】
実施例５４（１０．３mg、２５．６６μmol、収率９％、純度９２％、ＴＦＡ）を淡黄色固体として得た。
^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ = 2.57 (s, 3 H), 3.87 (s, 3 H), 7.71 (dd, J=8.56, 1.71 Hz, 1 H), 7.82 (d, J=8.56 Hz, 1 H), 7.96 - 8.03 (m, 2 H), 8.68 - 8.76 (m, 2 H)。

【０１４９】
合成法Ｎ
実施例５５．（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（６－（４－メトキシピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド

【化１８】



実施例55

【０１５０】

工程１）　（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（６－ブロモベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド

ＭｅＣＮ（１５mL）中の化合物１（１．２ｇ、５．２４mmol、１．２当量）の溶液に、化合物２（４５４．３０mg、４．３６mmol、１当量）、３－メチルピリジン（２．０３ｇ、２１．８２mmol、２．１３mL、５当量）、ＭｓＣｌ（１．００ｇ、８．７３mmol、６７５．６９μL、２当量）を０℃で加え、ついで、この混合物を２５℃で１時間撹拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮して、溶媒を除去した。この反応混合物をH_2O（２０mL）で希釈し、ついで、この混合物を酢酸エチル（３０mL×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０mL×２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、化合物３（１．２ｇ、３．８１mmol、収率８７％）を淡黄色固体として与えた。これを直接次の工程に使用した。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 1.31 (ddt, J=12.79, 9.00, 6.40, Hz, 1 H), 1.65 - 1.83 (m, 1 H), 2.13 - 2.29 (m, 1 H), 4.87 - 5.18 (m, 1 H), 7.51 - 7.60 (m, 1 H), 7.68 (d, J=8.56 Hz, 1 H), 8.25 (d, J=1.96 Hz, 1 H), 12.78 (s, 1 H)。

【０１５１】

工程２）　（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボラン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド

ジオキサン（２０mL）中の化合物３（１．１ｇ、３．４９mmol、１当量）、４，４，５，５－テトラメチル－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（１．３３ｇ、５．２４mmol、１．５

当量）、ＫＯＡｃ（１．０３ｇ、１０．４７mmol、３当量）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$．ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（２８５．０３mg、３４９．０３μmol、０．１当量）の混合物を脱気し、Ｎ$_2$で３回パージし、ついで、この混合物をＮ$_2$雰囲気下１１０℃で１６時間撹拌した。この反応混合物をＨ$_2$Ｏ（２０mL）で希釈し、ついで、この混合物を酢酸エチル（３０mL×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０mL×２）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、残留物を与えた。この残留物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝２：１）により精製した。化合物４（１．１５ｇ、３．１７mmol、収率９０％）を淡黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ = 1.20 (s, 12 H), 1.33 - 1.27 (m, 1H), 1.93 - 1.80 (m, 1H), 2.22 - 2.12 (m, 1H), 4.87 - 5.18 (m, 1 H), 7.69 - 7.75 (m, 1 H), 7.76 - 7.82 (m, 1 H), 8.23 (s, 1 H)。

【０１５２】

工程３）　（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（６－（４－メトキシピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド

ジオキサン／Ｈ$_2$Ｏ（１０mL）中の化合物４（１５０mg、４１４．１１μmol、１当量）、３－ブロモ－４－メトキシ－ピリジン（７７．８６mg、４１４．１１μmol、１当量）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_2$Ｃｌ$_2$（２９．０７mg、４１．４１μmol、０．１当量）、Ｎａ$_2$ＣＯ$_3$（８７．７８mg、８２８．２１μmol、２当量）の混合物を脱気し、Ｎ$_2$で３回パージし、ついで、この混合物をＮ$_2$雰囲気下１１０℃で３時間撹拌した。この反応混合物をＨ$_2$Ｏ（２０mL）で希釈し、ついで、この混合物をＥＡ（２０mL×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０mL×２）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、残留物を与えた。この残留物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝０：１）により精製した。ついで、この残留物を分取ＨＰＬＣ（カラム：Phenomenex Gemini　１５０×２５mm×１０um；移動相：［水（１０mM ＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$）－ＡＣＮ］；Ｂ％：２４％～５４％、１０分）により精製した。実施例５５（２３mg、６３．６３μmol、収率１５％、純度９５％）を淡黄色固体として得た。

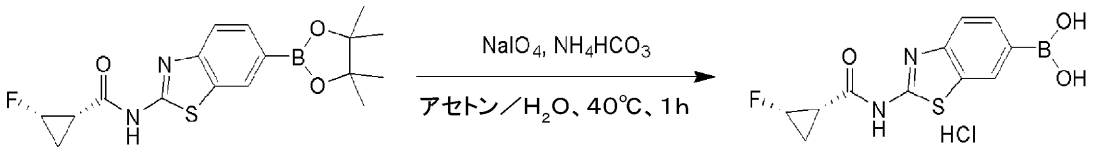
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.33 - 1.44 (m, 1 H), 1.91 - 2.13 (m, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 4.79 - 5.05 (m, 1 H), 6.96 (d, J=5.87 Hz, 1 H), 7.63 (dd, J=8.38, 1.65 Hz, 1 H), 7.87 (d, J=8.44 Hz, 1 H), 8.02 (d, J=1.47 Hz, 1 H), 8.51 - 8.55 (m, 2 H), 10.35 (br s, 1 H)；ＬＣＭＳ（エレクトロスプレー）ｍ／ｚ　３４４．３（Ｍ＋Ｈ）＋。

【０１５３】

合成法Ｏ

実施例５８．（２－（（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド）ベンゾ［ｄ］チアゾール－６－イル）ボロン酸．ＨＣｌ塩

【化１９】



1　　実施例58

【０１５４】

アセトン（５mL）及びＨ$_2$Ｏ（５mL）中の化合物１（２００mg、５５２．１４μmol、１当量）の溶液に、ＮａＩＯ$_4$（７０８．５９mg、３．３１mmol、１８３．５７μL、６当量）及びＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$（２６１．９０mg、３．３１mmol、２７２．８１μL、６当量）を加えた。この混合物を４０℃で１時間撹拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮して、溶媒を除去した。残留物をＨ$_2$Ｏ（２０mL）で希釈し、ついで、この混合物を酢酸エチル（２０mL×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０mL×２）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、残留物を与えた。この残留物を分取Ｈ

ＰＬＣ（カラム：Phenomenex Synergi C18　１５０×２５×１０um；移動相：［水（０．０５％ ＨＣｌ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１５％～４１％、８分）により精製した。実施例５８（５８mg、１７２．２４μmol、収率３１％、純度９４％、ＨＣｌ）を淡黄色固体として得た。

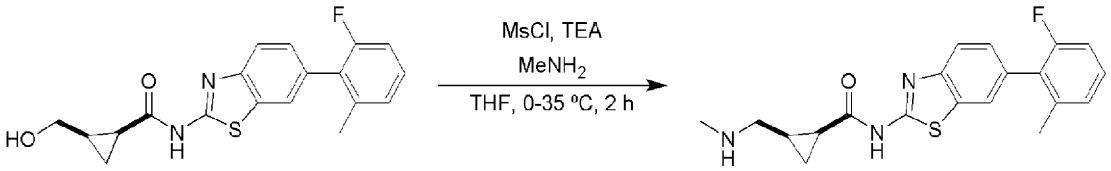
^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ = 1.26 - 1.39 (m, 1 H), 1.81 - 1.94 (m, 1 H), 2.19 (dtd, J=9.19, 6.87, 6.87, 4.34 Hz, 1 H), 4.87 - 5.18 (m, 1 H), 7.69 - 7.75 (m, 1 H), 7.81 (br d, J=7.82 Hz, 1 H), 8.22 (s, 1 H)；ＬＣＭＳ（エレクトロスプレー）ｍ／ｚ　２８１．２（Ｍ＋Ｈ）＋。

【０１５５】

合成法Ｐ

実施例７１．（１Ｓ，２Ｒ）－Ｎ－（６－（２－フルオロ－６－メチルフェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－（（（メチルアミノ）メチル）シクロプロパン－１－カルボキサミド

【化２０】



実施例63　　実施例71

【０１５６】

ＴＨＦ（１０mL）中の実施例６３（２１０mg、５８９．２０μmol、１当量）の溶液に、ＴＥＡ（５９．６２mg、５８９．２０μmol、８２．０１μL、１当量）及びＭｓＣｌ（６７．４９mg、５８９．２０μmol、４５．６０μL、１当量）を０℃で加えた。この混合物を２５℃で２時間撹拌した。ついで、メタンアミン（２M、２．９５mL、１０当量）を加えた。この混合物を４０℃で１６時間撹拌した。ＬＣＭＳにより、４０％ 所望の質量及び２５％ 出発物質が示された。水（１０mL）を加え、水相をＥＡ（１０mL×２）で抽出した。合わせた有機相を飽和ブライン（２０mL×２）で洗浄し、真空中で濃縮した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラム：Phenomenex Synergi C18　１５０×２５×１０um；移動相：［水（０．０５％ ＨＣｌ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：２０％～４０％、７．８分］により精製して、生成物を与えた。実施例７１（４７mg、１００．９３μmol、収率１７％、純度９５％、２ＨＣｌ）を淡黄色固体として得た。

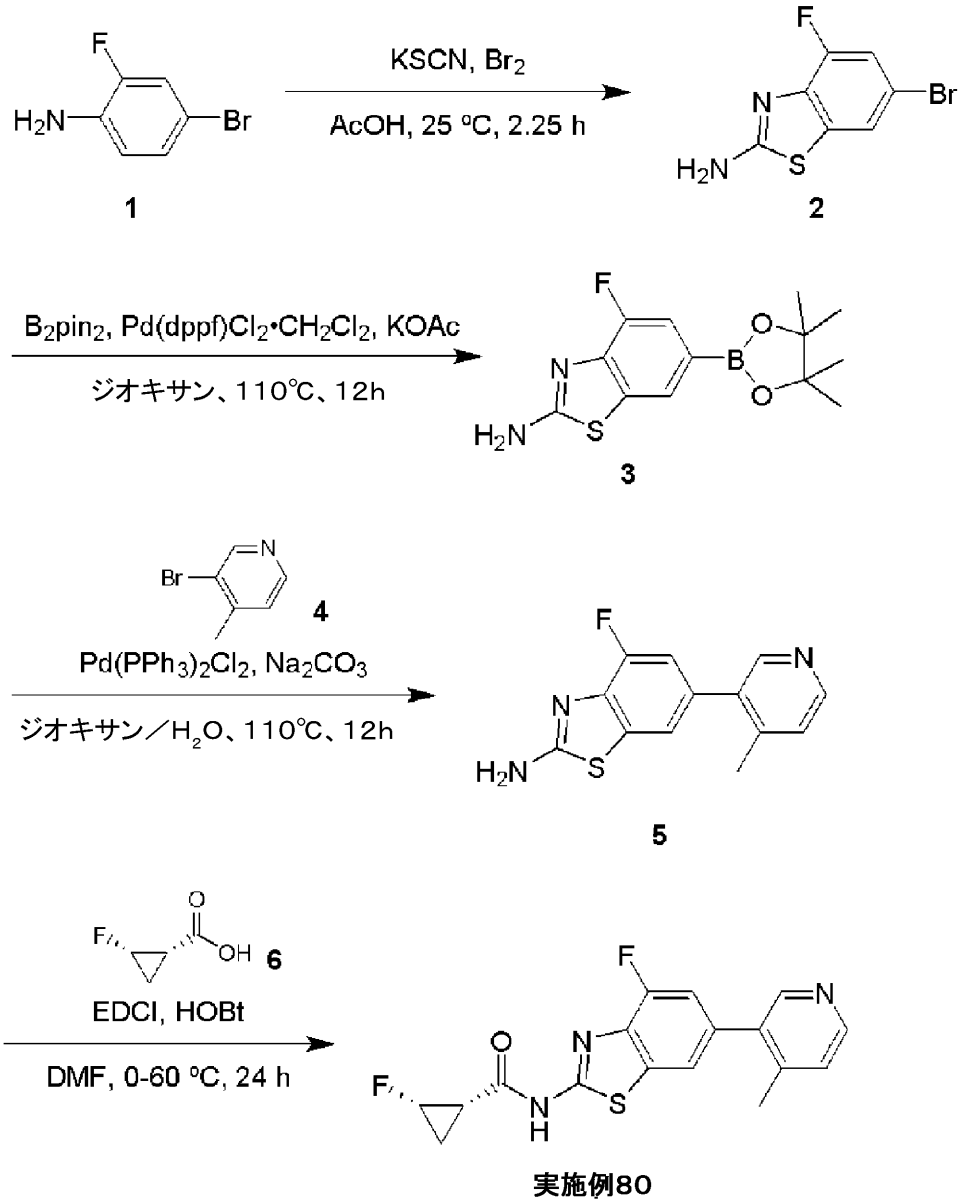
^{1} H NMR (400MHz, メタノール-d4) δ = 7.74 (s, 1H), 7.87 - 7.71 (m, 1H), 7.61 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.49 - 7.40 (m, 1H), 7.30 (dt, J=5.7, 7.9 Hz, 1H), 7.14 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.02 (t, J=8.9 Hz, 1H), 3.88 (br d, J=6.5 Hz, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.87 (dt, J=5.7, 8.2 Hz, 1H), 1.71 (qd, J=7.9, 15.3 Hz, 1H), 1.30 - 1.06 (m, 2H)；ＬＣＭＳ（エレクトロスプレー）ｍ／ｚ　３７０．０（Ｍ＋Ｈ）＋。

【０１５７】

合成法Ｑ

実施例８０．（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（４－フルオロ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド

【化２１】



【０１５８】

工程１）　６－ブロモ－４－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－２－アミン

ＡｃＯＨ（１０mL）中の化合物１（１ｇ、５．２６mmol、１当量）の溶液に、チオシアナトカリウム（２．０５ｇ、２１．０５mmol、２．０５mL、４当量）を加えた。この溶液に、ＡｃＯＨ（３mL）中の臭素（１．６８ｇ、１０．５３mmol、５４２．６１μL、２当量）を２５℃で１５分間滴加した。滴加終了後、この混合物を２５℃で２時間撹拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮して、ＡｃＯＨを除去した。ＰＨを1Ｍ ＮａＯＨで７に調整し、この混合物をＥＡ（５０mL×２）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、残留物を与えた。この残留物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝２０／１～０：１）により精製した。化合物２（３０７mg、１．２４mmol、収率２３％）を白色固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 7.86 (s, 2H), 7.77 (d, J=1.2 Hz, 1H), 7.35 (dd, J=1.8, 10.5 Hz, 1H)。

【０１５９】

工程２）　４－フルオロ－６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－アミン

ジオキサン（５mL）中の化合物２（３０７mg、１．２４mmol、１当量）及びB_2Ｐｉｎ

$_2$（４７３．２７mg、１．８６mmol、１．５当量）の溶液に、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$．ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（１０１．４７mg、１２４．２５μmol、０．１当量）及びＡｃＯＫ（３６５．８２mg、３．７３mmol、３当量）を加えた。この混合物をＮ$_2$下１１０℃で１２時間撹拌した。ついで、この混合物を１１０℃で３時間撹拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮して、溶媒を除去した。この残留物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝１０／１～１：１）により精製した。化合物３（３２２mg、１．０９mmol、収率８８％）を淡黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 7.89 (s, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.21 (d, J=11.1 Hz, 1H), 1.29 (s, 12H)。

【０１６０】

工程３）　４－フルオロ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－アミン

ジオキサン（５mL）及びＨ$_2$Ｏ（１mL）中の化合物３（１５０mg、５０９．９４μmol、１当量）及び化合物４（１０５．２７mg、６１１．９３μmol、６７．９１μL、１．２当量）の溶液に、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_2$Ｃｌ$_2$（３５．７９mg、５０．９９μmol、０．１当量）及びＮａ$_2$ＣＯ$_3$（１６２．１４mg、１．５３mmol、３当量）を加えた。この混合物をＮ$_2$下１１０℃で１２時間撹拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮して、溶媒を除去した。残留物を２０mLで希釈し、酢酸エチル（２０mL×２）で抽出した。合わせた有機層をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、残留物を与えた。この残留物を分取ＴＬＣ（シリカゲルプレート、石油エーテル：酢酸エチル＝０：１）により精製した。化合物５（５０mg、１６０．０５μmol、収率３１％、純度８３％）を白色固体として得た。

【０１６１】

工程４）　（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（４－フルオロ－６－（４－メチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド

ＤＭＦ（２mL）中の化合物５（５０mg、１６０．０５μmol、１当量）及び化合物６（１９．９９mg、１９２．０５μmol、１．２当量）の溶液に、ＥＤＣＩ（６１．３６mg、３２０．０９μmol、２当量）及びＨＯＢｔ（４３．２５mg、３２０．０９μmol、２当量）を０℃で加えた。この混合物を６０℃で１２時間撹拌した。この反応混合物を水２０mLで希釈し、酢酸エチル（２０mL×２）で抽出した。合わせた有機層をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、残留物を与えた。この残留物を分取ＨＰＬＣ（カラム：Phenomenex Synergi C18　１５０×２５×１０um；移動相：［水（０．１％ ＴＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１５％～３６％、７分）により精製した。実施例８０（８．９mg、１３．９４μmol、収率８％、純度８９％、２ＴＦＡ）を白色固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 13.07 (s, 1H), 8.64 (br d, J=7.7 Hz, 2H), 7.95 (br d, J=1.2 Hz, 1H), 7.68 (br s, 1H), 7.47 (br d, J=11.5 Hz, 1H), 5.17 - 4.96 (m, 1H), 2.43 (br s, 3H), 2.23 (td, J=6.9, 13.5 Hz, 1H), 1.83 - 1.70 (m, 1H), 1.34 (qd, J=6.4, 15.1 Hz, 1H)；ＬＣＭＳ（エレクトロスプレー）ｍ／ｚ　３４６．３（Ｍ＋Ｈ）＋。

【０１６２】

実施例８５．（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ－（６－（５－エチニル－２－メチルフェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド

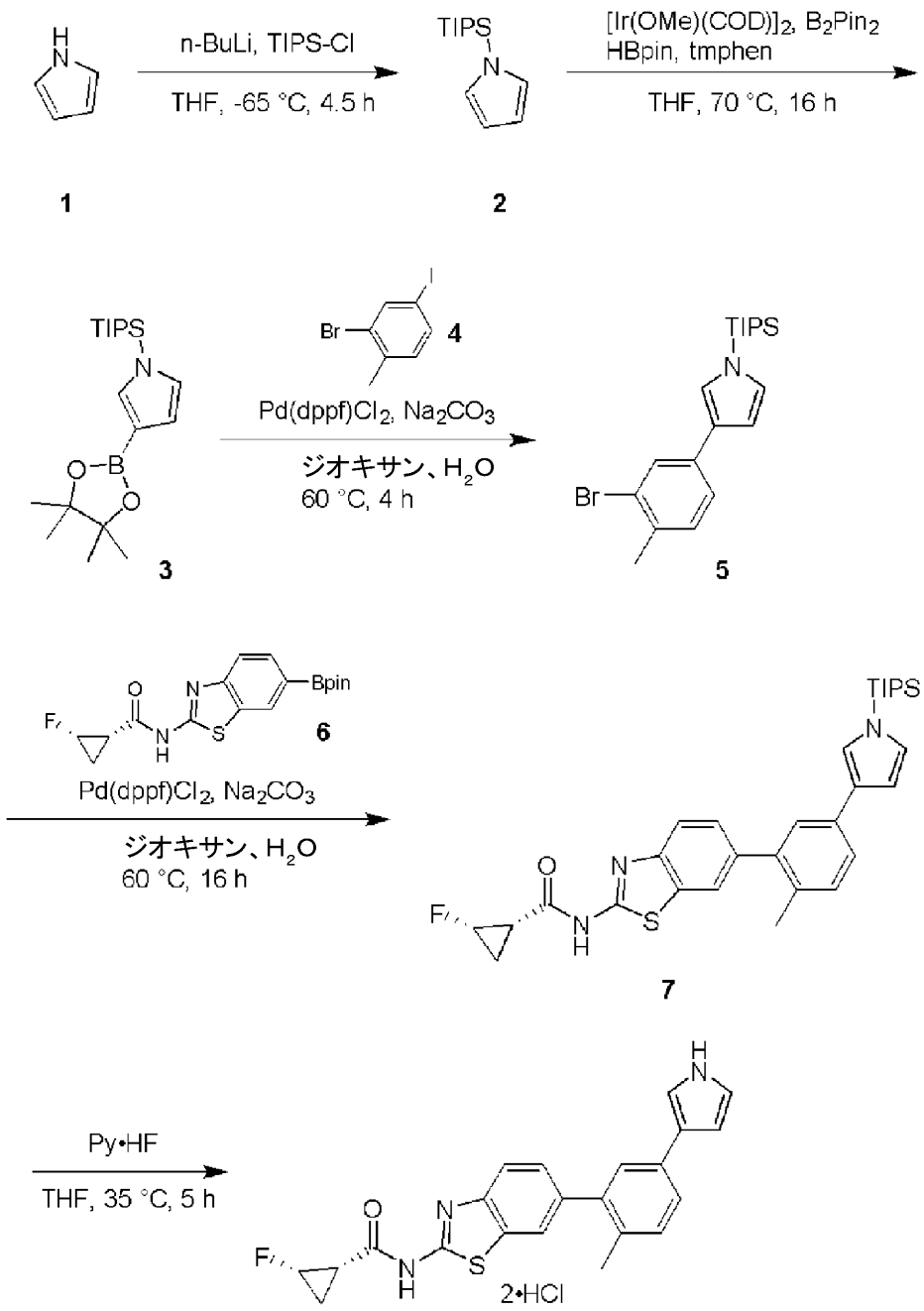
（（３－ブロモ－４－メチルフェニル）エチニル）トリメチルシランを使用して、合成法Ｂについて記載されたように表記化合物を得た。

【０１６３】

合成法Ｒ

実施例９１．　３－（２－（（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド）チアゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－５－イル）－Ｎ，４－ジメチルベンズアミド．２ＨＣｌ塩

【化２２】



実施例91

【０１６４】

工程１）　１－（トリイソプロピルシリル）－１Ｈ－ピロール

ｎ－ＢｕＬｉ（２．２Ｍ、１６．２１mL、１．２０当量）をＴＨＦ（４０mL）中の化合物１（２ｇ、２９．８１mmol、２．０７mL、１当量）の溶液に－６５℃で滴加し、この混合物全体を－６５℃で０．５時間撹拌した。ＴＩＰＳＣｌ（６．３２ｇ、３２．７６mmol、７．０１mL、１．１０当量）をこの混合物に加え、この混合物全体を－６５℃で４時間撹拌した。塩化アンモニウム飽和水溶液（４０mL）をこの混合物に０℃で加え、この混合物全体をＥｔＯＡｃ（４０mL×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮して、残留物を与えた。この残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（１００～２００メッシュのシリカゲル、石油エーテル）により精製して、化合物２（５．６ｇ、２５．０６mmol、収率８４％）を無色油状物として与えた。

^{1} H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 6.81 (t, J=1.8 Hz, 2H), 6.32 (t, J=1.9 Hz, 2H), 1.

52 - 1.39 (m, 3H), 1.10 (d, J=7.5 Hz, 18H)。

【０１６５】

工程２）　３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１－（トリイソプロピルシリル）－１Ｈ－ピロール

ＴＨＦ（１５mL）中の（１，５－シクロオクタジエン）（メトキシ）イリジウム（Ｉ）二量体（４７．４７mg、７１．６１μmol、０．０２当量）の溶液に、３，４，７，８－テトラメチル－１，１０－フェナントロリン（３３．８４mg、１４３．２２μmol、０．０４当量）及び４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（４５．８２mg、３５８．０６μmol、５１．９５μL、０．１当量）を加えた。この混合物を脱気し、窒素で３回パージし、ついで、この混合物を窒素雰囲気下１５℃で０．５時間撹拌した。ついで、化合物２（８００mg、３．５８mmol、８８４．９６μL、１当量）及び４，４，５，５－テトラメチル－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（９０９．２４mg、３．５８mmol、１当量）を加えた。この混合物を脱気し、窒素で３回パージし、ついで、この混合物を窒素雰囲気下７０℃で１６時間撹拌した。この反応混合物をＥｔＯＡｃ（４０mL）で希釈することによりクエンチし、ついで、celiteを通してろ過した。ろ液を水（１０mL）及びブライン（１０mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、ろ液を真空中で濃縮して、残留物を与えた。この残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（１００～２００メッシュシリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～１００／１、生成物は、石油エーテル／酢酸エチル＝１００／１で生じた）により精製して、化合物３（９００mg、２．５８mmol、収率７１％）を白色固体として与えた。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.23 (t, J=1.4 Hz, 1H), 6.81 (t, J=2.2 Hz, 1H), 6.62 (dd, J=1.2, 2.5 Hz, 1H), 1.46 (quin, J=7.5 Hz, 3H), 1.32 (s, 12H), 1.09 (d, J=7.5 Hz, 19H)。

【０１６６】

工程３）　３－（３－ブロモ－４－メチルフェニル）－１－（トリイソプロピルシリル）－１Ｈ－ピロール

ジオキサン（４mL）及びH_2O（１mL）中の化合物３（１８０mg、５１５．１８μmol、１当量）及び化合物４（１３７．６８mg、４６３．６７μmol、０．９当量）の溶液に、Na_2CO_3（１０９．２１mg、１．０３mmol、２当量）及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（３７．７０mg、５１．５２μmol、０．１当量）を加えた。この混合物を脱気し、窒素で３回パージし、ついで、この混合物を窒素雰囲気下６０℃で４時間撹拌した。この反応混合物をＥｔＯＡｃ（４０mL）で希釈することによりクエンチし、ついで、celiteを通してろ過した。ろ液を水（１０mL）及びブライン（１０mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮して、残留物を与えた。この残留物を分取ＴＬＣ（石油エーテル／酢酸エチル＝２０／１、Ｒｆ＝０．８）により精製し、化合物５を無色油状物として与えた。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.70 (d, J=1.7 Hz, 1H), 7.36 (dd, J=1.7, 7.8 Hz, 1H), 7.17 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.01 (t, J=1.7 Hz, 1H), 6.79 (t, J=2.4 Hz, 1H), 6.56 (dd, J=1.4, 2.6 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.48 (quin, J=7.5 Hz, 3H), 1.12 (d, J=7.5 Hz, 19H)。

【０１６７】

工程４）　（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（６－（２－メチル－５－（１－（トリイソプロピルシリル）－１Ｈ－ピロール３－イル）フェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド

ジオキサン（３mL）及びH_2O（０．６mL）中の化合物５（１３０mg、３１１．３８μmol、１当量）及び化合物６（１１２．７９mg、３１１．３８μmol、１当量）の溶液に、Na_2CO_3（６６．０１mg、６２２．７６μmol、２当量）及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（２２．７８mg、３１．１４μmol、０．１当量）を加えた。この混合物を脱気し、窒素で３回パージし、ついで、この混合物を窒素雰囲気下６０℃で１６時間撹拌した。この

反応混合物をＥｔＯＡｃ（４０mL）で希釈し、ついで、得られた有機相を水（１０mL）及びブライン（１０mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、ついで、得られた有機相を真空中で濃縮して、残留物を与えた。この残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（３００～４００メッシュのシリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝１０／１～１／１、生成物は、石油エーテル／酢酸エチル＝２／１で生じた）により精製して、化合物７を褐色油状物として与えた。

【０１６８】

工程５）　（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（６－（２－メチル－５－（１Ｈ－ピロール３－イル）フェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド．２ＨＣｌ塩

ＴＨＦ（４mL）中の化合物７（１１０mg、１９０．７６μmol、１当量）の溶液に、ピリジン；フッ化水素（１．１０ｇ、１１．１０mmol、１mL）を加えた。この混合物を３５℃で３時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳにより、２％ 化合物７が残っていることが示された。この混合物を３５℃で２時間撹拌した。この反応混合物を酢酸エチル（２０mL）で希釈し、ついで、得られた有機相をＨＣｌ水溶液（４mL、０．５Ｍ）、ブライン（４mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、ろ液を真空中で濃縮して、残留物を与えた。この残留物を分取ＨＰＬＣ（ＨＣｌ条件、カラム：Phenomenex Synergi C18　１５０×２５×１０um；移動相：［水（０．０５％ ＨＣｌ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：４１％～６１％、１１分）により精製し、続けて、凍結乾燥させた。しかしながら、ＨＮＭＲにより、生成物が純粋でないことが示されたので、それを水で希釈し、再度凍結乾燥させて、実施例９１をオフホワイト色固体として与えた。

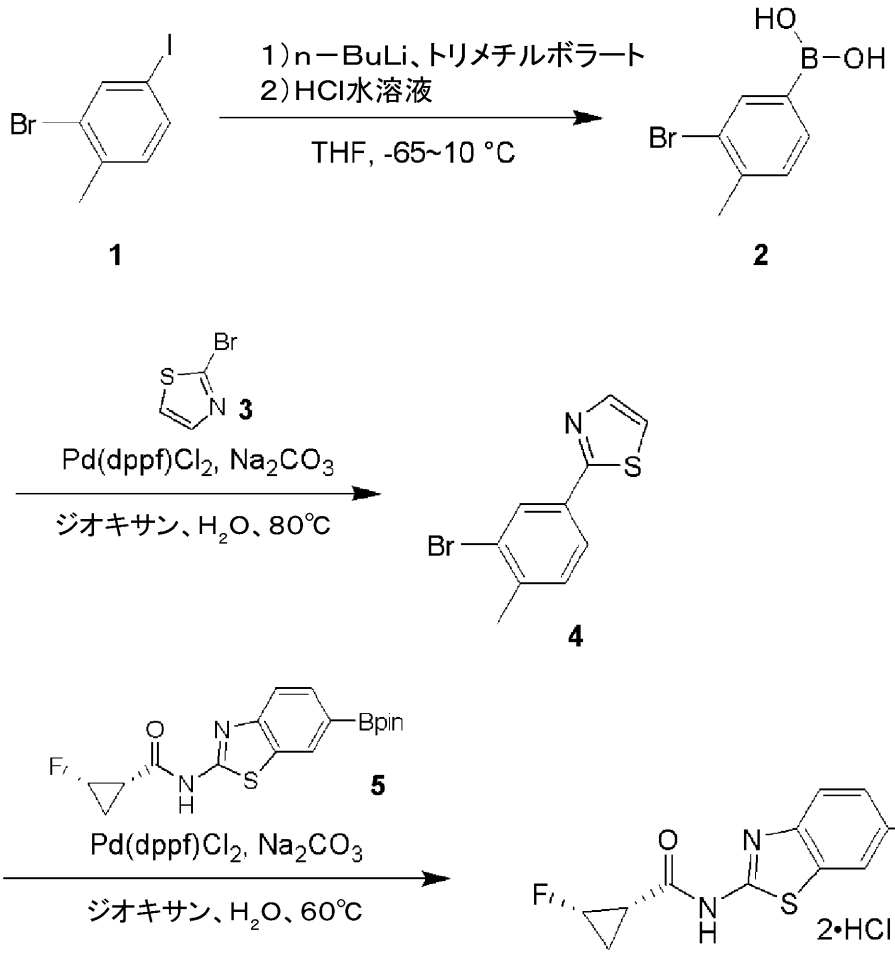
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.70 (s, 1H), 10.87 (br s, 1H), 7.98 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.79 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.48 - 7.36 (m, 3H), 7.27-7.18 (m, 2H), 6.77 (q, J=2.3 Hz, 1H), 6.43 (d, J=1.7 Hz, 1H), 5.17-4.91 (m, 1H), 2.27-2.23 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.83-1.67 (m, 1H), 1.31 (tdd, J=6.4, 9.0, 12.8 Hz, 1H)；ＬＣＭＳ（エレクトロスプレー）ｍ／ｚ　３９２．１（Ｍ＋Ｈ）＋。

【０１６９】

合成法Ｓ

実施例９２．（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（６－（２－メチル－５－（チアゾール－２－イル）フェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド．２ＨＣｌ塩

【化２３】



実施例92

【０１７０】

工程１）　（３－ブロモ－４－メチルフェニル）ボロン酸

ＴＨＦ（３０mL）中の化合物１（３ｇ、１０．１０mmol、１当量）を２５０mLの丸底フラスコに入れた。この反応溶液を窒素雰囲気下で、－６５℃に冷却した。ｎ－ＢｕＬｉ（２．２M、５．０５mL、１．１当量）を冷却したこの溶液にゆっくり滴加し、この混合物を同じ温度で１時間撹拌した。トリメチルボラート（１．２６ｇ、１２．１２mmol、１．３７mL、１．２当量）を同じ温度で上記溶液に滴加した。この混合物を－６５℃で１時間撹拌した。ついで、冷浴を取り外し、この混合物を－６５～１０℃で１６時間撹拌した。この混合物に、ＨＣｌ溶液（２M、５mL）を滴加して酸性化し、この反応溶液を１．５時間撹拌した。この混合物を真空中で濃縮し、残留物を与えた。この残留物を逆ＭＰＬＣ（ＦＡ条件、Ａ：水、Ｂ：ＭｅＣＮ、４０％ Ｂ）により精製した。画分を濃縮して、溶媒を除去し、水相を酢酸エチル（５０mL×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、ろ液を真空中で濃縮して、化合物２（１．３ｇ、６．０５mmol、収率５９％）を白色固体として与えた。

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 8.15 (s, 0.5H), 7.95 (s, 0.3H), 7.93 (s, 1H), 7.73 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.66 (d, J=7.5 Hz, 0.3H), 7.37 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.32 (d, J=7.6 Hz, 0.3H), 2.37 (s, 3H), 2.34 (s, 0.9H)。

【０１７１】

工程２）　２－（３－ブロモ－４－メチルフェニル）チアゾール

ジオキサン（５mL）及びH_2O（１mL）中の化合物２（２５５mg、１当量）及び２－ブロモチアゾール（２２０mg、１．３４mmol、１２０．８８μL、１．１３当量）の溶液に、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（８６．８４mg、１１８．６９μmol、０．１当量）及びＮａ

$_2$ＣＯ$_3$（２５１．５９mg、２．３７mmol、２当量）を加えた。この混合物を脱気し、窒素で３回パージし、ついで、この混合物を窒素雰囲気下８０℃で６時間撹拌した。この反応混合物を酢酸エチル（４０mL）で希釈し、ついで、得られた有機相を、celiteを通してろ過した。ろ液を水（１０mL）及びブライン（１０mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮して、残留物を与えた。この残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（３００～４００メッシュのシリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～１００／１、生成物は、石油エーテル／酢酸エチル＝１００／１で生じた）により精製して、粗生成物を与えた。この粗生成物を逆相ＭＰＬＣ（ＦＡ条件、Ａ：水、Ｂ：ＭｅＣＮ、５５％ Ｂ）により精製して、化合物４（４０mg、１５７．３９μmol、収率１３％）をオフホワイト色固体として与えた。

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ = 8.16 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.86 (d, J=3.2 Hz, 1H), 7.78 (dd, J=1.8, 7.9 Hz, 1H), 7.33 (d, J=3.2 Hz, 1H), 7.30 (d, J=7.9 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H)。

【０１７２】

工程３）　（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（６－（２－メチル－５－（チアゾール－２－イル）フェニル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド．２ＨＣｌ塩

ジオキサン（１mL）及びＨ$_2$Ｏ（０．２mL）中の（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－［６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボラン－２－イル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル］シクロプロパンカルボキサミド（５７．０１mg、１５７．３９μmol、１当量）及び化合物４（４０mg、１５７．３９μmol、１当量）の溶液に、Ｎａ$_2$ＣＯ$_3$（３３．３６mg、３１４．７８μmol、２当量）及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（１１．５２mg、１５．７４μmol、０．１当量）を加えた。この混合物を脱気し、窒素で３回パージし、ついで、この混合物を窒素雰囲気下６０℃で１６時間撹拌した。この反応混合物をＥｔＯＡｃ（４０mL）で希釈し、ついで、得られた有機相を水（１０mL）及びブライン（１０mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮して、残留物を与えた。この残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（２００～３００メッシュのシリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝５／１～０／１）により精製して、生成物を与えた。この生成物を分取ＨＰＬＣ（ＨＣｌ条件、カラム：Phenomenex Synergi C 18　１５０×２５×１０um；移動相：［水（０．０５％ ＨＣｌ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：４８％～６５％、１０分）により精製し、続けて、凍結乾燥させて、実施例９２（２５．８mg、５３．００μmol、収率３３％、純度９９％、２ＨＣｌ）を淡黄色固体として得た。

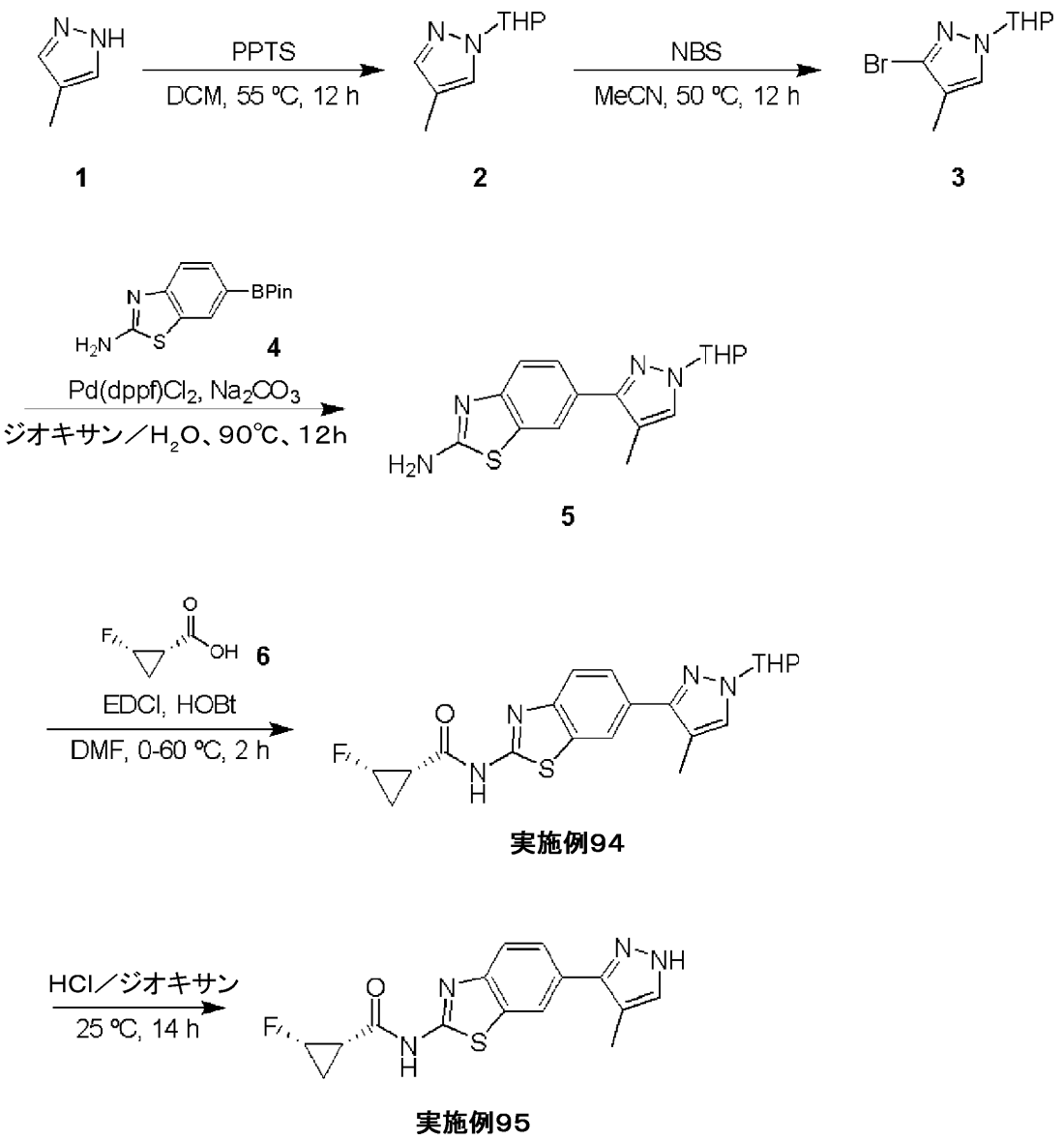
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.88 (br s, 1H), 8.16 (d, J=1.3 Hz, 1H), 8.02 (d, J=3.2 Hz, 1H), 7.98 (dd, J=1.8, 7.9 Hz, 1H), 7.95-7.90 (m, 2H), 7.88 (d, J=3.2 Hz, 1H), 7.63-7.53 (m, 2H), 5.33 - 5.01 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.40-2.33 (m, 1H), 1.96-1.77 (m, 1H), 1.53-1.36 (m, 1H)；ＬＣＭＳ（エレクトロスプレー）ｍ／ｚ　４１０．２（Ｍ＋Ｈ）＋。

【０１７３】

合成法Ｔ

実施例９５．（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（６－（４－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド

【化２４】



【０１７４】

工程１）　４－メチル－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール

ＤＣＭ（３０mL）中の化合物１（２ｇ、２４．３６mmol、１．９６mL、１当量）の溶液に、ＰＰＴＳ（６１２．１６mg、２．４４mmol、０．１当量）及び３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン（６．１５ｇ、７３．０８mmol、６．６８mL、３当量）を加えた。この混合物を５５℃で１２時間撹拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮して、溶媒を除去した。残留物を８０mLで希釈し、酢酸エチル（８０mL×２）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、残留物を与えた。この残留物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝５０／１～５：１）により精製した。化合物２（２．５ｇ、１５．０４mmol、収率６１％）を無色油状物として得た。

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ = 7.37 (d, J=6.0 Hz, 2H), 5.32 (dd, J=2.4, 9.7 Hz, 1H), 4.09 - 3.99 (m, 1H), 3.69 (dt, J=2.8, 11.3 Hz, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.07 - 1.99 (m, 2H), 1.78 - 1.51 (m, 4H)。

【０１７５】

工程２）　３－ブロモ－４－メチル－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール

ＭｅＣＮ（２３mL）中の化合物２（２．３ｇ、１３．８４mmol、１当量）の溶液に、ＮＢＳ（２．４６ｇ、１３．８４mmol、１当量）を加えた。この混合物を５５℃で１２時間撹拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮して、溶媒を除去した。残留物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝１：０～５０：１）により精製した。化合物３（２．４ｇ、９．７９mmol、収率７０％）を黄色油状物として得た。
^{1}H NMR (400MHz $CDCl_3$) δ = 7.34 (s, 1H), 5.26 (dd, J=2.4, 9.4 Hz, 1H), 4.09 - 3.99 (m, 1H), 3.72 - 3.62 (m, 1H), 2.06 - 2.03 (m, 2H), 2.02 (d, J=0.7 Hz, 3H), 1.78 - 1.54 (m, 4H)。

【０１７６】

工程３）　６－（４－メチル－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－アミン

ジオキサン（１０mL）及びH_2O（３mL）中の化合物３（１ｇ、４．０８mmol、１当量）及び化合物４（１．１３ｇ、４．０８mmol、１当量）の溶液に、Na_2CO_3（８６４．８１mg、８．１６mmol、２当量）及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（２９８．５１mg、４０７．９７μmol、０．１当量）を加えた。この混合物をN_2下９０℃で１２時間撹拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮して、溶媒を除去した。残留物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル＝２０／１～１：１）により精製した。化合物５（７８０mg、２．１１mmol、収率５１％、純度８５％）を黄色固体として得た。

【０１７７】

工程４）　（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（６－（４－メチル－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド

ＤＭＦ（５mL）中の化合物５（３５０mg、９４６．２３μmol、１当量）及び化合物６（１３６．４３mg、１．３１mmol、１．３９当量）の溶液に、ＥＤＣＩ（４１８．８０mg、２．１８mmol、２．３１当量）及びＨＯＢｔ（２９５．２０mg、２．１８mmol、２．３１当量）を０℃で加えた。この混合物を６０℃で２時間撹拌した。この反応混合物を水３０mLで希釈し、酢酸エチル（３０mL×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３０mL×２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、残留物を与えた。この残留物を分取ＨＰＬＣ（カラム：Luna C18　１５０×２５　５u；移動相：［水（０．２２５％　ＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：４８％～６８％，７．８分）により精製した。実施例９４（２００mg、４８２．８３μmol、収率５１％、純度９６％）を白色固体として得た（５０mgが得られるであろう）。
^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 12.72 (br s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.81 - 7.71 (m, 3H), 5.36 (dd, J=2.1, 10.0 Hz, 1H), 5.16 - 4.92 (m, 1H), 3.94 (br d, J=11.9 Hz, 1H), 3.68 - 3.58 (m, 1H), 2.28 - 2.19 (m, 4H), 2.16 - 2.05 (m, 1H), 2.02 - 1.89 (m, 2H), 1.81 - 1.65 (m, 2H), 1.60 - 1.50 (m, 2H), 1.31 (tdd, J=6.4, 8.9, 12.8 Hz, 1H)；ＬＣＭＳ（エレクトロスプレー）ｍ／ｚ　４０１．１（Ｍ＋Ｈ）＋。

【０１７８】

工程５）　（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（６－（４－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド

実施例９４（１４０mg、３３８．６１μmol、１当量）をＨＣｌ／ジオキサン（４M、３mL、３５．４４当量）に加えた。この混合物を２５℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳにより、約５９％ 出発物質が残っており、約４０％ 所望の質量が検出されたことが示された。ついで、この混合物を４０℃で１２時間撹拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮して、溶媒を除去した。残留物を水２０mLで希釈し、ＤＣＭ（２０mL×２）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、残留物を与えた。この残留物を分取ＨＰＬＣ（カラム：Luna C18　１５０×２５　５u；移動相：［水（０．２２５％　ＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：３１％～５１％、７．８分）により精製した。実施例９５（４１．４mg、１３０．８７μmol、収率３８％、純度１００％）を白色固体として得た。

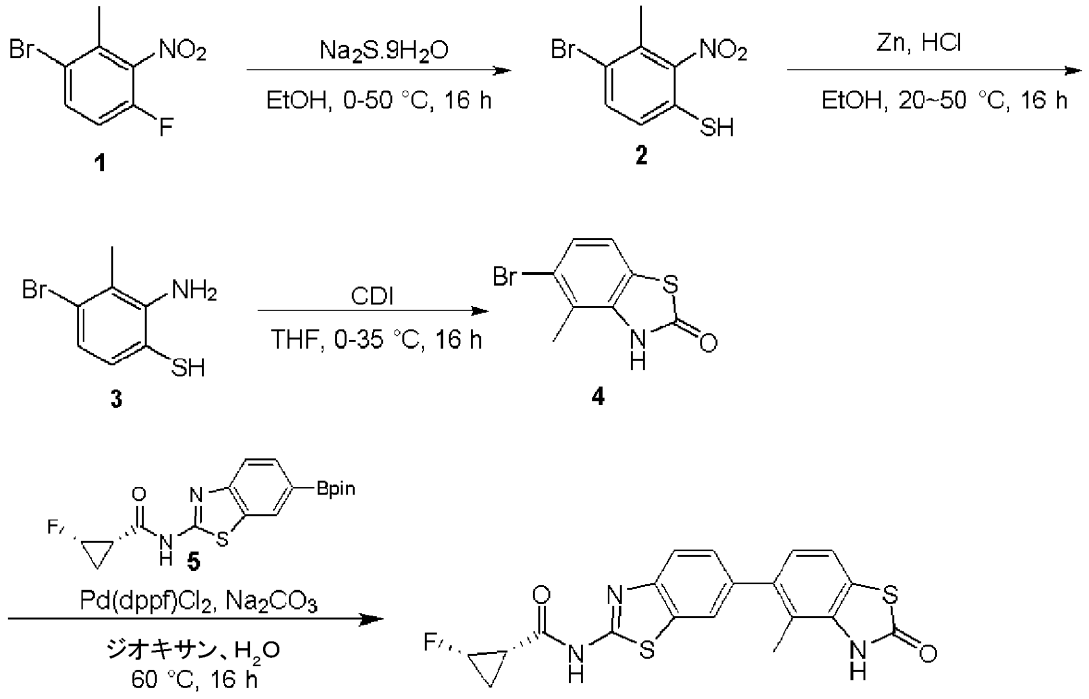
^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 12.46 (br s, 2H), 8.15 (s, 1H), 7.80 - 7.75 (m, 1H), 7.74 - 7.66 (m, 1H), 7.47 (br s, 1H), 5.12 - 4.88 (m, 1H), 2.30 - 2.19 (m, 4H), 1.85 - 1.70 (m, 1H), 1.36 - 1.22 (m, 1H)；ＬＣＭＳ（エレクトロスプレー）ｍ／ｚ　３１７．２（Ｍ＋Ｈ）＋。

【０１７９】

合成法Ｕ

実施例９９．（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（４－メチル－２－オキソ－２，３－ジヒドロ－［５，６’－ビベンゾ［ｄ］チアゾール］－２’－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド

【化２５】



実施例99

【０１８０】

工程１）　４－ブロモ－３－メチル－２－ニトロベンゼンチオール

ＥｔＯＨ（８０ｍＬ）中のＮａ$_2$Ｓ．９Ｈ$_2$Ｏ（１６．４２ｇ、６８．３７ｍｍｏｌ、１１．４８ｍＬ、２当量）の溶液に、化合物１（８ｇ、３４．１８ｍｍｏｌ、１当量）を滴加した。この混合物を５０℃で２時間撹拌した。この反応物をＨＣｌによりｐＨ＝５にゆっくりとクエンチし、ついで、酢酸エチル（８０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機相を水（８０ｍＬ×２）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。化合物２（２．５ｇ 粗製物）を緑色固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ = 7.21 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.93 (d, J=8.3 Hz, 1H), 4.53 (br s, 1H), 2.32 - 2.29 (m, 3H)。

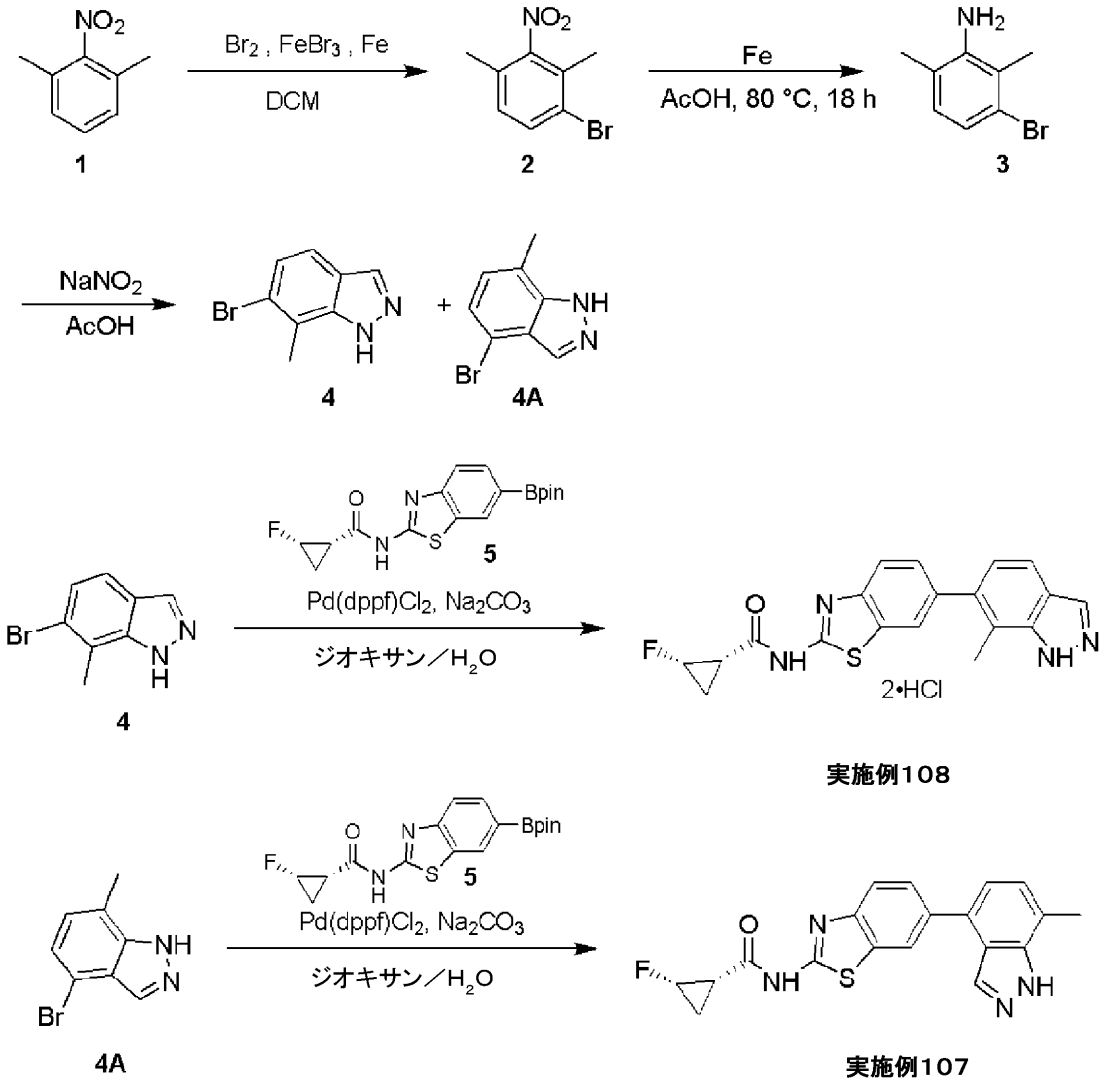
【０１８１】

工程２）　２－アミノ－４－ブロモ－３－メチルベンゼンチオール

ＥｔＯＨ（２５ｍＬ）中の化合物２（２．５ｇ、１０．０８ｍｍｏｌ、１当量）（粗製物）の溶液に、ＨＣｌ（５５．１１ｇ、１５１．１５ｍｍｏｌ、５４．０３ｍＬ、純度１０％、１５当量）を０℃で加えた。ついで、Ｚｎ（７．０６ｇ、１０７．９２ｍｍｏｌ、１０．７１当量）を加え、この混合物を３５℃で２時間撹拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮して、溶媒を除去した。ついで、水相を石油エーテル（１００ｍＬ×２）で洗浄した。ついで、水相を固体ＮａＨＣＯ$_3$により、ゆっくりｐＨ＝５にし、ろ過し、フィルターケーキを真空中で濃縮し、ついで、ろ液を酢酸エチル（１００ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機相をブライン（５０ｍＬ×２）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮し

た。化合物３（０．９９ｇ、４．５４mmol、収率４５％）を白色固体として得た。
^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 7.14 - 7.09 (m, 1H), 6.94 - 6.86 (m, 1H), 5.59 - 5.49 (m, 2H), 2.28 (s, 3H)。
【０１８２】
工程３）　５－ブロモ－４－メチルベンゾ［ｄ］チアゾール－２（３Ｈ）－オン
ＴＨＦ（９mL）中のＣＤＩ（６６１．６４mg、４．０８mmol、１当量）の溶液に、化合物３（０．８９ｇ、４．０８mmol、１当量）を０℃で滴加した。ついで、反応混合物を加え、この混合物を３５℃で１６時間撹拌した。この反応混合物をろ過し、ろ液を真空中で濃縮した。残留物を酢酸エチル（１００mL×２）で抽出した。合わせた有機相を水（１００mL×２）で洗浄した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させた。この溶液をろ過し、真空中で濃縮した。化合物４（１．０５ｇ、粗製物）をオフホワイト色固体として得た。
^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ= 12.28 - 11.73 (m, 1H), 7.33 (d, J=4.0 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H)。
【０１８３】
工程４）　（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（４－メチル－２－オキソ－２，３－ジヒドロ－［５，６’－ビベンゾ［ｄ］チアゾール］－２’－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド
ジオキサン（１０mL）及びH_2O（２mL）中の化合物４（５００mg、２．０５mmol、１当量）、化合物５（５０６．４７mg、１．４０mmol、６．８２ｅ－１当量）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（７５．００mg、１０２．５０μmol、０．０５当量）、Na_2CO_3（４３４．５５mg、４．１０mmol、２当量）の混合物を脱気し、N_2で３回パージし、ついで、この混合物をN_2雰囲気下８０℃で１６時間撹拌した。この反応混合物を真空中で濃縮した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラム：Phenomenex Synergi C18　１５０×２５×１０um；移動相：［水（０．０５％ ＨＣｌ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：３５％～５５％、１１分）により精製して、生成物を与えた。実施例９９（５３mg、１１７．９３μmol、収率５％、純度９７％、ＨＣｌ）を白色固体として得た。
^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 12.75 - 12.70 (m, 1H), 11.78 - 11.74 (m, 1H), 7.95 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.79 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.47 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.41 - 7.37 (m, 1H), 7.08 (s, 1H), 5.17 - 4.94 (m, 1H), 2.29 - 2.18 (m, 4H), 1.81 - 1.71 (m, 1H), 1.36 - 1.28 (m, 1H)：ＬＣＭＳ（エレクトロスプレー）ｍ／ｚ　４００．１（Ｍ＋Ｈ）＋。
【０１８４】
合成法Ｖ
実施例１０７．（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（６－（７－メチル－１Ｈ－インダゾール－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド

【化２６】



【０１８５】

工程１）　１－ブロモ－２，４－ジメチル－３－ニトロベンゼン

ＤＣＭ（５０mL）中の化合物１（５ｇ、３３．０８mmol、４．５０mL、１当量）、ＦｅＢｒ$_3$（１９５．５２mg、６６１．５４μmol、０．０２当量）及びＦｅ（４６１．８０mg、８．２７mmol、０．２５当量）の溶液に、ＤＣＭ（５mL）中のＢｒ$_2$（５．８１ｇ、３６．３８mmol、１．８８mL、１．１当量）を１５℃で滴加した。この混合物を３０℃で２０時間撹拌した。ＴＬＣにより、反応が完了したことが示された。この混合物を亜硫酸ナトリウム飽和水溶液（１００mL×２）で洗浄し、有機相をブライン（１５０mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム（Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$）で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。残留物を何ら精製せずに次の工程に使用した。化合物２（７．２ｇ、３１．３０mmol、収率９４％）を白色固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ = 7.56 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.02 (d, J=8.2 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.26 (s, 3H)。

【０１８６】

工程２）　３－ブロモ－２，６－ジメチルアニリン

ＡｃＯＨ（８０mL）中の化合物２（７．２ｇ、３１．３０mmol、１当量）の溶液に、Ｆｅ（６．９９ｇ、１２５．１９mmol、４当量）を１０℃で加えた。この混合物を８０℃で１８時間撹拌した。ＴＬＣにより、反応が完了したことが示された。この混合物をろ過し、ろ液を水酸化ナトリウム飽和水溶液で中和した。水相を酢酸エチル（１００mL×２）で抽出し、有機相をブライン（１５０mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム（Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$）

で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。残留物を石油エーテル／酢酸エチル＝５：１で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。化合物３（４．６ｇ、２２．９９mmol、収率７３％）を褐色油状物として得た。
^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ = 6.94 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.80 (d, J=8.1 Hz, 1H), 3.84 - 3.49 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.14 (s, 3H)。
【０１８７】
工程３）　４－ブロモ－７－メチル－１Ｈ－インダゾール
ＡｃＯＨ（５０mL）中の化合物３（４．１ｇ、２０．４９mmol、１当量）の溶液に、H_2O（１０mL）中の$NaNO_2$（１．７０ｇ、２４．５９mmol、１．２当量）を０℃で３０分間滴加した。この混合物を１５℃で１８時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳにより、反応が完了したことが示された。この混合物をH_2O（１００mL）に注ぎ、水相を酢酸エチル（１５０mL×２）で抽出した。合わせた有機相をブライン（２００mL）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮して、５ｇの粗生成物を与えた。２ｇの粗生成物を分取し、ＨＰＬＣ（カラム：Phenomenex luna C18　２５０×５０mm×１０μm；移動相：［水（０．０５％ ＨＣｌ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：３０％～６０％、３０分、４０分）により精製し、続けて、凍結乾燥させて、０．３ｇ 白色固体を与えた。０．３ｇ 白色固体を分取ＨＰＬＣ（カラム：Phenomenex Synergi C18　１５０×２５×１０um；移動相：［水（０．０５％ ＨＣｌ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：３０％～５０％、１１分）により精製し、続けて、凍結乾燥させた。化合物４（７５mg、３５５．３５μmol、収率１％）を白色固体として得た。化合物４Ａ（１９５mg、９２３．９２μmol、収率４％）を白色固体として得た。
【０１８８】
化合物４　^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d_4) δ = 8.02 (s, 1H), 7.50 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.29 (d, J=8.6 Hz, 1H), 2.61 (s, 3H)。
【０１８９】
化合物４Ａ　^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d_4) δ = 7.99 (s, 1H), 7.20 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.04 (dd, J=0.9, 7.5 Hz, 1H), 2.52 (d, J=0.6 Hz, 3H)。
【０１９０】
工程４）　（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（６－（７－メチル－１Ｈ－インダゾール－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド
ジオキサン（３mL）及びH_2O（０．５mL）中の化合物４Ａ（１９５mg、９２３．９２μmol、１当量）及び化合物５（４０１．６０mg、１．１１mmol、１．２当量）の溶液に、Na_2CO_3（２９３．７７mg、２．７７mmol、３当量）及び$Pd(dppf)Cl_2$（１３５．２１mg、１８４．７８μmol、０．２当量）を１０℃で加えた。この混合物を６０℃で１８時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳにより、反応が完了したことが示された。この混合物をH_2O（１０mL）に注ぎ、多量の黄色固体が生成され、これをろ過し、フィルターケーキを真空中で濃縮した。フィルターケーキをメタノール（１０mL）で粉砕することにより精製し、ろ過し、フィルターケーキを濃縮した。実施例１０７（１４９．２mg、３８５．６１μmol、収率４１％、純度９４％）を黄色固体として得た。
^{1}H NMR (400MHz, DMSO--d_6) δ = 13.30 (br s, 1H), 12.74 (br s, 1H), 8.35 - 8.20 (m, 2H), 7.90 - 7.83 (m, 1H), 7.81 - 7.74 (m, 1H), 7.21 (br s, 2H), 5.17 - 4.93 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.24 (br s, 1H), 1.83 - 1.69 (m, 1H), 1.31 (br s, 1H)；ＬＣＭＳ（エレクトロスプレー）ｍ／ｚ　３６７．０（Ｍ＋Ｈ）＋。
【０１９１】
実施例１０８．（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（６－（７－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド
工程１）　（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－（６－（７－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド

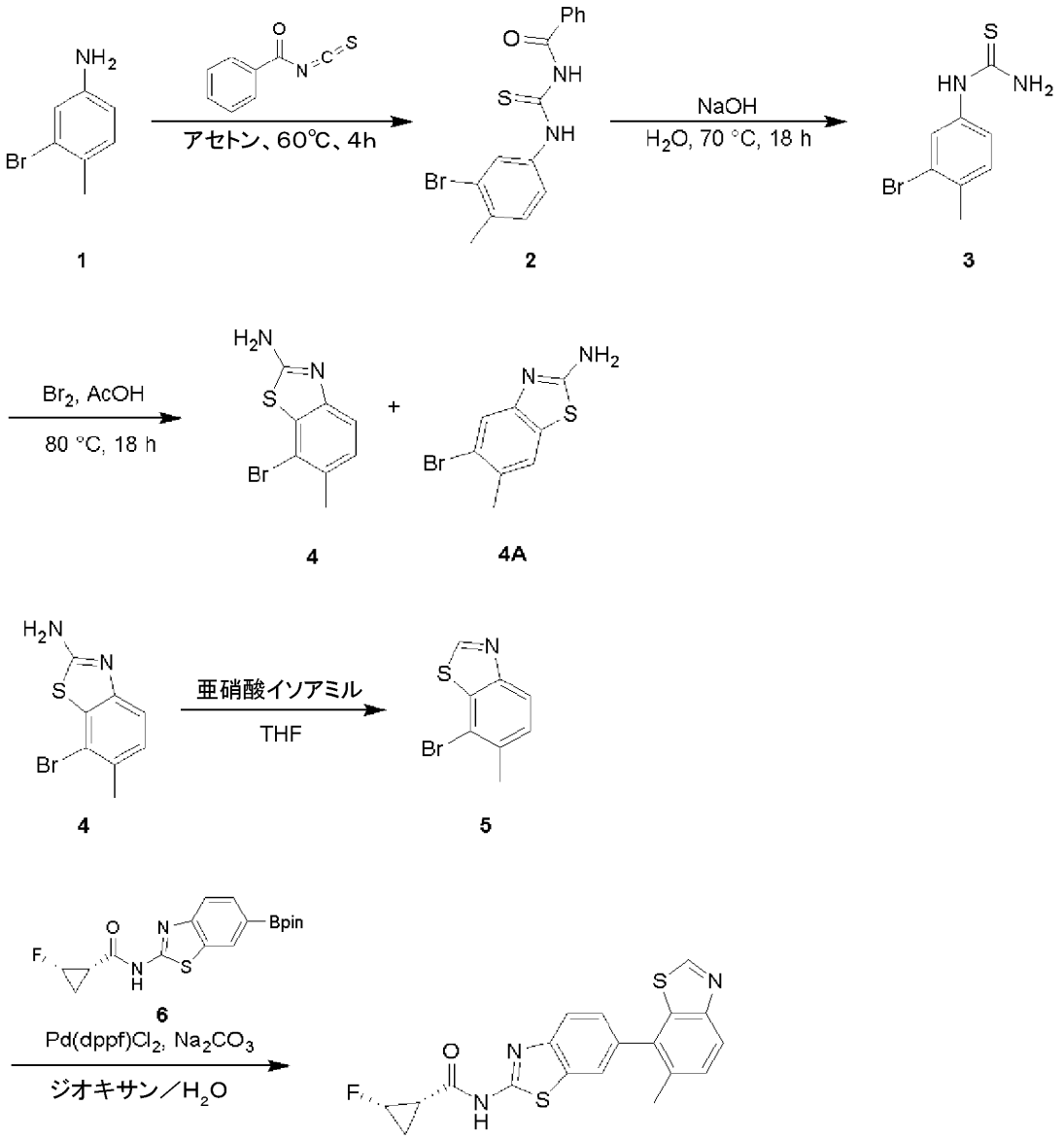
ジオキサン（２mL）及びH_2O（０．５mL）中の化合物４（７５mg、３５５．３５μmol、１当量）及び化合物５（１５４．４６mg、４２６．４２μmol、１．２当量）の溶液に、Na_2CO_3（１１２．９９mg、１．０７mmol、３当量）及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（５２．００mg、７１．０７μmol、０．２当量）を１０℃で加えた。この混合物を６０℃で１８時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳにより、反応が完了したことが示された。この混合物を石油エーテル（１０mL）に注ぎ、シリカゲルでろ過し、ろ液を真空中で濃縮した。残留物を分取ＨＰＬＣ（カラム：Phenomenex Synergi C18　１５０×２５×１０um；移動相：［水（０．０５％ ＨＣｌ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：３０％～６０％、１０分）により精製し、続けて、凍結乾燥させた。実施例１０８（２６．４mg、５９．６１μmol、収率１６％、純度９９％、２ＨＣｌ）を白色固体として得た。これを２Ｄ　ＮＭＲにより確認した。
^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d_4) δ = 8.31 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.84 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.73 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.48 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.22 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.09 - 4.97 (m, 1H), 5.09 - 4.94 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.24 - 2.16 (m, 1H), 1.95 - 1.82 (m, 1H), 1.39 - 1.27 (m, 1H)：ＬＣＭＳ（エレクトロスプレー）ｍ／ｚ　３６７．１（Ｍ＋Ｈ）＋。

【０１９２】

合成法Ｗ

実施例１１１．（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（６’－メチル－［６，７’－ビベンゾ［ｄ］チアゾール］－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド

【化２７】



実施例１１１

【０１９３】

工程１）　Ｎ－（（３－ブロモ－４－メチルフェニル）カルバモチオイル）ベンズアミド

アセトン（５０mL）中の化合物１（５ｇ、２６．８７mmol、１当量）の溶液に、アセトン（１０mL）中のベンゾイルイソチオシアナート（４．３９ｇ、２６．８７mmol、３．６２mL、１当量）を６０℃で滴加した。この混合物を６０℃で４時間還流した。ＴＬＣ（石油エーテル／酢酸エチル＝５／１）により、化合物１が消費されたことが示され、主スポットが示された。この混合物を濃縮した。残留物を石油エーテル（６０mL）及び酢酸エチル（６mL）で粉砕することにより精製した。化合物２（８．７７ｇ、２５．１１mmol、収率９３％）を白色固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ = 12.58 - 12.23 (m, 1H), 9.20 - 9.02 (m, 1H), 8.01 - 7.85 (m, 3H), 7.72 - 7.64 (m, 1H), 7.60 - 7.54 (m, 3H), 7.30 (s, 1H), 2.46 - 2.40 (m, 3H)。

【０１９４】

工程２）　１－（３－ブロモ－４－メチルフェニル）チオウレア

H_2O（８０mL）中の化合物２（８．７７ｇ、２５．１１mmol、１当量）の溶液に、ＮａＯＨ（４．０２ｇ、１００．４５mmol、４当量）を１０℃で加えた。この混合物を７０℃で１８時間撹拌した。ＴＬＣ（石油エーテル／酢酸エチル＝５／１）により、化合物２

が消費されたこと及び主スポットが示された。この混合物を塩酸溶液（２Ｎ）でＰＨ＝２～３に酸性化し、多量の白色固体が形成された。この反応混合物をろ過し、フィルターケーキを乾燥させた。残留物を酢酸エチル（４０ｍＬ）で粉砕して精製した。化合物３（４．６５ｇ、１８．９７ｍｍｏｌ、収率７５％）を白色固体として得た。
^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d_4) δ = 7.61 (s, 1H), 7.31 - 7.26 (m, 1H), 7.24 - 7.19 (m, 1H), 2.37 (s, 3H)。

【０１９５】

工程３）　７－ブロモ－６－メチルベンゾ［ｄ］チアゾール－２－アミン

CH_3COOH（８０ｍＬ）中の化合物３（４．６５ｇ、１８．９７ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、Br_2（３．３３ｇ、２０．８７ｍｍｏｌ、１．０８ｍＬ、１．１当量）を１０℃で加えた。この混合物を８０℃で１８時間撹拌した。この混合物をH_2O（８０ｍＬ）に注ぎ、水相を酢酸エチル（１００ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機相をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。残留物を石油エーテル（５０ｍＬ）及び酢酸エチル（１０ｍＬ）で粉砕することにより精製し、ろ過し、フィルターケーキを濃縮して、７－ブロモ－６－メチル－１，３－ベンゾチアゾール－２－アミンを与えた。ろ液を濃縮し、石油エーテル／酢酸エチル＝１：１で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、５－ブロモ－６－メチル－１，３－ベンゾチアゾール－２－アミンを与えた。化合物４（１．３ｇ、５．３４ｍｍｏｌ、収率２８％、純度９９％）を白色固体として得た。化合物４Ａ（８７０ｍｇ、３．５８ｍｍｏｌ、収率１８％）を白色固体として得た。

【０１９６】

化合物４　^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 7.55 (s, 2H), 7.24 - 7.20 (m, 1H), 7.19 - 7.15 (m, 1H), 2.35 (s, 3H)。

【０１９７】

化合物４Ａ　^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ = 7.73 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 5.21 (br s, 2H), 2.45 (s, 3H)。

【０１９８】

工程４）　７－ブロモ－６－メチルベンゾ［ｄ］チアゾール

ＴＨＦ（１０ｍＬ）中の化合物４（３００ｍｇ、１．２３ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、亜硝酸イソアミル（２８８．８１ｍｇ、２．４７ｍｍｏｌ、３３１．９７μＬ、２当量）を１０℃で加えた。この混合物を７０℃で１８時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳにより、化合物４が消費されたこと及び所望の質量の主ピークが示された。この混合物をH_2O（２０ｍＬ）に注ぎ、この水溶液を酢酸エチル（３０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機相をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。ＴＬＣ（石油エーテル／酢酸エチル＝１０：１）により、主スポットが示された。残留物を石油エーテル／酢酸エチル＝１０：１で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。化合物５（１８０ｍｇ、７８８．３１μｍｏｌ、収率６３％、純度９９％）を黄色固体として得た。

【０１９９】

工程５）　（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（６’－メチル－［６，７’－ビベンゾ［ｄ］チアゾール］－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド

ジオキサン（３ｍＬ）及びH_2O（０．６ｍＬ）中の化合物５（１６０ｍｇ、７００．７２μｍｏｌ、１当量）及び化合物６（３０４．５８ｍｇ、８４０．８６μｍｏｌ、１．２当量）の溶液に、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（１０２．５４ｍｇ、１４０．１４μｍｏｌ、０．２当量）及びNa_2CO_3（７４．２７ｍｇ、７００．７２μｍｏｌ、１当量）を１０℃で加えた。この混合物を６０℃で１８時間撹拌した。この混合物を石油エーテル（１０ｍＬ）に注ぎ、シリカゲルでろ過し、ろ液を真空中で濃縮した。残留物を分取ＨＰＬＣ（カラム：Phenomenex Synergi C18　１５０×２５×１０um；移動相：［水（０．０５％ ＨＣｌ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：４４％～６４％、９分）により精製し、続いて、凍結乾燥させた。実施例１１１（６０ｍｇ、１５６．３１μｍｏｌ、収率２２％、純度９９％）を黄色固体として得た。
^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d_4) δ = 9.60 (s, 1H), 8.02 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.99 (

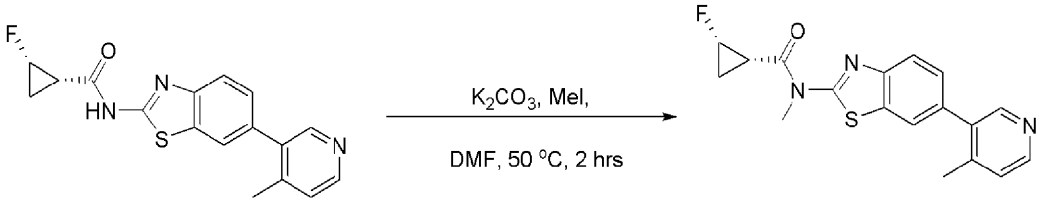
d, J=1.3 Hz, 1H), 7.94 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.69 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.52 (dd, J=1.7, 8.3 Hz, 1H), 5.05 (dt, J=3.9, 6.2 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.22 (dtd, J=4.3, 6.9, 9.1 Hz, 1H), 1.96 - 1.83 (m, 1H), 1.39 - 1.28 (m, 1H)：ＬＣＭＳ（エレクトロスプレー）ｍ／ｚ　３８４．０（Ｍ＋Ｈ）＋。

【０２００】

合成法Ｘ

実施例１１２．（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－メチル－Ｎ－（６－（４－メチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド

【化２８】



実施例4　　実施例112

【０２０１】

ＭｅＩ（２８μＬ、０．４５mmol、１．５当量）をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１mL）に溶解させ、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２mL）中の実施例４（１００mg、０．３mmol、１当量）及びK_2CO_3（１２４mg、０．９mmol、３当量）の撹拌液に滴加した。この混合物をN_2下５０℃で２時間撹拌した。反応終了後、この反応混合物を酢酸エチル（２０mL×２）及び水（２０mL）で抽出し、合わせた有機層をMg_2SO_4で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を与えた。残留物を短い経路のシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＥＡ１００％勾配）により精製した。得られた沈殿をろ過により集め、エーテルで洗浄し、乾燥させて、実施例１１２を白色固体として与えた（４７mg、０．１４mmol、収率４６％）。

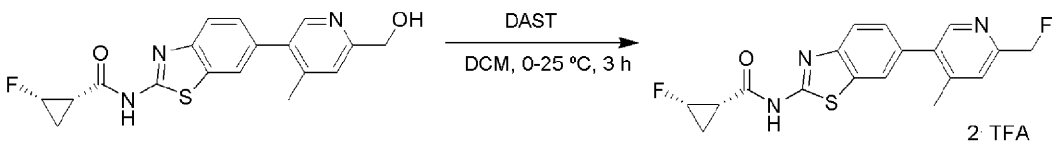
^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 8.44-8.41 (m, 2H), 8.04 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.47 (dd, J12 = 1.6 Hz, J13 = 8.4 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 7.35 Hz, 1H), 5.21 (J12 = 2.9 Hz, J13 = 66.27 Hz, 1H), 3.95 (s, N-CH3, 3H), 2.66-2.62 (m, 1H), 2.29 (s, Me, 3H), 1.83-1.79 (m, 1H), 1.35-1.31 (m, 1H)：ＬＣＭＳ（エレクトロスプレー）ｍ／ｚ　３４２．１（Ｍ＋Ｈ）＋。

【０２０２】

合成法Ｙ

実施例１１３．（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（６－（６－（フルオロメチル）－４－メチルピリジン－３－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド．ＴＦＡ塩

【化２９】



実施例29　　実施例113

【０２０３】

ＤＣＭ（５mL）中の実施例２９（３８０mg、１．０６mmol、１当量）の溶液に、ＤＡＳＴ（６８５．５２mg、４．２５mmol、５６１．９０μL、４当量）を０℃で加えた。この混合物をN_2雰囲気下３０℃で３時間撹拌した。この反応混合物をＤＣＭ（５mL）で希釈し、ついで、得られた有機相を重炭酸ナトリウム飽和水溶液（１０mL）及びブライン（１０mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、ろ液を真空中で濃縮して、残留物

を与えた。この残留物を分取ＨＰＬＣ（カラム：Phenomenex Synergi C18　１５０×２５×１０um；移動相：［水（０．１％　ＴＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：２０％～５０％、１０分）により精製した。

【０２０４】

実施例１１３（６２mg、１０２．３８μmol、収率９％、純度９７％、２ＴＦＡ）を淡黄色固体として得た。

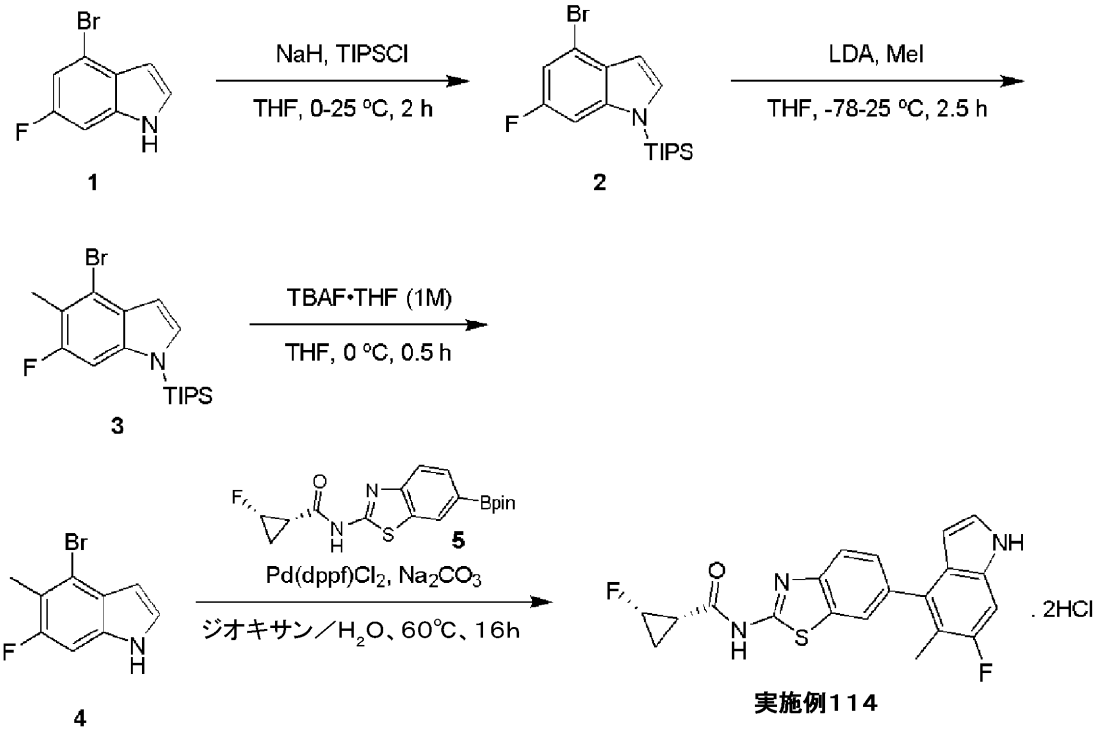
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 1.32 (ddt, J=12.84, 8.99, 6.33, 6.33 Hz, 1 H), 1.69 - 1.82 (m, 1 H), 2.20 - 2.28 (m, 1 H), 2.36 (s, 3 H), 4.93 - 5.17 (m, 1 H), 5.46 (s, 1 H), 5.57 (s, 1 H), 7.48 (dd, J=8.31, 1.83 Hz, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.84 (d, J=8.31 Hz, 1 H), 8.07 (d, J=1.59 Hz, 1 H), 8.48 (s, 1 H), 12.77 (br s, 1 H)；ＬＣＭＳ（エレクトロスプレー）ｍ／ｚ　３６０．０（Ｍ＋Ｈ）＋。

【０２０５】

合成法Ｚ

実施例１１４．（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（６－（６－フルオロ－５－メチル－１Ｈ－インドール－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド．２ＨＣｌ塩

【化３０】



【０２０６】

工程１）　４－ブロモ－６－フルオロ－１－（トリイソプロピルシリル）－１Ｈ－インドール

ＴＨＦ（９mL）中の化合物１（９００mg、４．２０mmol、１当量）の溶液に、ＮａＨ（２０１．８２mg、５．０５mmol、純度６０％、１．２当量）を０℃で３０分間加えた。ついで、ＴＩＰＳＣｌ（９７２．８６mg、５．０５mmol、１．０８mL、１．２当量）をこの混合物に加えた。この混合物を２５℃で１．５時間撹拌した。この反応混合物を水　２０mLで希釈し、酢酸エチル（２０mL×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０mL）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、ろ過し、ろ液を減圧下で濃縮して、残留物を与えた。この残留物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル：酢酸エチル＝１：０～１００：１）により精製した。化合物２（１．５ｇ、４．０５mmol、収率９６％）を黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ = 7.28 - 7.26 (m, 1H), 7.19 - 7.10 (m, 2H), 6.65 (dd,

J=0.9, 3.3 Hz, 1H), 1.67 (m, J=7.5 Hz, 3H), 1.15 (d, J=7.6 Hz, 18H)。

【０２０７】

工程２）　４－ブロモ－６－フルオロ－５－メチル－１－（トリイソプロピルシリル）－１Ｈ－インドール

ＴＨＦ（５mL）中の化合物２（５００mg、１．３５mmol、１当量）の溶液に、ＬＤＡ（２M、１．０１mL、１．５当量）をN_2雰囲気下－７８℃で３０分間加えた。ついで、ＭｅＩ（２８７．４２mg、２．０２mmol、１２６．０６μL、１．５当量）をこの混合物に加えた。この混合物を２５℃で２時間撹拌した。この反応混合物を、NH_4Cl飽和水溶液（３mL）を２５℃で加えることによりクエンチし、ついで、水　２０mLで希釈し、酢酸エチル（２０mL×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（４０mL）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、ろ過し、ろ液を減圧下で濃縮して、粗生成物を与えた。化合物３（５００mg、粗製物）を黄色油状物として得た。これをさらに精製することなく次の工程に使用した。

【０２０８】

工程３）　４－ブロモ－６－フルオロ－５－メチル－１Ｈ－インドール

ＴＨＦ（８mL）中の化合物３（５００mg、１．３０mmol、１当量）の溶液に、ＴＢＡＦ・ＴＨＦ（１M、１．３０mL、１当量）を０℃で加えた。この混合物を０℃で０．５時間撹拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮して、溶媒を除去した。残留物を水　２０mLで希釈し、酢酸エチル（２０mL×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３０mL）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、ろ過し、ろ液を減圧下で濃縮して、残留物を与えた。この残留物を分取ＴＬＣ（シリカルゲルプレート、ペトロリウムエーテル：酢酸エチル＝５：１）で生成して、粗生成物を与えた。この粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラム：Phenomenex Synergi C18　１５０×２５×１０um；移動相：［水（０．１％ ＴＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：４８％～７８％、１０分）により精製した。カット画分を減圧下で濃縮して、ＡＣＮを除去し、残留物を$NaHCO_3$飽和水溶液（１０mL）で洗浄した。この混合物を酢酸エチル（２０mL×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３０mL）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、ろ過し、ろ液を減圧下で濃縮して、生成物を与えた。化合物４（１００mg、４３８．４８μmol、収率３３％）を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ = 8.21 (s, 1H), 7.20 (dd, J=2.4, 3.2 Hz, 1H), 7.06 (d, J=9.8 Hz, 1H), 6.60 - 6.52 (m, 1H), 2.44 (d, J=2.6 Hz, 3H)。

【０２０９】

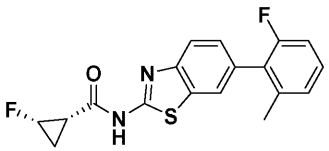
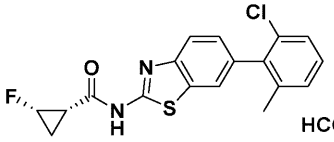
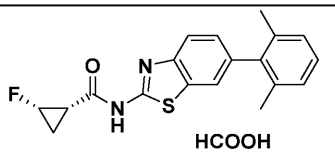
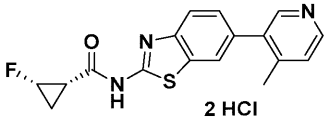
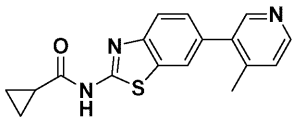
工程４）　（１Ｓ，２Ｓ）－２－フルオロ－Ｎ－（６－（６－フルオロ－５－メチル－１Ｈ－インドール－４－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）シクロプロパン－１－カルボキサミド．２ＨＣｌ塩

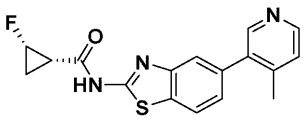
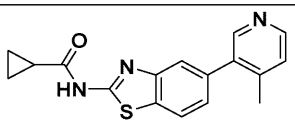
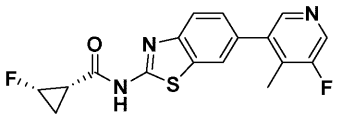
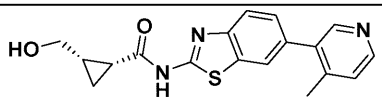
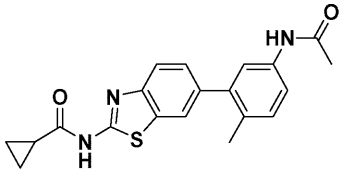
ジオキサン（２mL）及びH_2O（０．５mL）中の化合物４（１００mg、４３８．４８μmol、１当量）及び化合物５（１９０．５９mg、５２６．１８μmol、１．２当量）の溶液に、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（３２．０８mg、４３．８５μmol、０．１当量）及びNa_2CO_3（９２．９５mg、８７６．９６μmol、２当量）をN_2雰囲気下で加えた。この混合物をN_2雰囲気下６０℃で１６時間撹拌した。この反応混合物を水　２０mLで希釈し、酢酸エチル（１０mL×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０mL）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、ろ過し、ろ液を減圧下で濃縮して、残留物を与えた。この残留物を分取ＨＰＬＣ（カラム：Phenomenex Synergi C18　１５０×２５×１０um；移動相：［水（０．０５％ ＨＣｌ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：４３％～６３％、１０分）により精製した。実施例１１４（１４．４mg、２７．７７μmol、収率６％、純度８８％、２ＨＣｌ）を紫色固体として得た。

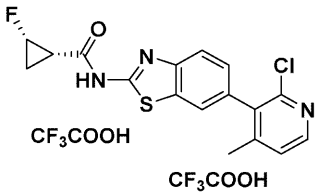
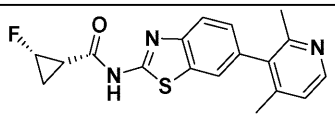
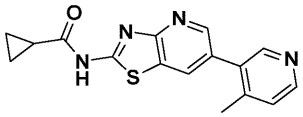
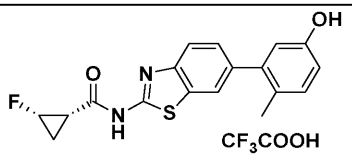
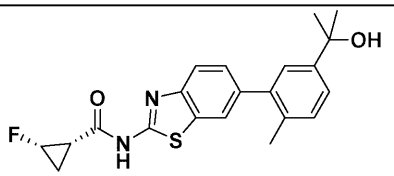
^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 12.75 (s, 1H), 11.14 (s, 1H), 7.98 (d, J=1.4 Hz, 1H), 7.85 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.45 - 7.40 (m, 1H), 7.29 - 7.25 (m, 1H), 7.19 (d, J=10.5 Hz, 1H), 6.04 - 6.00 (m, 1H), 5.16 - 4.94 (m, 1H), 2.30 - 2.19 (m, 1H), 2.14 (d, J=2.6 Hz, 3H), 1.84 - 1.68 (m, 1H), 1.38 - 1.25 (m, 1H)；ＬＣＭＳ（エレクトロスプレー）ｍ／ｚ　３８４．１０（Ｍ＋Ｈ）＋。

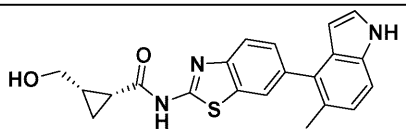
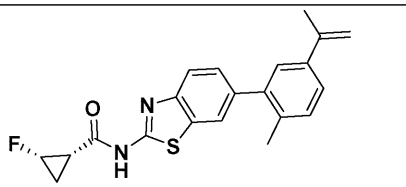
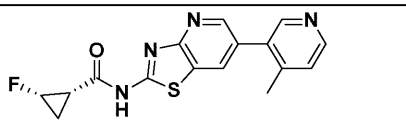
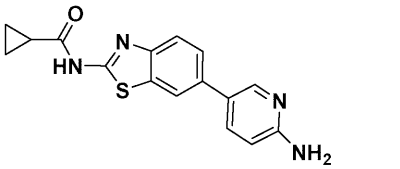
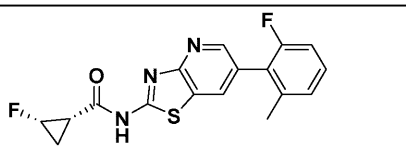
【０２１０】
以下の表１に、実施例の化合物を、これらの化合物を調製するのに使用された一般的な合成法及び特徴決定データと共に示す。
【０２１１】
表１．実施例の化合物

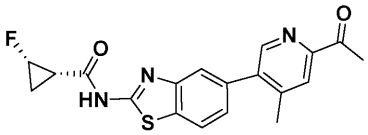
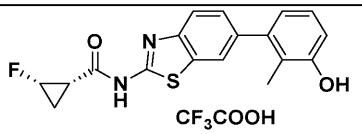
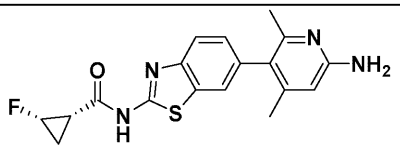
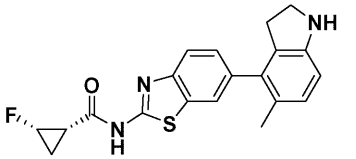
【表１】

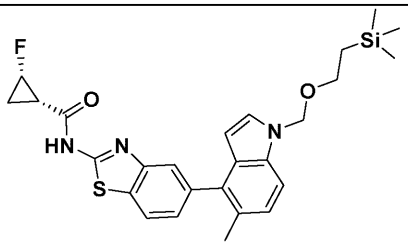
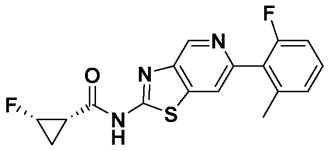
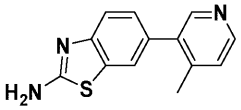
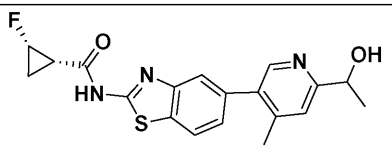
実施例番号	構造／名称	^{1}H NMR/MS (M+1)	合成方法
1	 (1S,2S)-2-フルオロ-N-(6-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ = 12.75 (br s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.81 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.33 (br d, J=8.2 Hz, 2H), 7.20 - 7.11 (m, 2H), 5.16 - 4.92 (m, 1H), 2.23 (td, J=6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.82 - 1.68 (m, 1H), 1.37 - 1.25 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 345.00 (M+H)+.	A
2	 (1S,2S)-N-(6-(2-クロロ-6-メチルフェニル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド. FA塩	1H NMR (400MHz, CDCl3) δ = 7.85 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.34 (dd, J=2.3, 7.0 Hz, 1H), 7.29 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.23 - 7.18 (m, 2H), 5.03 - 4.81 (m, 1H), 2.10 (d, J=2.0 Hz, 3H), 2.07 - 1.96 (m, 2H), 1.45 - 1.37 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 361.20 (M+H)+.	B
3	 (1S,2S)-N-(6-(2,6-ジメチルフェニル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド. FA塩	1H NMR (400MHz, CDCl3) δ = 7.83 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.60 (d, J=1.0 Hz, 1H), 7.24 (dd, J=1.6, 8.3 Hz, 2H), 7.20 - 7.17 (m, 1H), 7.15 - 7.11 (m, 2H), 5.03 - 4.81 (m, 1H), 2.04 (d, J=2.5 Hz, 6H), 1.97 (d, J=5.4 Hz, 1H), 1.43 - 1.35 (m, 1H), 1.26 (br s, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 341.20 (M+H)+.	B
4	 (1S,2S)-2-フルオロ-N-(6-(4-メチルピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド. 2HCl塩	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ = 12.81 (br s, 1H), 8.67 (br d, J=12.7 Hz, 2H), 8.12 (s, 1H), 7.87 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.53 (br d, J=8.7 Hz, 1H), 5.16 - 5.11 (m, 1H), 5.00 - 4.95 (m, 1H), 2.45 (br s, 3H), 2.29 - 2.20 (m, 2H), 1.81 - 1.69 (m, 1H), 1.38 - 1.28 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 328.10 (M+H)+.	A
5	 N-(6-(4-メチルピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6); δ 12.69 (s, CONH), 8.44-8.42 (m, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.03-2.00 (m, 1H), 0.98-0.96 (m, 4H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 310.05 (M+H)+.	C

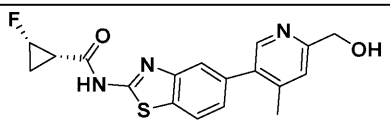
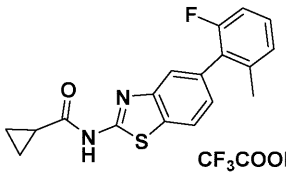
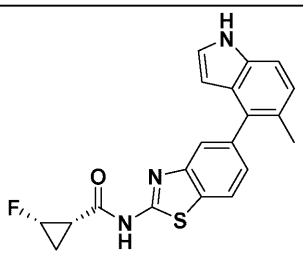
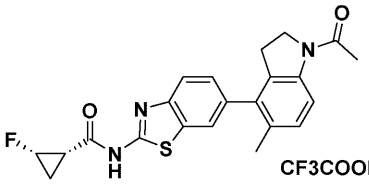
6*	 (1S,2S)-2-フルオロ-N-(5-(4-メチルピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6); δ 12.77 (s, CONH), 8.45 (s, 2H), 8.07 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.36-7.31 (m, 2H), 5.05 (td, J12 = 3.3 Hz, J13 = 65.7 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.23-2.24 (m, 1H), 1.76 (dd, J12 = 3.6 Hz, J13 = 23.2 Hz, 1H), 1.32 (dd, J12 = 4.4 Hz, J13 = 11.6 Hz, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 328.10 (M+H)+.	A
7*	 N-(5-(4-メチルピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6); δ 12.71 (s, CONH), 8.45 (s, 2H), 8.05 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.36-7.30 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.01 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 0.97 (t, J = 3.8 Hz, 4H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 310.05 (M+H)+.	C
8	 (1S,2S)-2-フルオロ-N-(6-(5-フルオロ-4-メチルピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6); δ 12.78 (s, CONH), 8.50 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.51-7.47 (m, 1H), 4.08 (s, 1H), 5.05 (td, J12 = 3.8 Hz, J13 = 65.8 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.23-2.24 (m, 1H), 1.75 (dd, J12 = 3.8 Hz, J13 = 23.4 Hz, 1H), 1.32 (dd, J12 = 2.6 Hz, J13 = 7.0 Hz, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 328.10 (M+H)+.	B
9	 (1R,2S)-2-(ヒドロキシメチル)-N-(6-(4-メチルピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド	1H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ= 8.39 (br s, 2H), 8.24 (br s, 1H), 7.92 - 7.79 (m, 2H), 7.49 - 7.33 (m, 2H), 3.87 (dd, J=5.9, 11.5 Hz, 1H), 3.69 (dd, J=8.5, 11.6 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.12 (dt, J=5.7, 8.0 Hz, 1H), 1.81 - 1.66 (m, 1H), 1.29 - 1.14 (m, 2H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 340.00 (M+H)+.	K
10	 N-(6-(5-アセトアミド-2-メチルフェニル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6); δ 12.66 (s, CONH), 9.90 (s, CONH), 7.91 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.50-7.46 (m, 1H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.98 (m, 1H), 0.96 (t, J = 4.0 Hz, 4H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 349.00 (M+H)+.	B

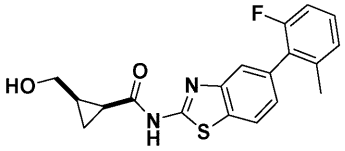
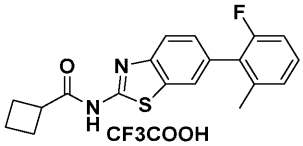
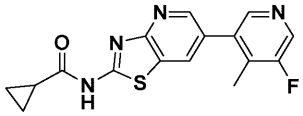
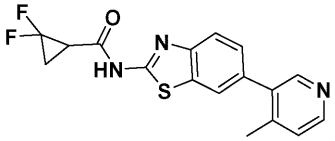
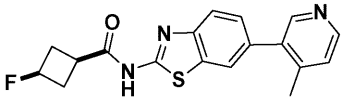
11	 (1S,2S)-N-(6-(2-クロロ-4-メチルピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド. 2TFA塩	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ = 12.78 (br s, 1H), 8.29 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.84 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.41 (d, J=4.9 Hz, 1H), 7.31 (dd, J=1.2, 8.3 Hz, 1H), 5.17- 4.93 (m, 1H), 2.29-2.21 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.83-1.69 (m, 1H), 1.38-1.27 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 362.10 (M+H)+.	B
12	 (1S,2S)-N-(6-(2,4-ジメチルピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6); δ 12.78 (s, CONH), 8.43 (s, 1H), 7.87-7.84 (m, 2H), 7.40 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.28 (dd, J12 = 0.8 Hz, J13 = 8.0 Hz, 1H), 5.05 (td, J12 = 3.3 Hz, J13 = 65.7 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.22-2.24 (m, 1H), 1.78-1.73 (m, 1H), 1.31-1.23 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 342.10 (M+H)+.	A
13*	 N-(6-(4-メチルピリジン-3-イル)チアゾロ[4,5-b]ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド	1H NMR (400 MHz, DMSO); δ 12.98 (brs, 1H), 8.56 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.53(d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.48(d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.46(s, 1H), 7.39 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.05-1.98 (m, 1H), 1.02-0.98 (m, 4H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 311.0 (M+H)+.	C
14	 (1S,2S)-2-フルオロ-N-(6-(5-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド. TFA塩	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 12.73 (br s, 1H), 7.92 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.77 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.36 (dd, J=1.8, 8.3 Hz, 1H), 7.08 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.72 - 6.64 (m, 2H), 5.17 - 4.93 (m, 1H), 2.27 - 2.17 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.82 - 1.68 (m, 1H), 1.31 (tdd, J=6.3, 8.9, 12.8 Hz, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 343.2 (M+H)+.	D
15	 (1S,2S)-2-フルオロ-N-(6-(5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-メチルフェニル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 1.29 (dq, J=15.12, 6.42 Hz, 1 H), 1.43 (s, 6 H), 1.66 - 1.84 (m, 1 H), 2.16 - 2.22 (m, 1 H), 2.23 (s, 3 H), 4.91 - 5.14 (m, 1 H), 4.98 (s, 1 H), 7.22 (d, J=8.53 Hz, 1 H), 7.32 - 7.36 (m, 2 H), 7.38 (dd, J=8.28, 1.51 Hz, 1 H), 7.76 (d, J=8.28 Hz, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 12.61 (br s, 1 H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 385.3 (M+H)+.	E

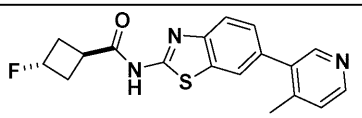
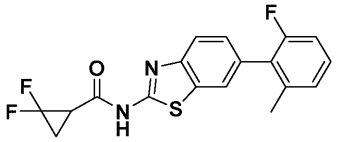
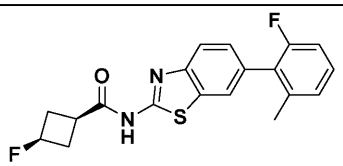
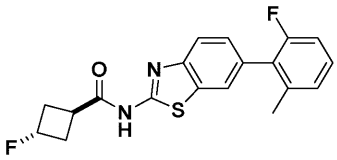
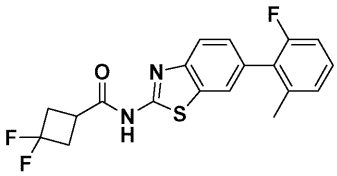
16	 (1R,2S)-2-(ヒドロキシメチル)-N-(6-(5-メチル-1H-インドール-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド	LCMS (エレクトロスプレー) m/z 378.46 (M+H)+.	K
17	 (1S,2S)-2-フルオロ-N-(6-(2-メチル-5-(プロパー1-エン-2-イル)フェニル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 1.29 (br s, 1 H), 1.64 - 1.80 (m, 1 H), 2.11 (s, 3 H), 2.18 (br s, 1 H), 2.24 (s, 3 H), 4.93 - 5.12(m, 1 H), 5.07 (s, 1 H), 5.44 (s, 1 H), 7.29 (d, J=7.91 Hz, 1 H), 7.35 (s, 1 H), 7.38 (br d, J=8.53 Hz, 1 H), 7.42 (br d, J=7.91 Hz, 1 H), 7.74 (br d, J=8.16 Hz, 1 H), 7.93 (s, 1 H), 11.65 - 13.53 (m, 1 H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 367.3 (M+H)+.	E
18*	 (1S,2S)-2-フルオロ-N-(6-(4-メチルピリジン-3-イル)チアゾロ[4,5-b]ピリジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 13.06 (s, 1H), 8.57-8.55(m, 2H), 8.49-8.47(m, 2H), 7.40-7.38(m, 1H), 5.16-4.99(m, 1H), 2.23(s, 3H), 2.28-2.25(m, 1H), 1.80-1.74(m, 1H), 1.37-1.32(m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 329.0 (M+H)+.	F
19	 N-(6-(6-アミノピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 12.62 (s, 1H), 8.29 (d, J=6 Hz, 1H), 8.15 (d, J=3 Hz, 1H), 7.74 (m, 2H), 7.62 (dd, J=4, 4 Hz, 1H), 6.53 (d, J=22 Hz, 1H), 6.05 (s, 2H), 2.00 (m, 1H), 0.96 (m, 4H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 311.38 (M+H)+.	C
20	 (1S,2S)-2-フルオロ-N-(6-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)チアゾロ[4,5-b]ピリジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 13.05 (s, 1H), 8.45(s, 2H), 7.40-7.35(m, 1H), 7.23-7.15(m, 2H), 5.14-4.98(m, 1H), 2.39-2.26(m, 1H), 2.21(s, 3H), 1.78-1.73(m, 1H), 1.36-1.31(m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 346.0 (M+H)+.	F

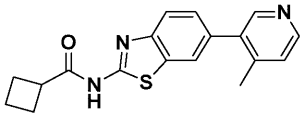
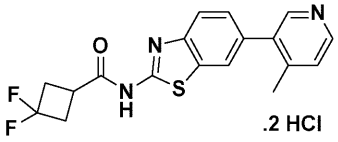
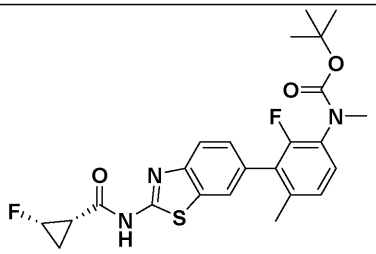
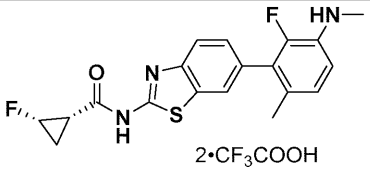
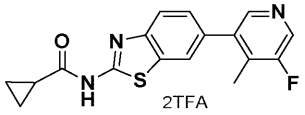
21*	 (1S,2S)-N-(5-(6-アセチル-4-メチルピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド	^{1}H NMR (400 MHz, クロロホルム-*d*) δ = 1.28 - 1.44 (m, 1 H), 1.93 - 2.10 (m, 2 H), 2.39 (s, 3 H), 2.77 (s, 3 H), 4.73 - 4.97 (m, 1 H), 7.29 (dd, *J*=8.22, 1.57 Hz, 1 H), 7.74 (d, *J*=1.25 Hz, 1 H), 7.94 (d, *J*=8.16 Hz, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 8.55 (s, 1 H), 10.23 (br s, 1 H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 370.3 (M+H)+.	B
22	 (1S,2S)-2-フルオロ-N-(6-(3-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド. TFA塩	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 12.71 (br s, 1H), 9.43 (br s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.76 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.35 (dd, *J*=1.0, 8.3 Hz, 1H), 7.09 - 7.01 (m, 1H), 6.82 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 6.70 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 5.16 - 4.92 (m, 1H), 2.23 (td, *J*=6.8, 13.5 Hz, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.82 - 1.67 (m, 1H), 1.37 - 1.24 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 343.2 (M+H)+.	D
23	 (1S,2S)-N-(6-(6-アミノ-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド	^{1}H NMR (400MHz, クロロホルム-d) δ = 12.36 (br s, 1H), 7.81 (dd, J=1.2, 8.3 Hz, 1H), 7.61 (d, J=1.2 Hz, 1H), 7.21 (dd, J=1.5, 8.3 Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.97 - 4.70 (m, 1H), 4.57 (br s, 2H), 2.14 (d, J=2.7 Hz, 3H), 2.11 - 1.96 (m, 2H), 1.94 (d, J=3.2 Hz, 3H), 1.37 - 1.22 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 357.20 (M+H)+	B
24	 (1S,2S)-2-フルオロ-N-(6-(5-メチルインドリン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 12.77 - 12.67 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.80 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.30 - 7.25 (m, 1H), 7.10 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 5.16 - 4.93 (m, 1H), 3.83 (br t, *J*=8.6 Hz, 2H), 2.77 (br s, 2H), 2.23 (td, *J*=6.7, 13.5 Hz, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.81 - 1.69 (m, 1H), 1.50 (br s, 9H), 1.35 - 1.27 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 468.3 (M+H)+	B

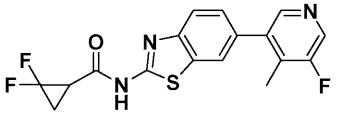
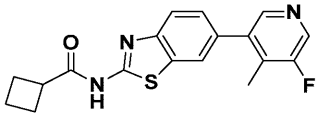
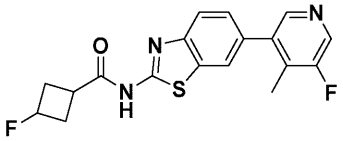
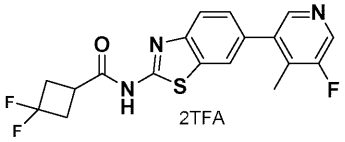
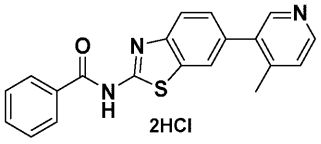
25*	 (1S,2S)-2-フルオロ-N-(5-(5-メチル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インドール-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 12.77 (s, 1H), 8.06 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.69 - 7.64 (m, 1H), 7.47 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.39 (d, J=3.2 Hz, 1H), 7.31 - 7.26 (m, 1H), 7.14 (d, J=8.6 Hz, 1H), 6.04 (d, J=2.7 Hz, 1H), 5.54 (s, 2H), 5.17 - 4.93 (m, 1H), 3.51 - 3.42 (m, 2H), 2.28 - 2.18 (m, 4H), 1.83 - 1.69 (m, 1H), 1.37 - 1.27 (m, 1H), 0.87 - 0.78 (m, 2H), -0.02 - -0.11 (m, 9H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 496.4 (M+H)+	B
26	 (1S,2S)-2-フルオロ-N-(6-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)チアゾロ[4,5-c]ピリジン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 12.99 (s, 1H), 9.09(s, 1H), 8.12(s, 1H), 7.39-7.33(m, 1H), 7.18-7.11(m, 2H), 4.99-4.98(m, 1H), 2.24-2.23(m , 1H), 2.14(s, 3H), 1.81-1.73(m, 1H), 1.36-1.31(m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 346.1 (M+H)+.	A
27*	 6-(4-メチルピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-アミン	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 8.39-8.37 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.55 (br, 2H), 7.40 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.30 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.21 (d, J=8.4 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 242.0(M+H)+.	A
28*	 (1S,2S)-2-フルオロ-N-(5-(6-(1-ヒドロキシエチル)-4-メチルピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド	^{1}H NMR (400 MHz, クロロホルム-*d*) δ = 1.29 - 1.39 (m, 1 H), 1.58 (d, J=6.60 Hz, 3 H), 1.94 - 2.10 (m, 2 H), 2.32 (s, 3 H), 4.33 (br s, 1 H), 4.71 - 4.92 (m, 1 H), 4.93 - 5.00 (m, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 7.26 - 7.28 (m, 1 H), 7.72 (d, J=1.34 Hz, 1 H), 7.90 (d, J=8.07 Hz, 1 H), 8.41 (s, 1 H), 10.63 (br s, 1 H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 372.2 (M+H)+.	G

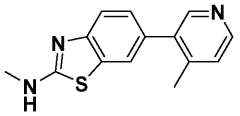
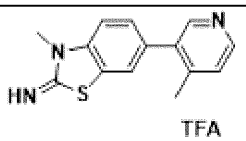
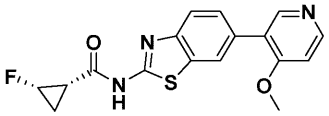
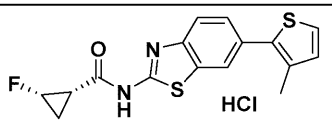
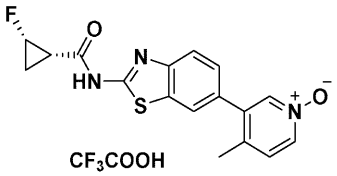
29*	 (1S,2S)-2-フルオロ-N-(5-(6-(ヒドロキシメチル)-4-メチルピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 1.31 (dq, J=15.10, 6.46 Hz, 1 H), 1.69 - 1.82 (m, 1 H), 2.18 - 2.26 (m, 1 H), 2.31 (s, 3 H), 4.58 (br d, J=3.79 Hz, 2 H), 4.91 - 5.17 (m, 1 H), 5.42 (br s, 1 H), 7.31 (d, J=8.07 Hz, 1 H), 7.42 (s, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 8.06 (d, J=8.07 Hz, 1 H), 8.33 (s, 1 H), 12.70 (br s, 1 H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 358.3 (M+H)+.	H
30*	 N-(5-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド. TFA塩	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 12.71 (s, 1H), 8.04 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.33 (dt, J=5.9, 7.9 Hz, 1H), 7.22 - 7.16 (m, 2H), 7.13 (t, J=8.9 Hz, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.05 - 1.96 (m, 1H), 1.01 - 0.93 (m, 4H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 327.0 (M+H)+.	A
31*	 (1S,2S)-2-フルオロ-N-(5-(5-メチル-1H-インドール-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 12.73 (br s, 1H), 11.06 (br s, 1H), 8.05 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.67 (d, J=1.1 Hz, 1H), 7.35 - 7.22 (m, 3H), 7.05 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.00 (br s, 1H), 5.18 - 4.89 (m, 1H), 2.28 - 2.18 (m, 4H), 1.83 - 1.70 (m, 1H), 1.31 (tdd, J=6.3, 9.0, 12.8 Hz, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 366.2 (M+H)+.	I
32	 (1S,2S)-N-(6-(1-アセチル-5-メチルインドリン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド. TFA塩	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 12.74 (s, 1H), 7.95 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.88 (d, J=1.4 Hz, 1H), 7.80 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.29 (dd, J=1.7, 8.2 Hz, 1H), 7.10 (d, J=8.5 Hz, 1H), 5.18 - 4.91 (m, 1H), 4.02 (br t, J=8.4 Hz, 2H), 2.85 (br s, 2H), 2.27 - 2.19 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.82 - 1.67 (m, 1H), 1.37 - 1.21 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 410.1 (M+H)+.	J

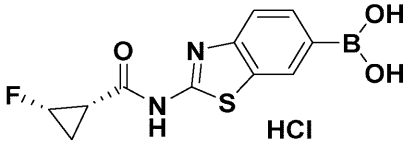
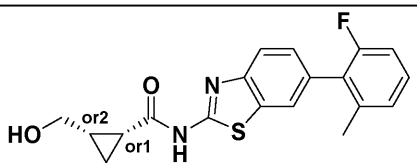
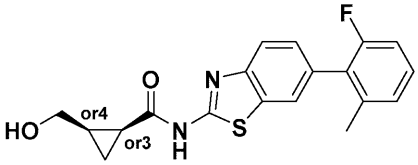
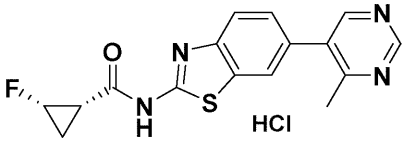
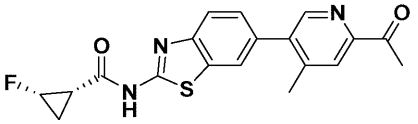
33*	 (1S,2R)-N-(5-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-2-(ヒドロキシメチル)シクロプロパン-1-カルボキサミド	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 7.95 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.36 - 7.27 (m, 1H), 7.17 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.15 - 7.09 (m, 2H), 3.69 (dd, J=5.6, 11.3 Hz, 1H), 3.54 - 3.45 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.05 - 1.95 (m, 1H), 1.60 - 1.48 (m, 1H), 1.12 - 0.98 (m, 2H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 357.1 (M+H)+.	K
34	 N-(6-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)シクロブタンカルボキサミド.TFA塩	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 12.26 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.79 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.36 - 7.29 (m, 2H), 7.20 - 7.09 (m, 2H), 3.43 (quin, J=8.3 Hz, 1H), 2.31 - 2.11 (m, 7H), 2.03 - 1.94 (m, 1H), 1.90 - 1.79 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 341.1 (M+H)+.	A
35*	 N-(6-(5-フルオロ-4-メチルピリジン-3-イル)チアゾロ[4,5-b]ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 13.02 (s, 1H), 8.59-8.56(m, 3H), 8.40(s, 1H), 2.25(s, 3H), 2.04-1.98(m, 1H), 1.02-0.99(m, 4H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 329.0(M+H)+.	C
36	 2,2-ジフルオロ-N-(6-(4-メチルピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 2.12 - 2.21 (m, 2 H), 2.31 (s, 3 H), 3.01 (dt, J=12.99, 9.46 Hz, 1 H), 7.36 (d, J=5.01 Hz, 1 H), 7.48 (dd, J=8.31, 1.83 Hz, 1 H), 7.86 (d, J=8.31 Hz, 1 H), 8.07 (d, J=1.59 Hz, 1 H), 8.42 - 8.47 (m, 2 H), 12.88 (br s, 1 H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 346.0 (M+H)+.	A
37	 (1s,3s)-3-フルオロ-N-(6-(4-メチルピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)シクロブタン-1-カルボキサミド	^{1}H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ = 2.34 (s, 3 H), 2.62 - 2.75 (m, 5 H), 4.85 - 5.12 (m, 1 H), 7.24 (d, J=4.89 Hz, 1 H), 7.42 (dd, J=8.34, 1.69 Hz, 1 H), 7.78 - 7.85 (m, 2 H), 8.46 - 8.54 (m, 2 H), 9.63 (br s, 1 H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 342.3 (M+H)+.	A

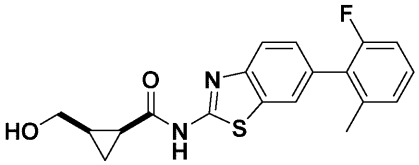
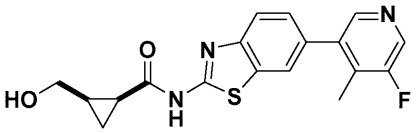
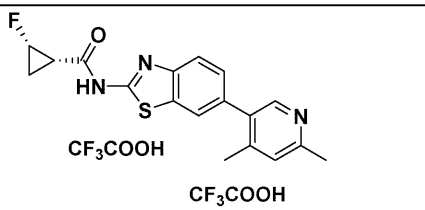
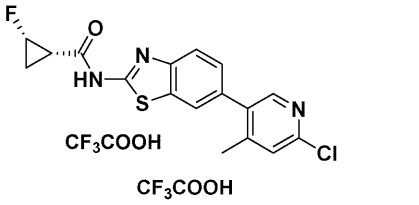
38	 (1r,3r)-3-フルオロ-N-(6-(4-メチルピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)シクロブタン-1-カルボキサミド	^{1}H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ = 2.35 (s, 3 H), 2.47 - 2.87 (m, 4 H), 3.21 - 3.41 (m, 1 H), 5.24 - 5.49 (m, 1 H), 7.25 (d, J=5.02 Hz, 1 H), 7.40 - 7.48 (m, 1 H), 7.78 - 7.86 (m, 2 H), 8.47 - 8.56 (m, 2 H), 10.43 (br s, 1 H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 342.1 (M+H)+.	A
39	 2,2-ジフルオロ-N-(6-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 12.91 (br s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.84 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.38 - 7.28 (m, 2H), 7.21 - 7.08 (m, 2H), 3.01 (td, J=9.5, 12.8 Hz, 1H), 2.22 - 2.11 (m, 5H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 363.0 (M+H)+.	A
40	 (1s,3s)-3-フルオロ-N-(6-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)シクロブタン-1-カルボキサミド	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 12.47 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.80 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.36 - 7.29 (m, 2H), 7.21 - 7.09 (m, 2H), 5.19 - 4.95 (m, 1H), 2.96 - 2.85 (m, 1H), 2.65 - 2.56 (m, 2H), 2.41 - 2.35 (m, 2H), 2.14 (s, 3H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 359.1 (M+H)+.	A
41	 (1r,3r)-3-フルオロ-N-(6-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)シクロブタン-1-カルボキサミド	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 12.46 (br s, 1H), 7.93 (d, J=1.3 Hz, 1H), 7.80 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.36 - 7.29 (m, 2H), 7.20 - 7.09 (m, 2H), 5.37 - 5.13 (m, 1H), 3.49 - 3.39 (m, 1H), 2.66 - 2.55 (m, 2H), 2.48 - 2.39 (m, 2H), 2.14 (s, 3H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 359.1 (M+H)+.	A
42	 3,3-ジフルオロ-N-(6-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)シクロブタン-1-カルボキサミド	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 12.59 (br s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.82 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.37 - 7.28 (m, 2H), 7.21 - 7.09 (m, 2H), 3.31 (dquin, J=2.8, 8.4 Hz, 1H), 2.95 - 2.81 (m, 4H), 2.14 (s, 3H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 377.0 (M+H)+.	A

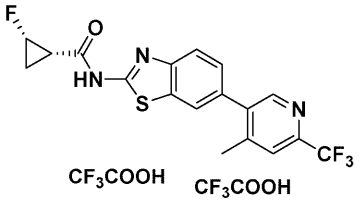
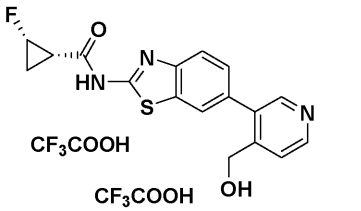
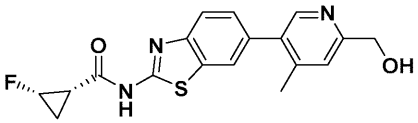
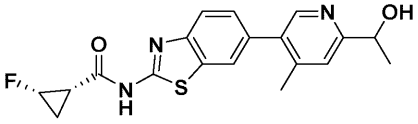
43	 N-(6-(4-メチルピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)シクロブタンカルボキサミド	^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ = 1.91 - 2.01 (m, 1 H), 2.05 - 2.14 (m, 1 H), 2.25 - 2.33 (m, 2 H), 2.36 (s, 3 H), 2.37 - 2.46 (m, 2 H), 3.44 (quin, J=8.47 Hz, 1 H), 7.37 - 7.44 (m, 2 H), 7.82 (d, J=8.28 Hz, 1 H), 7.88 (d, J=1.63 Hz, 1 H), 8.38 (t, J=2.51 Hz, 2 H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 324.1 (M+H)+.	A
44	 3,3-ジフルオロ-N-(6-(4-メチルピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)シクロブタン-1-カルボキサミド. 2HCl塩	^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ = 2.64 (s, 3 H), 2.85 - 3.01 (m, 4 H), 3.22 - 3.29 (m, 1 H), 7.55 (dd, J=8.38, 1.77 Hz, 1 H), 7.93 (d, J=8.44 Hz, 1 H), 8.04 - 8.10 (m, 2 H), 8.72 (d, J=6.11 Hz, 1 H), 8.77 (s, 1 H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 360.3 (M+H)+.	A
45*	 tert-ブチル (2-フルオロ-3-(2-((1S,2S)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド)ベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-4-メチルフェニル)(メチル)カルバマート	^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d4) δ= 7.98 - 7.66 (m, 2H), 7.47 - 7.03 (m, 3H), 5.20 - 4.99 (m, 1H), 3.23 - 3.09 (m, 3H), 2.25 - 2.02 (m, 4H), 1.97 - 1.77 (m, 1H), 1.60 - 1.24 (m, 10H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 474.7 (M+H)+.	L
46	 (1S,2S)-2-フルオロ-N-(6-(2-フルオロ-6-メチル-3-(メチルアミノ)フェニル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド. 2TFA塩	^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d4) δ = 7.88 - 7.80 (m, 1H), 7.68 - 7.62 (m, 1H), 7.58 - 7.54 (m, 1H), 7.35 (br d, J=7.8 Hz, 1H), 7.27 - 7.19 (m, 1H), 5.14 - 5.01 (m, 1H),3.19 - 2.83 (m, 3H), 2.43 - 2.06 (m, 4H), 2.01 - 1.76 (m, 1H),1.44 - 1.09 (m, 1H);); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 374.1 (M+H)+.	L
47	 N-(6-(5-フルオロ-4-メチルピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド. 2TFA塩	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ = 12.73 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.07 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.84 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.48 (dd, J=1.8, 8.3 Hz, 1H), 2.24 (d, J=2.1 Hz, 3H), 2.02 (m, 1H), 1.00 - 0.94 (m, 4H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 328.1 (M+H)+.	B

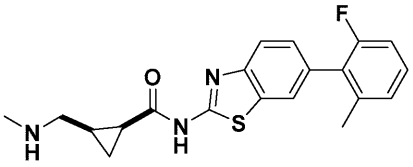
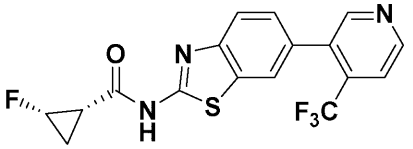
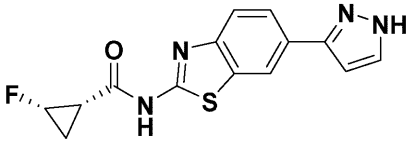
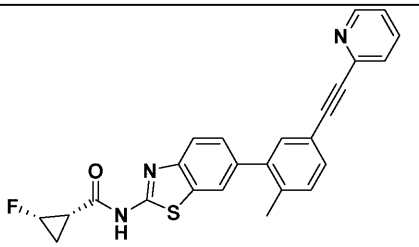
48	 2,2-ジフルオロ-N-(6-(5-フルオロ-4-メチルピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド	^{1}H NMR (400MHz, クロロホルム-d) δ = 10.26 (br s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.89 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.42 (d, J=8.3 Hz, 1H), 2.68 - 2.52 (m, 1H), 2.38 (br dd, J=6.0, 12.3 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.96 (br s, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 364.2 (M+H)+.	B
49	 N-(6-(5-フルオロ-4-メチルピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)シクロブタンカルボキサミド	^{1}H NMR (400MHz, クロロホルム-d) δ = 8.85 (br s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.84 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.39 (d, J=8.5 Hz, 1H), 3.42 - 3.21 (m, 1H), 2.58 - 2.41 (m, 2H), 2.42-2.27 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.17 - 1.95 (m, 2H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 342.1 (M+H)+.	B
50	 3-フルオロ-N-(6-(5-フルオロ-4-メチルピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)シクロブタン-1-カルボキサミド	^{1}H NMR (400MHz, クロロホルム-d) δ = 9.73 (br s, 1H), 8.49 - 8.32 (m, 2H), 7.92 - 7.75 (m, 2H), 7.42 (td, J=1.8, 8.3 Hz, 1H), 5.51 - 5.24 (m, 0.5H), 5.12 - 4.87 (m, 0.5H), 3.38 - 3.22 (m, 0.5H), 2.89 - 2.50 (m, 4.5H), 2.28 (d, J=2.1 Hz, 3H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 360.2 (M+H)+.	B
51	 3,3-ジフルオロ-N-(6-(5-フルオロ-4-メチルピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)シクロブタン-1-カルボキサミド. 2TFA塩	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ = 12.63 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.11 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.85 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.50 (dd, J=1.8, 8.3 Hz, 1H), 2.99 - 2.80 (m, 4H), 2.24 (d, J=2.0 Hz, 3H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 378.1 (M+H)+.	B
52*	 N-(6-(4-メチルピリジン-3-イル) ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ベンズアミド. 2HCl塩	^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ = 2.66 (s, 3 H), 7.56 - 7.62 (m, 3 H), 7.66 - 7.71 (m, 1 H), 7.97 (d, J=8.41 Hz, 1 H), 8.08 (d, J=5.90 Hz, 4 H), 8.73 (d, J=6.15 Hz, 1 H), 8.79 (s, 1 H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 346.3 (M+H)+.	J

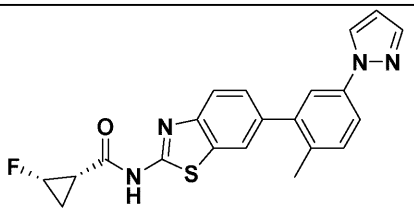
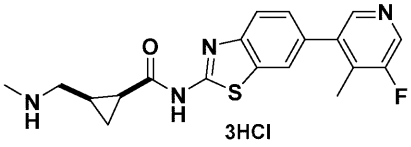
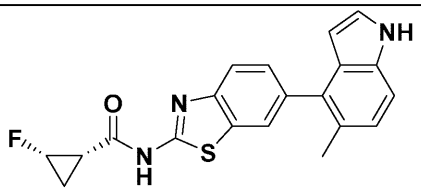
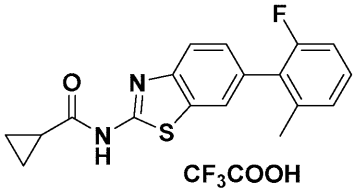
53*	 2 TFA N-メチル-6-(4-メチルピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-アミン. 2TFA塩	^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ = 2.62 (s, 3 H), 3.19 (s, 3 H), 7.51 (dd, J=8.31, 1.71 Hz, 1 H), 7.66 (d, J=8.31 Hz, 1 H), 7.88 (d, J=1.47 Hz, 1 H), 8.03 (d, J=5.87 Hz, 1 H), 8.66 - 8.78 (m, 2 H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 256.2 (M+H)+.	M
54*	 TFA 3-メチル-6-(4-メチルピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2(3H)-イミン. TFA塩	^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ = 2.57 (s, 3 H), 3.87 (s, 3 H), 7.71 (dd, J=8.56, 1.71 Hz, 1 H), 7.82 (d, J=8.56 Hz, 1 H), 7.96 - 8.03 (m, 2 H), 8.68 - 8.76 (m, 2 H).	M
55	 (1S,2S)-2-フルオロ-N-(6-(4-メトキシピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド	^{1}H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ = 1.33 - 1.44 (m, 1 H), 1.91 - 2.13 (m, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 4.79 - 5.05 (m, 1 H), 6.96 (d, J=5.87 Hz, 1 H), 7.63 (dd, J=8.38, 1.65 Hz, 1 H), 7.87 (d, J=8.44 Hz, 1 H), 8.02 (d, J=1.47 Hz, 1 H), 8.51 - 8.55 (m, 2 H), 10.35 (br s, 1 H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 344.3 (M+H)+.	N
56	 HCl (1S,2S)-2-フルオロ-N-(6-(3-メチルチオフェン-2-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド. HCl塩	^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ = 1.27 - 1.37 (m, 1 H), 1.81 - 1.94 (m, 1 H), 2.14 - 2.23 (m, 1 H), 2.33 (s, 3 H), 4.98 - 5.07 (m, 1 H), 6.96 (d, J=5.14 Hz, 1 H), 7.30 (d, J=5.14 Hz, 1 H), 7.54 (dd, J=8.44, 1.71 Hz, 1 H), 7.79 (d, J=8.44 Hz, 1 H), 7.95 (d, J=1.59 Hz, 1 H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 333.0 (M+H)+.	N
57	 CF_3COOH 3-(2-((1S,2S)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド)ベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-4-メチルピリジン 1-オキシド. TFA塩	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 12.81 (br s, 1H), 8.29 - 8.18 (m, 2H), 8.08 (br d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.87 - 7.80 (m, 1H), 7.53 - 7.41 (m, 2H), 5.18 - 4.94 (m, 1H), 2.25 - 2.31 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.81 - 1.71 (m, 1H), 1.38 - 1.29 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 344.10 (M+H)+.	N

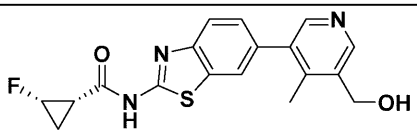
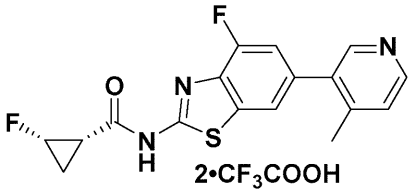
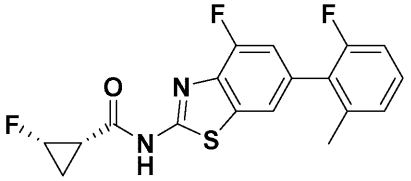
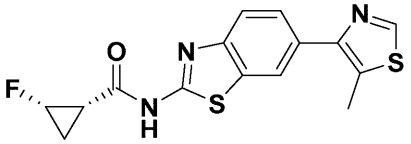
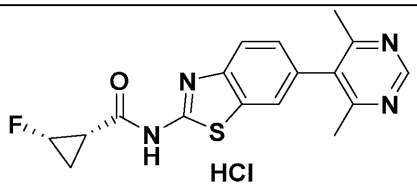
58	 (2-((1S,2S)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド)ベンゾ[d]チアゾール-6-イル)ボロン酸. HCl塩	^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ = 1.26 - 1.39 (m, 1 H), 1.81 - 1.94 (m, 1 H), 2.19 (dtd, J=9.19, 6.87, 6.87, 4.34 Hz, 1 H), 4.87 - 5.18 (m, 1 H), 7.69 - 7.75 (m, 1 H), 7.81 (br d, J=7.82 Hz, 1 H), 8.22 (s, 1 H); ; LCMS (エレクトロスプレー) m/z 281.2 (M+H)+.	0
59	 (1R,2S)-N-(6-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-2-(ヒドロキシメチル)シクロプロパン-1-カルボキサミド	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 12.60 (br s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.79 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.36 - 7.28 (m, 2H), 7.21 - 7.07 (m, 2H), 4.56 (br s, 1H), 3.68 (br dd, J=5.7, 11.2 Hz, 1H), 3.51 - 3.41 (m, 1H), 2.15 - 2.06 (m, 4H), 1.67 - 1.55 (m, 1H), 1.14 (dt, J=4.0, 8.0 Hz, 1H), 1.05 - 0.98 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 357.3 (M+H)+. [α] = (+) 79.105	K
60	 (1S,2R)-N-(6-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-2-(ヒドロキシメチル)シクロプロパン-1-カルボキサミド	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 12.57 (br s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.79 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.36 - 7.28 (m, 2H), 7.20 - 7.08 (m, 2H), 4.59 (br s, 1H), 3.68 (dd, J=5.8, 11.3 Hz, 1H), 3.46 (br dd, J=8.5, 11.2 Hz, 1H), 2.16 - 2.05 (m, 4H), 1.66 - 1.55 (m, 1H), 1.13 (dt, J=4.2, 8.1 Hz, 1H), 1.06 - 0.97 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 357.2 (M+H)+. [α] = (-) 77.479	K
61	 (1S,2S)-2-フルオロ-N-(6-(4-メチルピリミジン-5-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド. HCl塩	^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ = 1.28 - 1.39 (m, 1 H), 1.83 - 1.96 (m, 1 H), 2.16 - 2.26 (m, 1 H), 2.80 (s, 3 H), 5.00 - 5.08 (m, 1 H), 7.60 (dd, J=8.38, 1.65 Hz, 1 H), 7.94 (d, J=8.44 Hz, 1 H), 8.09 (d, J=1.47 Hz, 1 H), 9.13 (s, 1 H), 9.43 (s, 1 H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 329.2 (M+H)+.	B
62	 (1S,2S)-N-(6-(6-アセチル-4-メチルピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 1.26 - 1.37 (m, 1 H), 1.70 - 1.82 (m, 1 H), 2.24 (dt, J=13.57, 6.79 Hz, 1 H), 2.40 (s, 3 H), 2.67 (s, 3 H), 4.93 - 5.18 (m, 1 H), 7.52 (dd, J=8.38, 1.65 Hz, 1 H), 7.86 (d, J=8.19 Hz, 1 H), 7.94 (s, 1 H), 8.12 (d, J=1.34 Hz, 1 H), 8.59 (s, 1 H), 12.79 (br s, 1 H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 370.3 (M+H)+.	B

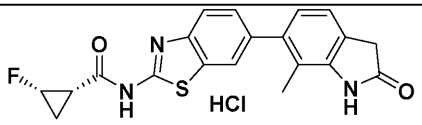
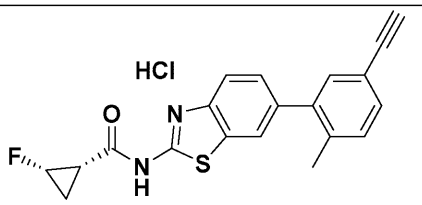
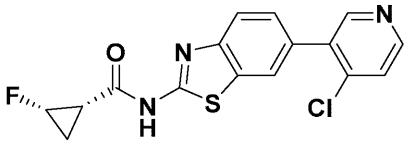
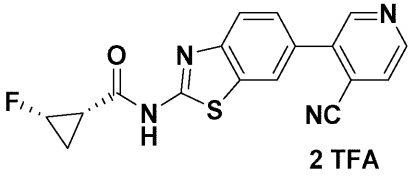
63	 (1S,2R)-N-(6-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-2-(ヒドロキシメチル)シクロプロパン-1-カルボキサミド	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 12.60 (br s, 1H), 7.89 (d, J=1.2 Hz, 1H), 7.80 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.36 - 7.27 (m, 2H), 7.20 - 7.07 (m, 2H), 4.55 (br s, 1H), 3.68 (dd, J=5.8, 11.3 Hz, 1H), 3.46 (br dd, J=8.6, 11.1 Hz, 1H), 2.16 - 2.08 (m, 4H), 1.67 - 1.55 (m, 1H), 1.14 (dt, J=4.2, 8.1 Hz, 1H), 1.06 - 0.98 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 357.2 (M+H)+.	K
64	 (1S,2R)-N-(6-(5-フルオロ-4-メチルピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-2-(ヒドロキシメチル)シクロプロパン-1-カルボキサミド	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 12.98 - 12.30 (m, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.05 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.82 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.47 (dd, J=1.7, 8.3 Hz, 1H), 4.87 - 4.35 (m, 1H), 3.68 (br dd, J=5.8, 11.3 Hz, 1H), 3.46 (br dd, J=8.7, 11.1 Hz, 1H), 2.24 (d, J=1.8 Hz, 3H), 2.15 - 2.04 (m, 1H), 1.66 - 1.55 (m, 1H), 1.14 (dt, J=4.2, 8.1 Hz, 1H), 1.06 - 0.98 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 358.0 (M+H)+.	K
65	 (1S,2S)-N-(6-(4,6-ジメチルピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド. 2TFA塩	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ = 12.86 (br s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.13 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.91 - 7.87 (m, 2H), 7.54 (dd, J=1.9, 8.4 Hz, 1H), 5.17 - 4.95 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.29 - 2.23 (m, 1H), 1.82 - 1.70 (m, 1H), 1.38 - 1.29 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 341.10 (M+H)+.	N
66	 (1S,2S)-N-(6-(6-クロロ-4-メチルピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド.2TFA塩	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 12.77 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.83 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.46 (br d, J=8.3 Hz, 1H), 5.17 - 4.93 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.28 - 2.20 (m, 1H), 1.81 - 1.71 (m, 1H), 1.38 - 1.26 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 362.00 (M+H)+.	N

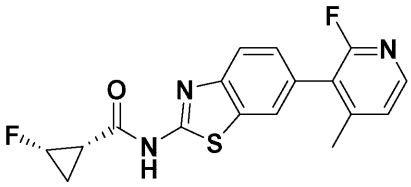
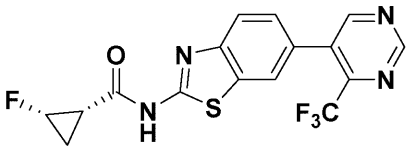
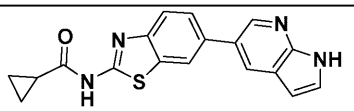
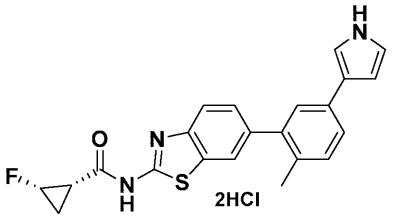
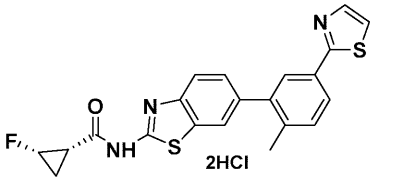
67	 (1S,2S)-2-フルオロ-N-(6-(4-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド. 2TFA塩	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 12.79 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.11 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.86 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.52 (dd, J=1.7, 8.3 Hz, 1H), 5.15 - 4.94 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.27 - 2.21 (m, 1H), 1.82 - 1.70 (m, 1H), 1.32 (tdd, J=6.4, 8.9, 12.8 Hz, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 396.10 (M+H)+.	N
68	 (1S,2S)-2-フルオロ-N-(6-(4-(ヒドロキシメチル) ピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド. 2TFA塩	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 12.86 (br s, 1H), 8.83 (br d, J=5.6 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.13 (d, J=1.6 Hz, 1H), 8.05 (d, J=5.6 Hz, 1H), 7.88 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.54 (dd, J=1.7, 8.3 Hz, 1H), 5.16 - 4.95 (m, 1H), 4.66 (s, 2H), 2.29 - 2.23 (m, 1H), 1.81 - 1.72 (m, 1H), 1.33 (ddd, J=2.6, 6.3, 12.8 Hz, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 344.10 (M+H)+	H
69	 (1S,2S)-2-フルオロ-N-(6-(6-(ヒドロキシメチル)-4-メチルピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 1.32 (ddt, J=12.79, 8.97, 6.36 Hz, 1 H), 1.69 - 1.82 (m, 1 H), 2.17 - 2.27 (m, 1 H), 2.31 (s, 3 H), 4.58 (d, J=5.75 Hz, 2 H), 4.90 - 5.20 (m, 1 H), 5.41 (t, J=5.81 Hz, 1 H), 7.41 (s, 1 H), 7.44 (dd, J=8.31, 1.71 Hz, 1 H), 7.82 (d, J=8.31 Hz, 1 H), 8.03 (d, J=1.47 Hz, 1 H), 8.33 (s, 1 H), 12.75 (br s, 1 H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 358.1 (M+H)+.	H
70	 (1S,2S)-2-フルオロ-N-(6-(6-(1-ヒドロキシエチル)-4-メチルピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 1.19 - 1.33 (m, 1 H), 1.40 (d, J=6.48 Hz, 3 H), 1.66 - 1.81 (m, 1 H), 2.12 - 2.25 (m, 1 H), 2.31 (s, 3 H), 4.74 (q, J=6.56 Hz, 1 H), 4.90 - 5.13 (m, 1 H), 5.37 (br s, 1 H), 7.41 (dd, J=8.31, 1.59 Hz, 1 H), 7.44 (s, 1 H), 7.77 (d, J=8.31 Hz, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 8.32 (s, 1 H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 372.2 (M+H)+.	G

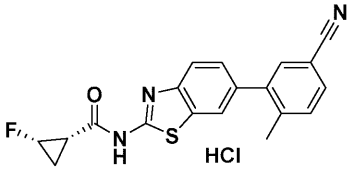
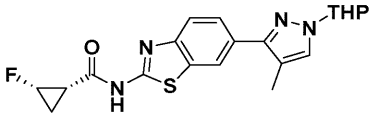
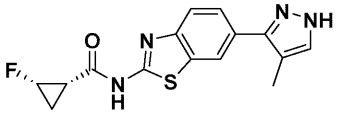
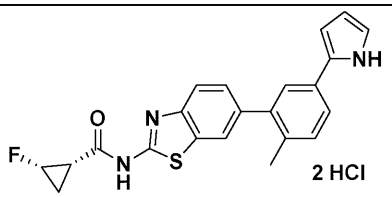
71*	 2HCl N-(6-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-2-((メチルアミノ)メチル)シクロプロパン-1-カルボキサミド. 2HCl塩	^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d4) δ= 7.74 (s, 1H), 7.87 - 7.71 (m, 1H), 7.61 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.49 - 7.40 (m, 1H), 7.30 (dt, J=5.7, 7.9 Hz, 1H), 7.14 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.02 (t, J=8.9 Hz, 1H), 3.88 (br d, J=6.5 Hz, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.87 (dt, J=5.7, 8.2 Hz, 1H), 1.71 (qd, J=7.9, 15.3 Hz, 1H), 1.30 - 1.06 (m, 2H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 370.0 (M+H)+.	P
72	 2 TFA (1S,2S)-2-フルオロ-N-(6-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド. 2TFA塩	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 1.33 (ddt, J=12.91, 9.00, 6.34, 6.34 Hz, 1 H), 1.70 - 1.82 (m, 1 H), 2.20 - 2.29 (m, 1 H), 4.93 - 5.19 (m, 1 H), 7.44 (br d, J=8.31 Hz, 1 H), 7.85 (d, J=8.31 Hz, 1 H), 7.88 (d, J=5.14 Hz, 1 H), 8.06 (d, J=1.22 Hz, 1 H), 8.77 (s, 1 H), 8.90 (d, J=5.14 Hz, 1 H), 12.84 (s, 1 H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 382.2 (M+H)+.	B
73	 (1S,2S)-N-(6-(1H-ピラゾール-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 1.24 - 1.36 (m, 1 H), 1.68 - 1.81 (m, 1 H), 2.22 (dt, J=13.48, 6.77 Hz, 1 H), 4.90 - 5.16 (m, 1 H), 6.67 - 6.80 (m, 1 H), 7.72 - 7.82 (m, 2 H), 7.93 (br d, J=7.58 Hz, 1 H), 8.29 - 8.42 (m, 1 H), 12.59 - 12.93 (m, 2 H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 303.2 (M+H)+.	C
74	 (1S,2S)-2-フルオロ-N-(6-(2-メチル-5-(ピリジン-2-イルエチニル)フェニル) ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ =1.32 (ddt, J=12.76, 9.00, 6.30, 6.30 Hz, 1 H), 1.69 - 1.81 (m, 1 H), 2.18 - 2.26 (m, 1 H), 2.31 (s, 3 H), 4.93 - 5.16 (m, 1 H), 7.38 - 7.41 (m, 1 H), 7.42 - 7.44 (m, 1 H), 7.46 (dd, J=8.31, 1.71 Hz, 1 H), 7.49 (d, J=1.59 Hz, 1 H), 7.51 - 7.55 (m, 1 H), 7.64 (d, J=7.82 Hz, 1 H), 7.78 - 7.87 (m, 2 H), 8.04 (d, J=1.47 Hz, 1 H), 8.55 - 8.64 (m, 1 H), 12.75 (br s, 1 H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 428.3 (M+H)+.	B

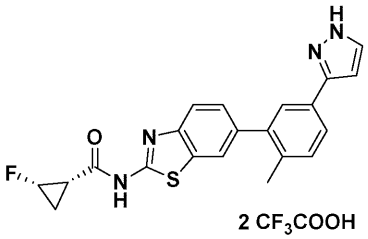
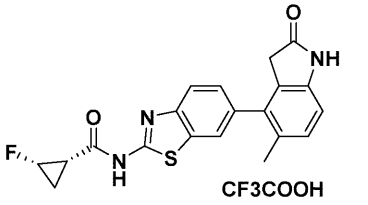
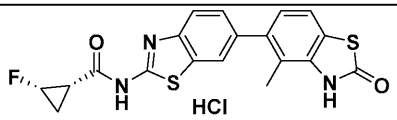
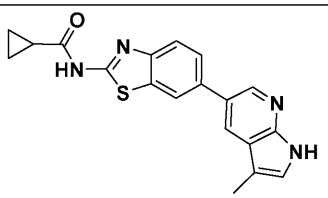
75	 (1S,2S)-2-フルオロ-N-(6-(2-メチル-5-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 12.75 (s, 1H), 8.54 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.05 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.82 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.79 - 7.70 (m, 3H), 7.48 (dd, J=1.7, 8.3 Hz, 1H), 7.43 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.55 - 6.49 (m, 1H), 5.18 - 4.90 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.27 - 2.21 (m, 1H), 1.83 - 1.69 (m, 1H), 1.32 (tdd, J=6.3, 8.9, 12.9 Hz, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 393.3 (M+H)+.	N
76*	 N-(6-(5-フルオロ-4-メチルピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-2-((メチルアミノ)メチル)シクロプロパン-1-カルボキサミド. 3 HCl塩	^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d4) δ 8.97 (br s, 1H), 8.73 (br s, 1H), 8.12 - 7.91 (m, 1H), 7.84 - 7.51 (m, 2H), 4.02 - 3.79 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.61 - 2.35 (m, 3H), 1.90 - 1.87 (m, 1H), 1.76 - 1.70 (m, 1H), 1.38 - 0.98 (m, 2H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 371.2 (M+H)+.	P
77	 (1S,2S)-2-フルオロ-N-(6-(5-メチル-1H-インドール-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 12.72 (br s, 1H), 11.05 (br s, 1H), 7.94 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.82 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.41 (dd, J=1.7, 8.3 Hz, 1H), 7.30 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.25 (t, J=2.8 Hz, 1H), 7.04 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.01 (br s, 1H), 5.17 - 4.92 (m, 1H), 2.28 - 2.18 (m, 4H), 1.83 - 1.67 (m, 1H), 1.37 - 1.22 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 366.2 (M+H)+.	B
78	 N-(6-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド. TFA塩	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 12.70 (br s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.79 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.36 - 7.28 (m, 2H), 7.20 - 7.09 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.99 (br d, J=6.0 Hz, 1H), 1.01 - 0.90 (m, 4H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 327.2 (M+H)+.	A

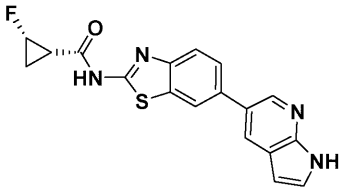
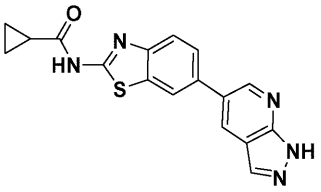
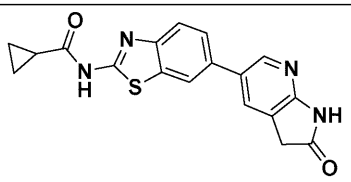
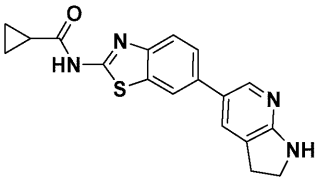
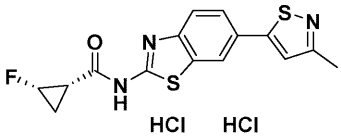
79	 (1S,2S)-2-フルオロ-N-(6-(5-(ヒドロキシメチル)-4-メチルピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 8.44 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.69 (br s, 1H), 7.56 (br s, 1H), 7.19 (br d, J=7.5 Hz, 1H), 5.25 (br s, 1H), 4.99 - 4.73 (m, 1H), 4.60 (s, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.96 (br s, 1H), 1.71 - 1.57 (m, 1H), 1.03 (br s, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 358.3 (M+H)+.	B
80	 (1S,2S)-2-フルオロ-N-(4-フルオロ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド. 2 TFA塩	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 13.07 (s, 1H), 8.64 (br d, J=7.7 Hz, 2H), 7.95 (br d, J=1.2 Hz, 1H), 7.68 (br s, 1H), 7.47 (br d, J=11.5 Hz, 1H), 5.17 - 4.96 (m, 1H), 2.43 (br s, 3H), 2.23 (td, J=6.9, 13.5 Hz, 1H), 1.83 - 1.70 (m, 1H), 1.34 (qd, J=6.4, 15.1 Hz, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 346.3 (M+H)+.	Q
81	 (1S,2S)-2-フルオロ-N-(4-フルオロ-6-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 12.99 (br s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.38 - 7.29 (m, 1H), 7.22 - 7.16 (m, 2H), 7.13 (t, J=8.9 Hz, 1H), 5.13 - 4.88 (m, 1H), 2.16 (s, 4H), 1.80 - 1.67 (m, 1H), 1.32 - 1.19 (m, 2H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 363.2 (M+H)+.	Q
82	 (1S,2S)-2-フルオロ-N-(6-(5-メチルチアゾール-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 12.73 (br s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.26 (d, J=1.2 Hz, 1H), 7.83 - 7.72 (m, 2H), 5.15 - 4.92 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.27 - 2.17 (m, 1H), 1.81 - 1.68 (m, 1H), 1.29 (tdd, J=6.3, 9.0, 12.7 Hz, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 343.2 (M+H)+.	B
83	 (1S,2S)-N-(6-(4,6-ジメチルピリミジン-5-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド. HCl塩	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ =1.26 - 1.38 (m, 1 H), 1.69 - 1.83 (m, 1 H), 2.19 - 2.29 (m, 7 H), 4.92 - 5.18 (m, 1 H), 7.36 (dd, J=8.25, 1.77 Hz, 1 H), 7.86 (d, J=8.31 Hz, 1 H), 7.95 (d, J=1.47 Hz, 1 H), 8.95 (s, 1 H), 12.81 (br s, 1 H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 343.2 (M+H)+.	A

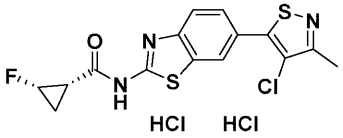
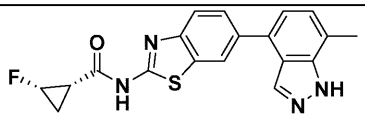
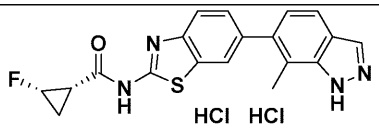
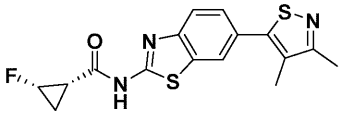
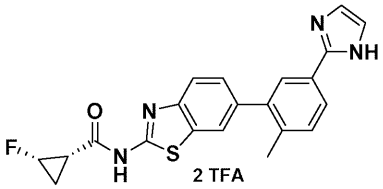
84	 (1S,2S)-2-フルオロ-N-(6-(7-メチル-2-オキソインドリン-6-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド. HCl塩	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 12.71 (s, 1H), 10.45 (s, 1H), 7.91 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.77 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.36 (dd, J=1.7, 8.3 Hz, 1H), 7.11 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.86 (d, J=7.6 Hz, 1H), 5.17 - 4.92 (m, 1H), 3.54 (s, 2H), 2.23 (td, J=6.9, 13.6 Hz, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.82 - 1.69 (m, 1H), 1.36 - 1.26 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 382.2 (M+H)+.	N
85	 (1S,2S)-N-(6-(5-エチニル-2-メチルフェニル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド. HCl塩	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 1.24 - 1.36 (m, 1 H), 1.63 - 1.84 (m, 1 H), 2.19 - 2.25 (m, 1 H), 2.27 (s, 3 H), 4.14 (s, 1 H), 4.88 - 5.22 (m, 1 H), 7.31 - 7.36 (m, 2 H), 7.37 - 7.43 (m, 2 H), 7.79 (d, J=8.31 Hz, 1 H), 7.98 (d, J=1.47 Hz, 1 H), 12.74 (s, 1 H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 351.1 (M+H)+.	B
86	 (1S,2S)-N-(6-(4-クロロピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 1.33 (ddt, J=12.79, 8.97, 6.36, 6.36 Hz, 1 H), 1.70 - 1.83 (m, 1 H), 2.20 - 2.29 (m, 1 H), 4.94 - 5.18 (m, 1 H), 7.56 (dd, J=8.38, 1.77 Hz, 1 H), 7.70 (d, J=5.26 Hz, 1 H), 7.86 (d, J=8.31 Hz, 1 H), 8.15 (d, J=1.59 Hz, 1 H), 8.56 (d, J=5.26 Hz, 1 H), 8.66 (s, 1 H), 12.81 (br s, 1 H).; LCMS (エレクトロスプレー) m/z 347.9 (M+H)+.	N
87	 (1S,2S)-N-(6-(4-シアノピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド. 2TFA塩	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 1.33 (dq, J=15.30, 6.39 Hz, 1 H), 1.70 - 1.84 (m, 1 H), 2.25 (dt, J=13.48, 6.89 Hz, 1 H), 4.90 - 5.18 (m, 1 H), 7.73 (dd, J=8.44, 1.83 Hz, 1 H), 7.93 (d, J=8.31 Hz, 1 H), 8.00 (d, J=5.14 Hz, 1 H), 8.33 (d, J=1.47 Hz, 1 H), 8.83 (d, J=5.01 Hz, 1 H), 8.98 (s, 1 H), 12.86 (br s, 1 H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 339.1 (M+H)+.	B

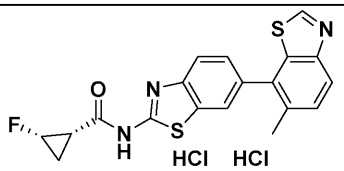
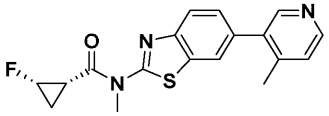
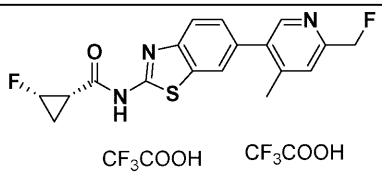
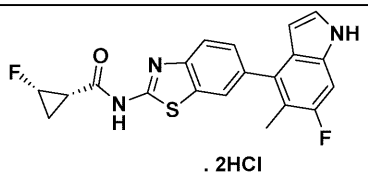
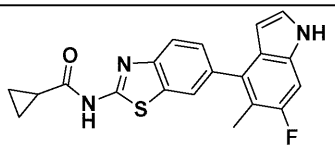
88	 (1S,2S)-2-フルオロ-N-(6-(2-フルオロ-4-メチルピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 1.28 (br d, J=8.68 Hz, 1 H), 1.66 - 1.81 (m, 1 H), 2.23 (s, 4 H), 4.87 - 5.18 (m, 1 H), 7.33 - 7.43 (m, 2 H), 7.81 (br d, J=7.95 Hz, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 8.12 (br d, J=4.77 Hz, 1 H), 12.69 (br s, 1 H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 346.10 (M+H)+.	N
89	 (1S,2S)-2-フルオロ-N-(6-(4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 1.28 - 1.38 (m, 1 H), 1.70 - 1.82 (m, 1 H), 2.24 (br s, 1 H), 4.91 - 5.18 (m, 1 H), 7.50 (br d, J=8.07 Hz, 1 H), 7.87 (d, J=8.31 Hz, 1 H), 8.11 (s, 1 H), 9.14 (s, 1 H), 9.47 (s, 1 H), 12.82 (br s, 1 H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 383.2 (M+H)+.	N
90	 N-(6-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 12.66 (s, 1H), 11.70 (s, 1H), 8.57 (d, J=5 Hz, 1H), 8.31 (d, J=3 Hz, 1H), 8.25 (d, J=4 Hz, 1H), 7.81 (t, J=21 Hz, 1H), 7.77 (dd, J=5, 4 Hz, 1H), 7.52 (t, J=7 Hz, 1H), 6.51 (q, J=5 Hz, 1H), 2.02 (m, 1H), 0.97 (m, 4H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 335.2 (M+H)+.	C
91	 (1S,2S)-2-フルオロ-N-(6-(2-メチル-5-(1H-ピロール-3-イル)フェニル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド. 2HCl塩	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift = 12.70 (s, 1H), 10.87 (br s, 1H), 7.98 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.79 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.48 - 7.36 (m, 3H), 7.27-7.18 (m, 2H), 6.77 (q, J=2.3 Hz, 1H), 6.43 (d, J=1.7 Hz, 1H), 5.17-4.91 (m, 1H), 2.27-2.23 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.83-1.67 (m, 1H), 1.31 (tdd, J=6.4, 9.0, 12.8 Hz, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 392.1 (M+H)+.	R
92	 (1S,2S)-2-フルオロ-N-(6-(2-メチル-5-(チアゾール-2-イル)フェニル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド, 2HCl塩	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift = 12.88 (br s, 1H), 8.16 (d, J=1.3 Hz, 1H), 8.02 (d, J=3.2 Hz, 1H), 7.98 (dd, J=1.8, 7.9 Hz, 1H), 7.95-7.90 (m, 2H), 7.88 (d, J=3.2 Hz, 1H), 7.63-7.53 (m, 2H), 5.33 - 5.01 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.40-2.33 (m, 1H), 1.96-1.77 (m, 1H), 1.53-1.36 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 410.2 (M+H)+.	S

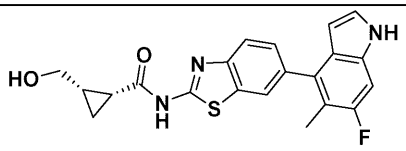
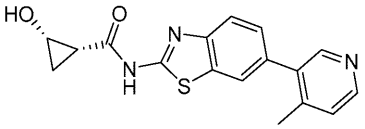
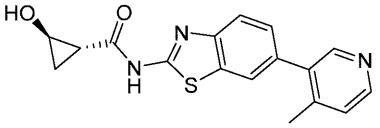
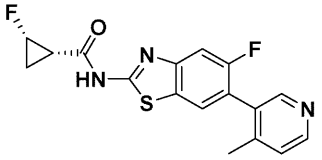
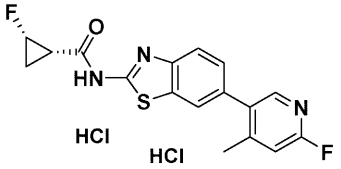
93	 (1S,2S)-N-(6-(5-シアノ-2-メチルフェニル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド, HCl塩	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 1.32 (ddt, J=12.84, 9.02, 6.31, 6.31 Hz, 1 H), 1.69 - 1.81 (m, 1 H), 2.20 - 2.28 (m, 1 H), 2.34 (s, 3 H), 4.93 - 5.17 (m, 1 H), 7.45 (dd, J=8.38, 1.77 Hz, 1 H), 7.54 (d, J=7.83 Hz, 1 H), 7.71 - 7.77 (m, 2 H), 7.81 (d, J=8.31 Hz, 1 H), 8.03 (d, J=1.47 Hz, 1 H), 12.79 (s, 1 H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 352.2 (M+H)+.	N
94	 (1S,2S)-2-フルオロ-N-(6-(4-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 12.72 (br s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.81 - 7.71 (m, 3H), 5.36 (dd, J=2.1, 10.0 Hz, 1H), 5.16 - 4.92 (m, 1H), 3.94 (br d, J=11.9 Hz, 1H), 3.68 - 3.58 (m, 1H), 2.28 - 2.19 (m, 4H), 2.16 - 2.05 (m, 1H), 2.02 - 1.89 (m, 2H), 1.81 - 1.65 (m, 2H), 1.60 - 1.50 (m, 2H), 1.31 (tdd, J=6.4, 8.9, 12.8 Hz, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 401.1 (M+H)+.	T
95	 (1S,2S)-2-フルオロ-N-(6-(4-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 12.46 (br s, 2H), 8.15 (s, 1H), 7.80 - 7.75 (m, 1H), 7.74 - 7.66 (m, 1H), 7.47 (br s, 1H), 5.12 - 4.88 (m, 1H), 2.30 - 2.19 (m, 4H), 1.85 - 1.70 (m, 1H), 1.36 - 1.22 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 317.2 (M+H)+.	T
96	 (1S,2S)-2-フルオロ-N-(6-(2-メチル-5-(1H-ピロール-2-イル)フェニル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド. 2HCl塩	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 1.26 - 1.38 (m, 1 H), 1.67 - 1.82 (m, 1 H), 2.20 - 2.28 (m, 4 H), 4.92 - 5.17 (m, 1 H), 6.06 - 6.12 (m, 1 H), 6.49 (br s, 1 H), 6.80 (br d, J=1.34 Hz, 1 H), 7.27 (d, J=7.70 Hz, 1 H), 7.45 (dd, J=8.31, 1.71 Hz, 1 H), 7.50 - 7.56 (m, 2 H), 7.81 (d, J=8.31 Hz, 1 H), 8.00 (d, J=1.34 Hz, 1 H), 11.23 (br s, 1 H), 12.71 (s, 1 H)); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 392.1 (M+H)+.	R

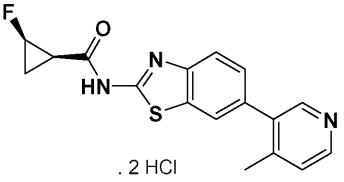
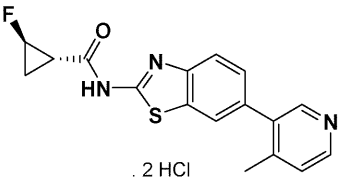
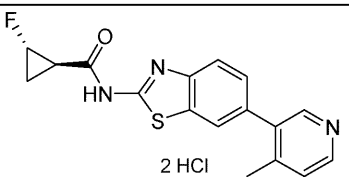
97	 2 CF_3COOH (1S,2S)-2-フルオロ-N-(6-(2-メチル-5-(1H-ピラゾール-3-イル)フェニル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド. 2 TFA塩	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 1.32 (ddt, J=12.64, 9.00, 6.30, 6.30 Hz, 1 H), 1.68 - 1.83 (m, 1 H), 2.19 - 2.29 (m, 4 H), 4.92 - 5.18 (m, 1 H), 6.72 (d, J=2.08 Hz, 1 H), 7.35 (d, J=8.68 Hz, 1 H), 7.45 (dd, J=8.31, 1.83 Hz, 1 H), 7.66 - 7.74 (m, 3 H), 7.81 (d, J=8.31 Hz, 1 H), 8.01 (d, J=1.47 Hz, 1 H), 12.72 (br s, 1 H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 393.2 (M+H)+.	R
98	 CF3COOH (1S,2S)-2-フルオロ-N-(6-(5-メチル-2-オキソインドリン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド. TFA塩	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 1.31 (ddt, J=12.78, 8.99, 6.30, 6.30 Hz, 1 H), 1.68 - 1.82 (m, 1 H), 2.08 (s, 3 H), 2.19 - 2.26 (m, 1 H), 3.25 (s, 2 H), 4.90 - 5.19 (m, 1 H), 6.74 (d, J=7.82 Hz, 1 H), 7.13 (d, J=7.95 Hz, 1 H), 7.35 (dd, J=8.25, 1.65 Hz, 1 H), 7.79 (d, J=8.31 Hz, 1 H), 7.93 (d, J=1.47 Hz, 1 H), 10.33 (s, 1 H), 12.72 (s, 1 H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 382.1 (M+H)+.	N
99	 HCl (1S,2S)-2-フルオロ-N-(4-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-[5,6'-ビベンゾ[d]チアゾール]-2'-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド. HCl塩	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ= 12.75 - 12.70 (m, 1H), 11.78 - 11.74 (m, 1H), 7.95 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.79 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.47 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.41 - 7.37 (m, 1H), 7.08 (s, 1H), 5.17 - 4.94 (m, 1H), 2.29 - 2.18 (m, 4H), 1.81 - 1.71 (m, 1H), 1.36 - 1.28 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 400.1 (M+H)+.	U
100	 N-(6-(3-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 12.66 (s, 1H), 11.35(s, 1H), 8.55 (d, J=4 Hz, 1H), 8.33(d, J=5 Hz, 1H), 8.22(d, J=6 Hz, 1H), 7.81(s, 2H), 7.27(s, 1H), 2.31(s, 3H), 2.05-1.99(m, 1H), 0.98-0.96(m, 4H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 349.1 (M+H)+.	C

101	 (1S,2S)-N-(6-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 12.72 (s, 1H), 11.71(s, 1H), 8.57 (d, J= 6 Hz, 1H), 8.33(d, J=4 Hz, 1H), 8.26(d, J=4 Hz, 1H), 7.84-7.77(m, 2H), 7.52(t, J=8 Hz, 1H), 6.51(q, J= 6 Hz, 1H), 5.15-5.11(m, 0.5H), 4.98-4.94(m, 0.5H), 2.67-2.20(m, 1H), 1.81-1.70(m, 1H), 1.36-1.27(m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 353.0 (M+H)+.	A
102	 N-(6-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 13.72 (s, 1H), 8.89(d, J=4 Hz, 1H), 8.52 (d, J=6 Hz, 1H), 8.37(d, J=2 Hz, 1H), 8.20(s, 1H), 7.85-7.80(m, 2H), 2.06-2.00(m, 1H), 0.99-0.96(m, 4H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 336.0 (M+H)+.	C
103	 N-(6-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 12.67 (s, 1H), 11.07(s, 1H), 8.41(d, J=6 Hz, 1H), 8.25(d, J=4 Hz, 1H), 7.92(s, 1H), 7.79(d, J=21 Hz, 1H), 7.71-7.69(m, 1H), 3.62(s, 2H), 2.04-1.98(m, 1H), 0.99-0.95(m, 4H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 351.1 (M+H)+.	C
104	 N-(6-(2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 12.61 (s, 1H), 8.13(d, J=4 Hz, 1H), 8.05 (d, J=6 Hz, 1H), 7.72(d, J=21 Hz, 1H), 7.62-7.59(m, 2H), 6.51(s, 1H), 3.52(t, J=21 Hz, 1H), 3.03(t, J= 21 Hz, 1H), 2.03-1.97(m, 1H), 0.98-0.93(m, 4H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 337.1 (M+H)+.	C
105	 HCl HCl (1S,2S)-2-フルオロ-N-(6-(3-メチルイソチアゾール-5-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド. 2HCl塩	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 12.86 (br s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.83 - 7.78 (m, 1H), 7.77 - 7.71 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 5.17 - 4.93 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.29 - 2.22 (m, 1H), 1.82 - 1.68 (m, 1H), 1.39 - 1.26 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 334.0 (M+H)+.	N

106	 HCl HCl (1S,2S)-N-(6-(4-クロロ-3-メチルイソチアゾール-5-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド. 2HCl塩	^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d_4) δ = 8.24 (s, 1H), 7.87 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.73 (br d, J=8.7 Hz, 1H), 5.02 (br d, J=3.8 Hz, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.18 (br s, 1H), 1.95 - 1.81 (m, 1H), 1.30 (br d, J=6.2 Hz, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 368.1 (M+H)+.	N
107	 (1S,2S)-2-フルオロ-N-(6-(7-メチル-1H-インダゾール-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 13.30 (br s, 1H), 12.74 (br s, 1H), 8.35 - 8.20 (m, 2H), 7.90 - 7.83 (m, 1H), 7.81 - 7.74 (m, 1H), 7.21 (br s, 2H), 5.17 - 4.93 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.24 (br s, 1H), 1.83 - 1.69 (m, 1H), 1.31 (br s, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 367.0 (M+H)+.	V
108	 HCl HCl (1S,2S)-2-フルオロ-N-(6-(7-メチル-1H-インダゾール-6-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド. 2HCl塩	^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d_4) δ = 8.31 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.84 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.73 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.48 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.22 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.09 - 4.97 (m, 1H), 5.09 - 4.94 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.24 - 2.16 (m, 1H), 1.95 - 1.82 (m, 1H), 1.39 - 1.27 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 367.1 (M+H)+.	V
109	 (1S,2S)-N-(6-(3,4-ジメチルイソチアゾール-5-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 12.81 (s, 1H), 8.16 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.86 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.52 (dd, J=1.8, 8.4 Hz, 1H), 5.18 - 4.93 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.25 (m, 4H), 1.84 - 1.68 (m, 1H), 1.39 - 1.25 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 348.2 (M+H)+.	N
110	 2 TFA (1S,2S)-N-(6-(5-(1H-イミダゾール-2-イル)-2-メチルフェニル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド. 2TFA塩	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 1.27 - 1.39 (m, 1 H), 1.69 - 1.82 (m, 1 H), 2.21 - 2.27 (m, 1 H), 2.38 (s, 3 H), 4.94 - 5.18 (m, 1 H), 7.51 (dd, J=8.31, 1.71 Hz, 1 H), 7.61 (d, J=8.19 Hz, 1 H), 7.81 (s, 2 H), 7.86 (d, J=8.31 Hz, 1 H), 7.90 - 7.95 (m, 1 H), 7.99 (d, J=1.71 Hz, 1 H), 8.06 (d, J=1.47 Hz, 1 H), 12.78 (s, 1 H), 14.63 (br s, 1 H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 393.3 (M+H)+.	R

111	 (1S,2S)-2-フルオロ-N-(6'-メチル-[6,7'-ビベンゾ[d]チアゾール]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド. 2HCl塩	^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d_4) δ = 9.60 (s, 1H), 8.02 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.99 (d, J=1.3 Hz, 1H), 7.94 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.69 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.52 (dd, J=1.7, 8.3 Hz, 1H), 5.05 (dt, J=3.9, 6.2 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.22 (dtd, J=4.3, 6.9, 9.1 Hz, 1H), 1.96 - 1.83 (m, 1H), 1.39 - 1.28 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 384.0 (M+H)+.	W
112 *	 (1S,2S)-2-フルオロ-N-メチル-N-(6-(4-メチルピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 8.44-8.41 (m, 2H), 8.04 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.47 (dd, J12 = 1.6 Hz, J13 = 8.4 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 7.35 Hz, 1H), 5.21 (J12 = 2.9 Hz, J13 = 66.27 Hz, 1H), 3.95 (s, N-CH3, 3H), 2.66-2.62 (m, 1H), 2.29 (s, Me, 3H), 1.83-1.79 (m, 1H), 1.35-1.31 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 342.1 (M+H)+.	X
113	 (1S,2S)-2-フルオロ-N-(6-(6-(フルオロメチル)-4-メチルピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド. 2TFA塩	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 1.32 (ddt, J=12.84, 8.99, 6.33, 6.33 Hz, 1 H), 1.69 - 1.82 (m, 1 H), 2.20 - 2.28 (m, 1 H), 2.36 (s, 3 H), 4.93 - 5.17 (m, 1 H), 5.46 (s, 1 H), 5.57 (s, 1 H), 7.48 (dd, J=8.31, 1.83 Hz, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.84 (d, J=8.31 Hz, 1 H), 8.07 (d, J=1.59 Hz, 1 H), 8.48 (s, 1 H), 12.77 (br s, 1 H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 360.00 (M+H)+.	Y
114	 (1S,2S)-2-フルオロ-N-(6-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インドール-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド. 2HCl塩	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ = 12.75 (s, 1H), 11.14 (s, 1H), 7.98 (d, J=1.4 Hz, 1H), 7.85 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.45 - 7.40 (m, 1H), 7.29 - 7.25 (m, 1H), 7.19 (d, J=10.5 Hz, 1H), 6.04 - 6.00 (m, 1H), 5.16 - 4.94 (m, 1H), 2.30 - 2.19 (m, 1H), 2.14 (d, J=2.6 Hz, 3H), 1.84 - 1.68 (m, 1H), 1.38 - 1.25 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 384.10 (M+H)+.	Z
115	 N-(6-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インドール-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド	LCMS (エレクトロスプレー) m/z 366.43 (M+H)+.	Z

116	 (1R,2S)-N-(6-(6-フルオロ-5-メチル-1H-インドール-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-2-(ヒドロキシメチル)シクロプロパン-1-カルボキサミド	LCMS (エレクトロスプレー) m/z 396.45 (M+H)+.	K
117	 (1R,2S)-2-ヒドロキシ-N-(6-(4-メチルピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド	LCMS (エレクトロスプレー) m/z 325.39 (M+H)+.	
118	 (1R,2R)-2-ヒドロキシ-N-(6-(4-メチルピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド	LCMS (エレクトロスプレー) m/z 325.39 (M+H)+.	
119	 (1S,2S)-2-フルオロ-N-(5-フルオロ-6-(4-メチルピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド	LCMS (エレクトロスプレー) m/z 346.10 (M+H)+.	Q
120	 (1S,2S)-2-フルオロ-N-(6-(6-フルオロ-4-メチルピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド. 2HCl塩	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 12.87 - 12.68 (m, 1H), 8.14 - 8.10 (m, 1H), 8.07 - 8.02 (m, 1H), 7.86 - 7.81 (m, 1H), 7.49 - 7.43 (m, 1H), 7.21 - 7.18 (m, 1H), 5.18 - 4.94 (m, 1H), 2.34 - 2.33 (m, 3H), 2.23 (br s, 1H), 1.82 - 1.70 (m, 1H), 1.37 - 1.26 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 346.10 (M+H)+.	N

121	 (1R,2R)-2-フルオロ-N-(6-(4-メチルピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド. 2HCl塩	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 8.76 (s, 1H), 8.71 (dd, J=0.7, 6.1 Hz, 1H), 8.07 (d, J=6.0 Hz, 1H), 8.03 (d, J=1.3 Hz, 1H), 7.92 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.54 (dd, J=1.8, 8.4 Hz, 1H), 5.03 (dt, J=3.8, 6.2 Hz, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.19 (dtd, J=4.3, 6.8, 9.2 Hz, 1H), 1.95 - 1.80 (m, 1H), 1.40 - 1.27 (m, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 328.20 (M+H)+.	A
122	 (1S,2R)-2-フルオロ-N-(6-(4-メチルピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド. 2HCl塩	1H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ= 8.77 (s, 1H), 8.72 (d, J=6.1 Hz, 1H), 8.07 (d, J=6.1 Hz, 1H), 8.03 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.93 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.55 (dd, J=1.8, 8.4 Hz, 1H), 5.02 (ddd, J=1.6, 3.5, 6.1 Hz, 1H), 2.70 - 2.57 (m, 3H), 2.46 (dddd, J=1.5, 6.6, 10.4, 17.0 Hz, 1H), 1.65 (tddd, J=3.5, 6.9, 10.6, 17.9 Hz, 1H), 1.48 (qd, J=6.5, 13.1 Hz, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 328.20 (M+H)+.	A
123	 (1R,2S)-2-フルオロ-N-(6-(4-メチルピリジン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド. 2HCl塩	1H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ= 8.76 (s, 1H), 8.72 (d, J=6.1 Hz, 1H), 8.07 (d, J=6.0 Hz, 1H), 8.03 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.93 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.55 (dd, J=1.8, 8.4 Hz, 1H), 5.02 (ddd, J=1.6, 3.5, 6.1 Hz, 1H), 2.72 - 2.59 (m, 3H), 2.46 (dddd, J=1.5, 6.6, 10.4, 17.0 Hz, 1H), 1.65 (tddd, J=3.4, 6.9, 10.6, 17.9 Hz, 1H), 1.48 (qd, J=6.5, 13.0 Hz, 1H); LCMS (エレクトロスプレー) m/z 328.20 (M+H)+.	A

＊ 比較研究のために使用した化合物を意味する。

【０２１２】

化合物の評価

ｃ－ａｂｌキナーゼアッセイ

ADP-Gloアッセイキットを Promega から購入した。塩化マグネシウム（$MgCl_2$）、ウシ血清アルブミン（ＢＳＡ）、エチレングリコール－ビス（β－アミノエチルエーテル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－四酢酸（ＥＧＴＡ）、tween-20、１，４－ジチオスレイトール（ＤＴＴ）及びジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）をSigma-Aldrichから購入した。ＨＥＰＥＳバッファーをGibcoから購入した。ＡＢＬ１キナーゼ及びAbltideをSignalchemから購入した。

【０２１３】

ｃ－ａｂｌキナーゼ活性をPromegaのADP-Glo（商標）アッセイにより測定した。このアッセイでは、Ｈｉｓタグ付リコンビナントヒトＡＢＬ１（０．２５ng/μL）をバッファー（５０mM ＨＥＰＥＳ、７．５；１０mM $MgCl_2$；１mM ＥＧＴＡ；０．０５％ ＢＳＡ；０．０１％ Tween-20；２mM ＤＴＴ）中の化合物（０．５％ ＤＭＳＯ） ５μL、Ablti

de（０．０１μg/μL） ５μL及びＡＴＰ（２５μM） ５μLとインキュベーションする。このアッセイを、反応混合物を９６ウェルプレート中において３０℃で３０分間インキュベーションすることによりアッセイを開始した。インキュベーション後、ADP-Glo試薬 ２５μLを加え、この反応物を室温で４０分間インキュベーションして、反応を停止させ、残ったＡＴＰを分解した。ついで、ＡＤＰ生成物を、ウェルあたりに検出試薬 ５０μLを加えることにより、ＡＴＰに変換した。発光をMolecular device I3Xプレートリーダーを使用して、室温で３０分間インキュベーションした後に検出した。IC_{50}値を、GraphPad Prism 7ソフトウェア又はSigmaPlot 13.0に実装されているソフトウェアルーチンを使用して、阻害濃度の範囲で決定される一連の％ 阻害値から計算した。

【０２１４】

表２に、実施例の化合物についてのIC_{50}を示す。

【０２１５】

表２．ｃ－ａｂｌデータに対するｉｎ ｖｉｔｒｏ活性

【表２】

実施例	c-abl - IC_{50} (nM)	実施例	c-abl - IC_{50} (nM)	実施例	c-abl - IC_{50} (nM)
1	18.4	42	875.5	83	90.6
2	29.8	43	56.4	84	18.8
3	11.9	44	161.4	85	3.6
4	4.1	45	5311.2	86	7.4
5	9.0	46	16.8	87	50.9
6	>10,000	47	2.5	88	5.1
7	>10,000	48	7.9	89	119.9
8	2.7	49	11.6	90	1.6
9	34.6	50	24.4	91	9.9
10	22.6	51	35.7	92	9.3
11	8.3	52	5773.5	93	7.1
12	32.3	53	> 10,000	94	757.9
13	9500	54	> 10,000	95	21.1
14	1.3	55	5.9	96	10.1
15	116.0	56	7.9	97	1.2
16	ND	57	74.2	98	2.1
17	7.8	58	130.8	99	102.8
18	> 2,000	59	38.8	100	2.5
19	7.4	60	127.5	101	3.2
20	729.0	61	50.1	102	5.1
21	>2000	62	19.9	103	20.3
22	0.6	63	58.2	104	21.0
23	4.0	64	17.0	105	11.5
24	2.3	65	21.3	106	116.1
25	>2000	66	20.3	107	14.8
26	422.6	67	454.7	108	3.8
27	>2000	68	17.8	109	13.7
28	>2000	69	25.4	110	7.7
29	>2000	70	24.6	111	3.0
30	>2000	71	> 2,000	112	> 10,000
31	>2000	72	63.5	113	21.2
32	47.2	73	57.6	114	ND
33	>2000	74	171.5	115	ND
34	364.2	75	8.3	116	ND
35	1155.7	76	1663.8	117	ND
36	11.4	77	1.6	118	ND
37	76.2	78	4.2	119	ND
38	102.7	79	20.0	120	13.3
39	27.5	80	39.3	121	12.7
40	215.0	81	141.9	122	23.7
41	339.3	82	40.4	123	ND

ND = 未検

【０２１６】

ｃ－ＫＩＴキナーゼアッセイ

ADP-Gloアッセイキットを Promega から購入した。塩化マグネシウム（$MgCl_2$）、塩化マンガン（ＩＩ）（$MnCl_2$）、ウシ血清アルブミン（ＢＳＡ）及びジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）を Sigma-Aldrich から購入した。Ｔｒｉｓ－ＨＣｌバッファーを Biosesang から購入した。ｃ－Ｋｉｔキナーゼ及びポリ（４：１　Ｇｌｕ，Ｔｙｒ）ペプチドを

Signalchemから購入した。

【０２１７】

ｃ－ＫＩＴキナーゼ活性をPromegaのADP-Glo（商標）アッセイにより測定した。このアッセイでは、リコンビナントヒトｃ－Ｋｉｔ（１００ng）をバッファー（４０mM Ｔｒｉｓ、７．５；２０mM $MgCl_2$；０．１mg/μL ＢＳＡ；２mM $MnCl_2$；５０μM ＤＴＴ）中の化合物（０．５％ ＤＭＳＯ） ５μL、ポリ（４：１ Ｇｌｕ，Ｔｙｒ）ペプチド（２５０ng/μL） ５μL及びＡＴＰ（２５０μM） ５μLとインキュベーションする。このアッセイを、反応混合物を９６ウェルプレート中において３０℃で２時間インキュベーションすることによりアッセイを開始した。インキュベーション後、ADP-Glo試薬 ２５μLを加え、この反応物を３０℃で４０分間インキュベーションして、反応を停止させ、残ったＡＴＰを分解した。ついで、ＡＤＰ生成物を、ウェルあたりに検出試薬 ５０μLを加えることにより、ＡＴＰに変換した。発光をMolecular device I3Xプレートリーダーを使用して、室温で３０分間インキュベーションした後に検出した。IC_{50}値を、GraphPad Prism 7ソフトウェア又はSigmaPlot 13.0に実装されているソフトウェアルーチンを使用して、阻害濃度の範囲で決定される一連の％　阻害値から計算した。

【０２１８】

ＰＤＧＦＲαキナーゼアッセイ

ADP-Gloアッセイキットを Promegaから購入した。塩化マグネシウム（$MgCl_2$）、ウシ血清アルブミン（ＢＳＡ）及びジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）をSigma-Aldrichから購入した。Ｔｒｉｓ－ＨＣｌバッファーをBiosesangから購入した。ＰＤＧＦＲαキナーゼ及びポリ（４：１ Ｇｌｕ，Ｔｙｒ）ペプチドをSignalchemから購入した。

【０２１９】

ＰＤＧＦＲαキナーゼ活性をPromegaのADP-Glo（商標）アッセイにより測定した。このアッセイでは、リコンビナントヒトＰＤＧＦＲα（４０ng）をバッファー（４０mM Ｔｒｉｓ、７．５；２０mM $MgCl_2$；０．１mg/μl ＢＳＡ；５０μM ＤＴＴ）中の化合物（０．５％ ＤＭＳＯ） ５μL、ポリ（４：１ Ｇｌｕ，Ｔｙｒ）（０．５μg/μl） ５μL及びＡＴＰ（１２５μM） ５μLとインキュベーションする。このアッセイを、反応混合物を９６ウェルプレート中において３０℃で１時間インキュベーションすることによりアッセイを開始した。インキュベーション後、ADP-Glo試薬 ２５μLを加え、この反応物を室温で４５分間インキュベーションして、反応を停止させ、残ったＡＴＰを分解した。ついで、ＡＤＰ生成物を、ウェルあたりに検出試薬 ５０μLを加えることにより、ＡＴＰに変換した。発光をMolecular device I3Xプレートリーダーを使用して、室温で３０分間インキュベーションした後に検出した。IC_{50}値を、GraphPad Prism 7ソフトウェア又はSigmaPlot 13.0に実装されているソフトウェアルーチンを使用して、阻害濃度の範囲で決定される一連の％　阻害値から計算した。

【０２２０】

表３に、IC_{50}値は、ｃ－ａｂｌ、ｃ－Ｋｉｔ及びＰＤＧＦＲａキナーゼに対して表わされており、下記名称を使用する。ＮＤ＝未検。

【０２２１】

表３．キナーゼ選択性を試験するための生化学活性

【表３】

実施例	c-ablIC50 (nM)	c-KitIC$_{50}$ (nM)	PDGFRaIC$_{50}$ (nM)
1	18.4	>10,000	>3099
2	29.8	4,022	>10,000
3	11.9	3,853	8,384
4	4.1	>10,000	1,966
5	9.0	ND	1,614
8	2.7	3,129	391
9	34.6	ND	ND
10	22.6	ND	ND
11	8.3	ND	ND
12	32.3	>10,000	>10,000
14	1.8	1,338	143
17	7.8	>10,000	1,300
22	0.6	1,018	177
24	2.3	>10,000	1,156
36	11.4	>10,000	5,760

【０２２２】

キナーゼ阻害アッセイ

該化合物（実施例１、４、８及び１７）のキナーゼ阻害プロファイルを、ThermoFisher SCIENTIFIC製のSelectScreen Kinase Profiling service（９３キナーゼパネル又は４８５キナーゼパネル）を使用して試験した。本発明者らは、多様なヒトキナーゼ活性に対する％　阻害を試験した。これらのパネルを使用して、該化合物を、ｃ－ａｂｌキナーゼのＩＣ$_{50}$に対して１００倍又は５００nMの最終濃度でスクリーニングした。各キナーゼのアッセイプロトコールは、ThermoFisher SCIENTIFICに公開されている。

【０２２３】

このキナーゼスクリーニングアッセイは、化合物の選択性をプロファイリングする競合結合アッセイである。該化合物は、８０％以超ｃ－ａｂｌキナーゼ阻害を示したが、ＰＩ３Ｋ，ｃ－ｋｉｔ及びＰＤＧＦＲキナーゼ活性は２０％未満であった。

【０２２４】

該化合物は、ＡＡＫ１、ＡＣＶＲ１（ＡＬＫ２）、ＡＣＶＲ１Ｂ（ＡＬＫ４）、ＡＣＶＲ２Ａ、ＡＤＣＫ３、ＡＤＲＢＫ１（ＧＲＫ２）、ＡＤＲＢＫ２（ＧＲＫ３）、ＡＫＴ１（ＰＫＢアルファ）、ＡＫＴ２（ＰＫＢベータ）、ＡＫＴ３（ＰＫＢガンマ）、ＡＬＫ、ＡＬＫ　Ｃ１１５６Ｙ、ＡＬＫ　Ｆ１１７４Ｌ、ＡＬＫ　Ｌ１１９６Ｍ、ＡＬＫ　Ｒ１２７５Ｑ、ＡＬＫ　Ｔ１１５１＿Ｌ１１５２ｉｎｓＴ、ＡＭＰＫ（Ａ１／Ｂ１／Ｇ２）、ＡＭＰＫ（Ａ１／Ｂ１／Ｇ３）、ＡＭＰＫ（Ａ１／Ｂ２／Ｇ１）、ＡＭＰＫ（Ａ１／Ｂ２／Ｇ２）、ＡＭＰＫ（Ａ１／Ｂ２／Ｇ３）、ＡＭＰＫ（Ａ２／Ｂ１／Ｇ２）、ＡＭＰＫ（Ａ２／Ｂ１／Ｇ３）、ＡＭＰＫ（Ａ２／Ｂ２／Ｇ１）、ＡＭＰＫ（Ａ２／Ｂ２／Ｇ２）、ＡＭＰＫ（Ａ２／Ｂ２／Ｇ３）、ＡＭＰＫ　Ａ１／Ｂ１／Ｇ１、ＡＭＰＫ　Ａ２／Ｂ１／Ｇ１、ＡＵＲＫＡ（Ａｕｒｏｒａ　Ａ）、ＡＵＲＫＢ（Ａｕｒｏｒａ　Ｂ）、ＡＵＲＫＣ（

Ａｕｒｏｒａ Ｃ）、ＡＸＬ、ＡＸＬ Ｒ４９９Ｃ、ＢＬＫ、ＢＭＰＲ１Ａ（ＡＬＫ３）、ＢＭＰＲ１Ｂ（ＡＬＫ６）、ＢＭＰＲ２、ＢＭＸ、ＢＲＡＦ（lantha）、ＢＲＡＦ（Z-LYTE）、ＢＲＡＦ Ｖ５９９Ｅ（lantha）、ＢＲＡＦ Ｖ５９９Ｅ（Z-LYTE）、ＢＲＳＫ１（ＳＡＤ１）、ＢＲＳＫ２、ＢＴＫ、ＣＡＭＫ１（ＣａＭＫ１）、ＣＡＭＫ１Ｄ（ＣａＭＫＩデルタ）、ＣＡＭＫ１Ｇ（ＣＡＭＫＩガンマ）、ＣＡＭＫ２Ａ（ＣａＭＫＩＩアルファ）、ＣＡＭＫ２Ｂ（ＣａＭＫＩＩベータ）、ＣＡＭＫ２Ｄ（ＣａＭＫＩＩデルタ）、ＣＡＭＫ２Ｇ（ＣａＭＫＩＩガンマ）、ＣＡＭＫ４（ＣａＭＫＩＶ）、ＣＡＭＫＫ１（ＣＡＭＫＫＡ）、ＣＡＭＫＫ２（ＣａＭＫＫベータ）、ＣＡＳＫ、ＣＤＣ４２ ＢＰＡ（ＭＲＣＫＡ）、ＣＤＣ４２ ＢＰＢ（ＭＲＣＫＢ）、ＣＤＣ４２ ＢＰＧ（ＭＲＣＫＧ）、ＣＤＣ７／ＤＢＦ４、ＣＤＫ１／サイクリンＢ、ＣＤＫ１１（不活性）、ＣＤＫ１１／サイクリンＣ、ＣＤＫ１３／サイクリンＫ、ＣＤＫ１４（ＰＦＴＫ１）／サイクリンＹ、ＣＤＫ１６（ＰＣＴＫ１）／サイクリンＹ、ＣＤＫ１７／サイクリンＹ、ＣＤＫ１８／サイクリンＹ、ＣＤＫ２／サイクリンＡ、ＣＤＫ２／サイクリンＡ１、ＣＤＫ２／サイクリンＥ１、ＣＤＫ２／サイクリンＯ、ＣＤＫ３／サイクリンＥ１、ＣＤＫ４／サイクリンＤ１、ＣＤＫ４／サイクリンＤ３、ＣＤＫ５（不活性）、ＣＤＫ５／ｐ２５、ＣＤＫ５／ｐ３５、ＣＤＫ６／サイクリンＤ１、ＣＤＫ７／サイクリンＨ／ＭＮＡＴ１、ＣＤＫ８／サイクリンＣ、ＣＤＫ９（不活性）、ＣＤＫ９／サイクリンＫ、ＣＤＫ９／サイクリンＴ１、ＣＤＫＬ５、ＣＨＥＫ１（ＣＨＫ１）、ＣＨＥＫ２（ＣＨＫ２）、ＣＨＵＫ（ＩＫＫアルファ）、ＣＬＫ１、ＣＬＫ２、ＣＬＫ４、ＣＳＫ、ＣＳＮＫ１Ａ１（ＣＫ１アルファ１）、ＣＳＮＫ１Ａ１Ｌ、ＣＳＮＫ１Ｄ（ＣＫ１デルタ）、ＣＳＮＫ１Ｅ（ＣＫ１イプシロン）Ｒ１７８Ｃ、ＣＳＮＫ１Ｇ１（ＣＫ１ガンマ１）、ＣＳＮＫ１Ｇ２（ＣＫ１ガンマ２）、ＣＳＮＫ１Ｇ３（ＣＫ１ガンマ３）、ＣＳＮＫ２Ａ１（ＣＫ２アルファ１）、ＣＳＮＫ２Ａ２（ＣＫ２アルファ２）、ＤＡＰＫ１、ＤＡＰＫ２、ＤＡＰＫ３（ＺＩＰＫ）、ＤＣＡＭＫＬ１（ＤＣＬＫ１）、ＤＣＡＭＫＬ２（ＤＣＫ２）、ＤＤＲ１、ＤＤＲ２、ＤＤＲ２ Ｔ６５４Ｍ、ＤＭＰＫ、ＤＹＲＫ１Ａ、ＤＹＲＫ１Ｂ、ＤＹＲＫ２、ＤＹＲＫ３、ＤＹＲＫ４、ＥＥＦ２Ｋ、ＥＧＦＲ（ＥｒｂＢ１）、ＥＧＦＲ（ＥｒｂＢ１） Ｃ７９７Ｓ、ＥＧＦＲ（ＥｒｂＢ１） ｄ７４６－７５０、ＥＧＦＲ（ＥｒｂＢ１） ｄ７４７－７４９ Ａ７５０Ｐ、ＥＧＦＲ（ＥｒｂＢ１） Ｇ７１９Ｃ、ＥＧＦＲ（ＥｒｂＢ１） Ｇ７１９Ｓ、ＥＧＦＲ（ＥｒｂＢ１） Ｌ８５８Ｒ、ＥＧＦＲ（ＥｒｂＢ１） Ｌ８６１Ｑ、ＥＧＦＲ（ＥｒｂＢ１） Ｔ７９０Ｍ、ＥＧＦＲ（ＥｒｂＢ１） Ｔ７９０Ｍ Ｃ７９７Ｓ Ｌ８５８Ｒ、ＥＧＦＲ（ＥｒｂＢ１） Ｔ７９０Ｍ Ｌ８５８Ｒ、ＥＩＦ２ＡＫ２（ＰＫＲ）、ＥＰＨＡ１、ＥＰＨＡ６、ＥＰＨＡ７、ＥＰＨＢ１、ＥＰＨＢ３、ＥＰＨＢ４、ＥＲＢＢ２（ＨＥＲ２）、ＥＲＢＢ４（ＨＥＲ４）、ＥＲＮ１、ＥＲＮ２、ＦＥＲ、ＦＥＳ（ＦＰＳ）、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ１ Ｖ５６１Ｍ、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ２ Ｎ５４９Ｈ、ＦＧＦＲ３、ＦＧＦＲ３ Ｇ６９７Ｃ、ＦＧＦＲ３ Ｋ６５０Ｅ、ＦＧＦＲ３ Ｋ６５０Ｍ、ＦＧＦＲ３ Ｖ５５５Ｍ、ＦＧＦＲ４、ＦＬＴ１（ＶＥＧＦＲ１）、ＦＬＴ３、ＦＬＴ３ Ｄ８３５Ｙ、ＦＬＴ３ ＩＴＤ、ＦＬＴ４（ＶＥＧＦＲ３）、ＦＲＡＰ１（ｍＴＯＲ）、ＦＲＫ（ＰＴＫ５）、ＦＹＮ Ａ、ＧＡＫ、ＧＲＫ１、ＧＲＫ４、ＧＲＫ５、ＧＲＫ６、ＧＲＫ７、ＧＳＧ２（Ｈａｓｐｉｎ）、ＧＳＫ３Ａ（ＧＳＫ３アルファ）、ＧＳＫ３Ｂ（ＧＳＫ３ベータ）、ＨＣＫ、ＨＩＰＫ１（Ｍｙａｋ）、ＨＩＰＫ２、ＨＩＰＫ３（ＹＡＫ１）、ＨＩＰＫ４、ＨＵＮＫ、ＩＣＫ、ＩＧＦ１Ｒ、ＩＫＢＫＢ（ＩＫＫベータ）、ＩＫＢＫＥ（ＩＫＫイプシロン）、ＩＮＳＲ、ＩＮＳＲＲ（ＩＲＲ）、ＩＲＡＫ４、ＩＴＫ、ＪＡＫ１、ＪＡＫ２、ＪＡＫ２ ＪＨ１ ＪＨ２、ＪＡＫ２ ＪＨ１ ＪＨ２ Ｖ６１７Ｆ、ＪＡＫ３、ＫＤＲ（ＶＥＧＦＲ２）、ＫＩＴ、ＫＩＴ Ａ８２９Ｐ、ＫＩＴ Ｄ８１６Ｈ、ＫＩＴ Ｄ８１６Ｖ、ＫＩＴ Ｄ８２０Ｅ、ＫＩＴ Ｎ８２２Ｋ、ＫＩＴ Ｔ６７０Ｅ、ＫＩＴ Ｔ６７０Ｉ、ＫＩＴ Ｖ５５９Ｄ、ＫＩＴ Ｖ５５９Ｄ Ｔ６７０Ｉ、ＫＩＴ Ｖ５５９Ｄ Ｖ６５４Ａ、ＫＩＴ Ｖ５６０Ｇ、ＫＩＴ Ｖ６５４Ａ、ＫＩＴ Ｙ８２３Ｄ、ＫＳＲ２、ＬＡＴＳ１、ＬＡＴＳ２、ＬＩＭＫ１、ＬＩＭＫ２、ＬＲＲＫ２ Ｉ１０２０Ｔ、ＬＲＲＫ２ Ｒ１４４１Ｃ、ＬＴＫ（ＴＹＫ１）、ＭＡＰ２Ｋ１（ＭＥＫ１）（lantha）、ＭＡＰ２Ｋ１（ＭＥＫ１）（Z-LYTE）、ＭＡＰ２Ｋ１

（ＭＥＫ１）　Ｓ２１８Ｄ　Ｓ２２２Ｄ、ＭＡＰ２Ｋ２（ＭＥＫ２）（lantha）、ＭＡＰ２Ｋ２（ＭＥＫ２）（Z-LYTE）、ＭＡＰ２Ｋ４（ＭＥＫ４）、ＭＡＰ２Ｋ５（ＭＥＫ５）、ＭＡＰ２Ｋ６（ＭＫＫ６）（lantha）、ＭＡＰ２Ｋ６（ＭＫＫ６）（Z-LYTE）、ＭＡＰ２Ｋ６（ＭＫＫ６）　Ｓ２０７Ｅ　Ｔ２１１Ｅ、ＭＡＰ３Ｋ１０（ＭＬＫ２）、ＭＡＰ３Ｋ１１（ＭＬＫ３）、ＭＡＰ３Ｋ１４（ＮＩＫ）、ＭＡＰ３Ｋ１９（ＹＳＫ４）、ＭＡＰ３Ｋ２（ＭＥＫＫ２）、ＭＡＰ３Ｋ３（ＭＥＫＫ３）、ＭＡＰ３Ｋ５（ＡＳＫ１）、ＭＡＰ３Ｋ７／ＭＡＰ３Ｋ７ＩＰ１（ＴＡＫ１－ＴＡＢ１）、ＭＡＰ３Ｋ８（ＣＯＴ）、ＭＡＰ３Ｋ９（ＭＬＫ１）、ＭＡＰ４Ｋ２（ＧＣＫ）、ＭＡＰ４Ｋ３（ＧＬＫ）、ＭＡＰ４Ｋ５（ＫＨＳ１）、ＭＡＰＫ１（ＥＲＫ２）、ＭＡＰＫ１０（ＪＮＫ３）（lantha）、ＭＡＰＫ１０（ＪＮＫ３）（Z-LYTE）、ＭＡＰＫ１１（ｐ３８ベータ）、ＭＡＰＫ１２（ｐ３８ガンマ）、ＭＡＰＫ１３（ｐ３８デルタ）、ＭＡＰＫ１４（ｐ３８アルファ）、ＭＡＰＫ１４（ｐ３８アルファ）　Ｄｉｒｅｃｔ、ＭＡＰＫ１５（ＥＲＫ７）、ＭＡＰＫ３（ＥＲＫ１）、ＭＡＰＫ７（ＥＲＫ５）、ＭＡＰＫ８（ＪＮＫ１）（lantha）、ＭＡＰＫ８（ＪＮＫ１）（Z-LYTE）、ＭＡＰＫ９（ＪＮＫ２）（lantha）、ＭＡＰＫ９（ＪＮＫ２）（Z-LYTE）、ＭＡＰＫＡＰＫ２、ＭＡＰＫＡＰＫ３、ＭＡＰＫＡＰＫ５（ＰＲＡＫ）、ＭＡＲＫ１（ＭＡＲＫ）、ＭＡＲＫ２、ＭＡＲＫ３、ＭＡＲＫ４、ＭＡＳＴＬ、ＭＡＴＫ（ＨＹＬ）、ＭＥＬＫ、ＭＥＲＴＫ（ｃＭＥＲ）、ＭＥＲＴＫ（ｃＭＥＲ）　Ａ７０８Ｓ、ＭＥＴ（ｃＭｅｔ）、ＭＥＴ（ｃＭＥＴ）　Ｙ１２３５Ｄ、ＭＥＴ　Ｍ１２５０Ｔ、ＭＫＮＫ１（ＭＮＫ１）、ＭＫＮＫ２（ＭＮＫ２）、ＭＬＫ４、ＭＳＴ１Ｒ（ＲＯＮ）、ＭＳＴ４、ＭＵＳＫ、ＭＹＬＫ（ＭＬＣＫ）、ＭＹＬＫ４、ＭＹＯ３Ａ（ＭＹＯ３アルファ）、ＮＥＫ１、ＮＥＫ２、ＮＥＫ４、ＮＥＫ６、ＮＥＫ７、ＮＥＫ８、ＮＥＫ９、ＮＩＭ１Ｋ、ＮＬＫ、ＮＵＡＫ１（ＡＲＫ５）、ＮＵＡＫ２、ＰＡＫ１、ＰＡＫ２（ＰＡＫ６５）、ＰＡＫ３、ＰＡＫ４、ＰＡＫ６、ＰＡＫ７（ＫＩＡＡ１２６４）、ＰＡＳＫ、ＰＤＧＦＲＡ（ＰＤＧＦＲアルファ）、ＰＤＧＦＲＡ　Ｄ８４２Ｖ、ＰＤＧＦＲＡ　Ｔ６７４Ｉ、ＰＤＧＦＲＢ（ＰＤＧＦＲベータ）、ＰＤＫ１、ＰＤＫ１　Ｄｉｒｅｃｔ、ＰＨＫＧ１、ＰＨＫＧ２、ＰＩ４Ｋ２Ａ（ＰＩ４Ｋ２アルファ）、ＰＩ４Ｋ２Ｂ（ＰＩ４Ｋ２ベータ）、ＰＩ４ＫＡ（ＰＩ４Ｋアルファ）、ＰＩ４ＫＢ（ＰＩ４Ｋベータ）、ＰＩＭ１、ＰＩＭ２、ＰＩＭ３、ＰＩＰ４Ｋ２Ａ、ＰＩＰ５Ｋ１Ａ、ＰＩＰ５Ｋ１Ｂ、ＰＩＰ５Ｋ１Ｃ、ＰＫＭＹＴ１、ＰＫＮ１（ＰＲＫ１）、ＰＫＮ２（ＰＲＫ２）、ＰＬＫ１、ＰＬＫ２、ＰＬＫ３、ＰＬＫ４、ＰＲＫＡＣＡ（ＰＫＡ）、ＰＲＫＡＣＢ（ＰＲＫＡＣベータ）、ＰＲＫＡＣＧ（ＰＲＫＡＣガンマ）、ＰＲＫＣＡ（ＰＫＣアルファ）、ＰＲＫＣＢ１（ＰＫＣベータＩ）、ＰＲＫＣＢ２（ＰＫＣベータＩＩ）、ＰＲＫＣＤ（ＰＫＣデルタ）、ＰＲＫＣＥ（ＰＫＣイプシロン）、ＰＲＫＣＧ（ＰＫＣガンマ）、ＰＲＫＣＨ（ＰＫＣエータ）、ＰＲＫＣＩ（ＰＫＣイオタ）、ＰＲＫＣＮ（ＰＫＤ３）、ＰＲＫＣＱ（ＰＫＣシータ）、ＰＲＫＣＺ（ＰＫＣゼータ）、ＰＲＫＤ２（ＰＫＤ２）、ＰＲＫＧ１、ＰＲＫＧ２（ＰＫＧ２）、ＰＲＫＸ、ＰＴＫ２（ＦＡＫ）、ＰＴＫ２Ｂ（ＦＡＫ２）、ＰＴＫ６（Ｂｒｋ）、ＲＡＦ１（ｃＲＡＦ）　Ｙ３４０Ｄ　Ｙ３４１Ｄ（lantha）、ＲＡＦ１（ｃＲＡＦ）　Ｙ３４０Ｄ　Ｙ３４１Ｄ（Z-LYTE）、ＲＥＴ、ＲＥＴ　Ａ８８３Ｆ、ＲＥＴ　Ｇ６９１Ｓ、ＲＥＴ　Ｍ９１８Ｔ、ＲＥＴ　Ｓ８９１Ａ、ＲＥＴ　Ｖ８０４Ｅ、ＲＥＴ　Ｖ８０４Ｌ、ＲＥＴ　Ｖ８０４Ｍ、ＲＥＴ　Ｙ７９１Ｆ、ＲＯＣＫ１、ＲＯＣＫ２、ＲＯＳ１、ＲＰＳ６ＫＡ１（ＲＳＫ１）、ＲＰＳ６ＫＡ２（ＲＳＫ３）、ＲＰＳ６ＫＡ３（ＲＳＫ２）、ＲＰＳ６ＫＡ４（ＭＳＫ２）、ＲＰＳ６ＫＡ５（ＭＳＫ１）、ＲＰＳ６ＫＡ６（ＲＳＫ４）、ＲＰＳ６ＫＢ１（ｐ７０Ｓ６Ｋ）、ＲＰＳ６ＫＢ２（ｐ７０Ｓ６Ｋｂ）、ＳＢＫ１、ＳＧＫ（ＳＧＫ１）、ＳＧＫ２、ＳＧＫＬ（ＳＧＫ３）、ＳＩＫ１、ＳＩＫ３、ＳＬＫ、ＳＮＦ１ＬＫ２、ＳＰＨＫ１、ＳＰＨＫ２、ＳＲＭＳ（Ｓｒｍ）、ＳＲＰＫ１、ＳＲＰＫ２、ＳＴＫ１６（ＰＫＬ１２）、ＳＴＫ１７Ａ（ＤＲＡＫ１）、ＳＴＫ１７Ｂ（ＤＲＡＫ２）、ＳＴＫ２２Ｂ（ＴＳＳＫ２）、ＳＴＫ２２Ｄ（ＴＳＳＫ１）、ＳＴＫ２３（ＭＳＳＫ１）、ＳＴＫ２４（ＭＳＴ３）、ＳＴＫ２５（ＹＳＫ１）、ＳＴＫ３（ＭＳＴ２）、ＳＴＫ３２Ｂ（ＹＡＮＫ２）、ＳＴＫ３２Ｃ（ＹＡＮＫ３）、ＳＴＫ３３、ＳＴＫ３８（ＮＤＲ）、ＳＴＫ３８Ｌ（ＮＤＲ２）、ＳＴＫ３９（ＳＴＬＫ３）、ＳＴＫ４（ＭＳＴ１）、

ＴＡＯＫ１、ＴＡＯＫ３（ＪＩＫ）、ＴＢＫ１、ＴＥＣ、ＴＥＫ（ＴＩＥ２）　Ｒ８４９Ｗ、ＴＥＫ（ＴＩＥ２）　Ｙ１１０８Ｆ、ＴＥＫ　（ＴＩＥ２）　Ｙ８９７Ｓ、ＴＥＳＫ１、ＴＥＳＫ２、ＴＧＦＢＲ１（ＡＬＫ５）、ＴＧＦＢＲ２、ＴＬＫ１、ＴＬＫ２、ＴＮＫ１、ＴＮＫ２（ＡＣＫ）、ＴＴＫ、ＴＸＫ、ＴＹＫ２、ＴＹＲＯ３（ＲＳＥ）、ＵＬＫ１、ＵＬＫ２、ＵＬＫ３、ＶＲＫ２、ＷＥＥ１、ＷＮＫ１、ＷＮＫ２、ＷＮＫ３、ＺＡＫ、ＺＡＰ７０に対して４０％未満の％　阻害を示した。

【０２２５】

マウスにおける経口用量薬物動態試験

実施例１、４、５、６、８及びニロチニブの経口用量薬物動態パラメータをマウスにおいて評価した。

【０２２６】

雄のＩＣＲマウスを、薬物動態実験を開始する前に１５時間絶食させ、２０％ ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）／１％ Tween-20／７９％ ＮＳ溶液に溶解させた化合物を5mg/kgの用量で単回経口投与した。化合物の薬物動態を観察するために、各マウスからの血液を、ヘパリンナトリウム処理毛細管を使用して、投与後の特定の時点（５、１５、３０及び６０分、１．５、２、３、４、６、８、１０及び２４時間、各時点についてｎ＝３）で、眼窩後神経叢から採取した。血漿サンプルを１０，０００rpmで５分間の遠心分離により分離し、分析まで－８０℃で保存した。化合物暴露のために、5mg/kg 化合物で処理した後、マウス脳を３０及び６０分、２、４及び２４時間（各時点についてｎ＝１）に採取し、また、一致する血漿サンプルも採取し、ついで、分析まで－８０℃で保存した。新鮮に解凍した脳サンプルを秤量し、３倍量のＰＢＳ中でホモジナイズした。

【０２２７】

血漿及びホモジナイズされた脳をアセトニトリルで処理して、タンパク質を沈殿させた。振とう及び遠心分離後、上清を蒸留水で３倍に希釈し、SCIEX 6500＋三重四重極質量分析法（SCIEX, USA）と組み合わせたExionLC（商標）超高速液体クロマトグラフ（SCIEX, USA）（ＬＣ－ＭＳ／ＭＳ）を使用して分析した。１０マイクロリットル 各サンプルを、CORTECS C18+　２．１mm×５０mm　Ｉ．Ｄ．、２．７umカラム（Water, USA）にインジェクションし、移動相（Ａ：水中の０．１％ ギ酸、Ｂ：ＡＣＮ中の０．１％ ギ酸）を使用する勾配条件により、０．３mL/分の流速で分離した。ピーク積分及び面積を、Analystソフトウェア（SIEX, USA）を使用して決定し、平均濃度による非コンパートメント薬物動態学的分析を、Pheonix WinNonlin（登録商標）ソフトウェアバージョン８．０（Pharsight Corp, USA）を使用して行った。

【０２２８】

5mg/kgの用量での経口投与後の血漿AUC_{INF}（分×ng/mL）及び脳／血漿濃度比（ＢＰ比）を表４に示した。全ての実施例は、ニロチニブより良好な脳暴露を示す。

【０２２９】

表４．実施例１、４、５、６、８及びニロチニブの薬物動態パラメータ

【表４】

実施例	マトリックス	経路	用量(mg/kg)	AUC_{INF}(分×ng/mL)	BP比[a]
1	血漿	PO	5	61506.8	-
	脳	PO	5	152143.0	2.03
4	血漿	PO	5	682041.7	-
	脳	PO	5	248386.8	0.41
5	血漿	PO	5	509093.6	-
	脳	PO	5	118802.8	0.16
6	血漿	PO	5	291672.8	-
	脳	PO	5	236835.9	0.50
8	血漿	PO	5	871230.0	-
	脳	PO	5	1202940.1	0.94
ニロチニブ	血漿	PO	5	631652.5	-
	脳	PO	5	11778.6	0.01

[a]ＢＰ比を脳及び一致する血漿からのＡＵＣ$_{ＩＮＦ}$値に基づいて計算した。

【０２３０】

ｉｎ　ｖｉｔｒｏ有効性の検証

ｃ－ａｂｌは、パーキンソン病において活性であり、最近の研究から、ｃ－ａｂｌがα－シヌクレイン既形成原線維（ＰＦＦ）の処理により時間依存的に活性化され、α－シヌクレインＰＦＦは、ｃ－ａｂｌ阻害剤であるニロチニブの処理によりニューロンにおいて顕著に減少したことが示されている（Zui-Hua Zhou et at. Neurol Sci. 2016）。

【０２３１】

しかしながら、ニロチニブは心血管系の有害事象、例えば、ＱＴｃ延長及び不規則な心拍を引き起こし、これらにより、突然死に至る場合があることが公知である。これらの有害事象（ブラックボックス警告）は、そのｈＥＲＧ活性による場合がある。ニロチニブ、ポナチニブ及びダサチニブはそれぞれ、０．１３、２．３３及び１４．３μＭのｈＥＲＧＩＣ$_{50}$を有する。さらに、ニロチニブは、ｃ－ａｂｌキナーゼ選択性も高いＢＢＢ浸透性も示さない。ニロチニブが慢性神経変性疾患での使用に適さないことを意味している可能性がある。

【０２３２】

実施例４及び８は、ｈＥＲＧ活性をほとんど示さず（１０μＭでそれぞれ、２３．８７％及び１２．６１％の阻害）、それは、該化合物が心血管系の有害事象を引き起こす可能性が低いことを示している。実施例４は、α－シヌクレインＰＦＦ誘発性病的凝集（レビー小体様病理）を減少させ、実施例４及び８は、用量依存的に（用量：０．５、１、５、１０、１００ｎＭ）、ＰＦＦ誘発性ニューロン毒性を阻害した。

【０２３３】

実施例４及び８は、マウスにおいて、ニロチニブより良好なＰＫプロファイル及びより良好な脳曝露を有する。

【０２３４】

表５．ニロチニブと実施例４及び８との比較

【表５】

薬剤	用量(mg/kg)	経路	T_{max}(分)	C_{max}(ng/mL)	AUC_{INF}(分×ng/mL)	脳／血漿比(AUC)合計／遊離
ニロチニブ	5	PO	60	4409.1	631652.5	0.01/0.002
実施例4	5	PO	30	3585.9	682041.7	0.42/0.27
実施例8	5	PO	60	4165.6	1514891.9	0.71/0.21

【０２３５】
ＡＤ及びＰＤモデルにおけるｉｎ　ｖｉｖｏ有効性の検証
実施例４及び８の薬理活性を$Aβ_{25-35}$誘発性アルツハイマー病（ＡＤ）及びα－シヌクレイン既形成原線維（ＰＦＦ）誘発性パーキンソン病（ＰＤ）マウスモデルにおいて推定した。
【０２３６】
ＰＤモデルにおけるｉｎ　ｖｉｖｏ有効性
ｓｅｒ１２９でのα－シヌクレインのリン酸化が、α－シヌクレインＰＦＦ誘発性ＰＤモデルにおいて増加し、それを実施例４（３及び１０mg/kg、ｑ．ｄ．）の経口投与により、それぞれ約５０％及び８０％で統計的に減少した。一方、ニロチニブ（３及び１０mg/kg、ｑ．ｄ．）は、α－シヌクレインのリン酸化には統計学的に効果がなかった。これは、実施例４がレビー小体病因を改善する強力な候補であることを意味する。
【０２３７】
α－シヌクレインＰＦＦ誘発性ＰＤマウスにおいて、実施例４（０．３、１、３及び１０mg/kg）及びニロチニブ（３、１０及び３０mg/kg）を１日１回５か月間経口投与し、ポールテストを行って、α－シヌクレインＰＦＦ誘発性ＰＤマウスの運動障害を評価した。α－シヌクレインＰＦＦ注射によるポール昇り降り時間（秒）の延長は、実施例４の処置により、用量依存的に回復した。０．３mg/kg 実施例４により、ポール昇り降り時間の５０％の改善をもたらされ、１０mg/kgでは、完全に回復した。一方、ニロチニブでは、１０mg/kgでわずかな改善が示されただけであった。
【０２３８】
該化合物は、α－シヌクレインＰＦＦにより誘発される運動機能障害からマウスの行動回復を用量依存的にもたらし、該化合物は、パーキンソン病及び潜在的にレビー小体を伴う認知症を含む神経変性障害の疾患修飾剤であることを示す。
【０２３９】
ＡＤモデルにおけるｉｎ　ｖｉｖｏ有効性
実施例４（１、３及び１０mg/kg）、実施例８（１及び３mg/kg）及びニロチニブ（３mg/kg）を$Aβ_{25-35}$誘発性ＡＤマウスに１日１回１０日間経口投与し、Ｙ迷路における自発的交替能力、空間作業記憶及びステップスルー受動回避（ＳＴＰＡ）試験を行った。Ｙ迷路試験を行動試験として使用して、げっ歯類の記憶機能及びが新しい環境を探索する意欲を評価した。
【０２４０】
オリゴマー$Aβ_{25-35}$ペプチドのＩＣＶ注射により、自発的交代の測定により短期記憶を評価するＹ迷路試験において神経毒性効果及び行動障害がトリガーされたが、運動症状の変化は運動の測定により観察されなかった。
【０２４１】
オリゴマー$Aβ_{25-35}$ペプチドのＩＣＶ注射後１０日目に、海馬を切開した。また、脂質過酸化レベルを海馬ホモジネート中で定量した。オリゴマー$Aβ_{25-35}$ペプチ

ドのＩＣＶ注射により、酸化ストレスのマーカーである脂質過酸化が誘発された。３mg/kg及び１０mg/kg 実施例４の１日１回の経口投与により、脂質過酸化は完全に阻害された。これは、酸化ストレスの減少を意味する（図７）。

【０２４２】

酸化ストレスは、ミトコンドリア機能不全を介して、$A\beta_{25-35}$ペプチドにより誘発されるニューロン毒性の主要なメカニズムであると考えられる（参考文献：Meunier et al. Eur J. Pharm 2012）。これは、実施例４によりうまく阻害される。

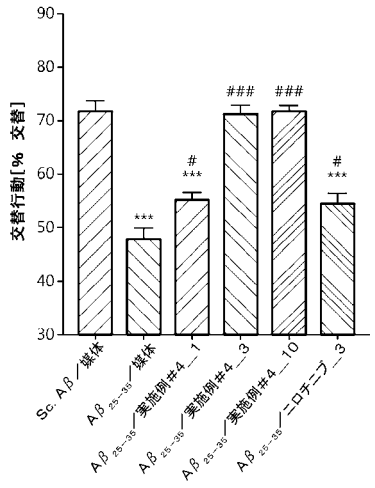
【０２４３】

このことは、実施例４により、用量応答様式で、交替行動及び文脈上の長期記憶の欠損が非常に顕著かつ完全に軽減され、一方で、ニロチニブにより、空間作業記憶欠損が部分的に軽減されたか又は文脈上の長期記憶欠損に対して顕著な効果が示されなかったことを示す。

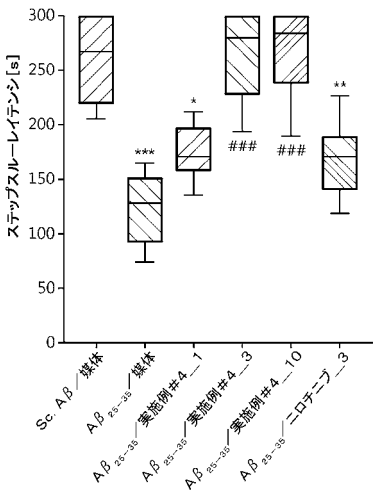
【０２４４】

結果を図１～７に示す。結果から、該化合物が高い神経保護活性及び低い心血管系事象を有するため、神経変性疾患、例えば、パーキンソン病、アルツハイマー病及び／又はＡＬＳを治療し又は抑制するのに有用であることができることが示される。

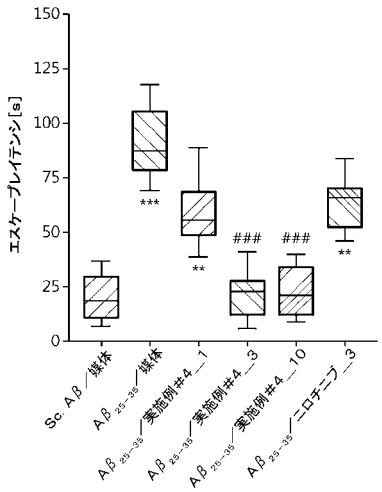
【図１】



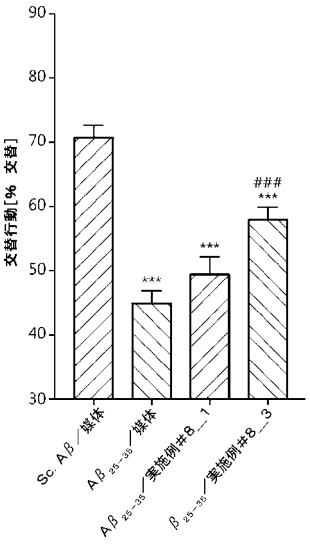
【図２】



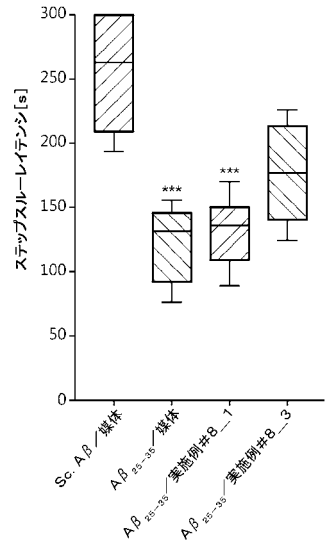
【図３】


エスケープレイテンシ[s]
150
125
100
75
50
25
0
***
**
###
###
**
Sc. Aβ／媒体
Aβ25-35／媒体
Aβ25-35／実施例#4__1
Aβ25-35／実施例#4__3
Aβ25-35／実施例#4__10
Aβ25-35／ニロチニブ__3

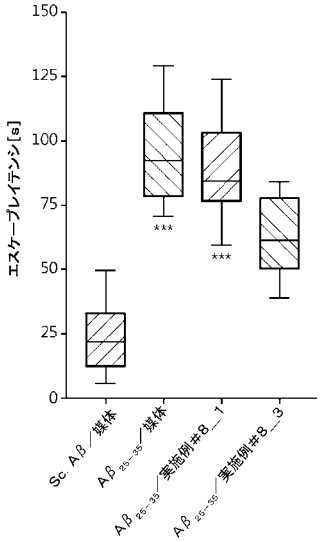
【図４】


交替行動[% 交替]
90
80
70
60
50
40
30
***
***
###
***
Sc. Aβ／媒体
Aβ25-35／媒体
Aβ25-35／実施例#8__1
β25-35／実施例#8__3

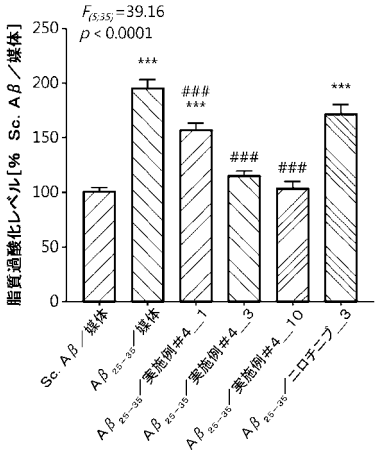
【図５】


ステップスルーレイテンシ[s]
300
250
200
150
100
50
0
***
***
Sc. Aβ／媒体
Aβ25-35／媒体
Aβ25-35／実施例#8__1
Aβ25-35／実施例#8__3

【図６】


エスケープレイテンシ[s]
150
125
100
75
50
25
0
***
***
Sc. Aβ／媒体
Aβ25-35／媒体
Aβ25-35／実施例#8__1
Aβ25-35／実施例#8__3

【図７】


$F_{(5;35)}$=39.16
p < 0.0001
脂質過酸化レベル[% Sc. Aβ／媒体]
250
200
150
100
50
0
***
###
***
###
###
***
Sc. Aβ／媒体
Aβ25-35／媒体
Aβ25-35／実施例#4_1
Aβ25-35／実施例#4_3
Aβ25-35／実施例#4_10
Aβ25-35／ニロチニブ_3

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/KR2018/011660

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 277/82(2006.01)i, C07D 417/04(2006.01)i, C07D 417/10(2006.01)i, C07D 513/04(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)
C07D 277/82; A61K 31/519; A61K 31/5377; C07D 417/04; C07D 417/14; C07D 487/04; C07D 417/10; C07D 513/04

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Korean utility models and applications for utility models
Japanese utility models and applications for utility models

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
eKOMPASS(KIPO internal), STN Express(Registry, Caplus, Marpat), Google & Keywords: neurodegenerative disorder, benzothiazole, acetamide

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 8993580 B2 (REN, P. et al.) 31 March 2015 See abstract; column 104, lines 61-67; column 115, lines 19-34; column 140, lines 25-45; claim 16.	1-28
X	WO 2007-095588 A1 (NOVARTIS AG) 23 August 2007 See page 41, lines 14-25; page 207, compound 2-33; claim 1.	1-28
X	US 2011-0172228 A1 (REN, P. et al.) 14 July 2011 See paragraph [0364]; claim 40.	1-28
X	WO 2010-100144 A1 (MERCK SERONO S.A.) 10 September 2010 See abstract; page 6, lines 1-5; page 50, lines 25-27; page 73, compound 291; page 94, lines 11-22; claim 1.	1-28
A	WO 01-57008 A1 (BASF AKTIENGESELLSCHAFT) 9 August 2001 See the whole document.	1-28

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

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

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
29 January 2019 (29.01.2019)	**29 January 2019 (29.01.2019)**

Name and mailing address of the ISA/KR
International Application Division
Korean Intellectual Property Office
189 Cheongsa-ro, Seo-gu, Daejeon, 35208, Republic of Korea
Facsimile No. +82-42-481-8578

Authorized officer
LEE, Ki Cheul
Telephone No. +82-42-481-3353

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2015)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/KR2018/011660

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 29,30
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 29 and 30 pertain to methods for treatment of the human body by surgery or therapy, and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under PCT Article 17(2)(a)(i) and PCT Rule 39.1(iv), to search.

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required addtional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of any additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/KR2018/011660

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 8993580 B2	31/03/2015	US 2011-0124641 A1	26/05/2011
		US 2015-0225407 A1	13/08/2015
		US 9637492 B2	02/05/2017
		WO 2009-114874 A2	17/09/2009
		WO 2009-114874 A3	30/12/2009
WO 2007-095588 A1	23/08/2007	AR 059506 A1	09/04/2008
		AU 2007-214462 A1	23/08/2007
		BR PI0707816 A2	10/05/2011
		CA 2642738 A1	23/08/2007
		CN 101384586 A	11/03/2009
		EP 1989201 A1	12/11/2008
		JP 2009-530233 A	27/08/2009
		KR 10-2008-0112202 A	24/12/2008
		MX 2008010397 A	27/10/2008
		PE 09782007 A1	15/11/2007
		RU 2008136783 A	20/03/2010
		TW 200804379 A	16/01/2008
		US 2010-0075965 A1	25/03/2010
US 2011-0172228 A1	14/07/2011	AU 2009-268611 A1	14/01/2010
		AU 2009-268611 B2	09/04/2015
		BR PI0915231 A2	12/06/2018
		CA 2730106 A1	14/01/2010
		CN 102124009 A	13/07/2011
		CN 102124009 B	23/07/2014
		EP 2313414 A2	27/04/2011
		EP 2313414 A4	29/02/2012
		EP 2313414 B1	04/11/2015
		EP 3009436 A1	20/04/2016
		HK 1160119 A1	12/12/2014
		IL 210363 A	31/03/2011
		JP 2011-527692 A	04/11/2011
		JP 2015-205920 A	19/11/2015
		JP 5788316 B2	30/09/2015
		JP 6073994 B2	01/02/2017
		KR 10-2011-0039326 A	15/04/2011
		MX 2011000216 A	29/03/2011
		NZ 590258 A	25/10/2013
		US 2016-0024099 A1	28/01/2016
		US 9096611 B2	04/08/2015
		US 9828378 B2	28/11/2017
		WO 2010-006086 A2	14/01/2010
		WO 2010-006086 A3	15/04/2010
		ZA 201100211 B	26/03/2014
WO 2010-100144 A1	10/09/2010	AR 076076 A1	18/05/2011
WO 01-57008 A1	09/08/2001	AR 030189 A1	13/08/2003

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/KR2018/011660

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		AU 3669801 A	14/08/2001
		BG 107062 A	30/04/2003
		BR 0108085 A	18/03/2003
		CA 2398754 A1	09/08/2001
		CN 1422262 A	04/06/2003
		EP 1254123 A1	06/11/2002
		HU 0300359 A2	28/06/2003
		JP 2003-521543 A	15/07/2003
		MX PA02007632 A	23/08/2004
		NO 20023713 A	04/10/2002
		PL 357099 A1	12/07/2004
		SK 12712002 A3	04/02/2003
		US 2003-153568 A1	14/08/2003
		US 7091227 B2	15/08/2006
		ZA 200206235 B	13/02/2004

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｐ　21/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	21/00		４Ｃ０８６
Ａ６１Ｋ　45/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１１１	４Ｈ０４８
Ａ６１Ｐ　25/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	45/00		４Ｈ０４９
Ａ６１Ｋ　31/428	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/00		
Ａ６１Ｋ　31/4439	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/428		
Ｃ０７Ｄ 417/04	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/4439		
Ａ６１Ｋ　31/444	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	417/04		
Ｃ０７Ｄ 513/04	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/444		
Ａ６１Ｋ　31/695	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	513/04	３４３	
Ａ６１Ｋ　31/69	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/695		
Ａ６１Ｋ　31/437	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/69		
Ａ６１Ｋ　31/506	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/437		
Ｃ０７Ｄ 417/10	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/506		
Ｃ０７Ｄ 417/14	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	417/10		
Ｃ０７Ｄ 471/04	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	417/14		
Ｃ０７Ｆ　7/10	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	471/04	１０４Ｚ	
Ｃ０７Ｆ　5/02	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	471/04	１０６Ｃ	
		Ｃ０７Ｆ	7/10	Ｖ	
		Ｃ０７Ｆ	5/02	Ｆ	

(31)優先権主張番号　62/696,432
(32)優先日　平成30年7月11日(2018.7.11)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(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),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,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

(72)発明者　チョ，スヨン
大韓民国、１６９５４　キョンギード、ヨンイン－シ、キフン－グ、フンドク・１－ロ・６２ボン－ギル、９－１、３０１
(72)発明者　パク，アヨン
大韓民国、１３５０２　キョンギード、ソンナム－シ、ブンダン－グ、チャンミ－ロ　１７３
(72)発明者　イ，グウィビン
大韓民国、１３５８５　キョンギード、ソンナム－シ、ブンダン－グ、ソンジボン－ロ　１３、１０１
(72)発明者　キム，ジェウン
大韓民国、０５５０１　ソウル、ソンパ－グ、オリンピック－ロ　９９、１７０－１０４
(72)発明者　キム，ミスン
大韓民国、１６８２３　キョンギード、ヨンイン－シ、スジ－グ、ドンチョン－ロ・６３ボン－ギル、１０、２０３－７０５
(72)発明者　チョン，ギュスン

大韓民国、１７０９５　キョンギード、ヨンインーシ、キフンーグ、トクヨンーデロ・２０７７ボンーギル、１６、１０３－６０１１
(72)発明者　イム，スンムク
大韓民国、１２９７９　キョンギード、ハナムーシ、ヨンマルーロ・２４ボンーギル、３４
(72)発明者　イム，キョンスン
大韓民国、１０３７７　キョンギード、コヤンーシ、イルサンソーグ、イルサンーロ・７２５ボンーギル、３６、１０１
(72)発明者　イ，ミヌ
大韓民国、１６８４６　キョンギード、ヨンインーシ、スジーグ、ポウンーデロ・３１３ボンーギル、７－１０、１０１－２３０４
(72)発明者　ヤン，ヘギョン
大韓民国、１６８３０　キョンギード、ヨンインーシ、スジーグ、ムニンーロ　５９、１０４－７１０
(72)発明者　キム，ヒョナム
大韓民国、１３４４１　キョンギード、ソンナムーシ、ブンダンーグ、ジャンミーロ　５５、１１９－１４０３
(72)発明者　キム，ヒョンジュン
大韓民国、０４９５５　ソウル、クァンジンーグ、チャヤンーロ・５１ーギル、２０
(72)発明者　リ，ワンジュン
中華人民共和国、フーペイ　４３００７５、ウーハン、ウーハン・イースト・レイク・ハイーテク・ディベロップメント・ゾーン、ガオシン・ロード、ナンバー６６６、ウーシー・アップテック（ウーハン）・カンパニー・リミテッド
(72)発明者　ファン，ミンジュ
中華人民共和国、フーペイ　４３００７５、ウーハン、ウーハン・イースト・レイク・ハイーテク・ディベロップメント・ゾーン、ガオシン・ロード、ナンバー６６６、ウーシー・アップテック（ウーハン）・カンパニー・リミテッド

Ｆターム(参考) 4C033 AE04 AE08 AE14 AE17 AE20
4C063 AA01 BB01 BB02 BB06 CC62 CC78 CC92 DD04 DD06 DD12
DD22 DD25 DD29 DD62 EE01
4C065 AA04 BB04 BB05 CC01 DD02 EE02 HH07 JJ01 KK01 KK02
LL01 LL04 PP04 PP18
4C072 AA01 BB02 CC02 CC16 EE16 FF07 GG01 GG08 HH01 HH02
HH07
4C084 AA19 NA05 ZA011 ZA012 ZA021 ZA151 ZA152 ZA161 ZA221 ZA941
ZC201 ZC411 ZC751
4C086 AA01 AA02 AA03 BC84 CB05 CB29 DA43 DA44 GA02 GA04
GA07 GA08 GA10 GA13 GA14 GA16 MA01 MA02 MA04 NA05
NA14 ZA01 ZA02 ZA15 ZA16 ZA22 ZA94 ZC20 ZC41 ZC75
4H048 AA01 AB21 VA11 VA20 VA30 VA32 VA42 VA75 VB10
4H049 VN01 VP01 VQ68 VR24 VU06 VW01